

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/46

C07D403/12 C07D405/12

C07D409/12 A61K 31/505

A61P 25/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01817629.1

[43] 公开日 2004年1月21日

[11] 公开号 CN 1469866A

[22] 申请日 2001.10.10 [21] 申请号 01817629.1

[30] 优先权

[32] 2000.10.20 [33] ES [31] P200002532

[86] 国际申请 PCT/ES01/00378 2001.10.10

[87] 国际公布 WO02/32880 西 2002.4.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.18

[71] 申请人 埃斯蒂文博士实验室股份有限公司

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 J·科伯拉 - 阿乔纳

D·瓦诺 - 多姆尼克

M·N·梅斯奎达 - 埃斯特维兹

J·弗里戈拉 - 康斯坦萨

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

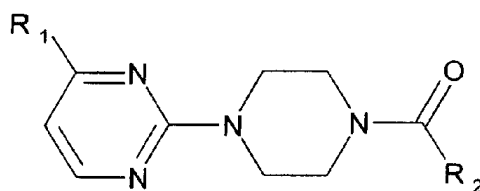
代理人 唐晓峰

权利要求书7页 说明书33页

[54] 发明名称 氰基芳基(或氰基杂芳基) - 羰基 - 哌嗪基 - 嘧啶类的新型衍生物、其制备方法和作为药物的应用

[57] 摘要

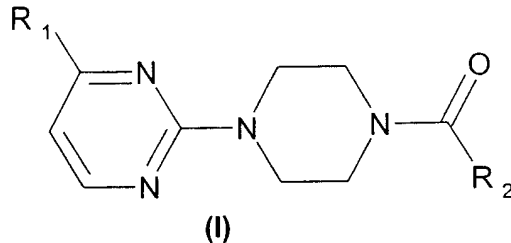
本发明提供了氰基芳基(或氰基杂芳基) - 羰基 - 哌嗪基 - 嘧啶类(I)的新型衍生物及其生理上可接受的盐,其中R₁代表OR₃基团,其中R₃代表来源于带有1-4个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团,且R₂代表至少被一个氰基(-C≡N)取代的苯基或至少被一个氰基(-C≡N)取代的5或6元杂芳香环基团;本发明的这些新型衍生物及其生理上可接受的盐作为镇静剂、抗惊厥剂、安眠药和一般的麻醉药用于人和/或兽用治疗剂。



(I)

ISSN 1008-4274

1. 具有一般通式 (I) 的氰基芳基(或氰基杂芳基)-羰基-哌嗪基-嘧啶衍生物及其生理上可接受的盐:



其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团, 且 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的苯基或至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的 5 或 6 元杂芳香环基团。

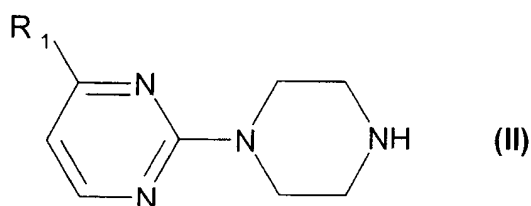
2. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物, 它选自下列化合物:

- [1] 2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶;
- [2] 2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶盐酸盐;
- [3] 2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶;
- [4] 2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶盐酸盐;
- [5] 2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶;
- [6] 2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶盐酸盐;
- [7] 4-丁氧基-2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]嘧啶;
- [8] 4-丁氧基-2-[4-(2-氰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]嘧啶盐酸盐;
- [9] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶;
- [10] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶盐酸盐;
- [11] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶;
- [12] 2-[4-(3-氰基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶盐酸盐;

- [13] 2-[4-(3-氟基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶;
- [14] 2-[4-(3-氟基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶盐
酸盐;
- [15] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶;
- [16] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶一
盐酸盐;
- [17] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶;
- [18] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶一
盐酸盐;
- [19] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶;
- [20] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶一
盐酸盐;
- [21] 2-[4-(4-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶;
- [22] 2-[4-(4-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶盐酸盐;
- [23] 2-[4-(3-氟基-2-呋喃基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶;
- [24] 2-[4-(3-氟基-2-呋喃基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶盐
酸盐;
- [25] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶;
- [26] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶一
盐酸盐;
- [27] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶;
- [28] 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-丙氧基嘧啶一
盐酸盐;
- [29] 4-丁氧基-2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶;
- [30] 4-丁氧基-2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶一
盐酸盐;
- [31] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶;
- [32] 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶一
盐酸盐;

- [33] 4-丁氧基-2-[4-(3-氰基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶;
 [34] 4-丁氧基-2-[4-(3-氰基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶一
 盐酸盐;
 [35] 4-丁氧基-2-[4-(3-氰基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶;
 [36] 4-丁氧基-2-[4-(4-氰基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶;
 [37] 4-丁氧基-2-[4-(3-氰基-4-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶;
 [38] 4-丁氧基-2-[4-(3-氰基-4-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶一
 盐酸盐。

3. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法, 该方法包括使具有一般通式 (II) 的胺与具有一般通式 (III) 的羧酸或与该酸的盐反应的步骤, 其中通式 (II) 的结构式如下:



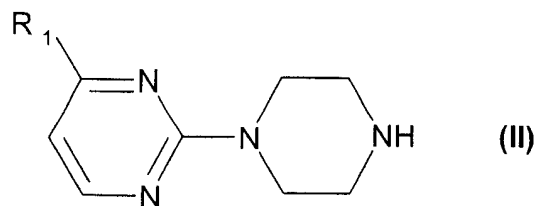
其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团;

其中通式 (III) 的结构式如下:



其中 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的苯基或至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的 5 或 6 元杂芳香环基团。

4. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法, 该方法包括使具有一般通式 (II) 的胺与具有一般通式 (IV) 的羧酸衍生物反应的步骤, 其中通式 (II) 的结构式如下:



其中 R_1 代表 OR_3 基团，其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团；

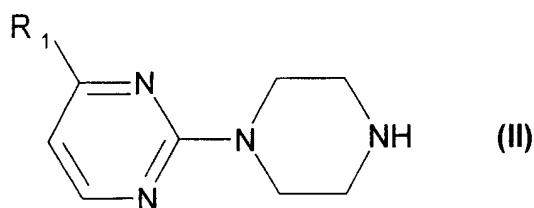
其中通式 (IV) 的结构式如下：



其中 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的苯基或至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的 5 或 6 元杂芳香环基团；且

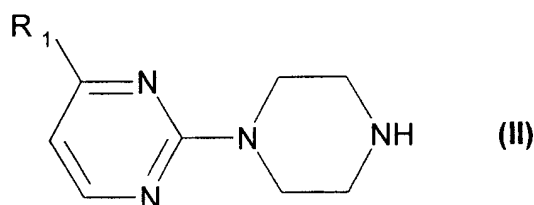
X 代表：卤原子；叠氮基 ($-N_3$)；1-咪唑基； $O-CO-R_4$ 基团，其中 R_4 代表 1-6 个碳原子的烷基或未被取代或被一个或几个卤原子所取代的芳基；或 OR_5 基团，其中 R_5 代表被一个或多个卤原子或硝基取代的一个或两个环的芳香基或 N-琥珀酰亚胺。

5. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法，其中 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的苯基；该方法包括下列步骤：使具有一般通式 (II) 的胺与 3-溴苯并[c]呋喃酮反应而得到醛，使该醛与羟基胺或其盐反应而得到肟，(i) 使该肟与脱水试剂在有 $Cu(II)$ 离子存在的条件下反应或 (ii) 用乙酰或三氟甲磺酸酐使该肟酰化并用有机或无机碱进行处理；其中通式 (II) 的结构式如下：



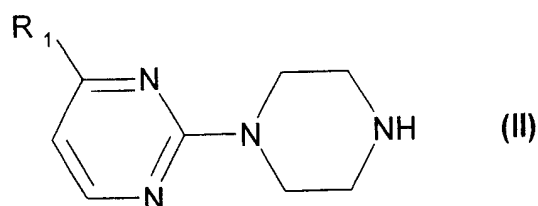
其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团。

6. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法, 其中 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的苯基或至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的吡啶基; 该方法包括下列步骤: 使具有一般通式 (II) 的胺与邻苯二甲酸酐、邻苯二甲酸、2,3-吡啶二羧酸酐或 2,3-吡啶二羧酸反应而得到酸, 使该酸与羰基活化试剂反应, 且随后与氨反应而得到酰胺, 使该酰胺与脱水试剂反应; 其中通式 (II) 的结构式如下:



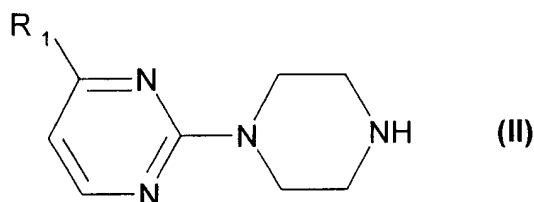
其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团。

7. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法, 其中 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的苯基或至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代的吡啶基; 该方法包括下列步骤: 使具有一般通式 (II) 的胺与邻苯二甲酸一甲酯或与 2-甲氧基羰基烟酸反应, 随后水解预先形成的酯而得到酸, 使该酸与羰基活化试剂反应, 且随后与氨反应而得到酰胺, 使该酰胺与脱水试剂反应; 其中通式 (II) 的结构式如下:



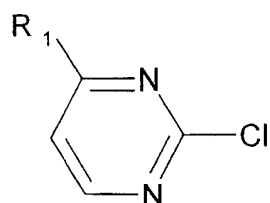
其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团。

8. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法, 其中 R_2 代表氰基噻吩基或氰基呋喃基; 该方法包括下列步骤: 使具有一般通式 (II) 的胺与 1,1'-羰基二咪唑反应并使获得的产物与 3-氰基噻吩或 3-氰基呋喃的锂化衍生物反应; 其中通式 (II) 的结构式如下:

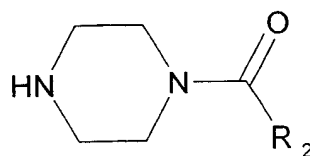


其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团。

9. 权利要求 1 的具有一般通式 (I) 的化合物的制备方法, 该方法包括下列步骤: 使具有一般通式 (XVIII) 的氯咪唑衍生物与具有一般通式 (XIX) 的哌嗪衍生物反应; 其中通式 (XVIII) 和 (XIX) 的结构式如下:



(XVIII)



(XIX)

其中 R_1 代表 OR_3 基团, 其中 R_3 代表来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的基团; 且 R_2 代表至少被一个氰基 ($-C\equiv N$) 取代

的苯基或至少被一个氰基(-C≡N)取代的5或6元杂芳香环基团。

10. 权利要求1的具有一般通式(I)的化合物的生理上可接受的盐的制备方法,该方法包括使具有一般通式(I)的化合物与无机酸或有机酸在适宜溶剂中反应的步骤。

11. 药物组合物,其特征在于它含有至少一种权利要求1或2中任意一项的具有一般通式(I)的化合物或其生理上可接受的盐之一以及药物上可接受的赋形剂。

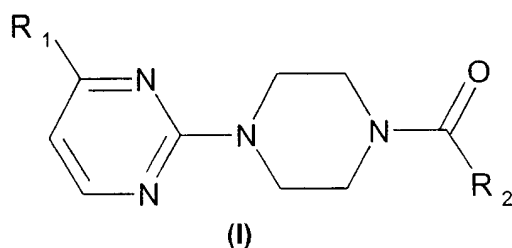
12. 权利要求1或2中任意一项的具有一般通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐在制备对包括人在内的哺乳动物中枢神经系统起作用的药物中的应用。

13. 权利要求1或2中任意一项的具有一般通式(I)的化合物或其药物上可接受的盐在制备作为镇静剂、抗惊厥剂、止痛剂、肌肉弛缓剂、镇咳剂、抗焦虑剂、抗紧张剂、抗抑郁药、抗大脑局部缺血药、抗偏头痛药在包括人在内的哺乳动物睡眠紊乱、神经变性疾病、认知障碍和阿尔茨海默病、安眠或一般麻醉中具有活性的药物中的应用。

氰基芳基(或氰基杂芳基)-羰基-哌嗪基-
嘧啶类的新型衍生物、其制备方法和作为药物的应用

发明领域

本发明涉及具有一般通式 (I) 的新氰基芳基(或氰基杂芳基)-羰基-哌嗪基-嘧啶类及其生理上可接受的盐、涉及其制备方法、其作为人和/或兽医治疗应用中的药物的应用和含有这些化合物的药物组合物。



本发明主题的新型化合物可以用作制药工业中的中间体且用于制备药物。

发明背景

在我们的专利申请 WO 99/05121 中，我们描述了几种芳基-哌嗪基-嘧啶类的衍生物，在它们中，存在具有一般通式 (I) 的化合物作为具有镇静、抗惊厥、安眠和一般麻醉活性的产物。在所述的专利中，描述了具有一般通式 (I) 的衍生物，其中 R₂ 特别代表芳基和杂芳基。术语“芳基”代表未被取代或被 1、2 或 3 个相似或不同取代基所取代的苯基，所述的取代基诸如氟、氯、溴、胺、乙酰胺、硝基、甲基、三氟甲基或甲氧基。术语“杂芳基”代表取代或未取代的 5 或 6 元杂芳香环或取代或未取代的包括 1 或 2 个杂原子的 9 或 10 元稠合杂芳香系统，所述的杂原子诸如氮、氧或硫，其中所述的取代基诸如氟、氯、溴、胺、乙酰胺、硝基、甲基、三氟甲基或甲氧基。

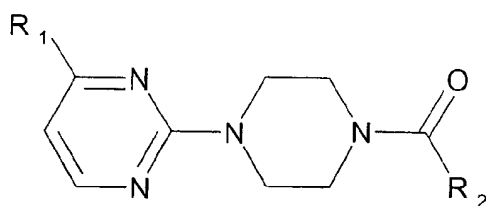
目前我们已经发现将氰基 (-C≡N) 引入芳基或杂芳基产生了一

般通式 (I) 的新化合物, 它们比上述化合物更具功效, 从而具有特别适用于人和/或兽用治疗剂的有意义的生物特性。本发明主题的化合物用作对包括人在内的哺乳动物中枢神经系统起作用的活性剂。这些新化合物特别用作镇静剂、抗惊厥剂、安眠药和一般麻醉药。

发明的详细描述

本发明提供了具有下列特性的新化合物: 在包括人在内的哺乳动物睡眠紊乱、神经变性疾病、认知障碍和阿尔茨海默病、安眠或一般麻醉中起镇静剂、抗惊厥剂、止痛剂、肌肉弛缓剂、镇咳剂、抗焦虑剂、抗紧张剂、抗抑郁药、抗大脑局部缺血药、抗偏头痛药的作用。本发明的新化合物特别能够产生有意识的镇静作用、起安眠药和能够显示或维持一般麻醉作用的活性剂的作用, 这取决于给药剂量和给药途径。

本发明主题的化合物具有一般通式 (I):



(I)

其中 R₁ 代表烷氧基且 R₂ 代表氰基芳基或氰基杂芳基。

在本发明中, 术语“烷氧基”代表 OR₃ 基团, 其中 R₃ 是烷基 C₁-C₄ (即来源于带有 1-4 个碳原子的直链或支链的饱和烃的烷基), 诸如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

术语“氰基芳基”代表至少被一个氰基 (-C≡N) 取代的苯基。

术语“氰基杂芳基”代表 5 或 6 元杂芳香环基团或取代或未取代的包括 1 或 2 个杂原子的 9 或 10 元稠合杂芳香系统的基团, 所述的杂原子诸如氮、氧或硫, 它们中的所有基团均至少被一个氰基 (-C≡N)

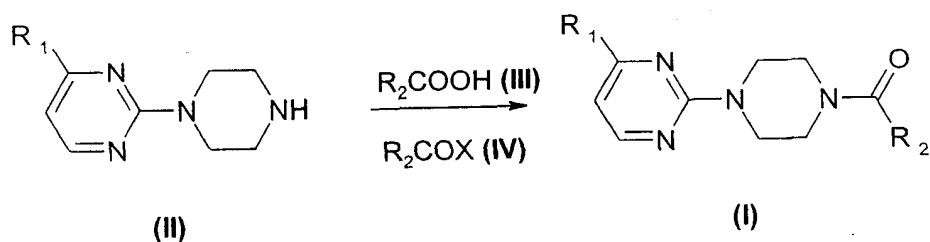
取代, 诸如: 例如 3-氟基-2-咪唑基、3-氟基-2-噻吩基、5-氟基-2-噻吩基、3-氟基-2-吡咯基、3-氟基-2-吡啶基、2-氟基-3-吡啶基、2-氟基-4-吡啶基、3-氟基-2-咪唑基、2-氟基-3-咪唑基、3-氟基-2-苯并[b]噻吩基或 2-氟基-3-苯并[b]噻吩基。

本发明还涉及具有一般通式 (I) 的化合物的生理上可接受的盐、特别涉及由无机酸和有机酸加成得到的盐, 所述的无机酸诸如有盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸; 而所述的有机酸诸如有对甲苯磺酸或甲磺酸。

可以通过下述 A-G 的方法制备一般通式 (I) 的新型衍生物:

方法 A:

可以通过使具有一般通式 (II) 的胺、其中 R_1 如上所述, 与具有一般通式 R_2COOH (III) 的羧酸或该酸的盐或反应衍生物 R_2COX (IV)、其中 R_2 具有如上所述的含义, 反应而得到具有一般通式 (I) 的化合物 (流程图 1):



流程图 1

这些盐的实例包括: 碱金属盐, 诸如钠盐和钾盐; 碱土金属盐, 诸如钙盐和镁盐; 铵盐和诸如三乙胺、三甲胺、吡啶和甲基吡啶这样的有机碱的盐。

与一般通式 R_2COX (IV) 的反应衍生物的实例包括这样一些化合物, 其中 X 是卤原子、优选氯原子或溴原子; 叠氮基 ($-N_3$); 1-咪唑基; $O-CO-R_4$, 其中 R_4 可以是带有 1-6 个碳原子的烷基或未被取代或被一个或多个卤原子所取代的芳基; 或 OR_5 基团, 其中 R_5 代表带有一个或两个环的被一个或多个卤原子或硝基取代、优选被 4-硝基苯

