

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193161.7

C07D401/04
C07D401/14
C07D413/04 C07D413/14
A61K 31/415 A61K 31/44
A61K 31/445 A61K 31/505
A61K 31/535

[45]授权公告日 2000年3月8日

[11]授权公告号 CN 1050126C

[22]申请日 1994.7.15 [24]颁证日 1999.10.30

[21]申请号 94193161.7

[30]优先权

[32]1993.7.16 [33]US [31]08/092,733

[86]国际申请 PCT/US94/07969 1994.7.15

[87]国际公布 WO95/02591 英 1995.1.26

[85]进入国家阶段日期 1996.2.18

[73]专利权人 史密丝克莱恩比彻姆公司

地址 美国宾夕法尼亚州

[72]发明人 J·L·阿当斯

P·W·塞尔德雷克 T·F·加拉赫

R·S·加里吉帕蒂 P·E·本德

J·C·波姆

[56]参考文献

WO93/14081 1993.7.22 C07D401/04

审查员 薛俊英

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 钟守期 姜建成

权利要求书 10 页 说明书 85 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三取代咪唑化合物、其制备方法与用途以及含有它们的药物组合物

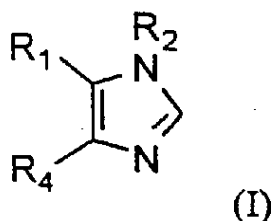
[57]摘要

本发明是关于一组新的咪唑化合物、其制备方法及其在治疗细胞因子介导的疾病 方面的应用和在所述治疗中使用的药物组合物。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 下式表示的化合物或其可药用的盐



R_1 是 4-吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉-4-基、1-咪唑基或 1-苯并咪唑环，这环可任意被一个或两个取代基取代，所述每一取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 CH_2OR_{12} 、 $NR_{10}R_{20}$ ；

R_4 是苯基，所述苯基可任意地被一个或两个取代基取代，所述每一取代基独立地选择，并且对于 4-苯基取代基，所述取代基是卤素、氰基、硝基、 $C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $C(Z)OR_{16}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_{12}$ 、 SR_5 、 SOR_5 、 OR_{12} 、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $ZC(Z)R_{12}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_{16}$ 或 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$ ，而对于其它位置的取代，所述取代基是卤素、氰基、 $C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $C(Z)OR_3$ 、 $(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $S(O)_mR_3$ 、 OR_3 、卤素取代的- C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ 、 $NR_{10}S(O)_m$ 、 NR_7R_{17} 、 $ZC(Z)R_3$ 或 $(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ ；

R_2 是 C_{1-10} 烷基 N_3 、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_9$ 、吗啉代、哌啶基、哌啶基 C_{1-10} 烷基、吡咯烷基、吡咯烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{5-7} 环烯基- C_{1-10} 烷基、苯基、苯基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ ，

$(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nSO_2R_{18}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mNR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{11}OR_9$,
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$;

其中当 R_2 是取代或未取代的环烷基或环烷基烷基时，该环可以独立地被下述基团取代 1 次或多次：卤素、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、 NR_7R_{17} 、 C_{1-10} 烷基、卤素取代的烷基、羟基取代的 C_{1-10} 烷基、 $C(O)OR_{11}$ 、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基，其中芳基部分可任意被下述基团取代 1-2 次：卤素、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、氨基、单或双取代的 C_{1-4} 烷基氨基、烷基或卤素取代的烷基；

当 R_2 是取代或未取代的苯基或苯基烷基环时，该环可以独立地被下述基团取代 1 次或多次： C_{1-4} 烷基、卤素、 $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}R_{20}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$ 、SH、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{10}C(Z)R_3$ 、 $NR_{10}S(O)_mR_8$ ；

当 R_2 是取代或未取代的咪啉代、咪啉代烷基、哌啶基、哌啶基烷基、吡咯烷基和吡咯烷基烷基环时，该环可以独立地被下述基团取代 1-4 次：卤素、 C_{1-4} 烷基、 $C(O)OR_{11}$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_mC_{1-4}$ 烷基、 $NR_{10}R_{20}$ 、芳基或芳烷基，其中芳基或芳烷基可以是取代或未取代的，其中



芳基部分的取代基如上文定义;

n 是 1-10 的整数;

n' 是 0, 或 1-10 的整数;

m 是 0, 或是整数 1 或 2;

m' 是 1 或 2;

t 是 0, 或 1-4 的整数;

Z 是氧或硫;

R_3 是杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基或 R_8 ;

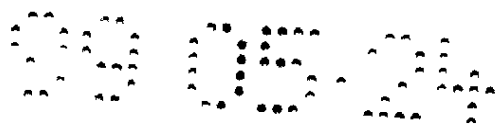
R_5 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{2-4} 炔基、或 NR_7R_{17} , 排除 $-SR_5$ 为 $-SNR_7R_{17}$ 和 $-SOR_5$ 为 $-SOH$ 的部分;

R_6 是氢、可药用阳离子、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、苯基 C_{1-4} 烷基、芳酰基或 C_{1-10} 链烷酰基;

R_7 和 R_{17} 各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基;

R_8 是 C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{5-7} 环烯基、苯基、苯基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$; 其中苯基和苯基 C_{1-10} 烷基可任选被下列取代基取代: 卤素、羟基、羟基取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、 NR_7R_{17} 、 C_{1-10} 烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的芳基或芳烷基, 其中芳基可以被下列基团取代 1-2 次: 卤素、羟基、羟基取代的烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、氨基、单和二-取代 C_{1-4} 烷基氨基、烷基或 CF_3 ;

R_9 是氢、 $C(Z)R_{11}$ 或任意取代的 C_{1-10} 烷基、 $S(O)_2R_{18}$ 、取代或未取代的苯基, 或取代或未取代的苯基 C_{1-4} 烷基; 其中苯基和苯基 C_{1-10} 烷基被下列取代基取代: 卤素、羟基、羟基取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、 NR_7R_{17} 、 C_{1-10} 烷基、环烷基、环烷基烷基、



卤素取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的芳基或芳基烷基，其中芳基可以被下列基团取代 1-2 次：卤素、羟基、羟基取代的烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、氨基、单和二-取代的 C_{1-4} 烷基氨基、烷基或 CF_3 ；

R_{10} 和 R_{20} 各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；

R_{11} 是氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基、苯基 C_{1-10} 烷基；

R_{12} 是氢或 R_{16} ；

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢或取代或未取代的 C_{1-4} 烷基、取代或未取代的苯基或取代或未取代的苯基 C_{1-4} 烷基；其中取代基是卤素、羟基、羟基取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、 NR_7R_{17} 、 C_{1-10} 烷基、环烷基、环烷基烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的芳基或芳基烷基，其中芳基可以被下列基团取代 1-2 次：卤素、羟基、羟基取代的烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 $S(O)_m$ 烷基、氨基、单和二-取代的 C_{1-4} 烷基氨基、烷基或 CF_3 ；

R_{15} 是 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基；

R_{16} 是 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 $-C_{1-4}$ 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

R_{18} 是 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、苯基或苯基烷基；

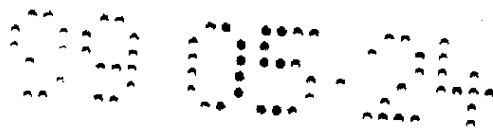
R_{19} 是氢、氟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或苯基。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_1 是任选取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基，其中所述取代基如权利要求 1 中所述定义。

3. 根据权利要求 2 的化合物，其中 4-吡啶基或 4-嘧啶基的取代基是甲基或氨基。

4. 根据权利要求 2 的化合物，其中 R_4 是取代的苯基，其中所述取代基如权利要求 1 中所述定义。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其中苯基分别独立地被卤素、 $-SR_5$ 、 $-S(O)R_5$ 、 $-OR_{12}$ 、卤素取代的 $-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷基取代一次



或多次，其中 R_5 和 R_{12} 如权利要求 1 中所定义。

6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_2 选自 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌啶基 C_{1-10} 烷基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯烷基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nNS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、苯基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 、取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基，其中 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{18} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 n 和 m 如权利要求 1 中所定义，其中所述取代基如权利要求 1 中所定义。

7. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R_2 是吗啉代丙基、哌啶、 N -甲基哌啶或 N -苄基哌啶。

8. 根据权利要求 1 的化合物，该化合物是下列化合物或其可药用盐：

1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-(3-氯丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-(3-叠氮基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-(3-氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-(3-甲磺酰氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(N -苄甲基)氨基丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(N -苄甲基- N -甲基)氨基丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(1-吡咯烷基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-(3-二乙氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(1-哌啶基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(甲硫基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[2-(4-吗啉基)乙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(3-甲硫基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；

1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(3-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑；



1-[3-(N-甲基-N-苄基)氨基丙基]-4-(3-甲硫基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[3-(N-甲基-N-苄基)氨基丙基]-4-(3-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[4-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[4-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[3-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[3-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[2-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[4-(4-吗啉基)丁基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-环丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-异丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-环丙基甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-叔丁基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-(2,2-二乙氧基乙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-甲酰基甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-羟基亚氨基甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-氰基甲基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑;

4-(4-氟苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-氯代吡啶-4-基)咪唑;

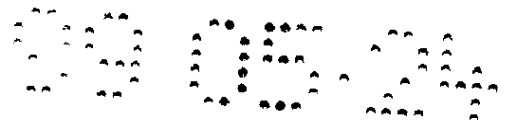
4-(4-氟苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-氨基-4-吡啶基)咪唑;

1-(4-羧甲基)丙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

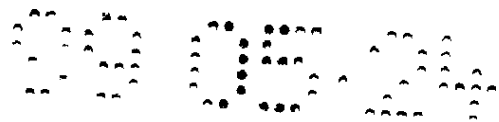
1-(4-羧丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-(3-羧甲基)乙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;

1-(3-羧基)乙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;



- 1-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]咪唑;
5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(1-苄基哌啶-4-基)咪唑;
5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(2-丙基)咪唑;
5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)咪唑;
5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(1-羧乙基-4-哌啶基)咪唑;
5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(4-哌啶基)咪唑;
1-甲基-4-苯基-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-甲基-4-[3-(氟苯基)]-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-甲基-4-(3-甲硫基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-甲基-4-(3-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
(+/-)-4-(4-氟苯基)-1-[3-甲基亚磺酰基)丙基]-5-(4-吡啶基)咪唑
4-(4-氟苯基)-1-[(3-(甲磺酰基)丙基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-(3-苯氧基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-[3-(苯硫基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-喹啉基)咪唑;
(+/-)-1-(3-苯基亚磺酰基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-(3-乙氧基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-(3-苯基磺酰基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(3-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(3,4-二氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
4-[4-(4-氟苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(嘧啶-2-酮-4-基)咪唑;
4-(4-氟苯基)-5-[2-(甲硫基)-4-嘧啶基]-1-[3-(4-吗啉基)丙基]咪唑;
4-(4-氟苯基)-5-[2-(甲基亚磺酰基)-4-嘧啶基]-1-[3-(4-吗啉基)丙基]咪唑;
咪唑;
(E)-1-(1-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;



- 1-(2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
- 5-[(2-N,N-二甲基氨基)嘧啶-4-基]-4-(4-氟苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]咪唑;
- 1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(4-吡啶基)-4-[4-(三氟甲基)苯基]咪唑;
- 1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(4-吡啶基)-4-[3-(三氟甲基)苯基]咪唑;
- 1-(环丙基甲基)-4-(3,4-二氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
- 1-(环丙基甲基)-4-(3-三氟甲基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
- 1-(环丙基甲基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑;
- 1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(4-吡啶基)-4-(3,5-双三氟甲基苯基)咪唑;
- 5-[4-(2-氨基嘧啶基)]-4-(4-氟苯基)-1-(2-羧基-2,2-二甲基乙基)咪唑;
- 1-(1-甲酰基-4-哌啶基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑;
- 5-(2-氨基-4-嘧啶基)-4-(4-氟苯基)-1-(1-甲基-4-哌啶基)咪唑;
- 1-(2,2-二甲基-3-吗啉-4-基)丙基-4-(4-氟苯基)-5-(2-氨基-4-嘧啶基)咪唑;

4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)-1-(2-乙酰氧基乙基)咪唑。

9. 根据权利要求 5 的化合物，其中苯基在 4 位被氟取代。

10. 根据权利要求 7 的化合物，其中 R_1 是任选取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基，其中所述取代基如权利要求 1 中所定义。

11. 根据权利要求 10 的化合物，其中 R_4 是 4-氟取代的苯基。

12. 根据权利要求 7 的化合物，其中 R_4 是 4-氟取代的苯基。

13. 含有权利要求 1-8 中任一项的化合物和可药用载体或稀释剂的药物组合物。

14. 权利要求 1 的式(I)化合物在制备用于治疗需要这种治疗的哺乳动物中细胞因子介导的疾病的药物方面的用途。

15. 根据权利要求 14 的用途，其中哺乳动物选自下述的一

种细胞因子介导的疾病：类风湿关节炎、类风湿脊椎炎、骨关节炎、恶病质关节炎和它的关节病、脓毒病、脓毒性休克，内毒素休克，革兰氏阴性脓毒病，中毒休克综合症，哮喘，成人呼吸窘迫综合症，脑型疟，慢性肺炎，硅肺病，肺肉样瘤病，骨吸收病，骨质疏松，reperfusion 损伤，移植物对宿主的反应，同种移植排斥作用，节段性回肠炎，溃疡性结肠炎或 pyresis.

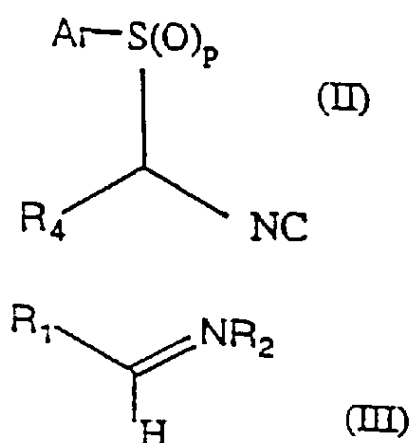
16. 根据权利要求 14 的用途，其中的疾病病症是由 IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF 介导的。

17. 根据权利要求 15 的用途，其中细胞因子介导的疾病病症是哮喘或关节炎。

18. 权利要求 1 的式(I)化合物在制备用于治疗需要这种治疗的哺乳动物中的炎症的药物方面的用途。

19. 权利要求 1 的式(I)化合物在制备用于治疗需要这种治疗的哺乳动物中的哮喘的药物方面的用途。

20. 一种制备权利要求 1 的式(I)化合物的方法，包括使式(II)化合物与式(III)化合物反应，



其中，p 是 0、1 或 2；R₁、R₂ 和 R₄ 定义同权利要求 1，或者是 R₁、R₂ 和 R₄ 基团的前体，Ar 是被 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基或卤素取代的苯基，并且必要时，然后将 R₁、R₂ 和 R₄ 的前体转变成 R₁、R₂

和 R_4 基团。

21. 根据权利要求 20 的方法, 其中 p 是 0 或 2。

22. 根据权利要求 21 的方法, 其中 p 是 0。

23. 根据权利要求 21 的方法, 其中 p 是 2, R_1 是取代或未取代的 4-吡啶基或 4-嘧啶基, 其中所述取代基如权利要求 1 中所定义; R_2 是如权利要求 1 定义的取代或未取代的杂环基或杂环基 C_{1-10} 烷基, 其中所述的杂环基和杂环基烷基是未取代的或独立地被下列基团取代 1—4 次: 卤素; C_{1-4} 烷基; 芳基; 芳基烷基; $C(O)OR_{11}$; $C(O)H$; $C(O)C_{1-4}$ 烷基; 羟基取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; $S(O)_m C_{1-4}$ 烷基, 其中 m 是 0、1 或 2; 或 $NR_{10}R_{20}$, 其中 R_{10} , R_{20} 和 R_{11} 如权利要求 1 中所定义; R_4 是 4-氟苯基。

24. 根据权利要求 20 的方法, 其中 $ArS(O)_p$ 是 4-甲苯磺酰基, 其中 $p=2$ 。

25. 根据权利要求 24 的方法, 其中 R_4 是 4-氟苯基。

26. 根据权利要求 20 的方法, 其中 R_2 是任选取代的吗啉代、哌啶基、吡咯烷基、哌啶基 C_{1-10} 烷基或吡咯烷基 C_{1-10} 烷基, 其中所述的杂环基和杂环基烷基是未取代的或独立地被下列基团取代 1—4 次: 卤素; C_{1-4} 烷基; 芳基; 芳基烷基; $C(O)OR_{11}$; $C(O)H$; $C(O)C_{1-4}$ 烷基; 羟基取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; $S(O)_m C_{1-4}$ 烷基, 其中 m 是 0、1 或 2; 或 $NR_{10}R_{20}$, 其中 R_{10} , R_{20} 和 R_{11} 如权利要求 1 中所定义;

27. 按照权利要求 20 的方法, 其中 R_2 是 1-甲酰基-4-哌啶、1-苄基-4-哌啶、1-甲基-4-哌啶、1-乙氧羰基-4-哌啶。

说明书

三取代咪唑类化合物、其制备方法 与用途以及含有它们的药物组合物

本发明涉及一组新的咪唑化合物、其制备方法及其在治疗细胞因子介导的疾病中的应用和应用用于这种治疗的药物组合物。

发明背景

白细胞介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 (TNF) 是由多种不同细胞, 如单核细胞或巨噬细胞产生的生物物质。已证实 IL-1 介导多种对于免疫调节和其它生理疾病如炎症被认为是很重要的生物活性 [参见例如, Dinarello et al., Rev Infect. Disease, 6, 51 (1984)]。大量已知的 IL-1 生物活性包括 T 辅助细胞活化、发烧感应、前列腺素或胶原酶产生的刺激作用、中性白细胞趋化性、急性相蛋白质 (acute phase protein) 诱导和血浆铁含量的抑制作用。

有许多其中过量或未调节产生 IL-1 过程与疾病的加剧和 / 或引起有关的疾病病症。包括风湿性关节炎、骨关节炎、内毒素血症和 / 或中毒休克综合症, 其它急性或慢性炎症疾病如由内毒素引起的炎性反应或炎性肠疾病; 结核病, 动脉粥样硬化, 肌肉退化, 恶病质, 牛皮癣关节炎, 赖特尔综合征, 类风湿关节炎, 痛风, 创伤关节炎, 风疹关节炎和急性滑膜炎。近来的证据也将 IL-1 活性与糖尿病和胰腺 β 细胞联系起来。

Dinarello, J. Clinical Immunology, 5(5), 287-297 (1985)

综述了归属于 IL-1 的生物活性。应该指出这些效果中的某一些已被其他人描述为 IL-1 的非直接效果。

过量或未调节产生 TNF 与许多疾病的介导或加剧有关，这些疾病包括类风湿关节炎，类风湿脊椎炎，骨关节炎，恶病质关节炎和其它的关节病；脓毒病，脓毒性休克，内毒素休克，革兰阴性脓毒病，中毒休克综合症，或人呼吸窘迫综合症，脑型症，慢性肺炎，硅肺病，肺肉样瘤病，骨吸收病，reperfusion 损伤，移植物对宿主的反应，同种移植排斥作用，由感染引起的发烧和肌痛，如流感，感染或恶性肿瘤继发性恶病质，获得性免疫缺损综合症（AIDS）继发的恶病质，AIDS，ARC（与 AIDS 相关的复杂症），瘢痕瘤生成，瘢痕组织生成，节段性回肠炎，溃疡性结肠炎或 pyresis。

AIDS 是由 T 淋巴细胞被人免疫缺乏病毒（HIV）感染而产生的，至少已确定了 HIV 的三种类型或菌株，即 HIV-1，HIV-2 和 HIV-3。HIV 感染的结果是，T-细胞介导的免疫力被损伤，而被感染的个体显示出严重的可能感染和/或异常的赘生物。HVI 进入 T 淋巴细胞需要 T 淋巴细胞的激活。其它病毒如 HIV-1、HIV-2 在 T 细胞激活作用后感染 T 淋巴细胞，并且这种病毒蛋白质表达和/或复制被这样的 T 细胞激活作用介导或保持。一旦被激活的 T 淋巴细胞被 HIV 感染，则该 T 淋巴细胞必须继续保持一种被激活状态以进行 HIV 基因表达和/或 HIV 复制。单核细胞因子（特别是 TNF）通过在保持 T 淋巴细胞激活作用中起作用而与激活的 T-细胞介导的 HIV 蛋白质表达和/或病毒复制有关。因此干扰单核细胞因子在患者体内的活性，例如通过抑制单核细胞因子特别是 TNF 的产生，有助于限制 T-细胞活化的维持，从而减弱 HIV 感染至先前未感染细胞的进程，导致减慢或消除由 HIV 感染引起的免疫机能障碍的进程。单核细胞、巨噬细胞以及相关细胞，

