



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192683.4

[51]Int.Cl⁶

C07D403/06

[43]公开日 1996年7月10日

[22]申请日 94.5.19

[30]优先权

[32]93.5.21 [33]GB[31]9310635.9

[86]国际申请 PCT/EP94/01613 94.5.19

[87]国际公布 WO94/27989 英 94.12.8

[85]进入国家阶段日期 96.1.4

[71]申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国英格兰伦敦

[72]发明人 P·C·切里 J·D·科克

A·D·西尔勒

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 罗才希

C07D401/06 A61K 31/41

A61K 31/44

权利要求书 4 页 说明书 39 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 化学组合物

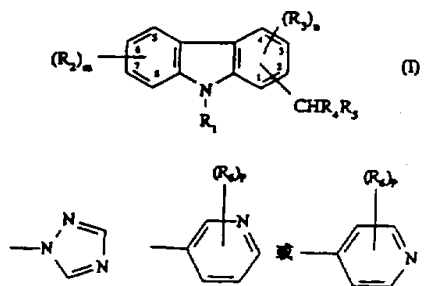
[57]摘要

本发明涉及取代的吡唑衍生物,它们的制备方法,含有它们的药物组合物,以及它们在用于降低雌性激素和/或雄性激素水平的药物中的应用。

本发明的具体化合物是式(I)化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物

其中 R_1 和 R_4 各自独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基;各 R_2 可以相同或不同,代表一个吸电子基团;各 R_3 可以相同或不同,代表一个吸电子基团; R_5 是以下化学式的基团:

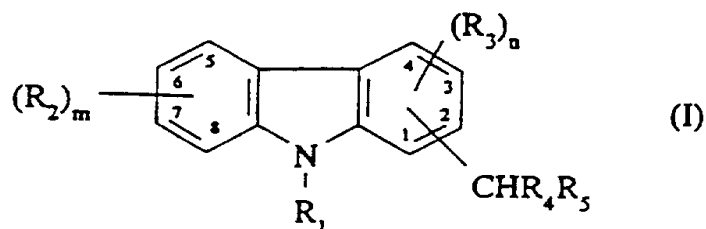
R_6 是卤原子, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基;m 是 0 或整数 1 至 4;n 是 0 或整数 1 至 3;p 是 0、1 或 2。



(BJ)第 1456 号

权利要求书

1. 通式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物

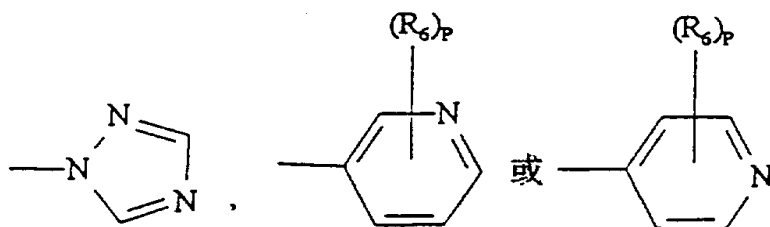


其中 R_1 和 R_4 各自独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基；

各 R_2 可以相同或不同，代表一个吸电子基团；

各 R_3 可以相同或不同，代表一个吸电子基团；

R_5 是以下化学式的基团：



R_6 是卤原子， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

m 是 0 或整数 1 至 4；

n 是 0 或整数 1 至 3；

p 是 0、1 或 2。

2. 权利要求 1 的化合物，其中基团 $-CHR_4R_5$ 是位于 1、2 或 3 位。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物，其中基团 $-CHR_4R_5$ 位于 2 位。

4. 权利要求 1 至 3 中任一项的一种化合物，其中 R_2 和 R_3 可

以相同或不同，代表卤原子或腈基、硝基、三氟甲基、醛基、酮基、羧酸基或羧酸酯基。

5. 权利要求 1 至 4 中任一项的一种化合物，其中 R_2 和 R_3 可以相同或不同，代表氟原子、氯原子或腈基。

6. 权利要求 1 至 5 中任一项的一种化合物，其中 R_2 代表一个氟原子， m 是整数 1 到 4。

7. 权利要求 1 至 6 中任一项的一种化合物，其中 m 是 1， R_2 位于 5 或 7 位，优选在 7 位。

8. 权利要求 1 至 7 中任一项的一种化合物，其中 R_1 和 R_4 各处独立地为氢原子或甲基。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的一种化合物，其中 R_5 是吡啶-3-基或吡啶-4-基。

10. 权利要求 1 至 9 中任一项的一种化合物，其中 R_6 代表氟原子、甲基或甲氧基。

11. 权利要求 1 至 10 中任一项的一种化合物，其中 R_1 和 R_4 均代表氢原子或甲基， R_2 和 R_3 为氟原子， R_6 为氟原子、甲基或甲氧基， m 是整数 1 至 4， n 为 0 或整数 1 至 3， p 为 0、1 或 2。

12. 权利要求 1 至 10 中任一项的一种化合物，其中 R_1 和 R_4 均代表氢原子， R_2 和 R_3 为氟原子， R_6 是氟原子或甲基或甲氧基， m 、 n 和 p 各自独立地代表 0、1 或 2。

13. 2-氟-7-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

2-氟-7-吡啶-3-基甲基-9H-咪唑

2-氟-7-吡啶-4-基甲基-9H-咪唑

2-氟-7-(3-氟吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

2-氟-7-(3-甲基吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

2-氟-7-(3-甲氧基吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

1,7-二氟-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

2,4-二氟-7-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

1,4,7-三氟-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

以及它们的药学上可接受的盐和溶剂化物。

14. 2-氟-7-吡啶-3-基甲基-9H-咪唑及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

15. 权利要求1至14中任一项的式(I)化合物作为活性治疗药剂的应用。

16. 一种药物组合物，其中含有权利要求1至15中任一项的一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为活性成分，还含有一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

17. 权利要求16的适合口服、直肠用药或局部用药的药物组合物。

18. 权利要求16或17中的药物组合物，它被配制成含0.1至200mg活性成分的单位剂量形式。

19. 使用权利要求1至15中任一项的一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物制造药物，用于治疗病因与哺乳动物，包括人，体内雄性激素和/或雌性激素含量增高有关的病症。

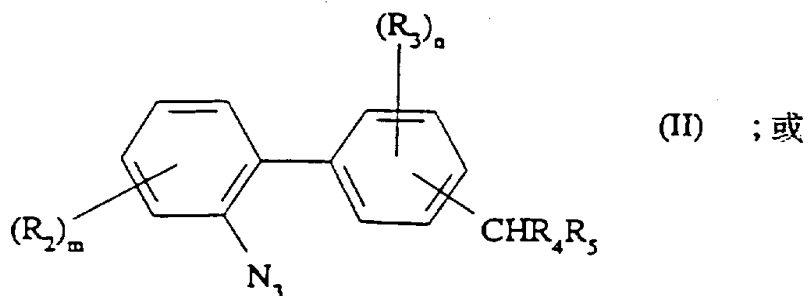
20. 一种治疗哺乳动物，包括人的方法，包括服用有效数量的权利要求1至15中任一项的一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以便降低雄性激素和/或雌性激素的含量。

21. 一种治疗前列腺癌的方法，其中包括服用有效数量的权利要求1至15中任一项的一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

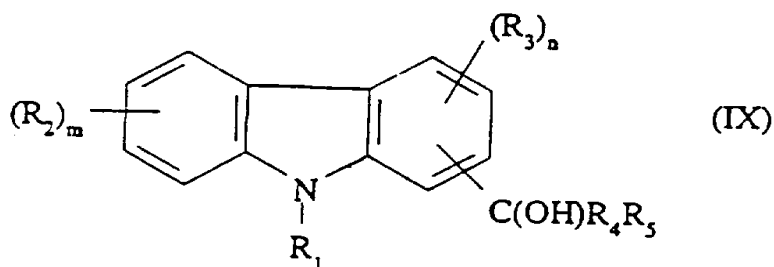
物。

22. 一种制备权利要求1至15中任一项的一种化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的方法，该方法包括

(A) 为制备其中的R₁代表氢原子的式(I)化合物，将式(II)化合物环化，



(B) 将式(IX)化合物或其被保护的衍生物脱氧化



(C) 将式(I)化合物转化成另一种式(I)化合物；如果必要和/或希望，使步骤(A)、(B)或(C)形成的化合物再发生一步或多步反应，包括

(i) 去除任何保护基；

(ii) 将式(I)化合物或其盐或溶剂化物转化成药学上可接受的盐或溶剂化物；

(iii) 将外消旋混合物分离成单个的式(I)对映体。

说明书

化学组合物

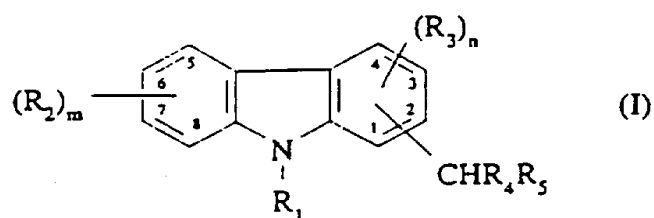
本发明涉及取代的咪唑衍生物，它们的制备方法，含有它们的药物组合物以及它们在用于降低雌性激素和/或雄性激素水平的药物中的应用。

17, 20-裂解酶活性是 17α -羟孕酮转化成雄烯二酮和 17α -羟基孕烯醇酮转化成脱氢表雄甾酮的原因。这种活性对于雄性激素和雌性激素的生物合成至关重要，酮哌噻咪唑（一种已知的抗真菌剂）对17, 20-裂解酶的抑制作用已显示出能降低动物（H. F. English 等, Cancer Res., 47, 38-42, 1986）和人（A. Pont等, Arch. Intern. Med. 142, 2137-2140, 1982）体内的睾丸激素含量。

