

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07D513/22

C07D498/22

C07D487/22 A61K 31/55

[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 94119362.4

[45]授权公告日 2000 年 3 月 29 日

[11]授权公告号 CN 1050844C

[22]申请日 1994.12.2 [24]颁证日 1999.12.17

[21]申请号 94119362.4

[30]优先权

[32]1993.12.7 [33]US [31]163,060

[32]1994.10.3 [33]US [31]316,973

[73]专利权人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 小·W·F·希思

M·R·吉卢塞克

J·H·麦克唐纳德 C·J·里托

[56]参考文献

EP0508792 1992.10.14 A61K31/55

EP410389 1991.1.30 C07D498/22

WO9407895 1994.4.14 全文

审查员 田 欣

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘元金 王景朝

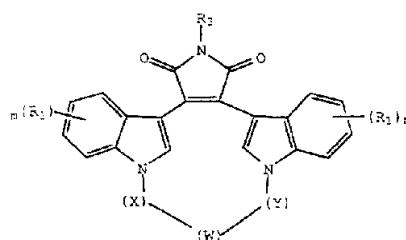
权利要求书 5 页 说明书 129 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 蛋白激酶 C 抑制剂

[57]摘要

本发明提供了下式的新的双吲哚马来酰亚胺大环衍生物。本发明还提供了其制备方法、药物制剂及其用于抑制哺乳动物蛋白激酶 C 的方法。

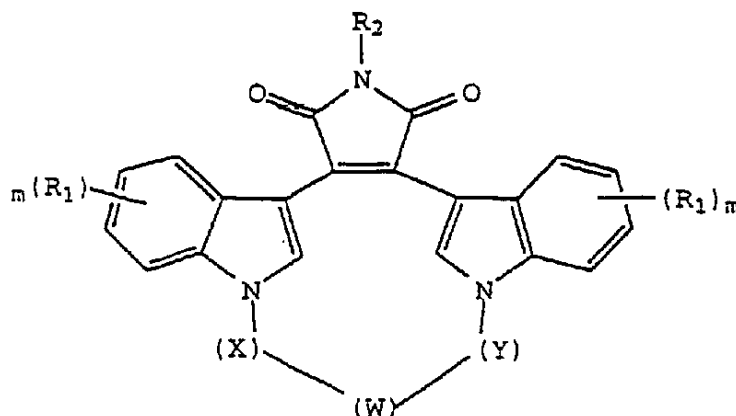
其中各基团如说明书中所定义。



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

权利要求书

1. 下式化合物、其药学上可接受的盐或溶剂化物：



其中：

W 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 C_2-C_6 亚烷基、取代的亚烷基、 C_2-C_6 亚链烯基、 $-芳基-$ 、 $-芳基(CH_2)_mO-$ 、 $-杂环-$ 、 $-杂环-(CH_2)_mO-$ 、 $-稠双环-$ 、 $-稠双环-(CH_2)_mO-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NOR_3-$ 、 $-CONH-$ 或 $-NHCO-$ ，其中的杂环是取代或未取代的饱和或不饱和的 5 或 6 员环，所述环具有 1-4 个相同或不同的选自氧和氮的杂原子，而芳基是苯基、萘基、取代的苯基或取代的萘基；

X 和 Y 独立地是 C_1-C_4 亚烷基、取代的亚烷基，或 X、Y 和 W 结合在一起形成 $-(CH_2)_n-AA-$ ；

R_1 独立地是氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代烷基、硝基、 NR_4R_5 或 $-NHCO(C_1-C_4$ 烷基)；

R_2 是氢、 $-CH_3CO-$ 、 NH_2 或羟基；

R_3 是氢、 $(CH_2)_m$ 芳基、 C_1-C_4 烷基、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-(C=NH)NH_2$ 、 $-SO(C_1-C_4$ 烷基)、

$-\text{SO}_2(\text{NR}_4\text{R}_5)$ 或 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ，其中芳基如上所定义；

R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_4 烷基、苯基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环；

AA 是氨基酸残基；

m 独立地是 0、1、2 或 3；

n 独立地是 1、2、3、4 或 5。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中：

W 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 C_2-C_6 亚烷基、取代的亚烷基、 C_2-C_6 亚链烯基、芳基、-杂环-、稠双环、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NOR}_3-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{NHCO}-$ ，其中的芳基如权利要求 1 中所定义；

X 和 Y 独立地是 C_1-C_4 亚烷基、取代的亚烷基，或 X、Y 和 W 结合在一起形成 $-(\text{CH}_2)_n-\text{AA}-$ ；

R_1 独立地是氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代烷基、硝基、 $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})_2$ 或 $-\text{NHCO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ；

R_2 是氢、 $-\text{CH}_3\text{CO}-$ 、 NH_2 或羟基；

R_3 是氢、 $(\text{CH}_2)_m$ 芳基、 C_1-C_4 烷基、 $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONR}_4\text{R}_5$ 、 $-(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{NR}_4\text{R}_5)$ 或 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ 烷基})$ ，其中芳基如上所定义；

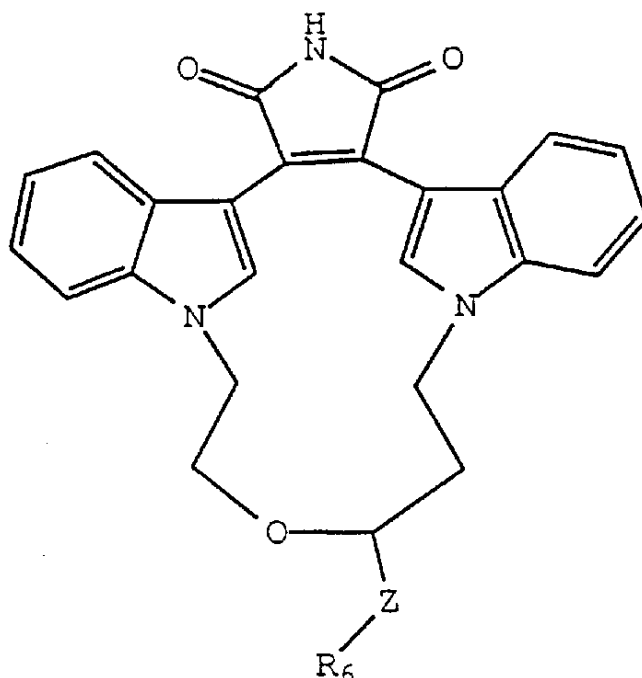
R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_4 烷基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环；

AA 是氨基酸残基；

m 独立地是 0、1、2 或 3；

n 独立地是 1、2、3、4 或 5。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 它是下式化合物:



其中:

Z 是 $-(CH_2)_p-$ 或 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_6 是羟基、 $-SH$ 、 C_1-C_4 烷基、 $(CH_2)_m$ 芳基、 $-NH$ (芳基)、 $-NHSO_2$ (C_1-C_4 烷基)、 $-NHSO_2$ ($(CH_2)_m$ 芳基) 或 $-NR_4R_5$, 其中的芳基如权利要求 1 中所定义;

R_4 是氢或 C_1-C_4 烷基;

R_5 是氢、 C_1-C_4 烷基、苄基, 或同 R_4 及与它们键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环;

p 独立地是 0、1 或 2;

m 独立地是 0、1、2 或 3。

4. 根据权利要求 3 的化合物, 它是选自下列化合物的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

(R) - 3,4- [(N,N'-1,1'-((2'' - 乙氧基) - 3''') (O) - 4''') - (N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 咪唑基)] - 1(H) -

吡咯-2,5-二酮, (S)-3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-乙氧基)-3'''-(O)-4'''-(N,N-二甲基氨基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮, 它们的混合物。

5. 根据权利要求3的化合物, 它是选自下列化合物的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

(S)-3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-乙氧基)-3'''-(O)-4'''-(N-吡咯烷)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮, (R)-3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-乙氧基)-3'''-(O)-4'''-(N-吡咯烷)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮, 它们的混合物。

6. 根据权利要求3的化合物, 它是选自下列化合物的化合物、或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

(S)-3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-乙氧基)-3'''-(O)-4'''-(N-苯磺酰氨基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮, (R)-3,4-[(N,N'-1,1'-((2''-乙氧基)-3'''-(O)-4'''-(N-苯磺酰氨基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮, 它们的混合物。

7. 药物制剂, 包括权利要求1至6中任一项所要求的化合物作为活性成分以及一种或多种药学上可接受的用于药物制剂的赋形剂、载体或稀释剂。

8. 一种制备权利要求3至6中任一项所要求的化合物的方法, 包括:

(a) 使下式化合物去保护:

说明书

蛋白激酶C抑制剂

蛋白激酶C (PKC) 是由起丝氨酸/苏氨酸激酶作用的一族紧密相关的酶组成的。蛋白激酶C在细胞-细胞信号发出、基因表达以及在控制细胞分化和生长中起着重要的作用。目前, 一般有至少十种已知的PKC 同功酶在其组织分布、酶特异性和调节方面存在差异。

Nishizuka Y. Annu. Rev. Biochem. 58: 31-44(1989); Nishizuka Y. Science 258: 607-614 (1992)。

蛋白激酶C同功酶是链长为592至737个氨基酸的单多肽链。此同功酶含有通过结合肽连接的调节区域和催化区域。调节和催化区域可以再分成恒定与可变区。蛋白激酶C的催化区域非常类似于在其他蛋白激酶中存在的催化区域, 而调节区域是PKC 同功酶所特有的。PKC 同功酶表现出在同族中氨基酸水平下的40-80%的同源性。然而, 在不同种之间的单一同功酶的同源性一般大于97%。

蛋白激酶C是可通过多种因素变构调节的膜结合酶。所述因素包括膜磷脂、钙和某些膜脂类, 如应答磷脂酶活性所释放的二酰基甘油。Bell, R. M. 和Burns, D. J., J. Biol. Chem. 266: 4661-4664 (1991); Nishizuka, Y. Science 258: 607-614 (1992)。蛋白激酶C同功酶之 α 、 $\beta-1$ 、 $\beta-2$ 和 γ 型需要膜磷脂、钙和二酰基甘油/巴豆油酯用于其完全激活作用。 δ 、 ϵ 、 η 和 θ 型PKC 在其激活作用方式上是与钙无关的。 ζ 和 λ 型PKC 与钙和二酰基甘油均无关,

据信它们只需要膜磷脂用于其激活作用。

在一特定病症中可能只涉及一种或两种蛋白激酶C同工酶。例如，见于糖尿病的升高的血糖浓度会导致血管组织中 β -2同工酶的同工酶特异性升高。Inoguchi等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 11059-11065 (1992)。在人血小板中与糖尿病相连的 β 同工酶的升高已经与其对激动剂的改变的应答相关联。Bastyr III, E. J. 和Lu, J. Diabetes 42: (Suppl. 1) 97A (1993)。现已表明人的维生素D受体被 β 蛋白激酶C选择性磷酸化。这种磷酸化已经同受体功能的改变相联系。Hsieh 等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 9315-9319 (1991)；Hsieh等人，J. Biol. Chem. 268: 15118-15126 (1993)。此外，最近的工作已表明 β -2同工酶引起红白血病细胞增殖，而 α 同工酶参与在这些相同细胞中的巨核细胞分化。Murray等人，J. Biol. Chem. 268: 15847-15853 (1993)。

蛋白激酶C同工酶的普遍存在的性质及其在生理学中的重要作用提供了制备高度选择性的PKC抑制剂的动机。倘若证实了某些同工酶与病症的联系之证据，便可合理地假定，相对于其他PKC同工酶和其他蛋白激酶，对一种或两种蛋白激酶C同工酶具有选择性的抑制性化合物是优良的治疗剂。这种化合物由于其特异性而应当表现出较大的功效和较低的毒性。

微生物吡咯并咪唑staurosporine 是一种与酶的催化区域互相作用的蛋白激酶C的有效抑制剂。Tamaoki 等人，Biochem. Biophys. Res. Commun. 135: 397-402 (1986)；Gross 等人，Biochem. Pharmacol. 40: 343-350 (1990)。然而，该分子和紧密相关的化合物比起对其他蛋白激酶来，它们缺乏对蛋白激酶C的特异性，因而

使其治疗用途受到限制。Ruegg, U. T. 和 Burgess, G. M. Trends Pharmacol. Sci. 10: 218-220 (1989)。这种选择性的缺乏导致这类分子的不可接受的毒性。

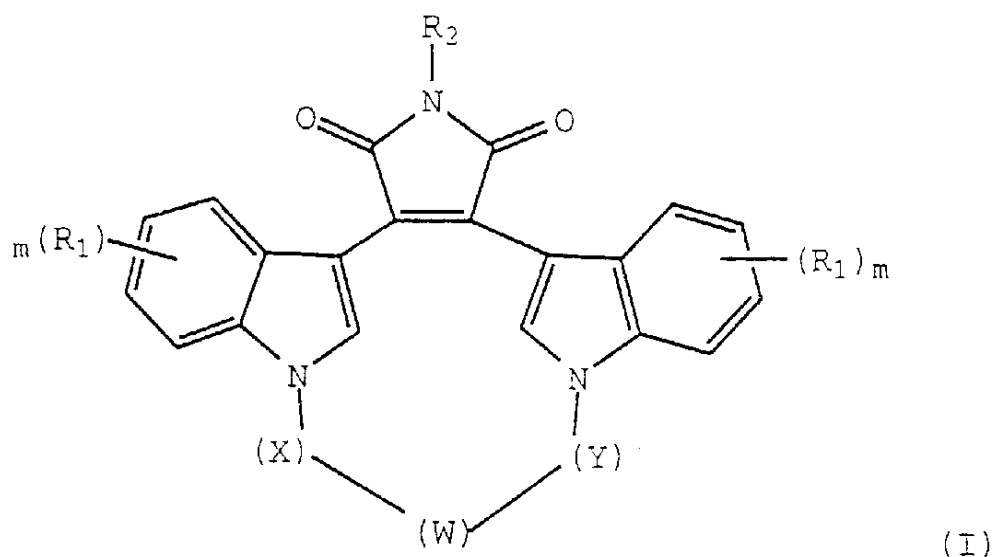
与 staurosporine 有关的另一类化合物双吡啶马来酰亚胺已经成为最近工作的焦点。Davis 等人, FEBS Lett. 259: 61-63 (1989); Twoomy 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 171: 1087-1092 (1990); Toullec 等人, J. Biol. Chem. 266: 15771-15781 (1991); Davis 等人, J. Med. Chem. 35: 994-1001 (1992); Bit 等人, J. Med. Chem. 36: 21-29 (1993)。比起对其他蛋白激酶来, 某些这类化合物已表现出对蛋白激酶 C 的选择性。

尽管已经发现了对蛋白激酶 C 表现出特异性的化合物, 但关于同功酶选择性却知之甚少。例如, 对 staurosporine 的同功酶选择性的分析表明, 同功酶选择性很小, 只是相对于其他同功酶对 α 同功酶有较差的抑制作用, McGlynn 等人, J. Cell. Biochem. 49: 239-250 (1992); Ward, N. E. 和 O'Brian, C. A., Molec. Pharmacol. 41: 387-392 (1992)。对 PKC-选择性化合物 3-[1-(3-二甲氨基丙基)吡啶-3-基]-4-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡咯-2, 5-二酮的研究表明了对钙相关同功酶的很小的选择性。Toullec 等人, J. Biol. Chem. 266: 15771-15781 (1991)。对该化合物的继后研究未观察到 α 同功酶较 $\beta-1$ 和 $\beta-2$ 同功酶的差异或可能很小的选择性。Martiny Baron 等人, J. Biol. Chem. 268: 9194-9197 (1993); Wilkinson 等人, Biochem. J. 294: 335-337 (1993)。因此, 尽管经过多年研究并发现了抑制蛋白激酶 C (与其他蛋白激酶相比) 的几类化合物, 但仍需要治疗有效的同功酶选择性

抑制剂。

本发明提供了新的有效的蛋白激酶C抑制剂。本发明化合物对蛋白激酶C比其他激酶具有选择性，并且特别令人惊奇的是它们具有极高的同功酶选择性。作为选择性抑制剂，本发明化合物可用于治疗与糖尿病及其并发症有关的疾病、局部缺血、炎症、中枢神经系统疾病、心血管疾病、皮肤病和癌症。

本发明提供了式 I 化合物：



其中：

W 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 C_2-C_6 亚烷基、取代的亚烷基、 C_2-C_6 亚链烯基、 $-芳基-$ 、 $-芳基(CH_2)_m-$ 、 $-杂环-$ 、 $-杂环-(CH_2)_m-$ 、 $-稠双环-$ 、 $-稠双环-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NOR_3-$ 、 $-CONH-$ 或 $-NHCO-$ ；

X 和 Y 独立地是 C_1-C_4 亚烷基、取代的亚烷基，或 X、Y 和 W 结合在一起形成 $-(CH_2)_n-AA-$ ；

R_1 独立地是氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、羟基、 C_1-C_4 烷

氨基、卤代烷基、硝基、 $\text{NR}_4 \text{R}_5$ 、或 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ ；

R_2 是氢、 $\text{CH}_3 \text{CO}-$ 、 NH_2 、或羟基；

R_3 是氢、 $(\text{CH}_2)_m$ 芳基、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、 $-\text{COO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{CONR}_4 \text{R}_5$ 、 $-(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{NR}_4 \text{R}_5)$ 、或 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ ；

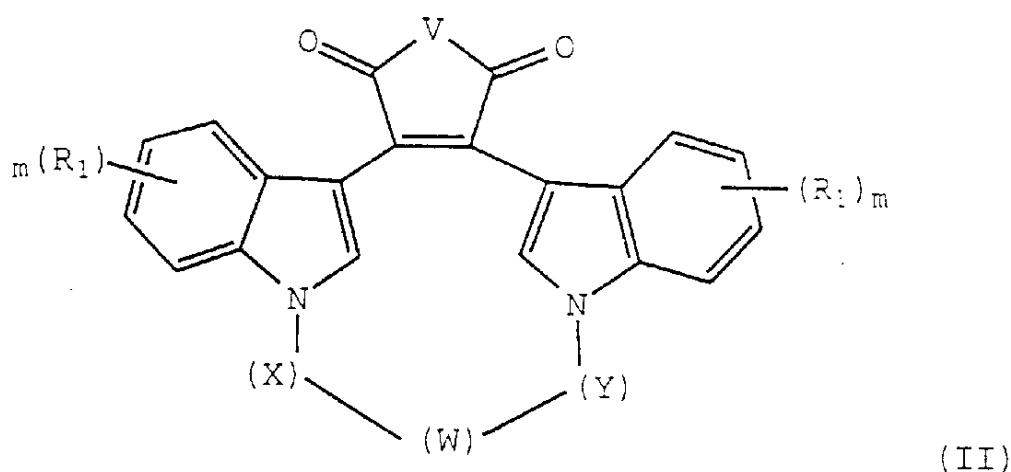
R_4 和 R_5 独立地是氢、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、苯基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环；

AA 是氨基酸残基；

m 独立地是 0、1、2 或 3；

n 独立地是 1、2、3、4 或 5。

此外还提供了上述化合物的新中间体。这些中间体是式 II 化合物。



其中：

V 是 $-\text{O}-$ 或 $\text{N}-\text{CH}_3$ ；

W 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 亚烷基、取代的亚烷基、 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ 亚链烯基、 $-\text{芳基}-$ 、 $-\text{芳基}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-\text{杂环}-$ 、 $-\text{杂环}-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、 $-\text{稠双环}-$ 、

—稠双环—(CH₂)_mO—、—NR₃—、—NOR₃—、—CONH—或—NHCO—；

X和Y独立地是C₁—C₄亚烷基、取代的亚烷基，或X、Y和W结合在一起形成—(CH₂)_n—AA—；

R₁独立地是氢、卤素、C₁—C₄烷基、羟基、C₁—C₄烷氧基、卤代烷基、硝基、NR₄R₅、或—NHCO(C₁—C₄烷基)；

R₃是氢、(CH₂)_m芳基、C₁—C₄烷基、—COO(C₁—C₄烷基)、—CONR₄R₅、—(C=NH)NH₂、—SO(C₁—C₄烷基)、—SO₂(NR₄R₅)、或—SO₂(C₁—C₄烷基)；

R₄和R₅分别是氢、C₁—C₄烷基、苯基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的5或6元环；

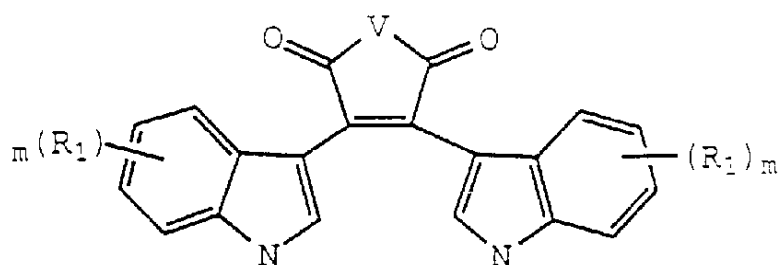
AA是氨基酸残基；

m独立地是0、1、2或3；

n独立地是1、2、3、4或5。

本发明的另一方面是制备式II化合物的方法，包括：

将浓度为约1.5摩尔至约0.001摩尔的下式化合物：



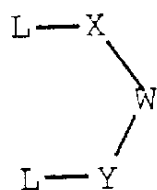
其中：

V是O或N—CH₃；

R₁独立地是氢、卤素、C₁—C₄烷基、羟基、C₁—C₄烷氧基、卤代烷基、硝基、NR₄R₅、或—NHCO(C₁—C₄烷基)；

m 独立地是 0、1、2 或 3；

和浓度为约 1.5 摩尔至约 0.001 摩尔的下式烷基化剂的混合物，以约 0.1ml/小时至约 2.0ml/小时的速度在极性非质子传递溶剂中，与约 0.5 至约 10 当量的 Cs_2CO_3 混合。



其中：

L 是离去基团；

W 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 C_2-C_6 亚烷基、取代的亚烷基、 C_2-C_6 亚链烯基、 $-\text{芳基}-$ 、 $-\text{芳基}(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{杂环}-$ 、 $-\text{杂环}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{稠双环}-$ 、 $-\text{稠双环}-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-\text{NR}_3-$ 、 $-\text{NOR}_3-$ 、 $-\text{CONH}-$ 或 $-\text{NHCO}-$ ；

X 和 Y 独立地是 C_1-C_4 亚烷基或取代的亚烷基；

R_3 是氢、 $(\text{CH}_2)_m$ 芳基、 C_1-C_4 烷基、 $-\text{COO}(\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{CONR}_4$ 、 R_5 、 $-(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}(\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{SO}_2(\text{NR}_4\text{R}_5)$ 、或 $-\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)；

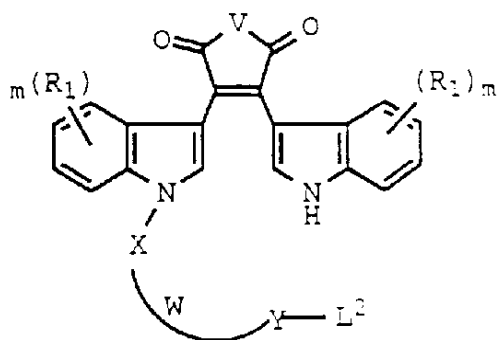
R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_4 烷基、苯基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环；

m 独立地是 0、1、2 或 3。

制备式 II 化合物的另一种方法包括：

将浓度为约 3 摩尔至约 0.001 摩尔的下式化合物与约 0.5 至约 10 当量的 Cs_2CO_3 ，以约 0.1ml/小时至约 2.0ml/小时的速度在极性非质

子传递溶剂中混合，



其中：

L^2 独立地是离去基团；

V 是 $-O-$ 或 $N-CH_3$ ；

W 是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、 C_2-C_6 亚烷基、取代的亚烷基、 C_2-C_6 亚链烯基、 $-芳基-$ 、 $-芳基(CH_2)_m-$ 、 $-杂环-$ 、 $-杂环-(CH_2)_m-$ 、 $-稠双环-$ 、 $-稠双环-(CH_2)_m-$ 、 $-NR_3-$ 、 $-NOR_3-$ 、 $-CONH-$ 或 $-NHCO-$ ；

X 和 Y 独立地是 C_1-C_4 亚烷基或取代的亚烷基，

R_1 独立地是氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、羟基、 C_1-C_4 烷氧基、卤代烷基、硝基、 NR_4R_5 、或 $-NHCO(C_1-C_4$ 烷基)；

R_3 是氢、 $(CH_2)_m$ 芳基、 C_1-C_4 烷基、 $-COO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CONR_4R_5$ 、 $-(C=NH)NH_2$ 、 $-SO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-SO_2(NR_4R_5)$ 、或 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；

R_4 和 R_5 独立地是氢、 C_1-C_4 烷基、苯基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环；

m 独立地是 0、1、2 或 3。

本发明的另一方面是抑制蛋白激酶 C 的方法，包括对需要这种治

疗的哺乳动物施用药学上有效量的式 I 化合物。此外还包括选择性抑制 $\beta - 1$ 和 $\beta - 2$ 蛋白激酶 C 同功酶的方法，包括对需要这种治疗的哺乳动物施用药学上有效量的式 I 化合物。

本发明还提供了治疗蛋白激酶 C 在病理学中已显示出作用的疾病的方法，如局部缺血、炎症、中枢神经系统疾病、心血管疾病、皮肤病和癌症，该方法包括对需要这种治疗的哺乳动物施用药学上有效量的式 I 化合物。

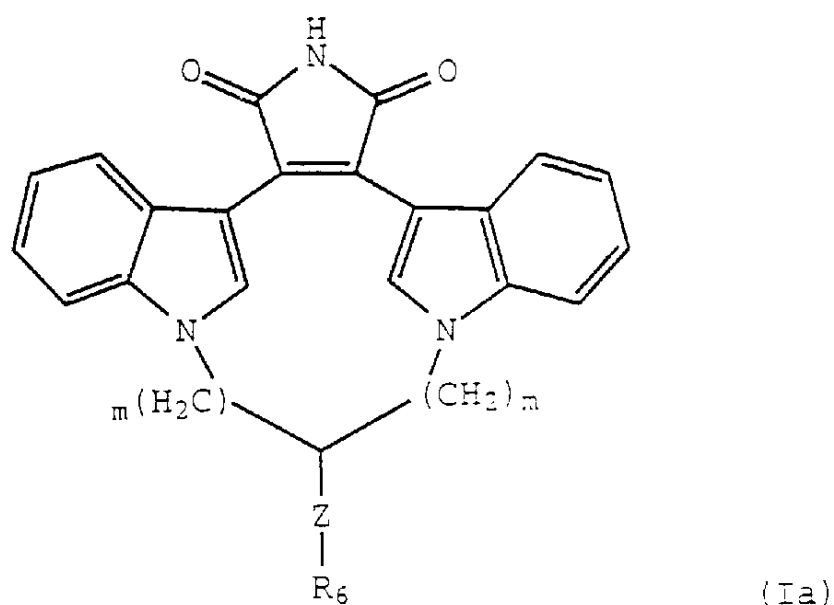
本发明可特别用于治疗糖尿病并发症，因此，本发明进一步提供了治疗糖尿病的方法，包括对需要这种治疗的哺乳动物施用药学上有效量的式 I 化合物。

本发明的最后一方面是药物制剂，包括式 I 化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

正如上述，本发明提供了选择性抑制蛋白激酶 C 的式 I 化合物。本发明的优选化合物是式 I 中基团 $-X-W-Y-$ 含有 4 至 8 个原子，可被取代或未取代的式 I 化合物。最优选基团 $-X-W-Y-$ 含有 6 个原子。

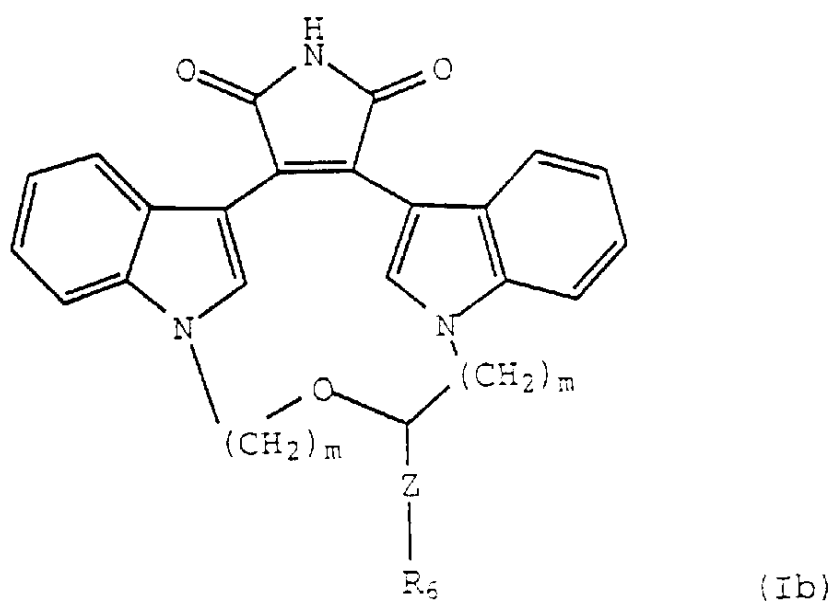
本发明的其他优选化合物是，式 I 中 R_1 和 R_2 是氢；W 是取代的亚烷基、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$ 或 $-NR_3-$ 的化合物。

特别优选的化合物是式 I a 化合物：



其中 Z 是 $-(CH_2)_p-$ 或 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$ ； R_6 是羟基、 $-SH$ 、 C_1-C_4 烷基、 $(CH_2)_m$ 芳基、 $-NH$ (芳基)、或 $-NR_4R_5$ ； R_4 是氢或 C_1-C_4 烷基； R_5 是氢、 C_1-C_4 烷基，或苄基； p 是 0、1 或 2； m 独立地是 2 或 3。最优选的式 Ia 化合物是其中 Z 为 CH_2 ； R_6 为 $-NH_2$ 或 $-N(CH_3)_2$ 的化合物。

其他优选的化合物是其中 W 是 $-O-$ ，Y 是取代的亚烷基，X 是亚烷基的化合物。这些化合物用式 Ib 表示：



其中 Z 是 $-(CH_2)_p-$ ； R_6 是 NR_4R_5 ； R_4 和 R_5 分别是 H 或 C_1-C_4 烷基； p 是 0、1 或 2； m 独立地是 2 或 3。最优选的式 I b 化合物是其中 p 为 1； R_4 和 R_5 为甲基的化合物。

术语“卤素”代表氟、氯、溴或碘。

术语“ C_1-C_4 烷基”代表具有 1 至 4 个碳原子的环状、直链或支链烷基，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，等等。卤代烷基是被一个或多个卤原子、优选 1 至 3 个卤原子取代的这类烷基。卤代烷基的一个实例是三氟甲基。 C_1-C_4 烷氧基是由一个 $-O-$ 键共价键连的 C_1-C_4 烷基。

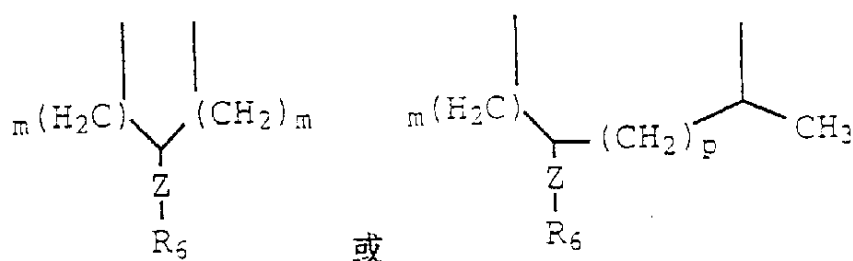
术语“ C_1-C_4 亚烷基”代表式 $-(CH_2)_r-$ 中 r 是 1 至 4 的含有 1 至 4 个碳的直链亚烷基。 C_1-C_4 亚烷基的实例包括亚甲基、亚乙基、1,3-亚丙基、甲基亚乙基、1,4-亚丁基，等等。类似地，

“ C_2-C_6 亚烷基”代表 2 至 6 个碳的直链亚烷基。优选地， C_2-C_6 亚烷基是 2 至 4 个碳的亚烷基。

术语“ $C_2 - C_6$ 亚链烯基”代表含有 1 个或多个双键、优选 1 个或多个双键的 2 至 6 个碳的直链或支链烃基。 $C_2 - C_6$ 亚链烯基的实例包括亚乙烯基、亚丙烯基、1, 3-亚丁二烯基和 1,3,5-亚己三烯基。

