



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94192573.0

[51]Int.Cl⁶

C07D221/18

[43]公开日 1996年7月3日

[22]申请日 94.6.15

[30]优先权

[32]93.6.24 [33]US[31]08/080,862

[86]国际申请 PCT/US94/06442 94.6.15

[87]国际公布 WO95/00490 英 95.1.5

[85]进入国家阶段日期 95.12.25

[71]申请人 杜邦麦克制药有限公司

地址 美国特拉华州

[72]发明人 A·D·巴顿 G·J·帕科夫斯基

S·P·塞茨 E·A·阿卡米凯

R·J·切尔尼 R·F·卡尔滕巴哈

M·J·奥瓦尔

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邵红 张元忠

A61K 31/435 C07D471/06

C07D491/06 C07D513/06

C07D495/06

// (C07D471/06,221:00,221:00)

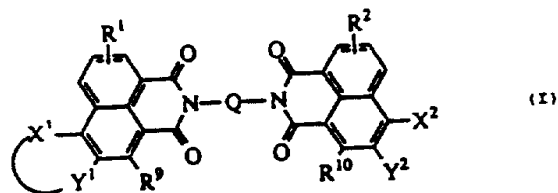
(C07D471/06,241:00,221:00)

权利要求书 6 页 说明书 88 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 用作抗肿瘤剂的二酰亚胺多环和杂环发色团

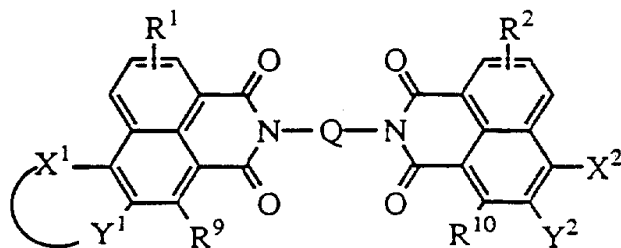
[57]摘要

本发明涉及式(I)的三-和四胺的二酰亚胺衍生物,含有这些衍生物的药物组合物,以及用这些衍生物治疗哺乳动物癌症、特别是实体瘤的方法。



权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物及其可药用的盐:



(I)

其中:

基团中每次出现的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自:

H、 C_1 - C_4 烷基、 OR^4 、 $S(O)_qR^4$ 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、CN、F、Cl、Br、I、Ph、 CF_3 和 $NHC(O)R^4$;

基团中每次出现的 R^4 独立地选自:

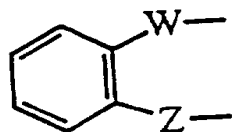
H、 C_1 - C_4 烷基、Ph和 CH_2Ph ;

X^1 和 Y^1 连结在一起形成:

被1-4个 R^3 取代的苯环;

含有1-2个N、NH、O或S原子并且被1-2个 R^3 取代的五元杂环;

含有1-2个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环; 或者下式基团:

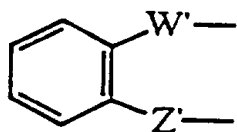


其中W或Z中的一个是C=O, 另一个是C=O、NH、S或O;

X^2 和 Y^2 任意地可以存在或不存在, 如果存在则可以连结在一起形成:

被1-4个 R^3 取代的苯环;

含有1-2个N、NH、O或S原子并且被1-2个R³取代的五元杂环；
含有1-2个N并且被1-2个R³取代的六元杂环；或者下式基团：

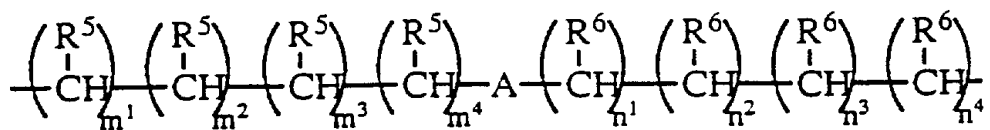


其中W'或Z'中的一个是C=O，另一个是C=O、NH、S或O；

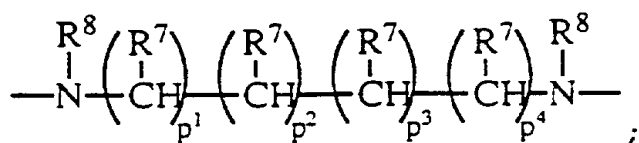
或者

当X²和Y²不连结在一起且R²在4-位时，X²和R²可以连结在一起形成亚乙基桥：

Q是：



其中A是NR⁸或



基团中每次出现的R⁵、R⁶和R⁷独立地选自：

H、C₁-C₃烷基、烯丙基或CH₂G，其中G是OH、OCH₃、CH₂SCH₃、(CH₂)_qNH₂和苯基；

基团中每次出现的R⁸独立地选自：

H、C₁-C₃烷基和烯丙基；

m¹、m²、m³和m⁴独立地为0-1，条件是m¹、m²、m³和m⁴中的至少两个是1；

n^1 、 n^2 、 n^3 和 n^4 独立地为0-1，条件是 n^1 、 n^2 、 n^3 和 n^4 中的至少两个是1；

p^1 、 p^2 、 p^3 和 p^4 独立地为0-1，条件是 p^1 、 p^2 、 p^3 和 p^4 中的至少两个是1；

每次出现的 q 独立地为0-2。

2. 权利要求1的化合物，其中：

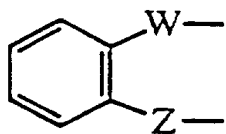
基团中每次出现的 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自：

H、 CH_3 、 NH_2 、 NO_2 和CN；

R^9 和 R^{10} 为H；

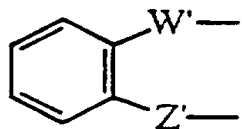
X^1 和 Y^1 连结在一起形成：

含有1个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环；或者下式基团：



其中W或Z中的一个为C=O，另一个为C=O、NH、S或O； X^2 和 Y^2 任意地可以存在或不存在，如果存在则可以连结在一起形成：

含有1个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环；或者下式基团：



其中W'或Z'中的一个为C=O，另一个为C=O、NH、S或O；
或者

当 X^2 和 Y^2 不连结在一起且 R^2 在4-位时， X^2 和 R^2 可以连结在一起形成亚乙基桥。

3. 权利要求2的化合物，其中：

基团中每次出现的R¹和R²独立地选自H、NH₂和NO₂；

X¹和Y¹连结在一起形成含有1个N并且被1-2个R³取代的六元杂环；

X²和Y²任意地可以存在或不存在，如果存在则可以连结在一起形成含有1个N并且被1-2个R³取代的六元杂环；或者

当X²和Y²不连结在一起且R²在4-位时，X²和R²可以连结在一起形成亚乙基桥；

基团中每次出现的R⁵和R⁶独立地选自：

H、CH₃、CH₂CH₃ 和CH₂CH₂SCH₃；

基团中每次出现的R⁸独立地选自：

H和CH₃；并且

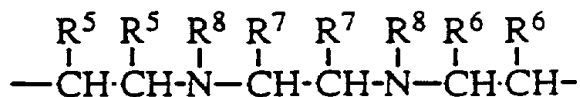
m¹、m²、m³、m⁴、n¹、n²、n³和n⁴的总和为4-7。

4. 权利要求3的化合物，其中：

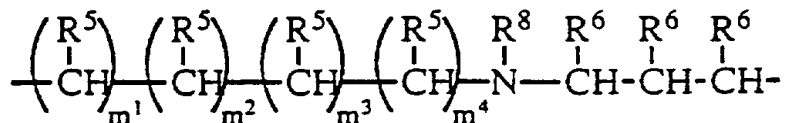
R³独立地选自H和CH₃；

R⁷独立地选自H、CH₃、CH₂CH₃和CH₂CH₂SCH₃；并且

Q选自：



和



5. 权利要求1的化合物，是下列化合物：

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(S,S)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)1-甲基乙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(S,S)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)-1-甲基乙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-(R)-1-甲基乙烷二氢甲磺酸盐;

4-[3-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[2-(5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

4-[3-(8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[2-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[2-(6-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[3-硝基-6-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐。

6. 药物组合物, 该组合物含有可药用的载体和治疗有效量的权利要求1的化合物。

7. 药物组合物, 该组合物含有可药用的载体和治疗有效量的权利要求2的化合物。

8. 药物组合物, 该组合物含有可药用的载体和治疗有效量的权利要求3的化合物。

9. 药物组合物, 该组合物含有可药用的载体和治疗有效量的权利要求4的化合物。

10. 药物组合物, 该组合物含有可药用的载体和治疗有效量的权利要求5的化合物。

11. 治疗哺乳动物癌症的方法, 该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用抑制癌症量的权利要求1的化合物。

12. 治疗哺乳动物癌症的方法, 该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用抑制癌症量的权利要求2的化合物。

13. 治疗哺乳动物癌症的方法, 该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用抑制癌症量的权利要求3的化合物。

14. 治疗哺乳动物癌症的方法, 该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用抑制癌症量的权利要求4的化合物。

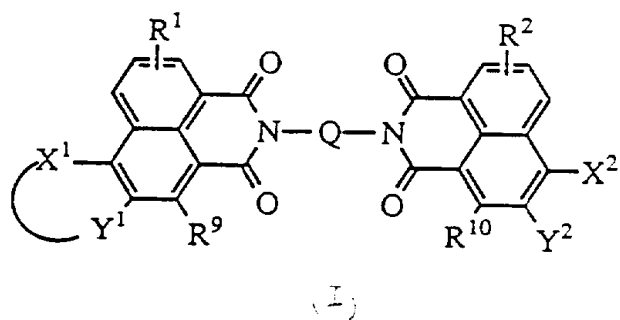
15. 治疗哺乳动物癌症的方法, 该方法包括给需要此治疗的哺乳动物施用抑制癌症量的权利要求5的化合物。

说明书

用作抗肿瘤剂的二酰亚胺多环和杂环发色团

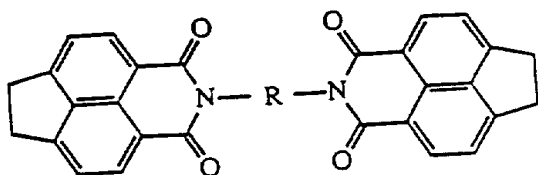
发明领域

本发明涉及式 I 的三胺和四胺的二酰亚胺衍生物，含有这些衍生物的药物组合物以及用它们治疗哺乳动物癌症、特别是实体瘤的方法：

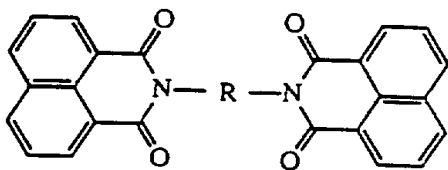


发明的背景技术

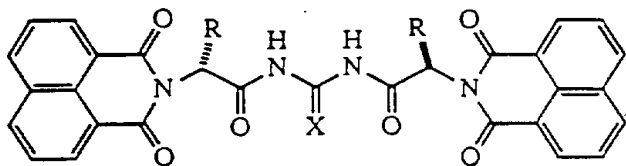
R.J. Ardecky, A.D. Patten和J-H Sun的US 5,086,059 (1992年2月4日出版) 中公开了下式的抗癌药：



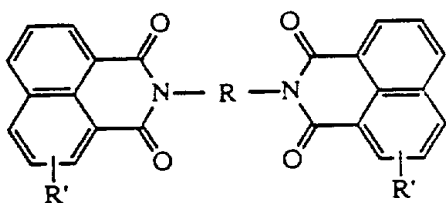
Harnish等在US 4,841,052 (1989年6月20日出版) 中公开了下式的荧光猝灭剂：



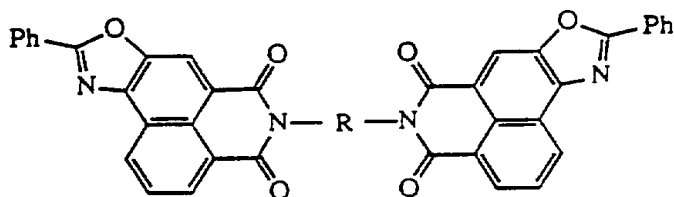
El-Nagger等在Chem Abstr. 1982, 99, 88558r中公开了下式化合物:



Brana等在US 4,874,863 (1989年10月17日出版) 中公开了下式的抗癌药:

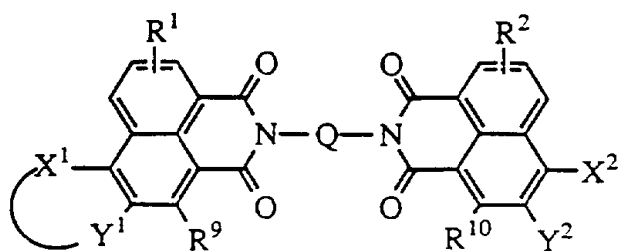


Horiguchi等在Chem Abstr. 1972, 76, 87174a中公开了下式的荧光增白剂:



本发明的详细说明

本发明提供了式 (I) 的二酰亚胺类化合物及其可药用的盐:



(I)

其中:

基团中每次出现的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 和 R^{10} 独立地选自:

H、 C_1 - C_4 烷基、 OR^4 、 $S(O)_qR^4$ 、 $N(R^4)_2$ 、 NO_2 、CN、F、Cl、Br、I、Ph、 CF_3 和 $NHC(O)R^4$;

基团中每次出现的 R^4 独立地选自:

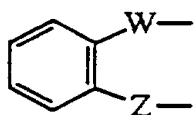
H、 C_1 - C_4 烷基、Ph和 CH_2Ph ;

X^1 和 Y^1 连结在一起形成:

被1-4个 R^3 取代的苯环;

含有1-2个N、NH、O或S原子并且被1-2个 R^3 取代的五元杂环;

含有1-2个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环; 或者下式基团:



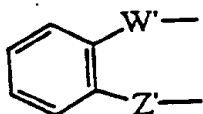
其中W和Z中的一个是C=O, 另一个是C=O、NH、S或O;

X^2 和 Y^2 任意地可以存在或不存在, 如果存在则可以连结在一起形成:

被1-4个 R^3 取代的苯环;

含有1-2个N、NH、O或S原子并且被1-2个 R^3 取代的五元杂环;

含有1-2个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环; 或者下式基团:

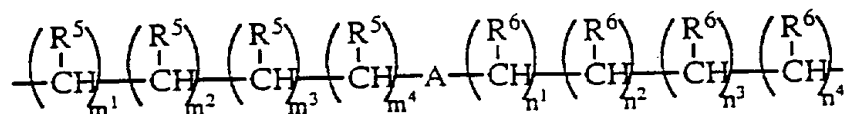


其中W'和Z'中的一个是C=O, 另一个是C=O、NH、S或O;

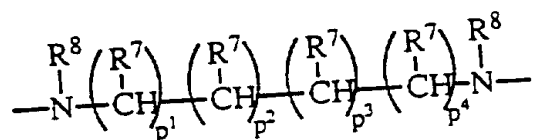
或者

当X²和Y²不连结在一起且R²在4-位时, X²和R²可以连结在一起形成亚乙基桥:

Q是:



其中A是NR⁸或



基团中每次出现的R⁵、R⁶和R⁷独立地选自:

H、C₁-C₃烷基、烯丙基或CH₂G, 其中G是OH、OCH₃、CH₂SCH₃、(CH₂)_qNH₂和苯基;

基团中每次出现的R⁸独立地选自:

H、C₁-C₃烷基和烯丙基;

m¹、m²、m³和m⁴独立地为0-1, 条件是m¹、m²、m³和m⁴中的至少两个是1;

n¹、n²、n³和n⁴独立地为0-1, 条件是n¹、n²、n³和n⁴中的至少两个是1;

p¹、p²、p³和p⁴独立地为0-1, 条件是p¹、p²、p³和p⁴中的至少两个是1;

每次出现的q独立地为0-2。

优选的本发明化合物是如下的式(I)化合物, 其中:

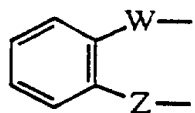
基团中每次出现的 R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自:

H、 CH_3 、 NH_2 、 NO_2 和CN;

R^9 和 R^{10} 为H;

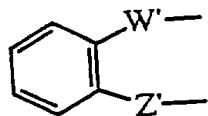
X^1 和 Y^1 连结在一起形成:

含有1个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环; 或者下式基团:



其中W和Z中的一个为C=O, 另一个为C=O、NH、S或O;
 X^2 和 Y^2 任意地可以存在或不存在, 如果存在则可以连结在一起形成:

含有1个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环; 或者下式基团:



其中W'和Z'中的一个为C=O, 另一个为C=O、NH、S或O;

或者

当 X^2 和 Y^2 不连结在一起且 R^2 在4-位时, X^2 和 R^2 可以连结在一起形成亚乙基桥:

更优选的本发明化合物是如下的优选化合物, 其中:

基团中每次出现的 R^1 和 R^2 独立地选自H、 NH_2 和 NO_2 ;

X^1 和 Y^1 连结在一起形成含有1个N并且被1-2个 R^3 取代的六元杂环;

X²和Y²任意地可以存在或不存在，如果存在则可以连结在一起形成含有1个N并且被1-2个R³取代的六元杂环；或者当X²和Y²不连结在一起且R²在4-位时，X²和R²可以连结在一起形成亚乙基桥；

基团中每次出现的R⁵和R⁶独立地选自：

H、CH₃、CH₂CH₃ 和CH₂CH₂SCH₃；

基团中每次出现的R⁸独立地选自：

H和CH₃；并且

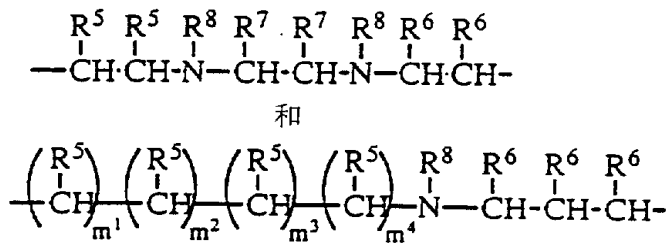
m¹、m²、m³、m⁴、n¹、n²、n³和n⁴的总和为4-7。

最优选的本发明化合物是如下的更优选化合物，其中：

R³独立地选自H和CH₃；

R⁷独立地选自H、CH₃、CH₂CH₃和CH₂CH₂SCH₃；并且

Q选自：



特别优选的本发明化合物是如下的式(I)化合物，这些化合物是：

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐；

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐；

(S,S)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)-1-甲基乙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-(R)-1-甲基乙烷二氢甲磺酸盐;

4-[3-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[2-(5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

4-[3-(8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[2-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[2-(6-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐;

(R,R)-1-[3-硝基-6-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐。

应该理解，本发明化合物的上述基团是本发明优选的具体方案，对其进行的描述并非旨在限制本发明的整体范围。

本发明还提供了药物组合物，该药物组合物含有合适的药物载体和有效地治疗癌症所需量的一种或多种上述化合物。另外，本发明还提供了治疗哺乳动物癌症的方法，该方法包括给哺乳动物施用治疗有效量的一种或多种上述化合物。

本文所述的化合物可以具有不对称中心。所有手性的对映体、非对映体和外消旋形式均包括在本发明内。因此，式(I)化合物可以以单个立体异构体、非外消旋的立体异构体混合物、外消旋混合物或非对映体混合物的形式存在。

当任何变体在本文的任何成分中或在式(I)中、或在任何其它结构中出现一次以上时，其每次出现的定义与其它每次出现的定义

吩噻嗪基、吩氧硫杂环己二烯基、吩噁嗪基、2,3-二氮杂萘基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、吡咯基、2H-吡咯基、喹唑啉基、喹啉基、4H-喹嗪基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、噻蒎基、噻吩基、苯硫基、三嗪基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物，例如含有上述杂环的稠环和螺环化合物。

本文所用术语“取代的”是指在所述原子上的一個或多个氢原子被选自所述基团的基团取代，条件是不超过所述原子的正常价态，并且该取代能得到稳定的化合物。

本文所用术语“稳定的化合物”或“稳定的结构”是指有足够的稳定性使其幸存地从反应混合物中分离至适当的纯度，并且可以配制成有效治疗剂的化合物。

本文所用术语“可药用的盐”或“药学上适用的盐”是指通过制备酸或碱加成盐而改变的所公开化合物的衍生物。其实例包括（但不限于）碱性残基如胺的无机或有机酸盐；酸性残基如羧酸的碱盐或有机盐。通过在水或有机溶剂中，或者在二者的混合物中，将本发明化合物的游离酸或游离碱形式与适当量的所需碱或酸反应，可以制备本发明化合物的可药用盐；通常，优选使用非水介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷或乙腈。合适的盐的一览表见Remington's Pharmaceutical Sciences, 第17版, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 第1418页，该文献引入本文作为参考。