基、2,4-二硝基苯基、五氯苯基、五氟苯基、1-苯并三唑基或 N-琥珀酰亚胺取代的芳香基团。同样，不使用上述反应衍生物，而是通过使胺(II)与具有一般通式 R_2COOH (III) 的羧酸反应可以直接制备具有一般通式(I)的化合物，在这种情况下，优选使该反应在有羰基活化试剂存在的条件下发生，所述的羰基活化试剂诸如有 N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺或 3-(3-二甲氨基)丙基-1-乙基碳化二亚胺。该反应还可以在有 1-苯并三唑或 N-羟基琥珀酰亚胺存在的情况下使用上述碳化二亚胺类进行。具有一般通式(III)的酸和具有一般通式(II)的胺还可以在有 N,N'-羰基二咪唑或丙膦酸酐存在的情况下直接发生反应。

该反应在有机溶剂中进行，所述的有机溶剂例如有：有机氯化烃，诸如二氯甲烷或氯仿；直链或环状醚，诸如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或二噁烷；极性质子溶剂，诸如吡啶、二甲亚砜、乙腈或二甲基甲酰胺；或任意其它适宜溶剂。该反应可以在有无机碱或有机碱、诸如脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 10 分钟至 24 小时的期限，其中优选的条件是 30 分钟至 5 小时。

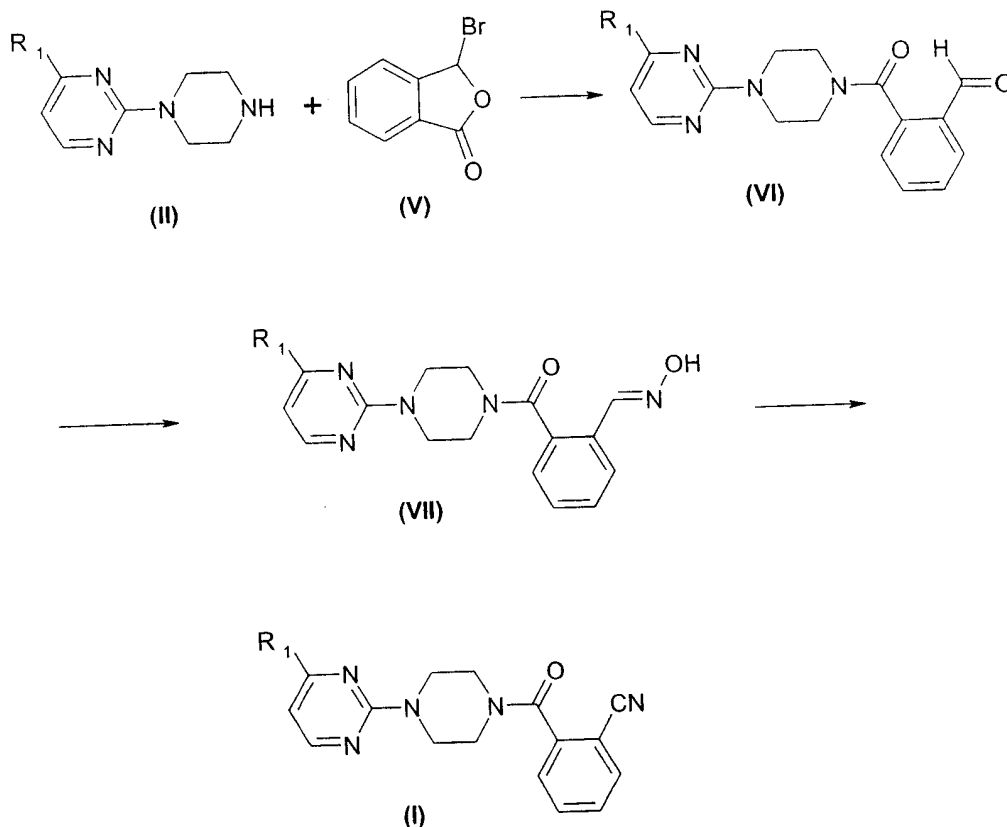
方法 B:

可以按照流程图 2 中所示的方法制备具有一般通式(I)的新衍生物，其中 R_1 如上所述且 R_2 代表氟基芳基：

使具有一般通式(II)的胺、其中 R_1 如上所述，与 3-溴苯并[c]呋喃酮(3-bromophthalide) (V) 反应而得到具有一般通式(VI)醛，其中 R_1 如上所述(Alonso, R., Castedo, L., Dominguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54(2), 424)。

该反应在有机溶剂中进行，所述的有机溶剂例如有：有机氯化烃，诸如二氯甲烷或氯仿；直链或环状醚，诸如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或二噁烷；极性质子溶剂，诸如吡啶、二甲亚砜、乙腈或二甲基甲酰胺；或任意其它适宜溶剂。该反应可以在有无机碱或有

机碱、诸如脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 10 分钟至 24 小时，其中优选的条件是 30 分钟至 5 小时。



流程图 2

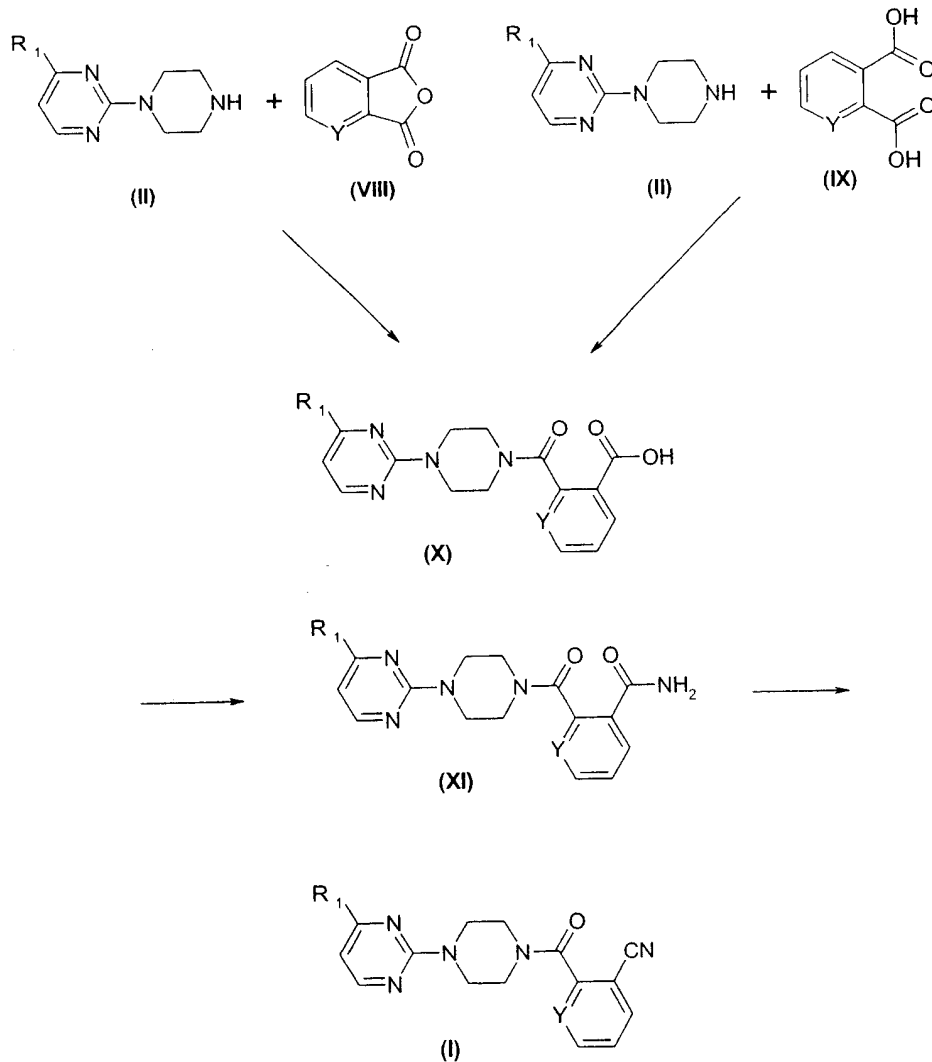
通过使具有一般通式 (VI) 的醛与羟基胺或羟基胺盐反应而得到具有一般通式 (VII) 的肟，其中 R_1 如上所述。该反应在诸如乙醇或乙醇与水的混合物这样的有机溶剂或任意其它适宜溶剂中进行。该反应在有诸如氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠或脂族胺、优选吡啶、三乙胺或 N-甲基吗啉这样的碱存在的情况下发生且在室温至该溶剂沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 1 小时至 24 小时的期限。

通过使具有一般通式 (VII) 的肟与几种诸如 $(PhO)_2PHO$ 、 $p-C_6H_4OC(=S)Cl$ 、 N,N' -羰基二咪唑这样的脱水试剂以及在有诸如 $Cu(AcO)_2$ 这样的 $Cu(II)$ 离子存在的条件下反应或通过用乙酰或三氟

甲磺酸酐使该醛肟酰化且随后用诸如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、吡啶或三乙胺这样的碱形成氰基而将具有一般通式 (VII)、 R_1 如上所述的肟转化成具有一般通式 (I)、 R_1 如上所述的氰基衍生物。该反应在室温至所述溶剂沸点之间的温度下进行 1 小时至 4 天的期限。

方法 C:

可以按照流程图 3 中代表的方法制备具有一般通式 (I) 的新衍生物, 其中 R_1 如上所述且 R_2 代表氰基芳基或氰基吡啶基:



流程图 3

使具有一般通式 (II) 的胺与具有一般通式 (VIII) 的酸酐反

应，在通式 (II) 中， R_1 如上所述；在通式 (VIII) 中，Y 代表氮原子 (N) 或与氢原子连接的芳香碳原子 (CH)；或使具有一般通式 (II) 的胺与具有一般通式 (IX) 的酸反应，在通式 (II) 中， R_1 如上所述；在通式 (VIII) 中，Y 代表氮原子 (N) 或与氢原子连接的芳香碳原子 (CH)；上述反应均产生具有一般通式 (X) 的酸，其中 R_1 和 Y 如上所述。

与酸酐 (VIII) 反应在有机溶剂中进行，所述的有机溶剂例如有：有机氯化烃，诸如二氯甲烷或氯仿；直链或环状醚，诸如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或二噁烷；极性质子溶剂，诸如吡啶、二甲亚砜、乙腈或二甲基甲酰胺；或任意其它适宜溶剂。该反应可以在有无机碱或有机碱、诸如脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 10 分钟至 24 小时的期限，其中优选的条件是 30 分钟至 5 小时。

与具有一般通式 (IX) 的酸的反应在有羰基活化试剂存在的情况下进行，所述的碳化活化试剂诸如有 N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺或 3-(3-二甲氨基)丙基-1-乙基碳化二亚胺。该反应还可以使用所述碳化二亚胺类在有 1-苯并三唑或 N-羧基琥珀酰亚胺存在的情况下进行或通过使酸 (IX) 与诸如亚硫酸氯、草酰氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸新戊酰酯或甲磺酰氯这样的试剂反应来进行。具有一般通式 (IX) 的酸和具有一般通式 (II) 的胺还可以在有 N,N'-羰基二咪唑或丙膦酸酐存在的情况下直接发生反应。该反应在诸如二氯甲烷、氯仿、吡啶或任意其它适宜溶剂中进行。该反应在有诸如氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠或脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉这样的碱存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 1 小时至 24 小时的期限。

通过使具有一般通式 (X) 的酸与羰基活化试剂反应且随后用氨处理而获得具有一般通式 (XI) 的酰胺，其中 R_1 和 Y 如上所述。通过使 (X) 与诸如亚硫酸氯、草酰氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸新戊酰酯或甲磺酰氯这样的反应试剂反应来酰化具有一般通式 (X) 的酸上的羰

基。酸(X)与氨的反应还可以在有羰基活化试剂存在的情况下进行,所述的碳化活化试剂诸如有N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺或3-(3-二甲氨基)丙基-1-乙基碳化二亚胺。该反应还可以使用上述碳化二亚胺类在有1-苯并三唑或N-羟基琥珀酰亚胺存在的情况下进行。具有一般通式(X)的酸和氨还可以在有N,N'-羰基二咪唑存在的情况下直接发生反应。该反应在诸如二氯甲烷、氯仿、吡啶这样的有机溶剂或任意其它适宜溶剂中发生。该反应在有诸如氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠或脂族胺、优选三乙胺或N-甲基吗啉这样的碱存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌1小时至24小时的期限。

通过使用几种诸如亚硫酸氯、草酰氯、三氯乙酰、催化剂 Bu_2SnO 或优选甲磺酰氯这样的试剂(A. D. Dunn, M. J. Mills 和 W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399)或其它脱水试剂使酰胺(XI)脱水将具有一般通式(XI)、其中 R_1 和Y如上所述的酰胺转化成具有一般通式(I)、其中 R_1 和Y如上所述的氨基衍生物。该反应在诸如二甲基甲酰胺、二氯甲烷、甲苯这样的有机溶剂中并在有诸如三乙胺或吡啶这样的碱存在的情况下在 0°C 至所述溶剂沸点之间的温度下进行1小时至24小时的期限。

方法D:

可以按照流程图4中代表的方法制备具有一般通式(I)的新衍生物,其中 R_1 如上所述且 R_2 代表氨基芳基或氨基吡啶基。

通过使具有一般通式(II)的胺与具有一般通式(XII)的羧酸反应而得到具有一般通式(XIII)的酰胺,在通式(II)中, R_1 如上所述;在通式(II)中, R_6 代表诸如甲基或乙基这样的烷基且Y代表氮原子(N)或与氢原子连接的芳香碳原子(CH);在通式(XIII)中, R_1 、 R_6 和Y如上所述。

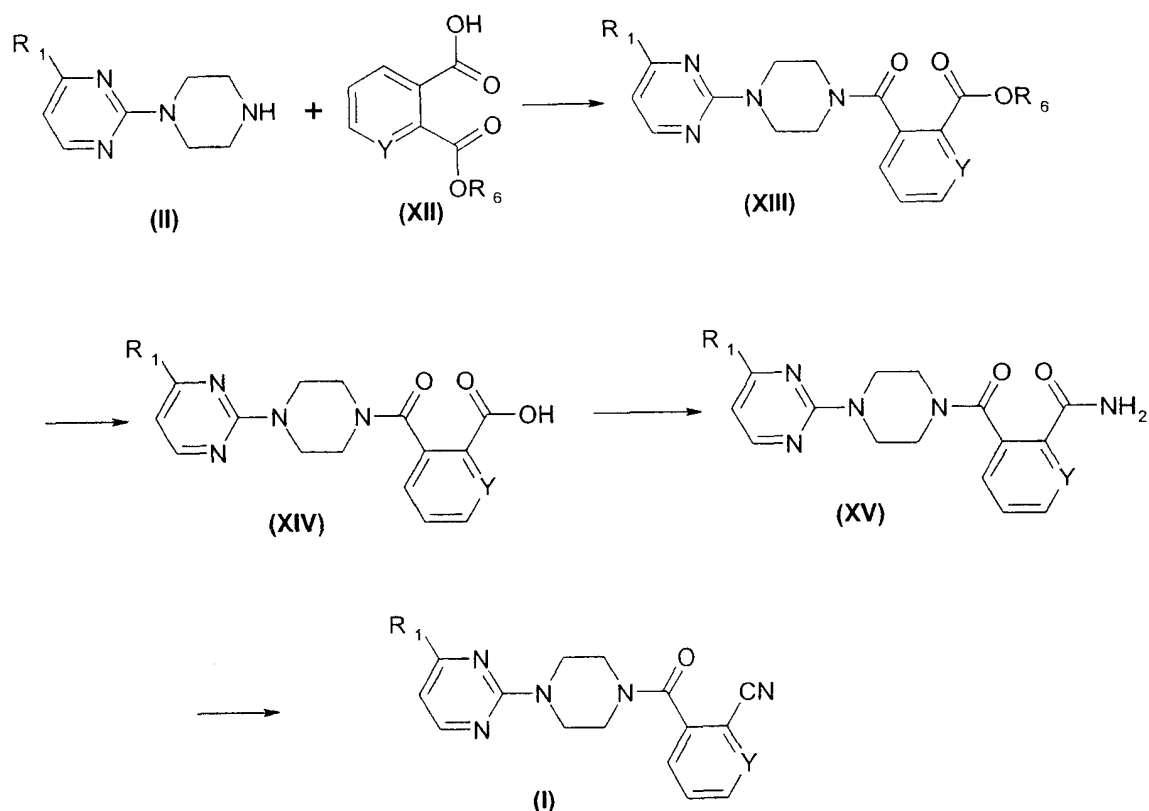
该反应通过用羰基活化试剂处理具有一般通式(XII)的酸且随后用具有一般通式(II)的胺处理来进行。通过用诸如亚硫酸氯、草

酰氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸新戊酰酯或甲磺酰氯这样的反应试剂处理来活化具有一般通式 (XII) 的酸上的羰基。酸 (XII) 与具有一般通式 (II) 的胺的反应还可以在有羰基活化试剂存在的情况下进行, 所述的碳化活化试剂诸如有 N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺或 3-(3-二甲氨基)丙基-1-乙基碳化二亚胺。该反应还可以使用上述碳化二亚胺类在有 1-苯并三唑或 N-羧基琥珀酰亚胺存在的情况下进行。具有一般通式 (XII) 的酸和胺 (II) 还可以在有 N,N'-羰基二咪唑存在的情况下直接发生反应。该反应在诸如二氯甲烷、氯仿、吡啶这样的有机溶剂或任意其它适宜溶剂中发生。该反应在有诸如氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠或脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉这样的碱存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 1 小时至 24 小时的期限。

水解具有一般通式 (XIII)、其中 R₁、R₆ 和 Y 如上所述的酰胺上的酯基导致形成具有一般通式 (XIV) 的酸, 其中 R₁ 和 Y 如上所述。通过诸如使用氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠或碳酸钾皂化这样的常规方法或通过诸如在诸如盐酸这样的酸性介质中水解来进行水解。该反应在诸如甲醇、乙醇、水、四氢呋喃或其混合物这样的溶剂中和室温与该溶液的沸点之间的温度下进行 1 小时至 24 小时的期限。

通过具有一般通式 (XIV) 的酸与羰基活化试剂反应且随后用氨处理而获得具有一般通式 (XV) 的酰胺, 其中 R₁ 和 Y 如上所述。用诸如亚硫酰氯、草酰氯、氯甲酸乙酯、氯甲酸新戊酰酯或甲磺酰氯这样的试剂来活化具有一般通式 (XIV) 的酸上的羰基。酸 (XIV) 与氨的反应还可以在有羰基活化试剂存在的情况下进行, 所述的碳化活化试剂诸如有 N,N'-二环己基碳化二亚胺、N,N'-二异丙基碳化二亚胺或 3-(3-二甲氨基)丙基-1-乙基碳化二亚胺。该反应还可以使用上述碳化二亚胺类在有 1-苯并三唑或 N-羧基琥珀酰亚胺存在的情况下进行。具有一般通式 (XIV) 的酸和氨还可以在有 N,N'-羰基二咪唑存在的情况下直接发生反应。该反应在诸如二氯甲烷、氯仿、吡啶这样的

