[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D487/04
A61K 31/50
//(C07D487/04,249:00,237:00)

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95195101.7

[45]授权公告日 1999 年 11 月 17 日

[11]授权公告号 CN 1046517C

[22]申请日 95.9.11 [24]颁证日 99.8.21
[21]申请号 95195101.7
[30]优先权
[32]94.9.16 [33]US [31]08/306,423
[32]94.9.22 [33]JP [31]227481/94
[86]国际申请 PCT/JP95/01797 95.9.11
[87]国际公布 WO96/08496 英 96.3.21
[85]进入国家阶段日期 97.3.17
[73]专利权人 武田药品工业株式会社
地址 日本大阪
[72]发明人 川野泰彦 三宅昭夫 芦田康子
[56]参考文献
EP562439 1993.9.29 C07D487/04
审查员 陈 真

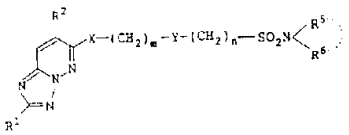
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 孙 爱

权利要求书 4 页 说明书 34 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 三唑并哒嗪,其制备和应用

[57]摘要

下式[Ⅰ]的三唑并哒嗪化合物或其盐,其中,R^1是氢原子,卤原子或烷基;R^2是多碳烷基或环烷基;X是氧原子或$S(O)_p$,其中p是0—2的整数;Y是(i)下式基团:其中R^3和R^4独立地是氢原子或烷基,或(ii)环烷撑或环烷叉;R^5和R^6独立地是氢原子,烷基,环烷基,或与相邻的氮原子一起形成含氮的杂环基;m和n独立地是0—4的整数,它显示出意想不到好的抗哮喘,抗过敏,抗-PAF和抑制嗜曙红细胞趋药性活性。



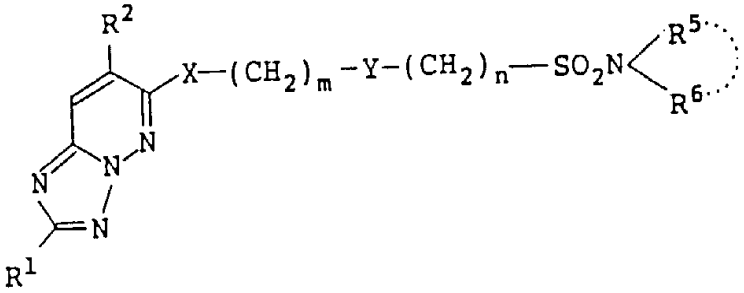
[Ⅰ]



ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1、下式化合物或其盐:

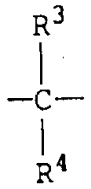


其中，R^1是氢原子，卤原子或任意取代的低级烷基;

R^2是任意取代的多碳烷基或任意取代的环烷基;

X 是氧原子或 $S(O)_p$，其中 p 是 0 - 2 的整数;

Y 是(i)下式基团:



其中 R^3和 R^4独立地是氢原子或任意取代的低级烷基，或(ii)任意取代的环烷撑或任意取代的环烷叉;

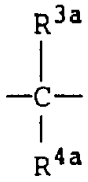
R^5和 R^6独立地是氢原子，任意取代的低级烷基或任意取代的环烷基，或与相邻的氮原子一起形成任意取代的含氮的杂环基; m 和 n 独立地是 0 - 4 的整数。

2、权利要求 1 的化合物，其中 R^1氢原子或 C_{1-6}烷基。

3、权利要求 1 的化合物，其中多碳烷基是具有 2 个或更多碳原子的低级烷基。

4、权利要求 3 的化合物，其中具有 2 个或更多碳原子的低级烷基是 C_{3-6}支链烷基。

5、权利要求1的化合物，其中Y是下式基团:



其中R^{3a}和R^{4a}独立地是氢原子或C_{1-6}烷基。

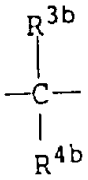
6、权利要求1的化合物，其中R^5和R^6独立地是氢原子或C_{1-6}烷基。

7、权利要求1的化合物，其中R^1是氢原子;

R^2是C_{2-6}烷基;

X是氧原子;

Y是下式基团:



其中R^{3a}和R^{4a}独立地是C_{1-4}烷基;

R^5和R^6独立地是氢原子或C_{1-6}烷基；且

m和n独立地是1或2。

8、权利要求7的化合物，其中R^2是C_{3-6}支链烷基。

9、权利要求8的化合物，其中R^5和R^6是氢原子；且m和n是1。

10、权利要求8的化合物，其中C_{3-6}烷基是异丙基。

11、权利要求8的化合物，其中C_{3-6}烷基是叔丁基。

12、权利要求1的化合物，它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-乙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

13、权利要求1的化合物，它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-正丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

14、权利要求1的化合物，它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

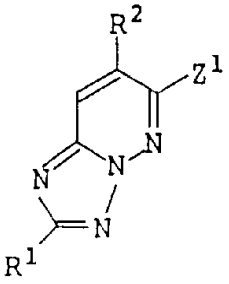
15、权利要求 1 的化合物，它是 6-(2,2,-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

16、权利要求 1 的化合物，它是 6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

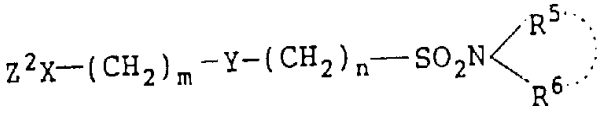
17、权利要求 1 的化合物，它是 6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

18、权利要求 1 的化合物，它是 6-(2,2,-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

19、制备权利要求 1 化合物的方法，包括使下式化合物或其盐:

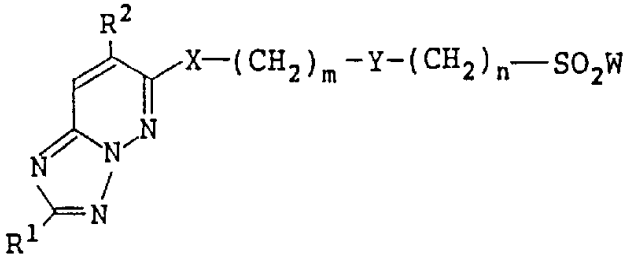


与下式化合物或其盐反应:



其中 Z^1 和 Z^2 在相互反应中是离去基团；其它符号与权利要求 1 中相同。

20、下式化合物或其盐:



其中 W 是离去基团，其它符号与权利要求 1 中相同。

21.一种组合物，含有权利要求 1 中的化合物。

22.权利要求 21 的组合物，它为药物组合物。

23.权利要求 21 的组合物，它为抗－ PAF 组合物。

24.权利要求 21 的组合物，它为抑制嗜曙红细胞趋药性的组合物。

25.权利要求 21 的组合物，它为抗哮喘组合物。

26.权利要求 21 的组合物，它为抗过敏组合物。

27.权利要求 21 的组合物，它为预防或治疗过敏性鼻炎的组合物。

28.权利要求 21 的组合物，它为预防或治疗特应性皮炎的组合物。

29.权利要求 1 的化合物在制备抗－ PAF 组合物中的用途。

30.权利要求 1 的化合物在制备抑制嗜曙红细胞趋药性的药物组合物中的用途。

31.权利要求 1 的化合物在制备抗哮喘组合物中的用途。

32.权利要求 1 的化合物在抑制抗过敏组合物中的用途。

33.权利要求 1 的化合物在制备预防或治疗过敏性鼻炎的组合物中的用途。

34.权利要求 1 的化合物在制备预防或治疗特应性皮炎的组合物中的用途。

说　　明　　书

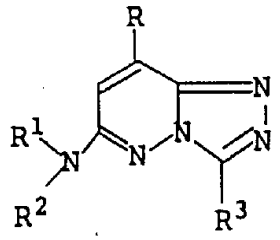
三唑并哒嗪，其制备和应用

技术领域

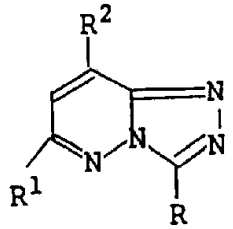
本发明涉及新的三唑并哒嗪衍生物，它具有极好的抗过敏，抗炎，抗－PAF（血小管活化因子），抑制嗜曙红细胞趋药性和其它功能，还涉及它的制备和应用。