高剂量的酮哌噻咪唑已用于前列腺癌的治疗（J. Trachtenberg, J. Urol, 132, 61-63, 1984和A. Pont 等, Arch. Intern. Med. 145, 1429-1431, 1985）。但是，对睾酮的生成起抑制作用的酮哌噻咪唑剂量比作为抗真菌剂的剂量的毒性大得多，预期选择性更高的17, 20-裂解酶抑制剂会有更好的治疗效果。

作为一种抑制睾酮生物合成的手段，对17, 20-裂解酶的抑制还有阻断肾上腺及睾丸衍生的雄性激素的优点（H. F. English 等, Cancer Res. 46, 38-42, 1986），对前列腺癌的治疗应该比LHRH（促性腺激素释放因子）拮抗剂更有效。

本发明提供了通式（I）化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物

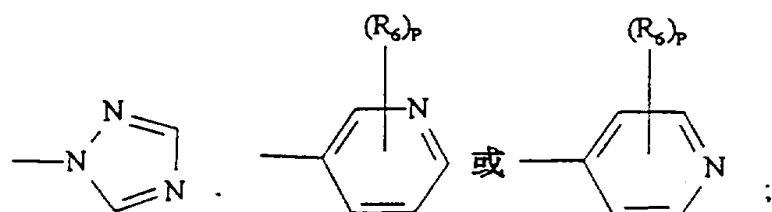


其中 R_1 和 R_4 各自独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基；

各 R_2 可以相同或不同，代表一个吸电子基团；

各 R_3 可以相同或不同，代表一个吸电子基团；

R_5 是以下化学式的基团：



R_6 是卤原子， C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基；

m 是 0 或整数 1 至 4；

n 是 0 或整数 1 至 3；

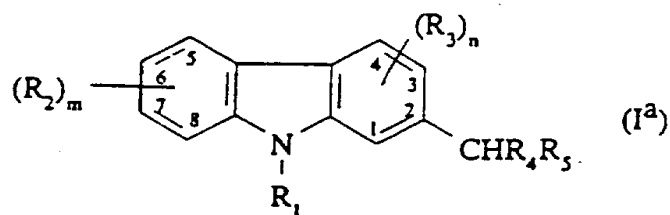
p 是 0、1 或 2。

取代基 R_2 可以占据 5、6、7 或 8 位的任何空位。

取代基 R_3 可以占据 1、2、3 或 4 位，优选 1、3 或 4 位的任何空位。

基团 $-CHR_4R_5$ 可以占据 1、2、3 或 4 位，例如 1、2 或 3 位的任何空位。该基团 $-CHR_4R_5$ 优选位于 2 位。

于是，本发明的一方面提供了式 (I^a) 化合物



其中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 m 和 n 的定义同上。

取代基 R_5 可以结合在吡啶环上的任何碳原子上，但是最好是结合在3、4或5位上。

本领域的技术人员将会理解，属于式(I)范围内的各个化合物的环系编号将随取代基的本质、数目和位置而变。为方便起见，除了已给出个别化合物的名称的情形，本文采用式(I)所示的环原子编号。

应该理解，式(I)化合物可以含有一个手性中心。式(I)是用来将本发明化合物的对映体和非对映异构体以及它们的混合物(包括外消旋物)都包括在内。

吸电子基团是本领域技术人员所熟知的，任何这类基团均可使用。这些基团包括卤原子例如氟、氯和溴原子，腈基，硝基，三氟甲基，醛基，酮基和羧酸及酯基，最好是选自氟原子、氯原子和腈基。特别优选的式(I)化合物是其中的 R_2 和 R_3 均代表氟原子的那些化合物。

R_2 以代表氟原子为宜， m 为整数1到4。

当 m 是1时， R_2 以在5或7位为宜，尤其是7位。

C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基可以包括直链或支链的烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、戊基或己基，优选 C_{1-4} 烷基。例如， R_1 和 R_4 均可为氢原子或是甲基、乙基、丙基

或丁基。

R_1 和 R_4 各自优选地代表氢原子或甲基。

在一组优选的式 (I) 化合物中, R_5 是吡啶-3-基或吡啶-4-基。

R_6 以代表氟原子、甲基或甲氧基为宜。

在一组优选的式 (I) 化合物中, R_1 和 R_4 均代表氢原子或甲基, R_2 和 R_3 是氟原子, R_6 是氟原子、甲基或甲氧基, m 是整数 1 到 4, n 是 0 或整数 1 到 3, p 是 0、1 或 2。

在特别优选的一组式 (I) 化合物中, R_1 和 R_4 各代表氢原子, R_2 和 R_3 为氟原子, R_6 是氟原子或甲基或甲氧基, m 、 n 和 p 各自独立地代表 0、1 或 2。

具体的本发明化合物包括:

2-氟-7-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

2-氟-7-吡啶-3-基甲基-9H-咪唑

2-氟-7-吡啶-4-基甲基-9H-咪唑

2-氟-7-(3-氟吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

2-氟-7-(3-甲基吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

2-氟-7-(3-甲氧基吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

1,7-二氟-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

2,4-二氟-7-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

1,4,7-三氟-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑和它们的药学上可接受的盐及溶剂化物。

式 (I) 化合物的合适的药学上可接受的盐包括由无机酸和有机酸衍生形成的酸加成盐, 例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、丁二酸盐、对甲苯磺酸

盐和甲磺酸盐。对于本领域的技术人员，其它合适的盐将是显而易见的。特别优选盐酸盐、硫酸盐和磷酸盐。药学上不可接受的盐可以用来制备式（I）化合物，这构成了本发明的另一部分。

本发明化合物可以通过从合适的溶剂中结晶或蒸发溶剂与溶剂分子一起分离出来。式（I）化合物的这些溶剂化物包括在本发明的范围之内。

以后提到的本发明化合物包括式（I）化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物。

本发明的化合物是甾族17，20-裂解酶的强效和选择性的抑制剂，该酶是与C₂₁-甾族化合物（例如孕烯醇酮）转化成雄性激素类（例如睾酮）和雌性激素类（例如雌二醇）有关的一种关键的酶。

式（I）化合物的抑制17，20-裂解酶的活性由它们对17 α -羟基孕烯醇酮被人睾丸17，20-裂解酶转化成脱氢表雄酮和17 α -羟基孕酮被鼠睾丸17，20-裂解酶转化成雄烯二酮的抑制能力而在体外试验中得到证实。这些鉴定是根据Ayub 和 Level 的方法（J. Steroid Biochem, 1987, 28, 521）进行的。

在体内试验中，试验了本发明化合物对于由人绒毛膜促性腺激素（hCG）激发的雄鼠体内睾酮含量升高的抑制能力。

17，20-裂解酶的抑制剂减小了雄性激素和雌性激素的循环及局部含量。本发明化合物因此可用于治疗与雄性激素和/或雌性激素有关的疾病，例如乳腺、子宫内膜、卵巢、前列腺和胰腺的恶性和良性疾病。这些疾病包括前列腺癌、乳腺癌和子宫内膜癌，前列腺肥大和增生，纤维囊性乳腺病，子宫内膜异位和多囊卵巢病。式（I）化合物也可用于治疗库欣综合症、男子女性型乳房、早产、青春期早熟、女性多毛症、经前综合症、男性花纹型秃发和痤疮。本发明化合物特

别适用于治疗前列腺癌。

因此本发明进一步提供了式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物，用来作为活性治疗药剂，特别是用于治疗病因与动物（特别是人）体内雄激素和 / 或雌激素含量升高有关的病症。

本发明的一个具体方面是提供一种用于治疗前列腺癌的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

本发明的另一方面是提供一种降低哺乳动物（包括人）体内雄激素和 / 或雌性激素含量的方法，该方法包括服用有效数量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

另一方面还提供了式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物在制造用于降低雄激素和 / 或雌性激素水平的药物中的应用。

本领域技术人员将会理解，这里所说的治疗扩大到包括预防以及治疗已发生的病症。

虽然就用于治疗而言，可以以粗制化学品的形式对患者施用本发明化合物，但是最好是以药物制剂的形式提供活性组分。

因此，本发明提供了一种药物制剂，其中含有一种式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂，还可任选地含有其它的治疗和 / 或预防性组分在一起。载体在与制剂中其它组分相容并且对受体无不利影响方面必须是“可接受的”。

药物制剂包括适合经口、直肠、鼻饲、局部、植入或非肠道（包括肌肉、皮下和静脉内）用药的制剂，或者是适合吸入或吹入用药的形式。必要时这些制剂可以方便地做成分离的剂量单位形式，并且可以用药学工艺中熟知的任何方法制备。所有这些方法的步骤中都包括将活性化合物与液体载体或 / 和细分的固体载体一起混合，随后若有

必要，将产物成型，制成所要的制剂。

对于口服，药物组合物可以采用例如片剂或胶囊的形式，这可按常规方法用药学上可接受的赋形剂制备，例如粘合剂（如预凝玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基甲基纤维素）、填料（例如乳糖、微晶纤维素或磷酸钙）、润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石粉或二氧化硅）、崩解剂（例如土豆淀粉或羟基乙酸淀粉钠）或润滑剂（如十二烷基硫酸钠）等。片剂可以用工艺上熟知的方法加包衣。

口服的液体制剂可以采取溶液、糖浆或悬浮液的形式，或者可以作成干的产物，使用前用水或其它合适的调料形成制剂。这些液体制剂可以按常规方式与药学上可接受的添加剂一起制备，所述添加剂包括例如悬浮剂（如山梨醇糖浆、甲基纤维素或氢化的可食性脂肪）、乳化剂（如卵磷脂或阿拉伯树胶）、非水调料（如杏仁油、油状酯或乙醇）和防腐剂（如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，或山梨酸）。

