

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D487/04

A61K 31/50

/(C07D487/04, 24

9:00, 237:00)

(C07D487/04, 237:

00, 235:00)

[21] 申请号 98802792.5

[43]公开日 2000年3月22日

[11]公开号 CN 1248259A

[22]申请日 1998.4.23 [21]申请号 98802792.5

[30]优先权

[32]1997.4.25 [33]JP [31]109914/1997

[32]1998.2.27 [33]JP [31]46688/1998

[86]国际申请 PCT/JP98/01869 1998.4.23

[87]国际公布 WO98/49167 英 1998.11.5

[85]进入国家阶段日期 1999.8.24

[71]申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪府

[72]发明人 川野泰彦 长屋秀明 业天伦代

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

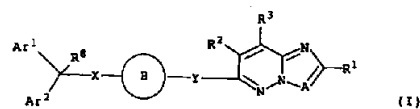
代理人 黄益芬

权利要求书 11 页 说明书 125 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 稠合的哒嗪衍生物、其生产方法和用途

[57]摘要

本发明提供式(I)所代表的化合物或其盐,其中 Ar¹和 Ar²独立地为可以被取代的芳基,Ar¹和 Ar²可以与相邻的碳原子一起形成稠合的环状基团;环B为可以被取代的含氮杂环;X和Y相同或不同,并独立地为一个键、O或S(O)_p(p代表0—2的整数)、NR⁴(其中R⁴为H或低级烷基)、或可以含有1—3杂原子的二价直链低级烷基,而且该二价直链低级烷基可以被取代;A为N或CR⁷(R⁷为H、卤素、可以被取代的烃基、酰基或可以被取代的羟基);R¹、R²和R³相同或不同,并且独立地为H、卤素、可以被取代的烃基、酰基或可以被取代的羟基;R⁸为H、可以被低级烷基取代的羟基,或羧基。这些化合物表现了优良的抗组胺或抑制嗜酸细胞趋化性的活性,可用于治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎,慢性荨麻疹或特应性皮炎。

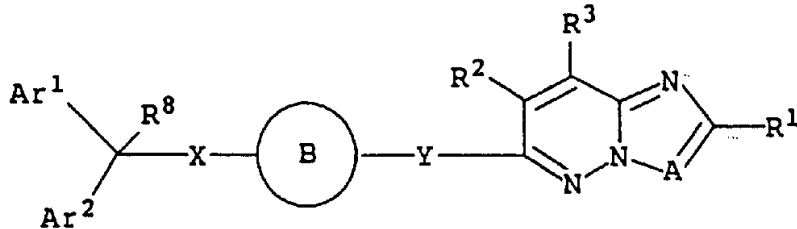


ISSN 1000-8427 4

权 利 要 求 书

1. 下式所代表的化合物或其盐：

5

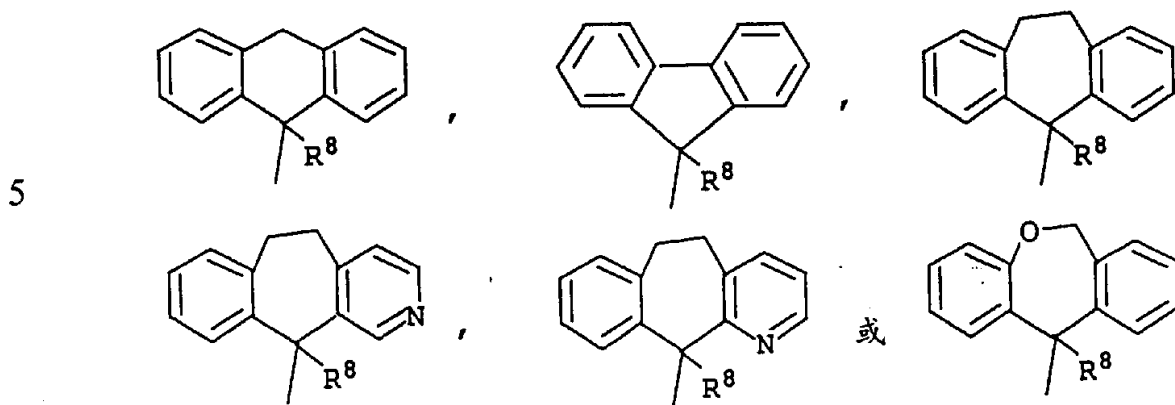


其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为可以被取代的芳基， Ar^1 和 Ar^2 可以与相邻的碳原子
 10 一起形成稠合的环状基团；环 B 为可以被取代的含氮杂环；X 和 Y 相同或
 不同，并独立地为一个键、O 或 $S(O)_p$ 其中 p 代表 0-2 的整数、 NR^4 ，其中
 R^4 为 H 或低级烷基、或是可以含有 1-3 杂原子的二价直链低级烃基，而且该
 二价直链低级烃基可以被取代；A 为 N 或 CR^7 ， R^7 为 H、卤素、可以被取
 15 代的烃基、酰基或可以被取代的羟基； R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同，并且独立
 地为 H、卤素、可以被取代的烃基、酰基或可以被取代的羟基； R^8 为 H、
 可以被低级烷基取代的羟基，或羧基。

2. 权利要求 1 中所说的化合物，其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为(i) C_{6-14} 芳香烃
 基，(ii)除碳原子之外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-8 员芳香杂
 20 环基或(iii)从 5-8 员芳香杂环基与 C_{6-14} 芳香烃基形成的稠合环中去掉一个氢
 原子而形成的基团，并且该 C_{6-14} 芳香烃基、该 5-8 员芳香杂环基和由该 5-8
 员芳香杂环基与该 C_{6-14} 芳香烃基形成的该基团可以被选自下列的基团所取
 代：(i)卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii)硝基，(iv)氰基，(v)选择性卤代的 C_{1-6}
 烷基，(vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基，(vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基，(viii) C_{3-6}
 25 环烷基，(ix)可以被 1-3 个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或
 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基，(x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基，(xi)
 羟基，(xii)氨基，(xiii)单- C_{1-6} 烷基-氨基，(xiv)二- C_{1-6} 烷基-氨基，(xv)5-
 员或 6-员环状氨基，(xvi) C_{1-6} 烷基羰基，(xvii)羧基，(xviii) C_{1-6} 烷氧基
 羰基，(xix)氨基甲酰基，(xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，(xxi) 二- C_{1-6} 烷基-
 氨基甲酰基，(xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基，(xxiii)磺基，(xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰
 30 基，(xxv) C_{6-10} 芳基，(xxvi) C_{6-10} 芳氧基，(xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基，和(xxviii)
 氧基； Ar^1 和 Ar^2 还可以与相邻的碳原子一起形成由下式所代表的稠合的环



状基团:



- 10 其中 R^8 为 H、可以被 C_{1-6} 烷基取代的羟基、或羧基，并且该稠合的环状基团可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C_{1-6} 烷基)氨基, (xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基;
- 15
- 20

环 B 是含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子其中至少含有一个 N 的 3-13 员含氮的杂环，并且该 3-13 员含氮的杂环可以被选自下列的基团所取代:

- (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单- C_{1-6} 烷基-氨基, (xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii)
- 25
- 30



氧基；

- X 和 Y 相同或不同，并且独立地为(a)一个键，(b)O，(c)S(O)_p，其中 p 为 0-2 的整数，(d)NR⁴，其中 R⁴ 为 H 或直链或支链的 C₁₋₆ 烷基或(e)含有 1-3 个选自 O 和 S 的杂原子的二价直链的 C₁₋₆ 烃基，而且该二价直链的 C₁₋₆ 烃基可以
- 5 被选自下列的基团所取代：(i)卤素，(ii)C₁₋₆ 亚烷基二氧基，(iii)硝基，(iv)氰基，(v)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基，(vi)选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基，(vii)选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基，(viii)C₃₋₆ 环烷基，(ix)可以被 1-3 个卤素原子、单-C₁₋₆ 烷基-氨基、二-C₁₋₆ 烷基-氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基，(x)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基，(xi)羟基，(xii)氨基，(xiii)单-C₁₋₆ 烷基-氨基，(xiv)
- 10 二-C₁₋₆ 烷基-氨基，(xv)5-员或 6-员环状氨基，(xvi) C₁₋₆ 烷基羰基，(xvii)羧基，(xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基，(xix)氨基甲酰基，(xx) 单-C₁₋₆ 烷基-氨基甲酰基，(xxi) 二-C₁₋₆ 烷基-氨基甲酰基，(xxii)C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基，(xxiii)磺基，(xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基，(xxv) C₆₋₁₀ 芳基，(xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基，(xxvii)C₇₋₁₆ 芳基烷氧基，和(xxviii)氧基；
- 15 A 是 N 或 CR⁷，其中 R⁷ 为：
- (a)H，
- (b)卤素原子，
- (c) C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、C₃₋₆ 环烷基、由 C₃₋₆ 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C₁₋₆ 烷氧基的苯环形成的稠合环基、C₆₋₁₄ 芳基或 C₇₋₁₆
- 20 芳烷基，该基可以被选自下列的基团所取代：(i)卤素，(ii)C₁₋₆ 亚烷基二氧基，(iii)硝基，(iv)氰基，(v)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基，(vi)选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基，(vii)选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基，(viii)C₃₋₆ 环烷基，(ix)可以被 1-3 个卤素原子、单-C₁₋₆ 烷基-氨基、二-C₁₋₆ 烷基-氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基，(x)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基，(xi)羟基，(xii)氨基，(xiii)单-C₁₋₆ 烷基-氨基，(xiv)二-C₁₋₆ 烷基-氨基，(xv)5-员或 6-员环状氨基，(xvi) C₁₋₆ 烷基羰基，(xvii)羧基，(xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基，(xix)氨基甲酰基，(xx) 单-C₁₋₆ 烷基-氨基甲酰基，(xxi) 二-C₁₋₆ 烷基-氨基甲酰基，(xxii)C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基，(xxiii)磺基，(xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基，(xxv) C₆₋₁₀ 芳基，(xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基，(xxvii)C₇₋₁₆ 芳基烷氧基，和(xxviii)氧基，
- 25 和
- 30 (d)下式所代表的酰基：-(C=O)-R⁹、-SO₂-R⁹、-SO-R⁹、-(C=O)NR¹⁰R⁹、-(C=O)O-R⁹、-(C=S)O-R⁹或-(C=S)NR¹⁰R⁹，其中 R⁹ 为(a')H，(b')C₁₋₆ 烷基、



C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合环基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基，该基可以被选自下列的基团所取代：(i) 卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii) 硝基，(iv) 氰基，(v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基，(vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基，(vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基，(viii) C_{3-6} 环烷基，(ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基，(x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基，(xi) 羟基，(xii) 氨基，(xiii) 单- C_{1-6} 烷基-氨基，(xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基，(xv) 5-员或 6-员环状氨基，(xvi) C_{1-6} 烷基羰基，(xvii) 羧基，(xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基，(xix) 氨基甲酰基，(xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，(xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，(xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基，(xxiii) 磺基，(xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基，(xxv) C_{6-10} 芳基，(xxvi) C_{6-10} 芳氧基，(xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基，和 (xxviii) 氧基，或 (c') 下式所代表的基团：OR¹¹，其中 R¹¹ 是 (a'')H 或 (b'') C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合环基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基，该基可以被选自下列的基团所取代：(i) 卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii) 硝基，(iv) 氰基，(v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基，(vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基，(vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基，(viii) C_{3-6} 环烷基，(ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基，(x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基，(xi) 羟基，(xii) 氨基，(xiii) 单- C_{1-6} 烷基-氨基，(xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基，(xv) 5-员或 6-员环状氨基，(xvi) C_{1-6} 烷基羰基，(xvii) 羧基，(xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基，(xix) 氨基甲酰基，(xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，(xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基，(xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基，(xxiii) 磺基，(xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基，(xxv) C_{6-10} 芳基，(xxvi) C_{6-10} 芳氧基，(xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基，和 (xxviii) 氧基，R¹⁰ 是 H 或 C_{1-6} 烷基，或 (e) 下式所代表的基团：OR¹²，其中 R¹² 是 (a')H，(b') C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合环基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基，该基可以被选自下列的基团所取代：(i) 卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii) 硝基，(iv) 氰基，(v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基，(vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基，(vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基，(viii) C_{3-6} 环烷基，(ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基，(x) 选择性



卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单- C_{1-6} 烷基-氨基, (xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基,

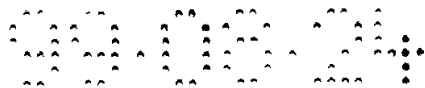
R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同, 并且独立地为:

(a) H,

(b) 卤素原子,

10 (c) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基、一个 C_{6-14} 芳基或一个 C_{7-16} 芳烷基取代基的苯环形成的稠合环基, 该稠合环基可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单- C_{1-6} 烷基-氨基, (xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基,

20 (d) 下式所代表的酰基: $-(C=O)-R^{13}$ 、 $-SO_2-R^{13}$ 、 $-SO-R^{13}$ 、 $-(C=O)NR^{14}R^{13}$ 、 $-(C=O)O-R^{13}$ 、 $-(C=S)O-R^{13}$ 或 $-(C=S)NR^{14}R^{13}$, 其中 R^{13} 为 (a') H, (b') C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合环基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单- C_{1-6} 烷基-氨基, (xiv) 二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰



基, (xvii)羧基, (xviii) C_{1-6} 烷基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基, 或(c')下式所代表的基团: OR^{15} , 5 其中 R^{15} 是(a'')H 或(b'') C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合环基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, 10 (ix)可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi)羟基, (xii) 氨基, (xiii)单- C_{1-6} 烷基-氨基, (xiv)二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv)5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii) C_{1-6} 烷基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, 15 (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基, R^{10} 是 H 或 C_{1-6} 烷基, 或

(e)下式所代表的基团: OR^{16} , 其中 R^{16} 是(a')H, (b') C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合环基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基, 该稠合环基可以被 20 选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix)可以被 1-3 个卤素原子、单- C_{1-6} 烷基-氨基、二- C_{1-6} 烷基-氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性 25 卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi)羟基, (xii)氨基, (xiii)单- C_{1-6} 烷基-氨基, (xiv)二- C_{1-6} 烷基-氨基, (xv)5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii) C_{1-6} 烷基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxi) 二- C_{1-6} 烷基-氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 30 和(xxviii)氧基;

R^8 是 H、 可以被 C_{1-6} 烷基取代的羟基, 或羧基。



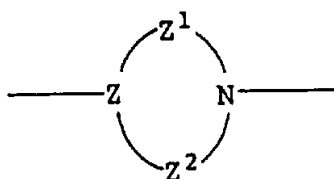
3. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为可以被取代的芳香烃基。

4. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为可以被取代的苯基。

5. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为: (i) 可以被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的苯基或(ii)除碳原子外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-8 员芳香杂环基。

6. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中环 B 是下式所代表的环:

10



其中 Z 为氮原子或亚甲基; Z^1 和 Z^2 独立地为可以被羟基、氧或 C_{1-6} 烷基取代的直链 C_{1-4} 亚烷基。

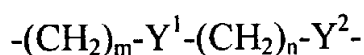
7. 权利要求 6 中所说的化合物, 其中 Z^1 和 Z^2 独立地为直链的 C_{1-2} 亚烷基。

8. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 X 是一个键、一个 O 或 NH。

9. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 X 是一个键或一个 O,

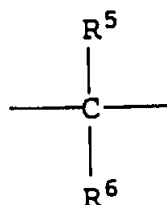
10. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Y 是一个下式所代表的基团:

20



其中 Y^1 和 Y^2 相同或不同, 并且独立地为一个键、一个 O、 $S(O)_p$, 其中 p 为 0-2 的整数、 NR^4 其中 R^4 为 H 或低级烷基、羰基、羰基氧基或下式所代表的基团:

25



其中 R^5 和 R^6 相同或不同, 并且独立地为羟基或 C_{1-4} 烷基; m 和 n 为 0-4 的整数, 并且 m 和 n 的和不超过 6。

11. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Y 是:

(i) C_{1-6} 亚烷基, (ii) $-(CH_2)_pO-$, (iii) $-(CH_2)_pNH-$, (iv) $-(CH_2)_pS-$,



(v) $-(\text{CH}_2)q^1\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)q^2\text{O}-$, (vi) $-(\text{CH}_2)q^1\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)q^2\text{NH}-$,
 (vii) $-(\text{CH}_2)q^1\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)q^2\text{S}-$, (viii) $-(\text{CH}_2)p^1\text{CONH}-$,
 (ix) $-\text{COO}(\text{CH}_2)p^1\text{O}-$, (x) $-\text{COO}(\text{CH}_2)p^1\text{NH}-$, (xi) $-\text{COO}(\text{CH}_2)p^1\text{S}-$,
 (xii) $-(\text{CH}_2)q^1\text{O}(\text{CH}_2)q^2\text{O}-$, (xiii) $-(\text{CH}_2)q^1\text{O}(\text{CH}_2)q^2\text{NH}-$, 或

5 (xiv) $-(\text{CH}_2)q^1\text{O}(\text{CH}_2)q^2\text{S}-$, 其中 p^1 是 1-6 的整数, q^1 和 q^2 是 1-3 的整数。

12. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^7 相同或不同, 并且独立地为: (i)H, (ii)可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{1-6} 烷氧基, (iv) C_{1-6} 烷氧基羰基或(v)羧基。

13. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 R^1 是: (i)H, (ii)可以被羧基、
 10 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基或选择性地含有一个或两个 C_{1-6} 烷基取代基的氨基甲酰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{6-14} 芳基, (iv) C_{1-6} 烷氧基, (v) C_{1-6} 烷氧基羰基或 (vi)羧基, (vii) 可以被选择性地含有羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基, 或(viii)可以被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{3-6} 环烷基。

14. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 R^2 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基。
 15

15. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 R^3 是 H,

16. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 R^7 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基。

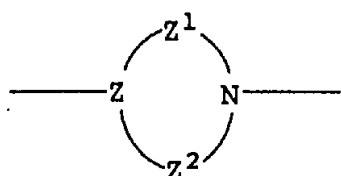
17. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 R^8 是 H 或羟基。

18. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 A 是 N。
 20

19. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 A 是 $\text{CR}^{7'}$, 其中 $\text{CR}^{7'}$ 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基。

20. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 A 是 CH。

21. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为: (i)可以被
 25 卤素或 C_{1-6} 烷基取代的苯基或(ii)除碳原子外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-8 员芳香杂环基; 环 B 是下式所代表的环:



30 其中 Z 为氮原子或亚甲基; Z^1 和 Z^2 独立地为可以被羟基、氧或 C_{1-6} 烷基取



代的直链 C_{1-4} 亚烷基；X 是一个键、一个 O 或 NH；Y 是：

- (i) C_{1-6} 亚烷基, (ii) $-(CH_2)_p^1O-$, (iii) $-(CH_2)_p^1NH-$, (iv) $-(CH_2)_p^1S-$,
 (v) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2O-$, (vi) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2NH-$,
 (vii) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2S-$, (viii) $-(CH_2)_p^1CONH-$,

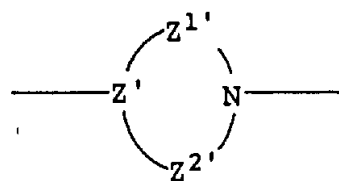
- 5 (ix) $-COO(CH_2)_p^1O-$, (x) $-COO(CH_2)_p^1NH-$, (xi) $-COO(CH_2)_p^1S-$,
 (xii) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2O-$, (xiii) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2NH-$, 或

(xiv) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2S-$, 其中 p^1 是 1-6 的整数, q^1 和 q^2 是 1-3 的整数；

A 是 $CR^{7'}$, 其中 $CR^{7'}$ 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基；

- 10 R^1 是：(i) H, (ii) 可以被羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基或选择性地含有一个
 或两个 C_{1-6} 烷基取代基的氨基甲酰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{6-14} 芳基, (iv) C_{1-6}
 烷氧基, (v) C_{1-6} 烷氧基羰基或 (vi) 羧基, (vii) 可以被选择性地含有羧基或
 C_{1-6} 烷氧基羰基取代基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基, 或 (viii) 可以被 C_{1-6} 烷
 氧基羰基取代的 C_{3-6} 环烷基； R^2 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基；
 R^3 是 H； R^8 是 H 或羟基。

- 15 22. 权利要求 1 中所说的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为苯基；环 B
 是下式所代表的环：



- 20 其中 Z' 是亚甲基； Z' 和 Z'' 独立地为亚乙基；X 是 O 或 NH；Y 是
 $(CH_2)_p^1NH-$, 其中 p^1 是 1-6 的整数；A 是 $CR^{7''}$, 其中 $R^{7''}$ 是 H 或 C_{1-6} 烷基；
 R^1 是：(i) H, (ii) 可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) 可以被
 选择性地含有一个 C_{1-6} 烷氧基羰基取代基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基；
 25 R^2 是 H； R^3 是 H； R^8 是 H。

23. 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-
 基]-2-甲基丙酸乙酯或其盐。

24. 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-
 基]-2-甲基丙酸或其盐。

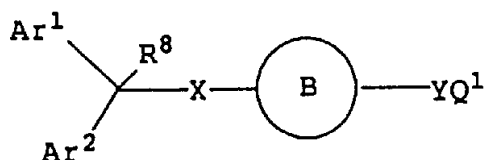
- 30 25. N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-
 羰基]-甘氨酸乙酯或其盐。



26. 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-3-甲基咪唑[1, 2-b]噻嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其盐。

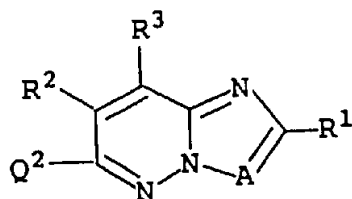
27. 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]噻嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其盐。

5 28. 一种生产权利要求 1 中所说的化合物或其盐的方法, 包括使下式所代表的化合物或其盐:



10

其中 Q¹ 是离去基团, 其它符号如权利要求 1 中所定义,
与一种下式所代表的化合物或其盐反应:



15

其中 Q² 是离去基团, 其它符号如权利要求 1 中所定义。

29. 一种含有权利要求 1 中所说的化合物或其盐的药物组合物。

30. 一种抗组胺药或一种抑制嗜酸细胞趋化性的药, 它含有权利要求 1
20 中所说的化合物或其盐。

31. 一种含有权利要求 1 中所说的化合物或其盐的抗过敏药。

32. 一种治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹或
特应性皮炎的药剂。

33. 一种抗组胺或嗜酸细胞趋化性的方法, 包括以有效量的权利要求 1
25 中所说的化合物或其盐向哺乳动物给药。

34. 一种治疗或预防过敏性病症的方法, 包括以有效量的权利要求 1
中所说的化合物或其盐向哺乳动物给药。

35. 一种治疗哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹或特应性
30 皮炎的方法, 包括以有效量的权利要求 1 中所说的化合物或其盐向哺乳动
物给药。

36. 权利要求 1 中所说的化合物或其盐在制备抗组胺药或抑制嗜酸细



胞趋化性的药中的用途。

37. 权利要求 1 中所说的化合物或其盐在制备抗过敏药中的用途。

38. 权利要求 1 中所说的化合物或其盐在制备用于治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹或特应性皮炎的药中的用途。



说明书

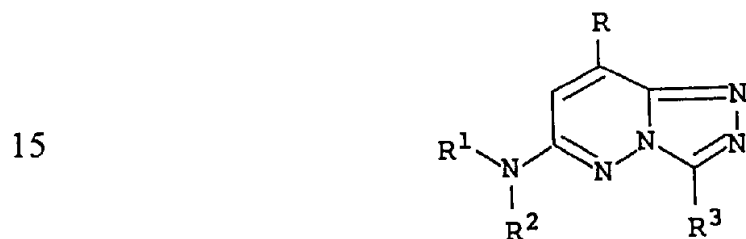
稠合的吡嗪衍生物、其生产方法和用途

5 技术领域

本发明涉及具有优良的抗过敏、抗组胺、消炎活性或嗜酸细胞趋化性的抑制活性或其它活性，并且可用作治疗或预防特应性皮炎、过敏性鼻炎、支气管哮喘、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹等的药剂的新的稠合的吡嗪衍生物、及其生产方法和含有该衍生物的药物组合物。

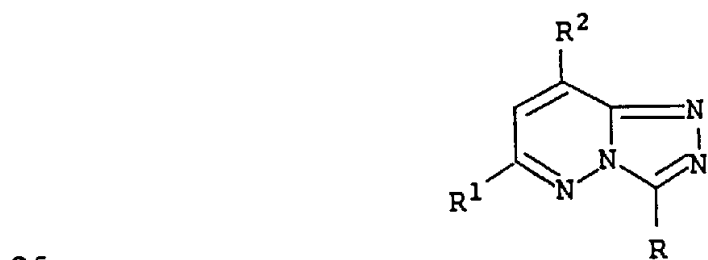
10 背景技术

现在合成了许多用作治疗多种疾病的药物的稠合的吡嗪衍生物。例如，US3,915,968公开了一种下式所代表的化合物或其盐：



其中R和R³独立地代表H或低级烷基(R和R³中至少一个是低级烷基)；R¹和R²与相邻的氮原子一起代表选自吡咯烷、哌啶、哌嗪和吗啉的杂环基。

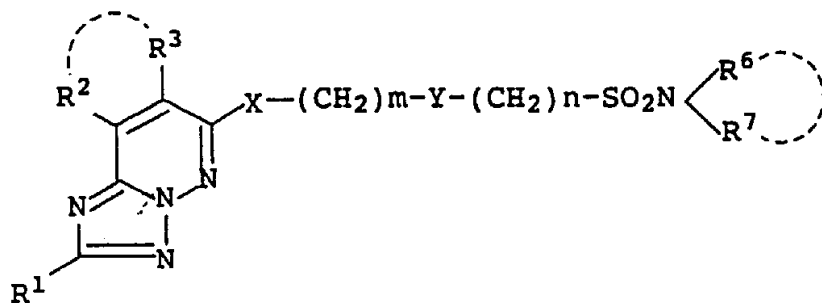
20 US4,136,182公开了一种下式所代表的化合物或其盐：



其中R代表H、苯基或低级烷基羰基氨基；R²代表吗啉基或哌啶子基；R¹代表H或低级烷基(R和R²中至少一个是除H之外的基团；当R为苯基时，R¹为吗啉基，而R²为低级烷基)，

30 可用作缓解支气管痉挛的支气管扩张剂。另外，未审查的JP27944/1995公开了一种下式所代表的化合物或其盐：

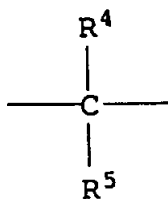
5



其中 R¹ 代表 H、可以被取代的低级烷基或卤素； R² 和 R³ 独立地代表 H 或可以被取代的低级烷基，或者与相邻的 -C=C- 一起形成一个 5-7 员环； X 代表 O 或 S(O)_p (p 代表 0-2 的整数)；

Y 代表下式的基团：

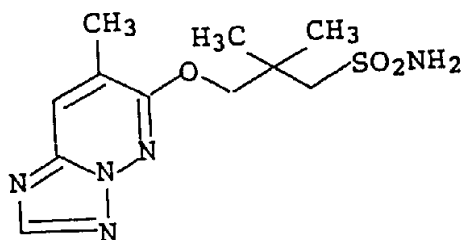
10



15

(R⁴ 和 R⁵ 独立地代表 H 或可以被取代的低级烷基) 或从 3-7 员可以被取代的碳环或杂环衍生得到的二价基； R⁶ 和 R⁷ 独立地代表 H、可以被取代的低级烷基、可以被取代的环烷基、或可以被取代的芳基，或者与相邻的氮原子一起形成一个可以被取代的含氮的杂环基； m 代表 0-4 的整数，而 n 代表 0-4 的整数。例如作为合成产物，下式的化合物：

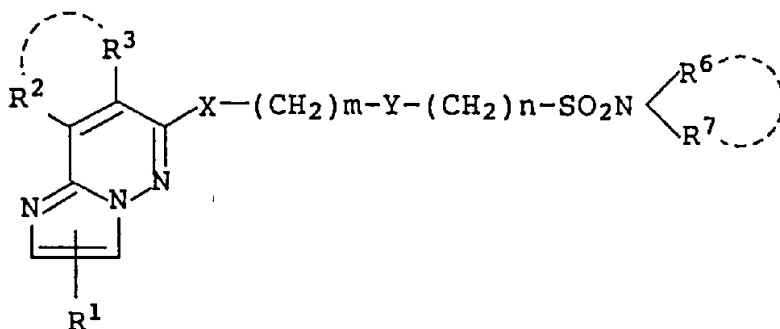
20



25

具有抑制哮喘、抑制 -PAF、消炎和抗过敏活性。而且，未审查的 JP279446/1995 描述了一种下式所代表的化合物或其盐：

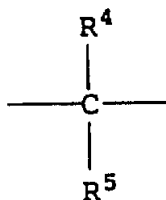
30





其中 R^1 代表 H、可以被取代的低级烷基、或卤素； R^2 和 R^3 独立地代表 H 或可以被取代的低级烷基(条件是： R^2 和 R^3 中的一个为 H，而另一个是可以被取代的低级烷基)，或者与相邻的 $-C=C-$ 一起形成一个 5-7 员环；X 代表 O 或 $S(O)_p$ (p 代表 0-2 的整数)；Y 代表下式的基团：

5



10 $(R^4$ 和 R^5 独立地代表 H 或可以被取代的低级烷基)或从 3-7 员可以被取代的碳环或杂环衍生得到的二价基； R^6 和 R^7 独立地代表 H、可以被取代的低级烷基、可以被取代的环烷基、或可以被取代的芳基，或者与相邻的氮原子一起形成一个可以被取代的含氮的杂环基；m 代表 0-4 的整数，而 n 代表 0-4 的整数。还公开了这些化合物具有抗过敏、消炎和抑制-PAF(血小板活化因子)的活性，能抑制支气管痉挛和支气管收缩，因此可用作有效的哮喘抑制剂。

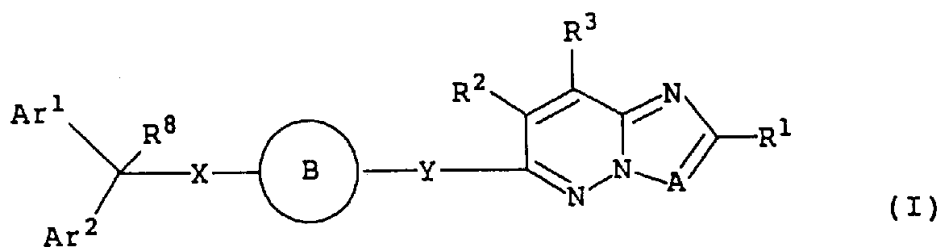
15

另一方面，作为具有抗过敏或抗组胺活性的化合物，例如可以提到已经在临床上使用的特非那定(丁苯哌丁醇，The Merck Index, 12th edition, 9307)和依巴斯汀(The Merck Index, 12th edition, 3534)。

20 现在需要开发的是在药效、持续作用和安全等方面比常规的抗过敏药、抗组胺药、消炎药等更令人满意的新化合物。

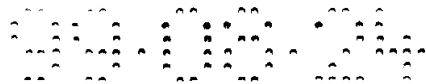
通过各种深入的研究，本发明人第一次生产了下列式所代表的新的稠合的咪嗪化合物或其盐：

25



(I)

30 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为可以被取代的芳基， Ar^1 和 Ar^2 可以与相邻的碳原子一起形成稠合的环状基团；环 B 为可以被取代的含氮杂环；X 和 Y 相同或不同，并独立地为一个键、O、或 $S(O)_p$ (p 代表 0-2 的整数)、 NR^4 (其中 R^4

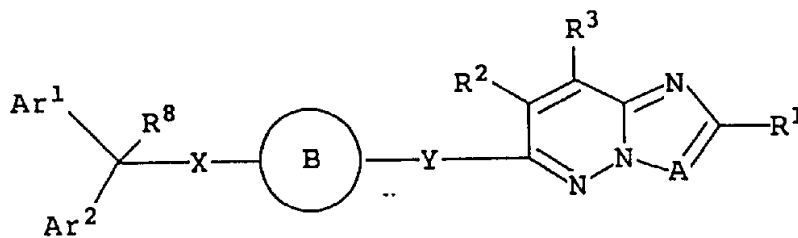


为 H 或低级烷基)或可以含有 1-3 杂原子的二价直链低级烷基, 而且该二价直链低级烷基可以被取代; A 为 N 或 CR⁷(R⁷为 H、卤素、可以被取代的烷基、酰基或可以被取代的羟基); R¹、R²和 R³相同或不同, 并且独立地为 H、卤素、可以被取代的烷基、酰基或可以被取代的羟基; R⁸为 H、可以被低级烷基取代的羟基, 或羧基。并且发现, 由于这些化合物独特的化学结构, 即存在通过选自[1,2,4]三唑并[1,5-b]哒嗪或咪唑并[1,2-b]哒嗪骨架第 6 位的间隔基团而连接的取代的哌啶或哌嗪这个特征, 这些化合物出人意料地表现了优良的抗过敏、抗组胺、消炎和抑制嗜酸细胞趋化性的活性, 并且具有优良的持续作用和安全性。基于这些药理活性, 这些化合物能用作治疗或预防特应性皮炎、过敏性鼻炎、支气管哮喘、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹等的药剂。本发明人根据这些发现作了进一步的研究, 开发了本

