



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88106967.1

[51]Int.Cl⁵

C07D401 / 04

[45]授权公告日 1994年8月10日

[24]颁证日 94.5.22

[21]申请号 88106967.1

[22]申请日 88.8.26

[30]优先权

[32]87.8.26 [33]JP[31]210170 / 87

[73]专利权人 三井制药工业株式会社

地址 日本东京都

共同专利权人 三井石油化学工业株式会社

[72]发明人 栗屋昭 堀込和利 佐佐木忠之

C07D487 / 04

小林昶 水智彰 中野卓雄

A61K 31 / 505

富野郁夫 荒木信太郎 武居三幸

加藤穗慈 横山惠一

[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

说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 制备嘧啶衍生物及其医药上可用的盐的方法

[57]摘要

本发明提供了制备新的嘧啶衍生物或其医药上可用的盐的方法。本发明的新化合物可用于治疗哺乳动物周围神经和中枢神经系统的神经疾病。

1. 制备下式 (I) 表示的嘧啶衍生物或其医药上可用的盐的方法,

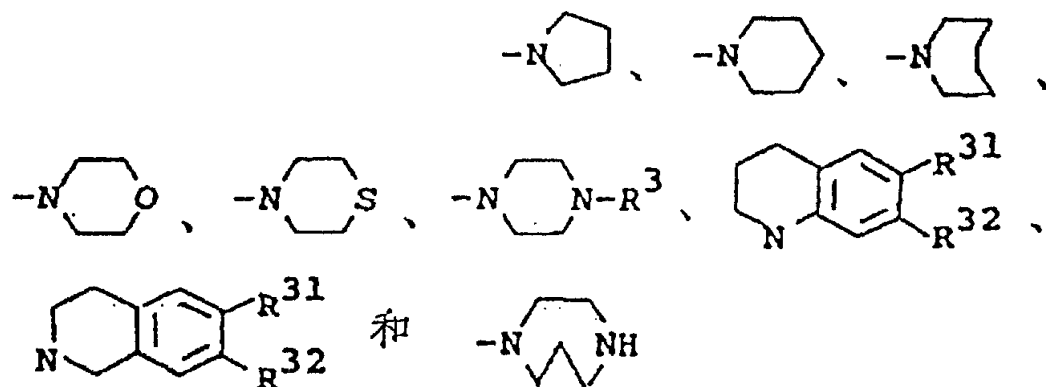


式中:

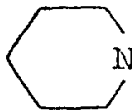
X代表 下式(I)-1的基团,



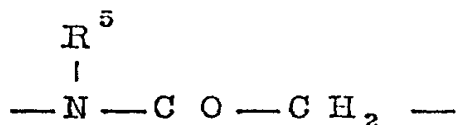
其中: R^1 代表氢原子或含有 1 至 4 个碳原子的烷基, R^2 代表苯乙基、环己基、苯基、苄基或哌啶基, 或可以被哌啶子基取代的含有 1 至 4 个碳原子的烷基, 哌啶子基又可以被 C_{1-4} 烷基取代, 或者 R^1 和 R^2 可以与连接它们的氮原子一起形成杂环基, 该杂环基从下列基团中选择:



R^3 代表环己基、4-吡啶基、苯甲酰基或 $C_1 - 4$ 烷基，可被氯或低级烷氧基取代的苯基，或被 $C_1 - 6$ 烷基一取代或二取代的烷基氨基羰基， R^{31} 和 R^{32} 相同或不同，分别代表氢原子或低级烷氧基，而杂环基可以任意被苯基、苄基、苯硫基、氰基或低级烷氧基羰基取

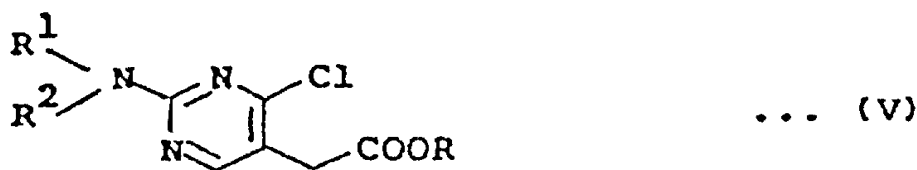
代，或被  N-基一取代，或被 $C_1 - 4$ 烷基一至五取代，或被邻接的环碳原子上的 $C_3 - 5$ 多亚甲基取代，

Y 和 Z 可以一起以二价基 $-Y-Z-$ 的形式形成下式的基团



其中 R^5 代表可以被低级烷氧基取代的含有 1 至 4 个碳原子的烷基，所述方法包括：

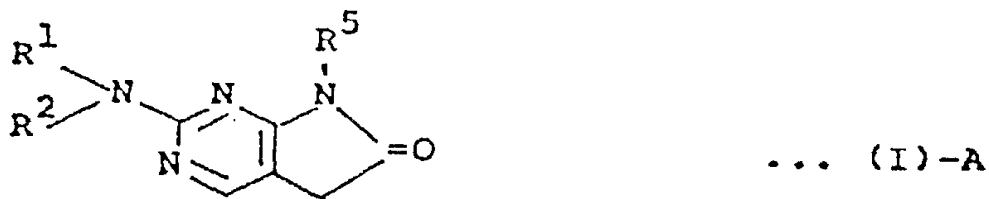
(a) 下式 (V) 的化合物



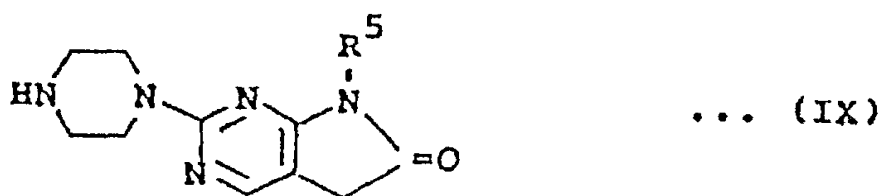
其中 R^1 和 R^2 如同上面关于式 (I) 的定义， R 是含有 1 至 4 个碳原子的烷基，与下式 (VI) 的胺反应，



其中 R^5 如同关于式 (I) 的定义，制备下式 (I)-A 的化合物



其中 R^1 、 R^2 和 R^5 如同关于式 (I) 的定义；或者
 (b¹) 下式 (IX) 的化合物，



其中 R^5 如同关于式 (I) 的定义，与下式 (X) 的化合物反应

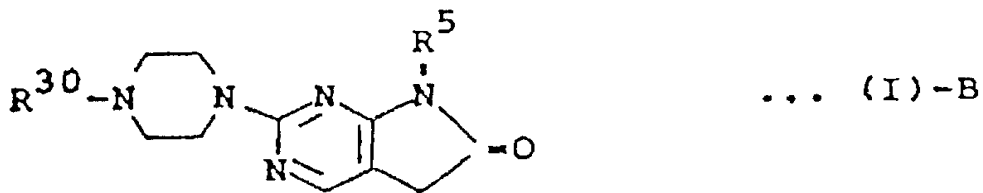


其中 R^{33} 代表 $C_1 - 4$ 烷基或苯甲酰基，或被含有 1 至 6 个碳原子的
 的烷基二取代的二烷基氨基羰基，Q 代表卤原子；或者

(b²) 化合物 (IX) 与式 (XI) 的化合物反应



其中 R^{34} 代表含有 1 至 6 个碳原子的烷基，制备下式 (I)-B 表示的化合物



其中 R^5 如同关于式 (I) 的定义, R^{30} 代表 $C_1 - 6$ 烷基氨基羰基;

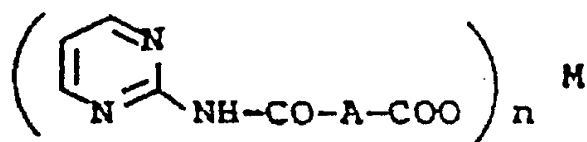
以及, 必要时, 用适当的酸将式 (I) 化合物转化成其医药上可用的盐。

2. 根据权利要求1的方法, 其中医药上可用的盐从下列嘧啶衍生物的盐中选择: 盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、葡糖酸盐、葡聚糖酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐和萘磺酸盐。

制备嘧啶衍生物及其医药上可用的盐的方法

本发明是关于新的嘧啶衍生物或其医药上可用的盐，和关于动物周围和中枢神经系统的神经疾病的新治疗剂，该治疗剂含有上述化合物作为活性组分。

日本专利公告 No. 23394 / 1971 公开了下式表示的氨基嘧啶



式中：A 代表含有最多 16 个碳原子的亚烷基，或被氨基或 C₂—5 酰氨基取代的低级亚烷基，M 代表 H、Na、K、NH₄、Mg、Ca 或有机碱的铵盐，n 是和 M 的原子价相等的数字，该化合物具有有效的治疗活性，特别是在精神病领域作为抗忧郁病剂和精神兴奋剂。

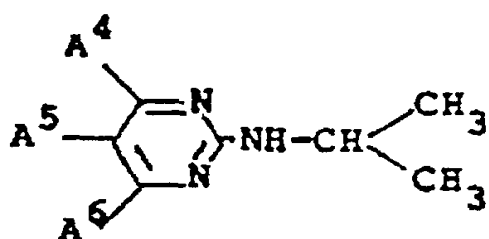
日本专利公告 No. 22044 / 1976 公开了 2-异丙基氨基嘧啶的二氯低级脂肪族羧酸盐，如 2-异丙基氨基嘧啶二氯乙酸盐，用作神经疾病的治疗剂。

日本专利公开 No. 100477 / 1977 (专利公告 No. 28548 / 1984) 公开了 2-异丙基氨基嘧啶磷酸盐用作神经疾病的治疗剂。

日本专利公告 No. 157575 / 1979 公开了高收率制备 2-氯嘧啶的方法。此专利公告中一个实施例说明制备 2-氯嘧啶的收率是 69%。

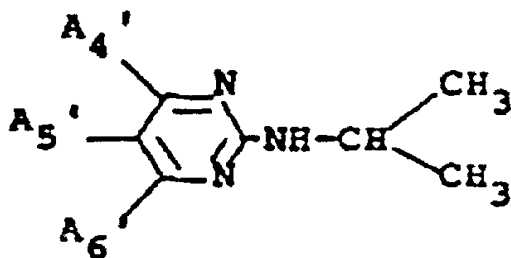
日本专利公开 N o. 393 / 1980 公开了高收率制备 2-异丙基氨基嘧啶的方法。此专利公开中一个实施例说明制备 2-异丙基氨基嘧啶的收率是 60%。

日本专利公开 N o. 122768 / 1980 公开了下式表示的 2-异丙基氨基嘧啶的羟基衍生物



式中：A⁴、A⁵、A⁶ 分别代表 H 或 OH，而且至少其中之一代表 OH，该化合物用于神经再生领域和治疗肌营养不良。

日本专利公开 NO. 145670 / 1980 公开了下式表示的 2-异丙基氨基卤代嘧啶



式中：A^{4'}、A^{5'}和 A^{6'} 分别代表 H 或卤原子，并且至少其中之一是卤原子，该化合物用于治疗各种神经疾病和肌营养不良。

日本专利公开 N o. 145671 / 1980 公开了制备 2-异丙基氨基嘧啶羟基衍生物的方法。

日本专利公开 N o. 151571 / 1980 公开了 2-异丙基

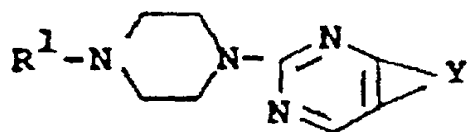
氨基—5—卤代嘧啶在治疗神经疾病中是有效的。

日本专利公开 N o. 10177/1980 公开了用异丙基胺使 2—甲基磺酰基嘧啶氨基化制备 2—异丙基氨基嘧啶的方法，该方法基本得到定量收率。

日本专利公开 N o. 26880/1981 公开了制备 2—异丙基氨基嘧啶的方法，该方法包括双(异丙基胍)硫酸盐与 1, 1, 3, 3—四乙氧基丙烷反应。

日本专利公开 N o. 90013/1981 公开了肌营养不良、肌病、肌强直和/或神经肌肉传导障碍的治疗剂，含取代的嘧啶衍生物或其治疗上可用的盐或其代谢产物作为活性组分。但是，该专利只公开了各种盐如 2—异丙基氨基嘧啶正磷酸盐作为活性化合物。

日本专利公开 N o. 65873/1986 公开了下式的 2—嘧啶基嘧啶衍生物：



式中：R¹ 是 H 或芳烷基，Y 是本专利公开的权利要求中定义的二价有机基团，该衍生物用作稻田和旱田的除草剂。

本发明人以前曾提供神经疾病的新治疗剂，含给定的 2—嘧啶基嘧啶衍生物或其医药上可用的盐（国际专利公开 N o. W087/04928）。

本发明的目的是提供：

- 1) 新的嘧啶衍生物和其医药上可用的盐。
- 2) 含有上述新化合物的神经疾病治疗剂。
- 3) 具有再生和恢复神经细胞作用的神经疾病新治疗剂。
- 4) 能适用于周围神经紊乱的神经疾病新治疗剂。
- 5) 能适用于与精神病不同的中枢神经疾病新治疗剂，在这种中枢神经疾病中化学介质的工作系统或代谢系统中的异常被认为是初始的。
- 6) 具有改善和恢复理解和记忆作用的大脑疾病新治疗剂。
- 7) 神经疾病或大脑疾病的新治疗剂，含有适于治疗神经疾病或大脑疾病药理作用的全面优良和有用的化合物，该治疗剂有小的付作用如肝损伤。

本发明的其他目的和其优点从下面的说明中变得显而易见。

根据本发明，本发明的上述目的和优点通过下式 (I) 表示的嘧啶衍生物或其医药上可用的盐实现

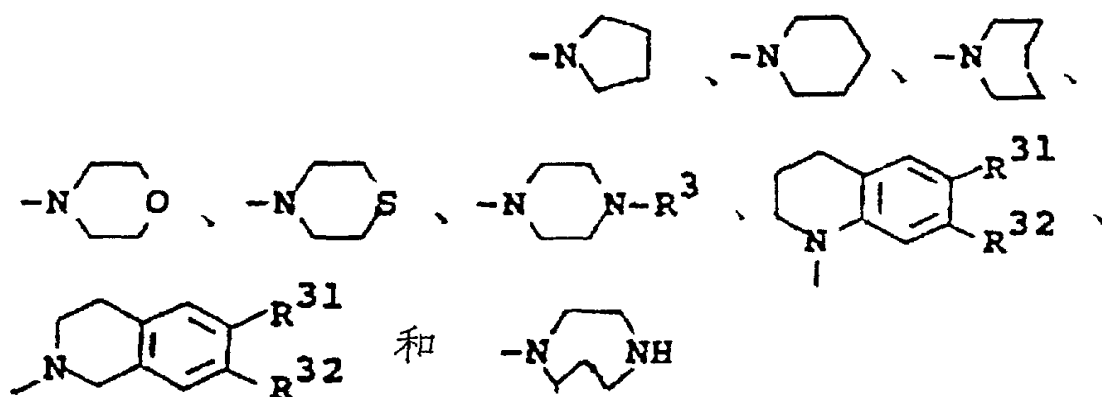


式中：


X 代表下式 (I) — 1 基团；



其中： R^1 代表氢原子或含有 1 至 4 个碳原子的烷基， R^2 代表苯乙基、环己基、苯基、苄基或哌啶基，或可以被哌啶子基取代的含有 1 至 4 个碳原子的烷基，哌啶子基又可以被 $C_1 - 4$ 烷基取代，或者 R^1 和 R^2 可以与连接它们的氮原子一起形成杂环基，该杂环基从下列基团中选择：



R^3 代表环己基、4-吡啶基、苯甲酰基或 $C_1 - 4$ 烷基，可以被氯或低级烷氧基取代的苯基，或被 $C_1 - 6$ 烷基一取代或二取代的烷基氨基羰基， R^{31} 和 R^{32} 相同或不同，分别代表氢原子或低级烷氧基，而且上述杂环基可以任意被苯基、苄基、苯硫基、氰基或低级烷氧羰基取代，或被

基取代，或被  基一取代，或被 $C_1 - 4$ 烷基一至五

取代，或被邻接的环碳原子上的 $C_3 - 5$ 多亚甲基取代，或者

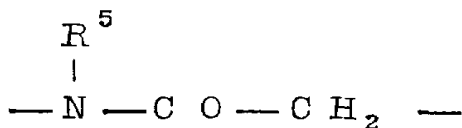
(i i) 下式 (I) - 2 代表的基团



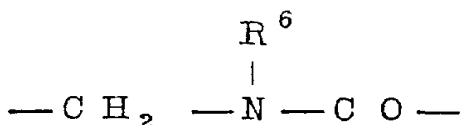
—— (I) - 2

其中 R^4 代表含有 1 至 4 个碳原子的烷基；

Y 代表氨基或被 C₁—₄ 烷基—取代或二取代的氨基； Z 代表被 C₂—₅ 低级烷氧基羰基取代的甲基，或含有 2 至 5 个碳原子的低级烷氧基羰基；或者 Y 和 Z 可以一起以二价基—Y—Z—的形式形成下式的基团



其中 R⁵ 代表可以被低级烷氧基取代的含有 1 至 4 个碳原子的烷基，或者形成下式基团



其中 R⁶ 代表含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

在上述式 (I) 中，X 或者是

(i) 下式 (I)—1 基团



或者是 (i i) 下式 (I)—2 基团



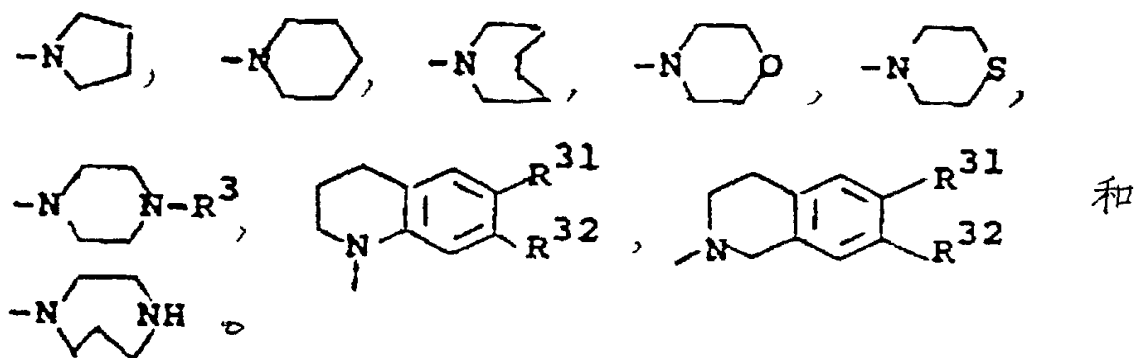
在式 (I)—1 中，R¹ 代表氢原子或含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