对于在口内局部用药，这些药物组合物可以采取颊含片或舌下含片、滴剂或锭剂的形式，用常规方式配制。

对于表皮局部用药，本发明化合物可以配制成乳膏、凝胶、软膏或洗剂，或者作为经皮作用的贴剂。例如，可以将这类组合物与水性或油性基料一起配制，加入合适的增稠剂、胶凝剂、乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂和/或着色剂。

本发明的组合物也可以配制成储存制剂。这种长效制剂可以以植入（例如皮下或肌肉植入）或肌肉注射的方式用药。例如，可以将化合物与合适的聚合物或疏水性物质（例如作为在可用的油中的乳状液）或离子交换树脂一起配制，或者采用微溶的衍生物、例如微溶的盐的形式。

本发明的化合物可以配制成用注射法非肠道用药，常用的方式有

静脉内、肌肉或皮下注射，例如快速浓注或连续静脉输液。注射制剂可以做成单位剂量形式，例如在安瓿瓶中或在多剂量容器中，并加入防腐剂。这些组合物可以采取诸如悬浮液、溶液或在油性或水性调料中的乳状液的形式，并可含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等佐剂。或者，活性组分可以是粉末形式，使用前用合适的调料（例如消毒的无热原的水）形成制剂。

本发明化合物也可以配制成直肠用药组合物，例如含常规栓剂基料（如可可酯或其它甘油酯）的栓剂或保留灌肠剂。

对鼻内用药，本发明化合物可以以液体喷雾、粉末或滴剂的形式使用。

对于用吸入法用药，本发明化合物适合以气溶胶喷雾的形式从加压组合件或喷雾器中释放，使用合适的推进剂，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、1,1,1,2-四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体。在加压气溶胶的情形，剂量单位可以由安装一个阀门以放出计量数量来决定。为用于吸入器或吹入器，可以配制例如明胶的胶囊或药筒，其中装有本发明化合物与一种合适的粉末基料（例如乳糖或淀粉）和粉末混合物。

上述的任何药物组合物均可以常规方式制成受控释放的形式。

本发明的药物组合物最好是适合于口服、直肠用药或局部用药。

一种方便的单位剂量药剂含0.1至200mg的活性组分。

应该清楚，用于治疗时所需的式（I）化合物的数量不仅随所选定的具体化合物而变，而且还随服药途径、要治疗的病症本质以及患者的年龄、重量和状况而变，最终由护理的医师或兽医决定。但是一般来说，合适的剂量是每天约1—500mg，优选每天20—200mg，最好是每天50至120mg。

预防用的合适的日剂量一般为0.1-50mg。

所要求的剂量可以适当地做成单个剂量或做成按适当间隔用药的均分剂量，例如，每天服用2、3、4或更多的亚剂量。此化合物适合以单位剂量形式服用。

本发明化合物还可以与其它的治疗药剂，例如其它的雄激素和/或雌激素降低剂或抗癌药剂，一起使用。本发明化合物特别可以与已知的抗癌药剂一起使用。

因此，本发明的另一方面提供了一种组合物，其中含有本文定义的一种式(I)化合物和另一种有治疗活性的药剂，尤其是抗癌药剂。

上面提到的组合物可以方便地以药物制剂的形式使用，因此，含有上面定义的组合物以及一种药学上可接受的载体的药物制剂构成了本发明的另一方面。

当式(I)化合物与第二种治疗药剂组合使用时，它们可以按照上述的任何途径顺序地或同时地服用。

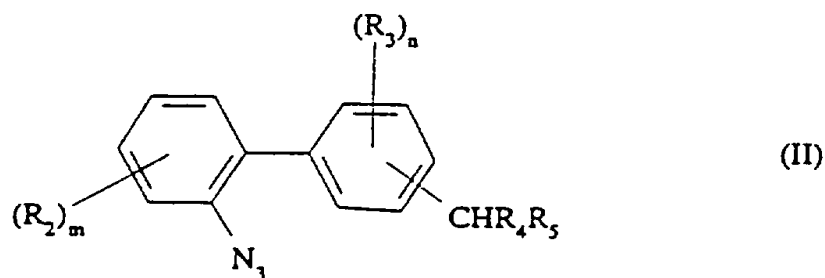
适合用在上述组合物中的治疗药剂包括环丙氯地孕酮、氟硝丁酰胺和anandron。

当式(I)化合物与对于降低哺乳动物(包括人)体内雄激素和/或雌激素水平有效的第二种治疗药剂组合使用时，各化合物的剂量可以与它们单独使用时不同。因此，当式(I)化合物与第二种治疗药剂一起使用时，每种化合物的剂量可以与该化合物单独使用时相同或不同。合适的剂量容易由本领域技术人员确定。

本发明化合物可以用工艺上已知的制备类似结构的化合物的任何方法制备。除非另外指明，在下面的说明中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m 、 n 和 p 与对通式(I)的定义相同。

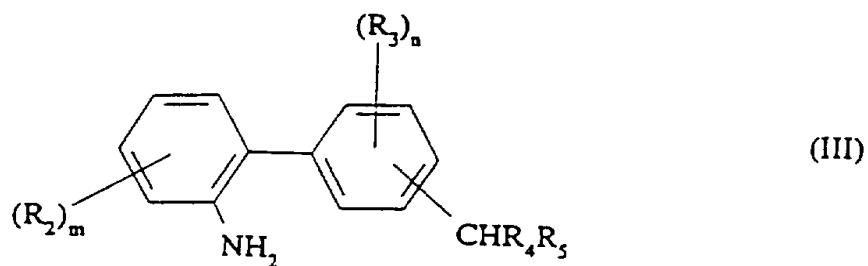
在通用方法(A)中，其中的 R_1 代表氢原子的通式(I)化合

物可以由式 (II) 中间体通过环化反应制备。

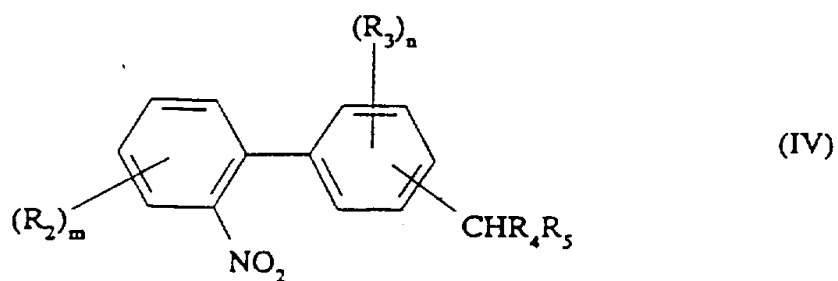


此反应宜在合适的溶剂，例如烃类溶剂（如十二烷）或卤化溶剂，如二氯苯存在下，于高温（例如100—300℃，优选150—220℃）下进行。通用方法（A）特别适用于制备其中的R₅是三唑基的式（I）化合物。

式（II）的中间体可以由相应的式（III）的胺在无机酸例如硫酸存在下用亚硝酸钠处理，接着用叠氮化钠处理来制备。此反应宜在水溶液中进行。

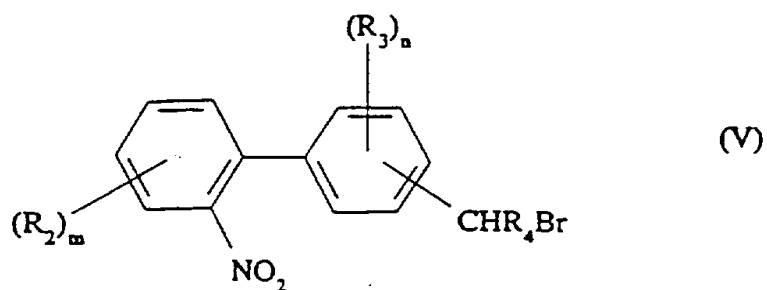


式（III）化合物可以由相应的式（IV）硝基化合物在催化剂，例如贵金属催化剂，如铂、钯、氧化铂或铑，可以有载体，如活性炭存在下用氢或供氢体，如甲酸铵还原来制备。

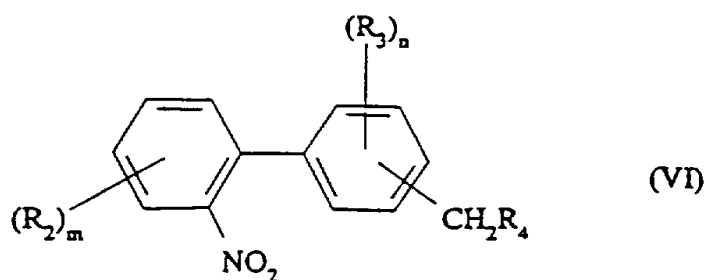


此还原反应可在从 -10 到 $+50^{\circ}\text{C}$ 、优选 20 至 30°C 的温度下于溶剂中进行。溶剂的实例包括醇，例如，甲醇或乙醇（可以含水）；乙酸、含水乙酸；醚，例如，二噁烷；酯，例如，乙酸乙酯；或酰胺，例如二甲基甲酰胺。