如星形细胞和神经胶质细胞，也与HIV感染的保持有关。这些细胞，象T细胞，是病毒复制的靶物，并且病毒复制的水平决定于细胞的激活态 [参见Rosenberg et al., *The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, Vol. 57, (1989)*]。单核细胞因子，如TNF已被证明在单核细胞和/或巨噬细胞中激活HIV复制作用 [参见Poli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci., 87: 782-784 (1990)*]，因此，单核细胞因子产生或活性的抑制有助于限制HIV进程，如上文对T细胞所述。

TNF也与其它病毒（如巨细胞病毒（CMV）、流感病毒和疱疹病毒）感染的种种作用有关，其原因与上述相似。

白细胞介素-8（IL-8）是一趋化因子，在1987年被首次鉴定并表征。IL-8由几种类型的细胞产生，包括单核细胞、成纤维细胞、内皮细胞和角质化细胞。它由内皮细胞的产生是IL-1、TNF或脂多糖（IPS）引起的。已证明人IL-8对鼠、Guinea猪、兔和Neutropils兔起作用。IL-8具有许多不同的名字如中性白细胞诱引剂/激活蛋白质-1（NAP-1）、单核细胞衍化的中性白细胞趋化因子（MDNCF）、中性白细胞激活因子（NAF）和T细胞淋巴细胞趋化因子。

IL-8调节体内的一些功能。已知它对中性白细胞、T淋巴细胞和嗜碱细胞具有化学引诱性（chemoattractant property）。另外它能诱导从正常和异位个体的嗜碱细胞释放组胺以及从中性白细胞释放溶酶体酶和呼吸突变（respiratory burst）。也已证明IL-8增强中性白细胞上Mac-1（CD11b/CD18）的表面表达作用（surface expression），而不重新合成蛋白质，这可有助于增强中性白细胞对血管内皮细胞的粘连。许多疾病是以大量中性白细胞渗入为特征的。与IL-8产生增强（这是中性白细胞趋化性进入炎症部位的应答）相

关的症状都获益于抑制产生IL-8的化合物。

IL-1和TNF影响许多种类的细胞和组织，而且这些细胞因子以及其它白细胞衍化的细胞因子是许多种类的疾症和症状的重要、关键的炎性介体（inflammatory mediator）。这些细胞因子的抑制作用有利于控制、减少和缓和许多这些疾病症状。

本领域仍然需要细胞因子抑制性抗炎药（cytokine suppressive anti-inflammatory drug），即能抑制细胞因子如IL-1、IL-6、IL-8和TNF的化合物。

发明概述

本发明涉及新的式（I）化合物和含有式（I）化合物和一种药学上可接受的稀释剂或载体的药物组合物。

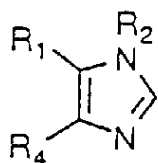
本发明还涉及在需要治疗的哺乳动物体内抑制细胞因子的方法和治疗细胞因子介导的疾病的方法，包括给所述哺乳动物施用有效量的式（I）化合物。

更具体地说，本发明涉及在需要治疗的哺乳动物体内抑制IL-1产生的方法，包括对所述哺乳动物施用有效量的式（I）化合物。

更具体地说，本发明涉及在需要治疗的哺乳动物体内抑制IL-8产生的方法，包括对所述哺乳动物施用有效量的式（I）化合物。

更具体地说，本发明涉及在需要治疗的哺乳动物体内抑制TNF产生的方法，包括给所述哺乳动物施用有效量的式（I）化合物。

因此，本发明提供一种式（I）化合物或其可药用的盐：



(I)

R_1 是 4-吡啶基、嘧啶基、噻啉基、异噻啉基、噻唑啉-4-基、1-咪唑基或 1-苯并咪唑基，这些杂芳环可任意被一个或两个取代基取代，所述取代基独立地选自 C_{1-4} 烷基、卤素、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 CH_2OR_{12} 、 $NR_{10}R_{20}$ ，或 5-7 元的且任意带有选自氧、硫或 NR_{13} 的另一杂原子的 N-杂环； R_4 是苯基、萘-1-基或萘-2-基，或杂芳基，可任意地被一个或两个取代基取代，所述取代基独立地选择，并且对于 4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或 6-萘-2-基取代基，所述取代基是卤素、氰基、硝基、 $-C(Z)NR_7R_{17}$ 、 $-C(Z)OR_{16}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_{12}$ 、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_{12}$ 、卤素取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 C_{1-4} 烷基、 $-ZC(Z)R_{12}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_{16}$ 或 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$ ，而对于其它位置的取代，所述取代基是卤素、氰基、 $-C(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(Z)OR_3$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_mCOR_3$ 、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-OR_3$ 、卤素取代的 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}C(Z)R_3$ 、 $-NR_{10}S(O)_mR_3$ 、 $-NR_{10}S(O)_m'NR_7R_{17}$ 、 $-ZC(Z)R_3$ 或 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ ；

R_2 是 C_{1-10} 烷基 N_3 、 $-(CR_{10}R_{20})_n'OR_9$ 、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 烷基、卤素取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 链烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、 C_{5-7} 环烯基、 C_{5-7} 环烯基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基、杂芳基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、

$(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNO_2$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nCN$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n'SO_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_m'NR_{13}R_{14}$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_{11}$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_{11}OR_9$ 、
 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$ 。

$(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nN(OR_6)C(Z)R_{11}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nC(=NOR_6)R_{11}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{19})NR_{13}R_{14}$,
 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_{13}R_{14}$.

$(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_{10}$, 5 - (R₁₈) - 1,2,4-噁二唑-3-基或 4 - (R₁₂) - 5 - (R₁₈R₁₉) - 4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基;

其中芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基和杂环基烷基可任意取代;

n 是 1 - 10 的整数;

n' 是 0, 或 1 - 10 的整数;

m 是 0, 或是整数 1 或 2;

Z 是氧或硫;

m' 是 1 或 2;

R₃ 是杂环基、杂环基 C₁₋₁₀烷基或 R₉;

R₅ 是氢、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₂₋₄炔基、或 NR₇R₁₇;

排除 -SR₅ 为 -SNR₇R₁₇ 和 -SOR₅ 为 -SOH 的部分;

R₆ 是氢、可药用阳离子、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₇环烷基、芳基、芳基 C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、芳酰基或 C₁₋₁₀链烷酰基;

R₇ 和 R₁₇ 各自独立地选自氢或 C₁₋₄烷基, 或者 R₇ 和 R₁₇ 与其所连结的氮原子一起形成 5 - 7 元杂环, 所述杂环任意含有选自氧、硫或 NR₁₅ 的另一杂原子;

R₈ 是 C₁₋₁₀烷基、卤素取代的 C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₇环烷基、C₅₋₇环烯基、芳基、芳基 C₁₋₁₀烷基、杂芳基、杂芳基 C₁₋₁₀烷基、 $(CR_{10}R_{20})_nOR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_{18}$ 、

$(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ ；其中芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基可任意取代；

R_9 是氢、 $-C(Z)R_{11}$ 或任意取代的 C_{1-10} 烷基、 $S(O)_2R_{18}$ 、任意取代的芳基，或任意取代的芳基- C_{1-4} 烷基；

R_{10} 和 R_{20} 各自独立地选自氢或 C_{1-4} 烷基；

R_{11} 是氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、杂环基 C_{1-10} 烷基、芳基、芳基 C_{1-10} 烷基、杂芳基或杂芳基 C_{1-10} 烷基；

R_{12} 是氢或 R_{16} ；

R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢或任意取代的 C_{1-4} 烷基、任意取代的芳基或任意取代的芳基- C_{1-4} 烷基，或与其连结的氮原子一起形成 5-7 元杂环，所述杂环任意含有另一选自氧、硫或 NR_9 的杂原子；

R_{15} 是 R_{10} 或 $C(Z)-C_{1-4}$ 烷基；

R_{16} 是 C_{1-4} 烷基、卤素取代的 C_{1-4} 烷基或 C_{3-7} 环烷基；

R_{18} 是 C_{1-10} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、杂环基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基- C_{1-10} 烷基；杂芳基或杂芳基烷基；

R_{19} 是氢、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 环烷基或芳基。

发明详述

除人以外，式 (I) 的新化合物也可用于需要抑制细胞因子抑制或产生过程的哺乳动物的兽医治疗。特别地，可治疗或预防的动物中的细胞因子介导的疾病包括如治疗方法部分说明的那些病症，特别是病毒性感染。这类病毒感染的实例包括（但不限于）：慢病毒感染如马传染性贫血病毒、山羊的关节炎病毒、绵羊脱髓鞘脑白质炎病毒或梅迪病病毒或逆转录病毒，例如（但不限于）猫免疫缺陷病毒 (FTV)、牛免疫缺陷病毒或犬免疫缺陷病毒或其它逆转录病毒感染。

式 (I) 中，适宜的 R_1 部分包括 4-吡啶基、4-噻吡基、

4-噻啉基、6-异噻啉基、4-噻啉基、1-咪唑基和1-苯并咪唑基，其中优选4-吡啶基、4-噻啉基和4-噻啉基。更优选任意取代的4-噻啉基和任意取代的4-吡啶基，最优选任意取代的4-噻啉基环。

适宜的 R_1 杂芳环取代基是 C_{1-4} 烷基、卤素、OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷基亚磺酰基、 CH_2OR_{12} 、 $NR_{10}R_{20}$ 或N-杂环基，该环为5-7元环，且任意地另外含有选自氧、硫或NR₁₅的一个杂原子，对所有 R_1 部分，优选的取代基是 C_{1-4} 烷基，特别是甲基和 $NR_{10}R_{20}$ ，优选其中 R_{10} 和 R_{20} 是氢或甲基，更优选 R_{10} 和 R_{20} 都是氢。更优选的取代基是 $NR_{10}R_{20}$ 部分，优选的 R_1 取代基在4-吡啶基衍生物环中的位置是2-位，例如2-甲基-4-吡啶基。4-噻啉基上优选的环位置也是2-位，例如2-甲基-噻啉或2-氨基噻啉。

适宜地， R_4 是苯基、萘-1-基或萘-2-基或杂芳基，它们被一个或两个取代基任意取代。更优选的 R_4 是苯环或萘环。当 R_4 是4-苯基、4-萘-1-基、5-萘-2-基或6-萘-2-基时适宜的 R_4 上的取代基是一个或两个各自单独选自卤素、 $-SR_5$ 、 $-SOR_5$ 、 $-OR_6$ 、 CF_3 或 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{10}R_{20}$ 的取代基，这些环上其它位置的取代中，优选的取代基是卤素、 $-S(O)_mR_3$ 、 $-OR_3$ 、 CF_3 、 $-(CR_{10}R_{20})_mNR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_3$ 和 $-NR_{10}S(O)_mR_3$ 。对于苯基和萘-1-基的4-位上和萘-2-基的5-位上优选的取代基包括卤素，尤其是氟和氯及 $-SR_5$ 和 $-SOR_5$ ，其中 R_5 优选为 C_{1-2} 烷基，更优选甲基；上述取代基中更优选氟和氯，特别最优选氟。苯基和萘-1-基环3-位上优选的取代基包括卤素，尤其是氟和氯； $-OR_3$ ，尤其是 C_{1-4} 烷氧基； CF_3 、 $NR_{10}R_{20}$ 、如氨基；

-NR₁₀C(Z)R₃，尤其是-NHCO(C₁₋₁₀烷基)；-NR₁₀S(O)mR₃，尤其是-NHSO₂(C₁₋₁₀烷基)，以及-SOR₃，其中R₃优选C₁₋₂烷基，更优选甲基。当苯环上被双取代时，优选是两个独立的卤素部分，例如氟和氯，优选双-氯且更优选在3,4-位上。

优选地，R₄是未取代或取代的苯基。更优选地，R₄是苯基或在4-位被氟取代和/或3-位被氟、氯、C₁₋₄烷氧基、甲基-磺酰氨基或乙酰氨基取代的苯基，或者R₄是在3,4-位被氟或氯，更优选氯二取代的苯基。最优选R₄是4-氟苯基。

式(I)中，适宜的Z是氧。

适宜地，R₂是C₁₋₁₀烷基N₃、-(CR₁₀R₂₀)n'OR₉、杂环基、杂环基C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、卤-取代的C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀链烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₇环烷基、C₃₋₇环烷基C₁₋₁₀烷基、C₅₋₇环烯基、C₅₋₇环烯基C₁₋₁₀烷基、芳基、芳基C₁₋₁₀烷基、杂芳基、杂芳基C₁₋₁₀烷基、(CR₁₀R₂₀)nOR₁₁、(CR₁₀R₂₀)nS(O)mR₁₈、(CR₁₀R₂₀)nNHS(O)₂R₁₈、(CR₁₀R₂₀)nNR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nNO₂、(CR₁₀R₂₀)nCN、(CR₁₀R₂₀)n'SO₂R₁₈、(CR₁₀R₂₀)nS(O)m'NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nC(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)nOC(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)nC(Z)OR₁₁、(CR₁₀R₂₀)nC(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nC(Z)NR₁₁OR₉、(CR₁₀R₂₀)nNR₁₀C(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)nNR₁₀C(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nN(OR₅)C(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nN(OR₅)C(Z)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)nC(=NOR₅)R₁₁、(CR₁₀R₂₀)nNR₁₀C(=NR₁₉)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nOC(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nNR₁₀C(Z)NR₁₃R₁₄、(CR₁₀R₂₀)nNR₁₀C(Z)OR₁₀、5-(R₁₈)-1,2,4-噁二唑-3-基或4-(R₁₂)-5-(R₁₈R₁₉)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-

3-基；

其中芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基及杂环基烷基可任意取代；其中 n 是 1 - 10 的整数， m 是 0，或是整数 1 或 2； n' 是 0，或是 1 - 10 的整数； m' 是 1 或 2。优选 n 是 1 - 4。

优选地， R_2 是任意取代的杂环基环，以及任意取代的杂环基 C_{1-10} 烷基、任意取代的 C_{1-10} 烷基、任意取代的 C_{3-7} 环烷基、任意取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_{11}$ 基团、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n NHS(O)_2 R_{18}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n S(O)_m R_{18}$ 、任意取代的芳基；任意取代的芳基 C_{1-10} 烷基、 $(CR_{10}R_{20})_n OR_{11}$ 、 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)R_{11}$ 或 $(CR_{10}R_{20})_n C(=NOR_6)R_{11}$ 基团。

更优选地， R_2 是任意取代的杂环基环，任意取代的杂环基 C_{1-10} 烷基、任意取代的芳基、 $(CR_{10}R_{20})_n NR_{13}R_{14}$ 或 $(CR_{10}R_{20})_n C(Z)OR_{11}$ 基团。

当 R_2 是任意取代的杂环基时，该杂环优选是吗啉代，吡咯烷基或哌啶基。当该杂环被任意取代时，取代基可直接与如哌啶基或吡咯环中的自由氮连接，或直接与环本身连接。优选该环是哌啶或吡咯，更优选哌啶，杂环基环可任意地独立地被下列取代基取代 1 - 4 次：卤素、 C_{1-4} 烷基、芳基，如苯基；芳烷基，例如苄基 - 其中芳基和芳烷基部分本身可被任意取代（如以下所定义的）、 $C(O)OR_{11}$ ，如 $C(O)C_{1-4}$ 烷基或 $C(O)OH$ 部分、 $C(O)H$ 、 $C(O)C_{1-4}$ 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 $S(O)_m C_{1-4}$ 烷基（其中 m 是 0、1 或 2）、 $NR_{10}R_{20}$ （其中 R_{10} 和 R_{20} 各独立地是氢或 C_{1-4} 烷基）。

优选地，如该杂环是哌啶，则该环接到咪唑的 4 - 位，而取代基直接与可使用的氮连接，即，1 - 甲酰基 - 4 - 哌啶、1 - 苄基 - 4

—哌啶、1-甲基-4-哌啶、1-乙氧基羰基-4-哌啶。如果该环被烷基取代并且该环连在4-位，则优选在2-或6-位或两个位置发生取代，例如2,2,6,6-四甲基-4-哌啶。类似地，如该环是吡咯，则环连在咪唑的3-位，而取代基也直接与可使用的氮连接。

当 R_2 是一任意取代的杂环基 C_{1-10} 烷基时，该杂环优选是吗啉代、吡咯烷基或哌啶基。烷基部分优选为1-4，更优选3-4，最优选3个碳，如丙基。优选的杂环基烷基包括但不限于吗啉代乙基、吗啉代丙基、吡咯烷基丙基和哌啶基丙基部分。此处的杂环也可按上述关于直接与杂环基连接的类似方式被任意取代。

当 R_2 是任意取代的 C_{3-7} 环烷基，或一任意取代的 C_{3-7} 环烷基 C_{1-10} 烷基时，优选环烷基是 $C_5 - C_6$ 环，该环可分别任意被下列取代基取代1次或多次：卤素，例如氟、氯、溴或碘；羟基； C_{1-10} 烷氧基，例如甲氧基或乙氧基； $S(O)_m$ 烷基，其中 m 是0、1或2，例如甲硫基、甲基亚磺酰基或甲磺酰基；氨基，单和双取代氨基，例如 $NR_7 R_{17}$ 基团内的情况；或其中 $R_7 R_{17}$ 与其所连接的氮成环形成5-7元环，该环任意地包括选自 $O / N / S$ 的另一杂原子； C_{1-10} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基或叔丁基；卤代烷基，例如 CF_3 ；羟基取代的 C_{1-10} 烷基； $C(O)OR_{11}$ ，例如游离酸或甲酯衍生物；任意取代的芳基，例如苯基；任意取代的芳烷基，例如苄基或苯乙基；此外，其中这些芳基部分也可被下列取代基取代1至2次：卤素；羟基； C_{1-10} 烷氧基； $S(O)_m$ 烷基；氨基，单和双取代氨基，如 $NR_7 R_{17}$ 中的情况；烷基或卤代烷基。

当 R_2 是 $(CR_{10}R_{20})_nNR_{13}R_{14}$ 时， R_{13} 和 R_{14} 的定义同式(I)，即 R_{13} 和 R_{14} 各自分别选自氢、任意取代的 C_{1-4} 烷基、任意取代的芳基或任意取代的芳基- C_{1-4} 烷基，或与其连接的氮原子一起形成

5-7元环且该环上任意含有选自氧、硫或NR₉的另一杂原子。据信，某些情况下这可形成与上述杂环C₁₋₁₀烷基部分相同的基团部分，这也是适宜的R₂变换形式。优选R₁₃和R₁₄分别是氢、C₁₋₄烷基、优选甲基，或苄基。n优选1-4，更优选3或4，最优选3，如丙基的情况。优选的基团包括但不限于氨基丙基、(N-甲基-N-苄基)氨基丙基、(N-苯甲基)氨基-1-丙基或二乙氨基丙基。

当R₂是(CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₁₁基团时，适宜的R₁₁是氢、C₁₋₄烷基，尤其是甲基。n优选1-4，更优选2-3，如乙基或丙基的情况。优选的基团包括但不限于羧甲基-1-丁基、羧基-1-丙基或2-乙酰氧基乙基。

当R₂是(CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₁₈基团时，m是0、1或2，R₁₈优选是芳基，尤其是苯基，或C₁₋₁₀烷基，尤其是甲基。n优选1-4，更优选2-3，如乙基或丙基的情况。

当R₂是(CR₁₀R₂₀)_nOR₁₁基团时，适宜的R₁₁是氢、芳基、尤其是苯基，或C₁₋₁₀烷基，尤其是甲基或乙基。n优选1-4，更优选2-3，如乙基或丙基的情况。

当R₂是(CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₁₈基团时，适宜的R₁₈是烷基、尤其是甲基。n优选1-4，更优选2-3，如乙基或丙基的情况。

当R₂是任意取代的芳基时，芳基优选是苯基，芳环可被任意取代一或多次，优选被一种或两种取代基取代，所述取代基分别选自C₁₋₄烷基、卤素，尤其是氟或氯，(CR₁₀R₂₀)_tOR₁₁、-(CR₁₀R₂₀)_t-NR₁₀R₂₀，尤其是氨基或一或二烷基氨基-(CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₁₈，式中m是0、1或2；-SH-、-(CR₁₀R₂₀)_nNR₁₃R₁₄、-NR₁₀C(Z)R₃（如-NHCO(C₁₋₁₀烷基)）；-NR₁₀S(O)_mR₉（如-NHSO₂(C₁₋₁₀

烷基))；t 是 0，或 1 - 4 的整数。优选苯基在 3 - 或 4 - 位被 $-(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$ 取代， R_{18} 优选是 C_{1-10} 烷基，尤其是甲基。