该烷基可以是直链的或支链的，其实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基。

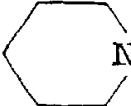
在式 (I)—1 中，R² 代表苯乙基、环己基、苯基、苄基或哌

啶基，或可以被哌啶子基取代的 $C_1 - 4$ 烷基。哌啶基可以被含有 1 至 4 个碳原子的烷基取代。低级烷基的实例可以和上面给出的相同。

在式 (I) - 1 中， R^1 和 R^2 可与连接它们的氮原子一起形成杂环基，该杂环基从下列基团中选择：



这些杂环基可以被苯基、苄基、苯硫基、氰基或低级烷氧基羰基取代，

或被  - 基一取代，或被 $C_1 - 4$ 烷基一至五取代，或被邻

接的环碳原子上的 $C_3 - 5$ 多亚甲基取代。

低级烷氧基羰基在烷氧基部分最好有 1 至 4 个碳原子。其实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

$C_1 - 4$ 低级烷基的实例可以与上文给出的相同。

含有 3 至 5 个碳原子的多亚甲基包括 1, 3-亚丙基、1, 4-亚丁基和 1, 5-亚戊基。这些基团可以与连接它们的相邻的环碳原子一起分别形成 5 元环、6 元环和 7 元环。

在哌嗪基的 4-位上的取代基 R^3 是环己基、4-吡啶基、苯甲

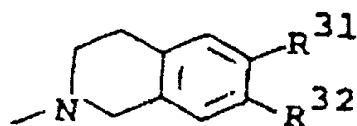
酰基或 $C_1 - 4$ 烷基，或可以被氯或低级烷氧基取代的苯基，或被含有 1 至 6 个碳原子的烷基一取代或二取代的烷基氨基羰基。

低级烷基可以和上文列举的相同，也可以是正己基。

低级烷氧基最好含有 1 至 4 个碳原子，其例子是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

在烷基氨基羰基中烷基氨基的例子是甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、叔丁基氨基、正戊基氨基、正己基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、二正丙基氨基、二异丙基氨基、二正丁基氨基和环己基氨基。

在下式基团中



R^{31} 和 R^{32} 相同或不同，分别代表氢原子或低级烷氧基。

该低级烷基最好有 1 至 4 个碳原子，可以与上文列举的相同。

在式 (I) — 2 中， R^4 代表含有 1 至 4 个碳原子的烷基，其实例可与上文列举的相同。

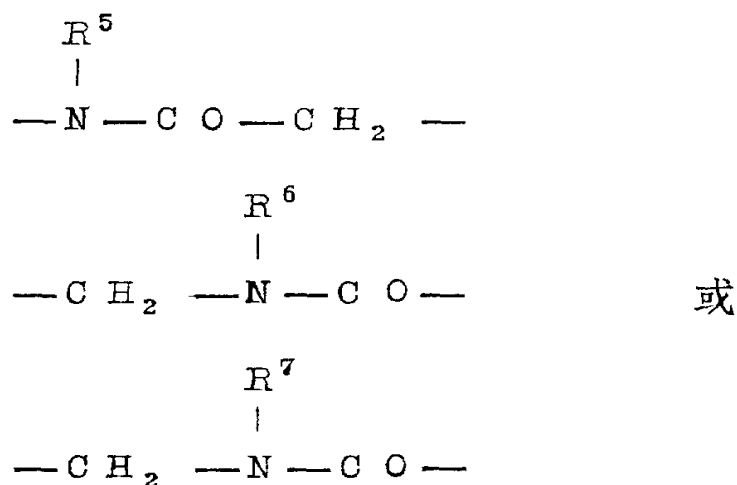
式 (I) — 2 代表的基团的实例是甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、仲丁硫基和叔丁硫基。

在式 (I) 中，Y 是氨基 ($-NH_2$) 或被含有 1 至 4 个碳原子的烷基一取代或二取代的氨基。

$C_1 - 4$ 烷基和取代的氨基 (烷基氨基) 的具体实例可以与上文列举的相同。

在式(I)中, Z代表被含有2至5个碳原子的低级烷氧基羰基取代的甲基, 或含有2至5个碳原子的烷氧基羰基。低级烷氧基羰基的实例包括甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基和仲丁氧基羰基。

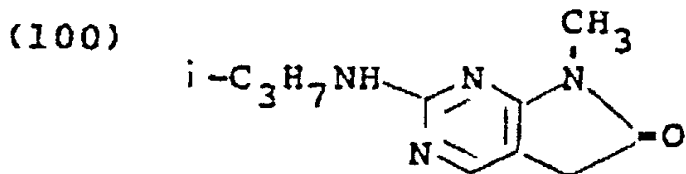
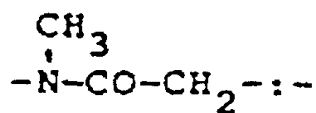
在式(I)中, Y和Z可以一起以二价基—Y—Z—的形式形成下式基团



其中R⁵、R⁶和R⁷分别代表含有1至4个碳原子的烷基, 但须R⁵的低级烷基可以被含有1至4个碳原子的低级烷氧基取代。

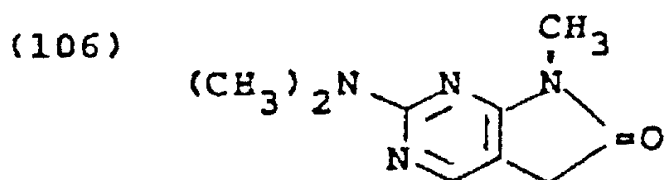
式(I)化合物的实例如下。

(A) 式(I)中—Y—Z—代表下式基团的化合物

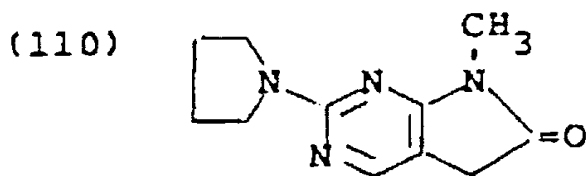


(102) (100) 的盐酸盐

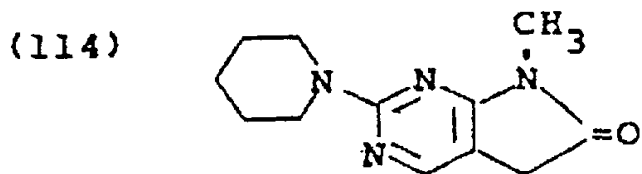
(104) (100) 的马来酸盐



(108) (106) 的马来酸盐



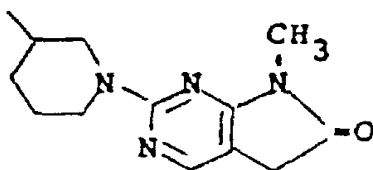
(112) (110) 的马来酸盐



(116) (114) 的盐酸盐

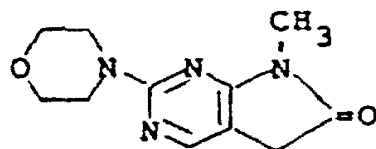
(118) (114) 的马来酸盐

(500)



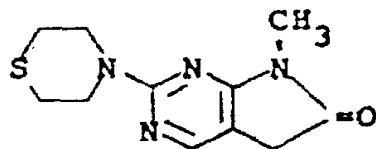
(502) (500) 的盐酸盐

(120)



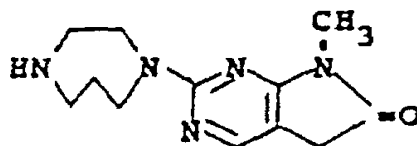
(122) (120) 的盐酸盐

(124)



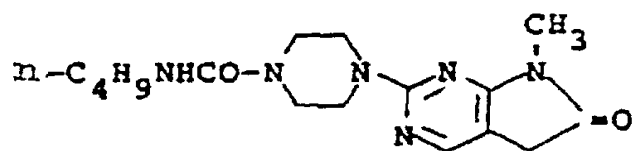
(126) (124) 的盐酸盐

(128)

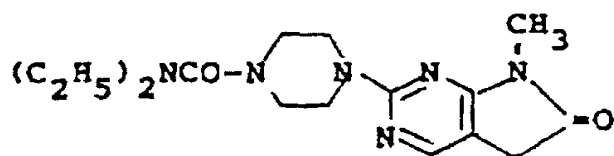


(129) (128) 的盐酸盐

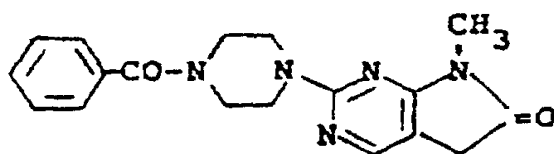
(130)



(132)

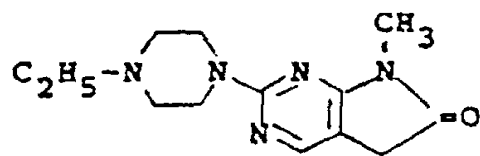


(504)



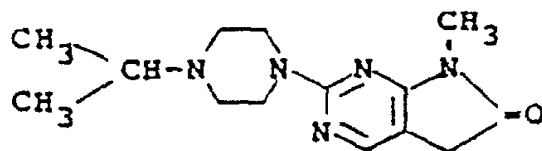
(506) (504) 的盐酸盐

(508)



(510) (508) 的盐酸盐

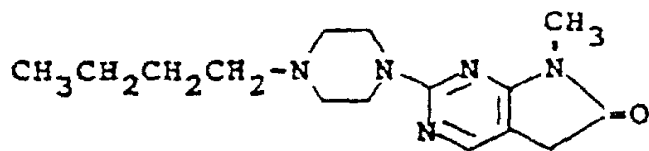
(512)



(514) (512) 的盐酸盐

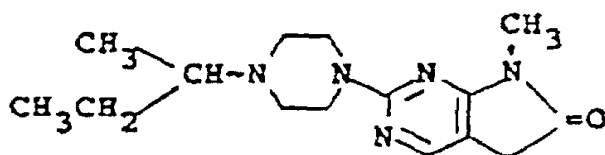
5

(516)



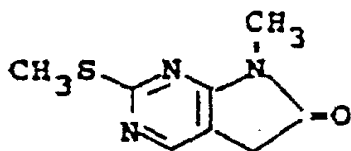
(518) (516) 的盐酸盐

(520)



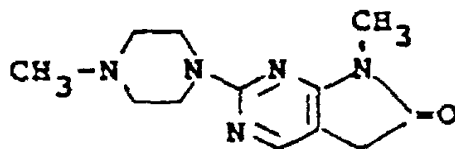
(522) (520) 的盐酸盐

(134)



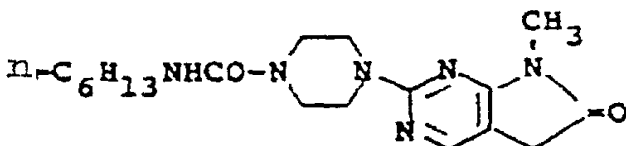
10

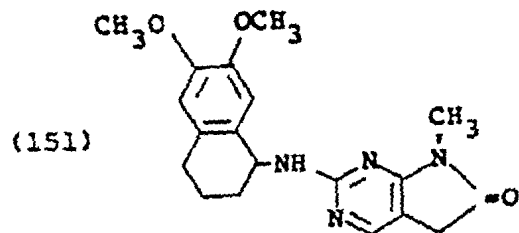
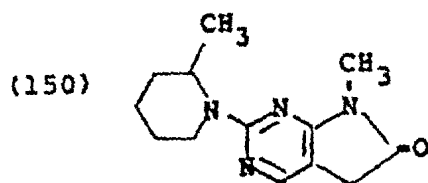
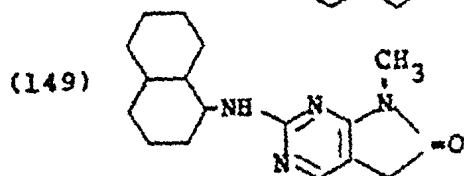
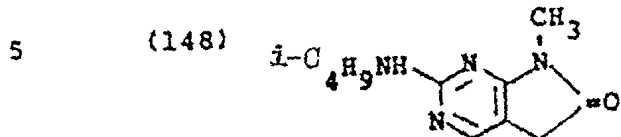
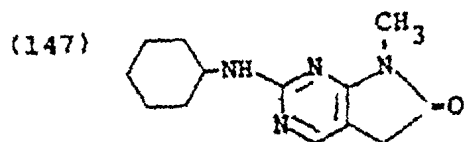
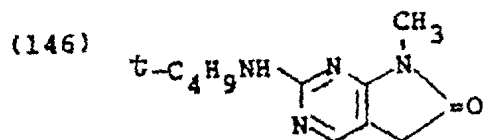
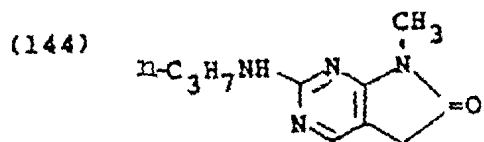
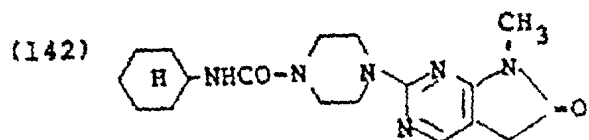
(136)

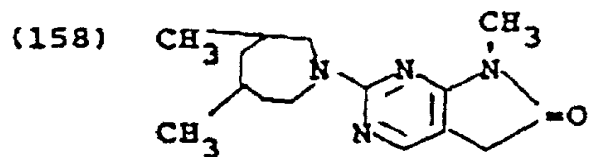
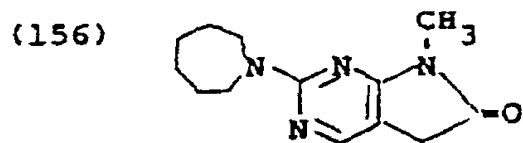
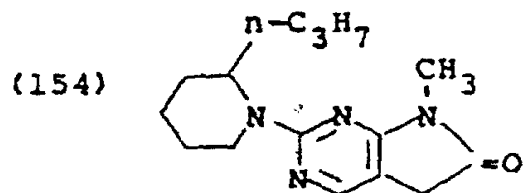
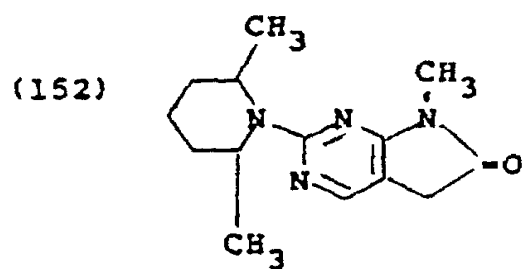


(138) (136) 的马来酸盐

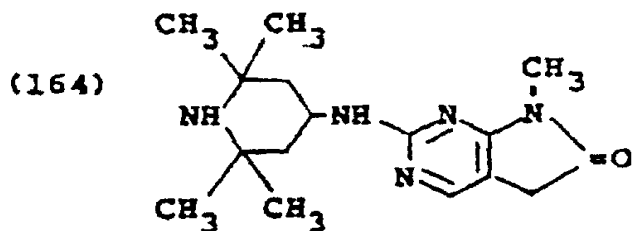
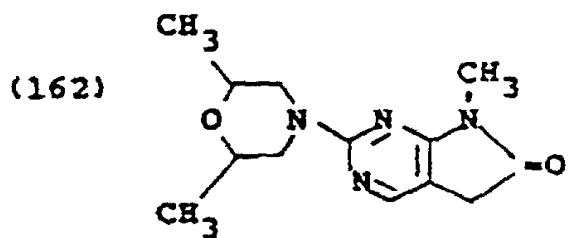
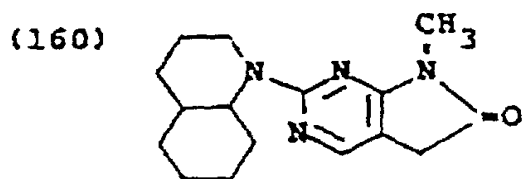
(140)

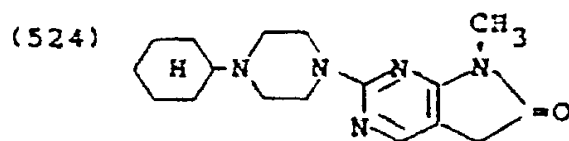
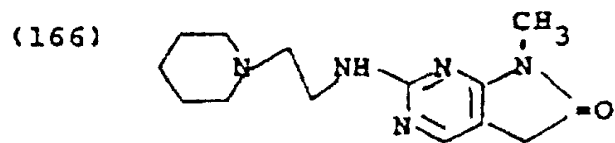




