

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95106811.3

[45] 授权公告日 2001 年 6 月 6 日

[11] 授权公告号 CN 1066720C

[22] 申请日 1989.12.6 [24] 颁证日 2001.2.3

[21] 申请号 95106811.3

分案原申请号 891097597

[30] 优先权

[32]1988.12.7 [33]GB [31]8828620.8

[32]1989.4.14 [33]GB [31]8908561.7

[32]1989.8.18 [33]GB [31]8918893.2

[73] 专利权人 惠尔康基金会集团公司

地址 英国英格兰伦敦

[72] 发明人 A·A·米勒 M·S·诺布斯

R·M·海德 M·J·利奇

[56] 参考文献

EP158137 1985.10.16 C07D239/26

EP169139 1986.1.22 C07D401/04

US4005203 1977.1.25 A61K31/505

US4005204 1977.1.25 A61K31/505

US4006235 1977.2.1 A61K31/505

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 杨九昌

审查员 李虹奇

权利要求书 3 页 说明书 81 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 对中枢神经系统具有药理活性的化合物的制备方法

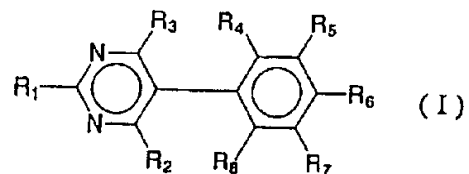
[57] 摘要

本发明涉及制备具有以下所示的式(I)的嘧啶化合物或它的酸加成盐方法

式中:

R₁是NH₂, N-(C₁-C₆烷基)氨基或N,N-二(C₁-C₆烷基)氨基; R₂是氨基; R₃是氢, C₁-C₆烷基, 三氟甲基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆烷硫基, (C₁-C₆烷基)硫代(C₁-C₆烷基, 或其中的X是羟基, C₁-C₆烷氧基, 苯氧基或苄氧基或卤素的CH₂X基; R₄和R₅分别是卤素; R₆是氢, 卤素, 硝基或氨基; 以及R₇和R₈两者都是氢。

本发明的方法所制备的化合物可应用于治疗其谷氨酸释放受影响的哺乳动物的中枢神经系统疾病和失调症。



权 利 要 求 书

5 1. 一种制备嘧啶或其可药用酸加成盐的方法，该方法通过使氯苯基丙烯腈与脘反应，并且将所得到的嘧啶作为游离碱或作为其所述盐来分离，其特征在于：

(1) 使式 (II) 化合物与式 (III) 化合物或其盐反应，



其中：

R_3 是三氯甲基或 CH_2X ，其中 X 是羟基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、苯氧基、苄氧基或卤素；

R_4 和 R_5 均为卤素；

15 R_6 至 R_8 均为氢；

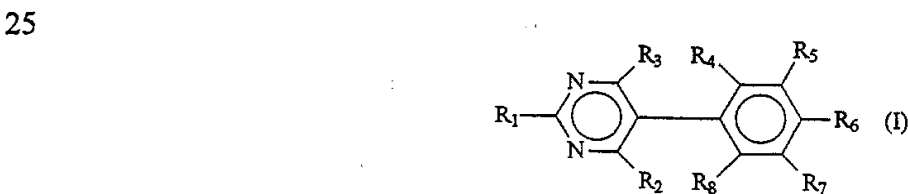
L 是离去基团；和

Y 是氰基；



其中 R_1 是 NH_2 、 $N - (C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 氨基或 $N, N - 二(C_1 - C_6 \text{ 烷基})$ 氨基；

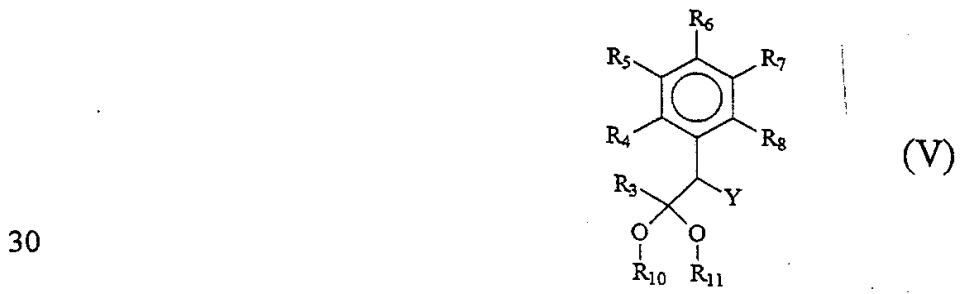
(2) 将得到的式 (I) 的嘧啶化合物作为游离碱或作为其可药用的酸加成盐分离出来，



30 其中 R_1 、 R_3 、 R_6 和 R_8 如上面所定义， R_2 是氨基；和

(3) 任选将所述的碱转化成其可药用酸加成盐或转化成另一种式 (I) 的嘧啶化合物或其可药用酸加成盐。

2. 按照权利要求 1 的方法, 其中 L 是 C₁-C₄ 烷氧基。
3. 按照权利要求 1 的方法, 其中 R₁ 是 NH₂。
4. 按照权利要求 1 的方法, 其中 R₃ 是氟代甲基。
5. 按照权利要求 1 的方法, 其中 R₃ 是甲氧基甲基、三氟甲基、
5 苄氧基甲基或苯氧基甲基。
6. 按照权利要求 1 的方法, 其中 R₄ 和 R₅ 均为氯。
7. 按照权利要求 1 的方法, 其中 R₁ 是 NH₂、N-乙氨基或 N, N-二甲基氨基; R₃ 是三氟甲基、苄氧基甲基或甲氧基甲基; R₄ 是氯; R₅ 是氯和 R₆ 至 R₈ 均为氢。
- 10 8. 按照权利要求 1 的方法, 其中所述的盐是由下述的酸形成的盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、延胡索酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或羟乙磺酸。
9. 按照权利要求 1 的方法, 其中所得的式 (I) 的嘧啶化合物
15 是:
- 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-氟甲基嘧啶;
2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-苄氧基甲基嘧啶;
2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-羟甲基嘧啶;
2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶;
20 或
2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶。
10. 一种制备嘧啶化合物的方法, 该方法通过使氯苯基乙缩醛与脒反应来进行; 其特征在于, 使式 (V) 化合物与权利要求 1 中所定义的式 (III) 化合物反应, 从而形成权利要求 1 中所定
25 义的式 (I) 的嘧啶化合物,



其中 R₃ 至 R₈ 和 Y 如权利要求 1 中所定义, R₁₀ 和 R₁₁ 均为烷基或



两者一起形成基团 $-(C(R)_2)_n-$, 其中 R 是氢或烷基, 且 n 是 2-4 的整数。

11. 按照权利要求 10 的方法, 其中 R_1 是 NH_2 。

12. 按照权利要求 10 的方法, 其中 R_3 是氟代甲基。

5 13. 按照权利要求 10 的方法, 其中 R_3 是甲氧基甲基、三氟甲基、苄氧基甲基或苯氧基甲基。

14. 按照权利要求 10 的方法, 其中 R_4 和 R_5 均为氯。

15. 按照权利要求 10 的方法, 其中 R_1 是 NH_2 、N-乙氨基或 N,N-二甲基氨基; R_3 选自三氟甲基、苄氧基甲基和甲氧基甲基; R_4 是氯; R_5 是氯; R_6 至 R_8 均为氢。

10

16. 按照权利要求 10 的方法, 其中所述的盐是由下列酸形成的: 盐酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、延胡索酸、马来酸、草酰乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、苯磺酸或羟乙磺酸。

15

17. 按照权利要求 10 的方法, 其中所得的式 (I) 的嘧啶化合物是:

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-氟甲基嘧啶;

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-苄氧基甲基嘧啶;

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-羟甲基嘧啶;

20

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶;

或

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶。

25

对中枢神经系统具有药理
活性的化合物的制备方法

本发明涉及用于治疗中枢神经系统(CNS)疾病和失调, 如预防大脑局部缺血损伤的嘧啶类化合物, 涉及含有它们的药物组合物, 涉及它们在治疗这类失调中的应用, 并涉及制备它们的方法。

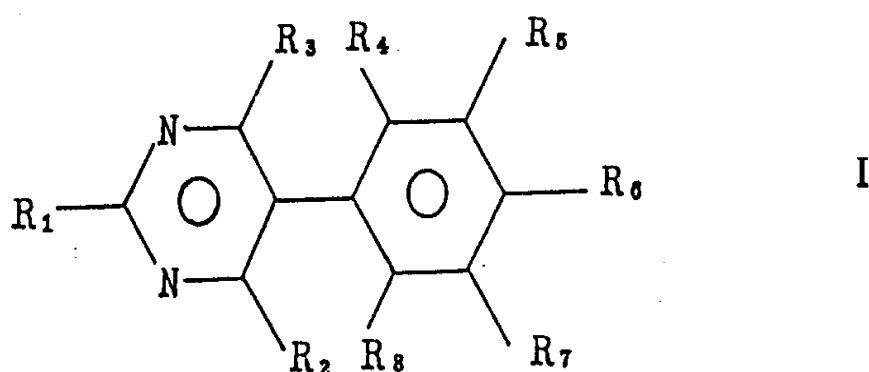
谷氨酸是一种可作为神经传递质的刺激性氨基酸。但是, 当其细胞外的浓度足够高时, 谷氨酸就作为强的神经毒素, 能够杀死中枢神经系统中的神经元(Rothman和Olney (1986) Prog . Brain . Res . , 63, 69)。谷氨酸的神经中毒效应和许多中枢神经系统失调和疾病症状, 包括大脑局部缺血损伤、癫痫和慢性神经变性失调, 如早老性痴呆、运动原系统失调、和亨廷顿舞蹈病有关(Meldrum Clinical Science (1985) 68, 113 ~ 122)。此外, 谷氨酸和其它神经病学的失调, 如躁狂抑郁症、抑郁症、精神分裂症、高压神经病学综合症、慢性疼痛、三叉神经病和偏头痛有关。

在欧洲专利申请N° 21121中公开了一组3, 5-二氨基-6-(取代苯基)-1, 2, 4-三嗪, 它们具有治疗中枢神经失调, 例如治疗癫痫的活性。该申请中所述的一个化合物, 3, 5-二氨基-6-(2, 3-二氯苯基)-1, 2, 4-三嗪(lamotrigine)已经显示出抑制刺激性氨基酸、谷氨酸和天冬氨酸的释放, (Leach等, 癫痫27. 490~497, 1986, A. A. Miller等, 新抗惊厥药(New anticonvulsant drugs) Ed : Meldrum和Porter, 165~177, 1987)。

本发明者发现了一系列如结构式I所定义的取代的嘧啶化合物,

它们是有用的谷氨酸释放的抑制剂，这些化合物被用于治疗上述中枢神经系统的失调和疾病症状，结构式 I 的嘧啶化合物也是天冬氨酸释放的抑制剂。

因此，本发明的第一方面提供了结构式 I 化合物或其酸加成盐在制备用于治疗或预防哺乳动物的中枢神经系统失调或疾病的药物中的应用，其中



在结构式 I 中，

R_1 和 R_2 是相同的或不同的，并选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、烷硫基和 $NR'R''$ 基，其中 R' 和 R'' 是相同的或不同的，并选自氢、烷基、芳基和芳烷基，或它们与氮原子连接在一起形成一个或多个烷基任意取代的，并任意地含有另外的杂原子的环；

R_3 是氢、被一个或多个卤素基团任意取代的烷基、或是氨基、烷基氨基、二烷基氨基、氰基、硝基、卤素、氨甲酰基、羟基、羧基、烷氧基、烷硫基、烷硫基烷基、 $S(O)_n$ 烷基、二(烷氧基)烷基、 $-C(R):NOH$ 或 $-COR$ 或 $-CO_2R$ ，其中 R 是氢或烷基、或 CH_2X 基，其中 X 是羟基、烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基、卤素、氰基、 $NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 如上文所定义、 $S(O)_n$ 烷基，其中 n 为 1 或 2、或 $SO_2NR'R''$ ；

每一个 R_4 至 R_8 是相同的或不同的，并且其每一个选自氢、卤素、烷基、全卤代烷基、氰基、氨甲酰基、羧基、 COR 、硝基、氨基、烷基磺酰氨基、烷氧基、 $\text{S}(\text{O})_n$ -烷基，其中 n 为 1 或 2、或 $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ ；或

R_4 和 R_5 或 R_5 和 R_6 一起为 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 基或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基，此时 R_7 和 R_8 均为氢，并且嘧啶环上的任意一个氮原子可以为 N 烷基取代的或任意地为 N 氧化物；

上述的烷基或包含烷基的部分具有 1 至 6 个碳原子，芳基或含芳基的芳基部分含有 6 或 10 个碳原子。

结构式 I 的某些化合物为手性的，并且预计在这些例子中，结构式 I 既包括外消旋混合物又包括这些化合物的单个对映体。也可预计到当 R_1 、 R_2 和 R_3 中的一个或多个为羟基时，它们可能以其互变异构体形式存在。

优选的作为谷氨酸的有效抑制剂的一类结构式 I 的化合物是在结构式 I 中 R_1 和 R_2 之一为氨基、而另一个选自氨基、羟基、卤素、吗啉代、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、N,N-二烷基氨基、N-烷基氨基或烷硫基；

R_3 为被一个或多个卤素基团任意取代的烷基、或为烷基、烷硫基、氢、羟基、烷氧基、卤素、羧基、氨甲酰基、或 CH_2X 基，其中 X 为羟基、苯氧基、苄氧基、烷氧基或烷硫基；

R_4 和 R_5 之一为卤素，而另一个选自卤素或氢； R_6 为卤素、氢、硝基或氨基；

R_7 为氢、卤素、氰基、烷硫基、 $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、烷基、硝基、

氨基或甲基亚磺酰氨基；和 R₈ 为氢或卤素。

在本发明中，

R₁ 优选地为羟基、氨基、N-烷基氨基、N, N-二烷基氨基、吗啉代、哌嗪基、N-烷基哌嗪基；R₂ 优选为氯、氨基、N, N-二烷基氨基或哌啶子基；R₃ 优选为氢、烷基、甲氧基甲基、三氟甲基、苄氧基甲基、苄氧基甲基或甲硫基甲基；R₄ 至 R₈ 优先选自氢和氯，优选的烷基部分含有 1 至 4 个碳原子。

在结构 I 中，有利的为至少 R₁ 和 R₂ 之一为氨基，而另一个为氨基、哌嗪基或 N-甲基哌嗪基、N-烷基氨基、N, N-二烷基氨基；和

R₃ 为氢、甲基、三氟甲基或甲氧基甲基。

结构式 I 优选的特征为 R₄、R₅ 和 R₇ 中的两个为氯，特别优选的 R₄、R₅ 和 R₇ 均为氯。这类化合物为谷氨酸释放的高效抑制剂。NR'R'' 基的优选实例为氨基、N-甲基氨基、N-乙基氨基、N, N-二甲基氨基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、和吗啉代。

在结构式 I 中尤其最佳的一类化合物为其中 R₁ 选自氨基、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、N-吗啉代、N, N-二甲基氨基、和 N-乙基氨基；

R₂ 为氨基；

R₃ 选自三氟甲基、氢、甲基、苄氧基甲基、甲氧基甲基和甲硫基甲基；

R₄ 为氯；和

R₅、R₆ 和 R₇ 中至少一个为氯，其余的选自氢、氯和硝基；和

R₈ 为氢；或

R₄ 和 R₅ 均为氢, R₆ 和 R₇ 均为氯和 R₈ 选自氢、氯和硝基。

本发明还提供了结构式 I 的一小类化合物, 它们在作为谷氨酸释放的有效的抑制剂的同时, 只显示出对二氢叶酸还原酶弱的 (即 IC₅₀ 大于 20 μm) 或小的抑制效应。此外, 在本发明的优选实施方案中提供了结构式 I 的化合物, 其中 R₁ 至 R₈ 如前文所定义, 其条件为当 R₇ 为卤素时, 那么

R₈ 为氢、全卤代烷基、甲基或甲氧基甲基和/或 R₆ 为硝基和/或 R₁ 为 N-烷基哌嗪基、吗啉代、N, N-二甲基氨基、哌嗪基或 N-乙基氨基;

