



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90100077.9

[51]Int.Cl⁶

[45]授权公告日 1995 年 12 月 6 日

C07D401 / 14

[24]颁证日 95.9.3

[21]申请号 90100077.9

[22]申请日 90.1.9

[30]优先权

[32]89.1.9 [33]GB[31]8900380

[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

卢多·爱德蒙·约瑟芬·肯尼斯

C07D407 / 14

弗朗索瓦·玛丽亚·索门

C07D471 / 04 C07D487 / 04

安·克里斯汀娜·乔安妮斯·迪尔克

C07D519 / 00 A61K 31 / 505

[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 林玉贞

说明书页数:

附图页数:

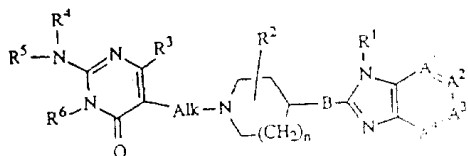
[54]发明名称 2-氨基嘧啶酮衍生物的制备方法

[57]摘要

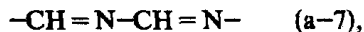
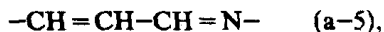
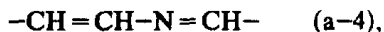
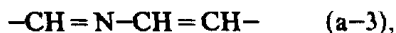
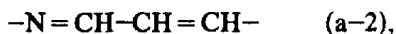
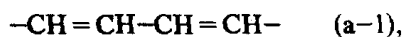
具有抗组胺性质和拮抗 5-羟色胺性质的 2-氨基-嘧啶酮衍生物及其制备方法, 含有这些化合物作为活性成分的组合物及治疗患有过敏性疾病的主体的方法。

权利要求书

1. 制备式 (I) 所示的化合物及其可药用酸加成盐的方法,



式中 $-A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ 为下列各式所示二价基之一,



其中所述基团(a-1)~(a-7)中的一个或两个氢原子可以彼此独立地被卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羟基或三氟甲基取代;

R^1 为氢, C_{1-10} 烷基, C_{3-6} 环烷基, (Ar_1) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 或式 $-\text{Alk}-\text{G}-\text{R}^7$ 基团; 其中

G 为 O 或 S; 及

R^7 为氢或 C_{1-6} 烷基;

B 为 NR^8 , CH_2 , O 或 S; 所述 R^8 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基;

n 为 0, 1 或 2;

各 Alk 独立地为 C_{1-6} 亚烷基;

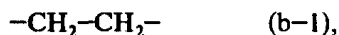
R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 为氢或被 Ar^2 , 吡啶基, 咪唑基, 5-甲基-2-咪唑基或 C_{1-6} 烷氧基随意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^5 为氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基羰基或 Ar^2 -氨基羰基;

R^6 为氢或 C_{1-6} 烷基; 或

R^5 和 R^6 可共同形成下列各式所示的二价基,



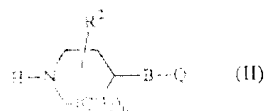
其中所述基团 (b-1) ~ (b-6) 中的一个或两个氢原子彼此独立地被 C_{1-6} 烷基替换;

Ar^1 为被 1, 2 或 3 个分别独立地选自卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基硫基, 巯基, 氨基, 一和二(C_{1-6} 烷基)-氨基, 羧基, C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基的取代基随意取代的苯基; 噻吩基; 卤代噻吩基; 被 C_{1-6} 烷基和 / 或羟基 C_{1-6} 烷基随意取代的咪唑基; 吡啶基; 噻唑基; 或被 C_{1-6} 烷基随意取代的咪唑基; 及

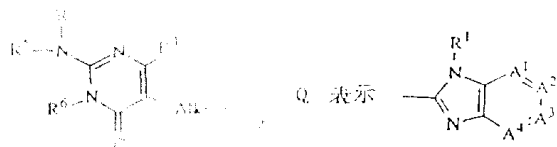
Ar^2 为被 1, 2 或 3 个取代基随意取代的苯基, 其中的取代基彼此独立地选自卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 三氟甲基, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{1-6} 烷基硫基, 巯基, 氨基, 一和二(C_{1-6} 烷基)氨基, 羧基, C_{1-6} 烷氧羰基及 C_{1-6} 烷基羰基,

所述方法的特征在于:

a) 在反应惰性溶剂中, 在碱存在下, 用其中 W^1 为活性离去基团, L 的定义见下的式 $\text{L}-\text{W}^1$ (III) 的烷基化试剂对式 (II) 中间体进行 N-烷基化反应,



式中 R^2 , n 及 B 如在式 (I) 中所定义; Q 及式 (III) 中的 L 定义如下:



式中 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{Alk}, \text{R}^1$ 和 $-\text{A}^1 = \text{A}^2 = \text{A}^3 = \text{A}^4$ 如对式(I)所定义;

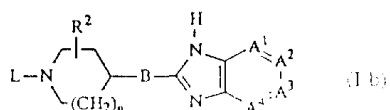
b) 在反应惰性溶剂中, 在碱存在下用其中 W^1 为活性离去基团,

R^{1-a} 为如在式(I)中所限定的 R^1 , 但不为氢的式 $\text{R}^{1-a}-\text{W}^1$ 的试剂对式(I-b)化合物进行 N-烷基

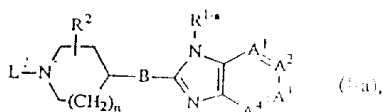
3

4

化反应,由此得到了式(I-a)化合物,

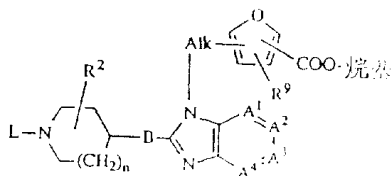


式中 $-A^1=A^2-A^3=A^4-$, R^2 , n 及 B 如对式(I)所定义, L 如前定义,

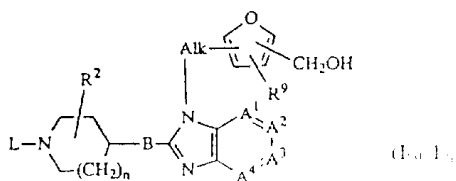


式中各基团定义同前;

c)在反应惰性溶剂中用还原剂还原式(IV)衍生物,由此得到了式(I-a-1)化合物,



式中 $-A^1=A^2-A^3=A^4-$, R^2 , n , B 及 Alk 如对式(I)所定义, L 定义同前, R^9 为氢或 C_{1-6} 烷基,



式中各基团的定义同前;

d) 在反应惰性溶剂中使其中 R^5 为氢的式(I)化合物与 Ar^2 -异氰酸酯反应,在所述化合物中引入 Ar^2 -氨基羰基,式中 Ar^2 定义同前;并且,可随意地按官能团转化反应使式(I)化合物进行相互转化,并且,需要时,可用酸处理把式(I)化合物转化成其有治疗活性的非毒性酸加盐形式,或反过来,用碱把其酸加盐形式转化成游离碱形式。

2.根据权利要求1的方法,其中

R^1 为氢, $(Ar^1)C_{1-6}$ 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6}

烷基;

B 为 NH , CH_2 , O 或 S ;

R^2 为氢;

R^3 为 C_{1-6} 烷基;

R^5 为氢, C_{1-6} 烷基氨基羰基或苯基氨基羰基;

基;

R^6 为 C_{1-6} 烷基;或

R^5 和 R^6 可共同形成 (b-1) ~ (b-6) 的二价基,其中所述基团 (b-1) ~ (b-6) 中的一个氢原子可被 C_{1-6} 烷基替换;以及

Ar' 为被卤素随意取代的苯基;被 C_{1-6} 烷基和/或羟基 C_{1-6} 烷基随意取代的呋喃基;吡啶基;或噻唑基。

3.根据权利要求2的方法,其中

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 为式 (a-1) 中一个或两个氢原子彼此独立地被卤素, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基替换的二价基;式 (a-2) 二价基;式 (a-6) 中的一个氢原子可被 C_{1-4} 烷基替换的二价基;或式 (a-7) 中的一个氢原子可被羟基替换的二价基;

R^1 为氢, $(Ar^1)C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{2-4} 烷基;

Alk 为 1, 2-亚乙基;

R^3 为 C_{1-4} 烷基;

R^4 为氢, C_{1-6} 烷基, 苯基 C_{1-4} 烷基, 吡啶基 $-C_{1-4}$ 烷基, 5-甲基-2-呋喃基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{2-4} 烷基;

R^5 为氢, C_{1-4} 烷基氨基羰基或苯基氨基羰基;

R^6 为 C_{1-6} 烷基;或

R^5 和 R^6 可共同形成式 (b-1); (b-3); (b-5) 或 (b-6) 的二价基,其中所述基团 (b-3), (b-5) 及 (b-6) 中的一个氢原子可被 C_{1-4} 烷基替换;以及

Ar^1 为被卤素随意取代的苯基;被 C_{1-4} 烷基和/或羟基 C_{1-4} 烷基取代的呋喃基;吡啶基;或噻唑基。

4.根据权利要求3的方法,其中

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 为式 (a-1) 或 (a-2) 二价基;或 R^1 为 4-氟苯基甲基;5-甲基-2-呋喃甲基;5-羟甲基-2-呋喃甲基或 2-乙氧基乙基;

B 为 NH 或 CH_2 ;

5

n 为 1;

R^3 为甲基;

R^4 为氢, C_{1-6} 烷基, 苯基甲基, 吡啶基甲基, 5-甲基-2-呋喃甲基或 2-乙氧基乙基; 以及

R^5 为氢, 甲基氨基羰基或苯基氨基羰基;

R^6 为 C_{1-6} 烷基; 或

R^5 和 R^6 可以共同形成式 (b-3) 或 (b-6) 的二价基, 其中所述二价基中的一个氢原子可被甲基替换。

5. 根据权利要求 4 的方法, 其中

R^4 为氢, C_{1-6} 烷基, 苯基甲基, 2-吡啶基甲基或 2-乙氧基乙基; 以及

R^5 为氢;

R^6 为甲基; 或

R^5 和 R^6 可以共同形成式 (b-3) 二价基, 其中所述二价基中的一个氢原子可被甲基替换。

6. 根据权利要求 1 的方法, 其中化合物选自 2-氨基-5-[2-[4-[[1-[[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-4-(3H)-嘧啶酮, 5-[2-[4-[[1-[[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-2-(甲氨基)-4-(3H)-嘧啶酮, 5-[2-[4-[[1-[[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-2-[(2-吡啶基)氨基]-4-(3H)-嘧啶酮, 5-[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]-3, 6-二甲基-2-(丙基氨基)-4-(3H)-嘧啶酮, 及它们的可药用酸加成盐。

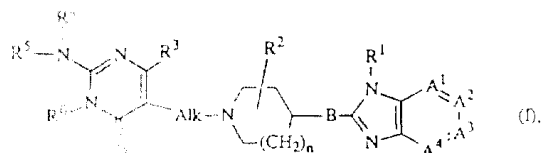
美国专利 4, 219, 559 中描述了一些抗组胺的 1-取代-N-杂环基-4-哌啶胺。美国专利 5, 556, 660; 4, 634, 704; 4, 695, 575 及 4, 588, 722 中描述了另一系列作为抗组胺药和 5-羟色胺拮抗剂的 N-杂环基-4-哌啶胺。欧洲专利 0, 151, 826; 0, 206, 415; 0, 282, 133; 0, 295, 742 及 0, 297, 661 中公开了一些作为抗组胺药和 5-羟色胺拮抗剂的结构相关的化合物。