本文所用术语“治疗有效量”是指引起临床医生或研究人员所研究的组织、系统、动物或人的生物学应答或医学应答的药物或药剂的量。

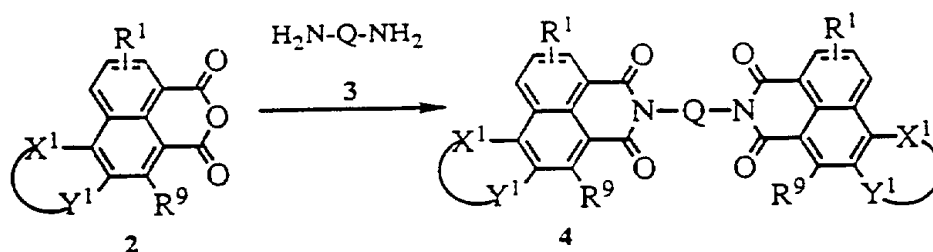
本文所用术语“癌症”是指人的白血病和实体瘤，特别是乳房和结肠肿瘤。

合 成

按照下列反应方案以及例如使用合适的原料可以制备本发明化合物，通过下列具体实施例还将举例说明。本领域的专业人员应该理解，可以采用各种已知的变化的条件和下列制备过程的方法制备那些化合物。本发明的化合物还可以采用有机合成领域已知的方法进行制备。下面引用的参考文献均引入本文作为参考。

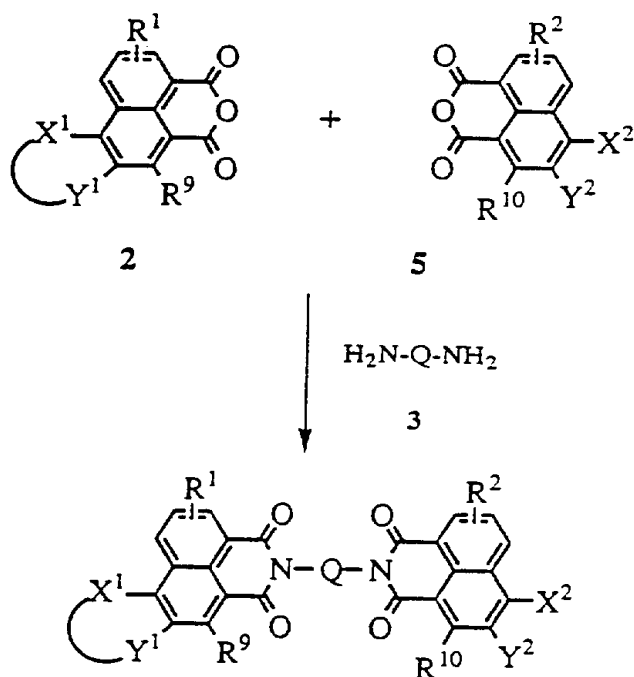
在合适的溶剂如乙醇、丙醇、四氢呋喃、二噁烷或二甲基甲酰胺中，在环境温度至溶剂沸点之间的温度下，通过式2的多环芳族酐与式3的多胺缩合，可以制备对称的式(I)化合物。二酰亚胺衍生物的游离碱可以从该反应混合物中分离，或者可以用合适的无机酸或有机酸将该混合物酸化，以制备可药用的盐。一般通过过滤反应混合物得到该物质。通过用合适的酸将所分离的游离碱在乙醇或二氯甲烷中的悬浮液或溶液酸化，并通过过滤收集所形成的固体，可以制备该盐。在某些情况下，在制备游离碱的盐之前，需要经柱色谱纯化该游离碱。

多胺可以购买到或者按照Bergeron, R. J. Accs. Chem. Res. 1986, 19, 105所述方法制备，或者按照PCT申请PCT/US92/02134 (WO 92/17453)所述方法制备。



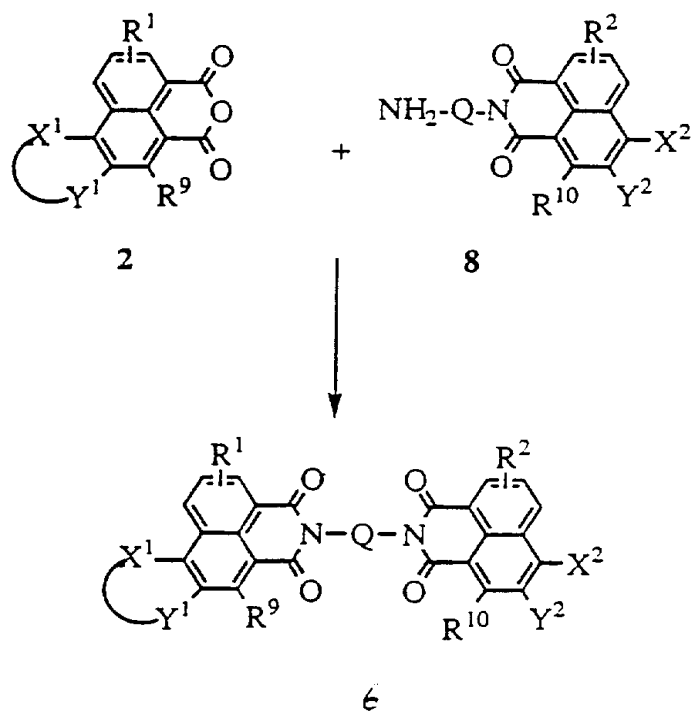
反应方案1. 对称的式(I)化合物的合成

如反应方案2所示，通过多胺3与等摩尔量的两种不同酸酐2和5反应，并经柱色谱分离统计(statistical)混合物，可以制备不对称的式(I)化合物。



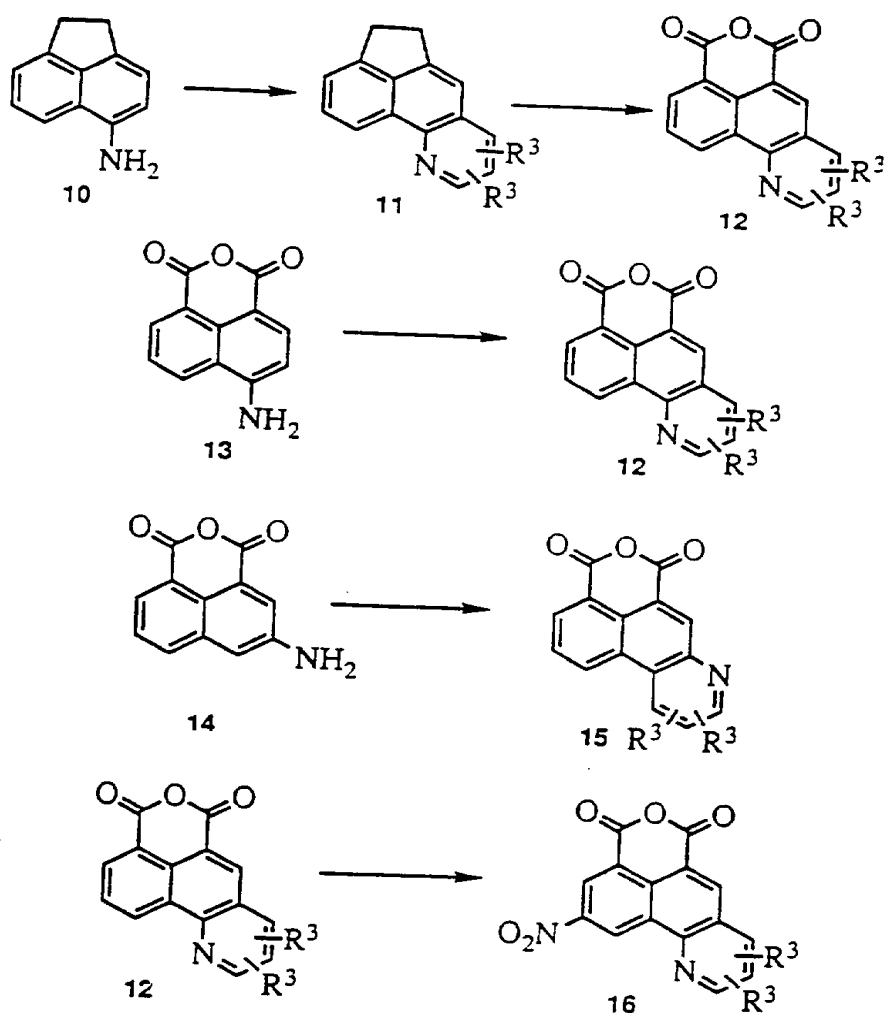
反应方案2. 不对称式(I)化合物的合成

将按本文所述制备的、或者按照美国专利申请07/919,227所述方法制备的合适的一酰亚胺与1当量酸酐反应，也可以制备不对称的式(I)化合物。例如，反应方案3示出了由多环酸酐2与一酰亚胺8反应制备不对称的式(I)化合物6的不对称式(I)化合物合成方法。当然，按照类似的方法，通过相应的一酰亚胺2与5反应也可以制备6。



反应方案3. 不对称式 (I) 化合物的合成

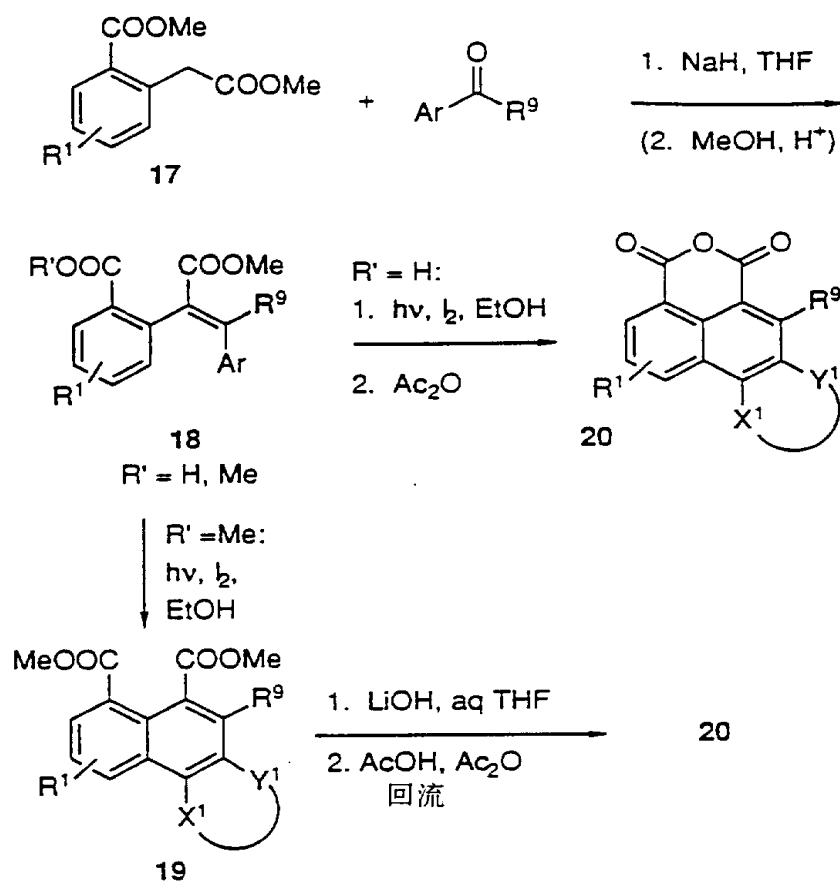
用于制备本发明化合物的多环酸酐本身可以通过多种途径制备，本文例举了其中某些制备方法。例如，按照反应方案4所示方法，通过各种成环反应（Jones, G. in *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Volum 32, 1977, Weissberger, A.; Taylor, E.C. Editor.; Jones, G. in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Volum 2, 1984, 395, Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Editors），可以由5-氨基二氢萘10、4-氨基萘二甲酸酐13和3-氨基萘二甲酸酐14制备5-和8-氮杂菲二甲酸酐衍生物。5-氮杂醋菲(azaacephenanthrene)衍生物11可以用重铬酸钠氧化，得到所需的酸酐衍生物12。如对5-氮杂衍生物所示，可以将5-、6-、7-和8-氮杂菲二甲酸酐选择性硝化，得到3-硝基衍生物。这些方法描述于反应方案4中。



反应方案4. 5-和8-氮杂菲酸酐的合成

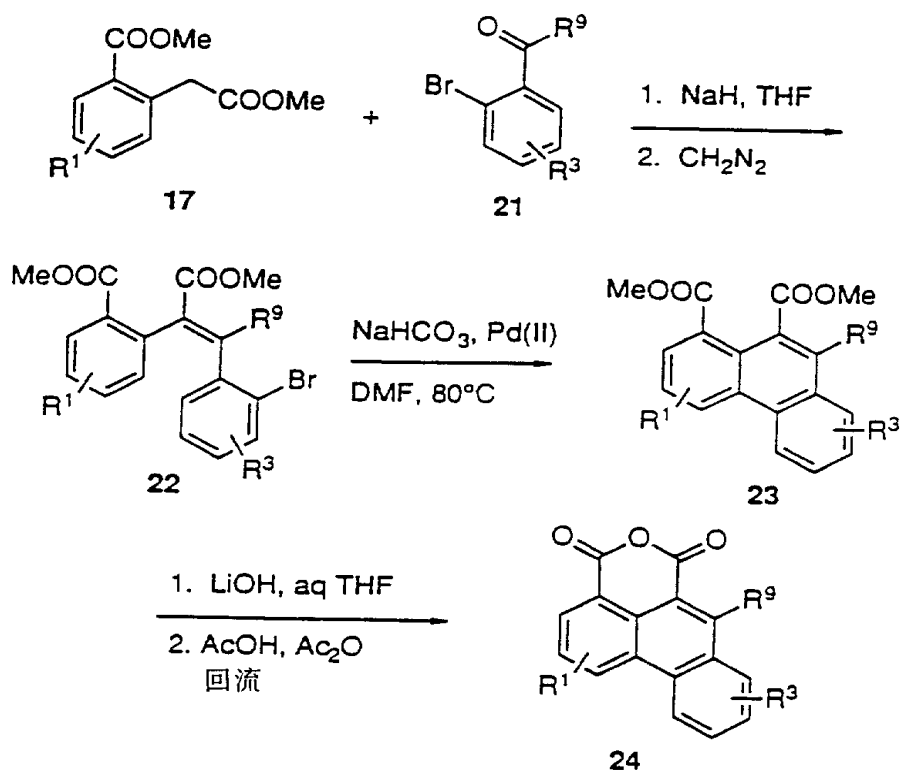
对于取代的菲 (Floyd, A.J.; Dyke, S.F.; Ward, S.E. *Chem. Rev.* 1976, 76, 509) 和各种杂环衍生物的更一般的途径示于反应方案5中。高邻苯二酸二甲酯衍生物17 (Ungnade, H.E.; Nightingale, D.V.; French, H.E. *J. Org. Chem.* 1945, 10, 533; Horeau, A.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. France* 1948, 53) 可以按照Stobbe缩合方法 (El-Rayyes, N.R.; Ali, A.H.A. *J. Prakt. Chem.* 1975, 317, 1040; *J. Hetero. Chem.* 1976, 13, 83) 与芳族或杂芳族羰基化合物结合, 得到取代的1,2-二苯乙烯18。最初形成的半酸酯或者可以被光解 (Mollory, F.B.; Mollory, C.W. *Organic Reactions* 1984, 30, 1; Laarhoven, W.H. *Recl. Trav. Chim.*

Pays-Bas 1983, 102, 185), 直接形成多环芳族酸酐20, 或者可以转化为二酯并按照相似的方法进行处理得到酸酐。后一方法可以对二酯中间体进行色谱纯化。



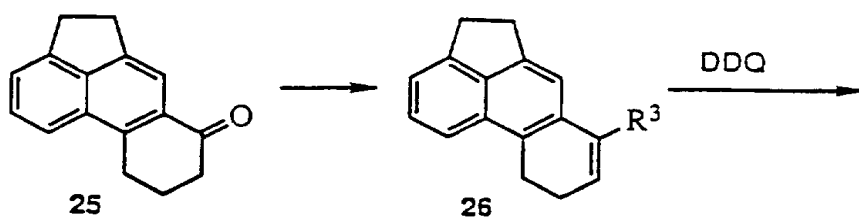
反应方案5. 多环酸酐的光环合途径

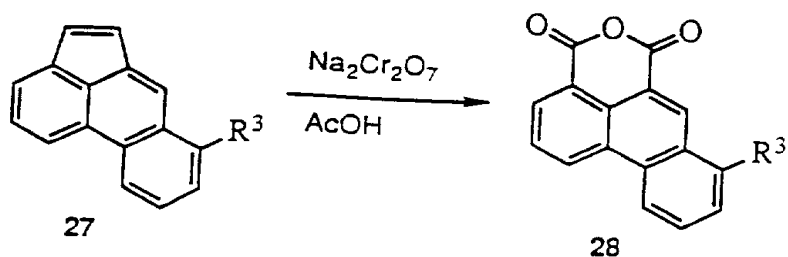
多环酸酐的类似途径包括在Stobbe缩合反应中将邻溴芳族或杂环芳族酸酐21与高邻苯二酸二甲酯衍生物17反应。如反应方案6所示, 采用钯催化的偶合反应 (Ames, D.E.; Opalko, A. *Tetrahedron* 1984, 40, 1919), 将该方法中形成的1,2-二苯乙烯二酯22转化为多环体系。如上所述, 可以将这些二酯转化为酸酐24。当缩合成分含有与光环合反应不相容的官能团、特别是硝基时, 该途径是有利的。



反应方案6. 多环酸酐的钯催化环合途径

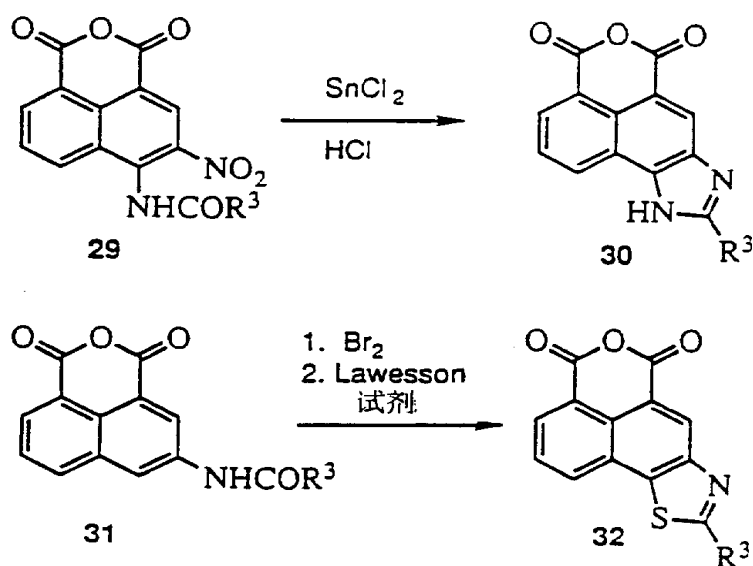
如反应方案7所示, 8-取代的菲化合物还可以由已知的酮**25**制备 (Scott, L.T.; Reinhardt, G.; Roelofs, N.H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 5886)。通过对该酮的亲核加成作用并消除所形成的醇, 或者通过制备该酮的烯醇衍生物, 可以将该酮转化为烯烃衍生物**26**。通过用2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌(DDQ)处理, 可以使该物质全芳化, 并通过用重铬酸钠氧化, 转化为酸酐**28**。





反应方案7. 8-取代菲酸酐的合成

如反应方案8所示，按照光环合方法，可以制备稠合的5-元杂环酸酐。通过3-硝基-4-酰氨基萘二甲酸酐29与氯化亚锡反应，并将中间体氨基酰胺环合，可以制备稠合的咪唑酸酐30(Sachs, F.; Mosebach, G. Chem. Ber. 1911, 44, 2852)。通过将3-酰氨基萘二甲酸酐31溴化，并用Lawesson's试剂处理所得的4-溴衍生物，可以制备稠合的噻唑化合物32(Mylari, B.L.;等 J. Med. Chem. 1991, 34, 108)。

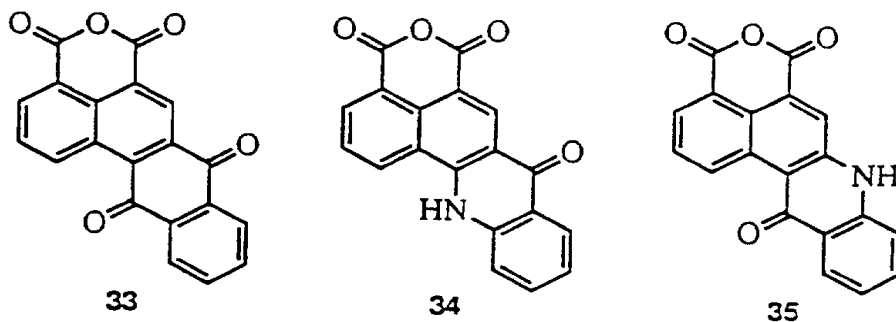


反应方案8. 5-元杂环酸酐的合成

反应方案9中所示的五环酸酐可以按照文献所述的方法制备

(33: Kasai, T.;
 Ando, H.; Tsuruoka, S. *Kogyo Kagaku Zasshi* 1968, 71,
 1871, *Chem. Abstr.* 1969, 70, 77657x; Akiyoshi, S.;
 Tsuge, O. *Kogyo Kagaku Zasshi* 1956, 59, 455, *Chem.*
Abstr. 1958, 52, 3754b; Peters, A. T.; Rowe, F. M. J.
Soc. Dyers Colour. 1943, 59, 52. 34, 35: Nishi, H.;
 Ehashi, S. *Kogyo Kagaku Zasshi* 1970, 73, 2425, *Chem.*
Abstr. 1971, 75, 5761).

