[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl[6]
C07D487/04
C07D487/14
C07D491/14 C07D495/14
C07D401/06 C07D401/14
C07D405/14 C07D409/14
C07D519/00 A61K 31/55
//(C07D 487/04,235:00,223:00)

[12]发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192768.7

[45]授权公告日 1999 年 2 月 24 日

[11]授权公告号 CN 1042228C

[22]申请日 94.7.6 [24]颁证日 98.10.10
[21]申请号 94192768.7
[30]优先权
[32]93.7.13 [33]EP [31]93202154.6
[86]国际申请 PCT/EP94/02287 94.7.6
[87]国际公布 WO95/02600 英 95.1.26
[85]进入国家阶段日期 96.1.12

[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 F·E·扬森斯 J·E·林内斯

[56]参考文献
EP518434 1992.12.16 C07D487/04
审查员 00 00

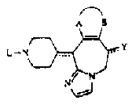
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 刘元金 罗才希

权利要求书 6 页 说明书 28 页 附图页数 0 页

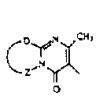
[54]发明名称 抗过敏咪唑并吖庚因

[57]摘要

本发明涉及通式(Ⅰ)的新型咪唑并吖庚因、其药物上可接受的加成盐和立体化学异构形式,式中每根虚线独立地代表一个任选的键;-A-B-是化学式 -X-CH=CH-(a-1)、-CH=CH-X-(a-2)或-CH=CH-CH=CH-(a-3)的基团;X 代表 O、S 或 NR^1;R^1 代表氢或 C_{1-6}烷基; Y 是化学式=O(b-1)、-OH(b-2)或=N-OH(b-3)的基团;L 代表氢,C_{1-4}烷基羰基、C_{1-4}烷氧羰基,苯基羰基、C_{1-6}烷基或有 C_{1-4}烷氧羰基、羟基羰基、芳基、芳氧基或化学式(c)的基团取代的 C_{1-6}烷基,式中-D-Z-是-S-CH=CH-、-S-CH_2-CH_2-、-S-CH_2-CH_2-CH_2-、-CH=CH-CH=CH-或-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-;芳基是苯基,或有卤素、羟基或 C_{1-4}烷氧基取代的苯基。包含所述化合物的组合物,其制备方法和这些化合物用于治疗过敏性疾病的用途。



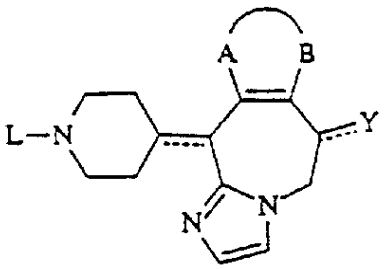
(Ⅰ)



(c)

权利要求书

1．如下通式的化合物，其药物上可接受的加成盐或立体化学异构形式：



(I)，

式中每根虚线独立地代表一个任选的键；

－A－B－是如下化学式的基团

－X－CH＝CH－　　（a－1）；

－CH＝CH－X－　　（a－2）；或

－CH＝CH－CH＝CH－　　（a－3）；

X　代表O、S或NR^1；

R^1 代表氢或C_{1-6} 烷基；

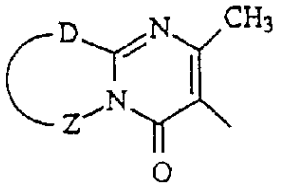
┈Y是如下化学式的基团

＝O　　（b－1）；

－OH　　（b－2）；或

＝N－OH　　（b－3）；和

L代表氢，C_{1-4} 烷基羰基，C_{1-4} 烷氧羰基，苯氧羰基，C_{1-6}烷基或有C_{1-4} 烷氧羰基，羟基羰基，芳基，芳氧基或如下化学式基团取代的C_{1-6} 烷基

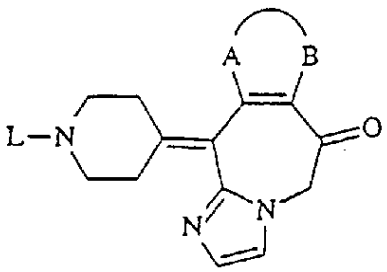


(c)，　式中

-D-Z-是-S-CH=CH-，-S-CH_2-CH_2-，-S-CH_2-CH_2-CH_2-，-CH=CH-CH=CH-或-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-；和

芳基是苯基，或有卤素、羟基或C_{1-4}烷氧基取代的苯基。

2．按照权利要求1的化合物，其通式为



3．按照权利要求2的化合物，其中－A－B－是化学式－CH＝CH－X（a－2）的基团。

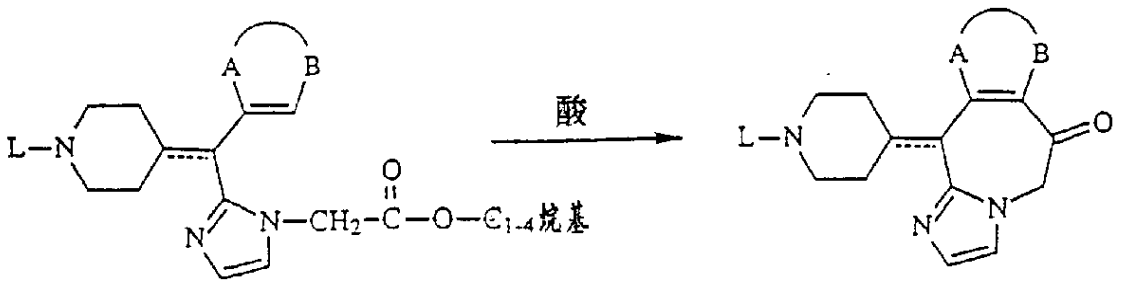
4．按照权利要求3的化合物，其中所述化合物是7，10－二氢－7－甲基－10－（1－甲基－4－哌啶亚基）咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－6（5H）－酮，其药物上可接受加成盐或立体化学异构形式。

5．药物组合物，包含治疗有效量的权利要求1所定义的化合物作为活性组分和药物上可接受的载体。

6．　　权利要求1的化合物在制备用于治疗过敏性疾病的药物中的应用。

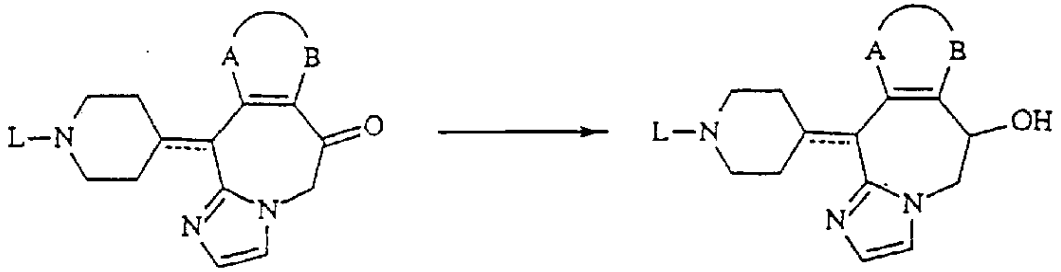
7．按照权利要求1的化合物的制备方法，其特征在于：

a）在一种酸的存在下使化学式（II）的中间体反应，式中L和－A－B－的定义同权利要求1，由此得到化学式（I－a）的化合物：



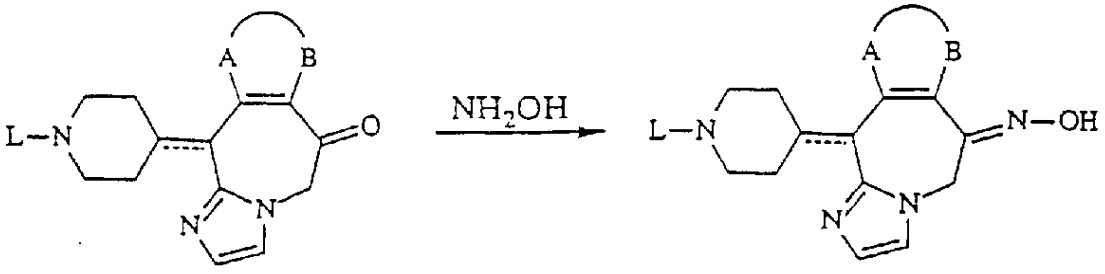
(II)　　(I-a)

b）在一种还原剂的存在下，在一种反应惰性溶剂中，使化学式（I－a）的化合物反应，由此得到化学式（I－b）的化合物：



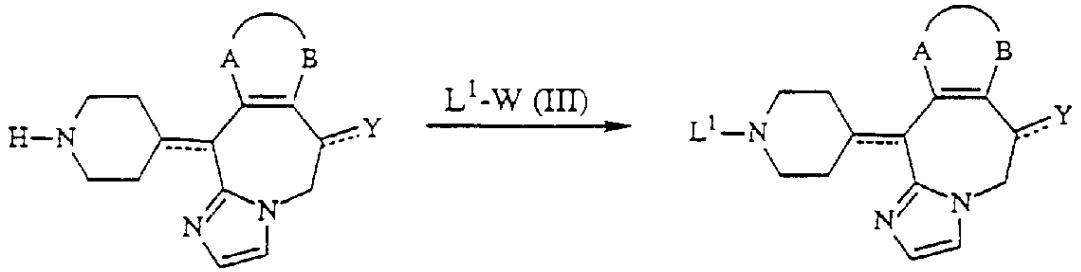
(I-a)　　(I-b)

