



[12] 发明专利说明书

CN 1020906C

[21] 专利号 ZL 88104375

[51]Int.Cl³

C07D 471 / 04

[45]授权公告日 1993年5月26日

[24]颁证日 93.2.28

[21]申请号 88104375.3

[22]申请日 88.7.9

[30]优先权

[32]87.7.10 [33]GB [31]8716313

[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 弗兰斯·爱德华特·詹森斯
弗兰科伊斯·玛丽亚·萨曼
约瑟夫·利奥·吉斯兰厄斯·
托尔曼斯 加斯顿·斯坦尼斯拉斯·
马尔切拉·代尔斯

C07D 487 / 04 A61K 31 / 495
// (C07D 471 / 04,221 : 00,235 : 00)
(C07D 471 / 04,221 : 00,239 : 00)

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 齐曾度

说明书页数: 附图页数:

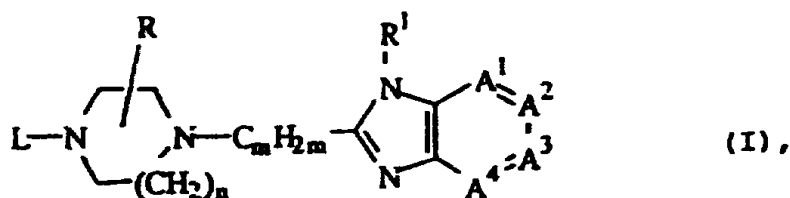
[54]发明名称 2-(杂环烷基)咪唑并-吡啶-嘧啶化
合物的制备方法

[57]摘要

式(I)的具有抗过敏特性的 2-(杂环烷基)咪唑
并-吡啶及-嘧啶化合物的制备方法, 式中各取代
基定义见说明书之叙述。

权 利 要 求 书

1. 一种制备式(I) 化合物及其药物上可接受的酸加成盐或立体化学异构体的方法, 式(I) 为:



式中 $-A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ - 是下式所示二价基,

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

其中(a-1)-(a-6) 这些基中1 个或2 个氢原子, 各自可用卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基或羟基取代;

R^1 是氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^1 、用1 个或2 个 Ar^1 基取代的 C_{1-6} 烷基、或式 $-Alk-G-R^2$ 基; 式中

R^2 是氢; 用 Ar^2 任意取代的 C_{2-6} 链烯基; C_{3-6} 炔基; Ar^1 或用 Ar^1 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 Ar^2 -氧羰基或 Ar^2-C_{1-6} 烷氧基羰基任意取代的 C_{1-6} 烷基; 以及

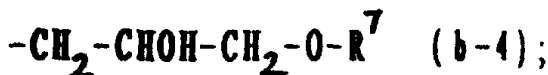
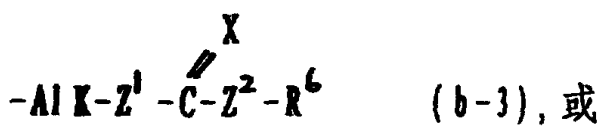
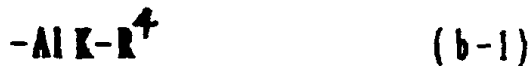
G 是O、S 或 NR^3 ; 所述 R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或 Ar^2-C_{1-6} 烷基;

R 是氢或C₁₋₆ 烷基;

n 是1、2、3 或 4;

m 是1 或2;

L 是氢、C₁₋₆ 烷基羰基、C₁₋₆ 烷基磺酰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、Ar²-C₁₋₆ 烷氧羰基、Ar²-羰基、Ar²-磺酰基、C₃₋₆ 环烷基、用Ar²、C₁₋₁₂ 烷基任意取代的C₂₋₆ 链烯基、下式的基:



式中R⁴是Ar²、Hcl、氟基、异氰酸根基、异硫氰酸根基、Ar²-磺酰基或卤素;

R⁵是氢、Ar²、Hcl 或用卤素、Ar² 或Hcl 任意取代的C₁₋₆ 烷基;

R⁶是氢、Ar²、Hcl 或用卤素、Hcl 或Ar² 任意取代的C₁₋₆ 烷基;

R⁷是Ar² 或萘基;

Y 是O、S、NR⁸; 所述R⁸是氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷基羰基或Ar¹-羰基;

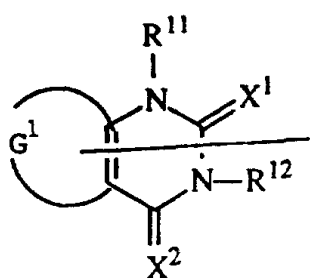
Z¹和Z²各自分别是O、S、NR⁹ 或直接键; 所述R⁹是氢或C₁₋₆ 烷基;

X 是O、S 或NR¹⁰; 所述R¹⁰是氢、C₁₋₆ 烷基或氟基; 以及每个AlK 是C₁₋₆ 亚烷基;

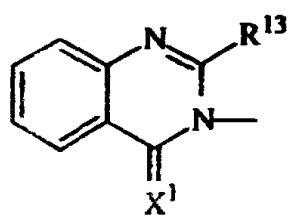
Hcl 是选自如下的一个基团: 任选由一或二个取代基取代的吡啶基, 其取代基各自选自卤素、氨基、一和二(C₁₋₆ 烷基) 氨基、Ar²-C₁₋₆ 烷基氨基、硝基、氟基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷氧羰基、羟基、C₁₋₆ 烷氧羰氧基、Ar²-C₁₋₆ 烷基、羧基; 任选由硝基取代的吡啶基氧化物; 任选由一或二

个取代基取代的嘧啶基, 其取代基各自选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基; 任选由 C_{1-6} 烷基或卤素取代的咪唑基; 任选由卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基取代的吡嗪基; 任选由卤素、 C_{1-6} 烷基取代的噻吩基; 任选由卤素、 C_{1-6} 烷基取代的呋喃基、任选由 C_{1-6} 烷基取代的吡咯基; 噻唑基, 并任选由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 Ar^2 或 Ar^2-C_{1-6} 烷基所取代; 任选由一或二个取代基所取代的咪唑基, 其取代基各自选自 C_{1-6} 烷基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基、硝基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的四唑基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的1, 3, 4-噻二唑基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的5, 6-二氢-4H-1, 3-噻嗪-2-基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的4, 5-二氢噻唑基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的噁唑基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的4, 5-二氢-5-氧代-1H-四唑基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的1, 4-二氢-2, 4-二氧代-3(2H)-嘧啶基;

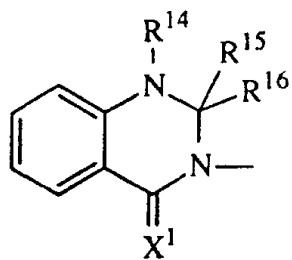
任选由不超过三个取代基取代的4, 5-二氢-4-氧嘧啶基, 其取代基选自 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 Ar^2 -氨基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 烷基氨基; 2-氧代-3-噁唑烷基; 任选由羟基、 C_{1-6} 烷基取代的吡啶基; 任选由羟基、 C_{1-6} 烷基取代的喹啉基; 任选由羟基、 C_{1-6} 烷基取代的喹唑啉基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的喹喔啉基; 任选由卤素取代的二氮杂萘基; 1, 3-二氧代-1H-异吡啶-2(3H)-基; 任选由 C_{1-6} 烷基、卤素取代的2, 3-二氢-3-氧代-4H-苯并噁唑基和2, 3-二氢-1, 4-苯并^噁二嗪基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的二噁烷基; 任选由 C_{1-6} 烷基取代的-2-氧代-2H-1-苯并吡喃基和4-氧代-4H-1-苯并吡喃基; 哌啶基; 吡咯烷基; 如下式的基:



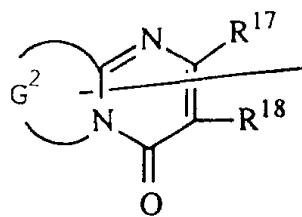
(c-1),



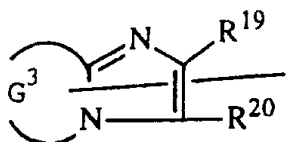
(c-2),



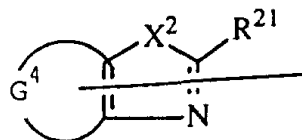
(c-3),



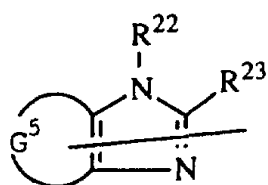
(c-4),



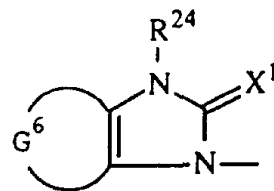
(c-5),



(c-6),



(c-7),



(c-8),

式中 X^1 和 X^2 各自是O、S; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{22} 、 R^{24} 各自是 C_{1-6} 烷基、 Ar^2 - C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷氧羰基; R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{23} 各自是氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤素、(C_{1-6} 烷氧羰基) C_{1-6} 烷基;

G^1 是 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-S-CH=CH-$ 、 $-N=CH-NH-$;

G^2 是 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-S-(CH_2)_2-$ 、 $-S-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-S-CH=CH-$ 、 $-HN-CH=CH-$ 、 $NH-(CH_2)_2-$ 、 $NH-(CH_2)_3-$;

G^3 是 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-S-CH=CH-$ 、 $-S-(CH_2)_3-$ 、 $-N=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=N-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-N=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=N-$ 、 $-N=CH-N=CH-$ 、 $-CH=N-CH=N-$;

G^4 是 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-N=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=N-$

CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-CH=CH-CH=N-、-N=CH-N=CH-、-CH=N-CH=N-;

G^5 是 -CH=CH-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH=N=CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-CH=CH-CH=N-、-N=CH-N=CH-、-CH=N-CH=N-;

G^6 是 -CH=CH-CH=CH-、-N=CH-CH=CH-、-CH=N-CH=CH-、-CH=CH-N=CH-、-CH=CH-CH=N-、-N=CH-N=CH-、-CH=N-CH=N-;

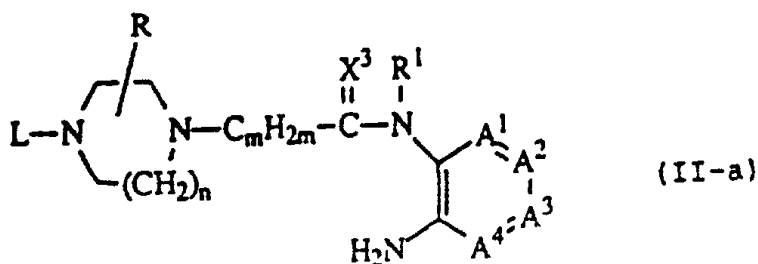
其中, G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 、 G^6 中的一个或二个氢原子或式(c-2)、(c-3) 中的苯部分的氢原子, 当这些氢原子是与碳原子相连时, 可以由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基、卤素所取代, 当这些氢原子是与氮原子相连时, 可以由 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基所取代;

Ar^1 是用 1、2 或 3 个取代基任意取代的苯基, 这些取代基各自选自卤素、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、单或二(C_{1-6} 烷基) 氨基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基; 噻吩基; 卤噻吩基; 咪喃基; C_{1-6} 烷基取代的咪喃基; 吡啶基; 嘧啶基; 吡嗪基; 噻唑基或用 C_{1-6} 烷基任意取代的咪唑基; 以及

Ar^2 是用 1、2 或 3 个取代基任意取代的苯基, 这些取代基各自选自卤素、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、单或二(C_{1-6} 烷基) 氨基、羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基,

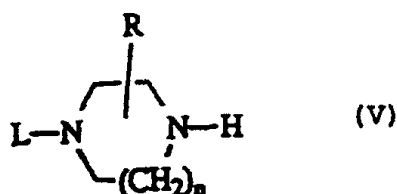
条件是当 L 是 C_{1-2} 烷基时, R^1 不是氢、2-甲基苯基、苄基、4-氯苄基或 4-甲氧基苄基; 该方法的特征在于:

I. a) 在反应惰性溶剂中, 需要时, 则在

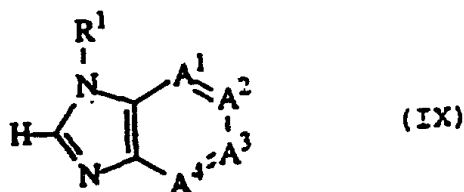
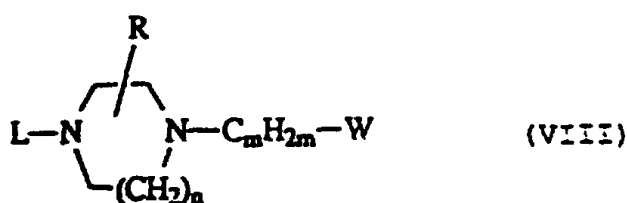


式中W 是反应活性离去基团; L、R、R¹、-A¹=A²-A³=A⁴-、n、m 的定义如前;

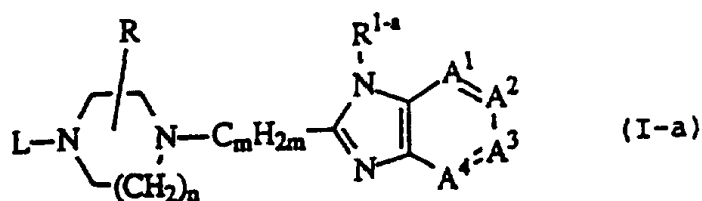
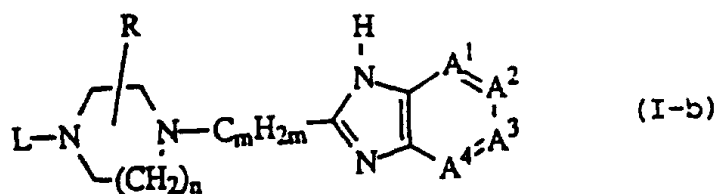
b) 在还原介质中, 式(V) 的哌嗪或六氢-1H-1,4-二氮杂^卓与式(VI) 的咪唑并吡啶或咪唑并嘧啶进行还原N-烷化, 式中L、R¹、R、-A¹=A²-A³=A⁴-、n、m 的定义如前述,



