



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101781294 A

(43) 申请公布日 2010.07.21

(21) 申请号 201010120901.6

(22) 申请日 2010.03.10

(71) 申请人 天津药物研究院

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 刘颖 刘登科 刘冰妮 刘默

黄长江 杨妙 张智强 邹美香

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/422 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

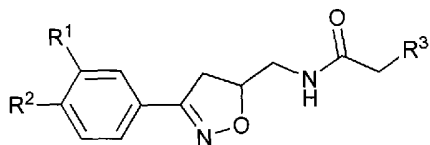
权利要求书 2 页 说明书 19 页

(54) 发明名称

一类咪唑的衍生物、其制备方法和用途

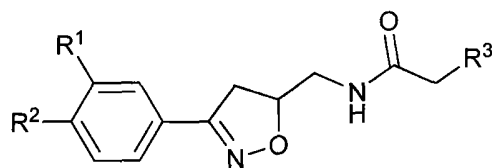
(57) 摘要

本发明属于抗真菌作用药物技术领域, 提供具有通式 (I) 结构的一类咪唑衍生物及其药学上可接受的盐。其中 $R^1 \sim R^3$ 的定义同说明书中所述。本发明还涉及上述化合物的制备方法, 并同时公开了以该化合物或其药学上可接受的盐作为活性有效成分的药物组合物, 以及它们在作为抗真菌药物方面的应用。



(I)

1. 具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐：



(I)

其中：

R^1 为氢或氟；

R^2 为 其中 R^4, R^5 为氢, C_1-C_3 直链或支链烷基；

R^3 为： 其中 R^4, R^5 为氢, C_1-C_3 直链或支链烷基；

(a) ；

(c) 其中 R^6, R^7 为氟或氯。

2. 如权利要求 1 中所述的通式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐,代表化合物如下：

I-A-1) N-{{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-A-2) N-{{3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-A-3) N-{{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-丙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-A-4) N-{{3-[4-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-A-5) N-{{3-[4-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-A-6) N-{{3-[3-氟-4-(2-正丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-A-7) N-{{3-[4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(1H-咪唑-1-基)乙酰胺；

I-B-1) N-{{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲

基}-2-[4-(1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基]乙酰胺；

I-B-2)N-{{3-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[4-(咪唑[1,2-b]哒嗪-6-基)哌嗪-1-基]乙酰胺；

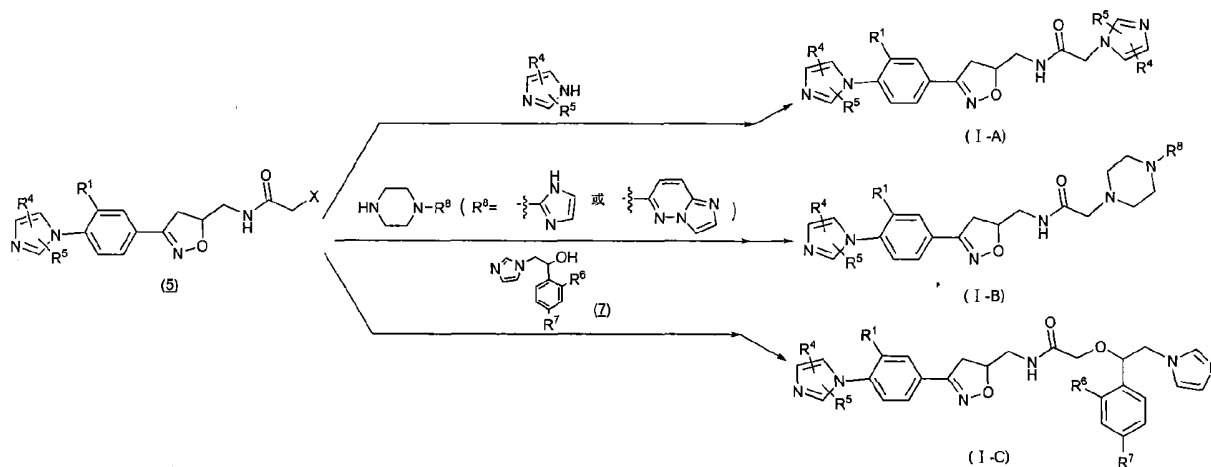
I-C-1)N-{{3-[3-氟-4-(2-正丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙酰胺；

I-C-2)N-{{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙酰胺。

3. 如权利要求1所述的化合物,药学上可接受的盐指本发明化合物与无机酸、有机酸所成的盐。

4. 如权利要求3中所述的药学上可接受的盐,其中特别优选的盐是:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐,对甲苯磺酸盐、马来酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐。

5. 权利要求1中式(I)化合物的制备方法,其特征在于:将如下图中化合物N-{{3-[4-(取代咪唑-1-基)取代苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-卤乙酰胺(5)溶于二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、丙酮、甲醇或乙醇中的一种,并加入三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾或氢氧化钠中的一种或两种。分批加入R⁴、R⁵取代的咪唑类化合物反应,制得I-A系列目标化合物;与哌嗪衍生物反应制得I-B系列目标化合物;与2-(1H-咪唑-1-基)-1-取代苯基乙醇(7)反应制得I-C系列目标化合物。反应路线如下:



6. 一种具有抗真菌活性的药物组合物,它包含治疗有效量的式I化合物或其盐及一种或多种药用赋形剂。

7. 如权利要求1~4中式I化合物在制备抗真菌药物方面的应用。

一类咪唑的衍生物、其制备方法和用途

技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,更确切地说,是涉及一类具有抗真菌活性的化合物、其制备方法、组合物及应用。

背景技术

[0002] 真菌感染根据其侵入部位不同可分为浅部和深部两类。浅部真菌感染是一种常见病、多发病,多见于皮肤和甲部;深部真菌较常见的为白色念珠菌和新型隐球菌,发病率虽低但危害较大,感染严重时可危及生命。特别是近几十年来,随着广谱抗菌素、皮质激素、抗肿瘤药物和免疫抑制剂的广泛使用,放射治疗和器官移植的广泛进行,导管和插管的普遍开展,以及免疫缺陷患者尤其是艾滋病患者的急速增加,破坏了正常菌丛的共生关系,使肌体对真菌的抵抗力降低,从而致使真菌感染特别是深部真菌感染大幅度上升,并已成为艾滋病和肿瘤等重大疾病死亡的主要原因之一。

[0003] 现有的抗真菌药物中,唑类药物是具有较好前景的一类,在临床上得到了广泛的应用。氮唑类药物尤其对深部真菌感染的疗效较为理想,所以一直是抗真菌药物中研究的热点。它们能抑制真菌细胞色素 P450 3A 依赖 C14- α -脱甲基酶 (ERG11),而这个酶是把羊毛固醇转化成麦角固醇的关键酶。其作用机制是阻断底物羟化反应,使真菌体内羊毛甾醇 14-甲基化的甾醇大量蓄积,麦角甾醇合成缺乏,导致膜通透性和膜上许多酶活性改变,从而抑制真菌的生长。

[0004] 欧美制药企业努力寻找唑类抗真菌药物,探索出具有咪唑环的化合物,相继开发了克霉唑 (Clotrimazole)、酮康唑 (Ketoconazole)、咪康唑 (Miconazole)、益康唑 (Econazole)、联苯苄唑 (Bifonazole)、噻康唑 (Tioconazole)、奥昔康唑 (Oxiconazole) 等药物。此类化合物具有突出的特点:(1) 抗菌谱广,抗真菌作用强,其中对酵母菌的作用相对较强。(2) 低浓度时主要起抑菌作用,高浓度时对真菌细胞膜有直接损害作用。但是随着长期广泛应用,逐渐出现对现有咪唑类药物的耐药菌株,且有明显增多的趋势。同时在多年临床大规模试验中发现现有药物,都具有一定程度的毒副作用如皮疹、胃肠道损害、肝功能异常等,尤其是酮康唑具有较强的肝毒性,致使其临床应用受到限制。耐药性问题使真菌病防治面临更为严峻的挑战,现有研究表明白念珠菌 B41628 已显现对多种药物的耐药性。

[0005] 针对现有的这些药物均存在一定的局限性,如抗菌谱窄、耐药性严重、生物利用度低、有较强的毒副作用等问题。除了优化改良现有药物的制剂外,使得新型抗真菌药物研究成为全球新药研发的热点领域之一。此外,药物间的相互作用使深部真菌感染治疗变得更加复杂,因此,临床迫切需要高效低毒、抗菌谱广、高选择性的新型深部抗真菌药物。现有临床数据表明,今后有望继续在唑类中寻找更安全、有效的新化合物。