本发明的化合物与上述化合物的区别在于它们

6

总是被含 2-氨基嘧啶酮的部分取代。

本发明涉及新的具有式 (I) 结构的 2-氨基嘧啶酮衍生物、它们的可药用加成盐及它们的立体异构体,



式中 $-A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ 为下列各式所示二价基之

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-1),

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2),

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-3),

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-4),

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-5),

$-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ (a-6) 或

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$ (a-7),

其中所述基团 (a-1) ~ (a-7) 中的一个或两个氢原子可以彼此独立地被卤素, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷氧基, 羟基或三氟甲基取代;

R^1 为氢, C_{1-10} 烷基, C_{3-6} 环烷基, Ar^1 , 一和二 (Ar^1) $-C_{1-6}$ 烷基, 或式 $-\text{Alk}-\text{G}-\text{R}^7$ 基团; 其中

G 为 O 或 S ; 及

R^7 为氢; 被 Ar^2 随意取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{3-6} 炔基; 被 Ar^1 , 羟基, C_{1-6} 烷氧基, 羧基或 C_{1-6} 烷氧羰基随意取代的 C_{1-6} 烷基;

B 为 NR^8 , CH_2 , O , S , SO 或 SO_2 ; 所述 R^8 为氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{1-6} 烷氧羰基或 Ar^2-C_{1-6} 烷基;

R^2 为氢或 C_{1-6} 烷基;

n 为 0, 1 或 2;

各 Alk 独立地为 C_{1-6} 亚烷基;

R^3 为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^4 为氢或被 Ar^2 , 吡啶基, 呋喃基, 5-甲基-2-呋喃基或 C_{1-6} 烷氧基随意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^5 为氢, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 烷基氨基羰基或 Ar^2 -氨基羰基;

R^6 为氢或 C_{1-6} 烷基; 或

R^5 和 R^6 可一起形成下列各式所示的二价基之

一,



其中所述基团 (b-1) ~ (b-6) 中的一个或可能的两个氢原子可以彼此独立地被 C_{1-6} 烷基替换;

Ar^1 为被 1, 2 或 3 个分别独立地选自卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 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, 一和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基, 羧基, C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基的取代基随意取代的苯基; 噻吩基; 卤代噻吩基; 被 C_{1-6} 烷基和 / 或羟基 C_{1-6} 烷基随意取代的咪唑基; 吡啶基; 嘧啶基; 吡嗪基; 噻唑基; 或被 C_{1-6} 烷基随意取代的咪唑基; 及

Ar^2 为被 1, 2 或 3 个分别独立地选自下述基团的取代基随意取代的苯基: 卤素, 羟基, 硝基, 氰基, 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, 一和二 (C_{1-6} 烷基) 氨基, 羧基, C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基,

式 (I) 中 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 和 / 或 R^8 为氢的化合物也可以其互变异构形式存在。虽然在上述式中并没有明确指明, 但这些形式也将包括在本发明的范围内。

在上述定义中所用的, “卤素”指氟, 氯, 溴及碘; “ C_{1-6} 烷基”指含 1-6 个碳原子的直链和支链的饱和烃基如甲基, 乙基, 1-甲基乙基, 1, 1-二甲基乙基, 丙基, 2-甲基丙基, 丁基, 戊基, 己基等; “ C_{1-10} 烷基”指上面定义的 C_{1-6} 烷基及其含 7-10 个碳原子的高级同系物; “ C_{3-6} 环烷基”指环丙基, 环丁基, 环戊基及环己基; “ C_{2-6} 链烯基”指含一个双键和 2-6 个碳原子的直链或支链烃基如乙烯基, 2-丙烯基, 3-丁烯基, 2-丁烯基, 2-戊烯基, 3-戊烯基, 3-甲基-2-丁烯基等; “ C_{3-6} 炔基”指含一个叁键和 3-6 个碳原子的直链或支链烃基如炔丙基, 2-丁炔基, 3-丁炔基, 2-戊炔基, 3-戊炔基或 4-戊炔基等; 并且当 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 炔基取代在杂原子上时, 所述 C_{3-6} 链烯基或 C_{3-6} 炔基中与所述杂原子连接的碳原子最好是饱和的; “ C_{1-6} 亚烷基”指含 1-6 个碳原子的二价的直链或

支链烃基如 1, 2-亚乙基, 1, 3-亚丙基, 1, 4-亚丁基, 1, 5-亚戊基, 1, 6-亚己基及其支链异构体。

上面所述的酸加成盐包括式 (I) 化合物能够形成的具有治疗活性的无毒的加成盐形式。后者可用一些适当的酸处理其碱形式而方便地得到。所述的酸有, 例如, 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, 羟乙酸, 2-羟丙酸, 2-氧丙酸, 乙二酸, 丙二酸, 丁二酸, (Z) -2-丁烯二酸, (E) -2-丁烯二酸, 2-羟基丁二酸, 2, 3-二羟基丁二酸, 2-羟基-1, 2, 3-丙三酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苯磺酸, 4-甲苯磺酸, 环己烷氨基磺酸, 2-羟苯甲酸, 4-氨基-2-羟苯甲酸等。反过来, 可用碱处理把其盐形式转化成游离碱形式。

式 (I) 中含酸性质子的化合物也可用适当的有机碱或无机碱处理转化成其有治疗活性的无毒的金属盐或胺加成盐形式。

术语“酸加成盐”也包括式 (I) 化合物可形成的水合物和溶剂加合形式。这些形式的实例有, 例如, 水合和、醇化物等。

从式 (I) 可明显地看出, 本发明化合物在其结构中可以有几个不对称碳原子。每个这些手性中心可以用立体化学描述符 R 和 S 指明, 该 R 和 S 的定义相应于 pure Appl. Chem., 1976, 45, 11-30 中所述的规则。

非对映异构体可以用物理分离方法分离, 例如, 用选择结晶法和层析技术如逆流分配、液相层析等方法分离; 而对映体可以按照技术上已知的拆分方法, 例如, 通过它们与光学活性的酸形成的非对映异构盐的选择结晶相互分离。

纯的立体异构形式也可以从相应的适当起始原料的纯立体异构形式衍生, 条件是反应立体有择地发生。最好, 如果需要一种特殊立体异构体, 所述化合物可通过立体选择性制备方法合成。这些方法将有利地使用对映异构纯的起始原料。

式 (I) 化合物的立体异构形式自然包括在本发明的范围内。

一小类特别的化合物为下述式 (I) 化合物, 其中 $-\text{A}^1 = \text{A}^2 - \text{A}^3 = \text{A}^4 -$ 为二价基 (a-1) 或 (a-2);

R^1 为 $\text{Ar}^1 - \text{C}_{1-6}$ 烷基或式 $-\text{Alk}-\text{G}-\text{R}^7$ 基团;

其中

G 为 O; 及

R^7 为 C_{1-6} 烷基;

B 为 NH 或 CH_2 ;

R^2 为氢;

n 为 1 或 2; 及

R^3 为 C_{1-6} 烷基。

另一小类特别的化合物为下述式 (I) 化合物, 其中 R^1 为氢, (Ar^1) C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基; 和 / 或

B 为 NH, CH_2 , O 或 S; 和 / 或

R^2 为氢; 和 / 或

R^3 为 C_{1-6} 烷基; 和 / 或

R^5 为氢, C_{1-6} 烷基氨基羰基或苯基氨基羰基; 和 / 或

R^6 为 C_{1-6} 烷基; 或

R^5 和 R^6 可共同形成式 (b-1) ~ (b-6) 的二价基, 其中所述基团 (b-1) ~ (b-6) 中的一个氢原子可被 C_{1-6} 烷基替换; 和 / 或

Ar^1 为被卤素随意取代的苯基; 被 C_{1-6} 烷基和 / 或羟基 C_{1-6} 烷基随意取代的呋喃基; 吡啶基; 或噻唑基。

上述限定的式 (I) 化合物和 / 或各小类特别的化合物中, 有趣的化合物为下述化合物, 其中

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 为式 (a-1) 中一个或两个氢原子彼此独立地被卤素, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基替换的二价基; 式 (a-2) 二价基; 式 (a-6) 中的一个氢原子可被 C_{1-4} 烷基替换的二价基; 或式 (a-7) 中的一个氢原子可被羟基替换的二价基; 和 / 或

R^1 为氢, (Ar^1) C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{2-4} 烷基; 和 / 或

Alk 为 1, 2-亚乙基; 和 / 或

R^3 为 C_{1-4} 烷基; 和 / 或

R^4 为氢, C_{1-6} 烷基, 苯基 C_{1-4} 烷基, 吡啶基 $-C_{1-4}$ 烷基, 5-甲基-2-呋喃基 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基 C_{2-4} 烷基; 和 / 或

R^5 为氢, C_{1-4} 烷基氨基羰基或苯基氨基羰基; 和 / 或

R^6 为 C_{1-6} 烷基; 或

R^5 和 R^6 可以共同形成式 (b-1); (b-3); (b-5) 或 (b-6) 的二价基, 其中所述基团

(b-3), (b-5) 及 (b-6) 中的一个氢原子可被 C_{1-4} 烷基替换; 和 / 或

Ar^1 为被卤素随意取代的苯基; 被 C_{1-4} 烷基和 / 或羟基 $-C_{1-4}$ 烷基取代的呋喃基; 吡啶基; 或噻唑基。

特别有趣的化合物为下述有趣化合物, 其中

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 为式 (a-1) 或 (a-2) 二价基; 和 / 或 R^1 为 4-氟苯基甲基; 5-甲基-2-呋喃甲基; 5-羟甲基-2-呋喃甲基或 2-乙氧基乙基;

B 为 NH 或 CH_2 ; 和 / 或

n 为 1; 和 / 或

R^3 为甲基; 和 / 或

R^4 为氢, C_{1-6} 烷基, 苯基甲基, 吡啶基甲基, 5-甲基-2-呋喃甲基或 2-乙氧基乙基; 和 / 或

R^5 为氢, 甲基氨基羰基或苯基氨基羰基; 和 / 或

R_6 为 C_{1-6} 烷基; 或

R^5 和 R^6 可以共同形成式 (b-3) 或 (b-6) 的二价基, 其中所述二价基中的一个氢原子可被甲基替换。

更特别有趣的化合物为下述特别有趣化合物, 其中

R^4 为氢, C_{1-4} 烷基, 苯基甲基, 2-吡啶基甲基或 2-乙氧基乙基; 和 / 或

R^5 为氢; 和 / 或

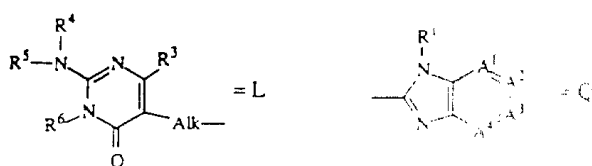
R^6 为甲基; 或

R^5 和 R^6 可以共同形成式 (b-3) 二价基, 其中所述二价基中的一个氢原子可被甲基替换。

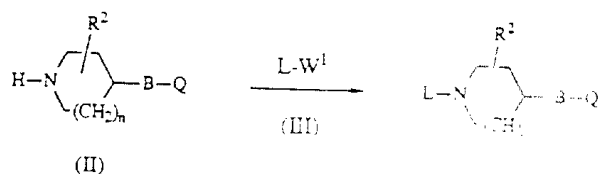
最有趣的式 (I) 化合物为: 2-氨基-5-[2-[4-[1-[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-4(3H)-噻啉酮, 5-[2-[4-[1-[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-2-(甲氨基)-4-(3H)-噻啉酮, 5-[2-[4-[1-[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-3, 6-二甲基-2-[(2-吡啶基)氨基]-4(3H)-噻啉酮, 5-[2-[4-[1-[5-(羟甲基)-2-呋喃基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]

