

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/14

A61K 31/44 A61K 31/505

C07D401/06 C07D471/04

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98813563.9

[43] 公开日 2001 年 2 月 21 日

[11] 公开号 CN 1284957A

[22] 申请日 1998.12.11 [21] 申请号 98813563.9

[30] 优先权

[32] 1997.12.11 [33] US [31] 60/069,276

[86] 国际申请 PCT/US98/26473 1998.12.11

[87] 国际公布 WO99/29693 英 1999.6.17

[85] 进入国家阶段日期 2000.8.11

[71] 申请人 美国 3M 公司

地址 美国明尼苏达州

[72] 发明人 K·J·林斯特罗姆 J·F·格斯特

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

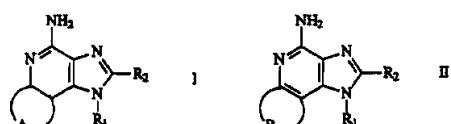
代理人 陈文青

权利要求书 19 页 说明书 123 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 咪唑并 1,5 - 二氮杂萘和它们在引起细胞因子生物合成中的应用

[57] 摘要

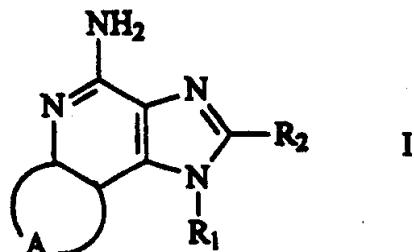
咪唑并 1,5 - 二氮杂萘 (I) 和四氢咪唑并 1,5 - 二氮杂萘 (II) 化合物 能引起诸如干扰素和肿瘤坏死因子的细胞因子的生物合成。这些化合物显示了 抗病毒和抗肿瘤性质。本发明也揭示了化合物的制备方法和用于制备化合物的 中间体。R₁和 R₂及 A 在申请文件中作了定义。



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

权 利 要 求 书

1. 一种式 I 化合物或其药学上可接受的盐：



5 其中

A 是 =N-CR=CR-CR=； =CR-N=CR-CR=； =CR-CR=N-CR=； 或 =CR-CR=CR-N=；

R₁ 选自：

-氢；

10 -未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基：

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-O-C₁₋₂₀ 烷基；

15 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基；

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基；

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基；

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基；

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基；

20 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基；

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基；

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基；

-N(R₃)₂；

-N₃；

25 氧基；

-卤素；

00·08·11

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 和

-C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-Q-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-; X

5 是键、-O-或-NR₃, R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

10 -O-C₁₋₂₀ 烷基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氨基羰基;

15 -S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃)₂;

20 -NR₃-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

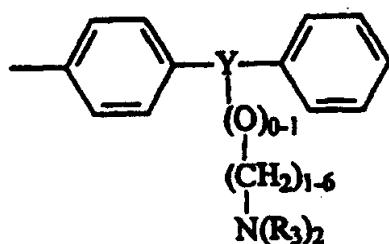
氧基;

-卤素;

-NO₂;

25 -OH; 和

-SH; 或 R₄ 是



00·08·11

其中 Y 是 -N- 或 -CR-;

R₂ 选自:

- 氢;

- C₁₋₁₀ 烷基;

5 - C₂₋₁₀ 烯基;

- 芳基

- C₁₋₁₀ 烷基 -O-C₁₋₁₀ 烷基;

- C₁₋₁₀ 烷基 -O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

- 被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 烯基:

10 - OH;

- 卤素;

- N(R₃)₂;

- CO-N(R₃)₂;

- CO-C₁₋₁₀ 烷基;

15 - N₃;

- 芳基;

- 杂芳基;

- 杂环基;

- CO-芳基; 和

20 - CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 羟基烷基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 R₁ 选自正丁基、2-羟基-2-甲丙

25 基和 2-甲丙基。

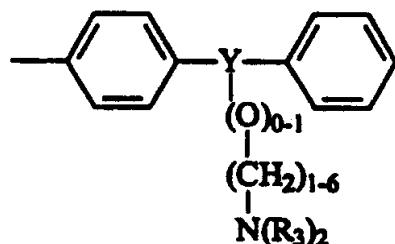
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₂ 选自 C₁₋₆ 直链烷基和烷氧基烷基，其中烷氧基部分和烷基部分每个独立地含有 1-4 个碳原子。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 R₂ 选自甲基、正丁基、苄基、乙
氧基甲基和甲氧基乙基。

30 6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中每个 R 是氢。

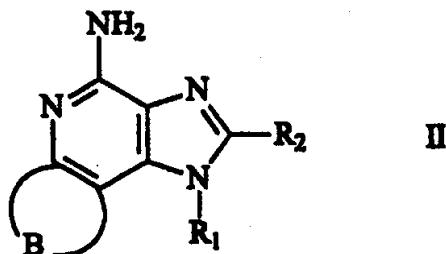
7. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R₁ 是 -C₁₋₂₀ 烷基 -NR₃-Q-X-R₄。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物，其中 R₄ 是



9. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 是 =CH-CH=CH-N=。

10. 一种式 II 化合物或其药学上可接受的盐：



5

其中

B 是 -NR-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂; -C(R)₂-NR-C(R)₂-C(R)₂; -C(R)₂-C(R)₂-NR-C(R)₂ 或 -C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-NR;

R₁ 选自：

10 - 氢；

- 未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基：

- 芳基；

- 杂芳基；

- 杂环基；

15 - O-C₁₋₂₀ 烷基；

- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基；

- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基；

- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基；

- C₁₋₂₀ 烷氧基羰基；

20 - S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基；

- S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基；

- S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基；

- S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基；

00·08·11

-N(R₃)₂;

-N₃;

氨基;

-卤素;

5 -NO₂;

-OH; 和

-SH; 和

-C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-CO-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-;

X 是键、-O-或-NR₃, R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

10 -芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-O-C₁₋₂₀ 烷基;

15 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

20 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃)₂;

-NR₃-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

25 -N₃;

氨基;

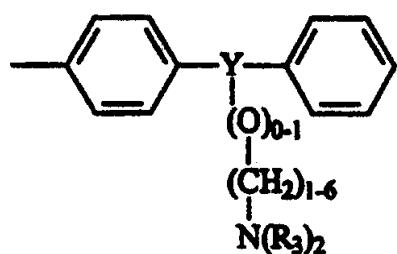
-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

30 -SH; 或 R₄ 是

00-00-11



其中 Y 是-N-或-CR-;

R₂ 选自:

-氢;

5 -C₁₋₁₀ 烷基;

-C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

10 -被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

15 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

20 -CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中 R₁ 选自 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 羟基烷

25 基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物，其中 R₁ 选自正丁基、2-羟基-2-甲丙基和 2-甲丙基。

13. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中 R₂ 选自甲基、正丁基、苄基、乙氧基甲基和甲氨基乙基。

14. 根据权利要求 10 所述的化合物，其中每个 R 是氢。

15. 一种药物组合物，包括药学有效量权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。

16. 一种药物组合物，包括药学有效量权利要求 10 所述的化合物和药学上可接受的载体。

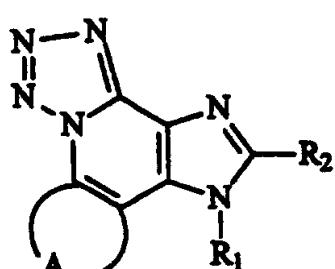
17. 一种引起动物里细胞因子生物合成的方法，包括对动物给予有效量的权利要求 1 所述的化合物。

18. 一种引起动物里细胞因子生物合成的方法，包括对动物给予有效量的权利要求 10 所述的化合物。

19. 一种治疗动物病毒感染的方法，包括对动物给予有效量的权利要求 1 所述的化合物。

20. 一种治疗动物病毒感染的方法，包括对动物给予有效量的权利要求 10 所述的化合物。

21. 一种下式化合物或其药学上可接受的盐：



其中

A 是 =N-CR=CR-CR=； =CR-N=CR-CR=； =CR-CR=N-CR=； 或 =CR-CR=CR-N=；

R₁ 选自：

-氢；

-未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基：

-芳基；

-杂芳基；

-杂环基；

-O-C₁₋₂₀ 烷基；

00·00·11

- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;
- 5 -S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- N(R₃)₂;
- 10 -N₃;
- 氧化基;
- 卤素;
- NO₂;
- OH; 和
- 15 -SH; 和
- C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-Q-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-; X 是键、-O-或-NR₃, R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

 - 芳基;
 - 20 -杂芳基;
 - 杂环基;
 - O-C₁₋₂₀ 烷基;
 - O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 - O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 - 25 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 - C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;
 - S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
 - S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
 - S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
 - 30 -S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
 - N(R₃)₂;

00·08·11

-NR₃-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

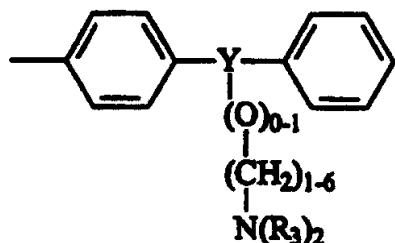
氨基;

-卤素;

5 -NO₂;

-OH; 和

-SH; 或 R₄ 是



其中 Y 是-N-或-CR-;

10 R₂ 选自:

-氢;

-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基

15 -C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

-被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 烯基:

-OH;

-卤素;

20 -N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

25 -杂芳基;

-杂环基;

-CO-芳基; 和

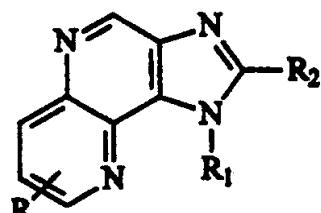
00·08·11

-CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

22. 一种下式化合物或其药学上可接受的盐:



5

其中

R₁ 选自:

-氢;

-未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

10

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

15

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

20

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃)₂;

-N₃;

氨基;

25

-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

00·08·11

-SH; 和

$-C_{1-20}$ 烷基- $NR_3-Q-X-R_4$ 或 $-C_{2-20}$ 烯基- $NR_3-Q-X-R_4$, 其中 Q 是 $-CO-$ 或 $-SO_2-$; X 是键、 $-O-$ 或 $-NR_3$, R_4 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基:

5 -芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

$-O-C_{1-20}$ 烷基;

$-O-(C_{1-20}$ 烷基)₀₋₁-芳基;

10 $-O-(C_{1-20}$ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

$-O-(C_{1-20}$ 烷基)₀₋₁-杂环基;

$-C_{1-20}$ 烷氧基羰基;

$-S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ 烷基;

$-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ 烷基)₀₋₁-芳基;

15 $-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

$-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}$ 烷基)₀₋₁-杂环基;

$-N(R_3)_2$;

$-NR_3-CO-O-C_{1-20}$ 烷基;

$-N_3$;

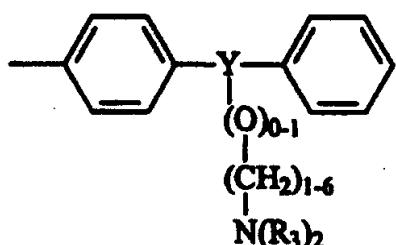
20 氧基;

-卤素;

$-NO_2$;

$-OH$; 和

$-SH$; 或 R_4 是



25

其中 Y 是 $-N-$ 或 $-CR-$;

R_2 选自:

-氢;

-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基

5 -C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

-被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 烯基:

-OH;

-卤素;

10 -N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

15 -杂芳基;

-杂环基;

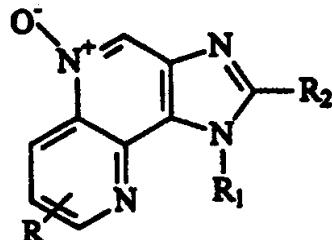
-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

20 每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

23. 一种下式化合物或其药学上可接受的盐:



其中

R₁ 选自:

25 -氢;

-未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

5 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;

-S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

10 -S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃)₂;

-N₃;

氨基;

15 -卤素;

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 和

20 -C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-Q-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-; X
是键、-O-或-NR₃, R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

25 -O-C₁₋₂₀ 烷基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;

30 -S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

00·08·11

$-S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ 烷基 $_0-1$ 杂芳基;

$-S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ 烷基 $_0-1$ 杂环基;

$-N(R_3)_2$;

$-NR_3-CO-O-C_{1-20}$ 烷基;

5 $-N_3$;

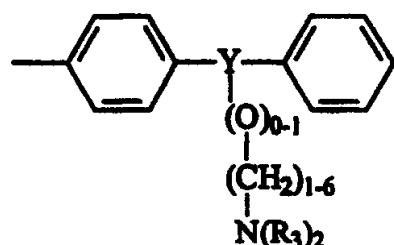
氨基;

—卤素;

$-NO_2$;

$-OH$; 和

10 $-SH$; 或 R_4 是



其中 Y 是 $-N-$ 或 $-CR-$;

R_2 选自:

—氢;

15 $-C_{1-10}$ 烷基;

$-C_{2-10}$ 烯基;

—芳基

$-C_{1-10}$ 烷基 $-O-C_{1-10}$ 烷基;

$-C_{1-10}$ 烷基 $-O-C_{2-10}$ 烯基; 和

20 被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C_{1-10} 烷基或 C_{2-10} 烯基:

$-OH$;

—卤素;

$-N(R_3)_2$;

$-CO-N(R_3)_2$;

25 $-CO-C_{1-10}$ 烷基;

$-N_3$;

—芳基;

00·00·11

-杂芳基;

-杂环基;

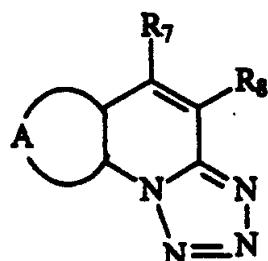
-CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

5 每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

24. 一种下式化合物或其药学上可接受的盐:



其中

10 A 是 =N-CR=CR-CR=; =CR-N=CR-CR=; =CR-CR=N-CR=; 或 =CR-CR=CR-N=;

R₇ 是 OH、卤素或 NHR₁,

R₁ 选自:

-氢;

15 -未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

-O-C₁₋₂₀ 烷基;

20 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;

-S(O)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

25 -S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(O)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

00·08·11

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃)₂;

-N₃;

氨基;

5 -卤素;

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 和

-C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-Q-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-; X
10 是键、-O-或-NR-₃, R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

15 -O-C₁₋₂₀ 烷基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;

20 -S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

-N(R₃)₂:

25 -NR₃-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

氨基;

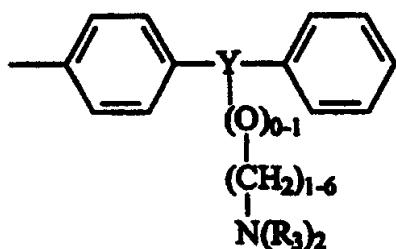
-卤素;

-NO₂;

30 -OH; 和

-SH; 或 R₄ 是

00·08·11

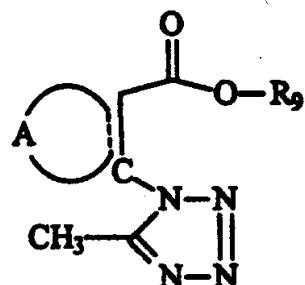


其中 Y 是 -N- 或 -CR-；

R₈ 是 H、NO₂ 或 NH₂；

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

5 25. 一种下式化合物：

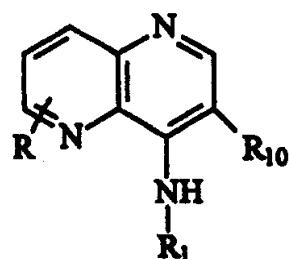


其中

A 是 =N-CR=CR-CR=； =CR-N=CR-CR=； =CR-CR=N-CR=； 或 =CR-CR=CR-N=；

10 R₉ 是 H 或 C₁₋₁₀ 烷基。

26. 一种下式化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R₁ 选自：

- 15 -未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基：
 -芳基；
 -杂芳基；
 -杂环基；

- 0-C₁₋₂₀ 烷基;
- 0-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- 0-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- 0-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- 5 -C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;
- S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- 10 -N(R₃)₂;
- N₃;
- 氨基;
- 卤素;
- NO₂;
- 15 -OH; 和
- SH; 和
- C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-Q-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-; X 是键、-0-或-NR₃, R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:
- 20 -芳基;
- 杂芳基;
- 杂环基;
- 0-C₁₋₂₀ 烷基;
- 0-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- 25 -0-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- 0-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;
- S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- 30 -S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;

00·08·11

$-N(R_3)_2$;

$-NR_3-CO-O-C_{1-20}$ 烷基;

$-N_3$;

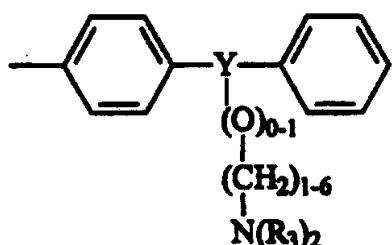
氨基;

5 $-卤素$;

$-NO_2$;

$-OH$; 和

$-SH$; 或 R_4 是



10 其中 Y 是 $-N-$ 或 $-CR-$;

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基;

R₁₀ 是 $-NO_2$ 或 NH₂。

说 明 书

咪唑并 1, 5-二氮杂萘和它们在引起
细胞因子生物合成中的应用

5

发明领域

本发明涉及咪唑并 1, 5-二氮杂萘和四氢咪唑并 1, 5-二氮杂萘化合物，这些化合物的制备方法和用于它们制备中的中间物。本发明另外涉及含咪唑并 1, 5-二氮杂萘和四氢咪唑并 1, 5-二氮杂萘化合物的药物组合物。本发明进一步涉及这些化合物作为免疫调节剂的应用和在动物中引起细胞因子生物合成的应用。

发明背景

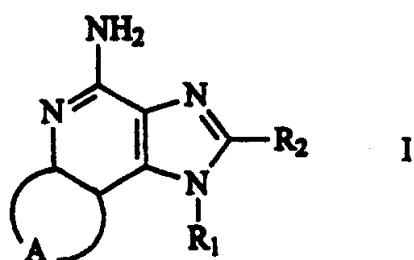
对 1H-咪唑并 [4, 5-c] 嘧啉环系统的第一个可靠报道： Backman 等，
15 J. Org. Chem. 15, 1278-1284 (1950) 揭示了合成的 1-(6-甲氧基-8-喹啉基)-2-甲基-1H-咪唑并 [4, 5-c] 嘧啉作为抗疟剂的可能应用。随后报道了各种取代的 1H-咪唑并 [4, 5-c] 嘧啉的合成。例如， Jain 等， J. Med. Chem. 11, pp87-92 (1968)，合成的化合物 1-[2-(4-哌啶基)乙基]-1H-咪唑并 [4, 5-c] 嘧啉可作为抗惊厥剂和心血管药物。 Baranov 等， Chem. Abs. 85, 94362 (1976) 也报道了一些 2-氨基咪唑并 [4, 5-c] 嘧啉， Berenyl 等， J. Heterocyclic Chem. 18, 1537-1540 (1981) 报道了某些 2-氨基咪唑并 [4, 5-c] 嘧啉。

后来人们发现特定的 1H-咪唑 [4, 5-c] 嘧啉-4-胺以及其 1-和 2-取代的衍生物可用作抗病毒剂、支气管扩张剂和免疫调节剂。这些在美国专利 4, 689, 338; 4, 698, 348; 4, 929, 624; 5, 037, 986; 5, 268, 376; 5, 346, 905 和 25 5, 389, 640 中加以阐述，在此并入本文供参考。虽然人们一直对咪唑并 嘧啉环系统感兴趣，如参见 WO 98/30562，但人们也一直需要能通过引起细胞因子的生物合成或其它机制来调节免疫反应的化合物。

发明概述

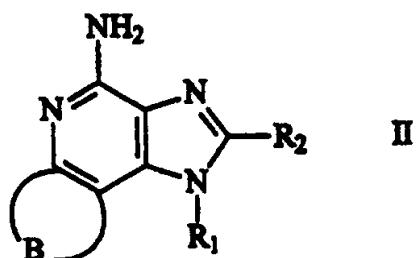
30 我们业已发现了一类用于动物中引起细胞因子生物合成的新的化合物。因此，本发明提供了式 I 的咪唑并 1, 5-二氮杂萘化合物：

00·00·11



其中 A、R₁ 和 R₂ 的定义与后面的相同。

本发明也提供了式 II 的四氢咪唑并 1,5-二氮杂萘化合物：



5 其中 B、R₁ 和 R₂ 的定义与后面的相同。

式 I 和式 II 化合物由于能引起细胞因子的生物合成而用作免疫反应修饰剂，另外对动物给药时调节免疫反应。该能力使这些化合物可用于治疗各种疾病，如对这类免疫反应中的改变有反应的病毒疾病和肿瘤。

本发明进一步提供含式 I 和式 II 化合物的药物组合物，和通过对动物给予式 I 或式 II 化合物，在动物中引起细胞因子生物合成的方法和/或治疗动物病毒感染的方法。

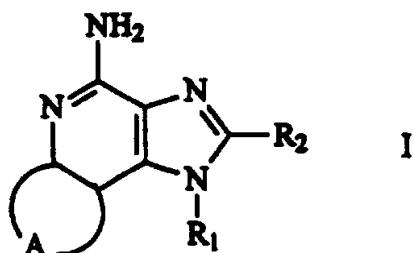
另外，本发明提供了合成式 I 和式 II 化合物的方法，和用于合成这些化合物的中间体。

本发明进一步提供了在动物中引起干扰素生物合成的方法，包括对所述的动物给予能引起所述干扰素生物合成有效量的式 I 或式 II 化合物的步骤，本发明也提供了一种治疗动物病毒感染的方法，包括对所述的动物给予抑制病毒感染有效量的式 I 或式 II 化合物的步骤。

发明详述

20 如上所述，本发明提供了式 I 化合物或它的药学上可接受的盐：

(00·00·1)



其中

A 是 =N-CR=CR-CR=； =CR-N=CR-CR=； =CR-CR=N-CR=； 或 =CR-CR=CR-N=；

5 R_1 选自：

-氢；

-未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基：

-芳基；

-杂芳基；

10 -杂环基；

- $O-C_{1-20}$ 烷基；

- $O-(C_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}-\text{芳基}$ ；

- $O-(C_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂芳基}$ ；

- $O-(C_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂环基}$ ；

15 - C_{1-20} 烷氧基羰基；

- $S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ 烷基；

- $S(O)_{0-2}-(C_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}-\text{芳基}$ ；

- $S(O)_{0-2}-(C_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂芳基}$ ；

- $S(O)_{0-2}-(C_{1-20} \text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂环基}$ ；

20 - $N(R_3)_2$ ；

- N_3 ；

氨基；

-卤素；

- NO_2 ；

25 -OH； 和

-SH； 和

- C_{1-20} 烷基- $NR_3-Q-X-R_4$ 或 - C_{2-20} 烯基- $NR_3-Q-X-R_4$ ， 其中 Q 是 -CO- 或 - SO_2- ； X

是键、 $-O-$ 或 $-NR_3$, R_4 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团中的一个或多个取代的 C_{1-20} 烷基或 C_{2-20} 烯基:

-芳基;

-杂芳基;

5 -杂环基;

$-O-C_{1-20}$ 烷基;

$-O-(C_{1-20}\text{ 烷基})_{0-1}-\text{芳基};$

$-O-(C_{1-20}\text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂芳基};$

$-O-(C_{1-20}\text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂环基};$

10 $-C_{1-20}$ 烷氧基羰基;

$-S(O)_{0-2}-C_{1-20}$ 烷基;

$-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}\text{ 烷基})_{0-1}-\text{芳基};$

$-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}\text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂芳基};$

$-S(O)_{0-2}-(C_{1-20}\text{ 烷基})_{0-1}-\text{杂环基};$

15 $-N(R_3)_2;$

$-NR_3-CO-O-C_{1-20}$ 烷基;

$-N_3;$

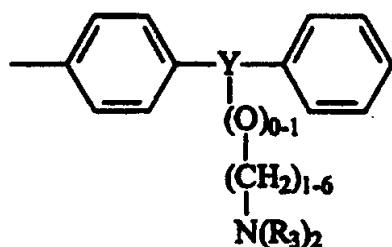
氨基;

-卤素;

20 $-NO_2;$

$-OH$; 和

$-SH$; 或 R_4 是



其中 Y 是 $-N-$ 或 $-CR-$;

25 R_2 选自:

-氢;

$-C_{1-10}$ 烷基;

-C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-O-C₂₋₁₀ 烯基; 和

5 -被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 烯基:

-OH;

-卤素;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

10 -CO-C₁₋₁₀ 烷基;

-N₃;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基;

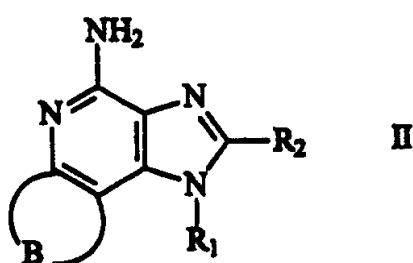
15 -CO-芳基; 和

-CO-杂芳基;

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基;

每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

本发明也提供了式 II 化合物和其药学上可接受的盐:



20

其中 B 是-NR-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂; -C(R)₂-NR-C(R)₂-C(R)₂-; -C(R)₂-C(R)₂-NR-C(R)₂-或-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-NR-;

R₁ 选自:

-氢;

25 -未取代的或被一个或多个选自下列基团取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基;

-芳基;

-杂芳基;

- 杂环基;
- O-C₁₋₂₀ 烷基;
- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- 5 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;
- S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- 10 -S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- N(R₃)₂;
- N₃;
- 氨基;
- 卤素;
- 15 -NO₂;
- OH; 和
- SH; 和
- C₁₋₂₀ 烷基-NR₃-Q-X-R₄ 或-C₂₋₂₀ 烯基-NR₃-Q-X-R₄, 其中 Q 是-CO-或-SO₂-; X 是键、-O-或-NR₃-R₄ 是芳基; 杂芳基; 杂环基; 或未取代的或被选自下列基团
- 20 中的一个或多个取代的 C₁₋₂₀ 烷基或 C₂₋₂₀ 烯基:

 - 芳基;
 - 杂芳基;
 - 杂环基;
 - O-C₁₋₂₀ 烷基;

- 25 -O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;
- O-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂环基;
- C₁₋₂₀ 烷氧基羰基;
- S(0)₀₋₂-C₁₋₂₀ 烷基;
- 30 -S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-芳基;
- S(0)₀₋₂-(C₁₋₂₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基;

-S(0)0-2-(C₁₋₂₀ 烷基)0-1-杂环基;

-N(R₃)₂;

-NR₃-CO-O-C₁₋₂₀ 烷基;

-N₃;

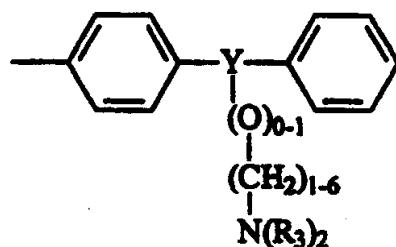
5 氧基;

-卤素;

-NO₂;

-OH; 和

-SH; 或 R₄ 是



10

其中 Y 是-N-或-CR-;

R₂ 选自:

-氢;

-C₁₋₁₀ 烷基;

15 -C₂₋₁₀ 烯基;

-芳基

-C₁₋₁₀ 烷基-0-C₁₋₁₀ 烷基;

-C₁₋₁₀ 烷基-0-C₂₋₁₀ 烯基; 和

-被一个或多个选自下列基团的取代基所取代的 C₁₋₁₀ 烷基或 C₂₋₁₀ 烯基:

20 -OH;

-卤素;

-N(R₃)₂;

-CO-N(R₃)₂;

-CO-C₁₋₁₀ 烷基;

25 -N₃;

-芳基;

-杂芳基;

-杂环基；

-CO-芳基； 和

-CO-杂芳基；

每个 R₃ 独立地选自氢和 C₁₋₁₀ 烷基；

5 每个 R 独立地选自氢、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、卤素和三氟甲基。

本文使用的术语“烷基”、“烯基”和前缀“-烷”包括直链和支链基团和环状基团，即环烷基和环烯基。这些环状基团可以是单环或多环，优选的有 3-10 个环中碳原子。环状基团的例子包括环丙基、环戊基、环己基和金刚烷基。

10 本文使用的术语“芳基”包括碳环芳族环或环系统。芳基的例子包括苯基、萘基、联苯基、芴基和茚基。术语“杂芳基”包括含有至少一个环中杂原子(如 O、S、N)的芳基环或环系统。合适的杂芳基包括呋喃基、噻吩基、吡啶基、喹啉基、四唑基、咪唑并等。

“杂环基”包括含有至少一个环中杂原子(如 O、S、N)的非芳族环或环系统。杂环基的例子包括吡咯烷基、四氢呋喃基、吗啉基、噻唑烷基、咪唑烷基。

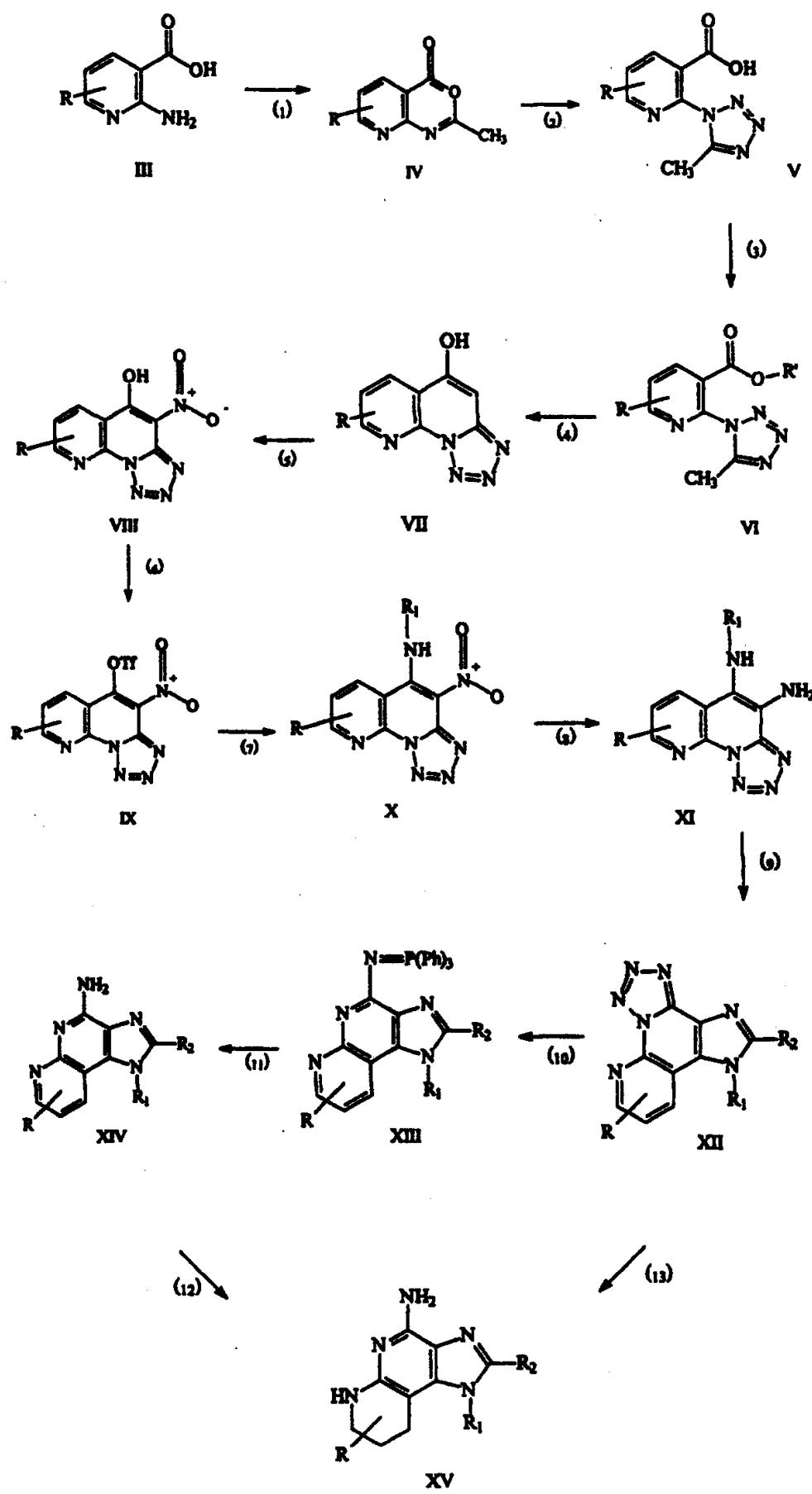
15 芳基、杂芳基和杂环基可为未取代或被一个或多个选自 C₁₋₂₀ 烷基、羟基、卤素、N(R₃)₂、NO₂、C₁₋₂₀ 烷氧基、C₁₋₂₀ 烷硫基、三卤代甲基、C₁₋₂₀ 酰基、芳基
20 羰基、杂芳基羰基、(C₁₋₁₀ 烷基)₀₋₁-芳基、(C₁₋₁₀ 烷基)₀₋₁-杂芳基、腈、C₁₋₂₀ 烷
基、C₁₋₂₀ 烷氧基、氨基、芳基烷基其中烷基有 1-10 个碳原子和杂芳基烷基，其中烷
基有 1-10 个碳原子。

