[19]中华人民共和国专利局

[11]公开号 CN 1067884A

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 92105047.X

[51] Int.Cl⁵

C07D239 / 42

[43]公开日 1993年1月13日

[22]申请日 92.6.26

[30]优先权

[32]91.6.27 [33]FR [31]9107937

[71]申请人 合成实验室公司

地址 法国巴黎

[72]发明人 P·乔治 J·弗鲁瓦桑

A·蒂克西德

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 王景朝 于嘉生

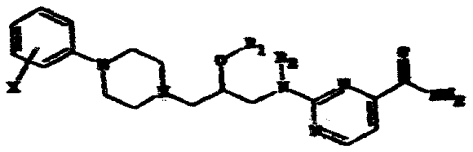
A61K 31 / 505

说明书页数: 17 附图页数:

[54]发明名称 嘧啶-4-甲酰胺衍生物及其制法和医药应用

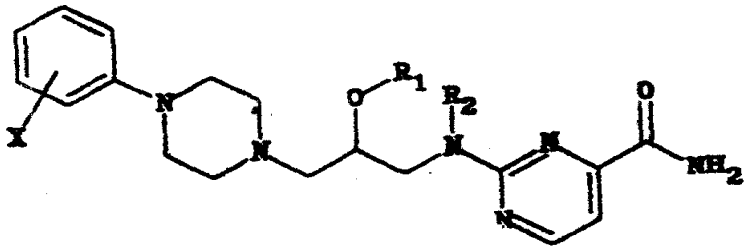
[57]摘要

通式(Ⅰ)的嘧啶-4-甲酰胺衍生物及其医疗应用。式中X代表一个或几个选自氢、氟、氯、甲氧基和环丙基的原子和/或基团，R_1代表氢原子或C_1-C_3烷基，R_2代表氢原子或甲基。



(Ⅰ)

1。呈纯对映体或对映体混合物形式的通式（Ⅰ）的嘧啶－4－甲酰胺衍生物以及它们与药学上可接受的酸的加成盐，



(I)

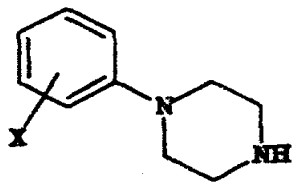
式中

X代表一个或几个选自氢、氟、氯、甲氧基和环丙基的原子和／或基团，

R_1 代表氢原子或C_1-C_3烷基，

R_2 代表氢原子或甲基。

2。制备权利要求1的化合物的方法，其特征在于，使其中X的定义如上的通式（Ⅱ）的哌嗪与其中Y代表邻苯二甲酰亚氨基的式（Ⅲ）或（Ⅲ'）的试剂反应，



(II)

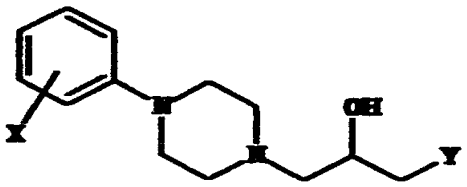


(III)

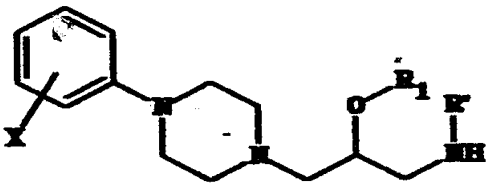


(III')

然后如果希望得到其中R_1为氢原子的最终化合物，则用水合肼处理如此得到的通式（Ⅳa）的衍生物，然后用盐酸水溶液处理以制取式中R_1和R'各为氢原子的通式（Ⅴ）的胺的盐酸盐，

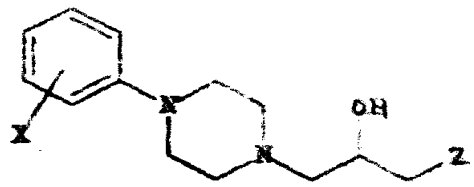


(IVa)



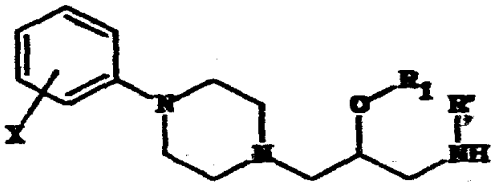
(V)

或者如果希望得到其中R_1为C_1-C_3烷基的最终化合物，则将通式（Ⅳa）的化合物转化成式中X的定义如上、Z代表三苯甲基的通式（Ⅳb）化合物，方法是，先用水合肼脱除通式（Ⅳa）化合物的保护基，然后用三苯甲基氯保护游离出的胺，



