



# 12. 发明专利申请公开说明书

C07D 253/06  
C07C 125/06  
A61K 31/53

[11] CN 85 1 05673 A

CN 85 1 05673 A

[43] 公开日 1987年1月14日

[21]申请号 85 1 05673  
[22]申请日 85.7.11  
[71]申请人 詹森药业有限公司  
地址 比利时比尔斯  
[72]发明人 古斯塔夫·玛丽亚·伯克  
拉艾梅克斯 塞皮多

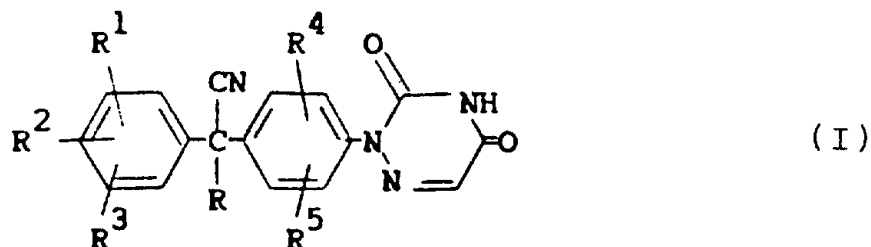
[74]专利代理机构 中国专利代理有限公司  
代理人 罗宏 刘元金

[54]发明名称 制备  $\alpha$ -芳基-4-(4,5-二氢-3,5-  
-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)基)-  
苯乙腈的方法

[57]摘要

本发明所涉及的是  $\alpha$ -芳基-4-(4,5-二氢-  
-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)基)苯乙腈类  
化合物,它们具有破坏或防止受原虫感染的宿主体  
内原虫生长的效能。

1. 一种制备一般式为:



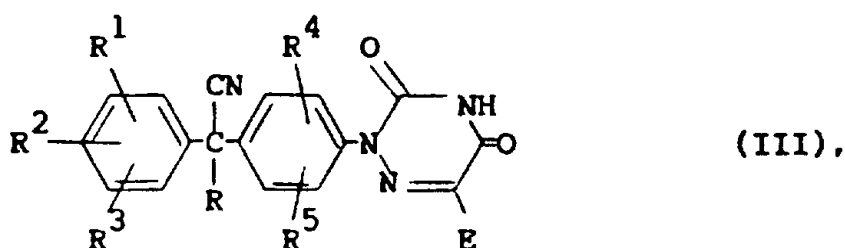
的化合物，其医药上可采用的酸加成盐或其可能有的立体化学异构体的工艺方法，其中：

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  各自任意为氢，卤，三氟甲基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  烷基硫代基或  $C_{1-6}$  烷基磺酰基；

$R^4$  和  $R^5$  各自任意为氢，卤，三氟甲基或  $C_{1-6}$  烷基；而

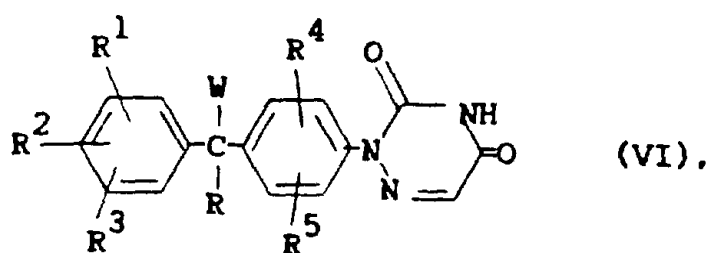
$R$  为氢， $C_{1-6}$  烷基，环  $C_{3-6}$  烷基或可能用至多三个各自任意选自卤素，三氟甲基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  烷基硫代基和  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氧所组成的基团组中的取代基所取代的苯基，其特征在于，

i) 除去中间体三氮杂二酮的基团 E，该中间体的一般式为：



其中 E 代表一个吸电子基团，所述的 E 基团除去是在较高的温度下进行的，如果需要，则在有一种酸的存在下进行，该酸也可以用作一种溶剂，如进一步需要，则可在有一种反应惰性的溶剂存在下进行；

ii) 使一种一般式为:



的中间体与某种氰化物起反应，其中 W 表示一种可参与反应的高去基团。如果需要，则可在有一种反应惰性的溶剂存在下进行该反应。

2. 权利要求 1 所述的工艺方法，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自任意为氢，卤，三氟甲基或 C<sub>1-6</sub> 烷基；R<sup>3</sup> 为氢；R 为氢，C<sub>1-6</sub> 烷基，苯基或卤代苯基；R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自任意为氢，卤，三氟甲基或 C<sub>1-6</sub> 烷基。

3. 权利要求 2 所述的工艺方法，其中 R<sup>1</sup> 为卤；R<sup>2</sup> 和 R<sup>3</sup> 两者均为氢；R 为氢，C<sub>1-6</sub> 烷基或卤代苯基。

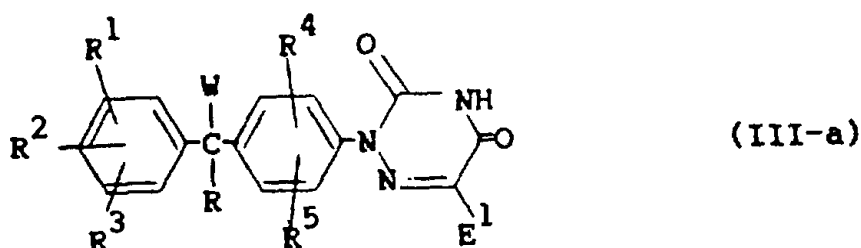
4. 权利要求 3 所述的工艺方法，其中 R<sup>1</sup> 为 4-卤；R 为氢或甲基；R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自任意为氢，卤，甲基或三氟甲基，所述的 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 在承接所述 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 的苯基部分 2 位和 6 位上取代。

5. 权利要求 1 所述的工艺方法，其中：

i) E 是一种羧基，

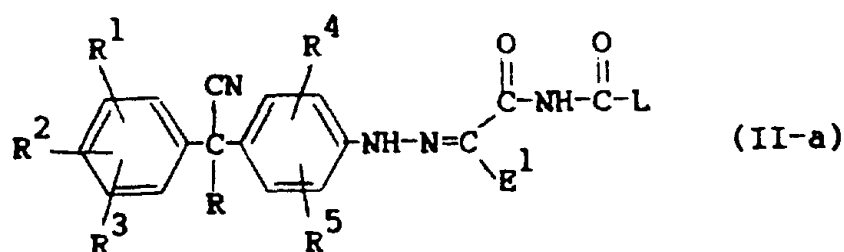
ii) W 是卤，甲基磺酰基氧或 4-甲基苯基磺酰基氧。

6. 权利要求 1 所述的工艺方法，其中 E 为羧基的中间体 (III) 是用一种中间体经水解反应而制得的，该中间体的一般式为：



其中 E<sup>1</sup> 为氰基，C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基，或酰氨基。

7. 权利要求 6 所述的工艺方法，其中一般式为 (II-a) 的中间体是用一种中间体进行环化反应而制得的，该中间体的一般式为：

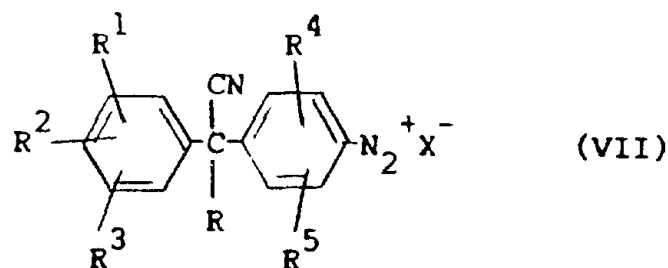


其中 L 是一种参与反应的离去基团。

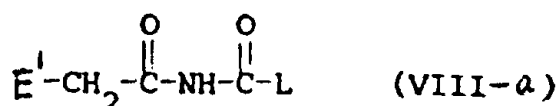
8. 权利要求 7 所述的工艺方法，其中 L 是 C<sub>1-6</sub> 烷氧基或卤，并且其中的环化反应在酸性介质中进行的。

9. 权利要求 8 所述的工艺方法，其中酸性介质是有碱金属乙酸盐存在下的乙酸。

10. 权利要求 7 所述的工艺方法，其中一般式 (II-a) 的中间体是用重氮化合物与一种中间体反应而制得的，该重氮化合物的一般式为：

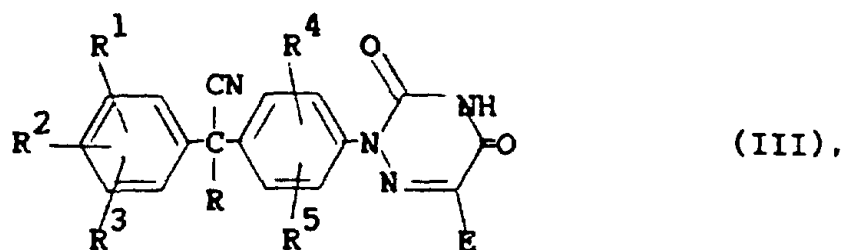


其中 X<sup>-</sup> 是一种由酸所产生的阴离子，中间体的一般式为：



11. 权利要求 10 所述的工艺方法，其中 X<sup>-</sup> 是卤离子，L 是 C<sub>1-6</sub> 烷氧基而 E<sup>1</sup> 是氰基。

