



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90101997.6

[51]Int.Cl⁶

[45]授权公告日 1996 年 3 月 27 日

C07D405 / 14

[24]颁证日 95.12.23

[21]申请号 90101997.6

[22]申请日 90.4.7

[30]优先权

[32]89.4.7 [33]US[31]335,022

[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 弗朗斯·爱德华·詹森斯

加斯敦·斯坦尼斯拉斯·马塞拉

·迪尔斯

约瑟夫·伊丽莎白·林内尔斯

C07D471 / 04

C07D473 / 00 A61K 31 / 44

A61K 31 / 52 A61K 31 / 505

／ ／ (C07D405 / 14,227 : 04,233 : 66,

307 : 38)

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 齐普度

权利要求书 8 页 说明书 55 页 附图页数 0 页

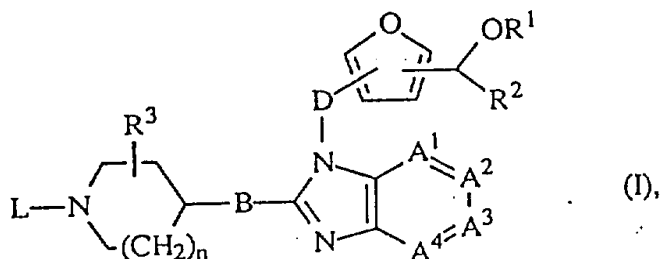
[54]发明名称 羟基烷基咪唑基衍生物的制备方法

[57]摘要

具有抗过敏性质的羟基烷基咪唑基衍生物,其可药用的酸加成盐和其立体异构体的制备方法,含有上述物质的组合物以及治疗患过敏性疾病的温血动物的方法。

权 利 要 求 书

1. 一种制备式(I) 的化合物或其可药用的酸加成盐的方法,



式中, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 为具有下式的二价基:

- CH=CH-CH=CH- (a-1),
- N=CH-CH=CH- (a-2),
- CH=CH-N=CH- (a-4),
- CH=CH-CH=N- (a-5), 或
- N=CH-N=CH- (a-6);

D 为CH₂;

R¹ 为氢, C1-6 烷基, 芳基C1-6 烷基或C1-6 烷羰基;

R² 为氢或C1-6 烷基;

R³ 为氢;

n 为0, 1 或2;

B 为NR⁴ 或CH₂;

R⁴ 为氢或C1-6 烷基;

L 为氢, C1-12 烷基, C1-6 烷羰基, C1-6 烷氧羰基, 或下式基团

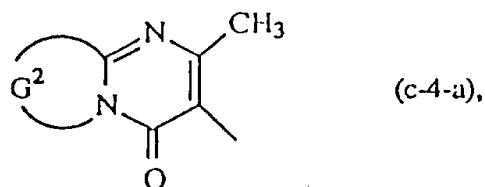
-Al K-R⁵ (b-1),

-Al K-Y-R⁶ (b-2),

-Al K-Z¹-C(=X)-Z²-R⁷ (b-3), 或

-CH₂-CHOH-CH₂-O-R⁸ (b-4), 其中,

R^5 为氰基, 芳基, 吡啶基, 4, 5-二氢-5-氧代-1H-四唑基, 2-氧代-3-噁唑烷基, 2, 3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基, 或下式的双环基,



式中 G^2 为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}-$;

R^6 为氢; C1-6 烷基; 吡啶基或被硝基取代的吡啶基; 嘧啶基; 吡嗪基; 哒嗪基或被卤素取代的哒嗪基; 2, 3-二氢-3-氧代-哒嗪基或 9-甲基-6-嘌呤基;

R^7 为芳基, C1-6 烷基, 1-甲基-1H-吡咯基, 呋喃基, 噻吩基或氨基吡嗪基;

R^8 为芳基;

Y 为 O 或 NH;

Z^1 和 Z^2 各自独立地为 NH 或一个直接的键;

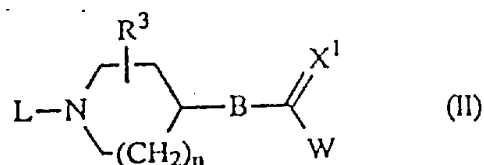
X 为 O;

各 Alk 独立地为 C1-6 链烷二基;

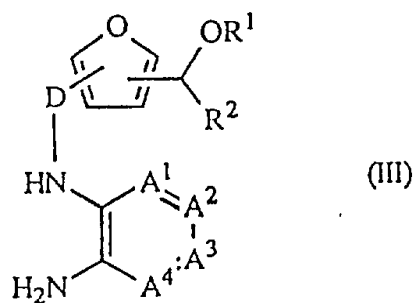
各芳基为未取代的或被 1、2 或 3 个各自独立地选自卤素和 C1-6 烷基的取代基取代的苯基;

所述方法的特征在于:

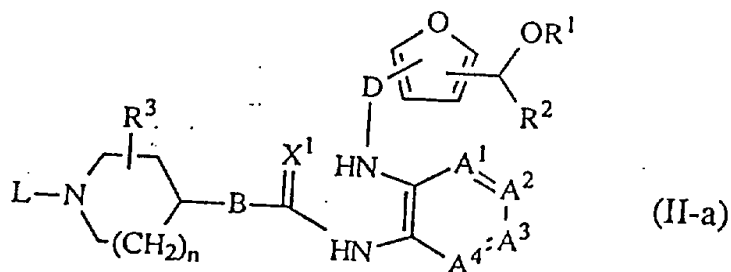
a) 式 (II) 中间体与式 (III) 的取代二胺在反应惰性溶剂中反应,



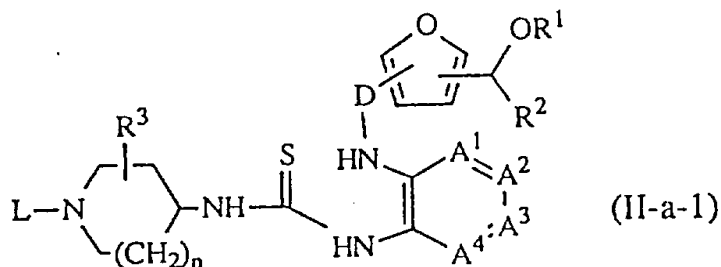
式中 X^1 代表 NH; W 为活性离去基团,



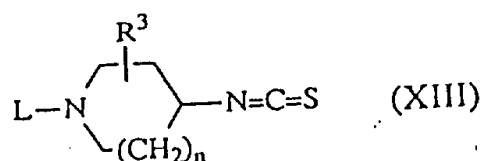
上述反应可经过式(II-a) 中间体进行, 该中间体可就地或者若必要在分离和纯化后, 环化成式(I) 化合物,



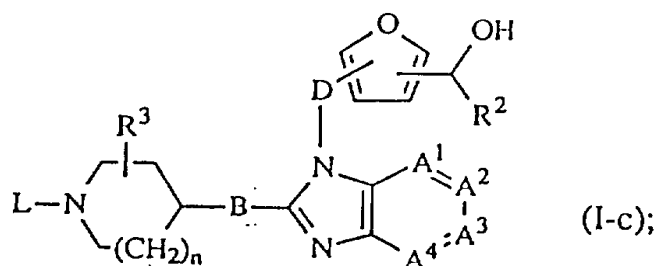
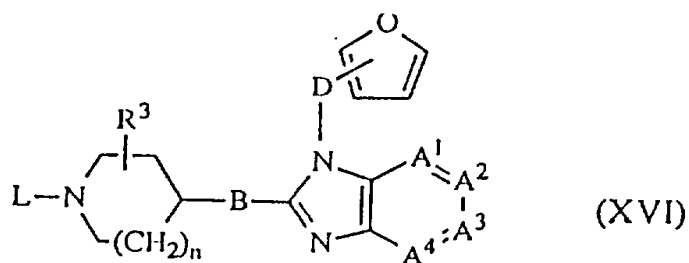
b) 式(II-a-1) 硫脲与金属氧化物在反应惰性溶剂中进行环化脱硫反应,,



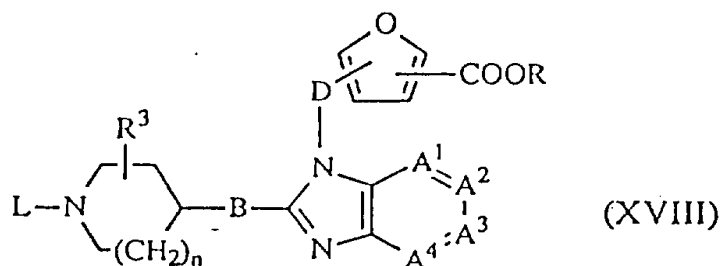
式(II-a-1) 中间体可通过式(XIII) 异硫氰酸酯与式(III) 二胺的缩合就地形成,



c) 式(XVI) 呋喃衍生物与式 R^2-CHO (XVII) 醛在反应惰性溶剂中缩合, 形成式(I-c) 化合物



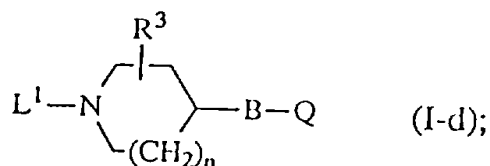
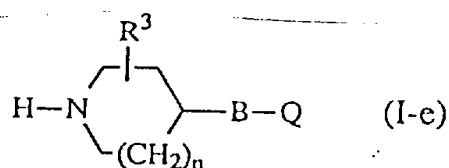
d) 式(XVIII) 羧酸衍生物与氢化铝锂在反应惰性溶剂中反应:



式中R 为烷基,

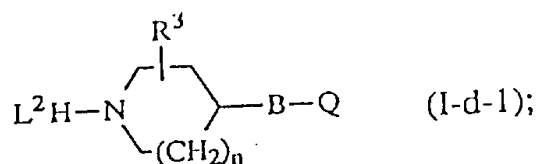
生成 R^2 为氢的式(I-c) 化合物;

e) 式(I-c) 化合物与式 $\text{L}'-\text{W}'$ (XIX) 烷基化试剂在反应惰性溶剂中进行N-烷基化反应, 生成式(I-d) 化合物,

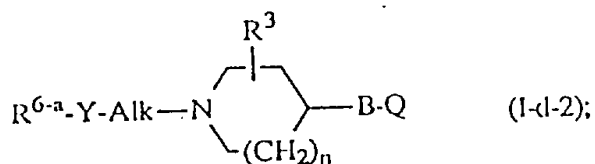
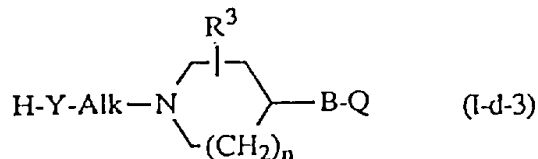


式中 L^1 的定义同 L ,但不是氢;

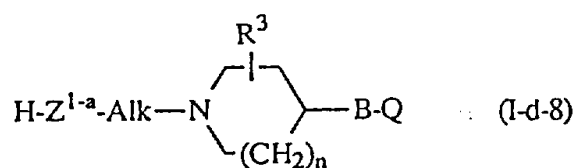
f) 用式 $\text{L}^2=\text{O}$ (XX)醛在反应惰性溶剂中对式(I-e)化合物还原N-烷基化,生成式(I-d-1)化合物,式 $\text{L}^2=\text{O}$ 中 L^2 为C1-12 烷亚基,



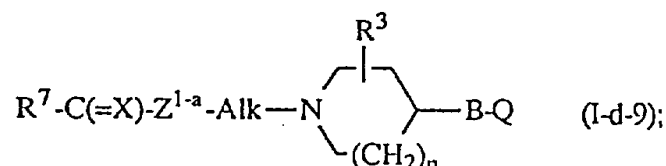
g) 式(I-d-3) 化合物用式 $\text{R}^{6-a}-\text{W}^1$ (XXI)试剂在反应惰性溶剂中烷基化,生成式(I-d-2) 化合物,式(XXI) 中 R^{6-a} 为被硝基取代的吡啶基;被卤素取代的哒嗪基;或2,3-二氢-3-氧代-哒嗪基,



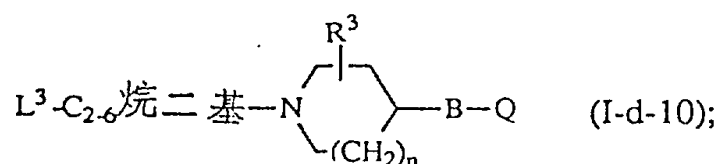
h) 在能形成酯或酰胺的试剂存在下,在反应惰性溶剂中,使式 $\text{R}^7-\text{C}(=\text{X})-\text{OH}$ (XXV)试剂与式(I-d-8)化合物反应;或者通过在反应惰性溶剂中,在把(XXV)中的羟基转化成活性离去基团之后,使(I-d-8)与(XXV)的活性官能团衍生物反应,制备式(I-d-9)化合物,



式中 Z^{1-a} 为 O 或 NH,



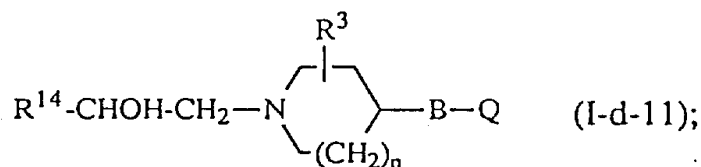
i) 在反应惰性溶剂中, 把(I-e) 化合物加到式 $\text{L}^3\text{-C}_{2-6}\text{烯二基-H}$ (XXVI) 烯中, 制备式(I-d-10) 化合物, 式(XXVI) 中 L^3 为吡啶基,



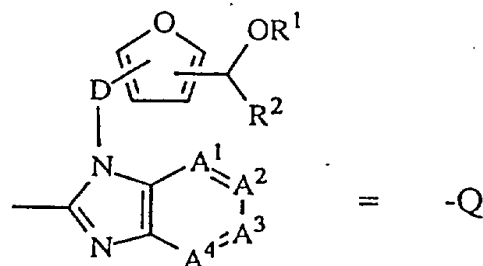
j) 在反应惰性溶剂中, 使式(I-e) 化合物与式(XXVII) 环氧化物反应, 制备式(I-d-11) 化合物,



式中 R^{14} 为氢, 或式 $\text{R}^8\text{-O-CH}_2\text{-}$ 基团,

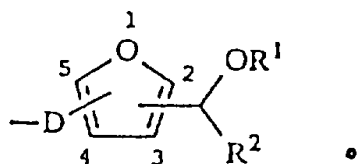


式中 Q 代表下式基团,

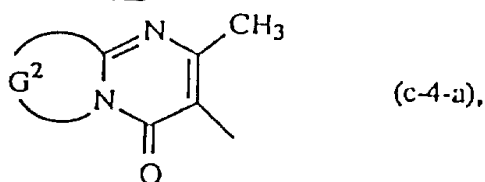


或者按照技术上已知的官能团转化反应，任意地将式(I) 化合物相互转化，而且若需要，可用适当的酸处理，把式(I) 化合物转化为具有治疗活性的无毒的酸加成盐形式，或者反过来，用碱把酸加成盐转化成游离碱。

2. 根据权利要求1 的方法，其特征在于在起始原料中， R^1 为氢或芳基 C_{1-6} 烷基； R^3 为氢；B 为NH或 CH_2 ；n 为1 或2；L 为氢， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷羰基， C_{1-6} 烷氧羰基，或式(b-1)，(b-2)，(b-3) 或(b-4) 基团；或者，下式的部分结构表示(2 - $CH(R^2)OR^1$ - 呋喃-5- 基) CH_2 - 或(3 - $CH(R^2)OR^1$ - 呋喃-5- 基) CH_2 - ，



3. 根据权利要求1 的方法，其特征在于在起始原料中 R^1 为氢； R^2 为氢；n 为1 或2；L 为甲基或式(b-1)，(b-2) 或(b-3) 基团； R^5 为芳基，吡啶基，4,5- 二氢-5- 氧代-1H-四唑基，2- 氧代-3-噁唑烷基，2,3- 二氢-2- 氧代-1H-苯并咪唑基，或下式的双环基，



式中 G^2 为 $-CH=CH-CH=CH-$ ， $-S-(CH_2)_3-$ ， $-S-(CH_2)_2-$ ， $-S-CH=CH-$ 或 $-CH=C(CH_3)-O-$ ；

R^6 为 C_{1-6} 烷基；吡啶基或被硝基取代的吡啶基；嘧啶基；吡嗪基；哒嗪基或被卤素取代的哒嗪基；2,3- 二氢-3- 氧代- 哒嗪基或9- 甲基-6- 嘌呤基；

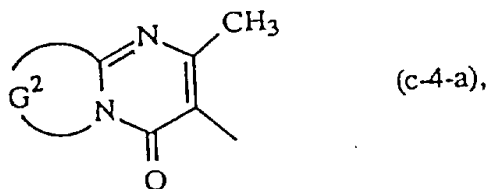
R^7 为芳基， C_{1-6} 烷基，1- 甲基-1H-吡咯基，呋喃基，噻吩基或氨基

吡嗪基;

