

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D491/04

A61K 31/505

A61K 31/44 A61K 31/35

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94193178.1

[45]授权公告日 2000 年 4 月 5 日

[11]授权公告号 CN 1051085C

[22]申请日 1994.8.12 [24]颁证日 1999.11.27

[21]申请号 94193178.1

[30]优先权

[32]1993.8.19 [33]EP [31]93202440.9

[86]国际申请 PCT/EP94/02700 1994.8.12

[87]国际公布 WO95/05381 英 1995.2.23

[85]进入国家阶段日期 1996.2.26

[73]专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯

[72]发明人 G·R·E·范朗门

F·J·费南迪斯-加迪亚

J·I·安德里斯-吉尔

M·E·马蒂桑茨-巴利斯特罗斯

[56]参考文献

EP0519291A1 1992.12.23 C07D491/04

EP0519291A1 1992.12.23 1C07D491/04

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 谭明胜

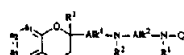
审查员 穆森昌

权利要求书 4 页 说明书 23 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的二氢吡喃并吡啶及其制法、用途和含其的药物组合物

[57]摘要

本发明涉及式(I)化合物,其药物上可接受的酸加成盐、其N-氧化物及其立体化学异构形式,其中 $=a_1-a_2=a_3-a_4$ 是下面式子的二价基团; $=N-CH=CH-CH=(a)$; $=CH-N=CH-CH=(b)$; $=CH-CH=N-CH=(c)$; $=CH-CH=CH-N=(d)$. 其中在所说的二价基团中,可以有一个或两个氢原子被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代; R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地是氢或 C_{1-6} 烷基; Alk^1 是 C_{1-5} 链烷二基; Alk^2 是 C_{2-15} 链烷二基; Q 是含有至少一个氮原子和5元或6元杂环,或式(aa)基团,其中 R^4 是氢、氰基、氨基羰基或 C_{1-6} 烷基; R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 链炔基; R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;或者 R^5 和 R^6 合在一起可形成一个式 $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ 的二价基团,本发明还涉及药物组合物、制剂及作为药剂的用途。



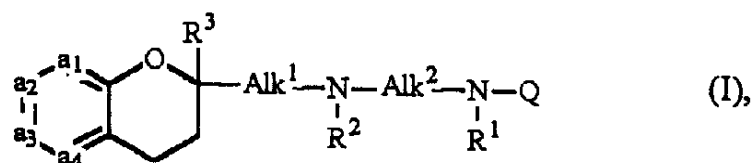
(I)



(aa)

权 利 要 求 书

1. 下式所示的化合物或其药物上可接受的酸加成盐、其 N-氧化物或其立体化学异构形式:



式中

$=\text{a}_1 - \text{a}_2 = \text{a}_3 - \text{a}_4 =$ 是下列式子所示的二价基团

$=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=$ (a),

$=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=$ (c),

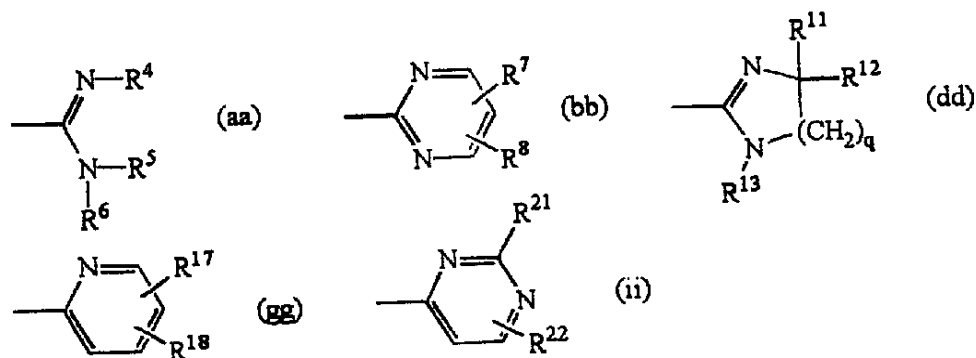
其中在所述二价基团中有一个或两个氢原子可被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代;

R^1 、 R^2 和 R^3 均是氢;

Alk^1 是 C_{1-5} 链烷二基;

Alk^2 是 C_{2-15} 链烷二基;

Q 是下列式子所示的基团



式中

R^4 是氢或氟基;



R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^7 和 R^8 各自独立地是氢、羟基、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{11} 和 R^{12} 是氢;

q 是 1 或 2;

R^{13} 是氢;

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是氢、羟基、卤素或 C_{1-6} 烷基;

R^{21} 和 R^{22} 各自独立地是氢、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氨基或一(C_{1-6} 烷基)氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 Q 是式(aa)、(bb)、(dd)、(gg)或(ii)所示的基团。

3. 按照权利要求 1 的化合物, 其中该化合物是:

N-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1, 3-丙二胺;

N-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-(1, 4, 5, 6-四氢-2-嘧啶基)-1, 3-丙二胺;

N-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1, 3-丙二胺, N-氧化物;

N-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-c]-吡啶-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1, 3-丙二胺;

N-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-[2-(甲硫基)-4-嘧啶基]-1, 3-丙二胺;

N-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-2-吡啶基-1, 3-丙二胺; 和

N'-氨基-N-[3-[(3, 4-二氢-2H-吡喃并[2, 3-b]-吡啶-2-基)甲基]氨基]丙基]-N'-丙基胍; 和

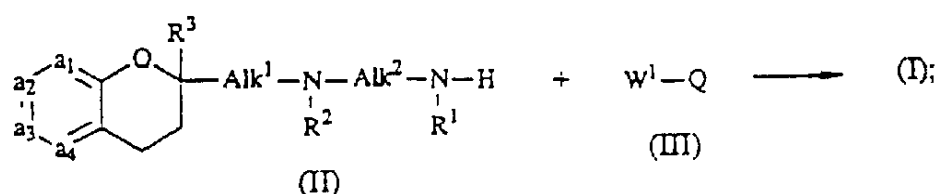
上述化合物的药物上可接受的酸加成盐或立体化学异构体形式。

4. 一种药物组合物，它含有一种药物上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的权利要求 1 的化合物。

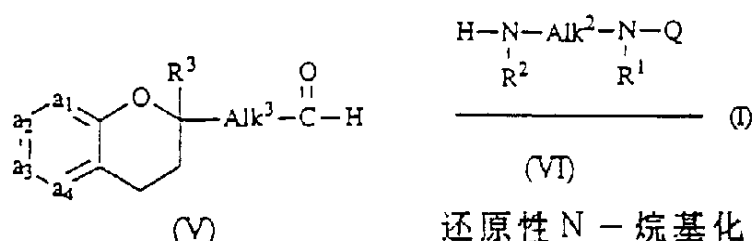
5. 权利要求 1-3 的化合物在制备预防和治疗与血管扩张有关的疾病的药物中的用途。