式（IV）化合物可以由式（V）化合物用化学式为 HR_5 的化合物或其钠盐处理来制备。此反应宜在合适的溶剂中（例如二甲基甲酰胺）进行。

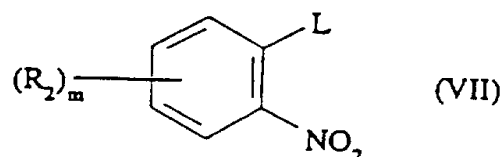


式（V）中间体可以由式（VI）化合物在引发剂（例如过氧化物和/或紫外光）存在下通过自由基溴化作用，例如用N-溴丁二酰亚胺溴化来制备。

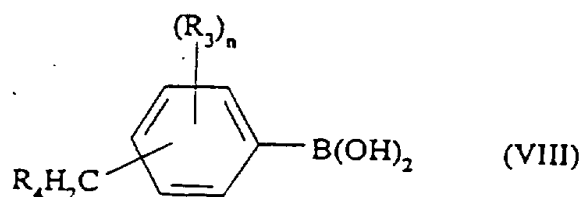


此反应宜在非极性溶剂（例如卤化溶剂，如氯仿或四氯化碳）中于 20 至 80 °C 的温度下进行。

式（VI）化合物可以由式（VII）化合物通过与式（VIII）化合物在合适的钯（O）催化剂（例如四（三苯膦）钯（O））和碱（例如碳酸钠）存在下反应制备



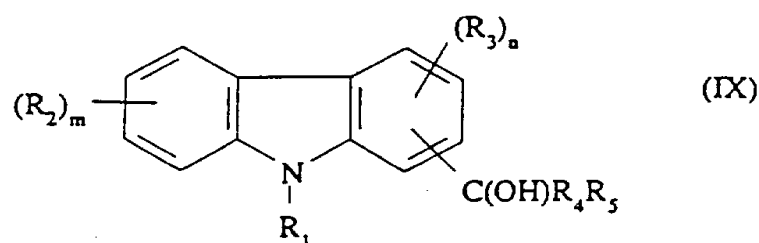
其中 L 表示一个易被取代的原子或基团



此反应在合适的溶剂中进行，溶剂的实例有醇（如乙醇）、芳烃（如苯）、或醚（如二甲氧基乙烷）或是溶剂的含水混合物。L 代表的合适的原子或基团包括卤原子，例如溴或碘原子，或三氟甲磺酸基。

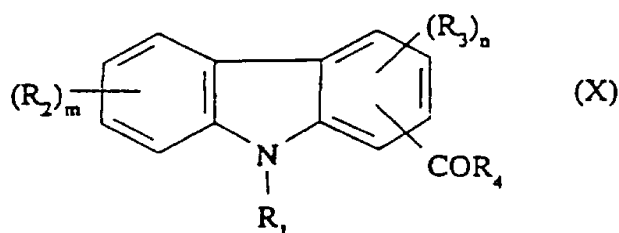
在另一种通用方法（B）中，式（I）化合物可以由式（IX）化

合物通过脱氧合作制备。



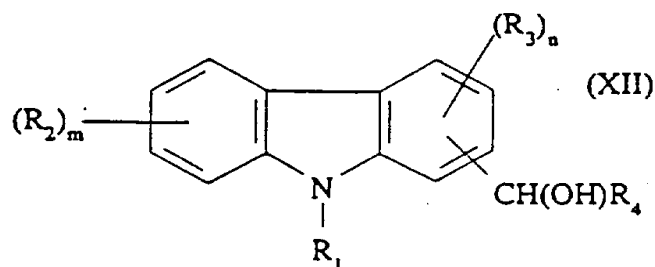
该脱氧合反应用合适的还原剂（例如氢）在催化剂存在下进行，例如在贵金属催化剂存在下进行，如铂、钯、氧化铂或铑，它们可以承载在例如活性炭上。反应可以方便地在溶剂（例如醇，如甲醇或乙醇，可以是水溶液）中于酸（例如盐酸）存在下进行，优选在高温下（例如在溶剂的回流温度下）或在高压下进行反应。通用方法（B）特别适用于制备其中的 R_5 是吡啶基的式（I）化合物。

式（IX）中间体可以由式（X）化合物通过与式（XI）化合物在合适的碱（例如烷基锂，如正丁基锂）存在下反应制备



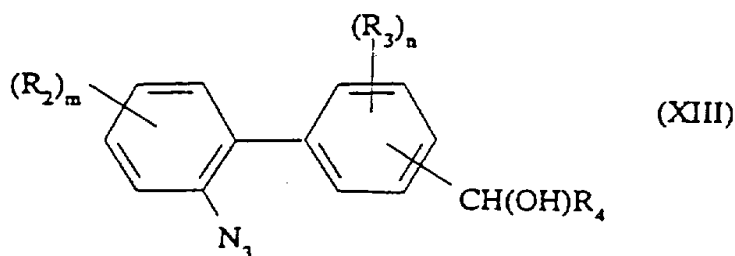
此反应宜在合适的溶剂（例如醚，如乙醚、二甲氧基乙烷或四氢呋喃）或溶剂混合物中于低温，例如 -90 至 -50°C 下进行，优选在约 -70°C 进行。

式 (X) 化合物可以由式 (Ⅻ) 化合物通过氧化 制备



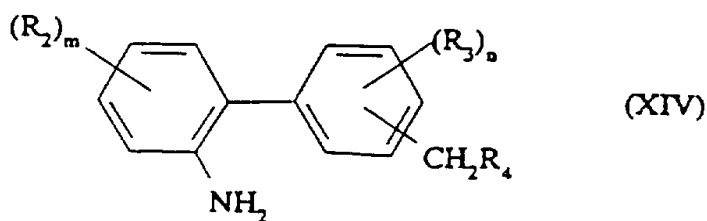
合适的氧化剂对于本领域技术人员是显而易见的, 包括氯铬酸吡啶鎓、重铬酸钾/硫酸和锰酸钡。反应宜在溶剂 (例如卤化溶剂, 如二氯甲烷) 存在下进行。

式 (Ⅻ) 化合物可以由式 (XⅢ) 化合物通过环化作用制备

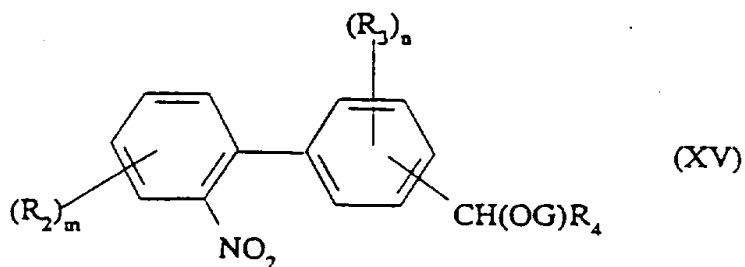


此反应宜在合适的溶剂 (例如烃类溶剂, 如十二烷, 或卤化溶剂, 如二氯甲烷) 中于高温, 例如 100-300℃ 进行, 优选在 150-220℃ 进行。

式 (XⅢ) 化合物可以由式 (XⅣ) 化合物通过在无机酸 (例如硫酸) 存在下用亚硝酸钠处理、随后用叠氮化钠处理来制备, 反应宜在水溶液中进行。

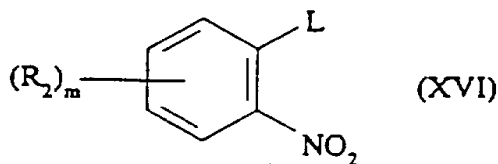


式 (XIV) 化合物可以由式 (XV) 化合物在催化剂 (例如贵金属催化剂, 如铂、钯、氧化铂或钨, 可以承载在活性炭上) 存在下用氢或供氢体 (如甲酸铵) 还原, 随后除去保护基团 G 来制备,

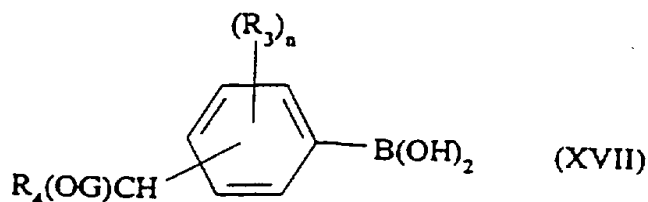


式中的 G 代表羟基保护基。此反应可以方便地在溶剂 (例如醇, 如甲醇或乙醇, 可以含水) 中进行, 可以任选地在酸 (例如盐酸) 存在下进行。合适的羟基保护基在后面说明。

式 (XV) 化合物可以由式 (XVI) 化合物与式 (XVII) 化合物反应制备



其中 L 代表一个易被取代的原子或基团,



反应在合适的钯 (O) 催化剂 (例如四 (三苯膦) 钯 (O)) 和碱

(例如碳酸钠)存在于合适的含水溶剂(例如醇、如乙醇)、芳烃(如苯)、或醚(如二甲氧基乙烷)或含水的溶剂混合物中进行,优选在高温里进行。L代表的合适的原子或基团包括卤原子,例如溴或碘原子,以及三氟甲磺酸基。

式(X)中间体的另外的合成途径对于本领域技术人员将是显而易见的。

在另一种通用方法(C)中,本发明的式(I)化合物可以用常规步骤转化成其它的本发明化合物。

根据通用方法(C)的一项实施方案,其中的 R_1 代表氢原子的式(I)化合物可以用常规方法烷基化。此反应可以用合适的烷基化试剂进行,例如烷基卤化物、对甲苯磺酸烷基酯或硫酸二烷基酯。反应宜在惰性有机溶剂中,例如在酰胺(如二甲基甲酰胺)或醚(如四氢呋喃)中进行,最好有碱存在。合适的碱包括碱金属氢化物(如氢化钠)、碱金属碳酸盐(如碳酸钠)或碱金属醇盐(如钠或钾的甲醇盐、乙醇盐或叔丁醇盐)。烷基化反应宜在25至100℃的温度进行。

根据另一种通用方法(D),本发明的式(I)化合物或其盐可以通过式(I)的被保护的衍生物或其盐发生去除保护基的反应来制备。于是,在制备式(I)化合物或其盐的早期阶段,可需要和/或最好将分子中的一个或多个敏感基团保护,以防止不良的副反应发生。这种保护可以按常规方式进行,例如在J. F. W. McOmie 编著的“Protective Groups in Organic Chemistry”(Plenum Press 1973)和T.W.Greene的“Protective Groups in Organic Synthesis”(John Wiley and Sons 1981)中所述。

在其中的 R_1 代表氢的式(I)化合物中,基团 NR_1 可以用常规的氨基保护基保护。这类基团包括芳烷基(例如苄基、二苯基甲基

或三苯甲基)和酰基(例如甲苯磺酰基、N-苄氧羰基或叔丁氧羰基)。

所存在的氨基保护基的去除可以用常规方法去除。例如,芳烷基(例如苄基)可以通过在催化剂(如钯/碳)存在下氢解而裂解掉;酰基(例如叔丁氧羰基)可以用氯化氢在二噁烷中或甲醇钠在甲醇中裂解去除。