各Alk 独立地为C1-6链烷二基;

各芳基为未取代的或被1, 2 或3 个各自独立地选自卤素和C2-4 烷氧基的取代基取代的苯基。

4. 根据权利要求3 的方法, 其特征在于在起始原料中R⁵为苯基或由C₂₋₄烷氧基取代的苯基, 吡啶基, 4, 5- 二氢-5- 氧代-1H-四唑基; 2- 氧代-3- 咪唑烷基, 2, 3- 二氢-2- 氧代-1H-苯并咪唑基, 或者下式的双环基团,

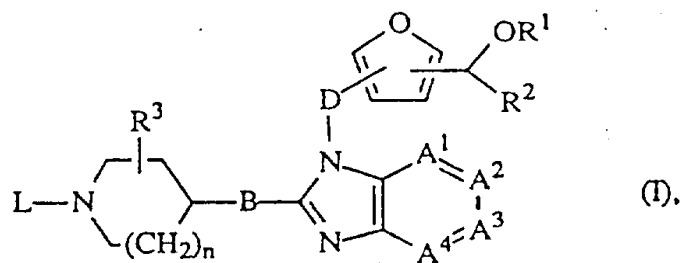


式中G²为-CH=CH-CH=CH-, -S-(CH₂)₃-, -S-(CH₂)₂-, -S-CH=CH- 或-CH=C(CH₃)-O-; 或R⁶为C1-6烷基, 吡啶基或由硝基取代的吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 哒嗪基或由卤素取代的哒嗪基, 或2, 3-二氢-3- 氧代哒嗪基; 或基团(b-3) 为(芳基羰基)C1-6 烷基, C1-6 烷氧羰基-C1-6 烷基或基团Het¹-C(=O)-NH-C1-6 烷基, 其中Het¹为1-甲基-1H-吡咯基, 呋喃基, 噻吩基或氨基吡嗪基。

羟基烷基呋喃基衍生物
的制备方法

在专利US-4,556,660; 4,634,704; 4,695,569;
4,695,575; 4,588,722; 4,835,161; 4,897,401和专利
EP-A-0,206,415; 0,297,661中,公开了作为抗组胺药和 5-
羟色胺拮抗剂的呋喃基和/或烷基呋喃基衍生物。

本发明涉及具有如下结构式的化合物及其可药用的酸加成盐和其
立体异构体,



式中, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 是一个具有下式的二价基

- CH=CH-CH=CH- (a-1),
- N=CH-CH=CH- (a-2),
- CH=N-CH=CH- (a-3),
- CH=CH-N=CH- (a-4),
- CH=CH-CH=N- (a-5),
- N=CH-N=CH- (a-6) 或
- CH=N-CH=N- (a-7),

上述基团(a-1)至(a-7)中的一个或两个氢原子可分别独立地被卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 三氟甲基或羟基取代;

D为 C_{1-4} 烷二基;

R^1 为氢, C_{1-6} 烷基, 芳基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基;

n 为 0, 1 或 2;

B 为 NR^4 , O, S, SO, SO_2 或 CH_2 ;

R^4 为氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基或芳基 C_{1-6} 烷基;

L 为氢, C_{1-12} 烷基, C_{3-6} 环烷基, 由芳基任意取代的 C_{3-6} 烯基, C_{1-6} 烷羰基, C_{1-6} 烷氧羰基, 芳基羰基, 芳基 C_{1-6} 烷氧羰基, C_{1-6} 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 或下式所示的基团

-Alk- R^5 (b-1),

-Alk-Y- R^6 (b-2),

-Alk-Z¹-C(=X)-Z²- R^7 (b-3), 或

-CH₂-CHOH-CH₂-O- R^8 (b-4), 其中

R^5 为卤素, 氰基, 异氰酸根合, 异硫氰酸根合, 芳基, Het 或芳基磺酰基;

R^6 为氢, 芳基, Het 或由卤素, 芳基或 Het 任意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^7 为氢, 芳基, Het 或由卤素, 芳基或 Het 任意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^8 为芳基或萘基;

Y 为 O, S, NR^9 ; 其中 R^9 为氢, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基;

Z^1 和 Z^2 分别独立地为O, S, NR^{10} 或一个直接键; 其中 R^{10} 为氢或 C_{1-6} 烷基;

X为O, S或 NR^{11} ; 其中 R^{11} 为氢, C_{1-6} 烷基或氟基;

每个Alk分别独立地为 C_{1-6} 烷二基;

每个Het是含有1, 2, 3或4个选自氧, 硫或氮的杂原子的五元或六元杂环, 条件是存在的氧和/或硫原子不多于两个, 上述五元或六元环可任意地与五元或六元碳环或也含有1, 2, 3或4个选自氧、硫或氮的杂原子的杂环稠合, 条件是后一个环含有不多于两个的氧和/或硫原子, 而且双环体系中的杂原子总数少于6个; 当Het是一个单环体系时, 它最多可被4个取代基任意取代, 当Het是一个双环体系时, 它最多可被6个取代基任意取代, 所述取代基选自式X二价基; 卤素; 异氰酸根合; 异硫氰酸根合; 硝基; 氟基; 三氟甲基; 式-E基团; 式-Y-E基团; 或式 $-Z^1-C(=X)-Z^2-E$ 基团; 其中X, Y, Z^1 和 Z^2 具有前述的含义; E为氢, 芳基或由芳基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、羟基或 C_{1-6} 烷氧羰基任意取代的 C_{1-6} 烷基;

每个芳基是由1, 2或3个取代基任意取代的苯基, 每个取代基可独立地从如下基团中选择: 卤素, 羟基, 硝基, 氟基, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷硫基, 巯基, 氨基, -或二(C_{1-6} 烷基)氨基, 羧基, C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基;

假设当 R^5 是Het时, 该Het不是2-氨基-3,4-二氢-4-氧代-5-嘧啶基, 其中6位的氢可被一个 C_{1-6} 烷基代替, 3位和氨基的氮原子可被任意取代或由下面的二价基连接起来: $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH=CH-$, $-CH=N-$, $-N=CH-$, 或 $-N=CH-CH_2-$, 其中所述二价基的一个或两个氢原子可分别独立地被 C_{1-6} 烷基代替。

在 R^5 , R^6 或 R^7 为 Het 的式(I)化合物中, 其Het可为部分或完全饱和的或不饱和的。Het为部分饱和或不饱和的并被羟基, 巯基或氨基取代的式(I)化合物, 也可以它们的互变异构形式存在。这些形式虽未在上文中明确说明, 仍被包括在本发明的范围内。

在前述限定中使用的, 卤素是指氟, 氯, 溴和碘; C_{1-6} 烷基是指具有1-6个碳原子的直链或支链的饱和烃基, 例如, 甲基, 乙基, 丙基, 1-甲基乙基, 丁基, 1,1-二甲基乙基, 1-甲基丙基, 2-甲基丙基, 戊基, 己基等; C_{1-12} 烷基是指上面所定义的 C_{1-6} 烷基及其具有7-12个碳原子的高级同系物; C_{3-6} 环烷基是指环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基; C_{3-6} 烯基是指包含一个双键并具有3至6个碳原子的直链或支链的烃基, 例如, 2-丙烯基, 3-丁烯基, 2-丁烯基, 1,2-戊烯基, 3-戊烯基, 3-甲基-2-丁烯基等, 所述 C_{3-6} 烯基与杂原子相连的碳原子最好是饱和的; C_{1-4} 烷二基是指具有1至4个碳原子的直链或支链的二价烃基, 如, 亚甲基, 1,2-乙二基, 1,3-丙二基, 1,4-丁二基及其支链的异构体; C_{1-6} 烷二基是指上面定义的 C_{1-4} 烷二基及其具有5至6个碳原子的高级同系物, 例如, 1,5-戊二基, 1,6-己二基及其支链异构体。

上文提到的可药用的酸加成盐包括式(I)化合物能形成的具有治疗活性的无毒的酸加成盐形式。通过用适当的酸处理式(I)化合物的碱形式, 可方便地获得所述盐形式, 酸可为无机酸, 如氢卤酸如盐酸, 氢溴酸等, 硫酸, 硝酸, 磷酸等; 或有机酸, 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-丙烷三羧酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸,

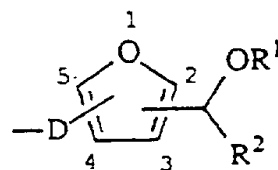
4-甲苯磺酸，环己烷磺酸，2-羟基苯甲酸，4-氨基-2-羟基苯甲酸等。反过来，可将盐形式用碱处理，转化成游离碱形式。

术语酸加成盐也包括式(I)化合物能形成的水合物和溶剂加成形式。这种形式的例子如水合物，醇合物等。

本发明的化合物在其结构中可能具有几个不对称碳原子。每个手性中心可用立体化学符号R和S来表达，R和S与在Pure Appl. Chem., 1976, 45, 11-30中描述的规则相对应。

式(I)化合物的纯的立体异构体可用技术上已知的方法获得。非对映体可用物理方法如选择结晶法和色谱技术例如逆流分配法，液相色谱法等来分离；对映体可按技术上已知的拆分方法相互分离，例如，通过选择结晶它们与手性酸的非对映体盐。如果反应能立体专一地发生，纯的立体异构体也可从适当的起始原料的纯立体异构体衍生得到。如果需要某一特定的立体异构体，更可取的方法是通过立体选择性的制备方法来合成该化合物。这些方法有利地采用对映异构纯的起始物。式(I)化合物的立体异构体显然包括在本发明的范围内。

上文所限定的，式(I)化合物中的部分结构



具体指：(2-CHR²OR¹-呋喃-5-基)-C₁₋₄烷基，(2-CHR²OR¹-呋喃-4-基)-C₁₋₄烷基，(2-CHR²OR¹-呋喃-3-基)-C₁₋₄烷基，(3-CHR²OR¹-呋喃-5-基)-C₁₋₄烷基，(3-CHR²OR¹-呋喃-4-基)-C₁₋₄烷基或(3-CHR²OR¹-呋喃-2-基)-C₁₋₄烷基，其中R¹和R²如在上文中所定义，而C₁₋₄烷基是指具有1至4个碳原子的直链和支链烃基，即甲基，乙基，丙基，甲基乙

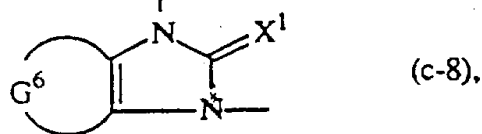
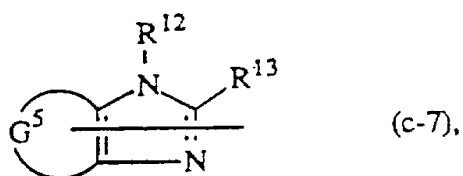
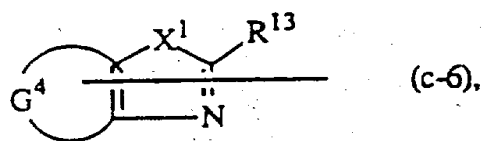
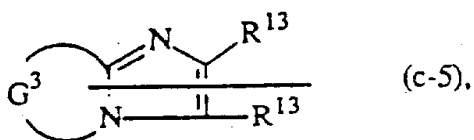
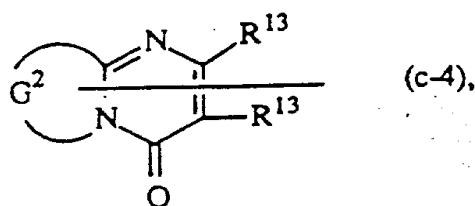
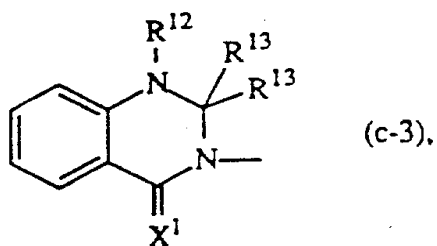
基，丁基，1-甲基丙基，2-甲基丙基和1,1-二甲基乙基。

具体讲，在上文中所限定的 Het 是，

- (i) 含有 1, 2, 3 和 4 个选自氧，硫或氮的杂原子的任意取代的五元或六元杂环，假设环中存在的氧和/或硫原子不多于两个；
- (ii) 含有 1 或 2 个选自氧，硫或氮的杂原子的任意取代的五元或六元杂环，它通过 2 个碳原子或者 1 个碳原子和 1 个氮原子与一个任意取代的五元或六元环稠合，稠环的剩余部分只含有碳原子；
- (iii) 含有 1 或 2 个选自氧，硫或氮的杂原子的任意取代的五元或六元杂环，它通过 2 个碳原子或者 1 个碳原子和 1 个氮原子与一个任意取代的五元或六元杂环稠合，稠环的剩余部分含有 1 或 2 个选自氧，硫或氮的杂原子；

其中，当 Het 为一单环体系时，最多可被 4 个取代基任意取代；当 Het 为一双环体系时，最多可被 6 个取代基任意取代，所述取代基和上文所定义的相同。

更具体地讲，Het 选自：由一个或两个取代基任意取代的吡啶基，取代基可分别独立地选自卤素，氨基，一或二(C₁₋₆烷基)氨基，芳基 C₁₋₆烷基氨基，硝基，氰基，氨基羰基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷硫基 C₁₋₆烷氧羰基，羟基，C₁₋₆烷基羰氧基，芳基 C₁₋₆烷基和羧基；由硝基任意取代的氧化吡啶基；由一个或两个取代基任意取代的嘧啶基，取代基可分别独立地选自卤素，氨基，C₁₋₆烷基氨基，芳基 C₁₋₆烷基氨基，羟基，C₁₋₆烷基，C₁₋₆烷氧基，C₁₋₆烷硫基和芳基 C₁₋₆烷基；由 C₁₋₆烷基或卤素任意取代的咪唑基；由卤素，氨基或 C₁₋₆烷基任意取代的吡嗪基；由卤素或 C₁₋₆烷基任意取代的噻吩基；由卤素或 C₁₋₆烷基任意取代的呋



其中 X^1 和 X^2 分别独立地为O或S；

每个 R^{12} 独立地为氢， C_{1-6} 烷基，芳基 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基，羟基 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧羰基；

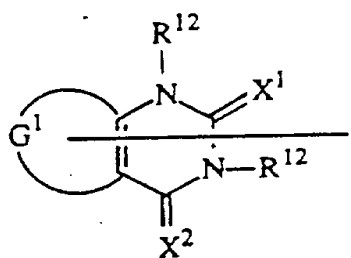
每个 R^{13} 独立地为氢， C_{1-6} 烷基，羟基，巯基， C_{1-6} 烷氧基， C_{1-6} 烷硫基，卤素或 C_{1-6} 烷氧羰基 C_{1-6} 烷基；

在基团(c-1)，(c-4)，(c-5)，(c-6)和(c-7)中的长破折号表示，所述基团(包括 R^{12} 和 R^{13})中的任何氢原子可以代表将Het分别与式(b-1)，(b-2)和(b-3)中的 Alk ，Y或 Z^2 连接的键；

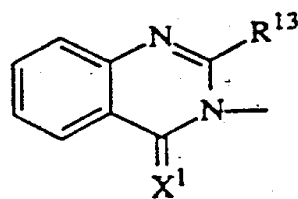
G^1 为 $-CH=CH-CH=CH-$ 或 $-S-CH=CH-$ ；

G^2 为 $-CH=CH-CH=CH-$ ， $-(CH_2)_4-$ ， $-S-(CH_2)_2-$ ， $-S-(CH_2)_3-$ ， $-S-CH=CH-$ ， $-CH=CH-O-$ ， $-CH=C(CH_3)-O-$ ， $-NH-(CH_2)_2-$ ， $-NH-(CH_2)_3-$ ， $-NH-CH=CH-$ ， $-NH-N=CH-CH_2-$ ， $-NH-CH=N-$ 或 $-NH-N=CH-$ ；

喃基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的吡咯基；由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基或芳基 C_{1-6} 烷基任意取代的噻唑基；由一个或两个取代基任意取代的咪唑基，取代基分别独立地为 C_{1-6} 烷基，芳基 C_{1-6} 烷基和硝基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的四唑基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的 1,3,4-噻二唑基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的 5,6-二氢-4H-1,3-噻嗪-2-基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的 4,5-二氢噻唑基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的噁唑基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的 4,5-二氢-5-氧代-1H-四唑基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的 1,4-二氢-2,4-二氧代-3(2H)-嘧啶基；最多由三个取代基任意取代的 4,5-二氢-4-氧代嘧啶基，取代基选自 C_{1-6} 烷基，氨基， C_{1-6} 烷基氨基，芳氨基，芳氨基羰基氨基，芳基 C_{1-6} 烷基氨基和 C_{1-6} 烷基氨基；2,3-二氢-3-氧代吡嗪基；2-氧代-3-噁唑烷基；吡咯烷基；嘧啶基；吗啉基；硫代吗啉基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的二噁烷基；由羟基或 C_{1-6} 烷基任意取代的吡啶基；由羟基或 C_{1-6} 烷基任意取代的喹啉基；由羟基或 C_{1-6} 烷基任意取代的喹唑啉基；由 C_{1-6} 烷基任意取代的喹喔啉基；由卤素任意取代的 2,3-二氮杂萘基；1,3-二氧代-1H-异吡啶-2(3H)-基；2,3-二氢-3-氧代-4H-苯并噁嗪基和 2,3-二氢-1,4-苯并二噁英基，二者都由 C_{1-6} 烷基或卤素任意取代；2-氧代-2H-1-苯并吡喃基和 4-氧代-4H-1-苯并吡喃基，二者均由 C_{1-6} 烷基任意取代；以及下式所示双环杂环基



