

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03819790.1

[51] Int. Cl.

C07D 513/08 (2006.01)

C07D 515/08 (2006.01)

C07D 513/18 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 498/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 12 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100357295C

[51] Int. Cl. (续)

A61P 35/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.8.5 [21] 申请号 03819790.1

[30] 优先权

[32] 2002. 8. 21 [33] DE [31] 10239042.8

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008664 2003. 8. 5

[87] 国际公布 WO2004/026881 德 2004. 4. 1

[85] 进入国家阶段日期 2005. 2. 21

[73] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 乌尔里希·吕金 格哈德·西迈斯特

马丁纳·舍费尔 汉斯·布里姆

[56] 参考文献

WO0039101A 2000. 7. 6

WO0220512A 2002. 3. 14

WO0204429A 2002. 1. 17

审查员 潘 剑

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

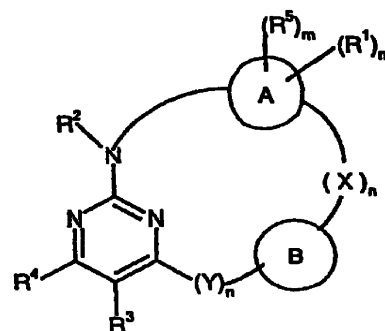
权利要求书 9 页 说明书 114 页 附图 1 页

[54] 发明名称

大环嘧啶化合物、其制备方法以及作为药物的应用

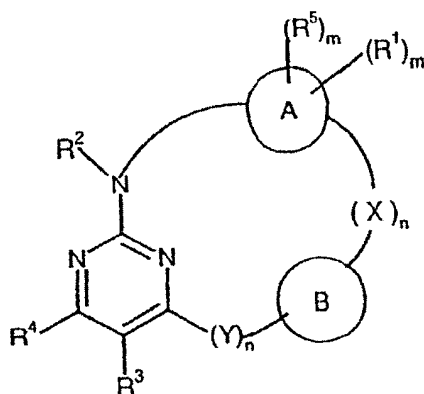
[57] 摘要

本发明涉及作为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的通式(I)的大环嘧啶衍生物,其中 $R^1 - R^5$ 、X、Y、A、B、m 和 n 如说明书中所定义。本发明还涉及制备所述衍生物的方法以及它们在治疗各种疾病中的应用。



(I)

1、通式 I 的化合物及其非对映体、对映体和盐：



(I),

A 代表 C_6-C_{12} 亚芳基或具有 5—14 个环原子的亚杂芳基，

B 代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 羟基烷基或 $-(CH_2)_pSO_3R^8$ 取代的 C_1-C_{12} 亚烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、或 C_6-C_{12} -亚芳基，

X 和 Y 相互独立地代表氧、硫或代表基团 $-NR^{11}-$ 、 $-NR^{11}(CH_2)-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、 $-S(O)_2N(COR^8)-$ 、 $-NR^8SO_2-$ 、或 $-NR^8CONR^9-$ ，

R^1 和 R^5 相互独立地代表氢、卤素、硝基、 C_1-C_6 烷基或代表基团 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-C_1-C_6$ 烷氧基、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、 $-S(O)_2N=CH-NR^8R^9$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^8$ 、或 $-CONR^8R^9$ ，

R^2 代表氢，

R^3 代表氢、卤素、氰基、 C_1-C_{10} 烷基、或 $-CONR^8R^9$ ，

R^4 代表氢，

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 相互独立地代表氢或代表 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、或 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ，

m 代表 0—8，

n 代表 1, 以及

p 代表 0—6。

2、如权利要求 1 所述的通式 (I) 的化合物及其非对映体、对映体和盐, 其中

A 代表亚苯基或亚噻吩基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的通式 (I) 的化合物及其非对映体、对映体和盐, 其中:

A 代表亚苯基或亚噻吩基,

B 代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基或-(CH₂)_pSO₃R⁸ 取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基、C₃-C₈ 亚环烷基或 C₆-C₁₂ 亚芳基,

X 和 Y 相互独立地代表氧或基团-NR¹¹-、-NR¹¹(CH₂)-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-或-NR⁸CONR⁹-,

R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、卤素、硝基、C₁-C₆ 烷基或-NR⁸R⁹、-C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基或-S(O)₂NR⁸R⁹,

R² 代表氢,

R³ 代表氢、卤素、氰基、C₁-C₁₀ 烷基或-CONR⁸R⁹,

R⁴ 代表氢,

R⁸、R⁹ 和 R¹¹ 相互独立地代表氢或 C₁-C₁₀ 烷基,

m 代表 0—4, 以及

p 代表 0—6。

4、如权利要求 1—3 之一所述的通式 (I) 的化合物及其非对映体、对映体和盐, 其中:

A 代表亚苯基,

B 代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基或-(CH₂)SO₃R⁸ 取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基、亚环己基或亚苯基，
X 代表氧或代表基团-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-或-NR⁸CONR⁹-,
Y 代表氧或代表基团-NR¹¹-,
R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、氨基、卤素、硝基、C₁-C₆ 烷基，或代表基团-NR⁸R⁹、-C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基或-S(O)₂NR⁸R⁹，
R² 代表氢，
R³ 代表氢、卤素、氰基、C₁-C₁₀ 烷基或-CONR⁸R⁹，
R⁴ 代表氢，
R⁸、R⁹ 和 R¹¹ 相互独立地代表氢或甲基或异丁基，
m 代表 0—4，以及
p 代表 0—6。

5、如权利要求 1—4 之一所述的通式 (I) 的化合物及其非对映体、对映体和盐，其中：

A 代表亚苯基，
B 代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、C₁-C₆ 羟基烷基或-(CH₂)SO₃R⁸ 取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基，
X 代表氧或基团-SO₂NR⁸-或-NR⁸CONR⁹-,
Y 代表基团-NR¹¹-,
R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、氨基、卤素、硝基或基团-S(O)₂NR⁸R⁹，
R² 代表氢，
R³ 代表卤素或氰基，
R⁴ 代表氢，
R⁸、R⁹ 和 R¹¹ 分别代表氢，以及
m 代表 0—4。

6、如权利要求 1—3 之一所述的通式 (I) 的化合物及其非对映体、对映体和盐，其中：

A 代表亚噻吩基，

B 代表 C_1 - C_{12} 亚烷基，

X 代表基团 $-SO_2NR^8-$ ，

Y 代表基团 $-NR^{11}-$ ，

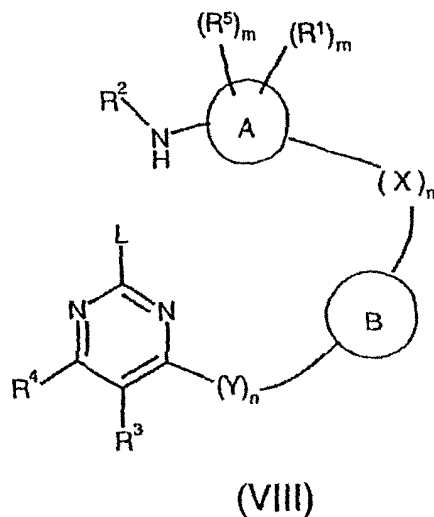
R^3 代表卤素，

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 和 R^{11} 分别代表氢，

m 代表 0—2。

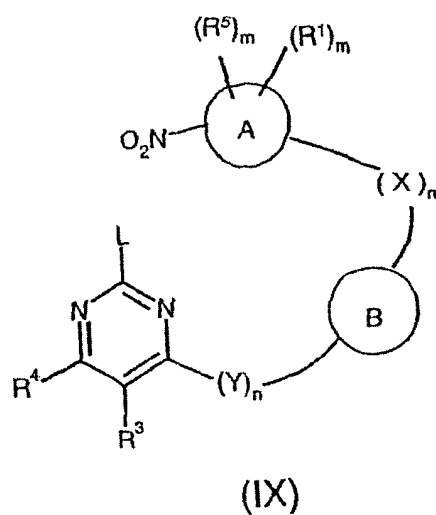
7、制备如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物的方法，其特征在于，

a) 用合适的酸使通式 VIII 的化合物环合成通式 I 的化合物，



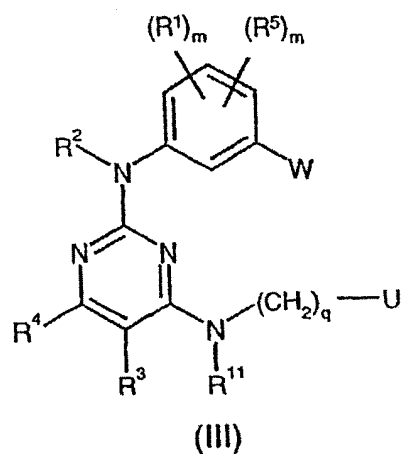
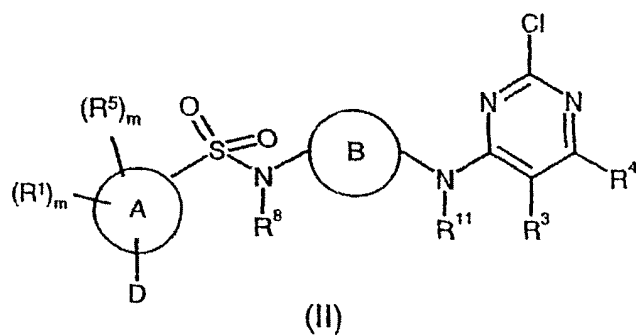
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、Y、A、B、m 和 n 与通式 I 中所述的定义相同，而 L 代表离去基团，或者

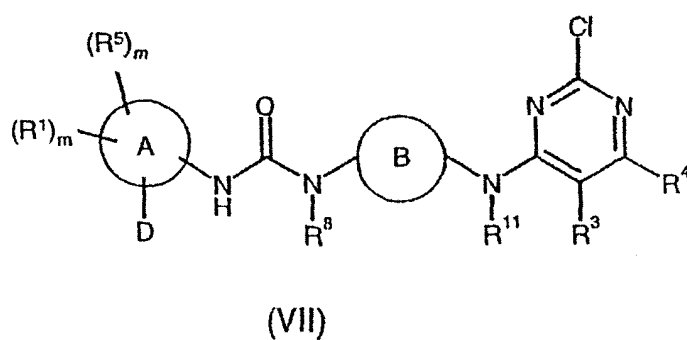
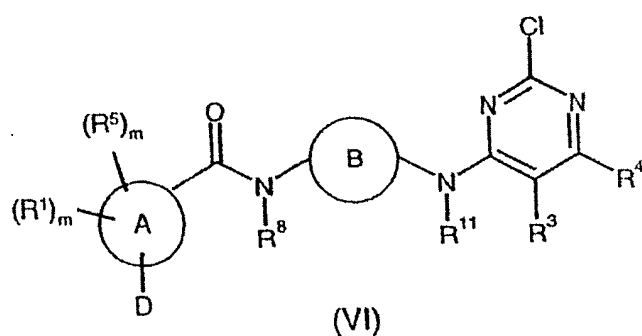
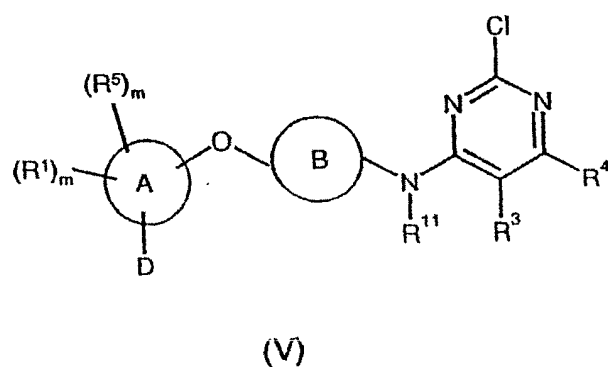
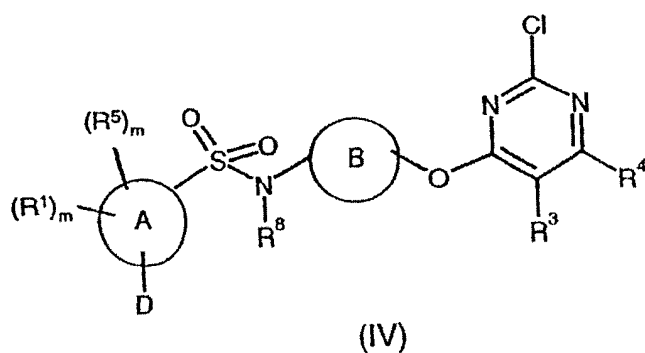
b) 通式 (IX) 的非环状前体首先在合适的溶剂和还原剂中于 0°C 至回流温度下进行还原



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y 、 A 、 B 、 m 和 n 与通式 I 中所述的定义相同，而 L 代表离去基团，然后中间形成的胺接着环合为通式 I 的化合物。

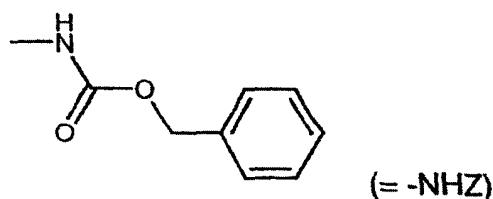
8、通式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 的化合物及其非对映异构体、对映体和盐：





其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} 、A、B 和 m 与权利要求 1—6 之一所述的通式 I 中所述的定义相同，而 D 代表 $-NH_2$ 、 $-NAc$ 或 $-NO_2$ ， q 代表 1—12，U 代表基团 $-OH$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_2F$ 、 $-SO_3H$

或



W 代表基团-OH -OH、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₆ 烷基、-SO₂Cl、-SO₂F 或-SO₃H。

9、如权利要求 8 所述的通式 (II)、(III)、(IV)、(V)、(VI) 或 (VII) 的化合物及其非对映异构体、对映体和盐，其中： A 代表亚苯基或亚苯硫基。

10、如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：癌症、血管纤维瘤、关节炎、眼疾病、自身免疫疾病、化疗引发的脱发和粘膜炎、Crohn 氏病、子宫内膜异位、纤维变性疾病、血管瘤、心血管疾病、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病、神经组织损伤、病毒感染，用于在球管治疗后、在血管修复中或者在使用机械装置如管状结构固定膜以使血管敞开后抑制血管的再闭合，作为免疫抑制剂用于支持无疤痕愈合、老年性角化病以及接触性皮炎。

11、如权利要求 10 所述的应用，其中癌症定义为实体瘤、肿瘤或转移瘤生长、卡波济肉瘤、Hodgkin 氏病和白血病；关节炎定义为类风湿关节炎；眼疾病定义为糖尿病性视网膜炎和新血管性青光眼；自体免疫性疾病定义为牛皮癣、脱发和多发性硬化；纤维变性疾病定义为肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化；感染性疾病定义为由单细胞寄生虫导致的疾病；心血管疾病定义为狭窄如管状结构固定膜诱发的再狭窄、动脉硬化和再狭窄；肾疾病定义为肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾

坏死、血栓形成微血管综合症、性移植物排异反应和肾小球病；慢性神经变性疾病定义为 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病；急性神经变性疾病定义为脑缺血和神经外伤；以及病毒感染定义为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

12、一种药物，其包含至少一种如权利要求 1—6 之一所述的化合物。

13、如权利要求 12 所述的药物，其是用于治疗癌症、血管纤维瘤、关节炎、眼疾病、自身免疫疾病、化疗引发的脱发和粘膜炎、Crohn 氏病、子宫内膜异位、纤维变性疾病、血管瘤、心血管疾病、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病、神经组织损伤、病毒感染，用于在球管治疗后、在血管修复中或者在使用机械装置如管状结构固定膜以使血管敞开后抑制血管的再闭合，作为免疫抑制剂用于支持无疤痕愈合、老年性角化病以及接触性皮炎。

14、如权利要求 13 所述的药物，其中癌症定义为实体瘤、肿瘤或转移瘤生长、卡波济肉瘤、Hodgkin 氏病和白血病；关节炎定义为类风湿关节炎；眼疾病定义为糖尿病性视网膜炎和新血管性青光眼；自体免疫性疾病定义为牛皮癣、脱发和多发性硬化；纤维变性疾病定义为肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化；感染性疾病定义为由单细胞寄生虫导致的疾病；心血管疾病定义为狭窄如管状结构固定膜诱发的再狭窄、动脉硬化和再狭窄；肾疾病定义为肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、血栓形成微血管综合症、性移植物排异反应和肾小球病；慢性神经变性疾病定义为 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病；急性神经变性疾病定义为脑缺血和神经外伤；以

及病毒感染定义为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

15、一种药物组合物，其包含如权利要求 1—6 之一所述的化合物或如权利要求 12—14 之一所述的药物以及合适的制剂物质和载体。

16、如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物在制备作为细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂的药物中的应用。

17、如权利要求 16 所述的应用，其中所述激酶是 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 或 CDK9。

18、如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物在制备作为糖原合成酶激酶的抑制剂的药物中的应用。

19、如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物在制备作为 VEGF 受体酪氨酸激酶的抑制剂的药物中的应用。

20、如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物在制备作为细胞周期蛋白依赖性激酶和 VEGF 受体酪氨酸激酶的抑制剂的药物中的应用。

21、如权利要求 1—6 之一所述的通式 I 化合物在制备用于肠道、非胃肠道和口服给药的药物制剂中的应用。

大环嘧啶化合物、其制备方法以及作为药物的应用

技术领域

本发明涉及大环嘧啶衍生物、其制备方法以及作为治疗各种疾病的药物的应用。

背景技术

细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）是在调节细胞周期中扮演重要角色的一类酶，并且由此可作为用于研制小的抑制作用分子的特别有利的目标。CDK 的选择性抑制剂可用于治疗癌症或者由细胞增殖紊乱所导致的其他疾病。

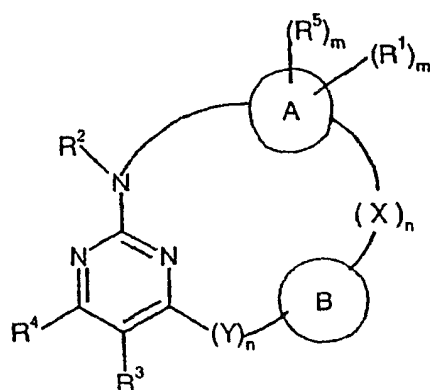
特异性调节内皮细胞的受体酪氨酸激酶及其配体都关键性地参与生理性血管形成和病理性血管形成中。在此特别重要的是血管内皮生长因子（VEGF）/VEGF 受体系统。在伴随新血管形成增强的病理状态中，如肿瘤疾病，发现血管形成生长因子及其受体的表达增强。VEGF/VEGF 受体系统的抑制剂可抑制肿瘤中血管系统的形成，使肿瘤与氧气和营养供应分离，并由此抑制肿瘤的生长。

嘧啶化合物及其类似物已被描述作为活性成分，例如 2-苯胺基-嘧啶化合物作为杀真菌剂（DE 4029650）或者取代的嘧啶衍生物可用于治疗神经或神经变性疾病（WO 99/19305）。作为 CDK 抑制剂，已描述了各种不同的嘧啶衍生物，例如二（苯胺基）嘧啶衍生物（WO 00/12486）、2-氨基-4-取代的嘧啶化合物（WO 01/14375）、嘌呤化合物（WO 99/02162）、5-氰基-嘧啶化合物（WO 02/04429）、苯胺基嘧啶化合物（WO 00/12486）以及 2-羟基-3-N, N-二甲基氨基丙氧基-嘧啶化合物（WO 00/39101）。

发明内容

本发明的目的是提供一种与已知的化合物相比具有更佳性质的化合物。现在足以令人惊奇地发现根据本发明的物质可在纳摩尔范围内抑制细胞周期蛋白依赖性激酶和 VEGF 受体酪氨酸激酶或细胞周期蛋白依赖性激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶，并由此可抑制肿瘤细胞的增殖和/或肿瘤血管形成。因此，它们与其他已知的 CDK 或 VEGF-R 抑制剂如奥罗莫星和 roscovitine 显著不同。

现已发现通式 I 的化合物及其异构体、非对映体、对映体和盐能够克服上述缺陷：



(II),

A 代表 C_3 - C_{12} 亚芳基或 C_3 - C_{18} 亚杂芳基，

B 代表一个键，或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基、苯基- $-(CH_2)_p$ - R^{10} 、 $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$ 、 $-(CH_2)_p$ - SO_3R^8 或被基团- NR^8R^9 、- NR^8COR^9 、- NR^8CSR^9 、- NR^8SOR^9 、- $NR^8SO_2R^9$ 、- $NR^8CONR^8R^9$ 、- NR^8COOR^9 、- $NR^8C(NH)NR^9R^{10}$ 、- $NR^8CSNR^9R^{10}$ 、- $NR^8SONR^9R^{10}$ 、- $NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、- COR^8 、- CSR^8 、

-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂NR⁸R⁹、-SO₃R⁸、-CO₂R⁸、-CONR⁸R⁹、
-CSNR⁸R⁹、-SR⁸或-CR⁸(OH)-R⁹取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基、C₂-C₁₂ 亚烯基、
C₂-C₁₂ 亚炔基、C₃-C₈ 亚环烷基、C₃-C₁₂ 亚杂环烷基、C₃-C₁₂-亚芳基
或 C₃-C₁₈-亚杂芳基，

X 和 Y 相互独立地代表氧、硫或代表基团-NR¹¹-、-NR¹¹(CH₂)-、-NR¹¹O-、
-ONR¹¹-、=CR⁶R⁷、=C=O、=C=S、=SO、=SO₂、-C(O)O-、
-OC(O)-、-S(O)O-、-OS(O)-、-S(O)₂O-、-OS(O)₂-、-CONR⁸-、-N(COR⁸)-、
-N(COOR⁸)、-N(CONR⁸R⁹)-、-NR⁸CO-、-OCONR⁸-、-NR⁸C(O)O-、
-CSNR⁸-、-NR⁸CS-、-OCSNR⁸-、-NR⁸CSO-、-SONR⁸-、-NR⁸SO-、
-SO₂NR⁸-、-S(O)₂N(COR⁸)-、-NR⁸SO₂-、-NR⁸CONR⁹-、-NR⁸CSNR⁹-、
-NR⁸SONR⁹-、-NR⁸SO₂NR⁹-、-NR⁸C(O)NR⁹-或-NR⁸C(S)NR⁹-，

R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、羟基、卤素、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆
烯基、C₁-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₂ 芳基、C₃-C₁₈ 杂芳基或代
表基团 -C₁-C₆ 烷氧基 -C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₂ 芳基、
-(CH₂)_p-C₃-C₁₈ 杂芳基、苯基-(CH₂)_p-R¹⁰、-(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂、-NR⁸R⁹、
-NR⁸COR⁹、-NR⁸CSR⁹、-NR⁸SOR⁹、-NR⁸SO₂R⁹、-NR⁸CONR⁹R¹⁰、
-NR⁸COOR⁹、-NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰、-NR⁸CSNR⁹R¹⁰、-NR⁸SONR⁹R¹⁰、
-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰、-COR⁸、-CSR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)(NH)R⁸、-S(O)₂R⁸、
-S(O)₂NR⁸R⁹、-S(O)₂N=CH-NR⁸R⁹、-S₃R⁸、-CO₂H、-CO₂R⁸、
-CONR⁸R⁹、-CSNR⁸R⁹、-SR⁸或-CR⁸(OH)-R⁹，或代表代表任选在一个
一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、苯基
或被基团-NR³R⁴取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀
环烷基、C₃-C₁₂ 芳基或 C₃-C₁₈ 杂芳基，所述苯基、C₃-C₁₀ 环烷基、
C₃-C₁₂ 芳基、C₃-C₁₈ 杂芳基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₂ 芳基和-(CH₂)_p-C₃-C₁₈ 杂
芳基本身任选地在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、
C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或被基团-CF₃ 或-OCF₃ 取代，而且 C₃-C₁₀
环烷基的环和 C₁-C₁₀ 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫

原子和/或可在环中插入一个或多个 $=C=O$ 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键,

R^2 代表氢或 C_1 - C_{10} 烷基,

R^3 代表氢、卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_{10} 烷基、卤代 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、氨基、 $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1 - C_6 烷酰基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_2$ 芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基、苯基- $-(CH_2)_p-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ 或代表基团- NR^8R^9 , 或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1 - C_6 烷酰基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基、苯基- $-(CH_2)_p-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ 或被基团- NR^8R^9 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基或 C_3 - C_{18} 杂芳基, 所述苯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或被基团- CF_3 或- OCF_3 取代, 而且 C_3 - C_{10} 环烷基的环和 C_1 - C_{10} 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个 $=C=O$ 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键,

R^4 代表氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基,

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 相互独立地代表氢或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1 - C_6 烷酰基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_8 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基、苯基 $-(CH_2)_p-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ 或被基团 $-NR^8R^9$ 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基或 C_3 - C_{18} 杂芳基，所述苯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或被基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代，而 C_3 - C_{10} 环烷基的环和 C_1 - C_{10} 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个 $=C=O$ 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键，

m 代表 0—8，以及

n 和 p 代表 0—6。

烷基定义为直链或支链烷基基团，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

烷氧基定义为直链或支链烷氧基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、异戊氧基、己氧基、庚氧基、辛氧基、壬氧基、癸氧基、十一烷基氧基或十二烷基氧基。

烷硫基定义为直链或支链的烷硫基，例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基或己硫基。

环烷基通常定义为单环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，但也包括二环或三环的环烷基，例如金刚烷基。

杂环烷基代表包含 3—12 个碳原子的烷基环，但替代碳原子可包含一个或多个相同或不同的杂原子，如氧、硫或氮。

杂环烷基例如可以是：环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、吡丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基、咪唑啉基、吡唑啉基、二噁烷基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、奎宁环基等。

在环中可任选包含一个或多个可能双键的环系定义为例如环烯基，如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基，其中可连接在双键和单键上。

卤素都定义为氟、氯、溴或碘。

烯基和炔基取代基都是直链或支链的，例如可以是以下基团：乙烯基、丙烯—1—基、丙烯—2—基、丁—1—烯—1—基、丁—1—烯—2—基、丁—2—烯—1—基、丁—2—烯—2—基、2—甲基—丙—2—烯—1—基、2—甲基—丙—1—烯—1—基、丁—1—烯—3—基、乙炔基、丙—1—炔—1—基、丁—1—炔—1—基、丁—2—炔—1—基、丁—3—烯—1—基和烯丙基。

芳基包含 6—12 个碳原子，例如萘基、联苯基、以及特别是苯基。

杂芳基都包含 3—18 个环原子，而且替代碳原子可在环中包含一个或多个相同或不同的杂原子，例如氧、氮或硫，而且可以是单环、二环或三环的，并且还可以是苯并稠合的。

例如可以是以下基团：噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等，以及它们的苯并衍生物，如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或者吡啶基、哒嗪基、嘧啶

基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，如喹啉基、异喹啉基等；或者吡辛因基、中氮茛基、嘌呤基等，以及它们的衍生物；或者噌啉基、2,3-二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5-二氮杂萘基、蝶啶基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、占吨基、oxepinyl、1,4-苯并二噁烷等。

如果包含酸基，有机酸和无机酸的生理相容盐是合适的盐，例如易溶的碱金属和碱土金属盐，以及 N-甲基-葡萄糖胺、二甲基-葡萄糖胺、乙基-葡萄糖胺、赖氨酸、1,6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨酸、三羟基-氨基-甲烷、氨基丙二醇、Sovak 碱以及 1-氨基-2,3,4-丁三醇。

如果包括碱性基团，则有机酸和无机酸的生理相容盐是合适的，例如盐酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸等。

以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐是特别有效的，其中：

A 代表亚苯基或亚苯硫基，

B 代表一个键或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被以下基团取代的 C_1 - C_{12} 亚烷基、 C_2 - C_{12} 亚烯基、 C_2 - C_{12} 亚炔基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_3 - C_{12} 亚杂环烷基、 C_3 - C_{12} -亚芳基或 C_3 - C_{18} -亚杂芳基：羟基、卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基、苯基- $(CH_2)_p$ - R^{10} 、 $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$ 、 $-(CH_2)_p$ - SO_3R^8 或基团- NR^8R^9 、- NR^8COR^9 、- NR^8CSR^9 、- NR^8SOR^9 、- $NR^8SO_2R^9$ 、- $NR^8CONR^8R^9$ 、- NR^8COOR^9 、- $NR^8C(NH)NR^9R^{10}$ 、- $NR^8CSNR^9R^{10}$ 、- $NR^8SONR^9R^{10}$ 、- $NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、- COR^8 、- CSR^8 、- $S(O)R^8$ 、- $S(O)_2R^8$ 、- $S(O)_2NR^8R^9$ 、- SO_3R^8 、- CO_2R^8 、- $CONR^8R^9$ 、- $CSNR^8R^9$ 、- SR^8 或- $CR^8(OH)-R^9$ ，