术语“芳基”代表取代或未取代的苯基或萘基。芳基可以被一个或两个分别选自下面基团的基团任意取代：羟基、羧基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 $C_1 - C_4$ 烷基、卤代烷基、硝基、 $-NR_4 R_5$ 、 $-NHCO$ ($C_1 - C_4$ 烷基)、 $-NHCO$ -苄基、 $-NHCO$ -苯基、 SH 、 $S(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-OCO(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-SO_2(NR_4 R_5)$ 、 $-SO_2(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-SO_2$ -苯基或卤素。术语“(CH₂)_m 芳基”优选为苄基或苯基。

术语“取代的亚烷基”代表下式基团：



其中 Z 是 $-(CH_2)_p-$ 或 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$ ； R_6 是 $C_1 - C_4$ 烷基、 $C_1 - C_4$ 烷氧基、 $(CH_2)_m$ 芳基、 $(CH_2)_m$ 芳氧基、羟基、羧基、 $-COO(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-COO((CH_2)_m$ 芳基)、 $-CO(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-NR_4 R_5$ 、 $-N(R_4 R_5)(OR_5)$ 、 $-NH(CH_2)_m$ 芳基、 $-NH(CH_2)_m$ 吡啶基、 $-CONH((CH_2)_m$ 芳基)、 $-CONH(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-NHCO(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-NHCO(CH_2)_m$ 芳基、 $-OCONH(C_1 - C_4$ 烷基)、 $-OCONH(CH_2)_m$ 芳基。

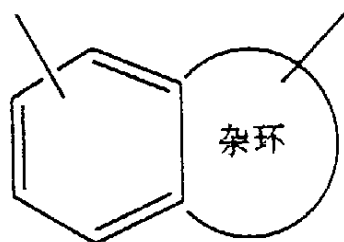
基、 $-\text{NHCOO}-$ 烷基、 $-\text{NHCOO}-$ 苄基、 $-\text{NHSO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{NHSO}_2$ (CH_2) $_m$ 芳基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{S}$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{S}-$ 芳基、 $-\text{SO}_2$ ($\text{NR}_4 \text{R}_5$)、 $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{SO}$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、糖基、或杂环基； R_4 和 R_5 分别是氢、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、苯基、苄基，或同与其键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环； p 独立地是 0、1 或 2； m 独立地是 0、1、2 或 3。优选 Z 是 $-\text{CH}_2-$ ； R_6 是 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、芳基或 $-\text{NR}_4 \text{R}_5$ 。

术语“杂环”代表稳定的取代或未取代的饱和或不饱和的 5 或 6 元环，所述环具有 1 至 4 个相同或不同的选自硫、氧和氮的杂原子；当杂环含有两个相邻碳原子时，此相邻碳原子可构成式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基；条件是 (1) 当杂环为 5 元环时，杂原子包括不多于两个硫或两个氧原子，但不是两者；(2) 当杂环为 6 元环且是芳香环时，不存在硫和氧。只要得到稳定结构，杂环可以在任何碳或氮上被连接。杂环可以被一个或两个分别选自下面基团的基团取代： $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基、羟基、乙酰基、羧基、卤代烷基、硝基、 $-\text{NR}_4 \text{R}_5$ 、 $-\text{NHCO}$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{NHCO}-$ 苄基、 $-\text{NHCO}-$ 苯基、 SH 、 S ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{OCO}$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{SO}_2$ ($\text{NR}_4 \text{R}_5$)、 $-\text{SO}_2$ ($\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{SO}_2 -$ 苯基、或卤素。杂环的实例包括吡唑、吡唑啉、咪唑、乙酰基咪唑、异噁唑、三唑、四唑、噁唑、1,3-二氧杂环戊二烯酮、噻唑、噁二唑、噻二唑、吡啶、联吡啶、嘧啶、piperizine、吗啉、吡嗪、吡咯烷、哌啶、哌嗪、噁唑烷酮、咪唑烷酮和氨基吡啶。

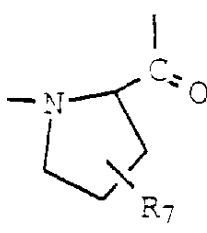
术语“糖基”代表 5 或 6 碳糖，优选阿洛糖基、阿卓糖基、葡萄糖基、甘露糖基、古洛糖基、艾杜糖基、半乳糖基、塔罗糖基、阿拉

伯糖基、木糖基、来苏糖基、鼠李糖基、核糖基、脱氧呋喃糖基、脱氧吡喃糖基和脱氧核糖基。葡萄糖可以是叠氮取代的，O-乙酰化的，O-甲基化的，氨基、一和二烷基氨基取代的，或酰氨基取代的。

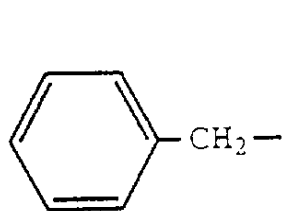
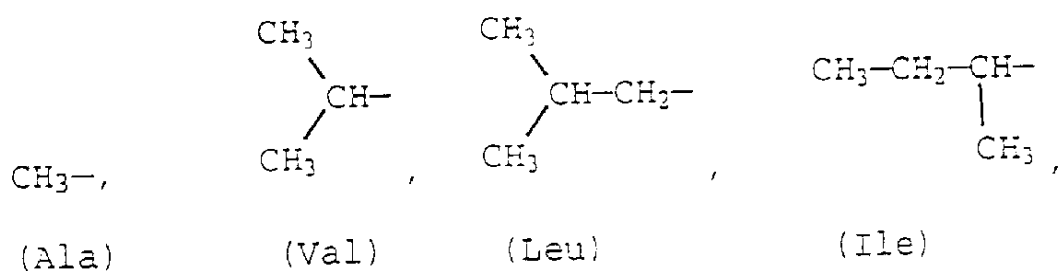
术语“稠双环”代表下式的稳定的稠双环体系：



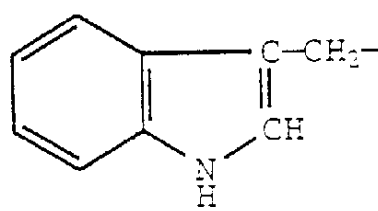
其中“杂环”代表取代或未取代的饱和或不饱和 5 或 6 元环，所述环具有 1 至 3 个相同或不同的选自硫、氧和氮的杂原子；当“杂环”含有两个相邻碳原子时，此相邻碳原子可以构成式 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基；条件是（1）当“杂环”为 5 元环时，杂原子包括不多于两个硫或两个氧原子，但不是两者；（2）当“杂环”为 6 元环且是芳香环时，不存在硫和氧。只要得到稳定结构，稠双环可以在任何碳或氮上被连接。稠双环可以被一个或两个分别选自下面基团的基团取代： $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_4$ 烷氧基、羟基、羧基、卤素烷基、硝基、 $-\text{NR}_4 \text{R}_5$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{NHCO}-$ 苄基、 $-\text{NHCO}-$ 苯基、 SH 、 $\text{S}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{OCO}(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{NR}_4 \text{R}_5)$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1 - \text{C}_4 \text{ 烷基})$ 、 $-\text{SO}_2-$ 苯基、或卤素。稠双环的实例包括吲哚、咪唑并(1,2-a)吡啶、苯并三唑、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑、苯并噁噻唑、喹啉、异喹啉、2,3-二氮杂萘、喹唑啉、喹唑啉酮、喹喔啉和氨基异喹啉。

术语“氨基酸残基”是指式 —N—CH(R)—C(=O)— 或 

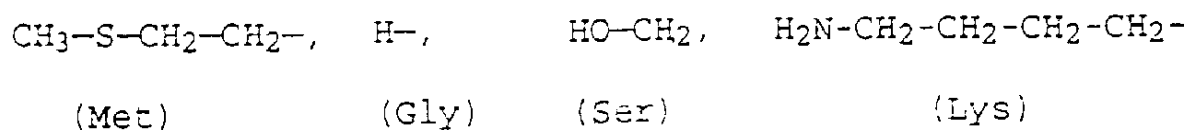
基团，其中 R 代表氨基酸的可变侧链，R₇ 是氢或羟基。氨基酸的可变侧链代表键连到 α-碳原子上的原子或基团，所述 α-碳原子同时具有键连到其上的羧基和氨基。例如，天然存在的氨基酸的可变部分是下列各式：

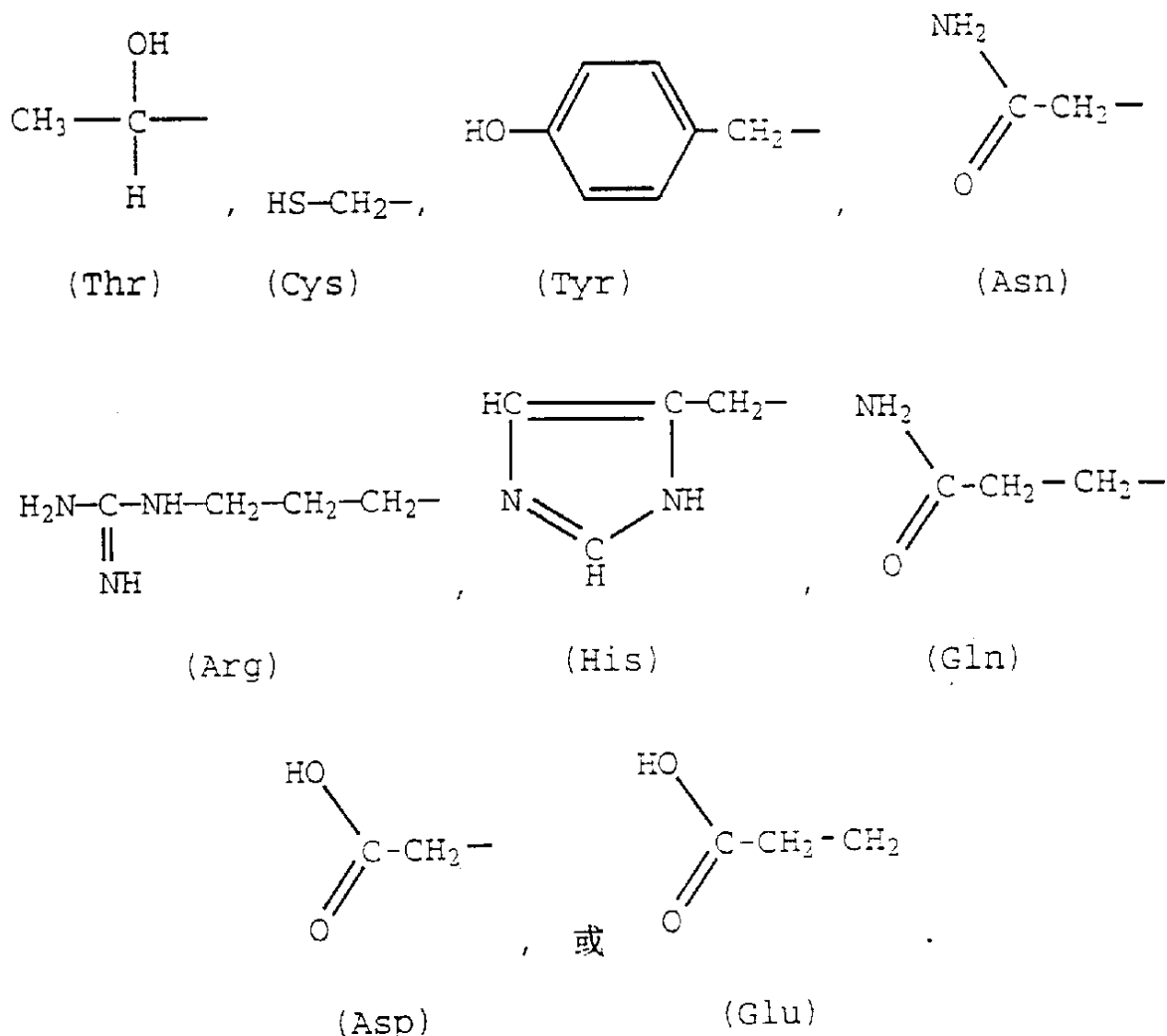


(Phe)



(Trp)





除了天然存在的氨基酸，术语氨基酸残基包括位置异构体及变体。氨基酸残基所代表的位置异构体和变体的实例包括：2-氨基己二酸 (Aad)、3-氨基己二酸 (bAad)、β-丙氨酸 (bAla)、2-氨基丁酸 (Abu)、4-氨基丁酸 (4Abu)、6-氨基己酸 (Acp)、2-氨基庚酸 (Ahe)、2-氨基异丁酸 (Aib)、3-氨基异丁酸 (bAib)、2-氨基庚二酸 (Apm)、2,4-二氨基丁酸 (Dbu)、锁链赖氨酸 (Des)、2,2'-二氨基庚二酸 (Dpm)、2,3-二氨基丙酸 (Dpr)、N-乙基甘氨酸 (EtGly)、N-乙基天冬酰胺 (EtAsn)、羟基赖氨酸 (Hyl)、别羟基赖氨酸 (aHyl)、3-羟基脯氨酸 (3Hyp)、

4-羟基脯氨酸(4Hyp)、异锁链赖氨酸(Ide)、别异亮氨酸(alle)、
萘基甘氨酸、N-甲基甘氨酸(MeGly)、N-甲基异亮氨酸(MeIle)、
N-甲基赖氨酸(MeLys)、正缬氨酸(Nva)、正亮氨酸(Nle)、
鸟氨酸(Orn)、苯基甘氨酸、氰基丙氨酸(CA)、 γ -羧基谷氨酸、
O-磷酸丝氨酸、 α -萘基丙氨酸(NA)、 β -萘基丙氨酸(bNA)、
S-半乳糖基半胱氨酸、甘氨酸胺、N-甲酰基蛋氨酸、酪氨酸-O
-硫酸酯、等等。这些氨基酸残基可以是D或L构型。除非另有说明，
所谈及的氨基酸是指L构型。

说明书中使用的术语“离去基团”可被本领域技术人员所理解。
通常，离去基团是为了取代而增强与其相连原子的亲电性的任何基团
或原子。优选的离去基团是三氟甲磺酸酯(triflate)、甲磺酸酯、
甲苯磺酸酯、亚氨酸酯、氯化物、溴化物和碘化物衍生的基团。如果
烷基化剂含有氨基酸残基(即X、W和Y结合形成 $-(CH_2)_n-AA-$)，
与羧基连接的离去基团优选为五氟苯基酯或对硝基苯酯。

说明书中使用的术语“羧基保护基”是指在化合物的其他官能团
上进行反应时常用于封闭或保护羧基的羧酸基的一种酯衍生物。所
用的羧基保护基的种类并非关键，只要衍生的羧酸对后继反应的条件
是稳定的，且在适当的时候可以被除去而不破坏分子的其余部分。

T.W.Greene 和 P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,
John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1991, 第5章中给出了一系列
常用的保护基。又见E.Haslam, Protective Groups in Organic
Chemistry, J.G.W.McOmie, Ed.Plenum Press, New York, N.Y. 1973。
相关术语是“被保护的羧基”，它是指羧基被保护的基团。

说明书中使用的术语“羟基保护基”是指在化合物的其他官能团

上进行反应时常用于封闭或保护羟基的羟基的一种醚或酯衍生物。所用的羟基保护基的种类并非关键，只要衍生的羟基对后继反应的条件是稳定的，且在适当的时候可以被除去而不破坏分子的其余部分。T. W. Greene 和 P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1991 中给出了一系列常用的保护基。优选的羟基保护基是叔丁基二苯基甲硅烷氧基 (TBDPS)、叔丁基二甲基甲硅烷氧基 (TBDMS)、三苯甲基 (三苯甲游基)、甲氧基三苯甲基、或烷基或芳基酯。相关术语是“被保护的羟基”，它是指羟基被保护的基团。

说明书中使用的术语“氨基保护基”是指使化合物上其他官能团发生反应时常用于封闭或保护氨基的氨基取代基。所用的氨基保护基的种类并非关键，只要衍生的氨基对后继反应的条件是稳定的且在适当的时候可以被除去而不破坏分子的其余部分。T. W. Greene 和 P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 7 章中给出了一系列常用的保护基。又见 J. W. Barton, Protective Groups in Organic Chemistry, 第 2 章。优选的氨基保护基是叔丁氧羰基、邻苯二甲酰亚胺、环烷基和苄氧羰基。相关术语“被保护的氨基”定义为用所定义的氨基保护基取代的氨基。

说明书中使用的术语“—NH 保护基”是指使化合物上的其他官能团发生反应时常用于封闭或保护—NH 官能基的亚类氨基保护基。所用的保护基的种类并非关键，只要衍生的氨基对后继反应的条件是稳定的，且在适当的时候可被除去而不破坏分子的其余部分。T. W. Greene 和 P. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第 7 章, 362—385 页中给出了一系列常用的保护基。优选的—NH 保

护基是氨基甲酸酯、酰胺、烷基或芳基磺酰胺。相关术语“被保护的-NH”定义为用所定义的-NH保护基取代的基团。

本文中使用的术语“药学上有效量”代表能够抑制哺乳动物PKC活性的本发明化合物的量。当然，根据本发明施用的化合物的具体剂量视所涉及病案的具体情况而定，包括给药化合物、给药途径、治疗的具体疾病和类似的考虑。化合物可以通过各种途径被给药，包括口服、直肠、经皮、皮下、局部、静脉内、肌肉或经鼻途径。对于所有情况，一般的日剂量含有约0.01mg/kg至约20mg/kg的本发明活性化合物。优选的日剂量为约0.05至约10mg/kg，理想的是约0.1至约5mg/kg。然而对于局部给药，一般剂量为每cm²被感染组织约1至约500μg化合物。优选的化合物施用量为约30至约300μg/cm²，更优选约50至约200μg/cm²，最优选约60至约100μg/cm²。

本文所用的术语“治疗”描述了为防治疾病、病症或失调的目的对病人的管理和护理，并包括本发明化合物的给药以抑制症状或并发症的出现，减轻症状或并发症，或消除疾病、病症和失调。

术语“同功酶选择性”是指比起蛋白激酶C同功酶α、γ、δ、ε、ζ和η来，对蛋白激酶C β-1或β-2同功酶的优先抑制作用。通常，在如PKC测试中所测得的抑制PKC β-1或β-2同功酶所需剂量和对蛋白激酶C α同功酶的相等抑制作用所需剂量中，化合物表现出最小八倍的差异因子（优选十倍差异因子）。化合物在抑制率的范围内表现出这种差异因子，并以在IC₅₀即50%抑制率上的差异为例。这样，同功酶选择性化合物由于其对其他PKC同功酶的极微的抑制作用，使其以大大降低的浓度及较低的毒性抑制蛋白激酶C的β-1和β-2同功酶。

借助于其酸性基团，式 I 化合物包括其药学上可接受的碱加成盐。这些盐包括由无机碱如氢氧化铵、碱金属和碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等等衍生的盐，及其由碱性有机胺如脂族和芳族胺、脂族二胺、羟基烷胺等等衍生的盐。因此用于制备本发明的盐的这类碱包括氢氧化铵、碳酸钾、碳酸氢钠、氢氧化钙、甲胺、二乙胺、乙二胺、环己胺、乙醇胺，等等。

由于碱性基团，式 I 化合物还可以作为药学上可接受的酸加成盐存在。常用于形成这类盐的酸包括无机酸，如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸和磷酸，以及有机酸，如对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、乙酸和相关的无机和有机酸。因此，这类药学上可接受的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、2-丁炔-1,4-二酸盐、3-己炔-2,5-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、苯二甲酸盐、二甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、苯丙酸盐、苯丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、马尿酸盐、 β -羟基丁酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、扁桃酸盐，等等。

除了药学上可接受的盐，本发明中还包括其他盐。它们可在化合物的纯化、其他盐的制备、或在化合物或中间体的鉴定和表征中用作中间体。

式 I 化合物的药学上可接受的盐也可以各种溶剂化物的形式存在，

如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、乙酸乙酯等的溶剂化物。也可以制备这类溶剂化物的混合物。这类溶剂化物的来源可以来自结晶溶剂，它们是在制备或结晶溶剂中固有的或外加到这种溶剂中的。这类溶剂化物在本发明范围之内。

当然可能存在式 I 化合物的各种立体异构形式；例如，W 在取代的亚烷基部分中可含有手性碳原子。化合物一般被制备成为外消旋体，并可以方便地就这样使用，但是如果需要，可以通过常规技术分离或合成单一的对映体。这类外消旋体和单一对映体及其混合物构成了本发明的一部分。

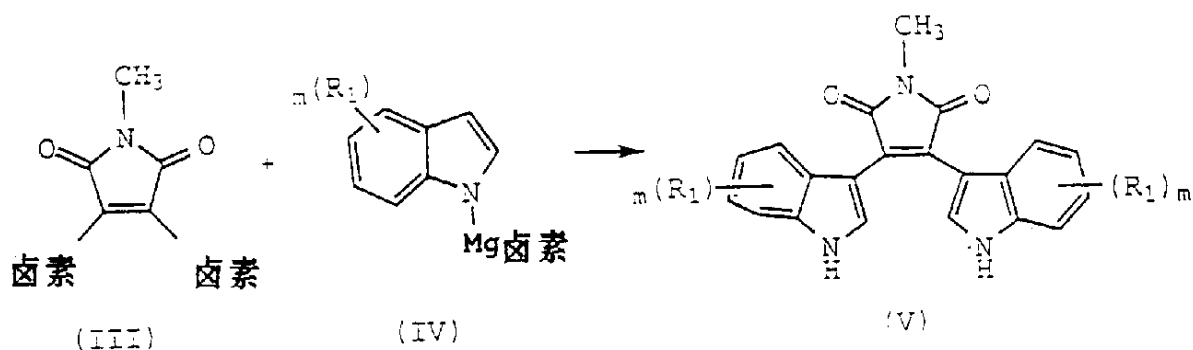
本发明还包括式 I 化合物的药学上可接受的药物前体。药物前体是已被化学修饰并可能在其作用部位呈生物惰性，但是可以通过一种或多种酶或其他体内过程降解或改变为母体生物活性形式的药物。这种药物前体应具有与母体不同的药物动力学曲线，使其比母体更易于通过粘膜上皮吸收，具有更好的成盐或溶解性，和/或改进的系统稳定性（例如，血浆半衰期的延长）。这类化学修饰一般包括下列几种：

- 1) 可以通过酯酶或脂酶断裂的酯或酰胺衍生物；
- 2) 可以被特异性或非特异性蛋白酶识别的肽；或

3) 通过对药物前体形式或修饰的药物前体形式的膜选择在作用部位聚集的衍生物；或上述 1 至 3 的任意组合。例如，在 H. Bundgaard, Design of Prodrugs, (1985) 中描述了适宜的药物前体衍生物的选择和制备的常规方法。

在 Davis 等人的美国专利 5,057,614 中描述了某些双吡啶 - N - 马来酰亚胺衍生物的合成，该文献引为参考。一般地，本发明化合物可以按下列方案制备：

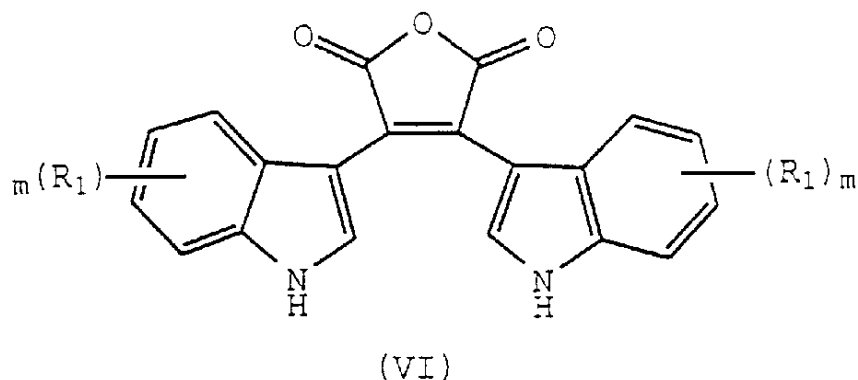
方案 1



R_1 、 m 和卤素与前面的定义相同。卤素优选是氯、溴或碘。化合物III优选是2,3-二氯N-甲基马来酰亚胺。

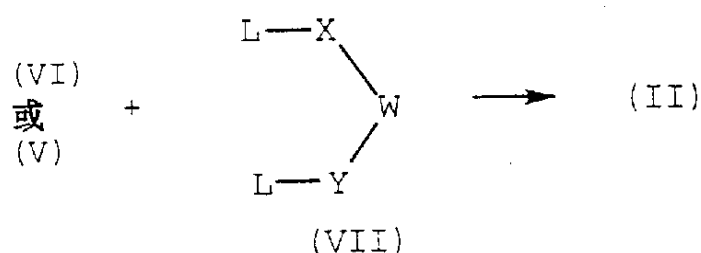
化合物III和吲哚化合物IV之间的反应一般称作格利雅反应。该反应在惰性有机溶剂如甲苯中，在室温至反应混合物的回流温度的温度下进行。最为重要的是，方案1中所示的反应取决于溶剂条件。当在甲苯：THF：乙醚溶剂体系中进行时，反应得到化合物V，其产率大于80%且纯度大于95%。用氯化铵(NH_4Cl)使产物从反应混合物中沉淀出来。通过一般技术可以分离出所得中间体化合物V。

然后用本领域已知的并在Brenner 等人的Tetrahedron 44: 2887-2892 (1988)中所述的方法，通过碱解将双-3,4-(3'-吲哚基)-1N-甲基吡咯-2,5-二酮化合物V转化为相应的式VI的酸酐。优选地，使化合物V与5N KOH在乙醇中在25℃至回流的温度下反应。



式V化合物一般比式VI化合物稳定。因此，优选按照方案2使化合物V反应生成式I化合物。然而，本领域技术人员会认识到也可以按照方案2使式VI化合物反应。

方案 2

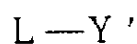


X、Y和W与前面的定义相同。L是良好的离去基团，如氯、溴、碘、甲磺酰基、甲苯磺酰基，等等。L也可以是通过本领域已知方法容易地转化为良好离去基团的羟基或其他前体。例如，可以使羟基与甲磺酰氯反应生成甲磺酸酯离去基团而使羟基很容易地转化为磺酸酯如甲磺酸酯。

方案2所表示的反应是用制备N-取代吡啶的任何已知方法完成的。该反应通常包含大约等摩尔量的两种试剂，不过其他比例特别是烷基化试剂过量的比例是有效可行的。该反应最好在极性非质子传递溶剂中使用碱金属盐或其他本领域已知的烷基化条件来进行。当离去基团是溴或氯时，可以加入催化量的碘化物盐（如碘化钾）以加速反应。反应条件包括下列：在二甲基甲酰胺或四氢呋喃中的六甲基二硅氮化钾，在二甲基甲酰胺中的氢化钠。

优选地，反应是在缓慢反向加入下用碳酸铯在乙腈、二甲基甲酰胺（DMF）或四氢呋喃（THF）中进行的。反应温度优选为约室温至约反应混合物的回流温度。

本领域技术人员会认识到方案 2 中描述的反应可用式 VII a 化合物来进行：

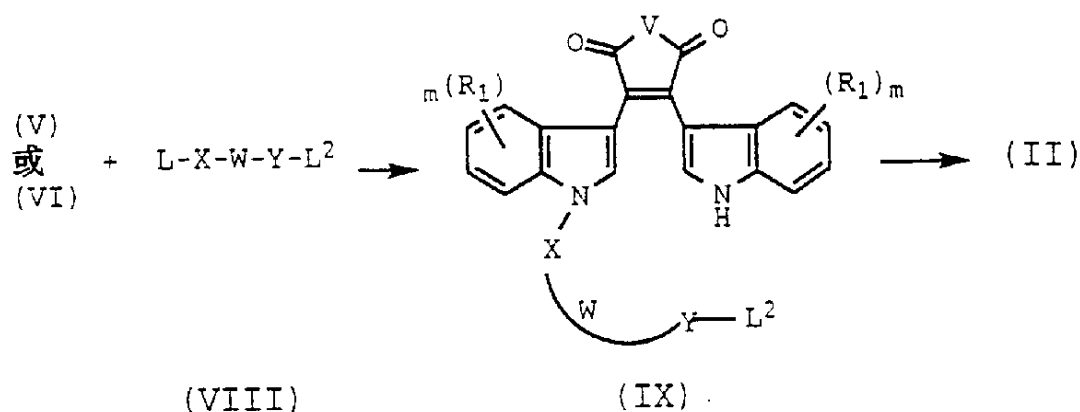


VIIa

X' 和 Y' 是保护的羧基、保护的羟基或保护的胺。在方案 2 的烷基化反应之后，可以将 X' 和 Y' 转化成能够偶合形成 W 的基团。该方法是制备 W 为 -S-、-O- 或 NR₃ 的式 I 化合物的优选方法。X' 和 Y' 之偶合形成各种醚、硫醚或氨基醚衍生物是本领域已知的，并被描述在例如下列文献中：Ito 等人，Chem. Pharm. Bull. 41(6)：1066-1073 (1993)；Kato 等人，J. Chem. Pharm. Bull. 34:486 (1986)；Goodrow 等人，Synthesis 1981: 457；Harpp 等人，J. Am. Chem. Soc. 93: 2437 (1971)；和 Evans 等人，J. Org. Chem. 50: 1830 (1985)。

本领域技术人员还会认识到可以按照方案 3 所述的两步合成法，将式 V 化合物转化为式 II 化合物。

方案 3



R_1 、X、W、Y、V和L与前面的定义相同。 L^2 是保护的羟基或者是可以通过本领域已知的方法容易地转化为良好离去基团的其他基团。化合物V或VI与化合物Ⅲ的偶合是如前面所讨论的烷基化反应。将单烷基化中间体IX去保护并将 L^2 转化为离去基团。例如，如果羟基用叔丁基二甲基甲硅烷基（TBDMS）保护，则用酸性甲醇选择性除去TBDMS。然后将所得游离羟基转化为离去基团，如生成烷基卤，优选烷基碘或烷基溴（在三苯基膦中的 CBr_4 ）或磺酸酯（三乙胺中的甲磺酰氯）。然后在室温至回流的温度下，通过向在极性非质子传递溶剂如乙腈、DMF、THF中的碱（如六甲基二硅氮化钾或氢化钠，但优选 Cs_2CO_3 ）溶液中的缓慢反向加入进行烷基化，形成大环内酯。

方案2和3举例说明了本发明的方法。最出人预料的是，当在向极性非质子传递溶剂中的 Cs_2CO_3 缓慢反向加入下进行烷基化反应时，可以极高的产率制备式II化合物。缓慢反向加入包括将化合物和烷基化剂的混合物（方案2）或化合物（方案3）与碱以约0.1ml/小时至约2.0ml/小时的速度混合。混合物中每种试剂的浓度为约1.5摩尔至约0.001摩尔。当用单烷基化化合物（方案3）进行时，浓度为约3摩尔至约0.001摩尔。缓慢加入使反应器中试剂浓度为约0.01微摩尔至1.5摩尔。本领域技术人员公认，可以较高的添加速度在反应中使用较低的试剂浓度。同样，可以较低的添加速度在反应中使用较高的试剂浓度。优选地，在化合物和烷基化剂为0.37摩尔时以约0.14ml/小时加入化合物。优选加入过量 Cs_2CO_3 ，最优选 Cs_2CO_3 与烷基化剂的比例为4：1。优选的极性非质子传递溶剂是乙腈、二甲基甲酰胺（DMF）、丙酮、二甲亚砜（DMSO）、二噁烷、二甘醇二甲醚、四氢呋喃或试剂可溶于其中的其他极性非质子传递溶剂。反应在约0℃

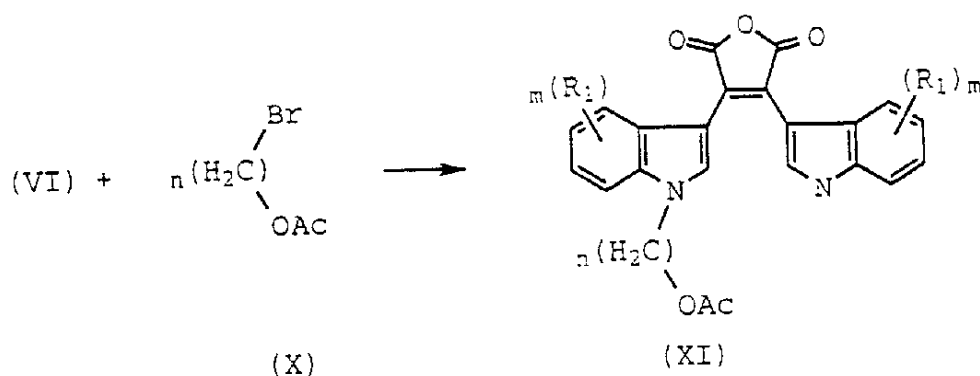
至回流的温度下进行。本领域技术人员公认化合物和烷基化剂的混合物之比例并非关键。然而，优选试剂以彼此0.5至3当量的比例混合。最优选试剂以1:1混合。

