

1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物的合成研究

王博艺, 彭莞祺, 齐珍珠, 张静怡*

郑州师范学院, 化学化工学院, 河南 郑州

收稿日期: 2023年5月15日; 录用日期: 2023年7月7日; 发布日期: 2023年7月17日

摘要

哌嗪及其衍生物是药物化学中常见的一类氮杂环, 如帕博西尼、洛美沙星、替马沙星等小分子药物中均含有哌嗪环。本文在氮气保护下, 以二氯甲烷为溶剂, 三乙胺为碱, 将2-甲基哌嗪与酰氯类化合物进行酰化反应得到了多种多样的1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物; 其次, 通过哌嗪上氮原子的选择性保护、酰化、脱保护等方法得到了1,4-二不同酰基取代的2-甲基哌嗪类衍生物。

关键词

2-甲基哌嗪, 酰氯, 亲核取代, 合成

Synthesis of 1,4-Diacyl-2-Methylpiperazine Derivatives

Boyi Wang, Wanqi Peng, Zhenzhu Qi, Jingyi Zhang*

College of Chemistry and Chemical Engineering, Zhengzhou Normal University, Zhengzhou Henan

Received: May 15th, 2023; accepted: Jul. 7th, 2023; published: Jul. 17th, 2023

Abstract

Piperazine and its derivatives are a common class of nitrogen-containing heterocycles in medicinal chemistry. Small molecule drugs such as Pazopanib, Lomefloxacin, and Temafloxacin all contain piperazine ring. In this article, various 1,4-diacyl-2-methylpiperazine derivatives were obtained through acylation reactions between 2-methylpiperazine and acyl chloride in the presence of N₂ and using triethylamine as a base in DCM. Furthermore, 1,4-different diacyl substituted 2-methylpiperazine derivatives were obtained through selective N-protection, acylation,

*通讯作者。

and deprotection of 2-methylpiperazine.

Keywords

2-Methylpiperazine, Acyl Chloride, Acylation, Synthesis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

哌嗪及其衍生物是重要的医药中间体，它们可用于生产帕博西尼[1]、洛美沙星[2]、替马沙星[3]等。根据文献报道，以哌啉或哌嗪环为碱性中心，可以有效地降低药物分子的脂溶性(clogP)，阻碍药物分子与 hERG 钾通道的疏水相互作用[4]；除此之外，研究发现在药物中的哌嗪基团的 2 位引入甲基往往可以减小毒副作用，例如侧链为甲基哌嗪的沙星类药物中枢神经毒性明显降低[5]；同时，由于甲基的引入，哌嗪基团增加了手性因素，因此可能会产生一对对映异构体的活性差异。例如，2021 年 FDA 批准上市的索托雷塞(Sotorasib)是以(R)-2-甲基哌嗪为侧链[6]，日本 Sankyo 公司研发的氟喹诺酮类药物卡德沙星(Cadrofloxacin)是以(S)-2-甲基哌嗪为侧链的[7] (图 1)。同时酰胺型哌嗪是一种存在于许多药物中的有多种生理作用的结构片段，如抗丝虫药乙胺嗪(Diethylcarbamazine) [8]、钙通道阻滞剂桂哌齐特(Cinepazide) [9] 等(图 1)。因此，合成出多种多样的 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物具有十分重要的意义。

