

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94109419.7

[51]Int.Cl⁶

C07D239/42

[43]公开日 1995年9月27日

[22]申请日 94.8.12

[30]优先权

[32]93.8.13 [33]JP[31]222085/93

[71]申请人 日本农药株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 永峰政志 山本健二 堀内谦治
松井良光 吉田正德[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 徐汝翼

C07D213/75 A61K 31/505

A61K 31/44

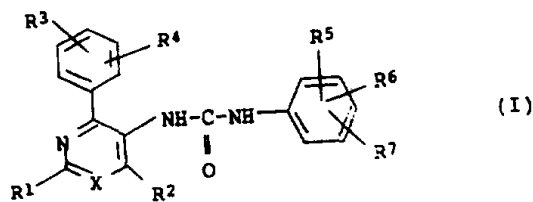
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 嘧啶和吡啶衍生物,它们的生产和应用

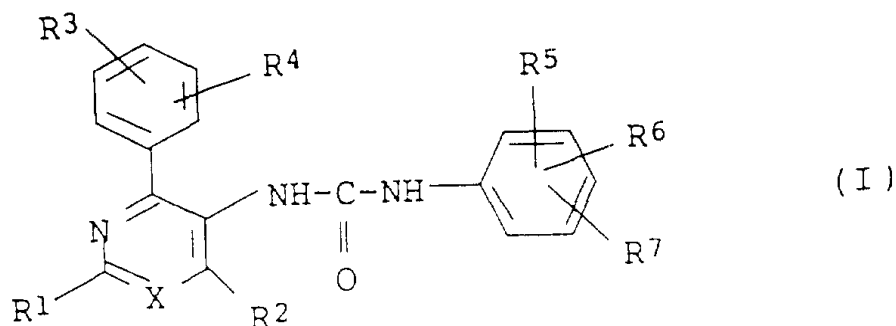
[57]摘要

本发明涉及通式(I)代表的化合物(其中R¹是一个低级烷基类似基团, R²是一个低级烷基或类似基团, R³和R⁴可以是相同或不相同的,代表卤原子或类似的原子, R⁵、R⁶和R⁷可以是相同或不相同的,代表卤原子或类似的原子, X是=N-或=CH-)或它们的药物上可接受的盐类,它们对酰基—辅酶A, 胆固醇O-酰基转移酶具有抑制作用;本发明也涉及生产所说的化合物的方法和所说化合物的应用。



权 利 要 求 书

1. 一种由下列通式(I)代表的嘧啶或吡啶衍生物:



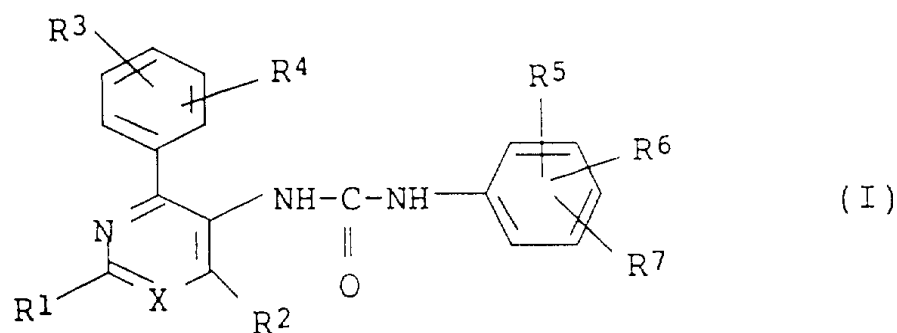
[其中 R¹ 是一个低级烷基、低级环烷基,低级烷氧基,其上可被一个或多个低级烷基取代的脂肪环状氨基,其上可被一个或多个卤原子取代有苯基;R² 是一个氢原子或低级烷基;R³ 和 R⁴ 可以是相同或不相同的,代表氢原子,卤原子,低级烷基,低级卤代烷基,低级烷氧基或低级烷硫基;R⁵,R⁶ 和 R⁷ 可以是相同或不相同的,代表氢原子,卤原子、低级烷基,低级卤代烷基,低级烷氧基,低级烷硫基或低级二烷基氨基,X 是 =N- 或 =CH-]或它们的药物上可接受的盐类。

2. 权利要求 1 的嘧啶或吡啶衍生物或它们的的上可接受的盐类,其中 R¹ 是低级烷基,低级环烷基,低级烷氧基,其上可被一个

或多个低级烷基取代的脂肪环状氨基, 或一个苯基; R^2 是一个氢原子或低级烷基; R^3 是一个氢原子, 卤原子低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级烷硫基; R^4 是一个氢原子; R^5 和 R^6 可独立地是一个低级烷基; R^7 是一个氢原子。

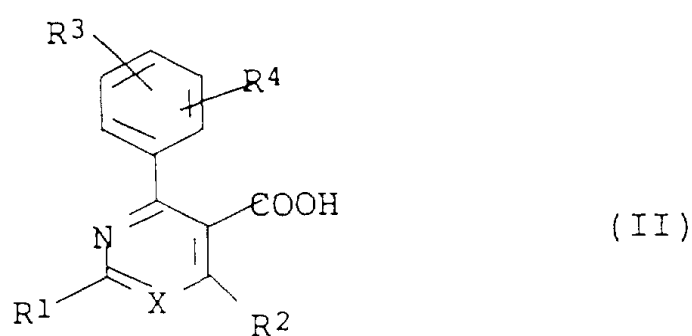
3. 权利要求 1 或 2 的嘧啶或吡啶衍生物或它们的药物上可接受的盐类, 其中 R^1 是一个环己基, 哌啶基, 吗啉基或苯基; R^2 是一个氢原子或低级烷基; R^3 是一个氟原子, 氯原子, 低级烷基, 低级卤代烷基或低级烷硫基; R^4 是一个氢原子, R^5 和 R^6 独立地是一个低级烷基。

4. 一种生产通式 (I) 代表的化合物的方法:

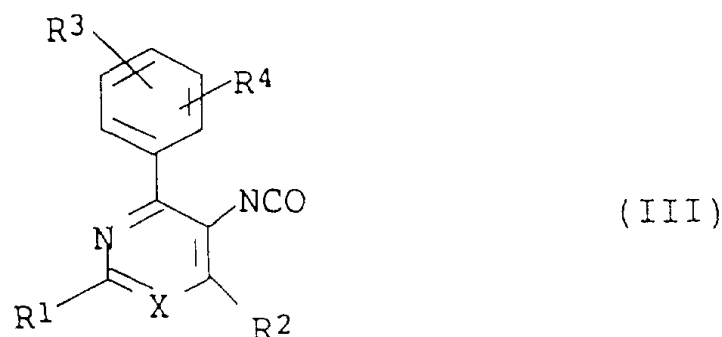


[其中 R^1 是一个低级烷基、低级环烷基, 低级烷氧基, 脂肪环状氨基(其上可被一个或多个低级烷基所取代)或一个苯基; R^2 是一个

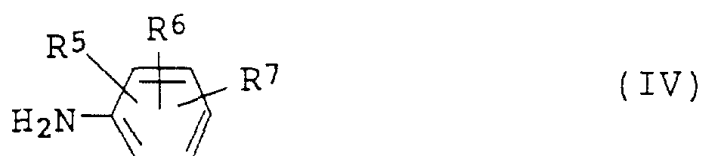
氢原子或低级烷基； R^3 和 R^4 可以是相同或不相同的，代表一个氢原子，卤原子，低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基或低级烷硫基； R^5, R^6 和 R^7 可以是相同或不相同的，代表氢原子，卤原子、低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级烷硫基或低级二烷基氨基， X 是 $=N-$ 或 $=CH-$] 它包括把下列通式 (II) 代表的化合物：



(其中 R^1, R^2, R^3, R^4 和 X 的定义同上) 与二苯基磷酰基叠氮化物进行反应，形成下列具有通式 (III) 代表的化合物：

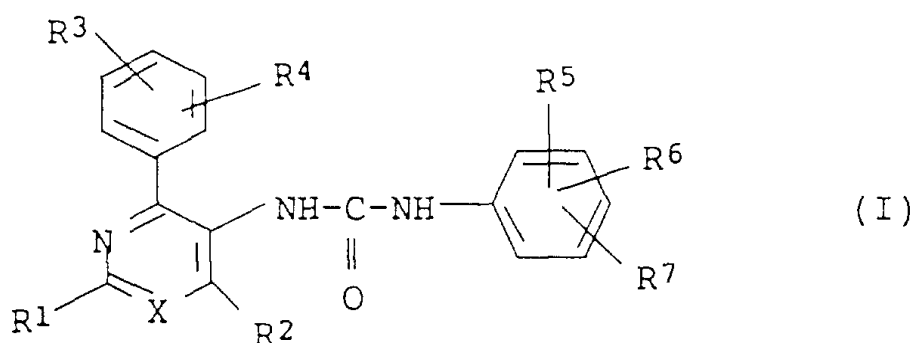


(其中 R^1, R^2, R^3, R^4 和 X 的定义同上); 然后把这化合物经折离或无需折离, 与下列通式(IV)代表的化合物进行反应:



(其中 R^5, R^6, R^7 的定义同上)。

5. 一种 *ACAT* 抑制剂, 它含有作为活性组份的下列通式(I)代表的嘧啶或吡啶衍生物:



[其中 R^1 是一个低级烷基、低级环烷基, 低级烷氧基, 脂肪环状氨基(其上可被一个或多个低级烷基所取代或一个苯基(其上可被一个或多个卤原子所取代)); R^2 是一个氢原子或低级烷基; R^3 和 R^4 可以是相同或不相同的, 代表氢原子, 卤原子, 低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级烷硫基; R^5, R^6 和 R^7 可以是相同

或不不同的,代表氢原子、卤原子,低级烷基,低级卤代烷基,低级烷氧基,低级烷硫基或低级二烷基氨基, X 是 $=N-$ 或 $=CH-$] 或它们的药物上可接受的盐类。

6. 权利要求 5 的 ACAT 抑制剂, 其中的 R^1 是一个低级烷基, 低级环烷基, 低级烷氧基, 脂肪环状氨基(其上可被一个或多个烷基所取代)或主个氢原子, 卤原子, 低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基或低级烷硫基; R^4 是一个氢原子; R^5 和 R^6 独立地是一个低级烷基, R^7 是一个氢原子。

7. 权利要求 5 或 6 的 ACAT 抑制剂, 其中的 R^1 是环己基, 哌啶基, 吗啉基或苯基; R^2 是一个氢原子或低级烷基, R^3 是一个氟原子, 氯原子, 低级烷基, 低级卤代烷基或低级烷硫基, R^4 是一个氢原子, R^5 和 R^6 独立地是一个低级烷基。

说 明 书

嘧啶和吡啶衍生物,它们的生产 and 应用

本发明涉及嘧啶和吡啶衍生物或它们的药物上可接受的盐类,它们对酰基-辅酶 A:胆固醇 O-酰基转移酶(ACAT)具有优良的抑制效应。

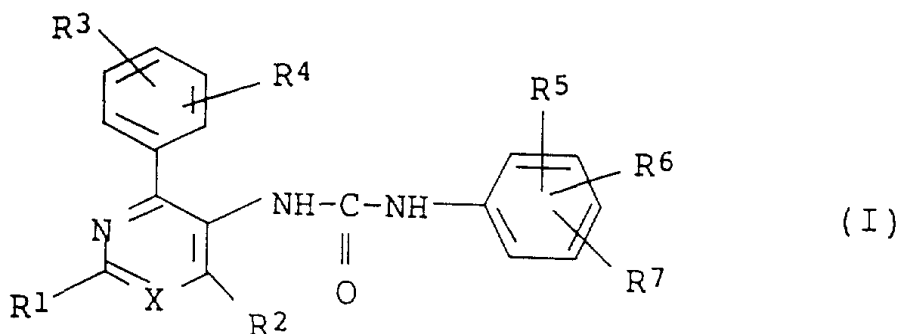
本发明的化合物通过抑制胆固醇由肠道吸收并压抑动脉壁中胆固醇的积聚而具有降低血清胆固醇的效应,因此它们可用作胆固醇过多、动脉粥样硬化以及由它们引起的各种疾病(例如,局部缺血性心脏病诸如心肌梗死,脑血管疾病诸如大脑梗死和大脑中风)的预防药剂和治疗药剂。

日本未审查专利公开 No. 61-40272 和 No. 1-207234 公开了用于治疗脑血管疾病的药物组合物的一些化合物(例如 5-[3-(2-二甲胺基乙基)脲基]-6-甲基-4-(3-硝基苯基)-2-苯基嘧啶和 3-[3-(2-二甲胺基乙基)-脲基]-4-(3-硝基苯基)-2-甲基-6-苯基吡啶)。日本审查专利公开 No. 5-320028 公开了用于毛发滋补剂的化合物诸如 4-(苯基脲基)吡啶和 4-(苯基脲基)嘧啶。但是这些参考资料完全没有描述上述这些化合物具有 ACAT

抑制活性或降低血清胆固醇的活性。日本未审查专利公开 Nos. 62—258366, 63—253060, 2—258756 和 5—92950 公开了一些嘧啶和吡啶衍生物具有 *ACAT* 抑制效应, 但是所有这些嘧啶和吡啶衍生物的效应都是不够充分的。

本发明提供了新的嘧啶和吡啶衍生物或它们的药物上可接受的盐类, 这些衍生物的生产方法以及含有这些衍生物或它们的盐类作为活性组份的 *ACAT* 抑制剂。

本发明人发现由下列通式 (I) 代表的新化合物 *N*-苯基-*N'*-[4-苯基嘧啶-5-基]脲和 *N*-苯基-*N'*-[4-苯基吡啶-5-基]脲衍生物, 在任何文献中都还是未知的:



[其中 R^1 是一个低级烷基、低级环烷基, 低级烷氧基, 脂肪环状氨基可被一个或多个低级烷基所取代) 或一个苯基(可被一个或多个卤原子所取代); R^2 是一个氢原子或低级烷基; R^3 和 R^4 可以是相同或不相同的, 代表氢原子, 卤原子, 低级烷基, 低级卤代烷基, 低级烷氧基

或低级烷硫基； R^5, R^6 和 R^7 可以是相同或不相同的，代表氢原子、卤原子、低级烷基，低级卤代烷基，低级烷氧基，低级烷硫基或低级二烷基氨基，并且 X 是 $=N-$ 或 $=CH-$]，它们比众所周知的嘧啶和吡啶衍生物具有高得多有 *ACAT* 抑制活性，并可用作降低血清胆固醇的药剂或治疗动脉粥样硬化的药剂，这是本发明已经完成的工作。

在上面的通式(I)中，卤原子包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。低级烷基包括线型或带叉链的含有 1 至 8 个碳原子的烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、第二丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基，1-甲基丁基，2-甲基丁基，1,2-二甲基丙基，正己基、异己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基，1,1-二甲基丁基，1,2-二甲基丁基，2,2-二甲基丁基，1,3-二甲基丁基，2,3-二甲基丁基，3,3-二甲基丁基，1-乙基丁基，2-乙基丁基，1,1,2-三甲基丙基，1,2,2-三甲基丙基，1-乙基-1-甲基丙基，1-乙基-2-甲基丙基等等；低级环烷基包括环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基等；低级卤代烷基包括三氟甲基、三氟甲基，1,1,1-三氟乙基等；低级烷氧基包括甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基，第二丁氧基，叔丁氧基等；低级烷硫基包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、第二丁硫基、叔丁硫基等；脂肪环状氨基(其上可被一个或多个低级烷基所取代)包括吡啶烷基，哌啶基，吗啉基，2-甲基吗啉基，2,6-二甲

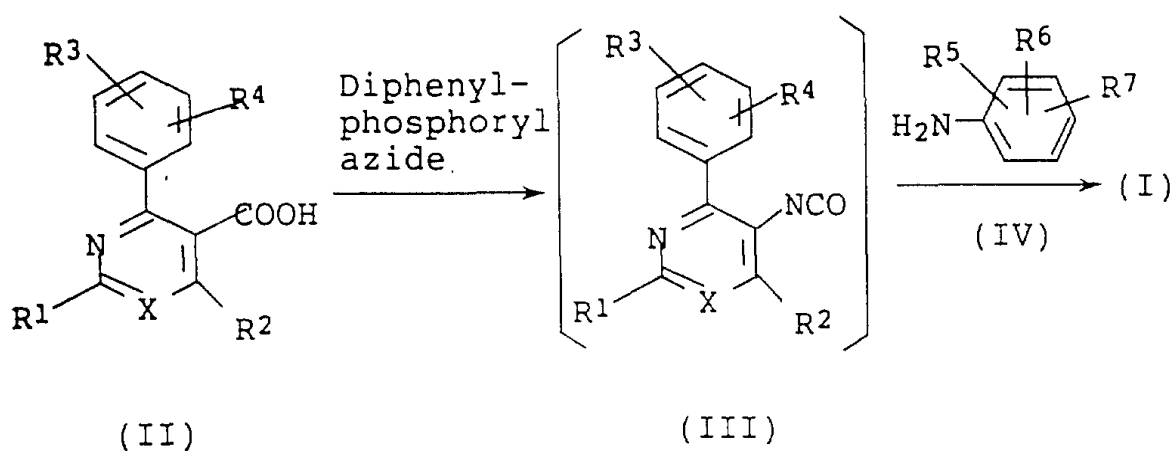
基吗啉基,硫代吗啉基,哌嗪基,*N*-甲基哌嗪基等;低级二烷基氨基包括二甲胺基、二乙胺基、二乙胺基、二正丙胺基、二异丙胺基、二正丁胺基等。