背景技术

现在合成了许多作物治疗各种疾病的药物的具有三唑并哒嗪骨架的化合物。例如，US 专利 3,915,968 公开了下式结构的化合物或其盐：

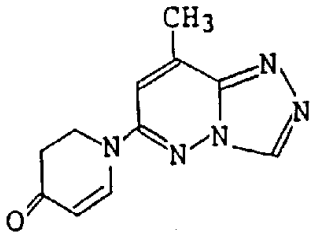


其中 R 和 R^3 独立地是氢原子或低级烷基，R 和 R^3 中至少一个是低级烷基；R^1 和 R^2 与相邻的氮原子一起形成含氮的杂环基团，例如，吡咯烷，哌啶，哌嗪，和吗啉。US 专利 4,136,182 公开了下式结构的化合物或其盐：



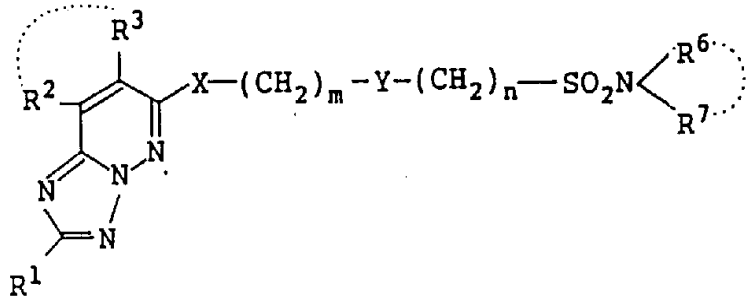
其中 R 是氢原子，苯基或低级烷羰氨基；R^1 是吗啉基或哌啶子基；R^2 是氢原子或低级烷基，R 和 R^2 中至少一个不是氢原子；当 R 是苯基，R^1 是吗啉基且 R^2 是低级烷基。

EP248413 公开了下式化合物和其盐:



用作气管扩张剂缓解气管痉挛。

而且， EP562439 公开了下式化合物或其盐:

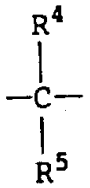


其中 R^1 是氢原子，任意取代的低级烷基或卤原子;

R^2 和 R^3 独立地是氢原子或任意取代的低级烷基，或与相邻的-C=C-一起形成 5 - 7 元环;

X 是氧原子或 $S(O)_p$，其中 p 是 0 - 2 的整数;

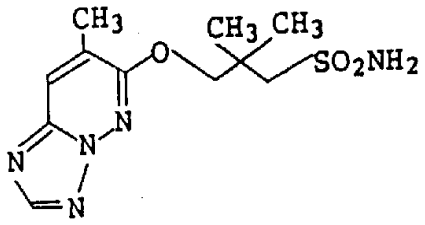
Y 是下式基团:



其中 R^4 和 R^5 独立地是氢原子或任意取代的低级烷基或从任意取代的 3 - 7 元碳环或杂环衍生来的二价基团;

R^6 和 R^7 独立地是氢原子，任意取代的低级烷基，任意取代的环烷基，或任

意取代的芳基，或与相邻的氮原子一起形成任意取代的含氮杂环基；
m是0－4的整数，且n是0－4的整数；和作为合成产物的例子，下式化合物：

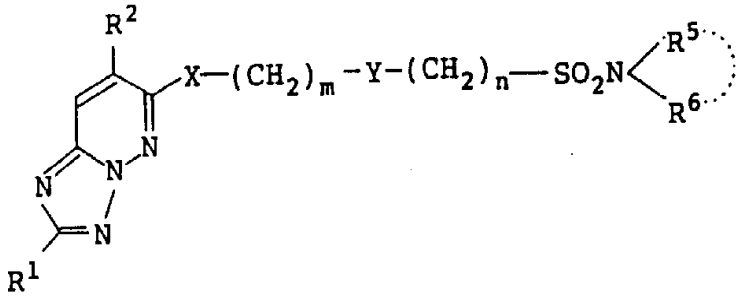


它们被描述成具有抗哮喘，抗－PAF，抗炎和抗过敏作用。

本发明详述

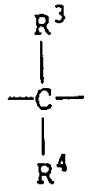
需要发展一种新的化合物在功效，耐受性，安全性等方面比传统的抗哮喘，抗过敏剂更令人满意。

通过广泛的研究，本发明人第一次制造出下式的新的[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪化合物或其盐：



[I]

其中，R^1是氢原子，卤原子或任意取代的低级烷基；
R^2是任意取代的多碳烷基或任意取代的环烷基；
X是氧原子或$S(O)_p$，其中p是0－2的整数；
Y是(i)下式基团：



其中 R^3 和 R^4 独立地是氢原子或任意取代的低级烷基，或(ii)任意取代的环烷撑或任意取代的环烷叉；

R^5 和 R^6 独立地是氢原子，任意取代的低级烷基，或任意取代的环烷基，或与相邻的氮原子一起形成含氮的杂环基； m 和 n 独立地 0 - 4 的整数，其化学结构的特征在于[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪的 8 位无取代基且在其 7 位具有多碳烷基取代基，并发现，因为具有此独特化学结构，它显示出意想不到好的抗过敏，抗炎，抗 - PAF 和抑制嗜曙红细胞趋药性功能，而且具有很好的耐受性和安全性，由于它能抑制气管痉挛和扩张，它也可用于抗哮喘，基于它抑制嗜曙红细胞趋药性功能，它还可用作过敏性鼻炎和特应性皮炎的预防/治疗剂。发明者基于这些发现进行进一步的研究，并完成了本发明。

因此，本发明涉及:

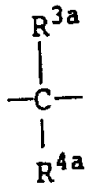
(1)化合物[I]或其盐，

(2)上述(1)中的化合物，其中 R^1 氢原子或 C_{1-6} 烷基，

(3)上述(1)中的化合物，其中多碳烷基是具有 2 个或更多碳原子的低级烷基，

(4)上述(3)中的化合物，其中具有 2 个或更多碳原子的低级烷基是 C_{3-6} 支链烷基，

(5)上述(1)中的化合物，其中 Y 是下式基团:



其中 R^{3a} 和 R^{4a} 独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基，

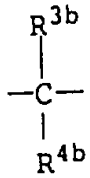
(6)上述(1)中的化合物，其中 R^5 和 R^6 独立地是氢原子或 C_{1-6} 烷基，

(7)上述(1)中的化合物，其中 R^1 是氢原子；

R^2是C_{2-6}烷基;

X是氧原子;

Y是下式基团:



其中R^{3a}和R^{4a}独立地是C_{1-4}烷基;

R^5和R^6独立地是氢原子或C_{1-6}烷基;

m和n独立地是1或2,

(8)上述(7)中的化合物,其中R^2是C_{3-6}支链烷基,

(9)上述(8)中的化合物,其中R^5和R^6是氢原子; m和n是1,

(10)上述(8)中的化合物,其中C_{3-6}烷基是异丙基,

(11)上述(8)中的化合物,其中C_{3-6}烷基是叔丁基,

(12)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-乙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

(13)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-正丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

(14)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

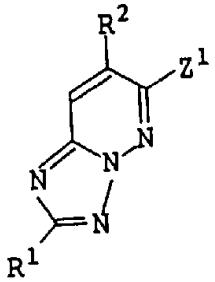
(15)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

(16)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

(17)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

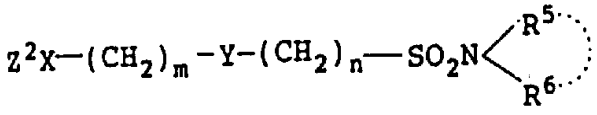
(18)上述(1)中的化合物,它是6-(2,2,-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐,

(19)制备上述(1)中化合物的方法,包括使下式化合物或其盐:



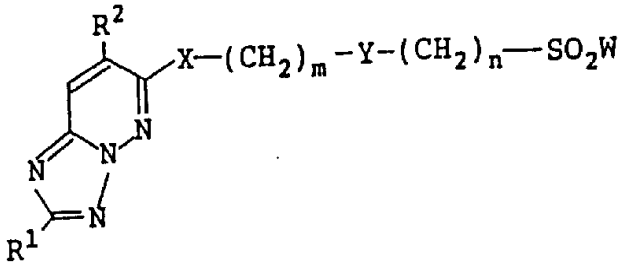
[II]

与下式化合物或其盐反应:



其中 Z^1 和 Z^2 在相互反应后是离去基团; 其它符号与上述(1)中相同,

(20)下式化合物或其盐:



其中 W 是离去基团, 其它符号与上述(1)中相同,

(21) 一种组合物, 含有上述(1)中化合物,

(22)一种药物组合物, 含有上述(1)中化合物,

(23)一种抗 - PAF 组合物, 含有上述(1)中化合物,

(24)一种抑制嗜曙红细胞趋药性的组合物, 含有上述(1)中化合物,

(25)一种抗哮喘组合物, 含有上述(1)中化合物,

(26)一种抗过敏组合物, 含有上述(1)中化合物,

(27)预防或治疗过敏性鼻炎的组合物, 含有上述(1)中化合物, 以及

(28)预防或治疗特应性皮炎的组合物, 含有上述(1)中化合物。

若化合物[I]或其盐的结构中含有不对称碳原子, 则光学异构体和外消

旋混合物也包括在本发明范围内。

本发明说明书中的“低级烷基”是指，例如，C_{1-6}直链或支链烷基。所述“C_{1-6}烷基”的例子包括甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基和己基。

本发明说明书中的“环烷基”是指，例如，C_{3-6}环烷基。所述“C_{3-6}环烷基”的例子包括环丙基，环丁基，环戊基和环己基。

本发明说明书中的“多碳烷基”是指，例如，具有 2 个或更多碳原子的烷基。多碳烷基优选的例子包括直链或支链的C_{2-6}烷基（例如，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，己基），优选支链烷基（例如，异丙基，异丁基，叔丁基）。

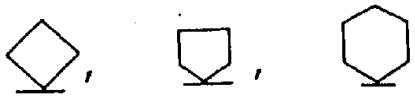
所述“低级烷基”，“环烷基”和“多碳烷基”具有的取代基的例子包括羟基，氨基，羧基，硝基，单－或二－低级烷基氨基（例如，单－或二－C_{1-6}烷基氨基如甲氨基，乙氨基，丙氨基，二甲基氨基和二乙基氨基），低级烷氧基（例如，C_{1-6}烷氧基如甲氧基，乙氧基，丙氧基和己氧基），低级烷羰氧基（例如，C_{1-6}烷羰氧基如乙酰氧和乙基羰基氧）和卤原子（例如，氟，氯，溴，碘），取代基的数目为 1 － 4。

本发明说明书中的“卤原子”是指，例如，氟，氯，溴，碘。

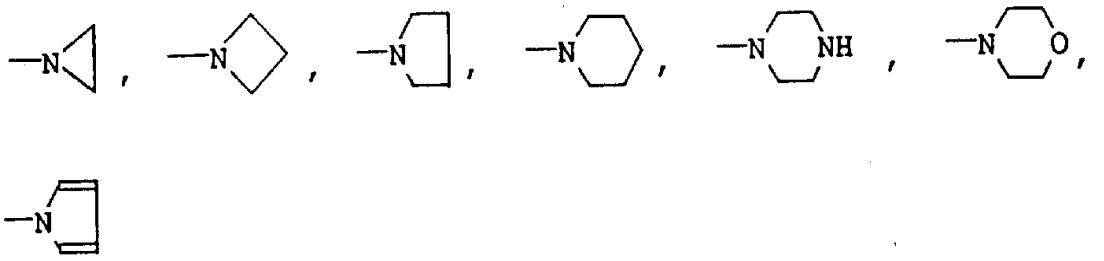
本发明说明书中的“环烷撑”是指，例如，从 3 － 7 元环烷中的不同碳原子上除去两个氢原子得到的二价基团。本发明说明书中的“环烷叉”是指，例如，从 3 － 7 元环烷中的同一碳原子上除去两个氢原子得到的二价基团。具体地说，环烷叉的例子包括下面所列的：



优选下面所列的：



本发明说明书中的“含氮杂环基”是指，例如，从3－13元除碳原子外含一个氮原子，并可含有1－3个选自氮，氧和硫杂原子的含氮杂环基的氮原子上除去氢原子获得的基团。具体地说，含氮杂环基的例子包括3－9元下面的含氮杂环基:



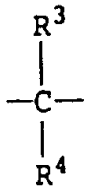
所述“环烷撑”，“环烷叉”和“含氮杂环基”可任意具有的取代基的例子包括低级烷基（例如，C_{1-6}烷基如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基，戊基，己基），氨基，单－或二－低级烷基氨基（例如，单－或二－C_{1-6}烷基氨基如甲氨基，乙氨基，二甲基氨基和二乙基氨基），羟基，羧基，硝基，低级烷氧基（例如，C_{1-6}烷氧基如甲氧基，乙氧基和丙氧基）和卤原子（例如，氟，氯，溴，碘），取代基的数目为1－3。

在上式中，R^1代表氢原子，卤原子或任意取代的低级烷基。这里作为R^1的“卤原子”，“任意取代的低级烷基”与上述“卤原子”，“任意取代的低级烷基”相同。优选的R^1的例子包括氢原子，C_{1-6}烷基（例如，甲基，乙基，丙基，异丙基），特别常用的是氢原子。

在上式中，R^2代表任意取代的多碳烷基或任意取代的环烷基。这里作为R^2的“任意取代的多碳烷基”，“任意取代的环烷基”与上述“任意取代的多碳烷基”，“任意取代的环烷基”相同。优选的R^2的例子包括支链的C_{3-6}烷基（例如，异丙基，异丁基，叔丁基），特别常用的是异丙基，叔丁基，特别优选异丙基。

在上式中，X代表氧原子或$S(O)_p$，其中p代表0－2的整数。优选的X的例子包括氧原子，S，特别常用的是氧原子。

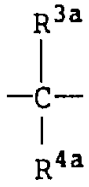
在上式中，Y代表(i)下式基团:



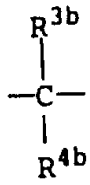
其中 R^3 和 R^4 独立地代表氢原子或任意取代的低级烷基，或(ii)任意取代的环烷撑或任意取代的环烷叉。

作为 R^3 和 R^4 的“任意取代的低级烷基”，或 Y 的“任意取代的环烷撑”或“任意取代的环烷叉”与上述“任意取代的低级烷基”，“任意取代的环烷撑”或“任意取代的环烷叉”
相同。

优选的 Y 的例子包括下式基团:



其中 R^{3a} 和 R^{4a} 独立地代表氢原子或 C_{1-6} 烷基如甲基，乙基，丙基或异丙基。更优选下式基团:



其中 R^{3b} 和 R^{4b} 分别代表 C_{1-4} 烷基如常用甲基和乙基。

也优选 Y 为环烷撑或环烷叉；更优选的环烷叉的例子包括下式基团:



特别优选的环烷叉的例子包括下式基团:



在上式中，R^5和R^6独立地代表氢原子，任意取代的低级烷基，或任意取代的环烷基，或与相邻的氮原子一起形成任意取代的含氮杂环。R^5和R^6所代表的“任意取代的低级烷基”，“任意取代的环烷基”，R^5和R^6可与相邻的氮原子一起形成的“任意取代的含氮杂环”与上述“任意取代的低级烷基”，“任意取代的环烷基”，“任意取代的含氮杂环”相同。R^5和R^6优选的例子包括氢原子和C_{1-6}烷基（例如，甲基，乙基，丙基，异丙基），特别常用氢原子。

在上式中，m代表0－4的整数。优选，m是1－4的整数，特别是1或2。

在上式中，n代表0－4的整数。优选，n是1－4的整数，特别是1或2。特别优选m和n都是1。

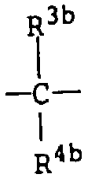
化合物[I]或其盐优选的例子如下:

化合物，其中R^1是氢原子;

R^2是C_{2-6}烷基;

X是氧原子;

Y是下式基团:



其中R^{3b}和R^{4b}独立地是C_{1-4}烷基;

R^5和R^6独立地是氢原子或C_{1-6}烷基;

m和n独立地是1或2，或其盐。

优选的化合物[I]或其盐的实例如下:

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-乙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其

盐，

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-正丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐，

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐，

6-(2,2-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐，

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐，

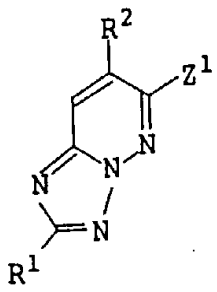
6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐，

6-(2,2-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或其盐。

本发明化合物[I]的盐可列举的有与无机酸（例如，盐酸，磷酸，氢溴酸，硫酸）成的盐和与有机酸（例如，乙酸，甲酸，丙酸，富马酸，马来酸，琥珀酸，酒石酸，柠檬酸，苹果酸，草酸，苯甲酸，甲磺酸，苯磺酸）成的盐，优选生理上可接受的酸加成盐．如果本发明化合物[I]在取代基中含有酸性基团，如－ COOH，它可与无机碱（例如，碱金属或碱土金属如钠，钾，钙或镁，或氨）或有机碱（例如，三－ C_{1-3}烷基胺如三乙胺）成盐。

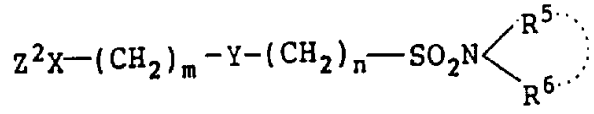
下面描述制备本发明化合物[I]或其盐的方法．

可用方法（ A ）合成本发明化合物[I]或其盐，其中，下式化合物或其盐:



[II]

与下式化合物或其盐反应:



[III]

其中符号定义如上.