12. 根据权利要求 7 所述的工艺方法，其中式为：



的化合物，其酸加成盐及其可能有的立体化学异构体，式中  $R^1$ ， $R^2$  和  $R^3$  各自任意为氢，卤，三氟甲基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  烷基硫代基或烷基磺酰基；

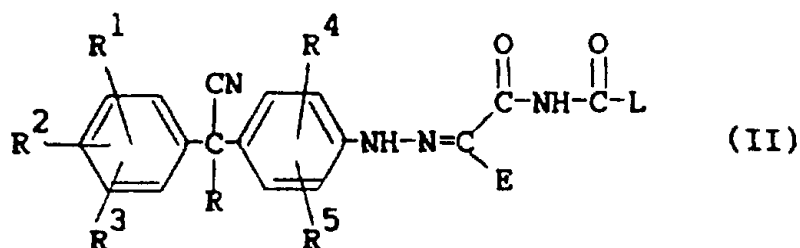
$R^4$  和  $R^5$  各自任意为氢，卤，三氟甲基或  $C_{1-6}$  烷基；而

$R$  为氢， $C_{1-6}$  烷基，环  $C_{3-6}$  烷基或可能用至多三个各自任意选自卤，三氟甲基， $C_{1-6}$  烷基， $C_{1-6}$  烷氧基， $C_{1-6}$  烷基硫代基和  $C_{1-6}$  烷基磺酰基氧所组成的基团中的取代基所取代的苯基； $E$  为选自羧基，磺酰基氧，亚磺酰基氧，酰氨基，氰基， $C_{1-6}$  烷基磺酰基，苯基磺酰基氧， $C_{1-6}$  烷基苯基磺酰基氧，卤代苯基磺酰基氧和  $C_{1-6}$  烷氧基羰基所组成的基团组中的吸电子基团。

13. 权利要求 12 所述的工艺方法，其中式 (III) 化合物中的  $E$  是羧基。

14. 权利要求 12 所述的工艺方法，其中式 (III) 化合物中的  $E$  是氰基， $C_{1-6}$  烷氧基羰基或酰氨基。

15. 根据权利要求 7 所述的工艺方法，其中式 (II) 为：



的化合物，其酸加成盐及其可能有的立体化学异构体，

式中， $R^1$ ， $R^2$ 和 $R^3$ 各自任意为氢，卤，三氟甲基， $C_{1-6}$ 烷基， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷基硫代基或 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基；

$R^4$ 和 $R^5$ 各自任意为氢，卤，三氟甲基或 $C_{1-6}$ 烷基；而

$R$ 为氢， $C_{1-6}$ 烷基，环 $C_{3-6}$ 烷基或可能用至多三个各自任意选自卤，三氟甲基， $C_{1-6}$ 烷基， $C_{1-6}$ 烷氧基， $C_{1-6}$ 烷基硫代基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基氧所组成的基团中的取代基取代的苯基；

$L$ 是由 $C_{1-6}$ 烷氧基和卤中挑选的离去基团；以及 $E$ 是选自羧基，磺酰基氧，亚磺酰基氧，酰氨基，氰基， $C_{1-6}$ 烷基磺酰基，苯基磺酰基氧， $C_{1-6}$ 烷基苯基磺酰基氧，卤代苯基磺酰基氧和 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基所组成的基团组中的吸电子基团。

16. 权利要求15所述的工艺方法，其中式(II)中的 $E$ 是羧基。

17. 权利要求15所述的工艺方法，其中式(II)中的 $E$ 是氰基， $C_{1-6}$ 烷氧基羰基或酰氨基。

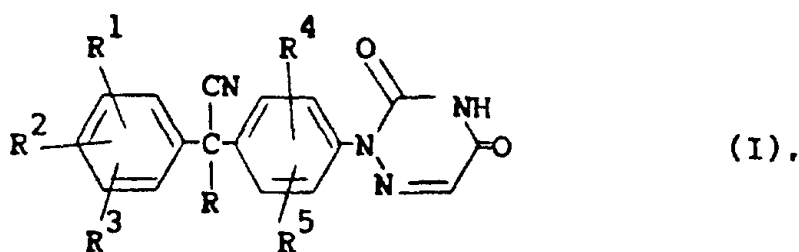
制备 $\alpha$ -芳基-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)基)-苯乙腈的方法

2-苯基-不对称三嗪-3,5-(2H,4H)二酮类及其在控制球虫病方面的应用已在美国专利No. 3,912,723中作了说明。在所述的三嗪中,苯基部分可以被取代,特别是用一个苯甲酰基、一个 $\alpha$ -羟基-苯甲基及一个苯磺基自由基来取代。

本申请中所述的2-苯基-不对称三嗪-3,5-(2H,4H)二酮类不同于上面所提及的三嗪类化合物,是用一个 $\alpha$ -氰基-苯甲基自由基团来取代苯基部分,生成三嗪-3,5-(2H,4H)-二酮,它对破坏或抑制患有原虫的宿主体内原虫的生长是有效的。

#### 较佳实施方式的说明

本发明所涉及的是 $\alpha$ -芳基-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)基)苯乙腈类化合物,其一般式为



本发明还涉及上述化合物在医药上可采用的酸加成盐及其可能有的立体化学异构体,其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 各自任意为氢、卤代基、三氟甲基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基硫代基或者 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基;

$R^4$ 及 $R^5$ 各自任意为氢、卤基、三氟甲基或 $C_{1-6}$ 烷基;以及  
 $R$ 为氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环 $C_{3-6}$ 烷基或者可能以至多三个各自任意选自卤基、三氟甲基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$

烷基硫代基及 $C_{1-6}$ —。烷基磺酰基氧代所组成的基团组中的取代基所取代的苯基。

在前面的定义中，“卤代基”这个词系指氟基、氯基、溴基及碘基，“ $C_{1-6}$ —。烷基”表示包括具有1—6个碳原子的直链饱和烃自由基及带侧链的饱和烃自由基，例如甲基、乙基、1—甲基乙基、1, 1—二甲基乙基、丙基、丁基、戊基、己基等等，“环 $C_{3-6}$ —。烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

本发明范围内较佳的化合物是那些化合物，其中 $R^1$ 及 $R^2$ 各自任意为氢、卤基、 $CF_3$ 或 $C_{1-6}$ —。烷基； $R^3$ 为氢；R为氢、 $C_{1-6}$ —。烷基、苯基或卤代苯基； $R^4$ 及 $R^5$ 各自任意为氢、卤基、 $CF_3$ 或 $C_{1-6}$ —。烷基。

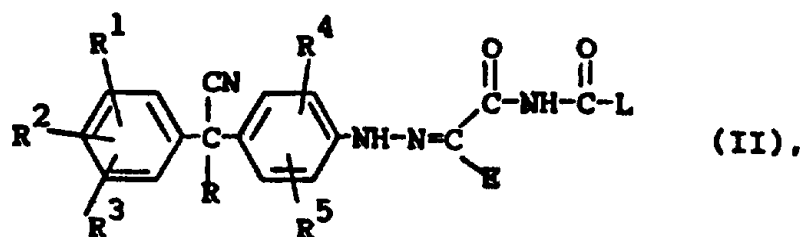
本发明范围内的更佳化合物是那些化合物，其中 $R^1$ 为卤代基； $R^2$ 及 $R^3$ 均为氢；R为氢、 $C_{1-6}$ —。烷基或卤代苯基；而 $R^4$ 与 $R^5$ 则同上述较佳化合物中所述。

本发明范围内的特佳化合物是那些化合物，其中 $R^1$ 为4—卤代基、 $R^2$ 及 $R^3$ 均为氢、R为氢或甲基，而 $R^4$ 与 $R^5$ 则各自任意为氢、卤代基、甲基或三氟甲基，所述的 $R^4$ 与 $R^5$ 是在承接所述 $R^4$ 与 $R^5$ 的苯基部分的2位及/或b位上取代的。