c）在一种反应惰性溶剂中使化学式（I－a）的化合物与羟胺或其盐反应，由此得到化学式（I－c）的化合物：



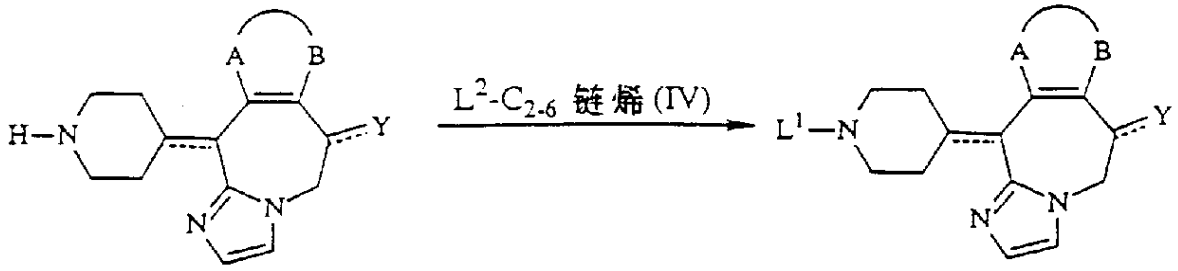
(I-a)　　(I-c)

d）在一种反应惰性溶剂中，用试剂L^1-W（Ⅲ）使化学式（Ⅰ－e）的化合物N－烷基化，式中L^1是C_{1-6}烷基或有C_{1-4}烷氧羰基、羟基羰基、芳基、芳氧基或化学式（c）基团取代的C_{1-6}烷基，W是一个活泼离去基团，由此得到化学式（Ⅰ－d）的化合物；



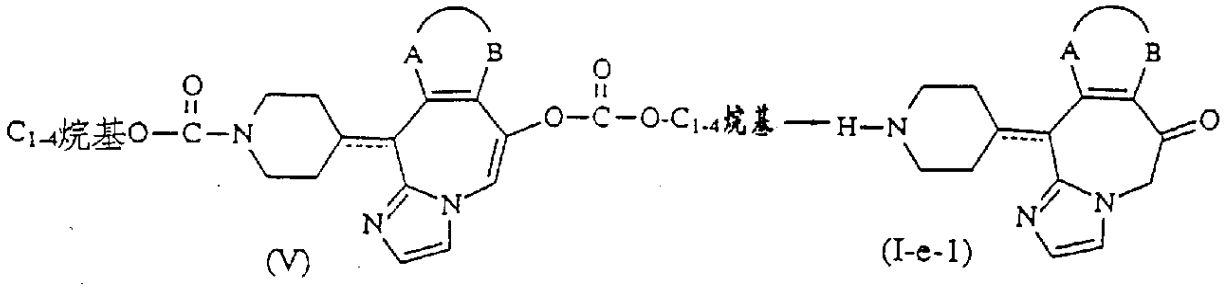
(I-e)　　(I-d)

e）在一种反应惰性溶剂中，使化学式（Ⅰ－e）的化合物与化学式（Ⅳ）的链烯反应，式中L^2是氢、C_{1-4}烷氧羰基、羟基羰基、芳基、芳氧基或化学式（c）基团，由此得到化学式（Ⅰ－d）的化合物：

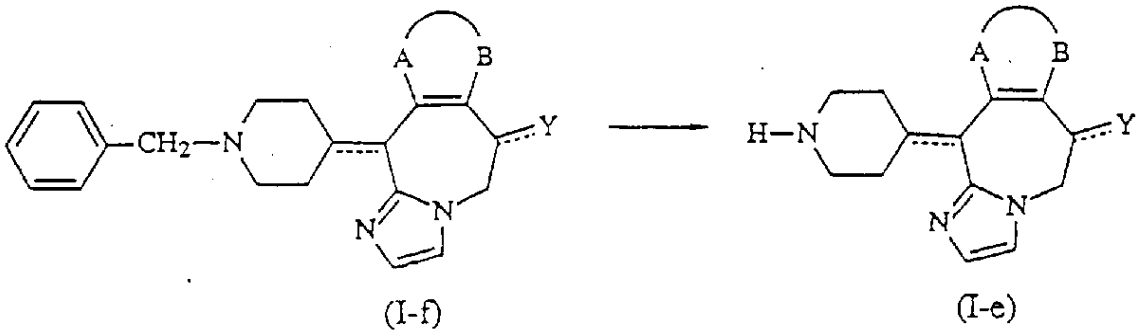


(I-e)　　(I-d)

f）使化学式（Ⅴ）的中间体水解，由此得到化学式（Ⅰ－e－1）的化合物：

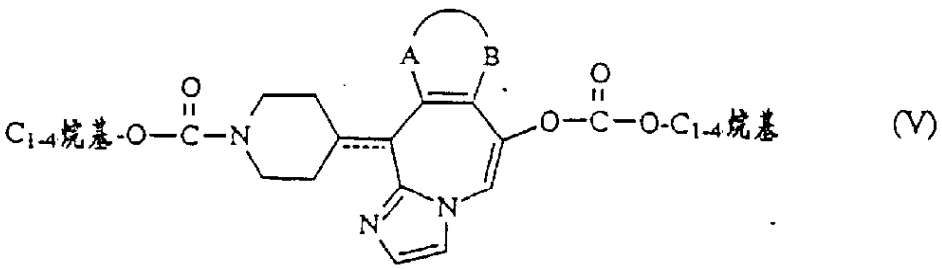


g）使化学式（Ⅰ－f）的化合物脱苄基，由此得到化学式（Ⅰ－e）的化合物



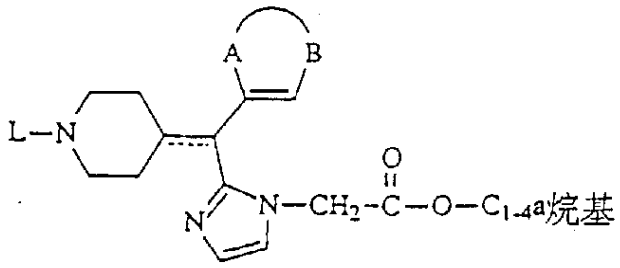
而且，如果希望，可按照技术上已知的官能团转变反应，使通式（Ⅰ）的各种化合物相互转化，此外，如果希望，还可以通过用一种酸或碱处理使通式（Ⅰ）的化合物转化成一种有治疗活性的无毒加成盐；或反之，分别用碱或酸使该盐转化成游离碱或酸；和／或制备其立体化学异构形式。

8．如下化学式的化合物、其加成盐或立体化学异构形式，



式中－A－B－的定义同权利要求1。

9．如下化学式的化合物、其加成盐或立体化学异构形式，



(II)

式中－A－B－和L的定义同权利要求1。

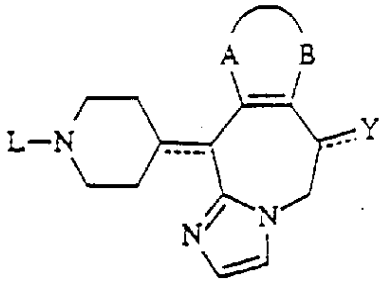
说　明　书

抗过敏咪唑并吖庚因

WO 92／22551和WO 92／22553描述了有抗过敏活性的咪唑并吖庚因。在EP－0,339,978 中，描述了可作为PAF 拮抗药、抗组胺剂和／或抗炎剂使用的（苯并或吡啶并）环庚杂环。在WO 88／03138中，描述了具有抗过敏和抗炎活性的苯并［5,6］环庚吡啶。

本发明化合物结构上不同于所引用的技术上已知化合物，就在于如下事实：中心七元环总是含有一个稠合咪唑环的一个氮原子，而且有一个羰基、羟基或肟基基团取代。它们有利的抗过敏活性的证据是它们在治疗剂量水平上缺乏镇静性能。

本发明涉及如下通式的新型咪唑并吖庚因



(I).