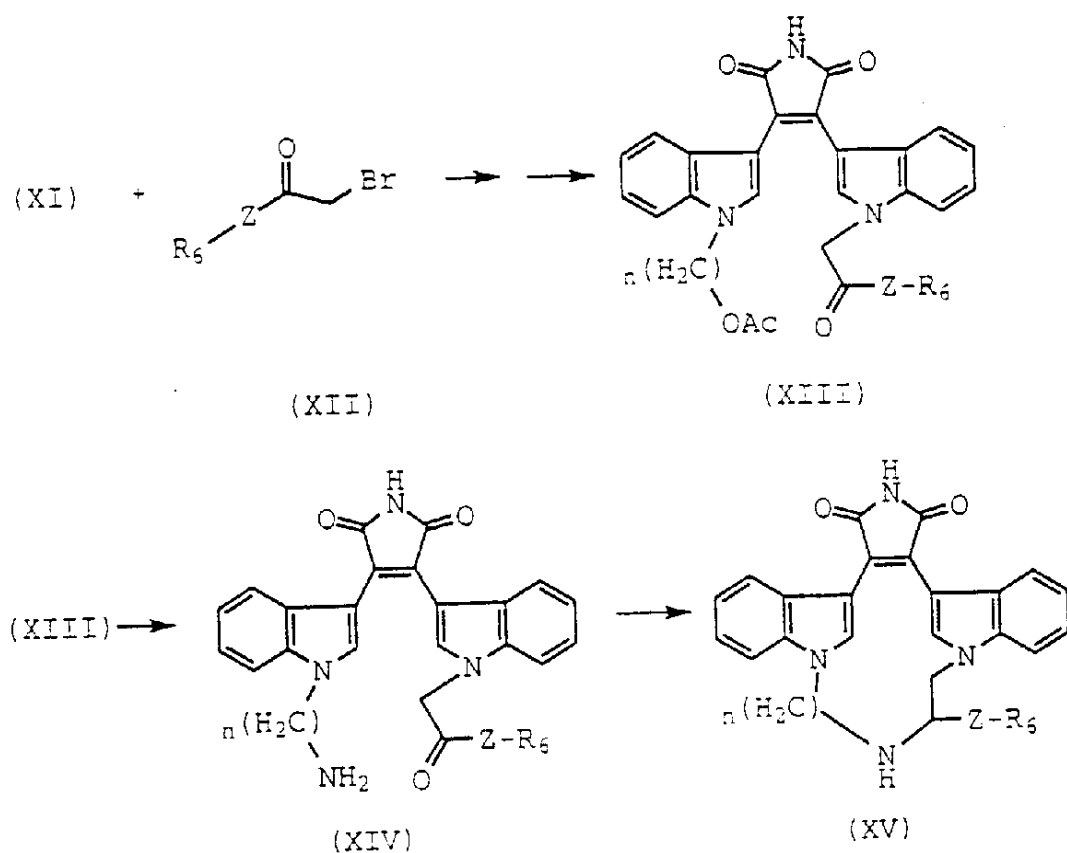
当V是N-CH₃时，通过碱解将化合物II转化为相应的酸酐（V是O）。碱解包括在C₁-C₄醇（优选乙醇）、DMSO/水、二噁烷/水或乙腈/水中，在约25℃至优选约回流的温度下，使化合物与碱（如氢氧化钠或氢氧化钾）反应。反应物的浓度并非关键。

通过氨解将酸酐（V是O）转化为式I的马来酰亚胺。氨解包括在极性非质子传递溶剂（如DMF）中，在室温下使酸酐与过量的六甲基二硅氮烷或铵盐（乙酸铵、溴化铵或氯化铵）和C₁-C₄醇（优选甲醇）反应。优选地，六甲基二硅氮烷或铵盐以大于约5:1当量酸酐的比例反应。

制备式I化合物的另一方法示于方案4中。该方法特别适用于W为-NH，X或Y为取代的亚烷基的情形。

方案4





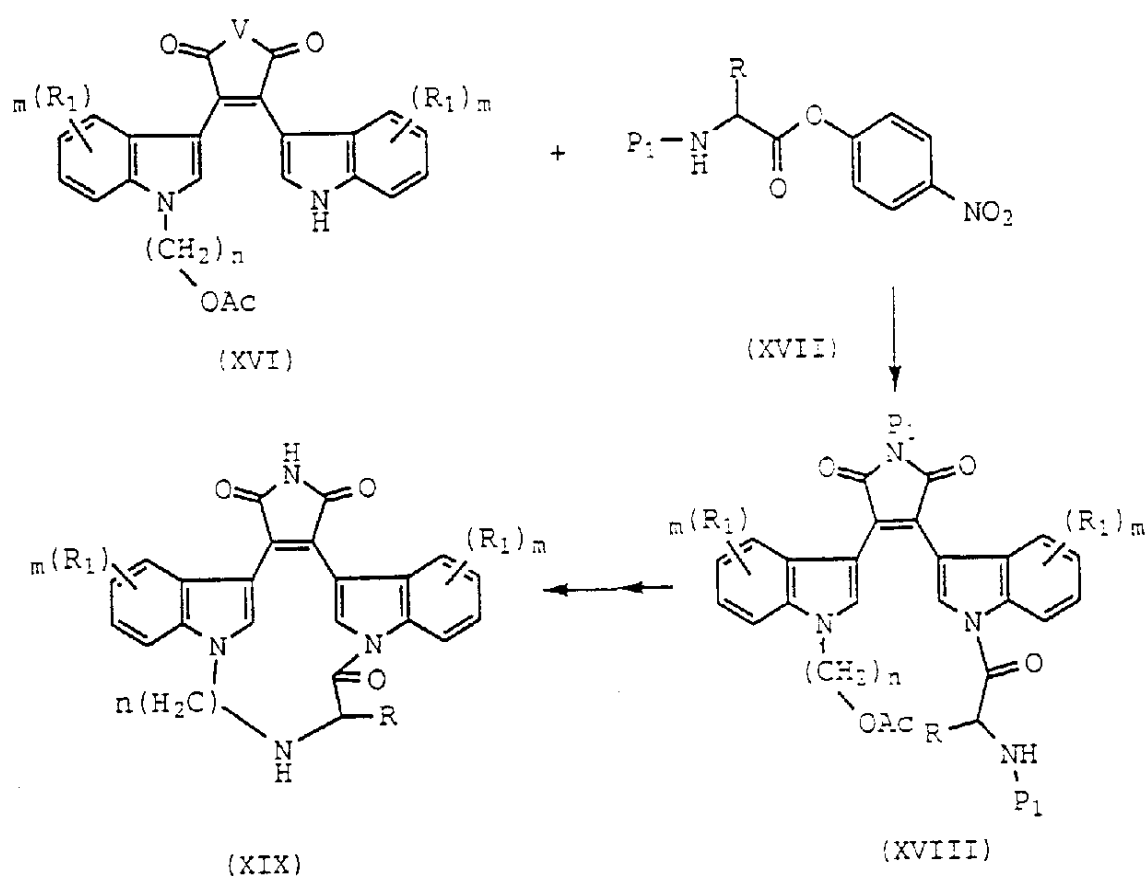
Ac 是乙酰基。R₁、R₆、Z、n 和 m 与前面的定义相同。化合物 VI 与 X 的烷基化反应在上述本领域已知的条件下发生。同样，化合物 IX 与 α -卤代酮化合物 XII 的烷基化反应在上述条件下发生。酸酐转化为马来酰亚胺化合物 XV 的反应按如上所述来进行。例如，在惰性有机溶剂（如 DMF）中，在室温下使酸酐与六甲基二硅氮烷和甲醇反应，可将酸酐转化为双吲哚马来酰亚胺。

OAc 表示的保护的羟基极易水解形成醇（例如，在甲醇和 THF 水溶液中的 K_2CO_3 ）。用本领域已知的方法将所得醇转化为离去基团，如使醇与甲磺酰氯在三乙胺中于 0 °C 下反应。在 DMF 中于 50 °C 下离去基团被叠氮化物（如 NaN_3 ）取代。在 H_2 存在下使用林德拉（Lindlar）催化剂将所得叠氮化物还原形成胺。通过分子内席夫碱

使大环闭合。用标准条件（如 NaCNBH_3 或其他还原剂）将席夫碱还原形成式 I 的大环。

制备式 I 化合物的另一方法示于方案 5 中。该方法特别适用于 X、W 和 Y 一起形成 $-(\text{CH}_2)_n-\text{AA}-$ 的情形。

方案 5

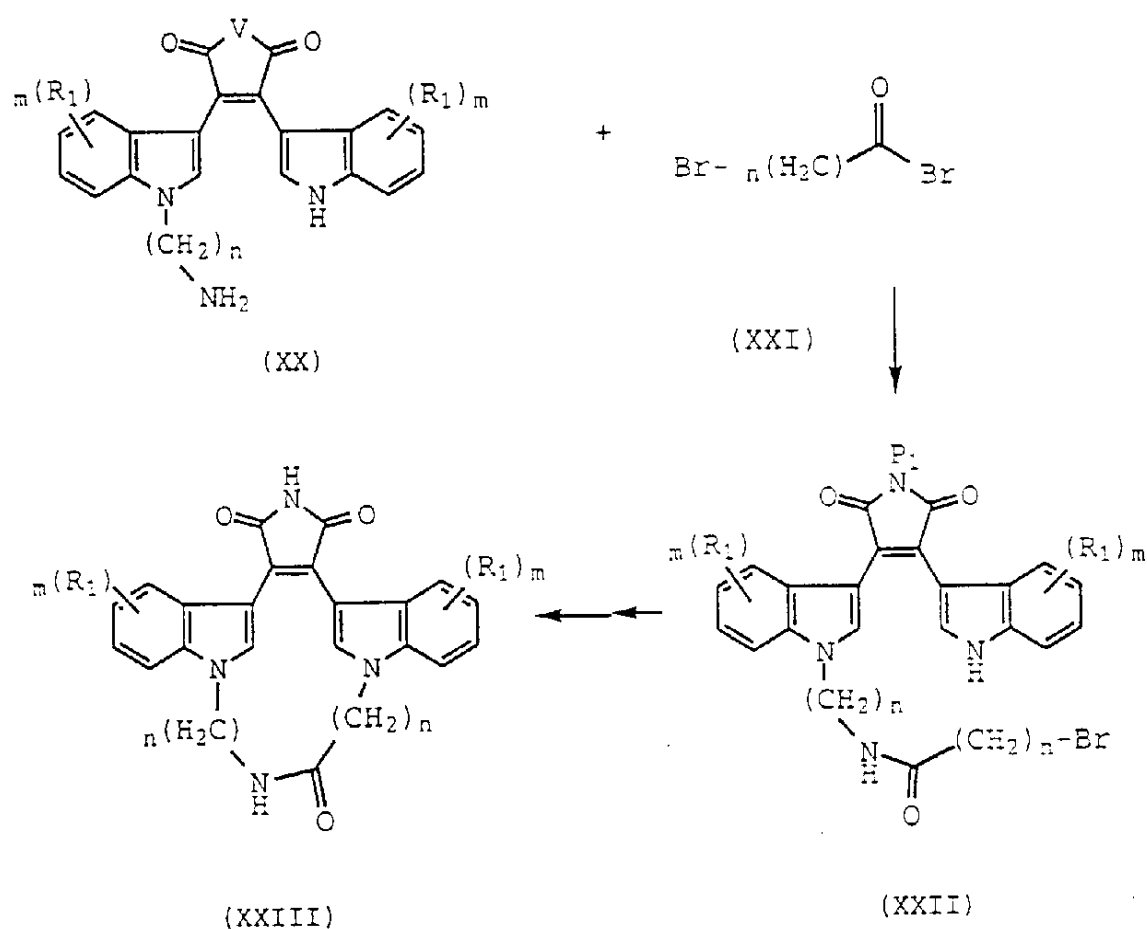


R_1 、Ac、V、m 和 n 与前面的定义相同。 P_1 代表氨基保护基。R 代表氨基酸的可变侧链。如 Klausner 等人在 J. Chem. Soc. Perkin I 607-631 (1977) 和 Nakagawa 等人在 J. Am. Chem. Soc. 105: 3709-3710 (1983) 中所述，用 18-冠-6 和 KF 在 THF、DMF 或二甲氧基乙烷中在室温下进行化合物 XIV 与活化氨基酸（如所例举

的对硝基苯酯)的酰化反应。如方案4所述通过形成分子内席夫碱进行大环的闭合,生成化合物XIV。

制备式I化合物的另一方法及当W是-CONH-或-NHCO-时的优选方法描述在方案6中。

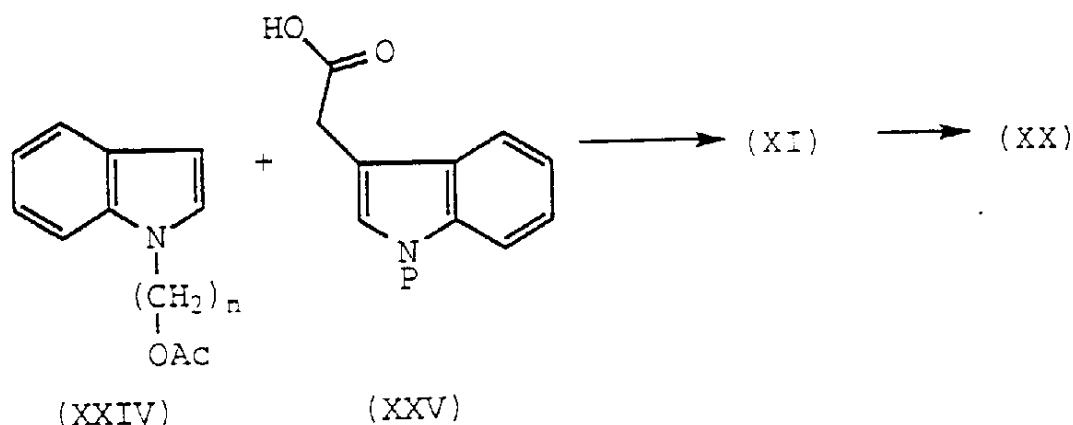
方案6



R_1 、Ac、V、 P_1 、m和n与前面的定义相同。化合物XX与化合物XXI之间的反应在乙基二异丙基胺存在下在二氯甲烷中于0℃下进行。在上述烷基化条件下,通过游离吲哚氮与 α -卤代羰基末端的分子内烷基化反应形成大环。按如上所述将保护的马来酰亚胺去保护生成化合物XXIII。

制备中间体化合物 XI 和 XX 的另一种方法描述于方案 7 中。

方案 7



A c 与前面的定义相同；P 是吲哚保护基，如叔丁氧羰基或本领域已知的其他吲哚保护基。T. W. Greene 和 P. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, 第 7 章, 385 页。方案 7 所述反应称作佩金缩合反应。在 Hill 等人 J. Med. Chem. 36: 21-29 (1993) 中描述了该反应。通常，在 -78°C 与混合物的回流温度之间的温度（优选 0°C ）下，向化合物 XXIV 在惰性有机溶剂（如卤代脂族烃，如二氯甲烷）中的无水溶液中加入草酰氯。约 1 至 3 小时后除去挥发物。将所得固体溶于无水卤代脂族烃溶剂（如二氯甲烷）中，并在酸结合剂、优选叔胺（如三乙胺）存在下，在室温下将其加入化合物 XXV 中。

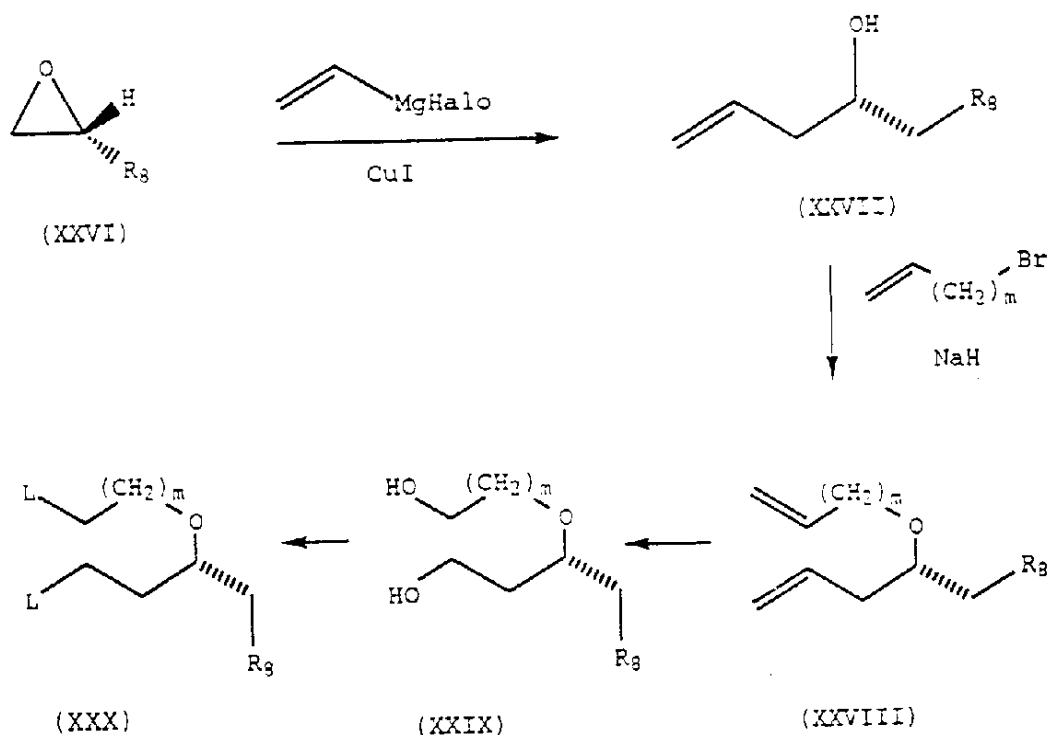
按照方案 4 或 5 使所得酸酐化合物 XI 反应，或如前所述将其转化为马来酰亚胺或保护的马来酰亚胺。

通过本领域已知方法可将化合物 XI 的保护的羟基（优选例举的 OAc）转化为醇。例如，使化合物 XI 与 NH_4OH 或氨水在 DMF 中于高

温（如140℃）下反应。用本领域已知方法将所得醇转化为胺，化合物XX。例如，使在二氯甲烷和可力丁中的醇在氮气氛下与在二氯甲烷中的三氟甲磺酸酐反应。约2小时后，将混合物用氨水处理。然后按照方案6使所得胺化合物XX反应。

本发明的一个中间体按照方案8制备。该方案特别适用于制备其中W是-O-，Y是取代的亚烷基，X是亚烷基的化合物。

方案 8



R_3 是 N_3 、 NH -保护基、胺保护基、或羟基保护基； m 独立地是 0、1、2 或 3； L 是良好的离去基团，如氯、溴、碘、甲磺酰基、甲苯磺酰基，等等。 L 优选是甲磺酰基。 R_3 优选是保护的羟基，最优选是-O-三苯甲基。方案8表示了大环连接部分(-X-W-Y-)的立体选择性合成。上面说明了S-对映体；然而，本领域技术人员

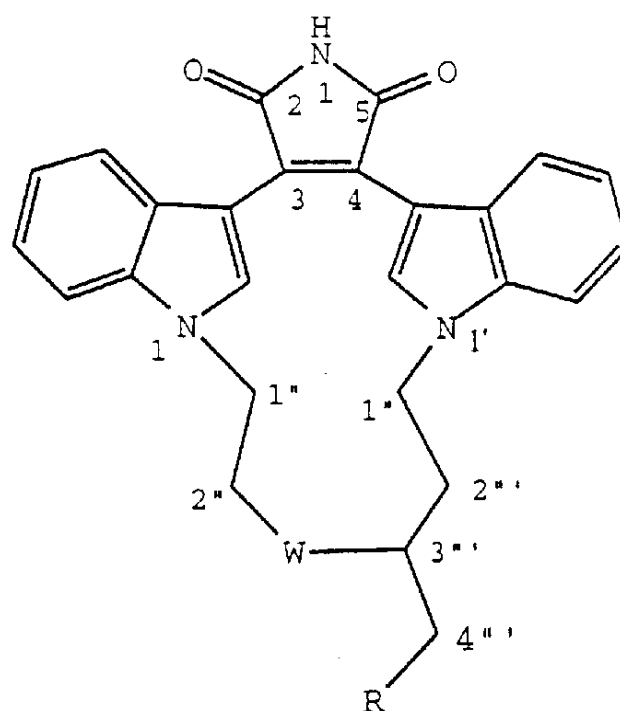
会认识到以类似的方法能够制备互补的对映体或对映体混合物。此外，本领域技术人员也会认识到与甲基取代的环氧化物或格利雅试剂的类似的反应可被用于制备含有甲基取代的亚烷基的各种连接体（ $-X-W-Y-$ ）。

在上面的反应中，用格利雅试剂使环氧化物化合物（XXVI）开环。反应在铜配位剂存在下进行；然而其他烷基化条件也是有效可行的。该反应在惰性溶剂中在 -30°C 与反应混合物的回流温度之间的温度下进行。反应生成的化合物（XXVII）可以不用纯化而进一步反应。在本领域用于制备醚的已知的一般条件下将化合物（XXVII）烯丙基化。方案8中说明的反应是威廉逊合成。用 NaH 、 NaOH 或 KOH 形成烷基氧基钠，然后用烯丙基溴进行烯丙基化，生成二烯化合物（XXVIII）。用一般方法将化合物（XXVIII）转化为醇，化合物（XXIX）。例如，在低温下用臭氧处理可以将化合物（XXVIII）转化为臭氧化物。然后用 NaBH_4 、 LiAlH_4 、 BH_3 或用过量 H_2 的催化氢化还原臭氧化物，生成醇，化合物（XXIX）。用一般方法（如在三乙胺中使醇与甲磺酰氯反应）将化合物（XXIX）的羟基转化为离去基团 L 。

在所有上述方案中，优选采用适当的保护基进行反应。具体地说，在烷基化和/或酰化反应中，优选将 R_1 保护起来并随后去保护。同样，如果 R_6 是 $-\text{NR}_4\text{R}_5$ ，反应最好采用氨基保护基进行。然而，本领域技术人员已知，如果使用适当的反应条件、阻滞剂（blocking reagent）等，许多这类反应可以不用保护基团而进行。优选的是，当 W 含有羟基时，在吲哚的烷基化或酰化过程中将此羟基保护成为叔丁基二苯基甲硅烷氧基（TBDPS）或三苯甲基（三苯甲氧基）。所得到的式I化合物可以通过一般方法分离和纯化。

化合物Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅶa、Ⅷ、Ⅹ、Ⅺ、ⅩⅤⅡ、ⅩⅩⅠ、ⅩⅩⅠⅤ、ⅩⅩⅤ、ⅩⅩⅤⅠ和上述反应所需的任何其他试剂，是本领域已知的可从市场上买到的，或者是可以用本领域已知的方法制备的。例如，用Edge等人Chem. and Ind. 130 (1991) 中所述的方法可以制备化合物Ⅲ；按已知方法使适当取代的吲哚与卤化烷基镁（如溴化乙基镁）反应，可优选地就地制备化合物Ⅳ。

提供下列实施例和制备例只是为了进一步说明本发明。本发明的范围不可被认作仅仅由下列实施例组成。为了帮助本领域技术人员，给出下面的结构以便使用具有代表性的化合物说明本文所采用的命名原则：



在下列实施例和制备例中，熔点、核磁共振谱、质谱、用硅胶的高压液相色谱、N，N-二甲基甲酰胺、钯/炭、四氢呋喃和乙酸乙酯被分别缩写为M. Pt.、NMR、MS、HPLC、DMF、Pd/C、THF和EtOAc。术

语“NMR”和“MS”表示谱与所期望的结构一致。

制备例 1

2, 3-双(3'-吡啶基)咪唑-1, 4-二酮

将乙醇钠(3.56g, 50 mmol)加入含有2, 3-二氯马来酸酐(5.56g, 33.3mmol)和甲胺盐酸盐(3.50g, 55.0mmol)的乙酸(40 ml)溶液中, 在加CaCl₂干燥管条件下于25℃下将混合物搅拌16小时, 然后回流4小时。将冷却的混合物倾入水(350ml)中并用EtOAc(3×75 ml)萃取, 合并的有机萃取液用100ml一份的饱和NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。减压蒸发溶剂。残余物用乙醇重结晶, 得到3.82g(64%)2,3-二氯N-甲基马来酰亚胺, 为白色晶体。浓缩母液并通过径向制层色谱(Chromatotron, Harrison Research)将残余物进行色谱纯化, 得到另外0.81g 2, 3-二氯N-甲基马来酰亚胺, 使产率提高到77%。

在N₂气氛下, 用溴化乙基镁溶液(1.0M THF溶液, 90 ml, 90 mmol)经1小时滴加处理吡啶(10.5g, 90 mmol)在175ml无水甲苯中的溶液。滴加完毕后, 将浅绿色溶液在40℃下加热30分钟, 然后冷却到25℃, 经30分钟加入2, 3-二氯N-甲基马来酰亚胺(3.8g, 21 mmol)在50 ml甲苯中的溶液。将反应混合物在100℃下加热3小时, 然后冷却到25℃, 并用100ml 20%柠檬酸水溶液使反应终止。分层, 水相用EtOAc(50 ml)萃取, 合并的有机层用无水MgSO₄干燥。减压蒸发溶剂。将残余物溶于30 ml丙酮并使其在5℃静置40小时。收集固体并用冰冷的乙醚洗涤, 得到5.25g (73%)3, 4-双(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2, 5-二酮, 为红色固体, M. Pt. 276-278℃。

向 3, 4-双(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2, 5-二酮在150ml乙醇中的溶液中加入 5 N KOH (50 ml)。将混合物在 25℃下搅拌 4 小时, 然后用150ml水稀释。减压蒸出大部分乙醇。然后将混合物酸化至pH 1。滤出沉淀的产物并用水洗涤。将粗产物溶于最小量的CH₂Cl₂中, 并通过 2 英寸硅胶柱缓慢过滤, 用 50% EtOAc的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物 (3.10g, 79%), 为红色固体, M. Pt. 225-228℃。

制备例 2

双-2, 6-二溴甲基吡啶

在 0℃、氮气氛下, 向含有 2,6-吡啶二甲醇 (735mg, 5.28mmol) 和三苯膦 (3.20g, 12.2mmol) 和 35 ml 无水CH₂Cl₂ 的混合物中, 经 10 分钟分批加入 N-溴丁二酰亚胺 (2.16g, 12.2mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 1 小时, 然后使其在 5℃静置 16 小时, 减压除去大部分溶剂。向残余物中加入乙醚 (100ml)。萃取醚层并浓缩至 20ml, 然后用 3:1 己烷/EtOAc (50 ml) 稀释。将混浊溶液在冷冻器中放置过夜。真空蒸发溶剂后, 粗产物用己烷重结晶, 得到 766mg (55%) 双-2, 6-二溴甲基吡啶, 为白色晶状固体。MS.

制备例 3

(±)-3-(苄氧基)甲基-1, 6-二溴己烷

在 25℃、氮气氛下, 将叔丁醇钾溶液 (1.0M THF 溶液, 8.27ml, 8.27mmol) 滴加到 (±)-3-环己烯-1-甲醇 (853mg, 7.60mmol) 的 THF (35 ml) 溶液中。将所得混合物在 25℃下搅拌 30 分钟, 滴加苄基溴 (1.0ml, 8.37mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后用饱和 NH₄Cl 水溶液 (5 ml) 处理并浓缩。将残余物溶于

乙醚 (50 ml), 用水 (20 ml) 和盐水 (20 ml) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥。减压蒸发溶剂。使残余物经过硅胶径向色谱法纯化, 用 5% EtOAc 的己烷溶液洗脱, 得到 (±)-3-(苄氧基)甲基-1-环己烯 (1.42g, 92%), 为无色油状物。NMR.

在 -78 °C 下使臭氧鼓泡通过 (±)-3-苄氧基甲基-1-环己烯 (1.35g, 6.70mmol) 的 CH_2Cl_2 (65 ml) 溶液, 直到未反应臭氧的蓝色不再褪去。使反应混合物温热至室温, 同时将干燥氮气鼓泡通过反应物。通过注射器经数分钟加入硼烷·甲硫醚配合物 (10.0M THF 溶液, 2.7ml, 27.8mmol), 使反应混合物在室温静置 24 小时。用 5% HCl 水溶液 (1 ml) 处理反应混合物并剧烈搅拌 1 小时。加入固体 NaHCO_3 直到用石蕊试纸试得混合物呈碱性。混合物用无水 MgSO_4 干燥。将反应混合物过滤并浓缩, 得到 (±)-3-(苄氧基)甲基-1,6-己二醇粗品 (1.49g, 约100%), 为油状物。该物质在 TLC 分析中显示出基本上单一的点, $R_f = 0.25$ (25% EtOAc 的己烷溶液), 它不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

在 0 °C、氮气氛下, 向 (±)-3-(苄氧基)甲基-1,6-己二醇 (1.45g, 6.10mmol) 和三苯膦 (3.67g, 14.0mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (50 ml) 中的搅拌的混合物中加入 N-溴丁二酰亚胺 (2.49g, 14.0mmol)。12 小时后, 将反应物浓缩并向残余物中加入乙醚 (100ml)。将混合物搅拌 15 分钟; 从固体中离心析出乙醚层。用 50 ml 乙醚重复此操作。将合并的乙醚萃取液浓缩至 50 ml, 然后用己烷 (100ml) 稀释。在 5 °C 下静置过夜后, 从沉淀的固体中离心析出溶液并浓缩得到二溴化物, (±)-3-(苄氧基)甲基-1,6-二溴己烷 (1.09g, 49%), 为浅黄色油状物。经 TLC 检验它基本

上是统一的, $R_f=0.75$ (10% EtOAc/己烷溶液)。NMR.

制备例 4

1 - (叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) - 4 - (叔丁基二苯基甲硅烷基氧基) 丁 - 3 - 醇

向 3 - 丁烯 - 1 - 醇 (15g, 0.21mol) 的无水 CH_2Cl_2 (110ml) 溶液中加入咪唑 (28.6g, 0.42mol, 2 当量), 然后加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (32g, 0.22mol)。90 分钟后, TLC (10% EtOAc/己烷) 显示反应已完成。将 CH_2Cl_2 溶液转移到分液漏斗中, 用 CH_2Cl_2 (110ml) 稀释, 用水 (200ml) 和盐水 (200ml) 洗涤。收集有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 除去溶剂, 得到油状物 (1 - (0 - TBDMS - 3 - 丁烯)), 使其进行下面的反应。MS.

将上述油状物溶于丙酮 (400ml) 和水 (50ml) 的混合物中。然后加入 N - 甲基吗啉 - N - 氧化物 (85.2g, 0.63mol, 3 当量)。将所得浆液冷却到 0℃。10 分钟后加入催化量的 OsO_4 (0.3g)。使所得浆液搅拌过夜, 逐渐温热至室温。TLC (25% EtOAc/己烷) 显示反应已完成。用亚硫酸氢钠处理反应混合物, 用乙醚 (1:1) 稀释, 用水 (400ml) 和盐水 (400ml) 洗涤。收集有机层。水层用乙醚 (2×500ml) 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤并浓缩, 得到 4 - (0 - TBDMS) - 1, 2 - 丁二醇, 为油状物, 将其用于下面的反应。

将上述油状物溶于无水 CH_2Cl_2 (250ml) 中。搅拌下向溶液中加入咪唑 (30g, 0.44mol, 2.5 当量) 固体。使所得溶液冷却到 0℃。冷却 15 分钟后, 滴加叔丁基二苯基甲硅烷基氯 (50g, 0.18mol, 1 当量) 的 CH_2Cl_2 (50ml) 溶液, 历时 45 分钟。滴加完毕后, 在 0℃ 继续搅拌 2.5 小时。将溶液转移到分液漏斗中, 用 CH_2Cl_2

(250ml) 稀释，用水和盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥并过滤。减压除去溶剂，得到粗产物，为油状物。将此粗产物通过短硅胶柱洗脱(10% EtOAc/己烷)纯化。真空除去洗脱溶剂，得到标题中间体的粘稠油状物(78.1g, 93%总产率)。MS.