离去基团 Z^1 的例子包括卤原子（例如，氯，溴，碘），C_{6-10} 芳基磺酰氧基（例如，苯磺酰氧，对甲苯磺酰氧基）和 C_{1-4} 烷基磺酰氧基（例如甲基磺酰氧基）.

与 Z^1 反应后离开分子的 Z^2 的例子有，当 X 是氧原子或硫原子时是氢原子或碱金属如钠或钾，当 X 是 - SO - 或 - SO_2 - 时是碱金属如钠或钾.

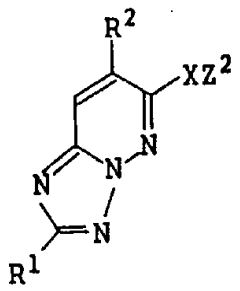
在此反应中，每摩尔化合物[II]或其盐，一般使用 1 - 5mol，优选 1 - 2mol 化合物[III].

此缩合反应优选在碱存在下进行. 可列举的碱有碱金属氢化物如氢化钠和氢化钾；碱金属醇化物如甲醇钠和乙醇钠；碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾；碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾.

而且，此反应可在惰性溶剂中进行，可列举的例子有醇如甲醇和乙醇；醚如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃如苯，甲苯和二甲苯；腈如乙腈；酰胺如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺；和亚砜如二甲基亚砜.

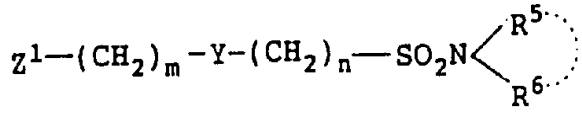
反应温度一般为 10 - 200 ℃，优选 50 - 100 ℃. 反应时间一般为 30 分钟到 24 小时，优选 1 - 6 小时.

本发明化合物[I]或其盐还可通过方法（ B ）合成，其中下式化合物或其盐:



[IV]

其中符号定义如上，与下式化合物或其盐反应:



[V]

其中符号定义如上。

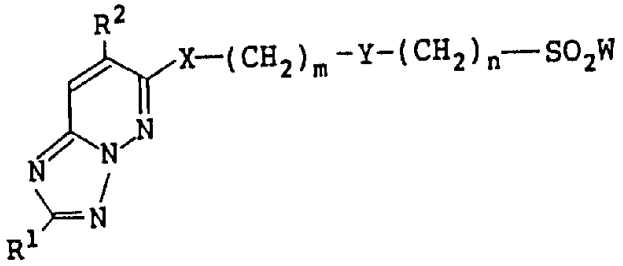
在此反应中，每摩尔化合物[IV]或其盐，一般使用 1 - 5mol，优选 1 - 2mol 化合物[V]。

此缩合反应优选在碱存在下进行。可列举的碱有碱金属氢化物如氢化钠和氢化钾；碱金属醇化物如甲醇钠和乙醇钠；碱金属氢氧化物如氢氧化钠和氢氧化钾；碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾。

而且，此反应可在惰性溶剂中进行，可列举的例子有醇如甲醇和乙醇；醚如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃如苯，甲苯和二甲苯；腈如乙腈；酰胺如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺；和亚砜如二甲基亚砜。

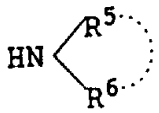
反应温度一般为 10 - 200 ℃，优选 50 - 100 ℃．反应时间一般为 30 分钟到 24 小时，优选 1 - 10 小时。

本发明化合物[I]或其盐也可通过方法（ C ）合成，其中下式化合物或其盐:



[VI]

其中 W 代表离去基团；其它符号定义如上，与下式化合物或其盐反应:



[VII]

其中符号定义如上。

离去基团 W 的例子包括卤原子（例如，氯，溴，碘），C_{6-10}烷基磺

酰氧基（例如，苯磺酰氧，对甲苯磺酰氧基）和 C_{1-4} 烷磺酰氧基团（例如，甲磺酰氧基），优选卤原子（例如，氯，溴，碘）。

在此反应中，每摩尔化合物[VI]或其盐，一般使用 1 - 5mol 化合物[VII]，优选 1 - 2mol。

反应可在惰性溶剂中进行，可列举的例子有醇如甲醇和乙醇；醚如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃如苯，甲苯和二甲苯；腈如乙腈；酰胺如二甲基甲酰胺和二甲基乙酰胺；和亚砜如二甲基亚砜。

反应温度一般为 - 20 ~ 100 ℃，优选 - 10 ~ 50 ℃。反应时间一般为 30 分钟到 5 小时，优选 1 - 3 小时。

当得到化合物[I]的游离形式时，可按照已知方法将其转化为盐。当得到化合物[I]的盐时，可将其转化为游离形式或另一种盐。可用已知方法分离和纯化得到的化合物[I]或其盐，如溶剂萃取，调节 pH，再分配，盐析，结晶，重结晶和色谱法。当得到化合物[I]或其盐的光学异构体混合物，可用常用的光学拆分方法将其拆分为 d-和 l-构型。

下面描述用于制备化合物[I]或其盐的起始化合物[II]，[III]，[IV]，[V]，[VI]和[VII]或其盐的制备方法。

这些化合物的盐包括与无机酸（例如，盐酸，磷酸，氢溴酸，硫酸）成的盐和与有机酸（例如，乙酸，甲酸，丙酸，富马酸，马来酸，琥珀酸，酒石酸，柠檬酸，苹果酸，草酸，苯甲酸，甲磺酸，苯磺酸）成的盐。如果化合物在其取代基中含有酸性基团，如 - COOH，它可与无机碱（例如，碱金属或碱土金属如钠，钾，钙或镁，或氨）或有机碱（例如，三 - C_{1-3} 烷基胺如三乙胺）成盐。

起始化合物[II]或其盐可，例如，按照有机化学杂志， 39 卷，p.2134(1974)中描述的方法或其改进方法合成。

起始化合物[III]或其盐和化合物[V]或其盐可，例如，按照 Chemische Berichte, 91 卷， p.2130(1958)，有机化学杂志， 52 卷， p.2162(1987)，和 EP 381131/1990 中描述的方法，或其改进方法合成。

起始化合物[IV]或其盐可，例如，按照 EP 381131/1990 中描述的方法，或其改进方法合成。

起始化合物[VI]或其盐可，例如，通过方法(1)合成，其中使化合物[II]

或其盐与下式化合物反应:

$$Z^2X-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-SO_2W \qquad [VIII]$$

其中符号定义如上，或按照方法(2)合成，其中使化合物[IV]或其盐与下式化合物反应:

$$Z^1-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-SO_2W \qquad [IX]$$

其中符号定义如上.

在反应(1)中，每摩尔化合物[II]或其盐，一般使用 1 - 5mo，优选 1 - 2moll 化合物[VIII]. 此反应可按照上述与化合物[II]或其盐与化合物[III]或其盐的反应的相同方式进行.

在反应(2)中，每摩尔化合物[IV]或其盐，一般使用 1 - 5mol，优选 1 - 2mol 化合物[IX]。此反应可按照上述与化合物[IV]或其盐与化合物[V]或其盐的反应的相同方式进行.

起始化合物[VII]或其盐和起始化合物[VIII]和[IX]可按照常用的已知方法和其改进方法合成.

只要能完成本发明的目的，从上述起始化合物可形成的盐无特别限制，这些盐的例子包括与上述化合物[I]可形成的盐相同的盐.

尽管如此获得的起始化合物或其盐可用已知方法如溶剂萃取，调节 pH，再分配，盐析，结晶，重结晶和色谱法分离纯化，它们也可不纯化以反应混合物的形式作为起始物进入下一步.

当起始化合物在每个反应中用于合成上述化合物时，起始化合物可含有氨基，羧基和羟基作为取代基，这些取代基可含有常用于肽化学等领域中的保护基；在完成反应后，适当的时候，除去保护基可得到目的化合物.

