

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/04

A61K 31/415 C07D233/64



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95197628.1

[45] 授权公告日 2004 年 4 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1145623C

[22] 申请日 1995.12.1 [21] 申请号 95197628.1

[30] 优先权

[32] 1994.12.13 [33] CH [31] 3768/94-2

[86] 国际申请 PCT/EP1995/004741 1995.12.1

[87] 国际公布 WO96/18626 英 1996.6.20

[85] 进入国家阶段日期 1997.8.13

[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 C·S·哈蒙 M·坎伯

A·克拉索 W·帕森

P·C·怀斯

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

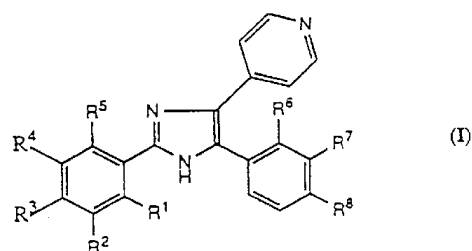
代理人 吴玉和 温宏艳

权利要求书 3 页 说明书 14 页

[54] 发明名称 咪唑衍生物

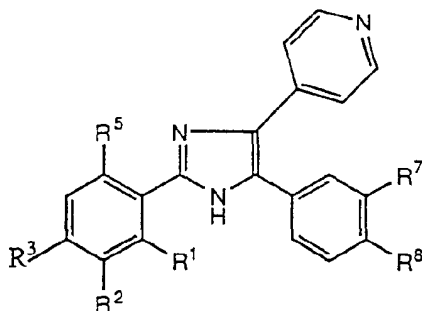
[57] 摘要

通式(I)的咪唑衍生物及其药用盐, 其中 R¹ - R⁸ 各自独立地表示氢、低级烷基、被取代的低级烷基、低级链烯基、低级烷氧基、被取代的低级烷氧基、低级烷氧羰基、卤素、羟基、氨基、单或二(低级烷基)氨基或硝基, 所述衍生物是蛋白激酶抑制剂, 可用作例如控制过度增生性疾病和脱毛症的药物, 所述过度增生性疾病包括例如动脉粥样硬化、银屑病和肿瘤。



1. 如下通式的咪唑衍生物及其药用盐:

5



10

其中 R^1 表示 C_1-C_6 烷基或卤素, R^2 表示氢、羟基、硝基、 C_1-C_6 烷氧羰基、二(C_1-C_6 烷基)氨基- C_1-C_6 烷基、吗啉代 C_1-C_6 烷基或 4-甲基哌嗪基- C_1-C_6 烷基, R^3 表示氢或 C_1-C_6 烷基, R^5 表示氨基或 C_1-C_6 烷基, R^7 表示氢或 C_1-C_6 烷基, R^8 表示氢或卤素。

15 2. 权利要求 1 中的化合物, 它是 4-[5-(4-氯苯基)-2-(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-4-基]吡啶。

3. 权利要求 1 中的化合物, 它是 4-[5-(3-甲基苯基)-2-(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-4-基]吡啶。

20 4. 权利要求 1 中的化合物, 它是 3-氯-2-[4-(4-氯苯基)-5-吡啶-4-基-咪唑-2-基]苯胺。

5. 权利要求 1 中的化合物, 它是 4-[5-(4-氯苯基)-2-(2,6-二异丙基苯基)咪唑-4-基]吡啶。

6. 权利要求 1 中的化合物, 它是 3-[5-(4-氯苯基)-4-吡啶-4-基-咪唑-2-基]-2,4,6-三甲基苯甲酸甲酯。

25 7. 权利要求 1 中的化合物, 它是 4-[3-[5-(4-氯苯基)-4-吡啶-4-基-咪唑-2-基]-2,4,6-三甲基苯基]吗啉。

8. 权利要求 1 中的化合物, 它是 [3-[5-(4-氯苯基)-4-吡啶-4-基-咪唑-2-基]-2,4,6-三甲基苯基]二甲胺。

30 9. 权利要求 1 中的化合物, 它是 1-[3-[5-(4-氯苯基)-4-吡啶-4-基-咪唑-2-基]-2,4,6-三甲基苯基]-4-甲基哌嗪。

10. 权利要求 1 中的化合物, 它是 4-[5-(4-氯苯基)-2-(2,4,6-三甲基-3-硝基苯基)咪唑-4-基]吡啶。

11. 权利要求 1 中的化合物, 它是 3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苯酚。

12. 权利要求 1 中的化合物, 它是 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 溴 - 6 - 甲基苯基) - 咪唑 - 4 - 基] - 吡啶。

5 13. 权利要求 1 中的化合物, 它是:

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶,

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,6 - 二甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶,

10 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 氯 - 6 - 甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶,

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 溴 - 6 - 甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶,

15 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶,

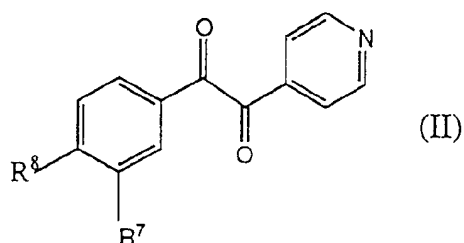
3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4 - 二甲基苯酚, 或

