



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D 279/08

C07D 417/12

A61K 31/54

[11] CN 86 1 03603 A

CN 86 1 03603 A

[43] 公开日 1987年1月21日

[21] 申请号 86 1 03603

[22] 申请日 86.5.28

[30] 优先权

[32] 85.5.29 [33] 美国 [31] 738,805

[71] 申请人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州纽约东第四十二街235号

[72] 发明人 约瑟夫·乔治·隆巴迪洛

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 罗才希

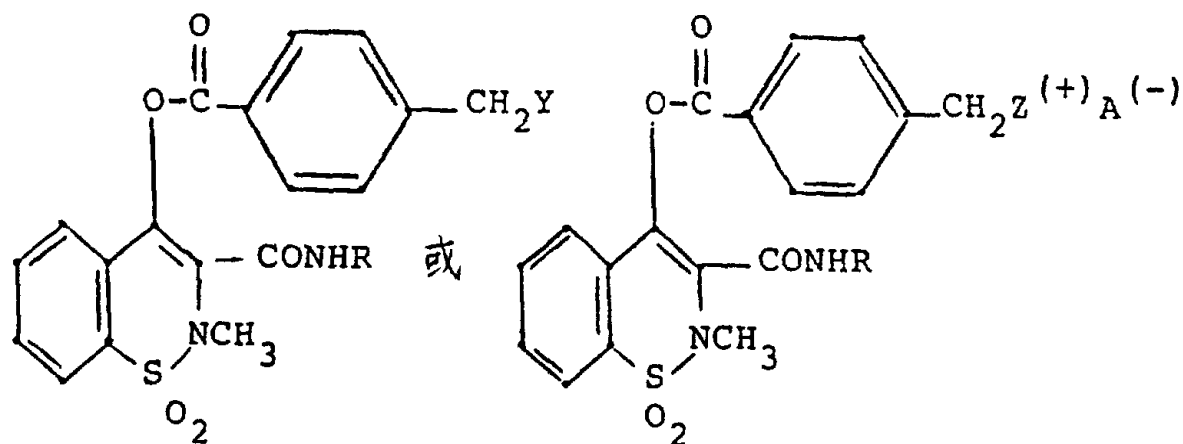
[54] 发明名称 苯并噻嗪二氧化物的衍生物的制备方法

[57] 摘要

制备了一些新的4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1,1-二氧化物的对-氨基甲基苯甲酰衍生物及一些其他密切相关的已知的Oxicam化合物。这些特殊的化合物作为已知的消炎和镇痛Oxicam类药的前体药物形式,在治疗上是有用的。提供了从已知的起始原料制备这种化合物的方法。

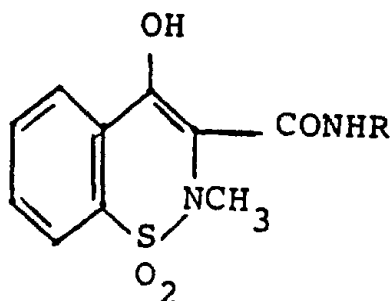
242/87101051/20

1. 结构式如下的化合物或其药物中可用的酸的加成盐的制备方法。

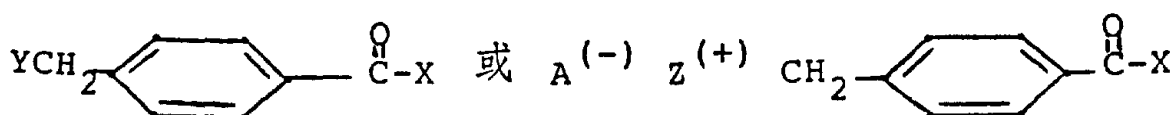


这里 R 是 2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氟-2-吡啶基、6-氯-2-吡啶基、5-甲基-3-异噁唑基或 2-噻唑基；Y 是 N，N-二烷基氨基（每个烷基部分含高达 3 个碳原子）、N-甲基-N-苄基氨基、N-乙基-N-苄基氨基、N-甲基-N-(β-苯基乙基)氨基、N-乙基-N-(β-苯基乙基)氨基、N-甲基-N-环烷基氨基及 N-乙基-N-环烷基氨基（每个环烷基部分含高达 6 个碳原子）、N-甲基-N-苯基氨基、N-乙基-N-苯基氨基、N-甲基-N-(对-氯苯基)氨基、N-乙基-N-(对-氯苯基)氨基、N-甲基-N(N', N'-二甲基甲酰胺基甲基)氨基、N-甲基-N(N', N'-二乙基甲酰胺基甲基)氨基、吡咯烷基、哌啶基、2-甲基哌啶基、2-乙基哌啶基、高哌啶基、1-氮杂环辛基、N-甲基哌嗪基、吗啉代式硫代吗啉代；Z 是 吡啶鎓、2-甲基吡啶鎓、3-甲基吡啶鎓、4-甲基吡啶鎓、2,6-二甲基吡啶鎓、2,4,6-三甲基吡啶鎓、3-乙基吡啶鎓、4-乙基吡啶鎓、3-乙基-4-甲基吡啶鎓、4-乙基-2-

甲基吡啶鎓或5-乙基-2-甲基吡啶鎓，和A是药物学上可接受的阴离子。本工艺的特征是结构式如下的Oxicam化合物（这里的R如前



所述）与结构式如下的酰卤化合物或其盐酸加成盐（这里的Y、Z及A分别如前所述，X则是氯或是溴）的反应。



2. 如权利要求1要求的方法。其特点是至少要用与母体Oxicam起始原料等克分子当量的酰卤化剂这一事实。

3. 如权利要求1要求的方法。其特点是所述的反应是在一反应惰性的有机溶媒里，在实际无水的条件和至少等当量的适当的标准碱的参加下进行的这一事实。

4. 如权利要求3要求的方法。其特点是所述的反应在约0℃到约50℃的温度下进行，反应时间约1.5到大约125小时这一事实。

5. 如权利要求3要求的方法。其特点是所述的溶媒是一个卤代低分子烃，而所述的标准碱是三级胺这一事实。

6. 如权利要求1要求的方法。其中制备的化合物是2-甲基-4-[4-(吗啉代甲基)-苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1,1-二氧化物。

7. 如权利要求1要求的方法。其中制备的化合物是2-甲基-

4 - [4 - (哌啶子基甲基) - 苯甲酰氧] - N - (2 - 吡啶基) - 2 H - 1, 2 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1, 1 - 二氧化物。

8. 如权利要求 1 要求的方法。其中制备的化合物是 2 - 甲基 - N - (6 - 甲基 - 2 - 吡啶基) - 4 - [4 - (哌啶子基甲基) 苯甲酰氧] - 2 H - 1, 2 - 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1, 1 - 二氧化物。

9. 如权利要求 1 要求的方法。其中制备的化合物是 2 - 甲基 - 4 - [4 - (4 - 甲基哌嗪子基甲基) 苯甲酰氧] - N - (吡啶基) - 2 H - 1, 2 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1, 1 - 二氧化物。

10. 如权利要求 1 要求的方法。其中制备的化合物是 2 - 甲基 - 4 - [4 - (吡啶鎗甲基) - 苯甲酰氧] - N - (2 - 吡啶基) - 2 H - 1, 2 - 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1, 1 - 二氧化物氯化物。

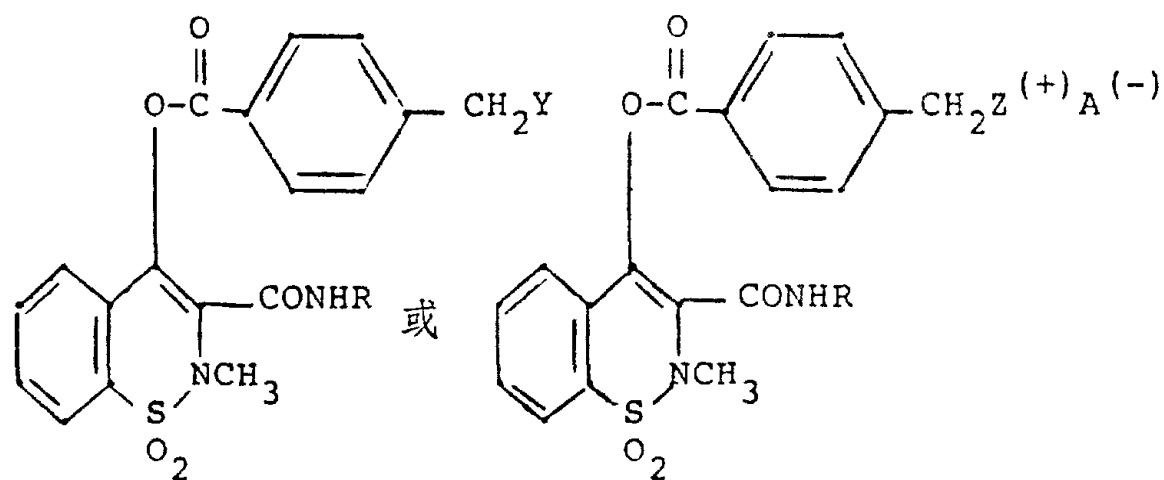
苯并噻嗪二氧化物的衍生物的制备方法

本发明与一些新的有用的苯并噻嗪二氧化物的衍生物有关。更确切地说，它是关于一些新的4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物的对-氨基甲基苯甲酰衍生物及另外一些密切相关的Oxicam类的发明，由于其独特的化学治疗性能这些化合物作为前药具有特殊的价值。