X 和 Y 相互独立地代表氧、硫或代表基团- NR^{11} -、- $NR^{11}(CH_2)$ -、- $NR^{11}O$ -、

-ONR¹¹-, =CR⁶R⁷-, =C=O-, =C=S-, =SO-, =SO₂-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)O-, -OS(O)-, -S(O)₂O-, -OS(O)₂-, -CONR⁸-, -N(COR⁸)-, -N(COOR⁸)-, -N(CONR⁸R⁹)-, -NR⁸CO-, -OCONR⁸-, -NR⁸C(O)O-, -CSNR⁸-, -NR⁸CS-, -QCSNR⁸-, -NR⁸CSO-, -SONR⁸-, -NR⁸SO-, -SO₂NR⁸-, -S(O)₂N(COR⁸)-, -NR⁸SO₂-, -NR⁸CONR⁹-, -NR⁸CSNR⁹-, -NR⁸SONR⁹-, -NR⁸SO₂NR⁹-, -NR⁸C(O)NR⁹-或-NR⁸C(S)NR⁹-,

R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、羟基、卤素、硝基、氰基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烯基、C₁-C₆ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₂ 芳基、C₃-C₁₈ 杂芳基或基团 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₂ 芳基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₈ 杂芳基、苯基-(CH₂)_p-R¹⁰、-(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂、-NR⁸R⁹、-NR⁸COR⁹、-NR⁸CSR⁹、-NR⁸SOR⁹、-NR⁸SO₂R⁹、-NR⁸CONR⁹R¹⁰、-NR⁸COOR⁹、-NR⁸C(NH)NR⁹R¹⁰、-NR⁸CSNR⁹R¹⁰、-NR⁸SONR⁹R¹⁰、-NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰、-COR⁸、-CSR⁸、-S(O)R⁸、-S(O)(NH)R⁸、-S(O)₂R⁸、-S(O)₂NR⁸R⁹、-S(O)₂N=CH-NR⁸R⁹、-SO₃R⁸、-CO₂H、-CO₂R⁸、CONR⁸R⁹、-CSNR⁸R⁹、-SR⁸或-CR⁸(OH)-R⁹，或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素、苯基或基团-NR³R⁴取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₂ 芳基或 C₃-C₁₈ 杂芳基，所述苯基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₂ 芳基、C₃-C₁₈ 杂芳基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₂ 芳基和-(CH₂)_p-C₃-C₁₈ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或被基团-CF₃或-OCF₃取代，而 C₃-C₁₀ 环烷基的环和 C₁-C₁₀ 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个=C=O 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键，

R² 代表氢或 C₁-C₁₀ 烷基，

R³ 代表氢、卤素、硝基、氰基、C₁-C₁₀ 烷基、卤代 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、氨基、-NH-(CH₂)_p-C₃-C₁₀ 环烷基、C₁-C₆ 羟基烷基、C₁-C₆ 烷氧

基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、-NHC $_1$ - C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、-SO(C_1 - C_6 烷基)、-SO $_2$ (C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_6 烷酰基、-CONR 8 R 9 、-COR 10 、 C_1 - C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{12} 芳基、-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基、苯基-(CH $_2$) $_p$ -R 10 、-(CH $_2$) $_p$ PO $_3$ (R 10) $_2$ 或基团-NR 8 R 9 ，或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-NH-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、-NHC $_1$ - C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、-SO(C_1 - C_6 烷基)、-SO $_2$ (C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_6 烷酰基、-CONR 8 R 9 、-COR 10 、 C_1 - C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{12} 芳基、-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基、苯基-(CH $_2$) $_p$ -R 10 、-(CH $_2$) $_p$ PO $_3$ (R 10) $_2$ 或被基团-NR 8 R 9 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基或 C_3 - C_{18} 杂芳基；所述苯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{12} 芳基和-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基或被基团-CF $_3$ 或-OCF $_3$ 取代，而 C_3 - C_{10} 环烷基的环和 C_1 - C_{10} 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个=C=O 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键，

R 4 代表氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基，

R 6 、R 7 、R 8 、R 9 、R 10 和 R 11 相互独立地代表氢或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、 C_1 - C_{12} 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、-NH-(CH $_2$) $_p$ - C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷氧基- C_1 - C_6 烷基、-NHC $_1$ - C_6 烷基、-N(C_1 - C_6 烷基) $_2$ 、-SO(C_1 - C_6 烷基)、-SO $_2$ (C_1 - C_6 烷基)、 C_1 - C_6 烷酰基、-CONR 8 R 9 、

-COR¹⁰、C₁-C₆ 烷基 OAc、羧基、C₃-C₁₂ 芳基、C₃-C₈ 杂芳基、
 -(CH₂)_p-C₃-C₁₂ 芳基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₈ 杂芳基、苯基-(CH₂)_p-R¹⁰、
 -(CH₂)_pPO₃(R¹⁰)₂或被基团-NR⁸R⁹取代的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、
 C₂-C₁₀ 炔基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₂ 芳基或 C₃-C₁₈ 杂芳基，所述苯基、
 C₃-C₁₀ 环烷基、C₃-C₁₂ 芳基、C₃-C₁₈ 杂芳基、-(CH₂)_p-C₃-C₁₂ 芳基和
 -(CH₂)_p-C₃-C₁₈ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被
 卤素、羟基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基或被基团-CF₃ 或-OCF₃ 取代，
 而 C₃-C₁₀ 环烷基的环和 C₁-C₁₀ 烷基可任选地插入一个或者多个氮、
 氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个=C=O 基团和/或任
 选地在环中包含一个或者多个双键，

m 代表 0-8，以及

n 和 p 代表 0-6。

以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐是特别有效的，其中：

A 代表亚苯基或亚苯硫基，

B 代表一个键或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、
 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆-羟基烷基或-(CH₂)_pSO₃R⁸ 取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基、
 C₃-C₈ 亚环烷基或 C₃-C₁₂-亚芳基，

X 和 Y 相互独立地代表氧或基团-NR¹¹-、-NR¹¹(CH₂)-、-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-
 或-NR⁸CONR⁹-，

R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、卤素、硝基、C₁-C₆ 烷基或-NR⁸R⁹、-C₁-C₆
 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基或-S(O)₂NR⁸R⁹，

R² 代表氢，

R³ 代表氢、卤素、氰基、C₁-C₁₀ 烷基或-CONR⁸R⁹，

R⁴ 代表氢，

R⁸、R⁹ 和 R¹¹ 相互独立地代表氢或 C₁-C₁₀ 烷基，

m 代表 0-4，以及

p 代表 0—6。

以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐是特别有效的，其中：

A 代表亚苯基，

B 代表一个键或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、

C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 羟基烷基或-(CH₂)SO₃R⁸ 取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基、亚环己基或亚苯基，

X 代表氧或代表基团-CONR⁸-、-SO₂NR⁸-或-NR⁸CONR⁹-，

Y 代表氧或代表基团-NR¹¹-，

R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、氨基、卤素、硝基、C₁-C₆ 烷基，或代表基

团-NR⁸R⁹、-C₁-C₆ 烷氧基-C₁-C₆ 烷氧基或-S(O)₂NR⁸R⁹，

R² 代表氢，

R³ 代表氢、卤素、氰基、C₁-C₁₀ 烷基或-CONR⁸R⁹，

R⁴ 代表氢，

R⁸、R⁹ 和 R¹¹ 相互独立地代表氢或甲基或异丁基，

m 代表 0—4，以及

p 代表 0—6。

另外，以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐是特别有效的，其中：

A 代表亚苯基，

B 代表一个键或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、

C₁-C₆ 羟基烷基或-(CH₂)SO₃R⁸ 取代的 C₁-C₁₂ 亚烷基，

X 代表氧或基团-SO₂NR⁸-或-NR⁸CONR⁹-，

Y 代表基团-NR¹¹-，

R¹ 和 R⁵ 相互独立地代表氢、氨基、卤素、硝基或基团-S(O)₂NR⁸R⁹，

R² 代表氢，

R³ 代表卤素或氰基，

R^4 代表氢,

R^8 、 R^9 和 R^{11} 分别代表氢, 以及

m 代表 0—4。

以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐是特别有效的, 其中:

A 代表亚苯硫基,

B 代表一个键或代表 C_1 - C_{12} 亚烷基,

X 代表基团 $-SO_2NR^8-$,

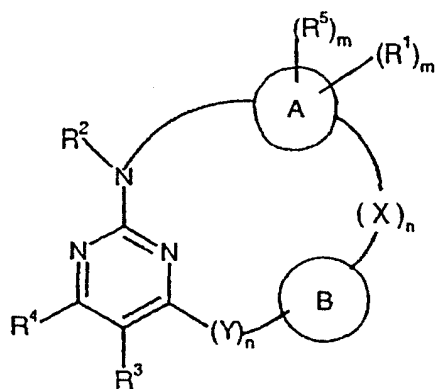
Y 代表基团 $-NR^{11}-$,

R^3 代表卤素,

R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 和 R^{11} 分别代表氢,

m 代表 0—2。

还发现以下通式 I 的化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐能够克服已知的缺陷:



(I),

其中

A 代表 C_3 - C_{12} -亚芳基或 C_3 - C_{18} -亚杂芳基,

B 代表一个键或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被以下基

团取代的 C_1 - C_{12} 亚烷基、 C_2 - C_{12} 亚烯基、 C_2 - C_{12} 亚炔基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_3 - C_{12} 亚杂环烷基、 C_3 - C_{12} -亚芳基或 C_3 - C_{18} -亚杂芳基：羟基、卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基、苯基- $(CH_2)_p$ - R^{10} 、 $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$ 或基团 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CSR^9$ 、 $-NR^8SOR^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8CONR^8R^9$ 、 $-NR^8COOR^9$ 、 $-NR^8C(NH)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8CSNR^9R^{10}$ 、 $-NR^8SONR^9R^{10}$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-CSR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、 $-SO_3R^8$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-CSNR^8R^9$ 、 $-SR^8$ 或 $-CR^8(OH)-R^9$ ，

X 和 Y 相互独立地代表氧、硫或基团 $=NR^{11}$ 、 $-NR^{11}O-$ 、 $-ONR^{11}-$ 、 $=CR^6R^7$ 、 $=C=O$ 、 $=C=S$ 、 $=SO$ 、 $=SO_2$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-OCONR^8-$ 、 $-NR^8C(O)O-$ 、 $-CSNR^8-$ 、 $-NR^8CS-$ 、 $-OCSNR^8-$ 、 $-NR^8CSO-$ 、 $-SONR^8-$ 、 $-NR^8SO-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 、 $-NR^8SO_2-$ 、 $-NR^8CONR^9-$ 、 $-NR^8CSNR^9-$ 、 $-NR^8SONR^9-$ 、 $-NR^8SO_2NR^9-$ 、 $-NR^8C(O)NR^9-$ 或 $-NR^8C(S)NR^9-$ ，

R^1 和 R^5 相互独立地代表氢、羟基、卤素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18} 杂芳基或基团 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{12} 芳基、 $-(CH_2)_p$ - C_3 - C_{18} 杂芳基、苯基- $(CH_2)_p$ - R^{10} 、 $-(CH_2)_p$ - $PO_3(R^{10})_2$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8COR^9$ 、 $-NR^8CSR^9$ 、 $-NR^8SOR^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $-NR^8COOR^9$ 、 $-NR^8C(NH)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8CSNR^9R^{10}$ 、 $-NR^8SONR^9R^{10}$ 、 $-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-COR^8$ 、 $-CSR^8$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-S(O)_2NR^8R^9$ 、 $-SO_3R^8$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^8$ 、 $-CONR^8R^9$ 、 $-CSNR^8R^9$ 、 $-SR^8$ 或 $-CR^8(OH)-R^9$ ，或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、苯基或基团 $-NR^3R^4$ 取代的 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基或 C_3 - C_{18} 杂芳基，所述苯基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_3 - C_{12} 芳基、 C_3 - C_{18}

杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或被基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代，而 C_3-C_{10} 环烷基的环和 C_1-C_{10} 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个 $=C=O$ 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键，

R_2 代表氢或 C_1-C_{10} 烷基，

R_3 代表氢、卤素、硝基、氰基、 C_1-C_{10} 烷基、卤代 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、 $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1-C_6 烷酰基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3-C_{12} 芳基、 C_3-C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基、苯基 $-(CH_2)_p-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ 或基团 $-NR^8R^9$ ，或代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1-C_6 烷酰基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3-C_{12} 芳基、 C_3-C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基、苯基 $-(CH_2)_p-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ 或基团 $-NR^8R^9$ 取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{12} 芳基或 C_3-C_{18} 杂芳基，所述苯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{12} 芳基、 C_3-C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或被基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代，

而 C_3-C_{10} 环烷基的环和 C_1-C_{10} 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个 $=C=O$ 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键,

R^4 代表氢、卤素或 C_1-C_4 烷基,

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 相互独立地代表氢或任选在一个或者多个位置处相同或不同地被羟基、卤素、 C_1-C_{12} 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_p-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1-C_6 烷基酰基、 $-CONR^8R^9$ 、 $-COR^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、羧基、 C_3-C_{12} 芳基、 C_3-C_8 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基、苯基- $(CH_2)_p-R^{10}$ 、 $-(CH_2)_pPO_3(R^{10})_2$ 或基团- NR^8R^9 取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{12} 芳基或 C_3-C_{18} 杂芳基, 所述苯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_3-C_{12} 芳基、 C_3-C_{18} 杂芳基、 $-(CH_2)_p-C_3-C_{12}$ 芳基和 $-(CH_2)_p-C_3-C_{18}$ 杂芳基本身任选在一个或者多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或被基团- CF_3 或- OCF_3 取代, 而 C_3-C_{10} 环烷基的环和 C_1-C_{10} 烷基可任选地插入一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或可在环中插入一个或多个 $=C=O$ 基团和/或任选地在环中包含一个或者多个双键,

m 代表 0—8, 以及

n 和 p 代表 0—6。

特别优选的是以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐, 其中:

A 代表亚苯基或亚苯硫基,

B 代表任选在一个或者多个位置处相同或不同地被以下基团取代的 C_1-C_{12} 亚烷基: 羟基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 羟基烷基,

X 和 Y 相互独立地代表氧或基团 $=NR^{11}$ 、 $-NR^8CO-$ 、 $-CONR^8-$ 、 $-SO_2NR^8-$ 或 $-NR^8SO_2-$,

R^1 和 R^5 相互独立地代表氢或基团 $-SO_2NR^8R^9$,

R^2 代表氢,

R^3 代表氢、卤素、氰基、 C_1-C_{10} 烷基或基团 $-CONR^8R^9$,

R^4 代表氢,

R^8 和 R^{11} 代表氢,

R^9 代表氢或 C_1-C_6 烷基,

m 代表 0—8, 以及

n 代表 0—6。

如果未描述根据本发明的通式 I 化合物的制备, 则可类似于已知方法进行。

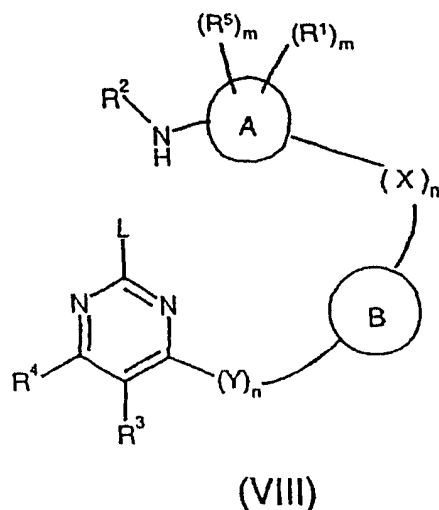
Ruzicka 在 1926 年对大环芳香化合物 Muskon 和 Zibeton 的结构的确 定 ((a) Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 715. (b) Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* 1926, 9, 249) 标记着大环化合物化学的开始。

通常情况下, 中等 (8—11 元) 和大的 (大于等于 12 元) 环被称为 大环化合物。合成大环化合物的已知方法部分基于扩环反应 (Hesse, M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*, VCH, Weinheim, 1991), 很少是基 于缩环反应 (Hayashi, T. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2326)。

最经常使用的方法是二官能非环状前体的环化 (有关大环化合物合 成的综述参见: (a) Roxburgh, C. J. *Tetrahedron* 1995, 51, 9767. (b) Meng, Q. *Top. Curr. Chem.* 1991, 161, 107. (c) Paterson, I. *Tetrahedron* 1985, 41, 3569. (d) Masamune, S. *Angew. Chem.* 1977, 89, 602. (e) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* 1977, 33, 683; (f) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1912, 92)。

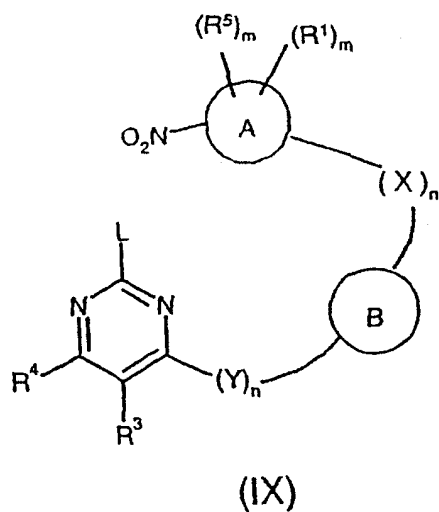
本发明之通式 I 化合物的制备可通过式 (VIII) 或 (IX) 的非环状前 体的嘧啶的 2-位的闭环而快速且良好产率地进行, 其中:

a) 用合适的酸使通式 VIII 的化合物环合成通式 I 的化合物,



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y 、 A 、 B 、 m 和 n 与通式 I 中所述的定义相同，而 L 代表离去基团，或者

b) 通式 (IX) 的非环状前体首先在合适的溶剂和还原剂中于 0°C 至回流温度下进行还原



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X 、 Y 、 A 、 B 、 m 和 n 与通式 I 中所述的定义相同，而 L 代表离去基团，然后中间形成的胺接着环合为通式 I 的化合物。

根据本发明之通式 I 的化合物也是本发明的保护主题。

合适的溶剂例如是简单的酮类化合物，如丙酮；醇，如乙醇或丁醇；酯，如乙酸乙酯；芳香溶剂，如甲苯或苯；以及极性非质子性溶剂，如

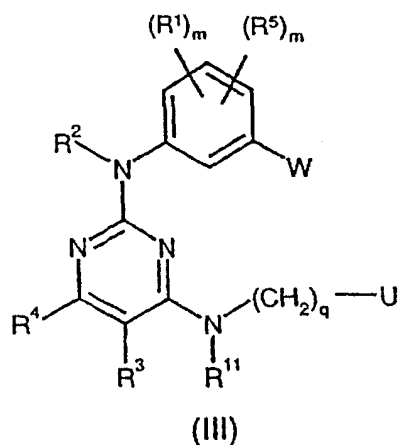
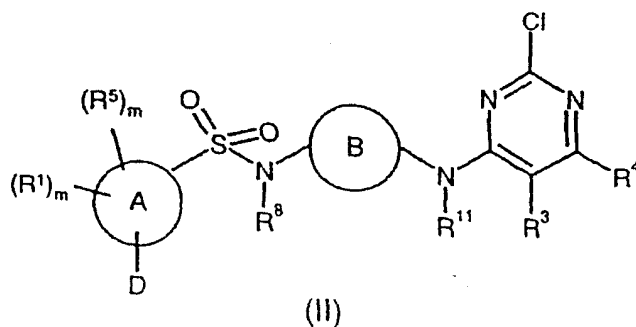
乙腈、DMSO、DMF 或 N-甲基吡咯烷或这些溶剂的混合物，它们中也可添加水。

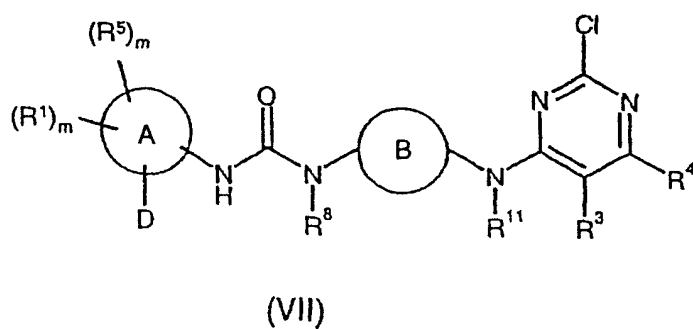
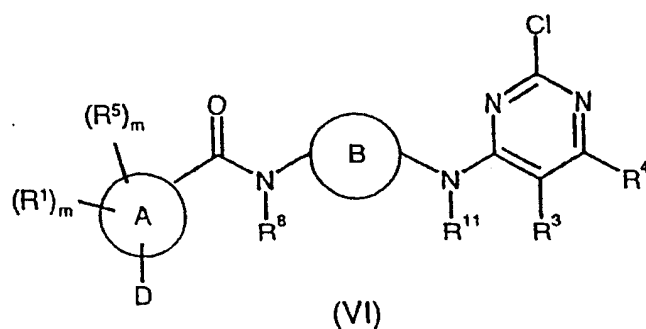
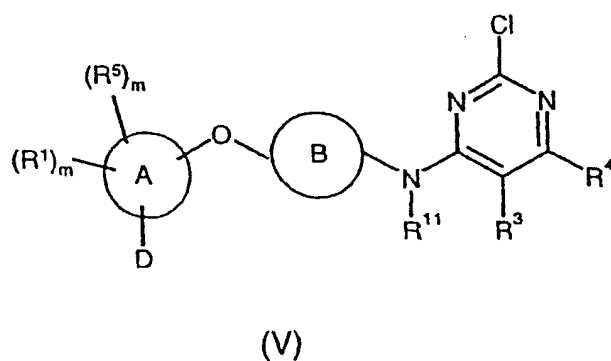
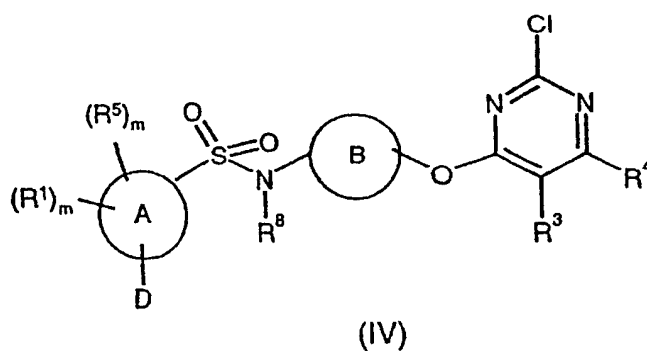
合适的还原剂例如是 Ti(III)Cl 或 Sn(II)Cl 。

L 定义中的离去基团例如为卤代基团或磺酰基氧基，如氟、氯、溴、碘、甲烷磺酰基氧基、甲苯-4-磺酰基氧基、三氟甲基磺酰基氧基等。

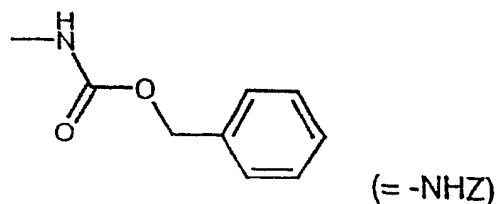
对于环合反应，所用的酸例如是合适的 Lewis 酸，如氯化氢、溴化氢、硫酸；有机酸，如乙酸、甲酸、 BBr_3 ；金属盐，如 Ti(III)Cl 、 Sn(II)Cl 、 Ln(III)Otf 等。

优选用于制备根据本发明之通式 I 的化合物的通式 II、III、IV、V、VI 和 VII 的中间产物及其异构体、非对映异构体、对映体和盐也是本发明的保护主题：





其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^{11} 、A、B 和 m 与通式 I 中所述的定义相同，而 D 代表 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NAc}$ 或 $-\text{NO}_2$ ， q 代表 1—12，U 代表基团 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{-C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 或



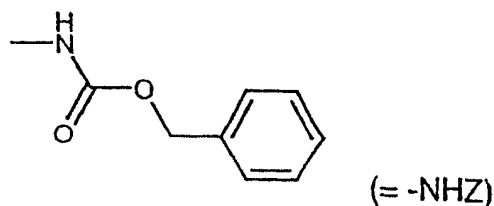
W 代表基团 -OH、-OH、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₆ 烷基、-SO₂Cl、-SO₂F 或 -SO₃H。

特别优选使用如下的通式 II、III、IV、V、VI 和 VII 的中间产物，其中：

A 代表亚苯基或亚苯硫基，以及

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R¹¹ 和 m 与通式 I 中所述的定义相同，而 D 代表 -NH₂、-NAc 或 -NO₂，q 代表 1—12，

U 代表基团 -OH、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₆ 烷基、-SO₂Cl、-SO₂F、-SO₃H 或



W 代表基团 -OH、-OH、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₆ 烷基、-SO₂Cl、-SO₂F 或 -SO₃H。

根据本发明的化合物一方面能够抑制细胞周期蛋白依赖性激酶。真核细胞分化周期确保了基因组的复制以及经由协同和经过调节的事件顺序通过传代分布在子细胞中。细胞周期分为 4 个连续期：G1 期代表了 DNA 复制之前的时间，在此期间细胞生长并且对外界刺激敏感。在 S 期中，细胞复制其 DNA，而在 G2 期中，准备进入有丝分裂。在有丝分裂（M 期）中，经复制的 DNA 分离，而且完成细胞分化。

细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）是一类丝氨酸/苏氨酸激酶，其成员需要作为调节亚单位的细胞周期蛋白（Cyc）的结合，以使它们活化、驱动细胞完成细胞周期。不同的 CDK/Cyc 对在细胞周期的不同期中是活性的。对于细胞周期的基础功能重要的 CDK/Cyc 对例如是 CDK₄₍₆₎/CycD、CDK₂/CycE、CDK₂/CycA、CDK₁/CycA 和 CDK₁/CycB。CDK 酶家族的一些成员通过影响上述细胞周期 CKD 的活性而具有调节功能，但是没有

特异性功能可以与 CDK 酶家族的其他成员有关。作为 CDK 酶家族的一个成员, CDK₅ 的特征在于其具有一个非典型的衍生于细胞周期蛋白的调节亚单位 (p₃₅), 而且其活性在脑中是最高的。

进入细胞周期以及由“限制点”中的通过标志着细胞独立于开始完成细胞分化的进一步生长信号, 而且受控于 CDK₄₍₆₎/CycD 和 CDK₂/CycE 复合物的活性。这些 CDK 复合物的必要底物是成视网膜细胞瘤蛋白 (Rb), 该蛋白是成视网膜细胞瘤抑制剂基因的产物。Rb 是转录辅阻遏物蛋白。对于其他性质, 其机理还知之甚少。Rb 结合 E₂F 类型的转录因子并使其失活, 而且与组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 形成转录阻遏物复合物 (Zhang, H. S. 等人 (2000). Exit from G1 and S Phase of the Cell Cycle is Regulated by Repressor Complexes Containing HDAC-Rb- hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89)。通过 CDK 对 Rb 的磷酸化, 释放所结合的 E₂F 转录因子, 并导致基因的转录活化, 其产物是 DNA 合成以及 S 期进展所需要的。另外, Rb 磷酸化使 Rb-HDAC 复合物分解, 由此活化额外的基因。CDK 对 Rb 的磷酸化被处理为相当于超过“限制点”。对于由 S 期的进展及其完成, CDK₂/CycE 和 CDK₂/CycA 复合物的活性是必须的, 例如, 一旦细胞进入 S 期, CDK₂/CycA 产生磷酸化作用, 由此关闭 E₂F 类型的转录因子的活性。完成 DNA 的复制后, 与 CycA 或 CycB 之复合物中的 CDK₁ 控制进入细胞以及由 G₂ 和 M 期中通过(图 1)。

根据细胞分化周期的不寻常的重要性, 通过细胞周期的传代受到严格的调节和控制。细胞周期进展所必需的酶必须在正确的时间处被活化, 而且一旦通过相应期后又被关闭。如果检测到 DNA 损坏, 或者 DNA 复制或纺锤体的产生尚未完成, 则相应的控制点 (检查点) 停止细胞周期中的进展。CDK 的活性直接受各种机制控制, 如细胞周期蛋白的合成及分解、CDK 与相应细胞周期蛋白的复合、调节性苏氨酸和酪氨酸基团的磷酸化及脱磷酸化、以及天然抑制蛋白的结合。虽然增殖细胞中的 CDK 蛋白的量是相对恒定的, 但是每种细胞周期蛋白的量却随细胞周期的进