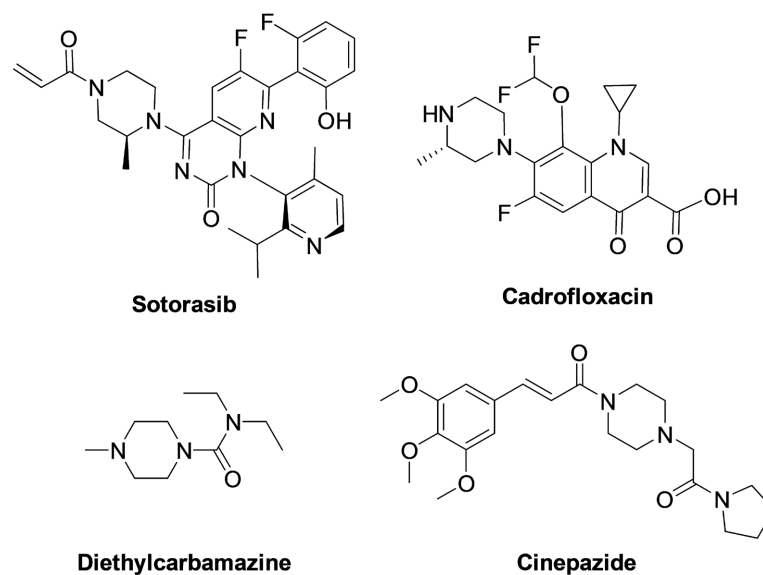


Figure 1. Bioactive piperazine drugs
图 1. 具有生物活性的哌嗪类药物

2-甲基哌嗪和酰氯的酰化反应常被用于 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物的合成。例如 2016 年, Javier 课题组[10]先以 2-甲基哌嗪和位阻较大的酰化试剂为原料, 二氯甲烷(DCM)为溶剂, 吡啶(pyridine)为碱, 经过选择性的 *N*-酰基化合成了 1-酰基-3-甲基哌嗪类衍生物; 在同样的反应条件下, 由上述得到的哌嗪类

化合物和芳基酰氯合成了 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物(如图 2(a))。2021 年, Tao 课题组[11]以 2,5-二甲基哌嗪为原料, DCM 为溶剂, 在双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯(BOP-Cl)和三乙胺(Et₃N)的作用下, 与 4-硝基苯甲酸或苯乙酸进行反应, 得到了 1,4-二酰基-2,5-二甲基哌嗪类衍生物(如图 2(b))。除了上述酰化的方法之外, 2008 年, Aggarwal 课题组[12]以双-*N*-(4-甲基苯磺酰基)二胺和二苯基乙烯基三氟甲烷磺酸盐为原料, 以 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为碱, DCM 为溶剂, 合成了 1,4-二(对甲基苯磺酰基)-2-甲基哌嗪(如图 2(c))。