6. 权利要求 1 的化合物的制备方法，其特征是：

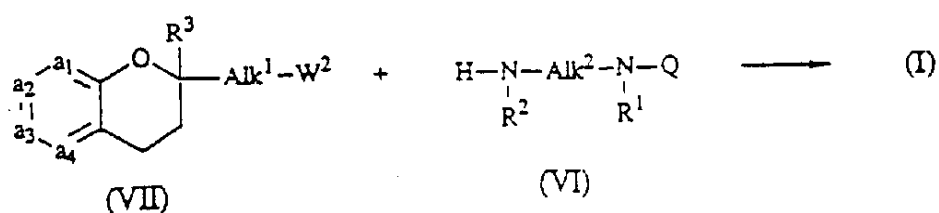
a) 使式(II)的中间体与式(III)的中间体反应，式(II)和式III中“ $= a_1 - a_2 = a_3 - a_4 =$ ”、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 Alk^1 、 Alk^2 和Q的定义如权利要求 1 所述， W^1 是一个反应性离去基团；



b) 使用式(V)的醛，式中“ $= a_1 - a_2 = a_3 - a_4 =$ ”和 R^3 的定义如权利要求 1 所述， Alk^3 是一个直接的键或 C_{1-4} 链烷二基，使式(VI)的中间体进行还原性N-烷基化，其中 R^1 、 R^2 、 Alk^2 和Q的定义如权利要求 1 所述；



c) 使式(VII)的中间体，式中“ $= a_1 - a_2 = a_3 - a_4 =$ ”、 R^3 和 Alk^1 的定义如权利要求 1 所述， W^2 是反应性离去基团，与式(VI)的中间体反应，式中 R^1 、 R^2 、 Alk^2 和Q的定义如权利要求 1 所述；



或者任选地按照本领域技术上已知的官能基转化反应使式(I)化合物互相转化, 而且如果希望的话, 可以用药物上可接受的酸或碱处理, 使式(I)化合物转化成盐的形式, 或者, 相反地, 可分别用碱或酸处理, 使该盐形式转变成游离碱或游离酸; 和/或制备其立体化学异构形式。

说明书

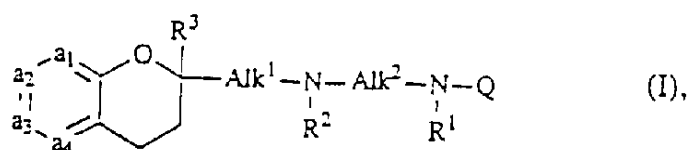
取代的二氢吡喃并吡啶及其制法、用途和含其的药物组合物

本发明涉及新型取代的二氢吡喃并吡啶，其制备工艺，含有此类衍生物的药物组合物及其作为药剂的用途，尤其用于预防或治疗以过度血管舒张、特别是偏头疼为特征的疾病。

EP0519291 公开了一种对脑 $5HT_1$ 型受体具有亲和力的二氢吡喃并吡啶化合物，该化合物对 $5HT_{1A}$ 受体具有选择性，主要用于治疗焦虑、性功能异常和低血压。

偏头疼是一种非致死性疾病，每十个人中就有一个患这种病。其主要症状是头痛；其它症状包括呕吐和畏光。多年来，最广泛采用的偏头疼治疗涉及麦角生物碱给药，然而，这类药物显示出若干有害的副效应。最近，有人采用一种色胺衍生物即 sumatriptan 作为新型抗偏头疼药。现在，我们惊讶地发现，本新型取代的二氢吡喃并吡啶显示出类 $5-HT_1$ 拮抗活性，因而可用于治疗以过度血管舒张、特别是偏头疼为特征的疾病。

本发明涉及如下通式的化合物



其药物上可接受的酸加成盐，有 N-氧化物及其立体化学异构形式，式中：

$=a_1 - a_2 = a_3 - a_4$ 是下列式子所示的二价基团

$=N-CH=CH-CH=$ (a)

$=CH-N=CH-CH=$ (b)

$=CH-CH=N-CH=$ (c)

$=CH-CH=CH-N=$ (d)

其中在所述二价基团中有一个或两个氢原子可被卤素、羟基、
C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧取代；

R¹ 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

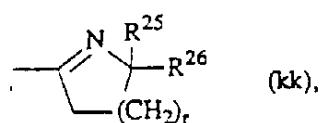
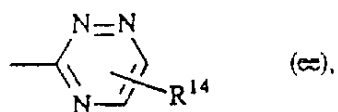
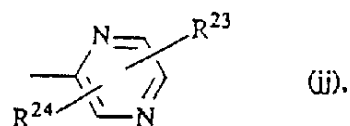
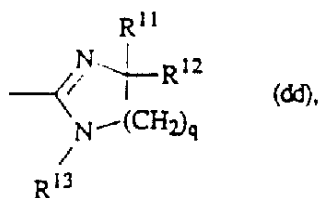
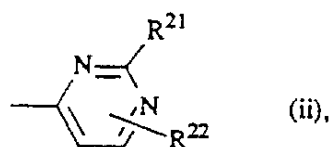
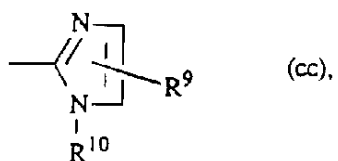
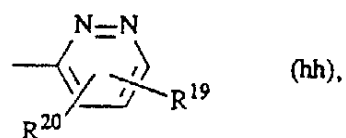
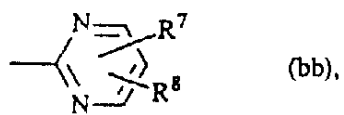
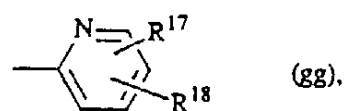
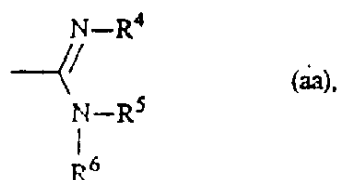
R² 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

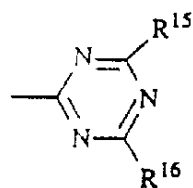
R³ 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

Alk¹ 是 C₁₋₅ 链烷二基；

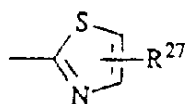
Alk² 是 C₂₋₁₅ 链烷二基；

Q 是下列式子所示的基团





(m).



