

[19] 中华人民共和国专利局

[51] Int.Cl.⁴

C07D241 / 26

A61K 31 / 495



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 88 1 03114 A

[43] 公开日 1988年12月28日

[21] 申请号 88 1 03114

[22] 申请日 88.5.26

[30] 优先权

[32]87.5.26 [33]GB [31]8712365

[32]88.3. 2 [33]GB [31]8804983

[71] 申请人 帝国化学工业泛美公司

地址 美国·特拉华州

[72] 发明人 约翰·安东尼·施瓦茨

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 马崇德 罗 宏

[54] 发明名称 杂环化合物

[57] 摘要

本发明涉及可用来作为保钾(cukalemic)利尿剂的新的吡嗪酰胺。

CN 88 1 03114 A

881A07578 / 20-621

(BJ)第1456号

1. 一种式Ⅲ (化学式列在后面) 化合物及其药学上可接受的盐, 其中:

R^4 选自由氢和 (1-5C) 烷基组成的一组基团;

R^6 选自溴、碘及叔丁基;

R^7 是氯、氢、(1-5C) 烷基或 (1-3C) 烷基醚 (也称作 (1-3C) 烷氧基);

R^8 是氢, (1-5C) 烷基, 或 (1-3C) 烷基醚, 但当 R^6 为溴或碘时, R^7 和 R^8 中的一个或全是 (1-3C) 烷基醚, 若 R^7 是氯, 则 R^6 为叔丁基, R^8 为氢;

A 选自氯和溴;

Z 选自氯、溴、碘、三氟甲基, SO_2CH_3 和 $SO_2NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢与 (1-5C) 烷基。

2. 权项 1 中的一种化合物, 其中 R^4 为氢或 (1-3C) 烷基; R^6 为溴或叔丁基; R^7 为氢或甲氧基; R^8 是氢或甲氧基; A 为氯或溴; Z 是溴或 SO_2CH_3 。

3. 权项 2 中的一种化合物, 其中 R^4 为氢或甲基; R^6 是叔丁基; A 是氯; Z 为溴。

4. 权项 1 中的一种化合物, 选自:

(a) 3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟基苯基]甲基]氨基]乙基]-甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺; 和

(b) 3, 5-二氨基-6-氯-N-[2-[[2-[[[5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟基-3-(甲磺酰)苯基]-甲基]氨基]乙基]甲氨基]

基)乙基)吡嗪酰胺,及其药学上可接受的盐。

5. 权项 2 中的一种化合物,其中 R^6 是叔丁基。

6. 权项 1 中的一种盐,构成该盐的酸形成生理上可接受的阴离子。

7. 一种药物制剂,含适量的权项 1 中的保钾利尿化合物或其药学上可接受的盐和一种无毒的药学上可接受的稀释剂或载体

8. 制备权项 1 中一种化合物的方法,选自:

(A)用一种式 XI (化学式列在后面)的水杨醛使式 VIII (化学式见后)的吡嗪酰胺基胺还原性烷基化

(B)用式 XN (化学式见后)的一种苯基卤将式 VIII 的吡嗪酰胺基胺烷基化;

(C)用式 XV (化学式见后)的一种酚和甲醛水溶液与式 VIII 的吡嗪酰胺基胺反应;

(D)用式 V (化学式见后)的一种吡嗪酰基咪唑与式 XV (化学式见后)的苄基三胺反应;

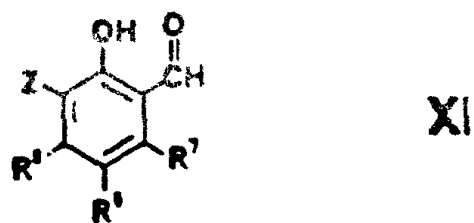
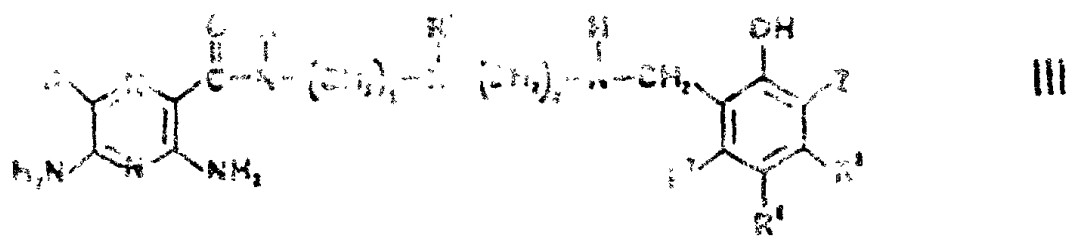
(E)将相应于式 III 化合物,但 $Z = \text{氢}$ 的一种氮甲基酚吡嗪卤化;

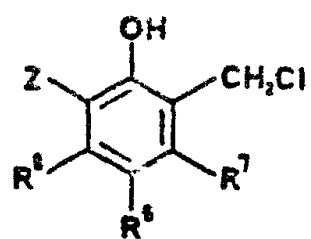
(F)在溶剂中用脱烷基试剂将选择的一种式 XVIII (化学式见后)的 o -烷基氮甲基酚吡嗪衍生物脱烷基化;

其中, R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、A 和 Z 的意义如权项 1 中所定义的, R^0 为低级烷基;

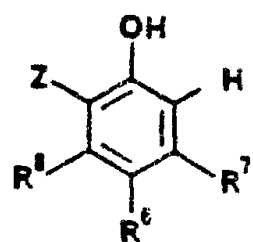
之后,若希望得到盐,则将式 III 化合物与一种能提供生理上可接受的阴离子的酸反应。

结构式

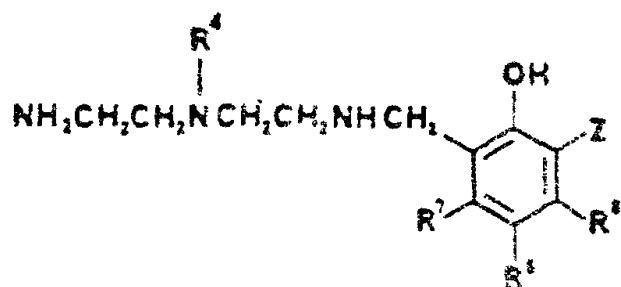




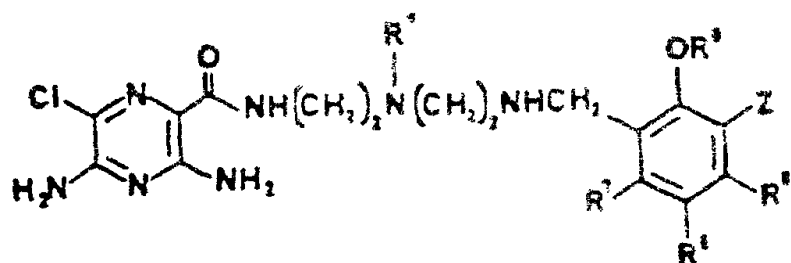
XIV



XV



XVI



XVIII

杂 环 化 合 物

本发明涉及可用来作为保钾利尿剂的新的氨甲基酚吡嗪。

有许多种药剂可以用来治疗高血压，其中有一类是利尿剂。利尿剂有多种用途，例如减少体内的流体和降低体内钠含量，比方说在治疗高血压与水肿的情形。利尿剂的一个实例是化学式 I（结构式列于实例后）的 2-(氨甲基)-4-(1,1-二甲基乙基)-6-碘苯酚盐酸盐。Cragoe 等在美国专利 4,029,816 号，以及 G.E.Stokker 在 J. Med.Chem., 1980 年 23 卷 1414-1427 页中对它作过论述。其它的利尿剂包括双氢氯噻嗪和氯噻酮。

