

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

C07D409/12
C07D401/12
C07D405/12 A61K 31/44
//(C07D409/12,21
3:75,333:22)

[21] ZL 专利号 95105512.7

[45]授权公告日 2000年6月28日

[11]授权公告号 CN 1053904C

[22]申请日 1995.5.26 [24]颁证日 2000.4.14

[21]申请号 95105512.7

[30]优先权

[32]1994.5.27 [33]FR [31]9406412

[73]专利权人 阿迪尔公司

地址 法国库伯瓦

[72]发明人 J·M·罗伯特 O·里迪

S·罗伯特-皮萨德 J·库拉特

G·李巴特 D·H·凯那德

P·里那德 G·亚当

[56]参考文献

CN1058396 1992.3.5

审查员 薛俊英

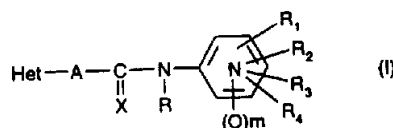
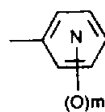
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 李 瑛

权利要求书 8 页 说明书 51 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 新型 N 吡啶基甲酰胺和衍生物,其制备方法及其药物组合物

[57]摘要

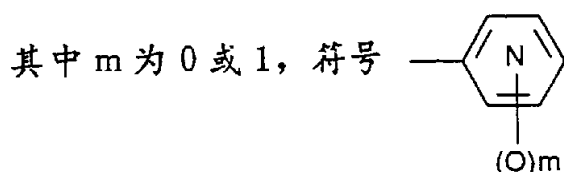
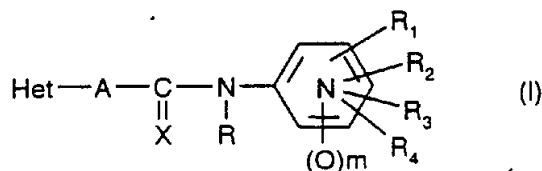
通式(I)的化合物,其中 m 为 0 或 1,而 Het、A、X、R、R₁、R₂、R₃、R₄和环定义见说明书。医药产品。



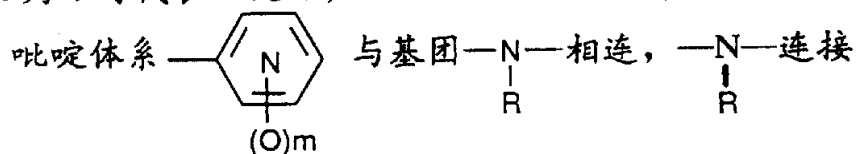
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 一种通式 (I) 的化合物



当 m 为 0 时代表吡啶环；而当 m 为 1 时，代表吡啶 N-氧化物，



在吡啶的 2 位或 3 位上；

R_1 和 R_2 可以不同地可以相同，分别选自氢、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、硝基和卤素，

R_3 和 R_4 可以不同也可以相同，分别选自氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、硝基和卤素，

R 代表氢原子或烷基基团，

A 代表一单键，这时 Het 代表选自下列化合物的基团：吡嗪，取代吡嗪，苯并噻吩、取代苯并噻吩、4-氧代 [4H] 苯并吡喃、取代 4-氧代 [4H] 苯并吡喃、吡咯、取代吡咯、吡咯啉、取代吡咯啉、吡咯烷、取代吡咯烷、哌啶、取代哌啶、吡啶、取代吡啶、苯并吡



喃、被一个或多个烷基取代的苯并吡喃、苯并二氢吡喃、被一个或多个烷基取代的苯并二氢吡喃, 3—羧基—5—烷基异噁唑、3—烷氧基羰基—5—烷基异噁唑、苯二酰亚氨基和取代苯二酰亚氨基,

或者, A 代表未取代或被一或多个烷基取代的亚烷基, 或者代表未取代或被一或多个烷基取代的亚烯基; 这时, Het 代表选自下列化合物的基团: 噻吩、取代噻吩、吡嗪、取代吡嗪、苯并噻吩、取代苯并噻吩、4—氧代 [4H] 苯并吡喃、取代 4—氧代 [4H] 苯并吡喃、吡咯、取代吡咯、吡咯啉、取代吡咯啉、吡咯烷、取代烷、哌啶、取代哌啶、吡啶、取代吡啶、苯并吡喃、被一或多个烷基取代的苯并吡喃、苯并二氢吡喃、被一或多个烷基取代的苯并二氢吡喃、3—羧基—5—烷基异噁唑、3—烷氧基羰基—5—烷基异噁唑、苯二酰亚氨基和取代苯二酰亚氨基,

X 代表氧原子、硫原子、亚氨基或被选自烷基、烷氧基、羟基、氨基、芳烷氧基和芳氧基的基团所取代的亚氨基, 式 I 化合物的对映体和非对映体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐,

除了其它地方提及的, 可以理解为:

—与噻吩、吡嗪、苯并噻吩、4—氧代 [4H] 苯并吡喃、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、哌啶、吡啶、苯二酰亚氨基体系相关的术语“取代”意味着, 这些体系被选自烷基、烷氧基、三氟甲基、羟基、卤素、硫羟基和烷硫基的一或多个基团所取代,

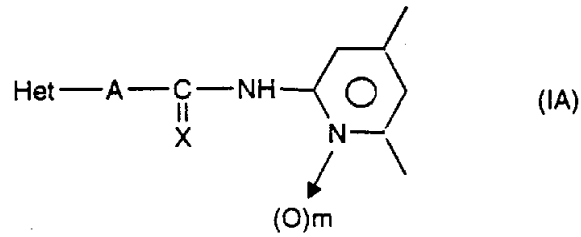
—术语“烷基”、“烷氧基”、“亚烷基”是指含有 1—6 个碳原子的线性或分支的基团,

—术语“芳基”是指苯基或萘基、

—术语“亚烯基”是指含 2—6 个碳原子的线性或分支的不饱和

链。

2. 权利要求 1 的化合物，其结构式如下：



其中 m 为 0 或 1 及

—Het 代表噻吩基，A 代表亚甲基，

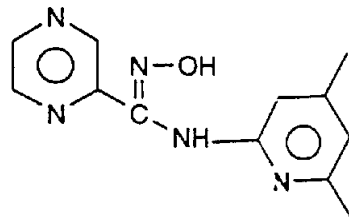
—或者，Het 代表吡嗪基或被烷基取代的吡嗪基，而 A 为单键，

X 代表氧原子、硫原子、亚氨基或被羟基、甲氧基、甲基、氨基或苄氧基取代的亚氨基，其对映体和非对映体及其与药物上可接受的酸的加成盐。

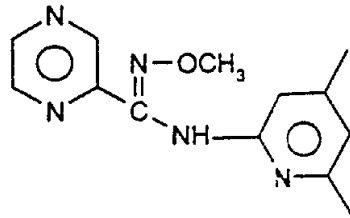
3. 权利要求 1 的化合物，其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺、其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐。

4. 权利要求 1 的化合物，其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺，其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐。

5. 权利要求 1 的化合物，其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪脒其脒，结构式为



6. 权利要求 1 化合物, 其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—O—甲基—2—吡嗪脒基脒, 结构式为:



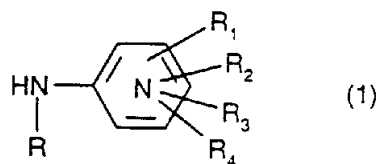
其 N—氧化物其对映体及其与药物上可接受的酸的加成盐。

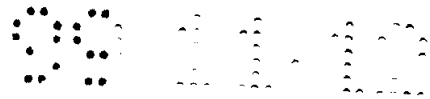
7. 权利要求 1 的化合物, 其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—吡嗪硫代甲酰胺、其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐。

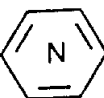
8. 权利要求 1 的化合物, 其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪甲脒、其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐。

9. 权利要求 1 的化合物, 其为 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—2—吡嗪甲脒、其 N—氧化物及其与药物上可接受的性酸后加成盐。

10. 制备权利要求 1 的式 (I) 化合物的方法, 其中式 (I) 的化合物:



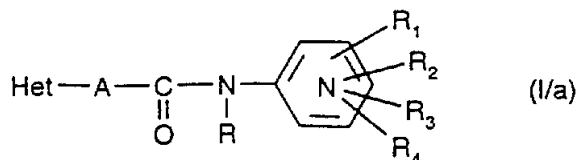


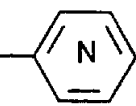
其中 R、R₁、R₂、R₃、R₄ 及环  定义同权利要求 1，用做起始材料

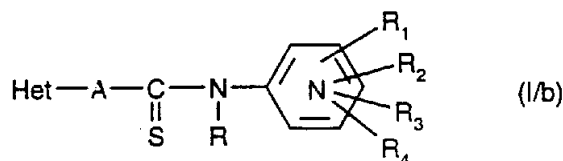
· 该化合物与式 (2) 的化合物缩合

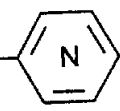


其中 Het 和 A 定义同权利要求 1，得到式 (I/a) 的化合物



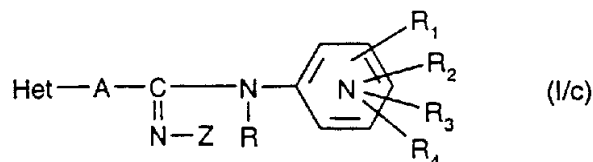
其中 Het、A、R、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 和环  定义同上，用硫代剂处理，式 (I/a) 的化合物得到式 (I/b) 的化合物：



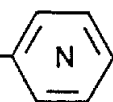
其中 Het、A、R、R₁、R₂、R₃ 及 R₄ 和环  定义同上，式 (I/b) 的化合物与式 (3) 的化合物缩合：

