



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1960984 B

(45) 授权公告日 2010.05.12

(21) 申请号 200580017893. X

(22) 申请日 2005.05.23

(30) 优先权数据

PCT/EP2004/005881 2004.06.01 EP

04021216.9 2004.09.07 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2006.12.01

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2005/005559 2005.05.23

(87) PCT申请的公布数据

W02005/118568 EN 2005.12.15

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 B·布特尔曼 S·M·切卡雷利

G·杰什科 S·科茨威斯基

R·H·P·波特 E·维埃拉

P·斯普尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 安佩东

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 0246166 A1, 2002.06.13, 全文.

W0 2005003117 A1, 2005.01.13, 权利要求
1-17, 实施例.

W0 2005023795 A1, 2005.03.17, 权利要求
1-15, 实施例.

W0 2004080998 A1, 2004.09.23, 权利要求
1-15, 实施例 1-5.

W0 0116121 A1, 2001.03.08, 全文.

审查员 韦欣煜

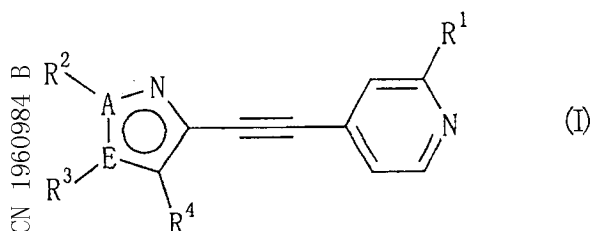
权利要求书 5 页 说明书 28 页

(54) 发明名称

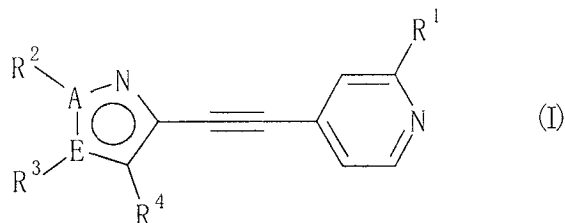
作为 MGLU5 受体拮抗剂的吡啶-4-基-乙炔
基-咪唑和吡唑

(57) 摘要

本发明涉及通式 (I) 的二唑衍生物,
其中 A、E、R¹、R²和 R³如权利要求和说明
书中所定义,及其在制备用于治疗所述疾
病的药物中的用途以及制备它们的方法。



1. 通式 (I) 的化合物及其可药用盐：



其中

A 或 E 中的一个为 N 且另一个为 C；

R¹ 是卤素或氰基；

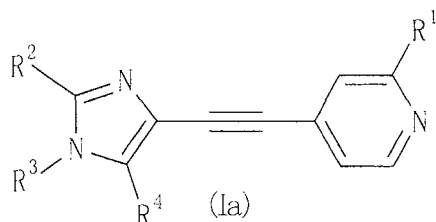
R² 是 C₁-C₆ 烷基；

R³ 是选自吡啶基和吡嗪基的杂芳基，其任选地被选自卤素、CF₃ 和 C₁-C₆ 烷基的取代基所取代；或者

R³ 是任选地被一个或多个卤素、CF₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 CF₃O 所取代的苯基；

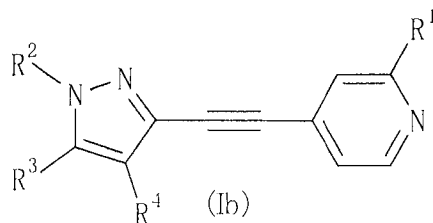
R⁴ 是 CHF₂、CF₃ 或 C(O)H、CH₂R⁵，其中 R⁵ 是氢、OH、C₁-C₆- 烷基或 C₃-C₁₂- 环烷基。

2. 权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐，其中该化合物是式 Ia 的化合物：



其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 所定义。

3. 权利要求 1 所述的化合物及其可药用盐，其中该化合物是式 Ib 的化合物：



其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 所定义。

4. 权利要求 2 或 3 中的任何一项所述的化合物及其可药用盐，其中

R¹ 是卤素；

R² 是甲基或异丙基；

R³ 是任选地被一个或多个卤素、CF₃、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或 CF₃O 所取代的苯基，或是任选地被卤素、CF₃ 或 C₁-C₆ 烷基所取代的吡啶基或吡嗪基；并且

R⁴ 是 CHF₂、CH₂R⁵，其中 R⁵ 是氢、OH 或 C₁-C₆- 烷基。

5. 权利要求 2 所述的式 Ia 化合物，其中 R³ 是未取代的或取代的吡啶基或吡嗪基，并且其中的取代基选自氯、氟、CF₃ 和 C₁-C₆ 烷基。

6. 权利要求 5 所述的式 Ia 化合物，该化合物选自：

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶；

2-氯-5-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶；

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶;

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡嗪;

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-吡啶;

2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-(三氟甲基)-吡啶;和

3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-氟-吡啶。

7. 权利要求2所述的式Ia化合物,其中R³是被一个或多个氯、氟、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或CF₃O所取代的苯基。

8. 权利要求7所述的式Ia化合物,该化合物选自:

2-氯-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-(2,5-二甲基-1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶;

2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(3-氯-2-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-基]-甲醇;

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

2-氯-4-[1-(4-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡

啉；

2-氯-4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

啉；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

啉；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

啉；

2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

啉；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

2-氯-4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉；

2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉

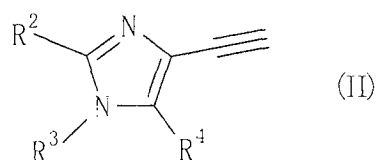
和

2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啉。

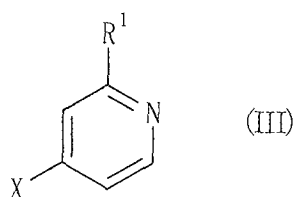
9. 权利要求3所述的式Ib化合物,其中R³是被一个或多个氟取代的苯基。

10. 权利要求9所述的式Ib化合物,该化合物是2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基乙炔基]-吡啉。

11. 制备权利要求2所述的式Ia化合物的方法,该方法包括将式II化合物



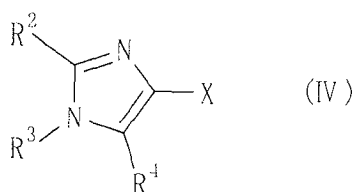
与式III化合物反应



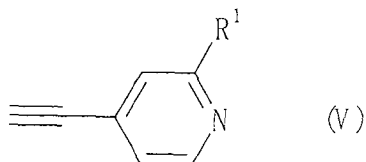
以得到式Ia化合物；

其中R¹、R²、R³和R⁴如权利要求1所定义且X是卤素,并且如果需要,将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

12. 制备权利要求2所定义的式Ia化合物的方法,该方法包括将式IV化合物



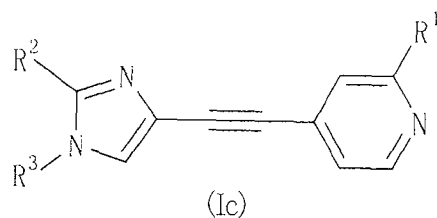
与式 V 化合物反应



以得到式 Ia 化合物；

其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 所定义且 X 是卤素，并且如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

13. 制备权利要求 2 所定义的式 Ia 化合物的方法，该方法包括将式 Ic 化合物



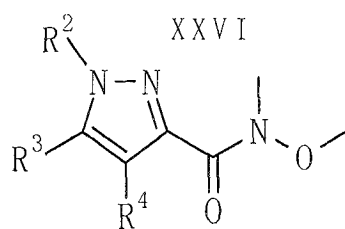
与式 VI 化合物反应



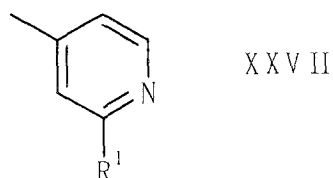
以得到式 Ia 化合物；

其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1 所定义且 X 是卤素，并且如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

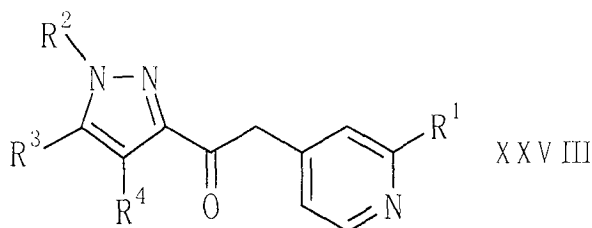
14. 制备权利要求 3 所述的式 Ib 化合物的方法，该方法包括将式 XXVI 化合物



与式 XXVII 化合物反应



以得到式 XXVIII 化合物



并且将式 XXVIII 化合物转化成式 Ib 化合物；

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 所定义，并且如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。

15. 用于治疗 and 预防 mGluR5 介导的病症的含有一种或多种权利要求 1-10 中的任何一项所述的化合物和可药用赋形剂的药物。

16. 权利要求 1-10 中的任何一项所述的化合物及其可药用盐在生产用于治疗 and 预防下述疾病的药物中的用途：急性和慢性神经病学疾病、认知障碍、记忆缺陷、急性和慢性疼痛、癫痫症、精神分裂症、焦虑、神经系统的急性、创伤性或慢性变性过程、阿尔茨海默病、老年痴呆、亨廷顿舞蹈症、ALS、多发性硬化、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病、由药物引起的帕金森病、肌肉痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、酒精成瘾、尼古丁成瘾、精神病、阿片成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍、抑郁、由旁路手术、移植、脑供血不足、脊髓损伤、头部损伤、怀孕引起的缺氧、心脏停跳和低血糖引起的脑功能不足、药物或疾病引起的肝损伤或肝衰竭、肥胖、脆 X 综合征或孤独症。

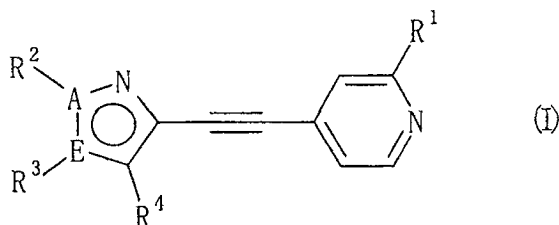
17. 权利要求 16 所述的用途，用于生产用于治疗 and 预防急性和 / 或慢性神经病学疾病，或者用于治疗慢性和急性疼痛、防止药物或疾病引起的肝损伤或肝衰竭、尿失禁、肥胖、脆 X 综合征或孤独症的药物。

18. 权利要求 17 所述的用途，用于生产用于治疗 and 预防焦虑的药物。

作为 MGLU5 受体拮抗剂的吡啶-4-基-乙炔基-咪唑和吡唑

[0001] 本发明涉及通式 (I) 的二唑衍生物及其可药用盐：

[0002]



[0003] 其中

[0004] A 或 E 中的一个为 N 且另一个为 C；

[0005] R^1 为卤素或氰基；

[0006] R^2 为低级烷基；

[0007] R^3 为芳基或杂芳基，它们任选地被下列取代基所取代：

[0008] 一、二或三个选自卤素、低级烷基、低级烷氧基、环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基、氰基、 $NR'R''$ 的取代基或

[0009] 1- 吗啉基或

[0010] 1- 吡咯烷基，其任选地被 $(CH_2)_{0,1}OR$ 取代，或

[0011] 哌啶基，其任选地被 $(CH_2)_{0,1}OR$ 取代，或

[0012] 1,1- 二氧化-硫代吗啉基或

[0013] 哌嗪基，其任选地被低级烷基或 $(CH_2)_{0,1}$ - 环烷基取代；

[0014] R 为氢、低级烷基或 $(CH_2)_{0,1}$ - 环烷基；

[0015] R' 、 R'' 彼此独立地为氢、低级烷基、 $(CH_2)_{0,1}$ - 环烷基或 $(CH_2)_nOR$ ；

[0016] n 为 1 或 2；

[0017] R^4 为 CHF_2 、 CF_3 或 $C(O)H$ 、 CH_2R^5 ，其中 R^5 为氢、OH、 C_1 - C_6 - 烷基或 C_3 - C_{12} - 环烷基。

