

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01813449.1

[51] Int. Cl.

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006 年 3 月 29 日

[11] 授权公告号 CN 1247588C

[22] 申请日 2001.5.24 [21] 申请号 01813449.1

[30] 优先权

[32] 2000.5.26 [33] US [31] 60/207,143

[86] 国际申请 PCT/US2001/016954 2001.5.24

[87] 国际公布 WO2001/092264 英 2001.12.6

[85] 进入国家阶段日期 2003.1.27

[71] 专利权人 先灵公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 B·R·纽斯塔德特 N·A·林多

W·J·格林李 D·图尔施安

L·S·西尔弗曼 夏 岩

C·D·博伊尔 S·查卡拉曼尼尔

审查员 常晓屿

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 姜建成

权利要求书 5 页 说明书 60 页

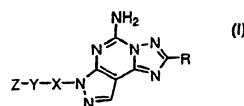
[54] 发明名称

腺苷 A_{2a}受体拮抗剂

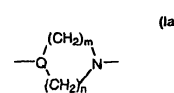
[57] 摘要

公开一种具有结构式(I)的化合物或其药物可接受盐,其中 R 是任选取代的苯基、环烯基或杂芳基;X 是亚烷基或 -C(O)CH₂-;Y 是 -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-、-OCH₂CH₂N(R²)-、-O-、-S-、-CH₂S-、-(CH₂)₂-NH-或任选地取代的(Ia),m 和 n 是 2~3,且 Q 是氮或任选地取代的碳;Z 是任选取代的苯基、苯基烷基或杂芳基、二苯基甲基、R⁶-C(O)-、R⁶-SO₂-、R⁶-OC(O)-、R⁷-N(R⁸)-C(O)-、R⁷-N(R⁸)-C(S)-、苯基-CH(OH)-或苯基-C(=NOR²)-;或者当 Q 是 CH 时,是(Ib)、苯基氨基或吡啶基氨基;或者 Z 与 Y 一起是取代的哌啶基或取代的苯基;R²、R³、R⁶、R⁷和 R⁸按照文中的规定,它们在治疗帕金森氏疾病上连同或与其他治疗帕金森氏疾病的其他药剂组合的应用,以及包含它们的药物

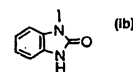
组合物;还公开制备可用于制备通式(I)化合物的有用中间体的方法。



(I)

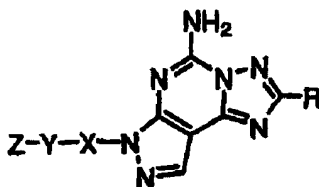


(Ia)



(Ib)

1. 具有以下结构式的化合物

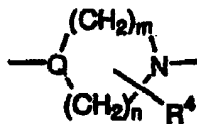


或其药物可接受盐，其中

- 5 R 是 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡啶基、 R^1 -吡啶基 N-氧化物、 R^1 -噁唑基、 R^{10} -苯基、 R^1 -吡咯基或 $C_4 \sim C_6$ 环烯基；

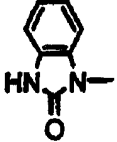
X 是 $C_2 \sim C_6$ 亚烷基或 $-C(O)CH_2-$ ；

Y 是



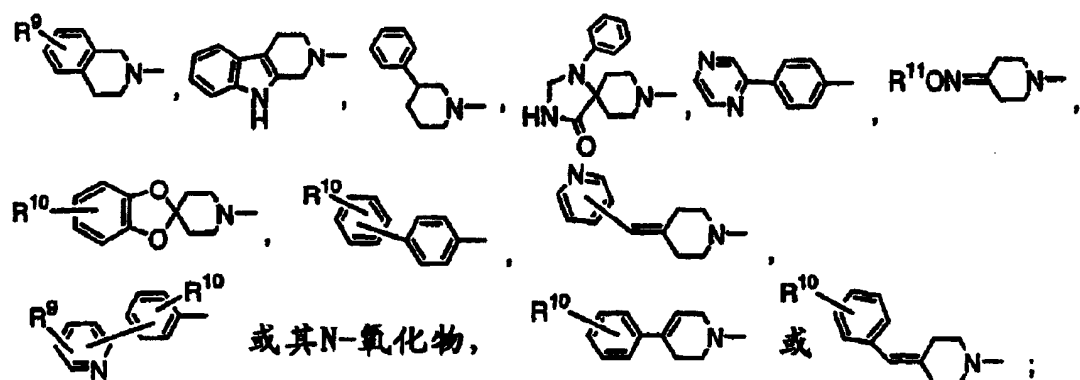
- 10 以及

Z 是 R^5 -苯基、 R^5 -苯基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、 R^5 -杂芳基、二苯基甲基、 R^6 -

$C(O)-$ 、 R^6-SO_2- 、 $R^6-OC(O)-$ 、 $R^7-N(R^8)-C(O)-$ 、 $R^7-N(R^8)-C(S)-$ 、、

苯基- $CH(OH)-$ 或苯基- $C(=NOR^2)-$ ；或者当 Q 是  时，Z 也可以是苯基氨基或吡啶基氨基；或者

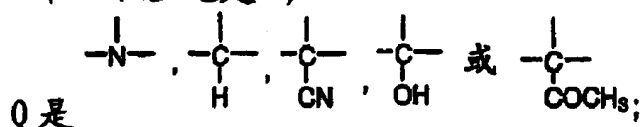
- 15 Z 与 Y 一起是



R^1 是 1~3 个取代基，独立地选自氢、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 $-CF_3$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基硫基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基亚磺酰基和 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基；

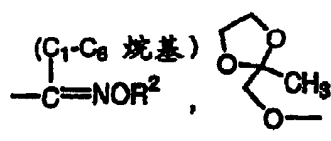
5 R^2 选自氢和 $C_1 \sim C_6$ 烷基；

m 和 n 独立地是 2；



R^4 是 1~2 个取代基，独立地选自氢和 $C_1 \sim C_6$ 烷基或两个在同一碳原子上的 R^4 取代基可形成=O；

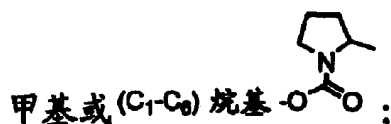
10 R^5 是 1~5 个取代基，独立地选自氢、卤素、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $-CN$ 、二- $(C_1 \sim C_6$ 烷基)氨基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、乙酰基、 $-NO_2$ 、羧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、二- $(C_1 \sim C_6$ 烷氧基)- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、羧基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_3 \sim C_6$ 环烷基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、二- $(C_1 \sim C_6$ 烷基)氨基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、吗啉基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基- $-SO_2-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 烷基- $-SO-$ 、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、四氢吡喃基氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基羰基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧羰基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基羰基氧基- $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $-SO_2NH_2$ 、苯氧基、



；或相邻的 R^5 取代基合在一起是 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-O-$ 、 $-O-CF_2-O-$ 或 $-O-CF_2CF_2-O-$ 以及与它们所连接的碳原子构成一

个环;

R^6 是 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 R^5 -苯基、 R^5 -苯基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、噻吩基、吡啶基、 $C_3 \sim C_6$ 环烷基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基-OC(O)-NH- $C_1 \sim C_6$ 烷基-、二-($C_1 \sim C_6$ 烷基)氮



5 R^7 是 $C_1 \sim C_6$ 烷基、 R^5 -苯基或 R^5 -苯基- $C_1 \sim C_6$ 烷基;

R^8 是氢或 $C_1 \sim C_6$ 烷基; 或者 R^7 与 R^8 一起是 $-(CH_2)_p-A-(CH_2)_q$, 其中 p 和 q 独立地是 2 或 3, A 是化学键、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ 或 $-O-$ 以及与它们所连接的氮原子构成一个环;

R^9 是 1~2 个基团, 独立地选自氢、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基
10 基、卤素、 $-CF_3$ 和 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基;

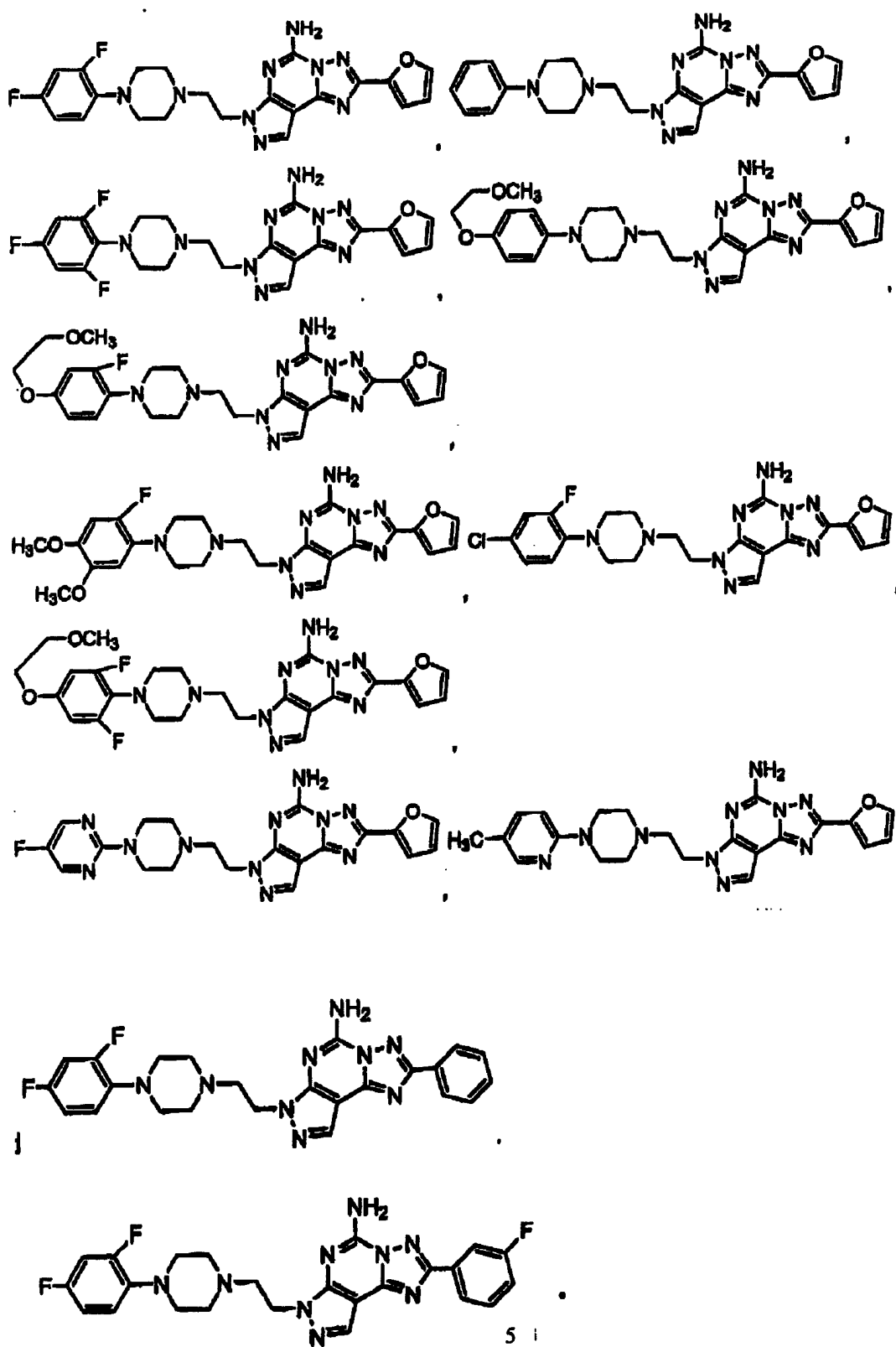
R^{10} 是 1~5 个取代基, 独立地选自氢、卤素、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ 烷基氨基、二-($C_1 \sim C_6$ 烷基)氨基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 和 $-S(O)_{0-2}-C_1 \sim C_6$ 烷基;

R^{11} 是氢、 $C_1 \sim C_6$ 烷基、苯基、苄基、 $C_2 \sim C_6$ 链烯基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、二-($C_1 \sim C_6$ 烷基)氨基- $C_1 \sim C_6$ 烷基、吡咯烷基- $C_1 \sim C_6$ 烷基或哌
15 啉基- $C_1 \sim C_6$ 烷基;

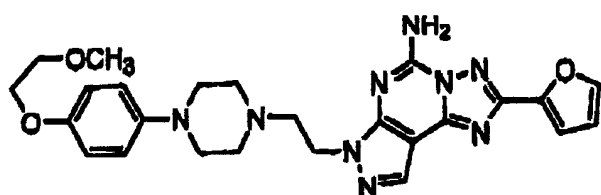
R^{12} 是氢或 $C_1 \sim C_6$ 烷基; 以及

R^{13} 是 $C_1 \sim C_6$ 烷基-C(O)-或 $C_1 \sim C_6$ 烷基-SO₂-.

2. 权利要求 1 的化合物, 选自下列结构式的化合物,



3. 权利要求 1 的化合物, 具有以下结构式:



5

4. 在药物可接受载体中包含治疗有效量的权利要求 1 化合物的药物组合物。

5. 权利要求 1 的化合物用于制备治疗抑郁、认知疾病、神经退变疾病或中风的药物的应用。

10

6. 一种药物组合物，在药物可接受载体中包含治疗有效量的权利要求 1 的化合物与 1~3 种其他用于治疗帕金森氏疾病的药剂的组合。

7. 权利要求 1 的化合物与 1~3 种其他用于治疗帕金森氏疾病的药剂组合起来制备治疗帕金森氏疾病的药物的应用。

腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂

技术领域

5 本发明涉及取代的 5-氨基-吡唑并-[4, 3-e]-1, 2, 4-三唑并[1, 5-c]嘧啶腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂, 和所述化合物在治疗中枢神经系统疾病, 特别是帕金森氏病中的应用, 以及包含所述化合物的药物组合物。本发明还涉及制备 5-氨基-2-(取代的)吡唑并-[4, 3-e]-1, 2, 4-三唑并[1, 5-c]嘧啶(用于制备本发明化合物的中间体)的方法。

10 背景技术

腺苷已知是许多生理功能的内源性调节剂。在心血管系统的水平上, 腺苷是强血管扩张剂和心脏抑制剂。对中枢神经系统, 腺苷具有诱导镇静、抗焦虑和抗癫痫效果。对呼吸系统, 腺苷可以诱导支气管收缩。在肾脏水平, 它起一种双相作用, 包括低浓度时的血管收缩和
15 高剂量时的血管扩张。腺苷对脂肪细胞起到脂肪水解抑制剂的作用而对血小板起到抗凝聚的作用。

腺苷的作用借助于与不同膜特异性受体之间的相互作用而进行, 这些受体属于与 G 蛋白质偶合在一起的受体家族。生物化学和药理学研究连同分子生物学方面的进展, 已可以识别至少 4 个亚类的腺苷受体: A₁、 A_{2a}、 A_{2b} 和 A₃。A₁ 和 A₃ 是高度亲和性的, 抑制酶腺苷酸盐环化酶的活性; 而 A_{2a} 和 A_{2b} 是低亲和性的, 激发该酶的活性。作为拮抗剂
20 能与 A₁、 A_{2a}、 A_{2b} 和 A₃ 受体相互作用的腺苷类似物也已查明。

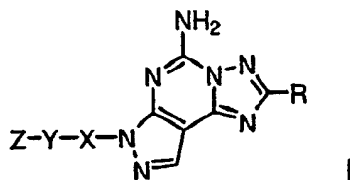
由于副作用小, 所以对 A_{2a} 受体有选择性的拮抗剂具有药理学意义。在中枢神经系统中, A_{2a} 拮抗剂具有抗抑郁剂性质并能激发认知功能。另外, 数据显示, A_{2a} 受体以高密度存在于基底结中, 已知对控制
25 运动方面有重要作用。这里, A_{2a} 拮抗剂可改善因诸如帕金森氏病、老年痴呆如 Alzheimer's 病以及器质性精神病之类的神经退变疾病所引起的运动原损伤。

某些与黄嘌呤有关的化合物据发现是 A₁ 受体的选择性拮抗剂, 并且有些黄嘌呤和非黄嘌呤化合物据发现在不同程度上具有相对于 A₁ 而言与 A_{2a} 的高 A_{2a} 亲和性。此前已经公开在 7-位具有不同取代基的三唑并-嘧啶腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂, 例如在 WO 95/01356、US 5,565,460、
30

WO 97/05138 和 WO 98/52568 中。

发明概述

本发明涉及具有结构式I的化合物

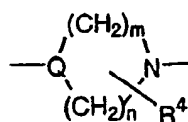


5 或其药物可接受盐，其中

R 是 R¹-呋喃基、R¹-噻吩基、R¹-吡啶基、R¹-吡啶基 N-氧化物、R¹-噁唑基、R¹⁰-苯基、R¹-吡咯基或 C₄~C₆ 环烯基；

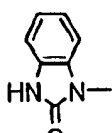
X 是 C₂~C₆ 亚烷基或 -C(O)CH₂-；

Y 是 -N(R²)CH₂CH₂N(R³)-、-OCH₂CH₂N(R³)-、-O-、-S-、-CH₂S-、
10 -(CH₂)₂-NH-或



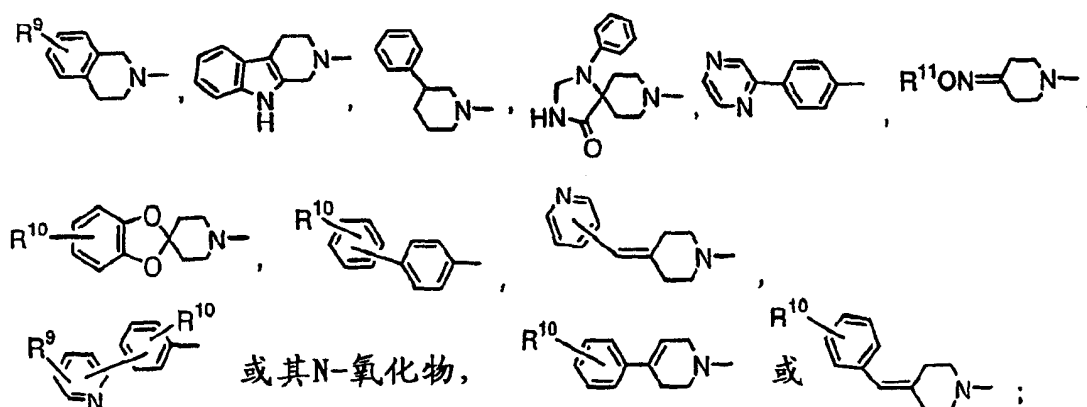
以及

Z 是 R⁵-苯基、R⁵-苯基 (C₁~C₆) 烷基、R⁵-杂芳基、二苯基甲基、
R⁶-C(O)-、R⁶-SO₂-、R⁶-OC(O)-、R⁷-N(R⁸)-C(O)-、R⁷-N(R⁸)-C(S)-、

15 、苯基-CH(OH)-、或苯基-C(=NOR²)-；或者当 Q 是  时，Z

也可以是苯基氨基或吡啶基氨基；或者

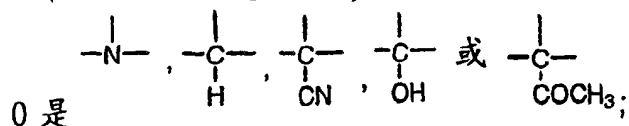
Z 与 Y 一起是



R^1 是 1~3 个取代基, 独立地选自氢、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $-CF_3$ 、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $C_1 \sim C_6$ 烷硫基、 $C_1 \sim C_6$ 烷基亚磺酰基和 $C_1 \sim C_6$ 烷基磺酰基;

