

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D487/04

A61K 31/445

/(C07D487/04, 237 : 00,
235 : 00)



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97181815.0

[43] 授权公告日 2003 年 4 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1105720C

[22] 申请日 1997. 12. 18 [21] 申请号 97181815.0

[30] 优先权

[32] 1996. 12. 20 [33] DE [31] 19653375.9

[32] 1997. 2. 4 [33] EP [31] 97101668.8

[86] 国际申请 PCT/EP97/07133 1997. 12. 18

[87] 国际公布 WO98/28299 英 1998. 7. 2

[85] 进入国家阶段日期 1999. 8. 16

[71] 专利权人 奥坦纳医药公司

地址 德国康斯坦茨

[72] 发明人 P·齐默尔曼 J·塞恩-比尔芬格

B·科尔 G·哈瑙尔

S·波斯蒂乌斯 W·奥普弗库赫

G·格伦德勒

[56] 参考文献

CN1047290A 1990. 11. 28 C07D487/04

EP0632040A1 1995. 01. 04 C07D487/04

JP8020584A 1996. 01. 23 C07D413/12

US4569934A 1986. 02. 11 A61K31/50

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

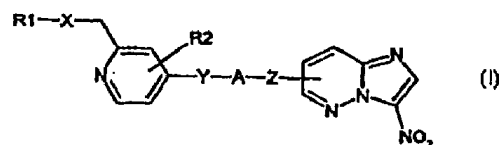
代理人 谭明胜

权利要求书 5 页 说明书 69 页

[54] 发明名称 咪唑并吡嗪类化合物

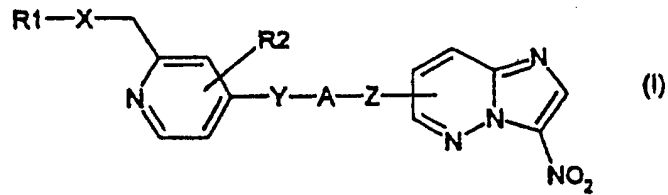
[57] 摘要

适合用于控制螺杆菌的式(I)化合物, 其中取代基和符号具有在说明书中指定的意义。



ISSN 1008-4274

1. 式 I 化合物或该化合物的盐及其 N-氧化物或 N-氧化物的盐:



5 其中

R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷氧基羰基、-SO₃H 或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、咪唑啉、噁唑、异噁唑、噻唑、噻唑啉、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、噻二唑-1-氧化物、四唑、吡喃己糖、苯、吡啶、吡啶-N-氧化物、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、萘、喹啉、喹唑啉、喹喔啉、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、噻唑并吡啶和咪唑并吡啶，

其中

R11 为氢、1-4C-烷基、3-7C-环烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷基羰基、氨基、1-4C-烷基羰基氨基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基亚磺酰基、1-4C-烷基磺酰基、-SO₃H、硝基、胍基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基、咪唑基二酮、噻唑基、由 R111 取代的 1-4C-烷基、-N(R112)R113 或 -CO-N(R112)R113 和

R12 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、卤素、氨基、羟基、苯基或三氟甲基，

其中

R111 为羟基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、卤素、氨基磺酰基或 -N(R112)R113，

R112 为氢、1-4C-烷基、甲酰基、1-4C-烷基羰基或 1-4C-烷氧基
羰基和

R113 为氢或 1-4C-烷基，或其中

R112 和 R113 并包括与它们连接的氮原子一起为哌啶子基或吗啉
代，

5

R2 为氢、1-4C-烷基或卤素，

A 为 2-7C-亚烷基，

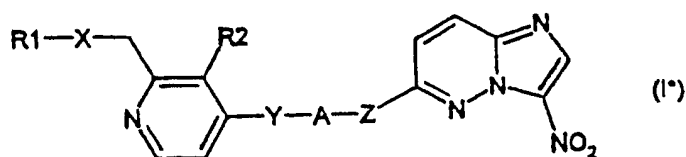
X 为表示键的线、O 或 S，

Y 为 O、S 或 N-1-4C-烷基和

10

Z 为 O 或 S。

2. 为式 I* 的权利要求 1 的化合物或该化合物的盐及其 N-氧化物
或 N-氧化物的盐：



其中

15 R1、R2、A、X、Y 和 Z 具有权利要求 1 中指定的意义。

3. 权利要求 1 所要求的化合物或该化合物的盐及其 N-氧化物或
N-氧化物的盐

其中

20 R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、-SO₃H
或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自吡咯、咪唑、噻吩、吡唑、咪唑、咪唑啉、噁唑、异噁唑、噻唑、噻唑啉、异噻唑、
三唑、噁二唑、噻二唑、噻二唑-1-氧化物、四唑、吡喃己糖、苯、吡
啶、吡啶-N-氧化物、哒嗪、嘧啶、吡嗪、萘、喹啉、喹啉啉、喹啉啉、
苯并咪唑、苯并噻唑、噻唑并吡啶和咪唑并吡啶，

25

其中

5 R11 为氢、1-4C-烷基、3-7C-环烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷基羰基、氨基、1-4C-烷基羰基氨基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基磺酰基、硝基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基、咪唑基二酮、噻唑基、由 R111 取代的 1-4C-烷基、-N(R112)R113 或 -CO-N(R112)R113 和

R12 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、卤素、氨基、羟基或苯基，其中

10 R111 为羟基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、羧基、卤素、氨基磺酰基或 -N(R112)R113，

R112 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基或 1-4C-烷氧基羰基和

R113 为氢或 1-4C-烷基，

R2 为氢、1-4C-烷基或卤素，

15 A 为 2-7C-亚烷基，

X 为表示键的线、O 或 S，

Y 为 O、S 或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O 或 S。

20 4. 权利要求 1 所要求的化合物或该化合物的盐及其 N-氧化物或 N-氧化物的盐

其中

R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、-SO₃H 或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自咪唑、四唑、吡喃己糖、吡啶、吡啶-N-氧化物、嘧啶、苯并咪唑和噻唑并吡啶，

25 其中

R11 为氢、1-4C-烷基、3-7C-环烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷基羰基、氨基、卤素、三氟甲基、羟基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基磺酰基

基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基、咪唑基二酮、噻唑基、由 R111 取代的 1-4C-烷基或-N(R112)R113 和

R12 为氢、1-4C-烷基、氨基或羟基，

5 其中

R111 为羟基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或-N(R112)R113，

R112 为氢、1-4C-烷基或 1-4C-烷基羰基和

R113 为氢或 1-4C-烷基，

R2 为氢、1-4C-烷基或卤素，

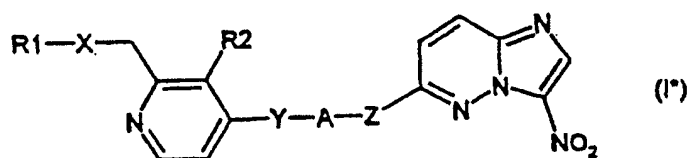
10 A 为 2-5C-亚烷基，

X 为表示键的线、O 或 S，

Y 为 O、S 或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O 或 S。

15 5. 为式 I* 的权利要求 1 的化合物或该化合物的盐及其 N-氧化物或 N-氧化物的盐：



其中

R1 为氢、1-4C-烷基、被 R111 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、-SO₃H 或由 R111 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自咪唑、四唑、吡啶、嘧啶和苯并咪唑，

20

其中

R11 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基磺酰基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基或噻唑基和

25

R12 为氢，

其中

R111 为羟基或 1-4C-烷基,

R2 为 1-4C-烷基或卤素,

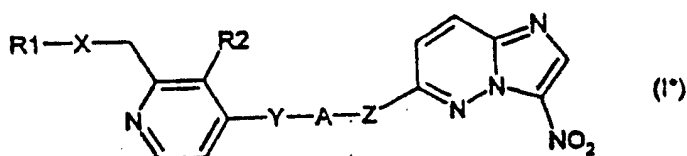
A 为 2-4C-亚烷基,

5 X 为表示键的线、O 或 S,

Y 为 O、S 或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O 或 S。

6. 为式 I* 的权利要求 1 的化合物或该化合物的盐及其 N-氧化物或 N-氧化物的盐:



10

其中

R1 为苯并咪唑-2-基,

R2 为 1-4C-烷基或卤素,

A 为 2-4C-亚烷基,

15 X 为表示键的线、O 或 S,

Y 为 O、S 或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O 或 S。

7. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 X 为 S, Y 为 S, 且 Z 为 S。

8. 权利要求 1 的式 I 化合物, 其中 A 为 2-C-亚烷基, X 为 S, Y 为 N-1-4C-烷基, 且 Z 为 O。

9. 化合物 [2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯吡啶-4-基]⁺-甲基-[2-(3-硝基-咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基氧基)-乙基]胺及其盐。