可以理解,在上述的某些通用方法(A)至(C)中,可能需要或者最好是将分子中的所有敏感基团都如上所述地保护起来。因此,在上述的方法(A)至(C)中任何一个以后,都可以进行包括通式(I)的被保护衍生物或其盐去保护的反应步骤。

在希望将本发明化合物以盐(例如酸加成盐)的形式分离出来的场合,可以将通式(I)的游离碱用合适的酸处理,最好是用等当量的酸处理。本发明化合物的溶剂化物可以通过式(I)化合物自合适的溶液中结晶或蒸发走溶剂得到。式(I)的对映体的分离可以用常规方式进行,例如手性HPLC技术将外消旋混合物拆解,或是从异构体纯的起始物或任何合适的中间体出发进行立体特异性合成,如在E. L. Eliel的Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw Hill 1962)和S. H. Wilen的Tables of Resolving Agents中所述。

因此,根据本发明的另一方面,如果必要和/或希望,在方法(A)至(C)的任何一项之后,可以按任何合适的顺序进行以下反应:

- (i) 除去任何保护基;
- (ii) 将式(I)化合物或其盐或溶剂化物转化成药学上可接受的盐或溶剂化物(例如水合物);
- (iii) 将外消旋的混合物分离成个别的式(I)对映体。

除了在制备顺序中作为最后的主要步骤以外,上述的制备本发明

化合物的通用方法也可以用来在制备所需化合物的某个中间阶段引入所要的基团。因此应该清楚，在这样的多步法中，应当选择反应顺序以便使反应条件不影响最终产物中希望存在的分子内的某些基团。

如上所述，本发明化合物可作为17，20-裂解酶抑制剂使用。

17，20-裂解酶的抑制可以由以下试验证实：

体外活性

体外生物活性可以通过测定17，20-裂解酶活性在得自人睾丸的微粒体制剂中的抑制来确定。将一定浓度范围的各化合物与微粒体制剂一起以17- α -羟基（21-¹⁴C）孕烯醇酮作为底物在37℃培养60分钟。分析放射性产物，与未受抑制的对照样品作比较，确定酶的抑制程度。

体内活性

在作为模型动物的鼠内测定睾酮生物合成的体内生物活性。以3 mg/kg的剂量口服各化合物。一小时后对鼠施用人绒毛膜促性腺激素（hCG）（皮下），以便激发睾酮合成。施用hCG两小时后取血，测定血清睾酮浓度。与只接受调料的鼠的数值作对比，测定抑制活性。

以下实施例化合物的体外和体内分析结果列在表1中。表1中还包括了已知的17，20-裂解酶抑制剂酮哌噁咪唑的结果以供比较。

表 1

实施例	体外分析 IC ₅₀ 浓度 (nM)	体内分析, 血清睾酮抑制 %
酮哌噁咪唑	85	56*
1	97	50
2	6	84
3	5	74
4	8	40
5	5	78
6	19	71
7	41	14
8	12	36
9	25	5

* 酮哌噁咪唑的剂量为 30mg/kg

急性毒性研究表明，鼠能完全忍受口服单次剂量 3 mg/kg 的实施例 2 化合物，观察不到明显的毒性。

本发明还用以下的非限制性实施例进一步说明。所有的温度均为摄氏度。层析在硅胶上进行。干燥是指在无水硫酸镁上干燥。DMSO 代表二甲基亚砷。DMF 代表二甲基甲酰胺。THF 代表四氢呋喃。DME 代表二甲氧基乙烷。IPE 代表异丙醚。

中间体 1

4 - (叔丁基二甲甲硅烷基氧甲基) 苯基硼酸

(i) 4 - (叔丁基二甲甲硅烷基氧甲基) 溴苯

将叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (21.1g) 在 DMF (25 ml) 中的溶液用 4 - 溴 - 苯甲醇 (25g) 和咪唑 (18.2g) 在 DMF (100ml) 中的溶

液逐滴处理。所形成的溶液在室温放置 7 2 小时。将反应混合物加到乙酸乙酯 (2000ml) 中, 有机层用 2N HCl (2 × 250ml)、水 (4 × 250ml)、盐水 (250ml) 洗, 干燥, 蒸发成黄色油状物。在硅胶 (1 kg) 上层析, 用环己烷/乙酸乙酯 (10: 1 v / v) 洗脱, 得到浅黄色油状产物。

(ii) 4 - (叔丁基二甲甲硅烷基氧甲基) 苯基硼酸

将 (i) 化合物 (32.37g) 在干燥的四氢呋喃 (250ml) 中的溶液在 N₂ 气下冷却到 -70℃。在 15 分钟内逐滴加入正丁基锂 (70ml 1.6M 己烷溶液), 同时保持温度低于 -65℃。在 -70℃ 以下搅拌所形成的黄色溶液 2 小时, 然后逐滴加入硼酸三异丙酯 (75ml), 保持温度低于 -65℃ 以下。加完后使反应物温热至室温, 然后用水 (550ml) 和醚 (250ml) 骤停反应。

分离出有机层, 水相用乙醚 (2 × 500ml) 萃取。合并的有机层用盐水 (200ml) 洗, 干燥, 蒸发, 得到浅黄色晶态固体产物。

为避免不肯定性, 在实施例 1 至 7 和 9 中 R₂ 处在式 (I) 的 7 位, 实施例 8 中 R₂ 在 5 和 7 位, 实施例 7 中 R₃ 处在 1 位, 实施例 9 中 R₃ 处在 1 位和 4 位。各个化合物的名称按着 IUPAC 的命名法命名。

实施例 1

2 - 氟 - 7 - [1,2,4] 三唑 - 1 - 基甲基 - 9H - 咪唑

1(i) 4 - 氟 - 4' - 甲基 - 2 - 硝基联苯

将 2 - 溴 - 5 - 氟硝基苯 (15g) 在苯 (60ml) 中的溶液在 N₂ 气下快速搅拌, 用四 (三苯膦) 钯 (O) (1.13g)、2 M 碳酸钠水溶液 (35.7ml) 和对甲苯硼酸 (10.2g) 在 95% 乙醇 (25ml) 中的溶液处理。将混合物在 95℃ 加热, 在 N₂ 下快速搅拌 16 小时。

先后用400和 $2 \times 100\text{ml}$ 的乙酸乙酯萃取反应混合物。合并的萃取液用水 (100ml) 和盐水 (100ml) 洗, 干燥 (MgSO_4), 蒸发后得到褐色油状物。在硅胶 (500g) 上层析, 用环己烷/乙酸乙酯 (25:1, v/v) 洗脱, 得到标题化合物。

1(ii) 4'-溴甲基-4-氟-2-硝基联苯

将2.04g 1(i) 化合物在四氯化碳 (40 ml) 中的溶液用微量的过氧苯甲酰和N-溴丁二酰亚胺 (1.81g) 处理。混合物用一只150W的灯泡回流加热1小时, 然后滤出丁二酰亚胺沉淀, 用 CCl_4 ($2 \times 5\text{ml}$) 洗。滤液和洗涤液蒸发后得到黄色油状的标题化合物。

1(iii) 1-(4'-氟-2'-硝基联苯-4-基甲基)-1H-[1,2,4]三唑

将1,2,4-三唑 (0.613g) 在DMF (5 ml) 中的溶液用氢化钠 (0.266g的80%油分散体) 处理。5分钟后已不再有任何的泡腾, 混合物用1(ii) 化合物 (3.1g) 在DMF (3 ml) 中的溶液处理。将所形成的浅褐色溶液在室温搅拌20小时。将混合物加到乙酸乙酯 (500ml) 中, 有机相用水洗 ($4 \times 50\text{ml}$), 然后用2N HCl·萃取 ($6 \times 80\text{ml}$), 接着用盐水 (100ml) 洗, 干燥 (MgSO_4), 蒸发。残余物在硅胶 (150g) 上层析纯化, 用 CHCl_3 洗脱, 得到黄色晶状固体。用 CHCl_3 / MeOH (19:1, v/v) 洗脱得到黄色胶状标题化合物。

1(iv) 4-氟-4'-[1,2,4]三唑-1-基甲基联苯-2-基胺

将1.20g 1(iii) 化合物在5 ml乙酸中的溶液用10% Pd/C催化剂 (400mg) 处理, 在 H_2 下搅拌3小时。经过硅藻土柱滤出催化剂, 用乙酸洗 ($2 \times 5\text{ml}$), 随后将滤液和洗涤液蒸发成黄色胶状物。将它溶在二氯甲烷 (100ml) 中, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液 (100ml) 仔

细洗，然后将有机层干燥（ MgSO_4 ），蒸发，得到浅褐色晶状固体的标题化合物。

1(v) 1-(2'-叠氨基-4'-氟-联苯-4-基甲基)-1H-[1,2,4]三唑

将970mg 1(iv) 化合物在9 ml水和0.75ml浓硫酸中的溶液于冰浴中冷却。逐滴加入亚硝酸钠（261mg）在水（3 ml）中的溶液。所形成的黄色溶液在冰浴温度下搅拌30分钟。逐滴加入叠氮化钠（243mg）在水（6 ml）中的溶液。观察到 N_2 气快速泡腾。30分钟后将此混合物用饱和的 NaHCO_3 水溶液中和，然后用二氯甲烷（ $4 \times 50 \text{ ml}$ ）萃取。合并的萃取液用 MgSO_4 干燥，蒸发后得到浅褐色晶状固体的标题化合物。

1(vi) 2-氟-7-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

将200mg 1(v) 化合物在5 ml 1,2-二氯苯中的溶液在 170°C 下加热4小时。反应混合物用乙酸乙酯（200ml）稀释，用2N HCl萃取（ $3 \times 60 \text{ ml}$ ）。有机层随后用盐水（50ml）洗，干燥（ MgSO_4 ），蒸发后得到不纯的产物加上二氯苯。将不纯的产物加到环己烷（100ml）中，滤出固体，干燥后得到晶态的标题化合物。

NMR δ (DMSO- d_6) 5.57 s (2H), 6.99 t (1H), 7.12 d (1H), 7.25 dd (1H), 7.38 s (1H), 8.00 s (1H), 8.05 d (1H), 8.10 dd (1H), 8.70 s (1H), 11.42 s (1H).