其药物上可接受的加成盐及其立体化学异构形式，其中

每条虚线都独立地代表一个任选的键；

－A－B－是如下化学式的基团

－X－CH＝CH－　　（a－1）；

－CH＝CH－X－　　（a－2）；或

－CH＝CH－CH＝CH－　　（a－3）；

X 代表O、S或NR^1；

R^1 代表氢或C_{1-6}烷基；

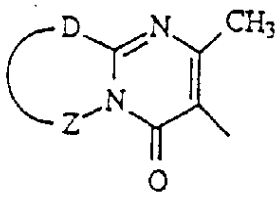
----Y是如下化学式的基团

=O （b－1）；

－OH （b－2）；或

=N－OH （b－3）；和

L代表氢，C_{1-4}烷基羰基，C_{1-4}烷氧羰基，苯基羰基，C_{1-6}烷基或有C_{1-4}烷氧羰基，羟基羰基，芳基，芳氧基或如下化学式基团取代的C_{1-6}烷基



(c)， 式中

-D-Z-是-S-CH=CH-, -S-CH_2-CH_2-, -S-CH_2-CH_2-CH_2-, -CH=CH-CH=CH- 或 -CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-；和

芳基是苯基或者有卤素、羟基或C_{1-4}烷氧基取代的苯基。

如以上定义中所使用的，卤素定义为氟、氯、溴和碘；C_{1-4}烷基定义为含有1～4个碳原子的直链和支链饱和烃基，例如，甲基、乙基、丙基、1－甲基乙基、丁基、1－甲基丙基、2－甲基丙基和1,1－二甲基乙基；C_{1-6}烷基定义为如此前所定义的C_{1-4}烷基基团，是其有5～6个碳原子的高级同系物，例如，戊基或己基。

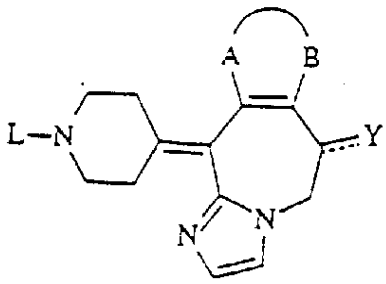
此前所使用的药物上可接受的加成盐这一术语定义为通式（Ⅰ）化合物可以生成的无毒、有治疗活性的加成盐形式。有碱性的通式（Ⅰ）化合物可以按照常用步骤用适量的一种适用酸处理该游离碱形式，使之转化成对应的、有治疗活性的无毒酸加成盐形式。适用酸的

实例是诸如无机酸，例如氢卤酸，如盐酸、氢溴酸和类似的酸，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－丙三羧酸，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。有酸性的通式（I）化合物可以用一种适用碱以类似方式转化成对应的、有治疗活性的无毒碱加成盐形式。这类碱加成盐形式的实例是，例如，钠盐、钾盐、钙盐，以及与药物上可接受的胺如氨、烷基胺、苄星青（benzathine）、N－甲基－D－葡糖胺、海巴明（hydrabamine）、氨基酸如亮氨酸、赖氨酸等生成的盐。药物上可接受的加成盐这一术语也包含通式（I）化合物可以生成的溶剂化物，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）化合物可以具有的可能的不同异构形式以及构象形式。除非另外提及或另有所指，否则化合物的化学名称均指一切可能的立体化学异构形式和构象异构形式的混合物，所述混合物包含基本分子结构的一切非对映异构体、对映体和/或构象体。呈纯粹形式或呈彼此混合形式的通式（I）化合物的一切立体化学异构形式，均纳入本发明的范围之内。

本发明的一些化合物可以呈不同的互变形式存在，所有这样的互变形式均纳入本发明的范围之内。

令人感兴趣的化合物是有如下化学式的通式（I）化合物：

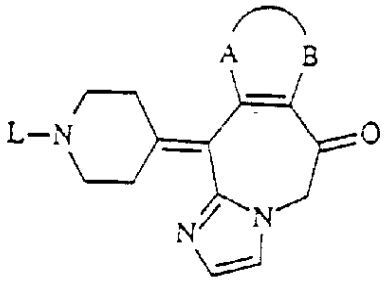


进一步令人感兴趣的化合物是其═Y为化学式=O（b－1）的基团的通式（Ⅰ）化合物。

另一组令人感兴趣的化合物是其═Y为化学式－OH（b－2）的基团的通式（Ⅰ）化合物。

还有一组令人感兴趣的化合物是其═Y为化学式=N－OH（b－3）的基团的通式（Ⅰ）化合物。

较好的化合物是那些有如下化学式的通式（Ⅰ）化合物：



更好的化合物是那些有－A－B－为化学式－CH=CH－X－（a－2）的基团的较好化合物。

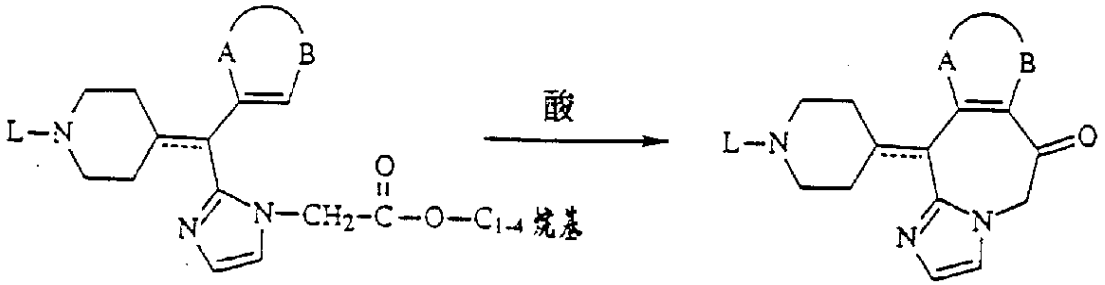
进一步好的化合物是那些其X为C_{1-4}烷基胺基的更好的化合物。

还要更好的化合物是那些其L为C_{1-6}烷基的进一步好的化合物。

最好的化合物是7,10－二氢－7－甲基－10－（1－甲基－4－哌啶亚基）咪唑并[1,2－a]吡咯并[3,2－d]吖庚因－6（5H）－酮，药物上可接受的加成盐及其立体化学异构形式。

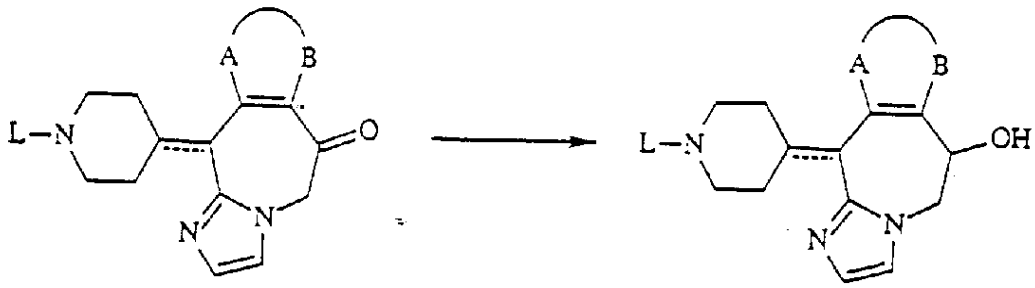
其═Y为化学式=O（b－1）的基团的通式（Ⅰ）化合物，所

述化合物由化学式（Ⅰ－a）表示，可在一种酸如三氟甲磺酸等的存在下使化学式（Ⅱ）的一种中间体反应来制备。



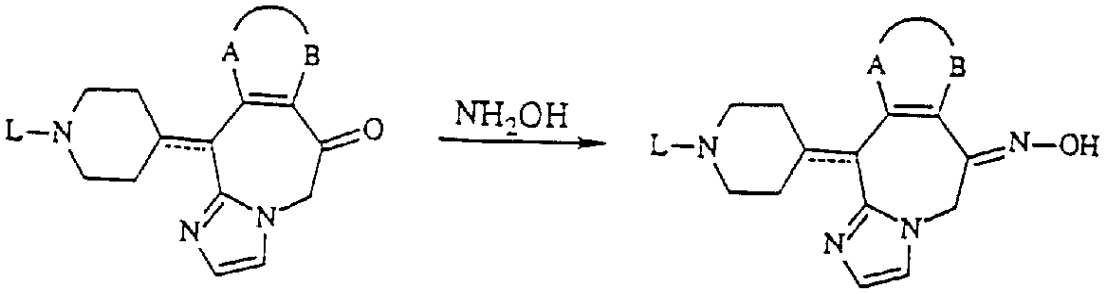
(II)　　(I-a)

其═Y为化学式－ＯＨ（ｂ－２）的基团的通式（Ⅰ）化合物，所述化合物由化学式（Ⅰ－ｂ）表示，可在一种还原剂如硼氢化钠的存在下，在一种反应惰性溶剂如甲醇等中，使化学式（Ⅰ－ａ）的化合物反应来制备。



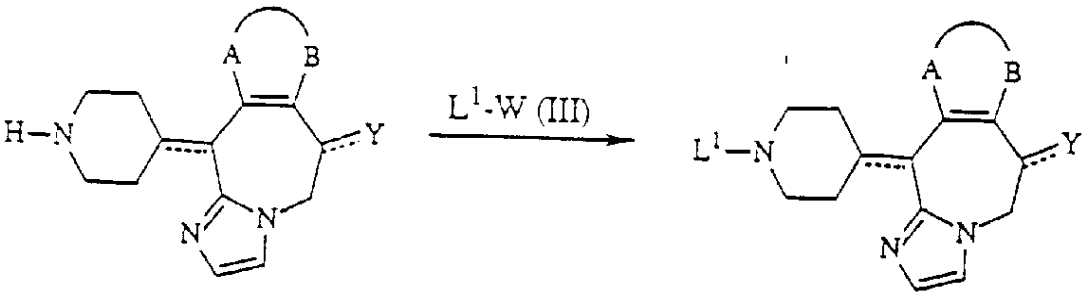
(I-a)　　(I-b)

