

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98810937.9

C07D209/40
 A61K 31/40 C07D209/34
 C07D401/06 C07D403/04
 C07D413/04 C07D403/12
 C07D405/12 C07D401/12
 C07D498/04 C07D513/04
 C07D487/04 C07D471/04

[43] 公开日 2001 年 1 月 3 日

[11] 公开号 CN 1278794A

[22] 申请日 1998.9.3 [21] 申请号 98810937.9

[30] 优先权

[32] 1997.9.5 [33] GB [31] 9718913.8

[86] 国际申请 PCT/EP98/05559 1998.9.3

[87] 国际公布 WO99/15500 英 1999.4.1

[85] 进入国家阶段日期 2000.5.8

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 S·T·戴维斯 S·H·迪克森

S·V·弗尔耶 P·A·哈尔里斯

R·N·亨特尔三世 L·F·库伊珀

K·E·拉基 M·J·鲁兹奥

J·M·维尔

D·H·瓦尔克

[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 王其灏

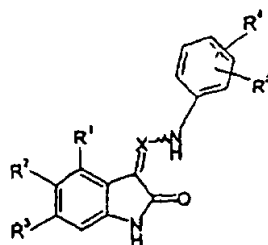
权利要求书 12 页 说明书 109 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作蛋白酪氨酸激酶和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的取代的 2-羟基吡啶衍生物

[57] 摘要

式(I)化合物、含有它们的药物制剂,它们在治疗中的应用,特别是用于治疗 CDK2 活性介导的疾病,例如癌症化疗或放疗引起的脱发,其中 X 是 N、CH、CCF₃ 或 C(C₁₋₁₂脂族基);R⁴是磺酸、C₁₋₁₂脂族基-磺酰基、磺酰基-C₁₋₁₂脂族基、C₁₋₁₂脂族基-磺酰基-C₁₋₆脂族基、C₁₋₆脂族基-氨基、R⁷-磺酰基、R⁷-磺酰基-C₁₋₁₂脂族基、R⁷-氨基磺酰基、R⁷-氨基磺酰基-C₁₋₁₂脂族基、R⁷-磺酰基氨基、R⁷-磺酰基氨基-C₁₋₁₂脂族基、氨基磺酰基氨基、二-C₁₋₁₂脂族基氨基、二-C₁₋₁₂脂族基氨基羰基、二-C₁₋₁₂脂族基氨基磺酰基、二-C₁₋₁₂脂族基氨基、二-C₁₋₁₂脂族基氨基羰基、二-C₁₋₁₂脂族基氨基磺酰基-C₁₋₁₂脂族基、(R⁸)₁₋₃-芳基氨基、(R⁸)₁₋₃-芳基磺酰基、(R⁸)₁₋₃-芳基-氨基磺酰基、

(R⁸)₁₋₃-芳基-磺酰基氨基、Het-氨基、Het-磺酰基、Het-氨基磺酰基、氨基亚氨基氨基,或氨基亚氨基氨基磺酰基,R⁵是氢;另外,其中 R⁴和 R⁵可任意地结合形成稠合环。



(I)

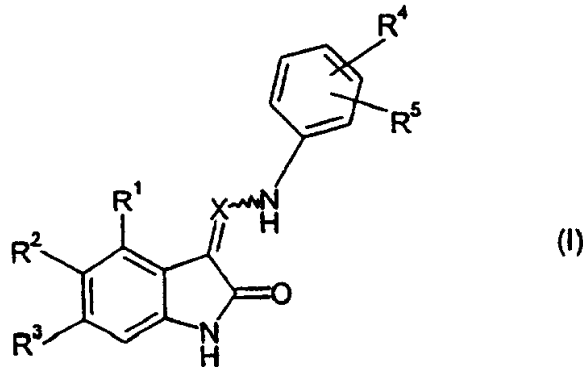
I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 结晶或非晶形形式的下列式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药：

5

10



其中

15

X 是 N、CH、CCF₃ 或 C(C₁₋₁₂ 脂族基)；

20

R¹ 是氢、C₁₋₁₂ 脂族基、巯基、羟基、羟基-C₁₋₁₂ 脂族基、芳基、芳基-C₁₋₁₂ 脂族基、R⁶-芳基-C₁₋₁₂ 脂族基、Cyc、Cyc-C₁₋₆ 脂族基、Het、Het-C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧基、芳氧基、氨基、C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二-C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二-C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、二-C₁₋₁₂ 脂族基氨基磺酰基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、卤素、氰基、磺酰胺或硝基，其中 R⁶、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

25

R² 是氢、C₁₋₁₂ 脂族基、N-羟基亚氨基-C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧基、羟基-C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、羰基 C₁₋₁₂ 脂族基、芳基、R⁶-芳氧基羰基、R⁶-氧羰基-芳基、Het、氨基羰基、C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、芳基-C₁₋₁₂ 脂族基-氨基羰基、R⁶-芳基-C₁₋₁₂ 脂族基-氨基羰基、Het-C₁₋₁₂ 脂族基-氨基羰基、羟基-C₁₋₁₂ 脂族基-氨基羰基、C₁₋₁₂-烷氧基-C₁₋₁₂ 脂族基-氨基羰基、C₁₋₁₂ 烷氧基-C₁₋₁₂ 脂族基-氨基、二-C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二-C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、二-C₁₋₁₂ 脂族基氨基磺酰基、卤素、羟基、硝基、C₁₋₁₂ 脂族基-磺酰基、

30

氨基磺酰基或 C₁₋₁₂ 脂族基-氨基磺酰基，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R¹ 和 R² 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被卤素、硝基、氰基、

C_{1-12} 烷氧基、羰基 - C_{1-12} 烷氧基或氧代任意取代；

5 R^3 是氢、 C_{1-12} 脂族基、羟基、羟基 C_{1-12} 脂族基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-12} 烷氧基、芳基、芳氧基、羟基 - 芳基、Het、羟基 - Het、Het - 氧、或卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R^2 和 R^3 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 脂族基 - 羰基任意取代；

条件是， R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢；

10 R^4 是磺酸、 C_{1-12} 脂族基 - 磺酰基、磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 脂族基 - 磺酰基 - C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂族基 - 氨基、 R^7 - 磺酰基、 R^7 - 磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 R^7 - 氨基磺酰基、 R^7 - 氨基磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 R^7 - 磺酰基氨基、 R^7 - 磺酰基氨基 - C_{1-12} 脂族基、氨基磺酰基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基氨基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基 - 氨基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基 - 磺酰基氨基、Het - 氨基、Het - 磺酰基、Het - 氨基磺酰基、氨基亚氨基氨基或氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R^7 、 R^8 、芳基和 Het 如下文定义；

20 R^5 是氢；

另外， R^4 和 R^5 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-12} 脂族基、氧代或二氧代任意取代；

R^6 是 C_{1-12} 脂族基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基或卤素；

25 R^7 是氢、 C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基 - C_{1-12} 烷氧基、羟基 - C_{1-12} 脂族基、羧酸、 C_{1-12} 脂族基 - 羰基、Het、Het - C_{1-12} 脂族基、Het - C_{1-12} 烷氧基、二 - Het - C_{1-12} 烷氧基芳基、芳基 - C_{1-12} 脂族基、芳基 - C_{1-12} - 烷氧基、芳基 - 羰基、 C_{1-18} 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基脂族基或羟基，其中 Het 和芳基如下文定义；

30 R^8 是氢、硝基、氰基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、羰基 - C_{1-12} 烷氧基或卤素 - C_{1-12} 脂族基；

芳基是苯基、萘基、菲基或蒽基；

Cyc 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其中任何一个基团可具有一个或多个不饱和度；

Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧芑、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、
 5 咪喃、咪唑、吗啉、噁唑、噁二唑、噁噻唑、噁噻唑烷、噁嗪、噁二嗪、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢咪喃、四嗪、噻二嗪、噻二唑、噻三唑、噻嗪、噻唑、硫代吗啉、噻吩、硫代吡喃、三嗪和三唑，条件是，当 R^2 是噻二嗪时， R^4 不能是甲基砜。

10 2. 权利要求 1 所述结晶或非晶形形式的式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药，其中

X 是 N、CH 或 C(C_{1-6} 脂族基)；

15 R^1 是氢、 C_{1-6} 脂族基、羟基- C_{1-6} 脂族基、芳基- C_{1-6} 脂族基、 R^6 -芳基- C_{1-6} 脂族基、Cyc- C_{1-6} 脂族基、Het- C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、卤素或硝基，其中 R^6 、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

20 R^2 是氢、 C_{1-6} 脂族基、 R^7 - C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基- C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷氧羰基、羰基- C_{1-6} 脂族基、芳基、 R^6 -芳氧基羰基、 R^6 -氧羰基-芳基、Het、氨基羰基、 C_{1-6} 脂族基氨基羰基、芳基- C_{1-6} 脂族基-氨基羰基、 R^6 -芳基- C_{1-6} 脂族基-氨基羰基、Het- C_{1-6} 脂族基-氨基羰基、羟基- C_{1-6} 脂族基-氨基羰基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} 脂族基-氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 脂族基-氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、卤素、羟基、硝基、磺基、 C_{1-6} 脂族基-磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 脂族基-氨基磺酰基或季铵，其中 R^7 、芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R^1 和 R^2 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被卤素或氧代任意取代；

30 R^3 是氢、 C_{1-6} 脂族基、羟基、羟基- C_{1-6} 脂族基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳氧基、羟基-芳基、Het、羟基-Het、Het-氧、或

卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R^2 和 R^3 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 脂族基-羰基任意取代；

5 条件是， R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢；

R^4 是磺酸、 C_{1-12} 脂族基-磺酰基、磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 脂族基-磺酰基- C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂族基-氨基、 R^7 -磺酰基、 R^7 -磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 R^7 -氨基磺酰基、 R^7 -氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 R^7 -磺酰基氨基、 R^7 -磺酰基氨基- C_{1-12} 脂族基、氨基磺酰基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基氨基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-氨基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-磺酰基氨基、Het-氨基、Het-磺酰基、Het-氨基磺酰基、氨基亚氨基氨基或氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R^7 、 R^8 、芳基和 Het 如下文定义；

R^5 是氢；

另外， R^4 和 R^5 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被氧化或二氧化任意取代；

R^6 是氢、 C_{1-6} 脂族基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素；

20 R^7 是氢、 C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 脂族基、羧酸、 C_{1-12} 脂族基-羰基、Het、Het- C_{1-12} 脂族基、Het- C_{1-12} 烷氧基、二-Het- C_{1-12} 烷氧基芳基、芳基- C_{1-12} 脂族基、芳基- C_{1-12} -烷氧基、芳基-羰基、 C_{1-18} 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基脂族基、或羟基，其中 Het 和芳基如下文定义；

25 R^8 是氢或卤素- C_{1-6} 脂族基；

芳基是苯基或萘基；

Cyc 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其中任何一个基团可具有一个或多个不饱和度；

30 Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧芑、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、咪喃、咪唑、吗啉、噁唑、噁二唑、噁噻唑、噁噻唑烷、噁嗪、噁二嗪、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、

四氢咪喃、四嗪、噻二嗪、噻二唑、噻三唑、噻嗪、噻唑、硫代吗啉、噻吩、硫代吡喃、三嗪和三唑，条件是，当 R^2 是噻二嗪时， R^4 不能是甲基砜。

3. 权利要求 1 所述结晶或非晶形形式的式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药，其中

X 是 N、CH 或 CCH_3 ;

R^1 是氢、 C_{1-6} 脂族基、羟基- C_{1-6} 脂族基、芳基- C_{1-6} 脂族基、 R^6 -芳基- C_{1-6} 脂族基、Cyc- C_{1-6} 脂族基、Het- C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、氨基羰基、氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧羰基、卤素或硝基，其中 R^6 、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

R^2 是氢、 C_{1-6} 脂族基、 R^7 - C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷氧羰基、芳基、 R^6 -芳氧基羰基、Het、氨基、氨基羰基、 C_{1-6} 脂族基氨基羰基、芳基- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、 R^6 -芳基- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、Het- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、羟基- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 脂族基氨基、卤素、羟基、硝基、磺基、 C_{1-6} 脂族基磺酰基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基，其中 R^7 、芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R^1 和 R^2 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被卤素或氧代任意取代；

R^3 是氢、 C_{1-6} 脂族基、羟基、羟基 C_{1-6} 脂族基、氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷氧基、芳氧基、Het 或卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R^2 和 R^3 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基任意取代；

条件是， R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢；

R^4 是 R^7 -磺酰基、 R^7 -磺酰基 C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂族基磺酰基- C_{1-6} 脂族基、 R^7 -氨基磺酰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基、二- C_{1-6} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰基、二- C_{1-6} 脂族基氨基磺酰

基 - C₁₋₆ 脂族基、R⁷-氨基磺酰基 C₁₋₆ 脂族基、氨基磺酰基氨基、R⁷-C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基 - C₁₋₆ 脂族基、芳基、Het、R⁸-芳基氨基磺酰基、Het-氨基磺酰基或氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R⁷、R⁸、芳基和 Het 如下文定义；

5 R⁵ 是氢；

另外，R⁴ 和 R⁵ 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被氧代或二氧代任意取代；

R⁶ 是氢、羟基、C₁₋₆ 烷氧基，或卤素；

10 R⁷ 是氢、C₁₋₆ 脂族基、羟基 C₁₋₆-烷氧基、羟基 - C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 脂族基羰基、芳基 - 羰基、C₁₋₁₂ 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基、羟基、芳基、芳基 - C₁₋₆ - 烷氧基、芳基 - C₁₋₆ 脂族基、Het、Het - C₁₋₆ 烷氧基、二 - Het - C₁₋₆ - 烷氧基、Het - C₁₋₆ - 脂族基、二 - Het - C₁₋₆ - 脂族基；

R⁸ 是三氟甲基；

15 芳基是苯基；

Cyc 是环丁基；

Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧戊环、呋喃、咪唑、吗啉、噁唑、吡啶、吡咯、吡咯烷、噻二唑、噻唑、噻吩和三唑。

20 4. 权利要求 1 所述结晶或非晶形形式的式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药，其中

X 是 N；

25 R¹ 是氢、C₁₋₁₂ 脂族基、巯基、羟基、羟基 - C₁₋₁₂ 脂族基、芳基、芳基 - C₁₋₁₂ 脂族基、R⁶ - 芳基 - C₁₋₁₂ 脂族基、Cyc、Cyc - C₁₋₆ 脂族基、Het、Het - C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧基、芳氧基、氨基、C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基磺酰基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、卤素、氰基、磺酰胺或硝基，其中 R⁶、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

30 R² 是氢、C₁₋₁₂ 脂族基、N-羟基亚氨基 - C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧基、羟基 - C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、羧基 C₁₋₁₂ 脂族基、芳基、R⁶ - 芳氧基羰基、R⁶ - 氧羰基 - 芳基、Het、氨基羰基、C₁₋₁₂ 脂族基氨基

基羰基、芳基- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、 R^6 -芳基- C_{1-12} 脂族基-氨基羰基、Het- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、羟基- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、 C_{1-12} -烷氧基- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、 C_{1-12} 烷氧基- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、卤素、羟基、硝基、 C_{1-12} 脂族基磺酰基、氨基磺酰基或 C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基，其中芳基和Het如下文定义；

另外，其中 R^1 和 R^2 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的Het基团，或者任一所述稠合环可被卤素、硝基、氰基、 C_{1-12} 烷氧基、羰基- C_{1-12} 烷氧基或氧代任意取代；

10 R^3 是氢、 C_{1-12} 脂族基、羟基、羟基- C_{1-12} 脂族基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-12} 烷氧基、芳基、芳氧基、羟基-芳基、Het、羟基-Het、Het-氧、或卤素，其中芳基和Het如下文定义；

15 另外，其中 R^2 和 R^3 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的Het基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 脂族基-羰基任意取代；

条件是， R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢；

20 R^4 是 R^7 -氨基磺酰基、 R^7 -氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 R^7 -磺酰基氨基、 R^7 -磺酰基氨基- C_{1-12} 脂族基、氨基磺酰基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-氨基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-磺酰基氨基或氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R^7 、 R^8 、芳基和Het如下文定义；

R^5 是氢；

R^6 是 C_{1-12} 脂族基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基或卤素；

25 R^7 是氢、 C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 脂族基、羧酸、 C_{1-12} 脂族基-羰基、Het、Het- C_{1-12} 脂族基、Het- C_{1-12} 烷氧基、二-Het- C_{1-12} 烷氧基芳基、芳基- C_{1-12} 脂族基、芳基- C_{1-12} -烷氧基、芳基-羰基、 C_{1-18} 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基脂族基或羟基，其中Het和芳基如下文定义；

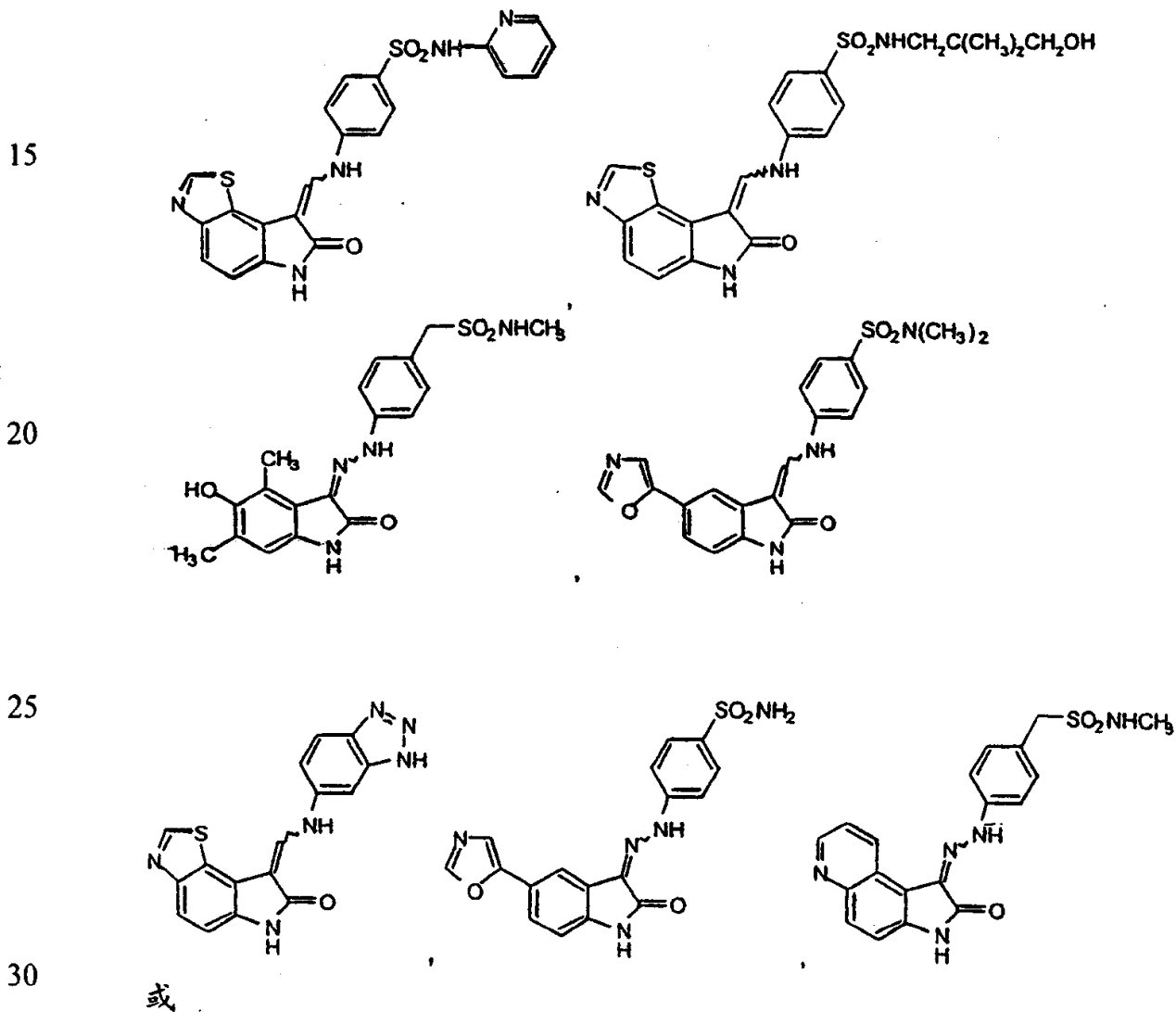
30 R^8 是氢、硝基、氰基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、羰基- C_{1-12} 烷氧基或卤素- C_{1-12} 脂族基；

芳基是苯基、萘基、菲基或蒽基；

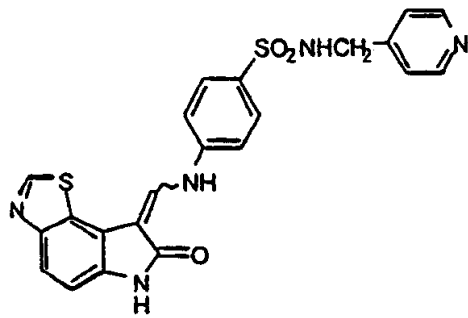
Cyc 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其中任何一个基团可具有一个或多个不饱和度；

Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧芑、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、
5 呋喃、咪唑、吗啉、噁唑、噁二唑、噁噻唑、噁噻唑烷、噁嗪、噁二嗪、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢呋喃、四嗪、噻二嗪、噻二唑、噻三唑、噻嗪、噻唑、硫代吗啉、噻吩、硫代吡喃、三嗪和三唑，条件是，当 R^2 是噻二嗪时， R^4 不能是甲基砜。

10 5. 权利要求 1 所述化合物，其选自：

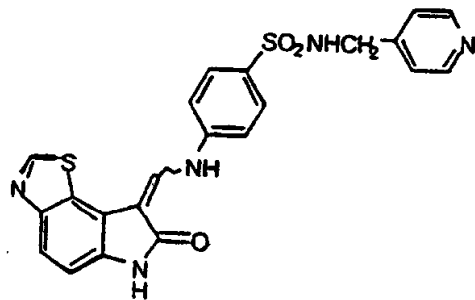


5



6. 权利要求 5 所述下式化合物

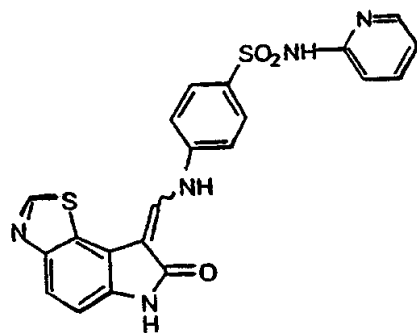
10



15

7. 权利要求 5 所述下式化合物

20

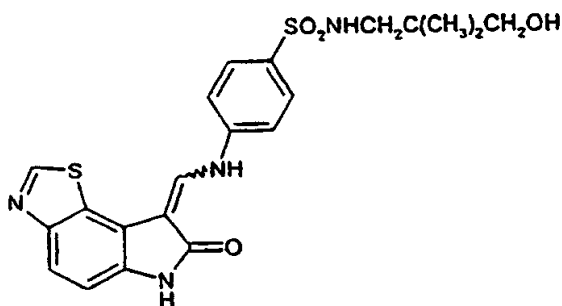


25

8. 权利要求 5 所述下式化合物

30

5



9. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物, 其中所述化合物
10 为 E 几何异构体形式。

10. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物, 其中所述化合物
为 Z 几何异构体形式。

11. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物, 其中所述化合物
为 Z 几何异构体和 E 几何异构体的混合物。

12. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物, 其具有至少一个
15 手性中心并且所述化合物是右旋的。

13. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物, 其具有至少一个
手性中心并且所述化合物是左旋的。

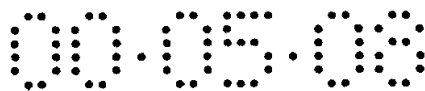
14. 权利要求 1-8 中任一权利要求所述化合物, 其具有至少一个
20 手性中心并且所述化合物是右旋和左旋体的混合物。

15. 权利要求 1-14 中任一权利要求所述的化合物, 用于治疗。

16. 一种药物组合物, 该组合物含有药物上可接受的载体和药理学有效量的权利要求 1-14 中任一权利要求所述的化合物。

17. 权利要求 1-14 中任一权利要求所述化合物在制备治疗由选自下列激
25 酶介导的疾病的药物中的应用, 所述激酶包括 ab1, ATK, bcr-ad1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK,
30 PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, Yes, 和 Zap70。

18. 权利要求 1-14 中任一权利要求所述化合物在制备治疗由细胞周期调节蛋白依赖性激酶介导的疾病的药物中的应用。



19. 权利要求 1-14 中任一权利要求所述化合物在制备治疗器官移植排异、抑制肿瘤生长、治疗化疗引起的脱发、化疗引起的血小板减少症或化疗引起的白细胞减少症，或者治疗下列疾病的药物中的应用，所述疾病为粘液性结肠炎、再狭窄、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、血管生成、肝硬化、肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓形成性微血管病、肾小球病、牛皮癣、糖尿病性糖尿症、炎症、神经变性疾病、斑变性、光化性角化病和高增生紊乱。

20. 权利要求 1-14 中任一权利要求所述化合物在制备治疗化疗引起的脱发的药物中的应用。

21. 权利要求 20 所述应用，其中所述药物是局部施用的药物制剂。

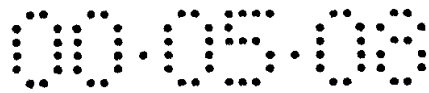
22. 一种治疗由选自下列激酶介导的疾病的方法，所述激酶包括 ab1, ATK, bcr-ad1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, Yes, 和 Zap70。并且所述方法包括给所需要治疗的哺乳动物施用药理学有效量的权利要求 1-14 中任一权利要求所述的化合物步骤。

23. 一种治疗由细胞周期调节蛋白依赖性激酶介导的疾病的方法，所述方法包括给所需要治疗的哺乳动物施用药理学有效量的权利要求 1-14 中任一权利要求所述的化合物步骤。

24. 一种治疗器官移植排异、抑制肿瘤生长、治疗化疗引起的脱发、化疗引起的血小板减少症或化疗引起的白细胞减少症，或者治疗下列疾病的方法，所述疾病为粘液性结肠炎、再狭窄、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、血管生成、肝硬化、肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓形成性微血管病、肾小球病、牛皮癣、糖尿病性糖尿症、炎症、神经变性疾病、斑变性、光化性角化病和高增生紊乱，所述方法包括给所需要治疗的哺乳动物施用药理学有效量的权利要求 1-14 中任一权利要求所述的化合物步骤。

25. 一种治疗化疗引起的脱发的方法，该方法包括给所需要治疗的患者施用药理学有效量的权利要求 1-14 中任一权利要求所述的化合物。

26. 权利要求 25 所述的方法，其中所述化合物以局部药物制剂形式施用。



说明书

用作蛋白酪氨酸激酶和蛋白丝氨酸/苏氨酸
激酶抑制剂的取代的 2-羟基吲哚衍生物

5 本发明提供了新的化合物、新的组合物、它们的应用方法以及它们的制备方法。通常通过改变有丝分裂原激活的信号通道，特别是抑制或拮抗其病理学涉及细胞增生异常的蛋白激酶而减轻病症，此类化合物药理上可用作某些病症的药剂，此类病症包括肿瘤生长、再狭窄、动脉粥样硬化和血栓形成。特别是，本发明涉及一系列取代的羟
10 吲哚类化合物，其具有蛋白酪氨酸激酶和蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶抑制作用，并且可用于保护进行化疗的患者免受因化疗引起的脱发。

发明背景

在高等真核生物中，细胞的生长、分化、代谢和功能受到十分严密的控制。细胞对其连续接收的外部 and 内部信息迅速并适宜地进行应
15 答的能力，在保持这些过程的平衡方面，是十分重要的 (Rozengurt, *Current Opinion in Cell Biology* 1992, 4, 161 - 5; Wilks, *Progress in Growth Factor Research* 1990, 2, 97 - 111)。丧失细胞调节控制通常可引起细胞功能的异常或死亡，通常导致母体器官发病。

蛋白激酶代表一大类蛋白质，其在各种不同的细胞过程的调节以
20 及保持对细胞功能的控制方面起着关键性作用 (Hanks 等人, *Science* 1988, 241, 42 - 52)。一部分此类激酶包括 ab1, ATK, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, Jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR,
25 PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, Yes, and Zap70.