硫杂衍生物可以采用与氮杂化合物34和35所使用的类似方法进行制备。



反应方案9. 五环酸酐

实施例

本发明还涉及下列实施例。但是，下列实施例和制备仅仅用于说明本发明，而非限制本发明。

一般试验：

在Varian VXR-300s光谱仪上，以 $\pm 0.4\text{Hz}$ 的数字分辨力记录NMR谱。在Perkin-Elmer Model 1600 FT-IR光谱仪上记录红外谱。在具有粒子流LC/MC界面的Hewlett Packard 5988A上或在Finnegan MAT 8230质谱仪上记录低分辨质谱(MS)。在VG 70-VSE质谱仪上记录高分辨质谱(HRMS)。熔点未经校准。百分产率以重量计，当量是指摩尔比，溶剂混合物的百分数以体积计。

制备二酰亚胺及其盐的一般方法:

在乙醇(0.1 M)中, 将酸酐(1当量)和多胺(0.52当量)的混合物加热回流4-48小时。从热的混合物中过滤固体并干燥, 得到游离碱。如果需要, 通过在乙醇中加热回流、过滤热的悬浮液和干燥该固体, 将粗品纯化。在某些情况下, 需要在硅胶柱上, 用二氯甲烷-甲醇混合物作洗脱剂, 经柱色谱纯化游离碱。将游离碱悬浮于乙醇(0.1 M)中, 加入甲磺酸(对于单胺为1.1当量, 对于二胺为2.2当量)。将混合物加热回流4-24小时。将悬浮液冷却至室温, 在玻璃料上收集固体, 用乙醇洗涤, 并干燥。通过在乙醇(0.1 M)中加热回流纯化该粗品固体。将悬浮液趁热过滤, 干燥收集的固体, 得到二酰亚胺盐。

实施例1

4-[3-(5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(Zinke, A.; Raith, E. Monatsh. Chem. 1919, 40, 271)与亚精胺缩合, 得到游离碱(99%):

mp 186-189°C; $^1\text{H NMR}$ (TFA-*d*, 300 MHz) δ
2.18-2.33 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 2H), 3.53-3.65 (m,
4H), 4.55-4.71 (m, 4H), 7.38-7.53 (m, 1H), 8.41-8.63
(m, 4H), 9.14-9.28 (m, 2H), 9.45-9.60 (m, 6H), 9.61-
9.70 (m, 2H); MS (CI, NH_3) *m/e* (%) 608 ($\text{M}+\text{H}^+$, 100).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(83%):

mp 252-257°C (dec); ^1H
NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.68-1.85 (m, 4H), 2.05-2.14
(m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.98-3.15 (m, 4H), 4.13-4.25
(m, 4H), 7.90 (dd, 2H, *J*=8.0, 4.4 Hz), 8.09 (dd, 2H,
J=7.7, 7.3 Hz), 8.28-8.38 (m, 2H), 8.63 (d, 2H, *J*=7.3
Hz), 8.84 (d, 2H, *J*=7.6 Hz), 9.04 (s, 2H), 9.23-9.29
(m, 2H), 9.51 (d, 2H, *J*=8.0 Hz); MS (CI, NH_3) *m/e* (%)
608 ($\text{M}+\text{H}^+$ 游离碱, 100), 594 (8), 551 (6), 508 (5).

实施例2

A部分: 3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

将5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(17.0 g, 68.2 mmol)溶于浓硫酸(70 ml)中, 向温热的溶液中加入硝酸钠(2.90 g, 34.1 mmol)。将该混合物加热至65℃, 在5、22和30小时后加入3等份硝酸钠(2.90 g, 34.1 mmol)。每一等份使温度升高约20℃, 温度稳定在约65℃。加入最后1份后, 将该溶液再加热14小时。将澄清的橙色溶液冷却至室温, 倒入水(500 ml)中, 用水(5 × 40 ml)洗涤反应瓶中的残余物。将含水悬浮液冷却至室温。在玻璃料上收集悬浮的固体, 用水(2 × 50 ml)洗涤, 干燥。在含有乙酸酐(10 ml)的乙酸(100 ml)中将该奶油色固体加热回流2小时, 并冷却至室温。在玻璃料上收集固体, 用乙酸(25 ml)和乙醚(2 × 25 ml)洗涤, 并干燥, 得到18.31 g (91%)奶油色固体的硝基化合物:

mp

268-269°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8.05 (dd, 1H, J=8.0, 4.4 Hz), 8.97 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz), 9.11 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.33-9.40 (m, 2H), 10.16 (d, 1H, J=2.2 Hz); MS (CI, CH₄) *m/e* (%) 295 (M+H⁺, 100), 265 (6), 250 (5).

B部分: 2-[3-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)乙氨基]-1-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)乙烷氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与二亚乙基三胺缩合, 得到游离碱(93%): 熔点276℃(分解);

¹H NMR

(TFA-*d*, 300 MHz) δ 3.90-4.04 (br m, 4H), 4.79-4.93 (br m, 4H), 8.55 (dd, 2H, J=7.5, 6.8 Hz), 9.36 (s, 2H), 9.50-9.63 (m, 4H), 9.54 (s, 2H), 10.35 (s, 2H); MS (CI, NH₃) *m/e* (%) 656 (M+H⁺, 100), 626 (12), 611 (4), 380 (6), 337 (10), 319 (2).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(42%): 熔点272-275°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.30
(s, 3H), 3.38-3.53 (br m, 4H), 4.39-4.48 (br m, 4H),
8.04 (dd, 2H, J=8.1, 4.4 Hz), 8.62 (br s, 2H), 8.95
(dd, 2H, J=8.1, 1.5 Hz), 9.10 (d, 2H, J=2.6 Hz), 9.27
(s, 2H), 9.36 (dd, 2H, J=4.4, 1.5 Hz), 10.15 (d, 2H,
J=2.6 Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 656 (M+H⁺ 游离碱,
100), 626 (10), 337 (11), 319 (5), 294 (4).

实施例3

3-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)乙氨基]-1-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙烷氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与N-(2-氨基乙基)-1,3-丙二胺缩合, 得到游离碱(96%): 熔点257°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (TFA- d , 300 MHz) δ 2.46-2.59 (br
m, 2H), 3.53-3.63 (br m, 2H), 3.86-3.95 (br m, 2H),
4.50-4.60 (br m, 2H), 4.89-4.98 (br m, 2H), 8.54-8.65
(m, 2H), 9.33 (br s, 1H), 9.53-9.70 (m, 6H), 9.73 (br
s, 1H), 10.35 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H); MS (CI,
) m/e (%) 670 (M+H⁺, 100), 640 (8), 624 (6), 613
, 432 (9), 404 (7), 394 (18), 351 (22), 337 (12).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(60%): 熔点263-265°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 2.03-2.15 (br m, 2H), 2.32
(s, 3H), 3.14-3.25 (br m, 2H), 3.30-3.45 (br m,
obscured by water), 4.21 (br t, 2H, J=6.6 Hz), 4.39-
4.48 (br m, 2H), 7.98-8.06 (m, 2H), 8.58 (br s, 2H),
8.95 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 9.26 (d, 2H,
J=8.1 Hz), 9.30-9.38 (m, 2H), 10.12 (d, 1H, J=2.2 Hz),
10.15 (d, 1H, J=1.9 Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 670
(M+H⁺ 游离碱, 100), 640 (8), 625 (6), 375 (5), 351
(7), 327 (7), 294 (6).

实施例4

3-[3-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙烷氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与3,3'-亚氨基二丙胺缩合, 得到游离碱(95%): 熔点228°C (分解);

¹H NMR
(TFA-d, 300 MHz) δ 2.48-2.61 (br m, 4H), 3.45-3.60 (br m, 4H), 4.58-4.70 (br m, 4H), 7.60 (br s, 1H), 8.58 (dd, 2H, J=7.5, 6.8 Hz), 9.56 (d, 2H, J=6.8 Hz), 9.60 (s, 2H), 9.64 (d, 2H, J=7.5 Hz), 9.71 (s, 2H), 10.41 (s, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 684 (M+H⁺, 100), 654 (31), 624 (6), 389 (79), 351 (13), 294 (32), 264 (14), 96 (20).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(59%): 熔点285-286°C (分解);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.03-2.15 (br m, 4H), 2.33 (s, 3H), 3.05-3.19 (br m, 4H), 4.20 (br t, 4H, J=6.6 Hz), 7.98 (dd, 2H, J=8.4, 4.4 Hz), 8.40-8.55 (br s, 2H), 8.88 (dd, 2H, J=8.1, 1.5 Hz), 9.02 (d, 2H, J=2.6 Hz), 9.14 (s, 2H), 9.29 (dd, 2H, J=4.4, 1.5 Hz), 10.00 (d, 2H, J=2.6 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 684 (M+H⁺ 游离碱, 92), 654 (13), 627 (10), 389 (100), 351 (15), 294 (37).

实施例5

4-[3-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱(100%): 熔点127-128°C (分解);

¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1.98-2.13 (m, 4H), 2.34-2.46 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 4H), 4.35-4.51 (m, 4H), 7.20-7.35 (m, 1H), 8.51 (dd, 2H, J=8.1, 5.8 Hz), 9.43-9.58 (m, 6H), 9.60-9.66 (m, 2H), 10.35 (d, 2H, J=1.1 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 698 (M+H⁺, 100), 403 (10), 351 (10), 294

将游离碱转化为一甲磺酸盐(73%): 熔点298-301°C (分解);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.71-1.88 (m, 4H), 2.05-2.16 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.03-3.20 (m, 4H), 4.13-4.25 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H, J=8.1, 4.4 Hz), 7.98 (dd, 1H, J=8.4, 4.4 Hz), 8.36-8.48 (m, 1H), 8.88 (dd, 1H, J=8.1, 2.9 Hz), 8.89 (dd, 1H, J=8.4, 2.9 Hz), 9.00-9.03 (m, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.99 (dd, 2H, J=6.6, 2.6 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 698 (M+H⁺ 游离碱, 100), 668 (16), 653 (7), 403 (44), 351 (24), 294 (20).

实施例6

1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)乙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与三亚乙基四胺缩合, 得到游离碱(96%): 熔点230-235°C (分解); ¹H

NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.81-3.90 (br m, 4H), 3.90-4.00 (br m, 4H), 4.73-4.83 (br m, 4H), 8.53 (dd, 2H, J=7.5, 6.8 Hz), 9.48 (s, 2H), 9.46-9.59 (m, 4H), 9.63 (s, 2H), 10.35 (s, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 699 (M+H⁺, 100), 681 (13), 449 (14), 380 (25), 337 (89).

将游离碱转化为二甲磺酸盐(81%): 熔点284.5-287°C (分解);

¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 3.20 (s, 6H), 4.02-4.10 (br m, 4H), 4.15-4.20 (m, 4H), 4.94-5.01 (br m, 4H), 8.72 (dd, 2H, J=8.4, 5.5 Hz), 9.68 (s, 2H), 9.71-9.78 (m, 4H), 9.87 (d, 2H, J=2.2 Hz), 10.60 (d, 2H, J=1.8 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 699 (M+H⁺ 游离碱, 21), 681 (23), 449 (5), 380 (29), 360 (42), 337 (100).

实施例7

(S,S)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与(S,S)-1,2-二-(2-氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134)缩合, 得到游离碱, 将其直接转化为二甲磺酸盐(48%): 熔点220-222°C (分解);

; $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.62 (d, 6H, $J=6.9$ Hz), 2.26 (s, 6H), 3.25-3.38 (br m, 4H), 3.40-3.55 (br m, obscured by water), 3.85-4.03 (br m, 2H), 5.45-5.58 (br m, 2H), 8.00-8.08 (m, 2H), 8.74-8.89 (br m, 2H), 8.97 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 9.10 (d, 2H, $J=0.8$ Hz), 9.25 (s, 2H), 9.37 (d, 2H, $J=2.9$ Hz), 10.13 (br s, 2H); MS (FAB) m/e (%) 727 ($M+H^+$ 游离碱, 100), 711 (17), 334 (96), 307 (19), 288 (25). [$\alpha_D^{25} +46.69^\circ$ (c=0.604 g/dL, DMSO)].

实施例8

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(11.08 g, 37.6 mmol)在二恶烷(160 ml)中加热回流, 加入(R,R)-1,2-二-(2-氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134)(3.34 g, 19.2 mmol)在二恶烷(30 ml)中的溶液。加热该混合物2小时并冷却。加入三乙胺(13.1 ml, 94.0 mmol)和氯代三甲基硅烷(10.5 ml, 82.7 mmol)。将橙色混合物加热回流3小时, 冷却至室温, 倒入水(500 ml)中, 用水(50 ml)淋洗反应瓶。在玻璃料上收集该橙色悬浮的固体并干燥。将该物质悬浮于95%含水乙醇(375 ml)中, 加入甲磺酸(2.7 ml, 41.4 mmol)。将褐色悬浮液加热回流18小时, 冷却至室温, 并过滤。用乙醇(2 × 50 ml)洗涤所收集的固体并干燥, 得

到14.69 g淡橙色固体。将粗品盐悬浮于二氯甲烷(200 ml)中，并加入三乙胺(10 ml)进行中和。将此絮状棕色混合物上8 × 22 cm柱，使用0.1%三乙胺的二氯甲烷碱性溶液进行闪式色谱，开始时加入2% 甲醇进行洗脱，渐渐增至加入4% 甲醇进行洗脱。洗脱某些橙色杂质后，得到游离碱，为淡棕色/橙色固体(9.24 g)。将游离碱悬浮于含有甲磺酸(1.7 ml, 26.8 mmol)的二氯甲烷(200 ml)中，并在室温搅拌3天。过滤黄色悬浮液，收集的固体用二氯甲烷(50 ml)洗涤，并干燥。该物质在乙醇(150 ml)中加热回流3小时，并趁热过滤。收集的固体用乙醇(50 ml)洗涤并干燥，包括在100℃于真空下干燥5天，得到10.11 g (58%)褐色固体：熔点211-215℃（分解）；

¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 1.82 (d, 6H, J=7.0 Hz), 3.05 (s, 6H), 3.73 (br d, 2H, J=12.1 Hz), 3.91-4.09 (m, 4H), 4.45 (dd, 2H, J=12.8, 9.9 Hz), 5.79-5.92 (m, 2H), 8.59 (dd, 2H, J=8.0, 5.9 Hz), 9.50 (s, 2H), 9.60 (d, 2H, J=8.8 Hz), 9.63 (d, 2H, J=5.5 Hz), 9.70 (d, 2H, J=1.1 Hz), 10.45 (d, 2H, J=1.4 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 727 (M+H⁺ 游离碱, 82), 709 (100), 707 (36), 697 (12), 377 (18), 374 (53), 351 (78), 349 (32), 333 (77); [α]_D²⁵ -30.07° (c=0.616 g/dL, DMSO). 元素分析计算值 C₄₀H₃₈N₈O₈S₂: C, 52.28; H, 4.17; N, 12.19; S, 6.98. 实测值: C, 52.23; H, 4.13; N, 12.15; S, 6.94.

实施例9

A部分: 3-氨基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐盐酸盐

在机械搅拌的250 ml三颈瓶中，将3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(2.00 g, 6.8 mmol)在66%乙醇水溶液(39 ml)中的悬浮液加热至约60℃。用30分钟，分批加入连二亚硫酸钠(3.43 g, 19.7 mmol)，并将该混合物加热回流1小时。将橙色悬浮液冷却至室温，用水(150 ml)稀释。在玻璃料上收集悬浮的橙色固体，用水(50 ml)洗涤并干燥。在蒸气浴中，将该固体在浓盐酸(20 ml)中加热10分钟，趁热过滤以除去不溶的固体（主要是未反应的硝基化合物）。将滤液冷却至室

温，倒入水(50 ml)中。在玻璃料上收集沉淀的橙色固体，用水(2 × 10 ml)洗涤并干燥。该物质在浓盐酸(20 ml)中加热，并如上所述进行处理，得到0.81 g (39%)橙色固体：

mp >304°C; ¹H

NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 5.55 (br s, 2H), 7.81 (dd, 1H, J=8.0, 4.4 Hz), 7.96 (d, 1H, J=2.2 Hz), 8.60 (d, 1H, J=2.5 Hz), 8.66 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H, J=8.0, 1.5 Hz), 9.13 (dd, 1H, J=4.4, 1.5 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 265 (M+H⁺, 100).

B部分: 4-[3-(3-氨基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-氨基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷三氢甲磺酸盐

将3-氨基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基盐酸盐与亚精胺缩合，将最初收集的固体悬浮于0.1 M氢氧化钠溶液中并过滤，得到游离碱(62%): 熔点263-267°C (分解)；

¹H NMR (TFA-d,

300 MHz) δ 1.95-2.18 (br m, 4H), 2.38-2.53 (br m, 2H), 3.33-3.53 (br m, 4H), 4.38-4.56 (br m, 4H), 7.34 (br s, 1H), 8.50-8.60 (m, 2H), 9.27 (d, 2H, J=6.2 Hz), 9.46 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.62 (d, 2H, J=7.7 Hz), 9.83 (br s, 2H); MS (CI, NH₃) m/e (%) 638 (M+H⁺, 100), 373 (3), 264 (5), 210 (3), 193 (14), 176 (4).

将游离碱与甲磺酸(3.1当量)反应，得到三甲磺酸盐(13%): 熔点285-288°C (分解)；

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.63-1.78 (br m, 4H), 1.96-2.08 (br m, 2H), 2.36 (s, 9H), 2.93-3.08 (br m, 4H), 4.06-4.18 (m, 4H), 7.79 (dd, 2H, J=8.1, 4.4 Hz), 7.98-8.02 (m, 2H), 8.22-8.34 (br m, 1H), 8.58-8.62 (m, 4H), 8.70 (dd, 2H, J=8.1, 1.5 Hz), 9.11 (dd, 2H, J=4.4, 1.5 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 638 (M+H⁺ 游离碱, 100), 373 (3), 321 (3), 303 (2), 264 (5).

实施例10

A部分: 7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

将4-氨基-1,8-萘二甲酸酐(Okazaki, M.; Ishikawa, N. Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi 1956, 14, 398; Chem. Abstr. 1957, 51, 8051c) (28.0 g, 131 mmol)、硫酸亚铁七水合物(7.20 g, 25.8 mmol)、浓硫酸(13 ml, 234 mmol)和硝基苯(27.0 ml, 262 mmol)在乙酸(260 ml)中的混合物加热至回流。使用加液漏斗, 用2.5小时, 滴加亚甲代烯丙基二乙酸酯(Mathallylidene diacetate) (43.5 ml, 262 mmol)。滴加完成后, 将反应混合物加热1.5小时, 倒入冰/水(500 ml)的烧杯中。再用水将该水溶液稀释至800ml, 搅拌1小时, 吸滤。残余物用水洗涤, 并真空干燥, 得到32.3 g深棕色固体。将粗品固体在乙酸(80 ml)中加热回流, 并趁热过滤, 得到15.63 g (44%)淡棕色固体:

mp >290°C; MS *m/e* 264 (M+H⁺); ¹H
NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 2.60 (s, 3H), 8.10 (t, 1H),
8.60 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 9.12 (d,
1H), 9.45 (d, 1H).

B部分: 4-[3-(7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱(25%):

mp 268-272°C; MS *m/e* 636 (M+H⁺);
¹H NMR (TFA-*d*, 300 MHz) δ 2.04 (br m, 4H), 2.50 (m,
2H), 2.90 (s, 6H), 3.70 (m, 4H), 4.50 (m, 4H), 7.30
(br s, 1H), 8.30 (br s, 2H), 9.02 (d, 2H), 9.20 (br s,
2H), 9.30-9.50 (br m, 6H).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(25%):

mp 198-200°C; MS *m/e* 636 (M+H⁺); ¹H NMR (TFA-*d*, 300
MHz) δ 2.10 (br m, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.90 (s, 6H),
3.10 (br s, 3H), 3.48 (m, 4H), 4.50 (m, 4H), 7.30 (t,
1H), 8.30 (br s, 2H), 9.08 (d, 2H), 9.20-9.50 (m, 8H).

实施例11

A部分: 8-硝基-10-氮杂醋菲

在室温, 将5-氨基二氢茈(Grabe, C. Liebigs Ann. der Chemie 1903, 327, 77) (5.0 g, 29.5 mmol)和硝基丙二醛一水合物(Fanta, P. E. Org. Syntheses Coll. vol. 4 1963, 844) (5.51 g, 35 mmol)在乙酸(140 ml)中的混合物搅拌1小时, 加入苯胺盐酸盐(5.21 g, 40.2 mmol)。将该混合物搅拌10分钟, 加热回流2小时。加入磷酰氯(phosphorous oxychloride) (3 ml, 32.2 mmol), 继续加热3小时。将所得混合物冷却至室温, 倒入冰/水(200 ml)中。用2 M氢氧化钠溶液中和该含水混合物, 并用二氯甲烷萃取。萃取液用硫酸钠干燥并浓缩至干。浓缩产物经闪式色谱纯化(20%己烷/二氯甲烷, 硅胶), 得到蓬松的、亮黄色固体, 3.20 g (43%):

MS m/e 251 ($M+H^+$); 1H NMR (CD_2Cl_2 , 300 MHz) δ
3.48-3.55 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J=8.1$ Hz, 1H),
8.94 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 9.65 (d, $J=2.5$ Hz, 1H).