(c-1),



(c-2),

G^3 为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$,
 $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;
 G^4 为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;
 G^5 为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;
 G^6 为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 或 $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$;

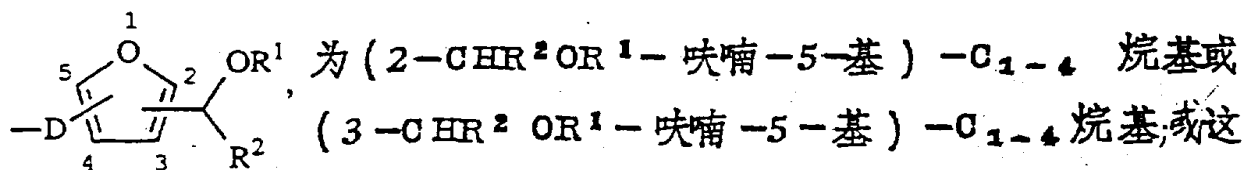
其中, 上述基团 G^1 , G^2 , G^3 , G^4 , G^5 或 G^6 中或式 (C-2) 或 (C-3) 基团的苯部分中的一个或两个氢原子, 当与碳原子相连时, 可被 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷硫基, C_{1-6} 烷氧基或卤素代替; 当与氮原子相连时, 可被 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧羰基或芳基 C_{1-6} 烷基代替。

在 R^1 , R^5 , R^6 和 R^7 的定义中使用的芳基, 具体讲, 为由卤素, C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任意取代的苯基; 在 R^4 和 R^8 的定义中使用的芳基, 具体讲, 为由卤素任意取代的苯基。

一小组特别的式 (I) 化合物包括, 其中 $-\text{A}^1=\text{A}^2-\text{A}^3=\text{A}^4-$ 为式 (a-1) 或 (a-2) 的二价基的式 (I) 化合物; 另一小组特别的式 (I) 化合物包括, 其中 $-\text{A}^1=\text{A}^2-\text{A}^3=\text{A}^4-$ 为式 (a-3) 至 (a-7) 的二价基的式 (I) 化合物。

前述两小组化合物中特别有意义的化合物为下述化合物, 其中 R^1 为氢或芳基 C_{1-6} 烷基; 或 R^8 为氢; 或 B 为 NH 或 CH_2 ; 或 n 为 1 或 2; 或 L 为氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷羰基, C_{1-6} 烷氧羰基, 或

式 (b-1), (b-2), (b-3) 或 (b-4) 基团; 或部分结构

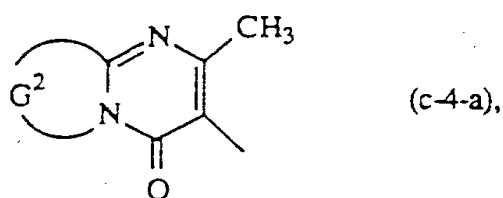


些基团中的几个具有前面所提到的含义。

本发明中更特别有意义的化合物是下面那些特别有意义的式 (I) 化合物, 其中 R¹ 为氢; 或 R² 为氢; 或 n 为 1 或 2; 或 L 为甲基或式 (b-1), (b-2) 或 (b-3) 基团; 或 R⁵ 为芳基或 Het; 或 R⁶ 为 C₁-₆ 烷基或 Het; 或 R⁷ 为芳基, Het 或 C₁-₆ 烷基; 或 Y 为 O 或 NH; 或 Z¹ 和 Z² 分别独立地为 NR¹⁰ 或一个直接键, R¹⁰ 为氢或 C₁-₆ 烷基; 或 X 为 O; 或每个 Alk 为 C₂-₄ 烷二基; 或 Het 为上面所描述的更具体的 Het; 或一些基团具有所提到的含义。

最有意义的化合物为下述更特别有意义的化合物, 其中

R⁵ 为由 C₁-₆ 烷氧基任意取代的苯基; 吡啶基; 4,5-二氢-5-氧代-1H-四唑基; 2-氧代-3-噁唑烷基; 2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基; 或下式的双环基



其中 G² 为 -CH=CH-CH=CH-, -S-(CH₂)₃-,

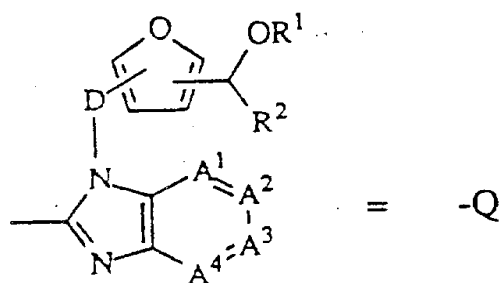
-S-(CH₂)₂-, -S-CH=CH- 或 -CH=C(CH₃)-O-;

R⁶ 为 C₁-₆ 烷基; 由硝基任意取代的吡啶基; 嘧啶基; 吡嗪基;

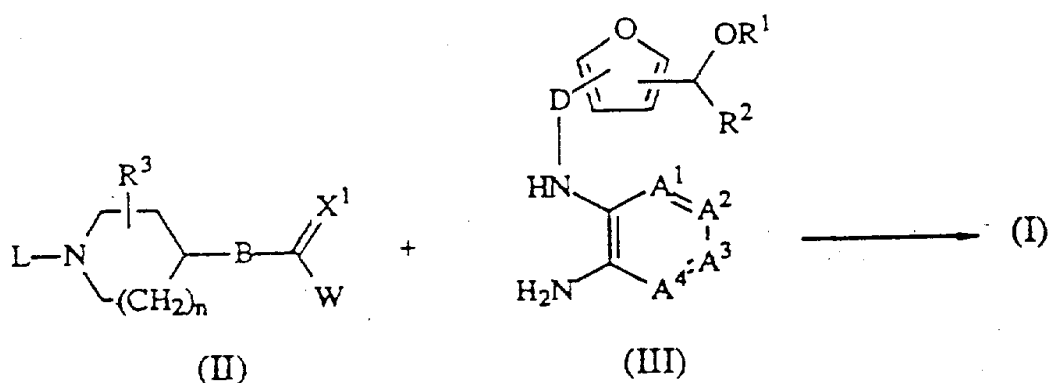
由卤素任意取代的哒嗪基；或 2,3-二氢-3-氧代哒嗪基；
或

基团 (b-3) 为芳基羰基 $C_1 - \text{芳基}$ ， $C_1 - \text{芳基}$ 氨基羰基 $C_1 - \text{芳基}$ 基或基团 $\text{Het}^1 - C(=O) - NH - C_1 - \text{芳基}$ ，其中 Het^1 为 1-甲基-1H-吡咯基，呋喃基，噻吩基或氨基哒嗪基。

为了简化在下面制备中一些化合物和中间体的结构表达，含有咪唑基团与苯、吡啶或嘧啶环稠合的结构部分，在下面用 Q 来代表。



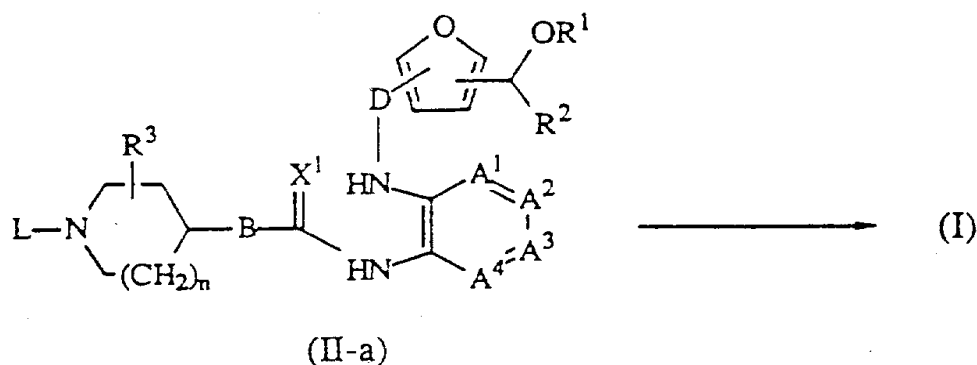
式 (I) 化合物一般可以用式 (II) 中间体与适当的式 (III) 的取代二胺的反应制备。



在该反应式和下面的反应式中，W 代表合适的反应离去基团，例如，

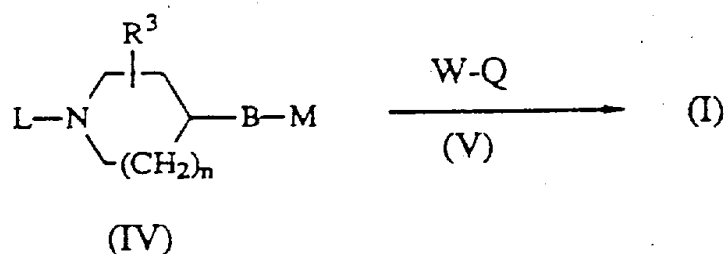
氯，溴或碘； $C_1 - 6$ 烷氧基； $C_1 - 6$ 烷硫基，芳氧基或芳硫基；而 X^1 表示 O，S 或 NH。

B 为 CH_2 和 W 为卤素的式 (II) 衍生物，可以通过相应羧酸与亚硫酰氯，三氯化磷，磷酰氯，多聚磷酸等试剂的卤化反应来就地产生。(II) 与 (III) 的反应可以在适当的惰性溶剂中进行，例如烃类，如苯，己烷等；醚类，如乙醚，四氢呋喃等；酮类，如丙酮，丁酮等；醇类，如甲醇，乙醇，2-丙醇，1-丁醇等；卤代烃类，如氯仿，二氯甲烷等；有机酸类，如乙酸，丙酸等；偶极非质子溶剂，如 N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等；或者上述溶剂的混合物。根据溶剂和 W 的性质，向反应混合物中加入例如一种通常在 N-烷基化反应操作中所采用的碱和/或碘化物盐如碱金属碘化物可能是合适的。升高温度和搅拌可以提高反应速度。在一些情况下，(II) 与 (III) 的反应可以先产生式 (II-a) 中间体，随后可直接地，或者如果必要，在分离和纯化之后环化成所需的式 (I) 化合物。

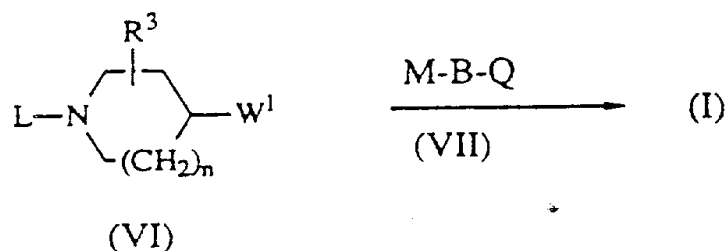


式 (I) 化合物也可以按照技术上已知的取代反应方法，通过式 (IV) 中间体与式 (V) 中间体的反应制备。在 (IV) 和下文中，当 B 不是 CH_2 时，M 为氢，当 B 代表 CH_2 时，M 代表碱金属或碱土金属，

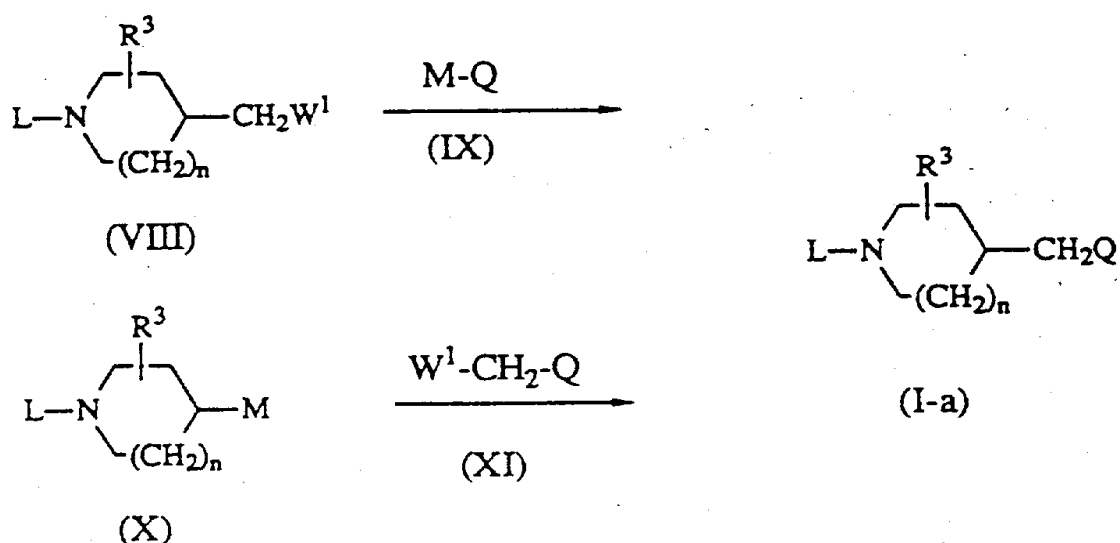
例如 Li 或 Mg。



类似地，式 (I) 化合物也可以通过式 (VI) 中间体与式 (VII) 中间体的反应制备，(VII) 中的 M 具有前面所限定的含义。在式 (VI) 中和下文中，W¹ 代表适当的离去基团，例如卤素，如氯，溴等；或者磺酰氧基，例如，甲磺酰氧基，4-甲基苯磺酰氧基等。

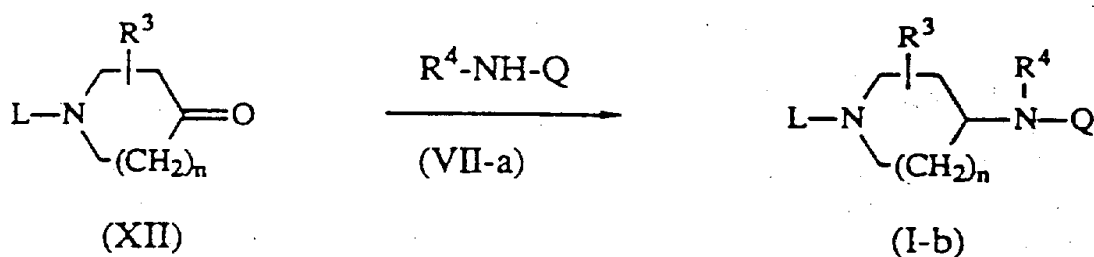


B 为 -CH₂- 的式 (I) 化合物 (用式 (I-a) 表示) 也可通过式 (VIII) 中间体与式 (IX) 中间体的反应或式 (X) 中间体与式 (XI) 中间体的反应制备。



(IV), (VI), (VIII) 和 (X) 分别与 (V), (VII), (IX) 和 (XI) 的反应, 可方便地在适当的反应惰性的溶剂中进行, 例如, 芳烃类, 如苯, 甲苯等; 醚类, 如 1,4-二噁烷, 乙醚, 四氢呋喃等; 卤代烃类, 如氯仿等; N,N-二甲基甲酰胺; N,N-二甲基乙酰胺; 硝基苯; 二甲基亚砷; 1-甲基-2-吡咯烷酮等; 当 M 为氢时, 溶剂也可以是 C₁₋₆ 醇类, 如甲醇, 乙醇, 1-丁醇等; 酮类, 如丙酮, 4-甲基-2-戊酮等。在一些情况下, 特别是当 B 为杂原子时, 加入合适的碱和/或碘化物盐(碱金属碘化物更好)是适宜的, 碱的例子有。例如, 碱金属碳酸盐或碳酸氢盐, 如碳酸钠, 碳酸氢钠等; 氢化钠; 或有机碱, 例如, 三乙胺或 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。略微提高温度和搅拌可以加快反应的速度。

B 为 $-\text{NR}^4-$ 的式 (I) 化合物(用式 (I-b) 表示) 也可以按技术上已知的还原性 N-烷基化方法由式 (XII) 中间体与 B-M 表示 $-\text{NR}^4-\text{H}$ 基团的式 (VII) 中间体(该中间体用式 (VII-a) 表示) 反应制备。

