

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D235/30 C07D235/14

A61K 31/415

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98804508.7

[45] 授权公告日 2002 年 12 月 11 日

[11] 授权公告号 CN 1095836C

[22] 申请日 1998.4.30 [21] 申请号 98804508.7

[30] 优先权

[32] 1997.5.1 [33] JP [31] 113723/97

[32] 1998.3.6 [33] JP [31] 55303/98

[86] 国际申请 PCT/JP98/01986 1998.4.30

[87] 国际公布 WO98/50368 英 1998.11.12

[85] 进入国家阶段日期 1999.10.25

[73] 专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 谷川启造 上川路益昌 广塚三晃

岩间武久 山本明子 藤田阳一郎

审查员 耿文军

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

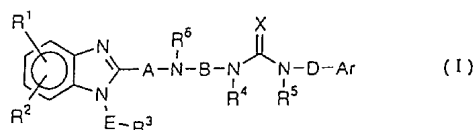
代理人 章鸣玉

权利要求书 2 页 说明书 57 页

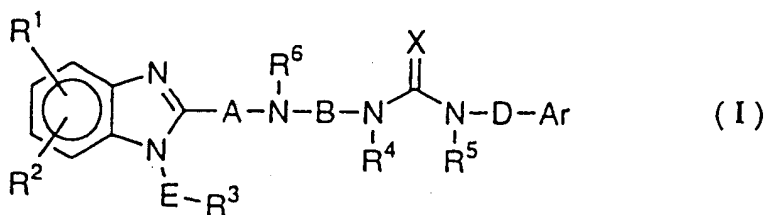
[54] 发明名称 苯并咪唑衍生物

[57] 摘要

式(I)的苯并咪唑衍生物或其盐:式中,A是单键或C₁₋₂亚烷基(该亚烷基可任意地被C₁₋₄烷基取代),R⁶是C₁₋₄烷基(该烷基可任意地被苯基取代),B是C₂₋₃亚烷基(该亚烷基可任意地被C₁₋₄烷基取代),X是氧原子、硫原子或NR⁷(其中,R⁷是硝基、氰基或C₁₋₄烷氧基),R¹和R²各独立地表示氢原子、卤原子、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基,E是C₁₋₂亚烷基(该亚烷基可任意地被C₁₋₄烷基取代),R³是苯基(该苯基可任意地被卤原子、C₁₋₄烷基或C₁₋₄烷氧基取代)、C₁₋₄烷氧基或苄氧基,R⁴和R⁵各独立地表示C₁₋₄烷基(该烷基可任意地被苯基取代),D是C₁₋₂亚烷基(该亚烷基可任意地被C₁₋₄烷基取代),Ar是苯基(该苯基可任意地被卤原子、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基或三氟甲基取代)。



1. 式 (I) 的苯并咪唑衍生物或其盐:



5

式中, A 是单键或 C_{1-2} 亚烷基, 该亚烷基可任意地被 C_{1-4} 烷基取代; R^6 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, 该烷基可任意地被苯基取代; B 是 C_{2-3} 亚烷基, 该亚烷基可任意地被 C_{1-4} 烷基取代; X 是氧原子、硫原子或 NR^7 , 其中, R^7 是硝基、氰基或 C_{1-4} 烷氧基; R^1 和 R^2 各独立地表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基; E 是 C_{1-2} 亚烷基, 该亚烷基可任意地被 C_{1-4} 烷基取代; R^3 是苯基、 C_{1-4} 烷氧基或苄氧基, 所述苯基可任意地被卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代; R^4 和 R^5 各独立地表示氢原子或 C_{1-4} 烷基, 该烷基可任意地被苯基取代; D 是 C_{1-2} 亚烷基, 该亚烷基可任意地被 C_{1-4} 烷基取代; Ar 是苯基, 该苯基可任意地被卤原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基取代。

15

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其盐, 其中, A 是单键、 CH_2 、 $CHMe$ 、 CH_2CH_2 或 CH_2CHMe , B 是 CH_2CH_2 、 CH_2CHMe 、 $CHMeCH_2$ 、 $CHMeCHMe$ 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CHMeCH_2CH_2$ 、 $CH_2CHMeCH_2$ 、 CH_2CH_2CHMe 、 $CHMeCHMeCH_2$ 、 $CHMeCH_2-CHMe$ 、 $CH_2CHMeCHMe$ 或 $CHMeCHMeCHMe$, D 是 CH_2 、 $CHMe$ 、 CH_2CH_2 或 CH_2CHMe , E 是 CH_2 、 $CHMe$ 、 CH_2CH_2 或 CH_2CHMe , Ar 是苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3-二碘苯基、2,4-二碘苯基、2,5-二碘苯基、2,6-二碘苯基、3,4-二碘苯基、3,5-二碘苯基、2,3-二(三氟

20

25

甲基)苯基、2,4-二(三氟甲基)苯基、2,5-二(三氟甲基)苯基、2,6-二(三氟甲基)苯基、3,4-二(三氟甲基)苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基或2-氯-5-三氟甲基苯基, X是氧原子、硫原子、N-CN、N-NO₂、N-OMe、N-OEt或N-OBu, R¹和R²各是氢原子、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基或环丁氧基, R³是苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、甲氧基、乙氧基或苄氧基, R⁴和R⁵各是氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基或苄基, R⁶是氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基或苄基。

3. 如权利要求2所述的化合物或其盐, 其中, X是氧原子。

15 4. 如权利要求3所述的化合物或其盐, 其中, R¹和R²各是氢原子。

5. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中, A是单键或CH₂, B是CH₂CH₂或CH₂CH₂CH₂, D是CH₂、CHMe或CH₂CH₂, E是CH₂或CH₂CH₂, Ar是苯基、2-氯苯基、2-甲氧基苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,5-二氯苯基或2-氯-5-三氟甲基苯基, X是氧原子, R¹和R²各是氢原子, R³是4-氟苯基或乙氧基, R⁴和R⁵各是氢原子、甲基或苄基, R⁶是氢原子、甲基或苄基。

6. 如权利要求5所述的化合物或其盐, 其中, E是CH₂, R³是4-氟苯基。

7. 如权利要求6所述的化合物或其盐, 其中, Ar是3,5-二(三氟甲基)苯基。

25 8. 治疗与变应性相关的疾病的药剂, 它含权利要求1的化合物或其盐以及药用载体。

苯并咪唑衍生物

5

技术领域

本发明涉及一种新的具有抗变应性活性的苯并咪唑衍生物及含作为活性成分的该衍生物的药物。

发明背景

10 在 I 型变应性相关疾病(如花粉病、荨麻疹、特应性皮炎、变应性鼻炎和哮喘)的治疗中,以往经常使用的是抗组胺药和甾类药。然而,这些药在临床的有用性方面仍存在问题。上述与变应性相关的疾病是由特定的抗原与 IgE 抗体的免疫反
15 应引起的,并通过患病部分的发炎或组织损伤而发展成慢性状态。已有提示,在该过程中,各种化学媒介物彼此与病理进程密切相关。其中,根据组胺的药理作用特性,它被认为主要与病理发展的初期有关。这被认为是为什么抗组胺药物在
20 临床有用性方面存在问题的原因。另一方面,主要用于重症的甾类药具有抑制各种形式的免疫-炎性反应的一系列发展的药理活性,并被认为具有高水平的效用。然而,甾类药物的问题是,有严重的副作用且在口服或反复用药方面有许多限制。因此,在治疗 I 型变应性相关疾病的领域,非常需要开发一种具有新的作用
25 机理和高水平的效用的药物。

最近几年,已有报道,P 物质(一种神经多肽)具有促进变应性症状的媒介物的作用,与炎症(尤其是在慢性阶段)密切相关(TIPS, 81, 24 (1987); *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 151, 613 (1995); *J. Allergy Clin. Immunol.*, 92, 95 (1993))。因此,P 物质的拮抗剂被认为可有效地治愈慢性阶段的变应性症状(尤其是慢性炎症)。
25

P 物质是一种神经激肽,已知其广泛地参与巨噬细菌或淋巴细胞的活化及作为调节细胞因子(IL1、TNF、IL6)生产的因子参与免疫和炎症,它可引起炎症症状(如血管通透性提高、血浆渗漏和分泌腺刺激)。而且,它起着将疼痛从末梢传递到中枢的作用,它控制着大脑中多巴胺和肾上腺素的传递系统。

因此，P物质拮抗剂被认为不仅是一种有效的抗变应性药剂，而且也是一种有效的镇痛药或拟精神病药物。

而且，不仅具有P物质拮抗活性而且具有抗组胺活性的药物被认为对治疗从急性期至慢性期的宽范围的变应性症状是有效的，并由此而被期望能成为具有很5 好的临床治疗效果的药物。

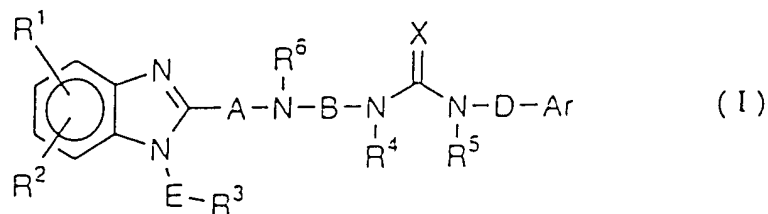
发明的公开

本发明者在经过深入的研究后发现，本发明的苯并咪唑衍生物具有P物质拮抗活性，而且，在本发明的化合物中，许多还具有抗组胺活性。

10 具有抗组胺活性的苯并咪唑衍生物例如在以下文献中已有揭示：JP-A-59-199679、JP-A-58-79983、EP232937B、EP144101B和美国专利No. 4,219,559。然而，本发明的化合物不包括在上述公开的苯并咪唑中。而且，这些现有技术的文献并未就P物质拮抗活性给出任何提示。

由此，业已发现，本发明的化合物作为抗变应性药剂是极佳的化合物，它们15 不仅可用作花粉病、风疹、特应性皮炎、变应性鼻炎和哮喘等的预防剂或治疗剂的活性成分，而且，还可有效地用于防治与P物质相关的其它疾病，例如，眼病（如结膜炎和春季粘膜炎）、炎性疾病（如慢性风湿性关节炎）、疼痛（如偏头痛、头痛、牙痛和伴有疼痛的各种疾病）、胃肠疾病（如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病）和精神疾病（如抑郁症和精神抑郁症）。本发明是在这些发现的基础上完20 成的。

本发明提供式(I)的苯并咪唑衍生物或其盐及其制备方法和含作为活性成分的该苯并咪唑衍生物或其盐的药学组合物：



25 式中，A是单键或C₁-₂亚烷基（该亚烷基可任意地被C₁-₄烷基取代），R⁶是C₁-₄烷基（该烷基可任意地被苯基取代），B是C₂-₃亚烷基（该亚烷基可任意地被C₁-₄烷基取代），X是氧原子、硫原子或NR⁷（其中，R⁷是硝基、氨基或

C_{1-4} 烷氧基), R^1 和 R^2 各独立地表示氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, E 是 C_{1-2} 亚烷基(该亚烷基可任意地被 C_{1-4} 烷基取代), R^3 是苯基(该苯基可任意地被卤原子、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基取代)、 C_{1-4} 烷氧基或苄氧基, R^4 和 R^5 各独立地表示 C_{1-4} 烷基(该烷基可任意地被苯基取代), D 是 C_{1-2} 亚烷基(该亚烷基可任意地被 C_{1-4} 烷基取代), Ar 是苯基(该苯基可任意地被卤原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基取代)。

下面描述与本发明化合物相关的取代基。

在本文中, n 表示正, i 表示异, s 表示仲, t 表示叔, c 表示环, Me 表示甲基, Et 表示乙基, Bu 表示丁基, Ph 表示苯基, Bn 表示苄基。

10 C_{1-2} 亚烷基包括亚甲基和亚乙基。

C_{2-3} 亚烷基包括亚乙基和三亚甲基。

C_{1-4} 烷基可以是直链的、分支的或环状的, 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和环丁基。

15 C_{1-4} 烷氧基可以是直链的、分支的或环状的, 包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基和环丁氧基。

卤原子包括氟、氯、溴和碘。

下面详细描述本发明化合物(I)中的 A、B、D、E、Ar、X、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 。