20 (2RS, 6RS) - 和 (2R, 6S) - 4 - [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苯基] - 2,6 - 二甲基吗啉。

14. 药物制备物, 其含有权利要求 1 - 13 中任一权项的化合物和药用载体。

15. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 其包括将其中 R^7 和 R^8 的含义与权利要求 1 中的相同的如下通式的二酮:

25

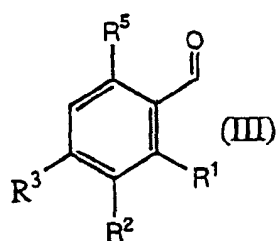


30

与其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的含义与权利要求 1 中的相同的如下通式的

醛:

5



10 在氨存在的条件下进行反应，去除可能存在的羟基保护基团，若需要的话，对所得到的式 I 化合物中的反应基团进行功能修饰，并且若需要的话，将式 I 化合物转变成药用盐，式 III 的化合物中的羟基基团可以以被保护形式存在。

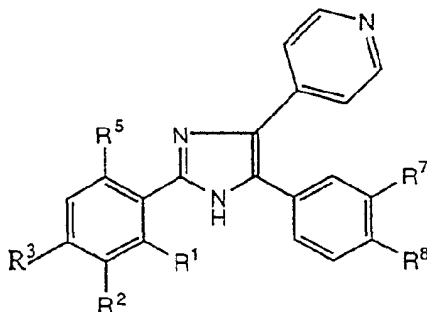
15 16. 权利要求 1 的化合物在生产药物制备物中的应用，所述药物制备物用于治疗 and 预防动脉粥样硬化、银屑病、肿瘤或脱毛症。

咪唑衍生物

本发明涉及如下通式的新的咪唑衍生物及其药用盐：

5

10



(I)

其中 R^1 表示低级烷基或卤素， R^2 表示氢、羟基、硝基、低级烷氧羰基、二（低级烷基）氨基 - 低级烷基、吗啉代低级烷基或 4 - 甲基哌嗪基 - 低级烷基， R^3 表示氢或低级烷基， R^5 表示氨基或低级烷基， R^7 表示氢或低级烷基， R^8 表示氢或卤素。

本文所用术语“低级烷基”，不论是单独形式还是组合形式，表示具有 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基基团，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基和正己基。术语“卤素”或“卤”包括氟、氯、溴和碘。

甲基和异丙基是优选的低级烷基基团。氯是优选的卤素。

优选的式 I 化合物的实例为：

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶，

4 - [5 - (3 - 甲基苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶，

3 - 氯 - 2 - [4 - (4 - 氯苯基) - 5 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] 苯胺，

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,6 - 二异丙基苯基) 咪唑 - 4 - 基] 吡啶，

3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苯甲酸甲酯，

4 - [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苄基]吗啉,

[3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苄基]二甲胺,

5 1 - [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苄基] - 4 - 甲基哌嗪,

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基 - 3 - 硝基苯基) - 咪唑 - 4 - 基]吡啶,

10 3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苯酚,

4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 溴 - 6 - 甲基苯基) - 咪唑 - 4 - 基] - 吡啶.

含有酸性官能团的式 I 化合物可以用碱形成药用盐, 这些碱例如碱金属氢氧化物 (如氢氧化钠和氢氧化钾)、碱土金属氢氧化物 (如氢氧化钙和
15 氢氧化镁) 以及氢氧化铵等。含有碱性官能团的式 I 化合物可以用酸形成药用盐。对于这类盐, 不但应考虑无机酸形成的盐, 也应考虑有机酸形成的盐, 无机酸例如盐酸或氢溴酸、硫酸、硝酸和磷酸, 有机酸例如乙酸、酒石酸、琥珀酸、甲酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、对
10 甲苯磺酸等。

20 本发明相应地涉及式 I 化合物及其药用盐本身以及它们作为治疗活性物质的应用, 制造这些化合物及其盐的方法, 含有这些化合物或盐的药物, 这些药物的制备方法, 这些化合物及其盐在控制疾病方面的应用, 或这些化合物及其盐在制备治疗和预防疾病的药物方面的应用, 所述疾病特别是指过度增生性疾病, 如动脉粥样硬化、银屑病和肿瘤, 以及治疗脱毛症。

25 本发明化合物的药物活性可以根据其作为蛋白激酶抑制剂和 HaCaT 细胞增殖抑制剂的活性来确定。具体地说, 本发明化合物是表皮生长因子受体(EGF-R)酪氨酸激酶的选择性抑制剂。

EGF-R 在某些人类恶性疾病, 如乳腺癌、肝癌和前列腺癌的发育和转移中起作用。

30 对于 EGF-R 全部已知的功能和活性, 它的酪氨酸激酶活性是一个决定性因素。因此, 由式 I 化合物对这种酶活性的抑制可以被看作是对 EGF-R 介导的过度增生性疾病 (比如某些类型的癌症或银屑病) 的治疗作用的效

