

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/48

A61K 31/505 A61P 25/22

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00809663.5

[43] 公开日 2002 年 7 月 17 日

[11] 公开号 CN 1359375A

[22] 申请日 2000.6.29 [21] 申请号 00809663.5

[30] 优先权

[32]1999.6.29 [33]HU [31]P9902214

[32]2000.6.6 [33]HU [31]P0002156

[86] 国际申请 PCT/HU00/00064 2000.6.29

[87] 国际公布 WO01/00617 英 2001.1.4

[85] 进入国家阶段日期 2001.12.28

[71] 申请人 埃吉斯药物工厂

地址 匈牙利布达佩斯

[72] 发明人 I·拉特泽尼希莫奈克 D·博兹辛

G·尼米斯 G·西米格

L·波斯加瓦克兹 I·贾考克吉

G·勒维 I·加克萨尔伊 K·提翰伊

J·威尔曼

A·埃戈耶得

[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 程金山

权利要求书 3 页 说明书 26 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 新的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物、含有它的
药物组合物和制备该活性物质的方法

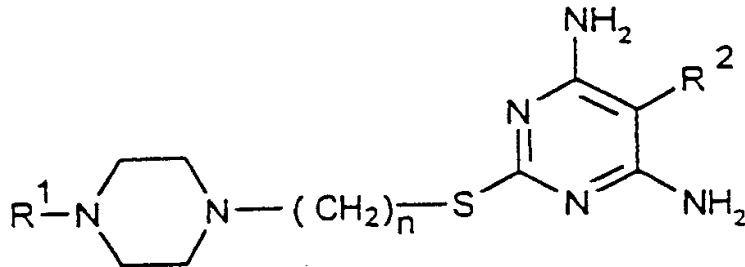
[57] 摘要

本发明涉及新型式(I)哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物,这些化合物的制备方法,以及含有这些活性物质的药物组合物。式(I)的新型化合物用于治疗由于中枢神经系统的疾病而形成的疾病。

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

权 利 要 求 书

1. 下式的哌嗪基-烷硫基嘧啶衍生物:



其中,

R^1 代表氢原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基或二(C_{1-4} 烷基)氨基(C_{1-4} 烷基),

R^2 代表氢原子或被 1-3 个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、羟基和卤原子的取代基取代的苄基,

n 的值为 2、3 或 4,

及其药学上适宜酸加成盐。

2. 根据要求 1 所要求的哌嗪基-烷硫基嘧啶衍生物, 其中

R^1 代表氢原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基或二(C_{1-4} 烷基)氨基乙基,

R^2 代表氢原子或被 1-3 个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基和卤原子的取代基取代的苄基,

n 的值为 2、3 或 4,

及其药学上适宜的酸加成盐。

3. 权利要求 1 所要求的哌嗪基-烷硫基嘧啶衍生物, 其中

R^1 代表氢原子、二甲基氨基(C_{1-4} 烷基)或 C_{1-4} 烷酰基,

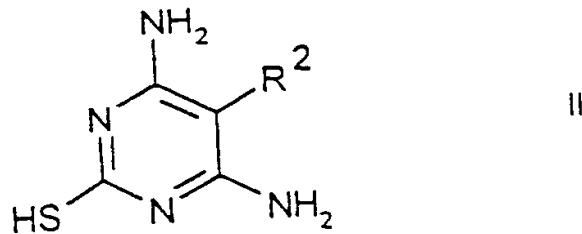
R^2 代表氢原子或被 1-3 个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、羟基和卤原子的取代基取代的苄基,

n 的值为 2 或 3,

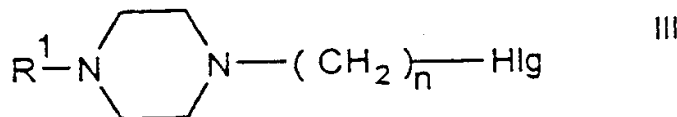
及其药学上适宜的酸加成盐。

4. 权利要求 3 所要求的哌嗪基-烷硫基嘧啶衍生物, 其中 R^1 代表氢原子或二甲基氨基 (C_{1-4} 烷基), R^2 为可被 C_{1-4} 烷氧基或氟原子取代的苄基 n 的值为 2, 及其药学上适宜的酸加成盐。

5. 一种制备式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物或其药学上适宜的酸加成盐的方法, 其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 所定义, 其特征在于通过以下物质的反应: 下式的 2-巯基嘧啶



其中 R^2 如以上定义, 或其碱金属盐, 与下式的卤烷基哌嗪



其中 R^1 和 n 如以上所述, Hlg 代表卤原子, 优选为氯或溴原子, 或其酸加成盐, 并且, 如果需要, 将式 I 的化合物转化成其药学上适宜的酸加成盐, 或从其酸加成盐中释放出它。

6. 一种包括式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物或其药学上适宜的酸加成盐作为活性成分, 和一或多种常规载体的药物组合物, 其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 所定义。

7. 权利要求 6 所要求的药物组合物, 包括作为活性成分的式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物或其药学上适宜的酸加成盐, 其中 R^1 ,

R^2 和 n 如权利要求 3 所定义。

8. 权利要求 7 所要求的药物组合物，包括作为活性成分的式 I 的 哌嗪基烷基-硫代嘧啶衍生物或其药学上适宜的酸加成盐，其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 4 所述。

9. 一种治疗方法，其中用无毒剂量的式 I 的哌嗪基烷基硫基嘧啶衍生物或其药学上适宜的酸加成盐治疗特别是患有中枢神经系统疾病的患者，其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 所定义。

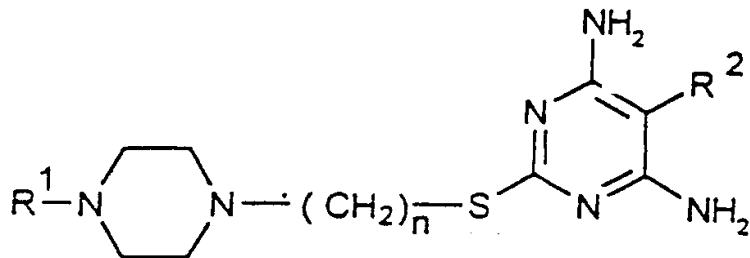
10. 式 I 的哌嗪基烷基-硫代嘧啶衍生物或其药学上适宜的酸加成盐用于制备具有抗焦虑作用的药物组合物的用途，其中 R^1 、 R^2 和 n 如权利要求 1 所定义。