[0006] 异噁唑啉类化合物具有广谱的抗菌作用,抗菌谱包括革兰阳性菌和厌氧菌,尤其对多重耐药革兰阳性细菌具有很强的抑制作用。文献 W09941244, US70815838, DE19909785A1, US3769295, W09514680, W003/008395 中都有报道。其异噁唑啉环已被证明为抗菌活性的关键药效基团。同时近期还有文献 CN101361741A 研究发现这类化合物具有

一定的抗肿瘤作用。

[0007] 发明人在研究异噁唑啉类抗菌化合物的过程中,发现本发明中的化合物具有良好的抗真菌活性,它们的化学结构不同于任何已有的抗真菌药物,有望成为新型的抗真菌药物。

发明内容

[0008] 本发明的一个目的在于,为了克服现有咪唑类化合物的不足,研制新型抗真菌药物,公开了一类同时具有咪唑环和异噁唑啉环的化合物及其药用盐。

[0009] 本发明的另一个目的在于,公开了通式 I 化合物及其药用盐的制备方法。

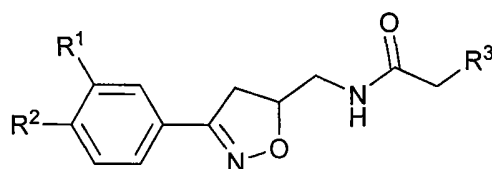
[0010] 本发明的再一个目的在于,公开了通式 I 化合物及其药用盐为主要活性成分的药物组合物。

[0011] 本发明还有一个目的在于,公开了通式 I 化合物及其药用盐,在制备抗真菌药物中的应用。

[0012] 现结合发明目的对本发明内容进行具体描述。

[0013] 本发明所涉及的通式 I 结构的化合物及其药学上可接受的盐如下:

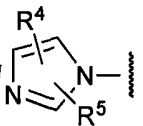
[0014]

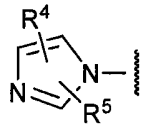


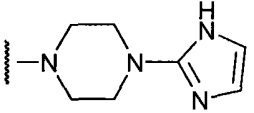
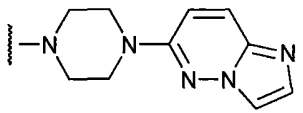
(I)

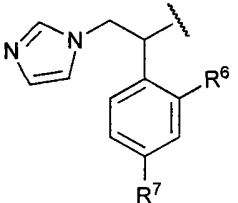
[0015] 其中:

[0016] R^1 为氢或氟;

[0017] R^2 为 , 其中 R^4, R^5 为氢, C_1-C_3 直链或支链烷基;

[0018] R^3 为: (a) , 其中 R^4, R^5 为氢, C_1-C_3 直链或支链烷基;

[0019] (b) , ;

[0020] (c)  其中 R^6, R^7 为氟或氯。

[0021] 本发明中的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,其中部分化合物为:

[0022] I-A-1) N-{{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2,

4-二甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0023] I-A-2)N-{{3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0024] I-A-3)N-{{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-丙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0025] I-A-4)N-{{3-[4-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0026] I-A-5)N-{{3-[4-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0027] I-A-6)N-{{3-[3-氟-4-(2-正丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0028] I-A-7)N-{{3-[4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(1H-咪唑-1-基)乙酰胺;

[0029] I-B-1)N-{{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[4-(1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基]乙酰胺;

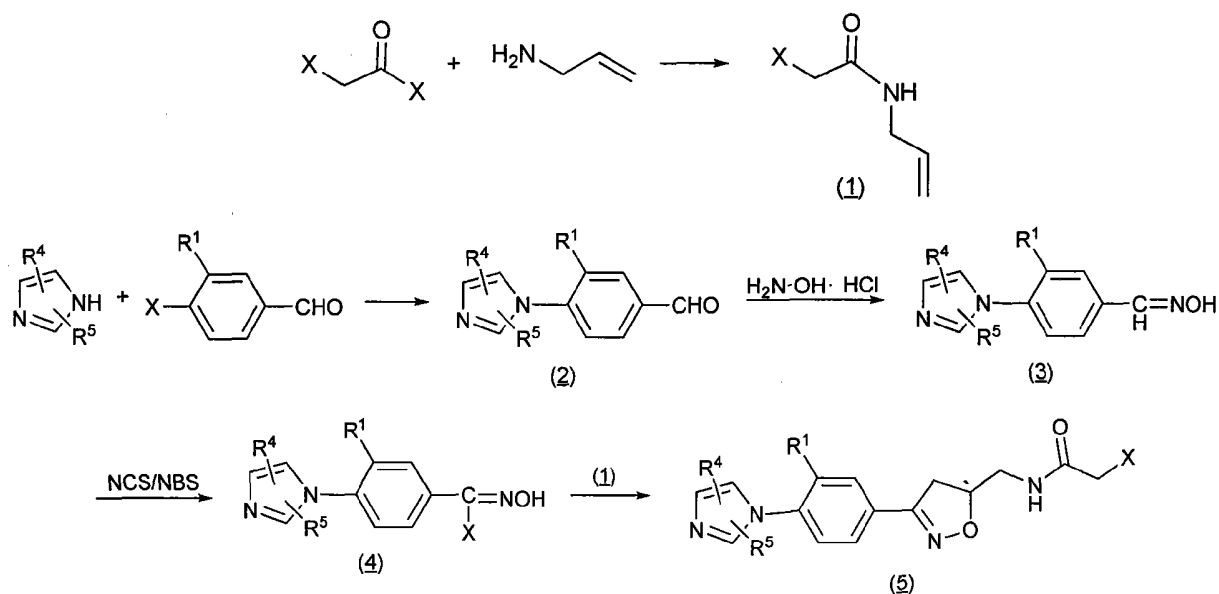
[0030] I-B-2)N-{{3-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基)-2-[4-(咪唑[1,2-b]哒嗪-6-基)哌嗪-1-基]乙酰胺;

[0031] I-C-1)N-{{3-[3-氟-4-(2-正丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙酰胺;I-C-2)N-{{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙酰胺。

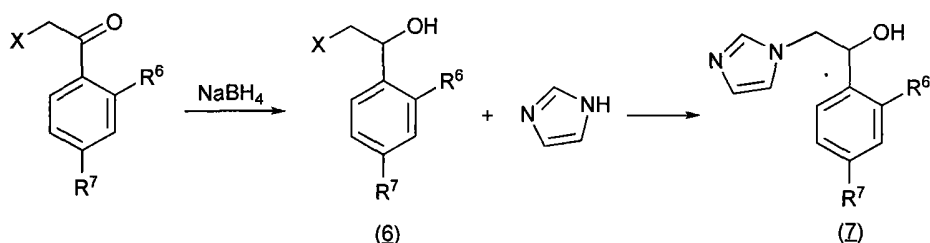
[0032] 本发明的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐系指:本发明化合物与无机酸、有机酸成盐。其中特别优选的盐是:盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐,对甲苯磺酸盐、马来酸盐,苯甲酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、牛磺酸盐等等。

[0033] 本领域一般技术人员参考专利 Barbachyn M R, Morris J, Wishka D G, et al. Substituted aminophenyl isoazoline derivatives useful as antimicrobials[P]. WO: 9941244, 1999-08-19 和文献《5-乙酰胺甲基-3-[3-氟-4-(1-哌嗪基苯基)]异噁唑啉的合成》,张智强,刘冰妮,刘默,等。《精细化工中间体》,2009,39(3):31-33,都能成功合成出中间体(1)~(7)。合成路线图简明表示如下:

[0034]