力的量度。

与在角化细胞增殖中 EGF 受体的激活作用相反，体外和体内研究表明该受体的活性是毛囊活性的负的调控物。因此，给新生小鼠（Moore 等，J. Endocrinol 88, 293[1981]）和绵羊（Chapman & Hardy, J. Biol. Sci. 41, 261[1988]）注射 EGF 抑制了其毛发生长，用 EGF 处理培养的人类毛囊会诱导抑制毛发生成的 catagen 样状态（Philpott 等，J. Cell Sci. 97, 463[1990]）。这些发现表明对 EGF-R 酪氨酸激酶的抑制会刺激毛发生长，并且延长体内毛发循环的生长期相的持续时间。

根据下述各种检测模型对本发明化合物的生物活性进行检测。

10 酪氨酸蛋白激酶

EGF 受体酪氨酸激酶的抑制

EGF 受体酪氨酸激酶的活性按下述方法确定：测量 ^{32}P 标记的磷酸化物从 $^{32}\text{P} - \gamma - \text{ATP}(10\mu\text{M})$ 到底物 RR - scr 肽*(0.75mM)的转移。来自人 A431 的膜级分被用作酶。根据 Thom 等，Biochem. J. 168, 187(1977)的方法将其分离，保存在 -75°C 下（4 - 6 毫克蛋白/毫升）。化合物在 10% DMSO 中检测，浓度为 0.001-100 μM 。在 Tris 缓冲液（25mM，pH7.4）中，在 30°C 下保温 30 分钟，Tris 缓冲液包含乙酸镁（30 mM）、钒酸钠（0.5 mM）、0.5% BSA 和 0.05% Triton X-100。将膜在 2 μM EGF 中，在 4°C 下预温育 90 分钟。通过加入酶（2 毫克膜蛋白）起始检测，通过加入冰冷的 KH_2PO_4 （1M, pH3.0）终止检测。离心后，通过反相 HPLC 将被标记的肽从上清中过量的 ATP 中分离出来。收集肽级分，在标准的 β 计数器中或用辐射计(Berthold)在线测量放射活性。受试化合物的抑制活性以 50%抑制所需的微摩尔浓度表示（ $\text{IC}_{50}[\mu\text{M}]$ ）。

*RR - scr 肽 = [Arg-Arg-Leu-Ile-Glu-Asp-Ala-Glu-Tyr-Ala-Ala-Arg-Gly]

25 p56^{lck} 酪氨酸激酶的抑制

p56^{lck} 酪氨酸激酶的活性按下述方法确定：测量 ^{32}P 标记的磷酸化物从 $^{32}\text{P} - \gamma - \text{ATP}(10\mu\text{M})$ 到底物 RR - scr 肽*(0.75mM)的转移。p56^{lck} 酪氨酸人的重组 p56^{lck}（在大肠杆菌中表达）被用作酶。通过单克隆抗体柱将其从可溶级分中纯化出来并保存在 -75°C 下。化合物在 10% DMSO 中检测，浓度为 0.001-100 μM 。在 HEPES 缓冲液（50mM，pH6.9）中，在 30°C 下保温 30 分钟，HEPES 缓冲液包含氯化镁（11 mM）和 0.5% BSA。通过加入酶起始检测，通过加入冰冷的 KH_2PO_4 （1M, pH3.0）终止检测。离

心后, 通过反相 HPLC 将被标记的肽从上清中过量的 ATP 中分离出来。收集肽级分, 在标准的 β 计数器中或用辐射计(Berthold)在线测量放射活性。受试化合物的抑制活性以 50%抑制所需的微摩尔浓度表示 ($IC_{50}[\mu M]$)。

丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶

5 cAMP 依赖型蛋白激酶 (PKA) 的抑制

PKA 的活性按下述方法确定: 用来自猪脑的部分纯化的 PKA (根据 U.Kikkawa 等, 酶学方法 99, 288, 1983), 测量 ^{32}P 标记的磷酸化物从 ^{32}P - γ - ATP(10 μM)到底物组蛋白 H1(333 $\mu g/ml$)的转移。用溶于 Tris HCl 缓冲液 (20mM, pH7.4) 的 2 μM CAMP 激活 PKA。化合物在 DMSO/缓冲液中检测, 浓度为 0.001-100 μM 。通过加入酶起始检测, 在 32 $^{\circ}C$ 下进行 2 分钟, 通过加入 20%三氯乙酸 (含 1% SDS 和 1%焦磷酸钠) 终止检测。将含有放射性标记的组蛋白的沉淀蛋白, 通过硝酸纤维素膜滤器, 与过量的 ATP 分离。滤器上的放射活性用闪烁计数器确定。受试化合物的抑制活性以 50%抑制所需的微摩尔浓度表示 ($IC_{50}[\mu M]$)。