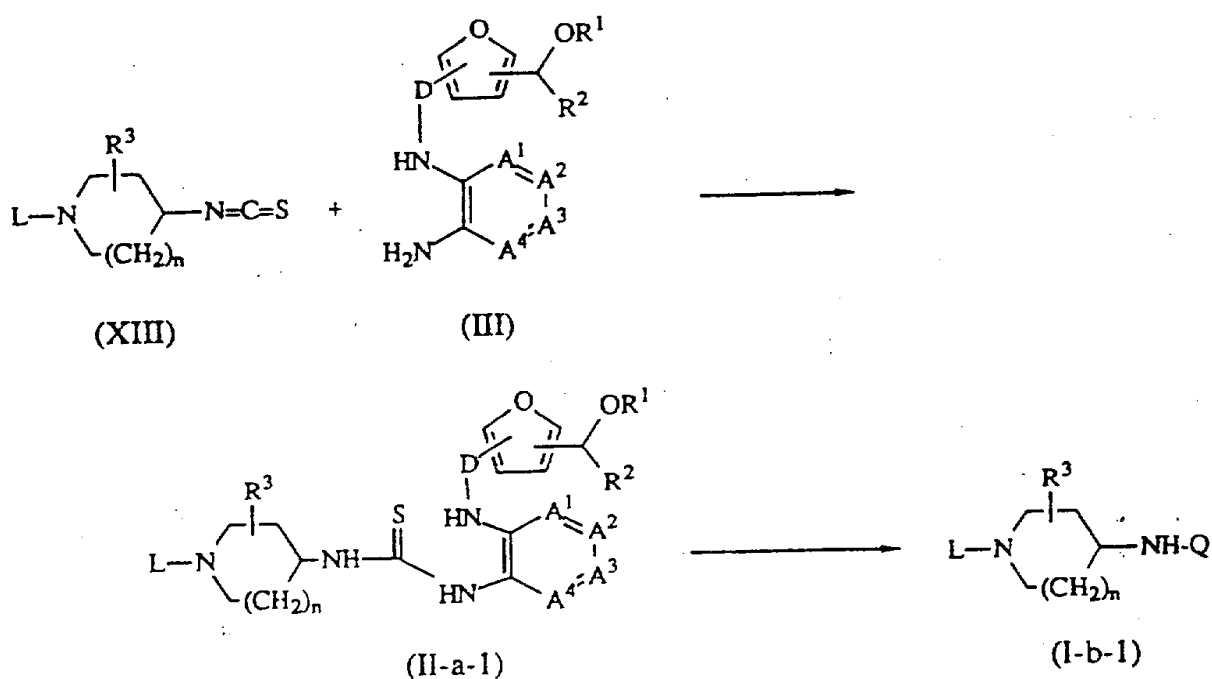


(XII) 与 (VII-a) 的反应，可方便地通过在合适的反应惰性溶剂中混合反应物和适当的还原剂来进行。最好，式 (XII) 的酮首先与式 (VII-a) 中间体反应生成烯胺，后者可随意地进行分离和进一步的纯化，随后再还原烯胺。合适的溶剂为，例如水； C_{1-6} 醇，如甲醇，乙醇，2-丙醇等；醚类，如1,4-二噁烷等；卤代烃类，如氯仿等；偶极非质子溶剂，如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，二甲基亚砜等；或这些溶剂的混合物。适当的还原剂为，例如，金属或复合金属氢化物，如硼氢化钠，氰基硼氢化钠，氢化铝锂等。氢气在合适的催化剂存在下也可被用作还原剂，催化剂有，例如，Pd-C，Pt-C等。为了防止所不期望的反应物和反应产物中某些官能团的进一步氢气，向反应混合物中加入适当的催化剂毒剂例如噻吩等是有利的。

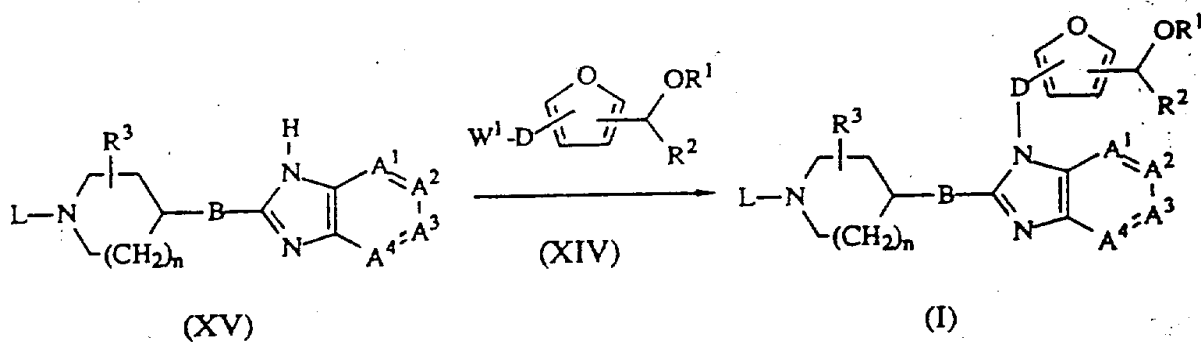
B 为 -NH- 的式 (I) 化合物 (用式 (I-b-1) 表示) 也可通过其中 X 为 S 的适当的式 (II-a) 硫脲的环化脱硫反应制备，该硫脲用式 (II-a-1) 代表，它可通过式 (VIII) 异硫氰酸酯和式 (III) 二胺缩合就地产生。

上述环化脱硫反应可通过 (II-a-1) 与合适的卤代烷 (最好是碘甲烷) 在适当的反应惰性溶剂中的反应来进行，溶剂有，例如， C_{1-6} 醇，如甲醇，乙醇，2-丙醇等。或者上述环化脱硫反应也可以按照

技术上已知的方法，在适当的溶剂中通过(II-a-1)与适当的金属氧化物或盐反应进行，金属氧化物或盐有，例如Hg(II)或Pb(II)氧化物或盐，如HgO, HgCl₂, Hg(OAc)₂, PbO或Pb(OAc)₂。在一些情况下，向反应混合物中补充少量的硫是适宜的。甲烷二亚胺化合物，特别是二环己基碳二亚胺也可用作环化脱硫试剂。



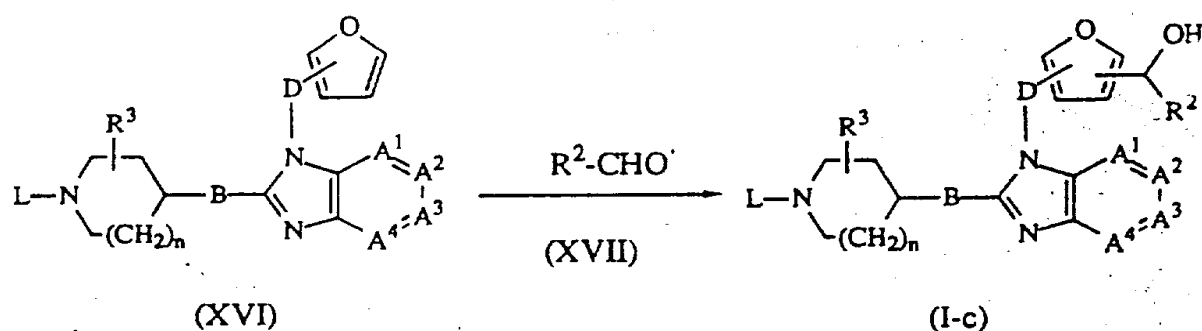
式(I)化合物也可以通过用合适的式(XIV)烷基化试剂对式(XV)中间体N-烷基化来制备。



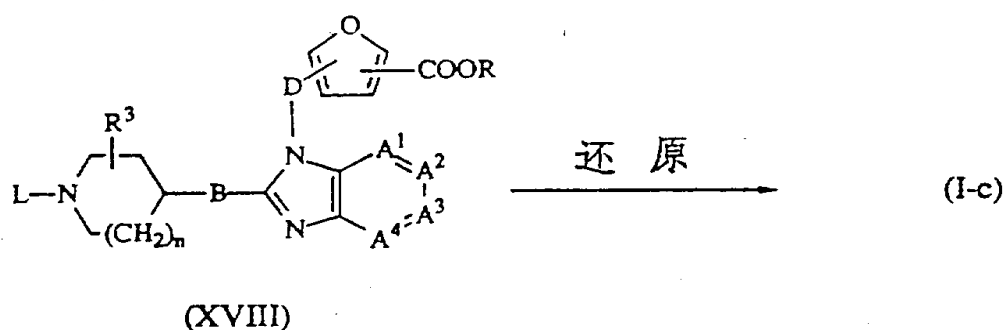
上述N-烷基化反应可方便地在反应惰性溶剂中进行，溶剂如，水；芳香烃，如苯，甲苯，二甲苯等；醇，如甲醇，乙醇，1-丁醇等；酮，如丙酮，4-甲基-2-戊酮等；醚，如四氢呋喃，1,4-二噁烷，乙醚等；偶极非质子溶剂，如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，二甲亚砜，硝基苯，1-甲基-2-吡咯烷酮等；或上述溶剂的混合物。加入适当的碱，可以吸收在反应过程中释放出来的酸，碱可以为，碱金属或碱土金属的碳酸盐，碳酸氢盐，烷氧化物，氢化物，氮化物，氢氧化物或氧化物，如碳酸钠，碳酸氢钠，碳酸钾，甲醇钠，乙醇钠，叔丁醇钾，氢化钠，氨基钠，氢氧化钠，碳酸钙，氧化钙等；或有机碱，如三级胺，如三乙胺，N-(1-甲基乙基)-2-丙胺，4-乙基吗啉，吡啶等。在一些情况下，加入碘化物盐，最好是碱金属碘化物，是合适的。略微提高反应温度和搅拌可提高反应的速度。另外，在惰性气氛例如无氧氩气或氮气下进行上述N-烷基化反应是有利的。

或者，上述N-烷基化反应可应用技术已知的相转移催化反应条件进行。该条件包括，任意地在上述惰性气氛下，在合适的相转移催化剂存在下，搅拌反应物和合适的碱。相转移催化剂有，例如，三烷基苯甲基铵，四烷基铵，四烷基磷和四芳基磷的卤化物，氢氧化物，硫酸氢盐等催化剂。

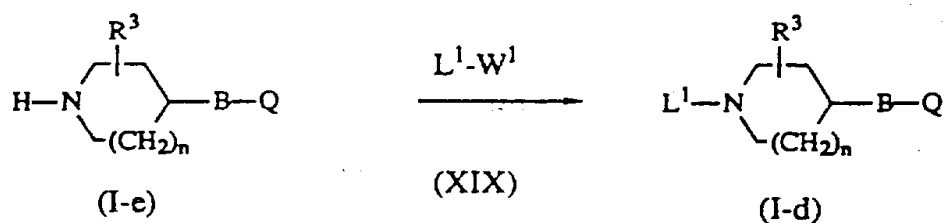
R^1 为氢的式(I)化合物(用式(I-c)代表)也可通过在合适的酸存在下，由式(XVI) 呋喃衍生物与醛 R^2-CHO (XVII) 的缩合来制备。



所述式 (I-c) 化合物也可通过在反应惰性溶剂中用还原剂还原式 (XVIII) 羧酸衍生物来制备, 式 (XVIII) 中 R 为氢, 烷基或芳基, 还原剂有, 例如, 氢化铝锂, 硼氢化锂, 硼氢化钠等, 溶剂有, 例如, 四氢呋喃, 乙醚, 1,4-二噁烷等。或者, 上述式 (I-c) 化合物通过下面的方法制备, 即使所述羧酸 (XVIII) 或其盐形式与有机金属试剂特别是 $\text{C}_1 - 6$ 烷基锂反应, 然后用还原剂 (如氢化铝锂, 硼氢化锂, 硼氢化钠等) 在反应惰性溶剂 (如, 醚如四氢呋喃, 乙醚或 1,4-二噁烷等) 中还原所得到的中间体酮。

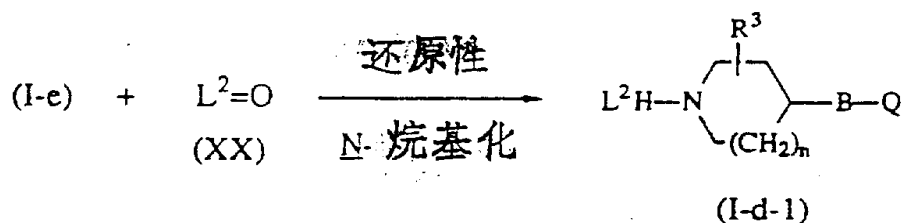


L 不是氢 (该 L 用 L^1 代表) 的式 (I) 化合物 (用式 (I-d) 代表) 也可通过用式 (XIX) 烷基化试剂对 L 为氢的式 (I) 化合物 (用式 (I-e) 表示) N-烷基化制备。



所述 N-烷基化反应可方便地按照技术上已知的 N-烷基化方法如上面所描述的从 (XIV) 和 (XV) 制备 (I) 的方法进行。

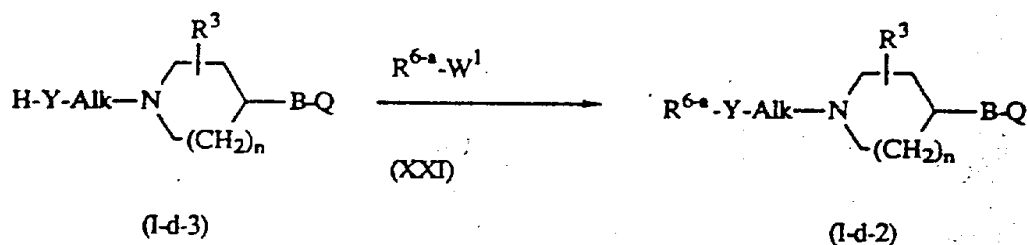
L 为 C₃₋₆ 环烷基, C₁₋₁₂ 烷基, 式 (b-1), (b-2) 或 (b-3) 基团 (该 L 用 L²H- 代表) 的式 (I-d) 化合物 (用式 (I-d-1) 代表) 也可通过 (I-e) 与适当的式 L²=O (XX) 酮或醛的还原性 N-烷基化反应制备, 所述的 L²=O 为其中两个偕氢原子为 =O 代替而 L² 为一个偕二价基 (包括 C₃₋₆ 环烷亚基, C₁₋₁₂ 烷亚基, R⁵-C₁₋₆ 烷亚基, R⁶-Y-C₁₋₆ 烷亚基和 R⁷-Z²-C(=X)-Z¹-C₁₋₆ 烷亚基) 的式 L²H₂ 中间体。



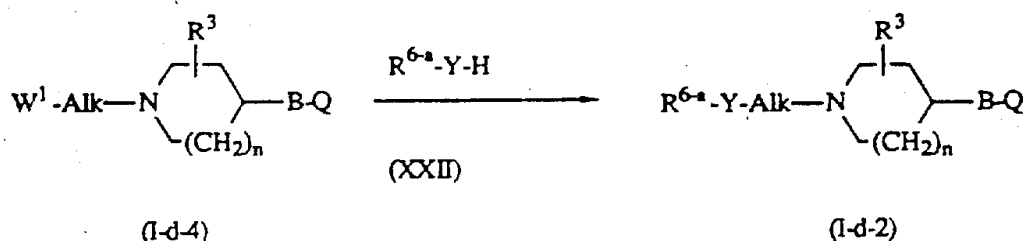
上述还原性 N-烷基化反应可方便地按照上述从式 (VII-a) 和 (XII) 制备式 (I-b) 化合物的方法进行, 尤其可按照催化氢化方法进行。

L 为式 (b-2) 基团、R⁶ 为芳基或 Het 的式 (I) 化合物 (所述化合物用式 (I-d-2) 代表, 所述 R⁶ 用 R^{6-a} 代表) 也可通过用式

过用式 (XXI) 试剂对 L 为式 (b-2) 基团、R⁶ 为氢的式 (I) 化合物 (用式 (I-d-3) 代表) 烷基化来制备。



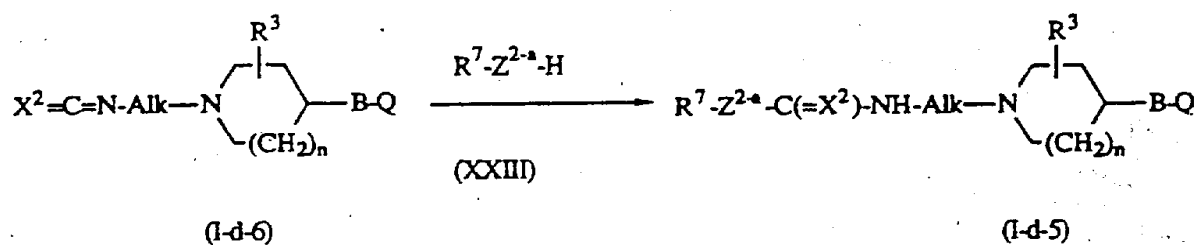
类似地，式 (I-d-2) 化合物也可通过用式 (XXII) 试剂处理式 (I-d-4) 化合物制备。