本发明包括本文所述化合物的药学上可接受的形式，包括诸如非对映异构体和互变异构体的异构体、盐、溶剂合物、多形体之类。

化合物的制备

25 根据反应流程 I 可制备式 I 和式 II 中 A 是=N-CR=CR-CR= 或 B 是-NR-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-，R、R₁ 和 R₂ 的定义同上的化合物：

反应流程 I





许多式 III 的 2-氨基烟酸是已知的(参见, 如美国专利 3, 917, 624)。R 是氢的化合物是市售可得的。在反应流程 I 的步骤(1)中, 式 III 的 2-氨基烟酸与乙酸酐加热反应得到式 IV 的 2-甲基-4H-吡啶并[2, 3-d][1, 3]噁嗪-4-酮。式 IV 中 R 是氢的化合物是已知的, 其制备如美国专利 3, 314, 941(Littell)所述, 在此并入供参考。

在反应流程 I 的步骤(2)中, 式 IV 化合物与叠氮化钠在合适的溶剂, 如乙酸里反应, 得到式 V 的四唑基烟酸。反应方便地在室温条件下进行。

在反应流程 I 的步骤(3)中, 使式 V 的酸酯化, 得到式 VI 化合物。酯化可用常规的方法进行。例如酸可在丙酮里用碳酸钾和乙基碘酯化。

在反应流程 I 的步骤(4)中, 使式 VI 化合物环化得到式 VII 的四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇。使式 VI 化合物与烷醇化物在合适的溶剂里, 如乙醇钾在 N, N-二甲基甲酰胺里, 在室温条件下反应。

在反应流程 I 的步骤(5)中, 用合适的硝化剂, 如硝酸, 使式 VII 化合物硝化, 得到式 VIII 的 4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇。

在反应流程步骤(6)中, 式 VIII 化合物被转化为式 IX 的三氟化物(triflate)。优选的是使式 VIII 化合物与诸如三乙胺等的叔胺的碱, 在合适的溶剂里, 如二氯甲烷里反应, 然后加入三氟甲磺酸酐来进行该反应。以控制的方式, 如在降低的温度下, 如约 0°C 下滴加进行加料。产物可通过常规方法分离, 或不经分离用于下述步骤(7)。

在反应流程 I 的步骤(7)中, 式 IX 化合物与式 R_1NH_2 的胺反应, 其中 R_1 的定义同上, 得到式 X 的 4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-胺。通过将胺加入步骤(6)得到的反应化合物进行反应。也可将胺加入式 IX 化合物和叔胺在诸如二氯甲烷的合适溶剂里的溶液进行反应。

在反应流程 I 的步骤(8)中, 还原式 X 化合物, 得到式 XI 的四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺。优选的是, 用常规的杂相氢化催化剂, 如铂/碳或钯/碳进行还原。反应可常规地在 Parr 设备上在诸如乙醇的合适溶剂里进行。

在反应流程 I 的步骤(9)中, 使式 XI 化合物与羧酸或其等价物反应, 得到式 XII 的 1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘。羧酸的合适等价物包括酰卤、原酸酯和链烷酸 1, 1-二烷氧基烷基酯。这样选择羧酸或其等价物, 结果它能在式 XII 化合物上提供所需的 R_2 取代基。例如, 乙酸二

乙氧基甲酯会提供 R_2 是氢的化合物，戊酰氯能提供 R_2 是丁基的化合物。反应可在没有溶剂存在下，在诸如乙酸的羧酸中，或在羧酸存在下的惰性溶剂里进行。充分加热以除去形成的作为反应副产物的任何醇或水。

在反应流程 I 的步骤(10)中，使式 XII 化合物与三苯基膦反应，得到式 XIII
5 的 N-三苯基膦酰基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺。通过使式 XII
化合物与三苯基膦在诸如 1, 2-二氯苯的溶剂里混合并加热进行反应。

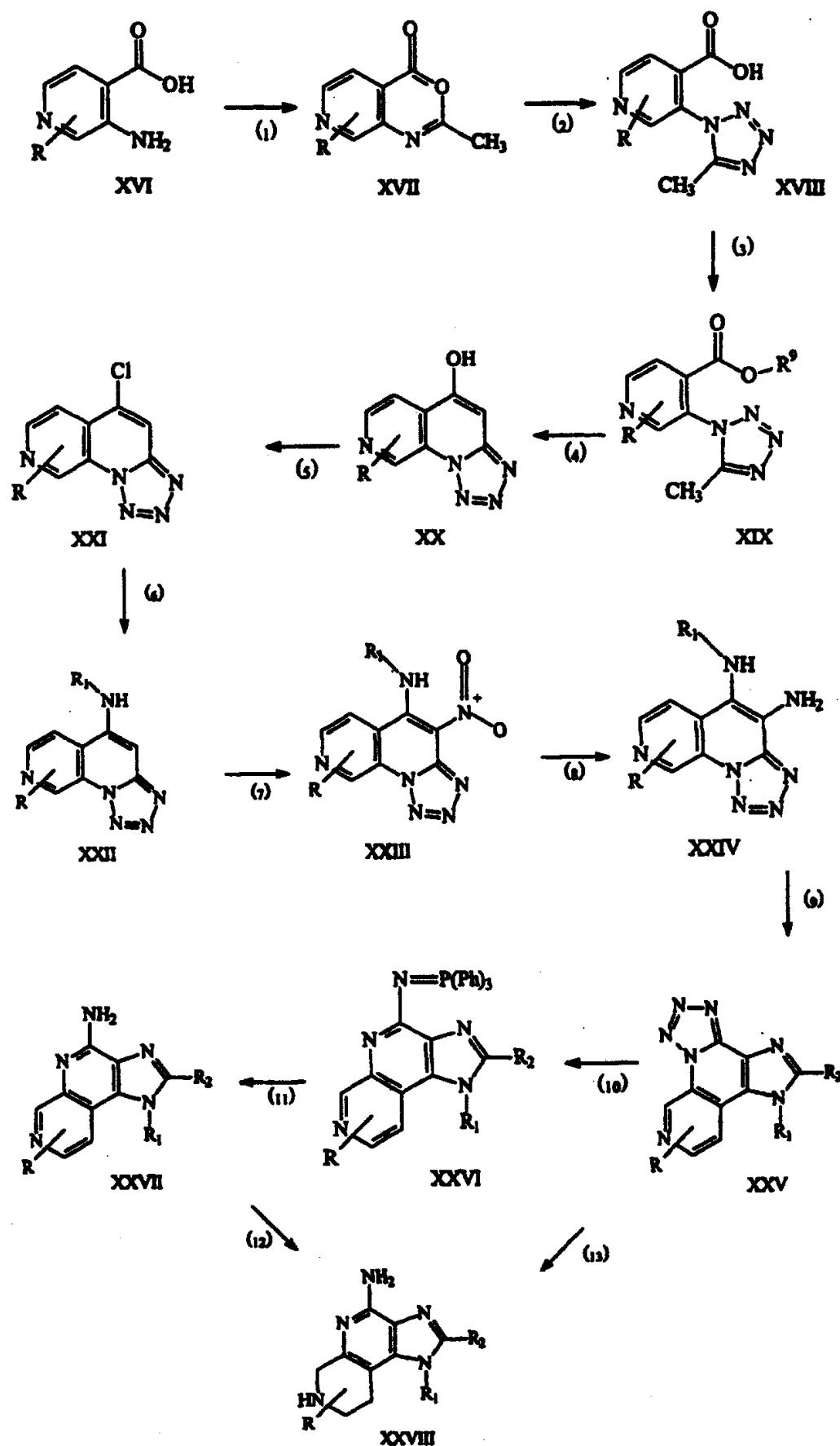
在反应流程 I 的步骤(11)中，使式 XIII 化合物水解，得到式 XIV 的 1H-
咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺，它是式 I 化合物的亚属。用常规的
方法，如在酸的存在下在低级链烷醇里加热进行水解。用常规的方法可分离
10 得到产物或其药学上可接受的盐。

在反应流程 I 的步骤(12)中，使式 XIV 化合物还原，得到式 XV 的 6, 7,
8, 9-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺，它是式 II 化合物的
亚属。这样进行还原反应：将式 XIV 化合物悬浮或溶于三氟乙酸，加入催化量
15 的氧化铂(IV)，然后使混合物经受氢压力。该反应可在 Parr 设备里方便地进
行。可用常规的方法分离产物或其药学上可接受的盐。

或者，如反应流程 I 的步骤(13)所示，通过还原式 XII 化合物可制备式 XV
的 6, 7, 8, 9-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺。这样进行还原：
使式 XII 化合物悬浮或溶于三氟乙酸，加入催化量的(IV)氧化铂，然后使混合
物经受氢压力。反应可常规地在 Parr 设备里进行。如上所述，产物或其药学
20 上可接受的盐可用常规方法分离得到。

根据反应流程 II 可制得式 I 和式 II 的化合物，其中 A 是 $=CR-N=CR-CR$
= 或 B 是 $-C(R)_2-NR-C(R)_2-C(R)_2-$ ； R 、 R_1 和 R_2 的定义同上。

反应流程 II



在反应流程 II 的步骤(1)中，使式 XVI 的 3-氨基异烟酸与乙酸酐加热反应，得到式 XVII 的 2-甲基-4H-吡啶并[3, 4-d][1, 3]𫫇嗪-4-酮。上述引用的 Littell 的专利已揭示了式 XVII 中 R 是氢的化合物及其制备方法。

在反应流程 II 的步骤(2)中，使式 XVII 化合物与叠氮化钠在诸如乙酸中的合适溶剂里反应，得到式 XVIII 的四唑基异烟酸。该反应可方便地在室温下进行。

在反应流程 II 的步骤(3)中，酯化式 XVIII 的酸，得到式 XIX 的化合物。酯化可用常规的方法进行。例如，用碳酸钾和乙基碘在丙酮里使酸酯化，或使酸与二甲基甲酰胺二乙缩醛在合适的溶剂里，如在二氯甲烷里反应，使酸 10 酯化。

在反应流程 II 的步骤(4)中，环化式 XIX 化合物，得到式 XX 的四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-醇。可使式 XIX 化合物与烷醇化物在合适的溶剂里，如乙醇钾在 N, N-二甲基甲酰胺里，在室温条件下进行反应。

在反应流程 II 的步骤(5)中，用合适的氯化剂，如硫酰氯、草酰氯、五氯化磷或优选的是氯氧化磷使式 XX 化合物氯化，得到式 XXI 的 5-氯四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘。反应可在惰性溶剂里，或在纯净的氯化剂里进行。优选的反应条件是在纯净的氯氧化磷里、加热到约 90°C 进行反应。

在反应流程 II 的步骤(6)中，使式 XXI 化合物与式 R_1NH_2 的胺反应（其中 R_1 的定义同上），得到式 XXII 的四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺。该反应可与过量的胺进行。在反应流程 II 的步骤(7)中，式 XXII 化合物用合适的诸如硝酸的硝化剂硝化，得到式 XXIII 的 4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 7]二氮杂萘-5-胺。优选的反应是在乙酸里、温和地加热并加入过量硝酸进行。

在反应流程 II 的步骤(8)中，还原式 XXIII 化合物，得到式 XXIV 的四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺。优选的还原反应是用过量氢硫化钠，25 在诸如乙酸的合适溶剂里进行。

在反应流程 II 的步骤(9)中，使式 XXIV 化合物与羧酸或其等价物反应，得到式 XXV 的 1H-四唑并[1, 5-a]-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘。羧酸合适的等价物包括酰卤、原酸酯和链烷酸 1, 1-二烷氧基烷基酯。这样选择羧酸或其等价物，结果它能在式 XXV 化合物上提供所需的 R_2 取代基。例如，乙酸二乙氧基甲酯会提供 R_2 是氢的化合物，戊酰氯能提供 R_2 是丁基的化合物。反应可在没有溶剂存在下，在诸如乙酸的羧酸中，或在羧酸存在下的惰性溶剂 30

里进行。充分加热以除去形成的作为反应副产物的任何醇或水。

在反应流程 II 的步骤(10)中，使式 XXV 化合物与三苯基膦反应，得到式 XXVI 的 N-三苯基膦酰基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺。通过使式 XXV 化合物与三苯基膦在诸如 1, 2-二氯苯的溶剂里混合并加热进行反应。

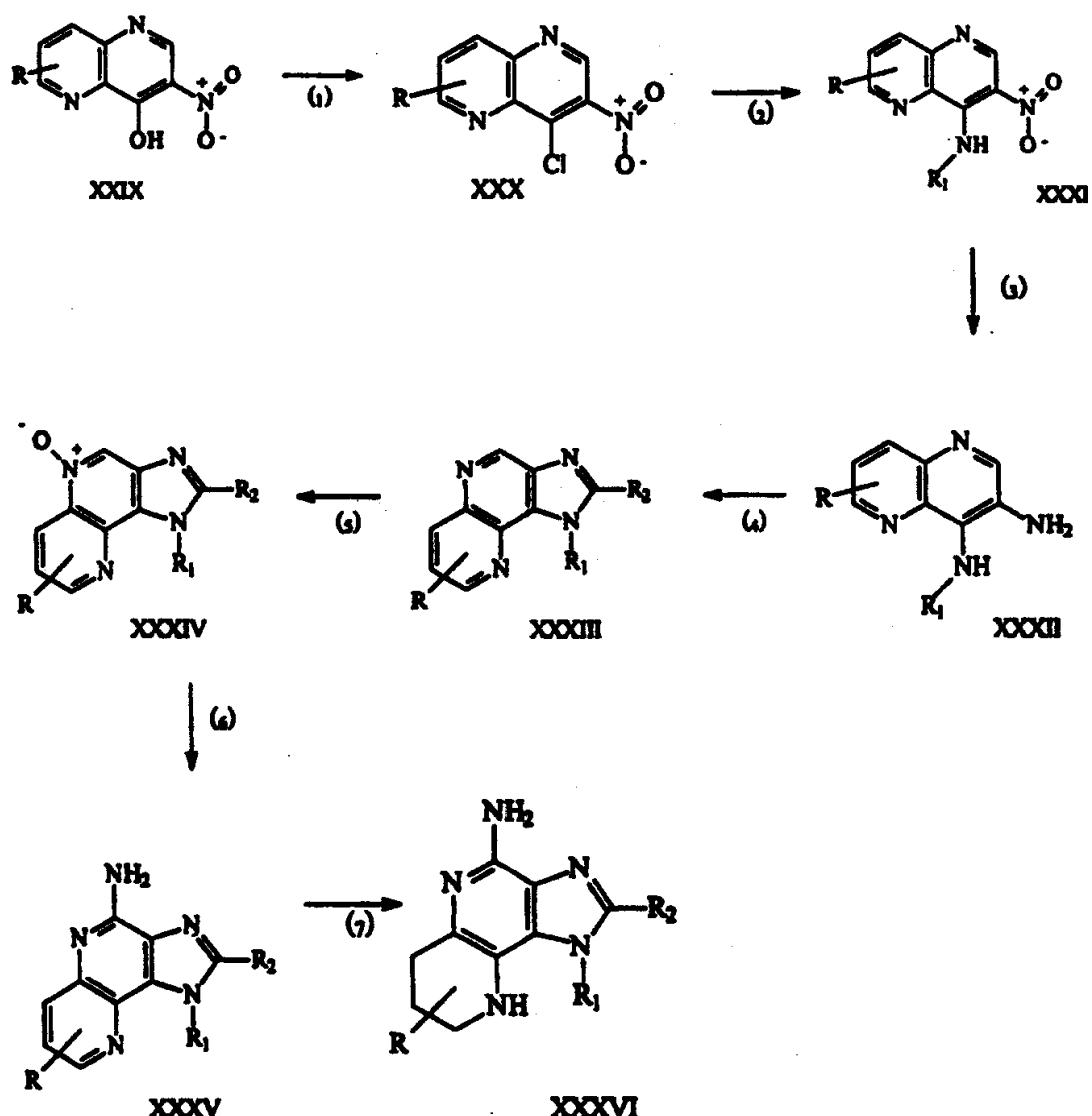
5 在反应流程 II 的步骤(11)中，使式 XXVI 化合物水解，得到式 XXVII 的 1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺，它是式 I 化合物的亚属。用常规的方法，如在酸的存在下在低级链烷醇里加热进行水解。用常规的方法可分离得到产物或其药学上可接受的盐。

10 在反应流程 II 的步骤(12)中，使式 XXVII 化合物还原，得到式 XXVIII 的 6, 7, 8, 9-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺，它是式 II 化合物的亚属。这样进行还原反应：将式 XXVII 化合物悬浮或溶于三氟乙酸，加热催化量的氧化铂(IV)，然后使混合物经受氢压。该反应可在 Parr 设备里方便地进行。可用常规的方法分离产物或其药学上可接受的盐。

15 或者，如反应流程 II 的步骤(13)所示，通过还原式 XXV 化合物可制备式 XXVIII 的 6, 7, 8, 9-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺。这样进行还原：使式 XXV 化合物悬浮或溶于三氟乙酸，加入催化量的(IV)氧化铂，然后使混合物经受氢压。反应可常规地在 Parr 设备里进行。如上所述，产物或其药学上可接受的盐可用常规方法分离得到。

根据反应流程 III 可制得式 I 和式 II 的化合物，其中 A 是=CR-CR=CR-N
20 =或 B 是-C(R)₂-C(R)₂-C(R)₂-NR-；R、R₁和R₂的定义同上。

反应流程 III



在反应流程 III 的步骤(1)中，用合适的氯化剂，如氯氧化磷使式 XXIX 的 3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘氯化，得到式 XXX 的 4-氯-3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘。在诸如 N,N-二甲基甲酰胺的合适溶剂里，温和地加热(约 55℃)下，使式 XXIX 化合物与氯氧化磷反应。化合物可用常规的方法分离，或它不经纯化而用于下列步骤(2)。式 XXIX 中 R 是氢的化合物是已知的，其制备方法已由 Hart, Jounrnal of the Chemical Society pp. 212-214(1956)一文揭示。

在反应流程 III 的步骤(2)中，使式 XXX 的 4-氯-3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘与 R₁NH₂ 的胺反应，其中 R₁ 的定义同上，得到式 XXXI 的 3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺。这样进行反应，加入水，然后将过量的胺加到步骤(1)所得的反应混合物中，然后在蒸汽浴上加热。也可这样进行反应：将过量的胺加入式 XXX 化合物在诸如二氯甲烷的合适溶剂里的溶液，并任选地加热。R₁ 是氢的式 XXXI

化合物是已知的，其制备方法由 Wozniak 等在 J. R. Neth. Chem. Soc. 102(12), pp511-13(1983) 所揭示。

在反应流程 III 的步骤(3)中，使式 XXXI 的 3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺还原而得到[1, 5]二氮杂萘-3, 4-二胺的式 XXXII。优选的是，用常规的杂相
5 氢化催化剂，如铂/碳或钯/碳进行还原。反应可常规地在 Parr 设备上在诸如乙醇的合适溶剂里进行。

在反应流程 III 的步骤(4)中，使式 XXXII 化合物与羧酸或其等价物反应，得到式 XXXIII 的 1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘。羧酸的合适等价物包括酰卤、原酸酯和链烷酸 1, 1-二烷氧基烷基酯。这样选择羧酸或其等价物，
10 结果它能在式 XXXIII 化合物上提供所需的 R₂ 取代基。例如，乙酸二乙氧基甲酯会提供 R₂ 是氢的化合物，戊酸三甲酯能提供 R₂ 是丁基的化合物。反应可在没有溶剂存在下，在诸如乙酸的羧酸中，或在羧酸存在下的惰性溶剂里进行。
充分加热以除去形成的作为反应副产物的任何醇或水。

或者，这样进行步骤(4)：(i)使式 XXXII 化合物与酰化剂反应；然后(ii)
15 使产物环化。部分(i)涉及使式 XXXII 化合物与式 R₂C(O)X 的酰化卤反应，其中 R₂ 的定义同上，X 是氯或溴。在降低的温度(如 0°C)下，通过以控制的方式
(如滴加)向式 XXXII 化合物在诸如二氯甲烷的合适溶剂里的溶液里加入酰卤进
行反应。所得的酰胺中间体可通过除去溶剂来分离。部分(ii)涉及在升高的温
度(如 150°C)和压力下使部分(i)得到的产物与甲醇中的氨反应而使产物环
20 化。

在反应流程 III 的步骤(5)中，用能形成 N-氧化物的常规氧化剂氧化式 XXXIII 化合物，得到式 XXXIV 的 1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-
氧化物。优选的反应条件涉及使式 XXXIII 化合物在氯仿里的溶液与 3-氯过氧
基苯甲酸在室温下反应。

25 在反应流程 III 的步骤(6)中，使式 XXXIV 化合物胺化，得到式 XXXV 的 1H-
咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺，它是式 I 化合物的亚属。步骤(6)涉
及(i)使式 XXXIV 化合物与酰化剂反应；然后(ii)使产物与胺化剂反应。步骤(6)
的部分(i)涉及使 N-氧化物与酰化剂反应。合适的酰化剂包括烷基或芳基磺酰
氯(如，苯磺酰氯、甲磺酰氯、对-甲苯磺酰氯)。优选的是芳基磺酰氯。最好
30 是对-甲苯磺酰氯。步骤(6)的部分(ii)涉及使部分(i)的产物与过量胺化剂反
应。合适的胺化剂包括氨(如氢氧化铵形式)和铵盐(如碳酸铵、碳酸氢铵、磷

酸铵)。优选的是氢氧化铵。通过使式 XXXIV 的 N-氧化物溶于诸如二氯甲烷的惰性溶剂，向溶液里加入胺化剂，然后加入酰化剂来进行反应。优选的条件涉及在加入酰化剂时冷却到约 0°C 到 5°C。用常规的方法可分离得到产物或其药学上可接受的盐。

5 或者，可这样进行步骤(6)：(i)使式 XXXIV 化合物与异氰酸酯反应；然后(ii)水解该产物。部分(i)涉及使 N-氧化物与异氰酸酯反应，其中异氰酸基团与羰基连接。优选的异氰酸酯包括异氰酸三氯乙酰酯和诸如异氰酸苯甲酰酯的异氰酸芳酰基酯。在基本上没有水的条件下通过将异氰酸酯加到 N-氧化物在诸如二氯甲烷的惰性溶剂里的溶液进行异氰酸酯与 N-氧化物的反应。所得的产物可通过除去溶剂分离。部分(ii)涉及使来自部分(i)的产物水解。通过常规的方法，如在水或低级烷醇的存在下，任选地在诸如碱金属氢氧化物或低级烷醇化物的催化剂存在下加热进行该反应。

10 在反应流程 III 的步骤(7)中，使式 XXXV 化合物还原，得到式 XXXVI 的 6, 7, 8, 9-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺，它是式 II 的亚属。这样进行反应：使式 XXXV 化合物悬浮于或溶于三氟乙酸，加入催化量的氧化铂(IV)，然后使该混合物经受氢压。在 Parr 设备里常规地进行反应。用常规的方法分离产物或其药学上可接受的盐。

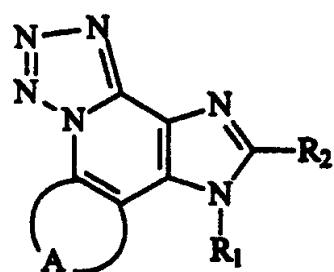
15 与 R₁ 和 R₂ 叙述相关的某些官能团可能与反应流程 I、II 和 III 的一些反应试剂不相容。含这类官能团的化合物可由熟悉本技术领域人员用公知的官能团保护和操纵的方法来制备。例如，当必需用二碳酸二叔丁基酯衍生时，可保护胺基团。

20 含有特定官能团的一些式 I 或式 II 化合物可容易地从其它式 I 或式 II 化合物制备。例如，其中 R₁ 取代基含有酰胺基团的化合物可通过使酰氯与式 I 或式 II 化合物反应制得，其中 R₁ 取代基含有伯胺。同样，R₁ 取代基含有脲基团的化合物可通过使异氰酸酯与式 I 或式 II 中 R₁ 取代基含有伯胺的化合物反应来制备。进一步的是，可这样制备含有氨基甲酸酯的 R₁ 取代基的化合物：使氯甲酸酯与式 I 或 II 化合物其中 R₁ 取代基含有伯胺反应。

25 用于制备式 I 和式 II 化合物的某些中间体化合物以前没有揭示过。因此，本发明也提供了用于制备式 I 和式 II 化合物的中间体。这些新颖的中间体的结构式如下所示。这些化合物具有下列结构式：

00·08·11

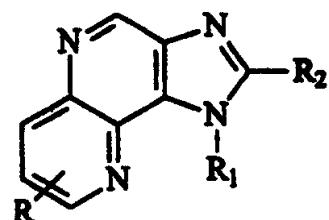
中间体化合物 1



其中 R₁、R₂ 和 A 的定义与上式 I 和 II 化合物中的相同。

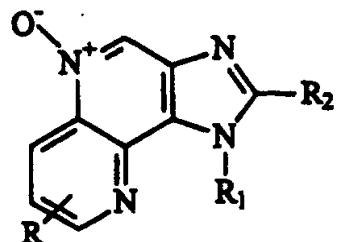
5

中间体化合物 2



其中 R、R₁ 和 R₂ 的定义与式 I、II 化合物的相同。

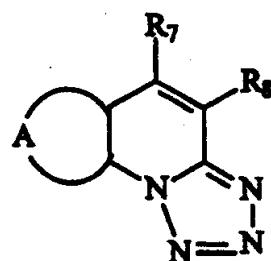
中间体化合物 3



10

其中 R、R₁ 和 R₂ 的定义与上式 I 和 II 化合物中的相同。

中间体化合物 4

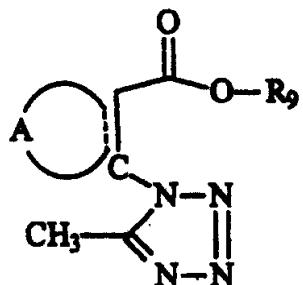


15 其中 R₇ 是 OH、卤素或 NHR₁，A 和 R₁ 的定义与上式 I 化合物中的相同，R₈ 是 H、

00·08·11

NO₂ 或 NH₂。

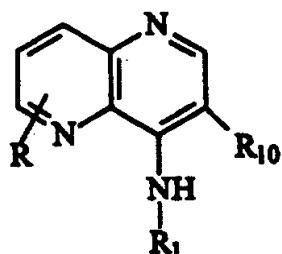
中间体化合物 5



其中 A 的定义与上式 I 化合物中的相同, R₉ 是 H 或 C₁₋₁₀ 烷基。

5

中间体化合物 6



其中 R 和 R₁ 的定义与上式 I 和 II 化合物中的相同, 条件是 R₁ 不是氢, R₁₀ 是 NO₂ 或 NH₂。

10 药物组合物和生物学活性

本发明的药物组合物含治疗有效量的上述定义的式 I 或式 II 化合物和药学上可接受的载体。本文定义的术语“治疗有效量”表示化合物的用量足以产生治疗效果, 如细胞因子诱导或抗病毒活性。虽然用于本发明药物组合物的活性化合物的确切用量会根据本技术领域人员已知的因素, 如化合物的理化性质和载体与给药方式的性质而改变, 但可以预期本发明的组合物含有足量的活性组分, 以对对象提供约 100ng/kg 到约 50mg/kg, 优选的是约 10 微克/kg 到 5 毫克/kg 的化合物。可使用任何常规的剂型, 如片剂、锭剂、非胃肠道剂型、糖浆剂、霜剂、软膏剂、气雾剂、透皮贴剂、透粘膜贴剂等等。

根据下列的试验方法进行的实验显示, 本发明化合物能引起某些细胞因子的产生。该能力表示, 化合物可用作以许多不同方式调节免疫反应的免疫反应修饰剂, 使其能用于治疗各种疾病。

通过给予本发明化合物引起产生的细胞因子通常包括干扰素 (IFN) 和肿瘤

坏死因子(TNF)以及特定的白介素(IL)。具体来说，本发明化合物诱发 IFN- α 、TNF- α 、IL-1、6、10 和 12 和各种其它细胞因子的产生。在其它影响中，细胞因子抑制了病毒的产生和肿瘤细胞的生长，使该类化合物能用于治疗肿瘤和病毒疾病。

5 除了能促进产生细胞因子外，化合物也可影响先天的免疫反应的其它方面。例如，可刺激天然杀伤细胞活性，这可能是由细胞因子引起的作用。化合物也可活化巨噬细胞，巨噬细胞依次刺激氧化氮的分泌和再产生细胞因子。此外，该类化合物会引起 B-淋巴细胞的增殖和分化。

本发明化合物对获得性免疫反应也有作用。例如，虽然人们认为对 T 细胞或直接引起 T 细胞细胞因子没有直接作用，但在给予化合物时可非直接地引起 T 援助(helper)型 1(Th1) 细胞因子 IFN- γ 的产生，并抑制 Th2 细胞因子 IL-5 的产生。该活性意味着化合物可用于治疗需要上调 Th1 反应和/或下调 Th2 反应的疾病。就式 I 和式 II 化合物抑制 T-援助-型 2 免疫反应的能力来说，这些化合物被期望用于治疗遗传性过敏症，如遗传性皮炎、哮喘、过敏、过敏性鼻炎；作为细胞介导的免疫性疫苗佐剂；和能用于治疗反复发作的真菌疾病和衣原体。

该化合物的免疫反应的修饰作用使它们能用于治疗各种疾病。由于它们能引起诸如 IFN- α 和 TNF- α 的细胞因子的产生，化合物特别可用于治疗病毒性疾病和肿瘤。该免疫调节活性提示，本发明化合物可用于治疗病毒性疾病(但不仅仅限于该种疾病)，如生殖器疣、寻常疣、足底疣、肝炎 B、肝炎 C、单纯性 I 型和 II 型疱疹、触染性软疣、HIV、CMV、VZV、颈上皮内瘤、人体乳头瘤病毒和相关的瘤；真菌疾病，如念珠菌属、曲霉属、隐球菌性脑膜炎；瘤疾病，如基底细胞瘤、毛发细胞白血病、Kaposi 肉瘤、肾细胞瘤、鳞状细胞瘤、骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、非何杰金淋巴瘤、皮肤 T-细胞淋巴瘤和其它癌症；寄生虫疾病，如卡氏肺囊虫、隐孢子虫病、荚膜组织浆菌病、弓形体病、锥体虫感染、利什曼病；细菌感染，如肺结核、鸟型结核分支杆菌。可用本发明化合物治疗的其它疾病包括湿疹、嗜曙红细胞增多、原发性的血小板减少、麻风、多发性硬化、Ommen 综合征、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、盘状红斑狼疮、Bowen 病和 Bowenoid 丘疹病。

30 因此，本发明提供了在动物中引起细胞因子生物合成的方法，包括对动物给予有效量的式 I 或式 II 化合物。能有效地引起细胞因子生物合成的化合

物量是足以使一种或多种细胞类型，如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞和 B-细胞以产生能增加细胞因子基底水平的一定量的一种或多种细胞因子，如 INF- α 、TNF- α 、IL-1、6、10 和 12。准确量会根据本技术领域已知的因素而定，预期为约 100ng/kg-50mg/kg，优选的是约 10 微克/kg 到约 5mg/kg。本发明进一步提供了治疗动物病毒感染的方法，包括对动物给予有效量的式 I 或式 II 化合物。治疗或抑制病毒感染的有效量是使病毒感染的一个或多个症状，如病毒损害、病毒负载、病毒产生的速率和死亡率，与未治疗的动物相比有所减少。准确用量根据本技术领域已知的因素而定，但预期为 100ng/kg-50mg/kg，优选的是约 10 微克/kg 到约 5mg/kg。

本发明通过下列实施例作进一步的阐述，这些实施例仅供阐述用，并非用来限定本发明。

实施例 1

式 V 化合物

2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)烟酸

部分 A:

将 2-氨基烟酸(5 克，36 毫摩尔)悬浮于乙酸酐(25 毫升)，然后回流加热 2 小时。真空浓缩反应混合物。所得的残留物用乙酸乙酯和己烷成浆状物，得到 5 克 2-甲基-4H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-4-酮。

部分 B:

用乙酸(75 毫升)覆盖部分 A 得到的物质，加入叠氮化钠(2 克)，使反应混合物在室温下搅拌过周末。所得的沉淀通过过滤分离，然后干燥，得到 5.6 克 2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)烟酸的白色固体，熔点 178-180°C (气体挥发)。

分析：对 C₈H₇N₅O₂ 的计算值：C%，46.83；H%，3.44；N%，34.13；测定值：C%，46.38；

H%，3.36；N%，34.01。

实施例 2

式 VI 化合物

2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)烟酸乙酯

将 2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)烟酸(5.6 克，27 毫摩尔)悬浮于丙酮(250 毫升)，加入碳酸钾(5 克)和乙基碘(5 毫升)，使反应混合物回流加热 2 小时。真

空除去丙酮。残留物在水和二氯甲烷之间分配。分离二氯甲烷层，干燥，然后真空浓缩，得到 6.3 克 2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)烟酸乙酯。