(IVb)

然后，在碱存在下使C_1—C_3卤代烷与通式（Ⅳb）的化合物反应，再在质子性溶剂中用气体氯化氢使所得的化合物的胺官能团脱保护，制得式中R_1代表C_1—C_3烷基、R'代表氢原子的通式（Ⅴ）的胺的盐酸盐，



(V)

然后，如果希望得到其中R_2为甲基的通式（Ⅰ）的化合物，则用甲酸烷基酯处理通式（Ⅴ）的化合物，然后在氢锂铝存在下使式中R'代表甲酰基的通式（Ⅴ）甲酰基衍生物还原，最后，使式中R'代表氢原子或甲基的通式（Ⅴ）化合物与2—氯嘧啶—4—甲酰胺反应。

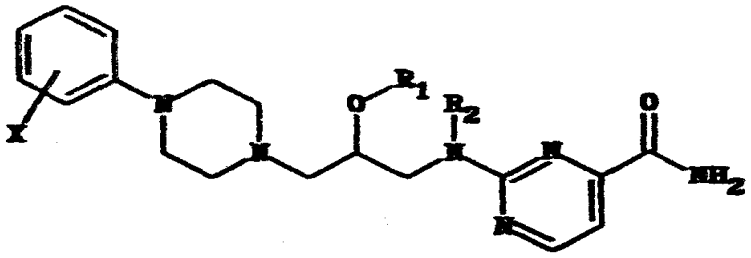
3．一种药物产品，其特征在于它由权利要求1的化合物组成。

4．一种药物组合物，其特征在于它含有与任何适当的赋形剂相结合的权利要求1的化合物。

嘧啶－4－甲酰胺衍生物及其制法和医药应用

本发明涉及嘧啶－4－甲酰胺衍生物，其制法和医药应用。

本发明的化合物相应于通式（Ⅰ），



(I)