-3, 6-二甲基-2-(丙氨基)-4-(3H)-嘧啶酮, 及它们的可药用酸加成盐和可能的立体异构体。

为了在下述制备中简化一些化合物和中间体的结构表示, 下面将用符号 L 表示其中 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 Alk 如对式 (I) 所定义的 2-氨基嘧啶酮部分; 以相似的方式用 Q 表示含有与苯, 吡啶或嘧啶环稠合的、并且其中 R^1 如上限定的咪唑基的部分,



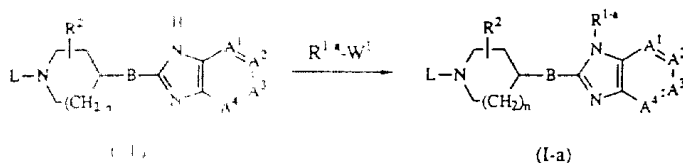
式 (I) 化合物通常通过用式 (III) 的烷基化试剂对式 (II) 中间体进行 N-烷基化反应制备, 式 (III) 中, W^1 表示活性离去基团, 例如, 卤素如氯, 溴等; 或磺酰氧基如甲磺酰氧基, 4-甲苯磺酰氧基等。



所述 N-烷基化反应可随意地在反应惰性溶剂中通过混合反应物方便地进行, 所述溶剂有, 例如, 水; 芳烃类如苯, 甲苯, 二甲苯, 氯苯, 甲氧基苯等; C_{1-6} 醇类如甲醇, 乙醇, 1-丁醇等; 酮类如丙酮, 4-甲基-2-戊酮等; 酯类如乙酸乙酯, γ -丁内酯等; 醚类如乙醚, 四氢呋喃, 1, 4-二氧六环等; 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, 吡啶, 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2(1H)-嘧啶酮, 1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮, 1, 1, 3, 3-四甲基脲, 1-甲基-2-吡咯烷酮, 硝基苯, 乙腈等; 或这些溶剂的混合物。可以随意地加入适当的碱来中和反应过程中形成的酸, 适当的碱有, 例如, 碱金属或碱土金属的碳酸盐, 碳酸氢盐, 氢氧化物, 氧化物, 羧酸盐, 烷氧化物, 氢化物或氨化物如碳酸钠, 碳酸氢钠, 碳酸钾, 氢氧化钠, 氧化钙, 乙酸钠, 甲醇

钠, 氢化钠, 氨基钠等, 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, 1, 4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷, 吡啶等。此外, 先使式 (II) 中间体与上述限定的适当的碱反应而把 (II) 转化成合适的盐形式如碱金属或碱土金属盐, 然后使所述盐形式与式 (III) 烷基化试剂反应, 这可能是有利的。在一些情况下, 可以适当地加入碘化物, 特别是碱金属碘化物, 或冠醚如 1, 4, 7, 10, 13, 16-六氧杂环十八烷等。搅拌并略微提高反应温度可以加快反应速度; 更特别地, 反应可以在反应混合物的回流温度下进行。此外, 在惰性气氛如不含氧的氢气或氮气下进行所述的 N-烷基化反应是有利的。或者, 采用技术上已知的相转移催化反应条件来进行所述的 N-烷基化反应。所述条件包括在合适的相转移催化剂如三烷基苯甲基铵、四烷基铵、四烷基吡啶、四芳基的卤化物、氢氧化物、硫酸氢盐等催化剂存在下、随意地在上述限定的惰性气氛中与适当的碱一起搅拌反应混合物, 可适当地略微提高反应温度来加速反应。

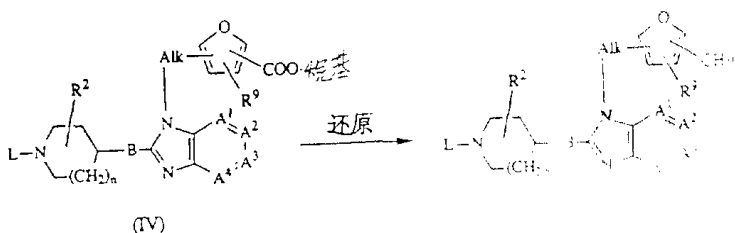
式 (I) 中 R^1 不是氢的化合物 (所述 R^1 用 R^{1-a} 表示, 所述化合物用式 (I-a) 表示) 也可以由适当的式 $R^{1-a}-W^1$ 试剂 (其中 W^1 为上述限定的活性基团) 对式 (I) 中 R^1 为氢的化合物 (该化合物用式 (I-b) 表示) 进行 N-烷基化反应制备。



所述的 N-烷基化反应可方便地在反应惰性的溶剂中进行, 所述溶剂有例如芳烃类, 如苯、甲苯、二甲苯等; 醇类如甲醇、乙醇、1-丁醇等; 酮类如丙酮、4-甲基-2-戊酮等; 醚类如四氢呋喃、1, 4-二氧六环、乙醚等; 偶极非质子性溶剂如 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。加入适当的碱如碱金属或碱土金属的碳酸盐、碳酸氢盐、氢氧化物或氧化物 (如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、氢氧化钠、碳酸钙、氢氧化钙、氧化钙等) 或有机碱如叔胺 (如三乙胺、N-(1-甲基乙基)-2-丙

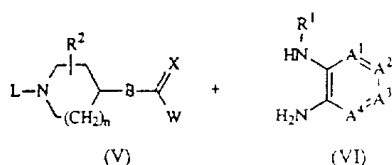
胺、4-乙基吗啉等), 可以中和反应过程中释放出的酸。在一些情况下, 加入碘化物盐 (最好是碱金属碘化物) 是合适的, 稍微提高反应温度并搅拌可以加快反应速度。

式 (I) 中 R^1 为羟甲基咪唑烷基的化合物 (所述化合物用式 (I-a-1) 表示) 也可以由式 (IV) 的烷氧羰基咪唑烷基衍生物还原来制备,



式 (IV) 和 (I-a-1) 中, R^1 表示氢或 C_{1-6} 烷基。所述还原反应可方便地在反应惰性溶剂如醚类如乙醚、四氢呋喃、1, 4-二氧六环、异丙醚、1, 2-二甲氧基乙烷、1, 1'-氧双 (2-甲氧基乙烷) 等溶剂中由 (IV) 与还原剂如氢化铝锂、硼氢化钠、二 (1-甲基丙基) 氢化铝、氢化铝、二 (2-甲氧基乙氧基) 氢化铝钠、三烷氧基铝烷锂等反应制备。为了提高反应速度, 加热, 特别是在回流温度下加热反应混合物是有利的。

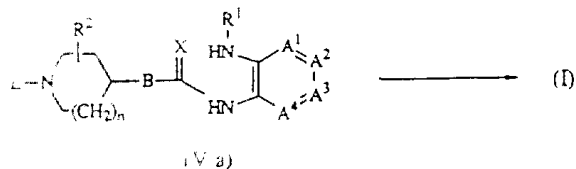
式 (I) 化合物也可以在反应惰性溶剂中由式 (V) 中间体与式 (VI) 的适当取代的二胺反应制备,



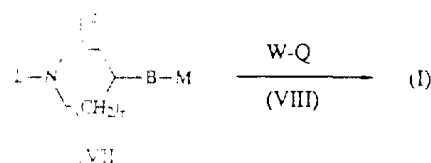
在该反应式及下述反应式中, W 表示适当的活性离去基团如卤素 (如氯、溴或碘); C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷硫基; Ar^2-O- 或 Ar^2-S- ; 而 X 表示 O , S 或 NH 。

式 (V) 中 B 为 CH_2 , W 为卤素而 X 为 O 的衍生物可就地地, 例如, 由亚硫酸氯, 三氯化磷, 磷酸等试剂对相应的羧酸进行卤化得到。(V) 与 (VI) 的反应可在合适的反应惰性溶剂中进行, 所述溶剂有, 例如, 烃类如苯, 己烷

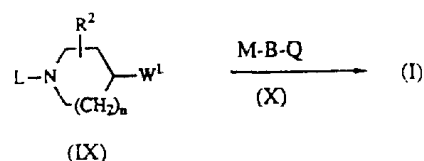
等; 醚类如乙醚, 四氢呋喃等; 酮类如丙酮, 丁酮等; 醇类如甲醇, 乙醇, 2-丙醇, 1-丁醇等; 卤代烃类如氯仿, 二氯甲烷等; 有机酸类如乙酸, 丙酸等; 偶极非质子溶剂如 N, N -二甲基甲酰胺, N, N -二甲基乙酰胺等; 或这些溶剂的混合物。根据溶剂和 W 的性质, 可以适当于反应混合物中加入碱 (如在进行 N -烷基化反应时常用的碱) 和/或碘化物 (如碱金属碘化物), 提高温度并搅拌可以加速反应。在一些情况下, (V) 与 (VI) 的反应可以先生成式 (V-a) 中间体, 然后使后者, 或者就地地, 或者需要时分离纯化后环化成所需式 (I) 化合物。



式 (I) 化合物也可以按技术上已知的取代反应方法由式 (VII) 中间体与式 (VIII) 中间体反应制备。在式 (VII) 及下文中, 根据 B 的性质, M 为氢或适当的碱金属或碱土金属; 例如, 基团 $-B-M$ 可以表示 $-OH$, $-ONa$, $-SH$, $-SNa$, $-NHR^8$, $-CH_2-Li$, $-CH_2-Mg$ -卤化物等基团。

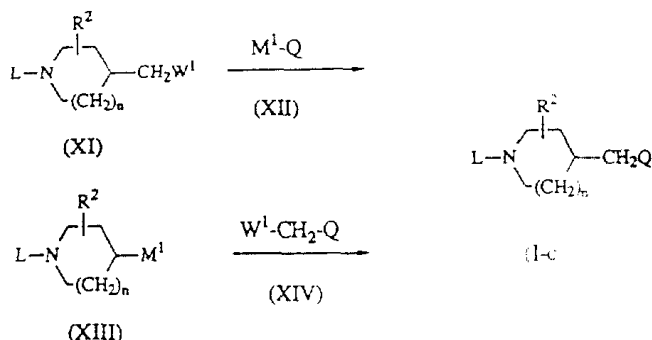


此外, 式 (I) 化合物也可以由式 (IX) 中间体与式 (X) 中 M 为前述意义的中间体反应制备。式 (IX) 和下文, W^1 为如上所限定的适当的离去基团。



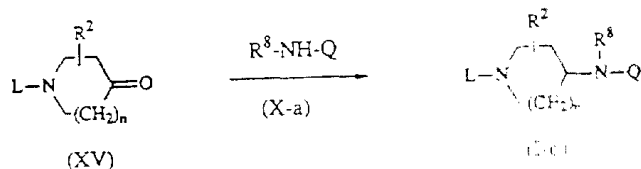
式 (I) 中 B 为 $-CH_2-$ 的化合物 (所述化合物用

式 (I-c) 表示) 也可以由式 (X I) 中间体与式 (X II) 中间体反应制备, 或由式 (X III) 中间体与式 (X IV) 中间体反应制备. 式 (X II) 和 (X III) 中, M^1 表示适当的碱金属或碱土金属如锂, 卤化镁等, 而 W^1 具有上述限定的意义.