10. 一种药物, 包括权利要求 1 的化合物以及常规药用辅助剂或赋形剂。

11. 权利要求 1 的化合物在制备用于控制螺杆菌的药物中的应用。

咪唑并吡嗪类化合物

5 本发明的申请领域

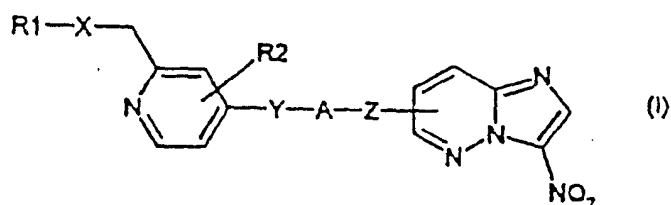
本发明涉及用于制药工业中作为药物生产的活性化合物的化合物。

已知的技术背景

欧洲专利申请 632 040 描述具有抗菌作用的咪唑衍生物。

10 本发明的描述

本发明涉及式 I 化合物、这些化合物的盐、其 N-氧化物以及 N-氧化物的盐：



其中

15 R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、1-4C-烷氧基羰基、磺基(-SO₃H)或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、咪唑啉、噁唑、异噁唑、噻唑、噻唑啉、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、噻二唑-1-氧化物、四唑、吡喃己糖、苯、吡啶、吡啶-N-氧化物、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、萘、喹啉、喹唑啉、喹喔啉、苯并咪唑、苯并噁唑、苯并噻唑、噻唑并吡啶和咪唑并吡啶，

20

其中

R11 为氢、1-4C-烷基、3-7C-环烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷基羰基、氨基、1-4C-烷基羰基-氨

基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基亚磺酰基、1-4C-烷基磺酰基、磺基(-SO₃H)、硝基、胍基、苯基、由R111取代的苯基、吡啶基、由R111取代的吡啶基、咪唑基二酮、噻唑基、
 5 由R111取代的1-4C-烷基、-N(R112)R113或-CO-N(R112)R113和

R12为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、卤素、氨基、羟基、苯基或三氟甲基，

其中

10 R111为羟基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、卤素、氨基磺酰基或-N(R112)R113，

R112为氢、1-4C-烷基、甲酰基、1-4C-烷基羰基或1-4C-烷氧基羰基和

R113为氢或1-4C-烷基，或其中

15 R112和R113并包括与它们连接的氮原子一起为哌啶子基或吗啉代，

R2为氢、1-4C-烷基或卤素，

A为2-7C-亚烷基，

X为表示键的线、O(氧)或S(硫)，

20 Y为O(氧)、S(硫)或N-1-4C-烷基和

Z为O(氧)或S(硫)。

1-4C-烷基代表具有1 - 4个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的实例为丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、丙基、异丙基、乙基和甲基。

25 1-4C-烷基羰基代表除羰基外还含有一个上述提及的1-4C-烷基的基团。可以提及的实例为乙酰基。

1-4C-烷氧基代表除氧原子外还含有一个上述提及的1-4C-烷基的

基团。可以提及的实例为甲氧基和乙氧基。

1-4C-烷氧基羰基代表除羰基外还含有一个上述提及的1-4C-烷氧基的基团。可以提及的实例为甲氧基羰基和乙氧基羰基。

5 本发明意义上的吡喃己糖为己糖(如像半乳糖、甘露糖或特别是葡萄糖), 它们以吡喃糖苷形式存在并通过甙键与分子的其它部分连接。特别优选吡喃葡萄糖。

3-7C-环烷基代表环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基代表被1-4C-烷氧基取代的1-4C-烷氧基。可以提及的实例为甲氧基乙氧基、乙氧基乙氧基和甲氧基丙氧基。

10 1-4C-烷基羰基氨基代表被一个上述提及的1-4C-烷基羰基取代的氨基。可以提及的实例为乙酰基氨基(乙酰氨基)。

1-4C-烷硫基代表除硫原子外还含有一个上述提及的1-4C-烷基的基团。可以提及的实例为甲硫基和乙硫基。

15 1-4C-烷基亚磺酰基代表除亚磺酰基(-SO-)外还含有一个上述提及的1-4C-烷基的基团。可以提及的实例为甲基亚磺酰基和乙基亚磺酰基。

1-4C-烷基磺酰基代表除磺酰基(-SO₂-)外还含有一个上述提及的1-4C-烷基的基团。可以提及的实例为甲基磺酰基和乙基磺酰基。

20 可以提及的由R111取代的1-4C-烷基的实例为2-甲氧基羰基乙基、2-乙氧基羰基乙基、甲氧基羰基甲基、羧甲基、2-羟乙基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、二甲氨基甲基和2-二甲氨基乙基。

25 2-7-亚烷基代表具有2-7个碳原子的直链或支链亚烷基。可以提及的实例为亚庚基、异亚庚基(2-甲基亚己基)、亚己基、异亚己基(2-甲基亚戊基)、新亚己基(2,2-二甲基亚丁基)、亚戊基、异亚戊基(3-甲基亚丁基)、新亚戊基(2,2-二甲基亚丙基)、亚丁基、异亚丁基、仲亚丁基、叔亚丁基、亚丙基、异亚丙基和亚乙基。优选亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-), 特别优选亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)。

环系或双环系 R1 可以通过任何合理的位置与 X 连接。另一方面，环系或双环系 R1 中的取代基 R11 和 R12 也可以连接于任何合理的位置。可以提及 R1 的实例为：

- 2-吡咯基、3-吡咯基、1-甲基-3-吡咯基、2-咪喃基、3-咪喃基、2-
 5 甲基-3-咪喃基、2-二甲基-氨基甲基-5-甲基-3-咪喃基、5-(2-二甲氨基
 乙基)-2-咪喃基、5-甲基-2-咪喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、5-氯-2-噻
 吩基、3-吡唑基、4-吡唑基、1-甲基-3-吡唑基、1-(2-二甲氨基乙
 基)-3-吡唑基、2-咪唑基、1-甲基-2-咪唑基、5-硝基-1-咪唑基、2-甲
 基-5-硝基-1-咪唑基、4,5-二苯基-1-咪唑基、2-咪唑啉基、2-噁唑基、
 10 4-噁唑基、4,5-二甲基-2-噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3,5-二
 甲基-4-异噁唑基、2-噻唑基、4,5-二甲基-2-噻唑基、4-甲基-5-羧甲基
 -2-噻唑基、3,4-二甲基-2-噻唑基、2-噻唑啉基、3-异噻唑基、1,2,3-
 三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基、1-甲基-1,2,3-三唑-4-基、1-甲基-1,2,4-
 三唑-3-基、4-甲基-1,2,4-三唑-3-基、1-(2-二甲氨基乙基)-1,2,3-三唑-
 15 4-基、3-氨基-1,2,4-三唑-5-基、4-甲基-5-三氟甲基-1,2,4-三唑-3-基、
 5-甲基-1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-
 基、5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基、3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,5-噻二
 唑-4-基、1,2,5-噻二唑-4-基-1-氧化物、1,3,4-噻二唑-2-基、1,2,3-噻二
 唑-2-基、5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、2-氨基-1,3,4-噻二唑-5-基、5-氨
 20 基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-三氟甲基-1,3,4-噻二唑-2-基、5-四唑基、1-
 甲基-5-四唑基、1-苯基-5-四唑基、1-(2-二甲氨基乙基)-5-四唑基、
 1-(4-氨基磺酰基苯基)-5-四唑基、1-羧甲基-5-四唑基、1-(2-羟乙基)-
 5-四唑基、苯基、2-氨基-4-氯苯基、2-氨基-4-三氟甲基苯基、4-乙酰
 氨基苯基、2-氨基-苯基、3-氨基苯基、4-氨基苯基、2-溴苯基、3-
 25 溴苯基、4-溴苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2,5-二氯苯
 基、2,6-二氯苯基、3,4-二氯苯基、2,3-二氯苯基、2,4-二氯苯基、
 3,5-二氯苯基、2-氯-6-甲基苯基、4-氯-2-甲基苯基、2-氯-4-氟苯基、