发明的公开

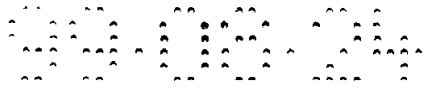
本发明提供:

15 (1)下式所代表的化合物或其盐:

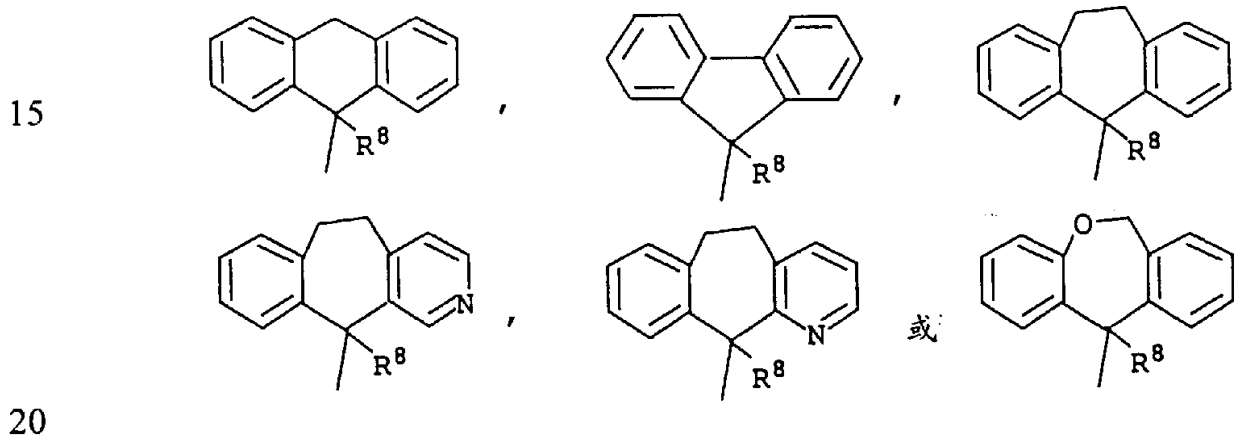


20 其中 Ar¹和 Ar²独立地为可以被取代的芳基, 且 Ar¹和 Ar²可以与相邻的碳原子一起形成稠合的环状基团; 环 B 为可以被取代的含氮杂环; X 和 Y 相同或不同, 并独立地为一个键、O、或 S(O)_p(p 代表 0-2 的整数)、NR⁴(其中 R⁴为 H 或低级烷基)、或可以含有 1-3 杂原子的二价直链低级烷基, 而且该二价直链低级烷基可以被取代; A 为 N 或 CR⁷(R⁷为 H、卤素、可以被取代的烷基、酰基或可以被取代的羟基); R¹、R²和 R³相同或不同, 并且独立地为 H、卤素、可以被取代的烷基、酰基或可以被取代的羟基; R⁸为 H、可以被低级烷基取代的羟基, 或羧基。

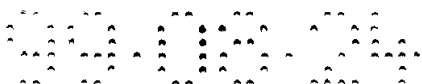
25 (2)(1)中所定义的化合物, 其中 Ar¹和 Ar²独立地为(i)C₆₋₁₄芳香烷基, (ii)除碳原子外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-8 员芳香杂环基或(iii)从 5-8 员芳香杂环基与 C₆₋₁₄芳香烷基形成的稠合环中去掉一个氢原子而形



成的基团, 并且该 C₆₋₁₄ 芳香烃基该 5-8 员芳香杂环基和由该 5-8 员芳香杂环基与该 C₆₋₁₄ 芳香烃基形成的该基团可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C₁₋₆ 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基, (vi) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基, (viii) C₃₋₆ 5 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xiv) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C₁₋₆ 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, 10 (xxii) C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基, (xxv) C₆₋₁₀ 芳基, (xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基, (xxvii) C₇₋₁₆ 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基; 以及 Ar¹ 和 Ar² 还可以与相邻的碳原子一起形成由下式所代表的稠合的环状基团:



其中 R⁸ 为 H、可以被 C₁₋₆ 烷基取代的羟基、或羧基, 并且该稠合的环状基团可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C₁₋₆ 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基, (vi) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基, (viii) C₃₋₆ 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C₁₋₆ 25 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xiv) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C₁₋₆ 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxii) C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) 30 C₁₋₆ 烷基磺酰基, (xxv) C₆₋₁₀ 芳基, (xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基, (xxvii) C₇₋₁₆ 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基;



环B是可以含有1-3个选自N、O和S的杂原子其中至少含有一个N的3-13员含氮的杂环，并且该3-13员含氮的杂环可以被选自下列的基团所取代：

- (i)卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii)硝基，(iv)氰基，(v)选择性卤代的 C_{1-6} 烷基，(vi)选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基，(vii)选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基，
 5 (viii) C_{3-6} 环烷基，(ix)可以被1-3个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基，(x)选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基，(xi)羟基，(xii)氨基，(xiii)单(C_{1-6} 烷基)氨基，(xiv)二(C_{1-6} 烷基)氨基，(xv)5-员或6-员环状氨基，(xvi) C_{1-6} 烷基羰基，(xvii)羧基，(xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基，(xix)氨基甲酰基，(xx)单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基，(xxi)二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基，(xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基，(xxiii)磺基，(xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基，(xxv) C_{6-10} 芳基，(xxvi) C_{6-10} 芳氧基，(xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基，和(xxviii)氧基；

- X和Y相同或不同，并且独立地为(a)一个键，(b)O，(c) $S(O)_p$ ，其中p为0-2的整数，(d) NR^4 ，其中 R^4 为H或直链或支链的 C_{1-6} 烷基或(e)含有1-3
 15 个选自O和S的杂原子的二价直链的 C_{1-6} 烃基，而且该二价直链的 C_{1-6} 烃基可以被选自下列的基团所取代：(i)卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii)硝基，(iv)氰基，(v)选择性卤代的 C_{1-6} 烷基，(vi)选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基，(vii)选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基，(viii) C_{3-6} 环烷基，(ix)可以被1-3个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基，(x)选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基，(xi)羟基，(xii)氨基，(xiii)单(C_{1-6} 烷基)氨基，(xiv)二(C_{1-6} 烷基)氨基，(xv)5-员或6-员环状氨基，(xvi) C_{1-6} 烷基羰基，(xvii)羧基，(xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基，(xix)氨基甲酰基，(xx)单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基，(xxi)二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基，(xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基，(xxiii)磺基，(xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基，(xxv) C_{6-10} 芳基，(xxvi) C_{6-10} 芳氧基，(xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基，和(xxviii)氧基；
 25

A是N或 CR^7 ，其中 R^7 为：

- (a)H，
 (b)卤素原子，
 (c) C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有1-3个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基，该基可以被选自下列的基团所取代：(i)卤素，(ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基，(iii)



- 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C_{1-6} 烷基)氨基, (xiv) 二(C_{1-6} 烷基)氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基,
- 5 (d) 下式所代表的酰基: $-(C=O)-R^9$ 、 $-SO_2-R^9$ 、 $-SO-R^9$ 、 $-(C=O)NR^{10}R^9$ 、 $-(C=O)O-R^9$ 、 $-(C=S)O-R^9$ 或 $-(C=S)NR^{10}R^9$, 其中 R^9 为 (a')H, (b') C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C_{1-6} 烷基)氨基, (xiv) 二(C_{1-6} 烷基)氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基, 或 (c') 下式所代表的基团: OR^{11} , 其中 R^{11} 是 (a'')H 或 (b'')
- 15 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C_{1-6} 烷基)氨基, (xiv) 二(C_{1-6} 烷基)氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基,
- 20 基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基, 或 (c') 下式所代表的基团: OR^{11} , 其中 R^{11} 是 (a'')H 或 (b'')
- 25 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 链炔基、 C_{3-6} 环烷基、由 C_{3-6} 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C_{1-6} 烷氧基的苯环形成的稠合基、 C_{6-14} 芳基或 C_{7-16} 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i) 卤素, (ii) C_{1-6} 亚烷基二氧基, (iii) 硝基, (iv) 氰基, (v) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基, (vi) 选择性卤代的 C_{2-6} 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C_{2-6} 链炔基, (viii) C_{3-6} 环烷基, (ix) 可以被 1-3 个卤素原子、单(C_{1-6} 烷基)氨基、二(C_{1-6} 烷基)氨基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代的 C_{1-6} 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C_{1-6} 烷基硫基, (xi) 羟基, (xii) 氨基, (xiii) 单(C_{1-6} 烷基)氨基, (xiv) 二(C_{1-6} 烷基)氨基, (xv) 5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C_{1-6} 烷基羰基,
- 30 基, (xvii) 羧基, (xviii) C_{1-6} 烷氧基羰基, (xix) 氨基甲酰基, (xx) 单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, (xxii) C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, (xxiii) 磺基, (xxiv) C_{1-6} 烷基磺酰基, (xxv) C_{6-10} 芳基, (xxvi) C_{6-10} 芳氧基, (xxvii) C_{7-16} 芳基烷氧基, 和 (xxviii) 氧基,



(xvii)羧基, (xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxii)C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基, (xxv) C₆₋₁₀ 芳基, (xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基, (xxvii)C₇₋₁₆ 芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基, R¹⁰ 是 H 或 C₁₋₆ 烷基, 或

- 5 (e)下式所代表的基团: OR¹², 其中 R¹² 是(a')H, (b')C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、C₃₋₆ 环烷基、由 C₃₋₆ 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C₁₋₆ 烷氧基的苯环形成的稠合、C₆₋₁₄ 芳基或 C₇₋₁₆ 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii)C₁₋₆ 亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基, (vi) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基, (viii)C₃₋₆ 环烷基, (ix)可以被 1-3 个卤素原子、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基, (xi)羟基, (xii)氨基, (xiii)单(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xiv)二(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xv)5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C₁₋₆ 烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxii)C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基, (xxv) C₆₋₁₀ 芳基, (xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基, (xxvii)C₇₋₁₆ 芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基,

15 R¹、R² 和 R³ 相同或不同, 并且独立地为:

- (a)H,
- 20 (b)卤素原子,
- (c) C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 链烯基、C₂₋₆ 链炔基、C₃₋₆ 环烷基、由 C₃₋₆ 环烷基和可以选择性地含有 1-3 个 C₁₋₆ 烷氧基的苯环形成的稠合基、C₆₋₁₄ 芳基或 C₇₋₁₆ 芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii)C₁₋₆ 亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基, (vi) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基, (viii)C₃₋₆ 环烷基, (ix)可以被 1-3 个卤素原子、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基, (xi)羟基, (xii)氨基, (xiii)单(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xiv)二(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xv)5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C₁₋₆ 烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxi) 二(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxii)C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基, (xxv) C₆₋₁₀ 芳基, (xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基



基, (xxvii)C₇₋₁₆芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基,

(d)下式所代表的酰基: $-(C=O)-R^{13}$ 、 $-SO_2-R^{13}$ 、 $-SO-R^{13}$ 、 $-(C=O)NR^{14}R^{13}$ 、 $-(C=O)O-R^{13}$ 、 $-(C=S)O-R^{13}$ 或 $-(C=S)NR^{14}R^{13}$, 其中 R^{13} 为(a')H, (b')C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆链炔基、C₃₋₆环烷基、由C₃₋₆环烷基和可以选择性地

5 含有1-3个C₁₋₆烷氧基的苯环形成的稠合基、C₆₋₁₄芳基或C₇₋₁₆芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii)C₁₋₆亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的C₁₋₆烷基, (vi)选择性卤代的C₂₋₆链烯基, (vii)选择性卤代的C₂₋₆链炔基, (viii)C₃₋₆环烷基, (ix)可以被1-3个卤素原子、单(C₁₋₆烷基)氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或C₁₋₆烷氧基-羰基取代的C₁₋₆烷氧基, (x)选择性卤代的C₁₋₆烷基硫基, (xi)羟基, (xii)氨基, (xiii)单(C₁₋₆烷基)氨基, (xiv)二(C₁₋₆烷基)氨基, (xv)5-员或6-员环状氨基, (xvi)C₁₋₆烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii)C₁₋₆烷氧基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx)单(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基, (xxi)二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基, (xxii)C₆₋₁₀芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv)C₁₋₆烷基磺酰基, (xxv)C₆₋₁₀芳基, (xxvi)C₆₋₁₀芳氧基, (xxvii)C₇₋₁₆芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基, 或(c')下式所代表的基团: R^{15} , 其中 R^{15} 是(a'')H或(b'')

15 C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆链炔基、C₃₋₆环烷基、由C₃₋₆环烷基和可以选择性地含有1-3个C₁₋₆烷氧基的苯环形成的稠合环基、C₆₋₁₄芳基或C₇₋₁₆芳烷基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii)C₁₋₆亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的C₁₋₆烷基, (vi)选择性卤代的C₂₋₆链烯基, (vii)选择性卤代的C₂₋₆链炔基, (viii)C₃₋₆环烷基, (ix)可以被1-3个卤素原子、单(C₁₋₆烷基)氨基、二(C₁₋₆烷基)氨基或C₁₋₆烷氧基-羰基取代的C₁₋₆烷氧基, (x)选择性卤代的C₁₋₆烷基硫基, (xi)羟基, (xii)氨基, (xiii)单(C₁₋₆烷基)氨基, (xiv)二(C₁₋₆烷基)氨基, (xv)5-员或6-员环状氨基, (xvi)C₁₋₆烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii)C₁₋₆烷氧基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx)单(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基, (xxi)二(C₁₋₆烷基)氨基甲酰基, (xxii)C₆₋₁₀芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv)C₁₋₆烷基磺酰基, (xxv)C₆₋₁₀芳基, (xxvi)C₆₋₁₀芳氧基, (xxvii)C₇₋₁₆芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基, R^{14} 是H或C₁₋₆烷基, 或

25 (e)下式所代表的基团: OR^{16} , 其中 R^{16} 是(a')H, (b')C₁₋₆烷基、C₂₋₆链烯基、C₂₋₆链炔基、C₃₋₆环烷基、由C₃₋₆环烷基和可以选择性地含有1-3个C₁₋₆烷氧基的苯环形成的稠合基、C₆₋₁₄芳基或C₇₋₁₆芳烷基取代基, 该基可以被选自下列的基团所取代: (i)卤素, (ii)C₁₋₆亚烷基二氧基, (iii)硝基, (iv)氰基,

30



(v)选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基, (vi) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链烯基, (vii) 选择性卤代的 C₂₋₆ 链炔基, (viii)C₃₋₆ 环烷基, (ix)可以被 1-3 个卤素原子、单(C₁₋₆ 烷基)氨基、二(C₁₋₆ 烷基)氨基或 C₁₋₆ 烷氧基-羰基取代的 C₁₋₆ 烷氧基, (x) 选择性卤代的 C₁₋₆ 烷基硫基, (xi)羟基, (xii)氨基, (xiii)单(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xiv)二(C₁₋₆ 烷基)氨基, (xv)5-员或 6-员环状氨基, (xvi) C₁₋₆ 烷基羰基, (xvii)羧基, (xviii) C₁₋₆ 烷氧基羰基, (xix)氨基甲酰基, (xx) 单(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxi)二(C₁₋₆ 烷基)氨基甲酰基, (xxii)C₆₋₁₀ 芳基氨基甲酰基, (xxiii)磺基, (xxiv) C₁₋₆ 烷基磺酰基, (xxv) C₆₋₁₀ 芳基, (xxvi) C₆₋₁₀ 芳氧基, (xxvii)C₇₋₁₆ 芳基烷氧基, 和(xxviii)氧基;

10 R⁸ 是 H、可以被 C₁₋₆ 烷基取代的羟基, 或羧基,

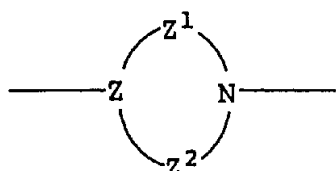
(3)(1)中所定义的化合物, 其中 Ar¹ 和 Ar² 独立地为可以被取代的芳香烃基,

(4)(1)中所定义的化合物, 其中 Ar¹ 和 Ar² 独立地为可以被取代的苯基,

(5)(1)中所定义的化合物, 其中 Ar¹ 和 Ar² 独立地为: (i)可以被卤素或 C₁₋₆ 烷基取代的苯基或(ii)除碳原子外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的

15 5-8 员芳香杂环基,

(6)(1)中所定义的化合物, 其中环 B 是下式所代表的环:



20

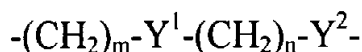
其中 Z 为氮原子或亚甲基; Z¹ 和 Z² 独立地为可以被羟基、氧或 C₁₋₆ 烷基取代的直链 C₁₋₄ 亚烷基,

(7)(6)中所定义的化合物, 其中 Z¹ 和 Z² 独立地为直链的 C₁₋₂ 亚烷基,

(8)(1)中所定义的化合物, 其中 X 是一个键、一个 O 或 NH,

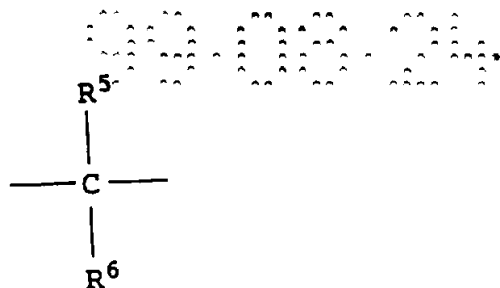
25 (9)(1)中所定义的化合物, 其中 X 是一个键或一个 O,

(10)(1)中所定义的化合物, 其中 Y 是一个下式所代表的基团:



其中 Y¹ 和 Y² 相同或不同, 并且独立地为一个键、一个 O、S(O)_p(其中 p 为 0-2 的整数)、NR⁴(其中 R⁴ 为 H 或低级烷基)、羰基、羰基氧基或下式所

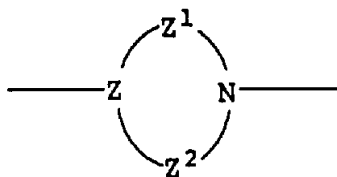
30 代表的基团:



- 其中 R^5 和 R^6 相同或不同, 并且独立地为羟基或 C_{1-4} 烷基; m 和 n 为 0-4 的整数, 并且 m 和 n 的和不超过 6,
- (11) (1) 中所定义的化合物, 其中 Y 是:
- (i) C_{1-6} 亚烷基, (ii) $-(CH_2)_p^1O-$, (iii) $-(CH_2)_p^1NH-$, (iv) $-(CH_2)_p^1S-$,
(v) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2O-$, (vi) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2NH-$,
(vii) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2S-$, (viii) $-(CH_2)_p^1CONH-$,
10 (ix) $-COO(CH_2)_p^1O-$, (x) $-COO(CH_2)_p^1NH-$, (xi) $-COO(CH_2)_p^1S-$,
(xii) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2O-$, (xiii) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2NH-$, 或
(xiv) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2S-$, 其中 p^1 是 1-6 的整数, q^1 和 q^2 是 1-3 的整数,
- (12) (1) 中所定义的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^7 相同或不同, 并且独立地为: (i) H, (ii) 可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{1-6} 烷
15 氧基, (iv) C_{1-6} 烷氧基羰基或 (v) 羧基,
- (13) (1) 中所定义的化合物, 其中 R^1 是: (i) H, (ii) 可以被羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基或选择性地含有一个或两个 C_{1-6} 烷基取代基的氨基甲酰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{6-14} 芳基, (iv) C_{1-6} 烷氧基, (v) C_{1-6} 烷氧基羰基或 (vi) 羧基, (vii) 可以被选择性地含有羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基, 或 (viii) 可以被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{3-6} 环烷基,
20
- (14) (1) 中所定义的化合物, 其中 R^2 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基,
- (15) (1) 中所定义的化合物, 其中 R^3 是 H,
- (16) (1) 中所定义的化合物, 其中 R^7 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基,
25
- (17) (1) 中所定义的化合物, 其中 R^8 是 H 或羟基,
- (18) (1) 中所定义的化合物, 其中 A 是 N,
- (19) (1) 中所定义的化合物, 其中 A 是 $R^{7'}$, 其中 $R^{7'}$ 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基,
- 30 (20) (1) 中所定义的化合物, 其中 A 是 CH,
- (21) (1) 中所定义的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为: (i) 可以被卤素或 C_{1-6}



烷基取代的苯基或(ii)除碳原子外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-8 员芳香杂环基; 环 B 是下式所代表的环:

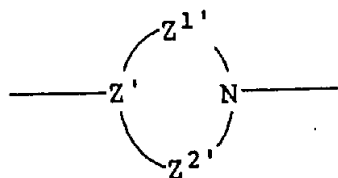


5

其中 Z 为氮原子或亚甲基; Z^1 和 Z^2 独立地为可以被羟基、氧或 C_{1-6} 烷基取代的直链 C_{1-4} 亚烷基; X 是一个键、一个 O 或 NH; Y 是:

- (i) C_{1-6} 亚烷基, (ii) $-(CH_2)_p^1O-$, (iii) $-(CH_2)_p^1NH-$, (iv) $-(CH_2)_p^1S-$,
 10 (v) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2O-$, (vi) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2NH-$,
 (vii) $-(CH_2)_q^1CH(OH)(CH_2)_q^2S-$, (viii) $-(CH_2)_p^1CONH-$,
 (ix) $-COO(CH_2)_p^1O-$, (x) $-COO(CH_2)_p^1NH-$, (xi) $-COO(CH_2)_p^1S-$,
 (xii) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2O-$, (xiii) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2NH-$, 或
 (xiv) $-(CH_2)_q^1O(CH_2)_q^2S-$, 其中 p^1 是 1-6 的整数, q^1 和 q^2 是 1-3 的整数; A
 15 是 N 或 $CR^{7'}$, 其中 $R^{7'}$ 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基;
 R^1 是: (i) H, (ii) 可以被羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基或选择性地含有一个
 或两个 C_{1-6} 烷基的氨基甲酰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{6-14} 芳基, (iv) C_{1-6} 烷氧
 基, (v) C_{1-6} 烷氧基羰基或 (vi) 羧基, (vii) 可以被选择性地含有羧基或 C_{1-6} 烷
 氧基羰基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基, 或 (viii) 可以被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代
 20 的 C_{3-6} 环烷基; R^2 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基; R^3 是 H;
 R^8 是 H 或羟基,

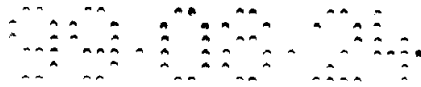
(22) (1) 中所定义的化合物, 其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为苯基; 环 B 是下式所代
 表的环:



25

其中 Z' 是亚甲基; Z^1 和 Z^2 独立地为亚乙基; X 是 O 或 NH; Y 是
 $(CH_2)_p^1NH-$, 其中 p^1 是 1-6 的整数; A 是 $CR^{7''}$, 其中 $CR^{7''}$ 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

- 30 R^1 是: (i) H, (ii) 可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) 可以被
 选择性地含有一个 C_{1-6} 烷氧基羰基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基; R^2 是



H; R³是H; R⁸是H,

(23)2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其二富马酸盐,

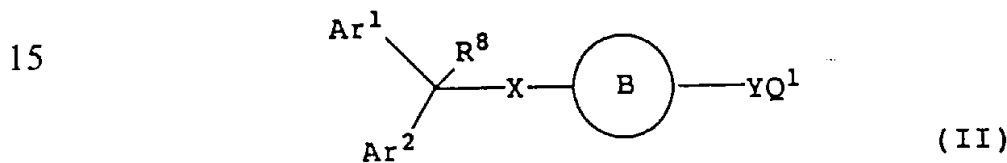
5 (24)2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸或其盐,

(25)N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-羧基]-甘氨酸乙酯或其盐,

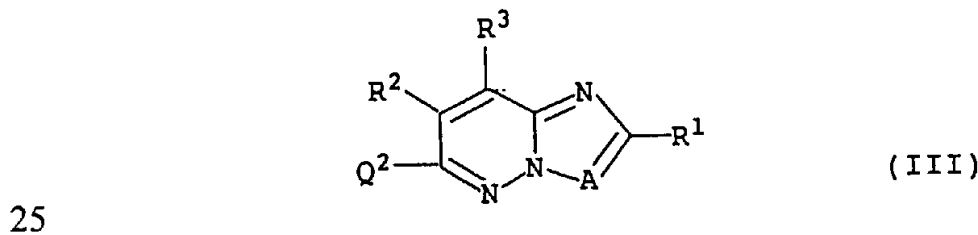
(26)2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-3-甲基咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其二盐酸盐,

10 (27)2-[6-[3-[4-(二苯基甲基氨基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其盐,

(28)一种生产(1)中所定义的化合物或其盐的方法, 包括使下式的化合物或其盐:



20 其中 Q¹ 是离去基团, 其它符号如(1)中所定义, 与一种下式所代表的化合物或其盐反应:



其中 Q² 是离去基团, 其它符号如(1)中所定义,

(29)一种含有(1)中所定义的化合物或其盐的药物组合物,

(30)一种抗组胺药或一种抑制嗜酸细胞趋化性的药, 它含有(1)中所定义的化合物或其盐,

30 (31) 一种含有(1)中所定义的化合物或其盐的抗过敏药,

(32)一种治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹或特应



性皮炎的药剂，

(33)一种抑制组胺或嗜酸细胞趋化性的方法，包括以有效量的(1)中所定义的化合物或其盐向哺乳动物给药，

5 (34)一种治疗或预防过敏性病症的方法，包括以有效量的(1)中所定义的化合物或其盐向哺乳动物给药，

(35)一种治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹或特应性皮炎的方法，包括以有效量的(1)中所定义的化合物或其盐向哺乳动物给药，

10 (36) (1)中所定义的化合物或其盐用于制备抗组胺药或一种抑制嗜酸细胞趋化性的药的用途，

(37) (1)中所定义的化合物或其盐用于制备抗过敏药的用途，和

(38) (1)中所定义的化合物或其盐在制备用于治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹或特应性皮炎的药中的用途。

15 而且，当化合物(I)或其盐有不对称碳原子时，本发明还包括其立体异构体或外消旋体。化合物(I)或其盐可以是水合物或未水合的化合物。

发明的详细描述

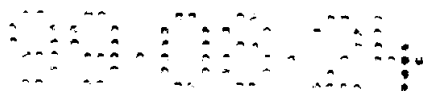
在上述的式(I)中， Ar^1 和 Ar^2 独立地为可以被取代的芳基，并且 Ar^1 和 Ar^2 可以与相邻的碳原子一起形成稠合的环状基团。

Ar^1 和 Ar^2 所代表的芳基的例子为：

20 (i)单环或稠合的芳烃基团，优选 C_{6-14} 单环或稠合的芳烃基团，例如 C_{6-14} 芳基(如苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、1-萘基、2-萘基、2-茛基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基、9-菲基等)，更优选苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、1-萘基、2-萘基，特别优选苯基等，

25 (ii)除碳原子外，还含有超过一个(例如1-4个，优选1-3个)一种或两种以上选自N、S和O的杂原子的单环基团(优选5-8员单环基团)，或其与芳香杂环基稠合的基团，优选去掉了一个氢原子的芳香杂环，例如噻吩、苯并[b]噻吩、苯并[b]呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并异噻唑、萘并[2,3-b]噻吩、噻蒽、呋喃、异吲哚基嗪、占吨、苯氧硫杂环己二烯、吡咯、咪唑、三唑、噻唑、唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、1H-吲唑、嘌呤、4H-喹啉、异喹啉、喹啉、2,3-二氮杂萘、1，

30



5-二氮杂萘、喹啉、喹唑啉、1, 2-二氮杂萘、咪唑、 β -咪唑、菲啶、吡啶、菲啶、异噻唑、吩噻嗪、异噻唑、呋喃、吩噻嗪和异苯并二氢吡喃, 优选吡啶、噻吩、呋喃, 更优选吡啶, 和

(iii)从上述的环(优选上述的单环)与一个或几个(优选1或2, 更优选1)

5 芳环(例如上述的芳香烃基, 更优选苯环等)形成的稠合环上去掉一个氢原子而形成的基团等。

更优选的 Ar^1 和 Ar^2 所代表的芳环的例子是苯基等。

Ar^1 和 Ar^2 所代表的芳环的取代基的例子是:

(i)卤素原子(例如氟、氯、溴、碘),

10 (ii)低级亚烷基二氧基(例如 C_{1-3} 亚烷基二氧基, 如亚甲基二氧基、亚乙基二氧基),

(iii)硝基, (iv)氰基, (v)选择性卤代的低级烷基,

(vi) 选择性卤代的低级链烯基, (vii) 选择性卤代的低级链炔基, (viii) 低级环烷基(例如 C_{3-6} 环烷基如环丙基、环丁基、环戊基、环己基), (ix)选

15 择性卤代的低级烷氧基, (x) 选择性卤代的低级烷基硫基, (xi)羟基, (xii) 氨基, (xiii)单(低级烷基)氨基(例如单(C_{1-6} 烷基)氨基, 如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基), (xiv)二(低级烷基)氨基(例如二(C_{1-6} 烷基)氨基, 如二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基), (xv)5-

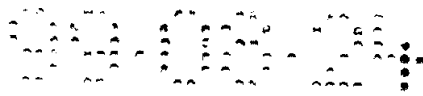
20 员或6-员环状氨基(例如吗啉基、哌嗪-1-基、哌啶子基、吡咯-1-基), (xvi) 低

级烷基羰基(例如 C_{1-6} 烷基羰基, 如甲酰基、乙酰基、丙酰基), (xvii)羧基,

(xviii) 低级烷氧基羰基(例如 C_{1-6} 烷氧基羰基, 如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基), (xix)氨基甲酰基, (xx) 单(低级烷基)氨基甲酰基(例如单(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, 如甲基氨基甲酰基、乙基氨基甲酰基), (xxi)

25 二(低级烷基)氨基甲酰基(例如二(C_{1-6} 烷基)氨基甲酰基, 如二甲基氨基甲酰基、二乙基氨基甲酰基), (xxii)芳基氨基甲酰基(例如 C_{6-10} 芳基氨基甲酰基, 如苯基氨基甲酰基、萘基氨基甲酰基), (xxiii)磺基, (xxiv) 低级烷基磺酰基(例如 C_{1-6} 烷基磺酰基, 如甲磺酰基、乙磺酰基), (xxv) 芳基(例如 C_{6-10} 芳基, 如苯基、萘基), (xxvi) 芳氧基(例如 C_{6-10} 芳氧基, 如苯氧基、萘氧基), (xxvii) 芳基烷氧基(例如 C_{7-16} 芳基烷氧基如苄氧基), 和(xxviii)氧基等。

30 选择性卤代的低级烷基的例子是选择性地被1-3个卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)取代的低级烷基(例如 C_{1-6} 烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、



丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基)等。具体的选择性卤代的低级烷基的例子为甲基、氯代甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟甲基、乙基、2-溴乙基、2, 2, 2-三氟乙基、丙基、3, 3, 3-三氟丙基、异丙基、丁基、4, 4, 4-三氟丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、5-新戊基、5, 5, 5-三氟戊基、己基、6, 6, 6-三氟己基等。

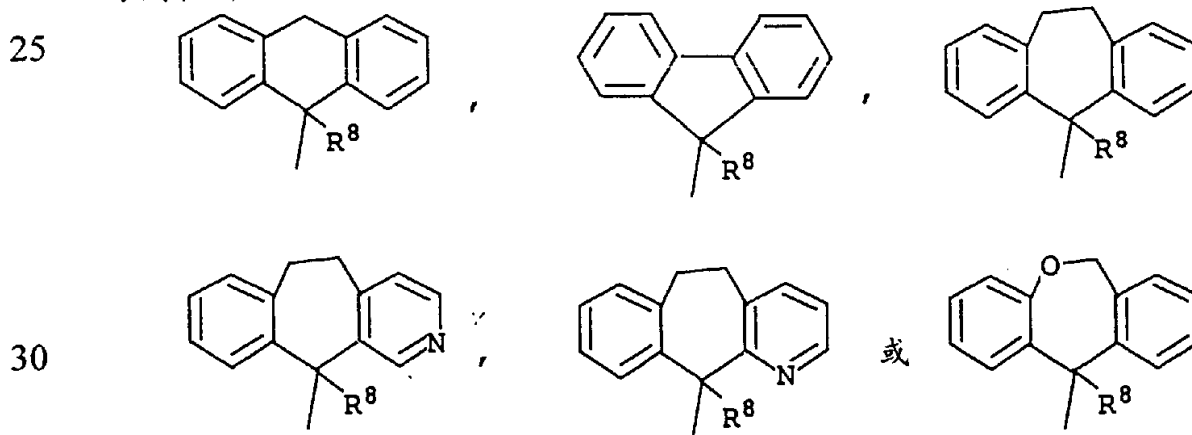
选择性卤代的低级链烯基的例子为选择性地被 1-3 个卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)取代的低级链烯基(例如 C_{2-6} 链烯基如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、2-丁烯-1-基、4-戊烯-1-基、5-己烯-1-基)等。