III. 在反应惰性介质中, 使式(VIII) 的哌嗪或六氢-1H-1,4-二氮杂^卓与式(IX) 的咪唑并吡啶或咪唑并嘧啶或其金属取代物进行反应; 式中W、L、R、R¹、-A¹=A²-A³=A⁴-、n、m 的定义如前述,



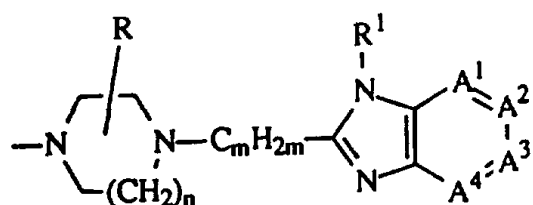
(IV) 在反应惰性溶剂中, 用式中W 为反应活性离去基团的式W-R^{1-a} (XI) 的试剂将式(I-b) 化合物N-烷化, 从而制备式(I-a) 化合物,



式中 R^{1-a} 的含义同 R^1 ，并且条件是 R^1 不是氢；式中 R 、 R^1 、 L 、 $-A^1=A^2$
 $-A^3=A^4$ 、 n 、 m 的定义如前述，

V. a) 在反应惰性溶剂中，用式 $L^1-W(XI')$ 的试剂将式H-D(I-d) 的化合物N-烷化，从而制备式 $L^1-D(I-c)$ 的化合物，式中 L^1 的定义同上述 L ，条件是 L 不是氢；

D 是如下式的基团，以下同此定义：



式中 $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 、 R 、 R^1 、 n 、 m 的定义如前述，

b) 在还原介质中，用式 $L^2=O(XII)$ 的酮或醛将式H-D(I-d) 的化合物还原N-烷化，所述 $L^2=O$ 是式 L^2H_2 的中间产品，该中间体式中两个成对的氢原子由 $O=$ 置换，从而制备式 $L^2H-D(I-c-1)$ 的化合物；式中 L^2 是成对的二价基，包括 C_{3-6} 亚环烷基、 C_{1-12} 亚烷基、 R^4-C_{1-6} 亚烷基、 R^5-Y-C_{1-6} 亚烷基和 $R^6-Z^2C(=X)-Z^1-C_{1-6}$ 亚烷基

c) 在反应惰性溶剂中，用式 $R^{5-a}-W(XIII)$ 的中间产品将式H-Y-Al K-D(I-c-3) 烷化，该中间体的式中 R^{5-a} 是 Ar^2 或 Het ，从而制备式 $R^{5-a}-Y-Al K-D(I-c-2)$ 的化合物，

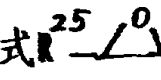
d) 在反应惰性溶剂中, 用式W-Alk-D(I-c-4)的化合物将式 $R^{5-a}-Y-H$ (XIV) 的中间产品烷化, 式中 R^{5-a} 是 Ar^2 或 HeI , 从而制备式(I-c-2) 化合物;

e) 在反应惰性溶剂中, 式 $R^6-Z^{2-a}-H$ (XV) 的试剂, 式中 Z^{2-a} 的含义同上述 Z^2 , 条件是 Z^2 不是直接键, 与式 $X=C=N-Alk-D$ (I-c-6) 的化合物反应, 从而制备式 $R^6-Z^{2-a}-C(=X)-NH-Alk-D$ (I-c-5) 的化合物;

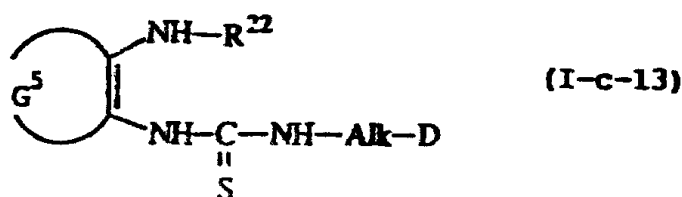
f) 在反应惰性溶剂中, 式 $R^6-N=C=X$ (XVI) 的异氰酸酯或异硫氰酸酯与式 $H-Z^{1-a}-Alk-D$ (I-c-8) 的化合物反应, 式中 Z^{1-a} 的含义同上述 Z^2 , 条件是 Z^2 不是直接键, 从而制备式 $R^6-NH-C(=X)-Z^{1-a}-Alk-D$ (I-c-7) 的化合物;

g) 在反应惰性溶剂中, 式 $R^6-C(=X)-OH$ (XVII) 的试剂, 需要时, 在将式(XVII)的OH转化为反应活性离去基团后, 与(I-c-8)反应, 或在有能形成酯或酰胺的试剂存在下, 由(XVII)与(I-c-8)反应, 从而制备式 $R^6-C(=X)-Z^{1-a}-Alk-D$ (I-c-9) 的化合物;

h) 在反应惰性溶剂中, 式 L^3-C_{2-6} 亚链烯基-H (XVIII) 的亚链烯基化合物, 式中 L^3 是 Ar^2 、 HeI 、 Ar^2 -磺酰基或式 $R^6-Z^2-C(=X)-$ 的基, 与式(I-d)的化合物反应, 从而制备式 L^3-C_{2-6} 亚链烯基-D (I-c-10) 的化合物;

i) 在反应惰性溶剂中, 式 R^{25}  的试剂, 式中 R^{25} 是氢或 R^7-O-C H_2 -基, 与式(I-d)的化合物反应, 从而制备式 $R^{25}-CH(OH)-CH_2-D$ (I-c-11) 的化合物;

j) 在反应惰性溶剂中, 用烷基卤、金属氧化物或金属盐将式(I-c-13)的化合物环化脱硫, 从而制备式(I-c-12)的化合物,



2-(杂环烷基)咪唑并-吡啶及-嘧啶
化合物的制备方法

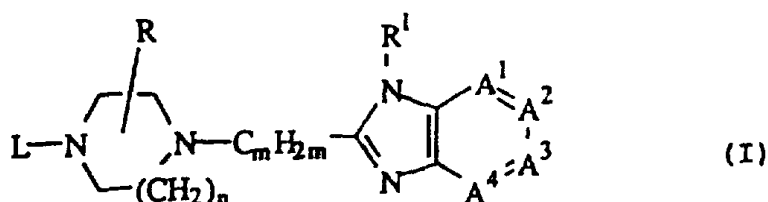
公开的欧洲专利申请号No.123,962和Journal of Heterocyclic Chemistry,24 31-37介绍了许多2-杂环甲基-1-烷氧基乙基苯并咪唑衍生物作为具有抗组胺活性的化合物。

在Liebigs Ann.Chem.747,158-171(1971)中介绍了许多2-杂环甲基-1-苄基咪唑并[4,5-b]-和咪唑并[4,5-c]吡啶作为具有减轻炎症性能的化合物。

J.Heterocyclic Chem.20,1339(1983)介绍了化合物3-(甲基苯基)-2-[4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶的制备。

比利时专利No.667,333从另一方面指出了2-(哌嗪基烷基)-1取代的苯并咪唑具有抗高血压和抗过敏作用。

本发明涉及治疗温血动物过敏症的方法。该方法包括对所述温血动物体内给予抗过敏有效量的式(I)化合物,及其药物上可接受的酸加成盐和立体化学异构体。式(I)为:



式中 $-A^1 - A^2 - A^3 - A^4 -$ 是下式所示二价基,

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

其中(a-1)-(a-6) 这些基中1 个或2 个氢原子, 彼此各自可用卤素、 G_6 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、三氟甲基或羟基取代,

R^1 是氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 Ar^1 、用1 个或2 个 Ar^1 基取代的 C_{1-6} 烷基、或式 $-Alk-G-R^2$ 基, 式中

R^2 是氢, 用 Ar^2 任意取代的 C_{2-6} 链烯基、 C_{3-6} 炔基、 Ar^1 或用 Ar^1 、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、 Ar^2 -氧羰基或 Ar^2-C_1 烷氧基羰基任意取代的 C_{1-6} 烷基, 以及

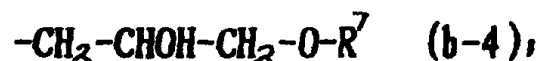
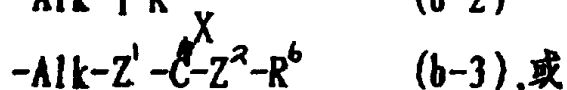
G 是 O 、 S 或 NR^3 , 所述 R^3 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或 Ar^2-C_{1-6} 烷基,

R 是氢或 C_{1-6} 烷基;

m 是1 至4;

n 是1 或2;

L 是氢、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{1-6} 烷基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 Ar^2-C_1 烷氧羰基、 Ar^2 -羰基、 Ar^2 -磺酰基、 C_{3-6} 环烷基、用 Ar^2 、 C_{1-12} 烷基任意取代的 C_{2-6} 链烯基、下式的基:



式中 R^4 是 Ar^2 、 Het 、氨基、异氰酸基、异硫氰酸基、 Ar^2 -磺酰基或卤素;

R^5 是氢、 Ar^2 、 Het 或用卤素、 Ar^2 或 Het 任意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^6 是氢、 Ar^2 、 Het 或用卤素、 Het 或 Ar^2 任意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^7 是 Ar^2 或萘基;

Y 是 O 、 S 、 NR^8 , 所述 R^8 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基羰基或 Ar^1 -羰基;

Z^1 和 Z^2 各自分别是 O、S、 NR^9 或直接键，所述 R^9 是氢或 C_{1-6} 烷基，
X 是 O、S 或 NR^{10} ，所述 R^{10} 是氢、 C_{1-6} 烷基或氰基，以及每个 Alk
是 C_{1-6} 亚烷基，

Het 是含 1、2、3 或 4 个杂原子的 5 或 6 元杂环，所述杂原子选自氧、硫和氮，其前提是氧或硫的数目不能多于 2，所述 5 或 6 元环任意地与 5 元或 6 元碳环或含 1, 2, 3 或 4 个杂原子的杂环缩合，后者的杂原子选自氧、硫和氮，其前提是氧或硫的数目不能多于 2。当所述 Het 是二环系统时，可用多至 6 个取代基任意取代，当所述 Het 是单环系统时，可用多至 4 个取代基任意取代，所述 Het 的取代基选自式 -X 的二价基，卤素，异氰酸基，异硫氰酸基，硝基，氰基，三氟甲基，式 -A 基，式 -Y-A 基，或式 $-Z^1-C(-X)-Z^2-A$ 基，其中所述 -X 与上述 X 定义相同，A 是氢， Ar^2 或是用 Ar^2 、 C_{1-6} 烷氧基、 Ar^2-O 、羟基或 C_{1-6} 烷氧羰基任意取代的 C_{1-6} 烷基，Y、 Z^1 和 Z^2 分别同上述 y、 z^1 和 z^2 的定义，其前提是 (i) 当 -Y-A 基中，A 是氢时，Y 不是直接键，或 (ii) 在 $-Z^1-C(-X)-Z^2-A$ 中，当 A 是氢，而 Z^1 是 NR^9 、O 或 S 时， Z^2 不是 O 或 S，上述定义的 Het 中杂原子总数最好少于 6，

Ar^1 是用 1、2 或 3 个取代基任意取代的苯基，这些取代基各自选自卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_6 烷硫基、巯基、氨基、单或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基，噻吩基，卤噻吩基，呋喃基， C_{1-6} 烷基取代的呋喃基，吡啶基，嘧啶基，吡嗪基，噻唑基或用 C_{1-6} 烷基任意取代的咪唑基，以及

Ar^2 是用 1、2 或 3 个取代基任意取代的苯基，这些取代基各自选自卤素、羟基、硝基、氰基、三氟甲基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_6 烷硫基、巯基、氨基、单或二 (C_{1-6} 烷基) 氨基、羧基、 C_{1-6} 烷氧羰基和 C_{1-6} 烷基羰基。

本发明的另一特点包括式(I)的多数化合物是新颖的,尤其已用作本发明方法的活性物质。这些新颖化合物是上述定义的式(I)化合物,但须L是C₁₋₁₂烷基时,R'不是氢、2-甲基苯基、苄基、4-氯苄基或4-甲氧基苄基。

用于上述定义的术语“卤素”指的是氟、氯、溴和碘;“C₁₋₆烷基”包括具有1至6个碳原子的直链和支链饱和烃基,例如甲基、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;“C₁₋₁₂烷基”包括上述定义的C₁₋₆烷基,以及具有7至12个碳原子的高级同系物;“C₃₋₆环烷基”是指环丙基、环丁基、环戊基和环己基;术语“C₂₋₆链烯基”定义含1个双键和具有2至6个碳原子的直链和支链烃基,例如乙烯基、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;“C₃₋₆炔基”定义含1个三键和具有3至6个碳原子的直链和支链烃基,例如炔丙基、2-丁炔基、3-丁炔基、2-戊炔基、3-戊炔基或4-戊炔基;以及当C₃₋₆链烯基或C₃₋₆炔基在杂原子上取代时,与所说杂原子连接的所述C₃₋₆链烯基或C₃₋₆炔基中的碳原子最好是饱和的。显然C_mH_{2m}部分包括直链和支链二价饱和烃基。