或者其条件为当

R₆ 为氯时, 那么

R₄ 为卤素, 并且 R₅ 为氢、全卤代烷基、甲氧基甲基、甲基或卤素和/或 R₁ 为 N-甲基哌嗪基、哌嗪基、吗啉代或 N, N-二甲基氨基、或 N-乙基氨基。

结构式 I 的化合物可用于治疗或预防哺乳动物的中枢神经系统的急性和慢性失调。急性疾病包括由各种病因, 如中风、心动停止、分流术外科、新生儿缺氧和低血糖而引起的大脑局部缺血; 而且也包括身体损伤或脊髓或脑的损伤所引起的大脑局部缺血。可被治疗的慢性神经变性的失调包括早老性痴呆、亨廷顿舞蹈病、橄榄体脑桥小脑的萎缩、运动原系统失调。其它可用结构式 I 化合物治疗的神经病学疾病包括抑郁症、躁狂抑郁症、精神分裂症、慢性疼痛、癫痫、三叉神经痛和偏头痛。

另一方面, 本发明提供了治疗或预防哺乳动物包括人的 CNS 失调或疾病的方法, 其包括给哺乳动物服用非中毒有效量的结构式 I 化

合物或其酸加成盐。

本发明尤其提供了治疗易被感染的或中枢神经系统具有神经中毒细胞外谷氨酸浓度的哺乳动物的方法，其包括给哺乳动物服用非中毒有效量的结构式 I 化合物或其酸加成盐。

本发明某些取代的苯基嘧啶在本领域中已知具有抗疟活性。如参见 Brit. J. Pharmacol. 6, 185~200 (1951); JACS, 73, 3763~70, (1951)。其它的苯基嘧啶见于 Chem. Biol. Pteridines, 463~468, (1982) 和 Pharmacotherap. Budesinsky P 129~141, (1963), ed. Oldrich Hanc。

尽管如此，本发明的某些化合物是新的，因此，本发明提供了结构式 I 化合物或其酸加成盐，其中 R_1 至 R_8 如本文所定义，其条件为 R_4 至 R_8 中至少有一个不是氢、而且另外的条件为当 R_1 和 R_2 均为氨基，或当 R_1 为羟基和 R_2 为氨基，并且 R_3 为烷基或氢， R_7 为氢时， R_4 和 R_8 均为卤素。

本发明另一类新化合物为结构式 I 中 R_1 至 R_3 和 R_8 如前文所定义和 R_4 或 R_5 之一不是氢，和 R_7 为卤素、烷基、全卤代烷基、氰基、硝基、氨基、烷硫基、 $S(O)_n$ -烷基或 $SO_2NR'R''$ 。

本发明第三类新化合物为结构式 I 中 R_1 为吗啉代、哌嗪基、N-烷基哌嗪基、N,N-二烷基氨基、N-烷基氨基或烷硫基， R_2 至 R_8 如前文所定义。

本发明第四类新化合物为结构式 I 中 R_1 和 R_2 如前文所定义； R_3 为烷氧基、烷硫基或由一个或多个卤素基团取代的烷基、或为 CH_2X 基，其中 X 为烷硫基、芳氧基、芳基烷氧基、烷氧基或羟基；

R₄ 至 R₆ 是相同的或不同的，并且每一个选自氢、卤素、全卤代烷基、氰基、硝基、氨基或烷硫基；R₇ 为卤素、烷基、全卤代烷基、氰基、硝基、氨基或SO₂NR'R''基，其中R''为烷基；和R₈ 为氢或卤素。

本发明的第五类新化合物为结构式 I 中 R₁ 和 R₂ 和 R₄ 至 R₈ 如本文所定义，并且 R₃ 为烷氧基、芳氧基、芳基烷氧基或烷硫基。

本发明优选的新化合物包括如下，数字指下文出现的实施例号：

实施例 No

1. 4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶
2. 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶
3. 4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶
4. 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶
5. 2,4-二氨基-5-(4-硝基-2,3,5-三氯苯基)嘧啶
6. 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-甲基嘧啶
7. 4-氨基-2-N-吗啉代-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶
8. 4-氨基-2-N,N-二甲基氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

9. 4-氨基-2-N-吗啉代-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶
10. 4-氨基-2-N,N-二甲基氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶
11. 4-氨基-6-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶
14. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶
15. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基嘧啶
16. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶
25. 2,4-二氨基-5-(2,4-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶
26. 6-苄氧基甲基-2,4-二氨基-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶
27. 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氨基-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶
28. 2,4-二氨基-5-(2,5-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶
29. 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶
36. 4-氨基-5-(3,5-二氯苯基)-6-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶
58. 4-氨基-2-N-乙基氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶

79. 4-氨基-2-N-甲基氨基-5-(2,3,5-三氯苯基) 嘧啶或其酸加成盐

结构式 I 化合物的适宜的酸加成盐包括与有机或无机酸形成的盐。这些酸加成盐一般为药学上可接受的。因此，优选的盐包括与盐酸、氢溴酸、硫酸、柠檬酸、酒石酸、磷酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、琥珀酸、草酸、富马酸、马来酸、草酰乙酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯基磺酸、苯磺酸和羟乙磺酸形成的盐。这些盐可通过作为游离碱的该化合物与合适的酸反应来制备。

尽管结构式 I 化合物可以以未加工的化学制剂形成给药，但优选的为提供它们的药物制剂。本发明的制剂包括如上定义的结构式 I 的新化合物，或其药学上可接受的盐与一种或多种可接受它们的载体，并且含优选的其它疗法的组分。在能与制剂的其它成分相匹配并对其受者无害的意义上，载体必须为“可接受的”。

该制剂包括适于口服、肠胃外的（包括皮下的、真皮内的、肌内的和静脉内的）、直肠的和表面的（包括皮肤的、颊的和舌下的）给药的那些制剂，尽管最适宜的方法取决于例如受者的疾病和失调。可用单位剂量形式方便地提供该制剂并且该制剂是通过药剂学领域任何已知的方法来制备的。所有的方法都包括使结构式 I 化合物或其药学上可接受的酸加成盐（“活性组分”）与由一种或多种附加成分所组成的载体结合在一起的步骤。一般地通过均匀并且直接地使活性组分与液体载体或粉碎的固体载体或二者的混合体结合在一起来制备该制剂，如果需要，可使产品成形为所需制剂。

适于口服给药的本发明的制剂可以独立的单位，如每个含有预定量的活性组分的胶囊剂、扁形胶囊剂或片剂，或以粉末或颗粒，或以

在水或非水液体中的溶液或悬浮液；或以水包油乳浊液或油包水乳浊液提供。活性组分也可以药丸、药糖剂或糊剂提供。

任意地用一种或多种附加成分通过压缩或模压可制备片剂。在一个合适的机器中，通过将自由流动形态，如粉末或颗粒的活性组分与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑油、表面活性剂或分散剂任意混合，经压缩可制得压缩的片剂。在一个合适的机器中，通过将用一种惰性液体稀释剂浸湿的粉末状化合物的混合物模压可制得模压的片剂。该片剂可任意地被包衣或划痕，并且可以经配制，以便提供活性组分的缓慢或可控制的释放。

用于肠胃外给药的制剂包括水和非水无菌注射溶液，它们含有抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂和可提供与预期的受者的血液等渗的制剂的溶质；和水和非水无菌悬浮液，它们包括悬浮剂和增稠剂。该制剂可以装入单位剂量或多剂量的容器中，例如密封的安瓶和小瓶，而且也可以储藏在仅需在使用之前加入无菌液体载体，例如注射用水的冷冻干燥（冻干）的条件下。临时的注射溶液和悬浮液可以用无菌粉末、颗粒和上述种类的片剂制备。

用于直肠给药的制剂可以用通常的载体如可可脂或聚乙二醇的栓剂来提供。

用于口内表面给药，例如颊地或舌下地给药的制剂包括糖锭，它们由调味基，如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶和含有其中的活性组分所组成，以及锭剂，它们由载体，如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶和含于其中的活性组分所组成。

优选的单位剂量制剂为含下面所叙述的有效量的活性组分或其合适的部分。

可以理解，除了上面特别提到的成分以外，本发明的制剂还可以包括与上述制剂类型有关的本领域常规的其它附加剂，例如用于口服的制剂可以包括调味剂。

以独立的单位提供的片剂或其它形式的制剂可以方便地含有一定的有效剂量或该剂量的倍数的结构式 I 化合物，例如含 5 mg 至 500 mg 单位，通常为 10 mg 至 250 mg。

结构式 I 化合物优选地通过口服或注射（肠胃内的或皮下的）给药用于治疗 CNS 失调或疾病。给病人服用化合物的准确量将是主治医师的责任。但是所用剂量依赖于多种因素，包括病人的年龄和性别、被治疗的确切的失调及其严重程度。因此，例如治疗癫痫病人时所用剂量范围可能大大低于治疗中风后为减轻大脑局部缺血损伤的病人时所用剂量范围。服药方式也可随疾病和其严重程度而改变。

结构式 I 化合物可以每天 0.1 至 30 mg/kg 的剂量通过口服或注射给药。成年人的剂量范围一般为 8 至 2400 mg/天，且优选的为 35 至 1050 mg/天。由于结构式 I 的某些化合物具有长效，所以有利的为第一天服用的起始剂量为 70~2400 mg，然后接下来每天服用的软低剂量为 20~1200 mg。

这种具有长效的化合物的例子有：

2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

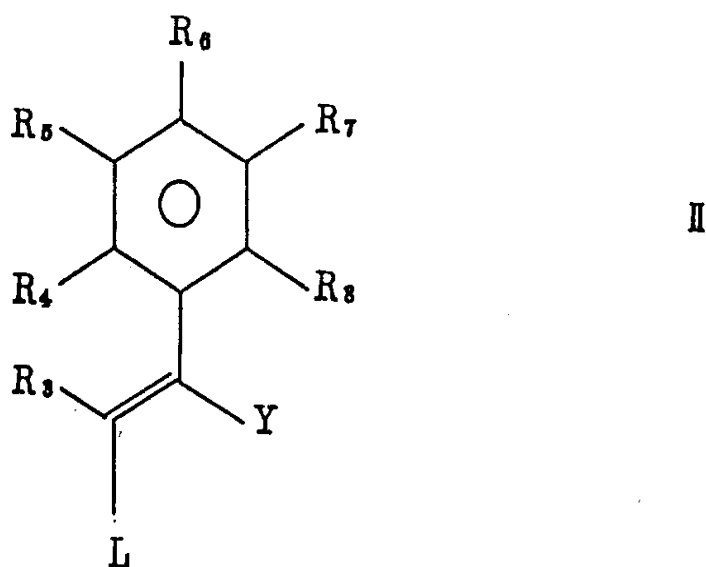
4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶，和

4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶。

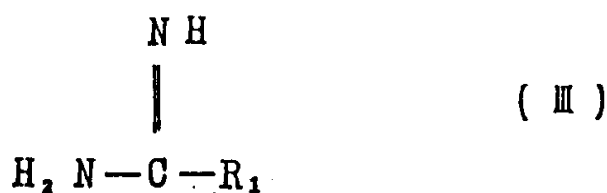
临床学中具有长效的化合物是更为有利的，因为它们易于掌握。在慢性病情中，可以不用注射给药，并且具有最小的直接医疗障碍，在急性疾病中，也可通过减少每天的剂量鼓励病人的顺应性。相反地，短效化合物如，2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶，使临床医师必须极其准确地控制化合物的药理效应，因为这类化合物将迅速地从中枢神经系统内消失。

本发明的化合物可按照任何已知的制备该领域中已知的类似化合物的方法来制备(例如，JACS Vol 73 (1951), 3763~70)。

本发明还提供了制备结构式 I 化合物或其酸加成盐的方法，其包括将如下结构式 II 的化合物



其中 R_3 至 R_8 如前文所定义， L 为离去基团， Y 为氟基或羧基、羰基、或烷氧基羰基，与如下结构式 III



的化合物或其盐反应，其中 R_1 如本文所定义，随后分离出结构式 I 化合物的游离碱或其酸加成盐，任意地将碱转化为其酸加成盐或另一种酸加成盐，或转化成结构式 I 的另一种化合物或其酸加成盐。

可以预计结构式 III 的某些化合物，例如，其中 R_1 为羟基，将以相应的互变异构形式（例如，作为尿素）存在。

作为结构式 I 化合物互变的例子，为在上述方法的产物中 R_1 、 R_2 或 R_3 之一为羟基时，该化合物可以，例如用 Vilsmeier Haack 试剂或三氯化磷 (POCl_3)，卤化为相应的卤代化合物。该化合物通过与适当的烷基硫醇盐反应可进一步转化为结构式 I 中 R_1 、 R_2 或 R_3 为烷硫基的化合物，或通过与适当的氨基化合物，在适宜的溶剂，如烷基醇，例如乙醇中反应转化为氨基化合物 (R_1 、 R_2 或 R_3 为 $\text{NR}'\text{R}''$)，或通过与适当的烷氧化物反应转化为 R_1 、 R_2 或 R_3 为烷氧基的化合物。

如果需要制备结构式 I (其中 R_4 至 R_8 之一为硝基) 的化合物，可使用标准的硝化条件，如硫酸和硝酸钾，以相应的 R_4 至 R_8 之一为氢的结构式 I 化合物来制备，然后通过标准的还原方法，如用 $\text{Pt} \cdot \text{O}_2 \cdot \text{AcOH} \cdot \text{H}_2$ ，进一步转化为相应的氨基化合物。

可以预计到，通过标准的互变，例如，通过重氮盐，可将氨基或卤代化合物进一步转化为 R_4 至 R_8 如本文所定义的化合物。当 R_4 为烷基时，通过与适当的卤素或 N-卤代琥珀酰亚胺 (NXS) 在适宜的溶剂，如乙酸中反应，将该部分转化为全卤代烷基，或部分卤代

烷基。

通过用稀酸水解， R_1 为 $CH(OEt)_2$ 的化合物可转化为相应的醛，然后用标准的还原剂（例如，硼氢化钠 $NaBH_4$ ）将其还原为相应的醇，或转化为相应的肟（在乙醇中的盐酸羟胺），接着用例如三氟乙酸酐（TFAA）将其转化为相应的氰基化合物，然后用浓硫酸转化为相应的酰氨基化合物。另一方面，醛可用 $KMnO_4$ （高锰酸钾）氧化，得到相应的酸，酸可以接着与醇反应得到相应的酯。

如果上述方法的产物中 R_1 为 CH_2OR 基（其中 R 为烷基或芳烷基），这一产物可通过与 HX （ $X = \text{卤素}$ ）在例如乙酸中反应转化为 CH_2X ，后者通过用氰化钠和 DMF 处理转化为相应的氰基化合物，或用例如氟化铯（ CsF ）处理转化为氟甲基，或通过与适当的胺反应转化为 $CH_2NR'R''$ 基。另一方面， CH_2OR 基可，例如用 Me_3SiI ，去烷基得到相应的醇，并且用二乙基氨基硫三氟化物（DAST）可进一步转化为氟甲基。

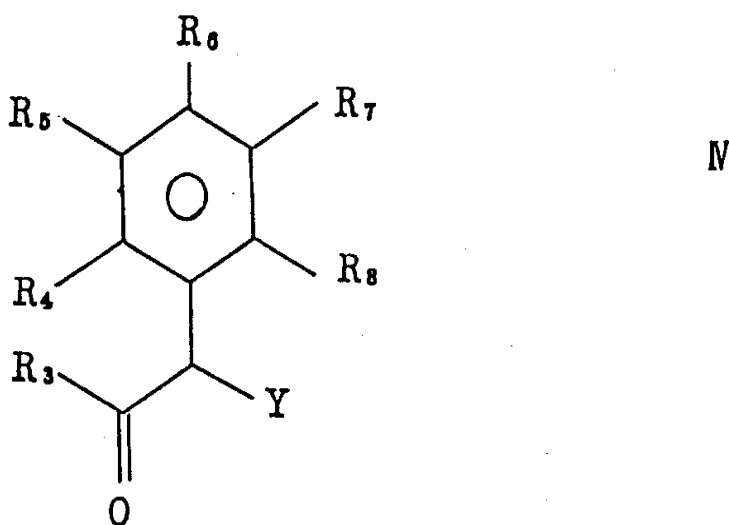
如果 R_1 至 R_4 含有一个烷硫基部分，用例如 MCPBA（间氯过苯甲酸）可将该化合物氧化为相应的亚砷和砷。