[0018] 现已惊奇地发现通式 I 的化合物是代谢型谷氨酸受体 (metabotropic glutamate receptors) 的拮抗剂。式 I 化合物具有有价值的治疗特性。它们可用于治疗或预防 mGluR5 介导的病症。

[0019] 在中枢神经系统 (CNS) 中，刺激的传导是通过由神经元释放的神经递质与神经受体之间的相互作用而发生的。

[0020] 谷氨酸是脑中主要的兴奋性神经递质并且在各种中枢神经系统 (CNS) 功能中起着重要作用。谷氨酸依赖型刺激物受体分为两大组。第一组、即离子型 (ionotropic) 受体形成配体控制的离子通道。代谢型谷氨酸受体 (mGluR) 属于第二组，并且还属于 G- 蛋白偶联的受体家族。

[0021] 目前，已知有 8 种不同的 mGluR 成员，其中的一些甚至还有亚型。根据它们的序列同源性、信号传导机制以及激动剂选择性，可将这 8 种受体再分成 3 个小组：mGluR1 和 mGluR5 属于第 I 组，mGluR2 和 mGluR3 属于第 II 组，mGluR4、mGluR6、mGluR7 和 mGluR8 属

于第 III 组。

[0022] 属于第一组的代谢型谷氨酸受体的配体可用于治疗或预防急性和 / 或慢性神经病学障碍例如精神病、癫痫病、精神分裂症、阿尔茨海默病、认知障碍和记忆缺陷以及慢性和急性疼痛。

[0023] 就此而言,其它可以治疗的适应症是由旁路手术或移植、脑供血不足、脊髓损伤、头部损伤、怀孕引起的缺氧、心脏停跳和低血糖引起的脑功能不足。其它可以治疗的适应症是局部缺血、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS)、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病或由药物引起的帕金森病以及导致谷氨酸缺乏功能的情况例如肌肉痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、尼古丁成瘾、阿片成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁。

[0024] 全部或部分由 mGluR5 介导的疾病是例如神经系统的急性、创伤性和慢性变性过程,例如阿尔茨海默病、老年痴呆、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、肌萎缩性侧索硬化症和多发性硬化、精神病性疾病诸如精神分裂症和焦虑、抑郁、疼痛和药物依赖性 (Expert Opin. Ther. Patents (2002), 12, (12))。

[0025] 选择性的 mGluR5 拮抗剂尤其可用于治疗焦虑和疼痛。

[0026] 本发明涉及式 I 化合物及其可药用盐本身以及用作药物活性成分的上述化合物及其生产。

[0027] 本发明还涉及按照以上关于式 I 化合物所述的一般方法制备通式 I 化合物的方法。

[0028] 此外,本发明还涉及含有一种或多种本发明化合物和可药用赋形剂的用于治疗 and 预防 mGluR5 介导的病症,诸如急性和 / 或慢性神经病学疾病,尤其是焦虑和慢性或急性疼痛、用于防止药物或疾病引起的肝损伤或肝衰竭的药物。

[0029] 本发明还涉及本发明化合物及其可药用盐在生产用于治疗 and 预防以上所述的 mGluR5 介导的病症的药物中的用途。

[0030] 本说明书所用的一般术语无论其单独出现还是组合出现,均具有下述定义。

[0031] 本说明书中所用的术语“低级烷基”是指含有 1-6 个碳原子、优选 1-4 个碳原子的直链或支链烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等。

[0032] 术语“低级烷氧基”是指通过氧原子连接的以上定义的低级烷基残基。“低级烷氧基”的例子包括甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0033] 术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0034] “低级卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素取代的以上所定义的低级烷氧基。低级卤代烷氧基的例子包括但不限于被一个或多个 Cl、F、Br 或 I 原子取代的甲氧基或乙氧基以及下文通过实例具体解释说明的那些基团。优选的低级卤代烷氧基是二氟 - 或三氟 - 甲氧基或乙氧基。

[0035] “低级卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的以上所定义的低级烷基。低级卤代烷基的例子包括但不限于被一个或多个 Cl、F、Br 或 I 原子取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基或正己基以及下文通过实例具体解释说明的那些基团。优选的低级卤代烷基是二氟 - 或三氟 - 甲基或乙基。

[0036] “芳基”代表由一个独立的环或其中至少有一个环具有芳香性的一个或多个稠合的环组成的芳香族碳环。优选的芳基是苯基。

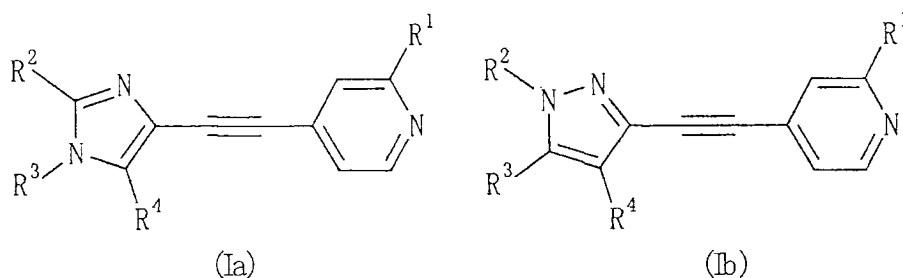
[0037] 术语“杂芳基”是指含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子的芳香族的 5- 或 6- 元环。优选的是杂原子选自氮的那些杂芳基。所述的杂芳基的例子是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基。

[0038] 术语“环烷基”是指含有 3-12 个碳原子、优选 3-6 个碳原子的饱和碳环基团。

[0039] 术语“可药用盐”是指衍生自无机或有机酸或碱的任何盐。所述的盐包括：与无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或者与有机酸例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基萘甲酸、2- 羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2- 萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、对甲苯磺酸或三甲基乙酸所形成的酸加成盐。

[0040] 优选的式 I 化合物是式 Ia 和 Ib 的化合物：

[0041]



[0042] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义。

[0043] 在本发明的式 I、Ia 或 Ib 化合物中，优选的 R^1 是卤素，优选氯或氰基。

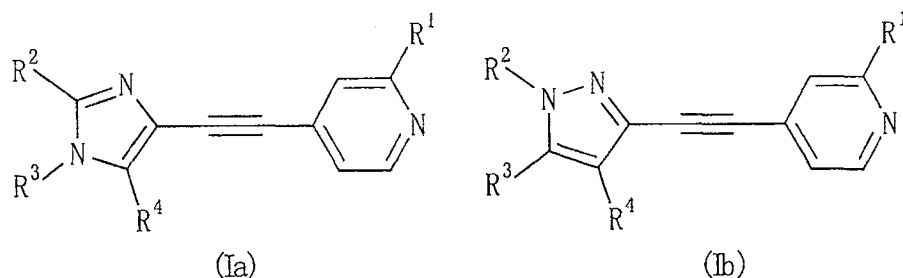
[0044] 优选的 R^2 是甲基或异丙基。

[0045] 优选的 R^3 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，它们可以被一个或多个氯、氟、低级烷基、低级烷氧基、氰基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基或环烷基所取代。

[0046] 优选的 R^4 是低级烷基、 CHF_2 或 CH_2OH ，并且优选甲基。

[0047] 优选的化合物是如下式 Ia 和 Ib 化合物及其可药用盐：

[0048]



[0049] 其中

[0050] R^1 是卤素且优选氯或氰基；

[0051] R^2 是甲基或异丙基；

[0052] R^3 选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基，它们可以被一个或多个氯、氟、低级烷基、低级烷氧基、氰基、低级卤代烷基、低级卤代烷氧基或环烷基所取代；并且

[0053] R^4 是 CHF_2 、 CH_2R^5 ，其中 R^5 是氢、OH 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ - 烷基，并且优选

[0054] R^4 是甲基；

[0055] 优选的是如下式 Ia 化合物，其中 R^3 是未取代的或取代的杂芳基，其中取代基选自

氯、氟、 CF_3 和低级烷基, 例如下列化合物:

[0056] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-甲基-吡啶;

[0057] 2-氯-5-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡啶;

[0058] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶;

[0059] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡嗪;

[0060] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-吡啶;

[0061] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-(三氟甲基)-吡啶;和

[0062] 3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-氟-吡啶。

[0063] 特别优选的是其它的式 Ia 化合物, 其中 R^3 是被一个或多个氯、氟、 CF_3 和低级烷基、低级烷氧基、 CF_3O 、1-吗啉基取代的芳基, 例如下列化合物:

[0064] 2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0065] 2-氯-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0066] 2-氯-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0067] 2-氯-4-[1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0068] 2-氯-4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0069] 2-氯-4-(2,5-二甲基-1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶;

[0070] 2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0071] 2-氯-4-[1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0072] 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0073] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0074] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0075] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0076] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0077] 2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0078] 2-氯-4-[1-(3-氯-2-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0079] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0080] 2-氯-4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0081] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔

基]-吡啶；

[0082] 2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0083] [5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-基]-甲醇；

[0084] 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0085] 2-氯-4-[1-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0086] 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0087] 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0088] 4-{3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-咪唑-1-基]-5-氟-苯基}-吗啉；

[0089] 2-氯-4-[1-(4-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0090] 2-氯-4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0091] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0092] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0093] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0094] 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0095] 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0096] 2-氯-4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0097] 2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0098] 2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；

[0099] 2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶；和

[0100] 2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶。

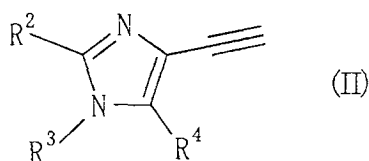
[0101] 其它优选的化合物是式 Ib 化合物，其中 R³ 是被一个或多个氟取代的芳基，尤其是

下列化合物:2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基乙炔基]-吡啶。

[0102] 本发明的式 Ia 化合物可按照各种方法制得。

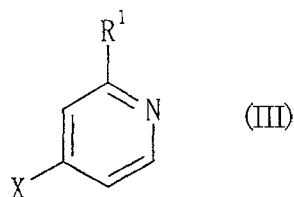
[0103] 在一种实施方案中,本发明的方法包括以下步骤:将式 II 化合物

[0104]



[0105] 与式 III 化合物反应

[0106]

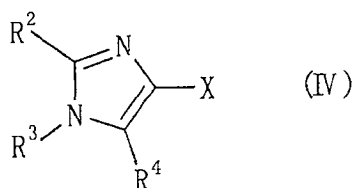


[0107] 以得到式 Ia 化合物;

[0108] 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如以上所定义且 X 是卤素,并且如果需要,将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。该方法在方案 1 和一般方法 1 中有更详细的描述。

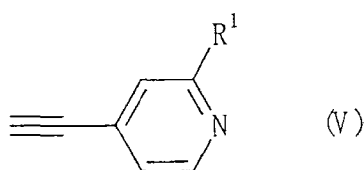
[0109] 在另一种实施方案中,式 Ia 化合物可按照本发明的下述方法制得,该方法包括以下步骤:将式 IV 化合物

[0110]



[0111] 与式 V 化合物反应

[0112]

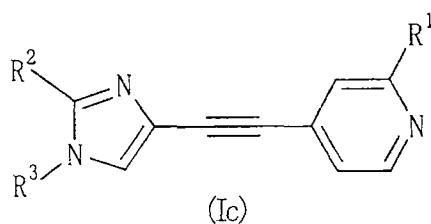


[0113] 以得到式 Ia 化合物;