选择性卤代的低级链炔基的例子为选择性地被 1-3 个卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)取代的低级链炔基(例如 C_{2-6} 链炔基如 2-丁炔-1-基、4-戊炔-1-基、5-己炔-1-基)等。

选择性卤代的低级烷氧基的例子是选择性地被 1-3 个卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)、单(低级烷基)氨基、二(低级烷基)氨基(例如单(C_{1-6} 烷基)氨基或二(C_{1-6} 烷基)氨基, 如甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基)或低级烷氧基羰基(例如 C_{1-6} 烷氧基羰基, 如甲氧基羰基、乙氧基羰基)取代的低级烷氧基等。

选择性卤代的低级烷基硫基的例子为选择性地被 1-3 个卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)取代的低级烷基硫基(例如 C_{1-6} 烷基硫基, 如甲基硫基、乙基硫基、正丙基硫基、异丙基硫基、正丁基硫基、异丁基硫基、仲丁基硫基、叔丁基硫基)等。具体的选择性卤代的低级烷基硫基的例子为甲基硫基、二氟甲基硫基、三氟甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、异丙基硫基、丁基硫基、4, 4, 4-三氟丁基硫基、戊基硫基、己基硫基等。

Ar^1 和 Ar^2 与相邻的碳原子一起形成的稠合环的具体例子是下式所代表的稠合环:





其中 R^8 如上面所定义。

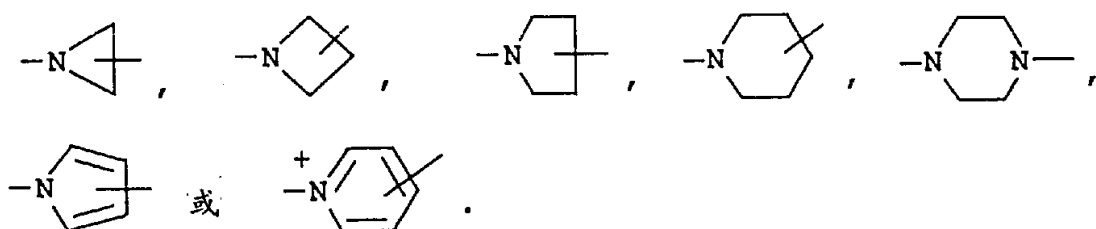
优选的 Ar^1 和 Ar^2 的例子是相同或不同并独立地为可以被取代的芳烃基 (优选 C_{6-14} 芳香烃基), 更优选可以被取代的苯环。

更优选的 Ar^1 和 Ar^2 的例子独立地为: (i) 可以被卤素原子或 C_{1-6} 烷基取代的苯环, 或(ii)除碳原子外还含有 1-4 个选自 N、S 和 O 的杂原子的 5-8 员芳香杂环基等。

在上述式(I)中, 环 B 代表可以被取代的含氮的杂环。

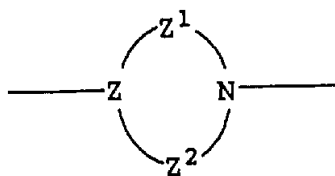
环 B 所代表的含氮的杂环的例子为可以含有 1-3 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中至少含有一个氮原子的 3-13 员含氮的杂环。

10 在上述式(I)中, 环 B 的例子为分别从环 B 的氮原子和其它原子上去掉一个氢原子而得到的二价基团。具体的例子为 3-9 员(优选 3-6 员)含氮的杂环基, 例如



环 B 所代表的含氮杂环取代基的例子是上述 Ar^1 和 Ar^2 所代表的芳基取代基等。

20 优选的环 B 的例子具体为下式所代表的环:

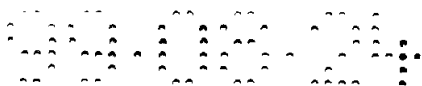


25 其中 Z 为氮原子或亚甲基, Z^1 和 Z^2 独立地为可以被羟基、氧或 C_{1-6} 烷基取代的直链的 C_{1-4} 亚烷基等。

C_{1-6} 烷基的例子为直链的或支链的 C_{1-6} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

30 直链的 C_{1-4} 亚烷基的例子为诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等直链的 C_{1-4} 亚烷基。

可以被羟基、氧或 C_{1-6} 烷基取代的直链的 C_{1-4} 亚烷基的例子为未取代



的直链的 C_{1-4} 亚烷基, 更优选未取代的直链的 C_{1-2} 亚烷基。

更优选的环 B 的例子为吡啶、吡嗪等。

在上式中, X 和 Y 相同或不同, 并独立地为一个键、O 或 $S(O)_p$ (p 为 0-2 的整数)、 NR^4 (其中 R^4 为 H 或低级烷基) 或可以含有 1-3 个杂原子的二价直链低级烷基, 其中二价直链低级烷基可以有取代基。

R^4 所代表的低级烷基的例子为直链的或支链的 C_{1-6} 烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

X 和 Y 所代表的二价直链低级烷基的例子是从低级 (C_{1-6}) 烷基的相同或不同的碳原子上去掉一个氢原子 (总共两个氢原子) 而形成的基团, 该基团的烷基链中可以选择性地含有选自 O 和 S 的杂原子。

具体的二价直链低级烷基的例子是:

(i) C_{1-6} 亚烷基, 例如 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 和 $(CH_2)_6-$,

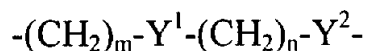
(ii) C_{2-6} 亚链烯基, 例如 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH=CH-(CH_2)_2-$ 和 $-(CH_2)_3-CH=CH-CH_2-$,

(iii) C_{2-6} 亚炔基, 例如 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-C\equiv C-(CH_2)_2-$ 和 $-(CH_2)_3-C\equiv C-CH_2-$ 等。

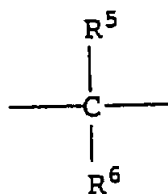
X 和 Y 所代表的可以含有 1-3 个杂原子的二价直链低级烷基的取代基例子为上述 Ar^1 和 Ar^2 所代表的可以被取代的芳基的取代基, 特别优选羟基或 O。

优选的 X 的例子为一个键、O 或 NH, 更优选一个键或 O。

优选的 Y 的例子为下式所代表的基团:



其中 Y^1 和 Y^2 相同或不同, 并独立地为一个键、O、 $S(O)_p$ (其中 p 如上所定义)、 NR^4 (其中 R^4 如上所定义)、羰基、羰基氧基或下式所代表的基团:





其中 R^5 和 R^6 相同或不同，并独立地为羟基或 C_{1-4} 烷基； m 和 n 独立地为 0-4 的整数，而且 $m+n$ 不超过 6。

R^5 和 R^6 所代表的 C_{1-4} 烷基是直链的或支链的 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

5 更优选的 Y 的例子为：

- (i) C_{1-6} 亚烷基，(ii) $-(CH_2)_{p^1}O-$ ，(iii) $-(CH_2)_{p^1}NH-$ ，(iv) $-(CH_2)_{p^1}S-$ ，
 (v) $-(CH_2)_{q^1}CH(OH)(CH_2)_{q^2}O-$ ，(vi) $-(CH_2)_{q^1}CH(OH)(CH_2)_{q^2}NH-$ ，
 (vii) $-(CH_2)_{q^1}CH(OH)(CH_2)_{q^2}S-$ ，(viii) $-(CH_2)_{p^1}CONH-$ ，
 (ix) $-COO(CH_2)_{p^1}O-$ ，(x) $-COO(CH_2)_{p^1}NH-$ ，(xi) $-COO(CH_2)_{p^1}S-$ ，
 10 (xii) $-(CH_2)_{q^1}O(CH_2)_{q^2}O-$ ，(xiii) $-(CH_2)_{q^1}O(CH_2)_{q^2}NH-$ ，或
 (xiv) $-(CH_2)_{q^1}O(CH_2)_{q^2}S-$ ，其中 p^1 是 1-6 的整数， q^1 和 q^2 是 1-3 的整数，等。

其中，优选一个键、 $-(CH_2)_2O-$ 、 $-(CH_2)_3O-$ 、 $-(CH_2)_4O-$ 、 $-(CH_2)_6O-$ 、
 $(CH_2)_2NH-$ 、 $-(CH_2)_3NH-$ 、 $-(CH_2)_4NH-$ 、 $-(CH_2)_3S-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-O-$ 、
 $(CH_2)_2-CO-NH-$ 、 $-CH_2-CO-NH-$ 、 $-CO-O-(CH_2)_2O-$ 、 $-CO-O-(CH_2)_3O-$ 、
 15 $(CH_2)_6-NH-$ 、 $-(CH_2)_6-S-$ 、 $-(CH_2)_6-O-$ 、 $-(CH_2)_2O-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2O-(CH_2)_2-S-$
 等。

在上述的式(I)中，A 是氮原子或 CR^7 ，其中 R^7 是 H、卤素、可以被取代的烃基、酰基或可以被取代的羟基。

R^7 所代表的卤素原子的例子是氟、氯、溴或碘。

20 R^7 所代表的烃基的例子为从烃基化合物中去掉一个氢原子而形成的基团，具体的例子为直链或环状的烃基，例如烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基、芳烷基等，其中优选 C_{1-16} 链烃基(直链或带支链的)或环状的烃基，更优选的例子为：

(a) 烷基，优选低级烷基(例如 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基)，

(b) 链烯基，优选低级链烯基(例如 C_{2-6} 链烯基，如乙烯基、烯丙基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、仲丁烯基)，

(c) 链炔基，优选低级链炔基(例如 C_{2-6} 链炔基，如炔丙基、乙炔基、丁炔基、1-己炔基)，

30 (d) 环烷基，优选低级环烷基(例如 C_{3-6} 环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基，这些环烷基可以与选择性地含有 1-3 个低级烷氧基(例如 C_{1-6} 烷氧



基, 如甲氧基) 的苯环稠合),

(e) 芳基(例如 C_{6-14} 芳基, 如苯基、甲苯基、二甲苯基、联苯基、1-萘基、2-萘基、2-茛基、1-蒽基、2-蒽基、9-蒽基、1-菲基、2-菲基、3-菲基、4-菲基或 9-菲基, 优选苯基,

5 (f) 芳烷基(例如 C_{7-16} 芳烷基, 如苄基、乙氧基苄基、二苄基甲基、1-萘基甲基、2-萘基甲基、2-苄基乙基、2-二苄基乙基、1-苄基丙基、2-苄基丙基、3-苄基丙基、4-苄基丁基或 5-苄基戊基, 优选苄基)。

R^7 所代表的烃基取代基的例子为上述 Ar^1 和 Ar^2 所代表的芳基的取代基。

10 R^7 所代表的酰基的例子为 $-(C=O)-R^9$ 、 $-SO_2-R^9$ 、 $-SO-R^9$ 、 $-(C=O)NR^{10}R^9$ 、 $-(C=O)O-R^9$ 、 $-(C=S)O-R^9$ 或 $-(C=S)NR^{10}R^9$, 其中 R^9 是 H、可以被取代的烃基或可以被取代的羟基; 而 R^{10} 是 H 或低级烷基(例如 C_{1-6} 烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等, 优选 C_{1-3} 烷基, 如甲基、乙基、丙基、异丙基等)。

15 其中, 优选 $-(C=O)-R^9$ 、 $-SO_2-R^9$ 、 $-SO-R^9$ 、 $-(C=O)NR^{10}R^9$ 、 $-(C=O)O-R^9$, 更优选 $-(C=O)-R^9$ 。

R^9 所代表的烃基的例子为从烃基化合物中去掉一个氢原子而形成的基团, 具体的例子为链烃基(直链或带支链的)或环状的烃基, 例如烷基、链烯基、链炔基、环烷基、芳基、芳烷基等, 特别地, 使用上述 R^7 所代表的烃基等, 其中优选 C_{1-16} 直链或环状的烃基, 更优选低级(C_{1-6})烷基。

R^9 所代表的烃基的取代基的例子为上述 Ar^1 和 Ar^2 所代表的芳基取代基等。

R^7 所代表的可以被取代的羟基的例子为: (i) 羟基或(ii)被一个基团(例如上述的可以被取代的烃基)取代的羟基, 而不是羟基的氢原子。

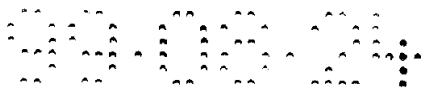
25 优选的 R^7 的例子为: (i) H, (ii) 可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基, (iii) C_{1-6} 烷氧基, (iv) C_{1-6} 烷氧基羰基, (v) 羧基等, 特别优选 H、卤素、 C_{1-6} 烷基、

C_{1-6} 烷氧基羰基和羧基。

优选的 A 的例子是 N、 CR^7 , 其中 R^7 是 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基、

30 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基, 特别优选 N 和 CH。

在上式(I)中, R^1 、 R^2 和 R^3 相同或不同, 并独立地为 H、卤素原子、



可以被取代的烃基、酰基或可以被取代的羟基。

R^1 、 R^2 和 R^3 所代表的卤素原子的例子为氟、氯、溴、碘等。

R^1 、 R^2 和 R^3 所代表的烃基的例子为 R^7 所代表的烃基等。

R^1 、 R^2 和 R^3 所代表的酰基的例子为 R^7 所代表的酰基等。

5 R^1 、 R^2 和 R^3 所代表的可以被取代的羟基的例子为 R^7 所代表的可以被取代的羟基等。

优选的 R^1 、 R^2 和 R^3 的例子是相同或不同，并独立地为：(i)H，(ii)可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基，(iii) C_{1-6} 烷氧基，(iv) C_{1-6} 烷氧基羰基，(v)羧基，(vi) C_{6-14} 芳基(优选苯基)等，更优选(i)H，(ii)可以被羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{1-6} 烷基，(iii) C_{1-6} 烷氧基，(iv) C_{1-6} 烷氧基羰基，(v)羧基等。

15 更优选的 R^1 的例子为：(i)H，(ii)可以被羧基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、羟基或选择性地含有一个或两个 C_{1-6} 烷基取代基的氨基甲酰基取代的 C_{1-6} 烷基，(iii) C_{6-14} 芳基，(iv) C_{1-6} 烷氧基，(v) C_{1-6} 烷氧基羰基，(vi)羧基，(vii)可以被选择性地含有羧基或 C_{1-6} 烷氧基羰基取代基的 C_{1-6} 烷基取代的氨基甲酰基，或(viii)可以被 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{3-6} 环烷基等。

优选的 R^2 的例子是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基羰基或羧基等。

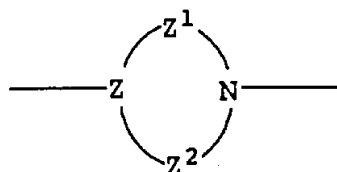
优选的 R^3 的例子是H等。

在上式(I)中， R^8 是H或可以被低级烷基取代的羟基。

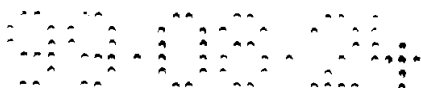
20 R^8 所代表的低级烷基的例子为 C_{1-6} 烷基，如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。

优选的 R^8 的例子为H、羟基等，特别是更优选H。

25 优选的本发明的化合物(I)的例子为下列化合物：其中 Ar^1 和 Ar^2 独立地为：(i)可以被卤素或 C_{1-6} 烷基取代的苯基或(ii)除碳原子外还含有1-4个选自N、S和O的杂原子的5-8员芳香杂环基；环B是下式所代表的环：



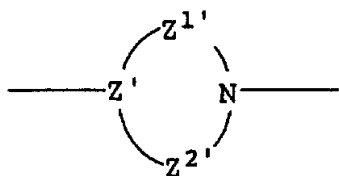
30 其中Z为氮原子或亚甲基； Z^1 和 Z^2 独立地为可以被羟基、氧或 C_{1-6} 烷基取代的直链 C_{1-4} 亚烷基；X是一个键、O或NH；Y是：



- (i) C₁₋₆ 亚烷基, (ii) -(CH₂)^{p¹}O-, (iii) -(CH₂)^{p¹}NH-, (iv) -(CH₂)^{p¹}S-,
 (v) -(CH₂)^{q¹}CH(OH)(CH₂)^{q²}O-, (vi) -(CH₂)^{q¹}CH(OH)(CH₂)^{q²}NH-,
 (vii) -(CH₂)^{q¹}CH(OH)(CH₂)^{q²}S-, (viii) -(CH₂)^{p¹}CONH-,
 (ix) -COO(CH₂)^{p¹}O-, (x) -COO(CH₂)^{p¹}NH-, (xi) -COO(CH₂)^{p¹}S-,
 5 (xii) -(CH₂)^{q¹}O(CH₂)^{q²}O-, (xiii) -(CH₂)^{q¹}O(CH₂)^{q²}NH-, 或
 (xiv) -(CH₂)^{q¹}O(CH₂)^{q²}S-, 其中 p¹ 是 1-6 的整数, q¹ 和 q² 是 1-3 的整数;

A 是 N 或 CR^{7'}, 其中 CR^{7'} 是 H、卤素原子、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基或羧基; R¹ 是: (i) H, (ii) 可以被羧基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、羟基或选择性地含有一个或两个 C₁₋₆ 烷基的氨基甲酰基取代的 C₁₋₆ 烷基, (iii) C₆₋₁₄ 芳基, (iv) C₁₋₆ 烷氧基, (v) C₁₋₆ 烷氧基羰基或 (vi) 羧基, (vii) 可以被选择性地含有羧基或 C₁₋₆ 烷氧基羰基的 C₁₋₆ 烷基取代的氨基甲酰基, 或 (viii) 可以被 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代的 C₃₋₆ 环烷基; R² 是 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基羰基或羧基; R³ 是 H; R⁸ 是 H 或羟基等。

特别是, 更优选下列化合物: 其中 Ar¹ 和 Ar² 独立地为苯基; 环 B 是下
 15 式所代表的环:



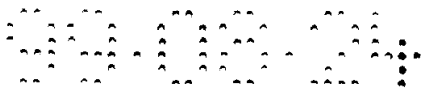
20 其中 Z' 是亚甲基; Z^{1'} 和 Z^{2'} 独立地为亚乙基; X 是 O 或 NH; Y 是 (CH₂)^{p¹}NH-, 其中 p¹ 是 1-6 的整数; A 是 CR^{7''}, 其中 CR^{7''} 是 H 或 C₁₋₆ 烷基; R¹ 是: (i) H, (ii) 可以被羧基或 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代的 C₁₋₆ 烷基, (iii) 可以被选择性地含有一个 C₁₋₆ 烷氧基羰基取代基的 C₁₋₆ 烷基取代的 C₁₋₆ 烷氧基; R² 是 H; R³ 是 H; R⁸ 是 H, 等。

25 更具体的本发明的化合物的例子为:

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其盐(特别是其二富马酸盐),

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸或其盐,

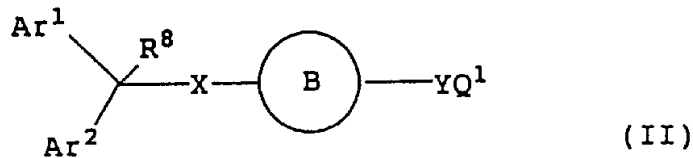
30 N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]哒嗪-2-羰基]-甘氨酸乙酯或其盐,



2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-3-甲基咪唑[1, 2-b]噻嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或盐(特别是其二盐酸盐)、

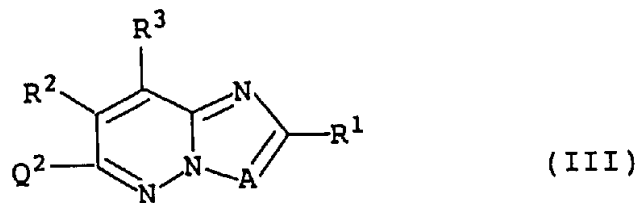
2-[6-[3-[4-(二苯基甲其氨基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑[1, 2-b]噻嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯或其盐等。

5 本发明的化合物(I)或其盐可以通过使一种下式所代表的化合物或其盐:



10

其中 Q¹ 是离去基团, 其它符号如前面所定义, 与一种下式所代表的化合物或其盐反应来生产:



15

其中 Q² 是离去基团, 其它符号如前面所定义。

Q¹ 所代表的离去基团的例子是碱金属例如钠和钾, Q¹ 可以是 H。

20 Q² 所代表的离去基团的例子是卤素(例如氯、溴、碘)、C₆₋₁₀ 芳基磺酰氧基(例如苯磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基)和 C₁₋₄ 烷基磺酰氧基(例如甲磺酰氧基)。

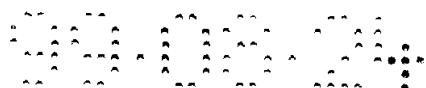
25

在该反应中, 对每摩尔的化合物(II)或其盐, 化合物(III)或其盐的用量一般为 1-5 摩尔, 优选为 1-2 摩尔。该缩合反应一般在碱的存在下进行。碱的例子为碱金属氢化物, 例如氢化钠和氢化钾; 碱金属烷氧化物, 例如甲醇钠和乙醇钠; 碱金属氢氧化物, 例如氢氧化钠和氢氧化钾; 和碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠和碳酸钾。

30

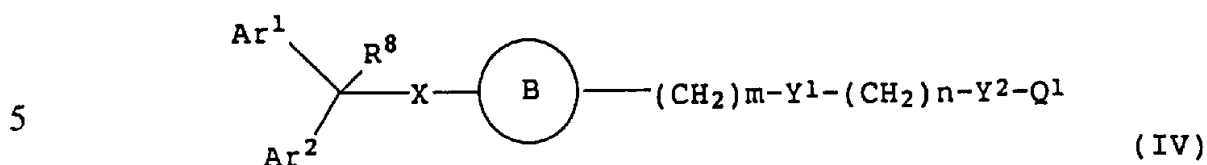
另外, 该反应也可以在惰性溶剂中进行, 惰性溶剂的例子为醇, 如甲醇和乙醇; 醚, 如二恶烷和四氢呋喃; 芳香烃, 如苯、甲苯和二甲苯; 腈, 如乙腈; 酰胺, 如 N, N-二甲基甲酰胺和 N, N-二甲基乙酰胺; 和亚砷, 如二甲基亚砷。

反应温度一般为 10-200 °C, 优选 50-100 °C。



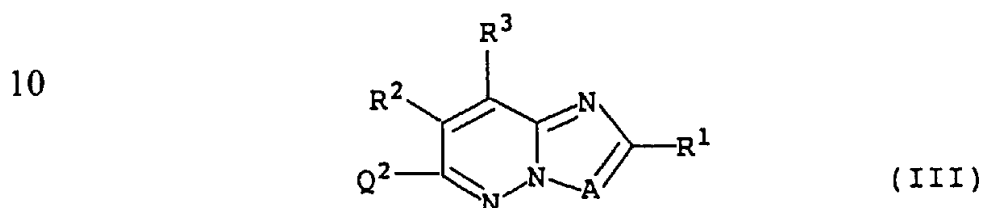
反应时间一般为 30 分钟-24 小时，优选 1-6 小时。

本发明的化合物(I)或其盐也可以通过使下式所代表的化合物或其盐：



其中符号的定义与前面相同，

与下式所代表的化合物或其盐反应而产生：



其中符号的定义与前面相同。

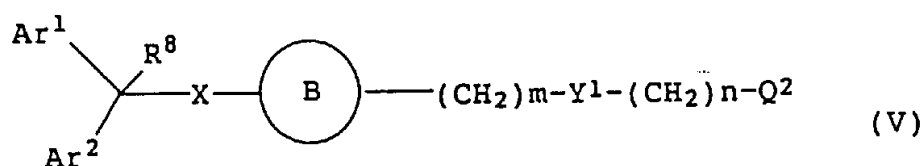
15 在该反应中，对每摩尔的化合物(IV)或其盐，化合物(III)或其盐的用量一般为 1-5 摩尔，优选为 1-2 摩尔。该缩合反应优选在碱的存在下进行。碱的例子为碱金属氢化物，例如氢化钠和氢化钾；碱金属烷氧化物，例如甲醇钠和乙醇钠；碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾；和碳酸盐，例如碳酸钠和碳酸钾。

20 另外，该反应也可以在惰性溶剂中进行，惰性溶剂的例子为醇，如甲醇和乙醇；醚，如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；腈，如乙腈；酰胺，如 N, N-二甲基甲酰胺和 N, N-二甲基乙酰胺；和亚砷，如二甲基亚砷。

反应温度一般为 10-200 °C，优选 50-100 °C。

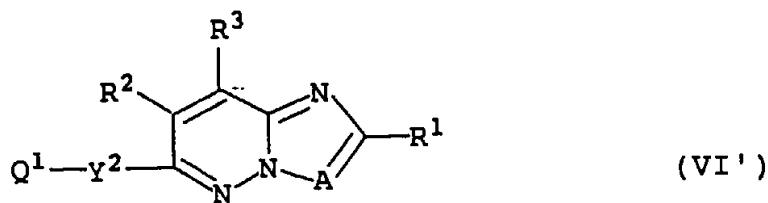
反应时间一般为 30 分钟-24 小时，优选 1-6 小时。

25 本发明的化合物(I)或其盐也可以通过使下式所代表的化合物或其盐：



30 其中符号的定义与前面相同，

与下式所代表的化合物或其盐反应而产生：



5 其中符号的定义与前面相同。

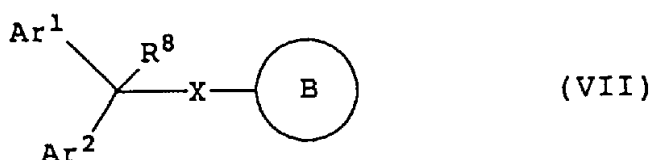
在该反应中，对每摩尔的化合物(V)或其盐，化合物(VI')或其盐的用量一般为 1-5 摩尔，优选为 1-2 摩尔。该缩合反应一般在碱的存在下进行。碱的例子为碱金属氢化物，例如氢化钠和氢化钾；碱金属烷氧化物，例如甲醇钠和乙醇钠；碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾；和碳酸盐，例如碳酸钠和碳酸钾。

另外，该反应也可以在惰性溶剂中进行，惰性溶剂的例子为醇，如甲醇和乙醇；醚，如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；腈，如乙腈；酰胺，如 N, N-二甲基甲酰胺和 N, N-二甲基乙酰胺；和亚砷，如二甲基亚砷。

15 反应温度一般为 10-200 °C，优选 50-100 °C。

反应时间一般为 30 分钟-24 小时，优选 1-6 小时。

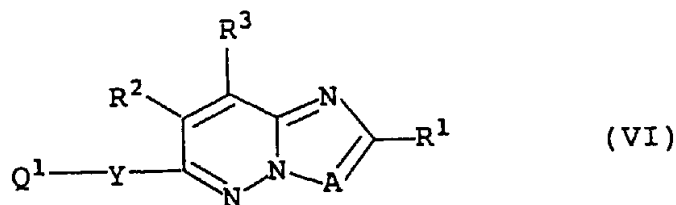
本发明的化合物(I)或其盐也可以通过使下式所代表的化合物或其盐：



20

其中符号的定义与前面相同，

与下式所代表的化合物或其盐反应来生产：



25

其中符号的定义与前面相同。

30 在该反应中，对每摩尔的化合物(VI)或其盐，化合物(VII)或其盐的用量一般为 1-5 摩尔，优选为 1-2 摩尔。该缩合反应一般在碱的存在下进行。碱的例子为碱金属氢化物，例如氢化钠和氢化钾；碱金属烷氧化物，例如甲

醇钠和乙醇钠；碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠和氢氧化钾；和碱金属碳酸盐，例如碳酸钠和碳酸钾。

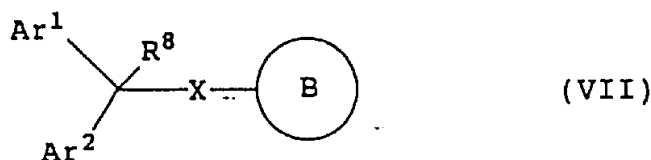
另外，该反应也可以在惰性溶剂中进行，惰性溶剂的例子为醇，如甲醇和乙醇；醚，如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；腈，如乙腈；酰胺，如N，N-二甲基甲酰胺和N，N-二甲基乙酰胺；和亚砷，如二甲基亚砷。

反应温度一般为 10-200 °C，优选 50-100 °C。

反应时间一般为 30 分钟-24 小时，优选 1-6 小时。

本发明的化合物(I)或其盐也可以通过使下式所代表的化合物或其盐：

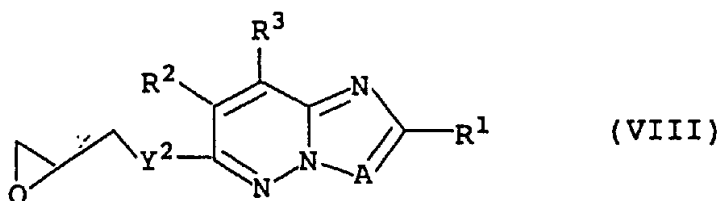
10



15 其中符号的定义与前面相同，

与下式所代表的化合物或其盐反应来生产：

20



其中符号的定义与前面相同。

在该反应中，对每摩尔的化合物(VII)或其盐，化合物(VIII)或其盐的用量一般为 1-5 摩尔，优选为 1-2 摩尔。

25 另外，该反应也可以在惰性溶剂中进行，惰性溶剂的例子为醇，如甲醇和乙醇；醚，如二噁烷和四氢呋喃；芳香烃，如苯、甲苯和二甲苯；腈，如乙腈；酰胺，如N，N-二甲基甲酰胺和N，N-二甲基乙酰胺；和亚砷，如二甲基亚砷。

反应温度一般为 10-200 °C，优选 50-100 °C。

30 反应时间一般为 30 分钟-24 小时，优选 1-6 小时。

当得到游离形式的化合物(I)时，可以用常规的方法把它转变为盐。当



得到盐形式的化合物(I)时, 可以用常规的方法把它转变为游离形式或另一种盐。这样得到的化合物(I)或其盐可以用已知的手段(例如溶剂萃取、调节 pH 值、液液转变、盐析、结晶、重结晶和色谱)分离和纯化。当化合物(I)或其盐含有旋光异构体时, 可以用常规的旋光异构体拆分方法把它拆分为 R-和 S-构型。

下面描述用作生产化合物(I)或其盐的原料的化合物(II)-(VIII)或其盐的生产方法。这些化合物的盐例如包括与无机酸(例如盐酸、磷酸、氢溴酸、硫酸)的盐和与有机酸(例如乙酸、甲酸、丙酸、富马酸、马来酸、丁二酸、酒石酸、柠檬酸、苹果酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸)的盐。条件是这些化合物有一个作为其取代基的酸性基团(例如羧基), 该酸性基团可以与无机碱(例如碱金属或碱土金属例如钠、钾、钙或镁, 或氨)或有机碱(例如三-(C₁₋₃烷基)胺, 如三乙胺)形成盐。

原料化合物(II)和(IV)或其盐例如可以用 Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 32, p.583(1989)中所述的方法或其改进的方法合成。

原料化合物(III)或其盐例如可以用 Journal of Organic Chemistry, Vol. 39, p.2143(1974)中所述的方法或其改进的方法合成。

原料化合物(V)或其盐例如可以用未审查的日本专利公开号 2739/1987 中所述的方法或其改进的方法合成。

原料化合物(VI)和(VIII)或其盐例如可以用未审查的日本专利公开号 223287/1991 中所述的方法或其改进的方法合成。

原料化合物(VII)或其盐例如可以用 Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38, p.2472(1995)中所述的方法或其改进的方法合成。

虽然这样得到的这些原料化合物或其盐可以用已知的手段(例如溶剂萃取、调节 pH 值、液液转变、盐析、结晶、重结晶和色谱)分离和纯化, 但是也可以不经过纯化, 直接以反应混合物的形式把它们用作下一步反应的原料。

另外, 当用于合成上述所要的化合物和原料化合物的每一反应中所用的原料化合物含有氨基、羧基或羟基取代基时, 这些取代基可以含有多肽化学等中常用的保护基团; 在反应完成后, 去掉(如果合适的话)保护基团, 可以得到所要的化合物。

氨基的保护基团例如包括甲酰基、可以含有一个取代基的 C₁₋₆ 烷基羰



基(例如乙酰基、乙基羰基)、苯基羰基、C₁₋₆烷氧基羰基(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基)、苯氧基羰基、C₇₋₁₀芳烷基羰基(例如苄基羰基)、三苯甲基、邻苯二甲酰基和N,N-二甲基氨基亚甲基。这些基团的取代基包括卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)、C₁₋₆烷基羰基(例如甲基羰基、乙基羰基、丁基羰基)和硝基,取代基的数目为1-3个。

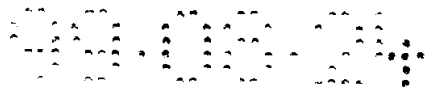
羧基的保护基团例如包括可以有一个取代基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基)的C₁₋₆烷基、苯基、三苯甲基和甲硅烷基。这些基团的取代基包括卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)、甲酰基、C₁₋₆烷基羰基(例如乙酰基、乙基羰基、丁基羰基)和硝基,取代基的数目为1-3个。