说 明 书

新的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物、含有
它的药物组合物和制备该活性物质的方法

本发明涉及一种新的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物、含有它的药物组合物和制备该活性物质的方法。该新化合物主要用于治疗由于中枢神经系统异常形成的疾病。

更为具体地说，本发明涉及一种下式的新的哌嗪基-烷硫基嘧啶衍生物



其中

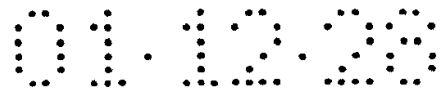
R^1 代表氢原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷酰基或二(C_{1-4} 烷基)氨基 (C_{1-4} 烷基)，

R^2 代表氢原子或被 1-3 个选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、羟基和卤原子的取代基取代的苄基，

n 的值为 2、3 或 4，

及其药学上适宜的酸加成盐。

由专利申请号 W0 97/16429 已知哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物，其中，哌嗪环 4 位的氮原子被苯基或苄基取代。该已知的化合物特别适于治疗中枢神经系统疾病且，例如具有优越的抗焦虑活性。该已知化合物的重要特征便是其在血清素受体 ($5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$) 上所表现的作用。已知化合物的重要缺陷在于具有最好抗焦虑作用的化合物在活体器官上代谢非常快。因此，已知化合物生物利用度低，从而限制了将其开发成用于临床实践的药物。



本发明的目的在于制备新的化合物，该化合物主要在以上的生物作用领域有效，并且从代谢的方面来看比已知化合物更为稳定。

已发现采用具有抗焦虑活性的式 I 的新哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物实现该目的。但是，该新化合物在血清素受体上并不表现出任何作用，而且其代谢也不快。

在说明书中， C_{1-4} 烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基或异丁基。优选 C_{1-4} 烷基为甲基或异丙基。

C_{1-4} 烷氧基主要为甲氧基、乙氧基、正丙氧基或正丁氧基，优选为甲氧基。

卤原子一般为氟、氯或溴原子，优选为氯原子或氟原子。

C_{1-4} 烷酰基指甲酰基、乙酰基、正丙酰基、正丁酰基等等，优选为乙酰基。

式 I 化合物的药学上适宜的酸加成盐为该化合物与药学上适宜的无机或有机酸包括磺酸形成的酸加成盐。优选的酸加成盐为卤化氢如氯化氢或溴化氢、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐、磷酸盐、醋酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐和苯磺酸盐。

本发明化合物优选的亚组由式 I 的化合物及其药学上适宜的酸的加成盐组成，其中

R^1 代表氢原子、二甲基氨基 (C_{1-4} 烷基) 或 C_{1-4} 烷酰基，

R^2 为如关于式 I 所定义， n 的值为 2 或 3。

本发明的特别优选的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物由式 I 的化合物及其药学上适宜的酸加成盐组成，其中

R^1 代表氢原子或二甲基氨基 (C_{1-4} 烷基)，

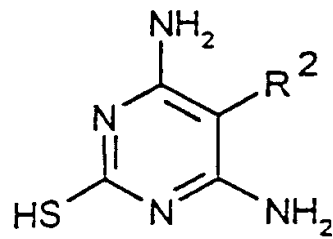
R^2 代表被 C_{1-4} 烷氧基或氟原子取代的苄基，

n 的值为 2。

在 R^2 的定义中， C_{1-4} 烷氧基宜于在邻位。

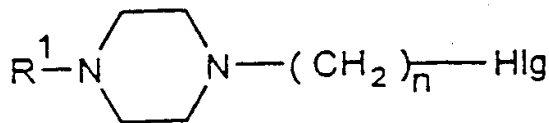
本发明的化合物由以下物质反应制备：

下式的 2-巯基嘧啶



II

其中 R^2 如以上定义，或其碱金属盐，与下式的卤烷基哌嗪



III

其中 R^1 和 n 如以上所述， Hlg 代表卤原子，优选为氯或溴原子，或者其酸加成盐，并且如果需要，将式 I 的化合物转化成其药学上适宜酸的加成盐，或从其酸加成盐中释放出它。

如果需要，可以将得到的式 I 的化合物转化为式 I 的另一化合物。这些加成转化可以目前已知的方式进行。因此可以将得到的其中的 R^1 为氢原子的式 I 的化合物烷基化得到其中的 R^1 代表 C_{1-4} 烷基的式 I 的化合物。可以通过类似的加成转化(烷基化或酰化)而制备其中的 R^1 代表二烷基氨基乙基或烷酰基的式 I 的化合物。根据加成转化的进一步的实例，通过烷基化其中的 R^2 为羟基苄基的式 I 的化合物而制备其中的 R^2 代表烷氧基苄基的式 I 的化合物，或者通过水解对应的其中的 R^1 为甲酰基的式 I 的化合物的基团而制备其中的 R^1 氢原子的式 I 的化合物。

本发明的方法在对反应物惰性的有机溶剂或溶剂混合物中进行。例如，可以使用脂肪醇如甲醇、异丙醇，二烷基酰胺，优选二甲基甲酰胺、水或其混合物。采用式 II 的 2-巯基嘧啶的碱金属盐，或在酸接合剂的存在下进行式 II 和 III 的化合物的反应。为此目的，可以优选使用碱土金属碳酸盐，如碳酸氢钠和碳酸氢钾，碱土金属氢氧化物如氢氧化钙，或叔胺如吡啶，三乙胺或其它三烷基胺。

该酸接合剂优选为氢氧化钾、碳酸钾或碳酸钠。

任选地，采用催化剂加速反应。主要采用碱金属卤化物或碱土金属卤化物(如碘化钾、氟化钾、溴化钠或氯化钙)作为催化剂。

优选在碘化钾催化剂的存在下进行该反应。

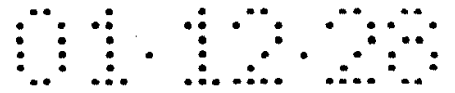
根据起始物质的活性，反应在室温和反应混合物的沸点之间的温度下进行。在水溶液中优选在室温下进行，在其它情况下反应温度优选为 60-80℃。根据起始物质的活性和所用的温度，反应时间为 2-20 小时。