某些利尿剂的一个问题是使血清中的钾含量降低，以及由于钾的降低超过了维持生理功能所需要的水平而引起的并发症。因此，某些利尿剂与保钾剂一起使用，例如，化学式为 II（结构式列于实例后）的 3,5-二氨基-N-(氨基亚氨基甲基)-6-氯代吡嗪酰胺单盐酸盐的二水化物，Cragoe 等在美国专利 3,577,418 号中提到过它与噻嗪类利尿剂合用。

因此需要有一种单独的药剂，它既是有效的、又是保钾的利尿剂，从而不必采用多种治疗药剂就排除了血钾过少（贫钾）和血钾过多（富钾）所造成的问题。

美国专利 4,085,211 号中描叙了一系列用作保钾剂的吡嗪酰胺，它们具有利尿和促尿钠排泄性质。我们现已发现（这是本发明的基础），某些含有吡嗪酰胺的氨甲基酚（化学式为后面定义的 III）意想不到地具有保钾利尿性能，这对于治疗那些需要保钾利尿效果的疾病和症状，

例如治疗水肿、高血压和(或)有关症状,很有用处。

本发明包括式Ⅲ化合物及其药学上可接受的盐(结构式列于实例后)

其中:

R^4 选自由氢和(1-5C)烷基组成的一类基团;

R^6 选自溴、碘及叔丁基;

R^7 是氯、氢、(1-5C)烷基或(1-3C)烷基醚(也称作(1-3C)烷氧基);

R^8 是氢、(1-5C)烷基,或为(1-3C)的烷基醚,但须当 R^6 是溴或碘时, R^7 与 R^8 中的一个或全是(1-3C)烷基醚,当 R^7 是氯时, R^6 为叔丁基, R^8 是氢。

A 选自氯和溴;

Z 选自氯、溴、碘、三氟甲基, SO_2CH_3 和 $SO_2NR^{10}R^{11}$,其中 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自由氢和(1-5C)烷基组成的一类基团;

当 R^4 为(1-5C)烷基时,较适用的有甲基、乙基和丙基。

当 R^7 为(1-5C)烷基时,较适用的有甲基、乙基和丙基;当 R^7 是(1-3C)烷基醚时,较适用的有甲氧基与乙氧基。

当 R^8 为(1-5C)烷基时,较适用的有甲基、乙基和丙基;当 R^8 是(1-3C)烷基醚时,较适用的有甲氧基与乙氧基。

当 R^{10} 或 R^{11} 为(1-5C)烷基时,较适用的有甲基、乙基和丙基。

对于上述基团的更加适用的有:

R^4 : 氢和(1-3C)烷基;

R^6 : 溴和叔丁基

R^7 与 R^8 (独立地): 氢和甲氧基;

A: 氯和溴;

Z: 溴和SO₂CH₃。

上述一些基团的更为特别适用的是:

R⁴: 氢和甲基;

R⁶: 叔丁基(最好);

A: 氯;

Z: 溴;

优选的化合物是:

(a) 3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟基]苯基]甲基]氨基]乙基]-甲氨基]乙基]-6-氯代吡嗪酰胺; 和

(b) 3, 5-二氨基-6-氯-N-[2-[[2-[[[5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟基-3-(甲磺酰)苯基]-甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]吡嗪酰胺。

可以估计到, 某些式III化合物, 例如那些含有一个不对称取代的碳原子的化合物, 可以以旋光的和外消旋的形式存在和被离析出来。一些化合物可能显示同质多晶现象。应该明白, 本发明包括了具有上述性质的所有的外消旋、旋光、互变异构、同质多晶或立体异构的形式, 或其混合物。如何制备旋光形式在技术上已是众所周知的(例如, 利用拆开外消旋形式的方法或由旋光性原料合成)。

在本说明书中, R⁴、R⁷等代表定属的基团, 没有另外的意义。应该清楚, 通称“(1-50)烷基”包括直链和支链烷基这二者, 但谈到个别的烷基, 例如“丙基”, 则只包含直链(“正链”)基。支链异构体, 例如“异丙基”, 则专门指明。

本发明的式Ⅲ化合物可以用多种方法制备，包括工艺上已知的那些在内。对于下面所述的方法，“Pyz”的意义如式Ⅳ所示（见实例后附页），这些制备方法包括：

(A)将化学式为Ⅷ（见实例后附页）的一种特定的吡嗪酰胺基胺用化学式为Ⅹ（见实例后附页）的一种合适的水杨醛在象乙醇或甲醇之类的溶剂中还原性烷基化，就地形成一种式Ⅺ（见实例后附页）的中间产物亚胺（该物形成但不分离出来），用一种还原剂（例如硼氢化钠或氢 和一种催化剂）将其还原。将反应混合物用水稀释以沉淀出产物，回收所要的反应产物，它可用适当的溶剂、例如甲醇或乙醇来结晶纯化。

(B)用式ⅩⅣ（见实例后附页）代表的一种苄基卤将式Ⅷ的吡嗪酰胺基胺烷基化，最好是在象碳酸钾或三乙胺之类的碱存在下在室温下反应1至5天。使用象甲醇或二甲基甲酰胺这样的溶剂。用水稀释反应混合物以沉淀出产物，分离所要的反应产物，在合适的溶剂、例如甲醇或乙醇中结晶纯化。

(C)将式Ⅷ的一种吡嗪酰胺基胺与式ⅩⅤ（列在实例后的页面上）的酚和甲醛溶液一起，在高至100℃的温度下加热1至5天。使用象四氢呋喃或二噁烷这样的溶剂。蒸走溶剂以回收所要的产物，用醇（例如乙醇）将其结晶纯化。

(D)将式ⅩⅥ（列在实例后的页面上）代表的一种苄基三胺与式Ⅴ的吡嗪酰咪唑反应。用水稀释反应混合物以沉淀并回收所要的产品，产物可用合适的溶剂、例如甲醇或乙醇来结晶纯化。

(E)用卤化剂在溶剂（例如醋酸或二氯甲烷）中将选定的一种氮甲基酚吡嗪（相应于式Ⅲ化合物，但Z = 氢，用类似上述(A)、(B)