B部分: 7-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

将8-硝基-10-氮杂醋菲(3.0 g, 24 mmol)在乙酸(100 ml)中加热至70 °C, 加入重铬酸钠二水合物(18.0 g, 60.4 mmol)。将反应混合物加热回流4小时, 倒入冰/水中。收集沉淀的固体, 并真空干燥, 得到1.64 g (34%)黄色固体。将该粗品固体在乙酸(25 ml)和乙酸酐(5 ml)的混合物中加热回流3小时。趁热过滤该混合物, 所收集的固体经真空干燥, 得到0.90 g (17%)淡棕色固体:

mp 290-292°C;
MS m/e 312 ($M+NH_4^+$); 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ 8.19
(t, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 9.80 (d, $J=2.5$ Hz, 1H),
9.90 (d, $J=2.0$ Hz, 1H).

C部分: 4-[3-(7-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(7-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将7-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺反应，得到游离碱(75%):

MS *m/e* 698 (M+H⁺); ¹H NMR (TFA-*d*, 300 MHz) δ 2.19 (br s, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.50 (br s, 4H), 4.55 (m, 4H), 7.45 (br s, 1H), 8.51 (t, 2H), 9.20 (m, 2H), 9.60 (d, 2H), 9.61 (d, 2H), 10.45 (s, 2H), 10.65 (s, 2H).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(92%):

mp 228-230°C; MS *m/e* 698 (M+H⁺); ¹H NMR (TFA-*d*, 300 MHz) δ 2.19 (br m, 4H), 2.50 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.50 (br m, 4H), 4.55 (m, 4H), 7.38 (br s, 1H), 8.28 (t, 2H), 9.20 (m, 2H), 9.60 (d, 2H), 9.61 (d, 2H), 10.45 (s, 2H), 10.65 (s, 2H).

实施例12

A部分: 3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

如实施例2 A部分所述，在110°C将7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐硝化，得到硝化衍生物(78%):

mp 261-262°C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.72 (s, 3H), 8.32 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.16 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.45 (d, 1H, J=2.2 Hz), 10.45 (d, 1H, J=2.2 Hz); MS (CI, NH₃) *m/e* (%) 326 (M+NH₄⁺, 3), 309 (M+H⁺, 16), 279 (M+H⁺-NO, 100).

B部分: 4-[3-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合，得到游离碱(47%):

mp 224-228°C; MS *m/e* 726 (M+H⁺); ¹H NMR (TFA-*d*, 300 MHz) δ 2.14 (br m, 4H), 2.47-2.49 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.48 (m, 4H), 4.50-4.56 (m, 4H), 7.40 (br s, 1H), 9.37 (br s, 2H), 9.44 (br s, 2H), 9.53 (d, 2H), 9.70 (d, 2H), 10.36 (br s, 2H).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(51%):

mp >280°C; MS m/e 726
(M+H⁺); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ2.10 (br m, 4H),
2.50 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.20 (s, 3H), 3.45 (m,
4H), 4.50 (m, 4H), 7.40 (br s, 1H), 9.42 (br s, 4H),
9.52 (d, 2H), 9.70 (d, 2H), 10.40 (br s, 2H);

C₃₉H₃₁N₇O₈的HRMS计算值: 726.2312。实测值: 726.2329。

实施例13

(R,R)-1,2-二-[2-(3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]
乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-7-甲基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(14.98 g, 48.6 mmol)悬浮于二噁烷(220 ml)中, 并加热至回流。加入在二噁烷(30 ml)中的(R,R)-1,2-二(氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134)(4.32 g, 24.8 mmol)溶液, 将混合物加热5小时。将橙色悬浮液冷却至室温, 加入三乙胺(16.9 ml, 121.5 mmol)和氯代三甲基硅烷(13.6 ml, 106.9 mmol)。将该混合物加热回流3小时, 冷却至室温, 倒入水(700 ml)中, 用水(50 ml)淋洗烧瓶。在玻璃料上收集悬浮的固体, 用水(2 × 100 ml)洗涤并部分干燥。在带有机械搅拌的1升3颈烧瓶中, 将该物质在含有甲磺酸(3.5 ml, 53.5 mmol)的95%含水乙醇(500 ml)中加热回流18小时, 颜色由深橙色仅仅变为淡黄色。从热的悬浮液中收集黄色固体, 用乙醇(2 × 100ml)洗涤并干燥。将粗品固体依次在95%含水乙醇(500ml)、95%含水乙腈(500ml)、95%含水异丙醇(500ml)、乙腈(500ml)和氯仿(500ml)中加热, 每次从热的悬浮液中收集固体, 用主要溶剂(25 ml)洗涤并干燥。将该物质悬浮于乙醚(100ml)中, 过滤, 将所得固体在含有甲磺酸(0.1 ml)的乙醇(150 ml)中加热回流3小时, 并趁热过滤。所得固体用乙醇(2 × 25 ml)洗涤并干燥, 包括在85°C于

高真空下干燥3天, 得到11.85 g (51%)黄色固体: 熔点221-223.5°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (TFA-*d*, 300 MHz) δ 1.85 (d, 6H, $J=6.6$ Hz), 3.02 (s, 6H), 3.08 (s, 6H), 3.74 (br d, 2H, $J=12.4$ Hz), 3.92-4.12 (m, 4H), 4.44 (dd, 2H, $J=12.4$, 10.2 Hz), 5.84-5.95 (br m, 2H), 9.39 (s, 2H), 9.45 (s, 2H), 9.47 (s, 2H), 9.70 (s, 2H), 10.43 (s, 2H); MS (CI, NH_3) m/e (%) 755 (M+H⁺ 游离碱, 45), 737 (75), 388 (34), 365 (43), 347 (55), 131 (100); [α]_D²⁵ -30.36° (c=0.606 g/dL, DMSO).

实施例14

A部分: α -[(4-吡啶基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯

将高邻苯二酸二甲酯(Sheehan, J.C.; O'Neil. R.C. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4614) (13.25 g, 63.7 mmol)溶于无水四氢呋喃(120 ml)中。加入吡啶-4-甲醛(6.1 ml, 63.7 mmol), 并且在氮气氛下将所得溶液冷却至0°C。分批加入氢化钠(2.8 g, 60%油分散液, 70.0 mmol)。加完后, 将反应物温热至室温, 并搅拌1小时。用乙醚(200 ml)稀释反应物并过滤。将残余物溶于水(250 ml)中, 用1N草酸水溶液调节pH至5。收集沉淀, 并用五氧化二磷真空干燥。分离1,2-二苯乙烯产物, 为无色固体(14.28 g, 79%):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.31 (2H, d), 8.16 (1H, dd), 7.49 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.05 (1H, d), 6.97 (2H, d), 3.72 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 284 (M+H), 312 (M+C₂H₅), 324 (M+C₃H₅).

B部分: 6-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

在石英反应瓶中, 将 α -[(4-吡啶基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯(147.6 g, 0.522 mmol)悬浮在无水乙醇(200 ml)中。加入碘(136.1 mg, 0.537 mmol), 用氮气吹洗烧瓶。使用Rayonet光化学反应器(RPR-100型, 约35瓦, 254nm)将该反应物进行2小时的光解。加入氢氧化钠溶

液(1.1 ml, 1.0 N, 1.1 mmol), 然后加入饱和亚硫酸氢钠(0.5 ml)。在旋转蒸发器上除去溶剂, 将残余物悬浮在水(5.0 ml)中。过滤收集固体并用水洗涤。放置过夜后, 从母液中分离出另一批固体。将合并的固体悬浮在乙酸酐(2.0 ml)中, 在蒸气浴上加热约15分钟。该溶液在室温放置过夜。过滤分离产物酸酐并用乙酸乙酯洗涤。真空除去残留的溶剂, 得到所需的产物(73.3 mg, 56%):

¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (1H, s), 9.23 (1H, d), 8.99 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.10 (1H, t), 8.01 (1H, d); MS (CH₄ CI) m/e 250 (M+H), 278 (M+C₂H₅), 290 (M+C₃H₅);

C₁₅H₇NO₃的HRMS计算值: 249.0426。实测值: 249.0433。

C部分: 4-[3-(6-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷三氢甲磺酸盐

将6-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱, 通过与甲磺酸(4当量)反应, 将游离碱直接转化为三甲磺酸盐(45%):

mp 190-195°C; ¹H NMR
(300 MHz, TFA-d) δ 10.57 (2H, s), 9.38-9.34 (4H, s+d, J=8.8 Hz), 9.00 (4H, m), 8.84 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.40 (2H, t, J=7.7 Hz), 7.24 (1H, m), 4.58-4.51 (2H, m), 4.50-4.40 (2H, m), 3.54-3.43 (4H, m), 3.17 (9H, s), 2.54-2.45 (2H, m), 2.18-2.10 (4H, m); MS (NH₃ CI) m/e 608 (M+H); IR (Nujol) 3500 (br), 1707, 1666, 1211, 1153, 1040 cm⁻¹.

实施例15

A部分: 7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和吡啶-3-甲醛制备下列化合物:

α -[(3-吡啶基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.43
(1H, d), 8.38 (1H, s), 8.21 (1H, m), 7.78 (1H, s),
7.49 (2H, m), 7.10 (3H, m), 3.75 (3H, s); MS (CH_4 CI)
 m/e 284 (M+H), 312 (M+C₂H₅), 324 (M+C₃H₅);

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 的HRMS计算值: 283.0844。实测值: 283.0845。

按照由 α -[(3-吡啶基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯光解得到5-氮杂异构体的方法, 得到7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐。将其在硅胶上用异丙醇/氯仿作为洗脱剂进行色谱分离:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.09 (1H, d), 9.04 (1H, d), 8.81 (1H, d), 8.52 (1H, d), 8.07 (1H, t); MS (CH_4 CI) m/e 250 (M+H), 278 (M+C₂H₅), 290 (M+C₃H₅).

B部分: 4-[3-(7-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(7-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷2.5氢甲磺酸盐

将7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱, 通过与甲磺酸(4当量)反应, 将游离碱直接转化为2.5甲磺酸盐, 熔点265-272 $^{\circ}\text{C}$ (分解)。

实施例16

A部分: 3-硝基-7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例2 A部分对5-氮杂衍生物所述的类似方法, 将7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐硝化:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (1H, s), 9.83 (1H, s), 9.44 (1H, s), 9.16 (3H, m); MS (CH_4 CI) m/e 295 (M+H), 323 (M+C₂H₅), 335 (M+C₃H₅).

B部分: 4-[3-(3-硝基-7-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基-7-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷2.6-氢甲磺酸盐

将3-硝基-7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱, 通过与甲磺酸(4当量)反应, 将游离碱直接转化为2.6甲磺酸盐:

mp 195-200°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, TFA-*d*) δ 10.24 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 10.15 (2H, s), 9.80 (2H, d, $J=1.8$ Hz), 9.76 (2H, d, $J=1.1$ Hz), 9.57 (2H, d, $J=5.2$ Hz), 9.23 (2H, d, $J=6.2$ Hz), 7.30 (1H, m), 4.59-4.54 (2H, m), 4.53-4.48 (2H, m), 3.53-3.44 (4H, m), 3.16 (7.8H, s), 2.54-2.48 (2H, m), 2.19-2.14 (4H, m); MS (NH_3 CI) m/e 698 (M+H); IR (KBr) 3490 (br), 3000 (br), 1711, 1666, 1515, 1345, 1209, 1192, 1059 cm^{-1} .

实施例17

4-[3-(8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(Peters, A.T.; Bide, M.J. *Dyes and Pigments* 1985, 6, 349)与亚精胺缩合, 得到游离碱(53%): 熔点241-249°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (TFA-*d*, 300 MHz) δ 2.13-2.33 (br m, 4H), 2.48-2.68 (br m, 2H), 3.45-3.60 (m, 4H), 4.50-4.68 (br m, 4H), 8.38-8.48 (br m, 2H), 8.55-8.66 (br m, 2H), 9.05-9.15 (br m, 2H), 9.38-9.63 (br m, 6H), 10.13-10.23 (br m, 2H); MS (CI, NH_3) m/e (%) 608 (M+H⁺, 100), 572 (5), 358 (2).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(86%): 熔点243-247°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 1.63-1.81 (br m, 4H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.94-3.10 (br m, 4H), 2.30 (s, 3H), 4.13 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 4.16 (t, 2H, $J=6.6$ Hz), 7.97 (dd, 2H, $J=8.4, 4.0$ Hz), 8.09 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 8.25-8.36 (br m, 2H), 8.60 (d, 2H, $J=7.3$ Hz), 9.18 (d, 2H, $J=4.1$ Hz), 9.33 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 9.44 (d, 2H, $J=8.4$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 608 (M+H⁺ 游离碱, 100), 358 (5), 306 (3), 249 (7).

实施例18

A部分: 3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐

按照上述实施例2 A部分所述, 在110°C, 于浓硫酸(30 ml)中, 通过用31小时分5份加入硝酸钠(6.50 g, 76.5 mmol), 将8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(7.62 g, 30.6 mmol)硝化。将酸溶液倒入水(300 ml)中, 用水(4 × 25 ml)洗涤反应瓶中的残余物。用浓氢氧化钠溶液将含水悬浮液中和至约pH 4, 并加入乙酸钠(5 g)作为缓冲剂。在玻璃料上收集沉淀的固体并干燥。在乙酸(70 ml)和乙酸酐(10 ml)中将该粗品物质加热回流4小时, 并将悬浮液冷却至室温。在玻璃料上收集棕色固体, 用乙酸(20 ml)洗涤, 并干燥, 得到5.94 g (66%)硝基化合物:

mp >300°C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.97 (dd, 1H, J=9.0, 4.5 Hz), 9.16 (d, 1H, J=9.0 Hz), 9.33 (d, 1H, J=4.5 Hz), 9.42 (s, 1H), 9.48 (d, 1H, J=1.5 Hz), 9.87 (d, 1H, J=1.5 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 295 (M+H⁺, 100), 250 (4), 121 (6), 103 (4), 93 (19).

B部分: 4-[3-(3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱(93%):

mp >300°C; ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.06-2.18 (br m, 4H), 2.40-2.53 (br m, 2H), 3.40-3.53 (br m, 4H), 4.43-4.58 (br m, 4H), 7.25-7.35 (br m, 1H), 8.58-8.66 (m, 2H), 9.44-9.53 (br s, 2H), 9.61 (br d, 2H, J=4.5 Hz), 9.64-9.70 (br s, 2H), 10.18 (br s, 2H), 10.23 (br d, 2H, J=8.2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 698 (M+H⁺, 50), 446 (10), 403 (65), 351 (62), 294 (100), 264 (21).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(84%): 熔点212-215°C (分解);

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.70-1.86 (br m, 4H), 2.03-2.15 (br m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.99-3.16 (m, 4H), 4.09-4.24 (m, 4H), 7.94-8.01 (m, 2H), 8.33-8.48 (br m, 1H), 8.88 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 9.22 (br s, 2H), 9.55 (dd, 2H, $J=7.7, 1.1$ Hz), 9.93 (d, 2H, $J=2.6$ Hz); MS (CI, CH_4) m/e (%) 698 ($\text{M}+\text{H}^+$ 游离碱, 60), 668 (4), 403 (42), 365 (35), 351 (52), 294 (100).

实施例19

1,2-二-[2-(3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)乙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与三亚乙基四胺缩合, 得到游离碱(81%):

mp $>295^\circ\text{C}$; ^1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 3.88-3.95 (br m, 4H), 3.98-4.04 (m, 4H), 4.80-4.88 (br m, 4H), 8.68 (dd, 2H, $J=9.1, 5.5$ Hz), 9.54 (d, 2H, $J=5.5$ Hz), 9.60 (s, 2H), 9.69 (d, 2H, $J=2.2$ Hz), 10.25 (d, 2H, $J=2.2$ Hz), 10.29 (dd, 2H, $J=8.8, 0.8$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 699 ($\text{M}+\text{H}^+$, 19), 681 (9), 449 (16), 380 (26), 354 (23), 337 (100).

将游离碱转化为二甲磺酸盐(28%):

mp $267-270^\circ\text{C}$ (dec); ^1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ 3.21 (s, 6H), 4.09-4.18 (br m, 4H), 4.20-4.26 (br m, 4H), 5.00-5.09 (br m, 4H), 8.80-8.88 (m, 2H), 9.72 (d, 2H, $J=4.5$ Hz), 9.78 (s, 2H), 9.88 (s, 2H), 10.40 (s, 2H), 10.45 (d, 2H, $J=8.2$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 699 ($\text{M}+\text{H}^+$ 游离碱, 22), 681 (7), 656 (15), 380 (24), 337 (100), 319 (24), 294 (27).

实施例40

4-[3-(菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将菲-1,10-二甲酸酐(Fieser, L.F.; Peters, M.A. J. Am. Chem. Soc. 1932, 54, 4373)与亚精胺缩合, 得到游离碱, 并将游离碱转化为一甲磺酸盐:

MS (CI) m/e (%) 606 (M+H⁺, 100); ¹H NMR (TFA-*d*, 300 MHz) δ 9.15 (m, 4H), 8.69 (m, 4H), 8.20 (m, 2H), 8.00 (m, 4H), 7.80 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.50 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.19 (m, 4H).

实施例41

A部分: 6-甲基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和对甲苯甲醛制备下列化合物:

α -[(4-甲基苯基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (1H, br d), 7.80 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.15 (1H, d), 6.94 (2H, d), 6.83 (2H, d), 3.73 (3H, s), 2.25 (3H, s); MS (CH₄ CI) m/e 265 (M+H-MeOH), 279 (M+H-H₂O), 293 (M+C₂H₅-MeOH), 297 (M+H), 305 (M+C₃H₅-MeOH), 325 (M+C₂H₅).

6-甲基菲-1,10-二甲酸酐:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.05 (1H, d), 8.98 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.94 (1H, t), 7.65 (1H, d), 2.73 (3H, s).

B部分: 4-[3-(6-甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6-甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将6-甲基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点165-170°C。

实施例42

A部分: 7-羟基-7-甲基-7,8,9,10-四氢醋菲

向冰浴冷却的7,8,9,10-四氢醋菲-7-酮(Scott, L.T.; Reinhardt, G.; Roelofs, N.H. J. Org, Chem. 1985, 50, 5886) (0.25 g, 1.13 mmol)在乙醚(10 ml)中的悬浮液中缓缓加入在乙醚中的甲基碘化镁(1.51 ml, 3.0 M)。撤去冰浴, 用1.5小时将反应混合物温热至室温。将反应混合物再冷却至0℃, 用饱和氯化铵水溶液终止反应。减压浓缩反应混合物。所得固体经闪式色谱纯化, 得到0.17g (62%)晶状固体:

MS (CI) *m/e* (%) 239 (M+H⁺, 100);
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.64 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.57
(s, 1H), 7.46 (t, 1H, J=8.4 Hz), 7.28 (d, 1H, J=6.6
Hz), 3.37 (s, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.80
(s, 1H), 1.63 (s, 3H).

B部分: 7-甲基-9,10-二氢醋菲

将7-羟基-7-甲基-7,8,9,10-四氢醋菲(0.15 g, 0.64 mmol)和樟脑磺酸(0.02 g, 0.064 mmol)在甲苯(20 ml)中的溶液加热回流1小时。将反应物冷却, 用乙酸乙酯(20 ml)稀释。用饱和碳酸钠水溶液(3 × 15 ml)和水(3 × 15 ml)洗涤该有机溶液, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩。反应产物经闪式色谱纯化, 得到0.13 g (92%)产物:

MS (CI) *m/e* (%)
221 (M+H⁺, 100); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.69 (d,
1H, J=8.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, J=7.0, 8.4 Hz), 7.32 (s,
1H), 7.21 (d, 1H, J=6.9 Hz), 5.94 (m, 1H), 3.38 (s,
4H), 3.09 (t, 2H, J=8.5 Hz), 2.52 (m, 2H), 2.16 (m,
3H).

C部分: 7-甲基醋菲烯(acephenanthrylene)

将7-甲基-9,10-二氢醋菲(0.13 g, 0.59 mmol)和二氯二氰基醌(0.27 g, 1.18 mmol)在二噁烷(10 ml)中的溶液加热回流0.5小时。将反应混合物冷却, 用乙酸乙酯(50 ml)和水(20 ml)稀释。分离有机层, 用水(3 ×

20 ml)和盐水溶液(3 × 20 ml)洗涤, 用硫酸镁干燥, 并减压浓缩。所得固体经闪式色谱纯化, 得到0.07 g (57%)产物:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.54 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 8.40 (dd, 1H, $J=7.3$, 6.9 Hz), 8.24 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H, $J=8.4$, 7.3 Hz), 7.46 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J=5.4$ Hz), 2.82 (s, 3H).