[0114] 其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如以上所定义且 X 是卤素,并且如果需要,将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。该方法在方案 2 和一般方法 2 中有更详细的描述。

[0115] 在另一种实施方案中,式 Ia 化合物可按照本发明的下述方法制得,该方法包括以下步骤:将式 Ic 化合物

[0116]



[0117] 与式 VI 化合物反应

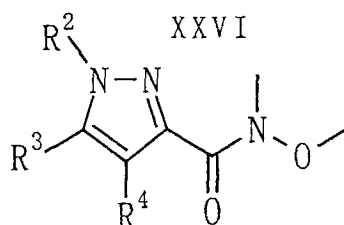
[0118] R^4-X (VI)

[0119] 以得到式 Ia 化合物；

[0120] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义且 X 是卤素，并且如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。该方法在方案 3 和一般方法 3 中有更详细的描述。

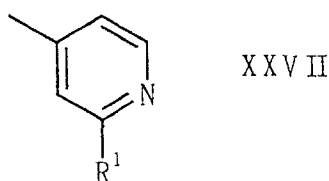
[0121] 式 Ib 化合物可按照本发明的下述方法制得，该方法包括以下步骤：将式 XXVI 化合物

[0122]



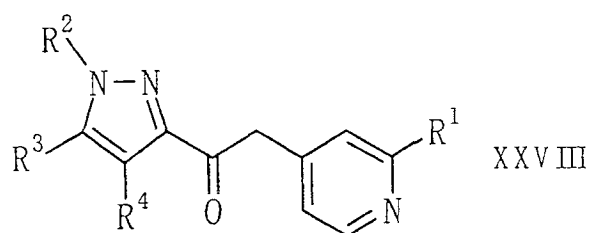
[0123] 与式 XXVII 化合物反应

[0124]



[0125] 以得到式 XXVIII 化合物

[0126]



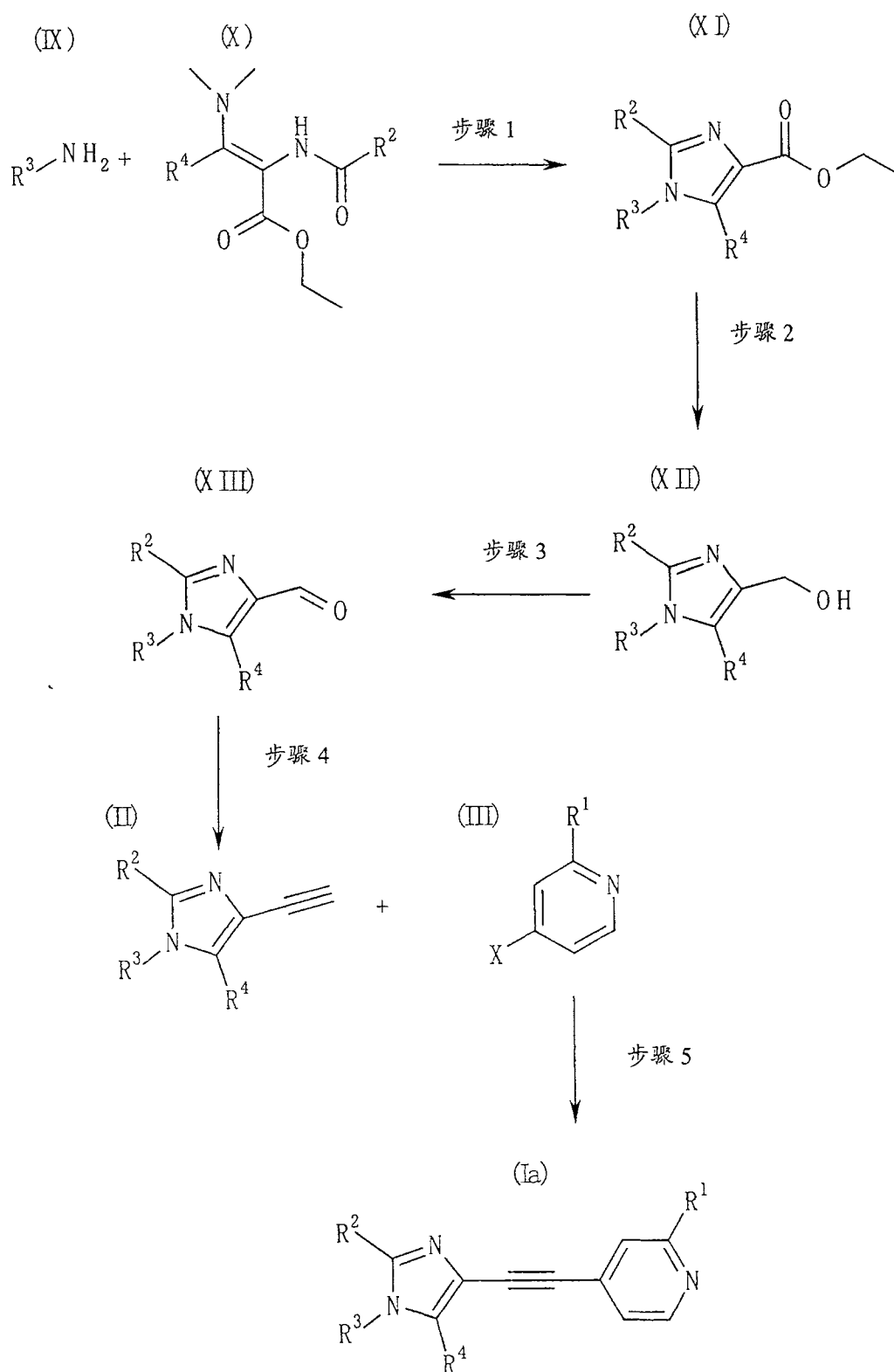
[0127] 然后将式 XXVIII 化合物转化成式 Ib 化合物；

[0128] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义，并且如果需要，将得到的化合物转化成可药用酸加成盐。该方法在方案 4 和一般方法 4 中有更详细的描述。

[0129] 本发明的各种方法在以下反应方案和以下一般方法中有更详细的描述：

[0130] 方案 1

[0131]



[0132] 一般方法 1

[0133] 在方案 1 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义。

[0134] 步骤 1: 式 XI 化合物

[0135] 将式 X 化合物 (其制备方法在本文中公开于中间体的合成部分 (参见实施例 A)) 和化合物 IX 在室温下在适当的溶剂 (例如乙酸) 中反应。分离出粗产物并通过常规方法纯化。

[0136] 步骤 2 : 式 XII 化合物

[0137] 将式 XI 化合物溶于适当的溶剂 (例如干燥的 THF) 并冷却。加入适当的还原剂 (例如氢化铝锂)。

[0138] 步骤 3 : 式 XIII 化合物

[0139] 将式 XII 化合物溶于适当的溶剂 (例如二氯甲烷) 并加入适当的氧化剂 (例如氧化锰 (IV))。

[0140] 步骤 4 : 式 II 化合物

[0141] 将化合物 XIII 与 (1-重氮基-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯反应。分离出粗产物并通过常规方法纯化。

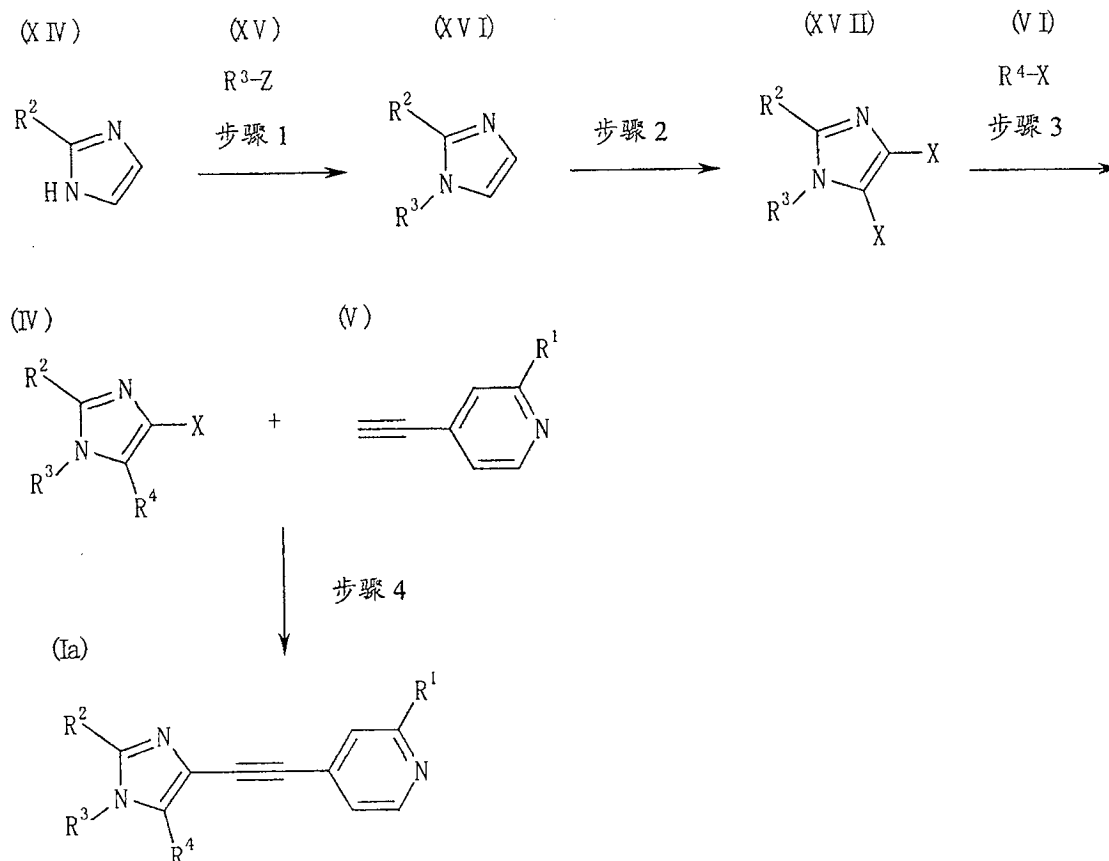
[0142] 步骤 5 : 式 Ia 化合物

[0143] 将式 II 化合物与式 III 化合物在适当催化剂 (例如三苯基膦、二 (三苯基膦) 氯化钯 (II) 和碘化亚铜 (I)) 的存在下反应。分离出粗产物并通过常规方法纯化。

[0144] 在本文的实施例部分将进一步举例说明方案 1 和一般方法 1。

[0145] 方案 2

[0146]



[0147] 一般方法 2

[0148] 在方案 2 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义。

[0149] 步骤 1 : 式 XVI 化合物

[0150] 将式 XIV 化合物与式 XV 化合物 (Z 优选是 $\text{B}(\text{OH})_2$) 在适当的催化剂 (例如 $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ (1.13g, 2mmol)) 的存在下反应。