(ll).

式中

R^4 是氢、氟基、氨基羰基或 C_{1-6} 烷基；

R^5 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 链炔基；

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基；或者

R^5 和 R^6 合在一起形成一个下式的二价基团： $-(CH_2)_4-$ 或 $-(CH_2)_5-$ ；

R^7 和 R^8 各自独立地是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氟基、氨基、——或二（ C_{1-6} 烷基）氨基、——或二（ C_{3-6} 环烷基）氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氨基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^9 是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氟基、氨基、——或二（ C_{1-6} 烷基）氨基、——或二（ C_{3-6} 环烷基）氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氨基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^{10} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基，或芳基— C_{1-6} 烷基；

R^{11} 和 R^{12} 是氢，或和与其相连接的碳原子一起形成 $C(0)$ ；

q 是 1 或 2；

R^{13} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基，或芳基— C_{1-6} 烷基；

R^{14} 是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氟基、氨基、——或二（ C_{1-6} 烷基）氨基、——或二（ C_{3-6} 环烷基）氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氨基羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6}

烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、氨基、—或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、—或二 (C_{3-6} 环烷基) 氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氮羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^{17} 和 R^{18} 各自独立地是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、氨基、—或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、—或二 (C_{3-6} 环烷基) 氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氮羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^{19} 和 R^{20} 各自独立地是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、氨基、—或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、—或二 (C_{3-6} 环烷基) 氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氮羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^{21} 和 R^{22} 各自独立地是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、氨基、—或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、—或二 (C_{3-6} 环烷基) 氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氮羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

R^{23} 和 R^{24} 各自独立地是氢、羟基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、 C_{1-6} 烷硫基、氰基、氨基、—或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、—或二 (C_{3-6} 环烷基) 氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、 C_{1-6} 烷氮羰基氨基、哌啶基、吡咯烷基；

r 是 1 或 2；

R^{25} 和 R^{26} 是氢，或和与其相连接的碳原子一起形成 $C(0)$ ；

R^{27} 是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基，和

芳基是任选地被卤素、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基取代的苯基。

通式 (I) 的一些化合物也可以以其互变异构形式存在。这样的

形式虽然没有明确地在上述通式中指出，但也旨在纳入本发明的范围。

在上述定义中和下文所使用的，卤素定义为氟、氯、溴和碘：

C_{1-6} 烷基定义为 1 ~ 6 个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等； C_{3-6} 链烯基定义为 3 ~ 6 个碳原子且含有一个双键的直链和支链烃基，例如，2-丙烯基、3-丁烯基、2-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、3-甲基-2-丁烯基等；且所述 C_{3-6} 链烯基中与氮原子连接的碳原子较好是饱和的； C_{3-6} 链炔基定义为 3 ~ 6 个碳原子且包含一个叁键的直链和支链烃基，例如，2-丙炔基、3-丁炔基、2-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、3-己炔基等；且所述 C_{3-6} 链炔基中与氮原子连接的碳原子较好是饱和的； C_{3-6} 环烷基系指环丙基、环丁基、环戊基和环己基； C_{1-5} 链烷二基定义为 1 ~ 5 个碳原子的二价直链和支链饱和烃基，例如，亚甲基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基及其支链异构体； C_{2-15} 链烷二基定义为 2 ~ 15 个碳原子的二价直链与支链饱和烃基，例如，1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基、1,5-戊二基、1,6-己二基、1,7-庚二基、1,8-辛二基、1,9-壬二基、1,10-癸二基、1,11-十一烷二基、1,12-十二烷二基、1,13-十三烷二基、1,14-十四烷二基、1,15-十五烷二基，及其支链异构体。“C(O)”这一术语系指羰基。

以上提到的药物上可接受的酸加成盐系指包括通式 (I) 化合物能生成的、有治疗活性的无毒酸加成盐形式。后者可以方便地通过用下列适当的酸处理其碱形式得到，像无机酸，例如，氢卤酸，如氢氟酸、氢溴酸等；硫酸；硝酸；磷酸等；或有机酸，例如，乙酸，丙酸，羟基乙酸，2-羟基丙酸，2-氧代丙酸，乙二酸，丙二酸，丁二酸，(Z)-2-丁烯二酸，(E)-2-丁烯二酸，2-羟基丁二酸，

2,3-二羟基丁二酸, 2-羟基-1,2,3-丙三酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 4-甲基苯磺酸, 环己烷氨基磺酸, 2-羟基苯甲酸, 4-氨基-2-羟基苯甲酸等。反之, 这种盐形式可以通过用碱处理而转化成游离碱形式。

含有酸性质子的通式 (I) 化合物也可以通过用适当有机碱和无机碱处理而转化成其有治疗活性的无毒金属或胺加成盐形式。适当碱盐形式包括, 例如, 铵盐, 碱金属盐和碱土金属盐, 如锂盐、钠盐、钾盐、镁盐、钙盐等, 与有机碱生成的盐, 如苄基青霉素 G 盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐、海巴明 (青霉素) 盐, 和与氨基酸生成的盐, 如精氨酸盐、赖氨酸盐等。反之, 这种盐可以通过用酸处理而转化成游离酸形式。

加成盐这一术语也包括通式 (I) 化合物能生成的水合物和溶剂加成形式。这样的形式的实例是诸如水合物、醇合物等。

以上使用的“立体化学异构形式”这一术语定义通式 (I) 化合物可能具有的一切可能异构体形式。除非另有提及或指出, 否则这些化合物的化学名代表一切可能的立体化学异构形式的混合物, 所述混合物包含该基本分子结构的一切非对映体和对映体。更具体地说, 立体原中心 (stereogenic centers) 可以有 R-或 S-构型; 而 C₃₋₆ 链烯基可以有 E-或 Z-构型。通式 (I) 化合物的立体化学异构形式显然旨在纳入本发明的范围内。

“= a₁ - a₂ = a₃ - a₄ =” 基合适的是式 (a) 或 (c) 的基团;

R¹ 适合的是甲基或氢, 较好 R¹ 是氢;

R² 适合的是甲基或氢, 较好 R² 是氢;

R³ 适合的是甲基或氢, 较好 R³ 是氢;

Alk¹ 适合的是 C₁₋₃ 链烷二基, 最好 Alk¹ 是亚甲基;

Alk² 适合的是 C₂₋₆ 链烷二基, 最好 Alk² 是 1,3-亚丙基或 1,4-亚丁基;

Q 较好是式 (aa)、(bb)、(dd)、(gg) 或 (ii) 的基团;