有机溶剂或任意其它适宜溶剂中发生。该反应在有诸如氢氧化钠、碳酸钠或乙酸钠或脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉这样的碱存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 1 小时至 24 小时的期限。

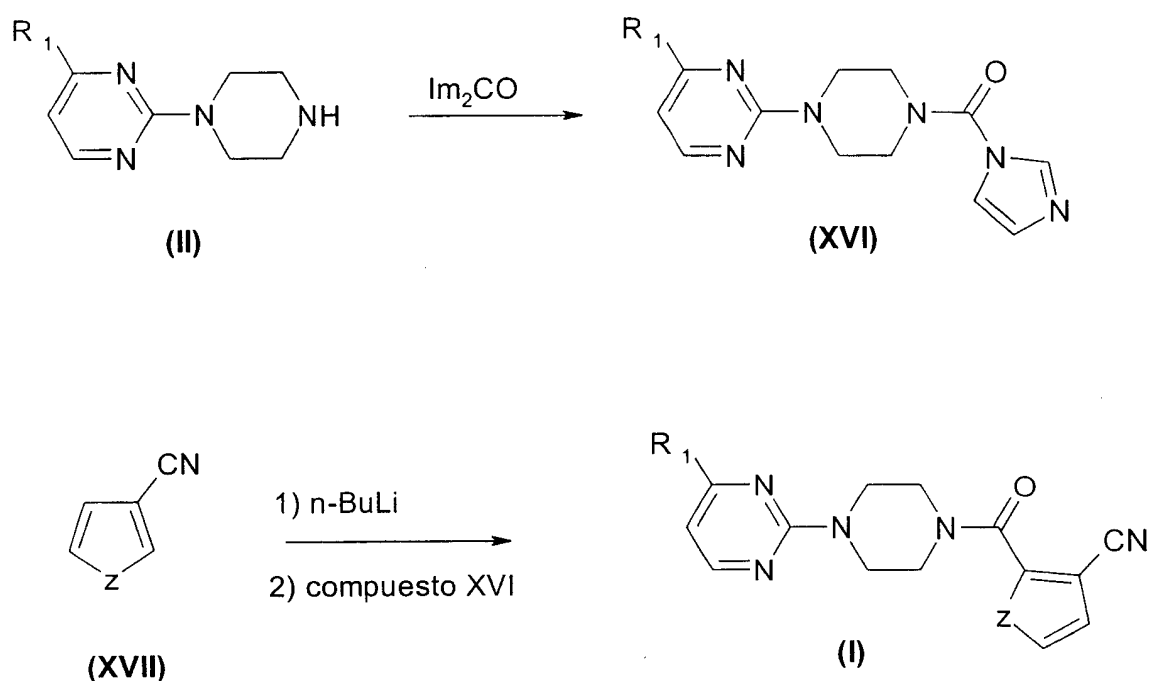


流程图 4

通过使用几种诸如亚硫酸氯、草酰氯、三氯乙酰、催化剂 Bu_2SnO 或优选甲磺酰氯这样的试剂 (A. D. Dunn, M. J. Mills 和 W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399) 或其它脱水试剂使酰胺 (XV) 脱水而将具有一般通式 (XV)、其中 R_1 和 Y 如上所述的酰胺转化成具有一般通式 (I)、其中 R_1 和 Y 如上所述的氰基衍生物。该反应在诸如 DMF、二氯甲烷、甲苯这样的有机溶剂中并在有诸如三乙胺或吡啶这样的碱存在的情况下在 $0^\circ C$ 至所述溶剂沸点之间的温度下进行 1 小时至 24 小时的期限。

方法 E:

可以按照流程图 5 中代表的方法制备具有一般通式 (I) 的新衍生物, 其中 R_1 如上所述且 R_2 代表氰基噻吩基或氰基呋喃基。



流程图 5

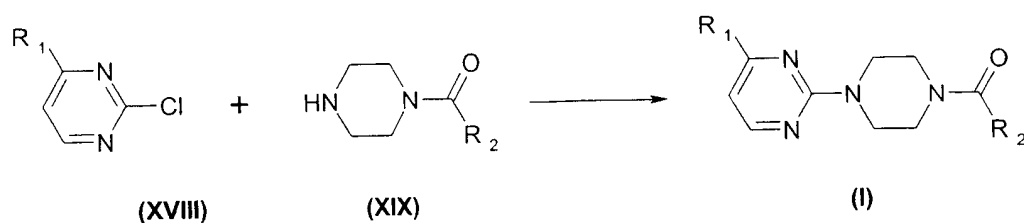
具有一般通式 (II) 的胺、其中 R_1 如上所述与 N,N' -羰基二咪唑的反应得到具有一般通式 (XVI) 的化合物。该反应在 $0^\circ C$ - 室温下和诸如四氢呋喃或二甲基甲酰胺这样的无水有机溶剂中进行 1 小时 - 24 小时的时间。

具有一般通式 (XVII) 的化合物、其中 Z 代表硫原子 (S) 或氧原子 (O) 与 $n-BuLi$ 、 $sec-BuLi$ 或 $tert-BuLi$ 在 $-78^\circ C$ 下和诸如四氢呋喃这样的无水溶剂中的金属化和随后添加化合物 (XVI) 的步骤得到具有一般通式 (I) 的氰基衍生物, 其中 R_1 和 Z 如上所述。

方法 F:

可以按照流程图 6 中代表的方法通过使具有一般通式 (XVIII)

的氯嘧啶衍生物、其中 R_1 如上所述，与具有一般通式 (XIX) 的哌嗪衍生物、其中 R_2 如上所述，反应而获得具有一般通式 (I)、其中 R_1 和 R_2 如上所述的新衍生物：



流程图 6

该反应在有机溶剂中进行，所述的有机溶剂例如有：有机氯化烃，诸如二氯甲烷或氯仿；直链或环状醚，诸如 1,2-二甲氧基乙烷、四氢呋喃或二噁烷；极性质子溶剂，诸如吡啶、二甲亚砜、乙腈或二甲基甲酰胺；质子极性溶剂，诸如甲醇、乙醇、异丙醇或正丁醇；或用于进行芳香亲核取代反应的任意其它适宜溶剂。该反应可以在有诸如碳酸钠或碳酸钾这样的无机碱或诸如脂族胺、优选三乙胺或 N-甲基吗啉这样的有机碱存在的情况下发生且在室温与该溶剂的沸点之间的温度下将该反应体系搅拌 10 分钟至 24 小时的期限，其中优选的条件是 30 分钟至 5 小时。

方法 G:

通过与诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、硝酸这样的无机酸或与诸如对甲苯磺酸或甲磺酸这样的有机酸在诸如甲醇、乙醇、乙醚、乙酸乙酯或丙酮这样的适宜溶剂中反应来制备具有一般通式 (I) 的化合物的盐，其中通过常规的沉淀或结晶技术获得相应的盐。

按照本发明中所述的方法用于制备具有一般通式 (I) 的氰基衍生物的羧酸类是商购的或通过科学文献中所述的几种方法来制备，其中 R_1 和 R_2 如上所述 (Kenneth A. Hold 和 Phillip Shadbolt, Br. Polym. J., 1983, 15 (4), 201-207; Carol K. Sauers 和 Robert J. Cotter, J. Org. Chem., 1961, 26, 6-10; Louis A. Carpino,

J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196-2201; A. D. Dunn, M. J. Mills 和 W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 14(6) 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Hean Morel et Paul Pastour, Bull. Soc. Chim. Ft., 1976. (3-4. Pt. 2), 628-634; William M. Murray 和 J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180-1182; Luc I. M. Spiessens 和 Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89 (3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchêne, J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3-21; S. Fallab 和 H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-496)。

下列实施例描述了本发明新化合物的制备方法。还描述了在不同应用领域中的一些典型应用以及用于本发明主题化合物的格林制剂。

下述方法仅用于解释目的而不应看作对本发明的限定。

方法 A:

实施例 1: 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶的制备

向 2.0g (14mmol) 的 2-氟基苯甲酸溶于 100mL 的 CH_2Cl_2 所得到的混悬液中加入 1.5mL (17.5mmol) 的草酰氯和催化量的吡啶。在室温下将该混悬液保持搅拌 3 小时。在减压条件下蒸发溶剂, 从而得到一种粗产物, 使其悬浮于 100mL 的 CH_2Cl_2 中并缓慢加入到在冰浴 (0℃) 中冷却的 2.45g (12.6mmol) 4-甲氧基-2-(1-哌嗪基)嘧啶和 4mL (28mmol) 三乙胺溶于 50mL CH_2Cl_2 所得到的溶液中。将该溶液在 0℃ 下保持 1 小时且使之达到室温。将该反应混合物用 H_2O 洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并在减压条件下除去溶剂。通过硅胶层析法、使用乙酸乙酯作为洗脱剂纯化得到的粗产物, 从而得到 2.06g (6.4mmol) 的 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶, 其 m. p. = 166-168℃。

方法 B:

实施例 3: 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶的制备

向 2.08g (10mmol) 的 4-乙氧基-2-(1-哌嗪基)嘧啶和 5mL 三乙胺溶于 60mL 干 THF 所得到的溶液中加入 2.15g (10mmol) 的 3-溴苯并 [c] 咪唑酮并在室温下保持搅拌 4 小时。过滤出三乙胺氢溴酸盐并用 THF 洗涤且在减压条件下除去溶剂, 从而得到一种粗产物, 将其通过硅胶层析法、使用乙酸乙酯作为洗脱剂纯化, 从而得到 2.45g (7.20mmol) 的 4-乙氧基-2-[4-(2-甲酰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]嘧啶, 其 m. p. =134-136°C。

向 2.45g (7.2mmol) 的 4-乙氧基-2-[4-(2-甲酰基苯甲酰基)-1-哌嗪基]嘧啶溶于乙醇-H₂O (80:20) 所得到的溶液中加入 2.5g (18.4mmol) 的 AcONa·3H₂O 和 0.75g (8.6mmol) 的羟基胺盐酸盐。使该反应混合物达到回流状态并通过 TLC 监测其气体放出情况。在减压条件下除去溶剂、稀释入 CH₂Cl₂ 并用 H₂O 洗涤。在减压条件下蒸发有机溶剂, 从而得到一种油状物, 使其在乙醚中结晶而得到 0.5g (1.40mmol) 的 4-乙氧基-2-{4-[2-(羟基亚氨基甲基)苯甲酰基]-1-哌嗪基}嘧啶, 其 m. p. =136-140°C。

向 0.5g (1.40mmol) 的 4-乙氧基-2-{4-[2-(羟基亚氨基甲基)苯甲酰基]-1-哌嗪基}嘧啶溶于 30mL 乙酸乙酯所得到的溶液中加入 0.15mL 的乙酐并使该体系达到回流状态 2 小时。在减压条件下蒸发溶剂而达到乙酰化脞。

将该乙酰化脞溶于 20mL 乙腈并加入过量的 K₂CO₃ 且在室温下保持搅拌 78 小时。将固体过滤、在减压条件下除去溶剂、稀释入 CH₂Cl₂ 并用 H₂O 洗涤。在减压条件下蒸发溶剂, 从而得到一种粗产物, 使其在乙醚中结晶而得到 0.2g (0.60mmol) 的 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶, 其 m. p. =151-154°C。

方法 C:

实施例 15: 2-[4-(3-氟基-2-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基

嘧啶的制备

向 0.75g (5.04mmol) 的喹啉酸酐溶于 25mL 乙腈所得到的混悬液中加入 1.05g (5.04mmol) 的 4-乙氧基-2-(1-哌嗪基)嘧啶和 0.8mL (5.07mmol) 的三乙胺并使该体系达到回流状态 18 小时。在减压条件下蒸发溶剂并通过硅胶层析法、使用 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 3:2 作为洗脱剂纯化得到的粗产物, 从而得到 0.6g (1.68mmol) 的 2-[4-(3-羧基-2-吡啶基羧基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶, 其 m. p. =186-189°C。

向 0.3g (0.8mmol) 的 2-[4-(3-羧基-2-吡啶基羧基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶溶于 20mL 二氯甲烷所得到的混悬液中加入 0.5mL (3.6mmol) 的三乙胺、使该体系达到 0°C 并加入 0.1g (0.92mmol) 的氯甲酸乙酯, 将该溶液保持在该温度下 30 分钟。使 NH_3 (气) 通过所得混合物发泡 1 分钟并将温度保持在 0°C 下 2 小时。使该溶液达到室温并用 H_2O 洗涤, 在减压条件下除去二氯甲烷而得到一种膏状物, 使其固化而得到 184mg (0.51mmol) 的 2-[4-(3-氨基甲酰基-2-吡啶基羧基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶, 其 m. p. =161-163°C。

向 84mg (0.23mmol) 的 2-[4-(3-氨基甲酰基-2-吡啶基羧基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶溶于 15mL 二氯甲烷所得到的溶液中加入 0.2mL 三乙胺和 0.1mL 甲磺酰氯。将所得混合物在室温下保持搅拌 18 小时。用 Na_2CO_3 溶液洗涤该有机溶液, 在减压条件下除去溶剂而得到一种粗产物, 将其通过硅胶层析法、使用乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化而得到 42mg (0.12mmol) 的 2-[4-(3-氨基-2-吡啶基羧基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶, 其 m. p. =137-140°C。

方法 D:

实施例 19 - 2-[4-(2-氟基-3-吡啶基羧基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶的制备

向 1.33g (7.45mmol) 的 2-甲氧基羧基烟酸溶于在冰浴中冷却的 15mL DMF 所得到的溶液中加入 1.20g (7.45mmol) 的 $\text{N,N}'$ -羧基二咪唑并搅拌 40 分钟。向该反应混合物中加入 1.53g (7.45mmol) 的 4-

乙氧基-2-(1-哌嗪基)嘧啶并在室温下保持 2 小时。然后用乙酸乙酯稀释该溶液并用 H₂O 洗涤、用 Na₂SO₄ 干燥并在减压条件下除去溶剂，从而得到一种油状物，使其在乙醚中结晶而得到 1.5g (4.04mmol) 的 4-乙氧基-2-[4-(2-甲氧基羰基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶，其 m. p. =126-128℃。

向 1.4g (3.77mmol) 的 4-乙氧基-2-[4-(2-甲氧基羰基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]嘧啶溶于 25mL THF 和 10mL MeOH 所得到的溶液中加入 0.158g (3.77mmol) 的 LiOH·H₂O 并在室温下保持搅拌 2 小时。通过该溶液的是发泡的 SO₂ 且在减压条件下除去溶剂。将所得粗产物悬浮于 30mL 二氯甲烷中并加入 0.45mL (3.3mmol) 三乙胺且使该体系达到 0℃ 并加入 0.3g (2.76mmol) 的氯甲酸乙酯，将该溶液保持在该温度下 30 分钟。使 NH₃ (气) 通过该反应混合物发泡 1 分钟并将温度保持在 0℃ 下 2 小时。将该溶液达到室温并用水洗涤。在减压条件下除去二氯甲烷并得到一种膏状物，使其固化而得到粗产物，使其在乙酸乙酯中结晶而得到 0.12g (0.34mmol) 的 2-[4-(2-氨基甲酰基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶，其 m. p. =152-156℃。

向 100mg (0.28mmol) 的 2-[4-(2-氨基甲酰基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶溶于 5mL 吡啶所得到的溶液中加入 1.0mL 甲磺酰氯。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时。将溶剂蒸发至干并分配入二氯甲烷和水中、用 NaHCO₃ 洗涤并在减压条件下除去溶剂而得到一种粗产物，将其通过硅胶层析法、使用乙酸乙酯作为洗脱剂进行纯化而得到 60mg (0.18mmol) 的 2-[4-(2-氨基-3-吡啶基羰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶，其 m. p. =177-178℃。

方法 E:

实施例 9 2-[4-(3-氟基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶的制备

向 1.5g (7.7mmol) 的 4-甲氧基-2-(1-哌嗪基)嘧啶溶于冷却至 0℃ 的 20mL THF 所得到的溶液中加入 1.25g (7.7mmol) 的 N,N'-羰基

二咪唑。将该混合物在室温下保持搅拌 3 小时。在减压条件下除去溶剂并加入 H₂O, 从而形成沉淀, 将其过滤而得到 1.8g (6.24mmol) 的 2-[4-(1-咪唑基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶, 其 m. p. =125-126 °C。

向冷却至-78°C下和处于氩气环境中的 0.62mL (6.8mmol) 的 3-氟基噻吩溶于 25mL 无水 THF 所得到的溶液中缓慢加入 4.26mL (6.8mmol) 的 n-BuLi 的 1.6M 己烷溶液。将该混合物在-78°C下保持 30 分钟且随后缓慢加入 1.8g (6.2mmol) 的 2-[4-(1-咪唑基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶溶于 25mL 无水 THF 所得到的溶液。使该混合物缓慢达到室温并将该体系在该温度下保持 2 小时。将该溶液倾入水并用乙酸乙酯提取, 产生一种粗产物, 将其通过硅胶层析法纯化, 使用乙酸乙酯: 己烷 7: 3 的混合物作为洗脱剂, 从而得到 1.0g (3.0mmol) 的 2-[4-(3-氟基-2-噻吩基羰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶, 其 m. p. =140-142°C。

方法 F:

实施例 1 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶的制备

向 1.0g (6.8mmol) 的 2-氟基苯甲酸溶于冷却至 0°C 的 20mL 无水 DMF 所得到的溶液中加入 1.1g (6.8mmol) 的 N,N'-羰基二咪唑并保持搅拌 40 分钟。随后加入 1.26g (6.8mmol) 的 1-(叔丁氧基羰基)哌嗪并在室温下保持 2 小时。将该体系倾倒在水上并用乙醚提取。干燥有机相并在减压条件下蒸发而得到粗产物, 使其在石油醚中固化而得到 1.24g (3.94mmol) 的 4-(叔丁氧基羰基)-1-(2-氟基苯甲酰)哌嗪, 其 m. p. =126-128°C。