制备例 5

1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(3-碘丙氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁烷

在氮气氛下，向制备例4的醇的 CH_2Cl_2 (20ml)/环己烷(100ml)溶液中加入三氯乙酰亚氨酸烯丙酯(17.82g, 88mmol, 2.2当量)，然后加入三氟甲磺酸(每克原料50 μl , 0.92ml)。20小时后，将溶液过滤，滤液用饱和 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。收集有机层并用 MgSO_4 干燥。除去溶剂得到油状物，将其通过硅胶快速色谱纯化，用己烷洗脱并在几升流出体积内提高流动相的极性至5%乙酸乙酯的己烷溶液，得到19.27g烯丙基醚，1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(丙烯氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁烷，为浅棕色油状物(产率97%)。MS.

在氮气氛下，向上述烯丙基醚(14.16g, 28.38mmol, 1当量)的THF(60ml)溶液中滴加9-BBN(9-硼二环[3.3.1]壬烷, 0.5M THF溶液, 60ml, 30mmol, 1.1当量)。3小时后，反应混合物的TLC(10% EtOAc己烷溶液)显示原料已被消耗。向此溶液中加入3M NaOH水溶液(10.41ml, 31.22mmol, 1.1当量)，然后缓慢滴加(1.5小时)30%过氧化氢溶液(10.3ml, 90.82mmol, 3.2当量)。过氧化物处理过程中的反应温度保持在低于50 $^{\circ}\text{C}$ (冰浴)。

30 分钟后，加入氯化钠直至溶液饱和。分出有机层；水层用乙醚萃取；将合并的有机层干燥并过滤；浓缩滤液得到油状物。此油状物粗品通过硅胶快速色谱纯化，用 10% EtOAc/己烷洗脱，并在使用约 1.5 升溶剂后提高极性至 20% EtOAc/己烷，得到 9.53g 浅黄色油状物（产率 65%）。MS.

向 0℃ 的上述醇的无水乙醚（150ml）溶液中加入三乙胺（2.93g，28.91mmol，1.5 当量），然后在剧烈搅拌下滴加甲磺酰氯（3.31g，28.91mmol，1.5 当量）。在 0℃ 下 3 小时后，TLC（10% EtOAc 的己烷溶液）显示原料已耗尽。反应物用乙醚稀释，用水、盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥，除去溶剂。使所得油状物通过硅胶垫，用 25% EtOAc/己烷洗脱，浓缩洗脱液。向所得油状物的丙酮（200ml）溶液中加入 NaHCO_3 （0.17g，1.93mmol，0.1 当量）和 NaI （28.88g，192.7mmol，10 当量）。在室温、氮气氛围下搅拌 30 分钟后，用水浴将反应物加热到 50℃。2.5 小时后，TLC（10% EtOAc 的己烷溶液）显示甲磺酸酯已耗尽。反应混合物用乙醚（500ml）稀释，用冷的饱和 Na_2SO_3 水溶液、水和盐水洗涤，干燥（ MgSO_4 ），除去溶剂。使所得油状物通过硅胶垫，用 5% EtOAc/己烷溶液洗脱，得到纯化的标题化合物 10.3g，为无色油状物（产率 85%）。

制备例 6

乙酸 3-溴丙酯

在 0℃、氮气氛围下，用乙酰氯（0.5mol，40.2ml）处理在 CH_2Cl_2 （500ml）中的 3-溴丙-1-醇（0.54mol，75g）。通过注射器向此溶液中分批（5ml）缓慢加入三乙胺（0.54mol，75ml）。使反应混合物逐渐（12 小时）恢复至室温。滤掉沉淀，过滤器用

CH₂Cl₂ 洗涤。滤液用水 (2×) 和盐水 (2×) 洗涤, 用Na₂SO₄ 干燥并过滤。将滤液浓缩得到标题的乙酸酯 9.1g (产率 9.3%), 为油状物。MS.

制备例 7

N - (3 - 乙酰氧基丙基) 吡啶

在装有回流冷凝器和加料漏斗的三颈烧瓶中, 向搅拌下的 0℃ 的 NaH (60% 矿物油分散液, 0.705mol, 28.2g, 1.5 当量) 的 DMF (400ml) 悬浮液中滴加吡啶 (55g, 0.47mol) 的 DMF (150ml) 溶液。30 - 60 分钟后, 加入烷基卤乙酸 3 - 溴丙酯 (170g, 0.94mol) 的 DMF (50ml) 溶液。将反应物在 50℃ 下加热 6 小时, 然后在室温下搅拌 5 - 15 小时。

真空除去溶剂。使残余物在CH₂Cl₂ 和水之间分配。有机层用 1N HCl (3×)、水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄ 干燥并过滤。浓缩滤液得到标题的烷基吡啶 102g, 为油状物, 该化合物缓慢结晶。MS.

制备例 8

N - (叔丁氧羰基) 吡啶 - 3 - 基乙酸

向搅拌着的吡啶 - 3 - 乙酸 (26.25g, 0.15mol) 的丙酮 (800ml) 溶液中加入碳酸铯 (48.9g, 0.15mol), 然后加入烯丙基溴 (15ml, 0.17mol, 1.16 当量)。12 小时后除去溶剂。使残余物在水和CHCl₃ 之间分配。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄ 干燥并过滤。浓缩滤液, 得到 27.9g 烯丙基酯 (产率 7.4%), 为油状物。

向烯丙基酯 (27.9g) 的乙腈 (500ml) 溶液中加入连二碳酸二叔丁酯 (29.1g, 0.133mol, 1.2 当量) 和 4 - 二甲氨基吡啶 (1.36g, 0.011mol, 0.1 当量)。15 分钟后, 将反应混合物用EtOAc (1.2 l)

稀释并用0.1N HCl、水（2×）和盐水（2×）洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥，过滤并浓缩，得到BOC保护的酯（32.9g，94%），为缓慢结晶的油状物。

向BOC保护的酯的CH₂Cl₂/EtOAc 10:3（325ml）溶液中加入2-乙基己酸钠（17.3g，0.104mol）、三苯膦（4.93g，18.8mmol，0.18当量）和Pd（PPh₃）₄（4.56g，3.95mmol，0.04当量）。1小时后除去溶剂。使残余物在EtOAc和水之间分配。碱性水层用EtOAc、然后用乙醚反萃取，之后用0.10N HCl小心地酸化。然后用EtOAc萃取酸性水溶液层。有机层用水、盐水洗涤，用Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液，得到BOC保护的酸（21.8g，产率77%），为缓慢结晶的油状物，经三个步骤标题化合物的产率为53%。MS.

制备例 9

(±)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1-(甲基)吡咯-2,5-二酮

将含有二溴化物3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基-1,6-二溴己烷（5.64g，11mmol，按类似于制备例2中苯甲酰基衍生物的方法制备）的双(3,3'-吡啶基)-1-(甲基)吡咯-2,5-二酮（3.41g，10.0mmol）的DMF（50ml）溶液用注射泵经15小时加入60℃下的Cs₂CO₃（11.2g，34.3mmol）的DMF（350ml）浆液中。自加入完毕4小时后，将反应物冷却到室温，倾入水（1.5l）中，并用CH₂Cl₂（3×300ml）萃取。有机相用水洗涤，干燥，过滤并浓缩。浓缩物通过快速色谱纯化，用10%至25%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到大环化合物3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-3-叔丁

基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1
(甲基)吡咯-2,5-二酮2.95g(产率43%),为红色油状物。
M S.

制备例 10

(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(烯丙氧基)丁酸甲酯

在氮气氛、搅拌下,向(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(羟基)丁酸甲酯(20.0g, 53.7mmol)的环己烷(400ml)溶液中加入三氯乙酰亚氨基酸烯丙基酯(21.74g, 107.4mmol),然后经30分钟分五批加入三氟甲磺酸(1ml, 50ml/g醇)。70小时后,过滤形成的固体,将滤饼用环己烷洗涤,真空除去挥发物。将所得油状物置于二氧化硅柱塞上,并用己烷洗涤,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱产物。NMR表明存在残留的亚氨基酸酯(约10%);然而该物质不经进一步纯化而继续使用。由残余物得到24.76g物质,其中约22.2g是所需产物(100%)。M S.

制备例 11

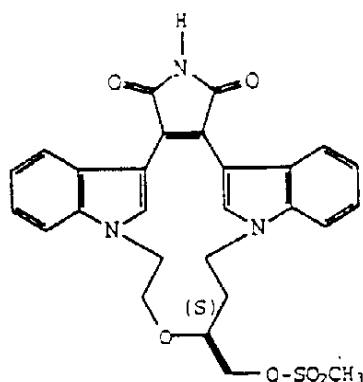
(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(2-碘乙氧基)-1-碘丁烷

在-75℃、氮气氛下,将DIBAL-H(231ml, 1.0M甲苯溶液, 231mmol)经40分钟滴加到(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(烯丙氧基)丁酸甲酯(23.8g, 57mmol)的无水THF(1.0l)溶液中。搅拌1.5小时后,将混合物温热至-10℃,并用5%含水甲醇和大量硅藻土处理。将处理的反应混合物通过硅藻土垫过滤;浓缩滤液并使其在乙醚和20%柠檬酸之间分配。将乙醚层干燥并真空浓缩。使残余油状物通过硅胶垫,用氯仿洗脱,得到20.6g(93%)

(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-烯丙氧基-丁-1-醇。

在 -78°C 下经约12分钟将臭氧加入(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-烯丙氧基丁-1-醇(20.6g, 53.6mmol)的甲醇(50ml)溶液中。反应混合物变成淡蓝色,向反应器中加入 NaBH_4 (12.2g, 321mmol, 6当量)。使反应混合物恢复到室温。真空除去挥发物。将残余物通过硅胶塞,用乙酸乙酯洗脱,得到16.4g(79%)(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(2-羟基乙氧基)丁-1-醇,为无色油状物。

在 0°C 、氮气氛下,向(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(2-羟基乙氧基)丁-1-醇(15.7g, 40.4mmol)的乙醚(600ml)溶液中加入三乙胺(16.8ml, 121mmol),然后加入甲磺酰氯(9.38ml, 121mmol)。3小时后,将溶液过滤:滤液用水($2\times$)、盐水($2\times$)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。由残余物得到21.9g($>99\%$)双甲磺酸酯,为黄色油状物,直接将其用于后继反应。将双甲磺酸酯溶于已用碳酸钾蒸馏过的丙酮(1.4 l)中,向此溶液中加入 NaI (90.4g, 603mmol)和0.05当量 NaHCO_3 (170mg, 2mmol)。将反应混合物在 56°C 保持24小时,然后过滤并真空浓缩滤液。使残余物在乙醚和 $10\%\text{Na}_2\text{SO}_3$ 之间分配,醚层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到17.9g(73.2%)(S)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-3-(2-碘乙氧基)-1-碘丁烷,为无色油状物。总产率为54%。MS: MW=608.39;观测值:559(M-叔丁基;FD, CHCl_3)。



制备例 1 2

(S) - 3,4 - [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3''' -
(O) - 4'' - (甲磺酰氧基) 丁烷) - 双 (3 - 咪唑基)] - 1 H
- 吡咯 - 2,5 - 二酮

将3,4-双(3-咪唑基)-1H-吡咯-2,5-二酮(10.04g, 29.4mmol)和(S)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-3-(2-碘乙氧基)-1-碘丁烷(17.9g, 29.4mmol)混合并溶于无水DMF(80ml)中。在50℃、氮气氛下,通过注射泵加入法经72小时将上述溶液加到碳酸铯(38.3g, 118mmol)的无水DMF(1.7l)悬浮液中。真空除去DMF。使残余物在CHCl₃/1N HCl之间分配。酸层用氯仿和乙酸乙酯反萃取。合并的有机层用1N HCl(2×)、水(2×)和盐水(2×)洗涤,用Na₂SO₄干燥,并浓缩得到洋红色固体。该反应混合物粗品不经进一步纯化即使用。

将反应混合物粗品悬浮于乙醇(700ml)中并用5N NaOH(800ml)处理。将反应温度升至80℃。72小时后,真空除去乙醇;将水悬浮液冷却到0℃并用5N HCl酸化。收集紫色沉淀并使其通过硅胶塞,用乙酸乙酯洗脱。浓缩洗脱液,得到8.7g部分甲硅烷基化的马来酰亚

胺，为洋红色固体，它不经进一步纯化即继续进行下面的反应。

在室温、氮气氛下，向上述酐（8.7g，19.7mmol）的DMF（1 l）溶液中加入1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷（41.6ml，197mmol）和甲醇（4 ml，98.5mmol）。40小时后，将反应物真空浓缩，加入2:1（v/v）MeCN/1N HCl溶液（100ml）。将残余物搅拌1小时。除去有机溶剂；将水悬浮液用乙酸乙酯萃取。除去溶剂，得到8.9g马来酰亚胺，它不经进一步纯化即使用。

在室温、氮气氛下，向上述马来酰亚胺（8.9g，20mmol）的CH₂Cl₂（800ml）悬浮液中加入吡啶（4.85ml，60mmol）和稍微过量的甲磺酸酐（4.21g，24mmol）。16小时后，将反应混合物用0.1N HCl、盐水洗涤，并浓缩有机层。使残余物通过硅胶塞，用缓慢梯度的0-10% MeCN/CH₂Cl₂洗脱。将含有所需甲磺酸酯的洗脱液级分浓缩，得到2.8g标题化合物，为洋红色固体。自二碘化物的总产率为18%。MS：MW=520；观测值：520（FD，CHCl₃）。

制备例 13

3-（叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基）-1-环己烯

在25℃、氮气氛下，向3-环己烯-1-甲醇（Aldrich，13.0ml，0.11mol）、N，N-二异丙基乙胺（43ml，0.244mol）和4-二甲氨基吡啶（2.70g，0.022mol）在375ml无水CH₂Cl₂中的混合物中加入叔丁基二苯基氯甲硅烷（32ml，0.123mol）。将混合物在25℃下搅拌48小时。反应混合物依次用每份150ml的1N HCl、水和盐水洗涤，用无水MgSO₄干燥。蒸发溶剂。将残余物加在4"×4"硅胶柱上，用己烷作洗脱剂缓慢洗脱。得到3-（叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基）-1-环己烯33.6g（86%），为无色油状物，

TLC 检测其为纯一的 ($R_f=0.4$, 己烷)。

元素分析 $C_{23}H_{30}OSi (0.3H_2O)$:

计算值: C, 77.6; H, 8.67。

实测值: C, 77.38; H, 8.72。

制备例 1 4

3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇

在 $-7\sim 8^\circ\text{C}$ 下, 使臭氧鼓泡通过充分搅拌的 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1 - 环己烯 (18.0g, 51.3mmol) 的 CH_2Cl_2 (550ml) 溶液, 直至未反应的臭氧的蓝色不再褪去。将反应混合物温热至 25°C 。使干燥 N_2 鼓泡通过溶液 30 分钟。经 10 分钟滴加硼烷 - 甲硫醚配合物 (10.0M, 23ml, 0.23mol)。将混合物在氮气氛、 25°C 下缓慢搅拌 24 小时。加入 5% HCl (15ml), 将反应混合物搅拌 1 小时。加入固体 $NaHCO_3$ 直至试得混合物对 pH 试纸 (外部打湿) 呈碱性。过滤后, 滤液用 200ml 一份的 5% $NaHCO_3$ 和水洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 干燥。减压蒸除溶剂后, 粗产物通过 $4'' \times 4''$ 硅胶柱, 用 EtOAc 洗脱进行色谱纯化。得到 17.8g (90%) 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇, 为无色粘稠油状物, 经 TLC 检测为纯一的 ($R_f=0.5$, 乙醚)。

元素分析 $C_{23}H_{34}O_3Si (0.2H_2O)$:

计算值: C, 70.80; H, 8.88。

实测值: C, 70.72; H, 8.86。

制备例 1 5

3 - 叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基 - 1, 6 - 二溴己烷

在 0°C 、氮气氛下, 将 N - 溴丁二酰亚胺 (19.3g, 109mmol) 经

5 分钟分批加入搅拌着的含有 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇 (17.5g, 45.2mmol) 和三苯膦 (28.6g, 109mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (550ml) 溶液中。将反应混合物在 0 °C 搅拌 5 小时, 然后在 5 °C 的冷藏箱中放置 16 小时。除去大部分溶剂后, 将无水乙醚 (300ml) 缓慢加入残余物中。醚层由沉淀的固体中滗析出来。将固体用另外 200ml 新鲜乙醚洗涤。将合并的乙醚层浓缩 (100ml), 用 300ml 己烷研制, 并由沉淀的固体中滗析出来。固体用 25% 乙醚的己烷溶液洗涤, 合并的有机层用无水 MgSO_4 干燥并浓缩。将粗产物置于 4" × 4" 硅胶柱上并用 25% 乙醚的己烷溶液洗脱, 得到 20.1g (86%) 3 - 叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基 - 1, 6 - 二溴己烷, 为无色油状物, 经 TLC ($R_f = 0.75$, 10% EtOAc 的己烷溶液) 分析为纯一的。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.35 - 2.10 (m, 7H), 3.55 (m, 4H), 3.56 (app d, 2H, $J = 4\text{Hz}$), 7.40 和 7.64 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 19.2, 26.9, 29.3, 30.0, 31.9, 33.8, 34.7, 38.5, 65.0, 127.7, 129.7, 133.4, 135.5.

制备例 16

(S) - (-) - 3 - 环己烯 - 1 - 甲醇

将 LiAlH_4 溶液 (1.0M THF 溶液, 75.8ml, 75.8mmol) 在 15 分钟内滴加到已知酯 (Ireland 等人, J. Org. Chem. 1992, 57 (19), 5071-5073 和其中的参考文献) (S) - (-) - 3 - 环己烯 - 1 - 亚甲氧基 - (S) - N - 甲基 - 2 - 羟基琥珀酰亚胺 (8.20g, 34.5mmol) 的 THF (90ml) 冷溶液中。使反应混合物温热至室温并在 25 °C 下搅拌 2 小时, 冷却并用水和 1N NaOH 处理。混合物通过硅藻土过滤。用

THF (100ml) 洗涤固体。将滤液减压蒸发后, 将残余物溶于150ml 乙醚中, 用水 (2 × 50 ml) 和盐水 (50 ml) 洗涤, 用无水MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂, 得到 (S) - (-) - 3 - 环己烯 - 1 - 甲醇3.24g (83%), 为透明油状物, $[\alpha]_D = -90.3$ (C = 1, CH₃ OH)。该产物的TLC性质及 ¹H NMR谱在各个方面均与外消旋物 (Aldrich) 相同。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), 1.21 - 1.42 (m, 2H), 1.68 - 1.88 (m, 3H), 2.04 - 2.21 (m, 3H), 3.54 (brs, 2H), 5.69 (s, 2H)。

制备例 17

(S) - (-) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1 - 环己烯

在CH₂ Cl₂ (100ml) 中, 将 (S) - (-) - 3 - 环己烯 - 1 - 甲醇 (3.17g, 28.3mmol) 用叔丁基二苯基氯甲硅烷 (8.15ml, 31.1mmol)、N, N - 二异丙基乙胺 (10.9ml, 62.3mmol) 和二甲氨基吡啶 (1.03g, 8.5mmol) 处理, 经过处理及色谱纯化后, 得到甲硅烷基醚 (S) - (-) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1 - 环己烯8.73g (88%), 为透明油状物。该产物的TLC性质和 ¹H NMR谱在各个方面均与外消旋甲硅烷基醚 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1 - 环己烯相同。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.05 (s, 9H), 1.29 (m, 1H), 1.71-2.18 (m, 4H) 3.54 (d, 2H, J = 6Hz), 5.66 (br s, 2H), 7.38 和 7.66 (m, 10 H)。

制备例 18

(S) - (-) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6

—己二醇

按照与制备外消旋二醇 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇相同的方法, 将甲硅烷基醚 (S) - (—) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1 - 环己烯 (8.35g, 23.9mmol) 臭氧化, 然后还原处理 ($\text{BH}_3 - \text{Me}_2\text{S}$), 得到 (S) - (—) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇 ~5.01g (55%), 为无色粘稠油状物, 经TLC ($R_f=0.4$, EtOAc) 检验为纯一物。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.05 (s, 9H), 1.21-1.81 (m, 7H), 2.32 (br s, 2H), 3.50-3.75 (m, 6H), 7.32 和 7.70 (m, 10H).

制备例 19

(S) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷

按照与制备外消旋二溴化物 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷相同的方法, 在 0 °C、二氯甲烷 (150ml) 中, 使 (S) - (—) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇 (4.85g, 12.53mmol) 与 N - 溴丁二酰亚胺 (5.35g, 30.1mmol) 和三苯膦 (7.87g, 30.1mmol) 反应, 得到化合物 (S) - (—) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷 4.81g (75%), 为无色透明油状物, 经TLC ($R_f=0.8$, 10% EtOAc的己烷溶液) 检验为纯一物。该化合物的TLC性质和 ^1H 谱在各个方面均与外消旋异构体相同。MS.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 1.06 (s, 9H), 1.35 - 2.10 (m, 7H), 3.55 (m, 4H), 3.56 (app d, 2H, $J = 4\text{Hz}$), 7.40 和 7.64 (m, 10H).

制备例 2 0

(R) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷

按照与制备 (S) - (-) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷相同的方法, 在 0 °C、CH₂Cl₂ (160ml) 中, 使 (S) - (-) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 己二醇 (5.05g, 13.04mmol) 与 N - 溴丁二酰亚胺 (5.57g, 31.32mmol) 和三苯膦 (8.21g, 31.32mmol) 反应, 得到手性二溴化物 (R) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷 5.85g (87%), 为无色透明油状物, 经 TLC (R_f = 0.8, 10% EtOAc 的己烷溶液) 检验为纯一物。MS.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.06 (s, 9H), 1.35 - 2.10 (m, 7H), 3.55 (m, 4H), 3.56 (app d, 2H, J = 4 Hz), 7.40 和 7.64 (m, 10H).

制备例 2 1

2 - 烯丙基 - 4 - 戊烯酸

在氮气氛、0 °C 下, 向搅拌着的甲醇钠 (59.4g, 1.1mol) 的无水甲醇 (1 l) 悬浮液中滴加丙二酸二甲酯 (57 ml, 0.5mol)。30 分钟后, 一次加入烯丙基溴 (95 ml, 1.1mol)。14 小时后, 在室温下将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于甲醇 (0.5 l) 中并用 5N NaOH (500ml) 处理。搅拌 24 小时后, 真空除去甲醇, 碱性水层用乙酸乙酯 (2 ×) 处理。水层用 5N HCl (0.5 l) 酸化并用乙酸乙酯萃取。有机萃取液用水 (2 ×) 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并真空浓缩, 得到白色固体。所得固体用戊烷研制并在空气中干燥, 得到 51.4g (产率 57%) 二酸。将二酸 (50g, 274mmol) 加热 (150 °C)

直到停止产生 CO_2 (约 2 小时)。使残余的棕色油状物通过小硅胶塞用乙酸乙酯洗脱, 得到标题化合物 32.8g (85%), 为金色油状物。三个步骤的总产率为 48%。

^1H NMR: (CD_3CN) δ 2.4 (m, 4H); 2.5 (m, 1H); 5.05 (dd, 2H); 5.15 (dd, 2H); 5.9 (m, 2H); 12.8 (br, 1H). MS:

制备例 22

3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) 戊 - 1, 5 - 二醇

在氮气氛下, 向 0°C 的搅拌下的 LAH (4.33g, 114mmol) 的无水乙醚 (125ml) 悬浮液中滴加 2 - 烯丙基 - 4 - 戊烯酸 (16.0g, 114mmol)。使反应混合物恢复到室温。16 小时后, 反应物用乙醇 (25ml)、然后用 4N HCl (40ml) 处理, 用乙醚 (2 $\times$) 萃取, 干燥并真空浓缩, 得到醇 2 - 烯丙基 - 4 - 戊烯 - 1 - 醇 11.7g (82%), 为无色油状物, 该产物不经进一步纯化即使用。

向 2 - 烯丙基 - 4 - 戊烯 - 1 - 醇 (11.7g, 93mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (0.5ml) 溶液中加入咪唑 (12.6g, 185mmol), 然后加入氯·叔丁基二苯基甲硅烷 (25.48g, 93mmol), 搅拌 16 小时。将反应物过滤, 滤液用水、盐水洗涤, 干燥并真空浓缩, 得到甲硅烷基醚 4 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 庚 - 1, 6 - 二烯 32.5g (96%), 为油状物, 该物不经进一步纯化即使用。

使臭氧鼓泡通过 -78°C 的 4 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 庚 - 1, 6 - 二烯 (17g, 47mmol) 的无水甲醇 (500ml) 溶液, 直到蓝色不再褪去 (30 分钟)。用氮气吹洗反应混合物 (20 分钟), 加入 NaBH_4 (17.6g, 47mmol)。移去冷却浴并使反应物回到室温, 真空浓缩反应物, 使残余物在乙醚和盐水之间分配。将乙醚

层浓缩，残余物通过硅胶塞用 0 - 50 % 乙酸乙酯 / 己烷洗脱，收集较少组分并浓缩，得到二醇 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) 戊 - 1, 5 - 二醇 3.8g (22 %), 即所需的二醇，为无色油状物。三个步骤的总产率为 17 %。MS.

^1H NMR: δ 1.17 (s, 9H); 1.6 (dt, 4H); 1.83 (m, 1H); 2.14 (s, 2H); 3.6 (m, 6H); 7.41 (t, 4H); 7.45 (t, 2H); 7.66 (d, 4H).

制备例 23

1, 5 - 二碘 - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) 戊烷

向 0 °C 的 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) 戊烷 - 1, 5 - 二醇 (6.9g, 19 mmol) 的乙醚 (300ml) 溶液中加入甲磺酰氯 (4.3ml, 56 mmol), 然后加入 Et_3N (7.7ml, 56 mmol)。3 - 16 小时后逐渐温热至室温，反应物用水和盐水洗涤，用 MgSO_4 干燥并浓缩，得到 1, 5 - 双 (甲磺酰氧基) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) 戊烷 8.5g (90 %), 为无色油状物，它不经进一步纯化即使用。

向双甲磺酸酯 1, 5 - 双 (甲磺酰氧基) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) 戊烷 (8.5g, 16 mmol) 的新蒸丙酮 (500ml) 溶液中加入过量 NaI (36.1g, 241 mmol) 和 NaHCO_3 (67mg, 0.8 mmol)。将反应物回流 (57 °C) 72 小时，冷却到室温并过滤。将滤液真空浓缩。残余物用乙醚稀释，用 10 % Na_2SO_3 洗涤，干燥并浓缩，得到 7.4g 标题化合物 (产率 78 %), 为无色油状物。两个步骤的总产率是 70 %。MS.

^1H NMR: ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.06 (s, 9H); 1.78 (m, 1H); 1.8-2.06 (m, 4H); 3.13 (m, 4H); 3.57 (d, 2H); 7.38-7.46 (m, 3H); 7.64 (d, 2H).

制备例 2 4

2 - (2 ' - 溴乙氧基) 苜基溴

使臭氧鼓泡通过 - 7 8 °C 的 2 - (烯丙氧基) 苜醇 (LaChapelle 等人, Tetrahedron, 44 (16), 5033-5044 (1988))。 (7.0g, 4.3 mmol) 的无水甲醇溶液 1.3 分钟。每 2 分钟检测反应物的 TLC 以确定起始烯烃是否完全消失 ($R_f = 0.8$, 7.5 % EtOAc / 己烷)。反应混合物用氮气吹洗, 加入 NaBH₄ (9.7g, 0.25 mol), 使反应温度达到 0 °C。30 分钟后, 将反应混合物温热至室温, 浓缩, 用乙醚稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥并浓缩得到残余物。使残余物通过硅胶垫用 EtOAc / 己烷洗脱 (梯度洗脱, 2.5 % - 7.5 % EtOAc)。蒸发洗脱溶剂, 得到二醇 2 - (2 ' - 羟基乙氧基) 苜醇 (4.8g, 67 %), 为油状物。MS: MW = 168; 观测值: 168 (FD, CHCl₃)。

向 0 °C 的二醇 2 - (2 ' - 羟基乙氧基) 苜醇 (4.38g, 26 mmol) 的无水 CH₂ Cl₂ (250 ml) 溶液中加入三苯膦 (15.8g, 60 mmol) 和 N - 溴丁二酰亚胺 (10.7g, 60 mmol)。在 0 °C 下 2 小时后, TLC (20 % EtOAc / CH₂ Cl₂) 分析表明反应完全, 真空浓缩反应混合物。浓缩物通过硅胶垫洗脱 (己烷 - 1.5 % EtOAc / 己烷梯度洗脱)。浓缩洗脱的级分, 得到二溴化物 2 - (2 ' - 溴乙氧基) 苜基溴 (6.91g, 产率 90 %), 为无色固体。MS.

¹³C-NMR (CHCl₃, 75.4 MHz) δ 28.7, 29.1, 68.2,, 112.3, 121.6, 126.8, 130.2, 131.1, 156.0.

¹H-NMR (CHCl₃, 200 MHz) δ 3.72 (2H, t, J = 5 Hz), 4.34 (2H, t, J = 5 Hz), 4.59 (2H, s), 6.84 (H, d, J = 7 Hz), 6.95 (H, t, J = 7 Hz), 7.25 - 7.38 (2H).

制备例 2 5

1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (2 - 碘乙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基)丁烷

在氮气氛下，将烯丙基醚 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (烯丙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基)丁烷 (21.6g, 43.4mmol) 溶于甲醇 (500ml) 中，并冷却至 -78°C 。将臭氧鼓泡通入反应混合物中，11 分钟后，用 TLC (9 己烷 / 1 EtOAc) 判断反应已完成。加入硼氢化钠 (9.9g, 6 eq)，5 分钟后，将反应混合物升至室温。真空除去甲醇。将残余物悬浮于乙醚 (800ml) 中。用水洗涤乙醚液，并用乙醚回洗水溶液。合并的有机液用盐水洗涤，干燥 (Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩得到油状物。将该物通过硅胶垫用 5 % EtOAc / 己烷洗脱，接着用 25 % EtOAc / 己烷洗脱产物，得到 11.0g (50 % 产率) 醇，1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (2 - (羟基)乙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基)丁烷，为浅黄色油状物，MS, NMR.

在氮气氛、 5°C 下，向醇 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (2 - (羟基)乙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基)丁烷 (11.0g, 21.9mmol) 的无水乙醚 (200ml) 溶液中加入三乙胺 (4.6ml, 1.5eq) 和甲磺酰氯 (2.5ml, 1.5eq)。1.5 小时后，通过 TLC 分析 (5 % EtOAc / 二氯甲烷) 表明反应已完成。用乙醚 (250ml) 稀释反应混合物，用水 (2 X)、盐水 (2 X) 洗涤，干燥 (Na_2SO_4)、过滤并真空浓缩得到油状物。将该物通过硅胶垫用 5 % EtOAc / 己烷、接着用 25 % EtOAc / 己烷洗脱，得到 11.6g (91 % 产率) 甲磺酸酯，1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (2 - (甲磺酰氧基)乙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基)丁烷，为油状物。MS, NMR.

在氮气氛下，向甲磺酸酯 1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (2 - (甲磺酰氧基)乙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基)丁烷 (11.6g, 2.0 mmol) 的丙酮 (300ml) 溶液中加入碘化钠 (4.4g, 1.5 eq.) 和碳酸氢钠 (170mg, 0.1eq)。将混合物回流 1.8 小时，然后真空除去丙酮。将所得残余物悬浮于乙醚中，用水 (2 ×) 洗涤，并用乙醚回洗水溶液。合并的乙醚部分用 10% 亚硫酸钠溶液、盐水 (2 ×) 洗涤，干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩，得到 10.7g (87% 产率) 油状的标题碘化物，不经进一步纯化即使用。MS. NMR.

