



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 94191275.2

[51]Int.Cl<sup>6</sup>

C07C211/14

[43]公开日 1996年3月6日

[22]申请日 94.1.31

[30]优先权

[32]93.2.23 [33]US[31]08/021,363

[86]国际申请 PCT/US94/01128 94.1.31

[87]国际公布 WO94/19311 英 94.9.1

[85]进入国家阶段日期 95.8.23

[71]申请人 默里尔多药物公司

地址 美国俄亥俄

[72]发明人 M·L·爱德华

R·D·辛德

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 杜京英

C07C211/27 A61K 31/13

权利要求书 13 页 说明书 42 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为放射保护剂的多胺衍生物

[57]摘要

本发明涉及某些可用作放射保护剂的多胺衍生物。

# 权 利 要 求 书

---

1. 一种保护哺乳动物细胞不发生由电离性射线照射造成的有害细胞效应的方法，包括所述细胞与保护有效量的下式多胺和其药用加成盐接触：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

2. 下式化合物和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，及

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

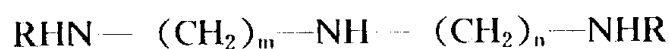
3. 权利要求 2 的化合物，其中 m 为 3，n 为 3。

4. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 为  $-(CH_2)_p-Ar$ , 其中 Ar 为苯基, p 为 1。

5. 权利要求 2 的化合物, 其中 R 为  $C_2-C_6$  烷基。

6. 权利要求 2 的化合物, 其中为 N—苄基—N'—(3—苄基氨基—丙基)—丙烷—1, 3—二胺。

7. 一种保护哺乳动物细胞不发生由电离性射线照射造成的有害细胞效应的方法, 包括所述细胞与保护有效量的下式多胺和其药用加成盐接触:



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为  $C_2-C_6$  烷基或  $-(CH_2)_p-Ar$

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

8. 一种保护哺乳动物细胞不发生由暴露于 DNA—反应性物质所引起的有害细胞效应的方法, 包括所述细胞与保护有效量的下式多胺和其药用加成盐接触:



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为  $C_2-C_6$  烷基或  $-(CH_2)_p-Ar$

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

9. 一种保护哺乳动物细胞不发生由暴露于 DNA—反应性物质所引起的有害细胞效应的方法, 包括所述细胞与保护有效量的下式多胺和其药用加成盐接触:



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

10. 一种保护人的非癌细胞不发生由电离性照射所引起的有害细胞效应的方法, 包括给所述人服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐:



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

11. 一种保护人的非癌细胞不发生由电离性照射所引起的有害细胞效应的方法，包括给所述人服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

12. 一种保护人的非癌细胞不产生由暴露于 DNA 反应性物质引起的有害细胞效应的方法，包括给所述人服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

13. 一种保护人的非癌细胞不产生由暴露于 DNA 反应性物质

引起的有害细胞效应的方法，包括给所述人服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

14. 一种治疗需要放疗的患者的方法，包括给所述患者服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

15. 一种治疗需要放疗的患者的方法，包括给所述患者服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

16. 一种治疗需要用 DNA—反应性化疗药化疗的患者的方法，包括给所述患者服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

17. 一种治疗需要用 DNA—反应性化疗药化疗的患者的方法，包括给所述患者服用保护有效量的下式多胺和其药用加成盐：



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

18. 含有与一种或多种药用载体或赋形剂混合或结合的保护有效量的下式多胺和其药用加成盐的药物组合物:



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

19. 含有与一种或多种药用载体或赋形剂混合或结合的保护有效量的下式多胺和其药用加成盐的药物组合物:



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

20. 下式多胺和其药用加成盐的用途,



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护哺乳动物细胞不发生由电离性照射产生的有害细胞效应的药物。

21. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护哺乳动物细胞不发生由电离性照射产生的有害细胞效应的药物。

22. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护哺乳动物细胞不发生由于暴露于 DNA—反应性物质所引起的有害细胞效应的药物。

23. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

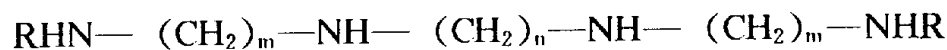
其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护哺乳动物细胞不发生由于暴露于 DNA—反应性物质所引起的有害细胞效应的药物。

24. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护人的非癌细胞不发生由电离性照射产生的有害细胞效应的药物。

25. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护人的非癌细胞不发生由电离性照射产生的有害细胞效应的药物。

26. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护人的非癌细胞不发生由暴露于 DNA 反应性物质引起的有害细胞效应的药物。

27. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为  $\text{C}_2—\text{C}_6$  烷基或  $—(\text{CH}_2)_p—\text{Ar}$

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备保护人的非癌细胞不发生由暴露于 DNA 反应性物质引起的有害细胞效应的药物。

28. 下式多胺和其药用加成盐的用途，



其中

m 为 2—4 的整数，

n 为 3—10 的整数，

R 为  $\text{C}_2—\text{C}_6$  烷基或  $—(\text{CH}_2)_p—\text{Ar}$

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备治疗需要放疗的病人的药物。

29. 下式多胺和其药用加成盐的用途,



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备治疗需要放疗的病人的药物。

30. 下式多胺和其药用加成盐的用途,



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数,

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基, 及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备治疗需要 DNA—反应性化疗药化疗的病人的药物。

31. 下式多胺和其药用加成盐的用途,



其中

m 为 2—4 的整数,

n 为 3—10 的整数，

R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或 —(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，及

p 为 0—2 的整数。

其用于制备治疗需要 DNA—反应性化疗药化疗的病人的药物。

# 说 明 书

---

## 作为放射保护剂的

### 多胺衍生物

放射保护剂是保护细胞或机体受电离性射线照射时不发生有害细胞效应的物质。这些有害细胞效应包括对DNA的损害，如DNA链断裂，细胞功能破坏、细胞死亡、肿瘤诱发等。这种保护作用的机制至少部分可归因于放射保护剂的自由基清除性能。

长期以来已认识到这些物质在对环境放射照射以及癌症放疗的保护中有潜在的实用性。在照射前或照射过程中服用这些物质将消除或减小由环境电离性射线照射所引起的有害细胞效应的严重性，所述射线是由核爆炸、放射性物质泄漏、接近放射性物质等产生的。

另外，据信这些物质在癌症放疗过程中提供对正常细胞的选择性保护，而不是癌细胞。例如在放疗前或放疗过程中给癌症病人服用这些物质，它们将被正常的非癌细胞吸收，产生保护效果。但是，由于肿瘤的血管分布差，癌细胞不能吸收相同水平的放射保护剂。因此，与癌细胞相比，放射保护剂对正常细胞提供选择性保护作用，消除或减小对正常细胞的放疗有害细胞效应。而且，某些放射保护剂作为前药需要细胞的酶加工而活化，在癌细胞中不能充足进行这种酶加工。即使正常细胞和癌细胞吸收相似浓度的这些物质，它们只能在具有正常酶机制的细胞中被活化，而在癌细胞中不

能。这些放射保护剂前药只在正常细胞中被活化，产生选择性保护作用，从而消除或减小放疗对正常细胞的有害细胞效应的严重程度。

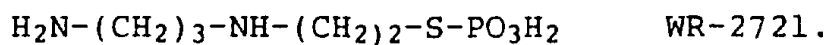
另外，某些放射保护剂还提供对正常细胞的选择性保护，对抗由某些 DNA—反应性物质引起的有害细胞效应，这些 DNA—反应性物质例如有氯铂、环磷酰胺、二乙基亚硝胺、苯并芘、羰铂 (Carbo platin)、阿霉素、丝裂霉素 C 等。这些 DNA—反应性物质许多是癌症治疗中有用的化疗药。放射保护剂可用于消除或减小由于接触这些 DNA 反应性物质而造成的正常细胞中有害效应的严重性，如用 DNA—反应性化疗药治疗癌症的过程中。

另外，某些放射保护剂提供对抗治疗诱导的继发性肿瘤诱发的选择性保护 [见 Grdina 等, *pharmac Ther*, 39, 21 (1988)]。放疗和化疗对各种肿瘤疾病提供有效的治疗。遗憾的是，这种治疗本身经常是致突变和/或致癌的，引起治疗诱导的继发性肿瘤诱发。例如，接受何杰金病治疗的病人似乎患治疗诱导的急性骨髓性白血病和非何杰金氏淋巴瘤的几率相当高。放射保护剂提供抗有害细胞效应的选择性保护，如对抗放疗或用 DNA—反应性化疗药进行的化疗引起的有害细胞效应。因此，放射保护剂可用于消除或减小由放疗或化疗引起的继发性肿瘤诱发的危险。

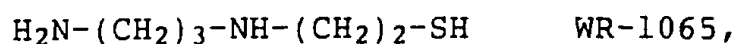
因此，放射保护剂可用于消除或减小，由电离性射线的环境照射、癌症放射治疗和用 DNA—反应性化疗药物进行的癌症治疗所引起的，正常细胞中有害细胞效应的严重性。见，Weiss 和 Simic 的 *Pharmac, Ther*, 39, 1 (1988)。

原型放射保护剂是由 Walter Reed Army Institute of Research

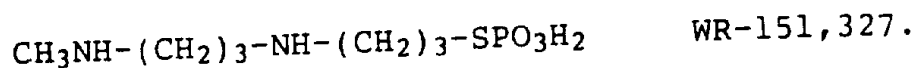
的抗辐射药物开发计划所开发的 WR—2721, 或 S—2— (3—氨基丙氨基) 乙基硫代磷酸, 其结构式如下:



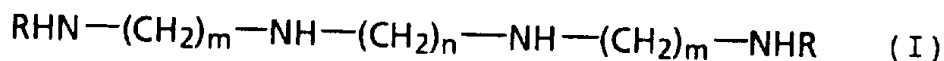
其它已知的放射保护剂为 WR—1065, 据认为是 WR—2721 的代谢物, 其结构如下:



和 WR—151, 327, 其结构如下:



本发明提供一种保护哺乳动物细胞不发生由电离性射线照射或与DNA—反应性物质接触引起的有害细胞效应的方法，包括所述细胞与保护有效量的式 (I) 化合物和其药用加成盐接触：



其中

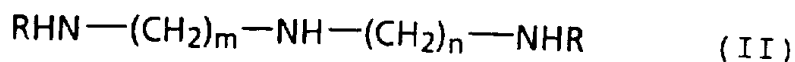
- m 为 2—4 的整数；
- n 为 4—10 的整数，和
- R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基及

p 为 0—2 的整数。

本发明还涉及下式 (II) 的化合物和其药用加成盐：



其中

- m 为 2—4 的整数；
- n 为 3—10 的整数，及
- R 为 C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基或—(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—Ar

其中

Ar 为苯基或萘基，

p 为 0—2 的整数。

本发明进一步提供一种保护哺乳动物细胞不发生由电离性射线照射或与DNA—反应性物质接触引起的有害细胞效应的方法，包

括所述细胞与保护有效量的式 (II) 化合物接触。

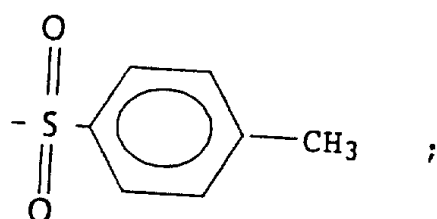
本发明还提供一种保护人的非癌细胞不发生由电离性射线照射或与 DNA—反应性物质接触所引起的有害细胞效应的方法, 包括给所述人服用保护有效量的式 (I) 或 (II) 的化合物。

本发明进一步提供一种治疗需要放疗, 或需要使用 DNA—反应性化疗药物化疗的患者的方法, 包括给所述病人服用保护有效量的式 (I) 或 (II) 的化合物。

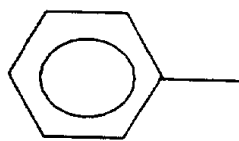
本文中所述的术语具有如下所示的意义:

1) “C<sub>2</sub>—C<sub>6</sub> 烷基”指具有 2—6 个碳原子的饱和直链或支链烷基。此术语的范围包括乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。

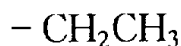
2) “TS”指下式的甲苯磺酰基官能团:



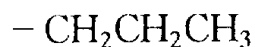
3) “Ph”指下式的苯基官能团:



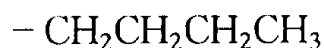
4) “Et”指下式的乙基:



5) “Pr”指下式丙基:



6) “Bu”指下式的丁基:

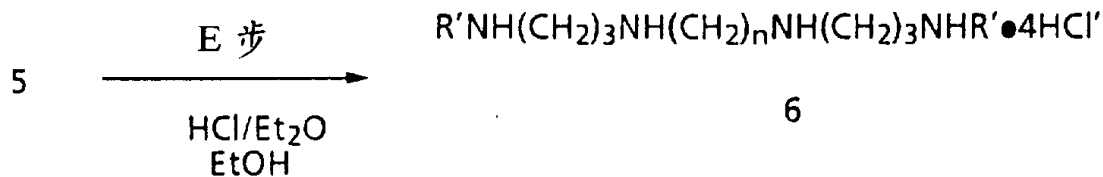
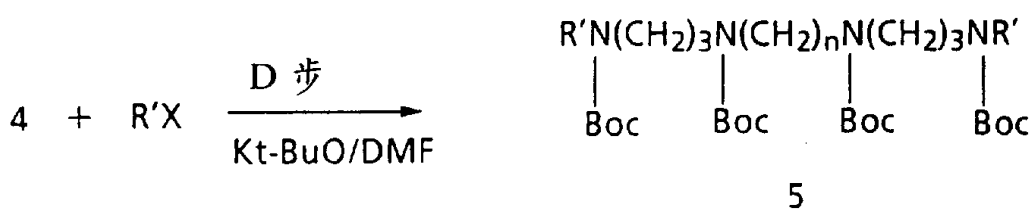
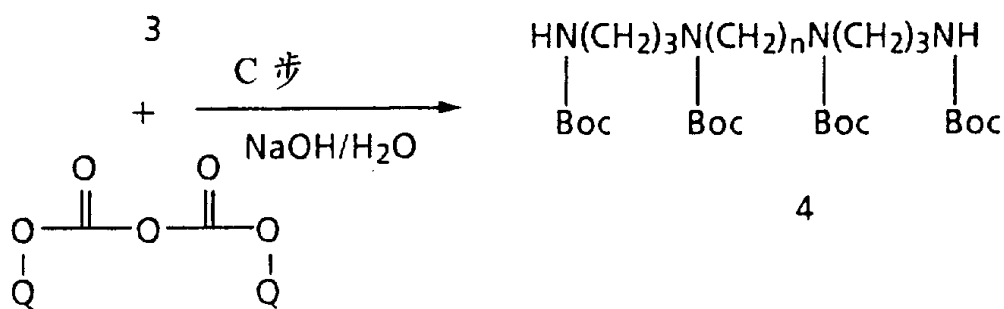
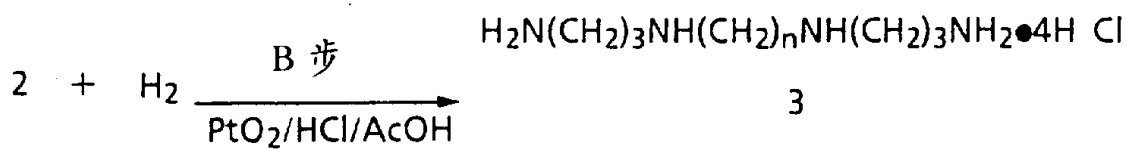
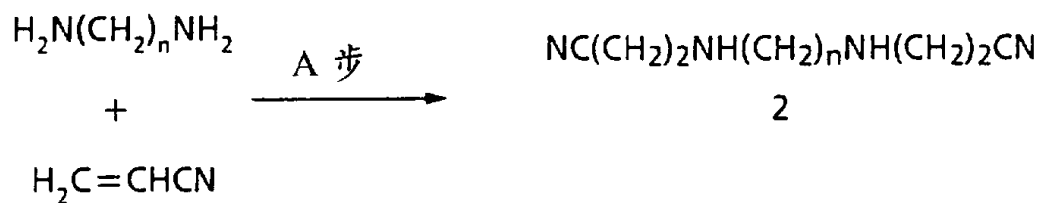


9) “药用加成盐”意指式 (I) 或 (II) 代表的碱化合物的任何无毒的有机或无机酸加成盐。形成适当盐的无机酸的例子包括盐酸、氢溴酸、硫酸、和磷酸及酸的金属盐如正磷酸一氢化钠、和硫酸氢钾。形成适当盐的有机酸的例子包括一元、二元、和三元羧酸。这种酸的例子有乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、羟基马来酸, 苯甲酸、羟基苯甲酸, 苯乙酸、肉桂酸、水杨酸、2-苯氧基-苯甲酸、对甲苯磺酸、和磺酸如甲磺酸和 2-羟基乙磺酸。这种酸可为水合物形式或基本无水的形式。一般, 这些化合物的酸加成盐可溶于水和各种亲水性有机溶剂, 与它们的游离碱形式相比, 盐的熔点较高。

可按欧洲专利申请 0277635 (于 1988 年 8 月 10 日公布) 和 0311068 (于 1989 年 4 月 12 日公布) 中描述的方法制备式 (I) 的多胺衍生物。对任何具体制备途径的选择取决于多种因素。例如, 反应物的一般可得性和价格, 某些广义的反对具体化合物的适用性等, 所有这些因素本领域技术人员完全了解, 并且都对式 (I) 包括的任何具体化合物的制备中的合成选择有影响。

下列反应路线是可制得式 (I) 化合物的途径的实例。

路线 A



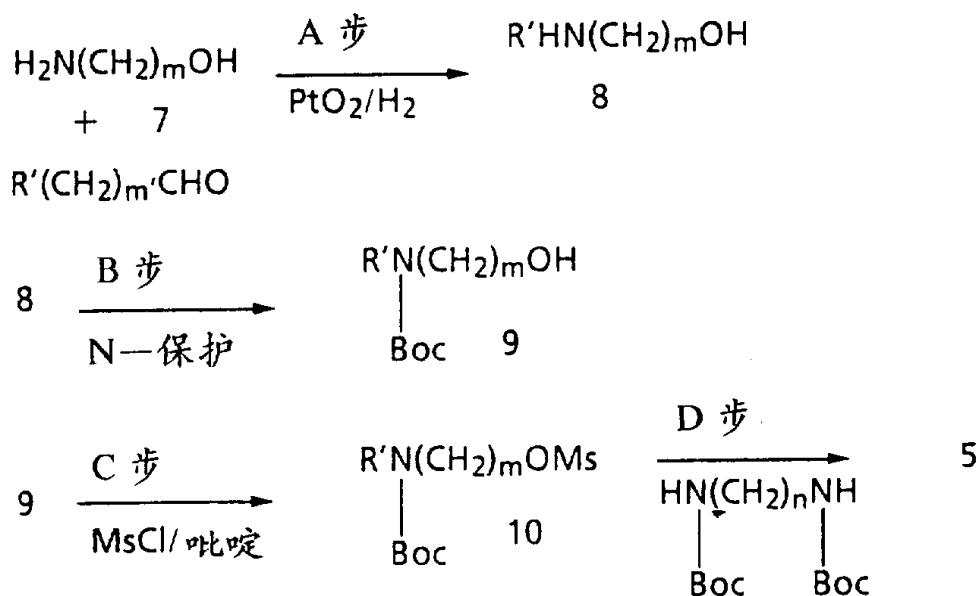
$R_1$  如式 (I) 中 R 的定义, 但当 R 为  $-(CH_2)_p-Ar$  时 P 不为零。Boc 为叔丁氧羰基保护基, Q 为叔丁基, X 为溴、氯或碘。

在前述五步反应中, 第一步是特定的 N-烷基化, 生成 m 为 3 的化合物。这是二胺 (其中 n 为式 (I) 中所定义) 与 2 当量丙烯腈在适当溶剂中或无溶剂存在下加热进行反应, 按本领域中熟知的标准条件进行。形成的氰基衍生物 (2) 通过与氢气在催化剂 ( $PtO_2$ ) 存在下, 在含有 8 当量盐酸或氢溴酸的适当溶剂中反应进行化学还原, 生成盐酸盐, 按本领域中熟知的标准方法进行。还可以用其它还原系统, 如用锂铝氢还原生成式 (3) 化合物。然后这些化合物用碱中和, 氮原子按标准操作条件用二碳酸二叔丁酯保护。四 N-保护的胺 (4) 用适当的烷基卤化物烷基化, 在丁醇钾存在下按标准烷基化步骤进行该反应。烷基化后, 按标准步骤除去 N-保护基, 如在适当溶剂或溶剂系统中, 如乙醚/乙醇中, 用酸 (优选盐酸) 处理, 得到目标产物 (6)。

或者, 式 (3) 化合物可用适当的醛进行还原性烷基化, 按已知的步骤在  $PtO_2$  存在下氢化进行还原。该方法不需要中间体氮原子的保护。

路线 B 描述其中 m 为 4 的式 (I) 化合物的制备 (但也可用于其中 m 为 2-4), 这些化合物类似于路线 A 中 (6) 所表示的化合物。

路线 B

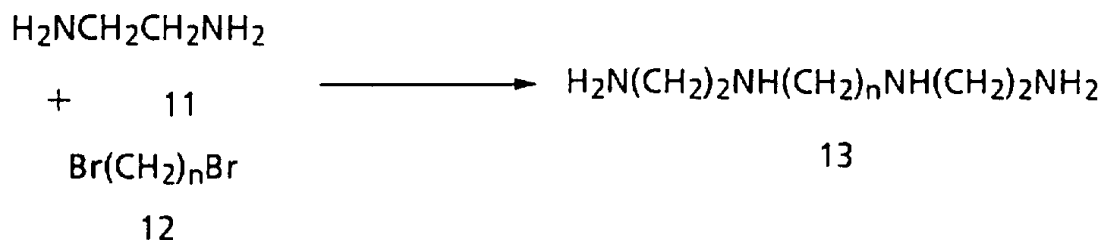


Ms 为甲磺酰基， $m'$  为零或正整数， $R'$  如路线 A 中所定义。反应开始，按还原烷基化技术，用氨基醇 (7) 和适当的醛反应，形成  $R'$  取代的氨基醇 (8)，后者进行 N—保护。按标准反应条件，将 N—保护的氨基醇 (9) 转化为其甲磺酸酯 (10) 如用甲磺酰氯在吡啶存在下，优选在溶剂如二氯甲烷存在下反应。

甲磺酸酯与 N—保护的二胺如  $\text{BocNH}(\text{CH}_2)_n\text{NHBoc}$  用叔丁醇钾在适当溶剂如二甲基甲酰胺中按标准方法进行烷基化。所生成的四 N—保护的胺 (5) 如路线 A 中所述脱保护。实际上，前述还原烷基化、N—保护、甲磺酸酯化、烷基化和脱保护步骤均使用本领域中熟知的技术和反应条件。