式中

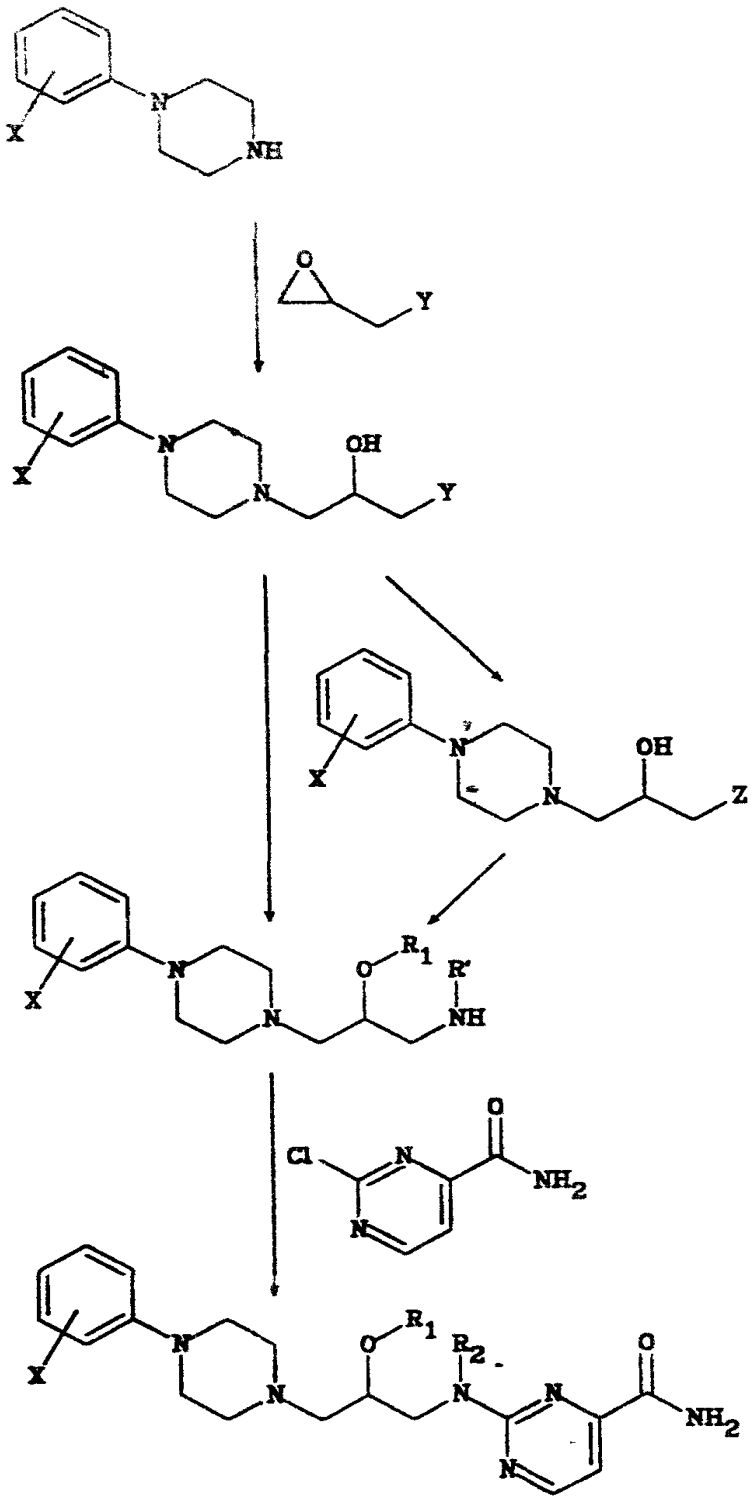
X代表一个或几个选自氢、氟、氯、甲氧基和环丙基的原子和／或基团，

R_1 代表氢原子或C_1 －C_3 烷基，

R_2 代表氢原子或甲基。

本发明的化合物可以以外消旋体或对映体形式存在，可以是游离碱或与药学上可接受的酸的加成盐。

按照下面反应式1中的本发明方法可制得通式（Ⅰ）的化合物。



(III)

(IVa)

(IVb)

(V)

(VI)

(I)

使通式中X的定义如上的式（Ⅱ）哌嗪与式中Y代表邻苯二甲酰亚氨基的式（Ⅲ）环氧试剂反应。反应在质子性溶剂例如脂肪醇类如异丙醇中于20～100℃的温度下进行。

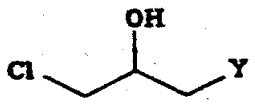
按照取代邻苯二甲酰亚胺转化为胺的常规条件，将得到的通式（Ⅳa）的1－氨基丙－2－醇衍生物用水合肼在质子性溶剂例如脂肪醇类如乙醇中于20～80℃的温度下处理，然后再在80～100℃的温度下用盐酸水溶液处理，得到通式（Ⅴ）的胺的盐酸盐。随后，在非质子传递溶剂如N，N－二甲基甲酰胺中，在碱如碳酸钾存在下，于20～60℃使其中R'为氢的通式（Ⅴ）化合物与通式（Ⅵ）的2－氯嘧啶－4－甲酰胺反应，得到其中R_1和R_2各为一个氢原子的通式（Ⅰ）的化合物。

其中R_2代表甲基的通式（Ⅰ）的化合物如下制得：在40～60℃用甲酸烷基酯如甲酸乙酯处理其中R'代表氢的通式（Ⅴ）的氨基醇，将这样得到的其中R'为一个甲酰基的通式（Ⅴ）的甲酰基衍生物在醚类（如四氢呋喃）惰性溶剂中于20～60℃下用氢化锂铝还原。随后与通式（Ⅵ）的2－氯嘧啶－4－甲酰胺按照前述方法反应。

如果希望制备其中R_1代表一个C_1－C_3烷基的通式（Ⅰ）的化合物，则先把通式（Ⅳa）的化合物转化成其中X的定义如前、Z代表除邻苯二甲酰亚氨基以外的胺保护基如三苯甲基的通式（Ⅳb）的化合物，方法是先用水合肼脱去通式（Ⅳa）的化合物的保护基，再在非质子传递溶剂如二氯甲烷中，在碱性条件如三乙胺存在下，于20～40℃用三苯甲基氯保护游离出的胺。随后，在非质子传递溶剂如四氢呋喃中，在碱如氢化钠存在下，于20～50℃使通式（Ⅳb）的化合物与C_1－C_3卤代烷反应。用例如气体氯化氢在质子

性溶剂如甲醇中，于２０～６５℃脱除如此得到的化合物的胺保护基，就得到了其中 R_1 代表一个 C_1-C_3 烷基和 R'代表氢原子的通式（Ⅴ）的化合物。

按照反应式1中的一种变通方法，它不用通式（Ⅲ）的环氧化物，而改用式（Ⅲ'）的醇，式中Y的定义如前。然后，与通式（Ⅰ）的化合物的反应在溶剂如二甲苯中于回流温度下进行。