制备例 2.6

1 - (2 - (甲磺酰氧基)乙氧基) - 2 - ((甲磺酰氧基)乙基) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丙烷

向搅拌着的烯丙基丙二酸二甲酯 (34g, 0.2mol) 的叔丁醇 (0.5 l) 溶液中加入固体硼氢化钠 (19g, 0.5mol)。加热反应混合物 (70℃)，在 1 小时内滴加甲醇 (162ml)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水 (20 ml) 除去过量的硼氢化物。用硅藻土过滤所得的混合物。浓缩滤液 (100ml)，用 EtOAc (20 ml × 4) 萃取。合并的萃取液用 MgSO₄ 干燥并减压浓缩，得到较纯的二醇，2 - 烯丙基丙 - 1, 3 - 二醇 (1.9g, 8.3% 产率)，不经进一步纯化即进行下面反应。

向搅拌着的二醇 2 - (2 - 丙烯 - 1 - 基)丙 - 1, 3 - 二醇 (23.2g, 0.19mol) 的甲苯 (1 l) 溶液中加入茴香醛 (27.3g, 0.20mol) 和 PPTS 酸 (4g, 1.0 mol%)。在烧瓶上安装迪安 - 斯达克榻分水器和使反应混合物回流。5 小时后，将反应混合物冷却至室温，用乙醚 (1 l) 稀释，用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50 ml × 3)、水 (50 ml × 3) 和盐水 (50 ml) 洗涤。用 MgSO₄ 干燥有机层，并

减压浓缩得到残余物。残余物通过短硅胶柱用 10% EtOAc 的己烷溶液洗脱，蒸发洗脱溶剂得到亚茴香基化合物，1,3-*O*-亚茴香基-2-(2-丙烯-1-基)丙烷 (40g, 89%)。R_F=0.62 (25% EtOAc 的己烷溶液)。

在 0℃ 下，向搅拌着的亚茴香基化合物 1,3-*O*-亚茴香基-2-(2-丙烯-1-基)丙烷 (20.0g, 85.3mmol) 在 CH₂Cl₂ (500ml) 和 pH7.0 缓冲液 (25ml) 中的混合物中加入 DDQ (38.7g, 170.7mmol)。将反应混合物剧烈搅拌并使之升至室温。12 小时后，用乙醚 (1:1) 稀释反应混合物，用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200ml×2) 和 10% Na₂SO₃ 水溶液 (200ml×3) 洗涤，干燥并减压浓缩得到残余物。残余物通过硅胶柱用 EtOAc/己烷 (10%–25% EtOAc 梯度洗脱) 洗脱，蒸发洗脱溶剂，得到含茴香酸酯的醇，3-*O*-(4-甲氧基苯甲酸酯)-2-(2-丙烯-1-基)丙-1-醇 (12.7g, 61%)。R_F=0.14 (25% EtOAc 的己烷溶液。NMR.

向搅拌着的醇 3-*O*-(4-甲氧基苯甲酸酯)-2-(2-丙烯-1-基)丙-1-醇 (16.58g, 66.32mmol) 的 CH₂Cl₂ (250ml) 溶液中加入亚氨酸三氯烯丙酯 (24.80g, 132.64mmol) 的环己烷 (500ml) 溶液。在氮气氛围下，向此混合物中加入三氟乙酸 (1ml)。12 小时后，生成白色沉淀。过滤反应混合物，用乙醚 (500ml) 稀释滤液，用水 (100ml×3) 和盐水 (100ml) 洗涤，干燥并减压浓缩得到残余物。残余物通过硅胶柱用 EtOAc/己烷 (0%–25% EtOAc 梯度洗脱) 洗脱。得到含有一些乙酰胺的二烯，1-(2-丙烯-1-氧基)-2-(2-丙烯-1-基)-3-*O*-(4-甲氧基苯甲酸酯)丙烷 (24g)，不经进一步纯化即用于下面步骤。R_F=0.38

(25% EtOAc的己烷溶液)。

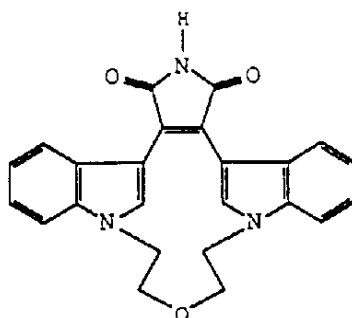
将酯 1 - (2 - 丙烯 - 1 - 氧基) - 2 - (2 - 丙烯 - 1 - 基) - 3 - O - (4 - 甲氧基苯甲酸酯) 丙烷 (2.4 g) 溶于 THF (60 ml) 和甲醇 (100 ml) 中, 加入 1N NaOH 水溶液 (40 ml)。将所得混合物搅拌过夜, 然后减压除去甲醇和 THF。用乙醚 (250 ml) 稀释浓缩的反应混合物, 用乙醚 (100 ml $\times$ 3) 萃取, 干燥并减压浓缩得到残余物。残余物通过硅胶柱用 10% EtOAc / 己烷洗脱, 蒸发洗脱溶剂得到醇, 1 - (2 - 丙烯 - 1 - 氧基) - 2 - (2 - 丙烯 - 1 - 基) 丙 - 3 - 醇 (4.10 g, 两步产率为 30%)。NMR. R_f = 0.23 (25% EtOAc 的己烷溶液)。

在氮气氛下, 向搅拌着的醇 1 - (2 - 丙烯 - 1 - 氧基) - 2 - (2 - 丙烯 - 1 - 基) 丙 - 3 - 醇 (4.10 g, 26.2 mmol) 的 CH_2Cl_2 (150 ml) 溶液中加入咪唑 (2.70 g, 39.7 mmol)。咪唑溶解后, 在 10 分钟内加入叔丁基氯二苯基甲硅烷 (8.24 g, 29.97 mmol) 的 CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液。搅拌 12 小时后, 用乙醚 (100 ml) 稀释反应混合物, 用水 (100 ml) 处理, 用乙醚 (100 ml $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (100 ml) 洗涤, 干燥并减压浓缩得到残余物。残余物通过短硅胶柱用 EtOAc / 己烷 (0% - 25% EtOAc 梯度洗脱) 洗脱, 蒸发洗脱溶剂得到甲硅烷基醚, 1 - (2 - 丙烯 - 1 - 氧基) - 2 - (2 - 丙烯 - 1 - 基) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丙烷 (7.41 g, 72% 产率)。 R_f = 0.76 (25% EtOAc 的己烷溶液)。

使臭氧鼓泡通过 - 78 °C 的二烯 1 - (2 - 丙烯 - 1 - 氧基) - 2 - (2 - 丙烯 - 1 - 基) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丙烷 (7.41 g, 18.80 mmol) 的甲醇 (500 ml) 溶液。原料消失后 (TLC,

25% EtOAc/己烷), 用氮气吹洗反应混合物并加入硼氢化钠 (2.13g, 56.30mmol)。将反应混合物加热至室温。12小时后, 浓缩反应混合物。用水处理白色残余物, 并用EtOAc (100ml×3) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 干燥并减压浓缩得到残余物。残余物通过短硅胶柱用EtOAc/己烷 (10%–50% EtOAc梯度洗脱) 洗脱, 蒸发洗脱溶剂得到 1, 7-二醇, 1-(2-羟基乙氧基)-2-(2-羟基乙基)-3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丙烷 (5.48g, 72% 产率)。R_f=0.21 (50% EtOAc的己烷溶液)。NMR.

在氮气氛围下, 向搅拌着的二醇 1-(2-羟基乙氧基)-2-(2-羟基乙基)-3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丙烷 (5.48g, 13.6mmol) 的CH₂Cl₂ (400ml) 溶液中加入TEA (11.2ml, 78mmol), 接着在30分钟内滴加甲磺酰氯 (3ml, 39.00mmol) 的CH₂Cl₂ (100ml) 溶液。12小时后, 用乙醚 (500ml) 稀释反应混合物, 用水 (100ml×3)、盐水 (100ml) 洗涤, 干燥并减压浓缩得到残余物。残余物通过短硅胶柱用EtOAc/己烷 (10%–50% EtOAc梯度洗脱) 洗脱, 蒸发洗脱溶剂, 得到双甲磺酸酯, 1-(2-(甲磺酰氧基) 乙氧基)-2-(甲磺酰氧基) 乙基)-3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丙烷 (7.40g, 97%)。R_f=0.55 (50% EtOAc的己烷溶液)。NMR.



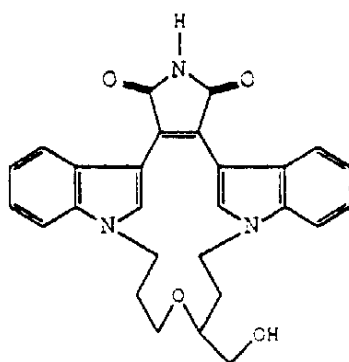
实施例 1

3,4- [(N,N'-1,1'-乙氧基乙基) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1H - 吡咯 - 2,5-二酮

在氮气氛围下，将氢化钠（60%矿物油分散液，113mg，2.82mmol）于15分钟内分批加到3,4-双（3'-吡啶基）咪唑-2,5-二酮（337mg，1.02mmol）的无水DMF（5ml）溶液中。将混合物搅拌1.5小时，然后用5ml DMF稀释。向所得的绿色溶液中滴加双-2,2'-二溴乙醚（0.14ml，1.13mmol）。将反应混合物在25℃下搅拌30分钟，然后在50℃下加热过夜。将冷却的混合物倾入稀柠檬酸水溶液（75ml）中，用EtOAc（2×40ml）萃取。合并的有机萃取液用水（3×20ml）和盐水（20ml）洗涤，用无水MgSO₄干燥。减压除去溶剂。将残余物通过短硅胶柱（50% EtOAc/己烷），然后进行径向制层色谱纯化（Chromatotron），用50% EtOAc-己烷洗脱，得到82mg（20%）2,3- [(N,N'-1,1'-乙氧基乙基) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1H-咪唑-2,5-二酮，为深红色（burgundy）固体，M. Pt. >320℃。

在氮气氛围下用1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷（0.33ml，1.45mmol）和CH₃OH（23mg，0.73mmol）的混合物（预先混合10分钟）处理2,3- [(N,N'-1,1'-乙氧基乙基) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1H-咪唑-2,5-二酮（58mg，0.15mmol）的DMF（1.5ml）溶液。在室温下搅拌16小时后，将混合物倾入水（20ml）中，并用EtOAc（3×5ml）萃取。合并的有机萃取液用水洗涤数次，干燥（MgSO₄）并浓缩。残余物通过径向色谱纯化，用3% CH₃OH的CHCl₃溶液洗脱，得到3,4- [(N,N'-1,1'-乙氧基乙基) - 双 (3,3'-吡啶基)]

-1H-吡咯-2,5-二酮 (41.5mg, 7.2%), 为紫色固体, M. Pt. >320°C. MS (C₂₄H₁₉N₃O₃): 计算值: 397.1426, 实测值: 397.1438。



实施例 2

3,4-[(N,N'-1,1')-(3''-丙氧基)-3'''(O)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮

在氮气氛围下, 向搅拌下的含有碳酸铯 (8.31g, 25.5mmol) 的双 (3,3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 (4.35g, 12.8mmol) 的 DMF (125ml) 溶液中于 15 分钟内滴加 1-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-(3-碘丙氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁烷 (4.0g, 6.4mmol) 的 DMF (20ml) 溶液。3 小时后, TLC (1:1 EtOAc/己烷) 分析表明原料碘化物已消耗完。用 EtOAc (200ml) 稀释反应混合物并用水洗涤。用 EtOAc (200ml) 萃取水层; 将合并的有机层干燥并浓缩。浓缩物通过快速色谱纯化, 用 10%-25% EtOAc/己烷洗脱, 得到所需要的一烷基化产物: 3-[(N-1-(3-丙氧基-3(O)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-1-叔丁基二甲基甲硅烷氧基)丁烷]-4-(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 3.94g (6.9% 产率), 为红色油状物。MS.

向上面的烷基化产物 (3.14g, 3.74mmol) 的甲醇 (100ml) 溶液中加入甲苯磺酸 (60mg, 2%)。2 小时后, TLC (50% EtOAc/己烷) 分析表明原料已消耗完。将反应混合物浓缩至一半体积, 用 EtOAc (300ml) 稀释, 用 1N NaOH、盐水洗涤, 干燥并浓缩, 通过用 50% EtOAc/己烷使浓缩物通过硅胶垫洗脱纯化, 得到所需的醇: 3-[(N-1-(3-丙氧基-3(氧)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-丁-1-醇)-4-(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮] 1.76g (65% 产率), 为红色泡沫状物。MS。

向 0℃ 的上述醇 3-[(N-1-(3-丙氧基-3(氧)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-丁-1-醇)-4-(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 (1.76g, 2.4mmol) 的乙醚溶液 (200ml) 中加入三乙胺 (0.5ml, 1.5 当量 (eq)), 接着加入甲磺酰氯 (0.28ml, 1.5 eq)。使反应升至室温并在 1 小时后完成。用乙醚 (200ml) 稀释反应混合物, 用水、盐水洗涤, 干燥并浓缩。浓缩物通过硅胶垫纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 得到甲磺酸酯产物, 立即使用。

向上述甲磺酸酯的丙酮 (250ml) 溶液中加入碘化钠 (3.6g, 1.0 eq) 和 NaHCO₃ (20mg)。搅拌 4 小时后, 原料还存在 (TLC, 50% EtOAc/己烷), 补加碘化钠 (1.0 eq), 并将反应混合物在 60℃ 下加热。4 小时后, 原料已被消耗完 (TLC, 50% EtOAc/己烷)。将反应混合物浓缩, 用 EtOAc (250ml) 稀释, 用水、10% 亚硫酸钠洗涤, 干燥并浓缩。浓缩物通过硅胶垫纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱, 得到所需碘化物: 3-[(N-1-(3-丙氧基-3(氧)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-1-碘丁烷)-4-(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮] 1.71g (85% 产率), 为油

状物。MS.

将上述碘化物 3-[(N-1-(3-丙氧基-3(Θ)-4-叔丁基二苯基甲硅烷氧基-1-碘丁烷)-4-(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮 (2.0g, 2.4mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液通过注射泵于 80 小时内缓慢加到碳酸铯 (3.12g, 9.6mmol) 的 DMF (400ml) 浆液中。加完 3 小时后, TLC (50% EtOAc/己烷) 分析表明原料已消耗完。用 EtOAc (1:1) 稀释反应混合物, 并用水和盐水洗涤。用 EtOAc (500ml) 萃取水部分。浓缩合并的有机层, 浓缩物通过硅胶垫纯化, 用 50% EtOAc/己烷洗脱。浓缩洗脱液得到所需的大环化合物: 3,4-[(N,N'-1,1')-(3''-丙氧基)-3'''(0)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1-甲基吡咯-2,5-二酮 1.65g (97% 产率)。MS.

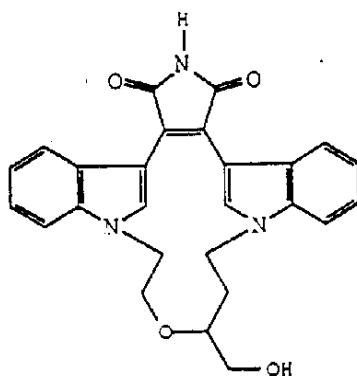
向上述 N-甲基马来酰亚胺 3,4-[(N,N'-1,1')-(3''-丙氧基)-3'''(0)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1-甲基吡咯-2,5-二酮 (1.7g, 2.4mmol) 的乙醇 (100ml) 溶液中加入 5N KOH (50 ml)。12 小时后, 将反应混合物在 50 °C 下加热 2 小时。然后将反应混合物冷却至室温, 浓缩, 用 EtOAc 稀释并用水洗涤。将有机相干燥并浓缩, 得到所需的酐: 2,3-[(N,N'-1,1')-(3''-丙氧基)-3'''(0)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-呋喃-1,4-二酮 1.37g (83% 产率), 为红色固体。MS.

向上述酐 2,3-[(N,N'-1,1')-(3''-丙氧基)-3'''(0)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-呋喃-1,4-二酮 (1.37g, 3 mmol) 的 DMF (100ml) 溶液中加入 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (12.6ml, 20 eq) 和甲醇 (1.21ml, 10 eq)。24 小时

后，原料已消耗完（TLC，50% EtOAc/己烷）。将反应混合物用 EtOAc 稀释，用 1N HCl、水洗涤，干燥并浓缩，将浓缩物在 1N HCl 中或与氟化铯搅拌除去残余的 TMS 基团。反应混合物用 EtOAc 稀释，用水洗涤，干燥并浓缩，得到所需的马来酰亚胺：3,4-[(N,N'-1,1')-((3''-丙氧基)-3'''(O)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮 1.02g (75% 产率)，为红色固体。MS。

¹H-NMR: (300 MHz, d₆-DMSO): 2.1 (m, 4H), 2.4 (m, 2H), 3.28 (br, m), 3.4 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.5 (t, J=6 Hz, 1H), 7.0-7.9 (m, 10H), 11.0 (s, 1H)

¹³C-NMR: (75 MHz, d₆-DMSO): 20.9, 28.9, 30.3, 30.9, 34.3, 40.2, 41.6, 42.4, 62.4, 65.9, 78.1, 104.0, 104.1, 110.0, 110.1, 119.6, 119.7, 121.4, 121.8, 24.8, 126.5, 126.6, 127.9, 131.5, 131.6, 131.7, 135.8, 135.9, 139.1, 151.4, 172.2



实施例 3

3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-羟基丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮

在氮气氛下，向双(3,3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二

酮 (17.9g, 52.5mmol, 3 eq) 的二甲基甲酰胺 (250ml) 溶液中加入碳酸铯 (68.4g, 4 eq)。向所得的悬浮液中加入碘化物, -1 - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) - 3 - (2 - 碘乙氧基) - 4 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丁烷 (10.7g, 17.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, TLC (5% 乙酸乙酯 / 己烷) 分析表明碘化物已消失。将反应混合物倾入乙酸乙酯 (1200ml) 中, 用 1N HCl (400ml) 洗涤, 接着用乙酸乙酯 (2 ×) 回洗。合并的乙酸乙酯部分用饱和的碳酸氢钠溶液、盐水 (2 ×) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。通过与二甲苯共沸除去二甲基甲酰胺。所得的红色胶体在二氯甲烷和乙腈中浆化得到固体悬浮物。将其浓缩, 再加入二氯甲烷, 冷却并过滤, 得到红色固体。通过在二氯甲烷然后在乙酸乙酯中研制从该固体提取一些所需的产物。真空浓缩滤液, 将所得残余物吸收在硅胶上并加到大快速柱中。通过用 5 己烷 / 1 乙酸乙酯洗脱, 接着用 3 己烷 / 1 乙酸乙酯洗脱产物除去二烷基化副产物, 得到 8.2g (57%) 一烷基化产物: 3 - [(N - 1 - (2 - 乙氧基 - (3''' - (O) - 4''' - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 1''' - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 丁烷)) 吡啶 - 3 - 基] - 4 - [吡啶 - 3 - 基] - 1N - 甲基吡咯 - 2,5 - 二酮。MS. NMR.

在氮气氛、5℃下, 向叔丁基二甲基甲硅烷基醚 3 - [(N - 1 - (2 - 乙氧基 - (3''' - (O) - 4''' - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 1''' - (叔丁基二甲基甲硅烷氧基) 丁烷)) 吡啶 - 3 - 基] - 4 - [吡啶 - 3 - 基] - 1N - 甲基吡咯 - 2,5 - 二酮 (8.2g, 9.9mmol) 的甲醇 (450ml) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (0.16g, 0.085eq)。2 小时后, TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 表明反应接近

完成。用固体碳酸氢钠 (0.14g) 终止反应。真空除去甲醇。将所得残余物溶于乙酸乙酯中, 用 0.1N 氢氧化钠、盐水 (2×) 洗涤、干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩得到红色泡沫状物。将该物吸附在硅胶上, 然后加在硅胶垫上。用 2 己烷 / 1 乙酸乙酯洗脱除去残余的原料, 接着用 1 己烷 / 1 乙酸乙酯和 1 己烷 / 2 乙酸乙酯洗脱, 得到 6.4g (91%) 醇: 3 - [(N - 1 - (2 - 乙氧基 - (3''' - (O) - 4''' - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 1''' - 羟基丁烷)) 吡啶 - 3 - 基] - 4 - [吡啶 - 3 - 基] - 1N - 甲基吡咯 - 2,5 - 二酮。MS. NMR.

在氮气氛围、5℃下, 向上述醇 3 - [(N - 1 - (2 - 乙氧基 - (3''' - (O) - 4''' - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 1''' - 羟基丁烷)) 吡啶 - 3 - 基] - 4 - [吡啶 - 3 - 基] - 1N - 甲基吡咯 - 2,5 - 二酮 (6.36g, 8.9mmol) 的无水乙醚 (500ml) 溶液中加入三乙胺 (1.9ml, 1.5 eq) 和甲磺酰氯 (1.0ml, 1.5 eq)。3 小时后, 补加三乙胺 (1.25ml, 1.0 eq) 和甲磺酰氯 (0.7ml, 1.0 eq)。1 小时后, TLC (50% 乙酸乙酯 / 己烷) 分析表明反应已完成。用乙醚 (250ml) 稀释反应混合物, 用水、0.1N HCl 和盐水 (2×) 洗涤。将乙醚液干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩, 得到 7.0g 甲磺酸酯: 3 - [(N - 1 - (2 - 乙氧基 - (3''' - (O) - 4''' - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 1''' - (甲磺酰氧基) 丁烷)) 吡啶 - 3 - 基] - 4 - [吡啶 - 3 - 基] - 1N - 甲基吡咯 - 2,5 - 二酮。MS.

在氮气氛围下, 向上述的甲磺酸酯 3 - [(N - 1 - (2 - 乙氧基 - (3''' - (O) - 4''' - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 1''' - (甲磺酰氧基) 丁烷)) 吡啶 - 3 - 基] - 4 - [吡啶 - 3 - 基] - 1N - 甲基吡咯 - 2,5 - 二酮 (7.0g, 8.9mmol) 的丙酮 (200ml) 溶

液中加入碘化钠 (13.3g, 1.0 eq) 和碳酸氢钠 (75mg, 0.1 eq)。将混合物在 50 °C 下搅拌 13 小时, 然后真空浓缩反应混合物。将残余物溶于乙醚中, 用 10% 亚硫酸钠溶液洗涤。分离各层, 乙醚部分用 10% 亚硫酸钠溶液、水、盐水 (2×) 洗涤, 干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶垫纯化, 用 1 己烷 / 1 乙酸乙酯和 1 己烷 / 2 乙酸乙酯洗脱, 得到 7.6g 碘化物: 3-[(N-1-(2-乙氧基-(3'''-(0)-4'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1'''-(碘)丁烷)) 吡啶-3-基]-4-[吡啶-3-基]-1N(甲基)吡咯-2,5-二酮, 为红色固体 (两步加起来为定量产率)。MS, NMR.

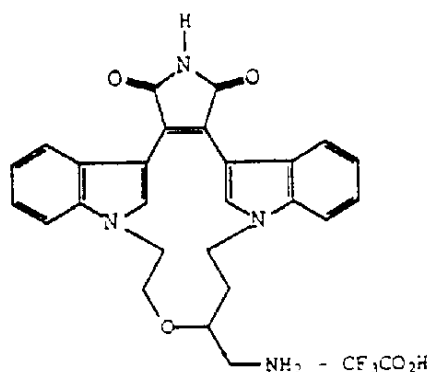
在氮气氛围下, 通过注射泵于 6.5 小时内向碳酸铯 (12.0g, 4 eq) 的二甲基甲酰胺 (1.1) 悬浮液中加入溶于二甲基甲酰胺 (2.5 ml) 中的碘化物 3-[(N-1-(2-乙氧基-(3'''-(0)-4'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-1'''-(碘)丁烷)) 吡啶-3-基]-4-[吡啶-3-基]-1N(甲基)吡咯-2,5-二酮 (7.6g, 9.2 mmol)。加完后三小时, 真空浓缩反应混合物。将残余物溶于乙酸乙酯 (700 ml) 中, 用水 (2×300 ml) 洗涤, 用乙酸乙酯 (2×200 ml) 回洗水层。合并的乙酸乙酯部分用盐水 (2×200 ml) 洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并真空浓缩得到红紫色残余物。将该物吸附在硅胶上并加入快速柱中, 用 3 己烷 / 1 乙酸乙酯然后用 1 己烷 / 1 乙酸乙酯洗脱, 得到 5.2g (82%) 大环化合物: 3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(0)-4'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮。MS, NMR.

将 N-甲基马来酰亚胺 3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基

基)-3'''(O)-4'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮在5N KOH(150ml)和乙醇(300ml)中的悬浮液在室温下搅拌6.5小时,然后在60℃下搅拌1小时。将反应混合物真空浓缩(150ml),将残余物悬浮于水中,冷却至5℃,用浓盐酸酸化(pH 3)。将红色水悬浮液用乙酸乙酯(4×200ml)萃取,干燥并真空浓缩,得到3.3g酞醇粗品:2,3-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(羟基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]呋喃-1,4-二酮,为红紫色固体。MS.

在氮气氛围下,向上述的酞2,3-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(羟基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]呋喃-1,4-二酮(3.3g, 7.5mmol)的二甲基甲酰胺(250ml)溶液中加入1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷(32ml, 2 eq)和甲醇(3ml, 10eq)。将反应混合物在室温下搅拌1.6小时,然后在60℃下加热2小时。真空除去二甲基甲酰胺,将所得残余物溶于乙腈(250ml)中,加入1N HCl(50ml)。将反应混合物搅拌1.5分钟。浓缩反应混合物,在乙酸乙酯(1:1)和水(250ml)间分配,沉淀得到固体产物:醇马来酰亚胺,3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(羟基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮,0.92g(2.8%)产物。将少量(50mg)产物吸附在硅胶上,然后加入快速柱中,用二氯甲烷、5%乙腈/二氯甲烷,然后用10%乙腈/二氯甲烷洗脱,得到3.8mg分析纯产物。浓缩乙酸乙酯液并进行色谱纯化,得到另外8%粗产物。MS.

^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.96 (1H, m); 2.09 (1H, m); 3.31 (1H, m); 3.40 (1H, m); 3.51 (1H, m); 3.62 (1H, m); 3.89 (1H, m); 4.18 (3H, m); 4.35 (1H, m), 4.68 (1H, t, $J = 2$ Hz); 7.11 (2H, m); 7.19 (2H, m); 7.44 (1H, s) 7.46 (1H, d, $J = 9$ Hz); 7.51 (1H, s) 7.53 (1H, d, $J = 9$ Hz); 7.79 (1H, d, $J = 8$ Hz); 7.83 (1H, d, $J = 8$ Hz); 10.91 (1H, s).



实施例 4

3,4-[(N,N'-1,1')-(2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(氨基)丁烷)-双(3,3'-吲哚基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮三氟乙酸盐

在氮气氛围下，向醇3,4-[(N,N'-1,1')-(2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(羟基)丁烷)-双(3,3'-吲哚基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮(155mg, 0.35mmol)的无水四氢呋喃(15ml)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(280 μ l, 3eq)。将溶液冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ ，用三氟甲磺酸酐(118 μ l, 2eq)处理。在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下1.5小时后，加入大过量的浓氢氧化铵(2ml)。10分钟后，将反应混合物在干冰/乙腈浴中加热至-42 $^{\circ}\text{C}$ ，然后搅拌18小时，同时使之升至室温。真空浓缩反应混合物。将所得的残余物溶于乙酸乙酯(400ml)中，用水、盐水洗涤，干燥并真空浓缩得到伯胺粗品。将

¹H NMR (d₆-DMSO): δ 1.99 (1H, m); 2.08 (1H, m); 2.82 (1H, m); 3.18 (1H, m); 3.57 (2H, m); 3.75 (1H, m); 4.13 (2H, m); 4.29 (1H, m); 4.44 (1H, m); 7.09 (2H, t, J = 7 Hz); 7.18 (2H, t, J = 7 Hz); 7.47 (4H, m); 7.70 (3H, bs); 7.78 (2H, m)

3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3''' (O) - 4''' -
(N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1 (H) - 吡
咯 - 2,5 - 二酮 HCl 盐

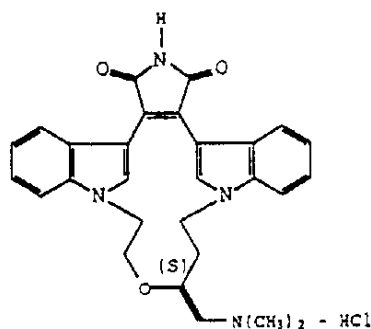
在氮气氛下，向醇3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (羟基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮 (472mg, 1.07mmol) 的无水二氯甲烷 (140ml) 悬浮液中加入吡啶 (260 μ l, 3 eq) 和甲磺酸酐 (242mg, 1.3eq)。4 小时后，用二氯甲烷稀释反应混合物，用0.1N HCl (2 $\times$) 洗涤并过滤除去原料 (54 mg)。将二氯甲烷部分用盐水 (2 $\times$) 洗涤，干燥并浓缩，得到甲磺酸酯粗品，为红紫色固体。将该物吸收在硅胶上，加入快速柱中，依次用二氯甲烷、5 % 乙腈 / 二氯甲烷和 10 % 乙腈 / 二氯甲烷洗脱，得到288mg (52 % 产率) 甲磺酸酯：3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (甲磺酰氧基) 丁烷) 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮。MS. NMR.

向甲磺酸酯3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (甲磺酰氧基) 丁烷) 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮 (304mg, 0.59mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液中加入8.9M二甲胺的四氢呋喃溶液 (7 ml, 100eq)，在封管中加热 (65 $^{\circ}$ C) 24 小时后，将反应混合物用乙酸乙酯 (200ml) 稀释，用盐水 (2 $\times$) 洗涤，干燥并浓缩，得到二甲胺衍生物固体粗品。将该物吸收在硅胶上，然后加入快速柱中，依次用 3 乙酸乙酯 / 1 己烷、乙酸乙酯和 2 % 异丙胺 / 乙酸乙酯洗脱，得到二甲胺衍生物193mg (70 % 产率)，HPLC分析为 90 % 纯度。用反相体积排阻HPLC法并用 85 乙腈 / 15 (0.01% TFA / 水) 洗脱纯化二甲胺衍生物，3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-

-二酮，得到大于 95% 纯度的三氟乙酸盐。

按下述方法使 3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮的三氟乙酸盐转化为 HCl 盐：将盐悬浮在乙酸乙酯中，并用 0.1N NaOH (5 × 50 ml) 轻轻洗涤。乙酸乙酯部分用盐水 (2 ×) 洗涤，干燥并浓缩，得到游离碱，3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮。向游离碱，3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮的无水甲醇 (50ml) 悬浮液中加入 1N HCl 的无水乙醚溶液 (13 ml, 50eq)。蒸发乙醚，真空干燥残余物，得到 143mg (52% 产率) 3,4- [(N,N'-1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3'''(O) - 4''' - (N,N-二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1(H) - 吡咯-2,5-二酮盐酸盐，为红色固体。MS.

¹H NMR (d₆-DMSO): δ2.03 (1H, m); 2.26 (1H, m); 2.68 (6H, t, J = 5 Hz); 3.24 (1H, m); 3.28, (1H, m, 用 D₂O 振荡后); 3.64 (1H, m); 3.77 (2H, m); 4.07 - 4.38 (4H, m); 7.08 (2H, m); 7.17 (2H, m); 7.43 (3H, m); 7.52 (1H, d, J = 8 Hz); 7.79 (2H, m); 10.33 (1H, bs); 10.92 (1H, s)



实施例 5 s

(S)-3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(N,N-二甲基氨基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

在封闭容器中，向甲磺酸酯 (S)-3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(甲磺酰氧基)丁烷)-双(3-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮 (2.8g, 5.39mmol) 的 THF (300ml) 溶液中加入 二甲胺 (100ml, 40% 水溶液)。加热 (50℃) 24 小时后，浓缩反应混合物。残余物通过硅胶垫纯化，用乙酸乙酯、然后用 10% 三乙胺/乙酸乙酯洗脱，得到所需的 (S)-二甲胺衍生物。浓缩洗脱液得到 1.7g (67% 产率) 游离碱 (S)-3,4-[(N,N'-1,1')-((2''-乙氧基)-3'''(O)-4'''-(N,N-二甲基氨基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮，为紫色固体。按下述方法将游离碱转化为盐酸盐：将 3,4-[(N,N'-1,1')-((4''-N,N-二甲基氨基-3''-(S)-乙氧基丁烷)]-(双)-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2,5-二酮 (1.7g, 3.6mmol) 悬浮于甲醇 (300ml) 中并加入 1.0N 无水 HCl 的乙醚溶液 (10ml, 10mmol)。在室温下 0.5 小时后，收集亮橙色沉淀，用乙醚洗涤，真空干燥，得到 1.4g (77% 产率) 3,4-[(N,N'-1,1')-((4''-N,N-二甲基氨基-3''-(S)-乙氧基丁烷)]-(双)-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐。MS.