有关激酶调节作用的一种最常见的研究途径是从在细胞表面受体
向细胞核发出细胞信息 (Crews 和 Erikson, *Cell* 1993, 74, 215 - 7)。此途径的一个实例包括激酶级联反应，其中生长因子受体酪氨酸激酶成员 (例如 EGF-R、PDGF-R、VEGF-R、IGF1-R、胰岛素受体) 经磷酸
30 化作用将信号传输给其他激酶例如 Src 酪氨酸激酶，和 Raf、Mek 和 Erk 丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员 (Crews 和 Erikson, *Cell* 1993, 74, 215 - 7; Ihle, 等人, *Trends in Biochemical Sciences* 1994, 19, 222 - 7)。

这些激酶的每一种被数个家庭的成员所代表 (Pelech 和 Sanghera, Trends in Biochemical Sciences 1992, 17, 233 - 8), 其作用相关, 但功能角色不同。生长因子信号途径之调节的丧失在癌症以及其他病症中是经常发生的。

5 现已发现, 激酶介导的信号通过调节细胞周期过程还可控制细胞生长、死亡和分化 (Massague 和 Roberts, Current Opinion in Cell Biology 1995, 7, 769 - 72)。一种被称作细胞周期调节蛋白依赖性激酶(CDK)的激酶家族控制着真核生物细胞周期的进程 (Myerson, 等人, EMBO Journal 1992, 11, 2909 - 17)。CDK 活性的调节作用是复杂的, 但需要 CDK 及调节亚单元的细胞周期调节蛋白家庭成员的关联作用 (Draetta, Trends in Cell Biology 1993, 3, 287 - 9; Murray 和 Kirschner, Nature 1989, 339, 275 - 80; Solomon, 等人, Molecular Biology of the Cell. 1992, 3, 13 - 27)。经 CDK 亚单元磷酸化作用的激活和灭活发生进一步的调节水平 (Draetta, Trends in Cell Biology 1993, 15 3, 287 - 9; Murray 和 Kirschner, Nature 1989, 339, 275 - 80; Solomon 等人, Molecular Biology of the Cell. 1992, 3, 13 - 27; Ducommun, 等人, EMBO Journal 1991, 10, 3311 - 9; Gautier, 等人, Nature 1989, 339, 626 - 9; Gould 和 Nurse, Nature 1989, 342, 39 - 45; Krek 和 Nigg, EMBO Journal 1991, 10, 3331 - 41; Solomon, 等人, Cell 1990, 63, 1013 20 - 24)。正常的细胞周期进程需要不同细胞周期调节蛋白/CDK 复合体的协调的激活和灭活 (Pines, Trends in Biochemical Sciences 1993, 18, 195 - 7; Sherr, Cell 1993, 73, 1059 - 65)。不同细胞周期调节蛋白/CDK 活性的激活同时控制着重要的 G1 - S 和 G2 - M 的转变。在 G1 中, 细胞周期调节蛋白 D/CDK4 和细胞周期调节蛋白 E/CDK2 两者被认为调节着 S - 期的启动 (Matsushime, 等人, Molecular & Cellular Biology 25 1994, 14, 2066 - 76; Ohtsubo 和 Roberts, Science 1993, 259, 1908 - 12; Quelle, 等人, Genes & Development 1993, 7, 1559 - 71; Resnitzky, 等人, Molecular & Cellular Biology 1994, 14, 1669 - 79)。S - 期的进程需要细胞周期调节蛋白 A/CDK2 的活化 (Girard, 等人, Cell 1991, 67, 30 1169 - 79; Pagano, 等人, EMBO Journal 1992, 11, 961 - 71; Rosenblatt, 等人, Proceedings of the National Academy of Science USA 1992, 89, 2824 - 8; Walker 和 Maller, Nature 1991, 354, 314 - 7; Zindy,

等人, *Biochemical & Biophysical Research Communications* 1992, 182, 1144 - 54), 而细胞周期调节蛋白 A/cdc2(CDK1)和细胞周期调节蛋白 B/cdc2 的活化也是中期起始所需要的 (Draetta, *Trends in Cell Biology* 1993, 3, 287 - 9; Murray and Kirschner, *Nature* 1989, 339, 275 - 80; Solomon, 等人, *Molecular Biology of the Cell*.1992, 3, 13 - 27; Girard, 等人, *Cell* 1991, 67, 1169 - 79; Pagano, 等人, *EMBO Journal* 1992, 11, 961 - 71; Rosenblatt, 等人, *Proceedings of the National Academy of Science USA* 1992, 89, 2824-8; Walker and Maller, *Nature* 1991, 354, 314 - 7; Zindy, 等人, *Biochemical & Biophysical Research Communications* 1992, 182, 1144 - 54)。因此, 不足为奇的是, 丧失对 CDK 调节的控制, 其结果常导致增生疾病和癌症 (Pines, *Current Opinion in Cell Biology* 1992, 4, 144 - 8; Lees, *Current Opinion in Cell Biology* 1995, 7, 773 - 80; Hunter 和 Piner, *Cell* 1994, 79, 573 - 82)。因此, 本发明的一个目的就是対 CDK 进行选择性抑制作用。

15 另外, 本发明所述化合物还可用于治疗困扰哺乳动物的一种或多种疾病, 所述疾病的特征在于在血管增生性病征、纤维变性疾病、肾小球细胞增生疾病和代谢疾病中的细胞增生。血管增生性病征包括关节炎和再狭窄。纤维变性疾病包括肝硬变和动脉粥样硬化。肾小球细胞增生疾病包括肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓形成性微血管病综合症、器官移植排异和肾小球病。代谢疾病包括牛皮癣、糖尿病、慢性伤口愈合、炎症、神经变性疾病、黄斑变性和糖尿病性视网膜病。

与调节或维持这些病症有关的激酶抑制剂代表着对这些疾病的新的治疗方法。此例激酶的实例包括, 但不仅限于: (1)在肿瘤中抑制 c - Src (Brickell, *Critical Reviews in Oncogenesis* 1992, 3, 401 - 46; Courtneidge, *Seminars in Cancer Biology* 1994, 5, 239 - 46)、raf (Powis, *Pharmacology & Therapeutics* 1994, 62, 57 - 95) 和细胞周期调节蛋白依赖性激酶(CDK)1、2 和 4 (Pines, *Current Opinion in Cell Biology* 1992, 4, 144 - 8; Lees, *Current Opinion in Cell Biology* 1995, 7, 773 - 80; Hunter 和 Pines, *Cell* 1994, 79, 573 - 82), (2)在再狭窄中抑制 CDK2 或 PDGF - R 激酶 (Buchdunger, 等人, *Proceedings of the National Academy of Science USA* 1995, 92, 2258 - 62), (3)在老年性痴呆中

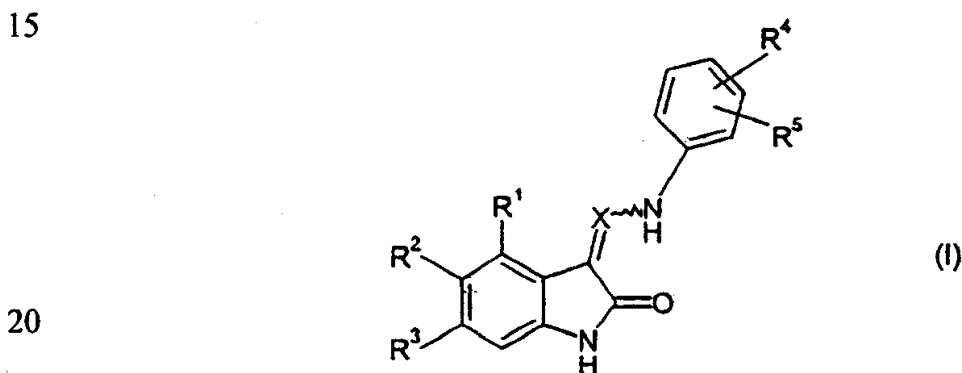
抑制 CDK5 和 GSK3 激酶 (Hosoi, 等人, *Journal of Biochemistry (Tokyo)* 1995, 117, 741 - 9; Aplin, 等人, *Journal of Neurochemistry* 1996, 67, 699 - 707), (4)在骨质疏松症中抑制 c - Src 激酶 (Tanaka, 等人, *Nature* 1996, 383, 528 - 31), (5)在 II - 型糖尿病中抑制 GSK - 3 激酶
 5 (Borthwick, 等人, *Biochemical & Biophysical Research Communications* 1995, 210, 738 - 45), (6)在炎症中抑制 p38 激酶 (Badger, 等人, *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1996, 279, 1453 - 61), (7)在与血管生成有关的病症中抑制 VEGF - R1 - 3 和 TIE - 1 及 - 2 激酶 (Shawver, 等人, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 50 - 63),
 10 (8)在病毒感染中抑制 UL97 激酶 (He, 等人, *Journal of Virology* 1997, 71, 405 - 11), (9)在骨和血细胞生成疾病中抑制 CSF - 1R 激酶 (Myers, 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1997, 7, 421 - 4), 和(10)在自身免疫性疾病和器官移植排异中抑制 Lck 激酶 (Myers, 等人, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 1997, 7, 417 - 20)。

15 另外, 还有一种可能是, 当所述激酶没有调节失当, 但仍然是维持所述病症所必需时, 某些激酶仍可用于治疗病症。在此情况下, 对所述激酶活性的抑制将起到治愈或缓解病症的作用。例如, 许多病毒, 如人乳头瘤病毒, 破坏细胞周期并使细胞进入细胞周期的 S - 期
 20 (Vousden, *FASEB Journal* 1993, 7, 872 - 9)。病毒感染后, 通过抑制本质上 S - 期启动之活性例如 CDK - 2 阻止细胞进入 DNA 合成, 可通过阻止病毒复制破坏病毒生命周期, 这一相同原理也可用于保护正常体细胞免受周期特异性化疗剂的毒性 (Stone, 等人, *Cancer Research* 1996, 56, 3199 - 202; Kohn, 等人, *Journal of Cellular Biochemistry* 1994, 54, 440 - 52)。抑制 CDK2 或 4 可防止正常细胞进入周期的进程并限制
 25 制作用于 S - 期、G2 或有丝分裂中的细胞毒素的毒性。另外, 现已表明, CDK2/细胞周期调节蛋白 E 活性可调节 NF - kB: 抑制 CDK2 活性激活 NF - kB - 依赖性基因表达, 这是一种通过与 p300 共活化剂相互作用而介导的活动 (Perkins, 等人, *Science* 1997, 275, 523 - 7)。NF - kB 调节与炎症应答有关的基因, (例如血细胞生成生长因子趋化因子
 30 和白细胞粘连分子) (Baeuerle 和 Henkel, *Annual Review of Immunology* 1994, 12, 141 - 79) 并可能与细胞中细胞程序死亡信号抑制有关 (Beg 和 Baltimore, *Science* 1996, 274, 782 - 4; Wang, 等人, *Science* 1996,

274, 784-7; Van Antwerp, 等人., Science 1996, 274, 787-9)。这样, 抑制 CDK2 可抑制细胞毒性药物经 NF-kB 相关的机理诱导的细胞程序死亡。因此, 这表明对 CDK2 活性的抑制作用还可用于其他情况, 其中对 NF-kB 的调节在疾病的病因学中起作用。还有一个实例就是真菌感染: 曲霉病是一种危及患者免疫系统的常见感染 (Armstrong, Clinical Infectious Diseases 1993, 16, 1-7)。抑制曲霉属激酶 Cdc2/CDC28 或 Nim A (Osmani, 等人., EMBO Journal 1991, 10, 2669-79; Osmani, 等人., Cell 1991, 67, 283-91) 可引起真菌捕获或死亡, 改善感染患者的治疗效果。

10 发明概述

概括讲, 本发明包括结晶或非晶形形式的下列式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药:



其中

- 25 X 是 N、CH、CCF₃ 或 C(C₁₋₁₂ 脂族基);
- R¹ 是氢、C₁₋₁₂ 脂族基、巯基、羟基、羟基 - C₁₋₁₂ 脂族基、芳基、芳基 - C₁₋₁₂ 脂族基、R⁶ - 芳基 - C₁₋₁₂ 脂族基、Cyc、Cyc - C₁₋₆ 脂族基、Het、Het - C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷氧基、芳氧基、氨基、C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、
- 30 二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基磺酰基、C₁₋₁₂ 烷氧羰基、卤素、氰基、磺酰胺或硝基, 其中 R⁶, 芳基, Cyc 和 Het 如下文定义;
- R² 是氢、C₁₋₁₂ 脂族基、N-羟基亚氨基 - C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂ 烷

氧基、羟基 - C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧羰基、羧基 C_{1-12} 脂族基、芳基、 R^6 -芳氧基羰基、 R^6 -氧羰基-芳基、Het、氨基羰基、 C_{1-12} 脂族基氨基羰基、芳基 - C_{1-12} 脂族基 - 氨基羰基、 R^6 -芳基 - C_{1-12} 脂族基 - 氨基羰基、Het - C_{1-12} 脂族基 - 氨基羰基、羟基 - C_{1-12} 脂族基 - 氨基羰基、 C_{1-12} - 烷氧基 - C_{1-12} 脂族基 - 氨基羰基、 C_{1-12} 烷氧基 - C_{1-12} 脂族基 - 氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、卤素、羟基、硝基、 C_{1-12} 脂族基 - 磺酰基、氨基磺酰基或 C_{1-12} 脂族基 - 氨基磺酰基，其中芳基和 Het 如下文定义；

10 另外，其中 R^1 和 R^2 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-12} 脂族基、卤素、硝基、氧基、 C_{1-12} 烷氧基、羰基 - C_{1-12} 烷氧基或氧代任意取代；

15 R^3 是氢、 C_{1-12} 脂族基、羟基、羟基 C_{1-12} 脂族基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-12} 烷氧基、芳基、芳氧基、羟基 - 芳基、Het、羟基 - Het、Het - 氧/或卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R^2 和 R^3 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 脂族基 - 羰基任意取代；

20 条件是， R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢；

25 R^4 是磺酸、 C_{1-12} 脂族基 - 磺酰基、磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 脂族基 - 磺酰基 - C_{1-6} 脂族基、 C_{1-6} 脂族基 - 氧基、 R^7 - 磺酰基、 R^7 - 磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 R^7 - 氨基磺酰基、 R^7 - 氨基磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 R^7 - 磺酰基氨基、 R^7 - 磺酰基氨基 - C_{1-12} 脂族基、氨基磺酰基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二 - C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基 - C_{1-12} 脂族基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基氨基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基 - 氨基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ - 芳基 - 磺酰基氨基、Het - 氧基、Het - 磺酰基、Het - 氨基磺酰基、氨基亚氨基氨基或
30 氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R^7 、 R^8 、芳基和 Het 如下文定义；

R^5 是氢；

另外， R^4 和 R^5 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定

义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-12} 脂族基、氧代或二氧代任意取代；

R^6 是 C_{1-12} 脂族基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基或卤素；

5 R^7 是氢、 C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 脂族基、羧酸、 C_{1-12} 脂族基-羰基、Het、Het- C_{1-12} 脂族基、Het- C_{1-12} 烷氧基、二-Het- C_{1-12} 烷氧基芳基、芳基- C_{1-12} 脂族基、芳基- C_{1-12} -烷氧基、芳基-羰基、 C_{1-18} 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基脂族基或羟基，其中 Het 和芳基如下文定义；

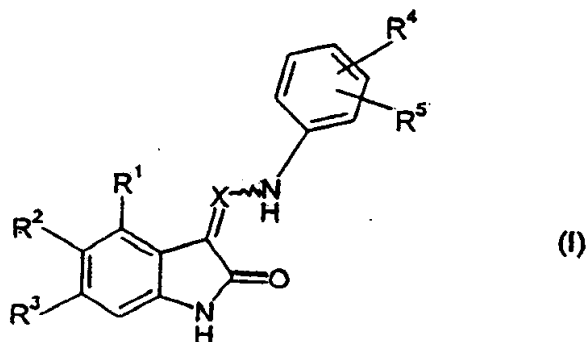
10 R^8 是氢、硝基、氰基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、羰基- C_{1-12} 烷氧基或卤素- C_{1-12} 脂族基；

芳基是苯基、萘基、菲基或蒽基；

Cyc 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其中任何一个基团可具有一个或多个不饱和度；

15 Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧芑、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、咪喃、咪唑、异喹啉、吗啉、噁唑、噁二唑、噁噻唑、噁噻唑烷、噁嗪、噁二嗪、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、喹啉、四氢咪喃、四嗪、噻二嗪、噻二唑、噻三唑、噻嗪、噻唑、硫代吗啉、噻吩、硫代吡喃、三嗪和三唑，条件是，当 R^2 是噻二嗪时， R^4 不能是甲基砜。

25 更优选的一组本发明化合物包括如下定义的结晶或非晶形形式的下列式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药：





其中

X 是 N、CH 或 C(C₁₋₆ 脂族基)；

R¹ 是氢、C₁₋₆ 脂族基、羟基 - C₁₋₆ 脂族基、芳基 - C₁₋₆ 脂族基、
R⁶ - 芳基 - C₁₋₆ 脂族基、Cyc - C₁₋₆ 脂族基、Het - C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆
5 烷氧基、芳氧基、氨基羰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基、二 - C₁₋₆ 脂族基
氨基羰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、卤素或硝基，
其中 R⁶、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

R² 是氢、C₁₋₆ 脂族基、R⁷ - C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基 - C₁₋₆
脂族基、C₁₋₆ 烷氧羰基、羧基 C₁₋₆ 脂族基、芳基、R⁶ - 芳氧基羰基、
10 R⁶ - 氧羰基 - 芳基、Het、氨基羰基、C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、芳基 - C₁₋₆
脂族基 - 氨基羰基、R⁶ - 芳基 - C₁₋₆ 脂族基 - 氨基羰基、Het - C₁₋₆ 脂
族基 - 氨基羰基、羟基 - C₁₋₆ 脂族基 - 氨基羰基、C₁₋₆ - 烷氧基 - C₁₋₆
脂族基 - 氨基羰基、C₁₋₆ 烷氧基 - C₁₋₆ 脂族基 - 氨基、二 - C₁₋₆ 脂族
15 基氨基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、卤
素、羟基、硝基、磺基、C₁₋₆ 脂族基 - 磺酰基、氨基磺酰基、C₁₋₆ 脂
族基 - 氨基磺酰基或季铵，其中 R⁷、芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R¹ 和 R² 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自
如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被卤素或氧代任意取代；

R³ 是氢、C₁₋₆ 脂族基、羟基、羟基 C₁₋₆ 脂族基、二 - C₁₋₆ 脂族基
20 氨基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、C₁₋₆
烷氧基、芳基、芳氧基、羟基 - 芳基、Het、羟基 - Het、Het - 氧、或
卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R² 和 R³ 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自
如上定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C₁₋₆ 脂族基或 C₁₋₆ 脂
25 族基 - 羰基任意取代；

条件是，R¹、R² 和 R³ 不同时为氢；

R⁴ 是磺酸、C₁₋₁₂ 脂族基 - 磺酰基、磺酰基 - C₁₋₁₂ 脂族基、C₁₋₁₂
脂族基 - 磺酰基 - C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 脂族基 - 氨基、R⁷ - 磺酰基、R⁷
- 磺酰基 - C₁₋₁₂ 脂族基、R⁷ - 氨基磺酰基、R⁷ - 氨基磺酰基 - C₁₋₁₂ 脂
30 族基、R⁷ - 磺酰基氨基、R⁷ - 磺酰基氨基 - C₁₋₁₂ 脂族基、氨基磺酰基
氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、二 - C₁₋₁₂
脂族基氨基磺酰基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基、二 - C₁₋₁₂ 脂族基氨基羰基、



二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基氨基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-氨基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-磺酰基氨基、Het-氨基、Het-磺酰基、Het-氨基磺酰基、氨基亚氨基氨基或氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R^7 、 R^8 、芳基和Het如下文定义；

5 R^5 是氢；

另外， R^4 和 R^5 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如上定义的Het基团，或者任一所述稠合环可被氧代或二氧代任意取代；

R^6 是氢、 C_{1-6} 脂族基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基或卤素；

10 R^7 是氢、 C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 脂族基、羧酸、 C_{1-12} 脂族基-羰基、Het、Het- C_{1-12} 脂族基、Het- C_{1-12} 烷氧基、二-Het- C_{1-12} 烷氧基芳基、芳基- C_{1-12} 脂族基、芳基- C_{1-12} -烷氧基、芳基-羰基、 C_{1-18} 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基脂族基、或羟基，其中Het和芳基如下文定义；

R^8 是氢或卤素- C_{1-6} 脂族基；

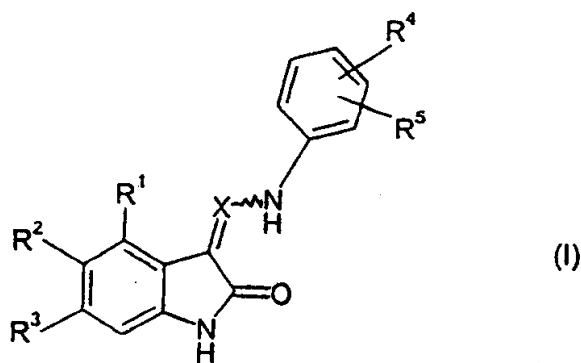
15 芳基是苯基或萘基；

Cyc是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其中任何一个基团可具有一个或多个不饱和度；

20 Het是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧芑、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、咪唑、咪唑、吗啉、噁唑、噁二唑、噁噻唑、噁噻唑烷、噁嗪、噁二嗪、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢咪唑、四嗪、噻二嗪、噻二唑、噻三唑、噻嗪、噻唑、硫代吗啉、噻吩、硫代吡喃、三嗪和三唑，条件是，当 R^2 是噻二嗪时， R^4 不能是甲基砜。

25 更优选的一组本发明化合物包括如下定义的结晶或非结晶形式的下列式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药；

5



其中

X 是 N、CH 或 CCH₃;

10 R¹ 是氢、C₁₋₆ 脂族基、羟基-C₁₋₆ 脂族基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、芳基-C₁₋₆ 脂族基、R⁶-芳基-C₁₋₆ 脂族基、Cyc-C₁₋₆ 脂族基、Het-C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 烷氧基、芳氧基、氨基羰基、C₁₋₆ 烷氧羰基、卤素或硝基，其中 R⁶、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

15 R² 是氢、C₁₋₆ 脂族基、N-羟基亚氨基-C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷氧羰基、芳基、R⁶-芳氧基羰基、Het、氨基羰基、C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、芳基-C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、R⁶-芳基-C₁₋₆ 脂族基-氨基羰基、Het-C₁₋₆ 脂族基-氨基羰基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、羟基-C₁₋₆ 脂族基-氨基羰基、C₁₋₆-烷氧基-C₁₋₆ 脂族基-氨基羰基、C₁₋₆ 烷氧基-C₁₋₆ 脂族基-氨基、卤素、羟基、硝基、C₁₋₆ 脂族基-磺酰基或氨基磺酰基、C₁₋₆ 脂族基-氨基磺酰基，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R¹ 和 R² 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被卤素或氧代任意取代；

25 R³ 是氢、C₁₋₆ 脂族基、羟基、羟基 C₁₋₆ 脂族基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、二-C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、C₁₋₆ 烷氧基、芳氧基、Het 或卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

另外，其中 R² 和 R³ 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷基羰基任意取代；

30

条件是，R¹、R² 和 R³ 不同时为氢；

R⁴ 是 R⁷-磺酰基、R⁷-磺酰基-C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 脂族基-磺酰

基 - C₁₋₆ 脂族基、R⁷-氨基磺酰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基羰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基、二 - C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基 - C₁₋₆ 脂族基、R⁷-氨基磺酰基 C₁₋₆ 脂族基、氨基磺酰基氨基、R⁷- C₁₋₆ 脂族基氨基磺酰基 - C₁₋₆ 脂族基、芳基、Het、R⁸-芳基氨基磺酰基、Het-氨基磺酰基或氨基亚氨基氨基磺酰基，其中 R⁷、R⁸、芳基和 Het 如下文定义；

R⁵ 是氢；

另外，R⁴ 和 R⁵ 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被氧代或二氧代任意取代；

10 R⁶ 是羟基、C₁₋₆ 烷氧基或卤素；

R⁷ 是氢、C₁₋₆ 脂族基、羟基 - C₁₋₆ 烷氧基、羟基 - C₁₋₆ 脂族基、C₁₋₆ 脂族基 - 羰基、芳基 - 羰基、C₁₋₁₂ 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基、羟基、芳基、芳基 - C₁₋₆ - 烷氧基、芳基 - C₁₋₆ 脂族基、Het、Het - C₁₋₆ 烷氧基、二 - Het - C₁₋₆ 烷氧基、Het - C₁₋₆ 脂族基、二 - Het - C₁₋₆ 脂族基；

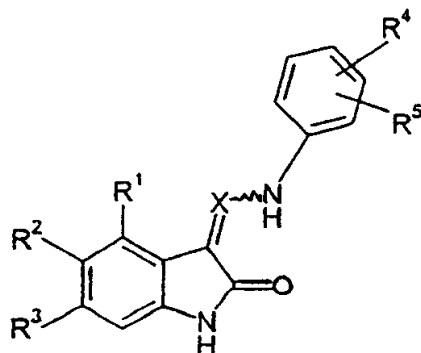
15 R⁸ 是三氟甲基；

芳基是苯基；

Cyc 环是环丁基；

20 Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧戊环、呋喃、咪唑、吗啉、噁唑、吡啶、吡咯、吡咯烷、噻二唑、噻唑、噻吩和三唑，条件是，当 R² 是噻二嗪时，R⁴ 不能是甲基砜。

25 R⁴ 位取代的本发明一组优选的化合物是结晶或非晶形形式的下列式(I)化合物及其药物上可接受的盐、可生物水解的酯、可生物水解的酰胺、可生物水解的氨基甲酸酯、溶剂化物、水合物、亲和试剂或前药：



(I)

30

其中

X 是 NH;

5 R^1 是氢、 C_{1-12} 脂族基、巯基、羟基、羟基- C_{1-12} 脂族基、芳基、芳基- C_{1-12} 脂族基、 R^6 -芳基- C_{1-12} 脂族基、Cyc、Cyc- C_{1-6} 脂族基、Het、Het- C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、芳氧基、氨基、 C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-12} 烷氧羰基、卤素、氰基、磺酰胺或硝基，中 R^6 、芳基、Cyc 和 Het 如下文定义；

10 R^2 是氢、 C_{1-12} 脂族基、N-羟基亚氨基- C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧羰基、羧基 C_{1-12} 脂族基、芳基、 R^6 -芳氧基羰基、 R^6 -氧羰基-芳基、Het、氨基羰基、 C_{1-12} 脂族基氨基羰基、芳基- C_{1-12} 脂族基-氨基羰基、 R^6 -芳基- C_{1-12} 脂族基-氨基羰基、Het- C_{1-12} 脂族基-氨基羰基、羟基- C_{1-12} 脂族基-氨基羰基、 C_{1-12} -烷氧基- C_{1-12} 脂族基-氨基羰基、 C_{1-12} 烷氧基- C_{1-12} 脂族基-氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、卤素、羟基、硝基、 C_{1-12} 脂族基-磺酰基、氨基磺酰基或 C_{1-12} 脂族基-氨基磺酰基，其中芳基和 Het 如下文定义；

15 另外，其中 R^1 和 R^2 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被卤素、硝基、氰基、 C_{1-12} 烷氧基、羰基- C_{1-12} 烷氧基或氧代任意取代；

20 R^3 是氢、 C_{1-12} 脂族基、羟基、羟基 C_{1-12} 脂族基、二- C_{1-12} 脂族基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基羰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、 C_{1-12} 烷氧基、芳基、芳氧基、羟基-芳基、Het、羟基-Het、Het-氧、或卤素，其中芳基和 Het 如下文定义；

25 另外，其中 R^2 和 R^3 可任意地结合形成稠合环，所述稠合环选自如下定义的 Het 基团，或者任一所述稠合环可被 C_{1-6} 脂族基或 C_{1-6} 脂族基-羰基任意取代；

条件是， R^1 、 R^2 和 R^3 不同时为氢；

30 R^4 是 R^7 -氨基磺酰基、 R^7 -氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 R^7 -磺酰基氨基、 R^7 -磺酰基氨基- C_{1-12} 脂族基、氨基磺酰基氨基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基、二- C_{1-12} 脂族基氨基磺酰基- C_{1-12} 脂族基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-氨基磺酰基、 $(R^8)_{1-3}$ -芳基-磺酰基氨基或氨基亚氨基氨基

磺酰基，其中 R^7 、 R^8 、芳基和 Het 如下文定义；

R^5 是氢；

R^6 是 C_{1-12} 脂族基、羟基、 C_{1-12} 烷氧基或卤素；

R^7 是氢、 C_{1-12} 脂族基、 C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 烷氧基、羟基- C_{1-12} 脂族基、羧酸、 C_{1-12} 脂族基-羰基、Het、Het- C_{1-12} 脂族基、Het- C_{1-12} 烷氧基、二-Het- C_{1-12} 烷氧基芳基、芳基- C_{1-12} 脂族基、芳基- C_{1-12} -烷氧基、芳基-羰基、 C_{1-18} 烷氧基烷氧基烷氧基烷氧基脂族基或羟基，其中 Het 和芳基如下文定义；

R^8 是氢、硝基、氰基、 C_{1-12} 烷氧基、卤素、羰基- C_{1-12} 烷氧基或卤素- C_{1-12} 脂族基；

芳基是苯基、萘基、菲基或蒽基；

Cyc 是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基，其中任何一个基团可具有一个或多个不饱和度；

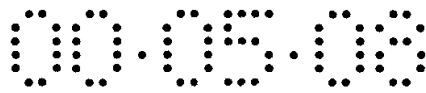
Het 是选自下列的饱和或不饱和杂原子环系：苯并咪唑、二氢噻吩、二氧芑、二噁烷、二氧戊环、二噻烷、二噻嗪、二噻唑、二硫戊环、咪喃、咪唑、吗啉、噁唑、噁二唑、噁噻唑、噁噻唑烷、噁嗪、噁二嗪、哌嗪、哌啶、吡喃、吡嗪、吡唑、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢咪喃、四嗪、噻二嗪、噻二唑、噻三唑、噻嗪、噻唑、硫代吗啉、噻吩、硫代吡喃、三嗪和三唑，条件是，当 R^2 是噻二嗪时， R^4 不能是甲基砜。

由于存在羟吡啶环外双键，本发明化合物中还分别包括纯 E 和 Z 几何异构体以及 E 和 Z 异构体的混合物。说明书描述的本发明以及要求保护的本发明没有对 Z 与 E 异构体的比率作出任何限定。因此，下文公开了表中 104 个化合物并要求保护其 E 几何异构体、Z 几何异构体及 E 和 Z 几何异构体的混合物，但未用任何比率限定。

同样，可以理解的是，除了如分子式所示以外，式(I)化合物还存在于互变异构体形式。

所述某些化合物可含有一个或多个手性中心或不对称中心并因此可以以右旋或左旋光学异构体形式存在。本发明化合物还分别包括右旋或左旋纯制品及其混合物。

某些上述式(I)化合物可以立体异构体形式存在(例如它们可以含有一个或多个不对称碳原子或者可以存在顺式-、反式-异构现象)。所



述单一的立体异构体(对映体和非对映体)及其混合物包括在本发明范围内。同样,可以理解的是,除了如分子式所示以外,式(I)化合物可以以互变异构体形式存在,并且它们也包括在本发明范围内。

5 本发明还提供了式(I)化合物及其药物上可接受的盐(下文称作“活性化合物”)用于医学治疗,特别是用于治疗由 CDK2 活性介导的病症,例如肿瘤化疗引起的脱发。

另一方面,本发明还提供了一种对患有因有丝分裂原激活的蛋白激酶介导的疾病的人和动物体进行治疗的方法,该方法包括给人或动物患者施用有效量的式(I)活性化合物。

10 另一方面,本发明还提供了式(I)活性化合物在制备用于治疗恶性肿瘤,或者治疗肿瘤化疗或放疗所引起的脱发的药物中的应用。另外,式(I)化合物可用于制备治疗选自下列激酶介导的疾病的药物,所述激酶包括 ab1, ATK, bcr-ab1, Blk, Brk, Btk, c-kit, c-met, c-src, CDK1, CDK2, CDK4, CDK6, cRaf1, CSF1R, CSK, EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4, 15 ERK, Fak, fes, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, Fgr, FLK-4, flt-1, Fps, Frk, Fyn, Hck, IGF-1R, INS-R, jak, KDR, Lck, Lyn, MEK, p38, PDGFR, PIK, PKC, PYK2, ros, tie₁, tie₂, TRK, Yes, 和 Zap70。另外,式(I)化合物可用于制备治疗器官移植排异、抑制肿瘤生长、治疗化疗引起的脱发、化疗引起的血小板减少症或化疗引起的 20 白细胞减少症,或者治疗下列疾病的药物,所述疾病为粘液性结肠炎、再狭窄、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、血管生成、肝硬化、肾小球性肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓形成性微血管病、肾小球病、牛皮癣、糖尿病性糖尿症、炎症、神经变性疾病、斑变性、光化性角化病和高增生紊乱。

25 另一方面,本发明提供了式(I)活性化合物与以前公知的抗肿瘤治疗剂共同施用以更有效地治疗此类肿瘤的应用。

另一方面。本发明还提供了式(I)活性化合物在制备治疗病毒或真核生物感染的药物中的应用。

30 另一方面,本发明还涉及在下文中更详细论述的对有丝分裂原激活的蛋白激酶的抑制作用。

作为本发明的一部分,我们合成的作为目前优选的化合物列于下列表 1 和 2 中。化合物用第一栏中所示数码标识;其余栏中的变量与

00.05.08

通式结构(I)相对应。相应的 IUPAC 命名如表 2 中所述。由于在每一取代位置上的所有取代基可彼此独立地合成，因此，所述表应认为是一个母体，其中取代基的任意组合都在本发明公开范围和要求保护的范围内。

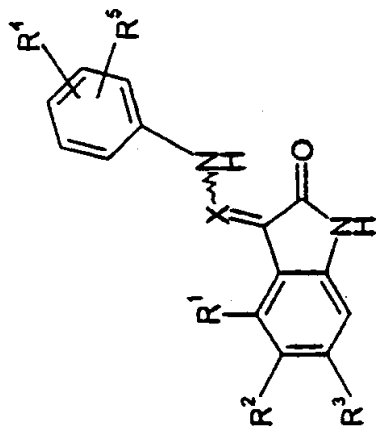
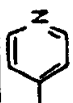


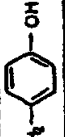
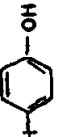

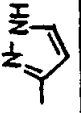

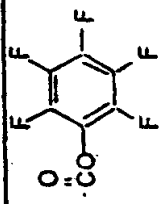



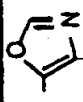

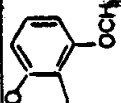





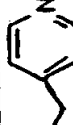



表 1

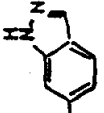


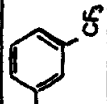

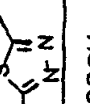
实施例	R1	R2	R3	R4	R5	X
1	-NO ₂	H	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
2	-CONH ₂	H	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
3	-CH(CH ₃) ₂	H	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
4	-CH ₂ OH	H	H	4'-SO ₂ NHCH ₃	H	CH
5	-CH ₂ CH ₂ - 	H	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
6	-CO ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	CH
7	I	H	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N