上述酸加成盐包括式(I)化合物能够形成的有治疗作用的无毒酸加成盐。它通常可用适当的酸来处理碱而得到。这类酸包括无机酸:例如氢卤酸、如盐酸、氢溴酸等和硫酸,硝酸,磷酸等,或者是有机酸:乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、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-1,2,3-三丙羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲苯磺酸、环己氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸和诸如此类的酸。相反,用碱处理该盐可转化成游离碱。含酸性质子的式(I)化合物还可通过与适当的有机碱或无机碱反应,转化为治疗活性无毒金属盐或胺取代的盐。该酸加成盐还包括式(I)化合物可形成的水合物和溶剂

化物，此类实例如水合物、醇化物等。

由式(I) 显见本发明化合物的结构中可具有几个不对称碳原子。

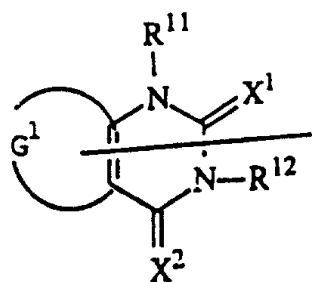
式(I) 化合物的纯异构体可用常规分离方法从混合物分离，如雷特定立体异构体，所述化合物最好由立体选择制备法合成。这些方法最好使用对映异构纯的起始原料。

显然，在 R^4 、 R^5 或 R^6 是Het 的式(I) 化合物中，所述Het 可不饱和，或部分饱和或全部饱和。式(I) 中Het 是用羟基、巯基或氨基取代的杂环的化合物，在其结构中可含酮-烯醇互变系统或其插烯物系统，因此这些化合物可以其酮基型及烯醇型存在。

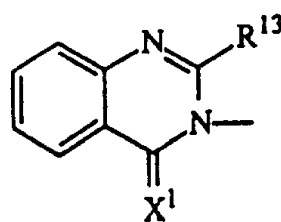
尤其Het 是(i) 含1、2、3 或4 个选自氧、硫和氮的杂原子的任意取代的5 元或6 元杂环，其前提是不能有多个2 个氧或硫原子存在或Het 是(ii) 含1 或2 个选自氧、硫和氮的杂原子的任意取代的5 元或6 元杂环，通过二个环碳原子或者是一个环碳原子和一个环氮原子与任意取代的5 元或6 元环稠合，稠合环的剩余部分仅含碳原子，或者Het 是(iii) 含1 或2 个选自氧、硫和氮的杂原子的5 元或6 元杂环，通过二个环碳原子或一个环碳原子和一个环氮原子，与任意取代的5 元或6 元杂环稠合，稠合环的剩余部分含1 个或2 个选自氧、硫和氮的杂原子；当Het 是单环系统时，Het 可用多至4 个取代基任意取代，当Het 是二环系统时，Het 可用多至5 个取代基任意取代，所述取代基如上所述。

更详细地，Het 是下文所述的杂环基之一：用1 个或2 个取代基任意取代的吡啶基，所述取代基各自选自卤素、氨基、单和二(C_{1-6} 烷基) 氨基、 Ar^1-C_{1-6} 烷基氨基、硝基、氰基、氨基羰基、 C_{1-6} 烷基、 C_6 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基氧 Ar^2-C_{1-6} 烷基和羧基，用硝基任意取代的氧化吡啶基；用1 个或2 个取代基任意取代的嘧啶基，这些取代基各自选自卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 Ar^1-C_{1-6} 烷基氨基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基和 Ar^2-C_{1-6} 烷

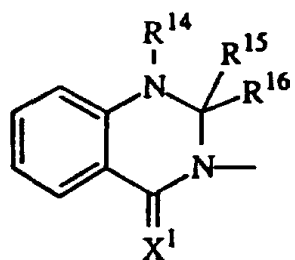
基，用 C_{1-6} 烷基或卤素任意取代的哒嗪基，用卤素、氨基或 C_{1-6} 烷基任意取代的吡啶基，用卤素或 C_{1-6} 烷基任意取代的噻吩基，用卤素或 C_{1-6} 烷基任意取代的呋喃基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的吡咯基，用 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 Ar^2 或 Ar^2-C_{1-6} 烷基任意取代的噻唑基，用1或2个取代基任意取代的咪唑基，这些取代基各选自 C_{1-6} 烷基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基和硝基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的四唑基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的1,3,4-噻二唑基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的5,6-二氢-4H-1,3-噻嗪-2-基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的4,5-二氢噻唑基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的嘧啶基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的4,5-二氢-5-氧-1H-四唑基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的1,4-二氢-2,4-二氧-3(2H)-嘧啶基，用多至3个取代基任意取代的4,5-二氢-4-氧嘧啶基，这些取代基选自 C_{1-6} 烷基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基羰基氨基、 Ar^2 -氨基羰基氨基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基-氨基和 C_{1-6} 烷基氨基，2-氧-3-噻唑烷基，用羟基或 C_{1-6} 烷基任意取代的吡啶基，用羟基或 C_{1-6} 烷基任意取代的喹啉基，用羟基或 C_{1-6} 烷基任意取代的喹唑啉基，用 C_{1-6} 烷基任意取代的喹喔啉基，用卤素任意取代的酞嗪基，1,3-二氧-1H-异吡啶-2(3H)-基，2,3-二氢-3-氧-4H-苯并噻嗪基和2,3-二氢-1,4-苯并二噁基，两者都用 C_{1-6} 烷基或卤素任意取代，用 C_{1-6} 烷基任意取代的二噁烷基，2-氧-2H-1-苯并吡喃基和4-氧-4H-1-苯并吡喃基，两者都用 C_{1-6} 烷基任意取代，吗啉基，硫吗啉基，哌啶基，吡咯烷基及下式的基：



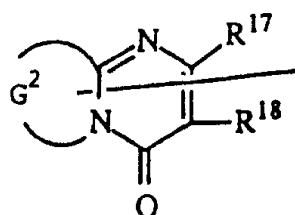
(c-1),



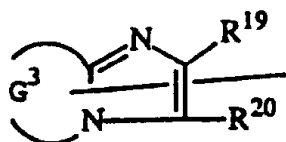
(c-2),



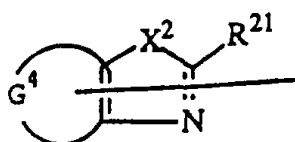
(c-3),



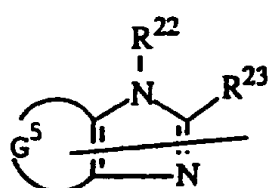
(c-4),



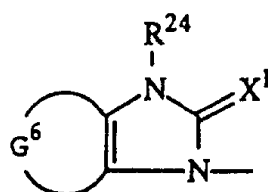
(c-5),



(c-6),



(c-7),



(c-8),

式中 X^1 和 X^2 各为O或S, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{22} 和 R^{24} 各自分别为氢、 C_{1-6} 烷基、 Ar^2-C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基羰基, R^{13} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{23} 各自分别为氢、 C_{1-6} 烷基、羟基、巯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、卤素和(C_{1-6} 烷氧羰基) C_{1-6} 烷基,

G^1 : $-CH=CH-CH=CH-$, $-S-CH=CH-$, $-N=CH-NH-$;

G^2 : $-CH=CH-CH=CH-$, $-S-(CH_2)_2-$, $-S-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-S-CH=CH-$,
 $-HN-CH=CH-$, $-NH-(CH_2)_2-$, $-NH-(CH_2)_3-$;

G^3 : $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-S-CH=CH-$, $-S-(CH_2)_3-$,
 $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$,
 $-N=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=N-$;

G^4 : $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$,

G^5 : $-CH=CH-CH=CH-$, $-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=N-$;

G^6 : $-CH=CH-CH=CH-$, $-N=CH-CH=CH-$, $-CH=N-CH=CH-$, $-CH=CH-N=CH-$,

$-CH=CH-CH=N-$, $-N=CH-N=CH-$, $-CH=N-CH=N-$;

其中, 在所述 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^4 、 G^5 或 G^6 中, 或在式(c-2)或(c-3)基的苯部分中的1个或2个氢原子可被 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_6 烷

氧基或卤素置换，所述氢原子键合在碳原子上，或者所述氢原子被C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧羰基、Ar²-C₁₋₆烷基置换，所述氢原子键合在氮原子上，

式(I)化合物中有意义的一组化合物包括其中-A¹-A²-A³-A⁴-是具有式(a-1)至(a-4)的二价基的那些式(I)化合物，(a-1)是最有意义的一组。

式(I)化合物中另一组有意义化合物包括其中-A¹-A²-A³-A⁴-是具有式(a-5)或(a-6)的二价基的那些式(I)化合物。

上述这些组中最佳的式(I)化合物是其中Het为上述的具体Het。

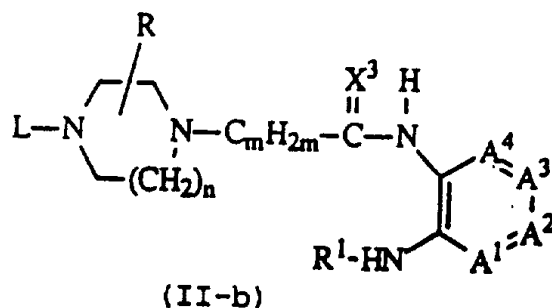
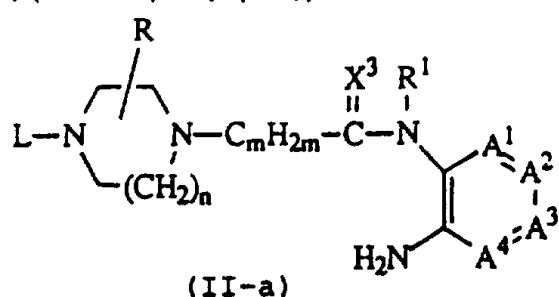
本发明优选化合物是R¹为用Ar¹取代的C₁₋₆烷基，或R¹是-AIK-O-R²基的那些最佳式(I)化合物，所述R²是氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₃₋₆炔基或Ar¹。

本发明更佳化合物是R为氢，m是1，n是1，以及L是氢、C₁₋₆烷基或式(b-1)、(b-2)或(b-3)的那些特佳化合物。

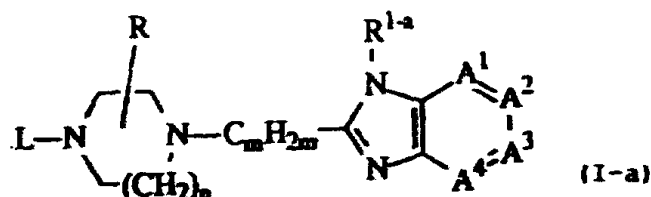
显著优良化合物是R⁴为Ar²或Het，R⁵和R⁶为C₁₋₄烷基、Ar²或Het，R⁶为氢或C₁₋₄烷基，X为O或S，以及Z¹和Z²各自为NH或直接键的那些特佳化合物。

更显著优良的化合物是R¹为乙氧基乙基的那些显著优良化合物。

式(I)化合物的制备，一般可环化式(II-a)的中间产品，或环化式(II-b)的中间产品。

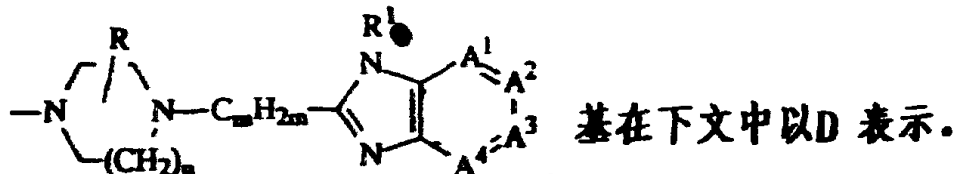


在式(II-a)和(II-b)中，X³表示O、S或NH。式(II-a)或(II-b)的环化反应可在适宜的溶剂中进行，例如 烃，如：苯、甲苯、二甲苯、己烷等；醚，如：1,1'-氧双乙烷、四氢呋喃等；酮，如：2-丙酮、2-丁

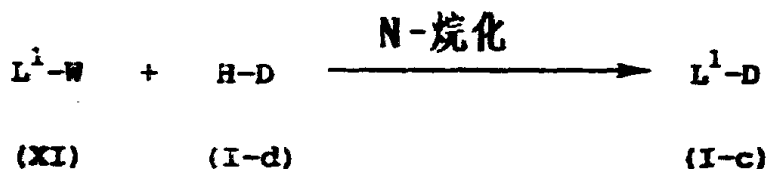


为简化式(I)和某些前体化合物,及其中间产品的结构示意图,

则

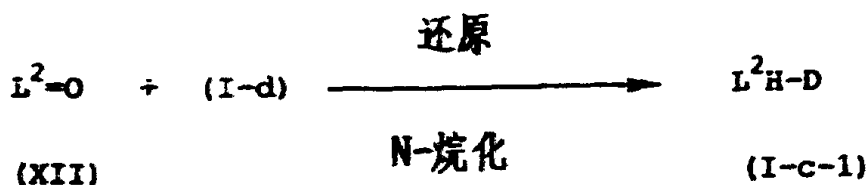


式(I)中L不是氢,所述L由L¹表示,所述化合物由式(I-c)表示的式(I)化合物,它一般可由L是氢由(I-d)表示的式(I)化合物,与式(XI)试剂N-烷化制得。