5 R^2 与 R^3 独立地选自氢和 $C_1 \sim C_6$ 烷基;

m 和 n 独立地是 2~3;



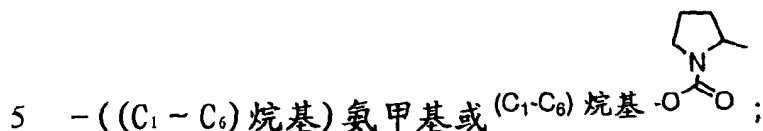
R^4 是 1~2 个取代基, 独立地选自氢和 $C_1 \sim C_6$ 烷基或在同一碳原子上的两个 R^4 取代基可形成=O;

10 R^5 是 1~5 个取代基, 独立地选自氢、卤素、 $C_1 \sim C_6$ -烷基、羟基、 $C_1 \sim C_6$ 烷氧基、 $-CN$ 、二-(($C_1 \sim C_6$) 烷基) 氨基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、乙酰基、 $-NO_2$ 、羟基 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、($C_1 \sim C_6$)-烷氧基 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、二-(($C_1 \sim C_6$)-烷氧基) ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、($C_1 \sim C_6$)-烷氧基 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基- ($C_1 \sim C_6$)-烷氧基、羧基 ($C_1 \sim C_6$)-烷氧基、($C_1 \sim C_6$)-烷氧羰基 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、($C_3 \sim C_6$) 环烷基 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、二-(($C_1 \sim C_6$)-烷基) 氨基 ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、吗啉基、($C_1 \sim C_6$) 烷基- $-SO_2-$ 、($C_1 \sim C_6$) 烷基- $-SO-$ ($C_1 \sim C_6$) 烷氧基、四氢吡喃基氧基、($C_1 \sim C_6$) 烷基羰基 ($C_1 \sim C_6$)-烷氧基、($C_1 \sim C_6$)-烷氧羰基、($C_1 \sim C_6$) 烷基羰基氧基 ($C_1 \sim C_6$)-烷氧基、 $-SO_2NH_2$ 、苯氧基、



$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$ 、 $\text{-O-CF}_2\text{-O-}$ 或 $\text{-O-CF}_2\text{CF}_2\text{-O-}$ 以及与它们所连接的碳原子构成一个环;

R^6 是 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基、 R^5 -苯基、 R^5 -苯基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基、噻吩基、吡啶基、 $(\text{C}_3 \sim \text{C}_6)$ -环烷基、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- OC(O)-NH- $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基-、二



R^7 是 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基、 R^5 -苯基或 R^5 -苯基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基;

R^8 是氢或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基; 或者 R^7 与 R^8 一起是 $\text{-(CH}_2)_p\text{-A-(CH}_2)_q$, 其中 p 和 q 独立地是 2 或 3, A 是化学键、 $\text{-CH}_2\text{-}$ 、 -S- 或 -O- 以及与它们所连接的氮原子构成一个环;

10 R^9 是 1~2 个基团, 独立地选自氢、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、羟基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基、卤素、 -CF_3 和 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷氧基;

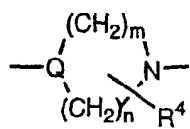
R^{10} 是 1~5 个取代基, 独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、羟基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基、 -CN 、 -NH_2 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基氨基、二- $((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ 烷基}) \text{ 氨基}$ 、 -CF_3 、 -OCF_3 和 $\text{-S(O)}_{0-2}(\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ 烷基}$;

15 R^{11} 是氢、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、苯基、苄基、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯基、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷氧基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基、二- $((\text{C}_1 \sim \text{C}_6) \text{ 烷基}) \text{ 氨基}$ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基、吡咯烷基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基或哌啶子基 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基;

R^{12} 是氢或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基; 以及

R^{13} 是 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- C(O)- 或 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ 烷基- $\text{SO}_2\text{-}$ 。

20 优选的通式 I 化合物是那些, 其中 R 是 R^1 -呋喃基、 R^1 -噻吩基、 R^1 -吡咯基或 R^{10} -苯基的, 更优选 R^1 -呋喃基。 R^1 优选是氢或卤素。另一类优选的化合物是, 其中 X 是亚烷基, 优选是亚乙基的那些。 Y 优选是



, 其中 Q 是 -N- 或 -CH- , 其中 Q 优选是氮。优选的是, m

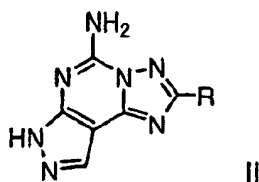
和 n 每个都是 2, R^4 是氢。 Z 的优选定义是 R^5 -苯基、 R^5 -杂芳基、 $\text{R}^6\text{-C(O)-}$

25 或 $\text{R}^6\text{-SO}_2\text{-}$ 。 R^5 优选是氢、卤素、烷基、烷氧基、羟基烷氧基或烷氧基烷氧基。 R^6 优选是 R^5 -苯基。

本发明另一方面是一种药物组合物，它包含在药物可接受载体中的治疗有效量的通式I化合物。

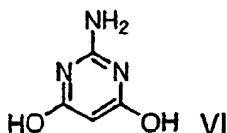
本发明又一个方面是治疗中枢神经系统疾病，如抑郁、认知疾病和神经退变疾病如帕金森氏疾病、器质性老年痴呆或精神病，以及中
5 风的方法，包括给需要此种治疗的哺乳动物服用通式I的化合物。特别是，本发明涉及治疗帕金森氏疾病的方法，包括给需要此种治疗的哺乳动物服用通式I的化合物。

本发明另一个方面是制备通式II的 5-氨基-2-(R-取代的)-吡唑并-[4, 3-e]-1, 2, 4-三唑并[1, 5-c]嘧啶的方法，该化合物是制备通式
10 I化合物的有用中间体。通式II的化合物是：

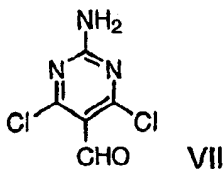


其中 R 按上面规定，其制备方法包括：

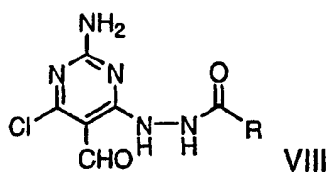
(1) 在二甲基甲酰胺 (DMF) 中用 POCl_3 处理 2-氨基-4, 6-二羟基嘧啶
15 啶



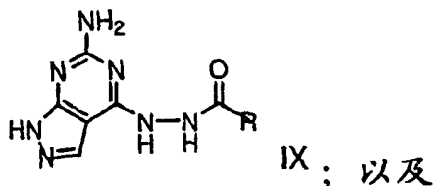
以获得 2-氨基-4, 6-二氯嘧啶-5-甲醛



(2) 用通式为 $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$ 的酰肼处理醛VII，其中 R 按上面规定，结果获得



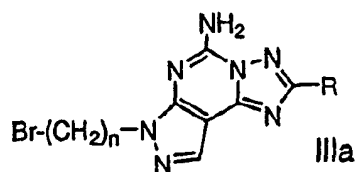
(3) 通式VIII的中间体以水合肼处理生成吡唑并环, 从而获得通式IX的中间体



(4) 通过脱水重排生成所要求的通式II化合物。

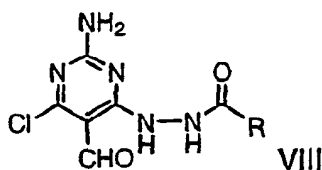
- 5 该方法的一个优选方面是通式IX的中间体脱水重排以获得通式II的 5-氨基-2-(R-取代的)-吡唑并-[4, 3-e]-1, 2, 4-三唑并[1, 5-c]嘧啶。该方法的优选实施方案在步骤 2 中采用 2-糠酸酰肼或 2-噻吩酰肼, 从而制成其中 R 是 2-呋喃基或 2-噻吩基的通式II化合物。

- 10 本发明另一个方面是制备通式IIIa 的 7-溴烷基-5-氨基-2-(R-取代的)-吡唑并[4, 3-e]-1, 2, 4-三唑并[1, 5-c]嘧啶, 它是制备通式I化合物的有用中间体。制备通式IIIa 化合物



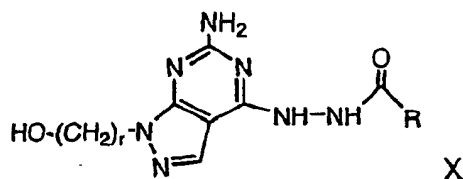
其中 R 按上面规定, 其方法包括,

(1) 通式VIII的氯化物

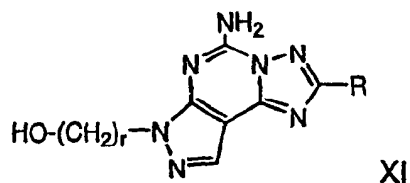


15

以通式 $\text{HO}-(\text{CH}_2)_r-\text{NHNH}_2$ 的羟烷基肼进行处理, 其中 r 是 2~6, 结果获得



(2) 通式X的中间体通过脱水重排而环化，结果获得通式XI的三环中间体



(3) 将通式XI的羟基化合物转化为通式IIIa的溴化物。

- 5 本发明再一个方面是用通式I的化合物与一种或多种已知对治疗帕金森氏疾病有用的药剂配合起来治疗帕金森氏疾病的方法，其中配合使用的药物例如是：多巴胺；多巴胺促效药；单胺氧化酶抑制剂，B型(MAO-B)；DOPA脱羧酶抑制剂(DCI)；或儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂。还公开一种药物组合物，它包含，在药物可接受载体中，通
- 10 式I化合物以及一种或多种已知对治疗帕金森氏疾病有用的药剂。

发明详述

本文使用的术语“烷基”包括直链或支链。亚烷基，指的是二价烷基基团，类似地也涵盖直链或支链。亚环烷基是指二价环烷基基团。环烯基是指包含一个双键的C₄-C₆环烷环。

- 15 杂环是指某种5~10个原子的单环、双环或苯并稠合的杂芳基基团，由2~9个碳原子和1~4个独立地选自N、O和S的杂原子组成，条件是环不包含相邻氧和/或硫原子。环氮类的N-氧化物也包括在内。单环杂芳基的例子是吡啶基、咪唑基、异咪唑基、噁二唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、咪唑基、吡唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三唑基。双环杂环基团的例子是二氮杂萘基(例如，1,5或1,7)、咪唑吡啶基、哌啶并[2,3]咪唑基、哌啶并嘧啶基和7-氮杂吲哚基。苯并稠合的杂芳基基团的例子是吲哚基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、苯并噻吩基(即，硫茛基)、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基和苯并呋喃氮烷基。所有的位置异构体
- 20 均在考虑之列，例如，2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基。R⁵-取代的杂芳基指的是这样的基团，其中可取代的环碳原子具有如上面规定的取代基。

本发明的某些化合物可以不同立体异构形式(例如，对映异构体、

非对映异构体和旋转对映异构体)存在。本发明包括所有这些立体异构体,既包括纯的也包括混合物,包括外消旋混合物。

某些化合物将具有酸性本质,例如,具有羧基或酚羟基基团的那些化合物。这些化合物可形成药物可接受盐。此种盐的例子可包括钠、钾、钙、铝、金和银盐。还考虑到与药物可接受胺如氨、烷基胺、羟烷基胺、N-甲基葡糖胺之类形成的盐。

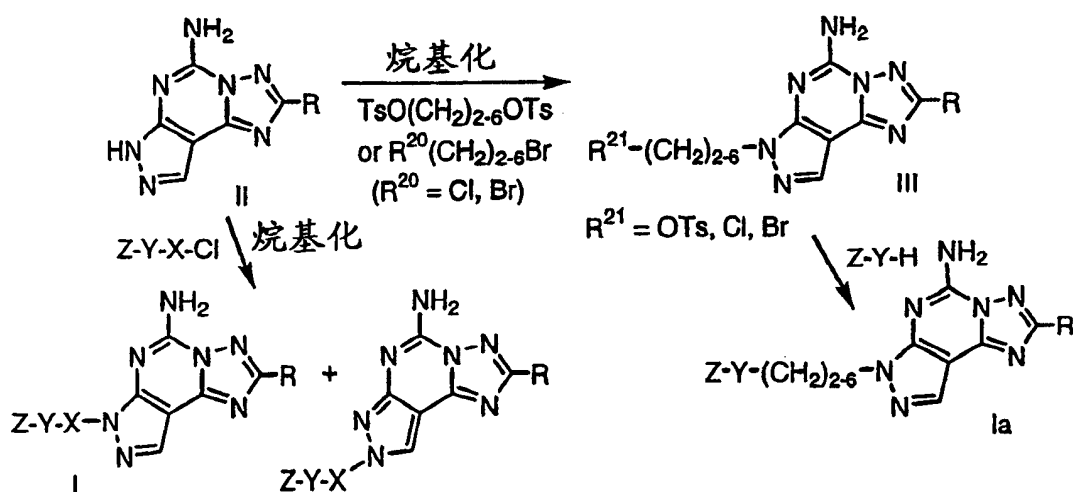
某些碱性化合物也可形成药物可接受盐,例如,酸加成盐。例如,吡啶-氮原子可与强酸生成盐,而具有诸如氨基基团之类的碱性取代基的化合物还可与弱酸生成盐。适合用于生成盐的酸的例子是盐酸、硫酸、磷酸、乙酸、柠檬酸、草酸、丙二酸、水杨酸、苹果酸、富马酸、琥珀酸、抗坏血酸、马来酸、甲磺酸或其他本领域技术人员熟知的无机和羧酸。盐可以传统方式通过其游离碱形式与足量要求的酸进行接触而生成。通过以适当稀碱水溶液如稀氢氧化钠、碳酸钾、氨水和碳酸氢钠处理该盐可再生游离碱形式。游离碱形式在某些物理性质,如在极性溶剂中的溶解度上有些不同于其各自的盐形式,但在其他方面这些酸和碱性盐,就本发明目的而言则等价于其各自的游离碱形式。

所有这些酸和碱性盐都应包括在本发明范围内的药物可接受盐中;并且所有酸和碱性盐就本发明目的而言都看作等价于相应化合物的游离形式。

通式I的化合物可按已知方法从起始原料制备,这种原料在本领域是已知的或者可以由本领域已知的方法制备;例如参见,WO 95/01356和《J. Med. Chem. (医药化学杂志)》39 (1996) 1164~1171。

优选的是,通式I的化合物按照下列反应路线中所示方法制备。在路线1中,通式II的5-氨基-吡唑并-[4,3-e]-1,2,4-三唑并[1,5-c]嘧啶的烷基化被用来制备通式I化合物:

路线 1:

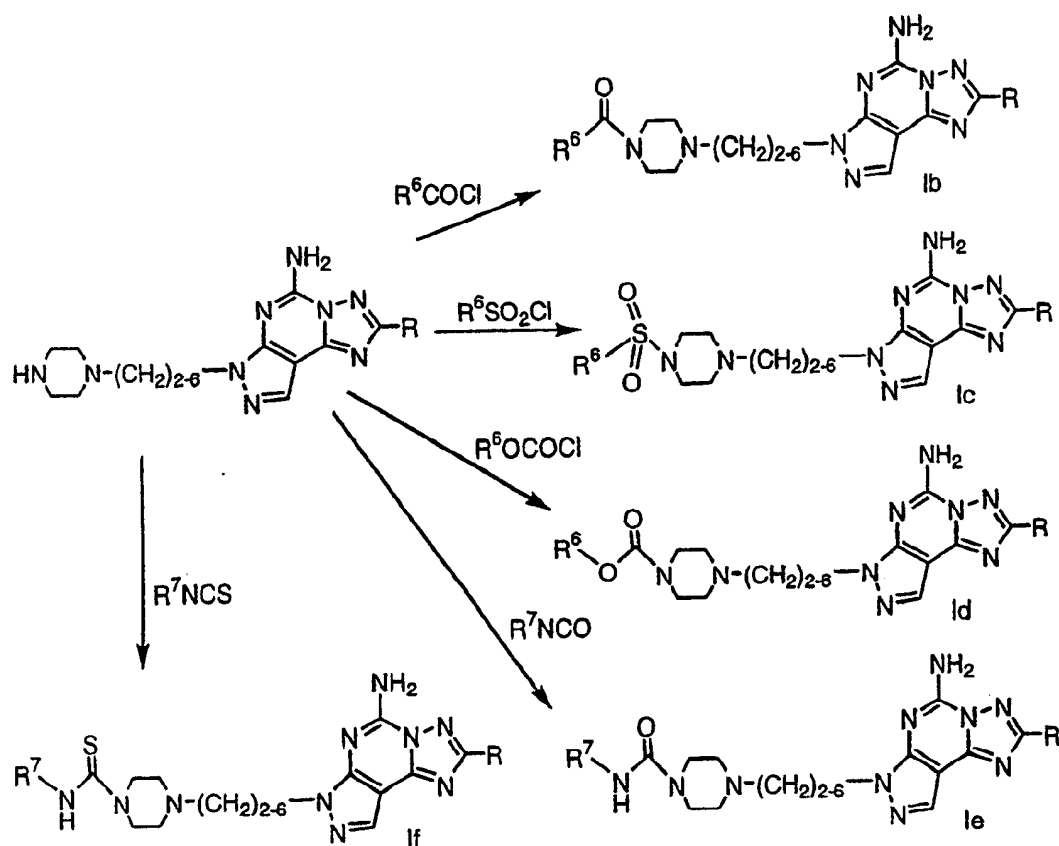


通式II的原料可与二(甲苯磺酸)烷基的二醇酯和诸如 NaH 之类的碱, 在诸如二甲基甲酰胺 (DMF) 之类惰性溶剂中进行反应, 或者与氯-、
 5 溴-或二溴-烷基化合物在类似条件下起反应, 获得通式III的烷基取代的中间体。随后, 通式III的化合物与通式 Z-Y-H 的胺在诸如 DMF 之类惰性溶剂中、提高的温度下起反应生成通式Ia 的化合物, 即, 其中的 X 是亚烷基的通式I化合物。

替代地, 通式II的原料可与通式 Z-Y-X-Cl 的化合物和诸如 NaH 之类碱在诸如 DMF 之类惰性溶剂中起反应生成由 7-取代的通式I化合物与对应 8-取代的化合物组成的混合物。
 10

要制备所含 Y 是哌嗪基且 Z 是 $R^6-C(O)-$ 、 R^6-SO_2- 、 $R^6-OC(O)-$ 、 $R^7-N(R^8)-C(O)-$ 或 $R^7-N(R^8)-C(S)-$ 的通式I化合物, 可由含 Z-Y 是 4-叔丁氧基羰基-1-哌嗪基的通式I化合物脱保护而成, 例如通过与诸如
 15 盐酸之类的酸起反应。生成的游离哌嗪基化合物IV, 按照技术上熟知的程序处理, 结果获得所要求的化合物。下面的路线 2 概括了此种程序:

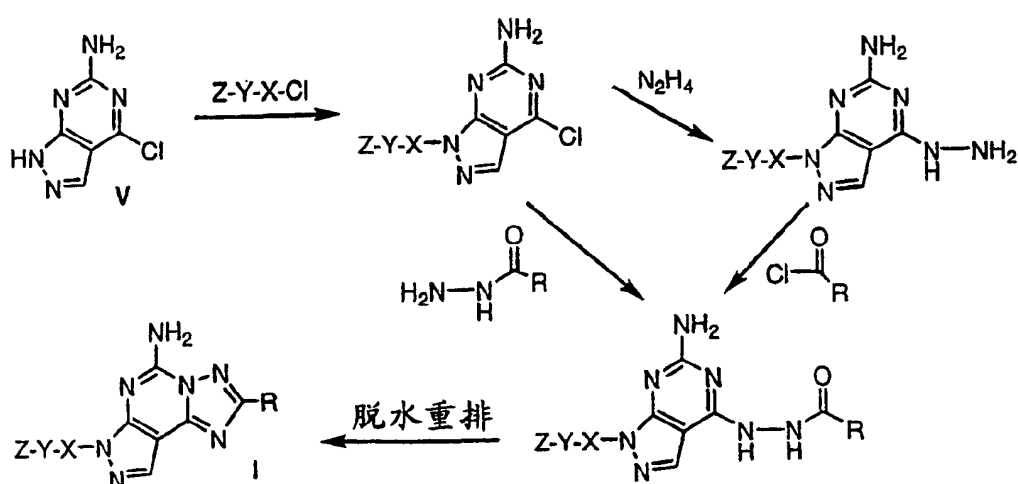
路线 2:



另一种制备通式I化合物的方法表示在路线3中:

5

路线 3:



在该程序中, 氯吡唑并-嘧啶V与通式为 Z-Y-X-Cl 的化合物按照类似于路线1的烷基化程序的方式进行反应, 生成的中间体与通式 $\text{H}_2\text{N}-$

NH-C(O)-R(或与水合肼,随后与通式C1-C(O)-R的化合物)进行反应。生成的酰肼进行脱水重排,例如,借助N,0-双-(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(BSA)或者BSA与六甲基二硅氮烷(HMDS)的组合,在升温下处理。

- 原料是已知的或可按本领域已知的方法制备。然而,通式II的化合物优选采用上面描述的并且下面将更详细描述的新方法来制备。

在该方法的第一步中,如《Helv. Chim. Acta(瑞士化学学报)》69(1986),1602~1603中描述的那样,在DMF中用POCl₃或SOCl₂处理2-氨基-4,6-二羟基嘧啶(VI)。该反应在高温下,优选约100℃,进行约2~8h,优选约5h。

- 10 在第二步中,用通式为H₂N-NH-C(O)-R的酰肼处理2-氨基-4,6-二氯嘧啶-5-甲醛(VII),其中R按上面规定,结果获得通式VIII的化合物;通式VII的化合物与酰肼按大致1:1的摩尔比使用,优选酰肼稍微过量。反应在室温或最高约80℃在诸如CH₃CN或DMF之类的溶剂中进行。反应时间为约16h(例如,过夜)。

- 15 在第三步中,通式VIII的化合物与1~5当量水合肼在诸如CH₃CN或DMF之类的溶剂中、60~100℃加热1~24h,结果获得通式IX的化合物。

- 在最后的步骤中,通式IX的化合物通过用HMDS与BSA的混合物或者只用BSA处理而发生脱水重排。该反应在提高的温度下,优选约120℃进行约16h(例如,过夜)。

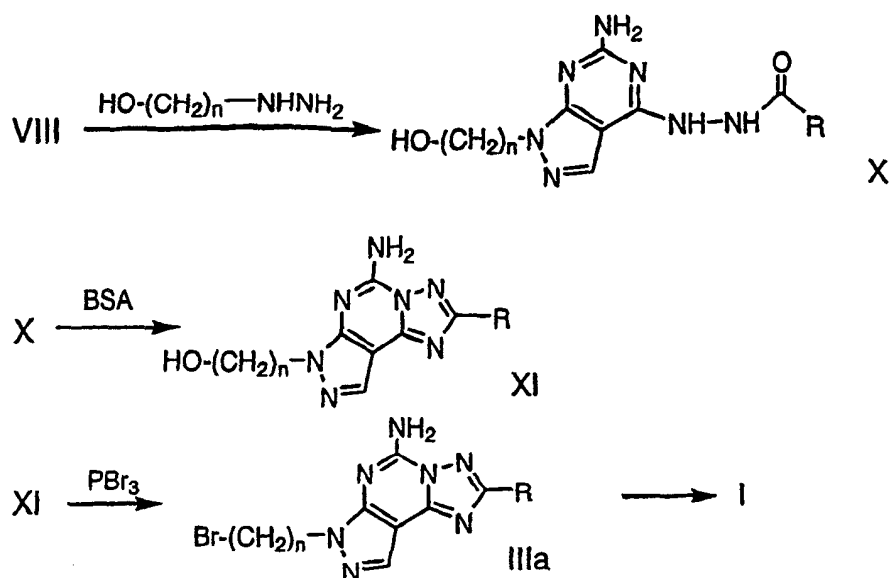
20 该方法的每个步骤后,粗物料采用传统方法,例如萃取和/或重结晶进行提纯。

与以往公开的制备通式II中间体的方法相比,该方法需要的步骤少,在较温和反应条件下进行,并且收率高得多。

- 25 通式V和VII的化合物是已知的(《Helv. Chim. acta》69(1986),1602~1603)。

另一种制备通式I化合物的方法表示在下面的路线4中。

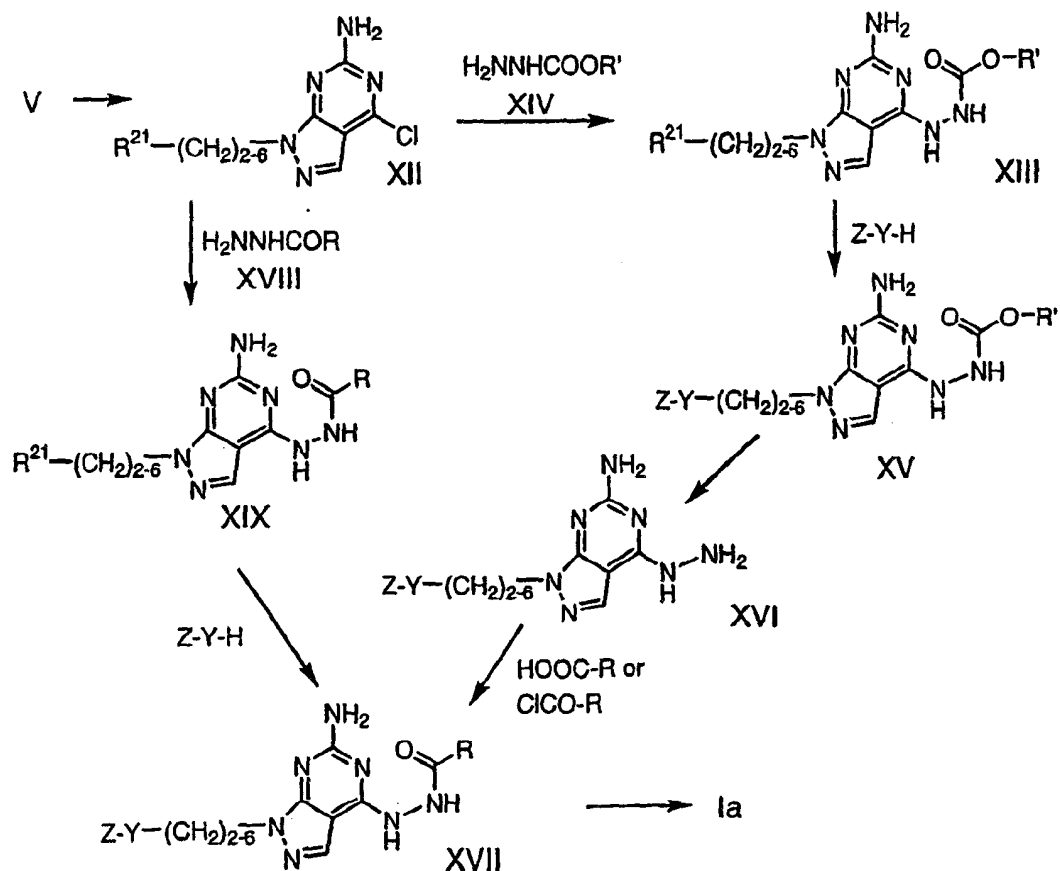
路线 4:



氯化物VIII以羟烷基肼在诸如乙醇之类的情性溶剂中和室温到100℃的温度下进行处理, 结果生成衍生物X。该衍生物类似于IX那样进行脱水环化, 例如以BSA处理, 结果获得三环类XI。三环XI随后以PBr₃在80℃~150℃的提高温度下处理1~24 h, 从而转化为溴化物IIIa。中间体XI也可通过以甲苯磺酰氯和碱处理, 类似于IIIa地转化为甲苯磺酸酯。溴化物IIIa如上面对III所描述的那样被转化为通式I的化合物。

10 另一种制备通式I的化合物的方法表示在下面的路线5中:

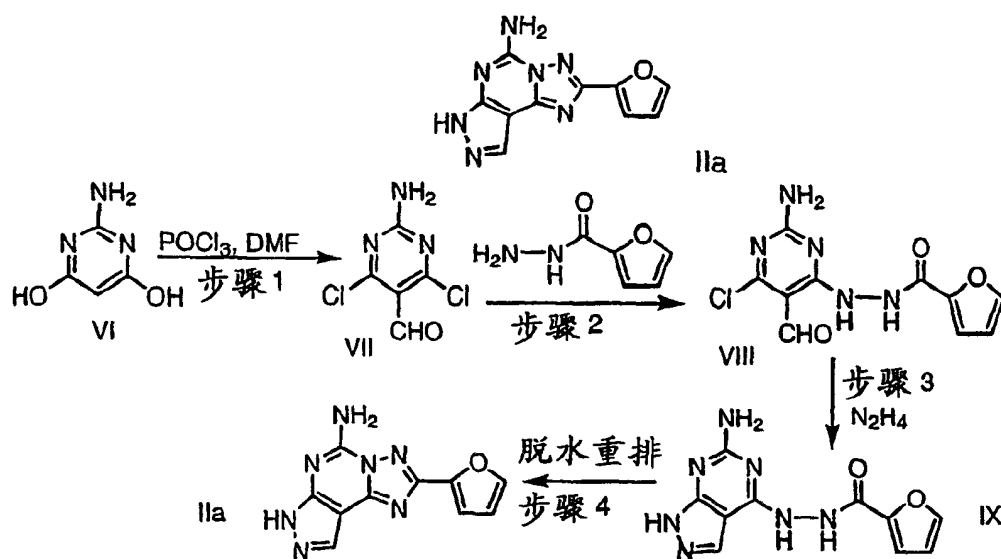
路线 5:



按照类似于路线 1 那样，氯化物 V 转化为烷基化的化合物 XII，后者进一步与肼基甲酸酯 XIV 起反应，其中 R' 优选是叔丁基或苄基，结果
 5 获得衍生物 XIII。诸如 DMF 之类的溶剂可在 60~120℃ 的温度下使用。该物料随后如同在路线 1 那样反应，结果获得 XV。接着，去除 R' 基团，例如以 HCl 或 TFA 脱除叔丁基团，结果获得肼 XVI。XVI 经酰化变成 XVII，后者如同上面描述的那样脱水环化，结果获得所要求的 Ia。替代地，XII 可与酰肼 XVIII 进行反应获得 XIX，后者按类似于 XV 的制备转化为
 10 XVII。

采用以上程序，制备了下列化合物。

制备 1



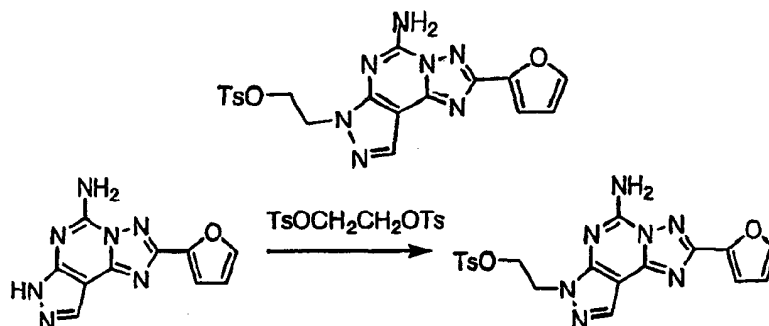
步骤 1: 在滴加 DMF (17.8 mL, 0.23 mol) 的同时, POCl_3 (84 mL, 0.9 mol) 搅拌并冷却至 $5 \sim 10^\circ\text{C}$ 。让混合物暖至室温 (RT), 并分 5 份加入 2-氨基-4,6-二羟基嘧啶 VI (14 g, 0.11 mol)。在 100°C 加热 5 h。在真空下蒸去多余 POCl_3 , 将残余物倒入冰水中, 并搅拌过夜。过滤收集固体并从过滤过的乙酸乙酯 (EtOAc) 溶液中重结晶出该干燥物料, 结果获得该醛 VII, 熔点 230°C 。质谱: $\text{M}^+=192$, PMR (DMSO): δ 8.6 (δ , 2H); δ 10.1 (s, 1H)。

10 步骤 2: 步骤 1 的产物混合物 (0.38 g, 2 mmol) 和 2-糠酸酰肼 (0.31 g, 2.5 mmol) 在含有 N,N-二异丙基乙胺 (0.44 mL, 2.5 mmol) 的 CH_3CN (50 mL) 中、RT 下搅拌过夜。从反应混合物中蒸去溶剂, 并将残余物分配在乙酸乙酯与水层之间。有机层用硫酸镁干燥除去溶剂, 残余物从 CH_3CN 中重结晶, 结果生成所要求的化合物 VIII。质 15 谱: $\text{MH}^+=282$ 。

步骤 3: 水合肼 (75 mg, 1.5 mmol) 加入到步骤 2 产物 (0.14 g, 0.5 mmol) 的 CH_3CN 热溶液中。回流 1 h。冷却至室温并收集黄色产物 IX。质谱: $\text{MH}^+=260$ 。

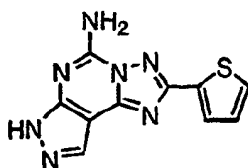
20 步骤 4: 步骤 3 的产物 (5.4 g, 0.021 mol) 在六甲基二硅氮烷 (100 mL) 与 N,O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (35 mL) 的混合物中在 120°C 加热过夜。在真空下除去挥发性成分, 残余物在热水中配成淤浆, 结果获得固体沉淀。从 80% 乙酸水溶液中重结晶后产生目标化合物。熔点 $>300^\circ\text{C}$ 。质谱: $\text{MH}^+=242$ 。

制备 2



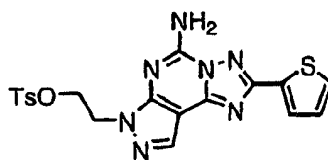
制备 1 的产物 (6.0 g, 25 mmol)、乙二醇的二(甲苯磺酸酯) (11.1 g, 30 mmol) 和 NaH (60% 在油中, 1.19 g, 30 mmol) 在无水的 DMF (30 mL) 中合并。在 N₂ 下搅拌 24 h, 过滤后获得奶油色固体目标化合物 (PMR 在 DMSO 中: 84.47+4.51 三重线, 8.03 s)。滤液经色谱术处理分离出附加的物料。

制备 3



按照类似于制备 1 的方式, 但采用 2-噻吩酰肼, 制备黄色固体目标化合物, 质谱: MH⁺=258。

制备 4



按照类似于制备 2 的方式, 但采用制备 3 的产物, 制备黄色固体目标化合物, PMR (DMSO) 84.49+4.49+4.54 三重线, 8.05 s。

制备 5

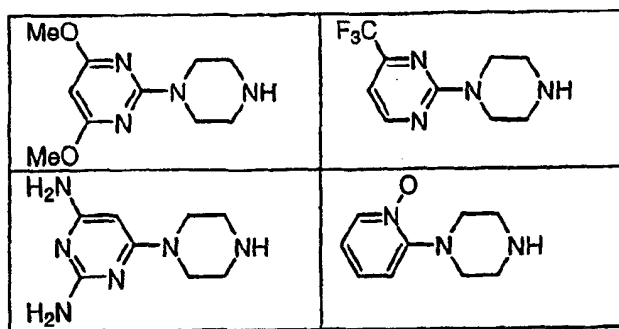
芳基哌嗪

1-(2,4-二氟苯基)哌嗪由 2,4-二氟溴苯制备。在该溴化物 (8.0 g, 41.4 mmol)、哌嗪 (21.4 g, 249 mmol)、叔丁醇钠 (5.6 g, 58 mmol) 和 BINAP (1.55 g, 2.5 mmol) 在甲苯 (20 mL) 的体系中, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.477 g, 0.83 mmol)。混合物在氮气氛围下、110℃加热 20 h。待其冷却, 并以 1N HCl 萃取。萃取物以氢氧化钠碱化至 pH=10, 然后以 CH_2Cl_2 萃取, 干燥并浓缩后获得褐色油状目标化合物。

按照类似的方式, 制备下列芳基哌嗪 (Me 是甲基):

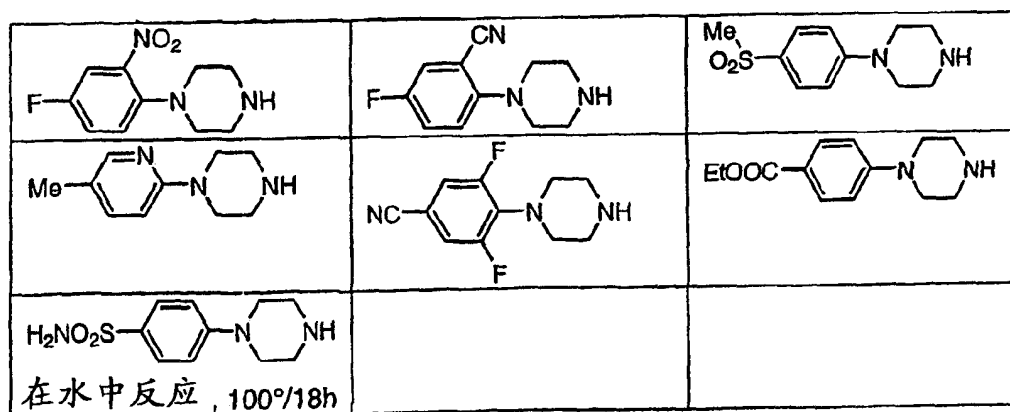
(2.0 g, 14 mmol)和哌嗪(3.0 g, 35 mmol)在乙醇(70 mL)中、90℃、密闭容器中加热2 h。浓缩并在CH₂Cl₂与2N氢氧化钠之间分配。有机层用硫酸镁干燥并浓缩。粗产物在硅胶上进行色谱提纯(CH₂Cl₂-CH₃OH)，结果获得黄色油状哌嗪。

5 按照类似方式，由适当氯化物制备下列哌嗪：



10 1-(4-氟基-2-氟苯基)哌嗪，由3,4-二氟苄腈制备。该腈(2.0 g, 14.4 mmol)、哌嗪(6.2 g, 72 mmol)和碳酸钾(2.4 g, 17 mmol)在甲苯中加热回流22 h。待其冷却，并以1N盐酸萃取。以氢氧化钠碱化至pH=10。以CH₂Cl₂萃取并用水洗涤，然后用盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥并浓缩，获得白色固体哌嗪。