本发明化合物中经优选的实例有 *N*-[4-(2-氟苯基)-6-甲基-2-苯基嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二异丙基苯基)脲,*N*-(2,6-二异丙基苯基)-*N'*-[4-(2-氟苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]脲,*N*-(2,6-二异丙基苯基)-*N'*-[4-(2-甲氧基苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]脲,*N*-[4-(2-氟苯基)-2-异丙基嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二乙基苯基)脲,*N*-[2-叔丁基-4-(2-氟苯基)嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二异丙基苯基)脲,*N*-[4-(2-氟苯基)-2-乙氧基嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二异丙基苯基)脲,*N*-[4-(2-氧苯基)-2-(*N*-吡咯烷基)嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二乙基苯基)脲,*N*-[4-(2-氟苯基)-2-(*N*-哌啶基)嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二异丙基苯基)脲,*N*-[2-(2-氟苯基)-6-苯基吡啶-3-基]-*N'*-(2,6-二乙基苯基)脲和 *N*-[2-(2-氟苯基)-6-环己基吡啶-3-基]-*N'*-(2,6-二乙基苯基)脲。

本发明化合物中经特别优选的实例有 *N*-[4-(2-氟苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二乙基苯基)脲,*N*-[4-(2-氟苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-*N'*-(2,6-二异丙基苯基)脲,*N*-(2,6-二异丙基苯基)-*N'*-[2,4-二苯基嘧啶-5-基]脲,*N*

—(2,6—二异丙基苯基)—N'—[4—(2—甲基苯基)—2—苯基嘧啶—5—基]脲, N—(2,6—二乙基苯基)—N'—[2—苯基—4—(2—三氟甲基苯基)嘧啶—5—基]脲, N—(2,6—二乙基苯基)—N'—[4—(2—甲硫基苯基)—2—苯基—嘧啶—5—基]脲, N—[4—(2—氯苯基)—2—(N—哌啶基)嘧啶—5—基]—N'—(2,6—二乙基苯基)脲, N—[4—(2—氯苯基)—2—(N—吗啉基)嘧啶—5—基]—N'—(2,6—二乙基苯基)脲, N—[2—(2—氯苯基)—6—甲基吡啶—3—基]—N'—(2,6—二异丙基苯基)脲, 和 N—[2—(2—氯苯基)—6—环己基吡啶—3—基]—N'—(2,6—二异丙基苯基)脲。

通式(I)的化合物可按下述方法合成:



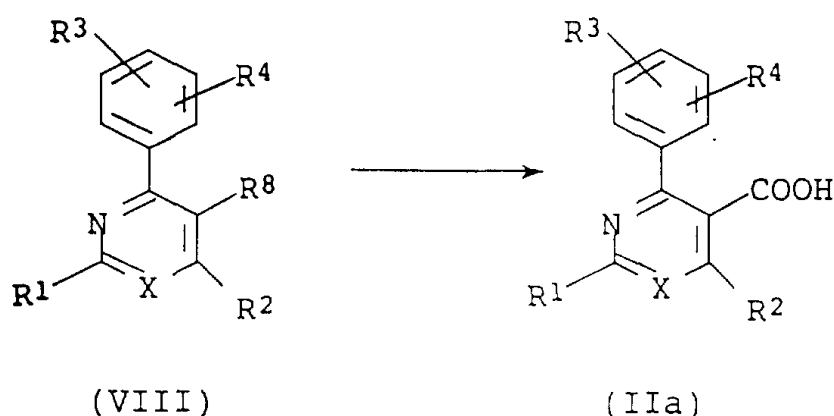
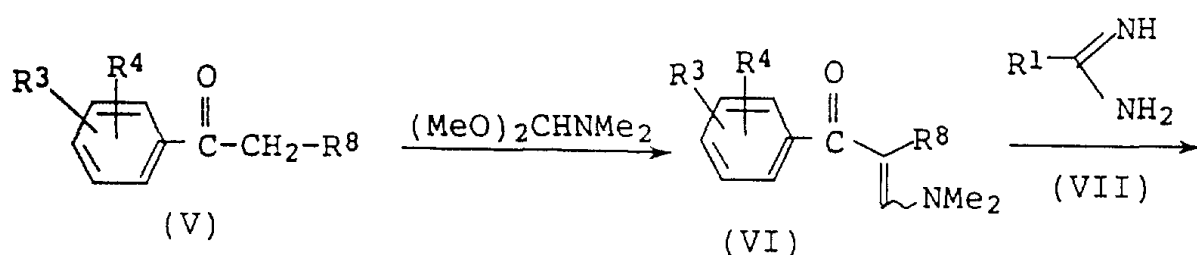
其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 X 的定义同前。

详细地说, 具有通式(I)的化合物可以在室温至大约 150°C 的温度范围内, 在一种惰性溶剂诸如苯、甲苯、二甲苯、氟苯或二噁烷中, 在一种有机胺诸如三乙胺存在的条件下, 把具有通式(II)的化合物与二苯基磷酸叠氮化物进行反应以制得异氰酸酯(III), 然后在室温至大约 150°C 的温度范围内, 无需析离异氰酸酯, 即把异氰酸酯与具有通式(IV)的化合物进行反应而制得。由于反应是等摩尔反应, 因此进行每步反应时所用的反应物用等摩尔的量就够了, 虽然任何一种反应物也可以过量使用。

用于反应中的具有通式(II)的化合物可以用下列方法中的任何一种来合成。

方法 A

对于 X 是 =N— 并且 R² 是氢原子的那些具有通式(II)的化合物, 可按照杂环化学杂志 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*) 第 183 页 (1981 年) 所述方法或基于这一方法的类似方法, 由具有通式(V)的化合物来合成:

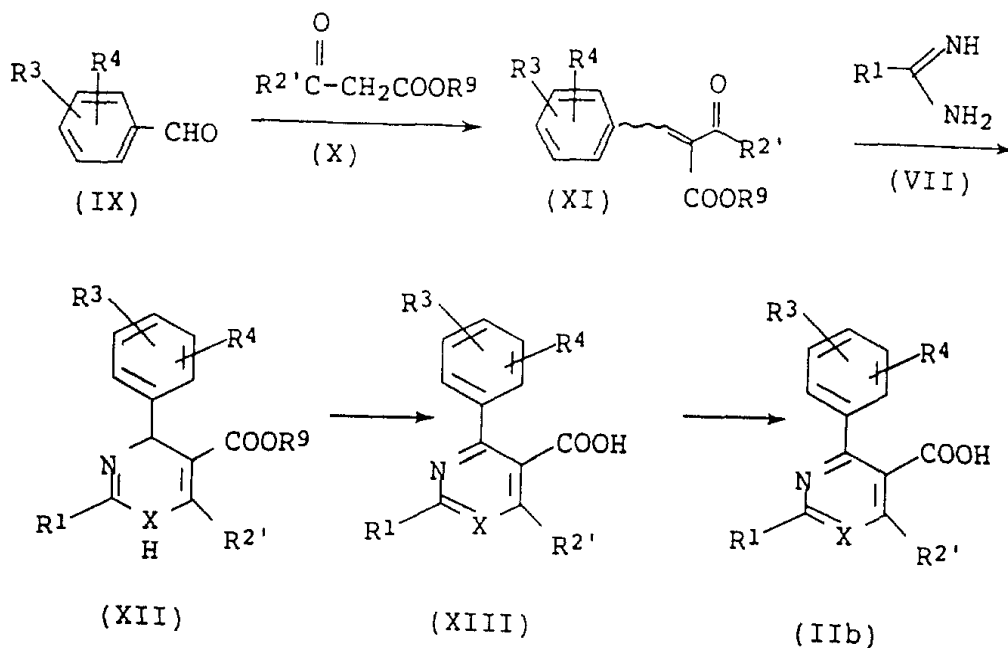


其中 R^1 、 R^3 和 R^4 的定义同前, R^8 是 COOR^9 (其中 R^9 是 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基) 或一个氟基, Me 是甲基。

详细地说, 化合物(V)可以在室温至大约 150°C 的温度范围内, 在一种惰性溶剂(例如苯、甲苯或二甲苯)或不用溶剂, 与二甲基甲酰胺二烷基缩醛进行反应而转化为化合物(VI)。然后, 化合物(VI)可在室温至大约 100°C 的温度范围内, 在一种普通溶剂中(例如甲醇、乙醇、异丙醇或二噁烷)与一种胺(VII)进行反应而被转化为嘧啶(VIII)。接着, 把嘧啶(VIII)用碱水溶液(例如氢氧化钠或氢氧化钾)或无机酸(例如盐酸, 硫酸或氢溴酸)进行水解, 即可制得羧酸(IIa)。作为这一反应的溶剂、甲醇、乙醇、异丙醇、二噁烷等都是合适的。反应可以在没有溶剂的条件下进行。反应温度最好是在室温至大约 120°C 范围内。

方法 B.