氨基保护基包括，例如，甲酰基，C_{1-6}烷基羰基（例如，乙酰基，乙基羰基），苯基羰基，C_{1-6}烷基氧羰基（例如，甲氧羰基，乙氧羰基），苯氧羰基，C_{7-10}芳烷基羰基（例如，苄基羰基），三苯甲基，邻苯二甲酰基和 N，N - 二甲基氨基亚甲基，它们可任意被取代. 这些基团可任意

具有的取代基的例子包括，卤原子（例如，氟，氯，溴，碘），C_{1-6}烷基羰基（例如，甲基羰基，乙基羰基，丁基羰基）和硝基，取代基的数目可以是1－3．

羧基保护基的例子包括C_{1-6}烷基（例如，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，叔丁基），苯基，三苯甲基和甲硅烷基，它们可以是任意被取代的。这些基团可任意具有的取代基的例子包括，卤原子（例如，氟，氯，溴，碘），甲酰基，C_{1-6}烷基羰基（例如，乙酰基，乙基羰基，丁基羰基）和硝基，取代基的数目可以是1－3．

羟基保护基的例子包括C_{1-6}烷基（例如，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，叔丁基），苯基，C_{7-10}芳烷基（例如，苄基），甲酰基，C_{1-6}烷基羰基（例如，乙酰基，乙基羰基），苯氧羰基，苯甲酰基，C_{7-10}芳烷基羰基（例如，苄基羰基），吡喃基，呋喃基和甲硅烷基，它们可以是任意被取代的。这些基团可任意具有的取代基的例子包括，卤原子（例如，氟，氯，溴，碘），C_{1-6}烷基（例如，甲基，乙基，正丙基），苯基，C_{7-10}芳烷基（例如，苄基）和硝基，取代基的数目可以是1－4．

可用已知方法或其改进方法除去保护基，包括用酸，碱，还原剂，紫外线，肼，苯肼，N－甲基二硫代氨基甲酸钠，四丁基氟化铵，乙酸钯等处理。

本发明化合物[I]或其盐可安全地用于哺乳动物抗哮喘（例如，人，小鼠，狗，大鼠，牛），因为它显示出极好的抗过敏，抗炎，抗－PAF（血小板活化因子）和抑制嗜曙红细胞趋药性功能，且具有低毒性（急性毒性：LD_{50}>2g/kg）．化合物[I]或其盐显示出抑制嗜曙红细胞趋药性功能和在过敏和炎性反应中时抑制局部嗜曙红细胞渗透．因此，它可用作与嗜曙红细胞渗透有关的疾病的有效治疗剂．特别是，它可用于治疗或预防在上述哺乳动物中的嗜曙红细胞疾病如荨麻疹，特应性皮炎，过敏性鼻炎和过敏性肺炎；皮肤病如湿疹，疱疹皮炎和牛皮癣；和呼吸疾病如嗜曙红细胞肺炎（PIE综合征）．给药途径可以是口服或非口服。

本发明的药物组合物除了含有[I]或其盐还可含有其它药物组分作为活性成分（例如，抗哮喘剂，抗过敏剂，抗炎剂，抗细菌剂，抗真菌剂）．这些药物组分的例子包括抗哮喘剂（例如，茶碱，异丙喹喘宁，酮替芬，

特非那定， azelastine, seratrodast ），抗过敏剂（例如，酮替芬，特非那定， azelatine, epinastine ），抗炎剂（例如， dichlofenac sodium,ibprofen, 吲哚美辛），抗细菌剂（例如， cefixime, cefdinir, ofloxacin, tosufloxacin ）抗真菌剂（例如， fluconazole, itraconazole ）。对这些组分无特别限制，只要能完成本发明的目的，可以合适的比例混合。可用的剂量形式包括片剂（糖包衣片剂和薄膜包衣片剂），药丸，胶囊（包括，微胶囊），小粒剂， fine subtilaes, 粉末剂，糖浆，乳液，悬浮液，注射制剂，吸入剂和软膏。这些制剂可用常规方法制备（例如，可按照日本药典中描述的方法制备）。本发明的药物制剂中化合物[I]或其盐的含量根据制剂形式变化，一般相对于药物制剂的总重量为 0.01 - 100 重量%，优选 0.1 - 50 重量%，更优选 0.5 - 20 重量%。

具体地讲，片剂可通过直接将药物制成颗粒制备，或与赋形剂，粘合剂，分散剂和其它适当的添加剂，使用适当的方法制成均匀的混合物，然后加入润滑剂等，并将混合物压片成型，或直接压片药物本身，或与赋形剂，粘合剂，分散剂和其它适当的添加剂的均匀混合物，或压片预先制备的颗粒本身，或与合适添加剂的均匀混合物。这些片剂还可加入颜色剂，矫味剂等，如果需要，可用合适的包衣剂包衣。

可通过溶解，悬浮或乳化一定量的药物于含水溶剂如注射用水，生理盐水或 Ringer's 溶液，或不含水的溶剂如植物油中，并稀释到一定量，或转移一定量的药物到安瓿中并封闭安瓿制备注射制剂。

用于口服制剂的有用的载体包括药物制剂中常用的物质，如淀粉，甘露醇，结晶纤维素和羧甲基纤维素钠。用于注射制剂的有用载体包括蒸馏水，生理盐水，葡萄糖溶液和输液。如果合适，可加入其它药物制剂常用的添加剂。

根据患者的年龄，体重，症状，给药途径和频率和其它因素，此制剂的日剂量一般为 0.1 - 100mg/kg ，优选 1 - 50mg/kg ，更优选 1 - 10mg/kg ，基于活性组分（化合物[I]或其盐），每个患哮喘的成人一次或一天分两次的日剂量。

实施本发明的最好方式

下面用制备实施例，参考实施例，药物制剂实施例和药理试验实施例更详细地描述本发明，这些并非用于限制本发明。

在下面制备实施例中，含有所需产物的部分是用TLC（薄层色谱）监测的。TLC在Merck $60F_{254}$板上进行，使用紫外检测仪。

参考实施例1

3，6－二氯－4－乙基哒嗪的制备

在50℃，向22.5g3，6－二氯哒嗪，12.7g硝酸银，和16.3g丙酸在250ml水中的悬浮液中加入49.3g硫酸在250ml水中的溶液，然后在60℃用20分钟加入93g过硫酸铵在200ml水中的溶液.将反应混合物加热到70－75℃保持30分钟．冷却后，用25％氢氧化铵溶液调至pH7，并用乙醚萃取．萃取液用水洗涤，并干燥（$MgSO_4$），减压蒸除溶剂．剩余物用硅胶柱色谱纯化得到13.5g标题化合物．

NMR（$CDCl_3$）δ：1.32(3H,t,J=7Hz), 2.78(2H,q,J=7Hz), 7.39(1H,s).

参考实施例2

3，6－二氯－4－正丙基哒嗪的制备

使用16.6g3，6－二氯哒嗪和14.4g正丁酸，按照参考实施例1相同的方法，得到标题化合物12.7g。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.10(3H,t,J=7Hz), 1.5-1.9(2H,m), 2.72(2H,t,J=7Hz), 7.37(1H,s).

参考实施例3

3，6－二氯－4－异丁基哒嗪的制备

使用22.3g3，6－二氯哒嗪和19.9g异戊酸，按照参考实施例1相同的方法，得到标题化合物15.0g．

NMR（$CDCl_3$）δ：1.06(6H,d,J=7Hz), 1.8-2.2(1H,m), 2.60(2H,d,J=7Hz), 7.38(1H,s).

参考实施例4

3，6－二氯－4－正己基哒嗪的制备

使用11.7g3，6－二氯哒嗪和23g庚酸，按照参考实施例1相同的方法，得到标题化合物14.4g．

NMR（$CDCl_3$）δ：0.84-0.97(3H,m), 1.22-1.48(8H,m), 1.57-1.76(2H,m), 7.37(1H,s).

参考实施例5

4－环戊基－3，6－二氯哒嗪的制备

使用22.4g3，6－二氯哒嗪和25.1g环戊烷羧酸，按照参考实施例1相同的方法，得到标题化合物28.7g．

NMR（$CDCl_3$）δ：1.4-2.3(8H,m), 3.30(1H,m), 7.38(1H,s).

参考实施例6

3－氨基－6－氯－5－乙基哒嗪的制备

将13.5g 3，6－二氯－4－乙基哒嗪在150ml25％氢氧化铵中的溶液和10ml乙醇的混合物在密封管中加热到130－140℃并保持22小时．冷却后，蒸除溶剂．向剩余物中加入水，过滤收集所得结晶，并用水和乙醚洗涤，得到标题化合物6.96g．

NMR（d_6－DMSO）δ：1.16(3H,t,J=7Hz), 2.54(2H,q,J=7Hz), 6.48(2H,s), 6.73(1H,s).