或(D)的方法制备) 卤化。蒸走溶剂并自合适的溶剂(例如甲醇或乙醇)中结晶,以回收所要的产物。

(F)将选定的一种式XVIII(列在实例后,其中R^o为低级烷基,例如甲基)代表的O-烷基氨基酚吡嗪衍生物(用类似于制备式III化合物的方法(A)、(B)或(D)的一种方法制备)用一种脱烷基试剂(例如硫代乙醇锂或三溴化硼)在溶剂(例如二甲基甲酰胺或二氯甲烷)中进行脱烷基化。用水稀释反应混合物以沉淀出并回收所要的产物,再用合适的溶剂,例如甲醇或乙醇结晶纯化。

式XVI的苜基三胺是通过将特定的化学式为XIII的脂族三胺(如何制备所选择的脂族三胺的实例见美国专利3,201,472)与化学式为XI的适当的水杨醛在溶剂(例如乙醇或甲醇)中混合来制备。所形成的式XVII的中间体亚胺不经分离,而是与还原剂(例如硼氢化钠或氢和催化剂)一起搅拌。用水稀释反应混合物以沉淀并回收所要的产物,再用一种烃类溶剂结晶纯化。

化学式为PyzCO₂H的吡嗪酸是通过化学式为PyzCO₂CH₃的相应的甲酯水解来制备的。进行水解时通常使用碱(例如氢氧化钠)的水溶液与象异丙醇或乙醇这样的溶剂,在室温下将混合物搅拌1至24小时。冷冻并用酸(如盐酸)酸化混合物,分离出吡嗪酸。

化学式V(列在实例后面的页面上)代表的吡嗪酰咪唑是用化学式为PyzCO₂H的相应酸与1,1-碳酸二咪唑(略过量)在室温下于溶剂(例如二甲基甲酰胺或甲醇)中反应制得的,混合物搅拌10至24小时。用甲醇或水稀释,分离出吡嗪酰咪唑。

式VI(列在实例后的页面上)的吡嗪酰胺是通过将特定的吡嗪酰咪唑与化学式VII(列在实例后的页面上)代表的一种脂族二胺混合,

在室温下搅拌5至24小时制得的。可以加入象四氢呋喃这样的溶剂，或是利用过量的二胺作为溶剂。蒸走溶剂，产物自醇（例如乙醇）中结晶纯化，得到所要的产品。

或者是，式VI的吡嗪酰胺可以用将特定的吡嗪酸甲酯与过量的化学式VII代表的脂族二胺相混，在最高至100°C的温度加热1到24小时的方法来制备。蒸走过剩的二胺，分离出所要的反应产物。

式VIII（见实例后附页）的吡嗪酰胺基胺的制备过程如下：将式K（见实例后附页）代表的一种脂族卤代胺（式K中的L为碘、溴或氯，Q为一个合适的保护基，例如苯邻二甲酰亚胺或式Ka（见实例后附页）中的丁基氧羰基）与式VI的一种特定的吡嗪酰胺以及碱（例如碳酸钾或三乙胺）一起，在室温下反应1至5天。使用甲醇或二甲基甲酰胺这样的溶剂。经水稀释后，分离出被保护了的吡嗪酰胺基胺，化学式为X（见实例后附页）。用合适的溶剂，例如乙醇，重结晶并纯化产物。除去保护基，得到所要的吡嗪酰胺基胺，化学式为VIII（见实例后附页）。

也可以通过将特定的吡嗪酰咪唑与过量的化学式为XIII（见实例后附页）的脂族三胺在溶剂（如四氢呋喃）中混合，制备式VIII的吡嗪酰胺基胺。蒸走溶剂即分离出所要的产物。

药学上可以接受的盐可以使用工艺上已知的标准程序制备，例如，使式III化合物与一种提供生理上可接受的阴离子的酸，诸如硫酸、盐酸或柠檬酸反应。

如上所述，本发明化合物或其盐可作为利尿剂，尤其是保钾利尿剂，用于治疗高血压或水肿。式III化合物作为药理学标准物用于新的疾病模型的研制与标准化上，以及作为鉴定样品用于研制治疗高血压

的新药剂方面都是有价值的。

当用于治疗一种或多种上述疾病时，式Ⅲ化合物或其盐通常可以以适当的药物制剂形式服用，制剂中含有前面定义的式Ⅲ化合物或其盐，以及药物上可接受的稀释剂或载体，制剂要适合于所选定的投药途径。并采取适合于所选样的具体服药方式的形式。提供这类制剂是本发明的另一特点。这些制剂可用赋形剂、结合剂，经常规方法制得，并可采取多种剂型。例如，可做成片剂、胶囊、溶液或悬浮液口服；以栓剂形式直肠用药；以消毒溶液或悬浮液的形式静脉或肌肉注射或输液；以及采用加有药学上可接受的情性固体稀释剂（如乳糖）的粉末形式。

对于口服，通常采用含有最高达250毫克（一般为5至100毫克）的式Ⅲ化合物或其盐的药片或胶囊。类似地，用于静脉或肌肉注射或输注的无菌溶液或悬浮液，通常采用含有最高达10%重量/重量（一般为0.05至5%重量/重量）的式Ⅲ化合物或其盐时，可以方便地使用。

要服用的式Ⅲ化合物或其盐的剂量，应考虑服药途径、症状轻重、和所治疗的病人的体重与年龄，根据技术上已知的原则加以调整。但是一般说来，对于温血动物（例如人）服用式Ⅲ化合物或其盐时，公认的剂量是在0.05至25毫克/公斤（通常是0.5至10毫克/公斤）的范围内。

式Ⅲ化合物的利尿与保钾性能可用标准检测试验说明。

试验A：

方法：从一个既定的饲养群中选择雌性小猎犬（体重9.0-13.0公斤），饲以专门的法定狗饲料和一罐处方狗饲料，观察对训练的适

应性。由这群狗中选出狗做训练。在一到两周的时间里，让狗坐或站在一个带网的吊台里，使狗能逐渐地建立对轻微限制的忍受力。在吊台中的最长时间约9小时。同时，在训练期间内使狗轻松地接受膀胱导尿管插入术。使用消毒的弗林氏导尿管（儿科用，尺寸8、10）。让可以自由接近水的清醒的雌猎犬禁食过夜。狗放在吊台（Alice King Chatham）里并插入导尿管。约需有30分钟的平衡时间以便让残留的尿从膀胱排出。自动排泄的尿收集在50毫升预称重的管子（Falcon）中。在口服含有试验化合物或标准利尿剂的明胶胶囊之后，有两个一小时的监查时间。或者是，某些化合物通过饲管按10毫升的量口服。不再喂水。再收集另六个小时的自动排泄的尿，使总收集时间为8小时。在这之后，将狗放回笼中并喂食饮水。对每只狗每两周作一次试验，以保证试验之间能充分恢复。尿样称重并量体积。尿中电解质（钠、钾、氯化物）的分析在次日进行。尿中电解质的分析表明，其结果与其它的利尿剂相似，只是不出现过量的钾丢失。

试验B：

方法：使用从Marshall动物实验室或White Eagle实验室的既定饲养群得到的小猎犬。体重在9-13公斤的健康雄性和/或雌性小猎犬按兽医操作的标准操作程序（SOP）收养，饲以“法定的”干狗饲料，并补充一罐小狗用的处方狗饲料，自由进水。服用此类饮食，在测量基本电解质之前，需有最少两周的平衡时间。