3-氯-4-氟苯基、2,4-二甲基苯基、2,5-二甲基苯基、2,6-二甲基苯基、
 3,4-二甲基苯基、3,5-二甲基苯基、2-乙基苯基、4-乙基苯基、2-氟苯
 基、4-氟苯基、3-氟苯基、2-羟基苯基、4-羟基苯基、2-羟甲基苯
 基、4-羟甲基苯基、2-异丙基苯基、4-异丙基苯基、2-甲氧基苯基、
 5 3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、2,5-二甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯
 基、2-羧基苯基、4-羧基苯基、2-甲氧基羰基苯基、4-硝基苯基、2-
 硝基-4-三氟甲基苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、4-
 叔丁基苯基、4-甲硫基苯基、3-二甲氨基甲基苯基、3-吡啶子基甲基
 苯基、3-羧甲基苯基、4-羧乙基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基
 10 苯基、2-三氟甲基苯基、2-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-
 吡啶基、4-吡啶基、3-羟基-2-吡啶基、3-羧基-2-吡啶基、5-硝基-2-
 吡啶基、3-氨基-6-甲氧基-2-吡啶基、5-三氟甲基-2-吡啶基、3-氯-5-
 三氟甲基-2-吡啶基、3-三氟甲基-2-吡啶基、2-吡啶基-1-氧化物、2-
 嘧啶基、2-氨基-4-嘧啶基、4-氨基-2-嘧啶基、2,4-二氨基-6-嘧啶基、
 15 4-氨基-6-羟基-2-嘧啶基、4,6-二羟基-2-嘧啶基、2,4-二羟基-5-嘧啶
 基、2-氨基-4-乙氨基-6-嘧啶基、4-甲基-2-嘧啶基、4,6-二甲基-2-嘧
 啶基、2-乙硫基-6-甲基-4-嘧啶基、2-羟基-4-嘧啶基、5-甲氧基-4-嘧
 啶基、4-三氟甲基-2-嘧啶基、1,3,4-三嗪-2-基、5,6-二羟基-1,3,4-三嗪
 -2-基、1-萘基、2-萘基、2-喹啉基、8-喹啉基、7-三氟甲基-4-喹啉
 20 基、4-喹啉基、4-羟基-2-喹啉基、2-喹啉基、2-苯并咪唑基、
 5-甲基-2-苯并咪唑基、5-硝基-2-苯并咪唑基、5-磺基-2-苯并咪唑
 基、5-甲氧基-2-苯并咪唑基、5-(2-噻唑基)-2-苯并咪唑基、5-甲硫基
 -2-苯并咪唑基、5-甲磺酰基-2-苯并咪唑基、2-苯并噁唑基、2-苯并
 噻唑基、5-氯-2-苯并噻唑基、6-硝基-2-苯并噻唑基、6-氨基-2-苯并
 25 噻唑基、6-甲氧基-2-苯并噻唑基、6-乙氧基-2-苯并噻唑基和2-咪唑
 并吡啶基。

可以进一步提及的示例性取代基 R1 (如它们为由 R11 取代的 1-

4C-烷基)为下列取代基:

2-羟乙基、2-羧乙基、2-氨基乙基、2-二甲氨基乙基、2-二乙氨基乙基、2-乙酰氨基乙基、环丙基甲基、2-氧代丙基和2,2,2-三氟乙基。

适当的式I化合物的盐为酸加成盐和与碱形成的盐。在酸加成盐中,特别提及的为由常规用于药剂中的无机酸和有机酸的药理上不可耐受的盐制备而成。根据本领域技术人员熟知的方法,可以将最初以加工产物如在工业规模制备本发明的化合物时获得的药理上可耐受的盐转化为药理上可耐受的盐。那些适合的盐为与酸形成的水溶性的以及水不溶性的酸加成盐,所述酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、乙酸、柠檬酸、D-葡萄糖酸、苯甲酸、2-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、丁酸、磺基水杨酸、马来酸、月桂酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、草酸、酒石酸、扑酸、硬脂酸、甲苯磺酸、甲磺酸或3-羟基-2-萘甲酸,其中根据在盐的制备中涉及的一元或多元酸和所需的具体的盐,使用的盐的量为等摩尔量比例或不同的摩尔量比例。

对于具有(a)羧基或具有(b)磺基的式I化合物而言,与碱形成的盐也是适合的盐。可以提及的与碱形成的盐的实例为锂盐、钠盐、钾盐、钙盐、铝盐、镁盐、钛盐、铵盐、葡甲胺盐或铈盐,同样在盐的制备中使用的碱的量为等摩尔量比例或不同的摩尔量比例。

本发明的一个实施方案(实施方案a)为式I化合物,其中X为表示键的线,R1为氢、1-4C-烷基或由R11取代的1-4C-烷基。

本发明的另一个实施方案(实施方案b)为式I化合物,其中X为O(氧),R1为氢或1-4C-烷基。

本发明的再一个实施方案(实施方案c)为式I化合物,其中X为S(硫)。

本发明的另外一个实施方案(实施方案d)为式I化合物,其中Y为O(氧),Z为O(氧)。

本发明的又一个实施方案(实施方案e)为式I化合物,其中Y为S

(硫), Z 为 S(硫)。

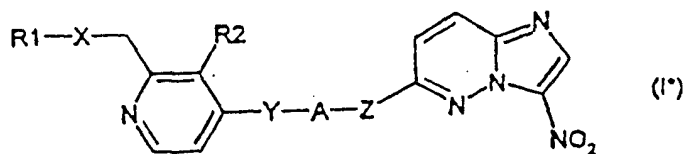
本发明的还一个实施方案(实施方案 f)为式 I 化合物, 其中 Y 为 N-1-4C-烷基, Z 为 S(硫)。

5 本发明的再一个实施方案(实施方案 g)为式 I 化合物, 其中 Y 为 O(氧), Z 为 S(硫)。

优选的式 I 化合物为其中取代基 R2 位于吡啶环的 3-位的化合物。

此外优选的式 I 化合物为这样的化合物, 其中与吡啶环的桥连基团-Y-A-Z-是通过 6 位与 3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪连接。

10 因此, 根据本发明优选的化合物为式 I* 的化合物和这些化合物的盐、它们的 N-氧化物以及它们的 N-氧化物盐:



其中

R1、R2、A、X、Y 和 Z 具有指定的意义。

15 另外优选的式 I 或式 I* 化合物为其中 A 为亚乙基或亚丙基的化合物。

特别强调的化合物为这样的式 I 化合物、这些化合物的盐、它们的 N-氧化物及其 N-氧化物的盐,

其中

20 R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、磺基(-SO₃H)或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系, 所述环系选自吡咯、呋喃、噻吩、吡啶、咪唑、咪唑啉、噁唑、异噁唑、噻唑、噻唑啉、异噻唑、三唑、噁二唑、噻二唑、噻二唑-1-氧化物、四唑、吡喃己糖、苯、吡啶、吡啶-N-氧化物、吡嗪、嘧啶、吡嗪、茶、喹啉、喹啉啉、喹啉啉、苯并咪唑、苯并噻唑、噻唑并吡啶和咪唑并吡啶,

其中

5 R11 为氢、1-4C-烷基、3-7C-环烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷基羰基、氨基、1-4C-烷基羰基氨基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基磺酰基、硝基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基、咪唑基二酮、噻唑基、由 R111 取代的 1-4C-烷基、-N(R112)R113 或 -CO-N(R112)R113 和

10 R12 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、卤素、氨基、羟基或苯基，其中

R111 为羟基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、羧基、卤素、氨基磺酰基或 -N(R112)R113，

R112 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基或 1-4C-烷氧基羰基和

R113 为氢或 1-4C-烷基，

15 R2 为氢、1-4C-烷基或卤素，

A 为 2-7C-亚烷基，

X 为表示键的线、O(氧)或 S(硫)，

Y 为 O(氧)、S(硫)或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O(氧)或 S(硫)。

20 特别强调的化合物是这样的式 I 化合物、这些化合物的盐、它们的 N-氧化物及其 N-氧化物的盐，

其中

25 R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、磺基(-SO₃H)或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自咪唑、四唑、吡喃己糖、吡啶、吡啶-N-氧化物、嘧啶、苯并咪唑和噻唑并吡啶，

其中

5 R11 为氢、1-4C-烷基、3-7C-环烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷基羰基、氨基、卤素、三氟甲基、羟基、羧基、1-4C-烷氧基羰基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基磺酰基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基、咪唑基二酮、噻唑基、由 R111 取代的 1-4C-烷基或 -N(R112)R113 和

R12 为氢、1-4C-烷基、氨基或羟基，

其中

R111 为羟基、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基或 -N(R112)R113，

10 R112 为氢、1-4C-烷基或 1-4C-烷基羰基和

R113 为氢或 1-4C-烷基，

R2 为氢、1-4C-烷基或卤素，

A 为 2-5C-亚烷基，

X 为表示键的线、O(氧)或 S(硫)，

15 Y 为 O(氧)、S(硫)或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O(氧)或 S(硫)。

优选的为这样的式 I* 化合物、这些化合物的盐、它们的 N-氧化物及其 N-氧化物的盐：

其中

20 R1 为氢、1-4C-烷基、被 R11 取代的 1-4C-烷基、1-4C-烷基羰基、磺基(-SO₃H)或由 R11 和 R12 取代的单环或双环系，所述环系选自咪唑、四唑、吡啶、嘧啶和苯并咪唑，

其中

25 R11 为氢、1-4C-烷基、1-4C-烷氧基、1-4C-烷氧基-1-4C-烷氧基、1-4C-烷硫基、1-4C-烷基磺酰基、苯基、由 R111 取代的苯基、吡啶基、由 R111 取代的吡啶基或噻唑基和

R12 为氢，

其中

R111 为羟基或 1-4C-烷基,

R2 为 1-4C-烷基或卤素,

A 为 2-4C-亚烷基,

5 X 为表示键的线、O(氧)或 S(硫),

Y 为 O(氧)、S(硫)或 N-1-4C-烷基和

Z 为 O(氧)或 S(硫).