向 1.2g (3.81mmol) 的 4-(叔丁氧基羰基)-1-(2-氟基苯甲酰)哌嗪溶于冷却至 0°C 的 10mL 二氯甲烷所得到的溶液中加入 10mL 三氟乙酸并在室温下保持搅拌 2 小时。将该反应混合物蒸发至干并使所得粗产物在二氯甲烷: 乙醚中结晶而得到 1.04g (3.16mmol) 的 1-(2-氟

基苯甲酰)哌嗪三氟乙酸盐, 其 m. p. =136-141℃。

将 1.0g (3.04mmol) 1-(2-氟基苯甲酰)哌嗪三氟乙酸盐、0.5g (3.35mmol) 2-氯-4-甲氧基嘧啶和 1.0g (6.68mmol) 碳酸钾溶于 20mL DMF 所得到的混合物加热至 100℃ 下 1 小时。在减压条件下除去溶剂并加入水。将所得固体过滤、用水洗涤并通过硅胶层析法纯化、使用乙酸乙酯作为洗脱剂, 从而得到 0.51g (1.58mmol) 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-甲氧基嘧啶。

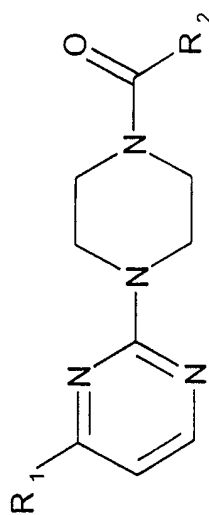
方法 G:

实施例 4: 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶盐酸盐的制备

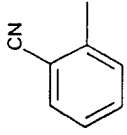
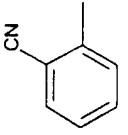
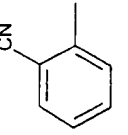
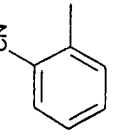
将 4.76g (14.12mmol) 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶溶于丙酮并加入几滴乙醚/HCl 和乙醚, 从而形成沉淀, 将其过滤并干燥而得到 3.85g (10.31mmol) 2-[4-(2-氟基苯甲酰基)-1-哌嗪基]-4-乙氧基嘧啶盐酸盐, 其 m. p. =147-151℃。

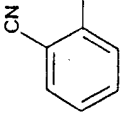
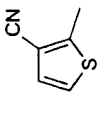
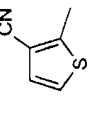
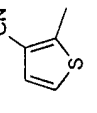
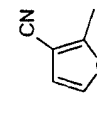
在表 1 中描述了解释本发明的几种化合物, 显示了其获得方法、熔点和光谱特征。



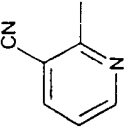
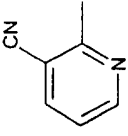
表 1

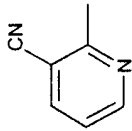
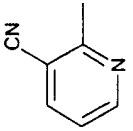
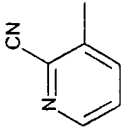
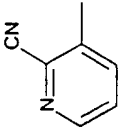


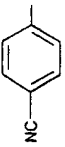

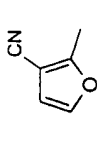
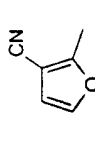
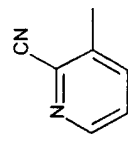
实施例	R ₁	R ₂	碱或盐	方法	m.p.(°C)	¹ H RMN (MHz) (溶剂) δ	IR, cm ⁻¹
1	CH ₃ O-		碱	A, B 或 F	166-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.35 (m, 2H) 3.78-4.02 (a.c., 9H, (δ = 3.85. s)), 6.01 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H).	(KBr) 2226. 1632. 1598. 1565. 1431. 1259. 987.
2	CH ₃ O-		HCl	G	154-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.52 (宽谱带, 2H), 3.85-4.38 (a.c., 9H, (δ= 4.05. s)), 6.28 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.70 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (宽谱带), 2228. 1644. 1609. 1485. 1257.
3	CH ₃ CH ₂ O-		碱	A, B 或 F	151-154	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.77-3.99 (a.c., 6H), 4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (d, J= 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1632. 1560. 1491. 1432. 1256. 1002.

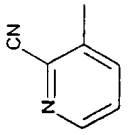
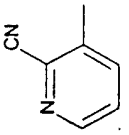
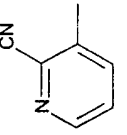
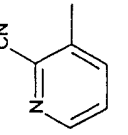
4	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	147-151	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.43 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 3.52 (宽谱带, 2H), 3.85-4.35 (a.c., 6H), 4.48 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 6.25 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.06 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (宽谱带), 2228. 1638. 1605. 1481. 1433. 1254.
5	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		碱	A, B 或 F	118-121	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.34 (宽谱带, 2H), 3.77-3.98 (a.c., 6H), 4.18 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1629. 1586. 1559. 1428. 1240. 1005.
6	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.52 (宽谱带, 2H), 3.84-4.17 (a.c., 4H), 4.36 (m, 4H), 6.27 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 6.6 Hz, 1H).	(KBr) 3300-2300 (宽谱带), 2235. 1647. 1601. 1485. 1452. 1283. 1261.
7	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		碱	A, B 或 F	71-73	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 3.35 (宽谱带, 2H), 3.75-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (dt, J= 7.7 Hz, J'= 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 5.7 Hz, 1H).	(KBr) 2966. 2225. 1632. 1561. 1500. 1464. 1240. 1006.

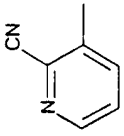
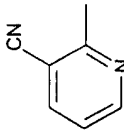
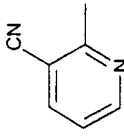
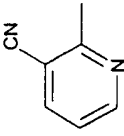
8	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	137-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.52 (宽谱带, 2H), 3.83-4.50 (a.c., 8H), 6.26 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 7.1 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (宽谱带), 1648. 1609. 1483. 1259. 1005.
9	CH ₃ O-		碱	A 或 E	140-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.58-4.80 (宽谱带, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 6.02 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1626. 1587. 1563. 1511. 1434. 1340. 1259. 988.
10	CH ₃ O-		HCl	G	136-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.84 (宽单峰, 4H), 4.00-4.45 (a.c., 7H, (δ= 4.07. s)), 6.30 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.10 (J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (宽谱带), 2231. 1634. 1612. 1481. 1355. 1259. 1003.
11	CH ₃ CH ₂ O-		碱	A 或 E	152-155	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.35 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.71 (宽谱带, 4H), 3.92 (宽谱带, 4H), 4.31 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1626. 1436. 1338. 1253. 1002.
12	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	171-174	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.44 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.83 (宽谱带, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.49 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.27 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (宽谱带), 2228. 1637. 1610. 1462. 1439. 1257.

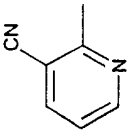

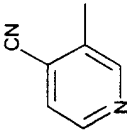
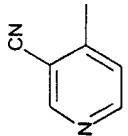
13	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		碱	A 或 E	106-107	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.96 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.71 (宽谱带, 4H), 3.91 (宽谱带, 4H), 4.20 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1628. 1582. 1560. 1436. 1255. 1003.
14	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	147-149	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.83 (宽谱带, 4H), 4.06 (宽谱带, 2H), 4.37 (宽三峰, J= 6.6 Hz, 4H), 6.28 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (宽谱带), 2234. 1638. 1606. 1483. 1439. 1258. 998.
15	CH ₃ CH ₂ O-		碱	A 或 C	137-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.78-4.00 (a.c., 6H), 4.30 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J= 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1637. 1607. 1558. 1444. 1341. 1316. 1258. 1002.
16	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD ₃ OD) 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.67 (宽谱带, 2H), 3.93 (宽谱带, 2H), 4.03 (宽单峰, 4H), 4.55 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J= 7.8 Hz, J= 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (宽谱带), 2235. 1638. 1612. 1443. 1260. 1210. 997.

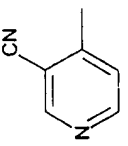
17	CH ₃ [CH ₂] ₂ O		碱	A 或 C	93-95	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.98 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.81-4.01 (a.c., 6H), 4.19 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 1.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J= 5.0 Hz, J'= 1.1 Hz, 1H).	(KBr) 2234. 1640. 1583. 1561. 1441. 1236. 1009.
18	CH ₃ [CH ₂] ₂ O		HCl	G	152-155	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.63 (宽谱带, 2H), 3.90-4.20 (a.c., 4H), 4.38 (m, 4H), 6.27 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2000 (宽谱带), 2239. 1643. 1606. 1442. 1415. 1260. 1210. 999.
19	CH ₃ CH ₂ O-		碱	A 或 D	177-178	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.37 (宽谱带, 2H), 3.81-3.99 (a.c., 6H), 4.30 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2235. 1628. 1601. 1544. 1433.
20	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	173-176	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.42 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.53 (宽单峰, 2H), 4.11 (宽单峰, 2H), 4.23 (宽单峰, 2H), 4.46 (q, J= 7.1 Hz, J'= 7.6 Hz, J'= 4.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J= 4.7 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2228. 1637. 1616. 1464. 1437. 1000.