羟基的保护基团例如包括可以有一个取代基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基)的C₁₋₆烷基、苯基、C₇₋₁₀芳烷基(例如苄基)、甲酰基、C₁₋₆烷基羰基(例如乙酰基、乙基羰基)、苯氧基羰基、苯甲酰基、C₇₋₁₀芳烷基羰基(例如苄基羰基)、吡喃基、呋喃基和甲硅烷基。这些基团的取代基包括卤素原子(例如氟、氯、溴、碘)、C₁₋₆烷基(例如甲基、乙基、正丙基)、苯基、C₇₋₁₀芳烷基(例如苄基)和硝基,取代基的数目为1-4个。

可以用常用的已知方法或其改进的方法去掉保护基团,这些方法包括用酸、碱、还原剂、紫外线、肼、苯肼、N-甲基二硫代氨基甲酸钠、四丁基氟化铵、乙酸钡等处理。

本发明的化合物(I)或其盐可以作为抗过敏剂安全地用于哺乳动物(例如人、老鼠、狗、大鼠、牛)中,因为它具有优良的抗过敏、抗组胺、消炎、抑制PAF(血小板活化因子)或抑制嗜酸细胞趋化性等的活性,而且毒性低(急毒性:LD₅₀>2g/kg)。化合物(I)或其盐具有抑制嗜酸细胞趋化性和抗组胺的活性,因此可用于治疗或预防上述哺乳动物的过敏性疾病,例如慢性荨麻疹、特应性皮炎、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎和过敏性肺炎;皮肤病例如湿疹、疱疹性皮炎和牛皮癣;和呼吸道疾病例如嗜酸性肺炎(PIE综合症)和哮喘等。优选地,化合物(I)或其盐可用作治疗或预防哮喘、过敏性结膜炎、过敏性鼻炎、慢性荨麻疹、特应性皮炎等的药,给药方式可以是口服或另一种给药途径。

另外,本发明的制剂可以含有除化合物(I)或其盐之外的其它药学活性组分。这样的药学活性组分例如包括抗哮喘剂(例如茶碱、丙卡特罗、酮替芬、氮革斯汀、seratrodast)、抗过敏剂(例如酮替芬、特非那定、氮革斯汀、



依匹斯汀)、消炎剂(例如双氯芬酸钠、布洛芬、吲哚美辛)、抗菌剂(例如头孢克肟、头孢定涅、氧氟沙星、托磺沙星)和抗真菌剂(例如氟康唑、伊曲康唑)。只要实现了本发明的目的,就不限于这些化合物,并且可以适当的混合比例使用。可用的制剂形式包括例如片剂(包括糖衣片剂和薄膜包衣的片剂)、药丸、胶囊(包括微胶囊)、粒剂、极微细的粉剂、粉末、糖浆、乳液、悬浮液、针剂、吸入剂和油膏。这些制剂可用常规方法(例如 Pharmacopoeia of Japan 中所述的方法)制备。

在本发明的制剂中,根据制剂剂型的不同,化合物(I)或其盐的含量一般占整个制剂重量的 0.01-100%, 优选 0.1-50%, 更优选 0.5-20%。

具体地,可以通过用适当的方法使药学活性成分或者药学活性成分与赋形剂、粘合剂、崩解剂和其它合适的添加剂的均匀混合物形成颗粒,然后加入润滑剂等,再把混合物压制成形来制成片剂,或者通过直接压制药学活性成分或药学活性成分与赋形剂、粘合剂、崩解剂和其它合适的添加剂的均匀混合物来制成片剂,或者把事先制成的药学活性成分或其与适当的添加剂的均匀混合物的颗粒压制成形而制成片剂。必要时,这些片剂中可以掺入着色剂、矫味剂等,可以用适当的包衣剂包衣。

可以通过把给定量的药物溶解、悬浮或乳化在水性溶剂(例如针剂用水、生理盐水或林格注射液)或非水性溶剂(例如植物油)中并稀释到一定量,或者把一定量的药物转移到注射用的容器中并密封容器来生产针剂。

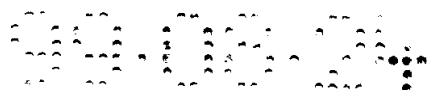
用于口服制剂的载体的例子为制药中常用的物质,例如淀粉、甘露醇、结晶纤维素和羧甲基纤维素钠。用于针剂的载体的例子为蒸馏水、生理盐水、葡萄糖溶液和输液。如果合适的话,也可以加入制药中常用的其它添加剂。

根据病人年龄、体重、症状、给药方式、给药频度和其它因素的不同,依据活性组分(化合物(I)或其盐)的每日剂量,这些制剂的每日剂量一般为 0.1-100mg/kg, 优选 1-50mg/kg, 更优选 1-10mg/kg, 对每个成年的哮喘病人来说,每天分一次或两次服用。

实现本发明的方式

通过下面的实施例、参考例、配制例和试验例,对本发明作更加详细的描述,但是不能把它们解释为对本发明的限制。

在下面的实施例和参考例中,通过观察 TLC(薄层色谱)来检测含有所要



产物的组分。在 TLC 观测中，使用 Merck 公司生产的 60F₂₅₄ 作为 TLC 板，用 UV 监测仪作为检测手段。

实施例 1

5 6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

把 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙醇(466mg)溶于干燥的四氢呋喃(10ml)中，然后加入叔丁醇钠(173mg)。加热回流混合物 30 分钟，冷却混合物后，向其中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(268mg)。把所得的混合物加热回流 3 小时。混合物冷却后，向其中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯和甲醇(10: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并溶于乙酸乙酯(10ml)中，然后加入 4N HCl-乙酸乙酯溶液(0.7ml)。所得的结晶用 95%乙醇水溶液重结晶，得到标题化合物(413mg)。

熔点: 251-253 °C。

15 C₂₅H₃₀N₆OCl₂ 的元素分析:

计算值(%): C, 59.88; H, 6.03; N, 16.76

测定值(%): C, 59.76; H, 6.09; N, 16.80

实施例 2

20 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇(390mg)溶于干燥的四氢呋喃(10ml)中，然后加入叔丁醇钠(127mg)。加热回流混合物 30 分钟，冷却混合物后，向其中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(215mg)。把所得的混合物加热回流 3 小时。混合物冷却后，向其中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(95: 5: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并溶于乙醇(10ml)中，把富马酸(93g)加入溶液中以沉淀结晶。所得的结晶用乙醇重结晶，得到标题化合物(218mg)。

熔点: 157-159 °C。

30 C₃₀H₃₃N₅O₆ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.39; H, 5.94; N, 12.51



测定值(%): C, 64.16; H, 5.71; N, 12.32

实施例 3

6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙氧基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

- 5 把 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙醇(466mg)溶于干燥的四氢呋喃(10ml)中, 然后加入叔丁醇钠(173mg)。加热回流混合物 30 分钟, 冷却混合物后, 向其中加入 6-氯-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(295mg)。把所得的混合物加热回流 3 小时。混合物冷却后, 向其中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。
- 10 残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和甲醇(10: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并溶于乙醇(10ml)中, 然后加入 1N HCl(3ml)。所得的结晶用乙酸乙酯重结晶, 得到标题化合物(582mg)。

熔点: 177 °C。

$C_{28}H_{36}N_6OCl_2$ 的元素分析:

- 15 计算值(%): C, 59.89; H, 6.82; N, 14.97
测定值(%): C, 59.47; H, 6.89; N, 14.45

实施例 4

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

- 20 把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇(488mg)溶于干燥的四氢呋喃(10ml)中, 然后加入叔丁醇钠(173mg)。加热回流混合物 30 分钟, 冷却混合物后, 向其中加入 6-氯-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(295mg)。把所得的混合物加热回流 3 小时。混合物冷却后, 向其中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下
- 25 浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(95: 5: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并溶于乙醇(10ml)中, 把富马酸(93g)加入溶液中以沉淀结晶。所得的结晶用乙醇重结晶, 得到标题化合物(385mg)。

熔点: 163-165 °C。

- 30 $C_{33}H_{39}N_5O_6$ 的元素分析:

计算值(%): C, 65.87; H, 6.53; N, 11.64



测定值(%): C, 65.77; H, 6.46; N, 11.71

实施例 5

6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪嗪的生产

5 步骤 A:

6-(3-羟基丙基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪嗪

把 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪嗪(928mg)溶于乙醇(10ml)中。向溶液中加入 3-氨基-1-丙醇(1.23g)。加热回流混合物 20 小时。冷却后, 在减压下把混合物浓缩到一半的体积。得到的沉淀用乙醇洗涤并干燥, 得到标题化合物(835mg)。

熔点: 193-194 °C。

$C_8H_{11}N_5O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 49.73; H, 5.74; N, 36.25

测定值(%): C, 49.70; H, 5.53; N, 36.28

15 步骤 B:

把 6-(3-羟基丙基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪嗪(450mg)悬浮于四氢呋喃(15ml)中。

把 N-乙基二异丙基胺(582mg)和甲磺酰氯(533mg)加入悬浮液中, 所得的混合物在室温下搅拌 1 小时, 向混合物中加入冰水和氯化钠, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。把残留物溶解于 N, N-二甲基甲酰胺(10ml)中, 然后加入 1-(二苯基甲基)哌嗪(504mg)、碘化钠(298mg)和碳酸钾(276mg)。混合物在 60 °C 下搅拌 2 小时, 然后冷却, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(90: 10: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分浓缩, 得到的结晶用乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(281mg)。

熔点: 139-140 °C。

$C_{25}H_{29}N_7 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

30 计算值(%): C, 68.78; H, 6.93; N, 22.46

测定值(%): C, 68.72; H, 6.86; N, 22.16



实施例 6

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 6-(3-羟基丙基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(290mg)悬浮于四氢呋喃(15ml)中。把 N-乙基二异丙基胺(388mg)和甲磺酰氯(344mg)加入悬浮液中, 所得的混合物在室温下搅拌 1 小时, 向混合物中加入冰水和氯化钠, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。把残留物溶解于 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 然后加入 4-(二苯基甲氧基)哌啶(352mg)、碘化钠(208mg)和碳酸钾(193mg)。混合物在室温下搅拌 15 小时, 在 60 °C 下搅拌 3 小时, 然后冷却, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(90: 10: 1)的混合物洗脱。浓缩含有目的化合物的馏分, 得到的结晶用乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(209mg)。

15 熔点: 136-138 °C。

$C_{26}H_{30}N_6O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 70.56; H, 6.83; N, 18.99

测定值(%): C, 70.43; H, 6.83; N, 19.04

实施例 7

20 6-[3-[4-(二苯基甲基)哌啶基]丙基硫基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A:

6-(3-溴代丙基硫基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪

把 3-巯基丙酸甲酯(3.9ml)溶于甲醇(40ml)中, 然后加入 2N 甲醇钠的甲醇(15ml)溶液和 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(1.55g)。加热回流混合物小时, 冷却后, 在减压下浓缩混合物。向残留物中加入乙酸乙酯, 收集得到的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 再把结晶悬浮于四氢呋喃(40ml)中, 然后加入 1, 3-二溴丙烷(3.06ml), 加热回流混合物 2 小时, 然后冷却, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。向残留物中加入混合溶剂乙酸乙酯-己烷(1: 1), 收集得到的结晶并干燥, 得到标题化合物(1.97g)。

熔点: 133-135 °C。

$C_8H_9N_4SBr$ 的元素分析:

计算值(%): C, 35.18; H, 3.32; N, 20.51

测定值(%): C, 35.11; H, 3.13; N, 20.43

5 步骤 B:

把 6-(3-溴代丙基硫基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(546mg)和 1-(二苯基甲基)哌嗪(505mg)溶于乙腈(15ml)中, 然后加入碘化钠(373mg)和碳酸钾(277mg)。混合物在 50-60 °C 下搅拌 15 小时, 然后加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和甲醇(95: 5)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 收集得到的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(507mg)。

熔点: 128-130 °C。

$C_{25}H_{28}N_6S$ 的元素分析:

15 计算值(%): C, 67.54; H, 6.35; N, 18.90

测定值(%): C, 67.25; H, 6.29; N, 18.78

实施例 8

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基硫基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

20 把 6-(3-溴代丙基硫基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(546mg)和 4-(二苯基甲氧基)哌啶(535mg)溶于乙腈(15ml)中, 然后加入碘化钠(373mg)和碳酸钾(277mg)。混合物在 50-60 °C 下搅拌 15 小时, 冷却后, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(95: 5: 1)的混合物洗脱。收集并浓缩含有目的化合物的馏分, 把残留物溶于乙醇(20ml)中, 然后加入富马酸(159mg), 收集得到的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(435mg)。

熔点: 185-187 °C。

$C_{30}H_{33}N_5O_5S \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

30 计算值(%): C, 61.63; H, 5.86; N, 11.98

测定值(%): C, 61.98; H, 5.83; N, 11.95



实施例 9

6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基硫基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A:

5 6-(3-氯丙基硫基)-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪

把 3-巯基丙酸甲酯(3.9ml)溶于甲醇(40ml)中, 然后加入 2N 甲醇钠的甲醇(15ml)溶液和 6-氯-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(1.97g)。加热回流混合物 40 分钟, 冷却后, 在减压下浓缩混合物。向残留物中加入乙酸乙酯, 收集得到的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 再把结晶悬浮于四氢呋喃(40ml)
10 中, 然后加入 1-溴-3-氯丙烷(2ml), 加热回流混合物 2 小时, 然后冷却, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用己烷和乙酸乙酯的混合物(2 : 3)洗脱, 收集含有目的化合物的馏分并在减压下浓缩。收集得到的结晶并干燥, 得到标题化合物(2.39g)。

15 熔点: 82-83 °C。

$C_{11}H_{15}N_4S$ 的元素分析:

计算值(%): C, 48.79; H, 5.58; N, 20.69

测定值(%): C, 48.79; H, 5.53; N, 20.87

步骤 B:

20 把 6-(3-氯丙基硫基)-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(542mg)和 1-(二苯基甲基)哌嗪(555mg)溶于乙腈(15ml)中, 然后加入碘化钠(447mg)和碳酸钾(277mg)。把混合物加热回流 20 小时, 冷却后, 向混合物中加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 然后用乙酸乙酯萃取。收
25 集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到的结晶在乙酸乙酯和乙醚的混合物(1 : 1)中重结晶并干燥, 得到标题化合物(607mg)。

熔点: 137-139 °C。

$C_{28}H_{34}N_6S$ 的元素分析:

计算值(%): C, 69.10; H, 7.04; N, 17.28

30 测定值(%): C, 69.04; H, 7.06; N, 17.33

实施例 10



6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基硫基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪富马酸盐的生产

5 把 6-(3-氯丙基硫基)-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪(542mg)和 4-(二苯基甲氧基)哌啶(535mg)溶于乙腈(15ml)中, 然后加入碘化钠(447mg)和碳酸钾(277mg)。加热回流混合物 15 小时, 冷却后, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和甲醇(95: 5)的混合物洗脱。收集并浓缩含有目的化合物的馏分, 把残留物溶于乙醇(20ml)中, 然后加入富马酸(196mg), 收集得到的结晶, 用乙醇洗涤并干燥, 得到标题化合物
10 (780mg)。

熔点: 164-165 °C。

$C_{33}H_{39}N_5O_5S$ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.16; H, 6.36; N, 11.34

测定值(%): C, 64.45; H, 6.49; N, 11.67

15 实施例 11

6-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪的生产
20 把 4-(二苯基甲氧基)哌啶(1.12g)和 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪(558mg)溶于正丁醇(25ml)中, 然后加入 N-乙基二异丙基胺(700mg), 加热回流混合物 17 小时, 冷却后, 在减压下浓缩化合物。向残留物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用己烷和乙酸乙酯(1: 3)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分, 在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(757mg)。

熔点: 137-139 °C。

25 $C_{23}H_{23}N_5O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.67; H, 6.01; N, 18.17

测定值(%): C, 71.75; H, 5.90; N, 18.34

实施例 12

6-[4-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丁基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]
30 噻嗪的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丁二胺(1.83g)和 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1,



5-b]哒嗪(557mg)溶于正丁醇(30ml)中，然后加入 N-乙基二异丙基胺(931mg)，加热回流混合物 14 小时，冷却后，在减压下浓缩化合物，然后加入冰水，用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(45: 5: 1)的混合物洗脱。收集并浓缩含有目的化合物的馏分，收集得到的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到标题化合物(149mg)。

熔点: 102-104 °C。

C₂₇H₃₂N₆O 的元素分析:

计算值(%): C, 71.03; H, 7.06; N, 18.41

10 测定值(%): C, 70.78; H, 6.77; N, 18.40

实施例 13

6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A:

15 6-(2-羟基乙基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪

把 2-氨基乙醇(2.01g)和 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(2.03g)溶于乙醇(22ml)中。加热回流混合物 20 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物，收集得到的结晶并干燥，得到标题化合物(1.48g)。

熔点: 219-221 °C。

20 C₇H₉N₅O 的元素分析:

计算值(%): C, 46.92; H, 5.06; N, 39.09

测定值(%): C, 46.67; H, 5.00; N, 38.93

步骤 B:

25 把 6-(2-羟基乙基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(1.25g)悬浮于四氢呋喃(40ml)中，然后加入 N-乙基二异丙基胺(1.81g)和甲磺酰氯(1.60g)，混合物在室温下搅拌 45 分钟，然后加入冰水和用冰水饱和的氯化钠。混合物用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。把残留物溶解于 N, N-二甲基甲酰胺(21ml)中，然后加入 4-(二苯基甲氧基)哌啶(1.79g)、碘化钠(1.00g)和碳酸钾(927mg)。混合物在室温下搅拌 15 小时，在 60 °C 下搅拌 1.5 小时，然后加入冰水，用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。收集



得到的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到标题化合物(1.13g)。

熔点： 152-154 °C。

$C_{25}H_{28}N_6O$ 的元素分析：

计算值(%)： C, 70.07; H, 6.59; N, 19.61

5 测定值(%)： C, 69.66; H, 6.40; N, 20.03

实施例 14

6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶乙醇(774mg)溶于四氢呋喃(20ml)中，然后
10 加入叔丁醇钠(263mg)。加热回流混合物 30 分钟，冷却后，加入 6-氯[1, 2,
4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(385mg)，加热回流混合物 6 小时。冷却后，向混合
物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，
通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯
和甲醇(10 : 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分，溶于乙醇中，
15 加入富马酸(216mg)酸化，得到的结晶用乙醇重结晶，得到标题化合物
(420mg)。

熔点： 176-177 °C。

$C_{29}H_{31}N_5O_6 \cdot H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)： C, 61.80; H, 5.90; N, 12.43

20 测定值(%)： C, 61.72; H, 5.65; N, 12.03

实施例 15

7-叔丁基-6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙氧基][1, 2, 4]三唑并
[1, 5-b]哒嗪的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶乙醇(740mg)溶于无水四氢呋喃(18ml)中，
25 然后加入叔丁醇钠(251mg)。加热回流混合物 25 分钟，冷却后，加入 7-叔
丁基-6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(501mg)，加热回流混合物 2 小时。
冷却后，向混合物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯
化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯
化，用乙酸乙酯洗脱。收集含有目的化合物的馏分，用乙醇重结晶，得到
30 标题化合物(380mg)。

熔点： 133-135 °C。



$C_{29}H_{35}N_5O_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.73; H, 7.26; N, 14.42

测定值(%): C, 71.47; H, 7.06; N, 14.19

实施例 16

5 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]-2-羟基丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A:

6-(环氧乙烷-2-甲氧基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

10 把缩水甘油(0.13ml)和 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(309mg)悬浮于 N, N-二甲基甲酰胺(5ml)中, 然后在室温下加入 60%的含有油的氢氧化钠(8mg)。搅拌混合物 3 小时, 然后加入氯化钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取。萃取液通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱, 收集含有目的化合物的馏分并干燥, 得到标题化合物(170mg)。

15 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.7-2.9(1H,m), 2.9-3.1(1H,m), 3.3-3.4(1H,m), 4.1-4.4(1H,m), 4.7-4.9(1H,m), 7.11(1H,d,J=9Hz), 8.02(1H,d,J=9Hz), 8.34(1H,s)。

步骤 B:

20 把 6-(环氧乙烷-2-甲氧基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(170mg)和 4-(二苯基甲氧基)哌啶(238mg)悬浮于乙醇(8ml)中。悬浮液在 60 °C 下搅拌 5 小时, 在减压下浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯。收集得到的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(327mg)。

熔点: 133-135 °C。

$C_{26}H_{29}N_5O_3$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.96; H, 6.36; N, 15.24

25 测定值(%): C, 67.84; H, 6.13; N, 15.34

实施例 17

6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]-2-羟基丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

30 把 6-(环氧乙烷-2-甲氧基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(485mg)和 1-(二苯基甲基)哌嗪(764mg)悬浮液乙醇(30ml)中。混合物在 60 °C 下搅拌 15 小时, 在减压下浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯。收集得到的结晶, 用乙



醚洗涤并溶于乙酸乙酯(20ml)中, 加入 4N HCl-乙酸乙酯溶液(5ml), 然后在减压下浓缩。得到的结晶在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(392mg)。

熔点: 242 °C(分解)。

$C_{25}H_{30}N_6O_2Cl_2 \cdot H_2O$ 的元素分析:

5 计算值(%): C, 56.08; H, 6.02; N, 15.69

测定值(%): C, 56.44; H, 6.03; N, 15.84

实施例 18

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙酰胺基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪的生产

10 步骤 A:

6-(3-氯丙酰胺基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪

把 6-氨基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪(0.80g)溶于 N, N-二甲基乙酰胺(7ml)中, 然后在冰冷却下加入 3-氯丙酰氯(0.68ml)。在室温下搅拌混合物 1 小时, 然后倒入冰水中, 再用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物(1: 1)萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。向残留物中加入乙醚, 过滤收集得到的结晶并干燥, 得到标题化合物(0.875g)。

15 ^1H-NMR (d_6 -DMSO) δ ppm: 2.99(2H,t,J=7Hz), 3.91(2H,t,J=7Hz), 8.36, 8.43 (each 1H,d,J=10Hz), 8.57 (1H,s), 11.37(1H,s)。

20 步骤 B:

把 6-(3-氯丙酰胺基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪(339mg)和 4-(二苯基甲氧基)哌啶(401mg)溶于乙腈(15ml)中, 然后加入碘化钠(447mg)和碳酸钾(249mg)。在室温下搅拌混合物 15 小时, 然后加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和甲醇的混合物(85: 15)洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到的结晶在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(495mg)。

熔点: 176-177 °C。

$C_{26}H_{28}N_6O_2$ 的元素分析:

30 计算值(%): C, 68.40; H, 6.18; N, 18.41

测定值(%): C, 68.20; H, 6.00; N, 18.36

实施例 19

6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙酰胺基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 6-(3-氯丙酰胺基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(339mg)和 1-(二苯基甲基)哌嗪(379mg)溶于乙腈(15ml)中, 然后加入碘化钠(447mg)和碳酸钾(249mg)。在室温下搅拌混合物 15 小时, 再加热回流 8 小时, 冷却后, 加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。得到的结晶在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(408mg)。

10 熔点: 176-177 °C。

$C_{25}H_{27}N_7O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 66.65; H, 6.26; N, 21.76

测定值(%): C, 66.36; H, 6.16; N, 21.95

实施例 20

15 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-2-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 6-氯-2-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(655mg)和 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺(1.26g)悬浮于正丁醇(20ml)中, 然后加入 N-乙基二异丙基胺(1.94ml), 加热回流混合物 22 小时, 然后加入冰水和碳酸氢钠, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺的混合物(50: 5: 1)洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩。得到的结晶用己烷洗涤并干燥, 得到标题化合物(547mg)。

熔点: 119-120 °C。

25 $C_{27}H_{32}N_6O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.03; H, 7.06; N, 18.41

测定值(%): C, 70.91; H, 6.95; N, 18.18

实施例 21

30 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-2-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇(743mg)溶于无水四氢呋喃(17ml)中,



然后加入叔丁醇钠(241mg)。把混合物加热到 60 °C 并搅拌 30 分钟, 冷却后, 向混合物中加入 6-氯-2-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(384mg), 然后加热回流 21 小时。冷却后, 向混合物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(50: 5: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分, 得到的结晶用乙醚洗涤并干燥, 得到标题化合物(700mg)。

熔点: 134-136 °C。

$C_{27}H_{31}N_5O_2$ 的元素分析:

10 计算值(%): C, 70.87; H, 6.83; N, 15.31

测定值(%): C, 70.67; H, 6.94; N, 15.34

实施例 22

6-[4-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丁氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

15 把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丁醇(2.04g)溶于无水四氢呋喃(60ml)中, 然后加入 60%的含油的氯化钠(480mg)中。把混合物加热回流 70 分钟, 冷却后, 向混合物中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(927mg)和 N, N-二甲基甲酰胺(30ml), 然后加热回流 18 小时。冷却后, 向混合物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(50: 5: 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分, 把得到的油状的混合物溶于乙醇, 然后加入富马酸(80mg)。在减压下浓缩该混合物, 残留物在甲醇中重结晶, 得到标题化合物(266mg)。

熔点: 159-161 °C。

25 $C_{31}H_{35}N_5O_6$ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.91; H, 6.15; N, 12.21

测定值(%): C, 64.72; H, 6.10; N, 12.06

实施例 23

30 6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙酰胺基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A:



把 6-(2-溴乙酰胺基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(1.32g)溶于 N, N-二甲基乙酰胺(12ml)中, 然后在冰冷却下加入溴代乙酰溴(1.02ml)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 然后倒入冰水中。得到的结晶用水和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到标题化合物(2.37g)。

5 熔点: 210 °C(分解)

$C_7H_6N_5OBr$ 的元素分析:

计算值(%): C, 32.83; H, 2.36; N, 27.35

测定值(%): C, 33.04; H, 2.50; N, 26.84

步骤 B:

10 把 6-(2-溴乙酰胺基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(605mg)和 4-(二苯基甲氧基)哌啶(632mg)溶于乙腈(20ml)中, 然后碳酸钾(391mg)。在室温下搅拌混合物 3 小时, 然后加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。收集得到的结晶, 在乙醇中重结晶并干燥, 得到标题化合物(769mg)。

15 熔点: 158-160 °C。

$C_{26}H_{26}N_6O_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.86; H, 5.92; N, 18.99

测定值(%): C, 67.59; H, 5.91; N, 18.76

实施例 24

20 6-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙酰胺基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 6-(2-溴乙酰胺基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(636mg)和 1-(二苯基甲基)哌嗪(627mg)溶于乙腈(20ml)中, 然后加入碳酸钾(411mg)。在室温下搅拌混合物 2 小时, 然后加入冰水, 再用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。过滤收集得到的结晶, 在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(525mg)。

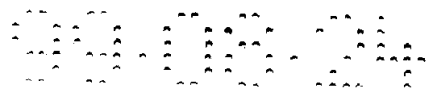
熔点: 203-204 °C。

$C_{24}H_{25}N_7O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.43; H, 5.89; N, 22.93

25 测定值(%): C, 67.22; H, 5.87; N, 22.97

实施例 25



6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基羰基氧基乙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

6-(2-羟基乙氧基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪

把 60% 的含油的氢氧化钠(510mg)悬浮于 N, N-二甲基甲酰胺(70ml)中, 5 然后加入 2-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)乙醇(3.83g)。在室温下搅拌混合物 1 小时, 然后加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(1.98g)。在室温下搅拌混合物 5 小时, 然后倒入冰水中, 用乙醚萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。把残留物溶于四氢呋喃(40ml)中, 然后加入四(正丁基)氟化铵三水合物(2.02g)。在室温下搅拌混合物 10 10 分钟, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用己烷和乙酸乙酯的混合物(1 : 1)洗脱, 收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到标题化合物(0.875g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 4.06(2H,t,J=5Hz), 4.5-4.7(2H,m), 7.10,8.01(each 1H,d,J=10Hz), 8.34(1H,s)。

15 步骤 B:

把 6-(2-羟基乙氧基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(275mg)溶于四氢呋喃(12ml)中, 然后加入羰基二咪唑(544ml)。在室温下搅拌混合物 3 小时, 然后加入 4-(二苯基甲氧基)哌啶(900mg)和 N-乙基二异丙基胺(0.53ml)。在室温下再搅拌混合物 13 小时, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用 20 乙酸乙酯洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到标题化合物(490mg)。

熔点: 75-76 °C。

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_4$ 的元素分析:

计算值(%): C, 65.95; H, 5.75; N, 14.79

25 测定值(%): C, 65.88; H, 5.84; N, 14.88

实施例 26

6-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]羰基氧基]乙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 6-(2-羟基乙氧基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(450mg)溶于四氢 30 呋喃(20ml)中, 然后加入羰基二咪唑(649ml)。在室温下搅拌混合物 3 小时, 然后加入 1-(二苯基甲基)哌嗪(1.07g)和 N-乙基二异丙基胺(0.73ml)。在 60



℃下搅拌混合物 17 小时，在减压下浓缩。向残留物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯和己烷(1 : 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩，得到的结晶在乙酸乙酯中重结晶，
5 得到标题化合物(464mg)。

熔点: 157-159 °C。

$C_{25}H_{26}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.23; H, 5.82; N, 17.98

测定值(%): C, 64.32; H, 5.50; N, 17.56

10 实施例 27

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基羰基氧基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并
[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A:

1-[(3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙氧基羰基]-4-(二苯基甲氧基)哌啶

15 把 3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙醇(2.12g)溶于四氢呋喃(20ml)中，然后加入羰基二咪唑(1.20g)，在室温下搅拌混合物 20 分钟，然后加入 4-(二苯基甲氧基)哌啶(1.98g)和 N-乙基二异丙基胺(1.28ml)。在室温下搅拌混合物 23 小时，在减压下浓缩。向残留物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物
20 用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯和己烷的混合物(1 : 10)，收集含有目的化合物的馏分并浓缩，得到标题化合物(3.95g)。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.04(9H,s), 3.73(2H,t,J=7Hz),

4.21(2H,t,J=7Hz), 5.51(1H,s), 7.2-7.8(20H,m)。

步骤 B:

25 4-(二苯基甲氧基)-1-[(3-羟基丙氧基)羰基]哌啶的生产

把 1-[(3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙氧基羰基]-4-(二苯基甲氧基)哌啶
(1.95g)溶于四氢呋喃(15ml)中，然后加入四(正丁基)氟化铵三水合物
(2.02g)。在室温下搅拌混合物 3 小时，然后在减压下浓缩。残留物用硅胶柱
色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩，得到标
30 题化合物(1.33g)。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.5-2.0(6H,m), 3.1-3.4(2H,m), 3.5-

3.9(5H,m), 4.26(2H,t,J=6Hz), 5.52(1H,s), 7.1-7.5(10H,m)。

步骤 C:

5 把 4-(二苯基甲氧基)-1-[(3-羟基丙氧基)羰基]哌啶(1.33g)溶于四氢呋喃(30ml)中, 然后加入叔丁醇钠(339mg)。在 60 °C 下搅拌混合物 1.5 小时, 冷却后, 向混合物中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(496mg)。加热回流混合物 2 小时, 然后加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到标题化合物(0.730g)。

10 熔点: 119-120 °C。

$C_{27}H_{29}N_5O_4$ 的元素分析:

计算值(%): C, 66.51; H, 6.00; N, 14.36

测定值(%): C, 66.65; H, 5.78; N, 14.64

实施例 28

15 6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基羰基氧基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪盐酸盐的生产

步骤 A:

1-[(3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙氧基羰基]-4-(二苯基甲基)哌嗪的生产

20 把 3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙醇(1.71g)溶于四氢呋喃(16ml)中, 然后加入羰基二咪唑(0.97g), 在室温下搅拌混合物 20 分钟, 然后加入 1-(二苯基甲基)哌嗪(1.51g)和 N-乙基二异丙基胺(1.03ml)。在 60 °C 下搅拌混合物 16 小时, 冷却后, 在减压下浓缩。向残留物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。
25 残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和己烷的混合物(1: 10)洗脱, 收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到标题化合物(2.53g)。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.03(9H,s), 1.7-2.0(2H,m), 2.2-3.6(8H,m), 3.71(2H,t,J=6Hz), 4.21(2H,t,J=6Hz), 4.21(1H,s), 7.1-7.7(20H,m)。

30 步骤 B:

4-(二苯基甲基)-1-[(3-羟基丙氧基)羰基]哌嗪的生产



把 1-[(3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙氧基羰基]-1-(二苯基甲基)哌嗪(2.50g)溶于四氢呋喃(12ml)中, 然后加入四(正丁基)氟化铵三水合物(1.46g)。在室温下搅拌混合物 3 小时, 然后在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和己烷的混合物(1 : 1)洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 得到标题化合物(1.51g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.7-2.0(6H,m), 2.2-3.6(8H,m), 3.64(2H,t,J=6Hz), 4.25(2H,t,J=6Hz), 4.24(1H,s), 7.1-7.5(10H,m)。

步骤 C:

10 把 4-(二苯基甲基)-1-[(3-羟基丙氧基)羰基]哌嗪(1.44g)溶于四氢呋喃(30ml)中, 然后加入叔丁醇钠(429mg)。在 60 °C 下搅拌混合物 0.5 小时, 冷却后, 向混合物中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(627mg)。加热回流混合物 3 小时, 然后加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和己烷的混合物(3 : 1)洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩。把残留物溶于乙酸乙酯(10ml)中, 然后加入 4N HCl 的乙酸乙酯溶液(0.32ml), 在减压下浓缩混合物。得到的结晶在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(0.450g)。