实施例 3

5 式 VII 化合物

四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇

用 N,N-二甲基甲酰胺(50 毫升)覆盖 2-(5-甲基-1H-四唑-1-基)烟酸乙酯(6.3 克，27 毫摩尔)，加入乙醇钾(4.5 克，54 毫摩尔)，使反应混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物倒入含约 17 毫升乙酸的冰水里。通过过滤分离所得的沉淀物，用水洗涤，然后干燥，得到 4.5 克四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇的类白色固体，熔点 236°C (分解)。分析：C₈H₅N₅O 的计算值：C%，51.34；H%，2.69；N%，37.42；测定值：C%，51.23；H%，2.77；N%，37.25。

实施例 4

15 5-氯四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘

使四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇(0.5 克，2.67 毫摩尔)悬浮于氯化磷(10 毫升)，回流加热 4 小时。真空浓缩反应混合物，将残留物倒入水中。加入二氯甲烷，用碳酸氢钠使水层呈碱性。分离二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，过滤，然后真空浓缩。所得的固体用甲苯重结晶，得到 0.3 克 5-氯四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘的固体，熔点 229-230°C (分解)。分析：C₈H₄ClN₅ 的计算值：C%，46.73；H%，1.96；N%，34.06；测定值：C%，46.87；H%，1.54；N%，33.93。

实施例 5

25 式 VIII 化合物

4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇

将硝酸(1.33 毫升，16M)加到四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇(4 克，21 毫摩尔)在乙酸(50 毫升)里的悬浮液里。所得的混合物在蒸汽浴上加热 5 分钟，然后冷却到室温。在少量水中的乙酸钠(0.3 当量)加到反应混合物中。所得的固体通过过滤分离，干燥得到 5 克的 4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-醇的固体，熔点 278°C (分解)。分析：对 C₈H₄N₆O₃+1.1H₂O 的计算

值: C%, 38.12; H%, 2.48; N%, 33.35; 测定值: C%, 37.99; H%, 2.41; N%, 32.82。

实施例 6

式 X 化合物

5 $N^5-(2-\text{甲丙基})-4-\text{硝基四唑并}[1,5-\text{a}][1,8]1,5-\text{二氮杂萘}-5-\text{胺}$

将 4-硝基四唑并[1,5-a][1,8]1,5-二氮杂萘-5-醇(3 克, 13 毫摩尔)悬浮在二氯甲烷(3.8 毫升)中, 加入三乙胺(1.8 毫升), 使反应混合物在冰浴中冷却。滴加入三氟甲磺酸酐(2.2 毫升)。以单个等分物加入异丁胺(3.8 毫升), 反应混合物放热。反应混合物在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离 10 出二氯甲烷, 用硫酸镁干燥, 然后经硅胶层过滤。该硅胶光用二氯甲烷洗脱, 然后用 5% 甲醇在二氯甲烷的溶液洗脱蒸发洗脱物, 得到 $N^5-(2-\text{甲丙基})-4-\text{硝基四唑并}[1,5-\text{a}][1,8]1,5-\text{二氮杂萘}-5-\text{胺}$ 的黄色固体, 熔点 171°C (分解)。
分析: 对 $C_{12}H_{13}N_7O_2$ 的计算值: C%, 50.17; H%, 4.56; N%, 34.13; 测定值: C%, 49.84; H%, 4.51; N%, 33.88。

15

实施例 7

式 XI 化合物

$N^5-(2-\text{甲丙基})\text{四唑并}[1,5-\text{a}][1,8]1,5-\text{二氮杂萘}-4,5-\text{二胺}$

将催化量的 5% 铂/碳加到 $N^5-(2-\text{甲丙基})-4-\text{硝基四唑并}[1,5-\text{a}][1,8]1,5-\text{二氮杂萘}-5-\text{胺}$ (2.45 克, 8.5 毫摩尔)在乙醇(120 毫升)中。使反应混合物在 Parr 20 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²) 氢气下还原 2 小时。过滤反应混合物, 除去催化剂。真空浓缩滤液, 得到 $N^5-(2-\text{甲丙基})\text{四唑并}[1,5-\text{a}][1,8]1,5-\text{二氮杂萘}-4,5-\text{二胺}$ 的油。

25

实施例 8

式 XII 化合物

1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1,5-a]咪唑并[4,5-c][1,8]1,5-二氮杂萘

使实施例 7 制备的 $N^5-(2-\text{甲丙基})\text{四唑并}[1,5-\text{a}][1,8]1,5-\text{二氮杂萘}-4,5-\text{二胺}$ 与乙酸二乙氧基甲酯(2 毫升)混合, 在蒸汽浴上加热 3 小时。让反应混合 30 物在室温下静置过夜, 然后用二氯甲烷和甲醇稀释。加热所得的溶液, 除去二氯甲烷, 并将甲醇的体积减少到 50 毫升, 然后冷却。通过过滤分离所得的

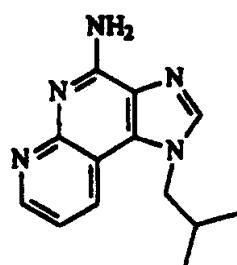
沉淀物, 得到 1.2 克 1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘的固体, 熔点 248-250°C (分解)。分析: 对 $C_{13}H_{13}N_7$ 的计算值: C%, 58.42; H%, 4.90; N%, 36.68; 测定值: C%, 58.04; H%, 4.79; N%, 36.23。

5

实施例 9

式 I 化合物

1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺水合物



部分 A:

10 将三苯基膦(1.0 克, 3.7 毫摩尔)加到 1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘(0.5g, 1.87 毫摩尔)在 1, 2-二氯苯(15 毫升)中的溶液里。使反应混合物回流加热 2 小时, 然后真空浓缩, 除去大部分 1, 2-二氯苯。残留物用己烷成浆状物达 30 分钟。通过过滤分离得到所得的固体 1-(2-甲丙基)-N-三苯基氧膦基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺, 并
15 干燥。

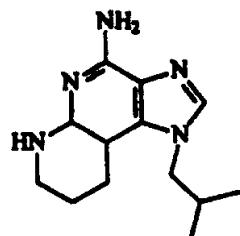
部分 B:

将从部分 A 得到的 1-(2-甲丙基)-N-三苯基氧膦基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺溶于甲醇(15 毫升), 加入盐酸(10 毫升, 0.6N), 使反应混合物回流加热 1 小时。真空浓缩反应混合物。残留物用水稀释, 然
20 后用碳酸氢钠调到碱性。通过过滤分离所得的固体, 用醚成浆状物, 然后通过过滤分离。固体悬浮于甲苯(25 毫升)。使悬浮液加热回流, 然后用甲醇(10 毫升)稀释溶解固体。使溶液回流, 除去甲醇, 然后冷却到室温。通过过滤分离所得的沉淀, 然后涂覆在硅胶上, 硅胶用 10-20% 在乙酸乙酯中的甲醇洗脱。
浓缩洗脱物至干燥。所得的残留物用甲醇和水重结晶, 得到 0.35 克 1-(2-甲
25 丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺水合物的固体, 熔点 325-330 °C (分解)。分析: 对 $C_{13}H_{15}N_5 + 1/4H_2O$ 的计算值: C%, 63.52; H%, 6.35; N%, 28.49; 测定值: C%, 64.02; H%, 5.87; N%, 28.23。

实施例 10

式 II 化合物

6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺



5 将氧化铂催化剂加入 1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘在三氟乙酸(30 毫升)里的溶液中。使反应混合物在 Parr 设备上，在 50psi(3.5kg/cm²) 氢压下还原 5 小时。过滤反应混合物，除去催化剂。真空浓缩滤液。残留物与水和碳酸氢钠合并。通过过滤分离所得的沉淀物。使固体溶于 1N 盐酸并以炭过滤。用 10% 氢氧化钠处理滤液。所得的沉淀物通过过滤分离，然后用乙酸乙酯/甲醇重结晶。重结晶的物质溶于二氯甲烷/甲醇，并放在硅胶柱上，用 10% 在乙酸乙酯中的甲醇洗脱。真空浓缩洗脱液，残留物用甲醇/水重结晶，得到 0.9 克 6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 231-233°C。分析：对 C₁₃H₁₉N₅ 的计算值：C%, 63.65；H%, 7.81；N%, 28.55；测定值：C%, 62.99；H%, 7.74；N%, 28.33。

实施例 11

式 XII 化合物

2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘

20 将催化量的 5% 铂/碳加到 N⁵-(2-甲丙基)-4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-5-胺(5 克，17.4 毫摩尔)在乙醇(300 毫升)中的悬浮液。使反应混合物在 Parr 设备上，在 50psi(3.5kg/cm²) 氢气下还原 2 小时。过滤该反应混合物，除去催化剂。真空浓缩滤液，得到 N⁵-(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺的油。

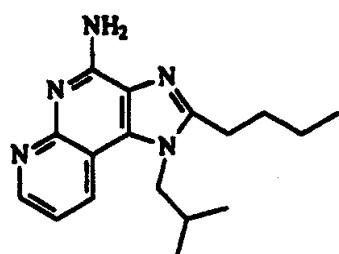
25 该油用乙酸(300 毫升)覆盖，加入戊酰氯(2.1 毫升，17.4 毫摩尔)，使所得的混合物加热回流过夜。真空浓缩反应混合物。所得的残留物溶于二氯甲烷，用碳酸氢钠洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物经快速色谱层

析纯化(硅胶; 用 2-3% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱)。分离的产品再用制备的高效液相色谱纯化, 用 2% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱, 得到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘的固体, 熔点, 182-184°C。分析: 对 $C_{17}H_{21}N_7$ 的计算值: C%, 63.14; H%, 6.55; N%, 30.32; 测定值:
 5 C%, 63.45; H%, 6.60; N%, 30.40。

实施例 12

式 I 化合物

2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺



10

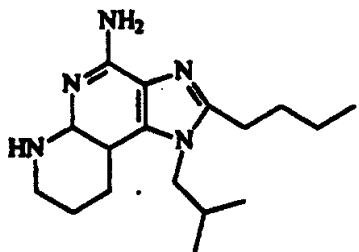
将三苯基膦(0.9g, 3.7 毫摩尔)加到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘(0.6 克, 1.8 毫摩尔)在 1, 2-二氯苯(15 毫升)中的溶液里。所得的混合物回流加热 2 小时, 然后真空浓缩, 除去大多数 1, 2-二氯苯。残留物用己烷成浆, 然后溶于二氯甲烷, 经硅胶层过滤。
 15 硅胶开始用二氯甲烷洗脱, 除去 1, 2-二氯苯, 然后用 10% 在二氯甲烷里的甲醇洗脱, 回收 2-丁基-1-(2-甲丙基)-N-三苯基膦氧基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺。

使 2-丁基-1-(2-甲丙基)-N-三苯基膦氧基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺溶于甲醇(15 毫升), 与盐酸(10 毫升, 0.6N)合并, 然后回流加热 1 小时。真空除去甲醇。残留物与水和盐酸 10% 合并, 然后过滤。滤液用 10% 氢氧化钠中和。所得的沉淀通过过滤分离, 干燥。所得的固体在甲苯中回流。在氩气氛下减少甲苯体积, 让产物析出, 得到 0.25 克 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺半水合物, 熔点 237-240°C。
 分析: 对 $C_{17}H_{23}N_5 + 1/2H_2O$ 的计算值: C%, 68.66; H%, 7.79; N%, 23.55; 测定值:
 25 C%, 66.80; H%, 7.62; N%, 23.46。

实施例 13

式 II 化合物

2-丁基-6, 7, 8, 9,-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并
[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺



5

将催化量氧化铂加到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]二氮杂萘-4-胺(2.0 克, 6.2 毫摩尔)在三氟乙酸(30 毫升)里的溶液。使反应混合物在 Parr 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²)氢压下还原。过滤反应混合物, 除去催化剂。真空浓缩滤液。残留物与水、碳酸氢钠和 10% 氢氧化钠合并。回收油, 用反相高效液相色谱纯化, 用 30: 70 缓冲液(7.68 克磷酸二氢钾; 1.69 克氢氧化钠, 1 升水): 甲醇洗脱, 得到 2-丁基-6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 8]1, 5-二氮杂萘-4-胺半水合物的固体, 熔点 81-84 °C, 分析: 对 C₁₇H₁₇N₅+1/2H₂O 的计算值: C%, 65.77; H%, 9.09; N%, 22.56; 测定值: C%, 65.57; H%, 9.15; N%, 22.53。

15

实施例 14

式 XVIII

3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-4-羧酸

将 3-氨基吡啶-4-羧酸(50.0 克, 0.36 摩尔)悬浮于乙酸酐(250 毫升)中,
20 然后回流加热 2 小时。真空浓缩反应混合物。固体残留物用庚烷成浆, 然后
真空浓缩。所得的固体用乙酸(300 毫升)覆盖, 然后加入叠氮化钠(23.5g, 0.36
摩尔)。反应放热到 50°C。让反应混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤分离沉
淀物, 然后用甲醇成浆状物, 过滤。固体溶于 10% 氢氧化钠。在蒸汽浴上使
溶液加热 30 分钟, 冷却到室温, 然后用 6N 盐酸中和。所得的沉淀物经过滤分
离, 用水洗涤, 干燥得到 64.5 克 3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-4-羧酸的类
白色固体, 熔点 214-215°C(分解)。

实施例 15
式 XIX 化合物

3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-4-羧酸乙酯

将二甲基甲酰胺二乙缩醛(46 毫升)加到 3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-5-4-羧酸(36 克)在二氯甲烷(800 毫升)中的悬浮液里。使反应混合物在室温下搅拌过夜，然后用水(500 毫升)洗涤 6 次，用硫酸镁干燥，真空浓缩。残留物经乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 40 克 3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-4-羧酸乙酯的固体。

10

实施例 16

式 XX 化合物

四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-醇水合物

将乙醇钾(20.2 克)加到 3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)吡啶-4-羧酸乙酯(28g)和二甲基甲酰胺(280 毫升)的混合物里。让反应混合物在室温下搅拌过夜，然 15 后倒入冷的稀乙酸中。收集所得的沉淀，用水洗涤，干燥，得到 22.4 克四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-醇水合物的固体，熔点 247-248°C (分解)。
分析：对 C₈H₅N₅O 的计算值：C%，46.83；H%，3.44；N%，34.13；测定值：C%，46.48；H%，3.42；N%，34.03。

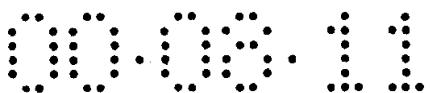
20

实施例 17

式 XXI 化合物

5-氯四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘

使四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-醇(3.5 克)在磷酰氯(15 毫升)中的悬浮液在 90°C 下加热 2 小时。真空浓缩反应混合物。残留物倒入冰水，加入二氯甲烷，然后加入 10% 氢氧化钠至中性 pH。将产物倒入二氯甲烷。分离出二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩，得到 3.8 克 5-氯四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘的固体，熔点 176-177°C。分析：对 C₈H₄C₁N₅ 的计算值：C%，46.73；H%，1.96；N%，34.06；测定值：C%，46.80；H%，2.16；N%，34.45。



实施例 18

式 XXII 化合物

N^5 -(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺

将 5-氯四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘(20 克)在异丁胺(100 毫升)中的悬浮液回流加热数小时。真空浓缩反应混合物。残留物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用甲苯重结晶，得到经薄层层析显示的混合物。该物质经硅胶快速层析纯化，用二氯甲烷、5-20% 在二氯甲烷中的乙酸乙酯和 10% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱。浓缩移动较慢的组分，得到 N^5 -(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺的固体，熔点 10 220-221°C。分析：对 $C_{12}H_{14}N_6$ 的计算值：C%，59.49；H%，5.82；N%，34.69；测定值：C%，59.35；H%，5.89；N%，34.88。

实施例 19

式 XXIII 化合物

N^5 -(2-甲丙基)-4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺

将硝酸(2 当量，16M)加到 N^5 -(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺(2.0 克，8.26 毫摩尔)在乙酸中的溶液。使反应混合物在蒸汽浴上加热约 1 小时，然后真空浓缩。残留物倒入冰水，所得的混合物用碳酸氢钠中和。所得的沉淀物用二氯甲烷萃取。合并二氯甲烷萃取物，用水洗涤，用硫酸镁干燥。薄层层析显示是一种混合物，所以使该物质经硅胶层过滤，用 5% 在二氯甲烷中的乙酸乙酯洗脱。4 克起始物质，但只用一当量硝酸再进行反应。所得的物质也是一种混合物。合并两个反应的物质，经快速色谱层析纯化，用己烷/乙酸乙酯混合物洗脱。合并含有移动较慢的物质，得到约 0.3 克 N^5 -(2-甲丙基)-4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺的黄色固体，熔点 25 173-174°C。分析：对 $C_{12}H_{13}N_7O_2$ 的计算值：C%，50.17；H%，4.56；N%，34.13；测定值：C%，49.85；H%，4.53；N%，34.26。

实施例 20

式 XXIV 化合物

N^5 -(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺

将 N^5 -(2-甲丙基)-4-硝基四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-5-胺

(1.5g, 5.22 毫摩尔)悬浮在乙酸(75 毫升)中。过量的硫氢化钠溶于最少量的水后加到悬浮液里。反应混合物变红，所有的物质变成溶液。用二氯甲烷(150 毫升)萃取反应混合物两次。合并萃取物，用水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩得到 1.22 克 N^5 -(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺的淡黄色固体，熔点 203-204.5°C。分析：对 $C_{12}H_{15}N_7$ 的计算值：C%, 56.02; H%, 5.88; N%, 38.11; 测定值：C%, 55.68; H%, 5.81; N%, 37.74。

实施例 21

式 XXV 化合物

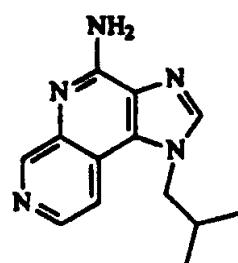
10 1-(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘

N^5 -(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺(1.1g, 4.3 毫摩尔)与乙酸二乙氧基甲基酯(2 毫升)合并，在蒸汽浴上加热过夜。反应混合物在二氯甲烷和氢氧化铵之间分配。分离二氯甲烷层，用水洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩。残留物用乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 0.85 克 1-(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘的固体，熔点 181-182.5°C。分析：对 $C_{13}H_{13}N_7$ 的计算值：C%, 58.42; H%, 4.90; N%, 36.68; 测定值：C%, 58.87; H%, 5.04; N%, 36.13。

实施例 22

式 I 化合物

1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺



部分 A:

将三苯基膦(0.49g, 1.8 毫摩尔)加到 1-(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘(0.24g, 0.9 毫摩尔)在二氯苯(15 毫升)里的悬浮液里。使反应混合物回流加热过夜，然后真空浓缩。残留物用己烷成浆状物，通过过滤分离所得的固体 1-(2-甲丙基)-N-三苯基膦氧基-1H-咪唑并[4, 5-

c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺。

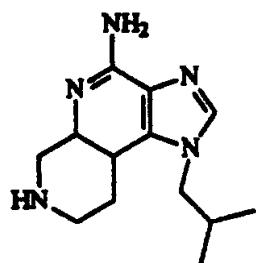
部分 B:

将部分 A 得到的 1-(2-甲丙基)-N-三苯基膦氧基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺溶于甲醇(30 毫升)。向溶液中加入盐酸(3 毫升, 5 3N), 使反应混合物回流加热过夜后, 真空浓缩, 除去甲醇。水性残留物用碳酸氢钠中和, 然后用二氯甲烷萃取。萃取物用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。残留物经快速层析纯化(硅胶, 用 5-10% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱), 得到 0.15 克 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体, 熔点 306-307°C。分析: 对 $C_{13}H_{15}N_5$ 的计算值: C%, 64.71; H%, 6.27; N%, 29.02; 测定值: C%, 65.10; H%, 6.28; N%, 28.70。
10

实施例 23

式 II 化合物

6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺



15

将催化量的氧化铂加入 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺(0.4g, 1.66 摩尔)在三氟乙酸里的溶液中。使反应混合物在 Parr 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²) 氢压下还原过夜。过滤反应混合物并用甲醇洗涤以除去催化剂。真空浓缩滤液。残留物与二氯甲烷合并, 加入碳酸氢钠水溶液使混合物为碱性。分离出二氯甲烷层。水层用二氯甲烷(100 毫升)萃取 5 次。合并二氯甲烷萃取物, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。所得的残留物用甲苯重结晶, 得到 0.34 克 6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体, 熔点 220-223°C。分析: 对 $C_{13}H_{19}N_5 + 1/4H_2O$ 的计算值: C%, 62.50; H%, 7.87; N%, 28.03; 测定值: C%, 62.50; H%, 7.72; N%, 27.46。
20

25

实施例 24
式 XXV 化合物

2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘

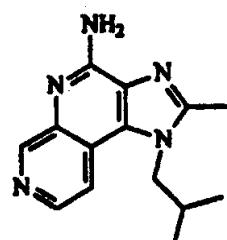
将乙酸酐(2-3 毫升)加到 N-(2-甲丙基)四唑并[1, 5-a][1, 7]1, 5-二氮杂萘

5 -4, 5-二胺(0.8g, 3.1 毫摩尔)在乙酸中的溶液里。使反应混合物在蒸汽浴上加热数小时，然后真空浓缩。残留物在二氯甲烷和水之间分配。水层用 10% 氢氧化钠碱化，然后分离出二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，真空浓缩。残留物经快速层析纯化(硅胶，用 2-5% 在二氯甲烷中的甲醇)，得到 0.25 克 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘的固体，熔点 157-158°C，分析：对 C₁₄H₁₅N₇ 的计算值：C%, 59.77; H%, 5.37; N%, 34.85; 测定值：C%, 59.64; H%, 5.48; N%, 34.98。

实施例 25

式 I 化合物

15 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺



部分 A:

将三苯基膦(2.5 克，9.6 毫摩尔)加到 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并[1, 5-a]咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘(1 克，4 毫摩尔)在二氯苯里的悬浮液中。反应混合物回流加热过夜，然后真空浓缩。残留物用己烷成浆状物，通过过滤分离所得的固体 2-甲基-1-(2-甲丙基)-N-三苯基膦氧基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺。

部分 B:

将部分 A 得到的 2-甲基-1-(2-甲丙基)-N-三苯基膦氧基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺溶于甲醇(100 毫升)中。向溶液里加入盐酸(10 毫升，3N)，使反应混合物回流加热过夜后真空浓缩除去甲醇。残留物经快速层析纯化(硅胶，用二氯甲烷和逐渐增加极性到 5% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱)，

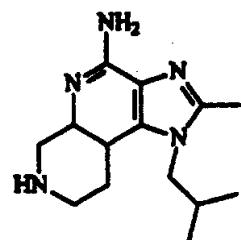
得到 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体, 熔点 322-324°C。分析: 对 $C_{14}H_{17}N_5$ 的计算值: C%, 65.86; H%, 6.71; N%, 27.43; 测定值: C%, 65.81; H%, 6.64; N%, 27.41。

5

实施例 26

式 II 化合物

6, 7, 8, 9-四氢-2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并
[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺



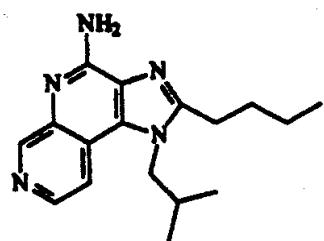
10 将催化量的氧化铂加入 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺(0.1 克, 0.4 摩尔)在三氟乙酸里的溶液中。使反应混合物在 Parr 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²)氢压下还原过夜。过滤该反应混合物并用甲醇洗涤, 以除去催化剂, 真空浓缩滤液。残留物与二氯甲烷合并, 加入碳酸氢钠水溶液至混合物呈碱性。分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷(100 毫升)萃取三次。合并的二氯甲烷萃取物用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 所得的残留物用甲醇重结晶, 得到 6, 7, 8, 9-四氢-2-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体, 熔点 226-230°C。分析: 对 $C_{14}H_{21}N_5 + 1.75H_2O$ 的计算值: C%, 57.81; H%, 8.49; N%, 24.07; 测定值: C%, 57.89; H%, 8.04; N%, 23.45。

15 20

实施例 27

式 I 化合物

2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺



部分 A:

将戊酰氯 (0.76ml, 6.4 毫摩尔) 加到 N^5 -(2-甲丙基) 四唑并 [1, 5-a] [1, 7]1, 5-二氮杂萘-4, 5-二胺 (1.5g, 5.8 毫摩尔) 在乙腈 (15 毫升) 中的溶液里。使反应混合物在室温下搅拌数小时。所得的沉淀通过过滤分离。薄层层析表明该物质含有两种组分。使固体溶于乙酸，回流加热过夜。真空浓缩反应混合物，残留物用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，真空浓缩得到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-四唑并 [1, 5-a] 咪唑并 [4, 5-c] [1, 7]1, 5-二氮杂萘和乙酰化的、但未环化的中间体的混合物。

部分 B:

将三苯基膦 (2.4 克) 加到从部分 A 得到的物质在二氯苯中的悬浮液里。使反应混合物回流过夜，然后真空浓缩。残留物用己烷成浆状物，所得的固体 2-丁基-1-(2-甲丙基)-N-三苯基氧膦基-1H-咪唑并 [4, 5-c] [1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺通过过滤收集。

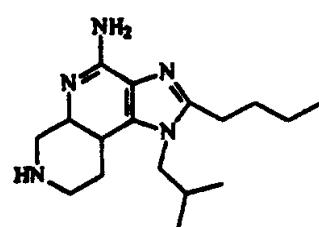
部分 C:

将从部分 B 得到的 2-丁基-1-(2-甲丙基)-N-三苯基氧膦基-1H-咪唑并 [4, 5-c] [1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺溶于甲醇。向溶液里加入盐酸 (3N)，使反应混合物加热回流过夜后，真空浓缩除去甲醇。水性残留物与二氯甲烷混合，然后用碳酸氢钠水溶液中和。分离二氯甲烷层，用硫酸镁干燥，真空浓缩。残留物经快速层析纯化 (硅胶，用二氯甲烷和逐渐增加极性到 5% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱) 得到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并 [4, 5-c] [1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 213-214°C (分解)。分析：对 $C_{17}H_{23}N_5$ 的计算值：C%, 68.66; H%, 7.80; N%, 23.55; 测定值：C%, 68.26; H%, 7.69; N%, 23.41。

实施例 28

式 II 化合物

2-丁基-6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并
[4, 5-c] [1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺



将催化量的氧化铂加入 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺(0.5 克, 1.68 摩尔)在三氟乙酸(20 毫升)里的溶液中。使反应混合物在 Parr 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²)氢压下还原过夜。过滤反应混合物并用甲醇洗涤, 除去催化剂, 真空浓缩滤液。残留物与二氯甲烷合并, 加入碳酸氢钠水溶液至混合物呈碱性。分离二氯甲烷层, 水层用二氯甲烷(100 毫升)萃取三次。合并的二氯甲烷萃取物用硫酸镁干燥, 真空浓缩, 所得的残留物用甲苯重结晶, 然后经快速层析纯化(硅胶, 用具有痕量氢氧化铵的 20% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱)得到 6, 7, 8, 9-四氢-2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 7]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体, 熔点 164-166°C。

分析: 对 C₁₇H₂₇N₅+0.5H₂O 的计算值: C%, 65.77; H%, 9.09; N%, 22.56; 测定值: C%, 65.99; H%, 8.71; N%, 22.23。

实施例 29

式 XXXI 化合物

15 N⁴-(2-甲丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺

使磷酰氯(0.6 毫升, 6.44 毫摩尔)与 N,N-二甲基甲酰胺反应, 然后加入 3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-醇(1.0 克, 5.23 毫摩尔)在 N,N-二甲基甲酰胺(20 毫升)中的溶液。用带有回流丙酮作为热源的有外套的烧瓶使反应混合物温热。3 小时后, 反应混合物倒入冰水中, 加入异丁胺(2.0 毫升, 20.1 毫摩尔), 20 使混合物在蒸汽浴上加热。数小时后将反应混合物冷却到室温, 过滤, 用水洗涤。水层用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取物用碳酸氢钠水溶液洗涤, 用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后负载到硅胶层上。硅胶开始用二氯甲烷洗脱以除去杂质, 然后用 5% 在二氯甲烷里的甲醇洗脱以回收产物。洗脱物浓缩至干, 得到 N⁴-(2-甲丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体, 熔点 97-99°C。

25

实施例 30

式 XXXIII 化合物

1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘

部分 A:

30 将催化量的 5% 铂/碳加入 N⁴-(2-甲丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(1.0 克, 4.1 毫摩尔)在乙酸乙酯(50 毫升)里的溶液中。使反应混合物在 Parr

设备上，在 50psi (3.5kg/cm²) 氢压下还原 4 小时。过滤反应混合物以除去催化剂，真空浓缩滤液得到 N⁴-(2-甲丙基) [1, 5]1, 5-二氮杂萘-3, 4-二胺的粗制品固体。

部分 B:

- 5 将来自部分 A 的粗制品固体与乙酸二乙氧基甲酯(2 毫升)合并，然后在蒸气浴上加热过夜。反应混合物溶于二氯甲烷，用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后硅胶层过滤。硅胶用二氯甲烷洗脱，除去过量乙酸二乙氧基甲酯，然后用 5 % 在二氯甲烷中的甲醇洗脱，回收产物。浓缩洗脱物得到油，经快速层析纯化(硅胶，用 50% 乙酸乙酯/己烷洗脱，然后用乙酸乙酯洗脱)得到 0.25 克 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘的固体，熔点 82-84°C。分析：对 C₁₃H₁₄N₄ 的计算值：C%，69.00；H%，6.24；N%，24.76；测定值：C%，68.79；H%，6.44；N%，24.73。

实施例 31

式 XXXIV 化合物

1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

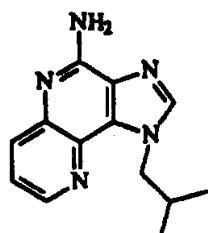
在室温下、30 分钟里，将 3-氯过氧基苯甲酸(3.7 克，50%)分小部分地加到 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘(1.5 克)在氯仿中的溶液。3 小时后，反应混合物用氯仿稀释，用 2.0M 氢氧化钠洗涤两次，用水洗涤一次，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物经乙酸乙酯/己烷重结晶，得到 1.2 克 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的固体，熔点 183-185°C。分析：对 C₁₃H₁₄N₄O 的计算值：C%，64.45；H%，5.82；N%，23.12；测定值：C%，64.15；H%，5.92；N%，23.02。

25

实施例 32

式 I 化合物

1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



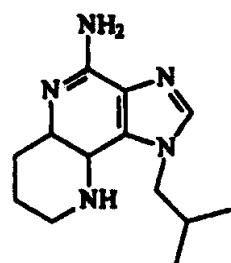
将氢氧化铵(10 毫升)加到 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(0.6 克)在二氯甲烷(30 毫升)里的溶液。使反应混合物在冰浴里冷却，然后加入在二氯甲烷里的甲苯磺酰氯(0.5 克)，同时迅速搅拌反应物。该反应混合物在室温搅拌过夜，分离出二氯甲烷层，用碳酸氢钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用乙酸乙酯/己烷重结晶得到 0.2 克 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 230-231.5°C。分析：对 $C_{13}H_{15}N_5$ 的计算值：C%, 64.71; H%, 6.27; N%, 29.02; 测定值：C%, 64.70; H%, 6.01; N%, 29.08。

10

实施例 33

式 II 化合物

6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



将催化量的氧化铂加入 1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(0.46 克)在三氟乙酸(10 毫升)里的溶液。使反应混合物在 Parr 设备上，在 45psi (3.15kg/cm²) 氢压下还原 4 小时。过滤反应混合物以除去催化剂，真空浓缩滤液。残留物与碳酸氢钠水溶液合并，然后加入少量 10% 氢氧化钠。所得的沉淀物用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取物用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物经快速层析纯化(硅胶，用含有 0.5% 氢氧化铵、在二氯甲烷中的 5% 甲醇洗脱)。真空浓缩洗脱物。残留物用乙酸乙酯重结晶，得到 6, 7, 8, 9-四氢-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 222-226°C。分析：对 $C_{13}H_{19}N_5$ 的计算值：C%, 63.65; H%, 7.81; N%, 28.55; 测定值：C%, 63.07; H%, 7.51; N%, 28.00。

实施例 34

式 XXXIII 化合物

2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘

部分 A:

5 将硫酸镁(3 克)和催化量的 5% 铂/碳加入 N^4 -(2-甲丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(4.0 克, 16.2 毫摩尔)在乙酸乙酯(250 毫升)里的溶液。使反应混合物在 Parr 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²) 氢压下还原 4 小时。过滤反应混合物以除去催化剂, 真空浓缩滤液得到 N^4 -(2-甲丙基)[1, 5]1, 5-二氮杂萘-3, 4-二胺的粗制品固体。

10 部分 B:

将来自部分 A 的粗制品固体溶解于乙酸中, 与乙酸酐合并, 然后加热回流过夜。所得的残留物与甲醇合并以分解过量乙酸酐, 然后真空浓缩。所得的残留物与环己烷合并, 然后真空浓缩以除去乙酸。所得的残留物用己烷重结晶, 得到 2.2 克 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘的类白色固体, 熔点 118-119°C。分析: 对 $C_{14}H_{16}N_4$ 的计算值: C%, 69.97; H%, 6.71; N%, 23.31; 测定值: C%, 69.24; H%, 6.67; N%, 23.23。

实施例 35

式 XXXIV 化合物

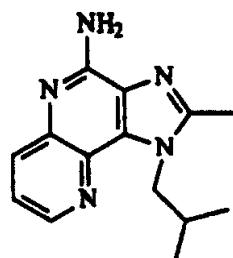
20 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

在室温下、30 分钟里, 将 3-氯过氧基苯甲酸(4.5 克, 50%, 13.1 毫摩尔)分小部分地加到 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘(2.1 克, 8.7 毫摩尔)在氯仿中的溶液。3 小时后, 反应混合物用氯仿稀释, 用 2.0M 氢氧化钠洗涤两次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。残留物经快速层析纯化(硅胶, 用 5% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱), 得到 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的固体, 熔点 228-230°C。分析: 对 $C_{14}H_{16}N_4O$ 的计算值: C%, 65.61; H%, 6.29; N%, 21.86; 测定值: C%, 65.73; H%, 6.31; N%, 21.95。

实施例 36

式 I 化合物

2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



5 将氢氧化铵(10 毫升)加到 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(1.1 克, 4.29 毫摩尔)在二氯甲烷(50 毫升)里的溶液。使反应混合物在冰浴里冷却，然后加入在二氯甲烷里的甲苯磺酰氯(0.82 克, 4.29 毫摩尔)，使反应温热到约 30℃，同时迅速搅拌反应物。分离出二氯甲烷层，用 10% 氢氧化钠、水和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后真
10 空浓缩。残留物用乙酸乙酯重结晶得到 0.8 克 2-甲基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 228-230℃。分析：对 C₁₄H₁₇N₅ 的计算值：C%, 65.86；H%, 6.71；N%, 27.43；测定值：C%, 65.65；H%, 6.69；N%, 27.59。

15

实施例 37

式 XXXIII 化合物

2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘

部分 A：

将硫酸镁(3 克)和催化量的 5% 铂/碳加入 N⁴-(2-甲丙基)-3-硝基
20 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(3.0 克, 12.2 毫摩尔)在乙酸乙酯(150 毫升)里的溶
液。使反应混合物在 Parr 设备上，在 50psi(3.5kg/cm²) 氢压下还原 4 小时。
过滤反应混合物以除去催化剂，真空浓缩滤液得到 N⁴-(2-甲丙基) [1, 5]1, 5-
二氮杂萘-3, 4-二胺的粗制品固体。

部分 B：

25 将来自部分 A 的粗制品固体溶于乙腈，然后与戊酰氯混合。使混合物在
室温下搅拌 30 分钟。所得的沉淀物通过过滤分离，用少量乙腈洗涤，空气干
燥，得到 2.75 克 N-(4-(2-甲丙基氨基)[1, 5]1, 5-二氮杂萘-3-基-戊酰胺氢氯

化物的固体。

部分 C:

将部分 B 得到的固体悬浮于乙酸，然后加热回流过夜。使反应混合物真空浓缩，所得的残留物在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液之间分配。分离出二氯
5 甲烷层，用硫酸镁干燥，真空浓缩，得到 2.3 克 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘的油。

实施例 38

式 XXXIV 化合物

10 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

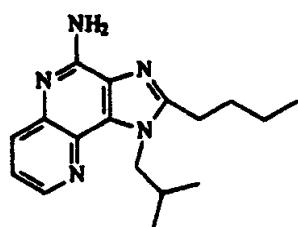
在室温下、30 分钟里，将 3-氯过氧基苯甲酸(5.3 克，50%，15.2 毫摩尔)分小部分地加到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘(2.3 克，10.2 毫摩尔)在氯仿中的溶液。3 小时后，反应混合物用氯仿稀释，用 2.0M 氢氧化钠洗涤两次，用水洗涤一次，用盐水洗涤一次，用硫酸镁干燥，
15 然后真空浓缩。残留物经快速色谱层析纯化(硅胶，用 5% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱)，得到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物。分析：对 $C_{17}H_{22}N_4O$ 的计算值：C%，68.43；H%，7.43；N%，18.78；测定值：C%，67.67；H%，6.73；N%，18.13。

20

实施例 39

式 I 化合物

2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



将氢氧化铵(25 毫升)加到 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(2.0 克，6.7 毫摩尔)在二氯甲烷(100 毫升)
25 里的溶液。使反应混合物在冰浴里冷却，然后加入在二氯甲烷里的甲苯磺酰氯(1.3 克，6.7 毫摩尔)，使反应物温热到 30℃，同时迅速搅拌。该反应混合

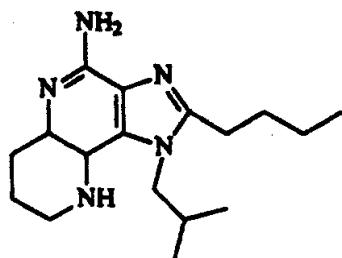
物在室温搅拌过夜分离出二氯甲烷层，用 10% 氢氧化钠、水、和盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用己烷重结晶得到 1.55 克 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 115-116°C。分析：对 C₁₇H₂₃N₅ 的计算值：C%，68.66；H%，7.80；N%，23.55；测定值：C%，69.52；
5 H%，7.72；N%，21.72。

实施例 40

式 II 化合物

6, 7, 8, 9-四氢-2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并

10 [4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



将催化量的氧化铂加入 2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(0.50 克)在三氟乙酸(15 毫升)里的溶液。使反应混合物在 Parr 设备上，在 50psi(3.5kg/cm²) 氢压下还原过夜。过滤反应混合物以除去催化剂，真空浓缩滤液。残留物与碳酸氢钠水溶液混合，然后加入少量 10% 氢氧化钠。所得的沉淀物用二氯甲烷萃取。二氯甲烷萃取物用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物经快速层析纯化(硅胶，用含有 0.5% 氢氧化铵、在二氯甲烷中的 1-5% 甲醇洗脱)。真空浓缩洗脱物。残留物用己烷/乙酸乙酯重结晶，得到 6, 7, 8, 9-四氢-2-丁基-1-(2-甲丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的固体，熔点 143-147°C。分析：对 C₁₇H₂₇N₅ 的计算值：C%，67.74；H%，9.03；N%，23.23；测定值：C%，61.90；H%，7.51；N%，19.91。
15
20

实施例 41

式 XXXI 化合物

25 N-{4-[[(3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基)氨基]丁基}

氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯

使磷酰氯(4毫升, 0.31摩尔)与N,N-二甲基甲酰胺(100毫升)混合, 同时在冰浴中冷却。所得的混合物加到3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-醇(50克, 0.26摩尔)在N,N-二甲基甲酰胺(500毫升)的溶液。使反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物倒入冰水, 然后用二氯甲烷(1800毫升)萃取。分离出有机层, 然后与三乙胺(45毫升)合并。加入N-(4-氨基丁基)氨基甲酸叔丁基酯, 使反应混合物搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 残留物用水(约1500毫升)处理。所得的固体经过滤分离, 用水洗涤, 干燥, 得到76克N-{4-[3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基]丁基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯的固体。少量样品用异丙醇重结晶得到纯净样品, 熔点137-138°C。分析: 对C₁₇H₂₃N₅O₄的计算值: C%, 56.50; H%, 6.41; N%, 19.38; 测定值: C%, 56.26; H%, 6.30; N%, 19.53。

实施例42

式XXXII化合物

N-{4-[3-氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基]丁基}

15 氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

混合N-{4-[3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基]丁基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(42.7克, 0.12摩尔)、铂/碳(2克)和乙酸乙酯(500毫升), 然后在Parr设备上、在30psi(2.1kg/cm²)的氢气压下还原1小时。通过过滤除去催化剂, 并用乙酸乙酯淋洗。真空浓缩滤液得到N-{4-[3-氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基]丁基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯的亮黄色-橙色固体。

实施例43

式XXXIII化合物

N-[4-(2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]

25 [1,5]1,5-二氮杂萘-1-基]丁基]氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯

将新鲜蒸馏出来的原戊酸三甲酯(41毫升, 0.24摩尔)加到N-{4-[3-氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基]丁基}氨基甲酸1,1-二甲基乙基酯(39克, 0.12摩尔)在温热的二甲苯(500毫升)中的混合物里。使反应混合物回流加热过夜。薄层层析显示仍然存在着至少一半起始物质。加入对-甲苯磺酸酐单水合物(6克)。一段时间后薄层层析显示反应完全。让反应混合物冷却到室温, 然后用乙酸乙酯稀释, 用碳酸氢钠水溶液洗涤。真空浓缩有机层得到油状残

留物。残留物用己烷研磨，得到深粉红色固体。该固体用乙腈重结晶，得到 N-[4-(2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯的淡桃红色固体，熔点 96.0-98.0°C。分析：C₂₂H₃₁N₅O₂ 的计算值：C%，66.47；H%，7.86；N%，17.62；测定值：C%，66.29；H%，7.78；N%，17.76。

5

实施例 44

式 XXXIV 化合物

1-{4-[(1, 1-二甲基乙基羰基(氨基)丁基}

-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

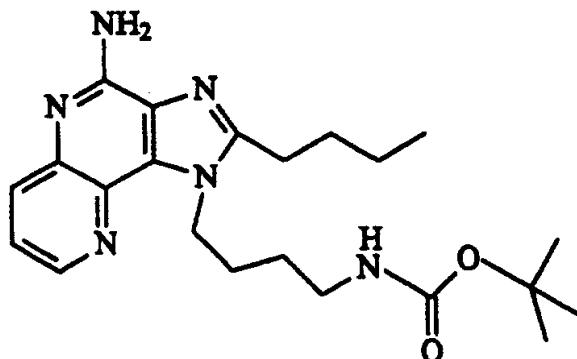
10 将 3-氯过苯甲酸(1 当量，57%)分批加到 N-[4-(2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯在氯仿(50毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌 2 小时，此时，薄层层析显示没有起始物质。用二氯甲烷稀释反应混合物，然后用 1M 氢氧化钠洗涤两次。有机层用无水硫酸镁干燥，然后真空浓缩，得到 1-{4-[(1, 1-二甲基乙基羰基(氨基)丁基)-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的橙色油，静置时固化。

实施例 45

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]

[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基酯



25 将氢氧化铵(20 毫升)加到 1-{4-[(1, 1-二甲基乙基羰基(氨基)丁基)-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(19.4 克)在氯仿里的溶液。慢慢加入甲苯磺酰氯(9 克)。薄层层析表明反应进行缓慢。再加两次甲苯

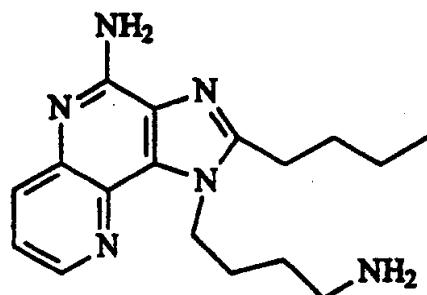
磺酰氯。薄层层析显示反应完全后，分离各层。有机层用稀碳酸钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物被乙酸甲酯(10 毫升)覆盖，加入己烷(5 毫升)，让混合物静置过夜。所得的结晶固体通过过滤分离，用己烷洗涤，然后干燥，得到 15.1 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯，熔点 148.5-149.5°C。分析：对 C₂₂H₃₂N₆O₂ 的计算值：C%，64.05；H%，7.82；N%，20.37；测定值：C%，64.15；H%，7.82；N%，20.55。

实施例 46

10

式 I 化合物

4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁烷胺



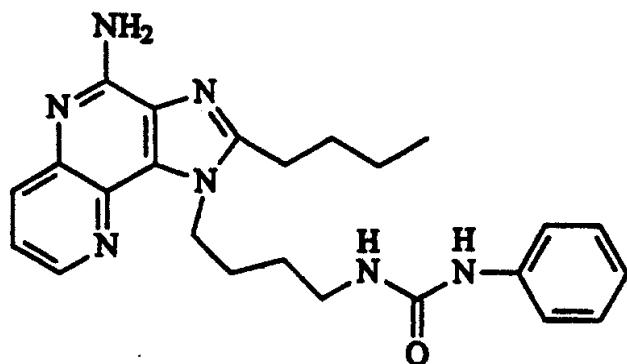
使 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙基酯(13.8 克)在 1N 盐酸(140 毫升)里的悬浮液在蒸汽浴里加热 1.5 小时。让反应混合物冷却到室温，然后用 50% 氢氧化钠碱化(pH>11)。所得的沉淀物经过滤分离，用水洗涤，然后干燥，得到 9.5 克 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁烷胺的白色固体，熔点 212-213°C。分析：对 C₁₇H₂₄N₆ 的计算值：C%，65.36；H%，7.74；N%，26.90；测定值：C%，65.16；H%，7.65；N%，27.29。

20

实施例 47

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-苯基脲

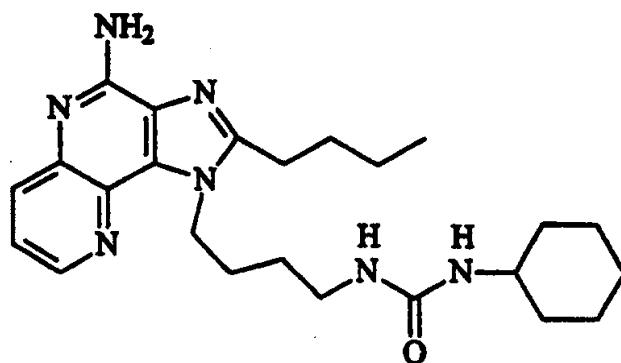


在氮气氛围下，将异氰酸苯酯(52 微升，0.48 毫摩尔)加入 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁烷胺(0.15 克，0.48 毫摩尔)在无水四氢呋喃(60 毫升)里的悬浮液。使反应混合物搅拌 20 分钟，此时搅拌均匀，薄层层析显示没有起始物质。加入氨基甲基树脂(280 毫克，1% 交联的、
 5 100-200 目，BACHEM 出售，美国加利福尼亚)，让反应混合物搅拌 0.5 小时。
 加入硅胶(0.4 克)，真空浓缩混合物，得到固体。固体经快速层析纯化，用 95/5
 二氯甲烷/甲醇洗脱，得到白色固体，经 60°C 真空干燥，得到 0.12 克 N-[4-(4-
 氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-苯基脲。
 10 分析：对 $C_{24}H_{29}N_7O + 1/5H_2O$ 的计算值：C%，66.25；H%，6.81；N%，22.53；测定
 值：C%，66.27；H%，6.63；N%，22.83。

实施例 48

式 I 化合物

15 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]
 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-环己基脲



用实施例 47 的一般方法，使异氰酸环己基酯(61 微升，0.48 毫摩尔)与
 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.15

克, 0.48 毫摩尔)反应得到 0.14 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-环己基脲的白色固体。

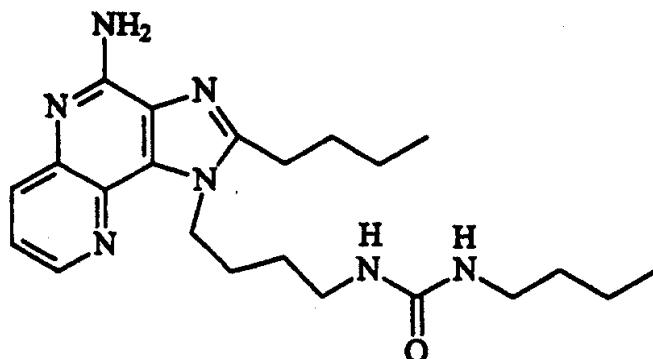
分析: 对 $C_{24}H_{35}N_7O$ 的计算值: C%, 65.88; H%, 8.06; N%, 22.41。 1H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.60(dd, J=4.4, 1.4Hz, 1H), 8.08(d, J=8.5Hz, 1H), 7.44(dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 5.55(br s, 2H), 4.92(t, J=5.8Hz, 1H), 4.82(表观 t, J=7.8Hz, 2H), 4.13(d, J=8.6Hz, 1H), 3.48(m, 1H), 3.35(表观 q, J=6.4Hz, 2H), 2.93(表观 t, J=7.8Hz, 2H), 1.80-2.05(m, 4H), 1.45-1.75(m, 6H), 1.2-1.4(m, 2H), 1.0-1.2(m, 2H), 1.03(t, 7.4Hz, 3H); HRMS(EI)对 $C_{24}H_{35}N_7O(M^+)$ 的计算值 437.2903, 测定值 437.2903。

10

实施例 49

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-丁基脲



15

用实施例 47 的一般方法, 使异氰酸丁酯(54 微升, 0.48 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.15 克, 0.48 毫摩尔)反应得到 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-丁基脲的白色固体。分析: 对 $C_{22}H_{33}N_7O$ 的计算值: C%, 64.21; H%, 8.08; N%, 23.82; 测定值: C%, 64.05; H%, 7.97; N%, 24.00。

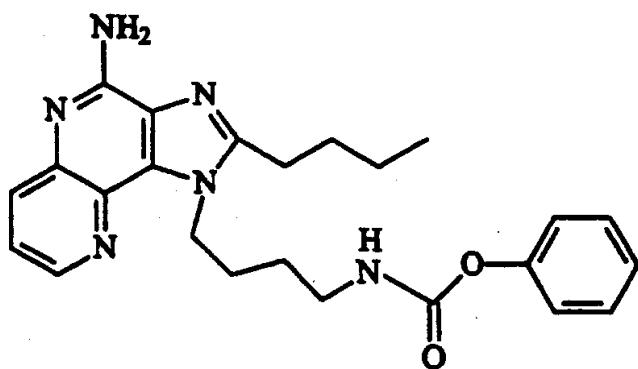
实施例 50

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]

25 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸苯基酯

00·08·11

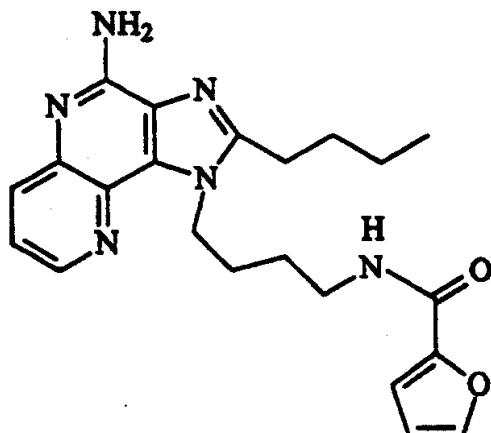


用实施例 47 的一般方法，使氯甲酸苯酯(61 微升，0.48 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.15 克，0.48 毫摩尔)反应得到 0.12 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸苯酯的固体。分析：对 C₂₄H₂₈N₆O₂ 的计算值：
5 C%，66.65；H%，6.53；N%，19.43；测定值：C%，66.49；H%，6.59；N%，19.32。

实施例 51

式 I 化合物

10 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-2-糠酰胺



用实施例 47 的一般方法，使糠酰氯(15.8 微升，0.16 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.05 克，0.16 毫摩尔)得到 0.019 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-2-糠酰胺的白色固体。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 8.58(dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 8.06(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.41(dd, J=8.5, 4.4Hz, 1H), 7.33(m, 1H), 7.08(dd, J=3.5, 0.6Hz, 1H), 6.84(m, 1H),

00·03·11

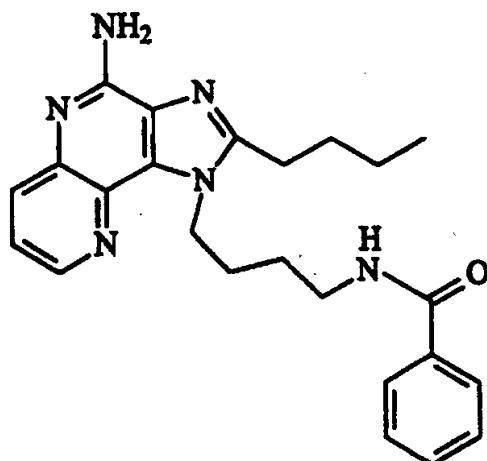
6.47 (dd, $J=3.5, 1.7\text{Hz}$, 1H) , 4.86 (表观 $t, J=7.7\text{Hz}$, 2H) , 3.59 (表观 $q, J=6.5\text{Hz}$, 2H) , 2.92 (表观 $t, J=7.8\text{Hz}$, 2H) , 1.7-2.1 ($m, 6\text{H}$) , 1.51 ($m, 2\text{H}$) ; 1.00 ($t, J=7.3\text{Hz}$, 3H) ; HRMS (EI) 对 $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2(\text{M}^+)$ 的计算值 406.2117, 测定值 406.2121。

5

实施例 52

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]
[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]苯酰胺



10

用实施例 47 的一般方法, 使苯甲酰氯 (56 微升, 0.48 毫摩尔) 与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺 (0.15 克, 0.48 毫摩尔) 反应得到 0.11 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]苯酰胺的白色固体。分析: 对 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}+1/4\text{H}_2\text{O}$ 的计算值:
15 C%, 68.47; H%, 6.82; N%, 19.96; 测定值: C%, 68.24; H%, 6.76; N%, 19.90。

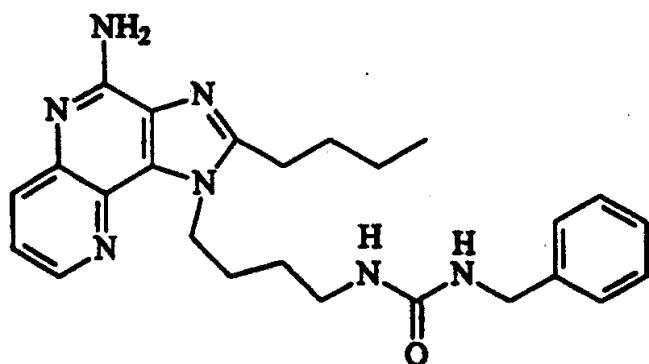
实施例 53

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]
[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-苄基脲

20

00·08·11



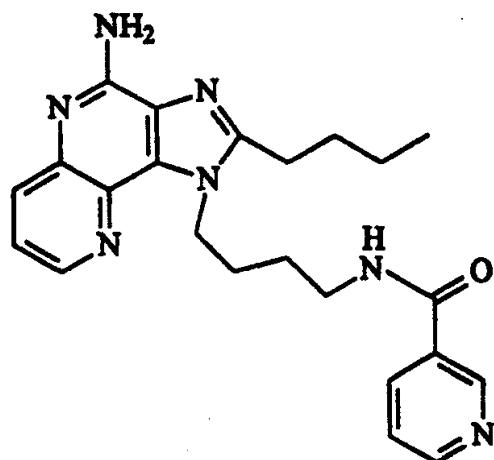
在室温下将异氰酸苄酯(59 微升, 0.48 毫摩尔)加入 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.15 克, 0.48 毫摩尔)的四氢呋喃(60 毫升)的悬浮液中, 在不到 30 分钟内得到溶液, 薄层层析(9:1 二氯甲烷: 甲醇)显示一个主要的 R_f 较高的新斑点以及仅有痕量的起始物质。加入氨甲基树脂(280 毫克), 搅拌该反应混合物 15 分钟。真空除去溶剂, 残留物经层析精制得到 0.16 克的 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-N'-苄基脲的白色固体。分析: 对 $C_{25}H_{31}N_7O$ 的计算值: C%, 67.39; H%, 7.01; N%, 22.00; 测定值: C%, 67.43; H%, 6.92; N%, 22.02。

10

实施例 54

式 I 化合物

$N^3-[4-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4, 5-c][1, 5]1, 5\text{-二氮杂萘-1-基})\text{丁基}]$ 烟酰胺



15

将 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.050 克, 0.16 毫摩尔)悬浮于四氢呋喃(30 毫升)。向悬浮液里加入 N,N-二异丙基乙基胺(28 微升, 0.16 毫摩尔)加到悬浮液里, 然后加入烟酰氯氢氯化

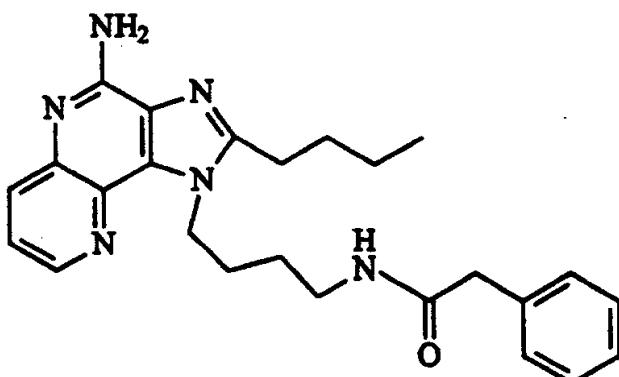
物(0.028克, 0.16毫摩尔)。使反应混合物在室温下搅拌1小时, 此时得到溶液。薄层层析(9:1二氯甲烷:甲醇)显示一个主要的新的点, R_f 较高, 起始物质是痕量的。加入氨基甲基树脂(100毫克), 使反应混合物搅拌5分钟。真空除去溶剂。将残留物溶于二氯甲烷, 放在硅胶层上。首先用二氯甲烷, 然后用9:1二氯甲烷:甲醇洗脱硅胶。合并最清洁的组分, 然后真空浓缩, 得到N³-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]烟酰胺的白色粉末。¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ 8.91(M, 1H), 8.68(d, J=4.5Hz, 1H), 8.45(d, J=4.3Hz, 1H), 8.03(m, 2H), 7.30~7.40(m, 2H), 6.98(s, 2H), 5.51(s, 1H), 4.86(表观t, J=7.9Hz, 2H), 3.66(q, J=6.5Hz, 2H), 2.92(表观t, J=7.7Hz, 2H), 2.05(m, 2H), 1.75~1.95(m, 4H), 1.51(m, 2H), 1.00(t, J=7.3Hz, 3H); HRMS(EI)对C₂₃H₂₇N₇O(M⁺)的计算值417.2277, 测定值417.2276。

实施例 55

15

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]苯基乙酰胺



将苯基乙酰氯(21微升, 0.16毫摩尔)加到4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.050克, 0.16毫摩尔)在四氢呋喃(30毫升)中的悬浮液里。使反应混合物在室温下搅拌1小时, 此时得到溶液。薄层层析(9:1二氯甲烷:甲醇)显示一个主要的新的点, R_f 较高, 起始物质是痕量的。加入氨基甲基树脂(100毫克), 使反应混合物搅拌5分钟。真空除去溶剂, 得到白色粉末。该物质放在硅胶短柱上, 首先用二氯甲烷, 然后用9:1二氯甲烷:甲醇洗脱来纯化。合并最清洁的组分, 然后真空浓缩得到无色油。

该油溶于二氯甲烷，加入己烷至溶液开始浑浊，然后除去溶剂，得到 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]苯基乙酰胺的白色粉末。分析：对 $C_{25}H_{30}N_6O_2$ 的计算值：C%，67.24；H%，6.77；N%，18.82；测定值：C%，67.52；H%，6.85；N%，18.38。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (dd, $J=4.4, 1.5Hz$, 1H), 8.11 (dd, $J=8.4, 1.4Hz$, 1H), 7.43 (dd, $J=8.4, 4.4Hz$, 1H), 7.10–7.20 (m, 5H), 6.30 (br s, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.72 (表观 t, $J=7.8Hz$, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.35 (表观 q, $J=6.5Hz$, 2H), 2.88 (表观 t, $J=7.8Hz$, 2H), 1.80–1.90 (m, 4H), 1.45–1.65 (m, 4H), 1.00 (t, $J=7.3Hz$, 3H)；HRMS (EI) 对 $C_{25}H_{30}N_6O(M^+)$ 的计算值 430.2481，测定值 430.2490。

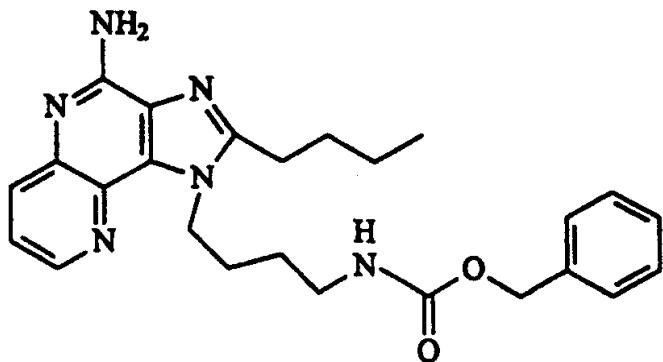
10

实施例 56

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]

[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸苄基酯



15

用实施例 55 的一般方法，使氯甲酸苄酯(83 微升，0.58 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.15 克，0.48 毫摩尔)反应得到 0.18 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸苄基酯的白色粉末。

20

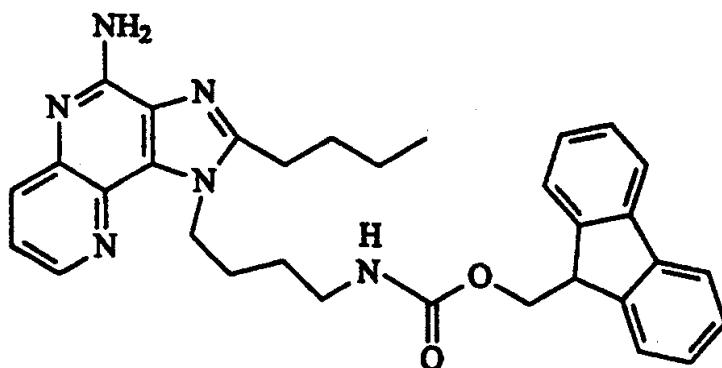
实施例 57

式 I 化合物

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]

[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 9H-9-芴基甲基酯

00·00·11



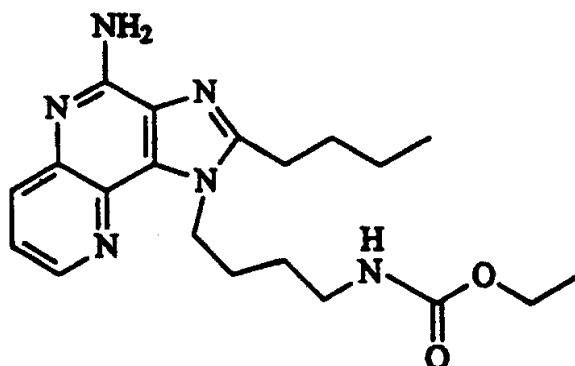
用实施例 55 的一般方法，使氯甲酸 9-芴基甲基酯(0.085 克，0.33 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.105 克，0.33 毫摩尔)反应得到 0.125 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 9H-9-芴基甲基酯的白色粉末。
5 分析：对 $C_{32}H_{34}N_6O_2 + 1/4H_2O$ 的计算值：C%，71.29；H%，6.45；N%，15.59；
测定值：C%，70.99；H%，6.35；N%，15.55。

实施例 58

式 I 化合物

10

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸乙酯



用实施例 55 的一般方法，使氯甲酸乙酯(46 微升，0.48 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.15 克，0.48 毫摩尔)反应得到 0.15 克 N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸乙酯的白色粉末。
15 分析：对 $C_{20}H_{28}N_6O_2$ 的计算值：C%，62.48；H%，7.34；N%，21.86；测定值：C%，61.73；H%，7.28；N%，21.62。

实施例 59

式 XXXI 化合物

1, 1-二甲基-2-[(3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基)氨基]乙醇

使磷酰氯(4 毫升, 43 摩尔)与 N,N-二甲基甲酰胺(15 毫升)反应, 同时在
 5 冰浴中冷却。将该混合物加到 3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-醇(6.9 克, 36.1
 毫摩尔)在 N,N-二甲基甲酰胺(60 毫升)中的溶液。该反应混合物在油浴中温热
 至 60°C。3 小时后, 将反应混合物倒入冰水, 通过过滤分离所得的沉淀物, 然
 后用水洗涤。湿的粗制品 5-氯-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘悬浮于二氯甲烷(150
 毫升)。加入二异丙基乙胺, 然后慢慢加入羟基异丁基胺(3.4 克, 40 毫摩尔)。
 10 使反应混合物回流 2 小时, 然后与水(约 100 毫升)合并。通过过滤分离所得的
 沉淀, 得到 7.2 克 1, 1-二甲基-2-[(3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基)氨基]乙
 醇。少量样品用异丙醇重结晶得到纯净样品, 熔点 184.5-186°C。分析: 对
 $C_{12}H_{14}N_4O_3$ 的计算值: C%, 54.96; H%, 5.38; N%, 21.36; 测定值: C%, 54.63; H%, 5.36;
 N%, 21.51。

15

实施例 60

式 XXXIII 化合物

1, 1-二甲基-2-(2-丁基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙醇

部分 A:

20 将催化量的 5% 铂/碳加入 1, 1-二甲基-2-[(3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-
 基)氨基]乙醇(7 克, 26 毫摩尔)在异丙醇(300 毫升)的悬浮液。使反应混合物
 在 Parr 设备上, 在 50psi(3.5kg/cm²) 氢压下还原 3 小时。过滤反应混合物以
 除去催化剂, 真空浓缩滤液。向残留物里加入甲苯, 真空浓缩混合物以除去
 所有的醇, 得到粗制的 1, 1-二甲基-2-[(3-氨基[1, 5]二氮杂萘-4-基)氨基]乙
 醇。
 25