[0151] 步骤 2 : 式 XVII 化合物

[0152] 将式 XVI 化合物与适当的卤素 X (例如在碘酸、乙酸和浓硫酸的水与四氯化碳溶液中的碘) 反应并搅拌过夜。分离出粗产物并通过常规方法纯化。

[0153] 步骤 3: 式 IV 化合物

[0154] 将式 XVII 化合物与其中 X 是卤素的式 VI 化合物反应 (例如碘甲烷)。将粗产物通过常规方法纯化。

[0155] 步骤 4: 式 Ia 化合物

[0156] 溶液 1: 将式 IV 化合物 (其制备在本文中公开于中间体的合成部分 (参见实施例 C)) 和式 V 化合物在惰性气氛 (例如氩气) 下相混合。

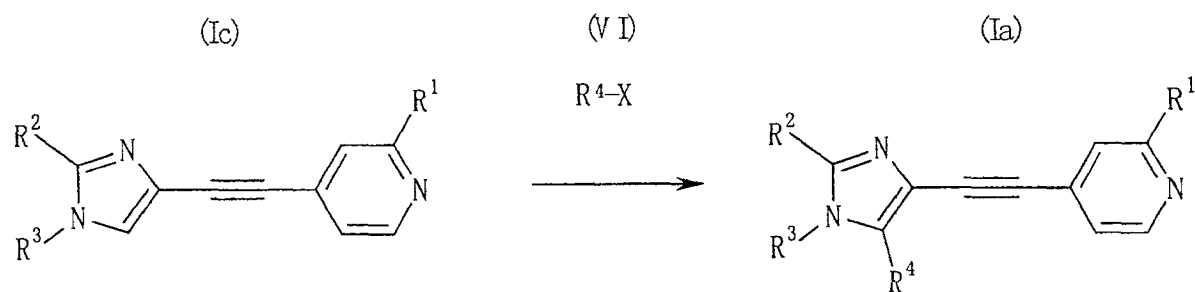
[0157] 溶液 2: 在惰性气氛下制备适当的催化剂混合物 (例如三苯基膦、二 (三苯基膦) - 氯化钯 (II)、碘化亚铜 (I) 和三乙胺的 THF 溶液)。

[0158] 将溶液 1 和 2 在加热下 (例如 40°C) 混合并搅拌。将粗产物通过常规方法纯化。

[0159] 在本文的实施例部分将进一步举例说明方案 2 和一般方法 2。

[0160] 方案 3

[0161]



[0162] 一般方法 3

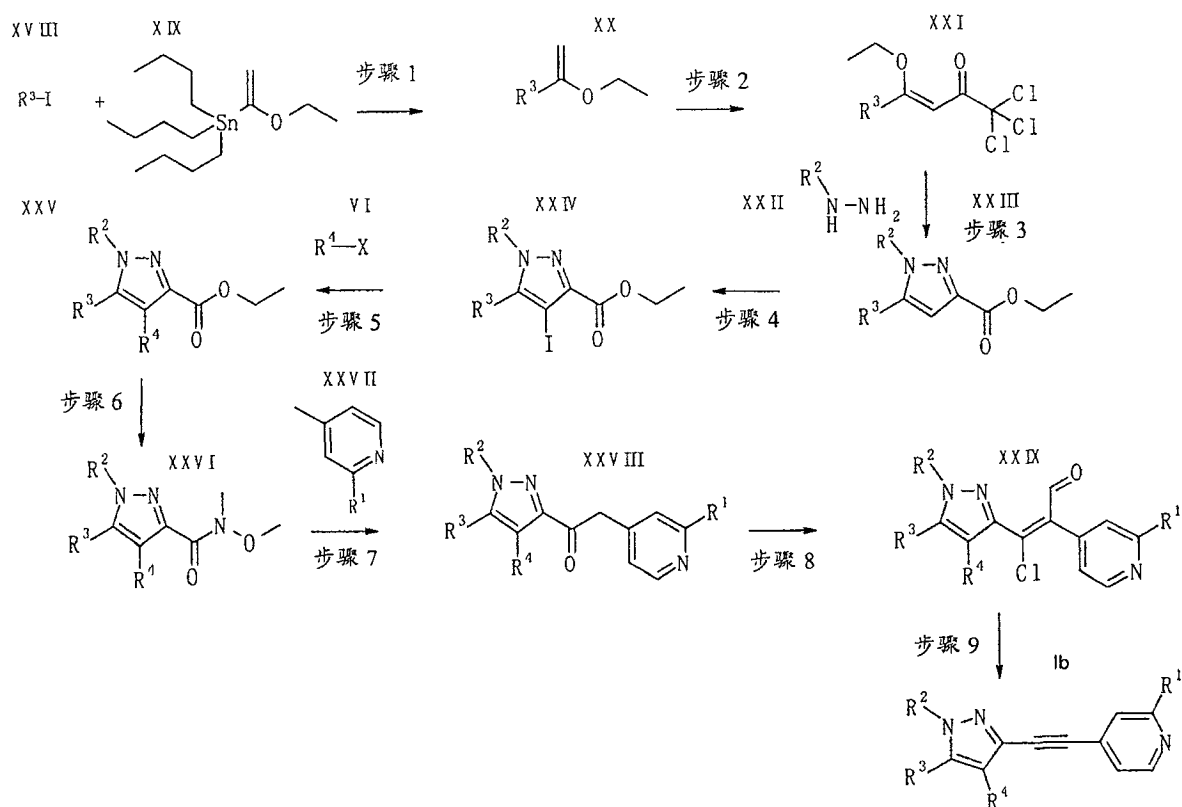
[0163] 在方案 3 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义。

[0164] 将式 Ic 化合物与其中 X 是卤素的式 VI 化合物 (例如碘甲烷) 反应。将粗产物通过常规方法纯化。

[0165] 在本文的实施例部分将进一步举例说明方案 3 和一般方法 3。

[0166] 方案 4

[0167]



[0168] 一般方法 4

[0169] 在方案 4 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义。

[0170] 步骤 1: 式 XX 化合物

[0171] 将式 XVIII 化合物的溶液与式 XIX 化合物的溶液在适当催化剂 (例如 1-乙氧基乙烯基三丁基锡和四 (三苯基膦) 钯的 130ml 甲苯溶液) 的存在下反应。将粗产物直接用于下一步骤。

[0172] 步骤 2: 式 XXI 化合物

[0173] 将式 XX 化合物的溶液 (例如吡啶溶液) 加入到三氯乙酰氯中。通过常规后处理得到式 XXI 的产物。

[0174] 步骤 3: 式 XXIII 化合物

[0175] 将式 XXI 化合物的溶液 (例如乙醇溶液) 加入到式 XII 化合物的溶液中。

[0176] 通过常规后处理得到式 XXIII 化合物。

[0177] 步骤 4: 式 XXIV 化合物

[0178] 向良好搅拌的式 XXIII 化合物的溶液 (例如乙腈溶液) 中加入碘和硝酸铯铵。通过常规后处理得到式 XXIV 化合物。

[0179] 步骤 5: 式 XXV 化合物

[0180] 向式 XXIV 化合物的溶液 (例如干燥 THF 溶液) 中加入正丁基锂的 THF 溶液。然后加入式 VI 化合物 (X 是卤素)。通过常规后处理得到式 XXV 的产物。

[0181] 步骤 6: 式 XXVI 化合物

[0182] 向 N, O-二甲基羟基胺乙酯的悬浮液 (例如干燥二氯甲烷的悬浮液) 中加入三甲基铝的溶液 (例如庚烷溶液)。然后加入式 XXV 化合物的溶液 (例如干燥二氯甲烷的溶液)。通过常规后处理得到式 XXVI 的产物。

[0183] 步骤 7: 式 XXVIII 化合物

[0184] 将二(三甲基甲硅烷基)氯化钠的溶液(例如 THF 溶液)加入到式 XXVII 化合物的溶液(例如干燥 THF 溶液)中。然后加入式 XXVI 化合物的溶液(例如干燥 THF 溶液)。通过常规后处理得到式 XXVIII 的产物。

[0185] 步骤 8: 式 XXIX 化合物

[0186] 向干燥的二氯甲烷中加入二氯甲烷-氯化二甲基亚氨基季铵盐(chloromethylene-dimethylimidium chloride)。然后加入式 XXVIII 化合物的溶液(例如干燥二氯甲烷溶液)。通过常规后处理得到式 XXVIII 的产物。

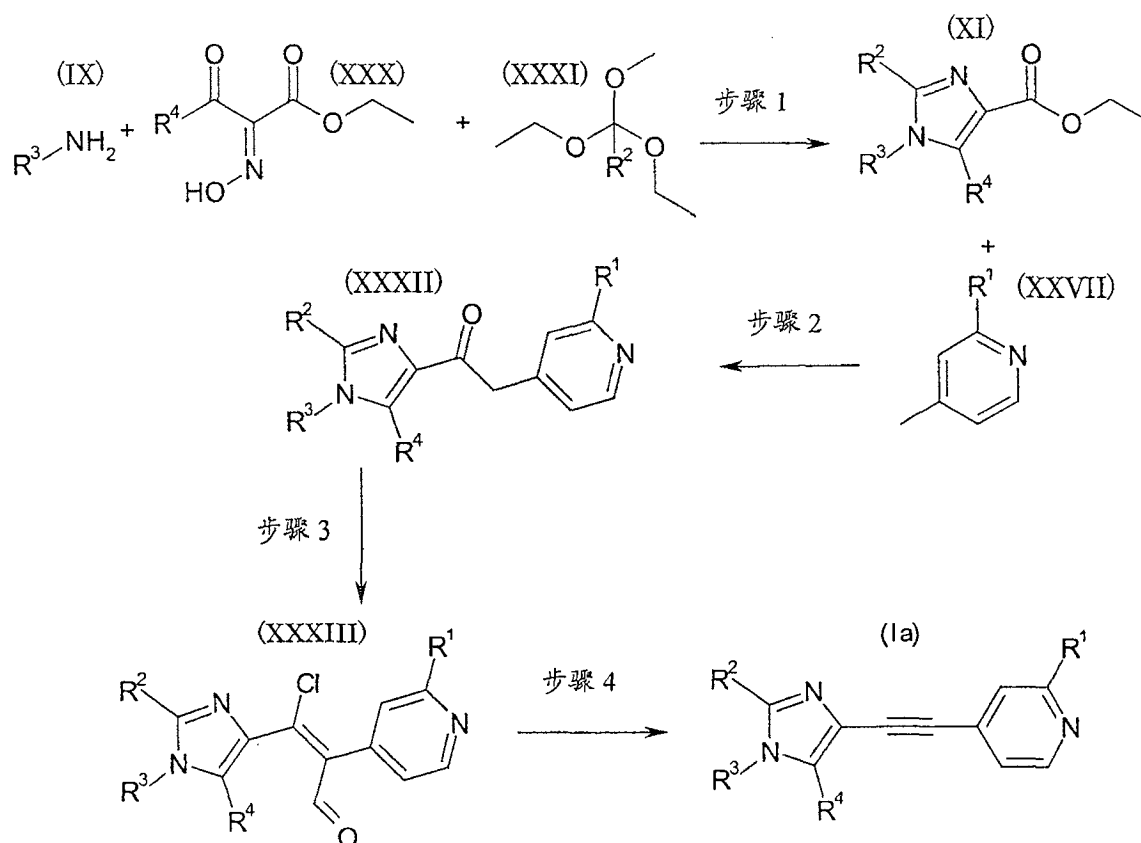
[0187] 步骤 9: 式 Ib 化合物

[0188] 向叔丁醇钾的溶液(例如在 THF 和水中的溶液)中加入式 XXIX 化合物的溶液(例如 THF 溶液)。通过常规后处理得到所需的式 Ib 的产物。

[0189] 在本文的实施例部分将进一步举例说明方案 4 和一般方法 4。

[0190] 方案 5

[0191]



[0192] 一般方法 5

[0193] 在方案 5 中, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如以上所定义。

[0194] 步骤 1: 式 XI 化合物

[0195] 将式 XXX 化合物(其制备在本文中公开于中间体的合成部分(参见实施例 C))和化合物 IX 在室温下或更高的温度下在适当的溶剂(例如甲苯)中反应。将粗产物浓缩,然后与式 XXXI 化合物在氢气氛下在钯的存在下反应以形成式 XI 化合物,分离出该化合物并通过常规方法纯化。