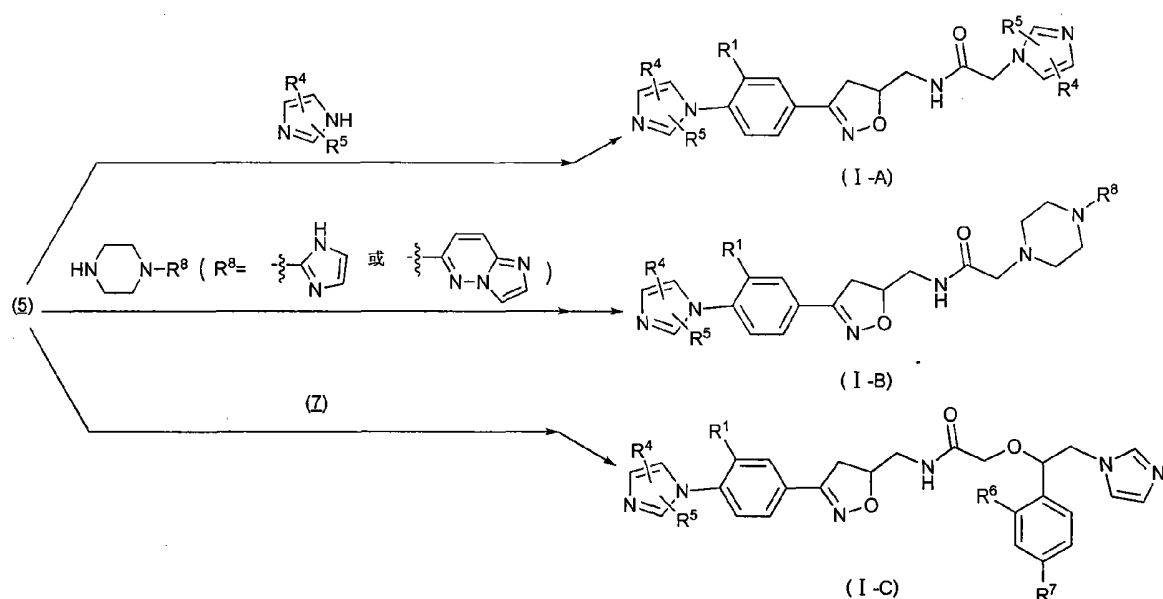


[0035]

[0036] 其中 $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$ 同前所述, X 代表氯或溴。

[0037] 而后将中间体 (5) 溶于二氯甲烷、三氯甲烷、甲苯、丙酮、甲醇或乙醇其中一种溶剂中, 并于三乙胺、吡啶、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钾或氢氧化钠其中一种或两种缚酸剂存在的情况下加入 R^4, R^5 取代的咪唑类化合物反应可制得 I-A 系列目标化合物; 与 R^8 取代的哌嗪类化合物反应可制得 I-B 系列目标化合物; 与中间体 (7) 反应可制得 I-C 系列目标化合物。反应路线简明表示如下:

[0038]



[0039] 其中 R^1 、 R^4 、 R^5 定义同前所述。

[0040] 将反应制得各种中间体或所得产物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,滴加无机酸或有机酸的溶液,制成药学上可接受的盐。

[0041] 具体是将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,于冰水浴下滴加盐酸乙醚溶液至 $pH = 2$,制成盐酸盐;或将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,加入等摩尔乳酸,加热搅拌得其乳酸盐;抑或将各种化合物溶于乙醚、DMF、丙酮、甲醇、乙醇、乙酸乙酯或 DMSO 中的一种,于冰水浴下滴加浓硫酸溶液至 $pH = 3$,制成硫酸盐,等等。

[0042] 此类化合物对于治疗人类真菌感染性疾病是有效的。尽管本发明的化合物可以不经任何配制直接给药,但所述的各种化合物优选以药物制剂的形式使用,给药途径可以是非肠道途径(如静脉、肌肉给药)及口服给药。

[0043] 本发明化合物的药物组合物制备方法如下:使用标准和常规的技术,使本发明化合物与制剂学上可接受的固体或液体载体结合,以及使之任意地与制剂学上可接受的辅助剂和赋形剂结合制备成微粒或微球。固体剂型包括片剂、分散颗粒、胶囊、缓释片、缓释微丸等等。固体载体可以是至少一种物质,其可以充当稀释剂、香味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、崩解剂以及包裹剂。惰性固体载体包括磷酸镁、硬脂酸镁、滑粉糖、乳糖、果胶、丙二醇、聚山梨酯 80、糊精、淀粉、明胶、纤维素类物质例如甲基纤维素、微晶纤维素、低熔点石蜡、聚乙二醇、甘露醇、可可脂等。液体剂型包括溶剂、悬浮液例如注射剂、粉剂等等。

[0044] 药物组合物以及单元剂型中含有的活性成份(本发明化合物)的量可以根据患者的病情、医生诊断的情况特定地加以应用,所用的化合物的量或浓度在一个较宽的范围内调节。通常,活性化合物量的范围为组合物的 0.05%~90%(重量),另一优选的范围为 0.05%~70%。

[0045] 本发明的具有式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐,对真菌有明显的抑制作用。下面采用标准微量稀释法(NCCLSM-27A)测定其最低抑菌浓度,进一步说明本发明化合物对临床几种常见真菌的体外抑菌活性。以目标化合物抑制所选真菌 90%生长的浓度(MIC_{90})作为判断终点。

[0046] 试验菌株:5种深部真菌:白色念珠菌(*Candida albicans*, C. alb.)ATCC76615、新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*, C. neo.)ATCC 32609、热带念珠菌(*Candida tropicalis*, C. tro.)ATCC 12034、近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*, C. par.)ATCC 22019、薰烟曲霉菌(*Aspergillus fumigatus*, A. fum.)。3种浅表真菌:红色毛癣菌(*Trichophyton rubrum*, T. rub.)、申克氏孢子丝菌(*Sporothrix schenckii*, S. sch.)和裴氏着色真菌(*Fonsecaea pedrosoi*, F. ped.)。以上菌株均由本单位药理学实验室提供。

[0047] 试验药品:本发明化合物(I-A-1~I-C-2),选用两性霉素B(AmB)(华药集团)和咪康唑(MCZ)(扬州腾达化工厂)作为阳性对照药,二甲基亚砜(DMSO),AR级(天津市凯信化学工业有限公司)。酶标仪,BIO-RAD680。

[0048] 试验方法:以 RPMI-1640(Sigma)为培养液,将实验菌种配成浓度为 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ /ml 的混悬液。将化合物以灭菌蒸馏水和 DMSO 溶解,制成药物储存液($6400 \mu g/ml$), $-20^\circ C$ 保存待用。使用时用 RPMI-1640 稀释至 $640 \mu g/ml$,同时设溶剂对照和空白对照。取无菌 96 孔平底微量培养板,1 号孔加 RPMI-1640 $100 \mu L$ 作空白对照,2 号孔加菌悬

液 180 μL 和药液 20 μL , 3-12 号孔各加菌悬液 100 μL , 2-11 号孔 10 级倍比稀释, 最后从 11 号孔中吸出的 100 μL 丢弃。各孔药物浓度分别为 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。12 号孔不加药液, 作药物阴性对照。念珠菌属于 35 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养 24h, 观察 3d 的生长情况。新型隐球菌培养 72h 后测定结果, 浅部真菌 26 $^{\circ}\text{C}$ 恒温培养, 观察 1 周的生长情况。用酶标仪进行分析, 与药物阴性对照孔进行比较, 以 90% 抑制所对应的最低药物浓度为其最小抑菌浓度值 (MIC_{90})。

[0049] In vitro antifungal activities of compounds (MIC_{90} , $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

[0050]

<i>Compd.</i>	<i>C. alb</i>	<i>C. neo</i>	<i>C. tro.</i>	<i>C. par.</i>	<i>A. fum.</i>	<i>T. rub.</i>	<i>S. sch.</i>	<i>F. ped.</i>
AmB	0.5	4	1	0.25	8	2	1	4
MCZ	1	4	2	0.5	1	8	16	32
I-A-1	0.125	<0.125	1	0.25	4	1	2	2
I-A-2	0.25	0.25	≤ 0.125	0.125	2	1	0.25	2
I-A-3	0.5	0.125	≤ 0.125	0.25	0.25	2	1	0.5
I-A-4	0.125	<0.125	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	1
I-A-5	0.25	0.5	<0.125	0.5	1	1	0.25	0.5
I-A-6	0.25	0.125	0.125	≤ 0.125	1	0.5	1	0.5
I-A-7	≤ 0.125	0.25	0.25	0.125	0.5	0.25	0.5	2
I-B-1	0.125	<0.125	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.5
I-B-2	0.25	0.5	<0.125	0.5	1	0.25	0.25	1
I-C-1	0.5	0.125	<0.125	0.25	0.125	2	1	0.5
I-C-2	≤ 0.125	0.25	0.125	1	0.5	0.5	2	1