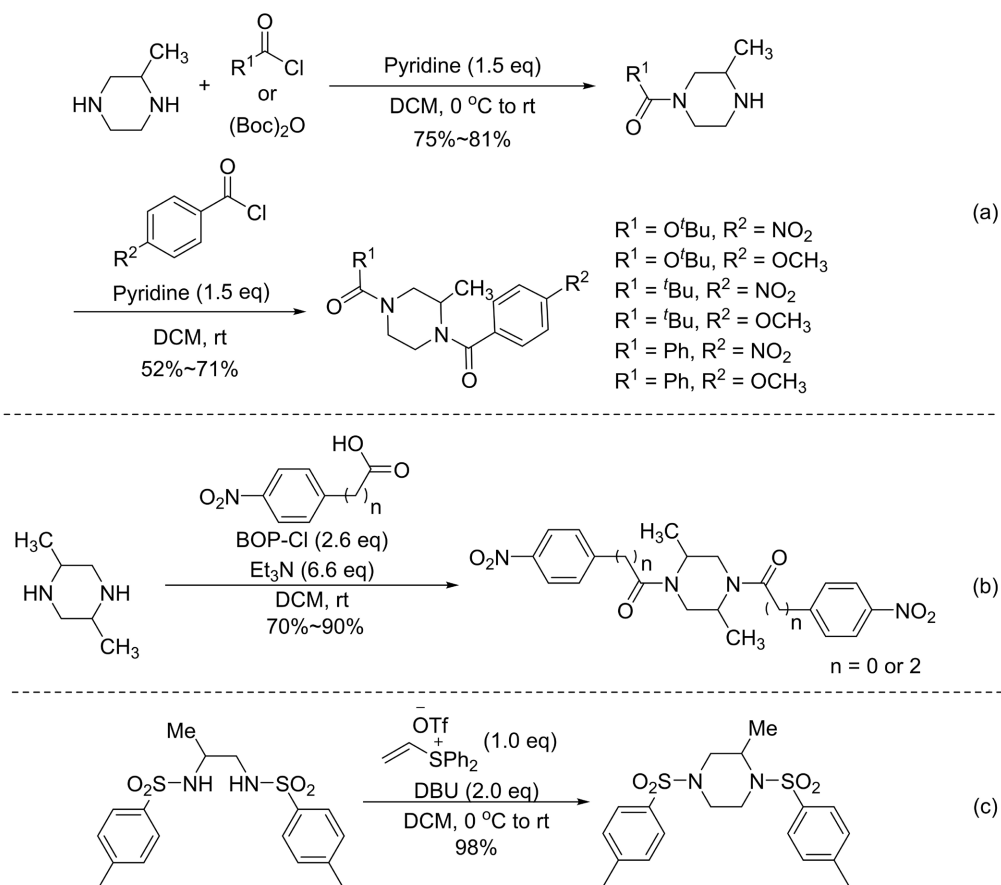


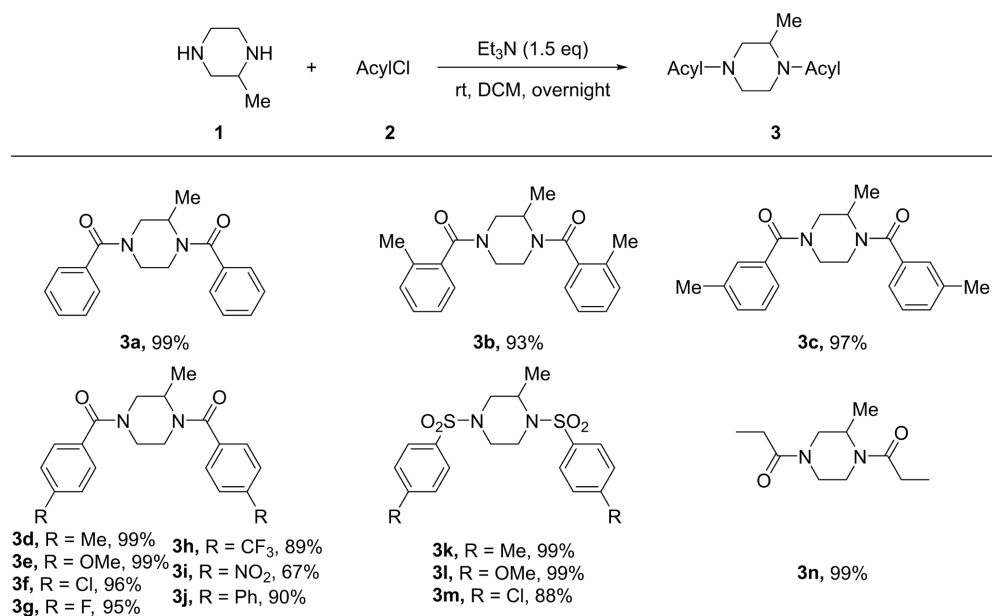
Figure 2. Synthetic routes of 1,4-diacyl-2-methylpiperazine derivatives
 图 2. 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物的合成方法

2. 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪衍生物的合成

2.1. 1,4-二相同酰基-2-甲基哌嗪衍生物的合成

在酰化反应中, 三乙胺(Et₃N)常被用作碱[13] [14] [15]。然而, 由上述文献调研可知, 2-甲基哌嗪和酰氯的酰化反应中, 常见到的碱为吡啶和 DBU, 且得到的 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物种类有限。因此, 我们选取三乙胺为碱, DCM 为溶剂, 通过改变底物酰氯上的取代基, 合成出了多种多样的 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类衍生物。如图 3 所示, 2-甲基哌嗪 **1** 和苯甲酰氯 **2a** 能够以 99% 的分离产率得到亲核取代产物 **3a**。对苯甲酰氯类化合物上甲基的位置进行考察, 发现无论甲基在酰基的邻位、间位, 还是对位均能以 90% 以上的收率分别得到相应的产物 **3b**、**3c**、**3d**。随后, 对苯甲酰氯类化合物对位的取代基进行了考察。底物苯环的对位连接有给电子取代基(-OMe)或拉电子取代基(-Cl, -F, -CF₃, -NO₂), 均能够以良好

到优秀的产率(67~99%)生成产物 **3e~3i**, 并且反应的收率会随着取代基拉电子作用的增强而降低。值得一提的是, 位阻较大的对苯基苯甲酰氯类化合物 **2j** 能够以 90% 的产率得到产物 **3j**。此外, 将苯甲酰氯类化合物换为苯磺酰氯类化合物 **2k~2m**, 该类底物也能够以 88~99% 的产率合成产物 **3k~3m**。最后, 将酰氯类化合物换为活性稍差的丙酸酐 **2n** 能够以 99% 的产率得到产物 **3n**。



^a Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), **2** (2.0 mmol), Et₃N (1.5 mmol), DCM (5 mL), rt, overnight; isolated yields are reported.