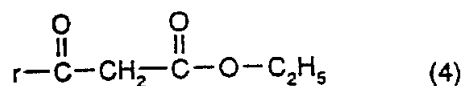


其中，Z 代表氢原子或羟基、烷基、烷氧基、氨基、芳氧烷基或芳氧基，得到式 (I/c) 的化合物：

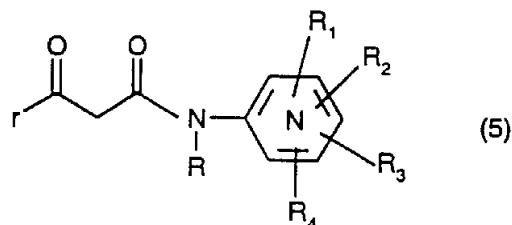




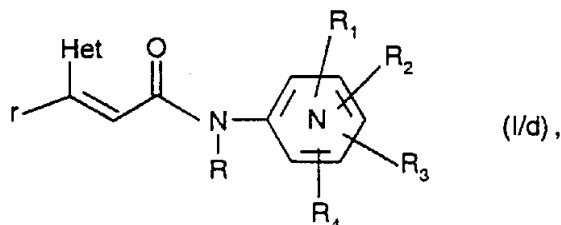
其中 Het、A、R、R₁、R₂、R₃、R₄、Z 和环  定义同上，
或者式 (1) 的化合物与式 (4) 的化合物反应



其中 r 为烷基，得到式 (5) 的化合物：

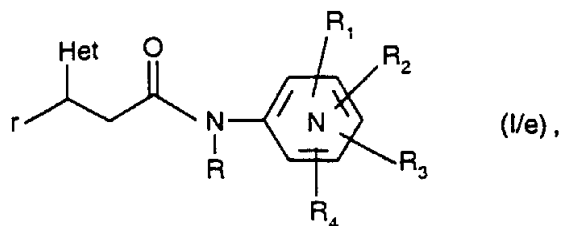


其中 r、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，该化合物与式 Het—H 的化合物反应，这里 Het 定义同式 (2)，得到式 (I/d) 的化合物：



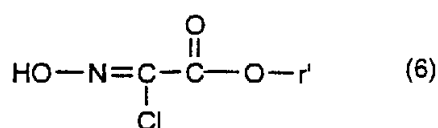
其中 Het、r、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，

如果需要的话，通过硼氢化钠的作用来还原式 (I/d) 的化合物，得到式 (I/e) 的化合物：

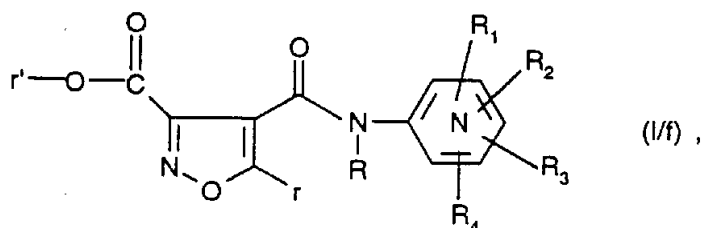


其中 Het、r、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，

或者，当 Het 代表吡咯烷基团时，式 (I/d) 的化合物可与式 (6) 的氯脒基乙酸烷基酯反应：

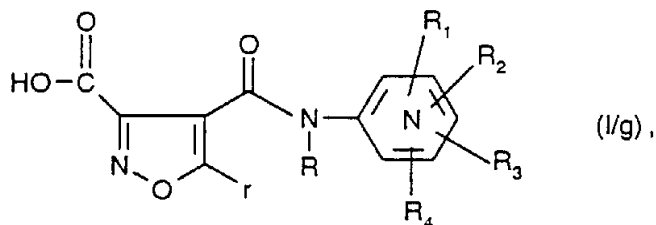


其中 r' 为烷基，得到式 (I/f) 的化合物：



其中 r、r'、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，

如果需要的话，式 (I/f) 的化合物与氢氧化锂反应，得到式 (I/g) 的化合物：





其中 r 、 R 、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 定义同上，

如果需要的话，可通过过氧化氢水溶液的作用将式 (I/a)、(I/b)、(I/c)、(I/d)、(I/e)、(I/f) 和 (I/g) 的化合物转化为其 N-氧化物，

可将构成式 (I) 的化合物组的式 (I/a)、(I/b)、(I/c)、(I/d)、(I/e)、(I/f) 和 (I/g) 的化合物及其 N-氧化物，式 (I) 化合物的对映体和非对映体分离，并与药物上可接受的酸或碱成盐。

11. 含有权利要求 1—9 中所述的至少一种化合物作为有效成分以及一种或多种惰性、无毒和药物上可接受的赋形剂的药物组合物。

12. 权利要求 11 所限定的药物组合物在制备用于治疗炎症、肾炎、关节炎、牛皮癣和湿疹的药物中的应用。



说明书

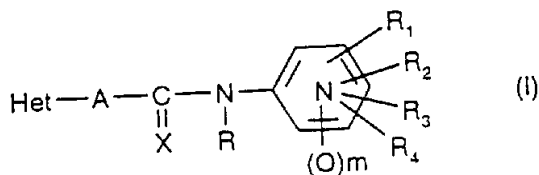
新型 N—吡啶基甲酰胺和衍生物，其 制备方法及其药物组合物

本发明涉及新型 N—吡啶基甲酰胺及其衍生物、涉及其制备方法和含有该化合物的药物组合物。

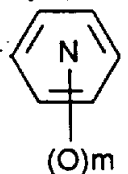
人们已经对 N—吡啶基甲酰胺的结构做过描述。专利申请 WO 9304580 描述了作为杀虫剂的 N—(4—吡啶基) 芳基乙酰胺。

本发明人现已发现新型 N—吡啶基甲酰胺衍生物是具有高度消炎和（或）利尿特性的无毒性衍生物。全身性施用后，本发明衍生物的消炎活性显示出特别有利的特征，如局部施用后，除了显示出消炎剂的一般特点外，本发明的化合物对皮肤病（例如牛皮癣等）特具疗效。另外，本发明中某些产物的利尿成分也使其在某些肾炎病症中特具效果。

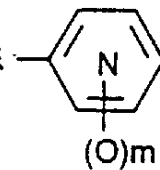
更具体地说，本发明涉及式 (I) 的衍生物：



其中 m 等于 0 或 1，

符号 ，当 m 等于 0 时代表吡啶环，

(O)m

而当 m 等于 1 时代表吡啶 N-氧化物, 吡啶体系  与基团—
 N—相连, 基团—N—
 | |
 R R

在吡啶的 2 位上或 3 位上,

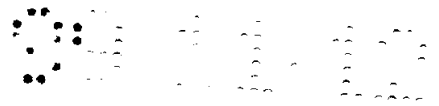
R_1 和 R_2 可以相同也可以不同, 分别选自氨基、烷基、二烷基、烷氧基、羟基、烷氧基、硝基和卤素。

R_3 和 R_4 可以相同也可以不同, 分别选自氨基、烷基、二烷基、烷氧基、羟基、烷氧基、硝基和卤素。

R 代表氢原子或烷基基团。

A 代表一单键; 这时 Het 代表选自下列化合物的基团: 吡嗪、取代吡嗪、苯并噻吩、取代苯并噻吩、4-氧代 [4H] 苯并吡喃、取代 4-氧代 (4H) 苯并吡喃、吡咯、取代吡咯、吡咯啉、取代吡咯啉、吡咯烷、取代吡咯烷、哌啶、取代哌啶、吡啶、取代吡啶、苯并吡啶、被一个或多个烷基基团所取代的苯并吡啶、苯并二氢吡啶、被一个或多个烷基基团取代的苯并二氢吡啶、3-羧基—5-烷基异噁唑、3-烷氧基羰基—5-烷基异噁唑、苯二酰亚氨基和取代苯二酰亚氨基,

或者, A 代表未取代或被一个或多个烷基基团取代的亚烷基基团, 或者代表未取代或被一个或多个烷基基团取代的亚烯基; 这时 Het 代表选自下列化合物的基团: 噻吩、取代噻吩、吡嗪、取代吡嗪、苯并噻吩、取代苯并噻吩、4-氧代 [4H] 苯并吡喃、取代 4-氧代 [4H] 苯并吡喃、吡咯、取代吡咯、吡咯啉、取代吡咯啉、吡咯烷、取代吡咯烷、哌啶、取代哌啶、吡啶、取代吡啶、苯并吡啶、被一



个或多个烷基基团取代的苯并吡喃、苯并二氢吡喃、被一个或多个烷基基团取代的苯并二氢吡喃，3—羧基—5—烷基异噁唑、3—烷氧基羰基—5—烷基异噁唑、苯二酰亚氨基和取代苯二酰亚氨基。

X 代表氧原子、硫原子、亚氨基基团或被选自烷基、烷氧基、羟基、氨基、芳烷氧基和芳氧基的基团所取代的亚氨基基团，式 I 衍生物的对映体和非对映体及其与药物上可接受的酸或碱的加成盐，

除了其它地方提及的，可以理解为。

—与噻吩、吡嗪、苯并噻吩、4—氧化 [4H] 苯并吡喃、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、哌啶、吡啶、苯二酰亚氨基体系相关的术语“取代”意味着，这些体系被选自烷基、烷氧基、三氟甲基、羟基、卤素、硫羟基和烷硫基的一个或多个基团所取代，