其═Y为化学式＝Ｎ－ＯＨ（ｂ－３）的基团的通式（Ⅰ）化合物，所述化合物由化学式（Ⅰ－ｃ）表示，可在一种反应惰性溶剂如吡啶等中，使化学式（Ⅰ－ａ）的化合物与羟胺或其一种盐如盐酸盐反应来制备。



(I-a) (I-c)

其L为C_{1-6}烷基或有C_{1-4}烷氧羰基、羟基羰基、芳基、芳氧基或化学式（c）基团取代的C_{1-6}烷基的通式（Ⅰ）化合物，所述化合物由化学式（Ⅰ－d）表示且所述L由L^1表示，可通过用化学式L^1－W（Ⅲ）的一种试剂对其L为氢的通式（Ⅰ）化合物（所述化合物由化学式（Ⅰ－e）表示）进行N－烷基化来制备。

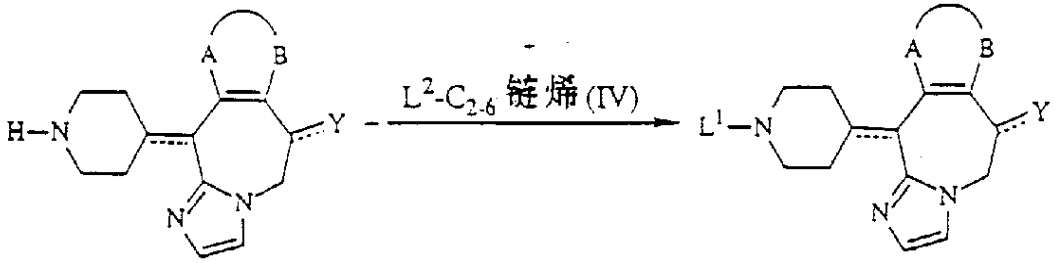


(I-e) (I-d)

在化学式（Ⅲ）和下文中，W代表一个适用离去基团，例如卤素如氯、溴等；或一个磺酰氧基团，例如甲磺酰氧基、4－甲基苯磺酰氧基等。所述N－烷基化反应可在一种反应惰性溶剂例如一种芳烃、一种链烷醇、一种酮、一种醚、一种偶极非质子传递溶剂、一种卤代烃或此类溶剂的一种混合物中方便地进行。可以利用一种适用碱例如碱金属或碱土金属碳酸盐、碳酸氢盐、醇盐、氢化物、氨化物、氢氧化物或氧化物或一种有机碱例如胺的加成作用来捕获在反应进程期间释放的酸。在一些情况下，添加一种碘盐、较好为一种碱金属碘化物

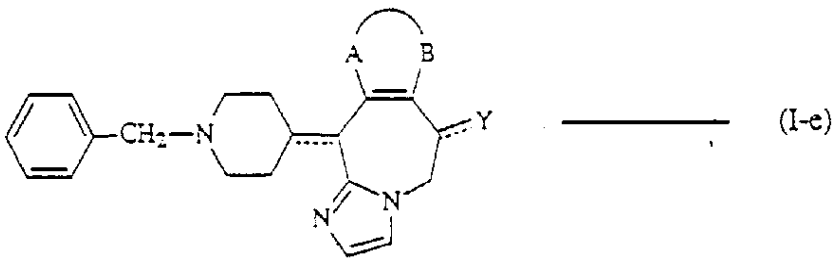
是适当的。某种程度的高温和搅拌可以提高反应速度。此外，所述N－烷基化还可以通过应用技术上已知的相转移催化反应条件来进行。

化学式（Ⅰ－d）的化合物还可以通过在一种反应惰性溶剂如甲醇等中，化学式（Ⅰ－e）的化合物对化学式（Ⅳ）的一种适用链烯.（式中L^2是氢、C_{1-4}烷氧羰基、羟基羰基、芳基、芳氧基或化学式（c）的基团）的加成反应来制备。



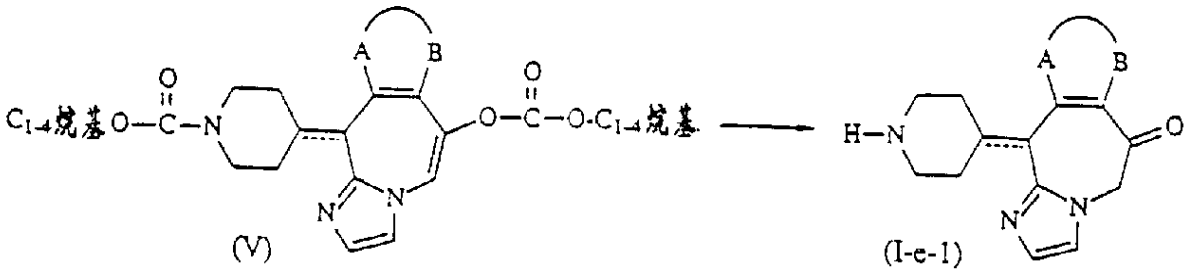
(I-e)　　(I-d)

化学式（Ⅰ－e）的化合物可以按照技术上已知的步骤如催化加氢使如下化学式的化合物脱苄基来制备：



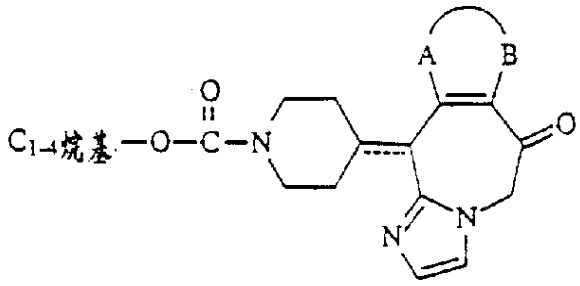
(I-f)

其═Y为化学式=O（b－1）的化学式（Ⅰ－e）化合物，所述化合物由化学式（Ⅰ－e－1）表示，可通过在一种酸如氢溴酸、三氟乙酸等的存在下使化学式（Ⅴ）的中间体水解来制备。



(V) (I-e-1)

在一些情况下，化学式（Ⅴ）的中间体在一种酸的存在下的反应可能产生如下化学式的化合物：



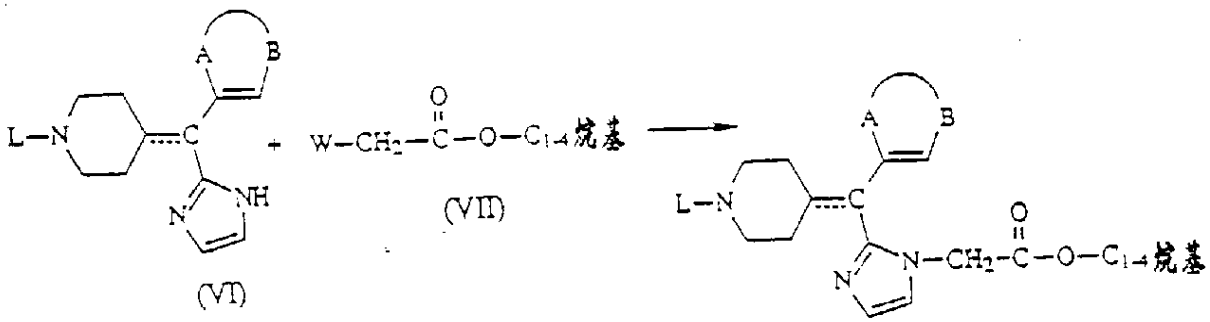
(I-a-1)

通式（Ⅰ）化合物还可以遵循技术上已知的官能团转变步骤相互转化。例如，其L为C_{1-4}烷氧基苯基C_{1-6}烷基的通式（Ⅰ）化合物，当用一种酸例如氢溴酸、氢碘酸或一种路易斯酸如三氯化硼、三氯化铝等处理时，可以转化成其L为羟基苯基C_{1-6}烷基的通式（Ⅰ）化合物。

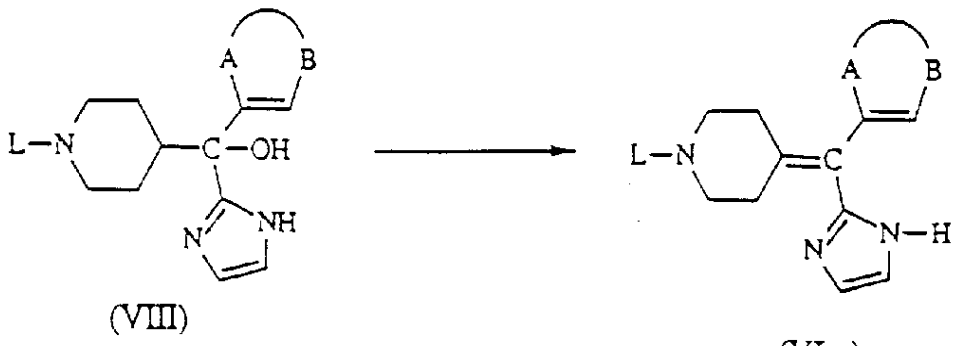
通式（Ⅰ）化合物的纯粹立体化学异构形式可以通过应用技术上已知的步骤获得。非对映异构体可以用物理方法例如选择性结晶和色谱技术如逆流分配、液体色谱法等进行分离。对映体可以遵循技术上已知的拆开方法，例如，通过它们与手性酸生成的非对映异构体盐的