对于 X 是 $=\text{N}-$ 并且 R^2 是低级烷基的具有通式(II)的化合物, 可以按 *Chem. Phar. Bul.* 40, 2423(1992)所描述的方法或基于这一方法的类似方法, 由具有通式(IX)的化合物来合成。



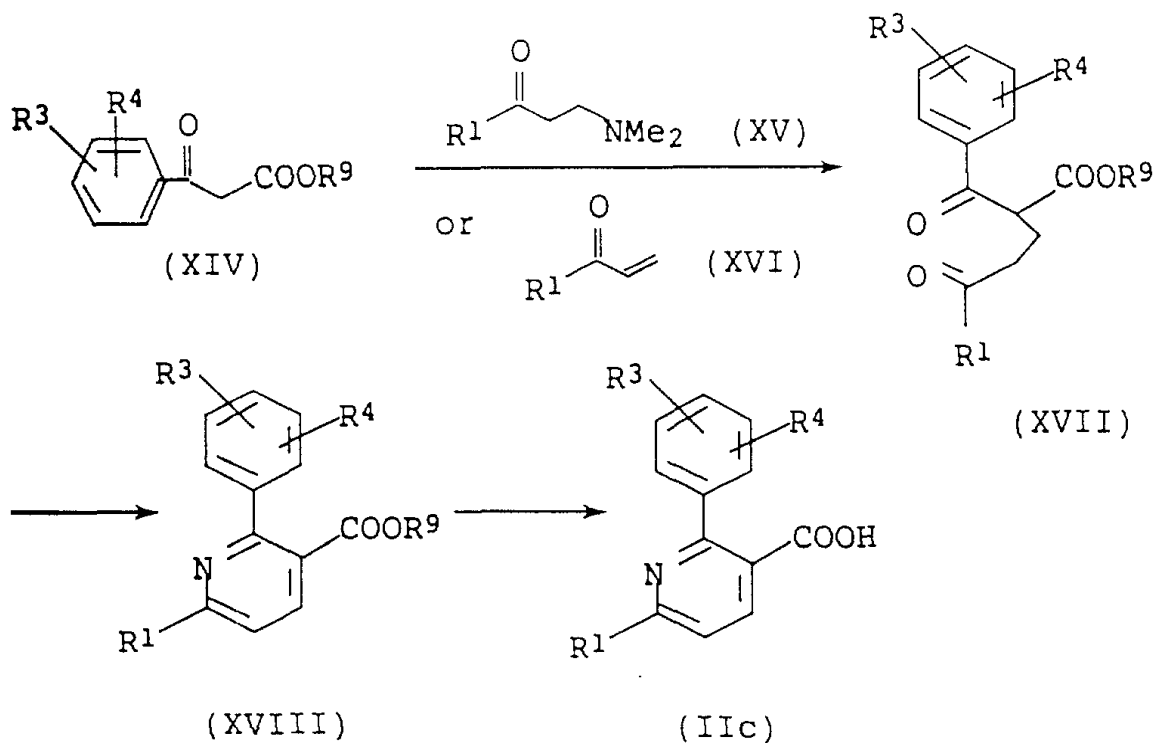
其中 R^1, R^3, R^4 和 R^9 的定义与前面相同, R^2' 是一个低级烷基。

详细地说, 苯甲醛类 (IX) 可以在一种有机碱 (例如三乙胺, 吡啶, 哌嗪或哌啶) 和一种有机酸 (例如醋酸) 存在的条件下与 β -酮酯 (X) 进行反应而转化成化合物 (XI), 这一反应最好是在一种惰性溶剂 (例如苯、甲苯或二甲苯) 中, 在室温至大约 150°C 的温度范围内进行。然后, 在室温至大约 100°C 的温度范围内, 在一种普通溶剂 (例如甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇或二噁烷) 中, 把化合物 (XI) 与脒 (VII) 进行反应而转化成二氢嘧啶 (XII)。接着, 二氢嘧啶 (XII) 氧化成为嘧啶 (XIII) 的反应可用一种氧化剂诸如二氧化锰、过氧化镍、硫、2, 3-二氧-5, 6-二氧-1, 4 苯醌、高锰酸钾或钨/炭来进行。此后, 嘧啶 (XIII) 可用与方法 A 相同的方法转化为羧酸 (IIb)。

方法 C

对于 X 是 $=\text{C}-$ 并且 R^2 是氢原子的具有通式 (II) 的化合物, 可

按下式所代表的方法,由具有通式(XIV)的化合物来合成。



其中 R¹, R³, R⁴ 和 R⁹ 和 Me 的定义同前。

详细地说, β-酮酯(XIV)可以在一种金属烷氧化物(例如甲氧化钠、乙氧化钠或叔丁醇钾)或一种金属氢化物(例如氢化钠或氢化钾)存在的条件下,与 Mannich 碱(XV)或乙烯基酮(XVI)进行反应而转化为化合物(XVII),这一反应最好是在室温至大约 100℃ 的温度范围内,在一种普通溶剂(例如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇、四氢呋喃、乙醚或二噁烷)中进行。然后,化合物(XVII)可在氯化铁存在的条件下与脂肪酸铵(例如甲酸铵或醋酸铵)进行反应而被转化为烟

酸酯(XVIII)。这一反应最好是在室温至大约 120°C 的温度范围内, 在一种溶剂诸如甲酸或醋酸中进行。此后, 烟酸酯(XVIII)可用与方法 A 相同的方法被转化为羧酸(IIc)。

表 1 中给出了用上面的生产方法制得的具有通式(I)的化合物的典型的实例, 但它们不应被看作是以任何方式限制本发明的范围。

在表中, 使用了以下缩写来代表指定的取代基:

Ph; 苯基

Me; 甲基

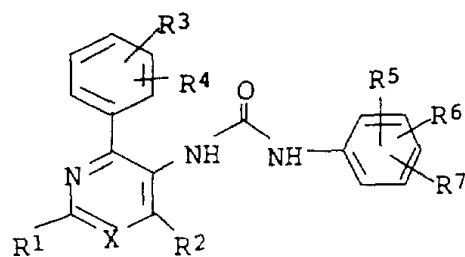
Et; 乙基

ipr; 异丙基

tBu; 叔丁基

nHep; 正庚基

表 I



化合物号	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
1	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-iPr	6-Me	H
2	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
3	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-Me	4-Me	6-Me
4	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-F	4-F	H
5	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-F	4-F	6-F
6	N	Ph	Me	2-Cl	H	4-NMe ₂	H	H
7	N	Ph	H	2-Cl	H	H	H	H
8	N	Ph	H	2-Cl	H	2-CF ₃	H	H
9	N	Ph	H	2-Cl	H	2-OMe	H	H
10	N	Ph	H	2-Cl	H	2-SMe	H	H
11	N	Ph	H	2-Cl	H	2-Me	4-Me	H
12	N	Ph	H	2-Cl	H	3-Me	4-Me	H
13	N	Ph	H	2-Cl	H	2-Me	6-Me	H
14	N	Ph	H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
15	N	Ph	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
16	N	Ph	H	2-Cl	H	2-iPr	6-Me	H
17	N	Ph	H	2-Cl	H	2-tBu	6-Me	H
18	N	Ph	H	2-Cl	H	2-Me	4-Me	6-Me
19	N	Ph	H	2-Cl	H	2-NMe ₂	6-Me	H
20	N	Ph	H	2-Cl	H	2-F	4-Me	H
21	N	Ph	H	2-Cl	H	2-F	4-F	H

表 1 (续)

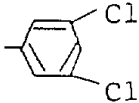
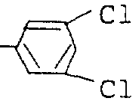








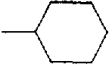
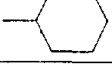
化合物号	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
22	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-F	6-F	H
23	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-F	4-F	6-F
24	N	Ph	Me	2-Cl	H	2-Br	6-Br	H
25	N	Ph	Me	3-Cl	H	2-Et	6-Et	H
26	N	Ph	Me	3-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
27	N	Ph	Me	4-Cl	H	2-Et	6-Et	H
28	N	Ph	H	4-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
29	N	Ph	H	2-Cl	4-Cl	2-Et	6-Et	H
30	N	Ph	H	2-Cl	4-Cl	2-iPr	6-iPr	H
31	N	Ph	H	H	H	2-Et	6-Et	H
32	N	Ph	H	H	H	2-iPr	6-iPr	H
33	N	Ph	H	2-F	H	2-Et	6-Et	H
34	N	Ph	H	2-F	H	2-iPr	6-iPr	H
35	N	Ph	H	2-Me	H	2-Et	6-Et	H
36	N	Ph	H	2-Me	H	2-iPr	6-iPr	H
37	N	Ph	H	2-CF ₃	H	2-Et	6-Et	H
38	N	Ph	H	2-CF ₃	H	2-iPr	6-iPr	H
39	N	Ph	H	2-OMe	H	2-Et	6-Et	H
40	N	Ph	H	2-OMe	H	2-iPr	6-iPr	H
41	N	Ph	H	2-SMe	H	2-Et	6-Et	H
42	N	Ph	H	2-SMe	H	2-iPr	6-iPr	H
43	N		H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
44	N		H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
45	N	Me	H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H

表 1 (续)