15 蛋白激酶 C (PKC) 的抑制

PKC 的活性按下述方法确定: 用来自猪脑的部分纯化的 PKC (根据 U.Kikkawa 等, 酶学方法 99, 288, 1983), 测量 ^{32}P 标记的磷酸化物从 ^{32}P - γ - ATP(10 μM)到底物组蛋白 H1(200 $\mu g/ml$)的转移。PKC 由磷脂囊泡激活, 该磷脂囊泡是通过将 0.05ml 磷脂酰丝氨酸 (10mg/ml) 和 0.005ml 二油精 (10mg/ml) 在 5ml Tris HCl 缓冲液 (20mM, pH7.4) 中的混合物超声制备的。化合物在 DMSO/缓冲液中检测, 浓度为 0.001-100 μM 。通过加入酶起始检测, 在 32 $^{\circ}C$ 下进行 2 分钟, 通过加入 20%三氯乙酸 (含 1% SDS 和 1%焦磷酸钠) 终止检测。将含有放射性标记的组蛋白的沉淀蛋白, 通过硝酸纤维素膜滤器, 与过量的 ATP 分离。滤器上的放射活性用闪烁计数器确定。受试化合物的抑制活性以 50%抑制所需的微摩尔浓度表示 ($IC_{50}[\mu M]$)。

HaCaT 细胞增殖的抑制

HaCaT 是人类角化细胞自发不死细胞系 (Boukamp 等, 1988), 它被多次用于过度增殖性角化细胞模型系统。 [^3H] - 胸苷的掺入被用于量化细胞周期 S 相的生长细胞。细胞与 DEME/F12 培养液以 3:1 混合培养, 培养液中补充了 5% FCS 、 EGF(10 $\mu g/l$)、氢化可的松(400 $\mu g/l$)、霍乱毒素 (8.5 $\mu g/l$)、胰岛素(5 $\mu g/l$)、L - 谷酰胺(2mM)和青霉素/链霉素。200 μl 的培

养液被置于微量滴定平板上,使得各样品含有 5000 个细胞。在培养开始时,以 $1 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ 范围内的系列稀释率加入受试化合物。细胞在 37°C 下培养 48 小时。在最后 6 小时中加入 $[^3\text{H}]$ -胸苷 (1mCi/样品)。用胰蛋白酶消化细胞后,掺入的放射活性的量用液体闪烁计数器测量。

- 5 这些化合物对选定的蛋白激酶的体外抑制作用和对 HaCaT 细胞增殖的抑制作用由下表给出。

实施例	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$				
	分离的酶				细胞
	EGF-R	p56 ^{ICK}	PCK	PKA	HaCaT
1	0.34	2.2	>100	6.3	2
4	0.80	6.0	>100	190	2
16	0.31	2.2	n.t.	n.t.	0.8
7	0.13	3.1	100	0.47	3.5
9	0.14	3.8	80	6.0	0.23
11	0.26	5.1	>100	43	0.1
12	0.05	1.65	7.0	5.0	0.57
13	0.05	1.8	37	1.5	0.1
15	0.78	4.95	n.t.	n.t.	0.67
18	0.29	14	23	1.8	2

n.t.: 未检测

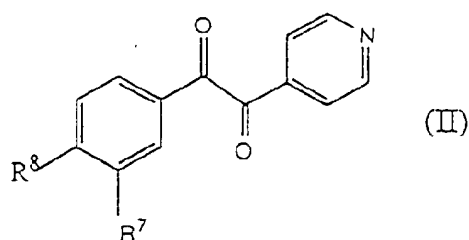
在培养的小鼠毛囊中细胞增殖的刺激作用

- 根据 Buhl 等, J. Invest. Dermatol. 92, 315(1989)描述的方法分离并培养
- 10 小鼠毛囊。从 4 日龄的 CD - 1 小鼠取得须毛部分,在显微镜下将毛囊小心地与周围组织分离。毛囊在 M199 培养液中培养,该培养液含有 20% FBS,由 DNA 中 $[^3\text{H}]$ -胸苷的掺入确定细胞增殖。受试化合物溶于 DMSO 中,在培养开始时,以 $1 \times 10^{-8}\text{M}$ 至 $1 \times 10^{-5}\text{M}$ 范围内的系列稀释率加入。1 天后,向培养液中加入 $5\mu\text{Ci/ml}$ 的 $[^3\text{H}]$ -胸苷,再将毛囊温育 3 天。随后
- 15 用磷酸缓冲液清洗毛囊,以除去未掺入的放射活性,通过用碱温育过夜而将 DNA 溶解。掺入毛囊 DNA 的放射活性用液体闪烁计数器测量。

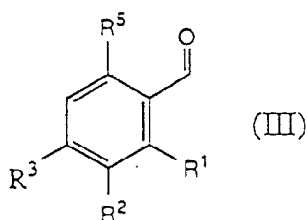
用实施例 1 的化合物与小鼠毛囊温育将导致对细胞增殖的刺激作用,在浓度为 $0.3\mu\text{M}$ 时, DNA 合成的最大值为 $211 \pm 17\%$ (与对照相比)。产生 DNA 合成的半最大刺激作用的浓度 (EC_{50} 值) 为 $0.1\mu\text{M}$ 。实施例 1 的化