20 A 的具体例子包括单键、 CH_2 、CHMe、 CH_2CH_2 和 CH_2CHMe , 优选单键和 CH_2 。

B 的具体例子包括 CH_2CH_2 、 CH_2CHMe 、 $CHMeCH_2$ 、 $CHMeCHMe$ 、 $CH_2CH_2CH_2$ 、 $CHMeCH_2CH_2$ 、 $CH_2CHMeCH_2$ 、 CH_2CH_2CHMe 、 $CHMeCHMeCH_2$ 、 $CHMeCH_2CHMe$ 、 $CH_2CHMeCHMe$ 和 $CHMeCHMeCHMe$,
25 优选 CH_2CH_2 和 $CH_2CH_2CH_2$ 。

D 的具体例子包括 CH_2 、CHMe、 CH_2CH_2 和 CH_2CHMe , 优选 CH_2 、CHMe 和 CH_2CH_2 。

E 的具体例子包括 CH_2 、CHMe、 CH_2CH_2 和 CH_2CHMe , 优选 CH_2 和 CH_2CH_2 。

30 Ar 的具体例子包括苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯

基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3-二碘苯基、2,4-二碘苯基、2,5-二碘苯基、2,6-二碘苯基、3,4-二碘苯基、3,5-二碘苯基、2,3-二(三氟甲基)苯基、2,4-二(三氟甲基)苯基、2,5-二(三氟甲基)苯基、2,6-二(三氟甲基)苯基、3,4-二(三氟甲基)苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基和2-氟-5-三氟甲基苯基, 优选苯基、2-氟苯基、2-甲氧基苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,5-二氯苯基和2-氟-5-三氟甲基苯基。

X的具体例子包括氧原子、硫原子、N-CN、N-NO₂、N-OMe、N-OEt和N-OBu, 优选氧原子。

20 R¹和R²各自的具体例子包括氢原子、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基和环丁氧基, 优选氢原子。

25 R³的具体例子包括苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、甲氧基、乙氧基和苄氧基, 优选4-氟苯基和乙氧基。

R⁴和R⁵各自的具体例子包括氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基和苄基, 优选氢原子、甲基和苄基。

R⁶的具体例子包括氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基和苄基, 优选氢原子、甲基和苄基。

30 下面所述的是本发明的式(I)化合物中的优选化合物。

(1) 式(I)化合物或其盐, 其中, A是单键、 CH_2 、 CHMe 、 CH_2CH_2 或 CH_2CHMe , B是 CH_2CH_2 、 CH_2CHMe 、 CHMeCH_2 、 CHMeCHMe 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CHMeCH}_2\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CHMeCH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHMe}$ 、 CHMeCHMeCH_2 、 $\text{CHMeCH}_2\text{CHMe}$ 、 $\text{CH}_2\text{CHMeCHMe}$ 或 CHMeCHMeCHMe ,
 5 D是 CH_2 、 CHMe 、 CH_2CH_2 或 CH_2CHMe , E是 CH_2 、 CHMe 、 CH_2CH_2 或 CH_2CHMe , Ar是苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-溴苯基、3-溴苯基、4-溴苯基、2-碘苯基、3-碘苯基、4-碘苯基、2-三氟甲基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-
 10 甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,3-二氟苯基、2,4-二氟苯基、2,5-二氟苯基、2,6-二氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、2,5-二氯苯基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、3,5-二氯苯基、2,3-二溴苯基、2,4-二溴苯基、2,5-二溴苯基、2,6-二溴苯基、3,4-二溴苯基、3,5-二溴苯基、2,3-二碘苯基、2,4-二碘苯基、2,
 15 5-二碘苯基、2,6-二碘苯基、3,4-二碘苯基、3,5-二碘苯基、2,3-二(三氟甲基)苯基、2,4-二(三氟甲基)苯基、2,5-二(三氟甲基)苯基、2,6-二(三氟甲基)苯基、3,4-二(三氟甲基)苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、2,3-二甲基苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲
 基苯基、3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2,3-二甲氧基苯基、2,4-
 20 二甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、2,6-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二甲氧基苯基或2-氯-5-三氟甲基苯基, X是氧原子、硫原子、 N-CN 、 N-NO_2 、 N-OMe 、 N-OEt 或 N-OBu , R^1 和 R^2 各是氢原子、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔
 25 丁基、环丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基或环丁氧基, R^3 是苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、甲氧基、乙氧基或苄氧基, R^4 和 R^5 各是氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基或苄基, R^6 是氢原子、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环
 30 丁基或苄基。

(2) 根据上面的(1)项的化合物或其盐, 其中, X是氧原子。

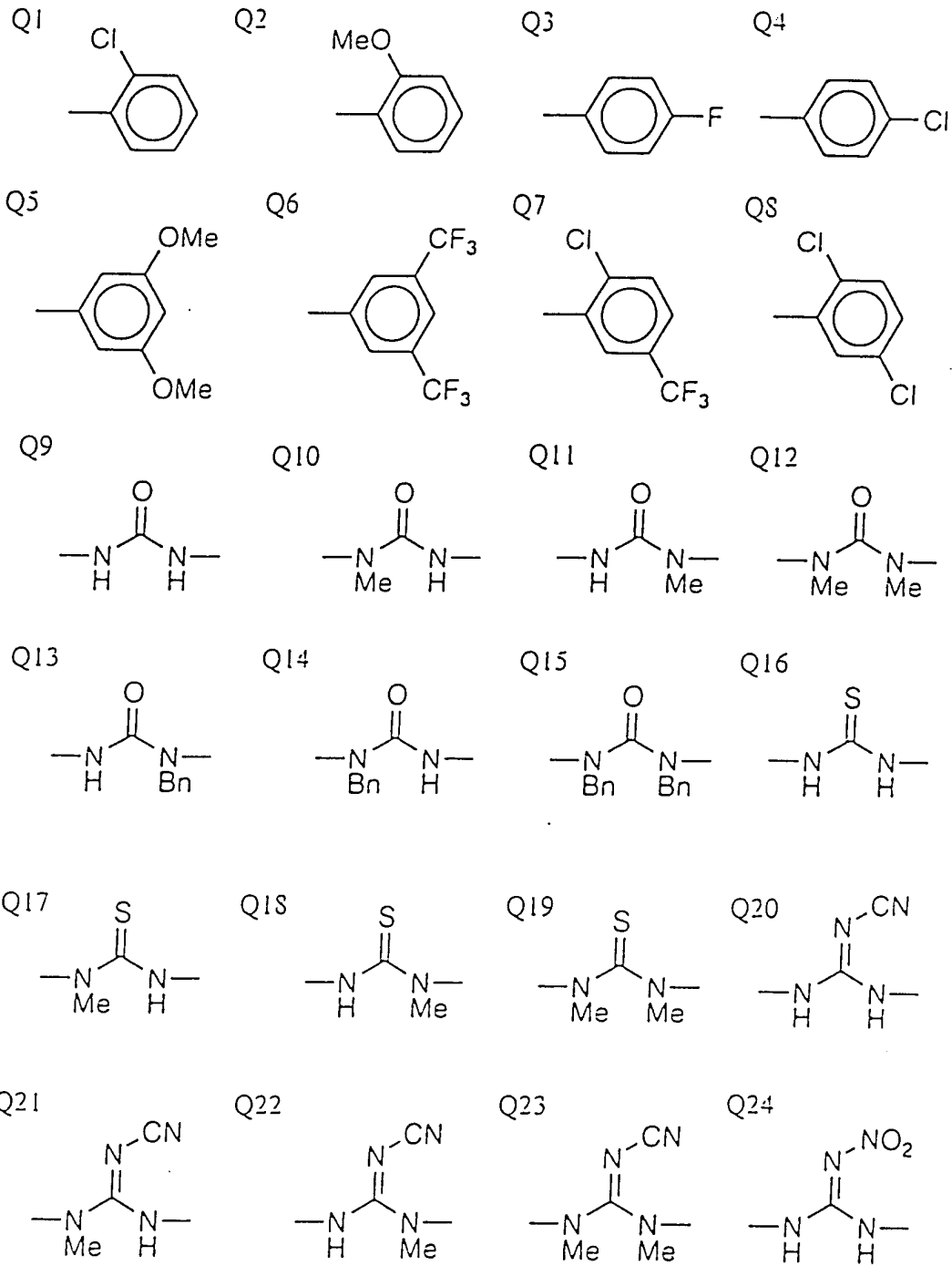
(3) 根据上面的(2)项的化合物或其盐, 其中, R^1 和 R^2 各是氢原子。

(4) 式(I)的化合物或其盐, 其中, A是单键或 CH_2 , B是 CH_2CH_2 或 $CH_2CH_2CH_2$, D是 CH_2 、 $CHMe$ 或 CH_2CH_2 , E是 CH_2 或 CH_2CH_2 , Ar是苯基、2-氟苯基、2-甲氧基苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二(三氟甲基)苯基、3,5-二甲氧基苯基、2,5-二氟苯基或2-氟-5-三氟甲基苯基, X是氧原子, R^1 和 R^2 各是氢原子, R^3 是4-氟苯基或乙氧基, R^4 和 R^5 各是氢原子、甲基或苄基, R^6 是氢原子、甲基或苄基。

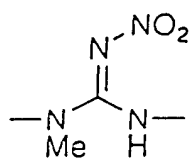
(5) 根据上面的(4)项的化合物或其盐, 其中, E是 CH_2 , R^3 是4-氟苯基。

10 (6) 根据上面的(5)项的化合物或其盐, 其中, Ar是3,5-二(三氟甲基)苯基。

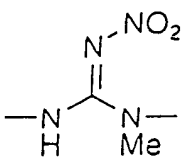
下面, 将作为本发明化合物的式(Ia)苯并咪唑衍生物中的典型化合物列于表1, 但应理解, 本发明并不限于这些具体化合物。在表1中, Q1至Q43表示下列结构式所示的基团:



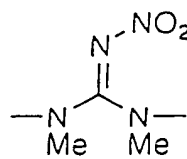
Q25



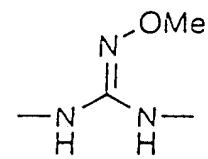
Q26



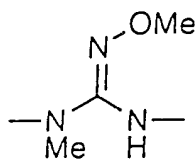
Q27



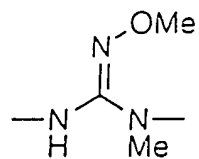
Q28



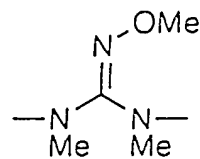
Q29



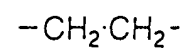
Q30



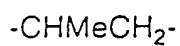
Q31



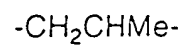
Q32



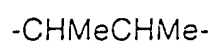
Q33



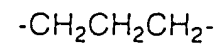
Q34



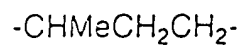
Q35



Q36



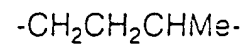
Q37



Q38



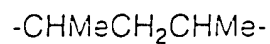
Q39



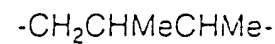
Q40



Q41



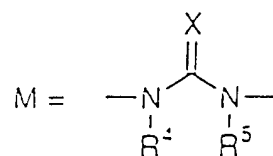
Q42



Q43

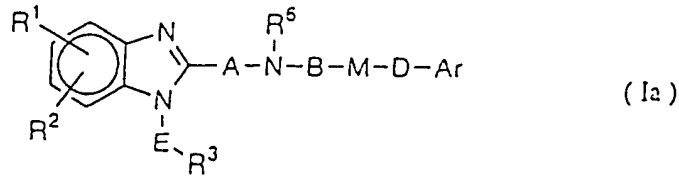


而且，表中的 M 具有以下含义：



5 式中， R^4 、 R^5 和 X 的定义同上。

表 1



A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Ph	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Ph	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Ph	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Ph	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q4	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q4	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q4	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q4	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q4	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	H
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	H