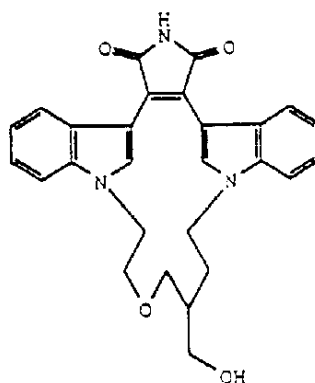
¹H NMR: (d₆-DMSO) δ 2.1 (m, 1H); 2.35 (m, 1H); 2.68 (s, 6H); 3.2 (m, 1H,); 3.33 (m, 1H); 3.66 (br. t, 1H); 3.8 (br. t, 1H);

3.85 (m, 1H); 4.17 (m, 1H); 4.2-4.4 (m, 3H); 7.1 (d, 1H); 7.13 (d, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.44 (s, 1H); 7.48 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.56 (d, 1H); 7.82 (br.t, 2H); 10.59 (br., 1H); 10.96 (s, 1H).

实施例 5 r

(R) - 3,4 - [(N,N' - 1,1') - ((2'' - 乙氧基) - 3''' (O) - 4''' - (N,N - 二甲基氨基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1 (H) - 吡咯 - 2,5 - 二酮盐酸盐

按照与制备 (S) 对映体相同的方法, 但是使用 (R) - 4 - 叔丁基二苯基甲硅烷氧基 - 3 - (2 - 碘乙氧基) - 1 - 碘丁烷作为原料, 制备 R 对映体。MS. NMR.



实施例 6

3,4 - [(N,N' - 1,1' - (2'' - 乙氧基) - (3''' - (O) - 亚甲基) - 4''' - (羟基) 丁烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1 (H) - 吡咯 - 2,5 - 二酮

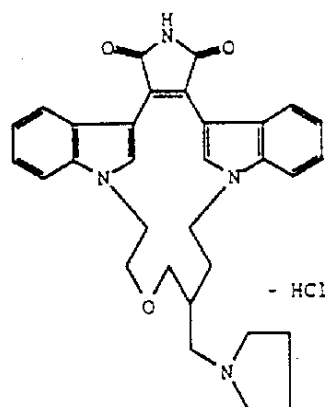
将 (双) 甲磺酸酯 1 - (2 - (甲磺酰氧基) 乙氧基) - 2 - ((甲磺酰氧基) 乙基) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) 丙烷 (7.40g, 13.30mmol) 和 [双 (3,3' - 吡啶基)] - 1 (甲基) 吡咯 - 2, 5

一二酮 (4.43g, 13.30mmol) 的无水DMF (100ml) 溶液于 16 小时内加到 50 °C 的搅拌下的 Cs₂CO₃ (25.4g, 78mmol) 的 DMF (400ml) 悬浮液中。8 小时后, 在 80 °C 下减压浓缩反应混合物得到残余物。残余物用乙酸乙酯 (200ml) 稀释, 用水 (50 ml) 洗涤。分离出有机层, 用乙酸乙酯 (50 ml × 3) 萃取水层。干燥合并的有机部分并浓缩得到残余物。残余物通过硅胶柱纯化, 用 25% 乙酸乙酯的己烷溶液、接着用 5% 甲醇的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱, 得到三种主要产物: 甲硅烷基醚大环产物, 2,3- [(N,N'-1,1'-(4'''-乙氧基-1'-基-(3'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)亚甲基)丁-1-基)-双(3,3'-吡啶基)] -1 (甲基)吡咯-1,4-二酮 (2.35g), MS (C₄₄H₄₅N₃O₄Si) 计算值: 分子量: 707.31, 实测值: 708。R_f = 0.84 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液), 脱甲硅烷基的醇大环产物 (600mg)。MS.

向搅拌下的 N-甲基大环化合物 2,3- [(N,N'-1,1'-(4'''-乙氧基-1'-基-(3'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)亚甲基)丁-1-基)-双(3,3'-吡啶基)] -1 (甲基)吡咯-1,4-二酮 (1.65g, 2.33mmol) 的 EtOH (500ml) 溶液中加入 5N KOH (100ml)。在 50 °C 下 12 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并减压浓缩得到残余物。残余物用浓 HCl 酸化至 pH 1, 用乙酸乙酯 (200ml × 5) 萃取。将合并的有机相干燥、减压浓缩, 通过短硅胶柱用 5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。蒸发洗脱溶剂, 得到含有酞 2,3- [(N,N'-1,1'-(4'''-乙氧基-1'-基-(3'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)亚甲基)丁-1-基)-双(3,3'-吡啶基)] 咪喃-1,4-二酮的残余物, 将其用于下面的反应。

向酞2,3- [(N,N'-1,1'-(4'''-乙氧基-1'-基-(3'''-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)亚甲基)丁-1-基)-双(3,3'-吡啶基)] 咪唑-1,4-二酮 (600mg, 1.3mmol) 的无水DMF (250ml) 溶液中加入HMDS (2.1g, 13mmol), 接着加入甲醇 (209mg, 6.5mmol)。48小时后, 浓缩反应混合物, 将残余物溶于乙酸乙酯 (100ml) 中, 分别用1N HCl水溶液 (25ml)、水 (25ml) 和盐水 (25ml) 洗涤。然后将所得的有机相干燥并浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶柱用甲醇/CH₂Cl₂ (0% - 5% 甲醇) 洗脱。蒸发洗脱溶剂, 得到酰亚胺, 3,4- [(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)-(3'''((O)-亚甲基)-4'''-(羟基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)] -1(H)-吡咯-2,5-二酮, 为固体 (300mg, 50% 产率)。MS.

¹H NMR (CDCl₃) δ 9.65 (s, 1H), 7.79 (t, J = 7.65 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.24-7.08 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 4.43-4.33 (m, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.14-4.06 (m, 1H), 3.64 (t, J = 4.64 Hz), 3.58-3.38 (m, 5H), 3.71 (t, J = 8.64 Hz, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H)



实施例 7

3,4- [(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)-(3'''((O)-亚甲基)

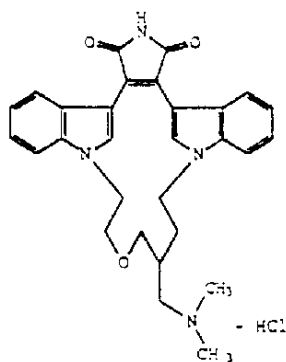
-4'''-(N-吡咯烷子基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)
-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

在氮气氛下，向含有吡啶（120mg，1.5mmol）的酰亚胺醇3,4-
[（N,N'-1,1'-（2''-乙氧基）-（3'''(O)-亚甲基）-4'''
-（羟基）丁烷）-双（3,3'-吡啶基）]-1(H)-吡咯-2,5-
二酮（140mg，0.30mmol）的无水CH₂Cl₂（50ml）溶液中加入甲
磺酸酐（106mg，0.61mmol）。12小时后，用水（25ml）终止反
应。用CH₂Cl₂（50ml）稀释，用0.2N HCl（20ml×2）、碳
酸氢钠水溶液（20ml）、水（20ml）、盐水（20ml）洗涤，干
燥，浓缩得到残余物，残余物通过短硅胶柱用5%甲醇的二氯甲烷溶
液洗脱，蒸发洗脱溶剂，得到甲磺酸酯，3,4- [（N,N'-1,1'-（2''
-乙氧基）-（3'''(O)-亚甲基）-4'''-（甲磺酰氧基）丁烷）
-双（3,3'-吡啶基）]-1(H)-吡咯-2,5-二酮，将其用于下
面反应。

向封管中的甲磺酸酯3,4- [（N,N'-1,1'-（2''-乙氧基）-
（3'''(O)-亚甲基）-4'''-（甲磺酰氧基）丁烷）-双（3,3'-
吡啶基）]-1(H)-吡咯-2,5-二酮（157mg，0.29mmol）的THF
（20ml）溶液中加入吡咯烷（203mg，2.90 mmol）。加热（50℃）
12小时后，将反应混合物冷却至室温，减压下浓缩，溶于CH₂Cl₂
（50ml）中，用水（20ml×2）、盐水（20ml）洗涤，干燥，减
压浓缩得到残余物。残余物通过短硅胶柱用5%甲醇的二氯甲烷溶液
洗脱，蒸发洗脱溶剂，得到吡咯烷，3,4- [（N,N'-1,1'-（2''-
乙氧基）-（3'''(O)-亚甲基）-4'''-（N-吡咯烷子基）丁烷）
-双（3,3'-吡啶基）]-1(H)-吡咯-2,5-二酮。MS.

($C_{31}H_{32}N_4O_3$) 计算值：分子量：508.62，实测值：508， $R_f = 0.14$ (5% 甲醇的二氯甲烷溶液，少量三乙胺)。通过反相凝胶渗透色谱法进一步纯化吡咯烷，得到吡咯大环化合物的三氟乙酸盐 (55mg, 37% 产率)。按下述方法使吡咯的三氟乙酸盐转化为标题的盐酸盐化合物：用乙酸乙酯 (25ml) / 甲醇 (2ml) 萃取三氟乙酸盐 (55mg) 的 1N NaOH (5ml) 浆液，干燥萃取液，浓缩得到残余物。将残余物在乙醚 / 甲醇 (10 : 1) 中浆化，加入乙醚的 HCl 溶液。30 分钟后，浓缩浆液并真空干燥，得到标题化合物 (48mg, 88% 产率)。MS.

1H NMR: δ 10.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70-7.62 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.24-7.02 (m, 4H), 4.50-4.20 (m, 4H), 3.76-3.42 (m, 4H), 2.82-2.44 (m, 4H), 2.26-2.24 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 6H), 1.26-1.02 (m, 2H).



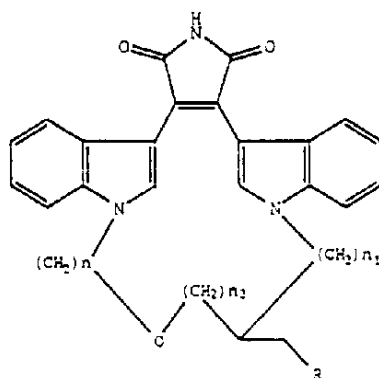
实施例 8

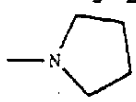
3,4-[(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)-(3'''(O)-亚甲基)-4'''-(N,N-二甲基氨基)丁烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

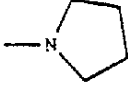
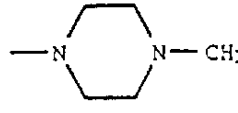
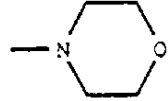
用二甲胺置换甲磺酸酯制得标题叔胺 (58mg, 75% 产率)。MS.

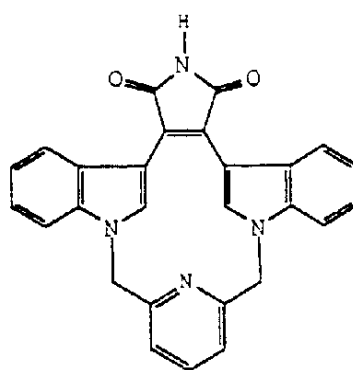
^1H (CDCl₃) δ 10.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 7.97$ Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 4H), 4.40-4.11 (m, 4H), 3.73-3.20 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.13-1.96 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 2H)

按照类似于本文所述实施例的方法制备下列化合物并进一步说明本发明的化合物。在下列实施例中，化合物的结构通过NMR、MS和/或元素分析来确证。在这些合成中，R是保护的羟基，优选甲硅烷基醚，如叔丁基二苯基甲硅烷氧基（TBDPS）。甲硅烷基醚可被转化成离去基团并被取代制备下列实施例化合物：



实施例	n	n1	n2	R
9	3	2	0	-NH ₂
10	3	2	0	-NH ₂ · HCl
11	3	2	0	-N(CH ₃) ₂ · HCl
12	3	2	0	 · HCl
13	3	2	0	-NHCH ₂ C ₆ H ₅ · HCl
14	3	2	0	-NHCOCH ₃
15	3	2	0	-NHSO ₂ C ₆ H ₅
16	3	2	0	-NHC(O)OCH ₂ C ₆ H ₅
17s S-对映体	2	2	0	-NHCH ₃ · HCl
18s S-对映体	2	2	0	-NHCH ₂ C ₆ H ₅ · HCl

18r R-对映体				
19r R-对映体	2	2	0	-NHCOCH ₃
20r R-对映体	2	2	0	 · HCl
20s S-对映体				
21r R-对映体	2	2	0	-NHSO ₂ C ₆ H ₅
21s S-对映体				
22	2	2	0	-NHCH ₂ (吡啶基) · HCl
23s S-对映体	2	2	0	 · HCl
24s S-对映体	2	2	0	 · HCl
25r R-对映体	2	2	0	-NHC(O)OCH ₂ C ₆ H ₅



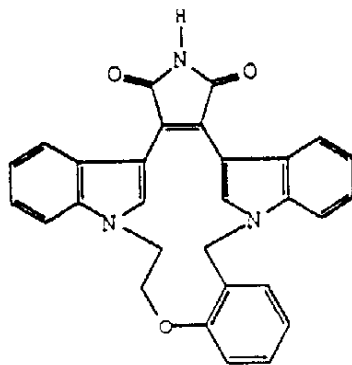
实施例 2 6

3,4-[N,N'-1,1'-(2-亚甲基-6-亚甲基吡啶)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

按照实施例 1 所述的同样方法, 用氢化钠 (60% 油分散液, 88mg, 2.19mmol) 处理 2,3-双吡啶马来酸酐 (287mg, 0.88mmol) 的 DMF (5 ml) 溶液 1.5 小时, 然后用 DMF 稀释至 11 ml, 用双-2,6

—二溴甲基吡啶 (245mg, 0.93mmol) 处理。在 50℃ 下搅拌过夜后, 将反应混合物进行处理 (EtOAc), 通过短硅胶塞过滤 (50% EtOAc 的己烷溶液), 得到 N,N'—(2,6-吡啶桥基) 双吲哚马来酸酐 (142mg, 37%), 为红黑色固体, TLC 分析表明基本上为一点, 不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

用 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (0.72ml, 3.2mmol) 和 CH₃OH (0.063ml, 1.6mmol) 的混合物处理 3,4-[N,N'—1,1'-(2-亚甲基-6-亚甲基吡啶)—双(3,3'-吲哚基)]—1H-咪喃-2,5-二酮 (140mg, 0.32mmol) 的 DMF (2ml) 溶液, 经处理并通过径向硅胶色谱纯化, 得到 42mg 标题的 N,N'—(2,6-吡啶桥基) 双吲哚马来酰亚胺, 为暗红色固体。TLC (R_f=0.35, 3% CH₃OH 的 CHCl₃ 溶液) 表明该物是纯一的。



实施例 27

3,4-[(N,N'—1,1'—(2''-乙氧基)苄基)—双(3,3'-吲哚基)]—1(H)—吡咯—2,5-二酮盐酸盐

在 55℃、氮气氛围和剧烈搅拌下, 将二溴化物 2-(2'-溴乙氧基)苄基溴 (2.0g, 6.8mmol) 和双(3,3'-吲哚基)]—1(甲

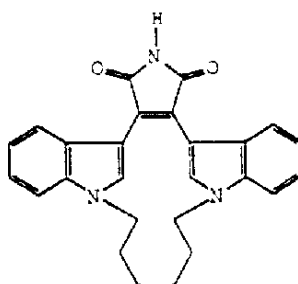
基)吡咯-2,5-二酮(2.3g, 6.8mmol)的无水DMF(45ml)溶液通过注射泵于20小时内加到Cs₂CO₃(8.9g, 27mmol)的无水DMF(550ml)悬浮液中。再过2小时后,真空浓缩反应混合物,将残余物溶于CH₂Cl₂中,用1N HCl、盐水洗涤,干燥并真空浓缩得到紫色油状物。油状物通过硅胶塞用1:1己烷/乙酸乙酯洗脱。浓缩洗脱液得到大环化合物,3,4-[(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)苄基)-双(3,3'-吡啶基)]-1(甲基)吡咯-2,5-二酮2.76g(71%产率),为洋红色固体。用异丙醇/CH₂Cl₂重结晶,得到分析纯产物。MS: MW=473; 实测值473(FD, CHCl₃), EA: 计算值(实测值): C, 76.09(75.86); H, 4.90(4.93); N, 8.87(8.79)。

向含有THF(20ml)的大环化合物3,4-[(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)苄基)-双(3,3'-吡啶基)]-1(甲基)吡咯-2,5-二酮(710mg, 1.5mmol)的乙醇(100ml)悬浮液中加入5N KOH(80ml)。搅拌下将反应混合物加热(55℃)70小时,冷却至室温,真空除去乙醇。用5N HCl(325ml)酸化浓缩物至pH1,用乙酸乙酯萃取,用盐水(2×)洗涤,干燥并浓缩,得到残余物酐,3,4-[(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)苄基)-双(3,3'-吡啶基)]呋喃-2,5-二酮700mg(定量转化)。

向酐3,4-[(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基)苄基)-双(3,3'-吡啶基)]呋喃-2,5-二酮(760g, 17mmol)的无水DMF(500ml)溶液中加入甲醇(0.34ml, 8.3mmol)和1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷(3.5ml, 17mmol)的溶液。加热(55℃)22小时后,真空浓缩反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用0.1N HCl洗涤。将合并的有机层干燥并浓缩,得到紫色残余物。残余物加在短硅胶柱上,用

CH₂Cl₂ / 己烷 (梯度 0 - 100% CH₂Cl₂) 洗脱。蒸发洗脱溶剂, 得到 NH 马来酰亚胺, 3,4- [(N,N'-1,1'-(2''-乙氧基) 苄基) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1 (H) - 吡咯 - 2,5-二酮 483mg, (70% 产率), 为红紫色固体。用 CH₂Cl₂ / 己烷 结晶得到标题化合物。MS.

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 4.29 (2H, bs); 4.59 (2H, bs); 5.23 (2H, bs); 6.90-6.99 (2H), 7.01-7.18 (3H), 7.20-7.27 (2H), 7.59-7.68 (2H), 7.71-7.80 (5H); 10.92 (H, s)...



实施例 28

3,4- [(N,N'-1,1'-己烷) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1 H - 吡咯 - 2,5-二酮

在氮气氛围下, 于 30 分钟内向 3,4-双 (3-吡啶基) - 1-甲基吡咯 - 2,5-二酮 (499mg, 1.46mmol) 的 DMF (10 ml) 溶液中分批加入氢化钠 (60% 油分散液, 146mg, 3.65mmol)。将所得绿色溶液搅拌 1 小时。用 10 ml DMF 稀释混合物, 然后滴加 1,6-二溴己烷 (0.24ml, 1.57mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后在 45 °C 下加热 16 小时。将冷却的混合物倾入稀 NH₄Cl 水溶液 (125ml) 中, 用 EtOAc (3 × 40 ml) 萃取。合并的有

机萃取液用水洗涤并干燥 (MgSO_4)。真空除去溶剂后, 残余物通过快速硅胶色谱纯化, 用 CH_2Cl_2 - 己烷, 1 : 1 - 3 : 1 (梯度洗脱) 洗脱, 得到化合物 3,4- [(N,N'-1,1'-己烷) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1-甲基吡咯-2,5-二酮 (137mg, 22%), 为红紫色固体, M. Pt. $>320^\circ\text{C}$ 。

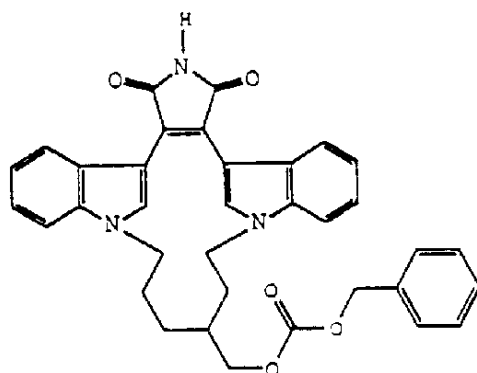
将含有 3,4- [(N,N'-1,1'-己烷) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1-甲基吡咯-2,5-二酮 (137mg, 322mmol)、乙醇 (15ml)、5N KOH (5ml) 和 THF (2ml) 的混合物在室温下搅拌 4 小时。此时 TLC 分析表明原料已被消耗完。用水 (15ml) 稀释混合物并在旋转蒸发器上浓缩。冷却混合物, 用 3N HCl 酸化至 pH 1, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 10ml) 萃取。合并的有机萃取液用水充分洗涤, 用无水 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到红紫色固体 (116mg), 经 NMR 分析, 产物为 4 : 1 所需酐和原料的混合物。该物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

按照实施例 1 所述的同样方法, 在氮气氛下, 用 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (0.59ml, 2.62mmol) 和 CH_3OH (0.05ml, 1.31mmol) 的混合物处理 3,4- [(N,N'-1,1'-己烷) - 双 (3,3'-吡啶基)] 咪唑-2,5-二酮 (108mg, 0.263mmol) 的 DMF (1.5ml) 溶液过夜。处理 (EtOAc) 后, 粗产物进行快速硅胶色谱纯化 (CH_2Cl_2 - EtOAc, 10 : 1 - 5 : 1, 梯度洗脱), 得到两种有色级分。洗脱出的第一种有色级分含有由上面反应带来的杂质 3,4- [(N,N'-1,1'-己烷) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1-甲基吡咯-2,5-二酮, 第二种有色级分含有所需产物, 3,4- [(N,N'-1,1'-己烷) - 双 (3,3'-吡啶基)] - 1H-吡咯-2,5-二酮, (56mg)。M. Pt. $>320^\circ\text{C}$ 。MS.

元素分析: $C_{26}H_{23}N_3O_2 (0.3H_2O)$

计算值: C, 76.26; H, 5.66; N, 10.26.

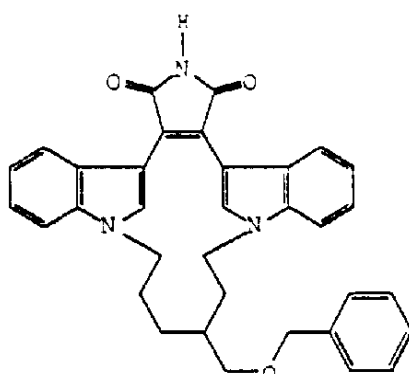
实测值: C, 75.21; H, 5.65; N, 10.05.



实施例 29

3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(碳酸苄基酯)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吲哚基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

向 0℃ 的 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(羟基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吲哚基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 (24mg, 0.054mmol) 的二氯甲烷溶液中加入二异丙基乙胺 (10.6mg, 0.081mmol), 接着加入氯甲酸苄酯 (13.8mg, 0.081mmol)。72 小时后, 用 2.5N 碳酸氢钠终止反应。除去有机层, 用二氯甲烷萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩得到油状物, 将其进行反相 HPLC 纯化 (含有 0.1% TFA 的 5% 乙腈水溶液至 100% 乙腈, 在 C18 柱上梯度洗脱) 得到 6 mg 标题化合物。MS.



实施例 30

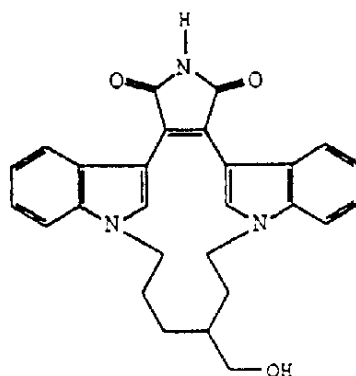
(±)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(苄氧基亚甲基)己烷)-
双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

按照上面实施例所述的同样方法，用氢化钠（60%油分散液，117mg，2.93mmol）处理 3,4-双-(3'-吡啶基)-1-甲基吡咯-2,5-二酮（400mg，1.17mmol）的DMF（8ml）溶液，接着用（±）-3-苄氧基亚甲基 1,6-二溴己烷的DMF（7ml）溶液处理。在 50℃下加热过夜后，经处理的粗产物通过快速硅胶色谱纯化，用CH₂Cl₂-己烷，1:1-2:1（梯度洗脱）洗脱，得到纯的（±）-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(苄氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1-甲基吡咯-2,5-二酮（149mg，23%），为紫色固体。

将含有（±）-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(苄氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-4-甲基吡咯-2,5-二酮（141mg，0.259mmol）、乙醇（15ml）和5N KOH（5ml）的混合物在室温下搅拌 3 小时，此时TLC分析表明原料已消耗完。酸化并用CH₂Cl₂萃取后，粗产物（101mg）的TLC分析（CH₂Cl₂）表明有两个点，分别

对应于原料和所需的酞(±)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(苄氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-呋喃-2,5-二酮。
NMR分析粗略表明4:1酞和原料的混合物。该产物不经进一步纯化即直接用于下一步骤。

在25℃下,用1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷(0.41ml,1.80mmol)和CH₃OH(0.036ml,0.90mmol)的混合物处理(±)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(苄氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-呋喃-2,5-二酮(98mg,0.180mmol)的DMF(1ml)溶液过夜。将混合物处理(EtOAc)后,通过快速硅胶色谱纯化,用CH₂Cl₂、CH₂Cl₂-EtOAc 10:1(梯度洗脱)洗脱,得到30mg纯的(±)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(苄氧基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮。M.Pt.171-173℃。
MS.



实施例 3.1

3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(羟基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

在55℃氮气氛下,将含有双(3,3'-吡啶基)]-1-(甲基)

吡咯-2,5-二酮 (3.41g, 10.0mmol) 和 3-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基-1,6-二溴己烷 (5.64g, 11.0mmol) 和 50 ml DMF 的混合物通过注射泵于 30 小时内加到充分搅拌的碳酸铯 (11.2g, 34.3mmol) 的 DMF (350ml) 溶液中。加完后, 在此温度下将反应混合物再加热 16 小时。将冷却的混合物倾入含有 20 ml 3 N HCl 的 1.2 l 水中, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 300ml) 萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO_4) 并浓缩。残余物通过 3" $\times$ 3" 硅胶柱, 用 CHCl_3 洗脱。所得的粗产物通过快速硅胶色谱纯化 (CHCl_3), 得到 2.87g (41%) 3,4-[(N,N'-1,1'-(3"-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(甲基)吡咯-2,5-二酮, 为红紫色固体, M. Pt. 220-224°C. HRMS ($\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{SiO}$) 计算值: $[M+1]: 692.3307$; 实测值: 692.3299。

将含有 3,4-[(N,N'-1,1'-(3"-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(甲基)吡咯-2,5-二酮 (1.55g, 2.22mmol)、4N KOH (100ml)、THF (10 ml) 和 95% EtOH (200ml) 的混合物在 90°C 下加热 16 小时。用旋转蒸发器除去大部分 EtOH 后, 用 6N HCl 酸化混合物至 pH 1, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 75 ml) 萃取。合并的有机萃取液用水和盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥。真空除去溶剂后, 将残余物溶于最少量的 5% 甲醇的 CHCl_3 溶液中, 然后加到 3" $\times$ 3" 硅胶柱上, 用 CHCl_3 、接着用 10% 甲醇的 CHCl_3 溶液洗脱, 得到两种级分; 蒸发第二级分, 得到 676mg (69%) 酞-醇, 为红紫色固体, TLC ($R_f=0.5$, 10% 甲醇的 CHCl_3 溶液) 分析表明产物为纯一物。该物不经进一步纯化即直

接用于下一步骤。

向上面酞 (510mg, 1.15mmol) 的 DMF (11 ml) 溶液中加入预先混合的含有 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (5.14ml, 23 mmol) 和 CH₃OH (0.45ml, 11.5mmol) 的溶液。将所得混合物在 50 °C、氮气氛下加热 24 小时, 将冷却的反应混合物倾入 100ml 水中。沉淀出的产物用水洗涤并干燥过夜, 得到 409mg 3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮, 为红紫色固体。HPLC (反相) 分析表明产物的纯度为 93%, 产物中混杂有具有类似 R_f 的未确定化合物。HRMS (C₂₇H₂₅N₃O₃): 计算值: 439.1896, 实测值: 439.1911。

实施例 31r

(R)-3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(羟基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

按照与上述实施例 31 相同的制备方法, 由二溴化物 (R)-3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)-1,6-二溴己烷, 通过将双-(3,3'-吡啶基)]-1-(甲基)吡咯-2,5-二酮二烷基化、水解以及生成 1H-吡咯-2,5-二酮, 制备 (R)-3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮, 总产率为 25%。M. Pt. >300°C。

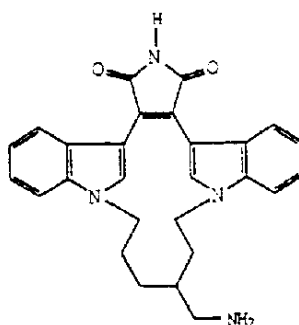
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.05 - 2.25 (m, 7H), 4.04 - 4.45 (m, 6H) (m, 8H), 7.08 - 7.88 (m, 10 H)。

实施例 31s

(S)-3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

按照与上述实施例 3 1 相同的制备方法，由二溴化物 (S) - 3 - (叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基) - 1, 6 - 二溴己烷，通过将双 - (3,3' - 吡啶基)] - 1 - (甲基) 吡咯 - 2, 5 - 二酮二烷基化、水解以及生成 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮，制得 (S) - 3,4 - [(N,N' - 1,1' - (3'' - 羟基亚甲基) 己烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1H - 吡咯 - 2,5 - 二酮 (4.5g)，总产率为 39%。MS.

¹H NMR (d₆, DMSO) δ 1.05-1.15 (2H), 1.23-1.24 (1H), 1.50-1.52 (1H), 1.71 (1H), 1.94 (1H), 2.07-2.12 (1H), 4.05-4.4 (m, 6H), 7.09-7.21 (m, 4H), 7.35 (d, J=15 Hz, 2H), 7.49 (d, J=9 Hz, 2H), 7.8 (d, J=9 Hz, 2H), 10.93 (s, 1H).



实施例 3 2 和 3 3

3,4 - [(N,N' - 1,1' - (3'' - 氨基亚甲基) 己烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 1H - 吡咯 - 2,5 - 二酮,

实施例 3 2 为 TFA 盐, 实施例 3 3 为 HCl 盐

在氮气氛围下，向搅拌下的酞醇 2,3 - [(N,N' - 1,1' - (3'' - 羟基亚甲基) 己烷) - 双 (3,3' - 吡啶基)] - 咪喃 - 1,4 - 二酮 (0.18g, 0.41mmol) 的无水二氯甲烷 (10 ml) 溶液中加入三乙胺 (0.10g, 1.06mmol) 和甲磺酰氯 (0.11g, 0.98mmol)。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。真空除去溶剂。将残余物溶于 10 ml 无水二甲基甲酰胺

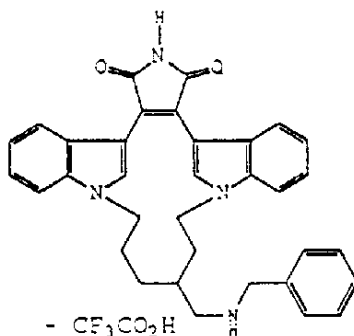
胺中，然后加入叠氮化钠（0.26g，4.1mmol）。将反应混合物在50℃、氮气氛围下加热1.5小时。冷却的反应混合物在0.2N HCl和乙酸乙酯间分配。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到185mg 叠氮化物，将其直接用于下面反应。在氮气氛围下，将叠氮化物粗品溶于二甲基甲酰胺（3 ml）中，加入1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷（1.25g，7.75mmol）和甲醇（0.12g，3.87mmol）。将反应混合物在50℃下加热。12小时后，冷却反应混合物，用乙酸乙酯稀释，用水、2N 盐酸洗涤。用乙酸乙酯（3×50 ml）反萃取含水洗涤液。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤并蒸发得到叠氮-酰亚胺，3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-叠氮基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮（175mg），为红紫色固体。产物在Rainin Dynamax[®]-60 C18 柱（21.4×250mm）上进行色谱纯化，用80%A（0.1% TFA 和5%乙腈的水溶液）至100%B（纯乙腈）的线性梯度于60分钟内以1.5 ml/min洗脱，得到纯净的3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-叠氮基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮，总产率为57%。MS, NMR.

向叠氮化物3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-叠氮基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮（0.1g，0.21mmol）在乙酸乙酯（15 ml）和乙醇（5 ml）中的溶液中加入Lindlar催化剂（0.1g）。将反应混合物在氢气氛围下（1 ATM）、室温下搅拌。12小时后，过滤除去催化剂，真空浓缩滤液。在Rainin Dynamax[®]-60 C18 柱（21.4×250mm）上进行反相制备HPLC纯化，用80%A（0.1% TFA和5%乙腈的水溶液）至100%B（纯乙腈）的线性梯度于60分钟内以1.5 ml/min洗脱，得到伯胺的TFA盐，3,4-[(N,

$N'-1,1'-(3''\text{-氨基亚甲基})\text{己烷})\text{-双}(3,3'\text{-吡啶基})\text{-1H-吡咯-2,5-二酮三氟乙酸盐}$ ，为固体 (80 mg)，产率为 63%。MS.