路线 C 描述制备其中  $m$  为 2 的式 (I) 化合物的另一方法，以制备中间体 (13)，后者进行路线 A 中描述的烷基化步骤。

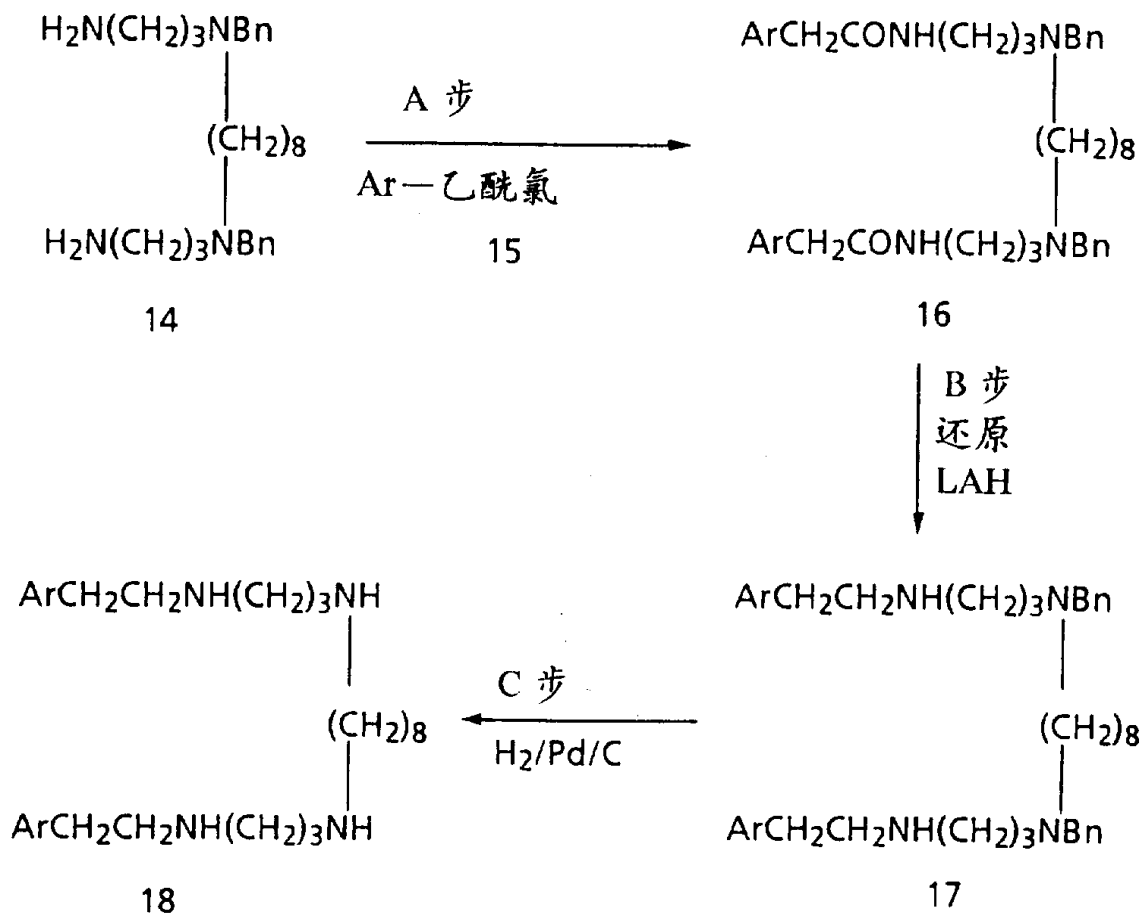
路线 C



上述 N—烷基化涉及适当的二卤代烷 (12) 与过量的 (10X) 乙二胺 (11) 在适当溶剂如乙醇中加热回流进行反应。在中间体 (13) 的末端氮原子上带有 R 取代基的终产物的制备, 可按类似于路线 A 的 C、D 和 E 步的方法, 将此中间体 N—保护、烷基化及脱保护来制得。

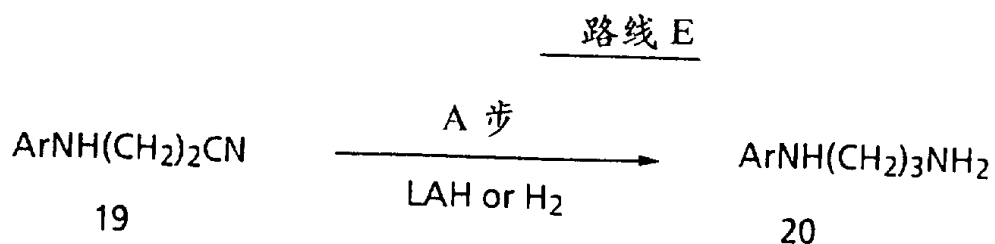
制备其中 Ar 代表苯乙基或萘乙基的化合物的另一方法, 是如路线 D 中所述用芳酰氯反应。

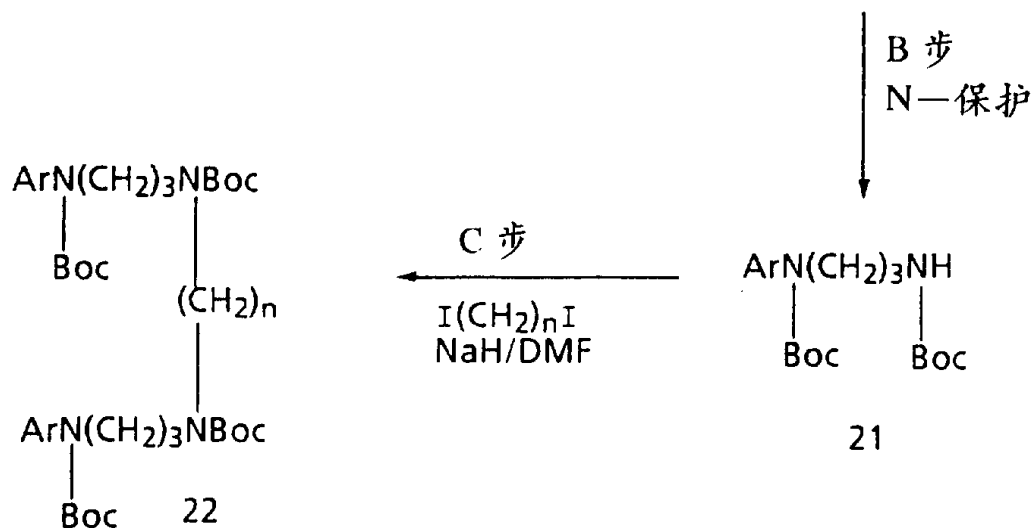
路线 D



LAH为锂铝氢，B<sub>n</sub>为苄基。如路线D中所示，部分保护的中间体(14)用芳基乙酰氯(15)如苯基乙酰氯，在三乙胺存在下，在惰性溶剂中N-烷基化，形成酰胺(16)。酰胺(16)然后优选用锂铝氢还原，生成的产物(17)用氢气/钨炭催化脱苄基，生成式(18)所示的目标化合物。这些步骤涉及本领域熟知和理解的反应技术和程序。

对于其中Ar代表芳香残基(苯基或萘基)且P为零，即Ar直接连在末端氮原子上的情况，这种化合物可按路线E中所示的综合程序来制备。

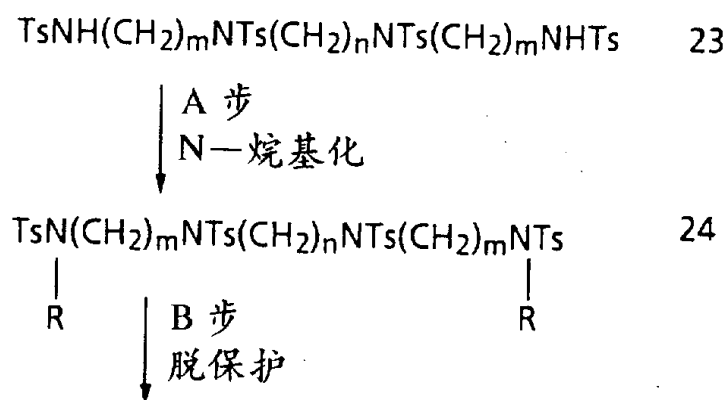


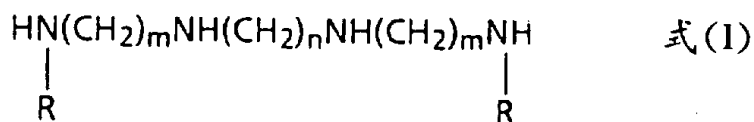


以上反应路线表示其中 Ar 为苯基的化合物的制备，第一步是用现有技术的方法 (Bu11, Soc, Chim, Fr., Part2, 165 - 7 (1979) 进行的锂铝氢还原。当然此反应路线可以扩展到包括萘基。N-保护使用叔丁氧羰基保护基，按前述的标准技术将其加上和脱下。N-保护的化合物用适当的二卤代烷按熟知的标准程序反应使之烷基化。用本领域中熟知的技术将 (22) 脱保护，生成其中 R 为 Ar, p 为零的式 (I) 化合物。

或者，用路线 F 所述方法制备式 (I) 化合物。

#### 路线 F





式 (23) 的化合物对本领域普通技术人员是易得的, 一般可按欧洲专利申请 349224 (于 1990 年 3 月 1 日公布) 中所述方法制备。将式 (23) 的四 N—甲苯磺酰化的胺烷基化得到式 (24) 所示的二—N—烷基化化合物。

例如, A 步中可用 2 当量适当碱如氢氧化钠在适当溶剂如二甲基甲酰胺中, 处理四 N—甲苯磺酰化胺 (23), 然后再用 2 当量适当取代的烷基卤化物处理, 得到式 (24) 所示的 2—N—烷基化产物。

或者, 在 A 步中, 在 Mitsunobu 条件下将四 N—甲苯磺酰化胺 (23) 烷基化。例如, 可用 3 当量三苯膦在适当有机溶剂如四氢呋喃中处理化合物 (23), 然后用 3 当量适当的烷基醇如乙醇处理, 再用 3 当量偶氮二羧酸二乙酯处理, 生成式 (24) 所示的二—N—烷基化产物。

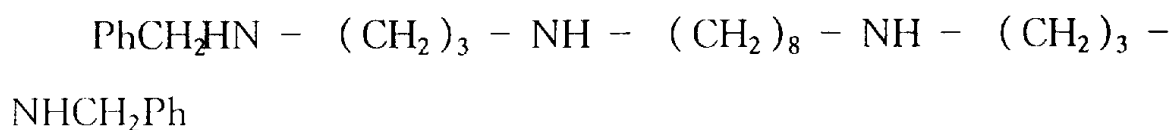
然后二—N—烷基化化合物 (24) 按本领域熟知的技术脱烷基化, 生成目标产物式 (I) 化合物。

例如, 化合物 (24) 用溴化氢水溶液在氮气氛下加热至约 100°C 计 20 小时, 生成式 (I) 化合物的四氢溴酸盐。

为了说明式 (I) 的多胺衍生物的制备, 现提供以下实施例。

试剂和起始物都是本领域普通技术人员易得的。这些实施例仅为说明性质，而不限制本发明。下列实施例中所用的一些术语的含义如下所示：“qp”指当量，“g”指“克”，“mg”指毫克，“mmol”指毫摩尔，“ml”指毫升，“℃”指摄氏度，“TLC”指薄层层析，“Rf”指保留常数，及“δ”指比四甲基甲硅烷低场的百万份数。

### 实施例 1



制备 N, N' --二-- (3--苄基氨基--丙基)--辛烷--1, 8--二胺  
.4HCl

#### 路线 A, A步

: 将 1, 8--二氨基辛烷 (28.8g, 0.2mol) 溶于乙醇 (250ml), 加入丙烯腈 (27ml, 0.41mol), 温和地回流混合物过夜。减压除去溶剂, 得到 N, N' --二-- [2-- (氰基) 乙基] --1, 8--二氨基--辛烷。