可以预期，由本领域技术人员使用标准的方法学也可以按需要实现其它的互变。

适宜的离去基（ L ）的实例包括 $C_1 - 4$ 烷氧基、卤素、如本文所定义的 $NR'R''$ ，例如，苯胺基、吗啉代、 $C_1 - 4$ 烷基氨基、苄氨基、或烷硫基。结构式 III 中优选的为 R_1 为羟基、烷氧基、烷硫基、或本文所定义的 $NR'R''$ 。有利的是 R_1 为氨基、烷基氨基、二烷基氨基、哌嗪基或 N -甲基哌嗪基。

结构式 I 和 II 的化合物的反应优选地在无水溶剂, 如烷基醇, 例如乙醇、在高温(例如, 在 50~110℃)下、在碱, 优选的是烷氧金属, 优选的是以乙氧基钠为碱、在回流条件下进行。

另一方面, 结构式 I 化合物或其酸加成盐也可以通过结构式 III 化合物与结构式 IV 化合物反应来制备,



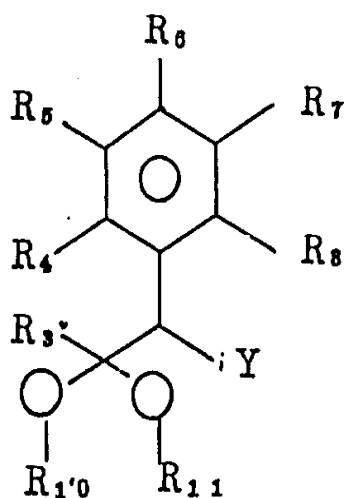
其中 R₃ 至 R₈ 和 Y 如本文所定义。反应优选地在无水溶剂, 例如烷基醇, 诸如乙醇中, 并且在高温下, 优选地在回流条件下进行。

结构式 IV 化合物可通过本领域已知的方法 (JACS, 1951, 73, 3763—3770) 制备。

结构式 II 化合物可通过本领域已知的方法 (JACS Supra) 制备, 例如将结构式 IV 化合物与重氮甲烷或烷基原酸酯反应 (JACS 1952, 74, 1310—1313), 或与胺缩合来制备。

式 III 中, 当 R' 是哌嗪基或烷基哌嗪基时, 上述化合物可用标准方法制得, 例如通过已知的结构式 III 化合物 (其中 R' 是硫代烷基) 与合适的胺 (例如 N-甲基哌嗪) 反应, 该反应最好在室温, 于水中进行。

结构式 I 化合物也可通过结构式 V 化合物



V

(其中 Y 和 R₃ 如上述定义, R₁₀ 和 R₁₁ 是烷基或集合形式的基团 (C R₂)_n (其中 n 是 2—4, R 是 H 或烷基) 与结构式 III 化合物反应制得。R₁ 最好是氨基, 哌嗪基或甲基哌嗪基。该反应最好在以乙醇钠为碱的无水溶剂(例如乙醇)中进行。

结构式 I 化合物也可在标准脱氢条件下, 由相应的二氢嘧啶制得(例如 JCS, 1956, 1019)。

上述二氢嘧啶可通过结构式 III 化合物与结构式 II 化合物(其中 R₉—R₈ 如上定义, L 是氢)反应制得。

本发明下列实施例中, 所用的化合物和其他缩写在本领域中都是标准的, 并且有下列含义:

NaB H ₄	:	硼氢化钠
CH Cl ₃	:	氯仿
NaHCO ₃	:	碳酸氢钠
MgSO ₄	:	硫酸镁
P Br ₃	:	三溴化磷

DMF	:	二甲基甲酰胺
KCN	:	氰化钾
Et ₂ O	:	二乙醚
NaOEt	:	乙醇钠
EtOH	:	乙醇
H ₂ SO ₄	:	硫酸
AcOH	:	乙酸
MeOH	:	甲醇
N ₂	:	氮气
HCl	:	盐酸
NaOH	:	氢氧化钠
SiO ₂	:	二氧化硅
DMSO	:	二甲基亚砷
Na	:	钠
DME	:	二甲氧基乙烷
MeI	:	甲基碘(碘甲烷)
EtOAc	:	乙酸乙酯
CH ₂ Cl ₂	:	二氯甲烷
Et ₃ N	:	三乙胺
MeNH ₂	:	甲胺
NH ₄ OH	:	氢氧化铵
SOCl ₂	:	亚硫酰氯
THF	:	四氢呋喃
NaH	:	氢化钠

CCl ₄	:	四氯化碳
DHFR	:	二氢叶酸还原酶
PtO ₂	:	氧化铂(亚当斯催化剂)
NXS	:	N-卤代琥珀酰亚胺
X ₂	:	卤素
TFAA	:	三氟乙酐
CsF	:	氟化铯
Me ₃ SiI	:	三甲硅碘化物
DAST	:	三氟化二乙氨基硫
MCPBA	:	间氯过苯甲酸
AlBN	:	α, α' - 偶氮双异丁腈 (2, 2' - 偶氮双(2-甲基丙腈))

实施例 1

制备 4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

1. 制备 N-甲基哌嗪甲咪氢碘化物

在 50℃, 将硫脲(10.8 g)溶于丙酮(250 ml)中, 加入碘代甲烷(10 ml), 并将该反应物在 50℃ 搅拌 4 小时。冷却后, 用醚(1 升)稀释该溶液, 滤出甲碘盐, 用醚洗涤, 真空干燥, 得到 29.2 g, 熔点为 113-115℃ 的产物。将该甲碘盐(5 g)溶于水(30 ml), 并加入 N-甲基哌嗪。将该溶液在室温鼓入氮气, 搅动 24 小时, 真空浓缩该溶液, 用乙醇使该残余物成浆, 过滤, 并真空干燥, 得到 4.98 g, 熔点 230-242℃ 的残余

物。

2. 制备 2, 3, 5-三氯苄醇

在室温, 将硼氢化钠(7.00 g)加到 2, 3, 5-三氯苯甲醛(Aldrich, 50 g)在乙醇(1.0升)的溶液中, 并将生成的混合物搅拌 3.5 小时, 用水骤冷反应物, 真空蒸出溶剂, 然后将残余物分布在 CHCl_3 和饱和的 NaHCO_3 溶液之间, 用盐水洗涤有机相, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发溶剂, 留下白色固体 43.00 g, 熔点为 $9.0-9.3^\circ\text{C}$ 。

3. 制备 2, 3, 5-三氯苄基溴

在 N_2 气氛下, 将 PBr_3 (126.58 g) 加到乙醇在苯(400 ml)的溶液中, 将该混合物在 $55-60^\circ\text{C}$ 搅拌 3.5 小时。冷却后, 将该混合物倒入碎冰(2升)中, 分离苯层, 用苯 \times 3 洗涤水相, 用饱和的 NaHCO_3 溶液和水洗涤混合的苯萃取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 得到褐色的液体, 静置固化, 得到 37.53 g 固体, 熔点为 $40-42^\circ\text{C}$ 的产物。

4. 制备 2, 3, 5-三氯苄基乙腈

在 0°C , 将溴化物悬浮在 DMF (130 ml) / 水(86.67 ml)中, 将 KCN (12.99 g) 分批加入, 在 $30-35^\circ\text{C}$, 搅拌 3 小时后, 用水稀释该悬浮液, 用 Et_2O 萃取, 用水洗涤混合的醚萃取物, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空蒸发溶剂, 用己烷-20% 醚己烷洗脱硅胶柱, 进行色层分离, 得到所需的白色固体产物 1.8.52 g, 熔点为 $60-62^\circ\text{C}$ 。

5. 制备 2-(2, 3, 5-三氯苄基)-4, 4, 4-三氟-3-氧代丁腈

在室温，在氮气氛下，将腈(8.40 g)加到NaOEt(由1.04 g钠制得)在EtOH(60 ml)中的溶液中，接着加入三氟乙酸乙酯(6.57 g)。将该混合物在回流下搅拌5小时。冷却后，真空除去溶剂，将残余物溶于水中，用Et₂O洗涤水相(除去)，用H₂SO₄酸化，并用Et₂O萃取。将混合的Et₂O萃取物用水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤，并真空蒸发溶剂，得到油状物，将该油用石油醚研磨，过滤出固体，干燥，将该固体与甲苯(X5)共沸，得到4.89克，熔点为160—163℃的产物。

6. 制备2-(2,3,5-三氟苯基)-4,4,4-三氟-3-甲氧基-2-烯腈

在室温，将Et₂O(79.62 ml)中的重氮甲烷(由8.55 g Diazald制得)加到三氟甲基酮在Et₂O(39.62 ml)的溶液中，将生成的混合物在室温下静置一夜，然后，在真空下，将过量的重氮甲烷移入ACOH中，残余物溶入Et₂O，用MgSO₄干燥，过滤，真空蒸发溶剂，得到带褐色的油状物5.20 g。

7. 制备4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氟苯基)-6-三氟甲基嘧啶

将N-甲基哌嗪甲脒氢碘化物(1.39 g)加入到NaOEt(由0.144 g Na制得)在EtOH(12.5 ml)中的溶液中，在室温下搅拌10分钟后，加入上述中间体(0.85 g)在EtOH(2.5 ml)中的溶液，将生成的混合物在回流下搅拌4.5小时。冷却后，过滤出悬浮物，并将滤液真空蒸发至干。用CHCl₃-4%甲醇/CHCl₃洗提硅胶柱，进行色层分离，得到所需产物，用石

油醚(沸点 $40-60^{\circ}\text{C}$)研磨,并真空干燥,得到 0.56g 产品,熔点为 $127-129^{\circ}\text{C}$ 。

8. 4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶甲磺酸酯

将苯基嘧啶碱(9.6g)溶于无水乙醇,在 0°C 下冷却,并加甲磺酸(2.14g , 1.62ml)。在室温搅拌2小时后,将溶液蒸发至干,残余物用 Et_2O 研磨,过滤,真空干燥,得到米色固体。将该固体溶于水(500ml),并冷冻干燥,得到 10.7g 棕褐色固体。该甲磺酸盐可通过 $t\text{BaOH}$ (30ml)研磨,进一步提纯,过滤,然后溶于水,再冷干燥,得到灰白色固体的标题化合物

8.33g , 熔点为 $145-7^{\circ}\text{C}$ 。

实施例2

制备 2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-甲氧基嘧啶

A. 2-(2,3,5-三氯苯基)-4-甲氧基-3-氧代-1-丁腈

在5分钟内,将2,3,5-三氯苯基乙腈(11g)和甲氧基乙酸乙酯(8.85g)在无水的 DMF (25ml)中的混合物,在回流下加到搅拌着的乙醇钠(由 1.38g 钠制得)在乙醇(25ml)中的回流溶液中,4小时后该混合物用冰冷却,逐滴加入乙酸(约 6ml),进行酸化,用冰水(150ml)稀释,用二氯甲烷($2 \times 100\text{ml}$)萃取,二氯甲烷萃取物用水洗涤,用 MgSO_4 干燥,浓缩,得到黄色固体,该固体用少量醚研磨,过滤,通过薄层色谱($19:1\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{甲醇}$)分析,得到 8.6g 均匀产物。

B. 制备 2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶

将冰冷却下的粗制酰基乙腈(8.5 g)在醚(100 ml)中的悬浮液, 用过量乙醇游离溶液(重氮甲烷在0.035 M 醚中)进行处理, 一小时后, 用薄层色谱(19:1 CH₂Cl₂: 甲醇)分析, 未发现初始物, 将该溶液浓缩, 得到褐色蜡状固体, 该产物不用进一步提纯就可使用。

将盐酸胍(2.9 g)加到乙醇钠(由0.76 g 钠制得)在乙醇(30 ml)的溶液中, 15分钟后, 加入粗制烯醇醚在乙醇(25 ml)中的溶液, 将该混合物搅拌回流4小时, 冷却并浓缩。用2 M NaOH(150 ml)搅拌残余物, 过滤出黑色固体, 用水洗涤, 用空气干燥, 用乙醇(150 ml)重结晶, 得到5 g, 熔点为214-216 °C的产物, 薄层色谱(1:9 甲醇: CHCl₃)分析, R_F ~ 0.35。

C. 2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶乙烷硫酸酯

将在乙醇(10 ml)中的乙烷磺酸(0.67 g)逐滴加入到搅拌着的苯基嘧啶(2 g)在乙醇(75 ml)中的悬浮液中, 在约30分钟后, 溶液变混浊, 继续搅拌1.5小时, 然后将溶液浓缩成约为20 ml, 加入醚, 滤出固体, 用Et₂O 洗涤, 然后真空干燥, 得到2.17 g 固体, 熔点为265-268 °C。

实施例 3

合成 4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶甲磺酰酯

1. 制备 2-(2, 3, 5-三氯苯基)-3-氧代-丙腈钠盐

将 2, 3, 5-三氯苯基乙腈(见实施例 1, 4), 在氮气氛下加到用冰冷却的 Na O Et (由 0. 8 0 3 g 钠制得) 在乙醇(55 ml) 中的溶液中, 加入甲酸乙酯(5. 1 ml), 将该混合物在室温搅拌整夜。在 5 0 ℃, 继续搅拌 2. 5 小时后, 将混合物冷却并过滤, 蒸发滤液, 用二乙醚研磨残余物, 过滤并干燥(6. 8 2 g)

2. 制备 2-(2, 3, 5-三氯苯基)-3-甲氧基丙烯腈

将上述固体溶于 DM F(36 ml), 并加入甲基碘(2 ml), 将反应容器密封, 然后在 4 0 ℃, 将反应物搅拌 3 小时, 蒸发溶剂, 残余物分布在水和乙酸乙酯之间, 用水洗涤有机相, 用 Mg S O₄ 干燥, 蒸发溶剂, 得到红褐色油状粗制产物, 固化后得到 5. 0 4 g 粗制产物。

3. 制备 4-氨基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶

将 N-甲基哌嗪甲脒氢碘化物(2. 0 6 g) 加到 Na O Et(由 0. 2 1 g 钠制得) 在乙醇(20 ml) 的溶液中(见实施例 1. 1) 继续搅拌 1 0 分钟后, 加入实施例 3. 2 的化合物(1 g), 将混合物在回流下搅拌 4 小时。将该混合物在室温下静置整夜, 然后, 过滤, 将滤液浓缩, 用 C H C l₃ - 4 % 甲醇 / C H C l₃ 汽提硅胶柱, 色层分离残余物, 得到如同游离碱的标题化合物 0. 8 9 g, 熔点为 1 6 2 - 1 6 4 ℃。

然后, 将游离碱(0. 8 0 5 g) 溶于乙醇(35 ml), 并在冰浴中冷却, 加甲基磺酸(0. 2 1 g), 将反应物在室温搅拌 2 小时, 然后蒸发溶剂, 残余物用二乙醚研磨, 过滤, 溶于冷水并冷干燥,

得到浅绿色固体的标题盐 0.98 g, 熔点 143—146 °C。

实施例 4

合成 2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

将盐酸胍 (2.98 g) 加入 NaO Et (由 0.88 g 钠制得) 在乙醇 (82 ml) 的溶液中, 在室温, 将产生的白色悬浮液搅动 10 分钟, 加入烯醇醚 (实施例 1.6) 在乙醇 (27 ml) 中的溶液, 将产生的混合物在回流下搅拌 4.25 小时, 冷却后, 过滤悬浮液, 并将滤液真空蒸发至干, 用 CHCl₃ - 2% 甲醇: CHCl₃, 洗提硅胶柱, 色层分离, 用 Et₂O 研磨并在真空干燥, 得到所需产物 1.78 g, 熔点 226—227 °C。

实施例 5

制备 2, 4-二氨基-5-(4-硝基-2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶

将实施例 2.9 化合物溶于浓硫酸 (2.5 ml), 加入硝酸钾 (25.8 mg), 并将溶液搅拌 3 小时, 然后, 将溶液倒入冰上, 用 10 N NaOH 碱化, 该产物用乙酸乙酯 (×3) 萃取, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并蒸发溶剂, 用乙酸乙酯汽提硅胶柱, 色层分离, 得到所需产物 40.7 mg, 熔点为 293—295 °C。

实施例 6

制备 2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-甲基嘧啶

1. 制备 2-(2, 3, 5-三氯苯基)-3-氧代丁腈

将 2, 3, 5-三氯苯基乙腈 (5 g) 和乙酸乙酯 (4.43 ml)

