

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D237/22

C07D401/12

C07D403/12 A61K 31/50

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 94192618.4

[45]授权公告日 1999年9月1日

[11]授权公告号 CN 1044906C

[22]申请日 94.6.24 [24]颁证日 99.5.26

[21]申请号 94192618.4

[30]优先权

[32]93.6.29 [33]JP [31]159194/93

[32]94.5.26 [33]JP [31]112721/94

[86]国际申请 PCT/JP94/01015 94.6.24

[87]国际公布 WO95/01343 英 95.1.12

[85]进入国家阶段日期 95.12.28

[73]专利权人 日产化学工业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 谷川启造 斋藤晃

广塚三晃 鹿田谦一

[56]参考文献

EP0186817 1986. 7. 9 C07D237/22

EP0275997 1988. 7. 27 C07D237/22

EP0482208 1982. 4. 29 C07D237/22

审查员 李虹奇

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 林蕴和

权利要求书 8 页 说明书 100 页 附图页数 0 页

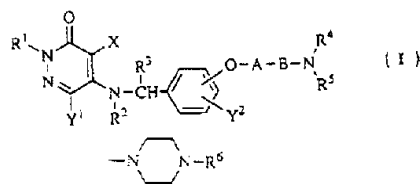
[54]发明名称 3(2H)-吡嗪酮衍生物,其制备方法及其组合物

[57]摘要

本发明公开了具有结构式(I)的3(2H)-吡嗪酮衍生物及其盐,其制备方法和以它们为组分的药用组合物。

其中 R¹, R², 和 R³ 相互独立, 是氢原子或 C₁₋₄ 烷基, X 是 氯原子或溴原子, Y¹ 是氢原子, 卤原子, 硝基, 氨基或 C₁₋₄ 烷氧基, Y² 是氢原子, 卤原子, 羟基, C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₄ 烷氧基, A 是一个可被一个羟基取代的 C₁₋₅ 亚烷基链, B 是羰基或可被一个 C₁₋₄ 烷基取代的亚甲基链, R⁴ 和 R⁵ 相互独立, 是 C₁₋₄ 烷基, 或 R⁴ 是氢原子而 R⁵ 是 -Z - Ar (其中 Z 是 C₁₋₅ 亚烷基链, Ar 是可含一个氮原子的一个 6 元芳环), 或 R⁴ 和 R⁵ 共同形成一个 C₂₋₆ 亚烷基环, 或 R⁴, R⁵ 和邻近的氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:

其中 R⁶ 是一个 C₁₋₄ 烷基。

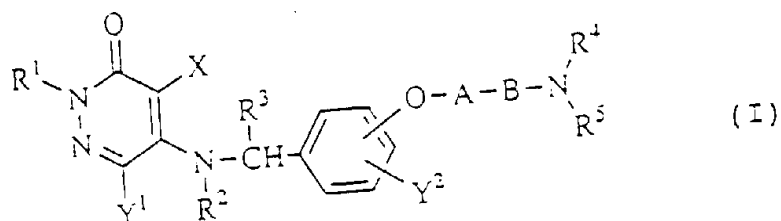


专利文献出版社出版

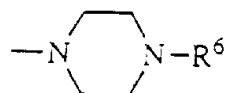
ISSN 1008-4274

权利要求书

1 结构式 (I) 所示的 3(2H)-哒嗪酮衍生物或它们的药用盐,



其特征在于, 其中 R^1, R^2, R^3 相互独立, 是氢原子或一个 C_{1-4} 烷基, X 是一个氯原子或溴原子, Y^1 是一个氢原子, 卤原子, 硝基, 氨基或 C_{1-4} 烷氧基, Y^2 是氢原子, 卤原子, 羟基, C_{1-4} 烷基, 或 C_{1-4} 烷氧基, A 是可被一个羟基取代的 C_{1-5} 亚烷基链, B 是羰基或可被一个 C_{1-4} 烷基取代的亚甲基链, R^4, R^5 相互独立, 是 C_{1-4} 烷基, 或 R^4 是氢原子而 R^5 是 $-Z-Ar$, 其中 Z 是 C_{1-5} 亚烷基链, Ar 是可含一个氮原子的一个 6 元芳环, 或 R^4 和 R^5 共同形成一个 C_{2-6} 亚烷基环, 或 R^4, R^5 和邻近的氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:

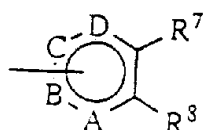


其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基或 $-COR^{10}$; 所述的 C_{1-4} 烷基可被一个或多个选自以下组的基团所取代:

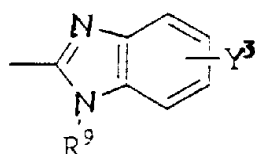
C_{1-4} 烷基,

可被 Y^3 取代的苯基, 其中的 Y^3 是氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基,

如下基团



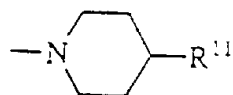
其中 R^7, R^8 都是氢原子, 或 R^7 和 R^8 和与它们相连的碳原子共同构成一个苯环, A, B, C , 和 D 相互独立地是氮原子或碳原子, 和如下基团



其中 Y^3 的定义同上, R^9 是 C_{1-4} 烷基或一个可被一个 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 或卤原子取代的苄基的取代基所取代;

所述的 $-COR^{10}$ 中, R^{10} 是一个氢原子或一个 C_{1-4} 烷基;

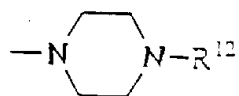
或 R^4, R^5 和邻近的氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4 - 取代或具有以下结构式的 4 - 取代哌啶环:



其中 R^{11} 是一个 C_{1-4} 烷基, 该烷基可被一个或多个选自可被 Y^3 取代的苄基和羟基的取代基所取代, 其中 Y^3 的定义同上。

2 根据权利要求 1 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或它们的药用盐, 其特征还在于, 其中 R^2 和 R^3 都是氢原子, Y^1 是氢原子, 卤原子, 硝基或 C_{1-4} 烷氧基。

3 根据权利要求 2 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或它们的药用盐, 其特征还在于, 其中 R^4, R^5 和相邻氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4 - 取代哌嗪环:

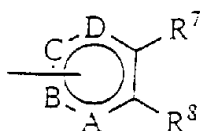


其中 R^{12} 是一个 C_{1-4} 烷基或 $-COR^{10}$ ；所述的 C_{1-4} 烷基可被一个或多个选自以下组的基团所取代：

C_{1-4} 烷基，

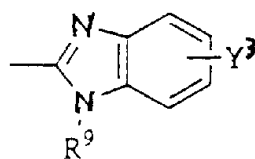
可被 Y^3 取代的苯基，其中的 Y^3 是氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基，

如下基团



其中都是氢原子，或 R^7, R^8 和与它们相连的碳原子共同构成一个苯环，A，B，C，和D相互独立地是氮原子或碳原子，

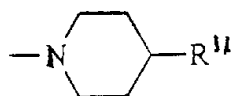
和如下基团



其中 Y^3 的定义同上， R^9 是 C_{1-4} 烷基或一个可被一个 C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 烷氧基，或卤原子取代的苯基的取代基所取代；

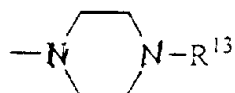
所述的 $-COR^{10}$ 中， R^{10} 是一个卤原子或一个 C_{1-4} 烷基；

或 R^4, R^5 和相邻氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代吡啶环：



其中 R^{11} 是一个 C_{1-4} 烷基, 该烷基可被一个或多个选自可被 Y^3 取代的苯基和羟基的取代基所取代, 其中 Y^3 的定义同上。

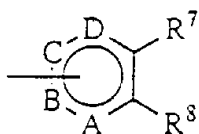
4 根据权利要求 3 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或它们的药用盐, 其特征还在于, 其中 R^4, R^5 和相邻氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:



其中 R^{13} 是一个甲基或是 $-COR^{10}$; 所述的甲基可被一个或多个选自以下组的基团所取代:

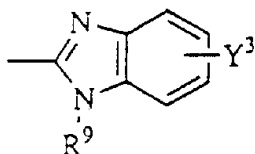
可被 Y^3 取代的苯基, 其中的 Y^3 是氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基,

如下基团



其中 R^7, R^8 都是氢原子, 或 R^7, R^8 和与它们相连的碳原子共同构成一个苯环, A, B, C, 和 D 相互独立地是氮原子或碳原子,

和如下基团

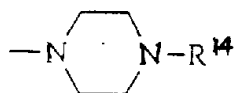


其中 Y^3 的定义同上, R^9 是 C_{1-4} 烷基或一个可被一个 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 或卤原子取代的苄基的取代基所取代;

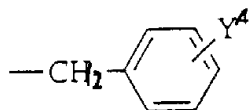
所述的 $-COR^{10}$ 中, R^{10} 是一个卤原子或一个 C_{1-4} 烷基。

5 根据权利要求 4 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或它们的药用盐, 其特征还在于, 其中 Y^2 是一个卤原子或一个 C_{1-4} 烷氧基。

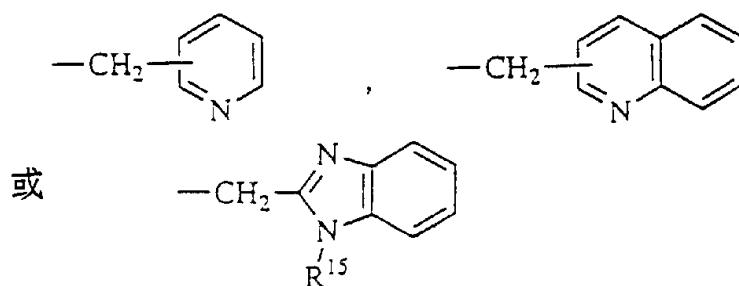
6 根据权利要求 5 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或它们的药用盐, 其特征还在于, 其中 R^4, R^5 和相邻的氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:



其中 R^{14} 是



其中的 Y^4 是氢原子, 卤原子, 氨基, N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基,

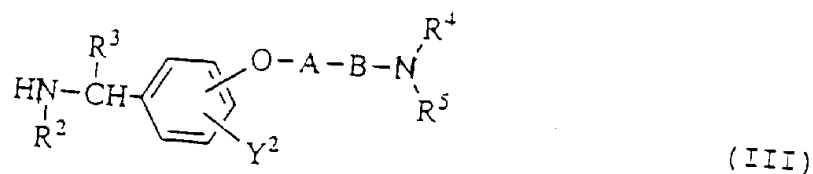


其中 R^{15} 是一个可被一个卤原子取代的苄基。

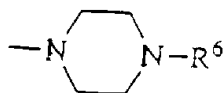
7 一种制备根据权利要求 1 所述的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或它们的药用盐的方法，其特征还在于，它包括任选地在脱卤化氢剂存在下，令具有结构式 (II) 的 4,5-二卤-3(2H)-吡嗪酮化合物：



其中 R^1 是氢原子或 C_{1-4} 烷基， X 是氯原子或溴原子， Y^1 是氢原子，卤原子，硝基，氨基或 C_{1-4} 烷氧基，与结构式 (III) 所述的烷氧基苄胺衍生物或其盐反应：



其中 R^2 和 R^3 相互独立，是氢原子或 C_{1-4} 烷基， Y^2 是氢原子，卤原子，羟基， C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基， A 是可被一个羟基取代的 C_{1-5} 亚烷基链， B 是羰基或可被一个 C_{1-4} 烷基取代的亚甲基链， R^4 和 R^5 相互独立，是 C_{1-4} 烷基，或 R^4 是氢原子而 R^5 是 $-Z-Ar$ ，其中 Z 是 C_{1-5} 亚烷基链， Ar 是可含一个氮原子的一个 6 元芳环，或 R^4 和 R^5 共同形成一个 C_{2-6} 亚烷基环，或 R^4 和 R^5 和邻近的氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环：

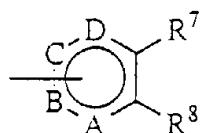


其中 R^6 是 C_{1-4} 烷基或 $-COR^{10}$; 该 C_{1-4} 烷基可被一个或多个选自以下组的基团所取代:

C_{1-4} 烷基,

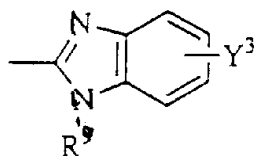
可被 Y^3 取代的苯基, 其中的 Y^3 是氢原子、卤原子、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基,

如下基团



其中 R^7, R^8 都是氢原子, 或 R^7 和 R^8 和与它们相连的碳原子共同构成一个苯环, A, B, C, 和 D 相互独立地是氮原子或碳原子,

和如下基团

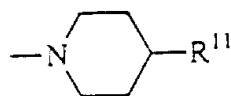


其中 Y^3 的定义同上, R^9 是 C_{1-4} 烷基或一个可被一个 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 或卤原子取代的苄基的取代基所取代;

所述的 $-COR^{10}$ 中, R^{10} 是一个氢原子或一个 C_{1-4} 烷基;

或 R^4 和 R^5 和邻近的氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4

- 取代哌啶环:



其中 R^{11} 是一个 C_{1-4} 烷基，该烷基可被一个或多个选自可被 Y^3 取代的苯基和一个羟基的取代基所取代，其中 Y^3 的定义同上。

8 一种支气管扩张药组合物，其中包含作为有效成分的以权利要求 1 所定义的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或其药用盐。

9 一种抗过敏药组合物，其中包含作为有效成分的以权利要求 1 所定义的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或其药用盐。

10 一种抗血小板药组合物，其中包含作为有效成分的以权利要求 1 所定义的 3(2H)-吡嗪酮衍生物或其药用盐。

说明书

3(2H)-噻嗪酮衍生物,其制备方法及其组合物

技术领域

本发明涉及新型 3(2H)-噻嗪酮衍生物及它们的具有支气管扩张剂活性,抗过敏活性和/或抗血小板活性的药用盐。

技术背景

1) 支气管扩张药领域

在诸如支气管气喘,支气管炎,和成人呼吸紧张综合症等慢性可逆阻塞性呼吸疾病的治疗中,在发作时减缓气流是十分重要的。为此目的,要使用支气管扩张药。现在用于临床的主要支气管扩张药可大致归入以茶碱为代表的包括舒喘宁和黄嘌呤类药物在内的 β -兴奋药类。旧药的缺点在于对顽症的疗效下降,并且有人指出,在支气管哮喘的治疗中由于长期用药会导致症状恶化(The New England Journal of Medicine, vol 321, p. 1517—1527, 1989)。

另一方面,茶碱类药物由于其安全范围窄而在使用上受限制。

2) 抗过敏药领域

各种体内化学介质被认为参与诸如支气管哮喘,过敏性鼻炎,荨麻疹和高烧等急性过敏性疾病。其中,组胺是重要的介质之一,很久以来一直将抗组胺剂用作抗过敏药。但是,许多抗组织胺型的抗过敏药具有中枢神经系统副反应,例如瞌睡。为了治疗哮喘,从治疗和经济角度看,一种既具有抗过敏活性又具有支气管扩张活性的药将是十分有意义的,但在临床上尚未开发出一种有这些作用的药物。

3) 抗血小板药领域

已知血小板在通过被刺激作用所激活,黏附于血管壁和凝聚作

用而形成与疾病状态有关的血栓中起着重要的作用。各种由血栓形成所致的血栓类疾病包括,例如,作为主要疾病,有脑血栓,肺血栓,心肌梗塞,心绞痛,和动脉周边闭塞,所有这些疾病的治疗都需要开发出有用的药物。作为预防和治疗性药物,具有对血小板凝聚有抑制活性的抗血小板剂已受到注意。迄今,阿斯匹林的作用已被广泛研究,最近已开发出了氯苄噻啉和 cilostazol。但是,在疗效方面希望有更有效的药物。

除了上述各种血栓类疾病,还可列举许多与血小板有关的疾病。这些疾病的实例有,肾炎,癌细胞转移等,而且近来已对用一种具有控制血小板功能的活性的抗血栓剂来获得对这些疾病的预防和治疗效果开展了各种研究("Journal of Royal College of Physicians", Vol. 7, No. 1, p. 5—18, 1972; "Japan Clinics (Nihon Rinsha)", Vol. 4, No. 6, p. 130—136, 1988; Anticancer Research, Vol 6, p. 543—548, 1986)。

现在,将要描述的是根据本发明的具有结构式(I)的 5- ω -氨基亚烷基氧或 ω -(氨基羰基亚烷基氧取代的苄氨基)-3(2H)-咪唑酮衍生物及它们的药用盐和揭示于已公开的参考文献中的化合物的关系。

与本发明的化合物相似的,在 3(2H)-咪唑酮环的 5-位连有一个取代过的苄氨基的化合物被揭示于以下参考文献中:(a) 日本专利公开 No. 41455/1994, EP186817B 或美国专利 5,098,900(下文中称之为参考文献(a))揭示了包括 3(2H)-咪唑酮衍生物在内的化合物,其中 2-位是一个低级烷基,4-位是一个氯或溴原子,5-位是一个苯环被包括 ω -氨基烷基, ω -氨基甲酰基亚烷基氧基, ω -N-单低级烷基氨基羰基亚烷基氧基和氨基羰基在内的取代基取代的苄氨基,及它们在药学上作为抗 SRS-A 剂的使用和它们的药理活性。

(b) 日本未审查的专利公开 No. 030769/1987, EP201765B 或美国专利 4,892,947(下文中称之为参考文献(b))揭示了包括 3(2H)-吡嗪酮衍生物在内的化合物,其中 2-位是氢原子,4-位是一个氯或溴原子,5-位是一个苯环被包括烷基氧基, ω -苯基亚烷基氧基,和二烷基氨基在内的取代基取代的苄氨基,6-位是一个氢原子,以及它们在药学上作为抗 SRS-A 剂的使用及它们的药理活性。

(c) 日本未审查的专利公开 No. 301870/1988, EP275997B 或美国专利 4,978,665(下文中称之为参考文献(c))揭示了包括 3(2H)-吡嗪酮衍生物在内的化合物,其中 2-位是氢原子或一个低级烷基,4-位是一个氯或溴原子,5-位是一个苯环被包括烷基氧基, ω -苯基亚烷基氧基,和二烷基氨基在内的取代基取代的苄氨基,6-位是一个卤原子,硝基,氨基,或烷氧基,以及它们在药学上作为抗 SRS-A 剂的使用及它们的药理活性。

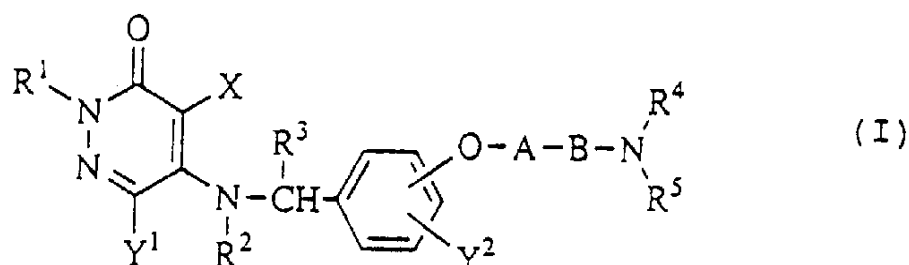
(d) WO91/16314, EP482208A 或美国专利 5,202,323(下文中称之为参考文献(d))揭示了包括 3(2H)-吡嗪酮衍生物在内的化合物,其中 2-位是氢原子或一个低级烷基,4-位是一个氯或溴原子,5-位是一个苯环被包括烷氧基, ω -苯基亚烷基氧基(其中的苯环可以被烷基或卤原子取代过), ω -烷氧基羰基亚烷基氧基, ω -氨基羰基亚烷基氧基在内的取代基取代的苄氨基,6-位是一个在其 ω -位具有各种官能团的亚烷基氧基,以及它们在药学上作为抗血栓形成剂、强心剂、血管舒张剂和抗 SRS-A 剂的使用及它们的药理活性。

本发明的公开内容

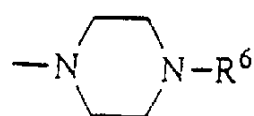
作为广泛研究的结果,本发明者发现,不同于上述参考文献(a)-(d)中揭示的所有化合物的本发明的 3(2H)-吡嗪酮衍生物和它们的药用盐是用作血管扩张剂,抗过敏药或/和抗血小板剂的优良化合物,它们在口服时显示出特别优良的活性,而且它们可以用作前述

呼吸疾病,急性过敏性疾病或/和血栓类疾病的预防和治疗性药物的有效成分。

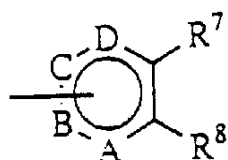
即,本发明提供了具有下列结构式(I)的 3(2H)-咪嗪酮衍生物和它的药用盐,其制备方法以及含该有效成分的药用组合物:



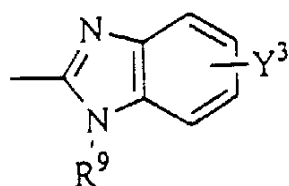
其中,相互独立的 R^1, R^2, R^3 是氢原子或 C_{1-4} 烷基, X 是氯或溴原子, Y^1 是氢原子, 卤原子, 硝基, 氨基或 C_{1-4} 烷氧基, Y^2 是氟原子, 卤原子, 羟基, C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基, A 是可被一个羟基取代的 C_{1-5} 亚烷基链, B 是一个羰基或一个可被一个 C_{1-4} 烷基取代的亚甲基链, 相互独立的 R^4 和 R^5 是 C_{1-4} 烷基, 或者 R^4 是氢原子而 R^5 是 $-Z-Ar$ (其中 Z 是 C_{1-5} 亚烷基链, Ar 是可含有一个或两个氮原子的 6 元芳环), 或者 R^4 和 R^5 共同形成一个 C_{2-6} 环亚甲基, 或 R^4, R^5 和毗邻的氮原子共同形成具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:



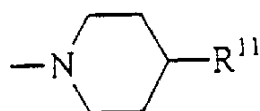
{其中 R^6 是一个 C_{1-4} 烷基(该烷基可被一个或多个下述取代基所取代: C_{1-4} 烷基, 可被 Y^3 取代的苯基(其中 Y^3 是一个氢原子, 一个卤原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 氨基, N -甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基),



(其中 R⁷, R⁸ 都是氢原子, 或 R⁷ 和 R⁸ 和与之相连的碳原子共同构成一个苯环, 相互独立的 A, B, C, D 是氮原子或碳原子) 和



(其中 Y³ 的定义同上, R⁹ 是一个 C₁₋₄ 烷基或一个可被 C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 烷氧基, 或卤原子取代的苯基) 或 -COR¹⁰ (其中 R¹⁰ 是氢原子或 C₁₋₄ 烷基)} 或一个 4-取代的具有以下结构式的哌啶环:



{其中 R¹¹ 是一个 C₁₋₄ 烷基 (该烷基可被一个或多个下述取代基取代: 一个可被 Y³ 取代的苯环 (其中 Y³ 的定义同上) 和羟基)}。

现在将描述本发明的结构式 (I) 的化合物中的 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, B, X, Y¹, 和 Y².