将本发明的示例性化合物列于下列表中:

表 1

10 式 I* 化合物, 其中 X 为表示键的线并具有下列意义:

R1	R2	Y	A	Z
H	甲基	O	亚乙基	O
H	甲基	O	亚丙基	O
H	氯	O	亚乙基	O
H	氯	O	亚丙基	O
H	甲基	O	亚乙基	S
H	甲基	O	亚丙基	S
H	氯	O	亚乙基	S
H	氯	O	亚丙基	S
H	甲基	S	亚乙基	S
H	甲基	S	亚丙基	S
H	氯	S	亚乙基	S
H	氯	S	亚丙基	S
H	甲基	N-甲基	亚乙基	S
H	甲基	N-甲基	亚丙基	S
H	氯	N-甲基	亚乙基	S
H	氯	N-甲基	亚丙基	S

表 2

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = O$, $Z = O$, $A =$ 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯

4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 3

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = O$, $Z = O$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基

甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 4

式 I* 化合物, 其中 $X = S$, $Y = O$, $Z = O$, $A =$ 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基

4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 5

式 I* 化合物, 其中 $X = S$, $Y = O$, $Z = O$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯

5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 6

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = O$, $Z = S$, $A =$ 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-噻啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲磺基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-噻啶基	氯

2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 7

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = O$, $Z = S$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-噻啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基

5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-噻唑基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 8

式 I* 化合物, 其中 $X = S$, $Y = O$, $Z = S$, $A =$ 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基

2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基 氯

表 9

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = O, Z = S, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯

1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 10

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = N-甲基, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-噻啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基

1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 11

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = N-甲基, Z = S, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基

1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 12

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = S, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯

5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 13

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = S, Z = S, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-噻啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲磺基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-噻啶基	氯

2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 14

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = S, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基
2-噻啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基

5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-噻啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 15

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = S, Z = S, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
甲氧基乙氧基乙基	甲基
乙酰基	甲基

2-嘧啶基	甲基
2-苯并咪唑基	甲基
H	甲基
甲基	甲基
甲氧基乙基	甲基
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	甲基
4-吡啶基	甲基
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	甲基
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	甲基
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	甲基
1-苯基-1H-四唑-5-基	甲基
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
甲氧基乙氧基乙基	氯
乙酰基	氯
2-嘧啶基	氯
2-苯并咪唑基	氯
H	氯
甲基	氯
甲氧基乙基	氯
1-(4-羟基苯基)-1H-四唑-5-基	氯
4-吡啶基	氯
5-甲硫基-苯并咪唑-2-基	氯
5-(噻唑-2-基)-苯并咪唑-2-基	氯
5-甲磺酰基-苯并咪唑-2-基	氯
1-苯基-1H-四唑-5-基	氯
1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

1-(吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基 氯

表 16

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = O, Z = O, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯

2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 17

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = O$, $Z = O$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基

2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 18

式 I* 化合物, 其中 $X = S$, $Y = O$, $Z = O$, $A =$ 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯

2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 19

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = O, Z = O, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基

环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 20

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = O, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯

2-羧乙基	氣
2-氨基乙基	氣
2-二甲氨基乙基	氣
2-二乙氨基乙基	氣
2-乙酰氨基乙基	氣
环丙基甲基	氣
2-氧代丙基	氣
2,2,2-三氟乙基	氣
咪唑-2,4-二酮-5-基	氣
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氣
4-甲基嘧啶-2-基	氣
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氣
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氣
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氣
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氣
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氣
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氣

表 21

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = O$, $Z = S$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基

2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯

1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 22

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = O, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基

2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 23

式 I* 化合物, 其中 $X = S$, $Y = O$, $Z = S$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基

2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯

4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 24

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = N-甲基, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基

1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 25

式 I* 化合物, 其中 X = O, Y = N-甲基, Z = S, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基

2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯

4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 26

式 I* 化合物, 其中 $X = S$, $Y = S$, $Z = S$, $A =$ 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基

1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 27

式 I* 化合物, 其中 $X = O$, $Y = S$, $Z = S$, $A =$ 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基

2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯

4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 28

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = S, Z = S, A = 亚乙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基
2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基

1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯
4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

表 29

式 I* 化合物, 其中 X = S, Y = S, Z = S, A = 亚丙基, 并具有下列意义:

R1	R2
2-羟乙基	甲基

2-羧乙基	甲基
2-氨基乙基	甲基
2-二甲氨基乙基	甲基
2-二乙氨基乙基	甲基
2-乙酰氨基乙基	甲基
环丙基甲基	甲基
2-氧代丙基	甲基
2,2,2-三氟乙基	甲基
咪唑-2,4-二酮-5-基	甲基
4,6-二甲基嘧啶-2-基	甲基
4-甲基嘧啶-2-基	甲基
4,6-二氨基嘧啶-2-基	甲基
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	甲基
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	甲基
2-羟乙基	氯
2-羧乙基	氯
2-氨基乙基	氯
2-二甲氨基乙基	氯
2-二乙氨基乙基	氯
2-乙酰氨基乙基	氯
环丙基甲基	氯
2-氧代丙基	氯
2,2,2-三氟乙基	氯
咪唑-2,4-二酮-5-基	氯

4,6-二甲基嘧啶-2-基	氯
4-甲基嘧啶-2-基	氯
4,6-二氨基嘧啶-2-基	氯
4-羟基-5-乙氧基羰基嘧啶-2-基	氯
1-(3-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-氯吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(3-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯
1-(4-甲氧基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基	氯

和表 1 - 29 中的化合物盐、它们的 N-氧化物以及 N-氧化物的盐。

用类似于国际专利申请 WO 95/34554 和 WO 95/15324 中所述方法或用其中所述的或者类似地可获得的原料化合物，可以制备本发明的化合物。具体地讲，根据下列实施例的详述或使用类似的方法步骤并使类似地获得的原料化合物反应，可以制备本发明的化合物。

下列实施例更详细说明本发明，而不限制本发明。M.p 代表熔点，min 代表分钟，h 代表小时，dec.代表分解，DBU 代表 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯。

10

实施例

原料化合物

A1. [4(3-巯基丙基硫烷基(sulfanyl)-3-甲基吡啶-2-基)-甲醇

于氮气下，用 1,3-丙二硫醇(432.8g, 4mol)处理碳酸钾(691g, 5mol)的 1.5L 水溶液，并加热至 80 °C。然后在此温度、剧烈搅拌下，用约 2 小时滴加(4-氯-3-甲基吡啶-2-基)甲醇盐酸盐(194.1g, 1mol)的 400ml 水溶液。于 80 - 85 °C，将该混合物再搅拌 18 小时，然后冷却至室温。分离水相后，用甲苯(1.5L)处理有机相，用水(2 × 1L)洗涤。然后用 2M 盐酸(2L)萃取有机相。浓缩盐酸相，使残留物从异丙醇中重结晶。分离得到 159g (60%)目标化合物。将该粗品产物不经进一步纯化用于合

成实施例 1 的化合物。

A2. 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)-丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪

5 于室温下, 将 3.6ml (49.8mmol) 亚硫酸氯的 30ml 二氯甲烷溶液滴加至 15.0g (38.3mmol) {3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基-硫烷基)丙基硫烷基]吡啶-2-基} 甲醇的 400ml 无水二氯甲烷溶液中, 然后将该混合物再搅拌 18 小时。随后将其冷却至 0 °C, 小心滴加碳酸钠水液(100ml)。蒸馏去除二氯甲烷。然后用 400ml 水处理该悬浮液, 于 0 °C 搅拌 30 分钟。滤出沉淀, 用水洗涤, 于 40 °C、真空干燥, 然后悬浮于 300ml 丙酮中。过滤并干燥后, 分离得到为米色粉末的目标化合物 15.3g (97%)。 M.p.: 155-156 °C。

B1. 3-(2,3-二甲基-1-氧代吡啶-4-基氧基)丙-1-醇

15 于 0 °C, 用 2 小时将 1,3-丙二醇(193ml, 2.66mol)的 50ml 无水二甲基甲酰胺溶液滴加至氢氧化钠(24g, 80%强度悬浮液, 0.8mol)的 110ml 二甲基甲酰胺悬浮液中。于室温, 将该悬浮液搅拌 18 小时, 随后加热至 50 °C。用 15 分钟逐份加入 4-氯-2,3-二甲基吡啶-1-氧化物(84g, 0.53mol)。于搅拌下将该混合物加热至 120 °C 1.5 小时。冷却至 50 °C 后, 加入甲醇(500ml)。然后滤出盐, 用甲醇洗涤。在高真空下蒸馏浓缩滤液, 残留物经硅胶层析纯化。使用下列洗脱梯度: 1) 乙酸乙酯/甲醇/氨 = 19:1:0.6, 2) 乙酸乙酯/甲醇/氨 = 18:3:0.6 和 3) 乙酸乙酯/甲醇/氨 = 15:5:0.4。浓缩 $R_f = 0.25$ (乙酸乙酯/甲醇/氨 = 50:20:1) 的组分, 并两次溶于 250ml 的甲苯中, 并再次浓缩。分离得到 76.2g (72%) 为淡米色固体的目标化合物。 M.p. 72 - 84 °C。将该粗品产物不经再纯化用于进一步反应。