$^1\text{H NMR}$ (d_6 丙酮) δ 0.77-0.78 (m, 1H), 1.0-1.1 (m, 1H), 1.27-1.34 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.52-1.56 (m, 4H), 1.60-1.1.68 (m, 1H), 1.90-1.94 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.35, 3.38 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 2H), 6.61-6.72 (m, 4H), 6.824 (d, $J=16\text{ Hz}$, 2H), 6.936 (t, $J=8.31\text{ Hz}$, 2H), 7.397 (t, $J=7.83\text{ Hz}$, 2H), 9.3 (s, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (d_6 丙酮) δ 26.0, 28.0, 32.1, 35.4, 40.8, 41.0, 41.1, 45.1, 45.8, 50.9, 105.1, 105.2, 110.8, 111.0, 121.24, 121.29, 122.7, 122.9, 123.0, 128.4, 128.6, 131.5, 132.0, 134.0, 134.1, 136.8, 137.1, 172.6, 172.7, 192.5



实施例 3 4

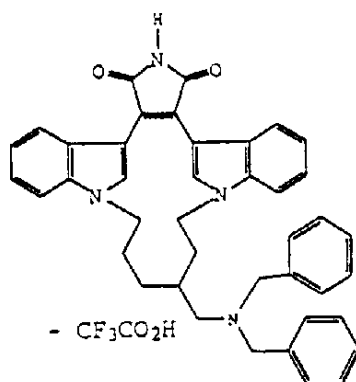
$3,4\text{-}[(N,N'-1,1'-(3''\text{-}(N\text{-苄基氨基})\text{亚甲基})\text{己烷})\text{-双}(3,3'\text{-吡啶基})\text{-1H-吡咯-2,5-二酮三氟乙酸盐}]$

在氮气氛围下，向搅拌下的伯胺 $3,4\text{-}[(N,N'-1,1'-(3''\text{-氨基亚甲基})\text{己烷})\text{-双}(3,3'\text{-吡啶基})\text{-1H-吡咯-2,5-二酮}$ (40mg, 0.05mmol) 的无水 THF (2 ml) 溶液中加入苯甲醛 (9.39mg,

0.08mmol)。30分钟后，加入三乙酰氧基硼氢化钠(18.75mg, 0.08mmol)。搅拌1小时后，用水稀释反应混合物，然后用乙酸乙酯(3 × 25 ml)萃取。合并的有机萃取液用硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。在Rainin Dynamax[®]-60 C18 柱(21.4 × 250mm)上进行反相HPLC纯化，用80% A (0.1% TFA和5%乙腈的水溶液)至100% B (纯乙腈)的线性梯度于60分钟内以1.5 ml/min洗脱，得到两种不同的级分，一苄基化合物：3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N-苄基氨基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮(16mg)，66%产率；二苄基氨基化合物，3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二苄基氨基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮(7mg)，20%产率。MS.

¹H NMR (d₆ 丙酮) δ 1.1-1.3 (m, 1H), 1.5-1.6 (m, 1H), 1.71-1.77 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.37-3.41 (m, 1H), 4.13 (t, J= 5.1Hz, 2H), 4.28 (t, J= 5.1 Hz, 2H), 4.36 (d, J= 3.6 Hz, 2H), 7.13-7.24 (m, 4H), 7.33 (d, J= 25 Hz, 2H), 7.39-7.51 (m, 7 H), 7.89-7.96 (m, 2H), 9.76 (s, 1H).

¹³C NMR (d₆ 丙酮) δ 25.6, 27.3, 32.1, 32.9, 44.7, 45.4, 50.1, 52.2, 105.0, 105.2, 110.8, 111.1, 121.2, 121.3, 122.8, 122.9, 123.1, 128.5, 129.8, 130.3, 131.2, 131.3, 132.0, 132.4, 133.7, 134.0, 136.8, 137.0, 172.5, 172.6

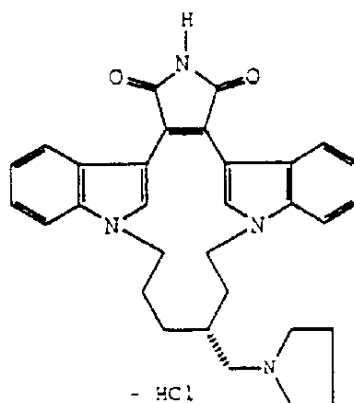


实施例 3 5

3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二苄基氨基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮三氟乙酸盐

按照类似于实施例 3 4 的方法, 制得 3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二苄基氨基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮。MS.

^1H NMR (d_6 丙酮) δ 0.2-0.3 (m, 1 H), 0.6-0.9 (m, 4 H), 1.2-1.3 (m, 1H) 1.50 (d, $J=5.4$ Hz, 2 H), 2.27 (m, 1H), 3.3-3.8 (m, 8H), 6.6-6.9 (m, 18 H), 7.35 (dd, $J=7.5$ Hz, $J=24.9$ Hz, 2 H), 9.1 (s, 1H).

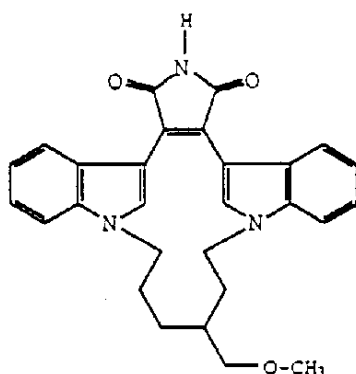


实施例 3 6 r

(R)-3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(N-吡咯烷基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

将搅拌着的甲磺酸酯 (R)-3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(N-吡咯烷基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 (202mg) 和吡咯烷 (1.5ml) 在 THF (15 ml) 中的混合物在 50℃ 下加热, 直至 TLC 表明原料已用完 (16 小时)。加入 EtOAc

(30 ml)。用每份 10 ml 的 5% NaHCO₃、水和盐水洗涤有机相。经浓缩得到深红色残余物，将其进行制备HPLC纯化（Waters反相，0.1% TFA和 5% CH₃CN的水溶液-100% CH₃CN梯度洗脱），得到纯的（R）-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-N-吡咯烷子基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮的TFA盐。按同样的方法将其转化为HCl盐，得到（R）-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-N-吡咯烷子基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐（42 mg），为浅红色固体。M.Pt. 220℃（分解）。HRMS（C₃₁H₃₃N₄O₂）计算值[M+1]：493.2604，实测值：493.2605。



实施例 37

3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-甲氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

用氟化四正丁基铵的THF溶液（1M，2.0ml，2.0mmol）处理3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1（甲基）吡咯-2,5-二酮（1.25g，1.81mmol）的THF（20 ml）溶液。将混合物在 25℃下搅拌 1 小时。

用1N HCl (5 ml) 处理反应混合物, 并用EtOAc (7.5 ml) 稀释。用水和盐水洗涤后, 将有机层干燥 (MgSO_4) 并浓缩。残余物通过快速硅胶色谱纯化, 用 3 – 5 % 甲醇的THF / 己烷 (1 : 1) 溶液洗脱, 得到醇, 3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基) 己烷) -双 (3,3'-吡啶基)] -1 (甲基) 吡咯-2,5-二酮509mg (6.2 %), 为红紫色固体。将该产物直接用于下一步骤。在 0 °C 下, 于 5 分钟内向搅拌着的含有上面醇 (285mg, 0.63mmol) 和 4.7 % 含水四氟硼酸 (170mg, 0.95mmol) 的 CH_2Cl_2 (6 ml) 溶液中滴加三甲基甲硅烷基重氮甲烷 (Aldrich, 2.0M 己烷, 0.47ml, 0.95mmol)。将所得混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时, 然后在 25 °C 下搅拌 4 小时。反应混合物的TLC分析表明有大量未反应的原料。冷却混合物, 再加入等量的四氟硼酸和三甲基甲硅烷基重氮甲烷。将混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时, 然后在 25 °C 下搅拌 6 小时, 用 CH_2Cl_2 (20 ml) 稀释, 用2N HCl (10 ml) 和水 (10 ml) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4) 并浓缩。将残余物加在 3'' $\times$ 3'' 硅胶柱上, 用 CH_2Cl_2 洗脱, 得到甲基醚, 3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-甲氧基亚甲基) 己烷) -双 (3,3'-吡啶基)] -1 (甲基) 吡咯-2,5-二酮, 114mg (3.9 %), 为红紫色固体, M. Pt. 234–236 °C。NMR.

HRMS ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$) 计算值: 467.2208, 实测值: 467.2210。

将3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-甲氧基亚甲基) 己烷) -双 (3,3'-吡啶基)] -1 (甲基) 吡咯-2,5-二酮 (110mg, 0.243mmol) 和5N KOH (8 ml) 在含有 1 ml THF 的 15 ml EtOH 中的混合物在 90 °C 下加热 24 小时。减压下除去大部分乙醇后, 用6N HCl 酸化混合物至 pH 1, 并用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 15 ml) 萃取。合并的有机萃取液

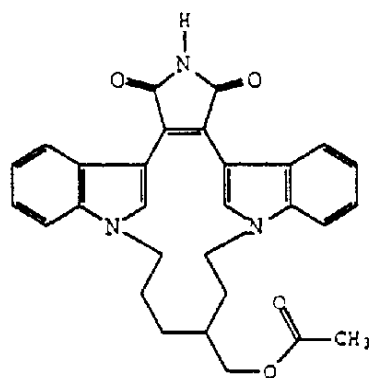
用稀NaHCO₃水溶液和水洗涤,然后用无水MgSO₄干燥。真空除去溶剂后,将粗产物加在2"×2"硅胶柱上,用CH₂Cl₂洗脱,得到酞。将其直接用于下面反应。

向上面酞(76mg, 0.17mmol)的DMF(1.5ml)溶液中加入1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷(0.75ml, 3.34mmol)和CH₃OH(0.07ml, 1.67mmol)的溶液(已预先混合5分钟)。将反应混合物在25℃下搅拌1小时,然后在50℃下加热20小时,这时TLC分析表明反应已完成。按前面所述的方法处理(EtOAc)冷却的反应混合物。粗产物通过快速硅胶色谱纯化(CH₂Cl₂ - 4% EtOAc的CH₂Cl₂溶液,梯度洗脱),得到42mg(55%)3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-甲氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮,为暗红色固体。用丙酮-水重结晶,得到28mg分析纯的3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-甲氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮,为红紫色固体。M. Pt. 272-274℃。

元素分析: C₂₈H₂₇N₃O₃(0.1H₂O):

计算值: C, 73.86; H, 6.02; N, 9.23.

实测值: C, 73.51; H, 5.92; N, 8.99.



实施例 3 8

3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(乙酰氧基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)] -1H-吡咯-2,5-二酮

将乙醇(0.064ml, 0.68mmol)加到搅拌着的酐2,3- [(N,N'-1,1'-(3''-(羟基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)] -咪唑-1,4-二酮(1.49mg, 0.34mmol)、4-二甲氨基吡啶(27mg, 0.22mmol)、吡啶(0.75ml)和THF(1.5ml)的混合物中。将反应混合物在25℃、氮气氛围下搅拌16小时。混合物用EtOAc(20ml)稀释, 用2N HCl(2×10ml)和水(2×10ml)洗涤, 用无水MgSO₄干燥。减压下蒸发溶剂后, 粗产物通过短硅胶柱进行色谱纯化, 用CH₂Cl₂洗脱, 得到O-乙酸酐酐2,3- [(N,N'-1,1'-(3''-(乙酰氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)] -咪唑-1,4-二酮111mg(68%), 为红紫色固体, M. Pt. 252-254℃。

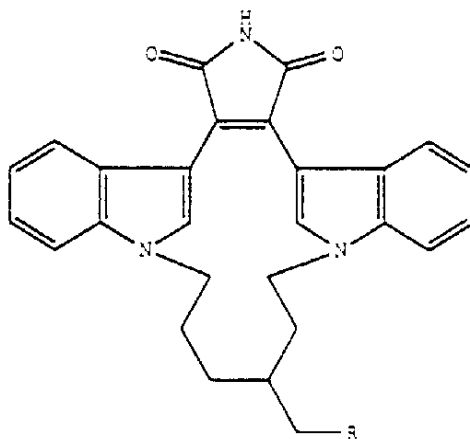
向搅拌着的O-乙酸酐酐2,3- [(N,N'-1,1'-(3''-(乙酰氧基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)] -咪唑-1,4-二酮(103mg, 0.22mmol)的DMF(2ml)溶液中加入含有1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷(0.48ml, 2.2mmol)和CH₃OH(0.043ml, 1.1mmol)的溶液(已预先混合5分钟)。按前面所述的方法处理(EtOAc)反应混合物, 粗产物通过快速硅胶色谱纯化(梯度洗脱: CH₂Cl₂-5% EtOAc的CH₂Cl₂溶液), 得到O-乙酰基马来酰亚胺, 3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(乙酰氧基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)] -1H-吡咯-2,5-二酮74mg, (72%), 为深红色固体, TLC分析(CH₂Cl₂)表明为纯一物。用丙酮-水重结晶, 得到标题化合物, 为红色固体, M. Pt. 250-252℃。

元素分析：C₂₉H₂₇N₃O₄ (0.1H₂O)：

计算值：C, 72.06；H, 5.67；N, 8.69.

实测值：C, 71.72；H, 5.67；N, 8.29.

按照类似于本文所述实施例的方法制备下列化合物并进一步说明本发明的化合物。下列实施例中，化合物的结构通过NMR、MS 和 / 或元素分析来确证。



实施例

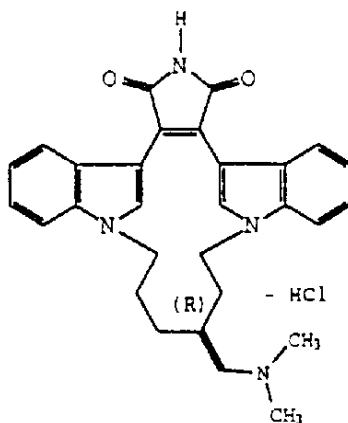
R

39

-NHC(O)OCH₂(C₆H₅)

40

-N(CH₃)₂ · HCl



实施例 40 r

(R)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二甲基氨基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

在 0℃下，将甲磺酸酐 (94 mg, 0.54 mmol) 于 10 分钟内加到搅拌着的手性醇 (R)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(羟基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 (200 mg, 0.45 mmol) 和吡啶 (0.11 ml, 1.35 mmol) 的 CH₂Cl₂ (5 ml) 溶液中。将反应混合物在 25℃下搅拌 4 小时。加入 CH₂Cl₂ (20 ml)，混合物用每份 10 ml 3% HCl、水和盐水分批洗涤，用无水 MgSO₄ 干燥。真空除去溶剂，得到甲磺酸酯粗品 (205 mg)，TLC 分析 (1% 甲醇的 CHCl₃ 溶液) 表明产物为纯一的。该产物直接用于下一步骤。

向上面甲磺酸酯 (205 mg) 的 THF (10 ml) 溶液中加入 40% 二甲胺 (2 ml) 水溶液，将反应混合物在 50℃下加热 36 小时。减压下除去 THF 后，向残余物中加入 CH₂Cl₂ (20 ml)。用 5% NaHCO₃ 水溶液、水和盐水洗涤混合物，并用无水 MgSO₄ 干燥。经浓缩得到 (R)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二甲基胺)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮粗品 (158 mg)，为红色固体。将其通过制备 HPLC 纯化 (Waters 反相，0.1% TFA 和 5% CH₃CN 的水溶液 - 100% CH₃CN，梯度洗脱)，得到胺 TFA 盐，将其溶于 CH₂Cl₂ 中，用稀 KOH 水溶液使其转化为游离碱。用 MgSO₄ 干燥有机相 (15 分钟) 后，蒸发溶剂，在氮气氛下将游离的胺 (60 mg) 溶于 1:1 甲醇/THF (5 ml) 中，冷却至 0℃，用 1 N 无水 HCl 的乙醚溶液缓慢酸化至 pH 4 - 5 (外湿 pH 试纸)，在氮气保护下过滤沉淀的盐并用无水乙醚洗涤，然后用 CaSO₄ 真空干燥过夜。得到二甲胺-

HCl盐, (R)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二甲基胺)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐(43mg), 为浅红色固体, M. Pt. 230°C(分解)。MS.

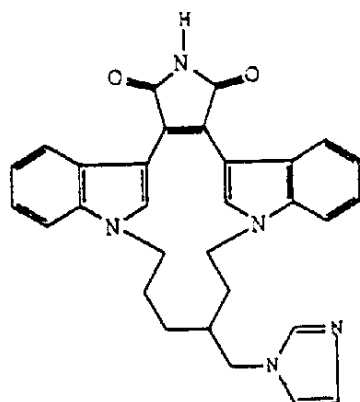
¹H NMR (300 MHz, 丙酮 -d₆) 0.9 - 3.5 (m, 7H), 3.20 - 3.42 (m, 8H), 4.05 - 4.18 (m, 4H), 7.02 - 7.80 (m, 10H), 10.94(s, 1H).

实施例 40 s

(S)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二甲基胺)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

按照与上述实施例 40 r 相同的制备方法, 由醇(S)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮通过生成甲磺酸酯并用二甲胺置换, 制得(S)-3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-二甲基胺)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮盐酸盐(90mg), 总产率为 27%。MS.

¹NMR (d₆ DMSO) δ 0.92 (s 宽, 1H), 1.35 (s 宽, 1H), 1.60 (s 宽, 2H), 1.85 (s 宽, 1H), 2.37-2.42 (m, 2H), 2.91-3.05 (m, 2H), 4.13 (s 宽, 2H), 4.23 (s 宽, 2H), 7.11-7.23 (m, 4H), 7.34 (d, J= 20 Hz, 2H), 7.50 (dd, J= 8.1 Hz, J= 12.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8 Hz, 2H), 9.92 (s 宽, 1H), 10.98 (s, 1H)



实施例 4 1

3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N-咪唑)亚甲基)己烷)-双
(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮

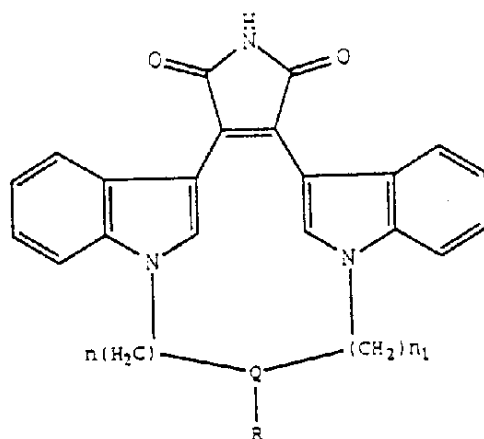
在 25℃、氮气氛围下，将甲磺酰氯 (0.025ml, 0.32mmol) 滴加到搅拌着的含有 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(羟基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 (100mg, 0.23mmol) 和三乙胺 (0.05ml, 0.36mmol) 的无水 CHCl₃ 溶液中。搅拌 20 分钟后，反应混合物用 CHCl₃ (15ml) 稀释，用水、盐水洗涤，干燥过滤并浓缩。红色残余物通过短硅胶柱进行色谱纯化，用 CHCl₃、接着用 10% EtOAc 的 CHCl₃ 溶液洗脱，得到 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(甲磺酰氧基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 53mg，为红色固体，TLC (5% EtOAc 的 CH₂Cl₂ 溶液) 分析表明产物为纯一的。在氮气氛围下，向搅拌着的 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(甲磺酰氧基)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 (49mg, 0.095mmol) 的 DMF (0.75ml) 溶液中滴加咪唑钠盐的 DMF 溶液 (通过将 60% NaH (8.7mg, 0.22mmol) 加到咪唑 (16mg, 0.24mmol) 的 DMF (0.5ml))

溶液中来制备)。将反应混合物在 25℃ 下搅拌 15 分钟，然后在 50℃ 下加热 30 分钟。用含有 3% 甲醇的 25ml CH₂Cl₂ 稀释反应混合物。用每份 10ml 水和盐水洗涤混合物，用无水 Na₂SO₄ 干燥。减压下蒸发溶剂后，将粗产物加在 3" × 3" 硅胶柱上，用 CH₂Cl₂、接着用含有 1% 三乙胺的 5% 甲醇的 CH₂Cl₂ 溶液洗脱，得到 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N-咪唑)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 21.5mg (46%)，为红色固体。将产物进行反相 HPLC 纯化 (梯度洗脱，含有 0.1% TFA 的 5% CH₃CN 的水溶液-CH₃CN)，得到分析纯的 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(N-咪唑)亚甲基)己烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1H-吡咯-2,5-二酮 (12.4mg)，为红色固体，M. Pt. 216-266℃。NMR. HRMS (C₃₀H₂₇N₅O₂):

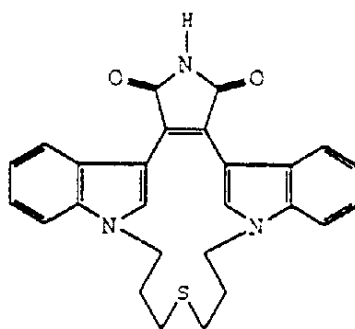
计算值 [M + 1]: 490.2244;

实测值: 490.2242.

按照类似于本文所述实施例的方法制备下列化合物并进一步说明本发明的化合物。在下列实施例中，化合物的结构通过 NMR、MS 和 / 或元素分析来确证。



实施例	n	n1	Q	R
42	3	3	CH	H
43	2	2	CH	H
44	3	4	CH	H
45	3	3	CH	NH ₂
46	3	3	CH	NHCOCH ₃
47	3	3	CH	NHCH ₂ C ₆ H ₅
48	3	3	C	(-OCH ₂ CH ₂ O-)
49	3	3	C	=O



实施例 50

3,4- [(N,N'-1,1' - (丙硫基丙基)) - 双 (3,3' - 吲哚基)] - 1H-吡咯-2,5-二酮

向 0℃ 搅拌着的 N - (3 - 乙酰氧基丙基) 吲哚 (102g, 0.47mol) 的无水 CH₂Cl₂ (1.0 l) 溶液中滴加草酰氯 (43.04ml, 0.494mol, 1.05eg)。15 分钟后, 撤去冰浴。使反应混合物升至室温并搅拌 3 小时。真空除去挥发物, 得到洋红色固体, 将其在氯气氛下再溶于无水 CH₂Cl₂ (1.0 l) 中。在剧烈搅拌下, 加入 N - 叔丁氧羰基吲哚 - 3 - 乙酸 (129.25g, 0.47mmol), 接着迅速加入三乙胺 (130.6ml, 0.94mol, 2 eg)。16 小时后, 浓缩反应混合物, 通过快速柱色谱纯化, 用 3 : 1 己烷 / 乙酸乙酯洗脱。浓缩主要的有色级分, 得到酞

(101g, 40%产率) 2-[1-(3-乙酰氧基丙基)-3-吡啶基]-3-[1-叔丁氧羰基-3-吡啶基]呋喃-1,4-二酮, 为红色晶状固体。MS.

在搅拌下, 向BOC保护的酐(7.4g, 14mmol)中加入含有乙硫醇(1ml, 14mmol)的三氟乙酸(27ml, 350mmol)。1小时后, 将反应混合物在CH₂Cl₂和饱和NaHCO₃间分配。有机层用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液, 得到脱保护的酐粗品, 为红色半固体。将残余物加入短硅胶柱中, 用己烷、然后用CH₂Cl₂洗脱。用乙酸乙酯从硅胶上洗脱出有色带并真空干燥, 得到纯的脱保护的酐, 2-[1-(乙酰氧基丙基)-3-吡啶基]-3-(3-吡啶基)呋喃-1,4-二酮(5.7g, 95%产率), 为红色固体。MS.

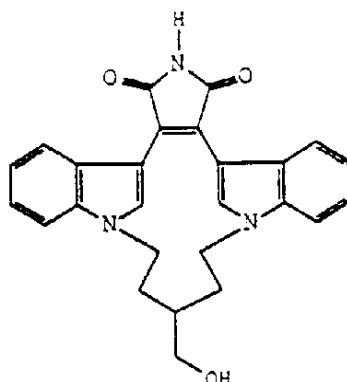
在室温下, 向搅拌着的脱保护的酐(3.0g, 7mmol)的无水DMF(125ml)溶液中加入NaH(420mg, 10.5mmol, 60%矿物油分散液)。马上观察到颜色从嫩橙色变为紫色。30分钟后, 迅速加入3当量的乙酸3-溴丙酯。将反应混合物加热至75℃, 逐渐恢复至橙色。6小时后, 真空除去DMF。将残余物加在快速硅胶色谱柱上, 用3:2己烷/乙酸乙酯洗脱。收集主要的红色带, 除去溶剂, 得到烷基化的酐, 2,3-双[1-(3-乙酰氧基丙基)-3-吡啶基]呋喃-1,4-二酮(1.32g, 36%), 为红色固体。MS.

在搅拌下, 将2,3-双[1-(3-乙酰氧基丙基)-3-吡啶基]呋喃-1,4-二酮(1.32g, 2.52mmol)悬浮于无水乙醇(125ml)中, 用5N KOH(125ml)处理。搅拌16小时后, 将反应混合物浓缩至126ml。缓慢地酸化残余物(5N HCl), 直至红色固体沉淀。过滤沉淀并在60℃下真空干燥, 得到醇酐1.1g(99%), 为红色粉状物。

在氮气氛、搅拌下，将醇酐（1.1g，2.47mmol）溶于无水DMF（30ml）中。加入预先混合的1,1,1,3,3,3-六甲基二硅-氮烷（5.22ml，24.7mmol，10eq）和甲醇（0.50ml，12.4mmol，5eq）的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空除去DMF。向该残余物中加入丙酮（100ml）和过量的CsF（大约500mg）。搅拌4小时后，浓缩反应混合物。将残余物在乙酸乙酯和水间分配。有机层用1N HCl（5×）、盐水（2×）洗涤，用Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤液，得到双吡啶基马来酰亚胺，3,4-双[1-（3-羟基丙基）-3-吡啶基]-1H-吡咯-2,5-二酮1.0g（91%产率），为红色粉末，两步的总产率为90%。MS。

在室温、氮气氛下，将3,4-双[1-（3-羟基丙基）-3-吡啶基]-1H-吡咯-2,5-二酮（1.0g，2.25mmol）溶于无水CH₂Cl₂（250ml）中。然后将CBr₄（2.09g，6.3mmol，2.8eq）和三苯膦（2.83g，10.8mmol，4.8eq）一起加到反应容器中。将混合物搅拌16小时。浓缩反应混合物粗品，通过快速硅胶柱色谱纯化，用7:3己烷/乙酸乙酯洗脱。洗出的所需产物主要为红色级分，除去该级分中的溶剂，得到二溴化合物，3,4-双[1-（3-溴丙基）-3-吡啶基]-1H-吡咯-2,5-二酮876mg（68%产率），为红色粉末。

在室温、搅拌下将二溴化合物（47.8mg，0.084mmol）溶于丙酮中，加入过量的硫化钠九水合物（229mg，0.95mmol，11.3eq）。将多相混合物搅拌过夜。然后真空除去丙酮。将残余物在水和CH₂Cl₂间分配。有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥并浓缩，得到35.5mg（94%产率）标题产物，为红橙色固体。MS。



实施例 5.1

3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-(羟基)亚甲基)戊烷)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮

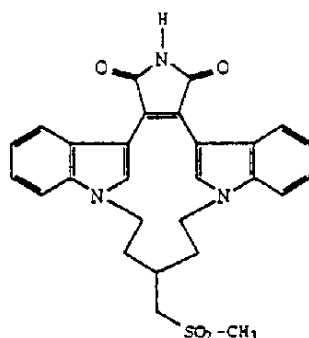
在 55℃、氮气氛围并且剧烈搅拌下，将 1,5-二碘-3-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)戊烷 (7.3g, 1.2 mmol) 和双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮 (4.21g, 12 mmol) 的无水 DMF (35 ml) 溶液通过注射泵于 48 小时内加到 Cs₂CO₃ (16.06g, 49.3 mmol) 的无水 DMF (1 l) 悬浮液中。再过 2 小时后，真空浓缩反应混合物，将残余物溶于 CH₂Cl₂ 中，用 1N HCl、盐水洗涤，干燥并真空浓缩，得到紫色油状物。油状物通过硅胶塞用 4:1 己烷/乙酸乙酯洗脱。浓缩洗脱液得到大环化合物，3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)戊基)-双(3,3'-吡啶基)]-1(甲基)吡咯-2,5-二酮 4.5g (55% 产率)，为洋红色固体。

向 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-叔丁基二苯基甲硅烷氧基亚甲基)戊基)-双(3,3'-吡啶基)]-1(甲基)吡咯-2,5-二酮 (4.2g, 6.2 mmol) 的乙醇 (300 ml) 悬浮液中加入 5N KOH (300 ml)。

搅拌下将反应混合物回流 (86 °C) 48 小时, 冷却至室温, 真空除去乙醇。用 5N HCl (325ml) 酸化浓缩物至 pH 1, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水 (2 ×) 洗涤, 干燥并浓缩, 得到残余物酐, 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)戊烷)-双(3,3'-吡啶基)]-咪唑-2,5-二酮 2.6g (100% 产率)。

向酐 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)戊基)-双(3,3'-吡啶基)]-咪唑-2,5-二酮 (2.6g, 6.2mmol) 的无水 DMF (500ml) 溶液中加入甲醇 (1.25ml, 31mmol) 和 1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷 (13.1ml, 62mmol) 的溶液。加热 (55 °C) 36 小时后, 真空浓缩反应混合物, 用乙酸乙酯稀释, 用 1N HCl 洗涤。酸性洗涤液含有一些固体, 用氯仿反萃取。将合并的有机层干燥并浓缩, 得到紫色残余物。将残余物加在短硅胶柱上, 用 2-10% MeCN/CH₂Cl₂ 洗脱。真空浓缩含有主要产物的级分, 得到标题的醇, 3,4-[(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)戊基)-双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮 (650mg, 25%), 为洋红色固体。MS.

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 0.7 (m, 1H); 1.48 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 3.19 (dd, 2H); 4.16 (m, 4H); 4.4 (t, 1H); 7.05 (t, 2H); 7.16 (t, 2H); 7.17 (s, 2H); 7.46 (d, 2H); 7.65 (d, 2H); 10.96 (s, 1H).

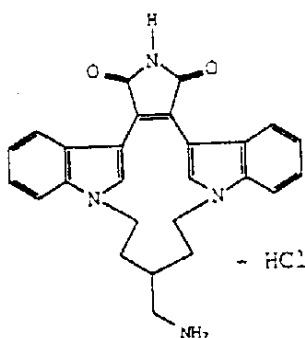


实施例 5 2

3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(甲磺酰氧基)亚甲基)戊-1'',5''-基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮

向3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-羟基亚甲基)戊-1'',5''-基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮(334120)(650mg, 1.5mmol)的无水CH₂Cl₂(80ml)溶液中加入甲磺酸酐(400mg, 2.29mmol), 接着加入过量的吡啶(370ml, 4.58mmol)。在室温下16小时后, 将反应混合物直接加到短硅胶柱上, 用0-7% MeCN/CH₂Cl₂洗脱。真空浓缩有色级分, 得到甲磺酸酯, 3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(甲磺酰氧基)亚甲基)戊-1'',5''-基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮501mg(67%产率), 为紫色固体。MS.

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 0.89 (m, 1H); 1.61 (m, 2H); 1.82 (m, 2H); 2.99 (s, 3H); 4.02 (d, 2H); 4.22 (m, 4H); 7.06 (t, 2H); 7.17 (t, 2H); 7.17 (s, 2H); 7.54 (d, 2H); 7.63 (d, 2H); 10.98 (s, 1H).

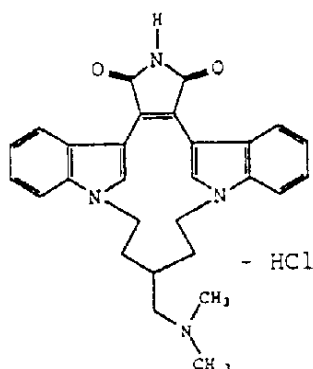


实施例 5 3

3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(氨基亚甲基)戊-1'',5''-基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

向含有甲磺酸酯3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(甲磺酰氧基)亚甲基)戊-1'',5''-基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮(250mg, 0.5mmol)的THF(20ml)溶液的封管反应器中加入NH₄OH(33%水溶液, 10ml), 封闭反应管并加热(60℃)。48小时后, 冷却反应混合物, 通过硅胶塞用乙酸乙酯、接着用丙酮洗脱, 真空浓缩丙酮级分, 得到红色固体。将一部分残余物用反相硅胶过滤HPLC纯化(85% MeCN/水, 0.01% TFA)。收集纯级分并浓缩得到红色固体。然后将固体在乙酸乙酯/0.1N NaOH间分配。浓缩有机层, 得到游离碱残余物。将残余物溶于甲醇(2ml)中, 用HCl(2ml, 1.0M的乙醚溶液)处理1小时。真空浓缩反应混合物, 得到标题化合物28.5mg(13%), 为洋红色固体, HPLC分析其纯度>95%。MS.