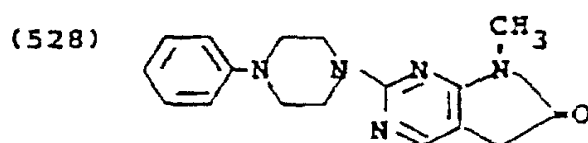


5

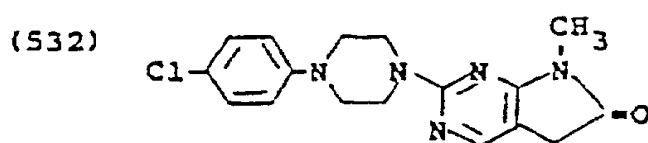




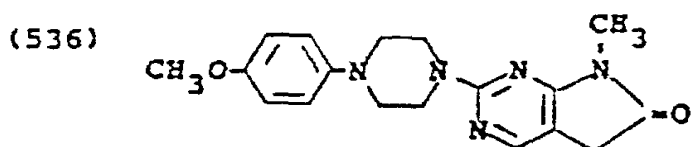
(526) (524) 的盐酸盐



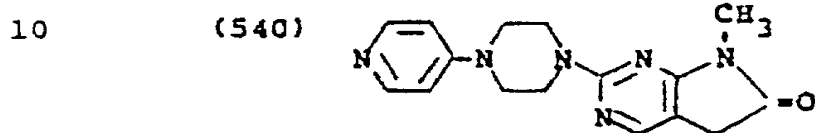
5 (530) (528) 的盐酸盐



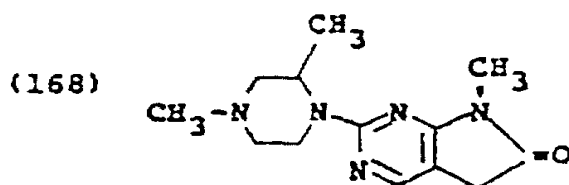
(534) (532) 的盐酸盐

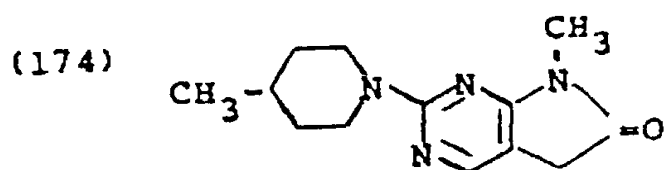
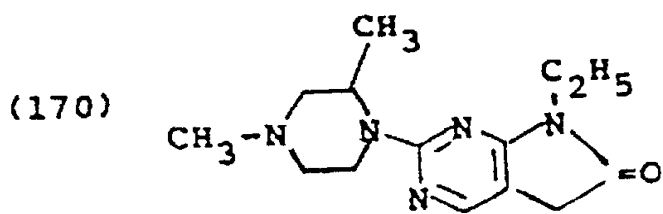


(538) (536) 的盐酸盐

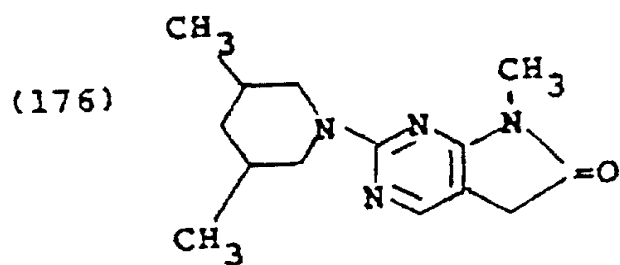


(542) (540) 的对甲苯磺酸盐



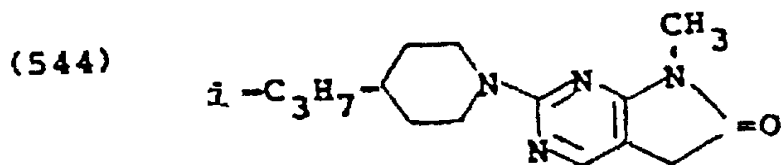
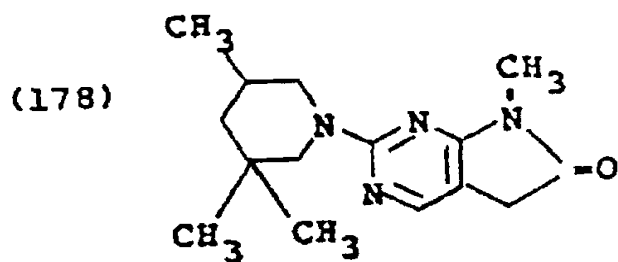


(175) (174) 的盐酸盐

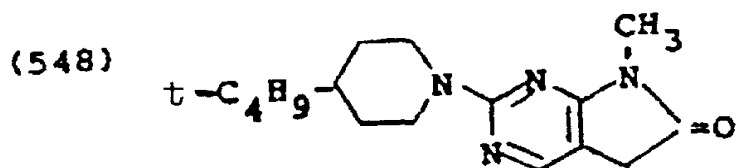


5

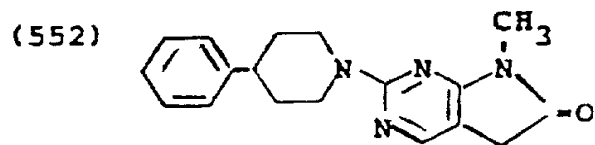
(177) (176) 的盐酸盐



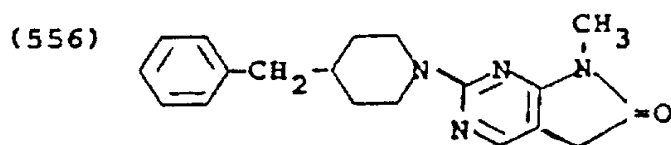
(546) (544) 的盐酸盐



(550) (548) 的盐酸盐

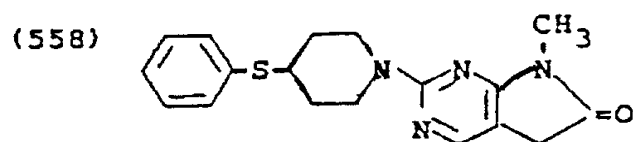


(554) (552) 的盐酸盐

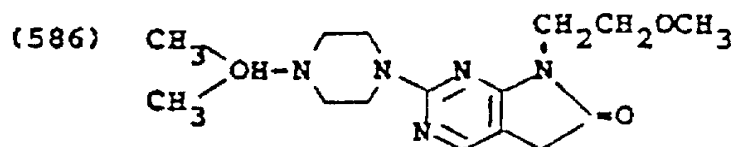


(557) (556) 的盐酸盐

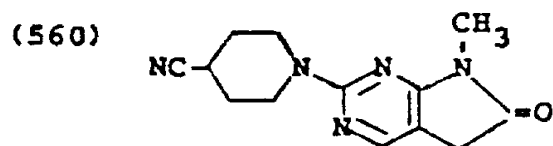
5



(559) (558) 的盐酸盐

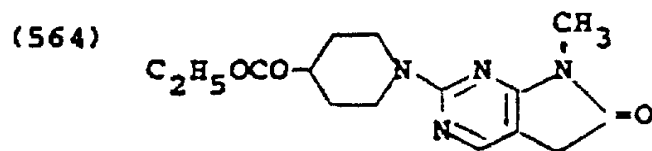


(588) (586) 的盐酸盐

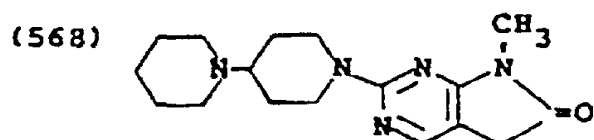


10

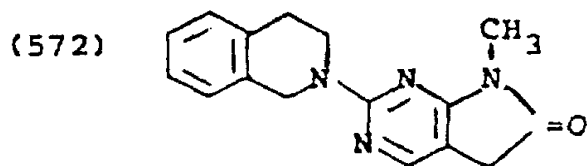
(562) (560) 的盐酸盐



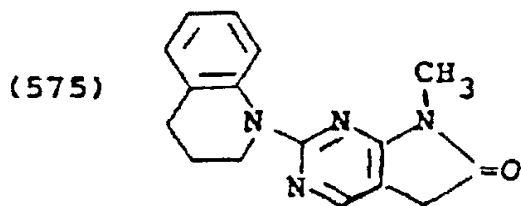
(566) (564) 的盐酸盐



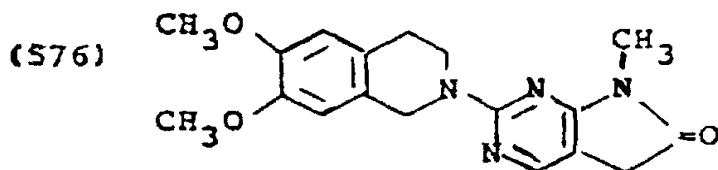
(570) (568) 的盐酸盐



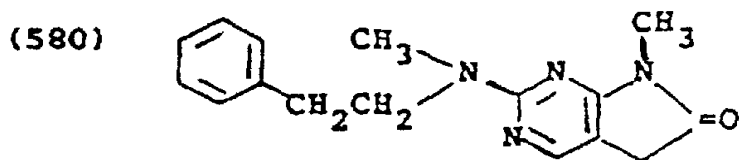
(574) (572) 的盐酸盐



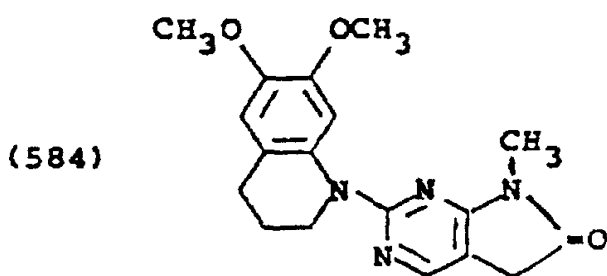
5



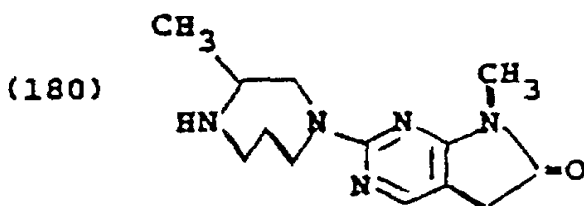
(578) (576) 的盐酸盐

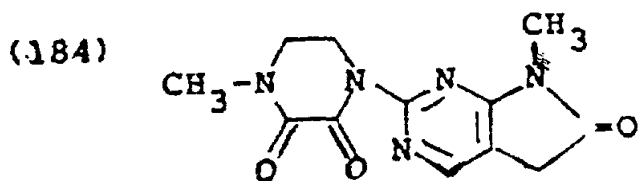
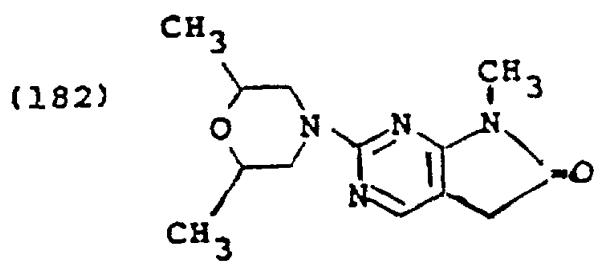


(582) (580) 的盐酸盐

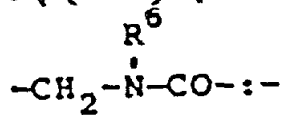


10

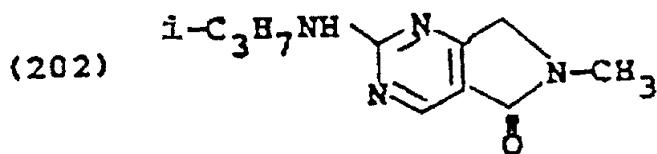
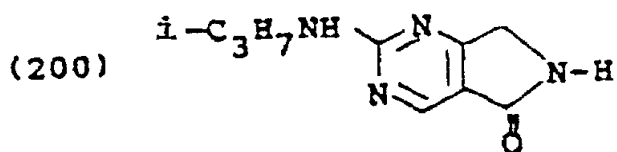




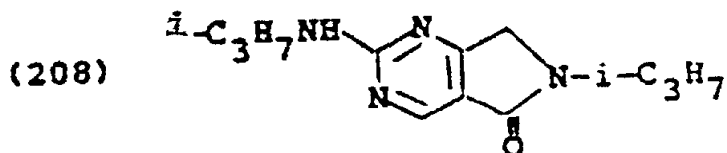
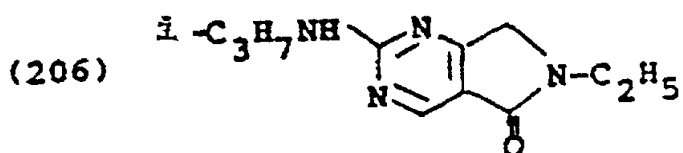
(B) 式 (I) 中 —y—z— 代表下式基团的化合物 :



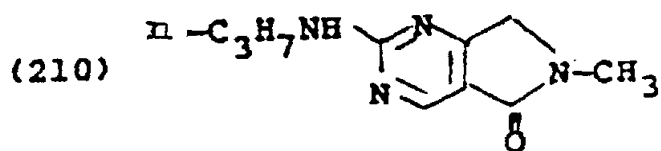
5



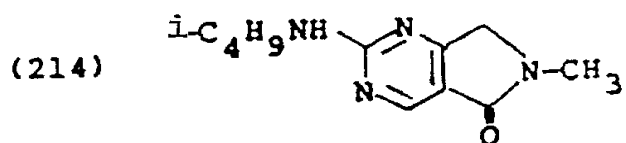
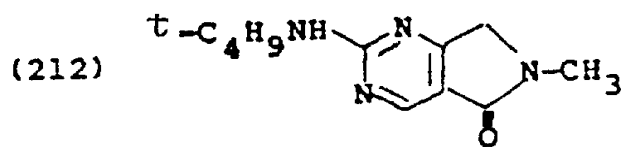
(204) (202) 的盐酸盐



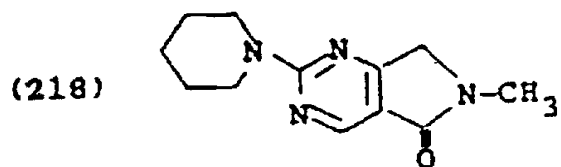
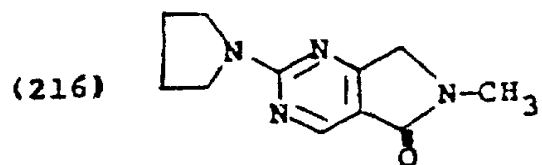
10



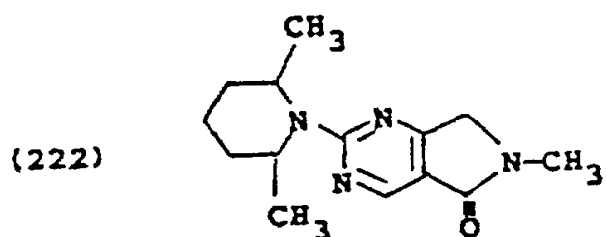
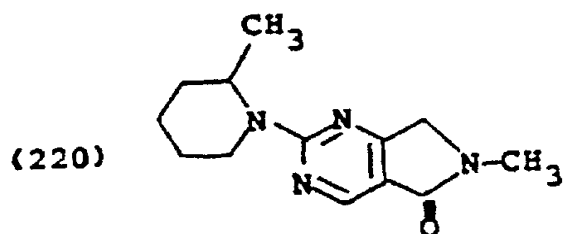
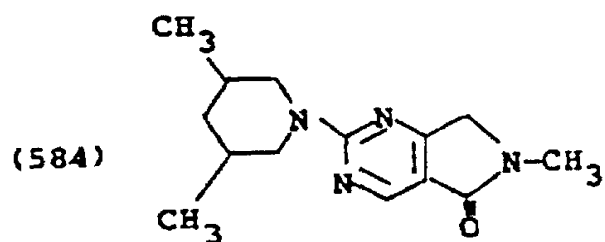
(211) (210) 的盐酸盐

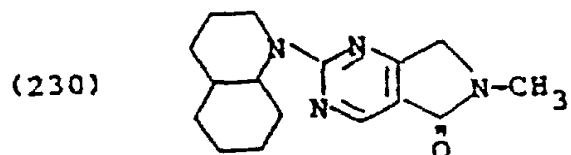
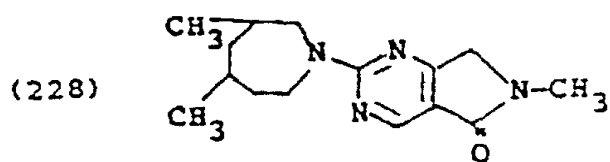
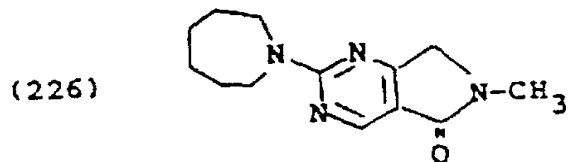
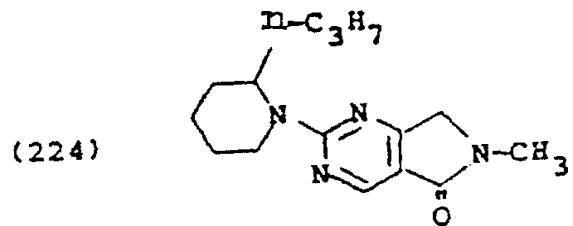


(215) (214) 的盐酸盐

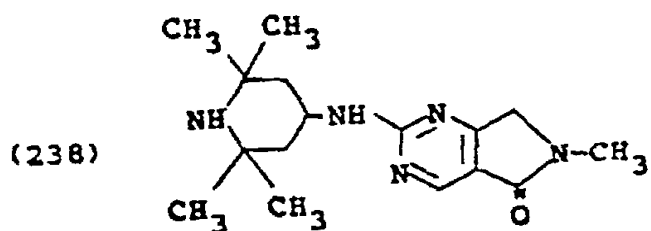
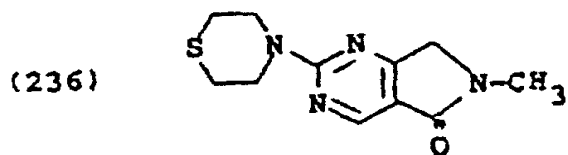
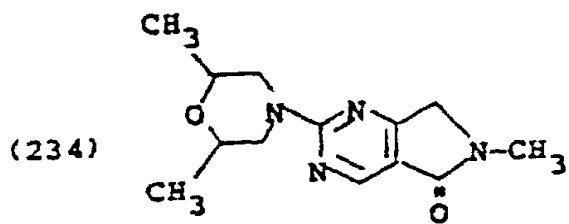
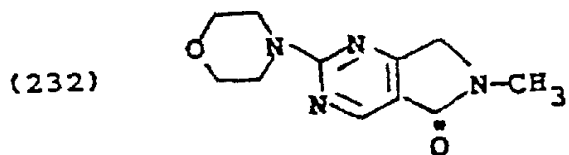