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	H
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	H
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	H
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q2	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	H	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q9	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q9	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q1	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q11	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q8	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q11	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q7	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q12	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q12	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CHMe	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
—	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q3	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q4	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q5	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q7	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CHMe	CH ₂	Q10	Q8	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q13	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q13	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q13	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q13	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q13	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q13	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q13	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q13	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q13	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q13	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q13	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q13	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q14	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q14	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q14	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q14	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q14	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q14	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q14	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q14	Q2	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q14	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q14	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q14	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q14	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q15	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q15	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q15	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q15	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q15	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q15	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q15	Q1	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q15	Q2	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q15	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q15	Q1	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q15	Q2	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q15	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q16	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q16	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q16	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q16	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q17	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q17	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q17	Q6	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q17	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q18	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q18	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q18	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q18	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q19	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q19	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q19	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q19	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q20	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q20	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q20	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q20	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q21	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q21	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q21	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q21	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q22	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q22	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q22	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q22	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q23	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q23	Q6	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q23	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q23	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q24	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q24	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q24	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q24	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q25	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q25	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q25	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q25	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q26	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q26	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q26	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q26	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q27	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q27	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q27	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q27	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q28	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q28	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q28	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q28	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q29	Q6	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q29	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q29	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q29	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q30	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q30	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q30	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q30	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q31	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q31	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q31	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q31	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q33	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q33	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q34	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q34	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q35	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q35	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q37	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q37	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q38	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q38	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q39	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q39	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q40	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q40	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q41	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q41	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q42	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q42	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q43	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q43	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q36	CH ₂	CH ₂	Q1	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q33	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q33	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q34	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q34	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q35	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q35	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q37	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q37	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q38	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q38	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q39	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
CHMe	Q39	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q40	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q40	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q41	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q41	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q42	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q42	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
Q32	Q43	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CHMe	Q43	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Bn
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Bn
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Bn
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Bn
—	Q32	Q32	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	Q32	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q36	Q32	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	Q32	CH ₂	Q10	Q6	H	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OMe	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OMe	Me
—	Q36	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	Ome	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OMe	Me
—	Q32	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OEt	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OEt	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
—	Q36	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OEt	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	Q32	Q10	Q6	H	H	OEt	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-F	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-F	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-F	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-F	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Cl	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Cl	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Cl	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Cl	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Br	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Br	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Br	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Br	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	6-F	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	6-F	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	6-F	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-F	6-F	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	6-Cl	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	6-Cl	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	6-Cl	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Cl	6-Cl	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	6-Br	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	6-Br	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	6-Br	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Br	6-Br	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Me	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Me	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Me	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-Me	H	Q3	Me

表 1 (续)

A	B	D	E	M	Ar	R ¹	R ²	R ³	R ⁶
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-OMe	H	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-OMe	H	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-OMe	H	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	6-OMe	H	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	6-Me	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	6-Me	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	6-Me	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-Me	6-Me	Q3	Me
—	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	6-OMe	Q3	Me
CH ₂	Q32	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	6-OMe	Q3	Me
—	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	6-OMe	Q3	Me
CH ₂	Q36	CH ₂	CH ₂	Q10	Q6	5-OMe	6-OMe	Q3	Me

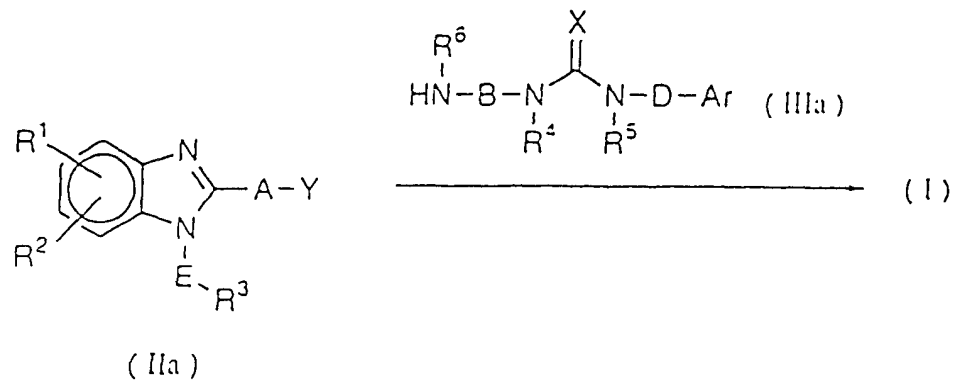
本发明的式 (I) 化合物在本发明中以游离型或药用盐的形式使用。这样的酸加成盐可以是例如无机酸盐 (如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐或磷酸二氢盐)、有机酸盐 (如甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、丙二酸盐、草酸盐、马来酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、谷氨酸盐、天冬氨酸盐、苦味酸盐或碳酸盐)、或磺酸盐 (如甲磺酸盐、苯磺酸盐或甲苯磺酸盐)。

下面描述本发明化合物的制备方法。

作为本发明化合物的式 (I) 的苯并咪唑衍生物可通过下面的反应流程图 (1) 至 (7) 所示的方法进行制备。

10

反应流程图 (1)



15 式中, A、B、D、E、X、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上, Y是离去基团 (如氯、溴或碘等卤原子, 甲磺酰氧基, 对甲苯磺酰氧基或三氟甲磺酰氧基)。

反应流程图 (1) 是通过将化合物 (IIa) 与化合物 (IIIa) 反应制备本发明的化合物的方法。

该反应通常在有或无无机碱或有机碱的存在下进行。

20 无机碱包括碳酸金属盐 (如碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、碳酸氢钾和碳酸氢钠)、金属氢氧化物 (如氢氧化锂、氢氧化钠和氢氧化钾)、金属氢化物 (如氢化钠、氢化钾和正丁基锂)、金属烷氧化物 (如甲醇钠、乙醇钠和叔丁醇钠) 和金属氨基化物 (氨基钠、二异丙氨基锂、1,6-亚己基二硅氨基锂、1,6-亚己基二硅氨基钠) 和 2,2,6,6-四甲基哌啶钠。

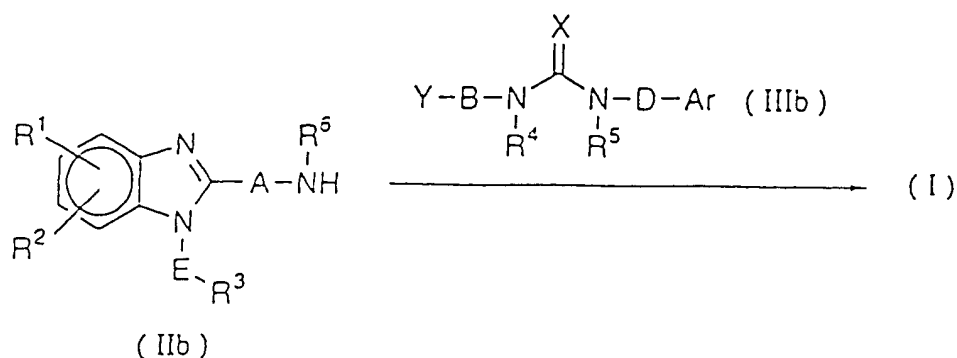
有机碱包括例如三甲胺、三乙胺、吡啶和二异丙基乙胺。

反应溶剂可以是任何溶剂，只要它不参与反应即可，它可以是例如烃类溶剂（如苯、甲苯或己烷）、醚类溶剂（如四氢呋喃、乙醚或1,4-二噁烷）、酰胺类溶剂（如甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺或N-甲基吡咯烷酮）、醇类溶剂（如甲醇、乙醇或丙醇）、含卤素类溶剂（如氯仿、二氯甲烷或二氯乙烷）、其它溶剂（如乙腈或二甲亚砜）、水、或上述溶剂的混合液。然而，反应可以在没有溶剂的情况下进行。

反应温度可以在 - 78 °C 至反应所用溶剂的沸点之间。

起始物质的摩尔比可任意设定，但相对于1摩尔的化合物（IIa），所用化合物（IIIa）的量可以为0.8 - 10摩尔。

反应流程图（2）



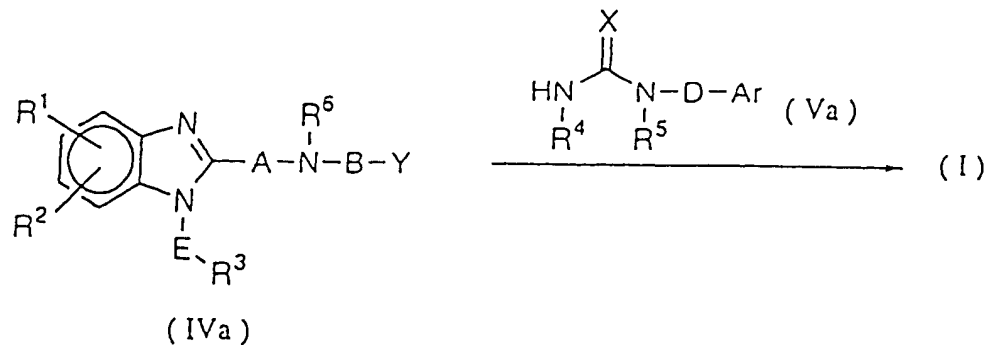
式中，A、B、D、E、X、Y、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上。

反应流程图（2）是通过将化合物（IIb）与化合物（IIIb）反应制备本发明的化合物的方法。

该反应可以在与反应流程图（1）类似的条件下进行。

起始物质的摩尔比可任意设定，但相对于1摩尔的化合物（IIIb），所用化合物（IIb）的量可以为0.8 - 10摩尔。

反应流程图 (3)



式中, A、B、D、E、X、Y、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上。

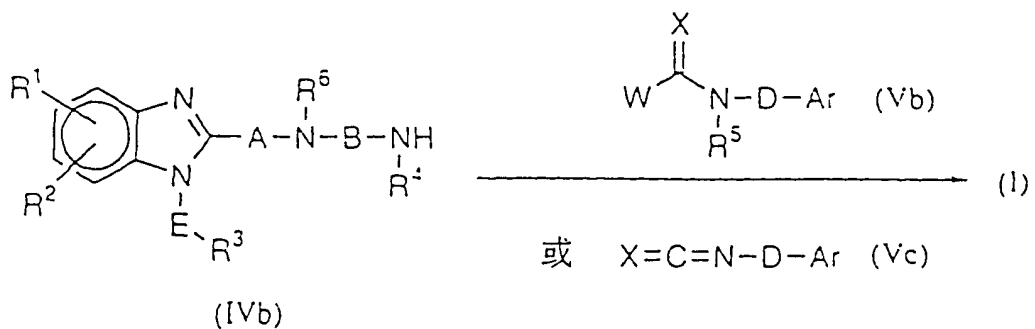
- 5 反应流程图(3)是通过将化合物(IVa)与化合物(Va)反应制备本发明的化合物(I)的方法。

该反应可以在与反应流程图(1)类似的条件下进行。

起始物质的摩尔比可任意设定,但相对于1摩尔的化合物(IVa),所用化合物(Va)的量可以为0.8 - 1.5摩尔。

10

反应流程图(4)



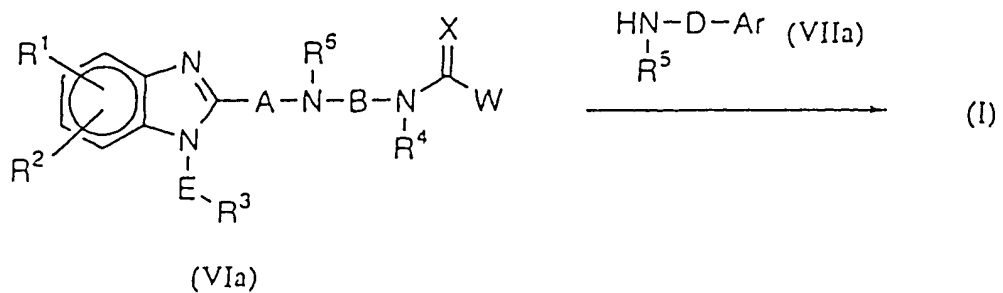
- 15 式中, A、B、D、E、X、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上, W是卤原子(如氯原子、溴原子或碘原子)、烷基(芳基)硫基(如甲硫基、苄硫基或苯硫基)或烷基(芳基)氧基(如甲氧基、苄氧基或苯氧基)。

反应流程图(4)是通过将化合物(IVb)与化合物(Vb)或化合物(Vc)反应制备本发明的化合物(I)的方法。(当使用化合物(Vc)时,化合物(I)中的R⁵是氢原子)。

该反应可通过在有或无溶剂的情况下将化合物 (IVb) 与化合物 (Vb) 或化合物 (IVb) 与化合物 (Vc) 加热或冷却而完成, 可在与反应流程图 (1) 类似的条件下进行。

起始物质的摩尔比可任意设定, 但相对于 1 摩尔的化合物 (IVb), 所用化合物 (Vb) 或化合物 (Vc) 的量可以为 0.8 - 1.5 摩尔。

反应流程图 (5)



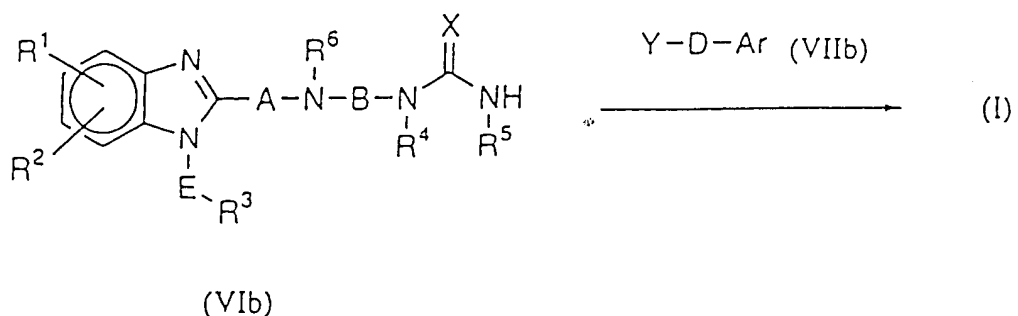
10 式中, A、B、D、E、X、W、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上。

