[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl[6]
A61K 31/66

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 96193110.8

[43]公开日 1998 年 5 月 6 日

[11] 公开号 CN 1181013A

[22]申请日 96.2.16

[30]优先权

[32]95.2.17 [33]US[31]08/392,550

[86]国际申请 PCT/US96/02132 96.2.16

[87]国际公布 WO96/25167 英 96.8.22

[85]进入国家阶段日期 97.10.7

[71]申请人 纽约州州立大学研究基金会

地址 美国纽约州

[72]发明人 T·W·贝尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

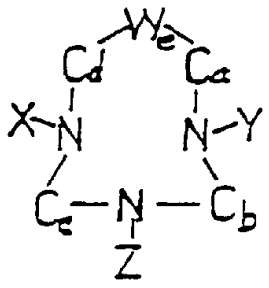
代理人 吴玉和 谭明胜

权利要求书 4 页 说明书 40 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 抗病毒三氮杂化合物

[57]摘要

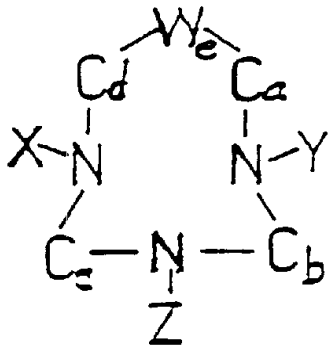
抑制病毒的方法，其中使病毒与抗病毒量的式（Ⅰ）化合物接触。对 HIV 和其它病毒表明有活性。式（Ⅰ）中，W 是具极性或非极性侧端基团的桥碳；X 和 Y 独立地为芳基，烷基，磺酰基或羰基，所说的芳基选自 Ar，Ar 磺酰基，Ar 羧基和 Ar 烷基，其中 Ar 是 5 至 7 元的芳环或芳杂环；所述烷基含 1 到 10 个碳；Z 是 X 和 Y 中所列举的基团，含 7 到 10 个碳的稠合芳基部分或氢；a，d 和 e 独立地为 0 到 10 的数目；c 和 b 独立地为 1 到 10 的数目；结构式是环状或无环的，并包含足够氢以形成稳定分子。



(I)

权　利　要　求　书

1. 抑制病毒的方法，它包括用式 I 化合物接触病毒，可感染病毒的细胞或已感染病毒的细胞:



其中

W 是桥碳，其有极性或非极性侧端基团;

X 和 Y 独立地为芳基，烷基，磺酰基或羰基，

所述芳基选自 Ar, Ar 磺酰基， Ar 羧基和 Ar 烷基，其中 Ar 是 5 至 7 元的芳环或芳杂环:

所述烷基含 1 到 10 个碳;

X 和 Y 不都是烷基;

Z 是 X 和 Y 中所列举的基团，含 7 到 10 个碳的稠合的芳基部分或氢;

a, d 和 e 独立地为 0 到 10 的数目;

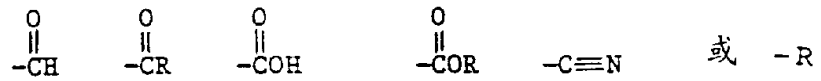
c 和 b 独立地为 1 到 10 的数目;

所述化合物是环状或无环的并包含足够氢以形成稳定分子。

2. 权利要求 1 的方法，其中 W 的极性或非极性侧端基团选自双键碳，双键氧，羟基， 1 到约 10 个碳的烷基， 1 到约 10 个碳的烷氧基，约 7 到约 10 个碳的芳基，卤素，甲基卤，亚甲基卤，环氧化物，酰基，CH_2OH 和氢。

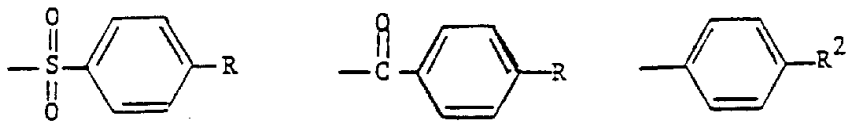
3. 权利要求 1 的方法，其中作为 X 和 Y 的 Ar 进一步被亲水基团所取代。

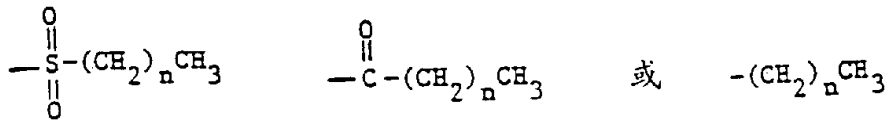
4. 权利要求 1 的方法，其中作为 X 和 Y 的 Ar 进一步被下列基团取代： NO, NO_2, NH_2, NHR, NHR_2, OH, OR, SH, SR, SOR, SO_2R, halo, C(卤素)$_3$.



此处 R 是 C_{1-10} 的烷基。

5. 权利要求 1 的方法，其中 X 和 Y 独立地为：





n = 0 到 9

R = 1 到 10 个碳的烷基 .

R^2 = 氨基，硝基，巯基，羟基，1 到 3 个碳的烷氧基，乙酰氨基或甲基

6. 权利要求 1 的方法，其中 c 和 b 是 3 而 a, d 和 e 独立为 0 或 1。

7. 权利要求 1 的方法，其中 W 是 1, 2 - 亚乙基，X 和 Y 都是甲苯磺酰基，和 Z 是苄基。

8. 权利要求 1 的方法，其中化合物是

3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

9 - 苄基 - 3 - 羟甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

9 - 苄基 - 3 - 氯甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

3 - 氯甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

1, 5, 9 - 三（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

3 - 亚甲基 - 1, 5, 9 - 三（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

3 - 羟甲基 - 1, 5, 9 - 三（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

3 - 氯甲基 - 1, 5, 9 - 三（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二

烷，

9－苄基－3－酮－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷－9－氧化物，

9－酰基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－烷基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－酰基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷环氧化物，

9－苄基－1－甲酰基－3－亚甲基－5－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－亚甲基－1－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－亚甲基－1－酰基－5－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－（乙氧羰基）－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双（3－苯磺酰氨基丙基）胺，

9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双[3－（N′－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐，

N－苄基－N－[3－（N′－2－甲基－2－丙烯基－甲苯磺酰氨基）丙基]－N－（3－甲苯磺酰氨基丙基）胺硫酸二氢盐，

N－苄基双[3－（N′－2－甲基－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐；和这些化合物的盐或非盐形式。

9. 权利要求1的方法，其中化合物是9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双（3－甲苯磺酰氨基丙基）胺，

3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷

9－（乙氧羰基）－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双（3－苯磺酰氨基丙基）胺，

9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双[3－（N′－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐

N－苄基－N－[3－（N′－2－甲基－2－丙烯基－甲苯磺酰氨基）丙基]－N－（3－甲苯磺酰氨基丙基）胺硫酸二氢盐

N－苄基双[3－（N′－2－甲基－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐，或这些化合物的盐。

10. 权利要求1的方法，其中病毒是逆转录病毒，疱疹病毒，流感病毒或劳斯肉瘤病毒。

11. 权利要求10的方法，其中逆转录病毒是HIV。

12. 治疗病毒感染的人或动物的方法，包括给予这些人或动物抗病毒有效量的式I化合物。

13. 有药理活性的药物组合物，它包括式I化合物和可药用的载体。

说　明　书

抗病毒三氮杂化合物

本发明涉及一族新合成三胺化合物的应用。它们可用于如抗病毒的药物组合物。

发明背景

可用作抗病毒药的有生物活性的化合物的数目是非常有限的，抗－HIV 剂尤为有限。目前被许可的抗－ HIV 药物包括核苷类如 AZT 。不幸的是，在无症状的 HIV －感染患者中 AZT 的欧洲临床实验的最近结果表明，服用该药在三年后存活者中不产生差别。面对开发有效的艾滋病疫苗的缓慢进程，成立了对艾滋病药物开发的国家“特遣部队”以探索艾滋病化学疗法的新途径。

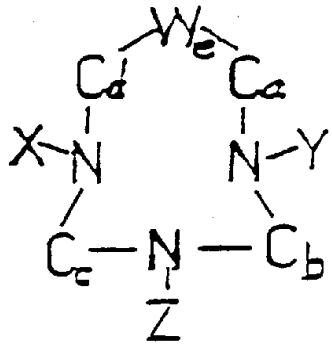
似乎不象可以发现治愈艾滋病，因为 HIV 将自身与宿主的基因组构成整体，而主要的对抗该疾病的策略是阻止 HIV 病毒增殖。在 HIV 生命周期中已鉴别出至少 16 步作为治疗性干涉的可能点，虽则至今在美国被许可的所有抗－ HIV 药物（ AZT, ddI 和 ddC)都是 HIV 逆转录酶（ RT ）的核苷抑制剂。病毒的快速突变给抗逆转录病毒药物治疗成为一个关键挑战而经长期治疗后在病人中又出现耐受 AZT 的 HIV 株。非核苷 RT 抑制剂目前尚处于研究中，期望通过不同机制的联合用药更成功地对抗病毒的耐药性。因此，目前正在迫切寻找作用于 HIV 生命周期不同阶段的新药。最近发现了抗 HIV 剂包括一些 bicyclams 和喹啉类如喹啉－ 4 －胺。喹啉化合物的作用机制不明，但报道说 bicyclams 是 HIV 脱壳的抑制剂。

另一类型的化合物，三氮杂大环化合物，曾主要用于金属络合。以前，曾提出这些化合物没有生物活性。

发现概述

本发明提供了一族三氮杂化合物，它们在用于对抗一些病毒包括 HIV-1 和 HIV-2 中表现出抗病毒性质。

化合物的基本结构由式 I 表示:



式 I

其中

W 代表了桥碳，它另外与至少一个极性的或非极性的侧端基团取代基键合，所述取代基选自双键碳，双键氧，羟基，约 1 到 10 个碳的烷基，约 1 到 10 个碳的烷氧基，约 7 到 10 个碳的芳基，卤素，甲基卤，亚甲基卤，环氧化物（或环氧乙烷），酰基，CH_2OH 和氢；卤素为 F, Cl, I 或 Br；卤化物为 F_2, Cl_2, I_2 或 Br_2。

X 和 Y 独立地代表芳基，烷基，磺酰基或羰基，该芳基选自 Ar, Ar 磺酰基，Ar 羧基和 Ar 烷基，而其中的 Ar 是 5 到 7 元的芳环或杂环。烷基可代表 X 和 Y 或作为 Ar 的取代基，该烷基含 1 到 10 个碳。X 和 Y 不都是烷基。优选的 X 或 Y 中至少一个是芳基。

Z 代表 X 和 Y 中所列举的基团或稠合的芳基部分；该芳基部分含 7 到 10 个碳。Z 也可代表氢。

a 和 d 独立地代表 0 到 10 的数目；b 和 c 独立地代表 1 到 10 的数目；而 e 代表 0 到 3 的数目；优选地，$a+b+e\geq 1$。式 I 代表环状或无环结构并包含足够的氢以形成稳定分子。尤其当式 1 结构为无环时，C_a 和 C_d 的部分可包括双键。

在一个优选的实施方案中，W 是 1, 2 - 亚乙基，X 和 Y 都是甲苯磺酰基，Z 是苄基或 $-COR^2$, a, d, 和 e 都是 1，b 和 c 都是 3。

式 I 的化合物有抗感染活性和一系列用途，包括用作为防止和化学预防病毒疾病的药物。该化合物也可用作抗感染剂或防腐剂作为涂层或添加剂用在一些物品如医疗器械，避孕用具，敷料上，和在血液产品制剂和类似生物制品中。

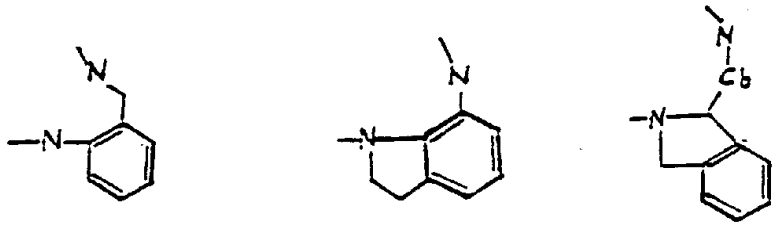
抑制病毒的方法包括用抑制病毒量的式 I 化合物接触病毒，含有病毒的环境，可感染病毒的细胞或已被病毒感染的细胞。

详细描述

化合物以含有至少三个氮原子（胺位）为特征，氮原子与至少两个亚烷基桥或连接基团相连以形成三胺化合物。优选的亚烷基桥连接基团是含 1 到 10 个碳的烷基。

三胺化合物可通过第三个亚烷基桥（它优选含 1 到 10 个碳并连接三胺化合物两个末端氮）形成三氮杂大环。

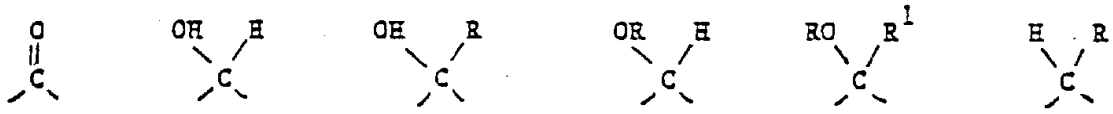
连接氮原子的亚烷基桥可另外包含稠合到亚烷基桥上的芳香或非芳香环。以下举例说明包含稠环并连接三胺结构两个氮原子的桥:



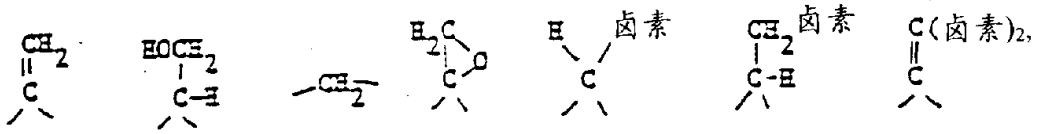
亚烷基桥优选为$-(CH_2)_3-$。

可用极性基团的侧端取代基官能团化（即，结合）第三个亚烷基桥的桥碳（标示为 W ）。

W 的代表性基团包括

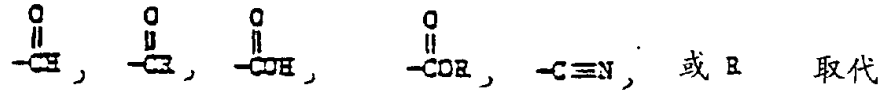


（ R 和 R^1 为 1 - 10 碳的烷基）

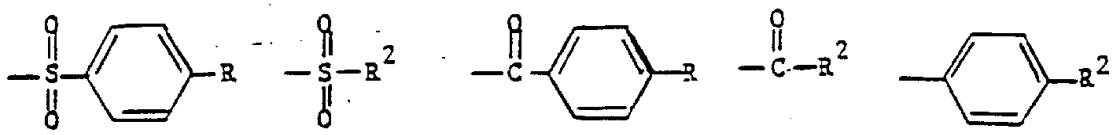


（卤素是 F, Cl, Br 或 I ）。 W 也可以是非官能团化的，即，与氢相连。优选的 W 是（ $>C=CH_2$ ）

X 和 Y 独立地为芳基，烷基，磺酰基或羰基或氢。代表性的芳基包括五至六元环，它可具有氮，氧或硫杂原子。环包括，例如，苯基，吡咯基，呋喃基，噻吩基，吡啶基，噻唑基，等。作为 X 和 Y 的芳基（ Ar ）可被亲水基取代。优选地 Ar 被 NO, NO_2,

NH_2, NHR, NHR_2, OH, OR, SH, SR, SOR, SO_3R, 卤素, C(卤素)$_3$ 

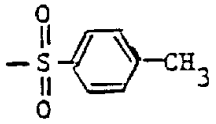
其中 R 是 1 到 10 个碳的烷基; R 优选 1 到 3 个碳的烷基; R 较优选甲基。更优选地，芳基进一步被磺酰基，羧基，1 到 10 个碳的烷基或氨基所取代。X 和 Y 的代表基团是



其中，例如，R 是 1 到 10 个碳的烷基，R^2 是氨基，硝基，巯基，羟基，1 到 3 个碳的烷氧基，乙酰氨基或甲基。

作为 X 和 Y 的烷基可以是直链或支链的并含至多十个碳。作为 X 和 Y 的典型烷基实例包括甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，叔丁基，异丁基，戊基，己基，庚基，辛基，壬基和癸基。烷基可以全部或部分地是环的形式如环戊基，环己基，环庚基和环己基甲基。环状基团可进一步被烷基或芳基取代。

优选地，X 和 Y 都含芳基。更优选地，X 和 Y 都是甲苯磺酰基;



作为 Z 的基团与作为 X 和 Y 的基团相同或为稠合的芳基部分。作为 Z 位的稠环包括萘，菲，蒽，吲哚，喹啉，异喹啉，咔唑，苯并咪唑和苯并呋喃。Z 优选非稠合基团，较优选苄基。

作为 W, X, Y 和 Z 的所有基团都可进一步被极性取代基如 NH_2, NO, NO_2, SH, SO_3H, OH, 和 CO_2H 取代。这些极性基团有助于增加化合物的溶解性。

代表性化合物包括

3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷，

5, 9 - 二（甲苯磺酰基） - 7 - 羟甲基 - 1, 5, 9 - 三氮杂双环[5, 5, 0]三

癸烷，

5,9－二(甲苯磺酰基)－13－氧杂－1,5,9－三氮杂三环[5,5,$1^{1,7}$,$1^{7,12}$]－十四烷，

9－苄基－3－羟甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－氯甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

3－氯甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N,N－双（3－甲苯磺酰氨基丙基）甲苯磺酰胺，

1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

3－亚甲基－1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

3－羟甲基－1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

3－氯甲基－1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

11－亚甲基－1,5,9－三氮杂双环[7,7,3]十五烷，

1,5,9－三氮杂双环[9,1,1]十三烷，

9－苄基－3－酮－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷－9－氧化物，

9－酰基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－烷基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－酰基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷环氧化物，

9－苄基－1－甲酰基－3－亚甲基－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－1－甲酰基－3－亚甲基－5－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－亚甲基－1－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷，

9－苄基－3－亚甲基－1－酰基－5－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂

环十二烷，

9－（乙氧酰基）－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双（3－苯磺酰氨基丙基）胺，

9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

N－苄基双[3－（N′－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐，

N－苄基－N－[3－（N′－2－甲基－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]－N－（3－甲苯磺酰氨丙基）胺硫酸二氢盐，

N－苄基双[3－（N′－2－甲基－2－丙烯基甲苯磺酰氨基)丙基]胺硫酸二氢盐。

本发明化合物对人和兽类医药具有有用的药物性质。化合物显示抗病毒和抗肿瘤作用并在防止和化学预防病毒疾病中尤为有用。

化合物也可用于体外并和载体，杀菌剂，杀真菌剂，或肥皂等混合使用，如用作为防腐溶液等，尤其是在医院清洁事务管理过程中以对抗病毒如疱疹病毒和HIV。它们也可在美国专利No. 5,021,409的方法生产其它聚胺药物和在金属螯合物的合成中，例如，在Bradshaw等的方法，Aza-Crown Macrocycles, Wiley, New York, 1993.用作有用的中间体。

本发明的药理活性化合物可按传统药学方法生产药用制剂用于病人，例如，哺乳动物包括人类。本发明的药理学化合物一般用于动物，包括但不限于哺乳动物和鸟类；较优选用于哺乳动物包括人类，灵长目动物和鸟类包括家禽。

本发明的化合物可与常规的可药用的稀释剂，赋形剂，载体和其它成分如维生素混合形成药物组合物。

可按已知的肠胃外的，肠胃道的，局部的应用原则制备药物组合物。优选用于肠胃外。

一般的，本发明的化合物用单位剂量形式配制，每单位剂量可药用的载体中包含10到1000mg。当用药于病人时，例如，用于治疗人的病毒感染如HIV，按照本发明化合物的剂量一般为约0.1到100mg/kg体重/天，优选为0.1到20mg/kg/天。

病毒具有某些共同特征：它们由核酸基因组组成，基因组可能为双链DNA，单链DNA，正单链RNA，负单链RNA和双链RNA。保护

性蛋白外壳（衣壳）环绕核酸，蛋白外壳可能包裹于一包膜中，它还包含有膜。

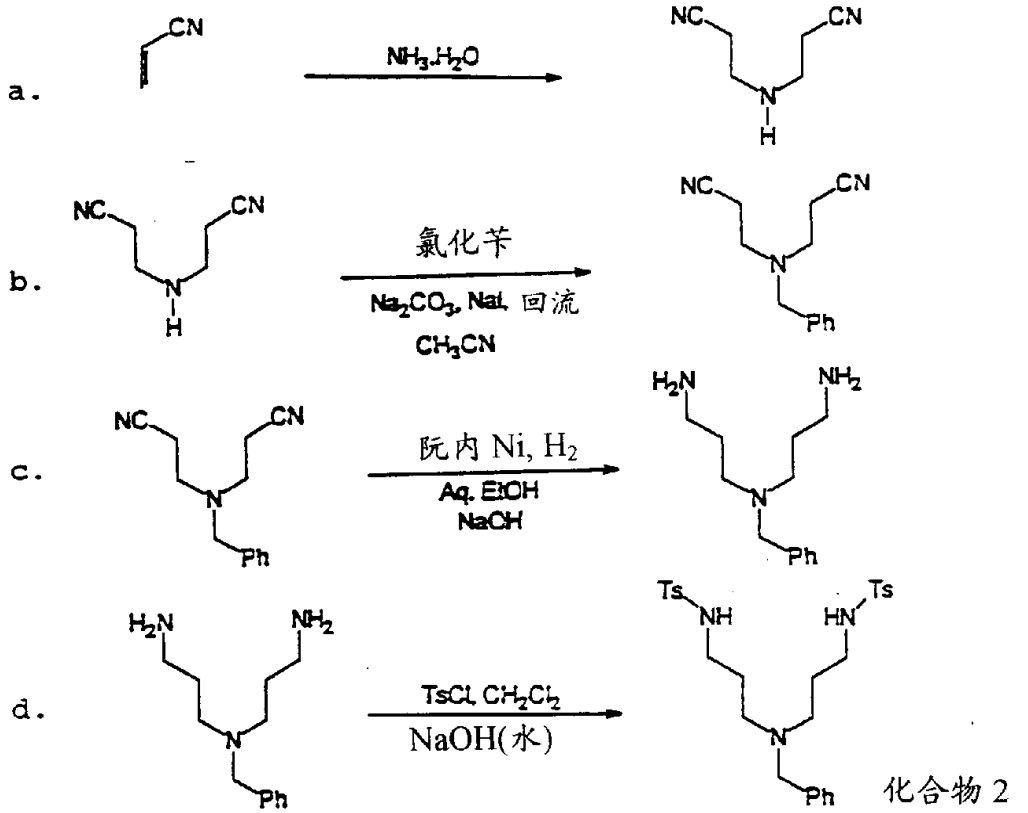
治疗病毒性疾病可通过：抑制病毒的吸收或渗透进入细胞，抑制细胞内导致病毒成分合成的过程或抑制新合成病毒从感染细胞中释放的途径。抑制一个或多个这些步骤依赖于病毒的作用的化学或模式。

本发明的化合物已显示有抗病毒作用以对抗各种病毒包括逆转录病毒，尤其是 HIV，研究者认为后者是一种正链 RNA 病毒。对其它感染人类的病毒包括巨细胞病毒和被认为是双链 DNA 病毒的疱疹病毒，被认为是负链 RNA 病毒的流感病毒，和感染禽类的劳斯肉瘤病毒也表明有效。以下将用非限制性的实例阐述本发明。

I. A. 化合物 1 和 2 的合成

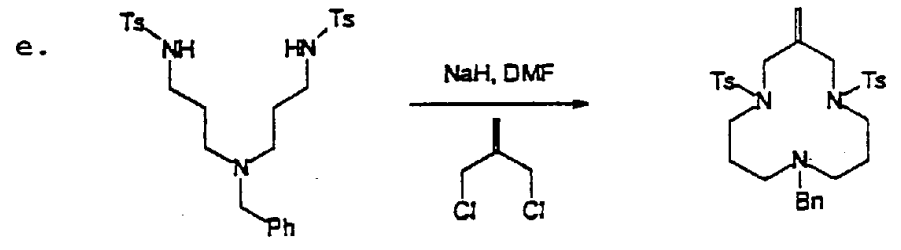
反应路线 1 示出了 N－苄基双（3－甲苯磺酰氨丙基）胺（化合物 2）和 9－苄基－3－亚甲基－1, 5－二（甲苯磺酰基）－1, 5, 9－三氮杂环十二烷（CADA）（化合物 1）的合成。

反应路线 1



化合物 2

N-苄基双(3-甲苯磺酰胺丙基)胺



化合物 1

9-苄基-3-亚甲基-1,5-二(甲苯磺酰基)-1, 5, 9-三氮杂环十二烷(CADA)

a. 双（2氰乙基）胺

在配备有加料漏斗，干冰/丙酮－冷却的杜瓦冷凝器，温度计和氮气入口的1升的三颈圆底烧瓶中，加入354g（6.7mol）的丙烯腈。加料漏斗中装有208ml（3.2mol）的浓氢氧化氨，用氮气冲洗装置并用80℃油浴预热丙烯腈到70－75℃。经2小时将氢氧化氨滴加到剧烈搅拌的反应混合物中。之后，反应混合物在无外热下搅拌30分钟，然后再用75℃油浴加热到70－75℃保持30分钟。用旋转蒸发去除过量丙烯腈和大部分水，并将残余物在真空（0.5mmHg）下干燥到恒重。所得的黄色油（387g, 99%）已足够纯可直接用于下一步，但亦可在真空下蒸馏，bp186－190℃（15mm）。^{1}H NMR($CDCl_3$) δ 2.86 (t, J=6.6 Hz, 4H), 2.44 (t, J=6.6 Hz, 4H), 1.5(br, 1H). ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 118.4, 44.4, 18.8. IR(薄膜, cm^{-1}) 3330 (s), 2920 (s), 2850 (s), 2240 (s), 1440 (s), 1415 (s), 1360 (m), 1130 (s), 750 (br)。

b. N－苄基双（2－氰乙基）胺

机械搅拌50.0g（0.406mol）的双（2－氰基乙基）胺，51.45g（0.406mol）的氯苄，1.0g（6.7mmol）的碘化钠，22.05g（0.208mol）的碳酸钠和150ml的乙腈的混合物，并在氮气下加热回流5小时。过滤冷却的反应混合物。用乙腈（3×50ml）洗涤固体。用旋转蒸发浓缩合并的滤液。用饱和的$Na_2S_2O_3$水溶液（2×20ml）和饱和的NaCl水溶液（2×50ml）洗涤残余物在100ml CH_2Cl_2中的溶液。用CH_2Cl_2（3×30ml）萃取合并的水层。用$MgSO_4$干燥合并的CH_2Cl_2溶液，过滤并用旋转蒸发浓缩。在真空下（0.5mm）去除剩余的溶液，得到70.4g（89％）浅黄色油状产品。^{1}H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 7.34 (m, 5 H), 3.70 (s, 2 H), 2.88 (t, J =6.8 Hz, 4 H), 2.44 (t, J =6.8 Hz, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 137.5, 128.3, 127.4, 118.4, 57.7, 49.1, 16.4. IR (薄膜, cm^{-1}) 3070 (w), 3050 (m), 3020 (s), 2930 (s), 2830 (s), 2240 (s), 1595 (m), 1575 (w), 1485 (s), 1445 (s), 1415 (s), 1360 (br), 1250 (br), 1125 (s), 1070 (s), 1020 (s), 960 (s), 730 (s), 690 (s).

c. N－苄基双（3－氨基丙基）胺

将43.3g（0.203mol）的N－苄基双（2－氰基乙基）胺，7.8g 50%阮内镍水悬浊液和90ml 1.4M的NaOH在95％乙醇中的溶液形成的混合物在帕尔装置中氢化还原48小时。滤除催化剂并用80ml 95％乙醇洗涤。用旋转蒸发浓缩合并的滤液。用Na_2SO_4干燥残余物在100ml己烷/氯仿（1:1, v/v）的溶液，过滤并用旋转蒸发浓缩，在真空（0.5mm）下除去溶剂残余物，得黄色油状的产品40.3g（90％）。^{1}H NMR（$CDCl_3$/TMS）δ 7.31（m, 5 H），3.52（s, 2 H），2.70 (t, J =6.8 Hz, 4 H), 2.45 (t, J =6.8 Hz, 4 H), 1.60 (quint., J =6.8 Hz, 4 H), 1.26 (s, 4 H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 139.5, 128.3, 127.7, 126.3, 58.3, 50.9, 40.0, 30.6. IR (薄膜, cm^{-1}) 3360 (br), 3270 (br), 3070 (w), 3050 (w), 3020 (m), 2920 (br. s), 2850 (s), 2800 (s), 1600 (s), 1485 (s), 1450 (s), 1360 (m), 1110 (br), 1070 (m), 1020 (m) 730 (m), 690 (m).