过去，曾做出各种努力以期得到新的更好的抗炎剂。就其大部分来说，这些努力涉及合成和试验各种甾体化合物如皮质激素或酸性的非甾体物质如保泰松、消炎痛及其类似物包括已知的新药炎痛喜康。后者是美国专利NO. 3, 591, 584所阐述和申请了专利的一类消炎/镇痛药N-杂芳环基-4-羟基-2-甲基-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物(称为Oxicams)中的一个，特别是4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物。美国专利Nos. 3, 787, 324、3, 822, 258、4, 180, 662及4, 376, 768中揭示了这类的其他药物。在美国专利NO. 4, 434, 164中对4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物的1,2-乙二胺、单乙醇胺及双乙醇胺盐有专门的阐述并申请了专利。因为这些药物都是不吸潮的,具有高度水溶性的速溶于水的结晶体，所以作为非甾体治疗剂，治疗类风湿性关节炎引起的疼痛炎症，在药物剂

型中有特殊的价值。在美国专利 No. 4,309,427 中揭示了一些新的 4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物及 4-羟基-2-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物的酰基衍生物。这些化合物，特别在通过局部途径给药时，分别用作非甾体治疗剂以减轻包括皮肤炎症在内的各种炎症。然而，在继续探索更多的改进了的消炎/镇痛药中，需要可以口服，同时可溶于稀酸，在酸中稳定，并在一次给予日剂量时治疗效果高的抗关节炎的药物。

根据本发明，现已发现 4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物及其他一些密切相关的已知的 Oxiam 的一些新的对-氨基甲基苯甲酰衍生物作为已知的消炎和镇痛的 Oxiam 类药物的前药，在治疗中是有用的。因此，本发明中的化合物在治疗中作为非甾体治疗剂对于减轻如由类风湿性关节炎引起的那些疼痛的炎症是有用的。例如，本发明中的新的对-氨基甲基苯甲酰衍生物的结构式：



并包括药物学上可用的酸的加成盐。其中 R 是：2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、6-氟-2-吡啶基、6-氯-2-吡啶基、5-

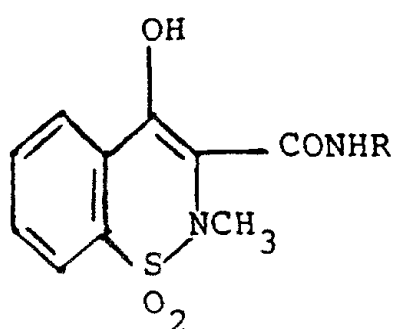
甲基-3-异噁唑基或2-噁唑基；Y是：在每个烷基部分含多至三个碳原子的N，N-二烷基氨基、N-甲基-N-苄基氨基、N-乙基-N-苄基氨基、N-甲基-N-(β-苯基乙基)氨基、N-乙基-N-(β-苯基乙基)氨基、在每个环烷基部分含多至六个碳原子的N-甲基-N-环烷基氨基和N-乙基-N-环烷基氨基、N-甲基-N-苯基氨基、N-乙基-N-苯基氨基、N-甲基-N-(对-氯苯基)氨基、N-乙基-N-(对-氯苯基)氨基、N-甲基-N-(N', N'-二甲基氨甲酰基甲基)氨基、N-甲基-N-(N', N'-二乙基氨甲酰基甲基)氨基、吡咯烷基、哌啶子基、2-甲基哌啶子基、2-乙基哌啶子基、高哌啶子基、1-氮杂环辛基、N-甲基哌嗪子基、吗啉代或硫代吗啉代；Z是：吡啶鎓、2-甲基吡啶鎓、3-甲基吡啶鎓、4-甲基吡啶鎓、2, 6-二甲基吡啶鎓、2, 4, 6-三甲基吡啶鎓、3-乙基吡啶鎓、4-乙基吡啶鎓、3-乙基-4-甲基吡啶鎓、4-乙基-2-甲基吡啶鎓或5-乙基-2-甲基吡啶鎓；和A是药物学上可用的阴离子。

如前所述，本发明中所有的化合物可作为原从中衍生出来的已知的消炎和镇痛的Oxicam类药物的前药形式，在治疗中是有用的。此处所用的“前药”这一术语，适用于那些药物前体的化合物，它们在导入体内和吸收之后，在体内通过某些代谢途径或水解一类过程，释放出该药物来。所以，这些新化合物作为非甾体治疗剂，在治疗疼痛炎症，特别是那些由类风湿性关节炎引起的炎症，有其特殊的价值，这些化合物特别适用于各种不同的药物剂型，包括那些为口服、局部或非肠道使用设计的剂型。而且，本发明中的前药不一般之处是，它们在稀酸中极易溶解（因此极易溶解于胃液中），酸中稳定，作为消

炎/镇痛剂给动物一次日剂量，就显示出高效来。所以，本专利申请的化合物的优先的给药途径是口服，虽然对于这些可溶性化合物，非肠道给药的配制也是很容易的。

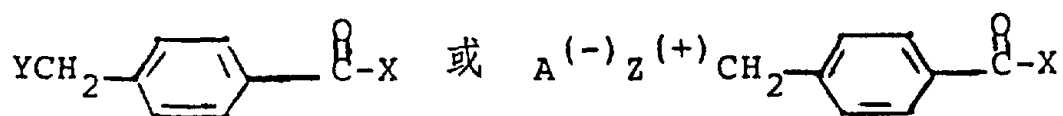
这里特别重要的是本发明中那些典型的优先的化合物，如：2-甲基-4-[4-(吗啉代甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物、2-甲基-4-[4-(哌啶子基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物、2-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4-[4-哌啶子基甲基)苯甲酰氧]-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物、2-甲基-4-[4-(4-甲基-哌嗪子基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物及2-甲基-4-[4-吡啶鎗甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物氯化物，包括他们的盐酸加成盐。这些特殊的化合物,当口服给药或非肠道给药时，治疗许多疼痛炎症特别有效。

在制备本发明中的新化合物的工艺中，其母体Oxicam化合物的结构是：



其中R规定如前，用至少等摩尔当量的、结构式如下的卤化某酸或其

盐酸加成盐来处理：



其中 Y、Z 及 A 各如前规定，而 X 则或是氯或是溴。此反应在一个反应惰性的有机溶媒里，在基本无水的条件和至少由等当量适当的标准碱的存在下正常进行。虽然通常最方便是在降低了的温度，如 0 - 10 °C 下，将反应物合并在一起之后，在室温左右进行反应，但一般来说此反应是从约 0 °C，直至约 50 °C 下进行约 1.5 至约 125 小时。虽然任何惰性有机溶媒都可以使用，但一般最好使用下述溶媒如芳香烃类、卤代低级烃类、低级烷基酮类、低级烷烃羧酸的低级烷基酸类、低级二烷基醚类、二氧六环及四氢呋喃。较好的芳香烃类包括：苯、甲苯及二甲苯；较好的卤代低级烃类包括：二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷及均四氯乙烷；较好的低级烷基酮类包括：丙酮、甲乙酮及甲基异丁基酮；较好的低级烷基酯类包括：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酸甲酯及丙酸乙酯；而较好的低级二烷基醚类包括：乙醚、异丙醚及正丁醚。用于此工艺的适当的标准的碱包括：碱金属和碱土金属的氧化物、碳酸氢盐及碳酸盐，为氧化镁、碳酸氢钠、碳酸钠及碳酸镁，也包括叔胺类如：三乙胺、N，N - 二甲基苯胺及吡啶。应该注意，所用的标准碱的量必须足够中和在反应中形成游离出来的卤氢酸。最好用三乙胺，因为它很容易以不溶性固体卤氢酸盐沉淀的形式从反应混合物中除去。

此反应可以方便地用薄层色谱法跟踪，以此决定足以完成反应的反应时间，同时避免不必要的加热的耗费及可以增加付产物量和降低

收率的过长的反应时间。

制备本发明中的新的 4 - 酰氧基 - 2 - 甲基 - N - (2 - 吡啶基) - 2 H - 1 , 2 - 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1 , 1 - 二氧化物衍生物所需的起始原料都是已知的化合物。例如, 4 - 羟基 - 2 - 甲基 - N - (2 - 吡啶基) - 2 H - 1 , 2 - 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1 , 1 - 二氧化物 (炎痛喜康) 、 4 - 羟基 - 2 - 甲基 - N - (6 - 甲基 - 2 - 吡啶基) - 2 H - 1 , 2 - 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1 , 1 - 二氧化物及 4 - 羟基 - 2 - 甲基 - N - (2 - 噻唑基) - 2 H - 1 , 2 - 苯并噻嗪 - 3 - 碳酰胺 1 , 1 - 二氧化物, 包括它们从易得的有机原料的合成, 都在 Lombardino, J. G. 的美国专利 No.