化合物号	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷
46	N	Me	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
47	N	iPr	H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
48	N	iPr	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
49	N	tBu	H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
50	N	tBu	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
51	N	OEt	H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
52	N	OEt	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
53	N		H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
54	N		H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
55	N		H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
56	N		H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
57	N		H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
58	N		H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
59	N		H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
60	N		H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
61	CH	Ph	H	H	H	2-iPr	6-iPr	H
62	CH	Ph	H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
63	CH	Ph	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
64	CH	Me	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
65	CH	nHep	H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H
66	CH		H	2-Cl	H	2-Et	6-Et	H
67	CH		H	2-Cl	H	2-iPr	6-iPr	H

本发明的化合物的可通过口服或非肠道给药(肌内,皮下或静脉内)作为血胆固醇过高和动脉粥样硬化的预防药剂和治疗药剂。给人类服用时最好是口服。因为本发明的化合物本身可用作 ACAT 抑制剂,它们通常是以重量计的 0.01 至 100% 的含量作为活性组份被包含在组合物中。虽然化合物的剂量应随疾病的条件、年龄、性别、体重、给药途径等而变化,但对于成年人的剂量通常是每天 0.1 至 1000 毫克。

当本发明的化合物被配制成药剂时,它们可按通常的制法被制成粉剂、粒剂、片剂、糖衣丸剂、胶囊剂、丸剂、悬浮液、溶液、乳液、安瓿、针剂,等渗性溶液等。当制成口服的固体药剂时,可往活性组份中加入一种赋形剂以及可选择地加入粘结剂、润湿剂、分解剂、表面活性剂,润滑剂、分散剂、味觉改进剂、气味改进剂等,并把得到的混合物用通常的方法制成片剂,包外衣的片剂、粒剂、胶囊剂等。赋形剂包括,例如,乳糖、乳糖、葡萄糖、山梨糖醇,玉米淀粉和甘露糖醇。粘结剂包括,例如,聚(乙烯醇),聚(乙烯醚),乙基纤维素,阿拉伯胶,明胶,羟丙基纤维素和聚(乙烷基吡咯烷酮)。分解剂包括,例如,碳酸钙、柠檬酸钙、糊精、淀粉和明胶粉。润滑剂包括,例如,硬脂酸镁,滑石和聚(乙二醇)。气味改进剂包括,例如,可可粉、薄荷醇和薄荷油。如果需要,片剂和粒剂还可适当地涂布上霜纹、明胶等。当制备成针剂时,如果需要可往活性组份中加入 pH 调节剂、缓冲剂、表

面活性剂、加溶剂、溶剂、稳定剂、保存剂等,并把得到的混合物按通常的方法制成皮下、肌肉和静脉内的注射液。

下面描述的是本发明的实例,参考实例,配方实例和试验实例,但它们不应被看作是对本发明范围的限制。

实例 1 N -[4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基-嘧啶-5-基]- N' -(2-异丙基-6-甲基苯基)脲(化合物 1)

在室温往搅拌着的由 325 毫克 4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基-5-嘧啶羧酸,0.26 毫升二苯基磷酰叠氮化物在 5 毫升苯中所形成的混合物中滴加 0.14 毫升三乙胺。得到的混合物在室温搅拌 20 分钟,然后回流加热 20 分钟,冷却后加入 0.18 毫升 2-异丙基-6-甲基苯胺,接着回流 2 小时。冷却后往反应混合物中加入水并用氯仿提取、提取液用硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂。这样得到的粗产物用硅胶柱层析提纯(洗胶液为乙酸乙酯-己烷),即得到 350 毫克化合物 1

收率 74.3%,熔点 266—267°C

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

1.07 (d, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 6.98-7.13 (m, 3H), 7.42-7.66 (m, 7H), 7.71 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.29-8.40 (m, 2H).

用与实例 1 相同的方法可制得实例 2 至 6 中所描述的化合物。

实例 2 N -[4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 2)

收率 69.1%, 熔点 233-234°C

实例 3 N -[4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -(2,4,6-三甲基苯基)脲(化合物 3)

收率 75.3%, 熔点 250-251°C

实例 4 N -[4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -(2,4-二氟苯基)脲(化合物 4)

收率 66.5%, 熔点 249-250°C

实例 5 N -[4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -(2,4,6-三氟苯基)脲(化合物 5)

收率 68.4%, 熔点 248-249°C

实例 6 N -[4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -[4-二甲氧基苯基]脲(化合物 6)

收率 74.2%, 熔点 285-285.5°C

实例 7 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -苯基脲(化合物 7)

在室温下往搅拌着的由 311 毫克 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸和 0.26 毫升二苯基磷酸叠氮化物在 5 毫升氟苯中所

形成的混合物中滴加 0.15 毫升三乙胺。得到的混合物在室温搅拌 30 分钟,然后在 65—70°C 的温度下加热 10 分钟。冷却后加入 0.11 毫升苯胺并将得到的混合物在 70°C 温度下搅拌加热 2 小时。冷却后往反应混合物中加入水,并用氯仿提取。提取液用硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂。这样得到的粗产物用硅胶柱层析提纯(洗脱液:氯仿)即得到 200 毫克化合物 7。

收率: 49.9 % , 熔点 195—198°C

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

7.00 (t, 1H), 7.29 (t, 2H), 7.41-7.43 (d, 2H),
7.50-7.51 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 3H), 7.71 (d,
1H), 7.93 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 9.16 (s,
1H), 9.56 (s, 1H).

用与实例 7 相同的方法可制得实例 8 至 44 所描述的化合物。

实例 8 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -
(2-三氟甲基苯基)脲(化合物 8)

收率 58.3%, 熔点 224—225°C

实例 9 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]- N' -
(2-甲氧基苯基)脲(化合物 9)

收率 79.1%, 熔点 241—242°C

实例 10 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2-甲硫基苯基)脲(化合物 10)

收率 64.5%, 熔点 196—197°C

实例 11 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,4-二甲基苯基)脲(化合物 11)

收率 82.3%, 熔点 212—213°C

实例 12 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(3,4-二甲基苯基)脲(化合物 12)

收率 81.6%, 熔点 216—217°C

实例 13 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二甲基苯基)脲(化合物 13)

收率 66.0%, 熔点 241—242°C

实例 14 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 14)

收率 70.0%, 熔点 198—199°C

实例 15 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 15)

收率 76.5%, 熔点 200—201°C

实例 16 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2-异丙基-6-甲基苯基)脲(化合物 16)

收率 70.9%, 熔点 193—194°C

实例 17 N -[2-叔丁基-6-甲基苯基]- N' -[4-(2-
氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]脲(化合物 17)

收率 45.3%, 熔点 213—216°C

实例 18 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,4,6-三甲基苯基)脲(化合物 18)

收率 35.0%, 熔点 225—226°C

实例 19 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2-二甲氨基-6-甲基苯基)脲(化合物 19)

收率 66.2%, 熔点 210—211°C

实例 20 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2-氟-4-甲基苯基)脲(化合物 20)

收率 35.2%, 熔点 206—208°C

实例 21 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,4-二氟苯基)脲(化合物 21)

收率 69.0%, 熔点 210—211°C

实例 22 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二氟苯基)脲(化合物 22)

收率 45.6%, 熔点 202—203°C

实例 23 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,4,6-三氟苯基)脲(化合物 23)

收率 73.7%, 熔点 230—231°C

实例 24 N -[4-(2-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二溴苯基)脲(化合物 24)

收率 42.4%, 熔点 200—202°C

实例 25 N -[4-(3-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二乙苯基)脲(化合物 25)

收率 64.9%, 熔点 275—277°C

实例 26 N -[4-(3-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 26)

收率 45.4%, 熔点 275—276°C

实例 27 N -[4-[4-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 27)

收率 69.0%, 熔点 285—287°C

实例 28 N -[4-(4-氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 28)

收率 56.7%, 熔点 >300°C

实例 29 N -[4-(2-(2,4-二氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-
-基)]- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 29)

收率 40.2%, 熔点 230—232°C

实例 30 N -[4-(2,4-二氯苯基)-2-苯基嘧啶-5-
基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 30)

收率 67.4%, 熔点 200—201°C

实例 31 N -[2,6-二乙基苯基]- N' -(2,4-二苯基嘧啶-
-5-基)脲(化合物 31)

收率 82.4%, 熔点 279—280°C

实例 32 N -〔2,6-二异丙基苯基〕- N' -(2,4-二苯基
嘧啶-5-基]脲(化合物 32)

收率 82.9%, 熔点 237—238°C

实例 33 N -(2,6-二乙基苯基)- N' -〔4-(2-氟苯基)
-2-苯基嘧啶-5-基]脲(化合物 33)

收率 60.1%, 熔点 219—221°C

实例 34 N -(2,6-二异丙基苯基)- N' -〔4-(2-氟苯
基)-2-苯基嘧啶-5-基]脲(化合物 34)