可以使用等摩尔量的式 II 和 III 的起始化合物，或者加到反应混合物中的式 III 的卤烷基哌嗪最多过量 10%。虽然该酸接合剂等摩尔量使用，但它可以 10 倍过量使用。当该起始物质为巯基化合物的盐时，一般需要较少量的酸接合剂。计算用于每摩尔的式 II 的 2-巯基嘧啶的催化剂一般为 0.1-0.2 摩尔；优选该反应在 0.1 摩尔的催化剂的存在下进行。

以目前已知的方式处理反应混合物。优选根据以下分离产物：通过过滤从沉淀的无机盐中分离该溶液，减压下蒸发滤液，并从水或有机溶剂中结晶残留物，或者共同过滤沉淀的产物和无机盐，通过用水洗涤而除去无机盐。根据进一步的可能性，将反应混合物倾入水中以除去无机盐，然后提取该产物或过滤沉淀的产物。如果需要，由已知的纯化方法如重结晶或色谱法纯化产物。

可以分离出上述的药学上适宜的酸加成盐形式的式 I 的化合物，或者使得到的作为碱的式 I 的化合物在惰性溶剂中对应的酸反应而将其转化为酸加成盐。该碱可以从其酸加成盐中被重复释放，然后将其转化成另一酸加成盐。

式 II 的化合物在文献中是已知的。它们可以如专利申请 WO 97/16429 中所述制备。式 III 的卤烷基哌嗪是已知的，除了其中的 R¹ 代表异丙基的化合物。它们可以由在 US-P 2, 851, 458 中所述的方法制备。其中的 R¹ 代表甲酰基的卤化化合物的制备如在文章 *Arzneim. Forsch.*, 12, 937-942(1962) 中所述，而其中的 R¹ 指乙酰基的卤代化合物如在 BE-P 645 602 中所述。



式 I 的化合物作用于中枢神经系统,并具有特别有用的亲精神的作用。

通过以下的试验证明式 I 的化合物的生物作用:

1. 高级十 - 迷宫试验

在重 220-260g 的雄性 SPRD 大鼠上进行该试验。每组动物由 8-10 只大鼠组成。试验前,将所要检查的物质或赋形剂(即蒸馏水或 0.4% 甲基纤维素溶液)以 5ml/kg 体积的溶液或悬浮液口服给予这些动物。

高级十 - 迷宫 (elevated plus-maze) 由两个开放的和由两个 40cm 的壁封闭的呈十字形状排列的相同尺寸 (50 (15 cm) 臂组成。相同类型的臂彼此相对。这四个臂的连接形成中心的正方形区域 (15 x 15 cm)。该仪器由被升高至 50cm 高度的木材制成,并且其上用暗光照明。该方法的本质是在该仪器的检测期间,动物由于对开放空间和高度的恐惧而在封闭臂上所用的时间比在开放臂上所用的时间多得多。具有抗焦虑作用的化合物可以显著地增大在开放臂上所用的时间以及进入开放臂的数量。计算这些参数的平均值,并经统计分析之后,测定每一化合物最低有效剂量 [Pelow, S., Chopin, P., File, S. E., Briley, M.: 证实在高级十 - 迷宫中进入开放: 封闭臂作大鼠焦虑的测定 (Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat), 神经科学方法杂志 (J. Neurosci. Methods.), 14, 149-167 (1985)]。

所得的结果如表 I 所示。安定 [7-氯-1,3-二氢-1-甲基-5-苯基-2H-1,4-苯并二氮革-2-酮] 用作参照物。

表 I

化合物(实例号)	最小有效剂量(mg/kg p. o.)
1(苯磺酸盐)	1
1(富马酸盐)	3
2	1
4	1
5	3
6	0.03
7	<1
8	3
9	3
10	1
12	1
13	1
14	1
16	3
17	1
18	1
19	0.01
26	0.3
安定	1

从表 I 可以看出在该试验中本发明化合物具有与安定相同或更好的-在某些情况下, 数量级更优, 抗焦虑作用。

2. 测定自发性运动活力

对于该实验, 使用重为 20-25g 的雄性 NMRI 小鼠。各治疗组由 10 只小鼠组成。试验前, 将所要检查的物质或赋形剂(即蒸馏水或 0.4% 甲基纤维素溶液)以 20ml/kg 体积的溶液或悬浮液口服给予这些动物。该方法得到关于所检查的物质对动物自然运动的影响的一

般信息，因此该方法揭示了物质的镇静作用。在抗焦虑的情况下，抗焦虑的值取决于镇静作用的存在或不存在(后者为期望)。对于该实验，采用具有 10 个测定位置的仪器“数字运动计”。将动物的运动表示为各个测定位置处的三组紫外光束的中断，并由该仪器记录该中断。在每个测定位置测定动物的活力。根据该实验的结果，计算 ID_{50} 的值(即产生 50%抑制的剂量)[Borsy, I., Csanyi, E., Lazar, I., 国际药效学通讯(Arch. Int. Pharmacodyn.), 124, 180-190(1960); Stille, G., Leuener, H. 和 Eichenberger, E., II Farmaco Ed. Pr., 26, 603-625(1971)]。所得数据如表 II 所示。安定用作参照物。

表 II

化合物(实例号)	ID_{50} (mg/kg p. o.)
1(苯磺酸盐)	>90
1(富马酸盐)	>100
2	>100
4	32.8
5	>100
6	>100
7	>100
8	>100
16	>100
17	>100
18	>100
19	>100
26	>100
安定	6.9

从表 II 中可以看出，本发明化合物即使其剂量比作为参照化合

物的安定的 ID_{50} 值高 14 倍也不影响小鼠的运动活性。

总之，可以说明本发明的化合物非常显著的抗焦虑作用，但是，在即使比抗焦虑剂量高若干数量级的剂量范围内也未观察到镇静副作用。

以上检验的结果表明该新的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物的抗焦虑作用比在治疗中广泛使用的苯并二氮革类更好，因为后一药物的特征在于高镇静副作用。