展而摇摆不定的。因此,例如早期 G1 期中的 CycD 表达受生长因子刺激,而 CycE 的表达则在由于活化 E₂F 类型的转录因子而超过“限制点”后被诱导。细胞周期蛋白本身可被遍在蛋白介导的蛋白水解分解。活化磷酸化作用或者使磷酸化作用失活都可调节 CDK 的活性,例如使 CDK₁ 的 CDK 活化激酶(CAK) Thr_{160/161} 磷酸化,但是相反,Wee1/Myt1 家族的酶却通过使 Thr₁₄ 和 Tyr₁₅ 磷酸化而使激酶 CDK1 失活。这些失活磷酸化作用又可被 cdc₂₅ 磷酸酶破坏。两个天然 CDK 抑制剂蛋白(CKI),即、p₂₁ 基因族(p₂₁、p₂₇、p₅₇)和 p₁₆ 基因族(p₁₅、p₁₆、p₁₈、p₁₉)对 CDK/Cyc 复合物活性的调节作用是非常显著的。p₂₁ 族的成员结合 CDK₁、2、4、6 的细胞周期蛋白复合物,但是仅抑制包含 CDK₁ 和 CDK₂ 的复合物。p₁₆ 族的成员是 CDK₄ 复合物和 CDK₆ 复合物的特异性抑制剂。

控制点调节的平面在 CDK 活性的复合物直接调节之上。控制点允许细胞跟踪细胞周期期间有序的每个期。最重要的控制点处于由 G₁ 向 S 过渡以及由 G₂ 向 M 过渡。G₁ 控制点确保细胞不会引发任何 DNA 合成,除非其具有适当的营养,正确地与其他细胞或者底物相互作用,而且将 DNA 是完整的。G₂/M 控制点确保 DNA 复制的完成以及在细胞进入有丝分裂之前有丝分裂纺锤体的产生。G₁ 控制点由 p₅₃ 肿瘤抑制剂基因的基因产物活化。在检测到细胞代谢或者基因组整体性的变化后,p₅₃ 被活化,而且可触发细胞周期进展的停止或者凋亡。在此情况下,p₅₃ 对 CDK 抑制剂蛋白 p₂₁ 表达的转录活化扮演着决定性的作用。G₁ 控制点的第二个分支包括在用 UV 光线或者离子化辐射导致 DNA 破坏并由此使 cdc₂₅A 磷酸酶发生蛋白水解分解后对 ATM 和 Chk1 激酶的活化(Mailand, N. 等人 (2000). Rapid Destruction of Human cdc₂₅A in Response to DNA Damage. *Science* 288, 1425-1429)。由此导致细胞周期的关闭,这是因为没有除去 CDK 的抑制性磷酸化作用。由于 DNA 损坏而活化 G₂/M 控制点后,两种机制按照类似的方式使细胞周期的进展停止。

细胞周期之调节作用的丢失以及控制点功能的丢失是肿瘤细胞的特

征。在超过 90% 的人肿瘤细胞中, CDK-Rb 信号途径受到突变的影响。这些突变作用最终导致 Rb 磷酸化作用的失活, 并且包括由于基因扩增或者染色体移位而导致的 D 细胞周期蛋白和 E 细胞周期蛋白的过度表达, 使 p₁₆ 型的 CDK 抑制剂的突变或缺失失活, 以及增加(p₂₇)或降低(CycD)的蛋白分解。受肿瘤细胞中的突变影响的第二组基因编码控制点的组成。因此, 对于 G1 和 G2/M 控制点为必须的 p₅₃ 是人肿瘤中最经常发生突变的基因 (50% 以上)。在表达 p₅₃ 但没有突变的肿瘤细胞中, 因为蛋白分解大大增加, 其通常被失活。按照类似的方式, 对于控制点的功能必须的其他蛋白的基因受突变的影响, 例如 ATM (失活突变) 或者 cdc₂₅ 磷酸酶 (过度表达)。

令人信服的实验数据表明 CDK₂/Cyc 复合物在细胞周期进展过程中占据了关键性的位置: (1) 两种显性阴性形式的 CDK₂, 例如反义核苷酸对 CDK2 表达的转录阻抑, 使细胞周期进展停止。(2) 在小鼠中 CycA 基因的失活是致命性的。(3) 细胞渗透性肽对细胞中 CDK₂/CycA 复合物功能的破坏导致肿瘤细胞选择性的凋亡 (Chen, Y. N. P. 等人 (1999). Selective Killing of Transformed Cells by Cyclin/Cyclin-Dependent Kinase 2 Antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329)。

细胞周期控制的变化不仅在肿瘤中扮演着重要的角色。通过病毒以及非转化病毒, 许多病毒活化细胞周期, 使得在宿主细胞中复制病毒成为可能。正常的有丝分裂后细胞假进入细胞周期中与各种神经变性疾病有关。细胞周期调节的机制、它们在疾病中的变化以及许多研制细胞周期进展抑制剂、特别是 CDK 的方法已描述在各种文献中 (Sielecki, T. M. 等人 (2000). Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Useful Targets in Cell Cycle Regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry, D. W. & Garrett, M. D. (2000). Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosiania, G. R. & Chang, Y. T. (2000). Targeting Hyperproliferative

Disorders with Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L.等人 (1999). Properties and Potential Applications of Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz, A. M. & Sausville, E. A. (2000). Preclinical and Clinical Development of Cyclin-Dependent Kinase Modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387)。

根据本发明的通式 I 的化合物也可抑制例如特异性调节内皮细胞功能的受体酪氨酸激酶及其配体。特异性调节内皮细胞功能的受体酪氨酸激酶及其配体都关键性地参与生理性血管形成和病理性血管形成中。在此特别重要的是 VEGF/VEGF 受体系统。在伴随新血管形成增强的病理状态中,发现血管形成生长因子及其受体的表达增强。大多数的实体瘤由此表达大量的 VEGF,而且在接近肿瘤或者由肿瘤中通过的内皮细胞中 VEGF 受体的表达优选显著增加(Plate 等人, *Cancer Res.* 53, 5822-5827, 1993)。用 VEGF 中和抗体 (Kim 等人, *Nature* 362, 841-844, 1993)、显性阴性 VEGF 受体变体的逆转录病毒表达 (Millauer 等人, *Nature* 367, 576-579, 1994)、重组 VEGF 中和受体变体 (Goldman 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 8795-8800, 1998)、或 VEGF 受体酪氨酸激酶的低分子量抑制剂 (Fong 等人, *Cancer Res.* 59, 99-106, 1999; Wedge 等人, *Cancer Res.* 60, 970-975, 2000; Wood 等人, *Cancer Res.* 60, 2178-2189, 2000) 使 VEGF/VEGF 受体系统失活可导致肿瘤生长降低以及肿瘤血管形成降低。因此,抑制血管形成对于肿瘤疾病是一个可能的治疗方法。

由此,根据本发明的化合物可抑制细胞周期蛋白依赖性激酶,如 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 和 CDK9 以及糖原合成酶激酶 (GSK-3 β) 和 VEGF 受体酪氨酸激酶或细胞周期蛋白依赖性激酶或 VEGF 受体酪氨酸激酶。基于它们的作用,根据本发明的化合物可用于治疗癌症、血管纤维瘤、关节炎、眼疾病、自身免疫疾病、化疗引发的脱发和粘膜炎、Crohn 氏病、子宫内膜异位、纤维变

性疾病、血管瘤、心血管疾病、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病、神经组织损伤、病毒感染，用于在球管治疗后、在血管修复中或者在使用机械装置如管状结构固定膜（stent）以使血管敞开后抑制血管的再闭合，作为免疫抑制剂用于支持无疤痕愈合、老年性角化病以及接触性皮炎；其中：癌症定义为实体瘤、肿瘤或转移瘤生长、卡波济肉瘤、Hodgkin 氏病和白血病；关节炎定义为类风湿关节炎；眼疾病定义为糖尿病性视网膜炎和新血管性青光眼；自体免疫性疾病定义为牛皮癣、脱发和多发性硬化；纤维变性疾病定义为肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化；感染性疾病定义为由单细胞寄生虫导致的疾病；心血管疾病定义为管状结构固定膜诱发的再狭窄、动脉硬化和再狭窄；肾疾病定义为肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、血栓形成微血管综合症、性移植物排异反应和肾小球病；慢性神经变性疾病定义为 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病；急性神经变性疾病定义为脑缺血和神经外伤；以及病毒感染定义为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

为以药物的形式使用本发明的化合物，可将其制成药物制剂的形式，除用于肠道或非胃肠道给药的活性成分外，该制剂包含合适的药物学上可接受的有机或无机载体材料，例如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚乙二醇等。药物制剂可为固体形式，例如片剂、包衣片剂、栓剂或胶囊剂，或者是液体形式，例如溶液剂、混悬剂或乳剂。另外，它们可任选包含佐剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂、或乳化剂，用于改变渗透压的盐或缓冲剂。这些药物制剂也是本发明的主题。

对于非胃肠道给药，注射液或混悬液、特别是活性化合物在聚羟乙氧化蓖麻油中的含水溶液是特别合适的。

作为载体系统，还可使用表面活性剂如胆酸的盐或者动物或植物磷脂以及它们的化合物、脂质体或它们的组分。

对于口服给药，含有滑石和/或烃载体或粘合剂如乳糖、玉米淀粉或马铃薯淀粉的片剂、包衣片剂或胶囊剂是特别合适的。也可用液体剂型给药，如任选添加有甜味剂的汁液。肠道、非胃肠道以及口服给药也是本发明的主题。

活性成分的剂量可根据给药方法、患者的年龄和体重、待治疗疾病的类型和严重程度以及类似的因素而变化。日剂量为 0.5—1000 mg，优选为 50—200 mg，其中所述剂量可以单剂量一次性给药或者分为两个或者更多个日剂量给药。[

本发明的主题还包括通式 I 的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：癌症、眼疾病、自身免疫疾病、关节炎、子宫内膜异位、纤维变性疾病、心血管疾病、化疗引发的脱发和粘膜炎、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病、神经组织损伤、病毒感染、血管瘤、血管纤维瘤、Crohn 氏病，用于在球管治疗后、在血管修复中或者在使用机械装置如管状结构固定膜（stent）以使血管敞开后抑制血管的再闭合，作为免疫抑制剂用于支持无疤痕愈合、老年性角化病以及接触性皮炎；其中：癌症定义为实体瘤、肿瘤或转移瘤生长、卡波济肉瘤、Hodgkin 氏病和白血病；自体免疫性疾病定义为牛皮癣、脱发和多发性硬化；心血管疾病定义为管状结构固定膜诱发的再狭窄、动脉硬化和再狭窄；感染性疾病定义为由单细胞寄生虫导致的疾病；肾疾病定义为肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾坏死、血栓形成微血管综合症、性移植物排异反应和肾小球病；慢性神经变性疾病定义为 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病；急性神经变性疾病定义为脑缺血和神经外伤；关节炎定义为类风湿关节炎；眼疾病定义为糖尿病性视网膜炎和新血管性青光眼；纤维变性疾病定义为肝硬化、肾小球膜细胞增殖性疾病和动脉硬化；以及病毒感染定义为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

本发明的主题还包括用于治疗上述疾病的药物，其包含至少一种通式 I 的化合物，以及含有合适的制剂物质和载体的药物。

根据本发明之通式 I 的化合物是细胞周期蛋白依赖性激酶(如 CDK₁、CDK₂、CDK₃、CDK₄、CDK₅、CDK₆、CDK₇、CDK₈ 和 CDK₉) 以及糖原合成酶激酶 (GSK-3 β) 和 VEGF 受体酪氨酸激酶的优异抑制剂，或者是细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂或者 VEGF 受体酪氨酸激酶的良好抑制剂。

如果未描述起始化合物的制备，则这些化合物是已知的或者可类似于已知化合物或在此描述的方法来制备。还可在平行的反应器中或者通过组合操作步骤进行所有在此描述的反应。根据通常使用的方法如结晶、色谱或者成盐法，可将异构体混合物分离为对映体或 E/Z 异构体。

盐的制备是按照常规方式进行的：式 I 化合物的溶液与相同量或过量的碱或酸混合，所述碱或酸任选为溶液，然后分离沉淀物或者按照常规方式处理溶液。

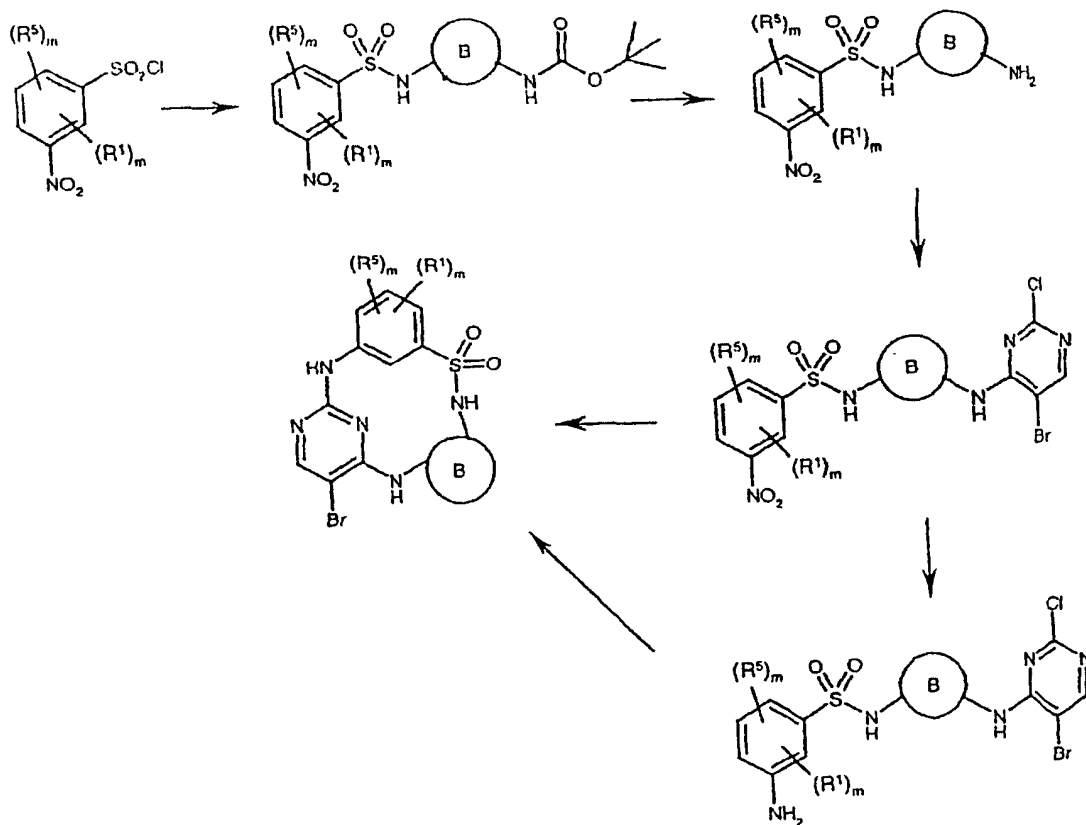
本发明化合物的制备

以下实施例将解释本发明化合物的制备，但是本发明的范围绝不仅限于这些实施例中。

除了根据本发明如上所述的单锅法外，根据本发明的通式 I 的化合物也可根据以下合成路线中所示的方法进行制备：

制备 5-溴衍生物

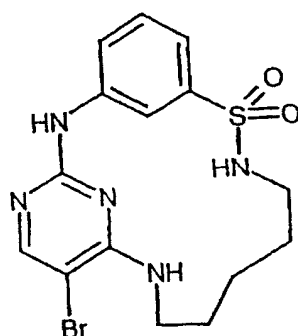
方法实施方案 1a



在通式中，R¹、R⁵、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 1.0

制备 1⁵- 溴 -4- 硫杂 -2,5,11- 三氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena
cycloundecaphane 4,4-二氧化物



通过喷雾泵在 2 小时内将 100 mg (0.22 mmol) 的 3-氨基-N-[5-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-戊基]-苯磺酰胺在乙腈/水/2-丁醇 (8.5 ml/1.5 ml/0.5 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.6 ml) 中的溶液内。另外 60 分钟后, 在旋转蒸发器中除去乙腈, 残留物与水 (30 ml) 混合。用乙酸乙酯萃取(3×)。合并的有机相用 1 M NaHCO₃ 溶液、10 % 柠檬酸、以及 1 M NaHCO₃ 溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。得到 83 mg (0.20 mmol, 相应于理论值的 90%) 的产物。

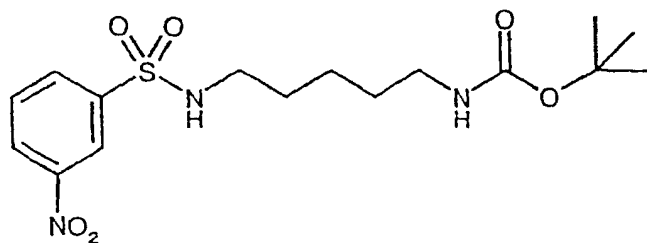
¹H-NMR (DMSO): 9.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.42 (m, 4H).

¹³C-NMR (DMSO): 158.5s, 158.3s, 156.1d, 140.9s, 139.7s, 130.0d, 122.7d, 118.8d, 117.9d, 93.1s, 66.7t, 41.0t, 27.0t, 26.1t, 22.8t.

MS: 412 (ES).

制备根据方法实施方案 1a 的中间产物

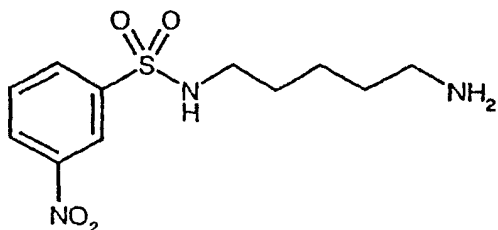
1a) 制备[5-(3-硝基-苯磺酰基氨基)-戊基]-氨基甲酸-叔丁基酯



将 4.2 ml (30.1 mmol) 的三乙胺添加至 3.21 g (14.5 mmol) 的 3-硝基苯磺酰氯和 3.0 ml (14.4 mmol) 的 N-Boc-1,5 二氨基戊烷在 50 ml 丙酮和 15 ml 水中的溶液内。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。在旋转蒸发器中除去丙酮。添加水 (20 ml) 后, 用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。得到 5.00 g (12.9 mmol, 相应于理论值的 90%) 淡黄色油状的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.72 (t, 1H), 2.82 (m, 4H), 1.32 (m, 15H).

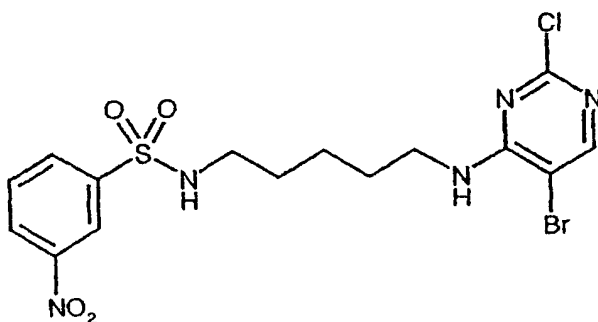
1b) 制备 N-(5-氨基-戊基)-3-硝基-苯磺酰胺



5.00 g (12.9 mmol)的[5-(3-硝基-苯磺酰基氨基)-戊基]-氨基甲酸-叔丁基酯与 15 ml 的三氟乙酸混合, 然后在室温下搅拌 90 分钟。蒸发浓缩反应混合物, 并用饱和的 NaHCO_3 溶液使残留物呈碱性。用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$)。合并的有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。得到 3.4 g (11.8 mmol, 相应于理论值的 91%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (dd, 1H), 7.90 (t, 1H), 7.60 (br, 3H), 2.73 (m, 4H), 1.35 (m, 6H).

1c) 制备 N-[5-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-戊基]-3-硝基-苯磺酰胺



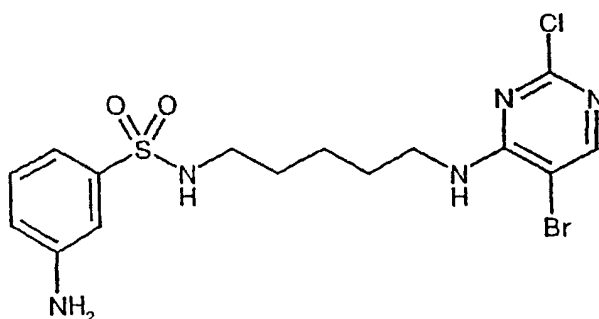
将 1.2 g (5.3 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶在 30 ml 乙腈中的溶液添加至 1.5 g (5.2 mmol) 的 N-(5-氨基-戊基)-3-硝基-苯磺酰胺在 50 ml 乙腈中的溶液内。反应混合物与 1.0 ml (7.2 mmol) 的三乙胺混合, 然后在室温下搅拌 17 小时。添加水 (50 ml) 后, 用乙酸乙酯萃取 (2 $\times$)。合并的有

机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 2:1, Flashmaster II)。得到 1.5 g (3.1 mmol, 相应于理论值的 60%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.49 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

MS: 478 (ES).

1d) 制备 3-氨基-N-[5-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-戊基]-苯磺酰胺



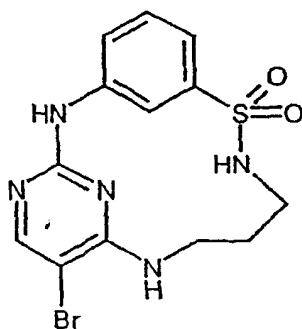
使 300 mg (0.63 mmol) 的 N-[5-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-戊基]-3-硝基-苯磺酰胺在 6 ml 乙醇中的溶液与 600 mg 的氯化锡 (II) 混合, 并在 70°C 下搅拌 30 分钟。冷却后, 将反应混合物小心地添加至冰水中, 并用使饱和 NaHCO_3 溶液其呈碱性。用乙酸乙酯萃取(3×)。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (乙酸乙酯/己烷 4:1)。得到 112 mg (0.25 mmol, 相应于理论值的 40%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.20 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.21 (m, 2H).

MS: 448 (ES).

实施例 1.1

制备 15-溴-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3-(1,3)-benzena cyclononaphane-4,4-二氧化物



方法 A

通过喷雾泵在 2.5 小时内将 200 mg (0.48 mmol) 的 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-苯磺酰胺在乙腈/水/2-丁醇 (9.0 ml/1.0 ml/0.3 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.6 ml) 中的回流溶液内。再回流 3 小时后, 关闭油浴, 并在室温下搅拌反应溶液过夜。过滤所形成的沉淀物, 用水洗涤, 然后真空干燥。得到 112 mg (0.31 mmol) 的产物。滤液在旋转蒸发器中蒸发浓缩。所形成的沉淀物用水洗涤并过滤。干燥后, 得到另外 45 mg (0.12 mmol) 的产物。产物的总产量因此是 157 mg (0.41 mmol, 相应于理论值的 85%)。

方法 B

使 450 mg (1.00 mmol) 的 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-硝基-苯磺酰胺在 9.5 ml 乙醇中的溶液与 960 mg 的氯化锡 (II) 混合, 然后在 70°C 下搅拌 30 分钟。冷却后, 将反应混合物小心地添加至冰水中, 并用 1N NaOH 溶液使其呈碱性。用乙酸乙酯萃取(3×)。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (乙酸乙酯/己烷 4:1)。得到 72 mg 的粗产物。其与 1N HCl 混合, 然后用乙酸乙酯萃取。由含水相中沉淀出无色固体。过滤该固体并干燥。得到 20 mg (0.05 mmol, 相应于理论值的 5%) 的产物。

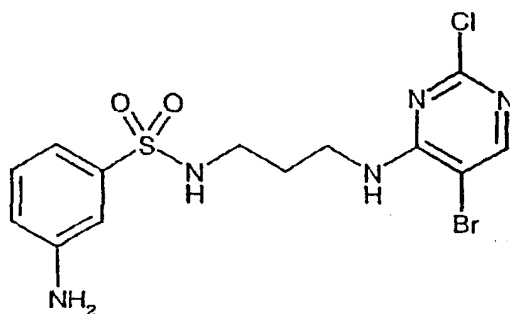
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.45 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.35 (br, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 2H),

1.82 (m, 2H).

MS: 384 (ES).

制备根据方法实施方案 1a 的中间产物

1e) 制备 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-苯磺酰胺

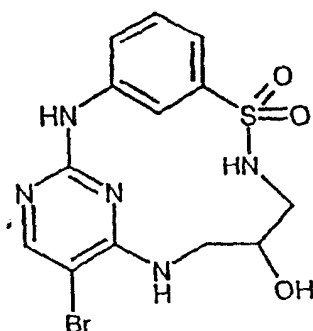


在氩气中使 1.35 g (2.99 mmol) 的 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-硝基-苯磺酰胺在 100 ml 四氢呋喃中的溶液于室温下与 15 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。17 小时后, 使反应溶液重新与 1 ml 的上述 Ti(III)Cl 溶液混合, 并再搅拌 3 小时。反应物用 1N NaOH 溶液呈碱性, 然后过滤。滤饼重新分别用 100 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 洗涤 2 次。滤液在旋转蒸发器中蒸发浓缩, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/MeOH 95:5, Flashmaster II)。得到 624 mg (1.48 mmol, 相应于理论值的 49%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H).

实施例 1.2

制备 rac-15-溴-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphan-7-醇-4,4-二氧化物



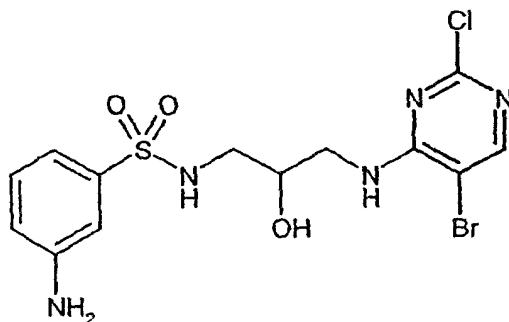
通过喷雾泵在 2.5 小时内将 150 mg (0.34 mmol) 的 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2-羟基-丙基]-苯磺酰胺在乙腈/水 (9.0 ml/1.0 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.6 ml) 中的回流溶液内。再回流 4 小时后, 关闭油浴, 而反应溶液在室温下搅拌过夜。过滤所形成的沉淀物, 用 MeCN 洗涤, 然后真空干燥。得到 125 mg (0.31 mmol, 相应于理论值的 91%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.65 (br, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.41 (br, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.94 (dd, 1H), 3.49 (m, 1H), 2.88 (m, 2H).

MS: 402 (ES).

制备根据方法实施方案 1a 的中间产物

1f) 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2-羟基-丙基]-苯磺酰胺

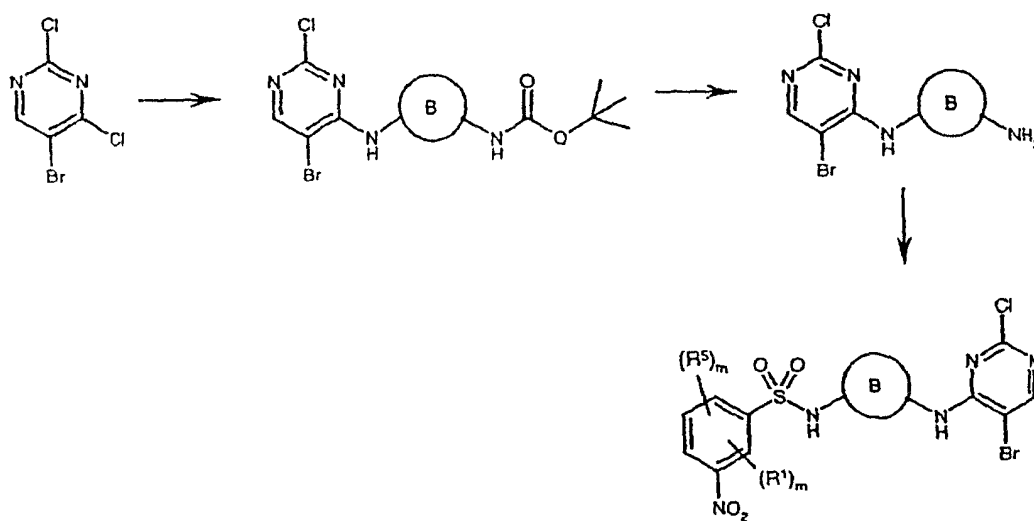


在氩气中使 258 mg (0.553 mmol) 的 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-2-羟基-丙基]-3-硝基-苯磺酰胺在 20 ml 四氢呋喃中的溶液于室温下

与 2.6 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。2 小时后, 使反应溶液重新与 0.2 ml 的上述 Ti(III)Cl 溶液混合, 并再搅拌 60 分钟。反应物用 1M NaOH 溶液呈碱性, 然后过滤。滤饼重新分别用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 洗涤 2 次。滤液在旋转蒸发器中蒸发浓缩, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/MeOH 95:5, Flashmaster II)。得到 155 mg (0.36 mmol, 相应于理论值的 64%) 的产物。

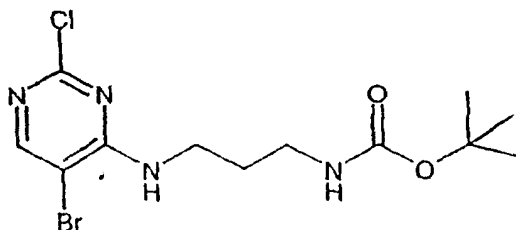
¹H-NMR (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.14 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.72 (m, 2H).