(III')

通式（Ⅲ）的起始环氧化物有商品出售。

通式（Ⅵ）的2－氯嘧啶－4－甲酰胺可在甲酸中用气体HCl处理2－氯嘧啶－4－甲腈来制备，该腈本身是按 J.Het.Chem., 1964，1，130－133 中叙述的方法来合成的。

式（Ⅲ'）的起始化合物可由式（Ⅲ）的化合物通过用盐酸开环来得到。

如果希望得到光学纯的通式（Ⅰ）化合物，可在用光学纯的酸制备其中 R_1 代表氢原子的通式（Ⅰ）化合物的酯或氨基甲酸酯后，用例如非对映体的分级结晶的传统方法来进行。

也可以使用例如用酶法分离出的光学纯的式（Ⅲ'）化合物按照反应式1中的方法进行制备。

这种方法的基本原理在于用例如硅胶柱层析来分离具有相反构型的光学纯的醇和相应的醋酸酯。

根据第一种变通方法，把通式（Ⅲ'）化合物的外消旋体用例如

醋酐乙酰化，然后，在酶存在下所得的外消旋醋酸酯中的两种对映体中只有一种发生水解，分离未发生水解的醋酸酯。这样就得到构型相反的光学纯的醇和光学纯的醋酸酯。根据需要，可将后者用化学法水解，来得到该醇的第二种对映体。

根据第二种变通方法，在仅催化对映体之一酯化的酶存在下用例如醋酸乙烯酯使通式（Ⅲ'）化合物的外消旋体进行立体定向性乙酰化。如前所述得到构型相反的光学纯的醇和光学纯的醋酸酯。根据需要，可将后者用化学法水解，来得到该醇的第二种对映体。

根据所用的酶的不同，用这两种方法可得到式（Ⅲ'）化合物的左旋或右旋对映体及其相反构型的醋酸酯。

可用的酶有例如：Amano 公司的30AY 酶（“脂酶P”）、Novo Nordisk 公司的脂解酶100（Lipolase 100）、Sigma 公司的羊胰丙酮粉、Sigma 公司的兔肝酯酶、Novo Nordisk公司的Palatase A750 、Sepracor公司的脂酶OF 、Sigma 公司的Ⅰ型麦芽脂酶、Biocatalysts 公司的猪肝酯酶，优选的是Sigma 公司的猪肝酯酶、Amano 公司的脂蛋白脂酶、Sigma 公司的猪胰丙酮粉和Sigma 公司的猪肝丙酮粉。

下述实施例说明本发明中几种化合物的合成方法。

微量元素分析与IR和NMR谱图证实了所得产物的结构。

在实施例标题中，括号中化合物的编号对应于后面表中化合物的编号。

实施例1（化合物3）

（±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}氨基〕嘧啶－4－甲酰胺盐酸盐

1．1．　（±）－2－{2－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}－1H－异吲哚－1，3(2H)－二酮

向9.98克（41.7毫摩尔）1－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪在150 毫升异丙醇中的溶液中加入8.13克（40毫摩尔）N－（2，3－环氧丙基）邻苯二甲酰亚胺，加热至溶剂的回流温度，保持3.5 小时，然后在室温下搅拌过夜。过滤收集沉淀物，用甲醇洗涤，减压干燥。得到的固体在135－138℃ 熔化，将该产物直接用于下一步中。

1．2．　（±）－α－（氨甲基－4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－乙醇

向含有化合物1．1．的300 毫升乙醇溶液中加入2.5毫升，即2.58克（48.4毫摩尔）水合肼，然后在溶剂的回流温度下加热3.5 小时。冷却溶液，减压蒸去溶剂，残余物用70毫升水和10毫升36%盐酸处理，将反应混合物在100℃ 加热1小时，然后在室温下放置过夜。过滤除去不溶于水的邻苯二甲酰肼。滤液冷却至0℃，加入醋酸乙酯，用30%氢氧化钠溶液调至pH ≥8。用醋酸乙酯萃取数次后，合并有机相，用硫酸钠干燥。减压蒸去溶剂，得到9.9 克油状物，将该产物直接用在下步中。