5

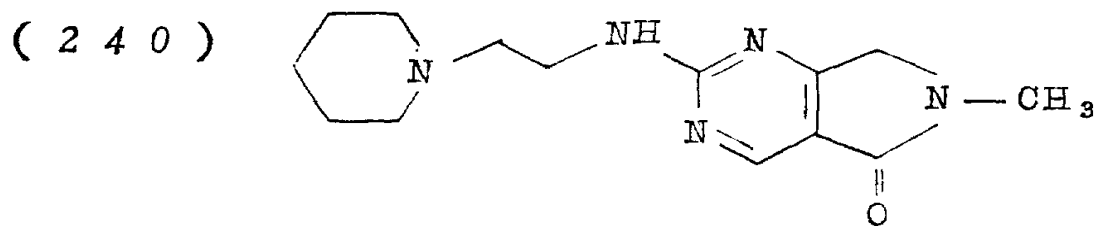




5

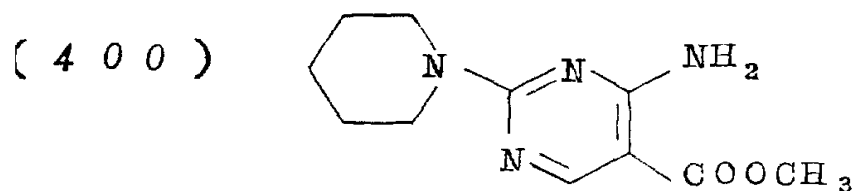


(2 3 9) (2 3 8) 的盐酸盐

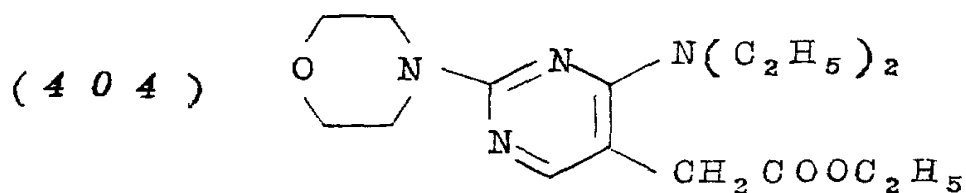


(2 4 1) (2 4 0) 的盐酸盐

(C) 在式 (I) 中 γ 和 z 彼此无关并代表一价基的化合物 :



(4 0 2) (4 0 0) 的盐酸盐

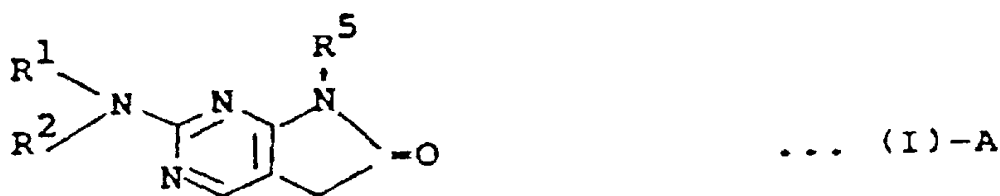


(4 0 6) (4 0 4) 的马来酸盐

本发明提供的式 (I) 化合物可以用已知方法, 特别是在日本专利公开 N o. 1 4 0 5 6 8 / 1 9 8 6 和 8 7 6 2 7 / 1 9 8 6 中描述的方法制备, 或者用已知方法 (例如通过还原除去保护基) 处理上述这些方法得到的中间体来制备。下文中给出的实施例 1 至 1 4 详细地描述了制备式 (I) 化合物的方法。

更确切地说, 本发明的化合物 (I) 例如可以用下述方法制备。

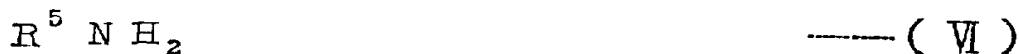
(a) 制备下式 (I) - A 的化合物



其中 R¹、R² 和 R⁵ 如同式 (I) 中的定义, 使下式 (V) 的化合物



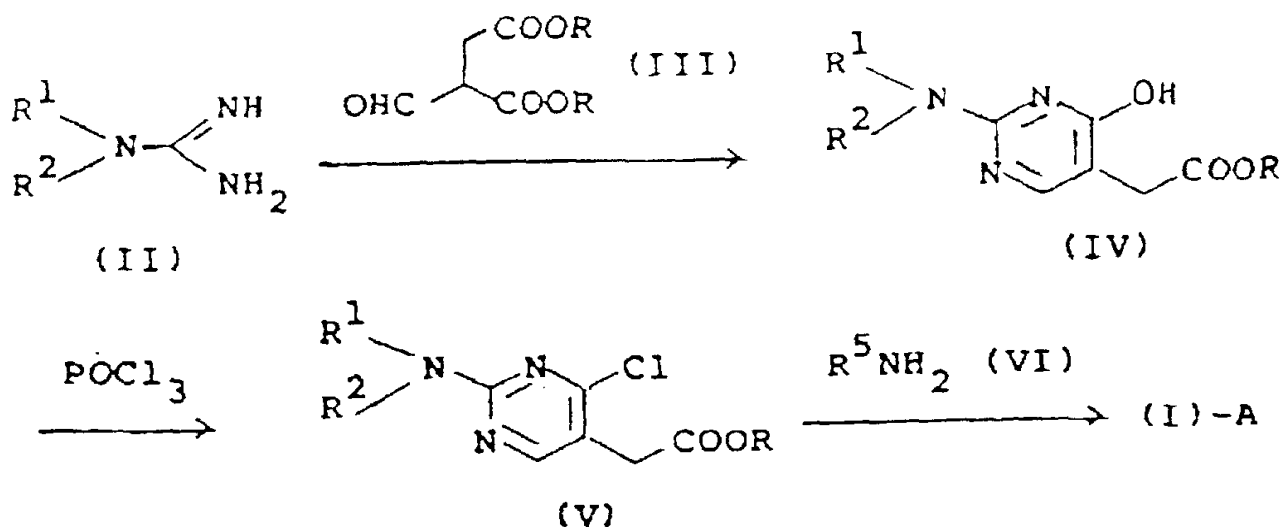
其中 R¹ 和 R² 如同上面关于式 (I) 的定义, R 是含有 1 至 4 个碳原子的烷基, 与下式 (VI) 的胺反应,



其中 R⁵ 如同关于式 (I) 的定义。

由原料开始的这个反应可以按照下面反应图解 1 进行。

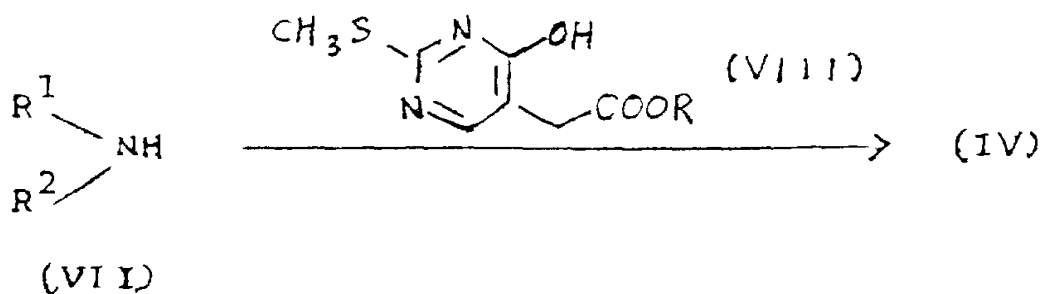
反应图解 1



例如，这个反应可以进行如下。化合物(II)和(III)在反应介质如水、甲醇、乙醇、四氢呋喃或二甲基甲酰胺中，于温度0至100℃，反应0.5至10小时，生成化合物(IV)。化合物(IV)和磷酰氯在不用溶剂情况下或在惰性溶剂如二氯乙烷中反应，生成化合物(V)。然后，化合物(V)与化合物(VI)在醇溶剂(如异丙醇和乙醇)中于温度80至150℃下反应，生成化合物(I)-A。

在反应图解1中使用的中间体(IV)也可以按照反应图解1'制备。

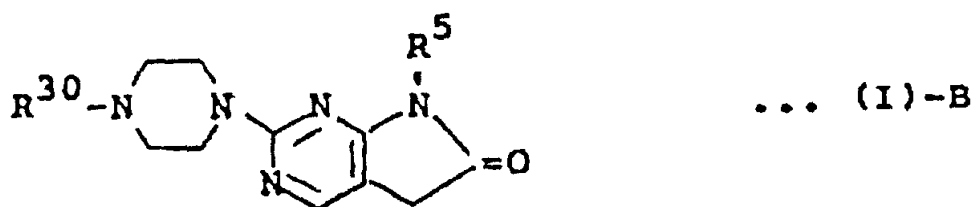
反应图解 1'



反应图解 1' 的方法可以通过化合物 (VII) 和 (VIII) 在醇溶剂 (如丁醇和戊醇) 中, 于温度 100 至 200 °C 下反应来进行。化合物 (VIII) 也可以通过反应图解 1 制备, 只是用 S-甲基异硫脲代替化合物 (II)。

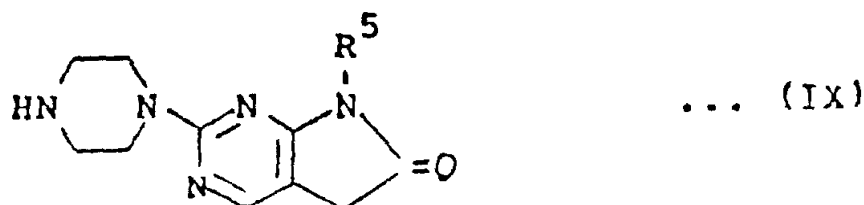
式 (I) — A 中包括的化合物是下列序号的化合物: 100、106、110、114、500、120、124、128、144、146、148、150、152、154、156、158、160、162、164、166、524、528、532、536、540、168、170、174、176、178、544、548、552、556、558、560、564、568、572、575、576、580、582、180、182、和 184。

(b) 制备下式 (I) — B 的化合物



其中 R⁵ 如同关于式 (I) 的定义, R³⁰ 代表 C₁ —₄ 烷基或苯甲酰基, 或被 C₁ —₆ 烷基一取代或二取代的烷基氨基羰基,

(b¹) 下式 (IX) 的化合物



其中 R^5 如同关于式 (I) 的定义, 与下式 (X) 的化合物反应,



其中 R^{33} 代表 $C_1 - 4$ 烷基或苯甲酰基, 或被含有 1 至 6 个碳原子的烷基二取代的二烷基氨基羰基, Q 代表卤原子, 或者

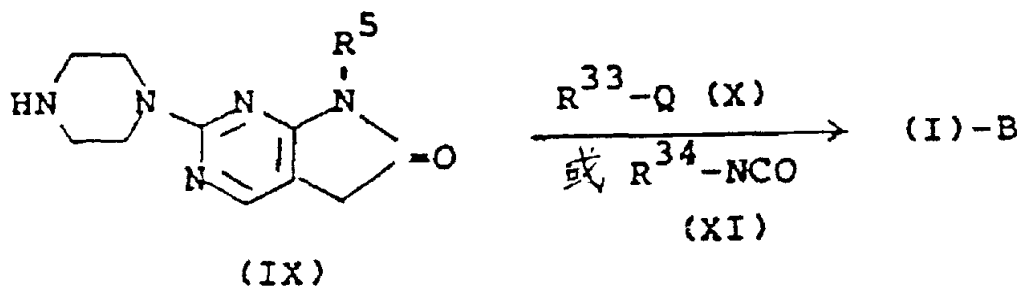
(b^2) 化合物 (IX) 与式 (XI) 的化合物反应



其中 R^{34} 代表含有 1 至 6 个碳原子的烷基。

上述反应可以用下面反应图解 2 说明。

反应图解 2



按照此图解反应可以进行如下: 在使用 R^{33} 是含有 1 至 4 个碳原子的烷基的式 (X) 化合物时, 化合物 (IX) 和 (X) 在溶剂如乙醇中, 在无机碱如碳酸钾存在下, 于温度 20 至 100 °C 反应, 生成 R^{30} 是含有 1 至 4 个碳原子的烷基的式 (I) - B 的化合物。

在使用式 (X) 的化合物中 R^{33} 是苯甲酰基或被含有 1 至 6 个碳原子的烷基二取代的二烷基氨基羰基的化合物作为化合物 (X) 时, 化合物 (IX) 和 (X) 在碱性有机溶剂如吡啶中, 于温度 20 至 100 °C 下反应, 生成 R^{30} 是苯甲酰基或被含有 1 至 6 个碳原子的烷

基二取代的二烷基氨基的式 (I) - B 的化合物。

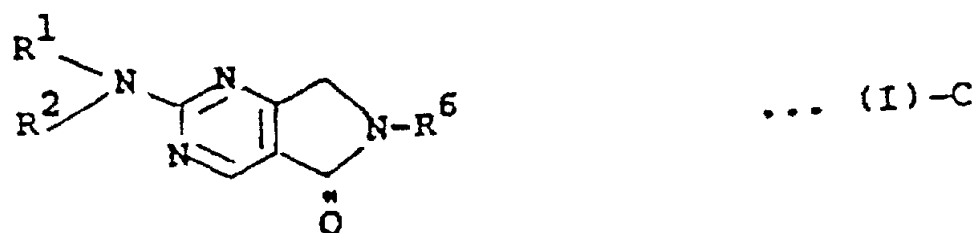
在式 (X) 中, Q 代表氯、溴或碘。

在使用式 (XI) 的异氰酸酯时, 化合物 (IX) 和 (X) 在溶剂如四氢呋喃或甲苯中, 在碱性有机化合物如三乙胺存在下, 于温度 20 至 100°C 下反应, 生成 R^3 是烷基的式 (I) - B 的化合物。

在式 (I) - B 中包括的化合物例如是下列序号的化合物:

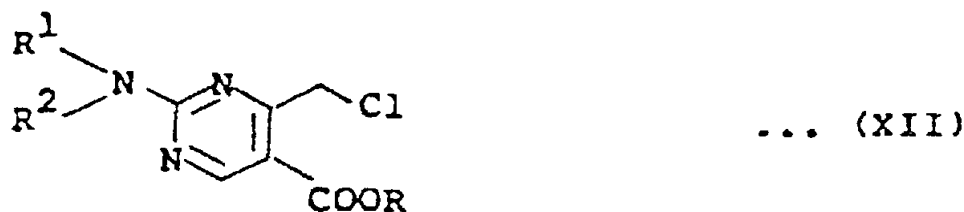
130、132、504、508、512、516、520、136、140 和 142。

(c) 制备下式 (I) - C 的化合物



其中: R^1 、 R^2 和 R^6 如同关于式 (I) 的定义,

(c¹) 式 (XII) 的化合物



其中 R^1 和 R^2 如同关于式 (I) 的定义, R 代表含有 1 至 4 个碳原子子的烷基, 与下式 (XIII) 的化合物反应,



其中 R^6 如同关于式 (I) 的定义; 或者
 (c^2) 下式 (XIV) 的化合物



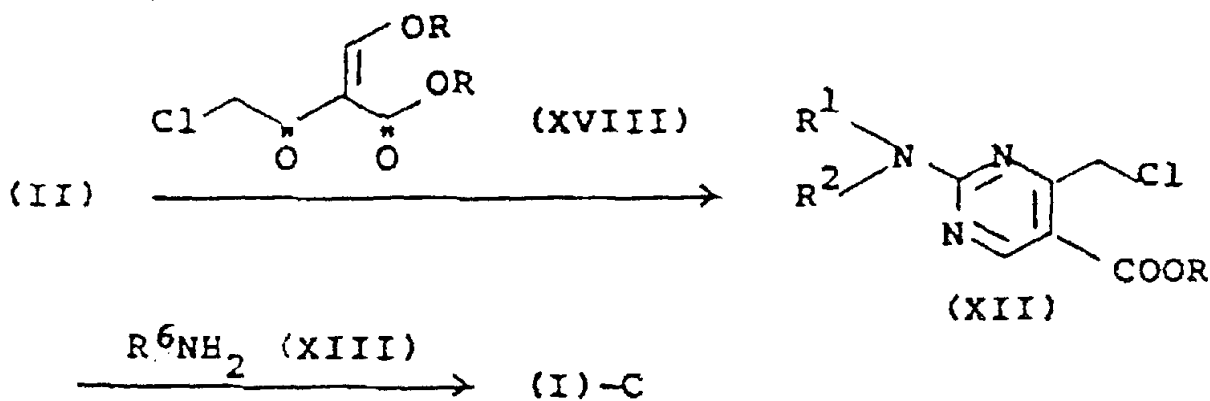
其中 R^6 如同关于式 (I) 的定义, R 是含有 1 至 4 个碳原子的烷基,
 与下式 (XV) 的化合物反应,



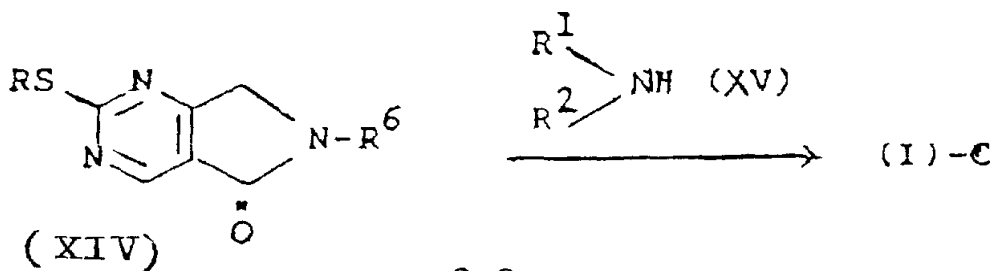
其中 R^1 和 R^2 如同关于式 (I) 的定义。

上述反应可以按照反应图解 3 或 4 由原料开始进行。

反应图解 3



反应图解 4



反应图解 3 的方法例如可以进行如下：

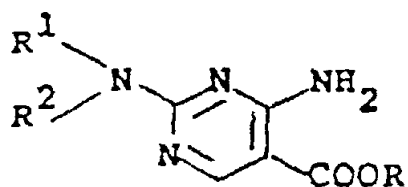
化合物 (II) 和 (XVIII) (其中 R 是含有 1 至 4 个碳原子的烷基) 在反应溶剂如水、甲醇、乙醇、四氢呋喃或二甲基甲酰胺中，于温度 0 至 100 °C 反应，反应最好进行 0.5 至 10 小时，生成化合物 (XII)。化合物 (XII) 与化合物 (XIII) 在溶剂如水、醇 (如甲醇或乙醇)、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、甲苯或二甲苯中，于温度 0 至 150 °C 反应，反应最好进行 0.5 至 20 小时，生成化合物 (I)-C。