当 R_2 是任意取代的杂芳基或杂芳烷基时，环可被任意取代一或多次，优选被一或两个取代基取代，取代基分别选自 C_{1-4} 烷基、卤素，尤其是氟或氯， $(CR_{10}R_{20})_tOR_{11}$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_tNR_{10}R_{20}$ ，尤其是氨基或一或二烷基氨基 $-(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_{18}$ ，式中 m 是 0、1 或 2； $-SH-$ 、 $-(CR_{10}R_{20})_n-NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{10}C(Z)R_3$ (如 $-NHCO(C_{1-10} \text{烷基})$)； $-NR_{10}S(O)_mR_8$ (如 $-NHSO_2(C_{1-10} \text{烷基})$)；t 是 0，或 1 - 4 的整数。

所属领域技术人员很容易认识到，当 R_2 是 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_{11}$ 或 $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_{13}R_{14}$ 基团时，或任何类似的被取代的基团时，n 优选至少为 2，这将可以合成出稳定的化合物。

优选地， R_2 是 C_{1-4} 烷基 (支链和非支链)，尤其是甲基、甲硫基丙基、甲基亚磺酰基丙基、氨基丙基、N-甲基-N-苄氨基丙基、二乙基氨基丙基、环丙基甲基、吗啉基丁基、吗啉基丙基、吗啉基乙基，哌啶或取代的哌啶。更优选地， R_2 是甲基、异丙基、丁基、叔丁基、正丙基、甲硫基丙基或甲基亚磺酰基丙基、吗啉代丙基、吗啉基丁基、被下列基团取代的苯基：卤素、硫代烷基或亚磺酰基烷基如甲硫基、甲基亚磺酰基或甲磺酰基；哌啶基、1-1-甲酰基-4-哌啶、1-苄基-4-哌啶、1-甲基-4-哌啶或 1-乙氧基羰基-4-哌啶。

本发明中有链烯基或炔基作取代基的所有情况中，不饱和键，即烯或炔键优选不直接连在氮、氧或硫部分上，如在 OR_3 中或某些 R_2 基中。

如无特别说明，则这里所用“任意取代的”均指这样的基团：卤素，例如氟、氯、溴或碘；羟基；羟基取代的 C_{1-10} 烷基； C_{1-10} 烷氧基，如甲氧基或乙氧基； $S(O)_m$ 烷基，式中 m 是 0、1 或 2，如甲硫基、甲基亚磺酰基或甲磺酰基；氨基，一和二取代的氨基，如 $NR_7 R_{17}$ 基团；或其中 $R_7 R_{17}$ 与其连接的氮原子一起形成 5 - 7 元环，且环任意包括选自 $O/N/S$ 的另一杂原子； C_{1-10} 烷基，环烷基或环烷基烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基等等，或环丙基甲基；卤代 C_{1-10} 烷基，如 CF_3 ；任意取代的芳基，如苯基，或任意取代的芳烷基，如苄基或苯乙基，其中芳基部分也可被下述基团取代 1 - 2 次：卤素；羟基；羟基取代的烷基； C_{1-10} 烷氧基； $S(O)_m$ 烷基；氨基，一和二取代的氨基，如 $NR_7 R_{17}$ 中；烷基或 CF_3 。

优选的一类式 (I) 化合物中， R_1 是 4 - 吡啶基、2 - 烷基 - 4 - 吡啶基、4 - 喹啉基、4 - 嘧啶基或 2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基； R_2 是吗啉基丙基、氮丙基、哌啶基、 N - 苄基 - 4 - 哌啶或 N - 甲基 - 4 - 哌啶； R_4 是苯基或被下列取代基取代一或二次的苯基：氟、氯、 C_{1-4} 烷氧基、 $-S(O)_m$ 烷基、甲磺酰氨基或乙酰氨基。

优选的一组式 (I) 化合物是其中当 R_1 是吡啶基， R_4 是任意取代的苯基时， R_2 不是甲基的那些化合物。

适宜的可药用盐对所属领域技术人员是公知的，包括无机和有机酸的碱性盐，这些酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、乙酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、乳酸、草酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苯甲酸、水杨酸、苯乙酸和扁桃酸。此外，式 (I) 化合物的可药用盐也可由可药用阳离子形成，例如，在取代基包括一羧基部分的情况下。适宜的可药用阳离子是所属领域技术人员公知的，包括碱金属、碱土金属、铵和季铵阳离子。

本文所用下列术语定义为：

“卤代”或“卤素”包括卤素：氟、氯、溴和碘。

“ C_{1-10} 烷基”或“烷基”：除非对链长另有限定，都指 1 - 10 个碳原子的直链和支链基团，包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基等等。

“环烷基”指环状基团，优选 3 - 8 个碳，包括但不限于环丙基、环戊基、环己基等等。

“环烯基”指环状基团，优选 5 - 8 个碳，其中至少有一个键，包括但不限于环戊烯基、环己烯基等等。

“链烯基”：除非对链长另有限制外，在所有场合均指 2 - 10 个碳原子的直链或支链的基团，包括但不限于乙烯基、1 - 丙烯基、2 - 丙烯基、2 - 甲基 - 1 - 丙烯基、1 - 丁烯基、2 - 丁烯基等等。

“芳基”指苯基和萘基；

“杂芳基”（其本身或任何结合形式，例如“杂芳氧基”或“杂芳基烷基”）指 5 - 10 元芳环体系，其中一个或数个环带有一个或几个选自 N、O 或 S 的杂原子，例如但不限于吡咯、吡唑、咪唑、噁吩、噻吩、异噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、噁唑、噻唑、噻二唑、三唑、咪唑或苯并咪唑。

“杂环的”（其本身或任何结合形式，如“杂环基烷基”）指饱和或部分不饱和的 4 - 10 元环系，其中一个或数个环带有一或几个选自 N、O 或 S 的杂原子；例如但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、四氢吡喃或咪唑烷。

“芳烷基”或“杂芳烷基”或“杂环烷基”指连结到如上述定义的芳基、杂芳基或杂环部分的 C_{1-4} 烷基（如上述定义），除另有说明外。

“亚磺酰基”指相应硫化物的氧化物S(O)， “硫代”指硫化物，
“磺酰基”指完全氧化的S(O)₂基部分。

“芳酰基”指C(O)Ar，其中Ar如苯基、萘基或如上述定义的芳
烷基衍生物，这类基团包括但不限于苄基和苯乙基。

“链烷酰基”指C(O)C₁₋₁₀烷基，式中烷基定义同上。

本发明化合物可含一个或多个不对称碳原子，并可以外消旋及旋
光活性形式存在。所有这些化合物都包括在本发明范围内。

具体列举的式(I)化合物包括：

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4
- 吡啶基) 咪唑；

1 - (3 - 氯丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪
唑；

1 - (3 - 叠氮基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基)
咪唑；

1 - (3 - 氨基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基)
咪唑；

1 - (3 - 甲磺酰氨基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡
啶基) 咪唑；

1 - [3 - (N - 苯甲基) 氨基丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 -
(4 - 吡啶基) 咪唑；

1 - [3 - (N - 苯甲基 - N - 甲基) 氨基丙基] - 4 - (4 - 氟苯
基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑；

1 - [3 - (1 - 吡咯烷基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 -
(4 - 吡啶基) 咪唑；

1 - (3 - 二乙氨基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶

基)咪唑;

1 - [3 - (1 - 哌啶基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (甲硫基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [2 - (4 - 吗啉基) 乙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 甲硫基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 甲基亚磺酰基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (N - 甲基 - N - 苄基) 氨基丙基] - 4 - (3 - 甲硫基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (N - 甲基 - N - 苄基) 氨基丙基] - 4 - (3 - 甲基亚磺酰基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [4 - (甲硫基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [4 - (甲基亚磺酰基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (甲硫基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [3 - (甲基亚磺酰基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [2 - (甲硫基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑;

1 - [2 - (甲基亚磺酰基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - [4 - (4 - 吗啉基) 丁基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 环丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 异丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 环丙基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 叔丁基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - (2,2-二乙氧基乙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 甲酰基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 羟基亚氨基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 氟基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 咪唑 ;

4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (2 - 氯代吡啶 - 4 - 基) 咪唑 ;

4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - (4 - 羧甲基) 丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - (4 - 羧丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - (3 - 羧甲基) 乙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - (3 - 羧基) 乙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基)
咪唑 ;

1 - (1 - 苄基哌啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 -
吡啶基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 -
(4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 -
苄基哌啶 - 4 - 基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 -
丙基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (环丙
基甲基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 -
羧乙基 - 4 - 哌啶基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (4 -
哌啶基) 咪唑 ;

1 - 甲基 - 4 - 苯基 - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 甲基 - 4 - [3 - (氟苯基)] - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 甲基 - 4 - (3 - 甲硫基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

1 - 甲基 - 4 - (3 - 甲基亚磺酰基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪
唑 ;

(+ / -) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - 甲基亚磺酰基) 丙基]
- 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 ;

4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [(3 - 甲磺酰基) 丙基] - 5 - (4 -
吡啶基) 咪唑 ;

1 - (3 - 苯氧基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基)
咪唑；

1 - [3 - (苯硫基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡
啶基) 咪唑；

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4
- 噻啉基) 咪唑；

(+ / -) - 1 - (3 - 苯基亚磺酰基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基)
- 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑；

1 - (3 - 乙氧基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基)
咪唑；

1 - (3 - 苯基磺酰基丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶
基) 咪唑；

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 氯苯基) - 5 - (4
- 吡啶基) 咪唑；

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3,4 - 二氯苯基) - 5 -
(4 - 吡啶基) 咪唑；

4 - [4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5
- (噻啉 - 2 - 酮 - 4 - 基) 咪唑；

4 - (4 - 氟苯基) - 5 - [2 - (甲硫基) - 4 - 噻啉基] - 1 -
[3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑；

4 - (4 - 氟苯基) - 5 - [2 - (甲基亚磺酰基) - 4 - 噻啉基]
- 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑；

(E) - 1 - (1 - 丙烯基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡
啶基) 咪唑；

1 - (2 - 丙烯基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪

唑；

5 - [(2 - N, N - 二甲基氨基) 嘧啶 - 4 - 基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑；

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - [4 - (三氟甲基) 苯基] 咪唑；

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - [3 - (三氟甲基) 苯基] 咪唑；

1 - (环丙基甲基) - 4 - (3,4 - 二氯苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑；

1 - (环丙基甲基) - 4 - (3 - 三氟甲基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑；

1 - (环丙基甲基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 咪唑；

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - (3,5 - 双三氟甲基苯基) 咪唑；

5 - [4 - (2 - 氨基嘧啶基)] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 - 羧基 - 2,2 - 二甲基乙基) 咪唑；

1 - (1 - 甲酰基 - 4 - 哌啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑；

5 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 - 甲基 - 4 - 哌啶基) 咪唑；

1 - (2,2 - 二甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基) 丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) 咪唑；

4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) - 1 - (2 - 乙酰氧基乙基) 咪唑；

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 - 苄基吡咯啉 - 3 - 基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2,2,6,6 - 四甲基哌啶 - 4 - 基) 咪唑 ;

优选的式 (I) 化合物包括 :

5 - [4 - (2 - 氨基) 嘧啶基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (4 - N - 吗啉代 - 1 - 丙基) 咪唑 ;

5 - [4 - (2 - 氨基嘧啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 - 苄基 - 4 - 哌啶基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (4 - 哌啶基) 咪唑 ;

5 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 - 甲基 - 4 - 哌啶基) 咪唑 ;

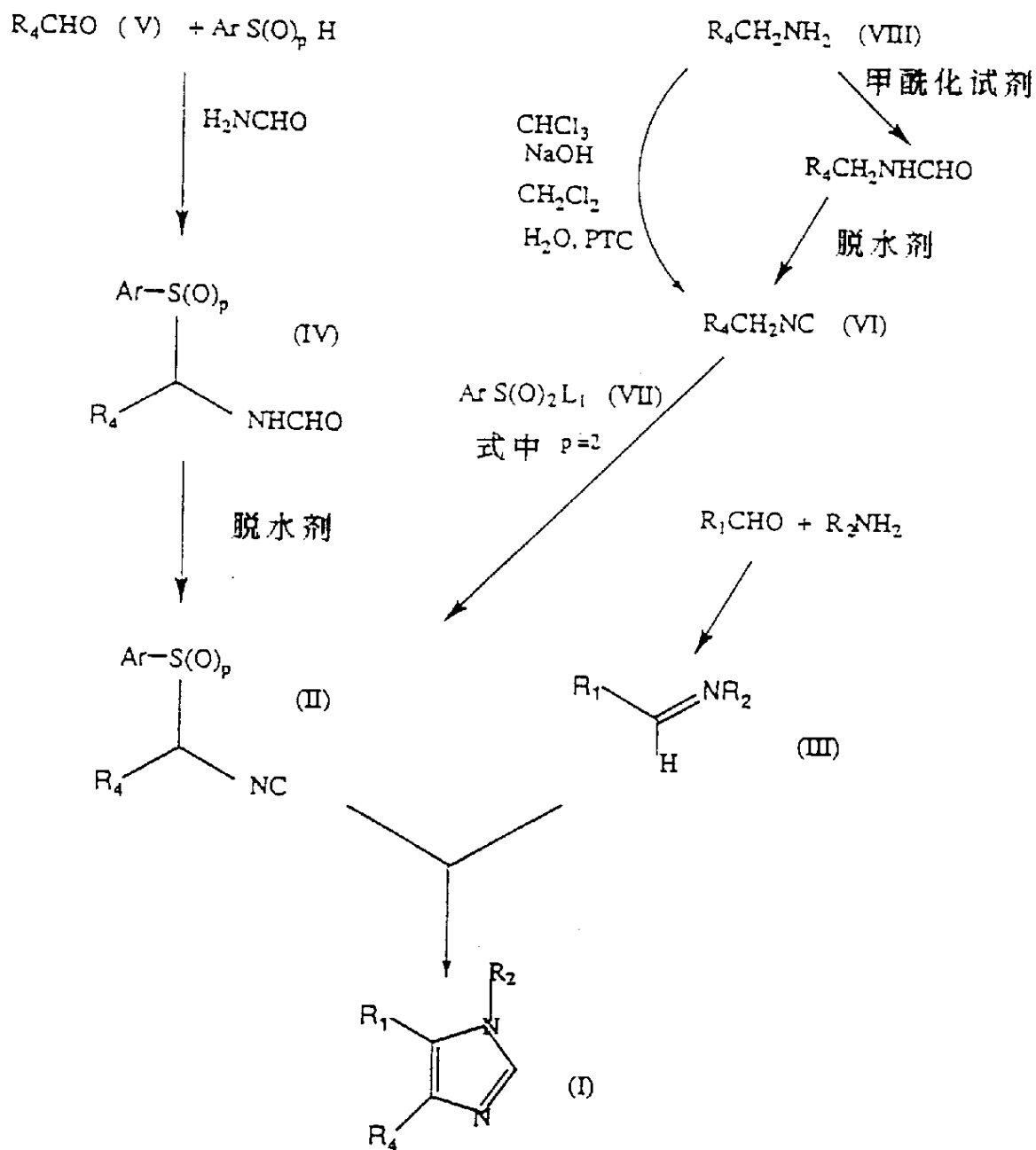
本发明的另一个方面是化合物 4 - 苄基 - 5 - [4 - 吡啶基] 咪唑。本发明的另一个方面是包括载体或稀释剂和有效量 4 - 苄基 - 5 - [4 - 吡啶基] 咪唑的药物组合物。本发明的另一个方面是用有效量的 4 - 苄基 - 5 - [4 - 吡啶基] 咪唑治疗需要治疗的哺乳动物中细胞因子介导的疾病病症的新方法。

为了上述目的, 剂量范围、制剂细节及制造方法等均与式 (I) 化合物类似。

采用其中一些已在合成方案 I 和 V 中具体说明的合成方法, 可获得式 (I) 化合物。这些合成方案提供的合成路线适用于制备带各种不同 R_1 、 R_2 和 R_3 的式 (I) 化合物, 这些基团在反应中, 利用受到适当保护的任选的取代基, 达到与这里说明的反应相容。在这类情况下, 随着脱去保护基而获得具有一般公开性质的化合物。一旦形

成了咪唑环，就可利用所属领域公知的一般技术，进行官能团的互换而进一步制备出式（I）化合物。

例如：通过在有或无催化的金属氰化物如NaCN存在下在 CH_3OH 中加热，从 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 和 $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$ 反应得到 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ；从 $-\text{OH}$ 与如 $\text{Cl}(\text{O})\text{R}_3$ 在吡啶中反应得到 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_3$ ；从 $-\text{NHR}_{10}$ 与异硫氰酸烷基酯或硫氰酸得到 $-\text{NR}_{10}-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ；从 $-\text{NHR}_6$ 与羧甲酸烷基酯得到 $\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$ ；从 $-\text{NHR}$ 通过与异氰酸酯如 $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ 或 $\text{R}_{10}\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 反应得到 $-\text{CR}_{10}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ；从 $-\text{NHR}_{10}$ 通过与 $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ 在吡啶中反应得到 $-\text{NR}_{10}-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ ；从 $-\text{C}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})\text{SR}_3$ 与 $\text{H}_3\text{NR}_3^+\text{OAc}^-$ 在醇中加热得到 $-\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ；从 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 与 R_6-I 在惰性溶剂如丙酮中反应得到 $-\text{C}(\text{NR}_{13}\text{R}_{14})\text{SR}_6$ ；从 $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ 与 $\text{HNR}_{13}\text{R}_{14}$ 得到 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ （式中 R_{13} 和 R_{14} 不是氢），从 $-\text{C}(=\text{NR}_{13}\text{R}_{14})-\text{SR}_3$ 与 NH_2CN 在无水醇中加热，或者从 $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 通过与 BrCN 和 NaOEt 在 EtOH 中反应，得到 $-\text{C}(=\text{NCN})-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ ；从 $-\text{NHR}_{10}$ 与 $(\text{R}_6\text{S})_2\text{C}=\text{NCN}$ 反应得到 $-\text{NR}_{10}-\text{C}(=\text{NCN})\text{SR}_6$ ；从 $-\text{NHR}_{10}$ 与 ClSO_2R_3 在吡啶中加热得到 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_3$ ；从 $-\text{CR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ 与 Lawesson 试剂 [2,4-双(4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-二硫化物] 反应得到 $-\text{NR}_{10}\text{C}(\text{S})\text{R}_3$ ；从 $-\text{NHR}_6$ 与 triflic 酐和碱反应得到 $-\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{CF}_3$ ；上述各式中 R_3 、 R_6 、 R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 的定义与式（I）中定义相同。



方案 I

方案 I 中，使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物反应可适宜地制备出式 (I) 化合物，其中 p 是 0、1 或 2， R_1 、 R_2 和 R_4 如本文所定义，或是这些取代基的前体， Ar 是任意取代的苯基，反应后必要时将 R_1 、 R_2 和 R_4 的前体转变成 R_1 、 R_2 和 R_4 基团。

适用的芳基是任意被 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或卤素取代的苯基。优选 Ar 是苯基或 4-甲基苯基。反应适当地在环境温度或冷却（如 -50° 到 10° ）条件下，在惰性溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃、甲苯或二甲氧基乙烷中，在适宜碱如 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一碳-7-烯（DBU）或一种胍碱如 1,5,7-三氮杂二环 [4.4.0] 癸-5-烯（TBD）存在下进行。适用的 p 是 0 或 2，优选 p 为 0，此时式（II）的中间产物非常稳定，并能贮存很长时间。

R_1 、 R_2 和 R_4 的前体可是其它 R_1 、 R_2 和 R_4 基团，这些基团可用官能团转换的一般技术相互转换。例如，其中 R_2 是卤代的 C_{1-10} 烷基的式（I）化合物可通过与一适宜的叠氮化物盐反应转变成相应的 C_{1-10} 烷基 N_3 衍生物，之后必要时可还原成相应的 C_{1-10} 烷基 NH_2 化合物，该化合物可与 $R_{13}S(O)_2 X$ （式中 X 是卤素（如氯））反应生成相应的 C_{1-10} 烷基 $NHS(O)_2 R_{13}$ 化合物。

或者，其中 R_2 是卤代 C_{1-10} 烷基的式（I）化合物可与胺 $R_{13}R_{14}NH$ 反应生成相应 C_{1-10} 烷基 $NR_{13}R_{14}$ 化合物，或可与 $R_{13}SH$ 的碱金属盐反应生成相应的 C_{1-10} 烷基 SR_{13} 化合物。

本发明的另一个方面是提供本文定义的式（II）化合物，但条件是当 $ArS(O)_p$ 是甲苯磺酰基时， R_4 不是未取代的苯基。

可利用 Van Leusen 等 JOC, 42, 1153 (1977) 的方法制备方案 I 中的式（II）化合物。例如，使其中 Ar、 R_4 和 p 如本文定义的式（IV）化合物脱水可制备式（II）化合物。