路线 A, B步: 将 N, N' --二-- [2, 2' --二 (氰基) 乙基] --1, 8--二氨基--辛烷 (50g) 与  $\text{PtO}_2$  (2.0g) 混合在浓盐酸 (133ml) 中。放入 45lbs. /sq. in. 的摇瓶中, 直到不再吸收氢气。过滤此混合气物, 真空除去溶剂。残余物在乙醇 (1L) 中研制。过滤收集产物, 干燥, 得到 1, 5, 14, 18--四氮杂十八烷四盐酸盐 (51.6g),  $R_f=0.17$ , 40%  $\text{NH}_3$ /甲醇展开。

路线 A, C步: 用氢氧化钠 (10.99g), 0.274ml) 的水 (120ml) 溶液处理 1, 5, 14, 18--四氮杂十八烷四盐酸盐 (28g, 0.069mol)。反应液变成均相后, 加入四氢呋喃 (750ml) 中的碳酸二叔丁酯 (65.7g, 0.307mol), 搅拌 16 小时。分层, 水层用二

氯甲烷萃取 (2×500ml)。合并有机萃取液和有机层, 用无水硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩。快速层析纯化残余物, 得到 1, 5, 14, 18—四 (叔丁氧羰基) —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (30.2g),  $R_f=0.33$ : 25% 乙酸乙酯/己烷展开。

路线 A, D 步: 将 1, 5, 14, 18—四 (叔丁氧羰基) —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (20.0g, 0.03mol) 溶于二甲基甲酰胺 (30ml) 中。此溶液用叔丁醇钾 (7.5g, 0.067mol) 和苄基溴 (7.96ml, 0.067mol) 处理, 搅拌 18 小时。真空 (0.5mmHg, 45℃) 浓缩反应混合物。残余物溶于乙酸乙酯 (1, 4l), 用水漂洗 (2×500ml)。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 真空浓缩。快速层析纯化残余物 (20% 乙酸乙酯/己烷, 硅胶), 得到 1, 18—二 [(苯基) 甲基] —1, 5, 14, 18—四 (叔丁氧羰基) —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (12.4g),  $R_f=0.42$ : 25% 乙酸乙酯/己烷展开。

路线 A, E 步: 将 1, 18—二 [(苯基) 甲基] —1, 5, 14, 18—四 (叔丁氧羰基) —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (12.4g, 0.0147mol) 溶于无水乙醇 (14.7ml), 用 2N 盐酸/乙醚 (160ml) 处理, 搅拌过夜。过滤反应混合物, 用乙醚洗涤滤液, 干燥后得到标题化合物 (7.2g),  $R_f=0.24$ , 10% 浓  $\text{NH}_3$ /甲醇展开, mp. 311—312℃ (分解)。

## 实施例 2



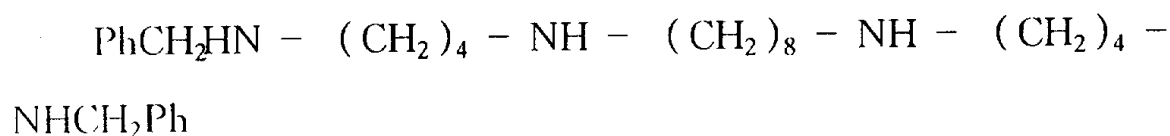
制备 N, N' —2— (3—丁基氨基—丙基) —辛烷—1, 8—二胺  
.4HCl

路线 A, D 步: 将如实施例 1 的 C 步所制备的 1, 5, 14, 18—四

(叔丁氧羰基)-1, 5, 14, 18-四氮杂十八烷 (3.5g, 0.0053mol) 与叔丁醇钾 (2.7g, 0.024mol) 和 1-碘代丁烷 (2.57ml, 0.024mol) 在二甲基甲酰胺 (10ml) 中混合, 搅拌 18 小时。真空浓缩 (0.5mmHg, 45°C) 反应混合物, 残余物溶于乙酸乙酯 (500ml)。用水洗 (2×100ml), 用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经快速层析纯化 (20% 乙酸乙酯/己烷, 硅胶), 生成 1, 18-二-(丁基)-1, 5, 14, 18-四(叔丁氧羰基)-1, 5, 14, 18-四氮杂十八烷 (1.32g),  $R_f = 0.36$ : 20% 乙酸乙酯/己烷。

路线 A, E 步: 将 1, 18-二-(丁基)-1, 5, 14, 18-四(叔丁氧羰基)-1, 5, 14, 18-四氮杂十八烷 (1.32g, 0.0017mol) 溶于无水乙醇 (1.7ml) 用 2N 盐酸/乙醚 (17ml) 处理, 搅拌反应过夜。过滤, 用乙醚洗涤沉淀。在异丙醇/水中重结晶, 用  $P_2O_5$  于 79°C 真空 (0.1mmHg) 干燥后得到标题化合物 (0.62g),  $R_f = 0.47$ : 20% 浓  $NH_3$ /甲醇, mp. 320-322°C (分解),

### 实施例 3



制备 N, N'-二-(4-苄基氨基-丁基)-辛烷-1, 8-二胺 .4HCl 路线 B, A 步: 将二氨基辛烷 (10.8g, 0.075mol) 溶于含有二碳酸二叔丁基酯 (32.7g, 0.156mol) 的二氯甲烷 (200ml) 和甲醇 (100ml) 中, 搅拌反应过夜。真空浓缩反应混合物, 残余物在己烷中结晶, 得到 N, N'-二(叔丁氧羰基)-1, 8-辛二胺 (20.2g), mp. 96-97°C。将 4-氨基-丁-1-醇 (8.9g,

0.1mol)、苯甲醛 (10.6g, 0.1mol), 乙醇 (100ml) 和  $\text{PtO}_2$  (0.3g) 混合, 在 45lbs. /sq. in. 下氢化, 直到不再吸收氢气。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液, 得到 4—[[ (苯基) 甲基] 氨基]—丁—1—醇 (17.7g),  $R_f=0.70$ : 10% 浓  $\text{NH}_3$ /甲醇展开。

路线 B, B 步: [[ (苯基) 甲基] 氨基]—丁—1—醇 (17.7g, 0.1mol) 和二碳酸二叔丁基酯 (31.8g, 0.15mol) 在二氯甲烷 (100ml) 中混合, 搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 残余物经快速层析纯化 (25% 乙酸乙酯/己烷, 硅胶), 得到 4—[N—(叔丁氧羰基)—N—[(苯基) 甲基] 氨基] 丁—1—醇,  $R_f=0.27$ : 用 20% 乙酸乙酯/己烷展开。

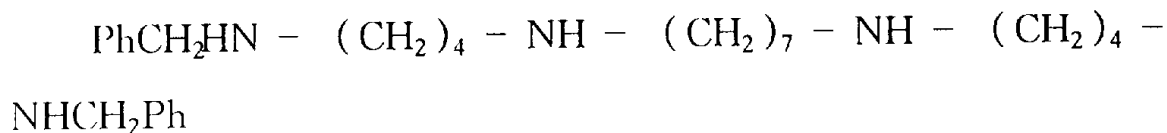
路线 B, C 步: 冷却 4—[N—叔丁氧羰基)—N—[(苯基) 甲基] 氨基] 丁—1—醇 (21.8g, 0.078mol)、二氯甲烷 (250ml) 和吡啶 (9.7ml) 的混合物。向反应混合物中搅拌下滴加二氯甲烷 (6.6ml) 中的甲磺酰氯 (6.65ml, 0.086mol)。加完后, 让反应混合物温热至室温, 再搅拌 2 小时。将反应混合物倾入二氯甲烷 (200ml) 中, 用 0.5N 盐酸 (500ml)、饱和碳酸氢钠 (500ml) 漂洗, 用无水硫酸镁干燥, 过滤、真空浓缩。残余物经快速层析纯化 (25% 乙酸乙酯/己烷, 硅胶), 得到 4—[N—(叔丁氧羰基)—N—[(苯基) 甲基] 氨基]—1—甲磺酰基丁烷 (10.7g),  $R_f=0.36$ : 用 25% 乙酸乙酯/己烷展开。

路线 B, D 步: 将 A 步的 N, N'—二(叔丁氧羰基)—1, 8—辛二胺 (5.16g, 0.015mol) 和 D 步的 4—[N—(叔丁氧羰基)—N—[(苯基) 甲基] 氨基]—1—甲磺酰基丁烷 (10.7g, 0.032mol) 与叔丁醇钾 (3.92g)、碘化钠 (0.2g) 和二甲基甲酰胺

(60ml) 混合。搅拌反应混合物 72 小时，真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯 (600ml)，用水 (200ml) 漂洗。用无水硫酸镁干燥有机层，过滤，减压浓缩。残余物经快速层析 (20% 乙酸乙酯/己烷；硅胶) 纯化，得到 1, 20—二 [(苯基) 甲基] —1, 6, 15, 20—四—(叔丁氧羰基)—1, 6—15, 20—四氮杂二十烷， $R_f = 0.22$ ：用 20% 乙酸乙酯/己烷展开。

路线 A, E 步：将 1, 20—二 [(苯基) 甲基] —1, 6, 15, 20—四—(叔丁氧羰基)—1, 6, 15, 20—四氮杂二十烷 (4.7g, 0.0054mol) 溶于乙醇 (5ml)，用 2N 氢氟酸/乙醚 (54ml) 处理，搅拌过夜。过滤反应混合物，收集沉淀，在异丙醇/水中重结晶，得到标题化合物， $R_f = 0.47$ ：用 10% 浓  $\text{NH}_3$ /甲醇展开，mp. 319—321°C。

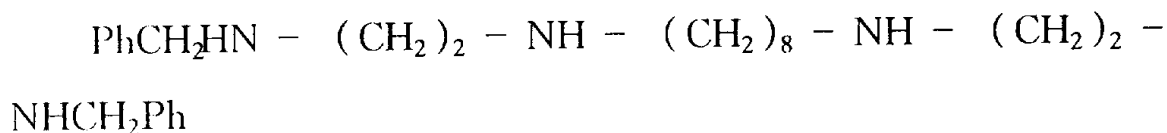
#### 实施例 4



制备 N, N'—二—(4—苄基氨基—丁基) 庚烷—1, 7—二胺·4HCl

按类似于实施例 3 中所述方法，在 A 步中用 1, 7—二氨基庚烷制备了标题化合物，mp. 327—328°C (分解)。

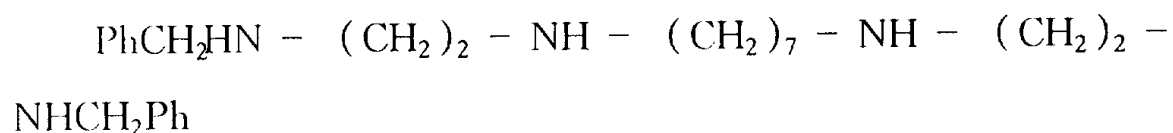
#### 实施例 5



制备 N, N'—二—(2—苄基氨基—乙基)—辛烷—1, 8—二胺·4HCl

路线 C: 将 1, 8—二溴辛烷 (4.75g, 0.017mol) 与乙醇 (20ml) 和乙二胺 (9.32ml) 混合, 回流反应过夜。冷却后, 用氢氧化钠 (1.4g) 处理反应混合物, 真空浓缩。残余物用二氯甲烷 (2 × 200ml) 研制, 过滤。滤液用二碳酸二叔丁酯 (66.6g) 处理, 搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 残余物经快速层析纯化 (25% 乙酸乙酯/己烷, 硅胶), 得到 1, 4, 13, 16—四 (叔丁氧羰基)—1, 4, 13, 16—四氮杂十六烷,  $R_f = 0.64$ : 用 50% 乙酸乙酯/己烷展开。然后该产物用类似于实施例 1 中 D 和 E 步的方法制备, 得到标题化合物, mp. 306. 5—308. 5°C (分解)。