[0051] 通过体外抑菌测试实验结果可见, 所有目标化合物对 8 种致病真菌均有一定程度的抗真菌活性, 其中几个甚至超过临床治疗真菌的首选但毒性较大的药物两性霉素 B, 并且对深部真菌的抑制活性优于浅部真菌, 同时均不同程度地明显高于对照药咪康唑。尤其对临床上最为常见的和已大范围产生耐药的念珠菌感染具有较强的体外活性。其中化合物 I-C-1 对临床上难以有效治疗的感染性杂菌烟曲霉菌具有较强的特异性抑制作用。总体评价这类新化合物具有广谱、高活性的优点, 具有进一步深入研究价值。

[0052] 下面进一步通过最小抑菌浓度 (MIC) 测定试验说明本发明化合物对细菌的抑制作用。

[0053] 培养基: 微生物鉴定培养基 pH7.9 \pm 0.1, 北京三药科技开发公司产品; 菌种: 标准金黄色葡萄球菌 CMCC26003, 标准白色葡萄球菌 CMCC26101, 标准肠球菌 CMCC32220, 标准表皮葡萄球菌 CMCC26069, 以上菌种均购于中国药品生物制品鉴定所。

[0054] 试验方法: 以利奈唑胺为阳性对照药, 采用二倍稀释法。先在已经消毒的 96 孔板的 1 孔、12 孔中分别加入菌液和肉汤培养基对照, 而后在 2-11 孔中, 用微量可调移液器从

低浓度到高浓度依次加入用培养基倍比稀释的上述样品溶液 $0.25 \sim 128 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 每孔 $100 \mu\text{L}$, 使得各孔中样品浓度分别为 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, $0.125 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。置于振荡器上震荡 1min, 使孔内溶液充分混匀后, 微孔板加盖并用胶纸密封以减少孵育过程中的蒸发, 于 37°C 温箱中孵育 18h, 肉眼观测无细菌生长孔所含最低药物浓度即为最小抑菌浓度。

[0055] In vitro antibacterial activities of compounds (MIC, $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)

[0056]

<i>Compd.</i>	金黄色葡萄球菌	白色葡萄球菌	肠球菌	表皮葡萄球菌
利奈唑胺	4	4	2	4
I-A-1	4	8	4	4
I-A-2	8	4	4	8
I-A-3	4	4	4	8
I-A-4	8	4	8	8
I-A-5	8	8	8	4
I-A-6	4	4	4	4
I-A-7	16	4	4	16
I-B-1	8	16	4	4
I-B-2	4	8	16	4
I-C-1	16	8	4	4
I-C-2	8	4	4	4

[0057] 通过体外抑菌测试实验结果可见, 目标化合物对金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、肠球菌和表皮葡萄球菌有一定的抑制作用。

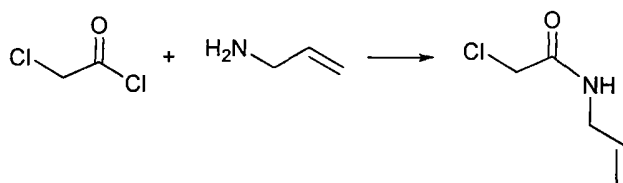
具体实施方式

[0058] 下面结合实施例对本发明做进一步地说明, 实施例仅为解释性的, 决不意味着它以任何方式限制本发明的范围。所述的化合物经高效液相色谱 (HPLC), 薄层色谱 (TLC) 进行检测。随后可以采用诸如红外光谱 (IR), 核磁共振谱 (^1H NMR, ^{13}C NMR), 质谱 (MS) 等更进一步确证其结构。

[0059] 参考实施例 1:

[0060] 中间体 (1) 的制备

[0061]

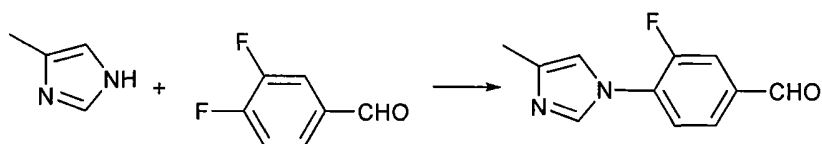


[0062] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 28g (0.49mol) 烯丙基胺、200mL 无水乙醚, 100mL 三乙胺, 搅拌下冷却至 -5°C 。缓慢滴加 46.3g (0.41mol) 氯乙酰氯, 并于 -5°C 下继续反应 2h (板层显示反应完全)。过滤, 滤液减压蒸尽溶剂, 即得浅黄色油状产物 (HPLC: 97.1%)。

[0063] 参考实施例 2:

[0064] 中间体 (2)-2 的制备

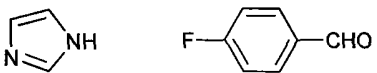
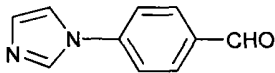
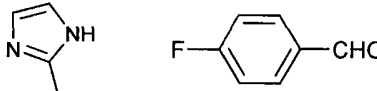
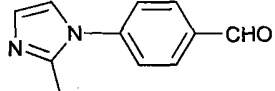
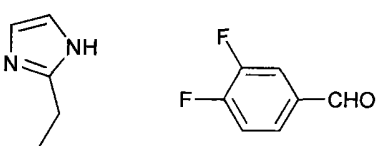
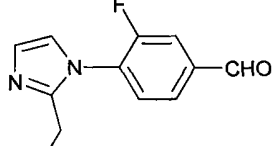
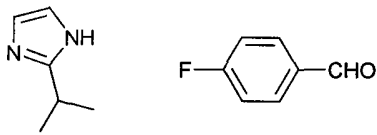
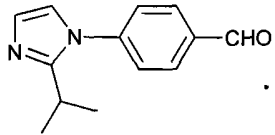
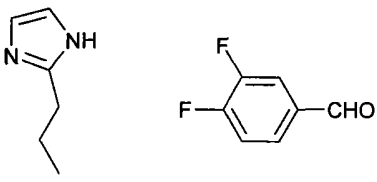
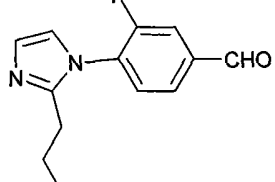
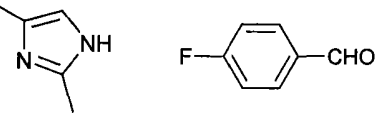
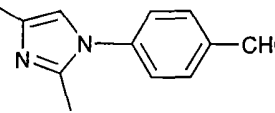
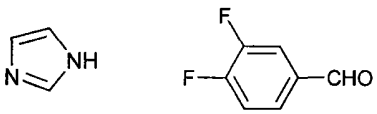
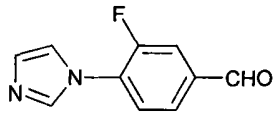
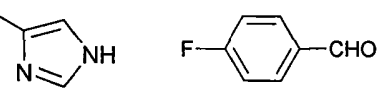
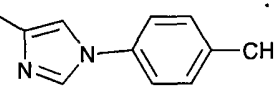
[0065]



[0066] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3,4-二氟苯甲醛 14.2g (0.1mol), 再加入 300mL 干燥的乙腈, 搅拌。滴加 N,N-二异丙基乙胺 32.3g (0.25mol), 然后加入 20.5g (0.25mol) 4-甲基-1H-咪唑, 加热至回流反应约 16h (板层显示反应完全)。停止反应, 反应液冷却, 减压蒸尽溶剂, 硅胶柱分离, 即得产物 (HPLC: 99.8%), $R_f = 0.58$ [单点, 展开剂: $v(\text{石油醚}) : v(\text{乙酸乙酯}) = 5 : 1$]。

[0067] 参照参考实施例 2 的方法, 本领域一般技术人员即可方便制得中间体 (2)-1 ~ (2)-9。

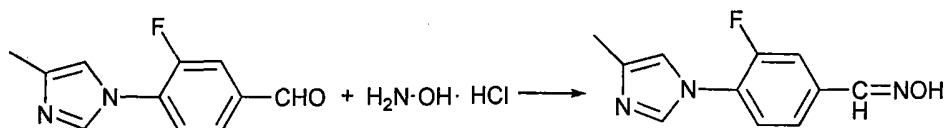
[0068]

序号	原料	产物	Rf 值
(2) -1			0.50
(2) -3			0.54
(2) -4			0.60
(2) -5			0.62
(2) -6			0.61
(2) -7			0.57
(2) -8			0.52
(2) -9			0.53