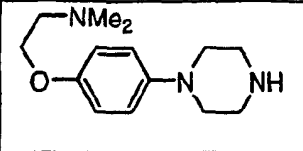
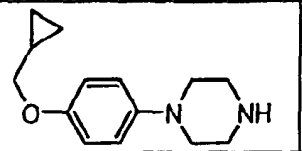
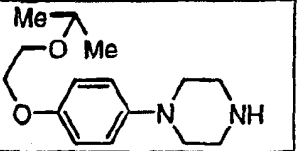
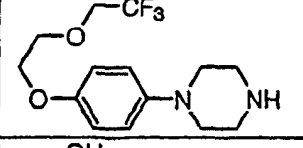
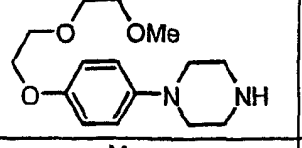
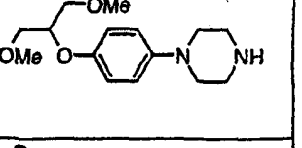
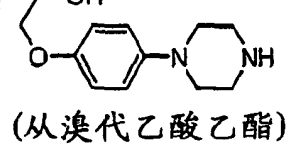
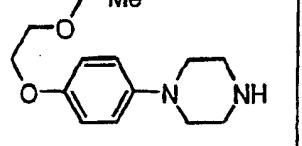
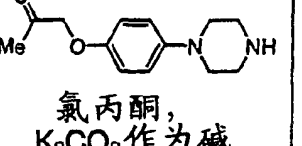
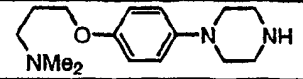
按类似的方式，由适当氯化物制备下列哌嗪(Et是乙基)：



15 1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)哌嗪，由4-(4-羟基-苯基)-1-乙酰哌嗪制备。向溶有NaN(60%在矿物油中，0.79 g, 20 mmol)的DMF(25 mL)中，加入苯酚(3.0 g, 13.6 mmol)，随后加入2-溴乙基甲基醚(2.27 g, 16.3 mmol)。在室温搅拌18 h，浓缩并在乙酸乙酯与5%柠檬酸之间分配。有机相以1N氢氧化钠洗涤，然后用盐水洗涤。用硫酸镁干燥

并浓缩，结果获得白色固体状烷基化产物。该物料(2.2 g, 7.9 mmol)在 6N 盐酸(30 mL)中加热回流 1 h。待其冷却并以氢氧化钠碱化至 pH=10。以 CH_2Cl_2 萃取并用水洗涤，再用盐水洗涤。有机相用硫酸镁干燥并浓缩，结果产出黄色油状哌嗪。

5 按类似方式(除对环丙基甲基醚采用碱性水解外)制备下列哌嗪：

		
		
 (从溴代乙酸乙酯)		 氯丙酮， K_2CO_3 作为碱
		

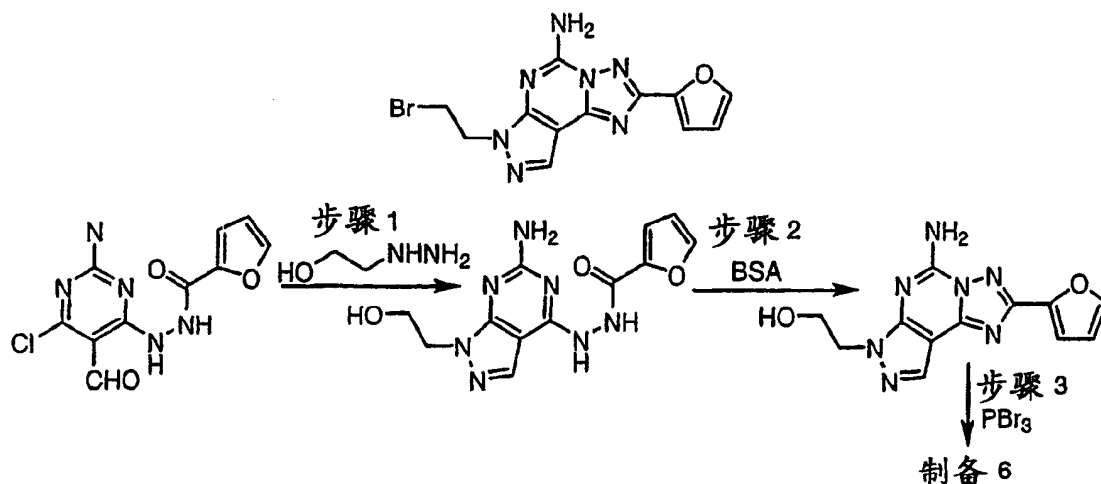
4-(2-甲氧基乙氧基)氟苯由 4-(2-溴-乙氧基)-氟苯制备。在密闭容器中，溴化物(1.0 g, 4.6 mmol)在 CH_3OH (5 mL)中与 CH_3NH_2 在 CH_3OH 中(2M, 46 mL, 92 mmol)合并。在 60℃加热 18 h，浓缩并在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠之间分配。有机相以盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，获得黄色油状胺。

15 N-甲基-2-(4-(2-甲氧基乙氧基)乙胺)分两个步骤制备。4-(2-甲氧基乙氧基)苯酚(1.68 g, 10.0 mmol)、1,2-二溴甲烷(16.9 g, 90 mmol)和碳酸钾(2.76 g, 20 mmol)在 CH_3CN (20 mL)和 DMF(10 mL)中合并。加热回流 22 h，待其冷却，过滤，并在乙醚(Et_2O)与 1N 氢氧化钠之间分配。以盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，结果获得米黄色固体溴甲醚。该固体(0.97 g, 3.5 mmol)与 2M $\text{CH}_3\text{NH}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (35 mL)合并。在密闭试管中加热(65℃, 18 h)，浓缩并在乙醚与 1N 碳酸氢钠之间分配。以盐水洗涤，用硫酸镁干燥并浓缩，结果获得橙色油状胺。

20 1-苄基-2-哌嗪酮由 4-苄氧基羰基-1-苄基-2-哌嗪酮制备。该原料(1.61 g, 5.2 mmol)与 10%Pd/C(0.4 g)在乙醇(50 mL)和 1N 盐酸(6N)中合并。在 45 psi 下氢化 2 h 并过滤。残余物在硅胶上(以

CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 为洗脱液) 色谱提纯, 结果获得奶油色固体哌嗪酮。

制备 6

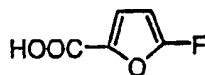


步骤 1: 制备 1 中步骤 2 的产物 (0.56 g, 2.0 mmol) 溶解在热 CH₃CN (200 mL) 中。加入 2-羟乙基肼 (0.51 g, 6.0 mmol)。在回流下加热 2 h 并浓缩。以 25 mL 水处理并搅拌, 结果获得一种固体。收集并干燥, 得到醇, MS: m/e=304 (M+1)。

10 步骤 2: 步骤 1 的产物 (0.10 g, 0.33 mmol) 在 BSA (10 mL) 中、115 °C 下加热 4 h。在真空中浓缩, 并以含水甲醇洗涤。收集并干燥后获得结晶产物, MS: m/e=286 (M+1)。

15 步骤 3: 步骤 2 的产物 (0.285 g, 1.0 mmol) 与 PBr₃ (2.0 mL, 21 mmol) 合并。在 145 °C 加热 2 h, 冷却, 倒到冰上。过滤并干燥该固体。从甲醇中重结晶, 结果获得目标化合物, MS: m/e=348+350 (M+1)。

制备 7

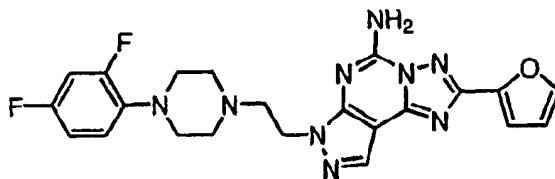


20 5-溴-2-糠酸 (0.50 g, 2.6 mmol) 和碳酸氢钠 (0.44 g, 5.2 mmol) 在己烷 (6 mL) 和水 (5.2 mL) 中合并。加入 Selectfluor® (0.98 g, 2.8 mmol) 并搅拌 2 h。分离出己烷层并用硫酸镁干燥, 结果获得 2-溴-5-

氟代呋喃的溶液。以 THF (6 mL) 稀释并冷却至 -78°C 。加入 2.5 M 正丁基锂/己烷 (4.2 mL, 11 mmol)。搅拌 10 min, 加入过量干冰, 再搅拌 1 h。以 1N 盐酸处理, 以 CH_2Cl_2 萃取, 并用硫酸镁干燥。浓缩并干燥, 结果获得白色固体目标化合物, PMR (CDCl_3) $\delta 6.70+7.28$ 。

5

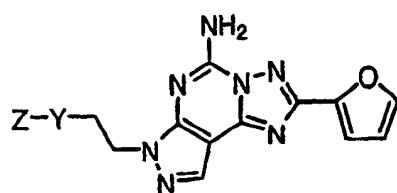
实施例 1



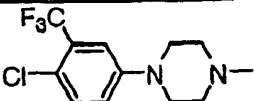
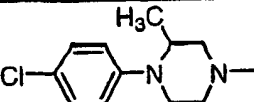
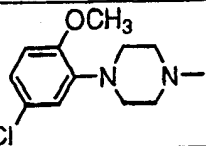
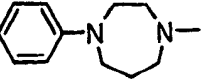
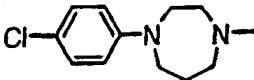
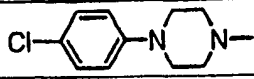
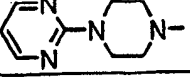
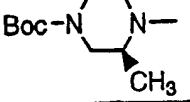
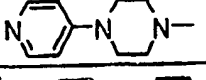
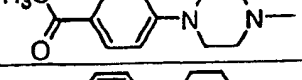
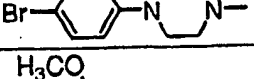
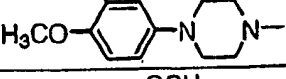
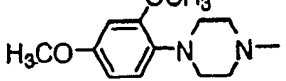
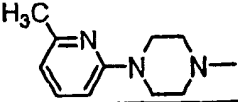
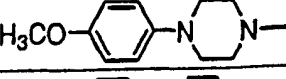
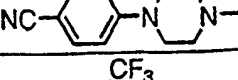
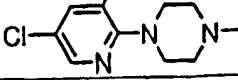
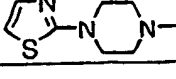
制备 2 的甲苯磺酸酯 (0.55 g, 1.25 mmol) 与 1-(2,4-二氟苯基) 哌嗪 (0.50 g, 2.5 mmol) 在 DMF (7 mL) 中合并, 在 80°C 加热 20 h。

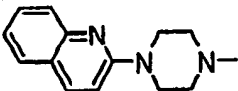
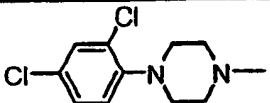
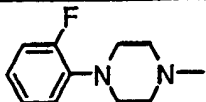
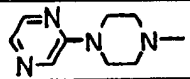
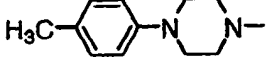
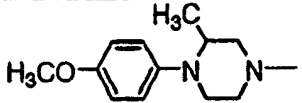
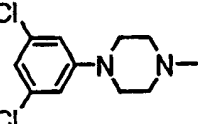
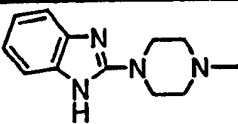
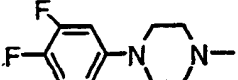
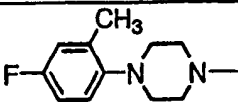
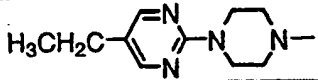
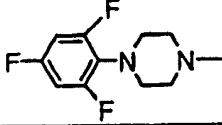
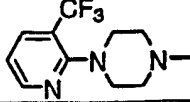
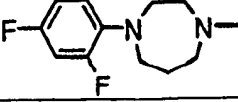
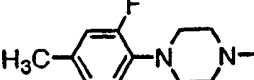
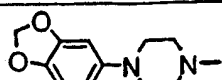
10 浓缩并通过闪蒸柱色谱术处理 (CH_2Cl_2 , $\text{CH}_3\text{OH}+\text{NH}_3$) 结果获得奶油色固体目标化合物, 质谱 $m/e=466 (M+H)$ 。

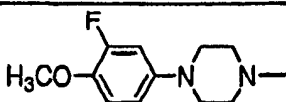
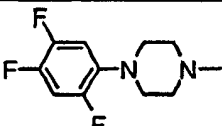
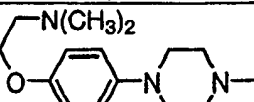
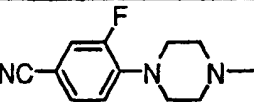
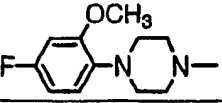
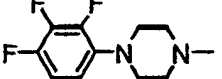
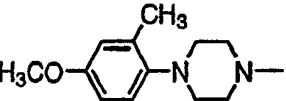
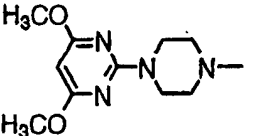
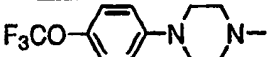
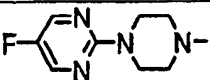
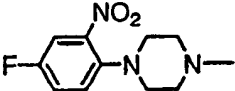
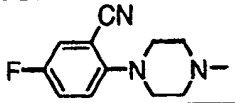
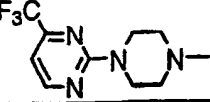
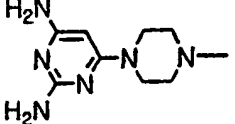
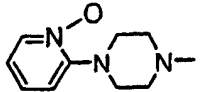
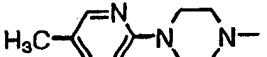
按类似方式, 制备下列化合物:

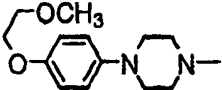
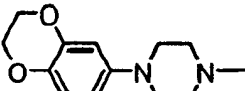
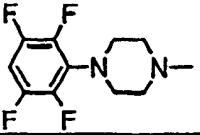
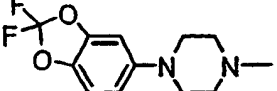
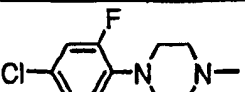
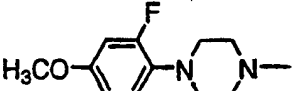
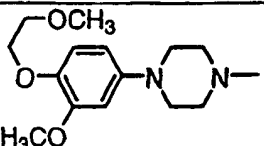
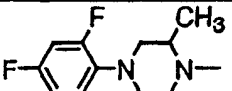
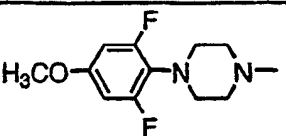
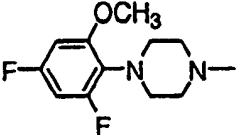
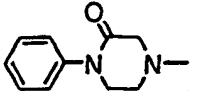
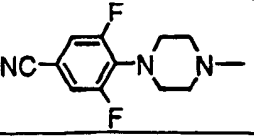
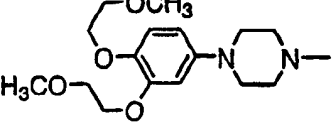
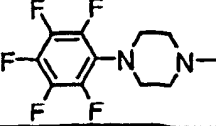


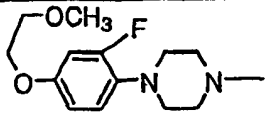
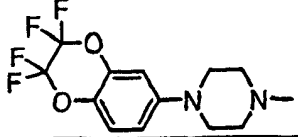
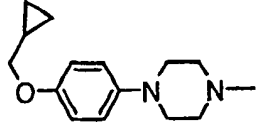
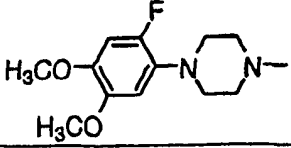
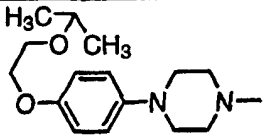
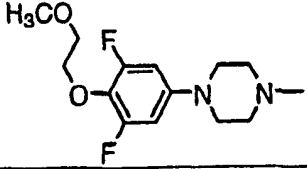
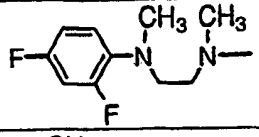
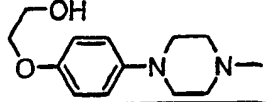
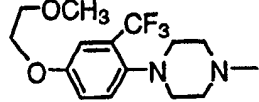
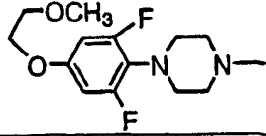
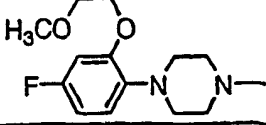
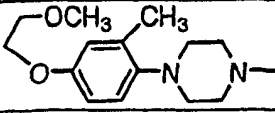
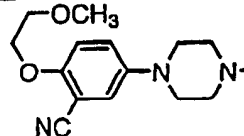
实施例	Z-Y-	MS, [M+1] m/e
1-2		430
1-3		498, 500, 502
1-4		498
1-5		444
1-6		431
1-7		460
1-8		448
1-9		404
1-10		520
1-11		498

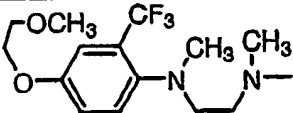
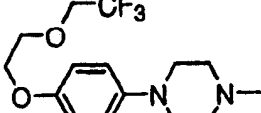
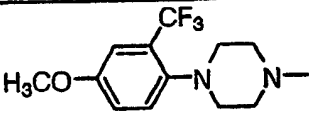
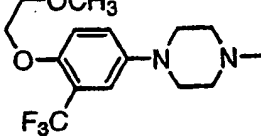
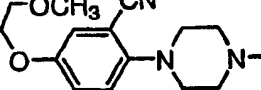
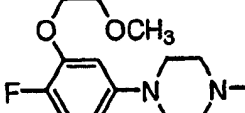
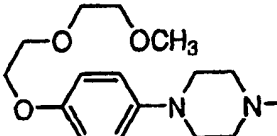
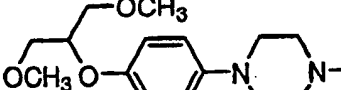
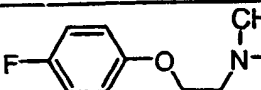
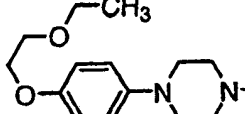
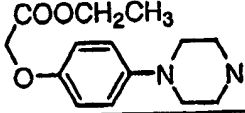
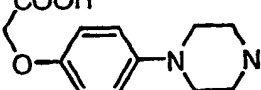
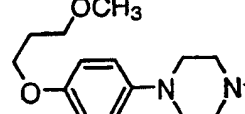
1-12		532, 534
1-13		478, 480
1-14		494, 496
1-15		444
1-16		478, 480
1-17		464, 466
1-18		432
1-19		468
1-20		431
1-21		472
1-22		508, 510
1-23		490
1-24		490
1-25		445
1-26		460
1-27		455
1-28		533, 535
1-29		437

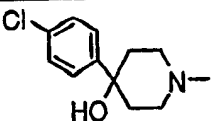
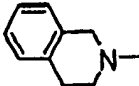
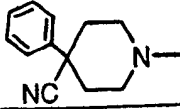
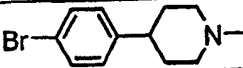
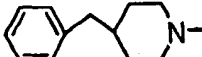
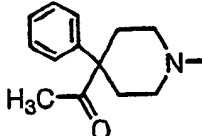
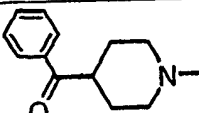
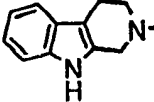
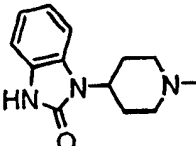
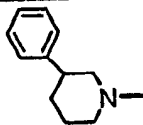
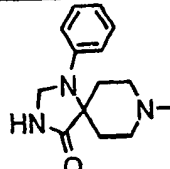
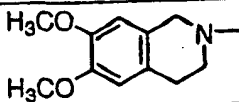
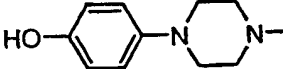
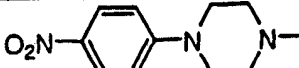
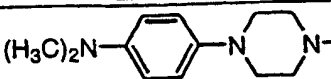
1-30		481
1-31		498, 500, 502
1-32		448
1-33		432
1-34		444
1-35		474
1-36		498, 500, 502
1-37		470
1-38		466
1-39		462
1-40		460
1-41		484
1-42		499
1-43		480
1-44		462
1-45		474