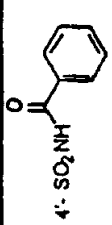
8	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
9	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
10	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 和	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
11	$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
12	$-\text{CH}_2-$ 	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
13	$-\text{CH}=\text{C}$ 	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
14	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
15	反式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
16	$-\text{O}-$ 	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
17	$\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
18	$-\text{NH}$ 	H	H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	N
19	H		H	$4'\text{-SO}_2\text{NH}_2$	H	CH



	H		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
20	H		H			
21	H	-NO ₂	H	4'-SO ₂ NH ₂		N
22	H	-OH	H	4'-SO ₂ NH ₂		N
23	H	-CH ₃	H	4'-SO ₂ NH ₂		N
24	H		H	4'-SO ₂ NHCH ₃		N
25	H	-SO ₃ Na ⁺	H	4'-SO ₂ NH ₂		N
26	H	-CONH ₂	H	4'-SO ₂ NHCH ₃		N
27	H	-CO ₂ CH ₃	H	4'-SO ₂ NH ₂		CH
28	H	Br	H	4'-SO ₂ CH ₃		N
29	H	I	H	-NH·N=N-		CH
30	H	-SO ₂ NH ₂	H	4'-SO ₂ NH ₂		N
31	H	-SO ₂ CH ₃	H	4'-SO ₂ NH ₂		N
32	H	-SO ₂ NHCH ₃	H	4'-SO ₂ NHCH ₃		N
33	H	-C(=NOH)CH ₃	H	4'-SO ₂ NHCH ₃		N
34	H		H	4'-SO ₂ NH ₂		CCH ₃
35	H		H	4'-SO ₂ N(CH ₃) ₂		CH

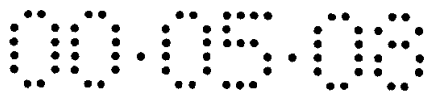
36	H		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
37	H	苯基	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	CH
38	H	-CON(CH ₃) ₂	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
39	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
40	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
41	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
42	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
43	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
44	H	-CONH(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
45	H	-CONH(CH ₂) ₂ OH	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
46	H	-CONH(CH ₂) ₃ OH	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
47	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
48	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
49	H	-CONH- 	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N

50	H	-OCH ₃	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
51	H	-NH ₃ ⁺ Cl ⁻	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
52	H	H	-CH ₂ CH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
53	H	H	H	SO ₂ OC ₆ H ₅	H	CH
54	H	H	H	4'-NHSO ₂ NH ₂	H	CH
55	H	H	-CH ₂ OH	4'-SO ₂ NH ₂	H	CH
56	H	H	Br	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
57	H	H		4'-SO ₂ NH ₂	H	N
58	H	H	-OCH ₂ CH ₃	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
59	-SCH=N-		H	4'-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	H	CH
60	-SCH=N-		H	4'-SO ₂ NH(CH ₂) ₂ OH	H	CH
61	-CH ₃	-NO ₂	H	4'-SO ₂ NHCH ₃	H	N
62	-CH=NNH-		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
63	-NH-N=CH-		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
64	-N=N=NH-		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
65	-C(O)=NNH-		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
66	-C(O)NHCH ₂ -		H	4'-SO ₂ NHCH ₃	H	N
67	-SCH=N-		H	4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	H	CH
68	-CH=CHCH=N-		H	4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₃	H	N

69	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH- 	H	CH
70	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH- 	H	CH
71	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH-C(=NH)NH ₂	H	CH
72	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH- 	H	CH
73	-SCH=N-	H	-CH ₂ SO ₂ CH ₂ -	H	CH
74	-SCH=N-	H	4'-CH ₂ SO ₂ NH ₂	H	CH
75	-SCH=N-	H	4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₂ CH=CH ₂	H	CH
76	-SCH=N-	H	4'-CH ₂ SO ₂ CH ₃	H	CH
77	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NHCH ₂ C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	H	CH
78	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH- 	H	CH
79	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH- 	H	CH
80	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NH- 	H	CH
81	-SCH=N-	H	4'-SO ₂ NHCOCH ₃	H	CH

82	-SCH=N-		H		4'-SO ₂ NH- 	H	CH
83	-SCH=N-		H		4'-SO ₂ NHCH ₃	H	N
84	-SCH=N-		H		4'-SO ₂ N(CH ₃)(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	H	CH
85	-SCH=N-		H		4'-SO ₂ NH[(CH ₂) ₂ O] ₄ CH ₃	H	CH
86	H	-CH ₃	-CH ₃		4'-SO ₂ NH ₂	H	N
87	H	-NHCOCH ₃	-OH		4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₃	H	N
88	H	-OCH ₃	Cl		4'-SO ₂ NH ₂	H	N
89	H	-OH	-CH(CH ₃) ₂		4'-SO ₂ NH ₂	H	N
90	H	-N=C(CH ₃)O-			4'-SO ₂ NH ₂	H	N
91	H	-N(COCH ₃)(CH ₂) ₂ -			4'-SO ₂ NH ₂	H	N
92	H	-OCH ₂ O-			4'-SO ₂ NH ₂	H	N
93	H	-NH ₂ ⁺ (BF ₄ ⁻)(CH ₂) ₂ -			4'-SO ₂ NH ₂	H	N
94	Cl	-OCH ₃	Cl		4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₃	H	N
95	Cl	-OH	-CH ₃		4'-SO ₂ NH ₂	H	N
96	-CH ₃	-OH	-CH ₃		4'-SO ₂ NH ₂	H	N
97	H	H	H		-NHN=CH-		CH
98	H	H	H		-CH=NNH-		CH
99	-CH ₃	-OH	-CH ₃		4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₃	H	N

100	H		H	4'-CH ₂ SO ₂ NHCH ₃	H	CH
101	-SCH=N-		H	-N=N.NH-		CH
102	-CH=CHCH=N-		H	4'-SO ₂ NH ₂	H	N
103	H	-CO ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	4'-SO ₂ NH ₂	H	CH
104	-SCH=N-		H	4'-SO ₂ NHCH ₂ - 	H	CH



与本说明书中所列实施例相应的标准命名如下所述。在某些情况下，对于一种或多种可能的异构体给出命名。

实施例 1: 4-[N'-(4-硝基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

5 实施例 2: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸甲酰胺(E-异构体)。

实施例 3: 4-[N'-(4-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

10 实施例 4: 4-[(4-羟甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-N-甲基-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 5: 4-{N'-[2-氧代-4-(2-吡啶-4-基-乙基)-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 6: 2-氧代-3-(4-氨基磺酰-苯基氨基-亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(Z-异构体)。

15 实施例 7: 4-[N'-(4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 8: 4-[N'-(4-异丁基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

20 实施例 9: 4-{N'-[4-(2-甲基-丙烯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺(Z-异构体)。

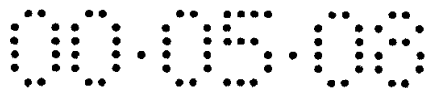
实施例 10: 4-{N'-[4-(2-甲基-1-丁烯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺和 4-{N'-[4-(2-甲基-2-丁烯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺(Z-异构体)。

25 实施例 11: 4-{N'-[4-(2-甲基丁基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 12: 4-[N'-(4-环丁基甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

30 实施例 13: 4-[N'-(4-亚环丁基甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 14: 4-(N'-{4-[2-(4-羟基苯基)乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基}-胍基)-苯磺酰胺(Z-异构体)。



实施例 15: 4-(N' - {4 - [2 - (4 - 羟基苯基) - 乙烯基] - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基} - 胍基) - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 16: 4 - [N' - (2 - 氧代 - 4 - 苯氧基 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(E 和 Z 异构体的混合物)。

5 实施例 17: 4 - [N' - (4 - 异丙氧基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 18: 4 - {N' - [2 - 氧代 - 4 - (1H - 吡啶 - 3 - 基) - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基] - 胍基} - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

10 实施例 19: 4 - [(5 - 噁唑 - 5 - 基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 20: 2 - 氧代 - 3 - [(4 - 氨基磺酰 - 苯基) - 胍] - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸 2,3,4,5,6 - 五氟苯基酯(Z - 异构体)。

实施例 21: 4 - [N' - (5 - 硝基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

15 实施例 22: 4 - [N' - (5 - 羟基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 23: 4 - [N' - (5 - 甲基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(E - 异构体)。

20 实施例 24: N - 甲基 - 4 - [N' - (2 - 氧代 - 5 - [1,2,4]三唑 - 1 - 基 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 25: 2 - 氧代 - 3 - [(4 - 氨基磺酰 - 苯基) - 亚胍基] - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 磺酸钠盐(Z - 异构体)。

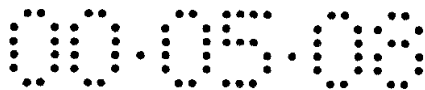
实施例 26: 3 - [(4 - 甲基氨基磺酰 - 苯基) - 亚胍基] - 2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸酰胺(Z - 异构体)。

25 实施例 27: 2 - 氧代 - 3 - (4 - 氨基磺酰 - 苯基氨基 - 亚甲基) - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 羧酸甲酯(Z - 异构体)。

实施例 28: 5 - 溴 - 3 - [(4 - 甲磺酰基 - 苯基) - 亚胍基] - 1,3 - 二氢 - 吡啶 - 2 - 酮(Z - 异构体)。

30 实施例 29: 3 - (3H - 苯并三唑 - 5 - 基氨基 - 亚甲基) - 5 - 碘 - 1,3 - 二氢 - 吡啶 - 2 - 酮(Z - 异构体)。

实施例 30: 2 - 氧代 - 3 - [(4 - 氨基磺酰 - 苯基) - 亚胍基] - 2,3 - 二氢 - 1H - 吡啶 - 5 - 磺酸酰胺(Z - 异构体)。



实施例 31: 4-[N'-(5-甲磺酰基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 32: 3-[(4-甲基氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-磺酸甲基酰胺(Z-异构体)

5 实施例 33: 4-{N'-[5-(1-羟基亚氨基-乙基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-N-甲基-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 34: 4-[1-(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-乙氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

10 实施例 35: N,N-二甲基-4-[(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 36: 4-[1-(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(E和Z异构体的混合物)。

实施例 37: 4-[(2-氧代-5-苯基-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

15 实施例 38: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸二甲基酰胺(Z-异构体)。

实施例 39: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(咪唑-2-基甲基)-酰胺(Z-异构体)。

20 实施例 40: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸-2,6-二甲氧基-苯甲基酰胺(Z-异构体)

实施例 41: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺(Z-异构体)。

实施例 42: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-咪唑-1-基-乙基)-酰胺(Z-异构体)。

25 实施例 43: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺(Z-异构体)。

实施例 44: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-甲氧基乙基)-酰胺(Z-异构体)。

30 实施例 45: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-羟乙基)-酰胺(Z-异构体)。

实施例 46: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(3-羟丙基)-酰胺(Z-异构体)。

实施例 47: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-酰胺(Z-异构体)。

5 实施例 48: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺(Z-异构体)。

实施例 49: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺(Z-异构体)。

实施例 50: 4-[N'-(5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

10 实施例 51: 4-[N'-(5-氨基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺盐酸盐(Z-异构体)。

实施例 52: 4-[N'-(6-乙基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

15 实施例 53: 4-[(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酸苯基酯(Z-异构体)。

实施例 54: N-{4-[(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯基}磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 55: 4-[(6-羟甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

20 实施例 56: 4-[N'-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 57: 4-[N'-(2-氧代-6-苯氧基-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

25 实施例 58: 4-[N'-(6-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 59: N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-4-[7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛(as-indacen)-8-亚基甲基]氨基]苯磺酰胺(Z-异构体)。

30 实施例 60: N-[2-(2-羟基乙基)-4-[7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基]氨基]苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 61: N-甲基-4-[N'-(4-甲基-5-硝基-2-氧代-1,2

- 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 62: 4 - [N' - (7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 3H - 吡咯并[3,2 - e] 吡啶 - 8 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

5 实施例 63: 4 - [N' - (7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1H - 吡咯并[2,3 - g] 吡啶 - 8 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(E 和 Z 异构体的混合物)。

实施例 64: 4 - [N' - (7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 3H - 1,2,3,6 - 四氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(E 和 Z 异构体的混合物)。

10 实施例 65: 4 - [N' - (1 - 氧 - 7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 3H - 吡咯并[3,2 - e]吡啶 - 8 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 66: 4 - [N' - (1,7 - 二氧代 - 2,3,6,7 - 四氢 - 1H - 2,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

15 实施例 67: N - (3 - 羟基 - 2,2 - 二甲基 - 丙基) - C - {4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯基} - 甲磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 68: N - 甲基 - C - {4 - [N' - (2 - 氧代 - 2,3 - 二氢 - 吡咯并[3,2 - f]喹啉 - 1 - 亚基) - 胍基] - 苯基} - 甲磺酰胺(Z - 异构体)。

20 实施例 69: N - (1H - 吡啶 - 6 - 基) - 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯基磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 70: 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - N - 噻唑 - 2 - 基 - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

25 实施例 71: N - (氨基 - 亚氨基 - 甲基) - 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

实施例 72: 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - N - 吡啶 - 2 - 基 - 苯磺酰胺(Z - 异构体)。

30 实施例 73: 8 - [(2,2 - 二氧代 - 1,3 - 二氢 - 苯并[c]噻吩 - 5 - 基氨基 - 亚甲基) - 6,8 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 7 - 酮(Z - 异构体)。

实施例 74: {4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯基}-甲磺酰胺(Z-异构体)。

5 实施例 75: N-烯丙基-C-{4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯基}-甲磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 76: 8-(4-甲磺酰基甲基-苯基氨基-亚甲基)-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮(Z-异构体)。

10 实施例 77: N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 78: 4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺(Z-异构体)。

15 实施例 79: 4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-N-嘧啶-2-基-苯磺酰胺(Z-异构体)。

20 实施例 80: N-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 81: N-乙酰基-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

25 实施例 82: N-苯甲酰基-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 83: N-甲基-4-[N'(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

30 实施例 84: N-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-N-甲基-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 85: N-(2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

5 实施例 86: 4-[N'-(5,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 87: N-{6-羟基-3-[(4-甲基氨基磺酰甲基-苯基)-亚胍基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-乙酰胺(Z-异构体)。

实施例 88: 4-[N'-(6-氯-5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

10 实施例 89: 4-[N'-(5-羟基-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 90: 4-[N'-(2-甲基-6-氧代-5,6-二氢-3-氧杂-1,5-二氮杂-对称苯并二茛(S-indacen)-7-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

15 实施例 91: 4-[N'-(5-乙酰基-2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 92: 4-[N'-(6-氧代-5,6-二氢-[1,3]-间二氧杂环戊烯并[4,5-f]吡啶-7-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

20 实施例 93: 4-[N'-(2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺氢溴酸盐(Z-异构体)。

实施例 94: C-{4-[N'-(4,6-二氯-5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯基}-N-甲基-甲磺酰胺(Z-异构体)。

25 实施例 95: 4-[N'-(4-氯-5-羟基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 96: 4-[N'-(5-羟基-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 97: 3-(1H-吡嗪-5-基氨基-亚甲基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮(Z-异构体)。

30 实施例 98: 3-[(1H-吡嗪-6-基)-脞]-1,3-二氢-吡啶-2-酮(Z-异构体)。

实施例 99: 4-[N'-(5-羟基-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二

氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯基}-N-甲基-甲磺酰胺(Z-异构体)。

实施例 100: N-甲基-4-[(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯甲磺酰胺(Z-异构体)。

5 实施例 101: 8-(3H-苯并三唑-5-基氨基亚甲基)-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮(Z-异构体)。

实施例 102: 4-[N'-2-氧代-2,3-二氢吡咯并[3,2-f]喹啉-1-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)。

10 实施例 103: 2-氧代-3-(4-氨基磺酰-苯基氨基-亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯(Z-异构体)。

实施例 104: 4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)氨基]-N-吡啶基-4-基-甲基苯磺酰胺(Z-异构体)。

15 本发明公开了结构式(I)上的六个不同的取代部位。每个取代部位的每一个带有一个取代基,其选择和合成作为本发明的一部分,每个取代基独立于结构式(I)上的其他所有的取代部位。因此,对于每一取代部位将分别作进一步描述。

20 R^1 位处优选的取代基包括氢、卤素、酰胺、硝基、低级烷基、羟基、羟基烷基、噻啶低级烷基、低级烷氧基羰基、低级环烷基、羟苯基低级烷基、苯氧基、烷氧基或吡啶,或者其与 R^2 稠合形成稠合的噻啶、吡啶、三唑、卤素取代的二唑、酰基取代的吡咯、和吡啶环。最优选的是氢、甲基和与 R^2 稠合形成稠合的噻啶和稠合的吡啶。更优选的是与 R^2 稠合形成稠合的噻啶。

25 R^2 位处优选的取代基包括氢、卤素、硫酸酯、胺、季胺、酰胺、酯、苯基、烷氧基、氨基磺酰基、低级烷基磺酰基、咪唑基低级烷基酰胺、吡啶基低级烷基酰胺、烷氧基取代的苯基低级烷基酰胺、吗啉代低级烷基酰胺、咪唑基低级烷基酰胺、羟基低级烷基酰胺、烷氧基低级烷基酰胺、低级烷基酰胺、低级烷基氨基磺酰、低级烷基羟基取代的氨基、硝基、卤素取代的苯氧羰基或者三唑或噁唑环,或者与 R^3 稠合形成稠合的噻啶、吡咯或二氧戊环环,该稠合环可被低级烷基、低级烷基羰基取代,或者,当所述稠合环是氮原子作为杂原子的杂环时,其

30 其与卤原子离子键合形成季铵盐。最优选的是氢、羟基、噻啶或者与

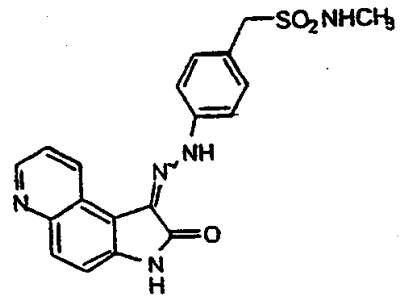
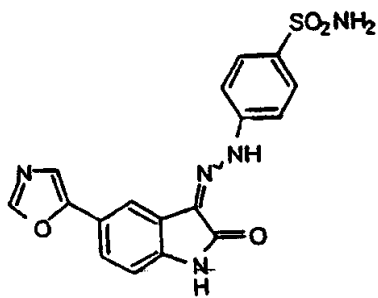
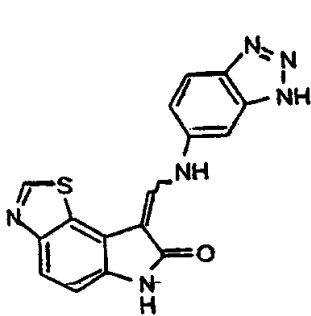
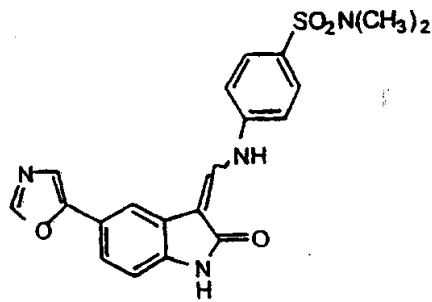
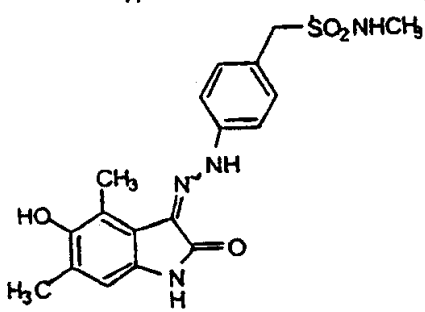
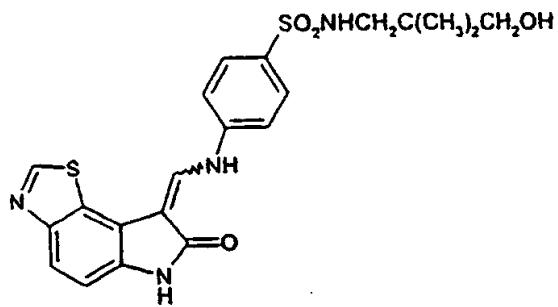
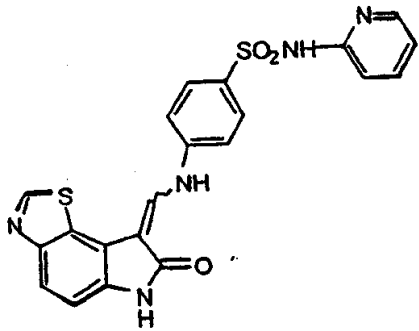
R¹ 稠合形成稠合的噻唑基或稠合的吡啶基，更优选的是与 R¹ 稠合形成稠合的噻唑。

R³ 处优选的取代基包括氢、低级烷基、羟基低级烷基、卤素、苯氧基和烷氧基。最优选的是氢和甲基。更优选的是氢。

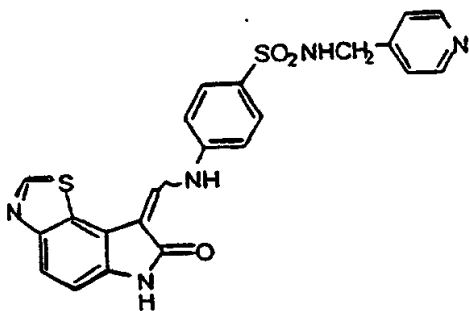
- 5 R⁴ 处优选的取代基包括磺酰基氨基、磺酰氨基氨基、低级烷基磺酰氨基、低级烷基磺酰基低级烷基、烷氧基磺酰基氨基、苯基羰基磺酰基氨基、苯氧基磺酰基、羟基低级烷基磺酰基氨基、羟基低级烷基磺酰基氨基低级烷基、烷基、苯基磺酰基氨基、被卤素任意取代的取代的低级烷基、氨基亚氨基磺酰基氨基、烷基磺酰基氨基烷基、吡啶
- 10 基低级烷基磺酰基氨基、苯甲酰胺吡咯磺酰基氨基、吡啶基磺酰基氨基、嘧啶基磺酰基氨基、被低级烷基任意取代的噻二唑基磺酰基氨基、噻唑基磺酰基氨基、羟基烷氧基烷基磺酰基氨基、或者是基团 4'-SO₂NH[(CH₂)₂O]₄CH₃，或者与 R⁵ 稠合形成稠合的咪唑、三唑、环状磺酰基氨基或在硫杂原子上被氧任意二取代的噻吩环。最优选的取代基
- 15 是 2 吡啶磺酰基氨基、4 吡啶磺酰基氨基、羟基正丁基磺酰基氨基、甲磺酰基氨基亚甲基、磺酰基二甲基氨基、稠合的 1,2,3-三唑和磺酰基氨基。更优选的是 2 吡啶磺酰基氨基、4 吡啶磺酰基氨基和羟基正丁基磺酰基氨基。

R⁵ 处优选的取代基是氢。

- 20 X 处优选的取代基包括 N、CH 和 CCH₃。最优选的是 NH。
- 优选的本发明单一化合物包括下列任一化合物：

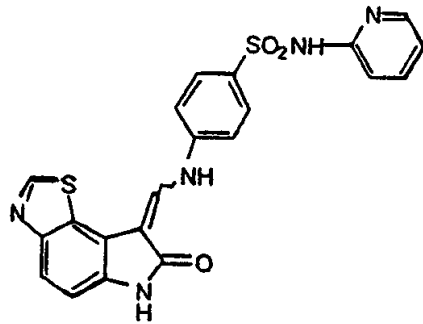


或

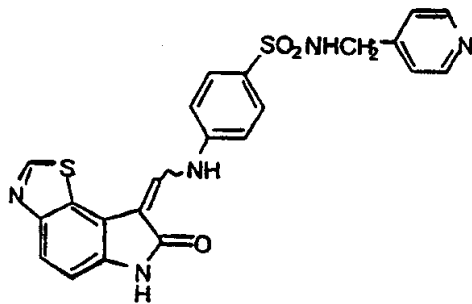


更优选的化合物包括

5



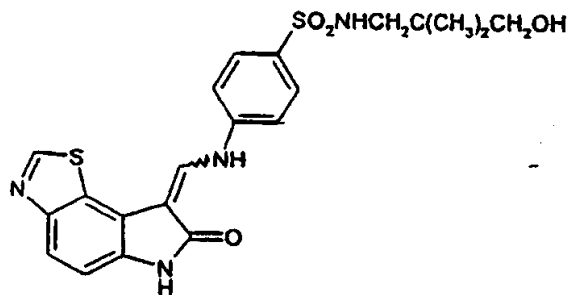
10



15

或

20



发明详述

包括在术语“药物上可接受的盐”中的盐是指本发明化合物的无毒盐，其通常通过将游离碱与适宜的有机或无机酸反应或者通过将所述酸与适宜的有机或无机碱反应制备。有代表性的盐包括下列盐：乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、棒酸盐、柠檬酸盐、二乙醇胺、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、Edisylate、Estolate、Esylate、富马酸盐、Gluceptate、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰基阿散酸盐、Hexylresorcinate、Hydrabamine、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、偏磷酸盐、甲基溴化物、

甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、马来酸一钾盐、粘酸盐、Napsylate、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺、草酸盐、Pamoate(Embonate)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、钾盐、水杨酸盐、钠盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、teoclate、甲

5 苯磺酸盐、三氟乙酸盐、三乙基碘化物、三甲铵盐和戊酸盐。

其他不是药物上可接受的盐可用于制备式(I)化合物并且它们构成了本发明的一部分。

本发明范围内还包括上述式(I)所示化合物的单一异构体及其完全或部分平衡的混合物。本发明还包括作为其中一个或多个手性不对称

10 中心可转换的异构体混合物的上述分子式表示的本发明化合物的单一异构体。

本文所用术语“脂族”是指术语烷基、亚烷基、链烯基、亚烯基、链炔基和亚炔基。

本文所用术语“低级”是指具有1-6个碳原子的基团。

15 本文所用术语“烷基”是指具有1-12个碳原子的、任意地被选自下列的取代基取代的直链或支链烃，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基(sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、

20 卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“烷基”的实例包括，但不仅限于，正丁基、正戊基、异丁基和异丙基等。

本文所用术语“亚烷基”是指具有1-10个碳原子、任意地被选自下列的取代基取代的直链或支链二价烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基(sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低

25 级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“亚烷基”的实例包括，但不仅限于，亚甲基、1,2-亚乙基等。

本文所用术语“链烯基”是指具有2-10个碳原子并且具有至少

30 一个碳-碳双键、任意地被选自下列的取代基取代的烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基(sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的



氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。

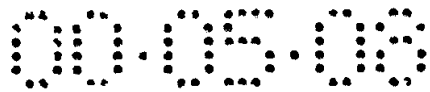
5 本文所用术语“亚烯基”是指具有 2-10 个碳原子并且具有一个或多个碳-碳双键、任意地被选自下列的取代基取代的直链或支链二价烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基 (sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“亚烯基”的实例包括，但不仅限于，乙
10 烯-1,2-二基、丙烯-1,3-二基、亚甲基-1,1-二基等。

本文所用术语“链炔基”是指具有 2-10 个碳原子并且具有至少一个碳-碳三键、任意地被选自下列的取代基取代的烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基 (sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的
15 氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。

本文所用术语“亚炔基”是指具有 2-10 个碳原子并且具有一个或多个碳-碳三键、任意地被选自下列的取代基取代的直链或支链二价烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基 (sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“亚炔基”的实例包括，但不仅限于，乙
20 炔-1,2-二基、丙炔-1,3-二基等。

25 本文所用术语“环脂族基”是指术语环烷基、亚环烷基、环烯基、亚环烯基、环炔基和亚环炔基。

本文所用术语“环烷基”是指具有 3-12 个碳原子、任意地被选自下列的取代基取代的带有一或多不饱和度的脂环烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基 (sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。“环烷
30



基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基等。

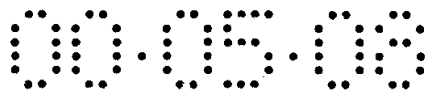
本文所用术语“亚环烷基”是指具有 3-12 个碳原子、任意地被选自下列的取代基取代的非芳族脂环二价烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基 (sulfanyl)、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“亚环烷基”的实例包括，但不仅限于，环丙基-1,1-二基、环丙基-1,2-二基、环丁基-1,2-二基、环戊基-1,3-二基、环己基-1,4-二基、环庚基-1,4-二基或环辛基-1,5-二基等。

本文所用术语“环烯基”是指具有 3-12 个碳原子并且在所述环系中具有至少一个碳-碳双键、任意地被选自下列的取代基取代的脂环烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“环烯基”的实例包括，但不仅限于，1-环戊烯-3-基、1-环己烯-3-基、1-环庚烯-4-基等。

本文所用术语“亚环烯基”是指具有 3-12 个碳原子并且在所述环系中具有至少一个碳-碳双键、任意地被选自下列的取代基取代的取代的脂环二价烃基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。本文所用“亚环烯基”的实例包括，但不仅限于，4,5-环戊烯-1,3-二基、3,4-环己烯-1,1-二基等。

本文所用术语“杂原子环系”是指术语杂环、杂环基、杂芳基和亚杂芳基。此类杂原子环系的非限定性实例如上文发明概述中论述。

本文所用术语“杂环”或术语“杂环基”是指具有一或多不饱和度、含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子取代基的、任意地被选自下列的取代基取代的 3-12 元杂环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基

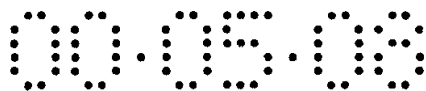


磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。此类环可以任意地与一个或多个另外的“杂环”或环烷基环稠合。“杂环”的实例包括，但不仅限于，四氢呋喃、吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、四氢硫代吡喃、四氢噻吩等。

本文所用术语“亚杂环基”是指具有一或多不饱和度、含有一个或多个选自 S、SO、SO₂、O 或 N 的杂原子的、任意地被选自下列的取代基取代的 3-12 元杂环二基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基巯基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、硝基、氰基、卤素或低级全氟烷基，多取代是允许的。此类环可以任意地与一个或多个苯环或者与一个或多个另外的“杂环”或环烷基环稠合。“亚杂环基”的实例包括，但不仅限于，四氢呋喃-2, 5-二基、吗啉-2, 3-二基、吡喃-2, 4-二基、1, 4-二噁烷-2, 3-二基、1, 3-二噁烷-2, 4-二基、哌啶-2, 4-二基、哌啶-1, 4-二基、吡咯烷-1, 3-二基、吗啉-2, 4-二基等。

本文所用术语“芳基”是指任意地被选自下列的取代基取代的苯环或者与一个或多个被任意取代的苯环稠合形成蒽、菲或萘环系的被任意取代的苯环系，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基巯基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、四唑基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧羰基、硝基、氰基、卤素、低级全氟烷基、杂芳基或芳基，多取代是允许的。芳基的实例包括，但不仅限于，苯基、2-萘基、1-萘基、联苯基等。

本文所用术语“亚芳基”是指任意地被选自下列的取代基取代的苯环二基或者与一个或多个被任意取代的苯环稠合的苯环系二基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基巯基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、四唑基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基

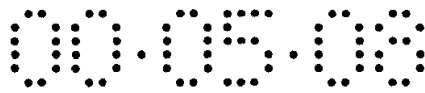


基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧羰基、硝基、氰基、卤素、低级全氟烷基、杂芳基或芳基，多取代是允许的。“亚芳基”的实例包括，但不仅限于，苯-1,4-二基、萘-1,8-二基、蒽-1,4-二基等。

5 本文所用术语“杂芳基”是指任意地被选自下列的取代基取代的、含有一个或多个在任何位置上的氮、氧或硫杂原子，其中 N-氧化物和硫一氧化物及硫 dioxide 为可能的杂芳族取代基的 5-7 元芳环或者多环杂环芳环，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷
10 基任意取代的氨基、羧基、四唑基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰氧基、杂芳酰氧基、烷氧羰基、硝基、氰基、卤素、低级全氟烷基、杂芳基或芳基，多取代是允许的。对于多环芳环系，所述一个或多个环可含有一个或多个杂原子。本文所用“杂芳基”的实例是咪喃、
15 噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、苯并咪喃、苯并噻吩、吲哚和吲唑等。