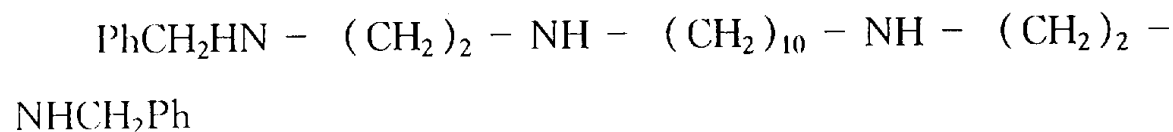
#### 实施例 6



制备 N, N'—二—(2—苄基氨基—乙基) 庚烷—1, 7—二胺 .4HCl

按类似于实施例 5 的方法, 用 1, 7—二溴庚烷和乙二胺制备标题化合物, mp. 314—315°C (分解)。

#### 实施例 7



制备 N, N'—二—(2—苄基氨基—乙基)—癸烷—1, 10—二胺 .4HCl

以类似于实施例 5 的方法, 用 1, 10—二溴癸烷和乙二胺制备标题化合物, mp. 322—323°C (分解)。

#### 实施例 8

$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_8-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{Ph}$

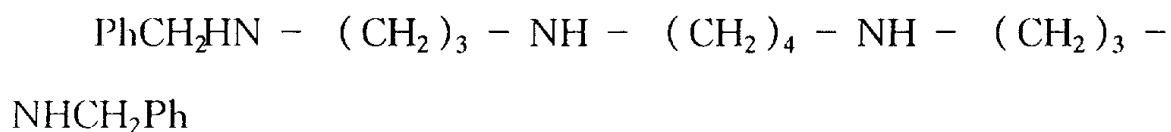
制备 N, N' —二— (3—苯乙基氨基—丙基) —辛烷—1, 8—二胺 ·4HCl

路线 D, A 步: 用冰浴冷却 5, 14—二 [(苯基) 甲基] —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (2.2g, 5mmol) 和三乙胺 (2g, 20mmol) 的氯仿 (100ml) 溶液。滴加苯基乙酰氯 (2.3g, 15mmol) 的氯仿 (10ml) 溶液。让反应混合物温热至室温, 搅拌 18 小时。反应混合物用碳酸氢钠水溶液漂洗, 有机层用无水硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物经快速层析纯化 (乙酸乙酯, 硅胶), 得到 1, 18—二 [[ (苯基) 甲基] 羰基] —5, 14—二— [(苯基) 甲基] —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (3g), 稠油状。

路线 D, B 步: 将 1, 18—二 [[ (苯基) 甲基] 羰基] —5, 14—二— [(苯基) 甲基] —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷 (3g) 的四氢呋喃 (150ml) 溶液滴加到锂铝氢 (0.5g) 的四氢呋喃 (500ml) 的悬液中。室温下搅拌反应混合物 48 小时。滴加水 (1ml)、15% 氢氧化钠 (1ml) 和水 (3ml), 分解过量的还原试剂。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。残余物溶于乙醇 (100ml), 加入无水氯化氢气体, 得到 1, 18—二 [(2—苯基) 乙基] —5, 14—二— [(苯基) 甲基] —1, 5, 14, 18—四氮杂十八烷的四盐酸盐。

路线 D, C 步: 在 Pearlman's 催化剂 (0.3g) 存在下在 Parr 氢化仪上用 43 psig 氢气在乙醇 (150ml) 中氢化此产物 24 小时。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。残余物在 2—丙醇中结晶, 得到标题化合物半水合物, mp. 322—324°C (分解)。

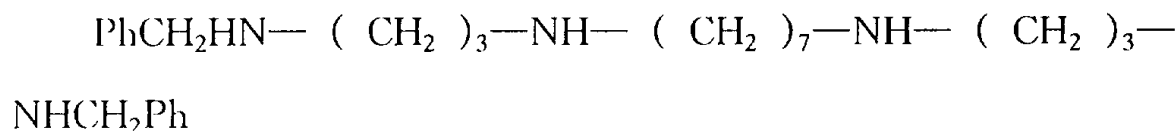
### 实施例 9



制备 N, N' —二— (3—苄基氨基—丙基) —丁烷—1, 4—二胺  
·4HCl

将精胺 (2.02g)、苯甲醛 (2.13ml)、乙醇 (40ml) 和 PtO<sub>2</sub> (0.1g) 混合, 用氢气在 45lbs/sq. in. 下处理, 直到不再吸收氢气。滤去催化剂, 加入 1N 盐酸 (100ml) 加入水直到固体溶解, 然后加入异丙醇直到溶液变浑。冷却, 过滤收集固体, 干燥后得到标题化合物 (2.0g), Rf = 0.50: 用 20% 浓 NH<sub>3</sub>/甲醇展开, mp. 328—329°C (分解)。

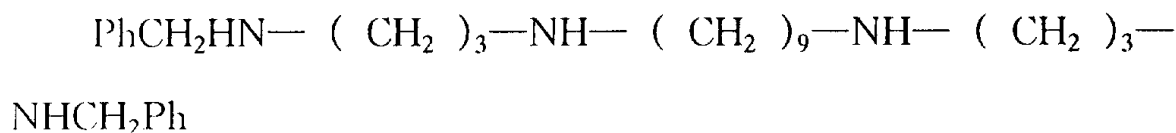
### 实施例 10



制备 N, N' —二— (3—苄基氨基—丙基) —庚烷—1, 7—二胺·  
4HCl

按类似于实施例 1 的方法, 在 A 步中用 1, 7—二溴庚烷, 制备标题化合物, m. p. 319—320°C (分解)。

### 实施例 11



制备 N, N' —二— (3—苄基氨基—丙基) —壬烷—1, 10—二胺  
·4HCl

按类似于实施例 1 的方法，在 A 步中用 1, 7—二溴壬烷制备标题化合物，mp. 318—319℃（分解）。

#### 实施例 12

$\text{PhCH}_2\text{HN}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCH}_2\text{Ph}$

制备 N, N'—二—(3—苄基氨基—丙基)—癸烷—1, 10—二胺·4HCl

按类似于实施例 1 的方法，在 A 步中用 1, 7—二溴癸烷制备标题化合物，mp. 318—319℃（分解）。

#### 实施例 13

$\text{EtHN}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_7-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHEt}$   
制备 N, N'—二—(3—乙氨基—丙基)—庚烷—1, 7—二胺·4HCl

按类似于实施例 2 的方法，在实施例 1 的 A 步中用 1, 7—二溴庚烷，在实施例 2 的 A 步中用碘代乙烷，制得标题化合物，mp. 322—323℃。

#### 实施例 14

$\text{PrHN}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_7-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHPr}$   
制备 N, N'—二—(3—丙氨基—丙基)—庚烷—1, 4—二胺·4HCl

按类似于实施例 2 的方法制备标题化合物，在实施例 1 的 A 步中用 1, 7—二溴庚烷，在实施例 2 的 A 步中使用 1—碘丙烷，mp. 334—335℃。

#### 实施例 14a

$\text{EtHN}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NHEt}$   
制备 N, N' —二— (3—乙氨基—丙基) —丁烷—1,4 —二胺 ·  
4HCl

路线 F: 将精胺·4HCl (4.5g, 13mmol) 加入 10% 氢氧化钠 (200ml) 中, 冷却至 0℃。在 0℃ 滴加甲苯磺酰氯 (52.3mmol) 的二氯甲烷 (200ml) 溶液, 让反应混合物温热至室温, 搅拌 2 天。分层, 用 1N 盐酸萃取有机层。用无水硫酸镁干燥有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到四 N—甲苯磺酰化四胺 (10.8g), 白色泡沫。

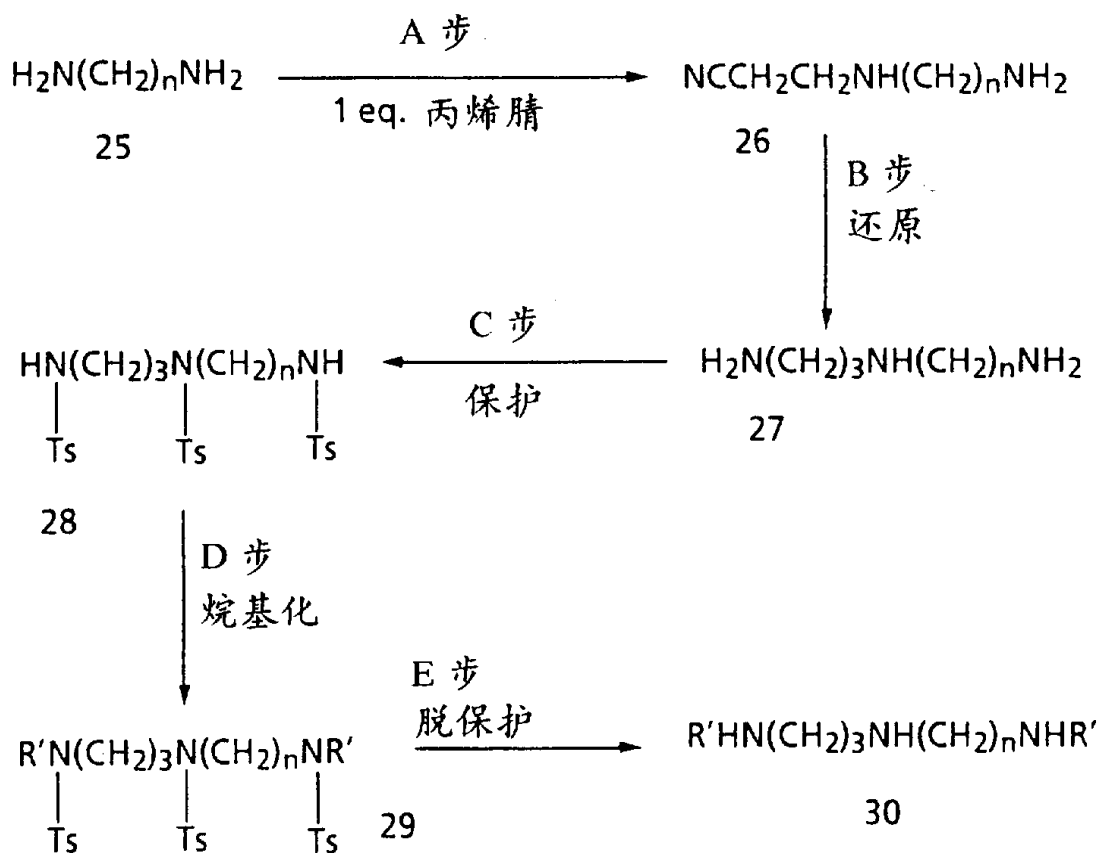
路线 F, A 步: 将以上制得的四 N—甲苯磺酰化四胺 (10.8g, 13.2mmol) 溶于四氢呋喃 (300ml) 中, 加入三苯膦 (10.3g, 39mmol) 和乙醇 (1.8g, 39mmol)。滴加偶氮二羧酸乙酯 (6.9g, 39mmol) 的四氢呋喃 (8ml) 溶液, 搅拌 18 小时。减压浓缩反应混合物, 残余物经快速层析纯化 (硅胶, 10% 乙酸乙酯/甲苯), 得到保护的二—N—烷基化四胺 (4.0g)。

路线 F, B 步: 向上述保护的二—N—烷基化四胺 (4.0g) 中加入 48% 溴化氢水溶液 (250ml), 在氮气氛下于 100℃ 加热 20 小时。冷却后, 减压浓缩反应混合物。加入乙醇, 再减压浓缩。残余物在乙醇/水中重结晶, 得到标题化合物的四氢溴酸盐 (2g), 白色固体, mp. 309–310℃。

可以用本领域熟知的技术制备式 (II) 的多胺衍生物。具体制备途径的选择取决于许多因素。例如, 反应物的一般可得性和价格, 某些广义反应对具体化合物的适用性等, 所有因素都是本领域普通技术人员完全理解的, 都对式 (II) 包括的具体化合物的制备中合成的选择有影响。