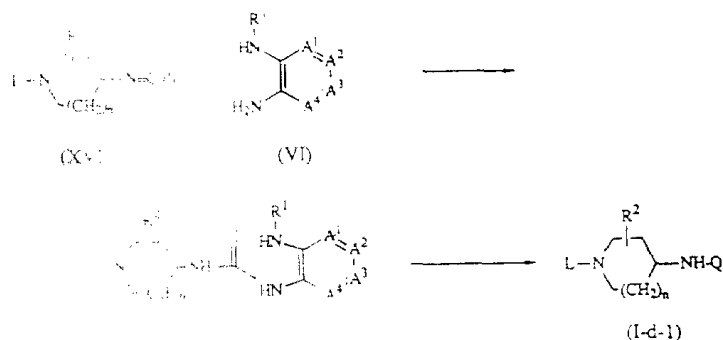
(VII), (IX), (X I) 及 (X III) 分别与 (VII), (X), (X II) 及 (X IV) 的反应可方便地在适当的反应惰性溶剂中进行. 所述溶剂有, 例如, 芳烃类如苯, 甲苯等; 醚类如 1, 4-二 烷, 乙醚, 四氢呋喃等; 卤代烃类如氯仿等; N, N-二甲基甲酰胺; N, N-二甲基乙酰胺; 硝基苯; 二甲亚砜; 1-甲基-2-吡咯烷酮等; 并且当 M 为氢时, 所述溶剂也可以为 C_{1-6} 醇类如甲醇, 乙醇, 1-丁醇等; 酮类如丙酮, 4-甲基-2-戊酮等. 在一些情况下, 特别是当 B 为杂原子时, 可以适当地加入适当的碱如碱金属碳酸盐或碳酸氢盐如碳酸钠, 碳酸氢钠等; 氢化钠; 或有机碱如三乙胺或 N-(1-甲基乙基)-2-丙胺和/或加入碘化物, 最好是碱金属碘化物. 稍微提高反应温度并搅拌可以加快反应速度.

式 (I) 中 B 为 $-\text{NR}^8-$ 的化合物 (所述化合物用式 (I-d) 表示) 也可以按技术上已知的还原性 N-烷基化方法由式 (X V) 中间体与式 (X) 中 B-M 为 $-\text{NHR}^8$ 的中间体 (用式 (X-a) 表示) 反应制备.



(X V) 与 (X-a) 的反应可方便地通过在合适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 (X V) 酮先与式 (X-a) 中间体反应形成烯胺, 需要时分离并进一步纯化, 然后还原所述的烯胺. 合适的溶剂有, 例如, 水; 芳烃类如苯, 甲苯, 二甲苯等; C_{1-6} 醇类如甲醇, 乙醇, 2-丙醇等; 醚类如 1, 4-二 烷等; 卤代烃类如氯仿等; N, N-二甲基甲酰胺; N, N-二甲基乙酰胺; 二甲亚砜等; 或这些溶剂的混合物. 所述烯胺的形成反应可方便地在酸如 4-甲苯磺酸, 甲磺酸等存在下进行. 适当的还原剂有, 例如, 金属或复合金属氢化物如硼氢化钠, 氰基硼氢钠, 氢化铝锂等. 或者用在适当催化剂如 Pb/c , Pt/c 等存在下的氢为还原剂. 为了防止反应物和产物中某些官能团不希望的进一步氢化, 于反应混合物中加入适当的催化剂毒剂如噻吩等是有利的.

式 (I-d) 中 B 为 $-\text{NH}-$ 的化合物 (所述化合物用式 (I-d-1) 表示) 也可以由式 (V-a) 中 X 为 S 的适当的硫脲 (所述硫脲用式 (V-a-1) 表示) 进行脱硫环化反应制备, (V-a-1) 可由式 (X VI) 的异硫氰酸酯与式 (VI) 二胺缩合而就地形成.



所述的脱硫环化反应可以在适当的反应惰性有机溶剂如 C_{1-6} 醇 (如甲醇, 乙醇, 1-丁醇等) 中由 (V-a-1) 与适当的烷基卤, 最好是碘甲烷反应来进行. 或者, 所述脱硫环化反应也可以按技术上已知的方法由 (V-a-1) 与适当的金属氧化物或盐在适当的溶剂中反应来进行. 例如, 式 (I-d-1) 化

合物可容易地由 (V-a-1) 与 Hg (II) 或 Pb (II) 的氧化物或盐如 HgO, HgCl₂, Hg (OAC)₂, PbO 或 Pb (OAC)₂ 反应制备。在一些情况下, 可以适当地于反应混合物中加入少量的硫。也可以用碳化二亚胺, 特别是二环己基碳化二亚胺作为脱硫环化剂。

式 (I) 化合物也可以按技术上已知的官能团转化方法进行相互转化。所述方法的一些实例列举如下。式 (I) 中 B 为 S 的化合物可以在溶剂中如用氧化剂如高碘酸钾, 过氧化物如间氯过氧苯甲酸, 过氧化氢等进行适当的氧化反应而转化成相应的 B 为 SO 或 SO₂ 的式 (I) 化合物。所述溶剂有, 例如, 醚类如四氢呋喃, 乙醚; 烃类如苯; 卤代烃如二氯甲烷, 氯仿等。氨基可以按技术上已知的方法如 N-烷基化, N-酰化, 还原性 N-烷基化等方法进行烷基化或酰化反应。例如, 由起始胺与适当的羧酸或其官能衍生物如酰卤, 混合或对称酸酐等反应或在惰性溶剂中由起始胺与适当的 (C₁₋₆ 烷基或 Ar²) 异氰酸酯反应来引入 C₁₋₆ 烷基氨基, (C₁₋₆ 烷基或 Ar²) 氨基氨基等基团, 所述溶剂有, 例如, 芳烃类如苯, 甲苯等; 卤代烃类如二氯甲烷, 氯仿等; 醚类如乙醚, 四氢呋喃, 1, 4-二氧六环等。含有 Ar²-CH₂ 取代的氨基的式 (I) 化合物可以在合适的催化剂如 Pd/C, Pt/C 存在下, 最好在醇性介质中用氢处理起始化合物而进行氢解。

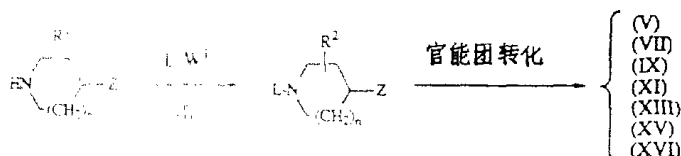
在上述和下述的所有制备中, 反应产物可以从反应混合物中分离, 并且需要时, 可按通常技术上已知的方法进一步纯化。

上述制备中的一些中间体和起始原料是已知化合物, 可以按技术上已知的制备所述化合物或相似化合物的方法制备, 而另一些中间体和起始原料为新化合物。下面将更详细地描述一些这样的制备方法。

起始原料如中间体 (II), (VI), (VII), (X), (XII) 及 (XIV) 可方便地按与例如美国专利 4, 219, 559; 4, 335, 127; 4, 342, 870; 4, 443, 451; 4, 634, 704; 4, 695, 575 及 4, 588, 722 中所述方法相似的方法制备, 所述专利文献在此引入作为参考。

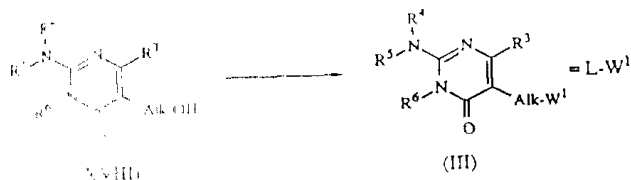
含有氨基嘧啶酮部分的中间体 (V), (VI), (IX), (XI), (XIII), (XV) 及 (XVI) 为新

化合物, 并且可由式 (III) 试剂对式 (XVII) 的适当中间体进行 N-烷基化制备。

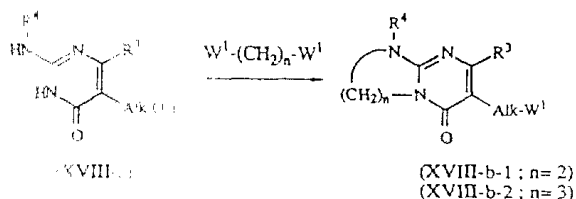


在上述反应式中, Z 通常表示一个官能团, 它可以按技术上已知的官能团转化方法如脱保护, 活化, 金属化, 氧化, 还原, 水解, 亲核取代, 酰化等方法转化成所需的所列举中间体的官能度, 或者, 也可以对中间体 (XVI) 或其保护形式的衍生物进行所述的官能团转化反应, 然后用式 (III) 试剂对所得中间体进行烷基化。

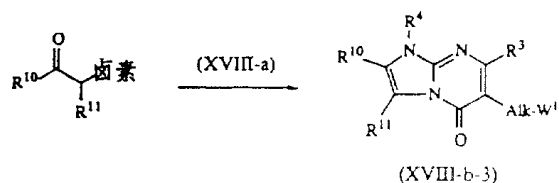
式 (III) 中间体通常用卤化试剂例如氢卤酸如盐酸或氢溴酸; 亚硫酸氯; 三氯化磷; 磷酰氯; 甲磺酰氯; 三苯膦-四氯化碳等试剂; 或用磺酰卤试剂如甲磺酰氯, 4-甲苯磺酰氯等处理式 (XVII) 的适当醇来制备。



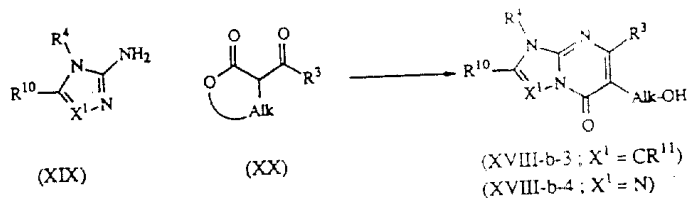
式 (XVII) 中 R⁵ 和 R⁶ 共同形成式 (b-1) ~ (b-3) 的二价基团的中间体一般由式 (XVII-a) 中 R⁵ 和 R⁶ 为氢的中间体与适当的烷基化试剂缩合制备。例如, 用 1, 2-二卤乙烷或 1, 3-二卤丙烷对中间体 (XVII-a) 进行 N-烷基化反应可以得到其中 R⁵ 和 R⁶ 共同形成亚乙基 (XVII-b-1) 或亚丙基 (XVII-b-2) 的那些中间体。



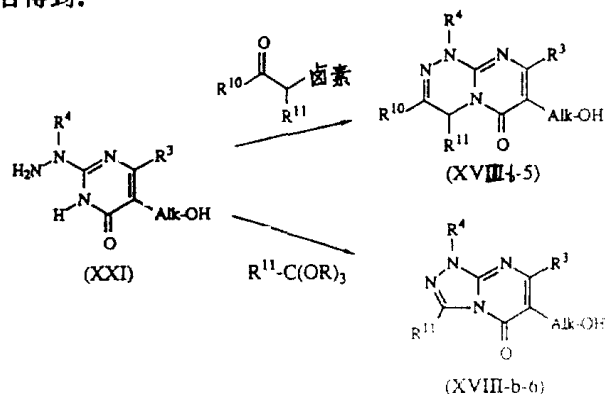
式(XVII-b-3) 中间体可在适当的酸或碱存在下由其中 R^5 和 R^6 为氢的 (XVII-a) 与其中 R 表示氢或 C_{1-6} 烷基的 α -卤代酮或 α -卤代醛缩合得到。