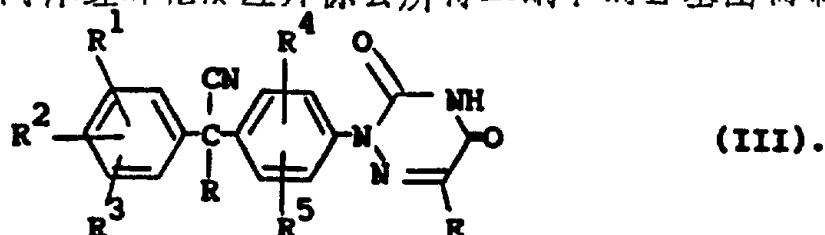
本发明范围内的最佳化合物系选自由2—氯代— $\alpha$ —(4—氯化苯基)—4—(4, 5—二氢—3, 5—二氧—1, 2, 4—三嗪—2(3H)基)苯乙腈与2, 6—二氯— $\alpha$ —(4—氯代苯基)—4—(4, 5—二氢—3, 5—二氧—1, 2, 4—三嗪—2(3H)基)苯乙腈、其在医药上可采用的酸加成盐及其可能有的立体化学异构体所组成的化合物组。

一般式(I)所代表的化合物通常是用一般式



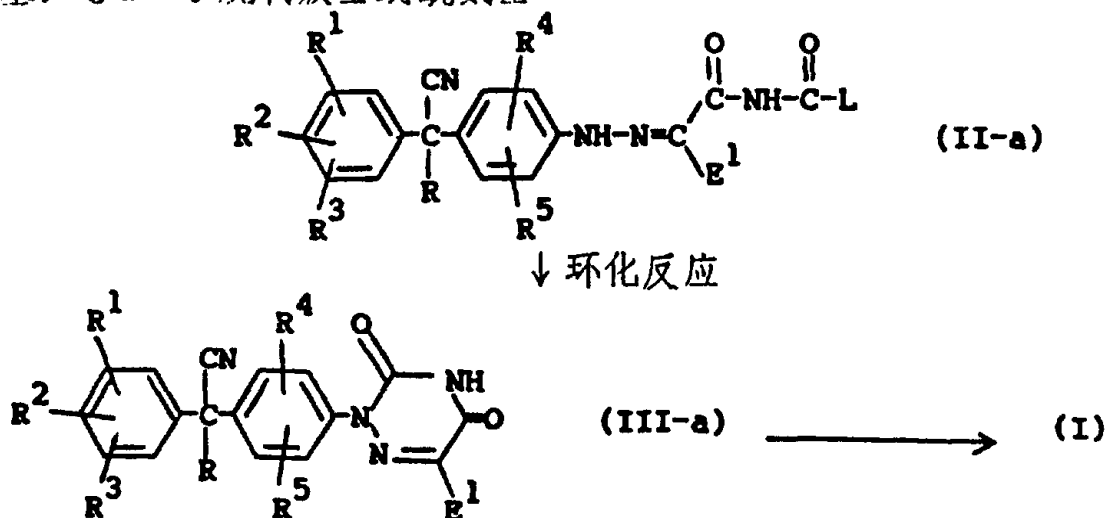


所代表的中间体经环化反应并除去所得二酮中的E基团而制得的。在中



间体(II)中，L代表一个适当的离去基团，例如C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代基等等。E基团，如中间体(II)及三唑二酮(III)中所述，代表一个适的、易从二酮(III)中除去的吸电子基团，例如羰基、磺酰氧基、亚磺酰氧基或者一个产物母体及/或其衍生物，例如酯、酰胺、氰化物、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰氧基、苯基磺酰氧基、C<sub>1-6</sub>烷基苯基磺酰氧基及卤代苯基磺酰氧基以及类似的基团。

特别适合于制备一般式(I)所代表化合物的工艺方法由一般式(II-a)所代表中间体的环化及由此所制得由一般式(III-a)代表的中间体中E'官能度的消去构成。在(II-a)及(III-a)中，E'代表一个氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧羰基或酰氨基。



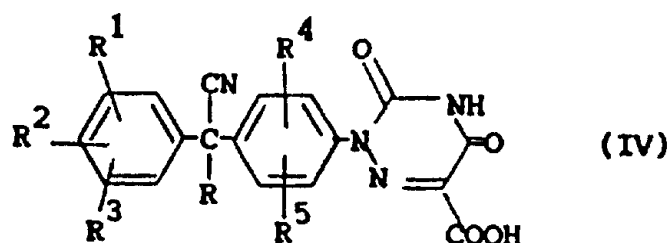
可以按照例如 *Monatshefte der Chemie*, 94, 258-262 (1963)

中所述的技术上已知环化步骤，将一般式(II-a)所代表的原料化

合物加热到高于其熔点的方法或者用在有碱，例如乙酸钾、乙酸钠等等或者在无碱存在下回流加热 ( II - a ) 与某种合适溶剂，例如一种芳香烃 ( 如苯、甲苯或二甲苯 )、一种酸 ( 如乙酸 ) 的混合物的方法来进行该环化反应。

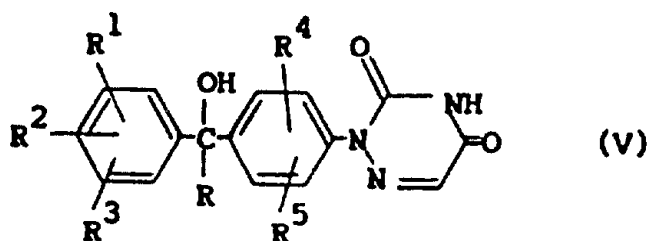
按照例如象 *Monatshefte der Chemie*, 96, 134-137 (1965) 中所述技术上已知的步骤，例如用在合适的酸性反应介质 ( 例如乙酸、盐酸水溶液或其它混合物 ) 将 ( III - a ) 转化成羧酸 ( IV ) 的方法来消除 R' 官能团。提高温度可以加快反应速度。

这样制得具有一般式



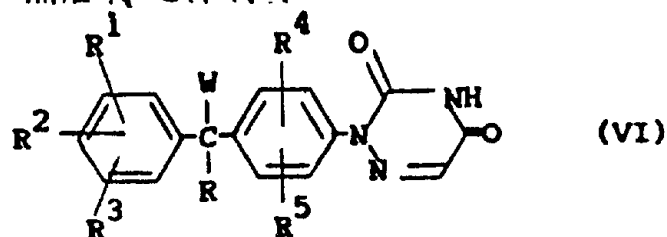
的羧酸可用技术上已知的各种脱羧反应步骤，例如用加热羧酸 ( IV ) 或者用加热 ( IV ) 溶于例如象美国专利 No 3896124 中所述的  $\alpha$ -巯基乙酸所成溶液的方法来转化成一般式 ( I ) 所代表的任一种化合物。

通常也可以用将一般式



所代表的三嗪二酮之羟基官能团转化成脒官能团来制备一般式 ( I ) 所代表的各化合物。

可以用技术上已知的步骤使 ( V ) 转化成 ( I )。例如通过首先将羟基官能团转化成适当的离去基团，然后将这样制得的



中所述离去基团转化成腓官能团的方法来实现。

(IV) 中的W代表一个适当的活性离去基团，例如卤（如氯、溴或碘）或者一个磺酰基氧（如甲基磺酰基氧或4-甲基苯基磺酰基氧）。

例如，其中的W代表氯，中间体(V)可以使(V)与亚硫酸二氯在一种合适的反应惰性溶剂中进行反应来制取。

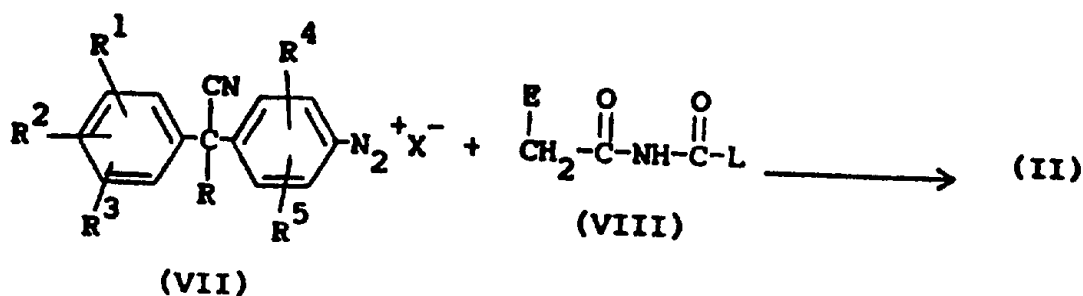
(VI) 转化成(I)可以例如使(VI)与一种氰化物，如碱金属氰化物（氰化钾、氰化钠），氰化铜，氰化银等等进行反应来实现，必要时该反应在有合适的溶剂存在下进行。