Figure 3. Synthesis of 1,4-diacyl-2-methylpiperazine derivatives ^a

图 3. 1,4-二相同酰基-2-甲基哌嗪衍生物的合成 ^a

2.2. 1,4-二不同酰基-2-甲基哌嗪衍生物的合成

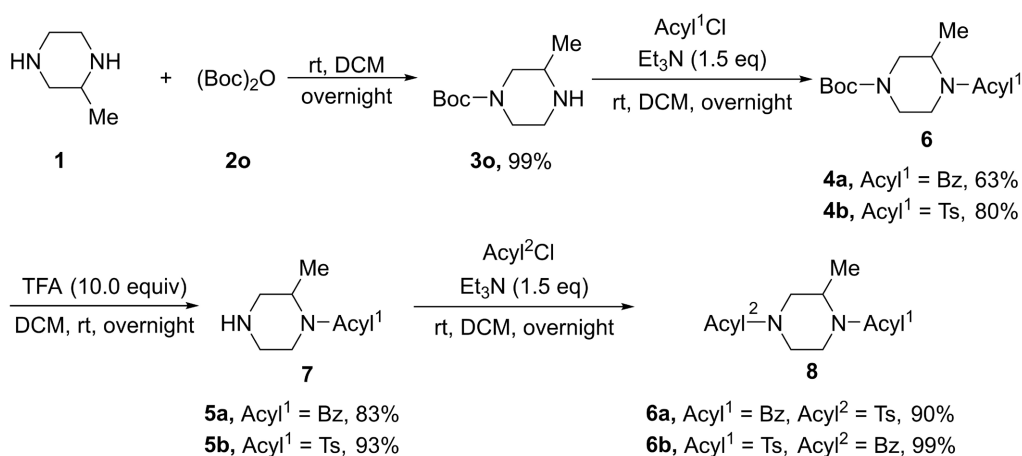


Figure 4. Synthesis of 1,4-different diacyl substituted 2-methylpiperazine derivatives

图 4. 1,4-二不同酰基-2-甲基哌嗪衍生物的合成

接下来, 对该反应的应用进行了一些研究。如图 4 所示, 以化合物 **1a** 和二碳酸二叔丁酯((Boc)₂O)**2o**

为底物, 能够以 99% 的产率合成 *N*-单取代产物 **3o**。**3o** 作为单酰化的产物, 其可与一分子酰氯类化合物发生反应。因此, 我们尝试在合成 1,4-二相同酰基-2-甲基哌嗪衍生物的反应条件下对 **3o** 和苯甲酰氯 **2a** (BzCl)、对甲基苯磺酰氯 **2k** (TsCl) 分别进行反应, 分别以 63% 和 80% 的产率生成产物 **4a** 和 **4b**。**4a** 和 **4b** 在三氟乙酸(TFA)的存在下可脱去 Boc, 分别以 83% 和 93% 的产率生成单酰化产物 **5a** 和 **5b**。最后, 使用酰化条件, 可将 **5a** 和 **5b** 分别与酰氯 **2k**、**2a** 反应, 以 90% 和 99% 的产率得到不同酰基取代的 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类化合物 **6a** 和 **6b**。

3. 实验部分

3.1. 仪器与试剂

反应原料均购自安耐吉、阿拉丁、国药等公司, 所有药品和试剂均为分析纯。红外光谱使用 FTIR-650 傅里叶红外变换光谱仪测定; 质谱使用 Arc-ACQUITY QDA 型高效液相色谱-质谱联用仪(HPLC-MS)测定; 熔点使用 XT4A 型熔点仪测定。

3.2. 实验方法

3.2.1. 化合物 3a~3n 的合成

氮气保护下, 在 50 mL 的反应瓶中依次加入 1.0 mmol 2-甲基哌嗪 **1**, 5.0 mL 二氯甲烷, 1.0 mmol 酰氯类化合物 **2** 和 1.5 mmol 三乙胺, 随后该混合体系在室温条件下反应过夜。反应完毕后, 加入 10 mL 水, 再用二氯甲烷萃取(10 mL × 3), 将有机层合并。将有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 抽滤减压浓缩得到的混合物进行柱层析[V(石油醚):V(乙酸乙酯) = 6:1~2:1]分离提纯得目标产物 **3**。

1,4-dibenzoyl-2-methylpiperazine (**3a**): $R_f = 0.45$ [3:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 152~153 °C; IR (KBr): 3058, 1630, 1429, 1039, 773, 698 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₁₉H₂₀N₂O₂Na]⁺ (M + Na⁺) 331.14, found 331.21。