在开始服药之前，先抽得六个对照血样以确定基本电解质含量的范围。评价对照样品的血浆中 K^+ 含量的稠度，通常希望其范围小于0.25毫克当量。过去曾得到过血浆中 K^+ 含量在4.00-4.30毫克当量的范围。不与这些数值相近的狗不用来作此研究。

取样程序：经由隐静脉或颈静脉的前肢静脉穿刺取得血浆样品。用配有20号针头的5毫升注射器抽取5毫升样品。样品中加入100微升1000单位的肝素抗凝保存。在2500转/分下离心样品10分钟。将血浆吸取到有适当标记的管子里，所有样品均冷冻，以备测定电解质。

给药程序和准备：在分析了对照样品之后，将狗随机地分成多组，使每个给药组最少有四只狗。试验化合物的投药按毫克/公斤计。使用尺寸为“2”00及“3”000的明胶胶囊。或者，某些化合物经口饲管给药。用声波处理使化合物悬在10毫升生理盐水中。狗的体重按三天监测期的平均值确定。给药的时刻在整个研究期间保持一致。在第4、7、11、14、21和28天取样。在上午的中段时间（10点至11点）给药，服药约三小时后（下午1点至2点）抽血。（口服药物胶囊之后，接着用带有口饲用针头的注射器给水5至10毫升。）用微型血细胞比容计毛细管读取细胞比容，并且应在收集血浆样品后立即读数。

数据评价：血浆样品用如上所述的方法分析血浆样品中的钾并显示血（清中）钾含量无大变化。

一般说来，所试验的本发明化合物表现出保钾利尿剂的（模式），所检测的本发明化合物在按几倍于推荐剂量口服后，不显示任何明显的毒性。

现在用下列不带限制性的实例对本发明加以说明，除非另有说明，其中的

(i)温度为摄氏度(C)，操作系在室温或环境温度下进行，即在18-25°的范围；

(ii)溶剂蒸发用旋转蒸发器在减压(600-4000帕，4, 5-30

毫米汞)下进行,浴温最高达60°;

(iii)闪蒸色谱在Merck Kieselgel(货号9385)上、柱状色谱在Merck Kieselgel 60(货号7734)上进行,〔这些材料自E.Merck公司得到,西德Darmstadt〕;薄层色谱(TLC)在Analtech 0.25毫米硅胶GHLF板(货号21521)上进行,该物可自美国特拉华州纽瓦克的Analtech购得;

(iv)一般说来,反应进程用薄层色谱跟踪,反应时间仅为说明用给出;

(v)熔点未经校正,(d)代表分解;所列的熔点是对于按所描述的方法制备的物质得到的;在某些制备物中,同质异晶现象可能造成熔点不同的物质的分离;

(vi)薄层色谱与微量分析数据表明,所有最终产物基本上是纯物质;

(vii)产率仅为说明用列出;

(viii)减压是表示成以帕(Pa)为单位的绝对压力;其它的压力则按表头压力以巴为单位列出;

(ix)化学符号具有通常的含义;也使用以下缩写: v(体积), w(重量), mp(熔点), L(升), ml(毫升), g(克), mg(毫克);

(x)溶剂比按体积给出;体积(v/v)项;

(xi)薄层色谱溶剂体系;溶剂体系A: 25:5:70(v/v/v)
甲醇:三乙胺:二氯甲烷;

(xii)一些化合物用字母表示,例如(A),以便在后面的列表中引用;

(xiii)采用与硫酸钠一起回荡的方法来干燥有机相。

实例 1

3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟基苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺(化学式Ⅲ, $A=Cl$, $R^7=R^8=H$, $R^4=CH_3$, $Z=Br$, $R^6=(CH_3)_2$)

(a)将1.52克(3.74毫摩尔)3, 5-二氨基-N-[2-[(2-氨基乙基)甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺三盐酸盐(A)在100毫升95%乙醇中的溶液用1.7克(20.0毫摩尔)碳酸氢钠中和。在此浆体中加入1.15克(4.5毫摩尔)的2-羟基-3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)苯甲醛(如何制备此物质的实例, 见L.C.Felton和J.H. Brewer, *Science*, 1947年105卷第409页)。在室温下搅拌18小时后, 加入0.23克(5.0毫摩尔)的硼氢化钠。两小时后蒸走溶剂。将残留物分配在水和二氯甲烷之中。干燥有机相并蒸发之。残留物在硅胶(50克)上层析, 用4:96(V/V)的甲醇:二氯甲烷作洗脱剂。得到1.18克(2.23毫摩尔, 59%)的标题化合物, 为淡黄色固体, 熔点131.5-132°C。

元素分析计算值:

$C_{21}H_{31}BrClN_7O_2$: C, 47.69; H, 5.91; N, 18.54

实验值: C, 47.72; H, 6.03; N, 18.52

(b)原料(A)的制备如下:

(1)将20克(99.0毫摩尔)的3, 5-二氨基-6-氯吡嗪-2-羧酸甲酯(美国专利4, 029, 816有如何制备该物质的实例)和17克(230.0毫摩尔)N-甲基乙二胺的混合物在惰性气氛下迴流加热30小时。反应混合物冷至室温, 固体溶于100毫升四氢呋喃中。过滤溶液并蒸发之。残留物自2-丙醇中重结晶。得到15.0克(61.2毫摩

尔, 61%) 的 3, 5-二氨基-6-氯-N-(2-甲氨基乙基)吡嗪-2-酰胺; 熔点 142.5-143°C。

元素分析计算值:

$C_8H_{13}ClN_6O$: C, 39.27; H, 5.35; N, 34.35

实验值: C, 39.28; H, 5.26; N, 34.55

(2) 将 3.6 克 (14.7 毫摩尔) 的 3, 5-二氨基-6-氯-N-(2-甲氨基乙基)吡嗪-2-酰胺、3.3 克 (14.7 毫摩尔) 2-[(叔丁氧基羰基)氨基]乙基溴 (制备该物质的实例见 V.G. Beylin 和 O.P. Goel, *Organic Preparations and Procedures International*, 1978 年 19 卷 78 页) 和 2.1 克 (14.8 毫摩尔) 的碳酸钾在 25 毫升二甲基甲酰胺中的混合物在室温下搅拌 18 小时。用 300 毫升水稀释反应混合物, 滤出固体并空气干燥。固体用 3:9 (v/v) 的甲醇:二氯甲烷作洗脱剂在 50 克硅胶上层析, 得到 3.3 克 (8.5 毫摩尔, 58%) [2-[(3, 5-二氨基-6-氯吡嗪基)羰基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯, 在 2-丙醇中重结晶后为白色固体, 熔点 160-160.5 °C

元素分析计算值:

$C_{15}H_{26}ClN_7O_3$: C, 46.45; H, 6.76; N, 25.28

实验值: C, 46.36; H, 6.76; N, 25.28

(3) 2.0 克 (5.15 毫摩尔) [2-[(3, 5-二氨基-6-氯吡嗪基)羰基]氨基]-乙基]甲氨基]乙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯在 50 毫升乙醇中的溶液用氯化氢饱和 10 分钟。蒸走溶剂, 残留物用乙醚研制。得到 1.52 克 (4.21 毫摩尔, 73%) 3, 5-二氨基-N-[2-[(2-氨基乙基)甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺三盐酸盐, 为淡

黄色固体。R_f=0.45, 溶剂体系A。

元素分析计算值:

$C_{10}H_{18}ClN_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O \cdot C_2H_5OH$: C, 30.09; H, 5.49;
N, 24.08

实验值: C, 30.07; H, 5.36;
N, 23.91

(c) 将 32.14 毫升 (64.28 毫摩尔) 的 2N 盐酸加入到 17.0 克 (32.14 毫摩尔) 按实例 1(a) 方法制备的 3,5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1,1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺在 50 毫升乙醇的溶液中。将溶液蒸发, 残留物自乙醇中重结晶, 得 16.7 克 (27.31 毫摩尔, 85%) 的二盐酸盐; 熔点 167-168°C。

元素分析计算值:

$C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{3}{2}H_2O$: C, 41.29; H, 5.60;
N, 16.05

实验值: C, 41.44; H, 5.40;
N, 16.14

(a) 10.0 克 (18.9 毫摩尔) 按实例 1(a) 方法制备的 3,5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1,1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺溶于 200 毫升沸腾的乙醇中, 加入 3.65 克 (19.0 毫摩尔) 柠檬酸。溶液体积浓缩至 150 毫升, 冷却。得到 12.1 克 (16.6 毫摩尔, 88%) 的柠檬酸盐; 熔点 172-173°C。

元素分析计算值:

$C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot C_6H_8O_7$ C, 44.98; H, 5.45; N, 13.60

实验 C, 44.65; H, 5.41; N, 13.51

(e) 9.62克 (18.18毫摩尔) 按实例 1 (a) 的方法制备的 3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺, 溶于 225 毫升沸腾的乙醇中, 加入 3.60 克 (40.0 毫摩尔) 草酸。冷却溶液, 得到 10.53 克 (14.85 克摩尔, 82%) 的草酸盐; 熔点 192-194°C。元素分析:

$C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot 2C_2H_2O_4$

计算值: C, 42.35; H, 4.98; N, 13.83

实验值: C, 42.44; H, 4.95; N, 14.08

(f) 将 0.53 克 (1.0 毫摩尔) 按实例 1 (a) 的方法制备的 3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺与 2 毫升 H_2SO_4 在 30 毫升乙醇中的混合物加热迴流, 然后冷至室温。滤出固体干燥。得到 0.605 克 (0.95 毫摩尔, 95%) 的硫酸盐; 熔点 210-212°C。

元素分析:

$C_{21}H_{31}BrClN_7O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$

计算值: C, 39.66; H, 5.38; N, 15.42

实验值: C, 39.53; H, 5.18; N, 15.04

实例 2

3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3, 5-二溴-4, 6-二甲氧基-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺 (化学

式Ⅲ, A=O1, R⁴=CH₃, Z=Br, R⁸=OCH₃, R⁷=OCH₃,
R⁶=Br)

(a) 1.74克(6.00毫摩尔)3,5-二氨基-N-[2-[(2-氨基)甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺(B)和2.05克(6.02毫摩尔)2-羟基-3,5-二溴-4,6-二甲氧基苯甲醛(C)(R. Royer等在Eur. J. Med. Chem. 1977年12卷455页有制备该物质的实例)在50毫升甲醇中的溶液, 室温下搅拌一小时。加入氢碘化钠(0.38克, 10.0毫摩尔), 搅拌反应混合物一小时。蒸发溶液, 将残留物分配在水与二氯甲烷之中。取有机相干燥并蒸发之。残留物用2:98(V/V)的甲醇:二氯甲烷在150克硅胶上层析。用乙醚-己烷研制后, 得到2.25克(3.68毫摩尔, 61%)的标题化合物, 为白色固体, 熔点113-114℃。用草酸在甲醇中将此物质转化成草酸盐, 熔点180-181℃。

元素分析计算值:

C₁₉H₂₆Br₂ClN₇O₄·2C₂H₂O₄: C, 34.89; H, 3.82; N, 12.38

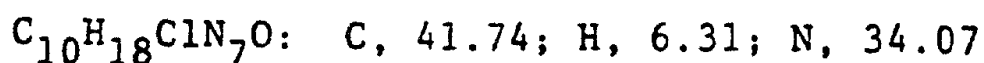
实验值: C, 34.83; H, 3.85; N, 12.59

(b) 原料(B)的制备如下:

将88.6克(0.372摩尔)的1-(3,5-二氨基-6-氯吡嗪酰)咪唑分10份在1.5小时内于搅动下加到84.0克(0.744摩尔)N-(2-氨基)-N-甲基-1,2-乙二胺在700毫升四氢呋喃的溶液中。在室温放置1小时后, 将反应混合物过滤, 浓缩至300毫升。将溶液于激烈搅拌下滴加到1.4升乙醚中。过滤出固体, 用乙醚洗, 干燥。得到74.3克(0.258摩尔, 70%)3,5-二氨基-N-[2-[(2-氨基)甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺。样品经硅胶填料过滤, 用被氨气饱

和的 5:95 (V/V) 甲醇:二氯甲烷洗脱, 熔点 138-139.5 °C。

元素分析计算值:

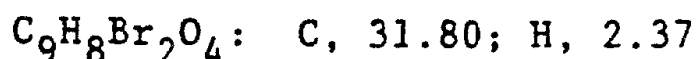


实验值: C, 41.53; H, 6.15; N, 33.72

(c) 原料 (c) 的制备如下:

将 1.0 克 (3.83 毫摩尔) 2-羟基-3-溴-4,6-二甲氧基苯甲醛在 50 毫升冰醋酸中的溶液温热至 60°C。一次加入 0.68 克 (3.83 毫摩尔) N-溴丁二酰亚胺, 溶液冷至室温。用 200 毫升水冲稀反应混合物, 过滤出固体, 空气干燥之。固体用乙醇重结晶。得到 1.1 克 (3.24 毫摩尔, 84%) 2-羟基-3,5-二溴-4,6-二甲氧基苯甲醛, 为白色固体, 熔点 103-104°C。

元素分析计算值:



实验值: C, 31.87; H, 2.42

实例 3-6

(a) 使用式 XI 的苯甲醛, 重复例 2 中所描述的步骤, 以得到式 III 产物, 其中 A=O 1, R⁴=CH₃, R⁶, R⁷, R⁸ 及 Z 的意义列在表 1