适宜的脱水剂包括磷酰氯、草酰氯或甲苯磺酰氯，并在适宜碱如三乙胺存在下。

使式（V） R_4CHO （式中 R_4 如本文定义）化合物与 $ArS(O)_pH$ 和甲酰胺在脱水条件下，在环温或高温如 $30^{\circ} - 150^{\circ}$ 中，方便地

在回流及任意地在酸催化剂存在下反应，可制出式（IV）化合物。或者，可用三甲基硅烷基氯代替酸催化剂。酸催化剂的实例包括樟脑-10-磺酸、对-甲苯磺酸、盐酸或硫酸。

使式（VI） R_4CH_2NC 化合物与式（VII） $ArSO_2L_1$ （式中 R_4 和 Ar 如本文定义， L_1 是离去基团如卤素如氟）化合物在强碱存在下反应也可制出其中 p 为 2 的式（II）化合物。适宜的强碱包括烷基锂如丁基锂或二异丙基氯化锂。

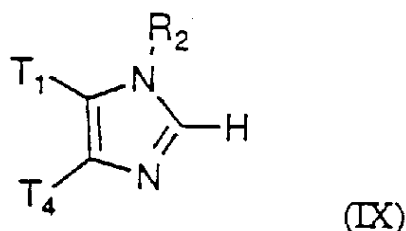
式（VI）化合物可按下列方式制备：使式（VIII） $R_4CH_2NH_2$ 化合物与甲酸烷基酯（如甲酸乙酯）反应生成中间产物酰胺，再使该酰胺与脱水剂如草酰氯、磷酰氯或甲苯磺酰氯在适宜碱如三乙胺存在下反应转变成目的异脒。

或者，式（VIII）化合物可与氯仿和氢氧化钠在含水二氯甲烷中进行相转移催化反应转变成式（VI）化合物。

使式 R_1CHO 化合物与伯胺 R_2NH_2 反应可得到式（III）化合物。

式（VIII）的氨基化合物是公知的，并可用一般官能团相互转换技术，从相应的醇、肟或酰胺制备。

另一方法中，利用式（IX）化合物适宜衍生物的偶联反应，也可制出式（I）化合物：



式中 T_1 是氢， T_4 是 R_4 ，或者 T_1 是 R_1 而 T_4 是氢，其中 R_1 、 R_2 和 R_4 定义同前；并且：（i）当 T_1 是氢时，杂芳环 R_1H 的适

宜衍生物在环偶联条件下，进行杂芳环 R_1 偶联在咪唑环与 5 - 位上的反应；(ii) 当 T_4 是氢时，芳环 R_4 H 的适宜衍生物在偶联条件下进行芳环 R_4 偶联到咪唑环的 4 - 位上的反应。

这类芳基 / 杂芳基偶联反应对所属领域技术人员是公知的。一般而言，一种组分的阴离子有机金属合成等价物与第二种组分的活性衍生物在适宜催化剂存在下进行偶联。所述阴离子等价物既可从式 (IX) 的咪唑产生，此时由芳基 / 杂芳基化合物提供活性衍生物，也可从芳基 / 杂芳基化合物产生，此时由咪唑提供活性衍生物。因此，式 (IX) 化合物或芳基 / 杂芳基环的适宜衍生物包括有机金属衍生物，例如有机镁、有机锌、有机锡和硼酸衍生物，而适宜的活性衍生物包括溴代、碘代、氟代磺酸化物和三氟甲磺酸化物衍生物。适宜的方法见 W0 91 / 19497 的说明，其内容包括在本文参考文献内。

按 Kumada 等人，Tetrahedron Letters, 22, 5319 (1981) 的方法，式 (IX) 化合物的适宜有机镁和有机锌衍生物可与卤素、杂芳基或芳环的氟代磺酸盐或 triflate 衍生物在环偶联催化剂如钯 (I) 或钯 (II) 催化剂存在下反应。适用的这类催化剂包括四 - (三苯基膦) 钯和 $PdCl_2$ [1,4- 双 - (二苯基膦基) - 丁烷]，优选地，在氯化锂和碱如三乙胺存在下。此外，据 Pridgen, J. Org Chem, 1982, 47, 4319 的方法，也可将镍 (II) 催化剂，如 $Ni(II) - Cl_2$ (1,2 - 二苯基膦基) 乙烷用于芳环的偶联反应。适宜的反应溶剂包括六甲基磷酰胺。当杂芳环是 4 - 吡啶基时，适宜的衍生物包括 4 - 溴 - 和 4 - 碘代 - 吡啶及 4 - 羟基吡啶的氟磺酸酯和 triflate 酯。类似地，芳基是苯基时适宜的衍生物包括溴代，氟代磺酸酯，triflate，及优选地，碘代 - 衍生物。适宜的有机镁和有机锌衍生物可通过下述方法得到：使式 (IX) 化合物或其溴代衍生物与烷基锂化合物反应，分别

利用脱质子或金属转移作用得到相应的锂试剂。再使该锂中间产物与过量卤化镁或卤化锌反应，得到相应的有机金属试剂。

可利用Stille, *J Amer Chem Soc*, 1987, 109, 5473, USP 4719218 和US 5002942所述方法，使式(IX)化合物的三烷基锡衍生物与芳基或杂芳基环化合物的溴化物、氟磺酸盐、triflate、或优选地，碘化物衍生物在惰性溶剂如四氢呋喃中，优选含10%六甲基磷酰胺，在适宜偶联催化剂如钯(0)催化剂，例如四-(三苯基膦)钯存在下反应，或者可使用钯(II)催化剂，在氯化锂及任选地用添加的碱如三乙胺，在惰性溶剂如二甲基甲酰胺中进行反应。通过相应的式(IX)化合物与锂试剂，如仲丁基锂或正丁基锂，在醚溶剂如四氢呋喃中的金属取代作用，或者使相应式(IX)化合物的溴代衍生物与烷基锂反应，然后在各种情况中与三烷基锡卤化物反应，可很容易得到三烷基锡衍生物。或者，可在与上述条件类似的条件下，使式(IX)化合物的溴代衍生物与适宜的杂芳基或芳基三烷基锡化合物在催化剂如四-(三苯基膦)钯存在下反应。

也可用硼酸衍生物。这样，可在钯催化剂如四-(三苯基膦)钯或PdCl₂ [1,4-双-(二苯基-膦基)-丁烷]及碱如碳酸氢钠存在下，在回流条件下在溶剂如二甲氧基乙烷中，使式(IX)化合物的适宜衍生物，如溴代、碘代、triflate或氟代磺酸盐衍生物与杂芳基或芳基-硼酸反应。(参见Fischer and Haviniga, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas*, 84, 439, 1965, Snieckus, V., *Tetrahedron Lett.* 29, 2135, 1988 和 Terashimia, M., *Chem. Pharm. Bull.*, 11, 4755, 1985)。也可采用非水条件，例如溶剂为DMF，温度为约100°C，存在有Pd(II)催化剂(参见Thompson W. J等, *J Org Chem*, 49, 5237, 1984)。使镁或锂衍生物与三烷基硼酸酯，如三乙基，三异丙基或三

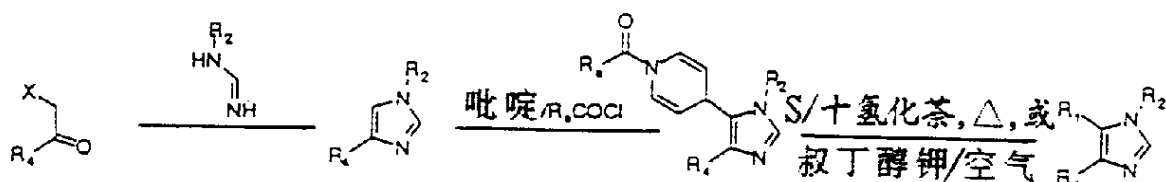
丁基硼酸酯按常规方法反应，可制备出适宜的硼酸衍生物。

在这类偶联反应中，不难理解的是，必须适当注意式（IX）化合物中的官能团。因此，一般情况下，氨基和硫取代基应当是未被氧化或者被保护的。

式（IX）化合物是咪唑类，所以也可利用前述制备式（I）化合物的任何一种方法制备之。特别地， α -卤代-酮或其它适当活化的酮 $R_4 \text{COCH}_2 \text{Hal}$ （对式（IX）化合物而言，式中 T_1 是氢）或 $R_1 \text{COCH}_2 \text{Hal}$ （对式（IX）化合物而言，式中 T_4 是氢）可与式 $R_2 \text{NH}-\text{C}=\text{NH}$ （式中 R_2 定义同式（I））的脒或其盐在惰性溶剂如卤代烃溶剂，例如氯仿中，适度高温下，并且必要时，在适宜缩合剂如碱存在下反应。适宜的 α -卤代-酮的制备见 WO 91/19497。适宜的活性酯包括强有机酸如低级烷基磺酸或芳基磺酸，例如甲-或对-甲苯磺酸的酯类。优选以盐形式使用脒，适宜地，用盐酸盐，通过利用两相体系，可将该盐随后在原位转变成游离的脒，所述两相体系中，活性酯在惰性有机溶剂如氯仿中，所述盐在水相中，向该水相缓慢加入双摩尔剂量的碱水溶液，同时剧烈搅拌。采用常规方法可制备出适宜的脒，例如参见 Garigipati R, Tetrahedron Letters, 190, 31, 1989。

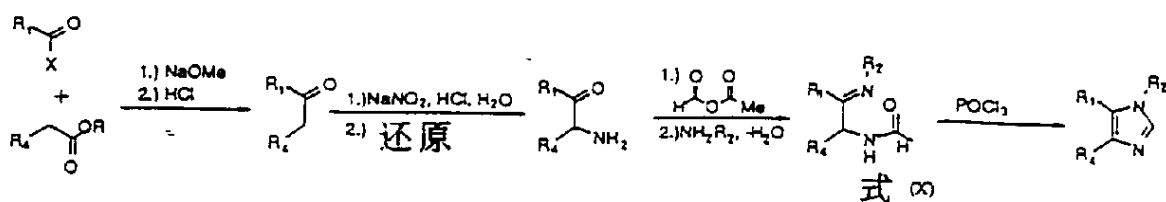
据 USP 4803279、USP 4719218 和 USP 5002942 公开的方法，也可利用下述过程制备式（I）化合物，所述方法包括使式（IX）化合物（式中 T_1 是氢）与 $-N$ -酰基杂芳基盐反应，得到一中间产物，该中间产物中杂芳基环与咪唑环连接，并且以其 1,4-二氢衍生物形式存在，随后可使该中间产物经过氧化-脱酰过程（方案 II）。杂芳基盐如吡啶鎓盐可预先制成，或者更优选地，通过将取代的碳酰卤（例如酰卤、芳酰基卤、卤代甲酸芳烷基酯，或优选地，卤代甲酸烷基酯，如乙酰溴、苯甲酰氯、氯甲酸苄基酯或优选地氯甲酸乙酯）加到式

(IX) 化合物在杂芳基化合物R₁H的溶液中，或已加有杂芳基化合物的惰性溶剂如二氯甲烷中，在原位制出所述杂芳基盐。适宜的脱酰和氧化条件参见作为本文参考文献的USP 4803279、4719218和5002942中的说明。适宜的氧化体系包括在惰性溶剂或溶剂混合物中的硫，溶剂例如十氢化萘、十氢化萘和二甘醇二甲醚、对-异丙基苯甲烷，二甲苯或苯，在回流条件下，或者优选地，带干燥空气或氧气的叔丁醇钾于叔丁醇中的体系。



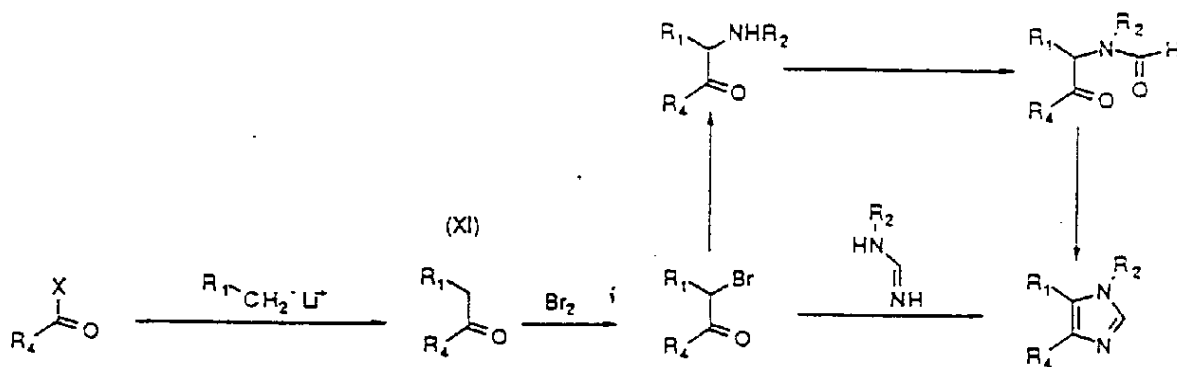
方案 II

下述方案 III 中说明的另一方法中，通过加热或借助环化剂如磷酰氯或五氯化磷处理式 (X) 化合物，可制备出式 (I) 化合物 (参见 Engel 和 Steglich, Liebigs Ann Chem, 1978, 1916 和 Strzybnyl 等, J Org Chem, 1963, 28, 3381)。式 (X) 化合物的制备例如：使相应的 α -酮-胺与活化的甲酸酯衍生物如相应的酸酐，在一般酰化条件下进行酰化反应，再与 R₂NH₂ 形成亚胺。氨基酮可通过母体酮氧杂氮化作用 (oxamination) 和还原得到，而所需的酮由乙酸芳基 (杂芳基) 酯与 R₁COX 成份缩合得到 β -酮酯脱羧制备。



方案 III

下述方案 IV 中，利用式 (VI) 酮经过两条不同路线制备式 (I) 化合物。杂环酮 (VI) 制备如下：将烷基杂环物如 4-甲基喹啉的阴离子（使所述杂环物与烷基锂如正丁基锂反应得到）加到 N-烷基-O-烷氧基苯甲酰胺、酯或相同氧化态的其它任何适宜的活化的衍生物上，或者，所述阴离子可与苯甲醛缩合成醇，该醇再氧化成酮 (VI)。



方案 IV

另一方法中，式 (I) 的 N-取代的化合物可按如下制备：

a). 使下式 (XII) 的酰胺的阴离子与式 (XIII) 的腈反应，



式中 R_1 和 R_2 定义同前，

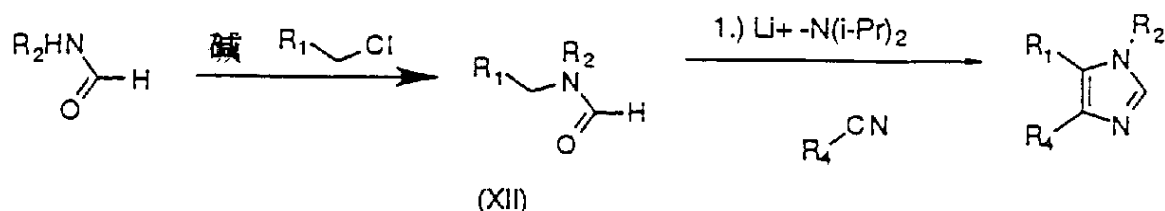


式中 R_4 定义同前，或者

b) 使式 (XII) 的酰胺的阴离子与过量的下式 (XIV) 的酰卤, 例如酰氯或相应的酸酐反应,



式中 R_4 定义同前, Hal 是卤素, 得到双-酰化的中间产物, 再使该中间产物与氮源, 如乙酸铵反应。



方案 V

上述方案 V 具体说明了该方法的一种变化形式。使伯胺 ($R_2 \text{ NH}_2$) 与式 $R_1 \text{ CH}_2 \text{ X}$ 的卤代甲基杂环反应得到仲胺, 再利用一般技术将该仲胺转变成酰胺。或者, 可按方案 V 所示, 使甲酰胺与 $R_1 \text{ CH}_2 \text{ X}$ 进行烷基化反应, 得到所述酰胺。利用强酰胺碱, 如二-异丙基酰胺锂 (lithium di-iso-propyl amide) 或双-(三甲基甲硅烷基) 酰胺钠 (sodium bis-trimethylsilyl amide) 与所述酰胺进行脱质子反应, 然后加入过量芳酰氯, 得到双-酰化的化合物, 该化合物在含乙酸铵的乙酸中加热闭环而成为式 (I) 的咪唑化合物。或者, 可用取代的芳腈与所述酰胺的阴离子反应, 直接生成式 (I) 的咪唑。

用于羟基和咪唑氮的适宜保护基是所属领域公知的, 且在许多参考文献中均有说明, 例如, Protecting Groups in Organic Synthesis, Greene T W, Wiley-Interscience, New York, 1981。

适宜的羟基保护基的具体实例包括甲硅烷基醚，例如叔丁基二甲基-或叔丁基二苯基和烷基醚，例如与可变链的烷基链 $(CR_{10}R_{20})_n$ 连接的甲基。适宜的咪唑氮保护基的实例包括四氢吡喃基。

采用公知的方法，例如用适当剂量的酸在适宜溶剂存在下处理式(I)化合物，可得到该化合物的可药用酸加成盐。

下述实施例中，所有温度都用 $^{\circ}C$ 表示。除另有说明外，质谱用VG Zab质谱仪利用快速原子轰击得到。 ^1H-NMR （下面用“NMR”表示）光谱利用Bruker AM 250或Am 400光谱仪在250 MHz下记录。标注的多重峰为： $s =$ 单峰， $d =$ 双峰， $t =$ 三峰， $q =$ 四峰， $m =$ 多峰， br 表示一宽信号。Sat.表示饱和溶液， eq 表示相对于主要反应物试剂摩尔当量的比例。

快速色谱法在Merck Silica gel (230-400目)上进行。

合成实施例

下面参照实施例说明本发明。这些实例仅仅是说明性的，不能被认为对本发明范围的限制。除另有说明外，所有温度都用摄氏度表示，所有溶剂纯度都是可获得最高纯度，所有反应都是在无水条件下、氩气氛中进行。

实施例 1

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 4 - 氟苯基 - 甲苯磺基甲基甲酰胺

将对 - 氟苯甲醛溶液 (13.1 毫升 (下面用 ml) 表示)，122 毫摩尔 (下面用 mmol 表示))，甲苯磺酚 (16.64 克 (下面用 g 表示)，122 mmol)、甲酰胺 (15.0 ml，445 mmol) 和甲苯 (300 ml) 混合并加热至甲苯回流，共沸脱除 H_2O 18h。冷却后反应物经 EtOAc (500 ml)

稀释，饱和 Na_2CO_3 （ $3 \times 100\text{ml}$ ）水溶液、饱和 NaCl （ 100ml ）水溶液洗涤，干燥（ Na_2SO_4 ）和浓缩。残余物用石油醚研制，过滤并减压干燥得到 28.50g 标题化合物的白色固体（ 85% ），熔点（下面用 mp 表示）= $119-120^\circ$ 。

b) 4-氟苯基-甲苯磺基甲基肼

将例1(a)化合物（ 25g ， 91mmol ）的 CH_2Cl_2 （ 300ml ）溶液冷却至 -30° ，机械搅拌下滴加 POCl_3 （ 11ml ， 110mmol ），再滴加 Et_3N （ 45ml ， 320mmol ），同时将温度保持在 -30° 以下， -30° 下搅拌 30min ， 5° 搅拌 2h ，用 CH_2Cl_2 （ 300ml ）稀释并用 5% 饱和 Na_2CO_3 （ $3 \times 100\text{ml}$ ）水溶液洗涤，干燥（ Na_2SO_4 ）并浓缩至 500ml 。用 CH_2Cl_2 使该溶液在大烧结玻璃漏斗内 $12 \times 16\text{cm}$ 氧化硅柱上过滤得到 12.5g （ 53% ）纯化肼的浅棕色蜡状固体。IR（ CH_2Cl_2 ） 2130cm^{-1} 。

c) 吡啶-4-甲醛[4-吗啉基丙-3-基]亚胺

将吡啶-4-甲醛（ 2.14g ， 20mmol ）、4-(3-氨基丙基)吗啉（ 2.88g ， 20mmol ）、甲苯（ 50ml ）和 MgSO_4 （ 2g ）混合并在氩气氛中搅拌 18h ，滤掉 MgSO_4 ，浓缩滤液，剩余物从 CH_2Cl_2 中再浓缩得到 4.52g （ 97% ）标题化合物的黄色油状物，据 $^1\text{H NMR}$ 分析内含小于 5% 的醛。 $^1\text{H NMR}$

(CD_3Cl): δ 8.69 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 3.84 (m, 6H), 2.44 (m, 6H), 1.91 (m, 2H).