下列反应路线是制备式 (II) 化合物的途径的实例。试剂和起始物是本领域普通技术人员易得的。式 (II) 多胺衍生物可按路线 G 所述来制备, 其中  $m$  为 3,  $n$  为 3—10,  $R'$  如式 (II) 中  $R$  所定义, 只是当  $R$  为  $-(CH_2)_p-Ar$  时,  $p$  不为零。除非另有说明, 所有其它取代基均如前文所定义。

路线 G



可用类似于路线 A 的 A 步和 B 步的方法制备式 (27) 化合物, A 步中适当取代的式 (25) 二胺用一当量丙烯腈处理, 形成式 (26) 的腈, 然后在 B 步中还原生成式 (27) 的三胺。在 C 步中, 式 (27) 的三胺以三甲苯磺酰化物进行保护, 按本领域熟知的方法进行, 如欧洲专利申请 0, 349, 224 (1990 年 3 月 1 日公布) 中所述。

将三—N—甲苯磺酰化三胺烷基化, 得到式 (29) 的三—甲苯磺酰化二—N—烷基化三胺。

例如, D 步中, 三—N—甲苯磺酰化三胺 (28) 用 2 当量适当碱如氢氧化钠在适当溶剂如二甲基甲酰胺中处理, 然后用 2 当量适当取代的卤代烷处理, 得到式 (29) 的三—甲苯磺酰化二—N—烷基化产物。

或者, 在 D 步中, 三—N—甲苯基磺酰化三胺 (28) 在 Mitsunobu 条件下烷基化。例如, 化合物 (28) 在适当溶剂如四氢呋喃中用 3 当量三苯膦处理。然后用 3 当量适当的烷基醇如乙醇处理, 再用 3 当量偶氮二羧酸二乙酯处理, 得到三—甲苯磺酰化二—N—烷基化产物 (29)。

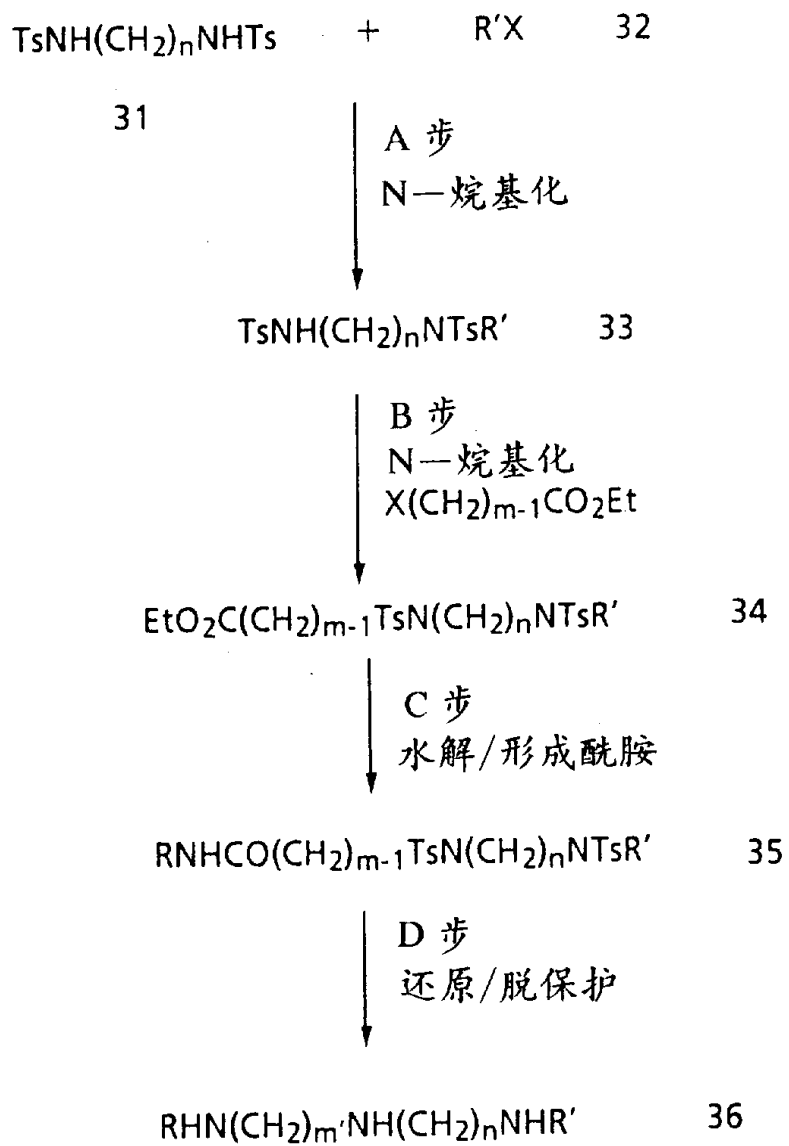
式 (29) 的三—甲苯磺酰化二—N—烷基化化合物用本领域中熟知的技术脱保护, 得到式 (30) 目标化合物。

例如, E 步中, 式 (29) 的三—甲苯磺酰化二—N—烷基化化合物用 48% 溴化氢水溶液在氮气氛下处理, 在约 100°C 加热 20 小时, 得到式 (30) 产物的四氢溴酸盐。

还可按路线 H 中所述方法制备式 (II) 多胺衍生物, 其中 m'

为 2 或 4,  $n$  为 3—10,  $R'$  如式 (II) 中  $R$  所定义, 只是当  $R$  为— $(CH_2)_p$ —Ar 时,  $p$  不为零。除非另有说明, 所有取代基如前文所定义。试剂和起始物都是本领域普通技术人员易得的。

路线 H



在路线 H 的 A 步中，适当取代的二—N—甲苯磺酰化二胺 (31) [按欧洲专利申请 0, 349, 224 中 (公布于 1990 年 3 月 1 日) 所述方法制备] 进行单—N—烷基化，得到式 (33) 的单—N—烷基化二胺。

例如，适当取代的二—N—甲苯磺酰化二胺 (31) 溶于适当溶剂中，如四氢呋喃，用一当量适宜碱如氢氧化钠处理。搅拌反应约 30 分钟，加入一当量适当取代的卤代烷。加热反应混合物至 30℃ 到 67℃，计约 1—24 小时。然后用本领域中熟知的萃取技术分离单—N—烷基化二胺 (33)。

B 步中，单—N—烷基化二胺 (33) 用适当取代的卤代乙酸乙酯或 4—卤代丁酸乙酯烷基化，生成式 (34) 的二—N—烷基化二胺。

例如，单—N—烷基化二胺 (33) 溶于适当的溶剂如四氢呋喃中，用一当量适当碱如氢氧化钠处理。搅拌反应约 30 分钟，加入一当量适当取代的卤代乙酸乙酯或 4—卤代丁酸乙酯。适当取代的卤代乙酸乙酯或 4—卤代丁酸乙酯的实例为氯代乙酸乙酯，溴代乙酸乙酯，4—氯代丁酸乙酯和 4—溴代丁酸乙酯。然后将反应混合物加热至约 30℃ 到 67℃ 计约 1—24 小时。然后用本领域熟知的技术分离二—N—烷基化二胺 (34)。

在 C 步中，二—N—烷基化二胺的酯 (34) 在碱性条件下水解，形成的酸再与伯胺用本领域已知的标准成肽技术偶联，生成式 (35) 的适当取代的酰胺。

例如，二—N—烷基化二胺的酯 (34) 溶于适当溶剂如乙醇中，用过量碱如氢氧化钾处理。在约 25—50℃ 搅拌反应混合物约

0.5—24 小时。过滤收集生成的钾盐，如以下替代方法中所述，直接用 2.2 当量草酰氯处理。或者，生成的钾盐用适当的酸水溶液如 2N 盐酸中和，用已知的萃取方法分离酸产物。此酸然后与式  $\text{RNH}_2$  的适当胺用以下方法偶联。

例如，以上形成的二—N—烷基化二胺 (34) 的酸与 1.1 当量羟基苯并三唑、1.1 当量 1—(3—二甲氨基丙基)—3—乙基碳化二亚胺盐酸盐及 1 当量适当取代的伯胺如苄胺混合。加入 2.2 当量的二异丙基乙胺的二氯甲烷溶液，在室温搅拌反应 1—6 小时。用已知技术分离产物。例如，反应混合物用乙酸乙酯稀释，用冷的 0.5N 盐酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，过滤，真空浓缩，得到式 (35) 所示的适当取代的酰胺。

或者，二—N—烷基化二胺 (34) 的酸溶于适当溶剂中，如甲苯中，用 1.1 当量亚硫酰氯处理，在 25—40℃ 搅拌 1—5 小时。减压除去溶剂，残余物溶于适当溶剂如四氢呋喃中，加入 1 当量适当取代的伯胺如苄胺。搅拌反应 1—24 小时，用已知的萃取方法分离产物，得到式 (35) 的适当取代的酰胺。另外，如果使用钾盐，按照以上步骤进行，但用 2.2 当量草酰氯代替 1.1 当量的亚硫酰氯。

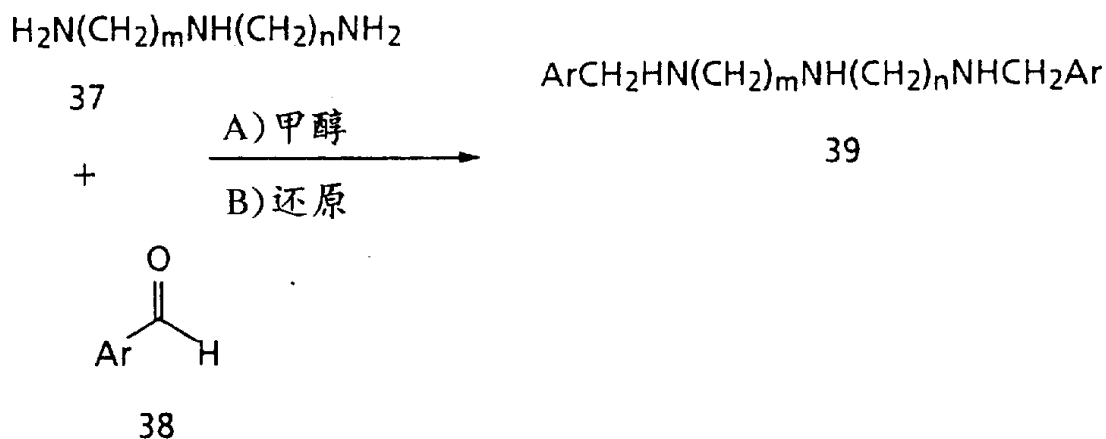
D) 步中，适当取代的酰胺 (35) 被还原为式 (36) 的三胺。

例如，适当取代的酰胺 (35) 溶于适当溶剂如 1, 2—二甲氧基乙烷中，用过量的锂铝氢处理。在 40—85℃ 加热反应混合物约 3—24 小时。冷却后，用已知技术分离产物，得到目标产物三胺 (36)，其中  $m'$  为 2 或 4， $n$  为 3—10， $R^1$  如式 (II) 中  $R$  所定义，只是  $R$  为  $-(\text{CH}_2)_p-\text{Ar}$  时， $p$  不为零。