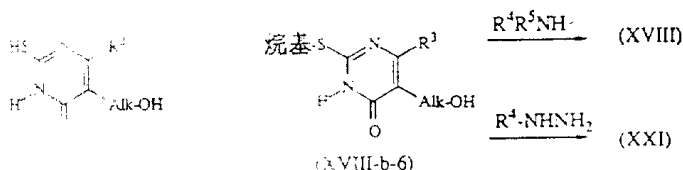
式 (XVII-b-3) 和 (XVII-b-4) 中间体也可以在反应惰性溶剂中在活化剂如卤化剂存在下由适当取代的式 (XIX) 中 R^{10} 和 R^{11} 彼此独立地为氢或 C_{1-6} 烷基的 2-氨基咪唑 ($X^1 = CR^{11}$) 或 2-氨基三唑 ($X^1 = N$) 与 α -酰基内酯缩合得到。在一些情况下, 羟基可被就地转化成卤素, 这样就直接得到了式 (III) 中 W^1 为卤素的烷基化试剂。



式 (XVII-b-5) 和 (XVII-b-6) 中间体可由胍衍生物 (XXI) 分别与 α -卤代酮和原酸酯缩合得到。



式 (XVII) 的单环氨基嘧啶酮和胍衍生物 (XXI) 可以通过先把适当的巯基嘧啶酮 (XXII) 进行 S-烷基化转化成烷硫基中间体, 然后分别地用胺 R^4R^5NH 或胍 R^4NHNH_2 取代烷硫基取代基来制备。



式 (I) 化合物及其可药用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, 它们是有用的抗组胺药, 这可通过, 例如, 从 Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 251, 39-51 (1981) 中所述的“保护大鼠免于化合物 48/80 诱导的死亡”试验, “用豚鼠进行的组胺拮抗作用”试验及“用狗进行的蛔虫变态反应”试验中得到的结果而清楚地说明: 除了其抗组胺性质外, 本目的化合物还表现出外周 5-羟色胺拮抗作用, 这可由“用大鼠进行的化合物 48/80 诱导的胃损害”试验及“用大鼠进行的结合的阿朴吗啡、色胺、去甲肾上腺素的作用”试验说明。

由于式 (I) 化合物及其可药用酸加成盐和立体异构体具有增强的外周 5-羟色胺能性质, 所以它们是特别引人注目的。鉴于式 (I) 化合物和其酸加成盐的抗组胺性质和外周 5-羟色胺能性质, 它们在治疗过敏性疾病如过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、过敏性哮喘等疾病时是非常有用的。

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配方, 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。希望把这些药物配方做成特别适于口服、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，在口服液体剂型如悬浮液、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。对于非肠道配方，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。在适于经皮给药的配方中，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配方。这些配方可以多种方式给药，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配方。

由于易于服用和剂量均一，所以把药物配方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（包括片核和包衣片）、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。

在治疗温血动物过敏性疾病方面熟练的人员可很容易地从这里给出的试验结果确定有效量。通常认为有效量应为约 0.001~100mg/kg 体重，更好地为约 0.01~1mg/kg 体重。

下述实施例是用来说明本发明，而不是对本发明范围的限制。除非另有说明，在此，所有的份数均以重量计。

实验部分

A. 中间体的制备

实例 1

a) 于 90 份 5-(2-羟基乙基)-2-巯基-6-

甲基-4(3H)-嘧啶酮在 320 份甲醇中的搅拌悬浮液中加入 90 份 30% 的甲醇钠溶液。搅拌 20 分钟后，加入 72 份碘甲烷，并将整个混合物搅拌回流 3 小时。真空蒸发反应混合物并于残余物中加入水，滤出沉淀产物用乙醇结晶，得到了 78 份 (78%) 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-(甲氨基)-4(3H)-嘧啶酮（中间体 1）。

b) 将 160 份中间体 1 和 ±700 份甲胺单乙酸盐的混合物回流 2 小时。冷却至 50℃ 后，于溶液中鼓入氮气 1 小时。将反应混合物冷却至 10℃，倒入 2000 份冰水中，加入 100 份氨水。30 分钟后滤出固体产物，用 200 份水洗涤两次，再用 80 份乙腈洗涤两次，然后干燥，得到了 108.5 份 (74%) 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-(甲氨基)-4(3H)-嘧啶酮（中间体 2）。

c) 于 50.7 份中间体 2，31.8 份碳酸钠和 376 份 N,N-二甲基甲酰胺的搅拌混合物中一次加入 27.75 份的 1-氯-2-丙酮。将反应混合物先在 100℃ 搅拌 2 小时，然后在室温下搅拌过夜。滤出沉淀后蒸发滤液。用 160 份乙腈处理残留物。冷却到 0℃ 后滤出产物干燥，得到了 32 份 (48.5%) 的 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-(甲氨基)-3-(2-氧丙基)-4(3H)-嘧啶酮（中间体 3）。

d) 将 38.3 份中间体 3 和 250 份乙酸用溴化氢饱和的溶液在回流温度下搅拌过夜。蒸发溶剂并将残留物与 375 份 48% 的氢溴酸水溶液合并。将整个混合物在回流温度下搅拌 5 小时。蒸发后，将残留物与 400 份水合并，用 100 份氨水溶液处理。滤出沉淀产物用 40 份冷乙醇洗涤并干燥，得到了 34 份 (74.8%) 6-(2-溴乙基)-1,2,7-三甲基-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮；mp: 125℃（中间体 4）。

实例 2

a) 于 64 份中间体 2，80.6 份碳酸钠和 329 份 N,N-二甲基甲酰胺的搅拌混合物中加入 54.5 份 1-溴-2-氯乙烷。将反应混合物在 100℃ 加热 20 小时。冷却后，滤出沉淀，蒸发滤液。残留物用 450 份氯仿提取。将提取液用 50 份水洗涤两次，干燥，过滤并蒸发，得到了 15.2 份 (20.8%) 2,3-二氢-6-(2-羟基乙基)-1,7-二甲基-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮残留物（中间体

5)。

b) 将 15.2 份中间体 5, 22.4 份亚硫酸氯和 300 份氯仿的混合物在回流温度下搅拌 2 小时。蒸发反应混合物, 残留物用 40 份乙腈处理。滤出产物并干燥, 得到了 13.2 份 (69.5%) 6-(2-氯乙基)-2, 3-二氢-1, 7-二甲基-1H, 5H-咪唑并 [1, 2-a] 嘧啶-5-酮-盐酸盐; mp. 220℃ (中间体 6)。

实例 3

a) 将 43 份苯甲胺和 77 份中间体 1 的混合物在 150℃~160℃ 的油浴中搅拌 5 小时。冷却后, 将沉淀产物在水中搅拌。滤出产物, 用水洗涤两次并用乙醇结晶, 得到了 78 份 (79%) 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-[(苯基甲基) 氨基]-4 (3H)-嘧啶酮; mp. 187.3℃ (中间体 7)。

b) 于 137 份中间体 7 在 564 份碘甲烷中的搅拌悬浮液中加入 90 份 N, N-二甲基甲酰胺。将混合物在室温下搅拌 30 分钟, 加入 71 份 30% 的甲醇钠溶液 (放热反应, 温度从 22℃ 升至 40℃)。将反应混合物搅拌 2 小时, 减压下蒸发反应混合物, 并将残留物用 1000 份水处理。滤出固体产物, 结晶两次: 先用 80 份乙腈结晶, 再用 640 份乙腈结晶。冷却至 0℃ 后, 滤出产物干燥, 得到了 81.4 份 (59.6%) 5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-2-[(苯基甲基) 氨基]-4 (3H)-嘧啶酮 (中间体 8)。

按照上述实例 2b 所述的方法, 将中间体 8 转化成 5-(2-氯乙基)-3, 6-二甲基-2-[(苯基甲基) 氨基]-4 (3H)-嘧啶酮-盐酸盐 (中间体 9)。

实例 4

于 67.7 份 2-氨基-5-(2-羟基乙基)-6-甲基-4 (3H)-嘧啶酮和 800 份乙醇的搅拌混合物中加入 80 份 30% 的甲醇钠溶液。将反应混合物加热至回流温度, 然后滴加 62.5 份碘甲烷。加完后继续回流搅拌 4 小时。蒸发反应混合物并将残留物悬浮在 400 份水中。滤出沉淀产物用 40 份乙醇洗涤并干燥, 得到了 58.3 份 (79.6%) 2-氨基-5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-4 (3H)-嘧啶酮 (中间体 10)。

按照上面实例 2b 所述的方法将中间体 10 转化成 2-氨基-5-(2-氯乙基)-3, 6-二甲基-4

(3H)-嘧啶酮-盐酸盐 (中间体 11)。

实例 5

a) 将 200 份 2-氨基-3-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-4 (3H)-嘧啶酮, 210 份乙酸和 1350 份乙醚的混合物搅拌回流 5 小时。冷却后, 真空下蒸发反应混合物, 在乙酸乙酯和异丙醚的混合物 (体积比 1:1) 中搅拌使残留物固化。滤出固体产物 (滤液放置一边), 用异丙醚洗涤并干燥得到了第一部分 134 份 (45.9%) 2-(乙酰氨基)-1, 2-二氢-1, 4-二甲基-6-氧代-5-嘧啶乙醇乙酸酯。将放置一边的滤液在 -10℃ 下冷却, 滤出沉淀产物并干燥, 得到了第二部分 156 份 (53.4%) 2-(乙酰氨基)-1, 2-二氢-1, 4-二甲基-6-氧代-5-嘧啶乙醇乙酸酯。总产量: 90 份 (99.3%) 2-(乙酰氨基)-1, 2-二氢-1, 4-二甲基-6-氧代-5-嘧啶乙醇乙酸酯 (中间体 12)。

b) 将 19.8 份 50% 的氢化钠分散液悬浮在 64 份石油醚中, 然后倾出溶剂。重复操作一次。在氮气气氛下将 50% 氢化钠分散液在 94 份 N, N-二甲基甲酰胺中进行搅拌。于低于 15℃ 的预混合物中滴加 88.2 份中间体 12 和 282 份 N, N-二甲基甲酰胺的混合物。加完后, 继续搅拌 30 分钟。在室温下滴加 57 份碘甲烷。将反应混合物在 50℃ 搅拌 10 分钟。冷却至 10℃ 后滤出沉淀并蒸发溶液。将残留物溶于 300 份水和 63.5 份盐酸中并将整个混合物搅拌回流 3 小时。蒸发后, 将残留物溶于 300 份水中。用氨水处理。滤出沉淀产物, 用 40 份乙腈洗涤并干燥, 得到了 35.7 份 (54.8%) 5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-2-(甲氨基)-4 (3H)-嘧啶酮 (中间体 13)。

按照上面实例 2b 所述的方法, 将中间体 13 转化成 5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-2-(甲氨基)-4 (3H)-嘧啶酮-盐酸盐 (中间体 14)。