选择性结晶，使之彼此分离。具体地说，这些对映体可以通过使用手性固定相，例如适当衍生的纤维素如三（二甲基氨基甲酰）纤维素（Chiralcel OD® ），和类似手性固定相的柱色谱法分离。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，只要这些反应能立体有择地发生即可。

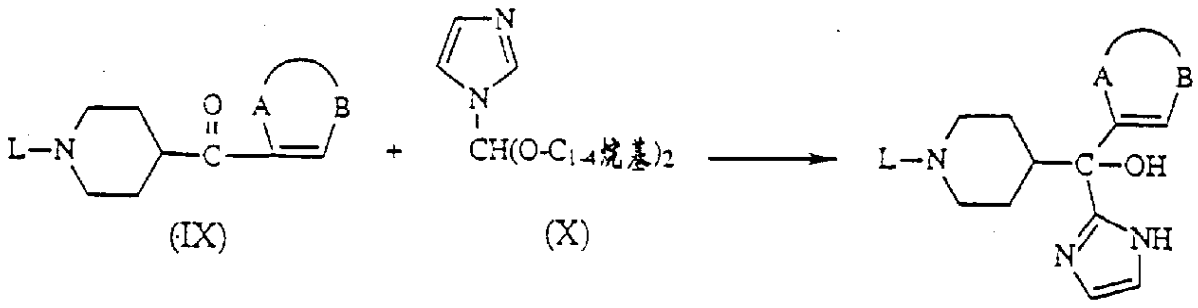
化学式（Ⅱ）的中间体可以通过在一种碱如氢化钠的存在下，在一种反应惰性溶剂如N，N－二甲基甲酰胺等中，使化学式（Ⅵ）的中间体与化学式（Ⅶ）的试剂反应来制备。



其哌啶通过一个双键与有取代的甲基连接的化学式（Ⅵ）中间体，所述中间体由化学式（Ⅵ－a）表示，可通过使化学式（Ⅷ）的中间体脱水，例如通过与一种酸如氢溴酸、三氟乙酸、甲磺酸或一种酸酐如乙酸酐反应来制备。

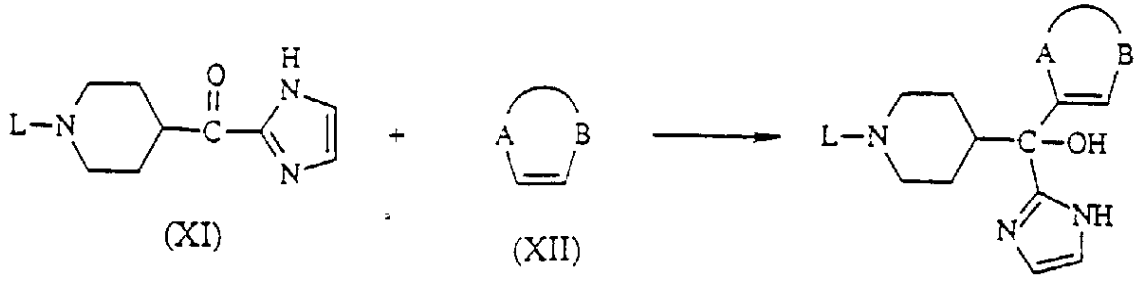


化学式（Ⅷ）的中间体可以通过在丁基锂和一种适用碱如N－（1－甲基乙基）－2－丙胺的存在下，在一种反应惰性溶剂如四氢呋喃中，按照技术上已知的步骤，使化学式（Ⅸ）的中间体与化学式（Ⅹ）的试剂反应来制备。



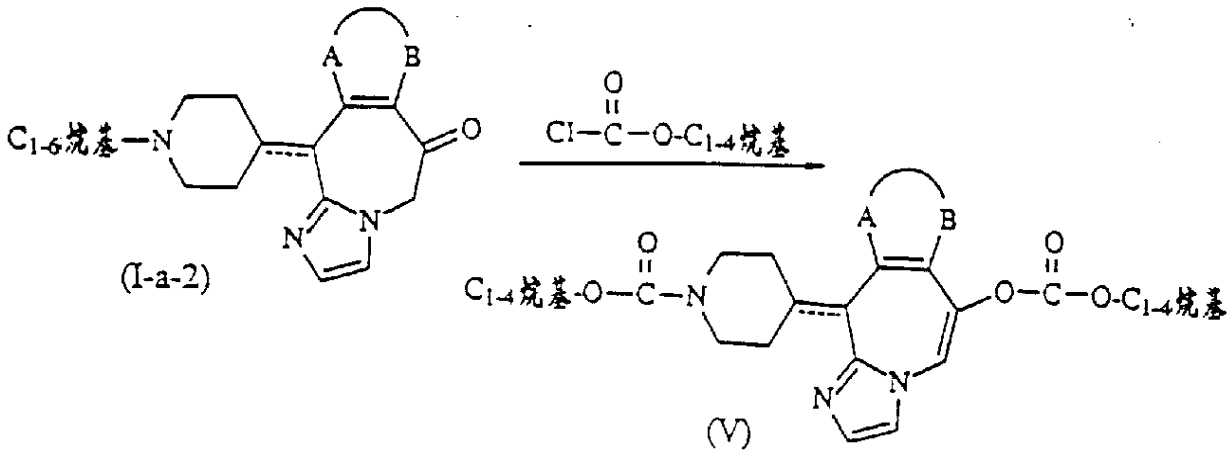
(IX)　　(X)　　(VIII)

化学式（Ⅷ）的中间体也可以通过在丁基锂的存在下，按照技术上已知的步骤，使化学式（Ⅺ）的中间体与化学式（Ⅻ）的试剂反应来制备。



(XI)　　(XII)　　(VIII)

化学式（Ⅴ）的中间体可以通过在一种适用碱如N，N－二乙基乙胺的存在下，在一种反应惰性溶剂如甲苯等中，使L为C_{1-6}烷基的化学式（Ⅰ－a）化合物（所述化合物由化学式（Ⅰ－a－2）表示）与氯甲酸C_{1-4}烷酯反应来制备。



通式（Ⅰ）的化合物以及化学式（Ⅴ）的中间体、药物上可接受的加成盐及其立体化学异构形式，具有有用的药理学性质。具体地说，它们是活性的抗过敏剂，其活性可以由许多指示性试验中得到的试验结果清楚地加以证实。

抗组胺活性的证实可参阅

“防止大鼠发生化合物48/80诱发的死亡”试验（Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 234, 164-176, 1978）；

“豚鼠的组胺诱发死亡”试验（Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 251, 39-51, 1981）；

而广泛抗过敏活性的证实可参阅

“大鼠的被动皮肤过敏症”试验（Drug Dev. Res., 5, 137-145, 1985）（对一些化合物来说，这个试验已通过（用蛔虫过敏原代替化合物48/80）加以改进）和

“狗的蛔虫过敏反应”试验（Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 251, 39-51, 1981和Drug Dev. Res., 8, 95-102, 1986）。

如同用以上引用的多种多样试验步骤得到的结果所证实的，本发明的化合物显示出广谱抗过敏特性。

此外，本发明化合物还显示出对嗜曙红细胞迁移的抑制活性，后者是过敏反应中的前发炎细胞。

本发明化合物的一个重要优点是它们在治疗剂量水平上缺乏镇静性能，而镇静是与很多抗组胺和抗过敏化合物相联系的一种不良副效应。本发明化合物的非镇静性能可以诸如由研究大鼠的睡醒周期得到的结果来证实（Psychopharmacology，97，436－422（1989））。

本发明化合物另一个有趣的特征涉及它们迅速开始作用及其作用的有利持续时间。后一个特征可能使这种化合物能一天给药一次。

鉴于其抗过敏性能，通式（Ⅰ）化合物和化学式（Ⅴ）中间体、加成盐及其立体化学异构形式，在治疗范围广泛的过敏性疾病方面非常有用，例如，可用于治疗过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、过敏性哮喘等。

鉴于其有用的抗过敏性能，本发明化合物可以配制成各种给药目的的药物形式。为了制备本发明的抗过敏组合物，作为活性组分的、呈碱或酸加成盐形式的有效量特定化合物与药物上可接受的载体组合成均匀混合物，因给药所希望的制剂形式而异，这种载体可以呈多种多样的形式。这些药物组合物理想地是呈（较好）适合于经口、经直肠、经皮或非经肠注射给药的单元剂量形式。例如，在制备经口剂量形式的组合物时，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，可以采用任何一种常用药物介质如水、二醇类、油类、醇类等；或在粉末剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下，可以采用固体载体如淀粉、糖类、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于其给药容易，片剂和胶囊剂代表最有利的经口剂量单位形式，在这种情况下，显然采用固体药物载体。对于非经肠组合物来说，载体通常将包括无菌水，至少大部分如此，尽管可以包括其它组分，例如，有助于