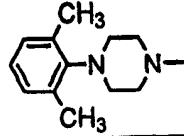
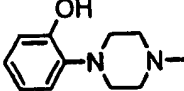
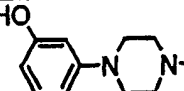
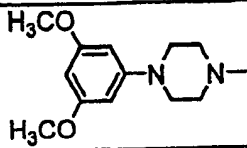
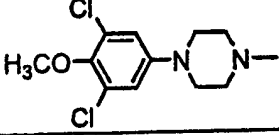
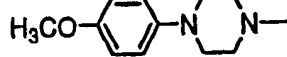
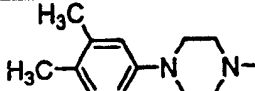
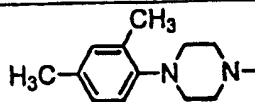
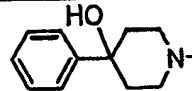
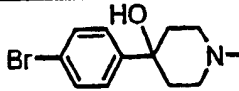
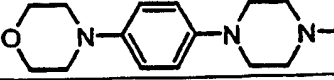
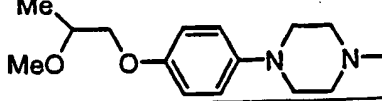
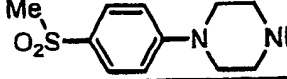
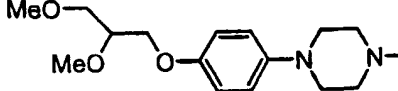
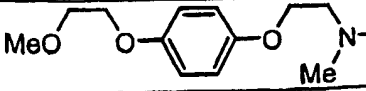
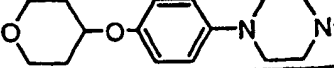
1-46		478
1-47		484
1-48		517
1-49		473
1-50		478
1-51		484
1-52		474
1-53		492
1-54		514
1-55		450
1-56		493
1-57		473
1-58		500
1-59		462
1-60		447
1-61		445

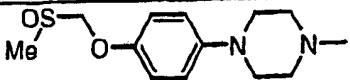
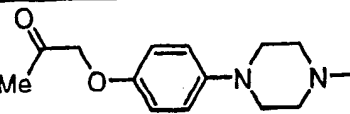
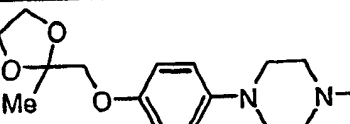
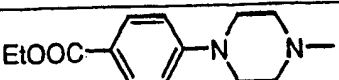
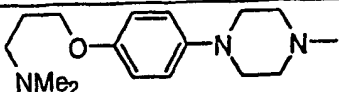
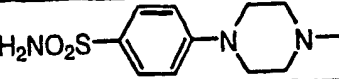
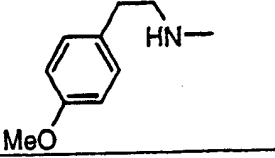
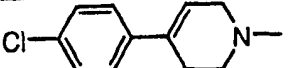
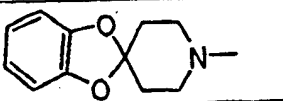
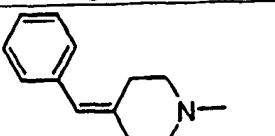
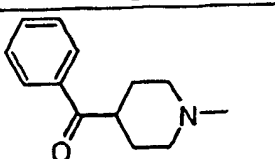
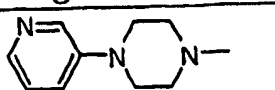
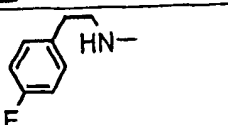
1-62		504
1-63		488
1-64		502
1-65		510
1-66		482, 484
1-67		478
1-68		534
1-69		480
1-70		496
1-71		496
1-72		444
1-73		491
1-74		578
1-75		520

1-76		522
1-77		560
1-78		500
1-79		508
1-80		532
1-81		540
1-82		468
1-83		490
1-84		572
1-85		540
1-86		522
1-87		518
1-88		529

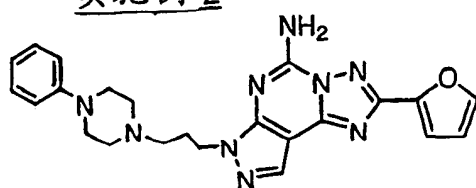
1-89		574
1-90		572
1-91		528
1-92		572
1-93		529
1-94		522
1-95		548
1-96		548
1-97		437
1-98		518
1-99		532
1-100		504
1-101		518

1-102		479, 501
1-103		401
1-104		454
1-105		507, 509
1-106		443
1-107		471
1-108		457
1-109		401
1-110		440
1-111		485
1-112		429
1-113		499
1-114		461
1-115		446
1-116		475
1-117		473

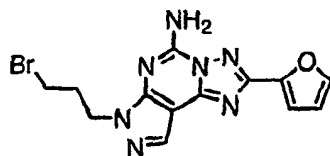
1-118		474
1-119		458
1-120		446
1-121		446
1-122		490
1-123		528, 530, 532
1-124		460
1-125		458
1-126		458
1-127		445
1-128		523, 525
1-129		515
1-130		518
1-131		493
1-132		548
1-133		493
1-134		530

1-135		507
1-136		487
1-137		531
1-138		487
1-139		531
1-140		494
1-141		419
1-142		461, 463
1-143		459
1-144		441
1-145		457
1-146		431
1-147		407

实施例 2



步骤 1:

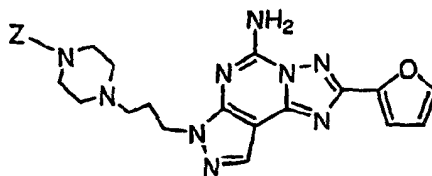


制备 1 的产物 (0.60 g, 2.5 mmol)、1,3-二溴丙烷 (0.60 g, 3.0 mmol) 和 NaH (60% 在油中, 0.119 g, 3.0 mmol) 在干燥 DMF (9 mL) 中合并。在氦气氛下搅拌 2 h, 浓缩并经过闪蒸色谱术, 获得固体目标化合物 (PMR, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$: δ 2.43, 3.38+4.51, 三重线, 8.09s), 以及 8-取代的异构体。

步骤 2:

步骤 1 的产物 (0.050 g, 0.14 mmol) 和 1-苯基哌嗪 (0.045 g, 0.28 mmol) 在 DMF (2 mL) 中合并, 并在 80°C 加热 4 h。浓缩并借助闪蒸柱色谱术 (CH_2Cl_2 , $\text{CH}_3\text{OH}+\text{NH}_3$) 提纯, 结果获得奶油色固体目标化合物, 质谱 $m/e=443$ (M+H)。

类似地, 制备下列化合物:



实施例	Z	MS, [M+1] m/e
2-2		478, 480
2-3		474

15 实施例 3

实施例 1-2 的化合物又采用下列程序制备:

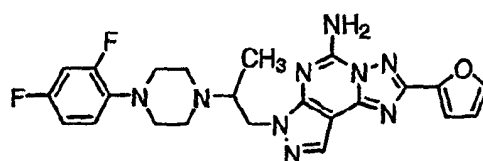
制备 1 的产物 (0.15 g, 0.62 mmol)、1-苯基-4-(2-氯乙基)哌嗪 (0.17 g, 0.75 mmol) 和 NaH (60% 在油中, 0.035 g, 0.87 mmol) 在干燥 DMF (7 mL) 中合并。在氦气氛下搅拌 48 h, 加入附加的氯化物 (0.03 g) 和 NaH (0.005 g), 然后再搅拌 72 h。浓缩并通过闪蒸柱色谱术 (CH_2Cl_2 , $\text{CH}_3\text{OH}+\text{NH}_3$) 提纯, 结果获得奶油色固体目标化合物, 质谱

$m/e=429 (M+H)$ 。

类似地, 制备实施例 1~3 的化合物, 如下列化合物:

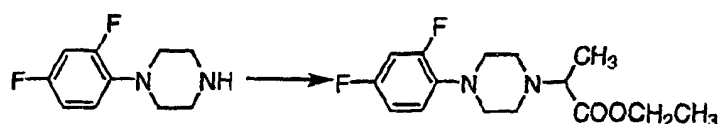
实施例	Z-Y-X-	MS, m/e
3-1		454
3-2		444
3-3		429

实施例 4



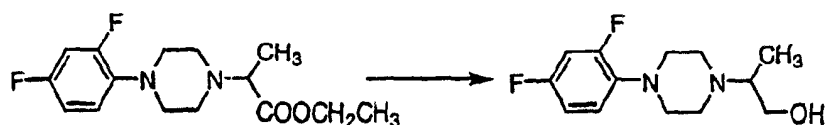
5

步骤 1:



1-(2,4-二氟苯基)哌嗪 (1.5 g, 7.6 mmol)、2-溴丙酸乙酯 (1.65 g, 9.1 mmol) 和 DIPEA (1.1 g, 8.3 mmol) 在 DMF (8 mL) 中合并。搅拌 4 h, 浓缩并在乙醚与水之间分配。用盐水洗涤、干燥 (硫酸镁) 和浓缩, 结果获得黄色油状酯, NMR ($CDCl_3$) 稳定。

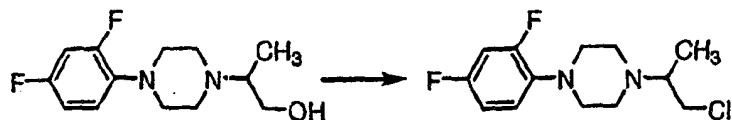
步骤 2:



在步骤 1 的产物 (2.15 g, 7.2 mmol) 在 THF (10 mL) 的溶液中, 滴加 $LiAlH_4$ (1.0 M 在 THF 中, 4.4 mL, 4.4 mmol)。在 $60^\circ C$ 加热 1 h,

加水(0.16 mL), 15%氢氧化钠(0.16 mL), 然后加水(0.49 mL)。过滤并浓缩, 获得黄色油状醇, NMR(CDCl₃)稳定。

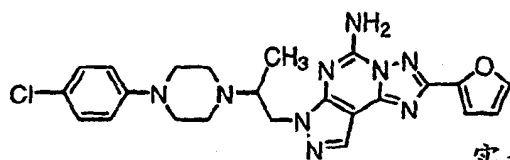
步骤 3:



5 向在 5℃CH₂Cl₂(10 mL)中的步骤 2 产物(0.90 g, 3.5 mmol)中, 加入 SOCl₂(0.38 mL, 5.3 mmol)。待其变暖并搅拌 16 h。浓缩并在 CH₂Cl₂与 1N 氢氧化钠之间分配, 用水洗涤, 干燥(硫酸镁)并浓缩, 结果获得黄色油状粗产物。

步骤 4: 制备 1 的产物(0.20 g, 0.83 mmol)、步骤 3 的产物
10 (0.34g, 1.2 mmol)和 NaH(60%在油中, 0.040 g, 1.0 mmol)在干燥 DMF(5 mL)中合并。在 60℃加热 24 h, 加入附加的氯化物(0.15 g)和 NaH(0.02 g), 然后再加热 4 h。浓缩并通过闪蒸柱色谱术(CH₂Cl₂, CH₃OH+NH₃)提纯, 结果获得黄色固体目标化合物, 质谱 m/e=479 (M+H)。

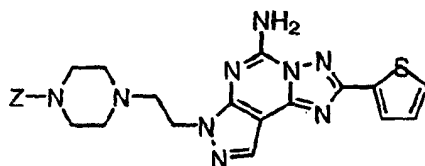
15 类似地, 制备下列化合物:



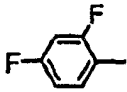
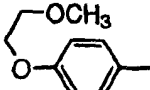
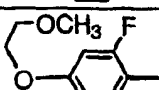
实施例 4-2: MS, m/e = 478, 480

实施例 5

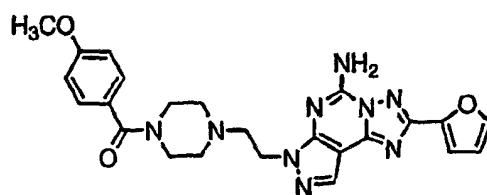
采用实施例 1 的程序, 用制备 4 的甲苯磺酸酯替代制备 2 的甲苯磺酸酯, 制备下列化合物:



20

实施例	Z	MS, [M+1] m/e
5-1		482
5-2		520
5-3		538

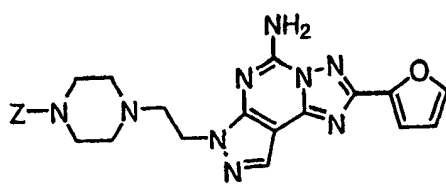
实施例 6



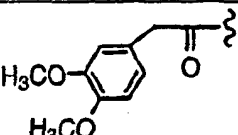
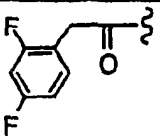
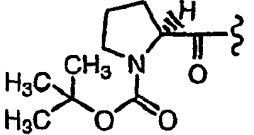
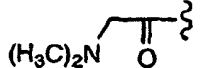
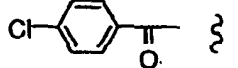
步骤 1: 向实施例 3-1 的产物 (4.17 g, 9.2 mmol) 在 CH_2Cl_2 (500 mL) 的溶液中, 加入无水氯化氢 (120 mL 4.0 M 二噁烷溶液) 并搅拌 2 h。在真空下浓缩至干燥并将残余物溶解在水中。以氢氧化钠水溶液碱化并收集沉淀的脱保护产物。质谱: $\text{MH}^+ = 354$ 。

步骤 2: 步骤 1 的产物 (71 mg, 0.2 mmol) 与 4-甲氧基苯甲酰氯 (51 mg, 0.3 mmol) 的混合物, 在含 N,N-二异丙基乙胺 (52 mg, 0.4 mmol) 的干燥 DMF (10 mL) 中、室温下搅拌 6 h。将溶液倒入水中并收集沉淀的目标化合物。质谱: $\text{MH}^+ = 488$ 。

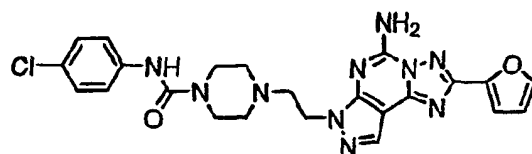
按类似方式, 制备下列化合物:



实施例	Z-	MS, [M+1] m/e
6-2		502
6-3		396
6-4		594
6-5		464
6-6		438
6-7		464
6-8		459
6-9		472
6-10		452
6-11		539

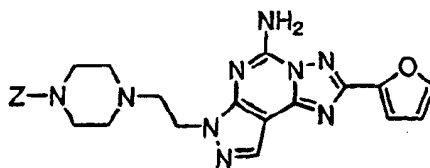
6-12		532
6-13		508
6-14		551
6-15		439
6-16		492

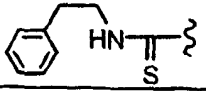
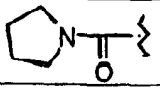
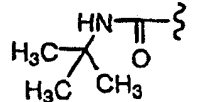
实施例 7

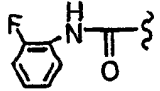
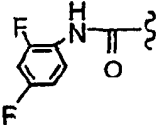
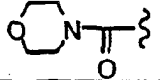


在室温下向实施例 6，步骤 1 的产物 (53 mg, 0.15 mmol) 在 NMP (10 mL) 的溶液中，加入 4-氯苯基异氰酸酯 (25.3 mg, 0.165 mmol)。搅拌过夜，加入附加的 25.3 mg 异氰酸酯，再搅拌 1 h 直至所有原料完全转化。倒入水中并收集沉淀的目标化合物。质谱: $MH^+ = 507$ 。

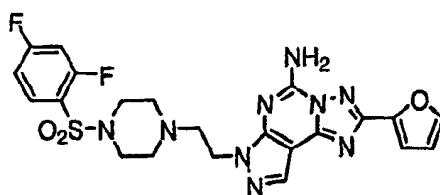
按类似方式，由适当异氰酸酯、异硫氰酸酯或氨基甲酰氯制备下列化合物：



实施例	Z-	MS, $[M+1]$ m/e
7-2		517
7-3		451
7-4		453

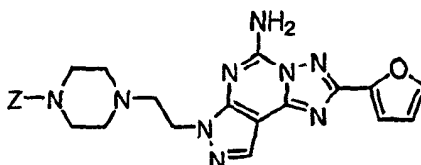
7-5		491
7-6		509
7-7		467

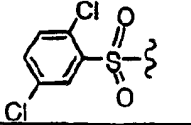
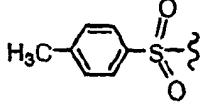
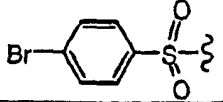
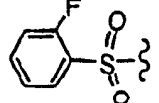
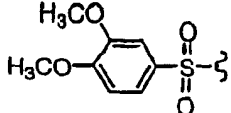
实施例 8

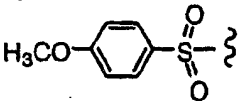
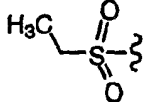


将实施例 6, 步骤 1 的产物 (53 mg, 0.15 mmol) 在含三乙胺 (77 mg, 0.76 mmol) 的干燥 DMF (20 mL) 中制成淤浆; 加入 2,4-二氟苯磺酰氯 (37 μ l, 0.225 mmol)。在室温搅拌 2 日。倒入水中并收集沉淀的目标化合物。质谱: $M^+=529$ 。

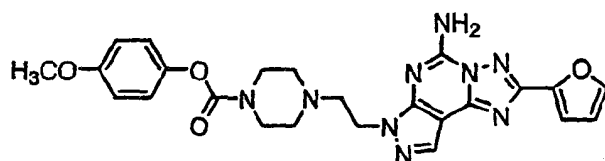
按类似方式, 制备下列化合物



实施例	Z-	MS, $[M+1]$ m/e
8-2		561, 563, 565
8-3		529
8-4		571, 573
8-5		511
8-6		554

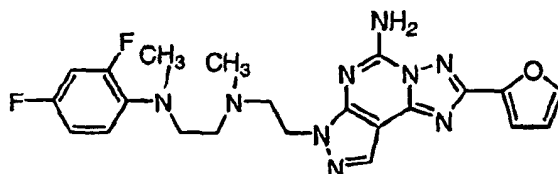
8-7		524
8-8		446

实施例 9



- 将氯甲酸 4-甲氧基苯基酯 (56 mg, 0.3 mmol) 加入到实施例 6, 步骤 1 的产物 (71 mg, 0.2 mmol) 在含三乙胺 (101 mg, 1.0 mmol) 的暖 DMF (25 mL) 的淤浆中。混合物在室温搅拌过夜。溶液浓缩至其原来体积的 1/3, 然后倒入水中。收集沉淀, 用水洗涤, 并在真空中干燥。从 CH₃OH/CH₂Cl₂ 中重结晶, 获得目标化合物。质谱: MH⁺=504。