本文所用术语“亚杂芳基”是指任意地被选自下列的取代基取代的、含有一个或多个氮、氧或硫杂原子，其中 N-氧化物和硫一氧化物及硫 dioxide 为可能的杂芳族取代基的 5-7 元芳环二基或者多环杂
20 环芳环二基，所述取代基选自低级烷基、低级烷氧基、低级烷基硫基、低级烷基亚磺酰基、低级烷基磺酰基、氧代、羟基、巯基、被烷基任意取代的氨基、羧基、四唑基、被烷基任意取代的氨基甲酰基、被烷基任意取代的氨基磺酰基、酰基、芳酰基、杂芳酰基、酰氧基、芳酰
25 氧基、杂芳酰氧基、烷氧羰基、硝基、氰基、卤素、低级全氟烷基、杂芳基或芳基，多取代是允许的。对于多环芳环系二基，所述一个或多个环可含有一个或多个杂原子。本文所用“亚杂芳基”的实例是咪喃-2,5-二基、噻吩-2,4-二基、1,3,4-噁二唑-2,5-二基、1,3,4-噻二唑-2,5-二基、1,3-噻唑-2,4-二基、1,3-噁唑-2,5-二基、
30 吡啶-2,4-二基、吡啶-2,3-二基、吡啶-2,5-二基、嘧啶-2,4-二基、喹啉-2,3-二基等。

本文所用术语“烷氧基”是指基团 R_0O- ，其中 R_0 是脂族基。



本文所用术语“烷基硫基”是指基团 R_aS- ，其中 R_a 是脂族基。

本文所用术语“烷基亚磺酰基”是指基团 $R_aS(O)-$ ，其中 R_a 是脂族基。

5 本文所用术语“烷基磺酰基”是指基团 R_aSO_2- ，其中 R_a 是脂族基。

本文所用术语“酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 是脂族基、环脂基或杂环基。

本文所用术语“芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 是芳基。

本文所用术语“杂芳酰基”是指基团 $R_aC(O)-$ ，其中 R_a 是杂芳基。

10 本文所用术语“烷氧羰基”是指基团 $R_aOC(O)-$ ，其中 R_a 是脂族基。

本文所用术语“酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 是脂族基、环脂基或杂环基。

本文所用术语“芳酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 是芳基。

15 本文所用术语“杂芳酰氧基”是指基团 $R_aC(O)O-$ ，其中 R_a 是杂芳基。

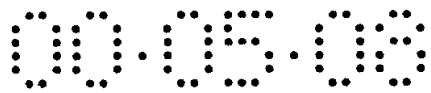
本文所用术语“任意地”是指随后描述的事件可能发生或可能不发生，并且包括两种情况。

20 本文所用术语“取代的”是指被所述一个或多个取代基取代，允许许多取代。

本文所用术语“含”或“含有”可指沿上述定义的烷基、链烯基、链炔基或环烷基取代基的任何位置上被一个或多个 O、S、SO、SO₂、N 或 N-烷基中的任何一个轴向取代，包括，例如， $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 等。

25 本文所用术语“溶剂化物”是指溶质(本发明中指式(I)化合物)和溶剂以不同化学计量形成的复合物。此类溶剂，对于本发明目的而言，不可影响所述溶质的生物活性。溶剂例如可以是水、乙醇或乙酸。

30 本文所用术语“可生物水解的碳酸酯”、“可生物水解的酰脲”和“可生物水解的氨基甲酸酯”分别是药物成份(本发明中指通式(I)化合物)的碳酸酯、酰脲或氨基甲酸酯，其或者 a)不影响所述母体物质的生物活性，但可赋予该物质有益的体内特性，例如作用期间、起效时等，或者 b)无生物活性，但在体内很容易地被受治疗者转变成生物活性



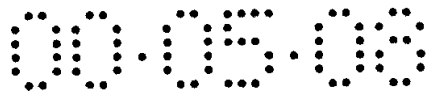
体。其优点在于，例如，可生物水解的氨基甲酸酯可经口服从肠道吸收，而在血浆中转变成化合物(I)。许多此类实例是本领域公知的并且包括例如低级烷基氨基甲酸酯。

5 本文所用术语“可生物水解的酯”是一种药物的酯(本发明中，通式(I)化合物，其或者 a)不影响所述母体物质的生物活性，但可赋予该物质有益的体内特性，例如作用期间、起效时等,或者 b)无生物活性，但在体内很容易地被受治疗者转变成生物活性体。其优点在于，例如，可生物水解的酯可经口服从肠道吸收，而在血浆中转变成化合物(I)。许多此类实例是本领域公知的并且包括例如低级烷基酯、低级酰氧基
10 烷基酯、低级烷氧基酰氧基烷基酯、烷氧基酰氧基酯、烷基酰基氨基烷基酯和胆碱酯。

本文所用术语“可生物水解的酰胺”是一种药物的酰胺(本发明中，通式(I)化合物，其或者 a)不影响所述母体物质的生物活性，但可赋予
15 该物质有益的体内特性，例如作用期间、起效时等,或者 b)无生物活性，但在体内很容易地被受治疗者转变成生物活性体。其优点在于，例如，可生物水解的酰胺可经口服从肠道吸收，而在血浆中转变成化合物(I)。许多此类实例是本领域公知的并且包括例如低级烷基酰胺、 α -氨基
酸酰胺、烷氧基酰基酰胺和烷基氨基烷基羰基酰胺。

20 本文所用术语“前药”包括可生物水解的酰胺、可生物水解的酯和可生物水解的氨基甲酸酯，并且还包括 a)其中这样一种前药中可生物水解的功能基包括在式(I)化合物中的化合物：例如由 R_1 中的羧基和 R_2 中的胺形成的内酰胺，和可在所给出的功能基上生物氧化或还原生成式(I)的药物的化合物。这些功能基的实例有，但不仅包括，1,4-二
氢吡啶、N-烷基羰基-1,4-二氢吡啶、1,4-环己二烯、叔丁基等。

25 本文所用术语“亲和试剂”是指连接到式(I)化合物上的基团，其不会影响其体外生物活性，令所述化合物结合到一个靶物上，该基团紧密地结合到第三种组份上，使得 a)所述靶物特征在于是位于细胞或其他器官中的组份，可能通过荧光或放射显影法目测到，或者 b)无论是蛋白类或非蛋白类的，易于由未知的靶物混合物中分离出所述靶物。
30 根据 b)，亲和试剂的实例可以是生物素，其或者可直接连接于化合物(I)上，或者与选自 C、H、O、N、S 或 P 的 50 个原子之一的间隔基以任何组合形式连接。根据上述 a)，亲和试剂的实例可以是荧光剂，其可



或者直接连接于化合物(I)上, 或者与选自 C、H、O、N、S 或 P 的 50 个原子之一的间隔基以任何组合形式连接。

术语“药理学有效的量”应当是指能引起研究者或临床医生所探求的组织、系统、动物或人产生生物或医学应答的药物或药物制剂的
5 量。

每当所述术语“脂族”或“芳基”或者它们之一作为前缀出现在取代基命名(例如芳基烷氧基芳氧基)中时, 它们应当被认为是包括上述对于“脂族”和“芳基”所作的限定。脂族或环烷基取代基应认为是具有一或多个不饱和度的那些术语的等同物。所指定的碳原子数(例如
10 C_{1-10})应当是独立地指在脂族基或环脂族基中的碳原子数或者指其中术语“脂族”作为前缀出现的大取代基中的脂族部分(例如“脂族-”)。

本文所用术语“二取代的胺”或“二取代的氨基”应当认为是包括在特定氮原子上一个取代或者两个取代基。

本文所用术语“氧代”应指取代基 = O。

15 本文所用术语“卤素”或“卤代”应包括碘、溴、氯和氟。

本文所用术语“巯基”应指取代基 - SH。

本文所用术语“羧基”应指取代基 - COOH。

本文所用术语“氰基”应指取代基 - CN。

本文所用术语“氨基磺酰基”应指取代基 - SO_2NH_2 。

20 本文所用术语“氨基甲酰基”应指取代基 - $C(O)NH_2$ 。

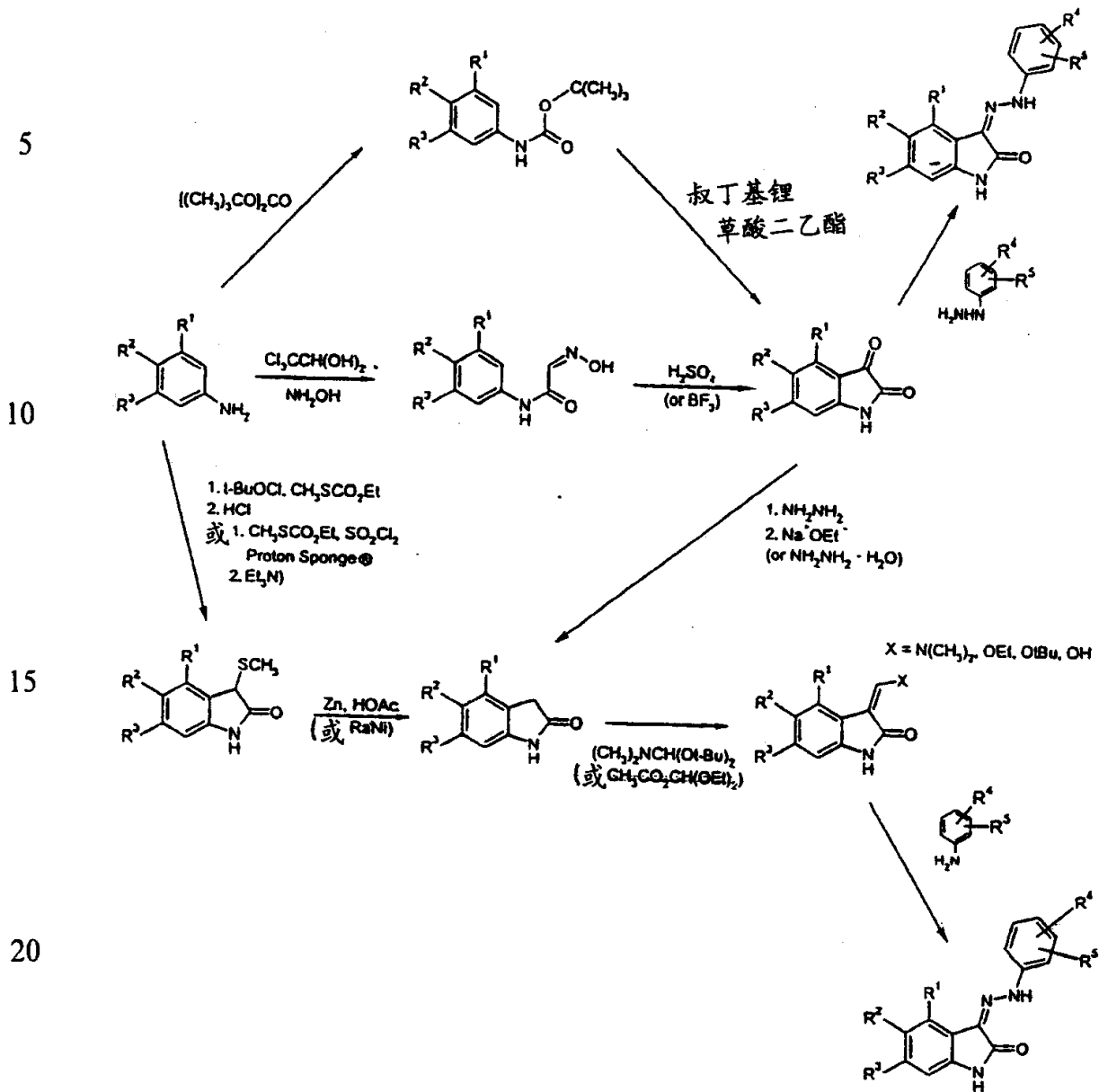
本文所用术语“硫基”应指取代基 - S -。

本文所用术语“亚磺酰基”应指取代基 - $S(O)$ -。

本文所用术语“磺酰基”应指取代基 - $S(O)_2$ -。

25 所述式(I)化合物可根据下述一般合成反应路线(其中所有参数如上文定义)及其实施例或修饰例用容易获得的原料、试剂及常规合成方法容易地制备。在这些反应中, 也有可能作些改变, 这些均是本领域技术人员公知的, 因而在此并没有作更详细的描述。

一般合成反应路线



25 本发明最优选的化合物是这些实施例中具体列举的任何一种或所有的化合物。然而，不能认为这些化合物就构成了本发明所认为的那类化合物，所述化合物或者它们的基团的任何组合其本身均可构成一类化合物。下述实施例进一步详述了本发明所述化合物的制备方法。本领域技术人员可以容易地理解的是，下列所述制备方法中对所述条件和方法的各种公知的变化均可用于制备这些化合物。除非另有说明，

30 所有温度均是摄氏度。

实施例中所用缩略语如下：

g = 克

	mg	= 毫克
	L	= 升
	mL	= 毫升
	M	= 摩尔
5	N	= 正常
	mM	= 毫摩尔
	i.v.	= 静脉内
	p.o.	= 口服
	s.c.	= 皮下
10	Hz	= 赫兹
	mol	= 摩尔
	mmol	= 毫摩尔
	mbar	= 毫巴
	psi	= 磅/平方英寸
15	rt	= 室温
	min	= 分钟
	h	= 小时
	mp	= 熔点
	TLC	= 薄层色谱法
20	R _f	= TLC 相对迁移率
	MS	= 质谱
	NMR	= 核磁共振谱
	APCI	= 常压化学电离
	ESI	= 电子射流电离
25	m/z	= 质核比
	t _r	= 保留时间
	Pd/C	= 披钯活性炭
	ether	= 乙醚
	MeOH	= 甲醇
30	EtOAc	= 乙酸乙酯
	TEA	= 三乙胺
	DIEA	= 二异丙基乙基胺

	THF	= 四氢呋喃
	DMF	= N,N-二甲基甲酰胺
	DMSO	= 二甲亚砜
	DDQ	= 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
5	LAH	= 氢化锂铝
	TFA	= 三氟乙酸
	LDA	= 二异丙基氨基化锂
	THP	= 四氢吡喃基
	NMM	= N-甲基吗啉, 4-甲基吗啉
10	HMPA	= 六甲基磷酰三胺
	DMPU	= 1,3-二甲基丙烯脲
	d	= 天
	ppm	= 每百万分之几
	kD	= 千道尔顿
15	LPS	= 脂多糖
	PMA	= 佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯
	SPA	= 闪烁逼近分析法
	EDTA	= 乙二胺四乙酸
	FBS	= 胎牛血清
20	PBS	= 磷酸盐缓冲盐水
	BrdU	= 溴脱氧尿苷
	BSA	= 牛血清白蛋白
	FCS	= 胎儿脐带血清
	DMEM	= Dulbecco 修饰的 Eagle 培养基
25	pfu	= 斑块形成单位
	MOI	= 感染复数

试剂由市售获得或者按照文献中的方法制备。所列举的化合物的物理数据与这些化合物的相应结构是一致的。¹H NMR 谱由 VARIAN Unity Plus NMR 分光光度计在 300 或 400Mhz 下获得。质谱在 Micromass Ltd. Altrincham, UK 生产的 Micromass Platform II 质谱分光计, 用常压化学电离 (APCI) 或电子射流电离 (ESI) 获得。分析用薄层色谱法 (TLC) 用于确定某些不能分离的或者对于完全表征十分不稳定的中间体的纯

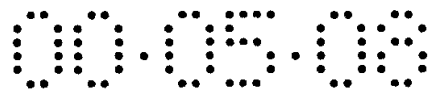
度，以及用于跟踪反应进程。除非另有说明，该薄层色谱用硅胶(Merck Silica Gel 60 F254)进行。除非另有说明，用于纯化某些化合物的柱色谱用 Merck 硅胶 60(230-240 目)，并且所述溶剂系统在加压下使用。

5 方法 A—1H-吡啶-2,3-二酮(靛红)的第一种制备方法：6-H-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7,8-二酮的制备

向 1-L 烧瓶中加入电磁搅拌棒、85g 硫酸钠和 100ml 水。将混合物进行电磁搅拌，直至所有固体溶解。向所得水溶液中加入 6-氨基苯并噻唑(4.96g,33.0mmol)的 50ml 1N 盐酸水溶液和 10ml 乙醇溶液，将混合物搅拌并加入氯醛(6.0g,36mmol)。向所得溶液中加入羟胺盐酸盐
10 (7.50g,108mmol)的 30ml 水溶液，将最终的混合物于搅拌下加热至轻微沸腾，直至所有固体消失，并再继续加热 15 分钟。将烧瓶由热源取出，将溶液倾入 500g 冰中，混合物进行搅拌，产物由溶液中沉淀出。吸滤收集沉淀，用水充分洗涤，过滤并空气干燥，得到 6.9g(94%)N-苯并噻唑-6-基-2-羟基亚氨基-乙酰胺：¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 12.2
15 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.7 (s, 1H), APCI-MS m/z 220 (M-H)⁺。向 1-L 三口圆底烧瓶中加入电磁搅拌棒和 100ml 浓硫酸。将烧瓶安装温度计以监测反应温度。将硫酸加热至 100℃并缓慢地加入 10.0g(45.2mmol)N-苯并噻唑-6-基-2-羟基亚氨基-乙酰胺。将溶液加热约 1 小时，将反应混合物倾入 750g 冰和
20 水中，反应容器中残余的反应混合物用另外 20ml 冷水清洗。将水浆液搅拌约 1 小时并过滤，固体用水充分洗涤，过滤并空气干燥，得到 4.3g(46%)6-H-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7,8-二酮：¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 11.1 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), APCI-MS m/z 203 (M-H)⁺。

25 方法 B—1H-吡啶-2,3-二酮(靛红)的第二种制备方法：6-苯氧基-1H-吡啶-2,3-二酮的制备

向搅拌下的 1.0g (6.0mmol) 氯醛水合物的 25ml 水溶液中加入 7.0g (22mmol) 硫酸钠十水合物，随后加入 1.18g (17.0mmol) 羟胺盐酸盐 10ml 水溶液，然后于搅拌下加入 1.0g(5.4mmol)3-苯氧基苯胺 10ml
30 1.0 N HCl 溶液。将所得悬浮液温热，加入 40ml 95% EtOH 以使悬浮液溶解。将溶液回流 0.75 小时，然后冷却至环境温度。真空过滤收集所得固体并空气干燥，得到 0.95g (67%) 固体状 2-羟基亚氨基-N



- (3-苯氧基苯基)乙酰胺: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H), 7.64 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 12.21 (s, 1H); APCI-MS: m/z 255 (M-

H)。将 0.15g (0.58mmol) 2-羟基亚氨基-N-(3-苯氧基苯基)乙酰胺的 0.4ml 醚合 BF_3 悬浮液加热至 85°C 0.75 小时。将混合物冷却至室温并加入 10g 碎冰, 真空过滤收集所得固体并于硅胶上进行急骤层析(己烷/EtOAc 1.5:1), 得到固体状 6-苯氧基-1H-吡啶-2,3-二酮 (0.018g, 13%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 9.05 (s, 1H); APCI-MS: m/z 255 (M+Na) $^+$ 。

方法 C—1H-吡啶-2,3-二酮(靛红)的第三种制备方法 (Hewawasam 和 Meanwell, Tetrahedron Letters 1994, 35, 7303-6): 4-异丙氧基-1H-吡啶-2,3-二酮的制备并转变成 4-[N'-(4-异丙氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺。

实施例 17: 4-[N'-(4-异丙氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺

将 3.78g (25.0mmol) 3-异丙氧基苯胺和二甲酸二叔丁基酯的 25ml THF 溶液加热至回流 2 小时。将溶液冷却至环境温度, 真空除去溶剂。残余物溶于 100ml EtOAc, 溶液用 3 份 50ml 0.5M 柠檬酸和 50ml 盐水洗涤。将溶液用 MgSO_4 干燥并真空除去溶剂, 得到白色固体状 N-(叔丁氧基-羰基)-3-异丙氧基苯胺 (5.75g, 92%): mp $79-81^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1.21 (d, $J=6.0$ Hz, 6H), 1.43 (s, 9H), 4.46 (七重峰, $J=6$ Hz, 1H), 6.47 (dd, $J=2.1, 8.1$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.0-7.1 (m, 2H), 9.23 (s, 1H); APCI-MS m/z 274 (M+Na) $^+$ 。于 -78°C 下, 向 2.5g (10mmol) N-(叔丁氧羰基)-3-异丙氧基苯胺的 15ml 无水 THF 溶液中加入 15ml (25mmol) 1.7M 叔丁基锂己烷溶液。混合物于 -20°C 下搅拌 2 小时, 于 5 分钟内缓慢地加入 1.84g (12.5mmol) 草酸二乙酯的 10ml 无水 THF 溶液, 混合物于 -20°C 下搅拌 2 小时。然后将反应混合物倾入 100ml 1.0N HCl 中并用两份 100ml EtOAc 萃取, 真空除去溶剂, 残余物溶于 100ml 1:1 EtOH 和 6N HCl 的混合物中并加热回流 1 小时。将混合物冷却至环境温度并用四份 100ml EtOAc 萃取, 将

合并的萃取液蒸发至干，得到 4-异丙氧基-1H-吡啶-2,3-二酮粗产物，将其溶于含有 0.50g (2.2mmol) 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐的 10ml EtOH 中。将溶液加热至 80℃ 1 小时并冷却至环境温度，真空过滤收集所得固体并于硅胶上经急骤层析纯化 (EtOAc / 己烷 3 : 2)，得到黄色固体状所述标题化合物 (0.052g, 1.4%) :

mp >250 ° C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.35 (d, J = 6 Hz, 6H), 4.74 (七重峰, J = 6 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.14-7.2 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 11.01 (s, 1H), 12.79 (s, 1H); APCI-MS: m/z 373 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₇H₁₈N₄O₄S: C, 54.53; H, 4.85; N, 14.96; S, 8.56. 实测值: C, 54.46; H, 4.84; N, 14.90; S, 8.50.

10

方法 D—1,3-二氢-吡啶-2-酮(2-羟基吡啶)的第一种制备方法 (Gassman 和 van Bergen, Journal of the American Chemical Society 1974, 96, 5508-12) : 6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮的制备

15 将 2L 三口圆底烧瓶安装内温度计、250ml 加液漏斗、电磁搅拌棒和隔片。烧瓶中通入氮气、加入 200ml 无水 THF 和 6-氨基苯并噻唑 (15.2g, 0.100mol)。将混合物搅拌并于干冰-丙酮浴中冷却至内温达 -74℃。于 15 分钟内加入叔丁基次氯酸酯 (11.0g, 0.103mol) 的 50ml 二氯甲烷溶液，将所得溶液于干冰-丙酮浴温度下再搅拌 3 小时，然后向得到的中缓慢滴加甲硫基乙酸乙酯 (13.8g, 0.103mol) 的 50ml 二氯甲烷溶液，得到的溶液于干冰-丙酮浴温度下再搅拌 3 小时。于干冰-丙酮浴温度下加入三乙胺 (25.3g, 0.250mol) 和 50ml 二氯甲烷的溶剂，并将溶液搅拌 0.5 小时。除去冷却浴，令反应温热至室温，然后将反应浓缩，得到一粘稠残余物。将粘稠的油状物再悬浮于 200ml 乙醚和 600ml 0.25M 盐酸中，令混合物再搅拌 24 小时。由混合物中过滤出所得固体并用水和乙醚研制。然后将固体再悬浮于冷 MeOH 中，过滤并真空干燥 16 小时，得到 18.7g (79%) 8-甲基硫基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.8 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.1 (d, 1H), 1.8 (s, 3H); APCI-MS m/z 235 (M-H)⁻。向 500ml 锥形瓶中加入搅拌棒、8.1g (0.034mol) 8-甲基硫基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 100ml 冰醋酸，将混合物搅拌，直至所有原料全部溶解。然

25

30

后将反应混合物用 100ml THF 稀释，加入金属锌（16g，325 目）。然后将非均相混合物搅拌并加热至 60℃ 2.5 小时，将混合物经半英寸厚的硅藻土层真空过滤，在过滤塞上的残余物用另外的 THF 清洗。将滤液合并并浓缩，得到一湿固体。所述固体用 MeOH 研制，过滤并空气干燥，得到自由流动的固体状 4.51g (70%) 6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.5 (s, 1H), 9.1 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 3.6 (s, 2H); APCI-MS m/z 191 (M+H)⁺。

方法 E—1,3-二氢-吡啶-2-酮(2-羟基吡啶)的第二种制备方法 (Johnson 和 Aristoff, Journal of Organic Chemistry 1990, 55, 1374-5) : 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯的制备方法并转变成 2-氧代-3-(4-氨基磺酰-苯基氨基-亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯(Z-异构体)

实施例 27: 2-氧代-3-(4-氨基磺酰-苯基氨基-亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯(Z-异构体)

搅拌下，将 2.66g (20.0mmol) (甲硫基) 乙酸乙酯溶于 200ml 二氯甲烷的溶液冷却至 -70℃ 并加入 2.7g (20.0mmol) 磺酰氯。反应于 -70℃ 下搅拌 30 分钟并于 1 小时内滴加 3.0g (20mmol) 4-氨基苯甲酸甲酯和 4.3g (20mmol) Proton Sponge® 的 250ml 二氯甲烷溶液，所得粉红色浆状物用一份 2.3g (23mmol) TEA 处理，令溶液温热至室温。溶液用三份 250ml 水洗涤，MgSO₄ 干燥并浓缩，得到一油状物。将其于硅胶上进行色谱纯化，用己烷:EtOAc (1:1) 洗脱，得到 2.0g (产率 42%) 3-甲硫基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯：

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.97 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 4.67 (s, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H)。

将 2.0g (8.4mmol) 3-甲硫基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯的 20ml 乙酸溶液用 10g 锌粉处理，反应混合物于室温下搅拌 2 小时，经硅藻土过滤并浓缩至干。残余物于硅胶上进行色谱纯化，用己烷 : EtOAc (1:1) 洗脱，得到粉红色固体状 1.6g (产率 99%) 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.52 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.87 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.74 (s, J = 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.72 (br s, 1H)。按照方法 G 将其转变成 3-二甲氨基亚甲

基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸甲酯 (E 和 Z 异构体混合物), 产率为 49%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ

3.29 Z (s, 6H), 3.31 E (s, 6H), 3.76 Z (s, 3H), 3.76 E (s, 3H), 6.74 Z (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 E (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.50 Z (m, 1H), 7.50-7.52 E (m, 1H), 7.57 E (dd, J = 1.3, 8.2 Hz, 1H), 7.74 Z (s, 1H), 7.89 Z (s, 1H), 7.94 E (s, 1H),

10.33 Z (bs, 1H), 10.43 E (bs, 1H)。按照方法 J, 以 41% 的产率由 3-[(二甲基氨基)亚甲基]-2-羟基吡啶-5-羧酸甲酯和 4-氨基苯磺酰胺制得所述标题化合物: ^1H NMR (DMSO-

d_6): δ 3.81 (s, 3H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 10.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 10.94 (s, 1H); APCI-MS m/z 372 (M-1)⁻

元素分析计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 54.68; H, 4.05; N, 11.25; S, 8.59。实测值: C, 54.65; H, 4.12; N, 11.17; S, 8.49。

方法 F—1,3-二氢-吡啶-2-酮(2-羟基吡啶)的第三种制备方法 (Seibert, *Chemie Berichte* 1947, 80, 494-502): 3-H-吡咯并[3.2-f]喹啉-2-酮的制备方法

将 2.3g (12mmol) 3-H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2-二酮和 2.0ml (0.06mol) 胍的 50ml DMF 和 50ml 乙醇溶液于回流下搅拌 2 小时。令所得悬浮液冷却至环境温度, 然后于冰浴中冷却并过滤。固体用少量乙醇洗涤并令其空气干燥, 得到橙色固体状 1-亚胍基-1,3-二氢吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮 (1.8%, 73%):

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.90 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 10.89 (br d, J = 14.7 Hz, 1H), 10.95 (br s, 1H);

ESI-MS m/z 213 (M+H)⁺。将 1.8g (8.5mmol) 1-亚胍基-1,3-二氢吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮的 50ml 新制的 0.5M 乙醇钠溶液回流下搅拌 3 小时, 所述溶液用 50ml 水稀释, 用乙酸中和并于旋转蒸发仪上浓缩, 直至浑浊。溶液于冰箱中贮存过夜, 滤除固体, 滤液用三份 80ml EtOAc 萃取。将所述固体的 MeOH/EtOAc 溶液与所述萃取液合并, 并经一薄硅胶垫过滤, 用 EtOAc 洗脱。然后将溶液于旋转蒸发仪上蒸发至少量, 所得悬浮液用等量乙醇稀释, 超声波处理并过滤, 得到淡绿

色固体状 3-H-吡咯并[3,2-f]喹啉-2-酮 (0.52g, 33%) ;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.80 (s, 2H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 10.57 (br s, 1H); APCI-MS m/z 183 (M-H) $^-$.

5 方法 G—靛红脲的制备方法: C-{4-[N'-(5-羟基-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氧芑(3-亚基)胍基]苯基}-N-甲基甲磺酰胺的制备

实施例 99: C-{4-[N'-(5-羟基-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氧芑(3-亚基)胍基]苯基}-N-甲基甲磺酰胺

10 根据方法 A, 由 3,5-二甲基-4-羟基苯胺制得 4,6-二甲基-5-羟基-1H-2,3-二酮: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2.17 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 10.65 (s, 1H); ESI-MS m/z 190 (M-H) $^-$. 将 100mg (0.52mmol) 4,6-二甲基-5-羟基-1H-吡啶-2,3-二酮和 144mg (0.57mmol) C-(4-胍基苯基)-N-甲基甲磺酰胺盐酸盐于 5ml EtOH 中的混合物加热至 80 $^\circ\text{C}$ 1 小时。冷却后, 加入 10ml H $_2$ O 并经真空过滤收集固体, 于 60 $^\circ\text{C}$ 下真空箱中干燥, 得到黄色固体状所述标题化合物(79mg, 79%); mp 252-255 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6):

15 δ 2.16 (s, 3H), 2.44 (s, 3H) 2.52 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 4.25 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.84 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H), 7.92 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 12.87 (s, 1H); APCI-MS m/z 411 (M+Na) $^+$. 元素分析, 计算值: C $_{18}$ H $_{20}$ N $_4$ O $_4$ S: C, 55.66; H, 5.19; N, 14.42; S, 8.25. 实测值: C, 55.56; H, 5.21; N, 14.25; S, 8.08.

方法 H—二甲基氨基次甲基 2-羟基吡啶的制备方法: 8-二甲基氨基-亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮的制备

25 向 1.0g (5.3mmol) 6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮的 7.5ml DMF 悬浮液中加入 1.38g (6.80mmol) N,N-二甲基甲酰胺-二-叔丁基乙缩醛。将混合物于环境温度下搅拌 1 小时并用 7.5ml Et $_2$ O 稀释, 过滤分离出所得沉淀物, 得到棕色固体状 8-二甲基氨基-亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮 (1.0g, 77%); $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3.33 (bs, 3H), 3.59 (bs, 3H), 6.97 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$, 1H), 9.13 (s, 1H), 10.29 (s, 1H); APCI-MS: m/z 246 (M+H) $^+$.

方法 I—乙氧基次甲基 2-羟基吲哚的制备方法：8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮的制备

5 向 250ml 圆底烧瓶中加入搅拌棒、6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮 (4.0g, 0.021mol)、40ml 冰醋酸和乙酸二乙氧基甲基乙酸酯 (17.0g, 0.105mol)，将所述烧瓶安装回流冷凝器并充入氮气。将反应加热回流 8 小时，将烧瓶冷却，除去搅拌棒并将反应浓缩，得一湿固体。所述固体用乙醚和乙醇溶液研制，将混合物过滤，固体用乙醇-乙醚溶液洗涤，并将固体于真空下干燥，得
10 到 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂苯并二茛-引达省-7-酮：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.5 (s, 1H) 9.1 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.5 (q, 2H), 1.4 (t, 3H); APCI-MS m/z 245 (M-H)⁺.