反应图解 4 的方法例如可以进行如下：

化合物 (XIV) 和 (XV) 在醇溶剂如丁醇或戊醇中，于温度 80 至 150 °C 反应，生成化合物 (I)-C。化合物 (XIV) 可以用与反应图解 3 相同的方法制备，只是用 S-甲基异硫脲代替化合物 (II)。

式 (I)-C 中包括的化合物是下列序号的化合物：200、202、206、208、210、212、214、216、218、584、220、222、224、226、228、230、232、234、236、238 和 240。

(a) 制备下式 (I)-D 的化合物



... (I)-D

其中 R¹ 和 R² 如同关于式 (I) 的定义，R 代表含有 1 至 4 个

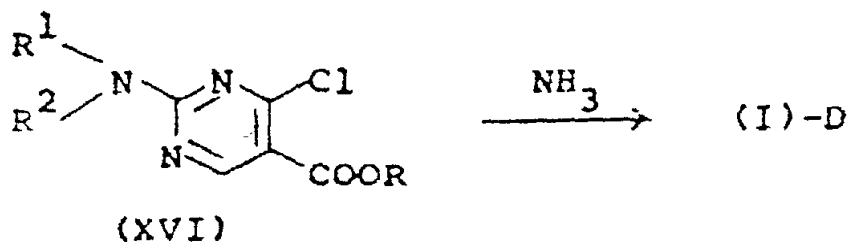
碳原子的烷基，由下式 (XVI) 代表的化合物



其中 R^1 、 R^2 和 R 如同上述定义，与氨反应。

该反应可以由下面的反应图解 5 说明。

反应图解 5

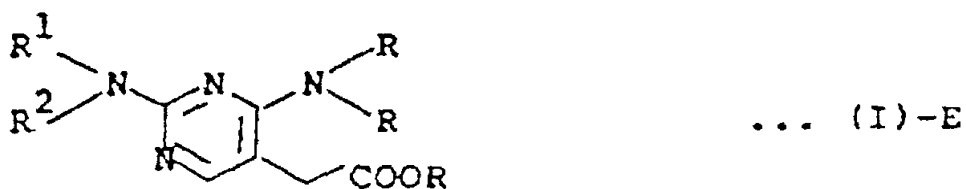


反应图解 5 的方法可以进行如下：

化合物 (XVI) 可以按照反应图解 1 用与制备化合物 (V) 相同的方法制备，只是用 2-乙氧基亚甲基丙二酸二烷基酯如 2-乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯代替化合物 (III)。化合物 (XVI) 与 NH_3 的反应也可以按照反应图解 1 中的方法进行，以制备化合物 (I)-D。

式 (I)-D 化合物的实例是第 400 号化合物。

(e) 制备下式 (I)-E 的化合物



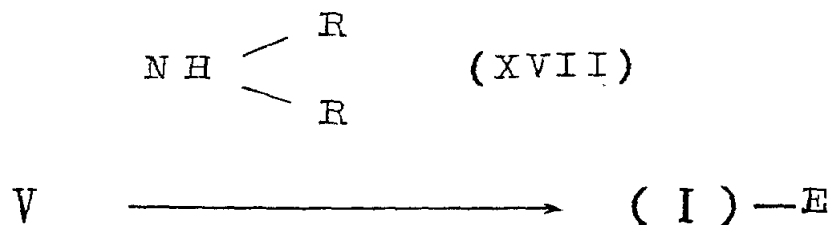
式中 R^1 和 R^2 如同关于式 (I) 的定义, 各 R 彼此无关, 代表含有 1 至 4 个碳原子的烷基, 由式 (V) 的化合物与下式 (XVII) 的化合物反应



其中各 R 彼此无关, 代表含有 1 至 4 个碳原子的烷基。

上述反应可以用下面反应图解 6 说明。

反应图解 6



化合物 (I)-E 可以按照反应图解 6 通过化合物 (V) 与化合物 (XVII) 而不是根据反应图解 1 的化合物 (VI) 反应制备。

式 (I)-E 化合物的实例是第 404 号化合物。

式 (I) 化合物医药上可用的盐可以根据下述方法制备。盐酸盐的制备如下: 将相应的式 (I) 化合物溶于溶剂如甲苯、乙醚、乙醇或乙酸乙酯中, 并向该溶液中鼓入氯化氢气体, 或向该溶液中加入浓

盐酸。盐酸盐的实例是下列序号的化合物：102、114、502、122、126、129、506、510、514、518、522、526、530、534、538、175、177、546、550、554、557、562、566、570、574、578、582、204、211、215、239、241、400和588。

相应的马来酸盐和对甲苯磺酸盐可以用相同的方法用马来酸和对甲苯磺酸代替盐酸得到。这样盐的实例是序号104、108、112、118、138和404的马来酸盐和对甲苯磺酸盐第542号。

根据本发明，已经发现由本发明提供的式(I)化合物用作神经疾病的治疗剂。

式(I)化合物通常以医药组合物形式使用，并通过各种途径投药，例如口服、皮下、肌内、静脉内、intrarhinal和直肠内途径投药，也可以通过皮肤传递投药。

本发明也是关于含医药上可用的载体和通式(I)的化合物或其医药上可用的盐作为活性组分的医药组合物。医药上可用的盐包括例如酸加成盐和季铵(或胺)盐。

化合物(I)医药上可用的盐的实例包括从能生成医药上可用的无毒的含有阴离子的酸加成盐的酸生成的盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、苯甲酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、葡聚糖酸盐、甲基磺酸盐、对甲苯磺酸盐、萘磺酸盐或它们的水合物，和季铵(或胺)盐或它们的水合物。

本发明的组合物可以配制成片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、锭剂、糯米纸囊剂、酏剂、乳剂、溶液、糖浆、悬浮剂、气雾剂、软膏剂、

无菌注射液、模制的泥罨剂、带剂、软的和硬的明胶胶囊剂、栓剂，和无菌包装的粉剂。医药上可用的载体的实例包括：乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、玉米淀粉、结晶纤维素、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶、明胶、糖浆、甲基纤维素、羟甲基纤维素、甲基羟基苯甲酸酯、丙基羟基苯甲酸酯、滑石、硬脂酸镁、惰性聚合物、水和矿物油。

固体和液体组合物均可以含有上述填料、粘结剂、润滑剂、润湿剂、崩解剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、增甜剂和增香剂。本发明的组合物可以这样配制以致投药于病人后活性化合物快速连续释放或缓慢释放。

在口服情况下，式(I)化合物与载体或稀释剂混合，配制成片剂、胶囊剂等。在肠胃外投药情况下，活性组分溶于10%葡萄糖水溶液，等渗盐水，经过消毒的水或类似液体中，装入小瓶或安瓿中，以供静脉滴注或注射或肌肉注射之用。有利的是也可将溶解助剂、局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂包括进介质中。为了增加稳定性，在装入小瓶或安瓿后，冻干该组合物是可能的。肠胃外投药的另一实例是以软膏剂或泥罨剂形式通过皮肤投医药组合物。在这种情况下，模制的泥罨剂或带剂是有利的。

对于每单位剂量形式，本发明的组合物含有0.1至2000 mg，通常含有0.5至1000 mg活性组分。

式(I)的化合物在广泛的剂量范围内是有效的。例如，一天使用的该化合物的量通常在0.003 mg/kg至100 mg/kg的范围内。实际上使用的该化合物量由医生根据例如使用的化合物的类型，和病人的年龄、体重、反应状态等，和投药途径确定。

因此，上述剂量范围不限制本发明的范围。合适的投药次数是每天1至6次，通常1至4次。

式(I)化合物本身对周围神经系统和中枢神经系统的病症是有效的治疗剂。如果需要，式(I)化合物可以与至少一种其他等效药物结合使用。这样附加药物的实例是神经节苷脂、甲钴胺和伊沙索宁。

根据本发明，式(I)化合物的制剂和它们的生物学活性由下面给出的一系列实施例B和实施例进行详细说明。应该明白无论如何它们不限制本发明的范围。说明本发明组合物的下列实施例中的每一个使用一个上文描述的化合物或包括在通式(I)中的一个其他医药上活性化合物。

实施本发明的最佳方式和工业实用性

实施例1

2-异丙氨基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代-(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶(第100号化合物)

将磷酸氯(26.2g)加入2.26g(9.45mmol)2-异丙氨基-4-羟基嘧啶-5-乙酸乙酯中，该混合物加热回流3小时。反应混合物在减压下浓缩，加入氯仿和冰水。然后，用碳酸氢钠中和。分离氯仿层，蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯，得到1.80g(收率74%；熔点67—71°C)2-异丙氨基-4-氯代嘧啶-5-乙酸乙酯。将1.05g(13.5mmol)甲胺的40%甲醇溶液加入该产物中，并加入10ml乙醇，混合物在高压釜中于120°C反应7小时。加入水，混合物用氯仿萃取。蒸发溶剂。残余物用硅胶柱色谱法提纯，得到0.50g(收率35%)目的产物。

熔点：120—123℃

^1H —NMR 波谱 (CDCl_3 溶液, δ ppm) :

1.28 (6H, d, $J=5\text{ Hz}$), 3.20 (3H, s),
3.44 (2H, s), 4.20 (1H, q, $J=5\text{ Hz}$),
5.0 (1H, br.), 7.90 (1H, s)。

用和上面相同方法, 制备下列化合物。

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
106	56	150-153	3.20(9H, s), 3.40(2H, s), 7.92(1H, s).
110	71	190-192	1.9-2.1(4H, m), 3.20(3H, s), 3.40(2H, s), 3.5-3.7(4H, m), 7.92(1H, s).
114	65	120-122	1.68(6H, m), 3.22(3H, s), 3.44(2H, s), 3.80(4H, m), 7.92 (1H, s).
120	43	172.0-173.5	3.20(3H, s), 3.44(2H, s), 3.80(8H, s), 7.93(1H, s).
124	37	181-183 (分解)	2.67(4H, m), 3.20(1H, s), 3.44(2H, s), 4.16(4H, m), 7.92 (1H, s).
128 ^a	81	167-167 (分解)	2.1-2.3(2H, m), 3.16(3H, s), 3.1-3.4(4H, m), 3.47(2H, s), 3.8-4.2(4H, m), 7.94(1H, s).
136	53	124-126	2.36(3H, s), 2.48(4H, t, J=5Hz), 3.20(3H, s), 3.43(2H, s), 3.86(4H, t, J=5Hz), 7.92(1H, s).
500	55	95-96	0.96(3H, d, J=7.0Hz), 1.0-2.0(5H, m), 2.56(1H, d.d, J=10.8Hz), 2.84(1H, m), 3.21(3H, s), 3.41(2H, s), 4.61(2H, br.d, J=12.6Hz), 9.90(1H, s).

—待续—

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
174	66	103-105	0.96(3H, d, J=7.0Hz), 1.10(3H, m), 1.65(2H, m), 2.85(2H, m), 3.19(3H, s), 3.40(2H, s), 4.72(2H, br.d, J=12.6Hz), 7.90(1H, s).
176	52	140-141	0.92(3H, s), 0.99(3H, s), 1.65(4H, m), 2.31(2H, d.d, J=10.5, 13.3Hz), 3.20(3H, s), 3.40(2H, s), 4.72(2H, br.d, J=12.6Hz), 7.90(1H, s).
544	40	114-115	0.90(6H, d, J=7Hz), 1.1-3.0(10H, m), 3.19(3H, s), 3.39(2H, s), 4.80(2H, m), 7.86(1H, s).
548	36	123-127	0.90(9H, s), 1.1-1.9(5H, m), 2.76(2H, m), 3.21(3H, s), 3.41(2H, s), 4.85(2H, m), 7.90(1H, s).
552	88	85-90	1.4-2.1(4H, m), 2.6-3.4(3H, m), 3.22(3H, s), 3.44(2H, s), 4.95(2H, br.d, J=12.6Hz), 7.27(5H, s), 7.95(1H, s).
556	79	115-118	1.0-3.0(11H, m), 3.15(3H, s), 3.37(2H, s), 4.72(2H, m), 7.16(5H, m), 7.84(1H, s).
558	43	67-71	1.4-2.2(4H, m), 3.0-3.6(3H, m), 3.18(3H, s), 3.40(2H, s), 4.50(1H, t), 4.64(1H, t), 7.2-7.5(5H, m), 7.86(1H, s).
560	71	—	1.94(4H, m), 2.90(1H, m), 3.20(3H, s), 3.43(2H, s), 3.5-4.3(4H, m), 7.92(1H, s).

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ P P m)
564	67	84-87	1.27(3H, t, J=7Hz), 1.5-3.1(7H, m), 3.21(3H, s), 3.42(2H, s), 4.16(2H, q, J=7Hz), 4.67(2H, m), 7.91(1H, s).
568	61	130-132	1.20-3.04(17H, m), 3.21(3H, s), 3.41(2H, s), 4.85(2H, m), 7.91(1H, s).
572	68	—	2.94(2H, t, J=7Hz), 3.25(3H, s), 3.43(2H, s), 4.08(2H, t, J=7Hz), 4.93(2H, s), 7.21(4H, m), 7.96(1H, s).
576	34	—	2.85(2H, t, J=7Hz), 3.24(3H, s), 3.42(2H, s), 3.87(6H, s), 4.06(2, t, J=7Hz), 4.85(2H, s), 6.68(2H, m), 7.95(1H, s).
580	44	123-125	2.90(2H, t, J=7Hz), 3.11(3H, s), 3.21(3H, s), 3.41(2H, s), 3.86(2H, t, J=7Hz), 7.26(5H, m), 7.93(1H, s).
508	48	—	1.14(3H, t, J=7Hz), 2.53(6H, m), 3.20(3H, s); 3.42(2H, s), 3.87(4H, m), 7.91(1H, s).
512	50	—	1.12(6H, d, J=7Hz), 2.64(4H, m), 2.82(1H, m), 3.20(3H, s), 3.42(2H, s), 3.90(4H, m), 7.91(1H, s).
516	90	—	0.8-1.7(7H, m), 2.50(6H, m), 3.21(3H, s), 3.42(2H, s), 3.85(4H, m), 7.91(1H, s).

—待续—

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ P P m)
520	28	—	0.93(6H, m), 1.1-2.3(5H, m), 2.57(4H, m), 3.22(3H, s), 3.42(2H, s), 3.90(4H, m), 7.92(1H, s).
524	54	106-110	1.0-2.5(11H, m), 2.62(4H, m), 3.20(3H, s), 3.42(2H, s), 3.83(4H, m), 7.90(1H, s).
528	56	175-177 (分解)	3.23(3H, s), 3.25(4H, m), 3.43(2H, s), 4.00(4H, m), 6.8-7.4(5H, m), 7.94(1H, s).
532	88	—	3.24(7H, m), 3.45(2H, s), 4.02(4H, m), 6.8-7.4(4H, m), 7.95(1H, s).
536	74	180-185 (分解)	3.14(4H, m), 3.23(3H, s), 3.43(2H, s), 3.79(3H, s), 4.00(4H, m), 6.92(4H, m), 7.94(1H, s).
540	9	—	3.22(3H, s), 3.44(6H, m), 3.98(4H, m), 6.70(2H, d, J=7Hz), 7.93(1H, s), 8.27(2H, d, J=7Hz).
586	40	—	1.08(6H, d, J=7Hz), 2.60(4H, m), 2.70(1H, m), 3.38(3H, s), 3.44(2H, s), 3.6-4.1(8H, m), 7.92(1H, s).