R⁴ 适合的是氢、氟基、氨基羰基或甲基, 最好 R⁴ 是氢或氟基;

R⁵ 适合的是氢或 C₁₋₆ 烷基, 最好 R⁵ 是氢、甲基、乙基或丙基;

R⁶ 适合的是氢或 C₁₋₆ 烷基, 最好 R⁶ 是氢或甲基;

R⁷ 和 R⁸ 各自独立地适合的是氢、羟基、卤素或甲基, 最好 R⁷ 和 R⁸ 是氢, 或 R⁷ 是氢, R⁸ 是羟基;

R⁹ 适合的是氢、羟基, 最好 R⁹ 是氢;

R¹⁰ 适合的是氢, 或苯甲基, 最好 R¹⁰ 是氢;

q 最好是 2;

R¹¹ 和 R¹² 最好都是氢;

R¹³ 适合的是氢, 或苯甲基, 最好 R¹³ 是氢;

R¹⁴ 适合的是氢, 卤素或甲基, 最好 R¹⁴ 是氢或氟;

R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地适合的是氢、卤素或甲基, 最好 R¹⁵ 和 R¹⁶ 是氢或氟;

R¹⁷ 和 R¹⁸ 各自独立地适合的是氢、羟基、氟或甲基, 最好 R¹⁷ 和 R¹⁸ 两者都是氢, 或者 R¹⁷ 是氢, R¹⁸ 是羟基;

R¹⁹ 和 R²⁰ 各自独立地适合的是氢、羟基、卤素或甲基, 最好 R¹⁹ 和 R²⁰ 两者都是氢, 或者 R¹⁹ 是氢, R²⁰ 是氟;

R²¹ 和 R²² 各自独立地适合的是氢、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、氨基、—或二 (C₁₋₆ 烷基) 氨基, 最好 R²¹ 是氢、氟、甲硫基或氨基, R²² 是氢;

R^{23} 和 R^{24} 各自独立地适合的是氢、卤素或 C_{1-6} 烷基，最好 R^{23} 和 R^{24} 是氢或氯；

r 最好是2；

R^{25} 和 R^{26} 最好都是氢；

R^{27} 适合的是氢或甲基，最好 R^{27} 是氢；和

芳基最好是苯基。

有价值的化合物是式(I)中 R^1 和 R^2 都是氢的那些化合物。

也有价值的化合物是式(I)中 $=a_1 - a_2 = a_3 - a_4$ = 是式(a)所示的二价基团的那些化合物。

另一组有价值的化合物是式(I)中 $=a_1 - a_2 = a_3 - a_4$ = 是式(c)所示的二价基团的那些化合物。

具体的化合物是式(I)中Q是式(aa)、(bb)、(dd)、(gg)或(ii)、特别是(bb)、(dd)、(gg)或(ii)所示的基团的那些有价值的化合物。

特别有价值的化合物是其中Q是式(bb)所示的基团、 R^7 和 R^8 都是氢的那些有价值的化合物。

另一组特别有价值的化合物是其中Q是式(dd)所示的基团、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 是氢， q 是2的那些有价值的化合物。

又另一组特别有价值的化合物是其中Q是式(gg)所示的基团， R^{17} 和 R^{18} 是氢的那些有价值的化合物；

还有一组特别有价值的化合物是其中Q是式(ii)所示的基团、 R^{21} 是甲硫基， R^{22} 是氢的那些有价值的化合物。

优选的化合物是：

$N - [(3,4\text{-二氢}-2H\text{-吡喃并}[2,3-b]\text{-吡啶}-2\text{-基})$
甲基] - $N' - 2\text{-噻啶基}-1,3\text{-丙二胺}$ ；

N - [(3,4-二氢 - 2H-吡喃并 [2,3-b] - 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - N' - (1,4,5,6-四氢 - 2 - 嘧啶基) - 1,3-丙二胺 ;

N - [(3,4-二氢 - 2H-吡喃并 [2,3-b] - 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - N' - 2 - 嘧啶基 - 1,3-丙二胺, N - 氧化物 ;

N - [(3,4-二氢 - 2H-吡喃并 [2,3-c] - 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - N' - 2 - 嘧啶基 - 1,3-丙二胺 ;

N - [(3,4-二氢 - 2H-吡喃并 [2,3-b] - 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - N' - [2 - (甲硫基) - 4 - 嘧啶基 - 1,3-丙二胺 ;

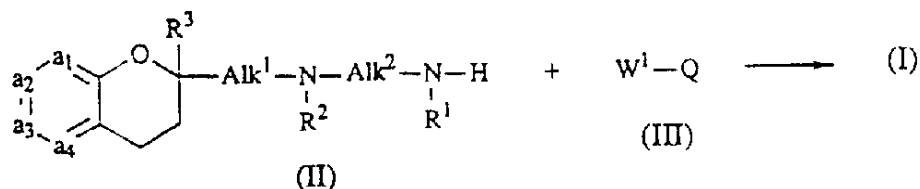
N - [(3,4-二氢 - 2H-吡喃并 [2,3-b] - 吡啶 - 2 - 基) 甲基] - N' - 2 - 吡啶基 - 1,3-丙二胺 ; 和

N'' - 氟基 - N - [3 - [[(3,4-二氢 - 2H-吡喃并 [2,3-b] - 吡啶 - 2 - 基) 甲基] 氨基] 丙基] - N' - 丙基胍 ;