收率 70.9%, 熔点 213—214°C

实例 35 N -(2,6-二乙基苯基)- N' -〔4-(2-甲基苯
基)-2-苯基嘧啶-5-基]脲(化合物 35)

收率 76.5%, 熔点 181—182°C

实例 36 N -(2,6-二异丙基苯基)- N' -〔4-(2-甲基苯
基)-2-苯基嘧啶-5-基]脲(化合物 36)

收率 78.1%, 熔点 220—222°C

实例 37 N -(2,6-二异丙基苯基)- N' -〔2-苯基-4-
(2-三氟甲基苯基)嘧啶-5-基]脲(化合物 37)

收率 57.6%, 熔点 191—192°C

实例 38 N -(2,6-二异丙基苯基)- N' -〔2-苯基-4-
(2-三氟甲基苯基)嘧啶-5-基]脲(化合物 38)

收率 74.3%, 熔点 177—179°C

实例 39 $N-(2,6\text{-二乙基苯基})-N'-[4-(2\text{-甲氧基苯基})-2\text{-苯基嘧啶}-5\text{-基}]$ 脲(化合物 39)

收率 77.8%, 熔点 225—226°C

实例 40 $N-(2,6\text{-二异丙基苯基})-N'-[4-(2\text{-甲氧基苯基})-2\text{-苯基嘧啶}-5\text{-基}]$ 脲(化合物 40)

收率 82.5%, 熔点 200—201°C

实例 41 $N-(2,6\text{-二乙基苯基})-N'-[4-(2\text{-甲硫基苯基})-2\text{-苯基嘧啶}-5\text{-基}]$ 脲(化合物 41)

收率 78.8%, 熔点 185—187°C

实例 42 $N-(2,6\text{-二异丙基苯基})-N'-[4-(2\text{-甲硫基苯基})-2\text{-苯基嘧啶}-5\text{-基}]$ 脲(化合物 42)

收率 55.9%, 熔点 209—210°C

实例 43 $N-[4-(2\text{-氯苯基})-2-(3,5\text{-二氯苯基})嘧啶}-5\text{-基}]-N'(2,6\text{-二乙基苯基})$ 脲(化合物 43)

收率 43.1%, 熔点 230—231°C

实例 44 $N-[4-(2\text{-氯苯基})-2-(3,5\text{-二氯苯基})嘧啶}-5\text{-基}]-N'(2,6\text{-二异丙基苯基})$ 脲(化合物 44)

收率 56.6%, 熔点 240—241°C

实例 45 $N-[4-(2\text{-氯苯基})-2\text{-甲基嘧啶}-5\text{-基}]-N'(2,6\text{-二乙基苯基})$ 脲(化合物 45)

在室温往搅拌着的由 373 毫克 4-(2-氯苯基)-2-甲基-5

一嘧啶羧酸和 0.39 毫升二苯基磷酰叠氮化物在 5 毫升苯中所形成的混合物中滴加 0.22 毫升三乙胺。得到的混合物在室温搅拌 30 分钟,然后回流加热 30 分钟,冷却后加入 0.3 毫升 2,6-二乙基苯胺,接着回流 3 小时。冷却后往反应混合物中加水并用氯仿提取。提取液用硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂。这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液:乙酸乙酯/己烷=3/2),即得到 510 毫克化合物 45。

收率 86.1%,熔点 186—187°C

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

1.08 (t, 6H), 2.47 (q, 4H), 2.59 (s, 3H),
7.11-7.23 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.66 (m,
1H), 7.85 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

用与实例 45 相同的方法可制得实例 46 至 50 中所描述的化合物。

实例 46 N -[4-(2-氯苯基)-2-甲基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 46)

收率 85.7%,熔点 181—182°C

实例 47 N -[4-(2-氯苯基)-2-异丙基嘧啶-5-基]-
 N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 47)

收率 85.1%,熔点 161—162°C

实例 48 N -[4-(2-氯苯基)-2-异丙基嘧啶-5-基]

—N'—(2,6—二异丙基苯基)脲(化合物 48)

收率 81.3%, 熔点 172—174°C

实例 49 N —(2—叔丁基—4—(2—氯苯基)嘧啶—5—基]

—N'—(2,6—二乙基苯基)脲(化合物 49)

收率 88.5%, 熔点 209—210°C

实例 50 N —(2—叔丁基—4—(2—氯苯基)嘧啶—5—基]

—N'—(2,6—二异丙基苯基)脲(化合物 50)

收率 87.4%, 熔点 194°C

实例 51 N —[4—(2—氯苯基)—2—乙氧基嘧啶—5—基]

—N'—(2,6—二乙基苯基)脲(化合物 51)

在室温往搅拌着的由 418 毫克 4—(2—氯苯基)—2—乙氧基—5—嘧啶羧酸和 0.39 毫升二苯基磷酰叠氮化物在 5 毫升苯中所形成的混合物中滴加 0.22 毫升三乙胺。得到的混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后回流加热 30 分钟, 冷却后加入 0.3 毫升 2,6—二乙基苯胺, 接着回流 3 小时。冷却后往反应混合物中加水, 并用氯仿提取。提取液用硫酸镁干燥, 蒸馏除去溶剂。这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液: 氯仿/甲醇=100/1), 即得到 439 毫克化合物 51。

收率 68.9%, 熔点 190—191°C

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

1.05 (t, 6H), 1.32 (t, 3H), 2.44 (q, 4H), 4.32 (q, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 7.11-7.18 (m, 1H), 7.41-7.60 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.84 (s, 1H).

用与实例 51 相同的方法可制得实例 52 中所描述的化合物。

实例 52 N -[4-(2-氯苯基)-2-乙氧基嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 52)

收率 67.7%, 熔点 141—142°C

实例 53 N -[4-(2-氯苯基)-2-(N -吡咯烷基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 53)

在室温往搅拌着的由 456 毫克 4-(2-氯苯基)-2-(N -吡咯烷基)-5-嘧啶羧酸和 0.39 毫升二苯基磷酰叠氮化物在 6 毫升苯中所形成的混合物中滴加 0.22 毫升三乙胺。得到的混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后回流加热 30 分钟, 冷却后, 加入 0.3 毫升 2,6-二乙基苯胺, 接着回流 3 小时。冷却后往反应混合物中加水并用氯仿提取。提取液用硫酸镁干燥, 并蒸馏除去溶剂。这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液: 氯仿/甲醇=100/1), 即得到 588 毫克化合物 53。

收率 87.1%, 熔点 241—242°C

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

1.03 (t, 6H), 1.92 (t, 4H), 2.38 (q, 4H), 3.46 (t, 4H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.40-7.62 (m, 6H), 8.43 (s, 1H).

用与实例 53 相同的方法可制得实例 54 至 60 中所描述的化合物。

实例 54 N -[4-(2-氯苯基)-2-(吡咯烷基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 54)

收率 88.6%, 熔点 224—225°C

实例 55 N -[4-(2-氯苯基)-2-(N -哌啶基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 55)

收率 79.3%, 熔点 235—238°C

实例 56 N -[4-(2-氯苯基)-2-(N -哌啶基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 56)

收率 84.0%, 熔点 222—224°C

实例 57 N -[4-(2-氯苯基)-2-(N -吗啉基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 57)

收率 88.3%, 熔点 255—256°C

实例 58 N -[4-(2-氯苯基)-2-(N -吗啉基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 58)

收率 85.6%, 熔点 224—225°C

实例 59 N -[4-(2-氯苯基)-2-[4-甲基-1-哌嗪基)-嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 59)

收率 65.1%, 熔点 210—212°C

实例 60 N -[4-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪基)嘧啶-5-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 60)

收率 70.5%, 熔点 212—214°C

实例 61 N -(2,6-二异丙基苯基)- N' -(2,6-二苯基-3-吡啶基)脲(化合物 61)

在室温往搅拌着的由 551 毫克 2,6-二苯基-3-吡啶羧酸和 0.52 毫升二苯基磷酰叠氮化物在 6 毫升氟苯中所形成的混合物中滴加 0.29 毫升三乙胺。把得到的混合物在室温搅拌 30 分钟,然后在 65—70°C 的温度下加热 10 分钟。冷却后,加入 0.45 毫升 2,6-二异丙基胺基苯胺并把得到的混合物在 70°C 的温度加热 1.5 小时。冷却后往反应混合物中加入水,并用氯仿提取。提取液用硫酸镁干燥。蒸馏除去溶剂。这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液:氯仿)即得到 817 毫克的化合物 61。

收率 90.9%, 熔点 206—208°C

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

1.16 (d, 12H), 3.16 (m, 2H), 7.05-7.19 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 1H) 3.5-7.60 (m, 5H), 7.76-7.78 (m, 2H), 7.92-7.94 (m, 1H), 8.05-8.13 (m, 3H). 8.15 (s, 1H), 8.20-8.23 (m, 1H).