所述N-烷化通常根据上述由(V)和(VI)开始制备(I)的已知技术N-烷化法进行。

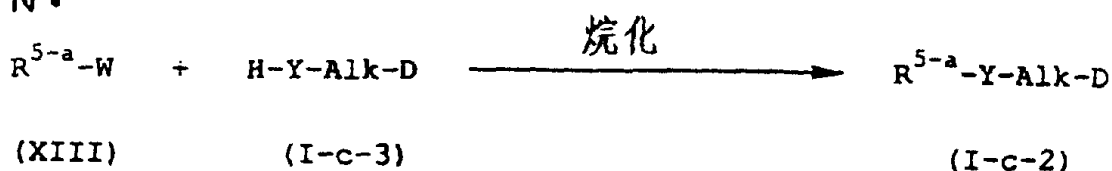
式(I)中L是C₃₋₆环烷基、C₁₋₁₂烷基、式(b-1)、(b-2)或(b-3)之一的基,由L²H-基表示所述基L并由式(I-c-1)表示的式(I)化合物,还可由式(I-d)与适当的酮或式L²-O(XII)的醛通过还原N-烷化反应制得,所述L²-O是式L²H₂的中间产品,该中间体式中两个成对的氢原子由-O置换,L²-是成对的二价基,包括C₃₋₆环亚烷基、C₁₋₁₂亚烷基、R⁴-C₁₋₆亚烷基、R⁵Y-C₁₋₆亚烷基和R⁶Z²-C(-X)-Z'-C₁₋₆亚烷基。



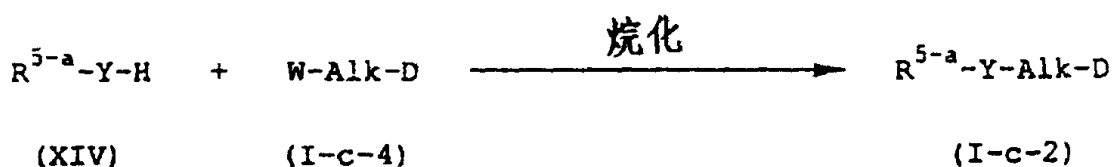
所述还原N-烷化,通常根据上述由(V)和(VII)开始制备(I)的已知技

术还原N-烷化法进行。

式(I)中L是R⁵为Ar²或Het的式(b-2)基,所述R⁵由R^{5-a}表示,所述化合物由式(I-C-2)表示的式(I)化合物,还可由L是R⁵为氢的式(b-2)基的式(I)化合物(由式(I-C-3)表示)经式(XIII)的试剂烷化制得。



式(I-C-2)化合物还可由式(I-C-4)化合物与式(XIV)的试剂烷化制得。



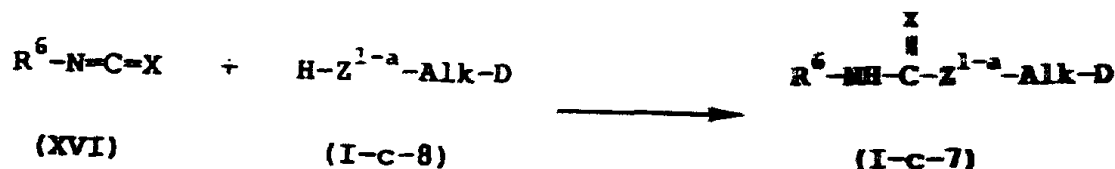
式(XIII)与(I-C-3),以及(XIV)与(I-C-4)的烷化反应,通常可在惰性有机溶剂中进行,这类溶剂有芳烃、如苯、甲苯、二甲苯;酮,如2-丙酮、4-甲基-2-戊酮;醚,如1,4-二噁烷、乙醚、四氢呋喃;以及极性非质子溶剂,如N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺;二甲亚砜;硝基苯;1-甲基-2-吡咯烷酮;以及诸如此类的溶剂。添加适当的碱,以吸收反应过程中释放的酸,所述碱有碱金属碳酸盐或碳酸氢盐、氢氧化钠,或有机碱,如N,N-二乙基乙胺或N-(1-甲基乙基)-2-丙胺。提高一点温度可加快反应速度。

式(I)中L是式(b-3)的基,(b-3)中Z¹是NH,Z²不是直接键,所述Z²由Z^{2-a}表示,并且所述化合物由(I-C-5)表示的式(I)化合物,可由式(I-C-6)的异氰酸酯或异硫氰酸酯与式(XV)的试剂反应制得。



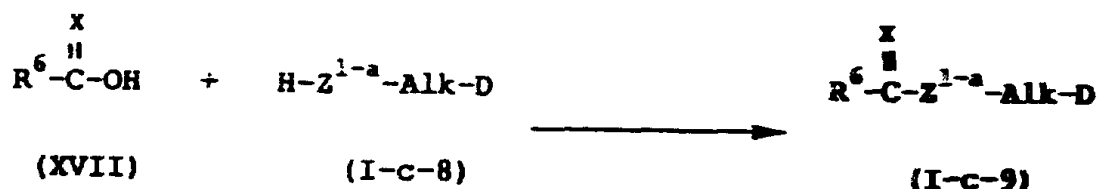
(XV) (I-c-6) (I-c-5)

式(I)中L是式(b-3)的基,(b-3)中Z²是NH,Z'不是直接键,所述Z'由Z^{1-a}表示,以及所述化合物由(I-C-7)表示的式(I)化合物,可由式(XVI)的异氰酸酯或异硫氰酸酯与式(I-C-8)的化合物反应制得。



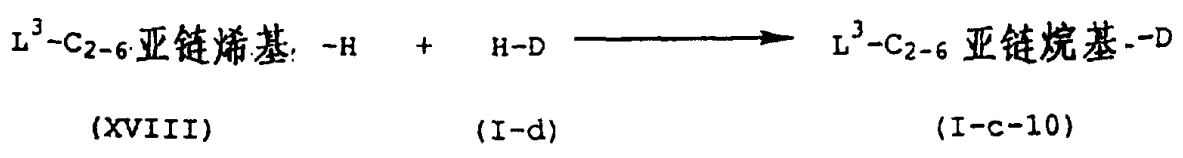
式(XV)与(I-C-6),或(XVI)与(I-C-8)的反应,一般在适宜的反应惰性溶剂中进行,所述溶剂有醚,如四氢呋喃等。提高温度适于加快反应速度。

式(I)中L是式(b-3)的基,(b-3)中Z²是直接键而Z不是直接键的式(I)化合物由(I-C-9)表示,它可由式(XVII)的试剂或其官能衍生物与式(I-C-8)的化合物反应制得。

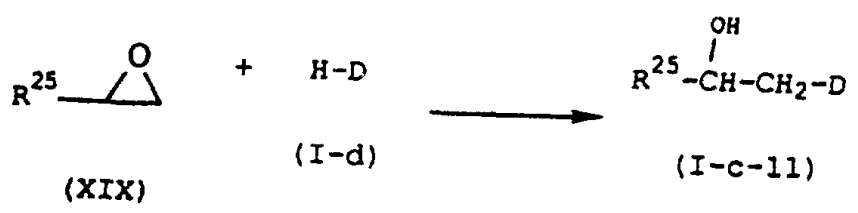


式(XVII)与(I-C-8)的反应,一般可按下述已知技术酯化反应法或酰胺化反应法进行。例如,羧酸可转化为如酐或酰卤的活性衍生物,接着与(I-C-8)反应,或者由(XVII)和(I-C-8)与适宜的试剂反应,该试剂能形成酰胺或酯,如N,N'-四亚甲基双(环己胺)、碘化2-氯-1-甲基吡啶鎓等。所述反应在适宜的溶剂中进行是极简便的,该溶剂有醚,如四氢呋喃;卤代烃,如二氯甲烷、三氯甲烷或极性非质子溶剂。添加如N,N-二乙基乙胺的碱是合适的。

式(I) 中L 是式L³-C₂₋₆ 亚链烷基, 所述L³是Ar²、Het、Ar²-磺酰或式R⁶-Z²-C(-X)-基的式I 化合物, 该化合物由式(I-C-10)表示, 它还可由式(XVIII) 的合适亚链烯基化合物与式(I-d) 化合物反应制得.

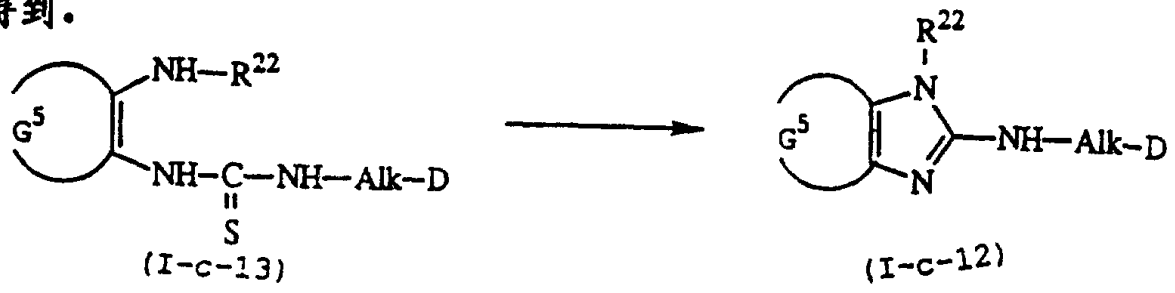


式(I) 化合物, 式中L 是式(b-4) 基或2-羟乙基, 所述化合物用式(I-C-11)表示, 它还可由(XIX) 试剂与式(I-d) 的化合物反应制得.

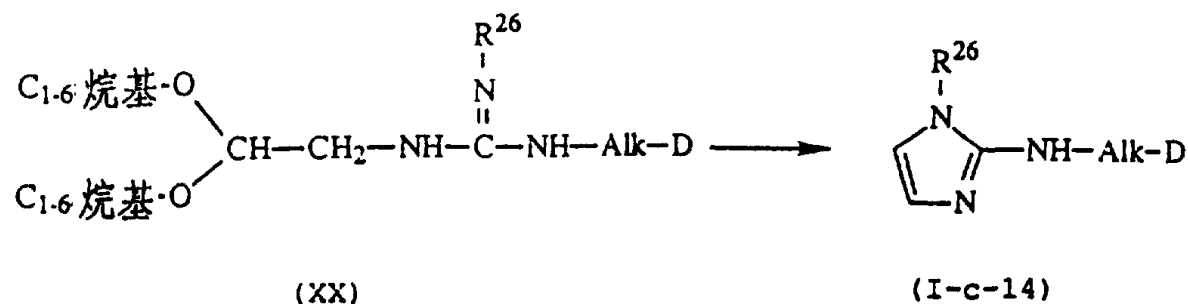


在(XIX) 和(I-C-11)中R²⁵ 是氢或基R⁷-O-CH₂. 式(XVIII) 与(I-d) 以及(XIX) 与(I-d) 的反应, 通过搅拌, 必要时并加热该反应物即可进行, 所述反应可在适宜溶剂中进行, 所述溶剂有酮, 如2-丙酮、4-甲基-2-戊酮, 醚, 如四氢呋喃、乙醚, 醇, 如甲醇、乙醇、1-丁醇, 极性非质子溶剂, 如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺等.

R⁴、R⁵或R⁶为Het 的式(I) 化合物, 还可用下述已知的现有技术中制备环系统的方法或与其类似方法制备. 对这种环化的一些方法已有介绍, 例如参见引为本文参考文献的已出版欧洲专利公告No.151,826例如, 式(I-C-12)化合物可由式(I-C-13)环化反应, 接着用已知技术环脱硫化得到.



在式(I-C-13)和(I-C-12)中, G^5 和 R^{22} 同上述含义。式中Het 是任意取代的咪唑基的化合物(由式(I-C-13)表示),它可由式(XX)合适的N-(2,2-二低级烷氧乙基)胍衍生物的环化反应制得。



在式(XX)和(I-C-14)中, R^{26} 或是氢、 C_{1-6} 烷基或是 Ar^2-C_{1-6} 烷基。

用已知技术官能团转换法, 还可使式(I)化合物彼此转化。此类方法的某些实例列举于后。

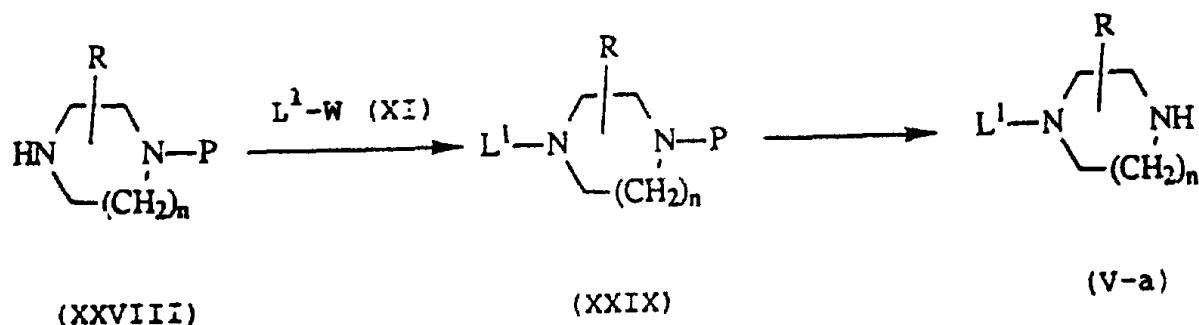
在适量的合适催化剂(如铂-炭、阮内镍等)存在下, 需要在含氢的介质中搅拌和加热起始氰基化合物, 使含氰基取代基的式(I)化合物可转化为相应的胺。适宜的溶剂有甲醇、乙醇等。

用下述已知技术的方法, 例如N-烷化、N-酰化、还原N-烷化等方法可取代式(I)化合物氨基官能的氢原子, 例如可通过起始胺与合适的羧酸或其衍生物反应, 引入烷基羰基、芳基羰基等。所述衍生物如酰基卤、酸酐等。