1．3．　（±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}氨基〕嘧啶－4－甲酰胺盐酸盐

在4.75克（15.84 毫摩尔）化合物1．2．在150 毫升乙腈的溶液中加入1.6 克（10.15 毫摩尔）2－氯嘧啶－4－甲酰

胺和2.4 克（17.36 毫摩尔）碳酸钾。在室温下搅拌混合物24小时，再加热回流3小时。减压下部分浓缩反应液，加入水并用二氯甲烷萃取产物。

用硫酸钠干燥有机相，减压浓缩，得到的油状物用硅胶色谱柱纯化（洗脱剂：依次为二氯甲烷、醋酸乙酯、98/2到85/15 的醋酸乙酯/甲醇）。分离出1.45克油状物，它发生结晶，在乙腈中重结晶。

熔点：141－142℃。

用溶解在10毫升二氯甲烷中的1.43克（3.39毫摩尔）碱和34毫升0.1N在异丙醇中的盐酸溶液制备盐酸盐。减压浓缩该溶液，残余物在丙酮中重结晶，得到1.4 克盐酸盐。

熔点：231－235℃（分解）。

实施例2（化合物5）

（±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}甲氨基〕嘧啶－4－甲酰胺盐酸盐

2．1．（±）－N－{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}甲酰胺

配制5.15克（17.01 毫摩尔）化合物1．2．在50毫升甲酸乙酯中的溶液，加热回流5小时，然后减压蒸去过量的甲酸乙酯。所得油状残余物用硅胶色谱柱纯化（洗脱剂：依次为99/1 、90/10的醋酸乙酯/甲醇）。分离出5.10克油状物，不需纯化直接用于下一步中。

2．2．（±）－α－〔（甲氨基）甲基〕－4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－乙醇

向0.5 升圆底烧瓶中依次加入0.9 克（23.7毫摩尔）氢化锂铝、20毫升无水四氢呋喃，再滴加5.10克（15.55 毫摩尔）化合物2。1。在100 毫升无水四氢呋喃中的溶液。将混合物加热回流5小时，然后降至室温，用氢氧化钠水溶液水解。用乙醚萃取产物，合并有机相，用硫酸钠干燥后浓缩，得到4.54克油状残余物，不需纯化，直接用于下一步中。

2。3。 （±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}甲氨基〕嘧啶－4－甲酰胺盐酸盐

向0.5 升圆底烧瓶中依次加入4.5 克（14.33 毫摩尔）化合物2。2。、2克（12.6毫摩尔）2－氯嘧啶－4－甲酰胺、2.4 克（17.36 毫摩尔）碳酸钾和200 毫升乙腈。在室温下将混合物搅拌32小时。

减压浓缩反应液，向残余物中加入水，用二氯甲烷萃取。用硫酸钠干燥有机相，然后减压蒸去溶剂。残余物在硅胶色谱柱上纯化（洗脱剂：99／1至85／15 的二氯甲烷／甲醇）。蒸发后的残余物在乙腈中重结晶，得到1.48克固体。

熔点：135－136℃。

盐酸盐是由1.48克（3.4 毫摩尔）上述碱在10毫升二氯甲烷和1毫升甲醇中的溶液和34毫升0.1N在异丙醇中的盐酸溶液制得的。浓缩反应液并在丙酮中结晶，得到1.32克白色固体。

熔点：231－235℃（分解）。

实施例3（化合物2ᴅ）

（±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪

－1－基〕－2－羟基丙基｝氨基〕嘧啶－4－甲酰胺富马酸盐

3．1．　（－）－2－（3－氯－2－羟基丙基）－1H－异吲哚－1，3（2H）－二酮

将4克（0.009 摩尔）1－氯－3－（1，3－二氧代－1H（2H）－异吲哚－2－基〕丙－2－基醋酸酯溶解在50毫升叔丁基甲基醚中，加入200 毫升磷酸盐缓冲液（磷酸二氢钾和磷酸氢二钾，0.01M，pH＝7.2），再加入0.4 克猪肝丙酮粉。在恒酸度仪调控下通过加入1 N氢氧化钠液使pH 值维持在7.2 的同时，在室温下将混合物搅拌18小时。

过滤混合物，分离出有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，用硫酸钠干燥，减压蒸发溶剂。残余物用硅胶色谱柱纯化，用70／30 的环己烷／醋酸乙酯混合物洗脱。

得到1.5 克富含右旋对映体的醇和1.64克纯左旋醋酸酯。

醋酸酯熔点：88－90℃。

旋光度：$〔\alpha〕_D^{20}$＝－17.8°（c＝0.78；乙醇）。

对映体过量：ee ＝90%。

将醋酸酯用10当量干盐酸（乙酰氯＋甲醇）水解24小时，分离出1.03克化学纯左旋醇。

熔点：76－78℃。

旋光度：$〔\alpha〕_D^{20}$＝－29°（c＝0.315；乙醇）。

对映体过量：ee ＝90%（手性HPLC）。

3．2．　（＋）－2－｛3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基｝-1H－异吲哚－1，3(2H)－二酮