一般式(I)所代表的化合物具有碱性。因此，它们可以转化成它们的医药上活性的无毒酸加成盐形式，这种转化是用适当的酸进行处理，例如无机酸（如氢卤酸中的盐酸、溴氢酸等等及硫酸、硝酸、磷酸等）；或者有机酸（例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、2-羟基丙酸、2-氧代丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-2-丁烯二酸、2-羟基丁二酸、2,3-二羟基丁二酸、2-羟基-1,2,3-丙三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己基氨基磺酸、2-羟基苯甲酸、4-氨基-2-羟基苯甲酸以及类似的酸。反之，可以用碱进行处理，使这种盐的形式转化成游离碱的形式。

由一般式(I)可以明显看出，本发明的化合物有一个不对称碳原子。因此，这些化合物可以二种不同的对映体形式存在。一般式(I)所示化合物的纯对映体形式可以应用技术上已知的步骤来制取。

在前面所述的制备步骤中，有很多中间体和原料是已知的化合物，可以按照技术上已知制备所述化合物或类似化合物的操作方法来制备。若干这样的制备方法将在下文中较为详细地予以说明。

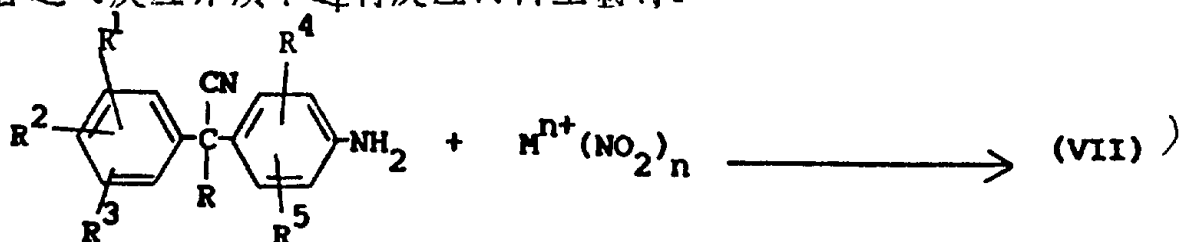
一般式(II)所代表的中间体一般可以用一般式(VII)所代表的一种重氮盐与一般式(IV)所代表的一种试剂发生反应来制备。



X<sup>-</sup> 如 (VII) 中所述, 代表一种合适的阴离子, 而 E 与 L 如 (VIII) 中所述, 具有先前所阐明的含意。

(VII) 与 (VIII) 的反应可以容易地在例如 *Monatshelbte der Chemie*, 94, 694-697 (1963) 中所述的一种适用的反应介质中进行。适用的反应介质, 举例来说有乙酸钠水溶液、吡啶等等。

起始的重氮盐 (VII) 可以用一般式 (IX) 所代表的相应胺按照技术上已知的步骤使之与一种碱金属硝酸盐或碱土金属硝酸盐, 例如硝酸钠在合适的反应介质中进行反应而衍生制得。



在上述反应方案中, M<sup>n+</sup> 为一种碱金属阳离子或碱土金属阳离子, n 为整 1 或 2。

一般式 (IX) 所代表的胺可按类似于美国专利 No3912723 中所述的步骤来制备。

一般式 (II) 及 (III) 所代表的中间体, 更具体的是一般式 (II-a)、(III-a) 及 (IV) 所代表的中间体, 这些中间用来制备一般式 (I) 所代表的化合物, 被认为是新颖的, 并构成了本发明的一个附加特征。

一般式 (I) 所代表的化合物, 其医药上可采用的酸加成盐及其可能的立体化学异构体是可以用来杀灭原虫的药剂。例如, 上述的各化合物被发现可以有效地杀灭多种不同的上述原虫, 例如肉足纲、鞭毛纲、

纤毛亚门、及孢子虫纲。

一般式 ( I ) 所代表的化合物、其医药上可采用的酸加成盐及其可能有的立体化学异构体特别可以用来杀灭根足亚纲 ( 例如内变形虫属 ) 及鞭毛纲 ( 例如毛滴虫属如阴道滴虫, 组织滴虫属如黑头组织滴虫, 以及锥虫属。

鉴于他们在杀灭原虫方面的有效活性, 本发明的化合物构成了破坏或阻止原虫生长的有用药剂, 而更具体的说, 它们可以有效地用来治疗受这些原虫危害的宿主。

鉴于他们在杀灭原虫方面的有效活性, 本发明能够提供含有一般式 ( I ) 所代表的化合物、其酸加成盐或其可能有的主体化学异构体的各种有价值之组合物, 这些组合物以有效成分溶于溶剂中或在固态、半固态或液态的稀释剂或载体中的形式, 除此而外, 本发明还能够提供使用有效的抗原虫量的一般式 ( I ) 所代表的这些化合物或其酸加成盐来杀灭原虫之有效方法。各种抗原虫组合物包含有效量的某种由一般式 ( I ) 所代表的活性化合物, 该活性化合物或单独地或者与其它活性医药成分一起与适当的载体混合, 按适合惯用给药途径的常规制药工艺可以轻易地制得。

较理想的组合物是以适用量单位的形式来制造的, 每适用量单位含有与适当载体混合的有效量活性成分。尽管每适用量单位中有效成分的量可以在相当宽的限度内变化, 但是以含有约 10 毫克至约 2000 毫克有效成分的用量单位为佳。

由于一般式 ( I ) 所代表的化合物具有抗原虫的特性, 所以很明显, 本发明通过给用抗原虫有效量之一般式 ( I ) 所代表的化合物、其医药可采用的酸加成盐或其可能有的立体化学异构体, 提供了一种抑制并/或消除原虫在患有上述原虫中的一种或多种所致疾病的温血动物体内发

展的方法。

更具体地说，由于它们在杀灭球虫类方面具有有效活性，所以本发明的化合物在破坏或防止球虫类在温血动物体内生长方面是非常有用的。因此，一般式(I)所代表的化合物、其酸加成盐及其可能有的立体化学异构形式是特别有用的抗球虫病剂和抗球虫药。

由于它们有用的抗球虫病活性和抗球虫活性，作为本发明主题的化合物可以与如上述所述的任何固态、半固态或液态的稀释剂或者载体结合起来给药。另外，由于它们具有有用的抗球虫药活性，作为本发明主题的化合物可以与任何一种温血动物的饲料混合在一起，虽然也可以将它们溶于饮用水中或悬浮于饮用水中来服用。

下列实施例是要说明而不是限制本发明的范围。除另行指明外，下文中指的份数均为重量份数。

### 实施例

#### A) 中间体的制备:

##### 实施例 1

将由 68 份 4-氟代苯乙腈、180 份碳酸乙酯、100 份 30% 甲醇钠溶液及 200 份二甲苯所组成的混合物进行蒸馏，直到内部温度达到 110°C。将馏出液冷却下来并加入 80 份 2-丙醇，随后在室温下滴加 63 份硫酸二甲酯(放热反应：温度升至 80°C)。在剧烈搅拌的同时，添加余下的 120 份 2-丙醇。添加完毕后，继续搅拌 20 小时。然后，添加 56 份氢氧化钾(放热反应：温度升至 75°C)。搅拌整个溶液并回流加热 30 分钟。将反应混合物冷却下来，并注入 750 份水。分离出水相并用甲苯萃取之。将萃出物干燥、过滤并蒸发。将油状的残余物进行蒸馏，生成 54 份 4-氟- $\alpha$ -甲苯乙腈；压力为 11 毫米时，沸点为 110~115°C(中间体 1)。

## 实施例 2

向被搅拌着的、由 20 份 1, 2-二氯-4-硝基苯溶于 160 份吡啶所组成的溶液中添加一种由 28 份固体氢氧化钾和 40 份吡啶所组成的膏状物。在冷却到 5°C 以后, 滴加 15.6 份 4-氟- $\alpha$ -甲苯乙腈。滴加完毕后, 将整个混合物在 -5°C 下继续搅拌 10 小时。移去冷却浴并用 80 份苯来稀释反应混合物。将整个反应混合物进行过滤并蒸发滤出液。将残余物注入水中并用甲苯萃取反应产物。干燥、过滤并蒸发萃取物。使固态的残余物从 1, 1'-氧代双乙烷与苯的混合物中结晶出来; 生成 15 份  $\alpha$ -(2-氯-4-硝基苯基)-4-氟- $\alpha$ -甲苯乙腈; 熔点 133.1°C (中间体 2)。

## 实施例 3

向被搅拌着的、由 45.8 份 1, 2, 3-三氯-5-硝基苯、300 份 50% 氢氧化钠溶液、5 份 N, N, N-三乙基苯甲铵氯化物及 360 份四氢呋喃组成的混合物中在 5 分钟的时间内滴加一种由 3.3.3 份 4-氯代苯乙腈溶于 90 份四氢呋喃所形成的溶液。滴加完毕后, 在 50°C 下继续搅拌 4 小时。将反应混合物注入 1500 份碎冰中并用浓盐酸酸化之。反应产物用三氯甲烷来萃取。干燥、过滤并蒸发萃取物。将残余物在 2, 2'-氧代双丙烷中搅拌。滤出反应产物并干燥之, 生成 63.8 份 (93.3%) 的 2, 6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈 (中间体 3)。

按同样的步骤, 并用相当量的适当原料也可以制备:

4-氯- $\alpha$ -(2-氯-4-硝基苯基)- $\alpha$ -甲苯乙腈, 熔点 139.3°C (中间体 4);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈 (中间体 5);

$\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基-4-硝基-2-(三氟甲基)

苯乙腈(中间体6);

2-氯- $\alpha$ ,  $\alpha$ -双(4-氯代苯基)-4-硝基苯乙腈(中间体7);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-5-甲基-4-硝基苯乙腈(中间体8);

2-氟- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-4-硝基苯乙腈(中间体9);

2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-4-硝基苯乙腈(中间体10);

2-氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-6-甲基-4-硝基苯乙腈(中间体11);

$\alpha$ -(4-氟代苯基)-2,6-二甲基-4-硝基苯乙腈(中间体12); 以及

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-5-甲基-4-硝基苯乙腈(中间体13)。

按同样的步骤并使用适当的原料也可以制备:

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-6-甲基-4-硝基苯乙腈(中间体14);

2-氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-4-硝基苯乙腈(中间体15); 以及

2-氯- $\alpha$ -(4-甲基苯基)-4-硝基苯乙腈(中间体16)。

#### 实施例4

在15分钟的时间内,向被搅拌着的、由14.2份碘代甲烷、15.3份50%氢氧化钠溶液、1份N,N,N-三乙基苯甲铵氯化物及67.5份四氢呋喃所组成的一种混合物中滴加一种由37.5份2-氯- $\alpha$ -(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-4-硝基苯乙腈溶于67.5份四氢呋



喃所形成的溶液。搅拌该反应混合物并在50~60℃的温度下加热4小时。再添加2.3份碘代甲烷并将整个反应混合物在50℃的温度下搅拌1小时。将该反应混合物注1000份碎冰中。用浓盐酸使整个混合物酸化。反应产物用三氯甲烷来萃取。干燥、过滤并蒸发萃取物。将残余物置于160份乙醇中并加以搅拌。滤出反应产物并用2,2'-氧代双丙烷洗涤,然后干燥之,产生34.2份(87.3%)的4-氯- $\alpha$ -(2-氯-4-硝基苯基)- $\alpha$ -甲基-3-(三氯甲基)苯乙腈;熔点162.5℃(中间体17)。

以类似的方法也可以制取:

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-硝基- $\alpha$ -丙基苯乙腈(中间体18);

$\alpha$ -丁基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯化苯基)-4-硝基苯乙腈(中间体19);

2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基-4-硝基苯乙腈(中间体20);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ ,6-二乙基-4-硝基苯乙腈(中间体21);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ ,5-二乙基-4-硝基苯乙腈(中间体22);以及

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基-4-硝基苯乙腈(中间体23)。

#### 实施例5

搅拌由20份4-氯- $\alpha$ -(2-氯-4-硝基苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈、7份铁粉、250份0.78N氯化铵溶液及200份甲苯所组成的混合液并回流加热3小时。趁热过滤该反应混合物。分离出水相并

用甲苯洗涤之。将合并的有机层依次用水、碳酸氢钠溶液洗涤，然后再用水洗涤，干燥并蒸发。用 1, 1' - 氧代双乙烷洗涤残余物并使之干燥，产生 10 份  $\alpha$  - (4 - 氨基 - 2 - 氯代苯基) - 4 - 氯 -  $\alpha$  - 甲基苯乙腈，熔点 135.2°C (中间体 24)。

以相似的方法也可以制备：

$\alpha$  - (4 - 氨基 - 2 - 氯化苯基) - 4 - 氯 -  $\alpha$  - 甲基苯乙腈，熔点 121.2°C (中间体 25)。

#### 实施例 6

由 31.1 份 4 - 氯 -  $\alpha$  - (2 - 氯 - 4 - 硝基苯基) -  $\alpha$  - 甲基 - 3 - (三氟甲基)苯乙腈、2 份 4% 噻吩甲醇溶液及 480 份甲醇所组成的混合物在帕尔装置中于 50°C 温度下用 3 份 5% 披铂炭催化剂进行氢化反应。在摄取计算量的氢以后，滤去催化剂，用四氢呋喃洗涤之并在真空中蒸发滤液。残余物从 160 份 2 - 丙醇中结晶出来。滤出反应产物，用 2, 2' - 氧代双丙烷洗涤，然后干燥，产生 23.7 份 (82.4%) 的 (4 - 氨基 - 2 - 氯 -  $\alpha$  - (4 - 氯 - 3 - (三氟甲基)苯基) -  $\alpha$  - 甲基苯乙腈，熔点 180.4°C (中间体 26)。

以相似的方法也可以制备：

4 - 氨基 -  $\alpha$  - (4 - 氯代苯基) -  $\alpha$  - 甲基 - 2 - (三氟甲基) - 苯乙腈 (中间体 27)；

4 - 氨基 - 2 - 氯 -  $\alpha$ ,  $\alpha$  - 双 (4 - 氯代苯基) 苯乙腈 (中间体 28)；

4 - 氨基 - 2 - 氯 -  $\alpha$  (4 - 氯代苯基) -  $\alpha$  - 丙基苯乙腈 (中间体 29)；

4 - 氨基 -  $\alpha$  - 丁基 - 2 - 氯 -  $\alpha$  - (4 - 氯代苯基) 苯乙腈 (中间体 30)；

4-氨基-2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈(中间体31);

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ ,6-二甲基苯乙腈(中间体32);

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ ,6-二甲基苯乙腈(中间体33);

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈(中间体34);

4-氨基-2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)苯乙腈(中间体35);

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-6-甲基苯乙腈(中间体36);

4-氨基- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-2,6-二甲基苯乙腈(中间体37);

4-氨基- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-2,6-二甲基苯乙腈(中间体38);

按同样的步骤并使用合适的原料也可以制备:

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)苯乙腈(中间体39);

4-氨基-2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)苯乙腈(中间体40);

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-6-甲基苯乙腈(中间体41);

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氟代苯基)苯乙腈(中间体42);

以及

4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-甲基苯基)苯乙腈(中间体43)。

## 实施例 7

在 30 分钟的时间内，向被搅拌并冷却（5 - 10℃）、由 15.2 份 4-氨基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ , 5-二甲基苯乙腈、14.4 份浓盐酸及 12.5 份醋酸所组成的混合物中滴加一种由 3.5 份亚硝酸钠溶于 15 份约 10℃ 水中所形成的溶液。滴加完毕后，将整个反应混合物搅拌 30 分钟，然后，在室温下于 2 小时的时间内添加 10 份醋酸钠及 7.8 份 (2-氰基乙酰基) 氨基甲酸乙酯。将反应混合物倾入 500 份水中。滤出反应产物，用水洗涤，然后将其溶于二氯甲烷中。干燥、过滤并蒸发有机层。将残余物以三氯甲烷和甲醇（95：5，体积比）所组成的混合液作为洗脱液在硅胶上用柱上色层分离来提纯。将提纯部分收集起来并在真空中蒸发洗脱液。残余物中加入 2-丙醇并搅拌。滤出反应产物，用 2, 2'-氧代双丙烷洗涤并使之干燥，产生 17.5 份（74.1%）〔2-〔〔5-氯-4-〔1-〔4-氯代苯基〕-1-氰乙基〕-2-甲基苯基〕亚腈基〕-2-氰基乙酰基〕氨基甲酸乙酯（中间体 44）。

按同样的步骤并使用相当量的适当原料，也可以制取：

〔2-〔〔3-氯-4-〔1-〔4-氯化苯基〕-1-氰基乙基〕苯基〕亚腈基〕-2-氰基乙酰基〕氨基甲酸乙酯（中间体 46）；

〔2-〔2-〔3-氯-4-〔1-氰基-1-〔4-氯代苯基〕乙基〕苯基〕亚腈基-2-氰基乙酰基〕氨基甲酸乙酯（中间体 47）；

〔2-〔〔4-〔1-〔4-氯代苯基〕-1-氰乙基〕-3-〔三氟甲基〕-苯基〕亚腈基〕-2-氰基乙基〕氨基甲酸乙酯（中间体 48）；

〔2-〔〔4-〔双〔4-氯代苯基〕氰基甲基〕-3-氯代苯基〕-亚腈基〕-2-氰基乙酰基〕氨基甲酸乙酯（中间体 49）；

[ 2 - [ [ 3 - 氯 - 4 - [ 1 - ( 4 - 氯代苯基 ) - 1 - 氟基丁基 ] 苯基 ] - 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 0 ) ;