B2. 3-(2-羟甲基-3-甲基吡啶-4-基氧基)丙-1-醇

将 47g (0.24mol) 3-(2,3-二甲基-1-氧基吡啶-4-基氧基)丙-1-醇和 176ml (1.87mol) 乙酸酐加热至 90 °C 5 小时。然后蒸馏去除过量的乙酸酐。将残留物溶于 40ml 水和 100ml 浓盐酸中，并加热至 80 °C 16 小时。然后于室温下用异丙醇处理三次，每次 150ml，并水喷射真空再次浓缩。然后滤出沉淀，用异丙醇洗涤并干燥。将如此分离的 32g 盐酸盐悬浮于 500ml 异丙醇中，用 38g 碳酸钾处理，于 80 °C 搅拌 1.5 小时。过滤热的溶液，将滤液浓缩至干。分离得到 26.5g (56%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p. 65 - 70 °C。将该粗品产物不经再纯化用于下一步反应。

B3. [4-(3-氯丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲醇

a) 2-氯甲基-4-(3-氯丙氧基)-3-甲基-吡啶

于 0 °C，将 2.3ml (31.7mmol) 亚硫酸氯的 5ml 二氯甲烷溶液加至 2.5g (12.6mmol) 3-(2-羟甲基-3-甲基吡啶-4-基氧基)丙-1-醇的 20ml 二氯甲烷溶液中，随后于室温下将该混合物搅拌 16 小时。然后加入水 (20ml)，用碳酸氢钠溶液将该混合物的 pH 调至 8，用 3 × 20ml 二氯甲烷萃取。用水洗涤有机萃取物，经硫酸镁干燥并浓缩。将残留的油状物(2.8g)不经进一步纯化用于阶段 b)。

b) 4-(3-氯丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基甲基乙酸酯

将得自阶段 a) 的油状物(2.8g, 11.9mmol)与 20ml 冰乙酸和 2.3g (23.9mmol) 乙酸钾一起加热至 100 °C 6 小时。然后浓缩该混合物，将残留物溶于乙酸乙酯(30ml)和碳酸氢钠溶液(30ml)中。然后用 2M 盐酸将该溶液的 pH 调至 7，用 3 × 50ml 乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机萃取物，经硫酸镁干燥并浓缩。将残留的油状物(2.8g)不经进一步纯化用于阶段 c)。

c) [4-(3-氯丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲醇

用 1.5g (20.8mmol)碳酸钾处理 2.7g (10.4mmol)得自阶段 b)的油状物的 25ml 甲醇溶液, 于室温下搅拌 4 小时。然后滤除盐, 浓缩滤液。残留物经硅胶层析(洗脱液: 乙酸乙酯/甲醇/氨 = 19:1:0.4)纯化。分离得到 1.3g (57%)为无色油状物的目标化合物, 放置较长时间后部分结晶。将该产物不经另外纯化用于下一步反应(实施例 15)。

B4. 3-硝基-6-三苯甲基硫烷基咪唑并[1,2-b]哒嗪

于氩气下, 将 8.0g (40.3mmol) 6-氯-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪、16.7g (60.4mmol)三苯基-甲烷硫醇和 16.7g (120mmol)碳酸钾的 150ml 二氧六环液加热至 90 °C 5 小时。冷却至室温后, 过滤该混合物, 浓缩滤液。将残留物溶于少量的乙酸乙酯中, 用 100ml 二异丙基醚处理。18 小时后, 滤除结晶沉淀并干燥。分离得到 12.69g (72%)目标化合物。M.p.: 168-170 °C。

B5. 3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-硫醇

于氩气下, 用 0.73ml (4.56mmol)三乙基硅烷和 1.0ml (13mmol)三氟乙酸处理 1.0g (2.28mmol) 3-硝基-6-三苯甲基硫烷基咪唑并[1,2-b]哒嗪的 10ml 无水二氯甲烷溶液, 于室温下搅拌 3 小时。然后加入 10ml 2N 氢氧化钠溶液, 用 3 × 20ml 乙酸乙酯萃取该混合物。随后用盐酸将水相的 pH 调至 2, 接着用 3 × 20ml 乙酸乙酯萃取。用 20ml 水洗涤有机萃取物, 经硫酸镁干燥并浓缩。通过加入少量的乙醚使残留物结晶。分离得到 0.34g (76%)为淡黄色固体的目标化合物。M.p.: 175-177 °C。

C1. 3-氯-4-[(2-氯乙基)甲氨基]吡啶-2-基甲基乙酸酯

于 100 °C, 将 3.0g (10.3mmol) (3-氯-2-氯甲基吡啶-4-基)-(2-氯乙基)甲胺盐酸盐和 3.0g (31mmol)乙酸钾在 50ml 冰乙酸中加热 27 小时。然后蒸除冰乙酸, 将残留物溶于 60ml 乙酸乙酯/水(1:1)中。用碳酸氢

钠溶液将该混合物的 pH 调至 8，用 3 × 30ml 乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机萃取物，经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 甲苯/乙酸乙酯 = 1:1)。浓缩 $R_f = 0.25$ 的组分(产率: 1.84g, 64%)，将其直接用于实施例 C2 化合物的合成。

5

C2. {3-氯-4-[(2-氯乙基)甲氨基]吡啶-2-基}甲醇

于室温下，将 1.83g 的 3-氯-4-[(2-氯乙基)甲氨基]吡啶-2-基甲基乙酸酯和 250mg 碳酸钾在 20ml 甲醇中的溶液搅拌 8 小时。然后过滤该混合物，浓缩滤液。用乙醚研磨残留物。分离得到 1.43g (92%) 为米色固体的目标化合物。 M.p. 91-96 °C。

10

C3. (2-氯乙基)-[3-氯-2-(嘧啶-2-基-硫烷基甲基)吡啶-4-基]甲胺盐酸盐

于回流下，将 5.05g (19.9mmol) (3-氯-2-氯甲基吡啶-4-基)-(2-氯乙基)甲胺和 2.23g (19.9mmol) 2-巯基嘧啶的 100ml 异丙醇溶液加热 1.5 小时。然后将其冷却至室温并浓缩，将残留物溶于少量的乙酸乙酯/甲醇(1:1)中。然后加入醚制氯化氢溶液，随后将该混合物冷却至 0 °C。滤出沉淀，用乙醚洗涤并干燥。分离得到 4.24g (58%) 为淡米色固体的目标化合物。 M.p.: 177-180 °C。对于进一步反应而言，通过用 2N 氢氧化钠溶液萃取使该碱从盐酸盐中游离出来。

15

20

C4. [2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基]-(2-氯乙基)甲胺二盐酸盐

根据实施例 C3 所述的方法，用 1.80g (7.1mmol) (3-氯-2-氯甲基吡啶-4-基)-(2-氯乙基)甲胺和 1.06g (7.1mmol) 2-巯基苯并咪唑的 40ml 异丙醇液作原料，从二异丙基醚中结晶后，得到 2.9g (98%) 为米色固体的目标化合物。 M.p.: 202 °C (分解)。

25

D1. 2-{{2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基}-甲基-氨基}-乙醇

a) 2-[(3-氯-2-氯甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇

于 4 °C，将溶于二氯甲烷(50ml)中的亚硫酸氯(7.4ml, 101.5mmol)滴加至(2-[(3-氯-2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(10.0g, 46.1mmol)的二氯甲烷(150ml)溶液中。于该温度下，将该溶液搅拌 1 小时，用冰水研磨，用饱和的碳酸氢钠溶液中和。分离有机层后，用二氯甲烷萃取水相。用水洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥并真空蒸发。将残留物不经另外的纯化用于步骤 b)所述的合成。

10 b) 2-{{2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基}-甲基-氨基}-乙醇

于回流下，使步骤 a)分离的 2-[(3-氯-2-氯甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(10.2g)和 2-巯基-苯并咪唑(5.8g, 39mmol)的 2-丙醇(250ml)溶液沸腾 2 小时。冷却至 4 °C 后，滤出沉淀，用 2-丙醇洗涤并真空干燥。将残留物溶于水中，用碳酸氢钠水溶液调至 pH 为 8，用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥并真空蒸发。使该残留物从乙酸乙酯中结晶，得到为灰白色固体的目标化合物，7.9g (58%)。M.p. 132-5 °C。

20 D2. 3-{{2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基}-甲基-氨基}-丙醇

a) 3-[(3-氯-2-氯甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-丙醇

于 4 °C，将溶于二氯甲烷(25ml)中的亚硫酸氯(3.5ml, 47.6mmol)滴加至 3-[(3-氯-2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-丙醇(5.0g, 21.6mmol)的二氯甲烷(75ml)溶液中。于该温度下，将该溶液搅拌 1 小时，用冰水研磨，用饱和的碳酸氢钠溶液中和。分离有机层后，用二氯甲烷萃取水相。用水洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥并真空蒸发。将

残留物不经另外的纯化用于步骤 b)所述的合成。

b) 3-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基]-甲基-氨基]-丙醇

于回流下，使步骤 a)分离的 3-[(3-氯-2-氯甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-丙醇(5.3g)和 2-巯基-苯并咪唑(2.2g, 14.6mmol)的 2-丙醇(150ml)溶液沸腾 2 小时。冷却至 4 °C 后，滤出沉淀，用 2-丙醇洗涤并真空干燥。将残留物溶于水中，用碳酸氢钠水溶液调至 pH 为 8，用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥并真空蒸发。使该残留物从乙酸乙酯中结晶，得到为灰白色固体的目标化合物，3.6g (46%)。M.p. 127-30 °C。