这些化合物的药物上可接受的酸加成盐或立体化学异构体形式。

式 (I) 化合物一般可通过使式 (II) 的二胺与式 (III) 的试剂反应来制备。在式 (II)、式 (III) 和以下各式中, 可变的基团

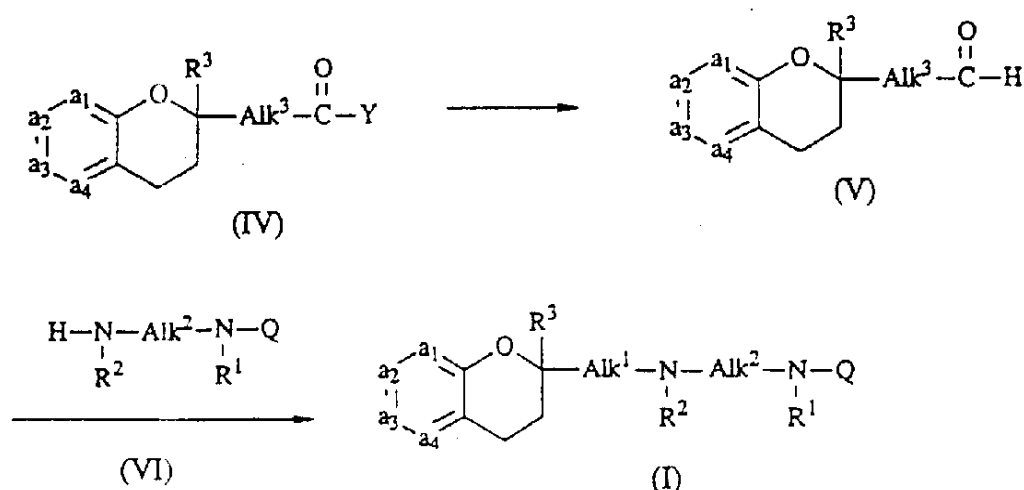
" = a₁ - a₂ = a₃ - a₄ = "、R¹、R²、R³、Alk¹、Alk², 和 Q 的定义如式 (I) 中所述的定义。式 (III) 中, W¹ 是一个反应性离去基团, 例如, 卤素如氯、溴; 烷氧基如甲氧基、乙氧基等; 芳氧基如苯氧基等; 烷硫基如甲硫基、乙硫基等; 芳硫基如苯硫基等。



所述反应可以任选地在一种适用溶剂, 例如, 醇如乙醇等, 卤代烃如三氯甲烷等, 或醚如四氢呋喃等, 芳烃如甲苯等, 或其混合物中, 使通式 (II) 的二胺与通式 (III) 的试剂一起搅拌来进行。任选地可

以添加一种碱，例如，碱金属碳酸盐如碳酸钠或钾，碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或钾，一种适用的有机碱如N，N-二乙基乙胺、吡啶等碱，以吸收反应进程期间可能生成的酸。提高温度可以加快反应速度。较好的是，反应是在反应混合物的回流温度进行的。

通式 (I) 的化合物一般也可以通过用通式 (V) 的一种适用醛使通式 (VI) 的氨基衍生物发生还原性 N-烷基化来制备，式中 Alk^3 是一个直链键或 C_{1-4} 链烷二基。



所述反应是在一种适用溶剂，例如，一种醇如乙醇等，一种醚如四氢呋喃等，一种芳族溶剂如甲苯等，或其混合物中搅拌反应物来进行的。任选地，可以使用一种水分离器除去反应进程期间生成的水。然后，得到的亚胺可以在一种适用溶剂，例如，一种醇如甲醇、乙醇等，一种醚如四氢呋喃等，一种羧酸酯如乙酸乙酯、乙酸丁酯等，或一种羧酸如乙酸、丙酸等中，用活泼氢化物试剂如硼氢化钠或在适用催化剂如炭载钨、炭载铂、阮内镍等上催化加氢使之还原。任选地，这个反应可以在高温和/或高压下进行。

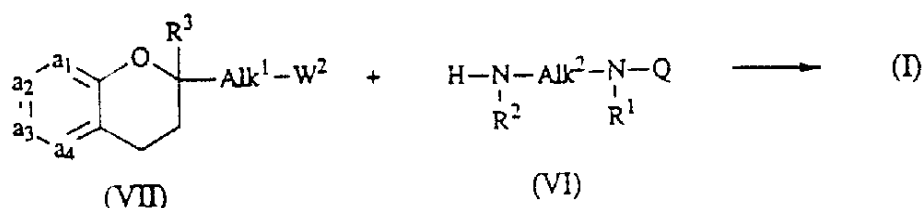
通式 (V) 的中间体醛可以通过使通式 (IV) 的酰基衍生物还原

来制备，式中 Alk^3 的定义同上，Y是卤素。该酰卤可以通过让式（IV）（式中Y是OH）的酸与一种卤化试剂如亚硫酸二氯、三氯化磷、三溴化磷、草酰氯等反应来制备。后一个反应可以在过量的卤化试剂中或在适当溶剂例如卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷等，芳烃如甲苯等，醚类如四氢呋喃、1,4-二噁烷等，或偶极非质子传递溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等中进行。搅拌和提高温度可能适合于提高反应速度。

通式（IV）的酰卤的所述还原可以，例如，在适当溶剂例如醚类如四氢呋喃等中，较好在与偶极非质子传递溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等的掺合物中，用一种催化剂如炭载钨、硫酸钨载钨、炭载铂等催化加氢来进行。任选地，可以添加一种催化剂毒物，例如，噻吩、喹啉硫等。

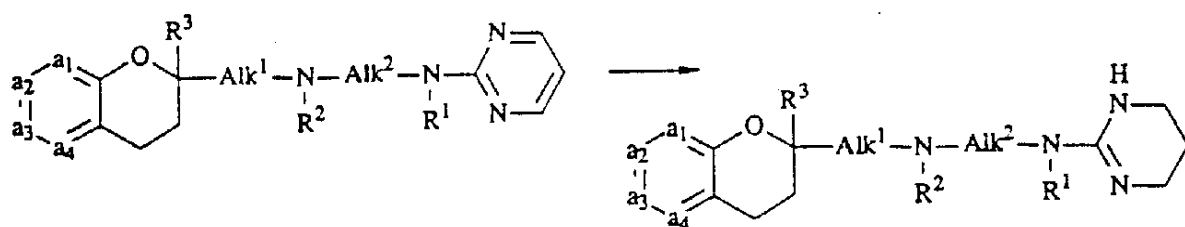
从通式（IV）的中间体开始到得到通式（I）的化合物的反应序列可以作为一种单釜程序（one-pot procedure）来进行。

通式（I）的化合物也可以通过让通式（VI）的胺与通式（VII）的中间体发生N-烷基化来制备，式中 W^2 是一个活泼离去基团，例如，卤素如氯、溴或碘，磺酰氧基如甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基等，反应任选地可在适当溶剂例如酮类如2-丁酮等，醚类如四氢呋喃等，芳烃如甲苯等，偶极非质子传递溶剂如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砷等中进行。



搅拌和加热可以提高反应速度。任选地，可以添加一种适用的碱以吸收反应进程期间生成的酸，例如，可以添加碱金属碳酸盐如碳酸钠或钾，碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠或钾，适当有机碱如N，N-二乙基乙胺、吡啶等。

通式（I）各化合物也可以通过官能团转换而互相转化。例如，其Q代表嘧啶基或吡啶基的通式（I）化合物可以按照技术上已知的催化加氢步骤转化成四氢类似物。



此外，带有一个C₃₋₆链炔基或C₃₋₆链烯基的通式（I）化合物可以按照技术上已知的加氢技术转化成带有C₁₋₆烷基的对应化合物。带有氰基的通式（I）化合物可以按照技术上已知的加氢技术转化成带有氨基甲基取代基的对应化合物。带有烷氧基取代基的化合物可以通过用一种适当酸性试剂例如氢卤酸如氢溴酸或三溴化硼等处理该烷氧基化合物，使之转化成带羟基的化合物。带有氨基取代基的化合物可以按照技术上已知的N-酰化或N-烷基化步骤进行N-酰化或N-烷基化。