反应流程图 (5) 是通过将化合物 (VIa) 与化合物 (VIIa) 反应制备本发明的化合物 (I) 的方法。

该反应可通过在有或无溶剂的情况下将化合物 (VIa) 和与化合物 (VIIa) 加热或冷却而完成, 可在与反应流程图 (1) 类似的条件下进行。

15 起始物质的摩尔比可任意设定, 但相对于 1 摩尔的化合物 (VIIa), 所用化合物 (VIa) 的量可以为 0.8 - 1.5 摩尔。

反应流程图 (6)



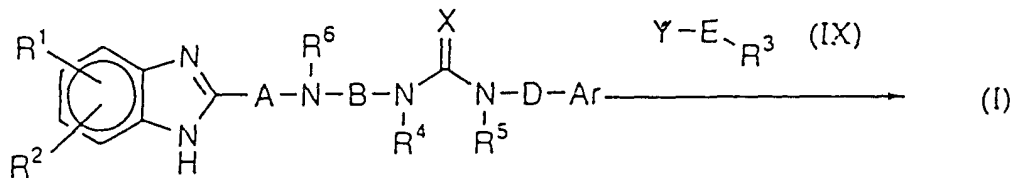
式中，A、B、D、E、X、Y、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上。

反应流程图(6)是通过将化合物(VIb)与化合物(VIIb)反应制备本发明的化合物(I)的方法。

5 该反应可在与反应流程图(1)类似的条件下进行。

起始物质的摩尔比可任意设定，但相对于1摩尔的化合物(VIIb)，所用化合物(VIb)的量可以为0.8 - 1.5摩尔。

反应流程图(7)



(VIII)

10

式中，A、B、D、E、X、Y、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上。

反应流程图(7)是通过将化合物(VIII)与化合物(IX)反应制备本发明的化合物(I)的方法。

15 该反应可在与反应流程图(1)类似的条件下进行。

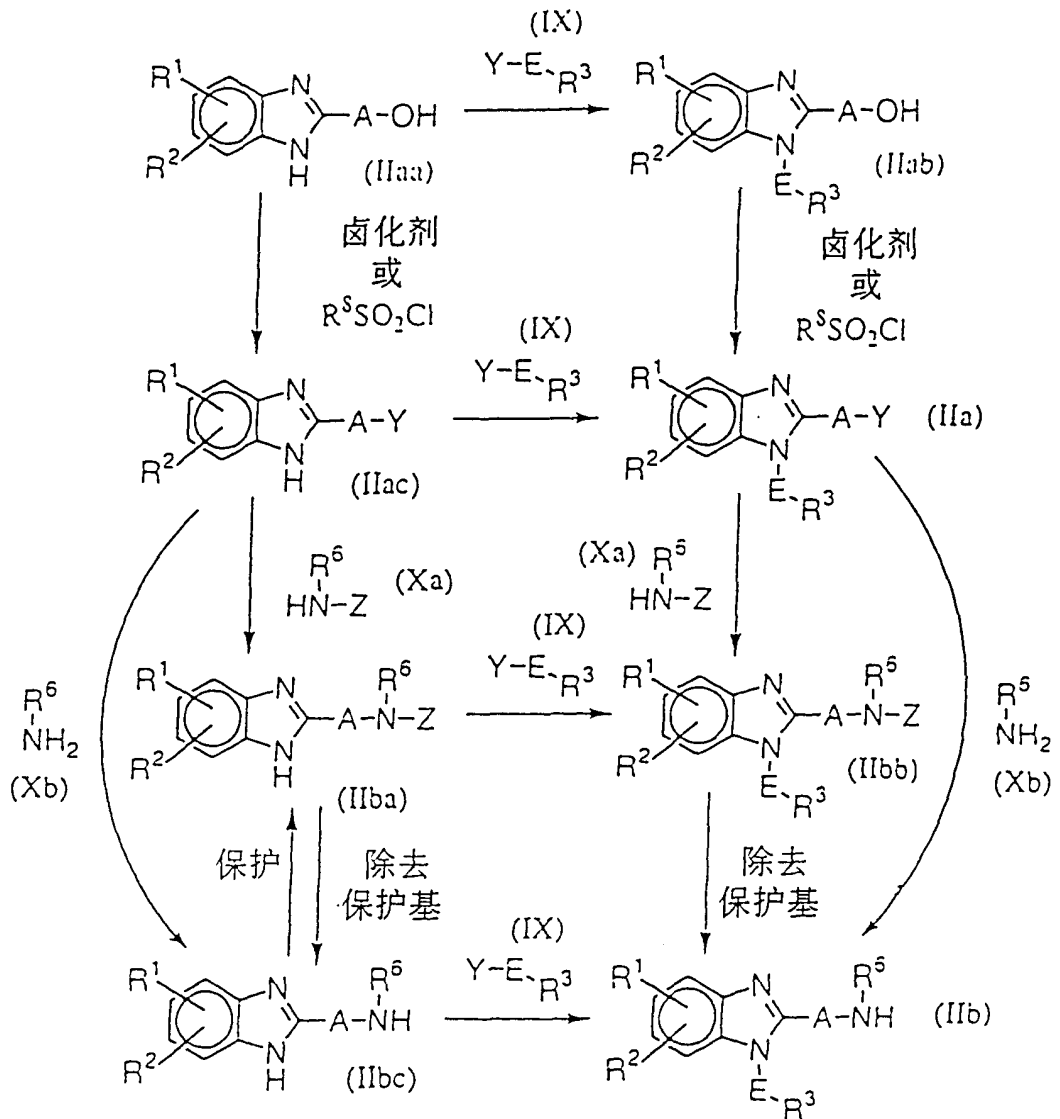
起始物质的摩尔比可任意设定，但相对于1摩尔的化合物(VIII)，所用化合物(IX)的量可以为0.8 - 1.5摩尔。

下面描述本发明化合物的起始物质的制备方法。

20 在本发明化合物的起始物质中，化合物(IIa)和化合物(IIb)可通过反应流程图(8)所示的方法制备。

25

反应流程图 (8)

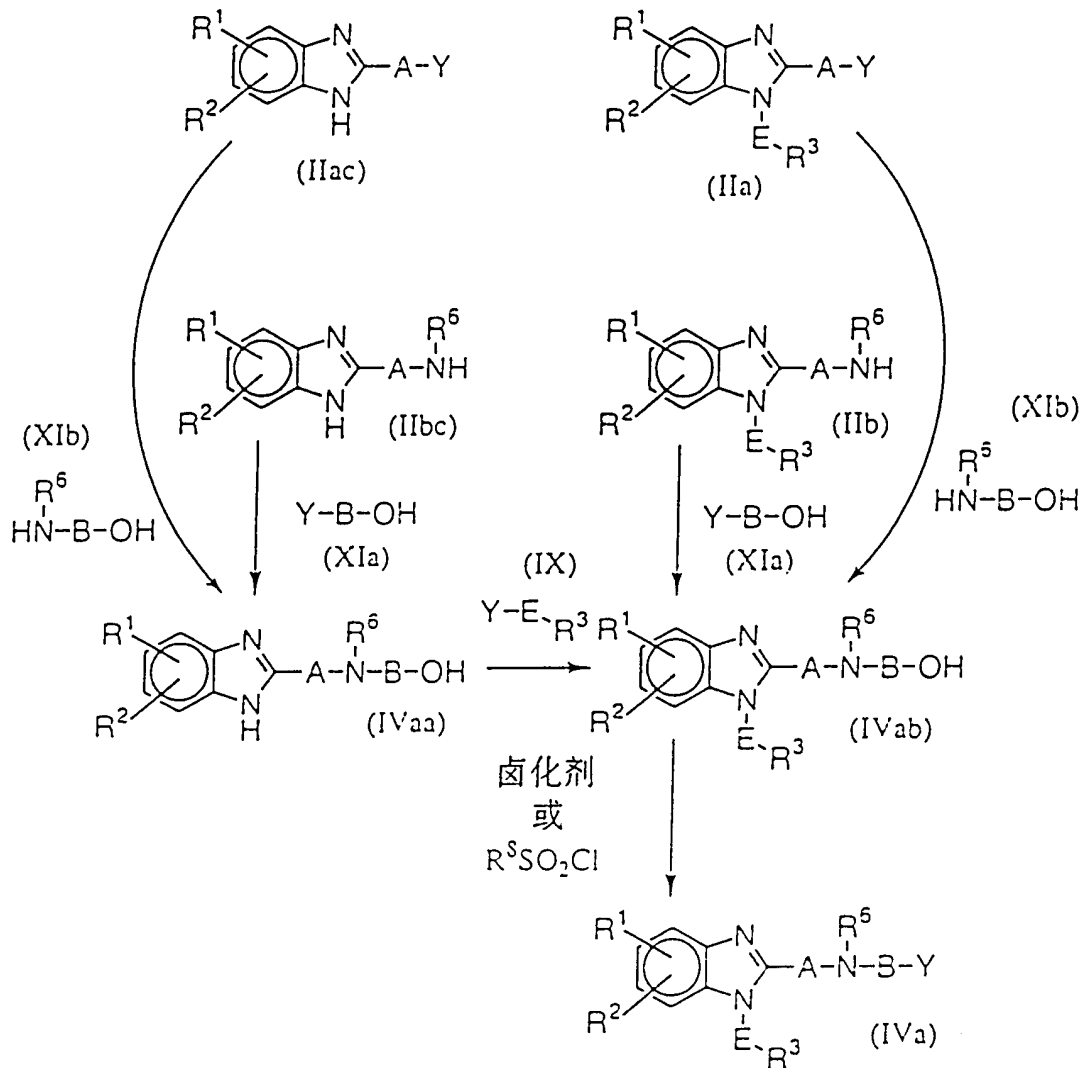


式中, A、E、Y、R¹、R²、R³和R⁶的定义同上, R⁸例如是甲基、三氟甲基、苯基或4-甲基苯基, Z是氨基的保护基(如甲酰基、乙酰基、苄氧基羰基或叔丁氧基羰基)。

化合物(IIa)可用以下方法制得:将化合物(IIaa)与化合物(IX)缩合,得到化合物(IIab),然后卤化(卤化剂可以是氯化剂,如五氯化磷、亚硫酸氯、硫酸氯、氯/三苯胺、或四氯化碳/三苯胺;溴化剂,如三溴化磷、五溴化磷、亚硫酸溴、硫酸溴、溴/三苯胺、或四溴化碳/三苯胺;或碘化剂,如碘/三苯胺),
 10 或者将其与R⁸SO₂Cl反应,或者通过将化合物(IIaa)卤化或者将其与R⁸SO₂Cl反应,得到化合物(IIac),然后将其与化合物(IX)缩合。

- 化合物 (IIb) 可通过以下方法制得: 将化合物 (IIa) 与化合物 (Xb) 缩合或将化合物 (IIa) 与化合物 (Xa) 反应, 得到化合物 (IIbb), 然后除去保护基; 或者通过将化合物 (IIac) 与化合物 (Xa) 反应, 得到化合物 (IIba), 然后将其与化合物 (IX) 反应, 得到化合物 (IIbb), 然后除去保护基; 或者
- 5 先除去保护基, 得到化合物 (IIbc), 然后将其与化合物 (IX) 反应; 或者将化合物 (IIac) 与化合物 (Xb) 反应, 得到化合物 (IIbc), 然后将其与化合物 (IX) 反应; 或者将化合物 (IIac) 保护, 得到化合物 (IIba), 然后将其与化合物 (IX) 反应, 得到化合物 (IIbb), 然后除去保护基。
- 10 在本发明化合物的起始物质中, 化合物 (IVa) 可通过反应流程图 (9) 所示的方法制备。

反应流程图 (9)