¹H NMR: (DMSO-d₆) δ 1.17 (m, 1H); 1.5-1.63 (m, 2H); 1.8-1.95 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 4.18 (m, 4H); 7.12 (t, 2H); 7.15 (s, 2H); 7.23 (t, 2H); 7.56 (d, 2H); 7.75 (d, 2H); 7.8 (br, 3H); 11.01 (s, 1H).



实施例 5 4

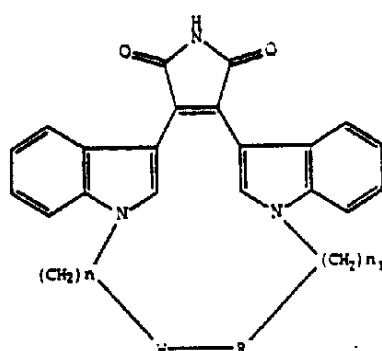
3,4- [(N,N'-1,1'-(3''-(N,N-(二甲基氨基)亚甲基)戊

基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮盐酸盐

通过用二甲胺(40%水溶液, 5 ml)置换甲磺酸酯3,4-[(N, N'-1,1'-(3''-(甲磺酰氧基)亚甲基)戊基)双(3,3'-吡啶基)]-1(H)-吡咯-2,5-二酮(110mg, 0.2mmol), 接着转化为盐酸盐, 制得标题的盐酸盐化合物(28 mg, 26%产率)。MS.

^1H NMR: (DMSO- d_6) δ 1.17 (m, 1H); 1.5-1.63 (m, 2H); 1.8-1.95 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 4.18 (m, 4H); 7.12 (t, 2H); 7.15 (s, 2H); 7.23 (t, 2H); 7.56 (d, 2H); 7.75 (d, 2H); 7.8 (br, 3H); 11.01 (s, 1H).

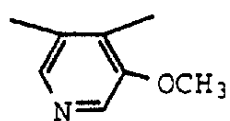
按照类似的方法制备下列化合物并进一步说明本发明的化合物:



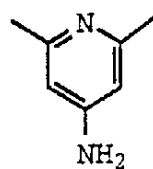
实施例	n	n1	W	R
55	3	2	O	=CHCH ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
56	3	2	O	=CHCH ₂ OCONH(C ₆ H ₅)
57	3	2	O	=CHCH ₂ NHCOCH ₃
58	3	2	O	=CHCH ₂ NHSO ₂ C ₆ H ₅
59	3	2	O	=CHCH ₂ CH ₂ OH
60	3	2	O	=CHCH ₂ CH ₂ NH ₂
61	2	2	O	=CHCH ₂ OCONH(C ₆ H ₅)
62	2	2	O	=CHCH ₂ CH ₂ OH
63	2	2	O	=CHCH ₂ CH ₂ NH ₂
64	2	2	CH	=CHCH ₂ NHCH ₃
65	2	2	CH	=CHCH ₂ NHSO ₂ C ₆ H ₅
66	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ OH
67	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
68	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ NH ₂
69	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ OCONH(C ₆ H ₅)
70	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ NHSO ₂ CH ₃
71	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂
72	2	2	CH	=CHCH ₂ CH ₂ NHCH ₃
73	2	2	CH	=CHCH ₂ OCH ₂ CH ₂ NH ₂
74	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ NH ₂
75	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ NHCH ₃
76	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
77	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ OCONH(C ₆ H ₅)

78	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ NHCOCH ₃
79	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ NHSO ₂ C ₆ H ₅
80	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ CH ₂ OH

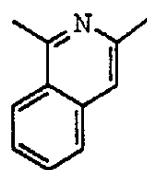
81	2	2	-OCH ₂ -	=CHCH ₂ CH ₂ NH ₂
----	---	---	---------------------	--



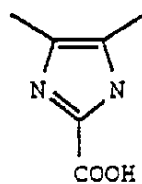
82	2	3		-CH-
----	---	---	--	------



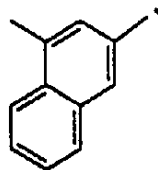
83	2	3		-CH-
----	---	---	--	------



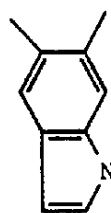
84	2	3		-CH-
----	---	---	--	------



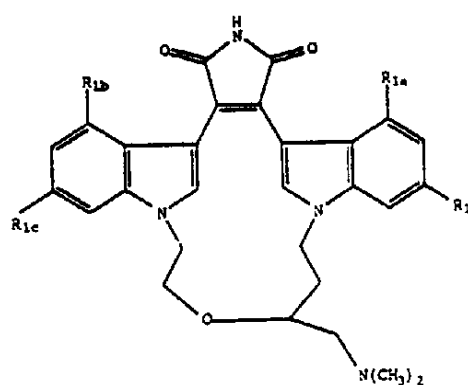
85	2	3		-CH-
----	---	---	--	------



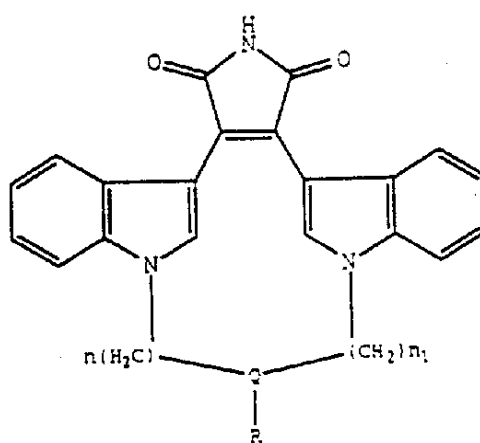
86	2	3		-CH-
----	---	---	--	------



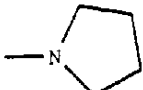
87	2	3		-CH-
----	---	---	--	------



实施例	R ₁	R _{1a}	R _{1b}	R _{1c}
88	H	CH ₃	H	H
89	OCH ₃	H	H	H
90	H	CH ₃	Cl	H
91	H	NO ₂	H	H
92	CF ₃	H	H	H
93	OH	H	CH ₃	H
94	N(CH ₃) ₂	H	H	H



实施例	n	n1	Q	R
95	3	3	S	=O
96	3	3	S	(=O) ₂
97	3	3	O	---
98	3	3	CH	-OH
99	3	3	CH	OCONHC ₆ H ₅
100	3	3	N	H

101	3	3	N	CH ₃
102	3	3	CH	NHSO ₂ C ₆ H ₅
103	3	3	CH	NHCH ₃
104	3	3	CH	NHCH ₂ C ₆ H ₅
105	3	3	CH	N(CH ₃) ₂
				
106	3	3	CH	
107	3	3	CH	CH ₂ CN
108	3	3	CH	CH ₂ NH ₂
109	3	3	CH	CH ₂ NHCOCH ₃
110	3	3	CH	CH ₂ N(CH ₃) ₂
111	3	3	CH	CH ₂ NHSO ₂ C ₆ H ₅
112	3	3	CH	CH ₂ NHCH ₂ C ₆ H ₅
113	2	2	C	=O

正如前面所说明的，本发明的化合物是有效的蛋白激酶C抑制剂。这些化合物对蛋白激酶C的选择性高于其他激酶。

用钙调节蛋白钙（Calcium Calmodulin）依赖性蛋白激酶试验、酪蛋白激酶II试验、cAMP依赖性蛋白激酶催化亚单元试验和蛋白酪氨酸激酶试验测定本发明化合物选择性抑制蛋白激酶C的能力。

钙调节蛋白钙依赖性蛋白激酶试验（CaM）

钙调节蛋白钙依赖性蛋白激酶试验被描述在 Journal of Neuroscience, 3: 818-831 (1983) 中，试验成分总体积为250 μl: 55mM HEPES (4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸)，pH7.5, 2.75mM二硫苏糖醇，2.2mM EGTA（亚乙基双（氧亚乙基次氨基）四乙酸，用于空白缓冲液），1.1mM 氯化钙（Sigma, St. Louis, Missouri）（用于对照缓冲液），10mM 氯化镁（Sigma, St. Louis, Missouri），200 μg/ml组蛋白型HL（Worthington），10 μl DMSO或DMSO/抑制剂和30 μM (γ-³²P) ATP（DuPont）。通过加入钙调节蛋白钙依赖

性蛋白激酶（从大鼠脑匀浆中分离出来）开始反应，在室温下保温 10 分钟，通过加入 0.5ml 冰冷却的三氯乙酸（Amresco）、接着加入 100 μ l 1 mg/ml 牛血清白蛋白（Sigma, St. Louis, Missouri）停止反应。用玻璃纤维过滤器真空过滤收集沉淀，并用 β 闪烁计数器计数定量。

缓冲液成分：

	对照缓冲液	空白缓冲液
200mM HEPES, pH7.5	3125 μ l	625 μ l
50mM DTT	625 μ l	125 μ l
组蛋白	1250 μ l	250 μ l
100mM 钙	125 μ l	----
100mM EGTA	----	50 μ l
DI 水	2375 μ l	450 μ l

试验成分：

165 μ l 缓冲液
 25 μ l 钙调节蛋白（250 μ g/ml）
 10 μ l DMSO 或 DMSO / 抑制剂
 25 μ l 激酶
 25 μ l AT 32P

酪蛋白激酶 II 试验（CK-II）

酪蛋白激酶 II 试验被描述在 Neurochem. Res., 13: 829-836 (1988) 中。试验成分总体积为 250 μ l: 20mM Tris-HCl, pH7.5, 5 mM 氟化钠, 50mg/ml 酪蛋白（Sigma, St. Louis, Missouri）, 10mM 氯化镁（Sigma, St. Louis, Missouri）, 10 μ l DMSO 或 DMSO

抑制剂和 $30\mu\text{M}$ (γ - ^{32}P) ATP (DuPont)。通过加入酪蛋白激酶 II (从大鼠脑匀浆中分离出来) 开始反应, 在室温下保温 1-0 分钟, 通过加入 0.5ml 冰冷却的三氯乙酸 (Amresco)、接着加入 $100\mu\text{l}$ $1\text{mg}/\text{ml}$ 牛血清白蛋白 (Sigma, St. Louis, Missouri) 停止反应。用玻璃纤维过滤器真空过滤收集沉淀, 并用 β 闪烁计数器计数定量。依次加入的试验成分:

175 μl 缓冲液,
 10 μl DMSO 或 DMSO/抑制剂
 25 μl AT32P 在 $300\mu\text{M}$ 氯化镁中
 40 μl 酶 (未稀释)

缓冲液制备如下:

(最终体积 = 3.5ml: 20 次试验的量)

各为 500 μl : 200mM Tris-HCl, pH7.5

50mM 氯化钠

50mg/ml 酪蛋白

+ 2 ml DI 水

总体积 3.5ml

cAMP 依赖性蛋白激酶催化亚单元试验 (PKA)

试验成分总体积为 250 μl : 20mM HEPES (Sigma, St. Louis, Missouri) 缓冲液, pH7.5, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 组蛋白型 HL (Worthington), 10mM 氯化镁 (Sigma, St. Louis, Missouri), 10 μl DMSO 或 DMSO/抑制剂和 $30\mu\text{M}$ (γ - ^{32}P) ATP (DuPont)。通过加入牛心 cAMP 依赖性激酶催化亚单元 (Sigma, St. Louis, Missouri) 开始反应, 在 30°C 下保温 10 分钟, 通过加入 0.5ml 冰冷却的三氯乙酸 (Amresco)、

接着加入100 μ l 1 mg/ml牛血清白蛋白 (Sigma) 停止反应。用 TOMTEC™ 玻璃纤维过滤器真空过滤收集沉淀，并用 β 闪烁计数器计数定量。该试验方法与蛋白激酶 C (PKC) 酶试验相同，只是在该试验中不使用磷脂或二酰基甘油，且组蛋白底物对于cAMP依赖性催化亚单元酶是特异性的。

蛋白酪氨酸激酶试验 (src)

试验成分如下：

10 μ l Raytide

10 μ l 激酶

4 μ l DMSO或DMSO/抑制剂

6 μ l 200mM HEPES, pH7.5

10 μ l AT 32P

该试验被描述在Onogene Science, Inc. Cat. #PK02 和 PK03 (1990) 中。

令人惊奇的是，本发明化合物也是同功酶选择性抑制剂，即这些化合物选择性抑制蛋白激酶 C β - 1 和 β - 2 同功酶。用PKC 酶试验测定该同功酶选择性。

PKC 酶试验

PKC 酶 = α 、 β I、 β II、 γ 、 δ 、 ϵ 、 η 、 ζ 。

试验成分总体积为250 μ l，如下所述：

由下列成分组成的泡：120 μ g/ml磷脂酰丝氨酸 (Avanti Polar Lipids) 和活化酶使其在20mM HEPES缓冲液 (Sigma, St. Louis, Missouri) (pH7.5) 中达到最大活性的足量的二酰基甘油 (Avanti Polar Lipids)，940 μ M氯化钙 (Sigma, St. Louis, Missouri) 仅用于测

定 α 、 β - 1、 β - 2 和 γ 酶，1 mM EGTA 用于测定所有酶，10 mM 氯化镁 (Sigma, St. Louis, Missouri) 和 30 μ M (γ - 32 P) ATP (DuPont)。对于所有的酶，均可使用组蛋白型 HL (Worthington) 或髓磷脂基蛋白作为底物。通过加入蛋白激酶 C 酶开始试验，在 30°C 下保温 10 分钟，通过加入 0.5 ml 冷却的三氯乙酸 (Amresco)、接着加入 100 μ l 1 mg/ml 牛血清白蛋白 (Sigma, St. Louis, Missouri) 停止反应。用 TOMTEC™ 过滤系统在玻璃纤维过滤器上真空过滤收集沉淀，并用 β 闪烁计数器计数定量。

表 1 说明了在上面试验中代表性化合物的 PKC 选择性。

表 1

实施例	IC ₅₀ (μ M)						
	PKC- α	PKC- β 1	PKC- β 2	PKA	CaM	CK-II	src
1	1	0.05	0.04	NA	NA	>100	NA
2	4	0.4	0.2	>100	>100	>100	>100
3	0.3	0.03	0.02	>100	3	>100	>100
4	0.3	0.02	0.008	NA	3	>100	37
4s	1.3	0.048	0.033	>100	2.5	>100	63
4r	0.30	0.005	0.021	>100	0.69	>100	33
5	0.28	0.012	0.005	>100	4.0	>100	21
5s	0.36	0.0047	0.0059	>100	8	>100	>100
5r	0.4	0.01 ^a	0.01	>100	5	>100	63
6	4.2	0.043	0.035	NA	NA	NA	NA
7	>5.0	0.15	0.18	NA	NA	NA	NA
8	2.5	0.037	0.032	NA	NA	NA	NA
9	3.0	0.35	0.16	>100	26	>100	58
11	5	0.3	0.1	>100	20	>100	>100
12	19	0.6	0.5	>100	93	>100	NA
13	>5.0	1.9	0.94	NA	NA	NA	NA
15	>5.0	2.9	0.83	NA	NA	NA	NA
16	>5.0	3.2	2.3	NA	NA	NA	NA

17s	0.24	<0.005	<0.005	0.16	2.2	>100	NA
18s	6.4	0.38	0.30	>100	4.4	>100	>100
18r	3.4	0.083	0.087	>100	8.8	>100	NA
19r	0.48	0.032	0.030	>100	2.2	>100	>100
20r	0.89	0.04	0.03	>100	7.3	>100	74
20s	3	0.1	0.05	>100	6.7	>100	16
21r	68	0.18	0.05	>100	56	>100	>100
21s	>5.0	0.17	0.044	NA	NA	NA	NA
23s	1.8	0.30	0.24	NA	NA	NA	NA
24s	3.5	0.49	0.38	NA	NA	NA	NA
25r	94	0.043	0.12	>100	22	>100	NA
27	2.2	0.049	0.026	NA	NA	NA	NA
28	1	0.07	0.08	NA	2	>100	>100
29	>100	0.7	0.8	NA	NA	NA	NA
30	>100	1	2	>100	>10	>10	>100
31	0.3	0.02	0.03	>100	0.47	>100	>100
31r	0.24	0.019	0.008	NA	NA	NA	NA
32	0.1	0.01	0.008	>100	0.9	>100	72
33	0.4	0.05	0.04	NA	0.6	>100	61
34	1	0.1	0.1	NA	4	>100	>100
35	9	3	2	NA	82	>100	>100
36r	0.45	0.005	0.014	>100	7.1	>100	61
37	0.7	0.05	0.04	>100	5	>100	>100
38	4	0.2	0.1	>100	9	>100	>100
39	31	0.4	0.3	>100	>100	>100	>100
40	0.6	0.05	0.03	>100	5	>100	4.4
40s	0.4	0.03	0.02	>100	41	>100	NA
40r	0.30	0.01	0.01	>100	8.0	>100	71
41	0.3	0.03	0.03	NA	3	>100	91
42	>100	0.5	0.6	>100	>100	>100	>100
43	0.4	0.04	0.03	NA	0.6	>100	>100

44	>100	2	2	NA	NA	NA	NA
45	3	0.1	0.1	>100	39	>100	>125
46	3	0.04	0.04	>100	63	>100	>100
47	2	0.07	0.06	>100	70	>100	>125
48	>100	0.5	0.3	>100	>100	>100	>100
49	10	0.6	0.4	>100	>100	>100	>100
51	49	0.5	0.5	NA	NA	NA	NA
54	0.16	0.005	0.004	NA	NA	NA	NA
55	>5.0	0.41	0.38	NA	NA	NA	NA

NA - 没有得到数据

本发明化合物抑制蛋白激酶C的 IC_{50} 值低于 $100\mu M$ 。另外，本发明化合物能选择性地抑制蛋白激酶C $\beta - 1$ 和 $\beta - 2$ 同功酶，且对于这些同功酶的 IC_{50} 值低于 $10\mu M$ 。

作为蛋白激酶C抑制剂，本发明化合物可用于治疗在病理学上蛋白激酶C起作用的疾病。在本领域已知的疾病包括：糖尿病及其并发症、局部缺血、炎症、中枢神经系统疾病、心血管疾病、阿尔茨海默病、皮肤病和癌症。

已表明蛋白激酶C抑制剂能阻断炎症应答，例如中性白细胞氧化爆裂，在T细胞中CD3下调和佛波醇诱发的爪水肿。Twoemy, B. 等人, Biochem. Biophys. Res. Commun. 171: 1087-1092 (1990); Mulqueen, M. J. 等人, Agents Actions 37: 85-89 (1992)。因此，作为PKC抑制剂，本发明化合物可用于治疗炎症。

蛋白激酶C活性在中枢神经系统行使机能中起着重要的作用。Huang, K. P. Trends Neurosci. 12: 425-432 (1989)。另外，已表明蛋白激酶C抑制剂可防止在病灶和中枢的局部缺血脑损伤及脑水肿中可见的损伤。Hara, H. 等人, J. Cereb. Blood Flow Metab.

10: 646-653 (1990); Shibata, S. 等人, Brain Res. 594: 290-294 (1992)。最近, 经测定表明, 蛋白激酶 C 与阿尔茨海默病有关。Shimohama, S. 等人, Neurology 43: 1407-1413 (1993)。因此, 本发明化合物可用于治疗阿尔茨海默病和局部缺血性脑损伤。

蛋白激酶 C 活性一直与细胞生长、肿瘤增生和癌症有关。Rotenberg, S. A. 和 Weinstein, I. B. Biochem. Mol. Aspects Sel. Cancer 1: 25-73 (1991)。Ahmad 等人, Molecular Pharmacology 43: 858-862 (1993)。已知蛋白激酶抑制剂能有效地防止哺乳动物的肿瘤生长。Meyer, T. 等人, Int. J. Cancer 43: 851-856 (1989); Akinagaka, S. 等人, Cancer Res. 51: 4888-4892 (1991)。当与其他化学治疗剂一起给药时, 本发明化合物也可作为使其成为有效化合物的多重药物 (multidrug) 逆转 (MDR) 剂。

蛋白激酶 C 活性在心血管疾病中也起着重要的作用。已表明脉管系统中增大蛋白激酶 C 活性引起血管收缩增大和高血压。已知的蛋白激酶 C 抑制剂可防止这种增大。Bilder, G. E. 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 252: 526-530 (1990)。因为蛋白激酶 C 抑制剂能抑制中性白细胞氧化爆裂, 因此蛋白激酶 C 抑制剂也可用于治疗心血管局部缺血以及改善在局部缺血之后的心功能。Muid, R. E. 等人, FEBS Lett. 293: 169-172 (1990); Sonoki, H. 等人, Kokyu-To Junkan 37: 669-674 (1989)。也已经研究了蛋白激酶 C 在血小板功能中的作用, 并且表明升高的蛋白激酶 C 水平与对激动剂应答的增大有关。Bastyr III, E. J. 和 Lu, J. Diabetes 42: (Suppl. 1) 97A (1993)。PKC 与在微血管渗透性的血小板活性因子调节中的生化路径有关。Kobayashi 等人, Amer. Phys. Soc. H1214-H1220 (1994)。有效

的蛋白激酶C抑制剂已被确证能作用于激动剂诱导的血小板聚积。

Toullec, D. 等人, J. Biol. Chem. 266: 15771-15781 (1991)。

蛋白激酶C抑制剂也能阻断激动剂诱导的平滑肌细胞增生。Matsumoto H. 和Sasaki, Y. Biochem. Biophys. Res. Commun. 158: 105-109 (1989)。因此, 本发明化合物可用于治疗心血管疾病、动脉粥样硬化和再狭窄。

蛋白激酶C的异常活性还与皮肤病(如牛皮癣)有关。Horn, F. 等人, J. Invest. Dermatol. 88: 220-222 (1987); Raynaud, F. 和Evain-Brion, D. Br. J. Dermatol. 124: 542-546 (1991)。牛皮癣的特征在于角化细胞的异常增生。已表明已知的蛋白激酶C抑制剂抑制角化细胞增生, 其方式与其作为PKC 抑制剂的功效相对应。Hegemann, L. 等人, Arch. Dermatol. Res. 283: 456-460 (1991); Bollag, W. B. 等人, J. Invest. Dermatol. 100: 240-246 (1993)。因此, 本发明化合物作为PKC 抑制剂可用于治疗牛皮癣。

蛋白激酶C与数种不同类型的糖尿病有关。蛋白激酶C的过度活性与胰岛素信号传递缺陷有关, 因此与II型糖尿病中所见的胰岛素抗性有关。Karasik, A. 等人, J. Biol. Chem. 265: 10226-10231 (1990); Chen, K. S. 等人, Trans. Assoc. Am. Physicians 104: 206-212 (1991); Chin, J. E. 等人, J. Biol. Chem. 268: 6338-6347 (1993)。此外, 研究表明当患高血糖病时, 已知对糖尿病并发症敏感的组织中蛋白激酶C活性显著增大。Lee, T. -S. 等人, J. Clin. Invest. 83: 90-94 (1989); Lee, T. -S. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5141-5145 (1989); Craven, P. A. 和DeRubertis, F. R. J. Clin. Invest. 83: 1667-1675 (1989);

Wolf. B. A. 等人, J. Clin. Invest. 87: 31 - 38 (1991);
 Tesfamariam, B. 等人, J. Clin. Invest. 87: 1643-1648(1991)。

本发明化合物还具有同功酶选择性。与其他蛋白激酶C同功酶, 即 α 、 γ 、 δ 、 ϵ 、 ζ 和 η 相比, 这些化合物优先抑制蛋白激酶C $\beta - 1$ 和 $\beta - 2$ 同功酶。通常, 如PKC 试验中所测定的, 在抑制PKC $\beta - 1$ 或 $\beta - 2$ 同功酶所需的剂量和对蛋白激酶C α 同功酶产生相同抑制作用所需的剂量中, 本发明化合物表现出最小十倍的差异因子。因此, 本发明化合物在大大减低的浓度下抑制蛋白激酶C的 $\beta - 1$ 和 $\beta - 2$ 同功酶, 而对其他PKC 同功酶产生极微的抑制作用。在表2中示出了代表性化合物的同功酶选择性。

表 2

化合物 (实施例)	同功酶ED ₅₀ (μ M)							
	α	β_1	β_2	γ	δ	ϵ	ζ	η
5	0.28	0.019	0.005	0.23	0.31	1.0	38	0.035

由于这种选择性, 本发明化合物特别适用于治疗与蛋白激酶C同功酶 $\beta - 1$ 或 $\beta - 2$ 有关的病症。例如, 在糖尿病中存在的升高的血糖水平会导致血管组织中 $\beta - 2$ 同功酶的同功酶特异性升高。Inoguchi 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 11059-11065 (1992)。
 与糖尿病有关的人血小板中 β 同功酶的升高已经与其对激动剂的改变的应答相关联。Bastyr III, E.J.和Lu, J. Diabetes 42: (Suppl. 1) 97A (1993)。已表明人维生素D受体被蛋白激酶C β 选择性地磷酸化。这种磷酸化作用与受体行使机能的改变有关。Hsieh 等人,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 9315-9319 (1991); Hsieh等人, J. Biol. Chem. 268: 15118-15126 (1993)。另外, 最近的研究工作表明 β -2 同功酶导致红白血病细胞增殖, 而 α 同功酶参与在这些相同细胞中的巨核细胞分化。Murray等人, J. Biol. Chem. 268: 15847-15853 (1993)。

在给药之前, 式 I 化合物优选进行配制。因此, 本发明的另一实施方案是药物制剂, 它包括式 I 化合物和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

使用公知的方法和易得的原料制备本发明的药物制剂。在制备本发明的组合物时, 活性成分通常与载体混合, 或用载体稀释, 或包含在载体中, 可采用胶囊、小药囊、纸或其他容器。当载体用作稀释剂时, 它可以是固体、半固体或液体物质, 这些物质用作活性成分的载体、赋形剂或介质。因此, 本发明组合物可采用片剂、丸剂、粉剂、锭剂、药囊剂、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆剂、气雾剂(以固体形式或在液体介质中)、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装的粉剂。

合适的载体、赋形剂和稀释剂的一些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水糖浆、甲基纤维素、羟基苯甲酸甲酯和丙酯、滑石粉、硬脂酸镁和矿物油。制剂还可含有润滑剂、湿润剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、甜味剂或调味剂。本发明组合物可被如此配制以便给病人用药后提供活性成分的快速、持续或延迟的释放。组合物优选配制成单位剂型, 每一剂含有约 1 至约 500mg, 通常约 5 至约 300mg 活性成分。但是应理解,

给药的治疗剂量由医师根据有关情况包括所治疗的疾病、所选择的给药化合物和所选择的给药途径来确定，因此，上述剂量范围并不意味着对本发明范围的任何限制。术语“单位剂型”是指适用于受治的人和其他哺乳动物的单一剂量的物理分散单位，每一单位含有经计算的产生所需治疗功效的预定量的活性物质与合适的药物载体。

除了上述制剂外，本发明化合物可局部给药。局部制剂有软膏剂、乳膏和凝胶剂。

通常用下列成分制备软膏剂：（1）油脂性基质，即由不挥发性油或烃（如白矿脂或矿物油）组成的基质，或（2）吸收性基质，即由能吸水的无水物质（如无水羊毛脂）组成的基质。通常，在油脂性基质或吸收性基质制成后，加入活性成分（化合物），其量应达到所需浓度。

乳膏为油/水乳剂。它们由油相（内相）和水相（连续相）组成，油相一般包含不挥发性油、烃等，如蜡、矿脂、矿物油等；水相包含水和任何可溶于水的物质，如附加的盐。通过使用乳化剂来稳定两相，例如表面活性剂，如十二烷基硫酸钠；亲水胶体、如阿拉伯胶、粘土、铝硅酸镁盐等。通常在乳化剂制成后加入活性成分（化合物），其量应达到所需浓度。

凝胶剂包含选自油脂性基质、水或乳液—悬浮液基质的基质。向基质中加入胶凝剂，它在基质中形成基体，增加其粘度。胶凝剂的实例是羟丙基纤维素、丙烯酸聚合物等。通常，在加入胶凝剂之前，将活性成分（化合物）以所需浓度加到制剂中。

加入到局部制剂中的化合物的量并非关键，浓度仅是一个范围，它应足以使制剂容易施用于感染的组织区域，其量应足以送达所需量

的化合物。

施用于感染的组织的局部制剂的一般量取决于感染的组织大小和制剂中的化合物浓度。一般地，施用于感染的组织的制剂量应达到约 1 至约 500 μg 化合物 / cm^2 感染的组织。化合物的施用量优选为约 30 至约 300 μg / cm^2 ，更优选为约 50 至约 200 μg / cm^2 ，最优选为约 60 至约 100 μg / cm^2 。

下列制剂实施例仅用于说明，并不意味着对本发明范围的任何限制。

制剂 1

用下列成分制备硬明胶胶囊：

	量 (mg / 胶囊)
活性剂	250
干燥的淀粉	200
硬脂酸镁	10
总 计	460mg

将上述成分混合并装入硬明胶胶囊中，其量为 460mg。

制剂 2

用下列成分制备片剂：

	量 (mg / 片)
活性剂	250
微晶纤维素	400
煅制二氧化硅	10
硬脂酸	5
总 计	665mg

将各成分混合并压制成片，每片重665mg。

制剂 3

制备含有下列成分的气雾剂溶液：

	量 (mg/罐)
活性剂	0.25
乙醇	29.75
推进剂 2 2	
(氯二氟甲烷)	<u>70.00</u>
总 计	100.00

将活性化合物与乙醇混合。然后将混合物加到一部分推进剂 2 2 中，冷却至 -30°C ，并转移到装料装置中。然后将所需的量加到不锈钢容器中，用剩余的推进剂稀释。然后将阀门安装在容器上。

制剂 4

每片含有 60 mg 活性成分的片剂制备如下：

	量 (mg/片)
活性剂	60mg
淀粉	45mg
微晶纤维素	35mg
聚乙烯吡咯烷酮	
(10% 水溶液)	4mg
羧甲基淀粉钠	4.5mg
硬脂酸镁	0.5mg
滑石粉	<u>1mg</u>
总 计	150mg

将活性成分、淀粉和纤维素通过 No. 45 目美国筛并充分混合。将聚乙烯吡咯烷酮溶液与所得粉末混合，然后通过 No. 14 目美国筛。将制得的颗粒在 50℃ 下干燥，并通过 No. 18 目美国筛，将羧甲基淀粉钠、硬脂酸镁和滑石粉先通过 No. 60 目美国筛，然后加到颗粒中，混合后，在压片机上压制得到片剂，每片重 150mg。

制剂 5

每个含有 80 mg 药物活性成分的胶囊剂制备如下：

	量 (mg / 胶囊)
活性剂	80mg
淀粉	59mg
微晶纤维素	59mg
硬脂酸镁	2mg
总 计	200mg

将活性成分、纤维素、淀粉和硬脂酸镁混合，通过 No. 45 目美国筛，然后装入硬明胶胶囊中，其量为 200mg。

制剂 6

每个含有 225mg 活性成分的栓剂可制备如下：

	量 (mg / 栓)
活性剂	225mg
饱和脂肪酸甘油酯	2,000mg
总 计	2,225mg

将活性成分通过 No. 60 目美国筛，并悬浮于用必需的最小热量预先熔化的饱和脂肪酸甘油酯中。然后将混合物倾入标称容量为 2 g 的栓剂模中，并使之冷却。

制剂 7

每 5 ml 剂含有 50 mg 药物活性成分的悬浮液制备如下：

	量 (mg/5ml 剂)
活性剂	50mg
羧甲基纤维素钠	50mg
糖浆	1.25ml
苯甲酸溶液	0.10ml
调味剂	适 量
着色剂	适 量
加纯水至总体积	5ml

将药物活性成分通过 No. 45 目美国筛，并与羧甲基纤维素钠和糖浆混合揉制成均匀的糊状物。用一些水稀释苯甲酸溶液、调味剂和着色剂，并在搅拌下加入到糊状物中。然后加入足够的水得到所需的体积。

制剂 8

静脉内注射制剂可制备如下：

	量 (mg/剂)
活性剂	250mg
等渗盐水	1000mg

将上述成分的溶液以每分钟 1 ml 的速度对需要治疗的受治疗者进行静脉内给药。