D部分: 8-甲基菲-1,10-二甲酸酐

将7-甲基醋菲烯(0.56 g, 2.59 mmol)和重铬酸钠二水合物(2.70 g, 9.07 mmol)在冰醋酸(10 ml)中的悬浮液加热回流4小时。将反应混合物放冷, 吸滤收集所得固体。将固体干燥, 得到0.56 g (80%)酸酐:

MS (CI) m/e (%) 263 ($M+H^+$, 100); $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 9.55 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 9.04 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, $J=8.5$ Hz), 8.55 (d, 1H, $J=7.4$ Hz), 7.75 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 2.87 (s, 3H).

E部分: 4-[3-(8-甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(8-甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将8-甲基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱:

MS (CI) m/e (%) 634 ($M+H^+$, 100); $^1\text{H NMR}$ ($\text{TFA}-d$, 300 MHz) δ 9.06 (m, 4H), 8.56 (m, 3H), 8.44 (m, 1H), 7.71 (m, 7H), 7.30 (m, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.11 (m, 4H).

将该游离碱转化为一甲磺酸盐:

mp 273-275°C; MS (CI) m/e (%) 634 ($M+H^+$, 100); $^1\text{H NMR}$ ($\text{TFA}-d$, 300 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.12 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 9.03 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.66 (m, 3H), 8.53 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.91 (m, 4H), 7.70 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 7.38 (br s, 2H), 4.61 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 3.55 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.20 (m, 4H).

实施例43

A部分: 9-甲基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和乙酰苯制备下列化合物:

α -(1-苯基亚乙基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)

E/Z 异构体的混合物 δ 11.30 (1H, br s), 8.22+8.03 (1H, d), 7.80-6.80 (8H, m), 3.74+3.46 (3H, s), 2.70+1.95 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 265 (M+H-MeOH), 279 (M+H-H₂O), 293 (M+C₂H₅-MeOH), 297 (M+H), 305 (M+C₃H₅-MeOH), 325 (M+C₂H₅).

9-甲基菲-1,10-二甲酸酐:

^1H
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (1H, d), 8.76 (1H, d), 8.64 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.88 (3H, m), 3.35 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 263 (M+H), 291 (M+C₂H₅), 303 (M+C₃H₅).

B部分: 4-[3-(9-甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(9-甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将9-甲基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点271-274°C (分解)。

实施例44

A部分: 6-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和对三氟甲基苯甲醛制备下列化合物:

α -([4-(三氟甲基)苯基]亚甲基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.51 (2H, m), 7.40 (2H, d), 7.08 (3H, m), 3.76 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 319 (M+H-MeOH), 331, 333 (M+H-H₂O), 347 (M+C₂H₅-MeOH), 351 (M+H), 359 (M+C₃H₅-MeOH), 379 (M+C₂H₅).

6-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酸酐:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.13 (1H, d), 9.08 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.08 (2H, overlapping t and d); MS (CH_4 CI) m/e 317 (M+H), 345 (M+C₂H₅), 357 (M+C₃H₅).

B部分: 4-(3-[6-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酰亚胺基]丙氨基)-1-[6-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酰亚胺基]丁烷氢甲磺酸盐

将6-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点310-312°C。

实施例45

A部分: 9-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和2,2,2-三氟乙酰苯制备下列化合物:

α -(1-苯基-2,2,2-三氟亚乙基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)
E/Z 异构体的混合物 δ 8.23+8.14 (1H, d), 7.90-7.20 (8H, m), 3.83+3.37 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 301, 331 (M+H-HF), 351 (M+H), 359 (M+C₂H₅-HF), 371 (M+C₃H₅-HF), 379 (M+C₂H₅).

9-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酸酐:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (1H, d), 8.83 (1H, d), 8.72 (1H, d), 8.53 (1H, br d), 8.07 (1H, t), 7.97 (1H, t), 7.87 (1H, t).

B部分: 4-[3-[9-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酰亚胺基]丙氨基]-1-[9-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酰亚胺基]丁烷氢甲磺酸盐

将9-(三氟甲基)菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点235-237°C。

实施例46

A部分: 6,9-二甲基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和4'-甲基乙酰苯制备下列化合物:

α -[1-(4-甲基苯基)亚乙基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3)
E/Z 异构体的混合物 δ 8.16+7.99 (1H, d), 7.70-6.80 (7H, m), 3.67+3.43 (3H, s), 2.63+2.38 (3H, s), 2.20+1.88 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 279 (M+H-MeOH), 307 (M+C₂H₅-MeOH), 311 (M+H), 319 (M+C₃H₅-MeOH), 339 (M+C₂H₅).

6,9-二甲基菲-1,10-二甲酸酐:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (1H, d), 8.63 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.86 (1H, t), 7.65 (1H, d), 3.33 (3H, s), 2.71 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 277 (M+H), 305 (M+C₂H₅), 317 (M+C₃H₅).

B部分: 4-[3-(6,9-二甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6,9-二甲基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将6,9-二甲基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点219-222°C (分解)。

实施例47

A部分: 6-乙基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法，由高邻苯二酸二甲酯和4-乙基苯甲醛制备下列化合物：

α -[(4-乙基苯基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.48 (2H, m), 7.17 (1H, d), 3.73 (3H, s), 2.55 (2H, q), 1.15 (3H, t); MS (CH_4 CI) m/e 279 (M+H-MeOH), 293 (M+H-H₂O), 307 (M+C₂H₅-MeOH), 311 (M+H), 319 (M+C₃H₅-MeOH), 339 (M+C₂H₅).

6-乙基菲-1,10-二甲酸酐：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (1H, d), 8.96 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.54 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.67 (1H, d), 3.01 (2H, q), 1.44 (3H, t).

B部分：4-[3-(6-乙基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6-乙基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将6-乙基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱，将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐：熔点197-199℃。

实施例48

A部分：9-苯基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法，由高邻苯二酸二甲酯和二苯酮制备下列化合物：

α -(二苯基亚甲基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯：

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (1H, d), 7.40-7.20 (7H, m), 7.14 (1H, d), 7.05 (3H, m), 6.92 (2H, m), 3.43 (3H, s); MS (NH_3 CI) m/e 359 (M+H), 376 (M+NH₄).

9-苯基菲-1,10-二甲酸酐：

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.14 (1H, d), 8.83 (1H, d),
7.97 (1H, t), 7.92 (1H, m), 7.70-7.50 (6H, m), 7.28
(2H, m); MS (CH₄ CI) m/e 325 (M+H), 353 (M+C₂H₅), 365
(M+C₃H₅);

C₂₂H₁₂O₃的HRMS计算值: 324.0787。实测值: 324.0785。

B部分: 4-[3-(9-苯基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(9-苯基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将9-苯基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点158-161℃。

实施例49

A部分: 6-氟基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和4-氟基苯甲醛制备下列化合物:

α-[(4-氟基苯基)亚甲基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

E/Z 异构体的混合物 δ 8.20 (1H, m), 7.80 (1H, s),
7.50 (2H, m), 7.40 (2H, d), 7.05 (3H, m), 3.72 (3H,
s); MS (CH₄ CI) m/e 276 (M+H-MeOH), 290 (M+H-H₂O),
308 (M+H), 336 (M+C₂H₅), 348 (M+C₃H₅).

6-氟基菲-1,10-二甲酸酐:

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (1H, d), 9.05 (1H, s),
8.78 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.09 (1H, t), 8.01 (1H,
d).

B部分: 4-[3-(6-氟基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6-氟基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将6-氟基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合得到游离碱, 将该游离碱直接转化为一甲磺酸盐:

mp >320°C; ¹H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.31 (2H, d, J=4.7 Hz), 9.23 (2H, d, J=8.1 Hz), 9.21 (2H, s), 8.84 (2H, d, J=7.4 Hz), 8.43 (2H, dd, J=8.2, 4.0 Hz), 8.18-8.07 (4H, m), 7.28 (1H, m), 4.60-4.56 (2H, m), 4.55-4.50 (2H, m), 3.55-3.43 (4H, m), 3.13 (3H, s), 2.56-2.48 (2H, m), 2.21-2.10 (4H, m); MS (NH₃ CI) m/e 656 (M+H); IR (KBr) 3500 br, 2229, 1702, 1660, 1618, 1599, 1362, 1208, 784 cm⁻¹.

实施例50

A部分: α-[(2-溴苯基)亚甲基]-(2-羧基-4-硝基苯基)乙酸甲酯

在氮气氛下, 在0°C和搅拌下, 向氢化钠(0.85 g, 60%分散液, 0.021 mmol)在THF (30 ml)中的悬浮液中加入在THF (20 ml)中的4-硝基高邻苯二酸二甲酯(Ghosh, C.K.; Mukherjee, K.K. J. Ind. Chem. Soc. 1976, 53, 662) (5 g, 0.02 mmol)。将所得溶液搅拌5-10分钟, 一次加入2-溴苯甲醛(2.3 ml, 0.02 mmol)。10分钟后撤去冰浴, 并在室温搅拌反应物至混合物固化。将所得固体溶于水中, 用二氯甲烷(2×)萃取。将水相酸化, 用几份新的二氯甲烷反萃取3次。合并后一萃取液, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发。放置使残余物结晶, 得到5.62 g (70%)米色产物:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.90 (3H, s), 6.66 (1H, d), 7.09 (1H, t), 7.16-7.23 (3H, m), 7.69 (1H, d), 7.86 (1H, s), 8.24 (1H, dd), 8.68 (1H, d); MS m/e 423-425 (M+NH₄⁺).

B部分: α-[(2-溴苯基)亚甲基]-(2-甲氧羰基-4-硝基苯基)乙酸甲酯

在0°C, 用2当量重氮甲烷的醚溶液处理在2:1 THF/乙醚(150 ml)中的α-[(2-溴苯基)亚甲基]-(2-羧基-4-硝基苯基)乙酸甲酯(5 g, 0.012 mol)的溶液。1小时后, 通过滴加冰醋酸除去过量的重氮甲烷。所得溶液用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发。该二酯在硅胶上进行色谱(己烷/乙酸乙酯 9:1), 得到无色浆状纯的产物, 产率82%:

IR (KBr) 1730, 1526, 1348, 1260 (br) cm^{-1} ;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (3H, s), 3.94 (3H, s),
6.63 (1H, d), 6.95 (1H, t), 7.07 (1H, t), 7.14 (1H,
t), 7.58 (1H, d), 8.03 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 8.88
(1H, m); MS m/e 437-439 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 420-422 ($\text{M}+\text{H}^+$).

C部分: 1,10-二(甲氧羰基)-3-硝基菲

在80 $^\circ\text{C}$ 油浴中, 在氮气氛和搅拌下, 将 α -[(2-溴苯基)亚甲基]-(2-甲氧羰基-4-硝基苯基)乙酸甲酯(1.2 g, 2.8 mmol)、碳酸氢钠(0.5 g, 6.1 mmol)和二乙酸二(三苯膦)钯(0.22 g, 0.5 mmol)在无水DMF (12 ml)中的混合物加热36小时。将反应物冷却至室温, 倒入盐水和乙酸乙酯的混合物中。分离各相, 水层用乙酸乙酯(2 \times)萃取。合并的萃取液用1M盐酸(2 \times)、水和盐水洗涤, 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 并蒸发。残余物从热的乙酸乙酯中重结晶, 得到环合产物(0.43 g, 45%):

IR (KBr) 1735, 1712,
1515, 1345 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (3H,
s), 3.98 (3H, s), 7.79 (1H, t), 7.90 (1H, t), 8.05
(1H, d), 8.53 (1H, s), 8.76 (1H, d), 8.84 (1H, d),
9.74 (1H, d); MS m/e 357 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

从母液中回收未反应的原料。

D部分: 3-硝基菲-1,10-二甲酸酐

将1,10-二(甲氧羰基)-3-硝基菲在THF (25 ml)中的悬浮液和1M氢氧化锂(10 ml)加热回流过夜。将反应物冷却至室温, 倒入水中, 用二氯甲烷(2 \times)萃取。用1M盐酸将水相酸化至pH 2。过滤收集所得固体, 用二氯甲烷和水洗涤, 并干燥, 得到二酸和酸酐的混合产物(0.2 g, 73%):

IR (KBr) 1783, 1741,
1704, 1520, 1345 cm^{-1} ; MS m/e 311 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 281
($\text{M}+\text{NH}_4^+-\text{NO}$), 264 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{NO}$).

将粗品二酸(150 mg, 4.8 mmol)在冰醋酸(0.9 ml)、乙酸酐(0.1 ml)和二噁烷(1 ml)的混合物中加热6小时。将该混合物冷却至室温并过滤。所得固体用己烷洗涤, 并真空干燥, 得到淡黄色固体状的酸酐(0.13 g, 91%):

IR (KBr) 1784, 1741, 1518, 1345 cm^{-1} ;
 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.98 (1H, t), 8.09 (1H, t),
8.53 (1H, d), 9.02 (1H, d), 9.24 (1H, d), 9.29 (1H,
s), 10.03 (1H, d); MS m/e 311 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$), 281 ($\text{M}+\text{NH}_4^+-$
NO).

E部分: 4-[3-(3-硝基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将3-硝基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐:

mp $>240^\circ\text{C}$ (dec); IR (KBr)
3450, 1708, 1663 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, TFA- d) δ 2.16
(4H, m), 2.52 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.48 (6H, m),
4.53 (4H, m), 7.96 (2H, m), 8.13 (2H, m), 8.30 (2H,
m), 8.93 (2H, m), 9.32 (2H, m), 9.45 (2H, m), 10.05
(2H, m); MS m/e 696 ($\text{M}+\text{H}^+$), 666 ($\text{M}+\text{H}^+-\text{NO}$).

实施例51

A部分: 5-硝基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例50所述, 由高邻苯二酸二甲酯和2-溴-3-硝基苯甲醛 (Rahman, L.K.A.; Scrowston, R.M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1984, 385)制备下列化合物:

α -[(2-溴-3-硝基苯基)亚甲基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯; 熔点164-166 $^\circ\text{C}$ 。

α -[(2-溴-3-硝基苯基)亚甲基)-(2-甲氧羰基苯基)乙酸甲酯; 熔点165 $^\circ\text{C}$ 。

1,10-二(甲氧羰基)-5-硝基菲: 熔点184-185 $^\circ\text{C}$ 。

5-硝基菲-1,10-二甲酸酐:

mp
246°C; ^1H NMR (300 MHz, TFA-*d*) δ 9.24 (1H, s), 8.83 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.67 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.47 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 8.00 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.95 (1H, t, $J=8.1$ Hz); MS (NH_3 , CI) 311 ($\text{M}+\text{NH}_4$), 281 ($\text{M}+\text{NH}_4-\text{NO}$); IR (KBr) 1783, 1746, 1521, 1376, 1153, 1071, 1040, 775 cm^{-1} .

B部分: 4-[3-(5-硝基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(5-硝基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将5-硝基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐(75%):

mp 292°C (dec); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (2H, s), 8.73 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 8.61 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 8.38-8.34 (4H, m), 8.25 (1H, m), 8.03-7.98 (4H, m) 4.20 (4H, m), 3.22-3.00 (2H, m), 3.00-2.90 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.10-1.98 (2H, m), 1.80-1.60 (4H, m); IR (KBr) 3500-3400 (br), 3000-2700 (br), 1705, 1661, 1528, 1367, 1205, 780 cm^{-1} .

实施例52

A部分: 6-硝基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例50所述, 由高邻苯二酸二甲酯和2-溴-4-硝基苯甲醛 (Dandegaonker, S.H. J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46,148)制备下列化合物:

α -[(2-溴-4-硝基苯基)亚甲基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯; 熔点125-128°C。

α -[(2-溴-4-硝基苯基)亚甲基)-(2-甲氧羰基苯基)乙酸甲酯; 熔点111-113°C。

1,10-二(甲氧羰基)-6-硝基菲: 熔点184-186°C。

6-硝基菲-1,10-二甲酸酐:

mp
>290°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (1H, d, J=1.8 Hz), 9.56 (1H, d, J=7.7 Hz), 9.20 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.63 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.60 (1H, dd, J=8.8, 1.8 Hz), 8.12 (1H, t, J=7.7 Hz); MS (NH₃ CI) m/e 311 (M+NH₄), 264 (M+H-NO), 281 (M+NH₄-NO); IR (KBr) 1783, 1742, 1600, 1547, 1514, 1350 cm⁻¹.

B部分: (S,S)-1,2-二-[2-(6-硝基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二甲磺酸盐

将6-硝基菲-1,10-二甲酸酐与(S,S)-1,2-二-(2-氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134)缩合。粗品物质在硅胶上经闪式色谱纯化,用在二氯甲烷中的0.2%三乙胺、5%甲醇洗脱。从柱中分离的物质溶于热的二氯甲烷中,用活性炭处理,经硅藻土过滤。滤液用乙醚稀释至沉淀出游离碱:熔点112-115°C。用在二氯甲烷中的甲磺酸(2.1当量)处理游离碱,得到二甲磺酸盐(58%):

mp 253-255°C; MS (NH₃ CI) m/e 725 (M+H), 707 (M+H-H₂O); IR (KBr) 3400-3300 (br), 3000-2500 (br), 1706, 1663, 1600, 1545, 1512, 1348, 1207, 784 cm⁻¹;
元素分析:计算值: C₄₂H₄₀N₆O₁₄S₂: C, 55.02; H, 4.40; N, 9.17. 实测值: C, 55.40; H, 4.38; N, 9.07.

实施例53

A部分: 4-乙酰氨基高邻苯二酸二甲酯

通过采用标准方法还原和乙酰化,由4-硝基高邻苯二酸二甲酯制备4-乙酰氨基高邻苯二酸二甲酯:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 7.15 (d, 1H, J=8.0 Hz), 7.50 (br s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J=8.0, 2.2 Hz), 7.99 (d, 1H, J=2.2 Hz); MS m/e 266 (M+H⁺).

B部分: 3-乙酰氨基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例50所述, 由4-乙酰氨基高邻苯二酸二甲酯和2-溴代苯甲醛制备下列化合物:

α -[(2-溴苯基)亚甲基)-(2-羧基-4-乙酰氨基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ
2.05 (3H, s), 3.63 (3H, s), 6.68 (1H, d), 6.80 (1H, d,
J=8 Hz), 7.04-7.20 (2H, m), 7.52-7.59 (1H, m), 7.65
(1H, d, J=8 Hz), 7.70 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=2 Hz),
10.15 (1H, s), 13.10 (1H, br s).

α -[(2-溴苯基)亚甲基)-(2-甲氧羰基-4-乙酰氨基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$
(300 MHz, CDCl_3) δ 2.17 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.86
(3H, s), 6.68-6.71 (1H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 6.94-
6.99 (1H, m), 7.23-7.25 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m),
7.92 (1H, s), 8.11 (1H, s); MS m/e 434 ($\text{M}+\text{H}^+$).

3-乙酰氨基菲-1,10-二甲酸酐:

将 α -[(2-溴苯基)亚甲基)-(2-甲氧羰基-4-乙酰氨基苯基)乙酸甲酯环合, 并直接转化为酸酐, 不需分离二酯中间体:

$^1\text{H NMR}$ (300
MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.20 (3H, s), 7.87 (1H, t), 8.01 (1H,
t), 8.41 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.75 (1H, s), 8.95
(1H, s), 9.45 (1H, s), 10.70 (1H, s); MS m/e 323
($\text{M}+\text{NH}_4^+$).

C部分: 3-氨基菲-1,10-二甲酸酐

在标准条件下将3-乙酰氨基菲-1,10-二甲酸酐水解, 得到胺:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.78 (1H,
t), 7.90 (2H, s), 8.25 (2H, s), 8.30 (1H, d), 8.63
(1H, d), 8.65 (1H, s).

D部分: 4-[3-(3-氨基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-氨基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷三氢甲磺酸盐

将3-氨基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 4.00-4.20 (4H, m), 6.10 (4H, s), 7.70-7.80 (2H, m), 7.80-7.90 (2H, m), 8.15 (2H, s), 8.25 (2H, d), 8.55-8.65 (2H, d and 4H, s).

用甲磺酸(3.5当量)处理该游离碱, 得到三甲磺酸盐: 熔点 280°C (分解)。

实施例54

A部分: 7-甲氧基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例50所述, 由高邻苯二酸二甲酯和2-溴-5-甲氧基苯甲醛 (Handford, B.O.; Whalley, W.B. J. Chem. Soc. 1963, 3896) 制备下列化合物:

α -[(2-溴-5-甲氧基苯基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯; 熔点 $51-53^\circ\text{C}$ 。

α -[(2-溴-5-甲氧基苯基)亚甲基]-(2-甲氧羰基苯基)乙酸甲酯; 熔点 $75-77^\circ\text{C}$ 。

1,10-二(甲氧羰基)-7-甲氧基菲: 熔点 $148-149^\circ\text{C}$ 。

7-甲氧基菲-1,10-二甲酸酐:

mp
 $292-293^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{TFA}-d$) δ 9.18-9.15 (2H, d+s), 8.83 (1H, d), 8.74 (1H, d), 8.04 (1H, t), 7.75-7.73 (2H, d+s), 4.20 (3H, s); MS (NH_3 CI) 279 (M+H), 296 (M+ NH_4); IR (KBr) 1775, 1734, 1599, 1290, 720 cm^{-1} .