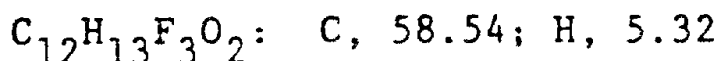
表 1

实例	R ⁷	R ⁶	R ⁸	Z	熔点 (游离碱)	产率 %	盐	熔点 (盐)
3	H	-C(CH ₃) ₃	H	CF ₃	156.5-157	69	二盐酸盐	212-214
4	H	-C(CH ₃) ₃	H	SO ₂ CH ₃	174-174.5	67	二盐酸盐	180-181
5	Cl	-C(CH ₃) ₃	H	Br	123-125	48	二盐酸盐	168-170
6	H	-C(CH ₃) ₃	OCH ₃	Br	130-132	97	二盐酸盐	158-160

(b)实例3中使用的苯甲醛制备如下:

将3.41克(15.5毫摩尔)的2-三氟甲基-4-(1,1-二甲基乙基)酚(E. Stokke等)在J. Med. Chem, 1980年23卷1414页上有制备此物质的实例)和2.24克(16.0毫摩尔)六亚甲基四胺的混合物在30毫升三氟乙酸中迴流5小时。溶液冷至室温,用200毫升水稀释。用己烷萃取含水残留物。有机相用碳酸氢钠饱和溶液洗,干燥,蒸发。以己烷作洗脱剂将残留物在100克硅胶上层析。得到1.54克(6.25毫摩尔, 40%)2-羟基-3-三氟甲基-5-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛,为白色固体,熔点56-57.5℃。

元素分析计算值:

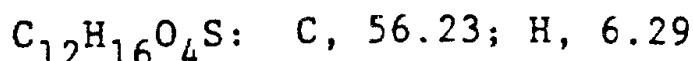


实验值: C, 58.80; H, 5.47

(c)实例4中使用的苯甲醛按类似于实例3中描述的方法制备。

由7.40克(32.4毫摩尔)的2-甲磺酰-4-(1,1-二甲基乙基)酚(在Englert等转让给Hoechst AG公司的西德专利公开说明书DE 3208190 A1中有制备此物质的实例)得到4.41克(17.2毫摩尔, 53%)的2-羟基-3-甲磺酰-5-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛,熔点133-135℃。

元素分析计算值:



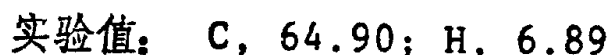
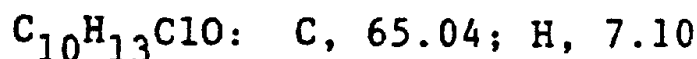
实验值: C, 56.11; H, 6.17

(a)例5中使用的苯甲醛按类似于例3所描述的方法制备:

(1)50克(0.39摩尔)3-氯酚与250毫升己烷和125毫升85%磷酸的混合物加热迴流。在1.5小时之内将43.2克(0.584摩尔)

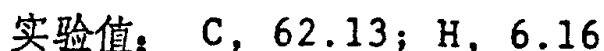
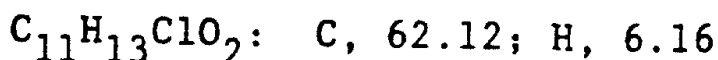
2-甲基-2-丙醇在25毫升己烷中的溶液加入。加完后，反应混合物迴流4小时。分离出有机相并用30毫升1N的氢氧化钠溶液萃取四次。合并的含水级分调成酸性，用二氯甲烷萃取。将有机相干燥，在90℃(25毫米)蒸发。残留物用己烷重结晶，得到0.46克(2.49毫摩尔，0.6%)3-氯-4-(1,1-二甲基乙基)酚，为白色固体，熔点65-67℃。

元素分析计算值：



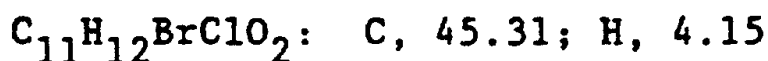
(2)由14.2克(76.9毫摩尔)的3-氯-4-(1,1-二甲基乙基)酚得到1.90克(8.9毫摩尔，12%)的2-羟基-5-(1,1-二甲基乙基)-6-氯苯甲醛，熔点69-71℃。

元素分析理论值：



(3)将1.97克(9.26毫摩尔)2-羟基-5-(1,1-二甲基乙基)-6-氯苯甲醛和1.98克(11.1毫摩尔)N-溴丁二酰亚胺在30毫升二氯甲烷中的溶液搅拌2小时。加入50毫升水。干燥有机相并蒸发之。残留物在150克硅胶上层析，以1:99(V/V)的乙醚:己烷作洗脱剂。用己烷重结晶后，得到2.69克(9.22毫摩尔，99%)2-羟基-3-溴-5-(1,1-二甲基乙基)-6-氯苯甲醛，为白色固体，熔点103-105℃。

元素分析理论值：



实验值： C, 45.06; H, 4.15

(e)实例6中使用的苯甲醛制备如下:

(1)2.91克(16.14毫摩尔)3-甲氧基-4-(1,1-二甲基乙基)酚(C.J.R.Adderley和F.R.Hewgill在J.Chem.Soc.,(C),1968年1438页有制备此物质的实例)溶在65毫升二氯甲烷中,将溶液在冰水浴中冷却,于搅动下加入6.12克(3.54毫升,32.30毫摩尔)的四氯化钛,随后加入3.06克(2.41毫升,26.64毫摩尔)的1,1-二氯二甲醚。将反应混合物搅拌10分钟,然后倒入16毫升1N的盐酸中。分离出有机相,干燥,蒸发。残留物以1.5:98.5(V/V)乙醚:己烷作洗脱剂在硅胶(146克)上层析。自戊烷中重结晶后,得到2.92克(14.01毫摩尔,87%)2-羟基-4-甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛,为白色固体,熔点75-78℃。

元素分析计算值:

$C_{12}H_{16}O_3$: C, 69.21; H, 7.74

实验值: C, 69.22; H, 7.56

(2)将2.56克(12.3毫摩尔)2-羟基-4-甲氧基-5-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛和2.19克(12.3毫摩尔)N-溴丁二酰亚胺在20毫升二氯甲烷中的溶液搅拌6小时。加入50毫升水。干燥有机相并蒸发之。以2:98(V/V)乙醚/己烷作为洗脱剂将残留物在36克硅胶上层析。自环己烷中重结晶后,得到2.45克(8.53毫摩尔,69%)的2-羟基-3-溴-4-甲氧基-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛,为白色晶体,熔点123-124℃。

元素分析理论值:

$C_{12}H_{15}BrO_3$: C, 50.19; H, 5.27

实验值: C, 50.10; H, 5.23

实例 7

3, 5-二氨基-N-[2-[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟基苯基]甲基]氨基]乙基]丙氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺(化学式Ⅲ, A=C1, $R^7 = R^8 = H$, $R^4 = CH_2CH_2CH_3$, Z=Br, $R^6 = C(CH_3)_3$)。

(a) 47.31克(149.8毫摩尔) 3, 5-二氨基-N-[2-[(2-氨基乙基)丙氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺(D)和38.52克(149.8毫摩尔) 2-羟基-3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)苯甲醛在400毫升甲醇中的溶液在室温下搅拌过夜。加入氢硼化钠(2.84克, 76.1毫摩尔)。1小时后蒸走溶剂。将残留物分配在水与二氯甲烷之中。取有机相干燥并蒸发之。残留物在硅胶(470克)上层析, 用梯度范围1: 99至5: 95(V/V)的甲醇: 二氯甲烷作洗脱剂。自2-丙醇中重结晶后得到51.36克(92.2毫摩尔, 62%)的标题化合物, 为白色固体, 熔点148-149℃。