* NMR 在 DMSO-d₆ 溶液中测定(下同)。

实施例 2

2-吗啉代-4-二乙氨基嘧啶-5-乙酸乙酯

(第 404 号化合物)

将磷酸氯 (11.7 ml) 加入 3.35 g (12.5 mmol) 2-吗啉代-4-羟基嘧啶-5-乙酸乙酯中, 该混合物加热回流 4 小时。反应混合物在减压下浓缩, 加入二氯甲烷和冰水。用碳酸氢钠中和。用无水硫酸钠干燥二氯甲烷层, 并在减压下浓缩。将 15 ml 乙醇和 7.0 g (95.7 mmol) 二乙胺加入产物中, 混合物在高压釜中于 120 °C 反应 7 小时。加入水, 混合物用二氯甲烷萃取, 蒸发溶剂, 残余物用硅胶柱色谱法提纯, 得到 2.8 g (收率 56%) 油状目的产物。

¹H-NMR 波谱 (CDCl₃ 溶液, δ ppm):

1.16 (6H, t, J=7 Hz), 1.24 (3H, t, J=7 Hz), 3.20 (4H, q, J=7 Hz), 3.44 (2H, s), 3.74 (8H, s), 4.16 (2H, q, J=7 Hz), 7.80 (1H, s)。

实施例 3

2-丁氨基羰基哌嗪基-5, 6-二氢-7-甲基-

6-氧代(7H)吡咯并[2, 3-d]嘧啶

(第 130 号化合物)

将四氢呋喃 (THF) (30 ml), 1 ml 三乙胺和 0.43 g (4.34 mmol) 异氰酸正丁酯加入 0.5 g (2.14 mmol) 2-哌嗪基-5, 6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2, 3-d]嘧啶中, 该混合物在室温下搅拌 3 小时, 在减压下浓

缩，加水后用氯仿萃取，在减压下浓缩氯仿层，残余物用硅胶柱色谱法提纯，得到0.15 g (收率21%) 目的产物。

熔点：168—178°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ 波谱 (CDCl_3 溶液, δ ppm) :

0.95 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.45 (4H, m),
3.20 (3H, s), 3.24 (2H, s), 3.50 (4H,
m), 3.85 (4H, m), 4.44 (1H, m), 7.92
(1H, s)。

实施例 4

2-二乙氨基羰基哌嗪基-5, 6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2, 3-d]嘧啶(第132号化合物)

将嘧啶(15 ml)和0.35 g (2.6 mmol) 二乙氨基甲酰氯加入0.6 g (2.6 mol) 2-哌嗪基-5, 6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2, 3-d]嘧啶中, 该混合物在70°C反应2小时。反应混合物在减压下浓缩, 在加入碳酸氢钠水溶液后, 用氯仿萃取。在减压下浓缩氯仿层。残余物用硅胶色谱法提纯得到0.24 g (收率28%) 目的产物。

熔点：84.5—86.0°C

$^1\text{H-NMR}$ 波谱 (CDCl_3 溶液, δ ppm) :

1.16 (6H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.22 (3H, s),
3.29 (8H, m), 3.44 (2H, s), 3.84 (4H,
m), 7.93 (1H, s)。

实施例 5

2-苯甲酰基哌嗪基-5, 6-二氢-7-甲基-6-

氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶(第504号化合物)

将1g三乙胺, 50ml二氯甲烷和0.6g(4.3mmol)苯甲酰氯加入1.0g(4.3mmol)2-哌嗪基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶中, 该混合物在室温下反应过夜。反应混合物在减压下浓缩, 在加入碳酸氢钠水溶液后, 用氯仿萃取。在减压下浓缩氯仿层, 残余物用硅胶柱色谱法提纯, 得到1.1g(收率76%)目的化合物。

熔点: 158—160°C

¹H—NMR 波谱(CDCI₃ 溶液, δ ppm):

3.19(3H, s), 3.43(2H, s), 3.80(8H, m), 7.43(5H, m), 7.90(1H, s)。

实施例6

2-甲硫基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶(第134号化合物)

将磷酰氯(59.0g)加入4.84g(21.2mmol)2-甲硫基-4-羟基嘧啶-5-乙酸乙酯中, 该混合物加热回流3小时。反应混合物在减压下浓缩, 在加入氯仿后, 用碳酸氢钠水溶液中和, 在减压下浓缩氯仿层。将20ml乙醇和3.48g(44.9mmol)甲胺的40%甲醇溶液加入浓缩物中, 混合物在高压釜中于100°C反应5小时。在减压下蒸发溶剂, 加水后用氯仿萃取混合物。氯仿层在减压下浓缩, 在乙醇中用活性炭处理, 重结晶得到1.50g(收率36%)目的化合物。

熔点: 183—185°C(分解)

¹H—NMR 波谱(CDCI₃ 溶液, δ ppm):

2.60 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.54 (2H, s), 8.14 (1H, s)。

实施例7

2-异丙氨基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代-

(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(第102号化合物)

将0.49g (2.4 mmol) 2-异丙氨基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶溶解于30 ml 甲苯中,向溶液中鼓入氯化氢气体。在减压下浓缩溶液,然后用己烷洗涤,得到0.53g (收率92%)目的化合物。

熔点: 272—275°C

¹N-NMR 波谱 (CDCl₃ 溶液, δ ppm):

1.38 (6H, d, J=5 Hz), 3.30 (3H, s), 3.60 (2H, br. s), 4.30 (1H, br.), 7.90 (1H, br.), 8.90 (1H, br.)。

同样,制备下面列入表中的化合物。

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
116	93	203-205 (分解)	1.79(6H, br.s), 3.31(3H, s), 3.62(2H, s), 4.04(4H, br.s), 8.04(1H, br.s) _o
122	100	251-253	3.27(3H, s), 3.64(2H, s), 3.84(4H, m), 4.10(4H, m), 8.06 (1H, s) _o
126	91	239-241 (分解)	2.84(4H, m), 3.28(3H, s), 3.65(2H, s), 4.30(4H, m), 8.12 (1H, s) _o
129*	91		2.1-2.3(2H, m), 3.20(3H, s), 3.2-3.4(4H, m), 3.66(2H, s), 3.9-4.1(2H, m), 4.1-4.3(2H, m), 8.02(1H, s) _o
502	100	潮解的 213-214	1.10(3H, br.s), 1.80(5H, m), 2.4-3.4(2H, m), 3.30(3H, s), 3.60(2H, s), 4.76(1H, br.d, J=12.6Hz), 8.08(1H, s) _o
175	40	潮解的 186-190	1.0(3H, d, J=7.0Hz), 2.0-2.1(5H, m), 2.9-3.5(2H, m), 3.25(3H, s), 3.59(2H, s), 4.85(2H, br.d, J=12.6Hz), 8.05 (1H, br.s) _o
177	100	238-240	1.05(6H, m), 1.4-2.1(4H, m), 2.2-2.9(2H, m), 3.28(3H, s), 3.61(2H, s), 4.90(2H, br.d, J=12.6Hz), 8.06(1H, s) _o

—待续—

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	H-NMR 波谱
			(CDCl ₃ 溶液, δ P P m)
546	88	240—242 (分解)	0.90(6H, d, J=7Hz), 1.0-2.2(7H, m), 2.8-3.7(8H, m), 4.92 (2H, m), 8.0(1H, s) _o
550	82	234—236 (分解)	0.90(9H, s), 1.35(3H, m), 1.94(2H, m), 3.10(2H, m), 3.27 (3H, s), 3.58(2H, s), 5.00(2H, m), 8.05(1H, s).
554	90	138—140	1.5-2.4(4H, m), 2.6-3.5(3H, m), 3.28(3H, s), 3.61(2H, s), 5.10(2H, br.d, J=12.6Hz), 7.25(5H, m), 8.10(1H, s) _o
557	83	212—215 (分解)	1.1-3.2(11H, m), 3.24(3H, s), 3.59(2H, s), 4.90(2H, m), 7.20 (5H, m), 8.03(1H, s) _o
562	90	173—175 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 2.10(4H, m), 3.12(1H, m), 3.30(3H, s), 3.65(2H, s), 4.14 (4H, m), 7.94(1H, s) _o
566	85	196—198 (分解)	1.30(3H, t, J=7Hz), 1.6-2.9(5H, m), 3.30(3H, s), 3.49(2H, s), 3.65(2H, m), 4.10(2H, q, J=7Hz), 4.70(2H, m), 8.10(1H, s) _o (1H, br.s) _o
570	71	270—275 (分解)	1.60-3.06(13H, m), 3.22(3H, s), 3.48(2H, s), 3.52(4H, m), 5.03(2H, m), 7.94(1H, s) _o
574	82	231—237 (分解)	3.10(2H, m), 3.33(3H, s), 3.63(2H, s), 4.24(2H, m), 5.10 (2H, m), 7.26(4H, m), 8.13(1H, s) _o

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ P P m)
578	82	223-227 (分解)	3.0(2H, m), 3.35(3H, s), 3.65(2H, s), 3.91(6H, s), 4.04 (2H, m), 4.98(2H, s), 6.80(2H, m), 8.10(1H, s)。
582	95	255-250	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 3.03(2H, t, J=7Hz), 3.27(3H, s), 3.32(3H, s), 3.64(2H, s), 4.07(2H, t, J=7Hz), 7.29(5H, m), 7.95(1H, s)。
510	82	>300	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 1.47(3H, t, J=7Hz), 3.0-3.8(13H, m), 4.92(2H, m), 7.98 (1H, s)。
514	85	291-293 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 1.48(6H, d, J=7Hz), 2.8-4.0(12H, m), 4.92(2H, m), 7.95 (1H, s)。
518	87	293-294 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 0.99(3H, t, J=7Hz), 1.2-2.1(4H, m), 3.06(4H, m), 3.23(3H, s), 3.52(2H, s), 3.68(2H, m), 4.88(2H, m), 7.94(1H, s)。
522	91	235-240 (分解)	0.9-2.3(11H, m), 3.0(2H, m), 3.22(3H, s), 3.46(4H, m), 4.0 (2H, m), 4.88(2H, m), 7.94(1H, s)。
526	80	260-265 (分解)	1.1-3.1(13H, m), 3.20(3H, s), 3.46(2H, s), 3.94(4H, m), 4.83 (2H, m), 7.93(1H, s)。

—待续—

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
530	86	247-252 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 3.30(3H, s), 3.43(4H, m), 3.63(2H, s), 4.20(4H, m), 6.9-7.5 (5H, m), 7.96(1H, s).
534	86	131-136 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 3.32(3H, s), 3.44(4H, m), 3.66(2H, s), 4.24(4H, m), 6.9-7.4 (4H, m), 7.95(1H, s).
538	90	263-267 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 3.28(3H, s), 3.42(4H, m), 3.58(2H, s), 3.84(3H, s), 4.34 (4H, m), 6.96(2H, m), 7.36(2H, m), 7.98(1H, s).
506	86	273-275 (分解)	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 3.29(3H, s), 3.64(2H, s), 3.84(4H, m), 4.08(4H, m), 7.47 (5H, m), 7.95(1H, s).
559	95	106-110	1.4-2.3(4H, m), 3.0-3.8(3H, m), 3.22(3H, s), 3.58(2H, s), 4.3-4.8(bc. 2H), 7.1-74.(5H, m), 7.99(1H, s).
588	90	>300	(CDCl ₃ -CD ₃ OD) 1.48(6H, d, J=7Hz), 2.8-4.2(18H, m), 9.96(1H, s).
211*	100	151-153	0.88(3H, t, J=7Hz), 1.52(2H, m), 2.98(3H, s), 3.22(2H, m), 4.34(2H, s), 8.50(1H, s).

—待续—

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
239	100	>300	1.46(6H, s), 1.48(6H, s), 1.70(8H, m), 2.99(3H, s), 4.33(3H, br.s), 8.08(2H, m), 8.56(1H, s),
241	100	278-281	1.70(6H, m), 3.0(3H, s), 3.25(6H, m), 3.75(2H, m), 4.35(2H, s), 8.10(1H, m), 8.59(1H, s),

¹H-NMR在DMSO-d⁶溶液中测定。

实施例 8

2-异丙氨基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)
吡咯并[2,3-d]嘧啶马来酸盐(第104号化合物)

将6.37g(30.9 mmol) 2-异丙氨基-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶溶解于50 ml 乙酸乙酯中,加入3.58g(30.8 mmol)马来酸。混合物在室温下搅拌1小时。生成的结晶用过滤收集,得到8.90g(收率90%)目的化合物。

熔点: 158—160°C

¹H-NMR 波谱 (CDCl₃ 溶液, δ ppm):

1.24 (6H, d, J=6 Hz), 3.12 (3H, s),
3.50 (2H, s), 3.9—4.2 (1H, m), 6.20
(2H, s), 7.90 (1H, s)。

同样,制备列入下表中的化合物。

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
108	89	155-162 (分解)	3.20(3H, s), 3.26(6H, s), 3.50(2H, s), 6.20(2H, s), 7.94(1H, s)。
112**	79	128-130	2.0-2.2(4H, m), 3.22(3H, s), 3.56(2H, br.s), 3.6-3.8(4H, m), 6.24(4H, s), 7.90(1H, s)。
118	69	135-137	1.64(6H, br.s), 3.12(3H, s), 3.46(2H, s), 3.7-3.9(4H, m), 6.22(2H, s), 7.90(1H, s)。
138	98	178-179 (分解)	2.88(3H, s), 3.16(3H, s), 3.2-3.3(4H, m), 3.48(2H, s), 4.0-4.2(4H, m), 6.18(2H, s), 7.96(1H, s)。
406	56	oil	1.20(6H, t, J=7Hz), 1.30(3H, t, J=7Hz), 3.54(2H, s), 3.60(4H, q, J=7Hz), 3.80(8H, s), 4.22(2H, q, J=7Hz), 6.32(2H, s), 7.89(1H, s), 10.91(2H, br.s)。
302	70	207-208	2.9-3.0(4H, m), 3.11(3H, s), 3.93(2H, s), 4.1-4.3(4H, m), 6.20(2H, s), 7.39(5H, s), 8.75(1H, s)。

** 马来酸氢盐

实施例 9

2-(4-吡啶基哌嗪基)-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶对甲苯磺酸盐(第542号化合物)

将0.1g(0.6 mmol)对甲苯磺酸的5 ml 氯仿-甲醇溶液溶解在0.18g(0.6 mmol)2-(4-吡啶基哌嗪基)-5,6-二氢-7-甲基-6-氧代(7H)吡咯并[2,3-d]嘧啶的30 ml 氯仿-甲醇溶液中,混合溶液在室温下搅拌1小时。在减压下蒸发溶剂。用己烷洗涤沉淀的结晶,得到0.25g(收率90%)目的化合物。

熔点: 195—200°C

$^1\text{H-NMR}$ 波谱 (CDCl₃-CD₃OD 溶液 δ ppm):

2.37 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.49 (2H, s), 3.7—4.2 (8H, m), 7.06 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.20 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.16 (2H, d, $J=7\text{ Hz}$)。

实施例 10

2-异丙氨基-5-氧代-6-甲基-5,6-二氢(7H)吡咯并[3,4-d]嘧啶(第202号化合物)

由2.2g(32 mmol)异丙胺,5.18g(37 mmol)S-甲基异硫脲硫酸盐和20 ml 水组成的溶液在室温下搅拌24小时。在减压下蒸发水。将7.8g(35 mmol)4-氯-2-乙氧亚甲基乙酰乙酸乙酯和30 ml 甲醇加入残余物中,再加1.4g氢氧

化钠。混合物搅拌2小时，然后滴加27g(348 mmol)甲胺的40%甲醇溶液。加完后混合物再搅拌2小时。用过滤收集沉淀的结晶，用水和氯仿萃取。氯仿层用无水硫酸镁干燥。在减压下蒸发溶剂，得到0.8g(收率12%)目的化合物。

熔点：201—202℃

$^1\text{H-NMR}$ 波谱 (CDCl₃ 溶液, δ ppm) :

1.27 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 3.12 (3H, s),
4.20 (2H, s), 4.27 (1H, m), 5.50 (1H,
br. s), 8.63 (1H, s)。

实施例11

2-吗啉代-6-甲基-5-氧代-5,6-二氢(7H)吡咯并[3,4-d]嘧啶(第232号化合物)

将79g(320 mmol)4-氯甲基-5-乙氧羰基-2-甲硫基嘧啶溶解于300ml甲醇中，在15分钟内滴加50g(640 mmol)甲胺的40%甲醇溶液，混合物搅拌15分钟。过滤分离产物，干燥，得到11g(收率18%)2-甲硫基-6-甲基-5-氧代-5,6-二氢(7H)吡咯并[3,4-d]嘧啶。生成的产物(1.5g; 7.7 mmol)和3.4g(38.5 mmol)吗啉溶解于20ml正戊醇中，该溶液加热回流7小时。冷却反应混合物，用过滤分离沉淀的结晶，得到0.75g(收率42%)目的化合物。

熔点：184—187℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ 波谱 (CDCl₃ 溶液, δ ppm) :

3.16 (3H, s), 3.85 (8H, m), 4.24 (2H, s),
8.68 (1H, s)。

用相同方法制备下列化合物。

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ p.p.m)
214	36	149-151.3	1.00(6H, d, J=7Hz), 1.93(1H, m), 3.14(3H, s), 3.34(2H, t, J=7Hz), 4.23(2H, s), 8.62(1H, s)。
216	64	204-205.5	2.03(4H, m), 3.03(3H, s), 3.65(4H, m), 4.23(2H, s), 8.67(1H, s)。
218	37	175.5-177	1.64(6H, m), 3.14(3H, s), 3.87(4H, m), 4.19(2H, s), 8.64(1H, s)。
226	28	133.5-135.5	1.67(8H, m), 3.12(3H, s), 3.82(4H, t, J=7Hz), 4.20(2H, s), 8.65(1H, s)。
236	55	169-170	2.96(4H, m), 3.15(3H, s), 4.24(2H, s), 4.26(4H, m), 8.67(1H, s)。
210	51	—	1.00(3H, t, J=7Hz), 1.66(2H, sex, J=7Hz), 3.15(3H, s), 3.46(2H, q, J=7Hz), 4.24(2H, s), 8.64(1H, s)。
584	63	114-116	0.98(6H, d, J=7Hz), 1.4-1.9(4H, m), 2.40(2H, t, J=12.6Hz), 3.13(3H, s), 4.20(2H, s), 4.86(2H, br.d, J=12.6Hz), 8.64(1H, s)。

—待续—

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ ppm)
234	57	221-222	1.25(3H, s), 1.32(3H, s), 2.67(2H, d.d, J=10.8, 14.2Hz), 3.14(3H, s), 3.65(2H, m), 4.22(2H, s), 4.70(2H, d.d, J=10.8, 1.5Hz), 8.68(1H, s)。
238	29	139-140	1.01(2H, d.d, J=12.3, 12.3Hz), 1.18(6H, s), 1.32(6H, s), 2.04(2H, d.d, J=12.3, 3.6Hz), 3.15(3H, s), 4.24(2H, s), 4.40(1H, m), 5.36(1H, br.d, J=7.2Hz), 8.65(1H, s)。
240	46	131-132	1.52(6H, m), 2.44(4H, m), 2.56(2H, t, J=7.2Hz), 3.15(3H, s), 3.56(2H, dt, J=7.2, 5.4Hz), 4.23(2H, s), 6.27(1H, m), 8.66(1H, s)。

实施例 1 2

2-哌啶子基-4-氨基嘧啶-5-羧酸甲酯

(第 4 0 0 号化合物)

将 5 0 m l 二氯乙烷和 1 0 m l 磷酰氯加入 5. 6 g (2 3. 6 mmol) 2-哌啶子基-4-羟基嘧啶-5-羧酸甲酯中, 该混合物加热回流 5. 5 小时。反应混合物在减压下浓缩, 加入氯仿和水后, 用碳酸氢钠中和。分离氯仿层, 蒸发溶剂。向残余物中加入 7 0 m l 四氢呋喃和 2 7. 8 g 2 5 % 氢氧化铵。混合物在高压釜中于 7 0 °C 反应 1. 5 小时。反应混合物在减压下浓缩, 用甲苯/己烷重结晶, 得到 5. 0 g (收率 9 0 %) 目的化合物。

¹H-NMR 波谱 (C D C l₃ 溶液, δ p p m) :

1. 6 2 (6 H, m), 3. 8 2 (3 H, s), 3. 8 0 (4 H, m), 8. 6 0 (1 H, s)。

实施例 1 3

N-甲基-2-(4-苄基哌嗪基)-嘧啶-4, 5-二甲酰亚胺(第 3 0 0 号化合物)