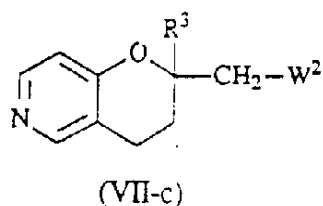
式（I）化合物的N-氧化物也可以按照技术上已知的方法制备。

式（VII）中“=a₁-a₂=a₃-a₄=”是式（a）所示的二价基团的中间体已公开于1992年12月23日公开的EP-申请0,519,291中。

式（VII）中“=a₁-a₂=a₃-a₄=”是式（c）所示的

二价基团、 Alk^1 是亚甲基， W^2 是反应性离去基团，尤其是卤素，的式 (VII) 的中间体，例如可以按下面实验部分中实例 2 所述方法制备。

这些中间体可用下面式 (VII-c) 表示：



其他中间体是新的化合物，可按技术上已知的方法制备。

本发明化合物的纯粹立体化学异构形式可以通过运用技术上已知步骤获得。非对映异构体可以用物理分离方法例如选择性结晶和色谱技术如液相色谱法分离。对映体可以通过用有光学活性的酸使其非对映异构体盐选择性结晶而彼此分离。所述纯粹立体化学异构形式也可以从适当起始原料的对应纯粹立体化学异构形式衍生，其先决条件是该反应能以立体专一方式发生。较好的是，如果希望得到一种专一的立体异构体，则所述化合物将用立体专一制备方法合成。这些方法最好采用对映体纯的起始原料。式 (I) 化合物的立体化学异构形式显然应当包括在本发明的范围内。

通式 (I) 化合物、其药物上可接受的酸加成盐及其立体化学异构形式具有令人感兴趣的药理学性质：它们显示出类似 5HT_1 的拮抗活性。本发明化合物有显著的血管收缩活性。它们可用于预防和治疗与血管舒张有关的病症。例如，它们可用于治疗以头侧疼痛为特征或与此有关的病症，例如簇状头痛和与血管失调有关的头痛，特别是偏头疼。这些化合物也可用于治疗静脉机能不全和治疗与低血压有关的症。

通式 (I) 化合物的血管收缩活性可以用以下方法测定：“狗皮肤静脉适度冷却引起的 α - 肾上腺素能受体亲合自发变化”一文 (American Journal of Physiology 234 (4), H330-H337, 1978) 中所述的离体试验, 或药理实例中所述的试验, 其中对猪基底动脉试验了本发明化合物的类血清素反应。

鉴于其有用的药理性质, 本发明化合物可以根据给药目的配制成各种药物形式。为制备本发明的药物组合物, 把有效量的、作为活性组分呈碱或酸加成盐形式的一种特定化合物与一种药物上可接受的载体组合成均匀混合物, 该载体可以因给药所希望的制剂形式而异取各种各样的形式。这些药物组合物理想地是单元剂量形式, 较好适用于经口、经直肠、经皮或非经肠注射给药。例如, 在制备经口剂量形式的组合物时, 可以采用任何一种常用药物介质, 例如, 在经口液体制剂如悬浮液剂、糖浆剂、酏剂和溶液剂的情况下可以使用水、二醇类、油类、醇类等; 或在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下可以使用固体载体, 如淀粉类、糖类、高岭土、润滑剂类、粘合剂类、崩解剂等。由于其便于给药、片剂和胶囊剂是最具优势的经口剂量单元形式, 在这种情况下显然采用固体药物载体。对于非经肠组合物, 载体通常包括无菌水, 至少大部分是无菌水, 尽管可以包括诸如有助于溶解的其它组分。例如, 可以制备可注射溶液剂, 其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水与葡萄糖混合溶液。也可以制备可注射悬浮液剂, 在这种情况下可以采用适用液体载体、悬浮剂等。在适用于经皮给药的组合物中, 载体任选地包括穿透增强剂和/或适用润滑剂, 任选地并用微小比例的任何一种适用添加剂, 这些添加剂对皮肤不造成显著有害效应。所述添加剂可能有利于对皮肤给药和/或可能有助于制备所希望的组合物。这些组合物可以用各种方式例如贴剂 (transdermal

patch)、点滴(spot-on)、软膏等方式给药。特别好的是把上述药物组合物配制成便于给药和剂量均等的剂量单元形式。本说明书和权利要求书中使用的剂量单元形式系指物理上分立的、适用于作为单元剂量的单元,每个单元包含经计算能产生预期疗效的预定量活性组分,配合所需要的药物载体。这类剂量单元形式的实例是片剂(包括裸芯或有包衣的片剂)、胶囊剂、丸剂、粉包剂、糯米纸囊剂、可注射溶液剂或悬浮液剂、茶匙剂、汤匙剂等,及其分装的多剂量药剂。

因此,本发明化合物可作为药剂用于治疗与血管舒张有关的病症,更具体地说,可用于治疗低血压、静脉机能不全、特别是属于偏头疼的头侧疼痛。本发明化合物也提供对患有与血管舒张有关的病症如低血压、静脉机能不全、尤其属于偏头疼的头侧疼痛的温血动物施用有效量的通式(I)化合物、其药物上可接受的酸加成盐或其立体异构形式的治疗方法。熟悉本门技术的人员从以下介绍的试验结果可以容易地确定这个有效量。一般地说,预期有效量为 $1\mu\text{g}/\text{kg}\sim 1\text{mg}/\text{kg}$ 体重,具体地说,是 $2\mu\text{g}/\text{kg}\sim 200\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重。全天按适当时间间隔以2个、3个、4个或多个分剂量方式施用所需剂量可能是恰当的。所述分剂量可以配制成单元剂量形式,例如,每单元剂量形式含有 $0.005\sim 20\text{mg}$ 、尤其 $0.1\text{mg}\sim 10\text{mg}$ 有效组分。

以下实例旨在说明而不限制本发明范围的一切有关方面。

实验部分

A. 中间化合物的制备

实例 1

将3-氯过苯甲酸(0.0153mol)分批加入到2-(氯甲基)-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶(0.0153mol)在三氯甲烷(100ml)中的混合物中,将该混合物在室温下搅拌2小时,然后用