熔点: 167-169 °C。

20 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

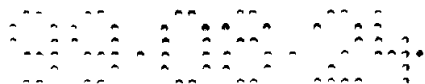
计算值(%): C, 60.29; H, 5.84; N, 16.32

测定值(%): C, 60.52; H, 5.96; N, 16.05

实施例 29

25 6-[6-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]己基氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶己醇(0.905g)溶于四氢呋喃(15ml)中, 然后加入 60%含油的氯化钠(118mg)。加热回流混合物 1 小时。冷却后, 向混合物中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪(381mg), 加热回流混合物 3 小时, 然后加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯、甲醇和三乙胺(50 : 5 : 1)的混合物洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓



缩。把残留物溶于乙酸乙酯(10ml)中, 然后加入富马酸(263mg)的甲醇(10ml)溶液。浓缩混合物, 残留物在乙酸乙酯中重结晶, 标题化合物(0.979g)。

熔点: 136-138 °C。

$C_{33}H_{39}N_5O_6$ 的元素分析:

5 计算值(%): C, 65.87; H, 6.53; N, 11.64

测定值(%): C, 65.79; H, 6.54; N, 11.62

实施例 30

6-[6-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]己基氧基]乙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪唑富马酸盐的生产

10 把 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪乙醇(0.640g)溶于四氢呋喃(10ml)中, 然后加入 60%含油的氯化钠(145mg)。加热回流混合物 1 小时。冷却后, 向混合物中加入 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪唑(281mg), 加热回流混合物 1.5 小时, 然后加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯

15 洗脱。收集含有目的化合物的馏分, 溶于乙酸乙酯(10ml)中, 然后加入富马酸(140mg)的甲醇(10ml)溶液。浓缩混合物, 残留物在乙酸乙酯中重结晶, 标题化合物(189mg)。

熔点: 149-151 °C。

$C_{32}H_{38}N_6O_5 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

20 计算值(%): C, 64.52; H, 6.60; N, 14.11

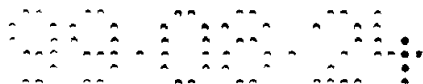
测定值(%): C, 64.95; H, 6.64; N, 13.91

实施例 31

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-2-苯基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪唑盐酸盐的生产

25 把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇(487mg)溶于无水四氢呋喃(10ml)中, 然后加入叔丁醇钠(144mg)。加热回流混合物 40 分钟, 冷却后, 向混合物中加入 6-氯-2-苯基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]咪唑(315mg)。加热回流混合物 4 小时, 冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯和四氢呋喃的混合物(2 : 1)萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。

30 残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯和甲醇的混合物(10 : 1)洗脱。收集含有目的化合物的馏分并浓缩, 溶于乙酸乙酯(10ml)中, 然后加入 4N HCl



的乙酸乙酯溶液(0.25ml), 在减压下浓缩。得到的结晶在乙醇中重结晶, 得到标题化合物(0.334g)。

熔点: 127-129 °C。

$C_{32}H_{34}N_5O_2Cl \cdot H_2O$ 的元素分析:

5 计算值(%): C, 66.95; H, 6.32; N, 12.20

测定值(%): C, 67.01; H, 6.46; N, 12.27

实施例 32

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-2-苯基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

10 把 365mg 6-氯-2-苯基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪和 0.513g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺悬浮于 8ml 正丁醇中, 加入 0.54ml N-乙基二异丙基胺, 然后加热回流 19 小时。加入冰水和碳酸氢钠后, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。得到的结晶在乙酸乙酯中重结晶, 得到 308mg 标题化合物。

熔点: 170-172 °C。

$C_{32}H_{34}N_6O \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 72.84; H, 7.69; N, 15.93

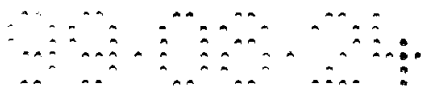
测定值(%): C, 73.08; H, 7.61; N, 16.03

20 实施例 33

2-叔丁基-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

25 把 911mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇溶于 20ml 无水四氢呋喃中, 加入 296mg 叔丁醇钠, 然后加热回流 30 分钟。冷却后, 加入 589mg 2-叔丁基-6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪, 然后加热回流 6 小时。冷却后, 加入冰水, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把残留物溶于 10ml 乙酸乙酯中, 加入 102mg 富马酸溶于 10ml 甲醇的溶液, 然后浓缩。残留物在乙酸乙酯中重结晶, 得到 382mg 标题化合物。

熔点: 170-172 °C。



$C_{34}H_{41}N_5O_6$ 的元素分析:

计算值(%): C, 66.32; H, 6.71; N, 11.37

测定值(%): C, 66.15; H, 6.74; N, 11.28

实施例 34

5 2-叔丁基-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

把 276mg 2-叔丁基-6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪和 0.425g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺悬浮于 8ml 正丁醇中, 加入 0.45ml N-乙基二异丙基胺, 然后加热回流 40 小时。加入冰水和碳酸氢钠, 然后用乙酸乙酯萃取。

10 萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把残留物溶于 10ml 乙酸乙酯中, 加入 40mg 富马酸溶于 5ml 甲醇的溶液, 然后浓缩。加入乙醚研磨残留物, 过滤并收集得到 164mg 标题化合物。

15 熔点: 从 80 °C 开始软化。

$C_{34}H_{42}N_6O_5 \cdot H_2O \cdot 0.5Et_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.55; H, 7.37; N, 12.55

测定值(%): C, 64.79; H, 7.76; N, 12.44

实施例 35

20 6-[6-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]己基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A: 6-(6-羟基己基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪

把 2.03g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪溶于 20ml 乙醇中, 加入 3.85g 6-氨基-1-己醇, 然后加热回流 19 小时。冷却后, 过滤收集得到的结晶, 用乙醇洗涤并干燥, 得到 3.64g 标题化合物。

25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.3-1.8 (8H, m), 3.46 (2H, t, J=6 Hz), 3.67 (2H, q, J=6 Hz), 4.58 (1H, broad s), 6.71, 7.78 (each 1H, d, J=10 Hz), 8.19 (1H, s).

步骤 B:

30 把 1.64g 6-(6-羟基己基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪悬浮于 40ml 四氢呋喃中, 加入 2.25g N-乙基二异丙基胺和 2.0g 甲磺酰氯, 然后在



室温下搅拌 5.5 小时。加入冰水和氯化钠，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(2 :

1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。把残留物溶于 14ml 乙腈中，加入 743mg 4-(二苯基甲氧基)哌啶、457mg 碘化钾和 380mg 碳酸钾，然后在 50 °C 下搅拌 16 小时。冷却后，加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50 : 5 : 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。得到的结晶在乙酸乙酯-乙醚(1 : 1)中重结晶，得到 597mg 标题化合物。

熔点: 97-98 °C。

10 $C_{29}H_{36}N_7O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.87; H, 7.49; N, 17.34

测定值(%): C, 71.77; H, 7.37; N, 17.36

实施例 36

15 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-羧酸甲酯的生产

把 0.92g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-甲酸甲酯和 1.40g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺悬浮于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中，加 1.49ml N-乙基二异丙基胺然后在 80 °C 下加热回流 15 小时。冷却后，加入冰水和氯化钠，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1 : 2)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50 : 5 : 1)洗脱。收集含有目的化合物的馏分，残留物在乙醇-乙酸乙酯(1 : 2)中重结晶，得到 639mg 标题化合物。

熔点: 93-96 °C。

25 $C_{28}H_{32}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

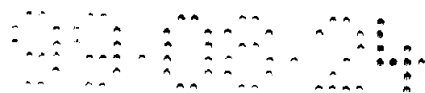
计算值(%): C, 65.99; H, 6.53; N, 16.49

测定值(%): C, 65.69; H, 6.28; N, 16.58

实施例 37

30 6-[6-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]己基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 1.64g 6-(6-羟基己基氨基)[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪悬浮于 40ml 四氢呋喃中，加入 2.25g N-乙基二异丙基胺和 2.0g 甲磺酰氯，然后在



室温下搅拌 1 小时。加入冰水和氯化钠，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。把残留物溶于 13ml N，N-二甲基甲酰胺中，加入 694mg 1-(二苯基甲基)哌嗪、456mg 碘化钾和 379mg 碳酸钾，然后在室温下搅拌 2，在 60 °C 下搅拌 4 小时。冷却后，加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺 (50: 5: 1) 洗脱。收集所要的馏分并浓缩。得到的结晶在乙酸乙酯中重结晶并干燥，得到 702mg 标题化合物。

熔点: 130-132 °C。

10 $C_{28}H_{30}N_7$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.61; H, 7.51; N, 20.88

测定值(%): C, 71.39; H, 7.39; N, 21.04

实施例 38

15 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪富马酸甲酯的生产

把 159mg 叔丁醇钠溶于 15ml N，N-二甲基甲酰胺中，加入 489mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇，然后在 60 °C 下搅拌 30 分钟。冷却后，加入 253mg 6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪，然后在 80-90 °C 下搅拌 3 小时。冷却后，加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺 (90: 10: 1) 洗脱。收集所要的馏分，溶于 10ml 乙酸乙酯中，加入 93mg 富马酸溶于 10ml 甲醇的溶液，然后浓缩。过滤收集沉淀出的结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 288mg 标题化合物。

熔点: 155-157 °C。

25 $C_{31}H_{34}N_4O_6 \cdot H_2O$ 的元素分析:

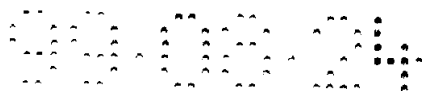
计算值(%): C, 64.57; H, 6.29; N, 9.72

测定值(%): C, 64.24; H, 5.98; N, 9.28

实施例 39

30 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪富马酸盐[2: 3]的生产

把 325mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 184mg 6-氯咪唑并[1, 2-b]



哒嗪在 180 °C 下搅拌 1 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分，溶于 10ml 乙酸乙酯中，加入 193mg 富马酸溶于 10ml 甲醇的溶液，然后浓缩。向残留物中加入丙酮，过滤收集沉淀出的结晶，用丙酮洗涤并干燥，得到 246mg 标题化合物。

熔点: 137-139 °C。

$C_{33}H_{37}N_5O_7 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 63.45; H, 6.13; N, 11.21

10 测定值(%): C, 63.66; H, 6.00; N, 11.12

实施例 40

2-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐的生产

把 4.2g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.76g 2-[6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 190-200 °C 下搅拌 3.5 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(100: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分，溶于 16ml 乙酸乙酯中，加入 867mg 富马酸溶于 16ml 甲醇的溶液，然后浓缩。向残留物中加入丙酮，过滤收集沉淀出的结晶，用丙酮洗涤并干燥，得到 2.30g 标题化合物。

熔点: 126-128 °C。

$C_{41}H_{49}N_5O_{11}$ 的元素分析:

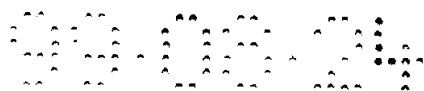
计算值(%): C, 62.50; H, 6.27; N, 8.89

测定值(%): C, 62.28; H, 6.15; N, 8.97

25 实施例 41

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-2-甲氧基咪唑并[1, 2-b]哒嗪的生产

把 758mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇溶于 40ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 102mg 60%氯化钠的矿物油分散液，然后在 60 °C 下搅拌 40 分钟。冷却后，加入 428mg 6-氯-2-甲氧基咪唑并[1, 2-b]哒嗪，然后在 100 °C 下搅拌 2.5 小时。冷却后，加入冰水和氯化钠，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:



2)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(50：5：1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。沉淀出的结晶在乙醇中重结晶，得到 499mg 标题化合物。

熔点：133-135 °C。

5 $C_{28}H_{32}N_4O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C，71.16；H，6.83；N，11.86

测定值(%)：C，71.23；H，6.83；N，11.94

实施例 42

10 6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙氧基]-2-甲氧基咪唑并[1, 2-b]哒嗪的生产

把 251mg 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙醇溶于 14ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 36mg 60%氢氧化钠的矿物油分散液，然后在 60 °C 下搅拌 30 分钟。冷却后，加入 149mg 6-氯-2-甲氧基咪唑并[1, 2-b]哒嗪，然后在 90 °C 下搅拌 4.5 小时。冷却后，加入冰水和氯化钠，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1：

15 2)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分。沉淀出的结晶在乙酸乙酯中重结晶，得到 99mg 标题化合物。

熔点：144-146 °C。

$C_{27}H_{31}N_5O_2$ 的元素分析：

20 计算值(%)：C，70.87；H，6.83；N，15.31

测定值(%)：C，70.79；H，6.82；N，13.39

实施例 43

2-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

25 把 468mg 2-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 3ml 乙醇中，加入 2ml 1N 的氢氧化钠水溶液，然后在室温下搅拌 15 小时。在减压下浓缩混合物，残留物用水稀释，用乙酸乙酯洗涤。加入 1N 的盐酸把水层的 pH 调节到 7，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1：1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯，过滤收集沉淀出的结晶，用乙酸乙酯洗涤，得到 267mg 标题化合物。

30



熔点: 205-206 °C。

$C_{31}H_{37}N_5O_3$ 的元素分析:

计算值(%): C, 70.56; H, 7.07; N, 13.27

测定值(%): C, 70.46; H, 7.06; N, 13.36

5 实施例 44

2-6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸叔丁基酯二富马酸盐的生产

把 70mg 60%氯化钠的矿物油分散液溶于 5ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 570mg 4-(二苄基甲氧基)-1-哌啶丙醇, 然后在室温和减压下下搅拌
10 30 分钟。加入 520mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸叔丁基酯, 然后在室温下搅拌 8 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(195: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 233mg 富马酸溶于 10ml 甲醇的溶液, 然后浓缩,
15 过滤收集沉淀出的结晶, 用丙酮洗涤并干燥, 得到 631mg 标题化合物。

熔点: 162-164 °C。

$C_{43}H_{52}N_4O_{12}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 63.22; H, 6.42; N, 6.86

测定值(%): C, 62.91; H, 6.36; N, 6.90

20 实施例 45

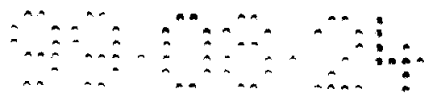
2-6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

把 818mg 2-6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸叔丁基酯溶于 8ml 正丁醇中, 加入 393mg 氢氧化钾,
25 然后在 90 °C 下搅拌 14 小时。冷却后, 把水层加入到 7ml 1N 的盐酸中, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。把乙酸乙酯加入残留物中, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 465mg 标题化合物。

熔点: 183-185 °C。

30 $C_{31}H_{36}N_4O_4 \cdot 2.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.90; H, 7.20; N, 9.77



测定值(%): C, 65.15; H, 6.73; N, 9.52

实施例 46

2-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐的生产

- 5 把 529mg 2-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸酯溶于 3ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.207ml N-乙基二异丙基胺和 0.135ml 碘代乙烷, 然后在室温下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 10 甲醇: 三乙胺(100: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 3ml 乙酸乙酯中, 加入 153mg 富马酸溶于 3ml 甲醇中的溶液, 然后浓缩。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 406mg 标题化合物。

熔点: 116-122 °C。

$C_{41}H_{48}N_4O_{12} \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

- 15 计算值(%): C, 61.72; H, 6.19; N, 7.02
测定值(%): C, 61.61; H, 6.11; N, 6.85

实施例 47

6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙氧基]-7-甲基[1, 2, 4]咪唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

- 20 把 260mg 60%氢氧化钠的矿物油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 1.15g 4-(二苯基甲基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 540mg 6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(10: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 730mg 标题化合物。

熔点: 71-72 °C。

$C_{27}H_{32}N_6O_2$ 的元素分析:

- 30 计算值(%): C, 68.62; H, 6.82; N, 17.78
测定值(%): C, 68.35; H, 6.71; N, 17.79

实施例 48



6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

把 100mg 60% 氢氧化钠的油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 470mg 4-(二苯基甲基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 200mg 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪, 然后加热回流 4.5 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(10: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.83ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.54g 标题化合物。

熔点: 182-184 °C。

$C_{26}H_{32}N_4O_2Cl_2 \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 56.83; H, 6.24; N, 15.29

测定值(%): C, 56.98; H, 6.10; N, 15.39

15 实施例 49

6-[4-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丁氧基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

把 240mg 60% 氢氧化钠的矿物油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 0.99g 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丁醇, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 510mg 6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(20: 20: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.64ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 470mg 标题化合物。

熔点: 190-192 °C。

$C_{27}H_{34}N_6OCl_2 \cdot 0.5AcOEt \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 58.88; H, 6.82; N, 14.21

测定值(%): C, 59.11; H, 6.82; N, 14.03

30 实施例 50

6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙基硫基][1, 2, 4]三唑并



[1, 5-b]噻嗪二盐酸盐的生产

步骤 A: 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪

把 2.8ml 3-巯基丙酸甲酯溶于 10ml 甲醇中, 加入 19.4ml 2N 甲醇钠的
5 甲醇溶液和 1.0g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 向残留物中加入乙酸乙酯。收集沉淀出的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 并悬浮于 20ml 四氢呋喃中。加入 1.63ml 2-溴乙醚, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅
10 胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(20: 20: 1)洗脱。收集所要的馏分, 得到 0.60g 油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 3.49 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.55 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.86 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.90 (2H, t, $J=6$ Hz), 7.22, 7.93 (each 1H, d, $J=9$ Hz), 8.37 (1H, s).

15 步骤 B:

把 890mg 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪和 740g 4-(二苯基甲基)哌嗪溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 490mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 24 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物
20 通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把残留物溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 1.64ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 1.13g 标题化合物。

熔点: 188-189 °C。

$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{OSCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

25 计算值(%): C, 55.22; H, 6.06; N, 14.86

测定值(%): C, 55.49; H, 6.02; N, 15.08

实施例 51

6-[6-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]己基氧基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪二盐酸盐的生产

30 把 210mg 60%氯化钠的矿物油分散液悬浮于 15ml 四氢呋喃中, 加入 0.91g 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪己醇, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 440mg



6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(10: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 1.44ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 1.06g 标题化合物, 然后使产物在乙醇中重结晶。

熔点: 170-172 °C。

$C_{29}H_{38}N_6OCl_2 \cdot 0.5EtOH$ 的元素分析:

计算值(%): C, 62.06; H, 7.11; N, 14.47

10 测定值(%): C, 61.77; H, 6.94; N, 14.33

实施例 52

6-[6-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]己基氧基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪盐酸盐的生产

把 160mg 60%氢氧化钠的油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 1.24g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶己醇, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 570mg 6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.54ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.70g 标题化合物。

熔点: 208-209 °C。

$C_{30}H_{38}N_5O_2Cl \cdot 0.8H_2O$ 的元素分析:

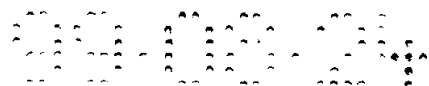
计算值(%): C, 65.45; H, 7.25; N, 12.72

25 测定值(%): C, 65.47; H, 7.21; N, 12.60

实施例 53

6-[2-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙氧基]乙氧基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪的生产

把 190mg 60%氢氧化钠的油分散液悬浮于 15ml 四氢呋喃中, 加入 1.47g 4-(二苯基甲氧基)-1-[2-(羟基乙氧基)乙基]哌啶, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 660mg 6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪, 然后加热回



流 3 小时。冷却后，加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇(10 : 1)洗脱。收集所要的馏分。过滤收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 1.23g 标题化合物。

5 熔点: 80-82 °C。

$C_{27}H_{32}N_6O_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 68.97; H, 6.82; N, 14.36

测定值(%): C, 68.75; H, 6.70; N, 14.57

实施例 54

10 6-[6-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]己基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

步骤 A: 6-(6-溴代己基硫基)-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪
把 5.57g 3-巯基丙酸甲酯溶于 20ml 甲醇中，加入 35.58ml 2N 甲醇钠的
甲醇溶液和 2.0g 6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪，然后加热回
15 流 1 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物，向残留物中加入乙酸乙酯。收
集沉淀出的结晶，用乙酸乙酯洗涤，并悬浮于 30ml 四氢呋喃中。加入 3.65ml
1, 6-二溴己烷，然后加热回流 3 小时。冷却后，加入冰水，然后用乙酸乙
酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。向
残留物中加入乙醚，过滤收集沉淀出的结晶，得到 2.42g 标题化合物。

20 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.49-1.54 (4H, m), 1.75-1.95 (4H, m),
2.40 (3H, s), 3.31 (2H, t, J=7 Hz), 3.43 (2H, t, J=7 Hz),
7.72 (1H, s), 8.30 (1H, s).

步骤 B:

把 1.0g 6-(6-溴代己基硫基)-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪和
25 770g 1-(二苯基甲基)哌嗪溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 500mg 碳
酸钾，然后在室温下搅拌 18 小时。加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取
液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物通过硅胶
柱色谱纯化，用二氯甲烷: 甲醇(20: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把
残留物溶于 5ml 乙酸乙酯中，加入 1.96ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过
30 滤收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 0.98g 标题化合物。

熔点: 180-182 °C。



$C_{29}H_{38}N_6S_2Cl_2 \cdot 0.4H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 59.97; H, 6.73; N, 14.47

测定值(%): C, 60.17; H, 6.55; N, 14.62

实施例 55

5 6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪二盐酸盐的生产

步骤 A: 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪

10 把 5.57g 3-巯基丙酸甲酯溶于 20ml 甲醇中, 加入 35.58ml 2N 甲醇钠的甲醇溶液和 2.0g 6-氯-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 向残留物中加入乙酸乙酯。收集沉淀出的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 并悬浮于 30ml 四氢呋喃中。加入 2.98ml 2-溴乙醚, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷-乙酸乙酯-甲醇(30: 30: 1)洗脱。收集所要的馏分, 得到 2.06g 油状的标题化合物。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2.42 (3H, s), 3.50 (2H, t, J=6 Hz), 3.56 (2H, t, J=6 Hz), 3.86 (2H, t, J=6 Hz), 3.91 (2H, t, J=6 Hz), 7.74 (1H, s), 8.30 (1H, s).

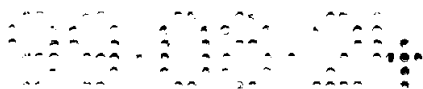
20 步骤 B:

把 1.0g 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪和 790g 1-(二苯基甲基)哌嗪溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 520mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 23 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇(5: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把残留物溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 1.55ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.85g 标题化合物, 然后使产物在乙醇中重结晶。

熔点: 198-200 °C。

30 $C_{27}H_{34}N_6OS_2Cl_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 57.75; H, 6.10; N, 14.97



测定值(%): C, 57.53; H, 6.00; N, 14.93

实施例 56

6-[6-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]己基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

- 5 把 1.0g 6-(6-溴代己基硫基)-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪和 810mg 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 500mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 24 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。
- 10 把残留物溶于 10ml 乙醇中, 加入 290mg 富马酸, 然后浓缩。向残留物中加入乙醚, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 1.43g 标题化合物。

熔点: 137-138 °C。

$C_{34}H_{41}N_5O_5S \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

- 15 计算值(%): C, 63.73; H, 6.61; N, 10.93
测定值(%): C, 63.97; H, 6.44; N, 11.00

实施例 57

6-[2-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙氧基]乙基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

- 20 把 1.09g 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪和 840mg 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 520mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 23 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇(5: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 把残留物溶于 10ml 乙醇中, 加入 200mg 富马酸, 然后浓缩。向残留物中加入乙醚, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.78g 标题化合物。

熔点: 119-122 °C。

$C_{32}H_{37}N_5O_6S \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

- 30 计算值(%): C, 61.13; H, 6.09; N, 11.14
测定值(%): C, 61.12; H, 5.82; N, 11.40



实施例 58

6-[2-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙氧基]乙基硫基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪富马酸盐的生产

把 1.35g 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪和 1.19g 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 740mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 17 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 把残留物溶于 10ml 乙醇中, 加入 360mg 富马酸, 然后浓缩。向残留物中加入乙醚, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 1.64g 标题化合物。

熔点: 110-111 °C。

$C_{31}H_{35}N_5O_6S \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 60.57; H, 5.90; N, 11.39

15 测定值(%): C, 60.35; H, 5.73; N, 11.16

实施例 59

6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙基硫基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪二盐酸盐的生产

20 步骤 A: 6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪

把 2.05g 3-巯基丙酸甲酯溶于 10ml 甲醇中, 加入 7.64ml 2N 甲醇钠的甲醇溶液和 1.0g 6-氯-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 向残留物中加入乙酸乙酯。收集沉淀出的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 并悬浮于 15ml 四氢呋喃中。加入 1.28ml 2-溴乙醚, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(20: 1)洗脱。收集所要的馏分, 得到 0.98g 标题化合物。

30 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.35 (6H, s), 3.15-3.30 (1H, m), 3.50 (2H, t, J=6 Hz), 3.55 (2H, t, J=6 Hz), 3.86 (2H, t, J=6 Hz), 3.91 (2H, t, J=6 Hz), 7.80 (1H, s), 8.31 (1H, s)。



步骤 B:

把 0.98g -6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪和 720g 1-(二苯基甲基)哌嗪溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 470mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 15 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把残留物溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 1.45ml 4N HCl 在乙酸乙酯中的溶液。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 1.04g 标题化合物, 然后使产物在乙醇中重结晶。

10 熔点: 143-145 °C。

$C_{29}H_{38}N_6OSCl_2 \cdot H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 57.32; H, 6.64; N, 13.83

测定值(%): C, 57.20; H, 6.43; N, 13.89

实施例 60

15 6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙基硫基]-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪的生产

步骤 A: 6-[2-[(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪

把 2.23g 3-巯基丙酸甲酯溶于 10ml 甲醇中, 加入 7.2ml 2N 甲醇钠的甲醇溶液和 1.0g 6-氯-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]噻嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 向残留物中加入乙酸乙酯。收集沉淀出的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 并悬浮于 20ml 四氢呋喃中。加入 1.19ml 2-溴乙醚, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(2: 1)洗脱。收集所要的馏分, 得到 1.06g 标题化合物。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.56 (9H, s), 3.50 (2H, t, J=6 Hz), 3.58 (2H, t, J=6 Hz), 3.86 (2H, t, J=6 Hz), 3.92 (2H, t, J=6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.32 (1H, s).

30 步骤 B:

把 1.06g -6-[2-(2-溴代乙氧基)乙基硫基]-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并



[1, 5-b]吡嗪和 740g 1-(二苯基甲基)哌嗪溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 480mg 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 18 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(20: 1)洗脱。收集所要的
5 馏分并浓缩。过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.85g 标题化合物。

熔点: 106-108 °C。

$C_{30}H_{38}N_6OS$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.89; H, 7.22; N, 15.83

10 测定值(%): C, 67.65; H, 7.33; N, 15.98

实施例 61

6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙氧基]-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪的生产

把 160mg 60%氯化钠的油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 1.20g
15 4-(二苯基甲基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 610mg 6-氯-7-异丙基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯-甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分。过滤收集沉淀出的结晶,
20 用乙醚洗涤并干燥, 得到 790mg 标题化合物。

熔点: 119-120 °C。

$C_{29}H_{36}N_6O_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 68.34; H, 7.32; N, 16.49

25 测定值(%): C, 68.64; H, 7.31; N, 16.54

实施例 62

6-[2-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙氧基]乙氧基]-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪二盐酸盐的生产

把 150mg 60%氯化钠的油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 1.05g
30 4-(二苯基甲基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌嗪的油溶液, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 加入 650mg 6-氯-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液



用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇(10 : 1)洗脱。收集所要的馏分，把残留物溶于5ml 乙酸乙酯中。过滤收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 1.55g 标题化合物。

5 熔点: 150-152 °C。

$C_{30}H_{40}N_6O_2Cl_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 60.39; H, 6.92; N, 14.09

测定值(%): C, 60.20; H, 6.64; N, 14.09

实施例 63

10 6-[2-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙氧基]乙氧基]-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪富马酸盐的生产

把 120mg 60%氯化钠的油分散液悬浮于 20ml 四氢呋喃中，加入 0.94g 4-(二苯基甲氧基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌啶，然后加热回流 1 小时。冷却后，加入 530mg 6-氯-7-叔丁基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪，然后加热回流 3 小时。冷却后，加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇(10 : 1)洗脱。收集所要的馏分，把残留物溶于 10ml 乙酸乙酯中，加入 250mg 富马酸，然后浓缩。向残留物中加入乙醚，过滤收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 1.17g 标题化合物。

20 熔点: 80-82 °C。

$C_{35}H_{43}N_6O_7 \cdot 1.3H_2O$ 的元素分析:

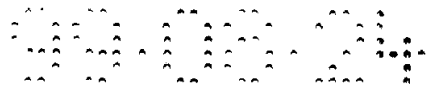
计算值(%): C, 62.82; H, 6.87; N, 10.46

测定值(%): C, 62.89; H, 6.69; N, 10.32

实施例 64

25 2-[6-[5-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]戊基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐的生产

把 1.41g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶戊胺和 0.536g 2-[6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 190-200 °C 下搅拌 3.5 小时。冷却后，加入乙酸乙酯-四氢呋喃(2 : 1)。混合物用碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(185 : 15 : 1)洗脱。收集所要的馏分，溶于 5ml 乙醇



中，加入 235mg 富马酸溶于 5ml 甲醇的溶液，然后浓缩。向残留物中加入乙醚，过滤收集所得的粉末，用乙醚洗涤并干燥，得到 0.629g 标题化合物。

熔点: 138 °C。

$C_{43}H_{53}N_5O_{11}$ 的元素分析:

5 计算值(%): C, 63.30; H, 6.55; N, 8.58

测定值(%): C, 64.24; H, 6.92; N, 8.42

实施例 65

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]-2-羟丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐的生产

10 把 0.511g 3-[4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶子基]-2-羟丙基胺和 0.268g 2-[6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 190-200 °C 下搅拌 3 小时。冷却后，加入乙酸乙酯-四氢呋喃(2: 1)。混合物用碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分，
15 溶于 5ml 乙醇中，加入 82mg 富马酸溶于 5ml 甲醇的溶液，然后浓缩。向残留物中加入乙醚，过滤收集所得的粉末，用乙醚洗涤并干燥，得到 0.223g 标题化合物。

熔点: 145 °C。

$C_{41}H_{49}N_5O_{12} \cdot Et_2O$ 的元素分析:

20 计算值(%): C, 61.56; H, 6.77; N, 7.98

测定值(%): C, 61.39; H, 6.49; N, 7.91

实施例 66

2-[6-[3-[4-[双(4-氟苯基)甲氧基]哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐的生产

25 把 1.62g 4-[双(4-氟苯基)甲氧基]-1-哌啶丙胺和 0.803g 2-[6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 190-200 °C 下搅拌 3 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液和饱和盐水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分，
30 溶于 20ml 乙酸乙酯中，加入 301mg 富马酸溶于 30ml 甲醇的溶液，然后浓缩。向残留物中加入丙酮，过滤收集沉淀出的结晶，用丙酮洗涤并干燥，



得到 0.966g 标题化合物。

熔点: 159-162 °C。

$C_{41}H_{47}N_5O_{11}F_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 59.13; H, 5.81; N, 8.41

5 测定值(%): C, 58.94; H, 5.84; N, 8.34

实施例 67

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯二富马酸盐的生产

10 把 686mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 477mg 6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-甲酸乙酯溶于 7ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.73ml N-乙基二异丙基胺, 然后在油浴(80 °C)中搅拌 18.5 小时。冷却后, 加入冰水和盐水, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯
15 中, 加入 95mg 富马酸溶于 5ml 乙醇的溶液, 然后浓缩。向残留物中加入丙酮-乙醚(1: 2)进行重结晶, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤, 得到 211mg 标题化合物。

熔点: 176-179 °C。

$C_{38}H_{43}N_5O_{11}$ 的元素分析:

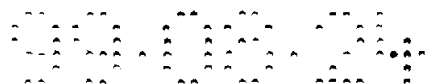
20 计算值(%): C, 61.20; H, 5.81; N, 9.39

测定值(%): C, 61.17; H, 5.98; N, 9.80

实施例 68

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯二富马酸盐的生产

25 把 8.10g 4-(二苯基甲氧基)哌啶丙醇溶于 60ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.11g 60% 氢氧化钠的油分散液, 然后在室温和减压下下搅拌 1 小时。在冰冷却下, 向溶液中加入 7.79g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸异丙基酯, 然后在恒温下搅拌 4 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产
30 物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分, 并在减压下浓缩。把残留物溶于 10ml 乙醇中, 加入 476mg 富马酸,



然后再次浓缩。加入乙酸乙酯使残留物重结晶，过滤收集结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 1.05g 标题化合物。

熔点：145-147 °C。

C₄₂H₅₀N₄O₁₂ 的元素分析：

5 计算值(%)：C，62.83；H，6.28；N，6.98

测定值(%)：C，62.50；H，6.10；N，7.04

实施例 69

2-[6-[3-[4-[双(4-甲基苯基)甲氧基]哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐的生产

10 把 2.11g 4-[双(4-甲基苯基)甲氧基]-1-哌啶丙胺和 0.803g 2-[6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 190-200 °C 下搅拌 3 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸钠干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(95：5：1)洗脱。收集所要的馏分，溶于 20ml