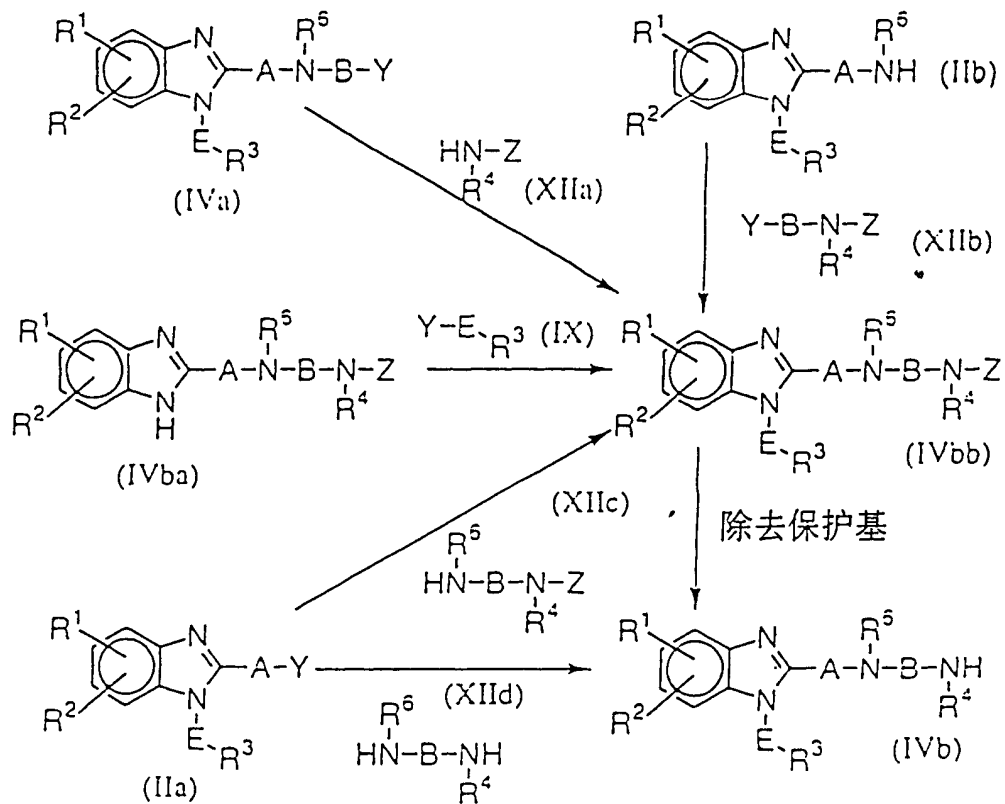


式中， A 、 B 、 E 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 和 R^8 的定义同上。

化合物 (IVa) 可用以下方法制得：将化合物 (IIa) 与化合物 (XIb) 反应，
 5 或将化合物 (IIb) 与化合物 (XIa) 反应，得到化合物 (IVab)，然后将其卤化
 或将其与 R^8SO_2Cl 反应；或者将化合物 (IIac) 与化合物 (XIb) 反应或将化
 合物 (IIbc) 与化合物 (XIa) 反应，得到化合物 (IVaa)，然后将其与化合
 物 (IX) 反应，得到化合物 (IVab)，接着将其卤化或将其与 R^8SO_2Cl 反应。

10 在本发明化合物的起始物质中，化合物 (IVb) 可通过反应流程图 (10) 所
 示的方法制备。

反应流程图 (10)

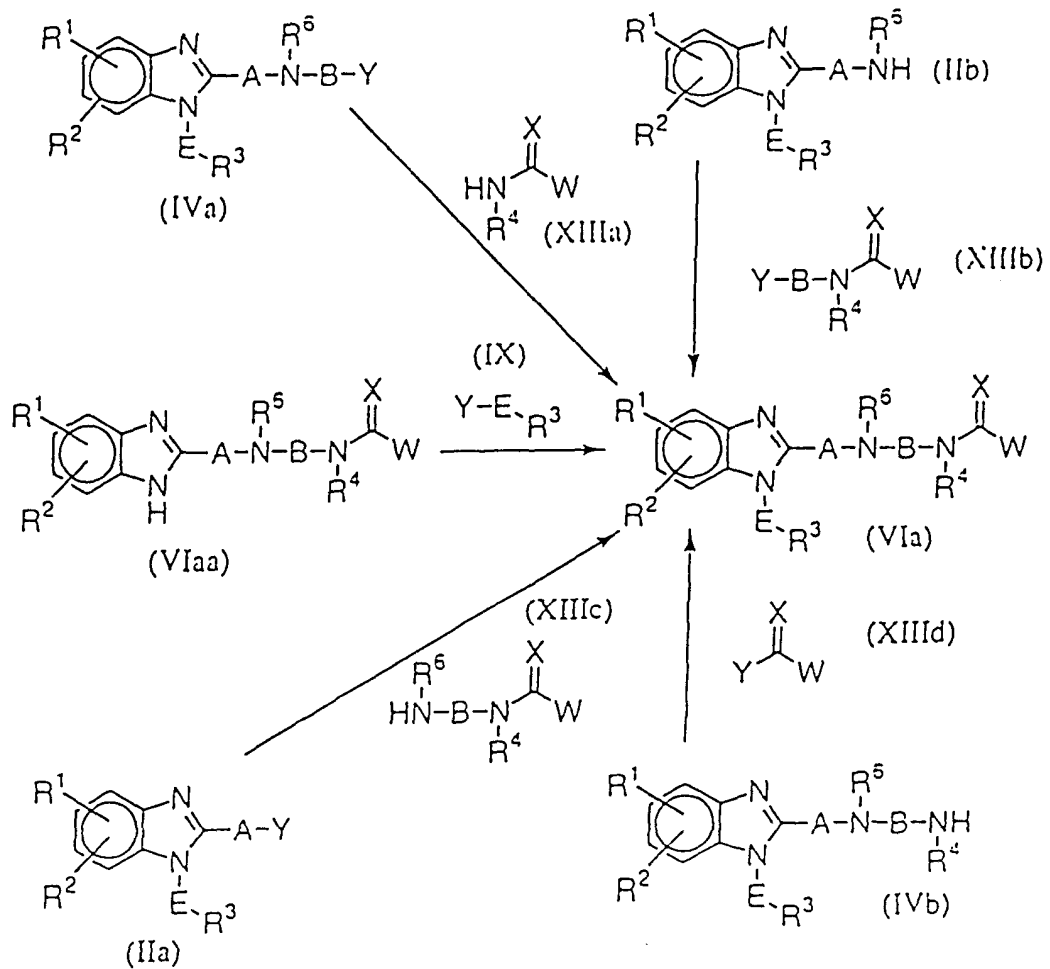


式中，A、B、E、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的定义同上。

化合物 (IVb) 可用以下方法制得：除去化合物 (IVbb) 的保护基或将化合物 (IIa) 与化合物 (XIIId) 反应。中间体 (IVbb) 可通过以下方法制得：将化合物 (IIb) 与化合物 (XIIb) 反应，将化合物 (IVa) 与化合物 (XIIa) 反应，将化合物 (IVba) 与化合物 (IX) 反应，或者将化合物 (IIa) 与化合物 (XIIc) 反应。

10 在本发明化合物的起始物质中，化合物 (VIa) 可通过反应流程图 (11) 所示的方法制备。

反应流程图 (11)

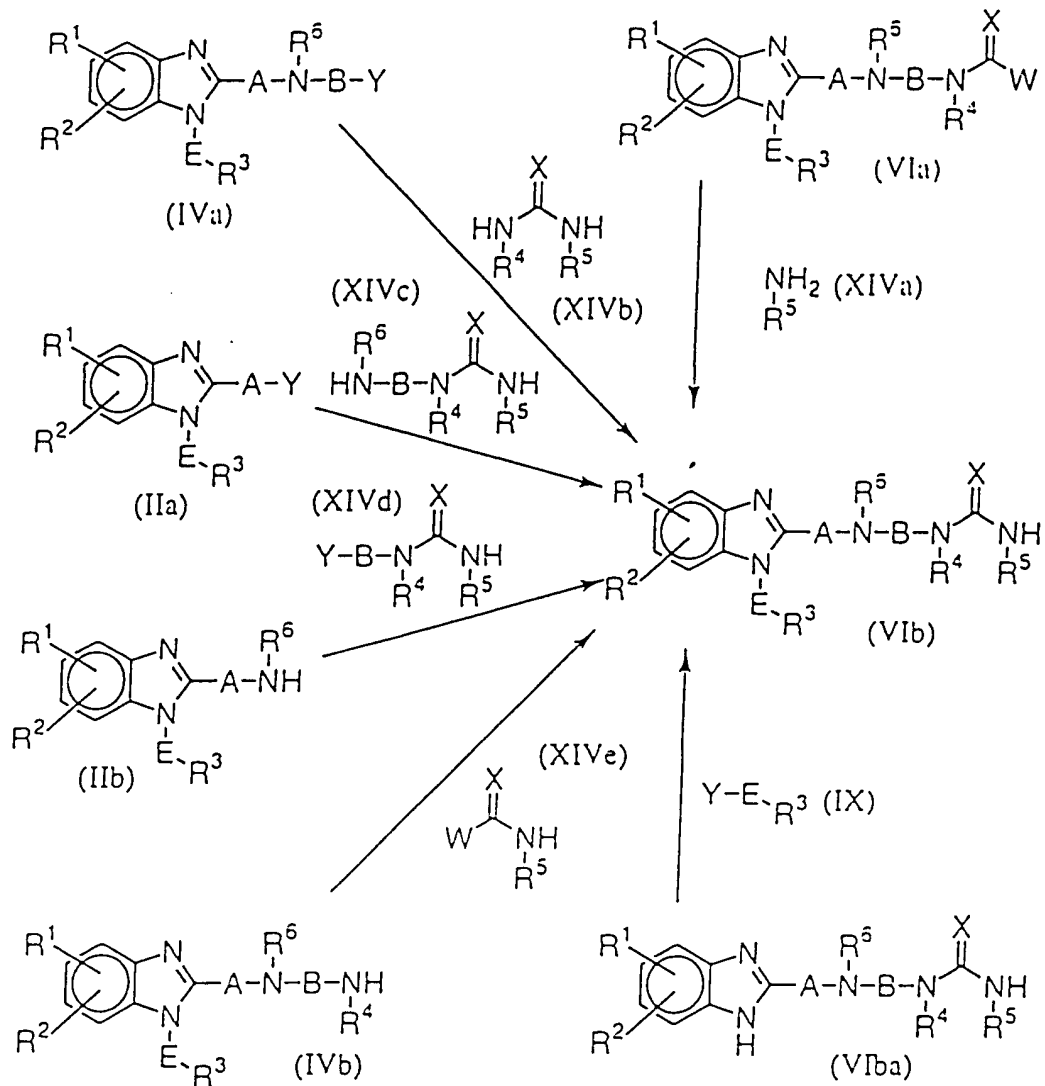


式中, A、B、E、X、Y、W、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^6 的定义同上。

5 化合物 (VIa) 可用以下方法制得: 将化合物 (IIb) 与化合物 (XIIIb) 反应, 将化合物 (IVa) 与化合物 (XIIIa) 反应, 将化合物 (VIaa) 与化合物 (IX) 反应, 将化合物 (IIa) 与化合物 (XIIIc) 反应, 或者将化合物 (IVb) 与化合物 (XIIIId) 反应。

10 在本发明化合物的起始物质中, 化合物 (VIb) 可通过反应流程图 (12) 所示的方法制备。

反应流程图 (12)