参考实施例7

3－氨基－6－氯－5－正丙基哒嗪的制备

使用12.7g 3，6－二氯－5－正丙基哒嗪，150ml25％氢氧化铵溶液和5ml乙醇，按照参考实施例6相同的方法，得到标题化合物6.8g．

NMR（$CDCl_3$）δ：1.00(3H,t,J=7Hz), 1.57-1.76(2H,m), 2.59(2H,t,J=7Hz), 4.80(2H,br.s), 6.60(1H,s).

参考实施例8

3－氨基－6－氯－5－异丙基哒嗪的制备

使用 21.7g 3，6－二氯－4－异丙基哒嗪，170ml 25％氢氧化铵溶液和 10ml 乙醇，按照参考实施例 6 相同的方法，得到标题化合物 11.1g．熔点 164－165℃．

NMR（$CDCl_3$）δ：1.26(6H,d,J=7Hz), 3.16(1H,m), 4.89(2H,br.s), 6.65(1H,s).

参考实施例 9

3－氨基－6－氯－5－异丁基哒嗪的制备

使用 15.0g 3，6－二氯－4－异丁基哒嗪，180ml 25％氢氧化铵溶液和 5ml 乙醇，按照参考实施例 6 相同的方法，得到标题化合物 7.3g．熔点 122－123℃．

NMR（$CDCl_3$）δ：0.96(6H,d,J=7Hz), 1.8-2.2(1H,m), 2.48(2H,d,J=7Hz), 4.48(2H,br.s), 6.38(1H,s).

参考实施例 10

3－氨基－5－叔丁基－6－氯哒嗪的制备

使用 31.1g 4－叔丁基－3，6－二氯－哒嗪，150ml 25％氢氧化铵溶液和 15ml 乙醇，按照参考实施例 6 相同的方法，得到标题化合物 20.8g．m.p. 185－188℃

NMR（$CDCl_3$）δ：1.44(9H,s), 4.88(2H,br.s), 6.74(1H,s).

参考实施例 11

3－氨基－6－氯－5－正己基哒嗪的制备

使用 14.4g 3，6－二氯－4－正己基哒嗪，150ml 25％氢氧化铵溶液和 150ml 乙醇，按照参考实施例 6 相同的方法，得到标题化合物 6.2g．m.p. 97-98℃

NMR（$CDCl_3$）δ：0.84-1.02(3H,m), 1.20-1.48(8H,m), 1.54-1.71(2H,m), 4.97(2H,br.s), 6.62(1H,s).

参考实施例 12

3－氨基－6－氯－5－环戊基哒嗪的制备

使用28.7g 4－环戊基－3，6－二氯哒嗪，210ml 25％氢氧化铵溶液和70ml乙醇，按照参考实施例6相同的方法，得到标题化合物15.5g。

NMR（$CDCl_3$）δ：1.4-2.3(8H,m), 3.20(1H,m), 4.84(2H,br.s), 6.65(1H,s).

参考实施例13

N-(6-氯-5-乙基哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

向4.6g 3－氨基－6－氯－5－乙基哒嗪在58ml甲苯的悬浮液中加入6.2ml二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛，并将混合物回流2小时。减压蒸除溶剂。用硅胶柱色谱纯化残留物，乙酸乙酯－甲醇（10：1）洗脱。收集含有目的化合物的部分并浓缩。将剩余物溶于甲醇（40ml）并向溶液中加入盐酸羟胺1.8g，并将溶液在室温搅拌2小时。过滤收集所得结晶并用少量甲醇洗涤，得到标题化合物4.40g。

m.p.175－178℃

$C_7H_9N_4OCl$的元素分析：

计算值(%)：C，41.91；H，4.52；N，27.93

实测值(%)：C，41.73；H，4.65；N，27.69

参考实施例14

N-(6-氯-5-正丙基哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

使用6.8g 3－氨基－6－氯－5－乙基哒嗪，按照参考实施例13相同的方法得到标题化合物4.7g。

NMR（d_6－DMSO）δ：0.95(3H,t,J=7Hz)，1.5-1.8(2H,m)，2.57(2H,t,J=7Hz)，7.36(1H,s)，7.91(1H,d,J=10Hz)，9.65(1H,d,J=10Hz)，10.40(1H,s).

参考实施例15

N-(6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

使用8.6g 3－氨基－6－氯－5－异丙基哒嗪，按照参考实施例13相同的方法得到标题化合物10.6g。

m.p. 170-171 ℃

$C_8H_{11}N_4OCl$ 的元素分析:

计算值(%): C， 44.76； H， 5.17； N， 26.10

实测值(%): C， 44.62； H， 5.02； N， 26.01

参考实施例 16

N-(6-氯-5-异丁基哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

使用 7.0g 3 - 氨基 - 6 - 氯 - 5 - 异丁基哒嗪，按照参考实施例 13 相同的方法得到标题化合物 4.9g 。

m.p. 155-158 ℃

$C_9H_{13}N_4OCl \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C， 43.82； H， 6.13； N， 22.71

实测值(%): C， 43.23； H， 6.21； N， 23.00

参考实施例 17

N-(5-叔丁基-6-氯哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

使用 11.3g 3 - 氨基 - 5 - 叔丁基 - 6 - 氯哒嗪，按照参考实施例 13 相同的方法得到标题化合物 12.0g 。

m.p. 221-224 ℃

$C_9H_{13}N_4OCl$ 的元素分析:

计算值(%): C， 47.27； H， 5.73； N， 24.50

实测值(%): C， 47.10； H， 5.48； N， 24.68

参考实施例 18

N-(6-氯-5-正己基哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

使用 6.0g 3 - 氨基 - 6 - 氯 - 5 - 正己基哒嗪，按照参考实施例 13 相同的方法得到标题化合物 5.7g 。

m.p. 131-133 ℃

$C_{11}H_{17}N_4OCl$ 的元素分析:

计算值(%): C， 51.46； H， 6.67； N， 21.82

实测值(%): C， 51.15； H， 6.87； N， 21.59

参考实施例 19

N-(6-氯-5-环戊基哒嗪-3-基)甲酰胺肟的制备

使用 8.9g 3 - 氨基 - 6 - 氯 - 5 - 环戊基哒嗪，按照参考实施例 13 相同的方法得到标题化合物 8.05g 。

m.p. 207-208 ℃

$C_{10}H_{13}N_4OCl$ 的元素分析:

计算值(%): C， 49.90； H， 5.44； N， 23.28

实测值(%): C， 49.85； H， 5.60； N， 23.31

参考实施例 20

6-氯-7-乙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

将 4.02g N-(6-氯-5-乙基哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 25g 多磷酸在油浴中 110 - 115 ℃加热 1 小时. 冷却后，将反应混合物倒入冰水中并用二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤，干燥（ $MgSO_4$ ）减压蒸除溶剂. 向剩余物中加入己烷并过滤收集所得结晶，得到标题化合物 2.33g 。

m.p. 84-85 ℃

$C_7H_7ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 46.04； H， 3.86； N， 30.68

实测值(%): C， 46.00； H， 3.79； N， 30.59

参考实施例 21

6-氯-7-正丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 4.7g N-(6-氯-5-正丙基哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 23g 多磷酸，按照参考实施例 20 相同的方法，得到标题化合物 3.1g 。

m.p. 61-62 ℃

$C_8H_9ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 48.87； H， 4.61； N， 28.49

实测值(%): C， 48.87； H， 4.55； N， 28.55

参考实施例 22

6-氯-7-异丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 20.04g N-(6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 97g 多磷酸，按照参考实施例 20 相同的方法，得到标题化合物 12.7g .

m.p. 53-54 ℃

$C_8H_9ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 48.87； H， 4.61； N， 28.49

实测值(%): C， 48.85； H， 4.55； N， 28.48

参考实施例 23

6-氯-7-异丁基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 4.6g N-(6-氯-5-异丁基哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 22g 多磷酸，按照参考实施例 20 相同的方法，得到标题化合物 2.2g .

m.p. 60-62 ℃

$C_9H_{11}ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 51.31； H， 5.26； N， 26.60

实测值(%): C， 51.33； H， 5.05； N， 26.71

参考实施例 24

7-叔丁基-6-氯[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 8.0g N-(5-叔丁基-6-氯哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 38g 多磷酸，按照参考实施例 20 相同的方法，得到标题化合物 5.13g .

m.p. 110-112 ℃

$C_9H_{11}ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 51.31； H， 5.26； N， 26.60

实测值(%): C， 51.15； H， 5.15； N， 26.66

参考实施例 25

6-氯-7-正己基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 5.5g N-(6-氯-5-正己基哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 22g 多磷酸，按照参考实施例 20 相同的方法，得到标题化合物 2.2g .