3, 5 9 1, 5 8 4 及 Journal of Medicinal Chemistry (药物化学杂志) 1 6 卷第 4 9 3 页 (1 9 7 3 年) 上全面地讲述了。在本发明工艺中作为起始原料所要求的其他密切相关的 Oxica_m 类化合物可以用一些方法容易地得到, 而这些方法已为对此技术精通的人所熟知, 例如参阅与其他 Oxica_m 有关的专利, 其常被引述在当时的说明书的背景部分里。

另一方面, 在本发明此处所述的工艺中用作酰化剂的酰卤化合物, 它们本身是新的化合物, 其可以用一个适当的卤化剂, 如亚 硫酰氯或亚硫酰溴、或草酰 (二) 氯, 根据有机合成的经典方法, 如后面此说明书的实验部分有较详细地阐述的那样 (见制备 N - Y), 处理相应的 4 - 氨基甲基苯甲酸或其氨 卤酸加成盐来制备。大部分 4 - 氨基甲基苯甲酸类化合物也是新化合物, 它们可以由已知的 α - 氯 - 对甲基苯甲酸与相应的有机胺, 按照标准的有机工艺, 如在后面此说明书实验部分的开头部分更加详细地阐述的那样 (见制备 A - M) 来反应得

到。

本发明中的 Oxicam 前药都可作为抗关节炎药物用于治疗。例如 2-甲基-4-[4-(哌啶子基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物, 是本发明中一个有代表性的较好的药物, 在标准的角叉菜胶诱发的大鼠足水肿试验中〔由 Winter, C. A, 等在 Proc. Exp. Biol. Med., 第 111 卷, 544 页 (1962) 中叙及〕, 呈现出抗炎活性, 在此试验中发现, 当口服给药 32 毫克/公斤时, 47% 的肿胀受到抑制。这里所说的对氨基甲基苯甲酰类衍生物还呈现出另外的优点。例如 2-甲基-4-[4-(哌啶子基甲基)-苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1, 2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1, 1-二氧化物在大鼠中有 84% 的生物利用度值, 可溶于稀酸, 并在稀酸中 37℃ 下可稳定 24 小时以上, 此外, 作为消炎/镇痛药, 对动物, 在一次日剂量的基础上, 就有高效。本发明的其他前药也给予相似的结果。

这里所说的本发明的 Oxicam 类前药可以通过口服、非肠道或局部途径给药。虽然根据接受治疗的患者的重量、条件及所选择的给药途径, 给药的剂量要随之改变, 但一般来说, 这些化合物的最合乎需要的日剂量范围大约在 5.0 - 1000 毫克之间。然而最希望使用的剂量是在每日每公斤体重约 0.08 毫克 - 16 毫克范围内。但是根据所处置的动物的种类及其对所用药物的个体反应、以及所选择的药物配方的类型和给药的周期及间隔, 仍然可发现一些变化。在有些实例中低于前述范围低限的剂量还可能较适宜量多; 然而在其他情况下, 可以用更大的剂量而没有导致任何有害的付作用, 但这种较高的剂量

首先要在一天内分成几个较小的剂量给药。

本发明的 Oxiam 类前药可以单独给药，也可以与前面指出的三种途径的任何一种的药物学上可用的载体合用。特别是，本发明中的新的治疗剂可以多种不同的剂型给药，即他们可以与片剂、胶囊、糖锭剂、锭剂、硬糖、散剂、喷雾剂、霜剂、敷膏、栓剂、凝胶剂、糊剂、洗剂、软膏、水悬浮剂、注射液、配剂、糖浆及其类似物的药物学上可用的惰性的多种载体合用。这些载体包括固体稀释剂及填充剂、无菌水相介质及各种无毒有机溶媒等。而且，口服的药用组合物可适当地甜化和/或加味。一般，本发明中的这些治疗上有效的化合物在这些剂型中浓度约在0.5-90%（按重量计）范围内。

用于口服给药，片剂含有的各种赋形剂，如微晶纤维素、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙及甘氨酸可与各种崩解剂，为淀粉，最好是玉米、马铃薯或木薯淀粉、藻酸及一些复合硅酸盐，与颗粒粘合剂，为聚乙烯吡咯烷酮、明胶及阿拉伯胶一起使用。另外，滑润剂如硬脂酸镁、硫酸月桂基钠及滑石粉常用于制片剂。相似类型的固体组合物也可用作明胶胶囊的填充剂；较好的物料还包括乳糖及高分子量的聚乙二醇。当要制备口服水悬浮液或配剂时，有效成分可与各种甜味剂或矫味剂、着色剂或染料，需要时还有乳化剂和（或）悬浮剂，与一些稀释剂如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种类似结合剂合用。

用于非肠道给药，可用这些 Oxiam 类前药或在芝麻油或花生油中或在丙二醇水溶液中的溶液。必要时该水溶液应适当地用缓冲液处理（ $\text{pH} > 8$ ），并应先使液体稀释剂等渗。这些水溶液适于静脉注射的目的；油溶液适于关节内、肌肉和皮下注射的目的。此外，根据标准的制药实践，在治疗皮肤和眼部炎症时，上述的 Oxiam 类前药也可局

部给药最好制成霜剂、凝胶剂、糊剂软膏和溶液及其类似物。

本发明的化合物的抗炎活性在前面提到的标准的角叉菜胶诱发的大鼠足水肿试验中得以证明。在此试验中，抗炎活性由雄性白化病大鼠（重150-190g）的后爪对足底注射角叉菜胶后的反应，水肿生成的抑制百分率来测定。一般药物以水溶液的形式口服给药，一小时以后注射1%角叉菜胶悬浮水溶液。注射角叉菜胶之初及注射后三小时，测量注射爪的体积以确定水肿的形成。注射角叉菜胶三小时后的体积的增加就是个体的反应。如果药物处理的动物（每组六只大鼠）与一个只服用赋形剂的对照组的反应差别，与标准化合物为保泰松口服给药33毫克/公斤的结果相比是显著的，就认为化合物是有效的。

制 备 A

在氮气下，室温（约 20°C ），将 11.24 克（0.32 摩尔）哌啶（13.05 毫升）溶于 100 毫升乙醇中的溶液在 30 分钟内滴加到 51.2 克（0.3 摩尔） α -氯-对-甲基苯甲酸在 500 毫升乙醇中的很好地搅拌的悬浮液中。生成的溶液回流 22.5 小时，然后冷却至室温。真空除去溶媒，生成琥珀色的胶状物。用 150 毫升 3 N 氢氧化钠水溶液处理胶状物得到黄色溶液，用乙醚提取三次。碱水层在冰水浴中冷却，用 65 毫升浓盐酸酸化，结果生成了白色固体沉淀，冷却下搅拌 15 分钟，过滤，用少量水洗涤，空气干燥过夜，得到 77.71 克类白色固体。将此粗产物与 1500 毫升热异丙醇研磨 5 分钟，过滤，干燥，就得到了 31.44 克（41%）纯的 4-（哌啶基甲基）苯甲酸盐，m.p. $290-292^{\circ}\text{C}$ （分解）。其后从异丙醇母液中回收出来的纯的产品（产量 18.85 克），使最后产物的总产量达到 50.29 克（66%）。此纯产品经薄层色谱法、红外吸收光谱及元素分析检定。

分析 计算值 对 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ C, 61.06; H, 7.09; N, 5.48。

实验值: C, 60.92; H, 6.99; N, 5.34。

制 备 B

在氮气下，室温（约 20°C ），将 38.3 克（0.44 摩尔）吗啉（38.1 毫升），在 20 分钟内加到 17.1 克（0.10 摩尔） α -氯-对-甲基苯甲酸在 200 毫升乙醇中的很好地搅拌的悬浮液中。生成的反应混合物回流 23 小时，然后冷却至室温。真空蒸除溶媒得到一带油的棕色固体。用 100 毫升 3 N 氢氧化钠水溶液处理此固体，

生成的溶液接着用 100 毫升乙醚提取三次。将碱水层放在冰浴里冷却，用浓盐酸酸化，过滤得到棕色的固体（产量 24.7 克），在 271-273 °C 熔化。此固体用约 300 毫升热乙醇结晶得 11.85 克（46%）纯 4 -（吗啉代甲基）苯甲酸盐盐酸，m. P. 274-276 °C。此纯产品用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{12}H_{15}NO_3 \cdot HCl$

C, 55.93; H, 5.87; N, 5.43

实验值 C, 55.50; H, 6.27; N, 5.31

制 备 C

在氮气中室温（约 20 °C）下，将含有 44.1 克（0.44 摩尔）N - 甲基哌嗪 50 毫升乙醇溶液滴加到很好地搅拌的 17.1 克（0.10 摩尔） α - 氯 - 对 - 甲基苯甲酸在 150 毫升无水乙醇的悬浮液中。生成的反应混合物回流 16 小时，然后冷却至室温。冷却了的反应混合物真空浓缩，将这得到的残留物在 100 毫升乙醚和 100 毫升 3N 氢氧化钠水溶液间分配。分离出来的水层然后用 100 毫升乙醚洗三次，在冰水浴里冷却，然后用浓盐酸酸化。滤出生成的固体，风干。再用 150 毫升沸腾的异丙醇一起研磨，搅拌 2 分钟，趁热过滤、干燥，得到 9.4 克（35%）纯 4 -（4 - 甲基哌嗪子基甲基）苯甲酸二盐酸盐半水合物，m. P. 310-312 °C。纯的产品用薄层色谱法，红外吸收光谱以及元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{13}H_{18}N_2O_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$:

C, 49.37; H, 6.69; N, 8.86;

实验值: C, 49.41; H, 6.37; N, 8.70.