—术语“烷基”、“烷氧基”、“亚烷基”是指含有 1—6 个碳原子的线性或分支的基团，

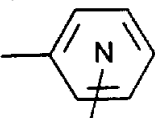
—术语“芳基”是指苯基或萘基，

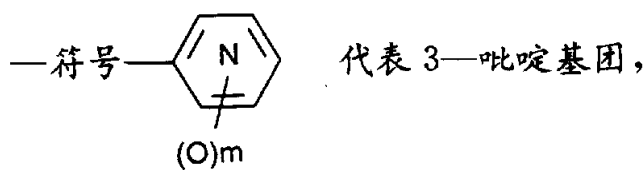
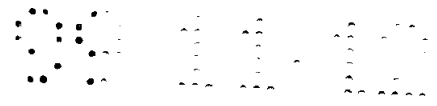
—术语“亚烯基”是指含有 2—6 个碳原子的线性或分支的不饱和链。

在可加入到式 (I) 的化合物中而生成盐的药物上可接受的酸中，可有下列几种：盐酸、硫酸、酒石酸、马来酸、富马酸、草酸、甲磺酸和樟脑酸，没有任何限制因素。

在为使本发明的化合物成盐而使用的药物上可接受的碱中，可提及的例子有氢氧化钠、氢氧化钾、三乙胺、二乙胺、乙醇胺或二乙醇胺、精氨酸和赖氨酸。

本发明特别涉及式 (I) 的化合物，其中：

—符号  代表 2—吡啶基团，
(O)_m



—取代基 R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 中的两个代表甲基，

—R 代表氢，

—X 代表硫，

—X 代表亚氨基基团，

—X 代表被羟基基团、甲氧基基团、甲基基团或氨基基团取代的亚氨基基团，

—A 代表亚甲基，

—Het 代表噻吩或取代噻吩基团，

—Het 代表吡嗪或取代吡嗪基团，

—Het 代表苯并噻吩或取代苯并噻吩基团，

—Het 代表 4—氧代 [4H] 苯并吡喃或取代 4—氧代 [4H] 苯并吡喃基团，

—Het 代表吡咯或取代吡咯基团，

—Het 代表吡咯烷或取代吡咯烷基团，

—Het 代表吡啶或取代吡啶基团，

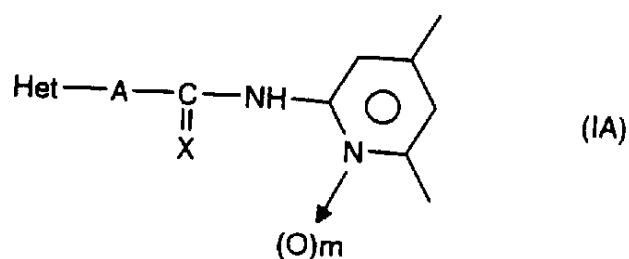
—Het 代表苯二酰亚氨基或取代苯二酰亚氨基基团

—Het 代表 3—羧基—5—甲基异恶唑基团，

—Het 代表 3—乙氧羰基—5—甲基异恶唑基团。

本发明的特殊情况涉及，例如：

●具有式 (IA) 的化合物



其中 m 代表 0 或 1, 而且

—Het 代表噻吩基团, A 代表亚甲基,

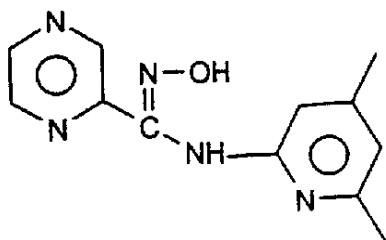
—或者 Het 代表吡嗪基团或被烷基基团取代的吡嗪基团, 而 A 为单键

X 代表氧原子、硫原子、亚氨基或被羟基、甲氧基、甲基、氨基或苄氧基取代的亚氨基, 及其对映体和非对映体及其与药物上可接受的酸的加成盐,

● 化合物 N—(4,6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺、其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐,

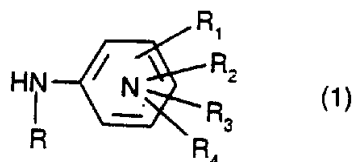
● 化合物 N—(4,6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺、其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐,

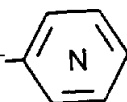
● 化合物 N—(4,6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪脒基肟, 其结构式为:



其 N—氧化物及其与药物上可接受的酸的加成盐,

● 化合物 N—(4,6—二甲基—2—吡啶基)—0—甲基 (2—吡



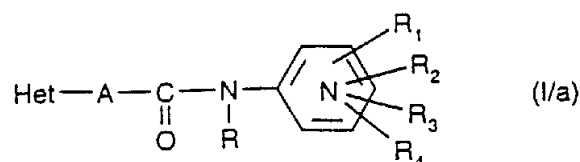
(其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和环  具有与

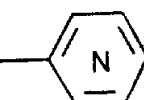
式 (I) 中的取代基相同的定义) 被用作起始原料,

● 该衍生物与式 (2) 的衍生物缩合:

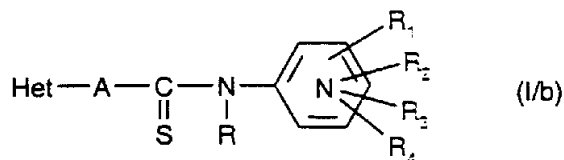


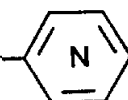
其中 Het 和 A 定义同式 (1), 得到式 (I/a) 的衍生物:



其中 Het、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和环  定义同上,

用硫代剂处理式 (I/a) 的衍生物, 得到式 (I/b) 的衍生物:

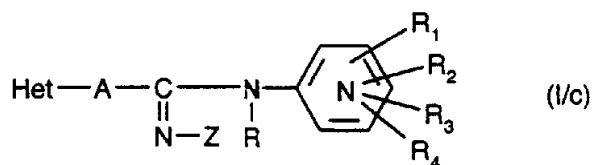


其中 Het、A、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和环  定义同上,

式 (I/b) 的衍生物与式 (3) 的衍生物缩合:

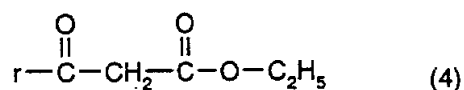


其中 Z 代表氢原子或羟基、烷基、烷氧基、氨基、芳烷氧基或芳氧基，得到式 (I/c) 的衍生物：

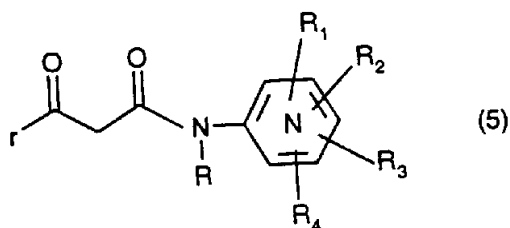


其中 Het、A、R、R₁、R₂、R₃、R₄、Z 和环 定义同上，

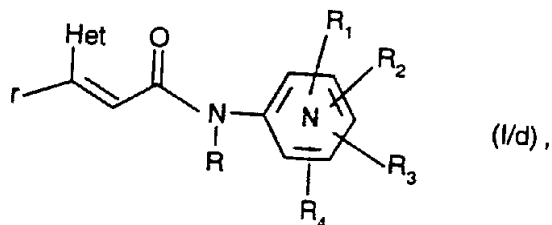
● 或者该衍生物与式 (4) 的化合物反应：

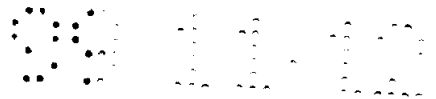


其中 r 为烷基，以得到式 (5) 的化合物：



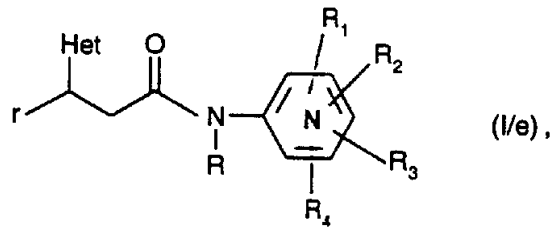
其中 r、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，该化合物与式 Het—H [其中 Het 定义同式 (I)] 反应，以得到式 (I/d) 的化合物，





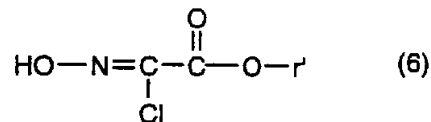
其中 Het、r、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，

如果需要的话，可通过例如氢硼化钠的作用来还原式 (I/d) 的化合物，得到式 (I/e) 的化合物

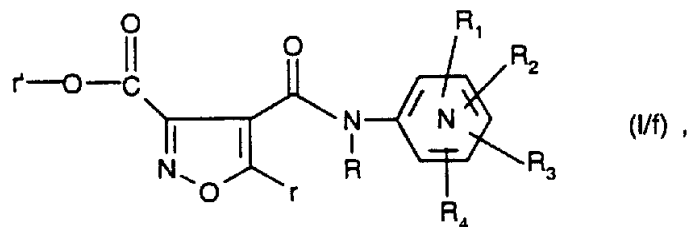


其中 Het、r、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上。

或者，该复合物（当 Het 代表吡咯烷基时）可与式 (6) 的氯脒基乙酸烷基酯反应：

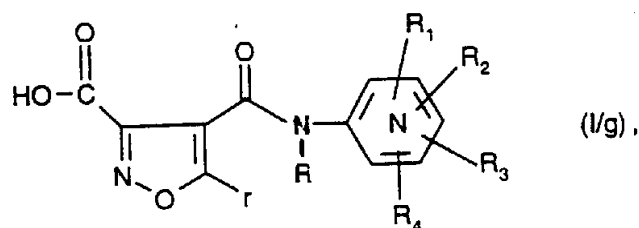


其中 r¹ 为烷基，得到式 (I/f) 的化合物：



其中，r、r¹、R、R₁、R₂、R₃ 和 R₄ 定义同上，

如果需要的话，式 (I/f) 的化合物可与氢氧化锂反应，以得到式 (I/g) 的化合物：



其中，r、R、R₁、R₂、R₃和R₄定义如上，

如果需要的话，可通过过氧从氨水溶液的作用将式 (I/a)、(I/b)、(I/c)、(I/d)、(I/e)、(I/f) 和 (I/g) 的衍生物转化为吡啶 N—氧化物，