因此，式 I 的新哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物可以用作药物组合物的活性成分。

本发明的药物组合物含有治疗活性量的式 I 的化合物或其药理学上适宜酸的加成盐以及一或多种常规载体。

本发明的药物组合物适于口服、肠道外或直肠给药，或者用于局部治疗，并可以是固体或液体。

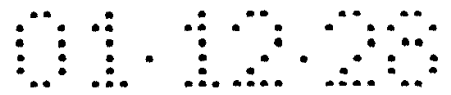
适于口服给药的固体药物组合物可以是散剂、胶囊、片剂、薄膜包衣片剂、微胶囊等等，并可以包括作为载体的粘合剂如明胶、山梨醇、聚(乙烯吡咯烷酮)等；填充剂如乳糖、葡萄糖、淀粉、磷酸钙等；用于压片的辅助物质如硬脂酸镁、滑石、聚(乙二醇)、二氧化硅等；湿润剂如月桂酰硫酸钠等等。

适于口服给药的液体药物组合物可以是溶液、悬浮液或乳剂，并可以包括作为载体的助悬剂如明胶、羧甲基纤维素等；乳化剂如脱水山梨醇单油酸酯等；溶剂如水、油、甘油、丙二醇、乙醇等等；防腐剂甲基对羟基苯甲酸酯等等。

适于肠道外给药的药物组合物一般由活性成分的无菌溶液组成。

上述所列的剂型和其它剂型本身是已知的，例如参见雷明顿氏药物科学 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 18th 版, Mack 出版公司, Easton, USA (1990)。

本发明的药物组合物一般含有 0.1-95.0 百分比质量的式 I 的化



合物或其药学上适宜酸的加成盐。成年患者典型的每天剂量达 0.1-1000 mg 式 I 的化合物或其药学上适宜酸的加成盐。以上剂量可以一或多部分给药。实际的剂量取决于多种因素，并由医生来确定。

本发明的药物组合物的制备通过混合式 I 的化合物或其药学上适宜酸的加成盐与一或多种载体，并以本身已知的方式将所得的混合物转化成为药物组合物。文献中已知有用的方法，如上述的雷明顿氏药物科学。

本发明的药物组合物优选含有作为其活性成分的式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物，其中

R^1 代表氢原子、二甲基氨基 (C_{1-4} 烷基) 或 C_{1-4} 烷酰基，

R^2 如式 I 所定义，

n 的值为 2 或 3，

或其药学上适宜酸的加成盐。

本发明特别优选的药物组合物包括作为活性成分的式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物，其中

R^1 代表氢原子或二甲基氨基 (C_{1-4} 烷基)，

R^2 代表被 C_{1-4} 烷氧基或氟原子取代的苄基，

n 的值为 2，

或其药学上适宜酸的加成盐

进一步地，本发明涉及一种疾病的治疗方法，它包括给予尤其患有中枢神经系统疾病的患者治疗学上有效无毒量的式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物或其药学上适宜酸的加成盐。

此外，本发明包括式 I 的哌嗪基烷硫基嘧啶衍生物或其药学上适宜酸的加成盐用于制备具有抗焦虑作用的药物组合物的用途。

通过以下实施例进一步说明本发明。

实施例 1

4,6-二氨基-5-(2-甲氧基苄基)-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]嘧

啉

将 5.71 g (19 摩尔) 的 4, 6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基) 嘧啶悬浮于在 120 ml 水中的氢氧化钾中, 25℃ 下逐滴将在水中的 4.43 g (20 毫摩尔) 1-(2-氯乙基) 哌嗪二盐酸盐加到所得的悬浮液中。室温下将反应混合物搅拌 3 小时, 然后加入 140 ml 的水和 200 ml 的甲醇。将混合物加热至沸点, 然后趁热过滤, 0℃ 下使滤液结晶。在用 130 g 的 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 1:1 比率的甲醇和甲苯的混合物将所得的物质进行色谱纯化。从 1:1 比率的乙醇和水的混合物中重结晶产物, 并于 80℃ 和减压下在无水氯化钙上干燥。这样得到 4.69 g (60%) 的标题化合物。

富马酸盐的形成: 将 4.64 g (12.4 摩尔) 的该碱悬浮于 75 ml 的乙醇中。将悬浮液加热至沸, 加入在 60 乙醇中的 1.47 g (12.6 摩尔) 富马酸。室温下结晶后, 得到 6.02 g (99%) 富马酸盐的标题化合物

M. p.: 195℃ (分解条件下)。

分析: 对于 $C_{22}H_{30}N_6O_5S$ (490.59)

计算: C 53.86%, H 6.16%, N 17.13%, S 6.54% ;

发现: C 53.54%, H 6.08%, N 16.97%, S 6.55%。

苯磺酸盐的形成:

将 1.0 g (2.67 毫摩尔) 的该碱悬浮在 20 ml 乙醇, 0℃ 下将在 2 ml 乙醇中的 0.42 g (2,67 毫摩尔) 苯磺酸溶液逐滴加到所得的悬浮液中。室温下搅拌该混合物 5 小时。然后过滤。这样得到 1.25 g (88%) 的苯磺酸盐的该标题化合物。

M. p. : 173-174℃。

分析: 对于 $C_{24}H_{32}N_6O_4S_2$ (532.69)

计算: C 54.12%, H 6.06%, N 15.78%, S 12.04% ;

发现: C 54.01%, H6. 15%, N15. 59%, S12. 27%.

实施例 2

4,6-二氨基-5-(2-甲氧基苄基)-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]嘧啶富马酸盐

将 2.99 g (9.5 毫摩尔) 的 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-乙氧基苄基)嘧啶悬浮在处于 60 ml 水中的 3.37 g (60 毫摩尔) 氢氧化钾溶液, 25℃ 下将在 10ml 水中的 2.22 g (10 毫摩尔) 的 1-(2 氯乙基)哌嗪二盐酸盐逐滴加到所得的悬浮液中。室温下搅拌该反应混合物 2 小时, 然后加入 50ml 的水和 100 ml 的甲醇。将混合物加热至沸点, 趁热过滤, 0℃ 下使滤液结晶。在用 130 g 的 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 2:3 比率的甲醇和甲苯的混合物将所得的物质进行色谱纯化。从 20ml 甲醇和 20ml 水的混合物中重结晶所得的结晶产物得到 2.20 g 作为该碱的二水合物的物质。加热下将该化合物溶于 40 ml 乙醇, 并将所得溶液加到在 15 ml 乙醇中的 0.64 g 富马酸溶液。室温下结晶后得到 2.56 g (53%) 的标题化合物。

M. p. : 187-189 °C

分析: 对于 $C_{23}H_{32}N_6O_5S$ (504.61)

计算: C 54.75%, H 6.39%, N 16.65%, S 6.35%;

发现: C 54.72%, H 6.37%, N 16.93%, S 6.33%.