[0196] 步骤 2 : 式 XXXII 化合物

[0197] 将二(三甲基甲硅烷基)氯化钠的溶液(例如 THF 溶液)加入到式 XXVII 化合物的溶液(例如干燥 THF 溶液)中。然后加入式 XI 化合物的溶液(例如干燥 THF 溶液)。通过常规后处理得到式 XXXII 的产物。

[0198] 步骤 3 : 式 XXXIII 化合物

[0199] 向干燥的二氯甲烷中加入二氯甲烷-氯化二甲基亚氨基季铵盐。然后加入式 XXXII 化合物的溶液(例如干燥二氯甲烷溶液)。通过常规后处理得到式 XXXIII 的产物。

[0200] 步骤 4 : 式 Ib 化合物

[0201] 向叔丁醇钾的溶液(例如在 THF 和水中的溶液)中加入式 XXXIII 化合物的溶液(例如 THF 溶液)。通过常规后处理得到所需的式 Ib 的产物。

[0202] 在本文的实施例部分将进一步举例说明方案 5 和一般方法 5。

[0203] 式 I、Ia 和 Ib 化合物的可药用盐可以方便地按照本领域已知的方法并且根据被转化成盐的化合物的性质来生产。无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸或柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等适于形成碱性的式 I 化合物的可药用盐。含有碱金属或碱土金属例如钠、钾、钙、镁等的化合物、碱性胺或碱性氨基酸适于形成酸性化合物的可药用盐。

[0204] 正如以上已经描述的那样,式 I、Ia 和 Ib 化合物及其可药用盐是代谢型谷氨酸受体拮抗剂,因此可用于治疗或预防 mGluR5 介导的病症,例如急性和/或慢性神经病学疾病、认知障碍和记忆缺陷以及急性和慢性疼痛。可治疗的神经病学疾病是例如癫痫症、精神分裂症、焦虑、神经系统的急性、创伤性或慢性变性过程诸如阿尔茨海默病、老年痴呆、亨廷顿舞蹈症、ALS、多发性硬化、AIDS 引起的痴呆、眼损伤、视网膜病、特发性帕金森病或由药物引起的帕金森病以及导致谷氨酸缺乏功能的情况例如肌肉痉挛、惊厥、偏头痛、尿失禁、酒精成瘾、尼古丁成瘾、精神病、阿片成瘾、焦虑、呕吐、运动障碍和抑郁。其它可以治疗的适应症是由旁路手术或移植、脑供血不足、脊髓损伤、头部损伤、怀孕引起的缺氧、心脏停跳和低血糖引起的脑功能不足。其它可以治疗的适应症是防止药物或疾病引起的肝损伤或肝衰竭、尿失禁、肥胖、脆 X 综合征或孤独症。

[0205] 另外,有人提出 mGlu5 受体拮抗剂可以防止药物或疾病引起的肝损伤/肝衰竭。

[0206] Storto, Marianna ; Battaglia, Giuseppe ; Gradini, Roberto ; Bruno, Valeria ; Nicoletti, Ferdinando ; Vairetti, Mariapia, “缺乏 mGlu5 代谢型谷氨酸受体的小鼠肝细胞对缺氧性损伤不敏感”, European Journal of Pharmacology (2004), 497 (1), 25-27。

[0207] Storto, Marianna ; Ngomba, Richard Teke ; Battaglia, Giuseppe ; Freitas, Isabel ; Griffini, Patrizia ; Richelmi, Plinio ; Nicoletti, Ferdinando ; Vairetti, Mariapia, “选择性阻断 mGlu5 代谢型谷氨酸受体对于醋氨酚的小鼠肝脏毒性有保护作用”, Journal of Hepatology (2003), 38 (2), 179-187。

[0208] Storto, Marianna ; De Grazia, Ugo ; Knopfel, Thomas ; Canonico, PierLuigi ; Copani, Agata ; Richelmi, Plinio ; Nicoletti, Ferdinando ; Vairetti, Mariapia, “选择性阻断 mGlu5 代谢型谷氨酸受体可以保护大鼠肝细胞免受缺氧性损伤”, Hepatology (Philadelphia) (2000), 31 (3), 649-655。

[0209] 式 I、Ia 和 Ib 化合物及其可药用盐尤其可用作镇痛剂。可治疗的疼痛类型包括炎

性疼痛诸如关节炎和类风湿性疾病、脉管炎、神经病性疼痛诸如三叉神经痛或疱疹性神经痛、糖尿病性神经病疼痛、灼痛、痛觉过敏、严重的慢性疼痛、手术后疼痛以及与各种病况如癌症、心绞痛、肾或胆绞痛、月经、偏头痛和痛风有关的疼痛。

[0210] 该化合物的药理学活性利用以下方法进行试验：

[0211] 对于结合实验：利用 Schlaeger 和 Christensen 所述的方法 [Cytotechnology 15:1-13(1998)] 将编码人 mGlu5a 受体的 cDNA 瞬时转染到 EBNA 细胞内。将细胞膜匀浆储存在 -80°C 下并在试验的当天将其解冻，在结合缓冲液 15mM Tris-HCl, 120mM NaCl, 100mM KCl, 25mM CaCl_2 , 25mM MgCl_2 (pH7.4) 中重新悬浮并匀化，最终的试验浓度为 $20\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白质/孔。

[0212] 于 4°C 下向这些膜中加入 12 个浓度的 $[^3\text{H}]\text{MPEP}$ (0.04-100nM) 1 小时后（终体积为 $200\text{ }\mu\text{l}$ ），确定饱和等温线。采用固定浓度的 $[^3\text{H}]\text{MPEP}$ (2nM) 进行竞争性试验，采用 11 个浓度 (0.3-10,000nM) 评价测试化合物的 IC_{50} 值。温育于 4°C 进行 1 小时。

[0213] 温育结束时，将膜用 Filtermate 96 收集器 (Packard BioScience) 过滤至 Unifilter (具有结合的 GF/C 过滤器的 96-孔白色微量培养板，在含有 0.1% PEI 的洗涤缓冲液中预处理 1 小时，Packard BioScience, Meriden, CT) 中，用冷的 50mM Tris-HCl 缓冲液 (pH7.4) 洗涤 3 次。在 $10\text{ }\mu\text{M}$ MPEP 存在下测定非特异性结合。在加入 $45\text{ }\mu\text{l}$ microscint 40 (Canberra Packard S.A., 苏黎士, 瑞士) 并振摇 20 分钟后，淬灭校准，在 Packard Top-count 微量培养板闪烁计数器上计数滤器的放射性 (3 分钟)。

[0214] 对于功能性分析，如以前 Porter 等人描述的方法 [Br. J. Pharmacol. 128:13-20(1999)] 对 HEK-293 细胞中的重组人 mGlu 5a 受体进行 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 测定。细胞采用 Fluo 4-AM (由 FLUKA 获得, $0.2\text{ }\mu\text{M}$ 终浓度) 加载染料。采用荧光成像板读数计 (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA) 进行 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 测定。用测试化合物预温育 5 分钟并加入亚最大量的激动剂后进行拮抗剂评价。

[0215] 采用迭代非线性曲线拟合软件 (Xcel fit)，将抑制（拮抗剂）曲线拟合为四参数逻辑方程，得到 IC_{50} 和 Hill 系数。

[0216] 对于结合试验，给出所测试化合物的 K_i 值。 K_i 值通过下式计算：

$$[0217] \quad K_i = \text{IC}_{50} / [1 + L/K_d]$$

[0218] 其中 IC_{50} 值是引起竞争性放射配体 ($[^3\text{H}]\text{MPEP}$) 的 50% 抑制的所测试化合物的浓度。L 是结合试验中所用的放射性配体的浓度，对于每批所制备的膜，放射性配体的 K_d 值根据经验确定。

[0219] 本发明化合物是 mGluR 5a 拮抗剂。在上述试验中测定的并且在下表中给出的式 I、Ia 和 Ib 化合物的活性在 $K_i < 250\text{nM}$ 的范围内。

[0220]

实施例	K_i (nM)
1	39
2	40

实施例	Ki (nM)
13	14
26	6
27	42
28	211

[0221] 式 I、Ia 和 Ib 化合物及其可药用盐可以以例如药物制剂的形式用作药物。药物制剂可以以例如片剂、包衣片、糖衣丸、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳液或混悬液的形式口服给药。但是,也可以以例如栓剂的形式直肠给药,或者以例如注射溶液的形式胃肠外给药。

[0222] 可将式 I、Ia 和 Ib 化合物及其可药用盐与药物惰性的无机或有机载体一起加工生产药物制剂。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等可用作例如片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的适宜载体是,例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇(然而,根据活性成分的性质,在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体)。生产溶液剂和糖浆的适宜载体材料是,例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。辅剂诸如醇、多元醇、甘油、植物油等可用于式 I 化合物的水溶性盐的注射水溶液,但它们通常不是必需的。用于栓剂的适宜载体是例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇等。

[0223] 另外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂和抗氧化剂。它们还可以含有其它有治疗价值的物质。

[0224] 如上所述,含有式 I 化合物或其可药用盐和治疗惰性的赋形剂的药物也是本发明的目的,并且生产所述药物的方法也是本发明的目的,该方法包括将一种或多种式 I 化合物或其可药用盐和,如果需要的话,一种或多种其它有治疗价值的物质以及一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑剂量形式。

[0225] 剂量可以在宽的限度内变化,当然,在每一具体情况下,均应适合于个体的需要。一般地,对于所有上述的适应症,口服或胃肠外给药的有效剂量为 0.01-20mg/kg/天,优选剂量为 0.1-10mg/kg/天。对于体重为 70kg 的成人,每日剂量相应地为 0.7-1400mg/天,优选 7 至 700mg/天。

[0226] 给出以下实施例以进一步解释本发明:

[0227] 实施例 1

[0228] 2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(按照一般方法 3 制得)

[0229] 标题化合物可按照一般方法 1 或一般方法 3 制得。按照一般方法 3 进行的标题化合物的制备在以下实施例 1 中有所描述,按照一般方法 1 进行的标题化合物的制备在实施例 3 中有所描述。

[0230] 该化合物按照以上所述的一般方法 3 制得。

[0231] 将 2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶(200mg, 0.607mmol)溶于 10mL THF 并冷却至 -75℃。加入二异丙基氨化锂(0.45mL, 0.91mmol)并

将该混合物在 -75°C 下搅拌 15 分钟。加入碘甲烷 (0.05ml, 0.85mmol), 然后在 -75°C 下继续搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液终止反应, 然后用水和乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 90 : 10 $\rightarrow$ 20 : 80 梯度) 并用乙酸乙酯重结晶。得到白色固体状的所需化合物 (40mg, 19%), $\text{MS} : m/e = 326.5 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0232] 实施例 2

[0233] 2-氯-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶该化合物按照以上所述的一般方法 1 制得。

[0234] 步骤 1 : 1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[0235] 将 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯 (5.5g, 26mmol) (实施例 A) 和 2,4-二氟苯胺 (3.3g, 26mmol) 于室温下在乙酸 (45ml) 中搅拌 2 小时。将反应混合物在 40°C 下真空蒸发得到 10.3g 深棕色固体 [(Z)-2-乙酰基氨基-3-(2,4-二氟-苯基氨基)-丁-2-烯酸乙酯] [$\text{MS} : m/e = 299.2 (\text{M}+\text{H}^+)$], 将该固体在 145°C 下与细粉末状的硫酸铵 (0.17g, 1mmol) 一起在六甲基乙硅氮烷 (64ml, 306mmol) 中回流过夜。将反应混合物缓慢冷却至 $0-5^{\circ}\text{C}$ 。将沉淀出的固体过滤, 然后用正己烷洗涤得到浅棕色结晶固体状的所需化合物 (1.76g, 25%), $\text{MS} : m/e = 281.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0236] 步骤 2 : [1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇

[0237] 将 1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (0.5g, 2mmol) 溶于 15mL 干燥 THF 并冷却至 0°C 。滴加氢化铝锂 (2.0mL, 1M 的 THF 溶液, 2mmol) 并在 0°C 下搅拌 45 分钟。将反应混合物用 76 μL 水、76 μL 15% 氢氧化钠和 230 μL 水终止反应。加入硫酸钠, 搅拌 10 分钟, 过滤, 然后蒸发至干得到白色固体状的所需化合物 (0.39g, 92%), $\text{MS} : m/e = 239.2 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0238] 步骤 3 : 1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲醛

[0239] 将 [1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-甲醇 (0.38g, 1.6mmol) 溶于 35mL 二氯甲烷。加入氧化锰 (IV) (1.38g, 16mmol) 并将反应混合物搅拌回流 2 小时。将悬浮液通过硅藻土快速过滤垫 (dicalite speed plus pad) 过滤并用二氯甲烷洗涤。蒸发溶剂, 得到黄色油状的所需化合物 (0.325g, 86%), $\text{MS} : m/e = 237.1 (\text{M}+\text{H}^+)$ 。

[0240] 步骤 4 : 1-(2,4-二氟-苯基)-4-乙炔基-2,5-二甲基-1H-咪唑

[0241] 将 (1-重氮基-2-氧代-丙基)-膦酸二甲酯 (0.37g, 2mmol) 溶于 20mL 甲醇。加入碳酸钾 (0.38g, 3mmol)。在室温下滴加 1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲醛 (0.32g, 1mmol) 的 5mL 甲醇溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 15mL 水并用乙酸乙酯萃取三次 (每次 15mL)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 90 : 10 $\rightarrow$ 50 : 50 梯度) 得到浅黄色固体状的所需化合物 (0.165g, 52%), $\text{MS} : m/e = 233.1 (\text{M}^+)$ 。

[0242] 步骤 5 : 2-氯-4-[1-(2,4-二氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0243] 将 2-氯-4-碘-吡啶 (0.21g, 1mmol) 溶于 10mL 干燥 THF 和 0.29mL 三乙胺。将该混合物排空并用氩气回填数次以从溶液中除去氧。加入三苯基膦 (5mg, 0.03 当量) 和二 (三苯基膦) 氯化钯 (II) (24mg, 0.05 当量) 并将反应混合物在室温下搅拌 10 分钟。加入

1-(2,4-二氟-苯基)-4-乙炔基-2,5-二甲基-1H-咪唑 (0.16g, 1mmol) 和碘化亚铜 (I) (3mg, 0.02eq)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。向残余物中加入 10mL 水并用乙酸乙酯萃取三次 (每次 10mL)。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱纯化 (正庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1) 并用二乙醚重结晶。得到白色固体状的所需产物 (0.1g, 42%), MS :m/e = 344.0 (M⁺)。

[0244] 实施例 3

[0245] 2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 (按照一般方法 1 制得)

[0246] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 4-氟苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 326.2 (M+H⁺)。

[0247] 实施例 4

[0248] 2-氯-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0249] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 3,5-二氟苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 344.0 (M+H⁺)。

[0250] 实施例 5

[0251] 2-氯-4-[1-(4-氟-2-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0252] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 4-氟-2-甲基苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 340.0 (M+H⁺)。

[0253] 实施例 6

[0254] 2-氯-4-[1-(4-氟-3-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0255] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 4-氟-3-甲基苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 340.0 (M+H⁺)。

[0256] 实施例 7

[0257] 2-氯-4-(2,5-二甲基-1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶

[0258] 该化合物按照以上所述的一般方法 3 制得。将 2-氯-4-(2-甲基-1-对甲苯基-1H-咪唑-4-基乙炔基)-吡啶 (220mg, 0.71mmol) 溶于 5mL THF 并冷却至 -75℃。加入二异丙基氯化锂 (0.61mL, 1.22mmol) 并将该混合物在 -75℃ 下搅拌 15 分钟。加入碘甲烷 (0.08mL, 1.14mmol) 并在 -75℃ 下继续搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液终止反应并用水和乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 90 : 10 → 0 : 100 梯度), 用二氯甲烷和二异丙基醚重结晶。得到浅黄色固体状的所需化合物 (30mg, 13%), MS :m/e = 322.3 (M+H⁺)。

[0259] 实施例 8

[0260] 2-氯-4-[1-(3-氯-4-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0261] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 3-氯-4-甲基苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 356.1 (M+H⁺)。

[0262] 实施例 9

[0263] 2-氯-4-[1-(3-氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0264] 按照实施例 2 的一般方法(方法 1)从(Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 2-氟-对茴香胺制得标题化合物, MS :m/e = 356.1 (M+H+)。

[0265] 实施例 10

[0266] 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0267] 按照实施例 2 的一般方法(方法 1)从(Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和对茴香胺制得标题化合物, MS :m/e = 338.1 (M+H+)。

[0268] 实施例 11

[0269] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0270] 按照实施例 2 的一般方法(方法 1)从(Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 4-(三氟甲氧基)苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 392.1 (M+H+)。

[0271] 实施例 12

[0272] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0273] 按照实施例 2 的一般方法(方法 1)从(Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 3-(三氟甲氧基)苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 392.1 (M+H+)。

[0274] 实施例 13

[0275] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶
该化合物按照以上所述的一般方法 2 制得。

[0276] 步骤 1 :2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

[0277] 将 2-甲基咪唑 (1.0g, 12mmol) 溶于 35mL THF。加入 4-(三氟甲基)苯基硼酸 (2.66g, 14mmol) 和 $[\text{Cu}(\text{OH})\text{TMEDA}]_2\text{Cl}_2$ (1.13g, 2mmol)。向反应混合物中通入氧气泡 30 分钟, 然后在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土快速过滤垫过滤, 用 80ml THF 洗涤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱用乙酸乙酯纯化。得到浅黄色固体状的所需化合物 (1.6g, 58%), MS :m/e = 227.2 (M+H+)。

[0278] 步骤 2 :4,5-二碘-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

[0279] 将 2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑 (1.6g, 7.1mmol)、碘 (2.15g, 8.5mmol)、碘酸 (0.75g, 4.2mmol)、25ml 乙酸、2.5ml 30%硫酸在水和 4ml 四氯化碳中的混合物于 80℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用 5% NaHSO_3 溶液脱色, 然后用氢氧化钠碱化至 pH9。加入水并用 50ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。将粗产物用少量乙酸乙酯和环己烷重结晶。得到浅黄色固体状的所需产物 (1.05g, 31%)。MS :m/e = 479.0 (M+)。

[0280] 步骤 3 :4-碘-2,5-二甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑

[0281] 将 4,5-二碘-2-甲基-1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑 (1.0g, 2.1mmol) 溶于 15ml THF 并冷却至 -75℃。加入正丁基锂 (1.6M 的己烷溶液) (1.60ml, 2.5mmol) 并将混合物在 -75℃下搅拌 60 分钟。加入碘甲烷 (0.19ml, 3.0mmol) 并在 -75℃下继续搅拌 30 分钟, 然后移走干冰浴并搅拌 1 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液终止反应并用水和乙

酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 100 : 0- > 60 : 40 梯度)并用少量乙酸乙酯和环己烷重结晶。得到白色固体状的所需化合物(197mg, 26%), MS :m/e = 367. 0(M+H⁺)。

[0282] 步骤 4 : 2- 氯 -4-[2,5- 二甲基 -1-(4- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基乙炔基]-吡啶

[0283] 溶液 1 : 将 2- 氯 -4- 三甲基硅烷基乙炔基 - 吡啶(144mg, 0. 69mmol) (实施例 B) 和 4- 碘 -2,5- 二甲基 -1-(4- 三氟甲基 - 苯基)-1H- 咪唑(180mg, 0. 49mmol) 溶于 3ml 干燥 THF。将该混合物抽空并用氩气回填数次以从溶液中除去氧。

[0284] 溶液 2 : 将三苯基膦(4mg, < 0. 1mmol)、二(三苯基膦)-氯化钯(II)(21mg, < 0. 1mmol)、碘化亚铜(I)(3mg, < 0. 1mmol) 和三乙胺(0. 1ml, 0. 71mmol) 溶于 4ml 干燥 THF。将该混合物抽空并用氩气回填数次以从溶液中除去氧。

[0285] 将溶液 2 加热至 40°C, 然后滴加溶液 1。将反应混合物加热至 60°C 并滴加四丁基氟化铵溶液(1M 的 THF 溶液, 0. 7ml, 0. 7mmol)。然后将反应液在 60°C 下搅拌 2 小时。向残余物中加入 15ml 水并用乙酸乙酯萃取两次(每次 15ml)。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 1 : 1)并用少量乙酸乙酯和环己烷重结晶。得到白色固体状的所需产物(95mg, 51%), MS :m/e = 376. 3(M+H⁺)。

[0286] 实施例 14

[0287] 2- 氯 -4-[2,5- 二甲基 -1-(3- 甲基 -4- 三氟甲氧基 - 苯基)-1H- 咪唑 -4- 基乙炔基]-吡啶

[0288] 按照实施例 13 的一般方法(方法 2)从 2- 甲基咪唑和 3- 甲基 -4-(三氟甲氧基)苯基硼酸(从 4- 溴 -2- 甲基 -1- 三氟甲氧基 - 苯制得)制得标题化合物, MS :m/e = 406. 2(M+H⁺)。

[0289] 实施例 15

[0290] 2-[4-(2- 氯 - 吡啶 -4- 基乙炔基)-2,5- 二甲基 -1H- 咪唑 -1- 基]-5- 甲基 - 吡啶

[0291] 步骤 1 : 5- 甲基 -2-(2- 甲基 - 咪唑 -1- 基)-吡啶

[0292] 将 2- 甲基咪唑(2. 0g, 24mmol) 和 2- 氟 -5- 甲基吡啶(5. 41g, 49mmol) 溶于 40ml 二甲基甲酰胺。加入碳酸铯(23. 8g, 73mmol) 并将反应混合物在 100°C 下搅拌过夜。将反应混合物倒入 100ml 水中并用乙酸乙酯萃取三次(每次 150ml)。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。得到棕色油状的所需化合物(4. 0g, 95%), MS :m/e = 174. 1(M+H⁺)。

[0293] 步骤 2 : 2-[4-(2- 氯 - 吡啶 -4- 基乙炔基)-2,5- 二甲基 - 咪唑 -1- 基]-5- 甲基 - 吡啶

[0294] 按照实施例 13 的步骤 2、3 和 4 的一般方法(方法 2)从 5- 甲基 -2-(2- 甲基 - 咪唑 -1- 基)-吡啶制得标题化合物, MS :m/e = 323. 3(M+H⁺)。

[0295] 实施例 16

[0296] 2- 氯 -5-[4-(2- 氯 - 吡啶 -4- 基乙炔基)-2,5- 二甲基 -1H- 咪唑 -1- 基]-吡啶

[0297] 按照实施例 2 的一般方法(方法 1)从 (Z)-2- 乙酰基氨基 -3- 二甲基氨基 - 丁 -2- 烯酸乙酯和 5- 氨基 -2- 氯吡啶制得标题化合物, MS :m/e = 344. 1(M+H⁺)。

[0298] 实施例 17

[0299] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-4-三氟甲基-吡啶

[0300] 按照实施例 15 的一般方法从 2-甲基咪唑和 2-氯-6-甲基-4-(三氟甲基)-吡啶制得标题化合物, MS :m/e = 391.1 (M+H⁺)。