制备根据方法实施方案 1b 的中间产物



在上述通式中, R¹、R⁵、B 和 m 与通式 I 中所述的定义相同。

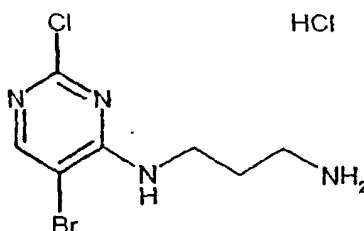
1g) 制备[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-氨基甲酸-叔丁基酯



使 6.1 g (26.6 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶在 100 ml 乙腈中的溶液顺序地与 5.0 g (28.7 mmol) 的 N-boc-1,3-二氨基丙烷和 4.5 ml (32.4 mmol) 的三乙胺混合, 然后在室温下搅拌 3.5 小时。反应物用 200 ml 的乙酸乙酯稀释。用饱和 NaCl 溶液、柠檬酸 (10%)、饱和 NaHCO₃ 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。得到 9.7 g (26.6 mmol, 相应于理论值的 100%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.63 (t, 1H), 6.79 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

1h) 制备 N-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-丙烷-1,3-二胺盐酸盐

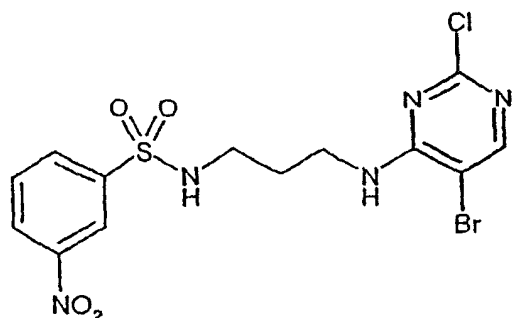


使 5.0 g (13.7 mmol) 的[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-氨基甲酸-叔丁基酯在 150 ml 乙腈中的溶液与 25 ml 的 4 M 盐酸二噁烷溶液混合, 然后在室温下搅拌。4 小时后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 而残留物在干燥炉中进行干燥。得到 4.1 g (13.7 mmol, 相应于理论值的 100%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.26 (s, 1H), 7.95 (m, 5H), 3.42 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

MS: 265 (ES).

1i) 制备 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-硝基-苯磺酰胺

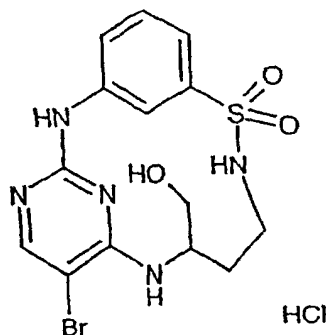


530 mg (1.76 mmol) 的 N-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-丙烷-1,3-二胺盐酸盐和 352 mg (1.60 mmol) 的 3-硝基苯磺酰氯在 20 ml 丙酮/6 ml 水中的溶液在室温下与 1 ml 的三乙胺混合。2.5 小时后，在旋转蒸发器中除去有机溶剂。添加水 (20 ml) 后，用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用柠檬酸 (10%)、饱和 NaHCO_3 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤，干燥 (Na_2SO_4)，过滤并蒸发浓缩。得到 633 mg (1.41 mmol, 相应于理论值的 87%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.48 (m, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.00 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.88 (t, 2H), 1.67 (m, 2H).

实施例 1.3

制备外消旋-15-溴-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclonaphane-8-甲醇-4,4-二氧化物盐酸盐



通过喷雾泵在 3 小时内将 145 mg (0.33 mmol) 的 3-氨基-N-[3-(5-溴

-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-4-羟基-丁基]-苯磺酰胺在乙腈/甲醇/水 (9.0 ml/2.0 ml/1.0 ml)中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.8 ml)中的回流溶液内。再回流 14 小时后，在旋转蒸发器中除去约 20 ml 乙腈。冷却后，抽滤出所形成的沉淀物，用水和二异丙基醚重新洗涤，然后干燥。得到 97 mg (0.22 mmol, 相应于理论值的 67%) 盐酸盐形式的产物。

¹H-NMR (DMSO): 10.22 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.95 (br, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.61 (m, 1H).

MS: 414 (ES).

外消旋体通过手性 HPLC 被制备性地分离为对映体:

柱: Chiralpak AD (20 μ m); 250×60 mm

洗脱剂: 己烷/乙醇 80/20+0.1%DEA

流速: 100 ml/min

检测器: UV 280 nm

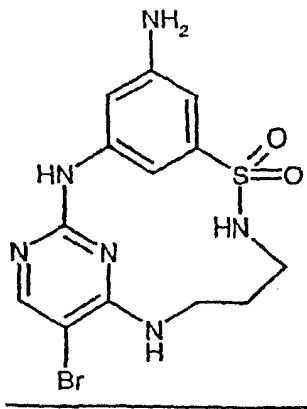
温度: 室温

保留值: 对映体 (+): 38.5 min, 1.3 (+)-对映体

对映体 (-): 59.1 min, 1.3 (-)-对映体

实施例 1.4

制备 15-溴-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3-(1,3)-benzenacyclononaphan-3⁵-胺-4,4-二氧化物



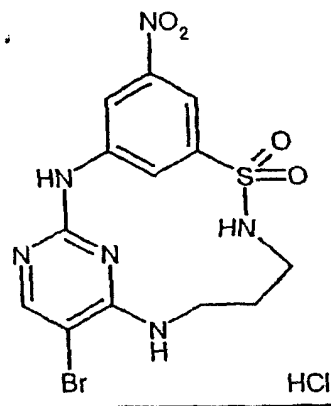
在室温下使 46 mg (0.11 mmol) 的 15-溴-3⁵-硝基-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-二氧化物盐酸盐在 1 ml THF 中的溶液与 0.4 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。67 小时后，再与 0.2 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合，并再搅拌 21 小时。用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性，然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤，然后通过 Whatman 过滤器进行过滤，接着蒸发浓缩。所形成的残留物由甲醇/二异丙基醚中重结晶。得到 24 mg (0.06 mmol, 相应于理论值的 55%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.45 (br, 1H), 8.51 (br, 1H), 8.02 (br, 1H), 7.53 (br, 1H), 7.31 (br, 1H), 6.60 (br, 1H), 6.48 (br, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H).

MS: 399 (ES)

实施例 1.5

制备 15-溴-3⁵-硝基-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4-)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-二氧化物盐酸盐



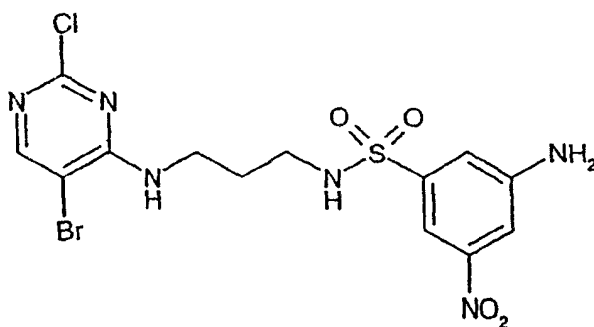
通过喷雾泵在 2 小时内将 420 mg (0.90 mmol) 的 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-5-硝基-苯磺酰胺在乙腈/DMF (7.0 ml/3.0 ml) 中的溶液添加至乙腈/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (150.0 ml/2.5 ml) 中的回流溶液内。冷却后，抽滤所形成的沉淀物。蒸发浓缩滤液，并用甲醇消化残留物。得到 151 mg (0.36 mmol, 相应于理论值的 40%) 盐酸盐形式的产物。

¹H-NMR (DMSO): 10.68 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.15 (m, 4H), 8.02 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 1.83 (m, 2H).

MS: 429 (ES).

制备根据方法实施方案 1 a 的中间产物

1j) 制备 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-5-硝基-苯磺酰胺

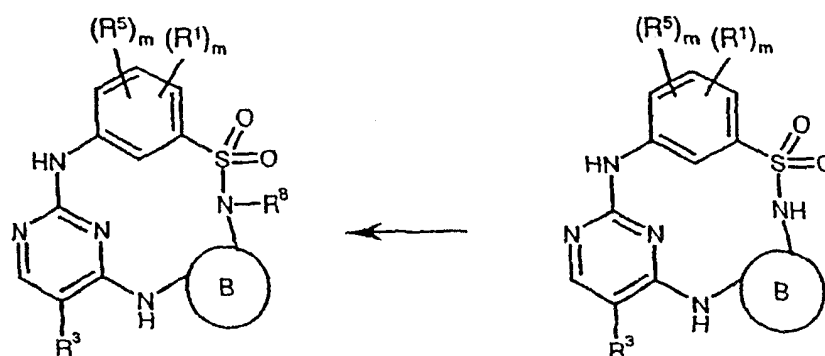


在室温下使 602 mg (1.28 mmol) 的 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3,5-二硝基-苯磺酰胺在 10 ml THF 中的溶液与 4.2 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。2 小时后, 再与 3.0 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合, 并再搅拌 16 小时。用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性。滤饼重新用 THF 和水洗涤。在旋转蒸发器上除去滤液中的 THF, 而残留物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。得到 440 mg (0.95 mmol, 相应于理论值的 74 %) 的产物。

MS: 465 (ES).

制备 N-烷基衍生物

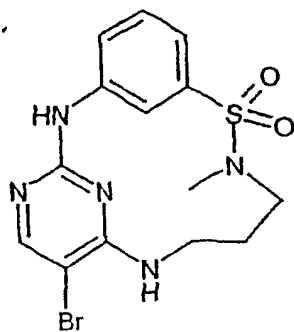
方法实施方案 2



在上述通式中, R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 2.0

制备 15-溴-5-甲基-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-二氧化物



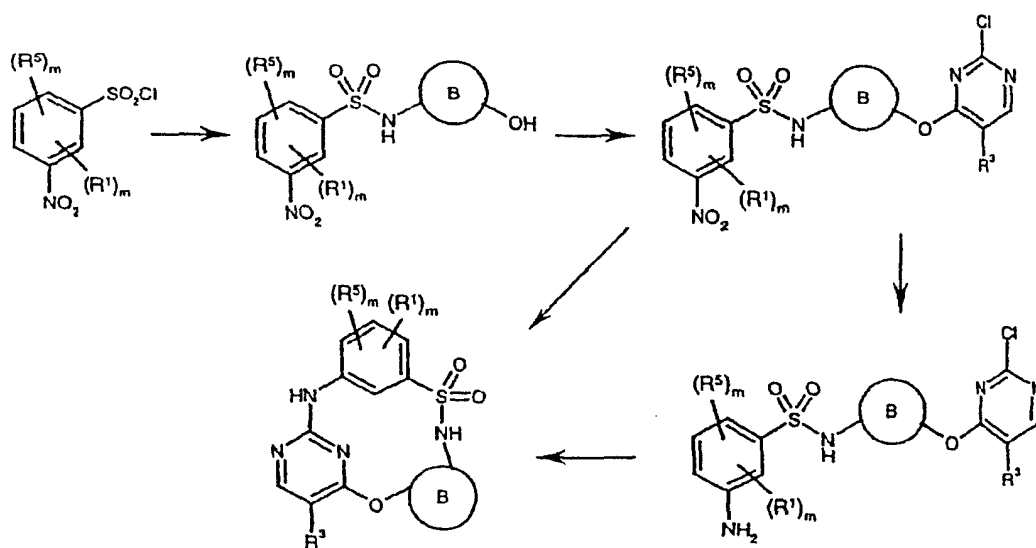
在室温下使 35 mg (0.09 mmol) 的 15-溴-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-4,4-二氧化物在 4 ml DMSO 中的溶液与 6 mg (0.15 mmol) 的 60% 氢化钠矿物油分散体混合，并搅拌 10 分钟。添加 7 μ l 的碘甲烷。4 小时后，再与 6 mg 的 60% 氢化钠矿物油分散体以及 7 μ l 的碘甲烷混合，并搅拌过夜。反应物用乙酸乙酯稀释，并用饱和 NaCl 溶液洗涤。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4)，过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物用 MTB 醚消化。得到 10 mg (0.03 mmol, 相应于理论值的 27%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.78 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.95 (m, 2H).

MS: 398 (ES).

制备 4-氧代衍生物

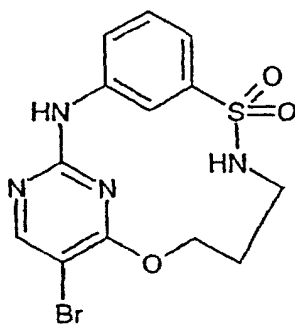
方法实施方案 3a



在上述通式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 3.0

制备 15-溴-9-氧杂-4-硫杂-2,5-二氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphane-4,4-二氧化物



通过喷雾泵在 2 小时内将 30 mg (0.07 mmol) 的 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氧基)-丙基]-苯磺酰胺在乙腈/DMSO (9.5 ml/0.5 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (22.5 ml/2.5 ml/0.3 ml) 中的回流溶液内。另外 16 小时后，在旋转蒸发器中除去乙腈，并使残留物与 1 M NaHCO_3 溶液混合。用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥

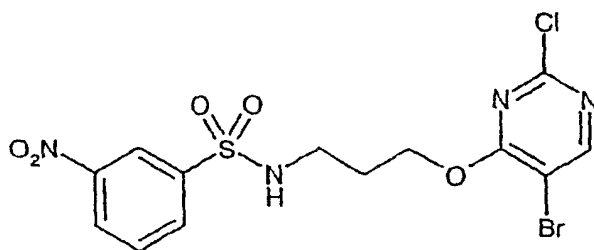
(Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。得到的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 9:1)。得到 8 mg (0.02 mmol, 相应于理论值的 30%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.23 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (br, 1H), 7.36 (m, 3H), 4.58 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.07 (m, 2H).

MS: 385 (ES).

制备根据方法实施方案 3a 的中间产物

3a) 制备 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氧基)-丙基]-3-硝基-苯磺酰胺

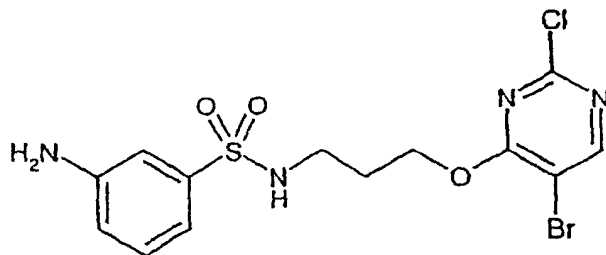


使 272 mg (1.05 mmol) 的 N-(3-羟基-丙基)-3-硝基-苯磺酰胺在 5 ml DMF 中的溶液与 49 mg 的 60% 氢化钠矿物油分散体 (1.22 mmol) 混合, 然后在室温下搅拌 5 分钟。其与 220 mg (0.97 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶在 5 ml DMF 中的溶液混合, 并再搅拌 2 小时。反应物与饱和 NaCl 溶液混合, 并接着用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1, Flashmaster II)。得到 75 mg (0.16 mmol, 相应于理论值的 16%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.66 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.16 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.88 (t, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 1.96 (m, 2H).

MS: 451 (ES).

3b) 制备 3-氨基-N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氧基)-丙基]-苯磺酰胺



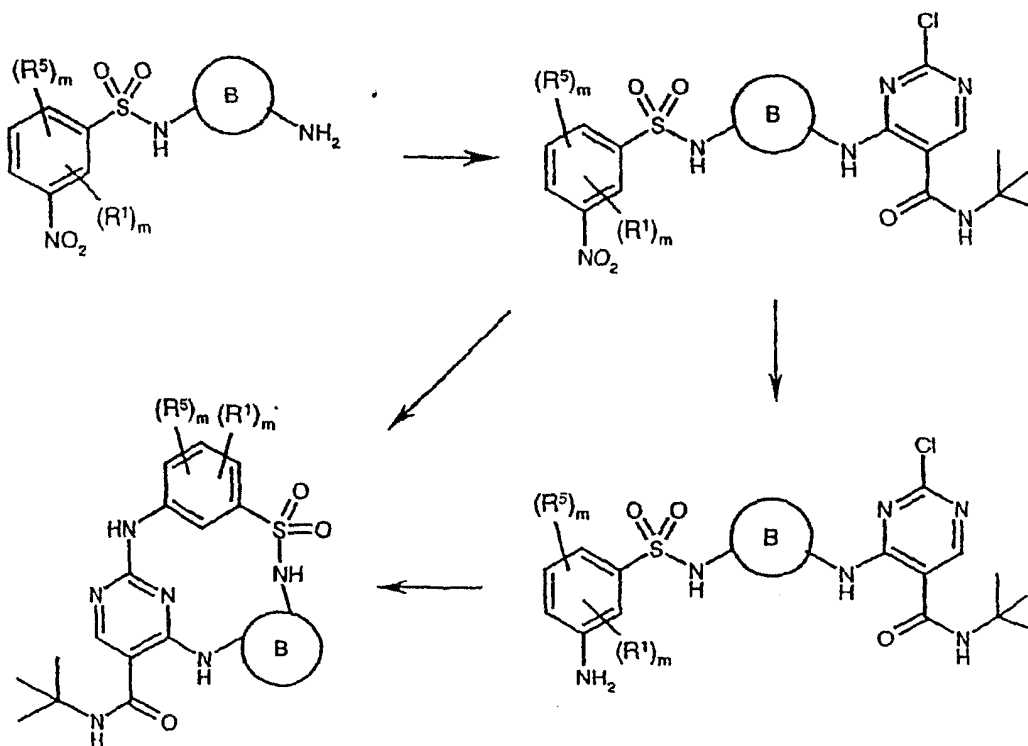
在 0°C 下使 70 mg (0.16 mmol) 的 N-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氧基)-丙基]-3-氨基-苯磺酰胺在 5 ml THF 中的溶液与 1.0 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。2 小时后, 反应溶液再与 0.2 ml 的所述 Ti(III)Cl 溶液混合, 并再搅拌 1 小时。用 1N NaOH 溶液使反应物呈碱性, 然后过滤。滤饼重新分别用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 洗涤 2 次。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1, Flashmaster II)。得到 32 mg (0.08 mmol, 相应于理论值的 49%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.67 (s, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.39 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 1.87 (m, 2H).

MS: 421 (ES).

制备 5-酰胺衍生物

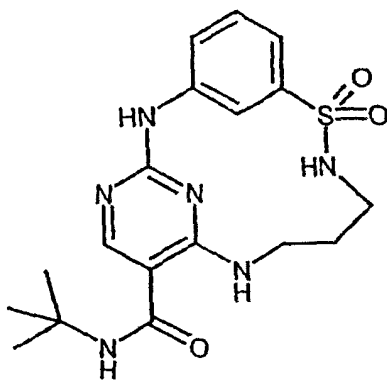
方法实施方案 4



在上述通式中， R^1 、 R^5 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 4.0

制备 N-叔丁基-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphane-1⁵-酰胺-4,4-二氧化物



在氩气和室温下使 150 mg (0.32 mmol) 的 2-氯-4-[3-(3-硝基-苯磺酰

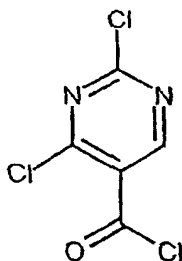
基氨基)-丙基氨基]-嘧啶-5-甲酸-叔丁基酰胺在 10 ml THF 中的溶液与 1.6 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。17 小时后，反应溶液再与 0.3 ml 的所述 Ti(III)Cl 溶液混合，并再搅拌 4 小时。用 1 M NaOH 溶液使反应物呈碱性，然后过滤。滤饼分别用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 重新洗涤 2 次。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液，然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)，过滤并蒸发浓缩。在蒸发浓缩期间，沉淀出无色固体，过滤并干燥。得到 25 mg (0.06 mmol, 相应于理论值的 18%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.95 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.86 (m, 2H)

MS: 405 (ES)

制备根据方法实施方案 4 的中间产物

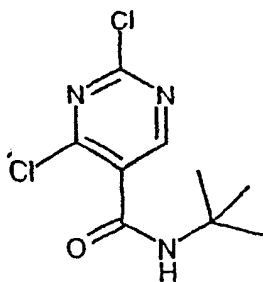
4a) 制备 2,4-二氯-嘧啶-5-羧基氯



在 115°C 下搅拌 21.7 g (139 mmol) 2,4-二羟基-5-甲酸-嘧啶、96.7 g (463 mmol) 五氯化磷和 33 ml (348 mmol) 磷酰氯的悬浮液 5 小时。冷却后，反应混合物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩。形成的残留物通过真空蒸馏进行纯制 (Kp 0.1 mbar: 68°C)。得到 24.9 g (117 mmol, 相应于理论值的 84%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.11 (s, 1H)

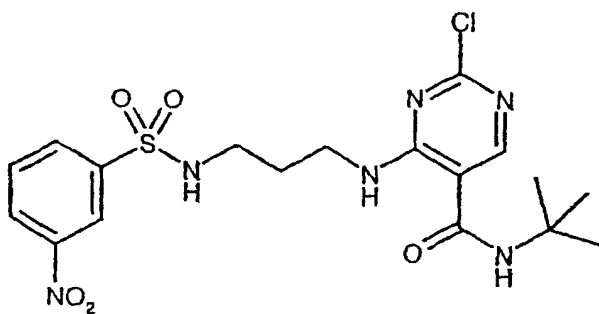
4b) 制备 2,4-二氯-嘧啶-5-甲酸-叔丁基酰胺



将 24.85 g (117.5 mmol) 的 2,4-二氯-嘧啶-5-羧基氯在 125 ml THF 中的溶液冷却至 -15°C , 缓慢地与 13.2 ml (124.5 mmol) 的叔丁胺和 17.4 ml (125.7 mmol) 的三乙胺在 50 ml THF 中的溶液混合, 使得反应混合物的 $^{\circ}\text{C}$ 保持低于 -10°C 。在 -10°C 下再搅拌 2 小时, 然后撤除冷却浴, 并在搅拌下将反应混合物加热至室温。1 小时后, 过滤所形成的沉淀物, 并完全蒸发浓缩滤液。所得的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 4:1)。得到 14.01 g (56.6 mmol, 相应于理论值的 50%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)

4c) 2-氯-4-[3-(3-硝基-苯磺酰基氨基)-丙基氨基]-嘧啶-5-甲酸-叔丁基酰胺



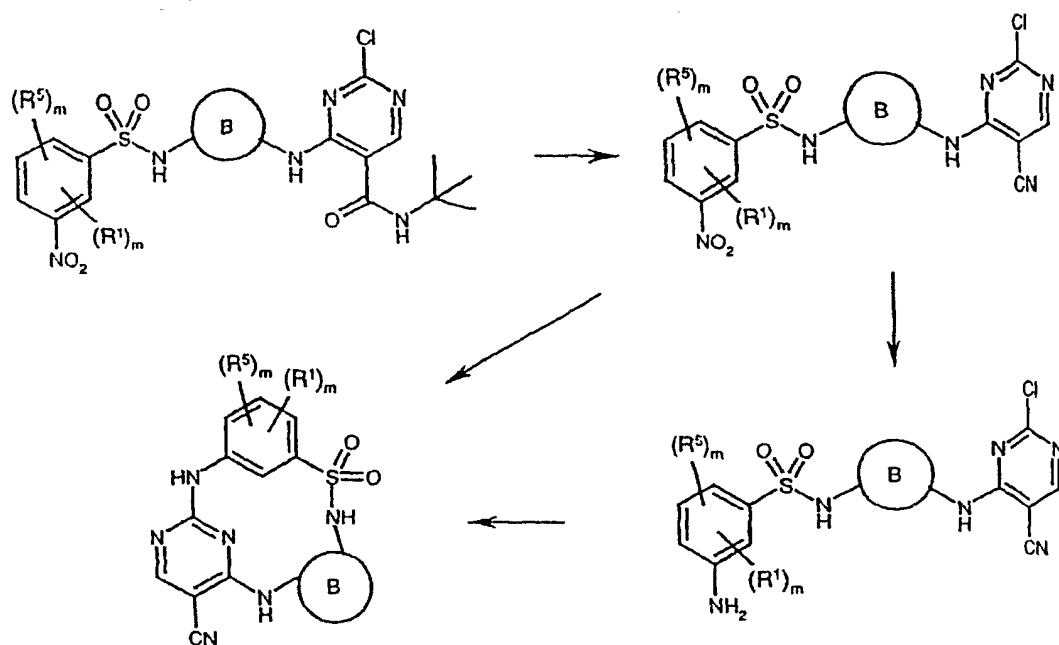
在室温和搅拌下使 0.95 g (3.83 mmol) 的 2,4-二氯-嘧啶-5-甲酸-叔丁基酰胺在 6 ml THF 中的溶液与由 1.00 g (3.86 mmol) 的 N-(3-氨基-丙基)-3-硝基-苯磺酰胺在 9 ml THF/0.55 ml 的三乙胺中构成的悬浮液混合。19 小时后, 抽滤所形成的沉淀物并用乙酸乙酯洗涤。旋转蒸发滤液, 而形成的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 2:1, Flashmaster II)。得到

0.79 g (1.67 mmol, 相应于理论值的 44%)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.74 (t, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.18 (dd, 1H), 8.04 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.36 (s, 9H)

制备 5-氰基衍生物

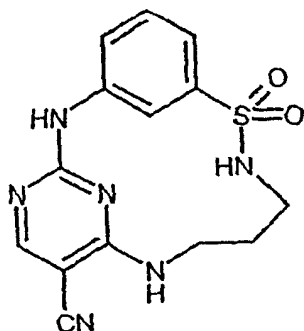
方法实施方案 5



在上述通式中, R^1 、 R^5 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 5.0

制备 15-氰基-4-硫杂-2,5,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3-(1,3)-benzena cyclononaphane 4,4-二氧化物



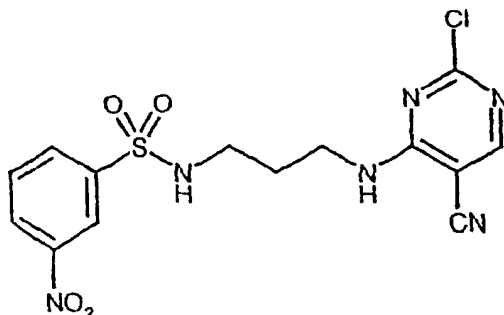
在氩气和室温下使 100 mg (0.25 mmol) 的 N-[3-(2-氯-5-氰基-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-硝基-苯磺酰胺在 10 ml THF 中的溶液与 1.2 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。3.5 小时后，反应物用乙酸乙酯稀释，并用 1 M NaOH 溶液调节为碱性 (pH 13)，然后过滤。滤饼用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 和 70 ml 的乙酸乙酯/MeOH/1N NaOH (40 ml/20 ml/10 ml) 重新洗涤。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液，然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)，过滤并蒸发浓缩。在蒸发浓缩期间，产物以无色固体的形式沉淀，然后过滤。得到 30 mg (0.09 mmol, 相应于理论值的 36%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 10.29 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (br, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.38 (m, 3H), 3.30 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)

MS: 331 (ES)

制备根据方法实施方案 5 的中间产物

5a) 制备 N-[3-(2-氯-5-氰基-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-硝基苯磺酰胺

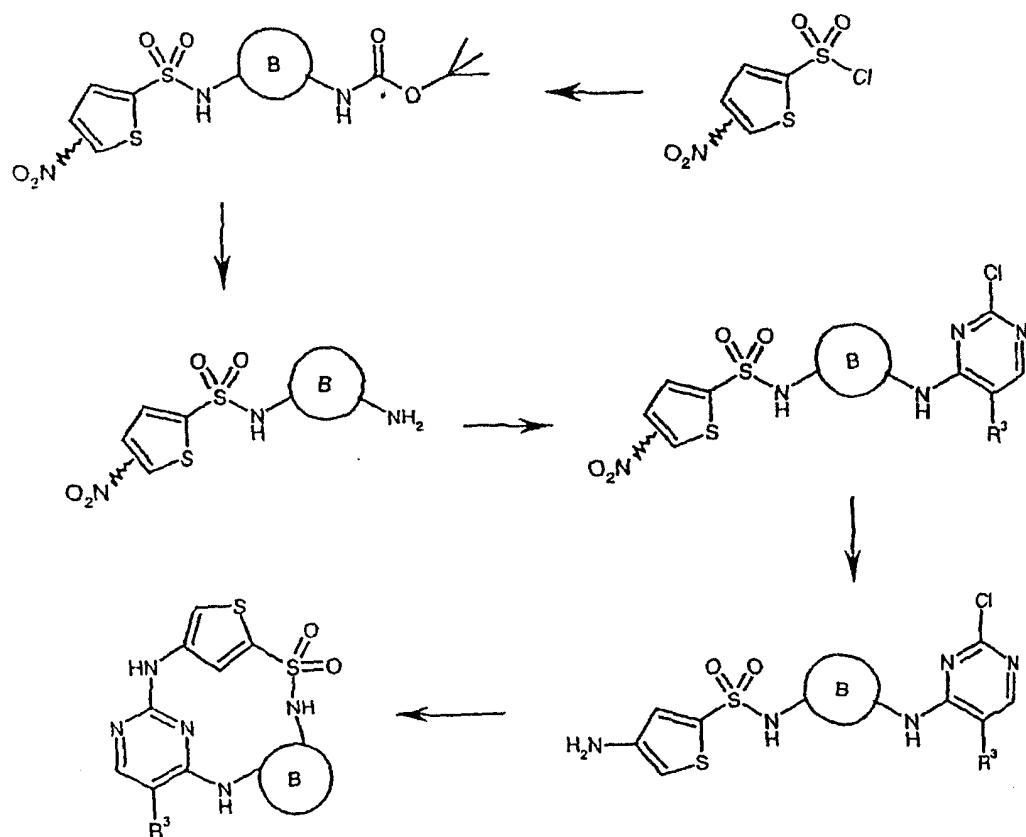


125 mg (0.27 mmol) 的 2-氯-4-[3-(3-硝基-苯磺酰基氨基)-丙基氨基]-嘧啶-5-甲酸-叔丁基酰胺与 4 ml 亚硫酸氯混合，然后在回流下搅拌 19 小时。反应混合物进行蒸发浓缩。与水和甲苯混合，然后在旋转蒸发器中蒸发至干。得到 110 mg (0.27 mmol, 相应于理论值的 100%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.50 (m, 4H), 8.19 (d, 1H), 8.01 (t, 1H), 7.88 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H).