合物在本培养系统中的活性超过了已知的脱毛剂(hypotrichotic agent)。例如, minoxidil 刺激毛囊 DNA 合成达到 $160 \pm 15\%$ (与对照相比), EC_{50} 值为 $200 \mu M$ 。

根据本发明, 式 I 化合物及其药用盐可如此制备: 将其中 R^7 和 R^8 含义同上的如下通式的二酮:



与其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^5 的含义同上的如下通式的醛:



在氨存在的条件下进行反应, 去除可能存在的羟基保护基团, 若需要的话, 对所得到的式 I 化合物中的反应基团进行功能修饰, 并且若需要的话, 将式 I 化合物转变成药用盐, 式 III 的化合物中的羟基基团可以以被保护形式存在。

式 II 二酮、式 III 醛和氨的反应可以以本身已知的方式进行。例如, 式 II 二酮可以与式 III 醛和乙酸铵(一种释放氨的试剂)在无机酸(例如乙酸)中, 在升高的温度(例如大约 50 至 $100^\circ C$)下反应。

根据本发明, 式 III 化合物的羟基可以以被保护形式(例如作为二苄醚)存在, 可以以本身已知的方式从反应产物中除去保护, 对于二苄醚, 可以用催化加氢将其除去。

式 II 二酮和式 III 醛是已知的, 可以用实施例描述的或与之类似的本身已知的方式制备它们。

反应基团的功能修饰包括例如酯的皂化，硝基还原成氨基，以及氨基的烷基化。这些功能修饰可以以本身已知的方式进行，例如实施例所描述的或与之类似的方式。

5 通过用碱处理可以将式 I 的酸性化合物转变成药用盐，通过用酸处理可以将式 I 的碱性化合物转变成药用盐。这类反应可以用本身已知的方式进行。

式 I 化合物及其盐可以用作例如药物制剂形式的药物。

10 药物可以在胃肠内、胃肠外或局部施用。适于胃肠内施用的药物的形式包括例如片剂、胶囊剂、糖衣药丸剂、糖浆剂、悬液剂、溶液剂和栓剂。输注或注射溶液形式的药物适于胃肠外施用。

施用的制剂的剂量根据应用方式和应用途径以及患者的需要而不同。

口服施用，本发明化合物对于成人的剂量，可以考虑每天 0.1-100mg/kg，优选地为 0.5-50mg/kg。

15 制剂可以以一剂或多剂施用。优选的施用形式是含有大约 5-500mg 活性成分的胶囊。

20 制剂可以含有惰性的或药效学活性添加剂。例如，片剂可以含有一系列结合剂、填充剂、载体或稀释剂。液体制剂可以以例如易与无菌水混溶的溶液形式存在。除活性成分外，胶囊可含有填充剂或增稠剂。此外，可加入增加香味的添加剂，通常用作防腐剂、稳定剂、保湿剂、乳化剂的物质，以及调节渗透压的盐，缓冲剂和其他添加剂。

上面提到的载体和稀释剂可以包括有机或无机物质，例如水、明胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯树胶、聚乙二醇等。制备制剂时所用的所有辅药都必须是无毒的。

25 为进行局部施用，活性成分最好以软膏剂、酏剂、乳油剂、溶液剂、洗剂、喷剂、悬液剂、凝胶剂等形式使用。软膏剂和乳油剂以及溶液剂是优选的。适于局部施用的制剂可通过将作为活性成分的加工产物与无毒的惰性固体或液体载体混合而制备，所述载体适于局部施用并且是这类制剂中通常所使用的。

30 对于局部施用，适宜的剂量为大约 0.1-10%，优选 0.3-2% 的溶液，以及大 0.1-10%，优选 0.3-2% 的软膏和乳油。

如果需要，可以在制剂中混入抗氧化剂，如生育酚、N-甲基-γ-生育胺以及叔丁基羟基苯甲醚或叔丁基羟基甲苯。

下面的实施例将更详细地说明本发明。

实施例 1

将 12.3 克 1 - (4 - 氯苯基) - 2 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙二酮和 7.4 克 2,4,6 - 三甲基苯甲醛在 125 毫升含 40 克乙酸铵的乙酸溶液中的混合物在 100°C 下搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。将混合物倒入 300 毫升冰水和 200 毫升浓缩氨溶液的混合物中, 用乙酸乙酯将混合物抽提三次。用无水硫酸镁干燥后, 溶剂被挥发掉。通过用二氯甲烷/甲醇 (9 : 1) 在硅胶上进行层析来纯化残余物, 并将残余物从乙酸乙酯中结晶出来, 得到 6.7 克 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 275°C。

实施例 2 - 17

类似于实施例 1 制备下列化合物:

2. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 252 - 254°C (乙醚),
3. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,6 - 二甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 290 - 292°C (乙酸乙酯/己烷),
4. 4 - [5 - (3 - 甲基苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 251 - 253°C (乙醚),
5. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 氯 - 6 - 甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 >260°C (丙酮),
6. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 溴 - 6 - 甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 >260°C (丙酮/己烷),
7. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,6 - 二异丙基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 >260°C (丙酮/己烷),
8. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 溴 - 6 - 甲基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 >260°C (二氯甲烷),
9. 甲基 3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苯甲酸酯, 熔点 228°C (乙酸乙酯/异丙基乙酯),
10. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 295 - 298°C (乙酸乙酯/己烷),
11. 4 - [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苯基]吗啉, 熔点 239 - 240°C (乙酸乙酯),