方法 J—插烯物脲的制备方法：4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-N-吡啶-2-基-苯磺酰胺的制备

实施例 72：4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-N-吡啶-2-基-苯磺酰胺

20 向 25ml 圆底烧瓶中加入搅拌棒、246mg (1.00mmol) 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮、249mg (1.00mmol) 磺胺吡啶和 10ml 乙醇，将所述烧瓶安装水冷却的回流冷凝器，并将混合物于搅拌下用油浴加热回流 18 小时。将反应冷却并过滤，沉淀用过量乙醇洗涤并于真空下干燥，得到 321mg (71%) 所述标题化合物：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 11.9 (br s, 1H), 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 2H), 7.9 (m, 3H), 7.8 (m, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (t, 1H); C₂₁H₁₅N₅O₃S₂: APCI-MS m/z 450 (M+H)⁺.

30 注意：该反应中，通常需要一当量强酸例如 HCl 或甲磺酸。所述酸可以以苯胺盐的形式或者以单独的一种组份施用。可用相似条件将苯胺类化合物与 3-二甲基氨基亚甲基-、3-叔丁氧基亚甲基-和 3-羟基亚甲基-取代的 2,3-二氢-1H-吲哚-2-酮类化合物缩合。

方法 K—5-N-取代的酰胺的制备方法：2-氧代-3[(4-氨基磺酰

- 苯基)-亚胼基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸二甲基甲酰胺的制备

实施例 38: 2-氧代-3[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胼基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸二甲基甲酰胺

5 向 100mg (0.190mmol) 2-氧代-3[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胼基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯的 5ml 乙腈溶液中加入 50 μ l (5.6M 乙醇溶液, 0.28mmol) 二甲基胺和 20 μ l (0.25mmol) 吡啶溶液, 并将反应搅拌过夜。将溶液浓缩, 所得固体用 EtOAc 研制, 得到黄色固体状所述标题化合物 (39mg, 53%): mp > 230°C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12.71 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.95 (s, 6H); APCI-MS: m/z 386 (M-1)。元素分析, 计算值: C₁₇H₁₇N₅O₅S·1/2H₂O: C, 51.51; H, 4.58; N, 17.67。实测值: C, 51.69; H, 4.25; N, 17.63.

15 方法 L—经钨-催化的偶合反应引入 4-取代基的方法: 4-(N'-{4-[2-(4-羟基苯基)-乙烯基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基}-胼基)-苯磺酰胺(Z-异构体)的制备

实施例 15: 4-(N'-{4-[2-(4-羟基苯基)-乙烯基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基}-胼基)-苯磺酰胺(Z-异构体)

20 于派热克斯密封管中, 将 1.0g (3.6mmol) 4-碘-1H-吡啶-2,3-二酮 (Snow, 等人, Journal of the American Chemical Society 1977, 99, 3734-44)、0.42g (4.2mmol) TEA、0.06g (0.27mmol) 乙酸钨(II)、0.16g (0.54mmol) 三-邻-甲苯基膦和 5.0g (4.2mmol) 10% 4-乙烯基苯酚的丙二醇溶液的混合物悬浮于 15ml 无水乙腈中并加热至 100°C 4 小时。将混合物冷却至室温, 用 50ml 10% 盐酸猝灭并用两份 100ml EtOAc 萃取。将合并的萃取液用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到一褐色固体, 将其于硅胶上进行色谱纯化, 用己烷:EtOAc (3:1) 洗脱, 得到红色固体状 0.125g (13%) 反-4-[2-(4-羟基苯基)-乙烯基]-1H-吡啶-2,3-二酮: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.6-7.6 (m, 8H), 7.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 9.85 (bs, 1H), 11.00 (bs, 1H); APCI-MS m/z 264 (M-1)。按照方法 G, 将反-4-[2-(4-羟基苯基)-乙烯基]-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胼盐酸盐缩合, 得到桔黄色

固体状所述标题化合物，产率为 27%：¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.36 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 13.02 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 433 (M-1)⁻.

5

方法 M—还原 4-链烯基取代基的方法：4-(N'-{4-[2-(4-羟基苯基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基}-胍基)-苯磺酰胺的制备

10 实施例 14：4-(N'-{4-[2-(4-羟基苯基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基}-胍基)-苯磺酰胺

15 将于 60ml MeOH:THF(4:1)中的 0.028g(0.64mmol) 4-(N'-{4-[2-(4-羟基苯基)-乙基]-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基}-胍基)-苯磺酰胺(Z-异构体)和 0.015g 10%钨/碳的混合物，在 Parr 仪中 50psi 下氢化 1 小时。将混合物经硅藻土过滤，将滤液浓缩，得到黄色固体状 0.026g(93%)所述标题化合物：¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 2.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.20 (bs, 1H), 11.12 (s, 1H), 13.02 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 435 (M-1)⁻.

20 实施例 1：4-[N'-(4-硝基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G，由 4-硝基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Gassman, 等人, Journal of Organic Chemistry 1977, 42, 1344-8) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物，产率为 33%：

25 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 11.59 (s, 1H), 13.20 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 361 (M)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₄H₁₁N₅O₅S: C, 46.54, H, 3.07; N, 19.38; S, 8.87. 实测值: C, 46.62, H, 3.09; N, 19.46; S, 8.81.

30 实施例 2：2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸甲酰胺(E-异构体)

按照方法 A，由苯胺-3-甲酰胺制得 1H-吡啶-2,3-二酮-4

- 甲酰胺, 产率为 3% : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.17 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.02 (bs, 2H), 11.86 (bs, 1H); APCI+MS m/z 191 ($M+1$)⁻. 按照方法 G, 将 1H-吡啶-2,3-二酮-4-甲酰胺与 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 31% : $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.27 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.0 (bs, 2H), 10.40 (s, 1H), 10.80 (s, 1H); APCI-MS m/z 359 (M)⁻. 元素分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} \cdot 0.12 \text{H}_2\text{O}$: C, 49.83, H, 3.69; N, 19.37; S, 8.86. 实测值 : C, 49.71, H, 3.71; N, 19.32; S, 8.84.

10 实施例 3: 4-[N'-(4-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 4-异丙基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Krantz 和 Young, 1989, US Patent 4, 873, 232) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 73% :

15 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) : δ 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 3.82 (septet, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 11.10 (s, 1H), 13.05 (s, 1H); APCI-MS m/z 357 ($M-1$)⁻. 元素分析, 计算值 : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 56.97, H, 5.06; N, 15.63; S, 8.95. 实测值 : C, 56.88, H, 5.12; N, 15.73; S, 8.91.

20 实施例 4: 4-[(4-羟甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-N-甲基-苯磺酰胺

将 3.0g (20mmol) 3-氨基苄醇、3.36g (22.0mmol) 叔丁基二甲基甲硅烷基氯和 1.52g (22.0mmol) 咪唑的混合物溶于 20ml DMF 中。将所述溶液于室温下搅拌 16 小时, 然后用 250ml 己烷和 250ml EtOAc 稀释。有机相用盐水洗涤两次, MgSO_4 干燥并浓缩, 得到澄清油状 4.8g 3-〔叔丁基二甲基甲硅烷基氧基〕甲基-苯胺。将其溶于 100ml CH_2Cl_2 , 搅拌下冷却至 -65°C 并加入 2.17g (20.0mmol) 叔丁基次氯酸酯。搅拌 10 分钟后, 加入 2.68g (20.0mmol) 甲硫基乙酸乙酯的 10ml CH_2Cl_2 溶液并将溶液搅拌 1 小时。加入 TEA (2.02g, 20.0mmol) 并将反应温热至室温 1 小时。溶液用水洗涤并浓缩, 得到一油状物。将其再溶于 100ml 乙醚, 加入 12ml 2N 盐酸, 将混合物搅拌过夜。分离出乙醚相并浓缩, 得到一油状物。将其于硅胶上进行色谱纯化, 用己

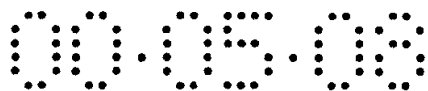
烷：EtOAc（开始为 3：1，直至比例提高到 1：2）洗脱，得到 0.82g
 （20%）4-羟甲基-3-甲基硫基-1,3-二氢-吡啶-2-酮：¹H
 NMR (DMSO-d₆): δ 1.89 (s, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.62 (m, 2H), 5.1 (bs, 1H), 6.87
 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 10.44 (s,

5 1H)。进一步洗脱，得到 0.53g (13%) 6-羟甲基-3-甲基硫基-1,3-
 -二氢-吡啶-2-酮：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.99 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.50
 (s, 1H), 5.1 (bs, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz,
 1H), 10.54 (s, 1H)。

10 将 0.82g (3.9mmol) 4-羟甲基-3-甲基硫基-1,3-二氢-吡啶
 -2-酮的 DMF (20ml) 溶液用 0.65g (4.3mmol) 叔丁基二甲基甲硅
 烷基氯和 0.3g (4.4mmol) 咪唑处理并搅拌 24 小时。溶液用 75ml 己烷
 和 75ml EtOAc 稀释，有机相用盐水洗涤，MgSO₄ 干燥并浓缩，得到透
 明油状 1.2g (95%) 3-甲基硫基-4-(叔丁基二烷基甲硅烷基氧基)甲
 基-1,3-二氢-吡啶-2-酮，其于室温下静置结晶：¹H NMR

15 (DMSO-d₆): δ 0.051 (s, 3H), 0.064 (s, 3H), 0.881 (s, 9H), 1.87 (s, 3H), 4.43 (s,
 1H), 4.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.9 Hz,
 1H), 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 10.48 (s, 1H); APCI-MS
 m/z 346 (M+23)⁺。

20 将 1.2g (3.7mmol) 3-甲基硫基-4-(叔丁基二烷基甲硅烷基氧
 基)-甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的 THF (25ml) 溶液与饱和氯化
 铵溶液 (20ml) 一起搅拌，并加入活化的锌屑 (5g)，混合物于室温下
 搅拌 60 小时。分离有机相，用 MgSO₄ 干燥并浓缩，得到 1.16g 灰白色固
 体状不纯的 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基-1,3-二氢-吡啶
 -2-酮：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.11 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 3.42 (s, 2H),
 25 4.67 (s, 2H), 6.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.7
 Hz, 1H), 10.40 (s, 1H)。将 0.64g (2.3mmol) 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧
 基)甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的 DMF 二甲基乙缩醛 (5ml) 溶液加
 热至 100℃ 1 小时。高真空下除去过量的 DMF 二甲基乙缩醛，所得黑
 色油状物于硅胶上进行色谱纯化，用 EtOAc 洗脱，得到白色固体状 0.34g
 30 (44%) 3-二甲基氨基亚甲基-4-(叔丁基二甲基-甲硅烷基氧基)
 甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮：¹H NMR (DMSO-d₆): δ -0.03 (s, 6H),
 0.81 (s, 9H), 3.29 (s, 6H), 4.64 (s, 2H), 6.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.3



Hz, 1H), 6.79 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.97 (s, 1H); APCI-MS m/z 333

(M+1)⁺。将 0.115g(0.34mmol) 3-二甲基氨基亚甲基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮的乙醇(10ml)溶液用 0.076g(0.34mmol)N-甲基磺胺盐酸盐处理, 将溶液回流 0.5 小时并冷却至室温。过滤分离所得黄色沉淀物, 用乙醇洗涤并干燥, 得到 0.048g(38%) 所述标题化合物: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.37 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 4.67 (s,

2H), 5.3 (bs, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (q, J = 5.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.32 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.26 (d, J = 12.2 Hz, 1H); APCI-MS m/z 358 (M-1)⁻。元素分析, 计算值: C₁₇H₁₇N₃O₄S: C, 56.81, H, 4.77; N, 11.69, S, 8.92。实测值: C, 56.89, H, 4.81; N, 11.70; S, 8.84。

实施例 5: 4-{N'-[2-氧代-4-(2-吡啶-4-基-乙基)-1,2-二氢-吲哚-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺(Z-异构体)

于派热克斯密封管中, 将 3.0g(20mmol)3-硝基碘苯、3.5ml (25mmol)TEA、0.045g(0.20mmol)乙酸钨(II)和 2.77g(25.0mmol)4-乙烯基吡啶的混合物悬浮于 4ml 无水乙腈中并加热至 100°C 48 小时。将混合物冷却至室温, 用 200ml 10%盐酸猝灭。过滤分离出所得黄色固体并在 250ml EtOAc 和 250ml 1N 氢氧化钠水溶液之间配分。有机相用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到黄色固体状 3.0g(66%)4-[2-(3-硝基苯基)乙烯基]吡啶: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.0-4.6 (br s, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.07

(d, J = 15.8 Hz, 1H), 8.13-8.16 (m, 3H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.7 Hz, 2H); ESI-MS m/z 227 (M+1)⁺。将部分该固体 (1.3g, 7.1mmol) 溶于 100ml EtOAc 并加入 0.5g 10%钨/碳, 混合物于 Parr 仪中在 40 psi 下氢化 1.5 小时。加入另外一批 0.5g 10%钨/碳并将混合物再进行氢化 1 小时。经硅藻土层过滤掉钨催化剂, 将滤液浓缩, 得到 1.13g (100%) 3-(4-吡啶基)乙基苯胺: ¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 2.69 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 4.9 (bs, 2H), 6.33 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.86 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。按照方法 A, 将 3-[2-(4-吡啶基)乙基]-苯胺转变成 4-(2-吡啶-4-基-乙基)-1H-吲哚-2,3-二酮, 总产率为 24%:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.80 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (bs,

2H), 11.00 (s, 1H)。按照方法 G, 将 4-(2-吡啶-4-基-乙基)-1H-
 - 吡啶-2, 3-二酮转变成所述标题化合物, 总产率为 40%: $^1\text{H NMR}$
 (DMSO- d_6): δ 2.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H, 在水峰下), 6.78 (d, J
 = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (s,
 5 2H), 7.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.8$ Hz,
 2H), 8.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 11.13(s, 1H), 12.98 (s, 1H); APCI-MS m/z
 420 (M-1)。元素分析计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} \cdot 0.15 \text{HCl}$: C, 55.93, H, 4.43;
 N, 15.53; S, 7.11。实测值: C, 56.05, H, 4.36; N, 15.38; S, 7.18。

实施例 6: 2-氧代-3-(4-氨基磺酰-苯基氨基)-亚甲基]-2,3-
 10 二氢-1H-吡啶-4-羧酸乙酯(Z-异构体)

按照方法 J, 由 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-羧酸乙酯
 (Connolly 和 Durst, Synlett 1996, 663-4; Kozikowski 和 Kuniak,
 Journal of Organic Chemistry 1978, 43, 2083-4) 和磺胺制得所述标
 题化合物, 总产率为 14%: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.33 (t, J
 15 = 7.1 Hz, 3H), 4.37 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.6$
 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d,
 $J = 8.6$ Hz, 2H), 9.50 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 10.96 (s, 1H), 11.75 (d, $J = 12.6$ Hz,
 1H); APCI-MS m/z 386 (M-1)。

实施例 7: 4-[N'-(4-碘-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)
 20 -胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 4-碘-1H-吡啶-2, 3-二酮(Snow, 等人, Journal
 of the American Chemical Society 1977, 99, 3734-44) 和 4-亚
 磺酰氨基苯基-胍盐酸盐制得所述标题化合物, 总产率为 87%:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.6$ Hz,
 25 1H), 7.25 (s, 2H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J =$
 8.7 Hz, 2H), 11.17 (s, 1H), 12.94 (s, 1H); APCI-MS m/z 441 (M-1)。元素分析, 计算值:
 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IN}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 38.02, H, 2.51; I, 28.70; N, 12.67; S, 7.25。实测值: C,
 38.05, H, 2.51; I, 28.78; N, 12.64; S, 7.19。

实施例 8: 4-[N'-(4-异丁基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-
 30 亚基)-胍基]-苯磺酰胺

将 4-(2-甲基-丙烯基)-1H-吡啶-2, 3-二酮和 0.05g 10% 钨
 /碳在 25ml EtOAc 中的混合物于 Parr 仪中在 46 psi 下氢化 1 小时。将

混合物经硅藻土过滤，将滤液浓缩至干。所述固体于硅胶上进行色谱纯化，用己烷：EtOAc (4：1) 洗脱，得到 0.027g (13%) 4-异丁基-1H-吡啶-2,3-二酮：¹H NMR (DMSO-d₆): δ

0.89 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.86 (nonet, J = 6.7 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H).

按照方法 G，将 4-异丁基-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合，得到所述标题化合物，产率为 65%：

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.05 (m, 1H), 2.87 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 11.13 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 371 (M-1)⁻.

实施例 9：4-{N'-[4-(2-甲基-丙烯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺

按照方法 L 所述方法，由 4-碘-1H-吡啶-2,3-二酮和异丁烯制得 4-(2-甲基-丙烯基)-1H-吡啶-2,3-二酮，产率为 34%：

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.82 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 6.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 10.97 (s, 1H); APCI-MS *m/z*

200 (M-1)⁻。按照方法 G，将 4-(2-甲基-丙烯基)-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合，得到黄色固体状所述标题化合物 (产率 51%)：¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.84 (s,

3H), 2.04 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 11.11 (s, 1H), 12.91 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 369 (M-1)⁻。元素分析, 计算值: C₁₈H₁₈N₄O₃S: C, 58.36, H, 4.90; N, 15.12; S, 8.66。实测值: C, 58.41, H, 4.87; N, 15.18; S, 8.56。

实施例 10：4-{N'-[4-(2-甲基-1-丁烯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺和 4-{N'-[4-(2-甲基-2-丁烯基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-苯磺酰胺

按照方法 L，将 4-碘靛红和 2-甲基-1-丁烯进行偶合，得到异构体混合物 [主要的一对异构体是 E/Z-4-(2-甲基-1-丁烯基)-1H-吡啶-2,3-二酮，而少量的一对异构体是 E/Z-4-(2-甲基-2-

- 丁烯基) - 1H - 吡啶 - 2,3 - 二酮], 产率为 21%: ^1H NMR (DMSO - d_6 , δ 10.97 下观测到的积分率正常为 1H 单峰): δ 1.06 (m, 2.6H),

1.47 (s, 1.05H), 1.83 (m, 1.4H), 1.88 (s, 1.1H), 2.19 (m, 1.6H), 3.50 (s, 0.26H),
5.22 (m, 0.16H), 6.60-6.72 (m, 2H), 6.76-6.82 (m, 0.23H), 6.86 (d, $J = 7.7$ Hz,
0.35H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 0.42H), 7.4-7.6 (m, 1H), 10.97 (s, 1H); APCI-MS m/z

214 (M-1)。按照方法 G, 将 E/Z - 4 - (2 - 甲基 - 1 - 丁烯基) - 1H - 吡啶 - 2, 3 - 二酮和 E/Z - 4 - (2 - 甲基 - 2 - 丁烯基) - 1H - 吡啶 - 2, 3 - 二酮的混合物和 4 - 亚磺酰氨基苯基 - 胍盐酸盐缩合, 得到黄色固体状所述标题化合物 (产率 51%): ^1H NMR (DMSO - d_6 , δ 11.11
下观测到的积分率正常为 1H 单峰): δ 1.07 (t,

$J = 7.5$ Hz, 1.3H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1.3H), 1.54 (d, $J = 6.5$ Hz, 0.7H), 1.63 (s, 0.7H), 1.86 (s, 1.2H), 2.03 (s, 1.1H), 2.21 (q, $J = 7.7$ Hz, 0.7H), 2.32 (q, $J = 7.7$ Hz, 0.8H), 3.71 (s, 0.4H), 5.2 (m, 0.2H), 6.72-6.85 (m, 2.1H), 6.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.39H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 0.42H), 7.18-7.26 (m, 3.1H), 7.47-7.51 (m, 2.1H), 7.77-7.81 (m, 2.1H), 11.11 (s, 1H), 12.89 (s, 0.3H), 12.97 (s, 0.35H), 13.02 (s, 0.24H); APCI-MS m/z 383 (M-1)。

实施例 11: 4 - {N' - [4 - (2 - 甲基丁基) - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基] - 胍基} - 苯磺酰胺

按照方法 M, 将 4 - {N' - [4 - (2 - 甲基 - 1 - 丁烯基) - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基] - 胍基} - 苯磺酰胺和 4 - {N' - [4 - (2 - 甲基 - 2 - 丁烯基) - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基] - 胍基} - 苯磺酰胺的混合物还原, 得到所述标题化合物, 产率为 79%: ^1H NMR

(DMSO- d_6): δ 0.87-0.90 (m, 6H), 1.21-1.25 (m, 2H), 1.47-1.63 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 12.6, 8.1$ Hz, 1H), 2.95 (dd, $J = 12.6, 6.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 11.12 (s, 1H), 13.04 (s, 1H); APCI-MS m/z 385 (M-1)。

实施例 12: 4 - [N' - (4 - 环丁基甲基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺 (Z - 异构体)

按照方法 M 所述方法, 将 4 - [N' - (4 - 环丁亚基甲基 - 2 - 氧代 - 1, 2 - 二氢 - 吡啶 - 3 - 亚基) - 胍基] - 苯磺酰胺还原, 得到所述标题化合物, 产率为 94%: ^1H NMR (DMSO - d_6) δ 1.81

(m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.73 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.24 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 11.08 (s, 1H), 12.93 (s, 1H); APCI-MS m/z 383 (M-1)⁻.

5 实施例 13: 4-[N'-(4-亚环丁基甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 L 所述方法, 由 4-碘-1H-吡啶-2,3-二酮和亚甲基环丁烯制得 4-环丁亚基甲基-1H-吡啶-2,3-二酮, 产率为 25%:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.08 (五重峰, $J = 7.8$ Hz, 2H),

10 2.91 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 11.00 (bs, 1H); APCI-MS m/z 211 (M-1)⁻.

按照方法 G, 将 4-环丁亚基甲基-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 76%:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2.11 (五重峰, $J = 7.8$ Hz,

15 2H), 3.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 11.12 (s, 1H), 13.03 (s, 1H); APCI-MS m/z 381 (M-1)⁻.

实施例 14: 一见方法 M

20 实施例 15: 一见方法 L

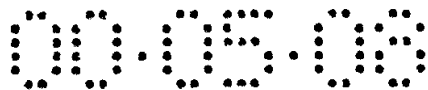
实施例 16: 4-[N'-(2-氧代-4-苯氧基-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(E和Z异构体的混合物)

按照方法 G, 由 3-苯氧基苯胺和 4-磺酰氨基苯基-胍盐酸盐制得所述标题化合物: mp

25 >250 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 6.42 E (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 E (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.76 Z (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 Z (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 Z (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.06 Z (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.1-7.6 E (m, 10H), 7.1-7.6 Z (m, 6H), 7.62 Z (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.74 E (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.88 E (s, 1H), 11.18 E (s, 1H), 11.27 Z (s, 1H), 12.77 Z (s, 1H); APCI-MS: m/z 407 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₂₀H₁₆N₄O₄S: C, 58.81; H, 3.95; N, 13.72; S, 7.85. 实测值: C, 58.53; H, 4.02;

30 N, 13.66; S, 7.79.

实施例 17: 一见方法 C



实施例 18: 4 - {N' - [2 - 氧代 - 4 - (1H - 吡唑 - 3 - 基) - 1,2 - 二氢 - 吲哚 - 3 - 亚基] - 胍基} - 苯磺酰胺

按照方法 A, 由 3 - (1H - 吡唑 - 3 - 基) 苯胺制备 4 - (1H - 吡唑 - 3 - 基) - 1H - 吲哚 - 2,3 - 二酮。按照方法 G, 由 4 - (1H - 吡唑 - 3 - 基) 靛红和 4 - 亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物:

^1H NMR (DMSO - d_6) δ 6.72 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.48-7.60 (m, 4H), 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 12.93 (s, 1H); ESI-MS: m/z 381 (M-H) $^-$.

实施例 19: 4 - [(5 - 噁唑 - 5 - 基 - 2 - 氧代 - 1,2 - 二氢 - 吲哚 - 3 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯磺酰胺(Z - 异构体)

按照方法 J, 由乙氧基亚甲基 - 5 - 噁唑 - 5 - 基 - 1, 3 - 二氢 - 吲哚 - 2 - 酮和 4 - 氨基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 68%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 10.79 (d, 1H), 10.73 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.91 (d, 1H); APCI-MS: m/z 381 (MH) $^+$.

实施例 20: 2 - 氧代 - 3 - [(4 - 氨基磺酰 - 苯基) - 亚胍基 - 2,3 - 二氢 - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸五氟苯基酯

按照方法 G, 由 1H - 吲哚 - 2,3 - 二酮 - 5 - 羧酸和 4 - 亚磺酰氨基苯基 - 胍盐酸盐制备 2 - 氧代 - 3 - [(4 - 氨基磺酰 - 苯基) - 亚胍基] - 2,3 - 二氢 - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸。向 2.75g(7.63mmol) 2 - 氧代 - 3 - [(4 - 氨基磺酰 - 苯基) - 亚胍基] - 2, 3 - 二氢 - 1H - 吲哚 - 5 - 羧酸的 20ml DMF 悬浮液中加入另外的 1.38ml (8.03mmol) 五氟苯基三氟乙酸酯 (PFPTFA)、0.69ml (8.53mmol) 吡啶并将悬浮液于氮气氛下搅拌 20 分钟。TLC(硅胶, 20%, MeOH/CH₂Cl₂)显示有原料残留, 将反应用 10ml DMF 处理并再加入另外的 PFPTFA 和吡啶(与上述等量的), 将反应搅拌过夜, 然后倾入 400ml 乙醚中。溶液用两份 500ml 水洗涤并加入 300ml EtOAc 使沉淀溶解。溶液用 500ml 水洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 经硅胶过滤并浓缩除去乙醚。过滤收集所得固体, 用 50ml 1:1 乙酸乙酯:己烷洗涤并于真空箱中 70°C 下干燥过夜, 得到亮黄色固体状所述标题化合物 (2.30g, 57%) : mp>

230 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.77 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 1.9$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); APCI-MS: m/z 525 (M-H) $^-$.

元素分析,计算值: $C_{21}H_{11}N_4O_5SF_5$; C, 47.92; H, 2.11; N, 10.64. 实测值: C, 48.00; H, 2.13; N, 10.54.

实施例 21: 4-[N'-(5-硝基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

5 按照方法 G, 由 5-硝基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Gassman 等人, *Journal of Organic Chemistry* 1977, 42, 1344-8) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 94%:

10 1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.23 (dd, $J = 2.2, 8.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 11.76 (s, 1H), 12.78 (s, 1H). 元素分析,计算值: $C_{14}H_{11}N_5O_5S_2$; C, 46.54, H, 3.07; N, 19.38. 实测值: C, 46.76, H, 3.13; N, 19.23.

实施例 22: 4-[N'-(5-羟基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

15 按照方法 G, 由 5-羟基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Ijaz, 等人, *Indian Journal of Chemistry* 1994, 33B, 288-9) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 30%:

1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.79 (dd, $J = 2.2, 8.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 9.20 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 12.82 (s, 1H); APCI-MS m/z 331 (M-H) $^-$.

20 实施例 23: 4-[N'-(5-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(E-异构体)

按照方法 G, 由 5-甲基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Gassman 等人, *Journal of Organic Chemistry* 1977, 42, 1344-8) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 86%:

25 1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.3 (s, 3H), 6.76 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 10.62 (s, 1H); APCI-MS m/z 329 (M-1) $^-$. 元素分析,计算值: $C_{15}H_{14}N_4O_3S$; C, 54.54, H, 4.27; N, 16.96; S, 9.71. 实测值: C, 54.54, H, 4.32; N, 16.87; S, 9.62.

30 实施例 24: N-甲基-4-[N'-(2-氧代-5-[1,2,4]三唑-1-基-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 4-[1,2,4]-三唑-1-基-苯胺制备 5-[1,2,4]三

唑-1-基-1H-吡啶-2,3-二酮, 产率为6%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.04 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=2.2, 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 11.19 (bs, 1H); APCI-MS m/z 215 ($M+1$)⁺. 按照方法 G, 将 5-[1, 2, 4]三唑-1-基-1H-吡啶-2, 3-二酮和 4-胍基-N-甲基-苯基磺酰胺缩合, 得到所述标题化合物, 产率为86%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.38 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 7.05 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.30 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 3H), 8.01 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 12.80 (s, 1H); 元素分析, 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}\cdot 1.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 48.52, H, 4.22; N, 23.30; S, 7.62. 实测值: C, 48.53, H, 4.25; N, 23.17; S, 7.55.

10 实施例 25: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰基-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-磺酸钠盐

按照方法 G, 由 1H-吡啶-2, 3-二酮-5-磺酸和 4-亚磺酰氨基苯基胍制得所述标题化合物: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.50 (dd, $J=1.7, 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); APCI-MS: m/z 395 ($M-H$)⁻. 元素分析, 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O} \cdot 0.2 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$: C, 38.97; H, 3.18; N, 12.62; S, 14.45. 实测值: C, 38.84; H, 3.31; N, 12.63; S, 14.59.

20 实施例 26: 3-[(4-甲基氨基磺酰基-苯基)-亚胍基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸酰胺

按照方法 G, 由 1H-吡啶-2, 3-二酮-5-羧酸酰胺和 4-N-甲基亚磺酰氨基苯基胍制得所述标题化合物:
mp >250 ° C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.37 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.26 (bs, 1H), 7.30 (q, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.82 (dd, $J_1=1.5$ Hz, $J_2=8.2$ Hz, 1H), 7.96 (bs, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.30 (s, 1H), 12.73 (s, 1H); APCI-MS: m/z 372 ($M-H$)⁻.

实施例 27: 一见方法 E

30 实施例 28: 5-溴-3-[(甲磺酰基-苯基)-亚胍基]-1,3-二氢-1H-吡啶-2-酮

按照方法 G, 由 5-溴-1H-吡啶-2, 3-二酮 (Meth - Cohn 和 Goon, Tetrahedron Letters 1996, 37, 9381-4) 和 4-甲磺酰基苯基

胍制得所述标题化合物，产率为 72%：¹H NMR (DMSO - d₆):
 δ 12.7 (s, 1H), 11.3 (s, 1H), 7.9 (d, 2H), 7.7-7.8 (m, 3H), 7.4 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H),
 3.2 (s, 3H); ESI-MS *m/z* 392 (M-H)⁻.

5 实施例 29: 3-(3H-苯并三唑-5-基亚氨基-亚甲基)-5-碘-
 1,3-二氢-吲哚-2-酮

按照方法 J, 由 3-羟基亚甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮和 5-
 氨基苯并三唑制得所述标题化合物, 产率为 43%:¹H
 NMR (DMSO-d₆): δ 10.8 (d, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8-7.9 (br
 m), 7.5 (d, 1H), 7.3 (d, 1H); ESI-MS *m/z* 404 (M+H)⁺.

10 实施例 30: 2-氧代-3-[(4-氯磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二
 氢-1H-吲哚-5-磺酰胺

按照方法 G, 由 1H-吲哚-2,3-二酮-5-磺酰胺和 4-亚
 磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物:

15 mp > 250 ° C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H),
 7.26 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J =
 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.43 (s, 1H), 12.75 (s, 1H); APCI-MS *m/z*
 395 (M)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₄H₁₃N₅O₅S₂ · 0.5 H₂O: C, 41.58; H, 3.49; N,
 17.32; S, 15.86. 实测值: C, 41.67; H, 3.46; N, 17.26; S, 15.78.