D3. 2-[(3-氯-2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇

a) 2-[(2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇

于 140 °C，将(4-氯-吡啶-2-基)甲醇(20.0g, 139mmol)和 2-甲氨基-乙醇(11.7ml, 146mmol)混合液搅拌 1 小时。冷却至室温后，将粘的油状物不经另外的纯化用于步骤 b)所述的合成。

b) 2-[(3-氯-2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇

用 3 小时，将 N-氯琥珀酰亚胺(25g, 187mmol)分 5 份加至 2-[(2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-乙醇(30g 在步骤 a)中分离的粗品产物，140mmol)的乙酸(170ml)溶液中。继续搅拌 1 小时，真空蒸发溶剂。用 6N 氢氧化钠溶液处理残留物，用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机萃取物，经硫酸镁干燥，真空蒸发。残留物经层析(硅胶，甲苯/二氧六环 2:1)，得到为棕色固体的目标化合物。M.p. 49-53 °C。

D4. 3-[(3-氯-2-羟甲基-吡啶-4-基)-甲基-氨基]-丙醇

根据实施例 D3 所述，用(4-氯-吡啶-2-基)-甲醇(15.3g, 106mmol)和 3-甲氨基-丙醇(10.0g, 112mmol)作原料，分两个步骤并随后用 N-氯

代琥珀酰亚胺(19g, 143mmol)使粗品产物氯化, 制备目标化合物。产率: 6.4g (26%), 无色油状物。

终产物

- 5 1. {3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)丙基硫烷基]吡啶-2-基}甲醇

于氮气下, 将 10.9g 氢氧化钠(80%强度的悬浮液)悬浮于 350ml 四氢呋喃中。于室温、剧烈搅拌下, 用 2 小时滴加 73g (0.31mol) [4-(3-巯基丙基硫烷基)-3-甲基吡啶-2-基]甲醇的四氢呋喃(350ml)溶液。然后于室温下将该悬浮液再搅拌 2.5 小时。随后用 3.5 小时滴加 51.6g (0.26mol) 6-氯-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪的四氢呋喃(1000ml)溶液, 于室温下将该混合物再搅拌 18 小时。然后将该混合物冷却至 0 °C, 在剧烈搅拌下小心用水(500ml)处理。随后蒸除有机溶剂。再用 500ml 水稀释含水残留物, 冷却至 0 °C。滤出米色沉淀, 用水洗涤, 于 40 °C 经高真空干燥。
10 然后将粗品产物溶于热甲苯(1.2L)中, 用活性炭(25g)和硅藻土(15g)使其澄清。在沸腾下过滤, 浓缩溶液至 750ml, 用二异丙基醚(1.2L)处理。完全沉淀后, 在搅拌下将该悬浮液冷却至 0 °C。滤出沉淀, 然后于 40 °C 真空干燥。对于进一步纯化而言, 将产物悬浮于热甲醇(1.2L)中, 冷却至室温后用二异丙基醚(500ml)再次处理。过滤并真空干燥后, 分离
15 得到 82g (80%)目标化合物, m.p. 127-129 °C。

2. 6-{3-[2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-甲基吡啶-4-基硫烷基]丙基-硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐

于回流下, 将 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基-硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪(0.39g, 0.95mmol)和 2-巯基-1H-苯并咪唑(160mg, 1.05mmol)的异丙醇(50ml)悬浮液加热回流 7 小时。冷却至室温后, 滤出沉淀, 用异丙醇洗涤并于 40 °C 真空干燥。分离得到为米色
25

固体的目标化合物(0.46g, 86%)。 M.p. 200-207 °C (分解)。

3. 6-{3-[3-甲基-2-(吡啶-4-基硫烷基甲基)吡啶-4-基硫烷基]丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐

5 根据实施例 2 所述, 使 0.53g (1.3mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪和 0.15g (1.3mmol) 4-巯基吡啶在 30ml 异丙醇中反应。分离得到 0.59g (87%) 熔点为 174 - 178 °C 的目标化合物。

10 4. 6-{3-[3-甲基-2-(嘧啶-2-基硫烷基甲基)吡啶-4-基硫烷基]丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪

于回流下, 将 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.23g, 3.0mmol)、2-巯基嘧啶(330mg, 2.9mmol)和三乙胺(335mg, 3.3mmol)的异丙醇(100ml)悬浮液加热 4.5 小时。冷却后, 于室温下将该悬浮液再搅拌 18 小时, 然后于 0 °C 搅拌 0.5 小时。滤出沉淀, 用异丙醇洗涤, 于 40 °C 真空干燥。然后将结晶固体悬浮于水(50ml)和碳酸钠溶液(10ml)中。过滤并于 40 °C 真空干燥后, 分离得到为淡米色固体的目标化合物。产率 1.40g (93%), m.p. 143-147 °C。

20 5. 6-{3-[3-甲基-2-(5-噻唑-2-基-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)吡啶-4-基硫烷基]丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐

根据实施例 2 所述, 使 0.77g (1.87mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪和 0.35g (1.5mmol) 6-噻唑-2-基-1H-苯并咪唑-2-硫醇在 25ml 异丙醇和 20ml 二甲基甲酰胺中反应。分离得到 0.60g (62%) 熔点为 232 - 234 °C 的目标化合物。

6. 6-{3-[3-甲基-2-(5-甲基硫烷基-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)吡啶-4-基硫烷基]丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪盐酸盐

根据实施例 2 所述, 使 0.79g (1.93mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪和 0.41g (1.1mmol) 6-甲基硫烷基-1H-苯并咪唑-2-硫醇在 35ml 异丙醇中反应。分离得到 0.97g (97%)熔点为 193 - 195 °C 的目标化合物。

7. 6-{3-[2-(5-甲基硫烷基-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-甲基吡啶-4-基硫烷基]-丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪

将 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.9g, 2.2mmol)、6-甲磺酰基-1H-苯并咪唑-2-硫醇(0.4g, 1.75mmol)的异丙醇(30ml)和二甲基甲酰胺(10ml)悬浮液加热至 95 °C 6 小时。冷却后, 于室温下将该悬浮液再搅拌 18 小时。然后蒸除溶剂。将残留物溶于 0.2M 氢氧化钠溶液(40ml)中, 剧烈搅拌(15 分钟)。滤出沉淀, 用水洗涤, 在真空中经氢氧化钾干燥。然后将该固体在热甲醇中悬浮两次, 每次 20ml。过滤并于 40 °C 真空干燥后, 分离为淡米色固体的目标化合物。产率 0.91g (86%), m.p. 155-156 °C。

8. 6-{3-[2-(2-甲氧基乙基硫烷基甲基)-3-甲基-吡啶-4-基硫烷基]丙基硫烷基}-3-硝基-咪唑并[1,2-b]哒嗪富马酸盐

于 70 °C、氮气下, 将 1-溴-2-甲氧基乙烷(0.47ml, 5mmol)和硫代乙酸钾(0.57g, 5mmol)的无水乙醇(10ml)溶液搅拌 2 小时。然后加入 0.95ml 30%强度的甲醇钠溶液, 于 70 °C 将该混合物再搅拌 30 分钟。随后将该反应混合物直接加至 1.0g (2.4mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪的 20ml 异丙醇悬浮液中, 于 70 °C 再搅拌 30 分钟。将其冷却至室温后, 用 50ml 水处理,

用 3 × 50ml 乙酸乙酯萃取。用 20ml 水洗涤有机萃取物，经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶层析纯化(洗脱液：甲苯/二氧六环 = 2:1)。收集 $R_f = 0.17$ 的组分并浓缩。将残留物溶于丙酮(10ml)中，用 165mg 富马酸的 20ml 丙酮热溶液处理。冷却至 0 °C 后，分离得到为米色结晶的目标化合物。产率：0.47g (33%)，m.p.: 132-134 °C。

9. 6-(3-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基硫烷基甲基]-3-甲基-吡啶-4-基硫烷基}丙基硫烷基)-3-硝基-咪唑并[1,2-b]吡嗪富马酸盐

根据实施例 8 指定的方法，用 1-(2-溴乙氧基)-2-甲氧基乙烷(0.8ml, 5.9mmol)、硫代乙酸钾(0.68g, 5.9mmol)、甲醇钠(1.12ml, 30%强度的溶液)、乙醇(12ml)、6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪(1.2g, 2.9mmol)、异丙醇(25ml)、富马酸(150mg)和丙酮(20ml)作原料，分离得到为富马酸盐的目标化合物。M.p.: 128 - 129 °C。