R¹, R², R³ 的特定实例包括氢原子, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基和叔丁基。以三者都为氢原子为佳。

A 是可在任意位置被羟基或烷基取代的总碳原子数为 1—5 的亚烷基链, 且可为, 例如亚甲基, 亚乙基, 亚丙基, 亚丁基, 或亚戊基。以具有 1—4 个碳原子的线型亚烷基为佳。

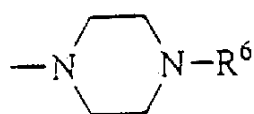
B 可以是羰基或可被 C₁₋₄ 烷基取代的亚烷基链成键物种。

X 可以是氯原子或溴原子。

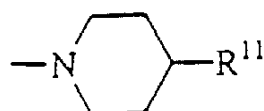
Y¹ 可以是例如, 氢原子, 氯原子, 溴原子, 碘原子, 硝基, 氨基, 甲氧基, 乙氧基, 正丙氧基, 异丙氧基, 正丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基。

Y² 可以是例如, 氢原子, 氯原子, 溴原子, 碘原子, 羟基, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 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, 叔丁氧基。

R⁴, R⁵ 为如下所述: (1) 它们各自为诸如甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基之类的 C₁₋₄ 烷基。 (2) R⁴ 是氢原子, R⁵ 是 -Z-Ar (其中 Z 是 C₁₋₅ 亚烷基链, Ar 是可含有一个或两个氮原子的 6 元芳环)。该 6 元芳环包括苯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 3-吡嗪基, 4-吡嗪基, 2-嘧啶基, 4-嘧啶基, 5-嘧啶基和 2-吡嗪基。 (3) R⁴, R⁵ 共同构成一个 C₂₋₆ 环亚烷基, 它们可与与它们相连的氮原子一起构成一个氮丙啶环, 氮杂环丁烷环, 吡咯烷环, 哌啶环或高哌啶(homopiperidine)环。 (4) R⁴, R⁵ 和与之相连的相邻氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:

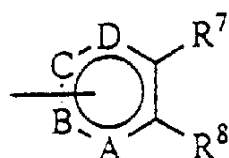


或具有以下结构式的 4-取代哌啶环:

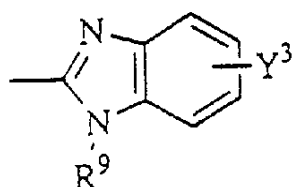


R⁶ 是 C₁₋₄ 烷基或 -COR¹⁰ (其中 R¹⁰ 是氢原子或 C₁₋₄ 烷基)。

作为 R^6 的 C_{1-4} 烷基最好是甲基并可带有一个取代基。这样的取代基可以是例如 C_{1-4} 烷基, 被 Y^3 取代的苯基(其中 Y^3 是氢原子, 卤原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 氨基, N-甲酰基, 或 C_{1-4} 烷基羰基氨基),



(其中 R^7, R^8 都是氢原子, 或 R^7 和 R^8 和分别与之相连的碳原子共同构成一个苯环, 相互独立的 A, B, C, D 是氮或碳原子)和



(其中 Y^3 的定义同上, R^9 是 C_{1-4} 烷基或苯环上可被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 或卤原子取代的苄基)。这类取代基的个数可以是一个或多个。

R^6 的特定实例包括在苯环的邻, 间, 或对位上任选地被一个卤原子取代的苄基, α, α -二苯基甲基, 可任选地在 2-, 3-, 4-位被取代的吡啶基甲基, 嘧啶基甲基, 吡嗪基甲基, 哒嗪基甲基, 喹啉基甲基, 异喹啉基甲基, 喹喔啉基, 喹唑啉基, 具有一个在苯环上可被一个卤原子取代的苄基或在 N-位被一个 C_{1-4} 烷基取代的苯并咪唑基, 以及这些芳环的组合, 例如 α, α -苯基-吡啶基甲基, α, α -苯基-嘧啶基甲基, α, α -苯基-吡嗪基甲基, α, α -苯基-哒嗪基甲基, α, α -苯基-喹啉基甲基, α, α -苯基-异喹啉基甲基, α, α -苯基-喹喔啉基甲基, 或 α, α -苯基-喹唑啉基甲基。

R^{11} 是 C_{1-4} 烷基, 该烷基可以具有取代基。这些取代基包括两种类型, 即, 可被 Y^3 取代的苯基 (其中 Y^3 的定义同上) 和羟基。它们中的一个或全部可以是被取代的。

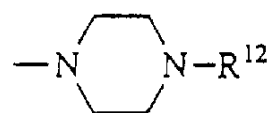
R^{11} 的特定实例包括任选地在苯环的邻, 间, 对位被一个卤原子取代的苄基, α, α -二苯基甲基, 和 α, α, α -羟基-二苯基甲基。 R^4 , R^5 的优选实例包括如上所述的 4-取代哌嗪-1-基和 4-取代哌啶-1-基。

在以上说明中, n 指正, i 指异, *séc* 指仲, t 指叔, o 指邻, m 指间, p 指对。

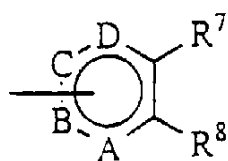
以下提及的优选化合物可以作为本发明结构式 (I) 化合物中的优选化合物。

(1) 结构式 (I) 所示化合物, 其中 R^2, R^5 都是氢原子, Y^1 是氢原子, 卤原子, 硝基或 C_{1-4} 烷氧基。

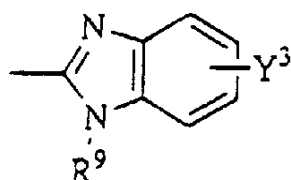
(2) 如以上 (1) 中所定义的结构式 (I) 所示化合物, 其中 R^4, R^5 和与它们相连的相邻氮原子共同构成一个下式的 4-取代哌嗪环:



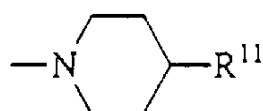
其中 R^{12} 是 C_{1-4} 烷基 (该烷基可被选自以下取代基的一个或多个所取代: C_{1-4} 烷基, 可被 Y^3 取代的苯基 (其中 Y^3 是氢原子, 卤原子, C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 氨基, N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基),



(其中 R^7, R^8 都是氢原子, 或 R^7 和 R^8 和与它们相连的碳原子共同构成一个苯环, 相互独立的 A, B, C, D 是氮原子或碳原子) 和

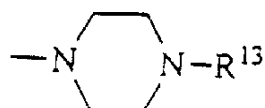


(其中 Y^3 的定义同上, R^9 是 C_{1-4} 烷基或在苯环上可被 C_{1-4} 烷基, C_{1-4} 烷氧基, 或卤原子取代的苄基) 或 $-COR^{10}$ (其中 R^{10} 是氢原子或 C_{1-4} 烷基), 或具有以下结构式的 4-取代哌啶环:



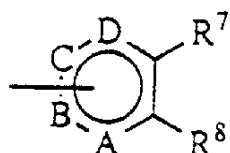
其中 R^{11} 是 C_{1-4} 烷基 {该烷基可以被选自以下取代基的一个或多个所取代: 被 Y^3 取代的苄基 (其中 Y^3 的定义同上) 和羟基}

(3) 如以上 (2) 中所定义的化合物, 其中 R^4, R^5 和与它们相连的相邻氮原子共同构成一个具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:

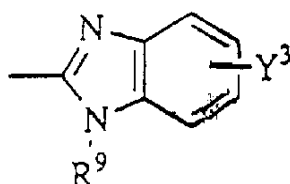


其中 R^{13} 是甲基 {该甲基可被选自以下取代基的一个或多个所取代: 可被 Y^3 取代的苄基 (其中 Y^3 是氢原子, 卤原子, C_{1-4} 烷基,

C₁₋₄烷氧基,氨基,N-甲酰基或 C₁₋₄烷基羰基氨基),



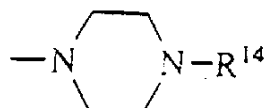
(其中 R⁷, R⁸ 都是氢原子,或 R⁷, R⁸ 和与它们相连的碳原子共同构成一个苯环,相互独立的 A, B, C, D 是氮原子或碳原子)和



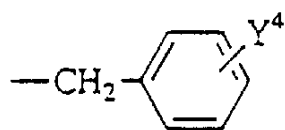
(其中 Y³ 的定义同上, R⁹ 是 C₁₋₄烷基或可被 C₁₋₄烷基, C₁₋₄烷氧基, 卤原子取代的苄基)} 或 -COR¹⁰ (其中 R¹⁰ 是氢原子或 C₁₋₄烷基)。

(4) 如以上(3)中所定义的化合物, 其中 Y² 是卤原子或 C₁₋₄烷氧基。

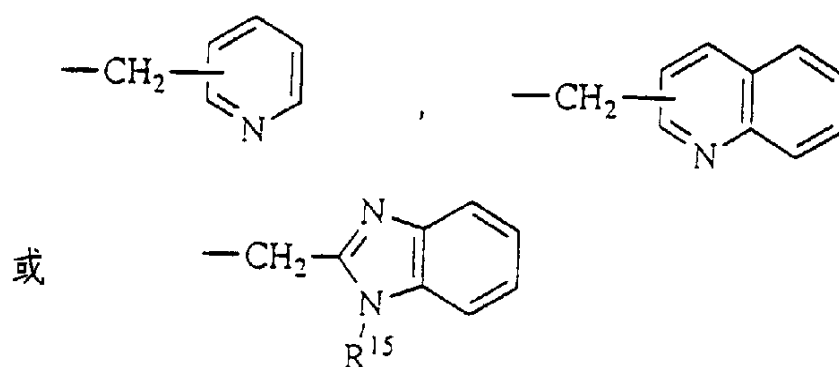
(5) 如以上(4)中所定义的化合物, 其中 R⁴ 和 R⁵ 和与它们相连的相邻氮原子共同构成具有以下结构式的 4-取代哌嗪环:



其中 R¹⁴ 是



(其中 Y^4 是氢原子, 卤原子, 氨基, N-甲酰基或 C_{1-4} 烷基羰基氨基),



(其中 R^{15} 是可被一个卤原子取代的苄基)

结构式(I)所示的化合物包括基于 1-5 个不对称碳原子的旋光异构体和立体异构体。

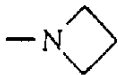
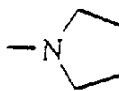
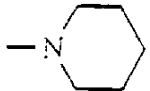
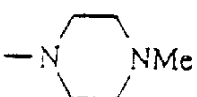
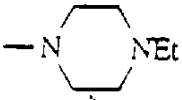
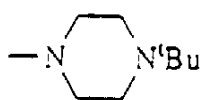
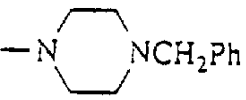
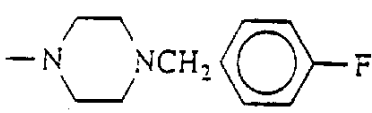
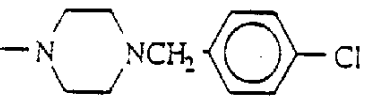
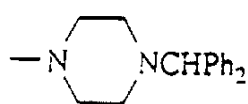
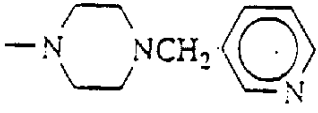
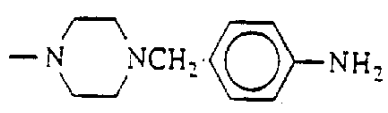
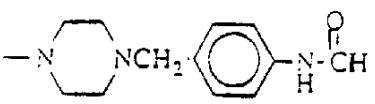
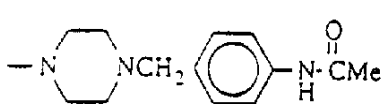
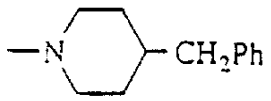
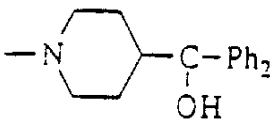
本发明的结构式(I)所示的化合物可以根据情况需要利用合适的酸将其转化为药学上认可的无毒盐。结构式(I)所示的化合物当被用于本发明的目的时可以是其游离形式或其药学上认可的盐形式。这种盐可以是,例如,无机酸盐(如盐酸盐,氢溴酸盐,硫酸盐,硫酸氢盐,硝酸盐,磷酸盐,磷酸氢盐或磷酸二氢盐),有机酸盐(如甲酸盐,乙酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,草酸盐,丙二酸盐,马来酸盐,富马酸盐,苹果酸盐,柠檬酸盐,酒石酸盐,乳酸盐,谷氨酸盐,天冬氨酸盐,苦味酸盐或碳酸盐)和磺酸盐(如甲磺酸,苯磺酸,或甲苯磺酸)。这些盐可分别由常规方法制得。

表 I 将给出本发明的结构式(I)所示的 3-(2H)-吡嗪酮衍生物和它的药用盐的典型实例。但是必须理解,本发明决不限于这些特

定实例。

在表 I 中, n 表示正, i 表示异, t 表示叔, Me 表示甲基, Et 表示乙基, Pr 表示丙基, Bu 表示丁基, Ph 表示苯基。

表 I 中的 Q1—Q42 为以下结构式所代表的基团。

Q1	$-\text{OCH}_2-$	Q2	$-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$
Q3	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$	Q4	$-\text{O}(\text{CH}_2)_5-$
Q5	$-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$	Q6	$-\text{O}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CHCH}_2}-$
Q7	$-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-$	Q8	$-\text{O}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-$
Q9	$-\text{NMe}_2$	Q10	$-\text{NEt}_2$
Q11	$-\text{N}^n\text{Pr}_2$	Q12	$-\underset{i\text{Bu}}{\text{N}}-\text{Me}$
Q13	$-\text{N}$ 	Q14	$-\text{N}$ 
Q15	$-\text{N}$ 	Q16	$-\text{N}$ 
Q17	$-\text{N}$ 	Q18	$-\text{N}$ 
Q19	$-\text{N}$ 	Q20	$-\text{N}$ 
Q21	$-\text{N}$ 	Q22	$-\text{N}$ 
Q23	$-\text{N}$ 	Q24	$-\text{N}$ 
Q25	$-\text{N}$ 	Q26	$-\text{N}$ 
Q27	$-\text{N}$ 	Q28	$-\text{N}$ 

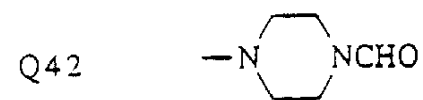
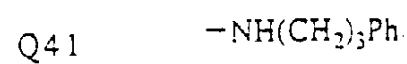
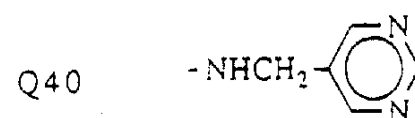
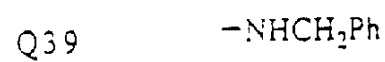
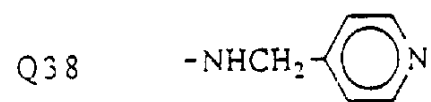
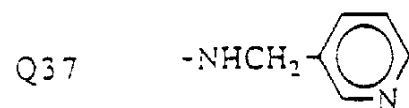
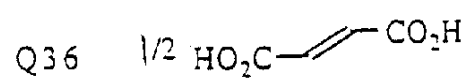
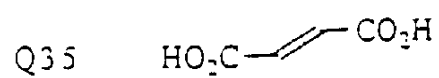
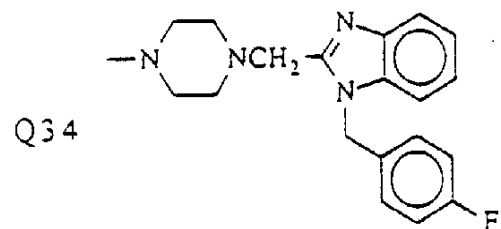
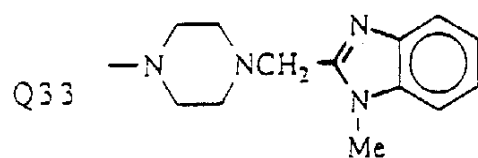
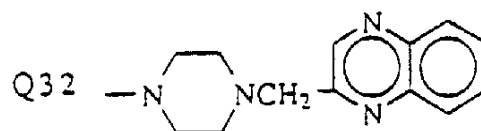
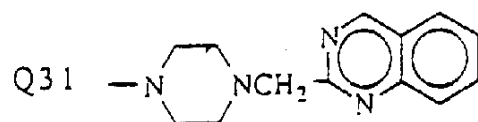
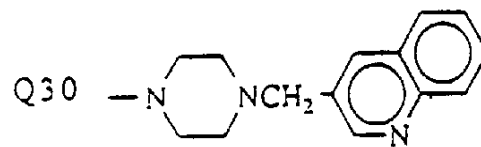
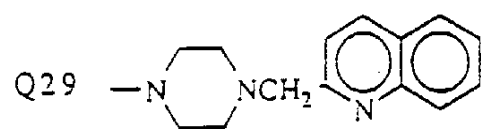
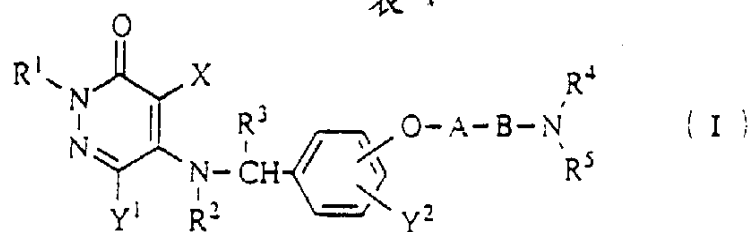


表 I



No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
1	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10·HCl
2	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10·HCl
3	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10·HCl
4	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·2HCl
5	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·2HCl
6	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19·Q35
7	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·2HCl
8	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·Q35
9	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·H ₂ SO ₄
10	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·2HCl
11	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·H ₂ SO ₄
12	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21·Q35
13	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
14	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·Q35
15	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
16	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·Q35
17	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20·2HCl
18	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10·HCl
19	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10·HCl
20	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q16·2HCl
21	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q17·2HCl
22	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19·2HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
23	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
24	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
25	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2HCl
26	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2HCl
27	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2Q35
28	ⁱ Pr	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20•2Q35
29	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
30	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21•2HCl
31	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q37•HCl
32	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
33	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16•HCl
34	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
35	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23•2HCl
36	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
37	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•HCl
38	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
39	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
40	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
41	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q36
42	Pr	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
43	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
44	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•HCl
45	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q23•2HCl
46	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q16•HCl
47	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
48	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
49	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q19•HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
50	CONH ₂	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
51	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21•Q35
52	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•Q35
53	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q20•2Q35
54	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19•2Q35
55	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q20•2Q35
56	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•Q35
57	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q20•2Q35
58	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q29•2Q35
59	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•2Q35
60	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2Q35
61	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•Q35
62	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
63	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q27•Q35
64	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35
65	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q20•2Q35
66	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q19•Q35
67	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q29•Q36
68	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q20•Q35
69	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•Q35
70	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29•2Q35
71	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•2Q35
72	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2Q35
73	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q34•Q35
74	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
75	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q27•Q35
76	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q20•Q35

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
77	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q25·2Q35
78	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q24
79	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·Q35
80	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·Q35
81	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q42
82	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q12·HCl
83	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q14·HCl
84	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q16·2HCl
85	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q18·2HCl
86	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q22·2HCl
87	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23·3HCl
88	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q28·HCl
89	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q37·2HCl
90	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q39·HCl
91	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q40·3HCl
92	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q29·2HCl
93	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q30·3HCl
94	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q31·3HCl
95	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q32·3HCl
96	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q33·2HCl
97	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q24·3HCl
98	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q25·2HCl
99	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q26·2HCl
00	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q34·2HCl
101	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19·2HCl
102	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21·2HCl
103	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23·3HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
104	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q24•3HCl
105	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q25•2HCl
106	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q26•2HCl
107	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28•HCl
108	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q29•3HCl
109	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q33•2HCl
110	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q34•2HCl
111	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q10•HCl
112	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q17•2HCl
113	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19•2HCl
114	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q11•HCl
115	Me	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q11•HCl
116	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q11•HCl
117	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q17•2HCl
118	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q17•2HCl
119	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q17•2HCl
120	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q1	CH ₂	Q19•2HCl
121	H	H	H	Br	H	H	3-Q1	CH ₂	Q20•2HCl
122	H	H	H	Br	H	4-OEt	3-Q1	CH ₂	Q20•2HCl
123	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q22•2HCl
124	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23•3HCl
125	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q38•2HCl
126	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q40•3HCl
127	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9•HCl
128	H	H	Me	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9•HCl
129	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9•HCl
130	^t Bu	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q9•HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
131	H	H	H	Cl	H	4-OH	3-Q2	CH ₂	Q9·HCl
132	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q13·HCl
133	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q14·HCl
134	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q15·HCl
135	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28·HCl
136	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q41·HCl
137	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q12·HCl
138	ⁱ Pr	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q14·HCl
139	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q2	CH ₂	Q14·HCl
140	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q18·2HCl
141	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
142	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
143	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
144	H	H	H	Br	H	4-OH	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
145	H	H	H	Br	H	H	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
146	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21·2HCl
147	H	H	H	Br	H	4-OMe	2-Q2	CH ₂	Q21·2HCl
148	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23·3HCl
149	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10·HCl
150	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10·HCl
151	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q10·HCl
152	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q13·HCl
153	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q15·2HCl
154	H	H	H	Cl	H	4-OEt	3-Q3	CH ₂	Q19·2HCl
155	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q21·2HCl
156	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q22·2HCl
157	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q23·3HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
158	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q37·2HCl
159	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q40·3HCl
160	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CH ₂	Q41·HCl
161	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q9·HCl
162	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q12·HCl
163	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q14·HCl
164	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q16·2HCl
165	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q20·2HCl
166	H	H	H	Br	H	2-OMe	3-Q4	CH ₂	Q20·2HCl
167	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q28·HCl
168	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CH ₂	Q39·HCl
169	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q41·HCl
170	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q13·HCl
171	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q16·2HCl
172	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q18·2HCl
173	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19·2HCl
174	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q20·2HCl
175	H	H	H	Cl	H	4-OEt	3-Q5	CH ₂	Q20·2HCl
176	H	H	H	Cl	H	4-O ⁱ Bu	3-Q5	CH ₂	Q20·2HCl
177	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23·3HCl
178	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q10·HCl
179	ⁱ Pr	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q14·HCl
180	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q17·2HCl
181	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q21·2HCl
182	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CH ₂	Q39·HCl
183	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
184	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q12