实施例 2

2-氟-7-吡啶-3-基甲基-9H-咪唑

2(i) 4-叔丁基二甲基甲硅烷基氧甲基-4'-氟-2'-硝基联苯

将4-(叔丁基二甲甲硅烷基氧甲基)苯基硼酸（中间体1）

(2.5g) 和 2-溴-5-氟-硝基苯 (15.5g) 在干燥的二甲氧基乙烷 (120ml) 中的溶液用四(三苯膦)钯 (0) (1.1g) 和 2 M 碳酸钠水溶液 (40ml) 处理。所形成的混合物在 N_2 下回流 16 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (600ml) 稀释, 用水 ($2 \times 100\text{ml}$) 和盐水 (100ml) 洗, 干燥 ($MgSO_4$), 蒸发得到褐色油状物。在硅胶 (750g) 上层析, 用环己烷→环己烷/乙酸乙酯 (15:1) 洗脱, 得到黄色油状的标题化合物。

2(ii) 2-氨基-4'-叔丁基二甲甲硅烷基氧甲基-4-氟联苯

将 2.1g 2(i) 化合物在 300ml 甲醇中的溶液用 10% Pd/C 催化剂 (3.4g) 和干燥的甲酸铵 (16.48g) 处理。混合物在室温和 N_2 气下搅拌 24 小时, 滤出催化剂, 在 N_2 气氛下用甲醇洗 ($2 \times 25\text{ml}$), 然后将滤液和洗液蒸发得到浅褐色残余物。将其溶在水 (200ml) 中, 用二氯甲烷 ($3 \times 200\text{ml}$) 萃取。合并的萃取液用 $MgSO_4$ 干燥, 蒸发后得到褐色油状标题化合物。

2(iii) (2'-叠氨基-4'-氟-联苯-4-基) 甲醇

将 18.408g 2(ii) 化合物在 200ml 二噁烷和 200ml 水中的溶液用 11.47ml 浓硫酸处理, 然后冷却到 5°C 。逐滴加入 4.00g 亚硝酸钠在 15ml 水中的溶液。所形成的橙色溶液在 5°C 下搅拌 30 分钟, 然后仔细地加入叠氮化钠 (3.75g) 在水 (20ml) 中的溶液, 避免 N_2 气过度沸腾。加完后, 在 5°C 搅拌反应 30 分钟, 然后小心地用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液处理, 直至中性。混合物用二氯甲烷 ($5 \times 200\text{ml}$) 萃取, 将萃取液干燥 ($MgSO_4$), 蒸发, 得到褐色油状标题化合物。

2(iv) (7-氟-9H-吡唑-2-基) 甲醇

将 13.9g 2(iii) 化合物在 1,2-二氯苯 (200ml) 中的溶液在 N_2

气下回流 3 小时。令混合物冷却，然后加到 100ml 环己烷中，滤出固体物质，用环己烷（2×100ml）洗，随后真空干燥，得到浅褐色固体的标题化合物。

2(v) 2-氟-7-甲酰咪唑-9-羧酸叔丁酯

将 7.18g 2(iv) 化合物在 1500 ml 二氯甲烷中的溶液用 54.5g 锰酸钡处理，在 N₂ 气下搅拌 5 小时。滤出固体，用二氯甲烷（4×100ml）洗。将滤液和洗液蒸发，得到绿褐色固体。将其悬浮在二氯甲烷（100ml）中用 4-二甲基氨基吡啶（3.78g）和二碳酸二叔丁酯（7.43g）处理。所形成的褐色溶液在室温下放置 30 分钟，然后用乙酸乙酯稀释。该有机溶液用 2N HCl（2×400ml）、水（200ml）、盐水（2×200ml）洗，然后干燥（MgSO₄），蒸发得到不纯的产物。将其在硅胶（500g）上层析，用环己烷/乙酸乙酯（15:1, v/v）洗脱，得到浅色乳油状固体的标题化合物。

2(vi) 2-氟-7-(羟基吡啶-3-基甲基)咪唑-9-羧酸叔丁酯

将 3-溴吡啶（0.306ml）在乙醚（10ml）中的溶液在 N₂ 气下冷却到 -45℃。逐滴加入正丁基锂溶液（2ml 在正己烷中的 1.6 M 溶液）。将形成的浅褐色悬浮液温热至 0℃，然后再次冷却到 -45℃ 放置 15 分钟。加入 0.5g 2(v) 化合物在 10ml THF 中的溶液。将该混合物在 -40℃ 下搅拌 1 小时，然后用氯化铵溶液（20ml）骤停反应。用乙酸乙酯（3×30ml）萃取该混合物，合并的萃取液用盐水（200ml）洗，干燥（MgSO₄），蒸发后得到黄色泡沫状标题化合物。

2(vii) 2-氟-7-吡啶-3-基甲基-9H-咪唑

将 670mg 2(vi) 化合物在 20ml 甲醇中的溶液在 N₂ 气下用钨

黑催化剂 (300mg) 和浓盐酸 (0.8ml) 处理。该混合物在 H_2 下于 $50^\circ C$ 搅拌 3 小时, 然后再加入 300mg 催化剂, 继续反应 3 小时。滤出催化剂, 用甲醇 ($2 \times 10\text{ ml}$) 洗, 然后将滤液和洗液蒸发, 得到粘稠的黄色泡沫体。在硅胶 (100g) 上层析, 用 $CHCl_3 / IPE$ (50:1 $\rightarrow$ 20:1 v/v) 洗脱, 得到标题化合物。

NMR δ (DMSO- d_6) 4.12 s (2H), 6.97 t (1H), 7.08 d (1H), 7.22 d (1H), 7.32 m (1H), 7.68 d (1H), 8.05 m (2H), 8.41 d (1H), 8.58 s (1H), 11.31 s (1H).

实施例 3

2-氟-7-吡啶-4-基甲基-9H-咪唑

(i) 2-氟-7-(羟基-吡啶-4-基-甲基)-咪唑-9-羧酸叔丁酯

将 4-溴吡啶 (253mg) 在乙醚 (10 ml) 中的溶液在 N_2 气下冷却到 $-75^\circ C$ 。加入正丁基锂溶液 (1 ml 在己烷中的 1.6 M 溶液)。在 $-75^\circ C$ 搅拌 10 分钟后, 加入 2(v) 化合物 (0.5g) 在 THF (5ml) 中的溶液。在 $-70^\circ C$ 搅拌该反应混合物 1 小时后, 再加入 4-溴吡啶 (506mg) 和 2 ml 正丁基锂 (2 ml 的 1.6 M 溶液) 在乙醚 (10 ml) 中的溶液, 该溶液预先在 $-70^\circ C$ 混合。在 $-70^\circ C$ 再反应一小时后, 加入氯化铵水溶液 (10 ml)。该混合物用乙醚 ($4 \times 30\text{ ml}$) 萃取。合并的醚萃取液随后用 2N HCl ($3 \times 30\text{ ml}$) 萃取。这些合并的酸萃取液用 40% 的氢氧化钠水溶液处理至 pH 11, 然后用二氯甲烷萃取 ($4 \times 40\text{ ml}$), 将合并的萃取液干燥 ($MgSO_4$), 蒸发, 得到黄色固体。用制备型薄层色谱得到黄色固体的标题化合物。

(ii) 2-氟-7-吡啶-4-基甲基-9H-咪唑

将 164mg 3(i) 化合物在 5 ml 甲醇中的溶液在 N_2 气下用钨黑催

化剂 (40 mg) 和浓盐酸 (0.2 ml) 处理。混合物在 50 °C 于 H₂ 气下搅拌 1.5 小时, 然后再加入 80 mg 催化剂, 在 50 °C 和 H₂ 气下搅拌反应物 3 小时。滤出化合物, 用甲醇 (2 × 5 ml) 洗, 将滤液和洗液蒸发至胶状物。将其溶在 4 M 的 HCl / 二噁烷 (5 ml) 中 30 分钟, 然后蒸发, 得到黄色胶状物。将该胶状物溶在水 (10 ml) 中, 用 40 % 的氢氧化钠水溶液处理至 pH 11, 随后用二氯甲烷萃取 (4 × 20 ml)。合并的萃取液用 MgSO₄ 干燥, 蒸发后得到黄色固体。用制备型薄层色谱得到黄色固体状标题化合物。

NMR (DMSO-d₆). 4.12δ s (2H), 6.97δ t (1H), 7.06δ d (1H), 7.2-7.4δ m (4H), 8.0-8.1δ m (2H), 8.46δ d (1H), 11.33δ s (1H).