d. N－苄基双（3－甲苯磺酰氨基丙基）胺（化合物2）

将对甲苯磺酰氯（20g, 105mmol）在50ml CH_2Cl_2的溶液经2小时滴加到剧烈搅拌的N－苄基双（3－氨丙基）胺（11.07g, 50mmol）和NaOH（4.4g, 110mmol）在30ml水的溶液中。另外再搅拌1小时后，分离有机层，用等体积的盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥，用旋转蒸发浓缩。尝试结晶粗油状产品并未成功。在高真空下除去所有的剩余溶剂而产品（25.1g, 95%）未经进一步纯化就使用。^{1}H NMR（$CDCl_3$ / TMS）δ 7.70（d, J = 8.2 Hz, 4 H, $TsH^{2,6}$), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 4 H, $TsH^{3,5}$), 7.24 (m, 5 H, Ph), 5.80 (br, 2 H, NH, 3.43 (s, 2H, $PhCH_2$), 2.92 (t, J = 6.2 Hz, 4 H, Ts-NCH_2), 2.45 (m, 4 H, Bn-N-CH_2), 2.42 (s, 6 H, $TsCH_3$), 1.64 (quint., J = 6.3 Hz, 4 H, NCH_2CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 143.1, 136.9, 129.6, 129.0, 128.4, 127.3, 127.0, 58.6, 51.8, 42.2, 25.9, 21.4. IR (薄膜, cm^{-1}) 3280, 3050, 3020, 2940, 2850, 2810, 1595, 1490, 1450, 1320, 1150, 1085, 810, 730, 690, 660.

经以下方法合成化合物 9 - 苄基 - 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷（ CADA ）（化合物 1 ）。

e. 9 - 苄基 - 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷（ CADA ）（化合物 1 ）

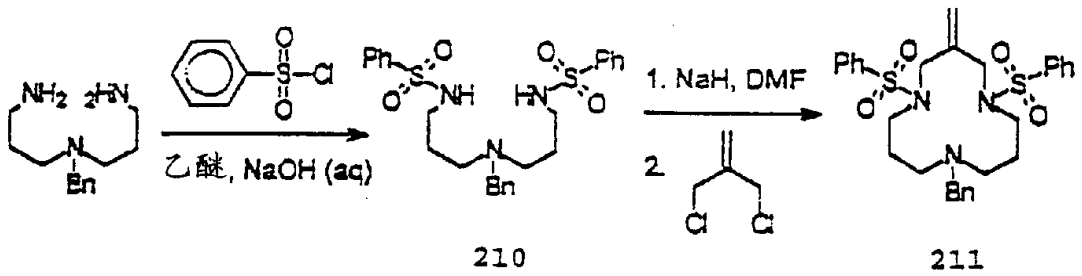
在通氮气下，将氢化钠（ 3.6g, 144mmol，使用前先用己烷洗涤）加到操作 d 的产品， N - 苄基双（ 3 - 甲苯磺酰氨丙基）胺（ 26.5g, 50mmol ）在 500ml DMF 的溶液中。混合物保持在 80 - 100 ℃下 1 小时，再在通氮气下经玻璃漏斗导入到装置有橡皮隔膜，温度计和氮气入口的 2 升的三颈圆底烧瓶中。另用 500ml DMF 以确保完全转移。在 100 ℃下搅拌溶液同时用注射泵经 9 小时加入 3 - 氯 - 2 - 氯甲基 - 1 - 丙烯（ 6.25g, 50mmol ）在 50ml DMF 的另一份溶液。完成加样后，于通氮下在 100 ℃再搅拌 12 小时。使用热水浴用旋转蒸发器完全去除溶剂。用水洗涤剩余物在 150ml $CHCl_3$ 的溶液，用 $MgSO_4$ 干燥，并用旋转蒸发浓缩。所得粘的黄色粗产品在最小体积的热甲苯的溶液与己烷混合以沉淀出副产品。倾出上清液，剩余物用己烷研制几次，用旋转蒸发浓缩合并的上清液，真空干燥所得的剩余物并用氯仿/乙醇重结晶，得白色固体状 CADA （ 16g, 55 % ）， mp 156 - 158 ℃. ^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 7.66 (d, J = 8 Hz, 4 H, $TsH^{2,6}$), 7.31 (d, J = 8 Hz, 4 H, $TsH^{3,5}$), 7.20 (m, 5 H, Ph), 5.23 (s, 2 H, $C=CH_2$), 3.84 (s, 4 H, 烯丙基的), 3.39 (s, 2 H, $PhCH_2$), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 4 H, $Ts-NCH_2$), 2.44 (s, 6 H, $TsCH_3$), 2.36 (t, J = 6 Hz, 4 H, $Bn-N-CH_2$), 1.63 (quint., J = 6 Hz, 4 H, NCH_2CH_2). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 143.4, 139.3, 138.3, 135.5, 129.7, 128.7, 128.1, 127.2, 126.9, 116.2, 59.0, 51.0, 49.5, 44.0, 24.4, 21.5. IR（薄膜, cm^{-1}) 3020, 2940, 2920, 2850, 2800, 1600, 1490, 1450, 1330, 1150, 1080. 元素分析，理论值 $C_{31}H_{39}N_3S_2O_4$: C, 64.00; H, 6.76; N, 7.22; S, 11.02. 实测值: C, 63.91; H, 6.65; N, 7.13; S, 11.04.

I. B. 化合物 210 和 211 的合成

210 N-苄基双（ 3-苯磺酰氨基丙基）胺和

211 9 - 苄基 - 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三

氮杂环十二烷的合成如下:



210 211

a. N－苄基双（3－苯磺酰氨基丙基）胺（化合物 210）

盐酸盐. 在装有加料漏斗，搅拌棒和氮气入口的 1 升的圆底烧瓶中加入 40.2g（0.23mol）的苯磺酰氯，150ml 乙醚和 175ml 饱和的 NaCl 水溶液。加料漏斗中装有 25.4g（0.12mol）N－苄基双（3－氨基丙基）胺和 175ml 1.3N NaOH 水溶液的溶液。于剧烈搅拌下经 2 小时滴加胺。混合物倒入一个分液漏斗并除去水溶液部分（底层）。用 100ml 氯仿稀释两个有机层并用旋转蒸发浓缩所得溶液至得淡黄色油。将剩余物溶于 150ml 二氯甲烷，加入 2N HCl 水液（60ml）和 60ml 饱和的 NaCl 水溶液形成的溶液，并剧烈搅拌 1 小时。分层，用饱和的 NaCl 水溶液（3×50ml）洗涤有机层（较低层）并用旋转蒸发浓缩。通过将剩余物的乙醇溶液加热到沸腾再加入乙酸乙酯以诱发沉淀来重结晶剩余物。冷却混合物到室温再到-25 ℃两周。真空过滤沉淀，得 N-苄基双（3-苯磺酰氨基丙基）胺盐酸盐 55.9g（90 %），为白色固体。通过在 65 ℃（1mm）下干燥 13 小时来制备分析样品，mp135-136 °C. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.0 (br, 1 H, BnNH), 7.89 (t, 2 H, J=5.7 Hz, SO_2NH), 7.79 (d, 4 H, J=7.2 Hz, $SO_2ArH^{2,6}$), 7.59(m, 8 H, $SO_2ArH^{3,4,5}$, $BnArH^{3,5}$), 7.41 (m, 3 H, $BnArH^{2,4,6}$), 4.23 (d, 2 H, J = 4.2 Hz, $PhCH_2N$), 2.93 (m, 4 H, $ArSO_2NCH_2CH_2$), 2.74 (m, 4 H, $BnNCH_2CH_2$), 1.88 (m, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2N$). ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 140.3, 132.6, 131.5, 129.8, 129.6, 129.4, 128.9, 126.6, 56.0, 49.4, 40.1, 23.3. IR (KBr, cm^{-1}) 3242 (br), 3073 (s), 2976 (m), 2855 (m), 2609 (s), 1470 (m), 1446 (s), 1330 (s), 1163 (s), 1092 (s), 740 (s), 689 (s). 元素分析，理论值 $C_{25}H_{31}N_3S_2O_4$

HCl; C, 55.80; H, 5.99; N, 7.81; S, 11.92; Cl, 6.59.

实测值: C, 55.47; H, 6.13; N, 7.63; S, 11.63; Cl, 6.92%.

游离碱. 在装有磁搅拌棒的圆底烧瓶中，混合 6.51g（ 12.1mmol ）N-苄基双（ 3-苯磺酰氨基丙基）胺盐酸盐， 40ml CH_2Cl_2， 15ml 1N NaOH 水液和 15ml 饱和的 NaCl 水液形成的溶液。剧烈搅拌 30 分钟后，分层，并用 $MgSO_4$ 干燥有机层。滤除干燥剂，用旋转蒸发浓缩滤液，并进一步在真空干燥（ 0.4mm, 45 ℃ ）24 小时，给出粘稠无色油状 N-苄基双（ 3-苯磺酰氨基丙基）胺 5.96g（ 98 % ）。 TLC（硅胶）: R_f= 0.21, 1:1 （ v/v ）乙酸乙酯: 己烷， ^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 7.82 (d, 4 H, J = 7 Hz, $SO_2ArH^{2,6}$), 7.51 (m, 6 H, $SO_2ArH^{3,4,5}$), 7.22 (m, 3 H, $BnArH^{2,4,6}$), 7.16 (m, 2 H, $BnArH^{3,5}$), 5.9 (br, 2 H, SO_2NH), 3.40 (s, 2 H, $PhCH_2N$), 2.92 (t, 4 H, $SO_2NCH_2CH_2$), 2.38 (t, 4 H, $BnCH_2CH_2$), 1.62 (quint, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2N$). ^{13} C NMR ($CDCl_3$) δ 139.9, 138.2, 132.4, 129.0, 128.4, 127.2, 126.9, 58.7, 51.8, 42.2, 26.1. IR (NaCl 片, cm^{-1}) 3277 (br), 3061 (w), 1446 (s), 1325 (s), 1160 (s), 1093 (s).

b. 9 - 苄基 - 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷（化合物 211 ）

在装有橡皮隔膜和气体入口的 500ml 三颈圆底烧瓶中，在通氮气下用己烷（ 3×15ml ）洗涤氢化钠在矿物油（ 0.55g NaH, 23mmol ）中的 60 %（ w/w ）分散体 0.92g 。搅拌下缓慢加入 5.78g（ 11.5mmol ）的 N-苄基双（ 3-苯磺酰氨基丙基）胺在 220ml DMF 中的溶液。在通氮气下搅拌所得澄清溶液，同时经 10 小时往里滴加 1.44g（ 11.5mmol ） 3 - 氯 - 2 - 氯甲基 - 1 - 丙烯在 8ml DMF 中的溶液，于氮气下继续在室温搅拌 24 小时，用热水浴旋转蒸发去除溶剂，用水（ 3×30ml)和饱和的 NaCl 水溶液（ 2×30ml ）洗涤剩余物在 50ml $CHCl_3$ 中的溶液而后干燥（ $MgSO_4$ ）。滤除干燥剂，用旋转蒸发浓缩滤液给出粘稠黄色油状粗产品。油状物溶于 100ml 1:1(v/v)乙酸乙酯/己烷中并经过一层 16g 碱性氧化铝（活度 1， 80-200 目）垫过滤，另外用 50ml 1:1 乙酸乙酯/己烷洗涤，真空下浓缩合并的滤液，得 9 - 苄基 - 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（苯磺酰基） - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷 4.93g（ 77 % ）为泡沫薄膜状，它被转

化为盐酸盐。

盐酸盐. 用 10ml 2N HCl 水液和 10ml 饱和 NaCl 水液搅拌粗产品在 30ml $CHCl_3$ 中的溶液 30 分钟。分离有机层，用饱和的 NaCl 水液 20ml 洗涤，再用旋转蒸发浓缩。将剩余物重结晶：通过将其乙醇溶液加热到沸腾，并缓慢加入乙酸乙酯直至产生浑浊，冷至室温后，再冷却混合物到-25 ℃ 8 小时，给出白色固体。真空过滤分离固体并用同样方法从丙酮/乙酸乙酯中重结晶，得纯化合物 211 3.03g (45%) (hplc), m. p. 135-136 ℃。一份样品于 78 ℃(0.3mm) 干燥 24 小时送元素分析。