10. S-{3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)丙基硫烷基]-吡啶-2-基甲基}硫代乙酸酯

于室温下，将硫代乙酸钾(0.44g, 3.75mmol)和碳酸钾(0.87g, 6.25mmol)的 10ml 二甲基甲酰胺悬浮液搅拌 30 分钟，用 1.03g (2.5mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪的 10ml 二甲基甲酰胺溶液处理。于室温下，将该悬浮液再搅拌 18 小时。然后加入水(100ml)，将该混合物冷却至 0 °C 并过滤。于 40 °C 真空干燥其固体后，将其再悬浮于热的二异丙基醚中。冷却至室温后，再次滤出该固体并干燥。分离得到为淡米色固体的目标化合物 1.02g (98%)。M.p.: 138-140 °C。

11. 6-氨基-2-{3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)

丙基硫烷基}吡啶-2-基-甲基硫烷基}-3H-嘧啶-4-酮

于回流下, 将 0.7g (1.7mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪、 0.275g (1.7mmol) 6-氨基-2-巯基-3H-嘧啶-4-酮一水合物和 0.18g (1.7mmol)碳酸钠的 20ml 异丙醇
5 中的悬浮液加热 2.5 小时。然后将该悬浮液加至 250ml 水中, 于室温下搅拌 30 分钟。滤出沉淀, 用水洗涤, 高真空下干燥, 并悬浮于热甲醇中。过滤并再次干燥后, 分离得到 0.83g (94%)为淡米色固体的目标化合物。 M.p.: 244-246 °C。

10 12. {3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫烷基)丙基硫烷基}吡啶-2-基-甲基}-1-硫代-β-D-吡喃葡萄糖苷

于氮气下, 将 0.42g (2.3mmol) 1-硫代-β-D-吡喃葡萄糖钠盐和 1.0g (2.5mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪的 20ml 异丙醇中的悬浮液回流 5 小时。然后于 0 °C
15 下将该悬浮液搅拌 1 小时, 然后过滤。将该固体溶于水(10ml)中, 用 50ml 二氯甲烷和甲醇(10:1)的混合液萃取三次, 每次 50ml。经硫酸镁干燥合并的有机萃取物, 浓缩至 20ml 体积。然后于 - 15 °C 将该悬浮液搅拌 30 分钟。滤出沉淀, 用二氯甲烷洗涤, 并高真空下干燥。分离得到 0.3g (23%)为淡米色固体的目标化合物。 M.p.: 110 - 115 °C。

20

13. 6-[3-(2,3-二甲基-1-氧基吡啶-4-基氧基)丙氧基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪

于室温下, 将氢氧化钠(0.54g, 80%强度的悬浮液, 18mmol)逐份加至 3-(2,3-二甲基-1-氧基吡啶-4-基氧基)-丙-1-醇(3.26g, 16.5mmol)的 275ml
25 无水二甲基甲酰胺悬浮液中, 随后将该混合物搅拌 2.5 小时。然后于室温下, 用 1 小时滴加 6-氯-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(2.98g, 15mmol)的 75ml 二甲基甲酰胺溶液, 将该混合物再搅拌 16 小时。随后滴加水

(150ml), 蒸除四氢呋喃。在剧烈搅拌下再加入 500ml 水到残留物中。滤出沉淀, 用水洗涤并真空干燥。用乙酸乙酯(3 × 200ml)萃取滤液。用水(150ml)洗涤有机萃取物, 经硫酸镁干燥并浓缩。将残留物和干燥的沉淀一起溶于热甲醇(175ml)中, 用少量的活性炭使溶液澄清, 过滤并冷却至 0 °C。滤出沉淀并干燥。分离得到 3.26g (60%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 213-215 °C。

14. 3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基-氧基)丙氧基]吡啶-2-基甲基乙酸酯

10 将 2.7g(7.5mmol) 6-[3-(2,3-二甲基-1-氧基吡啶-4-基氧基)-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪和 7.2ml (75mmol) 乙酸酐加热至 90 °C 5 小时。冷却至室温后, 加入冰水(80ml), 然后用 6N 氢氧化钠溶液将该混合物的 pH 调至 9 - 10。抽滤滤出沉淀, 用水洗涤并干燥。将残留物溶于热甲苯(35ml)中, 用活性炭使溶液澄清, 浓缩为 30ml 体积, 冷却至室温。然后加入二异丙基醚(50ml), 于 0 °C 将该混合物搅拌 1 小时。15 滤出沉淀, 用二异丙基醚洗涤并干燥。分离得到 2.29g (76%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 148-151 °C。

15. {3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫烷基)丙氧基]吡啶-2-基} 甲醇

20 于氮气环境下, 将 570mg (2.9mmol) 3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-硫醇、500mg (2.3mmol) [4-(3-氯丙氧基)-3-甲基吡啶-2-基]甲醇和 0.4ml (2.9mmol) 三乙胺在 10ml 二甲基甲酰胺中加热至 100 °C 1 小时。冷却至室温后, 加入水(100ml), 用 3 × 50ml 乙酸乙酯萃取该混合物。25 使残留的油状物从甲醇中结晶。分离得到 600mg (69%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 135-136 °C。

16. (3-氯-4-{甲基-[2-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)乙基]氨基}-吡啶-2-基)-甲醇

于氩气环境下, 将 0.33g (1.28mmol) {3-氯-4-[(2-氯-乙基)甲氨基]吡啶-2-基}甲醇和 0.33g (1.68mmol) 3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-硫醇溶于 10ml 无水二甲基甲酰胺中, 用 0.25ml (1.53mmol) DBU 处理该溶液, 于 50 °C 搅拌 5 小时。然后将其冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释。滤出沉淀, 用乙酸乙酯和乙醚洗涤并干燥。分离得到 0.36g (71%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 189-191 °C。

17. [2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基]甲基-[2-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)乙基]胺

根据实施例 16 所述的方法, 使 0.44g (1.0mmol) [2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯-吡啶-4-基]-(2-氯乙基)甲胺、0.24g (1.2mmol) 3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-硫醇以及 0.52ml (3.5mmol) DBU 在 10ml 二甲基甲酰胺中反应。从二异丙基醚中结晶后, 得到 0.35g (66%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 184-185 °C。

18. [3-氯-2-(咪啶-2-基硫烷基甲基)吡啶-4-基]甲基-[2-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)乙基]胺

根据实施例 16 所述的方法, 使 0.34g (1.02mmol) (2-氯乙基)-[3-氯-2-(咪啶-2-基硫烷基甲基)吡啶-4-基]甲胺、0.20g (1.02mmol) 3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-硫醇以及 0.15ml (1.02mmol) DBU 在 10ml 二甲基甲酰胺中反应。从二异丙基醚中结晶后, 得到 0.31g (62%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 174-175 °C。

19. 6-{3-[3-甲基-2-(1-苯基-1H-四唑-5-基硫烷基甲基)吡啶-4-基硫烷基]丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐

于回流、氮气环境下，将 0.61g (1.5mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪和 0.275g (1.5mmol) 1-苯基-1H-四唑-5-硫醇在 30ml 异丙醇中加热 2 小时。然后将该混合物冷却至 0 °C，再搅拌 0.5 小时，随后过滤。用异丙醇洗涤沉淀并真空干燥。得到 0.84g (95%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 204-207 °C。

20. 4-(5-{3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基硫烷基)丙基硫烷基]-吡啶-2-基-甲基硫烷基}四唑-1-基)苯酚

于回流、氮气环境下，将 0.61g (1.5mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪和 0.30g (1.5mmol) 4-(5-巯基四唑-1-基)苯酚在 30ml 异丙醇中加热 2 小时。然后浓缩该混合物。将残留物溶于 30ml 水中，用 2N 氢氧化钠溶液将 pH 调至 9，用 4 × 30ml 二氯甲烷萃取。用水洗涤有机萃取物，经硫酸镁干燥并浓缩。将残留物溶于 200ml 热乙腈中，用活性炭使溶液澄清，过滤并浓缩至 50ml 体积，冷却至 0 °C。滤出沉淀，用乙腈洗涤并干燥。分离得到 0.64g (75%) 为淡米色固体的目标化合物。M.p.: 92 °C (分解)。

21. 6-(3-{3-甲基-2-[1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-基硫烷基甲基]吡啶-4-基硫烷基}-丙基硫烷基)-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪盐酸盐

于回流、氮气环境下，将 2.13g (5.2mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪和 1.0g (5.2mmol) 1-(3-甲基-吡啶-2-基)-1H-咪唑-2-硫醇在 100ml 异丙醇中加热 3 小时。然后将该混合物冷却至 0 °C，再搅拌 0.5 小时，然后过滤。将沉淀溶于 75ml 热水中，用活性炭使溶液澄清，趁热过滤并浓缩至干。使残留物从异丙醇中结晶，过滤并真空干燥。分离得到 1.44g (45%) 为

淡米色固体的目标化合物。 M.p.: 180-182 °C。

22. 6-{3-[3-甲基-2-(1-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基硫烷基甲基)吡啶-4-基硫烷基]丙基-硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪

5 于回流、氮气环境下，将 2.3g (5.6mmol) 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪和 1.0g (5.6mmol) 1-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-硫醇在 100ml 异丙醇中加热 2 小时。然后将该混合物冷却至室温，用 1L 水处理，用 4 × 200ml 乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机萃取物，经硫酸镁干燥并浓缩。残留物经硅胶层析纯化(洗脱液: 乙酸乙酯/甲醇/氨 = 19:1:0.6)。浓缩 $R_f = 0.35$ 的组分并从甲醇中
10 结晶。分离得到 0.45g 为淡米色固体的目标化合物。 M.p.: 146-149 °C。

23. 6-[3-(2-甲氧基甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)-丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪

15 将甲醇钠(0.69ml, 30%强度的溶液)加至 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪(1.23g, 3mmol)的甲醇(75ml)悬浮液中。于回流下加热 16 小时并冷却至室温后，真空蒸发溶剂。残留物经层析(硅胶，甲苯/二氧六环 5:1)，从二异丙基醚/乙酸乙酯中结晶，得到为灰白色结晶的目标化合物， 0.34g (28%)。 M.p.:
20 107 - 110 °C。

24. 6-{3-[2-(4,6-二甲基-嘧啶-2-基硫烷基甲基)-3-甲基-吡啶-4-基硫烷基]-丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]吡嗪

于氮气环境、回流下，将 4,6-二甲基-嘧啶-2-硫醇(0.35g, 2.5mmol)和 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并
25 [1,2-b]吡嗪(1.03g, 2.5mmol)的 2-丙醇(50ml)悬浮液中加热 4 小时。冷却后，用冰水(100ml)处理该混合物，用 40%强度的氢氧化钠溶液将 pH

调至 10，用乙酸乙酯萃取。用碳酸钠溶液洗涤合并的萃取物，经硫酸镁干燥并真空蒸发。残留物从乙腈中结晶得到为无色固体的目标化合物，0.93g (76%)。M.p.: 145-7 °C。

5 25. 6-{3-[3-甲基-2-(4-甲基-嘧啶-2-基硫烷基甲基)-吡啶-4-基硫烷基]-丙基硫烷基}-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪

于氮气环境、回流下，将 4-甲基-嘧啶-2-硫醇盐酸盐(0.46g, 2.8mmol)和 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.03g, 2.5mmol)的 2-丙醇(50ml)悬浮液加热 4 小时。冷却后，用冰水(100ml)处理该混合物，用 40%强度的氢氧化钠溶液将 pH 调至 10，用乙酸乙酯萃取。用碳酸钠溶液洗涤合并的萃取物，经硫酸镁干燥并真空蒸发。残留物经层析(硅胶，甲苯/二氧六环 2:1)，从乙腈中结晶得到为无色固体的目标化合物，0.49g (39%)。M.p. 136-8 °C，

15

26. 2-{3-甲基-4-[3-(3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基硫烷基)-丙基硫烷基]-吡啶-2-基甲基-硫烷基}-嘧啶-4,6-二胺盐酸盐

于回流、氮气下，将 4,6-二氨基-嘧啶-2-硫醇(0.36g, 2.5mmol)和 6-[3-(2-氯甲基-3-甲基吡啶-4-基硫烷基)丙基硫烷基]-3-硝基咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.03g, 2.5mmol)的 2-丙醇(50ml)悬浮液加热 6 小时。冷却至 4 °C 后，过滤沉淀，用冷 2-丙醇洗涤并真空干燥。用热乙腈(15ml)研磨粗品产物，过滤并再次真空干燥，得到为灰白色固体的目标化合物，1.25g (90%)。M.p. 215-224 °C。

25

27. [2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯吡啶-4-基]-甲基-[2-(3-硝基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氧基)-乙基]胺盐酸盐

用氯化钠(1.4g, 80%强度的悬浮液)处理 2-[[2-(1H-苯并咪唑-2-基

硫烷基)-3-氯吡啶-4-基]-甲基-氨基}-乙醇(7.5g, 21.5mmol)的二甲基甲酰胺(75ml)溶液, 并于室温下搅拌1小时。然后用20分钟滴加6-氯-3-硝基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(4.3g, 21.5mmol)的四氢呋喃(50ml)溶液, 并继续搅拌2小时。用水(750ml)处理该溶液, 用乙酸乙酯充分萃取。用水洗涤合并的有机萃取物, 经硫酸镁干燥并真空蒸发。残留物经层析(硅胶, 甲苯/二氧六环/氨 2:1:0.1)并从乙酸乙酯中结晶。将粗品产物溶于沸腾的2-丙醇(250ml)中, 用活性炭处理。过滤并冷却至35℃后, 加入饱和的氯化氢的乙醚(1.5ml)溶液, 将该混合物冷却至4℃。滤出沉淀, 用2-丙醇洗涤并真空干燥, 得到为微黄色固体的目标化合物, 3.6g (31%)。 M.p. 211-2℃。

28. [2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯吡啶-4-基]-甲基-[3-(3-硝基-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氧基)-丙基]胺盐酸盐

根据实施例27给出的方法, 用3-{[2-(1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-3-氯吡啶-4-基]-甲基-氨基}-丙-1-醇(3.0g, 8.2mmol) (见实施例D2)、6-氯-3-硝基-咪唑并[1,2-b]哒嗪(1.72g, 8.7mmol)和氯化钠(0.62g, 80%强度的悬浮液)作原料, 制备并纯化该目标化合物。产率: 1.95g (42%)。 M.p. 202-03℃。

商业可利用性

式I化合物和它们的盐抗螺杆菌的良好的活性使得它们可以作为活性化合物用在治疗螺杆菌引起的疾病的人类药物中。

因此, 本发明进一步涉及治疗患有螺杆菌引起的疾病的哺乳动物特别是人的方法。该方法包括给予患病的个体治疗活性并且是药理可耐受量的一种或多种式I化合物和/或它们的药理上可耐受的盐。

本发明还涉及式I化合物及它们的药理上可耐受的盐在治疗螺杆菌引起的疾病中的用途。

同样本发明包括式 I 化合物及它们的药理上可耐受的盐在用于控制螺杆菌引起的疾病的药物生产中的用途。

本发明还涉及控制螺杆菌的药物，该药物包含一种或多种通式 I 化合物和/或它们的药理上可耐受的盐。

5 在证明式 I 化合物为有效的螺杆菌菌株中，特别可提及的是幽门螺杆菌。

根据本领域技术人员已知并熟悉的方法可以制备所述药物。作为药物，药理活性的式 I 化合物和它们的盐(活性化合物)可以单独使用，或者最好与适当的药用辅助剂混合使用，如以片剂、包衣片剂、胶囊剂、乳液、混悬剂、凝聚剂或溶液的形式使用，在这些剂型中活性化合物的含量最好为 0.1 至 95%。

10 根据其专业知识，本领域的技术人员对适合所需药用制剂的辅助剂是熟悉的。除溶剂、胶凝剂、片剂辅助剂和其它的活性化合物载体外，还可能使用如抗氧化剂、分散剂、乳化剂、消泡剂、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂或渗透促进剂和配位剂(如环糊精)。

所述活性化合物可以通过如胃肠外(如静脉)或特别是经口给药。

一般而言，在人类用药中，所述活性化合物的每日给药剂量约为 0.2-50、优选 1-30 mg/kg 体重，如果适当的话，可以以数个(优选 2 - 6 个)单独剂量给予以获得所需结果。

20 也可以将本发明的化合物与中和胃酸和/或抑制胃酸分泌的物质和/或常规的适合控制幽门螺杆菌的物质以固定或自由的组合共同给药。

可以提及的中和胃酸的物质的实例如碳酸氢钠或其它的抗酸药(如氢氧化铝、铝酸镁或水化铝酸镁)。可以提及的抑制胃酸分泌的药物如 H_2 阻断剂(如西咪替丁、雷尼替丁)、 H^+/K^+ ATP 酶抑制剂(如兰索拉唑、奥美拉唑或特别是潘托拉唑)以及也称为外周抗胆碱能药(如哌仑西平、替伦折平)。

可以提及的常规用于控制幽门螺杆菌的物质如特别是抗菌活性物质像青霉素 G、庆大霉素、红霉素、甲红霉素-克拉霉素、呋喃西林、磺甲硝咪唑、呋喃妥因、呋喃唑酮、甲硝唑和阿莫西林或铋盐像柠檬酸铋。

5

生物学研究

根据 Tomoyuki Iwahi 等(Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1991, 490-496)中所述的方法, 用 Columbia 琼脂(Oxoid)并使其生长 4 天, 对式 I 化合物抗幽门螺杆菌的活性进行研究。表 A 列出研究的化合物的 MIC 50 近似值(化合物号与说明书中实施例的编号一致)。

10

根据 E. Dick-Hegedus 和 A. Lee (Scand. J. Gastroenterol. 1991, 26, 909-915)中所述方法, 用小鼠研究式 I 化合物体内抗幽门螺杆菌的活性。将这些化合物以 $3 \times 50 \text{ mg/kg}$ 的剂量经口给药 4 天。下列表 A 列出研究的化合物的清除率:

15

表 A

化合物	MIC50, mg/l	清除%
1	0.05	100
4	0.1	100
9	0.1	100
13	0.5	100
15	0.05	100
17	0.1	100
18	0.1	100
25	0.05	100
27	0.1	100