实施例 3

4,6-二氨基-2-[3-(4-甲基-1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2 甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐

将 5.0g (20 毫摩尔) 的 1-(3-氯丙基)-4-甲基哌嗪二盐酸盐加到在 100ml 的甲醇中的 6.0 g (20 毫摩尔) 4,6-二氨基-2 巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾和 0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾的悬浮液, 并将反应混合物煮沸 20 小时。将该混合物

冷却至室温，过滤该无机盐，减压蒸发滤液，从水中结晶所得的油，过滤结晶状物质并干燥。采用含有氯化氢的异丙醇将所得的碱在乙醇中与 3 当量的氯化氢反应。

这样得到 5.5g (53.7%) 的标题产物。

M. P. : 大于 280°C

分析: 对于 $C_{20}H_{33}Cl_3N_6OS$ (511.95)

计算: C 46.92%, H 6.50%, N 16.42%, S 6.26%, Cl(离子)20.78%;

发现: C 46.31%, H 6.54%, N 16.14%, S 6.26%, Cl(离子)20.44%.

实施例 4

4,6-二氨基-2-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

将 4.71 g (20 毫摩尔) 1-(2-氯乙基)-4-甲基哌嗪二盐酸盐加到在 50ml 的二甲基甲酰胺中的 6.0g (20 毫摩尔) 4,6-二氨基-2 巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、5.52 g (40 毫摩尔) 碳酸钾和 0.66 g (4 毫摩尔) 碘化钾的悬浮液, 80°C 下搅拌反应混合物 10 小时。冷却后, 将该混合物倾入 100 ml 的水, 过滤沉淀的结晶并干燥。在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 1:8 比率的甲醇和二氯甲烷的混合物将所得的物质进行色谱纯化。采用含有氯化氢的异丙醇在乙醇中将所得纯碱与 3 当量的氯化氢反应。

这样得到 6.84 g (65.9%) 标题产物。

M. p. : 241-243°C.

分析: 对于 $C_{19}H_{33}Cl_3N_6O_2S$ (515.94)

计算: C 44.23%, H 6.45%, N 16.29%, S 6.21% , Cl(离子)20.61% ;

发现: C 44.32%, H 6.35%, N 16.37%, S 6.22%, Cl(离子)20.92%.

实施例 5

4,6-二氨基-2-[2-(4-异丙基-1-哌嗪基)乙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

将 6.0 g (20 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐 5.52g (40 毫摩尔) 碳酸钾、0.66 g (4 毫摩尔) 碘化钾、5.27 g (20 毫摩尔) 1-(2-氯乙基)-4-异丙基哌嗪二盐酸盐和 150 ml 甲醇的混合物煮沸 20 小时。根据实施例 3 的方法处理该反应混合物，在蒸发后从所得的油中进行成盐。

这样得到 6.63 g (61.1%) 的标题产物。

M. p. : 253-255°C.

分析：对于 $C_{21}H_{37}Cl_3N_6O_2S$ (543.99)

计算：C 46.37%，H 6.86%，N 15.45%，D 5.89%，Cl (离子) 19.55%；

发现：C 45.98%，H 6.78%，N 15.03%，S 5.76%，Cl (离子) 19.61%。

实施例 6

4,6-二氨基-2-[2-/4-(2-二甲基氨基乙基)-1-哌嗪基/-乙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶四盐酸盐二水合物

回流温度下将 1.0 g (3 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、1.65 g (12 毫摩尔) 碳酸钾、0.1 g (0.6 毫摩尔) 碘化钾、1.1g (3 毫摩尔) 1-(2-氯乙基)-4-(2-二甲基氨基)乙基哌嗪三盐酸盐水合物和 20 ml 甲基醇的混合物反应 12 小时。根据实施例 4 的方法处理反应混合物，但在柱色谱法纯化中，采用比率为 1:1 的甲醇和二氯甲烷的混合物，并采用含有 4 当量氯化氢的异丙醇中进行成盐。

这样，得到 0.82 g (41.2%) 的标题化合物。

M. p. : 254-257 °C.

分析: 对于 $C_{22}H_{43}Cl_4N_7O_3S$ (627.51)

计算: C 42.11%, H 6.91%, N 15.62%, S 5.11%, Cl(离子)22.60% ;

发现: C 42.75%, H 6.85%, N 15.38%, S 5.26%, Cl(离子)22.18%.

实施例 7

4,6-二氨基-2-[3-(4-甲酰基-1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2-乙氧基苄基)嘧啶

80°C下搅拌 3.14 g(10 毫摩尔) 4,5-二氨基-2-巯基-5-(2-乙氧基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g(20 毫摩尔)碳酸钾、0.33 g(2 毫摩尔)碘化钾、1.9 g(10 毫摩尔) 1-甲酰基-4-(3-氯丙基)哌嗪和 30 ml 二甲基甲酰胺的混合物 9 小时。过滤除去该无机化合物, 蒸发滤液并在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用比率为 1:8 的二氯甲烷和甲醇的混合物将所得的物质进行色谱纯化。

这样, 得到 1.83 g(42.5%)标题化合物。

M. p. : 154-156°C

分析: 对于 $C_{21}H_{30}N_6O_2S$ (430.58)

计算: C 58.58%, H 7.02%, N 19.52%, S 7.45% ;

发现: C 58.10%, H 6.99%, N 19.39%, S 7.33%.