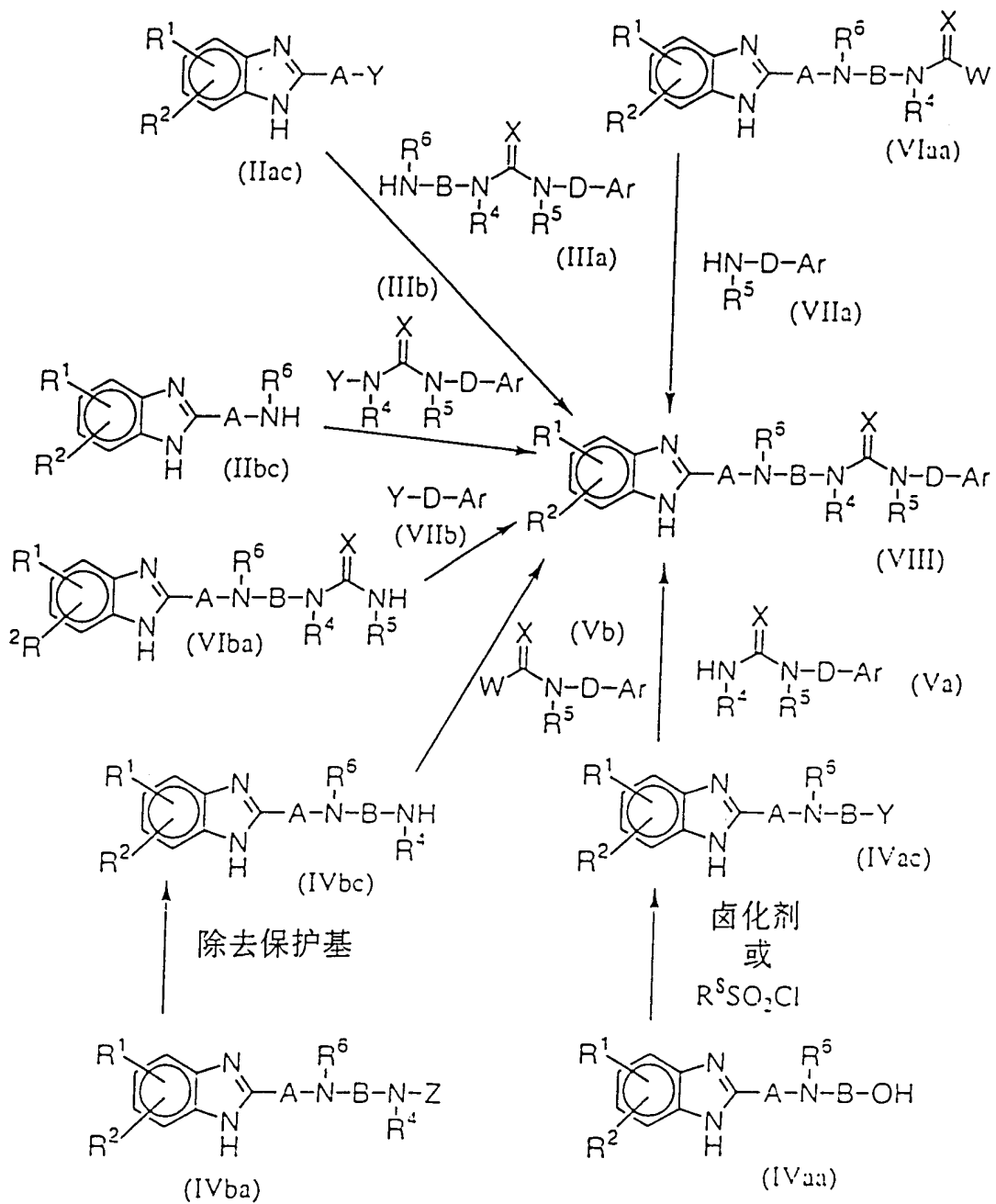


式中, A、B、E、X、Y、W、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上。

5 化合物 (VIb) 可用以下方法制得: 将化合物 (VIa) 与化合物 (XIVa) 反应, 将化合物 (IVa) 与化合物 (XIVb) 反应, 将化合物 (IIa) 与化合物 (XIVc) 反应, 将化合物 (IIb) 与化合物 (XIVd) 反应, 将化合物 (IVb) 与化合物 (XIVe) 反应, 或者将化合物 (IVba) 与化合物 (IX) 反应。

在本发明化合物的起始物质中, 化合物 (VIII) 可通过反应流程图 (13) 所示的方法制备。

反应流程图 (13)



式中, A、B、D、X、Y、W、Ar、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶和R⁸的定义同上。

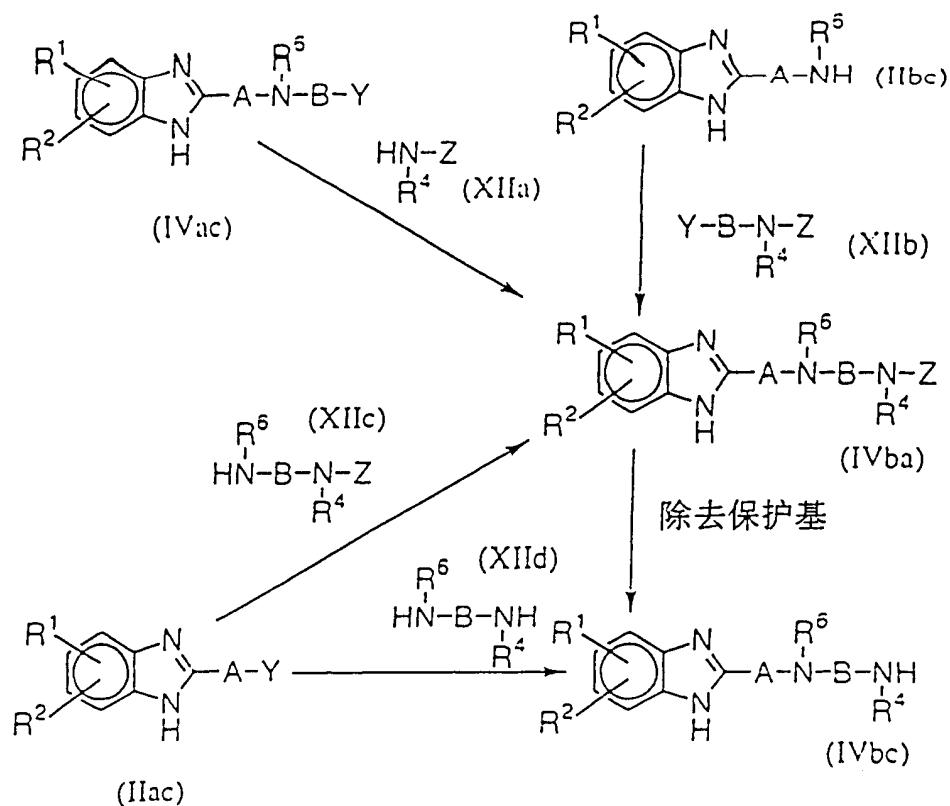
- 5 化合物 (VIII) 可用以下方法制得: 将化合物 (VIaa) 与化合物 (VIIa) 反应, 将化合物 (IIac) 与化合物 (IIIa) 反应, 将化合物 (VIba) 与化合物 (VIIb) 反应, 将化合物 (IIbc) 与化合物 (IIIb) 反应, 除去化合物 (IVba) 的保护基, 得到化合物 (IVbc), 然后将其与化合物 (Vb) 反应, 或者将化合物 (IVaa)

卤化, 或将其与 R^8SO_2Cl 反应, 得到化合物 (IVac), 然后将其与化合物 (Va) 反应.

公开在反应流程图 (8) 至 (13) 中的下列化合物的反应, 即, 化合物 (VIaa) 和 (VIIa)、(IIac) 和 (IIIa)、(IIbc) 和 (IIIb)、(VIba) 和 (VIIb)、
5 (IVbc) 和 (Vb)、(IVac) 和 (Va)、(IVb) 和 (XIVe)、(IIb) 和 (XIVd)、(IIa) 和 (XIVc)、(VIa) 和 (XIVa)、(IVa) 和 (XIVb)、
(IVa) 和 (XIIIa)、(IIb) 和 (XIIIb)、(IIa) 和 (XIIIc)、(IVb) 和 (XIIId)、(IIac) 和 (XIb)、(IIa) 和 (XIb)、(IIbc) 和 (XIa)、
(IIb) 和 (XIa)、(IIb) 和 (XIIb)、(IVa) 和 (XIIa)、(IIa) 和
10 (XIIc)、(IIa) 和 (XIId)、(IIac) 和 (Xa'), (IIa) 和 (Xa)、(IIac) 和 (Xb)、(IIa) 和 (Xb)、(VIaa) 和 (IX)、(VIba) 和 (IX)、
(IVba) 和 (IX)、(IVaa) 和 (IX)、(IIaa) 和 (IX)、(IIac) 和 (IX)、(IIba) 和 (IX)、及 (IIbc) 和 (IX) 的反应可在与反应流程图
(1) 类似的条件下进行. 反应也可在无溶剂的条件下进行. 化合物的摩尔比可
15 任意设定, 但它们可在 0.1: 1 至 1: 0.1 之间.

公开在反应流程图 (10) 至 (13) 的中间体 (IVba)、(IVbc)、(VIaa) 和 (VIba) 可通过反应流程图 (14) 至 (16) 所示的方法制备.

反应流程图 (14)

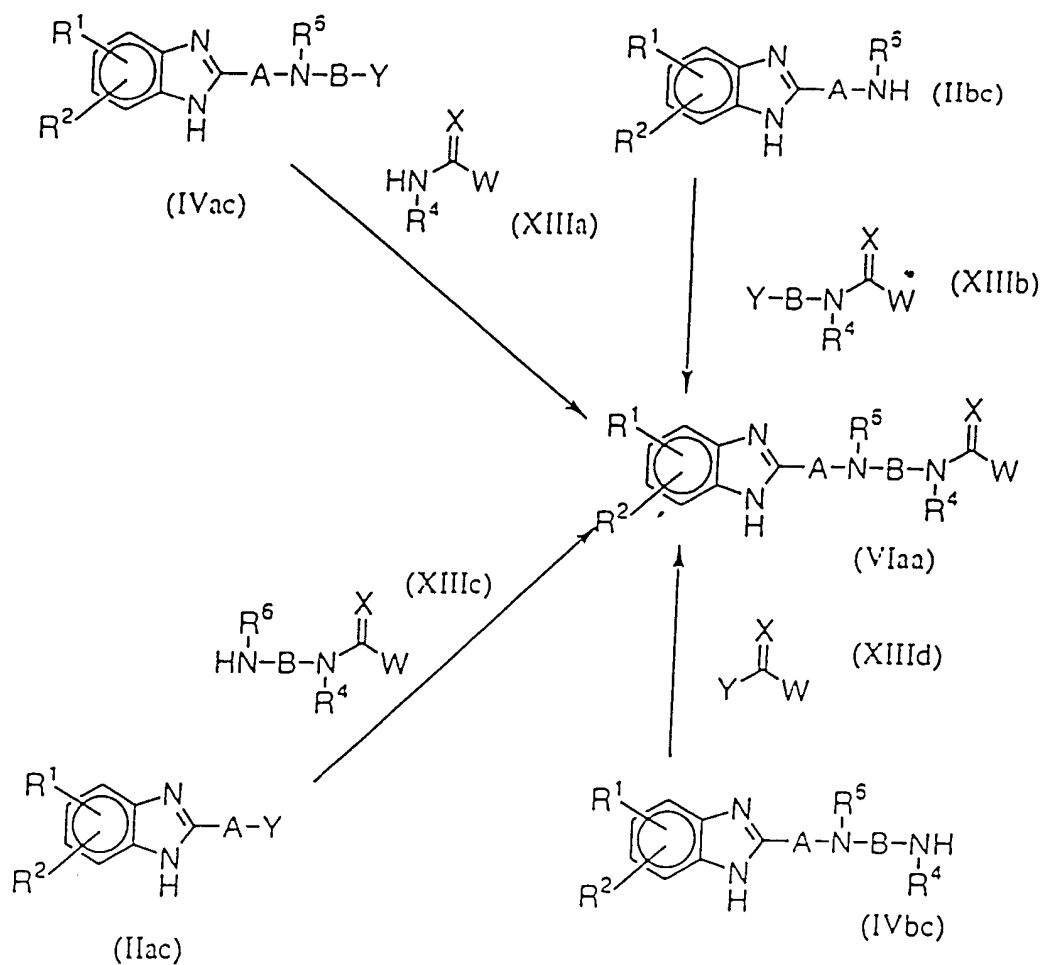


式中，A、B、Y、Z、 R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^6 的定义同上。

5 化合物 (IVba) 可用以下方法制得：将化合物 (IIbc) 与化合物 (XIIb) 反应，将化合物 (IVac) 与化合物 (XIIa) 反应，或将化合物 (IIac) 与化合物 (XIIc) 反应。

化合物 (IVbc) 可用以下方法制备：将化合物 (IIac) 与化合物 (XIIId) 反应；或者将化合物 (IIac) 与化合物 (XIIc) 反应，得到化合物 (IVba)，然后除去保护基。