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
185	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q14
186	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q17·HCl
187	H	H	H	Cl	H	4-OH	3-Q1	CO	Q20·HCl
188	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q1	CO	Q20·HCl
189	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q20·HCl
190	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
191	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q23·2HCl
192	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q39
193	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q41
194	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q11
195	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q13
196	Me	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q16·HCl
197	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q1	CO	Q19·HCl
198	H	H	H	Br	H	2-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
199	H	H	H	Br	NO ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
200	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
201	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
202	H	Me	H	Br	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
203	H	H	H	Br	H	4-OEt	3-Q1	CO	Q21·HCl
204	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q10
205	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q14
206	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q17·HCl
207	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q19·HCl
208	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·HCl
209	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q2	CO	Q20·HCl
210	H	H	H	Cl	H	H	3-Q2	CO	Q20·HCl
211	H	H	H	Cl	H	4-F	3-Q2	CO	Q20·HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
212	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·HCl
213	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
214	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
215	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
216	Me	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·HCl
217	H	H	H	Cl	H	4-OMe	2-Q2	CO	Q21·HCl
218	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q22·HCl
219	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q9
220	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q15
221	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q18·HCl
222	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·HCl
223	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q23·2HCl
224	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q28
225	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q37·HCl
226	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q2	CO	Q39
227	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q11
228	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q17·HCl
229	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
230	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
231	H	H	H	Cl	NH ₂	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
232	H	H	Me	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
233	H	H	H	Cl	Cl	4-Cl	3-Q3	CO	Q20·HCl
234	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q10
235	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q12
236	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q13
237	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q18·HCl
238	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q19·HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
239	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q21·HCl
240	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q23·2HCl
241	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q38·HCl
242	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q4	CO	Q40·2HCl
243	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q9
244	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q16·HCl
245	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
246	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
247	H	H	H	Cl	H	4-O ⁿ Bu	3-Q5	CO	Q19·HCl
248	H	H	H	Cl	H	2-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
249	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q20·HCl
250	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
251	H	H	H	Cl	NO ₂	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
252	H	H	H	Cl	H	4-Cl	3-Q5	CO	Q21·HCl
253	Et	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
254	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q23·2HCl
255	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q10
256	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q15
257	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q18·HCl
258	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q19·HCl
259	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
260	H	H	H	Br	Br	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
261	H	H	H	Br	NH ₂	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
262	H	H	H	Br	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q21·HCl
263	H	H	H	Br	H	4-Cl	3-Q6	CO	Q21·HCl
264	ⁱ Bu	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q19·HCl
265	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
266	H	H	H	Cl	Cl	4-OMe	3-Q6	CO	Q20·HCl
267	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q21·HCl
268	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q23·2HCl
269	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q37·HCl
270	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q6	CO	Q41
271	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q21·2HCl
272	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23·3HCl
273	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q24·3HCl
274	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q25·2HCl
275	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q26·2HCl
276	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q27·2HCl
277	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q28·HCl
278	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29·3HCl
279	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q33·2HCl
280	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q34·2HCl
281	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q10·HCl
282	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q17·2HCl
283	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q19·2HCl
284	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q21·2HCl
285	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q23·3HCl
286	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q24·3HCl
287	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q25·2HCl
288	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q26·2HCl
289	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q27·HCl
290	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q28·HCl
291	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q29·3HCl
292	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q33·2HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
293	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q34·2HCl
294	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q10·HCl
295	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q17·2HCl
296	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q19·2HCl
297	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q21·2HCl
298	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q23·3HCl
299	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q24·3HCl
300	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q25·2HCl
301	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q26·2HCl
302	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q27·HCl
303	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q28·HCl
304	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q33·2HCl
305	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q34·2HCl
306	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q24·HCl
307	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·2HCl
308	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·HCl
309	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q33·HCl
310	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q1	CO	Q34·HCl
311	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
312	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q21·HCl
313	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q24·2HCl
314	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q25·HCl
315	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q26·HCl
316	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
317	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
318	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q29·2HCl
319	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q33·HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
320	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q3	CO	Q34•HCl
321	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q24•2HCl
322	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q25•HCl
323	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q26•HCl
324	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q27
325	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q28
326	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q29•2HCl
327	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q53•HCl
328	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q5	CO	Q54•HCl
329	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q10
330	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q16•HCl
331	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q19•HCl
332	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•HCl
333	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl
334	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•2HCl
335	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•2HCl
336	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•2HCl
337	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
338	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
339	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•2HCl
340	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•HCl
341	H	H	H	Cl	H	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•HCl
342	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q10
343	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q16•HCl
344	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q19•HCl
345	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q21•HCl
346	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q23•3HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
347	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q24·3HCl
348	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q25·2HCl
349	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q26·2HCl
350	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q29·2HCl
351	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q33·HCl
352	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CH ₂	Q34·HCl
353	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q10
354	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q16·HCl
355	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q19·HCl
356	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q20·2HCl
357	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q21·2HCl
358	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q23·3HCl
359	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q24·3HCl
360	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q25·2HCl
361	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q26·2HCl
362	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q27·HCl
363	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q28·HCl
364	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q2	CH ₂	Q33·2HCl
365	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q10
366	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q16·HCl
367	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q19·HCl
368	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q21·2HCl
369	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q23·3HCl
370	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q24·3HCl
371	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q25·2HCl
372	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q26·2HCl
373	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q27·HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
374	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q28·HCl
375	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q29·3HCl
376	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q33·2HCl
377	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CH ₂	Q34·2HCl
378	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q10
379	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q16·2HCl
380	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q19·2HCl
381	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q20·2HCl
382	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q21·2HCl
383	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q23·3HCl
384	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q24·3HCl
385	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q25·2HCl
386	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q26·2HCl
387	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q27·HCl
388	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q28·HCl
389	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q29·3HCl
390	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q33·2HCl
391	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CH ₂	Q34·2HCl
392	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q10
393	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q16·2HCl
394	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q19·2HCl
395	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q20·2HCl
396	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q21·2HCl
397	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q23·3HCl
398	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q24·3HCl
399	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q26·2HCl
400	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q27·HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
401	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q28·HCl
402	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q29·3HCl
403	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q33·2HCl
404	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q8	CH ₂	Q34·2HCl
405	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
406	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q16·2HCl
407	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·2HCl
408	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q23·2HCl
409	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q24·3HCl
410	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·2HCl
411	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·2HCl
412	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
413	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q28
414	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q1	CO	Q33·2HCl
415	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q10
416	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q16·HCl
417	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q19·HCl
418	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
419	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q21·2HCl
420	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q23·2HCl
421	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q24·3HCl
422	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q25·2HCl
423	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q26·2HCl
424	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
425	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
426	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q29·3HCl
427	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q33·2HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
428	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q3	CO	Q34·2HCl
429	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q10
430	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q16·HCl
431	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
432	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·2HCl
433	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q23·2HCl
434	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q24·3HCl
435	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q25·2HCl
436	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q26·2HCl
437	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q27
438	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q28
439	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q29·3HCl
440	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q33·2HCl
441	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q5	CO	Q34·2HCl
442	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q10
443	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q16·HCl
444	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q19·HCl
445	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q21·2HCl
446	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q23·2HCl
447	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q24·3HCl
448	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q25·2HCl
449	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q26·2HCl
450	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
451	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
452	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q29·3HCl
453	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q33·2HCl
454	H	H	H	Cl	OEt	4-OMe	3-Q7	CO	Q34·2HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
455	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
456	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q17·2HCl
457	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q19·2HCl
458	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q20·2HCl
459	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·2HCl
460	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q23·2HCl
461	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q24·2HCl
462	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q25·2HCl
463	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q26·2HCl
464	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q27·HCl
465	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q28·HCl
466	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q29·3HCl
467	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q33·2HCl
468	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q34·2HCl
469	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q10
470	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q17·2HCl
471	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q19·2HCl
472	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q20·2HCl
473	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q21·2HCl
474	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q23·2HCl
475	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q24·2HCl
476	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q25·2HCl
477	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q26·2HCl
478	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q27·HCl
479	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q28·HCl
480	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q29·3HCl
481	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q33·2HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
482	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q2	CO	Q34·2HCl
483	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q10
484	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q17·2HCl
485	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·2HCl
486	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q20·2HCl
487	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·2HCl
488	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q23·2HCl
489	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q24·2HCl
490	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q25·2HCl
491	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q26·2HCl
492	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q27·HCl
493	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q28·HCl
494	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q29·3HCl
495	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q33·2HCl
496	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q34·2HCl
497	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q10
498	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q17·2HCl
499	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q19·2HCl
500	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q20·2HCl
501	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q21·2HCl
502	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q23·2HCl
503	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q24·2HCl
504	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q25·2HCl
505	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q26·2HCl
506	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q27·HCl
507	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q28·HCl
508	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q29·3HCl

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
509	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q33·2HCl
510	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q34·2HCl
511	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q10
512	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q17·2HCl
513	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q19·2HCl
514	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q20·2HCl
515	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q21·2HCl
516	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q23·2HCl
517	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q24·2HCl
518	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q26·2HCl
519	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q27·HCl
520	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q28·HCl
521	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q29·3HCl
522	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q33·2HCl
523	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q8	CO	Q34·2HCl
524	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q10
525	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q17·HCl
526	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q19·HCl
527	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q21·HCl
528	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q23·2HCl
529	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q27
530	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q28
531	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q29·3HCl
532	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q33·2HCl
533	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q1	CO	Q34·2HCl
534	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q10
535	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q17·HCl

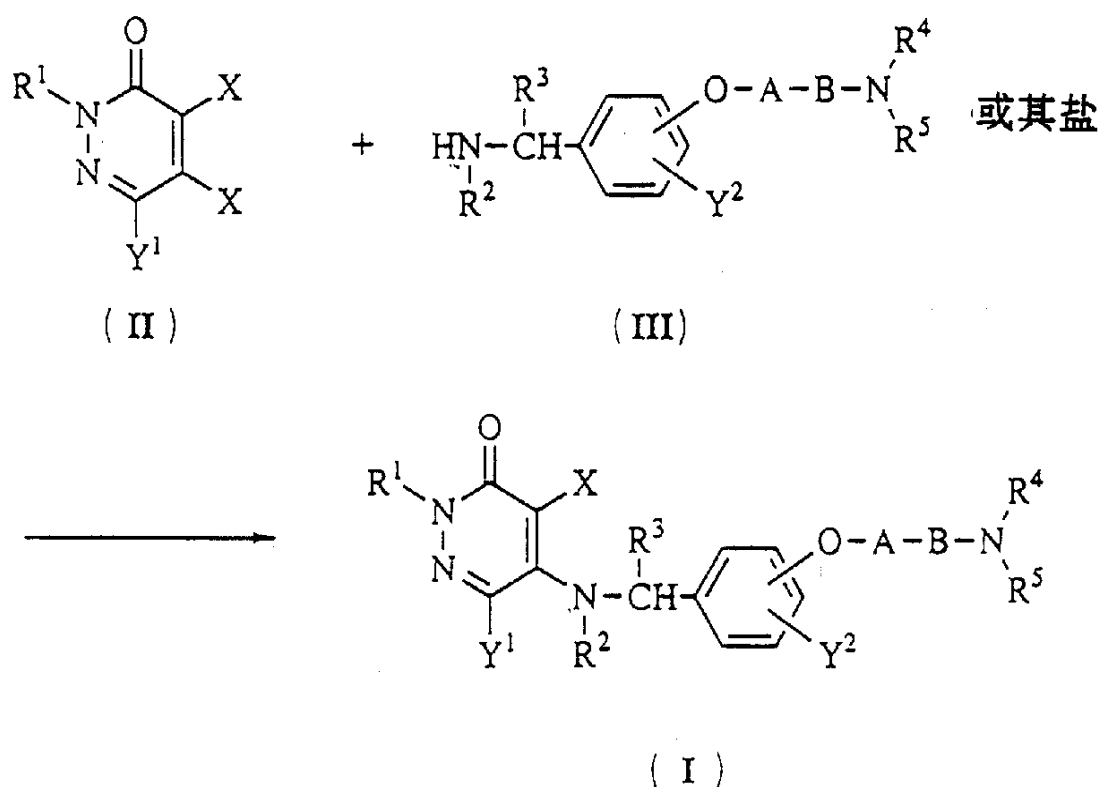
No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
536	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q19·HCl
537	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q20·HCl
538	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q21·HCl
539	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q23·2HCl
540	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q24·2HCl
541	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q25·HCl
542	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q26·HCl
543	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q27
544	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q28
545	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q29·2HCl
546	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q33·HCl
547	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q34·HCl
548	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q10
549	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q17·HCl
550	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q19·HCl
551	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q20·HCl
552	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q21·HCl
553	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q23·2HCl
554	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q24·2HCl
555	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q25·HCl
556	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q26·HCl
557	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q27
558	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q28
559	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q29·2HCl
560	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q33·HCl
561	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q5	CO	Q34·HCl
562	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q10

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y ¹	Y ²	-O-A-	B	NR ⁴ R ⁵
563	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q17•HCl
564	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q3	CO	Q19•HCl
565	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q20•HCl
566	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q21•HCl
567	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q23•2HCl
568	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q24•2HCl
569	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q25•HCl
570	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q26•HCl
571	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q27
572	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q28
573	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q29•2HCl
574	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q33•HCl
575	H	H	H	Cl	O ⁱ Pr	4-OMe	3-Q7	CO	Q34•HCl

现在要描述的是本发明化合物的制备方法。

本发明中结构式(I)所示的 3(2H)-嘧啶酮衍生物及它们的药用盐可通过例如以下由反应式(1)一(7)所代表的方法制得。

反应式(1)

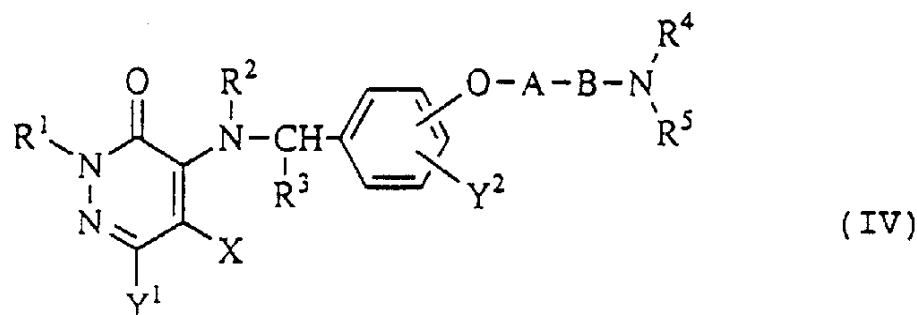


其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}, \text{Y}^1, \text{Y}^2, \text{A}, \text{B}$ 的定义同上。

根据反应式(1)的制备方法,其中结构式(II)所示的 4,5-二卤-3(2H)-嘧啶酮化合物和结构式(III)所示的 ω -氨基亚烷基氧-或 ω -氨基羰基亚烷基氧-取代的苄胺衍生物可任选地在脱卤化氢

剂的存在下,在惰性溶剂中反应生成本发明的结构式(I)所示的化合物。

在上述反应式(1)中,将产生一种副产物,它是结构式(I)所示的化合物的一种位置异构体,即,结构式(IV)所示的,在4一位被一个氧苄氨基团取代的化合物:



其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A, B$ 的定义同上。结构式(I)和(IV)两种化合物的生成比主要取决于所用溶剂的极性。

即,使用高极性溶剂时,本发明的结构式(I)所示的化合物的生成比较高。所以,可予提及的,适于高效产生本发明的结构式(I)所示的化合物而同时抑制产生结构式(IV)所示的化合物的副反应的溶剂有醚型溶剂(如四氢呋喃或1,4-二噁烷),酰胺型溶剂(如,甲酰胺, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺,或 N-甲基吡咯烷酮),乙腈,二甲基亚砷,醇型溶剂(如甲醇,乙醇或丙醇),有机胺型溶剂(如吡啶,三乙基胺, N,N-二甲基氨基乙醇或三乙醇胺)或水,或以上溶剂的混合物。为从上述结构式(I)和(IV)所示的化合物的混合物中分离和纯化本发明的结构式(I)所示的化合物,可使用有机合成中已知的常规方法,如分级重结晶或各种利用硅胶的层析法。

在结构式(II)和结构式(III)所示的化合物的反应过程中,产生氯化氢或溴化氢。通常,向反应系统加入可捕捉这类卤化氢的脱卤化氢剂以提高产率。

任何脱卤化氢剂均可使用,只要它不对反应产生副作用而且捕

捉卤化氢。这类脱卤化氢剂有诸如碳酸钾,碳酸钠,碳酸氢钾或碳酸氢钠之类的无机碱,诸如N,N-二甲基苯胺,N,N-二乙基苯胺,三甲基胺,三乙基胺,N,N-二乙基氨基乙醇,N-甲基吗啉,吡啶,2,6-二甲基-4-N,N-二甲基氨基吡啶之类的有机碱。

否则,可使用过量的结构式(III)所示的苄胺衍生物起始物,作为脱卤化氢剂。在很多情况下,这样可以提高产率。

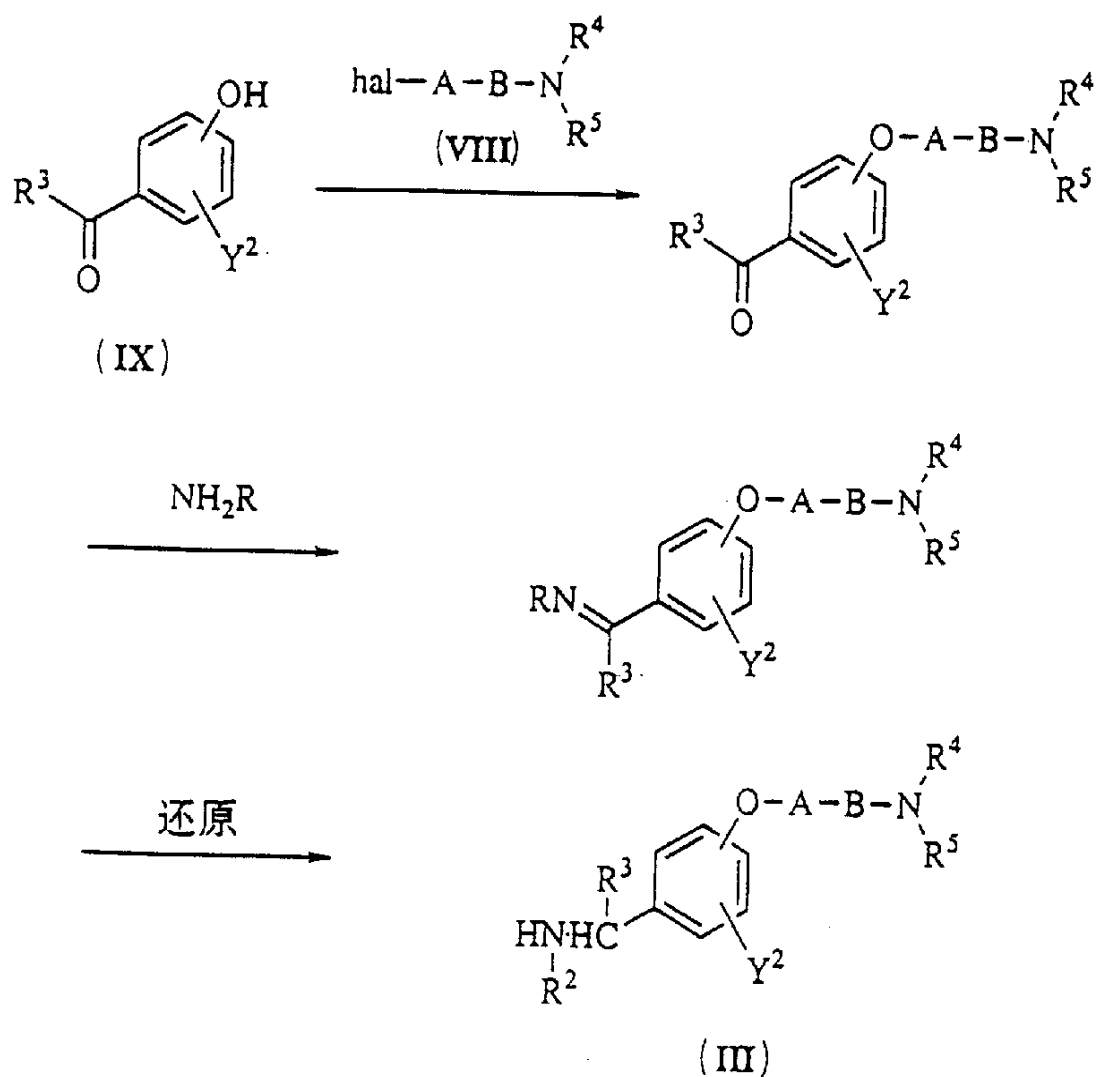
反应温度通常在10℃至反应所用的溶剂的沸点之间。

起始物料摩尔比可任选地加以设定。但是,对每一摩尔结构式(II)所示的4,5-二卤-3(2H)-吡嗪酮衍生物而言,结构式(III)所示的苄胺衍生物或其盐的用量通常为1-10摩尔,以1.2-5摩尔为佳。