20 实施例 31: 4-[N'-(5-甲磺酰基-2-氧代-1,2-二氢-吲哚-
 3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺

按照方法 A, 由 4-甲磺酰基苯胺制备 5-甲磺酰基-1H-吲哚-
 2,3-二酮:¹H NMR (DMSO - d₆): δ 3.21 (s, 3H), 7.07 (d, J=8.3 Hz, 1H),
 7.92 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1H), 11.46 (s, 1H); APCI
 -MS *m/z* 225 (M)⁻. 按照方法 G, 由 5-甲磺酰基-1H-吲哚-2,3-
 25 二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐制得所述标题化合物: mp > 250 ° C;
¹H NMR (DMSO - d₆): δ 3.20 (s, 3H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.26 (s,
 2H), 7.65 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (dd, J=8.2, 1.9 Hz,
 1H), 8.06 (d, J=1.6 Hz, 1H), 11.54 (s, 1H), 12.75 (s, 1H); APCI - MS *m/z*
 394 (M)⁻. 元素分析计算值 C₁₅H₁₄N₄O₅S₂ · 0.9 H₂O: C, 43.87; H, 3.88; N,
 30 13.64; S, 15.62. 实测值: C, 43.96; H, 3.80; N, 13.58; S, 15.67.

实施例 32: 3-[(4-甲基磺酰-苯基)-亚胍基]-2-氧代-2,3-
 -二氢-1H-吲哚-5-磺酰胺

按照方法 A, 由 N-甲基亚磺酰氨基苯胺盐酸盐制备 1H-吡啶-2,3-二酮-5-磺酸甲酰胺: ^1H NMR

(DMSO- d_6): δ 2.37 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 11.38 (s, 1H); APCI-MS m/z 239

5 (M-H) $^-$ 。按照方法 G, 由 1H-吡啶-2,3-二酮-5-磺酸甲酰胺和 4-(N-甲基亚磺酰氨基)-苯基胍制得所述标题化合物:

mp $>250^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.38 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H), 7.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.35 (q, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 11.48 (s, 1H), 12.77 (s, 1H); APCI-MS m/z 422 (M-H) $^-$ 。元素分析, 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_2$: C, 45.38; H, 4.05; N, 16.54。实测值: C, 45.46; H, 4.04; N, 16.45。

实施例 33: 4-{N'-[5-(1-羟基亚氨基-乙基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]-胍基}-N-甲基-苯磺酰胺

15 按照方法 A, 由 4-氨基苯乙酮制备 5-(1-羟基亚氨基乙基)-1H-吡啶-2,3-二酮: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.00 (s, 3H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.91 (s, 1H); APCI-MS m/z 203 (M-H) $^-$ 。

20 按照方法 G, 由 5-(1-羟基亚氨基乙基)-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-(N-甲基亚磺酰氨基)苯基胍制得所述标题化合物: mp $>250^\circ\text{C}$;

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.00 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (q, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 12.79 (s, 1H); APCI-MS m/z 386 (M-H) $^-$ 。元素分析, 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 52.70; H, 4.42; N, 18.08。实测值: C, 52.80; H, 4.50; N, 17.90。

实施例 34: 4-[1-(5-噁唑-5-基)-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基]乙基氨基]苯磺酰胺

30 按照方法 H, 由 5-(噁唑-5-基)-1,3-二氧芑-2-酮和 N,N-二甲基乙酰胺二甲基乙缩醛制备 3-(1-二甲氨基亚乙基)-5-(噁唑-5-基)-1,3-二氧芑-2-酮。按照方法 J, 将 3-(1-二甲氨基亚乙基)-5-(噁唑-5-基)-1,3-二氧芑-2-酮和磺胺缩合,

得到所述标题化合物：mp > 250 °C；

C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.51 (s, 0.8H, DMSO), 2.61 (s, 3H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.33 (s, 1H); APCI-MS m/z 395 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₉H₁₆N₄O₄S · 0.1 C₂H₆OS · 0.6 H₂O: C, 55.56; H, 4.32; N, 13.50; S, 8.50. 实测值: C, 55.53; H, 4.32; N, 13.27; S, 8.58.

实施例 35: N, N-二甲基-4-[(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)氨基]苯磺酰胺

10 按照方法 D, 由 4-噁唑-5-基-苯胺制备 3-甲硫基-5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.7 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.5 (s, 3H), 6.9 (d, 1H), 4.5 (s, 1H), 2.0 (s, 3H); APCI-MS m/z 247 (M+H)⁺. 按照方法 D, 由 3-甲硫基-5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮制备 5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮:

15 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 6.8 (d, 1H), 3.5 (s, 2H); APCI-MS m/z 201(M+H)⁺. 按照方法 I, 由 5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮制备 3-乙氧基亚甲基-5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.4 (t, 3H),

20 APCI-MS m/z 255 (M-H)⁺. 按照方法 J, 由 3-乙氧基亚甲基-5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 N, N-二甲基-4-氨基苯磺酰胺制备所述标题化合物, 产率为 36%: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.9 (d, 1H), 10.8 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.7 (br d, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 2.6 (s, 6H); APCI-MS m/z 409 (M-H)⁻.

25 实施例 36: 4-[1-(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(5:1 E 和 Z 异构体的混合物)

按照方法 G, 由 5-(噁唑-5-基)-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-磺酰氨基苯基胍盐酸盐制备所述标题异构体混合物:

30 mp > 250 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ (5:1 Z:E 异构体比). E 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), Z 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), E 7.23 (s, 2H), Z 7.25 (s, 2H), Z 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 2H), E 7.61 (d, J = 9.1 Hz, 2H), Z 7.62 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), Z 7.65 (s, 1H), E 7.65 (s, 1H), E 7.65 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), Z 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), E 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), Z 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), Z 8.40 (s, 1H), E

8.43 (s, 1H), E 8.47 (d, J = 1.3 Hz, 1H), E 10.83 (s, 1H), E 10.98 (s, 1H), Z 11.25 (s, 1H), Z 12.78 (s, 1H); ESI-MS m/z 382 (M-H)⁻ 元素分析, 计算值: C₁₇H₁₃N₅O₄S · 1.2 H₂O · 0.4 C₂H₆O; C, 50.49; H, 4.24; N, 16.54. 实测值: C, 50.50; H, 4.15; N, 16.56.

5 实施例 37: 4-[(2-氧代-5-苯基-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

室温下, 将 0.62g (3.0mmol) 5-苯基-1,3-二氢-吡啶-2-酮 (Hewawasam 和 Meanwell, Tetrahedron Letters 1994, 35, 7303-6) 的 10ml DMF 溶液用 0.90g (4.5mmol) DMF 二叔丁基乙缩醛处理 2 小时。高真空下除去 DMF, 残余物于硅胶上进行色谱纯化, 用己烷:EtOAc(1:1)洗脱, 得到 0.09g(10%)3-叔丁氧基亚甲基-5-苯基-1,3-二氢-吡啶-2-酮: ¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 1.46 (s, 9H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 10.28 (s, 1H); APCI+MS m/z 316 (M+23)⁺。用 EtOAc: MeOH (98:2) 进一步洗脱, 得到 0.11g (14%) 3-二甲氨基亚甲基-5-苯基-1,3-二氢-吡啶-2-酮。

将 0.09g(0.31mmol) 5-苯基-3-叔丁氧基亚甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮、0.053g(0.31mmol)磺胺和 2 滴浓 HCl 的 15ml 乙醇溶液回流 1 小时并冷却至室温。过滤分离出所得黄色固体, 用乙醇洗涤并干燥, 得到 0.068g(56%)所述标题化合物: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 10.62 (s, 1H), 10.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H); APCI-MS m/z 390 (M-H)⁻。

25 实施例 38: 一见方法 K

实施例 39: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(咪喃-2-基甲基)-酰胺(Z-异构体)

按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2-氨基甲基咪喃制得所述标题化合物: mp > 250°C; ¹H NMR (DMSO-

d₆): δ 4.51 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 3 Hz), 7.02 (d, J = 8.3, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.88 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 9.02 (br t, J = 5.5 Hz, 1H), 11.4 (s, 1H), 12.8 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 438 (M-H)⁻; 元素分析, 计算值: C₂₀H₁₇N₅O₅S·1/2 H₂O: C, 53.57; H, 4.05; N, 15.62; S, 7.15. 实测值: C, 53.91; H, 4.01; N, 15.13; S, 6.78.

5

实施例 40: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸-2,6-二甲氧基苯甲基酰胺(Z-异构体)

按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2,6-二甲氧基苄胺制得所述标题化合物: mp > 250 °C; ¹H NMR

(DMSO-d₆): δ 3.76 (s, 6H), 4.43 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 12.76 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 532 (M+Na)⁺; 元素分析, 计算值: C₂₄H₂₃N₅O₆S·1/2 H₂O: C, 55.59; H, 4.67; N, 13.51; S, 6.18. 实测值: C, 55.69; H, 4.64; N, 13.61; S, 6.09.

15

实施例 41: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-吗啉-4-基-乙基)-酰胺(Z-异构体)

按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2-(N-吗啉代)乙胺制得所述标题化合物: mp 210-212 °C; 元素分析计算值 C₂₁H₂₄N₆O₅S·1/4 H₂O: C, 52.88; H, 5.18; N, 17.62. 实测值: C, 52.91; H, 5.24; N, 17.35.

实施例 42: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-咪唑-1-基-乙基)-酰胺(Z-异构体)

按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2-(N-咪唑基)乙胺制得所述标题化合物: mp > 230 °C; 元素分析计算值 C₂₀H₁₈N₇O₄S: C, 53.09; H, 4.01; N, 21.67. 实测值: C, 52.83; H, 4.24; N, 21.55.

实施例 43: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(3-咪唑-1-基-丙基)-酰胺(Z-异构体)

按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 3-(N-吗啉代)丙胺制得所述标题化合物: mp > 230 °C; 元素分析计算值 C₂₁H₂₁N₇O₄S·1/2 H₂O:

C, 52.93; H, 4.65; N, 20.58。实测值：C, 52.93; H, 4.40; N, 20.17。

实施例 44：2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-甲氧基乙基)-酰胺(Z-异构体)

5 按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2-甲氧基乙胺制得所述标题化合物: mp >230 °C; 元素分析计算值 $C_{18}H_{19}N_5O_5S$: C, 51.79; H, 4.59; N, 16.78。实测值: C, 51.69; H, 4.54; N, 16.72。

实施例 45：2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(2-羟乙基)-酰胺(Z-异构体)

10 按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2-羟基乙胺制得所述标题化合物: mp >230 °C; 元素分析计算值 $C_{17}H_{17}N_5O_5S$: C, 50.61; H, 4.25; N, 17.36。实测值: C, 50.53; H, 4.28; N, 17.27。

实施例 46：2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(3-羟丙基)-酰胺(Z-异构体)

15 按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 2-羟基丙胺制得所述标题化合物: mp >230 °C; 元素分析计算值 $C_{18}H_{19}N_5O_5S \cdot 1/3 H_2O$: C, 51.06; H, 4.68; N, 16.54。实测值: C, 51.07; H, 4.45; N, 16.45。

20 实施例 47：2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(3-羟基-2,2-二甲基丙基)-酰胺(Z-异构体)

25 按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和 3-羟基-2,2-二甲基丙胺制得所述标题化合物: mp >230 °C; 元素分析计算值 $C_{20}H_{23}N_5O_5S$: C, 53.92; H, 5.20; N, 15.72。实测值: C, 54.04; H, 5.17; N, 15.77。

实施例 48：2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-3-基甲基)-酰胺(Z-异构体)

30 按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和(3-吡啶基)甲胺制得所述标题化合物: mp 211-215 °C; 元素分析计算值 $C_{21}H_{18}N_6O_4S \cdot H_2O$: C, 53.84; H, 4.30; N, 17.94。实测值: C, 54.29; H, 4.03; N, 17.82。

实施例 49: 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺(Z-异构体)

按照方法 K, 由 2-氧代-3-[(4-氨基磺酰-苯基)-亚胍基]-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸五氟苯基酯和(4-吡啶基)甲胺制得所述标题化合物: mp 211-215°C; 元素分析计算值 $C_{21}H_{18}N_6O_4S \cdot 3/4 H_2O$: C, 54.36; H, 4.24; N, 18.11。实测值: C, 54.41; H, 4.20; N, 18.12。

实施例 50: 4-[N'-(5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 5-甲氧基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Gassman, 等人, Journal of Organic Chemistry 1977, 42, 1344-8) 和 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物: mp

>250°C; 1H NMR (DMSO- d_6): δ 3.80 (s, 3H), 6.87 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.93 (s, 1H), 12.85 (s, 1H); APCI-MS m/z 344.9 (M-H) $^-$ 。

实施例 51: 4-[N'-(5-氨基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺盐酸盐(Z-异构体)

按照方法 G, 由 5-氨基-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物: 1H

NMR (DMSO- d_6): δ 6.95 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.2 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.5 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.8 (d, J = 8 Hz, 2H), 9.7 (br s, 3H), 11.2 (s, 1H), 12.8 (s, 1H); APCI-MS m/z 330.2 (M-H) $^-$ 。

实施例 52: 4-[N'-(6-乙基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 6-乙基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Krantz 和 Young, 1989, US 专利 4, 873, 232) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 79%: 1H NMR (DMSO- d_6): δ

1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.60 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 11.02 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); APCI-MS m/z 343 (M-H) $^-$ 。元素分析, 计算值: $C_{16}H_{16}N_4O_3S \cdot 0.32 H_2O$: C, 54.88, H, 4.79; N, 16.00; S, 9.16。实测值: C, 54.81, H, 4.59; N, 16.06; S, 9.04。

实施例 53: 4-[(2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基

基]-苯磺酸苯基酯(Z-异构体)

按照方法 J, 由 3-羟基亚甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮和 4-氨基苯磺酸苯基酯制得所述标题化合物, 产率为 23%:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 10.8 (d, 1H), 10.5 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (m, 3H), 6.9 (t, 1H), 6.8 (d, 1H); APCI-MS *m/z* 391 (M-H)⁻.

实施例 54: N-{4-[(2-氧代-1,2-二氢-吲哚-3-亚基甲基)-氨基]-苯基}磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 3-羟基亚甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮和 4-氨基苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 52%:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.85 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 9.38 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 10.70 (d, J = 12.7 Hz, 1H); APCI-MS *m/z* 329 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₅H₁₄N₄O₃S: C, 54.54, H, 4.27; N, 16.96; S, 9.71. 实测值: C, 54.48, H, 4.30; N, 16.90; S, 9.63.

实施例 55: 4-[(6-羟甲基-2-氧代-1,2-二氢-吲哚-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

将 0.42g (2.0mmol) 6-羟甲基-3-甲硫基-1,3-二氢-吲哚-2-酮的 DMF (10ml) 溶液用 0.32g (2.1mmol) 叔丁基二甲基甲硅烷基氯和 0.15g (2.2mmol) 咪唑处理并搅拌 16 小时。溶液用 50ml 己烷和 50ml EtOAc 稀释, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到透明油状 0.28g (43%) 3-甲硫基-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮, 将其于室温下静置: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.01 (s, 6H), 0.97 (s, 9H), 2.00 (s, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.7 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H)。将 0.28g (0.86mmol) 3-甲硫基-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮的 THF (10ml) 溶液与饱和氯化铵溶液 (10ml) 一起搅拌, 并加入活化的锌屑 (2g)。混合物于室温下搅拌 16 小时, 分离有机相, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到胶粘白色固体状 0.32g 不纯的 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.04 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 3.39 (s, 2H), 4.62 (s,

2H), 6.75 (s, 1H), 6.81 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.5 Hz, 1H), 10.30 (bs, 1H)。将 0.32g (1.2mmol) 4-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的 DMF 二甲基乙缩醛 (3ml) 溶液加热至 100℃ 0.75 小时, 高真空下除去过量的 DMF 二甲基乙缩醛, 所得黑色油状物于硅胶上进行色谱纯化, 用 EtOAc/MeOH (98:2) 洗脱, 得到黄色固体状 0.16g (41%) 3-二甲基氨基亚甲基-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮(11:9E 和 Z 异构体的混合物): ¹H NMR (DMSO-d₆, 通常用 δ 9.88 和 9.66 的结合峰面积作为 1H 峰面积):

10 δ 0.21 (s, 2.70H), 0.34 (s, 3.3H), 0.85 (s, 4.05H), 0.86 (s, 4.95H), 3.25 (s, 2.70H), 3.30 (s, 3.30H), 4.58 (s, 0.9H), 4.59 (s, 1.1H), 6.64-6.71 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.7 Hz, 0.45H), 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 0.55H), 7.33 (s, 0.55H), 7.47 (s, 0.45H), 9.88 (s, 0.55H) 9.96 (s, 0.45H); APCI-MS *m/z* 331 (M+1)⁺

15 将 0.334g (1.00mmol) 3-二甲基氨基-亚甲基-6-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)甲基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的 2-甲基丙醇 (3ml) 溶液用 0.174g (1.00mmol) 磺胺和 0.25g (4.0mmol) 乙酸处理。所述溶液回流 3 小时并冷却至室温。过滤分离出所得黄色沉淀物, 用乙醇洗涤并干燥, 得到 0.134g (29%) 6-([叔丁基二甲基-甲硅烷氧基]甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺 (Z 异构体): ¹H NMR (DMSO-d₆):

20 δ 0.05 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 4.65 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.49-7.51 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H), 10.76 (d, J = 12.3 Hz, 1H); APCI-MS *m/z* 458 (M-H)⁻

25 向 0.125g (2.80mmol) 6-([叔丁基二甲基甲硅烷氧基]甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺的 THF (5ml) 溶液中加入 0.27ml 1M 氟化四丁基铵的 THF 溶液, 并将混合物于室温下搅拌 1 小时。过滤分离所得黄色沉淀物, 用 THF 洗涤并干燥, 所述固体于硅胶上进行色谱纯化, 用己烷-EtOAc 梯度液洗脱, 得到 0.053g (55%) 所述标题化合物:

30 ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 4.43 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 5.08 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 8.56 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 10.54 (s, 1H), 10.75 (d, J = 12.1 Hz, 1H); APCI-MS *m/z* 345 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₆H₁₅N₃O₄S·0.5

H₂O: C, 54.43, H, 4.55; N, 11.86, S, 9.05. 实测值: C, 54.47, H, 4.63; N, 11.66; S, 8.86.

实施例 56: 4-[N'-(6-溴-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)胍基]苯磺酰胺(Z-异构体)

5 按照方法 G, 由 6-溴-1H-吡啶-2,3-二酮 (Meth-Cohn 和 Goon, Tetrahedron Letters 1996, 37, 9381-4) 和 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物: mp

10 >250 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.05 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 11.2 (s, 1H), 12.7 (s, 1H); APCI-MS *m/z* 395 (M-H)⁻.

实施例 57: 4-[N'-(2-氧代-6-苯氧基-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 6-苯氧基-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍制得所述标题化合物, 产率为 87%: mp > 250 °C;

15 C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 6.42 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J₁ = 2.2 Hz, J₂ = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 10.61 (s, 1H), 10.65 (s, 1H); APCI-MS: *m/z* 431 (M+Na)⁺. 元素分析, 计算值: C₂₀H₁₆N₄O₄S · 0.25H₂O: C, 58.17; H, 4.03; N, 13.57; S, 7.76. 实测值: C, 58.45; H, 4.39; N, 13.40; S, 7.63.

20 实施例 58: 4-[N'-(4-乙氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 C, 由 3-乙氧基苯胺和 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物: mp

25 >250 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 11.03 (s, 1H), 12.78 (s, 1H); APCI-MS: *m/z* 359 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₆H₁₆N₄O₄S: C, 53.32; H, 4.47; N, 15.55; S, 8.90. 实测值: C, 53.21; H, 4.50; N, 15.66; S, 8.85.

30 实施例 59: N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-4-[7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 4-氨基-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯磺酰胺 (参见实施例 84) 和 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮制得所述标题化合物: $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$:

5 δ 2.88 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.5 (br s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.16 (d, J = 12.2 Hz, 1H); APCI-MS m/z 459 (M-H) $^-$. 元素分析, 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 50.20; H, 4.63; N, 11.71. 实测值: C, 50.06; H, 4.59; N, 11.68.

10 实施例 60: N-[2-(2-羟基乙基)-4-[7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基]-氨基]]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 N-(2-羟基乙基)-4-氨基苯磺酰胺和 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮制得所述标题化合物, 产率为 51%: $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 11.18 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.52 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 4.66 (t, 1H), 3.35 (q, 2H), 2.76 (q, 2H); APCI-MS m/z 415 (MH) $^-$.

20 实施例 61: N-甲基-4-[N'-(4-甲基-5-硝基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 3-甲基-4-硝基苯胺制备 4-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2,3-二酮: $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 11.5 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 2.7 (s, 3H); APCI-MS m/z 205 (M-H) $^-$. 按照方法 G, 由 4-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 84%: $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 13.0 (s, 1H), 11.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.3 (q, 1H), 6.9 (d, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.4 (d, 3H); APCI-MS m/z 388 (M-H) $^-$.

30 实施例 62: 4-[N'-(7-氧代-6,7-二氢-3H-吡咯并[3,2-e]吡啶-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 3,6-二氢-吡咯并[3,2-e]吡啶-7,8-二酮 (Cuny, 等人, *Chemie Berichte* 1981, 114, 1642-35) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 8%:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.02 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.28 Z (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.34 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 12.90 (s, 1H), 13.20 (s, 1H); APCI-MS m/z 356 (M) $^-$. 元素分析, 计算值: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} \cdot 1.46 \text{H}_2\text{O} \cdot 0.2 \text{EtOAc}$; C, 47.41, H, 4.16; N, 20.99; S, 8.01. 实测值: C, 47.40, H, 3.70; N, 21.00; S, 7.85.

5 实施例 63: 4-[N'-(7-氧代-6,7-二氢-1H-吡咯并[2,3-g]吡啶-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(E和Z异构体的混合物)

按照方法 G, 由靛红 1, 6-二氢吡咯并[2,3-g]吡啶-7,8-二酮 (Lichtenthaler 和 Cuny, Heterocycles 1981, 15, 1053-9) 和 4-亚磺酰氨基苯基-胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 76%:

15 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.82 Z (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 E (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.24 E (s, 2H), 7.27 Z (s, 2H), 7.43 E (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.73 Z (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 Z (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.85 E (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.89 E (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.89 Z (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.12 Z (s, 1H), 8.56 E (s, 1H), 10.67 E (s, 1H), 11.20 Z (s, 1H), 12.86 Z (s, 1H), 13.27 E (s, 1H), 13.27 Z (s, 1H), 14.27 E (s, 1H); APCI-MS m/z 355 (M-H) $^-$. 元素分析, 计算值: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$; C, 50.56, H, 3.39; N, 23.58; S, 9.00. 实测值: C, 50.65, H, 3.40; N, 23.59; S, 8.97.

20 实施例 64: 4-[N'-(7-氧代-6,7-二氢-3H-1,2,3,6-四氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(E和Z异构体的混合物)

按照方法 A 制备 1,6-二氢-1,2,3,6-四氮杂-不对称苯并二茛-7,8-二酮, 产率为 56%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6.93 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 11.14 (s, 1H); APCI-MS m/z 189 (M+1) $^+$. 按照方法 G, 将 1,6-二氢-1,2,3,6-四氮杂-不对称苯并二茛-7,8-二酮与 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 15%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.06 Z (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),

30 7.24 E (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.30 Z (s, 2H), 7.30 E (s, 2H), 7.55 E (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.82 Z (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.82 E (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.90 E (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.90 Z (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.98 Z (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 10.86 E (s, 1H), 11.35 Z (s, 1H), 12.87 Z (s, 1H), 12.95 E (s, 1H), 16.00 Z (s, 1H), 16.25 E (s, 1H); APCI-MS m/z 356 (M-H) $^-$. 元素分析, 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$; C, 44.80, H, 3.49; N, 26.12; S, 8.54. 实测值: C, 44.72, H, 3.46; N, 26.05; S, 8.48.

实施例 65: 4-[N'-(1-氯-7-氧代-6,7-二氢-3H-吡咯并[3,2-e]吡唑-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 5-氨基-3-氯吡唑制备 1-氯-3,6-二氢-吡咯并[3,2-e]吡唑-7,8-二酮, 产率为 38%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.08 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 10.95 (s, 1H), 13.70 (s, 1H)。按照方法 G, 将 1-氯-3,6-二氢-吡咯并[3,2-e]吡唑-7,8-二酮与 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 45%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.11 (d, $J=8.8$

10 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.51 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 11.17 (s, 1H), 13.25 (s, 1H), 13.41 (s, 1H); APCI-MS m/z 389/391 (M-H) $^-$ 元素分析, 计算值: C₁₅H₁₁ClN₆O₃S: C, 44.86, H, 3.06; N, 20.93; S, 7.98. 实测值: C, 45.02, H, 3.31; N, 20.92; S, 7.77.

实施例 66: 4-[N'-(1,7-二氧代-2,3,6,7-四氢-1H-2,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

15 将 16.2g (100mmol) 6-氨基苯邻二甲酰亚胺、9.6g (100mmol) 甲磺酸和 4.0g 10% Pd/C 的 140ml TFA 溶液于 50psi 下氢化过夜。滤除催化剂, 将滤液于旋转蒸发仪上浓缩, 残余物用 70ml 冰水稀释, 用 K₂CO₃ 调至 pH 8 并于冰浴中冷却。将所得固体过滤, 得到 6.7g 比率为 5:4 的 5-氨基:6-氨基内酰胺异构体。于热乙醇/水中重结晶, 得到 20 1.45g 所不需要的异构体。将滤液预先吸附于硅胶上并用 TEA: MeOH: 二氯甲烷 (1:2:47) 进行色谱纯化。将所得固体于二氯甲烷/MeOH 中制成浆状物并过滤, 得到少量 5-氨基-2,3-二氢-异氮杂茛-1-酮: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.13 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 6.55 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H); APCI-MS m/z 149 (M+H) $^+$.

按照方法 X, 由 5-氨基-2,3-二氢-异氮杂茛-1-酮制备 2,6-二氢-1H-2,6-二氮杂-不对称苯并二茛-3,7,8-三酮: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4.46 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 11.28 (s, 1H); APCI-MS m/z 201 (M-H) $^-$ 。按照方法 G, 由 30 2,6-二氢-1H-2,6-二氮杂-不对称苯并二茛-3,7,8-三酮和 4-(N-甲基亚磺酰氨基)苯基胍制得所述标题化合物: mp >250°C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.37 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz,

1H), 7.31 (q, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 12.70 (s, 1H); APCI-MS m/z 384 (M-H)⁻. 元素分析, 计算值: C₁₇H₁₅N₅O₄S · 0.75 H₂O: C, 51.19; H, 4.17; N, 17.56. 实测值: C, 51.29; H, 4.15; N, 17.47.

5 实施例 67: N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-C-{4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯基}-甲磺酰胺(Z-异构体)

将 3.16g (30.6mmol) 3-氨基-2,2-二甲基丙醇的 10ml CH₂Cl₂ 溶液立刻加入到 2.40g (10.2mmol) 4-硝基苯基甲磺酰氯 (Lee, 等人, 10 *Journal of the American Chemical Society* 1987, 109, 7472-7; Macor, 等人, *Tetrahedron Letters* 1992, 33, 8011-4) 的 40ml CH₂Cl₂ 溶液中。混合物于室温下搅拌 15 分钟, 真空除去溶剂, 残余物再溶于 50ml EtOAc。溶液用三份 50ml 1.0N HCl 洗涤并真空浓缩, 残余物于硅胶上经急骤层析纯化(己烷/EtOAc 1:1), 得到白色固体状 N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(4-硝基苯基)-甲磺酰胺(0.84g, 27%): ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.74 (s, 6H), 2.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.11 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.47 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 7.02 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz,

2H), 8.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H); APCI-MS: m/z 301 (M-H)⁺。将 0.66g (2.2mmol) N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-(4-硝基苯基)-甲磺酰胺和 ~0.06g Pd/C 10% 的混合物在 50ml MeOH 中在 Parr 氢化仪中振摇 3.5 小时。过滤除去催化剂, 加入 0.273ml (3.28mmol) 浓 HCl。真空除去溶剂, 将固体残余物再溶于 20ml EtOH 中并加入到 0.486g (1.98mmol) 8-二甲氨基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮中。将混合物加热回流 4.5 小时并冷却至 25 环境温度。真空过滤收集固体, 用水洗涤并于 70°C 下真空箱中干燥, 得到黄色固体状所述标题化合物 (0.66g, 70%) :

mp 229-230 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.74 (s, 6H), 2.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.08 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.43 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 9.24 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.04 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H); ESI-MS: m/z 471 (M-H)⁻ 元素分析, 计算值: C₂₂H₂₄N₄O₄S₂ · 0.5 H₂O: C, 54.87; H, 5.23; N, 11.63; S, 13.32. 实测值: C, 54.90; H, 5.26; N, 11.68; S, 13.25.

实施例 68: N-甲基-C-{4-[N'-(2-氧代-2,3-二氢-吡咯并[3,2-f]喹啉-1-亚基)-胍基]-苯基}-甲磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 6-氨基喹啉制备 2-羟基亚氨基-N-喹啉-6-基-乙酰胺, 产率为 61%: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12.4 (s, 1H), 10.8 (s, 1H), 9.0 (d, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.2 (s, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: APCI-MS m/z 216 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。将 1-L 三口圆底烧瓶安装电磁搅拌棒并加入 110ml 浓硫酸。将烧瓶安装温度计以监测反应温度。将硫酸加热至 100 $^\circ\text{C}$, 随后缓慢地加入 2-羟基亚氨基-N-喹啉-6-基-乙酰胺 (26.0g, 0.121mol), 加热反应保持约 1 小时。于热源取下烧瓶, 将反应缓慢并小心地倾入到 1Kg 冰和 200g 碳酸钠的混合物上。反应容器中残留的反应混合物用另外的 40ml 冷水清洗掉。将所得水的浆状物搅拌约 1 小时并过滤, 固体用水充分洗涤, 过滤并空气干燥, 得到 7.31g (31%) 3-H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2-二酮: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 11.1 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.4 (d, 1H); APCI-MS m/z 197 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。按照方法 G, 由 3-H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2-二酮和 4-胍基苯基甲磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 77%:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 13.1 (s, 1H), 11.5 (s, 1H), 9.3 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.6(d, 2H), 7.4 (d, 2H), 6.9(d, 1H), 4.3 (s, 2H), 2.55 (d, 3H); APCI-MS m/z 396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 69: N-(1H-吡唑-6-基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯基磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 4-氨基-N-(1H-吡唑-6-基)-苯基磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 16%: $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 12.9 (s, 1H), 11.1 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1(d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (d, 1H), 6.9 (d, 1H); APCI-MS m/z 487 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$ 。

实施例 70: 4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 4-氨基-N-(噻唑-2-基)-苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 33%: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 12.7 (s, 1H), 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (t, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.3 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.8 (d, 1H); APCI-MS m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ and 454 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

5 实施例 71: N-(氨基-亚氨基-甲基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 4-氨基-N-(氨基-亚氨基-甲基)-苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 26%: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.5 (d, 1H), 5.7 (s, 1H); $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}_2$: APCI-MS m/z 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

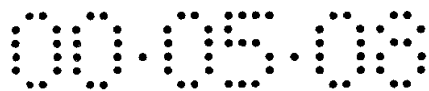
15 实施例 72: 一见方法 J

实施例 73: 8-[(2,2-二氧代-1,3-二氢-苯并[c]噻吩-5-基氨基亚甲基)-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 2,2-二氧代-1,3-二氢苯并[c]噻吩-5-基胺制得所述标题化合物, 产率为 37%: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.11 (d, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.5 (m, 2H); APCI-MS m/z 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

25 实施例 74: {4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯基}-甲磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 4-氨基苯基甲磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 25%: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11.1 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (q, 4H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (s, 2H), 4.2 (s, 2H); APCI-MS m/z 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.



实施例 75: N-烯丙基-C-{4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯基}-甲磺酰胺(Z-异构体)

5 按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 N-烯丙基-4-氨基苯基甲磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 26%: $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 11.1 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (q, 4H), 7.3 (t, 1H), 7.1 (d, 1H), 5.8 (m, 1H), 5.2 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.4 (s, 2H), 3.6 (t, 2H); APCI-MS m/z 427 (M+H) $^+$.