15 乙酸乙酯，加入 358mg 富马酸溶于 20ml 甲醇的溶液。过滤收集沉淀出的结晶，用丙酮洗涤并干燥，得到 0.901g 标题化合物。

熔点：159-161 °C。

C₄₃H₅₃N₅O₁₁ 的元素分析：

计算值(%)：C，63.30；H，6.55；N，8.56

20 测定值(%)：C，63.29；H，6.32；N，8.67

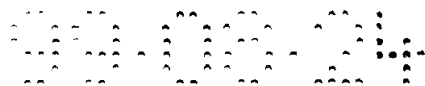
实施例 70

N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基]甘氨酸乙酯的生产

25 把 1.90g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.38g N-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基]甘氨酸乙酯溶于 15ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中，加入 0.841ml N-乙基二异丙基胺，然后在油浴(90-100 °C)中搅拌 24 小时。冷却后，加入冰水和盐水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(95：5：1)洗脱。收集所要的馏分，在乙酸乙酯中重结晶，得到 1.28g

30 标题化合物。

熔点：172-174 °C。



$C_{32}H_{38}N_6O_4 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 66.30; H, 6.78; N, 14.50

测定值(%): C, 66.42; H, 6.68; N, 14.55

实施例 71

- 5 N-[6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基]甘氨酸乙酯二盐酸盐的生产

把 0.628g N-[6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基]甘氨酸乙酯溶于 10ml 四氢呋喃中, 加入 1.5ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后在减压下浓缩。向残留物中加入 10ml 甲醇, 然后在减压

- 10 下浓缩。收集得到的结晶, 用乙酸乙酯洗涤, 得到 0.658g 标题化合物。

熔点: 205 °C。

$C_{32}H_{40}N_6O_4Cl_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 59.72; H, 6.26; N, 13.06

测定值(%): C, 59.74; H, 6.41; N, 12.63

- 15 实施例 72

N-[6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基]甘氨酸的生产

把 0.810g N-[6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基]甘氨酸乙酯溶于 4ml 乙醇中, 加入 2ml 1N 氢氧化钠溶液, 然后在室温下搅拌 3 小时, 在减压下浓缩混合物。向残留物中加入冰水和 2.1ml 1N 盐酸, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 2)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。加入乙酸乙酯研磨残留物, 过滤收集产物, 用乙酸乙酯洗涤, 得到 0.183g 标题化合物。

- 20 然后在室温下搅拌 3 小时, 在减压下浓缩混合物。向残留物中加入冰水和 2.1ml 1N 盐酸, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 2)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。加入乙酸乙酯研磨残留物, 过滤收集产物, 用乙酸乙酯洗涤, 得到 0.183g 标题化合物。

熔点: 171 °C。

- 25 $C_{30}H_{34}N_6O_4 \cdot 2H_2O \cdot AcOEt$ 的元素分析:

计算值(%): C, 61.25; H, 6.95; N, 12.60

测定值(%): C, 61.30; H, 6.74; N, 12.45

实施例 73

- 30 2-[6-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酰胺二盐酸盐的生产

把 1.29g 4-(二苄基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.478g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]



5 吡嗪-2-基)-2-甲基丙酰胺在 190-200 下搅拌 70 分钟。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(90：10：1)洗脱。收集所要的馏分，把残留物溶于 10ml 乙酸乙酯中，加入 1，5ml4N HCl 的乙酸乙酯溶液然后在减压下浓缩。把乙酸乙酯加入残留物中，过滤收集所得的粉末，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 0.823g 标题化合物。

熔点：191 °C。

$C_{31}H_{40}N_6O_2Cl_2 \cdot AcOEt$ 的元素分析：

10 计算值(%)：C，64.11；H，7.38；N，12.82

测定值(%)：C，63.70；H，7.27；N，12.34

实施例 74

N，N-二甲基-2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1，2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酰胺二盐酸盐的生产

15 把 1.04g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.426g N，N-二甲基-2-(6-氯咪唑并[1，2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酰胺在 190-200 下搅拌 60 分钟。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(85：15：1)洗脱。收集所要的馏分，把残留物溶于 10ml 乙酸乙酯中，加入 1.5ml4N HCl 的乙酸乙酯溶液，然后在减压下浓缩。残留物在丙酮中重结晶，得到 0.823g 标题化合物。

熔点：183 °C。

$C_{33}H_{44}N_6O_2Cl_2 \cdot 1.5H_2O$ 的元素分析：

25 计算值(%)：C，60.54；H，7.24；N，11.84

测定值(%)：C，60.48；H，7.28；N，11.90

实施例 75

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1，2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙醇的生产

30 把 1.29g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.451g 2-(6-氯咪唑并[1，2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙醇在 190-200 下搅拌 90 分钟。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥



的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(90：10：1)洗脱。收集所要的馏分，残留物在乙醚中重结晶，得到0.465g 标题化合物。

熔点：105-108℃。

5 $C_{31}H_{39}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C，71.24；H，7.71；N，13.40

测定值(%)：C，71.22；H，7.87；N，13.32

实施例 76

10 N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基]-2, 2-二甲基丙氨酸乙酯二盐酸盐的生产

把 1.23g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.18g N-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)-2, 2-二甲基丙氨酸乙酯溶于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 1.31ml N-乙基二异丙基胺，然后在 70℃ 下搅拌 9.5 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(50：5：1)洗脱。收集所要的馏分，在减压下浓缩，把残留物溶于 5ml 乙酸乙酯中，加入 0.28ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液，然后再次浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯，过滤收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 284mg 标题化合物。

20 熔点：194-196℃。

$C_{34}H_{44}N_6O_4Cl_2$ 的元素分析：

计算值(%)：C，60.80；H，6.60；N，12.51

测定值(%)：C，60.82；H，6.67；N，12.77

实施例 77

25 2-[6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙氨酸乙酯二盐酸盐的生产

把 1.31g 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙胺和 567mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙氨酸乙酯在 185℃ 下搅拌 3 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(50：5：1)洗脱。收集所要的馏分，在减压下浓缩，把残留物溶于



5ml 乙酸乙酯中，加入 0.80ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液，然后再次浓缩。向残留物中加入乙醇，过滤收集沉淀出的结晶，用乙醇-乙酸乙酯(1: 3)洗涤并干燥，得到 502mg 标题化合物。

熔点: 190-193 °C。

5 $C_{32}H_{43}N_6O_2Cl_3 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 57.53; H, 6.79; N, 12.58

测定值(%): C, 57.27; H, 6.52; N, 12.55

实施例 78

10 2-[6-[4-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丁基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

把 1.56g 4-(二苯基甲基)-1-哌啶丁胺和 617mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯在 185 °C 下搅拌 3 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分，在减压下浓缩，把残留物溶于 5ml 乙酸乙酯中，加入 0.52ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液，然后浓缩。把残留物溶于 4ml 乙醇中，加入 4ml 1N 氢氧化钠溶液，然后在室温下搅拌 4 小时。加入 1ml 2N 氢氧化钠溶液，然后在 50 °C 下搅拌 16 小时。在减压下浓缩混合物，残留物用水稀释，用乙酸乙酯洗涤。加入 4N 盐酸把水层 pH 调节到 4.5，用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。加入乙酸乙酯研磨残留物，过滤收集产物并干燥，得到 271mg 标题化合物。

非晶形

25 $C_{32}H_{39}N_5O_3Cl_3 \cdot 2.1H_2O \cdot 0.5AcOEt$ 的元素分析:

计算值(%): C, 65.49; H, 7.63; N, 11.23

测定值(%): C, 65.23; H, 7.29; N, 11.19

实施例 79

30 2-[6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

步骤 A: 2-[6-[2-羟乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯的生产



把 130mg 2-氨基乙醇和 300mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸异丙基酯在 170 °C 下搅拌 4 小时。冷却后, 加入 260mg 2-氨基乙醇, 然后在 170 °C 下搅拌 45 分钟。冷却后, 加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩。过滤收集沉淀出的结晶并干燥, 得到 145mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.64 (6H, s), 3.44 (2H, td, $J=4.6, 6.1$ Hz), 3.88 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.96-5.15 (1H, m), 5.43 (1H, t, $J=6.2$ Hz), 5.72 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 7.45 (1H, s).

10

步骤 B: 2-[6-[(2-甲磺酰氧基)乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯的生产

把 2.18g 2-[6-[2-羟乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯悬浮于 20ml 四氢呋喃中, 加入 2.45ml N-乙基二异丙基胺和 1.10ml 甲磺酰氯, 然后在室温下搅拌 1 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩并干燥, 得到 2.37g 标题化合物。

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.19 (3H, s), 1.22 (3H, s), 1.63 (6H, s), 3.40 (3H, s), 3.74 (2H, td, $J=5.1, 5.4$ Hz), 4.48 (2H, t, 5.1 Hz), 4.76 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.95-5.12 (1H, m), 6.39 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=9.6$ Hz).

20

步骤 C: 2-[6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯的生产

把 1.13g 2-[6-[(2-甲磺酰氧基)乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯溶于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 943mg 4-(二苯基甲氧基)哌啶、586mg 碘化钾和 488mg 碳酸钾, 然后在 60 °C 下搅拌 2 小时。加入冰水, 混合物用氯化钠饱和, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩并干燥, 得到 571mg 标题化合物。

30

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.60-1.20 (4H, m), 1.62 (6H, s), 2.10-2.30 (2H, m), 2.59 (2H, t, J=5.6 Hz), 2.70-2.85 (2H, m), 3.35 (2H, dt, J=5.3, 5.6 Hz), 3.35-3.55 (1H, m), 4.90-5.10 (1H, m), 5.05 (1H), 5.53 (1H, s), 6.39 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.16-7.39 (10H, m), 7.54 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=9.4 Hz).

5 步骤 D:

把 565mg 2-[6-[2-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯溶于 4ml 乙醇中, 加入 2.04ml 1N 氢氧化钠水溶液, 然后回流 20 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 残留物用水稀释, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5.5, 加入乙酸乙酯。过滤收集沉淀出的
10 结晶, 用水和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 443mg 标题化合物。

熔点: 194-198 °C

C₃₀H₃₅N₅O₃ · 2.5H₂O 的元素分析:

计算值(%): C, 64.50; H, 7.22; N, 12.54

测定值(%): C, 64.57; H, 7.03; N, 12.58

15 实施例 80

[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-羧酸的生产

把 876mg [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-羧酸乙酯溶于 5ml 乙醇中, 加入 1.9ml 1N 氢氧化钠水溶液,
20 然后在室温下搅拌 3 小时。在减压下浓缩混合物, 残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤。加入 1N 盐酸把水层的 pH 调节到 5。过滤收集沉淀出的结晶, 用水和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 256mg 标题化合物。

熔点: 152-155 °C

C₂₈H₃₁N₅O₃ · 1.5H₂O 的元素分析:

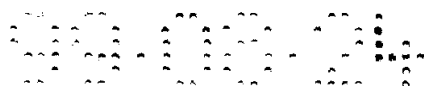
25 计算值(%): C, 65.61; H, 6.69; N, 13.66

测定值(%): C, 65.52; H, 6.61; N, 13.61

实施例 81

2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯半富马酸盐的生产

30 把 334mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇溶于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 45mg 60% 氢氧化钠的矿物油悬浮液, 然后在室温和减压下下搅拌 35



分钟, 然后加入 310mg 2-[3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯, 然后在 0 °C 下搅拌 2 小时, 加入冰水后, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。把沉淀出的结晶溶于 5ml 乙醇中。加入 160mg 富马酸, 然后在减压下浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯。混合物用碳酸氢钠水溶液和饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 在减压下浓缩。向残留物中加入乙酸乙酯使其结晶, 过滤收集沉淀出的结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 168mg 标题化合物。

熔点: 186-188 °C

10 $C_{35}H_{41}N_4O_6Cl \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 63.87; H, 6.43; N, 8.51

测定值(%): C, 63.33; H, 6.34; N, 8.85

实施例 82

15 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

把 1.0g 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙醇溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 142mg 60% 氢氧化钠的矿物油悬浮液, 然后在室温和减压下搅拌 40 分钟, 向反应混合物中加入 973mg 2-[3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯, 然后在 0 °C 下搅拌 2 小时, 加入冰水后, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯: 三乙胺(50: 50: 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 把沉淀出的结晶溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 1.01ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 再次浓缩。残留物在甲醇中重结晶, 过滤收集结晶, 用乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 424mg 标题化合物。

25 熔点: 203-205 °C

$C_{32}H_{40}N_5O_3Cl_3 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 57.62; H, 6.35; N, 10.50

测定值(%): C, 57.60; H, 6.37; N, 10.15

实施例 83

30 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

5 把 2.56g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.19g 2-[3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 160 °C 下搅拌 3 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 50: 1)洗脱。收集所要的馏分, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.80ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后浓缩。加入乙醚研磨残留物并干燥, 得到 1.33g 标题化合物。

非晶形

$C_{33}H_{42}N_5O_3Cl_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

10 计算值(%): C, 58.97; H, 6.45; N, 10.42

测定值(%): C, 58.98; H, 6.64; N, 10.42

实施例 84

2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯三盐酸盐的生产

15 把 1.75g 4-(二苯基甲基)-1-哌嗪丙胺和 854mg 2-[3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯在 160 °C 下搅拌 4 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(30: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 1.55ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后再次浓缩。加入乙醇-乙酸乙酯(1: 3)洗涤沉淀出的结晶, 过滤收集并干燥, 得到 628mg 标题化合物。

熔点: 203-205 °C

$C_{32}H_{42}N_6O_2Cl_4 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

25 计算值(%): C, 54.71; H, 6.31; N, 11.96

测定值(%): C, 54.88; H, 6.07; N, 11.97

实施例 85

2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

30 把 633mg 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 6ml 乙醇中, 加入 2.31ml 2N 氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 1.5 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 残留物用水

稀释，用乙酸乙酯洗涤。加入 1N 盐酸把水层的 pH 调节到 5。加入甲醇，过滤收集沉淀出的结晶，用水-乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 462mg 标题化合物。

熔点: 184-186 °C

5 $C_{30}H_{35}N_6O_2Cl \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 63.76; H, 6.60; N, 14.87

测定值(%): C, 63.49; H, 6.52; N, 14.81

实施例 86

2-[6-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-

10 甲基丙酸的生产

步骤 A: 2-[6-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯的生产。

把 1.24g 2-[6-[2-(甲磺酰氧基)乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯溶于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 977mg 1-(二苯基甲基)哌嗪、642mg 碘化钾和 535mg 然后在室温下搅拌 1 小时，在 60 °C 下搅拌 1.5 小时。加入冰水和氯化钠，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，通过硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分，在减压下浓缩并干燥，得到 570mg 标题化合物。

20 ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.17 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.62 (6H, s), 2.36-2.60 (8H, m), 2.63 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.37 (2H, dt, $J=5.6, 5.8$ Hz), 4.24 (1H, s), 4.37 (1H), 4.90-5.10 (1H, m), 6.38 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.13-7.44 (10H, m), 7.52 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

步骤 B:

25 把 565mg 2-[6-[2-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]乙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯溶于 4ml 乙醇中，加入 2.09ml 1N 氢氧化钠的水溶液，然后加热回流 19 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物，残留物用水稀释，加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5。加入乙酸乙酯，收集沉淀出的结晶，用水和甲醇洗涤，在 N, N-二甲基甲酰胺-乙酸乙酯中重结晶，过滤收集结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 249mg 标题化合物。

熔点: 192-194 °C



$C_{29}H_{34}N_6O_2 \cdot 3.0H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 63.02; H, 7.30; N, 15.21

测定值(%): C, 62.99; H, 6.72; N, 15.01

实施例 87

5 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

把 653mg 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐溶于 6ml 乙醇中, 加入 1.97ml 2N 氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 2.5 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。加入 1N 盐酸把水层的 pH 调节到 4.5。加入丙酮, 过滤收集沉淀出的结晶, 用水-丙酮(5: 1)洗涤并干燥, 得到 465mg 标题化合物。

熔点: 133-135 °C

$C_{31}H_{36}N_6O_3Cl \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

15 计算值(%): C, 64.18; H, 6.60; N, 12.07

测定值(%): C, 64.16; H, 6.64; N, 12.33

实施例 88

20 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

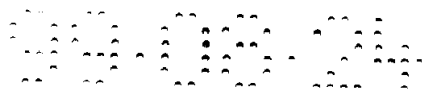
把 458mg 2-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯三盐酸盐溶于 4ml 2-丙醇中, 加入 1.34ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 然后在 180 °C 下搅拌 1.5 小时。然后加入 0.3ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤。加入 1N 盐酸把水层的 pH 调节到 4, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用硫酸钠干燥, 在减压下浓缩。加入乙酸乙酯-乙醚-己烷(2: 5: 1)使产物结晶, 过滤收集结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 125mg 标题化合物。

熔点: 118-121 °C

$C_{30}H_{34}N_5O_3Cl \cdot 1.5H_2O$ 的元素分析:

30 计算值(%): C, 62.65; H, 6.48; N, 12.18

测定值(%): C, 62.95; H, 6.47; N, 11.76



实施例 89

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

向 10ml N, N-二甲基甲酰胺中加入 0.16g 60%氯化钠的矿物油分散液
5 和 1.30g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇, 然后在室温和减压下下搅拌 1 小时。在冰水冷却下, 向反应混合物中 加入 1.31g 2-[6-氯-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。向反应混合物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙
10 酸乙酯(1: 5)洗脱。收集所要的馏分, 得到 582mg 油状的 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯。把该油状物溶于 4ml 乙醇中, 加入 2ml 1N 氢氧化钠水溶液, 加热回流反应混合物 7 小时。冷却后, 在减压下浓缩反应混合物, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 干燥的
15 产物在减压下浓缩。加入少量的水和乙醚使残留物结晶, 过滤收集结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 0.413g 标题化合物。

熔点: 122 °C

$C_{32}H_{38}N_4O_4Cl \cdot 1.5H_2O$ 的元素分析:

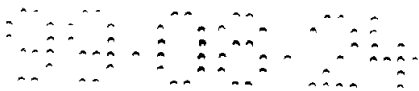
计算值(%): C, 67.47; H, 7.25; N, 9.83

20 测定值(%): C, 67.61; H, 7.13; N, 9.68

实施例 90

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氧基]-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸二盐酸盐的生产

把 1.40g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.636g 2-[6-氯-7-甲基咪唑并
25 [1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯在 190-200 °C 下搅拌 3 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(185: 15: 2)洗脱。收集所要的馏分, 得到 0.737g 油状的 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]-7-甲基咪唑并[1, 2-b]
30 吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸异丙基酯。把该油状物溶于 6ml 乙醇中, 加入 3.15ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 加热回流反应混合物 7 小时。冷却后, 在减压下浓



缩反应混合物，在冰冷却下加入 1.89ml 1N 盐酸，残留物用乙酸乙酯洗涤。向水层中加入 1.89ml 1N 的盐酸，用氯化钠饱和，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。向残留物中加入 1.89ml 1N 的盐酸，然后在减压下浓缩至干。加入 5 乙醚使残留物结晶，过滤收集结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 0.445g 标题化合物。

熔点: 202 °C(分解)

$C_{32}H_{41}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 61.63; H, 6.79; N, 11.23

10 测定值(%): C, 61.66; H, 6.83; N, 11.11

实施例 91

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸(新戊酰氧基甲基)酯二富马酸盐的生产

把 1.36g 2-[6-[3-(4-二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪 15 -2-基]-2-甲基丙酸乙酯二富马酸盐悬浮于 20ml 乙酸乙酯中，用碳酸氢钠水溶液洗涤。乙酸乙酯成硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物，把残留物溶于 8ml 乙醇中，加入 4.3ml 1N 的氢氧化钠水溶液，然后在室温下搅拌 40 分钟，在减压下浓缩混合物。在冰冷却下，向残留物中加入 4.3ml 1N 的盐酸和盐水，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗 20 涤，用硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。把残留物溶于 5ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 0.374ml 新戊酸氯代甲基酯和 0.357g 碳酸钾，然后在室温下搅拌 20 小时。加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(185: 15: 2)洗脱。收集所要的馏分， 25 溶于 10ml 乙酸乙酯中，加入 227mg 富马酸溶于 5ml 甲醇的溶液，然后浓缩。残留物在乙酸乙酯中重结晶，得到 0.772g 标题化合物。

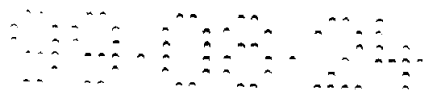
熔点: 164-167 °C

$C_{45}H_{55}N_5O_{13}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 61.84; H, 6.34; N, 8.01

30 测定值(%): C, 61.83; H, 6.30; N, 8.10

实施例 92



2-[6-[4-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丁基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

步骤 A: 2-[6-(4-氯代丁基)咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

5 把 5.0g 1-氯-4-碘代丁烷溶于 50-5ml 甲苯-N, N-二甲基乙酰胺中, 加入 2.24g 铜-活化的锌, 然后在 80 °C 和氮气气氛下搅拌 3.5 小时。冷却后, 加入 3.06g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯和 160mg 二氯双(三苯基膦)钯(II), 然后在 80 °C 下搅拌 4 小时。冷却后, 加入水和乙酸乙酯。通过硅藻土滤去不溶物。分离出水层后, 有机层用饱和盐水洗涤, 通
10 过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩并干燥, 得到 1.74g 标题化合物。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.68 (6H, s),
1.80-2.00 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.59 (2H, t,
15 J=6.0 Hz), 4.17 (2H, q, J=7.1 Hz), 6.89 (1H, d, J=9.5 Hz),
7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=9.2 Hz).

步骤 B:

把 828mg 2-[6-(4-氯代丁基)咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 10ml 乙腈中, 加入 752mg 4-(二苯基甲氧基)哌啶、552mg 碘化钾和
20 460mg 碳酸钾, 然后在 60 °C 下搅拌 4 小时, 然后加热回流混合物 18 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 2.5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯, 加入 1.01ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后在减
25 压下浓缩。残留物在乙醚中研磨, 过滤收集产物并干燥, 得到 1.18g 标题化合物。

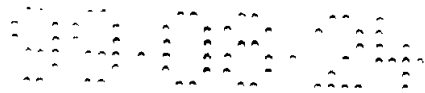
非晶形

C₃₄H₄₄N₄O₃Cl₂ · 1.0H₂O 的元素分析:

计算值(%): C, 63.25; H, 7.18; N, 8.68

30 测定值(%): C, 63.10; H, 7.43; N, 8.64

实施例 93



2-[6-[4-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丁基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸钠的生产

5 把 631mg 2-[6-[4-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丁基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐溶于 4ml 乙醇中, 加入 5.5ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5.5。加入丙酮使产物结晶。沉淀出的结晶用水-丙酮(2: 1)洗涤, 干燥, 得到 345mg 标题化合物。

熔点: 177-179 °C

$C_{32}H_{37}N_4O_3Na \cdot 1.75H_2O$ 的元素分析:

10 计算值(%): C, 66.25; H, 7.04; N, 9.66

测定值(%): C, 66.13; H, 6.93; N, 9.81

实施例 94

2-[6-[4-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丁基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

15 把 921mg 2-[6-(4-氯代丁基)咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 789mg 1-(二苯基甲基)哌嗪、433mg 碘化钾和 520mg 碳酸钾, 然后在 60 °C 下搅拌 5 小时。冷却后, 加入乙酸乙酯, 混合物用饱和盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 三乙胺(50: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 在乙醚-己烷(1: 1)中结晶, 过滤收集结晶, 用己烷洗涤并干燥, 得到 554mg 标题化合物。

熔点: 105-106 °C

$C_{33}H_{41}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

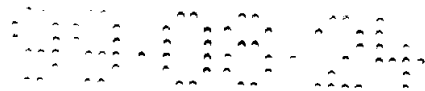
25 计算值(%): C, 72.23; H, 7.71; N, 12.76

测定值(%): C, 72.48; H, 7.73; N, 12.95

实施例 95

2-[6-[4-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丁基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

30 把 482mg 2-[6-[4-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丁基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 2ml 乙醇中, 加入 1.8ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 1 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释,



加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5。加入乙酸乙酯使产物结晶。沉淀出的结晶用水-丙酮(2: 1)洗涤, 干燥, 得到 386mg 标题化合物。

熔点: 108-110 °C

$C_{31}H_{37}N_5O_2 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

5 计算值(%): C, 70.30; H, 7.42; N, 13.22

测定值(%): C, 70.22; H, 7.73; N, 13.32

实施例 96

1-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环戊烷羧酸异丙基酯二盐酸盐的生产

- 10 把 1.67g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶戊胺和 793mg 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环戊烷羧酸异丙基酯在 165 °C 下搅拌 5.5 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(100: 5: 2)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩,
- 15 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.845ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后浓缩。加入乙醚研磨残留物, 过滤收集所得的粉末, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 999mg 标题化合物。

非晶形

$C_{36}H_{47}N_5O_3Cl_2 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.5Et_2O$ 的元素分析:

20 计算值(%): C, 63.85; H, 7.47; N, 9.80

测定值(%): C, 63.83; H, 7.54; N, 9.83

实施例 97

1-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环戊烷羧酸的生产

- 25 把 598mg 1-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环戊烷羧酸异丙基酯二盐酸盐溶于 3ml 乙醇中, 加入 2.24ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 7 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 4.5。混合物用氯化钠饱和, 用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 2)萃取。萃取液用硫酸镁干燥,
- 30 在减压下浓缩干燥的产物。加入乙酸乙酯-乙醚(1: 1)研磨残留物, 用研磨洗涤并干燥, 得到 349mg 标题化合物。



非晶形

$C_{33}H_{39}N_5O_3Na \cdot 3.0H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 65.22; H, 7.46; N, 11.52

测定值(%): C, 65.19; H, 7.17; N, 11.29

5 实施例 98

1-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环丙烷羧酸的生产

步骤 A: 1-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环丙烷羧酸异丙基酯的生产

10 把 1.14g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇溶于 15ml N, N-二甲基乙酰胺中, 加入 140mg 60% 氢氧化钠的矿物油分散液, 然后在室温和减压下下搅拌 30 分钟。在冰冷却下, 向反应混合物中加入 980mg 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)环丙烷甲酸异丙基酯, 然后在室温下搅拌 4 小时。加入冰水, 然后用氯化钠饱和, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液通过硫酸

15 镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 得到 496mg 标题化合物。

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.25 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.40-2.25 (12H, m), 2.43-2.55 (2H, m), 2.70-2.88 (2H, s), 3.36-3.55 (1H, m), 4.33 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 4.98-5.18 (1H, m), 5.52 (1H, s), 6.58 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 7.15-7.40 (10H, m), 7.64 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.03 (1H, s).

20

步骤 B:

把 490mg 1-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环丙烷羧酸异丙基酯溶于 2ml 乙醇中, 加入 0.86ml 2N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 残留物

25 用水稀释, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5。用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 3)萃取混合物。萃取液用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。加入乙醚研磨, 产物用乙醚洗涤并干燥, 得到 382mg 标题化合物。

非晶形

$C_{31}H_{34}N_4O_4 \cdot 2.0H_2O$ 的元素分析:

30 计算值(%): C, 66.17; H, 6.81; N, 9.96

测定值(%): C, 66.27; H, 7.00; N, 9.75



实施例 99

1-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环丙烷羧酸异丙基酯二盐酸盐的生产

把 2.72g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.27g 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)环丙烷羧酸异丙基酯在 165 °C 下搅拌 4.5 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(50：5：1)洗脱。收集所要的馏分，在减压下浓缩，溶于 5ml 乙酸乙酯中，加入 0.72ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液，然后再次浓缩。加入乙酸乙酯-丙酮(2：1)使残留物结晶，过滤收集结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 714mg 标题化合物。

熔点： 206-208 °C

$C_{34}H_{43}N_5O_3Cl_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)： C, 62.86； H, 6.83； N, 10.78

15 测定值(%)： C, 63.10； H, 6.88； N, 10.83

实施例 100

1-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环丙烷羧酸的生产

把 554mg 1-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]环丙烷甲酸异丙基酯二盐酸盐溶于 3ml 乙醇中，加入 1.73ml 2N 的氢氧化钠水溶液，然后加热回流 1.5 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释，用乙酸乙酯洗涤，加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5.5。加入丙酮使混合物结晶，用丙酮洗涤并干燥，得到 321mg 标题化合物。

熔点： 115-117 °C

25 $C_{31}H_{35}N_5O_3 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)： C, 68.49； H, 6.86； N, 12.88

测定值(%)： C, 68.24； H, 6.89； N, 12.93

实施例 101

30 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

步骤 A： 2-[6-[3-(四氢吡喃基-2-氧基)丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-

基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

把 10.6g 2-(3-碘代丙氧基)四氢吡喃溶于 106-10.6ml 甲苯-N, N-二甲基乙酰胺中, 加入 3.87g 铜-活化的锌, 然后在 80 °C 和氮气气氛下搅拌 3 小时。冷却后, 加入 5.28g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯和 277mg 二氯双(三苯基膦)钯(II), 然后在 80 °C 下搅拌 14 小时。冷却后, 加入冰水和乙酸乙酯。通过硅藻土滤去不溶物。滤液用乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩并干燥, 得到 2.64g 标题化合物。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.68 (6H, s), 1.40-1.95 (6H, m), 1.98-2.15 (2H, m), 2.87-2.96 (2H, m), 3.40-3.56 (2H, m), 3.75-3.94 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.54-4.62 (1H, broad t); 6.91 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.79 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J=9.0$ Hz).

15 步骤 B: 2-[6-[3-(四氢吡喃基-2-氧基)丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

把 3.67g 2-[6-[3-(四氢吡喃基-2-氧基)丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 38ml 乙醇中, 加入 2.40g 对甲苯磺酸一水合物, 然后在室温下搅拌 24 小时。在减压下蒸去乙醇。残留物用水稀释, 用乙酸乙酯和四氢吡喃萃取。萃取液用饱和盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩并干燥, 得到 2.05g 标题化合物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.68 (6H, s), 1.95-2.10 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.74 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.17 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=9.2$ Hz).

25 步骤 C: 2-[6-[3-(甲磺酰氧基)丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

把 2.04g 2-[6-(3-羟基丙基)咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯悬浮于 40ml 四氢吡喃中, 在冰冷却下加入 2.41ml N-乙基二异丙基胺和 0.83ml 甲磺酰氯, 然后在室温下搅拌 15 分钟。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩并干燥, 得到 2.78g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 1.68 (6H, s), 2.15-2.35 (2H, m), 2.97 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.03 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.4$ Hz), 4.34 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.80 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J=10$ Hz).