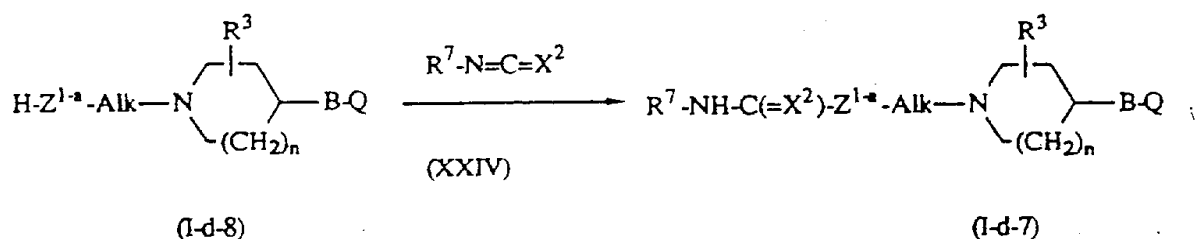
(I-d-3) 与 (XXI) 和 (I-d-4) 与 (XXII) 的烷基化反应可方便地在反应惰性溶剂中进行，溶剂有，例如芳烃类，如苯，甲苯，二甲苯；酮，如，丙酮，4-甲基-2-戊酮；醚，如1,4-二噁烷，乙醚，四氢呋喃；偶极非质子溶剂，如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺，二甲亚砜，硝基苯，1-甲基-2-吡咯烷酮等。加入适当的碱，可用来吸收在反应过程中释放出来的酸，所用的碱有，例如，碱金属碳酸盐或碳酸氢盐，氢化钠或有机碱，如三乙胺，或N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。略微提高温度可加快反应的速度。

L 为式 (b-3) 基团，Z¹ 为 NH，Z² 不是一个直接的键，而且 X 不是 NR¹¹ 的式 (I) 化合物 (所述 Z² 和 X 分别用 Z^{2-a} 和 X^a 代表，所述化合物用式 (I-d-5) 代表) 可通过使式 (XXIII) 试剂与式

(I-d-6) 异氰酸酯 ($X^2 = O$) 或异硫氰酸酯 ($X^2 = S$) 的反应来制备。

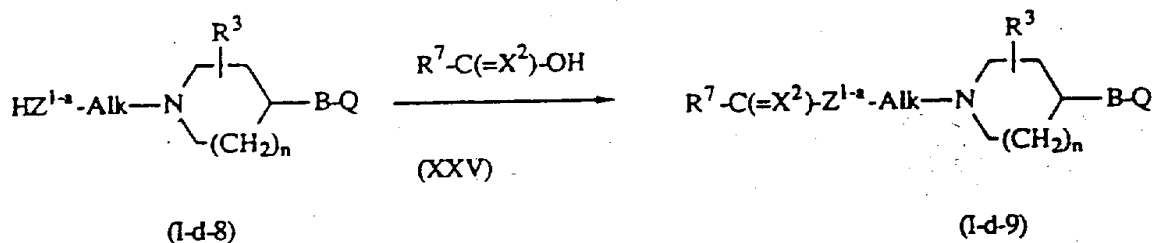


L 为式 (b-3) 基团, Z^2 为 NH, Z^1 不是一个直接的键, 而且 X 不是 NR^{11} 的式 (I) 化合物 (所述 Z^1 和 X 分别用 Z^{1*} 和 X^2 代表, 所述化合物用式 (I-d-7) 代表) 可通过式 (XXIV) 异氰酸酯 ($X^2 = O$) 或异硫氰酸酯 ($X^2 = S$) 与式 (I-d-8) 化合物的反应制备。



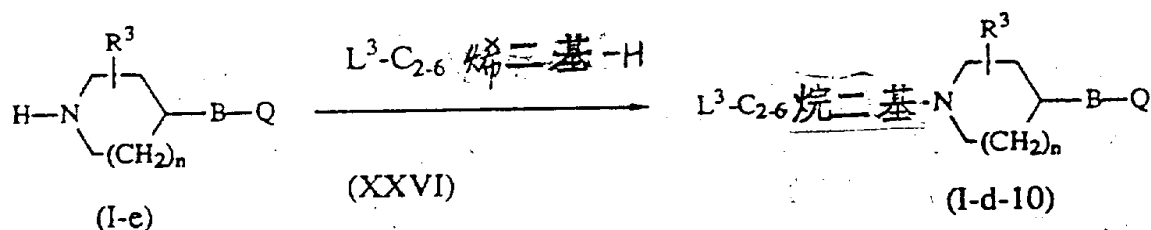
(XXIII) 与 (I-d-6) 或 (XXIV) 与 (I-d-8) 的反应一般可在合适的反应惰性溶剂中进行, 溶剂有, 例如, 醚, 如四氢呋喃等, 卤代烃, 如氯仿等。提高反应温度可加快反应的速度。

L 为式 (b-3) 基团, Z^2 为一直接的键, Z^1 不是一个直接的键, 而且 X 不是 NR^{11} 的式 (I) 化合物 (所述 Z^1 和 X 用 Z^{1*} 和 X^2 代表, 所述化合物用式 (I-d-9) 代表) 可通过式 (XXV) 试剂或其活性官能团衍生物与式 (I-d-8) 化合物的反应制备。



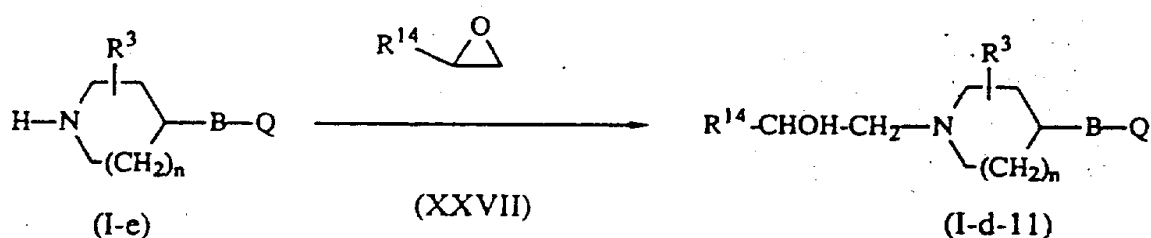
(XXV)与(I-d-8)的反应一般可按照技术上已知的酯化或酰胺化反应的方法进行。例如，羧酸可转化成活性衍生物，如酸酐或酰氯，随后再与(I-d-8)反应；或者用一种能形成酰胺或酯的合适试剂如N,N-二环己基碳二亚胺或2-氯-1-甲基吡啶碘化物等，使(XXV)与(I-d-8)反应。所述反应可最方便地在合适的溶剂中进行，溶剂有：例如，醚，如四氢呋喃，卤代烃，如二氯甲烷，氯仿，偶极非质子溶剂等。加入碱如三乙胺等可能是合适的。

L为式 $\text{L}^3 - \text{C}_{2-6}$ 烷二基， L^3 为芳基、Het、芳基磺酰基或式 $\text{R}^7 - \text{Z}^2 - \text{C}(=\text{X}) -$ 基的式(I)化合物(该式(I)化合物用式(I-d-10)代表)可通过式(I-e)化合物对适当的式(XXVI)烯的加成反应制备。



L为2-羟基- C_{2-6} 烷基或式(b-4)基团的式(I)化合物(该化合物用(I-d-11)代表)可通过式(I-e)化合物与环氧化物(XXVII)的反应制备，(XXVII)中的 R^{14} 为氢， C_{1-4} 烷基或

R^8-O-CH_2- 基团。



(I-e) 分别与 (XXVI) 和 (XXVII) 的反应，可在反应惰性溶剂中通过搅拌，如需要，还可以加热反应物来进行，溶剂有：例如，酮，如丙酮，4-甲基-2-戊酮，醚，如四氢呋喃，乙醚，醇，如甲醇，乙醇，1-丁醇，偶极非质子溶剂，如N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺等。

R^5, R^6 或 R^7 为 Het 的式 (I) 化合物也可以按照技术上已知的制备杂环体系的方法或者类似的方法来制备。一些这样的环化方法描述在 US-4,695,575 和其中引用的文献，特别是 US-4,335,127；4,342,870 和 4,443,451 中，这些文献在此引入作为参考。

式 (I) 化合物也可按照技术上已知的官能团转化方法而相互转化。这类方法的实例列举如下。含有氰基取代基的式 (I) 化合物可转化成相应的胺，方法为：在适当的催化剂如铂-炭，阮内镍等的存在下，在一种含氢的介质中，搅拌，若必要，加热起始的氰基化合物。合适的溶剂有：例如，甲醇，乙醇等。氨基用 CS_2 处理可转化成相应的异硫氰酸根基，该转化可任意地在 N,N-二环己基碳二亚胺的存在下进行。氨基可按照技术上已知的方法烷基化或酰基化，如 N-烷基化，N-酰基化，还原性 N-烷基化等方法。含有芳基- CH_2- 取代的氨

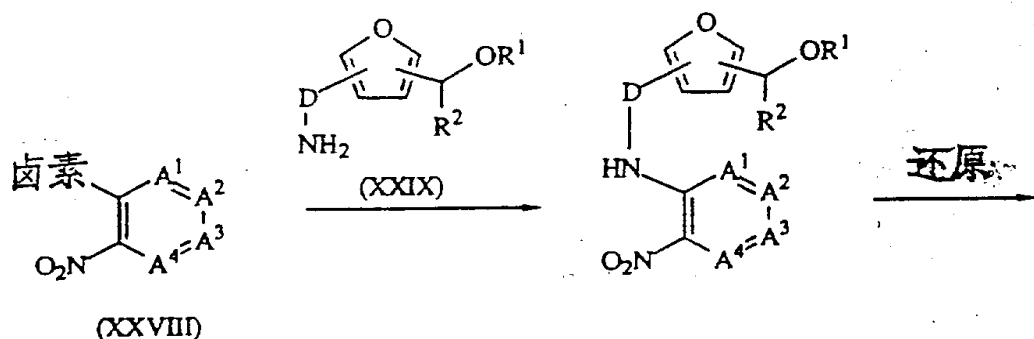
基的式 (I) 化合物, 可在适当的催化剂 (如钨-炭, 铂-炭等) 存在下, 通过用氢处理起始化合物而氢解, 该反应最好在醇介质中进行。

在前面和后面的所有制备中, 反应产物可从反应混合物中分离出, 如果必要, 可按照一般已知的操作方法进一步纯化。

在前面的制备中, 一些中间体和起始原料是已知的化合物, 可按照技术上已知的制备该化合物或类似化合物的方法来制备, 另外一些化合物则是新化合物。一些这样的制备方法将在后面作更详细的描述。

起始原料如式 (II), (IV), (VI), (VIII), (X), (XII), (XIII), (XV) 和 (XVI) 中间体可方便地按照类似下列专利中所描述的方法来制备: US-4,219,559; 4,556,660; 4,634,704; 4,695,569; 4,695,575; 4,588,722; 4,835,161 和 4,897,401 以及 EP-A-0,206,415; 0,282,133; 0,297,661 和 0,307,014。

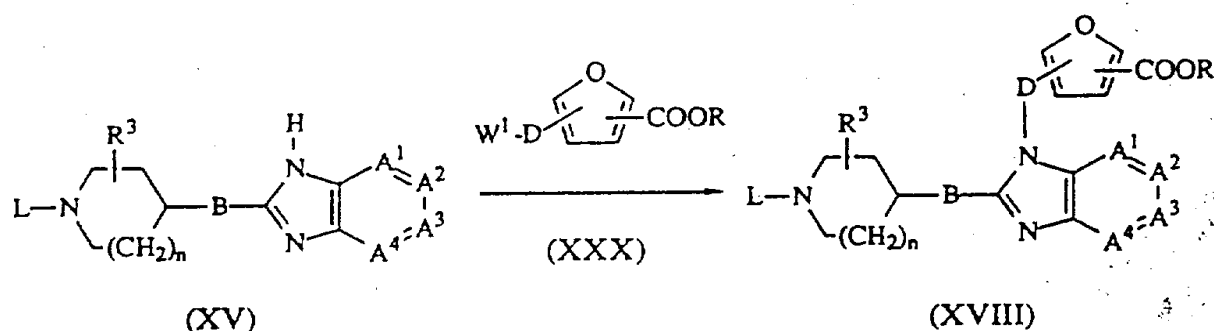
式 (III) 中间体可通过带有邻位卤素和硝基取代基的芳香原料 (XXVIII) 与合适的式 (XXIX) 胺进行反应, 然后进行技术上已知的硝基成胺的还原反应来制备。



然后, 式 (V), (VII), (IX) 和 (XI) 中间体可按照技术上已知

的转化带有邻位氨基的芳香产物成苯并咪唑，咪唑并吡啶和/或嘌呤的方法，从式(Ⅲ)中间体制备。

按照上面所描述的从中间体(XV)和(XIV)制备式(I)化合物的方法，式(XVIII)中间体可方便地通过用式(XXX)的适当取代的呋喃羧酸衍生物对式(XV)中间体N-烷基化来制备，(XXX)中R为氢，烷基或芳基。



式(I)化合物，其可药用的酸加成盐和立体异构体具有有用的药理学性质。更具体地讲，它们是活性抗组胺剂，这可清楚地用下述试验所得到的结果说明，即“对化合物48/80诱导的大鼠死亡的保护”实验，“用豚鼠进行的组胺拮抗”试验和“用狗进行的蛔虫过敏”试验〔见Arch.Int.Pharmacodyn.Ther.251,39-51(1981)〕。除了它们的抗组胺性质，一些本发明化合物通常也显示有5-羟色胺拮抗活性，这可用“化合物48/80诱导的大鼠胃损害”试验说明。

鉴于它们的抗组胺和5-羟色胺拮抗活性，式(I)化合物和它们的酸加成盐在治疗过敏性疾病中是非常有用的，例如，过敏性鼻炎，过敏性结膜炎，慢性荨麻疹，过敏性哮喘等。

考虑到目的化合物的有用的药理学性质，可把目的化合物配制成各种适于服用的药物形式。为制备本发明的药物组合物，可把有效量

的呈碱形式或酸加成盐形式的具体化合物作为活性成分，与可药用载体做成紧密混合物，可以根据给药所需的制剂形式采用各种载体形式。希望把这些药物组合物做成特别适于口服、直肠给药、经皮给药或非肠道注射用的单一剂型。例如，在制备口服剂型时，在口服液体制剂如悬浮液、糖浆、酏剂及溶液的情况下，可以使用任何常用的药物介质如水、二醇类、油、醇类等；或在粉剂、丸剂、胶囊剂和片剂情况下，可以使用固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于易于服用，所以片剂和胶囊剂是最有利的口服单位剂型，在此种情况下，很显然使用的是固体药物载体。对于非肠道组合物，载体通常包括无菌水（至少大部分），虽然也包括其它成分（如提高溶解度的成分）。例如，可以制备注射液，其中的载体包括盐溶液，葡萄糖溶液或两者混合液。也可以制备可注射悬浮液，在此情况下，可以使用适当的液体载体和助悬剂等。在适于经皮给药的组合物中，载体可随意地包括提高穿透性的试剂和/或合适的润湿剂，还可随意地与少量比例任何性质的合适的添加剂结合，所述添加剂不对皮肤产生任何明显的有害影响。所述添加剂可以有利于皮肤给药和/或有助于制备所需的组合物。这些组合物可以多种方式给药，如作为皮用膏药（斑贴）、点剂（spot-on）或软膏给药。由于式（I）化合物的酸加成盐比相应的碱的溶解度大，显然上述盐更适于制备水溶液组合物。

由于易于服用和剂量均一，所以把药物组合物配制成剂量单位形式是特别有利的。本说明书和权利要求书中所用的“剂量单位形式”是指适于作为一个单位剂量的分散单位，每一单位含有与所需的药物载体结合的预定量的活性成分，该量是根据产生所需治疗效果计算的。这种剂量单位形式的例子有片剂（包括刻痕片和包衣片）、胶囊、丸

剂、散剂、糯米纸囊剂、注射液或注射悬浮液、茶匙、汤匙等，及其分隔开来的多室剂型。

本发明也涉及，通过给患所述过敏疾病的温血动物抗过敏有效量的式(I)化合物或其可药用的酸加成盐形式来治疗温血动物疾病的方法。

治疗温血动物的过敏性疾病的熟练人员可很容易从下面列出的试验结果确定有效量。一般来讲，期望抗过敏有效量为大约 0.001mg/kg 到大约 100mg/kg 体重，最好为 0.01mg/kg 到大约 1mg/kg 体重。

下面的实例是说明而不是限定本发明所有方面的范围。如果没有另外的声明，其中的“份”均以重要计算。

实验部分

A. 中间体的制备

实例 1

28.8 份 4-(1-H-苯并咪唑-2-基氨基)-1-哌啶甲酸乙酯 (按 U.S.-4,219,559 的实例 XIV 中的方法制备)，33.9 份 5-氯甲基-2-呋喃甲酸乙酯，15.9 份碳酸钠和 282 份 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在 70°C 搅拌两夜，将反应混合物倒入水中，用甲苯提取产物，用水洗涤提取液，干燥，过滤并蒸发，残留物用柱色谱纯化 (硅胶； $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3)，蒸发所要部分的洗脱液，残留物在乙醚中搅拌，过滤并干燥，得 31.2 份 (70.8%) 4-[[[1-[[5-(乙氧羰基)-2-呋喃基]甲基]-1-H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶甲酸乙酯；mp. 136.0°C (中间体 1)。