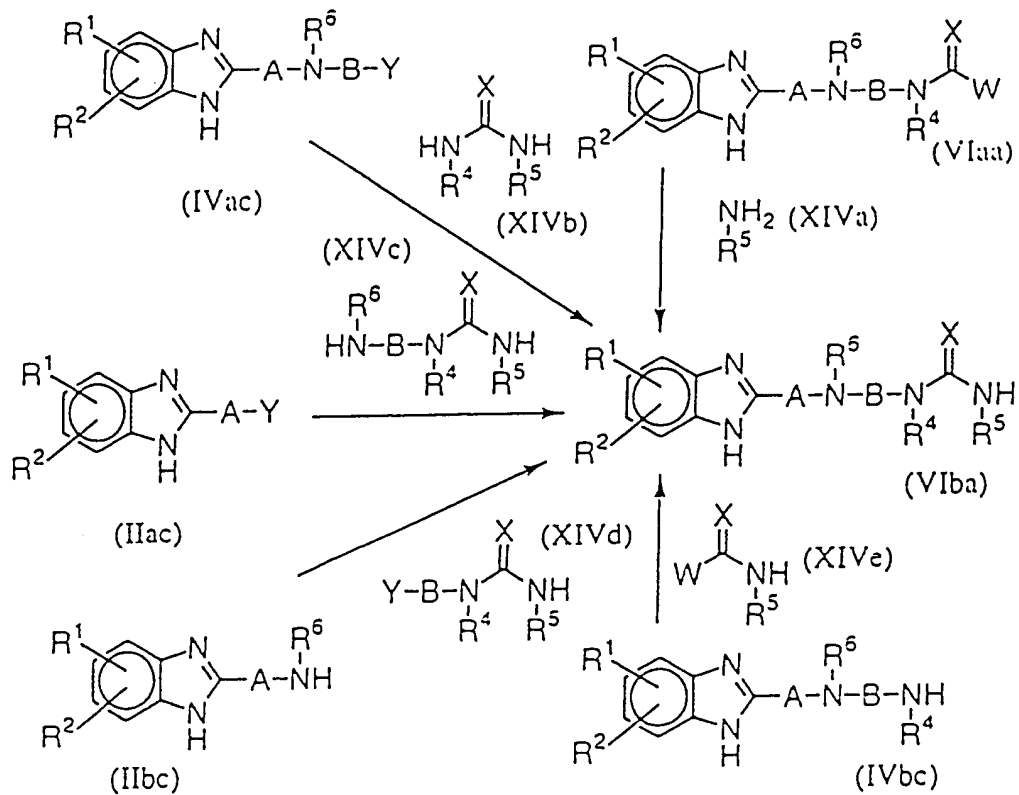
反应流程图 (15)



式中, A、B、X、Y、W、R¹、R²、R⁴和R⁶的定义同上。

5 化合物 (VIaa) 可用以下方法制得: 将化合物 (IIbc) 与化合物 (XIIIb) 反应, 将化合物 (IVac) 与化合物 (XIIIa) 反应, 将化合物 (IIac) 与化合物 (XIIIc) 反应, 或将化合物 (IVbc) 与化合物 (XIIIId) 反应。

反应流程图 (16)



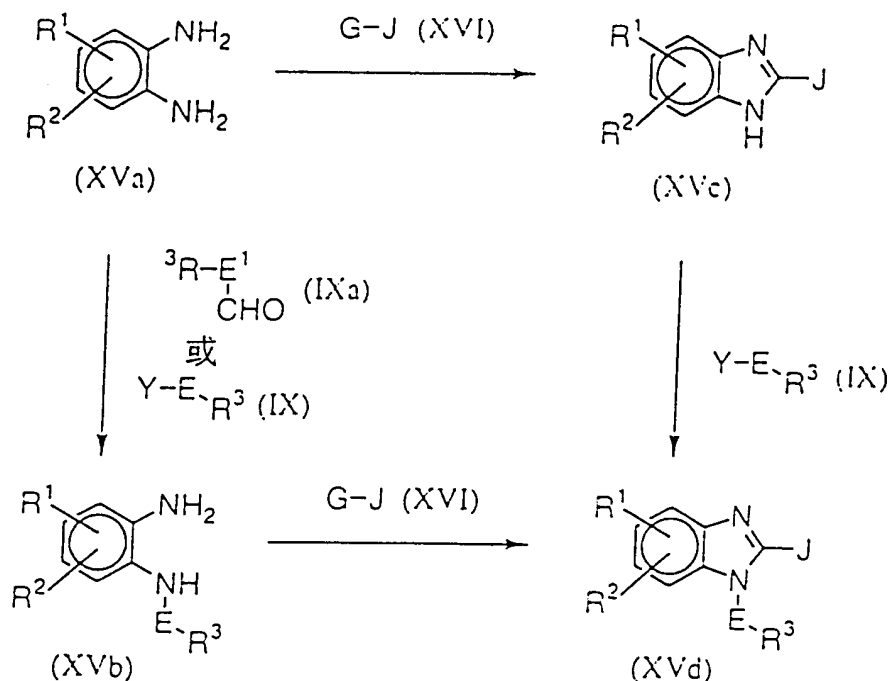
式中, A、B、X、Y、W、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^6 的定义同上。

化合物 (VIba) 可用以下方法制得: 将化合物 (VIaa) 与化合物 (XIVa) 反应, 将化合物 (IVac) 与化合物 (XIVb) 反应, 将化合物 (IIac) 与化合物 (XIVc) 反应, 将化合物 (IIbc) 与化合物 (XIVd) 反应, 或将化合物 (IVbc) 与化合物 (XIVe) 反应。

公开在反应流程图 (14) 至 (16) 中的下列化合物的反应, 即, 化合物 (IIac) 和 (XIIc)、(IIac) 和 (XIIId)、(IIbc) 和 (XIIb)、(IVac) 和 (XIIa)、(IVac) 和 (XIIIa)、(IIbc) 和 (XIIIb)、(IIac) 和 (XIIIc)、(IVbc) 和 (XIIId)、(VIaa) 和 (XIVa)、(IVac) 和 (XIVb)、(IIac) 和 (XIVc)、(IIbc) 和 (XIVd)、及 (IVbc) 和 (XIVe) 的反应可在与反应流程图 (1) 类似的条件下进行。而且, 反应也可在无溶剂的条件下进行。化合物的摩尔比可任意设定, 但它们可在 0.1: 1 至 1: 0.1 之间。

15 反应流程图 (17) 所示的方法可用作制备苯并咪唑结构的方法。

反应流程图 (17)



式中，E、Y、R¹、R²和R³的定义同上，E¹是单键或可任意地被C₁-₄烷基取代的亚甲基，J是AOH、AY、ANR⁶H、ANR⁶Z、ANR⁶BY、ANR⁶BOH、ANR⁶BNR⁴H、ANR⁶BNR⁴Z、ANR⁶BNR⁴C(=X)W、ANR⁶BNR⁴C(=X)NR⁵H或ANR⁶BNR⁴C(=X)NR⁵DAr(式中，A、B、D、X、Y、Z、W、Ar、R⁴、R⁵和R⁶的定义同上)，G是COOH、COCl、COBr、CONH₂、CSNH₂、CHO、CN、COOR⁹(式中，R⁹是C₁-₄烷基、C₁-₄酰基、苯基或苄基)、C(=NH)OR¹⁰、CH(OR¹⁰)₂(式中，R¹⁰是C₁-₄烷基、苯基或苄基)或CONHNHR⁹(式中，R⁹的定义同上)。

式(XVc)的苯并咪唑衍生物可通过将式(XVa)的二氨基苯衍生物与化合物(XVI)缩合而制得。而且，式(XVd)的苯并咪唑衍生物可通过将式(XVb)的二氨基苯衍生物与化合物(XVI)缩合或通过将化合物(XVc)与化合物(IX)反应而制得。中间体(XVb)可通过将化合物(XVa)与化合物(IX)反应或通过还在还原条件下将化合物(IXa)缩合而制得。

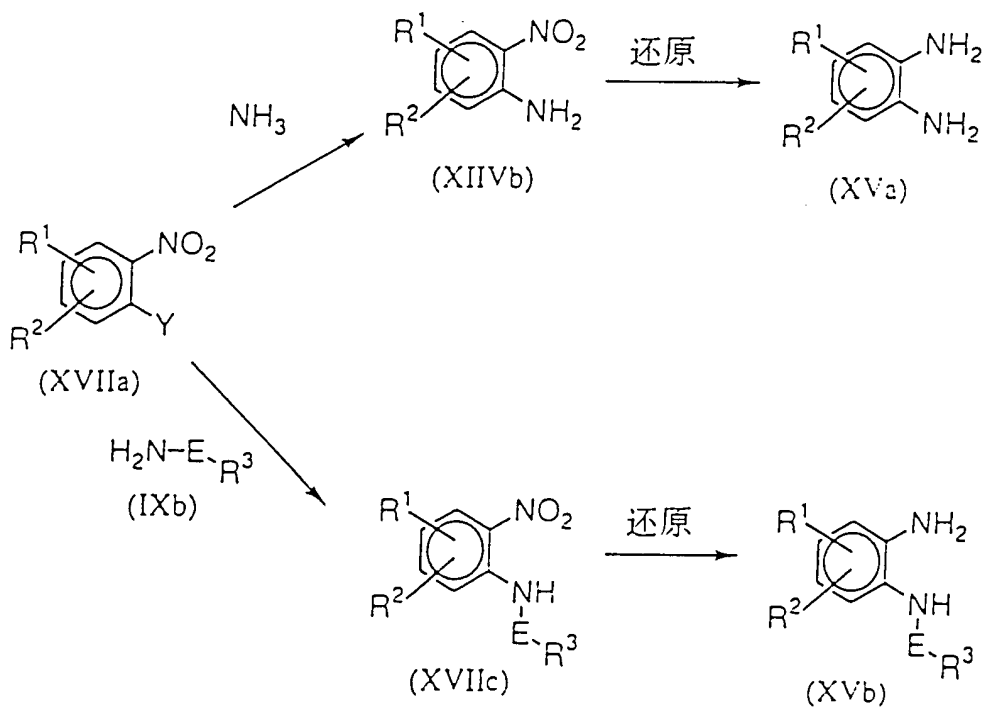
关于制备条件，可参见例如下列文献中公开的方法：*J. Org. Chem.*, 28, 1931 (1963); *J. Chem. Soc.*, 673 (1956); *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 5907 (1951); *J. Am.*

Chem. Soc., 70, 2415 (1948); *J. Chem. Soc.*, 625, (1943); *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 5, 684 (1982); *J. Org. Chem.*, 56(6), 2260 (1991); *Synth. Commun.*, 16(1), 35 (1986); *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 71 (1980); *J. Chem. Soc. C.*, 20 (1967); *Chim. Ther.*, 2, 95 (1967); *J. Org. Chem.*, 27, 2163 (1962); *Chem. Pharm. Bull.*, 12, 5 773 (1964); *J. Chem. Soc.*, 2296 (1959); *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 4391 (1957); *J. Chem. Soc.*, 1401, (1949).

用上述方法,可直接从化合物 (XVa) 制得化合物 (IIaa)、(IIac)、(IIbc)、(IIba)、(IVac)、(IVaa)、(IVbc)、(IVba)、(VIaa)、(VIba) 和 (VIII)。而且,可直接从化合物 (XVb) 制得化合物 (IIab)、(IIa)、
10 (IIb)、(IIbb)、(IVa)、(IVab)、(IVbb)、(IVb)、(VIa)、(VIb) 和 (I)。

化合物 (XVa) 和 (XVb) 则可使用反应流程图 (18) 所示的方法制备。

反应流程图 (18)



15

式中, E、Y、R¹、R²和R³的定义同上。

化合物 (XVa) 可用以下方法制备: 将化合物 (XVIIa) 与氨反应, 得到化

合物 (XVIIb)，然后将其还原。而且，化合物 (XVb) 可用以下方法制备：将化合物 (XVIIa) 与化合物 (IXb) 反应，得到化合物 (XVIIc)，然后将其还原。

如前所述，本发明者发现，本发明的式 (I) 化合物作为强效抗变应性药剂是极佳的化合物，它们不仅可用作花粉病、风疹、特应性皮炎、变应性鼻炎和哮喘等的预防剂或治疗剂的活性成分，而且，还可有效地用于防治与 P 物质相关的其它疾病，例如，眼病（如结膜炎和春季粘膜炎）、炎性疾病（如慢性风湿性关节炎）、疼痛（如偏头痛、头痛、牙痛和伴有疼痛的各种疾病）、胃肠疾病（如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病）和精神疾病（如抑郁症和精神抑郁症）。因此，本发明提供一种含治疗这些疾病的有效量的本发明化合物的药学组合物。

本发明化合物的给药方式可以是胃肠外注射给药（皮下注射、静脉注射、肌肉注射或腹膜内注射），施用软膏、栓剂或气雾剂，或口服片剂、胶囊、粒剂、丸剂、糖浆、液体、乳液或悬浮液。

含本发明化合物的药用或兽医用组合物含占组合物总重量的约 0.01 - 99.5 %（较好的约为 0.1 - 30 %）的本发明化合物。

除本发明的化合物之外，可在组合物中加入其它药用或兽医用活性化合物。这样的组合物可含许多本发明的化合物。

本发明化合物的有效量通常为成人每日约 0.003 - 1.5g，较好的约为 0.01 - 0.6g，虽然其临床剂量视患者的年龄、体重、敏感度和症状而定。然而，如需要，剂量可在上述范围之外。