将1.03克（0.004摩尔，oe＝90%）（－）－2－（3－氯－2－羟基丙基）－1H－异吲哚－1，3（2H）－二酮和0.84克（0.004摩尔）1－（5－氟－2－甲氧基苯基）哌嗪溶解在10毫升二甲苯中，在少量碘化钠存在下将混合物加热回流12小时。蒸去溶剂，残余物用硅胶色谱柱纯化（洗脱剂：60/40的环已烷/醋酸乙酯），得到0.62克白色固体。

熔点：126－130℃。

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$ ＝＋41.5°（c＝0.26，乙醇）

3．3．（＋）－2－〔{3－〔4－（5－氟－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}氨基〕嘧啶－4－甲酰胺富马酸盐

3．3a．将0.62克（0.00145摩尔）（＋）－2－{3－〔4－（5－氟－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基〕－1H－异吲哚－1，3（2H）－二酮溶于40毫升含有0.15毫升（0.003摩尔）水合肼的乙醇中，将混合物加热回流4小时。蒸发至干，用10毫升水和2.5毫升浓盐酸处理残余物。将混合物加热回流1.5小时，冷却后滤去不溶物，滤液用30%氢氧化钠溶液调至pH≥8，用醋酸乙酯萃取，干燥有机相后，蒸去溶剂，得到0.41克黄色油状物，不需纯化，将该产物直接用于下一步中。

3．3b．向0.41克（0.0014摩尔）上述化合物在10毫升N，N－二甲基甲酰胺中的溶液中加入0.241克（0.00153摩尔）2－氯嘧啶－4－甲酰胺、0.347克（0.0025摩尔）碳酸钾和一粒碘化钠晶粒。在氩气保护下，将混合物加热至50℃维持5小时。蒸去溶剂，残余物用醋酸乙酯处理。用水洗涤溶液，有机相

用硫酸镁干燥，蒸去溶剂。得到0.76克油状产物，在硅胶色谱柱上纯化（洗脱剂：97/3的二氯甲烷/甲醇）。得到0.5 克碱。

制取富马酸盐的方法是，将0.5 克碱（0.00123摩尔）加热溶入20毫升乙醇，向该溶液中加入0.143 克（0.00123摩尔）富马酸在8毫升乙醇中的溶液。将混合物浓缩至初始体积的90%，向残余液中加入醋酸乙酯直至出现沉淀。滤出不溶物，在骨炭存在下热溶于甲醇中。过滤后，化合物重新结晶，得到0.325 克中性富马酸盐。

熔点：163－167℃。

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$ ＝＋10.5°（c＝0.53，乙醇）。

实施例4（化合物2a）

（－）－2－〔{3－〔4－（5－氟－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基}氨基〕嘧啶－4－甲酰胺富马酸盐

4．1．（＋）－2－（3－氯－2－羟基丙基）－1H－异吲哚－1，3（2H）－二酮

将实施例3．1．中得到的1.5 克（0.00626摩尔）富含右旋对映体的醇用3.77克（0.0438 摩尔）醋酸乙烯酯在25毫升四氢呋喃中进行乙酰化，体系中存在有3.167 克（0.0313摩尔）三乙胺和0.8 克脂酶P，反应在室温下进行4天。

经硅胶色谱柱纯化（洗脱剂：70/30 的己烷/醋酸乙酯），最终分离出1.02克化学纯右旋醇。

旋光度：$[\alpha]_D^{20}$ ＝＋26.2°（c＝0.31；乙醇）

对映体过量：ee ＝85%（手性HPLC）。

4．2．（－）－2－{3－〔4－（5－氟－2－甲氧基苯

基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基｝－1H－异吲哚－1，3(2H)－二酮

将1.02克（0.004摩尔，ee＝85%）（＋）－2－（3－氯－2－羟基丙基）－1H－异吲哚－1，3（2H）－二酮和0.84克（0.004摩尔）1－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪溶解在10毫升二甲苯中。将该混合物在少许碘化钠存在下加热回流12小时。