加到 Na O Et (由 0.68 g 钠制得) 在乙醇 (20 ml) 的溶液中, 将该混合物在氮气氛中回流加热 2.5 小时, 将该混合物在室温下静置一夜, 然后浓缩该混合物, 并将残余物溶于水, 用醚洗涤水相, 用 H₂SO₄ 酸化并用醚萃取, 将萃取物混合在一起, 用 MgSO₄ 干燥并蒸发, 得到 2.59 mg 熔点为 134-135 °C 的产物。

2. 制备 2-(2, 3, 5-三氯苯基)-3-甲氧基丁-2-烯腈

在室温, 将重氮甲烷 (由 5.43 g Diazald 制得) 在醚 (50 ml) 中的溶液加到 酮在醚 (100 ml) 的溶液中, 生成的混合物在室温下静置一夜, 然后, 蒸馏出醚, 得到所需产物 2.45 g。

3. 制备 2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-甲基嘧啶

将盐酸胍 (3.87 g) 加到乙醇钠 (由 1.01 g Na 制得) 在乙醇 (80 ml) 的溶液中, 将生成的白色悬浮液在室温搅拌 10 分钟, 然后, 加到烯醇醚 (实施例 6.2) (5.60 g) 在乙醇 (20 ml) 中的溶液中, 将生成的混合物在氮气氛中回流搅拌 8 小时, 冷却后, 将悬浮液过滤, 并将滤液真空蒸发至干, 用 CHCl₃-2% 甲醇-CHCl₃ 汽提硅胶柱, 进行色层分离, 得到所需产物, 用醚研磨并真空干燥, 得到 1.70 g 产物, 熔点为 236-238 °C。

实施例 7

制备 4-氨基-2-N-吗啉代-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

将吗啉代甲脒氢硼化物 (1.08 g) (Lancaster 合成)

加到 Na O Et (由 0.144 g 钠制得) 在乙醇 (12.5 ml) 的溶液中, 将生成的白色悬浮液在室温搅拌 10 分钟, 添加烯醇醚 (0.85 g) (实施例 1.6) 在乙醇 (2.5 ml) 中的溶液, 将生成的混合物在回流下搅拌 4.5 小时, 冷却后, 将悬浮液过滤, 并将滤液真空蒸发至干, 用 CHCl₃ 汽提硅胶柱, 进行色层分离, 得到所需产物 (用石油醚 (熔点 40—60 °C) 研磨, 并真空干燥) 0.47 g, 熔点为 177—181 °C。

实施例 8

制备 4-氨基-2-N,N-二甲基氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

将 1.1-二甲基硫酸胍 (1.4 g) (Aldrich) 加到 Na O Et (由 0.144 g Na 制得) 在乙醇 (12.5 ml) 的溶液中, 将生成的白色悬浮液在室温下搅拌 10 分钟, 添加 2-(2,3,5-三氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁-2-烯腈 (见实施例 1.6) (0.85 g) 在乙醇 (2.5 ml) 中的溶液, 将生成的混合物在回流下搅拌 4.5 小时, 将悬浮液冷却后, 过滤, 并将滤液真空蒸发至干, 用 CHCl₃ 洗提硅胶柱, 进行色层分离, 得到所需产品 0.61 g, 熔点为 124—126 °C。

实施例 9

合成 4-氨基-2-N-吗啉代-5-(2,3,5-三氯苯基)-嘧啶

将吗啉代甲脒氢溴化物 (1.6 g) 加到乙醇钠 (由 0.21 g Na 制得) 在乙醇 (20 ml) 中的溶液中, 搅拌 10 分钟后, 加入实施例 3.2 的产物 (1 g), 将该混合物在回流下搅拌 4 小时, 在

室温下静置一夜，然后过滤，将滤液浓缩，用 CHCl_3 ，洗提硅胶柱，进行色层分离，提纯残余物，得到所需产物 0.73 g，熔点为 168—170 °C。

实施例 10

合成 4-氨基-2-N,N-二甲基氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)-嘧啶

将 1,1-二甲基盐酸胍 (2.07 g) 加到在乙醇 (20 ml) 中的乙醇钠 (由 0.21 g Na 制得) 溶液中，搅拌 10 分钟后，添加实施例 3.2 的加合物 (1 g)，将该混合物在回流下搅拌 4 小时，在室温保持一夜，然后过滤，浓缩滤液，并用 CHCl_3 ，汽提在 SiO_2 上进行色谱分离，提纯残余物，得到所需产品 0.69 g，熔点为 145—147 °C。

实施例 11

合成 4-氨基-6-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶

将 N-甲基哌嗪甲脒氢碘化物 (1.6 g) 加到乙醇钠 (由 0.16 g 钠制得) 在乙醇 (15 ml) 的溶液中，搅拌 10 分钟后，添加实施例 6.2 烯醇醚 (0.82 g) 在乙醇 (5 ml) 中的溶液，将该混合物在回流下搅拌 5 小时，在室温下静置一夜，然后过滤，将滤液浓缩，用 CHCl_3 ，—4% 甲醇 / CHCl_3 ，汽提硅胶柱，进行色层分离，提纯残余物，得到所需产物 0.31 g，熔点为 156—159 °C。

实施例 12

合成 2,4-二氨基-6-甲基-5-(2,3,5-三氯-4-硝

基苯基嘧啶

将 2, 4-二氨基-6-甲基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶(0.152 g)(实施例 6)溶于浓硫酸, 并加入硝酸钾(50 mg), 将该溶液在室温下搅拌整夜, 然后, 倒入冰上, 并用 0.880 氨水碱化, 将该产物萃取入乙酸乙酯, 混合、干燥并蒸发, 用乙酸-8% 甲醇/乙酸乙酯汽提硅胶柱, 进行色层分离, 提纯残余物, 得到所需产物 0.13 g, 熔点为 313-315 °C。

实施例 13

合成 4-氨基-2-(N, N-二甲基氨基)-6-甲基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶

将 1.1-二甲基盐酸胍(1.6 g)加到乙醇钠(由 0.16 g 钠制得)在乙醇(15 ml)的溶液中, 搅拌 10 分钟后, 添加实施例 6.2 的烯醇醚(0.82 g)在乙醇(5 ml)中的溶液, 并将混合物在回流下搅拌 5 小时, 将混合物在室温下保持一夜, 然后过滤, 将滤液浓缩并用 CHCl₃ 洗提硅胶柱, 进行色层分离, 提纯残余物, 得到所需产物 54 mg, 熔点为 151~153 °C。

实施例 14

合成 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

1. 制备 2, 3-二氯苄醇

在室温下, 将 NaBH₄(8.54 g)加入到 2, 3-二氯苯甲醛(Aldrich, 50 g)在乙醇(800 ml)的溶液中, 并将生成的混合物搅拌 1.5 小时, 用水骤冷反应物, 先真空蒸发溶剂, 然后将残余物分布在 CHCl₃ 和饱和的 NaHCO₃ 溶液之间, 用盐

水洗涤有机相，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸发溶液，得到

48.38 g 白色固体，熔点为 $87-87.5^\circ C$

2. 制备 2, 3-二氯苄基溴

在氮气氛下，将 PBr_3 (167.8 g) 加到醇在苯 (500 ml) 的溶液中，并将该混合物在 $55-60^\circ C$ 搅拌 3.5 小时，将混合物冷却后倒入碎冰 (21) 中，分离苯层，用苯 ($\times 3$) 洗涤水相，用饱和的 $NaHCO_3$ 溶液和水洗涤混合的苯萃取物，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，蒸出溶剂，得到褐色液体，静置固化后得 37.53 g 产物，熔点为 $31-32^\circ C$ 。

3. 制备 2, 3-二氯苄基乙腈

在 $0^\circ C$ ，将溴化物悬浮在二甲基亚砷 (155 ml) / 水 (105 ml) 中，并分批加入 KCN (20.24 g)，将悬浮液在 $30-35^\circ C$ 搅拌 2 小时后，用水稀释，并用二乙醚萃取，用水洗涤混合的醚萃取物，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤，并真空蒸出溶剂，得到白色固体 27.52 g，熔点为 $64-67^\circ C$ 。

4. 制备 2-(2, 3-二氯苄基)-4, 4, 4-三氟-3-氧代丁腈

在室温，氮气氛下，将腈 (10.0 g) 加到乙醇钠 (由 1.48 g 钠制得) 在乙醇 (25 ml) 的溶液中，再加三氟乙酸乙酯 (9.3 g)。将混合物在回流下搅拌 5 小时，冷却后，真空除去溶剂，并将残余物溶于水中，用乙醚洗涤水相，用 H_2SO_4 酸化，用二乙醚萃取，用水洗涤混合的乙醚萃取物，用 $MgSO_4$ 干燥，过滤并真空蒸出溶剂，得到油状物，该油用石油醚研磨，并过滤出固体，干燥，得到 9.56 g，熔点为 $74-75^\circ C$ 的产物。

5. 制备 2-(2,3-二氯苯基)-4,4,4-三氟-3-甲氧基丁-2-烯腈

将重氮甲烷(由 19.35 g Diazald 制得)在乙二醚(180 ml)中的溶液在室温下加到三氟甲基酮在乙二醚(90 ml)的溶液中,将生成的混合物在室温下静置一夜,然后将多余的重氮甲烷真空下移入 ACOH 中,将残余物溶于二乙醚,过滤,用 $MgSO_4$ 干燥,真空蒸出溶剂,得到褐色固体 6.44 g。

6. 制备 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶

将盐酸胍(1.92 g)加到上述烯醇醚在乙醇(37 ml)的溶液中,接着加乙醇钠(由 540 mg Na 制得)在乙醇(90 ml)的溶液,将生成的混合物在回流下搅拌 3 小时,将悬浮液冷却后,进行过滤,将滤液真空蒸发至干,用 $CHCl_3$ - 2% 甲醇/ $CHCl_3$ 洗提硅胶柱,进行色层分离,得到所需产物(用二乙醚研磨并真空干燥) 673 mg, 熔点为 $218-9^\circ C$ 。

7. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶甲基磺酸酯

将甲基磺酸(30 mg)加到游离碱(100 mg)在乙醇的悬浮液中,将生成的纯净溶液在室温下搅拌 2 小时,将该溶液蒸发至干,产生的固体用醚研磨,过滤,并真空干燥,得到 107 mg, 熔点为 $253-256^\circ C$ 的固体。

8. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶氢氯化物

将氢氯化物醚溶液加到游离碱(150 mg)在甲醇的溶液中,搅

拌后，将溶剂蒸发至干，产生的固体用醚研磨，过滤，真空干燥，得到160 mg. 熔点为233—236℃的固体。

实施例 15

合成 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-甲基嘧啶

用制备实施例6化合物的相似方法由2, 3-二氯苯基乙腈制得上述化合物，熔点为245—247℃。

实施例 16

合成 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶

1. 制备 2-(2, 3-二氯苯基)-4-甲氧基-3-氧代-丁腈

在5分钟内，将甲氧基乙酸乙酯(8.85 g)和溶于DMF(20 ml)的2, 3-二氯苯基乙腈(9.3 g)(实施例14.3)混合物在回流下加到搅拌着的乙醇钠(由1.38克钠制得)在乙醇(25 ml)的溶液中，5小时后出现沉淀(产物的钠盐)，将该混合物冷却并过滤，将滤液真空蒸发至干，残余物分布在醚和水(醚相废弃)之间，含水残余物用2NH₂SO₄酸化，用醚(2X)萃取，混合的二乙醚萃取物用水洗涤，用MgSO₄干燥，过滤并真空蒸发，得到黄色固体(a)，将上述钠盐溶于水，用醚萃取溶液并除去，用2NH₂SO₄酸化含水溶液并用醚萃取。用水洗涤醚萃取物，用MgSO₄干燥，过滤并真空蒸发，得到黄色固体(b)。

将上述产物(a)和(b)混合, 得到10.4 g 产物(不用提纯即可使用), 用薄层色谱(19 : 1 CH₂Cl₂ : 甲醇)分析点样, Rf 0.35。

2. 制备 2-(2,3-二氯苯基)-3,4-二甲氧基丁-2-烯腈

将重氮甲烷(0.4-0.45 M)在醚中的溶液分批加入搅拌着的上述腈(9.4 g)在醚的溶液中, 起初激烈起泡, 继续加入, 则无反应物立即生成, 该混合物在室温搅拌3小时, 并真空蒸发到乙酸中, 得到烯醇醚。

3. 制备 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶

将盐酸胍(3.44 g)加到乙醇钠(由0.92 g Na 制得)在乙醇(40 ml)的溶液中, 添加烯醇醚(上述)在乙醇(30 ml)中的溶液, 将该混合物回流约3小时, 冷却后, 真空蒸出溶剂, 用5 N NaOH(约50 ml)处理残余物, 将红色固体过滤出, 用5 N NaOH(约50 ml)处理残余物, 将红色固体过滤出, 溶于乙酸(约20 ml), 用水(40 ml)稀释, 用活性炭处理, 然后过滤, 用2 N NaOH使滤液(黄色溶液)呈碱性, 并滤出白色沉淀物, 干燥, 并从乙醇中重结晶, 得到4.39 g 熔点为237-240 °C的产物。

实施例 17

制备 2,4-二氨基-5-(1-萘基)嘧啶

在室温, 在氮气氛下, 将1-萘基乙腈(Aldrich, 10.02g)加到乙醇钠(由1.45 g Na 制得)在乙醇(60 ml)的溶液中,

搅拌10分钟后，加甲酸乙酯(8.88g)，将该混合物在回流下搅拌5小时。将混合物冷却，将溶剂蒸发，用二乙醚研磨残余物，然后过滤，并真空干燥固体(6.86g)。

将上述固体溶于二甲基甲酰胺(45ml)，加甲基碘(5.4g)，将反应容器密封后，在40℃将里面的反应物搅拌4小时，然后真空除去溶剂，残余物分布在乙酸和水之间，用水洗涤有机相，用MgSO₄干燥，过滤，并真空蒸发溶剂，得到粘性的红色油状粗制产物(5.4g)。

将盐酸胍(4.94g)加到乙醇钠(由1.19g Na 制得)在乙醇(80ml)的溶液中，继续搅拌5分钟后，添加上述在乙醇中的中间体溶液，将生成的混合物在回流下搅拌3.5小时，冷却后，真空除去溶剂，残余物分布在CHCl₃和水之间，用水洗涤有机相，用MgSO₄干燥，过滤，蒸发溶剂，得到浅黄色固体，用CHCl₃—4%CHCl₃：甲醇洗提SiO₂，色层分离，然后从乙醇中重结晶，得到所需白色固体产物2.82g，熔点为171—3℃。

实施例18

制备2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-氟甲基嘧啶

1. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)嘧啶

在5分钟内，将二乙氧基乙酸乙酯(13.21g; 75mmol)和(实施例14.3)2,3-二氯苯基乙腈(9.3g; 50mmol)在无水二甲氧基乙烷(20ml)中的混合物在回流下加到搅拌着的在乙醇(25ml)中的乙醇钠(由1.38g Na 制备)溶液，4小时后冷却，真空蒸发，该残余物分布在水(100ml)和醚(100ml)

之间，除去醚相，用 $1\text{ N H}_2\text{SO}_4$ 酸化含水残余物，用 CH_2Cl_2 萃取，得到不需进一步提纯就可使用的酰基乙腈 (13.47 g)。

在冰冷却下，将重氮甲烷 (约 3 g) 在醚中的溶液分批加到搅拌着的上述酰基乙腈在醚 (100 ml) 的溶液中，2 小时后，真空蒸发溶液，得到不需进一步提纯就可使用的所需的油状烯醇醚。

将盐酸胍 (4.8 g ; 50 mmol) 加入乙醇钠 (由 1.4 g Na 制得) 在乙醇 (50 ml) 的溶液中，添加上述烯醇醚在乙醇 (20 ml) 中的溶液，将该混合物回流 4 小时，冷却，真空浓缩至约 30 ml ，用水稀释，得到深紫色固体，将该固体过滤，溶于 CH_2Cl_2 ，用水洗涤，用 MgSO_4 干燥，真空蒸发，用乙醇 (50 ml) 研磨残余物并过滤，得到不需进一步提纯就可使用的所需产物 (8.4 g)，熔点为 $214 - 217^\circ\text{C}$)