制备噻吩衍生物

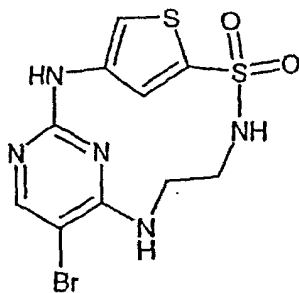
方法实施方案 6a



在上述通式中， R^3 和 B 与通式 I 中的定义相同。

实施例 6.0

制备 15-溴-4-硫杂-2,5,8-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3-(4,2)-thiophenacyclooctaphane-4,4-二氧化物



通过喷雾泵在 2 小时内将 170 mg (0.41 mmol) 的 4-氨基-亚苯硫基

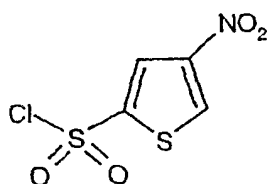
-2-磺酸-[2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-酰胺在乙腈/水 (12.0 ml/1.5 ml)中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (64 ml/7 ml/0.8 ml)中的溶液内。添加完成后, 反应混合物再回流搅拌 6 小时。冷却后, 在旋转蒸发器中除去溶剂, 残留物与 2N NaOH 混合, 然后用乙酸乙酯萃取 (2×)。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物由 MeOH/二异丙基醚中结晶。得到 41 mg (0.11 mmol, 相应于理论值的 27%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.03 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48 (br, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 2.91 (m, 4H)

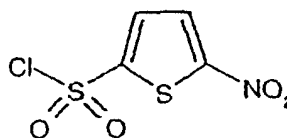
MS: 376 (ES)

制备根据方法实施方案 6a 的中间产物

6a) 制备 4-硝基-噻吩-2-磺酰氯 (A) 和 5-硝基-噻吩-2-磺酰氯 (B)



A

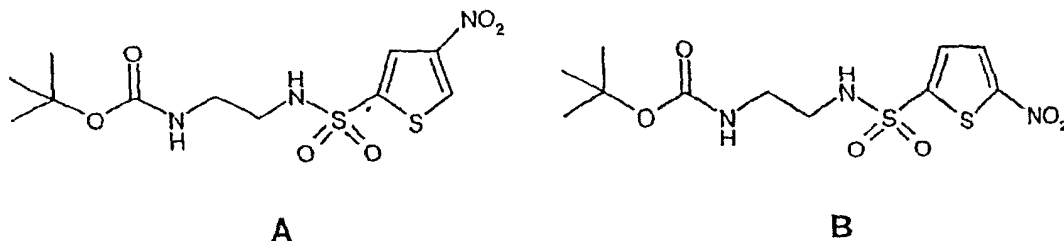


B

在搅拌下缓慢地将 25 g (137 mmol) 的噻吩-2-磺酰氯在 20 ml 二氯甲烷中的溶液滴加至 98 ml 浓硫酸中。反应混合物在 4℃ 下搅拌 2 小时, 然后添加至冰中。用二氯甲烷萃取 (2×)。合并的有机相在硫酸镁上干燥, 过滤并蒸发浓缩。得到 24 g (105 mmol, 相应于理论值的 77%) 产物 A 和 B 的比例为 2/1 的混合物。

¹H-NMR (DMSO): 8.63 (d, 1H, A), 7.93 (d, 1H, B), 7.54 (d, 1H, A), 7.18 (d, 1H, B)

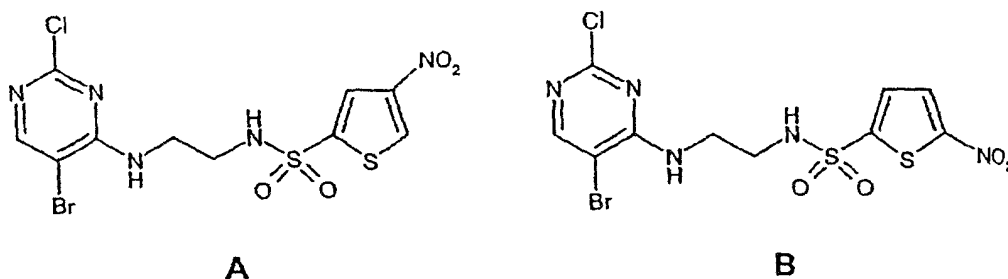
6b) 制备[2-(4-硝基-噻吩-2-磺酰基氨基)-乙基]-氨基甲酸-叔丁基酯 (A) 和[2-(5-硝基-噻吩-2-磺酰基氨基)-乙基]-氨基甲酸-叔丁基酯 (B)



将 2.8 ml (20 mmol) 的三乙胺添加至 2.27 g (10 mmol) 由 4-硝基-噻吩-2-磺酰氯和 5-硝基-噻吩-2-磺酰氯按 2/1 的比例组成的混合物以及 1.64 g (10 mmol) 的(2-氨基-乙基)-氨基甲酸-叔丁基酯在 40 ml 丙酮和 10 ml 水中的溶液内。反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后在旋转蒸发器中除去丙酮。添加水 (20 ml) 后, 用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。得到 2.65 g (7.5 mmol, 相应于理论值的 75%) 化合物 A 和 B 按 1/1 比例的混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.02 (d, 1H, A), 8.85 (t, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.02 (d, 1H, A), 7.63 (d, 1H, B), 6.78 (m, 2H), 2.92 (m, 8H), 1.40 (s, 18H).

6c) 制备 4-硝基-噻吩-2-磺酸-[2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-酰胺 (A) 和 5-硝基-噻吩-2-磺酸-[2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-酰胺 (B)



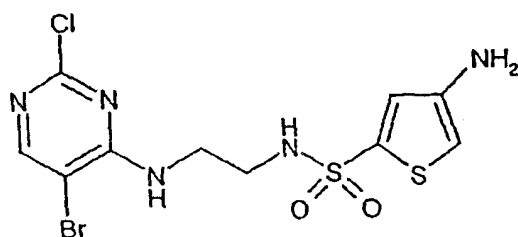
2.65 g (7.54 mmol) [2-(4-硝基-噻吩-2-磺酰基-氨基)-乙基]-氨基甲酸-叔丁基酯和[2-(5-硝基-噻吩-2-磺酰基-氨基)-乙基]-氨基甲酸-叔丁基酯按 1/1 的混合物与 9 ml 的 TFA 混合, 然后在室温下搅拌 2.5 小时。反应混合物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩, 然后与水和 1N NaOH (pH 13)混

合。用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/MeOH 1:1)。所得的粗产物放入 3 ml 乙腈中, 并与 1.37 g (3 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶/1 ml 的三乙胺 (7 mmol) 在 3 ml 乙腈中的溶液混合。16 小时后, 反应混合物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩, 而剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 2:1, Flashmaster II)。得到 0.87 g (1.97 mmol, 相应于理论值的 26%) 区域异构体 A 和 B 按 10/6 比例的混合物。

¹H-NMR (DMSO): 8.98 (d, 1H, A), 8.50 (t, 1H, B), 8.32 (t, 2H, A), 8.20 (s, 2H, A+B), 8.05 (d, 1H, B), 7.98 (d, 1H, A), 7.63 (m, 3H, A+B), 3.47 (m, 4H, A+B), 3.20 (m, 4H, A+B)

MS: 4.42 (ES)

6d) 4-氨基-噻吩-2-磺酸-[2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-酰胺

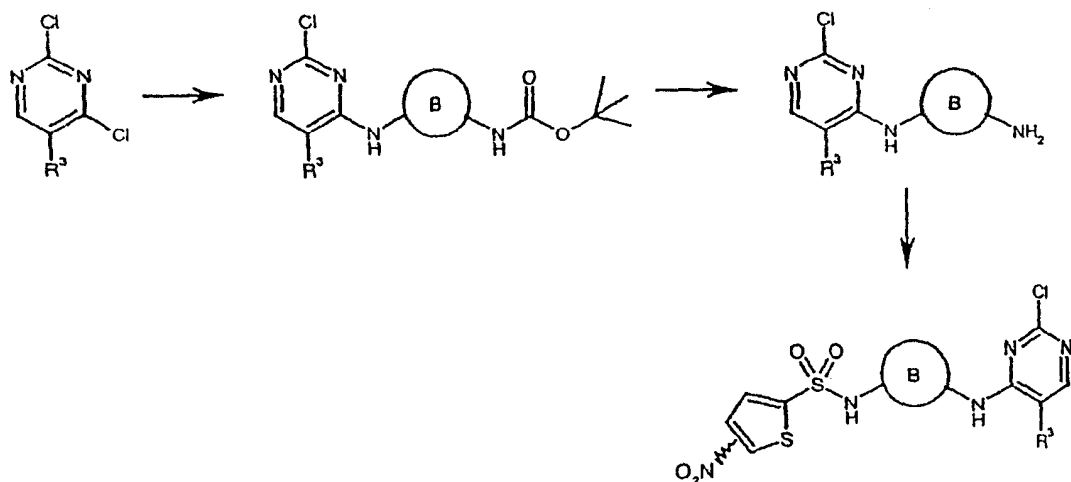


在氩气和室温下使 600 mg (1.35 mmol) 由 4-硝基-噻吩-2-磺酸 [2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-酰胺和 5-硝基-噻吩-2-磺酸-[2-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-乙基]-酰胺 (10/6) 组成的混合物在 40 ml THF 中的溶液与 6.4 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。46 小时后, 反应溶液再与 2.0 ml 所述的 Ti(III)Cl 溶液混合, 并再搅拌 7 小时。用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性, 然后过滤。滤饼重新分别用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 洗涤 2 次。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。残留物 进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:4)。得到 178 mg (0.43 mmol, 相应于理论值的 32%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.21 (br, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.02 (m, 2H).

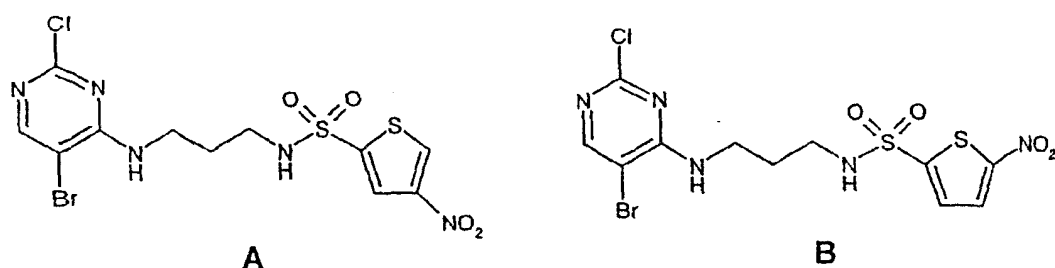
MS: 412 (ES)

制备根据方法实施方案 6b 的中间产物



在上述通式中, R^3 和 B 与通式 I 中的定义相同。

6e) 制备 4-硝基-噻吩-2-磺酸-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-酰胺 (A) 和 5-硝基-噻吩-2-磺酸-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-酰胺

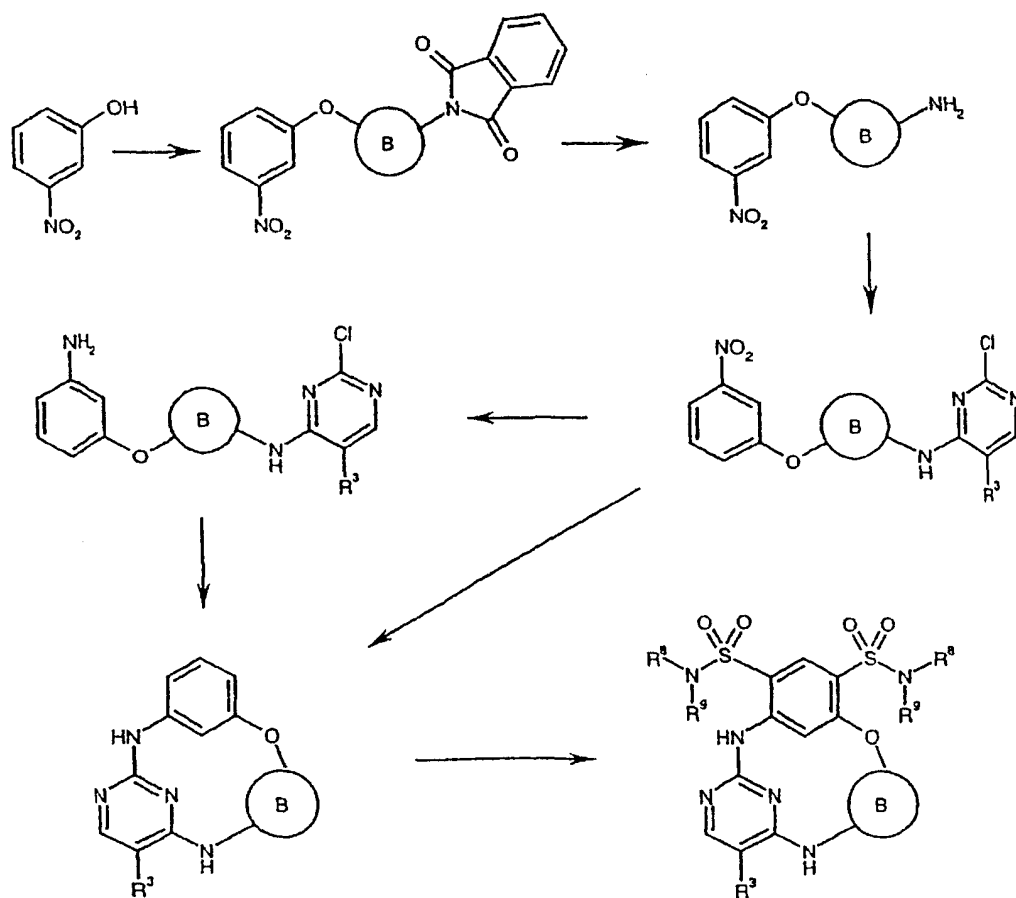


在室温下使 995 mg (3.3 mmol) 的 N-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-丙烷-1,3-二胺盐酸盐和 700 mg (3.1 mmol) 4-硝基-噻吩-2-磺酰氯和 5-硝基-噻吩-2-磺酰氯按 1/1 的比例的混合物在 40 ml 丙酮/10 ml 水中的溶液与 2 ml (14.4 mmol) 的三乙胺混合。15 分钟后, 在旋转蒸发器上除去有机溶剂。与 150 ml 的乙酸乙酯混合, 并用柠檬酸 (10%)、饱和 NaHCO_3 溶液以及

饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。得到 860 mg (1.9 mmol, 相应于理论值的 62%) 产物 A 和 B 按 1/1 比例的混合物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.00 (d, 1H, A), 8.39 (t, 1H), 8.20 (m, 4H), 8.12 (d, 1H, B), 8.02 (d, 1H, A), 7.68 (t, 1H), 7.61 (d, 1H, B), 3.30 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 1.75 (m, 4H).

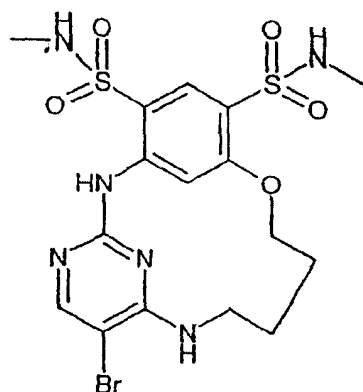
制备氧杂-phanes 并引入氨磺酰基



在上述通式中, R^3 、 R^8 、 R^9 和 B 与通式 I 中的定义相同。

实施例 7.0

制备 1⁵-溴-N,N'-二甲基-4-氧杂-2,9-二氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-3⁴,3⁶-二磺酰胺



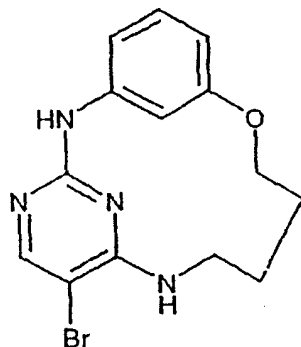
在冷却（4℃）下小心地使 10 ml 氯磺酸与 75 mg 的五氯化磷混合。添加 60 mg（0.18 mmol）的 15-溴-4-氧杂-2,9-二氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane，并在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物小心地添加至冰水中，并搅拌 1 小时。抽滤出所形成的固体，并放入 1 ml 的 THF 中，与 2 ml 的甲基胺乙醇溶液混合，然后在室温下搅拌 12 小时。蒸发浓缩反应混合物，而剩余的残留物进行色谱纯制（二氯甲烷/甲醇 1:1）。得到 8 mg（0.02 mmol，相应于理论值的 10%）的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (q, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.15 (q, 1H), 4.55 (br, 2H), 3.42 (br, 2H), 2.45 (m, 6H), 1.91 (m, 4H).

MS: 521 (ES).

实施例 7.1

制备 1⁵- 溴 -4- 氧杂 -2,9- 二氮杂 -[(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphane



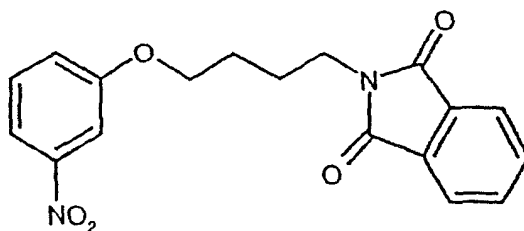
通过喷雾泵在 4.5 小时内将 295 mg (0.79 mmol) 的[4-(3-氨基-苯氧基)-丁基]-(5- 溴-2-氯-嘧啶-4-基)-胺在乙腈/水 (18 ml/2 ml)中的溶液添加乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (105 ml/12 ml/1.4 ml)中的溶液内。再回流 60 分钟后, 关闭油浴, 而反应溶液在室温下搅拌过夜。用 2N NaOH 使反应混合物呈碱性, 并用乙酸乙酯萃取(3×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物用甲醇消化。得到 65 mg (0.19 mmol, 相应于理论值的 24%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.31 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37 (br, 1H), 7.02 (t, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.36 (dd, 1H), 4.34 (br, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.85 (m, 4H).

MS: 335 (ES).

制备根据方法实施方案 7 的中间产物

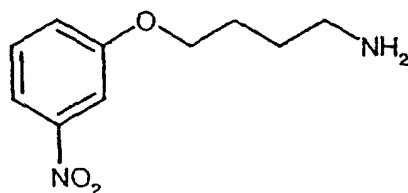
7a) 制备 2-[4-(3-硝基-苯氧基)-丁基]-异吲哚-1,3-二酮



将 9.67 g (70 mmol)的碳酸钾添加至 6.96 g (50 mmol) 的 3-硝基苯酚在 500 ml DMF 中的溶液内，然后在室温下搅拌 10 分钟。与 14.1 g (50 mmol) 的 2-(4-溴-丁基)-异吲哚-1,3-二酮混合，并在 60℃下搅拌 4 小时。冷却后，与混合水并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相干燥 (MgSO_4)，过滤并蒸发浓缩。得到 17.2 g (50 mmol, 相应于理论值的 100%)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.85 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 1.95 (m, 4H).

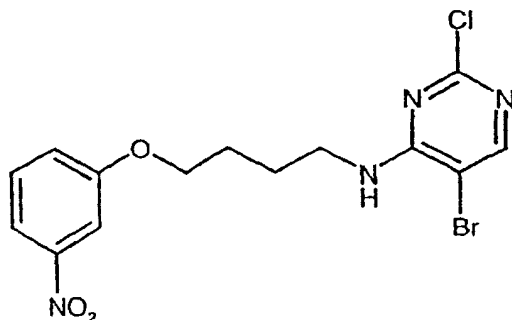
7b) 制备 4-(3-硝基-苯氧基)-丁基胺



使 17.0 g (50 mmol) 的 2-[4-(3-硝基-苯氧基)-丁基]-异吲哚-1,3-二酮在 1000 ml 乙醇中的溶液与 25 ml 的胍混合，并在 70℃下搅拌 2 小时。冷却后，抽滤所形成的沉淀物，而滤液进行旋转蒸发。将残留物放入二氯甲烷中。重新过滤，并完全蒸发浓缩滤液。得到 5.8 g (28 mmol, 相应于理论值的 56%)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.79 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 4.03 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

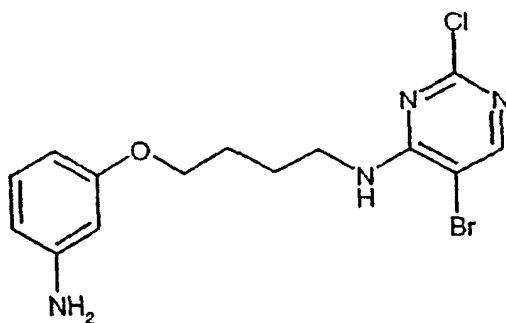
7c) 制备(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-[4-(3-硝基-苯氧基)-丁基]-胺



在 4°C 和搅拌下使 2.28 g (10 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和 1.4 ml 的三乙胺 (10 mmol) 在 32 ml 乙腈中的溶液与 2.1 g (10 mmol) 的 4-(3-硝基-苯氧基)-丁基胺在 5 ml 乙腈中的溶液混合。12 小时后, 用乙酸乙酯稀释并过滤。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液, 而剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1, Flashmaster II)。得到 2.7 g (7 mmol, 相应于理论值的 70%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.11 (s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.20 (dd, 1H), 5.62 (br, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 1.92 (m, 4H)

7d) 制备 4-(3-氨基-苯氧基)-丁基]-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-胺



在氩气和室温下使 401 mg (1.00 mmol) 的 (5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-[4-(3-硝基-苯氧基)-丁基]-胺在 30 ml THF 中的溶液与 4.5 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。3.5 小时后, 反应溶液再与 0.2 ml 的所述 Ti(III)Cl 溶液混合, 并再搅拌 12 小时。用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性, 然后过滤。滤饼重新分别用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20

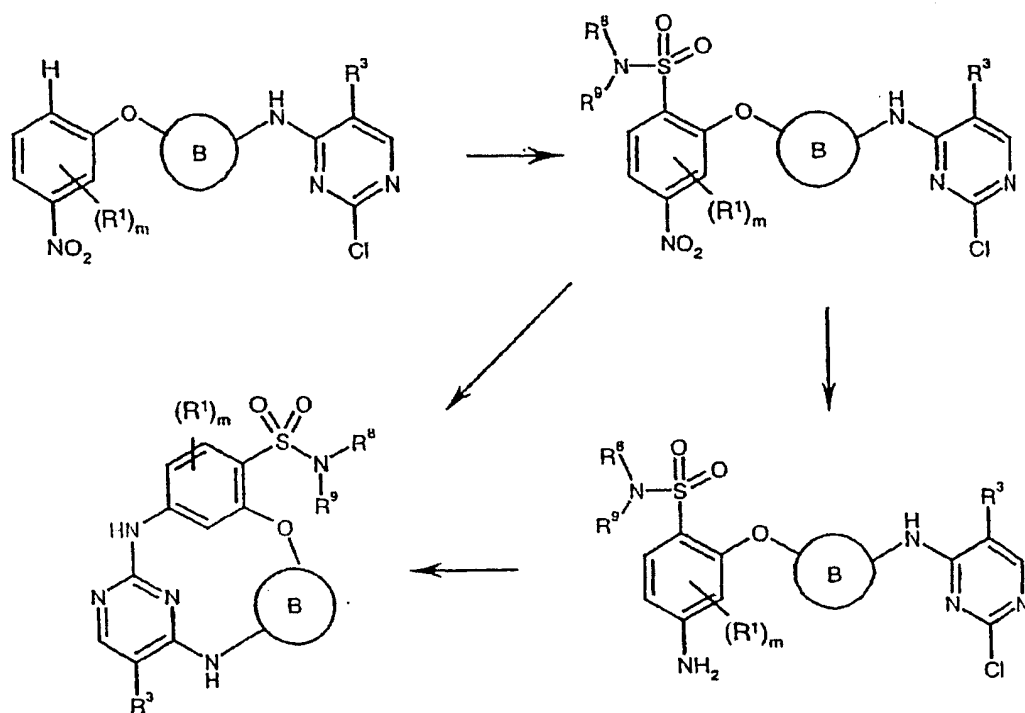
ml)洗涤 2 次。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1, Flashmaster II)。得到 300 mg (0.81 mmol, 相应于理论值的 81%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8.10 (s, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.36 (m, 3H), 5.66 (br, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 1.86 (m, 2H).

MS: 371 (ES)

制备磺酰胺-氧杂-Cyclophanes

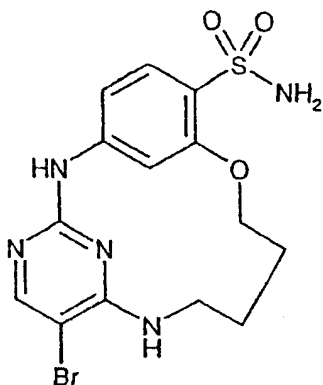
方法实施方案 8a



在上述通式中, R^1 、 R^3 、 R^8 、 R^9 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 8.0

制备 1⁵- 溴 -4- 氧杂 -2,9- 二氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphane-3⁴-磺酰胺



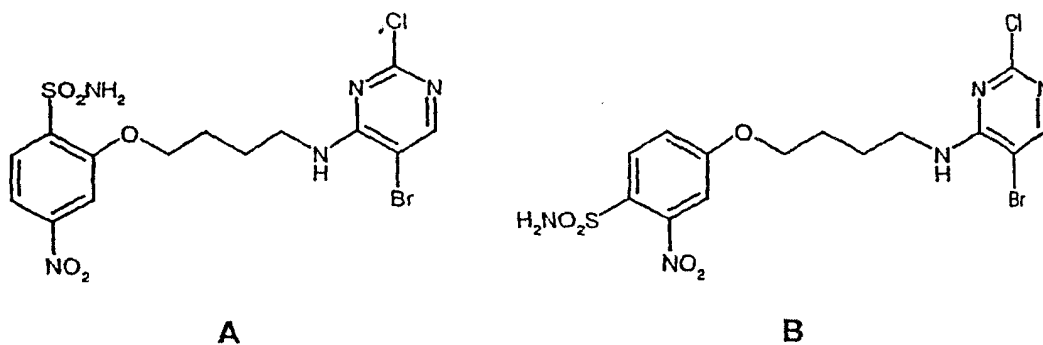
通过喷雾泵在 3.5 小时内将 66 mg (0.15 mmol) 的 4-氨基-2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-苯磺酰胺在乙腈/水/2-丁醇 (8 ml/1 ml/1 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.6 ml) 中的回流溶液内。再回流 16 小时后, 反应混合物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩。用 1N NaOH 使反应物呈碱性 (pH 13), 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物用己烷和叔丁基甲基醚消化。得到 55 mg (0.13 mmol, 相应于理论值的 87%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (dd, 1H), 4.45 (br, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.85 (m, 4H)

MS: 414 (ES).

制备根据方法实施方案 8a 的中间产物

8a) 制备 2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-4-硝基-苯磺酰胺 (A) 和 4-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-2-硝基-苯磺酰胺 (B)



分批地将 402 mg (1.01 mmol) 的(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-[4-(3-硝基-苯氧基)-丁基]-胺引入至 4 ml 冰冷的氯磺酸 (冷却: 冰/甲醇)中, 然后在室温下搅拌 3 小时。在搅拌下将反应物小心地添加至冰水中。抽滤所形成的沉淀物, 放入丙酮中, 然后与浓氨水混合。在室温下再搅拌 2 小时, 而反应物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩。与混合水并用乙酸乙酯萃取 (2×)。合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1)。得到 190 mg (0.40 mmol, 相应于理论值的 40%) 的产物 A 和 110 mg (0.23 mmol, 约相应于理论值的 23%) 的产物 B。

2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-4-硝基-苯磺酰胺 (A):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.72 (br, 1H), 7.35 (br, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 1.82 (m, 4H).