制 备 D

在氮气中室温（约 20°C ）下，将 17.0 克（ 0.15 摩尔）2-乙基哌啶在廿分钟内滴加到很好地搅拌的含有 11.9 克（ 0.007 摩尔） α -氯-对-甲基苯甲酸在 140 毫升乙醇悬浮液中。生成的反应混合物回流 23 小时，然后冷却至室温。真空除去溶媒得到类白色的固体。将此固体溶解在 100 毫升 3 N 氢氧化钠水溶液中形成一浑浊溶液，加入 50 毫升水稀释，用 75 毫升乙醚提取三次。水层在冰水浴内冷却，小心地用 30 毫升浓盐酸酸化，然后在冷却下搅拌 20 分钟，这样就生成了黄色的油状物。分离出油状物，溶解在异丙醇中，真空浓缩后溶液得到粘的白色固体，用约 20 毫升乙醇研磨得到白色固体（产量 27.5 克），在 $243 - 245^{\circ}\text{C}$ 熔化。此产品被指定为部分 A。

从剩下的水层中最后沉淀出来的固体，通过过滤收集得到纯白色固体产品（产量 33.5 g ），在 $242 - 244^{\circ}\text{C}$ 熔化。此产品为部分 B。

部分 A 和 部分 B（两者都是微不纯的产品）合并（总产量 6.10 克），用约 100 毫升乙醇重结晶，得到 3.05 克（ 15% ）纯 4-（2-乙基哌啶子基甲基）-苯甲酸盐酸盐， $m. P. 247 - 248^{\circ}\text{C}$ 。此纯产品用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法、红外吸收光谱及元素分析来检定。

分析 计算值 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$:

C, 63.48 ; H, 7.81 ; N, 4.93 ;

实验值: C, 63.19 ; H, 7.76 ; N, 5.15 。

制 备 E

在氮气中室温(约 20°C)下, 将 17.5 克 (0.155 克分子) 环庚烷基亚胺在廿分钟内加入到很好地搅拌的含有 11.98 (0.07 克分子) α -氯-对-甲基苯甲酸在 140 毫升乙醇悬浮液中。生成的溶液回流 27.5 小时, 然后冷却至室温。在室温下静置 64 小时。真空除去溶媒, 生成桔色胶状物。用 100 毫升 3 N 氢氧化钠水溶液处理胶状物得一浑浊溶液, 此溶液用 100 毫升乙醚提取三次。此碱水层倒入含有 30 毫升浓盐酸和 50 克冰的冷的混合物中。然后, 生成的混合物在冷却下搅拌 30 分钟。在此之后可以观察到生成的不溶性油状物分离出来了。将水层从油状物中倾析出去, 然后真空浓缩得到腊状白色固体。此固体用约 50 毫升乙醇洗涤两次, 风干得到 38.15 克类白色固体。用 400 ml 热乙醇洗涤此固体以除去不溶性无机物。乙醇滤液浓缩至体积约为 175 毫升, 在冰箱中放置 16 小时以形成结晶。过滤收集到生成的粉红色-白色结晶产物 23.2 克 (12%), 是纯的 $4-(1\text{-氮杂环辛基甲基})$ 苯甲酸盐酸盐四分之一水合物, $m. P. 224-226^{\circ}\text{C}$ 。外加的后来从乙醇母液中回收得到纯的产物(产量 9.85 克), 使最后产品的总产量达到 12.17 克 (61%)。此纯产品用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法、红外吸收光谱及元素分析来检定。

分析 计算值 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$:

C, 62.49 ; H, 7.87 ; N, 4.86 ;

实验值: C, 62.53 ; H, 7.63 ; N, 4.85 。

制 备 F

将含有 17.1 克 (0.10 摩尔) α -氯-对-甲基苯甲酸的

15.0克(0.33摩尔)二甲胺及200毫升乙醇的混合物放在一个500毫升的不锈钢容器中,此密闭的容器放入已加热到90℃的油浴内,然后整个系统在85-90°,加热21小时。然后在冰浴中冷却此反应物一小时,然后打开钢罐,滤除少量不溶性白色固体。滤液真空浓缩,得到腊状类白色带少量油的固体。残留物溶于50毫升3N氢氧化钠水溶液,再用50毫升乙醚提取三次。冷却碱水层,用135毫升浓盐酸酸化。生成的悬浮液在冷却下搅拌30分钟,然后过滤得到一米色固体(产量15.1克),这不是所要的产物。滤液真空浓缩生成固体残留物,用约40毫升乙醇洗涤,真空干燥,得到类白色固体物质。此固体物在乙醇中重结晶,得到2.63克(12%)纯的4-(N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酸盐盐酸盐 $\frac{1}{2}$ 水合物, m. p. 225℃(分解)。此纯产品用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法,红外吸收光谱,还有元素分析来检定。

分析 对 $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$:

计算值 C, 54.55; H, 6.64; N, 6.36;

实验值: C, 54.26; H, 6.61; N, 6.46。

制 备 G

在氮气中室温(约20℃)下,将32.2克(0.44摩尔)二甲胺在廿多分钟内滴加到很好地搅拌悬浮有17.1g(0.1摩尔) α -氯-对-甲基苯甲酸在200毫升乙醇中。生成的反应物回流17小时,然后冷却至室温。真空除去溶媒得到油-固体混合物。将后来的残留物溶于50毫升1N氢氧化钠水溶液中,用约50ml乙醚提取。碱水层用3N盐酸酸化至pH 3.0,减压浓缩生成的酸性溶液,最后得到粗的米色固体产物。此产物然后用大约300毫升乙醇溶出,

过滤除去不溶的氯化钠，再真空浓缩滤液，得到粗的白色固体（产量 3.35 克）。此固体在大约 50 毫升异丙醇中重结晶，过滤得到 1.50 克物料，在 140 - 160 °C 熔化（部分 A）。从母液中回收另一部分 1.8 克产品，在 125 - 140 °C 熔化（部分 B）。部分 A 与部分 B 合起来，溶于 175 ml 异丙醇，然后将此醇溶液浓缩至 125 毫升，过滤得到结晶性产品，产量 1.30 克（54%），纯的 4 - (N, N - 二乙基氨基甲基) 苯甲酸盐酸盐，m. P. 191 - 193 °C [Annalen der Chemie 310 卷，207 页（1900）报导的文献熔点 185 °C]。此纯产品用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法及红外吸收光谱来检定。

制 备 H

在氮气中室温（约 20 °C）下，将 2.5 克（0.185 摩尔）N - 甲基 - N (β - 苯基乙基) 胺在 50 毫升无水乙醇的溶液加入到很好地搅拌的含有 1.43 克（0.084 摩尔）α - 氯 - 对 - 甲基苯甲酸的 200 毫升无水乙醇悬浮液中。生成的反应混合物回流 18 小时，然后冷却至室温。真空浓缩冷却了的反应混合物。生成的残留物在 100 毫升 3 N 氢氧化钠水溶液和 100 毫升乙醚中分配三次。碱水层在冰浴里冷却，然后用浓盐酸小心地酸化，生成白色固体沉淀。过滤得到此沉淀，然后在乙腈中剧烈搅拌 30 分钟。过滤此混合物、干燥，最后得到 2.026 克（79%），4 - [N - 甲基 - N - (β - 苯基乙基) 氨基甲基] 苯甲酸盐酸盐，m. P. 268 - 269 °C，白色结晶性粉末。此产物用薄层光谱法及红外吸收光谱来检定。不用任何进一步精制而直接用于下一步反应。

制 备 I

在氮气中室温（约 20℃）下，将含有 27.7 克（0.245 摩尔）N-甲基-N-环己基胺在 50 毫升无水乙醇溶液滴加到很好地搅拌的悬浮有 20.0 克（0.117 摩尔） α -氯-对-甲基苯甲酸的 150 毫升无水乙醇中。生成的反应混合物回流 20 小时，然后冷却至室温。真空浓缩已冷却的反应混合物。残留物在 100 毫升乙醚和 100 毫升 3 N 氢氧化钠水溶液间分配，分离出碱水层，用乙醚提取三次，在冰水浴内冷却后，再以浓盐酸小心地酸化至 pH 1.0，这样就生成了油状物。生成的油/水系统与 200 毫升二氯甲烷剧烈搅拌。然后，在水有机系统二层之间产生了一小油类。分离出油状物，与乙醚一起研磨，最后生成了白色固体产物。抽滤收集此产物，与热异丙醇一起研磨，再过滤，干燥后得到 13.5 克（41%）纯的 4-(N-甲基-N-环己基氨基甲基)苯甲酸盐盐酸盐水合物，m. p. 266-268℃。此纯的产品用薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析，计算值 对 $C_{15}H_{20}NO_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ ：

C, 59.89; H, 7.37; N, 4.66;

实验值：C, 59.67; H, 7.14; N, 4.45。

制 备 J

在氮气中室温（约 20℃）下，将 30 克（0.2125 摩尔）4-氯-N-甲基苯胺在 50 毫升无水乙醇溶液滴加到很好地搅拌的悬浮有 15.4 克（0.0905 摩尔） α -氯-对-甲基苯甲酸在 150 毫升无水乙醇中。生成的混合物回流 20 小时，然后冷却至室温。真空浓缩已冷却的反应混合物。残留物在 100 毫升乙醚 100 毫升