10 实施例 76: 8-(4-甲磺酰基甲基-苯基氨基-亚甲基)-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 4-甲磺酰基甲基苯胺制得所述标题化合物, 产率为 66%: $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 11.1 (d, 1H), 11.0 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (q, 4H), 7.1 (d, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.9 (s, 3H); APCI-MS m/z 384 (M-H) $^-$.

实施例 77: N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

20 按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 4-氨基-N-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)苯磺酰胺制得所述标题化合物: mp > 250°C; $^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 0.74 (s, 6H), 2.52 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.06 (bs, 2H), 4.43 (bs, 1H),

25 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.16 (d, J = 12.3 Hz, 1H); APCI-MS: m/z 457 (M-H) $^-$. 元素分析, 计算值: C₂₁H₂₂N₄O₄S₂·C, 55.01; H, 4.84; N, 12.22; S, 13.98. 实测值: C, 54.90; H, 4.86; N, 12.25; S, 13.94.

30 实施例 78: 4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)氨基]-N-(3-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二



氮杂 - 不对称苯并二茛 - 7 - 酮和 N - (3 - 三氟甲基苯基) - 4 - 氨基苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 29%: ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.5 (m, 4H), 7.1 (d, 1H); APCI-MS m/z 515 (M-H) $^-$.

5 实施例 79: 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - N - 嘧啶 - 2 - 基 - 苯磺酰胺 (Z - 异构体)

按照方法 J, 由 8 - 乙氧基亚甲基 - 6,8 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 7 - 酮和 4 - 氨基 - N - 嘧啶 - 2 - 基 - 苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 29%: ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 11.18 (d, 1H), 10.94 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.52 (d, 1H) 8.08 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.01 (m, 1H); APCI-MS m/z 449 (M-H) $^-$.

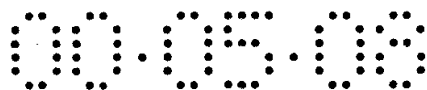
15 实施例 80: N - (5 - 甲基 - [1,3,4]噻二唑 - 2 - 基) - 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯磺酰胺 (Z - 异构体)

按照方法 J, 由 8 - 乙氧基亚甲基 - 6, 8 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3, 6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 7 - 酮和 4 - 氨基 - N - (5 - 甲基[1, 3, 4]噻二唑 - 2 - 基) - 苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 36%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.1 (d, 1H); ESI-MS m/z 469 (M-H) $^-$.

25 实施例 81: N - 乙酰基 - 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯磺酰胺 (Z - 异构体)

按照方法 J, 由 8 - 乙氧基亚甲基 - 6, 8 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3, 6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 7 - 酮和 N - 乙酰基 - 4 - 氨基苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 26%: ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 12.0 (s, 1H), 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.9 (m, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 2.0 (s, 3H); ESI-MS m/z 413 (M-H) $^-$.

30 实施例 82: N - 苯甲酰基 - 4 - [(7 - 氧代 - 6,7 - 二氢 - 1 - 硫杂 - 3,6 - 二氮杂 - 不对称苯并二茛 - 8 - 亚基甲基) - 氨基] - 苯磺酰胺 (Z - 异构体)



按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 N-苯甲酰基-4-氨基苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 25%: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ

12.5 (br s, 1H), 11.2 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.9 (t, 3H), 7.65 (t, 3H), 7.5 (t, 2H), 7.2 (d, 1H); ESI-MS m/z 475 (M-H) $^-$.

5 实施例 83: N-甲基-4-[N'(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 6-氨基苯并噻唑制备 6H-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7,8-二酮: ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.10 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 11.19 (s, 1H); ESI-MS m/z 204 (M) $^-$ 。按照方法 G, 由 6H-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7,8-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物: mp >260 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.39 (d, J = 5.1 Hz, 3H),

15 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 12.69 (s, 1H); APCI-MS m/z 387 (M) $^-$ 。元素分析, 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0.33 \text{H}_2\text{O}$: C, 48.85; H, 3.50; N, 17.80; S, 16.30。实测值: C, 48.89; H, 3.40; N, 17.67; S, 16.23。

20 实施例 84: N-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基]-N-甲基-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

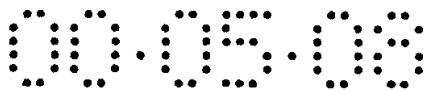
向 3.3g (31mmol) 2-(2-氨基乙氧基)乙醇的 30ml MeOH 溶液中加入 7.0g (30mmol) N-乙酰基磺胺酰氯, 随后加入 3.3g (33mmol) TEA。将反应混合物于室温下搅拌 30 分钟, 然后用 5ml (60mmol) 浓 HCl 酸化并于回流下搅拌 75 分钟。冷却后, 混合物用 40ml 水稀释并用固体 NaHCO_3 调至碱性。于旋转蒸发仪上除去 MeOH, 残余的水溶液用四份 50ml EtOAc 萃取。合并的萃取液用 Na_2CO_3 干燥, 于旋转蒸发仪上除去溶剂, 得到粘稠油状 4-氨基-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)苯磺酰胺 (7.5g, 96%): ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.77 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 4.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.57 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (t, J=7.37 (d, J=8.6 Hz, 2H); ESI-MS m/z 259 (M-H) $^+$ 。向 0.63g



(2.4mmol) 4-氨基-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-苯磺酰胺的 10ml THF 溶液中加入 0.10g (2.5mmol) 60% 氢氧化钠。混合物于室温下搅拌 1 小时, 向所得悬浮液中加入 1ml DMSO 和 ~0.2ml (~3mmol) 碘甲烷。反应混合物于室温下搅拌 2 小时, 然后倾入 15ml 半饱和 NaCl 溶液中并用 30ml EtOAc 萃取。有机溶液用 MgSO₄ 干燥并于旋转蒸发仪上浓缩。残余物于硅胶上用 EtOAc 进行色谱纯化, 得到油状 4-氨基-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-N-甲基-苯磺酰胺 (0.43g, 65%) : ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.59 (s, 3H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 6.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, 8.8 Hz, 2H); APCI-MS m/z 297 (M+Na)⁺。按照方法 J, 由 4-氨基-N-(2-(2-羟基乙氧基)乙基)-N-甲基-苯磺酰胺和 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮制得所述标题化合物: mp 165°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) : δ 2.71 (s, 3H), 3.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 (dt, J = 5.1, 5.0 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.56 (brt, J = 5.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.16 (d, J = 12.0 Hz, 1H); APCI-MS m/z 474 M 元素分析, 计算值: C₂₁H₂₂N₄O₅S₂ · H₂O: C, 51.21; H, 4.91; N, 11.37 实测值: C, 51.18; H, 4.88; N, 11.33.

20 实施例 85: N-(2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙氧基)-乙基)-4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)-氨基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

于 ~60°C 下, 将 2.3g (6.3mmol) 甲苯-4-磺酸 2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙基酯和 ~4ml (~60mmol) 氢氧化铵的 10ml 乙醇溶液搅拌过夜。于旋转蒸发仪上除去溶剂, 残余物依次溶于乙醇并浓缩, 进行数次。然后将残余物溶于乙醇, 用 ~1.5ml TEA 处理并于旋转蒸发仪上浓缩。将残余物溶于 10ml THF, 加入 1.4g (6.0mmol) 4-N-乙酰基磺胺酰氯和 1ml (7mmol) TEA, 反应混合物于室温下搅拌 1.5 小时, 然后于回流下搅拌 30 分钟。将溶液浓缩于硅胶上并用 EtOAc-5% MeOH/EtOAc 梯度液进行色谱纯化, 得到油状 4-N-(2-{2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙



基) 亚磺酰氨基苯基]乙酰胺 (1.92g, 79%) : ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.05 (s, 3H), 2.83 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.30-3.48(m, 14H), 7.52 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.27 (s, 1H); APCI-MS m/z 403 (M-H) $^-$ 。将 1.9g (4.7mmol) N-[4-(2-
5 - {2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-乙氧基}-乙基氨基磺酰) 苯基]-乙酰胺和 0.45g (4.7mmol) 甲磺酸的 15ml 乙醇溶液于 $\sim 70^\circ\text{C}$ 下搅拌 1 天。加入过量的 TEA,于旋转蒸发仪上除去溶剂。将残余物 施加到硅胶短柱上并用 EtOAc 洗脱, 得到油状 4-(N-(2-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基]乙氧基}乙基)-磺酰氨基苯胺 (1.2g, 10 70%) : ^1H NMR (DMSO - d_6): δ 2.76 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.32 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.37-3.48 (m, 12H), 5.88 (s, 2H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.11 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H); APCI- MS m/z 361 (M-H) $^-$ 。按照方法 J, 由 4-(N-(2-{2-[2-(2-甲氧基乙氧基)-乙氧基]乙氧基}乙基) 亚磺酰氨基苯胺和 8-乙氧基亚甲基-6, 8-二 15 氢-1-硫杂-3, 6-二氮杂-不对称苯并二茚-7-酮制得所述标题化合物: mp 158-159 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.87 (dt, $J = 5.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.33-3.38 (m, 4H), 3.38-3.47 (m, 10H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.06 (br d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 11.16 (br d, $J = 10.8$ Hz, 1H); APCI-MS m/z 561 (M-H) $^-$ 。元素分析,计算值: $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2 \cdot 0.33$ 20 H_2O ; C, 52.81; H, 5.43; N, 9.85。实测值: C, 52.81; H, 5.29; N, 9.82。

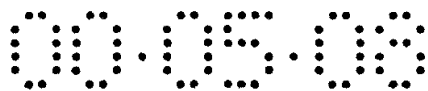
实施例 86: 4-[N'-(5,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 5, 6-二甲基-1H-吡啶-2, 3-二酮和 4-亚 25 磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 32%:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.22 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 6.72 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.93 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)。APCI-MS m/z 343 (M-H) $^-$ 。元素分析,计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: C, 55.80, H, 4.68; N, 16.27; S, 9.31。实测值: C, 55.78, H, 4.74; N, 16.37; S, 9.22。

30 实施例 87: N-{6-羟基-3-[(4-甲基氨基磺酰甲基-苯基)亚胍基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-基}-乙酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 将 N-(6-羟基-2,3-二氧代-2,3-二氢-1H-



吡啶-4-基) 乙酰胺和 4-胍基-N-甲基-苯甲磺酰胺盐酸盐缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 4%: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2.04

(s, 3H), 2.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 4.24 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.84 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 4H), 7.82 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 12.50 (s, 1H); APCI-MS m/z 416 ($\text{M}-\text{H}^-$).

5 实施例 88: 4-[N'-(6-氯-5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)-胍基]苯-磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 6-氯-5-甲氧基-1H-吡啶-2,3-二酮 (Pajouhesh 等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1983, 72, 318-10 21) 和 4-亚磺酰氨基-苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物:

$\text{mp} > 250^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3.88 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 10.97 (s, 1H), 12.78 (s, 1H); APCI-MS: m/z 379 ($\text{M}-\text{H}^-$). 元素分析, 计算值: $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$ C, 47.31; H, 3.44; N, 14.71; Cl, 9.31 S, 8.42. 实测值: C, 47.57; H, 3.71; N, 14.93; Cl, 9.11 S, 8.17.

15 实施例 89: 4-[N'-(5-羟基-6-异丙基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基)胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 3-异丙基-4-羟基苯胺制备 5-羟基-6-异丙基-1H-吡啶-2,3-二酮: $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12 (d, $J=6.8$ Hz, 20 6H), 3.21 (七重峰, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 10.61 (s, 1H); ESI-MS m/z 204 ($\text{M}-\text{H}^-$). 按照方法 G, 由 5-羟基-6-异丙基-1H-吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物: $\text{mp} > 250^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1.12 (d, $J=7.0$ Hz, 6H), 3.21 (七重峰, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.21 (s, 25 2H), 7.45 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 9.11 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 12.74 (s, 1H); ESI-MS m/z 373 ($\text{M}-\text{H}^-$). 元素分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: C, 54.53; H, 4.85; N, 14.96; S, 8.56. 实测值: C, 54.37; H, 4.95; N, 14.84; S, 8.48.

30 实施例 90: 4-[N'-(2-甲基-6-氧代-5,6-二氢-3-氧杂-1,5-二氮杂-对称苯并二茛-7-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 6-氨基-2-甲基苯并噁唑 (Heleyova, 等人, *Collection of Czechoslovakian Chemical Communications* 1996,

61, 371-80) 制备 N-(6-羟基-2,3-二氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基) 乙酰胺, 总产率为 12%。按照方法 G, 将 N-(6-羟基-2,3-二氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基) 乙酰胺和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 6%: ^1H

5 NMR (DMSO- d_6): δ 2.55 (s, 3H), 7.13 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 12.67 (s, 1H); APCI-MS m/z 370 (M-H) $^-$ 元素分析, 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 51.75, H, 3.53; N, 18.86; S, 8.86。实测值: C, 51.50, H, 3.61; N, 18.69; S, 8.49。

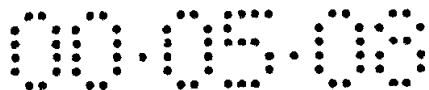
10 实施例 91: 4-[N'-(5-乙酰基-2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-f]吡啶-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 1-乙酰基-5-氨基吡啶因制备 5-乙酰基-1,5,6,7-四氢-吡咯并[2,3-f]吡啶-2,3-二酮, 产率为 90%: mp >250°C, ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.11 (s, 3H), 3.16 (t, J=8.4 Hz, 2H), 4.06 (t, J=8.4 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 10.87 (s, 1H); APCI-MS: m/z 229 (M-H) $^-$ 。元素分析计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0.3 \text{H}_2\text{O}$: C, 61.17; H, 4.53; N, 11.89。实测值: C, 60.91; H, 4.62; N, 12.10。按照方法 G, 由 5-乙酰基-1,5,6,7-四氢-吡咯并[2,3-f]吡啶-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 53%:

20 mp >250°C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2.13 (s, 3H), 3.13 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.06 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 12.78 (s, 1H); APCI-MS: m/z 422 (M+Na) $^+$ 。元素分析, 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: C, 54.13; H, 4.29; N, 17.53; S, 8.03。实测值: C, 53.85; H, 4.23; N, 17.28; S, 7.89。

25 实施例 92: 4-[N'-(6-氧代-5,6-二氢-[1,3]-间二氧杂环戊烯并[4,5-f]吡啶-7-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G, 由 5H-[1,3]二氧戊环并[4,5-f]吡啶-6,7-二酮 (Lackey 和 Sternbach, Synthesis 1993, 993-7) 和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得橙色结晶固体状所述标题化合物, 产率为 55%: mp >220°C; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 12.63 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.00 (s, 2H)。元素分析计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$: C, 50.00; H, 3.36; N, 15.55。实测值: C, 50.09; H, 3.35; N, 15.49。



实施例 93: 4-[N'-(2-氧代-2,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-f]吲哚-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺氢溴酸盐(Z-异构体)

将 0.10g (0.44mmol) 5-乙酰基-1,5,6,7-四氢-吡咯并[2,3-f]吲哚-2,3-二酮的 3ml 浓 HBr 溶液加热至 100℃ 18 小时。将混合物冷却至环境温度,用 10ml 水稀释并过滤。将滤液真空浓缩并加入到 0.05g (0.2mmol) 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐的 5ml EtOH 溶液中。将混合物加热至 80℃ 1 小时并冷却至环境温度。真空过滤收集所得固体,用水洗涤并于 70℃ 下真空箱中干燥,得到褐色固体状所述标题化合物 (0.026g, 17%) :

10 mp.>250.° C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3.17 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.65 (bs, 2H), 11.24 (s, 1H), 12.73 (s, 1H); APCI-MS: m/z 356 (M-H)⁻元素分析,计算值: C₁₆H₁₅N₅O₃S · 0.9 HBr · 0.5 H₂O: C, 43.75; H, 3.88; N, 15.94; S, 7.30. 实测值: C, 44.01; H, 4.14; N, 15.70; S, 7.12.

15 实施例 94: C-{4-[N'-(4,6-二氯-5-甲氧基-2-氧代-1,2-二氢-吲哚-3-亚基)-胍基]-苯基}-N-甲基-甲磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 3,5-二氯-4-羟基苯胺制备 4,6-二氯-5-甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮, 产率为 91%: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 3.81 (s, 3H), 6.98 (s, 1H), 11.26 (s, 1H); APCI-MS m/z 244/246/248 (M-H)⁻。按照方法 G, 将 4,6-二氯-5-甲氧基-1H-吲哚-2,3-二酮与 4-胍基-N-甲基-苄基磺酰胺缩合, 得到所述标题化合物, 产率为 59%: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.58 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.93 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 11.31 (s, 1H), 12.99 (s, 1H); APCI-MS m/z 441/443 (M-H)⁻.

25 元素分析计算值 C₁₇H₁₆Cl₂N₄O₄S: C, 46.06; H, 3.64; Cl, 15.99; N, 12.64, S, 7.23。实测值: C, 45.80; H, 3.55; Cl, 16.20; N, 12.57; S, 7.11。

实施例 95: 4-[N'-(4-氯-5-羟基-6-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吲哚-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

30 按照方法 A 并经急层析法(己烷:EtOAc 1:1)分离所需异构体, 由 3-氯-4-羟基-5-甲基胺制备 4-氯-5-羟基-6-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.35 (s, 3H), 6.67 (s, 1H),

9.17 (s, 1H), 10.81 (s, 1H); APCI - MS m/z 210 (M-H)⁻。元素分析计算值 C₉H₆NO₃Cl: C, 51.08; H, 2.85; N, 6.62; Cl, 16.75。实测值: C, 51.20; H, 2.90; N, 6.67; Cl, 16.85。按照方法 G, 由 4-氯-5-羟基-6-甲基-1H-吲哚-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物, 产率为 95%: mp > 250°C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.26 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.84 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 13.00 (s, 1H); APCI - MS: m/z 379 (M-H)⁻。元素分析计算值 C₁₅H₁₃N₄O₄ClS: C, 47.31; H, 3.44; N, 14.71, Cl, 9.31; S, 8.42。实测值: C, 47.20; H, 3.47; N, 14.64; Cl, 9.41; S, 8.32。

10 实施例 96: 4-[N'-(5-羟基-4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-吲哚-3-亚基)-胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 A, 由 4-羟基-3,5-二甲基苯胺制备 5-羟基-4,6-二甲基-1H-吲哚-2,3-二酮。按照方法 G, 由 5-羟基-4,6-二甲基-1H-吲哚-2,3-二酮和 4-亚磺酰氨基苯基胍盐酸盐制得所述标题化合物: mp > 250°C; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 2.18 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 6.50 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 12.98 (s, 1H); APCI - MS: m/z 359 (M-H)⁻。元素分析计算值 C₁₆H₁₆N₄O₄S · 0.25 H₂O: C, 52.67; H, 4.56; N, 15.35, S, 8.79。实测值: C, 52.69; H, 4.47; N, 15.33; S, 8.87。

20 实施例 97: 3-(1H-吲唑-5-基-氨基-亚甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮(Z-异构体)

按照方法 J, 由 3-羟基亚甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮和 5-氨基吲唑制备所述标题化合物, 产率为 68%: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.1 (s, 1H), 10.8 (d, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.0 (m, 2H), 6.8 (d, 1H); C₁₆H₁₂N₄O₂: ESI-MS m/z 275 (M-H)⁻。

实施例 98: 3-[(1H-吲唑-6-基亚氨基-亚甲基)-1,3-二氢-吲哚-2-酮(Z-异构体)]

30 按照方法 J, 由 3-羟基亚甲基-1,3-二氢-吲哚-2-酮和 6-氨基吲唑制得所述标题化合物, 产率为 79%: ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 13.02 (s, 1H), 10.86 (d, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.7 (d, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, 1H); ESI-MS m/z 275 (M-H)⁻。

实施例 99：—见方法 G

实施例 100：N-甲基-4-[(5-噁唑-5-基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-亚基甲基)-氨基]-苯甲磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 J，由乙氧基亚甲基-5-噁唑-5-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮和 N-甲基-4-氨基苯基甲磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物，产率为 56%：¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 10.72 (d, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 7H), 6.89 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 2.54 (d, 3H)；APCI-MS m/z 409 (MH)⁻。

实施例 101：8-(3H-苯并三唑-5-基氨基亚甲基)-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮(Z-异构体)

按照方法 J，由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-7-酮和 5-氨基苯并三唑制得所述标题化合物，产率为 54%：¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 11.18 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.1 (d, 1H)；APCI-MS m/z 333 (M-H)⁻。

实施例 102：4-[N'-2-氧代-2,3-二氢吡咯并[3,2-f]喹啉-1-亚基)胍基]-苯磺酰胺(Z-异构体)

按照方法 G，由 3-H-吡咯并[3,2-f]喹啉-1,2-酮和 4-胍基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物，产率为 24%：

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 13.12 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.01 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.33 (s, 2H).

APCI-MS m/z 368 (MH)⁺。

实施例 103：2-氧代-3-(4-氨基磺酰-苯氨基-亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯(Z-异构体)

按照方法 D，由 4-氨基苯甲酸异丁基酯制备 3-甲硫基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯，产率为 59%：¹H NMR (DMSO-d₆)：δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.93 (s, 3H), 1.98 (七重峰, J = 6.6 Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.79 (s, J = 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 10.91 (s, 1H)；ESI-MS m/z 302 (M+23)⁻。按照方法 δ，将 3-甲硫基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯进行锌还原，得到 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-

羧酸异丁基酯，产率为 99%：¹H NMR (DMSO - d₆)：δ 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.97 (七重峰, J=6.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.99 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.75 (s, J=1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H)；ESI-MS m/z 256 (M+23)⁺。按照方法 G，将 2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯转变成 3-[(二甲氨基)亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯(E 和 Z 异构体的混合物)，产率为 75%：¹H NMR (DMSO - d₆)：δ 0.94 Z (d, J = 8.8

Hz, 6H), 0.94 E (d, J = 8.8 Hz, 6H), 1.94-2.01 Z and E (m, 2H), 3.30 Z (s, 6H), 3.32 E (s, 6H), 3.97-3.99 Z and E (m, 4H), 6.75 Z (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.83 E (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 E (s, 1H), 7.53 Z (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 E (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 Z (s, 1H), 7.88 Z (s, 1H), 7.98 E (s, 1H), 10.34 Z (bs, 1H), 10.44 E (bs,

1H)；ESI - MS m/z 289 (M+1)⁺。按照方法 J，由 3-[(二甲氨基)亚甲基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-5-羧酸异丁基酯和 4-氨基苯磺酰胺盐酸盐制得所述标题化合物，产率为 66%：¹H NMR (DMSO - d₆)：δ 0.96 (d, J=6.6 Hz, 6H), 2.01 (七重峰, J=6.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J=6.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.71 (dd, J=1.6, 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.86 (d, J=12.5 Hz, 1H), 10.83 (d, J=12.5 Hz, 1H), 10.95 (s, 1H)；APCI - MS m/z 414 (M-H)⁻。元素分析计算值 C₂₀H₂₁N₃O₅S：C, 57.82；H, 5.09；N, 10.11；S, 7.72。实测值：C, 57.91；H, 5.16；N, 10.02；S, 7.65。

实施例 104：4-[(7-氧代-6,7-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称苯并二茛-8-亚基甲基)氨基]-N-吡啶-4-基-甲基苯磺酰胺(Z-异构体)

向 250ml 圆底烧瓶中加入 50ml 无水吡啶、4-(氨基)吡啶(10.4g, 50.0mmol) 和电磁搅拌棒。于氮气气氛下将混合物搅拌并冷却至 0℃，随后加入 N-乙酰基磺胺酰氯(12.8g, 55.0mmol)。所得混合物于 0℃ 氮气气氛下搅拌 5 分钟，令反应温热至室温并搅拌 16 小时。将反应混合物浓缩成稠残余物并倾入到约 500g 冰和水中。烧瓶中的残余物用 25ml MeOH 清洗到冰和水中，沉淀出 N-乙酰基磺胺。将所得沉淀物过滤，用过量水洗涤并于 50℃ 下真空干燥。将固体悬浮于 75ml 1N 盐酸中并加热至 100℃，直至原料消失。将反应混合物冷却并用氢氧化铵中和，过滤沉淀物并于 50℃ 下真空干燥，得到 5.78g, 43.9% 4-氨基

-N-(4-氨基吡啶基)苯磺酰胺：¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 8.42 (d, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.56 (d, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.89 (d, 2H); APCI - MS m/z 264 (MH)⁺。按照方法 J, 由 8-乙氧基亚甲基-6,8-二氢-1-硫杂-3,6-二氮杂-不对称-引达省-7-酮和 4-氨基-N-(4-氨基吡啶基)-苯磺酰胺制得所述标题化合物, 产率为 33%: ¹H NMR (DMSO - d₆) : δ 11.15 (d, 1H), 10.9 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.44 (d, 2H), 8.24 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.1 (d, 1H), 4.01 (d, 2H); APCI - MS m/z 464 (MH)⁺。

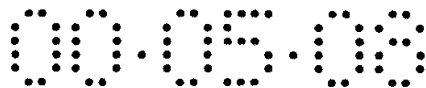
药物制剂和剂量

10 本发明所述化合物可以以口服 (包括颊和舌下) 剂型例如片剂、胶囊剂 (分别包括控释和缓释制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酞剂、悬浮剂、糖浆和乳剂施用。同样, 它们也可以经鼻、眼、耳、直肠、局部、静脉内 (团剂和输液两种)、腹膜内、关节内、皮下或肌内吸入剂或吹入剂, 药物领域普通技术人员公知的所有可用的制剂形式施用。

15 本发明所述化合物所用剂量范围根据多种因素选择, 包括患者类型、种群、年龄、体重、性别和身体状况; 所治疗疾病的严重程度; 用药方式; 患者的肾和肝功能状况; 以及所选用的特定化合物或其盐。普通技术水平的医生或兽医可以容易地确定和规定防止、对抗或阻止病症的发展所需药物有效量。

20 当用于所述作用时, 本发明口服剂量范围约为每天 0.1 - 100mg/kg 体重, 特别是每天 1 - 10mg/kg 体重。口服剂量单位通常为 1 至约 250mg, 并且更优选约 25 - 250mg。对于 70kg 哺乳动物的日剂量通常在约 70mg - 7g 式 I 或 II 化合物范围内。

25 所施用的剂量取决于常规条件, 例如患者的身体状况、年龄、体重、给药史、用药方式、病症的严重程度等, 通常优选的是给人口服用药。在某些情况下, 较低剂量足够了, 而在某些情况下, 可能需要较高剂量或更多剂量。类似的, 基于通常医学上的考虑, 局部用药每天可依次或多次。较有利的是, 本发明所述化合物可以以单一日剂量施用, 或者总日剂量可分成每日两次、三次或四次施用。对于局部施用, 本发明化合物可制备成浓度范围在 0.5 - 5mg/ml 适宜溶剂。优选的施用体积标准为 2ml, 使得施用给患者的有效剂量达到 1 - 10mg。



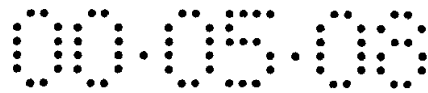
当用于治疗化疗引起的脱发时，优选的是在进行化疗之前施用 1-2 次，如果需要可再施用数次。对于治疗因放疗引起的脱发，可依据相似的方案处治。另外，本发明优选的化合物可经适宜的鼻内载体局部使用的鼻内剂型施用，或经本领域普通技术人员公知的透皮贴剂形式经皮肤施用。对于透皮用药系统剂型来讲，整个剂量方案，药剂的施用当然是连续的，而非间歇。

在本发明所述方法中，本文详述的化合物可以是活性成份，并且典型地与根据施用剂型，即口服片剂、胶囊剂、酏剂、糖浆等适宜选择的并且与常规药物实践相符合的适宜的药物稀释剂、赋形剂或载体 (本文总称为“载体”材料)混合施用。

例如，当以片剂或胶囊剂口服用药时，所述活性药物组份可以与口服、无毒的药物上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等混合。通过将所述化合物粉碎成适宜细度并与类似的经粉碎的药物载体例如食用碳水化合物如淀粉或甘露醇混合制得粉剂。其中还可以存在有调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

胶囊剂可通过制备上述粉剂混合物并填充到成型的明胶鞘中制备。在填充之前，可向所述粉剂混合物中加入滑动剂或润滑剂例如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。为了改善药物的可用性，当服用胶囊剂时，也可以加入崩解剂或增溶剂例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠。

另外，如果需要或必要，也可以向所述混合物中加入适宜的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。适宜的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然或合成胶例如阿拉伯胶、西黄耆胶或藻酸钠，羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。所述制剂形式中所用润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，不限于，淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如，通过制备粉末状混合物，制粒或成渣，加入润滑剂和崩解剂并压制成片剂，制得片剂。粉末状混合物如下制备，即将所述化合物，适宜的是被粉碎的，与如上所述稀释剂或基质，以及任意地与粘合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮，延迟溶液如石蜡、吸收促进剂如季铵盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合。



所述粉末状混合物可通过用粘合剂例如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆或纤维素材料或聚合物溶液润湿并经过筛网制粒。作为另一种制粒方法，可将粉末混合物经过压片机，未完全成型的小弹丸破碎成颗粒。通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油，可将所述颗粒润滑，以防止粘到形成片剂的冲模上。然后将润滑的混合物压制成片剂。本发明所述化合物还可与自由流动的情性载体混合并无需经过制粒或成渣步骤直接压制成片剂。也可以制成透明或不透明的保护包衣，其包括虫胶密封的包衣、糖或聚合材料包衣以及蜡磨光包衣。这些包衣中可加入染料以区分不同的单位剂量。

10 口服液例如溶液、糖浆和酏剂可制备成单位剂型，使得给定量含有预先确定的化合物量。糖浆可通过将所述化合物溶于适宜的香味水溶液中制得，而酏剂可通过使用无毒醇类载体制得。悬浮剂可以通过将所述化合物分散于无毒载体中制得。也可以加入增溶剂和乳化剂例如乙氧基化的异十八烷醇和聚氧乙烯山梨醇醚，防腐剂、香味添加剂例如薄荷油或糖精等。

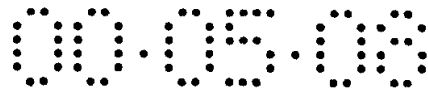
15 如果适宜，口服单位制剂可制备成微胶囊剂。所述制剂还可制备成延时剂或缓释剂例如通过用聚合物、蜡等包衣或者包埋在特定材料中形成。

20 本发明所述化合物还可以以微脂粒释放系统形式施用，例如小单层囊、大单层囊和多层囊。微脂粒可由各种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或卵磷脂形成。

25 本发明化合物还可通过使用单克隆抗体作为能与所述化合物分子偶合的特定载体施用。本发明所述化合物也可与作为靶药物载体的可溶性聚合物偶合。此类聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酰胺-苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰基取代的聚环氧乙烷多熔素。另外，本发明所述化合物还可以与用于实现药物控释的可生物降解的一类聚合物偶合，所述聚合物例如聚乳酸、polepsilon 己内酯、多羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶交联的或两性嵌段共聚物。

30 本发明包括药物组合物，其含有 0.01 - 99.5%，更优选 0.5 - 90% 式(II)化合物和与其混合的药物上可接受的载体。

非肠道用药可以用液体单位剂型例如无菌溶液和悬浮液经皮下、



肌内或静脉注射施用。它们可以通过将测定量的所述化合物悬浮于或溶于适于注射的无毒液体载体例如油基水溶液中并将所述悬浮液或溶液灭菌制备。

5 另外，将测定量的所述化合物装于小药瓶中并将该小药瓶及其内容物灭菌和密封。也可以提供相随的小药瓶或赋形剂以在用药前混合用。可加入无毒盐或盐溶液以保持所述注射液的等渗性。也可以加入稳定剂、防腐剂 and 乳化剂。

10 利用栓剂可以进行直肠用药，其中所述化合物与低熔点水溶性或不溶性固体例如聚乙二醇、可可脂、高级酯例如香味水溶液混合，而通过肉豆蔻基棕榈酸酯或其混合物制备酞剂。