结构式(II)所示的4,5-二卤-3(2H)-吡嗪酮衍生物的制备可通过,例如,利用或使用常规的有机反应或以下的常规制备方法。即,6-位的Y¹取代基是氢原子的可用参考文献(a)和(b)中所揭示的方法制备,Y¹取代基是卤原子,硝基,氨基,或烷氧基的可用参考文献(c)中揭示的方法制备。

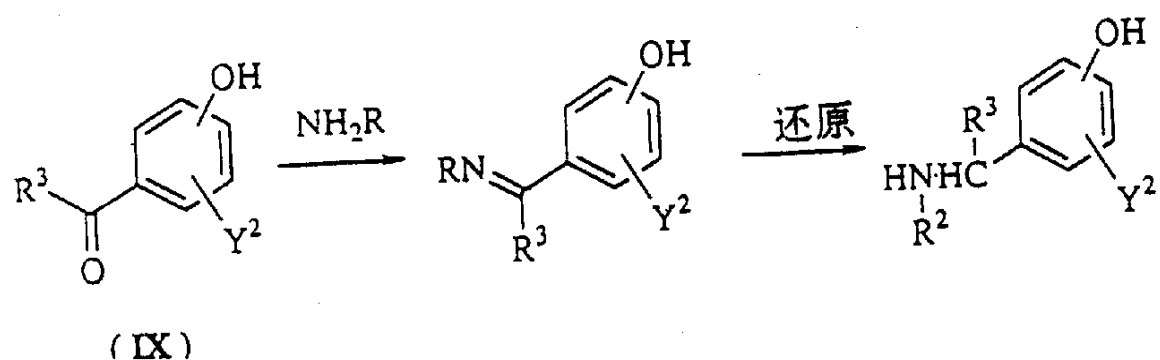
反应式(1)中的结构式(III)所示的 ω -氨基亚烷基氧-或 ω -氨基羰基亚烷基氧-取代的苄胺衍生物或其盐可利用,例如,参考文献(a)所揭示的方法以下列反应图(A)-(E)所示的方法制备。

图(A)

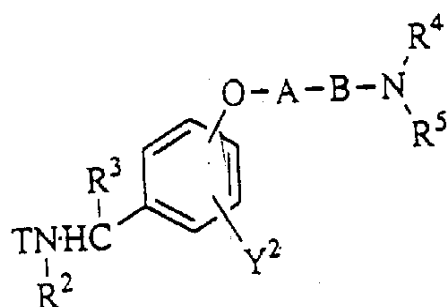
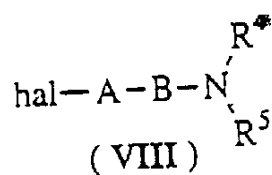
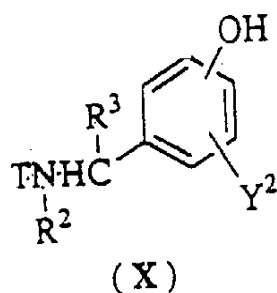


其中 hal 是氯, 溴, 碘原子, 甲磺酰氧基或 p-甲苯磺酰氧基之类的离去基团, R 是氢原子, 羟基, C_{1-4} 烷基, 或 C_{1-4} 烷氧基, $R^2, R^3, R^4, R^5, Y^2, A, B$ 的定义同上。

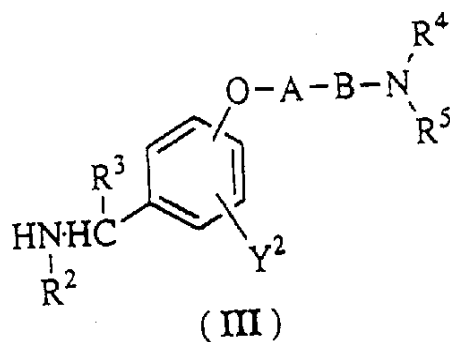
图(B)



引入 N-保护基团

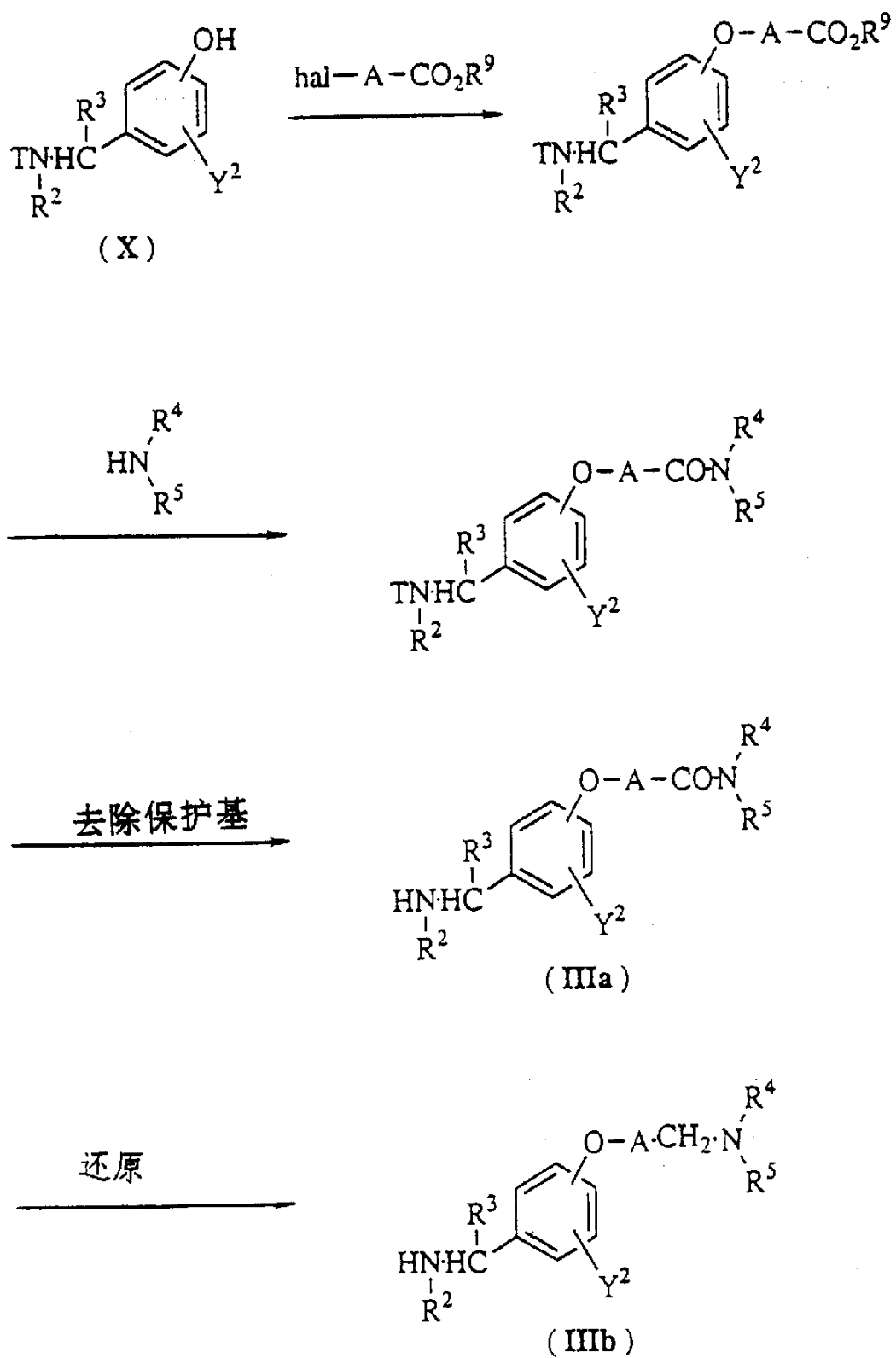


去除保护基团



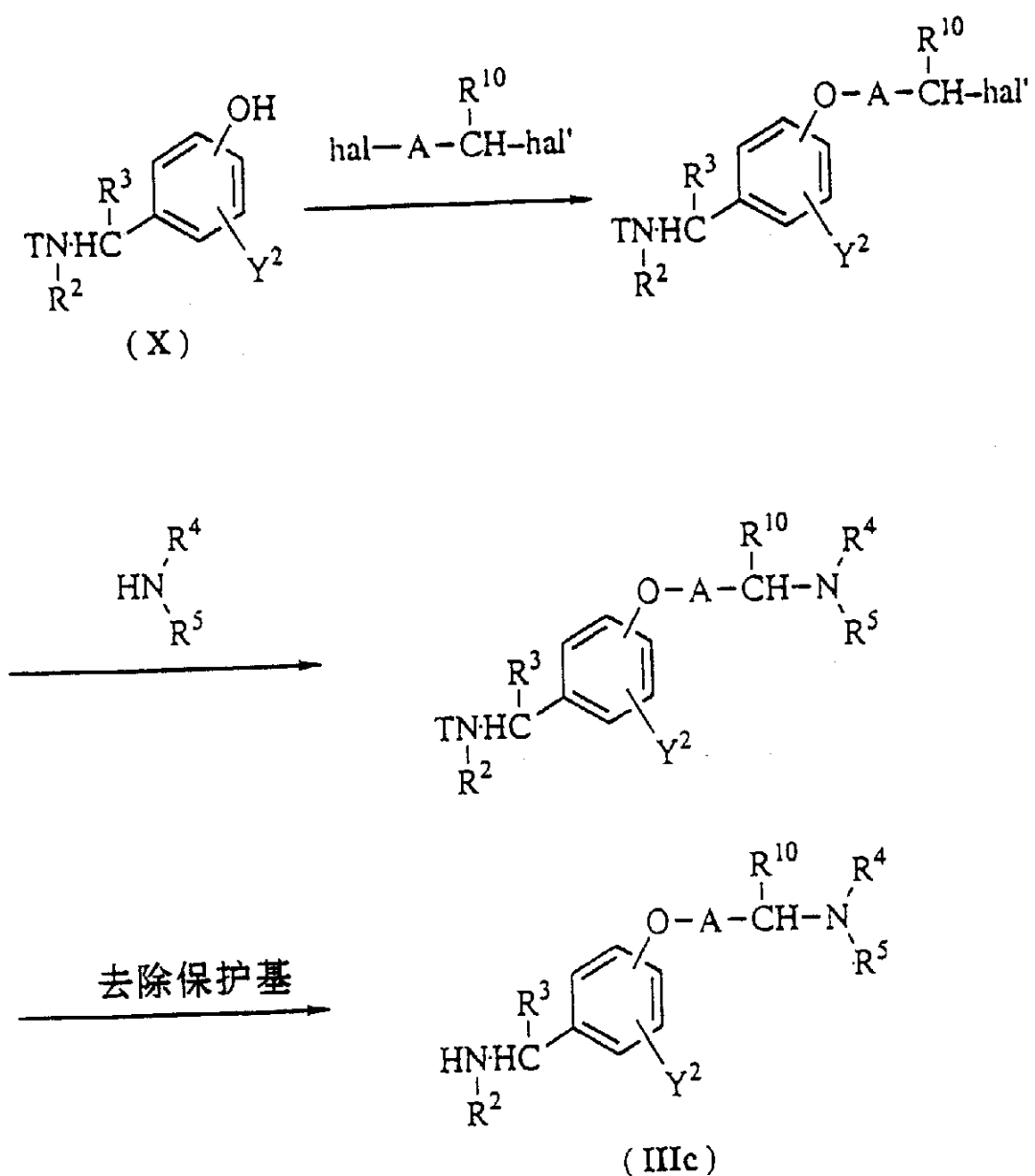
其中的 T 为诸如苄氧羰基, t-丁氧基羰基, 甲酰基, 乙酰基, 苯甲酰基, 甲氧基羰基或乙氧基羰基之类的氨基保护基团, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Y}^2, \text{A}, \text{B}, \text{R}$ 和 hal 的定义同上。

图(C)



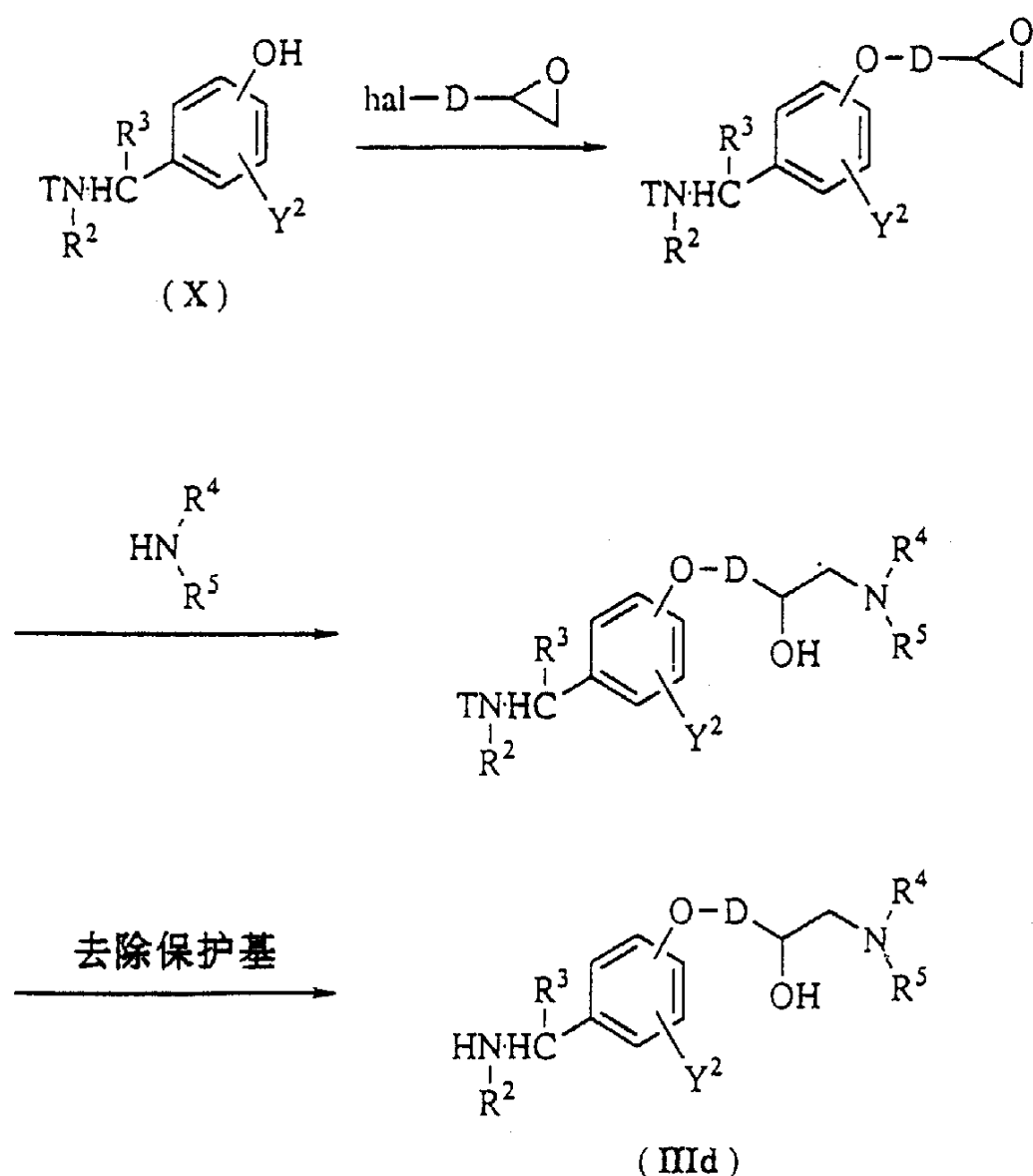
其中 R^9 是一个氢原子或低级烷基, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Y}^2, \text{A}, \text{T}, \text{hal}$ 的定义同上。

图(D)



其中 R^{10} 是一个氢原子或 C_{1-4} 烷基, hal 是相同于 反应图(A)中所定义的 hal 的范围中的离去基团, 但与特定的结合体中的 hal 相比, 它是一个具有相同或较低离去特性的取代基, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Y}^2, \text{A}, \text{T}$, hal 的定义同上。

图(E)



其中 D 是 C_{1-4} 亚烷基, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Y}^2, \text{hal}$ 的定义同上。

反应图(A)说明了一种方法,其中用以一种羟基羰基衍生物 (X) 作为起始物,首先由结构式(VIII)所示的混合物在酚羟基位置反应引入相应的烷氧基侧链,然后通过还原反应将羰基转化成氨基。而反应图(B)所示的制备方法中的反应顺序与反应图(A)中所示的相反。在反应图(C)所说明的方法中,以反应图(B)的制备途径中作为中间产物的结构式(X)所示的 N-保护的羟基苯胺衍生物作为起始物,其酚羟基位置的侧链是分步延伸的,从结构式(IIIa)所示的 ω

一氨基羰基亚烷基氧苄胺衍生物生成其酰胺基被还原的由结构式(IIIb)所示的还原产物。反应图(D)说明了一种制备结构式(Ⅲ)所示的,带有亚甲基支链的,结构式(Ⅲ)中的B被一个低级烷基所取代的 ω -氨基亚烷基氧苄胺衍生物的方法,反应图(E)说明了结构式(III)所示的衍生物中结构式(IIIId)所示的衍生物的制备方法,其中A是一个带羟基的亚甲基链。

使用可方便购得的起始物或由它们制得的起始物,可由方法(A)–(E)中选用一种合适的方法。

对于图(A)中羟基羰基衍生物(IX)和(VIII)的反应,可广泛地使用酚羟基的常用烷基化条件。通常,在酮型溶剂(如丙酮,甲基乙基甲酮或二乙基甲酮),酰胺型溶剂(如甲酰胺,N,N-二甲基甲酰胺,N,N-二甲基乙酰胺,或N-甲基吡咯烷酮),醇型溶剂(如甲醇,乙醇或n-丙醇)或水,或上述混合溶剂中,使用如碳酸钾,碳酸钠,氢氧化钾,氢氧化钠,碳酸氢钾,或碳酸氢钠之类的无机碱,加热至40°C–150°C之间的某一温度,该反应较易进行。

然后,令结构式 RNH_2 所示的各种胺进行缩合反应,生成亚氨基化合物,再将此亚氨基化合物还原,来完成随后的将羰基(甲酰基或酮基)向氨基的转化。在此方法中,可不分离该亚氨基化合物,它可以在反应系统中形成后连续地接受随后的还原反应。从产率和经济的观点看,在很多情况下,该方法具有相当的优越性。

在此,可通过将氨,羟胺,O-烷基羟胺用作 RNH_2 并还原由它们制得的亚胺来制备结构式(III)所示的苄胺衍生物中的 R^2 为氢的伯胺。

对于这种还原反应,可广泛使用以阮内镍(Raney nickel),钯-碳之类为催化剂的氢化反应。在此,当使用由O-烷基羟胺制得的亚胺时,该反应的进行可利用如三氟乙酰氧基硼氢化钠 $[NaBH_3(O-COCF_3)]$ 或二甲氧基乙氧基铝氢化钠 $[NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2]$

之类的金属氢化物 (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, vol. 26, p. 2897—2898, 1978)。

有时,为了制备在结构式(III)所示的苄胺衍生物中的 Y^2 和 R^4 或 R^5 中含有在氢化还原条件下较不稳定的卤原子或苄基的化合物,使用金属氢化物的后一种还原法比较有利。但是,在结构式(III)所示的苄胺衍生物中的 R^2 为一个 C_{1-4} 烷基的仲胺的制备中,可将相应的结构式 R_2NH_2 所示的伯胺用作 RNH_2 ,然后在由缩合反应制得的亚胺衍生物的还原反应中,除了可使用上法关于制备伯胺时所用的还原剂外,还可加入如硼氢化钠或氰基硼氢化钠($NaCNBH_3$)之类的温和得多的金属氢化还原剂用作广泛和合适的还原剂。

反应图(B)是以相反的顺序进行反应图(A)中的步骤来得到结构式(III)所示的苄胺的制备途径。所以,可根据反应图(A)所描述的制备方法中的相应反应条件进行羰基向氨基甲基的转化和酚羟基位置的烷基化反应。根据这一途径,在过程中需要为苄胺氮原子引入一个保护基团。作为在此所用的由 T 所示的保护基团;可使用各种常用于肽合成的氨基保护基团,例如苄氧羰基, t-丁氧羰基,甲酰基,乙酰基,苯甲酰基,甲氧基羰基,和乙氧基羰基。从这些种种保护基团中选择一个保护基并无严格限制。但是,在有些情况下,有必要根据取代基 Y^2, B, R^4, R^5 的类型正确选择保护基或选择将其去除的条件。例如,在有些情况下,为了制备在 Y^2 或 R^4 和 R^5 中含有一个卤原子或苄基的结构式(III)所示的苄胺化合物,必须正确选择取代基和反应条件,从而即使使用催化氢化外的方法仍可高效而选择性地去除保护基。为了制备 B 是羰基链的结构式(III)所示的苄胺,在很多情况下最好使用苄氧羰基或 t-丁氧羰基,因为由此可在非氢化条件下利于保护基的去除。可用常规的分反应条件作为上述各种保护基引入和去除的反应条件。

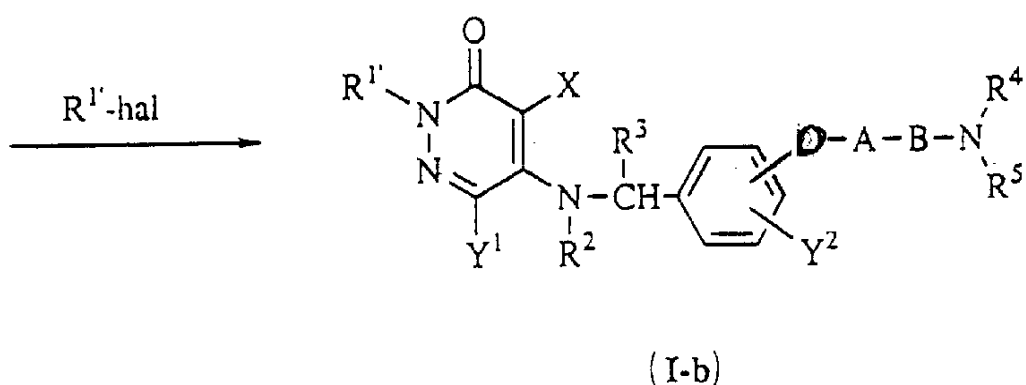
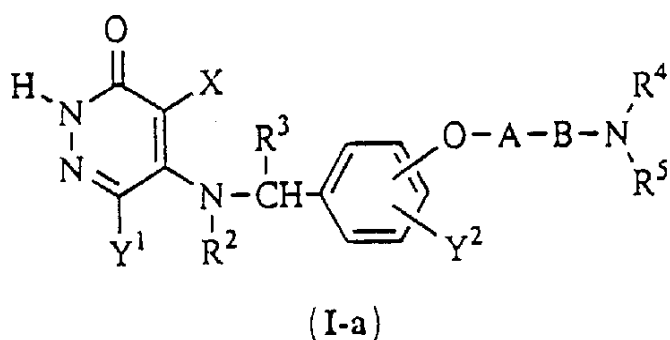
在反应图(C)所说明的方法中,以被保护基 T 所保护的结构式