用制备NH基团的已知方法, 可使含取代胺的式(I)化合物转化为相应的式(I)化合物, 其中所述氮带有氢。例如在适宜溶剂中, 通过原料与酸或碱反应, 用 C_{1-6} 烷氧羰基取代所述胺。可列举的适宜的酸: 氢卤酸, 如盐酸或氢溴酸, 硫酸, 磷酸等, 最好采用水溶液或与乙酸的混合溶液。适宜的碱是于水溶液或醇介质中的碱 金属氢氧化物、氢化物或醇盐或者, 在有如钨-炭、铂-炭的适宜催化剂的情况下, 最好在醇介

由式(Ⅲ)适当取代的吡啶二胺或嘧啶二胺或是它们相应的式(XXVII)硝基类似物与式(XXIV)的酸,最好与其酰卤反应,可制备式(XXIII)和XXI)的起始原料。

式(V)中L不是氢,并由式(V-a)表示所述化合物的式(V)中间产品的制备,具体方法是:用式L'-W(XI)试剂将保护的式(XXVIII)哌嗪或六氢-1H-1,4-二氮杂卓与式L'-W(XI)试剂N-烷化,从而制备中间产品(XXIX),接着用已知技术的各种方法,例如采用在酸性或碱性水介质中水解,或根据P的性质采用催化氢化法除去保护基P。



在(XXVIII)中,P是合适的保护剂,例如C₁₋₆烷氧基羰基,苯基甲氧基羰基、苯基甲基等。

由式(I)显见本发明化合物的结构中可具有几个不对称碳原子。其中每个手性中心可存在R-和S-构型,这种R-和S-标志法与R.S.Cahn, C.Ingold和V.Prelog在Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.,5,385,(1966)中介绍的规则相一致。

式(I)化合物的纯立体化学异构体可应用已知技术的一些方法得到。通过物理分离方法可分离非对映异构体,例如选择结晶和层析技术,如逆流分布法。对映体通过它们的非对映盐与旋光酸的选择结晶,可彼此分离。

纯的立体化学异构体还可从适当的起始物料的相应纯立体化学异构

体制得，其前提是该反应应为立体有择性反应。

显然，采用精通本技术领域的人所熟知的方法，可将顺式和反式非对映外消旋物进一步解析成光学异构体、顺式(+)、顺式(-)、反式(+)和反式(-)。

式(I)化合物的立体化学异构体当然包括在本发明范围内。

式(I)化合物及其药物上可接受的酸加成盐和及其可能立体化学异构体具有有效的药物作用。更具体地，对抗组胺是有效的，在Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 251, 39-51 (1981) 中介绍的“化合物48/80 对鼠致死”试验、“豚鼠组胺对抗”试验、和“狗体内蛔虫变应性”试验得到的结果，可清楚地证实该药物作用。除了抗阻胺作用外，某些本发明化合物，还显示出对抗5-羟色胺作用。此外，式(I)化合物及其药物上可接受的酸加成盐和立体化学异构体，由于其良好的药物动力学性质和高选择性而特具吸引力。更具体地讲，它们产生药效作用之快，以致抗组胺作用几乎即刻出现。

就抗组胺作用而言，式(I)化合物及其酸加成盐治疗过敏症是很有有效的，如治疗过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性风疹、过敏性气喘等。鉴于其有效的药物作用，本发明化合物可配制成用于具体给药目的的各种药剂。为制备本发明的药用组合物，作为活性组分的具体有效量的，碱式或酸加成盐形式本发明化合物与药物上可接受的载体合并成均匀混合物。所述载体根据给药所需的制备形式，可作广泛的选择。这些药用组合物的理想剂型是单位剂量剂型，最好是适用于口服、直肠给药、经皮给药或非肠道注射的剂型。例如，在制备口服剂型组合物中，可使用任一种常规药用介质，如：水、二醇、油、醇等。就口服液体制剂而言，有悬浮液、糖浆、混悬剂和溶液；或者是固体载体，如：淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等，以及粉剂、丸剂、胶囊和片剂。由于片剂和胶囊服用方便，这类口服单位剂型最有利，在此情况下，显

然要使用固体药用载体。对于非肠道给药组合物，该载体通常包括无菌水、至少占大部分，不过还含其它成分，例如助溶解的成分。注射溶液的制备，其中载体包括盐溶液、葡萄糖溶液或葡萄糖盐水混合溶液。注射悬浮液的制备，还可使用适当的液体载体、悬浮剂等。适于经皮给药的组合物制备中，载体可任意包括渗透增强剂和/或适宜的湿润剂，任意与小部分任何性质的适宜添加剂合并，所述添加剂应对于皮肤无显著有害影响，便于对皮肤用药和/或有助于制备所需组合物。这些组合物可用各种方法施药，例如：经皮肤给药、贴剂、软膏。式(I)的酸加成盐，由于其水溶性优于相应的碱，因此，显然更适宜于水性组合物制剂。

为便于给药和剂量的一致性，以单位剂型配制上述药用组合物特别有利。在本文说明书和权利要求书中所用单位剂型涉及适于单元剂量的形体上的独立单元，每个单元含有经计算能产生所需治疗作用的，预先确定量的活性成份和所需药用载体。这种单位剂型的实例是片剂（包括有槽片剂或包衣片剂）、胶囊、丸剂、粉包、糯米纸剂、注射溶液或悬浮液、茶匙剂、汤匙剂等，及其各自的倍数。

对治疗温血动物过敏症熟悉的人，很容易从下文所示试验结果确定有效量。一般考虑有效量为0.001至100 mg/kg 体重，以0.01至1 mg/kg 体重为更佳。

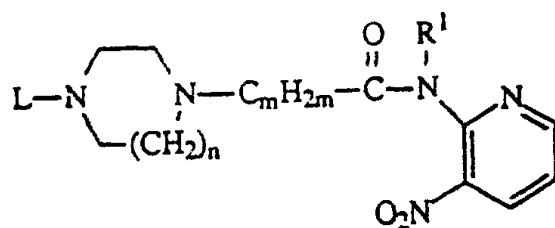
下述实施例旨在说明本发明的各个方面，并不限制本发明范围。除非另有说明，本文均以重量计。

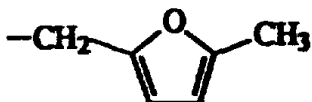
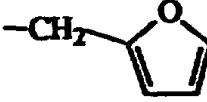
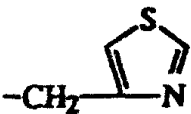
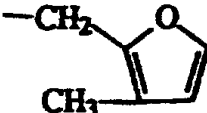
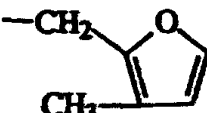
实施例1

a)向49.7份之2-氯乙酰氯加入42.24份N-(2-乙氧基乙基)-3-硝基-2-吡啶胺的309份1,4-二噁烷搅拌溶液中，该反应混合物在回流温度下搅拌4小时，完全蒸发后，剩余物溶于甲苯。有机相再经蒸发，得到剩余物57.5份(100%)2-氯-N-(2-乙氧基乙基)-N-(3-硝基-2-吡啶基)乙酰胺(中间产品1)。

b)将19.3份2-氯-N-(2-乙氧基乙基)-N-(3-硝基-2-吡啶基)乙酰胺、11.4份1-吡啶羧酸乙酯和7.63份碳酸钠的270份甲苯溶液在80℃下搅拌18小时，该反应混合物经蒸发，剩余物溶于水和二氯甲烷，有机相经干燥、过滤和蒸发，剩余物用硅胶柱层析纯化，三氯甲烷和甲醇(99:1体积)混合物洗脱。收集纯组分，蒸发洗脱液，得到剩余物16.7份(60.9%)4-[2-[(2-乙氧基乙基)(3-硝基-2-吡啶基)氨基]-2-氧甲基]-1-吡啶羧酸乙酯(中间产品2)。

用类似方法还制备下列中间产品：

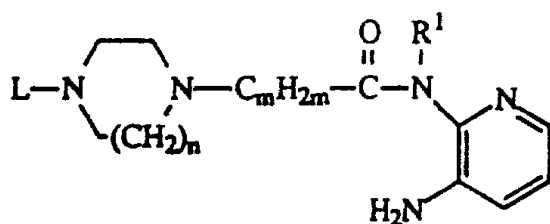


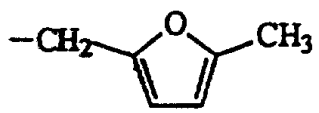
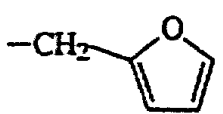
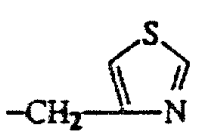
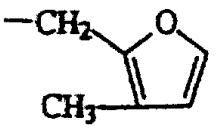
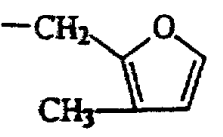
化合物	L	n	m	R ¹	物理性质
3	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1	1		残余物
4	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1		4
5	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1		"
6	$\text{H}_3\text{C}-$	2	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	4
7	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	"
8	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	2	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	4
9	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1		"
10	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1	1		"
11	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1	2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	"
12	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	1	3	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	"
13	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	1	4	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	"

实施例2

在常压、室温下将由4-[2-[(2-乙氧基乙基)(3-硝基-2-吡啶基)-氨基]-2-氧甲基]-1-哌嗪羧酸乙酯、2份噻吩的4%甲醇溶液和200份甲醇组成的混合物，用3份10%钨-炭催化剂氢化，吸收到计算量的氢后，滤出催化剂，蒸发滤液，得到剩余物15.2份(100%)4-[2-[(3-氨基-2-吡啶基)(2-乙氧基乙基)氨基]-2-氧甲基]-1-哌嗪羧酸乙酯(中间产品14)。

用类似方法还制备下列中间产品：



化合物	L	n	m	R ¹	物理性质
15	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1	1		残余物
16	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1		"
17	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1		"
18	$\text{H}_3\text{C}-$	2	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	"
19	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	"
20	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-$	2	1	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	"
21	$\text{H}_3\text{C}-$	1	1		"
22	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1	1		"
23	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$	1	2	$-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	"

实施例3

a)将5.64份2-氯乙酰氯加入3.8份 N^3 -(2-乙氧基乙基)-2,3-吡啶二胺的50份1,4-二噁烷搅拌溶液中,将该反应混合物在回流温度下搅拌5小时,蒸发所得反应混合物,剩余物溶于甲苯。再次蒸发完全后,得到剩余物3.62份(70.4%)2-氯-N-[3-[(2-乙氧基乙基)氨基]-2-吡啶基]乙酰胺(中间产品24)。

b)3.62份2-氯-N-[3-[(2-乙氧基乙基)氨基]-2-吡啶基]乙酰胺、10.6份1-(苯基甲基)哌嗪、6.4份碳酸钠和90份甲苯的混合物在80℃下搅拌20小时,反应混合物经蒸发,剩余物溶于水。用二氯甲烷提取该产品,提取液经干燥、过滤和蒸发,得到剩余物7.9份(100%)N-[3-[(2-乙氧基乙基)氨基]-2-吡啶基]-4-(苯基甲基)-1-哌嗪乙酰胺(中间产品25)。

用类似方法还制备剩余物N-[3-[(2-乙氧基乙基)氨基]-4-吡啶基]-4-(苯基甲基)-1-哌嗪乙酰胺(中间产品26)。

实施例4

a)将67.8份碳酸钠加入25.4份2-氯-3-硝基吡啶、29.5份2-哌嗪甲胺二盐酸盐和235份N,N-二甲基乙酰胺的搅拌溶液中,将反应混合物在100℃下搅拌1.5小时,将该反应混合物倒入水和4-甲基-2-戊酮中,将整个混合液用硅藻土过滤两次,分层。有机相经干燥,过滤和蒸发,剩余物用乙腈结晶,滤出该产品,干燥得到3.6份(10%)N-(3-硝基-2-吡啶基)-2-哌嗪甲胺(中间产品27)。

b)3.55份N-(3-硝基-2-吡啶基)-2-哌嗪甲胺、2份噻吩的4%甲醇溶液和120份甲醇的混合物在常压、室温下,用2份5%钨-炭催化剂氢化,吸收到计算量的氢后,滤出催化剂,蒸干滤液,得到剩余物3.6份(100%)N-(2-哌嗪基甲基)-1,2-吡啶二胺(中间产品28)。

c)将4.24份2-氯乙基亚胺酸乙酯单盐酸盐加入3.6份N-(2-哌嗪基

甲基)-1,2-吡啶二胺的30份乙酸搅拌溶液中，将反应混合物先在室温搅拌21小时，接着在90℃搅拌几分钟，待完全蒸发后，剩余物溶于水，用碳酸钠处理水相，该产物用二氯甲烷提取，提取液经干燥、过滤和蒸发，得到剩余物3.9份(100%)2-(氯甲基)-3-(2-噁嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间产品29)。

用类似方法还制备了：

剩余物8-(氯甲基)-9-(2-乙氧基乙基)-9H-嘌呤(中间产品30)，
以及

2-(氯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-乙醇，
mp.136.2℃(中间产品31)。

实施例5

将10.6份N-(3-氨基-2-吡啶基)-N-(2-呋喃基甲基)-4-甲基-1-噁嗪乙酰胺、0.1份4-甲苯磺酸和95份二甲苯的混合物，用分水器在回流温度下搅拌40小时，该反应混合物经蒸发，剩余物溶于二氯甲烷和稀氢氧化钠溶液中，分离出有机相，经干燥、过滤和蒸发，剩余物用硅胶柱层析纯化，氩饱和的三氯甲烷和甲醇的混合物(95:5体积)洗脱。收集纯组分，蒸发洗脱液，在2-丙醇中将该剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐，滤出该盐，干燥得到4.34份(26.6%)3-(2-呋喃基甲基)-2-[(4-甲基-1-噁嗪基)甲基]-3H-咪唑并-[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2)；mp.124.5℃(化合物1)。