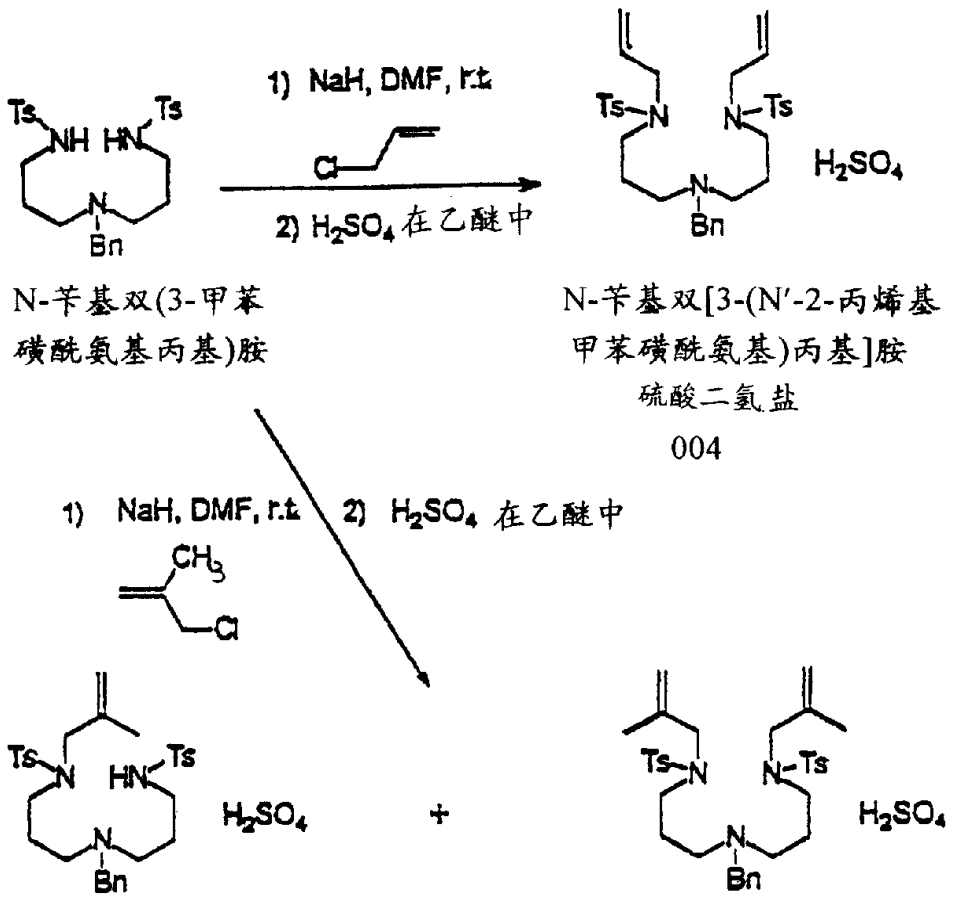
^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11.6 (br, 1 H, BnNH), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 4 H, $SO_2ArH^{2,6}$), 7.68 (m, 8 H, $SO_2ArH^{3,4,5}$ $BnH^{3,5}$), 7.43 (m, 3 H, $BnH^{2,4,6}$), 5.37 (s, 2 H, $C=CH_2$), 4.30 (d, 2 H, $PhCH_2N$), 3.69 (s, 4 H, 烯丙基的), 3.09 (m, 8 H, $SO_2NCH_2CH_2CH_2NBn$), 1.95 (m, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2N$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 141.5, 136.9, 133.4, 131.1, 130.4, 129.7, 129.4, 128.8, 127.3, 118.8, 57.1, 51.8, 48.2, 46.3, 20.2. IR (KBr, cm^{-1}) 3060 (w), 2928 (w), 2873 (w), 2445 (br), 1447 (s), 1335 (s), 1163 (s), 1090 (m), 931 (m), 737 (s), 696 (m). UV (CH_3OH): λ_{max} (loge), 224 (4.2). FABMS: *m/z* 554 ($M + H^+$, 100). 元素分析，理论值 $C_{29}H_{35}N_3S_2O_4$ HCl: C, 59.02; H, 6.15; N, 7.12; S, 10.86; Cl, 6.01. 实测值: C, 59.39; H, 6.28; N, 7.21; S, 11.34%

I. C. 化合物 214， 003 和 004 的合成

214 N－苄基－ N －[3 －(N′－ 2 －甲基－ 2 －丙烯基－甲苯磺酰氨基）丙基]－ N －（ 3 －甲苯磺酰氨基丙基）胺硫酸二氢盐

003 N－苄基双[3 －（ N′－ 2 －甲基－ 2 －丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐

004 N－苄基双[3 －（ N′－ 2 －丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐的合成如下所示:



N-苄基双(3-甲苯磺酰氨基丙基)胺

N-苄基双[3-(N′-2-丙烯基甲苯磺酰氨基)丙基]胺硫酸二氢盐

004

214

N-苄基-N-[3-(N′-2-甲基-2-丙烯基-甲苯磺酰氨基)丙基]-N-(3-甲苯磺酰氨基丙基)胺 硫酸二氢 盐

003

N-苄基双[3-(N′-2-甲基-2-丙烯基-甲苯磺酰氨基)丙基]胺 硫酸二氢 盐

a. N－苄基双[3－（N′－2－丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐（化合物 004）

在装有橡皮隔膜，温度计，冷凝器和氮气入口的 250ml 的三颈圆底烧瓶中，将 432mg（0.79mmol）N-苄基双（3－甲苯磺酰氨基丙基）胺(化合物 2)在 25ml 无水 DMF 中的溶液加到 125mg 60%（w/w）事先用己烷（3×15ml）洗过的氢化钠矿物油（75mg NaH, 1.88mmol）。于室温下搅拌混合物 1 小时，同时滴加 0.30ml（3.68mmol）的 3－氯丙烯在 4.0ml 无水 DMF 中的溶液。完成滴加后，在通氮气下继续室温搅拌 19 小时。真空过滤反应混合物，真空中浓

缩滤液给出黄色油状的粗产品 0.5g（ 100 % ）。游离碱: 202mg 粗产品在硅胶 GF 板(1000μm)行制备性 TLC，用在己烷中的 40 % EtOAc 为展开剂，得无色粘性油的游离碱 166mg（ 82 % ）。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 4H, $TsH^{2,6}$), 7.27 (d, 4H, $TsH^{3,5}$), 7.24 (m, 5H, PhH), 5.61 (ddt, 2H, $HC=CH_2$), 5.11 (ddd, 4H, $CH_2C=CHCH_2$), 3.76 (d, J =6.3 Hz, 2H, $NCH_2CH=CH_2$), 3.44 (s, 2H, $PhCH_2$), 3.09 (dd, 4H, $TsNCH_2CH$), 2.40 (s, 6H, NSO_2PhCH_3), 2.35 (t, J = 6.9 Hz, 4H, $BnNCH_2$), 1.66 (quintet, J = 7.2 Hz, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 142.95, 139.36, 136.94, 133.27, 129.52, 128.65, 128.01, 127.00, 126.72, 118.43, 58.3, 51.03, 50.70, 45.82, 25.98, 21.34. FT-IR (NaCl 片, cm^{-1}): 3064, 3027, 2924, 2802, 1920, 1643, 1598, 1494, 1453, 1418, 1337, 1159, 1091, 1020, 928, 815, 736, 700, 660.

化合物 004：将纯化的游离碱（ 84mg, 0.138mmol ）溶于醚中，并在 0 ℃下剧烈搅拌，同时小心滴加 0.43M H_2SO_4 在乙醚（ 0.32ml ）中的冷溶液，通过真空过滤分离沉淀的白色固体，用冷乙醚洗涤并真空干燥，得 94mg（ 96 %)化合物 0.04 。 ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 4H, $TsH^{2,6}$), 7.27-7.42, (m, 5H, PhH), 7.30 (d, 8.1Hz, 4H, $TsH^{3,5}$), 5.50 (ddd, 2H, $HC=CH_2$), 5.19 (dd, J = 16.8 Hz, 2H, *trans*-$HC=CH_2$), 5.16 (dd, J = 9.9 Hz, 2H, *cis* $HC=CH_2$), 4.32 (s, 2H, $PhCH_2$) 3.72 (d, J = 6.6 Hz, 4H, $NCH_2CH=CH_2$), 3.13 (m, 8H, $BnCH_2CH_2$), 2.41 (s, 4H, $TsNCH_2CH_2$), 2.16 (s, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$). UV(MeOH):s(λmax) 24,000 (232). FABMS: *m/z* 610 (MH^+, 100).

b. N－苄基双[3－（ N′－ 2 －甲基－ 2 －丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]胺硫酸二氢盐（化合物 003 ）和 N －苄基－ N －[3－（ N′－ 2 －甲基－ 2 －丙烯基甲苯磺酰氨基）丙基]－ N －（ 3 －甲苯磺酰氨基丙基）胺硫酸二氢盐（化合物 214 ）

自 50ml 无水 DMF，1.14g（2.15mmol）N－苄基双（3－甲苯磺酰氨基丙基）胺和先用己烷（2×10ml）洗的 92mg 60%（w/w）氢化钠矿物油（55mg NaH, 2.30mmol）制备的溶液，经 2 小时加入到由 290mg（3.23mmol）3－氯－2－甲基丙烯在 20ml 无水 DMF 的冷（0℃）溶液中。在通氮下将混合物于室温搅拌 22 小时，然后真空过滤，滤液在真空中浓缩，得 1.49g 产品混合物，它溶于 CH_2Cl_2 中并用闪式柱层析分离，使用 230－400 目硅胶（Merck）和在己烷中的 45－50 % EtOAc 为展开剂。用 TLC 分析收集的部分洗脱液，用在己烷中的 50 % EtOAc 为展开剂。首先洗脱并得到化合物 003 游离碱，为无色油，234 mg（19 %）。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.65（d, J = 8.1 Hz, 4H, $TsH^{2,6}$), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 4H, $TsH^{3,5}$), 7.22 (m, 5H, PhH), 4.84 (d, J = 5.1 Hz, 4H, CH_2=$CHCH_2$), 3.63 (s, 4H, NCH_2CH=CH_2), 3.38 (s, 2H, $PhCH_2$), 3.04 (dd, J = 7.8 Hz, 4H, $TsNCH_2CH_2$) 2.40 (s, 6H, NSO_2PhCH_3), 2.26 (t, J = 6.6 Hz, 4H, $BnNCH_2$), 1.70 (s, 3H, CH_3-CH=CH_2), 1.60 (quintet, J = 7.8 Hz, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 142.97, 140.94, 139.98, 136.98, 129.54, 128.70, 128.07, 127.10, 126.78, 114.22, 58.14, 54.77, 51.14, 46.50, 25.79, 21.40, 19.75. FT-IR (NaCl 片, cm^{-1}): 3028, 2944, 1813, 1658, 1598, 1494, 1454, 1336, 1160, 1005, 918, 817, 699, 655. 元素分析，理论值 $C_{33}H_{47}N_3O_4S_2$: C, 65.90; H, 7.43; N, 6.59; S, 10.05%. 实测值: C, 65.81; H, 7.31; N, 6.59; S, 10.14%。接着得到洗脱的游离碱化合物 214，为无色油，422mg (35%)。^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 7.67（d, J=8.3Hz, 4H, $TsH^{2,6}$），7.5（m, 9H, PhH, TsH），6.10（br s, 1H, TsNH），4.87（s, 2H, CH_2=$CMeCH_2$), 3.64 (s, 4H, NCH_2CH=CH_2), 3.42 (s, 2H, $PhCH_2$), 3.06 (dd, 2H, $TsRNCH_2CH_2$), 2.94 (br dd, 2H, $NHTsCH_2$), 2.42 (s, 6H, NSO_2PhCH_3), 2.39 (t, 2H, $BnNCH_2CH_2CH_2NRTs$), 2.33 (t, 2H, ($BnNCH_2CH_2CH_2NHTs$), 1.69 (s, 3H, CH_3-CH=CH_2), 1.69（五重峰，2H, $TsRNCH_2CH_2CH_2$), 1.58（五重峰，2H,

TsHNCH$_2$CH$_2$CH$_2$). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 143.15, 141.00, 138.61, 129.66, 129.56, 128.98, 128.43, 127.22, 127.07, 114.47, 58.68, 54.96, 52.55, 51.25, 46.61, 42.79, 25.76, 21.44, 19.18.

化合物 214：于 0 ℃下剧烈搅拌纯化的游离碱（ 366mg, 0.627mmol ）在 40ml 乙醚中的溶液，同时小心滴加 0.18M H_2SO_4 在乙醚（ 2.0ml ）中的冷溶液。真空过滤分离沉淀的白色固体，用冷乙醚洗涤，真空干燥给出 410mg（ 96 % ）化合物 214。 ^{1}H-NMR（ $CDCl_3$ ）δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH^{2,6}), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H, TsH^{2,6}), 7.39-7.48 (m, 5H, PhH), 7.28(d, J = 8.3 Hz, 2H, TsH^{3,5}), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H, TsH^{3,5}), 6.49 (br s, 2H, TsNH, HSO_4), 4.80 (dd, 2H, CH_2=CMeCH$_2$), 4.28 (dd, 2H, TsRNCH$_2$CH$_2$), 3.52 (dd, 2H, PhCH$_2$), 3.21 (br dd, 2H, TsHNCH$_2$CH$_2$), 3.01 (br dt, 6H, NCH$_2$CH=CH$_2$), 2.39 (t, 3H, NSO_2PhCH_3), 2.34 (s, 3H, NSO_2PhCH_3), 2.08（ 五重峰， 4H, NCH$_2$CH$_2$CH$_2$N), 1.54 (s, 3H, CH_3-CH=CH$_2$). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 143.57, 142.97, 140.06, 137.12, 135.79, 131.42, 130.03, 129.81, 129.68, 129.39, 128.11, 127.332, 127.15, 115.56, 57.042, 55.55, 51.122, 49.96, 45.80, 40.16, 24.08, 23.24, 21.41, 21.38, 19.79. UV(MeOH):s(λmax) 24,000 (232).

c. 化合物 003：于 0 ℃下剧烈搅拌纯化的游离碱（ 210mg, 0.329mmol ）在 15ml 乙醚中的溶液，同时小心滴加 0.43M H_2SO_4 在乙醚（ 0.76ml ）中的冷溶液，用真空过滤分离沉淀的白色固体，用冷乙醚洗涤，真空干燥，给出 238mg（ 98 % ）化合物 003。 ^{1}H-NMR（ $CDCl_3$ ）δ 7.68（ d, J=7.8 Hz, 4H, TsH^{2,6}), 7.53 (br d, J = 4.2 Hz, 2H, PhH), 7.43 (d, J = 3.3 Hz, 3H, PhH), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 4H, TsH^{3,5}), 4.86 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 4.28 (s, 2H, PhCH$_2$), 3.58 (s, 4H, NCH$_2$CH=CH$_2$), 3.09 (m, 8H, TsNCH$_2$CH$_2$), 2.40 (s,

6H, NSO_2PhCH_3), 2.13 (quintet, 4H, $NCH_2CH_2CH_2$), 1.61 (s, 3H, CH_3-CH=CH_2). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ 142.97, 140.94, 139.98, 136.98, 129.54, 128.70, 128.07, 127.10, 126.78, 114.22, 58.14, 54.77, 51.14, 46.50, 25.79, 21.40, 19.75.