步骤 D:

- 5 把 1.32g 2-[6-[3-(甲磺酰氧基)丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.15g 4-(二苯基甲氧基)哌啶、712mg 碘化钾和 593mg 碳酸钾, 然后在 60 °C 下搅拌 2 小时。冷却后加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯:
- 10 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯, 加入 1.6ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后在减压下浓缩。浓缩液在乙醚中研磨, 过滤收集产物并干燥, 得到 1.55g 标题化合物。

非晶形

$\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

- 15 计算值(%): C, 63.66; H, 6.96; N, 9.00
测定值(%): C, 63.61; H, 6.94; N, 9.07

实施例 102

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

- 20 把 905mg 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐溶于 6ml 乙醇中, 加入 5.9ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 4.5。加入丙酮使混合物结晶, 用丙酮洗涤结晶并干燥, 得到 476mg 标题化合物。

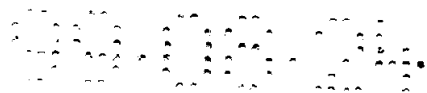
- 25 熔点: 195-205 °C

$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

- 计算值(%): C, 71.87; H, 7.12; N, 10.81
测定值(%): C, 71.95; H, 6.94; N, 10.73

实施例 103

- 30 2-[6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯三盐酸盐的生产



把 1.41g 2-[6-[3-(甲磺酰氧基)丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.16g 1-(二苯基甲基)哌嗪、1.16g 碘化钾和 760mg 碳酸钾, 然后在 60 °C 下搅拌 2 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 三乙胺(50: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯, 加入 2.4ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后再次浓缩。浓缩液在丙酮-乙酸乙酯(1: 1)中重结晶, 过滤收集结晶并干燥, 得到 1.39g 标题化合物。

熔点: 183-185 °C

10 $C_{32}H_{42}N_5O_2Cl_3 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 58.85; H, 6.79; N, 10.72

测定值(%): C, 58.82; H, 6.52; N, 10.67

实施例 104

15 2-[6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

把 1.08g 2-[6-[3-[4-(二苯基甲基)哌嗪基]丙基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯三盐酸盐溶于 8ml 乙醇中, 加入 8.5ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 2 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 4.5。加入丙酮使混合物结晶, 用水-丙酮(2: 1)洗涤结晶并干燥, 得到 435mg 标题化合物。

熔点: 176-178 °C

$C_{30}H_{35}N_5O_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.12; H, 7.16; N, 12.82

测定值(%): C, 70.79; H, 6.86; N, 13.87

25 实施例 105

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

把 2.38g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.03g 2-(6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯在 160 °C 下搅拌 7.5 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙

酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 在减压下浓缩, 溶于5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.962ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后再次浓缩。加入乙醚研磨残留物, 过滤收集产物, 并干燥, 得到 666mg 标题化合物。

5 非晶形

$C_{34}H_{45}N_5O_3Cl_2 \cdot 1.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 60.98; H, 7.22; N, 10.46

测定值(%): C, 60.70; H, 6.95; N, 10.34

实施例 106

10 [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-2-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-3-基]羧酸乙酯的生产

把 1.98g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.46g (6-氯-2-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-3-基]羧酸乙酯溶于 15ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 加入 1.05ml N-乙基二异丙基胺, 然后在 120 °C 下搅拌 40 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。向残留物中加入乙醚-己烷(1: 2), 过滤收集沉淀出的结晶, 用己烷洗涤并干燥, 得到 412mg 标题化合物。

20 熔点: 117-119 °C

$C_{31}H_{37}N_5O_3$ 的元素分析:

计算值(%): C, 70.56; H, 7.07; N, 13.27

测定值(%): C, 70.16; H, 6.93; N, 13.01

实施例 107

25 [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-2-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-3-基]羧酸的生产

把 770mg [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-2-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-3-基]-2-羧酸乙酯三盐酸盐溶于 5ml 乙醇中, 加入 3.2ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 3.5 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 4.5。过滤收集沉淀出的结晶, 用水和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 265mg 标题化

30



合物。

熔点: 101-103 °C

$C_{29}H_{33}N_5O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 68.48; H, 6.74; N, 13.77

5 测定值(%): C, 68.63; H, 6.77; N, 13.91

实施例 108

2-[6-[3-[4-(二苯基甲基氨基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

10 把 3.12g 4-(二苯基甲基氨基)-1-哌啶丙胺和 1.72g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯在 180 °C 下搅拌 3 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 15 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩。加入乙醚-己烷(1: 3)使残留物结晶, 过滤收集结晶, 用己烷洗涤并干燥, 得到 1.83g 标题化合物。

熔点: 115-117 °C

$C_{33}H_{42}N_6O_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 71.45; H, 7.63; N, 15.15

测定值(%): C, 71.40; H, 7.70; N, 14.94

20 实施例 109

2-[6-[3-[4-(二苯基甲基氨基)哌啶子基]丙基氨基]-2-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸的生产

25 把 612mg 2-[6-[3-[4-(二苯基甲基氨基)哌啶子基]丙基氨基]-2-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯溶于 5ml 乙醇中, 加入 2.2ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后加热回流 6 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 5。混合物用氯化钠饱和, 用四氢呋喃萃取。萃取液硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。加入乙醚研磨残留物, 过滤收集产物并干燥, 得到 503mg 标题化合物。

30 非晶形

$C_{31}H_{38}N_6O_2 \cdot 2.7H_2O \cdot 0.8Et_2O$ 的元素分析:



计算值(%): C, 64.93; H, 7.87; N, 13.28

测定值(%): C, 64.99; H, 7.72; N, 12.85

实施例 110

5 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-乙基丁酸乙酯二盐酸盐的生产

把 3.03g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.38g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-乙基丁酸乙酯在 160 °C 下搅拌 1.5 小时, 然后在 180 °C 下搅拌 2 小时。把混合物冷却到 90 °C, 加入乙醇和碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 2.5: 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯, 加入 1.4ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后再次浓缩。加入乙醚研磨残留物并干燥, 得到 893mg 标题化合物。

非晶形

15 C₃₅H₄₇N₅O₃Cl₂ · 1.0Et₂O 的元素分析:

计算值(%): C, 64.10; H, 7.86; N, 9.58

测定值(%): C, 63.78; H, 7.57; N, 9.96

实施例 111

20 N-[3-氯-6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基]甘氨酸乙酯的生产

把 0.649g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.53g N-(3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯溶于 7ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 加入 0.345ml N-乙基二异丙基胺, 然后在油浴(90-100 °C)中搅拌 24 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(185: 15: 2)洗脱。收集所要的馏分并在乙酸乙酯中重结晶, 得到 0.711g 标题化合物。

熔点: 178-180 °C

C₃₂H₃₇N₆O₄Cl 的元素分析:

30 计算值(%): C, 63.51; H, 6.16; N, 13.89

测定值(%): C, 63.56; H, 6.21; N, 13.78



实施例 112

N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基]-β-氨基丙酸乙酯的生产

把 0.649g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.594g 4-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)-β-氨基丙酸乙酯溶于 7ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 加入 0.345ml N-乙基二异丙基胺, 然后在油浴(90-100 °C)中搅拌 24 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(370 : 30 : 4)洗脱。收集所要的馏分并在乙醚中重结晶, 得到 0.347g 标题化合物。

熔点: 83-86 °C

$C_{33}H_{40}N_6O_4$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.79; H, 6.90; N, 14.37

测定值(%): C, 68.05; H, 6.87; N, 14.38

15 实施例 113

2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸钠的生产

向 2-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸(528mg)的甲醇(2ml)溶液中加入 2N 的氢氧化钠水溶液(0.47ml), 然后在室温下搅拌 5 分钟。该溶液用 2-丙醇稀释, 在减压下浓缩。把残留物溶于 2-丙醇, 再在减压下浓缩。向残留物中加入 2-丙醇和乙醚。过滤收集所得的粉末, 得到标题化合物(474mg)。

非晶形

$C_{31}H_{36}N_5O_3Na \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

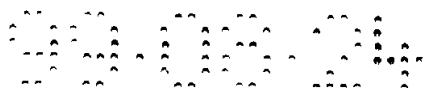
25 计算值(%): C, 66.65; H, 6.68; N, 12.54

测定值(%): C, 66.45; H, 6.54; N, 12.53

实施例 114

6-[5-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]戊基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

30 把 0.705g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶戊胺和 0.309g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪在 135-140 °C 下搅拌 1.5 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶



液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(95：5：1)洗脱。收集所要的馏分，在乙醚中重结晶并干燥，得到 0.629g 标题化合物。

5 熔点：96-98 °C

$C_{26}H_{34}N_6O \cdot H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C，70.12；H，7.36；N，17.52

测定值(%)：C，70.29；H，7.19；N，17.62

实施例 115

10 6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]-2-羟丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

把 0.675g 3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]-2-羟丙基氨基和 0.335g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪在 135-140 °C 下搅拌 3 小时。冷却后，加入碳酸氢钠水溶液，然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(2：1)萃取。萃取液用盐水

15 洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(90：10：1)洗脱。收集所要的馏分，在乙酸乙酯中重结晶并干燥，得到 0.509g 标题化合物。

熔点：82-87 °C

$C_{26}H_{30}N_6O_2 \cdot H_2O$ 的元素分析：

20 计算值(%)：C，65.53；H，6.77；N，17.63

测定值(%)：C，65.36；H，6.50；N，17.25

实施例 116

[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-基]羧酸叔丁基酯的生产

25 把 563mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 442mg (6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-基)羧酸叔丁基酯溶于 5ml 吡啶中，然后在 80 °C 下搅拌 13.5 小时。冷却后，加入水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯：甲醇：三乙胺(50：5：1)洗脱。收集所要的馏分，在减压下

30 浓缩。加入乙酸乙酯使残留物结晶，过滤收集结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 365mg 标题化合物。



熔点: 133-135 °C

$C_{31}H_{38}N_6O_3$ 的元素分析:

计算值(%): C, 68.61; H, 7.06; N, 15.49

测定值(%): C, 68.18; H, 6.81; N, 15.46

5 实施例 117

[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-基]羧酸的生产

10 把 2.33g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 714mg (6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-基)羧酸在 175 °C 下搅拌 30 分钟。冷却后, 加入水-乙酸乙酯-乙醇(2: 2: 1)使反应混合物结晶, 过滤收集结晶, 用水-乙酸乙酯-乙醚(2: 1: 2)洗涤并干燥, 得到 598mg 标题化合物。

熔点: 135-138 °C

$C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 65.44; H, 6.31; N, 16.96

15 测定值(%): C, 65.76; H, 6.13; N, 16.97

实施例 118

[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-7-基]羧酸甲酯的生产

20 把 1.42g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 929mg (6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-7-基)羧酸甲酯溶于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.51ml N-乙基二异丙基胺然后在 70 °C 下搅拌 6 小时。冷却后, 加入水, 混合物用氯化钠饱和, 用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。加入乙酸乙酯-乙醚-己烷(1: 2: 1)使残留物结晶, 过滤收集结晶, 用己烷洗涤并干燥, 得到 905mg 标题化合物。

熔点: 120-122 °C

$C_{28}H_{32}N_6O_3$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.18; H, 6.44; N, 16.79

30 测定值(%): C, 67.11; H, 6.54; N, 16.87

实施例 119



[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-7-基]羧酸的生产

5 把 1.58g [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-7-基]羧酸甲酯溶于 10ml 乙醇中, 加入 8.0ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 4.5。混合物用盐水饱和, 用四氢呋喃萃取。在减压下浓缩得到的结晶用乙醚洗涤, 过滤收集并干燥, 得到 788mg 标题化合物。

熔点: 207-209 °C

10 $C_{27}H_{30}N_6O_3 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 65.44; H, 6.30; N, 16.96

测定值(%): C, 65.17; H, 6.19; N, 16.90

实施例 120

15 N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基]甘氨酸乙酯的生产

20 把 1.41g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.23g N-(6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯溶于 17ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.50ml N-乙基二异丙基胺, 然后在室温下搅拌 28 小时, 然后在 60 °C 下搅拌 19 小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1:1)萃取。萃取液用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。加入四氢呋喃使残留物重结晶, 过滤收集结晶, 用乙醚洗涤并干燥, 得到 987mg 标题化合物。

熔点: 175-177 °C

25 $C_{31}H_{37}N_7O_4$ 的元素分析:

计算值(%): C, 64.12; H, 6.60; N, 16.88

测定值(%): C, 63.99; H, 6.52; N, 16.85

实施例 121

30 N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基]-2, 2-二甲基甘氨酸乙酯富马酸盐的生产

把 1.56g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 1.50g N-(6-氯[1, 2, 4]三唑



并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基)-2, 2-二甲基甘氨酸乙酯溶于20ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入1.65ml N-乙基二异丙基胺, 然后在70 °C下搅拌16小时。冷却后, 加入碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。把得到的880mg油状物溶于5ml乙醇中, 然后加入170mg富马酸并浓缩。加入乙醚研磨所得的浓缩液, 用乙醚洗涤, 过滤收集产物并干燥, 得到931mg标题化合物。

非晶形

10 $C_{37}H_{45}N_7O_8 \cdot 1.0H_2O \cdot 0.5Et_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 60.76; H, 6.80; N, 12.72

测定值(%): C, 60.71; H, 6.85; N, 12.34

实施例 122

15 [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-基]羧酸异丙基酯的生产

把653mg 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇溶于10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入88mg 60%氯化钠的矿物油分散液, 然后在室温和减压下搅拌1.5小时。在冰冷却下, 向反应混合物中加入483mg (6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-基)甲酸异丙基酯, 然后在恒温下搅拌3.5小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩。用乙醚洗涤沉淀出的结晶, 过滤收集结晶并干燥, 得到462mg标题化合物。

熔点: 126-127 °C

25 $C_{30}H_{35}N_5O_4$ 的元素分析:

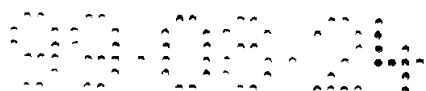
计算值(%): C, 68.03; H, 6.66; N, 13.22

测定值(%): C, 68.01; H, 6.79; N, 13.42

实施例 123

30 [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-基]羧酸的生产

把1.85g [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并



[1, 5-b]吡嗪-2-基]甲酸异丙基酯溶于 18ml 四氢呋喃中, 加入 3.8ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 3.5 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 残留物用水稀释, 用乙酸乙酯洗涤, 加入 1N 盐酸把 pH 调节到 4.5。加入乙醇-丙酮(1: 2)使混合物结晶, 过滤收集结晶, 用水和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 1.33g 标题化合物。

熔点: 173-177 °C

$C_{27}H_{29}N_5O_4 \cdot 2.5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 60.89; H, 6.43; N, 13.15

测定值(%): C, 60.86; H, 6.21; N, 13.06

10 实施例 124

N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基]-2, 2-二甲基甘氨酸的生产

把 1.71g N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基]-2, 2-二甲基甘氨酸乙酯溶于 6ml 乙醇中, 加入 4.5ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 2 小时。在冰冷却下, 加入 1N 盐酸把混合物的 pH 调节到 5。过滤收集得到的结晶, 用水和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 1.24g 标题化合物。

熔点: 247-249 °C

$C_{31}H_{37}N_6O_4 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

20 计算值(%): C, 63.14; H, 6.67; N, 16.63

测定值(%): C, 63.09; H, 6.81; N, 16.70

实施例 125

N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基]-甘氨酸的生产

25 把 928mg N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基]甘氨酸乙酯溶于 7ml 乙醇中, 加入 2.2ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。在减压下浓缩混合物。残留物用水稀释, 加入 1N 盐酸把混合物的 pH 调节到 4.5。过滤收集得到的结晶, 用水、丙酮和乙酸乙酯洗涤并干燥, 得到 443mg 标题化合物。

30 熔点: 256-258 °C

$C_{29}H_{33}N_7O_4 \cdot 1.5H_2O$ 的元素分析:



计算值(%): C, 61.04; H, 6.36; N, 17.18

测定值(%): C, 61.29; H, 6.28; N, 17.35

实施例 126

5 N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-羰基]-2, 2-二甲基甘氨酸乙酯一倍半富马酸盐的生产

把 986mg [6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙氧基][1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-基]羧酸和 0.38ml N-乙基二异丙基胺悬浮于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 361mgN, N'-羰基二咪唑, 然后在室温下搅拌 3 小时。加入 372mg 2-氨基异丁酸乙酯盐酸盐后, 混合物在室温下搅拌 43 小时, 然后
10 在 60 °C 下搅拌 5 小时。加入冰水, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 1: 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 然后溶于 5ml 乙醇中。加入 139mg 富马酸, 然后浓缩。加入乙醇-乙酸乙酯(1: 3)使残留物结晶。用乙醚洗涤沉淀
15 出的结晶, 过滤收集结晶并干燥, 得到 581mg 标题化合物。

熔点: 127-130 °C

C₃₉H₄₆N₆O₁₁ 的元素分析:

计算值(%): C, 60.45; H, 5.98; N, 10.95

测定值(%): C, 60.06; H, 5.91; N, 10.80

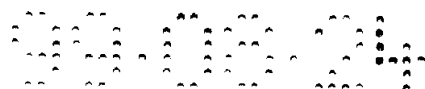
20 实施例 127

N-[6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基]甘氨酸乙酯的生产

把 1.17g 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺和 0.891g N-(6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基)甘氨酸乙酯溶于 10ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 加入
25 0.517ml N-乙基二异丙基胺, 然后在油浴(90-100 °C)中搅拌 15 小时。冷却后, 加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分, 用乙酸乙酯-乙醚(1: 1)重结晶, 得到 0.629g 标题化合物。

30 熔点: 158-160 °C

C₃₃H₄₀N₆O₄ 的元素分析:



计算值(%): C, 67.79; H, 6.90; N, 14.37

测定值(%): C, 67.52; H, 6.92; N, 14.13

实施例 128

6-[3-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]丙基氨基]-2-异丙基咪唑并[1, 2-b]

5 吡嗪盐酸盐的生产

把 4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙胺(2.60g)、6-氯-2-异丙基咪唑并[1, 2-b]吡嗪(0.783g)和碘化钾(0.133g)在 190 °C 和氮气气氛下搅拌 5 小时, 把反应混合物冷却到 100 °C。滴加乙醇(2ml), 然后把混合物冷却到室温。向该混合物中加入碳酸氢钠水溶液(0.40g), 然后用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用水洗涤, 过滤并在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化(先用乙酸乙酯洗脱, 然后用 500: 25: 1 的乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺洗脱, 再用 50: 5: 1 的乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺洗脱)。收集所要的馏分并, 溶于甲醇中, 加入 10% 的 HCl/甲醇溶液(3ml), 然后在减压下浓缩, 得到标题化合物(1.13g)。

15 非晶形

$C_{30}H_{38}N_5OCl \cdot 0.75H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 67.52; H, 7.46

测定值(%): C, 67.32; H, 7.42

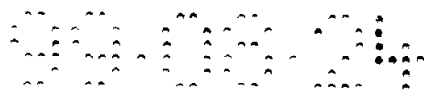
实施例 129

20 2-[6-[3-[4-[苯基(2-噻吩基)甲基氨基]哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯三盐酸盐的生产

把 1.44g 4-[苯基(2-噻吩基)甲基氨基]-1-哌啶丙胺和 585mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)丙酸乙酯溶于 3ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 然后在油浴(170 °C)中搅拌 4 小时。冷却后, 加入乙醇和饱和的碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.86ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后浓缩。向残留物中加入乙醇-乙酸乙酯(1: 4), 过滤收集沉淀出的结晶并干燥, 得到 0.609g 标题化合物。

30 熔点: 175-178 °C

$C_{31}H_{43}N_6O_2S_2Cl_3 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:



计算值(%): C, 54.11; H, 6.59; N, 12.21

测定值(%): C, 54.17; H, 6.49; N, 12.08

实施例 130

5 2-[6-[3-[4-(羟基二苯基甲基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

把 427mg 4-(羟基二苯基甲基)-1-哌啶丙胺和 235mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯在 160 °C 下搅拌 3.5 小时。冷却后, 加入乙醇和饱和的碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。溶液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.23ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后浓缩。向残留物中加入乙醚。过滤收集粉末并干燥, 得到 216mg 标题化合物。

无定形

$C_{33}H_{43}N_5O_3Cl_2 \cdot 1.0H_2O \cdot 0.5Et_2O$ 的元素分析:

15 计算值(%): C, 61.49; H, 7.37; N, 10.24

测定值(%): C, 61.47; H, 7.36; N, 9.87

实施例 131

20 2-[6-[3-[3-(二苯基甲氧基)吡咯烷基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯二盐酸盐的生产

把 1.53g 3-(二苯基甲氧基)-1-吡咯烷丙胺和 660mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯溶于 3ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 然后在油浴(170 °C)中搅拌 8 小时。冷却后, 加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。溶液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 浓缩, 溶于 5ml 乙酸乙酯中, 加入 0.81ml 4N HCl 的乙酸乙酯溶液, 然后浓缩。向残留物中加入乙醚。过滤收集粉末并干燥, 得到 877mg 标题化合物。

无定形

$C_{32}H_{41}N_5O_3Cl_2 \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

30 计算值(%): C, 60.75; H, 6.85; N, 11.07

测定值(%): C, 60.50; H, 6.55; N, 10.81



实施例 132

2-[6-[3-[4-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚烯-5-氧基)哌啶子基]丙基氨基]咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基]-2-甲基丙酸乙酯的生产

把 1.69g 4-(10, 11-二氢-5H-二苯并[a, d]环庚烯-5-氧基)-1-哌啶丙胺
5 和 645mg 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯溶于 3ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中, 然后在油浴(170 °C)中搅拌 7 小时。冷却后, 加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。溶液在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(50: 5: 1)洗脱。收集所要的馏分, 浓缩, 残留物再次用硅
10 胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 甲醇: 三乙胺(100: 1: 2)洗脱。收集所要的馏分并浓缩, 得到 340mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21(3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.52-2.20(8H, m),
1.64(6H, s), 2.43-2.60(2H, m), 2.70-2.92(2H, m), 2.95-
3.10(2H, m), 3.28-3.62(5H, m), 6.14(2H, d, $J=7.0\text{Hz}$),
6.29(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.40-6.50(1H, brs), 7.05-7.22(6H, m),
15 7.33-7.43(2H, m), 7.54(1H, d, $J=9.4\text{Hz}$).

参考例 1

4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丙醇的生产

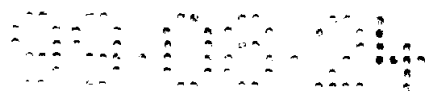
把 2.67g 4-二苯基甲氧基哌啶溶于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入
1.09ml 3-溴代丙醇和 1.66g 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 40 小时。加入冰水,
20 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(90:
10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩, 得到 2.32g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.5-2.4 (10H, m), 2.58 (2H, t, $J=5$
Hz), 3.3-3.6 (1H, m), 3.78 (2H, t, $J=5$ Hz), 5.50 (1H, s),
25 7.1-7.5 (10H, m).

参考例 2

4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶丁醇的生产

把 1.05g 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加
30 入 0.57ml 乙酸(4-溴代丁基)酯和 652mg 碳酸钾, 然后在 50 °C 下搅拌 3 小时。加入冰水, 然后用乙醚萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干



燥的产物在减压下浓缩。把残留物溶于15ml乙醇中，加入8ml 1N的氢氧化钠水溶液，然后在室温下搅拌。在减压下浓缩混合物后，残留物用1N盐酸中和，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到1.21g

5 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.95 (2H, t, $J=5$ Hz), 1.6-3.4 (13H, m), 3.74 (2H, t, $J=5$ Hz), 5.43 (1H, s), 7.2-7.5 (10H, m).

参考例 3

4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶己醇的生产

10 把1.00g 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于10ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入0.49ml 6-溴代己醇、0.56g 碘化钠和0.62g 碳酸钾，然后在100℃下搅拌1小时。加入冰水，然后用乙醚萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯: 甲醇: 三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩，得到1.24g 标题

15 化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.2-2.0 (12H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.30 (2H, t, $J=8$ Hz), 2.6-2.9 (2H, m), 3.3-3.6 (1H, m), 3.63 (2H, t, $J=6$ Hz), 5.52 (1H, s), 7.1-7.5 (10H, m).

参考实施例 4

20 4-(二苯基甲氧基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌啶的生产

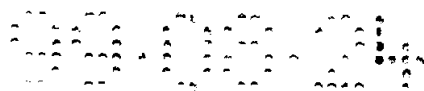
把1.30g 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于10ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入0.52ml 2-(2-氯乙氧基)乙醇、0.73g 碘化钠和0.81g 碳酸钾，然后在100℃下搅拌1小时。加入冰水，然后用乙醚萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸

25 乙酯: 甲醇: 三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩，得到1.47g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.6-2.4 (6H, m), 2.54 (2H, t, $J=6$ Hz), 2.6-3.0 (2H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.5-3.8 (6H, m), 5.50 (1H, s), 7.1-7.5 (10H, m).

30 参考例 5

4-(二苯基甲基)-1-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]哌啶的生产



把 1.00g 1-(二苯基甲基)哌嗪溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.42ml 2-(2-氯乙氧基)乙醇、0.59g 碘化钠和 0.66g 碳酸钾, 然后在 100 °C 下搅拌 1 小时。加入冰水, 然后用乙醚萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷: 乙酸乙酯: 甲醇(10: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩, 得到 1.47g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.3-2.8 (8H, m), 2.57 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.5-3.8 (6H, m), 4.21 (1H, s), 7.1-7.5 (10H, m).

参考例 6

10 2-叔丁基-6-氯-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪的生产

步骤 A: N-(6-氯哒嗪-3-基)新戊偕胺脒

把 36g N, N-二甲基新戊酰胺溶于 85ml 甲苯中。在冰冷却下, 滴加 11.3ml 磷酰氯, 然后在室温下搅拌 24 小时。向该溶液中加入 12.0g 3-氨基-6-氯哌嗪, 然后在 60-70 °C 下搅拌 24 小时。冷却后, 加入乙酸乙酯。混合物用 2N 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯: 三乙胺(50: 50: 2)洗脱。收集所要的馏分, 得到 6.38g N, N-二甲基-N'-(6-氯哌嗪-3-基)新戊脒。母液用硅胶柱色谱纯化, 得到 6.07g 脒。把得到的 12.45g 脒衍生物溶于 100ml 甲醇中, 加入 4.31g 羟胺盐酸盐的甲醇溶液, 然后在室温下搅拌 2 小时。在减压下把甲醇浓缩到一半的体积。过滤收集沉淀出的结晶, 用水和乙醚洗涤并干燥, 得到 10.44g 标题化合物。

熔点: 128-130 °C

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_4\text{OCl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 47.27; H, 5.73; N, 24.50

25 测定值(%): C, 47.28; H, 5.59; N, 24.34

步骤 B:

把 4.07g N-(6-氯哒嗪-3-基)新戊偕胺脒悬浮于 170ml 氯仿中, 滴加 8.3ml 磷酰氯, 然后加热回流 5 小时。冷却后, 加入冰水和 2N 氢氧化钠水溶液, 然后用氯仿萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(5: 1)洗脱。收集所要的组分并浓缩, 得到 1.12g 标题化合物。



熔点: 95-97 °C

$C_9H_{11}N_4Cl \cdot 0.3H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C, 50.03; H, 5.41; N, 25.93

测定值(%): C, 50.23; H, 5.12; N, 25.90

5 参考例 7

6-氯-[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-羧酸甲酯的生产

步骤 A: (6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2 基)羧酸

10 在冰冷却下, 把 10.0g 6-氯-2-甲基[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪加入 55ml 浓硫酸中, 在恒温下, 一点点加入 19.4g 重铬酸钠二水合物, 然后在室温下搅拌 4 小时。在冰冷条件下加入约 200ml 冰水。过滤收集沉淀出的结晶, 用水和乙醚洗涤并干燥, 得到 9.74g 标题化合物。

熔点: 221 °C(分解)

$C_6H_3N_4O_2Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 36.29; H, 1.52; N, 28.22

15 测定值(%): C, 35.96; H, 1.59; N, 28.12

步骤 B:

20 把 3.02g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]哒嗪-2-羧酸溶于 50ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 3.15ml N-乙基二异丙基胺, 然后在搅拌和冰水冷却下加入 1.14ml 碘甲烷。在室温下搅拌 19 小时后, 加入大约 200ml 冰水。过滤收集沉淀出的结晶, 用水和乙醚洗涤。母液通过硅胶柱色谱纯化, 把得到的结晶与上述洗涤液合并, 干燥, 得到 2.91g 标题化合物。

熔点: 208-209 °C

$C_7H_5N_4O_2Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 39.55; H, 2.37; N, 26.35

25 测定值(%): C, 39.65; H, 2.46; N, 26.34

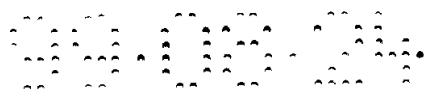
参考例 8

2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯的生产

方法 A:

步骤 A: 6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-乙酸乙酯

30 把 11.2g 3-氨基-6-氯哒嗪悬浮于 150ml 乙醇中, 加入 28.6g 4-氯乙酰乙酸乙酯, 然后加热回流 24 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。加入碳酸



氢钠水溶液把残留物的 pH 调节到 7，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过快速硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(2 : 3)洗脱。收集所要的馏分，得到 12.7g 标题化合物。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J=7$ Hz), 3.89 (2H, s), 4.23 (2H, q, $J=7$ Hz), 7.05, 7.85 (each 1H, d, $J=9$ Hz), 7.95 (1H, s).

步骤 B:

10 把 6.8g 6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-乙酸乙酯溶于 50ml N, N-二甲基甲酰胺中，在搅拌和冰水冷却下，向溶液中一点点加入 2.46g 60% 氢氧化钠的矿物油分散液，然后在室温下搅拌 30 分钟。在冰水冷却下，加入 4.36ml 碘甲烷，然后在室温下搅拌 2 小时。倒入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(2 : 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩，
15 得到 4.06g 标题化合物。

熔点: 64-65 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 53.84; H, 5.27; N, 15.70

测定值(%): C, 53.85; H, 5.16; N, 15.80

20 方法 B:

标题化合物可以按照下列方法生产。

把 80.0g 3-氨基-6-氯哌嗪、201g 4-溴-2, 2-二甲基-3-氧代丁酸乙酯和 131g 磷酸氢二钠悬浮于 300ml 乙醇中，然后加热回流 8 小时。向反应混合物中加入 300ml 水，然后用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用 600ml 水
25 洗涤两次，然后用 300ml 饱和的氯化钠溶液洗涤，然后用硫酸镁干燥，用活性炭处理，过滤，在减压下浓缩。把残留物溶于 200ml 二异丙基醚中，过滤除去不溶物，滤液在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化(先用 100 : 1 的己烷：乙酸乙酯洗脱，然后用 2 : 1 的己烷：乙酸乙酯洗脱，再用 1 : 1 的己烷：乙酸乙酯洗脱)并在己烷中重结晶，得到标题化合物
30 (99.3g)。

参考例 9



2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯的生产

把 10.1g 3-氨基-6-氯吡嗪悬浮于 120ml 甲醇中, 加入 23.5g 4-氯乙酰乙酸甲酯, 然后加热回流 20 分钟。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 加入碳酸氢钠水溶液把残留物的 pH 调节到 7, 然后用乙醚萃取。萃取液用盐水洗涤, 5 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1: 4)洗脱, 收集所要的馏分, 得到 9.15g 6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-乙酸甲酯, 把该产物溶于 10ml N, N-二甲基甲酰胺中。在搅拌和冰水冷却下, 向溶液中一点点加入 3.5g 60%氯化钠的矿物油分散液, 然后在室温下搅拌 30 分钟。在冰水冷却下, 加入 6.3ml 碘甲烷, 然后在室温下搅拌 5 小时。倒入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 10 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)洗脱, 收集所要的馏分并浓缩, 得到 14.1g 标题化合物。

熔点: 92-93 °C

15 $C_{11}H_{12}N_3O_2Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 52.08; H, 4.77; N, 16.56

测定值(%): C, 52.01; H, 4.60; N, 16.59

参考例 10

2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸的生产

20 把 1.40g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯溶于 15ml 四氢呋喃中, 加入 9ml 1N 氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 3 小时。在减压下浓缩混合物, 加入 1N 盐酸把残留物的 pH 调节到 4, 过滤收集沉淀出的结晶, 得到 1.06g 标题化合物。

熔点: 159-161 °C

25 $C_{10}H_{10}N_3O_2Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 50.12; H, 4.21; N, 17.53

测定值(%): C, 50.36; H, 4.34; N, 17.32

参考例 11

2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸叔丁基酯的生产

30 把 0.863g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸悬浮于 10ml 甲苯中, 加入 2.6ml N, N-二甲基甲酰胺二叔丁基缩醛, 然后酯啊 80 °C 下搅

拌 1 小时。冷却后，混合物用乙酸乙酯稀释，用碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。向残留物中加入乙醚，收集分离出的结晶并干燥，得到 0.52g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (9H, s), 1.64 (6H, s), 7.02, 7.87 (each 1H, d, $J=9$ Hz), 7.84 (1H, s).

参考例 12

6-氯-2-甲氧基咪唑并[1, 2-b]吡嗪的生产

把 2.69g 6-氯-2-羟基咪唑并[1, 2-b]吡嗪悬浮于 30ml N, N-二甲基甲酰胺中，一点点加入 838mg 60%氯化钠的矿物油分散液，然后在室温下搅拌 30 分钟。在冰水冷却下，加入 1.2ml 碘甲烷，然后在室温下搅拌 3 天。加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(5：1)洗脱，收集所要的馏分并浓缩，得到 1.05g 标题化合物。

熔点: 134-136 °C

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_3\text{OCl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 45.79; H, 3.29; N, 22.89

测定值(%): C, 45.68; H, 3.27; N, 22.79

参考例 13

4-(二苯基甲氧基)-1-哌啶戊胺的生产

把 3.70g 邻苯二甲酰亚氨基钾溶于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 5.4ml 1, 5-二氯戊烷，然后在室温下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(4：1)洗脱，收集所要的馏分，得到 4.68g 油状的 N-(5-溴代戊基)邻苯二甲酰亚胺。把 4.68g N-(5-溴代戊基)邻苯二甲酰亚胺和 4.25g 4-(二苯基甲氧基)哌啶溶于 30ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 2.42g 碳酸钾，然后在室温下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷-乙酸乙酯-三乙胺(50：50：1)洗脱，收集所要的馏分，得到 6.67g 油状的 N-[5-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]戊基]邻苯二甲酰亚胺。把 6.6g N-[5-[4-(二苯基甲氧基)哌啶子基]戊基]邻苯二甲酰亚胺溶于 30ml 乙醇

中，加入 0.694ml 胍一水合物，然后加热回流 3 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物。向残留物中加入乙酸乙酯，收集沉淀出的结晶，溶于 15ml 1N 氢氧化钠水溶液和 20ml 水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。收集得到的结晶，得到 3.29g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.2-2.9 (18H, m), 3.3-3.6 (1H, m), 5.52 (1H, s), 7.1-7.4 (10H, m).

参考例 14

3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]-2-羟基丙胺的生产

10 把 3.70g 邻苯二甲酰亚氨基钾溶于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 2.58ml 3-溴-1, 2-环氧丙烷，然后在室温下搅拌 15 小时。向反应混合物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。向残留物中加入乙醚，收集沉淀出的结晶，得到 3.7g N-(对苄基苄基甲酰胺-2-甲基)邻苯二甲酰亚胺。把 0.61g N-(对苄基

15 苄基甲酰胺-2-甲基)邻苯二甲酰亚胺和 0.802g 4-(二苄基甲氧基)哌啶溶于 10ml 乙醇中，然后加热回流 2 小时。在减压下浓缩反应混合物，残留物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯洗脱，收集所要的馏分，得到 1.30g 油状的 N-[3-[4-(二苄基甲氧基)哌啶子基]-2-羟基丙基]邻苯二甲酰亚胺。把该油状物溶于 10ml 乙醇中，加入 0.14ml 胍一水合物，然后加热回流 3 小时。冷却

20 后，在减压下浓缩混合物。向残留物中加入乙醇，收集沉淀出的结晶，溶于 3ml 1N 氢氧化钠水溶液和 10ml 水中，用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。收集得到的结晶，得到 0.76g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.2-3.0 (12H, m), 3.3-3.55 (1H, m), 3.55-3.8 (1H, m), 5.52 (1H, s), 7.1-7.5 (10H, m).