[0301] 实施例 18

[0302] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-吡嗪

[0303] 按照实施例 15 的步骤 1 和实施例 12 的步骤 4 的一般方法从 5-碘-2,4-二甲基-1H-咪唑 (参见中间体的合成, 实施例 C) 和 2-氯吡嗪制得标题化合物, MS :m/e = 310.2 (M+H⁺)。

[0304] 实施例 19

[0305] 2-氯-4-[1-(4-氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0306] 按照实施例 13 的一般方法 (方法 2) 从 2-甲基咪唑和 4-氯苯基硼酸制得标题化合物, MS :m/e = 342.1 (M+H⁺)。

[0307] 实施例 20

[0308] 2-氯-4-[1-(3-氯-2-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0309] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 3-氯-2-氟苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 360.1 (M+H⁺)。

[0310] 实施例 21

[0311] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0312] 按照实施例 13 的一般方法 (方法 2) 从 2-甲基咪唑和 3-(三氟甲基)苯基硼酸制得标题化合物, MS :m/e = 376.3 (M+H⁺)。

[0313] 实施例 22

[0314] 2-氯-4-[1-(3-氯-4-氟-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0315] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 3-氯-4-氟苯胺制得标题化合物, MS :m/e = 360.0 (M+H⁺)。

[0316] 实施例 23

[0317] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-甲基-吡啶

[0318] 按照实施例 15 的一般方法从 2-甲基咪唑和 2-氯-6-甲基-吡啶制得标题化合物, MS :m/e = 323.3 (M+H⁺)。

[0319] 实施例 24

[0320] 2-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-6-(三氟甲基)-吡啶

[0321] 按照实施例 15 的一般方法从 2-甲基咪唑和 2-氯-6-三氟甲基吡啶制得标题化合物, MS :m/e = 377.1 (M+H⁺)。

[0322] 实施例 25

[0323] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(2-甲基-4-三氟甲氧基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0324] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基

基-丁-2-烯酸乙酯和 2-甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺制得标题化合物。

[0325] 实施例 26

[0326] 2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基乙炔基]-吡啶标题化合物按照一般方法 4 和方案 4 的一般方法制得。

[0327] 步骤 1: 1-(1-乙氧基-乙炔基)-4-氟-苯

[0328] 将 10.0g 4-氟-碘苯、21.1g 1-乙氧基乙炔基三丁基锡和 2.6g 四(三苯基磷)钯的 130ml 甲苯溶液在氩气氛下回流过夜。将深棕色溶液用助滤剂过滤并真空浓缩。将粗品深棕色油 (7.49g) 直接用于下一步骤。

[0329] 步骤 2: [1,1,1-三氯-4-乙氧基-4-(4-氟-苯基)-丁-3-烯-2-酮]

[0330] 将 7.49g 1-(1-乙氧基-乙炔基)-4-氟苯的 3.6mL 吡啶溶液在 0℃ 下加入到 8.19g 三氯乙酰氯中。将悬浮液用 15mL 干燥二氯甲烷稀释,然后在室温下搅拌过夜。将形成的深棕色悬浮液真空浓缩,用硅胶柱过滤,用庚烷和乙酸乙酯的 9 : 1 混合物作为洗脱剂。浓缩后得到 28g 红棕色油,将其通过硅胶色谱再纯化,用庚烷和乙酸乙酯的 19 : 1 混合物作为洗脱剂。将得到的棕色油 (10.15g) 直接用于下一步骤。

[0331] 步骤 3: 5-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0332] 将 10.15g [1,1,1-三氯-4-乙氧基-4-(4-氟-苯基)-丁-3-烯-2-酮] 的 50mL 乙醇溶液滴加到 2.1mL 甲基肼和 4.7mL 9N HCl/EtOH 的 250mL 乙醇溶液中。将反应混合物搅拌回流 2 小时。将黄色溶液冷却并真空浓缩。向残余物中加入 200mL 二氯甲烷。将有机相依次用 1N HCl 溶液和水洗涤。用硫酸镁干燥并浓缩后,将粗产物 (8.56g) 通过硅胶色谱纯化,用庚烷和乙酸乙酯的 2 : 1 混合物作为洗脱剂。蒸发溶剂得到黄色油状的所需化合物 (2.79g, 35%), 其在静置时固化, MS :m/e = 249.1 ([M+1]⁺)。

[0333] 步骤 4: 5-(4-氟-苯基)-4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0334] 向充分搅拌的 2.79g 5-(4-氟-苯基)-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的 100mL 乙腈溶液中加入 1.71g 碘和 3.70g 硝酸铈铵。将该混合物在 50℃ 下搅拌 3 小时。然后将红色溶液冷却并真空浓缩。向残余物中加入 200mL 乙酸乙酯。将有机相依次用 5% 亚硫酸氢钠溶液和盐水洗涤。用硫酸镁干燥并浓缩后,得到米色固体 4.06g (96%), 该固体足够纯净并且直接用于下一步骤。MS :m/e = 375.3 ([M+1]⁺)。

[0335] 步骤 5: 5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0336] 向 -78℃ 的 4.06g 5-(4-氟-苯基)-4-碘-1-甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的 80mL 干燥 THF 溶液中滴加 8.13mL 1.6M 正丁基锂的 THF 溶液,维持温度在 -70℃ 以下。将该溶液在 -75℃ 下搅拌 15 分钟,然后加入 1.4mL 甲基碘。将反应混合物在 -75℃ 下搅拌 30 分钟然后使其升温至室温。将该混合物用乙酸乙酯和盐水进行后处理。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将粗产物 (3.15g) 通过硅胶色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 2 : 1)。得到黄色油状的所需产物 (1.00g, 35%), 其在静置时固化。MS :m/e = 263.1 ([M+1]⁺)。

[0337] 步骤 6: 5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲氧基甲基-酰胺

[0338] 向在 0℃ 下冷却的 0.54g N,0-二甲基羟基胺乙酯的 10mL 干燥二氯甲烷悬浮液中滴加 2.8mL 2M 的三甲基铝的庚烷溶液。将该溶液在室温下搅拌 30 分钟,然后冷却至 0℃。然后在 0℃ 下滴加 0.65g 5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯的 4mL 干燥二氯甲烷溶液。将该溶液升温至室温并搅拌 3 小时。将反应混合物冷却至 0℃ 并滴加 20mL

水。将水相的 pH 用 1N 氢氧化钠溶液调节至 7-8。将该混合物用二氯甲烷和水进行后处理。将合并的有机萃取液用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 7 : 3)。得到无色油状的所需产物 (0.52g, 68%), MS :m/e = 278.0 ([M+1]⁺)。

[0339] 步骤 7: 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-乙酮

[0340] 向冷却至 -65°C 的 10ml 干燥 THF 中加入 1.35ml 2M 的二(三甲基甲硅烷基)氯化钠的 THF 溶液。然后滴加 0.32g 2-氯-4-甲基吡啶的 1ml 干燥 THF 溶液,同时在 -70°C 下保持 30 分钟。然后在 10 分钟内滴加 0.50g 5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-甲酸甲氧基甲基-酰胺的 5ml 干燥 THF 溶液,同时将温度保持在 -65°C 以下。将该溶液在 -60°C 下搅拌 2 小时,然后升温至 0°C 并在该温度下搅拌 20 分钟。然后在 -50°C 下滴加 0.31ml 乙酸,将该溶液加热至室温并搅拌过夜。将该混合物真空浓缩。向残余物中加入乙酸乙酯。将有机相用饱和碳酸氢盐溶液和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将粗产物 (0.67g, 黄色油) 通过硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 4 : 1)。得到白色固体状的所需产物 (0.27g, 70%), MS :m/e = 344.0 ([M+1]⁺)。

[0341] 步骤 8: 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-丙烯醛

[0342] 向冷却至 0°C 的 15ml 干燥二氯甲烷中加入 0.34ml 二氯甲烷-氯化二甲基亚氨基季铵盐。然后在 0°C 下于 5 分钟内加入 0.35g 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-乙酮的 6ml 干燥二氯甲烷溶液。将黄色悬浮液在 0°C 下搅拌 2.5 小时,然后用 20ml 二氯甲烷稀释。将有机相用饱和碳酸氢盐溶液和水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将粗产物 (0.42g, 浅黄色固体) 直接用于下一步骤, MS :m/e = 389.1 (M⁺)。

[0343] 步骤 9: 2-氯-4-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基乙炔基]-吡啶

[0344] 向冷却至 0°C 的 11ml THF 中加入 0.26g 叔丁醇钾和 20 μ l 水。然后在 0°C 下加入 0.40g 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[5-(4-氟-苯基)-1,4-二甲基-1H-吡唑-3-基]-丙烯醛的 7ml THF 溶液。在 5°C 下搅拌 1 小时后,加入 10ml 5% 碳酸氢盐溶液并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将粗产物 (0.28g, 黄色油) 通过硅胶色谱纯化(庚烷/乙酸乙酯 4 : 1)。得到白色固体状的所需产物 (0.275g, 82%), MS :m/e = 326.0 (M⁺)。

[0345] 实施例 27

[0346] 2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶该化合物按照以上所述的一般方法 3 制得。

[0347] 步骤 1: 5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛:

[0348] 将 2-氯-4-[1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 (2.0g, 6.42mmol) 溶于 50mL THF 并冷却至 -70°C。加入二异丙基氯化锂 2M/THF (4.8ml, 9.6mmol) 并将该混合物在 -70°C 下搅拌 15 分钟。加入二甲基甲酰胺 (0.69ml, 9.0mmol) 并在 -70°C 下继续搅拌 3 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液终止反应并用水和乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化(庚烷/

乙酸乙酯 1 : 2)。得到黄色固体状的所需化合物 (220mg, 10%), MS :m/e = 340.0 (M+H⁺)。

[0349] 步骤 2 : 2-氯-4-[5-二氟甲基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶:

[0350] 向 100mg (0.29mmol) 5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛的 3ml 干燥二氯甲烷溶液中加入 125mg (0.775mmol) 二乙基氨基三氟化硫 (DAST)。将该混合物在室温下搅拌 3 天。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液终止反应并用水和二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1)。得到浅黄色固体状的所需化合物 (47mg, 44%), MS :m/e = 362.1 (M+H⁺)。

[0351] 实施例 28

[0352] [5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-基]-甲醇

[0353] 向 100mg (0.29mmol) 5-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-3-(4-氟-苯基)-2-甲基-3H-咪唑-4-甲醛 (实施例 26) 的 5ml 甲醇溶液中于 0°C 下加入 11mg (0.29mmol) 硼氢化钠, 然后将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液终止反应并蒸发。将残余物用水和乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过快速硅胶色谱纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 1 : 1)。得到白色固体状的所需化合物 (40mg, 40%), MS :m/e = 342.1 (M+H⁺)。

[0354] 实施例 29

[0355] 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 该化合物按照以上所述的一般方法 5 制得。

[0356] 步骤 1 : 1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[0357] 将 2-羟基亚氨基-3-氧代丁酸乙酯 (1.67g, 10.5mmol) (实施例 C)、3-三氟甲基-4-甲氧基苯胺 (2.0g, 10.5mmol) 和吡啶对甲苯磺酸盐 (0.13g, 0.52mmol) 在 75°C 下在甲苯 (15ml) 中搅拌 4 小时。将反应混合物在 40°C 下真空蒸发。将残余物溶于原乙酸三乙酯 (14.3ml, 78mmol) 并加入对甲苯磺酸一水合物 (0.1g, 0.52mmol) 和钨炭 (0.6g)。将反应混合物在氢气氛围下搅拌 4 小时。将深色悬浮液过滤并蒸发至干。将粗产物在 0°C 下用 TBME 和正庚烷重结晶。得到浅棕色固体状的所需产物 (1.28g, 36%), MS :m/e = 343.1 (M+H⁺)。