[0069] 参考实施例 3:

[0070] 中间体 (3)-2 的制备


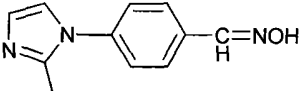
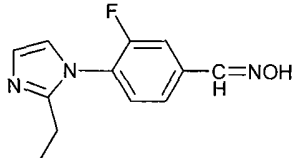
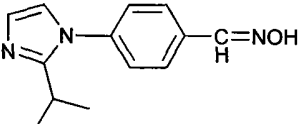
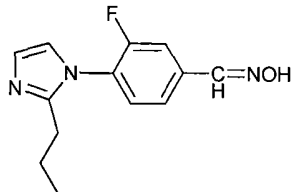
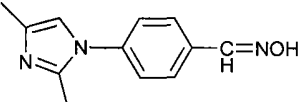
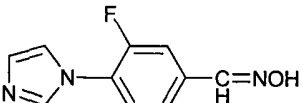
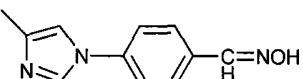
[0071]



[0072] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 20.4g (0.1mol) 中间体 (2)-2, 再加入 50mL 无水乙醇, 搅拌下滴加盐酸羟胺 10.4g (0.15mol) 和蒸馏水 20mL, 然后加入 50% (m/m) 氢氧化钠溶液 10mL, 25℃ 保温反应约 6h (板层显示反应完全)。停止反应, 将反应液倾入 300mL 冰水中, 放置过夜。即析出淡黄色固体, 过滤, 得针状结晶产物 (HPLC: 99.1%)。

[0073] 参照参考实施例 3 的方法, 本领域一般技术人员即可方便制得中间体 (3)-1 ~ (3)-9。

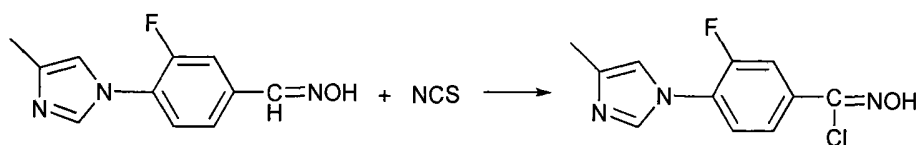
[0074]

序号	原料	产物	HPLC (%)
(3)-1	(2)-1		98.6
(3)-3	(2)-3		98.2
(3)-4	(2)-4		98.9
(3)-5	(2)-5		98.7
(3)-6	(2)-6		98.5
(3)-7	(2)-7		98.4
(3)-8	(2)-8		99.2
(3)-9	(2)-9		98.6

[0075] 参考实施例 4:

[0076] 中间体 (4)-2 的制备

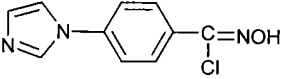
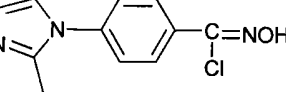
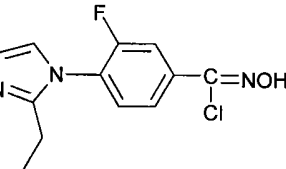
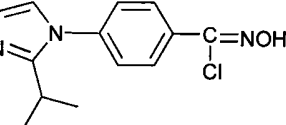
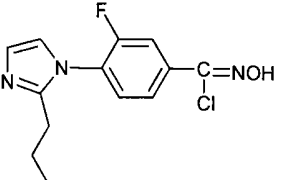
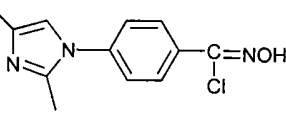
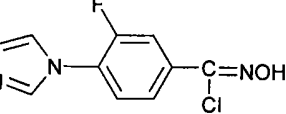
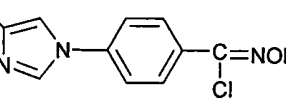
[0077]



[0078] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 22.9g (0.1mol) 中间体 (3)-2, 再加入 150mL 二氯甲烷, 搅拌下分批加入氯代丁二酰亚胺 (NCS) 13.4g, 室温反应约 5h, 然后继续回流反应 1h (板层显示反应完全)。停止反应, 将反应液倾入 80mL 冰水中, 分取二氯甲烷层, 水洗 3 次, 干燥。减压蒸除溶剂, 即得淡黄色针状结晶产物 (HPLC: 98.9%)。

[0079] 参照参考实施例 4 的方法, 本领域一般技术人员即可方便制得中间体 (4)-1 ~ (4)-9。

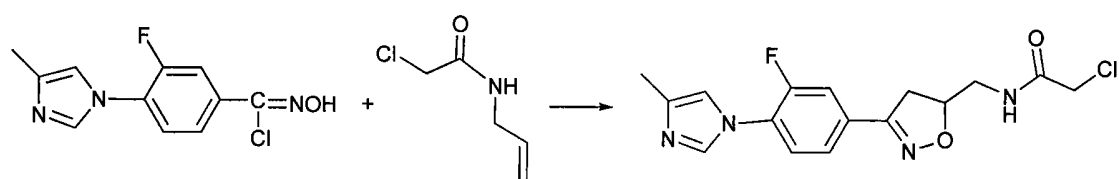
[0080]

序号	原料	产物	HPLC (%)
(4)-1	(3)-1		97.3
(4)-3	(3)-3		97.8
(4)-4	(3)-4		98.6
(4)-5	(3)-5		98.2
(4)-6	(3)-6		98.4
(4)-7	(3)-7		98.7
(4)-8	(3)-8		98.0
(4)-9	(3)-9		98.2

[0081] 参考实施例 5:

[0082] 中间体 (5)-2 的制备

[0083]



[0084] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 13.4g (0.1mol) 中间体 (1), 再加入 100mL 二氯甲烷, 搅拌下分批加入 25.4g (0.1mol) 中间体 (4)-2, 并缓慢滴加 20mL 三乙胺, 于 0℃ 下反应约 3h (板层显示反应完全)。停止反应, 将反应液用饱和食盐水洗涤 3 次, 干燥。减压蒸除溶剂, 得黄色固体产物, 无水乙醇重结晶 (HPLC :99.3%)。

[0085] 参照参考实施例 5 的方法, 本领域一般技术人员即可方便制得中间体 (5)-1 ~ (5)-9。

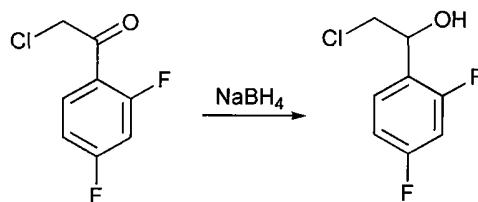
[0086]

序号	原料	产物	HPLC (%)
(5) -1	(4) -1		98.1
(5) -3	(4) -3		98.4
(5) -4	(4) -4		98.7
(5) -5	(4) -5		99.2
(5) -6	(4) -6		99.0
(5) -7	(4) -7		98.5
(5) -8	(4) -8		98.8
[0087]			
(5) -9	(4) -9		98.4

[0088] 参考实施例 6:

[0089] 中间体 (6)-1 的制备

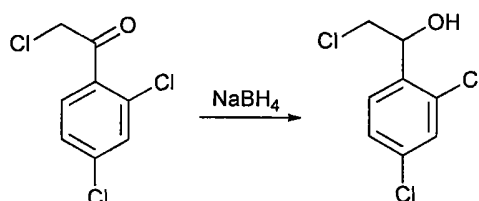
[0090]



[0091] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 2-氯-1-(2,4-二氟苯基)乙酮 19.1g (0.1mol), 再加入 80mL 无水乙醇, 搅拌溶清。将 12g (0.3mol) 硼氢化钠溶于 50mL 蒸馏水中, 冰水浴下缓慢加入反应体系, 加毕于室温下反应约 1.5h (板层显示反应完全)。停止反应, 加入稀盐酸溶液, 减压蒸除乙醇, 用氯仿萃取 3 次, 饱和碳酸钠水溶液洗涤, 有机层干燥。减压蒸除溶剂, 得白色固体产物。