2. 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)嘧啶-6-甲醚

将上述乙缩醛 (7 g) 和 0.4 M HCl (150 ml) 的混合物在搅拌情况下回流 1 小时，用冰冷却，并用 2 M NaOH 中和，将该混合物过滤，用水洗涤并在空气中干燥，得到所需的产物 (6.2 g) 该产物不需进一步提纯就能使用。

3. 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-羟甲基嘧啶

将氢硼化钠 (110 mg ; 3 mmol) 分批加入上述醛 (2.8 g ; 10 mmol) 在二甲氧基乙烷 (15 ml) 和乙醇 (15 ml) 的混合物中的搅拌着的溶液中，30 分钟后，该溶液用水处理 (50 ml)，滴加少量乙酸使过量氢硼化物消失，用二氯甲烷 ($2 \times 50\text{ ml}$) 萃

取，用水洗涤，萃取物用 $MgSO_4$ 干燥，真空蒸发溶剂，得到粉红色固体，用醚研磨，过滤并干燥 (1.6 g)，从甲醇 (50 ml) 中重结晶，得到所需的无色细小晶体产物 0.65 g，熔点为 $173-6^\circ C$ 。

4. 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-氟甲基嘧啶

在 $-70^\circ C$ ，在氮气气氛下，将二乙基氨基三氟化硫 (263 μl , 2 mmol) 逐滴加到搅拌着的 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-羟甲基嘧啶 (185 mg, 1 mmol) 在无二氯甲烷 (2.5 ml) 的悬浮液中，让该混合物升温至 $0^\circ C$ ，并保持在该温度 4 小时，将该混合物冷却至 $-70^\circ C$ 后，用含水碳酸氢钠骤冷，用二氯甲烷 (2×50 ml) 萃取，用饱和盐水洗涤并干燥 ($MgSO_4$)。浓缩得到无色胶体 (0.2 g)，用 0.01:1:19 三乙胺:甲醇: CH_2Cl_2 洗提硅胶柱进行色层分离，得到所需的产物 (用 CCl_4 研磨并真空干燥) 111 mg，熔点为 $224-6^\circ C$ 。

实施例 19

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-苯氧基甲基嘧啶

在 10 分钟内，将 2, 3-二氯苯基乙腈 (9.3 g) 和苯氧基乙酸乙酯 (13.5 g) 在无二甲氧基乙烷 (50 ml) 中的混合物，在回流下加到搅拌着的在乙醇 (70 ml) 中的乙醇钠 (由 1.38 g Na 制得) 溶液中，在回流下搅拌 3 小时后，将该混合物冷却，过滤并在真空蒸发溶剂。将残余物溶于水，用醚洗涤 (除去)，用 2 N 盐酸酸化，并用二氯甲烷萃取，用盐水洗涤混合萃取物，干燥 ($MgSO_4$)，真空蒸发，得到褐色固体 (8 g)，该产物不需进

一步提纯就可使用。

将重氮甲烷在醚中的过量溶液分批加到粗制酰基丁腈(8 g)在醚(150 ml)的悬浮液中,将该溶液在室温搅拌1小时后,真空浓缩,得到烯醇醚,该产物不需进一步提纯就可使用。

在室温下,将盐酸胍(2.39 g)加到乙醇钠(由0.63 g Na制得)在乙醇(25 ml)的溶液中,15分钟后添加上述烯醇醚在乙醇(25 ml)中的溶液,将该混合物在回流下搅拌4小时,冷却后,将溶剂真空蒸发,将残余物悬浮在2 N NaOH(75 ml)中,过滤,用水洗涤,在空气中干燥,并从乙醇中重结晶,得到所需产物(无色固体)3.82 g,熔点为211—213℃。

实施例 20

2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-甲基硫代甲基嘧啶

在5分钟内,将2,3-二氯苯基乙腈(9.3 g)和甲基硫代乙酸乙酯(10.07 g)在无水二甲氧基乙烷(20 ml)的混合物,在回流下加到搅拌着的乙醇钠(由1.38 g Na制得)在乙醇(25 ml)的溶液中,将该混合物在回流下搅拌5小时后用冰冷却,用乙酸(5 ml)酸化,倒入冷水中并用二氯甲烷萃取,用水洗涤混合的萃取物,干燥(MgSO₄)并浓缩,得到黄色油状物,该产物不需进一步提纯就可使用。

在氮气氛下,将粗制酰基乙腈与原甲酸三乙酯(40 ml)在140—150℃加热4小时,蒸馏出低沸点物质,将该混合物冷却后真空浓缩,得到黑色油状物(15.2 g),将该油溶于乙醇(20 ml)中,并加到盐酸胍(4.8 g)和乙氧化钠

(由 1.38 g Na 制得) 在乙醇 (50 ml) 中的混合物中。将该混合物在回流下搅拌 4 小时后进行冷却并真空浓缩, 该残余物用 5 M NaOH 摇动, 得到黑色油状物, 该油用二氯甲烷萃取, 用水洗涤并干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 得到黑色胶状物, 从乙醇中重结晶得到所需产物 (浅棕褐色固体) 0.57 g, 熔点为 205-7 °C。

实施例 21 A

制备 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基) 嘧啶

a. 2-(2, 3-二氯苯基)-3-氧代-丙腈

将乙醇 (150 ml) 中的 2, 3-二氯苯基乙腈 (实施例 14.3) 加到乙醇钠 (由 3.63 g Na 制得) 在乙醇 (500 ml) 中的溶液中, 然后加入甲酸乙酯 (16.67 g), 将该混合物在 80 °C 搅拌 45 分钟后继续加定量的甲酸乙酯 (2.78 g), 在 80 °C, 再搅拌 1.5 小时后, 过滤出沉淀物并真空干燥, 将该固体溶于水, 过滤, 用浓硫酸酸化, 并滤出沉淀物, 真空干燥, 得到 1.4: 35 g, 产率 45%。

b. 将上述产物, 1.2-亚乙基二醇 (9.19 g) 和对甲苯磺酸 (8.9 g) 在甲苯 (100 ml) 中的溶液, 在回流下搅拌, 同时用迪安-斯达克榻水器收集水, 冷却后, 将该溶液用水, 1 N NaOH 和水洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 蒸发溶剂得到油 (20.17 g), 将该油溶于乙醇 (70 ml), 静置 1 小时后, 滤出奶油色沉淀物, 并真空干燥 (10.44 g)。

c. 将盐酸胍 (8.2 g) 加到乙醇钠在甲醇 (75 ml) 中的溶液中, 搅拌 30 分钟后过滤出 NaCl, 添加上述乙缩醛, 将该混合物在回流下搅拌 1 小时, 然后, 将溶剂浓缩, 将产物过滤出来, 从乙

醇中重结晶，得到白色固体产物 7.67 g，产率 70%，熔点 212.5—214℃。

将二氨基嘧啶(6.12 g)溶于乙醇(250 ml)，添加浓盐酸(2.07 ml)，将悬浮液冷冻 2 小时，然后，滤出沉淀物并干燥，得到氢氟酸盐 5.52 g。

实施例 21 B

a, 2, 3-二氯苯基乙酸

将浓盐酸(100 ml)倒在碎冰(150 ml)上，将该溶液加到 2, 3-二氯苯基乙腈(30.6 g)中，并将该混合物回流 3 小时，将混合物冷却后用水(500 ml)稀释，用乙酸(600 ml)萃取，用盐水洗涤有机盐，然后用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发溶剂，得到白色固体 31.3 g。

b, 2, 3-二氯苯基乙酸乙酯

将浓 H_2SO_4 (1 ml) 加到在乙醇(200 ml)中的该酸的悬浮液中，将该混合物在回流下搅拌 3 小时，冷却后将溶剂蒸发，残余物用浓 NH_4OH (3 ml) 的水(50 ml)溶液进行处理，用 CH_2Cl_2 萃取有机相，用 $MgSO_4$ 干燥，蒸发溶剂，得到纯净液体 19.88 g。

c, 乙基-2-(2, 3-二氯苯基)-3-N-吗啉代-丙烯酸酯

将乙酐(0.5 ml)加入酯，吗啉代(40.7 g)和原甲酸乙酯(69.24 g)的混合物中，将得到的浅黄色溶液在回流下搅拌 3 小时，将该混合物冷却后进行真空浓缩，形成白色沉淀，将沉淀物过滤出来，然后浓缩滤液，得到褐色纯净油状物，将该油在真空静

置一夜，得到黄色固体 34.34 g。

d. 5-(2,3-二氯苯基)异胞啶

将在 2-甲氧基乙醇(150 ml)中的 2-甲氧基乙醇钠(由 6.6g Na 制得)浆化的盐酸胍(26.6g), 加到上述酯中, 在搅拌下回流过夜。冷却后将该混合物在真空下浓缩, 用水(100ml)稀释, 然后用二乙醚(200 ml)洗涤, 水相用乙酸酸化, 过滤出沉淀物, 用乙醇洗涤, 接着用二乙醚洗涤, 然后真空干燥, 得到 13.48 g 产物。

e. N¹-(4-氯-5-(2,3-二氯苯基)-2-啉啶)-N², N²-二甲基甲脒

在 30 分钟内, 将新鲜的 Vismeyer-Hauch 试剂(由 2.75 当量 SOCl_2 和 2.58 当量二甲基甲酰胺得到)逐滴加到上述异胞啶(14.4 g)在 CH_2Cl_2 (200 ml)的混合物中, 将该混合物回流 6 小时, 冷却后, 慢慢加入 1 N NaOH(250 ml), 用 CH_2Cl_2 洗涤水相, 用盐水洗涤混合的有机萃取物, 然后用 MgSO_4 干燥, 蒸发溶剂, 用乙酸洗提硅胶柱, 进行色层分离, 得到 13.6 g 熔点为 113-115 °C 的产物。

f. 2-氨基-4-氯-5-(2,3-二氯苯基)啉啶

将乙醇(50 ml)中的乙醇甲胺(8 当量)加到甲脒在乙醇(50 ml)的溶液中, 将该混合物密封在 Parr 反应容器中, 然后在室温搅拌 5 小时, 接着将反应混合物真空浓缩, 将残余物与 1 N NaOH(75 ml)混合, 过滤, 用水洗涤并真空干燥, 得到 11.2 g, 熔点为 228-30 °C。

g. 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)啉啶

将乙醇氨(30 当量, 在 50 ml 乙醇中)加到 2-氨基-4-氯-5-

(2, 3-二氯苯基)嘧啶(6.73 g)中, 将该混合物密封在 Parr 反应容器中, 在 38 小时内加热至 125 °C, 将该混合物冷却后在真空下浓缩、并将残余物与 1N NaOH (75 ml) 混合, 过滤, 用水洗涤, 真空干燥, 得到 6.14 g 熔点为 208-211 °C 的产物

实施例 2 2

2, 4-二氨基-5-(2-氯苯基)-6-甲基-嘧啶的合成
这种化合物是按照 JACS, (1951), 73, 3763-70 中的方法制备的, mp. 225 °C

实施例 2 3

2, 4-二氨基-5-(2-氯苯基)嘧啶的合成
这种化合物是按照 JACS (1951), 73, 3763-70 中的方法制备的。mp. 125-8 °C

实施例 2 4

2, 4-二氨基-5-(2-氯苯基)-6-乙基-嘧啶的合成
除去用丙酸乙酯取代乙酸乙酯外, 其他按实施例 2 2 的方法制备。
mp. 197-8 °C

实施例 2 5

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-三氟甲基-嘧啶

这种化合物是用类似于实施例 1 4 的化合物, 从 2, 4-二氯苯基乙腈 (Aldrich) 来制备。mp. 220.5-221 °C。

实施例 2 6

6-苄氧甲基-2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶的合成

这种化合物用类似于实施例 16 的方法，从 2, 4-二氯苯基乙腈和苜氧基醋酸乙酯来制备。3. 77 g ms. mp. 171-172°C

实施例 27

2-(4-甲基哌嗪-1-基)-4-氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶。

A) 利用 55.7 g (0.4 当量) 的 S-甲基异硫脲硫酸酯在 280 ml 水中的溶液，然后，在带有搅拌的蒸汽浴上缓慢地加热。当用氮气清扫烧瓶时，将 40 g (0.4 mol) 的 N-甲基-哌嗪慢慢地滴加到上述溶液中。逸出的气体被收集在几份 132 g 氯化汞在 400 ml 乙醇中的溶液中，在这里将使逸出的甲基硫醇以甲基氯化汞的形式沉淀下来。在添加 N-甲基哌嗪完了后，继续进行反应直到没有更多的甲基氯化汞沉淀下来为止。然后，在真空中浓缩反应混合物，并急冷，使得 N-甲基-N'-脒基哌嗪硫酸盐结晶出来，并收集得到 50.79 g。

B) 76.3 g (0.356 mol) 的 α -甲酰基-2, 4-二氯苯基-乙腈、63.7 g 异戊醇、0.36 g 对-甲苯磺酸、895 ml 甲苯和 10 滴浓硫酸的混合物，在有迪安-斯达克榻分水器的存在下，回流加热 20 小时，以便除去反应中生成的水。然后，加入等量的异戊醇和几滴硫酸，反应液再加热 20 小时，直到收集理论量的水为止。冷却该溶液。

C) 将 8.2 g 钠溶解在 500 ml 的无水乙醇中，并加入 50 g N-甲基-N'-脒基哌嗪硫酸酯，该混合物搅拌 10 分钟，然后，加到溶液 B 中去。在搅拌下使混合物回流 6 小时，并放置过夜和在真空下除去溶剂。然后，用稀盐酸萃取残余物，使其大部分溶解。

溶液用乙醚萃取三次，接着中和水相，它是在过夜中沉淀出固化了的胶体，重量 30 g。将其在含有脱色碳的 50% 乙醇中多次结晶，为了形成晶体需要很缓慢的冷却，mp. 137°C。

对于 $C_{15}H_{17}Cl_2N_5$ 的元素分析：

计算值：

C, 53.27; H, 5.07; N, 20.71;

实验值：

C, 53.58; H, 5.14; N, 20.40

实施例 28

2,4-二氨基-5-(2,5-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶的合成

此化合物按照类似于实施例 14 的方法，从 2,5-二氯苄醇 (Lancaster Synthesis, 48.26 g) 来制备，得到标题化合物 3.85 gms, mp. 215-217°C

实施例 29

2,4-二氨基-5-(2,3,5-三氯苯基)嘧啶的制备

将盐酸胍 (3.20 g) 加入到乙醇钠 (至少含有 848 mg 钠) 的乙醇溶液中 (52 ml)。将得到的白色悬浮液在室温下搅拌 10 分钟。加入由实施例 3.2 而得到的烯醇醚 (4.40 g)，然后，对得到的混合液在回流下搅拌 3.5 小时。在冷却之后，过滤悬浮液，并在真空下，将滤液蒸发至干。在硅胶色谱上用 $CHCl_3$ 至 3% 的 $MeOH-CHCl_3$ 洗脱，而得到的目的产物，用乙醚研制和在真空下干燥。产量 = 2.01 g, mp. 246-249°C

实施例 30

4-氨基-5-(3-溴苯基)-6-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶的合成

将3-溴苯乙腈(Aldrich, 7.85 g)和乙酸乙酯(3.52 g)加入到NaOEt(至少含0.92 g钠)在乙醇(75 ml)的溶液中。该混合物在回流下加热6小时。在冷却之后,浓缩混合物并将残余物溶解在水中。用乙醚洗涤水相,用2NHCl酸化和用乙醚萃取。收集萃取液,干燥(MgSO₄)和蒸发,得到3.8 g, mp. 97-103 °C

将得到的丙酮(3.7 g)、乙二醇(5 ml)和对甲苯磺酸(100 mg)在Dean和Stark装置中,在甲苯(100 ml)液中,回流条件下加热3.5小时。混合物冷却,浓缩并且将水加入到残余物中。产物用乙醚萃取并收集萃取液,干燥(MgSO₄)和蒸发,得到4.03 g, mp. 68-71 °C。

向NaOEt(钠含量至少0.28 g)的乙醇溶液(30 ml)中,加入N-甲基哌嗪甲脒基氢碘化物(2.7 g)。在搅拌10分钟后,加入酮缩醇(1.41 g),并且将该混合物在回流下搅拌4小时。冷却后,过滤悬浮液,并浓缩滤液。残余物用SiO₂凝胶色谱,和用10% MeOH / CHCl₃洗脱,进行提纯后,得到所需的产物0.48 g, mp. 120-122 °C。

实施例 31

2,4-二氨基-5-(1-萘基)-6-三氟甲基嘧啶的合成
此化合物用类似于制备实施例14化合物的方法,从1-萘乙腈(Aldrich, 10 gms),来制备,得到标题化合物,产量为

0. 69 gms), m.p. 224-226 °C.