溶解的组分。例如，可以制备可注射溶液，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，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，载体任选地包括一种渗透增强剂和／或一种适用润滑剂，任选地以微小比例组合任何性质的适用添加剂，这些添加剂对皮肤不产生显著的有害效应。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。这些组合物可以以各种不同方式给药，例如以经皮贴剂（transdermal patch）、搽剂（spot－on）或软膏等方式给药。本发明化合物的加成盐，由于其水溶性高于对应的碱形式，因而显然更适合于制备水组合物。尤其有利的是把上述药物组合物配制成便于给药和剂量均匀的剂量单元形式。本说明书和权利要求书中使用的剂量单元形式系指适合作为单元剂量的物理分立单元，每个单元含有为产生预期治疗效果而计算的预定量活性组分及其所需要的药物载体。这样的剂量单元形式的实例是片剂（包括裸片或包衣片）、胶囊剂、丸剂、袋装粉剂、糯米纸囊剂、可注射溶液或悬浮液剂、茶匙剂（约5ml）、食匙剂（约15ml）等，及其分离的多剂量。

本发明也涉及患有所述过敏病的温血动物的治疗方法，即对所述温血动物施用一有效抗过敏量的通式（Ⅰ）化合物、其药物上可接受的加成盐形式或立体化学异构形式。本发明进一步涉及作为医药使用的通式（Ⅰ）化合物、其药物上可接受的加成盐形式和立体化学异构形式。具体地说，本发明涉及作为治疗患有过敏病的温血动物的医药使用的主题化合物。

一般来说，预期有效抗过敏量是约0.001mg／kg～约2mg／kg 体重，更好的是约0.01mg／kg～约0.5mg／kg体重。

下列实例旨在说明而不限制本发明所有方面的范围。

实例部分

A、中间体制备

实例1

a）镁屑（0.34mol）和溴乙烷（0.1g）在四氢呋喃（180ml）中的混合物在N_2下搅拌。滴加4－氯－1－甲基哌啶（0.34mol），使混合物达到回流状态，并将其搅拌和回流2小时。将混合物冷却至0℃。在＜20℃的温度滴加溶解在四氢呋喃中的3－呋喃甲醛（0.26mol）。让混合物达到室温，并在室温搅拌1小时。混合物用冰／NH_4Cl溶液分解，用4－甲基－2－戊酮萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤和蒸发。残留物用硅胶柱色谱法纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）95／5）。将纯级分收集、蒸发，得到38.7g（76%）产品。把一个样品（1.2g）转化成（Z）－2－丁烯二酸盐（1：1）的2－丙酮溶液，得到1.66g α－3－呋喃基－1－甲基－4－哌啶甲醇·（Z）－2－丁烯二酸盐（1：1）：m．p．150.3℃（中间体1）。

b）中间体（1）的游离碱（0.19mol）和二氧化锰（370g）在三氯甲烷（1200ml）中的混合物搅拌、回流18小时。混合物过滤、用三氯甲烷洗涤、蒸发。残留物用硅胶玻璃过滤器纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）95／5）。将纯级分收集、蒸发，得到24g（65%）产品。把一个样品（1.5g）转化成（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）的乙醇溶液，得到1.1g（3－呋喃基）（1－甲基－4－哌啶基）甲酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）：mp．145.9℃（中间体2）。

实例2

a）甲基钠（1.1mol）在甲醇（700ml）中的混合物在N_2下在

室温搅拌。用15分钟时间滴加1－甲基－2－吡咯乙腈（1.1mol）。然后用15分钟时间滴加1－甲基－4－哌啶酮（1mol），让混合物达到回流状态。混合物搅拌、回流3小时，蒸发。残留物用冰水分解，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发，得到214g（100%）产品。一个样品（5g）用硅胶玻璃过滤器纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）97／3）。将纯级分收集、蒸发。把残留物转化成（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）的乙醇溶液，得到4.78g 1－甲基－α－（1－甲基－4－哌啶甲基）－1H－吡咯－2－乙腈·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）；mp．165.5℃（中间体3）。

b）中间体（3）的游离碱（0.97mol）在2－丙醇（1200ml）中的混合物搅拌、加热至40℃。用15分钟时间分批添加硼氢化钠（1.94mol），反应混合物加热至回流温度。混合物搅拌、回流18小时。混合物冷却、注入冰水中，用2,2′－氧二丙烷萃取。分离的有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤，蒸发溶剂，得到196g（93%）粗残留物。一个样品（5g）用硅胶玻璃过滤器纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）97／3）。收集纯级分，蒸发溶剂。残留物溶解在乙醇中，转化成（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）。沉淀物过滤，用乙醇重结晶。将晶体滤出、干燥，得到2.45g（29.7%）（±）－1－甲基－α－（1－甲基－1H－吡咯－2－基）－4－哌啶乙腈·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）；mp．149.0℃（中间体4）。

用类似的方法制备：

α－（1－甲基－1H－吡咯－2－基）－1－（苯基甲基）－4－哌啶乙腈：mp．105.5℃（中间体25）。

c）氢氧化钠（1.6mol）和氯化苄基三乙铵（0.04mol）在二甲

基亚砜（340ml） 中的混合物用机械搅拌器搅拌。添加溶解在二甲基亚砜（180ml）中的中间体（4）游离碱（0.88mol），通入空气鼓泡6小时（温度上升至55℃）。混合物倾入水中（2700ml），用4－甲基－2－戊酮萃取。有机层用水洗涤两次，干燥（$MgSO_4$），过滤，蒸发。残留物蒸馏，得到83g（46%）产品。一个样品（1g）转化成（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）的乙醇溶液，得到0.89g（1－甲基－4－哌啶基）（1－甲基－1H－吡咯－2－基）甲酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）：mp．186.2℃（中间体5）。

用类似方法制备：

（1－甲基－1H－吡咯－2－基）［1－（苯基甲基）－4－哌啶基］甲酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）；mp．183.0℃（中间体26）。

d）中间体（5）的游离碱（0.4mol）在三氟乙酸（1500ml）和N，N－二甲基甲酰胺（0.1ml）中的混合物搅拌、回流5天。混合物部分地蒸发（3／4），倾入冰水／K_2CO_3中，用CH_2Cl_2萃取。有机层干燥（$MgSO_4$），过滤、蒸发。残留物蒸馏，得到46g（56%）产品。一个样品（1.5g）在2－丙酮中转化成（Z）－2－丁烯二酸盐（1：1），用2－丙酮重结晶，得到1.52g（1－甲基－4－哌啶基）（1－甲基－1H－吡咯－3－基）甲酮·（Z）－2－丁烯二酸盐（1：1）：mp．150.9℃（中间体6）。

用类似方法制备：

（1－甲基－1H－3－吡咯烷基）［1－（苯基甲基）－4－哌啶基］甲酮：mp．145.3℃（中间体27）。

实例3

N－（1－甲基乙基）－2－丙胺(0.23mol)的四氢呋喃(600ml)

中的混合物在N_2下搅拌，冷却至－78℃。在－78℃分批添加2.5M丁基锂己烷溶液（0.215mol）。让混合物回升至－40℃，并在这个温度搅拌15分钟。在－78℃滴加溶解在四氢呋喃中的1－（二乙氧基甲基）咪唑（0.22mol），混合物在－78℃搅拌1小时。在－78℃ 滴加溶解在四氢呋喃中的中间体（6）的游离碱（0.2mol），混合物在－78℃搅拌1小时。让混合物回升至室温，在室温搅拌2小时。混合物用水分解，添加乙酸（200ml）， 混合物在室温搅拌30分钟。混合物用K_2CO_3 碱化，蒸发。残留物用水收取，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物用乙腈结晶，得46g（84%）（±）－α－（1H－咪唑－2－基）－1－甲基－α－（1－甲基－1H－吡咯－3－基）－4－哌啶甲醇；mp．171.4℃（中间体7）。

用类似方法制备：

（±）－α－3－呋喃基－α－1H－咪唑－2－基－1－甲基－4－哌啶甲醇；mp．189.7℃（中间体8）；

（±）－α－1H－咪唑－2－基－1－甲基－α－3－噻吩基－4－哌啶甲醇；mp．173.4℃（中间体9）；

（±）－α－1H－咪唑－2－基－1－甲基－α－苯基－4－哌啶甲醇；mp．219.4℃（中间体10）；和

（±）－α－1H－咪唑－2－基－α－（1－甲基－1H－吡咯－3－基）－1－（苯基甲基）－4－哌啶甲醇（中间体28）。

实例4

三氯乙酸（700ml）在室温搅拌。滴加中间体（7）（0.157mol），让混合物达到回流状态，混合物搅拌、回流30分钟。混合物冷却、部分地蒸发（3／4），倾入冰水／ CO_3 中，用二氯甲烷萃取。

有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物用硅胶柱色谱法纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）95／5）。将纯级分收集、蒸发。残留物用乙腈结晶两次，得到23g（57%）4－[1H－咪唑－2－基（1－甲基－1H－吡咯－3－基）亚甲基]－1－甲基哌啶；mp．154.8℃（中间体11）。