(X)所示的羟基苄胺为起始物,分步延伸醚侧链以获得在结构式(III)所示的苄胺中B为羰基链的结构式(IIIa)所示的化合物和还原羰基位置而获得的B为线型亚甲基链的结构式(IIIb)所示的化合物。在形成一个结合于醚侧链部位的酰胺键的反应中,当 R^9 为一氢原子时,可广泛应用通常用于肽合成的脱水缩合法。当使用具有较高亲核性的胺时,有可能使用 R^9 为低级烷基的酯,在这种情况下,通常可以在惰性溶剂中加热作为反应条件。作为用于生成结构式(IIIb)所示的苄胺的还原剂,可用如氢化锂铝之类的金属氢化物。在其他步骤中的酚羟基部位的烷基化反应和保护基的去除反应均可根据图(A)和图(B)中的相应反应进行。

反应图(D)说明了一种制备结构式(IIIc)所示的氨基亚烷基氧苄胺衍生物的方法,其中酚羟基侧链端的氨基的 α -碳是线型或被低级烷基取代的亚甲基链。在引入氨基部分的步骤中,可使用常用于利用卤代烷进行的烷基胺的取代反应的常规反应条件。

反应图(E)是为了在结构式(IIIId)的酚羟基侧链引入一个羟基而设计的,并提供了一种方法,其中,通过与各种卤代环氧烷化合物反应而在酚羟基侧链引入一个环氧基,并通过与各种胺反应来制备结构式(IIIId)所示的化合物。

反应式(2)



其中 R^1 是一个 C_{1-4} 烷基, hal 是一个氯, 溴或碘原子, $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}, \text{Y}^1, \text{Y}^2, \text{A}, \text{B}$ 的定义同上。

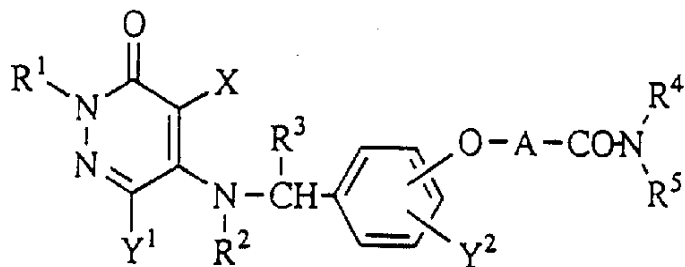
反应式(2)说明通过结构式(I-a)所示的化合物, 即 2-位为氢原子的本发明的结构式(I)所示的一种吡嗪酮, 与结构式 $\text{R}^1\text{-hal}$ 所示的卤代物反应以制备作为本发明化合物之一的结构式(I-b)所示的 2-位被取代的吡嗪酮产物的方法。

在此反应中使用了如碳酸钾, 碳酸钠, 碳酸锂, 碳酸氢钾, 碳酸氢钠, 或氢氧化锂之类的无机碱, 如三乙胺或三-n-丙胺之类的有机碱, 或如氢化钠或 n-丁基锂之类的金属氢化物或有机金属化合物。

在使用无机或有机碱的情况下, 作为本反应的溶剂可使用酮型

在使用无机或有机碱的情况下,通常使用 0°C —溶剂沸点之间的某个温度作为反应温度。在使用金属氢化物或有机金属化合物的情况下,通常可使用 -78°C ~ 60°C 之间的某个温度。

为了分离和纯化目的产物,可使用如重结晶,各种使用硅胶的层析法和蒸馏等用于有机合成的常规方法。

c1ccc(cc1C()N(*)c2c(*)c(=O)n(*)n2)OAC(=O)O*
$$\cdot\text{H}-\text{N} \begin{array}{l} \nearrow \text{R}^4 \\ \searrow \text{R}^5 \end{array} \quad (\text{VI})$$


- 49 -

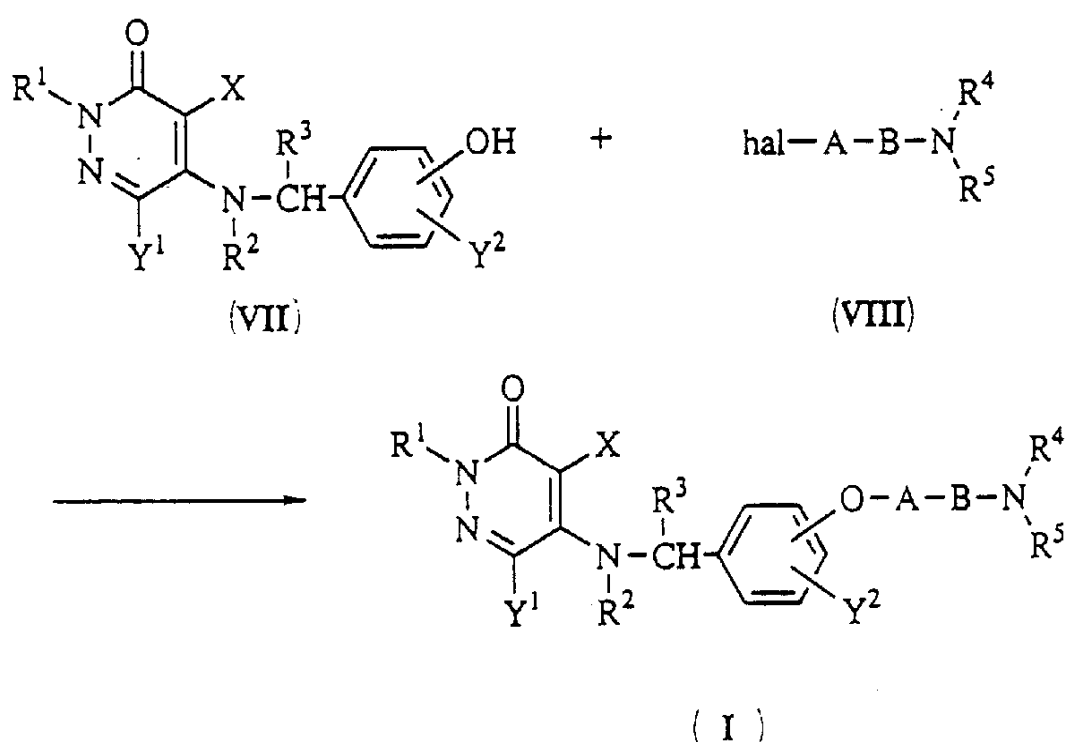
其中 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^9, X, Y^1, Y^2, A$ 的定义同上。

反应式(3)说明了由结构式(V)所示的 5-(ω -羧基亚烷基氧)苄胺衍生物或 5-(ω -烷氧基羧基亚烷基氧)苄胺衍生物,和结构式(VI)所示的胺化合物一起通过脱水或脱醇缩合反应制得相应的结构式(I-c)所示的酰胺衍生物的方法。

当 R^9 是氢原子时,可广泛采用已知常用于肽合成的缩合方法。例如,可广泛采用酰氯法,混合酸酐法,和使用二环己基碳二亚胺,羧基二咪唑和 N-羟基琥珀酰亚胺等缩合剂的缩合法,可根据结构式(VI)所示的胺的反应活性来选择合适的缩合方法。可采用常用反应条件作为反应条件。

在与结构式为(VI)的胺中之具有强亲核性的胺进行反应时,甚至 R^9 为烷基的酯也能进行缩合反应。在这种情况下,可使用任何溶剂,没有特别的限制,只要该溶剂对反应来说是惰性的。在许多情况中,该反应可在没有溶剂的情况下进行。反应温度可设定在常温—200℃之间,但反应通常在 50—150℃ 范围内进行。

反应式(4)



$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A, B$ 和 hal 的定义同上。

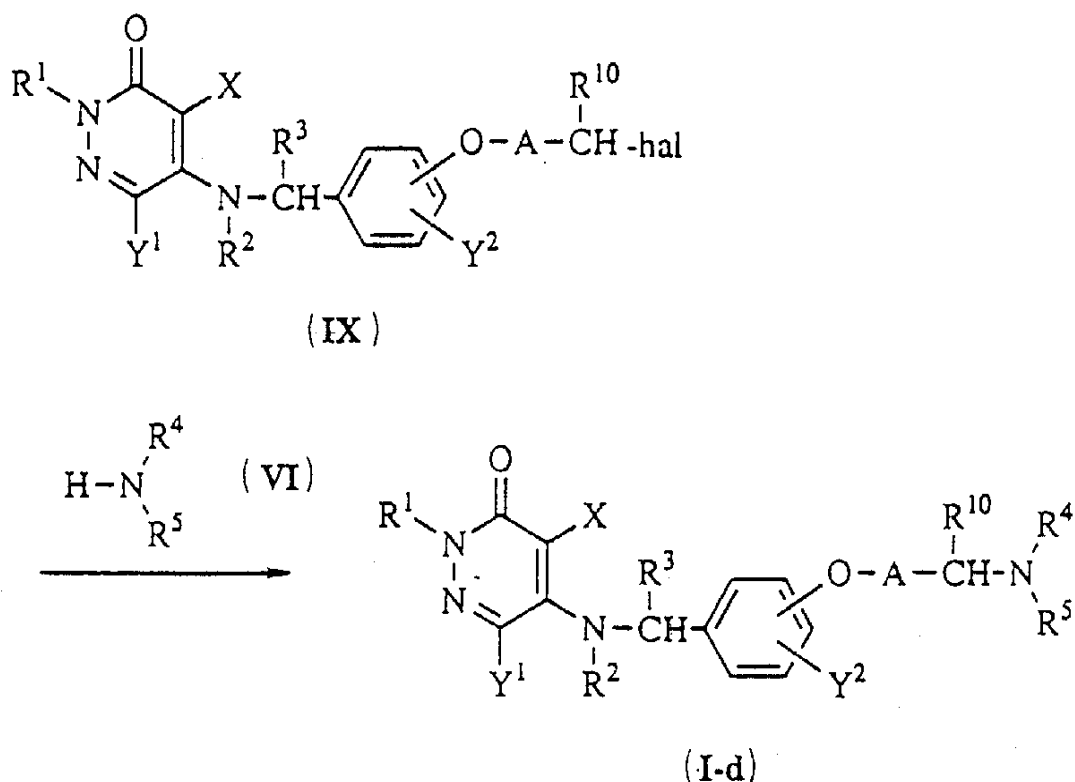
反应式(4)说明了一种由结构式(VII)所示的化合物与结构式(VIII)所示的卤代物反应以制备结构式(I)所示的化合物的方法。

对于这一反应,通常可使用如碳酸钾,碳酸钠,碳酸锂,碳酸氢钾,碳酸氢钠,或氢氧化锂之类的无机碱,或三乙胺或三— n —丙胺之类的有机碱。

使用于此反应的溶剂有酮型溶剂(如丙酮, 甲基乙基甲酮或二乙基甲酮), 酰胺型溶剂(如甲酰胺, N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺), 醇型溶剂(如甲醇或乙醇), 或水, 或以上溶剂的混合物。

通常可使用 0℃—溶剂沸点间的某一温度作为反应温度。

反应式(5)

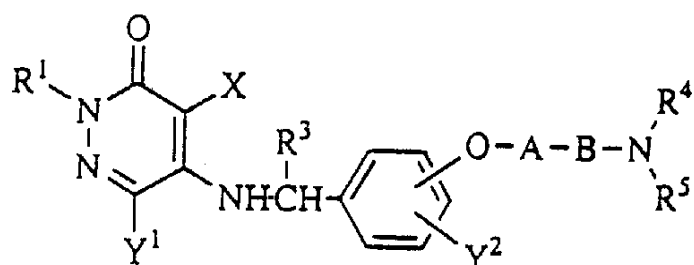


其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^{10}, \text{X}, \text{Y}^1, \text{Y}^2, \text{A}, \text{hal}$ 的定义同上, R^7 是一个氢原子或 C_{1-4} 烷基。

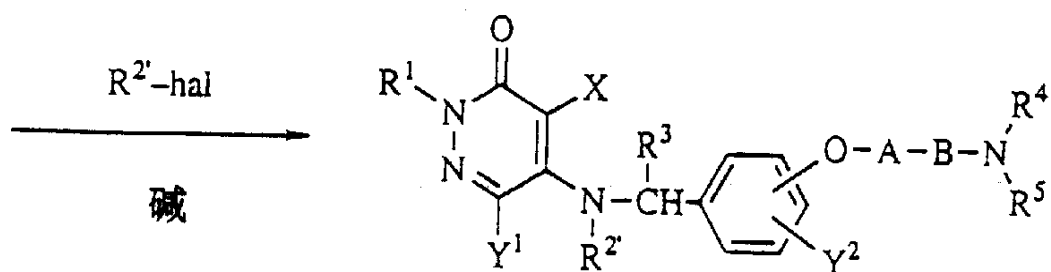
反应式(5)说明了一种通过用相当于反应式(4)的方法而制得的结构式(IX)所示的化合物与结构式(VI)所示的胺化合物反应以制备作为本发明化合物之一的结构式(I-d)所示的胺衍生物的方法。

可以与反应式(4)中所示的相同的方式进行该反应。

反应式(6)



(I-e)



(I-f)

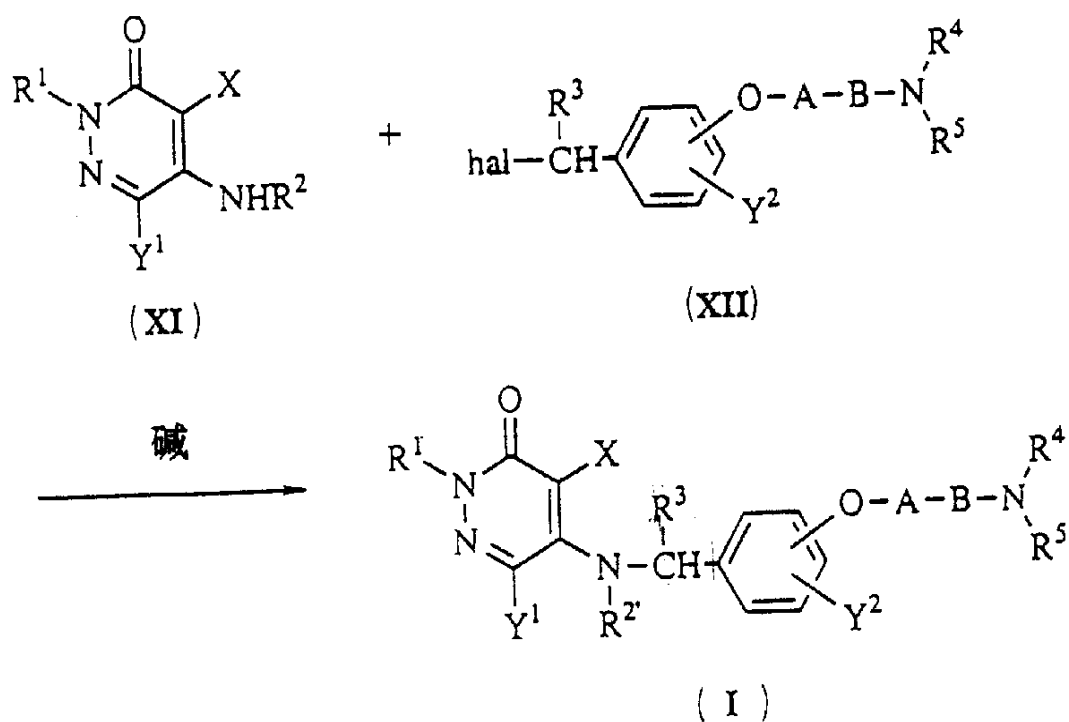
其中 $R^{2'}$ 是一个 C_{1-4} 烷基, 且 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X, Y^1, Y^2, A, B$ 和 hal 的定义同上。

反应式(6)说明了一种由本发明的结构式(I)所示的化合物之一的结构式(I-e)所示的 R^2 是氢原子的化合物与结构式为 $R^{2'}-hal$ 的卤代烷在碱存在下反应以制备本发明的化合物中 R^2 是一个 C_{1-4} 烷基的化合物的方法。

通常可用的有机溶剂有以二甲基甲酰胺为例的酰胺型溶剂, 以四氢呋喃或乙醚为例的醚型溶剂, 以 n -己烷, 苯或甲苯为例的质子惰性有机溶剂。并且可使用, 以氢化钠为例的金属氢化物, n -丁基锂, 二异丙胺锂或氨基钠作为碱, 以获得良好的结果。

至于反应温度,与碱反应时可用 -78 至 10°C 之间的某温度,而与烷基卤反应时则可用 $-15\sim 70^{\circ}\text{C}$ 之间的某温度。

反应式(7)



其中 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{X}, \text{Y}^1, \text{Y}^2, \text{A}, \text{B}, \text{hal}$ 的定义同上。

反应式(7)说明了一种由在5一位有一个 $-\text{NHR}^2$ 基团的结构式(XI)所示的3(2H)-吡嗪酮与结构式(XII)所示的苄基卤衍生物在碱存在下反应以制备一种本发明的结构式(I)所示的化合物的方法。

该反应的条件可与反应式(6)中所示的相似。

本发明的结构式(I)所示的3(2H)-吡嗪酮或它们的药用盐的用药方式可以是注射制剂(皮下,静脉,肌肉或腹膜内注射制剂),药膏,栓剂,喷剂等非口服形式,或片剂,胶囊,颗粒剂,丸剂,糖浆,液

剂,乳剂或悬浮剂之类的口服形式。

在上述药用组合物的总重中,本发明的化合物的含量约为 0.1—99.5%,以约 0.5—95%为佳。

还可以向本发明的化合物或含本发明化合物的组合物中加入其它药学活性化合物。

按照药用制剂的常用的常规制备方法,可将本发明的化合物配入各种适于服用的制剂中。

即,口服片剂,胶囊,颗粒剂或丸剂的制备可利用蔗糖,乳糖,葡萄糖,淀粉或甘露糖之类的赋形剂;糖浆,阿拉伯胶,明胶,山梨醇,黄蓍胶,甲基纤维素或聚乙烯基吡咯烷酮之类的粘合剂;淀粉,羧甲基纤维素或其钙盐,结晶纤维素粉末或聚乙二醇之类的崩解剂;滑石,硬脂酸镁或钙或二氧化硅之类的光泽剂;或月桂酸钠或甘油之类的润滑剂。

注射剂,溶液,乳液,悬浮剂,糖浆或喷剂的制备可使用水,乙醇,异丙醇,丙二醇,1,3-丁二醇,聚乙二醇之类的溶剂作为有效成分的溶剂;脂肪酸脱水山梨酯,脂肪酸聚氧乙烯脱水山梨酯,脂肪酸聚氧乙烯酯,氢化蓖麻油的聚氧乙烯醚或卵磷脂之类的表面活性剂;羧甲基纤维素的钠盐,甲基纤维素等纤维素衍生物,或黄蓍胶或阿拉伯胶等天然胶之类的悬浮剂;对羟基苯甲酸酯,benzalkonium chloride 或山梨酸盐之类的防腐剂。

同样,可利用聚乙二醇,羊毛脂或椰子脂等来制备栓剂。

实施本发明的最佳方式

实施例(参比例,制备实施例,制剂实施例和测试例)

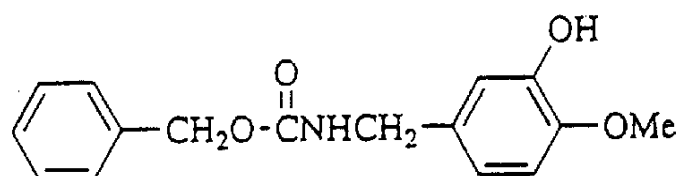
现在,用实施例(包括参比例,制备实施例,制剂实施例和测试例)进一步详细说明本发明。但是必须理解,本发明决不仅限于这些特定的实施例。在参比例,制备实施例或表 II 中,标记“NMR”和“MS”分别表示“核磁共振谱”和“质谱”。除非另作说明,NMR 均在

氘代氯仿中测定。

在表 II 的 MS 数据中,只给出理论峰值或典型的碎片峰值。

参比例 1

N-苄氧羰基-3-羟基-4-甲氧基苄胺



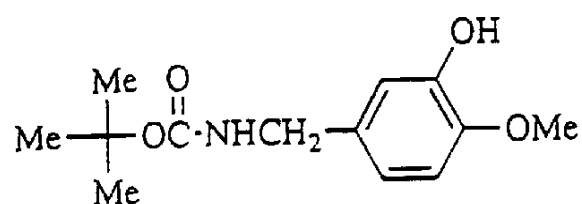
将 150g 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛, 93.2g 氢氧化钠, 99g 硫酸羟基胺, 600ml 乙醇和 1500ml 水组成的混合物边搅拌边加热回流 30 分钟, 然后冷却至 40℃。然后, 加入 93.2g 氢氧化钠, 在 30 分钟内加入 180g 阮内合金(Raney alloy)。搅拌混合物一小时。滤出不溶物并用 100ml 乙醇和 200ml 水洗涤。合并滤液和洗液, 在其中加入 53.6g 氢氧化钠。然后, 在冰冷却下滴加 186g 苄氧羰基氯。搅拌混合物 4 小时。向此反应液中加入盐酸直至 pH 变为 1-2, 并用乙酸乙酯抽提。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。所得残留物在乙醚中重结晶, 得 95.11g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.34(s, 5H), 6.79(s, 3H), 5.78(s, 1H), 5.12(br. s, 2H), 4.25(d, 2H), 3.84(s, 3H)。

MS(m/z): 287(M⁺), 196, 152, 137, 91(100%)。

参比例 2

t-丁氧羰基-3-羟基-4-甲氧基苄胺

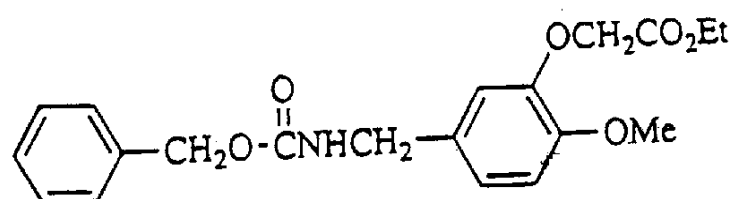


将 150g 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛, 91g 氢氧化钠, 89g 硫酸羟胺, 500ml 乙醇和 1300ml 水组成的混合物边搅拌边加热回流 1 小时, 然后冷却至 40℃。然后, 加入 91g 氢氧化钠, 并在内部温度为 30—50℃ 下逐步加入 150g 阮内合金(Raney alloy)。搅拌混合物一小时。滤出不溶物并用 150ml 乙醇和 150ml 水洗涤。合并滤液和洗液, 并在冷却下以浓盐酸中和直至 pH 变为 8。然后, 向其中加入 1L 乙腈, 并用 1 小时的时间, 在常温下滴加 215g 碳酸二-t-丁酯。搅拌混合物过夜。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。所得残留物用硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 苯=1:5), 得 125g 上述化合物, 为油状物。

NMR δ : 6.54-6.85(m, 3H), 6.14-6.47(bs, 1H), 4.92-5.34(m, 1H), 4.09(d, 2H), 3.25(s, 3H), 1.44(s, 9H).
MS(m/z): 153(M⁺-100), 137(100%).