12. [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苄基]二甲胺, 熔点 222°C (乙腈),
13. 1 - [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苄基] - 4 - 甲基哌嗪, 熔点 280°C (乙酸乙酯),
- 5 14. 3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4 - 二甲基苯酚, 熔点 >300°C (乙醇),
15. 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2,4,6 - 三甲基 - 3 - 硝基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶, 熔点 295 - 299°C (甲醇/乙酸乙酯),
16. 3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6
- 10 - 三甲基苯酚, 熔点 >300°C (乙醇),
17. (2RS, 6RS) - 和 (2R, 6S) - 4 - [3 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基] - 2,4,6 - 三甲基苄基] - 2,6 - 二甲基吗啉, 熔点 163 - 170°C (乙酸乙酯)。

实施例 18

- 15 0.2 克 4 - [5 - (4 - 氯苯基) - 2 - (2 - 氯 - 6 - 硝基苯基) 咪唑 - 4 - 基]吡啶在 20 毫升甲醇中的溶液, 在 0.1 克 10% 活性炭存在的条件下, 被加氢 2 个小时。滤除催化剂, 蒸发掉溶液以便干燥。从乙酸乙酯中重结晶得到 0.1 克 3 - 氯 - 2 - [5 - (4 - 氯苯基) - 4 - 吡啶 - 4 - 基 - 咪唑 - 2 - 基]苯胺, 熔点 220 - 222°C。
- 20 迄今未被描述其制备方法的实施例 1 - 18 中所用的起始材料, 可根据下文描述的方法或与之类似的方法制备:

A. 乙酮衍生物 (式 II 化合物)

1 - (4 - 氯苯基) - 2 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙二酮

- 25 (i) 在 -5°C 下将 19.4 克 4 - 吡啶甲基异氰酸酯逐滴加入搅动的 37.8 克四丁酸钾溶于 400 毫升四氢呋喃形成的溶液中。将混合物用 23.1 克 4 - 氯苯甲醛处理, 再在 -5°C 下搅动 2 小时。随后, 边搅动边在 0°C 下逐滴加入 19.7 克乙酸, 滤除固体。残余物在硅胶上层析, 用二氯甲烷/甲醇 (95:5) 作洗脱液, 从二氯甲烷/己烷中重结晶。得到 25.0 克 (E/Z) - N - [2 -
- 30 (4 - 氯苯基) - 1 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙烯基]甲酰胺, 熔点 155 - 156°C。
- (ii) 将 39.0 克 (E/Z) - N - [2 - (4 - 氯苯基) - 1 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙烯基]甲酰胺溶于 430 毫升甲醇中形成的溶液在 0°C 下用 112 毫升浓盐酸处

理。将混合物在 32 - 34°C 下搅动 16 小时。混合物随后冷却至 0°C，在 0°C 下边搅动边将其逐滴加入 82.2 克氢氧化钾溶于 100 毫升水形成的溶液中。固体被滤除，并从二氯甲烷/己烷中重结晶出来。得到 25.0 克 1 - (4 - 氯苯基) - 2 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙酮，熔点 85 - 86°C。

- 5 (iii) 将 25 克 1 - (4 - 氯苯基) - 2 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙酮溶于 285 毫升二噁烷中形成的溶液用 20 克二氧化硒处理。将混合物在 100°C 下搅动 1 小时并过滤。蒸发掉溶剂，残余物溶于二氯甲烷。将溶液用水洗三次，用无水硫酸镁干燥，并蒸干。残余物溶于乙酸乙酯，溶液用硅胶过滤，并蒸干，得到 23.7 克 1 - (4 - 氯苯基) - 2 - 吡啶 - 4 - 基 - 乙二酮，熔点
10 119 - 120°C。

B. 苯甲醛衍生物 (式 III 化合物)

2 - 溴 - 6 - 甲基苯甲醛

- (i) 将 9.52 克 (2 - 溴亚苄基) 苯胺溶于 150 毫升乙酸形成的溶液用 7.9 克乙酸钯(II)处理。将混合物加热回流 1 小时，然后倒入 150 毫升水中，用
15 二氯甲烷抽提三次。结合的有机抽提物用水洗涤，用无水硫酸镁干燥，蒸发至干。残余物在硅胶上层析，用二氯甲烷/甲醇 (99 : 5) 作洗脱液，得到 10.3 克二[乙酸根合 (3 - 溴 - 2 - 苯基亚氨基甲基 - 苯基) 钯] (Pd-Pd)，熔点 199 - 200°C。