用类似方法还制备了：

剩余物4-[[3-(5-甲基-2-呋喃基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-噁嗪羧酸乙酯(化合物2)；

2-[(4-甲基-1-噁嗪基)甲基]-3-(4-噁嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)；mp.175.9℃(化合物3)；

3-(2-乙氧基乙基)-2-[(六氢-4-甲基-1H-1,4-二氮杂萘-1-基)

甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp. 153.4°C
(化合物4);

2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-[2-(苯基甲氧基)乙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp. 162.6°C (化合物5);

剩余物4-[[1-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪羧酸乙酯(化合物6);

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[六氢-4-(苯基甲基)-1H-1,4-二氮杂萘-1-基]-甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶乙二酸盐(1:2), mp. 136°C (化合物7);

3-[(3-甲基-2-咪唑基)甲基]-2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp. 186.5°C (化合物8);

剩余物4-[[3-(3-甲基-2-咪唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪羧酸乙酯(化合物9); 以及

剩余物4-[2-[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]乙基]-1-哌嗪羧酸乙酯(化合物10)。

实施例6

将37.8份N-[3-[(2-乙氧基乙基)氨基]4-吡啶基]-4-(苯基甲基)-1-哌嗪乙酰胺、0.1份4-甲苯磺酸和450份二甲苯的混合物,用分水器在回流温度下搅拌16小时,反应混合物经蒸发,剩余物用硅胶柱层析纯化,二氯甲烷和甲醇混合物(93:7体积)洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,得到剩余物20.2份(56.1%)3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-(苯基甲基)-哌嗪基]甲基]3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(化合物11)。

用类似方法制备了:

剩余物1-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-苯基甲基-1-哌嗪基]甲基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物12); 以及

2-[(4-环己基-1-哌嗪基)甲基]-3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并

[4,5-b] 吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp 190.6 °C (化合物13)。

实施例7

将8.5份4-甲基-N-[(5-甲基-2-咪唑基) 甲基]-N-(3-硝基-2-吡啶基)-1-哌嗪乙酰胺、2份噻吩的4%甲醇溶液和200份甲醇的混合物，用2份5%钨-炭催化剂在常压、室温下氢化。吸收到计算量的氢后，滤出催化剂，蒸发滤液，剩余物用硅胶柱层析纯化，三氯甲烷和甲醇(90:10体积)的混合物洗脱。收集纯组分，蒸发洗脱液，剩余物用硅胶柱层析(HPLC)进一步纯化，经氨饱和的二氯甲烷、己烷、甲醇和甲醇的混合物(50:45:5:0.5体积)洗脱。收集纯组分，蒸发洗脱液，在2-丙醇中将剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐。滤出该盐，干燥得到3.49份(26.7%) 3-[(5-甲基-2-咪唑基)-甲基]-2-[(4-甲基-1-哌嗪基) 甲基]-3H-咪唑并[4,5-b] 吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2)(化合物14)。

用类似方法还制备了：

剩余物3-(2-乙氧基乙基)-2-[3-[4-苄基甲基]-1-哌嗪基]丙基]-3H-咪唑并[4,5-b] 吡啶(化合物15)，以及

3-(2-乙氧基乙基)-2-[4-(1-哌嗪基)丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp .148.2°C (化合物16)。

实施例8

将3.35份2-(氯乙基)-3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-a] 吡啶单盐酸和6份1-甲基哌嗪的混合物在100 °C下搅拌1小时，反应混合物经蒸发、剩余物用硅胶柱层析纯化，氨饱和的三氯甲烷和甲醇混合物(90:10体积)洗脱。收集纯组分，蒸发洗脱液，剩余物溶于二异丙醚和活性炭的混合物中，用硅藻土完全过滤后，蒸发滤液，在2-丙醇中剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐。滤出该盐，用2-丙醇结晶，滤出该产品，干燥得到2.24份(44.4%) 3-(2-乙氧基乙基)-2-[(4-甲基-1-哌嗪基)-甲基]-3H-咪唑并[4,5-b] 吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:1), mp .165.8°C (化

合物17)。

实施例9

将18份2-(氯甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-乙醇加入13.5份1-咪唑羧酸乙酯和160份乙醇的搅拌混合物中,添加10.6份碳酸钠后,反应混合物在回流温度下搅拌32小时,待完全蒸发后,剩余物溶于水,用二氯甲烷提取该产品,提取液用水洗涤、干燥、过滤和蒸发。剩余物用硅胶柱层板纯化,二氯甲烷和甲醇(95:5体积)混合物洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,剩余物用二异丙醚结晶,滤出该产品;干燥得到17.5份(62.7%)4-[[3-(2-羟乙基)-3H-咪唑并-[4,5-b]吡啶-2-基]-甲基]-1-咪唑羧酸乙酯,mp.117.4℃(化合物18)。

用类似方法制备了:

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[2-甲基-4-(苯基甲基)-1-咪唑基]-甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,mp.91.2℃(化合物19)。

4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-2-甲基-1-咪唑羧酸乙酯乙二酸盐(1:1),mp.146.6℃(化合物20);

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[[3-[(5-甲基-2-咪唑基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2),mp.200.1℃(化合物21),以及2-[(4-甲基-1-咪唑基)甲基]-3-(2-咪唑基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶,mp.119.9℃(化合物22)。

实施例10

将4.4份1-(苯基甲基)咪唑、4.7份8-(氯甲基)-9-(2-乙氧基乙基)-9H-嘌呤、2.1份碳酸氢钠和40份乙醇的混合物搅拌回流5小时,该反应混合物经蒸发,剩余物溶于水,用三氯甲烷提取该产品。将提取液干燥、过滤和蒸发,剩余物用硅胶柱层析纯化,三氯甲烷和甲醇(97:3体积)混合物洗脱。收集纯组分,蒸发洗脱液,得到剩余物4.6份(62.0%)9-(2-乙氧基乙基)-8-[[4-(苯基甲基)-1-咪唑基]甲基]-9H

- 嘌呤(化合物23)。

实施例11

将3.3份3-(2-乙氧基乙基)-2-[4-(1-哌嗪基)-丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、2.9份2-(氯甲基)-3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1.2份碳酸钠和22.5份N,N-二甲基乙酰胺的混合物,在70℃下搅拌6小时,该反应混合物经蒸发,剩余物用二氯甲烷提取。将提取物干燥、过滤和蒸发,在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐,滤出该盐,用2-丙醇结晶,滤出该产品,干燥,得到0.7份(6.8%)3-(2-乙氧基乙基)-2-[4-[4-[3(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]丁基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶乙二酸盐(1:6); mp.121.9℃(化合物24)。

实施例12

将11.8份氢氧化钾加入8份4-[3-[5-甲基-2-咪喃基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪羧酸乙酯的84份2-丙醇搅拌溶液中,在回流温度下搅拌3小时后,将反应混合物在室温下静置过夜。该混合物经蒸发,剩余物溶于水,用二氯甲烷提取该产品,提取液用水洗涤、干燥、过滤和蒸发。剩余物经硅胶柱层析纯化,用氮饱和的三氯甲烷和甲醇混合物(95:5体积)洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,在2-丙醇中将剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐,滤出该盐,干燥得到4.61份(40.3%)3-[5-甲基-2-咪喃基]-甲基]-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2); mp.187.0℃(化合物25)。

用类似方法制备了:

3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:1), mp.183.0℃(化合物26);

3-[3-甲基-2-咪喃基]甲基]-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:1); mp.170.9℃(化合物27);

3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶, mp .108.2 °C (化合物28),

2-(2-乙氧基乙基)-2-[2-(1-哌嗪基)乙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2)单水化物, mp .166.1 °C (化合物29), 以及

3-(2-乙氧基乙基)-2-[(3-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp .159.9 °C (化合物30)。

实施例13

将8.3份1-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-(苯基甲基)-1-哌嗪基]甲基]-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶和200份甲醇的混合物, 用2份10% 钨-炭催化剂在常压、室温下氢化。吸收到计算量的氢后, 滤出催化剂, 蒸发滤液, 剩余物用硅胶柱层析纯化, 经氨饱和的三氯甲烷和甲醇混合物(90:10体积)洗脱, 收集纯组分, 蒸发洗脱液, 得到剩余物2.3份(46.1%)1-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物31)。

用类似方法还制备:

3-(2-乙氧基乙基)-2-[(六氢-1H-1,4-二氮杂卓-1-基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2)2-丙醇 酸盐(2:1), mp 145.5 °C (化合物32),

3-(2-乙氧基乙基)-2-[3-(1-哌嗪基)丙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp .160.7 °C (化合物33),

3-(2-乙氧基乙基)-2-[(2-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]哌嗪(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp .169.6 °C (化合物34),

9-(2-乙氧基乙基)-8-(1-哌嗪基甲基)-9H-嘌呤(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp .170.4 °C (化合物35),

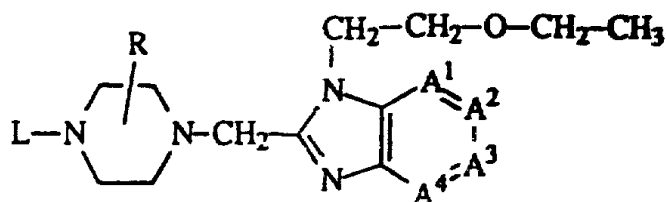
3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp .200.5 °C (化合物36), 以及

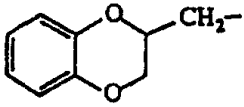
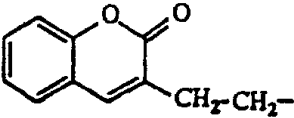
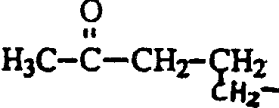
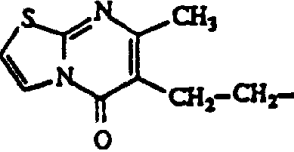
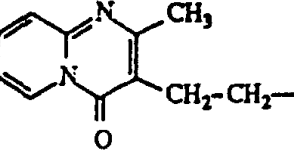
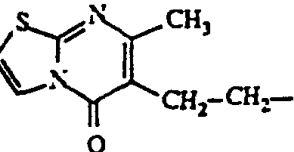
1-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶
(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp .169.7°C (化合物37) .

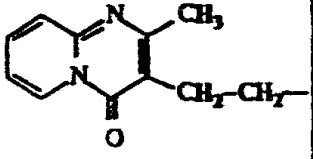
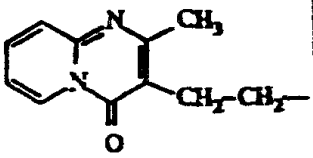
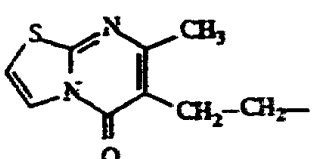
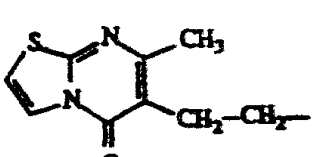
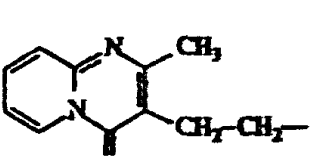
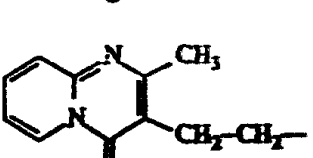
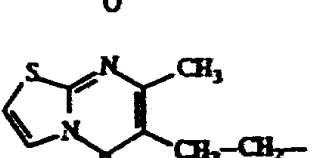
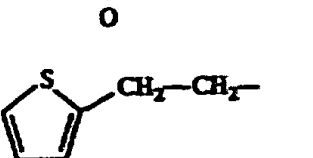
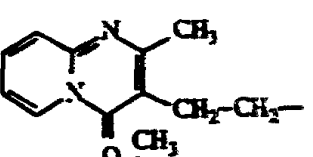
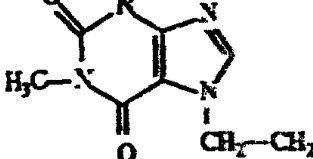
实施例14

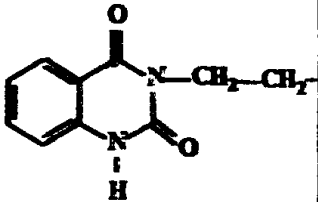
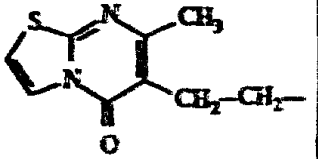
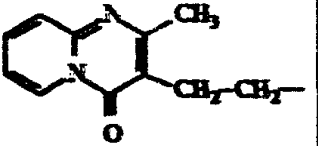
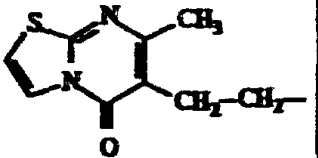
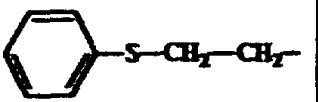
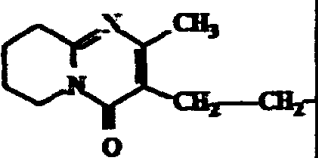
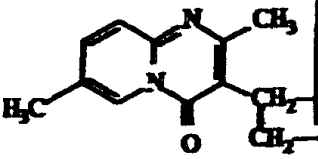
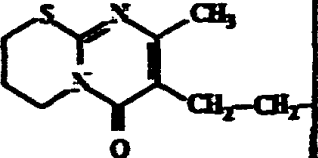
将2.7份3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶、2.7份1-(2-溴乙基)-4-乙基-1,4-二氢-5H-四唑-5-酮
1.3份碳酸钠和72份N,N-二甲基乙酰胺的混合物在70°C下搅拌过夜, 该反应混合物倒入水中, 用二氯甲烷提取该产品, 提取液经干燥、过滤和蒸发, 在2-丙醇中将剩余物转化为乙烯二酸盐, 滤出该盐, 干燥, 得到3.9份(64.0%)1-[2-[4-[(3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]]-4-乙基-1,4-二氢-5H-四唑-5-酮
乙二酸盐(1:2), mp .170.9°C (化合物38) .