B部分: 4-[3-(7-甲氧基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(7-甲氧基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将7-甲氧基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐(77%):

mp 162-165°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.93 (2H, d, J=2.2 Hz), 8.90 (2H, d, J=9.2 Hz), 8.45 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.94 (2H, dd, J=8.1, 8 Hz), 7.90 (2H, t, J=2.6 Hz), 7.59-7.55 (2H, dd, J=9.2, 2.6 Hz), 4.17-4.12 (4H, m), 3.97 (6H, s), 3.04-2.96 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.03-1.99 (2H, m), 1.75-1.65 (4H, m); IR (KBr) 3500 (br), 3100 (br), 1699, 1657, 1617, 1599, 1355, 1230, 1209, 780 cm⁻¹.

实施例55

A部分: 6,7-二甲氧基菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例50所述, 由高邻苯二酸二甲酯和6-溴藜芦醛(Raiford, L.; Perry, R.P. J. Org. Chem. 1942, 7, 354)制备下列化合物:

α-[(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)亚甲基)-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

mp 129-130°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (1H, dd, J=7.5, 1.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.47-7.39 (2H, d+t), 7.09 (1H, dd, J=7.3, 1.4 Hz), 6.99 (1H, s), 6.14 (1H, s), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.21 (3H, s); MS (NH₃ CI) m/e 440 (M+NH₄), 423 (M+H); IR (KBr) 3400-3300 (br), 1720, 1695, 1510, 1281, 1220 cm⁻¹.

α-[(2-溴-4,5-二甲氧基苯基)亚甲基)-(2-甲氧羰基苯基)乙酸甲酯:

mp 117-119°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (1H, dd, J=7.2, 2.2 Hz), 7.97 (1H, s), 7.46-7.36 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=7.1, 2.2 Hz), 6.99 (1H, s), 6.14 (1H, s), 3.86 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.19 (3H, s); MS (NH₃ CI) m/e 454 (M+NH₄), 406 (M+H-OMe); IR (KBr) 1725, 1712, 1510, 1440, 1282, 1250, 1220, 1169 cm⁻¹.

1,10-二(甲氧羰基)-6,7-二甲氧基菲:

mp 192-193°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.28 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.96 (1H, s), 7.69 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30 (1H, s), 4.14 (3H, s), 4.05 (3H, s), 3.93 (3H, s); MS (CH₄ CI) m/e 355 (M+H), 323 (M+H-MeOH).

6,7-二甲氧基菲-1,10-二甲酸酐:

mp >324°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, TFA-*d*) δ 9.10 (2H, s+d, $J=7.7$ Hz), 8.72 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.00 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.67 (1H, s), 4.25 (3H, s), 4.18 (3H, s); MS (NH_3 CI) m/e 309 (M+H), 326 (M+ NH_4); IR (KBr) 1761, 1720, 1601, 1525, 1511, 1275, 1265, 1217, 1004, 780 cm^{-1} .

B部分: 4-[3-(6,7-二甲氧基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6,7-二甲氧基菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将6,7-二甲氧基菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐(59%):

mp 254-257°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (2H, d), 8.90 (2H, s), 8.47 (2H, d), 8.31 (2H, s), 7.95 (2H, t), 7.88 (2H, s), 4.20-4.12 (4H, m), 4.11 (6H, s), 3.98 (6H, s), 3.06-2.90 (4H, m), 2.31 (3H, s), 2.08-1.95 (2H, m), 1.78-1.63 (4H, m); IR (KBr) 3600-3300 (br), 2900-3000 (br), 1695, 1653, 1599, 1512, 1420, 1385, 1342, 1265, 1216, 1166, 781 cm^{-1} .

实施例56

A部分: 6-氟菲-1,10-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和4-氟苯甲醛制备下列化合物:

α -[(4-氟苯基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.50 (2H, m), 7.13 (1H, m), 6.93 (2H, dd), 6.82 (2H, t), 3.72 (3H, s); MS (CH_4 CI) m/e 269 (M+H-MeOH), 283 (M+H- H_2O), 297 (M+C $_2$ H $_5$ -MeOH), 300, 301 (M+H), 309 (M+C $_3$ H $_5$ -MeOH), 329 (M+C $_2$ H $_5$).

6-氟菲-1,10-二甲酸酐:

¹H
NMR (300 MHz, CD₃COCD₃) δ 9.34 (1H, dd), 9.09 (1H, s),
8.76 (1H, dd), 8.67 (1H, dd), 8.54 (1H, dd), 8.15 (1H,
dd), 7.76 (1H, td); MS (CH₄ CI) m/e 267 (M+H), 295
(M+C₂H₅), 307 (M+C₃H₅);

C₁₆H₇FO₃的HRMS计算值: 266.0379。实测值: 266.0380。

B部分: 4-[3-(6-氟菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(6-氟菲-1,10-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将6-氟菲-1,10-二甲酸酐与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐, 熔点300-306°C (分解)。

实施例80

A部分: 萘并[1,2-b]呋喃-5,6-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和3-呋喃甲醛制备下列化合物:

α-[(3-呋喃基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19
(1H, d), 7.66 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.50 (1H, t),
7.25 (2H, 重叠), 7.11 (1H, s), 5.39 (1H, s), 3.70
(3H, s); MS (CH₄ CI) m/e 273 (M+H), 301 (M+C₂H₅), 313
(M+C₃H₅) .

萘并[1,2-b]呋喃-5,6-二甲酸酐:

¹H
NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (1H, s), 8.76 (1H, d),
8.66 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.93 (1H, t), 7.16 (1H,
d); MS (CH₄ CI) m/e 239 (M+H), 267 (M+C₂H₅), 279
(M+C₃H₅);

C₁₄H₆O₄的HRMS计算值: 238.0266。实测值: 238.0263。

B部分: 4-[3-(萘并[1,2-b]呋喃-5,6-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(萘并[1,2-b]呋喃-5,6-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将萘并[1,2-b]呋喃-5,6-二甲酰亚胺与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐: 熔点273-276°C (分解)。

实施例81

A部分: 2-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-5,6-二甲酰亚胺

向3-硝基-4-乙酰氨基-1,8-萘二甲酰亚胺(Jones, L.A.; Kim, H.K.; Watson, R. J. Chem. Soc. C 1971, 3891; Mosebich, G.; Sachs, F. Chem. Ber. 1911, 44, 2852) (3.9 g, 13.5 mmol)和氯化亚锡二水合物(15.27 g, 67.7 mmol)在乙醇(25 ml)中的悬浮液中滴加浓盐酸(16.9 ml, 203 mmol), 将所得橙色悬浮液在50°C加热50分钟。将混合物冷却至室温, 并倒入水(85 ml)中。在玻璃料上收集悬浮的棕色固体, 用0.1M氢氧化钠水溶液(3 × 25 ml)和水(50 ml)洗涤。将干燥的固体在乙酸(80 ml)中加热回流2小时, 趁热过滤悬浮液, 得到褐色固体。将该物质悬浮于水(50 ml)中, 用0.1 M氢氧化钠水溶液中和该混合物。收集悬浮的固体, 用水(25 ml)洗涤, 并干燥, 得到2.90 g (85%)淡橙色固体:

mp

>300°C (lit. mp 340-342°C: Podrezova, T. N. Khim. Geterotsikl. Soedin. 1973, 566; Chem. Abstr. 1973, 79, 31988p); ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ2.69 (s, 3H), 7.95 (dd, 1H, J=8.1, 7.3 Hz), 8.46 (dd, 1H, J=7.3, 1.1 Hz), 8.51 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H, J=8.0, 1.1 Hz); MS (CI, CH₄) m/e (%) 253 (M+H⁺, 100).

B部分: 4-[3-(2-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-5,6-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(2-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-5,6-二甲酰亚胺基)丁烷三氢甲磺酸盐

将2-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-5,6-二甲酸酐与亚精胺缩合, 得到游离碱, 通过用甲磺酸(3.2当量)处理, 将该游离碱直接转化为三甲磺酸盐(28%): 熔点260-261°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1.62-1.80 (br m, 4H), 1.98-2.10 (br m, 2H), 2.37 (s, 9H), 2.74 (s, 6H), 2.92-3.09 (br m, 4H), 4.08-4.20 (br m, 4H), 7.98 (t, 2H, $J=7.7$ Hz), 8.24-8.38 (br m, 2H), 8.50 (d, 2H, $J=6.9$ Hz), 8.58 (s, 2H), 8.83 (d, 2H, $J=8.1$ Hz), 12.5 (很宽, 2H); MS (CI, NH_3) m/e (%) 614 (M+H⁺ 游离碱, 17), 361 (8), 323 (30), 309 (30), 284 (24), 267 (50), 252 (100).

实施例82

A部分: 3-乙酰氨基-4-溴-1,8-萘二甲酸酐

在搅拌下, 向3-乙酰氨基-1,8-萘二甲酸酐(Middleton, R.W.; Parrick, J.; Clarke, E.D.; Wardman, P. J. *Heterocyclic Chem.* 1986, 23, 849) (255 mg, 1.00 mmol)在冰醋酸(60 ml)中的悬浮液中滴加溴(0.11 ml, 2.20 mmol)。将反应混合物加热回流4小时, 然后冷却至室温。加入乙酸酐(5.0 ml, 53 mmol)和冰醋酸(5 ml)。将混合物再加热回流2小时, 然后冷却至室温。通过吸滤收集沉淀的固体, 依次用冰醋酸和己烷洗涤, 得到110 mg (33%)固体:

mp 286-288°C; IR (KBr) 3402, 3090, 1776, 1737, 1696, 1620, 1595, 1573, 1504, 1448, 1413, 1389, 1275, 1148, 1015, 784 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.54 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 8.02 (dd, 1H, $J=8.4, 7.7$ Hz) 2.22 (s, 3H); MS (CI) m/e 334 (M+H), 254 (碱)。

B部分: 2-甲基萘并[2,1-d]噻唑-5,6-二甲酸酐

在搅拌下, 向3-乙酰氨基-4-溴-1,8-萘二甲酸酐(1.00 g, 2.99 mmol)在甲苯(30 ml)中的悬浮液中一次加入Lawesson's试剂(0.78 g, 1.92 mmol)。将反应混合物加热回流2.5小时, 此间加入Lawesson's试剂

(0.12 g, 0.29 mmol)。将混合物加热回流1小时，冷却至室温，立即用闪式色谱纯化(用9:1的二氯甲烷-甲醇洗脱)，得到270 mg (34%)固体产物:

mp 289-292°C; IR (KBr) 3073, 2930, 1780, 1737, 1596, 1412, 1302, 1262, 1195, 1166, 1149, 1074, 1050, 1022, 780 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.89 (s, 1H), 8.68 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.56 (d, 1H, $J=7.3$ Hz), 8.02 (dd, 1H, $J=8.4, 7.3$ Hz), 2.99 (s, 3H); MS (CI) m/e 287 (M+NH₄, 碱), 270 (M+H).

C部分: 4-[3-(2-甲基萘并[2,1-d]噻唑-5,6-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(2-甲基萘并[2,1-d]噻唑-5,6-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将2-甲基萘并[2,1-d]噻唑-5,6-二甲酸酐与亚精胺缩合，得到游离碱(92%):

mp 275-278°C; IR (KBr) 2954, 1695, 1661, 1593, 1434, 1333, 1175, 782 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, TFA- d) δ 9.33 (d, 2H, $J=11.7$ Hz), 8.99 (m, 2H), 8.70 (d, 2H, $J=8.5$ Hz), 8.24 (m, 2H), 7.30 (br s, 1H), 4.49 (m, 4H), 3.43 (br s, 10H), 2.45 (m, 2H), 2.12 (m, 4H); MS (CI) m/e 648 (M+H, 碱).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(93%): 熔点318-321°C (分解);

IR (KBr) 2959, 2782, 1698, 1656, 1613, 1591, 1452, 1433, 1333, 1285, 1208, 1193, 1058, 783 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.52 (m, 4H), 8.26 (br s, 2H), 7.95 (m, 2H), 4.13 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.97 (s, 6H), 2.29 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.73 (m, 4H); MS (CI) m/e 648 (M+H, 碱).

实施例83

(R,R)-1,2-二-[2-(2-甲基萘并[2,1-d]噻唑-5,6-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将2-甲基萘并[2,1-d]噻唑-5,6-二甲酸酐与(R,R)-1,2-二-(2-氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134)缩合, 得到游离碱(50%):

mp 238-241°C; IR (KBr) 2970, 2931, 1697, 1661, 1615, 1591, 1452, 1421, 1329, 1284, 1237, 1197, 1173, 1078, 782, 750 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.23 (s, 2H), 8.88 (d, 2H, J=7.7 Hz), 8.64 (d, 2H, J=8.1 Hz), 8.20 (dd, 2H, J=8.1, 7.7 Hz), 5.84 (m, 2H), 4.43 (dd, 2H, J=13.6, 10.2 Hz), 3.88 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.41 (s, 6H), 1.76 (d, 6H, J=7.3 Hz); MS (CI) m/e 677 (M+H), 308 (碱)

将游离碱转化为二甲磺酸盐(35%): 熔点>215°C (分解);

IR (KBr) 2934, 2729, 1702, 1661, 1616, 1591, 1452, 1421, 1382, 1329, 1285, 1195, 1058, 784 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, TFA-d) δ 9.24 (s, 2H), 8.88 (d, 2H, J=7.7 Hz), 8.66 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.19 (dd, 2H, J=8.4, 7.7 Hz), 5.83 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.41 (s, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.75 (d, 6H, J=6.9 Hz); MS (CI) m/e 677 (M+H), 245 (碱).

实施例90

A部分: 萘并[2,1-b]呋喃-5,6-二甲酸酐

按照实施例14所述的方法, 由高邻苯二酸二甲酯和2-呋喃甲醛制备下列化合物:

α -[(2-呋喃基)亚甲基]-(2-羧基苯基)乙酸甲酯:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (1H, d), 7.65 (1H, s), 7.60 (1H, t), 7.51 (1H, t), 7.29 (2H, m), 6.24 (1H, m), 5.74 (1H, d), 3.74 (1H, d), 3.74 (3H, s).

萘并[2,1-b]呋喃-5,6-二甲酸酐:

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (1H, s), 8.65 (1H, d),
8.59 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.91 (1H, t), 7.45 (1H,
d); MS (CH₄ CI) m/e 239 (M+H), 267 (M+C₂H₅), 279
(M+C₃H₅);

C₁₄H₆O₄的HRMS计算值: 238.0266。实测值: 238.0261。

B部分: 4-[3-(萘并[2,1-b]呋喃-5,6-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(萘并[2,1-b]呋喃-5,6-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将萘并[2,1-b]呋喃-5,6-二甲酰亚胺基与亚精胺缩合, 并将游离碱直接转化为一甲磺酸盐, 熔点160-165℃。

实施例100

4-[3-(7,12-二氢-7,12-二氧代苯并[a]蒽-4,5-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(7,12-二氢-7,12-二氧代苯并[a]蒽-4,5-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

将7,12-二氢-7,12-二氧代苯并[a]蒽-4,5-二甲酰亚胺基33

(Kasai, T.; Ando, H.;

Tsuruoka, S. *Kogyo Kagaku Zasshi* 1968, 71, 1871, *Chem. Abstr.* 1969, 70, 77657x; Akiyoshi, S.; Tsuge, O. *Kogyo Kagaku Zasshi* 1956, 59, 455, *Chem. Abstr.* 1958, 52, 3754b; Peters, A. T.; Rowe, F. M. *J. Soc. Dyers Colour.* 1943, 59, 52)

与亚精胺缩合, 得到游离碱(25%):

mp 257-259°C; MS m/e 766
(M+H⁺); ¹H NMR (TFA-d, 300 MHz) δ 2.35 (br m, 4H),
2.70 (br m, 2H), 3.70 (br m, 4H), 4.50-4.65 (m, 4H),
8.00-8.20 (m, 4H), 8.21 (m, 2H), 8.39-8.60 (m, 4H),
8.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 9.52 (s, 1H), 9.54 (s, 1H),
10.00 (d, J=9.0 Hz, 2H).

将游离碱转化为一甲磺酸盐(81%):

mp 266-
268°C; MS m/e 766 ($M+H^+$); 1H NMR (TFA- d , 300 MHz) δ
2.35 (br m, 4H), 2.70 (br m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.70
(br m, 4H), 4.50-4.65 (m, 4H), 8.00-8.20 (m, 4H), 8.21
(m, 2H), 8.39-8.60 (m, 4H), 8.91 (d, $J=8.1$ Hz, 2H),
9.52 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.0 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

实施例101

(R,R)-1,2-二-[2-(7,12-二氢-7,12-二氧代苯并[a]蒽-4,5-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将7,12-二氢-7,12-二氧代苯并[a]蒽-4,5-二甲酸酐与(R,R)-1,2-二(2-氨基丙氨基)乙烷(美国专利申请92/092134)缩合。将粗产物在硅胶上用5%甲醇的二氯甲烷液至25%甲醇的二氯甲烷液进行洗脱来进行闪色谱(20%):

mp >300°C; 1H NMR (DMSO- d_6 ,
300 MHz) δ 1.60 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 3.31 (m, 4H), 3.45
(br m, 2H), 3.90 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 8.00 (m, 4H),
8.14 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.25 (m, 4H), 8.66 (d, $J=7.2$
Hz, 2H), 9.11 (s, 2H), 9.89 (d, $J=7.5$ Hz, 2H); $[\alpha]_D^{25}$
-16.35° ($c=0.104$ g/dL, DMSO).

将游离碱转化为二甲磺酸盐(60%):

mp
208-210°C; MS m/e 795 ($M+H^+$); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300
MHz) δ 1.60 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 2.28 (s, 6H), 3.31 (m,
4H), 3.45 (br m, 2H), 3.90 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 8.00
(m, 4H), 8.14 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.25 (m, 4H), 8.66
(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 9.11 (s, 2H), 9.89 (d, $J=7.5$ Hz,
2H); $[\alpha]_D^{25}$ -35.28° ($c=0.326$ g/dL, DMSO).

实施例110

(R,R)-1-[2-(5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-1,8-萘二甲酸酐(Anselm, F.; Zuckmayer, F. Chem. Ber. 1899, 32, 3283) (75 mg, 0.31 mmol)和5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐(77 mg,

0.31 mmol)同时加入(R,R)-1,2-二-(2-氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134) (54 mg, 0.31 mmol)在3ml THF中的溶液中。将该混合物加热回流过夜, 将深色悬浮液冷却至室温。减压除去溶剂, 残余物在硅胶上进行色谱。用5% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 得到29mg (15%) 游离碱:

¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.42 (d, 1H), 9.13 (m, 2H), 8.98 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (dd, 2H), 8.40 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.65 (dd, 1H), 5.22 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 1.90 (br s, 2H), 1.43 (d, 3H), 1.42 (d, 3H); MS (CI, NH₃) m/e 631 (M+H⁺).

通过用在二氯甲烷(2 ml)中的甲磺酸(6.0 μl, 0.09 mmol)处理将游离碱转化为二甲磺酸盐。搅拌过夜后, 减压浓缩反应混合物, 得到35 mg 盐: 熔点167-172°C (分解)。

实施例111

A部分: 4-(3-氨基丙氨基)-1-(2-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷二氢甲磺酸盐

向在乙醇(50 ml)中的亚精胺(6.53 g, 45.0 mmol)溶液中加入甲醛水溶液(3.4 ml, 45.0 mmol), 将所得混合物在室温搅拌13小时(McManis, J.S.; Ganem, B. J. Org. Chem. 1980, 45, 2042)。该混合物用乙醇(100 ml)稀释, 加入3-硝基-1,8-萘二甲酸酐(10.94 g, 45.0 mmol)。将棕色混合物加热回流4小时, 稍冷, 加入甲磺酸(7.3 ml, 112.5 mmol)和水(10 ml)。将该混合物加热回流14小时, 趁热过滤, 使滤液冷却至室温。在玻璃料上收集沉淀的固体, 用乙醇(2 × 20 ml)洗涤, 并干燥。该橙色固体在乙醇(150 ml)中加热回流30分钟, 过滤热的悬浮液。用热乙醇(50 ml)洗涤淡棕色固体并干燥, 得到10.09 g (39%)产物:

mp 143-147°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.65-1.80 (br m, 4H), 1.88 (pentet, 2H, J=7.0 Hz), 2.35 (s, 6H), 2.84-3.06 (br m, 6H), 4.13 (t, 2H, J=6.2 Hz), 7.70-7.85 (br m, 3H), 8.10 (dd, 1H, J=8.1, 7.7 Hz), 8.31-8.45 (br m, 2H), 8.72 (dd, 1H, J=7.3, 1.1 Hz), 8.83 (dd, 1H, J=8.1, 0.8 Hz), 8.99 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.54 (d, 1H, J=2.2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 371 (M+H⁺ 游离碱, 65), 341 (100), 284 (18).