用类似方法制备：

4－[3－呋喃基（1H－咪唑－2－基）亚甲基]－1－甲基哌啶；mp．147.2℃（中间体12）；

4－[1H－咪唑－2－基（3－噻吩基）亚甲基]－1－甲基哌啶；mp．174.8℃（中间体13）；

4－（1H－咪唑－2－基苯基亚甲基）－1－甲基哌啶；mp．203.9℃（中间体14）；和

4－[1H－咪唑－2－基（1－甲基－1H－吡咯－3－基）亚甲基]－1－（苯基甲基）哌啶；mp．188.2℃（中间体29）。

实例5

氢化钠60%（0.045mol）在N，N－二甲基甲酰胺（300ml）中的混合物在N_2下在室温搅拌。滴加溶解在N，N－二甲基甲酰胺中的中间体（11）（0.03mol），混合物在室温搅拌1小时。冷却时滴加溶解在N，N－二甲基甲酰胺中的氯乙酸甲酯（0.045mol），混合物在室温搅拌30分钟。把混合物倾入$NaHCO_3$溶液中，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物用硅胶玻璃过滤器纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）96／4）。将纯级分收集、蒸发，得到7.9g（80%）产品。一个样品（1.5g）在乙醇中转化成（E）－2－丁烯二酸盐（2：3），得到1.51g 2－[（1－甲基－4－哌啶甲基）（1－甲基－1H－吡咯－3－基）

甲基]－1H－咪唑－1－乙酸甲酯·（E）－2－丁烯二酸盐（2：3）；mp．159.1℃（中间体15）。

用类似方法制备：

2－[3－呋喃基（1－甲基－4－哌啶亚基）甲基]－1H－咪唑－1－乙酸甲酯（中间体16）；

2－[（1－甲基－4－哌啶亚基）－3－噻吩基甲基]－1H－咪唑－1－乙酸甲酯（中间体17）；

2－[（1－甲基－4－哌啶亚基）苯基甲基]－1H－咪唑－1－乙酸甲酯；mp．105.7℃（中间体18）；和

2－[（1－甲基－1H－吡咯－3－基）[1－（苯基甲基）－4－哌啶亚基]甲基]－1H－咪唑－1－乙酸甲酯（中间体24）。

实例6

化合物（1）（0.011mol）和N，N－二乙基乙胺（0.033mol）在甲苯（100ml）中的混合物搅拌、回流。回流时滴加氯甲酸乙酯（0.055mol），混合物搅拌、回流1小时。混合物冷却、倾入水／K_2CO_3中、分离。水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层干燥($MgSO_4$)、过滤、蒸发。用残留物再次开始这个反应，用相同数量的氯甲酸乙酯、N，N－二乙基乙胺和甲苯以及相同的步骤。残留物在硅胶玻璃过滤器上纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／C_2H_5OH 97／3）。将纯级分收集、蒸发，得到4.5g（95%）4－[6－（乙氧羰基）氧]－10H－咪唑并[1,2－a]噻吩并[3,2－d]吖庚因－10－亚基]－1－哌啶甲酸乙酯（中间体19）。

用类似方法制备：

4－[6－[（乙氧羰基）氧]－11H－咪唑并[2,1－b][3]苯并吖庚因－11－亚基]－1－哌啶甲酸乙酯；mp．149.9℃（中

间体２０）；和

４－［６－［（乙氧羰基）氧］－7，10－二氢－7－甲基咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－10－亚基］－１－哌啶甲酸乙酯；ｍｐ．128.9℃（中间体２３）。

实例７

ａ）N，N－二甲基甲酰胺（200ml）在氮气下在室温搅拌，滴加５０％氢化钠矿物油分散液（0.113mol）。分批添加２－苄基－１Ｈ－咪唑（0.075mol），混合物在室温搅拌１小时。滴加溶解在N，N－二甲基甲酰胺中的氯乙酸乙酯（0.113mol），混合物在室温搅拌３０分钟。把混合物倾入一种$NaHCO_3$ 溶液中，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$ ）、过滤、蒸发。残留物在硅胶玻璃过滤器上纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2 ／CH_3OH ９５／５）。将纯级分收集、蒸发，得到１６g（９３％）产品。一个样品（１g）用2,2′－氧二丙烷／乙腈结晶，得到0.58g ２－（苯基甲基）－１Ｈ－咪唑－１－乙酸甲酯；ｍｐ．70.8℃（中间体２１）。中间体（２１）（0.017mol）在三氟甲磺酸（２５ml）中的混合物在140℃ 搅拌过夜。混合物冷却、倾入K_2CO_3 溶液／冰水中，用二氯甲烷／乙醇萃取。有机层干燥($MgSO_4$)、过滤、蒸发，得到1.5g（４５％）产品。这个级分在乙醇中转化成（Ｅ）－２－丁烯二酸盐（２：１），用乙醇重结晶，得到1.76g（40.4%）１１Ｈ－咪唑并［2,1－b］［３］苯并吖庚因－６（5H）－酮·（Ｅ）－２－丁烯二酸盐（２：１）；ｍｐ．166.3℃（中间体２２）。

Ｂ．最终化合物制备

实例８

ａ）中间体（１７）（0.03mol）在三氟甲酸（７５ml）中的混

合物在105℃ 搅拌6小时。混合物冷却、倾入冰水／K_2CO_3 溶液中，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$ ）、过滤、蒸发。残留物在硅胶玻璃过滤器上纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2 ／（CH_3OH／NH_3 ）95／5）。将纯级分收集、蒸发。残留物在CH_2Cl_2 ／H_2O／$BaCO_3$ 中搅拌。将沉淀物滤出、分离滤液。水层用二氯甲烷萃取。合并的有机层干燥（$MgSO_4$ ）、过滤、蒸发。残留物用乙腈结晶，得到5.2g（58%）10－（1－甲基－4－哌啶亚基）－10H－咪唑并［1,2－a］噻吩并［3,2－d］吖庚因－6（5H）－酮：mp．153.3℃（化合物1）。

用类似方法制备：

11－（1－甲基－4－哌啶亚基）－5H－咪唑并［2,1－b］［3］苯并吖庚因－6（11H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（2：3）；mp．208.0℃（化合物2）；

7，10－二氢－7－甲基－10－（1－甲基－4－哌啶亚基）咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（2：3）；mp．229.1℃（化合物3）；

10－（1－甲基－4－哌啶亚基）－10H－呋喃并［3,2－d］咪唑并［1,2－a］吖庚因－6（5H）－酮·（Z）－2－丁烯二酸盐（1：2）（化合物4）；和

7，10－二氢－7－甲基－10－［1－（苯基甲基）－4－哌啶亚基］咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－6（5H）－酮；mp．213.5℃（化合物22）。

b）化合物（22）（0.037mol）在甲醇（150ml）中的混合物在室温（大气压），用钯含量10%的活性炭载钯（2g）作为催化剂，进行加氢。H_2（0.7 当量）吸收后，滤出催化剂，蒸发滤液。残留物在玻璃过滤器的硅胶上纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2 ／CH_3OH／

（CH_3OH/NH_3）90／5／5，逐渐提高至90／0／10）。收集两个级分，蒸发其溶剂。把两个级分都溶解在乙醇中，并转化成（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）。将沉淀物滤出、干燥，得到5.3g（36%）7，10－二氢－10－（4－哌啶亚基）咪唑并[1,2－a]吡咯并[3,2－d]吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）（化合物23）和5.1g（35%）7，10－二氢－10－（4－哌啶　基）咪唑并[1,2－a]吡咯并[3,2－d]吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）；mp．243.5℃（化合物24）。

实例9

a）中间体（20）（0.014mol）在48%氢溴酸水溶液（80ml）中的混合物搅拌、回流2小时。混合物蒸发。残留物在乙醇中沸腾，得到6g（97%）11－（4－哌啶亚基）－11H－咪唑并[2,1－b][3]苯并吖庚因－6（5H）－酮·二氢溴酸盐（化合物5）。

用类似方法制备：

10－（4－哌啶亚基）－10H－咪唑并[1,2－a]噻吩并[3,2－d]吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）（化合物6）。

b）中间体（23）（0.02mol）在三氯乙酸（150ml）中的混合物搅拌、回流18小时。混合物蒸发，残留物倾入冰／水／K_2CO_3中，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物在玻璃过滤器的硅胶上纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2/C_2H_5OH　96/4）。将纯级分收集、蒸发。残留物用乙腈和2,2′－氧二丙烷的混合溶剂结晶，得到5.3g（75%）4－（5,6,7,10－四氢－7－甲基－6－氧代咪唑并[1,2－a]吡咯并[3,2－d]吖庚因－10－亚基）－1－哌

啶甲酸乙酯；mp．146.6℃（化合物26）。

实例10

6－（2－氯乙基）－7－甲基－5H－噻唑并[3,2－a]嘧啶－5－酮一盐酸盐（0.013mol）、化合物（5）的游离碱（0.01mol）、碳酸钠（0.024mol）和碘化钾（10mg）在4－甲基－2－戊酮（200ml）中的混合物搅拌、回流36小时。混合物冷却、蒸发。残留物用CH_2Cl_2／H_2O收取、分离。水层用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物在硅胶玻璃过滤器上纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／（CH_3OH／NH_3）97／3）。将纯级分收集、蒸发。残留物用乙腈结晶，得到2.46g（52%）11－[1－[2－（7－甲基－5－氧代－11H－噻唑并[3,2－a]嘧啶－6－基）乙基]－4－哌啶亚基]－5H－咪唑并[2,1－b][3]苯并吖庚因－6（5H）－酮；mp．221.6℃（化合物7）。