减压蒸去溶剂，用硅胶色谱柱纯化残余物（洗脱剂：90/10的二氯甲烷/甲醇），得到1.3克黄色固体，不需纯化，将该产物直接用于下一步中。

4．3．（－）－2－〔｛3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－羟基丙基｝氨基〕嘧啶－4－甲酰胺富马酸盐

4．3a．将1.3克上述化合物溶于40毫升乙醇中，在0.157克（0.003摩尔）水合肼存在下加热回流1.5小时。减压浓缩混合液，用20毫升水和5毫升浓盐酸处理残余物。将混合物加热回流1.5小时，冷却后，滤去不溶物，用30%氢氧化钠溶液将滤液调至pH≥8。分出有机相，干燥后减压蒸去溶剂。得到0.35克黄色油状物，不需纯化，直接用于下一步中。

4．3b．向0.35克（0.0012摩尔）上述化合物在20毫升N，N－二甲基甲酰胺中的溶液中加入0.207克（0.00132摩尔）2－氯嘧啶－4－甲酰胺和0.273克（0.0021摩尔）碳酸钾和一粒碘化钠晶粒。在氮气保护下，将混合物加热至50℃维持5小时。减压蒸去溶剂，得到的油状物用硅胶色谱柱纯化（洗脱剂：

97/3的二氯甲烷/甲醇）。分离出0.290克碱，用来制取富马酸盐。将其溶于10毫升热乙醇中，加入0.083克（0.00072摩尔）富马酸在4毫升乙醇中的溶液。将混合物减压浓缩至原体积的90%，向残余液中加入醋酸乙酯直至发生沉淀，滤出固体并干燥。

熔点：161－163℃。

旋光度：$[\alpha]_D^{20} = -8.25°$（c＝0.57；乙醇）。

实施例5（化合物7）

（±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－甲氧丙基}氨基〕嘧啶－4－甲酰胺

5．1．（±）－α－（三苯基甲氨基甲基）－4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－乙醇

将5.89克（±）－α－（氨甲基）－4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－乙醇（纯度90%，相应于0.020摩尔）溶于150毫升二氯甲烷中，加入3毫升，即2.175克（0.0215摩尔）三乙胺。将混合物冷却至0℃；在6小时内，加入5.45克（0.0195摩尔）三苯甲基氯在150毫升二氯甲烷中的溶液。搅拌2小时后，放置过夜。混合物用碳酸氢钠水溶液处理，分离有机相，用水洗涤后，用硫酸镁干燥。蒸去溶剂，残余物用乙腈处理，产物在冷却时形成结晶。

得到的固体为米黄色，重8.55克。

熔点：170.5－172.5℃。

5．2．（±）－3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－甲氧基丙胺

5．2a．将1克（0.025－0.027摩尔）预先用戊烷洗过

的60－65%氢化钠在油中的悬浮液加入25毫升四氢呋喃中配成悬浮液，向其中加入3克（0.0055 摩尔）（±）－α－（三苯甲基氨基甲基）－4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－乙醇、1毫升N，N－二甲基甲酰胺和3.42克（0.0241 摩尔）碘甲烷。将混合物加热至45－50℃维持4小时，然后冷却，用甲醇滴加处理。减压蒸去溶剂，残余物用硅胶色谱柱纯化（洗脱剂：先用环已烷，再用50／50 的环已烷／二氯甲烷）。

分离出1.5 克化合物，不需纯化，将其直接用于下一步中。

5．2b．向2.9 克（0.052 摩尔）上述化合物在80毫升甲醇中的溶液中通入无水氯化氢气体10分钟。搅拌混合物0.5 小时后，减压蒸去溶剂。残余物用水、二氯甲烷和30%氢氧化钠溶液处理，分出有机相，用硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，得到1.7 克固体，不需纯化，将该产物直接用于下一步中。

5．3．（±）－2－〔{3－〔4－（5－氯－2－甲氧基苯基）哌嗪－1－基〕－2－甲氧基丙基}氨基〕嘧啶－4－甲酰胺

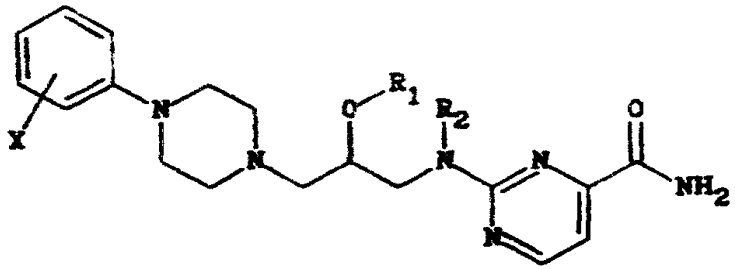
在70毫升乙腈中先后加入1.65克（0.0052 摩尔）上步合成所得的化合物、0.81克（0.0051 摩尔）2－氯嘧啶－4－甲酰胺和0.85克（0.0061 摩尔）碳酸钾，将混合物加热回流7小时。