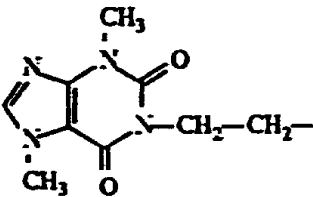
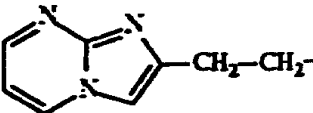
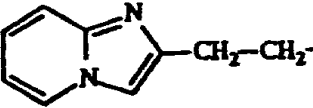
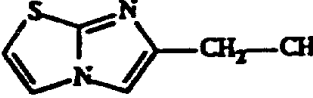
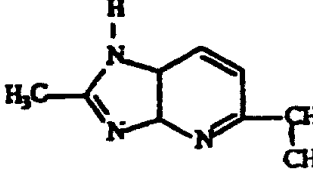
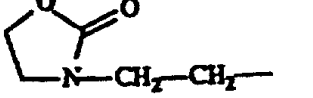
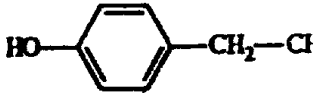
用类似方法还制备下述化合物:



化合物	L	R	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	base/salt	mp. °C
39	(4-甲基-1H-咪唑-5-基)-甲基	H	-N=CH-CH=CH-	eth. (1:2)	153.0
40	3-苯基-2-丙烯基	H	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (1:2)	166.5
41		H	-N=CH-CH=CH-	eth. (1:2)	189.3
42	2-乙氧基乙基-	H	-N=CH-CH=CH-	eth. (1:2)	166.2
43		H	-N=CH-CH=CH-	base	123.9
44		H	-N=CH-CH=CH-	eth. (1:2)	185.9
45		3-CH ₃	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (1:2)	114.6
46		2-CH ₃	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (1:2) 1/2 H ₂ O	146.0
47	[2-(4-甲氧基苯基)乙基]	H	-N=CH-CH=CH-	eth. (1:2)	172.4
48		2-CH ₃	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (1:2)	141.9

Comp. No.	L	R	-A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	base/salt	mp. °C
49		H	-CH-CH-CH=N-	(E)-2-but. (1:1)	210.9
50		3-CH ₃	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (1:2)	85.8
51		H	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (1:2)	185.6
52		H	-CH=N-CH-CH-	(E)-2-but. (2:3)	212.9
53		H	-CH=N-CH-CH-	(E)-2-but. (2:3)	215.9
54		H	-CH=CH-N=CH-	(E)-2-but. (2:3)	199.5
55		H	-CH=CH-N=CH-	(E)-2-but. (2:3)	190.3
56		H	-N=CH-CH=CH-	(E)-2-but. (2:3)	183.5
57		H	-N=CH-N=CH-	(E)-2-but. (1:2)	189.3
58		H	-N=CH-CH=CH-	2 eth. (1:2)	187.9

化合物	L	R	$-A^1-A^2-A^3-A^4-$	base/salt	mp. °C
59		H	$-N=CH-CH=CH-$	eth. / H ₂ O	221.9
60		H	$-N=CH-N=CH-$	(E)-2-but. (1:2)	164.3
61		H	$-CH=N-CH=N-$		
62		H	$-CH=N-CH=N-$		
63		H	$-N=CH-CH=CH-$		
64		H	$-N=CH-CH=CH-$		
65		H	$-N=CH-CH=CH-$		
66		H	$-N=CH-CH=CH-$		

化合物	L	R	-A ¹ -A ² -A ³ -A ⁴	base/salt	mp. °C
67		H	-N=CH-CH=CH-		
68		H	-N=CH-CH=CH-		
69		H	-N=CH-CH=CH-		
70		H	-N=CH-CH=CH-		
71		H	-N=CH-CH=CH-		
72		H	-N=CH-CH=CH-		
73		H	-N=CH-CH=CH-		

(E)-2-but 是(E)-2-丁烯二酸盐

eth.是乙二酸盐

base是碱

salt是盐

实施例15

将2.5份5-(2-氯乙基)-4-甲基噻唑、2.8份3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-咪唑基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1.5份N,N-二乙基乙胺和80份N,N-二甲基乙酰胺的混合物在70℃下搅拌过周末,该反应混合物经蒸发,剩余物溶于水,用二氯甲烷提取该产品,提取液用碳酸钠溶液洗涤、干燥、过滤和蒸发,剩余物经硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和甲醇(97:3体积)的混合物洗脱。收集纯组分,蒸发洗脱液,在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐,滤出该产品,干燥得到0.9份(15.1%)3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[2-(4-甲基-5-噻唑基)-乙基]-1-咪唑基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶乙二酸盐(1:2),mp.189.5℃(化合物74)。

实施例16

将5.3份氯乙腈、14.4份3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、7.4份碳酸钠和288份N,N-二甲基甲酰胺的混合物在室温下搅拌过夜,该反应混合物倒入水中,用二氯甲烷提取该产品,提取液经干燥、过滤和蒸发,剩余物用硅胶柱层析纯化,用二氯甲烷和甲醇(95:5体积)的混合物洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,剩余物在二异丙醚中搅拌,滤出该产品,干燥得到13份(79.2%)4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙腈,mp. 80.7°C(化合物75)。

用类似方法还制备了:

3-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(E)-2-丁烯二酸盐(1:1)2-丙醇酸盐(2:1),mp.187.8°C(化合物76),

1-[3-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]丙基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮乙二酸盐(1:2),mp.217.6°C(化合物77),

4-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]-1-(4-氟苯基)-1-丁酮乙二酸盐(1:2),mp.152.4°C(化合物78),

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[3-[4-氟苯氧基]丙基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶乙二酸盐(1:2),mp.160.5°C(化合物79),
以及

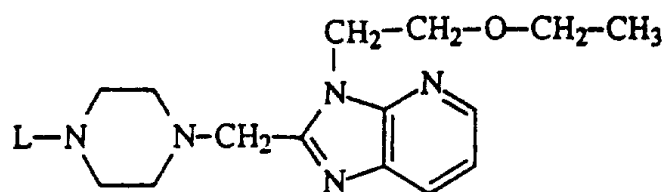
4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙酸乙酯乙二酸盐(1:2),mp.166.8°C(化合物80)。

实施例17

将2.7份6-(2-氯乙基)-1,7-二甲基-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶

-5- 酮、2.9 份3-(2- 乙氧基乙基)-2-(1- 哌嗪基甲基)-3H- 咪唑并[4, 5-b] 吡啶、1.6 份碳酸钠和80份4-甲基-2- 戊酮的混合物，在回流温度下搅拌44小时，然后于室温搅拌过周末。将该反应混合物蒸发，剩余物溶于水，用二氯甲烷提取该产品，提取液用水洗涤、干燥、过滤和蒸发，剩余物用硅胶柱层析纯化，用三氯甲烷和甲醇(90:10体积)的混合物洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，在2-丙醇中将剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐，滤出该盐，干燥，得到3.36份(47.3%)6-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]-吡啶-2-基]甲基]1-哌嗪基]乙基]-1,7-二甲基-1H,5H-咪唑并[1,2-a]嘧啶-5-酮(E)-2-丁烯二酸盐(1:2) mp.162.5°C (化合物81)。

用类似方法还制备：



化合物	L	base/salt	mp. °C
82		eth. (2:5)	120.7
83		(E)-2-but. (1:2)	153.8
84		0.5 H2O	120.7
85		(E)-2-but (1:2) 2-丙醇酸盐 (1:1)	87.5

Comp. No.	L	base/salt	mp. °C
86		base	169.6
87			
88			
89			
90			
91			

(E)-2-but .-(E)-2- 丁烯二酸盐

eth .- 乙二酸盐

实施例18

将1.4份3-溴-1-丙烯、28份3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、1.26份碳酸氢钠和64份乙醇的混合物在回流温度下搅拌4小时，该反应混合物用硅藻土过滤，蒸发滤液，剩余物用硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷和甲醇(93:7体积)的混合物洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，将剩余物在2-丙醇中转化为(E)-2-丁烯二酸盐。滤出该盐，干燥得到2份(39.7%)3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-(2-丙烯基)-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3)，mp.175.3℃(化合物92)。

用类似方法还制备了：

4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-N-(1-甲基乙基)-1-哌嗪丙酰胺(E)-2-丁烯二酸盐(2:5)，mp.169.8℃(化合物93)；

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[2-(苯磺酰)乙基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2)，mp.164.2℃(化合物94)，以及

2,2'-[(1,4-亚哌嗪基)双甲基]双[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2)]，mp.219.1℃(化合物95)。

实施例19

将4.15份2,4-二甲氧基苯甲醛、2.8份3-(2-乙氧基乙基)-2-(1-哌嗪基甲基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶、2份噻吩的甲醇溶液和120份乙醇的混合物用2份10%钨-炭催化剂在常压、室温下氢化。吸收到计算量的氢后，滤出催化剂，蒸发滤液，剩余物用硅胶柱层析纯化，用二氯甲烷和甲醇(95:5体积)的混合物洗脱。收集纯组分，蒸发洗脱液，在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐，滤出该产品，干燥，得到4.38份(70.7%)2-[[4-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-1-哌嗪基]甲基]-3-(2-

乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶乙二酸盐(1:2), mp. 173.4°C (化合物96)。

用类似方法还制备了:

3-(2-乙氧基乙基)-2-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)丁基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp. 186.0°C (化合物97);

3-(2-乙氧基乙基)-2-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:3), mp. 183.7°C (化合物98);

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-(1-甲基乙基)-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并-(4,5-b)吡啶乙二酸盐(1:2), mp. 167.7°C (化合物99);

2-[(2,4-二甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp. 155.5°C (化合物100);

2-[(3,4-二甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp. 157.1°C (化合物101);

3-(2-乙氧基乙基)-2-[(4-乙基-1-哌嗪基)甲基]-3H-咪唑并(4,5-b)吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:3), mp. 185.0°C (化合物102);

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[(3,4,5-三甲氧基苯基)甲基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并-[4,5-b]吡啶乙二酸盐(1:2), mp. 183.1°C (化合物103); 以及

9-(2-乙氧基乙基)-8-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-9H-嘌呤, mp. 69.7°C (化合物104)。

实施例20

将1.26份2-氯嘧啶、3.6份4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙胺、1.1份碳酸氢钠和64分乙醇混合物在回流温度下搅拌过夜, 将该反应混合物蒸发, 剩余物溶于水, 用二氯甲烷提取该产品, 提取液经干燥、过滤和蒸发, 剩余物用硅胶柱层析纯化, 用二氯甲烷和甲醇(93:7体积)的混合物洗脱, 收集纯组分。

蒸发洗脱液，在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐，滤出该产品，干燥，得到3.8份(64.3%)N-(2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]-2-噻啉胺乙二酸盐(1:2), mp. 175.3 °C (化合物105)。

用类似方法还制备了：

N-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]-5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-胺(化合物106)。

实施例21

在氮气氛下，将0.82份氢氧化钠分散体(50%)分批加入5.2份4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙醇和94分N,N-二甲基甲酰胺搅拌混合物中，冷却后，加入1.95分2-氯噻啉，该混合物在室温下搅拌过夜，将反应混合物蒸发，剩余物溶于水，用二氯甲烷提取该产品，提取液经干燥、过滤和蒸发，剩余物用硅胶柱层析纯化，用三氯甲烷和甲醇(90:10体积)混合物洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，在2-丙醇中将剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐，滤出该产品，干燥得到5.42份(54.0%)3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[2-(2-噻啉基氧)乙基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp. 155.3 °C (化合物107)。

用类似方法还制备了：

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[2-[(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)硫代]乙基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(化合物108)，
以及

3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[(噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基氧)乙基]

-1-哌嗪基] 甲基]-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶(化合物109)。

实施例22

将2.6 份碘化2-氯-1- 甲基吡啶鎓加入1.12份3-呋喃羧酸、2 份N, N-二乙基乙胺和195 份二氯甲烷搅拌混合物中, 在室温下搅拌1 小时后, 加入3.6 份4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-哌嗪乙胺并将该混合物在室温下搅拌6 小时, 将反应混合物倒入水中, 分离各相。将有机相干燥、过滤和蒸发, 剩余物用硅胶柱层析纯化, 用氨饱和的二氯甲烷和甲醇混合物(95:5 体积) 洗脱, 收集纯组分, 蒸发洗脱液, 在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐, 滤出该盐, 用乙腈结晶, 滤出该产品, 干燥得到2.4 份(39.6%)N-[2-4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-哌嗪基] 乙基]-3-呋喃羧酰胺乙二酸盐(1:2), 132.2 °C (化合物110)。

用类似方法还制备:

N-[2-[4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-哌嗪基] 乙基]-1-甲基-1H-吡啶-2- 羧酰胺, mp. 132.6 °C (化合物111);