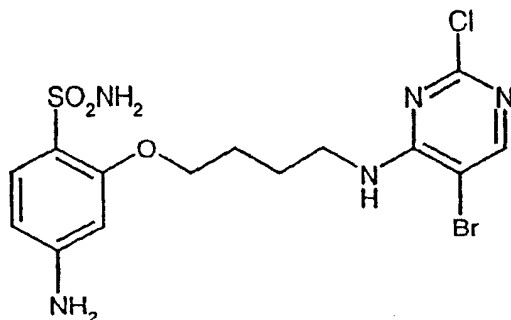
MS: 480 (ES)

4-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-2-硝基-苯磺酰胺 (B):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.16 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.73 (m, 4H).

MS: 480 (ES)

8b) 制备 4-氨基-2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-苯磺酰胺



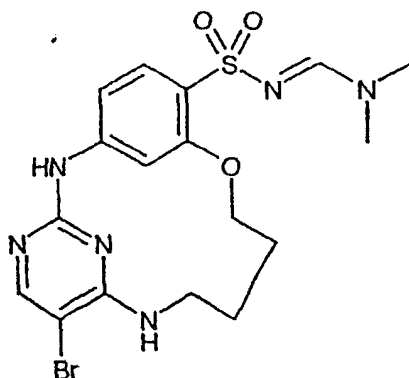
在氩气和室温下使 160 mg (0.33 mmol) 的 2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁氧基]-4-硝基-苯磺酰胺在 10 ml THF 中的溶液与 1.4 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。4 小时后，反应溶液再与 0.2 ml 的所述 Ti(III)Cl 溶液混合，并再搅拌 14 小时。用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性，然后过滤。滤饼分别重新用 50 ml 的乙酸乙酯/MeOH (30 ml/20 ml) 洗涤 2 次。在旋转蒸发器中蒸发浓缩滤液，然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用 NaCl 溶液洗涤，干燥 (MgSO₄)，过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/甲醇 9:1; Flashmaster II)。得到 70 mg (0.81 mmol, 相应于理论值的 47%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.44 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 5.78 (s, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.76 (m, 4H)

MS: 450 (ES)

实施例 8.1

制备 1⁵-溴-N-(二甲基氨基亚甲基)-4-氧杂-2,9-二氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-3⁴-磺酰胺

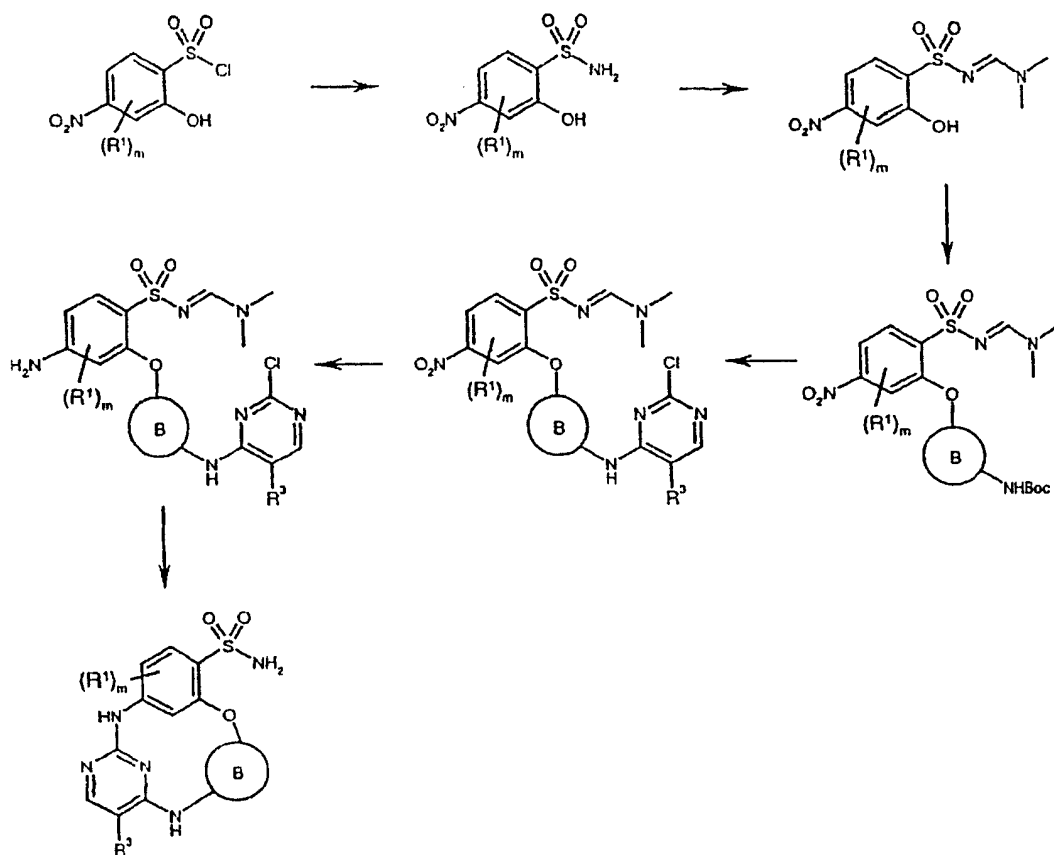


在室温下使 40 mg (0.096 mmol) 的 1⁵-溴-4-氧杂-2,9-二氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-3⁴-磺酰胺在 1 ml DMF 中的溶液与 0.02 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛混合，并搅拌过夜。除去溶剂，而剩余的残留物用 MTB 醚消化。得到 40 mg (0.085, 相应于理论值的 88%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.70 (s, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.80 (m, 4H).

MS: 469 (ES).

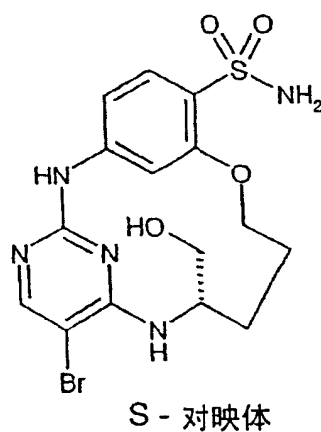
制备根据方法实施方案 8b)的磺酰胺-氧杂-Cyclophanes



在上述通式中, R^1 、 R^3 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 8.2

制备 (S)-1⁵-溴-8-(羟基甲基)-4-氧杂-2,9-二氮杂-1- (2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacyclononaphane-3(4)-磺酰胺



通过喷雾泵在 2.5 小时内将 90 mg (0.17 mmol) 的(S)-4-氨基-2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-5-羟基-戊基氧基]-N-二甲基氨基亚甲基-苯磺酰胺在乙腈/MeOH/水 (8 ml/2 ml/1 ml)的溶液与乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.6 ml)中的回流溶液混合。再回流 16 小时后, 反应混合物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩。用饱和 NaHCO_3 溶液使反应物呈碱性, 并用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物用叔丁基甲基醚消化。得到 62 mg (0.14 mmol, 相应于理论值的 83%) 的 S-对映体产物。

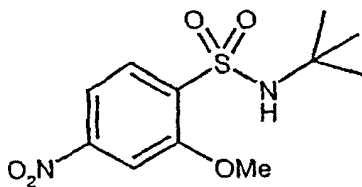
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.79 (s, 1H), 8.53 (br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.68 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.98 (t, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.64 (m, 2H).

MS: 444 (ES).

可类似于以上步骤制备 R-对映体, 其中应使用(R)-4-氨基-2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-5-羟基-戊基氧基]-N-二甲基氨基亚甲基-苯磺酰胺作为起始物。

制备根据方法实施方案 8b)的中间产物

8c) 制备 N-叔丁基-2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰胺

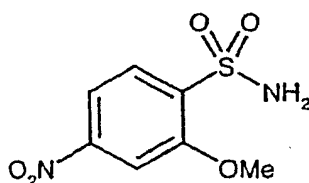


在室温下使 5.0 g (19.9 mmol) 的 2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰氯在丙酮/水 (60 ml/15 ml) 中的溶液与 2.9 ml 的三乙胺和 2.2 ml 的叔丁基胺混合。5 小时后, 除去丙酮, 而残留物用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用稀 HCl 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤, 然后由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓

缩。所得的粗产物由乙酸乙酯中重结晶。得到 4.2 g (14.6 mmol, 相应于理论值的 73%)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.03 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

8d) 制备 2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰胺

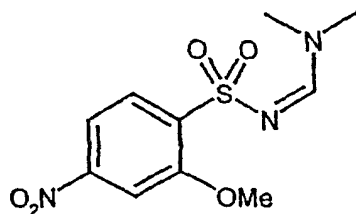


使 8.1 g (28.1 mmol) 的 N-叔丁基-2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰胺与 350 ml 的三氟乙酸混合, 并在室温下搅拌 20 小时。除去三氟乙酸, 而剩余的残留物用乙酸乙酯消化。得到 5.0 g (21.6 mmol, 相应于理论值的 77%) 的产物。乙酸乙酯相进行蒸发浓缩, 所得的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 95:5, Flashmaster II)。得到另外 0.84 g (3.6 mmol, 相应于理论值的 13%)的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.95 (m, 3H), 7.45 (s, 2H), 4.03 (s, 3H).

MS: 233 (ES).

8e) 制备 N-二甲基氨基亚甲基-2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰胺



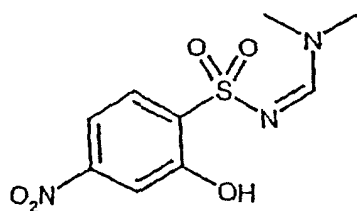
在室温下使 5.0 g (21.5 mmol) 的 2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰胺在 15 ml DMF 中的溶液与 3.5 ml 的 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛混合, 然后搅拌 2.5 小时。反应物添加至 5%KHSO₄ 的冰水溶液中, 并用乙酸乙酯萃

取。合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发浓缩。所得的粗产物用乙酸乙酯消化。得到 5.6 g (19.4 mmol, 相应于理论值的 90%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.29 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

MS: 288 (ES).

8f) 制备 N-二甲基氨基亚甲基-2-羟基-4-硝基-苯磺酰胺

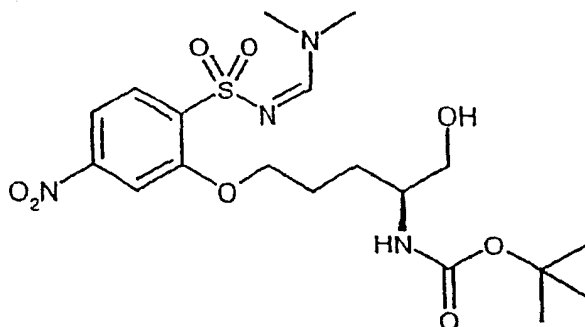


在室温下使 2.82 g (9.8 mmol) 的 N-二甲基氨基亚甲基-2-甲氧基-4-硝基-苯磺酰胺在 70 ml DCM 中的溶液缓慢地与 13 ml 的 1 M 三溴化硼在 DCM 中的溶液混合。5 小时后, 再添加 3 ml 的所述 1 M 三溴化硼在 DCM 中的溶液, 并再搅拌 16 小时。反应物与 MeOH 和二异丙基醚混合。抽滤所形成的沉淀物, 用 EtOH 和二异丙基醚洗涤, 然后干燥。得到 1.94 g (7.1 mmol, 相应于理论值的 72%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 11.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.91 (s, 3H).

MS: 274 (ES).

8g) 制备(S)-{4-[2-(二甲基氨基亚甲基-氨磺酰基)-5-硝基-苯氧基]-1-羟基-甲基-丁基}-氨基甲酸-叔丁基酯

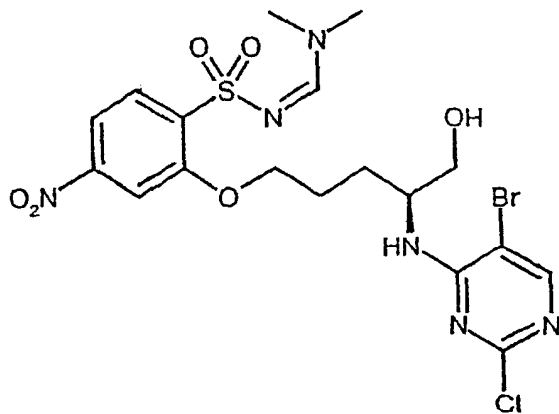


在 0℃下将 1.20 g (6.9 mmol) 的 DEAD 在 10 ml THF 中的溶液滴加至 1.57 g (5.75 mmol) 的 N-二甲基氨基亚甲基-2-羟基-4-硝基-苯磺酰胺、1.26 g (5.75 mmol) 的(S)-2-boc-氨基-戊烷-二醇和 1.80 g (6.9 mmol) 三苯基膦在 30 ml THF 中的反应混合物中。24 小时，首先添加另外 0.20 g (1.1 mmol) 的 DEAD。5 小时后，再与 0.28 g (1.1 mmol) 的三苯基膦混合，并搅拌 68 小时。最后，添加 0.2 g (1.1 mmol) 的 DEAD，并再搅拌 22 小时。反应物进行蒸发浓缩，二残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 95:5, Flashmaster II)。得到 0.71 g (1.50 mmol, 相应于理论值的 26%)的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.21 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.65 (t, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.42 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.73 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

MS: 475 (ES).

8h) 制备 2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-5-羟基-戊基氧基]-N-二甲基氨基亚甲基-4-硝基-苯磺酰胺



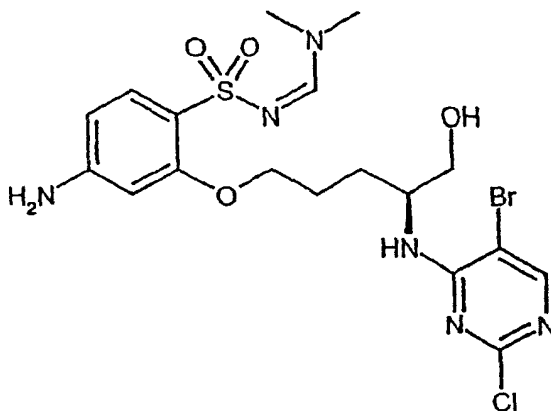
在室温下使 212 mg (0.45 mmol) 的(S)-{4-[2-(di 甲基氨基亚甲基-氨磺酰基)-5-硝基-苯氧基]-1-羟基甲基-丁基}-氨基甲酸-叔丁基酯在 5 ml 乙腈中的溶液与 0.75 ml 的 4 M 盐酸二噁烷溶液混合。4 小时后，反应物进行蒸发浓缩，并得到盐酸盐形式的 2-(4-氨基-5-羟基-戊基氧基)-N-二甲基氨基亚甲基-4-硝基-苯磺酰胺。

所得产物在 4 ml 乙腈中的溶液接着在室温下与 110 mg (0.48 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶在 4 ml 乙腈中混合。添加 0.13 ml 的三乙胺，然后搅拌过夜。反应物进行蒸发浓缩，而残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 95:5, Flashmaster II)。得到 152 mg (0.27 mmol, 相应于理论值的 60%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.21 (m, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 1.78 (m, 4H).

MS: 565 (ES).

8i) 制备(S)-4-氨基-2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基-氨基)-5-羟基-戊基氧基]-N-二甲基氨基亚甲基-苯磺酰胺

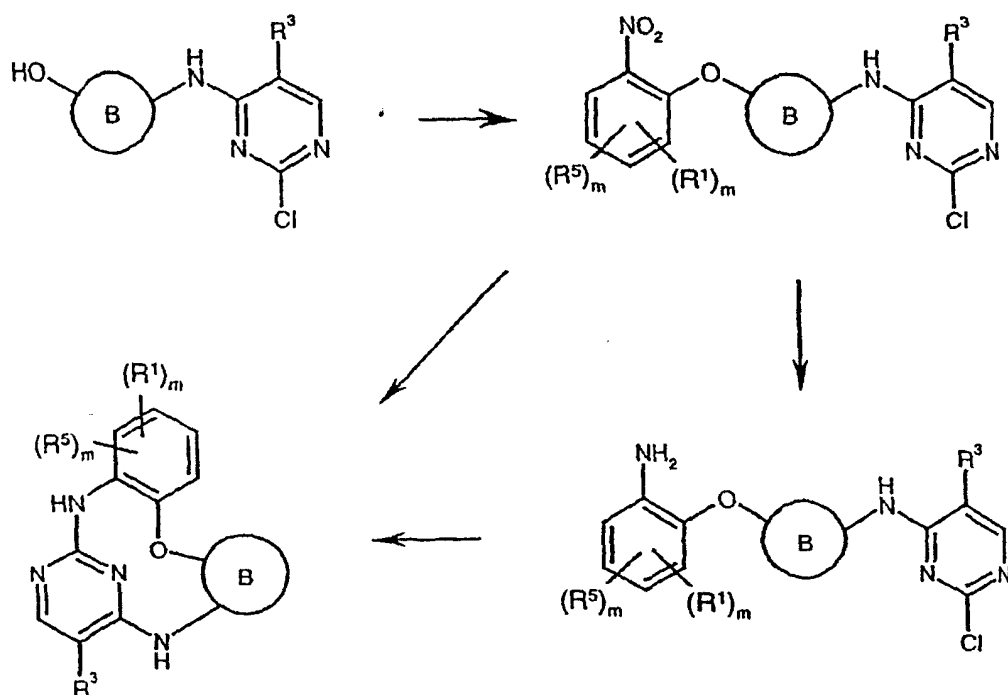


在氩气和室温下使 145 mg (0.30 mmol) 的 2-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-5-羟基-戊基氧基]-N-二甲基氨基亚甲基-4-硝基-苯磺酰胺在 20 ml THF 中的溶液与 2.0 ml 大约 10% 的 Ti(III)Cl 在 20-30% 盐酸中的溶液混合。2 小时后，反应溶液再与 0.3 ml 的 Ti(III)Cl 溶液混合，并再搅拌 18 小时。反应物用乙酸乙酯稀释，然后用 1N NaOH 溶液调节为碱性。分离各相，并用乙酸乙酯萃取含水相。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄)，过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (DCM/甲醇 9: 1; Flashmaster II)。得到 90 mg (0.17 mmol, 相应于理论值的 56%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.28 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.11 (m 2H), 5.79 (s, 2H), 4.89 (t, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.75 (m, 4H).

MS: 535 (ES).

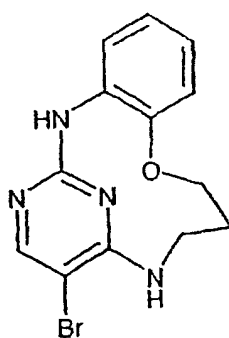
方法实施方案 8c



在上述通式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 8.3

制备 1⁵- 溴 -4- 氧杂 -2,8- 二氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,2)-benzena cyclooctaphane



通过喷雾泵在 3 小时内将 145 mg (0.41 mmol) 的 [3-(2-氨基-苯氧基)-丙基]-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-胺在乙腈 (10 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (45 ml/5 ml/0.6 ml) 中的回流溶液中。添加完成后，反应溶液再搅拌回流 16 小时。反应物进行蒸发浓缩，而残留物进行色谱

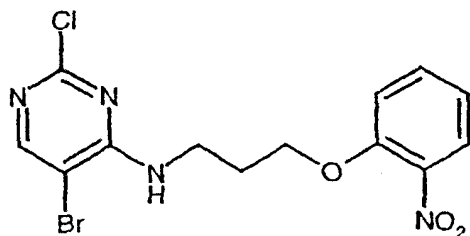
纯制 (DCM/EtOH 95:5; Flashmaster II)。得到 81 mg (0.25 mmol, 相应于理论值的 61%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.78 (br, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.86 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 1.79 (m, 2H).

MS: 321 (ES).

制备根据方法实施方案 8c 的中间产物

8j) 制备(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-[3-(2-硝基-苯氧基)-丙基]-胺

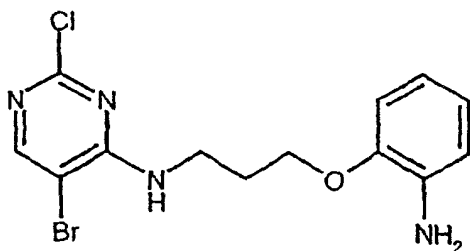


在氩气和 0°C 下使 1.06 g (4.0 mmol) 的 3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙烷-1-醇、0.65 g (4.8 mmol) 的 2-硝基-苯酚和 1.25 g (4.8 mmol) 的三苯基磷在 30 ml THF 中的溶液与 0.8 ml 的 DEAD 混合。在搅拌下将反应混合物加热至室温。20 小时后, 旋转蒸发反应物, 而残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 3:1, Flashmaster II)。得到 1.15 g (3.0 mmol, 相应于理论值的 74%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.22 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).

MS: 387 (ES).

8k) 制备[3-(2-氨基-苯氧基)-丙基]-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-胺



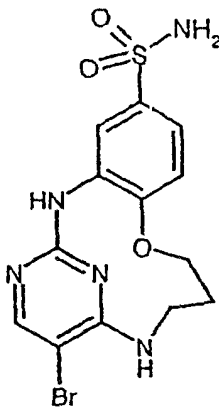
在室温下使 500 mg (1.29 mmol) 的(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-[3-(2-硝基-苯氧基)-丙基]-胺在 20 ml THF 中的溶液与 6.0 ml 大约 10% 的 Ti(III)Cl 在 20-30% 盐酸中的溶液混合。21 小时后, 添加另外 2.0 ml 所述的 Ti(III)Cl 溶液。在 4 小时 (3.0 ml), 或 16 小时 (4.0 ml) 后重新添加所述的 Ti(III)Cl 溶液。再 6 小时后, 反应物用乙酸乙酯稀释, 并用 1N NaOH 溶液使其呈碱性。在 Celite 上过滤, 而滤饼用乙酸乙酯洗涤。分离有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。所得残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 7:3)。得到 290 mg (0.81 mmol, 相应于理论值的 62%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.25 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.63 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.96 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).

MS: 357 (ES).

实施例 8.4

制备 1⁵- 溴 -4- 氧杂 -2,8- 二氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,2)-benzena cyclooctaphane-3⁴-磺酰胺



使 200 mg (0.42 mmol) 的 4-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙氧基]-3-硝基-苯磺酰胺在 14 ml THF 中的溶液与 3 ml 大约 10% 的 Ti(III)Cl 在 20-30% 盐酸中的溶液混合, 并在室温下搅拌 19 小时。根据 TLC 检测, 在 184 小时的过程中, 总共分批添加另外 9 ml 所述的 Ti(III)Cl 溶液。用 2N NaOH 溶液反应物呈碱性, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相干燥

(Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。所得的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 95:5)。得到 62 mg (0.14 mmol, 相应于理论值的 33%) 的产物。

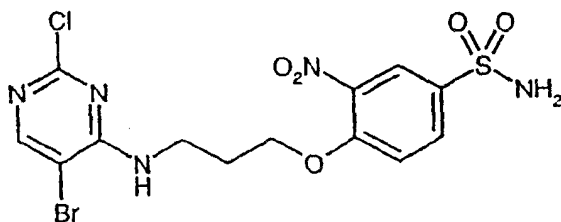
将所得的产物溶解在 5 ml 乙腈中, 并通过喷雾泵在 2 小时内添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (30 ml/3 ml/0.4 ml) 中的回流溶液内。反应物再回流搅拌 16 小时。冷却后, 抽滤所形成的沉淀物并用乙腈和水洗涤。得到 13 mg (0.03 mmol, 相应于理论值的 8%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.53 (s, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 1.88 (m, 2H).

MS: 400 (ES).

制备中间产物

8I) 4-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙氧基]-3-硝基-苯磺酰胺



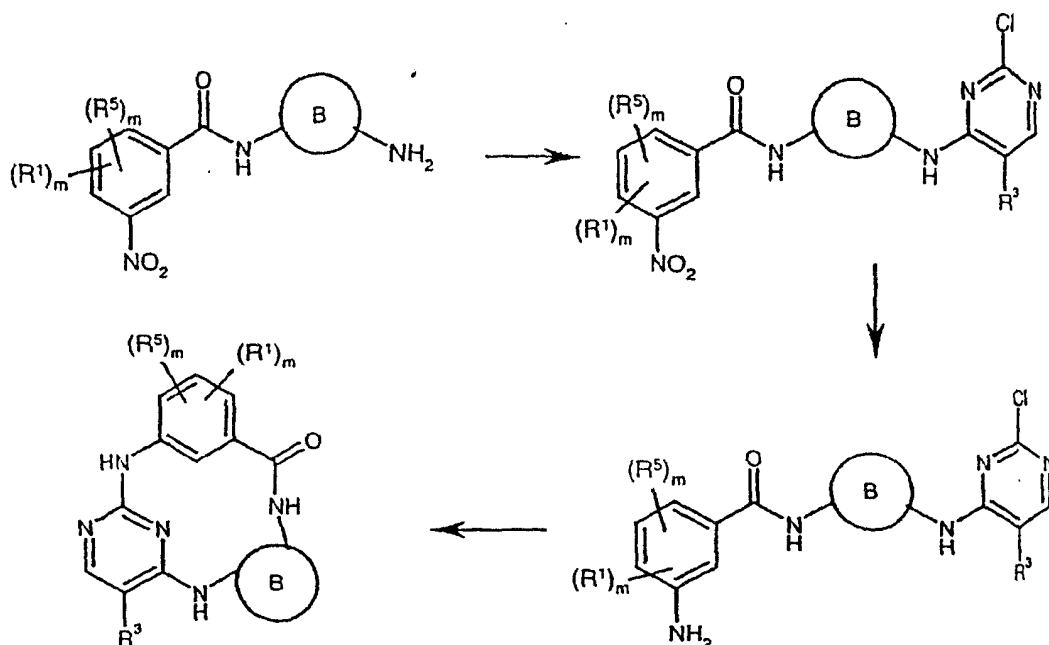
分批地将 398 mg (1.02 mmol) 的(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)-[3-(2-硝基-苯氧基)-丙基]-胺添加至 4 ml 冰冷的氯磺酸中。搅拌反应物 2.5 小时, 然后小心地将反应混合物滴加至冰中。抽滤形成的固体, 用水洗涤并干燥。所得的粗产物溶解在 20 ml 丙酮中, 与 3 ml 的氨水 (33%) 混合, 然后在室温下搅拌 1 小时。反应物进行蒸发浓缩, 与乙酸乙酯混合, 然后用水洗涤。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。得到 223 mg (0.48 mmol, 相应于理论值的 47%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.47 (m, 3H), 4.29 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.04 (m, 2H).

MS: 466 (ES).

制备酰胺衍生物

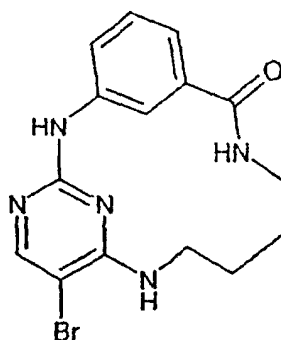
方法实施方案 9



在上述通式中, R^1 、 R^3 、 R^5 、 B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 9.0

制备 1⁵- 溴 -2,5,10- 三氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclodecaphan-4-酮



通过滴液漏斗在 2 小时内将 440 mg (1.1 mmol) 的 3-氨基-N-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁基]-苯酰胺在乙腈/DMF/水 (25 ml/5 ml/5 ml) 中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (150 ml/10 ml/2 ml) 中的

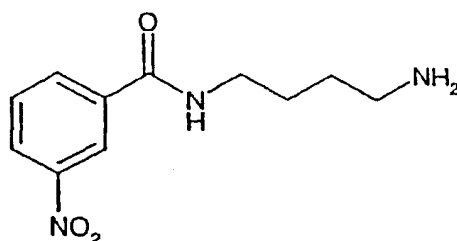
回流溶液内。再回流 3 小时后，将反应物从油浴中撤除。冷却后抽滤所形成的沉淀物并用水和二异丙基醚洗涤。得到 38 mg (0.10 mmol, 相应于理论值的 9%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 10.45 (s, 1H), 8.40 (m, 3H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 1.48 (m, 4H).

MS: 363 (ES).