冷却后，将混合物浓缩至干，残余物用水和二氯甲烷处理，分出有机相，干燥后减压蒸去溶剂。残余物用硅胶色谱柱纯化（洗脱剂依次为：二氯甲烷、50／50 的二氯甲烷／醋酸乙酯、99／1 、90／10的二氯甲烷／甲醇），分离出0.81克带黄色的固体。

熔点：152.5－154℃。

下表给出了本发明的一些化合物的化学结构和物理性质。

表



(I)

编号	X	R_1	R_2	盐	M.P.(°C)
1	3-Cl	H	H	HCl	249-250
2	5-F, 2-OCH_3	H	H	½fum	199,5-202,5
2a	$[\alpha]_D^{25}$ = -8,25° (c=0,57 ; H_2O)			fum	161-163
2b	$[\alpha]_D^{25}$ = +10,5° (c=0,53 ; H_2O)			½fum	163-167
3	5-Cl, 2-OCH_3	H	H	HCl	231-235(dcp)
4	2-cC_3H_5	H	H	HCl	253-254
5	5-Cl, 2-OCH_3	H	CH_3	HCl	231-235(dcp)
6	2-c-C_3H_5	H	CH_3	HCl	194-198
7	5-Cl, 2-OCH_3	CH_3	H	-	152,5-154
8	5-Cl, 2-OCH_3	nC_3H_7	H	-	147-148

说明

化合物2a和2b分别是化合物2的左旋和右旋对映体；在“X”一栏中，cC_3H_5 表示环丙基；在“R_1”一栏中，“nC_3H_7”表示丙基；在“盐”一栏中，“HCl” 表示盐酸盐，“fum” 表示酸式富马酸盐，“½fum”表示中性富马酸盐，“—”表示化合物为

游离碱状态；在“M.P.（℃）”一栏中，“（dcp）”表示熔点，在该温度下化合物分解。

对本发明的化合物已进行了有关其作为下泌尿器α_1—肾上腺素能受体的拮抗剂的活性研究。

体外活性研究是用离体的兔的尿道进行的。

按照Ueda等〔Eur.J.Pharmacol.，(1984)，103，249－254〕的方法制备成年兔的尿道环状物，然后对去甲肾上腺素致敏后，在加与不加所研究的化合物的条件下，测定苯福林的浓度——响应曲线。

通过计算pA_2，来评价各个化合物对α_1—肾上腺素能的拮抗能力，pA_2表示拮抗剂浓度的反对数，在该浓度下激动剂的浓度加倍才能达到无拮抗剂时的相同效应。

这些化合物的pA_2范围约在5.5～9。

本发明化合物的体内活性的研究是用麻醉后的猫进行的。测试了它们对刺激下腹交感神经所引起的尿道过度紧张的影响。

用戊基巴比妥钠麻醉成年雄猫，按照Theobald〔J.Auton.Pharmac.，(1983)，3，235－239〕的方法处理通过刺激下腹神经的交感神经纤维产生尿道过度紧张。在通过静脉给予测试化合物之前和之后（累积剂量为1－1000微克／千克），记录尿道对电刺激下腹神经的收缩响应。

计算ID_{50}值来评价各化合物对α_1—肾上腺素能的拮抗能力，ID_{50}是抑制50%尿道过度紧张的剂量。

本发明化合物的ID_{50}值约为0.01－1毫克／千克。

试验结果表明，本发明化合物在体外对α_1—肾上腺素能激动剂

（苯福林）所刺激的下泌尿器（尿道）平滑肌的α_1－肾上腺素能受体具有拮抗活性。在体内,它们抑制刺激交感神经所引起的尿道过度紧张。

因此，本发明的化合物可用来对症治疗与下泌尿器α_1－肾上腺素能系统活性过强有关的疾病和感染，特别是前列腺良性肥大、排尿困难和尿频。

为此，它们可以与药物赋形剂结合制成适于经肠道或不经肠道给药的各种形成，如片剂、糖衣丸、囊剂（包括硬胶囊）、口服或注射用的溶液或悬浮液、及栓剂，它们的含量允许日剂量为0.5～500毫克活性物质。