可将构成式 (I) 衍生物组的式为 (I/a)、(I/b)、(I/c)、(I/d)、(I/e)、(I/f) 和 (I/g) 的衍生物及其 N—氧化物，式 (I) 衍生物的对映体和非对映体分离，并与药物上可接受的酸或碱加成盐。

式 (I) 的化合物具有良好的药理学特性。

对这些特性的研究确已表明，式 (I) 的衍生物无毒，并具有消炎活性（在局部和全身均显示出活性）和利尿活性。

在治疗急、慢性关节炎和某些病症（例如炎性风湿病、类风湿多关节炎、类风湿脊椎炎、关节病、关节风湿病和腰痛）方面，上述活性范围使本发明的化合物具有很好疗效。就其局部活性而言，本发明的化合物在治疗某些皮肤病（例如牛皮癣和湿疹）方面疗效很好。除此之外，在利尿活性方面，本发明的化合物在治疗肾炎病症、肾炎、肾小球性肾炎和肾盂肾炎上亦疗效显著。

本发明的另一个主题是含有式 (I) 化合物或其与药物上可接受的酸或碱的加成盐之一以及一种或多种药理学上可接受的赋形剂的药物组合物。

在本发明的药物组合物中，作为实例和以非限制性方式可特别

提及的有适于口服、肠胃外、鼻内、直肠、经舌、眼内、透皮、经皮或肺部给药的制剂，特别是注射制剂、气雾剂、滴眼剂、滴鼻剂、栓剂、普通、胶衣或糖衣片剂、明胶胶囊剂、扁囊剂、乳油、软膏和皮肤凝胶剂。

合适的剂量因患者的年龄、性别及体重、给药途径、疾病的性质及与此相关的治疗而有所不同，其变化范围为每 24 小时 1mg~5g, 优选为每 24 小时 1mg—100mg, 更优选为每 24 小时 1~10mg, 例如 10mg。

以下实施例可阐述本发明，但绝不限制本发明。

红外光谱以含约 1% 待分析产物的溴化钾錠剂进行。

所使用的原料是商业上可得到的或是本领域的技术人员能文献和构成本发明的一部分，但可用于制备本发明的某些产物的制备方法得到。

制备：5—溴—2, 3—二氨基 4, 6—二甲基吡啶

步骤 A：2—氨基—5—溴—4, 6—二甲基吡啶

将 6.1g (50mmol) 的 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶溶解于 50ml 的乙酸中。在 50ml 的乙酸中加入 8g (50mmol) 的溴，使用滴液漏斗逐滴加入该溶液。使反应介质恢复到室温并持续搅拌 3 小时。将混合液在冰浴中冷却、然后加入 40% 的 NaOH, 直至 pH 值呈碱性为止。将混合液过滤并干燥。将残余物溶解于少量异丙醚中，然后在硅胶柱上进行层析，用异丙醚洗脱。收集预期产物，形态为白色结晶。该产物用无水乙醇进行重结晶。

产率：69%

步骤 B：2—氨基—5—溴—4, 6—二甲基—3—硝基吡啶

将步骤 A 中得到的产物 4g (20mmol) 溶解于 16ml 的浓硫酸中，同时搅拌并在冰中冷却。将溶液升温至 55℃，逐滴加入 1.3ml 的浓硝酸，使温度维持在 55—60℃。持续搅拌 20 分钟，然后将混合液倾于碎冰上。通过加入 40% 的 NaOH 使产物析出。滤出产物，用水洗涤后干燥。由此收集到 3.7g 的产物。用 95% 的乙醇对产物进行重结晶。

产率：75%

熔点：169℃

步骤 C：5—溴—2, 3—二氨基—4, 6—二甲基吡啶

将 4.1g (21.6mmol) 的 SnCl₂ 在 20ml 浓 HCl 中溶液在冰浴中冷却。逐步加入由步骤 B 中得到的产物 1.32g (5.4mmol)。在 80℃ 条件下对混合液加热 30 分钟。然后进行冷却并倾于碎冰上。在所生成的混合液中加入 NaOH 使之碱化。将所形成的沉淀物过滤，用水洗涤后干燥。由此收集到 1.06g 的白色粉末。用甲苯对产品进行重结晶。

产率：90%

熔点：183℃

实施例 1：N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺

将 9.22g 的三苯基膦、6.93ml 的三氯溴甲烷、5g 的 2—噻吩基乙酸和 8.50g 的 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶溶解于 120ml 的四氢呋喃中。对混合液进行回流并过滤，将滤液浓缩；将残留物在硅胶柱上进行层析，用二氯甲烷洗脱，所得产物用异丙醚进行重结晶。

产率：78%

熔点：124—125℃

元素组成

计算值	C63.33H	5.68N	11.36
实测值	C63.26H	5.69N	11.34

光谱特性

红外: 3265cm^{-1} VNH

核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

吡啶环:

4- CH_3 : 2.29ppm 单峰

6- CH_3 : 2.36ppm 单峰

H_3 : 7.88ppm 单峰

H_5 : 6.72ppm 单峰

CH_2-CO : 3.91ppm 单峰。

实施例 2: N-乙基-N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基乙酰胺

在二氯甲烷中溶解 3.4g 的 2-氯-1-甲基吡啶鎓碘化物, 随后再加入:

- 1.89g 的 2-噻吩基乙酸
- 2g 的 2-乙氧基-4,6-二甲基吡啶
- 4.6ml 的三乙胺

对混合液进行回流。当反应进行完全时, 将混合液过滤并蒸发至干; 提取残留物, 合并有机相并使之干燥。将溶剂蒸发掉并在二氯甲烷/乙醇混合液中对残留物进行层析。得到一油状产物。

产率: 88%

折射率: 1.561

光谱特性:

核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2-CH_3 : 三重峰, CH_3 , 3H, δ : 1.12ppm

CH_2-CH_3 : 四重峰, CH_2 , 2H, δ : 3.80ppm。

实施例 3: N—己基—N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 2, 不同的是用 2—己氨基—4, 6—二甲基吡啶代替 2—乙氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得到标题产物。

产率: 60%

折射率: 1.547

光谱特性:

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_3-CH_2 : 三重峰 3H: 0.83ppm

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$: 多重峰 6H: 1.26ppm

$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$: 多重峰 2H: 1.51ppm

CH_2-N : 三重峰 2H: 3.78ppm。

实施例 4: N—(5—溴—4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 2, 不同的是用由步骤 A 中制得的 2—氨基—5—溴—4, 6—二甲基吡啶代替 2—乙氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得

到标题产物。

重结晶溶剂: 丙酮

产率: 86%

熔点: 192°C

光谱特性:

¹H 核磁共振 (溶剂 CDCl₃)

CH₂: 单峰, 2H: 3.94ppm。

实施例 5: N—(3, 5—二溴—4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 2, 不同的是用 2—氨基—3, 5—二溴—4, 6—二甲基吡啶代替 2—乙氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得到标题产物。

熔点: 154°C。

实施例 6: N—(3, 5—二氯—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 2—氨基—3, 5—二氯吡啶代替 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得到标题产物。

重结晶: 异丙醚

产率: 33%

熔点: 144—145°C

光谱特性:

红外

3240cm⁻¹, νNH

1680cm⁻¹, νCO

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2 : 单峰 2H: 4.17ppm。

实施例 7: N-(2-氨基-5-溴-4,6-二甲基-3-吡啶基)-2-噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 5-溴-2,3-二氨基-4,6-二甲基吡啶 (制剂) 代替 2-氨基-4,6-二甲基吡啶, 得到标题产物。

重结晶溶剂: 丙酮

产率: 49%

熔点: 202°C

光谱特性:

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2 : 单峰 2H: 4.01ppm。

实施例 8: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-5-溴-2-噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 2-(5-溴)噻吩基乙酸代替 2-噻吩基乙酸, 得到标题产物。

熔点: 87°C

光谱特性:

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2 : 单峰 2H: 3.83ppm。

实施例 9: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 3—噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

重结晶: 异丙醚

产率: 65%

熔点: 123—124°C

光谱特性:

红外

1660 cm^{-1} ; νCO

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

$\text{CH}_2\text{—CO}$: 单峰 2H: 3.741ppm。

实施例 10: N—(5—溴—4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 4, 不同的是用 3—噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

重结晶: 丙酮

产率: 55%

熔点: 211°C

光谱特性:

红外

1650 cm^{-1} ; νCO

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

$\text{CH}_2\text{—CO}$: 单峰 2H: 3.76ppm。

实施例 11: N—(5—溴—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 9, 不同的是用 2—氨基—5—溴吡啶代替 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得到标题产物。

重结晶溶剂: 异丙醚

产率: 50%

熔点: 117°C

光谱特性:

红外

1665 cm^{-1} ; νCO

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2 : 单峰 2H: 3.72ppm。

实施例 12: N—(3, 5—二氯—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 9, 不同的是用 2—氨基—3, 5—二氯吡啶代替 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得到标题产物。

重结晶: 异丙醚

产率: 30%

熔点: 159—160°C

光谱特性:

红外

1680 cm^{-1} ; νCO

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2 : 单峰 2H: 3.97ppm。

实施例 13: N—(3, 5—二溴—4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 9, 不同的是用 2—氨基—3, 5—二溴—4, 6—二甲吡啶代替 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶, 得到标题产物。

熔点: 157°C。

实施例 14: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—溴—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 2—溴—3—噻吩基乙酸代替 5—溴—2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