部分 B:

将原戊酸三甲酯(3.6 毫升, 20 毫摩尔)加到 1, 1-二甲基-2-[(3-氨基
 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基)氨基]乙醇(3.5 克, 13 毫摩尔)在二甲苯(100 毫升)
 里的溶液。使反应混合物加热回流 2 天。混合物用甲醇中的氨稀释, 放在 Parr
 30 烧瓶里, 然后在 110°C 下加热 4 小时。真空浓缩反应混合物。残留物在二氯甲
 烷和水之间分配, 分离后, 有机层以水洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩,

得到油。油用乙酸甲酯/苯重结晶，得到 2.8 克 1,1-二甲基-2-(2-丁基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇的固体，熔点 85-88.5°C。分析：对 C₁₇H₂₂N₄O 的计算值：C%，68.43；H%，7.43；N%，18.78；测定值：C%，68.04；H%，7.18；N%，19.09。

5

实施例 61

式 XXXIV 化合物

2-丁基-1-(2-羟基-2-甲丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]

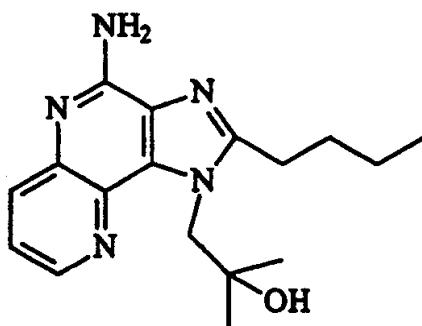
[1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物

在覆盖了铝箔的烧瓶里，将 3-氯过氧基苯甲酸(2.6 克，9.5 毫摩尔)分 3
10 批加到 1,1-二甲基-2-(2-丁基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇(2.6 克，8.7
毫摩尔)在氯仿(50 毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌 4 小时；然后，
用稀碳酸氢钠水溶液洗涤两次，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。
残留物用乙酸甲酯重结晶，得到 2.25 克 2-丁基-1-(2-羟基-2-甲丙基)-1H-咪
15 咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物，熔点 156-158°C。分析：对 C₁₇H₂₂N₄O₂
+ 1/4H₂O 的计算值：C%，64.03；H%，7.11；N%，17.57；测定值：C%，63.96；H%，6.84；
N%，17.71。

实施例 62

式 I 化合物

20 1,1-二甲基-2-(4-氨基-2-丁基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇



将氢氧化铵(15 毫升)加到 2-丁基-1-(2-羟基-2-甲丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物(1.9 克，6.0 毫摩尔)在二氯甲烷(40 毫升)里的溶液。慢慢加入甲苯磺酰氯(1.2 克，6.4 毫摩尔)，薄层层析表明反应进行
25 缓慢。再加入两次甲苯磺酰氯。在薄层层析表明反应完全后，分离各层。有机层用碳酸钠稀水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用乙酸

甲酯(10毫升)覆盖，加入己烷(5毫升)，让混合物放置过夜。所得的结晶固体通过过滤分离，得到0.9克1,1-二甲基-2-(4-氨基-2-丁基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇，熔点177-179°C。分析：对 $C_{17}H_{23}N_5O$ 的计算值：C%，65.15；H%，7.40；N%，22.35；测定值：C%，64.97；H%，7.33；N%，22.71。

5

实施例 63

式 XXXIII 化合物

1,1-二甲基-2-(2-苯基甲基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇

部分 A：

10 将苯乙酰氯(2.0毫升，20毫摩尔)加到1,1-二甲基-2-[3-氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基乙醇(3.5克，13毫摩尔)在二氯甲烷(100毫升)里的悬浮液。使反应混合物回流加热，直到薄层层析显示反应完全为止。反应混合物用于下个步骤。

部分 B：

15 将来自部分A的物质与7%在甲醇(100毫升)里的氨混合，放在密封的烧瓶里，然后在150°C下加热6小时。使反应混合物真空浓缩。残留物与水(100毫升)合并，用二氯甲烷(2×75毫升)萃取混和萃取液，以水洗涤(100毫升)用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用乙酸甲酯重结晶，得到2.1克1,1-二甲基-2-(2-苯基甲基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇的固体，熔点150-152°C。
20 分析：对 $C_{20}H_{20}N_4O$ 的计算值：C%，72.27；H%，6.06；N%，16.85；测定值：C%，72.11；H%，6.01；N%，17.00。

实施例 64

式 XXXIV 化合物

25 2-苯基甲基-1-(2-羟基-2-甲丙基)-1H-咪唑并[4,5-c]

[1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物

在覆盖了铝箔的烧瓶里，将3-氯过氧基苯甲酸(1.8克，6.6毫摩尔)分3批加到1,1-二甲基-2-(2-苯基甲基[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇(2克，6毫摩尔)在氯仿(50毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌过夜；然后，30 用稀碳酸氢钠水溶液洗涤两次，用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用异丙醇重结晶，得到2.25克2-苯基甲基-1-(2-羟基-2-甲丙基)-1H-

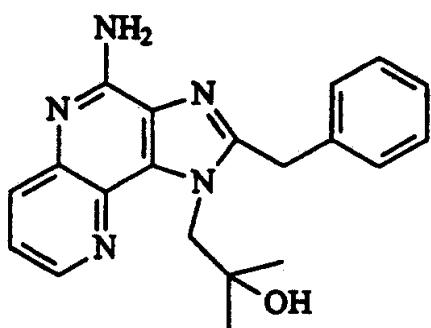
咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物, 熔点 204-206°C。分析: 对 $C_{20}H_{20}N_4O_2 + 1/2H_2O$ 的计算值: C%, 67.21; H%, 5.92; N%, 15.68; 测定值: C%, 67.05; H%, 5.65; N%, 15.39。

5

实施例 65

式 I 化合物

1, 1-二甲基-2-(4-氨基-2-苯基甲基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙醇



将氢氧化铵(10 毫升)加到 2-苯基甲基-1-(2-羟基-2-甲丙基)-1H-咪唑并
10 [4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(1.5 克, 4.3 毫摩尔)在二氯甲烷(40 毫升)里的溶液。慢慢加入甲苯磺酰氯(0.8 克, 4.3 毫摩尔), 薄层层析表明反应
进行缓慢。再加入两次甲苯磺酰氯。在薄层层析表明反应完全后, 分离各层。
有机层用碳酸钠稀水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。残留物用乙
酸甲酯(10 毫升)覆盖, 加入己烷(5 毫升), 让混合物放置过夜。所得的结晶固
15 体通过过滤分离, 得到 1, 1-二甲基-2-(4-氨基-2-苯基甲基[1, 5]1, 5-二氮杂
萘-1-基)乙醇, 熔点 211-213°C。分析: 对 $C_{20}H_{21}N_5O$ 的计算值: C%, 69.14;
H%, 6.09; N%, 20.16; 测定值: C%, 69.10; H%, 6.12; N%, 20.48。

20

实施例 66

式 XXXI 化合物

N-苯基甲基-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺

使磷酸氯(3.5 毫升, 37.7 毫摩尔)与 N,N-二甲基甲酰胺(15 毫升)反应,
同时在冰浴中冷却。将该混合物加到 3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-醇(6.0 克,
31.4 毫摩尔)在 N,N-二甲基甲酰胺(160 毫升)中的溶液。反应混合物在油浴中
25 温热至 60°C。3 小时后, 将反应混合物倒入冰水, 通过过滤分离所得的沉淀物,
然后用水洗涤。湿的粗制品 5-氯-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘悬浮于二氯甲烷

(150 毫升)。加入二异丙基乙胺(1.2 当量)，然后慢慢加入苄基胺(4.7 毫升，40 毫摩尔)。使反应混合物回流 2 小时，然后与水(约 100 毫升)合并。分离各层，真空浓缩有机层，得到 5.5 克 N-苯基甲基-3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺。少量样品用异丙醇重结晶得到纯净样品，熔点 127-129°C。分析：对 $C_{15}H_{12}N_4O_2$ 的计算值：C%，64.28；H%，4.32；N%，19.99；测定值：C%，63.89；H%，4.40；N%，20.35。

实施例 67

N-(4-苯基甲基氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-3-基)乙氧基乙酰胺盐酸盐

将催化量铂/碳加入 N-苯基甲基-3-硝基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺(5.1 克，18.2 毫摩尔)在甲苯(300 毫升)里的悬浮液。使反应混合物在 Parr 设备上，在 50psi(3.5kg/cm²)氢压下还原 1 小时。过滤反应混合物以除去催化剂，真空浓缩滤液到体积约 200 毫升，然后与乙氧基乙酰氯(2.5 克，20 毫摩尔)反应。所得的黄色沉淀物通过过滤分离，悬浮于乙醚，然后通过过滤分离，得到 5.8 克 N-(4-苯基甲基氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-3-基)乙氧基乙酰胺盐酸盐，熔点 205-212°C。分析：对 $C_{19}H_{20}N_4O_2$ 的计算值：C%，61.21；H%，5.68；N%，15.03；测定值：C%，60.09；H%，5.38；N%，15.38。

实施例 68

式 XXXIII 化合物

2-乙氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘

使 N-(4-苯基甲基氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-3-基)乙氧基乙酰胺盐酸盐(5.8 克，15.5 毫摩尔)与 7% 氨在甲醇(100 毫升)中的溶液合并，放在密封的 Parr 烧瓶里，然后在 150°C 下加热 6 小时。使反应混合物真空浓缩。残留物在水和二氯甲烷之间分配。分离出二氯甲烷层，用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物用乙酸甲酯重结晶，得到 4.3 克 2-乙氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘，熔点 118-119°C。分析： $C_{19}H_{18}N_4O$ 的计算值：C%，71.68；H%，5.70；N%，17.60；测定值：C%，71.44；H%，5.60；N%，17.66。

实施例 69

式 XXXIV 化合物

2-乙氧基甲基-1-苯甲基-1H-咪唑并[4, 5-c]

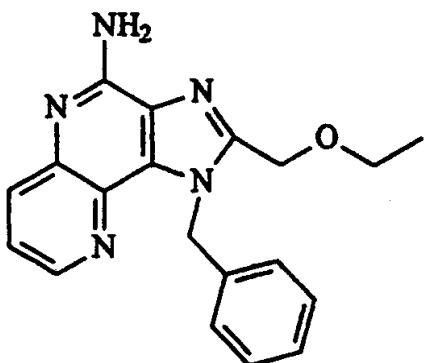
[1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

5 在用铝箔覆盖的烧瓶里，将 3-氯过苯甲酸(3.7 克，13.4 毫摩尔)分三批加到 2-乙氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘(3.9 克，12.2 毫摩尔)在氯仿(100 毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌过夜，然后用碳酸氢钠稀水溶液洗涤两次，盐水洗涤一次。氯仿层分成两部分。一部分用于下列实施例。第二部分经真空浓缩。残留物用异丙醇重结晶，得到 10 2-二氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的固体，熔点 187.5-189°C。分析：C₁₉H₁₈N₄O₂+1/4H₂O 的计算值：C%，67.52；H%，5.49；N%，16.58；测定值：C%，67.56；H%，5.36；N%，16.77。

实施例 70

式 I 化合物

2-乙氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



将氢氧化铵(20 毫升)加到来自上述实施例的 2-二氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的氯仿溶液中。慢慢加入甲 20 苯磺酰氯。薄层层析表明反应进行缓慢。再加两次甲苯磺酰氯。薄层层析显示反应完全后，分离各层。有机层用稀碳酸钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。残留物被乙酸甲酯(10 毫升)覆盖，加入己烷(5 毫升)，让混合物静置过夜。所得的结晶固体通过过滤分离，得到 2-乙氧基甲基-1-苯基甲基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺，熔点 173-174°C。分析：对 25 C₁₉H₁₉N₅O 的计算值：C%，68.45；H%，5.74；N%，21.01；测定值：C%，68.35；H%，5.83；

N%, 21. 27。

实施例 71
式 XXXI 化合物

5 N⁴-(3-异丙氧基丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺

部分 A

将磷酰氯(3. 4 毫升, 30 毫摩尔)加入(冰浴)冷却的 N,N-二甲基甲酰胺(15 毫升)里。将所得的溶液滴加入 3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-醇(5. 73 克, 30 毫摩尔)在 N,N-二甲基甲酰胺(35 毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下保持 10 5 小时, 然后倒入冰中。所得的黄色沉淀通过过滤分离, 然后在二氯甲烷(200 毫升)和水(150 毫升)之间分配。分离有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 得到 4. 2 克粗制的 4-氯-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘。

部分 B

合并 4-氯-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘(4. 1 克)、二氯甲烷(150 毫升)、三乙胺(4. 1 毫升, 29. 5 毫摩尔)和 3-异丙氧基丙胺(3. 3 毫升, 23. 8 毫摩尔)。使反应混合物在室温下保持过夜, 然后用水(100 毫升)淬灭。分离各相。水相用二氯甲烷(100 毫升)萃取。合并有机层, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 得到黄色油。油经快速层析纯化(硅胶, 用 1: 1 乙酸乙酯: 己烷洗脱), 得到 4. 8 克 N⁴-(3-异丙氧基丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的黄色粉末, 熔点 62. 4-63. 5°C。分析: 对 C₁₄H₁₈N₄O₃ 的计算值: C%, 57. 92; H%, 6. 25; N%, 19. 30; 测定值: C%, 57. 96; H%, 6. 19; N%, 19. 51。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 10. 08(宽 s, 1H), 9. 38(宽 s, 1H), 8. 78(m, 1H), 8. 21(dd, J=8. 4, 1. 6Hz, 1H), 7. 64(dd, J=8. 4, 4. 1Hz, 1H), 4. 57(宽 s, 2H), 3. 65-3. 57(m, 3H), 2. 05(t, J=5. 6Hz, 2H), 1. 19(d, J=6. 0Hz, 6H); MS(EI): m/e 290. 1366(C₁₄H₁₈N₄O₃ 的计算值: 290. 1378)。

实施例 72
式 XXXII 化合物

N⁴-(3-异丙氧基丙基)[1, 5]1, 5-二氮杂萘-3, 4-二胺

30 将 N⁴-(3-异丙氧基丙基)-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(4. 2 克, 14. 5 毫摩尔)、铂/碳(1. 1 克, 5%)和乙酸乙酯(100 毫升)放在氢化的烧瓶里。在

50psi(3.5kg/cm²)的氢气压下振摇2.5小时。过滤反应混合物，催化剂用乙酸乙酯洗涤。滤液用硫酸镁干燥，过滤，然后真空浓缩，得到3.6克N⁴-(3-异丙氧基丙基)[1,5]1,5-二氮杂萘-3,4-二胺的亮黄色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.70(dd, J=4.1, 1.6Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.17(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.4, 4.1Hz, 1H), 5.99(宽s, 1H), 3.98(宽s, 2H), 3.63-3.55(m, 5H), 1.87(五重峰, J=6.2Hz, 2H), 1.17(d, J=6.1Hz, 6H); MS(EI): m/e 260.1630(C₁₄H₂₀N₄O的计算值: 260.1637)。

实施例 73

10 式 XXXIII 化合物

2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘

部分 A

在15分钟里将戊酰氯(1.53ml, 12.9毫摩尔)滴加到(冰浴)冷却的N⁴-(3-异丙氧基丙基)[1,5]1,5-二氮杂萘-3,4-二胺(3.2克, 12.3毫摩尔)在二氯甲烷(40毫升)中的溶液里。除去冷却浴，使使反应混合物在室温下保持1小时。真空除去溶剂，得到深褐色固体。

部分 B

来自部分A的物质和7.5%氨在甲醇(100毫升)中的溶液放在加压的器皿里。密封器皿，然后在150°C下加热6小时。该混合物冷却至室温后，真空浓缩。残留物在二氯甲烷(150毫升)和水(150毫升)之间分配。分离出各组分，含水组分用二氯甲烷(100毫升)萃取。合并有机组分，用硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩，得到褐色油。油经快速层析纯化(硅胶，用乙酸乙酯洗脱)，得到3.1克2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘的无色油。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 9.32(s, 1H), 8.90(dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H), 8.49(dd, J=8.5, 1.7Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 4.94(t, J=7.0Hz, 2H), 3.56(五重峰, J=6.1Hz, 1H), 3.44(t, J=5.7Hz, 2H), 3.05(t, J=7.9Hz, 2H), 2.29-2.20(m, 2H), 2.01-1.90(m, 2H), 1.60-1.48(m, 2H), 1.15(d, J=6.1Hz, 6H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H); MS(EI): m/e 326.2104(C₁₉H₂₆N₄O的计算值: 326.2106)。

实施例 74

式 XXXIV 化合物

2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c]

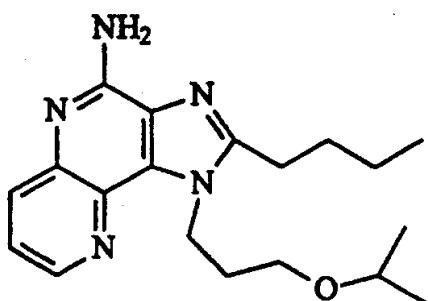
[1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

5 在 20 分钟里, 将 3-氯过苯甲酸(1.2 克, 57-86%)分四批加到 2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘(1.4 克, 4.3 毫摩尔)在氯仿(20 毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下保持 2 小时, 然后用饱和碳酸氢钠(2×15 毫升)和水(20 毫升)洗涤。用硫酸镁干燥有机组分, 过滤, 然后真空浓缩, 得到黄色油。油经柱层析纯化(硅胶, 用 95: 5 乙酸乙酯: 甲醇 10 洗脱), 得到 0.95 克 2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的黄色固体, 熔点 92.0-93.0°C。分析: 对 $C_{19}H_{26}N_4O_2$ 的计算值: C%, 66.64; H%, 7.65; N%, 16.36; 测定值: C%, 66.18; H%, 7.39; N%, 16.26。
H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 9.24(dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 9.05(s, 1H), 8.98(dd, $J=4.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.65(dd, $J=8.8, 4.3$ Hz, 1H), 4.89(t, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.56(五重峰, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.44(t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.02(t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.27-2.18(m, 2H), 1.97-1.87(m, 2H), 1.59-1.47(m, 2H), 1.15(d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.02(t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

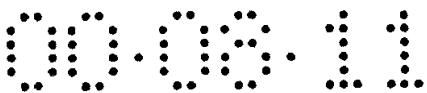
实施例 75

式 I 化合物

2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



在氮气氛下, 将异氰酸三氯乙酰基酯(0.42 毫升, 3.5 毫摩尔)滴加到 2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(0.8 克, 2.3 毫摩尔)在氯仿(25 毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下保持 2 小时, 然后真空浓缩, 得到黄色油。将油溶于甲醇(15 毫升), 然后慢慢加入



甲醇钠(0.8毫升, 25%在甲醇中, 3.5毫摩尔)。使反应在室温下保持过夜。所得的沉淀物通过过滤分离, 然后用乙酸甲酯重结晶, 得到0.47克2-丁基-1-(3-异丙氧基丙基)-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺的白色晶体, 熔点174-175°C。分析: 对 $C_{19}H_{27}N_5O$ 的计算值: C%, 66.83; H%, 7.97; N%, 20.51;

5 测定值: C%, 66.70; H%, 7.81; N%, 20.75。 1H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.50(dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.90(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.4, 4.3Hz, 1H), 6.75(s, 2H), 4.77(t, J=6.8Hz, 2H), 3.50(五重峰, J=6.1Hz, 1H), 3.35(m, 2H), 2.95(t, J=7.8Hz, 2H), 2.13-2.04(m, 2H), 1.86-1.76(m, 2H), 1.52-1.40(m, 2H), 1.05(d, J=6.1Hz, 6H), 0.97(t, J=7.3Hz, 3H)。

10

实施例 76

式 XXXI 化合物

N^4 -(3-丁氧基丙基)-3-硝基 [1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺

在氮气氛下, 10分钟里将3-丁氧基丙基胺(4.0毫升, 26毫摩尔)滴加到
15 4-氯-3-硝基 [1,5]1,5-二氮杂萘(4.6克, 22毫摩尔)和三乙胺(4.6毫升, 33
毫摩尔)在氯仿(150毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下保持过夜。加入
水(100毫升), 分离各相。水相用二氯甲烷(100毫升)萃取。合并有机组分,
用硫酸镁干燥, 过滤, 然后真空浓缩, 得到黄色油。油经快速层析纯化(硅胶,
用1:1乙酸乙酯:己烷洗脱), 得到5.3克 N^4 -(3-丁氧基丙基)-3-硝基 [1,5]1,5-
20 二氮杂萘-4-胺的无色油。 1H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 10.08(宽 s, 1H), 9.38(宽
s, 1H), 8.78(m, 1H), 8.22(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.4, 4.1Hz, 1H),
4.57(宽 s, 2H), 3.63(t, J=5.8Hz, 2H), 3.46(t, J=6.7Hz, 2H), 2.10-2.03(m, 2H),
1.65-1.55(m, 2H), 1.44-1.32(m, 2H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H); MS(EI): m/e
304.1535($C_{15}H_{20}N_4O_3$ 的计算值304.1535)。

25

实施例 77

式 XXXII 化合物

N^4 -(3-丁氧基丙基)[1,5]1,5-二氮杂萘-3,4-二胺

用实施例72的方法, 还原 N^4 -(3-丁氧基丙基)-3-硝基 [1,5]1,5-二氮杂
30 萘-4-胺, (4.9克, 16毫摩尔), 得到4.3克 N^4 -(3-丁氧基丙基)[1,5]1,5-二
氮杂萘-3,4-二胺的褐黄色油。分析 $C_{15}H_{22}N_4O$ 的计算值: C%, 65.67; H%, 8.08;

N%, 20.42; 测定值: C%, 65.48; H%, 8.07; N%, 20.41。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.70(dd, J=4.1, 1.6Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.18(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.37(dd, J=8.4, 4.1Hz, 1H), 5.97(宽 s, 1H), 3.96(宽 s, 2H), 3.63-3.56(m, 4H), 3.44(t, J=6.7Hz, 2H), 1.89(五重峰, J=6.2Hz, 2H), 1.63-1.53(m, 2H), 1.44-1.32(m, 2H), 0.93(t, J=7.3Hz, 3H); MS(EI): m/e 274.1799(对 C₁₅H₂₂N₄O 的计算值 274.1793)。

实施例 78

式 XXXIII 化合物

10 1-(3-丁氧基丙基)-2-丁基-1H 咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘

用实施例 73 部分 A 和部分 B 的一般方法, 使 N⁴-(3-丁氧基丙基)[1,5]1,5-二氮杂萘-3,4-二胺(3.7 克, 13.5 毫摩尔)与戊酰氯(1.7 毫升, 14.3 毫摩尔)反应, 环化所得的酰胺中间体, 得到 2.9 克 1-(3-丁氧基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘的无色油。取少量通过快速层析纯化(硅胶, 15 用乙酸乙酯洗脱), 得到白色粉末的纯净样品, 熔点 56.5-57.5°C。分析 C₂₀H₂₈N₄O 的计算值: C%, 70.56; H%, 8.29; N%, 16.46; 测定值: C%, 70.48; H%, 8.25; N%, 16.61。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 9.32(s, 1H), 8.90(dd, J=4.3, 1.6Hz, 1H), 8.49(dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.57(dd, J=8.5, 4.3Hz, 1H), 4.94(t, J=7.0Hz, 2H), 3.45-3.39(m, 4H), 3.04(t, J=7.9Hz, 2H), 2.26(五重峰, J=6.1Hz, 2H), 2.01-20 1.91(m, 2H), 1.62-1.48(m, 4H), 1.45-1.33(m, 2H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3Hz, 3H)。

实施例 79

式 XXXIV

1-(3-丁氧基丙基)2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c]

25 [1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物

用实施例 74 的一般方法, 氧化 1-(3-丁氧基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘(2.2 克, 6.47 毫摩尔), 得到 1.6 克 1-(3-丁氧基丙基)2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物的黄色粉末, 熔点 126.5-127.5°C。分析 C₂₀H₂₈N₄O₂ 的计算值: C%, 67.39; H%, 7.92; N%, 15.72; 30 测定值: C%, 67.13; H%, 7.69; N%, 15.82。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 9.22(dd, J=8.8, 1.5Hz, 1H), 9.04(s, 1H), 8.99(dd, J=4.3, 1.5Hz, 1H), 7.65(dd, J=

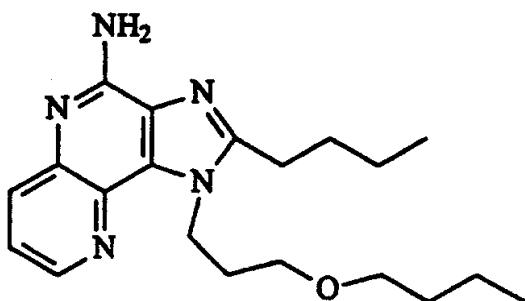
8.8, 4.3Hz, 1H), 4.89(t, J=7.0Hz, 2H), 3.46-3.39(m, 4H),
 3.01(t, J=7.9Hz, 2H), 2.28-2.20(m, 2H), 1.97-1.87(m, 2H), 1.62-
 1.46(m, 4H), 1.45-1.33(m, 2H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3Hz, 3H)。

5

实施例 80

式 I 化合物

1-(3-丁氧基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺



用实施例 75 的一般方法，使 1-(3-丁氧基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物(1.2 克，3.4 毫摩尔)与异氰酸三氯乙酰基酯(0.6 毫升，5.0 毫摩尔)反应，水解所得的中间体，得到 0.86 克 1-(3-丁氧基丙基)-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺的白色粉末，熔点 101.0-101.5°C。分析 $C_{20}H_{29}N_5O$ 的计算值：C%，67.58；H%，8.22；N%，19.70；测定值：C%，67.55；H%，7.96；N%，20.10。 1H NMR(300MHz, DMSO): δ 8.50(dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 7.91(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.42(dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 6.77(s, 2H), 4.78(t, J=6.9Hz, 2H), 3.38-3.30(m, 4H), 2.93(t, J=7.8Hz, 2H), 2.11(五重峰, J=6.1Hz, 2H), 1.82(五重峰, J=7.6Hz, 2H), 1.51-1.39(m, 4H), 1.37-1.25(m, 2H), 0.96(t, J=7.3Hz, 3H), 0.88(t, J=7.2Hz, 3H)。

20

实施例 81

式 XXXI 化合物

 N^4 -(2-苯氧基乙基)-3-硝基 [1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺

用实施例 76 的一般方法，使 4-氯-3-硝基 [1,5]1,5-二氮杂萘(5.0 克，24 毫摩尔)与 2-苯氧基乙胺(3.5 毫升，27 毫摩尔)反应，得到 6.6 克 N^4 -(2-苯氧基乙基)-3-硝基 [1,5]1,5-二氮杂萘-4-胺的黄色固体，熔点 107-108°C。分

析 $C_{16}H_{14}N_4O_3$ 的计算值: C%, 61. 93; H%, 4. 55; N%, 18. 05; 测定值: C%, 61. 99; H%, 4. 58; N%, 18. 42。 1H NMR(300MHz, DMSO): δ 10. 25(宽 s, 1H), 9. 39(宽 s, 1H), 8. 81(dd, J=4. 1, 1. 7Hz, 1H), 8. 25(dd, J=8. 5, 1. 7Hz, 1H), 7. 67(dd, J=8. 5, 4. 1Hz, 1H), 7. 34–7. 26(m, 2H), 7. 01–6. 96(m, 3H), 4. 89(宽 s, 2H), 5 4. 35(t, J=5. 1Hz, 2H); MS(EI): m/e 310. 1065(对 $C_{15}H_{22}N_4O$ 的计算值 310. 1065)。

实施例 82 式 XXXII 化合物

N^4 -(2-苯氧基乙基) [1, 5]1, 5-二氮杂萘-3, 4-二胺

10 用实施例 77 的一般方法, 还原 N^4 -(2-苯氧基乙基)-3-硝基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺(5. 4 克, 17. 4 毫摩尔), 得到 4. 6 克 N^4 -(2-苯氧基乙基) [1, 5]1, 5-二氮杂萘-3, 4-二胺的亮黄色油。 1H NMR(300MHz, DMSO): δ 8. 68(dd, J=4. 1, 1. 7Hz, 1H), 8. 40(s, 1H), 8. 10(dd, J=8. 4, 1. 7Hz, 1H), 7. 39(dd, J=8. 4, 4. 1Hz, 1H), 7. 28–7. 22(m, 2H), 6. 94–6. 90(m, 3H), 6. 12(t, J=7. 0Hz, 1H), 15 5. 15(s, 2H), 4. 13(t, J=5. 5Hz, 2H), 3. 93–3. 87(m, 2H); MS(CI): m/e 281 ($M+H$)。

实施例 83 式 XXXIII 化合物

2-(2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基苯基醚

20 用实施例 73 部分 A 和部分 B 的一般方法, 使 N^4 -(2-苯氧基乙基) [1, 5]1, 5-二氮杂萘-3, 4-二胺(4. 4 克, 15. 7 毫摩尔)与戊酰氯(1. 95 毫升, 16. 4 毫摩尔)反应, 所得的酰胺中间体环化, 得到 4. 0 克 2-(2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基苯基醚的白色固体, 熔点 150–150. 5°C。分析 $C_{21}H_{22}N_4O$ 的计算值: C%, 72. 81; H%, 6. 40; N%, 16. 17; 测定值: C%, 72. 78; H%, 6. 40; N%, 16. 31。 1H NMR(300MHz, DMSO): δ 9. 25(s, 1H), 9. 00(dd, J=4. 3, 1. 7Hz, 1H), 8. 52(dd, J=8. 4, 1. 7Hz, 1H), 7. 74(dd, J=8. 4, 4. 3Hz, 1H), 7. 25–7. 20(m, 2H), 6. 91–6. 84(m, 3H), 5. 22(t, J=5. 2Hz, 2H), 4. 53(t, J=5. 2Hz, 2H), 3. 09(t, J=7. 7Hz, 2H), 1. 91(五重峰, J=7. 6Hz, 2H), 1. 55–1. 43(m, 2H), 0. 97(t, J=7. 3Hz, 3H); MS(EI): m/e 346. 1794(对 $C_{21}H_{22}N_4O$ 的计算值 346. 1793)。

实施例 84

式 XXXIV 化合物

2-丁基 1-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4, 5-c]

[1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物

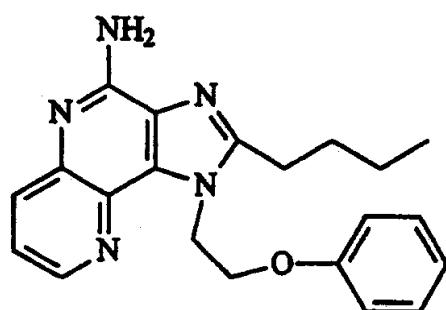
5 用实施例 74 的一般方法, 氧化 2-(2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基苯基醚(0.6 克, 1.7 毫摩尔), 得到 0.44 克 2-丁基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物的黄色粉末。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ

10 9.10-9.03 (m, 3H), 7.81 (dd, J=8.7, 4.3Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.92-6.83 (m, 3H), 5.16 (t, J=4.9Hz, 2H), 4.51 (t, J=4.9Hz, 2H), 3.06 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.54-1.41 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (CI) : m/e 363 (M+H)。

实施例 85

式 I 化合物

2-丁基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺



用实施例 75 的一般方法, 使 2-丁基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5N-氧化物(0.38 克, 1.05 毫摩尔)与异氰酸三氯乙酰基酯(0.19 毫升, 1.6 毫摩尔)反应, 水解所得的中间体, 得到 0.23 克 2-丁基-1-(2-苯氧基乙基)-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-胺的白色粉末, 熔点 159.0-159.2 °C。¹H NMR (300MHz, DMSO) : δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.5Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 3H), 6.79 (s, 2H), 5.13 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.48 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.00 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.91-1.81 (五重峰, J=7.4Hz, 2H), 1.52-1.40 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (EI) : m/e 361.1899 (C₂₁H₂₃N₅O 的计算值 361.1902)。

实施例 86

式 XXXI 化合物

N-{2-[(3-硝基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基)

氨基]乙基}氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯

将异丙基乙胺(13.47 克, 0.10 摩尔)在二氯甲烷(25 毫升)里的溶液加到 5-氯-3-硝基[1, 5]1, 5-二氮杂萘(18.2 克, 0.086 摩尔)在二氯甲烷(250 毫升)中的溶液里。向反应混合物里慢慢加入 N-(2-氨基)氨基甲酸叔丁酯(16.7 克, 0.10 摩尔)在二氯甲烷(75 毫升)里的溶液。使反应混合物回流加热过夜。再加入 N-(2-氨基)氨基甲酸叔丁酯(1 克), 再使反应混合物回流加热 3 小时。让混合物冷却到室温, 然后用另外的二氯甲烷稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥, 然后真空浓缩, 得到黑色固体。该固体经快速层析纯化(硅胶, 用二氯甲烷洗脱), 得到 24.8 克 N-{2-[(3-硝基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基) 氨基]乙基}氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯淡黄色固体一部分(0.3 克)在甲苯(10ml)和己烷(10ml)中重结晶得 0.2 克淡黄色针晶熔点 149-151 °C。分析 C₁₅H₁₉N₅O₄ 的计算值:
15 C%, 54.05; H%, 5.75; N%, 21.01 测定值: C%, 54.17; H%, 5.73; N%, 20.90。