UV(MeOH):s(λmax) 23,000 (232), 元素分析, 理论值 $C_{35}H_{47}N_3O_4S_2 \cdot H_2SO_4$: C, 57.12; H, 6.71; N, 5.71; S, 13.07%. 实测值: C, 57.97; H, 6.90; N, 5.77; S, 12.45%. FABMS: *m/z* 638 (MH^+, 100).

II 化合物 12, 13, 14, 15, 16, 17 的合成

12 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二(甲苯磺酰基) - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷,

13 5, 9 - 二(甲苯磺酰基) - 7 - 羟甲基 - 1, 5, 9 - 三氮杂双环[5, 5, 0]十三烷,

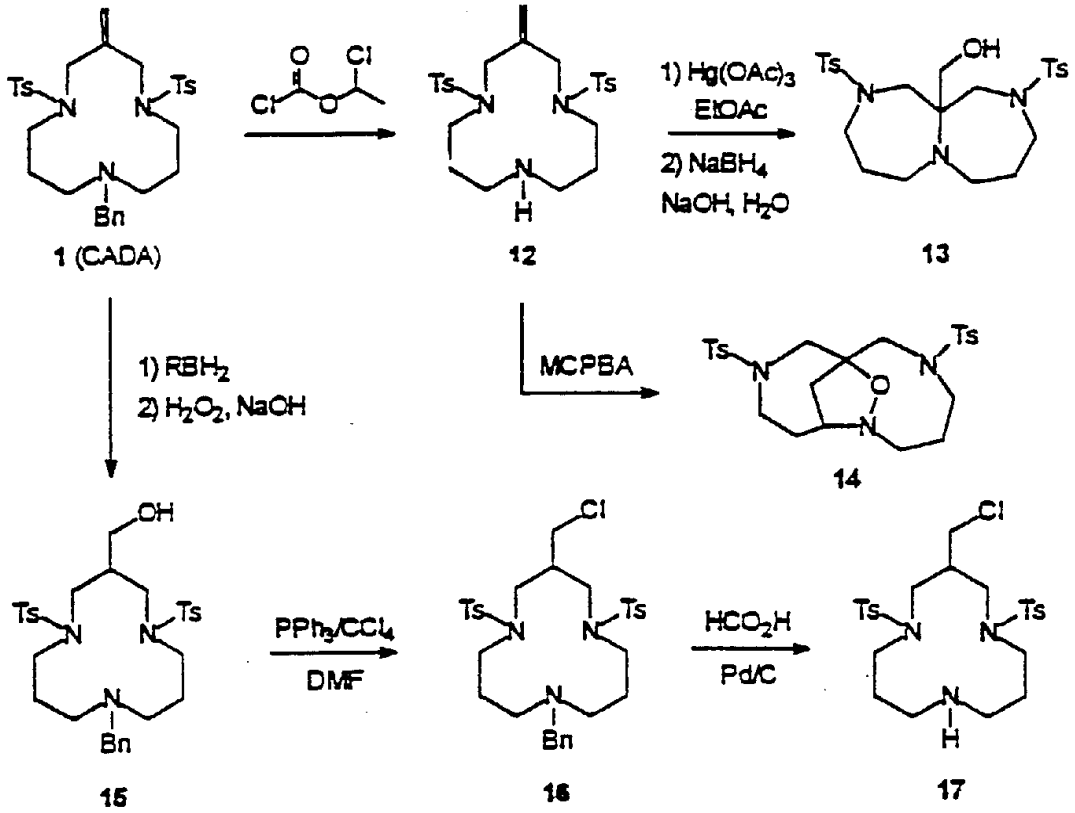
14 5, 9 - 二(甲苯磺酰基) - 13 - 氧杂 - 1, 5, 9 - 三氮杂三环[5, 5, $1^{1,7}$, $1^{7,12}$]十四烷,

15 9 - 苄基 - 3 - 羟甲基 - 1, 5 - 二(甲苯磺酰基) - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷,

16 9 - 苄基 - 3 - 氯甲基 - 1, 5 - 二(甲苯磺酰基) - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷, 和

17 3 - 氯甲基 - 1, 5 - 二(甲苯磺酰基) - 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷的合成示于反应路线 2 中。

反应路线 2



a. 化合物 1（ CADA ）的苄基通过与氯甲α－氯乙基酸酯（ ACE-Cl ）反应而被除去，给出仲胺（化合物 12 ）。

b. 通过与乙酸汞反应进行化合物 12 的分子内氨基汞化，随之进行碱性还原，用色谱分离产品混合物后，给出双环醇 13 （ 53 % ）。

c. 用间－氯过苯甲酸氧化化合物 12 ，给出异噁唑烷 14 （ 20 % ），显然是通过在氮上氧化产生硝酮，而先于环氧化环外双键。

d. 烯烃部分的官能化作用是通过用 1, 1, 2 －三甲基丙基（ thexyl ）硼烷与化合物 1 通过硼氢化反应进行的，在碱性过氧化氢后处理后，得到醇 15 。

e. 通过化合物 15 与三苯基膦和四氯化碳反应制备氯的类似物 16 ，并通过将化合物 16 与甲酸和 5 钯碳反应脱苄基至化合物 17 。

III 化合物 18, 19, 21, 22, 23, 24, 和 26 的合成

18 N, N －双（ 3 －甲苯磺酰氨基丙基）甲苯磺酰胺，

19 1, 5, 9 －三（甲苯磺酰基） － 1, 5, 9 －三氮杂环十二烷，

21　11－亚甲基－1,5,9－三氮杂双环[7,3,3]十五烷，

22　3－亚甲基－1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

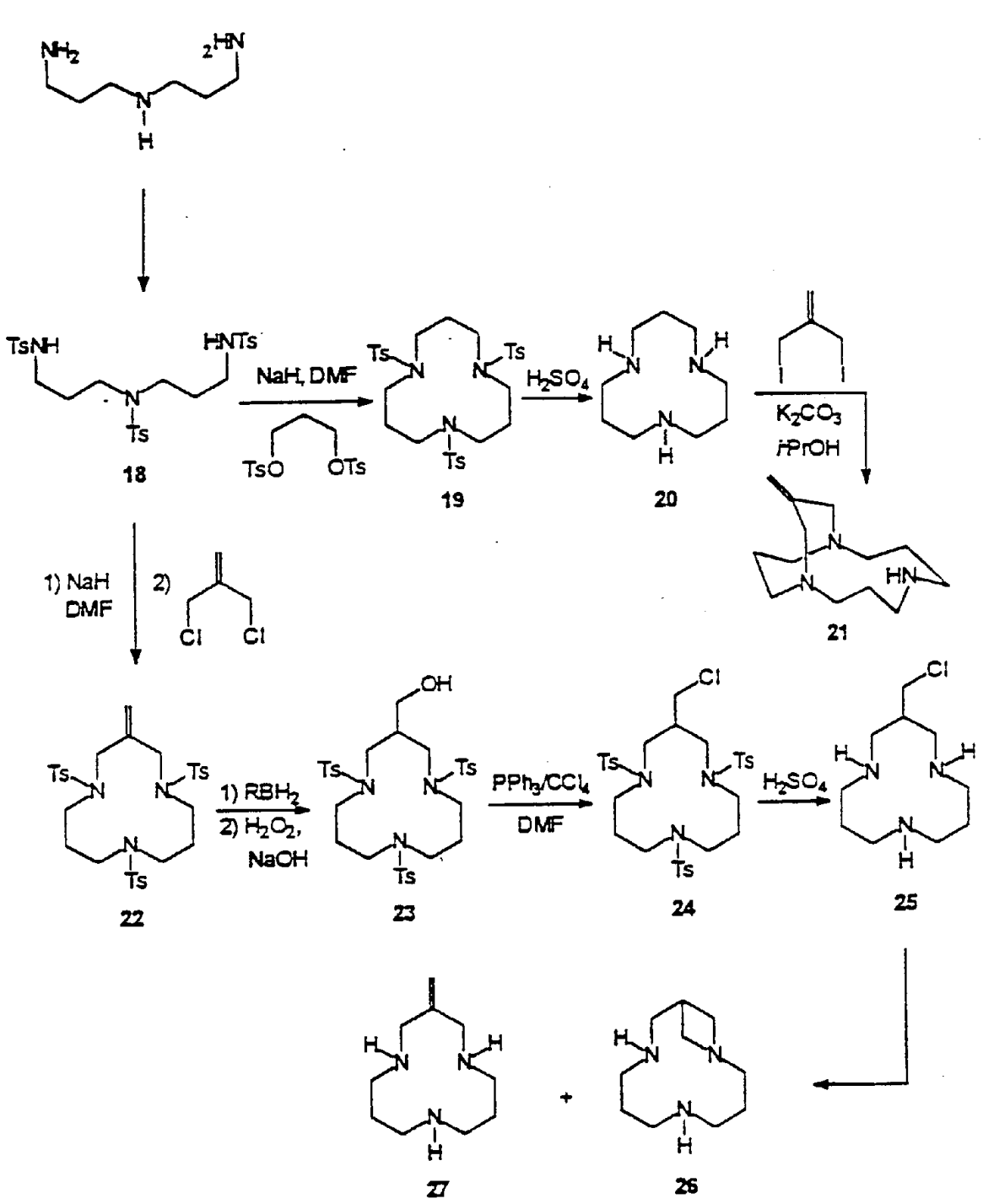
23　3－羟甲基－1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

24　3－氯甲基－1,5,9－三（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷，

26　1,5,9－三氮杂双环[9,1,1]十三烷

的合成示于反应路线3中。

反应路线 3


NH2
2HN
H
TsNH
HNTs
Ts
18
NaH, DMF
TsO
OTs
19
H2SO4
20
K2CO3
iPrOH
21
1) NaH
DMF
2)
Cl
Cl
22
1) RBH2
2) H2O2,
NaOH
OH
23
PPh3/CCl4
DMF
Cl
24
25
27
26

a. 通过甲苯磺酰化 N,N－双（3－氨基丙基）胺（商业可购得）制备三甲苯磺酰胺酰胺（化合物 18）。

b. 用丙二醇二甲苯磺酸酯环化 18 的二钠盐，给出大环化合物 19（50%）。

c. 通过用 98 % 硫酸在 100 ℃处理。大环化合物 19 脱甲苯磺酰基给出 1,5,9－三氮杂环十二烷 20（60 %）。

d. 大环三胺 20 是商业可购得的，但很易以大量克数制备，而且化合物 19 的收率已提高至 70 %。

e. 化合物 20 与 3－碘－2－碘甲基－1－丙烯的反应给出双环类似物 21，收率为 60 % － 70 %。

f. 烯烃 22（59 %）是通过用 3－氯－2－氯甲基－1－丙烯进行 Richman-Atkins 环化 18 来制备的。

g. 其它系列的类似物由烯烃 22 制备。

通过使用前面所述的方法官能化化合物 2（反应路线 1），硼氢化/氧化化合物 22 给出醇 23，之后将它转化成氯化物 24，总产率大于 90 %。化合物 25 的氯甲基在甲苯磺酰基开裂时所需的剧烈条件下未发生变化，得到化合物 25。将该化合物在异丙醇中用碳酸钾处理，试图进行跨环的环化，但得到 59 % 的氮杂环丁烷 26 和少量的消除产物（27）。

在反应路线（1－3）中出现的所有类似物可用这些方法以大量克数制备。大部分可用重结晶纯化。这些系列中的一些胺以粘稠油或玻璃状物存在，但在许多情况下可得到结晶的盐酸盐。也制备了化合物 1 和 2 的盐酸盐，以期望增加水溶性使得易于服用这些药物。

IV 化合物 41，42，43，44，45 和 46 的合成

本发明使用的三氮杂化合物族中其它对称的类似物

41 9－苄基－3－酮－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷

42 9－苄基－3－甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷

43 9－苄基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷－9－氧化物

44 9－酰基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮

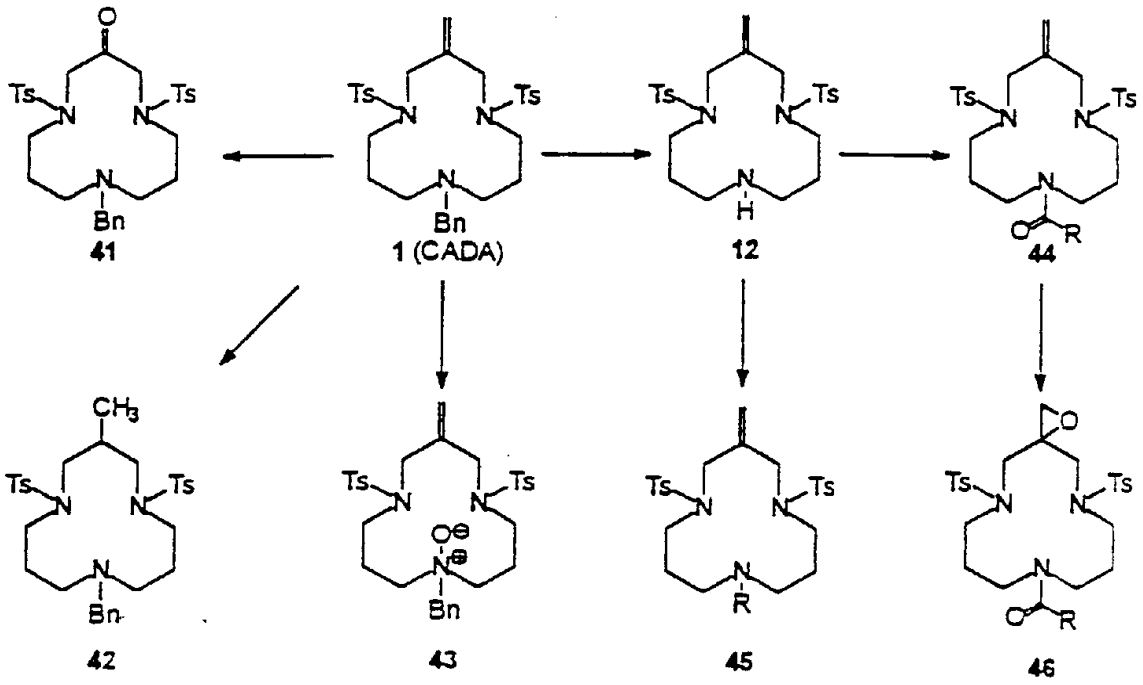
杂环十二烷

45　9－烷基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷

46　9－酰基－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷环氧化物

示于反应路线4中。

反应路线4



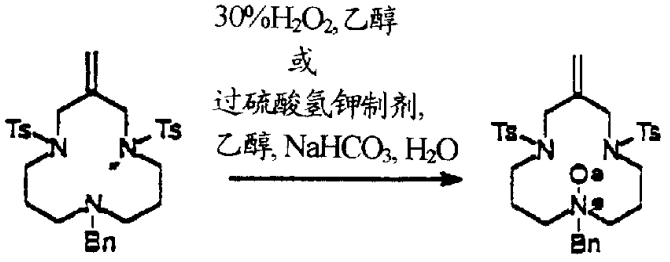
化合物41至46与CADA紧密相关。它们被设计以加强水溶性并且有修饰生物分子的能力，而后者是在双键位置以静电的或疏水性相互作用与一些蛋白质，如HIV的衣壳蛋白，整合酶或前病毒的DNA通过S_N2'进攻W上的O，N或S原子，而发生可逆结合的。