3 N 氢氧化钠水溶液间分配。分离出碱水层，用乙醚提取三次，然后在冰水浴内冷却，用浓盐酸小心地酸化到 pH 1.0，生成淡黄一白色固体沉淀。抽滤收集得到沉淀，与热异丙醇一起研磨，再过滤、干燥，最后得到 16.0 克 (64%) 纯的 4 - [N - 甲基 - N - (对 - 氯苯基) - 氨基甲基] 苯甲酸，m. p. 188 - 191 °C。此纯产物用薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{15}H_{14}ClNO_2$ 计算：

C, 65.34; H, 5.12; N, 5.08;

实验值 C, 65.28; H, 5.11; N, 4.98。

制 备 K

在一个装有回流冷凝器、机械搅拌、分液漏斗及温度计的 300 毫升四颈圆底烧瓶内，加入 40% 甲胺 (24.18 克; 0.28 摩尔) 水溶液 (61 毫升)，在冰/水/盐浴内冷至 5 °C。在 30 分钟内，维持反应温度在 0 - 10 °C，滴加入 N, N - 二甲基氯乙酰胺 (24.3 克; 0.20 摩尔)。加完后，反应混合物在 0 - 5 °C 下搅拌 7 小时，放入冰箱过夜 (16 小时)。减压蒸除水分及过量的甲胺。真空蒸馏得到淡黄色油状残留物。在 25 - 30 °C / 20 mmHg 沸腾的馏，分分出 3.4 克后，容器内的物料固化成腊状类白色的固体，将此固体在 125 毫升异丙醇中重结晶。此产物 (产量 19.5 克) 再在 50 毫升乙醇中重结晶，过滤收集到生成的白色结晶性物料，干燥，最后得到 10.4 克 (34%)，纯的 N, N - 二甲基 - 2 - 甲基氨基乙酰胺盐酸盐 $\frac{1}{2}$ 水合物，m. p. 171 - 173 °C。此纯的产物用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_6H_{12}N_2O \cdot HCl \cdot 0.25H_2O$

C, 38.22; H, 8.66; N, 17.83;

实验值: C, 38.31; H, 8.38; N, 18.01。

制 备 L

9.16克(0.06摩尔)N, N-二甲基-2-甲基氨基乙酰胺盐酸盐(从制备K中得到的 $\frac{1}{2}$ 水合物)溶解在24 ml 3 N氢氧化钠水溶液中的溶液在室温(约20℃)下搅拌20分钟。真空浓缩此溶液以除去水分。残留物用约30毫升乙醇洗涤三次,得到油状白色固体。再向此残留物中加入乙醇(40毫升),生成的混合物加热至沸点,然后过滤除去氯化钠。

在氮气中室温(约20℃)下,将上面得到的乙醇滤液,在5分钟的时间内,滴加到很好地搅拌的含有4.43克(0.026摩尔) α -氯-对-甲基苯甲酸的40毫升乙醇悬浮液中。生成的反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后加热至回流。加入20毫升乙醇,再回流18.5小时。最后的反应混合物趁热过滤以除去不溶物。先冷至室温,再真空浓缩,得到油/固体残留物。将此残留物溶解在50毫升3 N氢氧化钠水溶液中,用40毫升乙醚提取二次。将此碱水层倒入带有约35毫升冰水的17.5 ml浓盐酸中,在冰水浴上冷却此混合物后,过滤除去白色固体杂质。真空浓缩滤液,生成的残留物用约30毫升乙醇洗涤,分出溶媒。将得到的白色固体溶解在150毫升热乙醇,过滤除去无机物,减压蒸发滤液得到白色固体产物。然后将此粗产物在约175毫升热异丙醇混合,过滤得到255克(34%)纯的4-[N-甲基-N-(N', N'-二甲基氨基甲酰基甲基)氨基甲基]苯甲酸盐酸盐半水合物,230℃溶化(分解)。其后从异丙醇母液中可回收另外一部分纯的产物(产量1.98克),使最后产

品的总产量达到4.53克(61%), 纯的产物用核磁共振数据、薄层光谱法、红外吸收光谱, 还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$:

C, 52.79; H, 6.82; N, 9.47;

实验值: C, 52.97; H, 6.37; N, 9.35。

制 备 M

在氮气中室温(约20℃)下, 将7.9克(0.10摩尔)吡啶, 在15分钟多的时间内加入到很好地搅拌的8.5克(0.05摩尔) α -氯-对-甲基苯甲酸的100毫升乙醇中。生成的反应混合物回流18小时, 然后冷却至室温。过滤已冷却的反应混合物, 干燥收集到的产物, 最后得到9.72克(78%)纯的1-(4-羧基苄基)吡啶鎓氯化物, m. p. 252-253℃。此纯产物用质谱、核磁共振数据、薄层色谱法、红外吸收光谱, 还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{13}H_{12}ClNO_2$:

C, 62.53; H, 4.84; N, 5.61;

实验值: C, 62.60; H, 4.87; N, 5.66。

制 备 N

在氮气中, 将5.5毫升亚硫酸氯(8.965克, 0.753摩尔)加入到9.21克(0.035摩尔)4-(吡啶子基甲基)-苯甲酸盐(制备A的产物)中, 生成白色悬浮液。反应混合物回流2.75小时, 然后冷却至室温(约20℃)。真空浓缩生成的黄色溶液以除去过量的亚硫酸氯。先用约30毫升苯, 再用约30毫升二氯甲烷洗涤残留物, 得到类白色固体。这样得到的粗制的4-(吡啶子基甲基)苯甲酰氯盐酸盐, 不需精制用于下一步反应, 产物的产量可以假定为

定量的。

制 备 O

在氮气下，将10毫升亚硫酰氯（16.3克，0.137摩尔）加入到1.8克（0.007摩尔）4-（吗啉代甲基）苯甲酸盐盐酸盐（制备B的产物）中；生成淡黄色混合物，回流22小时。真空浓缩生成的浑浊的黄色溶液，以除去过量的亚硫酰氯。用大约10毫升二氯甲烷（一次）洗涤得到的粗制的白色固体残留物，再用约10毫升苯（二次）洗涤，得到白色结晶性固体。用这样的方法，很容易地制得基本纯的1.88克（99%）4-（吗啉代甲基）苯甲酰氯盐酸盐 *m. p.* 227-230℃（分解）。此物料不要进一步精制用于下一步反应。产物的产量接近定量。

制 备 P

在氮气下，将119毫升亚硫酰氯（194克，1.625摩尔）加入到20克（0.065摩尔）4-（4-甲基哌嗪子基甲基）苯甲酸二盐酸盐（制备C中得到的半水合物）中，形成-米色-白色悬浮液。反应混合物回流24小时，然后冷至室温（约20℃）。过滤生成的悬浮液，用乙醚洗涤收集的固体，干燥，最后生成17.0克（81%）纯的4-（4-甲基哌嗪子基甲基）苯甲酰氯二盐酸盐，*m. p.* 260-263℃。

制 备 Q

在氮气下，将1.4克（11.0摩尔）草酰氯的10毫升二氯甲烷溶液，在10分钟内，滴加到很好地搅拌的含有1.4克（5.0毫摩尔）4-（2-乙基哌啶子基甲基）苯甲酸盐盐酸盐（制备D的产物）在25毫升二氯甲烷悬浮液中。生成的反应混合物回流3小时，然后

冷却至室温（20℃左右）。减压蒸发已冷却的无色溶液。用约30毫升苯洗涤生成的残留物两次，分出溶媒，得到白色固体产物。用约50毫升异丙醚研磨此固体，过滤、干燥得到1.55g基本纯的4-（2-乙基哌啶子基甲基）苯甲酰氯盐酸盐，熔点164-166℃。此化合物不要进一步精制，可用于下一步反应。此产品的产量假定是定量的。

制 备 R

在氮气下，将1.9克（0.0154摩尔）草酰氯溶解在15毫升二氯甲烷的溶液，在10分钟内，滴加到20克（7.0毫摩尔）4-（1-氮杂环辛基甲基）苯甲酸盐盐酸盐 $\frac{1}{2}$ 水合物（制备E的产物）在35毫升二氯甲烷中的很好地搅拌的悬浮液中。生成的反应混合物回流3小时，然后冷却至室温（约20℃）。减压蒸发这样得到的粉色溶液。用约30毫升苯洗涤生成的残留物两次，分离出溶媒得到类白色固体。将此固体与约50ml异丙醚一起研磨，然后过滤、干燥得到2.26克基本纯的4-（1-氮杂环辛基甲基）苯甲酰氯盐酸盐，熔点173-175℃。此产物不要进一步精制就可用于下一步反应，产物的产量假定是定量的。

制 备 S

在氮气下，将2.8克（0.022摩尔）草酰氯加入到2.2克（0.01摩尔）4-（N，N-二甲基氨基甲基）苯甲酸盐盐酸盐 $\frac{1}{2}$ 水合物（制备F的产物）在70毫升二氯甲烷的很好地搅拌的悬浮液中。生成的反应混合物回流3.5小时，然后冷却至室温（约20℃）。减压下蒸发得到的无色溶液。用约40ml苯-二氯甲烷（体积比1:1）洗涤生成的残留物二次。分出溶媒，得到白色固体产物。将此固体与