实例 6

将 80.0 份 1-甲基-1H-咪唑-2-胺-盐酸盐-水合物在 600 份磷酸氯中煮沸。将整个混合物冷却, 倾出磷酸氯。将固体残留物在蒸气浴中加热, 加入 49 份甲苯。搅拌 30 分钟后用 20 分钟加入 78 份 3-乙酰基-4, 5-二氢-2 (3H)-呋喃酮。加完后继续搅拌 18 小时。小心地加入 200 份水骤冷混合物。用氨水处理混合物至 pH8。滤出沉淀产物。用水洗涤。并用二氯甲烷, 甲醇和乙醚的混合

物结晶两次。滤出产物用乙醚洗涤并干燥得到了 90.2 份 (76.2%) 的 6-(2-氯乙基)-1, 7-二甲基-1H, 5H-咪唑并[1, 2-a]嘧啶-5-酮; mp.198.2℃ (中间体 15)。

实例 7

a) 将温度保持在 -5℃ ~ 0℃ 之间, 于搅拌和冷却 (丙酮-CO₂ 浴) 的 35.5 份丙胺中慢慢加入 36 份乙酸。然后加入 80.2 份中间体 1 并将混合物回流 2 小时。冷却后将反应混合物用 300 份水稀释并用氢氧化钠碱化。将整个混合物在室温下搅拌过夜。滤出产物, 用乙腈洗涤并干燥, 得到了 63.4 份 (75.0%) 的 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-(丙氨基)-4 (3H)-嘧啶酮 (中间体 16)。

b) 于 63.4 份中间体 16 和 376 份 N, N-二甲基甲酰胺的搅拌混合物中加入 51.0 份 30% 的甲醇钠甲醇溶液。在室温下搅拌半小时后, 加入 42.6 份碘甲烷, 继续搅拌 2 小时。滤出产物, 用水 (两份) 和乙腈洗涤并干燥, 得到了 37.6 份 (55.6%) 的 5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-2-(丙氨基)-4 (3H)-嘧啶酮; mp.240℃ (中间体 17)。

c) 于 36 份中间体 17 和 373 份氯仿的搅拌混合物中慢慢加入 48.6 份亚硫酸氯。回流 2 小时后, 蒸发反应混合物。将残留物用 300 份水稀释, 并将整个混合物用氢氧化钠碱化。滤出固体, 溶于氯仿中。将该溶液干燥, 过滤并蒸发, 残留物与乙腈一起研制。在 0℃ 下滤出产物并干燥, 得到了 34.8 份 (89.2%) 的 5-(2-氯乙基)-3, 6-二甲基-2-(丙氨基)-4 (3H)-嘧啶酮; mp.150℃ (中间体 18)。

按相似方法将中间体 1 也转变成了:

2-(丁氨基)-5-(2-氯乙基)-3, 6-二甲基-4 (3H)-嘧啶酮; mp.115℃ (中间体 19); 以及

5-(2-氯乙基)-2-(乙氨基)-3, 6-二甲基-4 (3H)-嘧啶酮; mp.160℃ (中间体 20)。

实例 8

a) 将 20 份 2-吡啶甲胺, 37 份中间体 1, 200 份 1, 2-乙二醇和 1.05 份乙酸的混合物在 160℃ 搅拌 4 小时。冷却后, 在水中搅拌混合物, 慢慢用氨水碱化。将整个混合物用氯仿提取。蒸发水层, 并将残留油与一些 2-丙醇一起搅拌 1 小时。滤出产

物用 2-丙醇洗涤并干燥, 得 21 份 (44.1%) 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-[(2-吡啶甲基)氨基]-4 (3H)-嘧啶酮; mp.185℃ (中间体 21)。

b) 将 21 份中间体 21, 6 份氢氧化钾和 77.1 份二甲亚砜的混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。冷至 10℃ 后, 滴加 14 份碘甲烷。继续搅拌过夜, 然后搅拌下用 600 份水稀释反应混合物。滤出固体, 用水洗涤后溶于氯仿中。将该溶液干燥, 过滤并蒸发, 残留物用 4-甲基-2-戊酮和异丙醚的混合物结晶。滤出产物干燥后, 得到 11.5 份 (52.4%) 5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-2-[(2-吡啶甲基)氨基]-4 (3H)-嘧啶酮; mp.245℃ (中间体 22)。

c) 于 11 份中间体 22 和 298 份氯仿的搅拌混合物中滴加 20 份亚硫酸氯。在回流温度下继续搅拌 1 小时。冷却后蒸发反应混合物, 并将残留物在 35℃ 的乙腈中搅拌。滤出产物干燥后, 得到 11 份 (75.2%) 5-(2-氯乙基)-3, 6-二甲基-2-[(2-吡啶甲基)氨基]-4 (3H)-嘧啶酮二盐酸盐 (中间体 23)。

实例 9

a) 在氮气保护下将 40 份中间体 1, 18.75 份 2-乙氧基乙胺和 186 份 2-乙氧基乙醇的混合物回流搅拌 5 小时 (反应过程中产生的甲硫醇吸收在次氯酸钠溶液中)。蒸发反应混合物, 并将残留物用乙腈结晶。滤出产物, 干燥后, 得 35.2 份 (72.9%) 2-[(2-乙氧基乙基)氨基]-5-(2-羟基乙基)-6-甲基-4 (3H)-嘧啶酮。将母液蒸发, 残留物用柱层析 (硅胶, CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10) 纯化。蒸发所需部分中的洗脱剂, 残留物用乙腈结晶, 得到另外 4.6 份 (9.5%) 2-[(2-乙氧基乙基)氨基]-5-(2-羟基乙基)-6-甲基-4 (3H)-嘧啶酮。总产量: 39.8 份 (82.4%); mp.172.4℃ (中间体 24)。

b) 于 65.6 份中间体 24 在 310 份 N, N-二甲基甲酰胺中的悬浮液中加入 48.1 份 30% 甲醇钠甲醇溶液, 搅拌 15 分钟后, 再加入 40.1 份碘甲烷。继续搅拌 4 小时。冷却后, 滤出沉淀, 用乙腈结晶。滤出产物并干燥, 得到了 55.5 份 (79.9%) 2-[(2-乙氧基乙基)氨基]-5-(2-羟基乙基)-3, 6-二甲基-4 (3H)-嘧啶酮; mp.194.5℃ (中间体 25)。

c) 将 19 份中间体 25, 27.5 份亚硫酸氯和 253 份氯仿的混合物搅拌回流 3 小时, 然后蒸发。将残留物与甲苯共蒸发, 然后用异丙醇结晶。滤出产物并干燥, 得到了 16.36 份 (71.3%) 的 5-(2-氯乙基)-2-[(2-乙氧基乙基)氨基]-3, 6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮-盐酸盐 (中间体 26)。

按相似方法还制得了 3, 4-二氢-3, 6-二甲基-2-[(5-甲基-2-咪唑基)甲基]氨基-4-氧代-5-嘧啶乙醇甲磺酸酯 (中间体 27)。

实例 10

a) 将 80 份中间体 1, 23 份甲基胍和 372 份 2-乙氧基乙醇的混合物在回流温度下搅拌 7 小时, 然后在室温下搅拌 8 小时。冷却至 0℃ 后, 滤出产物, 用乙腈 (两份) 洗涤并干燥, 得到了 65 份 (82.0%) 的 5-(2-羟基乙基)-6-甲基-2-(1-甲基胍基)-4(3H)-嘧啶酮; mp.180℃ (中间体 28)。

b) 于 63.4 份中间体 28, 38.2 份碳酸钠和 470 份 N, N-二甲基甲酰胺的搅拌加热 (40℃) 混合物中慢慢滴加 33.3 份的 1-氯丙酮。在 110℃ 继续搅拌 4 小时, 然后在室温下继续搅拌 8 小时。过滤反应混合物并蒸发滤液。残留物与乙腈一起研制。滤出产物, 用乙腈 (两份) 洗涤并干燥, 得到了 38 份 (50.3%) 的 1, 4-二氢-7-(2-羟基乙基)-1, 3, 8-三甲基-6H-嘧啶并[2, 1-c][1, 2, 4]三唑-6-酮; mp.140℃ (中间体 29)。

c) 于 2.35 份中间体 29 和 74.5 份氯仿的搅拌混合物中加入 4.9 份亚硫酸氯。回流 2 小时后, 蒸发反应混合物, 并将残留物与乙腈一起研制。滤出产物并干燥, 得到了 2.5 份 (98.1%) 的 1-(2-氯乙基)-1, 4-二氢-1, 3, 8-三甲基-6H-嘧啶并[2, 1-c][1, 2, 4]三唑-6-酮; mp.180℃ (中间体 30)。

实例 11

a) 于 9.9 份中间体 28, 7.41 份三乙氧基甲烷和 94 份 N, N-二甲基甲酰胺的搅拌混合物中加入 3 滴甲酸。在 100℃ 下继续搅拌过夜, 然后在 140℃ 搅拌 3 小时。蒸发反应混合物, 并将残留物与乙腈一起研制。滤出产物并干燥, 得到了 6.8 份 (65.3%) 的 6-(2-羟基乙基)-1, 7-二甲基-1, 2, 4-三唑并[4, 3-a]嘧啶-5(1H)-酮; mp.215℃ (中间体 31)。

b) 于 29.7 份中间体 28, 376 份 N, N-二甲基甲酰胺和 5 滴甲酸的搅拌混合物中加入 27.6 份三乙氧基乙烷。将混合物回流 5 小时, 然后蒸发。将残留物与乙腈一起研制。滤出产物并干燥, 得到了 26.0 份 (78.0%) 的 6-(2-羟基乙基)-1, 3, 7-三甲基-1, 2, 4-三唑并[4, 3-a]嘧啶-5(1H)-酮; mp.170℃ (中间体 32)。

c) 于 25 份中间体 32 在 596 份氯仿中的搅拌溶液中慢慢加入 32.4 份亚硫酸氯。将混合物回流 2 小时, 然后蒸发。残留物与乙腈一起研制。滤出产物并干燥, 得到了 12.5 份 (47.2%) 的 6-(2-氯乙基)-1, 3, 7-三甲基-1, 2, 4-三唑并[4, 3-a]嘧啶-5(1H)-酮。蒸发滤液, 并将残留物在 100 份水和 27 份氨水的混合物中搅拌 1 小时。滤出产物, 用乙醇和异丙醚洗涤并干燥, 得到了 9.2 份 (34.7%) 6-(2-氯乙基)-1, 3, 7-三甲基-1, 2, 4-三唑并[4, 3-a]嘧啶-5(1H)-酮。总产量: 21.7 份 (81.9%); mp.140℃ (中间体 33)。