元素分析计算值:

$C_{23}H_{35}BrClN_7O_2$: C, 49.60; H, 6.33; N, 17.60

实验值: C, 49.73; H, 6.25; N, 17.58

(b) 将实例7(a)得到的物质转化成盐酸盐并自2-丙醇中结晶; 熔点183-185℃。

元素分析计算值:

$C_{23}H_{35}BrClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 43.24; H, 5.99; N, 15.35

实验值: C, 43.31; H, 5.75; N, 15.30

(c)原料(D)的制备如下:

(1)将118.6克(1.67摩尔)丙烯酰胺和49.3克(0.83毫摩尔)1-氨基丙烷在250毫升甲醇中的混合物在80℃加热1小时。蒸走溶剂,用乙醇重结晶固体。得到162.3克(0.81摩尔,97%)的3,3'-(丙亚氨基)双丙酰胺,为白色固体,熔点101-101.5℃。元素分析计算值:

$C_9H_{19}N_3O_2$: C, 53.71; H, 9.51; N, 20.88

实验值: C, 53.94; H, 9.18; N, 20.77

(2)将2.3升5.25%的次氯酸钠溶液和580毫升10N氢氧化钠构成的溶液在冰水浴中冷却,向此溶液中加入162.3克(0.81摩尔)溶于75毫升水中的3,3'-(丙亚氨基)双丙酰胺。加入过程中,溶液内部的温度维持在5℃。然后将反应混合物在60℃加热3小时。溶液冷至室温,加入1.084公斤氢氧化钠。用2-丙醇萃取水溶液。有机相经干燥,蒸发,残留物在高真空下分馏。得到72.5克(0.49摩尔,60%)N-(2-氨基)-N-丙基-1,2-乙二胺,为无色液体,在266帕下沸点为53-73℃。将一样品在甲醇中转化为草酸盐;熔点171-172℃。元素分析计算值:

$C_7H_{19}N_3 \cdot 3C_2H_2O_4$: C, 37.59; H, 6.07; N, 10.12

实验值: C, 37.44; H, 6.11; N, 10.28

(3)将23.87克(100.0毫摩尔)1-(3,5-二氨基-6-氯吡嗪酰基)咪唑和58.51克(300.0毫摩尔)N-(2-氨基)-N-丙基-1,2-乙二胺在250毫升四氢呋喃中的混合物在室温下搅拌过夜。蒸走溶剂和过剩的三胺,残留物在硅胶(150克)上层析,以用氨气饱和的1.5:98.5(V/V)的甲醇:四氢呋喃作洗脱剂。得到24.64克

(78.0毫摩尔, 78%) 3, 5-二氨基-N-[2-[[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氯吡嗪酰胺, 为黄色固体, 熔点 $91-94^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析计算值:

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{OH}$: C, 45.44; H, 7.16; N, 30.29

实验值: C, 45.57; H, 6.91; N, 30.33

实例 8

3, 5-二氨基-N-[2-[[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-溴吡嗪酰胺 (化学式 III, $\text{A}=\text{Br}$, $\text{R}^7=\text{R}^8=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{CH}_3$, $\text{Z}=\text{Br}$, $\text{R}^6=\text{O}(\text{CH}_2)_2$)。

(a) 将 2.00 克 (6.02 毫摩尔) 3, 5-二氨基-N-[2-[[[2-[[[3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]-6-溴吡嗪酰胺 (N) 和 1.86 克 (7.23 毫摩尔) 2-羟基-3-溴-5-(1, 1-二甲基乙基) 苯甲醛在 100 毫升乙醇中的溶液于室温下搅动一小时。加入 0.28 克 (7.27 毫摩尔) 氢碘化钠, 搅拌反应混合物一小时。蒸走溶剂, 将残留物分配在水与二氯甲烷之中。取有机相干燥、蒸发。残留物在硅胶 (150 克) 上层析, 使用梯度从 0.2:3:96.8 至 0.3:5:94.7 (V/V/V) 的氢氧化铵: 甲醇: 二氯甲烷作洗脱剂。经乙醚研刮后, 得到 1.98 克 (3.45 毫摩尔, 57%) 的标题化合物, 为白色固体, 熔点 $136-137^{\circ}\text{C}$ 。

元素分析计算值:

$\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{Br}_2\text{N}_7\text{O}_2$: C, 43.99; H, 5.45; N, 17.10

实验值: C, 43.97; H, 5.14; N, 17.02

(b) 原料 (N) 的制备如下:

将 8.20 克 (72.0 毫摩尔) N-(2-氨基乙基)-N-甲基-1, 2-乙

二胺和 6.80 克 (24.0 毫摩尔) 1-(3,5-二氨基-6-溴吡嗪酰基)-咪唑在 48 毫升四氢呋喃中的混合物在室温下搅拌 30 分钟。蒸发溶液, 残留物用乙醚研制。得到 5.85 克 (17.6 毫摩尔, 73%) 3,5-二氨基-N-[2-[(2-氨基)甲氨基]乙基]-6-溴吡嗪酰胺; 熔点 148-150°C。

元素分析计算值:

$C_{10}H_{18}BrN_7O \cdot \frac{1}{2}H_2O$: C, 35.67; H, 5.54; N, 29.12

实验值: C, 35.78; H, 5.36; N, 28.80

实例 9 和 10

(a) 使用式 XI 的苯甲醛, 重复实例 2 中描叙的步骤, 以得到式 III 产物, 其中 A=C1, R⁴=CH₃, R⁷和 R⁸ 均为氢, R⁶ 为叔丁基, Z 的意义见表 II。

表 II

实例	Z	产率%	盐	熔点°C, 盐
9	C1	25	二盐酸盐	160-162°
10	I	28	二盐酸盐	164-166°

实例 11

3,5-二氨基-N-[2-[[[2-[[[3-溴-5-(1,1-二甲基乙基)-2-羟苯基]甲基]氨基]乙基]甲氨基]乙基]-6-氟吡嗪酰胺 (化学式 III, A=C1, R⁷=R⁸=H, R⁴=CH₃, Z=Br, R⁶=C(CH₃)₃)。

(a) 将 0.24 克 (1.01 毫摩尔) 1-(3,5-二氨基-6-氟吡嗪酰基)咪唑和 0.36 克 (1.00 毫摩尔) 2-[[[2-[(2-氨基)甲氨基]乙基]-氨基]甲基]-6-溴-4-(1,1-二甲基乙基)酚在 2 毫

升四氢呋喃中的混合物在室温下搅拌过夜。溶液过滤并蒸发。残留物分配在水和二氯甲烷之中。取有机相干燥并蒸发之。以3:97(V/V)的甲醇:二氯甲烷作洗脱剂,将残留物在硅胶(11克)上层析。得到0.46克(0.87毫摩尔,87%)的标题化合物,它与例1中制备的物质相同。