[ 2 - [ [ 3 - 氯 - 4 - [ 1 - ( 4 - 氯代苯基 ) - 1 - 氟基戊基 ] 苯基 ] - 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 1 ) ;

[ 2 - [ [ 3 - 氯 - 4 - [ 1 - [ 4 - 氯 - 3 - ( 三氟甲基 ) 苯基 ] 苯基 ] - 1 - 氟基乙基 ] 苯基 ] 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 2 ) ;

[ 2 - [ 2 - [ 4 - [ 1 - ( 4 - 氯代苯基 ) - 1 - 氟基乙基 ] - 3, 5 - 二氯苯基 ] 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 3 ) ;

[ 2 [ [ 3 - 氯 - 4 - [ 1 - ( 4 - 氯代苯基 - 1 - 氟基乙基 ) - 5 - 甲基 - 苯基 ] 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 4 ) ;

[ 2 - 氟基 - 2 - [ [ 4 - [ 1 - 氟基 - 1 - ( 4 - 氟代苯基 ) 乙基 ] - 3 - 氟代苯基 ] - 亚胼基 ] 乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 5 ) ;

[ 2 - [ [ 3, 5 - 二氯 - 4 - [ 氟基 ( 4 - 氟代苯基 ) 甲基 ] 苯基 ] - 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 6 ) ;

[ 2 - [ [ 3 - 氯 - 4 - [ 氟基 ( 4 - 氟代苯基 ) 甲基 ] - 5 - 甲基苯基 ] - 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 7 ) ;

[ 2 - 氟基 - 2 - [ [ 4 - [ 氟基 ( 4 - 氟代苯基 ) 甲基 ] - 3, 5 - 二甲基苯基 ] 亚胼基 ] 乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 8 ) ;

[ 2 - [ [ 4 - [ ( 4 - 氯代苯基 ) 氟甲基 ] - 3, 5 - 二甲基苯基 ] - 亚胼基 ] - 2 - 氟基乙酰基 ] 氨基甲酸乙酯 ( 中间体 5 9 ) .

按同样的步骤并使用合适的原料也可以制取:

[ 2 - [ [ 3 - 氯 - 4 - [ ( 4 - 氯代苯基 ) 氟基甲基 ] 苯基 ] 亚

胼基〕-2-氟基乙酰基〕氨基甲酸乙酯(中间体60);

〔2-〔〔3,5-二氯-4-〔(4-氯代苯基)氟基甲基〕苯基〕-亚胼基〕-2-氟基乙酰基〕氨基甲酸乙酯(中间体61);

〔2-〔〔3-氯-4-〔(4-氯代苯基)氟基甲基〕-5-甲基苯基〕-亚胼基〕-2-氟基乙酰基〕氨基甲酸乙酯(中间体62);

〔2-〔〔3-氯- -〔(4-氯代苯基)氟基甲基〕苯基〕亚胼基〕-2-氟基乙酰基〕氨基甲酸乙酯(中间体63); 以及

〔2-〔〔3-氯-4-〔(4-甲基苯基)氟基甲基〕苯基〕亚胼基〕-2-氟基乙酰基〕氨基甲酸乙酯(中间体64)。

#### 实施例8

对一种由7.8份〔2-氟基-2-〔〔4-〔1-氟基-1-苯基-乙基〕苯基〕亚胼基〕乙酰基〕氨基甲酸乙酯、1.98份无水乙酸钾及120份乙酸所组成的混合物进行搅拌并回流加热3小时。将该反应混合物浓缩到30份的体积。加水至产物沉淀出来。吸出所沉淀的产物,用水洗涤之并将其溶于三氯甲烷中。将剩余的水分离掉并使之干燥,过滤并蒸发有机相,产生6.86份2-〔4-〔1-氟基-1-苯乙基〕苯基〕-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-腈的残余物(中间体65)。

以相类似的方法也可以制备:

2-〔3-氯-4-〔1-〔4-氯代苯基〕-1-氟基乙基〕苯基〕-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-腈(中间体66);

2-〔3-氯-4-〔1-氟基-1-〔4-氯代苯基〕乙基〕苯基〕-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-腈(中间体67);

2-[4-[1-(4-氯代苯基)-1-氟基乙基]-3-(三氟甲基)苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体68);

2-[4-[双(4-氯代苯基)氟基甲基]-3-氯代苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体69);

2-3-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氟基丁基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体70);

2-[3-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氟基戊基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体71);

2-[3-氯-4-[1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1-氟基乙基]-苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体72);

2-[4[1-(4-氯代苯基)-1-氟基乙基]-3, 5-二氟苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体73);

2-[3-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氟基乙基-5-甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体74);

2-[5-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氟基乙基]-2-甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体75);

2-[4-[1-氟基-1-(4-氟代苯基)乙基]-3-氟代

苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4, 5-三嗪-6-腈(中间体76);

2-[3, 5-二氯-4-[(氟基(4-氟代苯基)甲基)苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体77);

2-[3-氯-4-[(氟基(4-氟代苯基)甲基)-5-甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体78);

2-[4-[(氟基(4-氟代苯基)甲基)-3, 5-二甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体79); 以及

2-[4-[(4-氟代苯基)氟基甲基]-3, 5-二甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体80)。

按同样的步骤并使用适当的原料也可以制取:

2-[3-氯-4-[(4-氟代苯基)氟基甲基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体81);

2-[3, 5-二氯-4-[(4-氟代苯基)氟基甲基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体82);

2-[3-氯-4-[(4-氟代苯基)氟基甲基)-5-甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体83);

2-[3-氯-4-[(4-氟代苯基)氟基甲基]丁基苯基]-2,



3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体84); 以及

2-[3-氯-4-(4-甲苯基)氰基甲基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈(中间体85)。

#### 实施例9

对一种由6.86份2-[4-(1-氰基-1-苯基乙基)苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-腈、30份浓盐酸及150份醋酸所组成的混合物进行搅拌并回流加热24小时。蒸发该反应混合物并将残余物溶于三氯甲烷中。干燥、过滤并蒸发后者, 产生7.2份2-[4-(1-氰基-1-苯基乙基)苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体86)。

以相似的方法也可以制备:

2-[3-氯-4-(1-(4-氯代苯基)-1-氰基乙基)-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体87);

2-[3-氯-4-(1-氰基-1-(4-氟代苯基)乙基)苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体88);

2-[4-(1-(4-氯代苯基)-1-氰基乙基)-3-(三氟甲基)苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体89);

2-[4-(双(4-氯代苯基)氰基甲基)-3-氯代苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体90);

2-[3-氯-4-(1-(4-氯代苯基)-1-氰基丁基)苯基]

-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体91);

2-[3-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氰基戊基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体92);

2-[3-氯-4-[1-[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]-1-氰基乙基]-苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体93);

2-[4-[1-(4-氯代苯基)-1-氰基乙基]-3, 5-二氯苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体94);

2-[3-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氰基乙基]-5-甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体95);

2-[5-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氰基乙基]-2-甲基苯基乙基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体96);

2-[4-[1-氰基-1-(4-氟代苯基)乙基]-3-氟代苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体97);

2-[3, 5-二氯-4-[氰基(4-氟代苯基)甲基]苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸(中间体98);

2-3-氯-4-[氰基(4-氟代苯基)甲基]-5-甲基苯基]-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸

酸(中间体99);

2-[4-[氟基(4-氟代苯基)甲基]-3,5-二甲苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体100); 以及

2-[4-[(4-氯代苯基)氟基甲基]-3,5-二甲基苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体101)。

按同样的步骤并使用适当的原料也可以制备:

2-[3-氯-4-[(4-氯代苯基)氟基甲基]苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体102);

2-[3,5-二氯-4-[(4-氯代苯基)氟基甲基]苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体103);

2-[3-氯-4-[(4-氯代苯基)氟基甲基]-5-甲基苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体104);

2-[3-氯-4-[(4-氟代苯基)氟基甲基]苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体105); 以及

2-[3-氯-4-[(4-甲基苯基)氟基甲基]苯基]-2,3,4,5-四氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-6-羧酸(中间体106)。

#### 实施例10

向一种由16份2-[3-氯-4-[(4-氯代苯基)一羟基甲

基]苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮及  
150份三氯甲烷所组成的混合物于15分钟的时间内滴加16份亚硫  
酰二氯。滴加完毕后, 继续在回流温度下搅拌3小时。在真空中蒸发反  
应混合物。添加甲苯并再次蒸发整个溶液, 产生14份(83.1%)的  
2-[3-氯-4-[氯(4-氯代苯基)-甲基]苯基]-1, 2,  
4-三嗪-3, 5(2H, 4H)-二酮残余物(中间体107)。

以相似的方法也可以制备:

2-[4-[氯(4-氯代苯基)甲基]-3, 5-二氯苯基]-  
1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体108);  
2-[3-氯-4-[氯(4-氯代苯基)甲基]-5-甲基苯基]-  
-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体109);

2-[3-氯-4-[氯(4-氟代苯基)甲基]苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体110); 以及

2-[3-氯-4-[氯(4-甲基苯基)甲基]苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体111)

按照同样的步骤并使用适当的原料也可以制备:

2-[3-氯-4-[1-氯-1-(4-氟代苯基)乙基]-5-甲基苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体112);

2-[4-(1-氯-1-苯基乙基)苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体113);

2-[3-氯-4-[1-氯-1-(4-氟代苯基)乙基]苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体114);

2-[3-氯-4-[1-氯-1-(4-氟代苯基)乙基]苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体115);

2-[4-[1-氯-1-(4-氟代苯基)乙基]-3-三氟甲基苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体116);

2-[4-双(4-氟代苯基)氯代甲基]-3-(三氟甲基)苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体117);

2-[3-氯-4-(1-氯-1-(4-氟代苯基)丁基)苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体118);

2-[3-氯-4-[1-氯-1-(4-氟代苯基)戊基]苯基]-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体119);

2-[3-氯-4-[1-氯-1-[4-氯-3-(三氟甲基)

苯基)乙基)-苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体120);

2-[3, 5-二氯-4-[1-氯-1-(4-氯代苯基)乙基]苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体121);

2-[5-氯-4-[1-氯-1-(4-氯代苯基)乙基]-2-甲基苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体122);

2-[4-[1-氯-1-(4-氟代苯基)乙基]-3-氟代苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体123);

2-[3, 5-二氯-4-[氯(4-氟代苯基)甲基]苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体124);

2-[3-氯-4-[氯(4-氟代苯基)甲基]-5-甲基苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体125);

2-[4-[氯(4-氟代苯基)甲基]-3, 5-二甲基苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体126);

2-[4-[氯(4-氯代苯基)甲基]-3, 5-二甲基苯基)-1, 2, 4-三嗪-3, 5-(2H, 4H)-二酮(中间体127);

## B) 最终化合物的制备

### 实施例 11

搅拌一种由 11.1 份 2-[3-氯-4-[1-(4-氯代苯基)-1-氟基乙基]-5-甲基苯基)-2, 3, 4, 5-四氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-6-羧酸和 15 份 2-巯基乙酸所组成的混合物并在 180°C 加热 2 小时。冷却反应混合物, 加水并且用碳酸

氢钠处理整个反应混合物。产物用三氯甲烷萃取。干燥、过滤和蒸发有机物层。使用三氯甲烷和甲醇（体积比95：5）的混合物作为洗脱剂，在硅胶上按柱上色层分离法提纯残余物。将提纯部分收集起来并在真空中蒸发洗脱剂。在2,2-氧代双丙烷中搅拌残余物。滤出产物并干燥之，得到5份（50%）2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ ,6-二甲苯乙腈；熔点226.7°C（化合物1）。

用相似的步骤也可以制备：

4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基- $\alpha$ -苯基-苯乙腈；熔点189.2°C（化合物2）；

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈；熔点235.1°C（化合物3）；

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈；熔点202.8°C（化合物4）；

$\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基-2-(三氟甲基)苯乙腈；熔点232.8°C（化合物5）；

$\alpha$ , $\alpha$ -双(4-氯代苯基)-2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈；熔点229.9°C（化合物6）；

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -丙基苯乙腈；熔点124.2°C（化合物7）；

$\alpha$ -丁基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈; 熔点 126.3°C (化合物 8);

4-氯- $\alpha$ -[2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯基]- $\alpha$ -甲基-3-(三氟甲基)苯乙腈; 熔点 238.7°C (化合物 9);

2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈; 熔点 184.5°C (化合物 10); 以及

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ ,5-二甲基苯乙腈; 熔点 285.8°C (化合物 11)。

用相似的方法也可以制备:

4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-氟- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈; 熔点 212.6°C (化合物 12);

2,6-二氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氯代苯基)苯乙腈; 熔点 250.2°C (化合物 13);

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2-(4-氯代苯基)-6-甲基苯乙腈; 熔点 222.8°C (化合物 14);

4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-2,6-二甲基苯乙腈; 熔点 272.3°C (化合物 15); 以及



$\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-2,6-二甲基苯乙腈; 熔点  $259.6^{\circ}\text{C}$  (化合物16)。

按照同样的步骤并使用适当的原料也可以2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈(化合物17);

2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈(化合物18);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-6-甲基苯乙腈(化合物19);

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氟代苯基)苯乙腈(化合物20);

以及

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-甲基-苯基)苯乙腈(化合物21)。

### 实施例12

搅拌一种由12份1-[3-氯-4-(氯(4-氯代苯基)-甲基)苯基]-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮和5.4份氰化铜所组成的混合物并先在 $130^{\circ}\text{C}$ 时加热3小时,然后在 $180^{\circ}\text{C}$ 时加热3小时。冷却后,把沉淀物溶于由三氯甲烷和甲醇(体积比90:10)所组成的混合液中。滤出无机沉淀,在真空中蒸发滤液。将残余物在硅胶上以柱上色层分离法提纯四次,作为洗脱剂首先使用由三氯甲烷和乙腈(体积比90:10)所组成的混合液,其次使用由四氯甲烷和甲醇(体积比93:7)所组成的混合液,然后二次使用由四氯甲

烷和乙腈(体积比95:5)所组成的混合液。将提纯部分收集起来并蒸发洗脱剂。将残余物在硅胶上以柱上色层分离法(HPLC)进一步提纯,使用由三氯甲烷和甲醇(体积比98:2)所组成的混合液作脱洗剂。收集纯级分并在真空中蒸发洗脱剂。干燥残余物,得到1.3份(11.2%)2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈;熔点196.8°C(化合物22)。

用相似的方法也可以制备:

2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈;熔点290.5°C(化合物23);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)-6-甲基苯乙腈;熔点267.2°C(化合物24);

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氯代苯基)苯乙腈;熔点185.2°C(化合物25);以及

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-甲基苯基)苯乙腈;熔点162.3°C(化合物26)。

按照同样的方法并使用相当量的合适原料也可以制备:

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ ,6-二甲基苯乙腈(化合物27);

4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H))

一基)- $\alpha$ -甲基- $\alpha$ -苯基-苯乙腈(化合物28);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈(化合物29);

2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氯代苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈(化合物30);

$\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基-2-(三氟甲基)苯乙腈(化合物31);

$\alpha$ - $\alpha$ -双(4-氯代苯基)-2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈(化合物32);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -丙基苯乙腈(化合物33);

$\alpha$ -丁基-2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯乙腈(化合物34);

4-氯- $\alpha$ -[2-氯-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)苯基]- $\alpha$ -甲基-3-(三氟甲基)苯乙腈(化合物35);

2,6-二氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-二氧-1,2,4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈(化合物36);

2-氯- $\alpha$ -(4-氯代苯基)-4-(4,5-二氢-3,5-

二氧-1, 2, 4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ , 5-二甲基苯乙腈  
(化合物37);

4-(4, 5-二氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-2(3H)-基)-2-氟- $\alpha$ -(4-氟代苯基)- $\alpha$ -甲基苯乙腈(化合物  
38);

2, 6-二氟-4-(4, 5-二氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ - $\alpha$ -(4-氟代苯基)苯乙腈(化合物  
39);

2-氟-4-(4, 5-二氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氟代苯基)-6-甲基苯乙腈(化合物  
40);

4-(4, 5-二氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-2(3H)-基)- $\alpha$ -(4-氟代苯基)2, 6-甲基苯乙腈(化合物41);

以及

$\alpha$ -(4-氟代苯基)-4-(4, 5-二氢-3, 5-二氧-1, 2, 4-三嗪-2(3H)-基)-2, 6-二甲基苯乙腈(化合物  
42)。

### C) 药理学方面的实施例

一般式 ( I ) 所代表的化合物, 医药上可采用的酸性加成盐及其可能的立体化学异构体形式的强力抗原虫活性由下列试验中获得的数据清楚地证明, 这些数据仅用来表明本发明中所包括的所有化合物具有有用的抗原虫的性能, 而既不将本发明限制于易感染的原虫范围, 也不将本发明限制于一般式 ( I ) 的范围。

#### 实施例 13

##### 对禽艾美球虫的抗球虫病疗效试验概要

用不含抗球虫药的基本商品饲料饲养 Hisex 小鸡。

把 18 天龄的小鸡按二只一组分开。从传染当天 ( 0 天 ) 起直到传染后的第七天 ( 不含第七天 ), 自动供水并任意供给含药的饲料。任意供给由四只鸡组成的二组鸡不含药的饲料以进行传染与不传染的对比。