将 8. 4 g (1 5 0 mmol) 氢氧化钾、5 0 m l 乙醇和 1 0 m l 水加入 1 9. 9 g (5 0 mmol) 2-(4-苄基哌嗪基)嘧啶-4, 5-二羧酸二乙酯中, 该混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在 4 0 °C 搅拌 2 小时。向溶液中加入盐酸以调节其 P H 值到 3。生成的结晶用过滤分离, 用乙酸乙酯洗涤。将结晶 (1 8. 1 g) 溶于 5 2 7 m l 二氯甲烷中, 加入 2 1. 3 g (2 1 1 mmol) 三乙胺和 1 2. 5 g (1 0 5 mmol) 亚硫酸氯。混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后冷却到 - 7 8 °C。加入 8. 1 7 g (1 0 5 mmol) 甲胺的 4 0 % 甲醇溶

液，温度升高到室温。混合物在室温下搅拌1小时。反应混合物在减压下浓缩，生成的固体用水洗涤。将3.32g(40.4 mmol)乙酸钠和41.3g(404 mmol)乙酰加入14.4g固体中。混合物加热回流2小时。反应混合物在减压下浓缩，加水后，混合物搅拌30分钟。生成的固体用硅胶柱色谱法提纯，得到9.72g(收率56%)目的化合物。

熔点：158.5—159.8°C

¹H—NMR 波谱 (CDCl₃ 溶液, δ ppm) :

2.56 (4H, t, J = 4 Hz), 3.18 (3H, s),
3.58 (2H, s), 4.06 (4H, m), 7.36 (5H, s),
8.72 (1H, s)。

实施例14

2-异丙氨基-5-氧代-6-甲基-5,6-二氢(7H)

吡咯并[3,4-d]嘧啶盐酸盐(第204号化合物)

将0.27g(2.7 mmol)浓盐酸加入0.56g(2.7 mmol)2-异丙氨基-5-氧代-6-甲基-5,6-二氢(7H)吡咯并[3,4-d]嘧啶在6ml氯仿的溶液中，该溶液搅拌30分钟。然后，在减压下蒸发溶剂，残余物用乙醚洗涤，得到0.6g(收率92%)目的化合物。

熔点：176—183°C (分解)

用同样方法制备下列化合物。

化合物 序号	收率 (%)	熔点 (°C)	¹ H-NMR 波谱 (CDCl ₃ 溶液, δ P P m)
215	100	167-168	0.94(6H, d, J=7Hz), 1.86(1H, m), 2.97(3H, s), 3.20(2H, m), 3.37(2H, s), 8.57(1H, s) ₆
402	100	>300	1.62(6H, br.s), 3.80(7H, br.s), 8.30(1H, s) ₆

实施例 1 B

每片含有 10 mg 活性组分的片剂用下述方法制备。

	每 片
活性组分	10 mg
玉米淀粉	55 mg
结晶纤维素	35 mg
聚乙烯吡咯烷酮 (10% 的水溶液)	5 mg
羧甲基纤维素钙	10 mg
硬脂酸镁	4 mg
滑 石	1 mg
<hr/>	
合计	120 mg

活性组分、玉米淀粉和结晶纤维素用 80 目筛筛分，充分混合。混合的粉末和聚乙烯吡咯烷酮溶液一起造粒，用 18 目筛筛分。生成的颗粒在 50—60 °C 干燥，再用 18 目筛筛分，以调节颗粒的粒度。羧甲基纤维素钙、硬脂酸镁和滑石 用 80 目筛筛分后加入颗粒中，混合，用造粒机造粒，得到每片重 120 mg 的片剂。

实施例 2 B

每片含有 200 mg 活性组分的片剂用下述方法制备。

	每 片
活性组分	200 mg
玉米淀粉	50 mg
结晶纤维素	42 mg
硅酸酐	7 mg
硬脂酸镁	1 mg
<hr/>	
合计	300 mg

上述组分用 80 目筛筛分，充分混合。得到的混合粉用模压制备，得到每片重 300 mg 的片剂。

实施例 3 B

每片含有 100 mg 活性组分的胶囊用下述方法制备。

	每粒胶囊
活性组分	100 mg
玉米淀粉	40 mg
乳 糖	5 mg
硬脂酸镁	5 mg
合 计	150 mg

将上述组分混合，用 80 目筛筛分，充分混合。得到的混合粉末装入胶囊中，每个胶囊装 150 mg。

实施例 4 B

每瓶中含有 5 mg 活性组分的注射剂用下述方法制备。

	每 瓶
活性组分	5 mg
甘露糖醇	50 mg

在使用之前，将这些化合物溶解于 1 ml 注射用的蒸馏水中，然后注射。

实施例 5 B

每安瓿中含有 50 mg 活性组分的注射剂按照下述配方制备。

	每安瓿
活性组分	50 mg
氯化钠	18 mg
注射用蒸馏水	适量
合 计	2 ml

实施例 6 B

含有 17.5 mg 活性组分的粘膏用下述方法制备。

将 10 份聚丙烯酸铵溶解于 60 份水中。2 份甘油二环氧甘油醚在加热条件下溶解于 10 份水中。另外，将 10 份聚乙二醇（聚合度 400）、10 份水和 1 份活性组分一起搅拌，形成溶液。在搅拌聚丙烯酸铵水溶液时，加入甘油二环氧甘油醚的水溶液和含有活性组分、聚乙二醇和水的溶液，并混合。生成的水凝胶溶液涂在柔软的塑料膜上，以使每平方厘米活性组分量是 0.5 mg。表面用隔离纸覆盖，切成尺寸为 35 cm²，而得到粘膏。

实施例 7 B

含有 10 mg 活性组分的粘膏用下述方法制备。

用 100 份聚丙烯酸钠，100 份甘油，150 份水，0.2 份异氰脲酸三环氧丙基酯，100 份乙醇，25 份肉豆蔻酸异丙酯，25 份丙二醇和 15 份活性组分制备水溶胶。然后将水凝胶涂在由人造纤维非织造织物和聚乙烯薄膜构成的复合薄膜的非织造织物表面上，厚度 100 微米，形成含有药物的粘合层。在该层中含有的隔离剂（肉豆蔻酸异丙酯和丙二醇）量大约 30%（重量）。然后将粘合层在 25℃ 交联 24 小时，隔离膜连结在粘合层表面上。整个膜切成面积 35 cm² 的片。

对式(I)化合物对于神经系统细胞的体外生物活性进行了试验。试验的细胞是小鼠成神经细胞瘤细胞系 2 a—神经细胞(Dai n i p p o n 制药有限公司)作为神经系统细胞。上述神经细胞在恒温箱中在 5 % 二氧化碳气体存在下于 3 7 °C 按指数规律生长, 然后, 和式(I)化合物一起培养一段时间。结果证明式(I)化合物具有促进神经细胞生长的活性和促进轴突的形成和生长的活性, 式(I)化合物的这些活性大大高于对照组, 并等于或高于作为对照药物的伊沙索宁(日本专利公告 N O . 2 8 5 4 8 / 1 9 8 4 中所描述的化合物)。

对本发明式(I)化合物对于大鼠 P C — 1 2 嗜铬细胞瘤细胞的生物活性也进行了试验。当 N G F 加入 P C — 1 2 细胞中时, 轴突生长。结果表明, 当本发明的化合物(I)在这时加入, N G F 结合在 P C — 1 2 细胞上和被吸收于该细胞中的量增加。

对本发明化合物(I)对于 N G F 与兔颈上神经节的结合作用也进行了测试, 发现它们促进 N G F 的结合。

制备坐骨神经被压碎的大鼠作为周围神经病症的模型, 试验本发明化合物对它的作用。显然, 本发明的化合物(I)具有促进指间距和比目鱼肌重量恢复正常值的作用。

制备中枢神经病症的大鼠和小鼠模型, 试验本发明化合物(I)的药理作用。具体地说, 通过注射很少量 6—羟基多巴胺化学损坏大鼠脑的黑质多巴胺细胞, 以诱导运动原失调。两周后, 将胎儿脑的多巴胺细胞移植到大鼠脑受损害一侧的尾状核中, 试图改善运动原毛病。从移植那天开始, 在两周内每天通过腹膜内给药本发明的化合物(I), 测试本发明的化合物(I)对改善运动原失调和移植细胞生长的活性。发现本发明的化合物(I)具有改善运动原毛病的促进作用。

制备由汞中毒引起神经毛病的大鼠和小鼠模型，试验本发明化合物（I）的活性。发现化合物（I）对情况改善以及恢复到正常情况有促进作用，对化学药品引起的病症有治疗作用，并有改善和恢复理解记忆的作用。

因此，很明显，本发明的化合物（I）用作改善和治疗哺乳动物各种神经疾病如周围神经和中枢神经疾病的药剂，也用作改善理解记忆记忆的药剂。

各种类型的神经病包括例如各种周围神经病症，伴随运动原的、感觉的或外界的屈阻滞，醇引起的或药物引起的，糖尿病的和代谢的，或原发的周围神经疾病，可以列举包括创伤的、炎症的、免疫的神经根损害 为这样的神经疾病。更具体的实例包括面麻痹、坐骨神经麻痹、脊柱肌肉萎缩、肌肉营养不良、重症肌无力、多发性硬化、肌萎缩侧硬化、急性播散的脑脊髓炎、格一巴二氏综合症、接种后的脑脊髓炎、S M O N 疾病、痴呆、阿尔茨海默氏综合症、颅损害后的情况、脑局部缺血、脑出血的脑梗塞形成的后遗症和风湿病。这些实例不是限制性的。

通过毒性试验，发现本发明的化合物仅有微弱的毒性和副作用，可被用作安全和高效的药物。

试验例 1

本发明化合物对成神经细胞瘤细胞的作用用下述方法进行试验。在含有 10% FCS 的 Dulbecco 改进的 Eagle 介质 [DMEM, 每毫升含有 100 单位青霉素 G 钠和 100 微克链霉素硫酸盐] 中，把在对数生长期的小鼠 2a 神经细胞接种于 48 穴的平皿上，以使每穴有 1,000 个细胞，每穴中有 0.25 ml 培养液，在空气中含有

有5%二氧化碳的恒温箱中于37℃培养1天。然后加入和介质量相同(0.25 ml) 4%戊二醛水溶液,培养液在室温下放置2小时以固定细胞。用水洗后加入0.05%亚甲兰水溶液使细胞染色。在显微镜下用肉眼计数具有长得快的轴突的细胞数量(细胞至少含有一个轴突,轴突长度至少是细胞直径长度的2倍),计算这些细胞在全部细胞中的比例。在从穴中心不动的标记向左和向右连续的5或更多的视区(至少是穴全部表面积的2%)内观察穴,计数200多个细胞。一种药物化合物最多以六种不同浓度使用,每种浓度做三次试验。结果以平均数±S.D表示,结果列于表1中。

小鼠成神经细胞瘤N_S-20Y细胞同样在用聚鸟氨酸涂覆的皿中培养,测试化合物的作用。从开始培养后24小时和48小时得到的结果列于表2中。

表 1

对 2-a 神经细胞的作用

试验 序号	化合物	具有长度至少是细胞直径 2 倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数 (%) (化合物浓度)
1	402	29.6+5.5 (3mM), 25.9+3.6 (10mM), 24.6+6.3 (1mM), 18.9+2.5 (20mM), 11.9+5.0 (0.3mM), 5.3+0.8 (0.1mM).
	伊沙索宁	10.9+1.7 (3mM).
	对照	1.9+0.9
2	128	39.4+1.9 (1mM), 16.1+2.5 (0.3mM), 6.4+1.5 (0.1mM).
	302	10.1+0.9 (3mM), 4.0+2.6 (0.3mM).
	112	20.9+1.3 (3mM), 10.2+1.6 (1mM), 4.7+0.4 (0.3mM).
	伊沙索宁	32.7+1.7 (10mM).
	对照	1.8+0.9
3	102	30.5+0.3 (3mM), 15.1+2.0 (1mM), 5.3+1.3 (0.3mM).
	伊沙索宁	28.5+3.0 (10mM).
	对照	2.5+0.7
4	204	22.8+1.1 (10mM), 20.1+5.1 (5mM), 9.4+1.7 (3mM).
	对照	2.0+0.7

—待续—

表 1 (续)

试验序号	化合物	具有长度至少是细胞直径 2 倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数 (%) (化合物浓度)
5	104	28.4 ± 1.4 (3mM), 12.3 ± 3.3 (1mM), 7.2 ± 0.7 (0.3mM), 4.6 ± 0.7 (0.03mM).
	138	24.6 ± 3.3 (1mM), 23.0 ± 3.2 (0.3mM), 13.3 ± 2.1 (0.1mM), 7.1 ± 1.5 (0.03mM).
	118	21.0 ± 1.8 (1mM), 7.6 ± 1.0 (0.3mM), 4.8 ± 0.3 (0.03mM).
	108	14.4 ± 1.3 (3mM), 5.7 ± 1.1 (1mM), 3.9 ± 1.6 (0.1mM), 3.0 ± 1.0 (0.03mM).
	130	7.6 ± 2.8 (0.3mM), 6.9 ± 1.9 (0.1mM), 6.4 ± 1.7 (1mM), 5.1 ± 0.2 (0.03mM).
	132	12.0 ± 2.0 (1mM), 7.1 ± 1.6 (0.3mM), 4.3 ± 0.4 (0.03mM).
	伊沙索宁	32.7 ± 4.4 (10mM), 8.0 ± 1.5 (20mM), 8.0 ± 1.2 (3mM).
	对照	1.8 ± 0.8
6	122	15.7 ± 1.3 (3mM), 4.4 ± 1.1 (0.1mM), 4.0 ± 1.2 (1mM).
	406	12.9 ± 3.7 (1mM), 10.4 ± 1.0 (0.3mM), 5.2 ± 1.7 (0.03mM).
	216	6.7 ± 0.9 (3mM), 6.5 ± 3.3 (10mM).
	226	8.1 ± 3.4 (1mM), 4.6 ± 0.9 (0.3mM).
	126	24.7 ± 0.7 (10mM), 14.9 ± 0.9 (3mM), 9.2 ± 1.7 (1mM).
	218	9.9 ± 2.2 (3mM), 5.0 ± 1.3 (1mM),
	伊沙索尼	32.9 ± 3.5 (10mM), 7.6 ± 2.7 (3mM).
	对照	2.8 ± 0.4

—待续—

表1 (续)

试验序号	化合物	具有长度至少是细胞直径2倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数(%) (化合物浓度)
7	502	4.1±0.6(0.1mM), 7.5±0.2(0.2mM), 11.0±4.8(0.3mM), 20.7±2.8(0.5mM).
	175	4.2±0.8(0.1mM), 11.7±1.3(0.2mM), 21.0±1.4(0.3mM), 15.7±1.7(0.5mM).
	554	7.3±0.9(0.1mM), 30.7±1.0(0.2mM), 34.0±2.9(0.3mM), 22.0±6.1(0.5mM).
	伊沙索尼	27.8±1.1(10mM).
	对照	2.5±0.1
8	177	5.0±3.0(0.1mM), 15.7±4.9(0.2mM), 27.2±1.5(0.3mM), 16.3±1.8(0.5mM).
	514	13.0±3.0(0.3mM), 16.2±2.3(0.5mM), 28.2±6.9(1mM), 16.5±1.5(2mM).
	伊沙索宁	22.2±3.1(5mM).
	对照	1.7±0.3
9	550	3.1±1.0(0.01mM), 3.6±1.4(0.03mM), 36.1±0.4(0.1mM), 14.3±5.9(0.3mM).
	562	5.2±1.5(0.3mM), 5.8±1.7(1mM), 10.2±2.6(3mM), 12.5±0.4(10mM).
	伊沙索尼	30.2±3.5(10mM).
	对照	2.6±1.0

—待续—

表 1 (续)

试验序号	化合物	具有长度至少是细胞直径 2 倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数 (%) (化合物浓度)
10	5 2 2	3.7+1.6(0.03mM), 4.1+0.9(0.1mM), 9.5+3.2(0.3mM), 24.7+3.6(1mM).
	伊沙索尼	26.7+3.3(10mM).
	对照	2.4+1.6
11	5 6 6	7.5+3.0(0.3mM), 5.4+2.6(1mM).
	伊沙索宁	15.7+4.1(3mM).
	对照	1.2+1.1
12	5 3 4	6.4+2.2(0.01mM), 6.5+0.7(0.03mM).
	5 3 8	9.1+0.1(0.3mM), 10.5+2.5(1mM).
	伊沙索宁	26.7+7.7(10mM).
	对照	1.8+0.8
13	5 7 4	12.1+0.6(0.3mM), 11.6+3.3(1mM).
	5 7 8	6.3+1.7(0.03mM), 6.6+3.0(0.1mM).
	伊沙索尼	26.7+7.7(10mM).
	对照	1.8+0.8
14	5 8 2	7.9+0.8(0.1mM), 9.8+2.0(0.3mM), 24.1+8.6(1mM), 12.8+2.8(3mM).
	伊沙索宁	30.8+2.9(10mM).
	对照	3.2+1.6

—待续—

表 1 (续)

试验序号	化合物	具有长度至少是细胞直径 2 倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数 (%) (化合物浓度)
15	526	6.2 ± 0.4 (0.1mM), 14.9 ± 0.7 (0.3mM).
	570	10.6 ± 1.9 (0.03mM), 17.1 ± 0.6 (0.1mM), 29.4 ± 6.8 (0.3mM), 8.7 ± 0.8 (1mM).
	伊沙索宁	30.7 ± 5.9 (10mM).
	对照	2.9 ± 1.9
16	506	2.5 ± 1.6 (0.01mM), 4.8 ± 0.5 (0.03mM), 4.2 ± 1.7 (0.1mM), 6.2 ± 1.6 (0.3mM).
	伊沙索尼	15.8 ± 2.2 (3mM).
	对照	2.9 ± 1.0
17	546	6.4 ± 1.0 (0.03mM), 16.3 ± 1.2 (0.1mM), 26.9 ± 4.8 (0.3mM), 46.3 ± 5.5 (1mM).
	557	4.3 ± 1.7 (0.03mM), 25.6 ± 3.9 (0.1mM).
	伊沙索宁	17.4 ± 4.2 (3mM), 23.3 ± 2.2 (10mM).
	对照	2.3 ± 0.6

—待续—

表 1 (续)