1,4-bis(*o*-methylbenzoyl)-2-methylpiperazine (**3b**): $R_f = 0.53$ [3:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 181~182 °C; IR (KBr): 3066, 1628, 1425, 1030, 768, 746 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₂₁H₂₄N₂O₂Na]⁺ (M + Na⁺) 359.17, found 359.22。

1,4-bis(*m*-methylbenzoyl)-2-methylpiperazine (**3c**): $R_f = 0.56$ [3:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 149~150 °C; IR (KBr): 2919, 1631, 1433, 1205, 1043, 800 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₂₁H₂₄N₂O₂Na]⁺ (M + Na⁺) 359.17, found 359.24。

1,4-bis(*p*-methylbenzoyl)-2-methylpiperazine (**3d**): $R_f = 0.48$ [3:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 192~193 °C; IR (KBr): 2924, 1630, 1425, 1039, 1018, 822 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₂₁H₂₄N₂O₂Na]⁺ (M + Na⁺) 359.17, found 359.23。

1,4-bis(*p*-phenylbenzoyl)-2-methylpiperazine (**3e**): $R_f = 0.44$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 156~157 °C; IR (KBr): 3074, 1626, 1423, 1259, 1171, 843 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₂₁H₂₅N₂O₄]⁺ (M + H⁺) 369.18, found 369.18。

1,4-bis(*p*-methoxybenzoyl)-2-methylpiperazine (**3f**): $R_f = 0.44$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 156~157 °C; IR (KBr): 2937, 1626, 1423, 1302, 1259, 843 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₂₁H₂₄N₂O₄Na]⁺ (M + Na⁺) 391.16, found 391.22。

1,4-bis(*p*-chlorobenzoyl)-2-methylpiperazine (**3g**): $R_f = 0.47$ [2:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 236~237 °C; IR (KBr): 2931, 1635, 1423, 1147, 849, 756 cm⁻¹; HPLC-MS (ESI) Calcd for [C₁₉H₁₈Cl₂N₂O₂Na]⁺ (M + Na⁺) 399.06, found 399.10。

1,4-bis(*p*-fluorobenzoyl)-2-methylpiperazine (**3h**): $R_f = 0.42$ [3:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 214~215 °C; IR (KBr): 3001, 1628, 1433, 1219, 1038, 852 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 367.12, found 367.17.

1,4-bis(*p*-trifluoromethylbenzoyl)-2-methylpiperazine (**3i**): $R_f = 0.60$ [2:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 202~203 °C; IR (KBr): 3001, 1631, 1523, 1442, 1354, 849 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 467.12, found 467.17.

1,4-bis(*p*-nitrobenzoyl)-2-methylpiperazine (**3j**): $R_f = 0.53$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 240~241 °C; IR (KBr): 3113, 1631, 1523, 1442, 1354, 849 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_6\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 399.13, found 399.20.

1,4-bis(*p*-methylbenzenesulfonyl)-2-methylpiperazine (**3k**): $R_f = 0.36$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 178~179 °C; IR (KBr): 3437, 1464, 1346, 1166, 985, 613 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 431.11, found 431.18.

1,4-bis(*p*-methoxybenzenesulfonyl)-2-methylpiperazine (**3l**): $R_f = 0.45$ [1:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 198~199 °C; IR (KBr): 3423, 1600, 1500, 1344, 1162, 840 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 463.10, found 463.17.

1,4-bis(*p*-chlorobenzenesulfonyl)-2-methylpiperazine (**3m**): $R_f = 0.32$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 201~202 °C; IR (KBr): 1589, 1346, 1477, 1166, 771, 642 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 471.00, found 471.05.

1,4-dipropionyl-2-methylpiperazine (**3n**): 白色固体; m.p. = 81~82 °C; IR (KBr): 2981, 1644, 1427, 1376, 1213, 1043 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 235.14, found 235.17.