[0092] 参照参考实施例 6 的制备的方法, 可制得中间体 (6)-2。

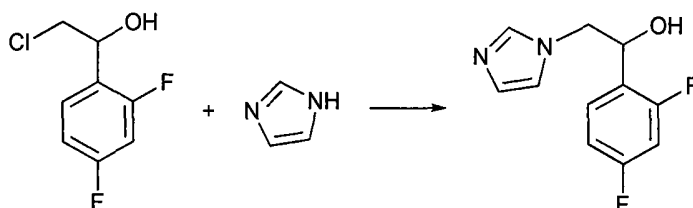
[0093]



[0094] 参考实施例 7:

[0095] 中间体 (7)-1 的制备

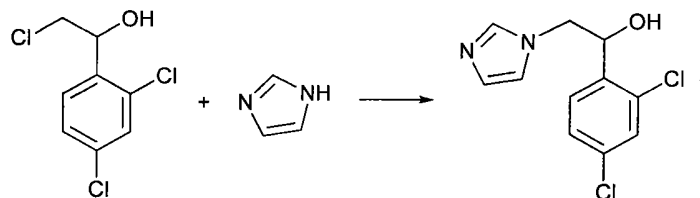
[0096]



[0097] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 19.3g (0.1mol) 中间体 (6)-1 和 100mL 氯仿。搅拌下加入 6.8g (0.1mol) 咪唑, 随后缓慢加入 20.2g 三乙胺, 加毕回流反应约 9h (板层显示反应完全)。停止反应, 用水洗涤反应液 3 次, 干燥。减压蒸除溶剂, 得白色固体产物 (HPLC: 97.2%)。

[0098] 参照参考实施例 7 的制备的方法, 可制得中间体 (7)-2。

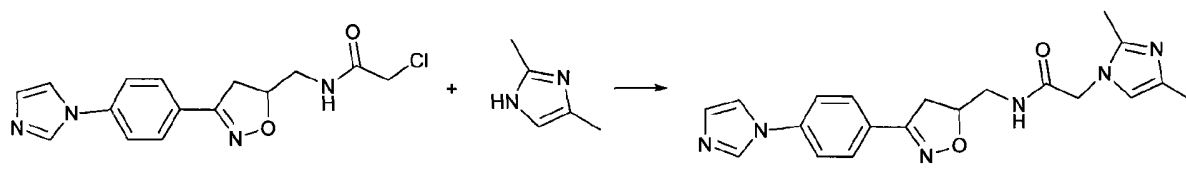
[0099]



[0100] 实施例 1:

[0101] N-{{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-1)

[0102]

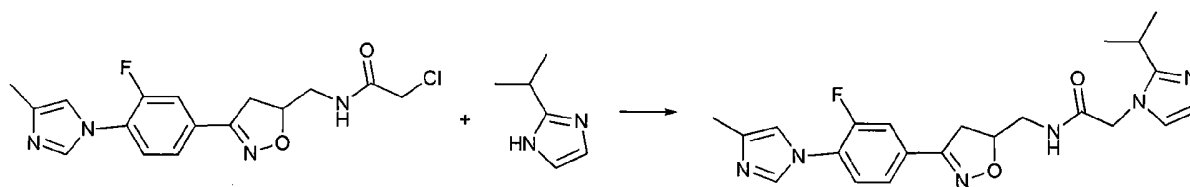


[0103] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.2g 中间体 (5)-1 和 10mL 二氯甲烷, 搅拌下加入无水碳酸钾 2.76g。将 2,4-二甲基-1H-咪唑 0.96g 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 5h (板层显示反应完全)。过滤, 用 3×15mL 水洗涤滤液, 分取二氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得淡黄色固体产物 (HPLC: 99.0 %)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 2.24(s, 3H), 2.49(s, 3H), 3.05 ~ 3.40(m, 2H), 3.21 ~ 3.25(m, 2H), 3.91 ~ 3.96(m, 1H), 4.61(s, 2H), 4.66 ~ 4.70(m, 1H), 6.61(s, 1H), 7.01 ~ 7.38(m, 3H), 7.51 ~ 7.54(d, 2H), 7.82 ~ 7.86(d, 2H)。MS, m/z : 379.19[M+H]⁺。

[0104] 实施例 2:

[0105] N-{{3-[3-氟-4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-2)

[0106]

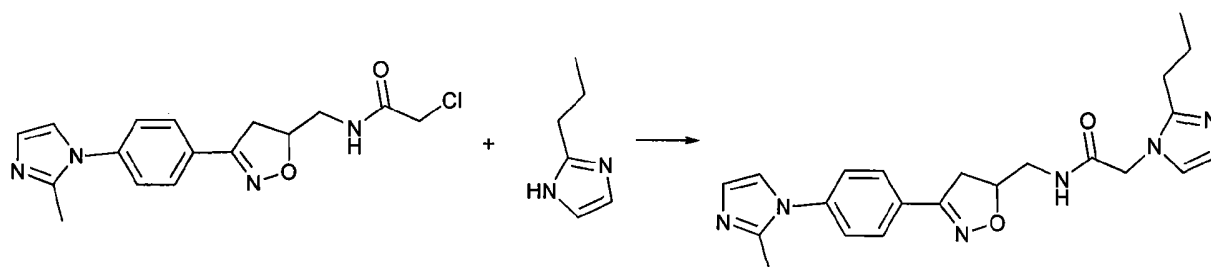


[0107] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.5g 中间体 (5)-2 和 15mL 三氯甲烷, 搅拌下加入三乙胺 2.0g。将 2-异丙基-1H-咪唑 1.1g 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 4h (板层显示反应完全)。用 3×15mL 水洗涤滤液, 分取三氯甲烷层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC: 98.4 %)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.34 ~ 4.37(d, 6H), 2.37(s, 3H), 3.04 ~ 3.07(m, 1H), 3.23 ~ 3.26(m, 1H), 3.36 ~ 3.40(m, 2H), 3.69 ~ 3.71(m, 1H), 4.64 ~ 4.66(m, 1H), 5.23(s, 2H), 6.81 ~ 6.83(d, 1H), 6.93 ~ 6.95(d, 1H), 7.11(s, 1H), 7.56 ~ 7.60(m, 2H), 7.66 ~ 7.69(m, 1H), 7.84 ~ 7.86(d, 1H), 11.5(s, 1H)。MS, m/z : 425.21[M+H]⁺。

[0108] 实施例 3:

[0109] N-{{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-丙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-3)

[0110]



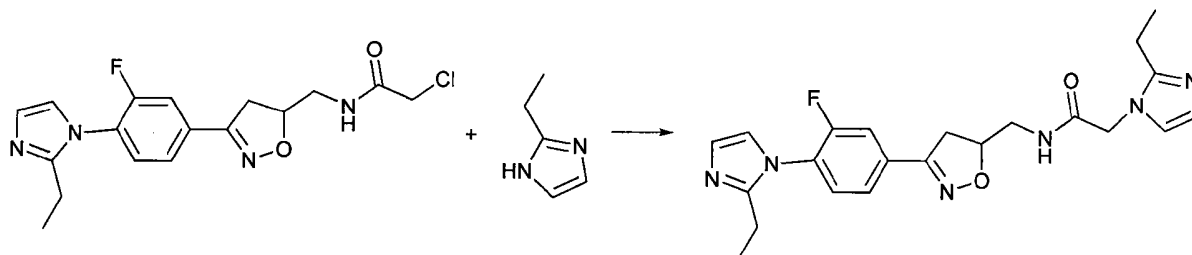
[0111] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.3g 中间体 (5)-3 和 20mL 甲苯, 搅拌下加入氢氧化钾 1.5g。将 2-正丙基-1H-咪唑 1.1g 分批加入反应体系。加完, 于

回流温度下继续反应 5h (板层显示反应完全)。过滤,用 3×15mL 水洗涤滤液,分取甲苯层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽甲苯,即得黄色固体产物 (HPLC :99.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :1.01 ~ 1.04 (t, 3H), 1.77 ~ 1.81 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 3.06 ~ 3.09 (m, 1H), 3.13 ~ 3.16 (t, 2H), 3.24 ~ 3.27 (m, 1H), 3.36 ~ 3.38 (m, 1H), 3.42 ~ 3.44 (m, 1H), 3.70 ~ 3.72 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.84 ~ 6.86 (d, 1H), 6.95 ~ 6.97 (d, 1H), 7.03 ~ 7.05 (d, 1H), 7.27 ~ 7.29 (d, 1H), 7.56 ~ 7.59 (d, 2H), 7.90 ~ 9.3 (d, 2H), 12.1 (s, 1H)。MS, m/z :407.21 [M+H]⁺。