化合物41，42和43是通过在一步中氧化或还原1而制备的。酮41是通过在甲醇中臭氧解1-HCl，随之以甲硫醚还原性后处理而制备的。环外双键通过催化氢化还原得42，而氢化条件为已知的在苄基胺官能团存在下氢化二取代的烯烃的条件。化合物41增加了水溶性而42有与1相同的极性，但两者均不能进行上述S_N2'共价键结合的机理。

酮41可以和氨基（如赖氨酸侧链上的）进行席夫-碱缩合。用1与过氧化氢在甲醇中反应制备胺N-氧化物43。此化合物的水溶性应与1·HCl相同，因此用于检验质子化作用平衡（$1 \Leftrightarrow 1 \cdot H^+$）对作用机理是否

重要。化合物 12，先前曾依照反应路线 2 制备，是一重要的 1 的类似物并且是合成 44-46 的中间体。用大小不同的酰基基团酰化 44（ R = H，烷基或芳基）取代苄基以试验该位置的空间的和电性的要求。如果氮原子的质子化作用是重要的，那么 12 烷基化至 45（ R = 甲基，乙基，β-羟乙基，异丙基，等）以独立试验在此位置上的空间位阻和极性的效应。可以制备式 45 的一系列类似物，其中 R 为一带有极性取代基（ OH，NO_2， SO_3H， CO_2H， NH_2 或 NMe_2 ）的苄基，以溶解药物。最后，以 m-CPBA 或过硫酸氢钾制剂环氧化 44 给出 46，以增加极性和在环外位置对亲核进攻的反应活性。

化合物 43 的合成如下所示:



43

9 - 苄基 - 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基）- 1, 5, 9 - 三氮杂 - 9 - N - 氧化物 - 环十二烷（ ARB 95-212 ）（化合物 43 ）。

H_2O_2 法。在一 250mL 的圆底烧瓶中，用 100mL 乙醇和 30 克的 30 % H_2O_2 稀释 3.00 克（ 5.2mmol ）的 CADA 。加入磁力搅拌棒，安装冷凝器并用油浴加热至回流。 5 小时后，将透明溶液放置至冷，并用旋转蒸发浓缩。残余物用 50mL 的 $CHCl_3$ 和 30mL 的水稀释，短时间搅拌以溶解内容物。分离有机层，用水（ 2 × 25mL ）再用 25mL 的饱和 NaCl 的水溶液洗涤，并干燥（ $MgSO_4$ ）。过滤干燥剂，浓缩滤液得到泡膜状物。用中性氧化铝（活度 1, 60-325 目）重力柱层析，用 $CHCl_3$ 随之再用 20:1 （ v/v ）的氯仿: 乙醇洗脱化合物 43 进行进一步纯化。浓缩含产物的洗脱液部分至泡膜状，随之用丙酮研制，得出 1.44 克（ 47 % ）化合物 43，为白色固体，熔点 129-130 ℃。

过硫酸氢钾制剂法。将由 2.50 克（ 4.29mmol ）的 CADA， 1.25 克（ 14.8mmol ）的碳酸氢钠， 2.71 克（ 4.4mmol ）的过硫酸氢钾制剂， 25mL 的水和 75mL 的乙醇的混合物用磁力搅拌棒搅拌并加热(油

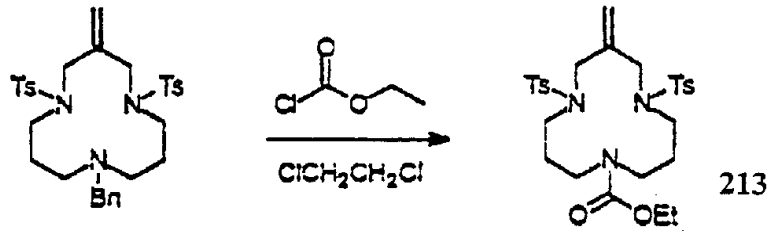
浴）至 45-50 ℃共 24 小时。冷却至室温后，抽滤除去固体并用 40mL 乙醇洗涤（通过用 $CHCl_3$ 洗涤固体并浓缩氯仿滤液可回收 CADA）。浓缩合并的乙醇滤液并将残余物的氯仿溶液用 $MgSO_4$ 干燥。过滤除去干燥物，浓缩滤液得 1.20 克（46 %）的化合物 43（^{1}H NMR），为泡膜状。通过前述方法用中性氧化铝进行重力柱层析，随之用丙酮研制，得 0.35 克的化合物 43，为白色固体。用于元素分析的样品在 40 ℃（0.2mm）干燥 4 小时。TLC（氧化铝）：R_f = 0.36, 20:1 (v/v)氯仿：乙醇。

^{1}H NMR ($CDCl_3$/TMS) δ 7.65 (m, 2 H, BnAr**H**^{3,5}), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 4 H, Ts**H**^{2,6}), 7.40 (m, 3 H, BnAr**H**^{2,4,6}), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 4 H, Ts**H**^{3,5}), 5.33 (s, 2 H, C=C**H**$_2$), 4.29 (s, 2 H, PhC**H**$_2$), 3.70 (s, 4 H, allylic), 3.45 (t, 4 H, Bn-N(O)-C**H**$_2$), 3.10 (t, 4 H, Ts-NC**H**$_2$), 2.45 (s, 6 H, TsC**H**$_3$), 2.10 (m, 4 H, NCH$_2$C**H**$_2$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 144.0, 141.7, 133.7, 132.4, 130.0, 129.8, 129.3, 128.3, 127.5, 118.8, 71.9, 61.2, 52.7, 48.8, 22.0, 21.5. IR (KBr, cm^{-1}) 3063 (w), 3032 (w), 2951 (w), 2925 (w), 2867 (w), 1598 (w), 1458 (m), 1339 (s), 1162 (s), 1090 (m), 1034 (w). UV (CH_3OH): λ_{max}(loge), 230 (4,4). FABMS: *m/z* 598 (M + H$^+$, 41). 元素分析，理论值 $C_{31}H_{39}N_3S_2O_5$: C,62.29; H, 6.58; N, 7.03; S, 10.73. 实测值: C, 61.92; H, 6,53; N, 7.24; S, 10.97%.

IX 化合物 211 的合成

化合物 44 的一个类似物是化合物 213，9 -（乙氧基羰基）- 3 - 亚甲基 - 1, 5 - 二（甲苯磺酰基）- 1, 5, 9 - 三氮杂环十二烷。

化合物 213 的制备如下：



213

9－（乙氧基羰基）－3－亚甲基－1,5－二（甲苯磺酰基）－1,5,9－三氮杂环十二烷（化合物213）。在烘箱干燥过的250mL圆底烧瓶中，用65mL新蒸馏的（P_2O_5）1,2－二氯乙烷稀释8.20克（14.1mmol）的CADA。安置磁力搅拌棒，有一气体入口的回流冷凝器和油浴，然后通入氮气吹洗。用注射器加入氯甲酸乙酯（1.70mL; 17.8mmol）并加热溶液回流5小时。在40℃水浴下用旋转蒸发器除去溶剂。用60mL的2:3（v/v）乙酸乙酯:己烷溶液稀释油状残余物，使得在室温下摩擦玻璃后生成一白色沉淀。过滤此固体，并用3×30mL 2:3（v/v）乙酸乙酯:己烷溶液洗涤，得6.63克(83%)的化合物213，熔点125－126℃（在78℃ 0.9mm干燥19小时之后）。TLC（硅胶）：R_f= 0.24, 1:1 (v/v)乙酸乙酯:己烷。^{1}H-NMR($CDCl_3$/TMS) δ 7.68(d, J=8.3 Hz, 4 H, $SO_2ArH^{2,6}$), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 4 H, $SO_2ArH^{3,5}$), 5.21 (s, 2 H, $C=CH_2$), 4.07 (quart., J = 7 Hz, 2 H, $CO_2CH_2CH_3$), 3.85 (s, 4 H, allylic), 3.33 (t, J = 6.4 Hz, 4 H, EtO_2CNCH_2), 3.11 (m, 4 H, SO_2NCH_2), 2.44 (s, 6 H, $PhCH_3$), 1.85 (m, 4 H, $NCH_2CH_2CH_2N$), 1.21 (t, J = 7 Hz, 3 H, $CO_2CH_2CH_3$). ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 157.0, 143.6, 139.4, 135.7, 129.8, 127.2, 116.9, 61.2, 51.4, 45.5, 45.2, 28.0, 21.4, 14.7 IR (KBr, cm^{-1}) 2990 (w), 2990 (w), 2948 (w), 1688 (s), 1598 (w), 1485 (m), 1424 (m), 1343 (s), 1230 (s), 1154 (s), 1093 (s), 1027 (m), 903 (m), 818 (m), 788 (m). FABMS: *m/z* 564 ($M+H^+$, 100). 元素分析，理论值 $C_{27}H_{37}N_3S_2O_6$: C, 57.53; H, 6.62; N, 7.45; S, 11.37. 实测值: C, 57.36; H, 6.54; N, 7.73; S, 11.74%.

V. 化合物50, 51, 52, 和53的合成

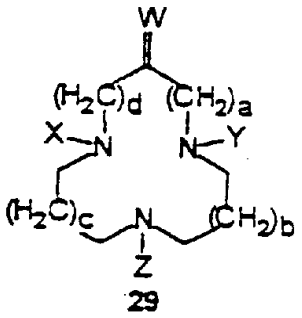
其它系列的化合物用式II说明。这些化合物包括

50 9－苄基－1－甲酰基－3－亚甲基－1,5,9－三氮杂环十二烷

51 9－苄基－1－甲酰基－3－亚甲基－5－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷

52　9－苄基－3－亚甲基－1－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷

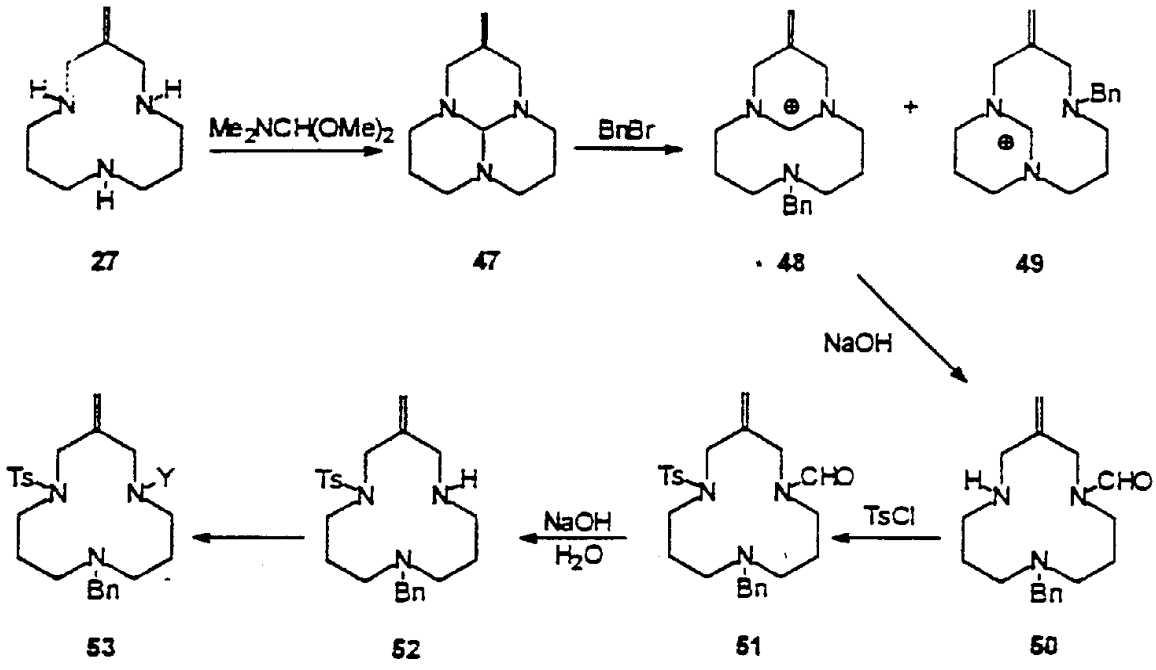
53　例如9－苄基－3－亚甲基－1－酰基－5－甲苯磺酰基－1,5,9－三氮杂环十二烷



29　　式 II

这些化合物在12元环的三个氮原子上有三个不同的取代基（X, Y, Z）。合成计划采用了一系列的反应，据报导可选择地，不对称地取代1,5,9－三氮杂环十二烷。中间体是3－亚甲基－1,5,9－三氮杂环十二烷（27），它可由反应路线3从25消除HCl而定量得到。纯DMF二甲基缩羰与27反应，以高产率给出47，如反应路线5所示。用溴苄单烷基化给出48或49（或两者）。这两种盐均合成上有用，而全合成的完成用48阐明。