- (ii) 将 10.3 克二[乙酸根合 (3 - 溴 - 2 - 苯基亚氨基甲基 - 苯基) 钯]
20 (Pd-Pd) 溶于 80 毫升二氯甲烷和 80 毫升丙酮形成的溶液边搅动边用 90 毫升饱和氯化钠溶液处理。10 分钟后，滤除固体，得到 6.1 克二[氯 (3 - 溴 - 2 - 苯基 - 亚氨基甲基苯基) 钯] (Pd-Pd)，熔点 280 - 282°C。

- (iii) 将 6.1 克二[氯 (3 - 溴 - 2 - 苯基 - 亚氨基甲基苯基) 钯] (Pd-Pd) 溶于 225 毫升纯苯中形成的溶液用 7.9 克三苯基膦在氩气中处理。随
25 后，将混合物在室温下搅动 30 分钟。在 0°C 下边搅动边逐滴加入 12.5 毫升甲基锂溶于乙醚中形成的 1.6M 溶液，随后在室温下将混合物搅动 1 小时。然后用 225 毫升 1N 盐酸在 0°C 下处理混合物，过滤并用乙醚清洗固体。结合的有机抽提物用水洗两次，用无水硫酸镁干燥，蒸发至干。残余物在硅胶上层析，用己烷/乙酸乙酯 (98 : 2) 作洗脱液，得到 0.7 克 2
30 - 溴 - 6 - 甲基苯甲醛，熔点 48 - 49°C。

2,6 - 二异丙基苯甲醛

将 6.8 毫升丁基锂在己烷中形成的 1.6M 中形成的溶液在 - 78°C 下边搅

动边逐滴加入 2.6 克 2 - 溴 - 1,3 - 二异丙基苯溶于 16 毫升四氢呋喃中形成的溶液。将混合物在同样的温度下搅动 30 分钟, 随后用 1.3 克 N - 甲酰基 - 哌啶溶于 1.5 毫升四氢呋喃中形成的溶液处理。然后, 用 6 个小时的时间使混合物升至室温。将混合物冷却至 0°C 并用 12 毫升 3N 盐酸处理。

- 5 用乙醚将水溶液抽提四次, 结合的有机抽提物用饱和氯化钠溶液清洗, 用无水硫酸镁干燥, 蒸发至干。残余物在硅胶上层析, 用二氯甲烷作洗脱液, 得到 1.07 克油性的 2,6 - 二异丙基苯甲醛。

2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯甲醛

- 在室温下用 15 分钟时间将 2 克 2,6 - 二甲基苯甲醛加入 20 毫升浓硝酸和 10 毫升乙酸的混合物中。随后, 将混合物在室温下搅动 5 分钟, 倒在冰水上。再将混合物搅动 5 分钟, 过滤并将残余物溶于二氯甲烷中。用无水硫酸镁干燥后, 溶剂被蒸发掉。残余物在硅胶上层析, 用己烷/乙酸乙酯作洗脱液, 得到 1.23 克 2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯甲醛, 熔点 54 - 57°C (来自己烷), 和 0.33 克 2,6 - 二甲基 - 3,5 - 二硝基苯甲醛, 熔点 119 - 122°C (来自甲苯/己烷)。
- 15

2,4,6 - 三甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基 - 甲基苯甲醛

- 将 0.98 克 3 - 氯甲基 - 2,4,6 - 三甲基 - 苯甲醛溶于 20 毫升乙腈中形成的溶液用 0.87 毫升吗啉处理。将混合物在室温下搅动 4 小时, 随后过滤。溶剂被蒸发掉, 残余物溶于乙酸乙酯。将溶液用水洗涤两次, 用无水硫酸镁干燥后蒸干。蒸馏残余物得到 1.05 克 2,4,6 - 三甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基 - 甲基 - 苯甲醛, 沸点 150°C/0.3Torr。
- 20

3 - 二甲基氨基甲基 - 2,4,6 - 三甲基苯甲醛

- 用类似于上述制备 2,4,6 - 三甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基 - 甲基苯甲醛的方法制备 3 - 二甲基氨基甲基 - 2,4,6 - 三甲基苯甲醛, 沸点 150°C/0.3Torr。
- 25

2,4,6 - 三甲基 - 3 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 - 甲基) - 苯甲醛

用与上述制备 2,4,6 - 三甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基 - 甲基苯甲醛类似的方式制备 2,4,6 - 三甲基 - 3 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基 - 甲基) - 苯甲醛, 熔点 90°C (在乙腈中)。

- 30 3 - 羟基 - 2,6 - 二甲基苯甲醛

(i) 将 2.8 克 2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯甲醛溶于 150 毫升甲苯中形成的溶液用 5 毫升乙二醇和 20 毫克对甲苯磺酸处理。将混合物加热回流 18 小

时, 用分离器将水分离。混合物被冷却至室温, 并用水洗涤两次。用无水硫酸镁干燥后蒸发掉溶剂, 将晶化残余物从己烷中结晶出来。得到 3.0 克 2 - (2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯基) - 1,3 - 二氧戊环, 熔点 69 - 71°C。