熔点: 72°C

光谱特性:

¹H 核磁共振 (溶剂 CDCl₃)

CH₂: 单峰 2H: 3.70ppm。

实施例 15: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2, 5—二溴—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 2, 5—二溴—3—噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

熔点: 109°C

光谱特性:

¹H 核磁共振 (溶剂 CDCl₃)

CH₂: 单峰 2H: 3.64ppm。

实施例 16: N—乙基—N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 2, 不同的是用 3—噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到油状标题产物。

产率: 75%

折射率: 1, 571

光谱特性:

红外

$1650\text{cm}^{-1}\nu_{\text{C=O}}$

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

$\text{CH}_3\text{—CH}_2$: 三重峰 3H; δ : 1.12ppm

$\text{CH}_3\text{—CH}_2$: 四重峰 2H; δ : 3.33ppm

$\text{CH}_2\text{—CO}$: 单峰 2H; δ : 3.55ppm。

实施例 17: N—(2—氨基—5—溴—4, 6—二甲基—3—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程如同实施例 7, 不同的是用 3—噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

重结晶: 丙酮

产率: 50%

熔点: 194°C

光谱特性:

红外

1635 cm^{-1} ν CO

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_2 : 单峰 2H; 3.84ppm。

实施例 18: N—己基—N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 3, 不同的是用 3—噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

实施例 19: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—氯—3—苯并 [b] 噻吩基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 2—氯—3—苯并 [b] 噻吩基乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

重结晶: 异丙醚

产率: 55%

熔点: 123—124 $^{\circ}\text{C}$

光谱特性:

红外

1660 cm^{-1} ν CO

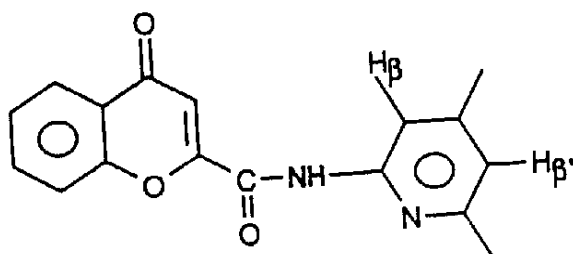
^1H 核磁共振

CH_2 : 单峰 2H; 3.91ppm。

4— CH_3 : 单峰; 3H; 2.22ppm

6— CH_3 : 单峰; 3H; 3.30ppm。

实施例 20: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—氧代 [4H] 苯并吡喃—2—基甲酰胺



实施过程同实施例 1, 不同的是用 4—氧代 [4H] 苯并吡喃—2—基羧酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

重结晶: 异丙醚

产率: 60%

熔点: 195°C

光谱特性:

¹H 核磁共振 (溶剂 CDCl₃)

Hβ¹: 单峰 1H; 6.85ppm。

Hβ: 单峰 1H; 8.02ppm。

实施例 21: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪甲酰胺

将 3g 2—吡嗪羧酸溶解于 20ml 的亚硫酸酐中。在大约 60°C 的条件下使反应物接触 30 分钟。将过量的亚硫酸酐蒸发掉, 将所得到的酐洗涤多次。

将所得到的酐溶解于 20ml 的二氯乙烷中。同时, 将 3g 2—氨基—4, 6—二甲基吡啶溶解于 30ml 的二氯乙烷中。加入 3ml 的三乙胺, 随后再加入如上制备的酐溶液。使反应物接触 60 分钟。将残

留物滤除并蒸发。在硅胶柱上对产物进行层析，用二氯甲烷洗脱。

重结晶：异丙醚

产率：75%

熔点：123—125℃

光谱特性：

红外

1690 cm^{-1} ; ν_{CO}

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_3 (4)：单峰 3H；2.37ppm

CH_3 (6)：单峰 3H；2.46ppm。

实施例 22：N—(5—溴—4,6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪甲酰胺

实施过程同实施例 4，不同的是用 2—吡嗪羧酸代替 2—噻吩基乙酸，得到标题产物。

重结晶：丙酮

产率：60%

熔点：206℃

光谱特性：

红外

1680 cm^{-1} ; ν_{CO}

^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

H (吡啶)：单峰；8.17ppm

H₆ (吡嗪)：解析的双重峰；1H；8.62ppm

H₅ (吡嗪): 双重峰: 1H; 8.83ppm, J5.6; 2.40Hz。

实施例 23: N—(3, 5—二溴—4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪甲酰胺

实施过程同实施例 5, 不同的是用 2—吡嗪羧酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题化合物。

熔点: 166°C

实施例 24: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪硫代甲酰胺

将实施例 21 中得到的产物 2.5g 和 5.31g 的 Lawesson 氏试剂溶解于 50ml 的甲苯中, 使溶液保持回流 4 小时。过滤并蒸发掉溶剂。经硅胶层析提纯产物, 用二氯甲烷洗脱。

收集产物并用异丙醚重结晶。

产率: 45%

熔点: 123°C

光谱特性:

红外

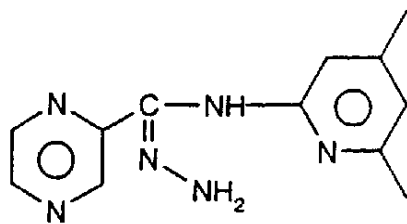
1665cm⁻¹: νC=S

¹H 核磁共振 (溶剂 DMSO—d₆)

CH₃ (4): 单峰 3H: 2.43ppm。

CH₃ (6): 单峰 3H: 2.52ppm。

实施例 25: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪甲酰胺脒



将实施例 24 的化合物 1g 溶解于 30ml 的乙醇中，在其中加入 0.6ml 的一水合肼、然后在室温下将混合液搅拌 30 分钟。将反应介质倾入冰—水中。剧烈搅拌 20 分钟后，将混合液过滤并干燥，用异丙醚对残留物进行重结晶。

产率：73%

熔点：156°C

光谱特性：

红外

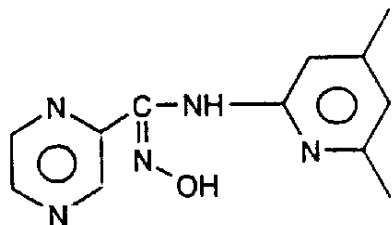
3350cm⁻¹vNH

¹H 核磁共振 (溶剂 CDCl₃)

CH₃ (4)：单峰 3H；2.25ppm。

CH₃ (6)：单峰 3H；2.40ppm。

实施例 26：N—(4,6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡嗪脒基脒



将实施例 24 中得到的衍生物 1.65g 和乙醇 45ml 加入到圆底烧

瓶中，加热使衍生物溶解，再加入 2.34g 的盐酸羟胺，随后加入溶解于 20ml 水中的 1.79g 碳酸钠。将混合液保持回流 30 分钟。将反应介质在水中稀释，过滤并干燥。收集产物并用甲醇/氯仿混合液进行重结晶。

产率: 80%

熔点: 191°C

光谱特性:

红外

3270 cm^{-1} v (HN)

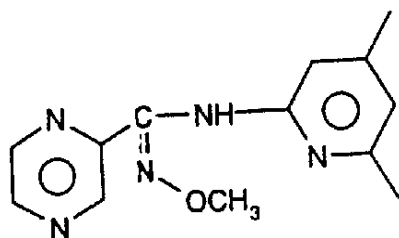
2500—2900 cm^{-1} v (OH)

^1H 核磁共振 ^1H (DMSO— d_6)

CH_3 (4): 单峰 3H; 1.80ppm。

CH_3 (6): 单峰 3H; 2.17ppm。

实施例 27: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—O—甲基—吡嗪脒基脒



实施过程同实施例 26，不同的是用盐酸甲氧基胺代替盐酸羟胺，得到标题产物。

重结晶: 甲醇

产率: 88%

熔点: 133°C

光谱特性:

红外

1610—1560 cm^{-1} : ν_{CN}

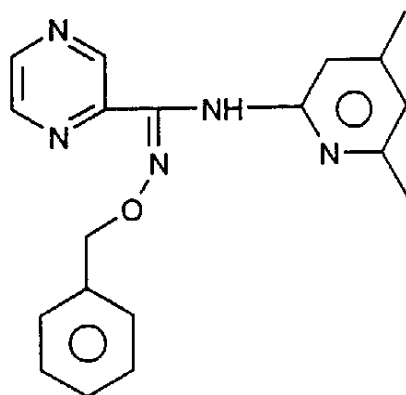
^1H 核磁共振 (溶剂 CDCl_3)

CH_3 (4): 单峰 3H; 2.10ppm

CH_3 (6): 单峰 3H; 2.15ppm

OCH_3 : 单峰 3H; 4.02ppm

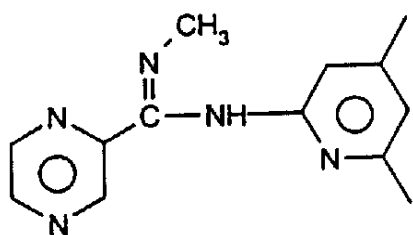
实施例 28: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—O—苄基—2—吡嗪
脒基脒



实施过程同实施例 26, 不同的是用盐酸苄氧基胺代替盐酸羟胺, 得到标题产物。

熔点: 84°C。

实施例 29: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—2—吡
嗪甲脒



将实施例 24 中得到的衍生物 1.23g 和 40% 的甲胺水溶液 1.95g 加入到含有乙醇的圆底烧瓶中。在室温下搅拌混合液，过滤并蒸发。将所得到的油状物用乙醚结晶并用异丙醚重结晶。

产率：64%

熔点：103—104℃

光谱特性：

红外

1625, 1610 cm^{-1} ;