不含药的饲料是一种不含抗球虫药的基本商品饲料。含药的饲料是用不含药的饲料与适量的试验化合物彻底混合而制得。

在第 0 天给小鸡经口感染  $10^6$  禽艾美球虫 的成孢卵囊。在第五天测定粪便的级数, 分级标准为:

0 = 没有血斑

1 = 1 或 2 个血斑

2 = 3 到 4 个血斑

3 = 多于 5 个血斑

在第七天收集粪便测定卵囊生成量并数出每克粪便的卵囊数 (OPG), 然后将小鸡称重。

在表 1 中第一栏表示与未传染对比组相比的平均相对百分增重。第二栏表示平均粪便级数而第三栏表示平均卵囊数。

表 1

化合物 N O	饲料中试验 化合物的剂量 P P m	平均相对 增 重	平均粪便 级 数	平均卵囊数 (OPG)×1000
1	100	92	0	0
	10	99	0	0
	5	96	0	0
2	100	93	0	0
3	100	94	0	0
	10	92	0	0
4	100	103	0	0
	10	100	0	0
	5	92	1.0	0
5	100	94	0	0
	10	92	0.8	0
6	100	98	0	0
	10	97	1.5	0
10	10	97	0	0
	5	98	0	0
	1	94	0.5	0
*	—	100	0	0
**	—	78	2.9	459
13	1	101	0	0
	0.5	96	0	0
14	1	98	0	0

15	100	99	0	0
	10	99	0	0
16	100	94	0	0
	10	97	0	0
	5	94	0	0
22	100	98	0	0
	10	102	0	0
	5	100	0	0
	1	98	1.0	0
	0.5	97	0.5	0
23	100	98	0	0
	10	101	0	0
	5	98	0	0
	1	102	0	0
	0.5	97	0.1	0
24	100	99	0	0
	10	108	0	0
	5	99	0	0
	1	99	0	0
	0.5	94	0.4	0
25	100	95	0	0
	10	99	0	0
	5	100	0	0
	1	94	0.2	0
26	100	92	0	0

1 0

9 5

0. 5

0

\*=未传染对比组

\*\*=传染对比组



## 实施例 1 4

抗球虫药的抗 acervulina 艾美球虫效力试验的概要

用不含抗球虫药的基本商品饲料饲养 Hisex 小鸡。

把十八天龄的小鸡按 4 只一组分开。从传染当天 ( 0 天 ) 起直到传染后的第七天 ( 不含第七天 ) 自动供水并任意地供给含药饲料。任意供给由四只小鸡组成的二组鸡不含药饲料, 以进行未传染和传染的对比。

不含药饲料是一种不含抗球虫药的基本商品饲料。含药饲料是用不含药饲料与适量的试验化合物彻底混合而制得。

在第 0 天给小鸡经口腔接种 2.16 · acervulina 艾美球虫的形成孢子的卵囊。在第四和第五天测定粪便级数并分级:

0 = 正常

1 = 粪便略软

2 = 白色的水泻

3 = 粘性的粘肮泻

在第五和第六天, 收集粪便来测定卵囊的生成量并数出每克粪便的囊数 ( OPG ), 然后将小鸡称重。

在表 2 中, 第一栏表示与未传染对比组相比的平均相对百分增重。第二栏表示平均粪便级数而第三栏表示平均卵囊数。

表 2

化合物 N O	饲料中试验 化合物的剂量 P P m	平均相对 增 重	平均粪便 级 数	平均卵囊数 (OPG) × 1000
1	1 0 0	8 1	0. 4	0
*	—	1 0 0	0	0
**	—	7 3	2. 8	3 5 6

3	100	98	0	0
	10	84	1.1	147
4	100	97	0	0
	10	86	1.1	35
	5	92	1.0	0
5	100	94	0	0
6	100	91	0	3
10	100	85	0.2	0
	10	85	0.3	14
	5	90	1.2	33
12	100	97	0.3	0
13	100	97	0	0
	100	97	0.3	28
	5	94	0.3	14
	1	93	0.3	55
14	100	99	0	0
	10	102	0	5
15	100	99	0	0
	10	95	0.5	44
16	100	94	0	0
	10	91	0.1	20
22	100	94	0	0
	10	91	0.2	11
	5	101	0	23
23	100	99	0	0
	10	99	0	0
	5	102	0	6

	1	100	0	29
	0.5	90	0.7	17
24	100	98	0	0
	10	92	0	10
	5	96	0	0
	1	92	0.5	44
25	100	98	0	0
	10	97	0.1	36

\* = 未感染对比组

\*\* = 感染对比组

## 勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说 明 书	1	19,21	各自任意 (全文同)	各自独立地 (全文同)
		1 3	- 2 ( 3 <sub>H</sub> ) 基 ) (全文同)	- 2 ( 3 <sub>H</sub> ) - 基 (全文同)
	2	6	环 c ( 字迹模糊 不清 )	环 c , - 6
		1 8	/ 或 b 位	/ 或 6 位
	3	1 9	( 4 - 氯化苯	( 4 - 氯代苯
		2	而制得的	而制得的二酮
		5	及三唑二酮	及三嗪二酮
	4	1 2	} E'	} E'
		8		
	6	1 2	$\alpha$ -巯基乙酸	$\alpha$ -硫基乙酸
		8	金属硝酸盐, 例 如硝酸	金属亚硝酸盐例如亚 硝酸
		1 3	美国专利 NO. 3912723 中	美国专利 NO. 4,005,218 中
		14与 15之 间	( 漏 )	化学式 VI 的三嗪二酮 类化合物可按美国专 利 NO. 3,912,723 所 述的步骤来制备

## 勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说 明 书	8	5, 8	抗球虫药	抑球虫剂
		6	和抗球虫活性	和抑球虫活性
	9	1 0	( 2 - 氢 - 4 -	( 2 - 氯 - 4 -
		1 0	2 5 ) 苯基丁 - 4 -	) 苯基] - 4 -
	12	1 0	甲基) 苯乙、2 份	甲基) 苯乙腈、2 份
		1 5	) 苯基丁 - $\alpha$ -	) 苯基] - $\alpha$ -
	1 3	1 6	甲基苯; 熔点	甲基苯乙腈; 熔点
		5	- $\alpha$ , 6 - 二甲	- $\alpha$ , 5 - 二甲
	1 4	15 与		[ 2 - 氟基 - 2 - [
		16	( 漏 )	[ 4 - ( 1 - 氟基 -
	1 5	16		1 - 苯乙基) 苯基]
		1 7	- ( 4 - 氯化苯	亚肼基乙酰基] 氨基
	1 7	5	基) -	甲酸乙酯( 中间体 45)
		5	( 三氟甲基) 苯	- ( 4 - 氯代苯基) -
	1 7	7	基)	( 三氟甲基)
7		2 - 3 - 氯	2 - [ 3 - 氯	
1 8	1-2	- 1, 2, 4, 5 - 三	- 1, 2, 4 - 三嗪 -	
	2 5	嗪 -	甲基] 苯基] -	
	2 5	甲基丁基苯基] -	甲基] 苯基] -	

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说 明 书	1 9	1 3	乙基〕—2,	乙基〕苯基〕—2,
	2 0	1 6	—甲基苯基乙基〕	—甲基苯基〕—
		2 4	—	
		2 4	2—3—氯—	2—〔3—氯—
	2 2	2	于15分钟的	于5分钟的
	2 7	4—5	也可以2—氯—	也可以制备:
			$\alpha$ —(4—氯代	2—氯— $\alpha$ —(4—
			苯基)—4—	氯代苯基)—4—
		1 8	由12份1—〔	由12份2—〔
	3 0	1 3	)2, 6—甲基	)2, 6—二甲基
	3 1	1 5	经口感染 $10^9$	经口接种 $10^9$
		9	} 不含抗球虫	} 不含抑球虫
	3 5	3, 7		
		1 4	3 = 粘性的粘肮泻	3 = 粘状粘液样泻
	2 1	} 化合物 NO	} 化合物号	
3 2	2			
权 利 要 求 书	1	5, 7, 8	各自任意	各自独立地
			(全文同)	(全文同)
		1 6	则可在有一种	则可任意地在一种
		8	} 或可能用	} 或可任意地用
5	4			

### 勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后	
权利要求书	4	6	或可能用	或可任意地用	
		1 5	氰基, C <sub>1</sub> -。烷氧 基羰基或酰氨基	氰基。	
	3	1 6	} 要求 7 所述	}	要求 1 所述
		1 8			
	2	1 5	1 5	$E^1-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-L \text{ (VIII-a)}$	$NC-CH_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-L \text{ (VIII)}$
		1 6	1 6	一是卤离子, L 是	一是卤化物, L 是
		5, 8, 11	5, 8, 11	工艺方法, 其中	工艺方法, 制备一种 化合物, 其中