[0112] 实施例 4:

[0113] N-{{3-[4-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)-3-氟苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-乙基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-4)

[0114]

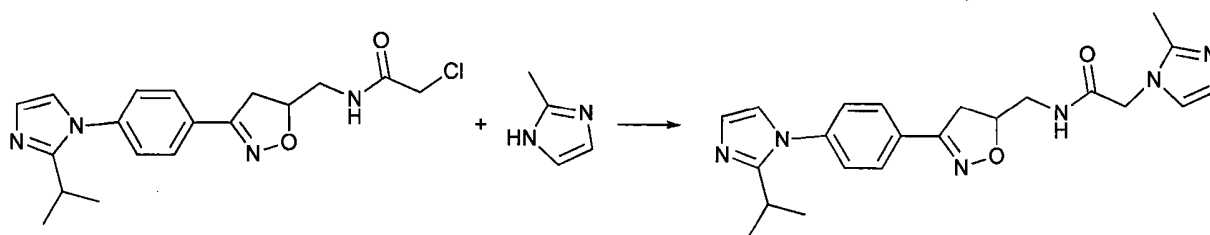


[0115] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.6g 中间体 (5)-4 和 15mL 丙酮,搅拌下加入无水碳酸钠 1.3g。将 2-乙基-1H-咪唑 1.0g 分批加入反应体系。加完,于回流温度下继续反应 3h (板层显示反应完全)。过滤,滤液蒸干溶剂,加入 20mL 二氯甲烷,用 3×15mL 水洗涤,分取有机层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽二氯甲烷,即得棕黄色固体产物 (HPLC :98.6%)。

[0116] 实施例 5:

[0117] N-{{3-[4-(2-异丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-5)

[0118]

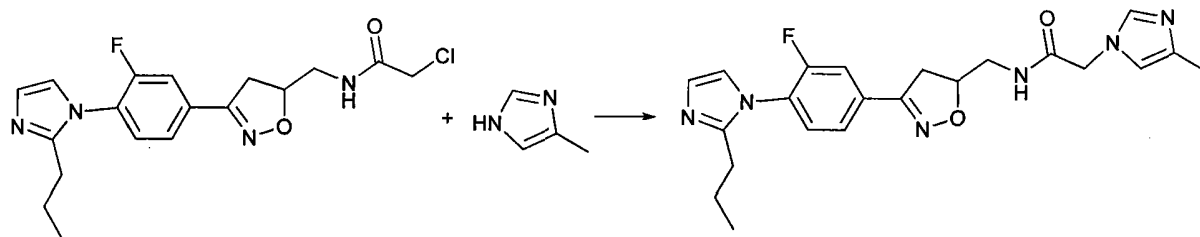


[0119] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.6g 中间体 (5)-5 和 15mL 甲醇,搅拌下加入碳酸氢钠 2.5g。将 2-甲基-1H-咪唑 0.8g 分批加入反应体系。加完,于回流温度下继续反应 6h (板层显示反应完全)。过滤,滤液蒸干溶剂,加入 20mL 三氯甲烷,用 3×15mL 水洗涤,分取有机层,用无水硫酸钠充分干燥,过滤,减压蒸尽三氯甲烷,即得橙黄色固体产物 (HPLC :97.5%)。

[0120] 实施例 6:

[0121] N-{{3-[3-氟-4-(2-正丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-6)

[0122]

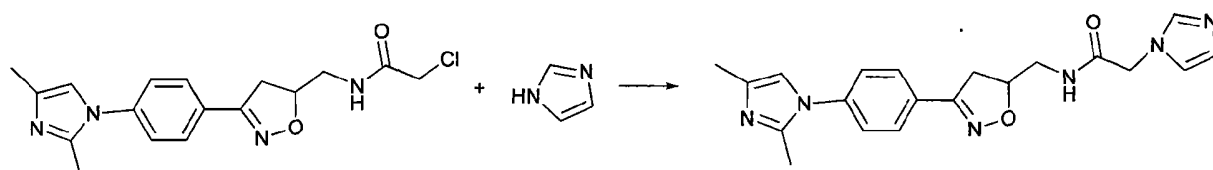


[0123] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.8g 中间体 (5)-6 和 20mL 乙醇, 搅拌下加入碳酸氢钾 3.2g。将 4-甲基-1H-咪唑 0.8g 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 8h (板层显示反应完全)。过滤, 滤液蒸干溶剂, 加入 20mL 二氯甲烷, 用 3×15mL 水洗涤, 分取有机层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC :99.0 %)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ : 1.04 ~ 1.07 (t, 3H), 1.79 ~ 1.83 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.92 ~ 2.95 (m, 1H), 3.08 ~ 3.11 (t, 2H), 3.17 ~ 3.20 (m, 1H), 3.30 ~ 3.33 (m, 1H), 3.46 ~ 3.48 (m, 1H), 3.72 ~ 3.74 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.85 ~ 6.87 (d, 1H), 7.08 ~ 7.10 (d, 1H), 7.29 ~ 7.31 (d, 1H), 7.51 ~ 7.54 (d, 1H), 7.62 ~ 7.65 (m, 1H), 7.84 ~ 7.86 (m, 2H), 8.06 (s, 1H)。MS, m/z : 424. 21 [M+H]⁺。

[0124] 实施例 7:

[0125] N-{{3-[4-(2,4-二甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-(1H-咪唑-1-基)乙酰胺 (化合物 I-A-7)

[0126]

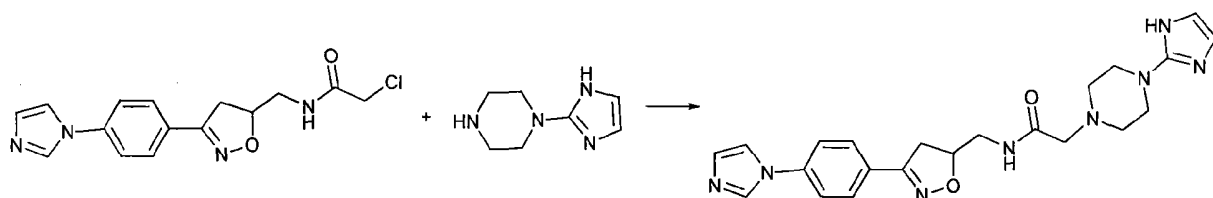


[0127] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.8g 中间体 (5)-7 和 15mL 二氯甲烷, 搅拌下加入氢氧化钠 0.8g。将咪唑 0.68g 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 5h (板层显示反应完全)。过滤, 用 3×15mL 水洗涤滤液, 分取有机层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC :97.7 %)。

[0128] 实施例 8:

[0129] N-{{3-[4-(1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[4-(1H-咪唑-2-基)哌嗪-1-基]乙酰胺 (化合物 I-B-1)

[0130]



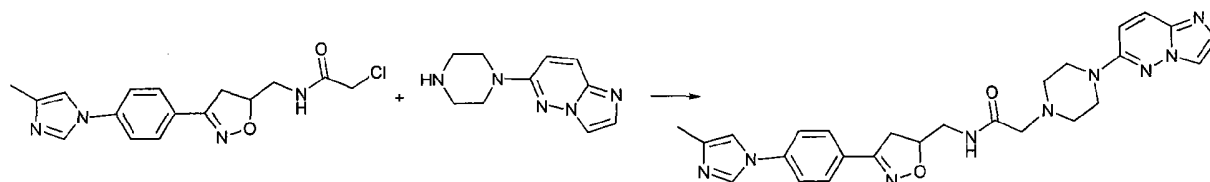
[0131] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.2g 中间体 (5)-1 和 15mL 三氯甲烷, 搅拌下加入吡啶 2.4g。将 1-(1H-咪唑-2-基)哌嗪 1.52g 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 6h (板层显示反应完全)。用 3×15mL 水洗涤, 分取有机层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC :98.9 %)。¹H NMR (DMSO-d₆,

400MHz) δ :2.50 ~ 2.53 (m, 2H), 2.55 ~ 2.58 (m, 2H), 2.73 ~ 2.76 (m, 1H), 2.91 ~ 2.94 (m, 1H), 3.17 ~ 3.20 (m, 2H), 3.22 ~ 3.24 (m, 2H), 3.33 ~ 3.35 (s, 2H), 3.41 ~ 3.43 (m, 1H), 3.58 ~ 3.60 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.09 ~ 7.11 (d, 2H), 7.22 ~ 7.25 (m, 2H), 7.54 ~ 7.58 (m, 3H), 7.86 ~ 7.88 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 11.42 (s, 1H)。MS, m/z :435.23 [M+H]⁺。