参比例 3

N-苄氧基羰基-3-乙氧基羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺



将 20g N-苄氧羰基-3-羟基-4-甲氧基苄胺, 17.43g 溴乙酸乙酯, 14.43g 碳酸钾和 200ml 2-丁酮组成的混合物搅拌加热回流过夜。将混合物冷却至常温。然后, 滤去无机物, 减压蒸馏滤液。用氯仿抽提所得残留物, 用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。所得残留物在乙醚/n-己烷中重结晶, 得 17.83g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.33(s, 5H), 6.85(s, 3H), 5.12(s, 2H), 4.63(s, 2H), 4.26(d, 2H), 4.25(q, 2H), 3.84(s, 3H), 1.26(t, 3H).

MS(m/z): 373(M⁺), 282, 239(100%), 210, 164, 136, 91.

以相同方式制备以下化合物。

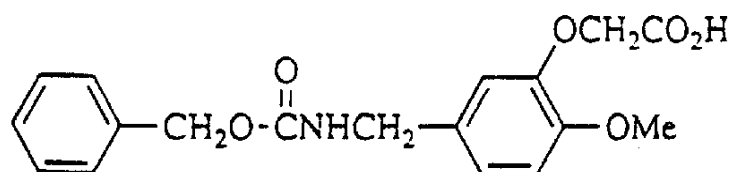
N-苄氧羰基-3-乙氧基羰基丙氧基-4-甲氧基苄胺。

NMR δ : 7.25-7.55(m, 5H), 6.72-7.06(m, 3H), 5.14(s, 2H), 4.71-4.52(m, 10H), 1.90-2.80(m, 4H), 1.24(t, 3H).

N-苄氧羰基-3-乙氧基羰基戊氧基-4-甲氧基苄胺。

参比例 4

N-苄氧羰基-3-羧甲氧基-4-甲氧基苄胺。



将 23.56g N-苄氧羰基-3-乙氧基羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 7.29g 氢氧化钠, 300ml 甲醇和 30ml 水组成的混合物在 60℃ 搅拌 1

小时。加入盐酸中和反应液，减压蒸干溶剂。向所得残留物中加入稀盐酸，然后以氯仿抽提混合物。用水和饱和氯化钠水溶液洗涤有机层并用无水硫酸钠干燥。蒸干溶剂。所得残留物在乙醚/n-己烷中重结晶，得 21.55g 上述化合物，为白色晶体。

NMR δ : 7.34(s, 5H), 6.84(s, 3H), 5.13(s, 3H), 4.62(s, 2H), 4.25(d, 2H), 3.83(s, 3H).

MS(m/z): 345(M⁺), 254, 210(100%), 91.

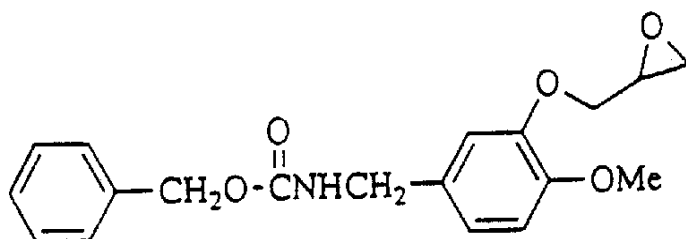
以相同方式制备以下化合物。

N-苄氧羰基-3-羧基丙氧基-4-甲氧基苄胺。

N-苄氧羰基-3-羧基戊氧基-4-甲氧基苄胺。

参比例 5

N-苄氧羰基-3-(2,3-环氧丙氧基)-4-甲氧基苄胺



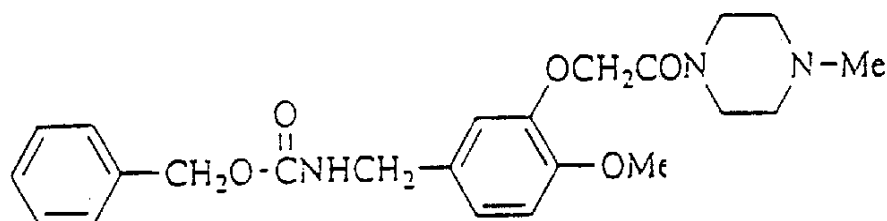
将 2g N-苄氧羰基-3-羟基-4-甲氧基苄胺, 20ml 二甲基甲酰胺, 1.4g 碳酸钾, 和 1.4g 表溴醇组成的混合物在 60℃ 搅拌过夜。减压蒸干溶剂后, 以乙酸乙酯抽提反应混合物。依次以碳酸钾水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤所得的有机层, 然后用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂, 得 2.6g 上述的化合物, 为油状物。

NMR δ : 7.32(s, 5H), 6.81(s, 3H), 5.0-5.5(m, 3H), 3.9-4.6(m, 7H), 3.8(s, 3H).

MS(m/z): 343(M⁺), 252, 208, 19(100%).

参比例 6

N-苄氧羰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺



将 5g N-苄氧羰基-3-羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 1.67g 三乙胺和 40ml 四氢呋喃组成的混合物用冰冷却, 并向其中滴加溶于 10ml 四氢呋喃的 1.79g 氯甲酸乙酯。搅拌该混合物 2 小时。然后, 向反应液中加入溶于 10ml 四氢呋喃中的 1.65g 甲基哌嗪, 常温搅拌混合物 4.5 小时。滤去沉淀, 减压蒸馏滤液。向所得残留物中加入水, 以氯仿抽提混合物。以水和饱和氯化钠水溶液洗涤提取液并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。残留物在乙酸乙酯/乙醚/n-己烷中重结晶, 得 3.53g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.25(s, 5H), 6.78(s, 3H), 5.03(s, 3H), 4.62(s, 2H), 4.23(d, 2H), 3.78(s, 3H), 3.40-3.72(m, 4H), 2.11-2.60(m, 7H)
MS(m/z): 427(M⁺), 292, 235, 141, 91(100%).

以相同方式制备以下化合物。

N-苄氧羰基-3-[4-(3-吡啶甲基)-哌嗪-1-基]羧基甲氧基

基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 504(M⁺), 92(100%)

N-苄氧羰基-3-(4-苄基哌嗪-1-基)-羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺

NMRδ: 7.15-7.43(m, 10H), 6.7-6.92(m, 3H), 4.85-5.24(m, 3H), 4.62(s, 2H), 4.22(d, 2H), 3.4-3.96(m, 9H), 2.25-2.7(m, 4H).

N-苄氧羰基-3-[4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基]羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺

NMRδ: 6.60-7.50(m, 12H), 5.0-5.5(m, 3H), 4.62(s, 2H), 4.22(d, 2H), 3.22-3.95(m, 9H), 2.2-2.7(m, 4H).

N-苄氧羰基-3-[4-(3-吡啶甲基)-哌嗪-1-基]羧基丙氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 532(M⁺), 92(100%).

N-苄氧羰基-3-(4-苄基哌嗪-1-基)羧基丙氧基-4-甲氧基苄胺

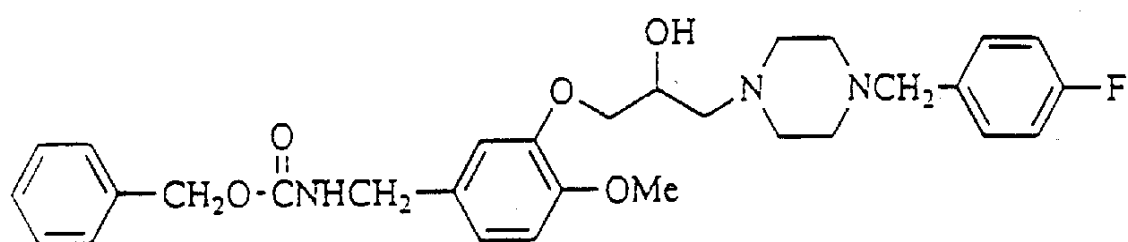
NMRδ: 7.0-7.40(m, 10H), 6.60-6.90(m, 3H), 5.50-5.51(m, 3H), 3.22-4.37(m, 13H), 2.0-2.68(m, 8H).

N-苄氧羰基-3-(4-苄基哌嗪-1-基)羧基戊基氧基-4-甲氧基苄胺

NMR δ : 7.0-7.35(m, 10H), 6.60-6.80(m, 3H), 5.0-5.50(m, 3H), 3.20-4.32(m, 13H), 1.1-2.48(m, 12H).

参比例 7

N-苄氧羰基-3-〔4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基〕- β -羟基丙基氧]-4-甲氧基苄胺



将 2.4g N-苄氧羰基-3-(2,3-环氧丙氧基)-4-甲氧基苄胺, 30ml 乙醇和 1.4g 4-氟苄基哌嗪组成的混合物搅拌加热回流过夜。将混合物冷却至常温后减压浓缩反应液并以氯仿抽提。有机层以碳酸钾水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后,减压蒸干溶剂。以硅胶柱层析纯化所得残留物(乙酸乙酯:甲醇=19:1),得 2.6g 上述化合物。

NMR δ : 6.75-7.42(m, 12H), 5.0-5.5(m, 3H), 4.26(d, 2H), 3.82-4.10(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.20-3.60(m, 3H), 2.20-2.85(m, 10H).

MS(m/z): 537(M⁺), 207(100%), 109.

以相同方式制备以下化合物。

N-苄氧羰基-3-〔4-(2-噻啉甲基)-哌嗪-1-基〕- β -羟基丙基氧]-4-甲氧基苄胺

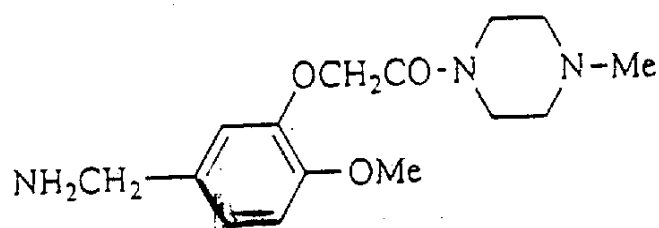
NMR δ : 7.03-8.12(m, 11H), 6.60-6.87(m, 3H), 5.30-5.70(m, 1H),
5.05(s, 2H), 3.22-4.37(m, 11H), 2.22-2.80(m, 10H).

N-苄氧羰基-3-[(4-(4-氨基苄基)-哌嗪-1-基)- β -羟基
丙氧基]-4-甲氧基苄胺

NMR δ : 6.45-7.41(m, 12H), 5.40-6.78(m, 1H), 5.04(s, 2H),
3.50-4.38(m, 11H), 3.30(s, 2H), 2.10-2.80(m, 8H).

参比例 8

3-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺



将 3.26g N-苄氧羰基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 0.5g 5% 钯碳和 70ml 乙醇组成的混合物先在 60℃, 在氢气氛中搅拌 6 小时, 再在常温下搅拌过夜。滤去钯碳, 减压蒸干滤液, 得 2.45g 上述化合物, 为浅棕色油状物。

NMR δ : 6.88(s, 3H), 4.74(s, 2H), 3.50-4.10(m, 9H), 2.29-2.58(m, 7H), 1.65(s, 2H).

MS(m/z): 293(M⁺), 152, 299, 70(100%).

以相同方式制备以下化合物。

3-[4-(3-吡啶基甲基)-哌嗪-1-基]羧基甲氧基-4-甲

氧基苄胺

MS(m/z): 370(M⁺), 92(100%).

3-(4-苄基哌嗪-1-基)-羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 369(M⁺), 91(100%).

3-[4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 387(M⁺), 109(100%).

3-[4-(3-吡啶基甲基)-哌嗪-1-基]羰基丙氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 398(M⁺), 92(100%).

3-(4-甲基哌嗪-1-基)羰基丙氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 321(M⁺), 99(100%).

3-(4-苄基哌嗪-1-基)羰基丙氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 397(M⁺), 91(100%).

3-[4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基]-1-氧代-2-甲基乙氧基]-4-甲氧基苄胺

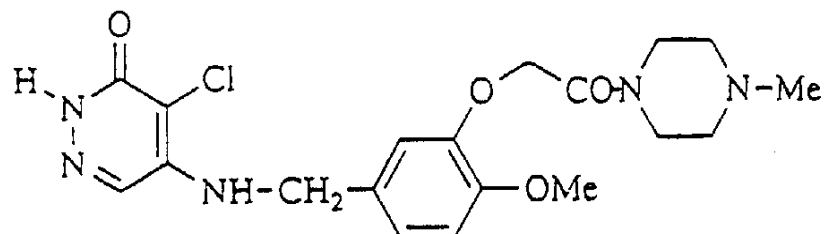
MS(m/z): 401(M⁺), 109(100%).

3-(4-苄基哌嗪-1-基)羧基戊氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 425(M⁺), 91(100%).

制备实施例 1

4-氯-5-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮



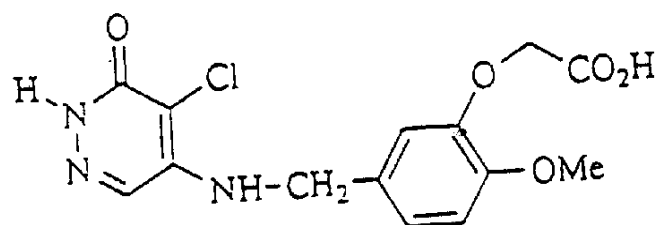
将 1.16g 3-(4-甲基哌嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 0.5g 4,5-二氯-3(2H)-吡嗪酮, 0.46g 三乙胺, 10ml 乙醇和 10ml 水组成的混合物搅拌加热回流过夜。减压蒸干溶剂, 向残留物中加入碳酸钾水溶液。以氯仿抽提混合物。抽提液以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。以硅胶柱层析纯化所得残留物, 并在氯仿/乙醚中重结晶, 得 0.61g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 12.66(br. s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.78(s, 3H), 5.43(t, 1H), 4.68(s, 2H), 4.39(d, 2H), 3.77(s, 3H), 3.30-3.75(m, 4H), 2.0-2.60(m, 7H).

MS(m/z): 421(M⁺), 386, 140, 99, 70(100%).

参比例 9

4-氯-5-[3-(羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基)-3(2H)-吡嗪酮
 啉酮

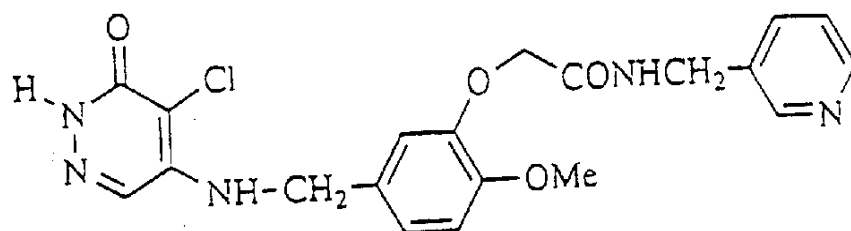


将 0.3g 4-氯-5-[3-(4-甲基吡嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮, 2.0g 氢氧化钾, 10ml 乙醇和 2ml 水组成的混合物搅拌加热回流过夜。以盐酸水溶液中和该反应溶液。然后, 减压蒸干溶剂, 向残留物中加入水, 以氯仿抽提混合物。提取液以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂, 得 212mg 上述化合物, 为白色固体。

MS(m/z): 281($M^+ - \text{CHCO}_2\text{H}$), 246, 209, 159, 145(100%), 116.

制备实施例 2

4-氯-5-[3-(3-吡啶基甲基氨基羧基甲氧基)-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮



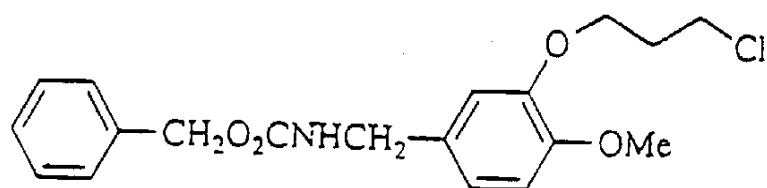
将 200mg 4-氯-5-[3-羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮, 65mg 三乙胺和 10ml N,N-二甲基甲酰胺组成的混合物以冰冷却, 并加入 88mg 氯甲酸异丁酯。在此温度下将混合物搅拌 1 小时, 然后加入 140mg 3-吡啶甲基胺。将混合物在常温下搅拌过夜。然后, 减压蒸干溶剂, 向残留物中加入水。以氯仿抽提混合物。提取液以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。以硅胶柱层析纯化残留物(洗脱液: 氯仿/甲醇=9/1)得 129mg 上述化合物, 为白色固体。

NMR δ : 8.35-8.58(m, 2H), 7.81-8.33(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.45-7.60(m, 2H), 6.88(s, 3H), 6.40-6.80(m, 1H), 4.31-4.62(m, 6H), 3.75(s, 3H).

MS(m/z): 429(M⁺), 394, 298, 137, 121, 107, 92(100%).

参比例 10

N-苄氧羰基-3-(3-氯丙氧基)-4-甲氧基苄胺



将 20g N-苄氧羰基-3-羟基-4-甲氧基苄胺, 14.43g 碳酸钾, 16.44g 溴氯丙烷和 200ml 2-丁酮组成的混合物搅拌加热回流 16 小时。将混合物冷却至常温。然后, 滤去无机物, 减压蒸馏滤液。以氯仿抽提残留物, 有机层以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。然后在二乙醚/n-己烷中重结晶残留物, 得 23.19g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.21(s, 5H), 6.71(s, 3H), 5.04(s, 3H), 4.20(d, 2H), 4.02(t, 2H), 3.75(s, 3H), 3.67(t, 2H), 1.94-2.47(m, 2H).

MS(m/z): 363(M⁺), 316, 273(100%), 228, 152, 137, 125, 91.

以相同方式制备以下化合物。

N-苄氧羰基-3-(2-氯乙氧基)-4-甲氧基苄胺

N-苄氧羰基-3-(2-二乙基氨基乙氧基)-4-甲氧基苄胺

参比例 11

N-苄氧羰基-3-[3-(4-甲酰基哌嗪-1-基)丙氧基]-4-甲氧基苄胺



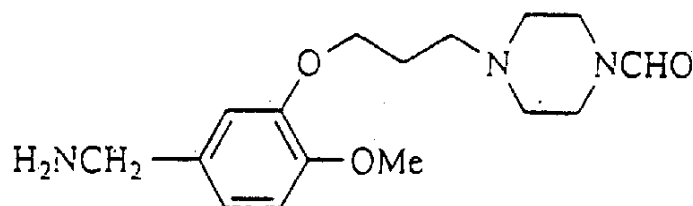
—甲氧基苄胺

N—苄氧羰基—3—[3—(4—甲基哌嗪—1—基)—丙氧基]—4—

—甲氧基苄胺

参比例 12

3—[3—(4—甲酰基哌嗪—1—基)—丙氧基]—4—甲氧基苄胺



将 30.4g N—苄氧羰基—3—[3—(4—甲基哌嗪—1—基)丙氧基]—4—甲氧基苄胺, 3.1g 5% 的钯碳和 300ml 乙醇组成的混合物在 60℃, 在氢气氛下搅拌 9 小时。滤去钯碳, 然后减压蒸干滤液, 得 17.99g 上述化合物, 为浅棕色油状物。

NMR δ : 8.03(s, 1H), 6.86(s, 3H), 4.11(t, 2H), 3.84(s, 3H),

3.25-3.71(m, 4H), 2.30-2.82(m, 4H), 1.82-2.30(m, 4H).

MS(m/z): 307(M⁺), 292, 246, 171, 155, 125, 99(100%).