试验序号	化合物	具有长度至少是细胞直径 2 倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数 (%) (化合物浓度)
18	2 1 5	5.8 \pm 0.3(0.3mM), 14.5 \pm 2.4(3mM).
	2 3 2	5.3 \pm 3.1(1mM), 8.9 \pm 0.5(3mM).
	2 3 6	4.2 \pm 0.6(0.3mM), 6.2 \pm 0.5(1mM).
	2 3 4	5.5 \pm 1.7(3mM), 8.9 \pm 0.9(10mM).
	2 3 9	3.4 \pm 1.6(0.03mM), 3.4 \pm 0.9(0.1mM).
	伊沙索尼	22.1 \pm 2.1(10mM), 10.5 \pm 4.9(3mM).
	对照	2.4 \pm 0.2
19	1 7 5	6.1 \pm 1.0(0.1mM), 27.9 \pm 4.4(0.3mM).
	伊沙索尼	27.0 \pm 3.8(10mM).
	对照	3.3 \pm 0.4
20	5 0 2	6.9 \pm 1.7(0.1mM), 12.2 \pm 2.0(0.3mM).
	伊沙索宁	25.6 \pm 6.2(10mM).
	对照	2.2 \pm 0.5
21	5 4 2	6.2 \pm 1.3(0.01mM).
	5 3 0	6.6 \pm 0.4(0.3mM), 7.5 \pm 1.2(1mM).
	伊沙索宁	27.4 \pm 2.4(10mM).
	对照	1.8 \pm 1.3

表1 (续)

试验序号	化合物	具有长度至少是细胞直径2倍的轴突的细胞数占细胞总数的百分数(%) (化合物浓度)
22	588	11.3±2.6(0.01mM), 9.3±1.9(0.1mM).
	伊沙索宁	20.6±1.9(10mM).
	对照	2.1±0.2
23	211	5.4±0.7(0.1mM), 5.3±0.2(1mM), 19.0±2.9(3mM).
	584	4.4±1.8(0.03mM), 4.2±0.6(0.3mM).
	510	8.2±1.6(0.1mM), 11.4±1.4(0.3mM).
	241	5.6±2.7(0.3mM), 10.0±0.7(1mM).
	177	4.9±2.4(0.03mM), 6.1±0.1(0.1mM), 14.2±1.1(0.3mM), 28.4±4.5(1mM).
	554	4.6±2.7(0.03mM), 9.6±2.7(0.1mM), 20.2±2.2(0.3mM), 35.8±9.8(1mM).
	伊沙索宁	21.0±1.4(10mM), 9.6±1.7(3mM).
	对照	3.3±0.4
24	559	9.2±0.8(0.1mM).
	伊沙索宁	19.4±3.1(10mM).
	对照	2.4±0.9

表 2

对 NS-20 Y 细胞的活性

化合物	其中出现轴突的细胞数/细胞总数 (化合物浓度)	
138	2/51(0.5mM) 1/52(0.3mM)	27/49(1.0mM) 3/51(0.3mM)
对 照	1/54	3/50
118	35/50(1.0mM) 4/52(0.5mM)	25/50(1.0mM) 9/49(0.5mM)
对 照	1/56	1/52
122	4/54(1.0mM) 1/52(0.5mM)	10/52(0.5mM) 8/52(0.3mM)
对 照	1/54	2/51
132	5/52(1.0mM) 0/51(0.5mM)	26/54(1.0mM) 8/51(0.5mM)
对 照	0/50	3/54
218	2/52(0.5mM) 2/50(0.3mM)	20/53(1.0mM) 4/50(0.5mM)
对 照	1/51	2/50
177	7/55(0.5mM) 1.50(0.25mM)	12/50(0.1mM) 4/50(0.25mM)
对 照	2/48	4/50
550	3/57(0.25mM) 2/52(0.1mM)	8/50(0.1mM) 7/50(0.25mM)
对 照	0/50	3/50

表 2 (续)

化合物	其中出现轴突的细胞数/细胞总数 (化合物浓度)	
5 1 0	11/50 (0.25mM) 9/52 (0.1mM)	16/51 (0.5mM) 9/50 (0.25mM)
对照	0/50	1/45
5 5 4	6/54 (0.25mM) 9/50 (0.1mM)	9/50 (0.25mM) 7/50 (0.1mM)
对照	1/53	3/50
1 7 5	10/54 (0.5mM) 6/50 (0.25mM)	8/53 (0.25mM) 4/50 (0.1mM)
对照	1/55	3/50
5 0 2	6/50 (1.0mM) 2/54 (0.5mM)	12/50 (1.0mM) 8/50 (0.3mM)
对照	1/50	1/50
5 6 2	8/48 (0.5mM) 8/56 (0.1mM)	4/51 (0.1mM) 4/50 (0.25mM)
对照	3/51	2/50
5 6 6	19/54 (0.5mM) 3/50 (0.25mM)	4/53 (0.1mM) 1/50 (0.25mM)
对照	2/50	0/50
5 1 4	7/50 (0.5mM) 6/50 (1.0mM)	8/51 (0.5mM) 3/54 (0.3mM)
对照	1/50	2/50
5 1 8	7/50 (1.0mM) 6/57 (0.3mM)	10/50 (1.0mM) 7/50 (0.3mM)
对照	2/50	1/51

表 2 (续)

化合物	其中出现轴突的细胞数/细胞总数 (化合物浓度)	
2 1 8	2/52(0.5mM) 2/50(0.3mM)	20/53(1.0mM) 4/50(0.5mM)
对照	1/51	2/50
1 7 7	7/55(0.5mM) 1/50(0.25mM)	12/50(0.1mM) 4/50(0.25mM)
对照	2/48	4/50
5 5 0	3/57(0.25mM) 2/52(0.1mM)	8/50(0.1mM) 7/50(0.25mM)
对照	0/50	3/50
5 1 0	11/50(0.25mM) 9/52(0.1mM)	16/51(0.5mM) 9/50(0.25mM)
对照	0/50	1/45
5 5 4	6/54(0.25mM) 0/50(0.1mM)	9/50(0.25mM) 7/50(0.1mM)
对照	1/53	3/50
1 7 5	10/54(0.5mM) 6/50(0.25mM)	8/53(0.25mM) 4/50(0.1mM)
对照	1/55	3/50
5 4 6	53/58(0.1mM) 10/52(0.05mM)	13/48(0.1mM) 3/50(0.05mM)
对照	0/50	0/50
5 5 7	5/52(0.05mM)	4/50(0.05mM)
对照	0/50	1/50

表 2 (续)

化合物	其中出现轴突的细胞数 / 细胞总数 (化合物浓度)
502	6 / 50 (1.0 mM) 12 / 50 (1.0 mM) 2 / 54 (0.5 mM) 8 / 50 (0.3 mM)
对 照	1 / 50 1 / 50
562	8 / 48 (0.5 mM) 4 / 51 (0.1 mM) 8 / 56 (0.1 mM) 4 / 50 (0.25 mM)
对 照	3 / 51 2 / 50

试验例 2

对压碎坐骨神经大鼠的治疗效果

本发明的化合物对压碎坐骨神经的大鼠作为周围神经病症模型的治疗效果用下述项目进行试验：(1) 压碎坐骨神经的后脚爪机能的变化；(2) 作为末梢神经退化和再生过程指数的肌肉重量的变化。

在试验中，使用雄性大鼠（鼠龄 6 周），每组 7 只。用与 Yamatsu 等人的方法相似的方法（参见 Kiyomi Yamatsu, Takenori Kaneko, Akifumi Kitahara, Isao Ohkawa, Journal of Japanese Pharmacological Society, 72, 259—268 [1976]）及与 Hasegawa 等人的方法相似的方法（参见 Kazuo Hasegawa, Naoji Mikuni, Yutaka Sakai, Journal of Japanese Pharmacological Society, 74, 721—734 [1978]）压碎坐骨神经。具体地说，在用戊巴比妥麻醉下（40 mg/kg，腹膜内），暴露股骨左侧的坐骨神经，暴露坐骨神经那侧在 N. 胫骨肌和 N. 小腿肚肌之间从分枝部分到中心 5 mm 处用变形的动脉（Klomme）压碎，有 2 mm 宽，0.1 mm 裂孔。手术后，这些大鼠分到随机抽样时的试验组内。

选择第 118 号化合物作为本发明的化合物（I），从手术那天到第 22 天每天一次通过腹膜内向大鼠投药。投甲钴铵（Gedeon Richter 有限公司制造）的组和投 0.9% 生理盐水的组作为对照组。随着时间推移（在坐骨神经压碎后第 1 天，第 4 天，第 7 天，第 10 天，第 14 天，第 17 天，第 21 天和第 23 天）测定下列项目。

(1) 压碎坐骨神经的后脚爪一侧机能的变化

测定指间距离，因为这个距离是在功能上显示神经退化和再生的良好指数，其变化可以随时间推移测定。

用与 Hasegawa 方法 [Hasegawa , K. , *Experientia* , 34 , 750—751 (1978)] 相似的方法，测定后脚爪第一指和第五指间的距离。

计算测定的距离与正常距离的比率，用百分数 (%) 表示。平均计算值和标准误差 (S. E.) 列于表 3 中。用斯氏的 *t*-测验法，对与投生理盐水的对照组的数值显然不同的试验组数值，附有上标 * 为 $P < 0.05$ ，附有上标 ** 为 $P < 0.01$ 。

在坐骨神经压碎后指间距离马上变为正常距离的大约一半 (50%)，直到第 10 天都倾向于减少。在各组中未见显著差异。在第 14 天和第 17 天在投药物组中出现再生，但是未显示出与投生理盐水组有显著差异。在第 21 天，在投药物组中和投甲钴铵组中有快速恢复的明显倾向性，这些组也显示出与投生理盐水组有显著的差异。在第 23 天还继续恢复。

(2) 肌肉重量的变化

已知去除神经和神经病症能引起在其控制下的肌肉萎缩，肌肉萎缩一般由神经的再控制而治愈。由于这个理由，选择定量的肌肉重量变化作为指数。在手术后第 23 天，在用戊巴比妥麻醉下提取脚爪两侧的比目鱼肌，测定它们的重量。计算压碎侧的比目鱼肌重量与正常侧的比目鱼肌重量的比值，并用百分数 (%) 表示。各组的平均值和标准误差 (S. E.) 列于表 3。

表 3

对压碎坐骨神经大鼠的治疗效果

药 物	剂 量 (mg/kg, i.p.)	指间距离恢复率 (%)		肌肉重量恢 复率 (%)
		第 2 1 天	第 2 3 天	
生理盐水	1 ml/kg	62.0±2.4	71.1±3.4	51.8±1.2
118号化合物	30	79.8±2.5 ^{***}	87.9±3.3 ^{**}	59.6±2.8 [*]
甲钴铵	0.5	79.1±2.6 ^{***}	88.3±4.0 ^{**}	55.0±3.5

用斯氏的 t 一测验法与投生理盐水组比较

* : P < 0.05, ** < P 0.01,

*** < P 0.001

使用的大鼠：每组 7 只

试验例 3

对由于移植胎儿大脑细胞 使大鼠脑细胞损害引起的 运动原失调的改善的促进作用

将鼠龄为 4 周雌性 Wistar 大鼠 (体重 100 g) 脑左侧的黑质多巴胺神经细胞通过注射很少量的 6-羟基多巴胺而损坏。在几天内大鼠在损害侧的相反方向表现出自发的旋转倾向, 但是在那以后没观察到明显的不正常动作。当把去氧麻黄碱 (5 mg/kg , 腹膜内) 投入有损害的黑质多巴胺神经细胞的大鼠时, 它们便开始向损害侧做旋转运动。

在通过投药损坏两周后, 将含有多巴胺细胞的胼胝体干 (即在腹侧的黑质和大脑脚盖) 从 14 天至 17 天的胎儿大鼠的脑中切下, 切碎, 用胰蛋白酶处理。然后, 提取的组织在 37°C 保温 30 分钟, 用移液管取出该组织, 配成悬浮液。向损害侧的尾状核的两边分别注入 5 微升悬浮液 (总共 10 微升, 大约 10^5 个细胞)。

从移入那天起的两周内每天以 100 mg/kg (腹膜内) 的剂量投每种化合物 (I)。在移植和投入药物前 2 周和 1 周, 后 2 周和 4 周, 测试通过投入去氧麻黄碱引起的旋转运动。在投入去氧麻黄碱后, 以 10 分钟的间隔对 1 分钟内旋转运动的次数计数, 六次计数的旋转运动的总数求取旋转运动的平均数。

结果列于表 4。

表 4

对去氧麻黄碱引起的大鼠旋转运动的药效

大鼠旋转运动的次数和其平均值(平均数±S·D·)		移入黑质多巴胺细胞后的周数					
化合物		前2周	前1周	2周	4周	6周	
试验 1	1 0 4	12.3±3.7	10.8±3.8	2.0±3.2	0.1±0.6	0±0	
	生理盐水	11.0±4.1	12.0±6.0	3.7±4.7	0.4±1.1	0.4±2.0	
	1 0 4	10.1±6.1	10.4±5.2	3.1±3.8	0.25±1.1	1.75±3.0	
试验 2	1 1 8	9.1±5.6	10.8±4.9	1.9±3.2	0.7±1.5	0.4±1.1	
	生理盐水	11.2±4.1	11.2±6.2	3.7±5.6	1.5±3.3	2.7±6.4	
		前2周	前1周	3周	4周	6周	
试验 3	1 1 8	—	13.9±7.4	* 5.5±7.2	-0.1±1.8	-0.6±2.8	
	5 5 4	—	14.6±7.6	* 7.0±6.0	3.1±3.0	0.3±2.3	
	生理盐水	—	16.7±9.1	* 11.2±9.6	5.3±8.3	2.8±5.4	

使用的大鼠：每组 5 至 6 只

* 2 周时的数据。

试验例 4

由汞中毒引起神经病症的小鼠

理解和记忆的改善和恢复作用

使用雄性 BalbC 系小鼠，鼠龄 7 周，首先在一周内使小鼠理解丁字形曲径三次，以便它们从开始点一直跑到安全区域。然后，每天以 $6 \text{ mg} / \text{kg}$ 的剂量口服氯化甲基汞（缩写为 MMC），连续 6 天。每天以 $0.1 \text{ ml} / 10 \text{ g}$ 的剂量投生理盐水的小鼠组用做对照组。从投 MMC 第二天开始，在 10 天内，分别以每天 $69.5 \text{ mg} / \text{kg}$ 和 $76.9 \text{ mg} / \text{kg}$ 的剂量通过腹膜内投第 102 号和第 116 号化合物，以便使化合物的摩尔数相等。在投药后第 6 天（即开始试验后第 12 天），恢复丁字形曲径的理解，观察小鼠的跑动行为。记下在恢复后第 10 天和第 11 天（开始试验后第 21 天和第 22 天）在丁字形曲径中可被试验的小鼠数，表示为分母。计算在 10 次跑动试验中至少有 8 次在 5 秒内跑到安全区的小鼠数，表示为分子。试验动物数的减少由于 MMC 中毒引起的死亡。测定动物跑到安全区所需的时间（秒）。计算平均数 ± 标准误差（SE）。结果列于表 5。

试验结果证明本发明化合物具有改善小鼠的理解和记忆及其恢复作用的效果。

表 5

有诱发性神经病症的小鼠的理解和记忆的改善和恢复作用。

处 理	在 5 秒钟内跑到安全区的小鼠数量 和跑动时间(秒)			
	第 1 0 天		第 1 1 天	
生理盐水 0. 1 ml / 10 g / 天	5 / 6	3. 0 + 0. 6	5 / 6	2. 3 ± 0. 3
M M C	4 / 7	2. 5 ± 0. 4	5 / 7	2. 1 ± 0. 4
M M C + 1 0 2 6 9. 5 mg / kg. i p / 天	6 / 6	2. 1 ± 0. 2	6 / 6	3. 0 ± 0. 6
M M C + 1 1 6 7 6. 9 mg / kg. i p / 天	7 / 7	2. 1 ± 0. 3	7 / 7	2. 0 ± 0. 3

试验例 5

本发明化合物的急性毒性用下述方法测定。

雄性 ddY 系 5 周小鼠和雄性 Wistar 系 8 周大鼠，每组 5 只，用作试验动物。将每种化合物溶于生理盐水中，口服 (P. O.) 或腹膜内投药 (i. P.)，投药后 24 小时评定化合物的毒性。结果列于表 6 和表 7 中。

表 6

鼠的急性毒性 (LD₅₀)

化合物	死亡动物数 / 试验动物数		评定的 LD ₅₀ (mg / Kg, P. O.)
	剂量 (mg / Kg, P. O.)		
	550	1000	
402	0/5	3/5	>1000
128	0/5	0/5	>1000
112	—	0/5	>1000
102	—	0/5	>1000
138	—	0/5	>1000
118	—	0/5	>1000
108	—	2/5	>1000
122	—	1/5	>1000
406	—	0/5	>1000
216	0/5	—	>550
218	0/5	—	>550
126	—	0/5	>1000
132	—	1/5	>1000

— : 无试验

表 7

鼠的急性毒性 (LD₅₀)

化合物	评定的LD ₅₀ (mg/Kg, i.P.)
138	250-500
118	500-1000
117	250-500
514	125-250
554	250-500
175	500-1000
570	<125
550	<500
562	500-1000
546	500-1000
557	500-1000
559	500-1000
566	500-1000
574	500-1000
578	500-1000
582	500-1000
502	500-1000
506	500-1000
522	>500
538	>500
534	>500
518	>250
510	>250

本发明提供的通式(I)的化合物对有神经病症的大鼠和小鼠的神经细胞增生,轴突的形成和生长,神经再生作用和运动原功能恢复作用具有促进作用,可以适用于改善和治疗神经疾病,例如周围神经或中枢神经病症和痴呆。预期这些化合物也适用于由涉及知觉的和感觉功能和自动功能的神经组织和细胞引起的神经疾病的恢复、改善和治疗。

已经发现,正如在试验例1至4和表1至5中表明的,本发明的化合物(I)的生物活性与作为对照药物的伊沙索宁和甲钴铵的生物活性比较是相等或较高。正如在试验例5和表6和7中表明的,本发明化合物(I)的毒性一般是微弱的。因此,本发明的化合物一般被认为是高活性和高安全性的药物,并且是有微弱毒性的很有用的药物。