10 实施例 10



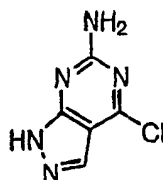
- 步骤 1: 1-溴-2,4-二氟苯 (1.00 g, 5.18 mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (2.74 g, 31.1 mmol)、NaO-叔丁基 (0.70 g, 7.2 mmol)、Pd(dba)₃ (0.060 g, 0.10 mmol) 和 (±)-BINAP (0.19 g, 0.31 mmol) 在甲苯 (10 mL) 中合并。在 110℃ 加热 18 h, 待其冷却, 然后以 1N 盐酸萃取。水溶液以氢氧化钠碱化并以 CH₂Cl₂ 萃取。干燥、浓缩并借助 PLC 提纯, 结果获得 N-(2,4-二氟苯基)-N,N'-二甲基乙二胺。

- 步骤 2: 制备 2 的产物 (0.100 g, 0.23 mmol) 与步骤 1 的产物 (0.091 g, 0.46 mmol) 在 DMF (2 mL) 中合并。在 80℃ 加热 90 h, 待其冷却, 浓缩并利用柱色谱提纯, 结果获得油状目标化合物, 质谱 m/e=467。

实施例 11

实施例 1-2 的化合物由通过下列程序制备。

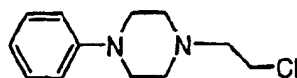
步骤 1:



- 5 向制备 1, 步骤 1 的产物 (768 mg, 4 mmol) 在 DMF (20 mL) 中的溶液中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.88 mL, 5 mmol), 再加入水合肼 (0.2 mL, 4.1 mmol)。待溶液变暖, 然后固体沉淀逐渐在 1 h 内溶解。搅拌 3 h 后, 溶液在真空下浓缩至其体积的约 1/3, 并倒入水中。收集沉淀, 并在 CH₃OH 中重结晶, 结果获得氯吡唑并嘧啶。质谱: MH⁺=170。

10

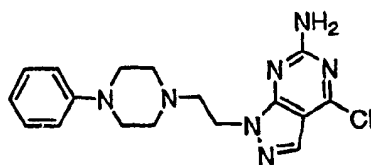
步骤 2:



- 在 5~10℃, 向 1-苯基哌嗪 (6.5 g, 40 mmol) 和 50% 含水氯乙醛 (6.4 mL, 48 mmol) 在 CH₂Cl₂ (125 mL) 的溶液中, 分数份加入 Na(OAc)₃BH (12.72 g, 60 mmol)。当冒泡停止后, 让混合物暖至室温, 并搅拌 3 h。以 CH₂Cl₂ (100 mL) 稀释, 并与 1N 氢氧化钠水溶液一起摇动直至 pH 高于 8。用水和盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥并除去溶剂。在硅胶上并以 1%CH₃OH/CH₂Cl₂ 洗脱进行色谱提纯, 结果获得目标化合物。质谱: MH⁺=225。

20

步骤 3:

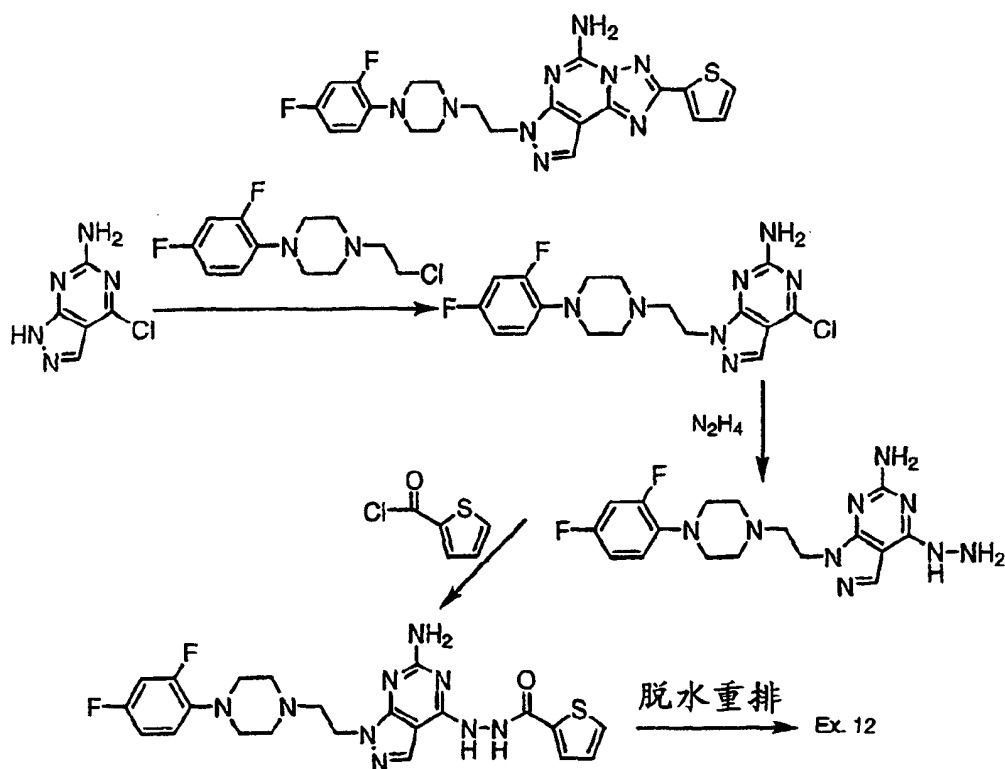


在冰浴的温度, 向 60%NaH (0.14 g, 3.5 mmol) 在 DMF (30 mL) 的淤浆中, 分数份加入步骤 1 的产物 (0.51 g, 3 mmol)。当气体释放结

束后, 加入步骤 2 的产物。获得的混合物在室温搅拌过夜。滤掉暗红色不溶解物质, 在真空下将滤液浓缩至干燥。将该树胶状残余物与 CH_3OH 一起研磨, 结果获得浅黄色固体目标化合物。质谱: $\text{MH}^+=358$ 。

步骤 3 的产物如同制备 1, 步骤 2 和 4 中那样处理, 结果获得实施例 5 例 1-2 的化合物。

实施例 12



步骤 1: 向 NaH (60% 在油中, 142 mg, 3.5 mmol) 在 DMF (15 mL) 中, 加入实施例 11, 步骤 1 的氯化物 (500 mg, 2.9 mmol)。向该物料中加入 1-(2-氯乙基)-4-(2,4-二氟苯基)哌嗪 (846 mg, 3.5 mmol)。在室温搅拌 90 h 并浓缩。色谱提纯后获得所要求的白色固体化合物。

PMR 在 DMSO :

δ 2.57 (4H, s), 2.76 (2H, t), 2.85 (4H, s), 4.30 (2H, t), 7.0 (2H, m), 7.15 (1H, dxt), 7.26 (2H, s), 7.97 (1H, s)。

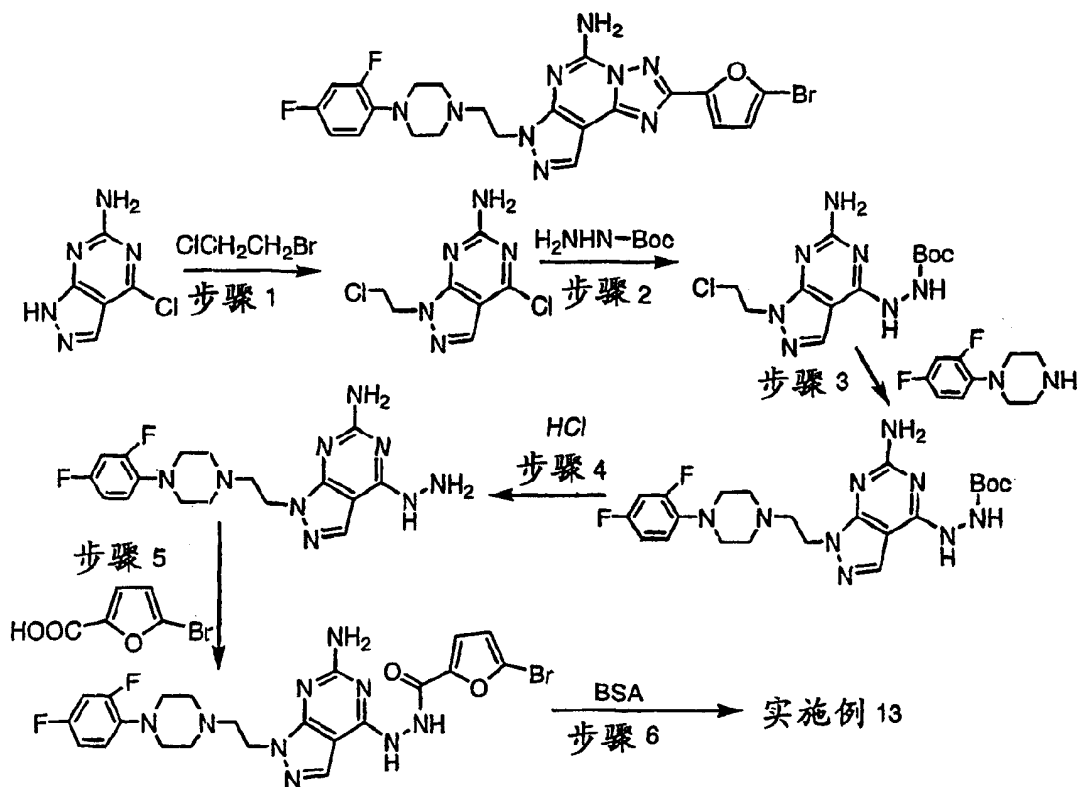
步骤 2: 步骤 1 的氯化物 (37 mg, 0.095 mmol) 在 DMF (95 mL) 中以水合肼 (9.2 μL , 0.19 mmol) 处理。4 h 后, 浓缩并在 PLC 上色谱纯化, 结果获得褐色油状肼。质谱: $\text{MH}^+=390$ 。

步骤 3: 步骤 2 的肼 (18 mg, 0.047 mmol) 在 DMF (2 mL) 中以噻吩-2-碳酰氯 (5.2 μ L, 0.047 mmol) 和 DIPEA (12.2 μ L, 0.07 mmol) 处理。4 h 后, 浓缩并在 PLC 上色谱纯化, 结果获得黄色油状酰肼。质谱: $MH^+=500$ 。

- 5 步骤 4: 步骤 3 的酰肼 (13 mg, 0.026 mmol) 在 N, O-双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺 (1 mL) 中、100 $^{\circ}$ C 加热 2 h。浓缩并在 PLC 上色谱纯化, 结果获得白色固体目标化合物。质谱: $MH^+=482$ 。

- 在该顺序中所使用的 1-(2-氯乙基)-4-(2,4-二氟苯基)哌嗪在两个步骤中制备。在 0 $^{\circ}$ C, 氯乙酰氯 (1.76 mL, 22.1 mmol) 和 N-甲基吗
10 啉 (2.65 mL, 24.1 mmol) 加入到 1-(2,4-二氟苯基)哌嗪 (3.98 g, 20.1 mmol) 在 CH_2Cl_2 (15 mL) 的溶液中。在室温搅拌 1 h, 浓缩, 在乙酸乙酯-水之间分配, 干燥并浓缩, 结果获得褐色油状酰胺。向 0 $^{\circ}$ C 的该产物 (4.71 g, 17.1 mmol) 在 THF (25 mL) 的溶液中, 滴加
15 $BH_3 \cdot CH_3S/THF$ (2M, 12.8 mL, 25.6 mmol)。在室温搅拌过夜, 以甲醇急冷, 浓缩并在 CH_2Cl_2 -水之间分配。有机层干燥并浓缩。粗产物以 $BH_3 \cdot CH_3S/THF$ 第二次处理并如上所述进行后处理, 结果提供褐色油状氯乙基哌嗪。

实施例 13



步骤 1: 向 NaH (2.14 g, 60% 在油中, 53 mmol) 在 DMF (20 mL) 中, 加入实施例 11, 步骤 1 的产物 (7.55 g, 45 mmol)。加入 1-溴-2-氯乙烷 (14.8 mL, 178 mmol)。搅拌 1.5 h, 并浓缩。色谱提纯后获得白色固体二氯化物。

步骤 2: 向步骤 1 的产物 (3.7 g, 16 mmol) 在 DMF (20 mL) 中的溶液中, 加入肼基甲酸叔丁酯 (2.53 g, 19 mmol)。在 80℃ 加热 18 h, 并浓缩。色谱提纯后获得白色固体肼基甲酸酯。

10 步骤 3: 向步骤 2 的产物 (3.16 g, 9.6 mmol) 和 KI (1.6 g, 9.6 mmol) 在 DMF (25 mL) 中, 加入 1-(2,4-二氟苯基) 哌嗪 (3.82 g, 19 mmol)。在 90℃ 加热 68 h 并浓缩。色谱提纯后获得褐色固体哌嗪。

步骤 4: 步骤 3 的产物 (3.38 g, 6.9 mmol) 溶解在 1:1 CH₃OH-CH₂Cl₂ (50 mL) 中。加入 4M 氯化氢在二噁烷 (20 mL) 中的溶液。搅拌 16
15 h 并加氨水至 pH 11~12。浓缩并色谱提纯, 结果获得黄色固体肼。

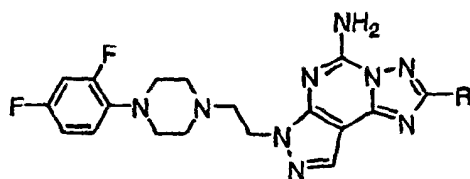
步骤 5: 步骤 4 的产物 (0.120 g, 0.31 mmol) 与 5-溴-2-糠酸 (0.071 g, 0.37 mmol) 和 HOBt·H₂O (0.050 g, 0.37 mmol) 在 DMF (6 mL) 中合

并。加入 EDC1 (0.071 g, 0.37 mmol) 并搅拌 1 h。浓缩并色谱提纯后获得黄色固体酰胺。

步骤 6: 步骤 5 的产物 (0.163 g, 0.28 mmol) 溶解在 N, O-双 (三甲基硅烷基) 乙酰胺 (6 mL) 中。在 120℃ 加热 16 h, 并倒入 CH₃OH 中。

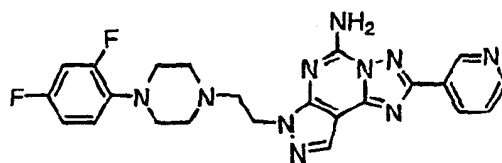
5 浓缩并色谱提纯后获得灰白色固体目标化合物: MS m/e 544+546 (M+1)。

类似地制备下列结构的化合物, 其中 R 按表中的规定:



实施例	R	MS m/e
13-2		480
13-3		500, 502
13-4		465
13-5		479
13-6		544, 546
13-7		466
13-8		512
13-9		476
13-10		484

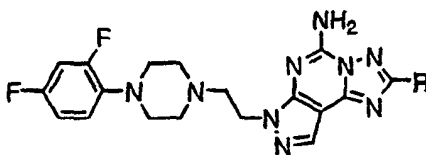
实施例 14



实施例 13, 步骤 4 的产物 (0.080 g, 0.20 mmol) 以盐酸烟酰胺 (0.044 g, 0.25 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.086 mL, 0.49 mmol) 在 DMF (4 mL) 中进行处理。搅拌 2 h, 浓缩并色谱提纯后获得白色固体酰胺。

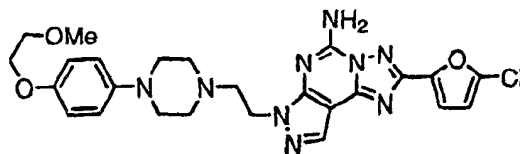
该物料以 BSA 处理, 如同实施例 13, 步骤 6, 结果获得白色固体目标化合物: MS m/e 477 ($M+1$)。

类似地制备下列结构的化合物, 其中 R 按表中的规定:



实施例	R	MS, m/e
14-2		511
14-3		494

10 实施例 15



步骤 1: 向实施例 13, 步骤 2 的产物 (3.54 g, 10.8 mmol) 和 KI (1.79 g, 10.8 mmol) 在 DMF (35 mL) 中, 加入 1-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯基) 哌嗪 (5.1 g, 22 mmol)。在 90℃ 加热 90 h 并浓缩。色谱提纯后获得褐色固体哌嗪。

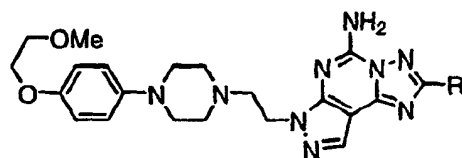
步骤 2: 步骤 1 的产物以 HCl, 如同实施例 13, 步骤 4 那样处理, 结果获得黄色固体胍。

步骤 3: 步骤 2 的产物以 5-氯-2-糠酸, 如实施例 13, 步骤 5 那样

处理, 结果获得黄色固体酰胺。

步骤 4: 步骤 3 的产物以 BSA, 如同实施例 13, 步骤 6 那样处理。
色谱提纯后获得白色固体目标化合物, MS m/e 538+540 ($M+1$)。

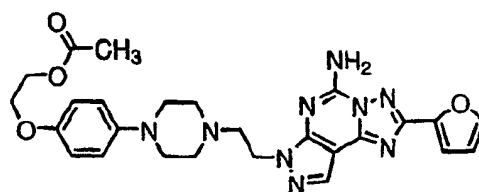
类似地制备下列结构的化合物, 其中 R 按表中的规定:



实施例	R	MS, m/e
15-2		582, 584
15-3		532
15-4		550
15-5		522
15-6		518

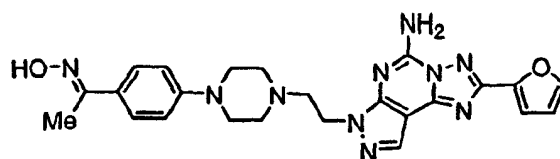
5

实施例 16



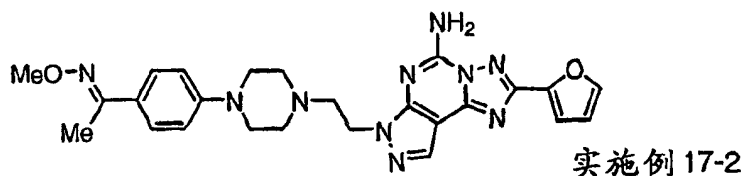
实施例 1-83 的产物 (0.080 g, 0.16 mmol) 与乙醚 (0.028 mL, 0.28 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (0.004 g, 0.03 mmol) 在 DMF (5 mL) 中合并。
10 搅拌 4 h, 浓缩并色谱提纯, 获得白色固体乙酸酯, MS: $m/e=532$ ($M+1$)。

实施例 17

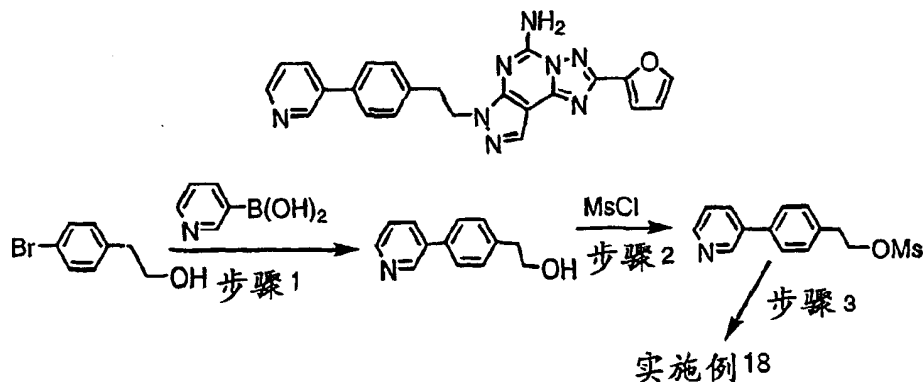


实施例 1-21 的产物 (0.100 g, 0.21 mmol) 与 $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ (0.029 g, 0.42 mmol) 在 95% 乙醇 (9 mL) 中合并。加入 10 滴浓盐酸, 回流加热 5 h, 加入 DMF (1.5 mL), 加热 18 h, 待其冷却, 过滤后获得白色固体, MS: $m/e=487 (M+1)$ 。母液经色谱提纯获得附加的产物。