用与实例 61 相同的方法可制得实例 62 至 67 中所描述的化合物。

实例 62 N -[2-(2-氯苯基)-6-苯基吡啶-3-基]- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 62)

收率 69.7%, 熔点 190—191°C

实例 63 N -[2-(2-氯苯基)-6-苯基吡啶-3-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 63)

收率 79.9%, 熔点 241—242°C

实例 64 N -[2-(2-氯苯基)-6-甲基吡啶-3-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 64)

收率 92.0%, 无定形。

NMR (δ , ppm ; DMSO- d_6)

1.12 (d, 12H), 2.42 (s, 3H), 3.08 (m, 2H),
7.10-7.12 (m, 2H), 7.19-7.24 (m, 2H), 7.43-
7.61 (m, 5H), 7.94 (s, 1H), 8.10-8.12 (m, 1H).

实例 65 N -[2-(2-氯苯基)-6-(正庚基)吡啶-3-基]- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 65)

收率 92.2%, 熔点 74—75°C

实例 66 N -[2-(2-氯苯基)-6-环己基吡啶-3-基]
- N' -(2,6-二乙基苯基)脲(化合物 66)

收率 74.7%, 熔点 122-124°C

实例 67 N -[2-(2-氯苯基)-6-环己基吡啶-3-基]
- N' -(2,6-二异丙基苯基)脲(化合物 67)

收率 83.8%, 熔点 202-203°C

参考实例 1 4-(2-氯苯基)-6-甲基-2-苯基-5-嘧啶羧酸。

1) 2-(2-氯亚苄基)乙酰乙酸乙酯(化合物 A)

把 25.0 克 2-氯苯甲醛, 23.1 克乙酸乙酯, 2.1 克醋酸和 0.6 克吡啶在 100 毫升苯中形成的混合物加热回流 8 小时, 并通过迪安-斯达克分水装置除去水。冷却后, 往反应混合物中加入乙酸乙酯和水。有机相用饱和氯化钠水溶液进一步洗涤, 并且硫酸镁干燥, 蒸出溶剂, 把这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液: 乙酸乙酯/己烷=1/9)即得到 44.0 克化合物 A, 收率 97.9%。

2) 1,6-二氢-6-(2-氯苯基)-4-甲基-2-苯基-5-羧酸乙酯(化合物 B)

把 2.53 克化合物 A, 1.88 克苄脒盐酸盐和 2.73 克三乙胺在 20 毫升正丁醇中形成的混合物回流加热 90 分钟。冷却后往反应混合物中加入乙酸乙酯和水。有机相用水进一步洗涤两次并用硫酸镁干

燥。蒸出溶剂并把这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液:乙酸乙酯/己烷=1/3)即得到 2.71 克化合物 B,收率 76.4%。

3) 4-(2-氯苯基)-2-苯基-6-甲基-5-嘧啶羧酸乙酯
(化合物 C)

在室温往搅拌着的由 2.71 克化合物 B 在 50 毫升甲苯中所形成的溶液中加入 2.08 克 2,3-二氯-5,6-二氟-1,4 苯醌,并把得到的混合物在 40—50℃ 的温度加热 1 小时。冷却后蒸出甲苯,往残余物中加入环己烷-乙酸乙酯(4/1)溶液,滤出不溶物质并进一步用环己烷-乙酸乙酯溶液(4/1)洗涤。汇合的滤液蒸馏除去溶剂,这样得到的粗产物用硅胶柱层析提纯(洗脱液:乙酸乙酯/己烷=1/8)即得到 2.0 克化合物 C,收率 74.2%。

4) 4-(2-氯苯基)-2-苯基-6-甲基-5-嘧啶羧酸

把 3.0 克化合物 C 和 1.43 克粉状 KOH 在 20 毫升乙醇中形成的混合物加热回流 2 小时,冷却后,用 1N HCl 把反应混合物酸化,并用氯仿提取,提取液用硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂,这样就得到 2.75 克 4-(2-氯苯基)-2-苯基-6-甲基-5-嘧啶羧酸。收率 99.6%。

参考实例 2 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸

1) 2-(2-氯苯甲酰基)-3-二甲胺基丙酸乙酯(化合物 D)

在室温往搅拌着的由 5.0 克 2-氯苯甲酰基乙酸乙酯在 50 毫

升苯中所形成的溶液中滴加 5 毫升二甲基甲酰胺二甲缩醛在 15 毫升苯中的溶液。得到的混合物加热回流 6 小时。冷却后蒸出溶剂即得 6.2 克化合物 D。收率 97.3%。

2) 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸乙酯(化合物 E)

在室温往搅拌着的由 3.45 克苄脒盐酸盐在 50 毫升乙醇中所形成的溶液中加入 1.50 克乙氧化钠并将混合物搅拌 10 分钟,得到的悬浮液被加到 6.2 克化合物 D 在 50 毫升乙醇中的溶液中,并把得到的混合物加热回流 6 小时。冷却后,蒸出溶剂,残余物中加入乙酸乙酯和水。有机层进一步用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。蒸出溶剂,这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液:乙酸乙酯/己烷=1/8)即得到 5.80 克化合物 E,收率:77.6%

3) 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸

把 5.70 克化合物 E 和 2.83 克氢氧化钾在 40 毫升乙醇和 0.5 毫升水中形成的混合物加热回流 3 小时。冷却后,用 1N HCl 把反应混合物酸化并用氯仿提取。提取液用硫酸镁干燥,蒸馏除去溶剂。这样就得到 5.20 克 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸。收率 99.6%。

用与参考实例 2 相同的方法制得了下面的化合物:

(1) 4-(3-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,

(2) 4-(4-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,

(3) 4-(2,4-二氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,

- (4) 2,4-二苯基-5-嘧啶羧酸,
- (5) 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,
- (6) 4-(2-甲基苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,
- (7) 2-苯基-4-(2-三氟甲基苯基)-5-嘧啶羧酸,
- (8) 4-(2-甲氧基苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,
- (9) 4-(2-甲硫基苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸,
- (10) 4-(2-氯苯基)-2-(3,5-二氯苯基)-5-嘧啶羧酸。

参考实例 3 4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-嘧啶羧酸

1) 4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-嘧啶羧酸乙酯(化合物 *F*)

在室温往搅拌着的由 2.09 克乙酰基脒盐酸盐在 50 毫升乙醇中形成的溶液中加入 1.50 克乙氧化钠并把混合物搅拌 10 分钟。得到的悬浮液被加到 6.1 克化合物 *D* 在 50 毫升乙醇中的溶液中并把得到的混合物加热回流 6 小时,然后可按制备化合物 *E* 相同的方法得到 4.5 克化合物 *F*,收率 73.7%。

2) 4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-嘧啶羧酸

用从化合物 *E* 生产 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸同样的方法,可由 4.5 克化合物 *F* 制得 3.7 克 4-(2-氯苯基)-2-甲基-5-嘧啶羧酸,收率 91.3%

用与参考实例 3 相同的方法制得了下面的化合物:

(1) 4-(2-氯苯基)-2-异丙基-5-嘧啶羧酸,

- (2) 2-叔丁基-4-(2-氯苯基)-5-嘧啶羧酸,
- (3) 4-(2-氯苯基)-2-乙氧基-5-嘧啶羧酸,
- (4) 4-(2-氯苯基)-2-(N-吡咯烷基)-5-嘧啶羧酸,
- (5) 4-(2-氯苯基)-2-(N-哌啶基)-5-嘧啶羧酸,
- (6) 4-(2-氯苯基)-2-(N-吗啉基)-5-嘧啶羧酸,
- (7) 4-(2-氯苯基)-2-(4-甲基-1-哌嗪基)-5-嘧啶羧酸.

参考实例 4 2,6-二苯基-3-吡啶羧酸

1) 2-苯甲酰基-5-氧代-5-苯基戊酸乙酯(化合物 G)

在室温往搅拌着的由 2.14 克 β -二甲胺基苯基乙酰酮盐酸盐和 1.92 克苯甲酰基乙酸乙酯在 30 毫升乙醇中所形成的混合物中分批加入 1.36 克乙氧化钠。得到的混合物在室温搅拌 30 分钟,然后加热回流 1 小时。冷却后蒸出溶剂,往残余物中加入水。水溶液层用 1N HCl 酸化,用氯仿提取两次,汇合的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。蒸出溶剂,这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液:乙酸乙酯/己烷=1/5)即得到 2.45 克化合物 G,收率 75.5%

2) 2,6-二苯基-3-吡啶羧酸乙酯(化合物 H)

把 2.30 克化合物 G, 8.20 克醋酸铵和 8.43 克氯化铁六水合物在 50 毫升醋酸中形成的混合物加热回流 7 小时。冷却后经硅藻土

过滤除去不溶物质，滤液进行蒸馏以除去溶剂。残余物用碳酸氢钠水溶液调节其 pH 值至 8 并用乙酸乙酯提取三次。汇合的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥，蒸出溶剂，这样得到的粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱液：乙酸乙酯/己烷=1/5)即得到 1.98 克化合物 H，收率 92.1%

3) 2,6-二苯基-3-吡啶羧酸

用从化合物 E 制备 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-吡啶羧酸相同的方法，可由 1.90 克化合物 H 制得 1.62 克 2,6-二苯基-3-吡啶羧酸，收率 95.0%。

用与参考实例 4 相同的方法制得了以下的化合物：

2-(2-氯苯基)-6-苯基-3-吡啶羧酸

参考实例 5 2-(2-氯苯基)-6-正庚基-3-吡啶羧酸

1) 5-氧代-2-(2-氯苯甲酰基)月桂酸乙酯(化合物 I)

在室温往搅拌着的由 0.91 克 2-氯甲酰基乙酸乙酯在 10 毫升乙醇中所形成的溶液中加入 0.27 克乙氧化钠，并把混合物在室温搅拌 10 分钟。然后加入 0.62 克 3-氧代-1-癸烯在 10 毫升乙醇中的溶液，并把得到的混合物在室温搅拌过夜。往反应混合物中加入水，水层用 1N HCl 酸化，并用乙酸乙酯提取三次。汇合的有机层用饱和氯化钠水溶液洗涤并用硫酸镁干燥。蒸出溶剂，这样得到的粗产品用硅胶柱层析纯化(洗脱液：乙酸乙酯/己烷=1/9)即得到 0.