实施例 87

式 XXXII 化合物

N-{2-[(3-氨基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基) 氨基]乙基}

20 氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯

在 Parr 瓶里混合 N-{2-[(3-硝基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基) 氨基]乙基}氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯(10 克, 0.03 摩尔)、乙酸乙酯(800 毫升)和铂/碳催化剂, 然后使混合物氢化过夜。过滤该反应混合物, 除去催化剂。真空浓缩滤液, 得到 9.1 克 N-{2-[(3-氨基 [1, 5]1, 5-二氮杂萘-4-基) 氨基]乙基}氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯的黄色浆状物。分析 C₁₅H₂₁N₅O₂+0.1CH₃CO₂C₂H₅ 的计算值:
25 C%, 59.25; H%, 7.04; N%, 22.43 测定值: C%, 58.96; H%, 6.87; N%, 22.46。

实施例 88

式 XXXIII 化合物

30 N-[2-(2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)

乙基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯

使 N-{2-[(3-氨基 [1,5]1,5-二氮杂萘-4-基) 氨基] 乙基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯(0.6 克, 2 毫摩尔)、原戊酸三甲酯(0.35 克, 2.1 毫摩尔)和甲苯(25 毫升)混合, 回流加热 2 小时。再加入原戊酸三甲酯(1 当量), 使反应混合物回流加热过夜。加入二甲苯, 蒸去甲苯。使反应再回流加热 8 小时。蒸去大部分二甲苯, 剩下 5 毫升体积。让反应混合物冷却。通过过滤分离所得的沉淀, 用庚烷洗涤, 干燥, 得到 0.35 克 N-[2-(2-丁基-1H 吡唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯的象牙色粉末, 熔点 198-199°C。分析: 对 C₂₀H₂₇N₅O₂ 的计算值: C%, 65.01; H%, 7.36; N%, 18.95; 测定值: C%, 64.75; H%, 7.57; N%, 19.09。

10

实施例 89

式 XXXIII 化合物

1-{2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基) 氨基] 乙基}

-2-丁基-1H-吡唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物

将 3-氯过苯甲酸(0.7 克, 57-86%)溶于氯仿(10 毫升)。将该溶液的一半加入 N-{2-[(3-氨基 [1,5]1,5-二氮杂萘-4-基) 氨基] 乙基} 氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯(1.0 克, 2.7 毫摩尔)在氯仿(10 毫升)中的溶液里。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟, 然后剩余的一半氯过苯甲酸溶液滴加入反应混合物。使反应混合物在室温下搅拌总共 2.5 小时, 然后用氯仿(50 毫升)稀释; 用碳酸钠、10% 氢氧化钠、水和盐水洗涤; 干燥, 真空浓缩, 得到 1.1 克黄色固体。该物质用乙腈重结晶两次, 得到 1.0 克 1-{2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基) 氨基] 乙基}-2-丁基-1H-吡唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物。分析: 对 C₂₀H₂₇N₅O₃ 的计算值: C%, 62.32; H%, 7.06; N%, 18.17; 测定值: C%, 62.03; H%, 6.73; N%, 18.10。

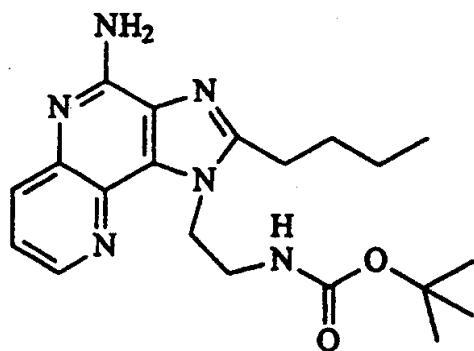
25

实施例 90

式 I 化合物

N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-吡唑并[4,5-c]

[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯



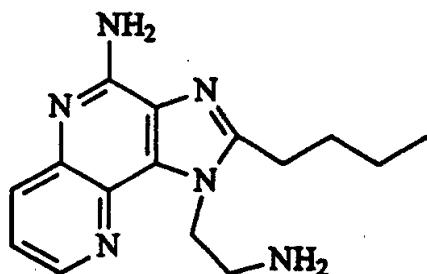
通过注射器将异氰酸三氯乙酰基酯(4.8毫升,40毫摩尔)加入1-{2-[(1,1-二甲基乙氧基羰基)氨基]乙基}-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-5N-氧化物(10.4克,27毫摩尔)在二氯甲烷(75毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌1小时加入甲醇钠(9毫升25%在甲醇里的甲醇钠),使反应混合物在室温下搅拌过夜。薄层层析显示反应没有完成,所以再加两次甲醇钠,每次加料后室温搅拌2小时。反应混合物用二氯甲烷稀释,用碳酸钠、水和盐水洗涤;干燥,然后真空浓缩,得到10.4克黄色固体。该物质经柱层析纯化(硅胶,用二氯甲烷洗脱),得到8.5克固体。该固体用甲苯(20毫升)重结晶,得到6.0克N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯的象牙色晶体,熔点118-120℃。分析:对C₂₀H₂₈N₆O₂的计算值:C%,62.48;H%,7.34;N%,21.85;测定值:C%,62.31;H%,7.23;N%,22.13。HRMS(EI)对C₂₀H₂₈N₆O₆(M+)的计算值384.2273,测定值384.2273。

15

实施例 91

式 I 化合物

2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙醇胺



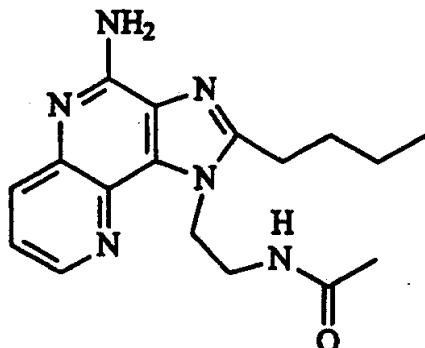
20 将三氟乙酸(5毫升)加到N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯(5.7克,15毫摩尔)在二氯甲烷(10毫升)中的溶液。使反应混合物在室温下搅拌1小时。反

混合物用二氯甲烷稀释，然后用 10% 盐酸萃取。盐酸萃取物用二氯甲烷洗涤两次，然后用氢氧化铵成碱性。通过过滤分离所得的沉淀物，干燥，得到 3.7 克 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙醇胺的白色粉末，熔点 175-176°C。分析：对 $C_{15}H_{20}N_6$ 的计算值：C%，63.36；H%，7.09；
5 N%，29.55；测定值：C%，62.98；H%，6.92；N%，29.89。HRMS(EI)对 $C_{15}H_{20}N_6(M+)$ 的计算值 284.1749，测定值 284.1748。

实施例 92

式 I 化合物

10 $N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4, 5-c][1, 5]1, 5\text{-二氮杂萘-1-基})\text{乙基}]乙酰胺$

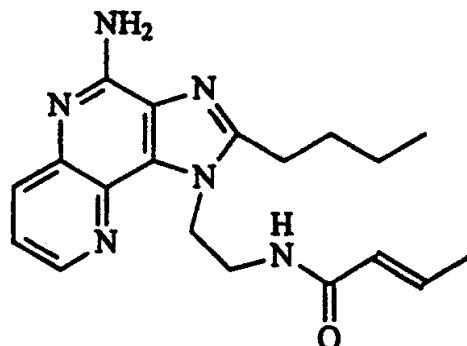


在氮气氛下，将乙酰氯(50 微升，0.7 毫摩尔)在二氯甲烷(25 毫升)中的物质滴加到 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.2 克，0.7 毫摩尔)在二氯甲烷(50 毫升)里的冰冷溶液(冰浴)。加料完成后，让反应混合物温热到室温。30 分钟后薄层层析表明反应完成。反应混合物用 10% 氢氧化钠、水和盐水洗涤；干燥；真空浓缩，得到 0.25 克粗制品。
15 该物质经柱层析纯化(硅胶，用二氯甲烷洗脱)，得到 0.2 克固体。该固体用乙腈(30 毫升)重结晶，得到 0.18 克 $N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4, 5-c][1, 5]1, 5\text{-二氮杂萘-1-基})\text{乙基}]乙酰胺$ 的白色粉末，熔点 228-230°C。分析：
20 对 $C_{17}H_{22}N_6O$ 的计算值：C%，62.56；H%，6.79；N%，25.75；测定值：C%，62.50；H%，6.59；N%，26.04。HRMS(EI)对 $C_{22}H_{26}N_6O_2(M+)$ 的计算值 326.1855，测定值 326.1846。

实施例 93

式 I 化合物

N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c] [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]- (E)-2-丁酰胺



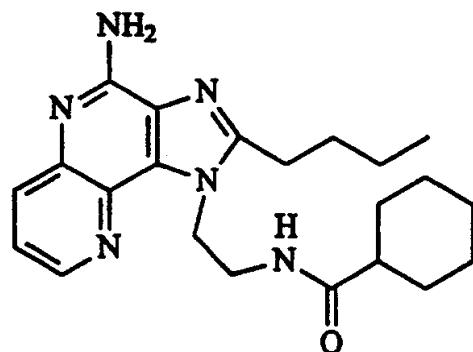
5

用实施例 92 的一般方法，使巴豆酰氯(68 微升，0.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c] [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.2 克，0.7 毫摩尔)反应，得到 0.2 克 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c] [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]- (E)-2-丁酰胺的白色粉末，熔点 198-200℃。分析：对 C₁₉H₂₄N₆O 的计算值：C%，64.75；H%，6.86；N%，23.85；测定值：C%，64.25；H%，6.68；N%，23.99。HRMS (EI) 对 C₁₉H₂₄N₆O (M+) 的计算值 352.2011，测定值 352.1996。

实施例 94

式 I 化合物

15 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c] [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-1-环己烷甲酰胺



用实施例 92 的一般方法，使环己烷碳酰氯(94 微升，0.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c] [1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.2 克，0.7 毫摩尔)反应，得到 0.2 克 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c] [1, 5]1, 5-

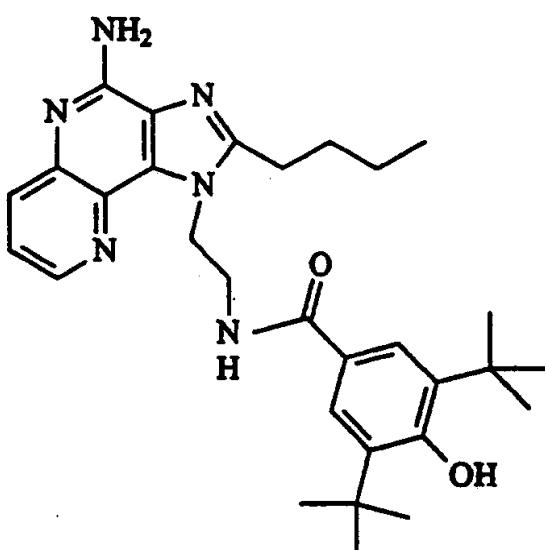
二氮杂萘-1-基)乙基]-1-环己烷甲酰胺的白色粉末，熔点 188-190℃。分析：对 $C_{22}H_{30}N_6O$ 的计算值：C%，66.98；H%，7.66；N%，21.30；测定值：C%，66.72；H%，7.57；N%，21.48。HRMS(EI)对 $C_{22}H_{30}N_6O(M+)$ 的计算值 394.2481，测定值 394.2475。

5

实施例 95

式 I 化合物

$N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5-c][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
乙基] $3,5\text{-二-(1,1\text{-二甲基乙基})-4\text{-羟基苯甲酰胺}$



10

用实施例 92 的一般方法，使 3,5-二-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯甲酰氯 (0.47 克，1.7 毫摩尔) 与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙胺 (0.5 克，1.7 毫摩尔) 反应，得到 0.5 克 $N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5-c][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
乙基] $3,5\text{-二-(1,1\text{-二甲基乙基})-4\text{-羟基苯甲酰胺}$ 的白色粉末，熔点 248-250℃。分析：对 $C_{30}H_{40}N_6O_2$ 的计算值：C%，69.74；H%，7.80；N%，16.27；测定值：C%，69.65；H%，7.69；N%，16.42。HRMS(EI)对 $C_{30}H_{40}N_6O_2(M+)$ 的计算值 516.3212，测定值 516.3226。

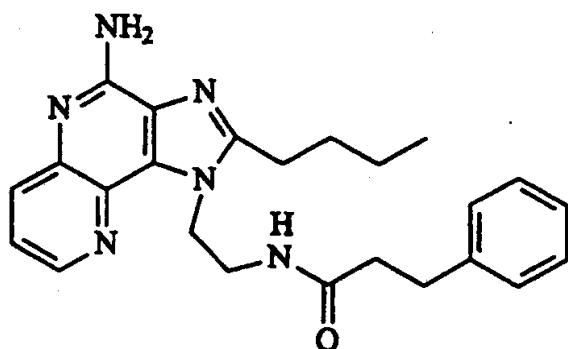
15

实施例 96

式 I 化合物

20

$N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5-c]$
[1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3-苯基丙酰胺盐酸盐



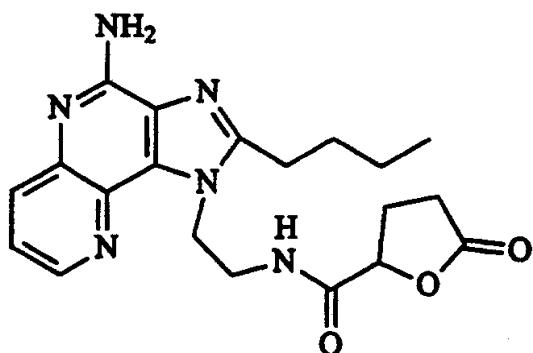
用实施例 92 的一般方法，使氢化肉桂酰氯(0.1 克，0.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.2 克，0.7 毫摩尔)反应。一小时后，反应混合物直接倒在硅胶柱上，首先用二氯甲烷洗脱，然后用 15% 甲醇/二氯甲烷洗脱，得到 0.2 克固体。该固体用甲苯重结晶，
5 得到 0.2 克 N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3-苯基丙酰胺盐酸盐的白色粉末，熔点 183-185°C。分析：对 $C_{24}H_{28}N_6O$ HCl 的计算值：C%，63.64；H%，6.45；N%，18.55；测定值：C%，63.68；H%，6.43；N%，18.55。

10

实施例 97

式 I 化合物

N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-5-氧基四氢-2-呋喃甲酰胺



15

将(S)-(+) -5-氧基-2-四氢呋喃羧酸(0.23 克，1.7 毫摩尔)在无水二氯甲烷(30 毫升)里的溶液慢慢加入 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克，1.7 毫摩尔)在无水二氯甲烷(100 毫升)里的溶液。使反应混合物在室温下搅拌 30 分钟，然后滴加入 1-[3-(二甲氨基丙基)]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.37 克，1.9 毫摩尔)在无水二氯甲烷(50 毫升)

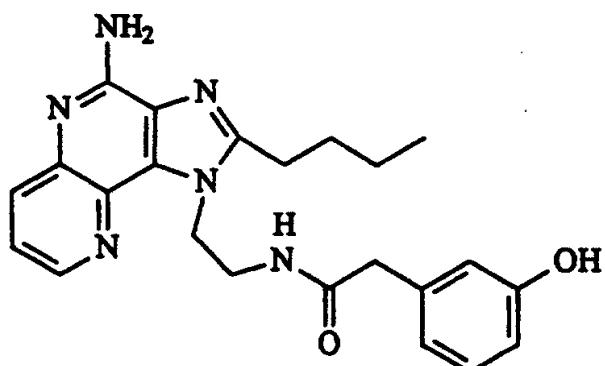
升)里的溶液。使反应混合物在室温下搅拌过夜，然后过滤，除去固体。滤液用 10% 氢氧化钠洗涤两次，然后用盐水洗涤，干燥，然后真空浓缩，得到 0.3 克粗制品，该物质经柱层析纯化(硅胶，用二氯甲烷洗脱)随后从乙腈重结晶，得 0.1 克 $N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1\text{H-咪唑并}[4,5-\text{c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
 5 乙基]-5-氧基四氢-2-呋喃甲酰胺的白色粉末，熔点 153-154°C。分析：对 $C_{20}H_{24}N_6O_3$ 的计算值：C%，60.59；H%，6.10；N%，21.19；测定值：C%，60.34；H%，6.14；N%，21.13。HRMS(EI)对 $C_{20}H_{24}N_6O_3(M+)$ 的计算值 396.1909，测定值 396.1905。

实施例 98

10

式 I 化合物

$N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1\text{H-咪唑并}[4,5-\text{c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
 15 乙基]-2-(3-羟基苯基)乙酰胺

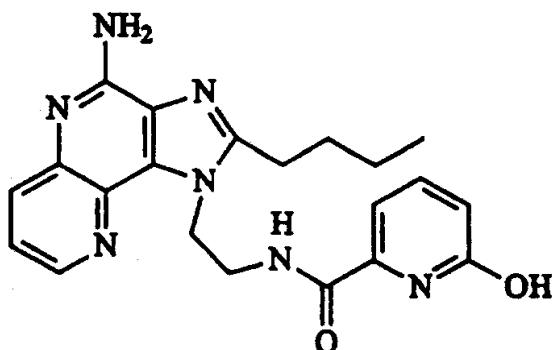


用实施例 97 的一般方法，使 3-羟苯基乙酸(0.26 克，1.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克，1.7 毫摩尔)反应，得到 0.13 克 $N^1-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1\text{H-咪唑并}[4,5-\text{c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
 20 乙基]-2-(3-羟苯基)乙酰胺的白色粉末，熔点 208-210°C。分析：对 $C_{23}H_{26}N_6O_2$ 的计算值：C%，66.01；H%，6.26；N%，20.08；测定值：C%，65.63；H%，6.11；N%，20.30。HRMS(EI)对 $C_{23}H_{26}N_6O_2(M+)$ 的计算值 418.2117，测定值 418.2109。

实施例 99

式 I 化合物

$N-[2-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1\text{H-咪唑并}[4,5-\text{c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
 25 乙基]-6-羟基-2-吡啶甲酰胺



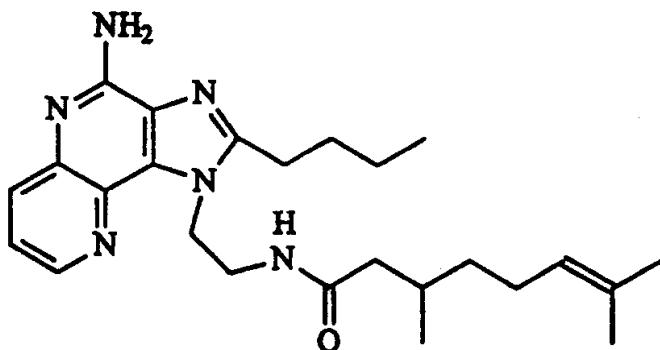
用实施例 97 的一般方法，使 6-羟基吡啶基甲酸(0.24 克，1.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克，1.7 毫摩尔)反应，得到 0.15 克 N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-6-羟基-2-吡啶甲酰胺的白色粉末，熔点 258-260°C。分析：对 $C_{21}H_{23}N_7O_2 + 1/2CH_3CN$ 的计算值：C%，62.03；H%，5.80；N%，24.66；测定值：C%，61.87；H%，5.70；N%，24.60。

10

实施例 100

式 I 化合物

N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3, 7-二甲基-6-辛烯酰胺

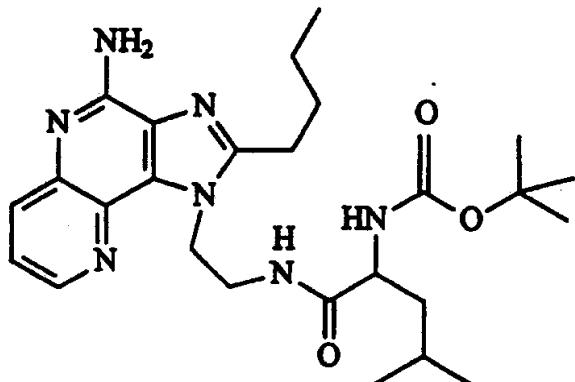


用实施例 97 的一般方法，使香茅酸(0.3 克，1.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克，1.7 毫摩尔)反应，得到 0.5 克 N^1 -[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3, 7-二甲基-6-辛烯酰胺的白色固体，熔点 163-164°C。分析：对 $C_{25}H_{36}N_6O$ 的计算值：C%，68.77；H%，8.31；N%，19.25；测定值：C%，68.84；H%，8.14；N%，19.58。HRMS (EI) 对 $C_{25}H_{36}N_6O(M+)$ 的计算值 436.2950，测定值 20 436.2952。

实施例 101

式 I 化合物

N-[1-({[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]氨基}羰基)-3-甲基丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙基



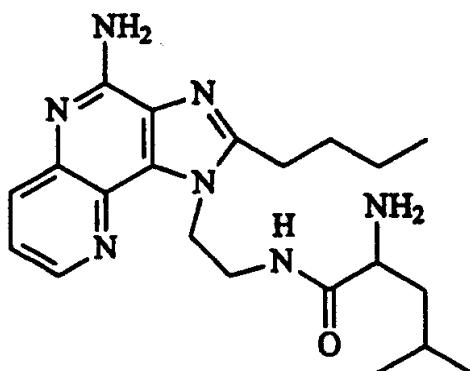
5

用实施例 97 的一般方法，使 N-t-BOC-L-亮氨酸(0.41 克，1.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克，1.7 毫摩尔)反应，得到 0.5 克 N-[1-({[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]氨基}羰基)-3-甲基丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯的白色固体，熔点 184–185°C。HRMS(EI)对 C₂₆H₃₉N₇O₃(M+) 的计算值 497.3114, 测定值 497.3093。

实施例 102

式 I 化合物

15 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺



使 N-[1-({[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]氨基}羰基)-3-甲基丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯(0.35 克，0.7 毫

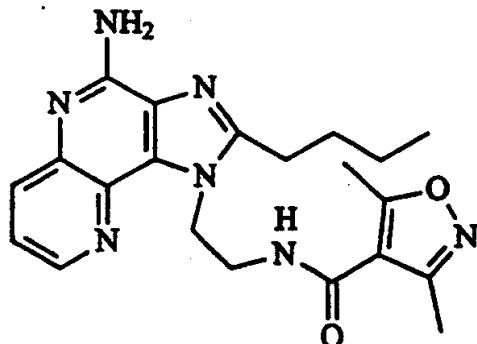
摩尔)与 1N 盐酸(40 毫升)混合, 在蒸汽浴上加热 30 分钟。使反应混合物冷却, 然后用 10% 氢氧化钠碱化。所得的沉淀物通过过滤分离, 干燥, 得到 0.15 克 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊酰胺的白色固体, 熔点 60-65°C。分析: 对 C₂₁H₃₁N₇O 的计算值: 5 C%, 63.27; H%, 7.86; N%, 24.66; 测定值: C%, 62.27; H%, 7.67; N%, 24.77。HRMS (EI) 对 C₂₁H₃₁N₇O (M+) 的计算值 397.2590, 测定值 397.2582。

实施例 103

式 I 化合物

10 N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]

[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3, 5-二甲基-4-异噁唑酰胺



用实施例 97 的一般方法, 使 3, 5-二甲基异噁唑-4-羧酸(0.25 克, 1.7 摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克, 1.7 毫摩尔)反应, 得到 0.23 克 N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3, 5-二甲基-4-异噁唑酰胺的白色粉末, 熔点 188-189°C。分析: 对 C₂₁H₂₅N₇O₂ 的计算值: C%, 61.90; H%, 6.18; N%, 24.06; 测定值: C%, 61.92; H%, 6.15; N%, 24.28。HRMS (EI) 对 C₂₁H₂₅N₇O₂ (M+) 的计算值 407.2069, 测定值 407.2068。

20

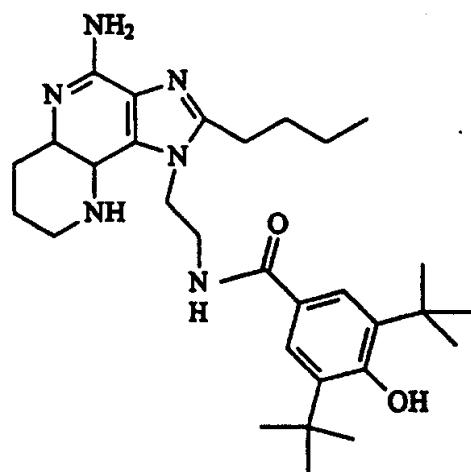
实施例 104

式 II 化合物

N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-6, 7, 8, 9-四氢-1H-咪唑并[4, 5-c]

[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3, 5-二-(1, 1-二甲基乙基)-4-羟基苯甲酰胺

00·08·11

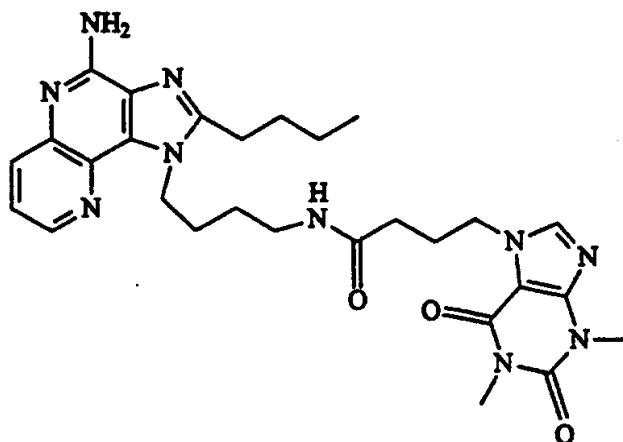


使 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3,5-二-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯甲酰胺(0.1 克, 0.19 毫摩尔)在三氟乙酸(15 毫升)里的溶液和氧化铂(0.1 克)混合, 在 Parr 设备里氢化过夜。过
5 滤反应混合物, 除去催化剂。真空浓缩滤液。残留物溶于二氯甲烷。二氯甲
烷溶液用 10% 氢氧化钠洗涤两次, 用盐水洗涤, 干燥, 然后真空浓缩, 得到粗制品。该物质经层析纯化, 用 10% 在二氯甲烷里的甲醇洗脱。所得的油用乙腈研磨, 得到 0.05 克 N¹-[2-(4-氨基-2-丁基-6,7,8,9-四氢-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-3,5-二-(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯
10 甲酰胺的白色粉末, 熔点 208-210°C。分析 C₃₀H₄₄N₆O₂+0.1CF₃CO₂H 的计算值:
C%, 68.17; H%, 8.35; N%, 15.79 测定值: C%, 68.48; H%, 8.29; N%, 16.08。

实施例 105

式 I 化合物

15 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)
丁基]-5-(1,3-二甲基-2,6-氧基-2,3,6,7-四氢-1H-嘌呤基)戊酰胺



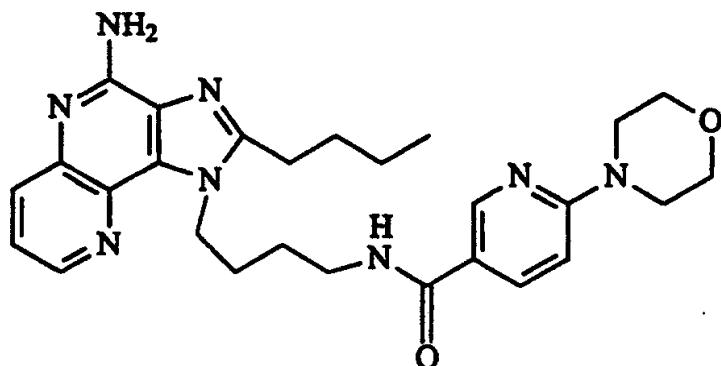
混合 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.2 克)、5-(1, 3-二甲基-2, 6-氧基-2, 3, 6, 7-四氢-1H-嘌呤基)戊酸(0.18 克)和二氯甲烷(100 毫升), 在室温下搅拌 30 分钟。加入 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺(0.12 克), 使混合物在室温下搅拌 2 小时。反应混合物经硅胶柱过滤, 用 10% 在二氯甲烷里的甲醇洗脱, 得到 0.2 克 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-5-(1, 3-二甲基-2, 6-氧基-2, 3, 6, 7-四氢-1H-嘌呤基)戊酰胺, 熔点 153.5-155°C。分析 C₂₉H₃₈N₁₀O₃ 的计算值: C%, 60.61; H%, 6.66; N%, 24.37 测定值: C%, 60.65; H%, 6.66; N%, 24.32。

10

实施例 106

式 I 化合物

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-6-吗啉代烟酰胺



15

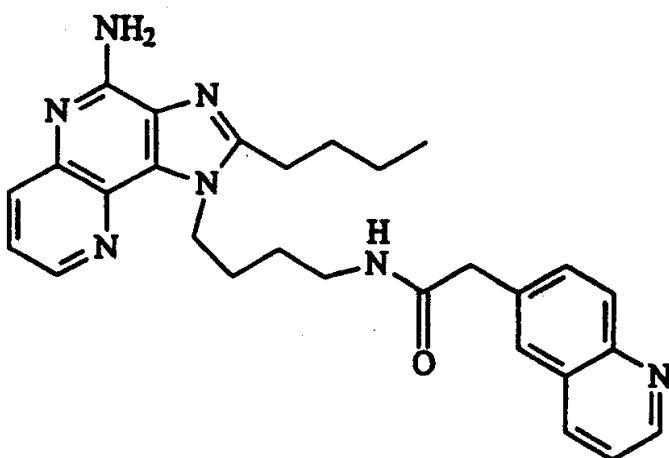
实施例 105 的一般方法, 使 6-吗啉代烟酸(0.12 克, 64 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.2 克, 0.64 毫摩尔)反应, 得到 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-6-吗啉代烟酰胺的白色固体。熔点 95-100°C。分析 C₂₇H₃₄N₈O₂ + 1/2H₂O 的计算值: C%, 63.39; H%, 6.90; N%, 21.90 测定值: C%, 63.69; H%, 6.95; N%, 21.52。

实施例 107

式 I 化合物

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]-6-喹啉甲酰胺

25



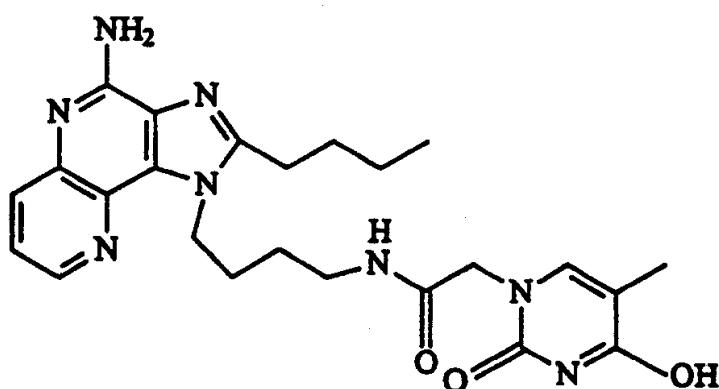
用实施例 105 的一般方法，使 6-噻吩羧酸 (0.11 克，64 毫摩尔) 与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基) 丁胺 (0.2 克，0.64 毫摩尔) 反应，得到 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基) 丁基]-6-噻吩甲酰胺的白色固体。熔点 190-191°C。分析 $C_{27}H_{29}N_7O + 1/4H_2O$ 的计算值：C%，68.70；H%，6.30；N%，20.77 测定值：C%，68.54；H%，6.21；N%，20.93。

实施例 108

10

式 I 化合物

N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基) 丁基]-2-(4-羟基-5-甲基-2-氧基-1, 2-二氢-1-噻啶基)乙酰胺

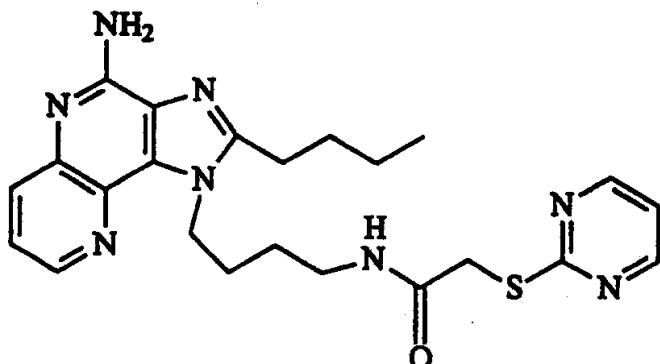


用实施例 105 的一般方法，使 2-(4-羟基-5-甲基-2-氧基-1, 2-二氢-1-噻啶基)乙酸 (0.12 克，64 毫摩尔) 与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基) 丁胺 (0.2 克，0.64 毫摩尔) 反应，得到 0.06 克 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基) 丁基]-2-(4-羟基-5-甲基-2-氧基-1, 2-二氢-1-噻啶基)乙酰胺的固体。熔点 242-244°C。