3.2.2. 化合物 6a、6b 的合成

在 250 mL 的反应瓶中依次加入 50.0 mmol 2-甲基哌嗪 **1** 和 25.0 mL 二氯甲烷。随后向该混合体系中滴加 50 mL 二碳酸二叔丁酯 **2o** 的二氯甲烷溶液 ($\text{M} = 1 \text{ mol/L}$)，在室温条件下反应过夜。反应完毕后，加入饱和食盐水 (25.0 mL)，再用二氯甲烷萃取 (25 mL \times 3)，将有机层合并。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，抽滤减压浓缩得到目标产物 **3o**。

氮气保护下，在 50 mL 的反应瓶中依次加入 1.0 mmol 1-叔丁氧羰基-3-甲基哌嗪 **3o**，5.0 mL 二氯甲烷，1.0 mmol 酰氯类化合物 **2** 和 1.5 mmol 三乙胺，随后该混合体系在室温条件下反应过夜。反应完毕后，加入 10 mL 水，再用二氯甲烷萃取 (10 mL \times 3)，将有机层合并。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，抽滤减压浓缩得到的混合物进行柱层析 [V(石油醚):V(乙酸乙酯) = 6:1~2:1] 分离提纯得目标产物 **4**。

氮气保护下，在 50 mL 的反应瓶中依次加入 3.0 mmol 1-叔丁氧羰基-3-甲基-4-酰基哌嗪 **4**，3.0 mL 二氯甲烷和 30.0 mmol 三氟乙酸，随后该混合体系在室温条件下反应过夜。反应完毕后，用饱和碳酸氢钠把溶液 pH 调至 7，再用二氯甲烷萃取 (10 mL \times 3)，将有机层合并。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，抽滤减压浓缩得到目标产物 **5**。

氮气保护下，在 50 mL 的反应瓶中依次加入 1.0 mmol 1-酰基-2-甲基哌嗪 **5**，5.0 mL 二氯甲烷，1.0 mmol 酰氯类化合物 **2** 和 1.5 mmol 三乙胺，随后该混合体系在室温条件下反应过夜。反应完毕后，加入 10 mL 水，再用二氯甲烷萃取 (10 mL \times 3)，将有机层合并。将有机相用无水 Na_2SO_4 干燥，抽滤减压浓缩得到的混合物进行柱层析 [V(石油醚):V(乙酸乙酯) = 6:1~2:1] 分离提纯得目标产物 **6**。

1-*tert*-butoxycarbonyl-3-methylpiperazine (**3o**): 淡黄色油状物; IR (KBr): 3436, 1698, 1425, 1171, 1113, 621 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2]^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 201.16, found 201.19.

1-*tert*-butoxycarbonyl-4-benzoyl-3-methylpiperazine (**4a**): $R_f = 0.53$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 85~86 °C; IR (KBr): 1689, 1625, 1600, 1427, 1367, 705 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 327.17, found 327.23.

1-*tert*-butoxycarbonyl-4-*p*-methylbenzenesulfonyl-3-methylpiperazine (**4b**): $R_f = 0.67$ [4:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 113~114 °C; IR (KBr): 1631, 1602, 1492, 1427, 1290, 757 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{SNa}]^+$ ($\text{M} + \text{Na}^+$) 377.15, found 377.22.

1-benzoyl-2-methylpiperazine (**5a**): $R_f = 0.38$ [乙醇]; 白色固体; m.p. = 98~99 °C; IR (KBr): 3280, 1610, 1496, 1432, 1307, 705 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}]^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 205.13, found 205.15.

1-*p*-methylbenzenesulfonyl-2-methylpiperazine (**5b**): $R_f = 0.41$ [乙醇]; 黄色油状物; IR (KBr): 3422, 1349, 1187, 1155, 1122, 722 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 255.12, found 255.14.

1-benzoyl-4-*p*-methylbenzenesulfonyl-2-methylpiperazine (**6a**): $R_f = 0.54$ [2:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 129~130 °C; IR (KBr): 1635, 1596, 1427, 1355, 1170, 689 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 359.14, found 359.22.

1-benzoyl-4-*p*-methylbenzenesulfonyl-3-methylpiperazine (**6b**): $R_f = 0.30$ [2:1 石油醚/乙酸乙酯]; 白色固体; m.p. = 114~115 °C; IR (KBr): 1640, 1424, 1287, 1158, 858, 669 cm^{-1} ; HPLC-MS (ESI) Calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}]^+$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 359.14, found 359.22.