90 克化合物 I, 收率 59.1%

2) 2-(2-氯苯基)-6-正庚基-3-吡啶羧酸(化合物 J)

把 0.90 克化合物 I, 2.73 克醋酸铵和 2.80 克氯化铁六水合物在 20 毫升醋酸中所形成的混合物加热回流 8 小时。然后用从化合物 G 制备化合物 H 相同的方法, 可制得 0.60 克化合物 J, 收率: 70.6%。

3) 2-(2-氯苯基)-6-正庚基-3-吡啶羧酸

用从化合物 E 制备 4-(2-氯苯基)-2-苯基-5-嘧啶羧酸相同的方法。可由 0.60 克化合物 J 制得 0.47 克 2-(2-氯苯基)-6-正庚基-3-吡啶羧酸, 收率: 85.0%

用与参考实例 5 相同的方法制得了以下的化合物:

(1) 2-(2-氯苯基)-6-甲基-3-吡啶羧酸

(2) 2-(2-氯苯基)-6-环己基-3-吡啶羧酸

在以下的配方实例中, 份数都是以重量计的

配方实例 1

把下列组份均匀混合并仔细粉碎或精心粒化后可制得粉剂:

某种本发明化合物	10 份
硬脂酸镁	10 份
乳糖	80 份

配方实例 2

把下列组份在一起均匀捏合、研磨、粒化再经筛分后即可制成粒剂：

某种本发明化合物	50 份
淀粉	10 份
乳糖	15 份
乙基纤维素	20 份
聚(乙烯醇)	5 份
水	30 份

配方实例 3

把 99 份配方实例 2 制得的粒剂与 1 份硬脂酸钙混合,并将得到的混合物压缩模塑,即可制得直径为 10 毫米的片剂。

配方实例 4

用与配方实例 2 相同的方法,只是改用以下的组份,即制得粒剂：

某种本发明化合物	95 份
聚(乙烯醇)	5 份
水	30 份

往 90 份制得的粒剂中加入 10 份结晶纤维素,得到的混合物经

压缩模塑成为直径 8 毫米的片剂。然后用适量的糖浆,明胶,沉淀碳酸钙和着色剂的混合悬浮液把片剂制成糖衣丸剂。

配方实例 5

把下列组份经加热混合然后消毒灭菌,即可制得注射剂:

某种本发明化合物	0.5 份
非离子型表面活性剂	2.5 份
生理食盐水	97 份

配方实例 6

把配方实例 1 中制得的粉剂包装在市售的胶囊容器中即制得胶囊剂。

以下描述的试验实例是用来证明本发明的药效的。

试验实例 1

对酰基—辅酶 A;胆固醇酰基转移酶(ACAT)的抑制活性

本试验中所使用的酶是按照 *Heider* 等人的方法制备的[参见 *J. Lipid Res.* 24, 1127(1983)]把白兔的肠粘模匀化,并通过分步离心制得微粒体馏份。把这微粒体馏分悬浮在 0.154M 的磷酸缓冲液中(pH 值 7.4)并在 -80°C 储存直到使用。

ACAT 的活性是用一种经过修饰的 *Helgerud* 等人的方法”参见 *J. Lipid. Res.* 22,271(1981)],即通过测量作为指示物由(1—

C)油酰基辅酶 A 并入胆固醇酯的放射活性来测定的。至于被试验的每种化合物的 ACAT 抑制活性,可通过以下的方程式来计算其抑制率。得到的结果显示在表 2 中。

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{\text{给出溶剂的对照组 用被测试化合物处理过的 ACAT 活性} - \text{的试验组的 ACAT 活性}}{\text{给出溶剂的对照组的 ACAT 活性}} \times 100$$

表 2

化合物 编号	〔抑制率%〕		化合物 编号	〔抑制率%〕	
	1	0.01 μM		1	0.01 μM
1	98.0	16.7	37		72.3
2	99.2	58.5	40		47.5
3	88.3		41		56.3
6	23.0		44		46.8
13	97.5	40.2	46		32.0
14	99.0	58.8	50		48.4
15	99.5	67.6	52		64.7
18	79.7		53		70.0
19		35.9	55		75.7
23	87.0		56		69.5
26		58.9	57		63.2
28		40.7	60		40.1
30		37.1	63		53.1
32		73.5	64		43.6
34		65.8	65		29.8
36		72.9	67		58.0

试验实例 2

喂食高胆固醇食物的大田鼠血清胆固醇的降低活性

把出生十周的雄性叙利亚大田鼠分成三组。第一组(正常组)喂以普通食物 4 天,第二组(对照组)喂以高胆固醇食物(含有 0.5%的胆固醇和 8.0%的椰子油)4 天。第三组(处理组)喂以高胆固醇的食物并用一种化合物处理 4 天,在开始上述喂食的同时,测试的化合物被悬浮于 0.5%的羟甲基纤维素溶液中,并按每天每公斤体重 30 毫克(以化合物重量计)的剂量给处理组的大田鼠服药 4 天。正常组和对照组的动物也按上述相同的方法服用 0.5%的羧甲基纤维素溶液(不含化合物)。

最后一次给药后过 24 小时,采集血样并用酶学方法测量血清中的胆固醇浓度,按下列方程,由三组动物中得到的值来计算总的血清胆固醇的浓度的降低速率,得到的结果列于表 3 中。

$$\text{胆固醇的降低率}(\%) = \frac{(A) - (B)}{(A) - (C)} \times 100$$

其中 A:对照组的血清胆固醇浓度

B:处理组的血清胆固醇浓度

C: 正常组的血清胆固醇浓度

表 3

化合物号	降低率 (%)
2	42.7
14	59.4
15	57.6
32	63.7
34	74.0
36	63.4
37	63.3
55	77.5
57	59.5

试验实例 3 在巨噬细胞中对胆固醇酯化反应的抑制效应。

本试验是按过修饰 Goldstein 等人的方法〔参见 *Pro. Nat. Acad. Sci. USA* 71, 4288(1974)〕来进行的。把 J7754 A. I 细胞, 即老鼠的似巨噬细胞系, 按每 2 毫升中有 3×10^5 个细胞的比率, 悬浮在经过 Dulbecco 氏修饰的 Eagle 氏介质 (DMEM) 中, 其中含有 10% 胎儿

小牛血清(FCS),并接种到六孔培养皿中,细胞在37℃,95%空气/5% CO₂的经过润湿的大气条件下培养24小时,用1毫升含有10% FCS和50微克/毫升乙酰的人类低密度脂蛋白(AcLDL)的DMEM置换原来的介质,并接着培养16小时。往介质中加入5微升溶于二甲亚砜的本发明的某种化合物,把细胞再培养另外2小时,然后往介质中加入[¹⁴C]油酸酯(2×10⁶dpm/孔)小牛血清蛋白复合物。培养2小时后,采集细胞,并通过测量在细胞中并入胆固醇酯中的放射活性来测定胆固醇酯化学性,胆固醇酯的回收率是通过加入[³H]油酸胆固醇酯来测定的,酯化活性是用回收率来校正的,至于被测试化合物对胆固醇酯化反应的抑制活性,可按下列方程式来计算其抑制率,得到的结果显示在表4中。

$$\text{对胆固醇酯化反应的抑制率(\%)} = \frac{(B) - (A)}{(B)} \times 100$$

其中 A:其中已加入待测化合物并载有 AcLDL 的细胞的胆固醇酯化活性

B:只加入二甲亚砜的载有 AcLDL 的细胞的胆固醇酯化活性

表 4

化合物编号	(抑制率%)	
	1	0.3 μ M
15	73.3	29.5
32	74.3	58.0
36		51.6
37	87.2	67.1
55		34.9

本发明的化合物具有 *ACAT* 抑制活性,并可用作血胆固醇过多,动脉粥样硬化以及各种由它们所引起的疾病的预防药剂和治疗药剂。