饱和碳酸氢钠溶液洗涤，并进行萃取。将有机相干燥（ Na_2SO_4 ）、过滤，蒸发至干。残留物用开柱色谱法在硅胶上提纯（洗脱液： $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2，96/4，90/10和80/20）。收集纯净级分、蒸发。产物无需进一步精制即可使用，得到2.16g（70%）（±）-2-（氯甲基）-3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]吡啶，8-氧化物（中间体1）。

实例 2

a）铝（0.137mol）和 HgCl_2 （0.012g）在四氢呋喃（THF，100ml）中的混合物在氮气氛围下于40℃下加热搅拌。小心地加入溶于THF（100ml）中的2-丙烯基-3-溴（0.2265mol），混合物在60℃搅拌1小时。将混合物冷却直到-60℃，然后滴加4-甲氧基-3-吡啶甲醛（0.0985mol）的THF（100ml）溶液。混合物在0℃搅拌1小时，然后在20℃搅拌2小时。混合物用 NH_4Cl_2 水溶液处理，搅拌30分钟、过滤，滤液蒸发至干。加入水后混合物用EtOAc萃取。弃去有机相。水相碱化后用EtOAc萃取，用 Na_2SO_4 干燥、过滤，然后蒸发至干。产物无需进一步精制即可使用，得到13.5g（76%）（±）-4-甲氧基- α -(2-丙烯基)-3-吡啶甲醇（中间体2）。

b）将亚硫酸氯（0.456mol）滴加到中间体2（0.0456mol）的二氯甲烷（150ml）溶液中，混合物在室温搅拌过夜。将混合物蒸发至干，残留物用饱和碳酸氢钠溶液洗涤，然后用二氯甲烷萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤、蒸发至干。产物无需进一步精制即可使用，得到10g（89%）（±）-3-(1-氯-3-丁烯基)-4-甲氧基吡啶（中间体3）。

c）将中间体3（0.0405mol）和Zn（0.1591mol）在乙酸（400ml）

中的混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物过滤，滤液蒸发至干。残留物用 10% NaOH 洗涤，用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤、蒸发至干。残留物 (7 g) 用短开柱色谱法在硅胶上提纯 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 97/3)。收集纯净级分。蒸发除去洗脱液。产物无需进一步精制即可使用，得到: 4 g (60%) 3-(3-丁烯基)-4-甲氧基吡啶 (中间体 4)。

d) 将硫酸二(三甲基甲硅烷基)酯 (0.0318 mol) 和甲醇钠 (0.0278 mol) 在 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (50 ml) 中的混合物在 N_2 气保护下搅拌 1 小时。加入溶于 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮 (10 ml) 中的中间体 4 (0.0184 mol)，将该混合物在 150°C 搅拌 4 小时，然后用饱和 NH_4Cl 溶液洗涤，用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥、过滤、蒸发至干。产物无需进一步精制即可使用，得到: 1.4 g (51%) 3-(3-丁烯基)-4-吡啶吩 (中间体 5)。

将中间体 5 (0.01 mol) 在三氯甲烷 (100 ml) 中的混合物置于冰浴上冷却。滴加溴 (0.01 mol) 的三氯甲烷 (50 ml) 溶液，混合物在室温下搅拌 1 小时。加入 N,N -二乙基乙胺 (40 ml)，混合物在 100°C 搅拌 3 小时。将混合物蒸发至干，残留物用短开柱色谱法在硅胶上提纯 (洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH}$ 97/3)。收集纯级分、蒸发，得到 1.2 g (52%) ($\pm$)-2-溴甲基-3,4-二氢(2H)吡喃并[3,2-c]吡啶 (中间体 6)。

B) 最终化合物的制备

实例 3

2-(溴甲基)-3,4-二氢-(2H)-吡喃并[2,3-b] (0.0156 mol) 和 N -2-噻啉基-1,3-丙二胺 (0.0312 mol) 在 100°C 搅拌 1.5 小时。混合物先用开柱色谱法在硅胶上提纯 (洗脱液:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 90/10$), 然后用HPLC(高效液相色谱)在硅胶上提纯(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 95/5$)。收集纯级分、蒸发。在1,1'-氧连二乙烷/2-丙醇中将油状残留物转化成盐酸盐(1:3), 得到1.8g(25%)(±)-N-[(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶-1,3-丙二胺三盐酸盐·2-丙醇化物(1:1)·一水合物; mp. 119.3°C(化合物1)。

实例4

用披钨活性炭(0.43g)作催化剂将化合物(1)(0.0047mol)和盐酸在2-丙醇(0.0205mol)中的混合物在室温下、在常压下在Parr装置中进行加氢反应。在吸收氢气(2当量)后滤出催化剂, 将滤液蒸发至干。残留物用开柱色谱法在硅胶上提纯(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 9/1$)。收集纯级分、蒸发。残留物在2-丙醇中转化成盐酸盐(2:5), 蒸发至干。残留物用 P_2O_5 和KOH干燥, 得到0.93g(43%)N-[(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]-吡啶-2-基)甲基]-N'-(1,4,5,6-四氢-2-嘧啶基)-1,3-丙二胺二盐酸盐·2-丙醇化物(2:1)·一水合物; mp. 143.3°C(化合物2)。

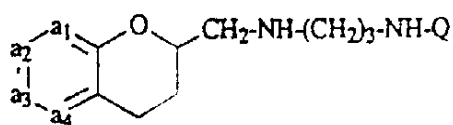
实例5

将0.01mol中间体1和0.0315mol N-2-嘧啶基-1,3-丙二胺的混合物在100°C搅拌90分钟。该混合物先在硅胶上进行两次闪色谱提纯(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 9/1$), 然后用HPLC提纯(洗脱液: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / (\text{CH}_3\text{OH} / \text{NH}_3) 9/1$)。收集纯级分、蒸发。残留物在乙醇中转化成乙二酸盐(2:1), 得到0.43g(12%)(±)-N-(3,4-二氢-2H-吡喃并[2,3-b]-吡

啉酮-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺, N-氧化物乙二酸盐(2:1)·一水合物; mp. 108.0°C (化合物3)。