制备根据方法实施方案 9 的中间产物

9a) 制备 N-(4-氨基-丁基)-3-硝基-苯甲酰胺

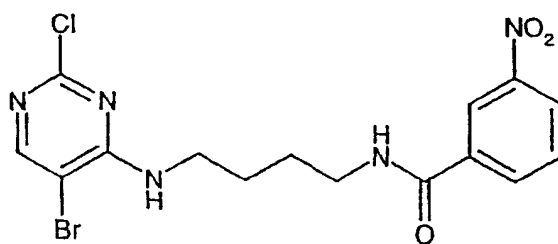


使 2.27 g (6.72 mmol) 的[4-(3-硝基-苯甲酰基氨基)-丁基]-氨基甲酸叔丁基酯与混合 9 ml 的三氟乙酸混合，并在室温下搅拌 3 小时。将反应物小心地添加至 2N NaOH 溶液中，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。所得的粗产物由乙醇/二异丙基醚中重结晶。得到 519 mg (2.19 mmol, 相应于理论值的 33%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.95 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.86 (m, 1H), 8.78 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).

MS: 238 (ES).

9b) 制备 N-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁基-]-3-硝基-苯甲酰胺

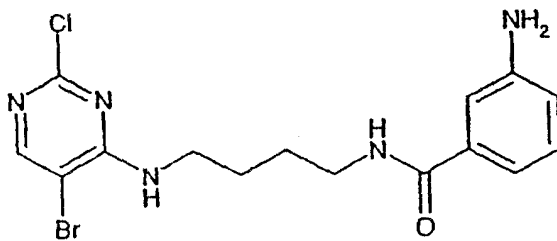


在 0℃ 和搅拌下使 502 mg (2.2 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和 0.4 ml 的三乙胺 (2.3 mmol) 在 2.5 ml 乙腈中的溶液与 547 mg (2.3 mmol) 的 N-(4-氨基-丁基)-3-硝基-苯甲酰胺混合。反应物在室温下搅拌过夜。抽滤所形成的沉淀物, 用水洗涤并干燥。得到 574 mg (1.3 mmol, 相应于理论值的 61%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.87 (t, 0.1H), 8.65 (m, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 1.55 (m, 4H).

MS: 427 (EI).

9c) 制备 3-氨基-N-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁基]-苯甲酰胺

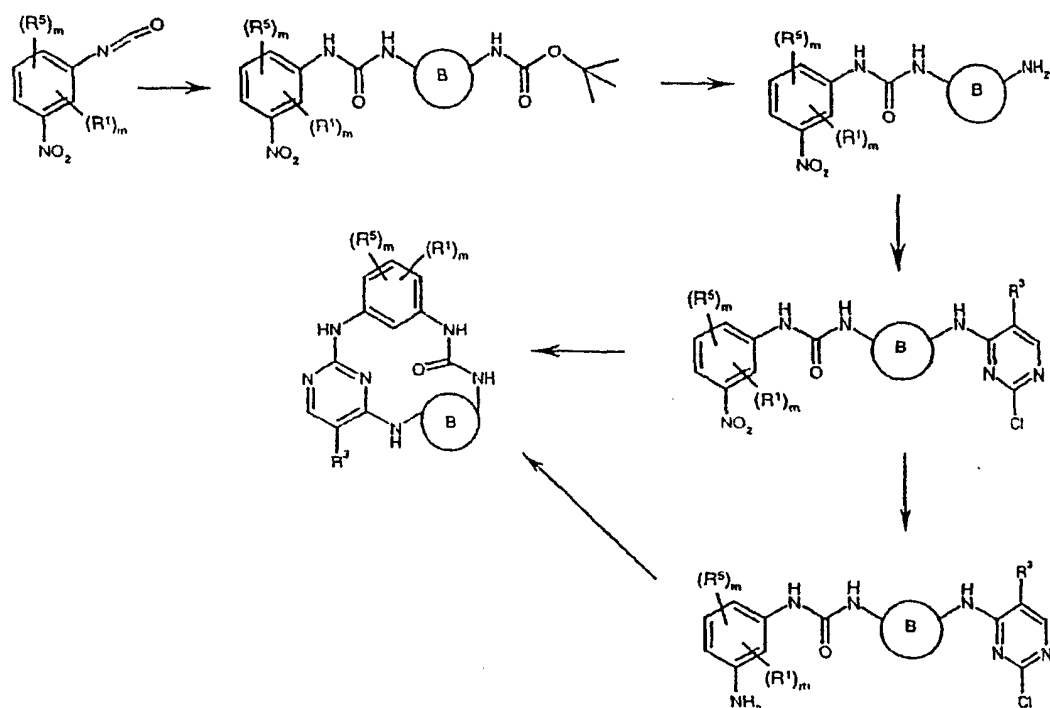


在室温下使 568 mg (1.32 mmol) 的 N-[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁基]-3-硝基-苯甲酰胺在 15 ml THF 中的溶液与 9 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。21 小时后, 用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性, 与乙酸乙酯混合, 然后在 Celite 上过滤。滤饼用重新洗涤乙酸乙酯。滤液的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。得到 447 mg (1.12 mmol, 相应于理论值的 85%) 的产物。

MS: 398 (ES).

制备脲衍生物

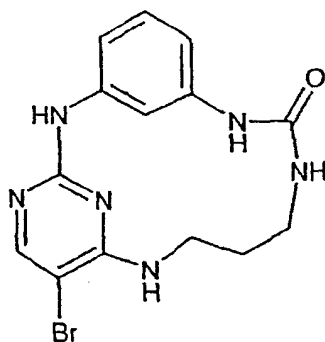
方法实施方案 10



在上述通式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、 B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

例 10.0

制备 1⁵- 溴 -2,4,6,10- 四氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclodecaphan-5-酮



通过喷雾泵在 2 小时内将 265 mg (0.66 mmol) 的 1-(3-氨基-苯基)-3-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-脲在乙腈/二噁烷/水 (8 ml/1

ml/1 ml)中的溶液添加至乙腈/水/4 M 盐酸溶液在二噁烷 (70 ml/5 ml/1 ml) 中的回流溶液内。再回流 18 小时后, 用 2N NaOH 使反应物呈碱性, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。所得的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 9:1)。所得的粗产物由 MeOH 中重结晶。得到 7 mg (0.02 mmol, 相应于理论值的 3%) 的产物。

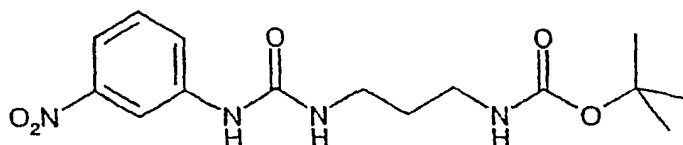
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.31 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.14/m, 2H), 1.65 (m, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO): 158.6s, 157.8d, 156.1 s, 155.5s, 141.6s, 140.9s, 129.0d, 112.7d, 112.2d, 110.3d, 92.1s, 38.3t, 36.3t, 30.3t.

MS: 363 (ES).

制备根据方法实施方案 10 的中间产物

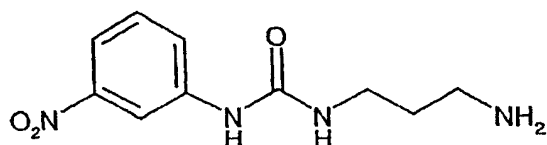
10a) 制备{3-[3-(3-硝基-苯基)-脲基]-丙基}-氨基甲酸-叔丁基酯



在 0°C 下使 3.35 g (19.2 mmol) 的 N-boc-1,3-二氨基丙烷在 50 ml EtOH 中的溶液分批地与 3.15 g (19.2 mmol) 的 3-硝基苯基异氰酸酯混合。在室温下搅拌反应物过夜, 然后在旋转蒸发器中蒸发浓缩。与混合 DCM 并用水洗涤。有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。得到 6.4 g (18.9 mmol, 相应于理论值的 98%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.11 (s, 1H), 8.48 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.32 (t, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

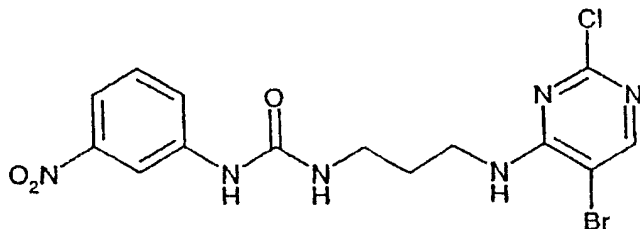
MS: 339 (CI).

10b) 制备 1-(3-氨基-丙基)-3-(3-硝基-苯基)-脲

使 6.4 g (18.9 mmol) 的 {3-[3-(3-硝基-苯基)-脲基]-丙基}-氨基甲酸-叔丁基酯与 22 ml 的三氟乙酸混合, 并在室温下搅拌 2 小时。除去溶剂, 反应物与 NaHCO_3 溶液混合, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。得到 4.4 g (18.5 mmol, 相应于理论值的 97%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.46 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

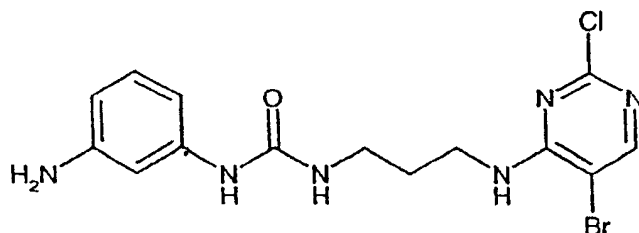
MS: 239 (ES).

10c) 制备 1-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-(3-硝基-苯基)-脲

使 1.6 g (6.7 mmol) 的 1-(3-氨基-丙基)-3-(3-硝基-苯基)-脲在 30 ml 乙腈中的溶液与 1.6 g (7.0 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶在 10 ml 乙腈中的溶液混合。添加 2.0 ml 的三乙胺, 然后在室温下搅拌 90 分钟。用乙酸乙酯(150 ml)稀释, 然后用柠檬酸 (10%)、饱和 NaHCO_3 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。剩余的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1)。得到 1.7 g (4.0 mmol, 相应于理论值的 60%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.08 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.46 (t, 1H), 6.38 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

10d) 制备 1-(3-氨基-苯基)-3-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-脲



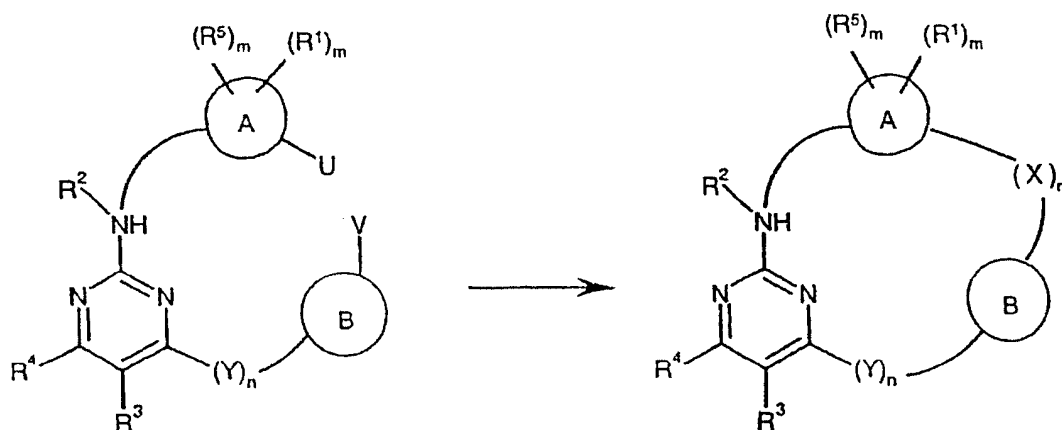
在室温下使 1.71 g (3.98 mmol) 的 1-[3-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丙基]-3-(3-硝基-苯基)-脲在 50 ml THF 中的溶液与 30 ml 的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液混合。24 小时后, 添加另外 5 ml 所述的 15% Ti(III)Cl 在约 10% 盐酸中的溶液。再 6 小时后, 用 2N NaOH 溶液使反应物呈碱性, 然后用乙酸乙酯萃取。合并的有机相由 Whatman 过滤器中过滤并蒸发浓缩。所得的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 9:1)。得到 850 mg (2.13 mmol, 相应于理论值的 54%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.06 (m, 2H), 4.94 (s, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

MS: 399 (ES).

二官能非环状前体的闭环

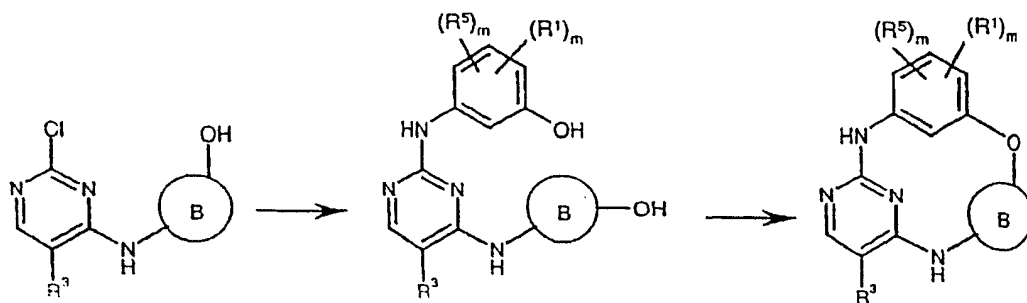
方法实施方案 11



A、B、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、Y、m 和 n 具有如通式 I 所述的定义。U 和 V 代表诸如-OH、-CO₂H、-CO₂-C₁-C₆ 烷基、-SO₂Cl、-SO₂F、-SO₃H 等的基团。

环闭环或者合成大环化合物也可类似于抑制方法来进行 ((a) Roxburgh, C. J. *Tetrahedron* 1995, 51, 9767. (b) Meng, Q. *Top. Curr. Chem.* 1991, 161, 107. (c) Paterson, I. *Tetrahedron* 1985, 41, 3569. (d) Masamune, S. *Angew. Chem.* 1977, 89, 602. (e) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* 1977, 33, 683. (f) Ruggli, P. *Liebigs Ann. Chem.* 1912, 92)。

通过 Mitsunobu 反应的闭环

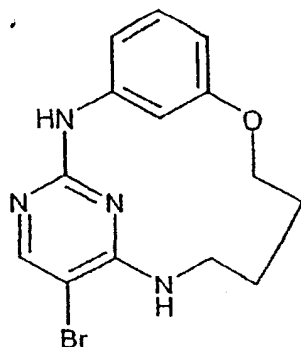


在上述通式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

用 Mitsunobu 反应进行大环化合物的合成是众所周知的，并可参见以下文献：(a) Xue, C. -B. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2636; (b) Steggich, W. *Tet. Lett.* 1991, 32, 5781; (c) Mitsunobu, O. *Synthesis* 1981, 1。

实施例 12.0

制备 1⁵- 溴 -4- 氧杂 -2,9- 二氮杂 -1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphane



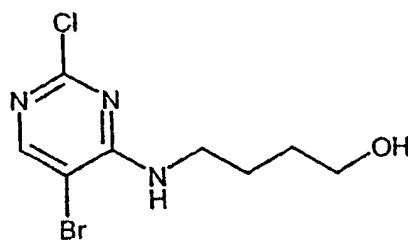
在搅拌和 40℃ 下于 3 小时内将 108 mg (0.31 mmol) 的 3-[5-溴-4-(4-羟基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚在 THF/N-甲基吗啉 (9 ml/1 ml) 中的溶液添加至 710 mg (2.7 mmol) 的三苯基膦和 481 mg (2.8 mmol) 的 DEAD 在 100 ml THF 中的混合物内。再 30 分钟后, 反应混合物在旋转蒸发器中进行蒸发浓缩。添加水后, 用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。所形成的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/甲醇 9:1), 而所得的粗产物用异丙基醚消化。得到 17 mg (0.05 mmol, 相应于理论值的 17%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.31 (dd, 1H), 3.30 (m, 4H), 1.90 (m, 4H).

MS: 334 (EI).

制备根据方法实施方案 12 的中间产物

12a) 制备 4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁烷-1-醇

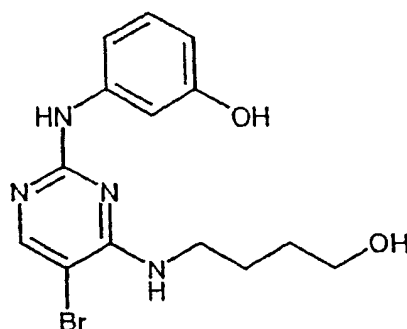


在 0℃ 下使 2.28 g (10.0 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和 1.7 ml (12.0 mmol) 的三乙胺在 10 ml 乙腈中的溶液与 1.1 ml (12.0 mmol) 的 4-氨基-丁醇混合。除去冰浴, 在搅拌下缓慢地将反应混合物加热至室温。16 小时后, 过滤出所形成的沉淀物。滤液进行完全蒸发浓缩, 然后用二异丙基醚消化。得到 2.74 g (9.8 mmol, 相应于理论值的 98%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 8.19 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.38 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

MS: 279 (EI).

12b) 3-[5-溴-4-(4-羟基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯酚



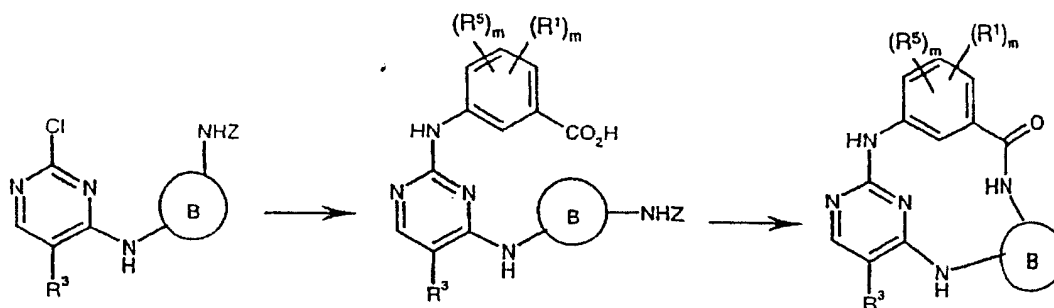
使 327 mg (3.0 mmol) 的 3-氨基苯酚和 864 mg (3.1 mmol) 的 4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁烷-1-醇在 9 ml 乙腈中的反应混合物与 0.75 ml 的 4 M 盐酸二噁烷溶液混合, 然后搅拌回流过夜。冷却后, 过滤反应混合物, 滤液完全蒸发浓缩。所得的油状物由乙酸乙酯/乙醇中重结晶。过滤固体, 然后溶解在水中。添加三乙胺, 由此使溶液呈碱性, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。得到 444 mg (1.2 mmol, 相应于理论值的 40%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.18 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.32 (m, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.40 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).

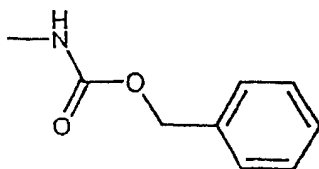
MS: 352 (ES).

通过大环内酰胺化反应进行环闭合

方法实施方案 13



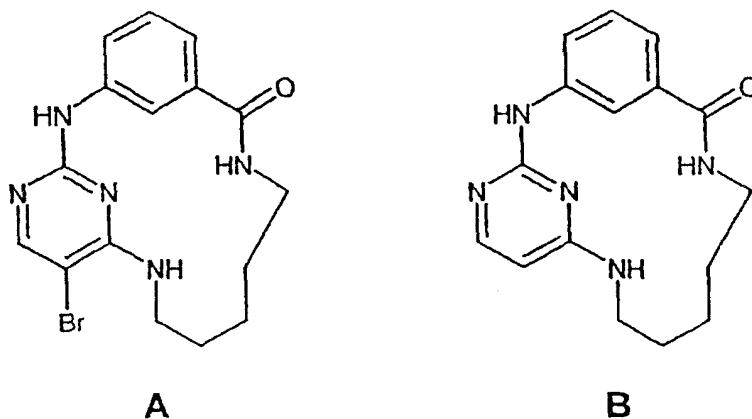
在上述通式中， R^1 、 R^3 、 R^5 、B 和 m 具有与通式 I 所述相同的定义，而 NHZ 代表以下基团：



大环内酰胺的合成根据标准方法来进行 ((a) Xue, C. -B. J. Med. Chem. 2001, 44, 2636. (b) Jackson, F. W. J. Org. Chem. 2002, 67, 4882)。

实施例 13.0

制备 1⁵-溴-2,5,11-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-酮 (A) 和 2,5,11-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-酮 (B)



使 300 mg (0.57 mmol) 的 3-[4-(5-苄基氧基羰基氨基-戊基氨基)-5-溴-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸在甲醇/二氯甲烷 (40 ml/5 ml) 中的溶液与混合 350 mg 的 Pd/C (10%) 混合, 然后在低压装置中氢化 150 分钟。反应混合物在 Celite 上进行过滤, 然后完全蒸发浓缩。剩余的残留物溶解在 DMF/甲醇/水 (10.0 ml/1.0 ml/0.2 ml) 中, 然后通过喷雾泵在 2 小时内添加至 410 mg (2.2 mmol) 的 EDC、330 mg (2.2 mmol) 的 HOBt 和 0.25 ml 的 N-甲基吗啉在 200 ml DMF 中的溶液内。72 小时后, 蒸发浓缩反应混合物并与水混合, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相用洗涤水, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。形成的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/甲醇 1:1)。得到 35 mg (0.09 mmol, 相应于理论值的 16%) 的 1⁵-溴-2,5,11-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-酮 (A) 以及 13 mg (0.04 mmol, 相应于理论值的 7%) 的 2,5,11-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-酮 (B)。

1⁵-溴-2,5,11-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-酮 (A):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.45 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12 (t, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.20 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

MS: 376 (ES).

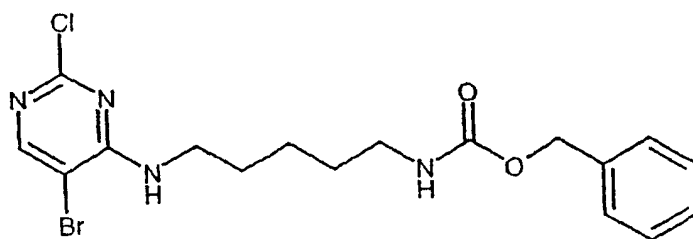
2,5,11-三氮杂-1 (2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzenacycloundecaphane-4-酮 (B):

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.21 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 5.84 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.30 (m, 2H).

MS: 298 (ES).

制备根据方法实施方案 13 的中间产物

13a) 制备[5-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-戊基-]-氨基甲酸-苄基酯

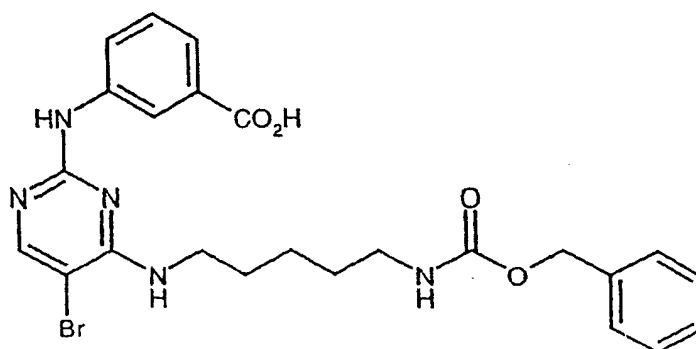


在 0°C 下使 860 mg (3.8 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和 1.2 ml (8.5 mmol) 的三乙胺在 6 ml 乙腈中的溶液与 1.0 g (3.7 mmol) 的(5-氨基-戊基)-氨基甲酸-苄基酯混合。撤除冰浴, 在搅拌下将反应混合物 缓慢加热至室温。60 小时后, 与水混合, 然后用乙酸乙酯萃取(2×)。合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。形成的残留物进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 1:1)。得到 1.2 g (2.8 mmol, 相应于理论值的 77%) 的产物。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 8.21 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.23 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 1.47 (m, 4H), 1.27 (m, 2H).

MS: 427 (ES).

13b) 制备 3-[4-(5-苄基氧基羰基氨基-戊基氨基)-5-溴-嘧啶-2-基氨基]-苯甲酸



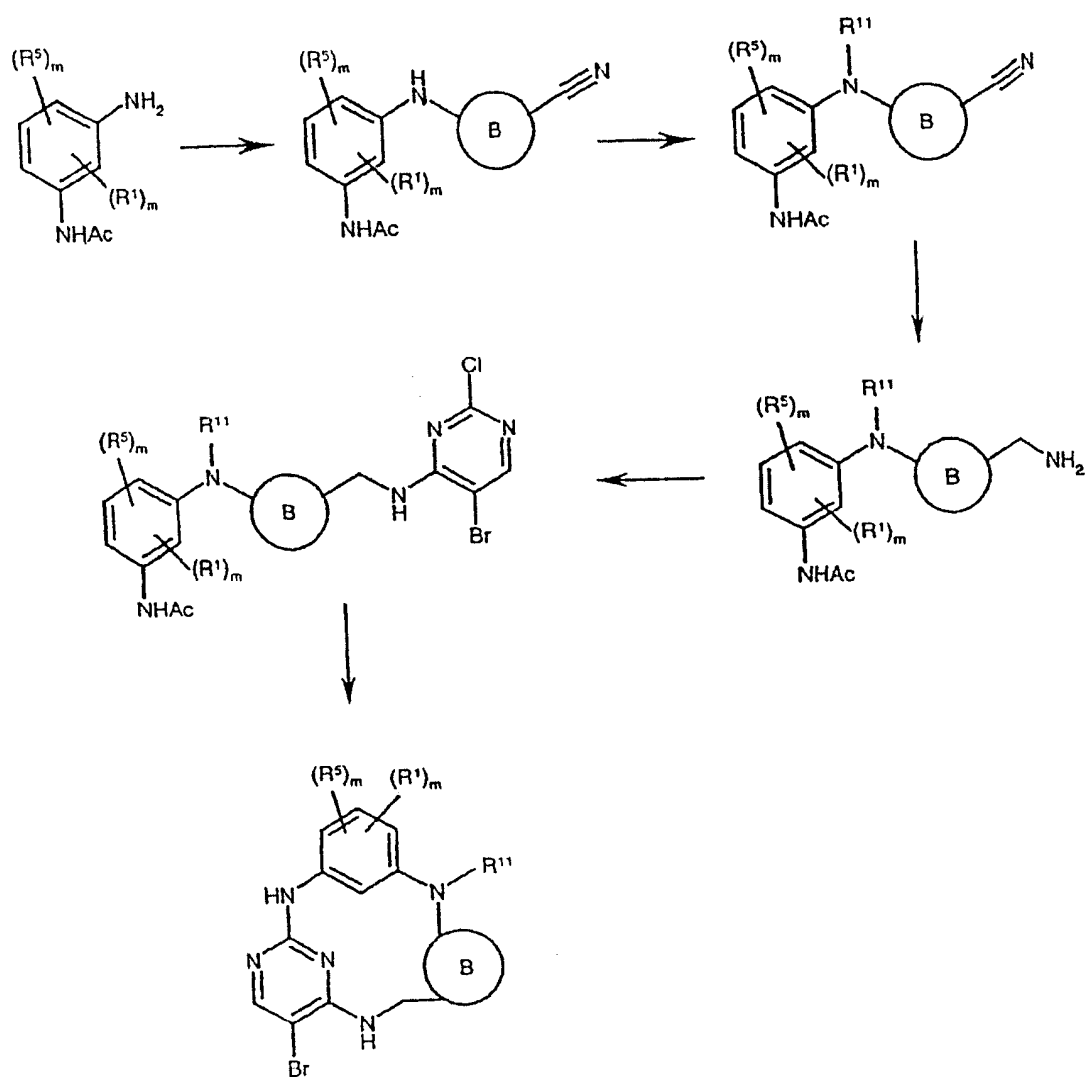
在回流下搅拌 1.20 g (2.8 mmol) 的[5-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-戊基]-氨基甲酸-苄基酯和 0.37 g (2.7 mmol)的 3-氨基苯甲酸在乙腈/水 (8 ml/1.5 ml)中的反应混合物 20 小时。旋转蒸发反应混合物，而剩余的残留物进行色谱纯制 (二氯甲烷/甲醇 9:1, Flashmaster II)。得到 1.27 g (2.4 mmol, 相应于理论值的 86%)的产物。

¹H-NMR (DMSO): 10.03 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.30 (m, 7H), 4.98 (s, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.32 (m, 4H).

MS: 528 (CI).