以相同方式制备以下化合物。

3—(2—二乙基氨基乙氧基)—4—甲氧基苄胺

3—(3—二乙基氨基丙氧基)—4—甲氧基苄胺

3—[2—(4—苄基哌嗪—1—基)乙氧基]—4—甲氧基苄基哌嗪

3—[2—{4—(4—氯苄基)—哌嗪—1—基}乙氧基]—4—甲氧基苄胺

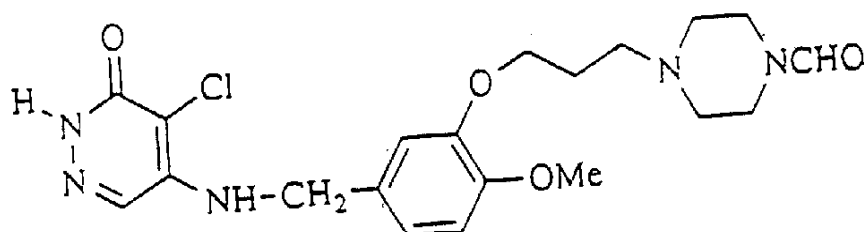
3-[2-{4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基}乙氧基]-4-甲氧基苄胺

3-[3-(4-苄基哌嗪-1-基)丙氧基]-4-甲氧基苄胺

3-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基]-4-甲氧基苄胺

制备实施例 3

4-氯-5-[3-{3-(4-甲酰基哌嗪-1-基)丙氧基}-4-甲氧基苄基氨基]-3(2H)-哒嗪酮(化合物 No. 50)



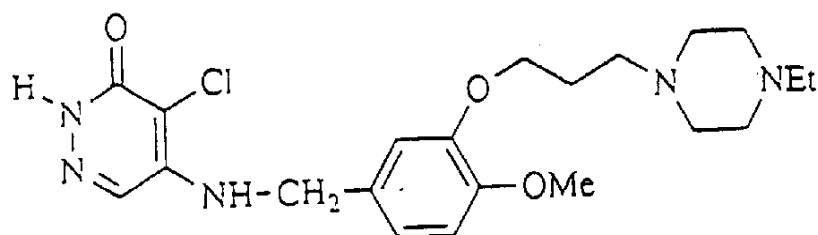
将 11.58g 3-[3-(4-甲酰基哌嗪-1-基)丙氧基]-4-甲氧基苄胺, 5.0g 4,5-二氯-3(2H)-哒嗪酮, 4.6g 三乙胺, 50ml n-丙醇和 50ml 水组成的混合物搅拌加热回流 14 小时。减压蒸干溶剂, 向残留物中加入碳酸钾水溶液。以氯仿抽提混合物。有机层以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。以硅胶柱层析纯化所得残留物, 得 6.21g 上述化合物, 为浅黄白色固体。

NMR δ : 12.49(br. s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.65(s, 1H), 6.88(s, 3H), 5.37(t, 1H), 4.51(d, 2H), 4.08(t, 2H), 3.87(s, 3H), 3.19-3.74(m, 4H), 2.30-2.84(m, 6H), 1.76-2.30(m, 2H).

制备实施例 4

4-氯-5-[3-{3-(4-乙基哌嗪-1-基)丙氧基}-4-甲氧基苄基氨基]-3(2H)-哒嗪酮

基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮



将 4-氯-5-[3-{3-(4-甲酰基吡嗪-1-基)丙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮, 0.62g 氢氧化钾, 7ml 乙醇和 7ml 水组成的混合物搅拌加热回流 3.5 小时, 然后加入 0.32g 碳酸钾和 570mg 溴代乙烷。混合物在 60℃ 被搅拌 4 小时。减压蒸干溶剂, 向残留物中加入水。以氯仿抽提混合物。提取液以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。以硅胶柱层析纯化所得残留物, 得 0.50g 上述化合物, 为浅棕色固体。

NMR δ : 7.65(s, 1H), 6.89(s, 3H), 5.41(collapsed, 1H), 4.50(d, 2H), 4.08(t, 2H), 3.87(s, 3H), 1.73-3.10(m, 14H), 1.08(t, 3H).

MS(m/z): 435(M^+), 365, 343, 206, 127(100%), 99.

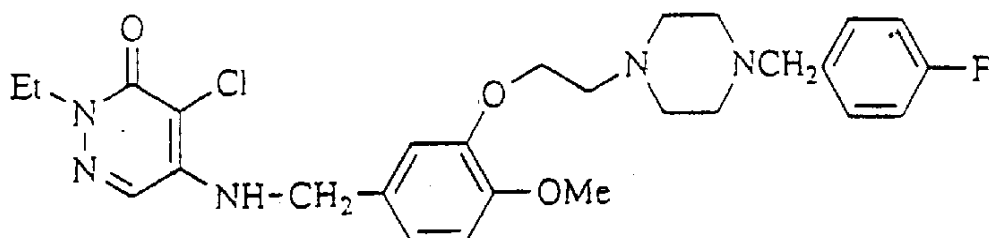
以相同方式制备以下化合物。

4-氯-5-[3-{3-(4-(4-氟苄基)吡嗪-1-基)丙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮

MS(M/e): 515(M^+), 109(100%).

制备实施例 5

2-乙基-4-氯-5-[3-{2-(4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基)-乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮



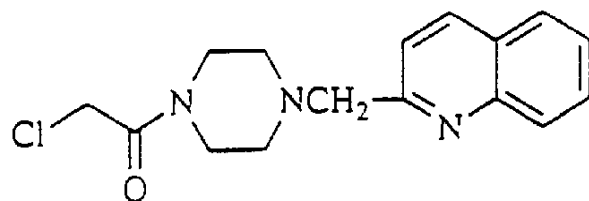
将 500mg 4-氯-5-[3-{2-(4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基)-乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮, 130mg 溴代乙烷, 190mg 碳酸钾和 10ml 2-丁酮组成的混合物搅拌加热回流 5 小时。滤去有机物, 然后减压蒸干溶剂。在所得残留物中加水, 用氯仿抽提混合物。抽提液以水和饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 蒸干溶剂。所得残留物以硅胶柱层析纯化(洗脱液: 氯仿/乙醇=19/1), 得 429mg 上述化合物, 为无色透明粘稠物。

NMR δ : 7.47(s, 1H), 7.00-7.31(m, 4H), 6.88(s, 3H),
5.20(t, 1H), 4.46(d, 2H), 4.14(t, 2H), 4.12(q, 2H),
3.85(s, 3H), 3.47(s, 2H), 2.73(t, 2H), 2.21-3.05(m, 10H),
1.32(t, 3H).

MS(m/z) : 574(M⁺), 493, 273, 221, 192(100%), 164, 111, 84.

参比实施例 13

1-氯乙酰基-4-(2-噻啉基甲基)-哌嗪



含有 600mg N-喹啉基甲基哌嗪和 20ml 干四氢呋喃的溶液被冷却至 -60°C , 用 10 分钟时间向其中滴加由 330mg 乙酰氯和 5ml 干四氢呋喃组成的混合溶液。将该混合物在 -60°C 搅拌 1 小时, 并加入 10ml 水。将该混合物在常温下搅拌 20 分钟。减压蒸馏该反应溶液并以氯仿抽提。有机层以碳酸钾水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 减压蒸干溶剂, 得 750mg 上述化合物, 为油状物。

NMR δ : 7.32-8.20(m, 6H), 4.01(s, 2H), 3.20-3.90(m, 6H), 2.30-2.74(m, 4H).

MS(m/z): 143(M^+ -160)

以相同方式制备以下化合物。

1-氯乙酰基-4-(4-氯苄基)-哌嗪

MS(m/z): 286(M^+), 125(100%).

1-氯乙酰基-4-[1-(4-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑基]哌嗪

NMR δ : 6.66-7.40(m, 8H), 5.44(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.04-3.60(m, 4H), 2.24-2.66(m, 4H).

1-氯乙酰基-4-苄基哌嗪

MS(m/z) : 252(M^+), 91(100%).

1-氯乙酰基-4-苄基哌啶

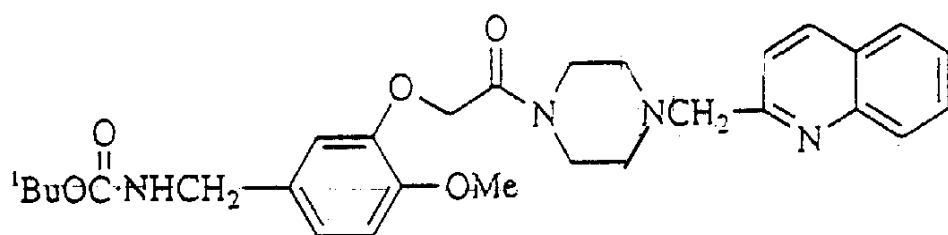
MS(m/z): 251(M^+), 91(100%).

1-氯乙酰基-4-(t-丁氧羰基氨基苄基)-哌啶

MS(m/z): 368(M^+), 150(100%).

参比例 14

N-t-丁氧羰基-3-[4-(2-喹啉基甲基哌啶)-1-基]羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺



由 660mg t-丁基氧羰基-3-羟基-4-甲氧基苄基胺, 10ml 二甲基甲酰胺, 510mg 碳酸钾和 750mg 1-氯乙酰-4-(2-喹啉基甲基)-哌啶组成的混合物边搅拌边在 80℃ 加热过夜。滤去不溶物, 然后减压蒸馏反应液并以氯仿抽提。抽提液以碳酸钾水溶液洗涤并以硅胶柱层析(乙酸乙酯: 甲醇=19:1)纯化得 1.2g 前述已鉴定的混合物的油状物。

NMR δ : 7.32-8.03(m, 6H), 6.63-6.93(m, 3H), 5.15-5.50(m, 1H), 4.64(s, 2H), 4.16(d, 2H), 3.38-3.93(m, 9H), 2.30-2.73(m, 4H), 1.43(s, 9H).

MS(m/z): 520(M^+), 144(100%).

以相同方式制备以下化合物。

N-t-丁氧羰基-3-[4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 503(M^+), 125(100%).

N-t-丁氧羰基-3-[4-{1-(4-氯苄基)-2-甲基苯并咪唑基}-哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

NMR δ 6.10-7.35(m, 11H), 5.45(s, 2H), 4.80-5.17(m, 1H), 4.10(s, 2H), 4.15(d, 2H), 3.76(s, 3H), 3.70(s, 12H), 3.26-3.65(m, 4H), 2.27-2.65(m, 4H).

N-t-丁氧羰基-3-(4-苄基哌啶-1-基)羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

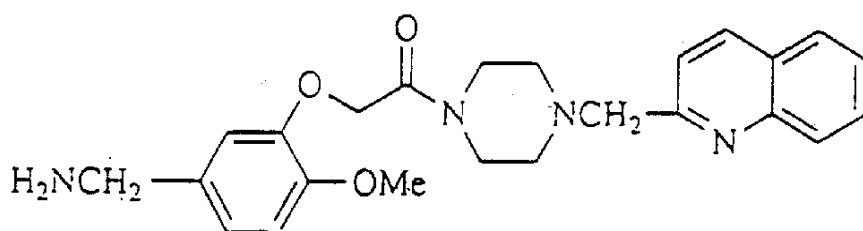
MS(m/z): 468(M^+), 91(100%).

N-t-丁氧羰基-3-[4-t-丁氧羰基氨基苄基哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 585(M^+), 150(100%).

参比例 15

3-[4-(2-喹啉基甲基)-哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺



将 1.3g t-丁氧羰基-3-[4-(2-喹啉基甲基)-哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 14ml 氯仿和 2.8g 三氟乙酸组成的混合物在常温下搅拌 1 天。向该反应液中加入 50ml 氯仿和 50ml 0.5N 的盐酸, 反萃取该混合物。以氢氧化钠水溶液调节水相层的 pH 至 12 并以氯仿抽提。有机层以碳酸钾水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 减压蒸干溶剂, 得 850mg 上述化合物, 为油状物。

NMR δ : 7.39-8.20(m, 6H), 6.72-7.0(m, 3H), 4.7(s, 2H), 3.40-4.00(m, 11H), 2.32-2.70(m, 4H), 2.05(br. s, 2H).

MS(m/z): 420(M^+), 143(100%).

以相同方式制备以下化合物。

3-[4-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 403(M^+), 125(100%)

3-[3-{4-(4-氟苄基)-哌嗪-1-基}-2,2-二甲基丙氧基]-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 429(M⁺), 109(100%).

3-(4-苄基哌嗪-1-基)羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

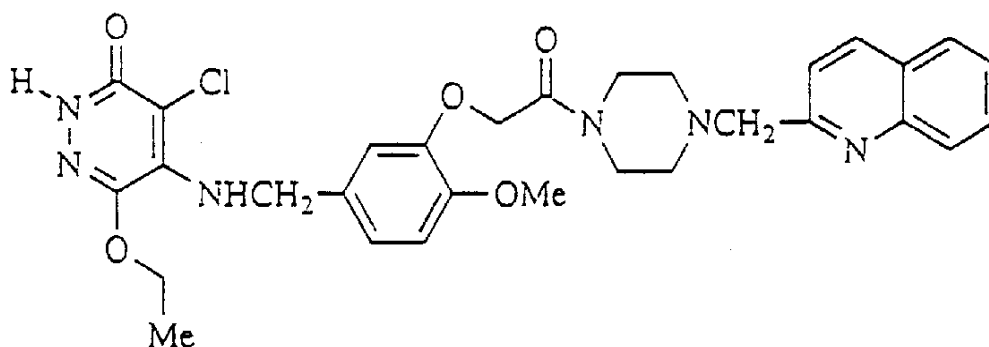
MS(m/z): 368(M⁺), 91(100%).

3-[4-{1-(4-氟苄基)-2-苯并咪唑基甲基}-哌嗪-1-基]-羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺

MS(m/z): 517(M⁺), 109(100%).

制备实施例 6

4-氯-5-[3-{4-(2-喹啉基甲基)-哌嗪-1-基}-羰基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-6-乙氧基-3(2H)-吡嗪酮



将 2.4g 3-[4-(2-喹啉基甲基)哌嗪-1-基]羰基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 1g 4,5-二氯-6-乙氧基-3(2H)-吡嗪酮, 580mg 三乙胺, 10ml 丙醇和 10ml 水组成的混合物加热搅拌下回流过夜。减压蒸去溶剂, 以氯仿抽提残留物。有机层以碳酸钾水溶液洗

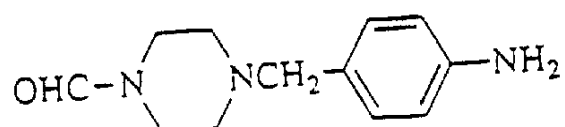
涤并用无水硫酸钠干燥。所得残留物以硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯: 甲醇=6:1 至氯仿: 甲醇=12:1), 然后在二乙醚中结晶, 得 1.5g 上述混合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.40-8.28(m, 6H), 6.72-7.05(m, 3H), 4.62-5.40(m, 5H), 3.48-4.50(m, 11H), 2.32-2.70(m, 4H), 1.31(t, 3H).

MS(m/z): 592(M^+), 143(100%).

参比例 16

1-甲酰基-4-(4-氨基苄基)-哌嗪



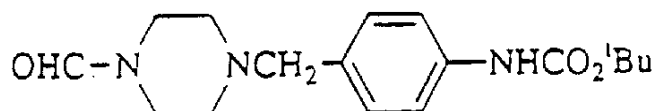
将 9g 1-甲酰基-4-(4-硝基苄基)哌嗪, 180ml 甲醇和 14.6g 六水合氯化镍组成的混合物在冰浴中冷却, 向其中缓慢地加入 4.6g 硼氢化钠。将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟再在常温下搅拌 30 分钟。减压蒸出该反应液, 加入 200ml 10% 的盐酸溶解残留物并以 28% 的氨水调节至 pH10。然后, 以乙酸乙酯抽提该混合物。抽提液以饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 减压蒸出溶剂。用二乙醚重结晶, 得 8.0g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.82(s, 1H), 6.97(d, 2H), 6.47(d, 2H), 3.01-3.91(m, 8H), 2.11-2.48(m, 4H).

MS(m/z): 263(M^+), 218(100%).

参比例 17

1-甲酰基-4-(4-t-丁氧羰基氨基苄基)-哌嗪



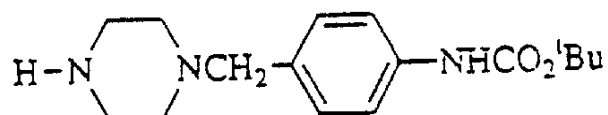
将 4g 1-甲酰基-4-氨基苄基哌嗪, 50ml 甲苯和 4.8g 碳酸二 t-丁酯组成的化合物加热回流 5 小时。减压浓缩反应液, 以硅胶柱层析纯化残留物(乙酸乙酯: 甲醇=9:1)并用二乙醚重结晶, 得 5.1g 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 7.87(s, 1H), 6.97-7.42(m, 5H), 3.15-3.65(m, 6H), 2.15-2.57(m, 4H), 1.45 s, 9H).

MS(m/z): 319(M), 106(100%).

参比例 18

1-(4-t-丁氧羰基氨基苄基)哌嗪



将 4g 1-甲酰基-4-(t-丁氧羰基氨基苄基)哌嗪溶于 50ml 甲醇中, 向其中加入由 1.5g 氢氧化钠溶于 10ml 水中形成的水溶液。在

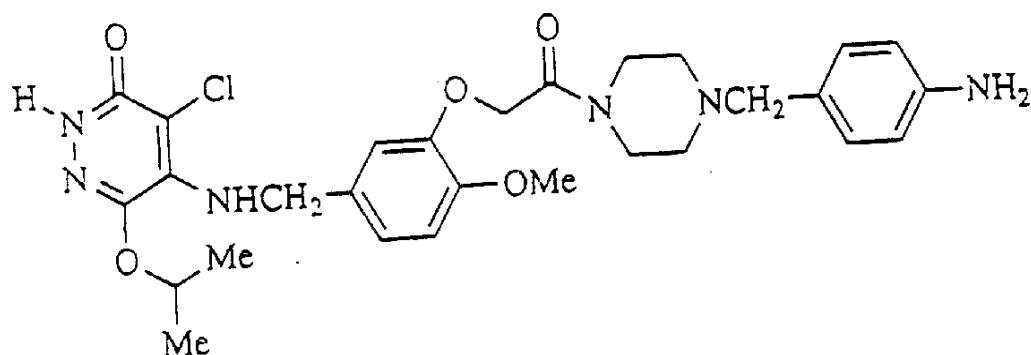
60℃加热混合物 5 小时。减压浓缩反应液后以氯仿抽提。有机层以碳酸钾水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后,减压蒸出溶剂。以硅胶柱层析纯化残留物(氯仿:甲醇=5:1)并用二乙醚重结晶,得 3.2g 上述化合物,为白色晶体。

NMR δ : 7.0-7.7(m, 5H), 3.38(s, 2H), 2.60-3.12(m, 4H), 1.90-2.60(m, 5H), 1.50(s, 9H).

MS(m/z): 291(M^+), 206, 106(100%).

制备实施例 7

4-氯-5-[3-(4-(4-氨基苄基)哌嗪-1-基)羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-6-异丙氧基-3(2H)-吡嗪酮



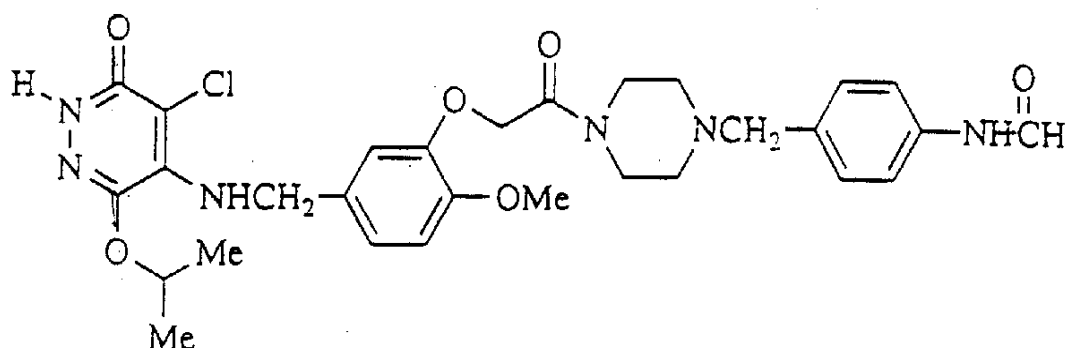
由 1.6g 3-[4-(4-氨基苄基)哌嗪-1-基]羧基甲氧基-4-甲氧基苄胺, 770mg 4,5-二氯-6-异丙氧基-3(2H)-吡嗪酮, 460mg 三甲胺和 20ml 甲醇组成的混合物加热搅拌回流 2 天。减压蒸出溶剂,以氯仿抽提残留物。有机层以碳酸钾水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后,蒸出溶剂。以硅胶柱层析纯化残留物(乙酸乙酯:甲醇=9:1 然后氯仿:甲醇=15:1)并用二乙醚结晶,得 1.6g 上述化合物,为白色晶体。

NMR δ : 6.55-7.15(m, 7H), 4.45-5.33(m, 6H), 3.13-3.88(m, 11H), 2.13-2.58(m, 4H), 1.28(d, 6H).

MS(m/z): 465(M^+ -106), 430, 106(100%).

制备实施例 8

4-氯-5-[3-{4-(4-N-乙酰基苄基)哌嗪-1-基}-羧基甲氧基-4-甲氧基苄基氨基]-6-异丙氧基-3(2H)-哒嗪酮



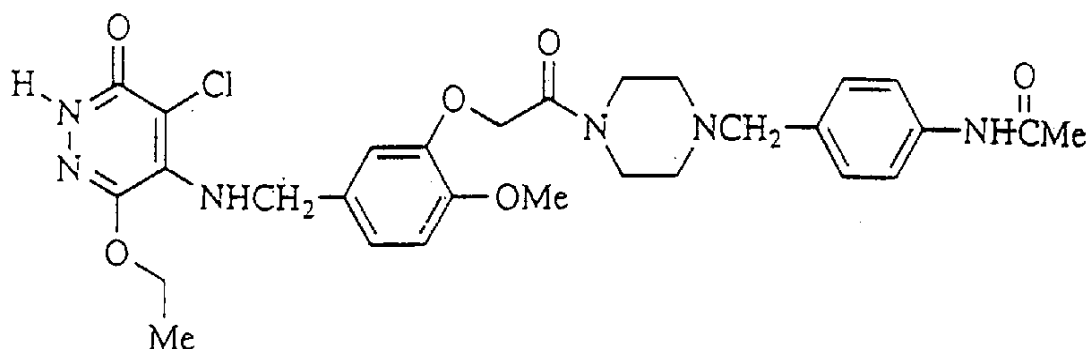
将 400mg 4-氯-5-[3-(4-氨基苄基)哌嗪-1-基]羧基甲氧基-4-甲氧基苄基氨基]-6-异丙氧基-3(2H)-哒嗪酮溶于 3ml 甲酸苯酯中。将该溶液在常温下搅拌过夜。减压蒸馏该反应液。然后,以硅胶柱层析纯化所得残留物(氯仿:甲醇=9:1)并用二乙醚结晶,得 380mg 上述化合物,为白色晶体。

NMR δ : 11.75(br. s, 1H), 8.2-8.85(m, 2H), 6.75-7.62(m, 7H), 4.58-5.30(m, 6H), 3.77(s, 3H), 3.20-3.75(m, 6H), 2.05-2.60(m, 4H), 1.27(d, 6H).