约30毫升乙醚一起研磨，过滤、干燥，最后得到2.15克(92%)纯的4-(N, N-二甲基氨基甲基)苯甲酰氯盐酸盐，熔点187℃。此产物不要进一步精制可就这样用于下一步反应。

制 备 T

在氮气下，将1.5克(0.0118摩尔)草酰氯溶解在5 ml 二氯甲烷中的溶液，在5分多钟内，加入到1.34克(5.0毫摩尔)4-(N, N-二乙基氨基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备G的产物)在25毫升二氯甲烷中的很好地搅拌的悬浮液中。生成的反应混合物回流17小时，然后冷却至室温(约20℃)。减压下蒸发得到的无色溶液。用二氯甲烷洗涤生成的残留物两次，分出溶媒得到白色固体产物。这样就很容易地制得了基本纯4-(N, N-二乙基氨基甲基)苯甲酰氯盐酸盐，其可以不必进一步精制用于下一步反应。产物的产量假定为定量的。

制 备 U

在氮气下，将3.49克(0.0275摩尔)草酰氯(24毫升)加入到4.0克(0.0131摩尔)4-[N-甲基-N-(β-苯基乙基)氨基甲基]苯甲酰氯盐酸盐(制备H的产物)在100毫升二氯甲烷中的很好地搅拌的悬浮液中，生成一个白色的悬浮液。此后者混合物回流2小时。此时，加入另外的7.28克(0.0574摩尔)草酰氯(5 ml)，继续回流外加的5小时。减压下浓缩如此得到的悬浮液近干。生成的剩余物与苯共沸两次，然后与乙醚一起研磨，过滤得到一白色固体产物。这样就制得了基本纯的4-[N-甲基-N-(β-苯基乙基)氨基甲基]苯甲酰氯盐酸盐。此产物可以不要进一步精制就用于下一步反应。产物的产量假定是定量的。

制 备 V

在氮气下，将10.25克(0.10摩尔)亚硫酰氯(7.3毫升)加入到28.3克(0.01摩尔)4-(N-甲基-N-环己基氨基甲基)苯甲酸盐(制备I中得到的为水合物)中。此黄色溶液回流3小时，然后冷却至室温(约20℃)。真空浓缩已冷却的反应混合物，生成的残留物与苯共沸两次，然后与乙醚一起研磨得到一白色固体产物。过滤收集此固体，用乙醚充分洗涤、干燥，得到2.4克(80%)纯的N-(N-甲基-N-环己基氨基甲基)苯甲酰氯酸盐。此产物不要进一步精制可以就这样用于下一步反应。

制 备 W

在氮气下，将10.25克(0.10摩尔)亚硫酰氯(7.3毫升)加入到31.2克(0.011摩尔)4-[N-甲基-N-(对-氯苯基)氨基甲基]苯甲酸(制备J的产物)，生成一个黄色溶液。此混合物回流加热2.5小时，最后冷却至室温(约20℃)。这样得到的反应完了的混合物然后真空浓缩至近干。生成的残留物与苯共沸两次得到一油状物。将此油状物与乙醚一起研磨，抽滤，真空干燥至恒重，得到1.3克(36%)纯的4-[N-甲基-N-(对-氯苯基)氨基甲基]苯甲酰氯酸盐米色结晶性固体。此产物不要进一步精制可用于下一步反应。

制 备 X

在氮气下，将15毫升亚硫酰氯(24.45克，0.205摩尔)加入到1.43克(0.005摩尔)4-[N-甲基-N-(N', N'-二甲基氨甲酰甲基氨基甲基)苯甲酸盐(制备L中得到的半水合物)中，形成黄色悬浮液。此混合物加热回流1.5小时，然后

冷却至室温（约 20℃）。真空浓缩以除去过量的亚硫酰氯得到黄色溶液。生成的残留物与 10 毫升二氯甲烷共沸两次，得到类白色泡沫状物。这样就很容易地制得了基本纯的 4 - [N - 甲基 - N - (N' , N' - 二甲基氨基甲酰甲基) 氨基甲基] 苯甲酰氯盐酸盐，其可不要进一步精制，用于下一步反应。产物的产量假定是定量的。

制 备 Y

在氮气下，将 10 毫升亚硫酰氯（16.3 克，0.137 摩尔）加入到 1.37 克（0.005 摩尔）1 - (4 - 羧基苯甲基) 吡啶鎓氯化物（制备 M 的产物）中，生成一部分溶液。此混合物回流 2.35 小时，然后冷却至室温（约 20℃）。真空浓缩这样得到清彻的黄色溶液，以除去过量的亚硫酰氯。然后，用约 50 毫升苯洗涤生成的残留物（黄色胶状物）两次，分出溶媒得到白色固体产物。这样就很容易地制得了基本纯的 1 - (4 - 氯碳酰苯甲基) - 吡啶鎓氯化物（熔点 201 - 203℃分解）。此产物不必进一步精制就可这样地用于下一步反应。此产物的产量假定是定量的。

实 例 1

在干燥氮气下，9.94克(0.03摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1,1-二氧化物(如美国专利NO.3591584所述制备)溶解于500毫升二氯甲烷的搅拌的溶液，在冰-水浴上冷却，用10.93克(0.036摩尔)三乙胺(15.1毫升)处理。再在5分多钟内，分次加入9.87克(0.036摩尔)4-(哌啶子基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备N的产物)。生成的反应混合物在冷的情况下搅拌15分钟，然后在室温下搅拌19.5小时(约20℃)。将此搅拌的混合物连续用250毫升水提取两次，用250毫升饱和碳酸氢钠水溶液提取两次，用250毫升饱和氯化钠水溶液提取一次。然后，生成的有机层用无水硫酸钠干燥5小时。在过滤除去干燥剂之后，减压蒸发溶媒，最后得到粗制的残余物棕黄色固体。将此残留物与约100毫升乙酸乙酯一起研磨打浆约2小时，然后过滤。此粗制的产品溶解在250毫升乙酸乙酯中，过滤。得到的滤液浓缩至体积约175毫升，在室温下静置，生成白色的固体产物。然后，过滤、干燥，得到6.45克(44%)纯的2-甲基-4-[4-(哌啶子基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1,1-二氧化物，熔点171℃(分解)。此纯的产物用薄层光谱法，红外吸收光谱，还有元素分析多种方法来检定。

分析:

计算值 对 $C_{28}H_{28}N_4O_5S$ 计称:

C, 63.14; H, 5.30; N, 10.52.

实验值 C, 63.08; H, 5.18; N, 10.45.

实 例 2

在干燥氮气下, 17.3克(0.05摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1,1-二氧化物(如美国专利No. 3591584所述制备)溶解在850 ml 二氯甲烷中的搅拌的溶液, 用18.21克(0.18摩尔)三乙胺处理。此溶液在冰水浴内冷却, 在5分多分钟内, 多次加入17.82克(0.065摩尔)N-(哌啶子基甲基)苯甲酰氯盐酸盐处理。生成的溶液在5℃下搅拌20分钟, 然后在室温(约20℃)搅拌1小时。反应混合物连续用250毫升水提取两次, 饱和碳酸氢钠水溶液提取两次, 饱和氯化钠水溶液提取一次。得到的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤、减压蒸发除去溶剂。得到的剩余物与150毫升乙酸乙酯一起研磨, 过滤, 生成23.85克粗制产物。此产物用200毫升氯仿-己烷混合物(体积比1:1)重结晶, 然后得到9.07克(33%)纯的2-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4-[4-(哌啶子基甲基)苯甲酰氧]-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1,1-二氧化物, 熔点178℃(分解)。从滤液中可以回收另外一部分纯的产物, 产量7.4克(27%)。此纯的产物用薄层光谱法、红外吸收光谱, 还有

元素分析多种方法来检定。

分析 计算值 对 $C_{29}H_{30}N_4O_5S$ 计算:

C, 63.72; H, 5.53; N, 10.25;

实验值 C, 63.95; H, 5.61; N, 10.47。

实 例 3

在干燥氮气下, 6.0克(0.018摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1.1-二氧化物溶解在150毫升二氯甲烷中的搅拌的溶液用6.07克(0.06摩尔)三乙胺(8.4毫升)处理。生成的黄色溶液在冰水浴中冷却, 在15分钟多的时间里, 分次加入5.52克(0.02摩尔)4-(吗啉子基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备D的产物)。另外一部分的50毫升二氯甲烷加入到反应混合物中, 在冷的情况下搅拌30分钟, 然后在室温(约20℃)下搅拌19小时。此搅拌的溶液连续用200毫升水提取两次, 用200毫升饱和碳酸氢钠水溶液提取两次, 用饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液真空浓缩成亮黄色泡沫状物。此泡沫状物与100毫升乙酸乙酯一起研磨, 过滤, 得到淡黄——白色固体(产量4.7克), 在177℃熔化(分解)。将此固体溶解在200毫升乙酸乙酯中, 过滤, 得到的滤液浓缩至体积约100毫升, 在室温下静置。过滤收集到生成的结晶性产物为米色固体(产量2.65克), 180℃熔化(分解)。将此产物用约50毫升苯重结晶以进一步纯化, 过滤, 干燥, 最后得到1.45克(15%)纯的2-甲基-4-[4-(吗啉子基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物, 熔点178℃(分解)。此纯的产物用薄层谱法、