d) 1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

将例1(b)化合物（ 1.41g ， 5.5mmol ）和例1(c)化合物（ 1.17g ， 5.0mmol ）和 CH_2Cl_2 （ 10ml ）冷却至 5°C ，加入1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯（下面称作TBD， 0.71g ， 5.0mmol ）。

反应在 5 °C 保持 16 h，用 EtOAc (80mmol) 稀释，用饱和 Na₂CO₃ (2×15ml) 水溶液洗涤。用 1N HCl (3×15ml) 萃取 EtOAc，用 EtOAc (2×25ml) 洗涤酸相，用 EtOAc (25ml) 分层，加入固体 K₂CO₃ 至 pH 8.0 后加 10% NaOH 至 pH 10。相分离再用 EtOAc (3×25ml) 萃取水相。萃取液经干燥 (K₂CO₃)、浓缩，并对剩余物用丙酮/己烷中结晶，得到 0.94g (51%) 的标题化合物。mp = 149–150 °C。

实施例 2

1 - (3 - 氯丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛 (3 - 氯丙基) 亚胺

向 3 - 氯丙胺盐酸化物 (15.1g, 0.120 摩尔 (下面 mol 表示)) 和 H₂O (100ml) 中加入吡啶 - 4 - 甲醛 (9.55ml, 0.100mol)，再加 K₂CO₃ (8.28g, 0.060mol) 后加 CH₂Cl₂ (100ml)，混合物搅拌 40 分钟。相分离后再用 CH₂Cl₂ (2×50ml) 萃取水相、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩后得到 17.1g (94%)。¹H NMR (CD₃Cl): δ 8.69 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.63 (t, J = 6Hz, 2H), 2.24 (t, J = 6Hz, 2H)。

¹H NMR 分析有 9% 的醛存在。

b) 1 - (3 - 氯丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

用例 1 (d) 的方法，使例 1 (d) 化合物 (6.85g, 26.6mmol)，例 2 (a) 化合物 (6.32g, 34.6mmol)、CH₂Cl₂ (70ml) 和 TBD (4.07g, 28.4mmol) 反应，得到 3.19g。mp = 139–140 °。

实施例 3

1 - (3 - 叠氮基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡

啉基)咪唑

向例2(b)化合物(250毫克(下面用mg表示), 0.79mmol)和DMF(5ml)的溶液中加入NaN₃(256mg, 3.95mmol)和NaI(12mg, 0.08mmol), 混合物加热到90°直至据tlc分析(19:1CH₂Cl₂/MeOH)反应结束止。冷却的反应体系加入到5%Na₂CO₃(20ml)水溶液中, 用EtOAc(3×25ml)萃取。合并后的萃取液经H₂O(3×25ml)洗涤, 快速色谱纯化(2.2×10cm柱), 用含0-1%MeOH的CH₂Cl₂洗脱, 得到254mg(100%)标题化合物的白色固体。mp=64-65°。

实施例4

1-(3-氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啉基)咪唑

将上述例3化合物(254mg, 0.79mmol)溶于THF(2ml), 滴加入0°的1N LiAlH₄的THF(1.2ml, 1.2mmol)溶液中。0°下搅拌15分钟, 小心加入EtOAc(4ml), 将混合物加入冰冷却的10%NaOH(15ml)内, 用EtOAc(4×25ml)萃取产物, 干燥(K₂CO₃), 浓缩得到蜡状固体(175mg, 75%)。mp=81-82°。

实施例5

1-(3-甲基亚磺酰氨基丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啉基)咪唑

向上述例4化合物(79mg, 0.26mmol)的CH₂Cl₂(0.5ml)溶液中加入Et₃N(72μl, 0.52mmol), 再加甲磺酰氯(25μl, 0.31mmol)。反应放热至CH₂Cl₂短时回流, 据tlc分析(19:1CH₂Cl₂/MeOH)反应在1分钟内结束。然后倒入10%NaOH(5ml)内, 用EtOAc(3×20ml)萃取。萃取液经H₂O(10ml)和饱和NaCl

水溶液 (10ml) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩和快速色谱纯化 (1 × 10 cm 氧化硅), 用含 0 - 8 % MeOH 的 CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 6.3 mg (6.5 %)。mp = 186 - 187°。

实施例 6

1 - [3 - (N - 苯甲基) 氨基丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用上述例 3 的方法, 只是用苄胺作亲核试剂, 用热己烷研制提纯粗产品, 制出标题化合物的白色固体 (收率 3.2 %)。mp = 125 - 126°。

实施例 7

1 - [3 - (N - 苯甲基 - N - 甲基) 氨基丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 3 方法, 只是用 N - 苄甲胺作亲核试剂, 用热己烷研制提纯粗产品, 制出标题化合物和白色固体 (收率 42 %)。mp = 90 - 91°。

实施例 8

1 - [3 - (1 - 吡咯烷基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 3 方法, 只是用吡咯烷作亲核试剂, 用热己烷研制提纯粗产品, 制出标题化合物的白色固体 (收率 3.5 %)。mp = 105 - 107°。

实施例 9

1 - (3 - 二乙基氨基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 3 的方法, 只是用二乙胺作亲核试剂, 用乙醚萃取分离产品, 制出标题化合物的白色固体 (收率 2.1 %)。mp = 94 - 95°。

实施例10

1 - [3 - (1 - 哌啶基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 3 方法, 只是用哌啶作亲核试剂, 用热己烷研制提纯粗产品, 制出标题化合物的白色固体 (收率 63%)。mp = 105 - 108°。

实施例11

1 - [3 - (甲硫基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 3 方法, 只是用甲硫醇钠作亲核试剂并且不用碘化钠, 用热己烷研制提纯粗产品, 制出标题化合物的白色固体 (收率 50%)。mp = 85 - 86°。

实施例12

1 - [2 - (4 - 吗啉基) 乙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛 - [2 - (4 - 吗啉基) 乙基] 亚胺

采用例 1 (c) 的方法, 只是用 4 - (2 - 氨基乙基) 吗啉作为胺, 制备出标题化合物的黄色油状物 (100%), 据 ^1H NMR 分析内含不到 10% 的醛。 ^1H NMR (CD_3Cl) : d 8.68 (d, J=6Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.58 (d, J=6Hz, 2H), 3.82 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.55 (m, 4H)。

b) 1 - [2 - (4 - 吗啉基) 乙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 的方法, 只是用例 20 (a) 的化合物作为胺, 得到标题化合物的白色固体 (21%)。mp = 114 - 115°。

实施例13

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 甲硫基苯基) -
5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) N - [3 - 甲硫基苯基 - (甲苯硫基) 甲基] 甲酰胺

采用例 1 (a) 方法, 只是用间 - 甲硫基苯甲醛作为醛, 制出标题化合物的白色固体 (7.3%)。mp = 103 - 104°。

b) 3 - 甲硫基苯基 - (甲苯硫基) 甲脒

采用例 1 (b) 的方法, 只是把上步化合物用作甲酰胺, 制出标题化合物的浅棕色油状物 (7.7%)。IR (CH₂Cl₂) 2120cm⁻¹。

c) 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 甲硫基苯基)
- 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为脒, 得到标题化合物的白色固体 (3.1%)。mp = 105 - 106°。

实施例14

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 甲基亚磺酰基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

将例13 (c) 化合物 (200mg, 0.49mmol) 溶于HOAc (4 ml)。加入溶于H₂O的K₂S₂O₈ (151mg, 0.56mmol), 搅拌溶液 1.6 h, 倒入 10% NaOH水溶液 (50 ml) 内 (得到的溶液 > pH 10), 用EtOAc (3 × 2.5 ml) 萃取。萃取液干燥 (K₂CO₃)、浓缩, 剩余油状物用丙酮/己烷结晶, 得到 8.7 mg (4.2%) 白色固体。mp = 117 - 118°。

实施例15

1 - [3 - (N - 甲基 - N - 苄基) 氮丙基] - 4 - (3 - 甲硫基苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶-4-甲醛 3-(N-甲基-N-苄氨基丙基)亚胺

采用例 1 (c) 的方法, 只是用 3-(N-甲基-N-苄氨基)丙胺作为胺 (Ueda, T; Ishizaki; K.; Chem. Pharm. Bull. 1967, 15, 228-237), 得到标题化合物的浅黄色油状物 (100%), 据

^1H NMR 分析内含不到 10% 的醛。 ^1H -NMR (CD_3Cl): δ 8.65 (d, $J=7$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.54 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 7.52 (m, 5H), 3.69 (t, $J=11$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.44 (t, $J=11$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.91 (m, 2H).

b) 1-[3-(N-甲基-N-苄基)氮丙基]-4-(3-甲硫基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例 1 (d) 的方法, 只是把例 13 (b) 化合物用作胺, 把上步制备的化合物用作亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (36%)。 $\text{mp}=87-88^\circ$ 。

实施例 16

1-[3-(N-甲基-N-苄基)氮丙基]-4-(3-甲基亚磺酰基苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例 14 方法, 只是把例 15 (b) 化合物用作硫化物, 得到标题化合物的白色固体 (97%)。 $\text{mp} 84-85^\circ$ 。

实施例 17

1-[4-(甲硫基)苯基]-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

a) 吡啶-4-甲醛 (4-甲硫基苯基)亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是把 4-(甲硫基)苯胺用作胺, 得到 (100%) 浅黄色油状物, 据 ^1H NMR, 无可检测量的醛。

^1H NMR (CD_3Cl): δ 8.75 (d, $J=6$ Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H).

b) 1 - [4 - (甲 硫 基) 苯 基] - 4 - (4 - 氟 苯 基) - 5 -
(4 - 吡 啶 基) 咪 唑

采用例 1 (d) 方法, 只是把上步化合物用作亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (27%)。mp = 172 - 173°。

实施例 18

1 - [4 - (甲 基 亚 磺 酰 基) 苯 基] - 4 - (4 - 氟 苯 基) - 5 -
(4 - 吡 啶 基) 咪 唑

采用例 14 方法, 只是用例 17 (b) 化合物作硫化物, 得到标题化合物的白色固体 (67%)。mp = 202 - 203°。

实施例 19

1 - [3 - (甲 硫 基) 苯 基] - 4 - (4 - 氟 苯 基) - 5 - (4 -
吡 啶 基) 咪 唑

a) 吡 啶 - 4 - 甲 醛 (3 - 甲 硫 基 苯 基) 亚 胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用 3 - (甲 硫 基) 苯 胺 作为 胺, 得到 (98%) 浅黄色油状物, 据 ^1H NMR, 含有约 2.5% 的醛。

^1H NMR (CD₃Cl): d 8.76 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.34 - 6.98 (m, 4H), 2.52 (s, 3H).

b) 1 - [3 - (甲 硫 基) 苯 基] - 4 - (4 - 氟 苯 基) - 5 -
(4 - 吡 啶 基) 咪 唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (42%)。mp = 155 - 156°。

实施例 20

1 - [3 - (甲 基 亚 磺 酰 基) 苯 基] - 4 - (4 - 氟 苯 基) - 5 -
(4 - 吡 啶 基) 咪 唑

采用例 14 方法, 只是用例 19 (b) 化合物作为硫化物, 得到标

题化合物的白色固体 (6.7%)，mp = 233 - 234°。

实施例 2.1

1 - [2 - (甲硫基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛 (2 - 甲硫基苯基) 亚胺

采用例 1 (c) 方法，只是用 2 - (甲硫基) 苯胺作为胺，得到 (9.8%) 浅黄色油状物，据 ^1H NMR，含约 8% 的醛。

^1H NMR (CD_3Cl): d 8.75 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.79 (d, J = 6 Hz, 2H), 7.36 - 7.00 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

b) 1 - [2 - (甲硫基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法，只是用上步化合物作为亚胺，用含 0 - 1% MeOH 的 CH_2Cl_2 进行快速色谱纯化，得到标题化合物的非结晶白色泡沫体 (5.3%)，mp = 59 - 60°。

实施例 2.2

1 - [2 - (甲基亚磺酰基) 苯基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 14 方法，只是用例 21 (b) 化合物作硫化物，用含 0 - 4% MeOH 的 CH_2Cl_2 进行快速色谱纯化，得到标题化合物的非结晶白色泡沫体 (5.2%)，mp = 60 - 165°。(未很好限定的 mp 可能是结构异构体混合物造成的，该化合物的 ^1H 和 ^{13}C NMR 光谱清楚示出该混合物)。

实施例 2.3

1 - (3 - 氯丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

(对于另一种制法, 同时参见上述例 2)

a) 4-氟苯基-甲苯磺酰基甲基甲酰胺

向甲苯亚磺酸钠盐合物(120g)的水(750ml)的溶液中加入浓硫酸(16ml), 加二氯甲烷(500ml)后分离水相的有机相; 用二氯甲烷(2×200ml)萃取水相。混合的有机萃取液干燥(Na_2SO_4)并蒸发至干, 得到固体亚磺酸(71.79g, 0.46mol)。将其加到对-氟苯甲醛(57.04g, 0.46mol)的甲酰胺(62.1g, 1.38mol)中, 得到的混合物与樟脑-10-磺酸(21.3g, 0.092mol)在60-65°, 氮气中搅拌22小时。将碳酸氢钠(33.6g, 0.40mol)的水(400ml)溶液加到冰冷却的固体产物中, 该固体产物溶化, 搅拌30分钟。收集粗制品, 先后用丙酮(220ml)和乙醚(3×220ml)洗涤, 干燥, 得到目的产物91.5g, 64.8%。

b) 4-氟苯基-甲苯磺酰基甲脒

5分钟内, 向-10°下搅拌的上步化合物(3.22g, 10.5mmol)在二甲氧基乙烷(21ml)中的悬浮液滴加磷酸氯(2.36ml, 25.3mmol)。再于10分钟内, 滴加三乙胺(7.35ml, 52.5mmol), 将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液(100ml)中, 油状产物萃取入二氯甲烷(2×30ml)中, 蒸发有机萃取液, 得到黑色油状物(3.51g), 用二氯甲烷将其从Grade III碱性氧化铝(60g)洗脱。蒸发混合的产物馏分并加入乙醚, 结晶出目的产物1.735g, 57%。

c) 1-(3-氟丙基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

10分钟内, 室温下, 向上步化合物(1.183g, 4.09mmol)、例2(a)化合物(1.122g, 6.15mmol)和二甲氧基乙烷(15ml)的溶液滴加DBU(0.67ml, 4.51mmol)与二甲氧基乙烷(10ml)的溶

液。室温下搅拌反应混合物 1 - $\frac{1}{2}$ 小时，蒸发得到油状物，使其从 Grade III 碱性氧化铝洗脱 (100g)，得到目的产物 1.096g，85%。

实施例 24

1 - [4 - (4 - 吗啉基) 丁基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 4 - (4 - 吗啉代) 丁基 - 1 - 苯邻二甲酰亚胺

4 - 溴丁基 - 1 - 苯邻二甲酰亚胺 (5.0g, 17.7mmol) 和吗啉 (20 ml) 混合后搅拌 3 小时，用 Et₂O (200ml) 稀释，过滤。固体再经 Et₂O 洗涤，用 3 N HCl (3 × 25 ml) 萃取混合滤液。混合液相用 Et₂O (3 × 50 ml) 洗涤，用 EtOAc 分层，加固体 K₂CO₃ 直到停止发泡，成为碱性，再加 10% NaOH 水溶液至 pH > 10，用 EtOAc (3 × 100ml) 萃取，干燥 (K₂CO₃)，浓缩，在 1L 氧化硅上快速过滤，先用含 0 - 4% MeOH 的 CH₂Cl₂ 洗涤，再用含 4% MeOH 和 1% Et₃N 的 CH₂Cl₂ 洗提产物，得到 5.52g (54%) 标题化合物的白色固体。

b) 4 - (4 - 吗啉代) 丁胺

将例 24 (a) 化合物 (1.0g, 3.47mmol)，单水合肼 (190 μ l, 3.82mmol) 和 CH₃OH (20 ml) 混合并在 23° 搅拌过夜。减压脱除 CH₃OH，剩余物从 EtOH 浓缩至干。剩余物与 2 N HCl (20 ml) 混合后搅拌 2 小时，过滤，固体用 H₂O 洗涤。混合的滤液减压浓缩且从 EtOH 再浓缩 2 次，得到白色泡沫物，将该物溶于 3 : 1 的 CH₂Cl₂ / CH₃OH，与 K₂CO₃ 一起搅拌 5 分钟后过滤。浓缩滤液得到 0.535g (80%) 的棕色油状物。

¹H NMR (CD₃Cl): 3.7 - 3.2 (m, 6H), 2.7 - 2.2 (m, 6), 1.6 - 1.3 (m, 6H).

c) 吡啶 - 4 - 甲醛 [4 - (4 - 吗啉基) 丁基] 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用例 24 (b) 化合物作为胺, 制出标题化合物的浅黄色油 (100%)。据 ^1H NMR, 含 30% 的醛。

^1H NMR (CD_3Cl): 8.60 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.7-3.2 (m, 6H), 2.5-2.2 (m, 6), 1.7-1.4 (m, 4H)。

d) 1 - [4 - (4 - 吗啉基) 丁基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用例 24 (c) 化合物作为亚胺, 得到标题化合物 (38%)。mp = 103-104°。

实施例 2 5

1 - 环丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛环丙基亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用 100% 过量的易挥发环丙胺, 制出标题化合物的浅黄色油 (100%)。

^1H NMR (CD_3Cl): 8.65 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.51 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 3.07 (m, 1H), 1.01 (m, 4H)

b) 1 - 环丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

将上步化合物 (20mmol)、例 1 (b) 化合物 (5.65g, 22mmol) 和 CH_2Cl_2 (20ml) 冷却至 0°, 加入 TBD (2.84g, 20mmol)。5° 下搅拌 2 小时, 23° 搅拌 48 小时, 回流 4 小时。粗产品快速过滤通过装有氧化硅 (1L 氧化硅) 的烧结玻璃漏斗, 用含 0-4% CH_3OH 的 CH_2Cl_2 洗提。用己烷/丙酮结晶得到 839mg (15%) 晶体, mp = 129.0-129.5°。

实施例 2 6

1 - 异丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛异丙基亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用异丙胺作为胺, 制出标题化合物的浅黄色油 (100%)。 ^1H NMR (CD_2Cl_2) : 8.67 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 3.27 (s, 1H), 7.59 (d, $J=4.43\text{Hz}$, 2H), 3.59 (m, 1H), 1.27 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H)。

b) 1 - 异丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代之以上步的亚胺, 采用改进的使粗反应物通过氧化硅的快速过滤法 (含 0 - 4 % MeOH 的 CH_2Cl_2) 制备化合物。用己烷 / 丙酮两次结晶得到标题化合物棕黄色针状物 (30%), $\text{mp} = 179.0 - 179.5^\circ$ 。

实施例 2 7

1 - 环丙基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛环丙基甲基亚胺

采用例 1 (c) 的方法, 只是用环丙基甲基亚胺作为胺, 制出标题化合物的浅黄色油 (100%)。 ^1H NMR

(CD_3Cl) : 8.69 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 4.5\text{ Hz}$, 2H), 3.55 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.27 (m, 2H)。

b) 1 - 环丙基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代之以上步的亚胺, 采用使粗反应物通过氧化硅的改进的快速过滤法 (含 0 - 4 % MeOH 的 CH_2Cl_2) 制备化合物。用己烷 / 丙酮结晶得到标题化合物的白色片状粉末 (62%)。 $\text{mp} = 162.0 - 162.5^\circ$ 。

实施例 2 8

1 - 叔丁基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛叔丁基亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用叔丁胺作为胺, 制出标题化合物的浅黄色油 (100%)。 ^1H NMR (CD_3Cl) : 8.67 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 1.30 (s, 9H)。

b) 1 - 叔丁基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代之以上步的亚胺, 采用改进的快速过滤使粗反应物通过氧化硅 (含 0 - 4% CH_3OH 的 CH_2Cl_2) 制备化合物, 得到标题化合物的棕黄色粉末 (16%)。 $\text{mp}=199.0-200.0$ 。

实施例 29

1 - (2,2-二乙氧基乙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛 2,2-二乙氧基乙基亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用 2,2-二乙氧基乙基胺作为胺, 制出标题化合物的浅黄色油 (100%)。 ^1H NMR

(CD_3Cl): 8.69 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.60 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.82 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.82 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 1.21 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H)。

b) 1 - (2,2-二乙氧基乙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代之以上步的亚胺。采用改进的快速过滤使粗反应物通过氧化硅 (含 0 - 4% MeOH 的 CH_2Cl_2), 再利用快速色谱法通过氧化硅纯化 (含 25 - 100% EtOAc 的己烷) 及用己烷研制生成的胶状物, 得到标题化合物的白色粉末 (47%)。 $\text{mp}=69.5-70.0$ 。