实施例 8

4,6-二氨基-2-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)丁硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

如实施例 7 所述, 140°C下使 2.6 g(8.6 摩尔) 4, 6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、2.4 g(17 摩尔)碳酸钾、0.15 g(0.9 毫摩尔)碘化钾、2.26 g(8.6 毫摩尔)1-甲基-4-(4-氯丁基)

哌嗪二盐酸盐和 40 ml 二甲基甲酰胺的混合物反应 20 小时。根据实施例 7 处理反应混合物，然后将所得的碱溶于乙醇，并与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应。

这样，得到 1.85 g (39.5%) 标题化合物。

M. p. : 202 °C.

分析：对于 $C_{21}H_{37}Cl_3N_6O_2S$ (543.99)

计算：C 46.37%，H 6.86%，N 15.45%，S 5.89%，Cl (离子) 19.55%；

发现：C 46.82%，H 6.82%，N 15.38%，S 5.74%，Cl (离子) 19.35%。

实施例 9

4,6-二氨基-2- [3-(4-甲酰基-1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶

以实施例 7 所述方式使 3.94g (13 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、1.8 g (13 毫摩尔) 碳酸钾、0.22 g (1.3 毫摩尔) 碘化钾、2.5 g (13 毫摩尔) 1-甲酰基-4-(3-氯丙基)-哌嗪和 50 ml 二甲基甲酰胺的混合物反应 7 小时。在蒸发步骤后，从 150ml 的冰水中结晶所得的产物，过滤该结晶并干燥。

这样，得到 4.8 g (88.6%) 标题化合物。

M. p. : 174-176 °C.

分析：对于 $C_{20}H_{28}N_6O_2S$ (416.55)

计算：C 57.67%，H 6.78%，N 20.18%，S 7.70 %；

发现：C 57.23%，H 6.81%，N 19.88%，S 7.64%。

实施例 10

4,6-二氨基-2- [3-(1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐

方法 a)

将含有 4 当量氯化氢的异丙醇加到在 20ml 乙醇中的 2.3 g (5.5 摩尔) 4,6-二氨基-2-[3-(4 甲酰基-1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶的悬浮液, 将反应混合物煮沸 2.5 小时。冷却后, 过滤该固体物质并用二异丙基醚洗涤。

这样, 得到 1.89 g (66.6%) 标题化合物。

M. p. : 198°C.

分析: 对于 $C_{19}H_{31}Cl_3N_6OS$ (497.92)

计算: C 45.83%, H 6.28%, N 16.88%, S 6.44%, Cl(离子) 21.36% ;

发现: C 45.41%, H 6.34%, N 16.38%, S 6.33%, Cl(离子) 21.69%.

方法 b)

以实施例 7 所述的方式使 3.0 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾、2.36 g (10 毫摩尔) 1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐和 30 ml 二甲基甲酰胺的混合物反应 5 小时。在蒸发步骤后从 120ml 的冰水中结晶所得的产物, 并在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物将所得的物质进行色谱纯化。将所得的纯碱溶于乙醇并与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应得到该三盐酸盐。

这样, 得到 2.1 g (42.2%) 标题化合物。

M. p. : 197-198°C.

分析: 对于 $C_{19}H_{31}Cl_3N_6OS$ (497.92)

计算: C 45.83%, H 6.28%, N 16.88%, S 6.44%, Cl(离子) 21.36% ;

发现: C 45.38%, H 6.30%, N 16.43%, S 6.32%, Cl(离子) 21.30%.

实施例 11

4,6-二氨基-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]-5-(2-丁氧基苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

将 0.25 g (11 毫摩尔) 钠金属溶于 50 ml 乙醇, 然后加入在 50 ml 乙醇中的 3.6 g (10 毫摩尔) 4,6 二氨基-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]-5-(2-羟基苄基)嘧啶。搅拌反应混合物 20 分钟, 然后逐滴加入 1.37 g (10 毫摩尔) 正丁基溴, 在沸点处搅拌该溶液 12 小时。冷却该混合物, 过滤该无机盐, 蒸发滤液, 在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物将粗产物进行色谱纯化。将所得的纯碱溶于乙醇, 并与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应得到三盐酸盐。

这样, 得到 2.54 g (45.2%) 标题化合物。

M. p.: 180 °C.

分析: 对于 $C_{21}H_{39}Cl_3N_6O_3S$ (562.01)

计算: C 44.88%, H 6.99%, N 14.95%, S 5.71%, Cl (离子) 18.92% ;

发现: C 45.00%, H 7.04%, N 14.81%, S 5.82%, Cl (离子) 18.76%.

实施例 12

4,6-二氨基-2-[3-(4-乙酰基-1-哌嗪基)丙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶

将 2.05g (10 毫摩尔) 1-乙酰基-4-(3-氯丙基)-哌嗪、2.85 g (9.5 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-硫基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐和 10 ml 乙醇的混合物煮沸 2 小时。冷却后, 将混合物倾入 40 ml 的水, 过滤沉淀的产物, 用水洗涤, 干燥, 并在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 1:9 比率的甲醇和甲苯的混合物进行色谱纯化。从甲醇中重结晶所得的粗物。

这样, 得到 1.34 g (33.0%) 标题化合物。

M. p. : 208-209℃.

分析: 对于 $C_{21}H_{30}N_6O_2S$ (430.58%)

计算: C 58.58%, H 7.02%, N 19.52%, S 7.45% ;

发现: C 58.95%, H 6.88%, N 19.42%, S 7.51%.

实施例 13

4,6-二氨基-2-[4-(4-甲基-1-哌嗪基)乙硫基]-5-(2-乙氧基苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

如实施例 3 所述使 3.14 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-乙氧基-苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.36 g (10 毫摩尔) 1-甲基-4-(2-氯乙基)哌嗪二盐酸盐在 25 ml 甲醇中反应 28 小时。所得产物在蒸发后采用冰水结晶, 然后在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物将粗产物进行色谱纯化。将所得的纯碱与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样, 得以 1.93 g (36.4%) 标题化合物。

M. p. : 121℃.

分析: 对于 $C_{20}H_{35}Cl_3N_6O_2S$ (529.964)

计算: C 45.33%, H 6.66%, N 15.86%, S 6.05%, Cl (离子) 20.07% ;

发现: C 44.99%, H 6.75%, N 15.78%, S 5.96%, Cl (离子) 19.57%.