路线 I 中描述了制备式 (II) 化合物的一种替代方法，其中所

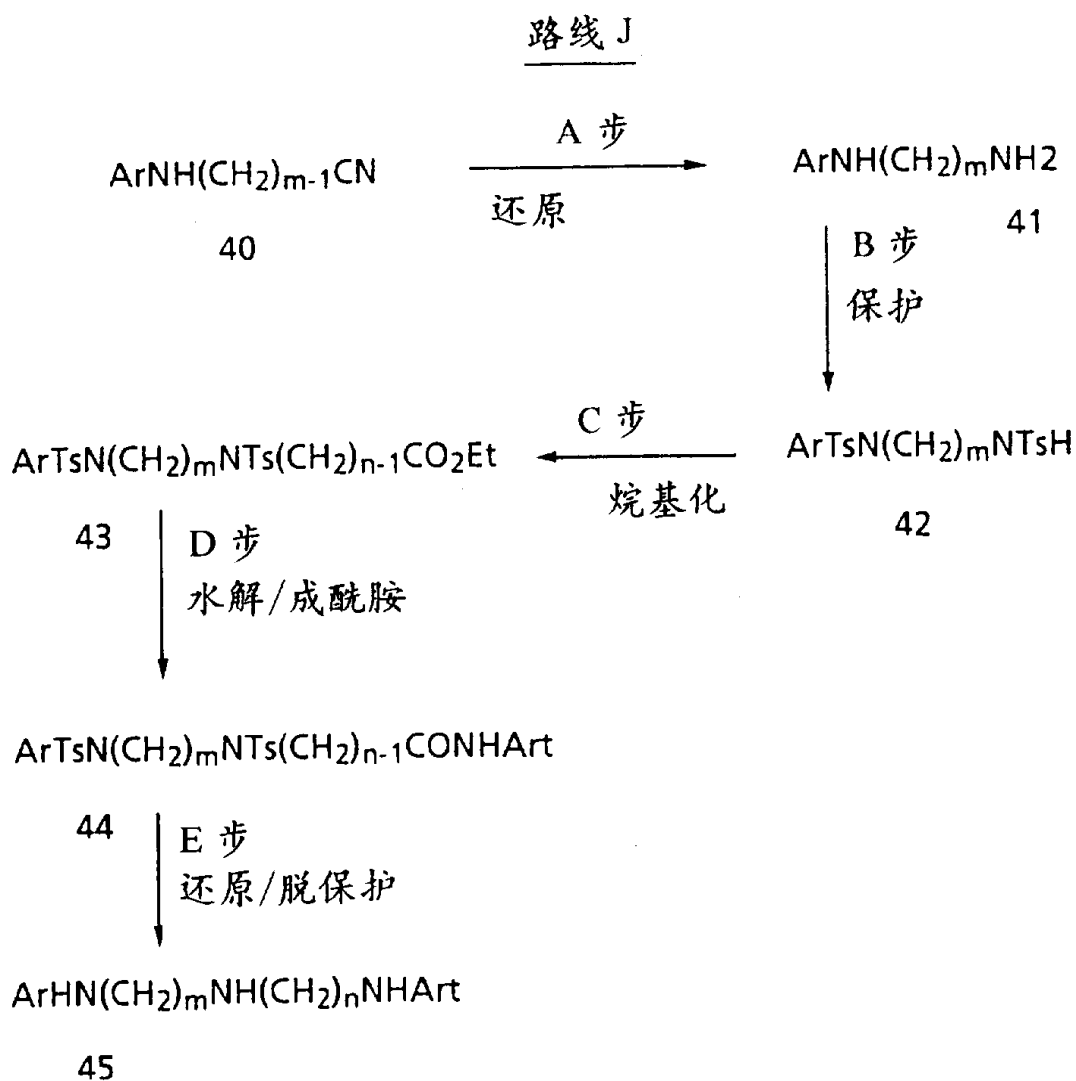
有取代基如前文所定义，除非另有说明。试剂和起始物是本领域普通技术人员易得的。

路线 I



例如，A 步中，适当取代的三胺 (37) 如 norperimidine 在适当的有机溶剂如甲醇中，在干燥剂如 3A 分子筛存在下，用过量的式 (38) 适当取代的醛如苯甲醛 (Ar 为苯基时) 处理，生成二—Schiff 碱。后者不用分离，直接用适当的还原剂如硼氢化钠在约 0°C 下还原，得到式 (39) 的三胺。

对于其中 R 为  $-(\text{CH}_2)_p-\text{Ar}$ ，且 p 为零，即 Ar 直接连在末端氮原子上的情况，可按路线 J 中所示方法制备这种化合物。试剂和起始物都是本领域普通技术人员易得的。除非另有说明，所有取代基均如前述所定义。



A 步中，用本领域中已知的条件将适当取代的腈 (40) 还原为式 (41) 的胺。例如，腈可用锂铝氢还原，或催化氢化还原。

B 步中，用前文所述本领域中已知的技术 [路线 G, C 步, 三甲苯磺酰化]，将胺 (41) 以二甲苯磺酰化物形式保护，生成化合物 (42)。然后按路线 H 的 B 步中所述步骤，用式 X (CH<sub>2</sub>)<sub>n-1</sub>CO<sub>2</sub>Et (X 为氯或溴) 的适当取代的卤代酯烷基化，生成式 (43) 的 N-烷基化产物。

在 D 和 E 步中，使用类似于路线 H 的 C 和 D 步的方法，其中用于形成酰胺的伯胺是苯胺、1-氨基萘或 2-氨基萘，得到式 (45) 的三胺。

下列实施例代表路线 G、H、I 和 J 所示的典型合成。这些实施例仅为说明性的，无意限制本发明。试剂和起始物是本领域普通技术人员易得的。下列实施例中所用的一些术语的含义如下所示：“eq”指当量，“g”为克，“mg”为毫克，“mmol”为毫摩尔，“ml”为毫升，“℃”指摄氏度，“TLC”指薄层层析，“Rf”为保留常数，“ $\delta$ ”为低场于四甲基甲硅烷的百万份数。

### 实施例 15



制备 N-苄基-N'-(3-苄基氨基-丙基)-丙-1,3-二胺  
路线 I, A 步：将 norspermidine (1.9g, 14, 3mmol) 与苯甲醛 (3.2g, 30.0mmol) 在甲醇 (150ml) 中混合，加入 10g 3A 分子筛，室温搅拌反应 48 小时，生成二-Schiff 碱。

路线 I, B 步：将以上二-Schiff 碱溶液冷却至 0℃，分批加入硼氢化钠 (2.2g, 57.2mmol)。搅拌 2 小时并升至室温。过滤反应混合物，加入水 (10ml)，过滤。减压浓缩滤液，除去甲醇，加入 50ml 水。用二氯甲烷萃取水层 (3×100ml)。合并有机萃取物，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并真空浓缩。残余物溶于乙醚中，用 2N 氢氟酸/甲醇 (40ml) 处理。真空浓缩，残余物在甲醇/水中重结晶，过滤，用丙酮漂洗固体。将固体溶于水，用氢氧化钠处理至碱性，用二氯甲烷萃取此水溶液 (3×100ml)。合并有机萃取物，用无水 MgSO<sub>4</sub> 干燥，过滤并减压浓缩，得到标题化合物；<sup>1</sup>HNMR

(CDCl<sub>3</sub>) δ7.25—7.35 (m, 10H), 3.77 (s, 4H), 2.62—2.70 (表现四重峰, J = 6Hz, 8H), 1.65—1.75 (五重峰, J = 6Hz, 4H)。

### 实施例 16



制备 N—丁基—N'—(3—丁氨基—丙基)—丙—1, 3—二胺

路线 G, C 步: 将 norspermidine (6.55g, 50mmol) 与 1N 氢氧化钠水溶液 (200ml) 和二氯甲烷 (500ml) 混合。搅拌下滴加甲苯磺酰氯 (34.3g, 180mmol), 搅拌反应 2 天。分层, 有机层用 1N 盐酸洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。经快速层析纯化 (甲苯/乙醚, 4:1), 得到三甲苯磺酰化 norspermidine (30g), 油状; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ7.6—7.8 (m, 8H), 7.1—7.3 (m, 6H), 3.05—3.15 (m, 4H), 2.9—3.0 (m, 4H), 2.4 (s, 9H), 1.6—1.75 (m, 4H)。

路线 G, D 步: 将三甲苯磺酰化 norspermidine (3.6g, 6.06mmol) 溶于二甲基甲酰胺 (150ml) 中, 用氢化钠 (0.53 (60%) g, 13.3mmol) 处理。搅拌 60 分钟后, 加入溴丁烷 (1.82g, 13.3mmol), 搅拌 18 小时。

路线 G, E 步: 向以上三甲苯磺酰化二—N—烷基化三胺 (2.90g) 中加入 48% 溴化氢水溶液 (70ml), 氮气氛下于 100℃ 加热 24 小时。冷却后真空浓缩反应混合物, 加入异丙醇, 再浓缩。残余物在异丙醇/水中重结晶, 得到标题化合物的三氢溴酸盐 (1.74g), 固体, mp. >300℃。

本发明提供一种保护细胞不发生由电离性射线照射或与

DNA—反应性物质接触引起的有害细胞效应。

电离性射线是高能射线，如 X—射线或  $\gamma$ —射线，其在物质中作用产生离子对。电离性射线照射可以是由环境辐射引起的，如由于核爆炸、放射性物质泄漏、接近放射性物质等。更普遍的电离射线照射是发生在放射医疗方法中，如各种类型癌症的放射治疗。

DNA—反应性物质为如烷化剂、交联剂、和 DNA 嵌入剂，它们与细胞的 DNA 发生共价或非共价作用，产生某些有害细胞效应。例如，DNA—反应性物质包括氯氨铂、环磷酰胺、二乙基亚硝胺、苯并芘、羰铂、阿霉素、丝裂霉素—C 等。许多这些 DNA—反应性物质，如氯氨铂、环磷酰胺、阿霉素和丝裂霉素—C 是癌症治疗中的 DNA—反应性化疗药物。

由电离射线照射或与 DNA—反应性物质接触引起的有害细胞效应包括对细胞 DNA 的损坏如 DNA 链断裂、如由 DNA 功能破坏引起的细胞功能破坏、细胞死亡、肿瘤诱发如治疗诱导的继发性肿瘤诱发等。这些有害细胞效应可导致继发性肿瘤、骨髓抑制、肾损害、外周神经损害、胃肠损害等。例如癌症放疗中放射照射意在致使癌细胞死亡。不幸的是，与癌细胞相反，这种治疗的大部分副作用是由正常细胞上的照射产生的这些有害细胞效应引起的。

本发明提供一种保护细胞不发生有害细胞效应的方法，它防止或消除这些效应或减小其严重性。根据本发明，欲保护的细胞在受电离照射或接触 DNA—反应性物质前或此过程中与式 (I) 或 (II) 的化合物接触。可以直接接触这些细胞，如向细胞施用本发明化合物的溶液，或给哺乳动物服用本发明化合物。这样，本发明化合物在细胞中提供保护效果，消除由辐射造成的有害细胞效应或

减小其严重性。

更具体地讲，本发明提供一种保护非癌哺乳动物细胞或正常细胞不发生由哺乳动物受电离照射或与 DNA—反应性物质接触造成的有害细胞效应的方法。文中所用的“哺乳动物”指温血动物，如小鼠、大鼠、狗和人。本发明化合物在癌症放疗过程中或在使用 DNA—反应性化疗药的化疗中，对正常细胞而非癌细胞提供选择性保护。根据本发明，在电离性照射或与 DNA—反应性药物接触前或此过程中，给哺乳动物服用本发明化合物。本发明提供一种消除或减小由哺乳动物受电离性照射或与 DNA—反应性物质接触所引起的有害细胞效应的方法。

另外，本发明提供一种治疗需放射治疗或使用 DNA—反应性化疗药化疗的患者的方法。

这里所用的“患者”指患有肿瘤病状或癌症因而需要癌症放疗或用 DNA—反应性化疗药物化疗的哺乳动物，包括小鼠、大鼠、狗和人。这里所用的“肿瘤病状”指以迅速增殖性细胞生长或瘤为特征的不正常状态或状况。