实施例 30

1 - 甲酰基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪

唑

将例29 (b) 产物 (400mg, 1.13mmol)、H₂O (10ml)、丙酮 (10ml) 和浓H₂SO₄ (1ml) 混合并回流 2 4 小时, 真空脱除大部分丙酮, 剩余物与 5 % Na₂CO₃ 水溶液混合, 用EtOAc 萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩并用丙酮结晶得到标题化合物的白色粉末 (47%)。mp = 118.5 - 119.0。

实施例 3 1

1 - 羧亚氨基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

例30产物 (317mg, 1.13mmol)、盐酸胍 (317mg)、吡啶 (317 μ l) 和EtOH (3.8ml) 混合后回流 3 小时, 倒入 5 % Na₂CO₃ 水溶液内, 用EtOAc 萃取, 干燥 (Na₂SO₄), 在含 0 - 4 % MeOH的CH₂Cl₂ 中快速过滤得到261mg (7 8 %) 标题化合物的白色粉末。mp = 184.0 - 185.0。

实施例 3 2

1 - 氟基甲基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑
例 3 1 产物 (250mg, 0.84mmol) 和CuSO₄ 混合后回流 2 小时。冷却的反应物在含 0 - 4 % MeOH的CH₂Cl₂ 中快速过滤, 得到129mg (5 5 %) 标题化合物的白色粉末。mp = 132.0 - 133.0。

实施例 3 3

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (2 - 甲基吡啶 - 4 - 基) 咪唑

a) 4 - 甲酰基 - 2 - 甲基吡啶

据文献方法 (Yamanaka H.; Abe, H.; Sakamoto, T.; Hidetoshi, Hiranuma, H.; Kamata, A. Chem. Pharm. Bull. 25 (7), 1821 -

1826), 从2,6-二甲基吡啶制备4-氨基-2-甲基吡啶。将4-氨基-2-甲基吡啶(0.367g, 3.11mmol)和甲苯(3.5ml)的溶液冷却至-78°, 通过注射泵滴加含1M DIBAL的己烷(3.6ml, 3.6mmol) (T < -65°), 反应升温至5°并搅拌5分钟, 再冷却至-78°后加CH₃OH(3.5ml) (T < -40°), 升温至5°, 搅拌5分钟后再加25%罗谢尔盐水溶液, 搅拌3分钟, 用10% H₂SO₄水溶液酸化至 < pH 1.0。加固体K₂CO₃使水溶液呈碱性, 用EtOAc萃取。萃取液干燥(Na₂SO₄)、浓缩、过滤通过氧化硅(含2% MeOH的CH₂Cl₂), 得到253mg (84%) 醛。 ¹H NMR

(CD₃Cl): d 10.05 (s, 1H), 8.74 (d, J = 7Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7Hz, 1H), 2.68 (s, 3H).

b) 吡啶-4-甲醛 [3-(4-吗啉基)丙基]亚胺

采用例1(c)方法, 使上步反应产物与4-(3-氨基丙基)吗啉反应, 得到标题化合物的浅黄色油, 据 ¹H NMR分析不含醛。

¹H NMR (CD₃Cl): d 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.46 (s, 1H); 7.36 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.71 (m, 6H), 2.60 (s, 1H); 2.35 (m, 6H), 1.90 (m, 2H).

c) 1-[3-(4-吗啉基)丙基]-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑

采用例1(d)方法, 使上步化合物与例1(b)化合物反应, 得到标题化合物的白色固体 [51%, 按33(a)计]。mp = 116-117°。

实施例 3 4

4-(4-氟苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-氟吡啶-4-基)咪唑

a) 2-氯代吡啶-4-甲醛 [3-(4-吗啉基)丙基] 亚胺

按照作为本文参考文献的专利文献 (WPI Acc. No 88-258820/37) 所述方法制备2-氯代吡啶-4-甲醛。采用例1(c)方法使该醛与4-(3-氯丙基)吗啉反应, 得到标题化合物的黄色油。¹H NMR (CD₃Cl): δ 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H); 7.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.72 (m, 6H), 2.44 (m, 6H), 1.91 (m, 2H).

b) 4-(4-氯苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-氯-4-吡啶基)咪唑

采用例1(d)方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (93%)。mp = 97.0-97.5。

实施例 35

4-(4-氯苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-氨基-4-吡啶基)咪唑

a) 4-(4-氯苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-胍基-4-吡啶基)咪唑

将例34(b)化合物 (872mg, 2.18mmol) 和98%水合肼 (9ml) 加热至115° (浴温) 20小时, 冷却至23°, 与H₂O混合, 用EtOAc (3 × 25ml) 萃取。混合萃取液经H₂O洗涤 (2 × 20ml) 和干燥 (Na₂SO₄)。用含0-8%CH₃OH的CH₂Cl₂ 进行快速色谱纯化, 得到547mg (63%) 标题化合物的白色固体。

b) 4-(4-氯苯基)-1-[3-(4-吗啉基)丙基]-5-(2-氨基-4-吡啶基)咪唑

上步化合物 (100mg, 0.25mmol)、无水EtOH (15ml) 和阮内镍 (0.4ml) 在H₂ (45psi) 下摇动4小时。用含0-8%CH₃OH的CH₂Cl₂ 进行快速色谱纯化, 得到34mg (37%) 标题化合物的白色固

体, mp = 186 - 187°。

实施例 3 6

1 - (4 - 羧甲基) 丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶 - 4 - 甲醛 (4 - 羧甲基丁基) 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使吡啶 - 4 - 甲醛与甲基 - 4 - 氨基丁酸酯反应, 得到标题化合物的黄色油状物。 ¹H NMR

(CD₃Cl): δ 8.69 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H); 7.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H); 2.31 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H).

b) 1 - (4 - 羧甲基) 丙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (35%)。mp = 69.0 - 70.0°。

实施例 3 7

1 - (4 - 羧丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

使例 36 化合物 (100mg, 0.29mmol) CH₃ OH (3 ml) 和 THF (1.5ml) 混合。得到的溶液用 LiOH (62mg, 1.5mmol) 与 H₂ O (1.5ml) 的溶液处理。得到的溶液搅拌 4 小时。真空脱除易挥发成份, 重新溶于 H₂ O, 通过 HP - 20 进行色谱纯化, 先用 H₂ O 洗至洗脱呈中性, 再用 25% 的 MeOH 水溶液洗后得到标题化合物的锂盐 65mg (68%)。ES (+) MS m/e = 326 (MH⁺)。

实施例 3 8

1 - (4 - 羧甲基) 乙基 - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 吡啶-4-甲醛(3-羧甲基)乙基亚胺

采用例1(c)方法,使吡啶-4-甲醛与 β -氨基丙酸甲酯反应得到标题化合物的黄色油。¹H NMR

(CD₃Cl): δ 8.68 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H); 7.57 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 3.68 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H),

b) 1-(3-羧甲基)乙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑 SB-219302

采用例1(d)方法,只是用上步化合物作为亚胺,得到标题化合物的白色固体(40%,按胺计)。mp = 119.0-120.0°C。

实施例 39

1-(3-羧基)乙基-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例37方法水解例38(b)化合物,得到标题化合物的锂盐:(71%)。ES(+)MS m/e = 312 (MH⁺)。

实施例 40

1-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

a) 吡啶-4-甲醛(1-苄基哌啶-4-基)亚胺

采用例1(c)方法使吡啶-4-甲醛与4-氨基-N-苄基哌啶反应,得到标题化合物的黄色油。

b) 1-(1-苄基哌啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例1(d)方法,只是用上步实例化合物作为亚胺,得到标题化合物的白色固体。(9%,按胺计)。ES(+)MS m/e = 413 (MH⁺)。

实施例 4 1

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
[3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑

a) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛缩二甲醇 (2 - Aminopyrimidine -
4 - Carboxaldehyde dimethyl acetal)

使二甲氨基甲醛缩二甲醇 (55ml, 0.41mol) 和丙酮缩二甲醇
(50ml, 0.41mol) 混合, 加热至 100° 1 8 小时。真空脱除甲醇得到
油状物。

将 NaOH (1 8 g, 0.45mol) 与 H₂O (5 0 ml) 和溶液加到盐酸胍
(43g, 0.45mol) 与 H₂O (100ml) 的溶液中, 再将该配制的溶液加
到上述油中。混合物在 23° 下搅拌 48 小时。过滤得到 25g (50%) 标
题化合物。

b) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛

将上步化合物 (1.69g, 10mmol) 与 3N Hcl (7.3ml, 22mmol) 混
合, 加热至 48° 14 小时, 冷却, 用 EtOAc (50ml) 分层分几小部分加
入 NaHCO₃ (2.1g, 25mmol) 中和。用 EtOAc 萃取水相 (5 × 50ml),
萃取液干燥 (Na₂ SO₄)、浓缩得到 0.793g (64%) 标题化合物。

c) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛 [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 亚胺

采用例 1 (c) 方法使上步化合物与 4 - (3 - 氨基丙基) 吗啉反
应得到标题化合物的黄色油。

d) 5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
[3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑 SB 216385

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化
合物的白色固体。

¹H NMR (CD₃Cl) δ 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.00 (t, J =

8.6Hz, 2H), 6.50(d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.09(brd.s, 2H), 4.34(t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.69(m, 4H), 2.35(brd.s, 4H), 2.24(t, J = 4.6 Hz, 2H), 1.84(m, 2H).

实施例 4 2

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
(1 - 苄基哌啶 - 4 - 基) 咪唑

a) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛 (1 - 苄基哌啶 - 4 - 基) 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛与 4 - 氨基苄基哌啶反应, 得到标题化合物的黄色油。

b) 5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
(1 - 苄基哌啶 - 4 - 基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (31%, 按胺计)。m p = 227 - 229° (分解)。

实施例 4 3

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
(2 - 丙基) 咪唑

a) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛 (2 - 丙基) 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛与 2 - 丙胺反应, 得到标题化合物的黄色油。

b) 5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
(2 - 丙基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (32%, 按 2 - 氨基嘧啶醛计)。m p = 201 - 202°。

实施例 4 4

5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -
(环丙基甲基) 咪唑

a) 2-氨基嘧啶-4-甲醛(环丙基甲基)亚胺

采用例1(c)方法,使2-氨基嘧啶-4-甲醛和2-环丙基甲基胺反应得到标题化合物的黄色油。

b) 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(环丙基甲基)咪唑

采用例1(d)方法,只是用上步化合物作为亚胺,得到标题化合物的白色固体(38%,按2-氨基嘧啶醛计)。mp = 187-188°。

实施例45

5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(1-羧乙基-4-哌啶基)咪唑

a) 2-氨基嘧啶-4-甲醛(1-羧乙基-4-哌啶基)亚胺

采用例1(c)方法,使2-氨基嘧啶-4-甲醛与1-羧乙基-4-氨基哌啶反应得到标题化合物的黄色油。

b) 5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(1-羧乙基-4-哌啶基)咪唑

采用例1(d)方法,只是用上步化合物作为亚胺,得到标题化合物的白色固体(26%,按2-氨基嘧啶醛计)mp = 216-218°(分解)。

实施例46

5-(2-氨基嘧啶-4-基)-4-(4-氟苯基)-1-(4-哌啶基)咪唑

a) 2-氨基嘧啶-4-甲醛(1-叔丁氧基羰基-4-氨基哌啶基)亚胺

采用例1(c)方法,使例41制备的2-氨基嘧啶-4-甲醛与叔丁氧基羰基-4-氨基哌啶(Mach R.H., 等人, J. Med. Chem. 36,

P 3707-3719, 1993) 反应得到标题化合物的黄色油。

b) 5 - [4 - (2 - 氨基) 嘧啶基] - 4 - (4 - 氯苯基) - 1 - (叔丁氧基羰基哌啶 - 4 - 基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (27%, 按 2 - 氨基嘧啶计)。

c) 5 - [4 - (2 - 氨基) 嘧啶基] - 4 - (4 - 氯苯基) - 1 - (4 - 哌啶基) 咪唑 SB-220025

将上步化合物与含 4N HCl 的二噁烷 (5 ml) 混合, 搅拌 10 分钟, 用 EtOAc 稀释并倾析液相。固体经 Et₂O (25ml) 洗涤两次并倾析液相。先后用 EtOH (无水) 和 Et₂O 研制, 50° 真空干燥 16 小时得到标题化合物的三盐酸化物 (41%)。m p = 265 - 275° (分解)。

实施例 4 7

1 - 甲基 - 4 - 苯基 - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 48 (b) 方法, 只是用苄腈得到标题化合物的白色固体。m p = 161 - 162°。

实施例 4 8

1 - 甲基 - 4 - [3 - (氯苯基)] - 5 - [4 - 吡啶基] 咪唑

a) N - (4 - 吡啶基甲基) - N' - 甲基甲酰胺

室温下, 20 分钟内, 向搅拌中的吹扫氩气的 4 - 吡啶甲基氯化物 - HCl (15g, 91.4mmol) 和 N - 甲基甲酰胺 (53.4ml, 914mmol) 和 300ml THF 的溶液中分批加入 80% NaH (5.48g, 183mmol) 的悬浮液。18 小时后加冰使反应骤冷, 在二氯甲烷与水之间分配, 用水和盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 蒸发至干燥得暗色油。在硅胶上进行快速色谱纯化得到 10.5g (76%) 标题化合物的浅黄色油。TLC: 硅胶 (9 : 1 CHCl₃ / MeOH) R_f = 0.54。

b) 1-甲基-4-[3-(氯苄基)]-5-[4-吡啶基]咪唑

向搅拌下、氩气氛中的 -78° 二异丙基氮化锂(下面称作LDA)(通过向11.2ml二异丙胺与150ml四氢呋喃(THF)的溶液中加入31.9ml含2.5M n-Buli的己烷制备而成)滴加含上述反应产物(10g, 66.5mmol)的100ml THF。 -78° 下继续搅拌生成的红棕色溶液40分钟,在20分钟内滴加含3-氯苄胺(18.3g, 133mmol)的100ml THF。反应升温至室温,搅拌1小时,升温至回流12小时。冷却反应,按与前步反应类似的方式进行处理。硅胶上快速色谱纯化得到2.15g油,使该油加热下溶于10ml乙酸乙酯再结晶。析出结晶后,收集固体,洗涤,干燥(0.4mmHg)得到1.43g(8%)标题化合物的浅棕黄色固体。 $m p = 119-121^{\circ}$ 。

实施例49

1-甲基-4-(3-甲硫基苄基)-5-(4-吡啶基)咪唑
采用例48(b)方法,只是用例13(b)化合物作为芳基胺,得到标题化合物的白色固体。ES(+)MS $m/e = 281$ (MH⁺)。

实施例50

1-甲基-4-(3-甲基亚磺酰基苄基)-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例14方法,只是用例49化合物作为硫化物,得到标题化合物的白色固体。ES(+)MS $m/e = 297$ (MH⁺)。

实施例51

(+/-)-4-(4-氟苄基)-1-[3-(甲基亚磺酰基)丙基]-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例14方法,只是用例11化合物作为硫化物并用饱和NH₄OH

水溶液骤冷，得到标题化合物的白色固体（0.87g，80%）。mp = 122 - 123°。

实施例 5 2

4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [(3 - 甲磺酰基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

将例 5 1 化合物 (0.5087g, 1.48mmol) 溶于甲醇 (8 ml) 后冷却至 0 °C。加入三氟乙酸 (0.12ml) 后滴加溶于 CH₂ Cl₂ (10ml) 的间 - 氯过苯甲酸 (0.23g, 2.22mmol)。搅拌 1 小时后蒸出溶剂。剩余物在 H₂ O 和 EtOAc 之间分配，加 2N NaOH 使水相呈碱性。分离有机相，干燥 (MgSO₄)、浓缩、剩余物经快速色谱法纯化 (硅胶，5 % MeOH / CH₂ Cl₂) 得到标题化合物 (0.37g, 69%)。mp = 146 - 147°。

实施例 5 3

1 - (3 - 苯氧基丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

向例 2 (b) 化合物 (0.22g, 0.70mmol) 的乙腈 (10ml) 溶液加 K₂ CO₃ (0.19g, 1.40mmol) 和苯酚 (0.10g, 1.05mmol)。70 °C 搅拌 24 小时后用 H₂ O 稀释反应物料。分离有机相、浓缩、剩余物经快速色谱纯化 (硅胶，5 % MeOH / CH₂ Cl₂) 及己烷中重结晶，得到标题化合物 (0.02g, 8%) 的白色固体。mp = 95 - 96°。

实施例 5 4

1 - [3 - (苯硫基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 3 方法，只是用硫代苯酚作亲核试剂，加 2.2 eq K₂ CO₃，不用 NaI。冷却的反应物经 10 % NaOH 稀释，有乙醚提取产物。快速色谱纯化后从己烷中重结晶，得到标题化合物 (0.13g, 53%) 的白

色然针状物。mp = 98 - 99°。

实施例 5 5

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 -
(4 - 噻啉基) 咪唑

a) 噻啉基 - 4 - 甲醛 [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使噻啉基 - 4 - 甲醛与 4 - (3 - 氨基丙基)
吗啉反应, 得到标题化合物的黄色油。

b) 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 5
- (4 - 噻啉基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化
合物的白色固体 (48% 以胺计)。mp = 139.5 - 140.0。

实施例 5 6

(+ / -) - 1 - (3 - 苯基亚磺酰基丙基) - 4 - (4 - 氟苯
基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 14 方法, 只是用例 54 化合物作为硫化物并用饱和 NH₄ OH 水
溶液骤冷, 得到标题化合物的白色固体。mp = 146.5 - 148°。

实施例 5 7

1 - (3 - 乙氧丙基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶
基) 咪唑

向例 2 (b) 化合物 (0.40g, 1.26mmol) 的乙醇 (25 ml) 溶
液加乙醇钠 (0.8ml, 21 wt% 在乙醇内)。回流 16 小时后冷却混
合物, 用 H₂O 稀释, 用 EtOAc 提取。浓缩溶剂并用快速色谱法纯化
硅胶, 5% MeOH / CH₂ Cl₂) 得到标题化合物 (0.05g, 12%)
mp = 85 - 86°。

实施例 5 8

1 - (3 - 苯磺酰基丙基 - 4 - (4 - 氯苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 5 2 方法, 只是用例 5 6 化合物作为亚砷并在色谱法纯化后用己烷重结晶, 得到标题化合物的白色固体。mp = 109 - 110°。

实施例 5 9

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 氯苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

a) 3 - 氯苯基 - 甲苯基硫代甲基脒

采用例 1 (a、b) 方法, 只是用 3 - 氯苯甲醛作为醛成份, 制出标题化合物。

b) 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3 - 氯苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是代以上步制备的脒, 制出标题化合物。
MS - DCI NH_3 = 383 [M + H]。

实施例 6 0

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 4 - (3,4 - 二氯苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是代以例 67 (a) 制备的脒, 制出标题化合物。mp = 106°。

实施例 6 1

4 - [4 - (4 - 氯苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (噻啉 - 2 - 酮 - 4 - 基) 咪唑

a) 2 - 甲硫基噻啉 - 4 - 甲醛 [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 只是用 2 - 甲硫基噻啉 - 4 - 甲醛 [Bredereck

H. 等人, Chem. Ber. 1964, 3407] 得到标题化合物的黄色油。

b) 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 -
- (嘧啶 - 2 - 酮 - 4 - 基) 咪唑

将浓氢氧化铵水溶液 (2 ml) 加到 4 - (4 - 氟苯基) - 5 -
[2 - (甲基亚磺酰基) - 4 - 嘧啶基] - 1 - [3 - (4 - 吗啉基)
丙基] 咪唑 (0.14g, 0.37mmol) [例 6 3 制备] 中, 反应混合物加
热至 150°C 1 8 小时。冷却至室温后, 倾析氢氧化铵。剩余物经快速
色谱法纯化, 依次用含 4 % 和 1 0 % 甲醇的二氯甲烷洗脱, 再依次用
90/10/1 和 70/30/3 氯仿/甲醇/浓氢氧化铵混合物洗脱。用乙
醚研制得到标题化合物的灰白色固体 (0.035g, 2 4 %)。ESMS
(m/z): 384 (M⁺ + H)。

实施例 6 2

4 - (4 - 氟苯基) - 5 - [2 - (甲硫基) - 4 - 嘧啶基] -
1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用 2 - 甲硫基嘧啶 - 4 - 甲醛 [3 -
(4 - 吗啉基) 丙基] 亚胺 [例 6 1 (a) 制备], 得到标题化合物
的黄色油。 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 7 Hz,

1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.05 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.42 (t,
J = 7.5 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5 Hz, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.37 (brd. s, 4H), 2.27 (t, J = 6
Hz, 2H), 1.85 (m, 2H)。

实施例 6 3

4 - (4 - 氟苯基) - 5 - [2 - (甲基亚磺酰基) - 4 - 嘧啶
基] - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑

将 K₂ S₂ O₈ (0.20g, 0.73mmol) 的水 (5 ml) 溶液加入含 4 -
(4 - 氟苯基) - 5 - [2 - (甲硫基) - 4 - 嘧啶基] - 1 - [3

- (4-吗啉基)丙基]咪唑 (0.20g, 0.48mmol) 的冰醋酸 (10ml) 中。室温下搅拌72小时后, 将反应混合物倒入水中, 用浓氢氧化铵水溶液中和并用二氯甲烷提取4次。有机相混合后蒸馏, 剩余物经快速色谱纯化, 依次用含1%、2%、4%和10%甲醇的二氯甲烷洗脱得到标题化合物的透明油 (0.15g, 73%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 8.75(d, J=7

Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.47(dd, 2H), 7.18(d, J=5 Hz, 1H) 7.09(t, J=9 Hz, 2H), 4.56(m, 2H), 3.72(t, J=5 Hz, 4H), 3.00(s, 3H), 2.40(brd. s, 4H), 2.33(t, J=8 Hz, 2H), 1.94(m, 2H).