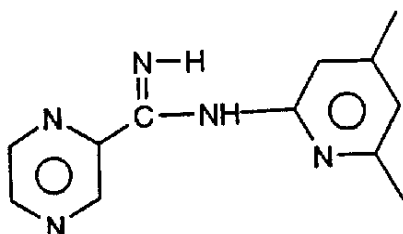
^1H 核磁共振 (溶剂 DMSO— d_6)

CH_3 (4)：单峰 3H；2.03ppm

CH_3 (6)：单峰 3H；2.18ppm

$\text{N}-\text{CH}_3$ ：单峰 3H；2.91ppm。

实施例 30：N—(4,6—二甲基—2—吡啶基)—2—吡啶甲脒



将实施例 24 中得到的产物 1.2g (4.91mmol) 和 40ml 乙醇加入到二颈圆底烧瓶中。一股氨气冒出。将不溶物过滤掉并将溶剂蒸发掉。残留物用异丙醚重结晶。

产率: 95%

熔点: 148°C

光谱特性:

红外

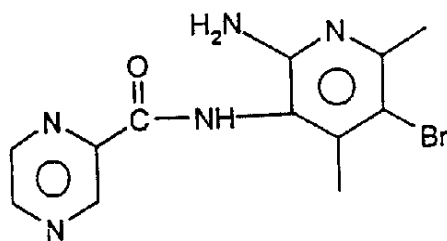
$\nu_{\text{CN}} 1625, 1600\text{cm}^{-1}$

^1H 核磁共振 (CDCl_3)

CH_3 (4) 单峰 3H; 2.31ppm

CH_3 (6) 单峰 3H; 2.49ppm。

实施例 31: N-(2-氨基-5-溴-4,6-二甲基-3-吡啶基)-2-吡嗪甲酰胺



实施过程同实施例 7, 不同的是用 2-吡嗪羧酸代替 2-噻吩基乙酸, 得到标题产物。

产率: 52%

熔点: 224°C

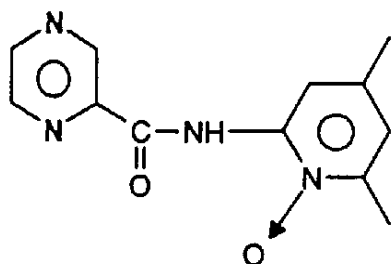
光谱特性:

^1H 核磁共振 (CDCl_3)

CH_3 (4): 单峰 3H; 2.35ppm

CH_3 (6): 单峰 3H; 2.56ppm

实施例 32: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-吡嗪甲酰胺 N-氧化物



将 10ml 的冰乙酸溶液和 0.7ml 的过氧化氢水溶液 (35%) 在不断搅拌下加入到 1g 由实施例 21 中得到的化合物中。将反应介质在 70°C 下加热 7 小时、然后在减压和低温条件下浓缩。

将残留物冷却。滤除所得到的白色固体。用冰水洗涤、干燥后，经硅胶层析法进行提纯。残留物用二氯甲烷/异丙醚混合液重结晶。

产率: 66%

熔点: 210°C

光谱特性:

红外

1225cm^{-1} ; νNO

^1H 核磁共振 (CDCl_3)

H_6 : 解析的双重峰, 1H, H_6 。

实施例 33: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基乙酰胺 N-氧化物

实施过程同实施例 32, 不同的是用 N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基乙酰胺 (得自实施例 1) 代替 N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-吡嗪甲酰胺 (得自实施例 21), 得到标题产物。

熔点: 154—155°C。

实施例 34: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-噻吩基乙酰胺 N-氧化物

实施过程同实施例 32, 不同的是使用由实施例 9 中得到的化合物, 得到标题产物。

熔点: 154°C。

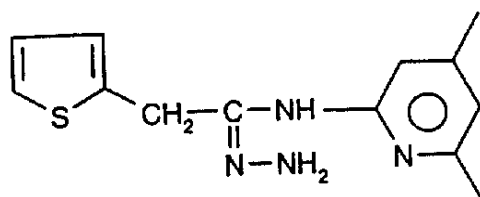
实施例 35—41:

实施过程同实施例 24—30, 不同的是用 N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基乙酰胺作为起始物, 分别得到下列化合物:

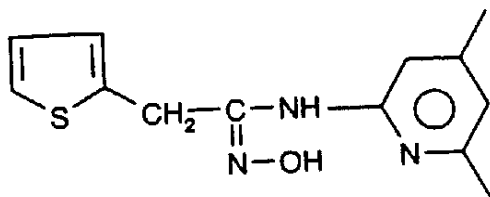
实施例 35: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基硫代乙酰胺

熔点: 64°C

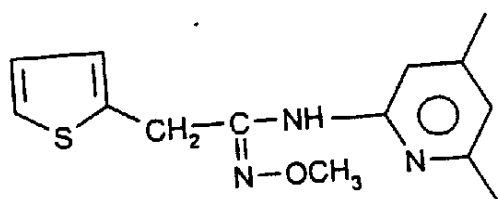
实施例 36: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基乙酰胺脒



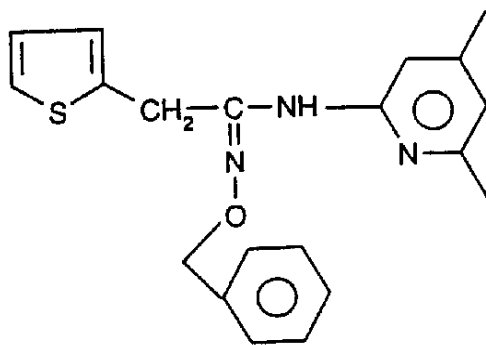
实施例 37: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-2-噻吩基乙酰氨基脒



实施例 38: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-O-甲基-2-噻吩基乙酰氨基脒

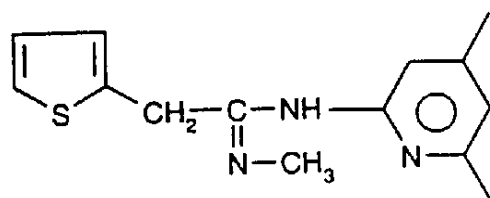


实施例 39: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-O-苄基-2-噻吩基乙酰氨基脒

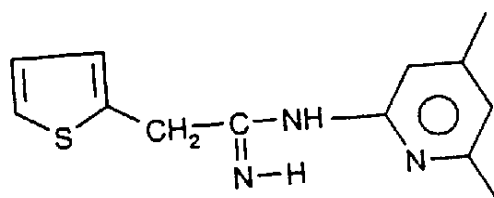


熔点: 87°C

实施例 40: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—2—噻吩基乙脒



实施例 41: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙脒



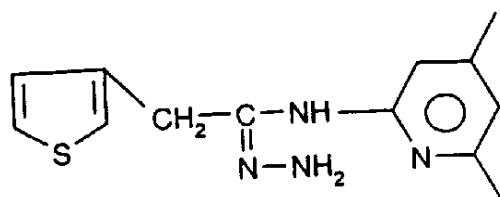
实施例 42—48:

实施过程同实施例 24—30, 不同的是用 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺作为起始物, 分别得到下列化合物:

实施例 42: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺

熔点: 69°C

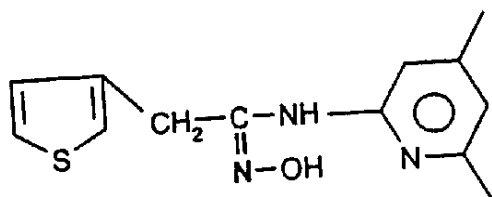
实施例 43: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺



实施例 44: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-噻吩基乙酰

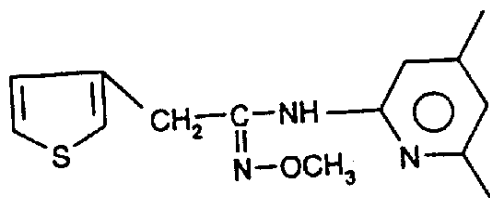
氨基脒

熔点: 131°C



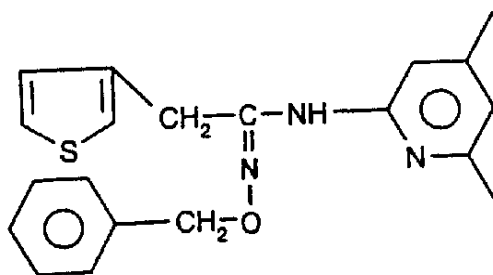
实施例 45: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-噻吩基-O-

甲基乙酰胺氨基脒

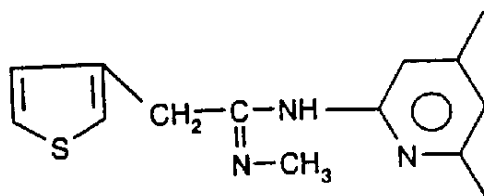


实施例 46: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-噻吩基-O-

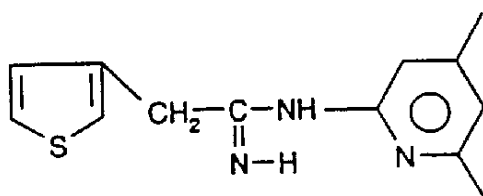
苄基乙酰胺氨基脒



实施例 47: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—
噻吩基乙脒



实施例 48: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙脒

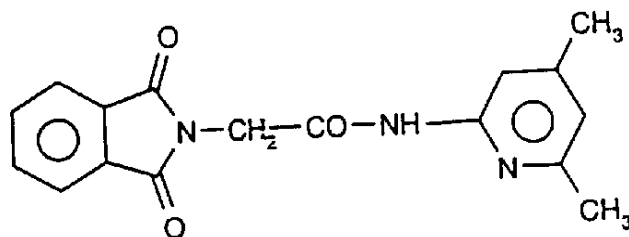


实施例 49: N—(4, 6—二甲基—5—硝基—2—吡啶基)—2—吡嗪
甲酰胺

实施过程同实施例 22, 不同的是用 2—氨基—5—硝基—4, 6—
二甲基—吡啶作为起始物, 得到标题产物。

熔点: 158°C

实施例 50: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—苯二酰亚氨基乙酰
胺。



实施过程同实施例1，不同的是用2-苯二酰亚氨基乙酸代替2-噻吩基乙酸、得到标题产物。

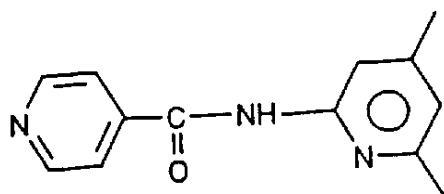
熔点: 212—213°C

光谱特性:

¹H 核磁共振 (溶剂 CDCl₃)

CH₂: 单峰; 2H: 4.54ppm

实施例 51: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶甲酰胺



实施过程同实施例1，不同的是用4-吡啶羧酸代替2-噻吩基乙酸，得到标题产物。

熔点: 142°C

实施例 52: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—(2—甲硫基—3—吡啶基) 乙酰胺

实施过程同实施例1，不同的是用2-甲硫基—3-吡啶羧酸代替2-噻吩基乙酸，得到标题产物。

熔点: 164°C

实施例 53: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—(2—羟基—3—吡啶基) 甲酰胺

实施过程同实施例1，不同的是用2-羟基—3-吡啶羧酸代替

2-噻吩基乙酸，得到标题产物。

熔点：245°C

实施例 54：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-(2-氯-3-吡啶基) 甲酰胺

实施过程同实施例 1，不同的是用 2-氯-3-吡啶羧酸代替 2-噻吩基乙酸，得到标题产物。

熔点：91°C

实施例 55：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-甲酰胺

实施过程同实施例 1，不同的是用 2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-羧酸代替 2-噻吩基乙酸，得到标题产物。

实施例 56—62：

实施过程同实施例 24—30，不同的是用 N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-乙酰胺 (实施例 19 的化合物) 作为起始物，分别得到下列化合物：

实施例 56：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-硫代乙酰胺

实施例 57：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-乙酰胺脞

实施例 58：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-乙酰氨基脞

实施例 59：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-O-甲基-2-氯苯并 [b] 噻吩基-3-乙酰氨基脞

实施例 60：N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-O-苄基-2-

氯苯并 [b] —噻吩基—3—乙酰氨基脒

实施例 61: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—
2—氯苯并 [b] —噻吩基—3—乙脒

实施例 62: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—氯苯并
[b] 噻吩基—3—乙脒

实施例 63: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—氧代
[4H] 苯并吡喃—2—基—乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 4—氧代 [4H] 苯并吡喃—2—
基—乙酸代替 2—(噻吩—2—基) 乙酸, 得到标题产物。

实施例 64—70:

实施过程同实施例 24—30, 不同的是用 N—(4, 6—二甲基—
2—吡啶基)—4—氧代 [4H] 苯并吡喃—2—基—甲酰胺 (得自实施
例 20) 作为起始物, 分别得到下列化合物:

实施例 64: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—氧代
[4H] 苯并吡喃—2—基硫代甲酰胺

实施例 65: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—氧代
[4H] 苯并吡喃—2—基甲酰胺脒

实施例 66: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—氧代
[4H] 苯并吡喃—2—基脒基脒

实施例 67: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—O—甲基—4—
氧代 [4H] 苯并吡喃—2—基脒基脒

实施例 68: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—O—苄基—4—
氧代 [4H] 苯并吡喃—2—基脒基脒

实施例 69: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—4—

氧代 [4H] 苯并吡喃—2—基甲脒

实施例 70: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—氧代

[4H] 苯并吡喃—2—基甲脒

实施例 71—77:

实施过程同实施例 24—30, 不同的是用 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶甲酰胺 (实施例 51 的化合物作为起始物, 分别得到下列化合物:

实施例 71: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶硫代甲酰胺

实施例 72: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶甲酰胺

脒

实施例 73: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶脒基脒

实施例 74: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶基—O—

甲基脒基脒

实施例 75: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶基—O—

苄基脒基脒

实施例 76: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—

4—吡啶甲脒

实施例 77: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶甲脒

实施例 78: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—4—吡啶乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 4—吡啶乙酸代替 2—噻吩基乙酸, 得到标题产物。

实施例 79: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基丙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 3—噻吩基丙酸作为起始物, 得到标题产物。

实施例 80: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基丁酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 3—噻吩基丁酸作为起始物, 得到标题产物。

实施例 81: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基丙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用 3—噻吩基丙酸作为起始物, 得到标题产物。

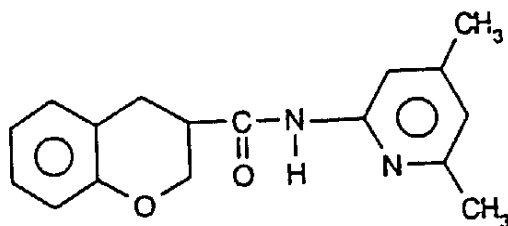
实施例 82: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基) 苯并吡喃—3—基甲酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用苯并吡喃—3—基羧酸作为起始物, 得到标题产物。

实施例 83: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基) 苯并吡喃—3—基乙酰胺

实施过程同实施例 1, 不同的是用苯并吡喃—3—基乙酸作为起始物, 得到标题产物。

实施例 84: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—苯并二氢吡喃基甲酰胺



实施过程同实施例 1, 不同的是用苯并二氢吡喃—3—基羧酸作为起始物, 得到标题产物。

实施例 85: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—苯并二氢吡喃基

乙酰胺

实施过程同实施例1，不同的是用苯并二氢吡喃—3—基乙酸作为起始物，得到标题产物。

实施例86: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—吡嗪甲酰胺

实施过程同实施例2，不同的是用5—甲基—2—吡嗪羧酸代替2—噻吩基乙酸和用2—氨基—4, 6—二甲基吡啶代替2—乙氧基—4, 6—二甲基吡啶，得到白色粉末状的标题产物，用乙酸乙酯/氯仿混合液(7/3)进行重结晶。

熔点: 169°C

实施例87—93:

实施过程同实施例24~30，不同的是用N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—吡嗪甲酰胺(实施例86的化合物)作为起始物，分别得到下列化合物

实施例87: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—吡嗪硫代甲酰胺

重组晶: 异丙醚/石油醚 9/1

产率: 43%

熔点: 129°C

光谱特性:

红外

3260 cm^{-1} : νNH

^1H 核磁共振(CDCl_3)

CH_3 (吡嗪的第5位): 单峰, 3H, 2.67ppm

实施例 88: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—
吡嗪甲酰胺脒

实施例 89: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—
吡嗪甲酰胺脒

熔点: 173°C

实施例 90: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—
吡嗪基—O—甲基—甲酰胺脒

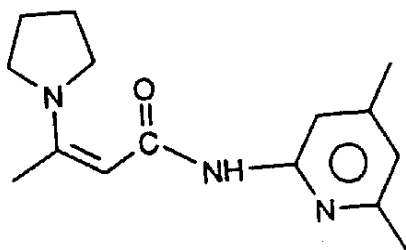
熔点: 137°C

实施例 91: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—吡嗪
基—O—苄基—甲酰胺脒

实施例 92: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—N'—甲基—
5—甲基—2—吡嗪甲脒

实施例 93: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—5—甲基—2—
吡嗪甲脒

实施例 94: N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—(1—吡咯
烷基)—2—丁酰胺

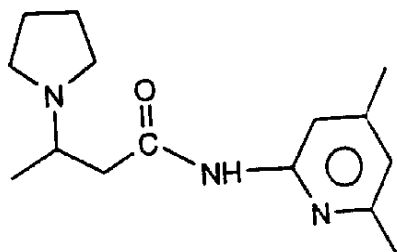


将 4.52g (23.6mmol) 的 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—
2—乙酰乙酰胺 (通过将吡啶和乙酰乙酸乙酯缩合而得到)、2.02g
(28.6mmol) 的吡咯烷和 55ml 的苯加入到 250ml 的圆底烧瓶中, 烧
瓶上配有 Dean—stark 装置。将混合液回流加热 1 小时。蒸发掉溶剂。

用异丙醚洗涤晶体。收集淡褐色的标题产物。

熔点: 132°C

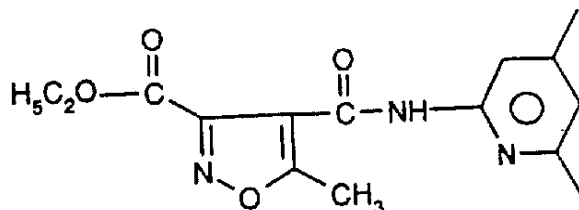
实施例 95: N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-3-(1-吡咯烷基)丁酰胺



将实施例 94 中得到的化合物 1.37g (5.3mmol) 和甲醇 60ml 加入到 250ml 的圆底烧瓶中。缓慢加入硼氢化钠 1g (27mmol)。在室温下将混合液搅拌 1 个半小时。蒸发掉溶剂，用水溶解残留物。用二氯甲烷提取该混合液。

蒸发有机提取物并通过硅胶柱层析提纯粗产物，洗脱液为二氯甲烷/乙醇混合液 (90/10)。所得到的产物具粘性并缓慢结晶。

实施例 96: N-(4, 6-二甲基-2-吡啶基)-(3-乙氧羰基-5-甲基-4-异噁唑基)甲酰胺



将实施例 94 中得到的化合物 3.5g (13.51mmol) 于 30ml 二氯甲烷中的溶液冷却至 0°C。一次加入氯肟基乙酸乙酯 2.62g。在 0°C 下持续搅拌 3 小时。将反应介质倾入水中，用二氯甲烷提取混合液。用 5% 的盐酸溶液洗涤有机相，然后再用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将