B. 最终化合物的制备

实例 12

a) 将 11.9 份中间体 11, 14.5 份 1-[(4-氟苯基)甲基]-2-(4-咪唑基甲基)-1H-苯并咪唑 (如 US-4, 695, 575 中实例 26 所述的那样制备), 12.72 份硫酸钠和 400 份 4-甲基-2-戊酮的混合物搅拌回流 42 小时。冷却后, 于混合物中加入水, 然后将整个混合物搅拌 20 分钟。滤出沉淀, 用乙醇结晶并过滤。将该滤液与 4-甲基-2-戊酮滤液合并并蒸发。残留物在硅胶上用二氯甲烷和甲醇的混合物 (95:5 体积比) 洗脱进行柱层析纯化, 收集纯馏分, 蒸发洗脱剂。残留物用乙腈和少量水结晶两次。滤出结晶产物, 用异丙醚洗涤并干燥, 得到了 11.25 份 (51.2%) 2-氨基-5-[2-[4-[[1-[(4-氟苯基)甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-咪唑基]乙基]-3, 6-二甲基-4(3H)-嘧啶酮; mp.146.6℃ (化合物 11)。

b) 将 3.66 份化合物 11 和 0.82 份异氰酸苯酯 (isocyanatobenzene) 在 135 份四氢呋喃中的溶液搅拌回流 5 小时。蒸发反应混合物, 残留物在硅胶上用二氯甲烷和甲醇的混合物 (90:10 体积比), 为洗脱剂进行柱层析纯化, 收集纯馏分, 蒸发洗脱剂。残留物用乙腈结晶, 滤出产物并干燥, 得到了 2.38 份 (52.2%) N-[5-[2-[4-[[1-[(4-氟苯基)

甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]甲基]-1-哌啶基]乙基]-3, 4-二氢-3, 4-二氢-3, 6-二甲基-4-氧代-2-噻啶基]-N¹-苯基脲; mp. 156.9℃ (化合物 13)。

实例 13

将 11.3 份 (6-(2-氯乙基)-1, 7-二甲基咪唑并[1, 2-a]噻啶-5 (1H)-酮 (中间体 15), 18.9 份 N-(4-哌啶基)-1H-苯并咪唑-2-胺二氢溴酸盐, 16 份碳酸钠, 0.01 份碘化钾和 376 份 N, N-二甲基乙酰胺的混合物在 70℃ 搅拌过夜。过滤反应混合物并蒸发滤液。残留物溶于水、二氯甲烷和甲醇的混合物中。分析有机层, 水层用二氯甲烷和甲醇的混合物再提取。将合并的有机层干燥, 过滤并蒸发。残留物用乙醇结晶, 得到了 17.5 份 (86.3%) 6-[2-[4-(1H-苯并咪唑-2-基氨基)-1-哌啶基]乙基]-1, 7-二甲基咪唑并[1, 2-a]噻啶-5 (1H)-酮; mp. 229.5℃ (化合物 80)。

实例 14

a) 在氮气气氛下, 于 282 份 N, N-二甲基甲酰胺中搅拌下分批加入 2.6 份氢化钠在矿物油中的分散液 (50%) 和 12.2 份化合物 80, 室温下搅拌 1 小时后, 滴加 6.1 份 4-氯甲基-5-甲基-2-咪唑甲酸乙酯在少量 N, N-二甲基甲酰胺中的溶液。室温下继续搅拌 3 小时。将反应混合物倒入水, 碳酸氢钠和二氯甲烷的混合物中, 滤出沉淀, 用乙腈结晶, 得到了 15.5 份 (89.0%) 4-[[2-[[1-[2-(1, 5-二氢-1, 7-二甲基-5-氧代咪唑并[1, 2-a]噻啶-6-基)乙基]-4-哌啶基]氨基]-1H-苯并咪唑-1-基]甲基]-5-甲基-2-咪唑甲酸乙酯半水合物; mp. 150℃ (中间体 34)。

b) 在氮气气氛和搅拌下, 于 134 份四氢呋喃中分批加入 0.24 份氢化铝锂。然后滴加 3.5 份中间体 34 在少量四氢呋喃中的溶液。回流 1 小时并冷却后, 加入 0.5 份水, 0.58 份 15% 氢氧化钠和 0.5 份水。过滤混合物并蒸发滤液。残留物用柱层析 (硅胶: CH₂Cl₂ / CH₃OH / CH₃OH (NH₃) 95:5:1) 纯化。

蒸发所需馏分中的洗脱剂, 残留物用乙腈和乙醇的混合物结晶。滤出产物并干燥, 得到了 1.3 份 (38.9%) 6-[2-[4-[[1-[[5-(羟基甲基)-2-甲基-3-咪唑基]甲基]-1H-苯并咪唑-2-基]氨基]-1-哌

啶基]乙基]-1, 7-二甲基咪唑并[1, 2-a]噻啶-5-(1H)-酮-水合物; mp. 223.4℃ (化合物 81)。

表 1 和 2 中所列化合物都是按上述方法制备的。(表 1, 2, 3, 4 见文后)

C. 药理学实例

实例 15

式 (I) 化合物的有用的抗组胺性质可用 U.S. 4, 556, 660 中所述的“保护大鼠免于化合物 48/80 诱导的死亡”试验说明。试验的式 (I) 化合物的 ED₅₀ 值列在表 5 第 1 栏中。所述 ED₅₀ 值用 mg/kg 体重表示, 按此剂量给药, 试验化合物能保护 50% 的试验动物免于化合物 48/80 诱导的死亡。

实例 16

式 (I) 化合物的有用的抗 5-羟色胺性质可用 U.S. 4, 556, 660 中所述的“保护大鼠免于化合物 48/80 诱导的胃损害”试验说明。试验化合物的 ED₅₀ 值列在表 5 第 2 栏中。所述 ED₅₀ 值是用 mg/kg 体重表示的剂量, 按此剂量给药, 一半试验动作中完全观察不到胃扩张以及胃腺区域损害。

实例 17

试验的式 (I) 化合物的增强的外周 5-羟色胺能活性可以用“用大鼠进行的结合阿朴吗啡, 色胺和去甲肾上腺素作用”试验说明, 所述试验描述在 Arch. int. Pharmacodyn., 227, 238-253 (1977) 中。所述试验对相对特异性提供了一个经验估算, 具有该相对特异性的药物可以影响具体的中枢神经递质 (CNS) 及外周神经递质。试验式 (I) 化合物对多巴胺, 去甲肾上腺素或中枢 5-羟色胺的拮抗作用不明显, 但发现它们是外周 5-羟色胺的有效拮抗剂。正如在“用大鼠进行的色胺诱导的耳充血的抑制”试验中所观察的那样。试验化合物的 ED₅₀ 值列在表 5 的第 3 栏中, 它表示以 mg/kg 体重表示的, 保护半数试验动物免于外周 5-羟色胺诱导的现象, 特别是耳充血的剂量。

与参考化合物 3-[2-[4-[[3-(2-咪唑甲基)-3H-咪唑并[4, 5-b]吡啶-2-基]氨基]-1-哌啶基]乙基]-2-甲基-4H-吡啶并[1, 2-a]噻啶-4-酮比较, 本发明化合物的增强的 5-羟色胺能性质是十分明显的。所述参考化合物描述在美国专利, 4, 698, 575 中, 通常称之为 barmastline (PINN)。(表 5 见文后)

D.组合物实例

实例 18: 口腔滴剂

在 60–80℃ 下, 将 500 份活性成分 (A.I.) 溶于 0.512-羟基丙酸和 1.51 聚乙二醇中, 冷却至 30–40℃ 后, 加入 351 聚乙二醇, 并将混合物充分搅拌, 然后加入 1750 份糖精钠在 2.51 纯水溶液, 并在搅拌下加入 2.51 可调味香料和足量的聚乙二醇至体积 501, 由此提供了含 10mg/ml A.I. 的口腔滴剂。将得到的溶液装入合适的容器中。

实例 19: 口服液

将 9 份 4-羟基苯甲酸甲酯和 1 份 4-羟基苯甲酸丙酯溶于煮沸的纯水中。在 31 该溶液中先溶解 10 份 2, 3-二羟基丁二酸, 然后溶解 20 份 A.I.。将后一种溶液与前一种溶液的剩余部分合并, 于其中加入 121 1, 2, 3-丙三醇和 31 山梨醇 70% 溶液。将 40 份糖精钠溶于 0.51 水中, 加入 2ml 树莓和 2ml 醋栗香精。将后一种溶液与前一种溶液合并, 加入足量的水至体积 201, 由此提供了每茶匙 (5ml) 含 5mg A.I. 的口服液, 将得到的溶液装入合适的容器中。

实例 20: 胶囊

将 20 份 A.I.、6 份硫酸月桂酯钠、56 份淀粉、56 份乳糖、0.8 份胶态二氧化硅和 1.2 份硬脂酸镁一起剧烈搅拌。然后把得到的混合物装入 1000 个合适的硬明胶胶囊中, 每个胶囊含有 20mg A.I.。

实例 21: 薄膜包衣片

片核的制备:

将 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 份十二烷基硫酸酯钠和 10 份聚乙烯吡咯烷酮 (Kollidon-K90[®]) 在约 200ml 水中的溶液润湿。将湿粉状混合物过筛, 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[®])。将整个混合物充分混合并压成片, 得到 10, 000 片, 每片含 10mg A.I.。

包衣:

于 10 份甲基纤维素 (Methocel 60HG[®]) 在 75ml 变性酒精中的溶液中加入 5 份乙基纤维素 (Ethocel 22 cps[®]) 在 150ml 二氯甲烷中的溶液。然后加入 75ml 二氯甲烷和 2.5ml 1, 2, 3-丙三

醇。将 10 份聚乙二醇熔化并溶解于 75ml 二氯甲烷中, 将后一种溶液加到前一种溶液中, 然后加入 2.5 份硬脂酸镁、5 份聚乙烯吡咯烷酮和 30ml 浓缩的着色悬浮液 (Opaspray K-1-2109[®]) 将整个混合物均化。在包衣装置中用得到的这种混合物对片核进行包衣。

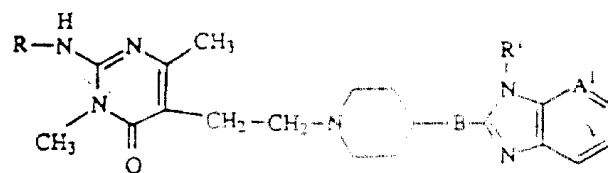
实例 22: 注射液

将 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约 0.51 煮沸的注射用水中。冷却至约 50℃ 后, 搅拌下加入 4 份乳酸、0.05 份丙二醇和 4 份 A.I.。将该溶液冷却至室温, 用足量的注射用水补足 11, 得到含 4mg/ml 的 A.I. 溶液。将该溶液过滤灭菌 (U.S.P.XV Ⅱ p.811) 并装入无菌容器中。

实例 23: 栓剂

将 3 份 A.I. 溶于 3 份 2, 3-二羟基丁二酸在 25ml 聚乙二醇 400 中的溶液中, 将 12 份表面活性剂 (SPAN[®]) 和足量的甘油三酸酯 (Witepsol 555[®]) (加至 300 份) 一起溶化, 并将后面的混合物与前一种溶液很好混合。将由此得到的混合物倒入 37–38℃ 的模子中, 形成 100 粒栓剂, 每粒含 A.I. 30mg/ml。