实施例 6 4

(E)-1-(1-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

a) 吡啶-4-甲醛(2-丙烯基)亚胺

采用例1(c)方法, 使吡啶-4-甲醛与2-丙烯基胺反应得到标题化合物的黄色油。

b) (E)-1-(1-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

采用例1(d)方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物与1-(2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑的混合物。用含0-50%EtOAc的己烷对该混合物进行色谱纯化, 得到标题化合物(43%)。mp=173.5-174.0。

实施例 6 5

1-(2-丙烯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑

从例64(b)混合物进一步色谱纯化得到标题化合物(54%)。mp=116.0-117.0。

实施例 6 6

5 - [(2 - N, N - 二甲氨基) 嘧啶 - 4 - 基] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] 咪唑

采用例 61 (b) 方法, 只是用二甲胺水溶液得到标题化合物的黄色玻璃状物。ESMS (m/z) : 411 (M⁺ + H)。

实施例 6 7

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - [4 - (三氟甲基) 苯基] 咪唑

a) 4 - 三氟甲基苯基 - 甲苯磺基甲基肼

采用例 1 (a、b) 方法, 只是用 4 - 三氟甲基苯甲醛作为醛成份制备出标题化合物。

b) 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - [4 - (三氟甲基) 苯基] 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 使例 1 (c) 制备的亚胺与上步制备的肼反应制出标题化合物。mp = 133°。

实施例 6 8

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - [3 - (三氟甲基) 苯基] 咪唑

a) 3 - 三氟甲基苯基 - 甲苯磺基甲基肼

采用例 1 (a、b) 方法, 只是用 3 - 三氟甲基苯甲醛作为醛成份, 制出标题化合物。

b) 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - [4 - (三氟甲基) 苯基] 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 使例 1 (c) 制备的亚胺与上步制备的肼反应, 得到标题化合物。ESMS = 417 [M + H]。

实施例 6 9

1 - (环丙基甲基) - 4 - (3,4-二氯苯基) - 5 - (4-吡啶基) 咪唑

a) 3,4-二氯苯基 - 甲苯硫基甲基肼

采用例 1 (a、b) 方法, 只是用 3,4-二氯苯甲醛作为醛成份, 制出标题化合物。

b) 1 - (环丙基甲基) - 4 - (3,4-二氯苯基) - 5 - (4-吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代以例 27 (a) 制备的亚胺和上步制出的肼, 制备出标题化合物。mp = 145.5°。

实施例 7 0

1 - (环丙基甲基) - 4 - (3-三氟甲基苯基) - 5 - (4-吡啶基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代以例 27 (a) 制备的亚胺和例 68 (a) 制备的肼, 得到标题化合物。mp = 105.5°。

实施例 7 1

1 - (环丙基甲基) - 4 - (4-氟苯基) - 5 - (2-甲基吡啶-4-基) 咪唑

a) 2-甲基吡啶 - 4 - 甲醛 (环丙基甲基) 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使 4-甲酰基 - 2-甲基吡啶 [例 33 (a) 中制备] 和环丙基甲基胺反应得到标题化合物的黄色油。

b) 1 - (环丙基甲基) - 4 - (4-氟苯基) - 5 - (2-甲基吡啶 - 4 - 基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (62%, 按 2-氨基嘧啶甲醛计)。mp = 141.0 - 141.5°。

实施例 7 2

1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - (3,5 - 双三氟甲基苯基) 咪唑

a) 3,5 - 双三氟甲基苯基 - 甲苯磺基甲基肼

采用例 1 (a、b) 方法, 只是用 3,5 - 双三氟甲基苯甲醛作为醛成份, 制出标题化合物。

b) 1 - [3 - (4 - 吗啉基) 丙基] - 5 - (4 - 吡啶基) - 4 - (3,5 - 双三氟甲基苯基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 代之以例 1 (c) 制备的亚胺和上步制备的肼, 制出标题化合物。mp = 136.5 - 137.5°。

实施例 7 3

5 - [4 - (2 - 氨基嘧啶基)] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 - 羧 - 2,2 - 二甲基乙基) 咪唑

a) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛 (3 - 氨基 - 2,2 - 二甲基丙酸乙酯) 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛与 3 - 氨基 - 2,2 - 二甲基丙酸乙酯反应, 得到标题化合物的黄色油。

b) 5 - [4 - (2 - 氨基嘧啶基)] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 - 羧乙基 - 2,2 - 二甲基丙基) 咪唑

采用例 1 (d) 方法, 只是用上步化合物作为亚胺, 得到标题化合物的白色固体 (11%, 按胺计)。

c) 5 - [4 - (2 - 氨基嘧啶基)] - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (2 - 羧基 - 2,2 - 二甲基乙基) 咪唑锂盐

采用例 3 7 方法使例 73 (c) 化合物水解得到作为锂盐的标题化合物; (67%)。ES (+) MS m/e = 356。

实施例 7 4

1 - (1 - 甲酰基 - 4 - 哌啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑

将 1 - (1 - 苄基哌啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑 (100mg; 例 (4 0) 制备) 于氩气氛中溶于 1 0 % 甲酸 / 甲醇, 加入混入 1 0 % 甲酸 / 甲醇的铂黑。室温下氩气氛中搅拌反应 1 6 小时。蒸发反应混合物, 将剩余物与 H₂O / 乙酸乙酯 / 混合, 调 pH 至 1 0。进行层分离, 水相经乙酸乙酯提取。蒸发混合的有机层, 剩余物经快速色谱法纯化 (硅胶 / 二氯甲烷 / 甲醇), 得到标题化合物的灰白色固体。ES (+) MS m/e = 351 (MH⁺)。

实施例 7 5

5 - (2 - 氨基 - 4 - 嘧啶基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 - (1 - 甲基 - 4 - 哌啶基) 咪唑

a) 4 - 氨基 - 1 - 甲基哌啶

使 1 - 甲基哌啶 - 4 - 酮 (4.22g, 37mmol) 与含 1N HCl 的 Et₂O (37ml, 37mmol) 的冰冷却溶液混合。研制后于 23° 下氩气流中蒸出 Et₂O 得到盐酸化物。加入 MeOH (114ml), 无水 NH₄OAc (28.7, 373mmol) 和 3A 分子筛。搅拌 10 分钟后加 NaCNBH₃ (2.33g, 37mmol), 混合物搅拌 1 小时。用浓盐酸酸化至 < pH 1 并用 Et₂O 洗涤。加 50% NaOH 水溶液使混合物呈碱性后用 EtOAc 提取, 干燥 (K₂CO₃), 蒸馏 (bp = 55 - 60°, 15mm) 得到 3.88g (88%) 标题化合物。

b) 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛 (1 - 甲基哌啶 - 4 - 基) 亚胺

采用例 1 (c) 方法, 使 2 - 氨基嘧啶 - 4 - 甲醛与上步化合物反应, 得到标题化合物的黄色油。

b) 5 - (2 - 氨基嘧啶 - 4 - 基) - 4 - (4 - 氟苯基) - 1 -

(1-苄基哌啶-4-基)咪唑

采用例1(d)方法,只是用上步化合物作为亚胺,在氧化硅上用含0-10% MeOH和0-1% Et₃N的CH₂Cl₂进行色谱纯化,再用Et₂O从MeOH中进行分级沉淀,得到标题化合物的黄色固体(20%来自胺)。mp = 235-237° (分解)。

实施例76

1-(2,2-二甲基-3-吗啉-4-基)丙基-4-(4-氟苯基)-5-(2-氨基-4-嘧啶基)咪唑

a) N-(1-氨基-2,2-二甲基丙基)吗啉

将2,2-二甲基-3-N-吗啉基丙醛(Cheney, L.L.J. Amer. Chem. Soc. 1951, 73, p685-686; 855mg, 5.0mmol)溶于Et₂O (2ml),加入含1N HCl的Et₂O (5ml, 5mmol)。搅拌5分钟后,在Ar气流中蒸发Et₂O。固体溶于无水MeOH (15ml),加无水NH₄OAc (3.85g, 50mmol)和3A分子筛。搅拌5分钟加NaCNBH₃ (0.314g, 4.0mmol)。搅拌45分钟后加浓HCl直到反应物 < pH 1。真空脱除MeOH,将剩余混合物溶于H₂O (15ml),用Et₂O (25ml)萃取。用另一部分Et₂O使水相分层,加50% NaOH水溶液使呈碱性,直到 < pH 10。用Et₂O萃取 (3 × 40ml),干燥 (K₂CO₃),浓缩得到标题化合物 (86%)。

b) 2-氨基嘧啶-4-甲醛 [3-(4-吗啉基)-2,2-二甲基丙基]亚胺

采用例1(c)方法,使2-氨基嘧啶基-4-甲醛与上步产物反应得到标题化合物的黄色油。

c) 1-(2,2-二甲基-3-吗啉-4-基)丙基-4-(4-氟苯基)-5-(2-氨基-4-嘧啶基)咪唑

采用例 1 (d) 方法，只是用上步化合物作为亚胺，得到标题化合物的白色固体 (1.6 % ，按胺计) 。 mp = 242 - 245 ° (分解) 。

实施例 7.7

4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) - 1 - (2 - 乙酰氧基乙基) 咪唑

50 °C 及真空条件下干燥 500mg 4 - (4 - 氟苯基) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑过夜后，加入装有 20 ml 干燥 (分子筛) 二甲基甲酰胺 (下面用 DMF 表示) 的烧瓶内，用 NaH 处理 (0 °C 下) ，再于室温下搅拌，滴加 2 - 乙酰基乙基溴。3 日后，将混合物倒入冰水，萃取入二氯甲烷，有机相经不洗涤，用硫酸钠干燥并在真空下汽提。用 CH₂Cl₂ - 丙酮 (85 : 15) 使剩余物快速通过氧化硅纯化，并用含量从 0 增加到 10 % 的 CH₃OH 洗脱。得到两种主要产物馏份，将纯馏份混合得到一洗脱较慢的馏份和一洗脱较快的异构体。将这些异构体经过汽提及从 EtOAc - 己烷中重结晶得到少量异构体 (移动较慢的) 和移动较快的主要异构体 (标题化合物) 。 NMR (250MHz, CDCl₃) : CH₂CH₂ , 单峰, δ = 4.1ppm, 无杂峰, F 邻位 H, 三峰, δ = 6.9ppm。计算值 : C : 66.60, H : 4.86, N : 12.92 ; 实验值 : C : 67.10, 67.03, H : 5.07, 4.94, N : 13.08, 13.09。 IR (石蜡糊) : 1740cm⁻¹ (尖峰, 酯) 。

治疗方法

式 (I) 化合物或其可药用盐可用于制备这样的药物，即用于预防或治疗人或其它哺乳动物由这样的哺乳动物细胞，例如但不局限于单核细胞和 / 或巨噬细胞过量或未调节细胞因子产生恶化或引起的任何疾病症状的药物。

式 (I) 化合物能抑制炎症潜伏期 (proinflammatory) 细胞因

子，如IL-1、IL-6、IL-8和TNF，因此可用于治疗。IL-1、IL-6、IL-8和TNF影响多种细胞和组织，并且这些细胞因子以及其它白细胞衍化的细胞因子是多种疾病和症状的重要的和关键的炎症介体。这些炎性潜伏期细胞因子的抑制作用有利于控制、减少和缓解许多这些疾病。

因此本发明提供一种治疗细胞因子介导的疾病的方法，包括施用有效细胞因子干涉量的式(I)化合物或其可药用盐。

特别是，式(I)化合物或其可药用盐可用于预防或治疗人或其它哺乳动物的下述病症，即由这种哺乳动物的细胞，例如但不限于单核细胞和/或巨噬细胞过量或未调节产生IL-1、IL-8或TNF而加剧或引起的任何疾病。

因此，另一方面，本发明涉及一种抑制需要治疗的哺乳动物中IL-1的产生的方法，包括给所述哺乳动物施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐。

有许多其中过量或未调节产生IL-1过程与疾病加剧和/或引起有关的疾病症状，包括风湿性关节炎、骨关节炎、内毒素血症和/或中毒休克综合症，其它急性或慢性炎症疾病症状如由内毒素引起的炎性反应或炎性肠疾病；结核病，动脉粥样硬化，肌肉退化，多发性硬化，恶病质，骨吸收病，牛皮癣关节炎，赖特尔综合症，类风湿关节炎，痛风，创伤性关节炎，风疹关节炎和急性滑膜炎。近来的证据也将IL-1活性与糖尿病、胰腺β细胞和阿尔茨海默病联系起来。

另一方面，本发明涉及一种抑制需要治疗的哺乳动物中TNF产生的方法，包括对所述哺乳动物施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐。

过量或未调节产生TNF与一些疾病的恶化或加剧有关，这些疾病

包括类风湿关节炎，类风湿脊椎病，骨关节炎，恶病质关节炎和其它的关节病，脓毒病，脓毒性休克，内毒素休克，革兰阴性脓毒病，中毒休克综合症，成人呼吸窘迫综合症，脑型疟，慢性肺炎，硅肺病，肺肉样瘤病，骨吸收病，如骨质疏松病，reperfusion 损伤，移植物对宿主的反应，同种移植排斥作用，由感染引起的发烧和肌痛，如流感、感染或恶性肿瘤继发性恶病质，获得性免疫缺乏综合症（AIDS），AIDS，ARC（与AIDS相关的复杂症），瘰疬瘤生成，瘰疬组织生成，节段性回肠炎，溃疡性节肠炎或pyresis。

式（I）化合物也可用于治疗病毒感染，其中这种病毒对TNF引起的上升调节敏感或将激发体内TNF产物。这里打算治疗的病毒是因感染产生TNF的那些病毒，或对抑制作用敏感的病毒，这些抑制作用例如通过利用式（I）的TNF抑制化合物而直接或非直接减少复制。这样的病毒包括但不限于HIV-1、HIV-2和HIV-3、巨细胞病毒（MV）、流感病毒、腺病毒和疱疹属病毒，如但不限于带状疱疹和单纯性疱疹。因此，在另一方面，本发明涉及一种治疗被人免疫缺陷病毒侵扰的哺乳动物的方法，包括给这些哺乳动物施用有效TNF抑制量的式（I）化合物或其可药用盐。

除用于人体外，式（I）化合物还可用于与需要抑制产生TNF的哺乳动物相关的兽医治疗上。TNF是动物体内可这样治疗或预防的TNF介导的疾病，包括如上述的疾病症状，但特别是病毒感染。这种病毒的例子包括但不局限于慢病毒感染，如马传染贫血病毒、羊关节炎病毒、绵羊脱髓鞘性脑白质炎病毒或羊的慢性进行性肺病病毒或逆转录病毒感染，例如但不局限于猫免疫缺乏病毒（FIV）、牛免疫缺乏病毒或犬免疫缺乏病毒或其它逆转录病毒感染。

式（I）化合物也可以经表皮用于治疗或预防由过量细胞因子生

成介导或加剧的表皮疾病症状，如分别被IL-1或TNF介导或加剧的，如发炎关节、湿疹、牛皮癣和其它皮肤炎症，如晒斑；包括结膜炎在内的眼睛炎症，pyresis，与炎症有关的疼痛和其它症状。

也已证明式(I)化合物抑制IL-8(白细胞介素-8, NAP)的生成。因此，另一方面，本发明涉及一种在需要治疗的哺乳动物体内抑制IL-8生成的方法，包括给所述哺乳动物施用有效量的式(I)化合物或其可药用盐。

有许多其中过量或未调节产生IL-8与疾病的加剧和/或引起有关的疾病症状。这些疾病以大量中性白细胞渗入为特征，如牛皮癣，炎症肠疾病，哮喘，心脏和肾脏reperfusion损伤，成人呼吸窘迫综合症，血栓形成和肾小球性肾炎。所有这些疾病与在炎症部位引起中性白细胞趋化性的增加的IL-8生成有关。与其它炎性细胞因子(IL-1、TNF和IL-6)相反，IL-8有促进中性白细胞趋化性和激活的独特性。因此，抑制IL-8产生将导致中性白细胞渗入的直接减少。

以足够抑制细胞因子，特别是IL-1、IL-6、IL-8或TNF生成的量施用式(I)化合物，从而调节之降至正常水平，或在某些情况下降至低于正常水平的状态，以改善或防止疾病。IL-1、IL-6、IL-8或TNF的异常水平，例如在本发明的情形中，包括(i)游离的(未与细胞结合的)IL-1、IL-6、IL-8或TNF含量大于或等于每ml 1沙克；在分别产生IL-1、IL-6、IL-8或TNF的细胞或组织中；(ii)任何细胞结合的IL-1、IL-6、IL-8或TNF高于基础水平；或(iii)存在高于基础水平的IL-1、IL-6、IL-8或TNF mRNA。

发现式(I)化合物是细胞因子，特别是IL-1、IL-6、IL-

8 或 TNF 的抑制剂是基于这里所描述的体外试验中式 (I) 化合物对 IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 生成的影响的。

这里所使用的术语“抑制 IL-1、(IL-6、IL-8 或 TNF) 生成”是指：

a) 通过体内抑制所有细胞，包括但不限于单核细胞或巨噬细胞，释放细胞因子将人体内的细胞因子 (IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF) 的过量水平减少至正常或低于正常的水平；

b) 以基因组水平，将人体内过量水平的细胞因子 (IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF) 向下调节至正常或低于正常水平；

c) 通过以翻译后活动 (posttranslation event) 形式抑制细胞因子 (IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF) 的直接合成而向下调节；
或

d) 以翻译水平将人体内过量水平的细胞因子 (IL-1、IL-6、IL-8 或 TNF) 向下调节至正常或低于正常水平。

这里所使用的术语“TNF 介导的病症或疾病状态”是指通过产生 TNF 本身，或者通过 TNF 引起释放另一单核细胞因子，例如但不局限于 IL-1、IL-6 或 IL-8，从而使 TNF 起作用的任何和所有的病症状态。因此其中例如 IL-1 是一个主要因素，并且其产生和作用因响应 TNF 而恶化或分泌的，都被认为是被 TNF 介导的疾病状态。

这里所使用的术语“细胞因子”是指影响细胞功能的任何分泌的多肽，并且是这样的分子，即它调节免疫、炎症或血细胞生成应答中细胞间的相互作用。不管是哪种细胞产生的，细胞因子都包括但不限于单核细胞因子和淋巴因子。例如，单核细胞因子一般被认为是单核的细胞如巨噬细胞和 / 或单核细胞产生或分泌的。然而很多其它细胞也能产生单核细胞因子，如自然杀伤细胞、成纤维细胞、嗜碱性细胞、

中性白细胞、内皮细胞、脑髓星形胶质细胞、骨髓基质细胞、表皮角质化细胞和 β -淋巴细胞。淋巴因子常被认为是由淋巴细胞产生。细胞因子的例子包括但不限于白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、 α -肿瘤坏死因子 (TNF- α) 和 β -肿瘤坏死因子 (TNF- β)。

这里所使用的术语“细胞因子干扰”或“细胞因子抑制量”是指为预防或治疗由过量或未调节产生细胞因子而加剧或引起的疾病状态而给予病人的能将体内细胞因子水平减少至正常或低于正常水平的式(I)化合物的有效量。

在词组“用于治疗HIV 感染入中的对细胞因子的抑制作用”中的细胞因子是指与下列作用有关的细胞因子：(a) T细胞激活作用和/或激活的T细胞介导的HIV 基因表达和/或复制的起始和/或持续和/或(b) 任何与细胞因子介导的疾病有关的问题，如恶病质或肌肉退化。

因为TNF- β (也称为淋巴细胞毒素) 与TNF- α (也称为恶液质因子) 有相近结构同源性，并且由于各自引起相似生物应答，且与相同细胞受体结合，故TNF- α 和TNF- β 两者都被本发明化合物抑制，因此在这里一同被称作“TNF”，除非特别标明。