实施例 109

式 I 化合物

$N^1-[4-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5\text{-c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
丁基]-2-(2-嘧啶基硫烷基(sulfanyl))乙酰胺



5

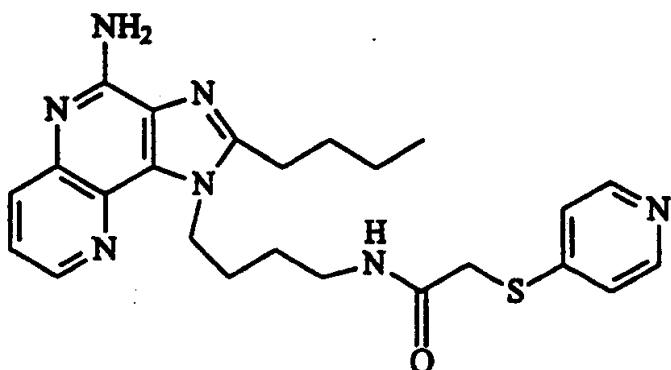
用实施例 105 的一般方法，使(2-嘧啶硫基)乙酸(0.11 克，64 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.2 克，0.64 毫摩尔)反应，得到 $N^1-[4-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5\text{-c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$ 丁基]-2-(2-嘧啶基硫烷基)乙酰胺的白色固体。熔点 156—160
10 °C (分解)。

实施例 110

式 I 化合物

$N^1-[4-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5\text{-c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$
丁基]-2-(4-嘧啶基硫烷基(sulfanyl))乙酰胺

15



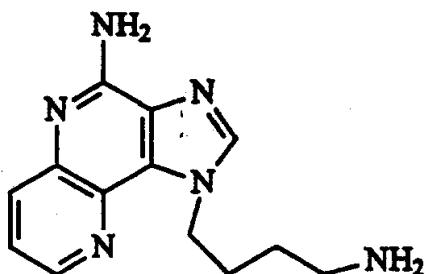
用实施例 105 的一般方法，使(4-硫代吡啶)乙酸(0.11 克，64 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.2 克，0.64 毫摩尔)反应，得到 $N^1-[4-(4\text{-氨基}-2\text{-丁基}-1H\text{-咪唑并}[4,5\text{-c}][1,5]1,5\text{-二氮杂萘-1-基})$

二氮杂萘-1-基)丁基]-2-(4-吡啶基硫烷基)乙酰胺的固体。熔点 127.5–129°C。

实施例 111

式 I 化合物

5 4-(4-氨基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺



部分 A

将原甲酸三乙酯(2.8 毫升, 16.6 毫摩尔)加到 N-{4-[3-氨基[1,5]1,5-二氮杂萘-4-基]氨基}丁基氨基甲酸 1,1-二甲基乙酯(5.0 克, 15.1 毫摩尔)
10 在甲苯(150 毫升)中的溶液。使反应混合物在迪安-斯达克榻分水器里回流加热过夜，同时收集乙醇。使反应混合物再回流加热 6 小时，然后加入对-甲苯磺酸(1.4 克, 7.5 毫摩尔)，回流加热反应混合物过夜。形成深橙色/褐色油。
15 倾出甲苯上清液，真空浓缩，得到 1.1 克 N-[4-(1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸 1, 1-二甲基乙酯。该油鉴定为 4-(1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]二氮杂萘-1-基)丁胺，该物质与二碳酸 1, 1-二甲基乙酯反应，
又得到 1 克 N-[4-(1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸
1, 1-二甲基乙酯。合并两部分，用于进行下个步骤。

部分 B

向部分 A 得到的物质在氯仿(25 毫升)中的溶液里分批加入 3-氯过苯甲酸
20 (1.86 克 60%)。使反应在室温下保持过夜，然后用 5% 碳酸钠溶液稀释。分离各层。真空浓缩有机层。残留物与热的乙酸甲酯成浆状物，冷却，然后过滤，得到 2.0 克 1-{4-[(1, 1-二甲基乙基羰基)氨基]丁基}-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-5-氧化物。

部分 C

25 分批将甲苯磺酰氯(0.64 克, 3.37 毫摩尔)慢慢加到来自部分 B 的物质(1.2 克, 3.37 毫摩尔)在二氯甲烷(20 毫升)里的溶液。4 小时后，再加入 100 毫克

甲苯磺酰氯以使反应完全。用浓氢氧化铵(5毫升)和水(10毫升)淬灭反应，在室温下搅拌过周末。分离各层。真空浓缩有机层，得到褐色固体。该固体在热乙酸甲酯中成浆状物，冷却并过滤，得到0.9克N-[4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]氨基甲酸1,1-二甲基乙酯。

5 部分 D

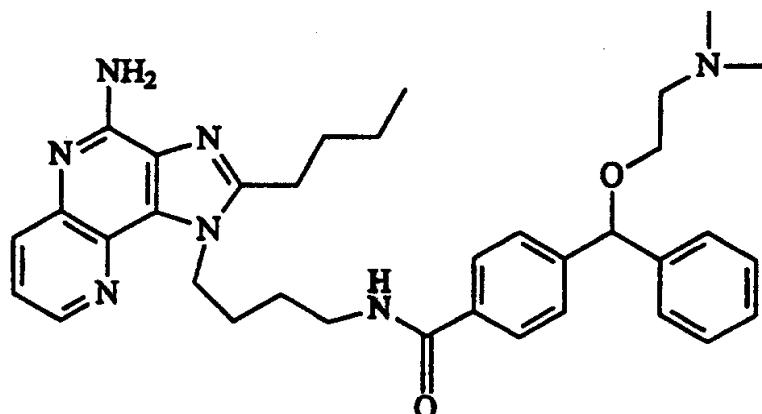
使来自部分C物质和1N盐酸(25毫升)混合物回流加热，直到薄层层析显示反应完成为止。用6N氢氧化钠将混合物调节到pH14。过滤分离所得的沉淀物，得到0.2克4-(4-氨基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺的淡黄色固体，熔点161-163°C。质谱(M+1)=257.09。

10

实施例 112

式I化合物

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)
丁基]-4-{[2-(二甲氨基)乙氧基](苯基)甲基}苯甲酰胺



15

部分 A

在氮气氛下，在30分钟里通过注射器将苯基溴化镁(39毫升，3M在醚中)加到4-甲酰基苯甲酸甲酯的溶液(19.2克，117毫摩尔)中。让混合物再搅拌10分钟，然后通过加入1M盐酸(125毫升)淬灭。反应混合物用乙醚(2×200毫升)萃取。合并的萃取物用盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后真空浓缩得到黄色油。该物质经快速层析纯化(硅胶，用6:1己烷：乙酸乙酯洗脱)，得到6.9克4-(α-羟基苄基)苯甲酸甲酯的澄清油。

在氮气氛下，使对-甲苯磺酸单水合物(10.7克，56毫摩尔)在甲苯(70毫升)中的悬浮液加热回流。在迪安-斯达克榻分水器里收集水(约1毫升)。除去

加热壁炉架。向温热的混合物里加入 4-(α -羟基苄基)苯甲酸甲酯(3.47 克, 14 毫摩尔)和 N,N-二甲基乙醇胺(2.9 毫升, 28 毫摩尔)在最少量的甲苯里的溶液。使混合物加热回流 20 分钟, 然后冷却到室温。反应混合物在乙醚和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配(水层是碱性的)。水层用另外的 100 毫升乙醚萃取。干燥 5 合并的有机层, 然后真空浓缩。残留物通过快速色谱层析纯化(硅胶, 用 5%, 然后是 10% 在二氯甲烷中甲醇洗脱)得到 2.49 克 4-[α -(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苄基]苯甲酸甲酯的无色油。

将 1N 氢氧化钠(2.54 毫升)加到 4-[α -(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苄基]苯甲酸甲酯(0.53 克, 1.7 毫摩尔)在甲醇(10 毫升)里的溶液。使溶液加热回流 10 小时, 冷却到室温, 然后用 1N 盐酸(2.54 毫升)中和(pH5-6)。真空浓缩混合物(浴温为 45°C)。所得的残留物被萃取入二氯甲烷(15 毫升)和甲醇(3 毫升)的混合物。过滤萃取物, 真空浓缩滤液, 得到粘稠的残留物。用几部分乙醚研磨, 得到 0.39 克 4-[α -(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苄基]苯甲酸的白色粉末。

15 部分 B

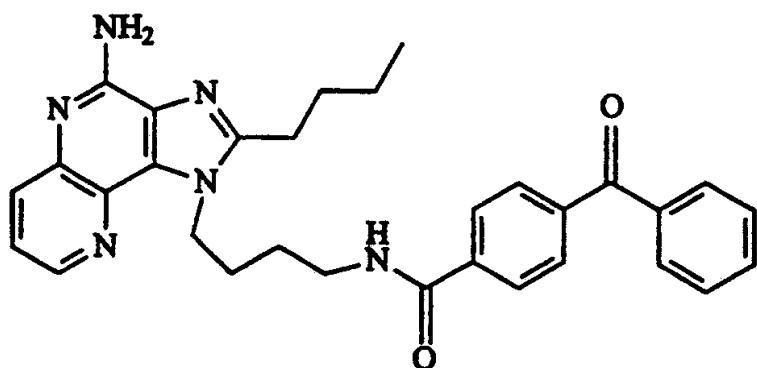
使 4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺(0.130 克, 0.4175 毫摩尔)和 4-[α -(2-N,N-二甲基氨基乙氧基)苄基]苯甲酸甲酯(0.125 克, 0.4175 毫摩尔)在二氯甲烷(150 毫升)里混合物, 在室温下搅拌, 直到得到澄清溶液为止。加入 1-[3-(二甲氨基)丙基]-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.088 克, 0.46 毫摩尔), 使反应在室温下保持 2 天。减少二氯甲烷的体积, 浓缩物经快速色谱纯化(硅胶, 用 10% 在二氯甲烷中的甲醇洗脱)得到 20 0.085 克 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]-4-{[2-(二甲氨基)乙氧基](苯基)甲基}苯甲酰胺的固体, 熔点 105-108 °C。质谱(M+1)=594.30。

25

实施例 113

式 I 化合物

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]-4-苯甲酰基苯甲酰胺

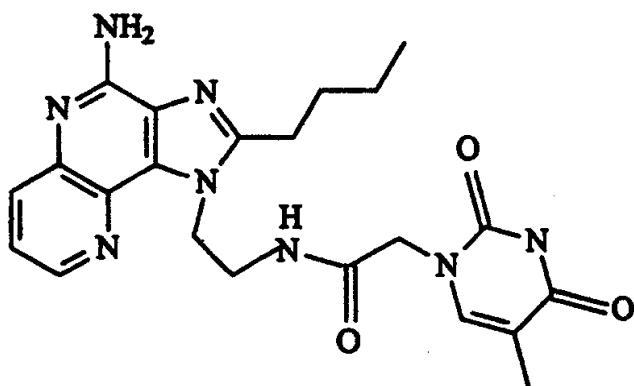


用实施例 112 部分 B 的一般方法，使 4-苯甲酰基苯甲酸(72 毫克，0.32 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁胺(100 毫克，0.32 毫摩尔)反应，得到 30 毫克 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)丁基]-4-苯甲酰基苯甲酰胺的白色固体。质谱($M+1=521.31$)。

实施例 114

式 I 化合物

N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-2-(5-甲基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢-1-嘧啶基)乙酰胺



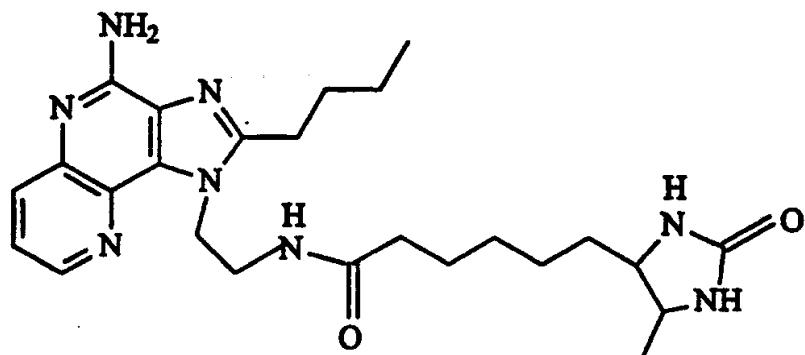
用实施例 112 部分 B 的一般方法，使胸腺嘧啶-1-乙酸(130 毫克，0.70 毫摩尔)与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙胺(200 毫克，0.70 毫摩尔)反应，得到 68 毫克 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-2-(5-甲基-2,4-二氧基-1,2,3,4-四氢-1-嘧啶基)乙酰胺的白色固体。熔点 241-242°C。质谱($M+1=451.24$)。

00·06·11

实施例 115

式 I 化合物

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-6-(5-甲基-2-氨基-4-咪唑烷基)己酰胺



5

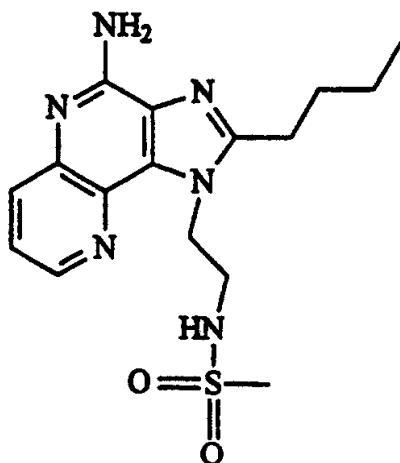
用实施例 112 部分 B 的一般方法，使 D-脱硫生物素（151 毫克，0.70 毫摩尔）与 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺（200 毫克，0.70 毫摩尔）反应，得到 231 毫克 N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-6-(5-甲基-2-氨基-4-咪唑烷基)己酰胺的白色固体。熔点 184-186℃。质谱 ($M+1=481.35$)。

实施例 116

式 I 化合物

N¹-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-甲磺酰胺

15



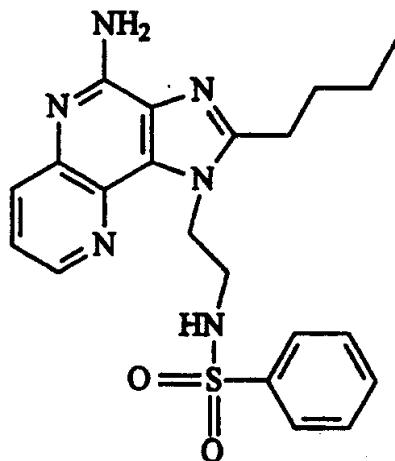
用下面实施例的方法，使 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺（14 毫克，50 微摩尔）与甲磺酰氯（4 微升，50 微摩尔）反

应，得到 5.3 毫克 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂
萘-1-基)乙基]-甲磺酰胺。 1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ = 8.49 (dd, J=4.3;
1.5Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.0; 1.5Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.0; 4.3Hz, 1H),
7.30 (t, J=6Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.77 (t, J=6Hz, 2H), 3.50 (q, J=6Hz, 2H), 2.98 (t,
J=7Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.82 (五重峰, J=7Hz, 2H), 1.46 (m, 2H),
0.96 (t, J=7Hz, 3H)。质谱通过 APCI (+/-) 塞注射得到所需的分子量。

实施例 117

式 I 化合物

N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c]
[1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-苯磺酰胺

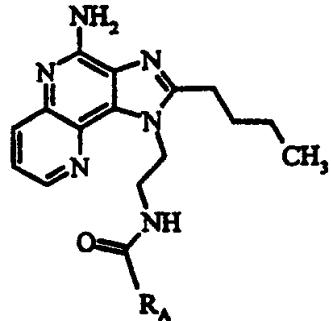


用下面实施例 118-152 的方法，使 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(14 毫克, 50 微摩尔)与苯磺酰氯(6 微升, 50
15 微摩尔)反应，得到 10.9 毫克 N^1 -[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙基]-苯磺酰胺。 1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) δ =
8.43 (dd, J=4.4; 1.5Hz, 1H), 7.94 (t, J=6Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.4; 1.5Hz, 1H),
7.68 (d, J=8Hz, 2H), 7.58 (t, J=8Hz, 1H), 7.50 (t, J=8Hz, 2H), 7.41 (dd, J=8.4;
4.4Hz, 1H), 4.72 (t, J=6Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.97 (t, J=7Hz, 2H), 1.81 (五重
20 峰, J=7Hz, 2H), 1.45 (六重峰, J=7Hz, 2H), 0.97 (t, J=7Hz, 3H)。质谱通过
APCI (+/-) 塞注射得到所需的分子量。

实施例 118-152

式 I 化合物

根据下列方法制备表里显示的实施例 118-152 化合物。在有螺旋盖的试管里将 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺 (50 微摩尔) 溶于二氯甲烷 (5 毫升), 使溶液在冰水浴里冷却。式 $R_A COCl$ 的酰氯 (50 微摩尔) 以在 100 微升二氯甲烷里的溶液形式加入 (酰氯是固体, 溶于或悬浮于约 400 微升的二氯甲烷, 然后加入)。使混合物涡流搅拌 15 秒到 1 分钟, 变得浑浊, 然后加入约 80 毫克氨甲基聚苯乙烯树脂 (0.62 毫克当量/克, 100-200 目, 1% 交联, Bachem #D-2100, 批号#FM507), 然后使混合物再涡流搅拌 30 秒。混合物施加到用二氯甲烷调节的硅胶短柱 (3×1 厘米) 上, 用 10: 1 二氯甲烷: 甲醇洗脱, 收集约 2 毫升组分。组分经薄层层析, 汇集有产物斑点的部分, 在 Savant SpeedVac 中萃取至干燥。通过反相 HPLC 检测纯度 (HPLC 条件是用 Hewlett Packard HP 1090 系统, 装有 C18 Rainin Microsorb MV 柱, 4.6×50 毫米, 粒径=3 微米, 孔径=100 埃, 梯度洗脱: 线性梯度是在 5 分钟里从 100% 水 + 0.1% 三氟乙酸到 100% 乙腈 + 0.1% 三氟乙酸, 每分钟 1 毫升。在 220nm 和 254nm 下检测)。APCI-质谱数据证明有预期的分子离子存在, 质子核磁共振数据支持该预期的结构。

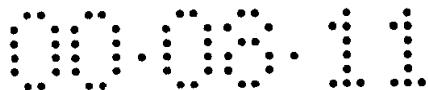


实施例 #	R _A 片段	¹ H NMR(500MHz, 指出的溶剂)
118		(d ₆ -DMSO) δ 8.51 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (t, J=6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 6.73 (br s, 2H), 4.80 (t, J=6 Hz, 2H), 3.60 (q, J=6 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7 Hz, 2H), 2.0-1.8 (m, 17H), 1.43 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
119		(d ₆ -DMSO) δ 8.49 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8 Hz, 1H), 7.65 (t, J=6 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=4.5, 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8 Hz, 2H), 7.17 (d, J=8 Hz, 2H), 6.92 (br s, 2H), 4.69 (t, J=6 Hz, 2H), 3.59 (q, J=6 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 1.67 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 6H), 0.92 (t, J=7 Hz, 3H)
120		(d ₆ -DMSO) δ 8.96 (t, J=6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.0, 1.5, 1H), 7.92 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=8, 4.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J=8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.85 (t, J=6 Hz, 2H), 3.88 (q, J=6 Hz, 2H), 3.03 (t, J=7 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.45 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
121		(d ₆ -DMSO) δ 8.52 (dd, J=4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (t, J=6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 4.2 Hz, 1H), 7.4-7.2 (m, 5H), 7.00 (br s, 2H), 4.84 (t, J=6 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.65 (q, J=6 Hz, 2H), 2.87 (t, J=7 Hz, 2H), 1.77 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7 Hz, 3H)

122		(d ₆ -DMSO) δ 8.50 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (t, J=6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 4.762 (t, J=6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.88 (t, J=7 Hz, 2H), 2.27 (t, J=7 Hz, 4H), 2.18 (t, J=7 Hz, 2H), 1.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 2.6-1.1 (m, 12H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
123		(d ₆ -DMSO) δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (t, J=6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 5.79 (m, 1H), 4.98 (d, J=15 Hz, 1H), 4.91 (d, J=13 Hz, 1H), 4.76 (t, J=6 Hz, 2H), 3.57 (q, J=6 Hz, 2H), 2.88 (t, J=7 Hz, 2H), 2.00 (q, J=7 Hz, 2H), 1.93 (t, J=6 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.44 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.5-1.1 (m, 12H), 0.96 (t, J=6 Hz, 3H)
124		(d ₆ -DMSO) δ 8.51 (dd, J=4.4, 1.7 Hz, 1H), 7.96 (t, J=6 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 3.76 (t, J=6 Hz, 2H), 3.59 (q, J=6 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7 Hz, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.80 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 6H), 0.96 (m, 5H)
125		(d ₆ -DMSO) δ 9.32 (t, J=6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 7.97 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8, 4.4 Hz, 1H), 7.42 (br s, 2H), 4.97 (t, J=6 Hz, 2H), 3.88 (q, J=6 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7 Hz, 2H), 1.73 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.30 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.80 (t, J=7 Hz, 3H)
126		(d ₆ -DMSO) δ 8.68 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.61 (t, J=6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8 Hz, 1H), 8.1 (br s, 2H), 7.62 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.5, 2 Hz, 1H), 7.41 (dt, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dt, J=7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=7.5, 2 Hz, 1H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.83 (q, J=6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=7 Hz, 2H), 1.83 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.44 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7 Hz, 3H)

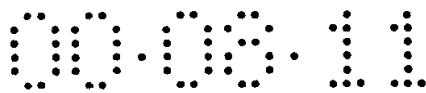
127		(d ₆ -DMSO) δ 8.69 (t, J=6 Hz, 1H), 8.63 (dd, J=4, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.65 (d, J=2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=7 Hz, 2H), 1.82 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.44 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7 Hz, 3H)
128		(d ₆ -DMSO) δ 8.48 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.25 (t, J=6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J=8 Hz, 1H), 6.74 (br s, 2H), 6.61 (d, J=8 Hz, 2H), 4.80 (t, J=6 Hz, 2H), 3.76 (q, J=6 Hz, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.00 (t, J=7 Hz, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.44 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
129		(d ₆ -DMSO) δ 8.66 (t, J=6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J=4.3, 1.2 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=9, 5.8 Hz, 2H), 7.50 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.25 (t, J=9 Hz, 2H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.81 (q, J=6 Hz, 2H), 2.81 (t, J=7 Hz, 2H), 1.70 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.29 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.81 (t, J=7 Hz, 3H)
130		(d ₆ -DMSO) δ 8.72 (t, J=6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8 Hz, 2H), 7.44 (dd, J=8, 4.3 Hz, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.90 (t, J=6 Hz, 2H), 3.81 (q, J=6 Hz, 2H), 2.79 (t, J=7 Hz, 2H), 1.70 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.29 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.81 (t, J=7 Hz, 3H)
131		(d ₆ -DMSO) δ 8.55 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.49 (t, J=6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8 Hz, 2H), 6.91 (br s, 2H), 4.90 (t, J=6 Hz, 2H), 3.8 (q, J=6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.79 (t, J=7 Hz, 2H), 1.69 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.29 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.80 (t, J=7 Hz, 3H)
132		(d ₆ -DMSO) δ 8.76 (t, J=6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.65 (d, J=8 Hz, 1H),

		7.57 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 2.81 (t, J=7 Hz, 2H), 1.71 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.31 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.82 (t, J=7 Hz, 3H)
133		(d ₆ -DMSO) δ 8.69 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.57 (t, J=6 Hz, 1H), 8.22 (br s, 2H), 8.12 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.41 (d, J=9 Hz, 2H), 4.92 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 2.84 (t, J=7 Hz, 2H), 1.68 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.27 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.27 (s, 9H), 0.78 (t, J=7 Hz, 3H)
134		(d ₆ -DMSO) δ 8.55 (t, J=6 Hz, 1H), 8.54 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.2, 4.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8 Hz, 2H), 6.87 (br s, 2H), 4.90 (t, J=6 Hz, 2H), 3.80 (q, J=6 Hz, 2H), 2.80 (t, J=7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.69 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.29 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.81 (t, J=7 Hz, 3H)
135		(d ₆ -DMSO) δ 8.58 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (t, J=6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.35 (br s, 2H), 4.77 (t, J=6 Hz, 2H), 3.58 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.81 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.45 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H), 0.87 (s, 9H)
136		(CDCl ₃ at 60°C) δ 8.56 (dd, J=4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.8, 4.0 Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 5.70 (br s, 2H), 4.94 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.99 (m, 1H), 0.99 (t, J=7 Hz, 3H), 0.79 (m, 2H), 0.54 (m, 2H)
137		(CDCl ₃) δ 8.59 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.02 (br s, 2H), 4.96 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 2.18 (五重峰, J=7 Hz, 1H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.65-1.35 (m, 10H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
138		(CDCl ₃) δ 8.58 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.85 (br s, 2H),



		4.96 (t, J=6 Hz, 2H), 3.81 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (m, 3H), 1.52 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.291 (q, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H), 0.85 (m, 2H)
139		(CDCl ₃) δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.26 (br t, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8 Hz, 2H), 5.92 (br s, 2H), 5.12 (t, J=6 Hz, 2H), 4.04 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.92 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
140		(CDCl ₃) δ 8.65 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (br t, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=5, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J=3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5, 3 Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H), 5.08 (t, J=6 Hz, 2H), 4.02 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.47 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
141		(CDCl ₃) δ 8.45 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=5, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (br t, 1H), 6.78 (dd, J=5, 3.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=3, 1 Hz, 1H), 6.05 (br s, 2H), 4.94 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
142		(CDCl ₃) δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (br t, 1H), 8.08 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9 Hz, 2H), 7.48 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J=9 Hz, 2H), 5.80 (br s, 2H), 5.12 (t, J=6 Hz, 2H), 4.05 (q, J=6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
143		(CDCl ₃) δ 8.21 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (br t, 1H), 7.28 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.23 (br s, 2H), 5.02 (t, J=6 Hz, 2H), 4.00 (q, J=6 Hz, 2H), 3.03 (t, J=7 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.94 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.59 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.03 (t, J=7 Hz, 3H)

144		(CDCl ₃ , 29°C) δ 8.59 (dd, J=4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (t, J=6 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8 Hz, 1H), 6.87 (d, J=8 Hz, 1H), 6.19 (br s, 2H), 5.07 (t, J=6 Hz, 2H), 4.04 (q, J=6 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 1.80 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.39 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.88 (t, J=7 Hz, 3H)
145		(CDCl ₃) δ 8.60 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.01 (br t, 1H), 6.43 (br s, 2H), 4.95 (t, J=6 Hz, 2H), 3.81 (q, J=6 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 2.19 (t, J=7 Hz, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.42 (m, 4H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
146		(CDCl ₃) δ 8.23 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=4 Hz, 1H), 7.06 (d, J=4 Hz, 1H), 6.1 (br s, 2H), 5.11 (t, J=6 Hz, 2H), 4.04 (q, J=6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.53 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
147		(CDCl ₃) δ 8.39 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=5.0, 2 Hz, 1H), 8.21 (br t, J=6 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=5, 8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8, 5 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 5.06 (t, J=6 Hz, 2H), 4.05 (q, J=6 Hz, 2H), 2.97 (t, J=7 Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.53 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
148		(CDCl ₃ , 60°C) δ 8.54 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J=2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.56 (dd, 8.5, 2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J=8 Hz, 1H), 5.72 (br s, 2H), 5.08 (t, J=6

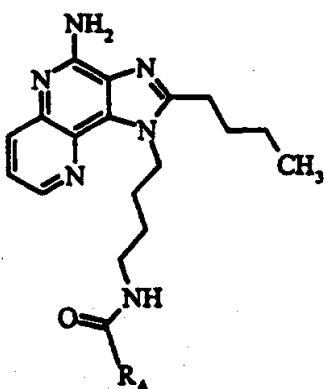


		Hz, 2H), 4.03 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
149		(CDCl ₃) δ 8.61 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (t, J=6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8 Hz, 2H), 6.73 (d, J=8 Hz, 2H), 6.45 (br s, 2H), 5.06 (t, J=6 Hz, 2H), 4.00 (q, J=6 Hz, 2H), 3.90 (t, J=7 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7 Hz, 2H), 1.84 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.74 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.42, m, 4H), 1.28 (m, 6H), 0.93 (t, J=7 Hz, 3H), 0.87 (t, 3H)
150		(CDCl ₃) δ 8.61 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8 Hz, 2H), 7.84 (br s, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8 Hz, 2H), 6.4 (br s, 2H), 5.12 (t, J=6 Hz, 2H), 3.94 (t, J=7 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.91 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 3H)
151		(CDCl ₃) δ 8.48 (br s, 1H), 8.22 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.30 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 5.96 (br s, 2H), 5.00 (t, J=6 Hz, 2H), 4.03 (q, J=6 Hz, 2H), 2.99 (t, J=7 Hz, 2H), 1.93 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.54 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.03 (t, J=7 Hz, 3H)
152		(CDCl ₃) δ 8.41 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J=8 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8 Hz, 2H), 6.60 (br t, 1H), 6.02 (br s, 2H), 4.92 (t, J=6 Hz, 2H), 3.80 (q, J=4.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.88 (t, J=7 Hz, 2H), 1.87 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)

实施例 153-190

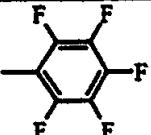
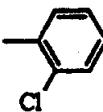
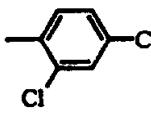
式 I 化合物

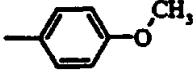
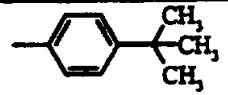
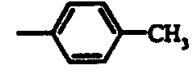
根据下列方法制备表里显示的实施例 153-190 化合物。在有螺旋盖的试管里将 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)丁胺 (25 微摩尔) 溶于二氯甲烷 (10 毫升)，使溶液在冰水浴里冷却。式 $R_A COCl$ 的酰氯 (50 微摩尔) 以在 100 微升二氯甲烷里的溶液形式加入 (固体酰氯被直接加入)。使混合物涡流搅拌 15 秒到 1 分钟，变得浑浊，然后加入约 80 毫克氨基聚苯乙烯树脂 (0.62 毫克当量/克，100-200 目，1% 交联，Bachem #D-2100，批号#FM507)，然后使混合物再涡流搅拌 30 秒。混合物施加到用二氯甲烷调节 10 的硅胶短柱 (3×1 厘米) 上，用 10: 1 二氯甲烷: 甲醇洗脱，收集约 2 毫升组分。组分经薄层层析，汇集有产物斑点的部分，在 Savant SpeedVac 中萃取至 15 干燥。通过反相 HPLC 检测纯度 (HPLC 条件是用 Hewlett Packard HP 1090 系统，装有 C18 Rainin Microsorb MV 柱， 4.6×50 毫米，粒径 = 3 微米，孔径 = 100 埃，梯度洗脱：线性梯度是在 5 分钟里从 100% 水 + 0.1% 三氟乙酸到 100% 乙腈 + 0.1% 三氟乙酸，每分钟 1 毫升。在 220nm 和 254nm 下检测)。APCI-质谱数据证明有预期的分子离子存在，质子核磁共振数据支持该预期的结构。

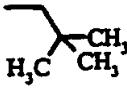
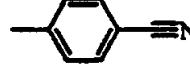


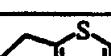
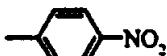
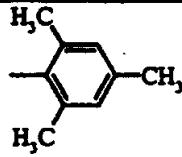
实施例 #	R _A 片段	¹ H NMR(500MHz, 指出的溶剂)
153		(CDCl ₃ , 29°C) δ 8.53 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (t, J=2 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J=8 Hz, 1H), 6.73 (t, J=6 Hz, 1H), 6.50 (br s, 2H), 4.84 (t, J=6 Hz, 2H), 3.60 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.04 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.80 (m, J=7 Hz, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 3H)
154		(CDCl ₃ , 29°C) δ 8.60 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.32 (br s, 2H), 5.75 (t, J=6 Hz, 1H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.35 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 2.1-1.6 (m, ca. 21H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
155		(CDCl ₃ , 60°C) δ 8.44 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 4H), 6.00 (br s, 2H), 5.60 (t, J=6 Hz, 1H), 4.63 (t, J=6 Hz, 2H), 3.30 (q, J=6 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7 Hz, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.0-1.4 (m, 14H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
156		(CDCl ₃ , 60°C) δ 8.33 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.5-7.0 (m, 4H), 6.70 (br s, 1H), 6.25 (br s, 2H), 4.85 (t, J=6 Hz, 2H), 3.67 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 2.08 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.53 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.02 (t, J=7 Hz, 3H)