MS(m/z): 464(M^+ -134), 137(100%).

制备实施例 9

4-氯-5-[3-{4-(4-N-乙酰氨基苄基)哌嗪-1-基}羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-6-异丙氧基-3(2H)-吡嗪酮



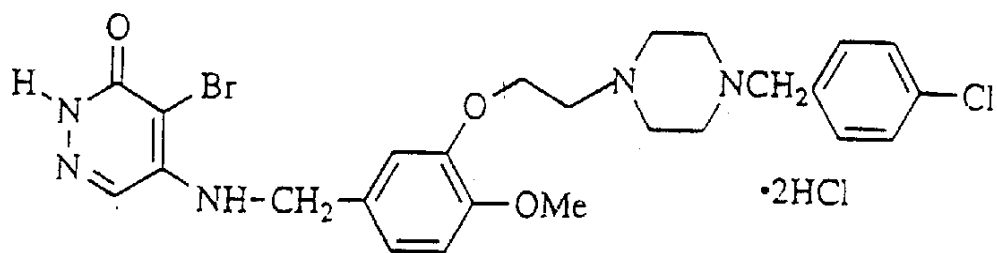
将 400mg 4-氯-5-[3-(4-氨基苄基)哌嗪-1-基]羧基甲氧基-4-甲氧基苄氨基]-6-异丙氧基-3(2H)-吡嗪酮溶于 400ml 吡啶中, 并加入 220mg 乙酸酐。将该溶液在常温下搅拌 2 小时。减压蒸出溶剂, 并以氯仿抽提残留物。有机层以碳酸钾水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥。然后, 减压蒸出溶剂。以硅胶柱层析纯化所得残留物(氯仿: 甲醇=9:1)并用二乙醚结晶, 得 340mg 上述化合物, 为白色晶体。

NMR δ : 11.84(br. s, 1H), 8.24(br. s, 1H), 6.63-7.52(m, 8H), 4.52-5.30(m, 6H), 3.30-3.92(m, 9H), 2.0-2.62(m, 7H), 1.25(d, 6H).

MS(m/z): 613($M^+ + H$), 466.

制备实施例 10

4-溴-5-[3-{2-(4-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基)-乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮盐酸盐(化合物 No. 7)

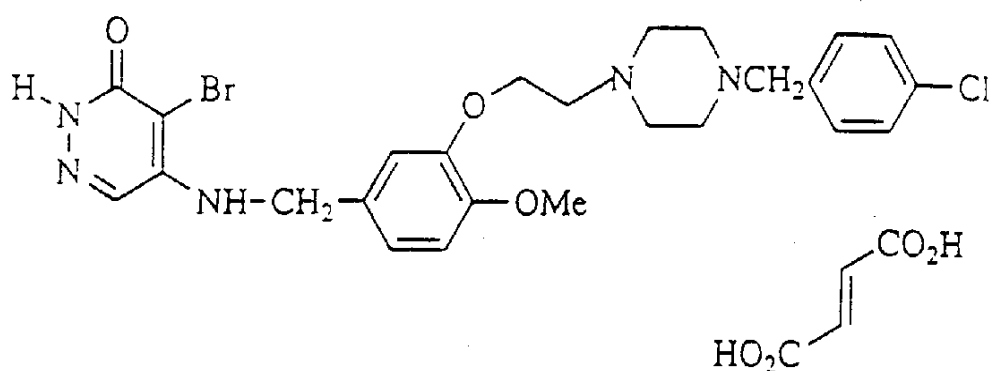


将 10% 盐酸甲醇加至由 440mg 4-溴-5-[3-{2-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-哒嗪酮和 5ml 氯仿组成的混合溶液,直至 pH 变为 2 至 3,在常温下搅拌该混合物 2 小时。向反应液中加入二乙醚使其结晶,得 465mg 上述化合物,为熔点为 176-183℃ 的白色晶体。

MS(m/z): 562 ($M^+ - 2HCl$), 482, 238, 223 (100%), 203, 125, 91.

制备实施例 11

4-溴-5-[3-{2-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-哒嗪酮富马酸盐(化合物 No. 8)

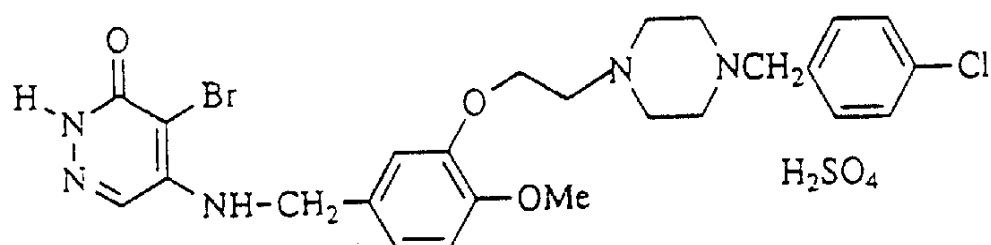


将 163mg 4-溴-5-[3-{2-(4-(4-氯苄基)-哌嗪-1-基)-乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-哒嗪酮, 33mg 富马酸和 4ml 氯仿组成的混合物在常温下搅拌 3 小时。向反应液中加入二乙醚使其结晶, 得 120mg 上述化合物, 为熔点为 178-185°C 的白色晶体。

MS(m/z): 562 ($M^+ - (CHCO_2H)_2$), 482, 237, 223, 125 (100%), 91.

制备实施例 12

4-溴-5-[3-{2-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-哒嗪酮硫酸盐(化合物 No. 9)



将 700mg 4-溴-5-[3-{2-(4-(4-氯苄基)哌嗪-1-基)

乙氧基}-4-甲氧基苄氨基]-3(2H)-吡嗪酮, 5ml 甲醇, 5ml 氯仿和 140mg 硫酸组成的混合物常温搅拌 3 小时, 减压蒸出溶剂, 所得的残留物用异丙醚/乙醚结晶, 得 800mg 上述化合物, 为熔点为 158—162°C 的白色晶体。

MS(m/z): 482 ($M^+ - Br - H_2SO_4$), 238, 223 (100%), 125

将根据以上制备实施例制得的化合物列于表 II。至于这些化合物的结构, 应参见表 I 中所示的化合物编号。表 II 右侧末栏所示为所用的制备实施例号。

表 I

化合物 No.	熔点 (°C)	MS(m/z)	实施例号
1	Solid	424(M ⁺ -HCl), 100(100%)	10
2	Solid	414(M ⁺ -HCl), 100(100%)	10
3	193-196	425(M ⁺ -HCl), 86(100%)	10
4	170-180	483(M ⁺ -2HCl), 91(100%)	10
5	179-186	527(M ⁺ -2HCl), 190(100%)	10
6	128-135	527(M ⁺ -Q35), 203(100%)	11
7	176-183	See Example 10	10
8	178-185	See Example 11	11
9	158-162	See Example 12	12
10	159-163	517(M ⁺ -2HCl), 125(100%)	10
11	179-184	517(M ⁺ -H ₂ SO ₄), 125(100%)	12
12	170-173	517(M ⁺ -Q35), 125(100%)	11
13	180-187	545(M ⁺ -2HCl), 207(100%)	10
14	184-188	545(M ⁺ -Q35), 109(100%)	11
15	178-185	501(M ⁺ -2HCl), 221(100%)	10
16	217-221	501(M ⁺ -Q35), 109(100%)	11
17	157-162	573(M ⁺ -2HCl), 221(100%)	10
18	62-70	438(M ⁺ -HCl), 86(100%)	10
19	78-89	428(M ⁺ -HCl), 86(100%)	10
20	159-168	421(M ⁺ -2HCl), 113(100%)	10
21	Solid	435(M ⁺ -2HCl), 127(100%)	10
22	173-177	541(M ⁺ -2HCl), 91(100%)	10
23	175-180	569(M ⁺ -2HCl), 91(100%)	10
24	201-205	542(M ⁺ -2HCl), 91(100%)	10
25	164-167	531(M ⁺ -2HCl), 91(100%)	10
26	Solid	515(M ⁺ -2HCl), 109(100%)	10
27	169-172	543(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	11
28	163-171	557(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	11
29	Solid	576(M ⁺ -2HCl), 125(100%)	10
30	98-120	565(M ⁺ -2HCl), 206(100%)	10
31	143-148	429(M ⁺ -HCl), 92(100%)	10
32	170-180	421(M ⁺ -HCl), 140(100%)	10

化合物 No.	熔点 (°C)	MS(m/z)	实施例号
33	161-178	465(M ⁺ -HCl), 140(100%)	10
34	181-188	542(M ⁺ -2HCl), 92(100%)	10
35	182-190	498(M ⁺ -2HCl), 134(100%)	10
36	110-116	497(M ⁺ -Q36), 91(100%)	11
37	177-180	497(M ⁺ -HCl), 91(100%)	10
38	110-122	541(M ⁺ -Q36), 91(100%)	11
39	112-124	515(M ⁺ -Q36), 109(100%)	11
40	184-187	515(M ⁺ -HCl), 109(100%)	10
41	82- 86	543(M ⁺ -Q36), 234(100%)	11
42	88- 91	557(M ⁺ -Q35), 522(100%)	11
43	105-112	559(M ⁺ -Q36), 109(100%)	11
44	174-178	559(M ⁺ -HCl), 109(100%)	10
45	165-173	526(M ⁺ -HCl), 92(100%)	10
46	162-168	449(M ⁺ -HCl), 169(100%)	10
47	136-138	525(M ⁺ -HCl), 91(100%)	10
48	130-133	569(M ⁺ -HCl), 91(100%)	10
49	130-135	553(M ⁺ -HCl), 91(100%)	10
50	134-135	515(M ⁺ -44-Q35), 109(100%)	10
51	133-137		10
52	128-129	529(M ⁺ -Q35), 109(100%)	10
53	134-135	531(M ⁺ -2Q35), 207(100%)	10
54	175-179	497(M ⁺ -2Q35), 91(100%)	10
55	195-196	515(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	10
56	126-129	557(M ⁺ -Q35), 109(100%)	10
57	142-144	543(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	10
58	121-125	564(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	10
59	108-110	548(M ⁺ -2Q35), 143(100%)	10
60	126-128	646(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	10
61	113-117	548(M ⁺ -Q35), 143(100%)	10
62	98-103	496(M ⁺), 91(100%)	1
63	112-115	482(M ⁺ -Q35), 91(100%)	10
64	166-171	558(M ⁺ -1-Q35), 109(100%)	10
65	162-163	545(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	10

化合物 No.	熔点 (°C)	MS(m/z)	实施例号
66	174-175	541(M ⁺ -Q35), 91(100%)	10
67	104-107	592(M ⁺ -Q36), 143(100%)	10
68	108-110	573(M ⁺ -Q35), 109(100%)	10
69	98-100	601(M ⁺ -Q35), 109(100%)	10
70	184-186	559(M ⁺ -2Q35), 109(100%)	10
71	118-119	592(M ⁺ -2Q35), 143(100%)	10
72	130-132	690(M ⁺ +1-2Q35), 109(100%)	10
73	106-109	691(M ⁺ +1-Q35), 109(100%)	10
74	80- 83	540(M ⁺)	6
75	105-108	526(M ⁺ -Q35), 91(100%)	10
76	102-103	573(M ⁺ -Q35), 109(100%)	10
77	94- 96	615(M ⁺ +1-2Q35), 106(100%)	10
78	87- 89	465(M ⁺ -106), 106(100%)	7
79	118-121	599(M ⁺ +1-Q35), 106(100%)	10
80	121-123	613(M ⁺ +1-Q35), 106(100%)	10

实施例 1(片剂)

化合物 No. 39	10g
乳糖	20g
淀粉	4g
糊剂用淀粉	1g
硬脂酸镁	0.1g
羟甲基纤维素钙	7g
总计	42.1g

用常用方法将上述组分混合并配制成每片含 50mg 活性成分的糖衣片剂。

制剂实施例 2(胶囊)

化合物 No. 43	10g
乳糖	20g
微晶纤维素	10g
硬脂酸镁	1g
总计	41g

用常用方法将上述组分混合并装入胶囊以得到每粒含 50mg 活性成分的胶囊。

制剂实施例 3(软胶囊)

化合物 No. 7	10g
玉米油	35g
总计	45g

以常用方法混合并配制上述成分以得到软胶囊。

制剂实施例 4(软膏)

化合物 No. 25	1.0g
橄榄油	20g
白凡士林	79g
总计	100g

以常用方法混合上述成分以得到浓度为 1% 的软膏。

制剂实施例 5(悬浮喷剂)

(A) 化合物 No. 37	0.25%
肉豆蔻酸异丙酯	0.10%
乙醇	26.40%
(B) 60—40% 的 1,2—二氯四氯乙烷和 1—氯五氯乙烷的混合物	73.25%

混合上述组合物(A)。将所得的溶液混合物装入一个带阀的容器中,由阀门喷嘴注入推进剂至表压约为 $2.46-2.81\text{Kg/cm}^2$, 以得到一种悬浮喷剂。

测试实施例

I 支气管扩张作用

1. 体外测试

药物:

将测试样品药溶于 100% 的二甲基亚砷(DMSO, Wako Junyaku)稀释待用。白细胞三烯 D_4 (LTD_4 , Ultrafine) 和异丙基肾上腺素(Sigma)用蒸馏水稀释。将消炎痛(Indomethacin)(Indo, Sigma)溶于 100% 的乙醇(Komune Kagaku)中。将氨茶碱(AP, Sigma), 二盐酸组胺(Wako Junyaku)溶于蒸馏水中。浴中 DMSO 和

EtOH 的终浓分别不高于 0.25% v/v 和 0.1% v/v。

方法 1:1:

将一个 300—450g 的豚鼠放血,并取出气管。去除脂肪和结缔组织后,将其切割成 2—3 条螺旋形带条,每条宽 2mm 并带有 4 条平滑肌组织。将每一如此制得的样品悬浮于 37℃ 的通以 95%O₂+5% CO₂ 的含有改进型 Tyrode 溶液的 8ml 有机浴中,并施以 1g 的负荷。借助于一台等渗转换仪(Nihon Kohden, TD-112S)利用钢笔记录仪(Yokogawa Hokushin Electric, type 3066)记录肌肉的松弛。

改进型 Tyrode 溶液的组成如下(mM):

NaCl 137, KCl 2.7, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.0, NaHCO₃ 20, NaH₂PO₄ 0.32, 葡萄糖 11。

令样品静置 50—60 分钟,以二盐酸组胺(100μM)令其收缩。反应稳定之后,清洗样品并静置 20—30 分钟。加入消炎痛(5μM),培养 30 分钟后,加入 LTD₄(30μM)令样品收缩。反应稳定后,以累积方式加入待测样品药物。最后,加入 AP(1mM)以获得最大程度的松弛反应。以利用 AP 获得的松弛为 100%,以相对于它的松弛百分比表示结果,并测定可获得 50%松弛效果的浓度(EC₅₀, μM)。AP 被用作参比药物。结果列于表 III-1。

表 III -1

待测化合物 No.	EC ₅₀ (μM)	待测化合物 No.	EC ₅₀ (μM)
4	1.7	36	0.32
5	0.42	39	0.16
7	0.49	43	0.40
13	0.45	47	0.77
15	0.48	48	0.95
17	3.3	49	1.1
22	0.39	51	6.1
23	1.3	53	3.1
24	2.0	54	2.4
25	0.47	55	7.3
26	0.75	64	0.32
27	4.0	66	0.18
30	2.6	67	0.17
31	6.9	76	0.69
34	3.8		
35	6.6	氨茶碱	178

方法 1—2:

使用与方法 1—1 相同的测试方法。样品静置 60—90 分钟后再加入 $1\mu\text{M}$ 的异丙基肾上腺素令其松弛。清洗样品,每隔 30—40 分钟重复此操作,直到获得稳定的松弛反应。然后,以累积方式施用待测样品药物令样品松弛。最后,加入 1mM 的 AP 以获取最大程度的松弛反应。以利用 AP 获得的松弛为 100%,以相对于它的松弛百分比表示结果,并测定可获得 50% 松弛效果的浓度 (EC_{50} , μM)。将浴中 DMSO 的终浓调节为 0.2v/v%。AP 被用作参比药物。结果列于表 III—2。

Table III-2

Test Compound No.	EC ₅₀ (μM)	Test Compound No.	EC ₅₀ (μM)
16	0.34	66	0.067
24	0.98	67	0.041
26	0.91	69	0.43
36	0.24	71	0.25
39	0.17	73	0.49
43	0.28	74	0.046
47	0.54	75	0.40
48	0.21	76	0.04
51	0.097	77	0.057
54	0.3	78	0.014
61	0.31	79	0.041
62	0.05	80	0.039
64	0.061		
65	0.36	氨茶碱	37

(2)体内测试

被动致敏的豚鼠体内由内生 SRS-A 介导的过敏性支气管收缩效应

在试验前 1—2 天,给雄性豚鼠(350—450g)静脉(i. v.)注射 0.125ml 鼠的抗-EA(卵白蛋白)血清(Capple Laboratories)使其被动致敏。利用改进型 Konzett 和 Rossler 法(Arch. Exp. Path. Pharmac., 195, 71, 1940)测定由内生 SRS-A 介导的抗原诱导型支气管收缩。腹内注射氨基甲酸乙酯(urethane)(1.5g/kg)麻醉致敏豚鼠。在其右侧颈静脉插入导管施用所有药剂并通过气管导管记录总的肺耐受性。利用一台小型动物呼吸器(Shinano, Model SN-480-7),设定冲程容量为 4.5ml,速度为 50 次呼吸/分钟,对豚鼠进行人工呼吸。利用一台与气管导管上的一支 T 形管相连的压力转换仪(Nihon kohden, Model TP-602T)测定肺耐受性的变化。夹住气管以获得最大百分比的支气管收缩。外科准备之后,EA 免疫试验(0.2mg/kg)之前,先用消炎痛(2mg/kg, 10min),新安替根(pyrilamine)(2mg/kg, 6min),和异丙基肾上腺素(0.1mg/kg, 5min)对动物进行预处理。所有待测化合物均在 EA 免疫试验前 2 小时口服给药。测定支气管收缩抑制(%)如下:抑制(%)=(1.0-%测试中的最大支气管收缩/%参比的最大支气管收缩)×100。最大支气管收缩为 62±6%(平均值±标准误差;n=6),测试动物的数量为 5—6。

表 III-3 所列的是待测化合物剂量为 30mg/kg 的抑制比。

表Ⅲ-3

待测化合物 No.	抑制 %
7	59
8	32
25	59
26	36
36	41
37	54
39	63
43	62
47	37
64	26
67	29
74	30
77	65
78	54
80	30

II 抗过敏作用

使用³H—新安替根的结合试验(组胺 H₁ 受体—结合试验)

根据 Chang 等的方法(J. Neurochem., 32, 1653(1979))进行此测试。将氚标记的新安替根加入牛小脑和 50mM 磷酸缓冲液(pH7.5)形成的悬浮液中,该混合物在 25℃ 静置 30 分钟。然后,通过一张玻璃纤维滤纸快速抽滤该混合物,并测定滤纸上的放射活性。通过以下方程式计算 10μM 的化合物浓度的抗 H₁—受体抑制比。抑制比(%)={1-(有药物存在时的结合量-非特异结合量)/(总结合量-非特异结合量)}×100,其中总结合量是没有待测化合物时的³H—新安替根—结合放射活性。非特异结合量是有 10μM triprolisine 存在是的³H—新安替根—结合放射活性。结果列于表 IV。

表 IV

待测化合物 No.	抑制 %	待测化合物 No.	抑制 %
7	56.1	24	89.2
8	56.5	25	94.4
17	55.8	26	92.6
22	86.6	29	93.6
23	92.2	30	90.5

III 抗血小板凝聚作用

老鼠体内的抗血小板凝聚作用

由雄性日本白鼠(重 1.8—2.5kg)的腹动脉将血液采入含有 1/10 体积的 3.8% 柠檬酸钠的注射器中。常温离心(200×g)所得血浆

7 分钟得到富含血小板的血浆 (PRP)。而且, 离心 ($2000 \times g$) 残留物 10 分钟得到低血小板含量血浆 (PPP)。用 PPP 将 PRP 稀释至 $300,000/\text{mm}^3$; 以进行测试。将 PRP 和 PPP 放在比色杯中, 调节透光率的测试范围, 对 PRP 为 0%, 对 PPP 为 100%。然后, 将待测样品药物溶于 100% 的二甲基亚砷 (DMSO) 中并加入 PRP (DMSO 的终浓度为 0.25%)。37°C, 900rpm 转动培养 2 分钟后, 加入一种凝聚剂以记录凝聚曲线。以参比样品中 50% 的凝聚被抑制时的浓度 ($\text{IC}_{50}: \mu\text{M}$) 来表示待测药物的抗血小板凝聚作用。凝聚剂 ADP 的用量为导致最大凝聚的最小浓度 (5—10 μM)。用 NBS HEMA TRACER 601 进行血小板凝聚测定。结果列于表 V。

表 V

待测化合物 No.	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$	待测化合物 No.	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
4	5.2	25	5.1
5	4.1	36	1.6
6	3.9	38	1.2
7	5.4	39	1.4
8	5.5	43	2.2
13	2.9	47	5.7
14	3.5	48	4.0
15	4.5	51	1.1
16	5.2	64	0.39
22	2.1	67	0.4
23	4.6		

工业实用性

由以上结果可见,本发明化合物具有优良的支气管扩张活性,抗过敏活性和抗血小板凝聚活性。本发明化合物即使在口服时仍表现出很强的药理学活性。所以,它们可用作支气管哮喘,过敏性鼻炎,荨麻疹和高烧(hey fever)等急性过敏性疾病,风湿性关节炎和 spinal an-thritis 等各种炎性疾病,心绞痛和心肌梗塞等局部缺血疾病,和各种血栓疾病的预防和治疗性药物。