15 本发明局部施用的制剂可以是例如软膏剂、乳剂或洗剂、眼药膏和眼或耳滴剂、浸药化妆品和气雾剂，并且软膏剂和乳剂中可含有适宜的常规添加剂例如防腐剂、有助于药物渗透的溶剂和润滑药。所述制剂还可含有相容的常规载体，例如乳剂或软膏剂基质以及适于洗剂用的乙醇或油基醇。此类载体可占所述制剂的约 1% 最多至约 98%。更通常的是，它们可构成所述制剂的至多约 80%。

20 对于吸入方法用药，本发明所述化合物通常可用适宜的推进剂例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、四氟乙烷、七氟丙烷、二氧化碳或其他适宜的气体，由加压容器或喷雾器中以气雾喷雾方式施用。对于加压喷雾剂，所述剂量单位可以通过一个阀或者提供一个测定量来确定。吸入器中所用例如明胶胶囊和药桶可配制成含有本发明所述化合物和适宜的粉末状基质例如乳糖或淀粉的粉末状混合物。

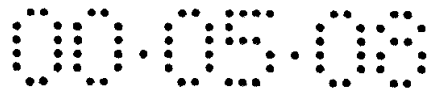
25 优选的药物组合物为适于口服施用的组合物，例如片剂和液体制剂等以及局部施用的制剂。

生物学数据

30 本发明所述化合物具有有价值的药理学特性。此类不同的化合物在 0.0001 - 1 μ M 浓度范围内对抑制 CDK1 和 CDK2 酶特别有效，另外，对于其他激酶也表现出特异性。酶作用物的磷酸化作用试验如下所述进行：

CDK1 和 CDK2

细胞周期调节蛋白依赖蛋白激酶试验使用肽生物素 - 氨基己基 - AAKAKKTPKKAKK 和生物素 - 氨基己基 - ARRPMSPKKKA - NH₂ 作



为磷酸基受体。用杆状病毒表达系统表达 CDK1 和 CDK2 两者并进行部分纯化，使得总蛋白含量达到 20-80%，无可监测到的竞争反应物存在。典型的是，试验如下进行，即在有和没有抑制剂、所述两种肽底物其中之一（1-10nM）、 $[\gamma - ^{32}\text{P}]\text{ATP}$ （1-20nM）和 10-20mM Mg^{2+} 存在下，将两种酶中的任何一种酶（0.2-10nM）进行孵育，时间通常在 10-120 分钟范围内。用 0.2-2 体积的 20% 乙酸或用缓冲液调至 pH 7 的 50-100mM EDTA 使反应终止（底物消耗量 < 20%）。酶试验中所用缓冲液为含 0.15M NaCl 和 5% DMSO 的 30mM HEPES 7.4、含 0.15M NaCl 和 5% DMSO 的 50mM MOPS 7.0 缓冲液或者含 0.1mg/ml BSA 和 5% DMSO 的 100mM HEPES pH 7.5 的缓冲液。在加入到所述试验中之前，抑制剂用 100% DMSO 稀释。用闪烁计数法检测肽磷酸化作用之前，或者在磷酸纤维素过滤器上收集肽（对于用乙酸终止的反应），或者在用抗生物素蛋白链霉素（Pierce）包被的 96 井平板的井中收集肽（对于用 EDTA 终止的反应），或者加入抗生物素蛋白质包被的闪烁体浸渗珠（Amersham 的闪烁逼近分析法，反应用 EDTA 终止）。经任何一种方法测定的数值减去适宜的底数（加入 40mM EDTA 试验或者缺乏肽底物）被假设与反应起始率成正比，并且通过至少完全符合等式 $\text{CPM} = V_{\max} * (1 - ([I]/(K+[I]))) + \text{nsb}$ 测得 IC50 值，或者通过符合等式 $\text{CPM} = \text{nsb} + (V_{\max} - \text{nsb}) / (1 + (x/10^x - \text{pIC50}))$ 测得 pIC50 值，其中 nsb 为底数。

UL97

如 He 所述 (He, 等人, Journal of Virology 1997, 71, 405-11), 在杆状病毒载体表达的 sf 9 细胞中制得作为 GST 融合蛋白的 UL97。通过检测与磷酸纤维素结合的放射性标记的组蛋白，用 ^{32}P 由 ATP 转移至组蛋白 H2B，将 UL 97 作为蛋白激酶进行试验。用于 UL 97 活性试验抑制剂的试验混合物含有 2mM $[\gamma - ^{32}\text{P}] - \text{ATP}$ 、15mM 组蛋白 H2B、50mM CHES 钠、pH 9.5、1M NaCl、2mM 二硫苏糖醇和 10mM MgCl_2 。将抑制剂溶于稀释的 DMSO 中，使反应中最终 DMSO 浓度达到 1% DMSO。于 20°C 下孵育后，通过加入 10 体积的 75mM 磷酸、30mM ATP、1mM EDTA 使反应终止，然后点滴于磷酸纤维素过滤器上并用 75mM 磷酸洗涤四次。经液体闪烁计数器测定放射性。

Src/Lck

用于 Src 和 Lck 试验中的肽底物为生物素 - 氨基己基 - EEIYGEF - NH₂(Src)和生物素 - 氨基己基 - EAIYGVLFKAKK - NH₂(Lck)。由杆状病毒表达系统将 src 和 lck 蛋白纯化至同质性并在加入到测定混合物中之前预活化。在 1mM ATP 和 10mM MgCl₂ 存在下, 于 100mM HEPES pH 7.5 中, 通过在冰上孵育浓缩的酶(10 - 30mM)40 分钟实现最大活性。在含有 100mM HEPES、pH 7.5、5mM ATP、10mM MgCl₂、2mM 肽、0.05mg/ml BSA 和不同浓度的抑制剂以及根据反应进程分析方法有或没有 8mCi/ml[γ - ³³P]ATP 的 50ml 反应混合物中, 将活化的酶稀

5 释至 2nM。对照是有(负对照)或没有(正对照)50mM EDTA 存在下的反应。令反应于室温下进行 30 分钟并通过加入 220ml 50mM EDTA 使反应猝灭。按下列两种方法中的一种方法对反应进程进行分析: Elisa - 基和放射性同位素 - 基。将猝灭的样品(200ml)转移至 neutravidin 包被的平板(Perice)中并于室温下孵育 40 分钟, 使生物素基化的肽键合到

15 neutravidin 上, 未键合的肽和剩余溶液用平板清洗器清洗掉。在 Elisa 方式中, 加入 200ml HRP - PY20 抗磷酸酪氨酸抗体偶联物溶液。孵育约 30 分钟后, 清洗平板, 以除去未键合的抗体 - HRP 偶联物。加入 Elisa 底物、K - 蓝(Neogen)并于 15 分钟后用 Red - stop(Neogen)使 Elisa 反应猝灭。在 A₆₂₅ 下, 于平板读数器中读取平板数据。在同位素 - 基方

20 式中, 在[γ - ³³P]ATP 存在下进行反应, 向带有键合了生物素 - 肽的平板各井中加入 200ml Scintiverce DB, 将所述平板密封并于微 - b - 计数器(Wallac)中计数。将原始数据对应到 $A_{625}(\text{cpm})=V_{\text{max}}^*(1 - ([I]/(IC_{50}+[I]))) + b$, 其中 b 是底数, 得到 IC₅₀ 值。

VEGFR - 2

25 用于 VEGFR - 2 试验中的肽底物为生物素 - 氨基己基 - EEEEEYFELVAKKKK - NH₂。由杆状病毒表达系统将所述酶的激酶功能区纯化至同质。在 100 μ M ATP 和 20mM MgCl₂ 存在下, 于冰上将所述酶预活化 15 分钟, 并于 - 80 $^{\circ}$ C 贮存, 直至试验需要。在含有 100mM HEPES、pH 7.5、5 μ M ATP、10mM MgCl₂、5 μ M 肽、0.1mM DTT、

30 0.05mg/ml BSA 和不同浓度的抑制剂的 60 μ l 反应物中, 将活化的酶稀释至 0.4nM。对照是有(负对照)或没有(正对照) 50mM EDTA 存在下的反应。反应物于室温下孵育 30 分钟, 然后通过加入 210 μ l 60mM

EDTA 使反应猝灭。将猝灭的样品 (190 μ l) 转移至 neutravidin - 包被的平板 (Perice) 中并于室温下孵育 40 分钟, 使生物素基化的肽键合到 neutravidin 上, 未键合的反应组份用平板清洗器清洗掉, 然后向每井中加入 200 μ l HRP - PY20 抗磷酸酪氨酸抗体偶联物。孵育 40 分钟
5 后, 清洗平板, 以除去所有未键合的抗体。加入 HRP 底物、K - 蓝 (Neogen) 并于 20 钟后用 Red Stop (Neogen) 使反应猝灭。在 A_{650} 下, 于平板读数器中读取每井的吸收率。将原始数据对应到 $A_{650} = V_{\max} \cdot (1 - [I]/IC_{50} + [I])) + b$, 其中 b 是底数, 得到 IC_{50} 值。

表 2 所示结果总结了有代表性的数据: 表 2 说明了本发明所述化
10 合物对各种不同激酶 (CDK2、CDK1、cSrc、Lck、UL97 和 VEGFR2) 的抑制活性。

表 2: 有代表性化合物的激酶抑制作用数据

化合物	CDK2	CDK1	cSrc	Lck	UL 97	VEGFR2
实施例 71	+++	++	+	+	+++	++
实施例 99	++	+	+	+	++++	+
实施例 68	++++	++		+	+++	
实施例 77	++++	++++			++++	
实施例 36	++++	++++	+	+	+++	+
实施例 101	+++	++				
实施例 35	++++	+++				
实施例 27	++++	+++				
实施例 11	++++	+++				
实施例 103	++++	+++				
实施例 76	+++	+	+	+		+
实施例 104	++++	+++				

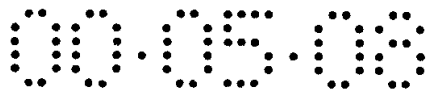
Key (IC₅₀, nM)

1-10: ++++

5 11-50: +++

51-100: ++

>100" +



根据本发明所述化合物之抗与生长调节相关的几种激酶的特异性抑制活性，可以预见本发明所述化合物具有抗增殖特性，这可以在几种细胞增殖试验中得到直接证明。表 3 所示结果概括了三种不同细胞增殖试验的一些数据：MTT、FACS 和 G1-S 进行。这些试验如下文所述。

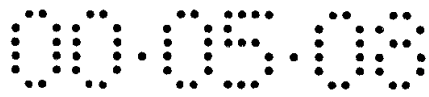
MTT 试验

对化合物进行试验，以试验它们抑制细胞增殖和细胞活力的能力。通常用 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓溴化物(MTT, Sigma #M2128)代谢转变成还原形式来测定细胞的活力。所述方法如下进行：

将细胞以 75cm^2 保存在组织培养瓶中以备使用。令细胞生长并在含有 10%胎牛血清的 Dulbecco 调节 Eagle 培养基(DMEM)中置于平板进行试验。例如，可以使用下列细胞系：a)人包皮成纤维细胞(HFF)；b)HT29(人结肠癌细胞系)；c)MDA-MB-468(人乳腺癌细胞系)；d)RKO(人结肠腺癌细胞系)；e)SW620(人结肠癌细胞系)；f)A549(人肺癌细胞系)和 g)MIA PACA(人胰腺癌细胞系)。细胞在 10% CO_2 , 90%湿润空气中于 37°C 下静置。以下列所述密度将细胞置于 96-井组织平板中。除了所述平板最顶端的一排外，向所述 96-井平板的每一井中加入 $100\ \mu\text{l}$ 细胞悬浮液，而平板的最顶端一排不含细胞并用作分光光度计的参考。

细胞系	密度
HFF	2500 个细胞/井
HT29 细胞系	2500 个细胞/井
MDA-MB-468 细胞系	5000 个细胞/井
RKO 细胞系	4000 个细胞/井
SW620	4000 个细胞/井
A549	5500 个细胞/井
MIA PACA	3000 个细胞/井

在配剂之前，在 10% CO_2 , 90%湿润空气中于 37°C 下，将细胞在含有 10%胎牛血清的 DMEM 中孵育过夜。根据所述化合物的溶解度，从 $30\ \mu\text{M}$ 开始将细胞配制成 3-倍连续稀释液。对于溶解度低于 $30\ \mu\text{M}$ 的化合物以最大溶解浓度配制。用 100%二甲亚砜(DMSO)制备化合



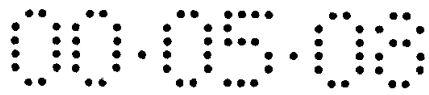
物的贮备液。以对于所述细胞两倍于最大浓度，将贮备液用含有 100 μ g/ml 庆大霉素和 0.3 - 0.6% DMSO 的 DMEM 稀释。若化合物已溶于 DMSO，则所述细胞的 DMSO 最终浓度保持在低于 0.3%。对于每一种化合物进行 3 - 倍连续稀释，以制备用于配制的所述化合物的 10 个浓度。在所述平板中，将 100 μ l 稀释化合物加入到 100 μ l 新鲜培养基中。对于每一浓度的化合物，制备 2 - 4 个重复试验井。

将细胞再放置到恒温箱中并在加入 MTT 之前在化合物存在下令其增殖 72 小时。将 MTT 制备成浓度为 2mg/ml 的磷酸缓冲盐水溶液 (Irvine Scientific #9240)。向 200 μ l 培养基中每井中加入 50 μ l MTT 溶液，使得最终浓度为 0.4mg/ml，并将平板再置于恒温箱中 4 小时。孵育 4 小时后，由所述平板中抽吸掉培养基、化合物和 MTT 混合物，除了 25 μ l Sorenson 缓冲液 (0.1M 甘氨酸、0.1M NaCl、pH 10.5)，向每一井中加入 100 μ l 100%DMSO。每一平板中 MTT 代谢还原量通过在 Molecular Devices Uvmax 显微板读数器上在波长为 570nm 下读取的光学密度测得。用 Microsoft Excel 确定生长抑制曲线和 50% 抑制剂浓度。

FACS 试验

本发明所述化合物对各种不同的正常或肿瘤细胞系的抗增殖活性还可通过流动血细胞计数证明。这些试验均需测定在用所述化合物处理细胞后细胞死亡和变化细胞循环情况。所述试验如下所述进行：

1. 在 37 $^{\circ}$ C 和含 5%(体积比)CO₂ 的湿润的恒温箱中，将细胞在已加入了 10% FCS 的 DMEM 中孵育。所述细胞以每井 0.5 - 5x10⁵ 个细胞的密度接种于 6 - 井平板中。
2. 平板培养 24 - 36 小时后加入用 0.5%DMSO 连续稀释的试验化合物平板中。然后将所述平板在所述化合物存在下进一步孵育 72 小时。在此期间，于对照培养基中令细胞进行至少三次细胞分裂。
3. 孵育后，收集培养基并经胰蛋白酶作用捕获细胞。将所述细胞与培养基混合并经离心制成片状物。
4. 将所述细胞片状物置于最终体积为 3ml 的 50% 冰冷却的 MeOH 中固定并于 -20 $^{\circ}$ C 下最少孵育 30 分钟。
5. 经离心将所述细胞制成片状物并再悬浮于含有 1% FCS、10mg/ml Propidium Iodide (PI) 和 5mg/ml RNase A 的 0.5ml PBS 中并于黑暗中 37 $^{\circ}$ C 下孵育 30 分钟。



6. 用 PI 的相对结合作为对每井中 DNA 含量的测定，经流动血细胞计数分析样品。将死亡细胞%记作低于 2N DNA 情况的%。所述化合物的 IC_{50} 值确定为相对于对照培养基导致 50% 细胞死亡的化合物浓度。本发明所述化合物的 IC_{50} 值为 0.1 至 >25mmol/L。另外，与正常上皮或成纤维细胞系相比，本发明所述化合物还表现出对几种肿瘤细胞系的杀灭细胞 IC_{50} 值低 5 - 至 30 - 倍，所述细胞系包括 RKO 和 SW620 结肠癌、MDA MB468 乳腺癌、H460 肺癌和 MES/SA 卵巢癌细胞系，因此可分辨正常细胞系和由肿瘤产生的细胞系的毒性。

G1 - S 进行试验

10 该试验旨在测定所述化合物抑制细胞由 G1 向 S - 期进行的能力。现已表明，在正常成纤维细胞中 CDK2 需要向 S - 期前进，因此，对此活性的抑制将可防止 G1 - S 进行。因而，本试验提供了一种在细胞基础模型中与抑制 CKD2 一致的活性快速评估方法。所述方法如下：

(1) 令人二倍体成纤维细胞(HDF - 3)在 100mm 组织平板中生长至融合。

15 (2) 用 100 μ l DMEM 将 $6 - 7 \times 10^3$ 个细胞/井置于 96 井平板中。(3) 16 - 17 小时后，加入不同稀释度的试验化合物(0.045 - 100 μ M)。用含有 DMSO 的 DMEM 稀释化合物并向每井中加入 100 μ l，使得 200 μ l 最终体积中 DMSO 浓度达到 0.6 - 0.8%。(4) 加入化合物后 2 小时，加入 20 μ l 100 μ M Br dU(最终浓度 10 μ M)，使 10mM 贮备液变成 100 μ M

20 DMEM 溶液。(5) 4 小时后，向每井中加入 200 μ l PBS，通过倾倒平板除去井中内容物并浸渍在纸巾上。重复洗涤步骤三次，每次用 400 μ l PBS 洗涤。(6) 固定细胞并通过向每井中加入 200 μ l 固定/变性溶液使 DNA 变性 30 - 40 分钟。(7) 在纸巾上轻拍平板除去固定/变性溶液并向每井中加入 75 μ l 抗 BrdU 过氧化物酶抗体。(用含有 1%BSA 的 PBS

25 将抗体由 15U/ml 贮液稀释至 0.1U/ml，组份 V)。于 4 $^{\circ}$ C 下孵育所述平板 O/N。(8) 除去抗体溶液并用 400 μ l PBS 清洗井四次。每次清洗时，令洗液保留 3 - 4 分钟。(9) 由井中排除液体并加入 100 μ l 化学荧光 Elisa 试剂(通过加 100 份试剂 A 与 1 份试剂 B 混合，在使用前 15 - 20 分钟将其调至室温制得所述试剂)。(10) 在光度计中读取平板数据。在 6 -

30 7 分钟内取 2 - 3 个读数。进行下列对照：

井内容物	无	底数对照
培养基	200 μ l	100 μ l
细胞	—	100 μ l
BrdU	20 μ l	—
抗 BrdU - POD	75 μ l	75 μ l

试剂：

5 脱氧溴尿嘧啶(BrdU)、抗 BrdU 过氧化物酶抗体、固定/变性溶液、化学荧光试剂和 BSA 组份 V 由 Boehringer Mannheim 获得。96-井透明底白色平板由 Corning Costar Corporation 购得。含高葡萄糖、L-谷氨酰胺和盐酸吡哆醇的 Dulbecco 修饰的 Eagle 培养基由 GIBCO BRL 获得。

本发明所述化合物防止正常成纤维细胞进行至 S-期的 IC_{50} 值在 0.05 - 10 μ M 范围内。该 G1-S 进行抑制作用与这些化合物作为 CDK2 抑制剂是一致的。

10 用有代表性的化合物进行的这些以细胞为基础的试验结果概括于表 3 中。HDF 为正常二倍体成纤维细胞。RKO 为结肠腺癌细胞，MES/SA 为卵巢癌细胞。

表 3: 有代表性化合物的细胞基活性										
化合物	FACS					MTT				
	GI/S Chkpt	HDF	RKO	MES/SA	HDF	RKO	HDF	RKO	MDA MB468	
实施例 72	++	+	++	+	+	++	+	++	+	
实施例 99	++	+	++++	+	+++	+++	+++	+++	+++	
实施例 68	++	+	++		+	+	+	+	+	
实施例 77	++	+	++	+++	+	++	+	++	+	
实施例 36	+++	+	+++	+++	++	+++	++	+++	+++	
实施例 101	+	+	+		+	+	+		++	
实施例 35	+	+	++	+	+	++	+	++	+	
实施例 27	++	+	++		++	++	++	++	++	
实施例 11	++	+	++							
实施例 103	++				++		++	++	++	
实施例 76	++	+	++	++	+	+	+	+	+	
实施例 104	++				++		++	++	++	

Key (IC₅₀, μM) 0.1-0.5: +++++
 0.6-1.0: ++++
 1.1-5.0: ++
 >50: +

发明实用性

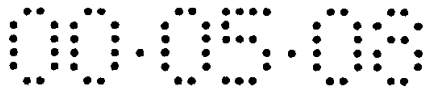
激酶中 CDK 家族成员的抑制剂可用作治疗具有增殖成份或者与依赖激酶功能的细胞周期调节蛋白调节相关的各种不同病症制剂。这些病症包括癌症、再狭窄、牛皮癣和光化性角化病。

5 本发明所述化合物的肿瘤抑制剂活性可通过体内试验证明。用其中已在皮下植入了人 RKO 结肠腺癌的 Swiss Nu/Nu 雌性小鼠测定肿瘤抑制活性。在该试验中，与赋形剂处理的对照相比，所述化合物引起肿瘤平均体积明显减小。

10 本发明阐明的方法在于，通过预先用依赖激酶的细胞周期调节蛋白的抑制剂处理，可防止化疗药物引起的正常增殖细胞的细胞坏死发生。这可用于降低化疗引起的因杀死正常细胞产生的副作用的严重性。这些副作用可包括，但不仅限于，脱发、粘液性结肠炎(恶心和呕吐、diaphrea、口腔损坏)、中性白细胞减少症和血小板减少症。依赖激酶 CDK2 和 CDK4 的细胞周期调节蛋白的抑制剂防止正常细胞向 S-期(DNA 合
15 成)或 M-期(有丝分裂)两者进行，降低它们遭受某些作用于细胞周期各期的化疗药物损坏的敏感性。

当本发明所述化合物与化疗药剂结合使用时，它们可降低化疗引起的副作用的严重性。这些化合物的保护作用可在组织培养基中用正常二倍体成纤维细胞证明。在施用本发明所述化合物之前的 36 小时，
20 将细胞平板培养，化合物的加入剂量为或高于 G1 关卡试验中确定的 IC₅₀ 浓度。然后用细胞毒素化合物处理细胞，约 0-24 小时后，用本发明所述化合物处理。将细胞与所述细胞毒素化合物和本发明所述化合物一起孵育 3-72 小时。细胞毒素药物包括，但不仅限于 taxane 类化合物、长春花属生物碱、葱环类化合物、鬼白乙叉甙、mitoxantrone、
25 局部异构酶 I 抑制剂和 Ara C。细胞死亡可经形态学观察记录，或者经 MTT 或 FACS 分析评估。与单独使用细胞毒素相比，当与细胞毒素联合使用时，本发明所述化合物可降低细胞死亡量。

另外，这些制剂的化学保护作用也已经体内试验证明。用 7 天龄 Sprague-Dawley 幼鼠测定对化疗引起的脱发的保护作用。在经腹膜内
30 施用单一剂量的 6mg/kg 鬼白乙叉甙之前 2 小时和之后 2 小时，以 0.01-10mg/kg 的剂量给所述动物的头部局部施用所述化合物进行治疗。给药后第六天，用 1(完全无发)至 4(无明显脱发)级对动物脱发情况进行



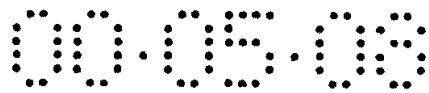
行目测评价。在该试验中，与用赋形剂处理的对照相比，预先用本发明所述化合物处理的动物，脱发的严重程度明显降低。在上述处理条件下，本发明所述化合物还可对鬼白乙叉甙的其他毒性起到保护作用。与未处理的动物相比，用鬼白乙叉甙单独处理的动物表现出体重显著降低。按照如上所述的时间表，用本发明所述化合物与鬼白乙叉甙结合处理的动物，体重正常，甚至超过了对照、未处理动物的体重。

另外，当与细胞毒素药物结合使用时，本发明所述化合物对癌细胞(而非正常细胞)的细胞杀死还表现出相加或协同作用。这可以通过在施用细胞毒素药物之前 4 小时，用本发明所述化合物(以 G1 关卡试验所得 IC50 相同的浓度)预处理正常成纤维细胞或 RKO 结肠癌细胞得到证明。细胞毒素药物包括，但不仅限于，taxane 类化合物、长春花属生物碱、葱环类化合物、鬼白乙叉甙、mitoxantrone、局部异构酶 I 抑制剂和 Ara C。该协同作用也可由体内试验证明。如上述保护试验所述，对带有 WARD 共生肿瘤的 Neonatal Sprague - Dawley 鼠用鬼白乙叉甙与本发明所述化合物结合给药。与单独使用鬼白乙叉甙的动物相比，按这样一种方法给药的动物表现出增强的抗肿瘤作用。因此，本发明所述化合物可与细胞 - 周期特异性细胞毒素药物结合对动物全身用药，以提高细胞毒素药物的抗肿瘤作用，同时降低所述细胞毒素药物的副作用的严重性。这将使得逐步增大细胞毒素的剂量以进一步提高抗肿瘤活性，而不会增加所述细胞毒素药物对宿主的毒性。

本发明所述化合物还可与放疗相结合，表现出类似地保护正常细胞免受放射作用并且可用作放射致敏剂以提高放疗对肿瘤的灭杀。

作为 CDK4 或 CDK6 活性抑制剂的本发明所述化合物在保留了视网膜细胞瘤功能蛋白的细胞中选择性地抑制细胞周期进程。因此，可以理解的是，抑制 CDK4 将可全身性地保护正常的细胞分裂，包括 G1 和口腔粘膜、造血细胞和毛囊细胞，而不能保护因缺失或突变丧失了 RB 功能的肿瘤细胞。这暗示着抑制 CDK4 的所述化合物对于丧失了 Rb 的肿瘤患者可用作全身施用的细胞保护药剂，同时不会对肿瘤本身起保护作用。此类化合物被认为可对这些患者增大给药频率并逐渐增大细胞毒素药物的剂量，提高患者治疗效果。

本发明所述化合物还可应用于治疗病毒感染。这些化合物的抗病毒活性可在细胞肥大病毒(CMV)和人乳头瘤病毒(HPV)复制试验中证



明。CMV 复制抑制作用的 IC_{50} 值在 $0.05 - 5 \mu M$ 范围内。

CMV 复制试验如下所述进行：

1. 人成纤维细胞的生长：

5 将 MRC-5 人肺成纤维细胞(通道#27-30)在加入了 8% v/v 胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺、100 单位/ml 青霉素 G 和 $100 \mu g/ml$ 硫酸链霉素的最低必需培养基(MEM 8-1-1)中培养。在有 5%CO₂ 的空气中 37°C 下孵育。以 $\sim 7 \times 10^3$ 个细胞/井将细胞接种于 96-井平板中孵育并进一步孵育 3 天至融合($\sim 2 \times 10^4$ 个细胞/井)。

2. 感染细胞：

10 由每井中除去培养基至 $20 \mu l$ 并加入悬浮于 $25 \mu l$ 培养基 MEM-2-1-1(与上述 MEM 8-1-1 相同,只是含有 2% v/v 胎牛血清)的 150pfu HCMV(菌株 AD169)。(MOI ~ 0.013)。于 25°C 下,将平板在 1500rpm 下离心 10 分钟并于 37°C 下孵育 90 分钟。加入含有化合物的 $180 \mu l$ 培养基 MEM 2-1-1,使得化合物最终浓度范围在 0.01-100mM。对于
15 与一个模拟感染平板的每一种组合建立多个平板,以评估细胞毒性。然后在有 5%CO₂ 的空气中于 37°C 下将平板孵育 6 天(病毒复制两轮)。在模拟感染平板上经显微镜评估细胞毒性,通过由井中离心培养基,得到感染的平板。

3. DNA 的制备,印迹和定量杂交：

20 通过向每井中加入 $50 \mu l$ 0.1M Tris Cl(pH 8)、50mM EDTA、0.2% SDS 和 0.1mg/ml 蛋白激酶 K 并在 55°C 下孵育 1 小时,使细胞溶解。溶解产物用 $150 \mu l$ 水稀释并通过与用 0.01M Tris Cl(pH 8)和 1mM EDTA 饱和的 $65 \mu l$ 苯酚混合萃取。平板于 2200rpm 下离心 15 分钟,然后,
25 将 $50 \mu l$ 水层转移至一个新的 96-井平板中并与 $50 \mu l$ 0.5N NaOH 混合。于 95°C 下孵育 15 分钟后,样品用 1.5M 乙酸铵、0.15M 磷酸二氢铵、5mM EDTA, pH 6.5(APE 缓冲液)处理并于真空下在 BRL 支持的硝基纤维素(cat # 1465MH)膜上印迹,每井用 $200 \mu l$ APE 缓冲液清洗。用紫外光使样品与所述膜交联。

4. 定量的 DNA-DNA 杂交：

30 由粘粒 pC7S31 & pCS37 (Sullivan 等人, Antimicrobial Agents & Chemotherapy 1993, 37, 19-25) 制备杂交探针。其分别含有核苷酸 102,000-143,300 和 51,600-92,900 的 HCMV AD 169 序列。所述探

针是用 α - ^{32}P -dCTP 标记的两种粘粒的 1:1 混合物。于 45℃ 下，将所述膜在 6X SSPE、1% Ficoll、1% 聚乙烯吡咯烷酮、1% BSA、0.5% SDS 和 50 $\mu\text{g/ml}$ 鲑精子 DNA 中预杂交 2-12 小时。预杂交溶液用含有 1×10^6 cpm/ml 每一种热灭活探针的杂交溶液 (6X SSPE、0.5% SDS、50 $\mu\text{g/ml}$ 鲑精子 DNA) 置换，于 65℃ 下杂交 16 小时。将膜按如下所述清洗：室温下，含 0.5% SDS 的 6X SSPE，清洗两次，每次 2 分钟；65℃ 下，含 0.5% SDS 的 1X SSPE，清洗两次，每次 15 分钟；65℃ 下，含 0.5% SDS 的 0.1X SSPE，一次 1 小时。将膜印迹干燥，用 Saran 包裹物覆盖，磷成像剂进行定量。将药物稀释的井的计数与未处理的对照井的计数对比，制得效应曲线并用于计算 IC_{50} 值。根据 Hill 等式经重量线性回归计算 IC_{50} 值。

本发明所述化合物还可用于治疗与 CDK 活性调节有关的其他病症。特别是用于治疗对 CDK 活性抑制产生应答的疾病，包括保护细胞免受其他病毒感染以及治疗老年性痴呆。另外，这些化合物还可用于特异性地抑制非人 CDK 活性，例如烟曲霉 *cdc2* 同种物并因此用于治疗真菌或其他真核生物感染。

本发明所述化合物还可抑制其他激酶。特别是，这些化合物对 Src 酪氨酸激酶表现出亲和性。所述 Src 酪氨酸激酶参与细胞中的各种不同的基础性过程，包括细胞表面受体、下垂蛋白和细胞分裂的信息传递。另外发现，能抑制 src TK 的化合物可用作肿瘤抑制剂和抗炎剂。这些化合物还可通过在破骨细胞中抑制 src 而用于预防骨质疏松症和骨增生 (Tanaka 等人, Nature 1996, 383, 528-31)。另外，本发明所述化合物还适用于与 Src 调节剂相关的其他应用，特别是它们可用于治疗对 Src 酪氨酸激酶的抑制作用产生应答的疾病。

本发明通过参考一些优选的实施方案进行了描述和阐明，但本领域技术人员可以理解的是，在不脱离本发明精神和范围的情况下，可以对本发明作出各种不同的改变、修饰和替代。例如，除了本文上述优选的剂量以外，所适用的有效剂量可根据所治疗的患癌症的或本发明所述化合物的适应症的动物的反应性而变化。同样，按照以及根据所选用的特定活性化合物或者是否有某些药物载体存在，以及药物剂型和所采用的用药方式，所观测到的特定的药理学反应可能不同，而此改变或不同包括在本发明的主题和实施方案中。因此，可以理解的

00.05.08

是，本发明仅受权利要求所述保护范围的限制，所阐明的此权利要求的宽度是合理的。