m.p. 52-53 ℃

$C_9H_{11}ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 55.35； H， 6.33； N， 23.47

实测值(%): C， 55.25； H， 6.12； N， 23.52

参考实施例 26

6-氯-7-环戊基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 7.76g N-(6-氯-5-环戊基哒嗪-3-基)甲酰胺肟和 40g 多磷酸，按照参考实施例 20 相同的方法，得到标题化合物 5.51g .

m.p. 57-59 ℃

$C_{10}H_{11}ClN_4$ 的元素分析:

计算值(%): C， 53.94； H， 4.98； N， 25.16

实测值(%): C， 53.88； H， 4.97； N， 25.07

参考实施例 27

N-(6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)乙酰胺肟的制备

将 3.44g 3-氨基-6-氯-5-异丙基哒嗪悬浮于 40ml 甲苯中；加入 4.44g 二甲基乙酰胺二甲缩醛，然后回流 2 小时. 将混合物减压浓缩后，所得剩余物用硅胶柱色谱纯化并用乙酸乙酯洗脱收集所需部分并浓缩；所得剩余物溶于 25ml 甲醇；加入 1.37g 盐酸羟胺，然后室温搅拌 1 小时. 过滤收集所得结晶，得到标题化合物 3.42g .

m.p. 175-178 ℃

$C_9H_{13}N_4OCl$ 的元素分析:

计算值(%): C， 47.27； H， 5.73； N， 24.50

实测值(%): C， 47.21； H， 5.81； N， 24.21

参考实施例 28

6-氯-7-异丙基-2-甲基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

将 1.7g N-(6-氯-5-异丙基哒嗪-3-基)乙酰胺肟和 10g 多磷酸在室温充分混合，然后在油浴 110 - 115 ℃的温度下反应 1 小时。反应混合物冷却后，加入冰水，然后用二氯甲烷萃取。萃取液用水洗涤并用硫酸镁干燥。将萃取液在减压下浓缩后，向剩余物中加入己烷；过滤收集结晶，得到标题化合物 1.06g 。

m.p. 58-60 ℃

$C_9H_{11}N_4Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C， 51.31； H， 5.26； N， 26.60

实测值(%): C， 51.24； H， 5.11； N， 26.53

实施例 1

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-乙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

向 0.836g 3 - 羟基 - 2,2,- 二甲基丙烷 - 1 - 磺酰胺在 25ml 四氢呋喃的溶液中加入 0.42g 60 % 的油状氢化钠，并将混合物回流 40 分钟. 冷却后，向反应混合物中加入 0.913g 6 - 氯 - 7 - 乙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪并将混合物回流 2 小时。冷却后，将混合物倒入水中，用 1N 盐酸调节到 pH6，用乙酸乙酯 - 四氢呋喃（ 1 ： 1 ）萃取。萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤，干燥（ $MgSO_4$ ），减压蒸除溶剂. 剩余物用硅胶柱色谱纯化，二氯甲烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇（ 10 ： 10 ： 1 ）洗脱. 合并含有目的化合物的部分，且所得结晶用丙酮 - 水重结晶，得到 0.787g 标题化合物。

m.p. 222-224 ℃

$C_{12}H_{19}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C， 45.99； H， 6.11； N， 22.35

实测值(%): C， 45.87； H， 6.14； N， 20.33

实施例 2

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-正丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 0.90g 3 - 羟基 - 2,2,- 二甲基 - 1 - 丙烷磺酰胺和 1.0g 6 - 氯 - 7 - 正丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，按照实施例 1 的同样方法，得到标题化合物 0.77g 。

m.p. 196-197 ℃

$C_{13}H_{21}N_5O_3S \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 45.20; H, 6.70; N, 20.27

实测值(%): C, 45.68; H, 6.39; N, 20.55

实施例 3

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

向 0.669g 3 - 羟基 - 2,2,- 二甲基 - 1 - 丙烷磺酰胺在 30ml 四氢呋喃的溶液中加入 0.336g 60 % 的油状氢化钠, 并将混合物回流 1 小时. 冷却后, 向反应混合物中加入 0.748g 6 - 氯 - 7 - 异丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪并将混合物回流 4 小时. 冷却后, 将混合物倒入冰水中, 用 1N 盐酸调节到 pH6, 用乙酸乙酯 - 四氢呋喃 (1 : 1) 萃取. 萃取液用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 减压蒸除溶剂. 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 二氯甲烷 - 乙酸乙酯 - 甲醇 (10 : 10 : 1) 洗脱. 合并含有目的化合物的部分, 且所得结晶用丙酮 - 水重结晶, 得到 1.10g 标题化合物。

m.p. 197-198 ℃

$C_{13}H_{21}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C, 47.69; H, 6.46; N, 21.39

实测值(%): C, 47.84; H, 6.60; N, 21.33

实施例 4

6-(2,2-二乙基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 0.586g 3 - 羟基 - 2,2,- 二乙基丙烷 - 1 - 磺酰胺和 0.561g 6 - 氯 - 7 - 异丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪, 按照实施例 1 的同样方法, 得到标题化合物 0.967g 。

m.p. 190-192 ℃

$C_{15}H_{22}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C, 50.68; H, 7.09; N, 19.70

实测值(%): C, 50.59; H, 7.30; N, 19.42

实施例 5

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丁基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 0.84g 3 - 羟基 - 2,2,- 二甲基丙烷 - 1 - 磺酰胺和 1.0g 6 - 氯 - 7 - 异丁基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，按照实施例 1 的同样方法，得到标题化合物 0.63g 。

m.p. 132-135 ℃

$C_{14}H_{23}N_5O_3S \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C， 46.78； H， 6.45； N， 19.98

实测值(%): C， 46.91； H， 6.40； N， 19.79

实施例 6

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 1.0g 3 - 羟基 - 2,2,- 二甲基丙烷 - 1 - 磺酰胺和 1.2g 7 - 叔丁基 - 6 - 氯[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，按照实施例 1 的同样方法，得到标题化合物 1.13g 。

m.p. 168-170 ℃

$C_{14}H_{23}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C， 49.25； H， 6.79； N， 20.51

实测值(%): C， 49.12； H， 6.69； N， 20.81

实施例 7

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-正己基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 0.74g 3 - 羟基 - 2,2,- 二甲基丙烷 - 1 - 磺酰胺和 1.0g 6 - 氯 - 7 - 正己基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，按照实施例 1 的同样方法，得到标题化合物 1.5g 。

m.p. 150-151 ℃

$C_{16}H_{27}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C， 52.01； H， 7.37； N， 18.95

实测值(%): C， 52.00； H， 7.32； N， 19.15

实施例 8

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-环戊基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

使用 1.01g 3 - 羟基 - 2,2, - 二甲基丙烷 - 1 - 磺酰胺和 1.27g 6 - 氯 - 7 - 环戊基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，按照实施例 1 的同样方法，得到标题化合物 1.56g 。

m.p. 170-172 ℃

$C_{15}H_{23}N_5O_3S \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C， 49.71； H， 6.67； N， 19.32

实测值(%): C， 49.65； H， 6.69； N， 19.48

实施例 9

7 - 异丙基 - 6 - （ 3 - 氨磺酰 - 1 - 丙氧）[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

将 168mg 的 60 % 油状氢化钠悬浮于 25ml 四氢呋喃中; 加入 279mg 3-羟基丙烷-1-磺酰胺，然后回流 40 分钟. 混合物冷却后，加入 394mg 6 - 氯 - 7 - 异丙基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，然后在室温搅拌 20 小时. 加入冰水后，加入 5N 盐酸使混合物达到 pH5 。用氯化钠饱和溶液，并用四氢呋喃萃取; 萃取液用饱和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥. 干燥的产物在减压条件下浓缩后，所得结晶用乙醚洗涤并用 95 % 乙醇重结晶，得到标题化合物 414mg 。

m.p. 190 - 191 ℃

$C_{11}H_{17}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C， 44.14； H， 5.72； N， 23.39

实测值(%): C， 44.12； H， 5.77； N， 22.92

实施例 10

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-异丙基-2-甲基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

将 252mg 的 60 % 油状氢化钠悬浮于 30ml 四氢呋喃中; 加入 527mg 3-羟基-2,2-二甲基-丙烷-1-磺酰胺，然后回流 1 小时. 混合物冷却后，加入 632mg 6 - 氯 - 7 - 异丙基 - 2 - 甲基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，然后加热回