B部分: 4-[3-(3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

向步骤A得到的一酰亚胺(1.12 g, 2.0 mmol)和3-硝基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺(0.59 g, 2.0 mmol)在乙醇(20 ml)中的悬浮液中加入三乙胺(0.42 ml, 3.0 mmol)。将所得悬浮液加热回流15小时, 冷却, 加入甲磺酸(0.19 ml, 3.0 mmol)。将该混合物加热回流8小时, 并趁热过滤。所得固体用乙醇(10 ml)洗涤, 并干燥。将粗品的盐在乙醇(25 ml)中加热回流7.5小时, 趁热过滤。所得固体用乙醇(10 ml)洗涤并干燥, 得到1.07 g (72%)二酰亚胺盐:

mp 210-212°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.65-1.81 (m, 4H), 2.02-2.12 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.94-3.15 (m, 4H), 4.12 (br t, 2H, J=7.5 Hz), 4.20 (br t, 2H, J=7.5 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.4, 4.8 Hz), 8.08 (dd, 1H, 模糊 J=8.0 Hz), 8.29-8.40 (br m, 1H), 8.70 (d, 1H, J=7.4 Hz), 8.81 (d, 1H, J=8.4 Hz), 8.95-9.00 (m, 2H), 9.14 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.29 (s, 1H), 9.36 (dd, 1H, J=4.4, 1.4 Hz), 9.52 (d, 1H, J=2.2 Hz), 10.16 (d, 1H, J=2.2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 647 (M+H⁺ 游离碱, 100), 618 (6), 352 (26), 351 (29).

实施例112

4-[3-(3-氨基-5-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷二氢甲磺酸盐

按照实施例111所述, 将3-氨基-5-氮杂菲-1,10-二甲酸酐盐酸盐与一酰亚胺缩合, 不同的是使用2.5当量三乙胺和3当量甲磺酸, 得到二酰亚胺的二甲磺酸盐(69%): 熔点247-252°C (分解);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 1.58-1.76 (br m, 4H), 1.94-2.06 (br m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.89-3.08 (br m, 4H), 4.04-4.15 (m, 4H), 7.76 (dd, 1H, $J=8.1, 4.4$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.05 (dd, 1H, $J=8.1, 7.7$ Hz), 8.22-8.32 (br m, 2H), 8.54 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 8.56 (s, 1H), 8.64-8.70 (m, 2H), 8.78 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 8.94 (d, 1H, $J=2.6$ Hz), 9.08 (dd, 1H, $J=4.4, 1.8$ Hz), 9.49 (d, 1H, $J=2.6$ Hz); MS (CI, NH_3) m/e (%) 647 (7), 617 ($\text{M}+\text{H}^+$ 游离碱, 100), 587 (20), 352 (12), 321 (13), 264 (28).

实施例113

(R,R)-1-[2-(7-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

按照实施例110所述, 将3-硝基-1,8-萘二甲酸酐和7-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与(R,R)-1,2-二-(2-氨基丙氨基)乙烷(US专利申请92/02134)缩合, 得到游离碱(14%):

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 9.19 (d, 1H), 9.02 (d, 1H), 8.93 (m, 3H), 8.67 (d, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.87 (t, 1H), 5.25 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.98 (br s, 2H), 1.47 (d, 3H), 1.42 (d, 3H).

将游离碱转化为二甲磺酸盐(78%): 熔点193-205°C (分解); MS (CI, NH_3) m/e 631 ($\text{M}+\text{H}^+$ 游离碱).

实施例114

4-[3-(8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷二氢甲磺酸盐

按照实施例121所述, 将8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与一酰亚胺缩合, 得到二酰亚胺的一甲磺酸盐(53%), 其中含有少量对称的二酰亚胺: 熔点255-258°C (分解);

¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.61-1.80 (br m, 4H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.92-3.12 (br m, 4H), 4.06-4.21 (m, 4H), 7.97 (dd, 1H, J=8.4, 4.4 Hz), 8.03-8.14 (m, 2H), 8.25-8.38 (br m, 2H), 8.60 (d, 1H, J=7.3 Hz), 8.69 (d, 1H, J=7.3 Hz), 8.80 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.86 (s, 1H), 8.96 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.19 (d, 1H, J=3.7 Hz), 9.34 (d, 1H, J=8.0 Hz), 9.44 (d, 1H, J=8.1 Hz), 9.50 (d, 1H, J=2.2 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 608 (10), 602 (M+H⁺ 游离碱, 100), 572 (7), 313 (6), 306 (14).

实施例115

4-[3-(3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷氢甲磺酸盐

按照实施例111所述, 将3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酸酐与一酰亚胺缩合, 得到二酰亚胺的一甲磺酸盐(71%), 其中含有少量对称二酰亚胺: 熔点219-223°C (分解);

¹H NMR

(DMSO-d₆, 300 MHz) δ 1.61-1.82 (br m, 4H), 2.02-2.14 (br m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.95-3.15 (br m, 4H), 4.08-4.25 (br m, 4H), 8.00-8.11 (m, 2H), 8.32-8.45 (br m, 1H), 8.70 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.80 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.97 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.01 (s, 1H), 9.11 (d, 1H, J=1.8 Hz), 9.28 (d, 1H, J=4.4 Hz), 9.52 (d, 1H, J=2.2 Hz), 9.70 (d, 1H, J=7.7 Hz), 10.09 (d, 1H, J=1.8 Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 698 (12), 647 (M+H⁺ 游离碱, 100), 617 (34), 352 (50), 311 (23), 294 (28), 264 (13).

实例116

(R,R)-1-[2-(3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基)丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷二氢甲磺酸盐

将3-硝基-8-氮杂菲-1,10-二甲酰亚胺基与(R,R)-1-[2-氨基丙氨基]-2-[2-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丙氨基]乙烷(US专利申请07/919227)缩合。粗品固体在硅胶上进行色谱,用2%甲醇的二氯甲烷溶液至10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到游离碱(9%)。将游离碱直接转化为二甲磺酸盐(33%):

mp 185-186°C; ¹H
NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 10.11 (s, 1H), 9.73 (d, 1H),
9.53 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.02 (s,
1H), 8.96 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.08
(m, 2H), 5.47 (m, 2H), 3.93-3.28 (m, 8H), 2.25 (s,
6H), 1.59 (m, 6H); MS (CI, NH₃) m/e 676 (M+H⁺ 游离碱).

实施例140

4-[3-(2-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-5,6-二甲酰亚胺基)丙氨基]-1-(3-硝基萘-1,8-二甲酰亚胺基)丁烷二氢甲磺酸盐

按照实施例111所述,将2-甲基-1H-萘并[1,2-d]咪唑-5,6-二甲酰亚胺基与一酰亚胺缩合,不同的是使用2当量甲磺酸,得到二酰亚胺的二甲磺酸盐(63%),其中含有少量对称二酰亚胺:熔点232-234°C(分解);

¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz)
δ 1.59-1.75 (br m, 4H), 1.95-2.05 (br m, 2H), 2.30 (s,
6H), 2.68 (s, 3H), 2.89-3.05 (br m, 4H), 4.07 (br t,
2H, J=7.5 Hz), 4.12 (br t, 2H, J=6.0 Hz), 7.93 (dd,
1H, J=8.1, 7.7 Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.1, 7.6 Hz),
8.21-8.32 (br m, 1H), 8.46 (dd, 1H, J=7.3, 0.7 Hz),
8.54 (s, 1H), 8.66 (dd, 1H, J=7.7, 0.7 Hz), 8.74-8.82
(m, 2H), 8.92 (d, 1H, J=2.6 Hz), 9.48 (d, 1H, J=2.2
Hz); MS (CI, NH₃) m/e (%) 605 (M+H⁺ 游离碱, 44),
596 (20), 352 (29), 314 (100), 309 (58), 285 (30), 252
(28).

表1-8示出了本文所列举的或者可以用本文所公开的方法制备的本发明化合物。

应 用

对本发明典型的化合物进行各种临床前试验，以准确地预见其临床应用。在动物肿瘤细胞培养物模型中以及在下述动物肿瘤模型、包括人肿瘤异种移植模型中评价本发明化合物的抗肿瘤活性。

本发明化合物在肿瘤模型中所证明的功效表明，它们可以用于治疗人的白血病和实体瘤，特别是治疗乳房、结肠和肺的肿瘤。这一结论进一步得到了所公开的临床前试验结果与抗肿瘤剂临床功效相互关系分析的支持。例如，参见：

Goldin and
Venditti (1980) *Cancer Research* 76: 176-191; Goldin et
al. (1981) *Eur. J. Cancer* 17: 129-142; Mattern et al.
(1988) *Cancer and Metastasis Review* 7: 263-284;
Jackson et al. (1990) *Cancer Investigations* 8: 39-47.

根据这些公开的分析，本权利要求书所要求的化合物除了具有高水平的抗肿瘤活性外，还有很强的证据表明它们在治疗男性癌症方面具有重要的治疗效用。

体外生长抑制活性

材料和方法

组织培养试剂购自GIBCO (Grand Island, NY)。溴化5-甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑翁(MTT)购自Sigma Chemical Company (St. Louis, MO)。所有试剂均制备成在DMSO中的2mg/ml的储液。MTT制备成在Dulbecco's磷酸盐缓冲的盐水(PBS)中的1mg/ml的储液。所有储液在-20℃蔽光冷冻保存。

细胞培养

从异源DLD-1结肠肿瘤细胞系中分离克隆A人结肠癌细胞，并按照前述方法保存

(Dexter, D. L.;
Barbosa, J. A.; Calabresi, P. *Cancer Research* 1979,
39, 1020; Dexter, D. L.; Spremulli, E. M.; Fligiel,
A.; Barbosa, J. A.; Vogel, R.; Van Vorhees, A.;
Calabresi, P. *Am. J. Med.* 1981, 71, 949.)

如上所述保存鼠白血病L1210细胞(Chen, S.-F.; Ruben, R.L.; Dexter, D.L. *Cancer Research* 1986, 46, 5014.)。所有细胞在增湿的5% CO₂-95%空气的气氛下于37℃进行培养。

在第0天, 将在0.1 ml培养基中的指数生长的L1210细胞(1×10^3)或克隆A细胞(8×10^2)接种于96孔微滴板中。在第1天, 向细胞培养板中加入含有梯度浓度试验化合物的每等份0.1 ml的培养基。在37℃, 于增湿培养皿中培养72小时后, 将含有L1210细胞的培养板简单地离心, 取出100 μl生长培养基。在37℃, 将细胞培养物与50 μl MTT一起培养4小时(12)。所得紫色甲 沉淀用200 μl 0.04N盐酸异丙醇液加溶。在Titertek Multiskan MCC扫描孔分光光度计(Flow Laboratories)上, 记录试验570 nm的波长和630 nm参考波长的吸光度。将吸光度保存在IBM-XT的软盘上, 并装入VAX计算机。用计算机程序处理将数据代入下列等式, 测定IC₅₀值:

$$Y = ((A_m - A_o) / (1 + (X / IC_{50})^n)) + A_o$$

其中A_m=对照细胞的吸光度; A_o=最高化合物浓度下的细胞吸光度; Y=测得的吸光度; X=化合物浓度; IC₅₀=抑制细胞加倍数量至对照细胞加倍数量的一半的化合物剂量; n等于曲线直线部分的斜率。

表中报告的数值是由进行至少八对的一次试验得出的。如果进行一次以上的试验, 所报告的数值是所有试验的平均数。

试验结果示于表IX中。

体内人肿瘤异种移植模型

最初分别通过手术切除原发性结肠瘤或乳房肿瘤得到DLD-2人结肠肿瘤和MX-1人乳房瘤。通过无胸腺裸鼠中进行一系列传代，维持人肿瘤细胞系。MX-1人乳房瘤是NCI使用的确定的肿瘤。DLD-2人结肠肿瘤是完全特征化的。

(Dexter, D. L.; Spremulli, E. N.; Matook, G. M.; Diamond, I.; Calabresi, P. Cancer Research 1982, 42, 5010; Dexter, D. L.; Barbosa, J. A.; Calabresi, P. Cancer Research 1979, 39, 1020.)

这些试验中使用的小鼠是带有裸(nu/nu)基因的异系交配的Swiss小鼠或CD-1小鼠。在第0天，给体重22-30g的雄性和雌性小鼠接种0.2ml 25%肿瘤碎片。该碎片通过在生理盐水中将在传代小鼠皮下生长的新鲜肿瘤组织切碎制得。在接种后的7-10天内，重约50 mg的可触知肿瘤在小鼠中出现。按照肿瘤的重量和性别将小鼠配对分组，10只一组，每天一次，连续9天静脉内注射试验化合物和赋形剂。在施用试验化合物后第5天体重下降>20%被认为是毒性指征。每周记录一次肿瘤大小和体重。在开始注射后15-18天，将小鼠称重、处死、切除肿瘤并称重。

通过治疗组对赋形剂治疗对照组小鼠的肿瘤生长抑制程度测定试验化合物的功效。由用测径仪得到的肿瘤直径(mm)，采用扁长的椭圆体公式(肿瘤重量mg = (长 × 宽²)/2)计算起始肿瘤重量(mg)。通过用最终的肿瘤重量(第15-18天)减去初始肿瘤重量，计算每一治疗组和赋形剂治疗对照组的肿瘤净重。所得结果以相对于对照赋形剂治疗组的平均肿瘤重量的下降百分数表示。

% 肿瘤生长抑制 =

$$1 - \frac{\text{治疗组平均肿瘤重量} \times 100}{\text{对照组平均肿瘤重量}}$$

采用国家癌症组织(the National Cancer Institute)有关对体内癌症模型活性的评价标准。肿瘤对各种异种移植物的肿瘤生长抑制率在58-89%时被认为是有中等活性, 抑制率大于等于90%被认为活性很好至极好。肿瘤的实际消退(IR=不完全消退; FR=完全消退)表示活性极好至有显著活性。低于58%生长抑制率的化合物被认为没有活性。

实施例3、5、7、8、13、17、18、111、114、115、和118的化合物被发现具有中等至极好的抗DLD-2肿瘤生长抑制活性。实施例6、8、13、19、20、25、111、112、114、115、117和118被发现具有中等至极好的抗MX-1肿瘤生长抑制活性。

L1210和克隆A是体外细胞培养物分析的数据, 该数据以IC₅₀表示, 单位是 μ g/ml。

DLD-2和MX-1是体内人肿瘤异种移植物的数据, 该数据以肿瘤生长的抑制百分数表示, 剂量为圆括号中的mg/kg。任何消退均标明。

溶解度以在水中的g/l表示。

nt: 未试验。

nd: 未测定。

剂型

通过能使活性成分与哺乳动物体中的试剂作用位点接触的任何方法施用本发明的抗肿瘤化合物(活性成分), 来抑制肿瘤。可以通过任何适用于药物的常规方法施用活性成分; 可以是单个治疗活性成分或是多种治疗活性成分联合给药。它们可以单独施用, 但是更通常是根据所选择的施用途径和标准药物实践与药物载体一起施用。

给药量应是肿瘤抑制量的活性成分，并且根据已知的因素而变化，这些因素是例如具体活性成分的药效学特征及其给药方式和途径；接受治疗者的年龄、健康状况和体重；症状的性质和程度；接受治疗的态度、治疗频率和期望的效果。一般来说，活性成分的日剂量可以是每公斤体重约5-400毫克。通常为每天每公斤体重10-200、优选10-50毫克，每天2-4次给药，或者以持续释放剂型给药，以有效地获得所需的结果。

适用于内服的剂型（组合物）每一单位含有约1.0毫克至约500毫克活性成分。在这些药物组合物中，活性成分的含量通常占组合物总重量的约0.5-95%(重量)。

活性成分可以经口服用，它可以是固体剂型如胶囊、片剂和粉末，或者液体剂型如酏剂、糖浆和悬浮液，活性成分还可以以无菌液的剂型经非肠道施用。

明胶胶囊含有活性成分和粉状载体，例如乳糖、蔗糖、甘露醇、淀粉、纤维素衍生物、硬脂酸镁、和硬脂酸等。可以使用类似的稀释剂压片。所有的片剂和胶囊都可以制成持续释放产物，以在几小时的时间内持续释放药物。压制的片可以是糖包衣的或膜包衣的，以掩盖令人不快的味道，并保护片剂不与空气接触，或者制成在胃肠道内选择性崩解的肠衣片。

口服液体剂型可以含有着色剂和调味剂以使患者容易接受。

一般来说，水、合适的油、盐水、葡萄糖水溶液和有关的糖溶液以及二元醇如丙二醇或聚乙二醇是适用于非肠道溶液的载体。非肠道施用的溶液优选含有活性成分的水溶性盐、合适的加溶剂，以及如果需要，含有缓冲物质。抗氧化剂如亚硫酸氢钠、亚硫酸钠或抗坏血酸可以单独或结合用作稳定剂。还可以使用柠檬酸及其盐和EDTA钠盐。此外，非肠道溶液可以含有防腐剂，如洁尔灭、对苯甲酸甲酯或对苯甲酸丙酯和氯代丁醇。

合适的药物载体描述于Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, 这是该领域的一本标准参考书。

适用于施用本发明化合物的合适的药物剂型说明如下:

胶 囊

通过在标准的两片硬明胶胶囊中各装填100毫克粉状活性成分、175毫克乳糖、24毫克滑石和6毫克硬脂酸镁, 制备大量的单位胶囊。

制备活性成分在豆油中的混合物, 用正交换泵注射到明胶中, 形成含100毫克活性成分的软明胶胶囊。将该胶囊洗涤并干燥。

片 剂

通过常规方法制备大量的片剂, 使得每一剂量单位含有100毫克活性成分、0.2毫克胶态二氧化硅、5毫克硬脂酸镁、275毫克微晶纤维素、11毫克玉米淀粉和98.8毫克乳糖。可以适当地进行包衣, 以增加可口性和延迟溶解。

注 射 液

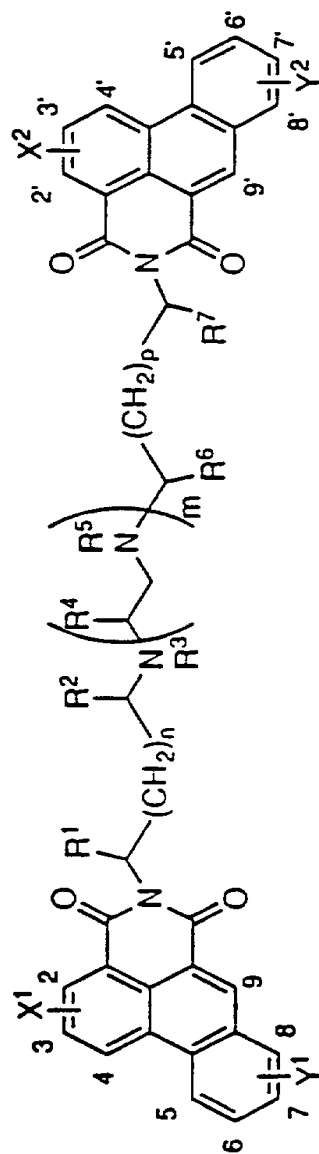
通过在10% (体积) 丙二醇和水中搅拌1.5% (重量) 的活性成分, 制备适于注射用的非肠道组合物。用氯化钠使溶液等渗并灭菌。

悬 浮 液

制备口服的水悬浮液, 使得每5毫升该悬浮液中含有100毫克细分散的活性成分、200毫克羧甲基纤维素钠、5毫克苯甲酸钠、1.0毫克山梨醇溶液(U.S.P.)和0.025毫升香草醛。

本发明中“基本上由……组成”是指其惯用的含义, 即所有所述的物质和条件对于实施本发明是非常重要的, 而只要对实施本发明的益处没有妨碍, 也不排除未特指的物质和条件。

表 I 氮杂菲化合物



实施例	N 位置	X1	Y1	X2	Y2	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	n	m	p	mp
1	5	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	252-257
2	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	0	272-275
3	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	263-265
4	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	285-286
5	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	298-301
6	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	284.5-287
7	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	220-222
8	5	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	211-215
9	5	3-NH ₂	H	3'-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	285-288
10	5	H	7-Me	H	7'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	198-200
11	5	H	7-NO ₂	H	7'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	228-230
12	5	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>280
13	5	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	221-223.5
14	6	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	190-195