以相似的方法，4-(1-H-苯并咪唑-2-基氨基)-六氢-1-H-氮

杂草-1-甲酸乙酯(按1989年1月4日公开的专利EP-0,297,661中实例9的方法制备)可转化为4-[[1-[[5-(乙氧羰基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]六氢-1H-氮杂草-1-甲酸乙酯(中间体2);3-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)-1-吡咯烷甲酸乙酯·单盐酸盐(按1989,1,4公开的专利EP-0,297,661中实例8的方法制备)转化为3-[[1-[[5-(乙氧羰基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-吡咯烷甲酸乙酯(中间体3)。

实例2

在氮气气氛和搅拌下,向470份N,N-二甲基甲酰胺中分批加入17.3份在矿物油中分散的氯化钠(50%)和91.6份2-[[1-苯甲基-4-哌啶基]甲基]-1H-苯并咪唑(按美国专利4,695,575中实例16的方法制备)。搅拌1小时后,在冷却下,滴加67.9份5-氯甲基-2-呋喃甲酸乙酯,继续搅拌1小时,然后向反应混合物中加水。用甲苯提取产物,用水洗涤提取液,干燥,过滤并蒸发。残留物用甲苯共沸干燥(2x),得到119份(86.7%)5-[[2-[[1-苯甲基-4-哌啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲酸乙酯(中间体4)。

按照同样的方法,从适当的起始原料开始,可以制备下列中间体。

5-[[2-[[1-[[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-哌啶基氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲酸甲酯; mp. 124.4 °C (中间体5),

5-[[2-[[1-[[2-(4-甲氧基苯基)乙基]-4-哌啶基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-3-呋喃甲酸乙酯; mp. 121.9 °C

(中间体6)，

5-[[2-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲酸甲酯；mp. 169.5℃(中间体7)，

5-[[2-[(1-甲基-4-哌啶基)氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-3-呋喃甲酸乙酯(Ⅱ)-2-丁烯二酸盐(1:2)；mp. 200.9℃(中间体8)，

2-[[2-[[1-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-4-哌啶基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-3-呋喃甲酸乙酯(中间体9)，

4-[[1-[[3-(乙氧羰基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶甲酸乙酯；mp. 162.3℃(中间体10)，

4-[[1-[[2-(甲氧羰基)-3-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶甲酸乙酯(中间体11)，

3-[[2-[[1-[2-(4-甲氧苯基)乙基]-4-哌啶基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃甲酸乙酯(中间体12)。

实例3

a) 55份 N-(2-呋喃甲基)-3-硝基-2-吡啶胺，2份4%的噻吩甲醇溶液和400份饱和的氨的甲醇溶液的混合物，在常压和室温下，用4份5%的Pt-C催化剂氢化。在计算量的氢被吸收之后，滤出催化剂，蒸发滤液，得到48份残留的N²-(2-呋喃甲基)-2,3-吡啶二胺(中间体13)。

b) 54份4-异硫氰酸根合-1-哌啶甲酸乙酯，48份中间体(13)和450份四氢呋喃的混合物在回流温度下搅拌过夜，蒸发反应混合物，残余部分用丙酮和二异丙醚的混合物结晶，得到76份(75%)的4-[[[2-[(2-呋喃甲基)氨基]-3-吡啶基]氨基硫代甲基]

氨基]-1-哌啶甲酸乙酯；mp. 132.7℃ (中间体14)。

用相似的方法，六氢-4-异硫氰酸根合-1H-氮杂草-1-甲酸乙酯 (按1989年1月4日公开的EP-0,297,661中实例9的方法制备) 转化成六氢-4-[[[2-[[[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]氨基]-3-吡啶基]氨基]硫代甲基]氨基]-1H-氮杂草-1-甲酸乙酯 (中间体15)。

c) 74份中间体(14)，96份氧化汞(II)，0.1份硫和800份乙醇的混合物搅拌回流3小时。反应混合物通过硅藻土过滤，蒸发滤液。残留物用乙腈结晶，得到52份(79%) 4-[[3-(2-呋喃基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氨基]-1-哌啶甲酸乙酯；mp. 149.2℃ (中间体16)。

实例4

a) 16.3份4,6-二氯-5-吡啶胺，14份5-(氨基甲基)-2-呋喃甲醇，12份三乙胺和200份水的混合物在回流温度下搅拌10小时。蒸发反应混合物，残余物用柱色谱纯化(硅胶；CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃)，95:5)。蒸发所需部分的洗脱剂，残留物用乙腈结晶，滤出产品并干燥，得到19.5份(76.6%) 5-[[[5-氨基-6-氯-4-嘧啶基]氨基]甲基]-2-呋喃甲醇；mp. 136.7℃ (中间体17)。

b) 18.5份中间体(17)，1份4%的噻吩甲醇溶液，119份甲醇和10份氧化钙的混合物，在室温和常压下，用4份10%钨-炭催化剂氢化。在计算量的氢被吸收后，滤掉催化剂，蒸发滤液，得15.9份(100%)的5-[[[5-氨基-4-嘧啶基]氨基]甲基]-2-呋喃甲醇 (中间体8)。

实例 5

a) 15.9 份 4-氯-3-硝基吡啶, 12.7 份 5-(氨基甲基)-2-呋喃甲醇, 13.3 份三乙胺和 745 份氯仿的混合物在回流温度下搅拌 3 小时。冷却后, 反应混合物用 K_2CO_3 水溶液洗涤, 干燥, 过滤并蒸发。残余物用乙腈结晶, 滤出产品, 干燥, 得 17.76 份 (71.3%) 的 5-[[[(3-硝基-4-吡啶基)氨基]甲基]-2-呋喃甲醇; mp. 134.9°C (中间体 19)。

b) 17.3 份中间体 (19), 1 份 4% 的噻吩甲醇溶液和 158 份甲醇的混合物, 在室温和常压下, 用 1 份 5% 的铂-炭催化剂氢化。当计算量的氢被吸收之后, 滤掉催化剂, 蒸发滤液。残余物用乙腈结晶, 滤出产品并干燥, 得到 12.7 份 (83.9%) 的 5-[[[(3-氨基-4-吡啶基)氨基]甲基]-2-呋喃甲醇 (中间体 20)。

c) 14.3 份 4-异硫氰酸根合-1-哌啶甲酸乙酯, 12.7 份中间体 (20) 和 188 份 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在 60°C 搅拌过夜, 蒸发反应混合物, 得 25.1 份 (100%) 的 4-[[[[[4-[[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]氨基]-3-吡啶基]氨基]硫代甲基]氨基]-1-吡啶甲酸乙酯 (中间体 21)。

按照同样的方法, 中间体 (18) 可转化为 4-[[[[[4-[[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]氨基]-5-噻啶基]氨基]硫代甲基]氨基]-1-哌啶甲酸乙酯 (中间体 22)。

实例 6

a) 在室温下, 向 25 份 1-(苯甲基)-4-哌啶乙腈在 178 份四氢呋喃中的溶液中滴加 37.97 份氯甲酸乙酯。反应混合物在室温下搅拌 15 小时, 然后蒸发。残余物用 90 份乙酸乙酯溶解, 再依次用 3N HCl,

NaHCO₃和饱和NaCl洗涤。蒸发溶剂，剩余部分蒸馏(100-110℃/6.7 Pa)，得18.7份(81.4%) 4-(氧基甲基)-1-哌啶甲酸乙酯(中间体24)。

b) 18.32份中间体(24)，4.30份乙醇和74.5份氯仿的混合物在冰浴中冷却，通入盐酸气30分钟。反应混合物在冰箱中放置48小时，然后蒸发，残余物用142份乙醚研制。产物经真空干燥，得14.2份(54.1%) 4-(2-乙氧基-2-亚氨基乙基)-1-哌啶甲酸乙酯单盐酸盐(中间体25)。

按照同样的方法，1-(苯甲基)-4-哌啶乙腈可转化为1-(苯甲基)-4-哌啶乙亚胺酸O-乙酯二盐酸盐(中间体26)。

B. 最终化合物的制备

实例7

a) 在氮气和搅拌下，向4.4份中间体(1)和133.5份四氢呋喃的混合物中滴加5 ml 2M的氢化铝锂的四氢呋喃溶液。在回流温度下继续搅拌过夜，然后依次加入丙酮和乙酸。蒸发，残余物溶于水中，用K₂CO₃碱化，用二氯甲烷提取反应产物。干燥提取液，过滤，蒸发。剩余物在4-甲基-2-戊酮中结晶，得到2.08份(52.2%) 4-[[1-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶甲酸乙酯；mp. 141.6℃(化合物3.05)。

b) 75.7份化合物(3.05)，106.5份氢氧化钾和390份丙酮的混合物，在回流温度下搅拌过夜。冷却后，蒸发反应混合物，残余物溶于水中。用二氯甲烷提取产物，提取液经硅藻土过滤，蒸发滤液，剩余物用丙酮结晶，得46.5份(75.0%) 5-[[2-(4-哌啶氨基)-1H-苯并咪唑-1-基]-2-呋喃甲醇；mp. 156.3℃(化合物

3.11)。

c) 4.53 份氯乙腈, 16.26 份化合物 (3.11), 8 份碳酸钠和 141 份 N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物倒入水中, 以氯仿提取产物。提取液经干燥、过滤后蒸发。剩余物在乙醚中搅拌, 滤出产物, 得到 17.71 份 (96.9%) 4-[[1-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶乙腈; mp. 209.8°C (化合物 3.22)。

d) 16.6 份化合物 (3.22) 和 790 份氨饱和的甲醇的混合物, 在室温和常压下, 用 6 份阮内镍氢化。在计算量的氢被吸收之后, 滤掉催化剂, 蒸发滤液, 残余物依次用乙腈和 2-丙醇结晶, 得到 7.4 份 (43.5%) 的 5-[[2-[[1-(2-氨基乙基)-4-哌啶基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇; mp. 164.6°C (化合物 3.23)。

e) 在搅拌下, 向 1.38 份 1-甲基-1H-2-吡咯甲酸, 2.81 份 2-氯-1-甲基吡啶碘化物, 2.2 份三乙胺和 199.5 份二氯甲烷的溶液中加入 3.7 份化合物 (3.23) 在二氯甲烷和 N,N-二甲基乙酰胺的混合物中的溶液。在搅拌 3 小时之后, 将反应液倒入水中, 用二氯甲烷提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。残余物用柱层析纯化 (硅胶; CHCl₃/CH₃OH(NH₃) 95:5)。蒸发所需部分的洗脱液, 残余物用乙腈结晶, 得到 2.25 份 (47.2%) N-[2-[4-[[1-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺; mp. 182.2°C (化合物 3.24)。

实例 8

a) 在氮气气氛中，在搅拌和回流下，向 12 份氢化铝锂在 445 份四氢呋喃中的混合物中滴加 13.7 份中间体(4)的四氢呋喃溶液。继续回流 1 小时。冷却后，依次加入乙酸乙酯，42 份 15 % 的 NaOH(滴加) 和 36 份水。搅拌，过滤，蒸发滤液，残余物溶于水，用二氯甲烷提取产物，提取液经干燥、过滤后蒸发，剩余物用乙腈结晶，得到 64.1 份(51.4%) 5-[[2-[[1-(苯甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇；mp. 143.8°C (化合物 1.01)。

b) 在室温和搅拌下，向 14.1 份 2-氯-1-甲基吡啶碘化物，11.5 份三乙胺和 28.2 份 N,N-二甲基甲酰胺的混合物中，滴加 3.3 份乙酸。在搅拌 1 小时后，加入 41.5 份化合物(1.01)。搅拌过夜，然后将反应混合物倒入水中，用二氯甲烷提取产物，提取液经干燥、过滤后蒸发，得到 40 份(87.4%) 5-[[2-[[1-(苯甲基)-4-哌啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇乙酸酯(化合物 1.02)。

c) 在搅拌和回流下，向 45.8 份化合物(1.02)和 261 份甲苯的混合物中滴加 12 份氯甲酸乙酯。继续回流 1 小时，冷却后，将水加入到反应混合物，用甲苯提取产物，提取液经干燥、过滤后蒸发，得到 44.0 份(100%) 4-[[1-[[5-[(乙酰氧基)甲基]-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-哌啶甲酸乙酯(化合物 1.03)。这一化合物也含有一定量的副产物，为 4-[[1-[[5-[(苯基)甲氧基]甲基]-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-哌啶甲酯乙酯。

d) 44.0 份化合物 (1.03), 56 份氢氧化钾和 234 份 2- 丙醇的混合物在回流温度下搅拌过夜。蒸发反应混合物, 将残余物溶于水, 用二氯甲烷提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。剩余物用柱层析纯化 (硅胶; $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}(\text{NH}_3)$ 95:5 $\rightarrow$ 80:20)。蒸发第二部分洗脱液, 得到 27.5 份 (84.5%) 5-[[2-(4- 哌啶甲基)-1H- 苯并咪唑-1-基]甲基]-2- 呋喃甲醇 (化合物 1.04)。

蒸发第一部分洗脱液, 得到 9 份 2-[[5-(苯甲氧基) 甲基]-2- 呋喃基]甲基-2-(4- 哌啶甲基)-1H- 苯并咪唑 (化合物 1.05)。

e) 3.25 份化合物 (1.04), 2 份聚甲醛, 2 份 4 % 的噻吩甲醇溶液和 119 份甲醇的混合物, 在室温和常压下, 用 2 份 10% 的钨-炭催化剂氢化。在计算量的氢被吸收之后, 滤掉催化剂, 蒸发滤液, 残余物溶于二氯甲烷, 并用 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 水溶液洗涤。有机层经干燥、过滤后蒸发。剩余物依次在 4- 甲基-2- 戊酮和乙腈中结晶, 得到 1.72 份 (50.7%) 5-[[2-[(1-甲基-4- 哌啶基) 甲基]-1H- 苯并咪唑-1-基]甲基]-2- 呋喃甲醇; mp. 158.1 $^{\circ}\text{C}$ (化合物 1.17)。

实例 9

在搅拌下, 将盐酸气鼓入 8.4 份中间体 (16), 5.05 份 40% 的甲醛溶液和 4.25 份哌啶的混合物中, 直到所有的固体都溶入溶液。搅拌一个周末, 然后用氨处理。用氯仿提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。残留物用柱层析纯化 (硅胶; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3 $\rightarrow$ 98:2)。蒸发所需部分的洗脱液, 剩余物用 4- 甲基-2- 戊酮和乙醚的混合物结晶, 得到 1.0 份 (12.5%) 的 4-[[3-[[5-(羟基甲基)-2- 呋喃基]甲基]-3H- 咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基]氨基]

-1-吡啶甲酸乙酯; mp. 148.3°C (化合物 2.01)。

实例 10

105.9 份中间体 (25), 197.5 份 5-[[(3-氨基-2-吡啶基) 氨基] 甲基]-2-呋喃甲醇和 470 份 N,N-二甲基甲酰胺的混合物, 在室温下搅拌 3 天。将反应混合物倒入水中, 用 K_2CO_3 碱化, 二氯甲烷提取, 提取液经干燥、过滤后蒸发, 残余物溶于 435 份甲苯中。加入若干份 4-甲苯磺酸, 在回流温度下搅拌 2 小时。在冷却和用 K_2CO_3 碱化之后, 用二氯甲烷提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发, 得到 156 份 (100%) 4-[[3-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基] 甲基]-3H-咪唑并 [4,5-b] 吡啶-2-基] 甲基]-1-吡啶甲酸乙酯 (化合物 2.13)。

实例 11

20 份化合物 (3.05) 和 237 份甲醇的混合物在搅拌的同时, 用硫酸酸化 (pH 1)。在回流温度下搅拌过夜。冷却后, 用氨饱和的甲醇碱化反应混合物, 然后蒸发。残余物溶于水, 产物用二氯甲烷提取。提取液经干燥、过滤后蒸发。剩余物用柱层析纯化 (硅胶; $CHCl_3/CH_3OH$ 97:3)。蒸发所需部分的洗脱液, 得到 29 份 (100%) 4-[[1-[[5-(甲氧甲基)-2-呋喃基] 甲基]-1H-苯并咪唑-2-基] 氨基]-1-吡啶甲酸乙酯 (化合物 3.06)。

实例 12

2 份 [(4-氟苯氧基) 甲基] 环氧乙烷, 3.26 份化合物 (3.11) 和 39 份 2-丙醇的混合物, 在回流温度下搅拌 48 小时。蒸发反应混合物, 用柱层析纯化残余物 (硅胶; $CHCl_3/CH_3OH(NH_3)$ 97:3)。蒸发所需部分的洗脱液, 剩余物用乙腈和异丙醚的混合物结晶, 得到

2.80份(56.6%) α -[(4-氟苯氧基)甲基]-4-[[1-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶乙醇; mp. 136.8°C (化合物3.20)。

实例 13

在搅拌和冷却(0°C)下,向3.3份化合物(3.11), 1.01份乙醚和94份N,N-二甲基甲酰胺的混合物中,滴加0.8份乙酰氯的N,N-二甲基甲酰胺溶液。将反应混合物温热至室温,然后蒸发,残余物在氯仿中沸腾并倾析四次。合并的液相经干燥、过滤后蒸发。剩余物用柱层析纯化(硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5)。蒸发所需部分的洗脱液,剩余物用甲醇结晶,得到0.8份(21.7%) 1-乙酰基-N-[1-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]-4-哌啶胺; mp. 213.9°C (化合物3.21)。