[0358] 步骤 2 : 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-乙酮

[0359] 将 1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯 (0.8g, 2.3mmol) 和 2-氯-4-甲基吡啶 (0.36g, 2.8mmol) 溶于 10ml 甲苯。将该溶液滴加到二(三甲基甲硅烷基)氯化钾 (1.17g, 5.84mmol) 在 15ml 甲苯中的冷却 (0°C) 的混合物中。将反应混合物在 0°C 下搅拌 90 分钟。加入 0.4ml 乙酸并将该混合物用水、饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水萃取。将水层用甲苯 (100ml) 洗涤。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥并过滤。蒸发溶剂, 粗产物 [(0.8g, 81%), [MS :m/e = 424.5 (M+H⁺)] 不经进一步即可用于下一步骤。

[0360] 步骤 3 : 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-丙烯醛

[0361] 将 2-(2-氯-吡啶-4-基)-1-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲

基-1H-咪唑-4-基]-乙酮 (0.8g, 1.9mmol) 的 8mL 二氯甲烷溶液滴加到冷却的 (0℃) 二氯甲烷-氯化二甲基亚氨基季铵盐 (0.6g, 4.7mmol) 的 4mL 二氯甲烷悬浮液中。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将反应液用 10mL 水稀释并用饱和 NaHCO₃ 溶液碱化至 pH8。分层, 将水层用 100mL 二氯甲烷萃取。将有机层用水洗涤, 合并, 然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂, 粗产物 [(0.9g, 100%), MS :m/e = 470.3 (M+H⁺)] 不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[0362] 步骤 4: 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0363] 将 3-氯-2-(2-氯-吡啶-4-基)-3-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基]-丙烯醛 (0.9g, 1.9mmol) 的 8mL THF 溶液滴加到冷却的 (0℃) 叔丁醇钾 (0.47g, 4.2mmol) 在 4mL THF 和水 (0.04mL, 2.1mmol) 中的悬浮液中。将浅棕色反应混合物在 0℃ 下搅拌 1 小时。将反应液用乙酸乙酯、饱和 NaHCO₃ 溶液、水和盐水萃取两次。将合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱纯化 (正庚烷 / 乙酸乙酯 90 : 10 → 0 : 100) 得到白色固体状的所需产物 (0.15g, 19%), MS :m/e = 406.2 (M+H⁺)。

[0364] 实施例 30

[0365] 2-氯-4-[1-(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0366] 按照实施例 29 的一般方法 (一般方法 5) 从 2-羟基亚氨基-3-氧代丁酸乙酯 (实施例 C) 和 3,5-二氟-4-甲氧基苯胺 (实施例 D) 制得标题化合物 [MS :m/e = 373.9 (M+H⁺)]。

[0367] 实施例 31

[0368] 2-氯-4-[1-(4-甲氧基-3-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0369] 按照实施例 29 的一般方法 (一般方法 5) 从 2-羟基亚氨基-3-氧代丁酸乙酯 (实施例 C) 和 4-甲氧基-3-三氟甲氧基苯胺 (实施例 E) 制得标题化合物 [MS :m/e = 421.9 (M+H⁺)]。

[0370] 实施例 32

[0371] 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0372] 按照实施例 29 的一般方法 (一般方法 5) 从 2-羟基亚氨基-3-氧代丁酸乙酯 (实施例 C) 和 3-甲氧基-4-三氟甲氧基苯胺 (实施例 F) 制得标题化合物 [MS :m/e = 421.9 (M+H⁺)]。

[0373] 实施例 33

[0374] 3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-1-基]-5-氟-吡啶

[0375] 按照实施例 15 的一般方法从 2-甲基咪唑和 3,5-二氟吡啶制得标题化合物, MS :m/e = 327.0 (M+H⁺)。

[0376] 实施例 34

[0377] 4-{3-[4-(2-氯-吡啶-4-基乙炔基)-2,5-二甲基-咪唑-1-基]-5-氟-苯基}-吗啉

[0378] 将 2-氯-4-[1-(3,5-二氟-苯基)-2,5-甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶 (0.08g, 0.23mmol) (实施例 4)、吗啉 (0.041g, 0.46mmol) 和碳酸钾 (0.13g, 0.92mmol) 在 1mL DMSO 中的混合物在 100℃下搅拌 60 小时。将反应混合物冷却并用乙酸乙酯和水萃取两次。将有机层用盐水洗涤, 合并, 然后用硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 将粗产物通过硅胶色谱纯化 (正庚烷/乙酸乙酯 90 : 10- > 30 : 70), 用二异丙基醚重结晶得到白色固体状的所需产物 (8.0mg, 8%), MS :m/e = 411.2 (M+H+).

[0379] 实施例 35

[0380] 2-氯-4-[1-(4-氟-2-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0381] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 4-氟-2-三氟甲氧基苯胺 (实施例 G) 制得标题化合物, MS :m/e = 410.0 (M+H+).

[0382] 实施例 36

[0383] 2-氯-4-[1-(2-氟-4-三氟甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶

[0384] 按照实施例 2 的一般方法 (方法 1) 从 (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯和 2-氟-4-三氟甲氧基苯胺 (实施例 H) 制得标题化合物, MS :m/e = 410.1 (M+H+).

[0385] 实施例 37

[0386] 以下实施例可按照一般方法 1 或一般方法 5 制得:

[0387] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(4-甲基-3-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0388] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-4-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0389] 2-氯-4-[2,5-二甲基-1-(3-甲基-5-三氟甲基-苯基)-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0390] 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0391] 2-氯-4-[1-(3-甲氧基-4-三氟甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0392] 2-氯-4-[1-(3,5-二氯-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0393] 2-氯-4-[1-(3-氯-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0394] 2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;

[0395] 2-氯-4-[1-(3-氮-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶;和

[0396] 2-氯-4-[1-(3-氟-5-甲氧基-苯基)-2,5-二甲基-1H-咪唑-4-基乙炔基]-吡啶。

[0397] 中间体的合成

[0398] 实施例 A

[0399] (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯

[0400] 在化合物 X 的该实施例中, R^2 和 R^4 均是甲基。然而, 应当理解, 本领域技术人员利用以下实施例的方法能够制备其中 R^2 和 R^4 不是甲基的其它的式 X 化合物:

[0401] 步骤 1: 4-[1-二甲基氨基-乙-(Z)-叉基]-2-甲基-4H-噁唑-5-酮

[0402] 将 N-乙酰基甘氨酸 (10.0g, 85.4mmol) 和磷酰氯 (19.6ml, 213.5mmol) 混合并冷却至 5°C。在 30 分钟内于 5-10°C 下缓慢滴加 N', N'-二甲基乙酰胺 (19.7ml, 213.5mmol) (放热!)。将反应混合物在 45°C 下搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。加入二氯甲烷 (35ml) 并将该混合物倒入 200ml 冰水中。将 pH 用氢氧化铵调节至 pH8, 将该混合物用 50ml 二氯甲烷萃取两次。将有机萃取液用 30ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并蒸发。将粗产物通过硅胶柱色谱纯化 (乙酸乙酯) 得到浅棕色固体状的所需化合物 (7.40g, 51%), MS :m/e = 169.2 (M+H⁺)。

[0403] 步骤 2: (Z)-2-乙酰基氨基-3-二甲基氨基-丁-2-烯酸乙酯

[0404] 将 4-[1-二甲基氨基-乙-(Z)-叉基]-2-甲基-4H-噁唑-5-酮 (7.4g, 44.0mmol) 溶于乙醇 (50ml) 并在室温下加入氢化钠 (0.10g, 4.4mmol)。将深色溶液回流 1 小时。蒸发溶剂, 粗产物 [MS :m/e = 215.5 (M+H⁺)] 不经任何的进一步纯化即可用于下一步骤。

[0405] 实施例 B

[0406] 5-碘-2,4-二甲基-1H-咪唑

[0407] 在化合物 XIX 的该实施例中, R^2 是甲基, R^4 是甲基且 X 是氯。然而, 应当理解, 本领域技术人员利用以下实施例的方法能够制备其中 R^2 和 R^4 不是甲基且 X 不是氯的其它的式 XIX 化合物:

[0408] 将 2,4-二甲基咪唑 (5.0g, 52mmol) 在 100ml 乙腈中形成悬浮液并加入 N-碘琥珀酰亚胺 (14.0g, 62.4mmol)。将反应混合物搅拌回流 16 小时, 然后蒸发并用饱和 NaHSO₃ 溶液脱色。加入水并用 100ml 乙酸乙酯萃取两次。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并蒸发。将粗产物通过硅胶色谱纯化 (二氯甲烷/甲醇 9:1)。得到浅棕色固体状的所需产物 (5.10g, 44%), MS :m/e = 223.0 (M+H⁺)。

[0409] 实施例 C

[0410] 2-羟基亚氨基-3-氧代丁酸乙酯

[0411] 标题化合物从乙酰乙酸乙酯按照参考文献 Robinson, Stanislawski & Mulholland, The Journal of Organic Chemistry, 66 卷 12 期, 4148-4152 (2001) 制得。

[0412] 实施例 D

[0413] 3,5-二氟-4-甲氧基苯胺

[0414] 标题化合物从 2,6-二氟苯酚按照参考文献 Qiu, Stevenson, O' Beirne 和 Silverman, J. Med. Chem. 1999, 42, 329-332 制得。

[0415] 实施例 E

[0416] 4-甲氧基-3-三氟甲氧基苯胺

[0417] 标题化合物可按照专利 WO 2004007444 制得。

[0418] 实施例 F

[0419] 3- 甲氧基 -4- 三氟甲氧基苯胺

[0420] 标题化合物可按照专利 WO 9613492 制得。

[0421] 实施例 G

[0422] 4- 氟 -2- 三氟甲氧基苯胺

[0423] 标题化合物可按照专利 EP 318704 制得。

[0424] 实施例 H

[0425] 2- 氟 -4- 三氟甲氧基苯胺

[0426] 标题化合物可按照专利 EP 318704 制得。

[0427] 药物组合物的制备：

[0428] 实施例 I

[0429] 以常规方式生产具有如下组成的片剂：

[0430]	mg/ 片
--------	-------

[0431]	活性成分	100
--------	------	-----

[0432]	乳糖粉	95
--------	-----	----

[0433]	白色玉米淀粉	35
--------	--------	----

[0434]	聚乙烯吡咯烷酮	8
--------	---------	---

[0435]	羧甲基淀粉钠	10
--------	--------	----

[0436]	硬脂酸镁	2
--------	------	---

[0437]	片重	250
--------	----	-----

[0438] 实施例 II

[0439] 以常规方式生产具有如下组成的片剂：

[0440]	mg/ 片
--------	-------

[0441]	活性成分	200
--------	------	-----

[0442]	乳糖粉	100
--------	-----	-----

[0443]	白色玉米淀粉	64
--------	--------	----

[0444]	聚乙烯吡咯烷酮	12
--------	---------	----

[0445]	羧甲基淀粉钠	20
--------	--------	----

[0446]	硬脂酸镁	4
--------	------	---

[0447]	片重	400
--------	----	-----

[0448] 实施例 III

[0449] 生产具有如下组成的胶囊：

[0450]	mg/ 胶囊
--------	--------

[0451]	活性成分	50
--------	------	----

[0452]	结晶乳糖	60
--------	------	----

[0453]	微晶纤维素	34
--------	-------	----

[0454]	滑石	5
--------	----	---

[0455]	硬脂酸镁	1
--------	------	---

[0456]	胶囊填充重量	150
--------	--------	-----

[0457] 将具有适宜粒度的活性成分、结晶乳糖和微晶纤维素均匀地混合在一起，过筛然

后混入滑石和硬脂酸镁。将最终的混合物填充到适宜大小的硬明胶胶囊中。