5 类似地制备其甲基肼, 白色固体, MS: $m/e=501 (M+1)$:



实施例 18



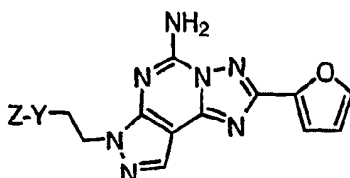
步骤 1: 向 4-溴苯乙醇 (0.600 g, 2.98 mmol) 和 3-吡啶基硼酸
10 (0.734 g, 5.97 mmol) 在甲苯 (35 mL) 和乙醇 (9 mL) 的溶液中, 加入碳酸钾 (0.8826 g, 5.97 mmol) 在水 (16 mL) 中的溶液和四(三苯基膦)合钯(0) (0.172 g, 0.149 mmol)。在密闭试管中、120℃加热 18 h, 然后冷却。以乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 干燥(碳酸钾)并浓缩。硅胶色谱纯化 (30-50% 乙酸乙酯/己烷), 得到二芳基醇。

15 步骤 2: 在 0℃, 向步骤 1 的产物 (0.540 g, 2.71 mmol) 在 CH_2Cl_2 (15 mL) 中, 加入甲磺酰氯 (0.35 mL, 3.52 mmol) 和 Et_3N (0.57 mL, 4.00 mmol)。搅拌 2.5 h 并以 CH_2Cl_2 萃取。干燥(硫酸钠)并浓缩, 获得甲磺酸酯。

20 制备 3: 制备 4 的产物 (0.347 g, 1.44 mmol) 加入到步骤 2 的甲磺酸酯 (0.480 g, 1.73 mmol) 在 DMF (4.5 mL) 中, 随后加入 NaH (60%, 在油中, 0.082 g, 4.04 mmol)。搅拌 18 h 并以乙酸乙酯萃取。用水洗涤, 干燥(碳酸钾)并浓缩。利用 PTLC (5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 二次处理)

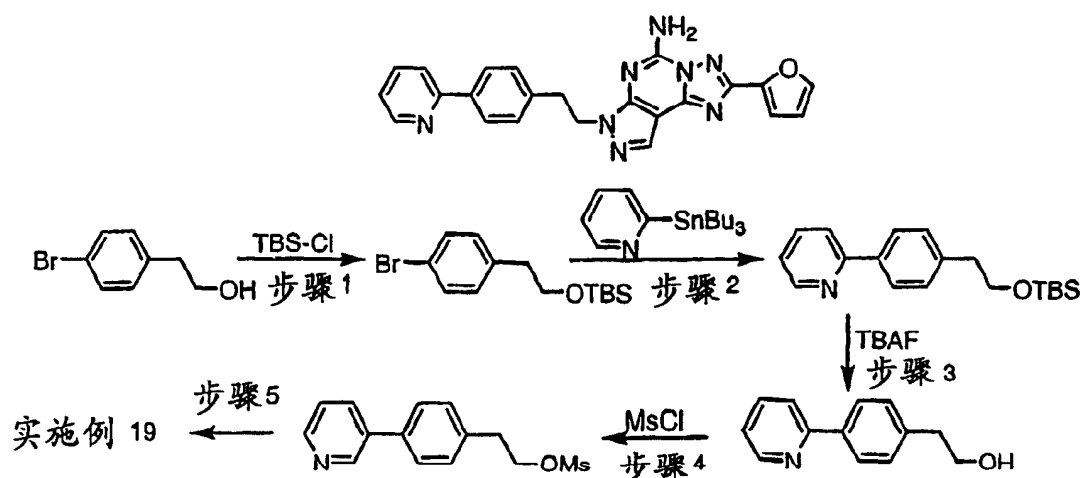
提纯，获得白色固体目标化合物，MS: 423 (M+1)。

采用上述方法，制备下列化合物(实施例 18-8，以市售联苯乙醇为原料)：



实施例	Z-Y-	MS, m/e
18-2		468
18-3		452
18-4		466
18-5		506
18-6		453
18-7		423
18-8		422
18-9		423

5 实施例 19



步骤 1: 4-溴苯乙醇 (3.00 g, 14.9 mmol)、三乙胺 (2.68 g, 19.2

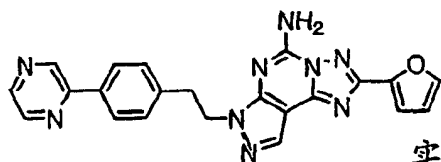
mmol)、二甲氨基吡啶(0.180 g, 1.47 mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基化氯(2.45 g, 16.3 mmol)在 CH_2Cl_2 (75 mL) 中合并。搅拌 1 h, 用水洗涤, 干燥(碳酸钾)并浓缩。在硅胶(己烷)上色谱提纯, 获得甲硅烷基醚。

- 5 步骤 2: 向步骤 1 的化合物(0.300 g, 0.95 mmol)在干燥甲苯(15 mL)中, 加入 2-(三丁基锡)吡啶(1.05 g, 2.86 mmol)和四(三苯基膦)合钯(0.11 g, 0.095 mmol)。用氮气吹洗, 在 120℃ 加热。冷却, 经塞里塑料过滤, 用氯化铵、盐水然后用水洗涤。干燥(碳酸钾)并浓缩。在硅胶(3 ~ 5% 乙酸乙酯-己烷)上色谱提纯, 获得二芳基物,
- 10 MS314 (M+1)。

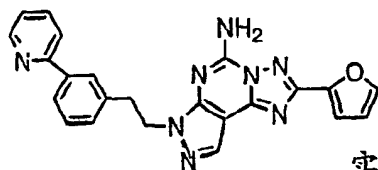
步骤 3: 步骤 2 的二芳基物质(0.180 g, 0.57 mmol)与 TBAF(1.0 M 在 THF 中, 1.7 mL)在 THF(5.7 mL)中合并。搅拌 2 h, 用饱和氯化铵洗涤, 并以乙酸乙酯萃取。用水洗涤数遍, 干燥(碳酸钾)并浓缩, 获得醇。

- 15 步骤 4 和 5: 如实施例 18, 步骤 2 和 3 那样进行, 结果获得白色固体目标化合物, MS: 423 (M+1)。

类似地制备下列化合物:

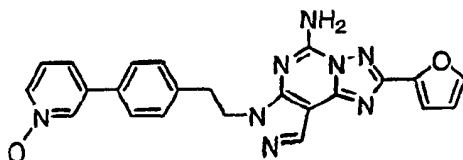


实施例 19-2, MS: 424 (M+1)



实施例 19-3, MS: 423 (M+1)

实施例 20

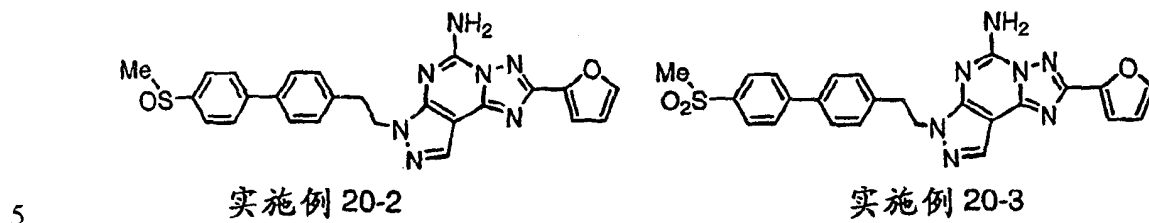


20

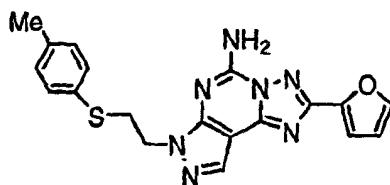
在 -78℃, 向实施例 18 的产物(0.055 g, 0.13 mmol)在 CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中加入间-CPBA(0.050 g, 0.29 mmol)。待其变暖, 搅拌 5 h, 并

相继以饱和硫代硫酸钠、5%碳酸钾和水洗涤。干燥(硫酸钠)并浓缩。采用 PTLC (10%CH₃OH/CH₂Cl₂) 提纯, 获得目标化合物, MS: 439 (M+1)。

类似地, 实施例 18-2 的产物在 0℃ 或室温氧化生成亚砷, MS: 484 (M+1), 或砷, MS: 500 (M+1)。

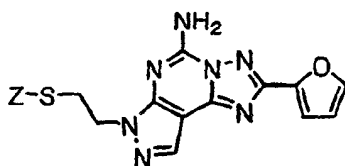


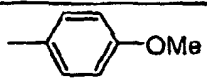
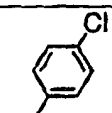
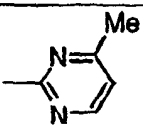
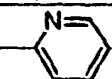
实施例 21



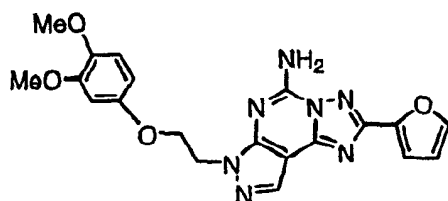
制备 6 的产物 (0.104 g, 0.30 mmol)、4-甲基-苯硫醇 (0.075 g, 0.60 mmol) 和碳酸钾 (0.091 g, 0.66 mmol) 在 DMF (20 mL) 中合并。
10 在 80℃ 加热 5 h 并浓缩。在乙酸乙酯与水之间分配, 用盐水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。从 CH₃OH 中重结晶, 获得目标化合物, MS: m/e=392 (M+1)。

类似地制备下列化合物:



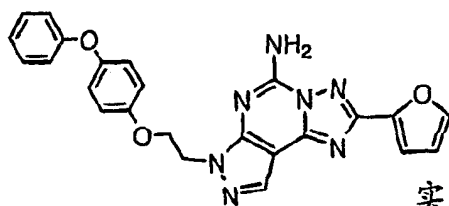
实施例	Z	MS, m/e
21-2		408
21-3		426, 428
21-4		394
21-5		379

实施例 22



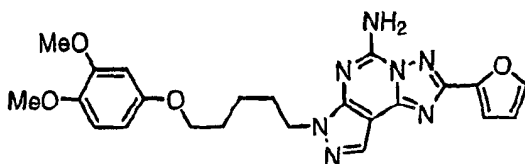
制备 6 的产物 (0.11 g, 0.25 mmol)、3,4-二甲氧基苯酚 (0.154 g, 1.0 mmol) 和碳酸钾 (0.138 g, 1.0 mmol) 在 DMF (5 mL) 中合并。在 90
5 °C 加热 48 h 并浓缩。在乙酸乙酯与水之间分配, 用 1N 氢氧化钠洗涤, 然后用盐水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶上 (1.5%CH₃OH/CH₂Cl₂) 色谱提纯, 获得目标化合物, MS: m/e=422 (M+1)。

类似地制备下列化合物, MS: m/e=454 (M+1)。



实施例 22-2

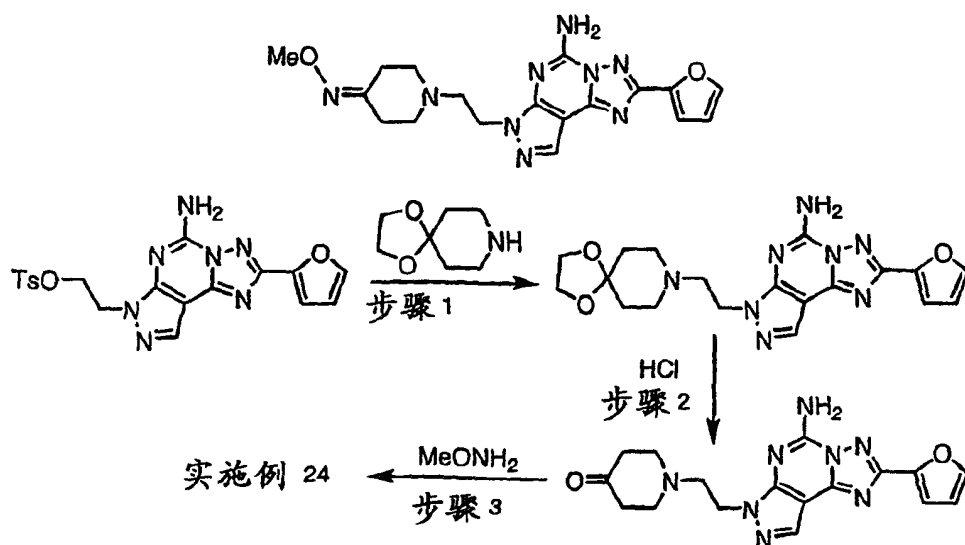
10 实施例 23



步骤 1: 在 5 °C, 向 NaH (60% 在油中, 1.32 g, 33 mmol) 在 DMF (25 mL) 中在搅拌下滴加 3,4-二甲氧基苯酚 (4.77 g, 30 mmol)。0.5 h 后, 加入 1,5-二溴戊烷 (20.7 g, 90 mmol)。搅拌 2 h 并浓缩。在硅胶上
15 (CH₂Cl₂) 色谱提纯, 获得一溴化物, MS: m/e=303 (M+1)。

步骤 2: 在 5 °C, 向 NaH (60% 在油中, 0.044 g, 1.1 mmol) 在 DMF (25 mL) 中, 加入制备 1 的产物 (0.241 g, 1.1 mmol)。05 h 后, 加入步骤 1 的化合物。待其变暖, 搅拌 18 h 并浓缩。在乙酸乙酯与水之间分配, 用 1N 氢氧化钠洗涤, 然后用盐水洗涤, 硫酸镁干燥并浓缩。在硅胶上
20 (2%CH₃OH/CH₂Cl₂) 色谱提纯并从 CH₃CN 中重结晶出适当比例, 获得目标化合物, MS: m/e=464 (M+1)。

实施例 24

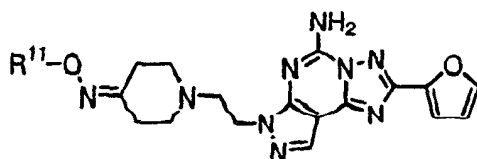


步骤 1: 1,4-二氧杂-8-氮杂螺(4,5)癸烷(0.48 mL, 3.8 mmol)与制备 2 的产物(0.66 g, 1.5 mmol)在 DMF(10 mL)中合并。在 90℃加
5 热 16 h, 待其冷却, 过滤并以 CH₃OH 洗涤, 获得灰白色固体, MS: m/e 411 (M+1)。

步骤 2: 步骤 1 的产物(0.476 g, 1.16 mmol)在丙酮(10 mL)和 5% 盐酸(10 mL)中在 100℃加热 16 h。冷却, 用饱和碳酸氢钠中和并以 10%CH₃OH 在 CH₂Cl₂ 中萃取。干燥(硫酸镁), 浓缩并在采用 CH₃OH-CH₂Cl₂ 作为洗脱体系的硅胶上色谱提纯, 获得白色粉末状酮, MS: m/e
10 367 (M+1)。

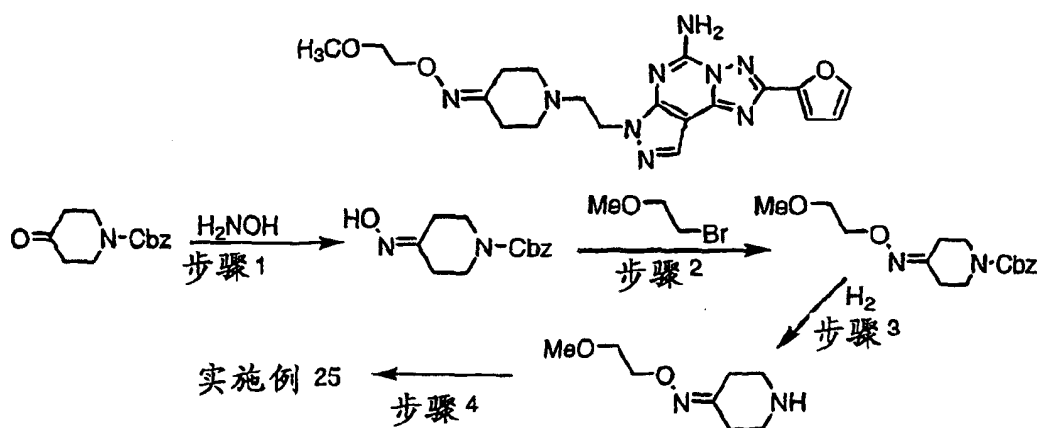
步骤 3: 步骤 2 的产物(0.050 g, 0.13 mmol)与邻-甲基羟基胺盐 氯化物(0.033 g, 0.39 mmol)在吡啶(3 mL)中合并。搅拌 16 h 并浓 缩。在碳酸氢钠(饱和)与 5%甲醇在二氯甲烷中的溶液之间分配。干燥
15 (硫酸镁), 浓缩并在采用 5%甲醇-二氯甲烷作为洗脱体系的硅胶上色谱 提纯, 获得白色固体目标化合物, MS: m/e 396 (M+1)。

类似地制备下列化合物:



实施例	R ¹¹	MS, m/e
24-2	-CH ₂ CH ₃	410
24-3	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	424
24-4	-CH ₂ CHCH ₂	422
24-5	-C(CH ₃) ₃	438
24-3	-C ₆ H ₅	458
24-4	-CH ₂ C ₆ H ₅	472

实施例 25



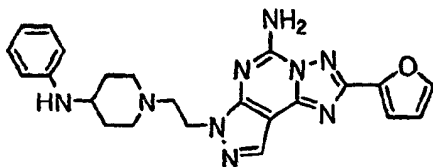
步骤 1: 4-氧代-1-哌啶羧酸苄酯 (1.0 g, 4.3 mmol) 与
5 H₂NOH·HCl (0.89 g, 13 mmol) 在吡啶 (5 mL) 中合并。搅拌 16 h 并浓
缩。在碳酸氢钠 (饱和) 与乙酸乙酯之间分配, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩,
产出肟。

步骤 2: 步骤 1 的产物 (0.44 g, 1.8 mmol) 与 2-溴乙基甲基醚 (0.20
mL, 2.2 mmol) 与 NaH (0.10 g, 2.7 mmol) 在 DMF (8 mL) 中合并。搅
10 拌 16 h 并浓缩。在氯化铵 (饱和) 与醚之间分配, 干燥 (硫酸镁) 并浓缩。
残余物在硅胶上以乙酸乙酯-己烷洗脱进行色谱提纯, 获得烷基化肟。

步骤 3: 步骤 2 的产物 (0.45 g, 1.47 mmol) 在 5%Pd/C (0.045 g)
上, 乙酸乙酯 (25 mL) 中, 在氢气氛下搅拌 6 h。过滤并浓缩, 获得胺。

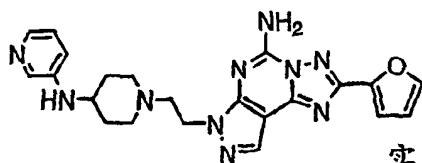
步骤 4: 用制备 2 的产物处理步骤 3 的胺, 如同实施例 24, 步骤 1,
15 获得白色固体目标化合物, MS: m/e 440 (M+1)。