实例 14

3.7份7-(2-溴乙基)-3,4-二氢-8-甲基-2H,6H-嘧啶并[2,1-b][1,3]噻嗪-6-酮单氢溴酸盐, 3.2份化合物(3.11), 2.1份碳酸钠和160份4-甲基-2-戊酮的混合物,在回流温度下搅拌过夜。蒸发反应混合物,剩余物溶于水中,用二氯甲烷提取产物,提取液经干燥、过滤后蒸发。残余物用柱层析纯化(硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5)。蒸发所需部分的洗脱液,剩余物用乙腈结晶。滤出产物并干燥。得到1.5份(28.0%) 3,4-二氢-7-[2-[4-[[1-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-8-甲基-2H,6H-嘧啶并[2,1-b][1,3]噻嗪-6-酮; mp. 226.9°C (化合物3.31)。

实例 15

3.3份2-氯乙腈, 13份化合物(2.03), 5份三乙胺和94份N,N-二甲基甲酰胺的混合物, 在室温搅拌4小时。在加入碳酸钾之后, 反应混合物用水稀释。搅拌, 用二氯甲烷提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。残余物在乙醚中搅拌, 过滤并干燥, 得到10.85份(74%) 4-[[3-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氨基]-1-哌啶乙腈(化合物2.26)。

实例 16

3份2-乙基吡啶, 3.7份化合物(2.28)和12.2份1-丁醇的混合物, 在回流温度下搅拌过夜。蒸发反应混合物, 残余物用柱层析纯化(硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃OH(NH₃) 90:10:0→90:8:2)。蒸发所需部分的洗脱液, 残余物在乙醇中转化成(E)-2-丁烯二酸盐(2:3)。该盐在乙醇中重结晶(两次), 得到2.14份(35.3%) 5-[[2-[[1-[2-(2-吡啶基)乙基]-4-哌啶基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-3-基]甲基]-2-呋喃甲醇(E)-2-丁烯二酸盐(2:3); mp. 159.8℃(化合物2.35)。

实例 17

4.5份3,6-二氯哒嗪, 11.1份化合物(1.14)和3.2份碳酸钠的混合物, 在150℃搅拌1/2小时。冷却后, 反应混合物用水稀释, 用氯仿提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。残余物在乙腈中煮沸, 冷却后, 滤出沉淀并干燥, 得9.72份(67.4%) 5-[[2-[[1-[2-[(6-氯-3-哒嗪基)氨基]乙基]-4-哌啶基]-甲基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇; mp. 188.4℃(化合物1.21)。

实例 18

1.1份4-氯-3-硝基吡啶, 2.5份化合物(3.23), 1份碳酸钠和39.5份乙醇的混合物, 在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加水, 用二氯甲烷提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。残余物在乙腈和乙醇的混合物中结晶, 得1.9份(56.8%) 5-[[2-[[1-[2-[(3-硝基-4-吡啶基)氨基]乙基-4-哌啶基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇; mp. 191.0°C (化合物3.26)。

实例 19

1.74份4-氯-3-硝基吡啶, 4.22份化合物(4.11), 1.11份三乙胺和149份氯仿的混合物, 在室温下搅拌过夜。反应混合物用K₂CO₃水溶液洗涤, 分出水层, 用二氯甲烷提取, 合并的有机层经干燥、过滤后蒸发。残余物用柱层析纯化(硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃OH(NH₃) 90:10:1)。蒸发所要部分的洗脱液, 残余物用4-甲基-2-戊酮和乙醇的混合物结晶, 滤出产物并干燥; 得到1.2份(21.2%) 5-[[2-[[六氢-1-[2-[(3-硝基-4-吡啶基)氨基]乙基]-1H-氮杂萘-4-基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇半水合物; mp. 155.1°C (化合物4.14)。

实例 20

向1.3份氢化铝锂在89份四氢呋喃中的溶液中, 加入4.6份中间体(3)的四氢呋喃溶液, 在回流2小时后, 用乙酸乙酯处理反应混合物。然后在搅拌下滴加7.9份15% NaOH和4.8份水。通过硅藻土过滤, 蒸发滤液, 残余物用柱层析纯化(硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH/CH₃OH(NH₃) 90:5:5)。蒸发所要部分的洗脱液, 剩余物用乙腈和异丙醚结晶两次, 得到0.65份(18.4%) 5-[[2-[(六氢-1-

甲基-1H-氮杂萘-4-基)氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇(化合物4.02)。

实例 21

2.5 份 3-溴-N-(1-甲基乙基)丙酰胺, 3.26 份化合物(3.11), 1.26 份碳酸氢钠和 39.5 份乙醇的混合物, 在回流温度下搅拌过夜。蒸发反应混合物, 剩余物溶于水, 用氯仿和乙醇的混合物提取产物, 提取液经干燥、过滤后蒸发。残留物用乙腈结晶, 得到 3.20 份(72.8%) 4-[[[1-[[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-N-(1-甲基乙基)-1-哌啶丙酰胺; mp. 139.7°C (化合物 3.12)。

实例 22

4.36 份化合物(1.21), 1 份 4% 的噻吩甲醇溶液, 198 份甲醇和 2 份氧化钙的混合物, 在室温和常压下, 用 2 份 10% 钨-炭催化剂氢化。当计算量的氢被吸收之后, 滤掉催化剂, 蒸发滤液, 残余物溶于水, 用二氯甲烷提取产物。提取液经干燥、过滤后蒸发, 剩余物用柱层析纯化(硅胶; CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₃) 95:5)。蒸发所需部分的洗脱液, 残余物在甲醇和乙醇的混合物中转化成乙二酸盐(1:3), 滤出产物并干燥, 得到 4.51 份(69.9%) 5-[[[2-[[1-[2-(3-噻吩氨基)乙基]-4-哌啶基]甲基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-2-呋喃甲醇乙二酸盐(1:3); mp. 203.5°C (化合物 1.24)。

实例 23

3.4 份化合物(1.21), 0.82 份乙酸钠和 73.5 份乙酸的混合物, 在回流温度下搅拌 4 小时。蒸发反应混合物, 剩余物放入水中,

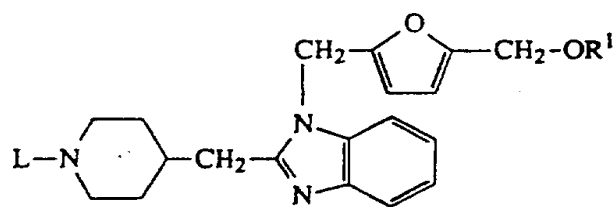
在用 K_2CO_3 碱化之后，用二氯甲烷提取该溶液，提取液经干燥、过滤后蒸发。向剩余物中加3.5份氢氧化钾和39份2-丙醇，再在回流温度下搅拌3小时，蒸发掉溶剂，向剩余物中加水。用1-丁醇提取产物，提取液经干燥、过滤后蒸发。残留物用柱层析纯化(硅胶； $CH_2Cl_2/CH_3OH(NH_3)$ 90:10)。蒸发所要部分的洗脱液，剩余物在乙醇中转化为乙二酸盐(2:5)。滤出产物并干燥，得到2.20份(45.7%) 6-[[2-[4-[[1-[[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-哌啶基]乙基]氨基]-3(2H)-哒嗪酮乙二酸盐(2:5)；mp. 210.2°C (化合物1.25)。

实例 24

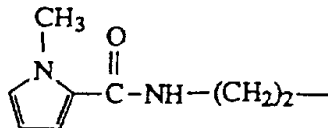
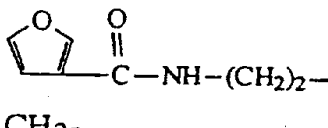
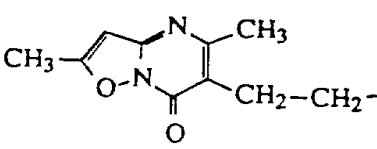
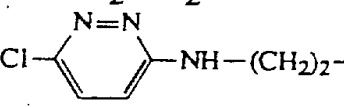
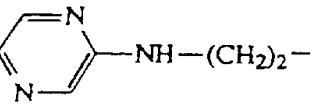
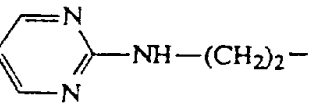
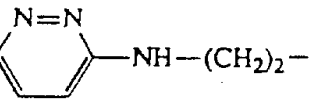
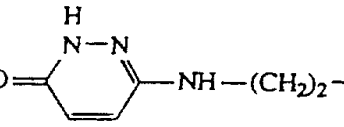
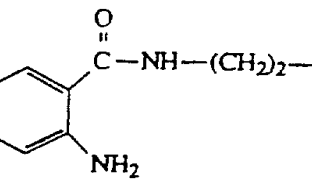
22.4份中间体(15)，13份氧化汞(II)，一勺硫和178份四氢呋喃的混合物，在回流温度下搅拌3小时。过滤反应混合物，蒸发滤液。残余物在 H_2SO_4 和二氯甲烷之间分配，有机层经干燥、过滤后蒸发，剩余物用柱层析纯化(硅胶； CH_2Cl_2/C_2H_5OH 95:5)，蒸发所要部分的洗脱液，得到9.9份(47.9%)的六氢-4-[[3-[[5-(羟基甲基)-2-呋喃基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]氨基]-1H-氮杂萘-1-甲酸乙酯(化合物4.04)。

所有在表1至6中列出的新化合物都按照上述方法制备，每个化合物实际所采用的方法请参阅“实例号”一栏所列。

表 1

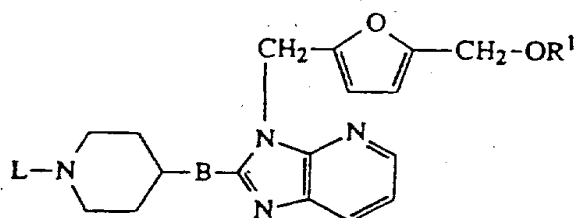


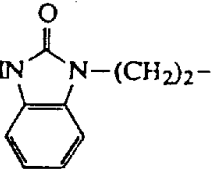
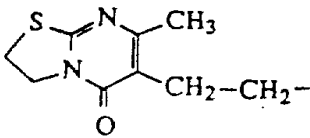
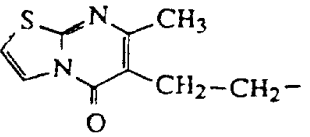
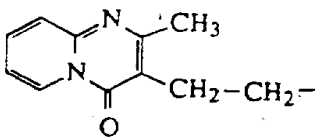
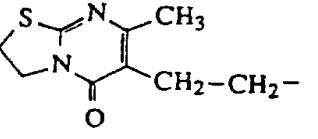
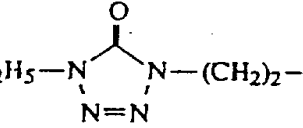
化合物号	实例号	R ¹	L	物理数据 -mp
1.01	8a	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	143.8°C
1.02	7e	CH ₃ -CO-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-
1.03	8c	CH ₃ -CO-	C ₂ H ₅ OOC-	-
1.04	8d	H-	H-	-
1.05	8d	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	-
1.06	7c	C ₆ H ₅ -CH ₂ -		180.5°C / 1/2H ₂ O / 3/2*
1.07	7c	H-		124.8°C
1.08	7c	H-		159.7°C
1.09	7c	H-		145.0°C / H ₂ O
1.10	7c	H-		183.0°C
1.11	7c	H-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	189.7°C / 1/2 C ₂ H ₅ OH / *
1.12	7c	H-	iC ₃ H ₇ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -	135.0°C
1.13	7c	H-	NC-CH ₂ -	-
1.14	7d	H-	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-

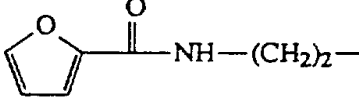
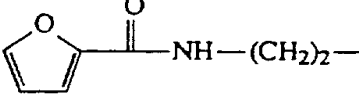
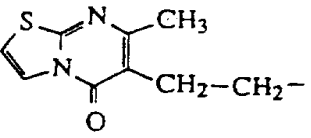
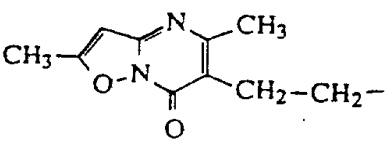
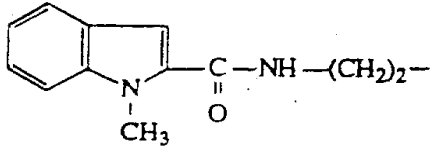
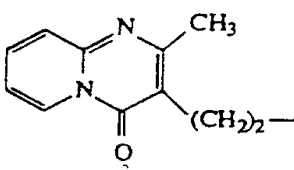
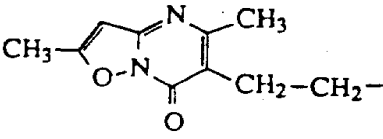
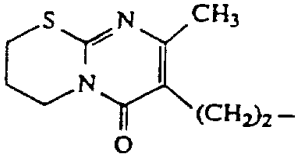
化合物号	实例号	R ¹	L	物理数据 - mp.
1.15	7e	H-		176.3°C/2(COOH) ₂ / 1/2 H ₂ O
1.16	7e	H-		137.4°C / 2(COOH) ₂ / H ₂ O
1.17	8e	H-	CH ₃ -	158.1°C
1.18	7c	H-	4F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃ -	120.0°C 2 (c-C ₆ H ₁₁ -NHSO ₃ H)
1.19	14	H-		87.3°C
1.20	12	H-	HO-CH ₂ -CH ₂ -	1/2 * / 227.8°C
1.21	17	H-		188.4°C
1.22	17	H-		* / 184.2°C
1.23	18	H-		111.5°C
1.24	22	H-		3 (COOH) ₂ / 203.5°C
1.25	23	H-		5/2 (COOH) ₂ / 210.2°C
1.26	7e	H-		-

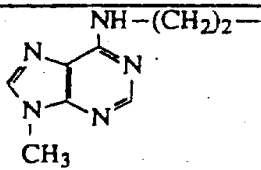
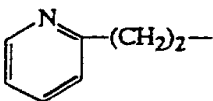
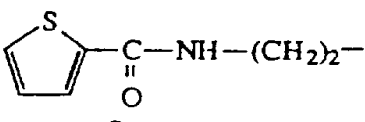
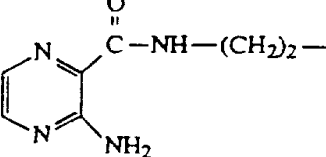
* = (E)-2-丁烯二酸盐

表 2



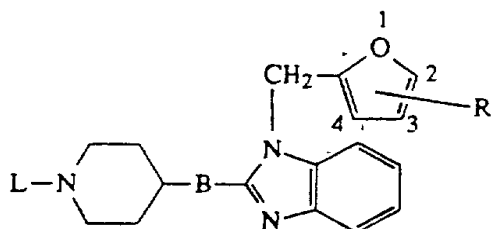
化合物号	实例号	B	R ¹	L	物理数据 - mp.
2.01	9	NH	H-	C ₂ H ₅ -OOC-	148.3°C
2.02	7b	NH	H-	H-	220.2°C / 3/2*
2.03	7b	NH	H-	H-	124.8°C / 1/2 H ₂ O
2.04	7c	NH	H-	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	111.0°C / H ₂ O
2.05	7c	NH	H-	C ₂ H ₅ -O-(CH ₂) ₂ -	105.8°C / 1/2 H ₂ O
2.06	7c	NH	H-	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃ -	200.5°C / (COOH) ₂
2.07	7c	NH	H-		231.3°C
2.08	7c	NH	H-		250.0°C / H ₂ O
2.09	7c	NH	H-		239.0°C
2.10	15	NH	H-		177.7°C / 2 H ₂ O / 5/2*
2.11	10	CH ₂	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	115.4°C
2.12	10	CH ₂	CH ₃ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	201.5°C / (COOH) ₂
2.13	10	CH ₂	H-	C ₂ H ₅ OOC-	-
2.14	7b	CH ₂	H-	H-	151.9°C / H ₂ O / 2*
2.15	15	CH ₂	H-		203.3°C / *
2.16	14	NH	H-		173.1°C
2.17	14	NH	H-	i-C ₃ H ₇ -NHCO-C ₂ H ₄ -	175.3°C / 3/2(COOH) ₂
2.18	8c	NH	H-	CH ₃ -	183.3°C

化合物号	实例号	B	R ¹	L	物理数据 - mp.
2.19	12	NH	H-	4F-C ₆ H ₄ -OCH ₂ -CHOH-CH ₂ -	161.6°C
2.20	7e	CH ₂	H-		174.7°C
2.21	7e	NH	H-		175.9°C
2.22	14	CH ₂	H-		163.7°C
2.23	7c	CH ₂	H-	4F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃ -	174.6°C / (c-C ₆ H ₁₁ -NH ₂ SO ₃ H)
2.24	7c	CH ₂	H-	NC-CH ₂ -	-
2.25	7d	CH ₂	H-	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
2.26	15	NH-	H-	NC-CH ₂ -	-
2.27	7d	NH-	H-	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
2.28	7b	CH ₂	H-	H-	137.6°C
2.29	14	CH ₂	H-		H ₂ O / 91.2°C
2.30	7e	NH-	H-		177.5°C
2.31	14	CH ₂	H-		178.4°C
2.32	14	NH-	H-		202.5°C
2.33	14	CH ₂	H-		H ₂ O / 159.5°C