实施例 4

2-氟-7-(3-氟吡啶-4-基-甲基)-9H-咪唑

(i) 2-氟-7-(羟基-(3-氟吡啶-4-基)-甲基)-咪唑-9-羧酸叔丁酯

将 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.48 ml) 在干燥的 THF (5 ml) 中的溶液在 N₂ 气下冷却到 -70 °C。加入正丁基锂溶液 2 ml (1.6 M 己烷溶液)。将所形成的溶液在 -20 °C 搅拌 1 小时后冷却到 -70 °C。加入 3-氟吡啶 (0.273 ml) 在干燥 THF (3 ml) 中的溶液。所形成的悬浮液在 -40 °C 搅拌 1 小时。然后在 2 分钟内加入 2(v) 化合物 (500 mg) 在干燥 THF (10 ml) 中的溶液。将反应混合物在 -70 °C 搅拌 1 小时, 然后用氯化铵水溶液 (20 ml) 骤停反应。该混合物用乙酸乙酯萃取 (3 × 30 ml), 然后用水 (4 × 10 ml) 和盐水 (10 ml) 洗合并的萃取液, 干燥 (MgSO₄), 蒸发后得到黄色固体。在硅胶 (100 g) 上层析, 用氯仿 / 异丙醇 (50 : 1 → 20 : 1, v/v) 洗脱, 得到白色

固体状标题化合物。

(ii) 2-氟-7-(3-氟吡啶-4-基甲基)-9H-咪唑

将4(i)化合物(328mg)在甲醇(10ml)中的溶液用钨黑催化剂(320mg)和浓盐酸(0.4ml)处理。混合物在H₂气下于50℃搅拌6小时。滤出催化剂,用甲醇洗(3×5ml)。该滤液和洗液蒸发后得到黄色固体。将其溶在水(20ml)中,用40%氢氧化钠水溶液处理至pH 11。该混合物用二氯甲烷(4×30ml)处理,随后将合并的萃取液干燥(MgSO₄),蒸发后得乳油状固体。在硅胶(50g)上层析,用氯仿:异丙醇(50:1→20:1, v/v)洗脱,得白色固体状标题化合物。

NMR (DMSO-d₆): 4.19δ s (2H), 6.97δ t (1H), 7.07δ d (1H), 7.23δ d (1H), 7.40δ m (2H), 8.05δ m (2H), 8.35δ d (1H), 8.52δ s (1H), 11.32δ s (1H).

实施例 5

2-氟-7-(3-甲基吡啶-4-基-甲基)-9H-咪唑

(i) 2-氟-7-(羟基-(3-甲基吡啶-4-基)甲基)-咪唑-9-羧酸叔丁酯

将4-溴-3-甲基吡啶(549mg)在乙醚(10ml)中的溶液在N₂气下冷却到-70℃。加入3.2ml正丁基锂溶液(1.6 M己烷溶液)。所形成的悬浮液在-70℃搅拌30分钟,然后加入500mg 2(v)化合物在10ml THF中的溶液。将该溶液在-70℃搅拌1小时,然后用20ml氯化铵水溶液使反应骤停。该混合物用乙酸乙酯(3×30ml)萃取,随后用盐水(10ml)洗合并的萃取液,干燥(MgSO₄),蒸发,得到黄色胶状物。在硅胶(90g)上层析,用氯仿:异丙醇(50:1

→20:1, v/v) 洗脱, 得到浅黄色泡沫状标题化合物。

(ii) 2-氟-7-(3-甲基吡啶-4-基-甲基)-9H-
咪唑

将5(i)化合物(267mg)在甲醇(5 ml)中的溶液用钨黑催化
剂(100g)和浓盐酸(0.25ml)处理。混合物在H₂气下搅拌14小
时, 定期补加催化剂。滤出催化剂, 用甲醇(3×2 ml)和乙酸(2
×1 ml)洗。将滤液和洗液蒸发, 得到浅黄色胶状物。将其溶在水
(10 ml)中, 用40%氢氧化钠水溶液处理至pH 11。用二氯甲烷
(4×15 ml)萃取该混合物, 然后将合并的萃取液干燥(MgSO₄),
蒸发后得到浅色乳状泡沫体。在硅胶(50 g)上层析, 用氯仿: 异
丙醇(50:1→20:1, v/v)洗脱, 得到白色固体标题化合物。

NMR (DMSO-d₆). 2.25δ s (3H), 4.14δ s (2H), 6.97δ t (1H), 7.01δ d (1H), 7.13δ d
(1H), 7.23δ m (2H), 8.0-8.1δ m (2H), 8.33δ m (2H), 11.27δ s (1H).

实施例 6

2-氟-7-(3-甲氧基吡啶-4-基-甲基)-9H-咪唑

(i) 2-氟-7-(羟基-(3-甲氧基吡啶-4-基)-甲
基)-咪唑-9-羧酸叔丁酯

将4-溴-3-甲氧基吡啶(530mg)在乙醚(10 ml)中的溶
液在N₂气下冷却到-70℃。加入正丁基锂溶液(1.76ml的1.6 M 己
烷溶液)。所形成的悬浮液在-70℃搅拌30分钟, 然后加入2(v)
化合物(442mg)在THF(10 ml)中的溶液。将该溶液在-70℃搅拌
1小时, 然后用氯化铵水溶液(20 ml)使反应骤停。混合物用乙酸
乙酯(3×50ml)萃取, 随后用水(30ml)和盐水(30ml)洗合并的
萃取液, 干燥(MgSO₄), 蒸发后得到黄色固体。在硅胶(90 g)

上层析，用氯仿：异丙醇（50：1→20：1，v/v）洗脱，得到白色固体状标题化合物。

(ii) 2-氟-7-(3-甲氧吡啶-4-基-甲基)-9H-咪唑

将6(i)化合物(200mg)在甲醇(5ml)中的溶液于N₂气用钨黑催化剂(100mg)和浓盐酸(0.25ml)处理。在50℃于H₂气下搅拌该混合物8小时。滤出催化剂，用甲醇和乙酸洗，随后将滤液和洗液蒸发，得到白色固体。将其溶在4M的HCl在二噁烷(15ml)和二氯甲烷(50ml)中的溶液里，室温下搅拌6小时，然后蒸发成胶状物。将该胶状物溶于水(10ml)中，用40% NaOH水溶液处理至pH 11，然后用二氯甲烷(4×20ml)萃取该混合物。合并的萃取液在MgSO₄上干燥，蒸发后得到黄色固体，在硅胶(50g)上层析，用氯仿：异丙醇(50：1→20：1，v/v)洗脱，得到白色固体的标题化合物。

NMR (DMSO-d₆). 3.93δ s (3H), 4.07δ s (2H), 6.96δ t (1H), 7.04δ d (1H), 7.13δ d (1H), 7.21δ d (1H), 7.29δ s (1H), 7.95-8.15δ m (3H), 8.33δ s (1H), 11.28δ s (1H).

实施例 7 至 9

以下化合物用类似于实施例 1 至 6 中所述的方法制备：

7. 1,7-二氟-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

NMR δ (DMSO-d₆) 5.63 s (2H), 7.10 m (2H), 7.26 dd (1H), 7.92 d (1H), 7.98 s (1H), 8.15 dd (1H), 8.69 s (1H), 11.90 s (1H).

8. 2,4-二氟-7-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

NMR δ (DMSO-d₆) 5.59 s (2H), 6.96 t (1H), 7.19 m (2H), 7.44 s (1H), 7.99 m (2H), 8.72 s (1H).

9. 1,4,7-三氟-2-[1,2,4]三唑-1-基甲基-9H-咪唑

NMR δ (DMSO- d_6) 5.62 s (2H), 6.96 dd (1H), 7.11 t (1H), 7.31 dd (1H), 8.02 m (2H), 8.72 s (1H), 12.25 s (1H).

实施例 10

(i) 4-氟苯基硼酸

将1-溴-4-氟苯(318.2g)在THF(3000ml)中的溶液在 N_2 气下冷却到 $-52^\circ C$ 。用插管在5分钟内加入正丁基锂(2.5 M 己烷溶液, 800ml), 温度上升到 $\sim -44^\circ C$ 。加完后令反应物在 $-52^\circ C$ 存放15分钟, 然后在10分钟内加入硼酸三异丙酯(1240ml)。撤除冷却源, 将反应物温热至 $\sim 15^\circ C$ 。加入2000ml水使反应骤停。然后将反应混合物分配在另加的2000ml水和2000ml乙酸乙酯之间。倒掉烧瓶中剩下的胶状白色物质。

将水相再用乙酸乙酯(2000ml)萃取, 然后将合并的乙酸乙酯层用盐水(1500ml)洗, 干燥($MgSO_4$), 蒸发, 得到浅色乳油状固体(228.12g)。该固体自沸水(1100ml)中结晶, 得到标题化合物(152.18g)。

(ii) 间硝基对溴苯甲醛

将3125ml 浓硫酸和1250ml 浓硝酸混合在一起(浓硝酸按每份 ~ 100 ml加入), 随后在冰/盐浴中冷却到 $5^\circ C$ 。然后分批加入500g 对溴苯甲醛, 保持温度低于 $10^\circ C$, 加完后立即将所形成的混合物在室温下放置 ~ 3 小时(直到所有的对溴苯甲醛溶解), 然后小心地倒在冰上。过滤收集所形成的沉淀, 用水彻底洗, 直到洗液的pH ~ 6 , 随后在 $40^\circ C$ 真空干燥, 得到白色粉末状标题化合物(607.63g)。

(iii) 4'-氟-2-硝基联苯基-4-甲醛

将300g 10(i)化合物、448g 10(ii)化合物、15g 四(三苯磷)钼(O)和1.07升2M碳酸钠水溶液在3.2升DME中的混合物于N₂气下回流16小时。冷却后用乙酸乙酯(2×2000ml)萃取该反应混合物。合并的萃取液用盐水(1000ml)洗,干燥(MgSO₄),蒸发。在蒸发完成后,产物结晶。滤出晶体,用IPE洗,随后干燥得到标题化合物(244.3g)。

将洗液和母液浓缩。残余物结晶,与乙醚一起研制,然后滤出固体并干燥,得到又一批标题化合物(120g)。

(iv) 2-(4'-氟-2-硝基联苯基-4-基)-[1,3]二氧戊环

将10(iii)化合物(357.4g)在乙酸异丙酯(4000ml)中的溶液用对甲苯磺酸一水合物(27g)和乙二醇(750ml)处理。将该混合物用Dean-Stark分水器回流2小时。冷却后将溶液用水(2000ml)、饱和NaHCO₃水溶液(2000ml)、水(2×2000ml)及盐水(1000ml)洗,然后干燥(MgSO₄),蒸发后得到浅黄色浆状标题化合物(520.96g)。