实施例 26



三乙酰氧基氢硼化钠(0.083 g, 0.39 mmol)加入到实施例 24, 步骤 2 的产物(0.050 g, 0.13 mmol)、苯胺(0.035 mL, 0.39 mmol)与 AcOH(0.045 mL, 0.78 mmol)在二氯乙烷(3 mL)中的混合物中。搅拌 16 h 并在碳酸氢钠(饱和)与 5% 甲醇在 CH_2Cl_2 中的溶液之间分配。干燥(硫酸镁)并浓缩。色谱提纯(5% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 获得白色固体目标化合物, MS: m/e 444 ($M+1$)。

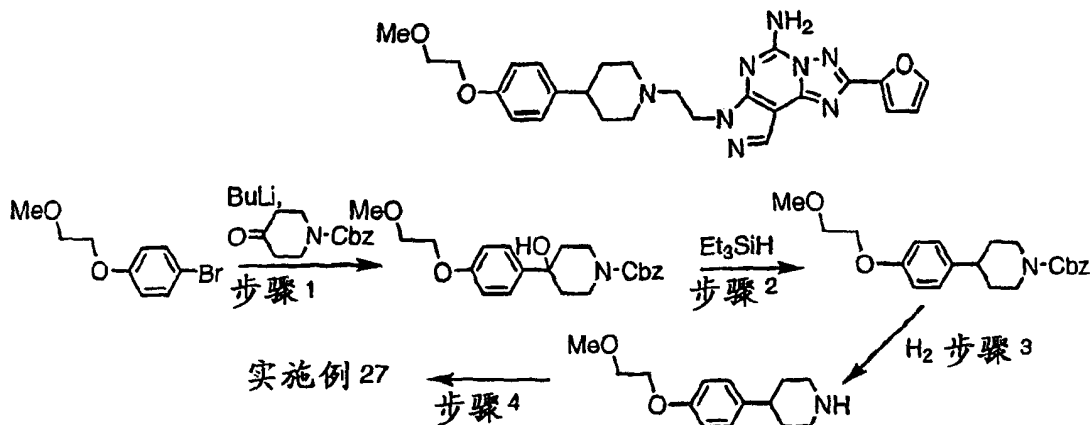
按类似方式, 制备下列化合物, MS: m/e 445 ($M+1$)。



实施例 26-2

10

实施例 27



实施例 27

步骤 1: 4-溴苯酚(3.46 g, 20.0 mmol)与 2-溴乙基甲基醚(2.82 g, 30.0 mmol)和碳酸钾(8.30 g, 60.0 mmol)在丙酮(50 mL)中合并。回流加热 16 h, 冷却, 过滤并浓缩。在硅胶上以 5% 乙酸乙酯/己烷洗脱的色谱提纯, 产出澄清油状物的醚。在 -78°C , 向该醚(2.73 g, 11.8 mmol)在干燥 THF(50 mL)中加入正丁基锂(1.6 M 己烷中的溶液, 7.4 mL, 11.8 mmol)。搅拌 10 min, 然后加入 4-氧代-1-吡啶羧酸苄酯(2.5

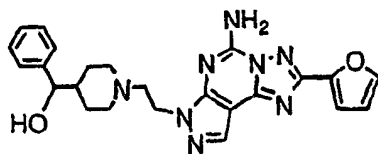
g, 10.7 mmol) 在干燥 THF (5 mL) 中的溶液。搅拌 2 h 并待其变暖。在饱和氯化铵与乙酸乙酯之间分配, 干燥(硫酸镁)并浓缩。在硅胶上以乙酸乙酯/己烷(20:80, 随后 40:60)洗脱进行色谱提纯, 获得醇。

步骤 2: 在 -78°C , 向步骤 1 的产物(0.386 g, 1.0 mmol)和三乙基硅烷(0.80 mL, 5.0 mmol)在干燥 CH_2Cl_2 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸(0.38 mL, 5.0 mmol)。待其在 2 h 内变暖, 然后在饱和碳酸氢钠与二氯甲烷之间分配。干燥(硫酸镁)并浓缩。在硅胶上以 20% 乙酸乙酯/己烷洗脱进行色谱提纯, 获得还原产物, MS: m/e 370 (M+1)。

步骤 3: 步骤 2 的产物(0.300 g, 0.758 mmol)在 5% Pd/C (0.030 g) 上在乙酸乙酯(5 mL)和甲醇(5 mL)中、氢气氛下搅拌 2 h。过滤并浓缩, 获得胺。

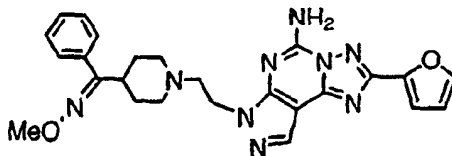
步骤 4: 步骤 3 的胺以制备 2 的产物, 如在实施例 24, 步骤 1 所述进行处理, 结果获得白色固体目标化合物, MS: m/e 503 (M+1)。

15 实施例 28



实施例 1-145 的产物(0.020 g, 0.044 mmol)在乙醇(0.5 mL)中, 0°C , 以氢硼化钠(0.005 g, 0.13 mmol)处理, 并在 0.75 h 后以同样数量再次处理。又过 0.75 h 后, 在二氯甲烷与饱和氯化铵之间分配。干燥(硫酸钠)并浓缩。利用 PTLC(10% 甲醇/二氯甲烷)提纯, 结果获得白色固体目标化合物, MS: 459 (M+1)。

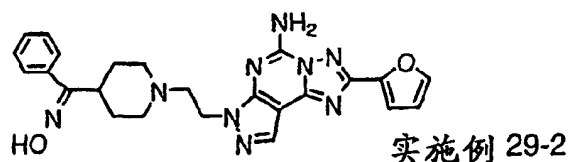
实施例 29



实施例 1-145 的产物(0.020 g, 0.044 mmol)在吡啶(0.5 mL)中, 以盐酸甲氧基胺(0.011 g, 0.13 mmol)处理。搅拌 16 h 并浓缩。在

二氯甲烷与饱和碳酸氢钠之间分配。干燥(硫酸钠)并浓缩。利用PTLC(5%甲醇/二氯甲烷)提纯,结果获得白色固体目标化合物,MS: 486 (M+1)。

类似地,制备两种分开的几何异构体形式的肟 29-2,每种均为白色固体,MS: 472 (M+1)。



由于具有腺苷 A_{2a} 受体拮抗剂活性,本发明化合物可用于治疗抑郁、认知功能疾病和神经退变疾病,例如,帕金森氏疾病、如同在 Alzheimer 病中的老年痴呆,以及器质性精神病。特别是,本发明化合物可改善因诸如帕金森氏疾病之类神经退变疾病所致的运动原受损。

可与通式I化合物配合服用的其他已知用于治疗帕金森氏疾病的药剂包括:L-DOPA; 多巴胺促效药,例如,喹吡罗、罗吡尼洛、pramipexole、培高利特和溴麦角环肽; MAO-B 抑制剂,例如,司立吉林和优麦克斯; DOPA 脱羧酶抑制剂,如卡比多巴和苄丝肼; 以及 COMT 抑制剂,如, tolcapone 和 entacapone。允许将 1~3 种其他药剂与通式I化合物配合使用,优选一种。

本发明化合物的药理学活性借助体外和体内试验所测定的 A_{2a} 受体活性而得到确定。

20 人体腺苷 A_{2a} 和 A₁ 受体竞争结合试验

膜来源:

A_{2a}: 人体 A_{2a} 腺苷受体膜, 目录号#RB-HA_{2a}, Receptor Biology (beltsville, MD)。在膜稀释缓冲液(参见下文)中稀释到 17 μg/100 μL。

25 化验缓冲液:

膜稀释缓冲液: Dulbecco's 磷酸盐缓冲液(Gibco/BRL)+10 mM 氯化镁。

化合物稀释缓冲液: Dulbecco's 磷酸盐缓冲液(Gibco/BRL)+10 mM 氯化镁, 并补加 1.6 mg/ml 甲基纤维素和 16%DMSO。每天重新配制。

配体:

A_{2a}: [3H]-SCH 58261, 常规合成, AmershamPharmacia Biotech 公司 (Piscataway, 新泽西)。贮液是在膜稀释缓冲液中按 1nM 制备的。最终化验用浓度是 0.5nM。

- 5 A₁: [3H]-DPCPX, AmershamPharmacia Biotech 公司 (Piscataway, 新泽西)。贮液是在膜稀释缓冲液中按 2nM 制备的。最终化验用浓度是 0.5nM。

A_{2a}: 为测定非特异结合, 加入 100nM CGS 15923 (RBI, Natick, MA)。工作贮液是在化合物稀释缓冲液中按 400 nM 制备的。

- 10 A₁: 为测定非特异结合, 加入 100 μM NECA (RBI, Natick, MA)。工作贮液是在化合物稀释缓冲液中按 400 μM 制备的。

在 100%DMSO 中制备 1 mM 化合物贮液。在化合物稀释缓冲液中进行稀释。试验在 3μM~30 pM 范围内的 10 种浓度进行。在化合物稀释缓冲液中制备 4 倍于最终浓度的工作溶液。

- 15 化验程序:

化验在深孔式 96 孔板上进行。总试验体积是 200 μL。加入 50 μL 化合物稀释缓冲液(总配体结合)或 50 μL CGS 15923 工作溶液(A_{2a} 非特异结合)或 50 μL NECA 工作溶液(A₁ 非特异结合)或 50μL 药剂工作溶液。加入 50 μL 配体贮液([3H]-SCH 58261, 对于 A_{2a}; [3H]-DPCPX, 对于 A₁)。加入 100 μL 含适当受体的稀释的膜。混合物在室温孵育 90 min。采用 Brandel 细胞收获器将溶液收集到 Packard GF/B 过滤板上。加入 45 μL Microscint 20 (Packard) 并采用 Packard TopCount Microscintillation 计数器计数。通过采用迭代曲线拟合程序(Excel)来拟合位移曲线确定 IC₅₀ 值。Ki 值是采用 Cheng-Prusoff 方程确定的。

20

25

氟哌啶醇诱导的僵住症(大鼠)

采用雄性 Sprague-Dawley 大鼠(Charles River, Calco, 意大利), 重 175~200 g。僵住状态是通过皮下给药多巴胺受体拮抗剂氟哌啶醇(1 mg/kg, sc)诱导的, 90 min 后将该动物放在垂直隔栅上试验。在该试验中, 大鼠被放在 25 x 43 有机玻璃笼子的金属网盖子上, 笼子摆成与试验台成约 70 度角。将大鼠放在隔栅上后, 四条腿外展并伸直(“蛙位”)。采用此种非自然姿态对于该僵住症试验的特异性很

30

关键。从爪放好到第一个爪完全挪开所经过的时间(降低的潜伏态)据测量最大是120秒。

接受评估的选择性 A_{2A} 腺苷拮抗剂以 0.03~3 mg/kg 范围的剂量口服, 并1和4小时后给动物打分。

- 5 在分开的实验中, 测定了对照化合物 L-DOPA(25、50 和 100 gm/kg, ip) 的抗强直的效应。

大鼠中前脑束的 6-OHDA 损伤

- 10 成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠(Charles River, Calco, 意大利), 体重 270~300 g, 被用于所有实验中。这些大鼠每个笼子养 4 个作为一组, 自由进食和饮水, 在控制温度下以及处于 12 h 光照/黑暗周期。手术前一天, 大鼠被捆绑过夜, 但可自由饮水。

- 实施了中前脑束的 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导损伤, 方法按照 Ungerstedt 等人的描述(Brian Research, 1971, 6-OHDA and Cathecolamine Neurons, North Holland, Amsterdam, 101~127),
15 并做了稍许修改。简单地说, 6-OHDA 注射之前, 动物以水合氯醛(400 mg/kg, ip)麻醉并以地昔帕明(10 mpk, ip)处理 30 min, 以便阻断通过去甲肾上腺素能的神经末端摄取毒素。然后, 将动物放在立体定位的框架中。将头盖骨上的皮肤反折并按照 Pellegrino 等人的图集(Pellegrino L.J., Pellegrino A.S. 和 Cushman A.J., A
20 Stereotaxic Atlas of the Rat Brain, 1979, 纽约; Plenum 出版社)量取立体定位坐标(-2.2 从前颅到后部(AP), +1.5 从前颅到侧面(ML), 7.8 从硬脑膜到腹部(DV))。然后, 把钻孔器的孔放在头盖骨中该损伤部位上方并将装在 Hamilton 针筒上的针下降到左 MFB 中。随后, 将 8 μ g 6-OHDA-HCl 溶解在 4 μ L 盐水中, 其中含 0.05%抗坏血酸
25 作为抗氧化剂, 然后利用灌注泵以 1 μ L/1 min 的恒定流率注入。又过 5 min 后, 拔出针, 并缝合手术伤口, 并让动物恢复 2 周。

- 损伤后 2 周, 给大鼠服用 L-DOPA(50 mg/kg, ip)加上苄丝肼(25 mg/kg, ip), 并根据在 2 h 试验期间用自动旋转计测定所完成的完整对侧翻滚的转数(起动试验)来挑选大鼠。凡未显示至少 200 个完整圈数
30 /2h 的大鼠一律不包括在研究内。

起动试验(最大多巴胺受体过敏性)后, 选择的大鼠接受试验药物 3 天。新 A_{2A} 受体拮抗剂以 0.1~3 mg/kg 范围的剂量水平在不同时刻

(即, 1、6、12 h)口服, 然后注射阈下剂量的 L-DOPA (4-mpk, ip) 加上苄丝肼 (4 mpk, ip), 然后评估翻滚行为。

利用上述试验程序, 对本发明优选的和/或代表性的化合物获得如下结果。

- 5 有关本发明化合物的结合试验结果表明, A_{2A} 的 K_i 值等于 0.3 ~ 57 nM, 其中优选的化合物显示 0.3 ~ 5.0 nM 的 K_i 值。

选择性通过 A_1 受体的 K_i 除以 A_{2A} 受体的 K_i 来确定。本发明的优选化合物的选择性介于约 100 ~ 约 2000。

- 10 当大鼠以 1 mg/kg 口服试验抗僵住症活性时, 优选的化合物显示大鼠的潜伏态下降 50-75%。

在 6-OHDA 损伤试验中, 口服 1 mg/kg 剂量优选化合物的大鼠在 2-小时试验期间完成了 170 ~ 440 转。

- 15 在氟哌啶醇-诱导的僵住症试验中, 通式 1 化合物阈下剂量与 L-DOPA 阈下剂量的组合表现出对僵住症明显的抑制, 显示某种协同效应。在 6-OHDA 损伤试验中, 服用通式 1 化合物与 L-DOPA 阈下量的组合的试验动物显示明显较高的对侧翻滚能力。

- 20 为了由本发明描述的化合物制备药物组合物, 惰性、药物可接受载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、可分散颗粒、胶囊、药包和栓剂。粉末和片剂可由约 5 ~ 约 70% 有效成分组成。合适的固体载体是本领域已知的, 例如, 碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖。片剂、粉末、药包和胶囊可做成适合口服的固体剂量形式使用。

- 25 为制备栓剂, 首先将低熔点蜡, 如脂肪酸的甘油酯或椰子脂熔融, 然后在搅拌下将有效成分均匀分散到其中。熔融的均一混合物随后倒入便于使用大小的模具中, 待其冷却从而固化。

液态形式的制剂包括溶液、悬浮体和乳液。如不经肠胃注射用的水或水-丙二醇溶液。

液态形式制剂还包括鼻内服用的溶液。

- 30 适合吸入的气溶胶制剂可包括溶液和粉末形式的固体, 可与药物可接受载体, 如惰性压缩空气组合起来。

还包括, 打算在使用前短时间内转化为口服或不经肠胃给药的液态形式制剂的固体形式制剂。此种液态形式包括溶液、悬浮体和乳液。

本发明化合物还可经皮给药。经皮组合物可采取乳膏、化妆水、气溶胶和/或乳剂形式，且可包括在基质或储液型经皮膏药中，正如本领域为此目的习惯上所做的那样。

优选的是，该化合物口服给药。

- 5 优选的是，该药物制剂做成单位剂量形式。以此种形式，制剂被细分为包含适当量有效成分，例如，为达到要求的目的的有效量活性成分的单位剂量。

单位剂量制剂中通式I活性化合物的数量可介于约 0.1 mg ~ 1000 mg, 更优选约 1 mg ~ 300 mg, 根据具体用途而定。

- 10 实际采用的剂量依患者的要求和治疗病情的严重性而有所不同。针对具体情况的恰当剂量的确定属于一般技术范围内的内容。通常，治疗从低于化合物的最佳剂量的剂量开始。随后，剂量以小增量逐渐增加，直至达到在具体情况下的最佳效果。为方便计，若要求的话，总日剂量可在一天内分数份给药。

- 15 本发明化合物及其药物可接受盐的给药数量和频率将根据看护的临床医生考虑到诸如患者年龄、状态和体重以及处理症状的严重程度所做的判断来调节。通式I化合物的典型建议剂量是，口服 10 mg ~ 2000 mg/日，优选地 10 ~ 1000 mg/日，分 2 ~ 4 次服用，以利于诸如帕金森氏疾病之类中枢神经系统疾病的缓解。当在该剂量范围内服用时，该
- 20 化合物为非毒性的。

- 治疗帕金森氏疾病的其他药剂的剂量和剂量服法由临床医生确定，例如，考虑在全套内插入物中批准的剂量和剂量服法，考虑患者年龄、性别和状态以及疾病严重程度。预计，当通式I化合物与其他药剂组合服用时，与单一疗法的服用成分的剂量相比，较低剂量的成分
- 25 就将起到疗效。

下面是包含本发明化合物的药物剂量形式的例子。本领域技术人员懂得，这些剂量形式可做修改，以便包含通式I化合物和另一种药剂。本发明就其药物组合物而言的范围不限于所给出的例子。

药物剂量形式的例子

实施例 A-片剂

编号	成分	mg/片	mg/片
1.	活性化合物	100	500
2.	乳糖 USP	122	113
3.	谷物淀粉, 食用级, 10%在纯水中的糊状	30	40
4.	谷物淀粉, 食用级	45	40
5.	硬脂酸镁	3	7
合计		300	700

制造方法

- 5 编号 1 与 2 的组分在适当混合机中混合 10~15 min。将混合物与编号 3 的组分一起造粒。必要的话, 该颗粒趁湿碾碎过粗筛(例如, 1/4 英寸, 0.63 cm)。湿粒料干燥。干燥颗粒过筛, 需要的话, 然后与编号 4 的组分混合并混合 10~15 min。加入编号 5 的组分, 再混合 1~3 min。将混合物放在适当压片机上压成适当大小和重量。

实施例 B-胶囊

编号	成分	mg/胶囊	mg/胶囊
1.	活性化合物	100	500
2.	乳糖 USP	106	123
3.	谷物淀粉, 食用级	40	70
4.	硬脂酸镁 NF	7	7
合计		253	700

10

制造方法

编号 1、2 和 3 的组分在适当混合机中混合 10~15 min。加入编号 4 的组分并混合 1~3 min。在适当包胶机上, 将混合物灌注到适当两件式硬明胶胶囊中。

- 15 虽然, 已就上面给出的具体实施方案对本发明做了描述, 但其修改和变化方案对本领域技术人员是显而易见的。所有这些替代、修改和变换方案均属于本发明范围之内。