实施例 3 2

2-氨基-5-(2,4-二氯苯基)-4,6-二氯嘧啶的制备

1. 2,4-二氯苯乙酸乙酯,

将2,4-二氯苯乙腈(27.9 g, 150 mmol)悬浮在2 N NaOH(400 ml)中,并且将该混合物回流4小时。冷却后的反应混合物用乙醚(2 × 200 ml)萃取,并酸化到pH值为3,然后,过滤出固体并干燥(22 g, 70%)。

将产物(20 g)溶解在EtOH(300 ml)中,并小心地加入硫酸(5 ml)。将混合物回流7小时。在减压下蒸发冷却后的反应混合物,并且残余物分配在CH₂Cl₂和水中(都为30 ml)。有机层用饱和的NaHCO₃溶液(200 ml)萃取,用水(100 ml)洗涤,干燥和在真空下蒸发后,得到油状的2,4-二氯苯乙酸乙酯(22.2 g, 89.5%)。

2. 2,4-二氯苯基丙二酸二乙酯

在搅拌下,将钠(1.86 g, 0.081 M)分批地加入到无水酒精中(150 ml)。在所有的钠溶解后,滴加2,4-二氯苯乙酸乙酯(20 g)在碳酸二乙酯(50 ml)中的溶液。加热反应混合物直到EtOH蒸出。控制加料速度使其等于蒸出速度。在添加完毕后,反应混合物进一步加热和蒸馏4小时。冷却后的反应混合物分配在水(300 ml)和EtOAc(300 ml)之中,并且干燥有机层,在真空下蒸发,得到黄色的油状物(21 g, 85%)。

3. 2-氨基-5-(2,4-二氯苯基)-4,6-二羟基嘧

啉

将钠(4.52 g, 0.196 M)分批地加入到乙醇(150 ml)中。在所有的钠溶解后,加入盐酸胍(12.44 g, 0.13 M),接着加入2,4-二氯苯基丙二酸二乙酯(20 g, 0.0655 M)。混合物回流6小时,在减压下除去EtOH,并且残余物分配在2N NaOH(400 ml)和EtOAc(400 ml)当中。在冷却下,用浓盐酸酸化水溶液层,然后,过滤沉淀的固体和干燥。

(11 g, 62%)。

4. 2-氨基-5-(2,4-二氯苯基)-4,6-二氯嘧啉
将2-氨基-5-(2,4-二氯苯基)-4,6-二羟基嘧啉(10 g)、磷酸氯(100 ml)和二甲基苯胺(1.5 ml)的混合物回流6小时,然后将冷却后的反应混合物小心地加入碎冰中并过滤出不溶的固体,然后用2NHCl洗涤,继而用水。将所得的固体再次悬浮在水中,并在冷却下中和(0.88NH₄OH),和在室温下将混合物放置过夜。过滤出不溶固体,干燥和用闪蒸柱色谱进行提纯,得到标题化合物(2.5 g, 22%), mp. 211-213°C。微量分析:

计算值: C, 38.83; H, 1.6; N, 13.59;

实验值: C, 38.59; H, 1.53; N, 13.40;

实施例33

2,4-二氨基-6-氯-5-(2,4-二氯苯基)-嘧啉的合成

将2-氨基-5-(2,4-二氯苯基)-4,6-二氯嘧啉(0.5 g)(实施例32)用氨(20 ml)饱和了的EtOH

和铜粉(0.05g)的混合物,在高压釜中,180℃下,加热18小时。过滤冷却后的反应混合物、蒸发并用闪蒸柱色谱提纯残余物,得到标题化合物(0.12,25%), mp. 219℃

微量分析:

计算值: C, 40.82; H, 2.55; N, 19.05;

实验值: C, 41.27; H, 2.46; N, 18.74;

实施例34

2-氨基-4-氯-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲硫基嘧啶的合成

将2-氨基-5-(2,4-二氯苯基)-4,6-二氯嘧啶(0.5g)(实施例32), THF(15ml), 甲硫醇钠盐(0.113g), 铜粉(0.05g)和三(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺(0.1g)的混合物,在高压釜中,180℃下,加热18小时。然后将冷却后的反应混合物过滤、蒸发和用闪蒸柱色谱提纯由此得到的残余物,得到标题化合物(0.262g,52%), mp. 201-202℃(软化点196℃)。

微量分析:

计算值: C, 41.19; H, 2.50; N, 13.10;

实验值: C, 41.10; H, 2.52; N, 12.77;

实施例35

2,4-二氨基-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲硫基嘧啶的合成

将2-氨基-4-氯-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲硫基嘧啶(0.5g)(实施例32)、用氨饱和了的EtOH(20ml)、

铜粉(0.05 g)和三〔2-(2-甲氧基乙氧基)乙基〕胺(0.01 g)的混合物在高压釜中, 180℃下加热18小时。过滤冷却后的反应混合物, 蒸发, 并用闪蒸柱色谱提纯残余物, 得到标题化合物(0.11 g, 23.5%), mp. 191-192℃

微量分析:

计算值: 对于0.2水合物

C, 43.33; H, 3.41; N, 18.38

实验值: C, 43.37; H, 3.23; N, 18.33

实例例 36

4-氨基-5-(3,5-二氯苯基)-6-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶

a. 3,5-二氯苄腈

将3,5-二氯苄醇(Aldrich, 25 g), 亚硫酸氯(100 ml)和DMF(0.5 ml)的混合物进行搅拌, 并回流4小时。在冷却后, 在真空下浓缩混合物, 残余物用乙醚处理, 用饱和的NaHCO₃水溶液和盐水洗涤, 干燥(MgSO₄)和在真空下浓缩, 得到浅黄色固体的3,5-二氯苄基氯28 g, 它不需要进一步提纯, mp. 32-36℃。

将KCN(27.5 g)和四丁基硫酸氢铵(2.38 g)在水(110 ml)的混合物加入到激烈搅拌的3,5-二氯苄基氯(28 g)在二氯甲烷(150 ml)的溶液中。在室温下搅拌22小时后, 用二氯甲烷稀释混合物, 用水洗涤有机相和在真空下浓缩, 剩下油状物。用甲苯通过二氧化硅过滤, 接着浓缩, 然后, 用己烷研制, 得到无色固体的目的产物15.8 g, mp. 31-32℃。

b. 4-氨基-5-(3,5-二氯苯基)-6-甲基-2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶

在5分钟内向搅拌的NaOEt(钠含量大于0.69g)在乙醇的(25ml)回流液中,加入3,5-二氯苯乙腈(9.3g)和乙酸乙酯(3.3g)在无二甲氧乙烷(10ml)中的混合物中。在回流下搅拌4小时后,混合物在冰上冷却,用乙酸酸化,倾入冷水中,并且用二氯甲烷萃取。用水洗涤合并的萃取液并浓缩,得到油状物。用己烷研制得到2-(3,5-二氯苯基)-3-氧代丁腈,它是无色的固体(4.15g)。

向酰基乙腈(4.1g)的乙醚(100ml)溶液中,分批加入过量的重氮甲烷的乙醚溶液,在室温下搅拌2小时后,在真空下浓缩,得到烯醇醚。

向搅拌的NaOEt(钠含量大于0.72g)在乙醇(25ml)的溶液中,加入N-甲基哌嗪甲脒·氢碘化物(7.29g)。在10分钟后,加入上述烯醇醚在乙醇(25ml)的溶液,然后搅拌,并回流4.5小时。冷却后,在真空下蒸出溶剂,并且残余物用2N NaOH(50ml)振混。过滤出固体,用水洗,用空气干燥,并用色层分离(硅胶 1:9 MeOH:CHCl₃),得到目的产物,它是无色的固体,1.6g, mp. 164-166°C。

实施例37

2,4-二氨基-5-(2,5-二氯苯基)-6-甲基嘧啶的制备

此化合物可用类似于制备实施例6化合物的方法,从2,5-二氯苯醇(Lancaster Synthesis)来制备。mp. 226

— 228 °C: TLC (SiO₂: CHCl₃/MeOH, 9 : 1) R_f = 0.24.

实施例 38

2,4-二氨基-5-(3,4-二氯苯基)-6-三氟甲基-嘧啶的制备

此化合物可用类似于制备实施例 4 化合物的方法, 从 3,4-二氯苯乙腈 (Aldrich) 来制备。mp. 252—254.5 °C: TLC (SiO₂; 甲醇/氯仿, 1 : 9) R_f = 0.38。

实施例 39

2,4-二氨基-5-(2,3-二氯-4-硝基苯基)嘧啶

此化合物可用类似于制备实施例 5 化合物的方法, 从 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)嘧啶 (实施例 21) 来制备。反应的结果得到了标题化合物的 4-硝基和 5-硝基衍生物的混合物, 然后, 用柱色谱 (SiO₂, EtOAc) 分离, mp. 237—9 °C。用这种方法也可得到 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯-5-硝基苯基)嘧啶, mp. 264—6 °C。

实施例 40

2,4-二氨基-5-(2,4-二氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)嘧啶的制备

此化合物类似于制备 2,4-二氨基-5-(2,3-二氯苯基)-6-(二乙氧基甲基)嘧啶 (实施例 18.1) 的方法, 从 2,4-二氯苯乙腈来制备, mp. 225 °C。

实施例 4 1

2, 4-二氨基-5-(3, 5-二氯苯基)-6-甲基嘧啶的制备

此化合物用类似于制备实施例 6 化合物的方法, 从 3, 5-二氯苯乙腈 (Aldrich) 来制备。mp. 242-244 °C。

实施例 4 2

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-三氟甲基嘧啶 N-氧化物的制备

此化合物通过实施例 1 4 的化合物与 MCPBA 在 CHCl₃ 中, 室温下反应来制备, mp. 275-278 °C。

实施例 4 3

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-三溴甲基嘧啶的制备

此化合物通过实施例 1 5 的化合物与过量的溴和醋酸钠, 在乙酸中, 回流下反应来制备。标题化合物用柱色谱从含有实施例 7 5 化合物的混合物中分离出来。mp. 210 °C (分解)。

实施例 4 4

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶的制备

此化合物按照类似于实施例 2 的方法, 从 2, 4-二氯苯乙腈制备, mp. 183-185 °C。在 TLC 上的单点。

实施例 4 5

2, 4-二氨基-5-(2, 6-二氯苯基)-6-甲基嘧啶的制备

此化合物按照类似于实施例 6 的方法，从 2, 6-二氯苯乙腈 (Aldrich) 制备, mp. 250 °C

实施例 4 6

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶-6-甲醛的制备

此化合物用类似于制备实施例 18 . 2 化合物的方法，从实施例 4 0 的化合物来制备, mp > 350 °C。

实施例 4 7

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯-4-硝基苯基)-6-甲基嘧啶的制备

此化合物用类似于制备实施例 3 9 化合物的方法从实施例 1 5 的化合物来制备, mp. 265 °C。也可以从这个反应中得到 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯-5-硝基苯基)-6-甲基嘧啶

实施例 4 8

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-肟基甲基嘧啶的制备

此化合物通过实施例 4 6 的化合物与盐酸胍在甲醇中反应来制备。mp. 260-5 °C。

实施例 4 9

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-羟甲基嘧啶的制备

此化合物用类似于制备实施例 1 8 . 3 化合物的方法，从实施例 4 6 的化合物来制备, mp. 169-171 °C。

实施例 5 0

2, 4-二氨基-5-(2, 3, 4-三氯苯基)-6-甲基嘧啶的制备

此化合物可通过实施例 4 7 的化合物还原成胺(PtO_2 、 H_2 、 AcOH), 形成偶氮盐(NaNO_2 、 H_2SO_4), 然后与 CuCl 反应(如实施例 5 7) 而得到。在 275°C 升华, 均匀在 TLC 上(甲醇/氯仿, 1:9) $R_f = 0.36$ 。

实施例 5 1

2, 4-二氨基-5-(2, 6-二氯苯基)-6-甲氧基甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 2 的方法, 从 2, 6-二氯苯乙腈(Aldrich) 来制备, $\text{mp. } 204-207^\circ\text{C}$ 。

实施例 5 2

2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-三氯甲基嘧啶的制备

此化合物可由实施例 6 化合物与 NCS 在 AcOH 中, 100°C 下(AIBN 作为催化剂) 来制备, $\text{mp. } 226-227^\circ\text{C}$ 。

实施例 5 3

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-氟甲基嘧啶

1. 2, 4-二氨基-6-溴甲基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶

将 2, 4-二氨基-6-苄氧甲基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶(实施例 2 6) (6.5 g) 溶解在 47% 氢溴酸在乙酸(75 ml) 的溶液中, 并且对该混合物搅拌, 在 100°C 下加热 6 小

小时。在室温下静置过夜后，过滤出二氢溴化物盐，用乙醚洗涤，在真空下干燥，得到6 g。

向搅拌的二氢溴化物盐(0.43 g)在二甲基亚砷(4 ml)的溶液中，滴加碳酸氢钠(0.84 g)的水(10 ml)中的溶液。30分钟后，过滤出沉淀，用水洗涤，然后用醚洗涤并在真空下干燥，得到0.26 g, mp. $\geq 270^\circ\text{C}$ (分解)。

2. 2,4-二氨基-5-(2,4-二氯苯基)-6-氟甲基嘧啶

向2,4-二氨基-6-溴甲基-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶(1.04 g)在环丁砜(4.5 ml)的溶液中加入氟化铯(1 g)。搅拌混合物，并在 100°C 下搅拌4小时，冷却，用水稀释，再用氯仿萃取。用水洗涤合并的萃取液，干燥(MgSO_4)和在真空下浓缩。残余物用色谱分离(硅胶 19:1:0.1, 二氯甲烷/甲醇/三乙胺)，得到的化合物从乙醇重结晶的标题化合物。最后得到0.19 g, mp. $210-211^\circ\text{C}$ 。

实施例 54

2,4-二氨基-5-(2-氟-5-(N,N-二甲基氨基磺酰基)苯基)-6-甲基嘧啶的制备

1. 2,4-二氨基-5-(2-氟-5-硝基苯基)-6-甲基嘧啶

向2,4-二氨基-5-(2-氟苯基)-6-甲基嘧啶(11.84 g)(实施例22)在浓 H_2SO_4 (100 ml)的溶液中，加入硝酸钾(5.1 g)，室温下搅拌90分钟后，将溶液倾入到冰水中，并用10 N NaOH碱化。产物用乙酸乙酯萃取、干燥

(MgSO_4) 和蒸发, 得到 13.9 g, 236-240 °C。

2. 2, 4-二氨基-5-(5-氨基-2-氯苯基)-6-甲基嘧啶

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-硝基苯基)-6-甲基嘧啶(13.9 g) 在乙酸(500 ml) 中的溶液在氢气气氛下, PtO_2 (0.28 g) 存在下被还原。通过白色硅藻土载体过滤混合物, 浓缩滤液。用饱和的 NaHCO_3 溶液中和残余物, 然后产物用乙酸乙酯萃取、收集、干燥(MgSO_4) 和蒸发。在 SiO_2 凝胶色谱上分离, 用 CHCl_3 , 再用 40% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱, 得到目的产物, 6 g, m.p. 117-121 °C。

3. 2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-N, N-二甲基氨基磺酰苯基)-6-甲基嘧啶

将 2, 4-二氨基-5-(5-氨基-2-氯苯基)-6-甲基嘧啶(0.25 g) 溶解在水(0.8 ml) 和浓 HCl (0.5 ml) 中。向冷却后的溶液(低于 10 °C) 加入硝酸钠(0.07 g) 在水(0.5 ml) 中的溶液。室温下搅拌 2 小时后, 将溶液冷却到 5 °C。加入氯化铜(0.05 g) 和 5.14M SO_2 在乙酸(0.97 ml) 中的溶液并且在 5 °C 下搅拌反应物一夜。过滤混合物, 用水洗涤, 得到磺酰氯 0.23 g。