甲苯也是此反应的合适溶剂。

(v) 2-[1,3]二氧戊环-2-基-7-氟-9H-吡唑

将1250ml二甲苯和1250ml亚磷酸三乙酯在N₂气下机械混合并加热回流(~142℃)。在2小时内加入514.76g 10(iv)化合物在3750ml二甲苯中的溶液,保持回流。再继续回流5.5小时,然后再逐滴加入500ml亚磷酸三乙酯。继续回流1.5小时,然后将反应混合物冷至室温过夜。在冰/水浴中冷却30分钟后,滤出结晶,用二甲苯和环己烷洗,随后在40℃下真空干燥,得到标题化合物171.75g。

由环己烷洗液和剩余的母液中得到另一批产物。

还发现纯的亚磷酸三乙酯也是此反应的合适溶剂。

(vi) 7-氟-9H-咪唑-2-甲醛

将209.626g 10(v) 化合物在5000ml 丙酮中的悬浮液用2 N 盐酸(1250ml)处理,将形成的黄色盐水溶液放置30分钟。蒸发走丙酮,水层和固体用乙酸乙酯(7000ml)萃取。有机溶液用水(1000ml)洗,干燥(MgSO₄),蒸发后得到浅杏黄/芒果色固体的标题化合物(171.59g)。

(vii) 2-氟-7-甲酰-咪唑-9-羧酸叔丁酯

将10(vi) 化合物(168.25g)在乙酸乙酯(300ml)中的悬浮液在N₂气和室温与4-二甲氨基吡啶(96.14g)一起搅拌。在30分钟内加入二碳酸二丁酯(172.2g)在乙酸乙酯(1000ml)中的溶液,于是CO₂仅以很慢的速度泡腾,然后再加入25g BOC 酸酐以完成反应。结晶出白色固体。在搅拌约30分钟后,将固体滤出,用2 N 盐酸(2×500ml)洗,然后用水洗直至中性,随后真空干燥,得到标题化合物(187.44g)。

从母液中得到另一批产物。

(viii) 2-氟-7-(羟基吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑

将3-溴吡啶(16.6ml)在THF(500ml)中的溶液在N₂气下冷却至-70℃。将此溶液在10分钟内逐滴加到冷却到-70℃的220ml 正丁基锂溶液(1.6 M 己烷溶液)中。10分钟后,在20分钟内将冷至-70℃的 10(vii) 化合物(27g)在THF(700ml)中的溶液逐滴加入。将该混合物在-70℃搅拌40分钟,然后用300ml 氯化铵溶液使反应骤停。用乙酸乙酯(2×500ml)萃取该混合物,合并的有机层用盐水(500ml)洗,干燥(MgSO₄),蒸发后得到2-氟-7-(羟基吡啶-3-基甲基)咪唑-9-羧酸叔丁酯和2-氟-7-(羟基-吡啶-3-基甲基)-9H-咪唑的混合物,为琥珀色油状

物。

将此油溶在甲醇 (500ml) 中, 用甲醇钠 (37g 的 25% 甲醇溶液) 处理。搅拌 24 小时后, 将反应物浓缩至 50ml, 然后加入 250ml 水, 混合物用乙酸乙酯萃取 (3×250ml) 合并的有机层用盐酸 (25% 水溶液, 3×250ml) 萃取。用乙酸乙酯 (250ml) 洗合并的盐酸层。然后用粒状 NaOH 将水层中和至 pH 10, 接着用二氯甲烷 (2×500ml) 萃取。合并的二氯甲烷层用盐水 (500ml) 洗, 干燥 (MgSO₄), 蒸发至 100ml。加入 250ml 甲苯, 然后将悬浮液浓缩至 150ml。收集形成的沉淀, 干燥后得到灰白色粉末状标题化合物。

(ix) 2-氟-7-吡啶-3-基甲基-9H-咪唑

将 10(viii) 化合物在 50% 甲醇/THF (200ml) 中的溶液用浓盐酸 (5ml) 和钨/碳催化剂 (10% 活性催化剂, 50% 水润湿) 处理。将该悬浮液放在 Parr 加氢瓶中, 用 10 磅/平方英寸的氢气在 25℃ 下处理 3 小时。滤出催化剂, 催化剂滤饼用盐酸 (10%, 100ml)、水 (100ml) 和 10% NaOH (100ml) 洗。将滤液浓缩至 200ml, 然后用粒状 NaOH 中和至 pH 9。接着用乙酸乙酯 (2×250ml) 萃取该溶液, 合并的有机层用盐水 (250ml) 洗, 干燥 (Na₂SO₄), 浓缩得到白色固体。将粗产物溶在甲醇 (400ml) 中, 用水 (200ml) 逐滴处理。收集所得的沉淀, 干燥, 得到白色晶状固体的标题化合物。

熔点: 196-197℃

质谱 (FAB⁺): 277

元素分析:

	%	C	H	N
计算值:		78.24	4.74	10.13
实验值:		78.25	4.80	10.18

以下实施例说明了含有 2 - 氟 - 7 - 吡啶 - 3 - 基甲基 - 9 H - 咪唑作为活性组分的本发明的药物制剂。其它的本发明化合物可以按类似方式配制。

用于口服的片剂

(a) 直接压制片剂

组 分	成分 (%)
活性组分	20.0
微晶纤维素	50.0
喷雾干燥的乳糖	24.2
羧基乙酸淀粉钠	5.0
胶体二氧化硅	0.3
硬脂酸镁	0.5

将硬脂酸镁以外的所有组分掺混，充分混合。将硬脂酸镁过筛，加到已彻底掺混好的混合物中。将所形成的混合物压制成预定大小和重量的药片。

(b) 湿法成粒片剂

组 分	成分 (%)
活性成分	30.0
微晶纤维素	55.2
淀粉1500	6.0
羧基乙酸淀粉钠	5.0
10%聚乙烯吡咯烷酮水溶液	3.0
硬脂酸镁	0.5
胶体二氧化硅	0.3

将除了聚乙烯吡咯烷酮溶液和硬脂酸镁以外的所有其它组分在流化空气床中掺混。将聚乙烯吡咯烷酮溶液在恒定的搅拌下加到掺混好的粉末中直到均匀湿润。干燥后将颗粒研磨以减小粒度并提高粒度均匀性，掺混硬脂酸镁。然后将颗粒压制成预定的片剂大小及重量。

改变活性组分与例如乳糖的比例或改变压制的重量，可以制备出其它强度的片剂。

片剂可以按标准方法用合适的 成膜物质（如羟丙基甲基纤维素）进行薄膜包衣。或者可以用糖或肠衣包覆片剂。

用于口服的糖浆

组 分	成分（%）
活性组分，微粉化	5.00
硅酸铝镁	0.50
羧甲基纤维素钠	0.80
十二烷基硫酸钠	0.01
山梨醇溶液，美国药典	26.0
羟苯甲酸甲酯	0.20
羟苯甲酸丙酯	0.04
香料	0.50
纯水	66.95

将羧甲基纤维素钠和硅酸铝镁在十二烷基硫酸钠水溶液中水化 2 4 小时。利用混合器将活性组分悬浮在调料中。将防腐剂加热溶在剩余的水中，冷却至室温后加入山梨醇溶液。将此溶液加到悬浮液中。混入香料，根据需要调节pH。在均化器中混合最终的悬浮液。

用于口服的软明胶胶囊

组 分	成分（%）
活性成分，微粉化	5.0
聚乙二醇	47.5
聚丙二醇	47.5

将两种二醇在温热下掺混，直至均匀。加入活性成分，将混合物均化并装入合适的明胶体中，得到其中含有适当填充重量的软明胶胶囊。

用于直肠用药的栓剂

组 分	成分（%）
活性成分，微粉化	2
Witepsol W 32，硬脂	98

用高速混合器制备活性成分在一部分熔融的Witepsol（约36℃）中的浆体，然后均匀地分散在剩余的熔融硬脂中。用合适的机械将该悬浮液装入1g或2g大小的栓剂模具中并令其冷却。

经皮用药体系

组 分	成分（%）
活性成分	5
聚硅氧烷流体	90
胶体二氧化硅	5

将聚硅氧烷流体和活性成分混合在一起，加入胶体二氧化硅以增高粘度。然后将上述物质配入顺序热封的聚合物层压件中，该层压件包括以下部分：聚酯防粘衬层，由聚硅氧烷或丙烯酸聚合物组成的接触皮肤的粘合剂，一个聚烯烃（如聚乙烯或聚乙酸乙烯酯）或聚氨酯

的控制膜，以及由聚酯多层制成的不可透的背衬膜。然后将该层压片切成贴剂。

用于非肠道用药的制剂

(a) 静脉内溶液

组 分	成分 (%)
活成分	5.0
氯化钠，美国药典	0.9
磷酸盐缓冲液 (磷酸氢二钾 和磷酸二氢钾)	7.0
注射用水，美国药典	87.1

将活性成分溶在含其余组分的水中并无菌过滤 ($0.22\mu\text{m}$ 过滤器) 。
将溶液装入玻璃小瓶中，在高压灭菌前加盖密封。

(b) 冻干产品

组 分	成分 (%)
活性成分	2.5
甘露醇	5.0
磷酸盐缓冲剂 (磷酸氢二钾 和磷酸二氢钾)	7.0
注射用水，美国药典	85.5

将活性成分溶在含其余组分的水中并进行无菌过滤（0.22 μ m 过滤器）。将该溶液装入玻璃小瓶中，密封前加盖并冷冻干燥。用药之前将冻干产品与盐水一起重新配制。