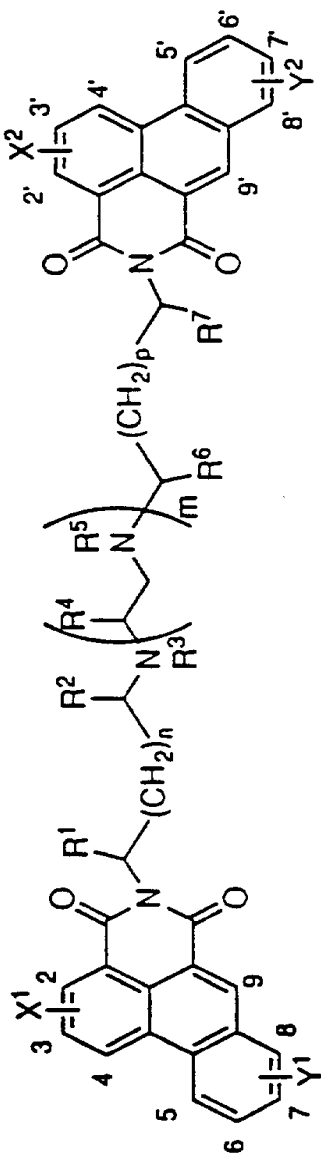
表 I 氮杂菲化合物, 续

实施例	N 位置	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
15	7	7'	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	265-272
16	7	7'	3-NO ₂	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	195-200
17	8	8'	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	243-247
18	8	8'	3-NO ₂	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	212-215
19	8	8'	3-NO ₂	H	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	267-270
20	5	5'	3-NO ₂	H	H	H	(S)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	>275
21	5	5'	3-NO ₂	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	245-246
22	5	5'	3-NO ₂	7-Me	7'-Me	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	271-273
23	5	5'	3-NO ₂	7-Me	7'-Me	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	265-267
24	5	5'	3-NO ₂	7-Me	7'-Me	(R)-Et	H	H	H	H	H	(R)-Et	0	1	0	243-244
25	5	5'	3-NO ₂	7-Me	7'-Me	(R)-Me	H	H	(S)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	246-247
26	5	5'	3-NO ₂	7-Me	7'-Me	H	(S)-Me	H	H	H	(S)-Me	H	0	1	0	250-253
27	5	6'	3-NO ₂	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
28	5	7'	3-NO ₂	H	H	(R)-CH ₂ OH	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
29	5	8'	3-NH ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	0	1	0	
30	5,8	5',8'	H	H	H	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	
31	5,8	5',8'	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ -	0	1	0	
						CH ₂ Me										
32	5,8	5',8'	3-NO ₂	7-Me	3'-NO ₂	7'-Me	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	(S)-CH ₂ -	0	1	0	
33	6,8	6',8'	H	H	H	(R)-Et	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	

表 I 氮杂菲化合物, 续

实施例	N 位置	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
34	6, 8	6', 8'-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -Me	0	1	0	
35	5	5' 3-NO ₂	H	H	6'-NH ₂	H	(S)-Me	H	-	-	(S)-Me	H	1	0	1	
36	8	8' H	7-SO ₂ Me	H	7'-SO ₂ Me	H	H	Et	H	Et	H	H	0	1	0	
37	5	5' H	7-CN	H	7'-CN	(S)-Me	H	H	-	-	H	(S)-Me	0	0	0	
38	5	5' 3-NO ₂	H	H	8'-NH ₂	(R)-CH ₂ -H	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
						CH=CH ₂										
39	5	5' 3-NO ₂	H	H	8'-OMe	H	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	

表 II 菲化合物



实施例	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
40	H	H	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
41	H	6-Me	H	6'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	165-170
42	H	8-Me	H	8'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	273-275
43	H	9-Me	H	9'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	271-274
44	H	6-CF ₃	H	6'-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	310-312
45	H	9-CF ₃	H	9'-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	235-237
46	6-Me	9-Me	6'-Me	9'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	219-222
47	H	6-Et	H	6'-Et	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	197-199
48	H	9-Ph	H	9'-Ph	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	158-161
49	H	6-CN	H	6'-CN	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>320
50	3-NO ₂	H	3'-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	>240
51	H	5-NO ₂	H	5'-NO ₂	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	292
52	H	6-NO ₂	H	6'-NO ₂ (S)-Me	H	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	253-255
53	3-NH ₂	H	3'-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	280

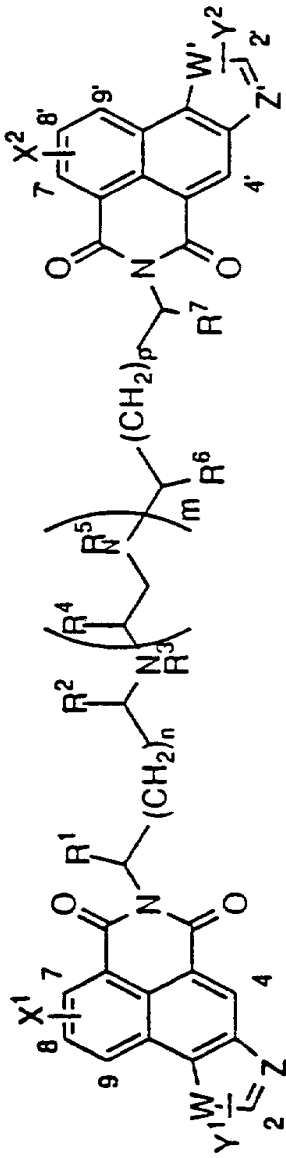
表 II 菲化合物, 续

实施例	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
54	H	7-OMe	H	7'-OMe	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	162-165
55	6-OMe	7-OMe	6'-OMe	7'-OMe	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	254-257
56	H	6-F	H	6'-F	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	300-306
57	3-NO ₂	6-CF ₃	3'-NO ₂	6'-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
58	3-NO ₂	6-CN	3'-NO ₂	6'-CN	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
59	H	8-CN	H	8'-CN	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	
60	H	8-CF ₃	H	8'-CF ₃	(S)-CH ₂ -	H	H	-	-	H	(S)-CH ₂ -	1	0	1	
					CH ₂ Me						CH ₂ Me				
61	3-NO ₂	8-CN	3'-NO ₂	8'-CN	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
					CH ₂ NH ₂						CH ₂ NH ₂				
62	3-NO ₂	8-CF ₃	3'-NO ₂	8'-CF ₃	(S)-Et	H	H	H	H	H	(S)-Et	0	1	0	
63	3-NO ₂	6-NO ₂	3'-NO ₂	6'-NO ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-CH ₂ -	0	0	0	
											NH ₂				
64	H	8-NO ₂	H	8'-NO ₂	(R)-Et	H	H	H	H	H	(S)-CH ₂ -	0	1	0	
											OH				
65	3-NO ₂	8-NO ₂	3'-NO ₂	8'-NO ₂	(S)-Et	H	H	(S)-Et	H	H	(S)-Et	0	1	0	
66	H	6-CN	H	6'-CF ₃	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	
67	H	6-CN	H	8'-CF ₃	H	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	H	0	1	0	
68	3-NO ₂	6-CN	H	8'-CN	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
69	H	6-SO ₂ Me	H	6'-SO ₂ Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	0	1	0	

表 II 菲化合物, 续

实施例	X ¹	Y ¹	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
70	H	6-CN	H	6'-E	(R)-CH ₂ -	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
											OH				
71	H	6-CN	H	6'-SO ₂ Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	
72	3-NO ₂	6-NH ₂	3'-NO ₂	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	H	0	0	0	
73	3-NO ₂	8-NH ₂	3'-NO ₂	6'-NH ₂	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
74	3-NO ₂	H	H	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-i-Pr	0	0	2	
75	3-NO ₂	H	H	8'-NH ₂	H	H	CH ₂ -	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
							CH=CH ₂								
76	H	6-CN	H	8'-NH ₂	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
											CH ₂ NH ₂				
77	H	8-CN	H	8'-NH ₂	(R)-Me	(R)-Me	H	H	H	(R)-Me	(R)-Me	0	1	0	
78	3-NO ₂	6-CN	H	6'-NH ₂	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	(R)-Me	0	1	0	
								CH ₂ SMe							
79	3-NO ₂	8-NO ₂	H	8'-SO ₂ Me	H	(R)-Me	H	-	-	(R)-Me	H	0	0	0	

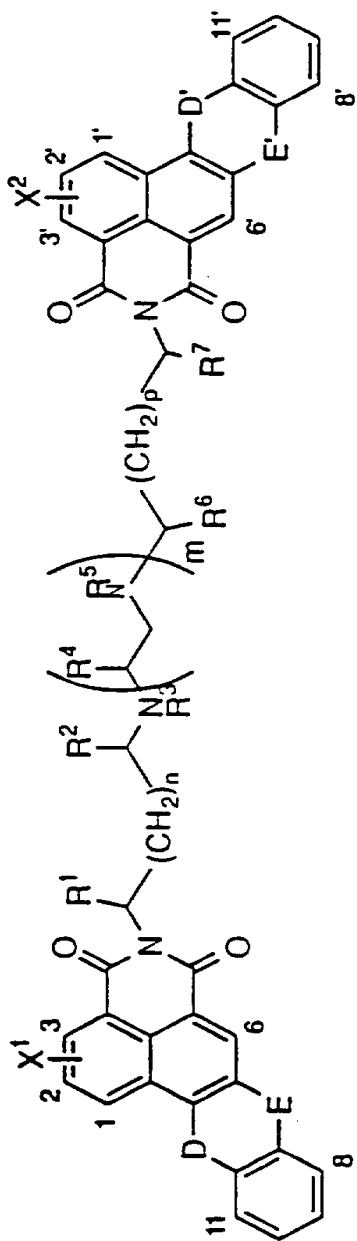
表 III 五元环杂环 I.



实施例	W	Z	X ¹	Y ¹	W'	Z'	X ²	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
80	O	CH	H	H	O	CH	H	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	273
81	NH	N	H	2-Me	NH	N	H	2'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	260
82	S	N	H	2-Me	S	N	H	2'-Me	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	318
83	S	N	H	2-Me	S	N	H	2'-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	>215
84	O	CH	8-NO ₂	H	O	CH	8'-NO ₂	H	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	-261
85	O	C	H	3-CN	O	C	H	3'-CN	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	(R)-Me	H	0	1	0	-321
86	S	N	8-NO ₂	2-Me	S	N	8'-NO ₂	2'-Me	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	
87	O	C	H	3-OMe	O	C	H	3'-OMe	(R)-Et	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
88	NH	N	8-NO ₂	H	NH	N	H	2'-NH ₂	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	0	1	0	
89	NH	N	8-NO ₂	2-Me	O	CH	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	

Ome

表 V 五环发色团

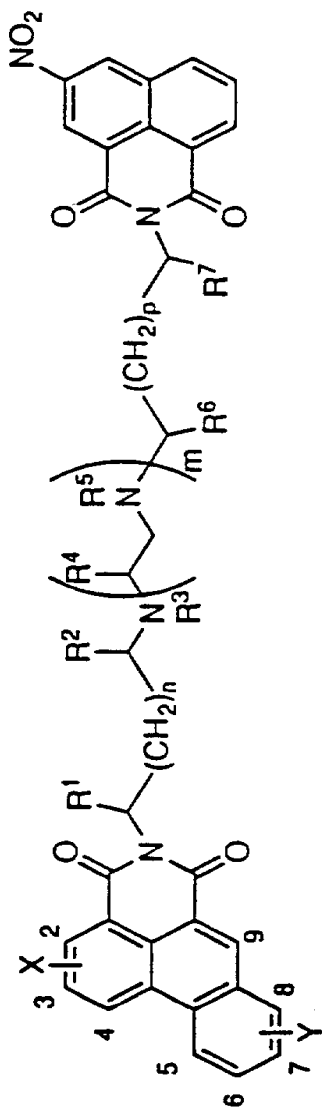


79

实施例	D	E	X ¹	D'	E'	X ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
100	C=O	C=O	H	C=O	C=O	H	H	H	H	-	-	H	H	2	0	1	266-268
101	C=O	C=O	H	C=O	C=O	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	208-210
102	NH	C=O	H	NH	C=O	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
103	C=O	NH	H	C=O	NH	H	H	H	H	-	-	H	H	0	0	1	
104	S	C=O	H	S	C=O	H	H	(S)-CH ₂ -H	-	-	-	H	H	1	0	0	
105	C=O	S	H	C=O	S	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
106	C=O	C=O	H	NH	C=O	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
107	C=O	C=O	2-NO ₂	C=O	C=O	2'-NO ₂	(S)-Me	H	H	H	H	H	(S)-Me	0	1	0	
108	C=O	C=O	H	NH	C=O	2'-NO ₂	(R)-Et	H	H	(R)-Et	H	H	(S)-Et	0	1	0	
109	S	C=O	H	S	C=O	2'-NO ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	1	0	1	

OH

表 VI 不对称发色团 I.



实施例
位置

实施例	N	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
110	5	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	167-172
111	5	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	210-212
112	5	3-NH ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	247-252
113	7	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	193-205
114	8	H	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	255-258
115	8	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	219-223
116	8	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	185-186
117	5	3-NO ₂	7-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	229-230
118	6	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	198-200
119	6	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	201-202
120	-	H	6-F	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	202-204
121	-	H	6-CF ₃	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	210-212
122	-	H	6-OMe	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	204-205
123	5	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	202-207

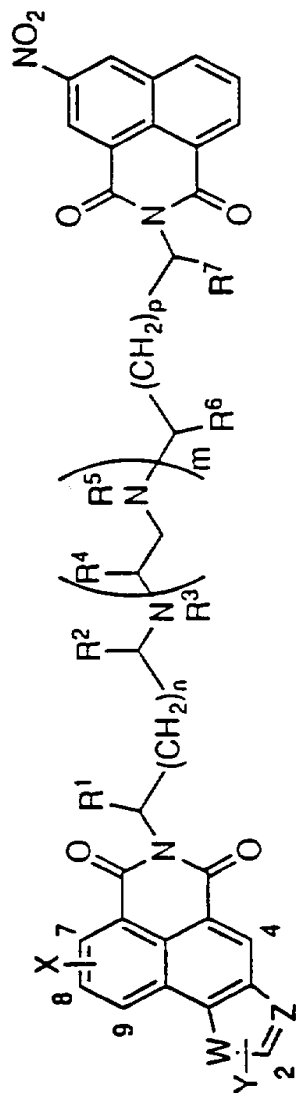
表 VI 不对称发色团 I. 续

实施例	N 位置	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
124	5	H	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	262-266
125	8	H	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
126	7	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
127	5	H	8-NH ₂	H	(S)-Et	H	-	-	(S)-Et	H	1	0	1	
128	5	3-NO ₂	6-NH ₂	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ Me						CH ₂ Me				
129	5,8	H	H	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ NH ₂						CH ₂ NH ₂				
130	5,7	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	H	0	1	0	
				CH ₂ Me						NH ₂				
131	-	H	8-OMe	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
				CH ₂ Me										
132	-	H	8-CN	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				OH						OH				
133	8	3-NO ₂	6-Me	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	(R)-Me	0	1	0	
							OMe							
134	5	3-NH ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
135	6	3-CN	H	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	1	1	1	
136	7	3-SO ₂ Me	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
				OMe										
137	7	H	8-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	

表 VI 不对称发色团 I. 续

实施例	N 位置	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
138	6	3-F	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
139	5	H	7-CF ₃	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	

表 VII 不对称发色团 II.



实施例	W	Z	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
140	NH	N	H	2-Me	H	H	H	-	-	H	H	1	0	2	232-234
141	NH	N	H	2-NH ₂	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
142	S	N	H	?-Me	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	0	1	0	
143	NH	N	8-NO ₂	2-Me	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
144	S	N	8-CN	H	(S)-Me	H	H	-	-	H	(S)-Me	1	0	0	
145	O	CH	H	H	H	(S)-CH ₂ -H	H	H	H	H	H	0	1	0	

CH₂SMe

表 VIII 不对称发色团 III 续：

实施例	N	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
	位置													
159	7	3-NO ₂	6-NH ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
160	7	3-SO ₂ Me	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
161	7	H	8-NH ₂	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
162	8	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	H	H	(R)-Me	0	1	0	
163	8	3-NO ₂	H	H	(S)-Et	H	-	-	(S)-Et	H	1	0	1	
164	8	3-NH ₂	H	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ SMe						CH ₂ SMe				
165	8	3-NO ₂	6-Me	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				CH ₂ NH ₂						CH ₂ NH ₂				
166	5,8	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	H	0	1	0	
				CH ₂ SMe					NH ₂					
167	5,8	3-NO ₂	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
				CH ₂ SMe										
168	5,8	3-NH ₂	H	(R)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-CH ₂ -	0	1	0	
				OH						OH				
169	5,8	3-CN	H	(R)-Me	H	H	(S)-CH ₂ -	H	H	(R)-Me	0	1	0	
							Ome							
170	5,7	3-NO ₂	H	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
171	5,7	3-NO ₂	6-NH ₂	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	(S)-Me	H	1	1	1	
172	5,7	3-NH ₂	H	(S)-CH ₂ -	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
				Ome										

表 VIII 不对称发色团 III 续

实例例	N	X	Y	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	n	m	p	mp
173	5,7	3-NH ₂	6-NH ₂	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	
174	6,8	H	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
175	6,8	3-NO ₂	H	H	H	H	-	-	H	H	1	0	1	
176	-	H	6-F	H	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
177	-	H	6-CF ₃	(R)-Me	H	H	H	H	H	(R)-Me	0	1	0	
178	-	H	8-OMe	(S)-Me	H	H	H	H	H	H	0	1	0	
179	-	H	6-OMe	(R)-Me	H	H	-	-	H	(R)-Me	0	0	0	

表 IX. 数据

实施例	L1210	克隆 A	DLD-2	MX-1	溶解度
1	0.134	0.060	16(25)	nt	2.3
2	0.020	0.044	0(12.5)	nt	0.01
3	0.006	0.004	92(20)	nt	0.08
4	0.011	0.005	57(10)	nt	0.45
5	0.006	0.013	82(10)	nt	0.06
6	0.041	0.005	nt	81(12.5)	0.33
7	0.048	0.028	83(12.5)	nt	0.68
8	0.030	0.008	95(10)	7/9 IR	4.0
			2/9 IR	2/9 FR (5)	
9	0.182	0.166	nt	nt	11
10	0.588	0.346	nt	nt	nd
11	0.171	0.543	nt	nt	nd
12	0.027	0.009	nt	nt	0.05
13	0.065	0.030	90(12.5)	99(12.5)	7.1
			1/9 IR	7/9 IR	
14	0.008	0.003	nt	nt	0.9
15	0.002	0.002	nt	nt	0.81
16	<0.01	0.002	nt	nt	nd
17	0.001	0.001	59(6.2)	nt	nd
18	0.001	0.007	84(12.5)	nt	0.02
19	0.013	0.009	nt	84(6)	0.95
20	0.012	nt	nt	95(6.2)	3.33
				1/9 IR	
21	0.042	0.005	nt	nt	7.70
22	0.020	0.003	nt	0(25)	0.03
23	0.042	0.043	nt	0(25)	0.12
24	0.130	0.022	nt	nt	0.15
25	0.048	0.010	97(25)	99(25)	4.82
				6/8 IR	
				1/8 FR	
26	0.018	0.012	nt	22(6.2)	nd
40	0.098	0.412	nt	nt	0.06
41	0.317	0.804	nt	nt	nd
42	0.137	0.271	nt	nt	0.06
43	0.357	0.400	nt	nt	0.04
44	0.888	1.010	nt	nt	0.27
45	0.300	1.048	nt	nt	nd
46	0.414	0.958	nt	nt	0.04
47	0.378	0.763	nt	nt	0.15
48	0.773	1.462	nt	nt	nd
49	0.026	0.007	nt	nt	nd
50	0.126	0.032	nt	nt	nd
51	0.205	0.747	nt	nt	nd
52	0.082	0.044	nt	nt	nd

表 IX. 数据

实施例	L1210	克隆	A	DLD-2	MX-1	溶解度
53	0.453	0.755		nt	nt	nd
54	0.198	0.615		nt	nt	nd
55	0.356	5.434		nt	nt	nd
56	0.365	0.222		nt	nt	nd
80	0.389	0.635		nt	nt	0.04
81	0.201	22.22		nt	nt	0.42
82	0.082	0.068		nt	nt	7.6
83	<0.01	0.004		nt	nt	4.5
90	0.013	0.017		nt	nt	nd
100	0.014	0.070		nt	nt	nd
101	0.105	0.050		nt	24 (20)	0.16
110	0.183	0.006		nt	nt	nd
111	0.003	0.002		99 (18) 2/7 IR	99 (20) 7/9 IR	0.24
112	0.020	0.007		48 (12.5)	1/9 FR 98 (25)	7.5
113	0.008	0.0003		nt	3/8 IR nt	nd
114	<0.01	0.001		99 (12.5) 4/8 IR	98 (12) 5/8 IR	0.68
115	0.003	0.001		90 (10)	95 (6) 1/8 IR	0.15
116	0.012	0.003		nt	nt	nd
117	0.036	0.002		nt	8/8 IR (6)	8.70
118	0.029	0.0008		99 (6) 7/9 IR	8/8 IR (3)	65.1
119	0.044	0.003		nt	nt	nd
120	0.261	0.013		nt	nt	nd
121	0.397	0.032		nt	nt	nd
122	0.211	0.023		nt	nt	nd
123	0.013	nt		nt	nt	5.77
124	0.011	nt		nt	nt	0.29
140	0.425	0.101		0 (50)	nt	g