用式 (I) 或 (II) 的化合物结合放疗或用 DNA—反应性化疗药化疗进行治疗将特别适用的肿瘤病状包括：白血病如（但不限于）急性成淋巴细胞瘤、急性骨髓性白血病、慢性淋巴细胞瘤、急性髓细胞血症和慢性髓细胞血症；癌如（但不限于）宫颈癌、食道癌、胃癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、小肠癌、结肠癌和肺癌；肉瘤如（但不限于）骨肉瘤、脂肪瘤、脂肪肉瘤、血管瘤和血管肉瘤；黑瘤，包括不含黑色素的和含黑色素的；和混合型肿瘤如（但不限于）癌肉瘤、淋巴组织型、follicular 网、细胞肉瘤、何杰

金病和非何杰金淋巴瘤。特别优选式 (I) 或 (II) 化合物结合放疗或化疗的治疗的肿瘤病状包括何杰金病、胰腺癌、晚期癌、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等。

另外，用本发明化合物的治疗提供抗有害细胞效应的选择性保护，如由放疗或 DNA—反应性化疗药化疗造成的治疗诱导的继发性肿瘤诱发。因此，本发明化合物的治疗可用于消除或减小继发性肿瘤的危险。如由何杰金病放疗或化疗造成的治疗诱导的急性骨髓性白血病或非何杰金淋巴瘤。

根据本发明，在放疗或用 DNA—反应性化疗药化疗之前或当中给以患者式 (I) 或 (II) 化合物，将对患者的非癌细胞而不是癌细胞提供选择性保护。这样由电离性照射或用 DNA—反应性化疗药治疗所造成的对非癌细胞的有害细胞效应被消除或其严重性或程度减小。

保护有效量的式 (I) 或 (II) 化合物指，单剂量或多剂量施用于哺乳动物或病人时，对消除或减小由暴露于或受电离性照射或 DNA—反应性物质治疗造成的有害细胞效应的严重性或程度有效的量。式 (I) 或 (II) 化合物的保护有效量也指，单剂量或多剂量施用于细胞时，对消除或减小由暴露于电离性照射或 DNA—反应性物质造成的有害细胞效应的严重性或程度有效的量。

有关诊断者（本领域技术人员）用已知技术并观察在类似情形下所得结果，可容易地确定给哺乳动物或病人服用的保护有效量。为确定保护有效量或剂量，有关诊断者要考虑多种因素，包括但不限于：哺乳动物的种类；其大小、年龄和一般健康状况；涉及的具体疾病；疾病的程度或涉及面或严重性；个体病人的反应；服用的

具体化合物；给药途径；所服制剂的生物利用度特性；所选择的剂量方案；同时使用的药物；和其它相关情形。

式 (I) 或 (II) 化合物可单剂量或多剂量给药，一般在电离性照射或暴露于 DNA—反应性物质前和/或过程中给药。一般，当在结合放疗施用本发明化合物时，按照计量方案在放疗前单剂量或多剂量给以本发明化合物，以在放疗过程中产生最大的选择性保护。一般，当在结合 DNA—反应性化疗药物施用本发明化合物时，按照计量方案在化疗前或化疗过程中单剂量或多剂量给以本发明化合物，以产生化疗中的最大选择性保护作用。

有关内科医生（本领域技术人员）用已知技术并观察类似情形下所得结果，可容易地确定本发明化合物的详细给药方案以提供对电离照射或接触 DNA—反应性物质的最大选择性保护作用。

给以哺乳动物或病人的式 (I) 或 (II) 化合物的保护有效量将在约 5mg/kg 体重/天到约 1000mg/kg/天范围内变化。优选量为约 50 到约 500mg/kg/天。

与细胞接触的式 (I) 或 (II) 化合物的保护有效量浓度为约 100 $\mu$ mol 到约 5mmol 之间。

可以用产生有效量生物可利用化合物的任何形式或方式将式 (I) 或 (II) 化合物施于哺乳动物或病人，包括口服和肠外途径。例如，可经口服、皮下、肌内、静脉内、透皮、鼻内、直肠等途径施用式 (I) 和 (II) 化合物。一般优选口服给药。制剂领域的技术人员，根据所选化合物的具体特征、要治疗的疾病状态、疾病阶段、和其它相关情况，可容易地选择给药的适当形式和方式。

这些化合物可单独给药或与药用载体或赋形剂结合的药物组合

物形式给药，载体或赋形剂的比例和性质取决于所选择化合物的溶解度和化学性质、选择的给药途径、和标准的药物实施。本身有效的本发明化合物可以其药用酸加成盐形式配制和给药，因为盐稳定、便于结晶、溶解度高等。

在另一实施方案中，本发明提供含有与一种或多种惰性载体混合或结合的式 (I) 或 (II) 化合物的组合物。这些组合物是有用的，例如作为检测标准，作为便于大量运输的方式，或作为药物组合物。式 (I) 或 (II) 化合物的可检测量是用本领域技术人员已知并承认的标准检测方法和技术易于检测的量。式 (I) 或 (II) 化合物的可检测量一般在组合物重量的约 0.001% 到约 75% 之间变化。惰性载体可以是不发生降解并不与式 (I) 或 (II) 化合物发生共价反应的任何物质。适宜的惰性载体的实例为水；缓冲液，如一般可用于高效液相色谱 (HPLC) 分析的缓冲液；有机溶剂如乙腈、乙酸乙酯、己烷等；和药用载体或赋形剂。

更具体讲，本发明提供含有与一种或多种药用载体或赋形剂混合或结合的治疗有效量的式 (I) 或 (II) 化合物的药物组合物。

用药学领域中熟知的方式制备药物组合物。载体或赋形剂为可作为活性成分的载体或介质的固态、半固态、或液态物质。适宜的载体或赋形剂是本领域中熟知的。可使药物组合物适于口服或肠外使用，并以片剂、胶囊、栓剂、溶液、悬液或其它形式给予病人。

本发明化合物可以例如与惰性稀释剂或与可食性载体一起口服施用。它们包含在明胶胶囊中或压制在片剂中。为口服治疗给药的目的，将化合物与赋形剂混合，并以片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬剂、糖浆、糯米纸囊剂、口香糖等形式使用。这些制剂应含有至少

4%的本发明化合物作为活性成分，但根据具体形式，可在（剂量）单位重量的4%到约70%之间变化。选择组合物中本发明化合物的量使得到适当的剂量。制备本发明的优选组合物和制剂，使口服剂量单位形式含有5.0—300mg本发明化合物。

片剂、丸剂、胶囊、锭剂等还可含有一种或多种下列添加剂：粘合剂如微晶纤维素、黄耆胶或明胶；赋形剂如淀粉或乳糖；崩解剂如藻酸、Primogel<sup>TM</sup>、玉米淀粉等；润滑剂如硬脂酸镁、或Sterotex<sup>TM</sup>；滑动剂如胶状二氧化硅；和适味剂如蔗糖或糖精，或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂。当剂量单位形式为胶囊时，除上类物质外，它可含有液体载体如聚乙二醇或脂肪油。其它剂量单位形式可含有其它修饰剂量单位的物理形式的其它各种物质，如涂料。例如，片剂或丸剂可用蔗糖、紫胶、或其它肠溶包衣物包衣。除本发明化合物外，糖浆可含有蔗糖作为甜味剂还含有防腐剂、染料和着色剂和香料。用于制备这些不同组合物的物质应为药学纯的，在所用量下是无毒的。

为肠外治疗给药的目的，将本发明化合物掺入溶液或悬液中。这些制剂应含有至少0.1%的化合物，但可在其重量的0.1—约50%之间变化。在此组合物中本发明化合物的量应能得到适当的剂量。制备本发明的优选组合物和制剂使肠外用剂量单位含有5.0—100mg的本发明化合物。

溶液或悬液还可包括一种或多种下列添加剂：无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、固化油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；络合剂如乙二胺四乙酸；缓冲液如乙酸盐、柠檬酸

盐或磷酸盐，和用于调节张力的物质如氯化钠或葡萄糖。可将肠外用制剂装入由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

象具有特别用途的任何类结构相关化合物一样，在其最终应用时优选式 (I) 或 (II) 化合物的某些组和构型。

一般优选其中 R 为乙基、丙基、丁基或—CH<sub>2</sub>Ph 的式 (I) 化合物。优选 m 为 2, 3 或 4 的式 (I) 化合物。优选 n 为 4, 7, 8 或 10 的式 (I) 化合物。

一般优选其中 R 为丙基、丁基或—CH<sub>2</sub>Ph 的式 (II) 化合物。优选 m 为 3 的式 (II) 化合物。优选 n 为 3 的式 (II) 化合物。

本发明特别优选下列式 (I) 或 (II) 的化合物：

N, N' —二— (3—丁基氨基—丙基) —辛烷—1, 8—二胺 · 4HCl;

N, N' —二— (3—乙基氨基—丙基) —庚烷—1, 7—二胺 · 4HCl;

N, N' —二— (3—丙基氨基—丙基) —庚烷—1, 7—二胺 · 4HCl;

N, N' —二— (4—苄基氨基—丁基) —辛烷—1, 8—二胺 · 4HCl;

N, N' —二— (4—苄基氨基—丁基) —庚烷—1, 7—二胺 · 4HCl;

N, N' —二— (2—苄基氨基—乙基) —辛烷—1, 8—二胺 · 4HCl;

N, N' —二— (2—苄基氨基—乙基) —庚烷—1, 7—二胺 ·

4HCl;

N, N' —二— (2—苄基氨基—乙基) —癸烷—1, 10—二胺 ·  
4HCl;

N, N' —二— (3—苄基氨基—丙基) —丁烷—1, 4—二胺 ·  
4HCl;

N, N' —二— (3—苄基氨基—丙基) —庚烷—1, 7—二胺 ·  
4HCl;

N—苄基—N' — (3—苄基氨基—丙基) —丙烷—1, 3—二胺 ·  
HCl;

N—丁基—N' — (3—丁基氨基—丙基) —丙烷—1, 3—二胺 ·  
HCl;

N—丙基—N' — (3—丙基氨基—丙基) —丙烷—1, 3—二胺 ·  
HCl。

可在体外和体内证明本发明化合物作为放射保护剂的实用性。

例如, 可以暴露于 X—射线的剂量或化学剂量的函数评价计量细胞形成克隆 (集落) 的能力。细胞或未经药物处理, 或在所述暴露用试验化合物处理 30 分钟。与未处理的细胞相比, 所述暴露后保持形成克隆的能力的程度与药物的保护效果直接相关。此类的典型实验可基本按 Snyder 和 Lachmann [Radiation Res. 120, 121 (1989)] 所述方法进行。

或者, 可评价暴露于 X—线剂量或化学剂量后 DNA 链断裂的产物。细胞或未经药物处理, 或在所述暴露前用试验化合物处理 30 分钟。与未处理细胞相比, 所述暴露后 DNA 链断裂的程度与药物的保护效果负相关。此类典型实验可按基本如 Snyder [Int. J.

Radiat. Biol. 55, 773 (1989)] 所述方法进行。

另外，可评价进行整体照射或接触 DNA—反应性物质的小鼠的生存率。将预选用试验物质处理过或未处理的（对照组）动物进行整体照射（1500 拉德）。未处理的对照动物预期存活约 12—15 天。与未处理的对照组相比，处理后的动物生存率与药物治疗的保护效果直接相关。此类典型实验可基本按如 Carroll 等 [J. Med. Chem. 33, 2501 (1980)] 所述的方法进行。

与未处理的对照组相比，可评价进行整体照射或接触 DNA—反应性物质的动物中淋巴细胞 DNA 链断裂的产生。或者，如 Pike 和 Robinson 所述 [J. Cell. Physiol. 76, 77 (1970)]，与未处理的对照组相比，可评价进行整体照射或接触 DNA—反应性物质的动物中骨髓细胞的成活力和成克隆性。