[0132] **实施例 9:**

[0133] N-{{3-[4-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[4-(咪唑[1,2-b]哒嗪-6-基)哌嗪-1-基]乙酰胺(化合物 I-B-2)

[0134]

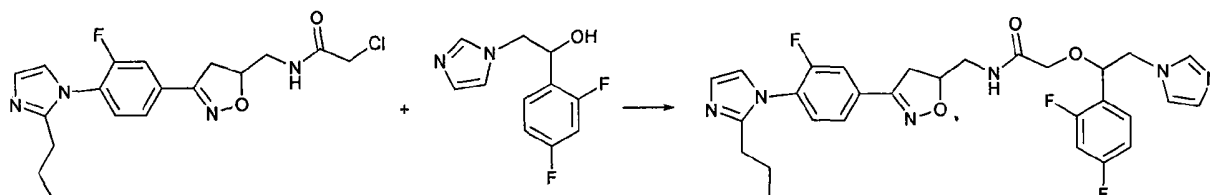


[0135] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.3g 中间体 (5)-9 和 20mL 二氯甲烷, 搅拌下加入无水碳酸钾 2.76g。将 6-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪 2.0g 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 5h (板层显示反应完全)。过滤, 用 3×15mL 水洗涤滤液, 分取有机层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC :99.4%)。

[0136] **实施例 10:**

[0137] N-{{3-[3-氟-4-(2-正丙基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙酰胺(化合物 I-C-1)

[0138]

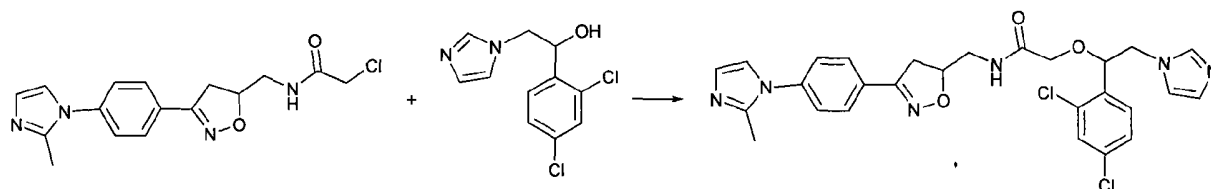


[0139] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.8g 中间体 (5)-6 和 15mL 三氯甲烷, 搅拌下加入三乙胺 2.0g。将 2.2g 中间体 (7)-1 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 5h (板层显示反应完全)。用 3×15mL 水洗涤反应液, 分取有机层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽三氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC :98.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ :1.02 ~ 1.05 (t, 3H), 1.72 ~ 1.75 (m, 2H), 2.91 ~ 2.93 (m, 1H), 3.00 ~ 3.03 (t, 2H), 3.13 ~ 3.16 (m, 1H), 3.51 ~ 3.53 (m, 1H), 3.60 ~ 3.64 (m, 3H), 4.08 ~ 4.11 (m, 1H), 4.23 ~ 4.26 (m, 2H), 4.56 ~ 4.58 (m, 1H), 6.73 ~ 6.75 (d, 1H), 6.81 ~ 6.83 (d, 1H), 7.04 ~ 7.09 (m, 2H), 7.25 ~ 7.28 (m, 2H), 7.48 ~ 7.50 (d, 1H), 7.54 ~ 7.56 (d, 1H), 7.62 ~ 7.65 (m, 1H), 7.79 ~ 7.81 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.16 (s, 1H)。MS, m/z :567.23 [M+H]⁺。

[0140] **实施例 11:**

[0141] N-{{3-[4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯基]-4,5-二氢异噁唑-5-基}甲基}-2-[1-(2,4-二氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]乙酰胺(化合物 I-C-2)

[0142]



[0143] 在装有搅拌、冷凝器、温度计的反应瓶中加入 3.3g 中间体 (5)-3 和 20mL 二氯甲烷, 搅拌下加入吡啶 2.4g。将 2.6g 中间体 (7)-2 分批加入反应体系。加完, 于回流温度下继续反应 6h (板层显示反应完全)。用 3×15mL 水洗涤反应液, 分取有机层, 用无水硫酸钠充分干燥, 过滤, 减压蒸尽二氯甲烷, 即得黄色固体产物 (HPLC :98.5%)。

[0144] 实施例 12:

[0145] 化合物 I-A-3 成盐酸盐: 取 I-A-3 固体产物 2.0g, 溶于 10mL 无水乙醚。冰水浴冷却至 0℃, 滴加 11.1% 盐酸乙醚溶液至 pH 为 2, 继续于冰水浴下搅拌约 1h。过滤, 得浅黄色固体。

[0146] 实施例 13:

[0147] 化合物 I-B-1 成乳酸盐: 取 I-B-1 固体产物 2.3g, 溶于 15mL 无水乙醇。加热至回流后加入等摩尔乳酸, 继续于回流下搅拌反应约 3h。反应完毕, 于室温下静置 24h。过滤, 得浅黄色固体。

[0148] 实施例 14:

[0149] 化合物 I-C-2 成硫酸盐: 取 I-C-2 固体产物 1.71g, 溶于 20mL 无水甲醇。冰水浴冷却至 5℃, 滴加浓硫酸溶液 pH 为 3, 继续于冰水浴下搅拌约 2h。过滤, 得黄色固体。

[0150] 为了更充分地说明本发明的咪唑类衍生物的药物组合物, 下面提供下列制剂实施例, 所述实施例仅用于说明, 而不是用于限制本发明的范围。所述制剂可以使用本发明化合物中的任何活性化合物及其盐, 优选使用实施例 1-14 中所描述的化合物。

[0151] 实施例 15:

[0152] 用下述成分制备硬明胶胶囊:

[0153]	用量 / 囊
[0154] 化合物 I-A-5	45mg
[0155] 预胶化淀粉	100mg
[0156] 泊洛沙姆	4mg
[0157] 羧甲基淀粉钠	10mg
[0158] 硬脂酸镁	20mg
[0159] 10% 聚维酮乙醇溶液	适量

[0160] 制备工艺: 将原辅料预先干燥, 过 100 目筛备用。按处方量将上述成分混匀, 过 60 目筛三次, 加适量 10% 聚维酮乙醇 (95%) 溶液制软材, 过 18 目筛制粒, 40℃ 干燥, 过 16 目筛整粒, 填充入硬明胶胶囊中。

[0161] 实施例 16:

[0162] 用下述成分制备片剂:

[0163]	用量 / 片
[0164] 化合物 I-B-2	60mg
[0165] 淀粉	45mg

[0166]	微晶纤维素	40mg
[0167]	羧甲基淀粉钠盐	4.5mg
[0168]	硬脂酸镁	1mg
[0169]	滑石粉	1mg
[0170]	泊洛沙姆	3mg

[0171] 制备工艺:将原辅料预先干燥,过 100 筛备用。先将处方量的辅料充分混匀。将原料药以递增稀释法加到辅料中,每次加时充分混匀 2-3 次,保证药与辅料充分混匀,过 20 目筛,在 55℃通风烘箱中干燥 2h,干颗粒过 16 目筛整理,测定中间体含量,混合均匀,在压片机上压片。

[0172] 实施例 17:

[0173] 注射液的制备:

[0174]	化合物 I-B-1 的乳酸盐	65mg
[0175]	丙二醇	100mg
[0176]	聚山梨酯 80	适量
[0177]	蒸馏水	300mL

[0178] 制备方法:取活性成分加入到已溶解山梨醇和丙二醇的注射用水中,加入药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。加入活性炭,搅拌吸附 30min,除炭、精滤、灌封、灭菌。

[0179] 实施例 18:

[0180] 注射用冻干粉的制备:

[0181]	化合物 I-C-2 的硫酸盐	60mg
[0182]	药用碱	0.1-7.0%
[0183]	甘露醇	55-80%

[0184] 制备方法:取活性成分加入注射用水,药用碱调节 pH 值至 4~8 使其溶解。再加入甘露醇,按注射剂的要求进行高压灭菌,加入活性炭,采用微孔滤膜过滤,滤液进行分装,采用冷冻干燥法,制得疏松块状物,封口,即得。