用类似方法制备：

11－[1－[3－（4－氟苯氧基）丙基]－4－哌啶亚基]－11H－咪唑并[2,1－b][3]苯并吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）半水合物；mp．201.8℃（化合物8）；

11－[1－[2－（4－甲氧基苯基）乙基]－4－哌啶亚基]－11H－咪唑并[2,1－b][3]苯并吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）半水合物；mp．157.9℃（化合物9）；

10－[1－[2－（4－甲氧基苯基）乙基]－4－哌啶亚基]－10H－咪唑并[1,2－a]噻吩并[3,2－d]吖庚因－6（5H）－酮·（E）－2－丁烯二酸盐（1：1）半水合物；mp．174.9℃

（化合物１０）：

１０－［１－［３－（４－氯苯氧基）丙基］－４－哌啶亚基］－１０Ｈ－咪唑并［1,2－a］噻吩并［3,2－d］吖庚因－６（5H）－酮·（Ｅ）－２－丁烯二酸盐（１：１）半水合物；ｍｐ．177.9℃

（化合物１１）：

１０－［１－［２－（７－甲基－５－氧代－５Ｈ－噻唑并［3,2－a］嘧啶－６－基］－４－哌啶亚基］－１０Ｈ－咪唑并［1,2－a］噻吩并［3,2－d］吖庚因－６（5H）－酮（化合物１２）；和

7，10－二氢－7－甲基－10－［１－［２－（７－甲基－５－氧代－５Ｈ－噻唑并［3,2－a］嘧啶－６－基）乙基］－４－哌啶亚基］咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－６（5H）－酮：ｍｐ．248.2℃（化合物２５）。

实例１１

２－丙烯酸甲酯（0.012mol）在搅拌时在室温滴加到化合物（５）（0.01mol）的甲醇（100ml）混合物中，混合物在室温搅拌６小时。混合物蒸发，残留物用H_2O／CH_2Cl_2收取、分离。水层用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物用硅胶玻璃过滤器纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2／CH_3OH　９５／５）。将纯级分收集、蒸发。残留物在２－丙酮中转化成环己烷氨基磺酸盐（１：２），得到1.32g（１８％）４－（5,6－二氢－６－氧代－11Ｈ－咪唑并［2,1－b］［３］苯并吖庚因－11－亚基）－１－哌啶丙酸甲酯半水合物·环己基氨基磺酸盐（１：２）（化合物１３）。

用类似方法制备：

４－（5,6－二氢－６－氧代－10Ｈ－咪唑［1,2－a］噻吩并［3,2－d］吖庚因－10－亚基）－１－哌啶丙酸甲酯：ｍｐ．123.7℃

（化合物14）。

实例12

化合物（10）（0.007mol）在48%氢溴酸水溶液（100ml）中的混合物搅拌、回流1小时。混合物蒸发，残留物用水收取，用K_2CO_3 碱化，用二氯甲烷萃取。有机层干燥、过滤、蒸发。残留物用硅胶柱色谱法纯化（洗脱剂：CH_2Cl_2 /（CH_3OH/NH_3）95/5）。将纯级分收集、蒸发。残留物在乙醇中转化成（E）-2-丁烯二酸盐（1:1）。将沉淀物、干燥，得到1.17g（32%）10-[1-[2-（4-羟基苯基）乙基]-4-哌啶亚基]-10H-咪唑并[1,2-a]噻吩并[3,2-d]吖庚因-6（5H）-酮·（E）-2-丁烯二酸盐（1：1）（化合物15）。

用类似方法制备：

11-[1-[2-（4-羟基苯基）乙基]-4-哌啶亚基]-11H-咪唑[2,1-b][3]苯并吖庚因-6（5H）-酮·（E）-2-丁烯二酸盐（1：1）；mp．227.9℃（化合物16）。

实例13

化合物（1）（0.025mol）在甲醇（100ml）中的混合物搅拌、冷却。用15分钟时间分批添加硼氢化钠（0.05mol），混合物在室温搅拌1小时。混合物在＜40℃温度蒸发。残留物用水收取、用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物在乙腈中沸腾，得到7.5g（100%）（±）-6，10-二氢-10-（1-甲基-4-哌啶亚基）-5H-咪唑并[1,2-a]噻吩并[3,2-d]吖庚因-6-醇；mp．230.3℃（化合物17）。

用类似方法制备：

（±）-6，11-二氢-11-（1-甲基-4-哌啶亚基）-

5H－咪唑并［2,1－b］［３］苯并吖庚因－６－醇：ｍｐ．138.0℃（化合物１８）；和

（±）－5,6,7,10－四氢－７－甲基－10－（１－甲基－４－哌啶亚基）咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－６－醇·乙醇合物（１：１）·（Ｅ）－２－丁烯二酸盐（１：１）；ｍｐ．191.4℃（化合物１９）。

实例１４

化合物（１）（0.01mol）和羟胺一盐酸盐（0.02mol）在吡啶（２０ml）中的混合物搅拌、回流１小时。混合物蒸发，残留物用水收取，用K_2CO_3 碱化，用二氯甲烷萃取。有机层干燥（$MgSO_4$）、过滤、蒸发。残留物用乙腈结晶，得到３g（９６％）（Ｅ＋Ｚ）－10－（１－甲基－４－哌啶亚基）－10Ｈ－咪唑并［1,2－a］噻吩并［3,2－d］吖庚因－６（5Ｈ）－酮肟：ｍｐ．187.5℃（化合物20）。

用类似方法制备：

7，10－二氢－7－甲基－10－（１－甲基－４－哌啶亚基）咪唑并［1,2－a］吡咯并［3,2－d］吖庚因－６（5Ｈ）－酮肟：ｍｐ．206.9℃（化合物２１）。

Ｃ．组合物实例

以下配方以实例说明按照本发明适用于温血动物全身性给药或局部给药的剂量单元形式的典型药物组合物。

所有这些实例中使用的“活性组分”（Ａ．Ｉ．）涉及通式（Ｉ）的一种化合物或化学式（Ⅴ）的一种化合物，其一种药物上可接受的酸加成盐或一种立体化学异构形式。

实例１５：经口滴剂

500g　Ａ．Ｉ．溶解于６０～８０℃的0.5L　２－羟基丙酸和1.5L

聚乙二醇中。冷却至３０～４０℃后，添加３５L 聚乙二醇，混合物充分搅拌。然后添加1750 g糖精钠的2.5L纯水溶液，并在搅拌的同时添加2.5L可可食用香料和适量聚乙二醇，使之达到５０L 的体积，提供一种含１０mg／ml　A．I．的经口滴剂溶液。所形成的溶液灌装到适当容器中。

实例１６：经口溶液剂

９g　4－羟基苯甲酸甲酯和１g　4－羟基苯甲酸丙酯溶于４L 沸腾纯水中。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%山梨糖醇溶液。４０g 糖精钠溶于0.5L水中，添加２ml覆盆子和２ml鹅莓精。后一种溶液与前一种溶液合并，添加适量水，使之达到２０L 的体积，提供一种每茶匙（５ml）含５mg　A．I．的经口溶液剂。所形成的溶液剂灌装到适用容器中。

实例１７：胶囊剂

２０g A．I.、６g硫酸月桂酯钠、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个适用的硬化明胶囊中，每个胶囊含有２０mg　A．I．。

实例１８：薄膜包衣片剂

片芯制备

100g A．I.、570g乳糖和200g淀粉的混合物充分混合，然后用一种与５g 硫酸十二烷酯钠和10g 聚乙烯基吡啶烷酮（Kollidon－K 90®）在约200ml 水中的溶液加湿。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（Avicel®）和１５g 氢化植物油（Sterotex®）。整个充分混合，压成片剂，得到10,000片，每片含

10mg活性组分。

包衣

向10g 甲基纤维素（Methocel 60 HG® ）的75ml变性乙醇溶液中添加5g 乙基纤维素（Ethocel 22 CPS® ）的150ml 二氯甲烷溶液。然后添加剂75ml二氯甲烷和2.5ml 1,2,3-丙三醇。将10g 聚乙二醇熔融，并溶解于75ml二氯甲烷中。把后一种溶液添加到前一种溶液中，然后添加2.5g十八烷酸镁、5g 聚乙烯基吡咯烷酮和30ml浓着色悬浮液（Opaspray K-1-2109® ），整个匀化。片芯在一台包衣装置中用由此得到的混合物包衣。

D．药理学实例

实例19

用“防止大鼠发生化合物48／80诱发死亡”试验，实测化合物1、3、4、6、10、11、12、15、22、23、25和26以及中间体23的ED_{50}值（mg／kg）等于或低于0.16。（ED_{50}是半有效剂量）。