将磺酰氯(0.16 g) 溶解在 THF (2 ml) 中, 加入含水的二甲胺(2 ml)。在搅拌下过夜后, 用水稀释溶液, 用乙酸乙酯萃取、收集、干燥(MgSO_4) 和蒸发。在 SiO_2 凝胶色谱上分离, 用 2% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ 洗脱, 得到目的产物 0.047 g, m.p. 283-285 °C。

实施例 5 5

2, 4-二氨基-5-(3, 5-二氯苯基)-6-甲氧甲基嘧啶的制备

此化合物用类似于制备实施例 2 化合物的方法从 3, 5-二氯苯乙腈制备, mp. 228-230 °C。

实施例 5 6

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-羟基嘧啶的制备

1. 2-氰基-2-(2, 3-二氯苯基)乙酸乙酯

在搅拌下, 将钠(1.2 g)分批地加到乙醇中(50 ml)。在钠溶解后, 再将 2, 3-二氯苯乙腈(9.4 g)在碳酸二乙酯(25 ml)的溶液滴加到该溶液中。加热反应混合物直到 EtOH 蒸出为止。控制加入速率以便使它等于蒸出的速率。加入完成后, 加热反应混合物, 并蒸馏 4 小时。冷却后的反应混合物被分配在水和 EtOAc (每 300 ml)中。干燥有机层并在真空下蒸发, 用闪蒸柱色谱提纯残余物, 得到标题产物(5 g, 39%)。

2. 2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-羟基嘧啶

在搅拌下, 将 Na (1.2 g, 0.052 mol)分批地加入无水乙醇(50 ml)中。在钠溶解后, 加入盐酸胍(3.69 g, 0.039 mol), 继而加入 2-氰基-2-(2, 3-二氯苯基)乙酸乙酯(5 g, 0.0195 mol)。将混合物回流 8 小时, 在减压下除去 EtOH, 和残余物分配在 EtOAc 和水中。用 2 N NaOH 萃取 EtOAc 层, 并且用 2 N HCl, 在冷却下中和萃取物。过滤出

沉淀固体、干燥、得到标题化合物。(0.22g), mp. 275 °C
(分解)。

微量分析:

计算值: 对于0.25水合物

C, 43.56; H, 3.09; N, 20.33;

实验值: C, 43.76; H, 3.09; N, 20.03。

实施例57

2,4-二氨基-5-(2,4,5-三氯苯基)-6-甲基嘧啶的合成

a. 2-(2,4-二氯苯基)-3-氧代-丁腈的制备

将2,4-二氯苯乙腈(30.00gms, 161mmol)
(Aldrich)在无水乙酸乙酯(36ml)中的溶液滴加到乙醇钠
的乙醇溶液中,该溶液是就地由钠金属(4.90g, 213mmol)
和无水乙醇(60ml)配制而成的。反应混合物回流2小时,使其
在室温下静置过夜和蒸发出乙醇。将得到的黄色固体溶解在水中,并
用乙醚二次萃取该溶液。急冷含水层,用盐酸酸化。粗产物用乙醚萃
取,得到23.31g白色固体。

b. 2,4-二氨基-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲基嘧啶的制备

使用迪安-斯达克榻分水器将粗的2-(2,4-二氯苯基)-
3-氧代-丁腈(23.24gs)在无水甲苯(400ml)的溶
液与乙二醇(280ml)和对甲苯磺酸(8.00g, 42mmol),
回流4小时。冷却后,用饱和NaHCO₃洗涤有机相,用MgSO₄干
燥,并蒸发出溶剂,剩下固体(24.0gm)。

微粒盐酸胍(19.1 g, 200 mmol) 加入到乙醇钠的乙醇溶液中, 该溶液是就地由金属钠(5.0 g, 218 mmol) 在无水乙醇(500 ml) 中配制的。将酮缩醇(25.0 g, 92 mmol) 在无水乙醇(10 ml) 的溶液加入到胍溶液中。将混合物回流2小时并使其在室温下静置过夜。蒸发出乙醇, 并且粗产物从热丙酮中重结晶, 得到17.23 g 产物, mp. 222-222.5 °C。

c. 2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯-5-硝基苯基)-6-甲基嘧啶的制备

将微粒硝酸钾(6.5 g 64 mmol) 加入到2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-甲基嘧啶(17.23 g, 64 mmol) 在浓硫酸(150 ml) 溶液中。混合物在室温下搅拌90分钟。然后, 将反应混合物加到碳酸氢钠和冰中。用乙酸乙酯萃取产物, 除去乙酸乙酯后, 得到黄色固体(30.86 g)。粗产物的一部分(7.0 g) 通过硅胶闪蒸色谱柱, 并用乙酸乙酯洗脱, 得到纯产物(4.81 g)。

d. 2, 4-二氨基-5-(5-氨基-2, 4-二氯苯基)-6-甲基嘧啶的制备

将2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯-5-硝基苯基)-6-甲基嘧啶(4.80 g, 15 mmol) 溶解在冰醋酸中(18 ml)。该溶液和10 mg 的亚当斯催化剂, 在氢气气氛下, 室温下搅拌4小时。过滤出催化剂并蒸出醋酸。将得到的无色液体溶解在乙酸乙酯中, 并用水洗涤3次。在蒸发出乙酸乙酯后, 得到白色固体(2.64 g, 9 mmol)。

e. 2, 4-二氨基-5-(2, 4, 5-三氯苯基)-6-甲

基嘧啶的制备

将 2, 4-二氨基-5-(5-氨基-2, 4-二氯苯基)-6-甲基嘧啶(1.95 g, 7 mmol) 溶解在浓盐酸(3.6 ml) 和水(6 ml) 的混合物中。使温度降到 10 °C。将急冷的硝酸钠(0.50 g, 7 mmol) 水溶液滴加进去, 保持在 10 °C 的温度下。在把该混合物滴加到氯化铜(1.7 g, 17 mmol) 的浓盐酸(50 ml) 冷溶液之前, 混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后急冷。沉淀出灰色固体, 过滤并干燥。粗产物(2.30 g) 溶解在乙酸乙酯中, 并用氢氧化铵洗涤 2 次, 用盐水洗涤一次。在蒸发出乙酸乙酯后, 得到不很白的固体(2.04 g)。从 10% 甲醇的氯仿中重结晶后得到纯净产物(0.55 g, 2 mmol) mp. 262 °C (分解)。

实施例 58

4-氨基-2-N-乙氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶的合成

向 NaOEt (钠含量大于 0.1 g) 在乙醇(10 ml) 中的溶液中加入乙基胍硫酸酯(1 g) (Aldrich)。搅拌 10 分钟后, 加入烯醇醚(实施例 3, 2)(0.486 g), 并且混合物在回流下搅拌 4 小时。反应物在室温下放置过夜, 然后过滤。浓缩滤液, 残余物用 SiO₂ 凝胶柱色谱提纯, 使用 CHCl₃ 洗脱, 得到目的产物, 0.11 g, mp. 149-152 °C。

实施例 59

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-氟基甲基嘧啶

此化合物由 2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-溴甲基-嘧啶(实施例 5 3)与氰化钠在 DMF 中, 室温下反应来制备, m p. 249-251°C。

实施例 6 0

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-二甲基氨基甲基嘧啶

此化合物由 2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-溴甲基-嘧啶(实施例 5 3)与二甲胺, 在乙醇中, 室温下反应来制备, m p. 170-172°C。

实施例 6 1

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-氟基嘧啶

此化合物由实施例 4 8 的化合物与三氟乙酸酐在吡啶中反应来制备, m p. 249°C。

实施例 6 2

2, 4-二氨基-5-(2-氟-4-氟苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 1 5 化合物的方法由 2-氟-4-氟苯乙腈来制备, 而该化合物本身是由 2-氟-4-氟甲苯来制备的 m. p. 238°C。

实施例 6 3

2, 4-二氨基-5-(3, 4-二氯苯基)-6-甲氧甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 2 化合物的方法, 由 3, 4-二氯苯乙腈(Aldrich)来制备, m p. 204-206°C。

实施例 6 4

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-乙基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 15 化合物的方法，由丙酸乙酯来制备，m p. 228—230℃。

实施例 65

2,4-二氨基-5-(2,4-二氟苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 6 化合物的方法，由 2,4-二氟苯乙腈 (Aldrich) 来制备，m p. 291—296℃。

实施例 66

2,4-二氨基-5-(2-萘基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 6 化合物的方法，由 2-萘乙腈 (Aldrich) 来制备，m p. 221—222℃。

实施例 67

2,4-二氨基-5-(1-萘基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 6 化合物的方法，由 1-萘乙腈 (Aldrich) 来制备，m p. 224—225℃。

实施例 68

2-羟基-4-氨基-5-(2,3-二氯苯基)嘧啶

此化合物由实施例 21 的化合物与硝酸钠，在 1 N H₂SO₄ 中，回流条件下反应来制备的，得到标题化合物与实施例 21 B、d 化合物的混合物。用柱色谱分离出标题化合物，m p. 330—334℃。

实施例 69

2-氨基-4-乙氧基-5-(2,4-二氯苯基)-6-甲硫基嘧啶

此化合物由实施例 32.4 的化合物通过与甲硫醇钠盐在乙醇中反应来制备，m p. 123—124℃。

实施例 7 0

2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-羟甲基嘧啶

此化合物由实施例 2 的化合物与三甲基硅碘化物在环丁砜中, 80℃下反应来制备, m p. 101-105℃。

实施例 7 1

2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-氟甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 18 的化合物的方法, 由 2, 4-二氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)-6-羟甲基嘧啶来制备, m p. 215-217℃。

实施例 7 2

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)-6-氨基甲酰基嘧啶

此化合物由实施例 6 1 的化合物与浓硫酸在室温下反应来制备, m p. 298-299℃。

实施例 7 3

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶-6-羧酸

此化合物由实施例 4 6 化合物与高锰酸钾反应而制备, m p. 227℃。

实施例 7 4

2, 4-二氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶-6-羧酸乙酯

此化合物由实施例 7 3 的化合物, 在浓硫酸存在下, 在甲醇中

回流来制备, mp. 177.5 °C。

实施例 7 5

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-6-二溴甲基嘧啶

此化合物由实施例 1 5 的化合物与 2 当量的 NBS 在 CCl_4 中, 并以 AIBN 作为引发剂进行反应来制备的。标题化合物, 通过柱色谱从含有实施例 4 3 的混合物中分离出来, mp. 270 °C (分解)。

实施例 7 6

2-二甲氨基-4-氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 1 0 化合物的方法, 由 2, 4-二氯苯乙腈 (Aldrich) 来制备, mp. 151 °C。

实施例 7 7

2-二甲氨基-4-氨基-5-(3, 4-二氯苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 1 3 化合物的方法, 由 3, 4-二氯苯乙腈来制备

实施例 7 8

2-N-哌啶基-4-氨基-5-(2, 4-二氯苯基)嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 7 6 化合物的方法, 从 1-哌啶羧腈硫酸酯 (Bader) 来制备, mp. 169 °C。

实施例 7 9

4-氨基-2-N-甲氨基-5-(2, 3, 5-三氯苯基)嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 5 8 的化合物的方法, 由 1-甲基-盐酸胍 (Aldrich) 来制备, mp. 155-157 °C。

实施例 8 0

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-溴苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 5 4 化合物的方法, 通过重氮盐与溴化亚铜反应来制备, m p. 212-216 °C。

实施例 8 1

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-碘苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 5 4 化合物的方法, 通过重氮盐与碘化钾反应来制备, m p. 232-234 °C。

实施例 8 2

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-氟苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 5 4 化合物的方法, 通过重氮盐与氟化亚铜的反应来制备, m p. 239-241 °C。

实施例 8 3

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-氟苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 5 4 化合物的方法, 通过四氟硼酸重氮盐来制备, m p. 195-197 °C。

实施例 8 4

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-甲硫苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 5 4 化合物的方法, 通过重氮盐与甲硫醇, 在铜粉存在下反应来制备, m p. 194-198 °C

实施例 8 5

2-氨基-4, 6-二(甲硫基)-5-(2, 4-二氯苯基)

嘧啶

此化合物由实施例 3 2. 4 化合物与甲醇中的甲硫醇钠盐，在三〔2-(2-甲氧基乙氧基)-乙基〕胺和铜粉的存在下进行反应来制备，m p. 164-165 °C。

实施例 8 6

2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-甲磺酰氨基苯基)-6-甲基嘧啶

此化合物可用实施例 5 4 的方法，由 2, 4-二氨基-5-(2-氯-5-氨基苯基)-6-甲基嘧啶通过与甲磺酰氯在吡啶中反应来制备 m p. 234-240 °C。

实施例 8 7

2, 4-二氨基-5-(2, 3-二氯苯基)-1-甲基嘧啶碘化物

此化合物由实施例 2 1 的化合物和碘代甲烷来制备，m p. 280-284 °C。

实施例 8 8

2-氨基-4-甲氨基-5-(2, 3-二氯苯基)嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 2 1 B. g 化合物的方法，通过与甲胺在甲醇中反应来制备，m p. 233-237 °C。

实施例 8 9

2-氨基-4-二甲氨基-5-(2, 3-二氯苯基)嘧啶氢氯化物

此化合物用类似于制备实施例 2 1 B. g 化合物的方法，通过与二甲胺在甲醇中反应，然后继续转化成氢氯化物的盐来制备，m p.

295—300℃。

实施例 90

2-氨基-4-氯-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶

此化合物用类似于制备实施例 21B、f 化合物的方法，由 5-(2,4-二氯苯基)异胞嘧啶来制备，m p. 215—216℃。

实施例 91

2-氨基-4-甲氨基-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶

此化合物由实施例 90 化合物，通过与甲胺在乙醇中反应来制备，m p. 189—90℃。

实施例 92

2-氨基-4-二甲氨基-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶氢氯化物

此化合物由实施例 90 化合物，通过与二甲胺在甲醇中反应，并接着转化成氢氯化物盐来制备，m p. 297—301℃。

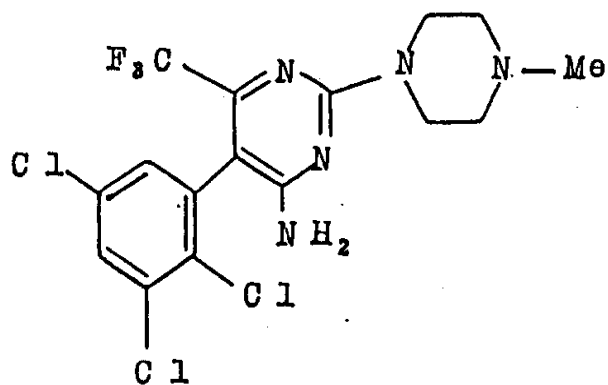
实施例 93

2-氨基-4-哌啶子基-5-(2,4-二氯苯基)嘧啶氢氯化物

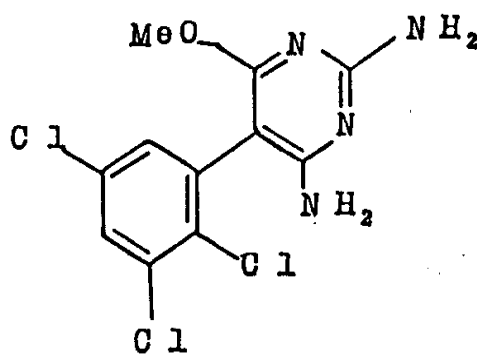
此化合物由实施例 90 的化合物，通过与哌啶在乙醇中反应，并接着生成氢氯化物盐来制备，m p. 303℃(分解)。