实施例 14

4,6-二氨基-2-[3-(1-哌嗪基)乙硫基]-5-(2-乙氧基苄基)嘧啶三盐酸盐三水合物

120-125℃下在 50 ml 二甲基甲酰胺中将 4.73 g (15 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-乙氧基-苄基)嘧啶钾盐、2.08 g (15 毫摩尔) 碳酸钾、0.25 g (1.5 毫摩尔) 碘化钾和 3.57 g (15 毫摩尔) 1-(3-氯丙基)-哌嗪二盐酸盐搅拌 20 小时。如实施例 7 所述处理该反

应混合物。在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物将所得的油进行色谱纯化。将所得的纯产物在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 3.92 g (46.17%) 标题化合物。

M. p. : 116°C.

分析：对于 $C_{20}H_{39}Cl_3N_6O_4S$ (565.995)

计算：C 42.44%，H 6.95%，N 14.85%。S 5.67%，Cl(离子)18.79%；

发现：C 42.46%，H 7.04%，N 14.74%，S 5.77%，Cl(离子)19.60%。

实施例 15

4,6-二氨基-2-[3-(1-哌嗪基)丙硫基]-5-(3,4,5-三甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐三水合物

60-80°C 下在 30 ml 二甲基甲酰胺中将 3.6 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-硫基-5-(3,4,5-tri 甲氧基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.36 g (10 毫摩尔) 1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐搅拌 5 小时。如实施例 7 所述处理该反应混合物。在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物将所得的油进行色谱纯化。将所得的纯产物在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 2.2 g (35.95%) 标题化合物。

M. p. : 175°C.

分析：对于 $C_{21}H_{41}Cl_3N_6O_6S$ (612.021)

计算：C 41.21%，H 6.75%，N 13.73%，S 5.24%，Cl(离子)17.38%；

发现：C 41.99%，H 6.72%，N 13.78%，S 5.44%，Cl(离子)17.32%。

实施例 16

4,6-二氨基-2-[2-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶

将 2.22 g (10 毫摩尔) 2-氯乙基哌嗪二盐酸盐溶于 10 ml 水, 将该溶液冷却至 0℃, 加入冷却至 -5℃ 的 1.60 g (40 毫摩尔) 氢氧化钠水溶液为, 然后在短时间是内, 逐滴加入 1.4 ml (1.57 g, 20 毫摩尔) 乙酰氯, 同时保持温度在 5℃ 以下。进一步在该温度下搅拌反应混合物 5 分钟, 然后用乙酸乙酯提取, 并蒸发有机相。将如此得到的 1.64 g (86%, 8.6 毫摩尔) 4-乙酰基-1-(2-氯乙基)(2-氯乙基)哌嗪溶于 15 ml 乙醇。所得溶液与 2.46 g (8.2 毫摩尔) 4,6-二氨基-5-(2-甲氧基苄基)-2-巯基嘧啶钾盐和 0.57 g (4.1 毫摩尔) 碳酸钾煮沸 2 小时, 然后倾入至 60 ml 的水中, 过滤, 并用水洗涤。从甲醇中重结晶所得的粗产物。

这样, 得到 1.70 g (50%) 标题化合物。

M. p. : 198.5-199.5℃.

分析: 对于 $C_{20}H_{28}N_6O_2S$ (416.55)

计算: C 57.67%, H 6.78%, N 20.18%, S 7.70% ;

发现: C 57.57%, H 6.79%, N 20.15%, S 7.64%.

实施例 17

4,6-二氨基-2-[3-(1-哌嗪基)丙硫基]-5-(4-氯苄基)嘧啶三盐酸盐三水合物

60-80℃ 下在 30 ml 二甲基甲酰胺中将 3.05g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(4-氯-苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.36 g (10 毫摩尔) 1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐搅拌 7 小时。过滤除去无机化合物, 蒸发母液, 用水处理残留油。在用 Kieselgel 60 填充的柱上, 采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物对残留油进行色谱层析。将所得的纯产物在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 2.76 g (49.7%) 标题化合物。

M. p. : 187°C.

分析：对于 $C_{18}H_{34}Cl_4N_6O_3S$ (556.39)

计算：C 38.86%，H 6.16%，N 15.10%，S 5.76%，Cl (总量) 25.49%，
Cl (离子) 19.12%；

发现：C 39.20%，H 6.24%，N 15.22%，S 5.95%，Cl (总量) 25.77%，Cl (离子) 19.05%。

实施例 18

4,6-二氨基-2-[4-(1-哌嗪基)丁硫基]-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶三盐酸盐

120-130°C 下在 50 ml 二甲基甲酰胺中将 3.0 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基-苄基)嘧啶钾盐、4.14 g (30 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.5 g (10 毫摩尔) 1-(4-氯 butyl) 哌嗪二盐酸盐搅拌 22 小时。过滤除去无机化合物。如实施例 7 所述纯化粗产物。将纯产物与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 2.38 g (46.6%) 标题化合物。

M. p. : 255°C.

分析：对于 $C_{20}H_{33}Cl_3N_6OS$ (511.949)

计算：C 46.92%，H 6.50%，N 16.42%，S 6.26%，Cl (离子) 20.78%；

发现：C 46.38%，H 6.58%，N 16.08%。S 6.08%，Cl (离子) 20.31%。

实施例 19

4,6-二氨基-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]-5-(4-氟苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

60-80°C 下在 30 ml 二甲基甲酰胺中将 2.88 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(4-氟-苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸

钾、0.33 g(2 毫摩尔)碘化钾和 2.22 g(10 毫摩尔)1-(2-氯乙基)哌嗪二盐酸盐搅拌 6.5 小时。过滤除去无机化合物，蒸发母液，并在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物对该残留物进行色谱层析。将所得的纯产物在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 1.81 g(36.94%)标题化合物。

M. p. : 168-170°C.

分析：对于 $C_{17}H_{28}Cl_3FN_6OS$ (489.874)

计算：C 41.68%，H 5.76%，N 17.16%，S 6.55%，Cl(离子)21.71%；
发现：C 41.72%，H 5.79%，N 17.26%，S 6.49%，Cl(离子)21.54%。

实施例 20

4,6-二氨基-2-[3-(1-哌嗪基)丙硫基]-5-(4-氟苄基)嘧啶三盐酸盐水合物

将 5.76 g(20 毫摩尔)4,6-二氨基-2 巯基-5-(4-氟苄基)嘧啶钾盐加到在 140 ml 水中的 5.6 g(100 毫摩尔)氢氧化钾溶液，并逐滴将在 20 ml 水中的 4.71 g(20 毫摩尔)1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐溶液加到该搅拌的混合物中。室温下将该反应混合物搅拌 20 小时，过滤沉淀的结晶，用水洗涤并干燥。在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物对产物色谱层析。然后将所得的碱在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 6.6 g(65.5%)标题化合物。