流 6 小时。混合物冷却后，加入冰水，加入 5N 盐酸使混合物达到 pH5 . 用氯化钠饱和溶液，并用乙酸乙酯－四氢呋喃（ 2 ： 1 ）萃取；萃取液用饱和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。萃取物在减压条件下浓缩后，所得剩余物用硅胶柱色谱纯化，二氯甲烷－乙酸乙酯－甲醇（ 10 ： 10 ： 1 ）洗脱。收集所需部分，所得结晶用 95 % 乙醇重结晶，得到 746mg 标题化合物。

m.p. 196 － 199 ℃

$C_{14}H_{23}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C， 49.25； H， 6.79； N， 20.51

实测值(%): C， 49.18； H， 6.76； N， 20.44

实施例 11

6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-叔丁基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪的制备

将 380mg 的 60 % 油状氢化钠悬浮于 30ml 四氢呋喃中; 加入 980mg 3-羟基-2,2-二乙基-丙烷-1-磺酰胺，然后回流 1 小时. 混合物冷却后，加入 1.0g 7 －叔丁基－ 6 －氯[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪，然后回流 3 小时. 混合物冷却后，加入冰水；加入 5N 盐酸使混合物达到 pH4 . 用氯化钠饱和溶液，并用四氢呋喃萃取；萃取液用饱和盐水洗涤，并用硫酸镁干燥. 萃取物在减压条件下浓缩后，所得剩余物用硅胶柱色谱纯化，二氯甲烷－甲醇（ 30 ： 1 ）洗脱。收集所需部分，得到 720mg 标题化合物.

m.p. 172 － 174 ℃

$C_{16}H_{27}N_5O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C， 52.01； H， 7.37； N， 18.95

实测值(%): C， 51.86； H， 7.31； N， 18.90

药理试验实施例 1

下面描述本发明的化合物[I]或其盐的药理试验结果.

对天竺鼠血小板活化因子（ PAF ）诱导的支气管缩小的作用

使用雄性天竺鼠（体重约 500g ）. 按照 Konzett-Roessler 方法测定天竺鼠中 PAF （ 1μg/kg 静脉注射）诱导的支气管缩小. 将天竺鼠背卧位固定，用乌拉坦麻醉（静脉注射 1.5g/kg ）将气管切开，并将气管通过插管连

接到呼吸器上。将气管插管的副分支连接到气管传感器（ 7020 型，Ugobasile ）上。溢流空气的体积通过气管传感器记录在精密曲线图上（ Recte-Hori-8S,San-ei Sokki ）。天竺鼠用拉加明（ gallamine ）（静脉注射 1mg/kg ）处理后用 PAF （ 1μg/kg ）
处理。在 PAF 处理前 1 小时，口服药物在 5 % 阿拉伯胶溶液中的悬浮液，剂量为 3mg/kg 或 1mg/kg 。结果列于表 1 。

表 1 对 PAF - 诱导的支气管缩小的作用

实施例号	对 PAF - 诱导的支气管缩小的抑制 %	
	1mg/kg, P.O.	3mg/kg, P.O.
1	70	
2	67	
3	72	
4	60	
6	43	83
参考化合物		25

参考化合物： EP562439 中实施例 3 化合物 6-(2,2-二甲基-3-氨磺酰-1-丙氧)-7-甲基[1,2,4]三唑[1,5-b]哒嗪

从表 1 可看出本发明的化合物[I]或其盐比三唑并哒嗪骨架的 7 - 位具有甲基的化合物具有更大的抑制效果。

药理试验实施例 2

1 ）天竺鼠嗜曙红细胞悬浮液的制备

向雄性 Hartley 天竺鼠（体重约 300g ）腹腔内注射 2ml 马血清（ Whittaker Bioproducts ），每周一次，连续 8 周。在最后一次注射后 48 小时后，将 75ml 生理盐水注射入腹腔，并收集灌洗液在 400G （ 1500rpm ）离心 5 分钟。将小丸悬浮于不连续密度梯度的 Percoll （比重 d=1.07 ） 5ml 中，将 Percoll 悬浮液顶层（比重 d=1.112:5ml, d=1.095:10ml, d=1.090:10ml, d=1.085:7ml ）于 18 ℃ 1000G （ 2200rpm ）离心 30 分钟。收集在 d=1.112

和 d=1.095 之间边界带形成的细胞层。将收集的细胞沉积物进行低渗处理（悬浮于水中 30 秒）以除去污染物红细胞。

用含有 10mM Hepes (Dojin Kagaku) (Hanks-Hepe)的 Hanks 溶液洗涤沉积物 3 次，并悬浮于含有 2 % (w/v)人血清白蛋白(wako Pure Chemical) (Hanks-Hepes-HSA)的 Hanks-Hepes 中，使浓度为 5.56 × 10^6 细胞/ml。嗜曙红细胞的纯度为 92 - 96 %，且嗜曙红细胞的存活率不少于 98 %。

2）趋药性抑制分析

向作为下层室的 24 孔陪替氏培养皿中移入 600μl 悬浮于 Hanks-Hepes-HSA 溶液中的 LTB_4（最后浓度为 10^{-8}M，Cascade Biochemical Ltd.），然后在二氧化碳保温箱中在 37 ℃保温 30 分钟。另外，在上层室与 24 孔陪替氏培养皿接触后，将预先在恒温箱中 37 ℃保温 15 分钟的 200μl（5 × 10^6 细胞/ml）嗜曙红细胞悬浮液，加入 Chemotaxicell（聚碳酸酯膜，孔径 3μm，厚度 10μm）作为上层室。在二氧化碳保温箱中反应 2 小时后，除去 Chemotaxicell；向下层室的液体中加入 60μl 2 % (w/v)EDTA 在生理盐水中的溶液。冰冷却混合物后，使用血细胞计数器（Coulter Counter (商标名)）计算迁移到下层室液体中的细胞数。将试验药物溶于二甲基甲酰胺（DMF），加入上层和下层室，达到最后浓度为 10^{-5}M。

方程 1

$$\text{趋药性抑制率} = \left(1 - \frac{\text{存在药物时趋药性细胞总数}}{\text{无药物时趋药性细胞总数}}\right) \times 100$$

表 2 对天竺鼠嗜曙红细胞 LTB_4 - 诱导的趋药性的抑制作用

化合物	趋药性抑制率 %
实施例 1	35
实施例 2	24
实施例 4	23
实施例 5	27
实施例 6	38
实施例 7	24
参考化合物	12

参考化合物：与药理试验实施例 1 中相同

从表 2 可看出，本发明的化合物[I]或其盐比三唑并哒嗪骨架的 7 －位具有甲基的化合物对嗜曙红细胞趋药性具有更大的抑制活性.

药物制剂实施例 1

(1)实施例 3 化合物	10.0mg
(2)乳糖	60.0mg
(3)玉米淀粉	35.0mg
(4)明胶	3.0mg
(5)硬脂酸镁	2.0mg

将 10.0mg 实施例 3 获得的化合物， 60.0mg 乳糖和 35.0mg 玉米淀粉的混合物，使用 0.03ml 10 % 的明胶水溶液（含 3.0mg 明胶）通过 1mm 筛目的筛子制成颗粒，在 40 ℃干燥后再过筛. 所得颗粒与 2.0mg 硬脂酸镁混合，然后压片. 使用蔗糖，二氧化钛，滑石粉和明胶的含水悬浮液对所得核心片进行糖包衣. 包衣的药片用蜂蜡上光得到完成包衣的片剂.

药物制剂实施例 2

(1)实施例 3 化合物	10.0mg
(2)乳糖	70.0mg
(3)玉米淀粉	50.0mg
(4)可溶性淀粉	7.0mg
(5)硬脂酸镁	3.0mg

将 10.0mg 实施例 3 获得的化合物与 3.0mg 硬脂酸镁混合，使用 0.07ml 的可溶性淀粉水溶液（含 7.0mg 可溶性淀粉）制成颗粒. 所得颗粒干燥并与 70.0mg 乳糖和 50.0mg 玉米淀粉混合，然后压片，制成片剂.

药物制剂实施例 3

(1)实施例 3 化合物	5.0mg
(2)氯化钠	20.0mg

(3)加入蒸馏水达到总量 2ml

将 5.0mg 实施例 3 获得的化合物和 20.0mg 氯化钠溶于蒸馏水中，并用蒸馏水稀释至 2.0ml．所得溶液过滤，并无菌包装于 2ml 安瓿中，然后灭菌封装，制得注射液。

工业应用性

由于具有很好的抗－ PAF 和嗜曙红细胞趋药性抑制活性，本发明的化合物[I]或其盐可用作哮喘，过敏性鼻炎，特应性皮炎的预防/治疗药物。