溶液干燥并蒸发掉溶剂。通过硅胶柱层析提纯产物，洗脱液为异丙醚。得到的产物为白色晶体。

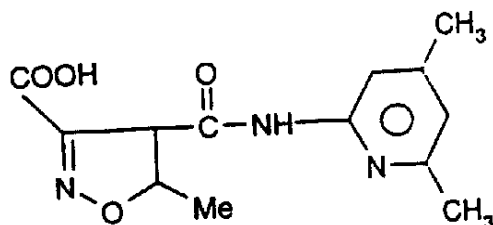
熔点: 108°C

光谱特性:

¹H 核磁共振 (CDCl₃)

CH₂: 双重峰 2H; 4.60ppm

实施例 97: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)(3-羧基-5-甲基-4-异噁唑基)-甲酰胺



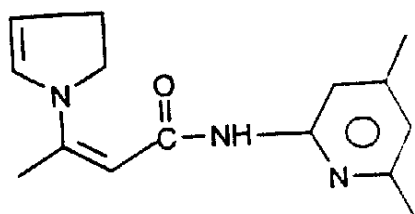
将 0.27g (11.5mmol) 氢氧化锂于 3ml 水和 15ml 甲醇中的溶液冷却至 -15°C。在不断搅拌下缓慢加入由实施例 96 中得到的产物 1.5g (5.19mmol)。持续搅拌 1 小时。用稀盐酸溶液使混合液酸化。升温至 0°C 并继续搅拌 30 分钟。过滤混合液并收集白色粉末状标题产物，用叔丁基甲基醚洗涤。

熔点: 183°C

实施例 98: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-哌啶基-2-丁酰胺

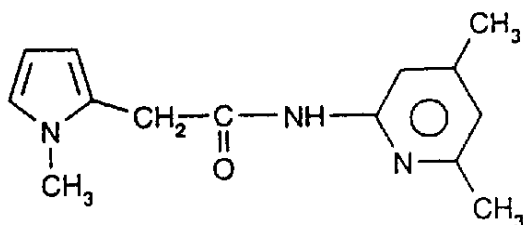
实施过程同实施例 94，不同的是用哌啶代替吡咯烷，得到标题产物。

实施例 99: N-(4,6-二甲基-2-吡啶基)-3-吡咯啉基-1-基-2-丁酰胺



实施过程同实施例 94，不同的是用吡咯啉代替吡咯烷，得到标题产物。

实施例 100: N (1, 6-二甲基-2-吡啶基) - (1-甲基-2-吡咯基) 乙酰胺



实施过程同实施例 1，不同的是用 1-甲基-2-吡咯基乙酸代替 2-噻吩基乙酸，得到标题产物。

熔点: 85°C

对本发明衍生物的药理研究

实施例 A: 对急性中毒的研究

从 650mg, kg⁻¹ 的剂量给每批 8 只小鼠 (26±2 克) 口服本发明的化合物，之后对急性中毒进行评估。在第一天中定时观察这些动物并在服药之后的两星期内每天进行观察。

本发明的化合物看起来完全无毒性。按剂量 650mg, kg⁻¹ 服用后未观察到死亡现象。按此剂量服用后亦无疾病发生。

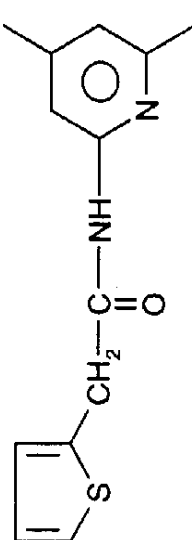
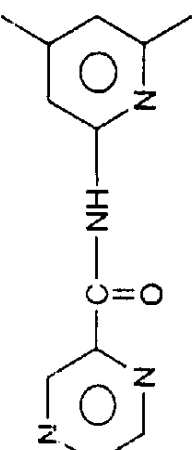
实施例 B: 对消炎活性的研究

所采取的方法为使用角叉藻聚糖的足部水肿方法。操作程序如下：将1%的角叉藻聚糖于0.2ml 9%盐水中的溶液，注入 Sprague-Dawley 大鼠（平均重量为250g）的右脚底中。在1小时后和2小时后利用体积描记器测量鼠下体积。

在施用角叉藻聚糖之前30分钟，口服本发明的化合物、服用剂量为10mg/kg。将盐水注入大鼠的左足底中，做为实验对照。

相对于左足的体积而言，本发明的化合物使降低右足的体积增加成为可能（表1）。

表 1

化合物	抑制百分比	
	1小时	2小时
 <p>实施例 1</p>	63 %	70 %
 <p>实施例 2</p>	55 %	64 %
消炎痛	24 %	64 %

本发明的化合物从1小时起可强烈抑制因角叉藻聚糖引起的炎症，其活性比消炎痛更好，消炎痛作为参照物，在相同条件下服用。

实施例C：对利尿活性的研究

使用多组禁食的大鼠，每组3只。每组大鼠口服蒸馏水，剂量为25ml/kg (P.O)，同时按3mg/kg服用本发明的产物。

在服用后6小时期间测量尿量。

这样，与未处理的大鼠相比，实施例25的化合物可使尿量增加2.8倍。

按剂量为5mg/kg口服作为参照物的呋喃苯胺酸，可使尿量增加3倍。

因此，本发明产物的利尿效果可与呋喃苯胺酸相比。

实施例D：抗急性皮炎（局部）活性的证明

在给小鼠施用赋形剂（95%乙醇）或该药剂（1mg）后30分钟，在小鼠的右耳前侧和背侧局部施用佛波醇酯（佛波醇12—肉豆蔻酯13—乙酸酯）（5 μ g）。施用后6小时测量小鼠左、右耳（水肿）厚度的差别。

将一组动物局部施用95%乙醇，计算对与此相关的皮炎抑制的百分率。实施例1的化合物用量为1mg/每耳）使炎症减少63%。作为参照物的消炎痛（剂量为2.5mg/每耳）使炎症减少67%。

实施例E：在对耳部反复施用佛波醇酯（pMA）15天建立的慢性炎症模型（牛皮癣的“有关”模型）中的治疗活性和反复局部施用后的活性。

在第0、2、4、7、9、11和14天，在小鼠的右耳前部和背部局

部施用佛波醇酯(1 μ g)。每天局部施用2次赋形剂或该药剂,在第7、8、9、10、11、12、13和14天;而在第15天施用1次。在第7、9、11和14天,在施用佛波醇酯之前和之后30分钟施用赋形剂或该药剂。

测定两个参数:

1. 每天及在第0、2、4、7、9、11和14天,反复施用佛波醇酯后6小时,左、右耳厚度的差异。

在反复施用佛波醇酯后和在15天后,鼠耳厚度不仅反映出皮肤组织中存在水肿和淋巴细胞及单核细胞—巨噬细胞嗜中性类型细胞的浸润(炎症),而且反映出表皮厚度的增加(继角质细胞增殖之后的表皮畸形生长)。这两种过程构成了牛皮癣的生理病理基础。

2. 在第10天左、右耳重量的差异。在这种慢性模型中,在反复施用佛波醇酯后15天,抑制环氧合酶的标准消炎剂(消炎痛和吡氧噻嗪)局部无活性,不过,目前用于治疗牛皮癣的医药产品(环胞多肽A和皮质激素类)局部具有活性。

这样,将环胞多肽A和氢化可的松用做参考药物。服用乙醇组做为对照。

在局部,治疗和反复使用上,本发明的产物在第8天—第10天可抑制因反复施用佛波醇酯而引起的小鼠右耳慢性发炎(一方面通过左、右耳厚度差异来测量,另一方面,通过在15天处死动物后两耳的重量差异来测量)。

例如,在0.5mg/每耳的剂量下,实施例17的化合物可使差异降低60%,重量差异38%。

实施例F: 对抗大鼠关节炎类型之活性的研究

使用多组 Lewis 大鼠做实验，每组 5 只雄鼠或雌鼠，体重为 130—150g。第 1 天在鼠的右后足遮下区域注射 0.3mg 杀伤结核分枝杆菌 0.1cm³ 的矿物油中的悬浮液（弗氏完全佐剂，CFA）。在第 0、1、5、14 和 18 天通过水置换测量后足的体积。在第 0 和第 18 天对大鼠称重。将试验产物悬浮于羧甲基纤维素中，在第 1 天至第 5 天连续 5 天口服。同时，设置对照组，以排除因处置动物引起的假象。用参考产物（氢化可的松）处理的组使该试验得到证实。

在第 18 天，实施例 1 的化合物可使鼠右后足的体积降低 47%。

在这个模型中，本发明的产物具有强有力的抑制作用，使其成为治疗关节炎的令人感兴趣的候选药物。

药物组合物

实施例 A：治疗炎症和肾病的片剂

含有 10mg 剂量 N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺的化合物

1000 片的制备配方

N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—3—噻吩基乙酰胺	10g
小麦淀粉	35g
玉米淀粉	65g
乳糖	65g
硬脂酸锰	2g
二氧化硅	1g
羧丙基纤维素	2g

实施例 B：用于治疗牛皮癣并含有 A 1% 剂量的 N—(4, 6—二甲基

—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺的软膏

100kg 的制备配方

N—(4, 6—二甲基—2—吡啶基)—2—噻吩基乙酰胺 1000g

100kg 的足量赋形剂

(十六烷醇、十八烷醇、异丙醇；羊毛酯，聚乙二醇硬脂酸酯，蒸馏过的普通桂樱水)。