25

参考例 15

4-[双(4-氟苄基)甲氧基]-1-哌啶丙胺的生产

把 25g 4, 4'-二氟代二苯酮溶于乙醇-四氢呋喃(180ml-60ml)中，在冰冷却下加入 2.16g 硼氢化钠，然后在室温下搅拌 30 分钟。在减压下浓缩反应混合物，残留物用冰水稀释，用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。把得到的油状物溶于 800ml 甲

30

苯中，加入 11.6g 4-羟基哌啶和 23.7g 对甲苯磺酸一水合物，然后加热回流 2 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物。加入冰水和 130ml 1N 氢氧化钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。把得到的油状物(34.5g)溶于 100ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 16.3g N-(3-溴代丙基)邻苯二甲酰亚胺和 10.5g 碳酸钾，然后在室温下搅拌 20 小时。向反应混合物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷-乙酸乙酯(1: 2)洗脱，收集所要的馏分，得到 20.5g 油状的 N-[3-[4-[双(4-氟苯基)甲氧基]哌啶子基]丙基]邻苯二甲酰亚胺。把 20.5g 该油状物溶于 150ml 乙醇中，加入 2.02ml 胍一水合物，然后加热回流 3 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物。向残留物中加入乙醇，收集沉淀出的结晶，溶于 40ml 1N 氢氧化钠水溶液，用乙酸乙酯-四氢呋喃(2: 1)萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。得到 12.07g 油状的标题化合物。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.5-2.2 (10H, m), 2.36 (2H, d, J=7 Hz), 2.74 (2H, d, J=7 Hz), 3.3-3.5 (1H, m), 5.47 (1H, s), 6.9-7.4 (8H, m).

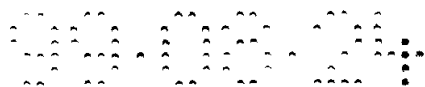
参考例 16

4-[双(4-甲基苯基)甲氧基]-1-哌啶丙胺的生产

20 把 25g 4, 4'-二甲基二苯酮溶于乙醇-四氢呋喃(180ml-60ml)中，在冰冷却下加入 2.23g 硼氢化钠，然后在室温下搅拌 24 小时。在减压下浓缩反应混合物，向残留物中加入冰水，收集沉淀出的结晶并干燥。把得到的结晶(30.5g)溶于 800ml 甲苯中，加入 11.9g 4-羟基哌啶和 24.9g 对甲苯磺酸一水合物，然后加热回流 3 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物。加入 100ml 冰水和 140ml 1N 氢氧化钠水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干燥，干燥的产物在减压下浓缩。残留物用硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯-甲醇-三乙胺(90: 10: 1)洗脱。收集所要的馏分，得到 32.8g 油状的 4-[双(4-甲基苯基)甲氧基]哌啶。把 16.4g 4-[双(4-甲基苯基)甲氧基]哌啶溶于 100ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 14.2g N-(3-溴代丙基)邻苯二甲酰亚胺和 8.15g 碳酸钾，然后在室温下搅拌 16 小时。向反应混合物中加入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，通过硫酸镁干

25

30



5 干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷-乙酸乙酯(1: 2)洗脱, 收集所要的馏分, 得到 21.2g 油状的 N-[3-[4-[双(4-甲基苯基甲氧基)哌啶子基]丙基]邻苯二甲酰亚胺。把 20.5g 该油状物溶于 150ml 乙醇中, 加入 2.18ml 胍一水合物, 然后加热回流 3 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物。向残留物中加入乙醇, 收集沉淀出的结晶, 溶于 40ml 1N 氢氧化钠水溶液, 用乙酸乙酯-四氢呋喃(2: 1)萃取。萃取液用盐水洗涤, 通过硫酸镁干燥, 干燥的产物在减压下浓缩。得到 10.5g 油状的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.4-2.9 (14H, m), 2.31 (6H, s), 3.3-3.50 (1H, m), 5.46 (1H, s), 7.11, 7.22 (each 4H, d, $J=8$ Hz).

10

参考例 17

N-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯的生产

15 把 0.593g 6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧酸悬浮于 7.5ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.535g N, N'-羧基二咪唑和 0.46g 甘氨酸乙酯盐酸盐, 然后在室温下搅拌 30 分钟。向该混合物中加入 0.457ml 三乙胺, 然后再搅拌 1 小时。向反应混合物中加入冰水, 过滤收集沉淀出的结晶, 用水洗涤并干燥, 得到 0.749g 标题化合物。

熔点: 190-191 °C

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ 的元素分析:

20 计算值(%): C, 46.74; H, 3.92; N, 19.82

测定值(%): C, 46.70; H, 4.03; N, 19.75

参考例 18

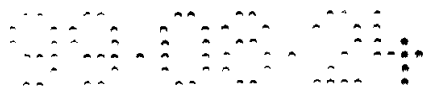
2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酰胺的生产

25 把 1.20g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸悬浮于 8ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.892g N, N'-羧基二咪唑, 然后在室温下搅拌 30 分钟。在冰冷却下, 向该混合物中加入 0.321mg 氯化铵和 0.832ml 三乙胺, 然后在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入冰水, 过滤收集沉淀出的结晶, 用水洗涤并干燥, 得到 0.697g 标题化合物。

熔点: 194-195 °C

30 $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{OCl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 50.32; H, 4.65; N, 23.47



测定值(%): C, 50.34; H, 4.60; N, 23.43

参考例 19

N, N-二甲基-2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酰胺的生产
把 0.959g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸溶于 6ml N,
5 N-二甲基甲酰胺中, 加入 0.714g N, N'-羰基二咪唑, 然后在室温下搅拌 60
分钟。在冰冷却下, 向该混合物中加入 0.392g 二甲基胺盐酸盐和 0.665ml 三
乙胺, 然后在室温下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入盐水, 然后用乙酸
乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 在减压下浓缩该干燥的产
物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 甲醇(95: 5)洗脱。收集所
10 要的馏分并浓缩, 过滤收集得到的的结晶, 得到 0.608g 标题化合物。

熔点: 149-151 °C

C₁₂H₁₅N₄OCl 的元素分析:

计算值(%): C, 54.04; H, 5.67; N, 21.01

测定值(%): C, 53.90; H, 5.85; N, 21.04

15 参考实施例 20

2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙醇的生产

把 0.719g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸溶于 15ml 四氢
呋喃中, 加入 0.535g N, N'-羰基二咪唑, 然后在室温下搅拌 60 分钟。在
冰冷却下, 向该混合物中加入 1.15g 四丁基硼氢化铵, 然后在室温下搅拌 1
20 小时。向反应混合物中加入 2ml 5N 盐酸, 然后在减压下浓缩。加入碳酸钠
水溶液把残留物的 pH 调节到 7, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用
硫酸镁干燥, 在减压下浓缩该干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化,
用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分并浓缩, 过滤收集得到的的结晶, 得到
0.488g 标题化合物。

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (6H, s), 3.72 (2H, s), 7.04,
7.82 (each 1H, d, J=9.5 Hz), 7.76 (1H, s).

参考例 21

N-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羰基)-2, 2-二甲基甘氨酸乙酯的生产

把 1.28g 6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-甲酸悬浮于 12ml N, N-二甲基甲
30 酰胺中, 加入 1.16g N, N'-羰基二咪唑, 然后在室温下搅拌 30 分钟。向该
混合物中加入 1.20g 2-氨基异丁酸乙酯盐酸盐和 1.00ml 三乙胺, 然后在室

温下搅拌 16 小时。加入水，过滤收集沉淀出的结晶。滤液用乙酸乙酯萃取，用硫酸镁干燥，在减压下浓缩干燥的产物，把残留物与上述过滤收集到的结晶合并，通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(2：1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩，得到 1.20g 标题化合物。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.70 (6H, s), 4.25 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.87 (1H, brs), 7.89 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.41 (1H, s).

参考例 22

2-(3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2 甲基丙酸乙酯的生产

- 10 把 4.07g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2 基)-2-甲基丙酸乙酯悬浮于 60ml 乙酸乙酯中，加入 2.13g N-氯代丁二酰亚胺，然后加热回流 4 小时。冷却后，加入水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物，残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(5：1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩，得到 4.48g 标题化合物。

- 15 熔点: 66-67 °C

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}_2$ 的元素分析:

计算值(%): C, 47.70; H, 4.34; N, 13.91

测定值(%): C, 47.67; H, 4.23; N, 13.93

参考例 23

- 20 2-(6-氯-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯的生产

步骤 A: 6-氯-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-乙酸甲酯的生产

- 25 把 15.3g 6-氨基-3-氯吡嗪悬浮于 200ml 乙醇中，加入 25.0ml 4-氯代乙酰乙酸甲酯，然后加热回流 36 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物，加入碳酸氢钠水溶液把残留物的 pH 调节到 7，加入乙醚。过滤收集沉淀，用乙醚萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物，残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(1：4)洗脱。收集所要的馏分，得到 14.3g 标题化合物。

熔点: 98-99 °C

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ 的元素分析:

- 30 计算值(%): C, 50.12; H, 4.21; N, 17.53

测定值(%): C, 50.07; H, 4.25; N, 17.74



步骤 B:

把 4.8g 60% 氢氧化钠的矿物油分散液悬浮于 150ml N, N-二甲基甲酰胺中, 在搅拌和冰冷却下, 向该悬浮液中一点点加入 11.4g 6-氯-7-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-乙酸甲酯, 然后在室温下搅拌 30 分钟。在冰冷却下, 加入 7.5ml 碘甲烷, 然后在室温下搅拌 6 小时。倒入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)洗脱。收集所要的馏分并浓缩, 得到 9.17g 标题化合物。

熔点: 109-110 °C

10 $C_{12}H_{14}N_3O_2Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 53.84; H, 5.27; N, 15.70

测定值(%): C, 53.96; H, 5.19; N, 15.86

参考例 24

1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)环戊烷甲酸异丙基酯的生产

15 步骤 A: 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)环戊烷甲酸羧酯的生产

把 5.48g 6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-乙酸甲酯溶于 42ml N, N-二甲基甲酰胺中, 在搅拌和冰冷却下, 向该溶液中一点点加入 1.07g 60% 氢氧化钠的矿物油分散液, 然后在室温下搅拌 1.5 小时。在冰冷却下, 滴加 3.19ml 1, 4-二溴丁烷, 然后在室温下搅拌 18 小时。倒入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷(1: 3)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 得到 1.72g 标题化合物。

25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.63-1.85 (4H, m), 2.10-2.38 (2H, m), 2.42-2.68 (2H, m), 3.69 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=8.6 Hz).

步骤 B:

把 0.81ml 浓硫酸溶于 30ml 2-丙醇中, 加入 1.7ml 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)环戊烷羧酸甲酯, 然后加热回流 7.5 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 加入碳酸氢钠水溶液中和, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物。过滤收集沉淀出的结晶, 用正己烷洗涤并干燥, 得到 1.30g 标题化合物。在减压下浓缩滤液, 残留

物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(3 : 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩，得到 356mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.18 (3H, s), 1.21 (3H, s), 1.68-1.85 (4H, m), 2.13-2.32 (2H, m), 2.45-2.60 (2H, m), 4.94-5.13 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J=9.4$ Hz).

参考例 25

1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)环丙烷羧酸异丙基酯的生产

步骤 A : 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)环丙烷羧酸甲酯的生产

把 5.93g 6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-乙酸甲酯溶于 45ml N, N-二甲基甲酰胺中，在搅拌和冰冷却下，向该溶液中一点点加入 2.31g 60%氢氧化钠的矿物油分散液，然后在室温下搅拌 40 分钟。在冰冷却下，滴加 2.49ml 1, 2-二溴乙烷，然后在室温下搅拌 14 小时。倒入冰水，然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物，残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(2 : 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩，得到 3.67g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.68 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 3.75 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.28 (1H, s).

步骤 B :

把 1.82ml 浓硫酸溶于 70ml 2-丙醇中，加入 3.44g 1-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)环丙烷羧酸甲酯，然后加热回流 7.5 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物，加入碳酸氢钠水溶液中和，用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物。过滤收集沉淀出的结晶，用乙醚和己烷洗涤并干燥，得到 1.98g 标题化合物。在减压下浓缩滤液，残留物通过硅胶柱色谱纯化，用己烷：乙酸乙酯(5 : 1)洗脱。收集所要的馏分，在减压下浓缩并干燥，得到 650mg 标题化合物。

熔点：112-114 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ 的元素分析：

计算值(%)：C, 55.82 ; H, 5.04 ; N, 15.02

测定值(%)：C, 55.75 ; H, 5.17 ; N, 14.99

参考例 26

2-(6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-基)-2-甲基丙酸乙酯的生产

步骤 A: 6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-乙酸乙酯的生产

5 把 2.44g 3-氨基-6-氯哒嗪悬浮于 37ml 乙醇中, 加入 8.40g 4-溴-3-氧代戊酸乙酯, 然后加热回流 18 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 加入碳酸氢钠水溶液把残留物的 pH 调节到 7, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(1: 1)洗脱。收集所要的馏分, 得到 2.63g 标题化合物。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.27 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.54 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=9.6$ Hz).

步骤 B:

15 把 5.41g 6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-乙酸甲酯溶于 40ml N, N-二甲基甲酰胺中, 在搅拌和冰冷却下, 向该溶液中一点点加入 1.87g 60% 氢氧化钠的矿物油分散液, 然后在室温下搅拌 40 分钟。在冰冷却下, 加入 3.32ml 碘甲烷, 然后在室温下搅拌 15 小时。倒入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(3: 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 得到 2.69g 标题化合物。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.69 (6H, s), 2.48 (3H, s), 4.47 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=9.6$ Hz).

参考例 27

6-氯-2-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-3-羧酸乙酯的生产

25 把 12.9g 3-氨基-6-氯哒嗪悬浮于 250ml 乙醇中, 加入 18.1g 2-氯-3-氧代丁酸乙酯, 然后加热回流 6 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 加入碳酸氢钠水溶液把残留物的 pH 调节到 7, 加入乙醚。过滤收集沉淀, 用乙醚萃取, 萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 加入乙醇-1N 的氢氧化钠水溶液(1: 1)。过滤收集沉淀出的结晶, 再次浓缩滤液。加入乙酸乙酯使残留物结晶, 过滤收集结晶, 得到 3.09g 标题化合物。

30



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.74 (3H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=9.6$ Hz).

参考例 28

5 N-(6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯的生产

把 2.86g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧酸和 2.72ml N-乙基二异丙基胺悬浮于 30ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 2.63g N, N'-羧基二咪唑, 然后在室温下搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 2.21g 甘氨酸乙酯盐酸盐, 然后在室温下搅拌 5 小时。加入水, 过滤收集沉淀出的结晶, 10 用水和乙醚洗涤并干燥, 得到 2.93g 标题化合物。

熔点: 175-177 °C

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_3\text{Cl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 42.34; H, 3.55; N, 24.69

测定值(%): C, 42.40; H, 3.56; N, 24.76

15 参考例 29

2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-乙基丁酸乙酯的生产

步骤 A: 4-溴-2, 2-二甲基-3-氧代丁酸乙酯的生产

把 11.5g 2, 2-二甲基-3-氧代丁酸乙酯溶于乙酸中, 加入 1ml 25% 的氢溴酸溶于 50ml 乙酸的溶液。在水浴中滴加 3.50ml 溴溶于 10ml 乙酸的溶液。在室温下搅拌 3 小时后, 在减压下浓缩混合物。把残留物溶于己烷中, 20 用水、饱和的碳酸氢钠水溶液和饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 得到 16.4g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0.65-0.90 (6H, m), 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.80-2.15 (4H, m), 4.09 (2H, s), 4.22 (2H, q, $J=7.2$ Hz).

25

步骤 B:

把 13.2g 4-溴-2, 2-二甲基-3-氧代丁酸乙酯、5.89g 3-氨基-6-氯吡嗪和 5.76g 碳酸氢钠悬浮于 33ml 乙醇中, 然后加热回流 1 天。冷却后, 加入水, 然后用二异丙基醚萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(4: 30 1)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 得到 5.20g 标题化合物。



熔点: 68-70 °C

$C_{14}H_{18}N_3O_2Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 55.85; H, 6.13; N, 14.21

测定值(%): C, 55.86; H, 6.07; N, 13.99

5 参考例 30

4-(二苯基甲基氨基)-1-哌啶丙胺的生产

步骤 A: N-[3-[4-(二苯基氨基甲基)哌啶子基]丙基邻苯二甲酰亚胺的生产

10 把 7.38g N-(3-溴代丙基)邻苯二甲酰亚胺和 7.07g 4-(二苯基甲基氨基)哌啶溶于 80ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 4.04g 碳酸钾, 然后在室温下搅拌 17 小时。向反应混合物中加入冰水, 然后用乙酸乙酯萃取, 萃取液用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯: 三乙胺(50: 50: 2)洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 得到 9.65g 油状的标题化合物。

15 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.08-1.30 (2H, m), 1.42-1.64 (2H, m), 1.74-1.92 (4H, m), 2.25-2.42 (1H, m), 2.34 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.65-2.83 (2H, m), 3.73 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.96 (1H, s), 7.12-7.40 (10H, m), 7.65-7.73 (2H, m), 7.78-7.88 (2H, m).

步骤 B:

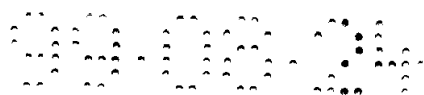
20 把 9.65g N-[3-[4-(二苯基甲基氨基)哌啶子基]丙基邻苯二甲酰亚胺溶于 40ml 乙醇中, 加入 1.08ml 胍一水合物, 然后加热回流 3.5 小时。冷却后, 向反应混合物中加入二异丙基醚。收集沉淀出的结晶, 用二异丙基醚, 溶于 45ml 1N 的氢氧化钠水溶液、20ml 四氢呋喃和 20ml 水中, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 得到 4.02g 标题化合物。

25 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.67 (4H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 2.32-2.52 (1H, m), 3.73 (2H, t, J=7.4 Hz), 2.71 (2H, d, J=6.8 Hz), 2.73-2.9 (2H, brm), 5.02 (1H, s), 7.10-7.57 (10H, m).

参考例 31

30 N-(3, 6-二氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯的生产

把 0.86g N-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯悬浮于 30ml



乙酸乙酯中，加入 1.2g N-氯代丁二酰亚胺，然后加热回流 20 小时。冷却后，加入四氢呋喃，混合物用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤，用硫酸镁干燥。干燥的产物在减压下浓缩，向残留物中加入乙醚。过滤收集沉淀出的结晶，用乙醚洗涤并干燥，得到 0.552g 标题化合物。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.27 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 4.27 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.21, 7.91 (each 1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.82 (1H, t, $J=5.6$ Hz).

参考例 32

N-(6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧基)- β -氨基丙酸乙酯的生产

- 10 把 1.98g 6-氯咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧酸悬浮于 25ml N, N-二甲基甲酰胺中，加入 1.78g N, N'-二羧基咪唑，然后在室温下搅拌 1 小时。向该混合物中加入 1.69g β -氨基丙酸乙酯盐酸盐和 1.53ml 三乙胺，然后再搅拌 3 小时。向反应混合物中加入冰水，过滤收集沉淀出的结晶，用水洗涤并干燥，得到 2.57g 标题化合物。

- 15 熔点: 132-134 $^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 48.58; H, 4.42; N, 18.88

测定值(%): C, 48.53; H, 4.33; N, 18.68

参考例 33

- 20 6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]哒嗪-2-羧酸乙酯的生产

- 把 5.83g 3-氨基-6-氯咪唑悬浮于 70ml 乙醇中，加入 9.75g 3-溴-2-氧代丁酸甲酯和 8.6ml N-乙基二异丙基胺，然后加热回流 5 小时。冷却后，在减压下浓缩混合物。加入碳酸氢钠水溶液把残留物的 pH 调节到 7，用乙酸乙酯-四氢呋喃(1: 1)萃取。萃取液用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物，向残留物中加入乙酸乙酯。过滤收集沉淀出的结晶，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到 3.9g 标题化合物。

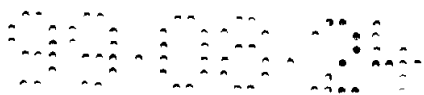
- 25 熔点: 170-171 $^{\circ}\text{C}$

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ 的元素分析:

计算值(%): C, 50.12; H, 4.21; N, 17.53

- 30 测定值(%): C, 50.28; H, 4.18; N, 17.23

参考例 34



N-(6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-羧基)甘氨酸乙酯的生产

把 3.9g N-(6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-甲酸乙酯悬浮于 40ml 四氢呋喃中, 加入 30ml 1N 的氢氧化钠水溶液, 然后在室温下搅拌 3 小时。在减压下浓缩混合物, 加入 50ml 水和 1N 盐酸把残留物的 pH 调节到 4。过
5 滤收集沉淀出的结晶并干燥, 得到 2.55g 6-氯-3-甲基咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-羧酸。把 1.27g 这种羧酸溶于 20ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.07g N, N'-羧基二咪唑, 然后在室温下搅拌 30 分钟。向该混合物中加入 0.922g 甘氨酸乙酯盐酸盐和 0.915ml 三乙胺, 然后再搅拌 3 小时。向反应混合物中加入 60ml 冰水,。过滤收集沉淀出的结晶, 用水洗涤并干燥, 得到 1.18g
10 标题化合物。

熔点: 192-195 °C

$C_{12}H_{13}N_4O_3Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 48.58; H, 4.42; N, 18.88

测定值(%): C, 48.65; H, 4.13; N, 18.93

15 参考例 35

6-氯-2-异丙基咪唑并[1, 2-b]吡嗪的生产

在冰冷却下, 向 3-甲基-2-丁酮(5.17g)的甲醇(60ml)溶液中加入溴
(3.1ml), 然后搅拌 45 分钟。向混合物中加入水(30ml), 然后在室温下搅拌
30 分钟。向混合物中加入水和己烷, 分离出有机层。水层用己烷萃取。合
20 并的有机层用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 通过硫酸镁干燥, 过滤,
在减压下浓缩。把残留物溶于乙醇(20ml)中, 加入 3-氨基-6-氯吡嗪(5.18g)
和碳酸氢钠(6.30g), 然后加热回流 3 小时。向反应混合物中加入水和乙酸乙
酯, 过滤除去不溶物。分离出有机层, 水层用己烷萃取。合并的有机层用
水洗涤, 用活性炭处理, 过滤, 在减压下浓缩。把残留物溶于乙酸乙酯中,
25 过滤除去不溶物, 在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化(洗脱剂: 3:
1 的己烷: 乙酸乙酯), 在己烷中重结晶, 得到标题化合物(1.37g)。

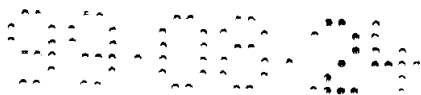
熔点: 106-108 °C

$C_9H_{10}N_3Cl$ 的元素分析:

计算值(%): C, 55.25; H, 5.15; N, 21.48; Cl, 18.12

30 测定值(%): C, 55.35; H, 5.10; N, 21.50; Cl, 18.03

参考例 36



6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧酸异丙基酯的生产

把 2.14g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧酸和 5.57ml N-乙基二异丙基胺溶于 30ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 3.23ml 2-碘丙烷, 然后在室温下搅拌 10 小时, 在 50 °C 下搅拌 3 小时。冷却后, 加入水, 然后用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥。在减压下浓缩干燥的产物, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 得到 2.21g 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (3H, s), 1.49 (3H, s), 5.33-5.53 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=9.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=9.6 Hz).

10 参考例 37

N-(6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧基)-2, 2-二甲基甘氨酸乙酯的生产

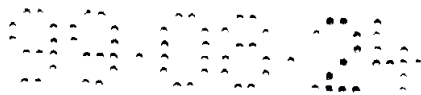
把 1.52g 6-氯[1, 2, 4]三唑并[1, 5-b]吡嗪-2-羧酸和 1.45ml N-乙基二异丙基胺悬浮于 15ml N, N-二甲基甲酰胺中, 加入 1.37g N, N'-羰基二咪唑, 然后在室温下搅拌 3 小时。向该反应混合物中加入 1.41g 2-氨基异丁酸乙酯盐酸盐, 然后在室温下搅拌 4 小时。加入水, 然后用乙酸乙酯-四氢呋喃(1 : 1)萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 在减压下浓缩干燥的产物。用乙醚洗涤沉淀出的结晶, 过滤收集结晶并干燥, 得到 1.48g 标题化合物。在减压下浓缩滤液, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。收集所要的馏分并在减压下浓缩, 得到 450mg 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.73 (6H, s), 4.26 (2H, q, J=7.2 Hz), 7.52 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.94 (1H, brs), 8.16 (1H, d, J=9.4 Hz).

参考例 38

25 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸异丙基酯的生产

把 995mg 浓硫酸溶于 18ml 异丙醇中, 加入 1.0g 2-(6-氯咪唑并[1, 2-b]吡嗪-2-基)-2-甲基丙酸甲酯 然后加热回流 40 小时。冷却后, 在减压下浓缩混合物, 加入碳酸氢钠水溶液中和, 用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 在减压下浓缩干燥的产物, 收集沉淀出的结晶, 用己烷洗涤并干燥, 得到 794mg 标题化合物。在减压下浓缩滤液, 残留物通过硅胶柱色谱纯化, 用己烷: 乙酸乙酯(5 : 1)洗脱。收集所要的馏



分并干燥, 得到 215mg 标题化合物。

熔点: 100-101 °C

C₁₃H₁₆N₃O₂Cl 的元素分析:

计算值(%): C, 55.42; H, 5.72; N, 14.91;

5 测定值(%): C, 55.46; H, 5.53; N, 14.94;

试验例 1

对组胺诱导的豚鼠皮肤反应的影响

10 使用重约 500g 的雄性 Hartley 豚鼠。在乙醚麻醉下, 刮去背部毛, 通过静脉注射 1ml 2.5%的滂胺天蓝溶液, 然后通过皮下给药方式把 0.1ml 浓度为 3μg/ml 的组胺注射到背部的两个位点(左边和右边)。注射组胺 30 分钟后, 通过放血杀死动物, 取下皮肤。测量皮肤内每个蓝点的两个纵向直径(mm) 并且相乘, 取两个乘积的平均值作为微血管的渗透指数。在给组胺之前把试验化合物悬浮于 5%的阿拉伯树胶溶液中, 通过口服方式以 0.2ml/100g 体重/小时的体积给药。给对照组动物口服同样体积的 5%的阿拉伯树胶溶液。
15 用方程 1 计算样品对标题所说的反应的抑制率。

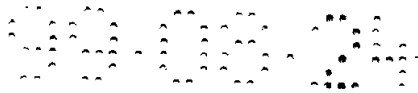
方程 1

对组胺诱导的皮肤反应的抑制率(%) = 100×(1-存在药物时血管的渗透指数/对照组的血管渗透指数)

结果如表 1 所示。

20 表 1 对组胺诱导的皮肤反应的影响

化合物	对组胺诱导的皮肤反应的抑制, 3mg/kg 口服给药
实施例 6	91
实施例 12	91
实施例 18	91
实施例 20	92
实施例 21	91
实施例 37	92
实施例 41	92
实施例 45	91



试验例 2

1) 豚鼠嗜酸细胞的制备

给雄性 Hartley 豚鼠腹膜每星期注射一次 2ml 马血清(Bio-Whittaker, Inc.), 连续 8 个星期内。最后一次给药后 48 小时, 通过腹膜注射 75ml 生理盐水, 然后回收该生理盐水, 以 400×g 的转速离心 5 分钟, 把所得的沉积物悬浮于 5ml Percoll 溶液(密度(d)=1.07)中, 并且 Percoll 溶液分成多个不同密度的层(密度(d)=1.112, 5ml; d=1.095, 10ml; d=1.090, 10ml; d=1.085, 5ml), 然后以 1, 000×g 的转速离心 25 分钟(20 °C)。收集在密度 1.112 和 1.095 之间的界面上形成的细胞层。通过低渗处理(在水中悬浮 30 秒)除去收集的细胞沉积物中存在的红细胞。

用含有 10mM Hepes(Dojin Kagaku 生产)的 Hanks 溶液(Hanks-Hepes)洗涤细胞沉积物, 然后悬浮于含有 2%人血清白蛋白的 Hanks-Hepes 溶液中(Wako Pure Chemical Industry 或 Sigma 公司生产)(Hanks-Hepes-HSA), 使其最终浓度达到 5.56×10^6 个细胞/ml)。嗜酸细胞的纯度为 90%, 存活率大于 98%。

2) 抑制化学趋向反应的测定

把 600μl 含有 LTB₄(最终浓度 10^{-8} M, Cascade Biochemical Ltd.生产)的 Hanks-Hepes-HSA 溶液转移到 24-孔皮氏培养皿上作为下层培养室, 然后在 37 °C 的二氧化碳培养箱中培养 30 分钟。另外, 把 200μl 事先在 37 °C 下培养了 15 分钟的嗜酸细胞悬浮液(5×10^6 个细胞/ml)加到用作上层培养室的趋化室(聚碳酸酯膜, 孔尺寸为 3μm, 厚度为 10μm)中, 该上层培养室事先与 24-孔皮氏培养皿连接。在 CO₂ 培养箱中反应 2 小时后, 移去趋化室, 向下层培养室的液体中加入 60μl 2%(w/v)EDTA 的生理盐水溶液。把混合物放到冰上冷却后, 用血细胞计数仪[Coulter 计数仪(商品名)]计数迁移到下层培养室中的细胞数目。把溶于 N, N-二甲基甲酰胺(DMF)中的试验药物加入上层培养室和下层培养室中, 使得最终浓度达到 10^{-5} M。

方程 2

趋化反应抑制率 = $[1 - (\text{存在药物时迁移细胞的数目} / \text{不存在药物时迁移细胞的数目})] \times 100$

用上述方程计算试验物质(1×10^{-5} M)对 LTB₄-诱导的趋化反应的抑制率, 结果如表 2 所示。

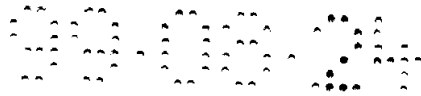


表 2 对 LTB₄-诱导的豚鼠嗜酸细胞的趋化反应的影响

化合物	抑制率(%)
实施例 2	54
实施例 6	64
实施例 20	61
实施例 34	50
实施例 35	52
实施例 36	64
实施例 47	54
实施例 51	80
实施例 59	54
实施例 61	50
实施例 62	52

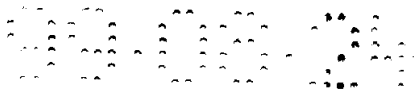
配制例 1

- 5
- (1) 实施例 6 的化合物 10.0mg
 - (2) 乳糖 60.0mg
 - (3) 玉米淀粉 35.0mg
 - (4) 明胶 3.0mg
 - (5) 硬脂酸镁 2.0mg

10 用 0.03ml 10% 的明胶水溶液(含有 3.0mg 明胶), 把 10.0mg 实施例 6 中得到的化合物、60.0mg 乳糖和 35.0mg 玉米淀粉的混合物通过 1mm 目筛制成颗粒, 然后在 40℃ 下干燥, 再次过筛。把得到的颗粒与 2.0mg 硬脂酸镁混合, 然后压制, 使用蔗糖、二氧化钛、滑石和阿拉伯树胶的水悬浮液, 把得到的片剂核心用糖衣包裹。用蜂蜡使包衣的片剂光滑, 得到包衣的片剂成品。

15 配制例 2

- (1) 实施例 6 的化合物 10.0mg
- (2) 乳糖 70.0mg
- (3) 玉米可溶性淀粉 7.0mg



(5)硬脂酸镁 3.0mg

用 0.07ml 可溶性淀粉的水溶液(含有 7.0mg 可溶性淀粉), 把 10.0mg 实施例 6 中得到的化合物和 3.0mg 硬脂酸镁混合制成颗粒。把所得的颗粒干燥, 与 70.0mg 乳糖和 50.0mg 玉米淀粉混合, 然后压制, 制成片剂。

5 配制例 3

(1)实施例 6 的化合物 5.0mg

(2)氯化钠 20.0mg

(3)加入蒸馏水使总量达到 2ml。

10 把 5.0mg 实施例 6 中得到的化合物和 20.0mg 氯化钠溶于蒸馏水中, 用水稀释, 使总量达到 2.0ml。过滤所得的溶液, 在无菌条件下装入 2ml 安瓿瓶中, 然后灭菌, 封口, 得到注射液。

工业实用性

15 本发明的化合物(I)或其盐表现了优良的抗过敏活性、抗组胺活性、消炎活性、抑制嗜酸细胞趋化性的活性和其它活性, 可用作治疗或预防哮喘、过敏性鼻炎、特应性皮炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹等病的制剂。