本发明的化合物可根据常用的制药方法配制成各种适合给药的制剂。

即，可用以下物质制备口服用片剂、胶囊、粒剂或丸剂：赋形剂，如蔗糖、乳糖、葡萄糖、淀粉或甘露醇；粘合剂，如羟丙基纤维素、糖浆、阿拉伯树胶、明胶、山梨糖醇、黄耆胶、甲基纤维素或聚乙烯基吡咯烷酮；崩解剂，如淀粉、羧甲基纤维素或其钙盐、微晶纤维素或聚乙二醇；光泽剂，如滑石粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、二氧化硅；或润滑剂，如月桂酸钠或丙三醇。

注射液、溶液、乳液、悬浮液、糖浆或气雾剂可用以下成分制备：用于活性成分的溶剂，如水、乙醇、异丙醇、丙二醇、1,3 - 丁二醇或聚乙二醇；表面活性剂，如山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪酸酯、氢化蓖麻油的聚氧乙烯醚或卵磷脂；悬浮剂，如纤维素衍生物（如羧甲基纤

维生素钠或甲基纤维素)、天然橡胶(如黄耆胶或阿拉伯树胶);或防腐剂,如对羟基苯甲酸酯、苯扎氯铵或山梨酸的盐。

用于经皮吸收的软膏可用白软石蜡、液体石蜡、高级醇、聚乙二醇软膏、亲水性软膏或水凝胶类载体制备。

- 5 栓剂可用例如可可脂、聚乙二醇、羊毛脂、脂肪酸甘油三酯、椰子脂或聚山梨酸酯制备。

本发明的最近实施方式

实施例

- 10 下面结合实施例(包括制备实施例、制剂实施例和试验实施例)对本发明作更详细的说明。但应明白,本发明并不受这些具体实施例的限制。

符号“m.p.”是指“熔点”。

参考实施例 1

- 15 N-甲基-N-(苯并咪唑-2-基)-N'-甲基-N'-叔丁氧基羰基-1,3-丙二胺

将含 1.1g 的 2-氯苯并咪唑和 1.6g 的 N,N'-二甲基-1,3-丙二胺的溶液在 120-130℃ 加热 2 小时。冷却后,用 50mL 氯仿稀释溶液并用 30mL 的 1N 碳酸钾水溶液洗涤。用无水硫酸钠干燥溶液,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物
20 在溶解在 50mL 氯仿中,再加入 5g 焦碳酸二叔丁酯。将混合物在室温静置 1 小时,然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用乙醚结晶,得到 2.1g 浅褐色结晶的标题化合物。

参考实施例 2

- 25 N-甲基-N-(苯并咪唑-2-基)-N'-甲基-N'-叔丁氧基羰基-1,3-乙二胺

按与参考实施例 1 的相同方式,由 1.0g 的 2-氯苯并咪唑和 4.4g 的 N,N'-二甲基-1,2-乙二胺得到 1.1g 浅褐色结晶的标题化合物。

参考实施例 3

N - 甲基 - N - (苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 3 - 丙二胺

将 4.0g 的 2 - 氯甲基苯并咪唑加入到用冰冷却下的含 5.0g 的 N, N' - 二甲基 - 1, 3 - 丙二胺和 30mL 乙醇的溶液中, 将混合物搅拌 1 小时。将混合物返回至室温, 搅拌过夜, 然后减压下馏去溶剂。往得到的残余物中加入 50mL 水和 50mL 氯仿, 加入碳酸钾直至混合物成碱性。取出有机层, 用无水硫酸钾干燥, 然后减压下馏去溶剂。往得到的残余物中加入 50mL 氯仿, 再加入 8g 焦碳酸二叔丁酯。将混合物在室温搅拌 1 小时, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 乙酸乙酯/乙醇 = 9/1) 纯化, 得到 7.0g 褐色油状的标题化合物。

参考实施例 4

N - 甲基 - N - (苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 2 - 乙二胺

按与参考实施例 3 相同的方式, 由 8.0g N, N' - 二甲基 - 1, 2 - 乙二胺和 5.0g 的 2 - 氯甲基苯并咪唑得到 6.5g 橙色油状的标题化合物。

参考实施例 5

N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 3 - 丙二胺

将含 1.0g N - 甲基 - N - (苯并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 3 - 丙二胺、540mg 4 - 氟苄基氯、3g 碳酸钾和 20mL 二甲基甲酰胺的溶液在搅拌状态下于室温反应过夜。然后, 将其在 50 - 60 °C 反应 10 小时。接着, 加入 50mL 水, 用乙酸乙酯提取混合液。将提取液用无水硫酸钠 (30mL × 3) 干燥, 然后减压下馏去溶剂。将所得残余物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 乙酸乙酯) 纯化, 得到 1.4g 无色油状的标题化合物。

参考实施例 6

N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 2 - 乙二胺

按与参考实施例 5 相同的方式, 由 1.0g N - 甲基 - N - (苳并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 2 - 乙二胺得到 1.3g 浅黄色油状的标题化合物。

5 参考实施例 7

N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苳基) 苳并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 3 - 丙二胺

按与参考实施例 5 相同的方式, 由 6.5g N - 甲基 - N - (苳并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 3 - 丙二胺得到 5.0g 浅黄色油状的标题化合物。

参考实施例 8

N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苳基) 苳并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 2 - 乙二胺

15 按与参考实施例 5 相同的方式, 由 6.0g N - 甲基 - N - (苳并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 2 - 乙二胺得到 6.1g 浅黄色油状的标题化合物。

制备实施例 1

20 N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苳基) 苳并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苳氨基羰基) - 1, 3 - 丙二胺盐酸盐

将 2mL 三氟乙酸加入到 1.3g N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苳基) 苳并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1, 3 - 丙二胺中, 将混合物在室温搅拌 1 小时。然后加入 50mL 水和 50mL 氯仿, 再加入碳酸钾直至混合物成碱性。取出有机层, 用无水硫酸钠干燥。减压下馏去溶剂, 得到 970g 无色油状物。
25 往 300mg 的该油状物中加入 370mg N - (3, 5 - 二 (三氟甲基) 苳基) 氨基甲酸苳酯, 加热混合物并在 120 °C 搅拌 2 小时。冷却后, 将所得油状物用硅胶柱色谱法 (洗脱液: 乙酸乙酯/乙醇 = 9/1) 纯化, 得到 500mg 无色油状物。将 250mg 该油状物溶解在 3mL 乙醇中, 再加入 1mL 的 28 % 盐酸-乙醇。减压下馏去溶剂,
30 用乙醚将残余物结晶, 得到 280mg 无色晶状的标题化合物。 (m.p.170.0 - 172.0

℃)

制备实施例 2

5 N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - (3,5 - 二 (三氟甲基) 苄氨基羰基) - 1,2 - 乙二胺盐酸盐

按与制备实施例 1 相同的方式, 由 N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1,2 - 乙二胺得到无色晶状的标题化合物。 (m.p.182.0 - 185.0 ℃)

10 制备实施例 3

N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - (3,5 - 二 (三氟甲基) 苄氨基羰基) - 1,3 - 丙二胺盐酸盐

15 按与制备实施例 1 相同的方式, 由 N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1,3 - 丙二胺得到浅黄色油状的标题化合物。

制备实施例 4

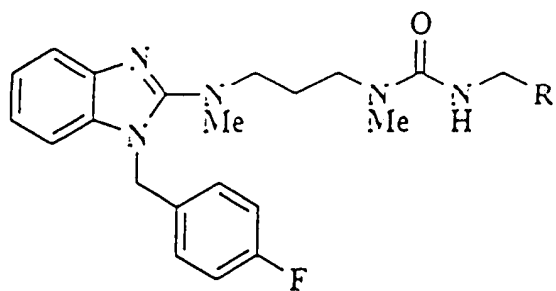
N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - (3,5 - 二 (三氟甲基) 苄氨基羰基) - 1,2 - 乙二胺盐酸盐

20 按与制备实施例 1 相同的方式, 由 N - 甲基 - N - (1 - (4 - 氟苄基) 苯并咪唑 - 2 - 基) 甲基 - N' - 甲基 - N' - 叔丁氧基羰基 - 1,2 - 乙二胺得到无色晶状的标题化合物。 (m.p.144.0 - 145.0 ℃)

制备实施例 5 - 13

25 按与制备实施例 1 相同的方式, 制得盐酸盐形式的表 2 所示的化合物。

表 2



实施例 编号	R	m.p. (°C)
5		197.0
6		211.0
7		184.0
8		139.0
9		175.0-178.0
10		138.0
11		156.0-159.0
12		176.0
13		178.6

制剂实施例 1

片剂

本发明化合物	10g
乳糖	260g
微晶纤维素	600g
玉米淀粉	350g
羟丙基纤维素	100g
CMC-Ca	150g
硬脂酸镁	30g
总计	1,500g

5 用常规方法将上述成分混合，制成 10,000 片每片含 1mg 活性成分的糖包衣片。

制剂实施例 2

胶囊

本发明化合物	10g
乳糖	440g
微晶纤维素	1,000g
硬脂酸镁	50g
总计	1,500g

10 用常规方法将上述成分混合，填塞到明胶胶囊中，得到 10,000 粒每粒含 1mg 活性成分的胶囊。

制剂实施例 3

软弹性胶囊

本发明化合物	10g
PEG 400	479g
饱和脂肪酸甘油三酯	1,500g
薄荷油	1g
聚山梨酯 80	10g
总计	2,000g

5 用常规方法将上述成分混合，然后填塞到 No.3 软弹性胶囊中，得到 10,000 粒
每粒含 1mg 活性成分的软弹性胶囊。

制剂实施例 4

软膏

本发明化合物	1.0g
液体石蜡	10.0g
鲸蜡醇	20.0g
白软石蜡	68.4g
对羟苯甲酸乙酯	0.1
1 - 薄荷醇	0.5g
总计	100.0g

10 用常规方法将上述成分混合，得到 1 % 软膏。

制剂实施例 5

栓剂

本发明化合物	1g
Witepsol H15*	478g
Witepsol W15*	520g
聚山梨酯 80	1g
总计	1,000g

* : 甘油三酯类化合物的商品名

- 5 用常规方法将上述成分熔融混合，倾入栓剂容器中，然后冷却和固化，得到得到 1,000 支含 1mg 活性成分的 1g 栓剂。

制剂实施例 6

注射剂

本发明化合物	1mg
注射用蒸馏水	5mL

10

需要时，将化合物溶解在蒸馏水中制备注射剂。

试验实施例

对 P 物质和组胺诱发的离体豚鼠回肠收缩的抑制作用

15

化合物

用 100 % 二甲亚砜 (DMSO) 溶解和稀释受试化合物。用蒸馏水溶解和稀释 P 物质 (SP, Peninsula Laboratories 或 Peptide Institute 产品) 和组胺二盐酸盐 (Wako Pure Chemicals 株式会社产品)。器官溶液中的 DMSO 不超过 0.25 % v/v。

20

方法

突然击打雄性 Hartley 豚鼠 (300 - 400g) 的头部，将其杀死，取出回肠，用

0.5g 张力将回肠条 (15 - 20mm) 悬挂在含改性 Tyrode 溶液的 20mL 器官浴液中, 器官浴液保持在 30 °C 并通入 95 % O₂ + 5 % CO₂. 等张记录应答. 将组织平衡 15 分钟, 然后得到对组胺 (1μM) 的恒定应答. 接着, 在有或没有受试化合物的情况下温育 5 分钟之后, 得到 P 物质 (0.01μM) 或组胺 (0.1μM) 诱发的收缩. 有受试化合物时的对 P 物质或组胺的收缩性应答以没有受试化合物时的收缩性应答的百分比表示. IC₅₀ 是抑制由 P 物质或组胺引起的收缩性应答的 50 % 所需的受试化合物的浓度. 受试化合物的编号与制备实施例的编号一致.

受试化合物	IC ₅₀	
	P 物质	组 胺
1	0.59	0.29
2	2.8	1.1
3	1.4	0.16
4	0.95	0.10
5	3.0	0.029
6	2.7	0.025
7	4.0	0.10
8	3.0	0.28
9	2.7	0.036
10	2.8	0.041
11	1.5	0.20
12	4.1	0.044
13	2.8	0.028

10

工业上应用的可能性

本发明的化合物对 P 物质具有拮抗活性, 可用作抗变应性药剂.