红外吸收光谱，还有元素分析多种方法来检定，

分析 计算值 对 $C_{27}H_{26}N_4O_6S$ 计算：

C, 60.66 ; H, 4.90 ; N, 10.48 ;

实验值 C, 60.52 ; H, 4.94 ; N, 10.54 ;

实 例 4

在干燥氮气下，2.07 克（0.006 摩尔）4-羧基-2-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在 20 毫升二氯甲烷中的搅拌的溶液，用 2.00 克（0.0198 摩尔）三乙胺（2.8 毫升）处理。生成的溶液在冰水浴内冷却，在 15 分钟多的时间内加入 1.82 克（0.0066 摩尔）4-(吗啉子基甲基)苯甲酰氟盐酸盐在 30 毫升二氯甲烷中的悬浮液。生成的反应混合物在室温（约 20℃）搅拌 23 小时。此搅动的溶液连续用 50 毫升水提取两次，用 50 毫升饱和碳酸氢钠水溶液提取两次，用 50 毫升饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤。得到的滤液真空浓缩成黄色泡沫状物。此泡沫状物用约 20 毫升乙酸乙酯研磨打浆过夜。过滤此浆状物得到类白色固体（产量 2.56 克），用 150 毫升热乙酸乙酯重结晶。过滤、干燥，最后得到 1.20 克（37%）纯的 2-甲基-N-(6-甲基-2-吡啶基)-4-[4-(吗啉子基甲基)苯甲酰氧]-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物的白色结晶，在 197℃ 熔化（分解）。此纯的产物用质谱、薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析多种方法来检定。

分析 计算值 对 $C_{28}H_{28}N_4O_6S$ 计算：

	C, 61.30; H, 5.14 ; N, 10.21 ;
实验值	C, 60.91 ; H, 5.10 ; N, 10.09.

实 例 5

在干燥氮气下, 13.3克(0.040摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在1000毫升二氯甲烷中的溶液,用18.4克(0.183摩尔)三乙胺(25.5毫升)处理。17克(0.0522摩尔)4-(4-甲基哌嗪子基甲基)苯甲酰氯二盐酸盐(制备P的产物)在500毫升二氯甲烷中的悬浮液分次加入到上面制成的溶液中进行处理。生成的反应混合物在室温下搅拌18小时。此搅拌的混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液提取三次,饱和氯化钠水溶液提取一次。然后有机层用无水硫酸镁干燥。过滤除去干燥剂,减压蒸发溶媒。得到的黄色泡沫状物的残留物然后溶于2升沸腾乙酸乙酯。过滤除去不溶物之后,得到的澄清的滤液浓缩至体积约100毫升,过滤生成的黄色固体产物,干燥,最后生成6.0克(27%)纯的2-甲基-4-[4-(4-甲基哌嗪子基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物±水合物,熔点170-173℃(分解),此纯的产物用核磁共振数据、薄层层析、红外吸收光谱,还有元素分析多种方法来检定。

分析 计算值 对 C₂₈ H₂₉ N₅ O₅ S. O.25 H₂O 计算:

C, 60.91 ; H, 5.39 ; N, 12.69

实验值 C, 60.83 ; H, 5.38 ; N, 12.31.

实 例 6

在干燥氮气下，2.65克（0.0077摩尔）4-羟基-2-甲基-N-（6-甲基-2-吡啶基）-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在150毫升二氯甲烷中的搅拌的溶液用2.48克（0.0246摩尔）三乙胺（3.44毫升）处理。制成的溶液分次加入3.0克（0.0092摩尔）4-（4-甲基噻嗪子基甲基）苯甲酰氯二盐酸盐在50毫升二氯乙烷中的悬浮液处理。结果生成的反应混合物在室温下搅拌约18小时。此搅拌的混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液提取两次，用饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸钠干燥。过滤去干燥剂，减压下蒸发溶剂，得到了桔色的泡沫状物。将此泡沫状物溶于500毫升乙酸乙酯中，过滤，得到的滤液浓缩至体积约50毫升，在室温下静置。过滤收集到生成的白色固体产物、干燥，最后生成300毫克（19%）纯的2-甲基-4-〔4-（4-甲基-噻嗪子基甲基）苯甲酰氧〕-N-（6-甲基-2-吡啶基）-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物 $\frac{1}{2}$ 水合物，熔点：176-177℃。此纯的产物用薄层谱法、红外吸收光谱，还有元素分析多种方法来检定。

分析 计算值：对C₂₉H₃₁N₅O₅S·0.25H₂O计算：

C, 61.52; H, 5.61; N, 12.47;

实验值：C, 61.37; H, 5.63; N, 12.28。

实 例 7

在干燥氮气下，1.32克（0.004摩尔）4-羟基-2-甲基-N-（2-吡啶基）-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在25毫升二氯甲烷的搅拌的溶液中，用1.33克（0.0132摩尔）三乙胺（1.84毫升）处理。制成的黄色溶液在冰水浴

上冷却，在10多分钟内滴加1.45克（0.0048摩尔）4-（2-乙基嘧啶基甲基）苯甲酰氯盐酸盐（制备Q的产物）溶于10毫升二氯甲烷中的溶液。生成的反应混合物在室温（约20℃）下搅拌18小时，然后加热回流搅拌24小时。此混合物冷却至室温用40毫升水连续提取两次，用40毫升饱和碳酸氢钠水溶液提取两次，用40毫升饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，在真空下浓缩生成的滤液至黄色泡沫状物。此泡沫状物用约50毫升乙醚研磨，生成的混合物打浆过夜，然后过滤，得到淡黄色固体（产量1.7克）。此固体用30毫升乙酸乙酯重结晶，过滤得到生成的黄色固体（产量460毫克）。根据薄层色谱法（TLC）分析，此固体是含少量杂质的所希望的产物。用乙酸乙酯（约10毫升）重结晶此固体进一步纯化，过滤生成的黄色结晶物，干燥，最后得到100毫克（4.5%）纯的4-〔4-（2-乙基嘧啶基甲基）苯甲酰氧〕-2-甲基-N-（2-吡啶基）-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物半水合物，在156℃熔化（分解）。此纯的产物用质谱、薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{30}H_{32}N_4O_5S \cdot 0.5H_2O$:

C, 63.25; H, 5.84; N, 9.83;

实验值: C, 62.91; H, 5.73; N, 9.70。

实 例 8

在氮气下，1.82克（0.0055摩尔）4-羟基-2-甲基-N-（2-吡啶基）-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在35毫升二氯甲烷的搅动的溶液中，用1.82克（0.018摩尔）三乙胺（2.5毫升）处理，生成的黄色溶液在冰水

浴内冷却,在15分钟多的时间内滴加2.02克(0.0066摩尔)4-(1-氮杂环辛基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备R的产物)溶解在15毫升二氯甲烷中的溶液。生成的反应溶液在室温(约20℃)下搅拌40小时。此搅动的混合物连续用50毫升水提取两次,用50毫升饱和碳酸氢钠水溶液提取两次,用50毫升饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤,得到的滤液真空浓缩至黄色泡沫状物。然后此泡沫状物用约75毫升乙醚研磨,生成的混合物打浆过夜。过滤得到黄色固体(产量2.25克)。此固体溶于150毫升环己烷,过滤除去不溶物,得到的滤液浓缩至体积约75毫升。浓缩了的滤液在室温静置后,得到一淡黄色固体。过滤,干燥,最后得到480毫克(16%)纯的4-[4-(1-氮杂环辛基甲基)苯甲酰氧]-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物一水化物,在163℃熔化(分解)。此纯的产物用质谱、红外吸收光谱,还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{30}H_{32}N_4O_5S \cdot H_2O$:

C, 62.27; H, 5.92; N, 9.68;

实验值: C, 61.82; H, 5.77; N, 9.35。

实 例 9

在氮气下,2.65克(0.008摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在35毫升二氯甲烷的搅动的溶液中,用2.67克(0.0264摩尔)三乙胺(3.7毫升)处理。生成的澄清的黄色溶液在冰水浴上冷却,在10多分钟内加入2.15克(0.0092摩尔)4

- (N,N-二甲基氨基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备S的产物)在40毫升二氯甲烷的悬浮液中。生成的反应溶液在室温下(约20℃)搅拌41小时。此搅动的反应混合物连续用60毫升水提取一次,用60毫升饱和碳酸氢钠水溶液提取两次,用60毫升饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸钠干燥,过滤。得到的滤液真空浓缩得到黄色泡沫状物,此剩余物用30毫升乙酸乙酯研磨,打浆3小时,然后过滤,得到淡黄色固体(产量1.6克)。此固体以75毫升乙酸乙酯重结晶,过滤得到类白色结晶物,干燥,最后得到600毫克(15%)纯的4-[4-(N,N-二甲氨基甲基)苯甲酰氧]-2-甲基-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物, m.p. 173℃(分解)。此纯产物用质谱、红外吸收光谱、还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{25}H_{24}N_4O_5S$:

C, 60.96; H, 4.91; N, 11.37;

实验值: C, 60.40; H, 4.91; N, 11.28。

实 例 10

在干燥氮气下, 1.7克(0.005摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶于20毫升二氯甲烷组成的搅动的溶液用556毫克(0.0055摩尔)三乙胺(0.40毫升)处理。生成的黄色溶液在冰水浴内冷却,在20多分钟内,滴加1.44克(0.0055摩尔)4-(N,N-二乙氨基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备T的产物)溶解在20毫升二氯甲烷中的溶液。生成的反应混合物在室温(约20℃)