(b)起始材料2-[[[2-[(2-氨基乙基)甲氨基]乙基]氨基]甲基]-6-溴-4-(1,1-二甲基乙基)酚的制备如下:

(1)将13.67克(116.6毫摩尔)N-(2-氨基乙基)-N-甲基-1,2-乙二胺和10.0克(38.9毫摩尔)2-羟基-3-溴-5-(1,1-二甲基乙基)苯甲醛在100毫升乙醇中的溶液搅拌过夜。加入氢硼化钠(1.03克,26.5毫摩尔),搅动反应混合物1小时。蒸发溶液,将残留物分配在水与二氯甲烷之中。取有机相干燥、蒸发。残留物用己烷重结晶,得到8.05克(22.5毫摩尔,58%)的2-[[[2-[(2-氨基乙基)甲氨基]-乙基]氨基]甲基]-6-溴-4-(1,1-二甲基乙基)酚,熔点99-100.5℃。

元素分析计算值:

$C_{16}H_{28}BrN_3O$: C, 53.65; H, 7.88; N, 11.73

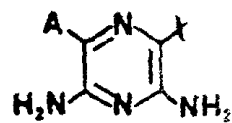
实验值: C, 53.60; H, 7.83; N, 11.71

实例 12

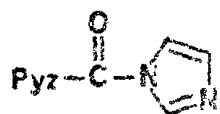
胶囊：每个胶囊含有：

物质	量/350 毫克配料
式Ⅲ 化合物	120.0 毫克
乳糖，美国国家药品集 (NF) Fast Flo	175.0 毫克
羟基乙酸淀粉钠，NF	18.0 毫克
预胶化的淀粉，NF	35.0 毫克
硬脂酸镁，NF	2.0 毫克

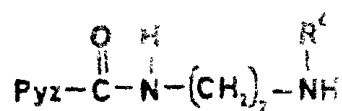
所有上列物质，除了硬脂酸镁以外，都通过适当的筛子（例如20目筛）过筛，并且在混合器中混合约5分钟。硬脂酸镁用适当的筛子（例如40目筛）过筛，然后将筛过的硬脂酸镁加到已掺合好的物料中混合2分钟。混好的粉放在合适的并专门标记的容器中，象要求的那样封装在两片硬明胶胶囊（尺寸*0）中。



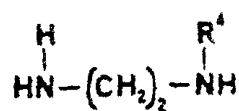
IV



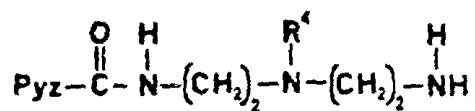
V



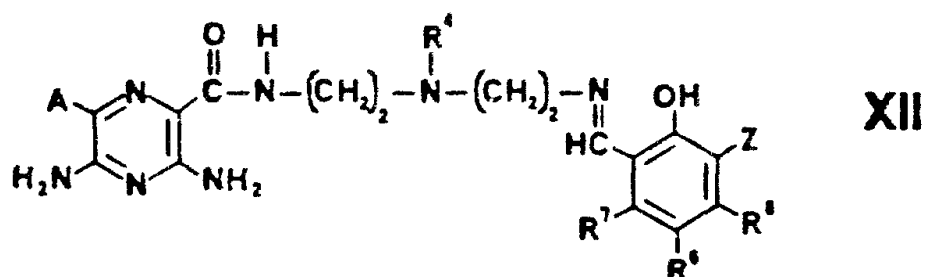
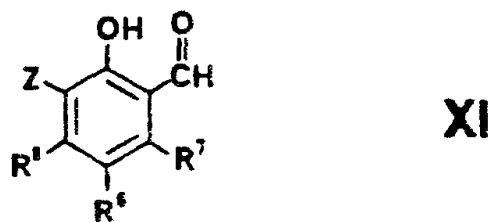
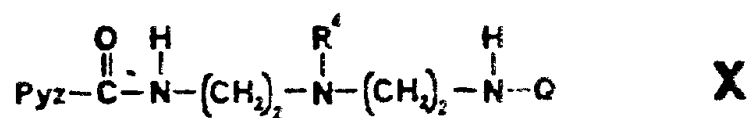
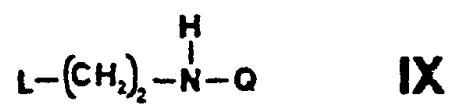
VI

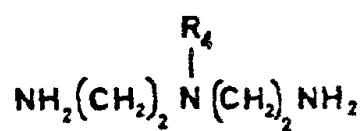


VII

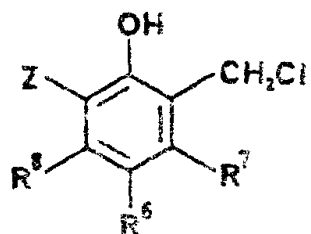


VIII

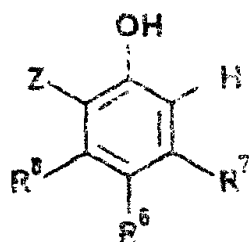




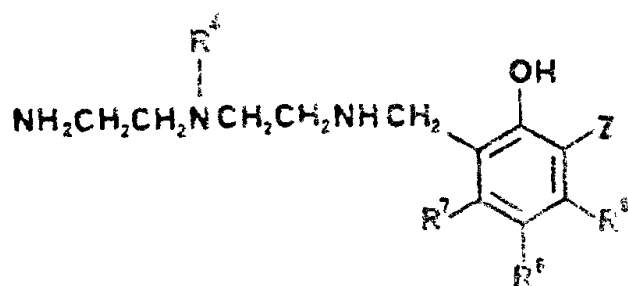
XIII



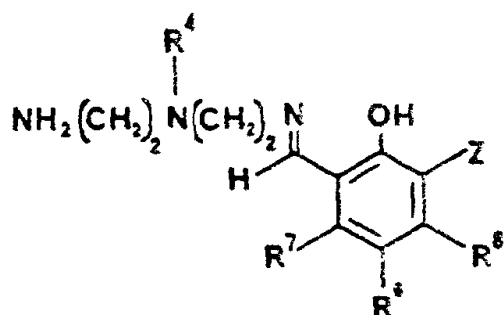
XIV



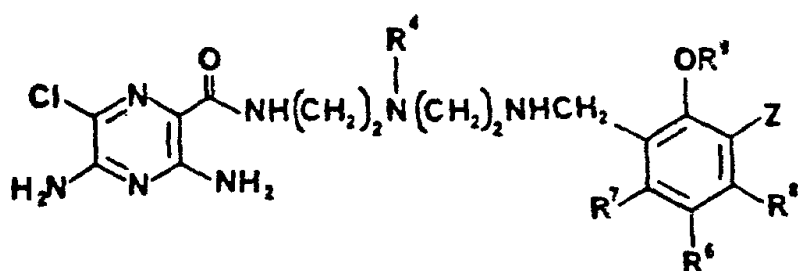
XV



XVI



XVII



XVIII