在式(1)中优选的化合物是上述实施例 1、2、3、4、14 和 16 的嘧啶及它们的结合盐(特别是药物可接受的盐)；这些碱分别具有以下二维结构。

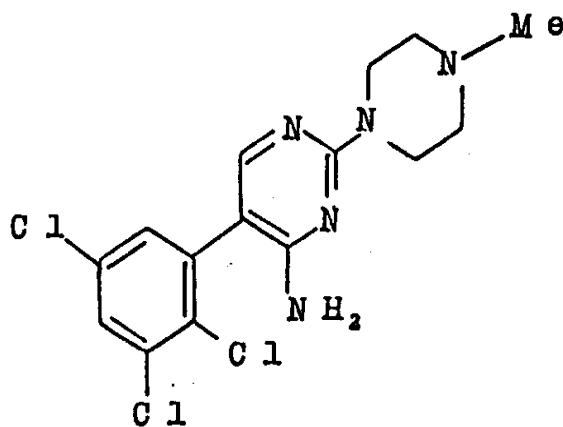
实施例 1



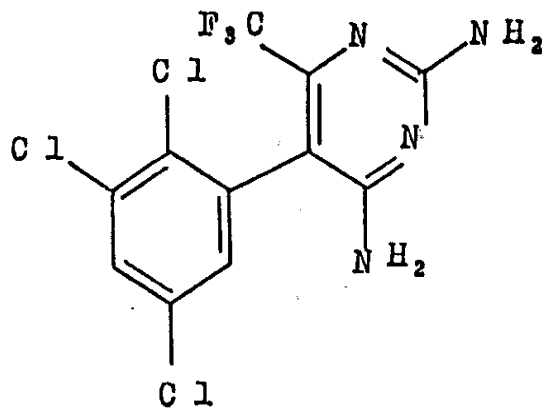
实施例 2



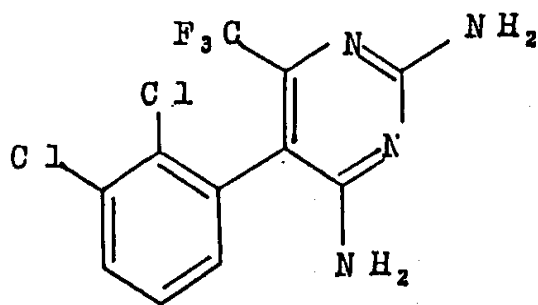
实施例 3



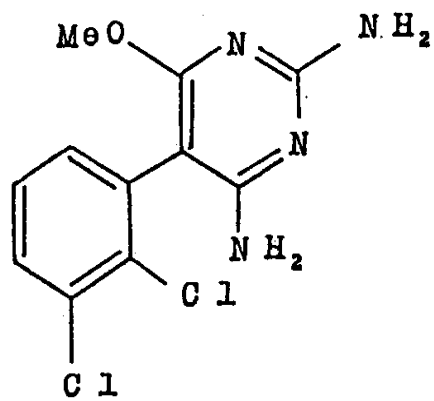
实施例 4



实施例 1 4



实施例 1 6



.....
: : :
¹H N.M.R数据(δ)表

实施例号	溶剂	测定值
1	CDCl ₃ (游离碱)	7.56 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.65—4.50 (br. s, 2H), 3.88 (t, 4H), 2.5 (t, 4H), 2.36 (s, 3H)
2	DMSO-d ₆	3.06 (s, 3H, —OMe), 3.8 (d, 1H, J 12.5 Hz, —CH ₂ OMe), 3.9 (d, 1H, J 12.5 Hz, —CH ₂ OMe), 5.98 (br. s, 2H, —NH ₂), 6.1 (br. s, 2H, —NH ₂), 7.32 (d, 1H, J 2.5 Hz, 6'—H), 7.78 (d, 1H, J 2.5 Hz, 4'—H)
3	DMSO-d ₆ (游离碱)	7.8 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.33—6.23 (brs, 2H), 3.68 (t, 4H), 2.32 (t, 4H), 2.2 (s, 3H)
4	DMSO-d ₆	6.40 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.80 (s, 1H)



- 5 DMSO-d₆ 8.6 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.4-6.3 (br. s, 2H), 6.25-6.15 (br. s, 2H)
- 6 DMSO-d₆ 1.70 (s, 3H), 5.75 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)
- 7 CDCl₃ 7.55 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.75-4.58 (br. s, 2H), 3.9-3.7 (m, 8H)
- 8 CDCl₃ 7.55 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.56-4.50 (br. s, 2H), 3.2 (s, 6H)
- 9 DMSO-d₆ 7.79 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.47-6.27 (br. s, 2H), 3.72-3.57 (m, 8H)
- 10 DMSO-d₆ 7.78 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.08 (s, 6H)

1 1	CDCl ₃	7.51 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.40-4.22 (br. s, 2H), 3.82 (t, 4H), 2.48 (t, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.0 (s, 3H)
1 2	DMSO-d ₆	8.28 (s, 1H), 6.18-6.04 (br. d, 4H), 2.1 (s, 3H)
1 3	CDCl ₃	7.51 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.36-4.22 (br. s, 2H), 3.16 (s, 6H), 2.0 (s, 3H)
1 4	DMSO d ₆	6.10 (s, 2H), 6.45 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.55 (d, 1H)
1 5	DMSO-d ₆	1.70 (s, 3H), 5.60 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.55 (d, 1H)
1 6	DMSO-d ₆	3.04 (s, 3H, -OMe), 3.76 (d, 1H, J 12 Hz, -CH ₂ OMe) 3.85 (d, 1H,

$J 12 \text{ Hz, } -\text{OCH}_2\text{OMe}$),
 5.84 (br. s, 2H, $-\text{NH}_2$)
 6.05 (br. s, 2H, $-\text{NH}_2$),
 7.22 (dd, 1H, $J 7.5$,
 1.5 Hz, 6' -H), 7.38
 (dd, 1H, $J 7.5 \text{ Hz}$,
 5' -H), 7.6 (dd, 1H
 $J 7.5$, 1.5 Hz, 4' -H)
 17 DMSO-d₆ 7.3-8.0 (m, 8H), 6.0
 -6.1 (br. s, 2H), 5.2
 -5.4 (br. s, 2H)
 18 DMSO-d₆ 4.75 (2x dd, 2H,
 $J 47.15 \text{ Hz, } -\text{CH}_2\text{F}$),
 5.95 (br. s, 2H, $-\text{NH}_2$)
 6.15 (br. s, 2H, $-\text{NH}_2$),
 7.25 (dd, 1H, $J 7.5$,
 1.0 Hz, 6' -H), 7.39
 (dd, 1H, $J 7.5 \text{ Hz}$),
 7.64 (dd, 1H, $J 7.5$,
 1.0 Hz)

- 19 DMSO-d₆ 4.4 (d, 1H, J 12 Hz, -CH₂OPh), 4.52 (d, 1H, J 12 Hz, -CH₂OPh), 5.92 (br. s, 2H, -NH₂), 6.12 (br. s, 2H, -NH₂), 6.69 (dd, 1H, J 7.5, 1.0 Hz, 6'-H), 6.85 (dd, 1H, J 7.5 Hz, 5'-H), 7.10-7.35 (m, 5H, -OPh), 7.55 (dd, 1H, J 7.5, 1.0 Hz, 4'-H)
- 21 DMSO-d₆ 7.52 (s, 1H), 7.15-7.75 (m, 3H), 6.02 (br. s, 4H, 2x-NH₂)
- 25 DMSO-d₆ 6.07 (s, 2H), 6.25 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.63 (s, 1H)
- 26 DMSO-d₆ 3.88 (d, 1H, J 11 Hz), 4.0 (d, 1H, J 11 Hz), 4.3 (s, 2H), 5.9 (br.

		s, 2H), 6.1 (br. s, 2H), 7.05-7.2 (m, 2H), 7.2 -7.35 (m, 4H), 7.4 (dd, 1H, J 8, 2.5 Hz), 7.62 (d, 1H, J 2.5 Hz)
28	DMSO-d ₆	6.25 (s, 2H), 6.50 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.50 (d, 1H)
29	DMSO-d ₆	5.85 (s, 2H), 6.1 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.7 (s, 1H)
30	CDCl ₃	7.53-7.12 (m, 4H), 4.48-4.30 (br. s, 2H), 3.81 (t, 4H), 2.46 (t, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)
32	CDCl ₃	7.38 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 8.2 (br. s, 2H)
33	DMSO-d ₆	7.7 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.45 (br. s, 2H), 6.2 (br. s, 2H)
34	CDCl ₃	7.5 (d, 1H), 7.35 (dd,

- 1 H), 7.18 (d, 1 H),
 5.25 (br. s, 2 H), 2.44
 (s, 3 H)
- 3 5 CDCl₃ 7.52 (d, 1 H), 7.32 (dd,
 1 H), 7.21 (d, 1 H),
 5.08 (br. s, 2 H), 4.66
 (br. s, 2 H), 2.42 (s,
 3 H)
- 3 6 DMSO-d₆ 1.9 (s, 3 H, 6-CH₃),
 2.2 (s, 3 H, N-Me),
 2.25-2.40 (m, 4 H, -
), 3.55-3.75 (m, 4 H
 --), 5.85 (2 H, br.
 s, -NH₂), 7.2 (d, 2 H,
 J 1.5 Hz, 2', 6'-H), 7.52
 (dd, 1 H, J 1.5 Hz, 4'
 -H)
- 5 6 DMSO-d₆ 7.58 (dd, 1 H), 7.45
 (dd, 1 H), 7.35 (d, 1 H),
 7.24 (br. s, 1 H), 3.35
 (br. s, 2 H), 3.96 (br.
 s, 2 H)
- 5 7 DMSO-d₆ 1.8 (s, 3 H), 5.8 (s,
 2 H), 5.95 (s, 2 H),

		7.53 (s, 1H), 7.92 (s, 1H)
58	DMSO-d ₆	7.78 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.60-6.47 (br. t, 1H), 6.25-6.03 (br. s, 2H), 3.25 (q, 2H), 1.1 (t, 3H)

在上述中的符号作以下简略

s = 单峰; d = 双峰; dd = 双重双峰; t = 三重峰; q = 四重峰; m = 多重峰; br. s = 宽单峰; br. t = 宽三重峰;

药物活性

对于谷氨酸盐释放的抑制和鼠肝 DHFR 的抑制

根据公开在 *Epilepsia* 27 (5) : 490-497, 1986 上的文献, 对于式 (1) 化合物作用于引起谷氨酸盐从鼠大脑切片中释放的藜芦碱的效果进行了测试。该文献对于抑制 DHFR 活性的测试是 *Biochemical Pharmacology* Vol. 20. PP 561-574, 1971 文献的改进。

其结果列在表 1 中, IC₅₀ 是能够引起 (a) 产生谷氨酸盐释放的藜芦碱和 (b) DHFR 酶的活性 50% 抑制的化合物的浓度。

表 1

实施例的 化合物	IC ₅₀ (μM) 谷氨酸盐释放 (P95 限量)	IC ₅₀ (μM) 鼠肝DHFR (P95 限量)
1	1.18 (0.50—2.60)	> 100
2	0.56 (0.23—1.37)	33 (27.00—40.00)
3	2.15 (0.90—5.10)	> 100
4	0.33 (0.196—0.566)	> 30 < 100
5	3.50 (1.10—10.40)	Ca. 100
6	0.70 (0.40—1.50)	0.51 (0.36—0.73)
7	< 10.00	> 10.0
8	< 10.00	> 10.0
9	< 10.00	> 100.00
10	< 10.00	> 100.00
11	4.80 (2.30—10.20)	> 100.00
12	< 10.00	> 100.00
13	< 10	> 100.00
14	3.1 (2.1—4.6)	> 100.00
15	2.7 (1.0—7.2)	> 100.00
		8.7 (5.2—14.7)

表 1 (续)

实施例的 化合物	IC ₅₀ (μM) 谷氨酸盐释放 (P95限量)	IC ₅₀ (μM) 鼠肝DHFR (P95限量)
16	3.2 (1.7-6.1)	>100
17	2.4 (1.00-5.80)	4.9 (3.90-6.20)
18	<10.00	Ca. 100
19	2.6 (0.80-8.50)	>100.00
20	4.2 (1.20-15.30)	17.50 (9.80-31.40)
21	11.5 (4.80-27.60)	16.01 (12.05-21.282)
22	2.80 (0.80-9.80)	23.800 (9.00-61.00)
23	8.70 (2.60-29.10)	20.940 (9.00-61.00)
24	2.10 (0.90-4.80)	15.10 (11.00-20.70)
25	4.10 (1.10-15.50)	>100.00
26	Ca. 3.00	Ca. 10.00
27	Ca. 10.00	>100.00
28	4.6 (1.60-13.30)	46.10 (14.30-148.90)
29	1.57 (0.94-2.62)	0.53 (0.348-0.812)

毒性试验

将实施例1的化合物通过静脉注射施用于一组由6个wistar, 公鼠和6个wistar 母鼠组成的试验鼠, 一天施用一次, 剂量最多为15 mg/kg/日, 当剂量为2.5 mg/kg/日时, 没有观察到反应。

用实施例2的化合物对狗和鼠作试验, 当剂量为2.5 mg/kg/日时, 在鼠上没有发现反应, 当剂量为14 mg/kg/日时, 在狗上未发现反应。

药物制剂实施例

片剂: 组 分

A:	实施例1的化合物	150 mg)
	乳糖	200 mg)
	玉米淀粉	50 mg)
	聚乙烯吡咯烷酮	4 mg)
	硬脂酸镁	4 mg)

) =每片的含量

将药物与乳糖和淀粉混合, 并用聚乙烯吡咯烷酮的水溶液研成微粒, 干燥得到的颗粒并与硬脂酸镁混合, 然后挤压得到片剂。

B: 注射剂

将实施例1化合物的盐溶解在无菌水中作为注射用。

体内注射液制剂 (II)

活性组分 0.20 g

无菌的无热源的磷酸盐缓冲液 (pH 9.0) 10 ml

将实施例1的化合物以盐的形式在35—40°C下溶解在大部分

为磷酸盐的缓冲溶液中，然后配制到一定的体积，将其通过无菌微孔过滤器进行过滤并流入无菌的 10 ml 玻璃瓶中（型号 1），该玻璃瓶是用无菌塞和密封剂密封的。

以下的例子中，活性化合物可以用式（1）中任何一种化合物或它们的药物上可接受的盐。

C : 胶囊制剂

胶囊制剂 A

制剂 A 可通过先将各组分混合，然后再将混合后的混合物充填到分成二半的硬胶囊中的方法来制备。

	mg / 一个胶囊
(a) 活性组分	250
(b) 乳糖 B. P	143
(c) 淀粉乙醇酸钠	25
(d) 硬脂酸镁	2
	420

胶囊制剂 B

	mg / 一个胶囊
(a) 活性组分	250
(b) 大粒凝胶 4000 B P	350
	600

该胶囊剂可以通过熔融 Macrogel 4000 B P，然后将活性组分分散在熔融液中，并立即充填到二半的硬胶囊中的方法来制备。

胶囊制剂 B (可控制释放量的胶囊)

	mg / 一个胶囊
(a) 活性组分	2 5 0
(b) 微晶纤维素	1 2 5
(c) 乳糖 B P	1 2 5
(d) 乙基纤维素	1 3
	5 1 3

可控制释放量的胶囊制剂可通过用挤压机挤压混合后的组分 (a) ~ (c), 然后颗粒化和干燥挤出物。干燥后的小颗粒被覆上乙基纤维素 (d) 作为可控制释放量的外膜, 然后充填到分成二半的硬胶囊中。

糖浆制剂

活性组分	0. 2 5 0 0 g
山梨糖醇溶液	1. 5 0 0 0 g
甘油	1. 0 0 0 0 g
苯甲酸钠	0. 0 0 5 0 g
香料	0. 0 1 2 5 ml
纯净水 适量至	5. 0 ml

将苯甲酸钠分批地溶解在纯净水中, 然后加入山梨糖醇溶液。加入活性组分并使之溶解, 得到的溶液与甘油混合。再加入纯净水至所需的体积。

栓剂制剂

	mg / 每一栓剂
活性组分 (63 μ m) *	2 5 0
硬脂、B P (witepsol H 1 5 — Dynamit Nobel)	<u>1 7 7 0</u>
	2 0 2 0

* 活性组分使用至少有90%粒径为 $63\ \mu\text{m}$ 或更小的粉末。

五分之一的witepsol H 15, 最高在 $45\ ^\circ\text{C}$ 下, 在一个带有蒸汽夹套的容器中熔融。活性组分通过 $200\ \mu\text{m}$ 的筛网过滤, 然后加入到熔融基体中, 并使用带有切头的Silverson使其混合, 直到均匀分散为止。保持混合物在 $45\ ^\circ\text{C}$, 将剩下的witepsol H 15加入到悬浮液中, 并确保均匀地混合。然后将全部的悬浮液通过 $250\ \mu\text{m}$ 的不锈钢网, 并继续搅拌和使其温度降到 $40\ ^\circ\text{C}$ 。在 $38\sim 40\ ^\circ\text{C}$ 的温度下, 将 $2.02\ \text{g}$ 等分的混合物充填到相应的塑料模和载体中, 同时, 使栓剂冷却到室温。