下搅拌 120 小时，然后真空浓缩得到黄色泡沫状物。此剩余物用约 25 毫升乙酸乙酯研磨，打浆过夜（约 16 小时）。过滤得到类白色固体（产量 5.2 克）。此固体用 30 毫升乙醚重结晶，过滤生成的类白色结晶物，干燥，得到 1.1 克固体，在 128—133 °C 熔化（分解）。然后此固体溶于 300 毫升乙酸乙酯，滤液浓缩至体积约 150 毫升。此有机浓缩液在室温中静置过夜，过滤生成的白色结晶物，干燥，最后得到 410 毫克（14%）纯的 4-〔4-（N，N-二乙氨基甲基）苯甲酰氧〕-2-甲基-2H-1，2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1，1-二氧化物盐酸盐半水合物，在 181—183 °C 熔化（分解）。此纯的产物用质谱、薄层色谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{27}H_{28}N_4O_5S \cdot HCl \cdot 0.5 H_2O$:

C, 57.29; H, 5.34; N, 9.90;

实验值: C, 57.45; H, 5.25; N, 9.82。

实 例 11

在干燥氮气下，3.0 克（0.009 摩尔）4-羟基-2-甲基-N-（2-吡啶基）-2H-1，2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1，1-二氧化物溶解在 150 毫升二氯甲烷中组成的搅动的溶液，用 2.63 克（0.026 摩尔）三乙胺（3.65 毫升）处理。然后向产生的溶液分次加入 4.2 克（0.0131 摩尔）4-〔N-甲基-N-（ β -苯基乙基）氨基甲基〕苯甲酰氯盐酸盐（制备 U 的产物）溶解在 50 毫升二氯甲烷中的溶液处理。生成的反应溶液在室温（约 20 °C）下搅拌 18 小时。此搅动的溶液连续用饱和碳酸氢钠水溶液提取两次，

用饱和氯化钠水溶液提取一次。然后有机层用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂，减压蒸除溶媒，得到黄色泡沫状物残渣。此残渣溶解在100毫升沸腾的异丙醇中。热异丙醇溶液倾倒入少量油状物后，浸入冰水浴，剧烈地搅拌其内容物，生成固体沉淀。5分钟后，过滤收集此产物、干燥，最后得到3.26克(43%)纯的2-甲基-4-[4-[N-甲基-N(β -苯基乙基)氨基甲基]苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物，m. p. 117—120 °C。此纯的产物用薄层光谱法、红外吸收光谱，还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{32}H_{30}N_4O_5S$:

C, 65.96; H, 5.19; N, 9.62;

实验值: C, 65.64; H, 5.23; N, 9.34。

实 例 12

在干燥氮气下，2.2克(0.0067摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解于150毫升二氯甲烷中组成的搅拌的溶液，用1.59克(0.0157摩尔)三乙胺(2.2毫升)处理。然后向生成的溶液滴加2.4克(0.008摩尔)4-(N-甲基-N-环己基氨基甲基)苯甲酰氯盐酸盐(制备V的产物)溶于50毫升二氯甲烷的溶液处理。生成的反应溶液在室温(约20 °C)下搅拌18小时。此搅拌的混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液提取两次，用饱和氯化钠水溶液提取一次。有机层用无水硫酸镁干燥。滤除干燥剂后，减压蒸发溶媒，得到白色泡沫状物，再用乙酸乙酯重结晶。过滤白色结晶物，用乙醚洗，

干燥，最后得到2.10克(56%)纯的4-[4-(N-甲基-N-环己基氨基甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物, m.p. 164-168℃。此纯的产物用薄层色谱法、红外吸收光谱, 还有元素分析来检定。

分析 计算值 对C₃₀ H₃₂ N₄ O₅ S:

C, 64.26; H, 5.75; N, 10.00;

实验值: C, 63.89; H, 5.80; N, 9.81。

实 例 13

在干燥氮气下, 790毫克(0.0024摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶解在10毫升二氯甲烷内的溶液, 用575毫克(0.0057摩尔)三乙胺(0.80毫升)处理。然后向生成的溶液分次加入950毫克(0.00287摩尔)4-[N-甲基-N-(对氯苯基)氨基甲基]苯甲酰氯盐酸盐(制备W的产物)处理。生成的反应溶液在室温(约20℃)搅拌18小时。此搅动的反应混合物连续用饱和碳酸氢钠水溶液提取两次, 用饱和氯化钠水溶液提取一次。然后有机层用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂之后, 减压蒸发溶媒, 得到黄色泡沫状残余物。此残余物在乙酸乙酯中结晶, 过滤, 乙醚洗涤, 然后干燥最后得到850毫克(50%)纯的2-甲基-4-[4-(N-甲基-N-(对-氯苯基)-氨基甲基苯甲酰氧)-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物]水合物, m.p. 189-191℃。此纯的产物用薄层色谱法、气相色谱、红外吸收光谱, 还有元素分析多种方法来检定。

分析 计算值 对 $C_{30} H_{25} Cl N_4 O_5 S \cdot O \cdot 25 H_2O$:

C, 60.70; H, 4.33; N, 9.44;

实验值 C, 60.48; H, 4.34; N, 9.48

实 例 14

在干燥氮气下, 1.49克(0.0045摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H, -1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物溶于30毫升二氯甲烷的搅动的溶液用1.67克(0.0165摩尔)三乙胺(2.3毫升)处理。生成的黄色溶液在冰水浴上冷却,在5分多钟内滴加含有1.53克(0.005摩尔)4-[4-(N-甲基-N-(N', N'-二甲基氨基甲酰甲基)氨基甲基)苯甲酰氧]盐酸盐(制备X的产物)溶于10毫升二氯甲烷溶液。生成的反应混合物在室温(约20℃)下搅拌4小时。此搅动的混合物连续用50毫升饱和氯化钠水溶液提取两次。然后有机层以无水硫酸钠干燥,过滤,得到的滤液真空浓缩至棕黄色泡沫状残留物。残留物用约75毫升乙醚研磨3小时,过滤得到米色固体(产量2.0克)。此固体溶于75毫升乙酸乙酯,过滤除去少量无定形固体,然后滤液浓缩至体积约35毫升。在冰水浴上冷却此浓缩了的滤液,得到米色固体,过滤收集此固体,干燥,最后得到900毫克(35%)纯的2-甲基-4-{4-[N-甲基-N-(N', N'-二甲基氨基甲酰甲基)氨基甲基]苯甲酰氧}-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺 1,1-二氧化物 m. p. 163℃(分解)。此纯的产物用质谱、薄层色谱法、红外吸收光谱,还有元素分析来检定。

分析 计算值 对 $C_{28} H_{29} N_5 O_6 S$:

C, 59.57; H, 5.19; N, 12.42;

实验值: O, 59.75; H, 5.34; N, 12.13。

实 例 15

在干燥氮气下, 1.66克(0.005摩尔)4-羟基-2-甲基-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1.1-二氧化物溶解在45毫升二氯乙烷中的搅动的溶液用556毫升(0.0055摩尔)三乙胺(0.77毫升)处理。生成的黄色溶液在冰水浴上冷却, 在10分多钟内分批加入1.47克(0.0055摩尔)1-(4-氯碳酰苯甲基)吡啶鎓氯化物(制备Y的产物)。生成的反应混合物在冷的情况下搅拌30分钟, 然后在室温(约20℃)下搅拌21.5小时, 生成的稠厚的浆状物过滤, 用少量的二氯甲烷洗涤, 得到2.3克白色固体物, 在158-178℃熔化(分解)。此固体用150毫升异丙醇重结晶, 过滤除去少量白色不溶物, 得到的溶液浓缩至体积约125毫升。过滤收集生成的白色结晶物, 干燥, 最后得到620毫克(22%)纯的2-甲基-4-[4-(吡啶鎓甲基)苯甲酰氧]-N-(2-吡啶基)-2H-1,2-苯并噻嗪-3-碳酰胺1.1-二氧化物氯化物, m. p. 190℃(分解)。此纯的产物用核磁共振数据、红外吸收光谱, 还有元素分析

分析 计算值 对C₂₈ H₂₃ Cl N₄ O₅ S:

C, 59.73; H, 4.12; N, 9.95;

实验值 C, 59.70; H, 4.22; N, 9.91。

勘 误 表

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说 明 书	1	5	氨基甲基	氨基甲基
	5	9	烷基酸类	烷基酯类
	6	倒4	氢卤酸	氢卤酸
	7	倒2	较适宜量多	已绰绰有餘
	10	2	摩尔子	摩尔
	12	3	11.9克(0.007	11.9克(0.07
	17	12	24.18克;0.28	24.18克;0.78摩尔
			摩尔	
	20	倒4	(11.0摩尔)	(11.0毫摩尔)
	25	6	10.93克(0.036	10.93克(0.108摩
			摩尔)	尔)
	28	6	4-羧基-	4-羟基-
		11	苯甲酰氯	苯甲酰氯
	29	倒2	12.31	12.34
	30	6	二氯乙烷	二氯甲烷
		11	300毫克	800毫克
	32	倒5	在氮气下	在乾燥氮气下
	36	11	10毫升	100毫升
	38	6	556毫升	556毫克