反应路线5



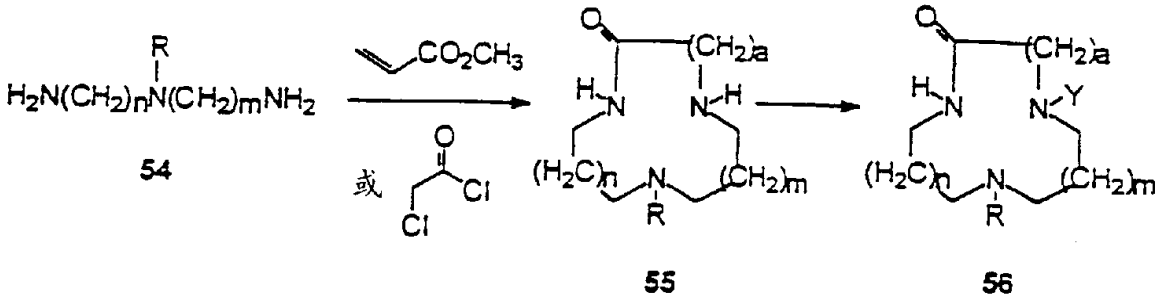
27　47　48　49　50　51　52　53

碱性水解将产生甲酰胺 50，它是式 29 的一个不对称例子，其中 X = H, Y=CHO 和 Z = 苄基。甲苯磺酰化 50 和碱性水解将分别给出 51 和 52。化合物 52 是 1 的单脱甲苯磺酰基的类似物，缺失的甲苯磺酰基可用几乎任一令人感兴趣的烷基，酰基，烷基磺酰基或芳基磺酰基所取代（53，Y = 各种）。例如，Y = 苄基显示出两个质子化位置的效应，而 Y = 对溴苯磺酸酯显示出增强磺酰胺离去基能力的效应。改进水溶性的候选化合物包括式 29 的化合物，其中 Z = 苄基和 X 与 Y 为带有极性基团，如 NH_2, OH 或 CO_2H 的苯磺酰基团。

VI. 不同环大小的大环三胺的合成：化合物 55 和 60

不同的环大小和在大环内酰胺中的大环中加入酰胺官能团如反应路线 6 所示。

反应路线 6



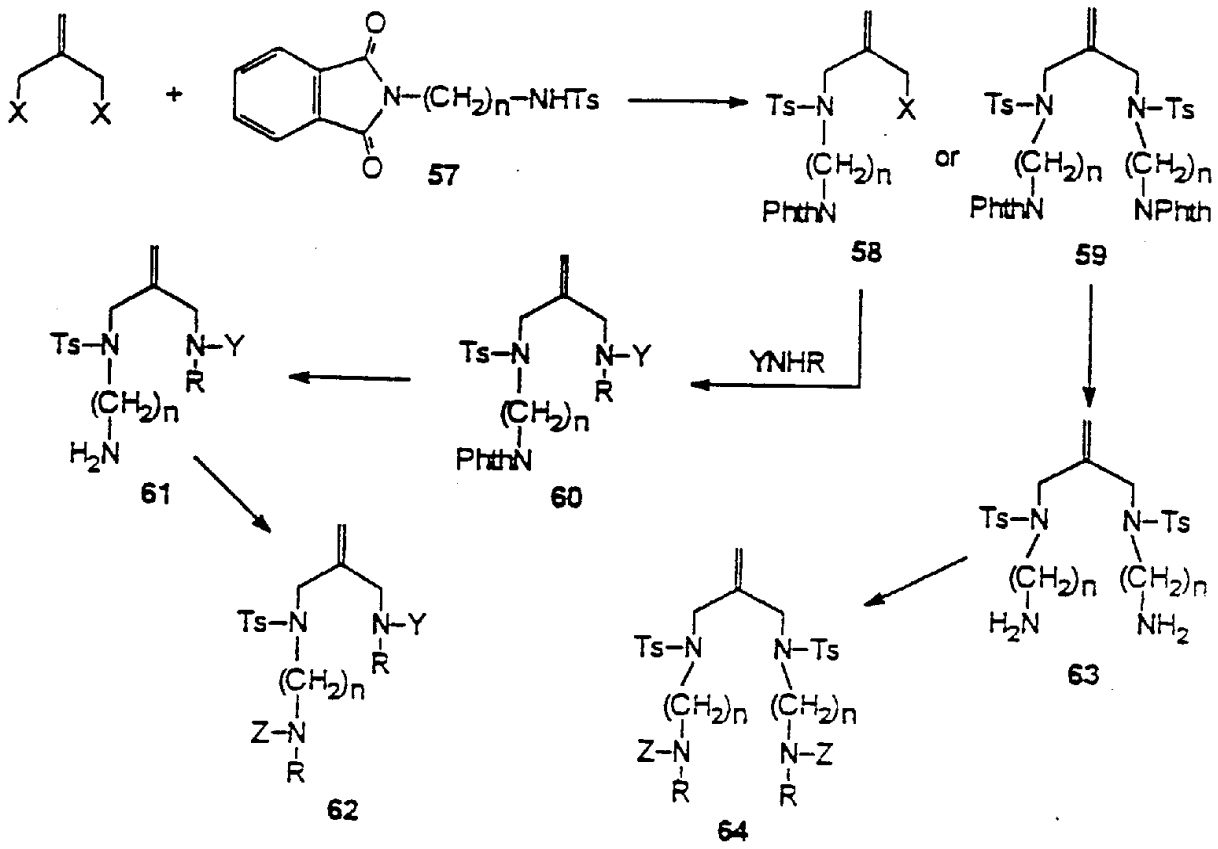
几乎任何式 54 的线形的三胺（m, n=2-6, R=烷基，芳基或酰基）是可用合成线形的和大环的多胺的方法合成。用丙烯酸甲酯或氯乙酰氯环化这些三胺类，给出相应的大环化物（55; a=分别为 2 或 1）。

通过用肉桂酸甲酯与三胺反应，丙烯酸酯环化是先于形成 55（a=2, m=1, n=1, R=H）的苯基－取代的类似物。通过所谓的“蟹样”环化，氯乙酰氯已用于合成众多的聚氮杂大环化合物，它通常在回流的乙腈中进行，并不需要高度－稀释状态。55 的酰胺上氮原子的低活性使得可以选择性的官能团化第三个氮原子，给出 56（Y = 烷基，酰基，烷基磺酰基或芳基磺酰基）。然后，两个系列的大环内酰胺（55 和 56）均可在还原酰胺至胺的不同条件下被还原至大环的三胺。得到的化合物是式 29 的饱和类似物，带有三个不同的 X, Y, Z 基团，其中任何一个均可带有水溶性的取代基，并有 9 － 18 个碳和氮原子的环。

VII 开链或非大环类似物 58, 59, 60, 61, 62, 63 和 64 的合成

开链和非大环类似物示于反应路线 7。

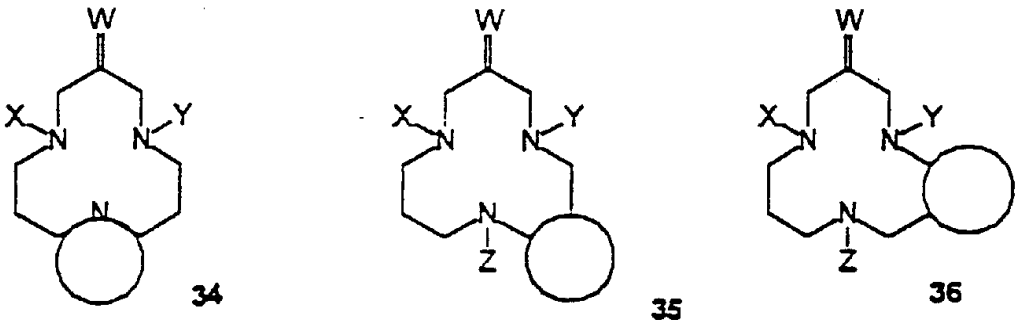
反应路线 7



这些类似物是通过 N – 甲苯磺酰基邻苯二甲酰亚胺衍生物（ 57, n=2-7 ），从一系列的 1， n – 烷基二胺合成的。用 2 – 氯甲基 – 3 – 氯 – 1 – 丙烯或 2 – 碘甲基 – 3 碘 – 1 – 丙烯烷基化 57 的钠，钾，或铯盐，将给出链延长的中间体 58 或 59。通过变化化学计算量和反应剂加入的顺序，可以控制反应产物的选择性。式 58 的中间体带有第二个离去基团（ X ），它将被不同的胺或磺酰胺亲核剂取代，得到 60（ Y = R^1, SO_3R^1, 或 SO_2Ar ）。用肼脱除邻苯二甲酰亚胺保护基将得到伯胺 61，它可被酰化或磺酰化至类似物系列 62。同样的 Gabriel 合成方法可用于 59（ n=2-8 ）；一不对称的系列化合物，仅在链长上和 59 不同，可通过 58 与 57 反应制备。所得的系列化合物包括对称的和不对称的 1 开链类似物，包括烯丙基甲苯磺酰胺官能团和总数为 3 – 4 的氮原子。

VIII. 双环化合物 66, 67 和 68 的合成

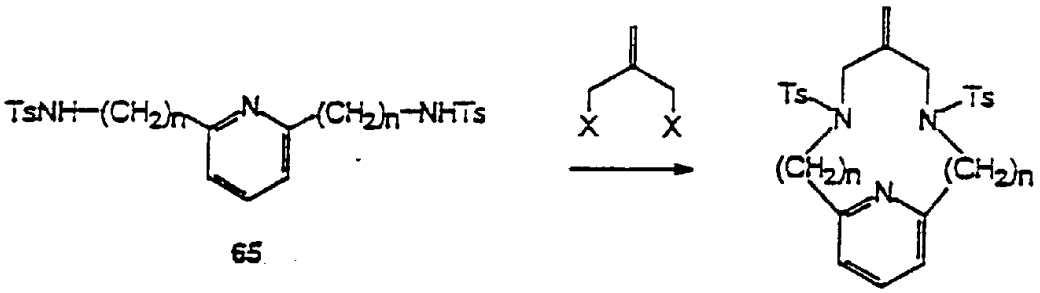
另外系列的类似物包括双环化合物 34 - 36，如下所示：



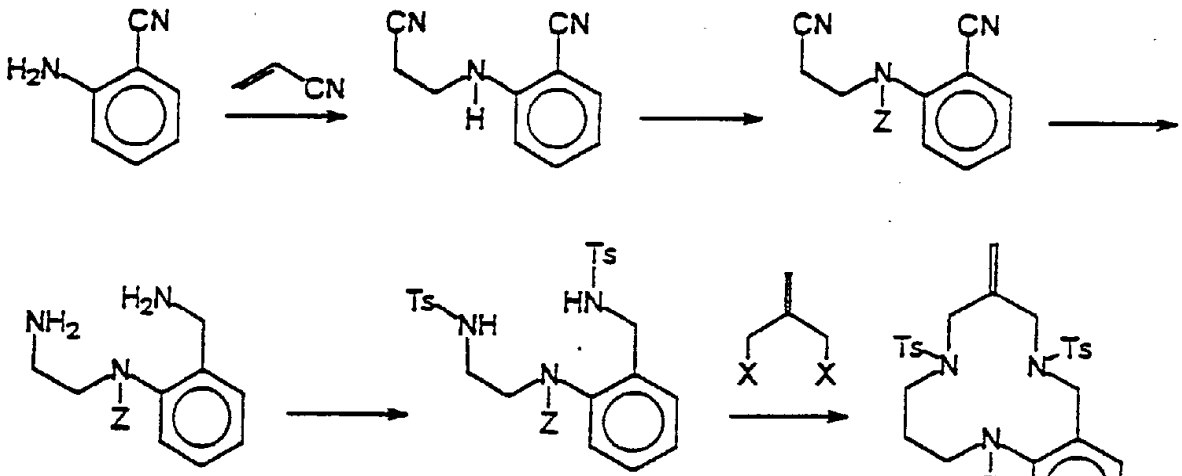
34 35 36

这些双环化合物的实例和它们的合成示于反应路线 8 中。

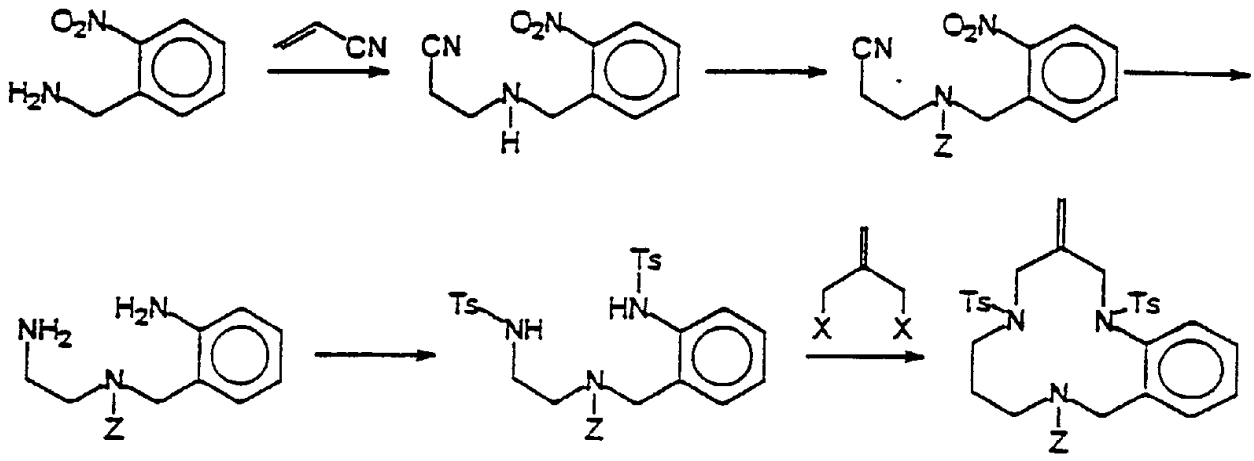
反应路线 8



65 66



67



68

在桥连的吡啶化合物 66 中，对应于 34，叔氨基的碱性位置被吡啶氮原子取代并且芳香苄基被芳香吡啶环所取代。图示的 Richman-Atkins 合成方法已成功地用于许多桥连的吡啶族化合物的制备。通过类似于已知的 65（ n=1 ）的环化反应，与 2 - 氯甲基 - 3 - 氯丙烯或 2 - 碘甲基 - 3 - 碘丙烯在高度稀释条件下反应，给出类似物 66（ n=1 ）。其中 n=1 - 6 的整个系列可用此法制备。在 35 和 36 中，第二个环稠合到 CADA 的两个碳原子，使得中央的氮原子空出以连接取代基 Z。35 与 36 的两个苯稠合的例子是 67 和 68，它们及其合成示于反应路线 8 中。在每种情况下所示的五步平行于 CADA（反应路线 1 ）的五步合成，而且产率应可相比。稠合的苯环类似 CADA 的苄基，使得取代基 Z 可变。在这所有三个情况下（ 66-68 ），稠合的芳香环可带有极性取代基以增强水溶性。