(ii) 将 2.7 克 2 - (2,6 - 二甲基 - 3 - 硝基苯基) - 1,3 - 二氧戊环溶于 30 毫升乙酸乙酯中形成的溶液在 0.2 克氧化铂存在的条件下氢化 45 分钟。滤除催化剂, 浓缩溶液得到晶化残余物。从己烷中重结晶得到 2.35 克 2 - (3 - 氨基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 1,3 - 二氧戊环, 熔点 100 - 103°C。

(iii) 在 0°C 下用 15 分钟时间, 将 0.73 克硝酸钠溶于 2 毫升水中形成的溶液边搅动边加入 2.0 克 2 - (3 - 氨基 - 2,6 - 二甲基苯基) - 1,3 - 二氧戊环溶于 1.9 毫升浓硫酸和 5.5 毫升水中形成的悬液。随后, 将混合物在室温下搅动 15 分钟, 在 110°C 下用 5 分钟时间边搅动边加入到 1 毫升浓硫酸和 15 毫升水的混合物中。边搅动边将混合物加热回流 1 小时, 然后冷却至室温, 过滤并用水洗, 得到 1.55 克 3 - 羟基 - 2,6 - 二甲基苯甲醛, 熔点 159 - 165°C (来自异丙基醚)。

15 3 - 二乙基氨基甲基 - 2,4,6 - 三甲基苯甲醛

3 - 二乙基氨基甲基 - 2,4,6 - 三甲基苯甲醛, 沸点 200°C/0.2 Torr, 用与合成 2,4,6 - 三甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基 - 甲基苯甲醛类似的方法制备。

(2RS, 6RS) - 和 (2R, 6S) - 3 - (2,6 - 二甲基吗啉 - 4 - 基 - 甲基) - 2,4,6 - 三甲基苯甲醛

20 用与上述合成 2,4,6 - 三甲基 - 3 - 吗啉 - 4 - 基 - 甲基 - 苯甲醛类似的方法制备 (2RS, 6RS) - 和 (2R, 6S) - 3 - (2,6 - 二甲基吗啉 - 4 - 基 - 甲基) - 2,4,6 - 三甲基苯甲醛, 熔点 130°C (己烷)。

实施例 A - E 说明药物制备物的生产方法。

实施例 A

25 硬明胶胶囊可如下制备:

成分	毫克/胶囊
1. 含有 75% 化合物 I 的喷干粉末	20
2. 钠	0.2
3. 羧甲基纤维素钠	4.8
4. 微晶纤维素	86.0
5. 滑石	8.0
6. 硬脂酸镁	1.0

总量 120

将基于活性成分、明胶和微晶纤维素，平均活性成分颗粒的大小 $<1\mu$ （用自校正分光法测定）的喷干粉末，用羧甲基纤维素钠和二辛基磺基琥珀酸钠水溶液润湿并捏和。所得的团块成粒、干燥并过筛，将得到的颗粒与微

- 5 晶纤维素、滑石和硬脂酸镁混合。将粉末填入 0 号胶囊。

实施例 B

片剂可如下制备：

成分	毫克/片剂
1. 化合物 I 的细磨粉末	20
2. 乳糖粉末	100
3. 白色玉米淀粉	60
4. Povidone K30	8
5. 白玉米淀粉	112
6. 滑石	16
7. 硬脂酸镁	4

总量 320

- 10 将细磨的物质与乳糖和一部分玉米淀粉混合。用 Povidone K30 将混合物润湿并捏和，所得的团块成粒、干燥并过筛。将颗粒与剩余的玉米淀粉、滑石和硬脂酸镁混合，压成适当大小的片剂。

实施例 C

软明胶胶囊可如下制备：

成分	毫克/胶囊
1. 化合物 I	5
2. 甘油三酯	450

总量 455

- 15 将 10 克化合物 I 边搅动边溶入 90 克中链甘油三酯中，惰性气体化，防光。此溶液作为胶囊填充物被加工成含有 5 毫克活性成分的软凝胶胶囊。

实施例 D

霜剂可依其自身方式由如下成分制备：

	重量%
式 I 化合物	0.1-5

鲸蜡醇	5.25-8.75
Arlacel 165 (甘油/PEG 100 硬脂酸酯)	3.75-6.25
Miglyol 818 (辛酸/癸酸/亚油酸甘油三酯)	11.25-18.75
山梨醇溶液	3.75-6.25
Na ₂ EDTA	0.075-0.125
Carbopol 934P(carbomer 934P)	0.15-0.25
丁基化羟基苯甲醚	0.0375-0.0625
羟苯甲酸甲酯	0.135-0.225
对羟苯甲酸丙酯	0.0375-0.0625
NaOH(10%溶液)	0.15-0.25
水, 适量	100.00

实施例 E

凝胶可依其自身方式由如下成分制备:

	重量%
式 I 化合物	0.1-5
Pluronic L 101(poloxamer 331)	10.00
Aerosil 200 (二氧化硅)	8.00
PCL 液体 (脂肪酸酯)	15.00
Cetiol V (油酸癸酯)	20.00
Neobee 油 (中链长甘油三酯)	15.00
Euhanol G (辛基十二烷醇), 适量	100.00

通过改变实施例 D 和 E 中辅药的比率, 可以改变制备物的物理特性。