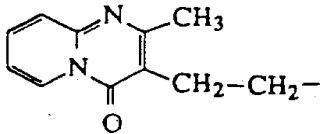
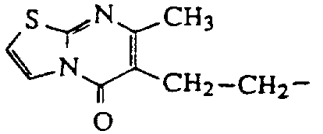
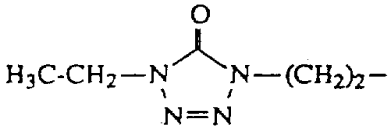
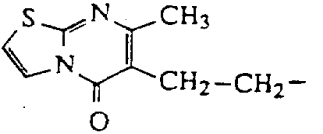
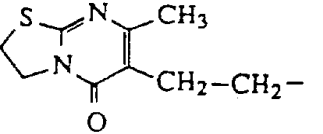
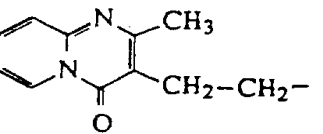
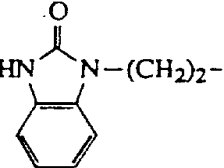
化合物号	实例号	B	R ¹	L	物理数据 - mp.
2.34	17	CH ₂	H-		1/2 H ₂ O / 145.3°C
2.35	16	CH ₂	H-		3/2 * / 159.8°C
2.36	7e	CH ₂	H-		174.7°C
2.37	7e	CH ₂	H-		133.0°C
2.38	21	CH ₂	H-	C ₂ H ₅ -NH-CO-NH-(CH ₂) ₂ -	119.7°C

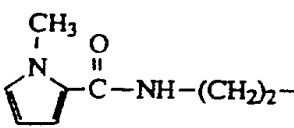
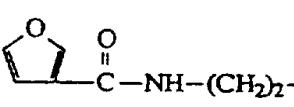
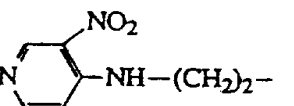
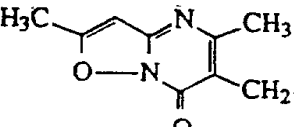
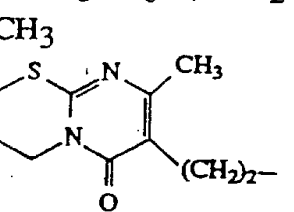
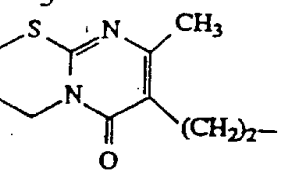
* = (E)-2-丁烯二酸盐

表 3



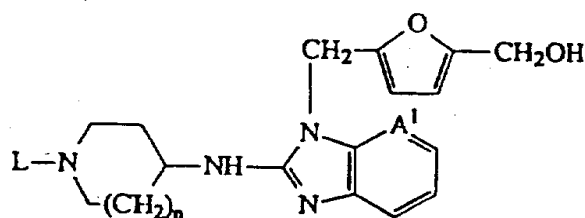
化合物号	实例号	B	R	L	物理数据 - mp.
3.01	8a	NH-	2-CH ₂ OH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	110.1°C
3.02	8a	NH-	3-CH ₂ OH	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	136.1°C
3.03	8a	NH-	2-CH ₂ OH	CH ₃ -	124.1°C / 1/2 H ₂ O
3.04	8a	NH-	3-CH ₂ OH	CH ₃ -	133.3°C / 1/2 H ₂ O
3.05	7a	NH-	2-CH ₂ OH	C ₂ H ₅ -OOC-	141.6°C
3.06	11	NH-	2-CH ₂ OCH ₃	C ₂ H ₅ -OOC-	-
3.07	7b	NH-	2-CH ₂ OCH ₃	H-	240.8°C / 2*

化合物号	实例号	B	R	L	物理数据 - mp.
3.08	7c	NH-	2-CH ₂ OCH ₃	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	201.3°C / 2*
3.09	7c	NH-	2-CH ₂ OCH ₃		181.7°C/3/2H ₂ O/2*
3.10	7c	NH-	2-CH ₂ OCH ₃		159.6°C/H ₂ O/2*
3.11	7b	NH-	2-CH ₂ OH	H-	156.3°C
3.12	21	NH-	2-CH ₂ OH	iC ₃ H ₇ -NH-CO-(CH ₂) ₂ -	139.7°C
3.13	7c	NH-	2-CH ₂ OH		163.1°C
3.14	7c	NH-	2-CH ₂ OH		208.8°C
3.15	7c	NH-	2-CH ₂ OH		210.4°C / H ₂ O
3.16	7c	NH-	2-CH ₂ OH	C ₂ H ₅ -O-(CH ₂) ₂ -	177.0°C/2(COOH) ₂
3.17	7c	NH-	2-CH ₂ OH		237.0°C / 1/2 H ₂ O
3.18	7c	NH-	2-CH ₂ OH	4F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃ -	134.8°C
3.19	7c	NH-	2-CH ₂ OH		206.8°C
3.20	12	NH-	2-CH ₂ OH	4F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CHOH-CH ₂ -	136.8°C
3.21	13	NH-	2-CH ₂ OH	CH ₃ -CO-	213.9°C
3.22	7c	NH-	2-CH ₂ OH	NC-CH ₂ -	209.8°C

化合物号	实例号	B	R	L	物理数据 - mp.
3.23	7d	NH-	2-CH ₂ OH	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	164.6°C
3.24	7e	NH-	2-CH ₂ OH		182.2°C
3.25	7e	NH-	2-CH ₂ OH		200.2°C
3.26	18	NH-	2-CH ₂ OH		191.0°C
3.27	7c	NH-	2-CH ₂ OH		206.2°C / 1/2 H ₂ O
3.28	8a	NH-	3-CH ₂ OH	H ₅ C ₂ O(CH ₂) ₂ -	118.0°C / H ₂ O
3.29	8a	NH-	4-CH ₂ OH	(4-CH ₃ OC ₆ H ₄)-CH ₂ -CH ₂ -	137.7°C
3.30	20	NH-	4-CH ₂ OH		205.4°C
3.31	14	NH-	2-CH ₂ OH		226.9°C
3.32	24	NH-	2-CH(OH)CH ₃	CH ₃	187.6°C / 3/2*
3.34	20	NCH ₃	2-CH ₂ OH	CH ₃	185.1°C / 3/2*
3.35		O	2-CH ₂ OH	CH ₃	-
3.36		S	2-CH ₂ OH	CH ₃	-

* = (E)-2-丁烯二酸盐

表 4



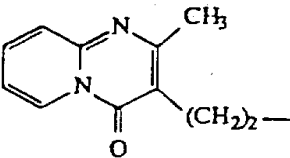
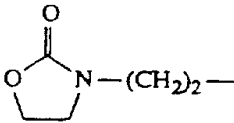
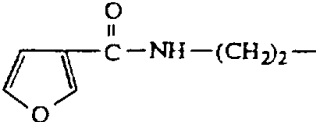
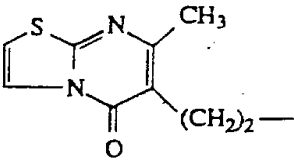
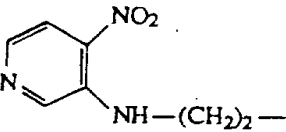
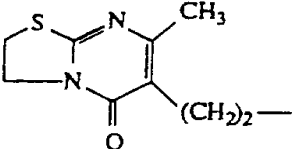
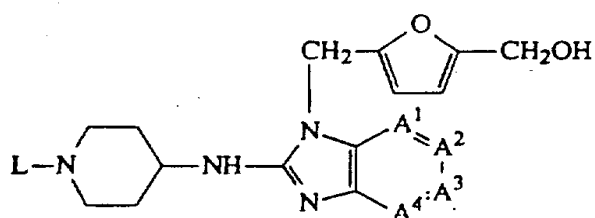
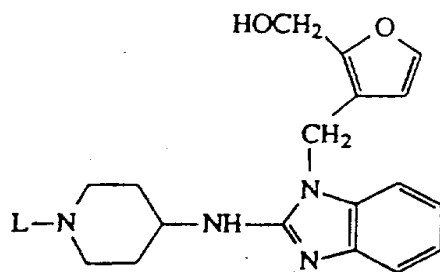
化合物号	实例号	n	A ¹	L	物理数据 - mp.
4.01	7a	2	CH-	C ₂ H ₅ OOC	176.8°C
4.02	20	2	CH-	CH ₃ -	119.7°C
4.03	7b	2	CH-	H-	203.4°C / 2*
4.04	24	2	N	H ₃ C ₂ OOC-	-
4.05	7b	2	N	H-	167.6°C / 2*
4.06	14	2	CH-		169.0°C
4.07	14	2	CH-	(CH ₃) ₂ CH-NH-C(O)-(CH ₂) ₂ -	184.9°C / 1/2 H ₂ O 2(c.C ₆ H ₁₁ NHSO ₃ H)
4.08	14	2	CH-		174.8°C / 2* / 1/2 H ₂ O
4.09	14	2	CH-	(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄)-(CH ₂) ₂ -	148.6°C / 2*
4.10	7c	2	CH-	NC-CH ₂ -	157.3°C
4.11	7d	2	CH-	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	-
4.12	7e	2	CH-		167.3°C
4.13	14	2	CH-		185.2°C / 1/2 H ₂ O 2(c.C ₆ H ₁₁ NHSO ₃ H)
4.14	19	2	CH-		155.1°C / 1/2 H ₂ O
4.15	14	2	CH-		177.1°C
4.16	8e	2	N	CH ₃	175.9°C / 2* / 1/2 H ₂ O
4.17	20	0	CH-	CH ₃	133.1°C

表 5



化合物号	实例号	-A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴ -	L	物理数据
5.01	24	-N=CH-N=CH-	H ₅ C ₂ OOC-	166.7°C
5.02	7b	-N=CH-N=CH-	H-	160.1°C / H ₂ O
5.03	14	-N=CH-N=CH-		160.8°C / H ₂ O
5.04	8e	-N=CH-N=CH-	CH ₃ -	191.3°C
5.05	24	-CH=CH-N=CH-	H ₅ C ₂ OOC-	176.1°C
5.06	7b	-CH=CH-N=CH-	H-	-
5.07	8e	-CH=CH-N=CH-	CH ₃ -	188.4°C
5.08	8e	-CH=N-CH=CH-	CH ₃ -	-
5.09	7b	-CH=CH-CH=N-	H-	207.7°C
5.10	8e	-CH=CH-CH=N-	CH ₃ -	172.5°C / H ₂ O

表 6



化合物号	实例号	L	物理数据
6.01	20	CH ₃ -	142.8°C
6.02	8a	(4-CH ₃ O-C ₆ H ₄)-(CH ₂) ₂ -	141.1°C

C. 药理学实例

实例 25

式(I)化合物的有用的抗组胺性质,可在“对化合物 48/80 诱导大鼠死亡的保护”试验中得到说明,这一试验在专利US-4,556,660中有描述,所述专利在此引入作为参考。实验结果在下面表 7 中给出。术语(sc)意为皮下给药。

表 7

化 合 物 号	ED ₅₀ (mg/kg): 化合物 48/80 诱导的大鼠 死 亡
1.07	0.04 (sc)
1.08	0.01 (sc)
1.09	0.02 (sc)
1.10	0.01 (sc)
1.11	0.04 (sc)
1.12	0.01 (sc)
1.15	0.04 (sc)
1.17	0.04 (sc)
1.22	0.04 (sc)
1.23	0.02 (sc)
1.24	0.02 (sc)
1.25	0.01 (sc)
2.09	0.01 (sc)
2.10	0.04 (sc)
2.11	0.04 (sc)
2.16	0.04 (sc)
2.18	0.01 (sc)
2.20	0.04 (sc)
2.22	0.04 (sc)
2.23	0.04 (sc)
2.32	0.02 (sc)

化 合 物 号	ED ₅₀ (mg/kg) : 化合物 48/80 诱导的大鼠 死 亡
2.33	0.04 (sc)
2.35	0.02 (sc)
3.03	0.02 (sc)
3.11	0.04 (sc)
3.12	0.04 (sc)
3.13	0.04 (sc)
3.15	0.04 (sc)
3.17	0.04 (sc)
3.19	0.02 (sc)
3.22	0.04 (sc)
3.25	0.02 (sc)
3.26	0.04 (sc)
3.31	0.04 (sc)
4.05	0.02 (sc)
4.07	0.04 (sc)
4.12	0.04 (sc)
4.14	0.04 (sc)
4.16	0.02 (sc)
5.03	0.04 (sc)
5.04	0.02 (sc)

D. 组合物实例

实例 26：口服滴剂

500 份 A.I. 在 60~80℃ 溶于 0.5ℓ 2-羟基丙酸和 1.5ℓ 聚乙二醇中。冷却到 30~40℃ 后，加入 35ℓ 聚乙二醇，很好地搅拌混合物。然后加入 1750 份糖精钠在 2.5ℓ 纯水中的溶液，在搅拌同时，加入 2.5ℓ 可可调料和适量聚乙二醇至 50ℓ。得到含 10mg/ml A.I. 的口服滴剂。所得溶液装入合适的容器中。

实例 27：口服液

9 份 4-羟基苯甲酸甲酯和 1 份 4-羟基苯甲酸丙酯溶于 4ℓ 煮沸的纯水中。在 3ℓ 上述溶液中首先溶解 10 份 2,3-二羟基丁二酸，随后溶解 20 份 A.I.。后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并，12ℓ 丙三醇和 3ℓ 70% 的山梨醇加入其中。40 份糖精钠溶于 0.5ℓ 水，加入 2ml 树莓和 2ml 醋栗香精。后一种溶液与前一种溶液合并，加适量水至 20ℓ，得到每茶匙 (5ml) 含 5mg 活性成分的口服液。所得溶液装入合适的容器。

实例 28：胶囊剂

20 份 A.I.，6 份十二烷基硫酸钠，56 份淀粉，56 份乳糖，0.8 份胶态二氧化硅和 1.2 份硬脂酸镁剧烈地在一起搅拌。随后将所得到的混合物装入 1000 个合适的硬明胶胶囊中，每个含 20mg 活性成分。

实例 29：薄膜包衣片

片核的制备

100 份 A.I.，570 份乳糖和 200 份淀粉的混合物充分混合，然后用 5 份十二烷基硫酸钠和 10 份聚乙基吡咯烷酮 (Kollidon -

K90 ®) 在约 200 ml 水中的溶液润湿，湿粉末过筛、干燥、再过筛。然后加入 100 份微晶纤维素 (Avicel ®) 和 15 份氢化植物油 (Sterotex ®)。充分混合，压成片，得 10,000 片，每片含 10 mg 活性成份。

包衣

向 10 份甲基纤维素 (Methocel 60HG ®) 在 75 ml 变性乙醇中的溶液中，加入 5 份乙基纤维素 (Ethocel 22 CPs ®) 在 150 ml 二氯甲烷中的溶液。然后加入 75 ml 二氯甲烷和 2.5 ml 丙三醇。熔化 10 份聚乙二醇，并溶于 75 ml 二氯甲烷，后一溶液加入到前一溶液中去，然后加入 2.5 份硬脂酸镁，5 份聚乙烷基吡咯烷酮和 30 ml 浓缩的着色悬浮液 (Opaspray K-1-2109 ®)。整个混合物均匀化，片核用这样得到的混合物在包衣机中包衣。

实例 30：注射液

1.8 份 4-羟基苯甲酸甲酯和 0.2 份 4-羟基苯甲酸丙酯溶于大约 0.5 l 沸腾的注射用水中。冷却至大约 50℃ 后，在搅拌的同时，加入 4 份乳酸，0.05 份丙二醇和 4 份 A.I.。将溶液冷至室温，补充注射用水至 1 l，得到含 4 mg/ml A.I. 的溶液。该溶液通过过滤灭菌 (U.S.P. XVII P.811)，并装入无菌容器中。

实例 31：栓剂

3 份 A.I. 溶于 3 份 2,3-二羟基丁二酸在 25 ml 聚乙二醇 400 中的溶液中。12 份表面活性剂 (SPAN ®) 和甘油三酯 (Witepsol 555 ®) (加至 300 份) 熔在一起。后一混合物和前一溶液充分地混在一起，这样得到的混合物在 37-38℃ 下倒入模子中，形成 100 个栓剂，每个含 30 ml/ml A.I.

实例32：注射液

60份A.I.和12份苯甲醇充分混合，芝麻油加至1ℓ，得到含60mg/ml A.I.的溶液，该溶液经过灭菌，装入无菌容器中。