N-[2-[4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-哌嗪基] 乙基]-4-硝基苯甲酰胺, mp. 180.7 °C (化合物112); 以及

N-[2-[4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-哌嗪基] 乙基]-1-甲基-1H-吡啶-2- 羧酰胺乙二酸盐(1:2)(化合物113)。

用类似方法还制备了:

2-氨基-N-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-哌嗪基] 乙基] 苯甲酰胺(化合物114); 以及

3-氨基-N-[2-[4[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2-

- 基] 甲基]-1-咪唑基] 乙基]-2-咪唑羧酰胺(化合物115)。

实施例23

将0.7 份异氰酸乙烷、3.6 份4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-咪唑乙胺和135 份四氢呋喃的混合物在室温下搅拌过夜，将反应混合物蒸发，剩余物溶于二氯甲烷，提取液用水洗涤，干燥，过滤和蒸发，在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐，滤出该产品，干燥得到2.2 份(35.8%)N-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-咪唑基]乙基]-N'-甲脒乙二酸盐(2:5), mp .144.5℃ (化合物116)。

用类似方法还制备了:

N-[2-[4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-咪唑基] 乙基]-N'- 甲硫脒乙二酸盐(1:2), mp .119.7℃ (化合物117)。

实施例24

将1.65份2-(苯氧基甲基) 环氧乙烷、8.9 份3-(2- 乙氧基乙基)-2-(1- 咪唑基甲基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶和40份2-丙醇的混合物在回流温度下搅拌20小时，将反应混合物蒸发，剩余物用硅胶柱层析纯化，用三氯甲烷和甲醇(95:5 体积) 混合物洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，剩余物用二异丙醚结晶，滤出该产品，干燥得到1.36份(31.0%)4- [(3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]- α -(苯氧基甲基)-1-咪唑乙醇, mp .102.5 °C (化合物118)。

用类似方法还制备:

4-[[3-(2- 乙氧基乙基)-3H- 咪唑并[4,5-b] 吡啶-2- 基] 甲基]-1-咪唑乙醇乙二酸盐(1:2), mp .152.0℃ (化合物119)。

实施例25

将2.7 份3-(2- 乙氧基乙基)-2-(1- 咪唑基甲基)-3H- 咪唑并[4,5

-b] 吡啶、3 分 2-乙氧基吡啶和 80 分 1-丁醇的混合物在 125 °C 下搅拌过夜，将反应混合物蒸发，剩余物倒入水中，用二氯甲烷提取该产品，提取液经干燥、过滤和蒸发，剩余物用硅胶柱层板纯化，用三氯甲烷和甲醇 (90:10 体积) 的混合物洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，在 2-丙醇中将剩余物转化为 (E)-2-丁烯二酸盐，滤出该盐，干燥，得到 3.3 份 (48.2%) 3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-[2-(2-吡啶基)乙基]-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶(E)-2-丁烯二酸盐(2:5), mp. 162.1 °C (化合物 120)。

实施例 26

a) 将 12.9 份 4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙胺的四氢呋喃溶液滴加入 18 份二硫化碳、7.22 份 N,N-四甲基双[环己胺] 和 135 份四氢呋喃的搅拌冷却 (-10 °C) 混合物中，添加完毕，温度可升到室温，在室温搅拌 1 小时后，蒸发该混合物，得到剩余物 13.1 份 (100%) 3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-(2-异硫氰酸乙基)-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶 (化合物 121)。

b) 将 3.8 份 3,4-吡啶二胺、13.1 份 3-(2-乙氧基乙基)-2-[[4-(2-异硫氰酸乙基)-1-哌嗪基]甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶和 135 份四氢呋喃混合物在回流温度下搅拌过夜。完全蒸发后，得到剩余物 16.9 份 (100%) N-(4-氨基-3-吡啶基)-N'-[2[[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]硫脲 (化合物 122)。

c) 将 16.9 份 N-(4-氨基-3-吡啶基)-N'-[2[[4-[[3(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]硫脲、11.4 份氧化汞 (II)、0.1 份硫和 135 份四氢呋喃的混合物在回流温度下搅拌 3 小时，反应混合物用硅藻土趁热过滤，蒸发滤液，剩余物用硅胶柱层析纯化，用氨饱和的二氯甲烷和甲醇混合物 (90:10 体积) 洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，剩余物在二异丙醚中搅拌，滤出该产品，干

燥得到4.73份(30.0%)N-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-胺, mp.124.5 °C (化合物123)。

实施例27

将14份N-(2,2-二甲氧基乙基)-N'-[2-[4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪基]乙基]胍单氢碘酸盐和140份1N盐酸溶液的混合物在室温下搅拌48小时,该混合物用氢氧化钠溶液处理,用二氯甲烷提取该产品,提取液经干燥、过滤和蒸发,剩余物用硅胶柱层析纯化,用氨饱和的二氯甲烷和甲醇混合物(90:10体积)洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,剩余物与甲苯和4-甲苯磺酸一起回流,完全蒸发后,剩余物溶于水和二氯甲烷中,用氢氧化钠溶液处理该混合物,分离各相,有机相经干燥、过滤和蒸发,剩余物用硅胶柱层析进一步纯化,用二氯甲烷和甲醇(90:10体积)混合物洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,在2-丙醇中将剩余物转化为乙二酸盐,滤出该盐,干燥得到0.65份(3.7%)4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-N-(1H-咪唑-2-基)-1-哌嗪乙胺乙二酸盐(1:2), mp.170.5 °C (化合物124)。

实施例28

将0.48份氢化钠分散体(50%)分批加入2.5份2-[(4-甲基-1-哌嗪基)-甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-乙醇于225份N,N'-二甲基甲酰胺搅拌溶液中,添加完毕,先后在室温下,搅拌1小时,然后在30 °C搅拌1小时,冷却后再加入0.723份3-氯-1-丙烯(放热反应)。该反应混合物在室温下搅拌3小时,全部倒入水中,该产品用甲苯提取三次,用二氯甲烷提取两次,合并提取液,经干燥、过滤和蒸发,剩余物用硅胶柱层析纯化,用三氯甲烷和甲醇(95:5体积)混合物洗脱,收集纯组分,蒸发洗脱液,剩余物用二异丙醚结晶,滤出该产品,干燥得到1.42

份(50.3%)2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-[2-(2-丙炔基氧-乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶], mp. 117.3 °C (化合物125).

用类似的方法还制备了:

2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-[2-(2-丙烯基氧乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶](E)-2-丁烯二酸盐(1:2), mp. 159.0 °C (化合物126).

实施例29

将6.3份乙基-4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙酰胺、17份1N氢氧化钠溶液、150份水和16份乙醇混合物在室温下搅拌过夜, 蒸发反应混合物, 剩余物溶于水。水相用二氯甲烷洗涤后加入少量1N盐酸溶液, 蒸发水相, 剩余物用硅胶柱层析纯化, 用氨饱和的二氯甲烷和甲醇(75:25体积)混合物洗脱, 收集第二组分, 蒸发洗脱液, 剩余物在2-丙酮中搅拌。滤出沉淀物, 滤液用盐酸溶液酸化, 滤出沉淀产品, 真空干燥得到0.8份(10.3%)4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙酸三盐酸盐, mp. 181.4 °C (化合物127).

实施例30

将41.8份4-[[3-(2-乙氧基乙基)-3H-咪唑并-[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙腈和1100份氨饱和的甲醇混合物, 在常压、室温下, 用20份阮内镍催化剂氢化。吸收到计算量的氢后, 滤出催化剂, 蒸发滤液, 在2-丙醇中将剩余物转化为(E)-2-丁烯二酸盐, 滤出该盐, 用乙腈和2-丙醇混合物结晶, 滤出该产品, 干燥得到37.4份(52.1%)4-[[3-(2-乙氧基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基]甲基]-1-哌嗪乙腈, mp. 159.8 °C (化合物128).

实施例31

在常压和室温下用3份钨-炭催化剂(10%)氢化 16.7份2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3-(2-(苯基甲氧基)乙基)-3H-咪唑并[4,5-b]

吡啶和200份甲醇的混合物，吸收到计算量的氢后，滤出催化剂，蒸发滤液，剩余物用硅胶柱层析纯化，用氨饱和的三氯甲烷和甲醇混合物(9:5:5体积)洗脱，收集纯组分，蒸发洗脱液，剩余物用二异丙醚结晶，滤出该产品，干燥得到5.84份(46.1%)2-[(4-甲基-1-哌嗪基)甲基]-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-3-乙醇，mp.89.5℃(化合物129)。

用下述试验方法证明式(I)化合物的有效抗组胺性能。

实施例32

化合物48/80,由4-甲氧基-N-甲苄乙胺和甲醛聚合得到的低聚混合物，作为有效的组胺释放剂已经公开(Int. Arch Allergy, 13,336 (1958))。对化合物48/80诱发的致命循环性虚脱的预防作用显然是定量评价受试验化合物抗组胺活性的简单方法。试验中采用体重为240 ~ 260 g，近亲繁殖的Mistar种雄鼠，禁食过夜后，将鼠转移至装有空调的实验室(温度-21 ± 1℃，相对湿度-65 ± 5%)，给这些大鼠皮下注射或口服试验化合物或溶剂(NaCl 溶液0.9%)，处理后1小时，静脉注射刚溶于水的化合物48/80,剂量为0.5 mg/kg(0.2 ml/100 g体重)。在对照实验中，给250只经过溶剂处理的鼠，注射标准剂量化合物48/80,4小时后，存活鼠不超过2.8%。因此,4小时后存活被认为是给药防护效应的安全标准。式(I)化合物的半数有效量ED₅₀列于表1。

化合物	在大鼠体内化合物48/80 致死试验-ED ₅₀ mg/kg体重
14	0.01
17	0.04
42	0.02
44	0.005
46	0.02
47	0.02
74	0.01
76	0.02
77	0.02
79	0.02
93	0.01
105	0.01
110	0.01
111	0.02
120	0.005
125	0.02
126	0.02

所述ED₅₀以mg/kg 体重为单位的数值，表示试验化合物在此剂量下，

使50% 试验动物免遭由化合物48/80 造成的死亡。

根据本发明下述配方例示典型的适用于动物和人的体内给药的单位剂量剂型的药用组合物。

所有这些试验实施例所用的“活性组分”(A.I.)涉及式(I) 化合物, 药物上可接受的酸加成盐或其立体化学异构体。

实施例33

500 份A.I.在60~80℃下溶于0.5升2-羟基-丙酸和1.5升聚乙二醇中。冷却至30~40℃后, 加入35升聚乙二醇, 充分搅拌该混合物, 再加入1750份邻磺酰苯甲酰亚胺钠的2.5升纯水溶液, 搅拌下加入2.5升可可香料和足量聚乙二醇, 使总体积达50升, 由此得到每 ml 含0.01份A.I.口服滴剂溶液, 将得到的溶液装进适宜的容器。

实施例34

将9份4-羟基苯甲酸甲酯和1份4-羟基苯甲酸丙酯溶于4升纯水中。在3升这种溶液中, 先溶解10份2,3-二羟基丁二酸, 接着溶解20份A.I.。将前一溶液与前一溶液的剩余部分合并, 并加入12升1,2,3-丙三醇和3升山梨醇70%溶液, 组成溶液1。40份邻磺酰苯甲酰亚胺钠溶于0.5升水, 并加入2 ml覆盆子和2 ml鹤莓香料, 组成溶液2。溶液2和溶液1合并, 加入足量水, 以达20升体积, 提供口服液, 每一茶匙(5 ml)含0.005份A.I., 将得到的溶液装进适宜的容器。

实施例35

将20份A.I., 6份十二烷基硫酸钠、56份淀粉、56份乳糖、0.8份胶体二氧化硅和1.2份硬脂酸镁一起强烈搅拌, 接着将得到的混合物装进1000个适宜的硬胶囊, 每个含0.02份A.I.。

实施例36

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份十二烷基硫酸钠和10份聚乙烯吡咯烷酮(kollidon -k 90[®])的约

200 ml水溶液调湿。该湿粉混合物经筛分、干燥再筛分后，加入100份微晶纤维素(Aricel[®])和15份氢化植物油(Sterotex[®])。全部充分混合后，压制成片剂，得到10,000粒片剂，每片含0.01份活性组分。

将5份乙基纤维素(Ethoced 22 cps[®])的150 ml二氯甲烷溶液加入10份甲基纤维素(Methocel 60 HG[®])的75 ml改性乙醇溶液中，然后加入75 ml二氯甲烷和2.5 ml 1,2,3-丙烷三醇。熔化10份聚乙二醇，并溶于75 ml二氯甲烷中。将前一溶液加入前一溶液中，然后加入2.5份十八酸镁、5份聚乙烯吡咯烷酮和20 ml浓缩色料悬浮液(Opaspray K-1-2109[®])使之完全匀质。用如此得到的混合物，在包衣机中将片芯包衣。

实施例37

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0.5升注射用沸水中，冷却至50℃左右后，搅拌加入4份乳酸、0.05份丙二醇和4份A.I.。该溶液冷至室温，补充以足够注射用水，达1升体积，得到0.004份A.I./ml溶液，经过滤消毒(U.S.P XVII P.811)，装入无菌容器。

实施例38

将3份A.I.溶于3份2,3-二羟基丁二酸的25 ml聚乙二醇400溶液中。将12份表面活性剂(SPAN[®])和适量的甘油三酸酯(Nitepsol 555[®])(使总量达300份)一起熔化。将前一混合物与前一溶液充分混合，如此得到的混合物在37~38℃下注入模具，制成100粒栓剂，每粒栓剂含0.03份活性组分。