其它的类似物，如那些为增加溶解度而带有极性基团官能化的，可用上述合成方法再加上文献中以及例如 T. J. Richman et al., 大环多胺: 1, 4, 7, 10, 13, 16 - 己氮杂环十八烷，在 Organic Synthesis, Coll. Vol. VI, Noland, W. E., Ed., Wiley, New York, 1988, pp. 652-662; Bradshaw et al. 氮杂 - 冠大环化合物, Wiley, New York, 1993, chap. IV.,中所述的已知的各种步骤加以合成。

这样的极性基团包括，例如， NO, NO_2, NH_2, OH, SH, OR, SR, COR, SO_2R, SOR, 卤素原子（ F, Cl, Br, I ）, NHR, NR_2, HCO, COOH, COOR, C≡N, 烷基卤等。（ R=1-10 碳的烷基）。

抗病毒活性如下试验:

实例 1

在这些试验中， IC_{50}（ 50 % 抑制浓度)是产生 50 % 细胞毒性的浓度。EC_{50}（半数有效浓度）是减少 50 % 感染所需的化合物浓度。化合物对抗病毒的效果是用 TI_{50}（半数治疗指数）表示，它由 IC_{50} /EC_{50} 比率决定。

对本发明的化合物进行了试验以评价化合物对 HIV 抑制作用的效能。筛选是按照 Weislow et al. J. Natl. Cancer Inst. 81:577-586, 1989 的四氮唑法，在可溶 formazan 分析中进行的。

将化合物溶解于二甲基亚砜（ DMSO ）中（最终浓度小于 25 % ），然后以 1:100 稀释于细胞培养基中。因 DMSO 在浓度大于 1 % 时对细胞

有毒性，所以化合物在 DMSO 中的浓度在用水溶液稀释前应至少 10μM。试验了不同浓度的化合物在 CEM-IW 细胞中对抗 HIV-1。于 37℃下在 5％二氧化碳气氛中孵育 6 天后，对能生存的细胞可通过加入四唑盐 XTT 并随之孵育以生成 formazan 颜色进行分析。显微镜下观察细胞的可生存性并用分光光度法检测定量 formazan 的生成。

在对抗 HIV-I（6S）- AZT 敏感性的试验中，发现化合物 CADA（化合物 1）有活性。IC_{50} 指数大于 5.00×10^{-5}M; EC_{50} 为 1.20×10^{-6}M; TI_{50}（IC/EC）大于 $2.6\times10^{+1}$。

第二次试验中，来自另一批号的 CADA 化合物被确认在初筛中有活性。IC_{50} 指数大于 6.00×10^{-6}M；EC_{50} 为 2.40×10^{-6}M; 并且 TI_{50} 大于 2.50×10^{0}。

实例 2

试验如实例 1 中所述进行对抗另外的 HIV 病毒株。化合物 CADA 对下列指明的细胞系的病毒有效:

HIV-1/MT-4 细胞系 IIIB 株

HIV-2/CEM 细胞系

SIV/MT-4 细胞系

AZT-抗性 HIV-1/MT-2 和 MT-4 细胞系

AZT-敏感的 HIV-1/MT-4 细胞系

A17，对大部分非核苷逆转录酶抑制剂抗性的 HIV-1 株/MT-2 和 MT-4 细胞系

WeJo，临床分离的 HIV-1/PBMCs（新鲜人外周血单核细胞）

发现此化合物对这些病毒有活性，EC_{50} 为 2μM, IC_{50} 大于 30μM 和 TI_{50} 大于 15。这表明化合物在微摩尔浓度范围内观测到好的活性和低的细胞毒性。

实例 3

进行了研究以确定化合物在 HIV 生命周期中的作用机理。在 HIV 的生命周期中已鉴定出至少有 16 步可作为治疗性干涉的可能点，然而迄今所有在美国获许可的抗-HIV 药物（AZT，ddI 和 ddC）都是 HIV 的逆转录酶（RT）的核苷抑制剂。另一组抗病毒剂，bicyclams，相信是作用于逆转录病毒复制周期中的早期阶段，显然是抑制了病毒的脱壳。其它抗-HIVs 剂如喹啉的作用未明。

实验是基于化合物对抗外周血淋巴细胞的 HIV-1 的活性。对化合物的不同溶液和不同批号所得的结果证实，该化合物在亚微摩尔水平（EC_{50}）上有活性并有低的细胞毒性（IC_{50}）。对作用机理的研究结果概括如下表:

表 1

		批号 1		批号 2
		A	B	
PBL/HIV-1Wejo 感染	EC_{50} (μM)	0.55	0.16	0.65
	IC_{50} (μM)	>100	>100	>100
吸附	基于 p24	无抑制		
RT 活性 (rA. dT)	ID_{50} (μM)	无抑制		
作用时间作用过程	LTR/gag	对前病毒 DNA 合成无抑制		
蛋白酶活性(rp HPLC)	ID_{50} (μM)	40		
Mo-Mo/HIV-1 Ba-L 感染	EC_{50} (μM)	1.5(新鲜)		
	IC_{50} (μM)	大于 30(高试验)		
潜伏感染	(U1/TNF)	无抑制		

作用的初步机理研究表明，在体外分析中测定的有效浓度下，CADA 似乎并不抑制 HIV 逆转录酶或 HIV 蛋白酶。据信 CADA 的作用早于病毒整合至细胞基因组，但它似乎并不抑制病毒的吸附作用或细胞的融合。

结论是这些新化合物的作用机理是不同于目前使用的或在临床实验中（逆转录酶和蛋白酶抑制剂）的任两类抗艾滋病药物。

实例 4

进行了关于稳定性，溶解度，制剂和药代动力学的附加实验。检查了静注给药后自小鼠的血浆清除率和尿中回收率。检查了化合物在人，小鼠，大鼠血浆和血浆超滤液中的溶解度。测定了化合物在人尿液中的稳定性。

这些研究的结论如下:

1. 此化合物在小鼠和大鼠血浆中稳定（$t_{1/2}$ 大于 200 小时）并在 pH 为 4.0 的缓冲液中（$t_{1/2}$139 小时）和人血浆中（$t_{1/2}$126 小时）稳定。

2. 此化合物在 37 ℃可溶于人血浆（ 1-2ug/mL = 2-3uM ）。

3. 此化合物在 1:20 的 DMSO 和生理盐水（ pH2.7 ）的混合液中可被配制成浓度为 1.2uM 以供动物研究。

4. 活体静注给药后至多 2 小时仍可在小鼠血浆中检出此化合物。

实例 5

进行了附加的抗病毒实验以评价本发明的化合物对人类巨细胞病毒（ HCMV ），单纯疱疹病毒（ HSV ），劳斯肉瘤肿瘤病毒（ RSV ）和流感病毒（ FLU WSN ）的效能。

实验化合物为产品化合物(1), (2)和(12)的盐酸盐及非盐化合物(1)。结果概括如下:

表 2

病毒	IC_{50}, ug/mL			
	2•HCl	CADA(1)	1•HCl	12•HCl
HCMV	5	>30,>50	PDR	3
HSV	11	10, 30	PDR	1.5
RSV	4	>30,>50	PDR	4
		PDR		
FLU WSN	>50	>30,>50	>50	12

PDR = 差的剂量反应

表中数据代表对病毒产生 50 % 保护作用的化合物浓度。

虽然不希望被任何一种理论束缚，但一个假设是，本发明的作用机理为，药物通过与一种 HIV 衣壳蛋白上的疏水袋结合以抑制逆转录病毒脱壳。一系列疏水化合物，如 disoxaril 或 Win 51711 是已知的通过此机理来抑制小核酸病毒的复制，并且许多其它药物似乎通过与在病毒颗粒衣壳蛋白中特定的疏水袋结合以中和鼻病毒。主要的 HIV 衣壳蛋白（ p24 ）为一潜在的靶，虽然尚未表明这样的化合物抵抗包膜病毒可与它们抵抗简单二十面体病毒一样有效。抗-流感 A 药物金刚烷胺和 rhimantidine 通过阻滞与衣壳蛋白 M2 相关的质子通道来抑制病毒的复

制，因此干扰病毒的脱壳。

bicyclams 是唯一报道的 HIV 脱壳的抑制剂。 CADA 表面上与 bicyclams 相似，为一大环的多胺。 CADA 的碱性叔氨基团在生理的 pH 中应被质子化并且该两个化合物均可以金属螯合剂发挥作用。这些与 bicyclams 的相似之处仅为表面的，然而，因为 1 的甲苯磺酰氨基团应使它为一非常弱的金属螯合物而且 1 要比 bicyclams 更亲脂（疏水），后者在生理 pH 中应被多质子化。虽然是磺酰胺， CADA 为阳离子而不是阴离子并且不属于抑制病毒颗粒与靶细胞结合的抗 HIV 剂中的多阴离子磺酸酯类。

抑制 HIV 酶整合酶是第二个假设的作用机理，这是与观察到的 CADA 作用于 HIV 复制的早期阶段相符。整合酶控制病毒转录 DNA 掺入至宿主的基因组，这是 HIV 复制中的关键步骤。已发现许多药在体外酶促实验中结合和抑制 HIV 的整合酶，但这些化合物没有一个在完整细胞中阻止 HIV 复制的。 CADA 有可能是通过抑制整合酶的第一个有治疗活性的药物。

无论 CADA 是否是一个脱壳抑制剂，整合酶抑制剂或通过其它机理起作用，它的发现导致产生了一类新的药物，它补充了逆转录酶和蛋白酶的抑制剂，可以单独或联合治疗中使用。 CADA 具独特的活性特点并且它不通过涉及吸附，融合或逆转录的抑制等机理作用于 HIV 复制的早期阶段。该发现显示了艾滋病化学治疗新方法的潜力。因此有可能在合成千百个类似物后将产生具有改善了溶解度和生物利用度的强的抗 HIV 剂。

实例 6

进行了附加的抗病毒实验以检查本发明化合物对抗人类巨细胞病毒（ HCMV ）和其它疱疹病毒，水痘带状疱疹病毒（ VZV ）。实验的化合物为化合物（ 1 ），化合物（ 1 ）的盐酸盐，化合物 211, 43, 213 和 214 。

结果概括如下表。

表 3

对疱疹病毒的抗病毒筛选结果

化合物	人类巨细胞病毒[2]			水痘带状疱疹病毒[3]		
	EC_{50}	CC_{50}	SI	EC_{50}	CC_{50}	SI
CADA(1)	>34	133	<3.9	5.3	89	16.8
1·HCl	>160	>160	0	3.4	>160	>47.1
211	>170	>170	0	91.7	>170	>1.8
43	>170	>170	0	24.3	>170	>7.0
213	3.0	167	55.6	170	>180	>1.0
214	2.2	>150	>68	25.2	68.5	2.7
	(20.5)	(147)	(7.1)			

[1]筛选系统: 人的包皮成纤维细胞。EC_{50} 值是 50 % 抑制病毒细胞致病性所需的浓度（μM）。CC_{50} 值是 50 % 抑制细胞增殖（细胞毒性）所需的浓度（μM）。SI（选择指数）= CC_{50}/EC_{50}。

注: 没有一个实验的化合物对单纯疱疹病毒（HSV 1 型或 2 型）或爱泼斯坦巴尔疱疹病毒（EBV）显示显著的活性，除了化合物 213 表现出抗－EBV 活性（EC_{50} 6.7 μM: CC_{50}>180μM: SI > 26.9）。

[2]括号外的数据是对人类巨细胞病毒（HCMV）的半自动 CPE-抑制测定的结果。括号中的数据来自蚀斑减少测定。

[3]VZV（Ellen 株）的蚀斑减少测定的结果。

实例 7

如实例 1 所述进行实验对抗另外 HIV 株 MB48 和 2h。结果概括如下表。

表 4

化合物	ED_{50} (μM)[1]		
	MB48/MT-2[2]	MB48/HeLa[3]	2h/PBMC[4]
CADA(1)	0.8	0.5	0.15
1·HCl	0.2	0.1	0.15
211	1.9	1.5	0.5
43	1.8	3.5	0.5
004	2.6	3.5	0.5

[1] 对 HIV 株和指明细胞系 50 % 抑制病毒细胞致病性所需的浓度。

[2] 在 MT-2 细胞中的逆转录酶（ RT ）测定

[3]HeLa-MAGIC 细胞的 MAGI 测定（蚀斑抑制）。

[4] 主要从儿科的临床分离的 PBMC 细胞与 2h 中进行的蛋白（ p24)测定。

这些结果表明在亚微摩尔范围内的抗病毒活性。

实例 8

测定了在家兔眼的水痘带状疱疹病毒（ VZV ）感染期间，静注给药 CADA·HCI 的效能。比较了用 5mg/kg/天 CADA·HCI 静注治疗 11 天和 20mg/kg/天的无环鸟苷（ ACV ）静注治疗。

用效价为 10^5/mL，的 McKrae 株 VZV100μL 基质内注射于两侧接种家兔。在接种后（ PI ）第 2 至第 3 天对动物进行评价并分成相等的两组。

动物分组后立即开始 CADA·HCl，无环鸟苷和空白对照盐水的静注治疗并持续到接种后的第 11 天。两个组接受 CADA·HCI 的静注治疗 9 天，一组以 5mg/kg/天的“低剂量”和另一组以 10mg/kg/天的“高剂量”。其它组接受用 ACV 20/mg/kg/天和空白对照的相似的静注治疗。

结果为，VZV-诱导的角膜基质和虹膜的疾病显示出对用 CADA·HCl 和 ACV 治疗的正性反应。CADA·HCl 在两个浓度下对减少基质的疾病的发展有效。在接种后第 6 天，无环鸟苷的效果介于空白对照和低剂量 CADA·HCl 之间。

CADA·HCl 和 ACV 在降低虹膜疾病发展中显示出正性治疗反应。对虹膜疾病（眼色素层炎） CADA·HCl 和 ACV 在效能上均表现出正性作用。在接种后第 5 天， CADA·HCl 在降低虹膜炎的发展和加速 VZV 疾病的消退中要比无环鸟苷更有效。