实例6

将0.0053mol中间体6和0.0105mol N-2-嘧啶基-1,3-丙二胺在100°C搅拌2小时。混合物在硅胶上用柱色谱法提纯(洗脱液: CH₂Cl₂ / (CH₃OH/NH₃) 95/5), 然后在硅胶上用HPLC提纯(洗脱液: 己烷/CH₂Cl₂ / (CH₃OH/NH₃) 5/4.5/0.5)。收集纯级分、蒸发。残留物用柱色谱NH₂ KROMASIC I.D.: 2.5cm JOUR (15 μm) 进一步提纯(洗脱液: CH₂Cl₂ / CH₃OH 96.5/3.5), 注入9×0.1g溶于10ml洗脱液中。收集纯级分、蒸发。将残留物溶解于甲醇(30ml)中, 使之转化成乙二酸盐(2:5)。滤出沉淀, 真空干燥后得到0.4g(14%)(R 104542); mp. 185.2°C, (±)-N-[(3,4-二氢(2H)-吡喃并(3,2-c)吡啶-2-基)甲基]-N'-2-嘧啶基-1,3-丙二胺乙二酸盐(5:2)(化合物4)。



化合物号	实例号	=a ₁ -a ₂ =a ₃ -a ₄ -	Q	物理数据
1	3	=N-CH=CH-CH=		3HCl / H ₂ O / 2-丙醇化物 (2:1) mp. 119.3°C
2	4	=N-CH=CH-CH=		2HCl / H ₂ O / 2-丙醇化物 (2:1) mp. 143.3°C
3	5	=(N→O)-CH=CH-CH=		(COOH) ₂ (2:1) / H ₂ O mp. 108.0°C
4	6	=CH-CH=N-CH=		(COOH) ₂ (5:2) mp. 185.2°C
5	3	=N-CH=CH-CH=		3HCl / H ₂ O / 2-丙醇化物 (2:1) mp. 234.2°C
6	3	=N-CH=CH-CH=		(COOH) ₂ (1:1) / mp. 174.9°C
7	3	=N-CH=CH-CH=		3HCl.7/2H ₂ O / mp. 165.9°C
8	3	=N-CH=CH-CH=		(COOH) ₂ (3:2) mp. 153.4°C

药理学实例

实例 7

数段取自猪（用戊巴比妥钠麻醉）的基底动脉制成能在器官浴中记录等长张力的样品。把这些制品浸在Krebs-Henseleit溶液中。该溶液保持在 37°C，用 95% O₂ - 5% CO₂ 混合物充气。把这些制品拉伸，直至得到 2 克的稳定基础张力。

用血清素（ 3×10^{-7} M）使这些制品收缩。测定对添加血清素的

响应，随后把血清素洗掉。重复这个步骤，直至得到稳定的响应。随后对该器官浴施用试验化合物，测定该制品的收缩。这种收缩响应表达为以前测定的对血清素的响应的百分率。

在表 3 中，列出了通式 (I) 各化合物的 IC_{50} 浓度。

表 3

化合物号	IC_{50} (M)
1	7.1×10^{-8}
2	1.3×10^{-7}
3	3.4×10^{-7}
5	2.6×10^{-7}
6	1.2×10^{-7}

D. 组合物实例

所有这些实例中使用的“活性组分”(A.I.)均系指通式 (I) 化合物、其药物上可接受的酸加成盐或其立体化学异构形式。

实例 8：经口滴剂

500g A. I. 溶解在 $60 \sim 80^\circ\text{C}$ 的 0.5L 2-羟基丙酸和 1.5L 聚乙二醇中。在冷却至 $30 \sim 40^\circ\text{C}$ 之后，添加 3.5L 聚乙二醇，混合物充分搅拌。然后添加 1750g 糖精钠的 2.5L 纯水溶液，边搅拌边添加 2.5L 可可芳香剂和使总体积为 5.0L 的适量聚乙二醇，提供一种含有 10 mg/ml A. I. 的经口滴剂溶液。把所形成的溶液灌入适用容器中。

实例 9：经口溶液剂

9g 4-羟基苯甲酸甲酯和 1g 4-羟基苯甲酸丙酯溶解在 4L 沸腾的纯化水中。在 3L 这种溶液中先溶解 10g 2,3-二羟基丁二酸，然后溶解 20g A.I.。后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并，

向其中添加12L 1,2,3-丙三醇和3L 70%山梨醇溶液。把40g糖精钠溶解在0.5L水中，添加2ml覆盆子和2ml鹅莓露。把后一种溶液与前者合并，加适量水，使总体积为20L，提供一种每茶匙（5ml）含5mg活性组分的经口溶液剂。所形成的溶液灌装到适用容器中。

实例10：胶囊剂

20g A. I., 6g 十二烷基硫酸钠，56g淀粉，56g乳糖，0.8g胶体二氧化硅，和1.2g硬脂酸镁，一起猛烈搅拌。随后把所形成的混合物灌装到1000个适用的硬化明胶胶囊中，每个胶囊含有20mg活性组分。

实例11：包衣片剂

片芯制备

100g A. I., 570g乳糖和200g淀粉的混合物充分混合，然后5g 十二烷基硫酸钠和10g聚乙烯基吡咯烷酮的约200ml水溶液加湿。这种湿粉末混合物过筛、干燥、再次过筛。然后添加100g微晶纤维素和15g 加氢植物油。整体充分混合，压片，给出10,000片，每片含10mg活性组分。

包衣

向10g甲基纤维素的75ml变性乙醇溶液中添加5g乙基纤维素的150ml二氯甲烷溶液。然后添加75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。10g 聚乙二醇熔融并溶解在75ml二氯甲烷中。把后一种溶液添加到前者中，然后添加2.5g十八烷酸镁、5g聚乙烯基吡咯烷酮和30ml浓色素悬浮液，整体混匀。在一台涂布设备中用由此得到的混合物涂布片芯。

实例12：可注射溶液剂

1.8g 4-羟基苯甲酸甲酯和0.2g 4-羟基苯甲酸丙酯溶解在约

0.5L注射用沸水中。在冷却到约50℃之后，边搅拌边添加4g 乳酸、0.05g丙二醇和4g A.I.。把该溶液冷却到室温，补加足以使总量达到1L的注射用水，给出一种含4mg/ml A.I.的溶液。此溶液用过滤法（U.S.P.XV11 P.811）灭菌，灌装到无菌容器中。

实例 1 3：栓剂

3g A. I. 溶解在3g 2, 3-二羟基丁二酸的25ml聚乙二醇400溶液中。1.2g表面活性剂（SPAN®）和足以使总量为300g的甘油三酸酯（Witepsol 555®）一起熔融。后一种混合物与前一种溶液充分混合由此得到的混合物倾入温度为37~38℃的模具中，形成100个栓剂，每个含有30mg/ml A.I.。

实例 1 4：可注射溶液剂

6.0g A.I.和1.2g苯醇充分混合，添加足以使总量为1l的芝麻油，给出一种含有6.0mg/ml A.I.的溶液。此溶液灭菌并灌装到无菌容器中。