21	CH ₃ CH ₂ O-		碱	A	132-134	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.65-4.00 (a.c., 6H), 4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.52 and 7.72 (系统, AB, J _{AB} = 8.3 Hz, 4H), 8.04 (d, J= 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2228. 1623. 1554. 1430. 1265.
22	CH ₃ CH ₂ O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.44 (t, J= 6.8 Hz, 3H), 3.50-4.35 (a.c., 8H), 4.49 (m, 2H), 7.51 and 7.74 (系统, AB, J _{AB} = 7.8 Hz, 4H), 8.07 (d, J= 6.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (宽谱带), 1628. 1483. 1457. 1343. 1262. 1213. 1007.
23	CH ₃ O-		碱	A 或 E	139-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.80 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 6.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1626. 1650. 1438. 1340. 1306. 1239. 987. 794.
24	CH ₃ O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.80-4.45 (a.c., 11H, (δ= 4.07. s)), 6.31 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2228. 1629. 1490. 1444. 1267. 1001.
25	CH ₃ O-		碱	A 或 D	153-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.37 (m, 2H), 3.82-4.05 (a.c., 9H, (δ= 3.86. s)), 6.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1628. 1560. 1414. 1265. 1008. 797.

26	CH ₃ O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.56 (宽单峰, 2H), 3.90-4.30 (a.c., 9H, (δ= 4.08. s)), 6.31 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.7 Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J= 4.7 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2232. 1618. 1498. 1413. 1287.
27	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		碱	A 或 D	165-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.19 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2964. 2240. 1627. 1555. 1433. 1037. 1242. 1009. 790.
28	CH ₃ [CH ₂] ₂ O-		HCl	G	168-171	(300 MHz) (CDCl ₃) 1.02 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.90-4.42 (a.c., 8H), 6.24 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2232. 1637. 1483. 1436. 1267. 1000.
29	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		碱	A 或 D	163-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.9 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2956. 2241. 1627. 1557. 1433. 1009. 791.

30	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	141-143	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 3.55 (宽单峰, 2H), 3.80-4.53 (a.c., 8H), 6.27 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.05 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (宽谱带), 2236. 1640. 1608. 1488. 1437. 1257. 998.
31	CH ₃ O-		碱	A 或 C	137-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.42 (m, 2H), 3.80-4.06 (a.c., 9H, (δ= 3.86. s)), 6.02 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1647. 1560. 1471. 1415. 1288. 1256. 1014. 989.
32	CH ₃ O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CDCl ₃) 3.65 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (宽单峰, 5H), 4.35 (m, 2H), 6.30 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.79 (m, 2H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2231. 1630. 1604. 1482. 1406. 1354. 1265. 1009. 988. 806.
33	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		碱	A 或 C	73-75	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.80-4.01 (a.c., 6H), 4.24 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H).	(KBr) 2957. 2233. 1640. 1560. 1439. 1255. 1008. 793.

34	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		HCl	G	129-131	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.64 (宽单峰, 2H), 3.90-4.18 (a.c., 4H), 4.21-4.50 (a.c., 4H), 6.26 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J= 4.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2238. 1617. 1480. 1458. 1261. 1217. 1004. 799.
35	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		碱	A 或 E	79-82	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.94 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.71 (宽谱带, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.24 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2231. 1637. 1582. 1438. 1338. 1237. 1001.
36	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		碱	A	97-100	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.96 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.39 (宽谱带, 2H), 3.80-4.05 (a.c., 6H), 4.25 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2236. 1627. 1556. 1434. 1307. 1265. 1008. 790.
37	CH ₃ [CH ₂] ₃ O-		碱	A	124-127	(300 MHz) (CDCl ₃) 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.80-4.02 (a.c., 6H), 4.25 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).	(KBr) 2956. 2238. 1630. 1602. 1556. 1434. 1308. 1265. 1012. 790.

38	$\text{CH}_3[\text{CH}_2]_3\text{O}-$		HCl	G	171-173	(300 MHz) (CDCl_3) 0.99 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80-4.50 (a.c., 8H), 6.30 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.44 (宽谱带, 1H), 8.08 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).	(KBr) 3600-2300 (宽谱带), 2229. 1637. 1609. 1437. 1288. 1264. 1029. 1003.
----	---------------------------------------	---	-----	---	---------	---	--

一般麻醉活性

对小鼠、大鼠和狗这三个种类进行了研究，方案如下所述。

a) 小鼠体内的麻醉活性

在小鼠尾静脉中三种不同剂量（15、10 和 5mg/kg）的研究中静脉内（IV）给予所述产物后测定麻醉活性。记录麻醉动物的百分比并计算麻醉的平均时间。当失去下列三种反射时认为小鼠被麻醉：位置反射、对疼痛刺激（捏尾）的反应性反射和睑反射。

在本试验中获得的结果证明本发明主题的产物与大部分广泛在人体临床应用中使用的麻醉药之一丙泊酚相比麻醉功效更强（表 2）。

表 2 - 小鼠体内的麻醉活性

实施例	麻醉%（麻醉时间） 剂量（mg/kg, iv）		
	15	10	5
4	100 (5.8')	100 (2.6')	0
6	100 (9.6')	100 (7.6')	90 (1.2')
8	100 (13.3')	100 (6.8')	60 (0.9')
12	100 (5.4')	100 (1.6')	0
14	100 (8.9')	100 (2.2')	0
18	100 (4.6')	100 (3.9')	0
丙泊酚	80 (1.3')	80 (1')	0

b) 狗体内的麻醉活性

通过灌注泵以 5mg/ml/分钟的浓度和速率经插在前腿静脉内的插管灌注研究中产物的盐水溶液。当动物完全麻醉时（运动协调性缺失、镇静、对疼痛刺激的反应 - 前腿指状竖起消失 - 和睑反射消失）终止静脉内输注（表 3）。

表3 狗体内的麻醉活性(静脉内输注)

实施例	麻醉剂量 (mg/kg)
4	10.1
6	17.4
8	21.2
18	14
丙泊酚	21.6*

*用丙泊酚治疗的动物仅入睡, 此时它们维持睑反射和疼痛反射。

对狗获得的结果证明本发明的产物明显优于丙泊酚, 此时它们使动物全麻。

c) 大鼠体内的麻醉活性

在本试验中, 通过插套管的大鼠尾静脉灌注研究中 10mg/kg 浓度的产物溶液。灌注速率可变以保持大鼠麻醉 1 小时。测定给予的总剂量, 从而证明本发明的产物比丙泊酚更具活性(表4)。

表4 大鼠体内的麻醉活性: 维持 1 小时全麻所需的静脉输注量

实施例	总剂量 (mg/kg)
4	56.8
6	42.1
8	33.1
18	66.2
丙泊酚	67

抗惊厥活性

本试验研究了产物拮抗小鼠尾静脉中静脉注射 45mg/kg 剂量的五亚甲基四唑(戊四氮)诱发的惊厥的能力。结果表明研究中的产物具有高于丙泊酚的抗惊厥活性(表5)。

表 5 - 小鼠体内的抗惊厥活性 (戊四氮诱发的惊厥)

实施例	活性% (mg/kg 腹膜内)				
	80	40	20	10	ED-50
2	100	73	36	-	26.1
4	87	69	40	-	25.1
6	93	63	69	0	24.1
8	100	70	56	25	25.0
丙泊酚	100	46	33	-	32.5

镇静活性

通过腹膜内 (i. p.) 给予 80mg/kg 剂量后观察动物的行为来研究镇静活性。在不同的时间点进行这种观察, 使得能够得知镇静作用及其期限。所得结果表明研究中的产物具有镇静作用, 在某些情况中与唑吡坦的镇静作用相差无几, 而在其它情况中作用期限较长 (表 6)。

表 6 - 小鼠体内的镇静活性 (80mg/kg, i. p.)

实施例	30 分钟	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时	24 小时
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	27	22	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
唑吡坦	100	90	30	0	0	0	0

作为肌肉弛缓剂的活性

按照 S. IRWIN 所述的方法 (Gordon Res. Conf., 在 Medicinal Chem., 1959, p. 133 上) 通过评价对大鼠体音和腹腔音的作用来研究本发明产物作为肌肉弛缓剂的活性。大鼠腹膜内接受 80mg/kg 剂量的研究中的产物并在给药后的几个时间点 (1/2、1、2、3、4 和 5 小

时) 评价体音和腹腔音, 与对照组动物比较肌肉的张力。表 7 中的结果表明许多产物具有作为肌肉弛缓剂的显著活性, 其中这种作用持续的时间比用作参比产物的丙泊酚长。

表 7 - 大鼠 IRWIN 试验中的肌松剂活性 (80mg/kg, i. p.)

实施例	下列时间后的肌肉松弛%					
	1/2 小时	1 小时	2 小时	3 小时	4 小时	5 小时
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
丙泊酚	100	100	70	0	0	0

药物制剂

1. 可注射的肌内/静脉内 (im/iv) 制剂:

实施例 4	5mg
氯化钠	适量
HCl 0.1N 或 NaOH 0.1N	适量
注射用水足量至	3mL

2. 胶囊剂:

实施例 4	0.5 - 4.0mg
胶体二氧化硅	0.5mg
硬脂酸镁	1.0mg
乳糖足量至	100mg

3. 片剂:

配方 A (直接压制)

实施例 4	0.5 - 4.0mg
-------	-------------

胶体二氧化硅	0.5mg
硬脂酸镁	1.0mg
Croscarmellose 钠	3.0mg
微晶纤维素	60mg
乳糖足量至	100mg

配方 B (湿法造粒)

实施例 4	0.5 - 4.0mg
胶体二氧化硅	0.5mg
硬脂酸镁	1.0mg
聚维酮 K-30	5.0mg
羧甲基淀粉钠	5.0mg
微晶纤维素	20mg
乳糖足量至	100mg