表 1

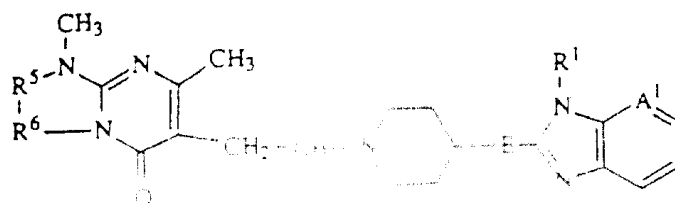


化合物号	实例号	R	B	A ¹	R ¹	物理数据 (mp)
1	12	CH ₃ -	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	182.7℃ / H ₂ O
2	12	CH ₃ -	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	185.3℃
3	12	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	186.9℃ / 2H ₂ O / *
4	12	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	NH	N	2-乙氧基乙基	182.1℃ / 2H ₂ O / *
5	12	H-	NH	N	2-乙氧基乙基	219.7℃
6	12	C ₆ H ₅ NHCO-	NH	N	2-乙氧基乙基	147.1℃ / H ₂ O
7	12	H-	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	199.7℃ / H ₂ O
8	12	CH ₃ NHCO-	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	140.9℃
9	12	C ₆ H ₅ NHCO-	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	171.3℃
10	12	H-	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	197.4℃
11	12	H-	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	146.6℃
12	12	CH ₃ NHCO-	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	163.4℃
13	12	C ₆ H ₅ NHCO-	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	156.9℃
14	12	CH ₃ NHCO-	NH	N	2-乙氧基乙基	177.6℃

化合物号	实例号	R	B	A ¹	R ²	物理数据 (mp)
15	12	H-	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	227.2℃
16	12	H-	NH	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	195℃ / 0.5H ₂ O
17	12	CH ₃	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	204.7℃
18	12	CH ₃	NH	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	195.8℃
19	12	2-1-吡啶甲基	NH	N	5-1-甲基-2-呋喃甲基	100.2℃ / 0.5H ₂ O
20	12	2-吡啶甲基	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	176.2℃
21	12	2-吡啶甲基	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	178.5℃
22	12	n-C ₄ H ₉ -	NH	N	2-乙氧基乙基	200℃ / H ₂ O / 2*
23	12	2-吡啶甲基	NH	N	2-乙氧基乙基	155.9℃ / 1 / 2H ₂ O
24	12	C ₂ H ₅ -	NH	N	2-乙氧基乙基	/ 2.5°
25	12	2-乙氧基乙基	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	193.5℃ / H ₂ O / 2 /
26	12	C ₂ H ₅ -	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	160.6℃
27	12	n-C ₄ H ₉ -	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	132.5℃ / 0.5H ₂ O
28	12	C ₆ H ₅ -NHCO-	NH	N	5-甲基-2-呋喃甲基	187.2℃
29	12	C ₂ H ₅ -	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	118.7℃
30	12	2-乙氧基乙基	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	201.3℃
31	12	C ₂ H ₅ -	NH	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	150.1℃
32	12	2-乙氧基乙基	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	190.6℃
33	12	2-乙氧基乙基	NH	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	143.4℃
34	12	n-C ₄ H ₉ -	NH	N	5-甲基-2-呋喃甲基	95.2℃ / 0.5H ₂ O
35	12	n-C ₄ H ₉ -	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	215.0℃ / 2*
36	12	n-C ₃ H ₇ -	NH	N	2-乙氧基乙基	103.0℃
37	12	n-C ₃ H ₇ -	NH	N	5-甲基-2-呋喃甲基	128.6℃
38	12	n-C ₃ H ₇ -	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	100.3℃ / 0.5H ₂ O
39	12	2-吡啶甲基	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	131.7℃ / 0.5H ₂ O
40	12	n-C ₄ H ₉ -	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	215.9℃
41	12	n-C ₃ H ₇ -	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	180.2℃ / 0.5H ₂ O
42	12	5-甲基-2-呋喃甲基	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	185.6℃ / 2*
43	12	n-C ₃ H ₇ -	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	127.5℃
44	12	5-甲基-2-呋喃甲基	NH	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	192.9℃ / 0.5H ₂ O
45	12	5-甲基-2-呋喃甲基	NH	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	150.1℃
46	12	CH ₃ -	NH	N	2-乙氧基乙基	139.4℃ / 0.5H ₂ O
47	12	H-	CH ₂	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	174.7℃
						195.2℃ / 0.5H ₂ O

* = (COOH)₂

表 2

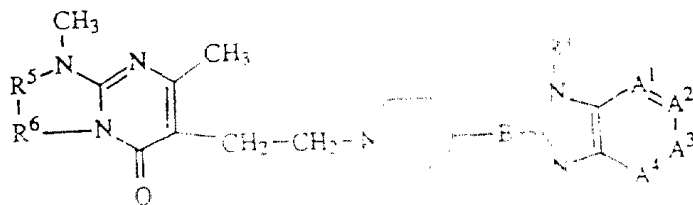


化合物号	实例号	R ⁵ -R ⁶	B	A ¹	R ¹	物理数据 (mp.)
48	12	-CH=CH-	NH	N	2-乙氧基乙基	190℃ / 0.5H ₂ O / *
49	12	-C(CH ₃)=CH-	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	209.2℃
50	12	-C(CH ₃)=CH-	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	189.5℃
51	12	-CH=CH-	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	218.5℃
52	12	-C(CH ₃)=CH-	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	212.1℃
53	12	-CH=CH-	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	206℃ / H ₂ O / *
54	12	-CH=CH-	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	0.5H ₂ O / *
55	12	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	198℃
56	12	-C(CH ₃)=CH-	NH	N	2-乙氧基乙基	151.6℃
57	12	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	160.2℃
58	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	137.6℃
59	12	-N=C(CH ₃)-	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	165.0℃
60	12	-N=C(CH ₃)-	CH ₂	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	166.4℃
61	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	NH	CH	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	150.1℃
62	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	171.5℃
63	12	-CH ₂ -CH ₂ -	NH	N	2-乙氧基乙基	189.2℃ ¹ / ₂ H ₂ O / 2*
64	12	-N=C(CH ₃)-	NH	N	2-乙氧基乙基	211.2℃ / 2*
65	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	NH	N	2-乙氧基乙基	143.6℃
66	12	-N=C(CH ₃)-	NH	CH	5-羟甲基-2-咪喃甲基	224.2℃
67	12	-N=C(CH ₃)-	NH	N	5-甲基-2-咪喃甲基	177.3℃
68	12	-CH=CH-	NH	CH	5-羟甲基-2-咪喃甲基	207.2℃
69	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	NH	CH	5-羟甲基-2-咪喃甲基	227.9℃
70	12	-CH=CH-	NH	N	5-羟甲基-2-咪喃甲基	214.0℃
71	12	-C(CH ₃)=CH-	NH	CH	5-羟甲基-2-咪喃甲基	272.4℃
72	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	NH	N	5-羟甲基-2-咪喃甲基	187.7℃
73	12	-N=C(CH ₃)-CH ₂ -	CH ₂	N	5-羟甲基-2-咪喃甲基	184.2℃
74	12	-N=C(CH ₃)-	CH ₂	N	5-羟甲基-2-咪喃甲基	165.4℃ / H ₂ O
75	12	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	N	5-羟甲基-2-咪喃甲基	102.7℃ / H ₂ O
76	12	-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₂	CH	5-羟甲基-2-咪喃甲基	85.8℃ / 0.5H ₂ O

化合物号	实例号	R^5-R^6	B	A^1	R^1	物理数据 (mp)
77	12	$-N=C(CH_3)-CH_2-$	CH_2	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	196.7℃
78	12	$-C(CH_3)=CH-$	CH_2	N	5-羟甲基-2-呋喃甲基	195.9℃ / 1.5H ₂ O
79	12	$-CH=CH-$	CH_2	CH	5-羟甲基-2-呋喃甲基	216.6℃
80	13	$-CH=CH-$	NH	CH	H	229.5℃
81	14	$-CH=CH-$	NH	CH	5-羟甲基-2-甲基-3-呋喃甲基	223.4℃ / H ₂ O
82	12	$-N=C(CH_3)-$	NH	CH	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	165.5℃
83	12	$-N=C(CH_3)-$	NH	N	3-呋喃甲基	110.1℃ / 0.5H ₂ O
84	12	$-N=C(CH_3)-$	NH	N	2-吡啶甲基	192.4℃
85	12	$-N=C(CH_3)-$	S	N	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	156.7℃
86	12	$-N=C(CH_3)-$	O	N	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	137.6℃
87	12	$-N=C(CH_3)-$	NH	CH	4-噻唑甲基	158.9℃ / H ₂ O
88	12	$-N=C(CH_3)-$	CH_2	CH	3-呋喃甲基	117.4℃ / 0.5H ₂ O

* = (COOH)₂

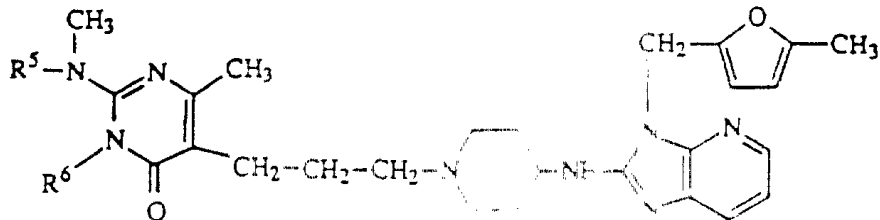
表 3



化合物号	实例号	R^5-R^6	n	B	$-A^1=A^2-A^3=A^4-$	R^1	物理数据 (mp.)
89	12	$-N=C(CH_3)-$	0	NH	$-N=CH-CH=CH-$	5-甲基-2-呋喃甲基	201.2℃ / 1.5**
90	12	$-N=C(CH_3)-$	1	NH	$-CH=CH-C(CH_3)=CH-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	215.5℃ / 2**
91	12	$-C(CH_3)=CH-$	2	NH	$-N=CH-CH=CH-$	5-甲基-2-呋喃甲基	196.2℃ / 2**
92	12	$-N=C(CH_3)-$	2	NH	$-N=CH-CH=CH-$	5-甲基-2-呋喃甲基	146℃
93	12	$-N=C(CH_3)-$	1	NH	$-C(OH)=N-CH=N-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	273.7℃ / 0.5H ₂ O
94	12	$-N=C(CH_3)-$	1	NH	$-CH=N-CH=CH-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	
95	12	$-N=C(CH_3)-$	1	NH	$-CH=CH-N=CH-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	
96	12	$-N=C(CH_3)-$	1	NH	$-CH=CH-CH=N-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	206.4℃
97	12	$-N=C(CH_3)-$	1	NH	$-N=CH-N=CH-$	2-噻吩甲基	216.1℃
98	12	$-N=C(CH_3)-$	1	CH ₂	$-CH=C(OCH_3)-CCl=CH-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	180.2℃
99	12	$-N=C(CH_3)-$	1	CH ₂	$-N=CH-N=C(CH_3)-$	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	

** = 富马酸盐

表 4



化合物号	实例号	R^5	R^6	物理数据 (mp.)
100	12	H	CH ₃	
101	12		$-C(CH_3)=CH-$	

表 5

化合物号	48 / 80 诱导的 大鼠死亡 ED50(mg / kg 体重)	48 / 80 诱导的 大鼠胃损害 ED50(mg / kg 体重)	色胺诱导的 大鼠充血 ED50(mg / kg 体重)
3	0.08	0.08	0.005
7	0.02	0.02	0.01
11	0.02	0.16	0.005
15	0.02	0.005	0.002
16	0.01	0.16	0.005
17	0.02	0.01	0.002
21	0.04	0.08	0.01
29	0.08	0.16	0.005
30	0.04	0.02	0.02
34	0.04	0.08	0.02
39	0.08	0.04	0.005
43	0.08	0.04	0.005
50	0.04	0.16	0.02
58	0.04	0.16	0.02
67	0.04	0.08	0.08
68	0.04	0.04	0.04
71	0.04	0.04	0.01
79	0.02	0.04	0.02
参考	0.08	0.63	0.63