M. p. : 269-271°C.

分析：对于 $C_{18}H_{30}Cl_3FN_6OS$ (503.901)

计算：C 42.91%，H 6.0%，N 16.68%，S 6.36%，Cl(离子)21.11%；
发现：C 42.74%，H 6.07%，N 16.36%，S 6.28%，Cl(离子)20.68%。

实施例 21

4,6-二氨基-2- { 2- [4-(2-二甲基氨基乙基)-1-哌嗪基]乙硫基}-5-(4-氟苄基)嘧啶四盐酸盐三水合物

将 2.31 g (8 毫摩尔) 的 4, 6-二氨基-2-巯基-5-(4-氟苄基)嘧啶钾盐加到在 50 ml 水中的 2.6 g (48 毫摩尔) 氢氧化钾溶液, 并将在 30 ml 水中的 2.78 g (8 毫摩尔) 1-(2-氯-乙基)-4-(2-二甲基氨基)哌嗪三盐酸盐水合物溶液加到所得的混合物中, 室温下搅拌反应混合物 8 小时, 过滤形成的结晶, 用水洗涤。所得的碱在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样, 得到 2.96 g (58.41%) 标题化合物。

M. p. : 218-220°C.

分析: 对于 $C_{21}H_{42}Cl_4FN_7O_3S$ (633.488)

计算: C 39.82%, H 6.68%, N 15.48%, S 5.06%, Cl(离子)23.39% ;

发现: C 39.84%, H 6.50%, N 15.59%, S 5.19%, Cl(离子)22.69%.

实施例 22

4,6-二氨基-2- [3-(1-哌嗪基)丙硫基]-5-(4-甲氧基-苄基)-嘧啶三盐酸盐二水合物

60-80°C 下在 30 ml 二甲基甲酰胺中使 3.0 g (10 毫摩尔) 4, 6-二氨基-2-巯基-5-(4-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.36g (10 毫摩尔) 1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐反应 8 小时。然后依据实施例 17 的方法。

这样, 得到 2.6 g (48.7%) 标题化合物。

M. p. : 110-113°C.

分析: 对于 $C_{19}H_{35}Cl_3N_6O_3S$ (533.95)

计算: C 42.74%, H 6.61%, N 15.74%, S 6.01%, Cl(离子)19.92% ;

发现: C 42.25%, H 6.72%, N 15.38%, S 5.95%, Cl(离

子)19.27%。

实施例 23

4,6-二氨基-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]-5-(4-甲氧基苄基)嘧啶水合物

80℃下在 30 ml 二甲基甲酰胺中使 3.0 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-3-巯基-5-(4-甲氧基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.22 g (10 毫摩尔) 1-(2-氯乙基)哌嗪二盐酸盐反应 14 小时。过滤除去无机化合物，蒸发母液，在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物对残留物进行色谱层析。

这样，得以 2.03 g (51.72%) 标题化合物。

M. p. : 135-136℃.

分析：对于 $C_{18}H_{28}N_6O_2S$ (392.527)

计算：C 55.08%，H 7.19%，N 21.41%，S 8.17%；

发现：C 54.86%，H 7.17%，N 21.11%，S 8.11%。

实施例 24

4,6-二氨基-2-[3-(1-哌嗪基)丙硫基]-5-(4-二甲基氨基苄基)-嘧啶四盐酸盐三水合物

在 50 ml 甲醇中将 3.13 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(4-二甲基-氨基苄基)嘧啶钾盐、2.76 g (20 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 2.36 g (10 毫摩尔) 1-(3-氯丙基)哌嗪二盐酸盐煮沸 5 小时。过滤除去无机化合物，蒸发母液，在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物对残留油进行色谱层析。所得的碱在乙醇中与含有 3 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 2.65 g (44.06%) 标题化合物。

M. p. : 120-124℃.

分析：对于 $C_{20}H_{41}Cl_{14}N_7O_3S$ (601.47)

计算：C 39.94%，H 6.87%，N 16.30%，S 5.33%，Cl(离子)23.58%；

发现：C 40.32%，H 6.82%，N 15.85%，S 5.45%，Cl(离子)23.16%。

实施例 25

4,6-二氨基-2-[2-(1-哌嗪基)乙硫基]-5-(4-异丙基苄基)嘧啶 2.0 g (7 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(4-异丙基-苄基)嘧啶 60-80℃ 下在 ℃ 使 2.9 g (28 毫摩尔) 碳酸钾、0.33 g (2 毫摩尔) 碘化钾和 1.7 g (7 毫摩尔) 1-(2-氯乙基)哌嗪二盐酸盐反应 5 小时。过滤除去无机化合物，蒸发母液，在用 Kieselgel 60 填充的柱上，采用 8:2 比率的二氯甲烷和甲醇的混合物对残留油进行色谱层析。

这样，得到 1.56 g (57.65%) 标题化合物。

M. p. : 63-64 °C.

分析：对于 $C_{20}H_{30}N_6S$ (386.655)

计算：C 62.14%，H 7.82%，N 21.74%，S 8.29%；

发现：C 61.94%，H 7.75%，N 21.8%，S 8.15%。

实施例 26

4,6-二氨基-2-{2-[4-(3-二甲基氨基丙基)-1-哌嗪基]乙硫基}-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶四盐酸盐水合物

将 3.0 g (10 毫摩尔) 4,6-二氨基-2-巯基-5-(2-甲氧基苄基)嘧啶钾盐加到在 60 ml 水中的 3.37 g (60 毫摩尔) 氢氧化钾溶液，并逐滴将在 30 ml 水中的 3.61g (10 毫摩尔) 1-(2-氯乙基)-4-(3-二甲基氨基丙基)哌嗪三盐酸盐水合物溶液加到搅拌的混合物中。室温下搅拌反应混合物 30 小时，过滤形成的结晶，用水洗涤。在乙醇中使该碱与含有 4 当量氯化氢的异丙醇反应成盐。

这样，得到 3.31 g 标题化合物。

M. p. : 262-264 °C.

分析：对于 $C_{23}H_{43}Cl_4N_7O_2S$ (623.521)

计算：C 44.31%，H 6.95%，N 15.72%，S 5.14%，Cl(离子)
22.74%；

发现：C 44.21%，H 6.90%，N 15.19%，S 5.05%，Cl(离子)
22.17%。