4. 结论

我们报道了一种三乙胺为碱的 2-甲基哌嗪与酰氯类化合物的酰化反应, 合成出了 19 个 1,4-二相同酰基-2-甲基哌嗪类衍生物, 其中化合物 **3b**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h**, **3i**, **3j**, **3l**, **3m**, **3n** 为未报导过的新化合物。该反应反应条件温和, 操作简便, 无需金属催化剂, 底物普适性好。且在该反应条件下, 反应收率良好(67%~99%), 说明三乙胺是一种良好的缚酸剂。除此之外, 通过哌嗪上氮原子的选择性保护、酰化、脱保护等方法得到了 1,4-二不同酰基取代的 2-甲基哌嗪类衍生物, 该方法为合成不同酰基取代的 1,4-二酰基-2-甲基哌嗪类化合物提供了一条简便高效的途径。目前, 基于无金属参与的 2-甲基哌嗪的其他类型分子间成键反应正在研究之中。

基金项目

郑州师范学院大学生创新性实验计划项目建设专项经费资助, 项目编号 90300094。

郑州师范学院科研基金项目, 项目编号 702450。

参考文献

- [1] Sonpavde, G. and Hutson, T.E. (2007) Pazopanib: A Novel Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor. *Current Oncology Reports*, **9**, 115-119. <https://doi.org/10.1007/s11912-007-0007-2>
- [2] Wadworth, A.N. and Goa, K.L. (1991) Lomefloxacin: A Review of Its Antibacterial Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Use. *Drugs*, **42**, 1018-1060. <https://doi.org/10.2165/00003495-199142060-00009>
- [3] Daniel, T.W., Chu, C.W., Nordeen, D.J., et al. (1991) Synthesis, Antibacterial Activities, and Pharmacological Properties of Enantiomers of Temafloxacin Hydrochloride. *Journal of Medicinal Chemistry*, **34**, 16-174. <https://doi.org/10.1021/jm00105a025>
- [4] 周圣斌, 王江, 柳红. 先导化合物结构优化策略(五)——降低药物 hERG 心脏毒性[J]. *药学学报*, 2016, 51(10): 1530-1539.
- [5] 张致平. 喹诺酮类抗菌药研究的新进展[J]. *国外医药抗生素分册*, 2001, 22(6): 241-246.
- [6] Blair, H.A. (2021) Sotorasib: First Approval. *Drugs*, **81**, 1573-1579. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01574-2>
- [7] 仲琰, 吴斌. 氟喹诺酮类抗菌剂卡德沙星的合成研究[J]. *中国药学杂志*, 2008(13): 1028-1030.

-
- [8] Christina, A.P. and Bruna, S.S. (2014) Anti-Inflammatory Effects of Diethylcarbamazine: A Review. *European Journal of Pharmacology*, **734**, 35-41. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.03.046>
- [9] Nagaiah, B. and Venkat, A.N. (2014) Concise and Efficient Synthesis of Cinepazide. *Synthetic Communications*, **44**, 1227-1231. <https://doi.org/10.1080/00397911.2013.848370>
- [10] Javier, S. and Pablo, M. (2016) New 4-acyl-1-phenylaminocarbonyl-2-phenylpiperazine Derivatives as Potential Inhibitors of Adenovirus Infection. Synthesis, Biological Evaluation and Structure-Activity Relationships. *Journal of Medicinal Chemistry*, **59**, 5432-5448. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00300>
- [11] Zhu, L., Li, J., Fan, X., *et al.* (2021) Design, Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Chrysamide B Derivatives. *Bioorganic Chemistry*, **111**, Article ID: 104828. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104828>
- [12] Yar, M., McGarrigle, E.M. and Aggarwal, V.K. (2008) An Annulation Reaction for the Synthesis of Morpholines, Thiomorpholines, and Piperazines from Beta-Heteroatom Amino Compounds and Vinyl Sulfonium Salts. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **47**, 3784-3786. <https://doi.org/10.1002/anie.200800373>
- [13] 吴琴, 王贞超, 魏学, 等. 1-取代-4-[5-(4-取代苯基)-1,3,4-噻二唑-2-磺酰基]哌嗪类衍生物的合成及其抑菌活性[J]. *合成化学*, 2014, 22(4): 429-434.
- [14] 邓慧, 雷倩, 李为民. 一种新型单酰基甘油酯酶抑制剂及其制备[P]. 中国, 112341396. 2021-02-09.
- [15] Wang, X., Zhao, Q., Fang, Y., Fang, Y.Y., *et al.* (2022) Copper-Catalyzed C-N Bond Cleavage: Synthesis of *N*-sulfonylformamidines from *N*-(2-pyridinylmethyl)benzenesulfonamides. *Current Organic Synthesis*, **19**, 797-807. <https://doi.org/10.2174/1570179419666220408000751>