为将式(I) 化合物或其可药用盐用于治疗，一般根据标准药典做法，将把它配制成药物组合物。因此，本发明也涉及含有有效但非致毒量的式(I) 化合物和其可药用载体或稀释剂的药物组合物。

可以通过任何常规的给药途径方便地施用式(I) 化合物、其可药用盐和含有它们的药物组合物，例如通过口服、表皮、非肠道吸入给药。可以用常规方法将式(I) 化合物和标准药物载体混合制得的常规剂量形式施用式(I) 化合物。也可以用与已知的第二种治疗

活性化合物混合的常规剂量施用式 (I) 化合物。这些方法可以包括混合，制粒和压片或溶解成为适宜的所需制剂。应该指出可药用载体或稀释剂的形式和特征取决于与其混合的活性成份的量、给药途径和其它公知的因素。载体必须是“可接受的”是指与制剂中其它成份相容并对受药者无害。

所使用的药物载体可以是例如，固体或液体。固体载体的例子是乳糖、白土、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸及类似物。液体载体的例子是糖浆、花生油、橄榄油、水和类似物。同样地，载体或稀释剂可以包括本领域公知的时间延缓材料，如单一的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯，或它们与蜡的混合物。

可以采用多种药物形式，因此如果使用固体载体，制剂可以是片剂，以粉末或小粒形式置于硬明胶胶囊，或为锭剂或糖锭的形式。固体载体含量变化范围很宽，但优选大约 25 mg 至大约 1 g。当使用液体载体时，制剂可以是糖浆、乳剂、软明胶胶囊、无菌注射液体如安瓿或非水液体悬浮液剂的形式。

式 (I) 化合物也可以经表皮给药，即通过非全身给药。这包括外部经表皮或颊腔和将这样一种化合物滴入耳、眼和鼻中施用式 (I) 化合物，使化合物不显著进入血流。相反，全身给药是指口服、静脉、腹膜内和肌内给药。

适于表皮给药的制剂包括适于透过皮肤至炎症位点的适宜的液体或半液体制剂，如搽剂、洗剂、霜剂、软膏或糊剂，以及适于给眼、耳或鼻给药的滴剂。对于表皮给药，活性成份可以占制剂重量 0.001% 至 10% w/w，例如 1% 至 2%。然而它也可以占制剂的 10% w/w，但最好含有少于 5% w/w，更优选 0.1% 至 1% w/w。

本发明的洗剂包括适用于皮肤或眼睛的那些洗剂。洗眼剂可以含

有任意含有杀菌剂的无菌水溶液，并可以根据类似于制备滴剂的方法制备。用于皮肤的洗剂或搽剂也可以包括一种加速干化和冷却皮肤的试剂，如醇或酮，和/或湿润剂，例如甘油或蓖麻油或花生油等油类。

本发明的霜剂、软膏或糊剂是外部给药的活性成份的半固体制剂。可以用合适的机器单独混合研细或粉末态活性成份和脂质基体 (baes) 或非质子基体或混合在含水液体或非水液体的溶液或悬浮液中的细碎或粉末状的活性成份和脂质基体或非脂质基体，所述基体可以包括碳氢化物如硬、软或液烃、甘油、蜂蜡、金属皂；胶浆；天然油如杏仁油、玉米油、花生油 (arachis)、蓖麻油或橄榄油 (Olive oil)；羊毛脂或其衍生物或脂肪酸如带有醇如丙二醇或大孔凝胶的硬脂酸或油酸。该制剂可以混有任何合适的表面活性剂如阴离子、阳离子或非离子表面活性剂如脱水山梨醇酯或其聚氧乙烯衍生物。悬浮剂如天然树脂、纤维素衍生物或无机材料如含硅质的硅石，也可以包括其它成份如羊毛脂。

本发明的滴剂可以含有无菌水溶液或油溶液或悬浮液，并可以通过将活性成份溶解在合适的杀菌剂和/或杀真菌剂和/或任何其它合适的防腐剂的水溶液中而制得，且优选含有表面活性剂。然后通过过滤澄清所得溶液，然后移至合适的容器中，密封，并通过高压灭菌或保持 $98 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 消毒半小时。或者溶液也可以通过无菌技术通过过滤消毒并移入容器。适于包含在滴剂中的杀菌剂和杀真菌剂的例子是硝酸苯汞或乙酸苯汞 (0.002%)、氯苄烷铵 (0.01%) 和醋酸洗必太 (0.01%)。适用于油溶液制剂的溶剂包括甘油、稀释的醇和丙二醇。

式 (I) 化合物可以经非肠道给药、即静脉内、肌内、皮下、鼻内、直肠内、阴道内或腹膜内给药。一般优选非肠道给药中的皮下和

肌肉形式给药。可以通过常规技术制备这样给药的适宜剂形。式(I)化合物也可以通过吸入法给药, 即通过鼻内和口吸入给药, 可以通过常规技术制备这样给药的适宜的剂形, 如气雾剂或计量吸入剂。

对于在此公开的式(I)化合物的所有使用方法, 日口服剂量标准优选大约0.1至大约80 mg/kg 总体重, 优选约0.2至30 mg/kg, 更优选0.5mg至15 mg。日非肠道剂量标准约0.1至约80 mg/kg总体重, 优选约0.2至约30 mg/kg, 更优选约0.5mg至15 mg/kg。日表皮给药剂量标准优选0.1mg至150mg, 每天给药一至四次, 优选二或三次。日吸入给药剂量规格优选每天约0.01mg/kg至约1 mg/kg。本领域熟练技术人员可认识到由被治疗疾病、给药形式、途径和位点以及具体的被治疗病人的特征和程度可确定式(I)化合物或其可药用盐的最优量和各剂量的间隔, 而这样的优选条件可以通过常规技术测定出来。本领域熟练技术人员也懂得最优治疗疗程, 即对于确定的天数每天所给式(I)化合物或其可药用盐的剂数, 这可以由本领域熟练技术人员应用常规的疗程测试试验确定。

本发明将参照下面的生物学实施例进行描述, 这些实施例只为说明而不被认为是对本发明范围的限定。

生物学实施例

通过下面的体外试验测定本发明化合物的细胞因子抑制效果:
白细胞介素-1 (IL-1)

根据Colotta et al, J. Immunol, 132, 936 (1984)的方法, 从志愿供血者的新鲜血制品中, 或者从血库血沉棕黄层分离和纯化人外周血液单核细胞。以每孔1~2百万/ml的浓度将这些单核细胞(1×10^6)在24孔平板上制板(plate)。让细胞粘附2小时, 然后轻轻洗涤、除去未粘连细胞。在加入脂多糖(50ng/ml)以前向

细胞中加入试验化合物并维持1小时，培养物在37℃再保温24小时。在这段时期末，除去培养物上清液并澄清细胞和所有的碎屑。用Simon等*J. Immunol. Methods*, 84, 85, (1985) (基于IL-1刺激产生IL-2的细胞系(EL-4)分泌IL-2的能力，与A23187离子载体一致)或Lee等*J. Immuno Therapy*, 6(1), 1-12(1990) (ELISA分析)的方法，将培养物上清液立即进行IL-1生物活性的分析。正如实施例1至24所证明，式(I)化合物是人单核细胞产生的IL-1的体外抑制剂。

肿瘤坏死因子(TNF)：

根据Colotta, R. et al., *J. Immunol*, 132(2), 936(1984)的方法，由血库血沉棕黄层或血小板球残基物中分离和纯化人外周血液单核细胞。在24孔多盘中以 1×10^6 个细胞/ml培养基/孔的密度将单核细胞制成平板，让细胞粘附1小时，然后抽吸上清液并加入含有1%牛胎血清加青霉素和链霉素(10单位/ml)的新鲜培养基(1ml, RPMI-1640, Whitaker Biomedical Products, Whitaker, CA)在存在或不存在1nM~10nM剂量范围试验化合物的条件下将细胞保温45分钟(化合物溶解在二甲基亚砜/乙醇中，使培养基最终溶剂溶度是0.5%二甲基亚砜/0.5%乙醇)。然后加入细菌脂多糖(购自Sigma Chemicals Co.的大肠杆菌(E. Coli)055:B5 [LPS])(在10ml磷酸缓冲盐水中的浓度是100ng/ml)，并将培养物在5%CO₂保温器中保温37℃16-18小时。保温期末，从细胞中除去培养基上清液，以3000 rpm离心去除细胞碎屑。然后测试上清液的TNF活性，应用放射免疫或ELISA分析，例如可参见WO 92/10190和Becker et al., *J Immunol*, 1991, 147, 4307。正如实施例1至24所说明，式(I)化合物是人单核细胞产生的TNF的体外抑制剂。

IL-1 和 TNF 抑制活性看起来与式 (I) 化合物在介导二十碳四烯酸代谢抑制作用中的性质无关。而且用具有有效的环氧合酶和 / 或脂氧合酶抑制活性的非甾类抗炎药物抑制前列腺素产生和 / 或白三烯合成的能力并不意味着该化合物也必定以非致毒剂量抑制 TNF 或 IL-1 的产生。

白细胞介素 - 8 (IL - 8)

在用 1.5% 牛胎血清和 1% 含有 aFGF 和肝素的 CS-HBGF 充足的培养基中保养初期人脐带内皮细胞 (HUVEC) (Cell Systems Kirland, Wa)。然后在制成明胶涂层 96 孔平板 (250ml) 之前将细胞稀释 20 倍。使用前, 用新鲜培养基 (200 μ l) 取代原培养基。然后向四倍孔中的每孔加入缓冲液或试验化合物 (25 μ l, 浓度 1 ~ 10 μ m), 然后在 37 $^{\circ}$ C 在 5% CO₂ 保护中在带增湿装置的保温器中将平板保温 6 小时。在保温期末移出上清液, 用购自 R & D Systems (Minneapolis, MN) 的 IL-8 ELISA 试剂盒测定 IL-8 浓度。所有的数据用标准曲线为基础以多个样品的平均值 (ng/ml) 表示, 适宜时, 半致死量 (IC_{50's}) 通过非线性回归分析得出。

细胞因子特定结合蛋白测试

设计放射竞争结合测定以提供用于结构-活性研究的高度可重复性基本筛分。这种测定与常规生物测定相比具有许多优点, 它使用刚分离的人单核细胞作为细胞因子和 ELISA 测定的来源来确定它们的数目。除很容易测定外, 已明确证明该结合测定与生物测定结果高度吻合。用来自 THP.1 细胞和放射标记化合物的可溶细胞溶质部分改良特定的可重复 CSAID™ 细胞因子抑制剂结合测定。例如, 这种 CSAID™ 细胞因子抑制剂类的合适的放射标记化合物是 4 - (氟苯基) - 2 - (4 - 羟苯基 - 3,5-t₂) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑。总之, THP.

1 细胞溶质一般由氮气空化后再以10K xg低速离心和100K xg 高速离心得到的细胞溶解产物制得。其上清液被认为是细胞溶质部分。用适当稀释的放射配体在室温下将THP. 1 细胞溶质保温预定时间，使结合达到平衡。将样品加至G-10柱并用20mm TRN、50 mMβ-巯基乙醇、NaN₃ 洗脱。收集包括空体积的级分，并用液体闪烁计数法评定其放射性。当放射性信号被保温混合物中过量存在的冷配体取消，或当没有细胞溶质部分存在时，测定它以反映被结合的放射配体，以各种剂量向结合测定中加入式(I)化合物以达到放射标记结合的抑制作用。分别用回归分析和scatchard plot分析测定IC_{50s}及Ki值。在结合测定和生物测定中被试化合物的IC₅₀之间一般极其吻合，并可在多种情况下可互换使用。

全部全文引入作为参考的1993年9月提交的Lee 等的专利申请USSN 08/123175描述了上文提到的用于筛选化合物的方法，以确定与细胞因子特定结合的蛋白质（后文称作CSBP）相互作用或结合的化合物。但是，为了本申请的目的，结合的蛋白质可以是溶液中被分离形式，也可以是固定的形式，或还可以通过基因工程在重组宿主细胞表面表达，如在噬菌体显示体系或作为融合蛋白。含有CSBP的全细胞或细胞溶质部分可以用于筛选原始记录。无论结合蛋白质的形式如何，许多化合物都在足以生成化合物/结合蛋白质复合物的条件下与结合蛋白接触，并且能形成、强化所述复合物或干扰所述复合物的化合物被检出。

更具体地说，结合测定按下列方式进行：

材料：

保温缓冲液：20mM Tris、1 mM MgCl₂、20mM Hepes、0.02%NaN₃，在4℃保存，洗脱缓冲液：20mM Tris、50mM 2-巯基乙醇、NaN₃，

4 °C下保存。G-10 Sephadex (交联葡聚糖凝胶) : 向400mL dd H₂O中加入100g Sephadex G-10 (Pharmacia, Uppsala, Sweden), 并让其在室温下溶胀2小时。倾析细碎物并洗涤3次, 加入NaN₃并且适宜时用dd H₂O补足至500mL并在4 °C下保存。

装柱: 直杆柱, 过滤釉料和管尖 (Kontes, SP 420160-000, 420162-002)。在结合反应中使用Lowsoyb试管 (Nunc)。THP.1 细胞溶质在15000 rpm下旋转5分钟澄清。通过对细胞进行催眠性处理 (hypnotic treatment) 制备THP.1 细胞溶质并在氮气中减压溶解。用不同离心作用 (10,000g进行一小时, 100,000g进行一小时) 去除核和膜碎片。

化合物: 有相应乙醇对照 (在保温缓冲液中的稀释物) 的非放射性化合物 I 和 ³H-化合物 I (在保温缓冲液中的稀释物)。

方法:

A. 柱的制备

1. 在反应混合物预期洗脱之前三十分钟开始。
2. 向1.5mL 床体积的柱中加入3 mL G-10淤状物。
3. 用7 mL洗脱液缓冲液淋洗 (加入柱顶部)
4. 制成柱

B. 样品保温

1. 在4 °C保温15分钟
2. 结合反应混合物: 100 μl 细胞溶质、10 μl 冷的化合物 I 或乙醇对照物, 10 μl ³H-化合物 I (摩尔浓度取决于所研究的性质)。

3. “Free” 对照 = 用100 μl 保温缓冲液代替细胞溶质。

C. 样品洗脱

1. 在4 °C洗脱。

2. 向 G-10 柱加入全部反应体积。
3. 向柱中加入 400 μ l 洗脱缓冲液并弃去洗脱液。
4. 向柱中加入 500 μ l 洗脱缓冲液，在 20 ml 闪烁管中收集洗脱体积。
5. 加入 1.5 ml Ready Safe 闪烁流体。
6. 在液体闪烁计数器中旋涡并计数 5 分钟。包括“总进料计数对照”（10 μ l 标记的配体）。

D. 数据分析：

1. 以 DPMS 作为产物作图并用回归分析法和“Lundon 配体结合”软件分别分析 IC_{50} 和 K_d/K_i 。

2. 排列生物测定中试验化合物的 IC_{50} 值并与结合测定得到的数据比较，建立相关曲线。

通过下面标准进一步证实结合测定：THP.1 细胞溶质证明对放射标记化合物饱和和特定结合。

4-(氟苯基)-2-(4-羟苯基-3,5- t_z)-5-(4-吡啶基)咪唑(化合物 I)的制备

在带有小磁搅拌棒的 2.4 ml 圆底烧瓶中将 2.9 mg (0.0059 mmol) 的 2-(3,5-二溴-4-羟苯基)-4-(4-氟苯基)-5-(4-吡啶基)咪唑、化合物 I (p) 溶解在 0.95 ml 无水 DMF 和 0.05 ml 三乙胺中。加入 1.7 mg 5% Pd/C (Engelhard 批号 28845)，烧瓶与不锈钢氟管连接。通过四个冰冻-泵-融化循环 (freeze-pump-thaw cycles) 排气，然后导入氟气 (5.3 Ci; 0.091 mmol)。反应混合物自行升至室温，并剧烈搅拌 20 小时。在液氮中冷冻混合物，去除剩余的氟气 (2.4 Ci)，并从烧瓶中去掉导管。用 3 \times 1 ml 甲醇冲洗将反应混合物移至 10 ml 圆底烧瓶中，并用静态真空移液管移去溶剂。

向残余物中加入1.5ml甲醇，然后用静态真空移液管去除。重复后一
 步骤。最后将残余物悬浮于1.5ml乙醇中并滤过注射尖端Millipore过
 滤器（0.45微米），并用3×约1ml乙醇冲洗。全部滤液体积被测定
 为3.9ml，总放射性为94.2m Ci。溶液被测定为3.9ml，总放射性为
 94.2m Ci。滤液的HPLC分析（Partisil 5 ODS-3，4.6mm I.D. x
 25cm，1ml/分钟70:30:01水/乙腈/三氟乙酸，Radiomatic
 Flo-One Beta放射检测器，3ml/分钟Ecoscint-H混合物通过
 0.75ml室）证明存在化合物I（Rt=6.0分钟，大约37%总放射
 性）。分离的中间产物推测为一溴代衍生物化合物Ia（Rt=11.8分
 钟，约9%）。

用氮气流将滤液蒸发接近干燥，将残余物溶解在大约1.2ml HPLC
 的流动相中。如下所示用HPLC分离溶液，分别收集相应于化合物I，
 Ia和SB的峰。

HPLC方法

柱	Altex Ultrasphere 10 mm I.D. x 25cm
流动相	70:30:0.1 水/乙腈/三氟乙酸
流速	5 ml/分钟
UV检测	210 nm
进样体积	0.05-0.4 μl
保留时间	化合物I, 7.8分钟 化合物Ia, 24分钟

收集的化合物I级分的总体积是32ml，且其放射性浓度为1.52m
 Ci/ml（总48.6 m Ci）。收集的SB化合物Ia [³H]级分（总计

10.1 m Ci) 被蒸发至干, 并用3.8ml无水乙醇将残余物定量移至玻璃管形瓶中以便进一步分析。

在 $< 35^{\circ}\text{C}$ 的真空中将8ml (12.2 m Ci) 化合物 I 蒸发至干, 然后再溶解于0.5ml 流动相中。将全部物质进样至所述的HPLC系统中, 并收集合适的峰。在 $< 35^{\circ}\text{C}$ 真空中蒸发收集的洗脱液并用无水乙醇将黄色残余物转移到管形瓶中得到式 I 化合物溶液 (3.8ml, 2.44 m Ci/ml)。首先将这部分用于NMR 分析的溶液用氮气蒸发至干, 然后溶解于 CD_3OD 中。

分析化合物 I, 4 - (4 - 氟苯基) - 2 - (4 - 羟苯基 - 3,5 - t_2) - 5 - (4 - 吡啶基) 咪唑。

通过HPLC测定放射化学纯度

方法:

柱	Ultrasphere Octyl, 5mm, 4.6mm I.D. x25cm, Beckman
流动相	350 : 150 : 0.5 (v/v/v) 水 / 乙腈 / 三氟乙酸
流速	1.0ml / 分钟
质谱测定	UV 210nm
放射性测定	Ramona - D放射性流动测定器
闪烁器	Tru - Count (Tru - Lab Supply Co.)
流速	5.0ml / 分钟
室体积	0.75ml
保留时间	7.7分钟
结果	98.7

通过闪烁计数法测定放射性浓度

方法：

闪烁器 Ready Safe (Beckman Instruments, Inc.)

仪器 TM Analytic model 6881

效率 由骤冷曲线自动进行DPM 计算

结果 2.44 m Ci/ml

用质谱测定特定活性

方法 CI-MS, NH₃ 试剂气体

结果 20.0 Ci/mmol

³H 分布：

未标记 4 4 %

单标记 4 3 %

双标记 1 3 %

³H NMK²

方法

仪器 Brunker AM 400

实验 质子去偶的 ³H NMR

质子未去偶的 ³H NMR

质子未去偶的 ³H NMR

参照峰 溶剂甲醇峰 δ 3.3

溶剂 甲醇-d₄

结果 氟专门结合在芳羟基邻位的碳原子上

分析总结

测定

结果

用HPLC测定的放射化学纯度 98.7%

用闪烁记数法测定的放射性浓度 2.44 m Ci/ml

用质谱 ^3H NMR测定的特定活性

20.0 Ci/mmol

与预计结构相符

在本结合试验中，式 (I) 的代表化合物实施例 1 至 7 7，除未试验的实施例 2 的化合物和实施例 7 2 化合物外，都全部被证明有正的抑制活性。

上述说明书充分公开了包括优选实施方案的本发明。这里特别公开的具体例子的改变和改善也在所附权利要求的范围内，不用进一步的创造性劳动，相信根据前文的详细描述本领域熟练技术人员就能在最充分的程度上利用本发明。因此认为实施例只应被看作详细说明而不以任何方式限定本发明范围。其中要求专利保护的独有权或特权的本发明的实施方案如后边所确定。