		Hz, 3H)
157		(CDCl ₃ • 60°C) δ 8.59 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.21 (m, 2H), 6.84 (t, J=6 Hz, 1H), 6.4 (br s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.42 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.95 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.69 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
158		(d ₆ -DMSO • 29°C) δ 8.50 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J=6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.80 (br s, 2H), 4.79 (t, J=6 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (q, J=6 Hz, 2H), 2.28 (q, J=7 Hz, 4H), 2.20 (t, J=7 Hz, 2H), 1.98 (t, J=7 Hz, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.6-1.1 (m, 14H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
159		(d ₆ -DMSO • 29°C) δ 8.51 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.72 (t, J=6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.86 (br s, 2H), 5.77 (m, 1H), 4.98 (dd, J=2 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.79 (t, J=6 Hz, 2H), 3.08 (q, J=6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.98 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.55-1.1 (m, 20 H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
160		(d ₆ -DMSO • 29°C) δ 8.49 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (t, J=6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 6.74 (br s, 2H), 4.79 (t, J=6 Hz, 2H), 3.06 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 10H), 1.04 (m, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
161		(d ₆ -DMSO • 29°C) δ 8.95 (t, J=6 Hz, 1H), 8.44 (m, 3H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.82 (t, J=6 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.86 (t, J=7 Hz, 3H)
162		(d ₆ -DMSO • 29°C) δ 8.44 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.39 (t, J=6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.2, 4.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 6.75 (br s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)

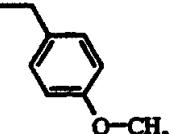
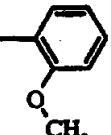
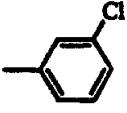
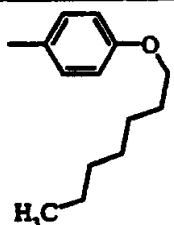
		Hz, 3H)
163		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.89 (t, J=6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.95 (br s, 2H), 4.83 (t, J=6 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.95 (t, J=7 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
164		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.50 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (t, J=6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8, 1 Hz, 1H), 7.39 (dt, J=8, 1 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.31 (dt (J=8, 1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J=8, 1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.83 (t, J=6 Hz, 2H), 3.26 (q, J=6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
165		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.49 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (t, J=6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J=2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 4.82 (t, J=6 Hz, 2H), 3.25 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
166		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.46 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8, 5 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J=9 Hz, 2H), 6.74 (br s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.31 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)
167		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.53 (t, J=6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.30 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.78 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.90 (t, J=7 Hz, 3H)

168		(d ₆ -DMSO + 29°C) δ 8.47 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.29 (t, J=6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.41 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)
169		(d ₆ -DMSO + 29°C) δ 8.67 (t, J=6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.0, 1.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8 Hz, 2H), 7.89 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.82 (t, J=6 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.78 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.62 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.89 (t, J=7 Hz, 3H)
170		(d ₆ -DMSO + 29°C) δ 8.46 (dd, J=4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (t, J=6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8, 4.0 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.80 (t, J=6 Hz, 2H), 3.30 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 2.80 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.39 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H), 0.90 (t, J=7 Hz, 3H)
171		(d ₆ -DMSO + 29°C) δ 8.47 (dd, J=4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.35 (t, J=6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8 Hz, 2H), 6.74 (s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.28 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.41 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)

172		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.49 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (t, J=6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.79 (t, J=6 Hz, 2H), 3.06 (q, J=6 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.87 (s, 2H), 1.82 (五重峰, J=7 Hz, 4H), 1.46 (六重峰, J=7 Hz, 4H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H)
173		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.50 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.00 (t, J=6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.79 (t, J=6 Hz, 2H), 3.10 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.45 (m, 5H), 0.94 (t, J=7 Hz, 3H), 0.60 (m, 4H)
174		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.49 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J=6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.73 (br s, 2H), 4.80 (t, J=6 Hz, 2H), 3.06 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.44 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 1.70-1.30 (m, 12H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
175		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.50 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J=6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 4.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.78 (t, J=6 Hz, 2H), 3.06 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.99 (t, J=7 Hz, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.63 (m, 3H), 1.6-1.3 (m, 10H), 1.00 (m, 2H), 0.97 (t, J=7 Hz, 3H)
176		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.69 (t, J=6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.91 (m, 4H), 7.89 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.3, 4.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.90 (t, J=7 Hz, 3H)

177		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.46 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.45 (t, J=6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=3, 1 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=5, 3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.82 (t, J=6 Hz, 2H), 3.28 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.42 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)
178		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.49 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (t, J=6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.2, 4.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=5, 1 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5, 3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=3, 1 Hz, 1H), 6.77 (br s, 2H), 4.79 (t, J=6 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.09 (q, J=6 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7 Hz, 2H), 1.75 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
179		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.77 (t, J=6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=8.5, 2.5 Hz, 2H), 8.00 (dd, J=8.5 2.5 Hz, 2H), 7.89 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.82 (t, J=6 Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.42 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)
180		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.48 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.14 (t, J=6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.75 (br s, 2H), 4.82 (t, J=6 Hz, 2H), 3.22 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.90 (m, 2H), 1.85 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)

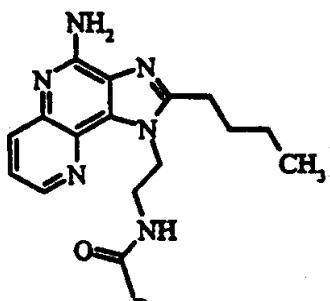
181		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 9.48 (t, J=6 Hz, 1H), 8.52 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.0, 4.3 Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H), 4.80 (t, J=6 Hz, 2H), 3.25 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
182		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.50 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J=6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.0, 4.3 Hz, 1H), 6.77 (br s, 2H), 4.78 (t, J=6 Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.06 (q, J=6 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7 Hz, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.81 (m, 4H), 1.44 (m, 8H), 0.96 (t, J=7 Hz, 3H)
183		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.55 (t, J=6 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.43 (dd, J=5, 2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.0, 2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8, 4.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8, 5 Hz, 1H), 6.75 (br s, 2H), 4.83 (t, J=6 Hz, 2H), 3.27 (q, J=6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.83 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.46 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
184		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.77 (dd, J=2.5, 0.5 Hz, 1H), 8.70 (t, J=6 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J=8, 3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8, 0.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 6.76 (br s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.61 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.91 (t, J=7 Hz, 3H)
185		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.55 (t, J=6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8 Hz, 2H), 7.89 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8, 4.3 Hz, 1H), 6.74 (br s, 2H), 4.81 (t, J=6 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.91 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.34 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.89 (t, J=7 Hz, 3H)
186		(d ₆ -DMSO , 29°C) δ 8.64 (t, J=6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.42 (dd, J=8.5, 4.3 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.84 (t, J=6 Hz, 2H),

		3.26 (q, $J=6$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.83 (五重峰, $J=7$ Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.46 (六重峰, $J=7$ Hz, 2H), 0.96 (t, $J=7$ Hz, 3H)
187		(d ₆ -DMSO, 29°C) δ 8.49 (dd, $J=4.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J=6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.74 (br s, 2H), 4.79 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.08 (q, $J=6$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.46 (m, 2H), 1.44 (六重峰, $J=7$ Hz, 2H), 0.95 (t, $J=7$ Hz, 3H)
188		(d ₆ -DMSO, 29°C) δ 8.47 (dd, $J=4.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J=6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=8.4, 4.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J=8, 2$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.82 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 2.92 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (五重峰, $J=7$ Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (六重峰, $J=7$ Hz, 2H), 0.92 (t, $J=7$ Hz, 3H)
189		(d ₆ -DMSO, 29°C) δ 8.56 (t, $J=6$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J=4.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J=2$ Hz, 1H), 7.74 (td, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J=8, 2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J=8.4, 4.4$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.81 (t, $J=6$ Hz, 2H), 3.31 (q, $J=6$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.79 (五重峰, $J=7$ Hz, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.36 (六重峰, $J=7$ Hz, 2H), 0.90 (t, $J=7$ Hz, 3H)
190		(d ₆ -DMSO, 29°C) δ 8.46 (dd, $J=4.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.27 (t, $J=6$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J=8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=8.5, 4.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J=8$ Hz, 2H), 6.73 (s, 2H), 4.81 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4.00 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.28 (q, $J=6$ Hz, 2H), 2.91 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.78 (五重峰, $J=7$ Hz, 2H), 1.71 (五重峰, $J=7$ Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (六重峰, $J=7$ Hz, 4H), 1.32 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7$ Hz, 3H)

实施例 191-212

式 I 化合物

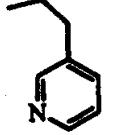
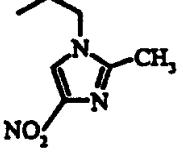
根据下列方法制备表里显示的实施例 191-212 化合物。在有螺旋盖的试管里将 4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺 (50 微摩尔) 溶于 5 毫升二氯甲烷, 然后在室温下加入式 $R_A COOH$ 的羧酸(50 微摩尔)。在 3 分钟里形成轻质悬浮液。加入偶合剂, 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(约 10.5 毫克, 55 微摩尔), 使混合物在室温下 400 转/分钟涡流搅拌 1-2 小时, 大多数情况下得到澄清溶液。混合物施加到用二氯甲烷调节的硅胶短柱(3×1 厘米)上。产物用 10: 1 二氯甲烷: 甲醇洗脱, 收集 10 约 2 毫升组分。组分经薄层层析, 汇集有产物斑点的部分, 在 Savant SpeedVac 中萃取至干燥。通过反相 HPLC 检测纯度(HPLC 条件是用 Hewlett Packard HP 1090 系统, 装有 C18 Rainin Microsorb MV 柱, 4.6×50 毫米, 粒径=3 微米, 孔径=100 埃, 梯度洗脱: 线性梯度是在 5 分钟里从 100% 水+0.1% 三氟乙酸到 100% 乙腈+0.1% 三氟乙酸, 每分钟 1 毫升。在 220nm 和 254nm 下检测)。 15 APCI-质谱数据证明有预期的分子离子存在, 质子核磁共振数据支持该预期的结构。



实施例	R _A 片段	¹ H NMR(500MHz, 指出的溶剂)
191		(CDCl ₃) δ 8.47 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=5.0, 3.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J=3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=5.0, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (br t, 1H), 6.3 (br s, 2H), 4.94 (t, J=6 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.81 (q, J=6 Hz, 2H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
192		(CDCl ₃) δ 8.41 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=8, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (dt, J=8, 2 Hz, 1H), 7.00 (dt, J=8, 2 Hz, 1H), 6.96 (dt, J=8, 2 Hz, 1H), 6.78 (br t, 1H), 5.72 (br s, 2H), 4.95 (t, J=6 Hz, 2H), 3.85 (q, J=6 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 1.83 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
193		(CDCl ₃) δ 8.40 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J=2 Hz, 1H), 7.06 (br t, 1H), 6.98 (dd, J=8, 2 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8 Hz, 1H), 5.75 (br s, 2H), 4.96 (t, J=6 Hz, 2H), 3.86 (q, J=6 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 1.89 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)

194		(CDCl ₃) δ 8.59 (dd, J=4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.19 (bt, 1H), 5.79 (bs, 2H), 4.96 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 3.36 (t, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.91 (q, J=7 Hz, 2H), 1.87 (q, J=7 Hz, 2H), 1.50 (m, 6H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
195		(CDCl ₃) δ 8.51 (dd, J=4.5, 1.8 Hz, 1H), 8.07 (m, 3H), 7.42 (dd, J=4.5, 8.5, 1H), 7.31 (br t, 1H), 7.14 (d, J=8 Hz, 2H), 5.8 (s, 2H), 4.95 (t, J=6 Hz, 2H), 4.257 (t, J=7 Hz, 2H), 3.80 (q, J=6 Hz, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.83 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.34 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
196		(CDCl ₃) δ 8.60 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.0 (br s, 2H), 4.95 (t, J=6 Hz, 2H), 4.26 (t, J=7 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.91 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.35 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.05 (m, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
197		(CDCl ₃) δ 8.60 (dd, J=4.5, 1.5, 1H), 8.11 (dd, J=8.5, 1.5, 1H), 7.49 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J=8 Hz, 2H), 6.76 (d, J=8 Hz, 2H), 6.59 (br s, 1H), 5.69 (br s, 2H), 4.93 (t, J=6 Hz, 2H), 3.80 (q, J=6 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
198		(CDCl ₃) δ 8.58 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.30 (br t, 1H), 5.69 (br s, 2H), 5.01 (m, 3H), 3.85 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.91 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.38 (d, J=9 Hz, 1H), 1.27 (t, J=6 Hz, 1H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
199		(CDCl ₃) δ 8.59 (dd, J=4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.11 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.11 (br s, 2H), 4.94 (t, J=6 Hz, 2H), 3.83 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.08 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)

200		(CDCl ₃) δ 8.54 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.19 (br t, 1H), 7.12 (d, J=8 Hz, 2H), 6.88 (d, J=8 Hz, 2H), 5.94 (br s, 2H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.78 (q, J=6 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7 Hz, 2H), 2.65 (t, J=7 Hz, 2H), 2.12 (t, J=7 Hz, 2H), 1.86 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.02 (t, J=7 Hz, 3H)
201		(CDCl ₃) δ 8.60 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.20 (br s, 2H), 4.96 (t, J=6 Hz, 2H), 3.81 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.33 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.23 (m, 16H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H), 0.87 (t, J=7 Hz, 3H)
202		(CDCl ₃) δ 8.58 (dd, J=4.3, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.43 (dd, J=8.0, 4.3 Hz, 1H), 5.84 (br s, 2H), 4.94 (t, J=6 Hz, 2H), 4.89 (br s, 1H), 3.85 (q, J=6 Hz, 2H), 3.54 (d, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 1.89 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
203		(CDCl ₃) δ 8.60 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.45 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 4.94 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.94 (t, J=7 Hz, 2H), 1.89 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (d, J=7 Hz, 3H), 0.99 (t, J=7 Hz, 3H)
204		(d ₆ -DMSO at 80°C) δ 8.53 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.53 (t, J=6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=4 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.78 (q, J=6 Hz, 2H), 2.85 (t, J=7 Hz, 2H), 1.77 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.37 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.87 (t, J=7 Hz, 3H)
205		(CDCl ₃) δ 9.16 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.66 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (t, J=6 Hz, 1H), 8.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 6.10

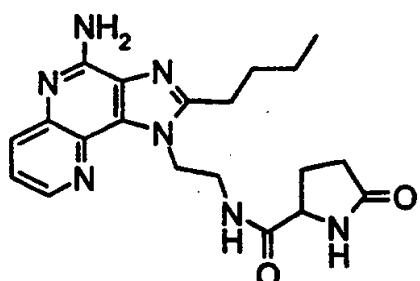
		(br s, 2H), 5.11 (t, J=6 Hz, 2H), 4.05 (q, J=6 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.87 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.46 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.95 (t, J=7 Hz, 3H)
206		(CDCl ₃) δ 8.73 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.52 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.31 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.04 (br s, 2H), 5.07 (t, J=6 Hz, 2H), 3.99 (q, J=6 Hz, 2H), 2.93 (t, J=7 Hz, 2H), 1.91 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 3H)
207		(CDCl ₃) δ 8.50 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=4 Hz, 1H), 8.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.23 (d, J=8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.5, 5 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H), 3.95 (t, J=6 Hz, 2H), 3.84 (q, J=6 Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.87 (t, J=7 Hz, 2H), 1.88 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.50 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
208		(CDCl ₃) δ 8.54 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J=4Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.09 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.35 (br t, 1H), 7.27 (td, J=8, 2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8, 5 Hz, 1H), 5.98 (br s, 2H), 4.91 (t, J=6 Hz, 2H), 3.79 (q, J=6 Hz, 2H), 2.90 (t, J=7 Hz, 2H), 2.69 (t, J=7 Hz, 2H), 2.14 (t, J=7 Hz, 2H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.52 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.01 (t, J=7 Hz, 3H)
209		(d ₆ -DMSO) δ 8.52 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.3, 4.5 Hz, 1H), 7.14 (br s, 2H), 4.72 (t, J=6 Hz, 2H), 4.12 (t, J=6 Hz, 2H), 3.56 (q, J=6 Hz, 2H), 2.81 (t, J=7 Hz, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.75 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.94 (t, J=7 Hz,

		3H) (CDCl ₃) δ 8.52 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (t, J=6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8 Hz, 2H), 5.82 (br s, 2H), 5.06 & 4.83 (m, 2H), 3.88 & 3.79 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.89 (t, J=7 Hz, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.5 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.90 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.51 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 1.00 (t, J=7 Hz, 3H)
210		
211		(d ₆ -DMSO) δ 8.53 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (t, J=6 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (m, 4H), 7.48 (dd, J=4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 4.75 (t, J=6 Hz, 2H), 3.73 (t, J=7 Hz, 2H), 3.52 (q, J=6 Hz, 2H), 2.86 (t, J=7 Hz, 2H), 2.34 (t, J=7 Hz, 2H), 1.79 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.40 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.92 (t, J=7 Hz, 3H)
212		(CDCl ₃) δ 8.60 (dd, J=4.4, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=3.5, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J=6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5, 3.5 Hz, 1H), 5.79 (br s, 2H), 4.93 (t, J=6 Hz, 2H), 3.82 (q, J=6 Hz, 2H), 3.12 (t, J=7 Hz, 2H), 2.92 (t, J=7 Hz, 2H), 2.32 (t, J=7 Hz, 2H), 1.89 (五重峰, J=7 Hz, 2H), 1.49 (六重峰, J=7 Hz, 2H), 0.99 (t, J=7 Hz, 3H)

实施例 213

式 II 化合物

N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4,5-c][1,5]1,5-二氮杂萘-1-基)乙基]-5-氧基-2-吡咯甲酰胺



用实施例 97 的一般方法，使 L-焦谷氨酸(0.23 克，1.7 毫摩尔)与 2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基)乙胺(0.5 克，1, 7 毫摩尔)反应，得到 0.1 克 N-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑并[4, 5-c][1, 5]1, 5-二氮杂萘-1-基]-5-氧基-2-吡咯甲酰胺的白色粉末，熔点 135-138℃。分析
 5 $C_{20}H_{25}N_7O_2 + 1/2CH_3CN$ 的计算值：C%，60.63； H%，6.42； N%，25.25 测定值：
 C%，60.14； H%，6.41； N%，25.20。HRMS(EI) $C_{20}H_{25}N_7O_2(M^+)$ 计算值为：396.2103，
 测定值为 396.2112。

试验方法

10 在人体细胞里引起细胞因子产生

体外人体血细胞系统用于分析本发明化合物引起的细胞因子的产生。如 Testerman 等在“通过模拟的免疫调节剂和 S-27609 促进细胞因子的产生”白细胞生物杂志(Journal of Leukocyte Biology)58, 365-372(1995, 9)一文中所述的，根据测量分泌入培养介质的干扰素和肿瘤坏死因子(α) (相应为 IFN
 15 和 TNF) 决定活性。

制备培养用的血细胞

通过静脉穿刺从健康人体供者收集全血放入 EDTA vacutainer 试管。通过 Histopaque®-1077(Sigma Chemicals, St. Louis MO) 密度梯度离心从全血中分离得到外周血单核细胞(PBMC)。将 PBMC 以 $1.5-2 \times 10^6$ 细胞/毫升悬浮在含有 10% 胎牛血清、2mM L-谷氨酸和 1% 青霉素/链霉素溶液的 RPMI 1640 培养基里(完整的 RPMI)。将 1 毫升 PBMC 悬浮液加到 24 块平底灭菌的组织培养平板上。

制备化合物

将化合物溶于二甲亚砜(DMSO)。供加入培养坑的 DMSO 浓度应当不超过 1
 25 % 的最终浓度。被试验的化合物浓度范围一般为 $0.1-100\mu M$ 。

培养

将试验化合物溶液加到含 1 毫升 PBMC 培养基的坑中。平板用塑料盖覆盖，轻轻混合，然后在 37℃、5% CO_2 气氛下培养 18-24 小时。

分离

30 培养后，在 4℃下，以 1000 转/分钟(约 $200 \times g$)使平板离心 5-10 分钟。用无菌聚丙烯移液管除去细胞培养物的上清液，转移到 2 毫升无菌的细胞管

00·06·11

中。分析前，使样品保持在-70℃下。

干扰素分析/计算

通过生物分析，用脑心肌炎激发的 A549 人体肺癌细胞测定干扰素。

G. L. Bernnan 和 L. H. Kronenberg 在“在微试验板里干扰素的自动生物分析”

5 生物技术(Biotechniques)，6月/7月，78，1983，在此并入供参考，一文中已揭示了生物分析方法的细节。简单的陈述方法如下：A549 细胞与样品和标准干扰素稀释物在 37℃下培养 24 小时。然后用脑心肌炎病毒的接种体感染培养的细胞。感染的细胞在 37℃下再培养 24 小时，然后对病毒细胞病作用定量。通过染色，然后对板进行肉眼评分来定量出病毒细胞病作用。基于 NIH 人体白
10 细胞 IFN 标准，结果表达为 α 参考单位/毫升。

肿瘤坏死因子(α)分析

用 Genzyme(美国马里兰)制造的 ELISA 试剂盒测定肿瘤坏死因子(α) (TNF)的浓度。结果表达为 pg/ml。

下表中，“+”表示在特定浓度下的化合物引起细胞因子的生成，“-”
15 表示在该特定浓度下化合物不引起细胞因子的生成，“±”表示该特定浓度下的化合物产生的结果意义不明确。

人体细胞里促使细胞因子产生

实施例	IFN				TNF			
	0.1	1.0	10.0	100.0	0.1	1.0	10.0	100.0
9	±	-	+	-	-	-	-	-
10	+	+	+	+	-	-	-	+
12	未进行	+	+	+	未进行	+	+	+
13	未进行	+	+	+	未进行	+	+	+
22	未进行	-	-	-	未进行	-	±	+
23	未进行	+	+	-	未进行	-	±	-
25	未进行	-	+	+	未进行	-	±	-
26	未进行	+	-	+	未进行	+	±	-
27	未进行	+	+	+	未进行	+	+	+
28	未进行	+	+	+	未进行	-	+	+
32	未进行	+	+	+	未进行	-	-	-
33	未进行	+	+	+	未进行	-	-	-
36	未进行	+	+	+	未进行	-	+	-
39	未进行	+	+	-	未进行	+	+	-
40	未进行	+	+	±	未进行	+	+	+
45	+	+	+	-	-	+	+	-
46	+	+	+	+	+	+	+	+
46	未进行	+	+	±	未进行	+	+	+
47	-	+	+	±	-	+	+	+
48	+	+	+	-	-	+	+	-
49	+	+	+	+	-	+	+	+
50	未进行	+	+	-	未进行	+	+	-
51	未进行	+	+	+	未进行	+	+	-
52	未进行	+	+	-	未进行	+	+	-

实施例	IFN			TNF		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
53	+	+	+	-	+	+
54	未进行	+	+	未进行	+	+
55	未进行	+	+	未进行	+	+
56	-	+	-	-	+	-
57	-	+	+	-	+	-
58	+	+	-	+	+	-
62	+	+	+	+	+	+
65	+	+	+	+	+	+
70	+	+	-	-	+	-
75	-	+	+	-	+	-
80	-	+	-	-	+	-
85	+	+	-	-	+	-
90	±	+	+	-	+	+
91	+	+	+	+	+	+
92	±	+	+	-	+	+
93	-	+	+	-	+	+
94	-	+	+	+	+	+
95	±	+	+	-	+	+
96	-	±	+	-	+	+
97	-	-	+	-	+	+
98	-	+	+	-	+	+
99	-	-	...	-	+	+
100	-	-	...	-	+	+
101	-	-	...	-	+	+
101	-	-	...	-	-	-
102	+	+	+	+	+	+

00.08.11

实验例	IFN				TNF			
	0.1	1.0	10.0	100.0	0.1	1.0	10.0	100.0
103	-	-	+	+	-	-	+	+
104	-	+	+	-	-	+	-	-
105	+	+	+	+	+	+	+	+
106	+	+	+	-	+	-	-	-
107	+	+	+	-	+	-	-	-
108	+	+	+	+	±	-	-	-
109	+	+	+	+	-	±	-	-
110	+	+	+	+	+	+	+	+
111	-	-	+	+	-	-	+	+
112	+	+	+	+	+	+	+	+
113	+	+	+	+	+	+	+	+
114	-	-	-	-	-	-	+	+
115	-	-	-	-	-	-	+	+
116	-	-	+	+	+	+	+	+
117	-	-	-	-	-	-	+	+

人体细胞里促使细胞因子产生

实施例	IFN			TNF		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
118 未进行	-	+	+	未进行	-	+
119 未进行	-	-	-	未进行	-	-
120 未进行	+	+	+	未进行	-	+
121 未进行	+	+	+	未进行	+	+
122 未进行	-	+	+	未进行	-	+
123 未进行	±	-	-	未进行	-	±
124 未进行	+	+	+	未进行	-	+
125 未进行	+	+	+	未进行	-	+
126 未进行	+	+	+	未进行	-	+
127 未进行	+	+	+	未进行	-	+
128 未进行	±	+	+	未进行	-	±
129 未进行	+	+	+	未进行	+	+
130 未进行	+	+	+	未进行	+	+
131 未进行	+	+	+	未进行	+	+
132 未进行	+	+	+	未进行	+	+
133 未进行	+	+	+	未进行	+	+
134 未进行	+	+	+	未进行	+	+
135 未进行	-	+	+	未进行	-	+
136 未进行	+	+	+	未进行	-	+
137 未进行	+	+	+	未进行	-	+
138 未进行	+	+	+	未进行	+	+
139 未进行	+	+	+	未进行	-	+
140 未进行	+	+	+	未进行	+	+
141 未进行	+	+	+	未进行	-	+

00·08·11

人体细胞里促使细胞因子产生

实施例	IFN			TNF		
	0.1	1.0	10.0	0.1	1.0	10.0
142	未进行	+	+	+	-	+
143	未进行	-	+	+	-	±
144	+	+	+	-	+	+
145	-	+	+	-	+	+
146	+	+	-	+	+	+
147	-	+	+	-	+	+
148	+	+	-	-	-	+
149	-	-	-	-	-	+
150	-	+	+	-	+	+
151	-	+	+	-	+	+
152	-	+	+	-	+	+
153	-	+	-	+	-	-
155	-	+	+	-	+	+
156	+	+	+	+	+	+
157	+	+	-	-	-	-
158	-	+	+	-	+	+
159	+	+	+	+	+	+
160	+	+	-	-	+	+
161	±	+	+	+	+	+
162	+	+	+	-	+	+
163	+	+	+	+	+	-
164	+	+	+	+	+	-
165	+	+	+	+	+	+
166	-	+	+	+	+	-
167	-	+	+	-	-	+

00-08-11

人体细胞里促使细胞因子产生

实施例	IFN			TNF					
	剂量浓度(μM)	0.1	1.0	10.0	100.0	0.1	1.0	10.0	100.0
168	-	+	+	+	-	+	+	-	-
169	-	+	+	+	-	-	+	+	+
170	-	+	+	+	-	-	+	+	+
171	+	+	+	+	-	+	+	-	-
172	+	+	+	+	-	+	+	+	+
173	+	+	+	+	-	+	+	+	+
174	+	+	+	+	-	+	+	-	-
175	-	+	+	+	-	+	+	+	+
176	-	+	+	+	-	-	+	+	+
177	-	-	+	+	-	-	-	+	+
178	+	+	+	+	-	+	+	+	+
179	-	+	+	+	-	+	+	+	+
180	+	+	+	+	±	+	+	+	+
181	-	-	±	+	-	-	-	+	+
182	-	+	+	+	-	+	+	-	-
183	-	-	-	-	-	+	+	-	-
184	+	+	+	+	-	+	+	-	-
185	-	+	+	±	-	-	±	-	-
186	+	+	+	+	-	-	+	+	+
187	-	+	+	+	-	-	+	-	-
188	+	+	+	+	-	-	+	+	+
189	-	+	+	+	-	-	±	-	-
190	+	+	+	+	-	-	+	+	+
191	未进行	+	+	+	未进行	-	-	-	+

00-08-11

人体细胞里促使细胞因子产生

实施例	IFN				TNF			
	0.1	1.0	10.0	100.0	0.1	1.0	10.0	100.0
192	-	-	+	+	-	-	+	+
193	-	-	+	+	-	-	+	+
194	+	+	+	+	-	+	+	+
195	-	+	-	-	+	+	+	+
196	-	+	+	+	-	+	+	+
197	-	+	+	+	+	+	+	+
198	-	+	+	+	+	+	+	+
199	+	+	+	+	-	+	+	+
200	-	-	+	+	-	-	+	+
201	-	-	-	-	-	-	-	-
202	-	-	+	+	-	+	+	+
203	-	-	+	+	-	+	+	+
204	+	+	+	+	+	+	+	+
205	+	+	+	+	+	+	+	+
206	+	+	+	+	-	-	-	-
207	-	-	+	+	-	+	+	+
208	-	-	+	+	-	+	+	+
209	-	-	-	-	-	-	+	+
210	-	-	-	-	-	-	+	+
211	-	-	-	-	-	-	+	+
212	-	-	+	+	-	-	+	+

00·08·11

在人体细胞里引起干扰素(α)产生

体外人体血细胞系统用于分析本发明化合物引起的干扰素的产生。基于测量分泌入培养介质的干扰素决定活性。干扰素通过生物分析测定制备培养用的血细胞

5 通过静脉穿刺收集全血放入 EDTA vacutainer 试管。用 LeucoPREP™ 牌细胞分离试管(Becton Dickinson 出售)或 Ficoll-Paque® 溶液(Pharmacia LKB Biotechnology Inc, 美国新泽西)从全血中分离得到外周血单核细胞(PBM)。将 PBM 以 1×10^6 细胞/毫升悬浮在 RPMI1640 培养基里(GIBCO 出售, 美国纽约), 该培养基含有 25mM HEPES(N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸)和 L-谷氨酸(加入 1
10 % 青霉素-链霉素溶液), 再加入 10% 加热失活(56°C, 30 分钟)的自体血清。将 200 微升部分的 PBM 悬浮液加到 96 坑(平底)Micro Test III 无菌的组织培养板上。

制备化合物

15 将化合物溶于乙醇、二甲亚砜或组织培养水, 然后用组织培养水、0.01N 氢氧化钠或 0.01N 盐酸稀释(溶剂的选择根据被试验的化合物特性而定)。供加入培养坑的乙醇或 DMSO 浓度应当不超过 1% 的最终浓度。被试验的化合物浓度范围一般为约 0.1-5 微克/毫升。在 0.5 微克/毫升浓度下显示出促进作用的化合物然后在更宽的范围里进行试验。

培养

20 将一定量(少于或等于 50 微升)的试验化合物溶液加到含 200 微升稀释的全血, 或含 PBM 的培养基的坑中。板用塑料盖覆盖, 轻轻混合, 然后在 37°C、5%CO₂ 气氛下培养 48 小时。

分离

25 培养后, 用侧膜(parafilm)覆盖板, 在 4°C 下, Damon IEC 型 CRU-5000 离心机里以 1000 转/分钟使板离心 10-15 分钟。培养基(约 200 微升)从 4-8 个坑里取出, 汇集到 2 毫升无菌冷冻管里。分析前, 使样品保持在-70°C 下。

干扰素分析/计算

通过生物分析, 用脑心肌炎激发的 A549 人体肺癌细胞测定干扰素。
G. L. Bernnan 和 L. H. Kronenberg 在“在微试验板里干扰素的自动生物分析”
30 生物技术(Biotechniques), 6 月/7 月, 78, 1983, 在此并入供参考, 一文中已揭示了生物分析方法的细节。简单的陈述方法如下: 干扰素稀释物与 A549

细胞在 37°C 下培养 12-24 小时。培养的细胞用脑心肌炎病毒的接种体感染。
感染的细胞在 37°C 下再培养 24 小时，然后对病毒细胞病作用定量。通过染色，
然后通过分光光度计吸收测量来定量出病毒细胞病作用。根据 NIH HU IF-L 标
准值将结果表达为 α 参考单位/毫升。在方格中和分析中，用脑心肌炎病毒激
发的 A549 细胞单层对兔抗人体干扰素(β)和山羊抗人体干扰素(α)进行试验来
鉴定基本上所有的干扰素 α 。

下表中，“+”表示在特定浓度下的化合物引起细胞因子的生成，“-”
表示在该特定浓度下化合物不引起细胞因子的生成，“±”表示该特定浓度下
的化合物产生的结果意义不明确。

人体细胞中促使干扰素(α)的产生

实施例	剂量浓度($\mu\text{g/mL}$)							50.0
	0.01	0.05	0.10	0.50	1.0	5.0	10.0	
9	-	-	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	+	+	+	+	+
12	-	-	+	+	+	+	+	+
13	-	+	+	+	+	+	+	+
22	未进行	未进行	未进行	未进行	-	-	+	未进行
23	未进行	未进行	未进行	未进行	-	-	-	未进行
25	-	-	-	-	+	+	+	未进行
26	-	-	-	-	±	+	+	未进行
27	-	+	+	+	+	+	+	未进行
28	-	±	+	+	+	+	+	未进行
32	-	-	-	+	+	+	+	未进行
33	-	-	-	-	+	+	+	+
36	-	+	+	+	+	+	+	+
39	-	-	+	+	+	+	+	+
40	-	+	+	+	+	+	+	+

00·08·11

本发明已参照一些实施方案作了阐述。前述详细阐述和实施例仅供理解，并非用于限定。熟悉本技术领域的人员可作出许多改变而不背离本发明的精神和范围。这样，本发明的范围不为本文阐述的组成和结构的细节所限定，而被权利要求书限定。