制备氮杂-phane 衍生物

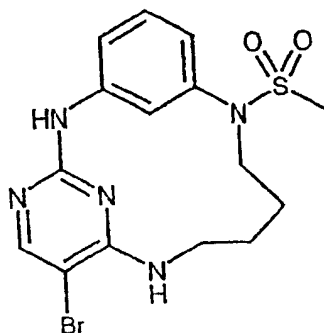
方法实施方案 14



在上述通式中， R^1 、 R^5 、 R^{11} 、 B 和 m 与通式 I 中的定义相同。

实施例 14.0

制备 1⁵-溴-4-甲磺酰基-2,4,9-三氮杂-1(2,4)-pyrimidina-3(1,3)-benzena cyclononaphane



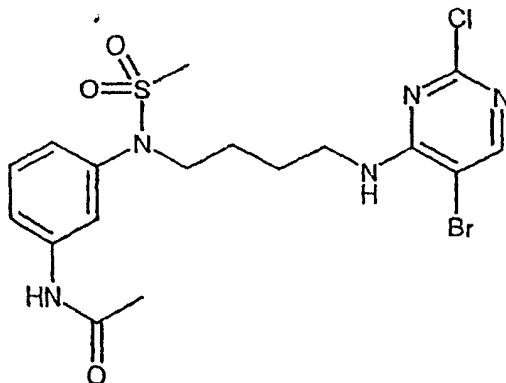
A 溶液 of 160 mg (0.33 mmol) of N-(3-[[4-(5-溴-2-氯-pyrimidin-4-基氨基)-丁基]-methane 磺酰基-氨基}-苯基)-乙酰胺 in 10 ml 乙腈 is added via a spray pump within 3 hours to a refluxing 溶液乙腈/水/4 M 盐酸 in 二噁烷 (40 ml/10 ml/1 ml). After the addition is completed, 反应物 is stirred under reflux for another 16 小时, and then the organic solvent is drawn off. It 与混合乙酸乙酯 and washed with dilute NaHCO₃ 溶液. 合并的有机相 are concentrated by evaporation, and 残留物 that is obtained is washed with 乙酸乙酯, MeOH and 水. After the drying, 81 mg (0.20 mmol, 相应于理论值的 63%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 9.38 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.23 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.77 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

MS: 412 (ES).

制备中间产物

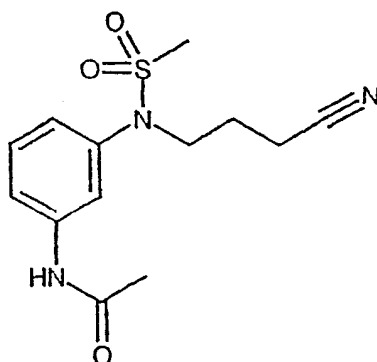
14a) N-(3-{[4-(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基氨基)-丁基]-甲磺酰基-氨基}-苯基)-乙酰胺



在室温和常温用 60 mg (0.26 mmol) 的氧化铂 (IV) 对 460 mg (1.56 mmol) 的 N-{3-[(3-氨基-丙基)-甲磺酰基-氨基]-苯基}-乙酰胺在 25 ml 乙醇和 0.5 ml 浓 HCl 中进行氢化 5 小时。反应物进行过滤并蒸发浓缩。所得的残留物与 355 mg (1.56 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯-嘧啶在 15 ml 乙腈中的溶液混合。滴加 0.45 ml 的三乙胺, 并在室温下搅拌 16 小时。反应物进行蒸发浓缩, 而所得的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 95:5)。得到 330 mg (0.67 mmol, 相应于理论值的 43%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 10.03 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.36 (m, 2H).

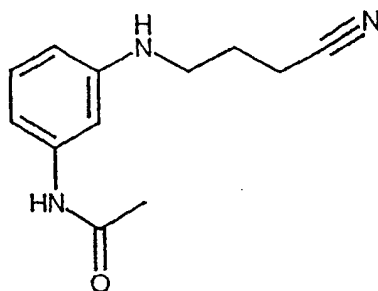
MS: 490 (ES).

14b) N-{3-[(3-氰基-丙基)-甲磺酰基-氨基]-苯基}-乙酰胺

在 0°C 下使 510 mg (2.35 mmol) 的 N-[3-(3-氰基-丙基胺)-苯基]-乙酰胺在 10 ml 吡啶中的溶液逐滴地与 0.21 ml 的甲磺酰氯混合, 然后在室温下搅拌 24 小时。TLC 检测后, 再与 0.1 ml 的甲磺酰氯混合, 并再搅拌 3 天。反应物用乙酸乙酯稀释并用柠檬酸 (10%)、饱和 NaHCO₃ 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并蒸发浓缩。得到 469 mg (1.60 mmol, 相应于理论值的 68%) 的产物。

¹H-NMR (DMSO): 10.11 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 3.68 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.67 (p, 2H).

MS: 321 (ES).

14c) N-[3-(3-氰基-丙基胺)-苯基]-乙酰胺

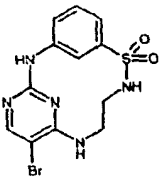
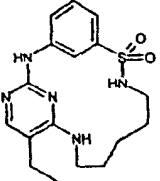
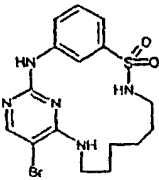
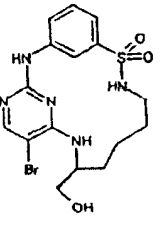
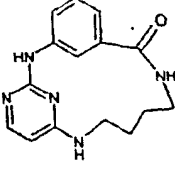
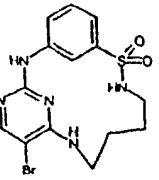
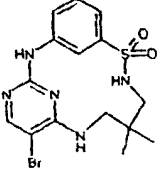
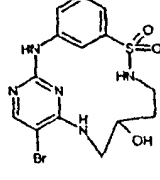
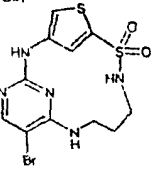
在室温下使 3.18 g (21.2 mmol) 的 N-(3-氨基-苯基)-乙酰胺在 100 ml

乙腈中的溶液与 1.9 ml (19.0 mmol) 的 4-溴丁酸腈和 2.6 ml 的三乙胺混合, 然后在回流下搅拌过夜。冷却后, 用乙酸乙酯稀释并用柠檬酸 (10%)、饱和 NaHCO_3 溶液以及饱和 NaCl 溶液洗涤。有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并蒸发浓缩。所得的残留物进行色谱纯制 (DCM/EtOH 95:5)。得到 0.56 g (2.35 mmol, 相应于理论值的 12%) 的产物。

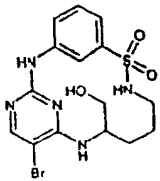
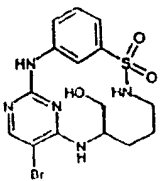
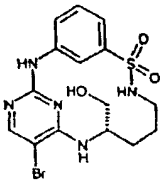
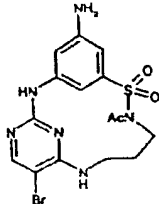
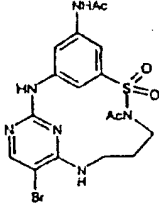
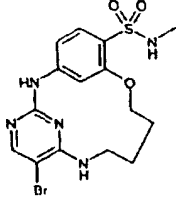
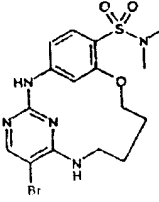
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 9.66 (s, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.69 (t, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.82 (p, 2H).

MS: 218 (ES).

按照以上描述的方法实施方案还制备了以下化合物：

			
实施例	14.1	14.2	14.3
质量	370 (ES)	362 (ES)	426 (ES)
方法	1	1	1
			
实施例	14.4	14.5	14.6
质量	442 (ES)	284 (Cl)	398 (ES)
方法	1	13	1
			
实施例	14.7	14.8	14.9
质量	412 (ES)	414 (ES)	390 (ES)
方法	1	1	6

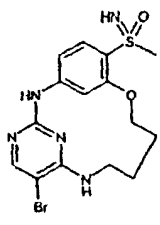
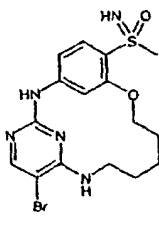
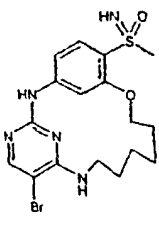
实施例	14.10	14.11	14.12
质量	404 (ES)	428 (ES)	400 (ES)
方法	6	8	8
实施例	14.13	14.14	14.15
质量	418 (ES)	458 (ES)	424 (ES)
方法	1	1	1
实施例	14.16	14.17	14.18
质量	398 (ES)	412 (ES)	365 (ES)
方法	1	2	1
实施例	14.19	14.20	14.21
质量	402 (ES)	442 (ES)	445 (ES)
方法	1	1	1

			
		(+)- 对映体	(-)- 对映体
实施例	14.22	14.23	14.24
质量	428 (ES)	428 (ES)	428 (ES)
方法	1	1	1
			
实施例	14.25	14.26	14.27
质量	441 (ES)	483 (ES)	430 (ES)
方法	1	1	8
			
实施例	14.28		
质量	442 (ES)		
方法	8		

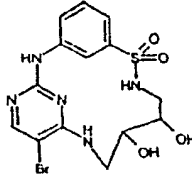
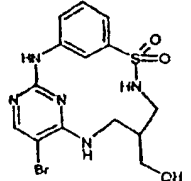
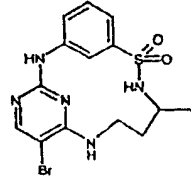
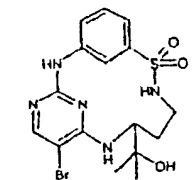
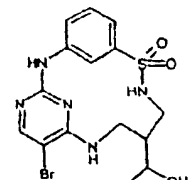
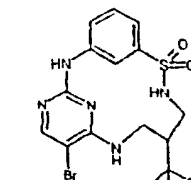
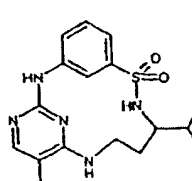
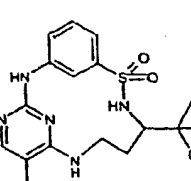
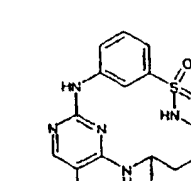
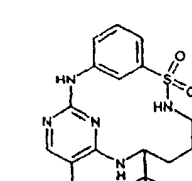
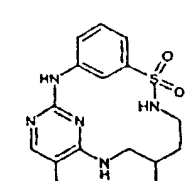
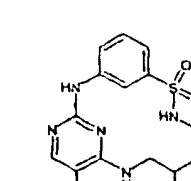
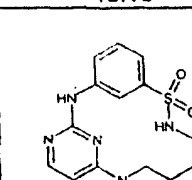
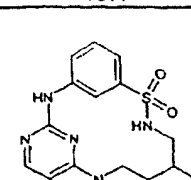
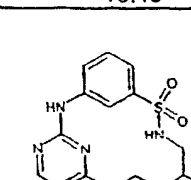
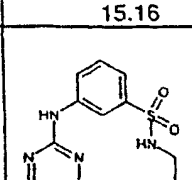
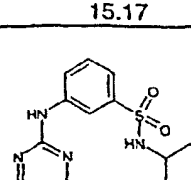
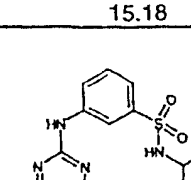
本领域技术人员可以认识到，上述方法并没有描述所有可能用于制备本发明产物的方法。在本领域技术人员的已知技术常识的基础上，相关的方法对于他们是显而易见的。另外，制备方法不仅限于按照该顺序来进行。本申请中描述的而且对于合成方法必须的化学转化和保护基

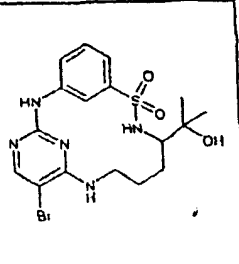
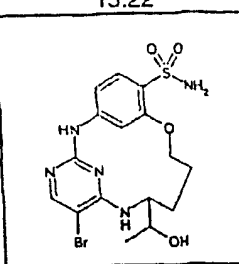
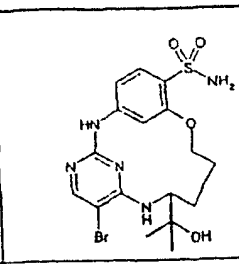
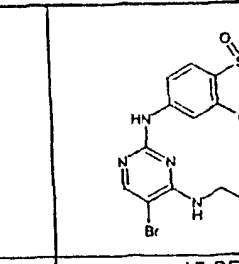
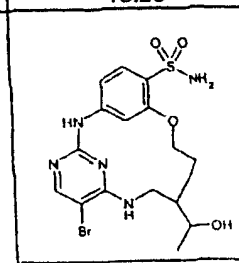
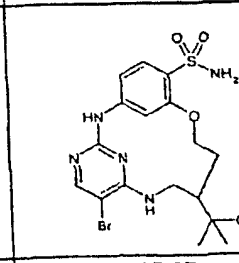
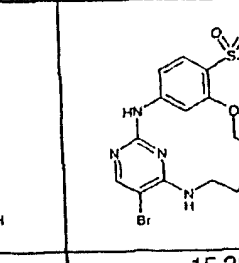
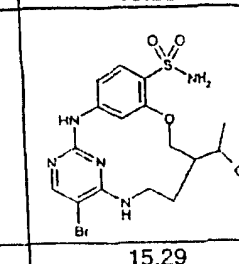
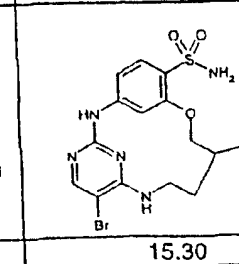
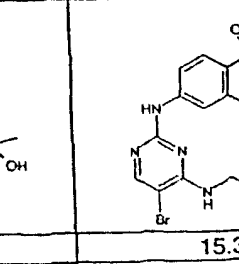
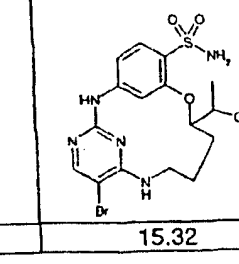
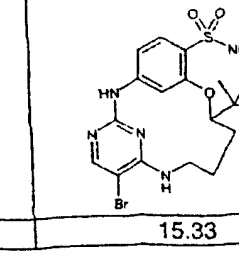
已描述在现有技术中，特别是在以下文献中：： R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989), T. W. Greene und P. G. M. Wurtz, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 以及 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

类似于以上描述的方法实施方案以及对于本领域技术人员显而易见的技术方案可制备以下上述：

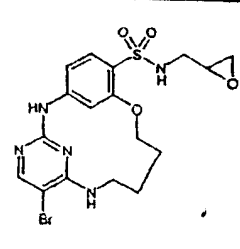
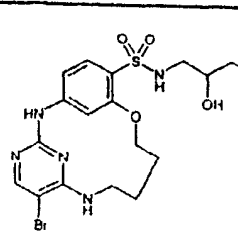
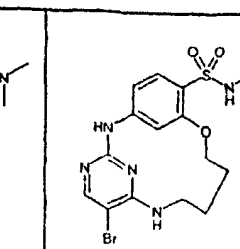
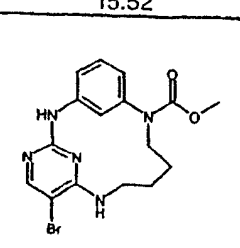
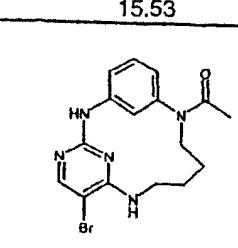
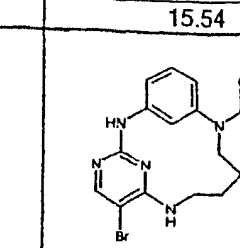
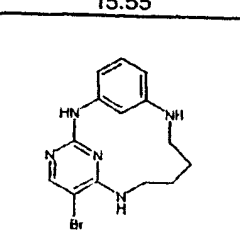
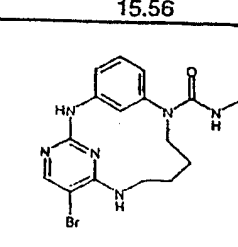
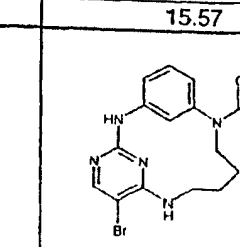
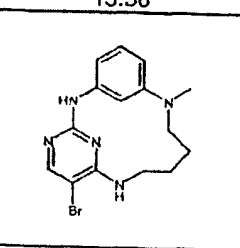
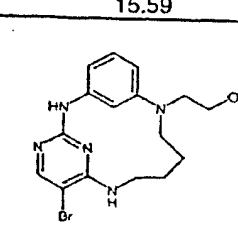
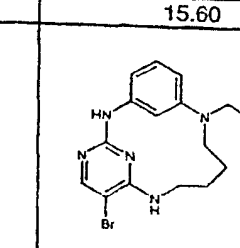
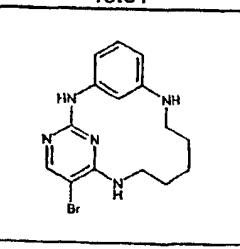
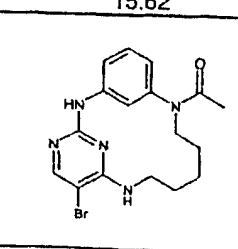
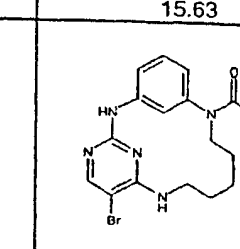
			
实施例	15.0	15.1	15.2

有关磺酰亚胺（sulfoximine）衍生物的额外合成要求描述在以下文献中： a) M. Regglin, C. Zur, *Synthesis*, 2000, 1, 1-64. b) S. L. Huang, D. Swem, *Phosphorous and Sulfur*, 1976, 1, 309-314. c) S. Oae, K. Harada, K. Tsujihara, N. Furukawa, *Int. J. Sulfur Chem., Part A*, 2, 1, 49-61. d) S. G. Pyne, *Sulfur Reports*, 12, 1, 57-93。

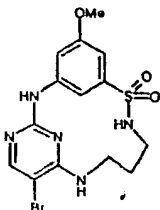
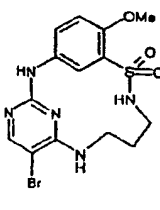
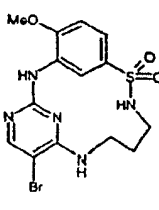
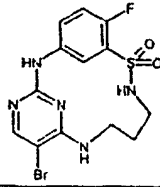
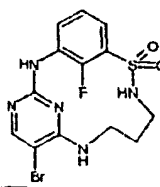
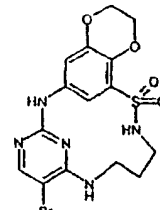
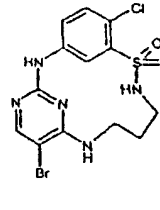
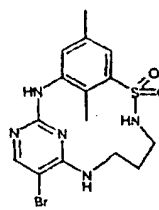
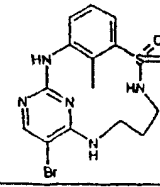
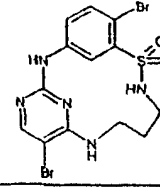
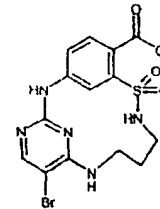
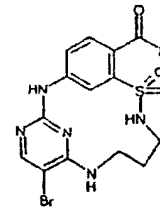
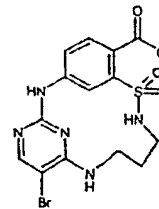
			
实施例	15.4	15.5	15.6
			
实施例	15.7	15.8	15.9
			
实施例	15.10	15.11	15.12
			
实施例	15.13	15.14	15.15
			
实施例	15.16	15.17	15.18
			
实施例	15.19	15.20	15.21

			
实施例	15.22		
			
实施例	15.23	15.24	15.25
			
实施例	15.26	15.27	15.28
			
实施例	15.29	15.30	15.31
			
实施例	15.32	15.33	

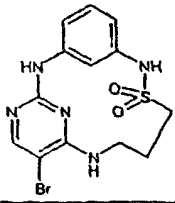
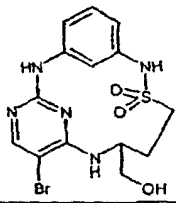
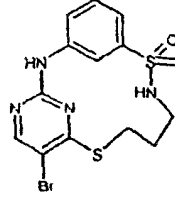
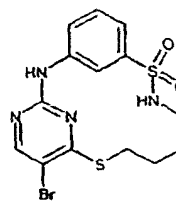
实施例	15.34	15.35	15.36
实施例	15.37	15.38	15.39
实施例	15.40	15.41	15.42
实施例	15.43	15.44	15.45
实施例	15.46	15.47	15.48
实施例	15.49	15.50	15.51

			
实施例	15.52	15.53	15.54
			
实施例	15.55	15.56	15.57
			
实施例	15.58	15.59	15.60
			
实施例	15.61	15.62	15.63
			
实施例	15.64	15.65	15.66

实施例	15.67	15.68	15.69
实施例	15.70	15.71	15.72
实施例	15.73	15.74	
实施例	15.75	15.76	15.77
其他参考文献	W.G. Watson, Pestic. Sci., 1996, 46, 131-138	Yoshida, Bull. Soc.Sci. Photogr. Jpn., 1969, 19, 41	R. Cremllyn, Phosphorus sulfur, 1981, 12, 197-204.
实施例	15.78		
其他参考文献	Katrizky, Synth. Synth. Commun., 1993, 23, 3, 405-417		

			
实施例	15.79	15.80	15.81
			
实施例	15.82	15.83	
其他参考文献	A. Courtin, <i>Helv. Chim. Acta</i> , 1982, 65, 2, 546-550.	A. Courtin, <i>Helv. Chim. Acta</i> , 1983, 66, 1, 68-75	
			
实施例	15.84	15.85	15.86
其他参考文献	Heertjes, <i>Recl. Trav. Chim. Pays-Bas</i> , 1950, 69, 262	Fischer, <i>Chem. Ber.</i> , 1891, 3188	Karslake, <i>J. Am. Chem. Soc.</i> , 1914, 36, 1247
			
实施例	15.87	15.88	
其他参考文献	Courtin, <i>Chimica</i> , 1975, 29, 168	Petrov, <i>J. Pharm. Pharmacol.</i> , 1960, 12	
			
实施例	15.89	15.90	15.91
其他参考文献	G. Remsen, <i>Am. Chem. J.</i> , 1897, 19, 496.	G. Remsen, <i>Am. Chem. J.</i> , 1897, 1897, 19, 496.	G. Remsen, <i>Am. Chem. J.</i> , 1897, 1897, 19, 496.

实施例	15.92	15.93	15.94
其他参考文献	Shah, J. Chem. Soc.; 1933, 1373	Shah, J. Chem. Soc.; 1933, 1373	Shah, J. Chem. Soc.; 1933, 1373
实施例	15.95	15.96	15.97
其他参考文献	Abramovitch, J. Org. Chem. 1977, 42, 2920		Wilson, J. Am. Chem. Soc., 1944, 66, 835
实施例	15.98	15.99	16.0
其他参考文献	Bennett, J. Chem. Soc., 1929, 267	Bennett, J. Chem. Soc., 1929, 267	Bennett, J. Chem. Soc., 1929, 267
实施例	16.1	16.2	16.3
其他参考文献	Williams, Biochem. J., 1941, 35, 61	Williams, Biochem. J., 1941, 35, 61	Williams, Biochem. J., 1941, 35, 61

		
实施例	16.4	16.5
其他参考文献	Orus, Pharmazie, 2002, 57, 8, 515	Orus, Pharmazie, 2002, 57, 8, 515
		
实施例	16.6	16.7
其他参考文献	Strekowski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim, 1976, 24, 29	Strekowski, Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Sci. Chim, 1976, 24, 29

类似于 WO 02/096888 的 186—191 页中描述的方法，仲醇或叔醇衍生物由伯醇通过氧化/Grignard 反应来制备。对于氧化反应，TPAP 氧化反应是合适的（参见：S. V. Ley, Synthesis, 1994, 639）。例如 B. H. Gilman 在 Methoden der Org. Chem.（有机化学方法）(Houben-Weyl), 1973, Vol. 13/2a, p. 49 中给出了有关 Grignard 反应的综述。

对制备相应衍生物提供进一步信息的其他文献在具体的实施例中以其他相关文献的形式列出。

以下实施例将描述本发明化合物的生物作用，但本发明的范围绝不仅限于这些实施例中。

实施例 1

CDK1/CycB 激酶实验

从 ProQinase GmbH, Freiburg 购得的由杆状病毒感染的昆虫细胞

(Sf9) 纯制的重组 CDK1-和 CycB-GST 融合蛋白。用作激酶底物的组蛋白 IIIS 是由 Sigma 公司购得的。

在各种浓度的测试物质 ($0\ \mu\text{M}$, 以及 $0.01-100\ \mu\text{M}$ 的范围) 存在下, CDK1/CycB ($200\ \text{ng}/\text{测量点}$) 在 22°C 下于实验缓冲液 ($50\ \text{mmol}$ 的 tris/HCl $\text{pH}\ 8.0$ 、 $10\ \text{mmol}$ 的 MgCl_2 、 $0.1\ \text{mmol}$ 的原钒酸钠、 $1.0\ \text{mmol}$ 的二硫苏糖醇、 $0.5\ \mu\text{M}$ 的三磷酸腺苷(ATP)、 $10\ \mu\text{g}/\text{测量点}$ 的组蛋白 IIIS、 $0.2\ \mu\text{Ci}/\text{测量点}$ 的 $^{33}\text{P}-\gamma\ \text{ATP}$ 、 0.05% NP40、 12.5% 二甲基亚砷) 中温育 15 分钟。添加 EDTA 溶液 ($250\ \text{mmol}$, $\text{pH}\ 8.0$, $14\ \mu\text{l}/\text{测量点}$), 由此使反应停止。

对于每个反应溶液, 取 $10\ \mu\text{l}$ 施加在 P30 滤纸条 (Wallac Company) 上, 对滤纸条进行洗涤 3 次共 10 分钟, 每次都在 0.5% 的磷酸中, 由此除去未掺入的 $^{33}\text{P}-\text{ATP}$ 。滤纸条在 70°C 下干燥 1 小时后, 用闪烁剂条 (MeltiLexTM A, Wallac Company) 将其覆盖, 然后在 90°C 下烘烤 1 小时。在 γ -放射测量仪 (Wallac) 中通过闪烁测量测定所掺入的 ^{33}P 的量 (底物磷酸化)。

实施例 2

CDK2/CycE 激酶实验

从 ProQinase GmbH, Freiburg 购得的由杆状病毒感染的昆虫细胞 (Sf9) 纯制的重组 CDK2-和 CycE-GST 融合蛋白。用作激酶底物的组蛋白 IIIS 是由 Sigma 公司购得的。

在各种浓度的测试物质 ($0\ \mu\text{M}$, 以及 $0.01-100\ \mu\text{M}$ 的范围) 存在下, CDK2/CycE ($50\ \text{ng}/\text{测量点}$) 在 22°C 下于实验缓冲液 ($50\ \text{mmol}$ 的 tris/HCl $\text{pH}\ 8.0$ 、 $10\ \text{mmol}$ 的 MgCl_2 、 $0.1\ \text{mmol}$ 的原钒酸钠、 $1.0\ \text{mmol}$ 的二硫苏糖醇、 $0.5\ \mu\text{M}$ 的三磷酸腺苷(ATP)、 $10\ \mu\text{g}/\text{测量点}$ 的组蛋白 IIIS、 $0.2\ \mu\text{Ci}/\text{测量点}$ 的 $^{33}\text{P}-\gamma\ \text{ATP}$ 、 0.05% NP40、 12.5% 二甲基亚砷) 中温育 15 分钟。添加 EDTA 溶液 ($250\ \text{mmol}$, $\text{pH}\ 8.0$, $14\ \mu\text{l}/\text{测量点}$), 由此使反应停止。

对于每个反应溶液，取 10 μl 施加在 P30 滤纸条（Wallac Company）上，对滤纸条进行洗涤 3 次共 10 分钟，每次都在 0.5% 的磷酸中，由此除去未掺入的 ^{33}P -ATP。滤纸条在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥 1 小时后，用闪烁剂条（MeltiLexTM A, Wallac Company）将其覆盖，然后在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下烘烤 1 小时。在 γ -放射测量仪（Wallac）中通过闪烁测量测定所掺入的 ^{33}P 的量（底物磷酸化）。

实施例 3

VEGF 受体-2 激酶实验

重组 VEGF 受体酪氨酸激酶-2 是以 GST 融合蛋白的形式由杆状病毒感染昆虫细胞（Sf9）纯制的。用作激酶底物的 Poly-(Glu4Tyr)购自于 Sigma Company。

在各种浓度的测试物质（0 μM ，以及 0.001—30 μM 的范围）存在下，VEGF 受体酪氨酸激酶（90 ng/测量点）在 22 $^{\circ}\text{C}$ 下于实验缓冲液（40 mmol 的 tris/HCl pH 5.5、10 mmol 的 MgCl_2 、1 mmol 的 MnCl_2 、3 μmol 的原钒酸钠、1.0 mmol 的二硫苏糖醇、8 μmol 的三磷酸腺苷(ATP)、27 μg poly-(Glu4Tyr)/测量点、0.2 μCi /测量点的 ^{33}P - γ ATP、1%二甲基亚砷）中温育 10 分钟。添加 EDTA 溶液（250 mmol, pH 7.0, 10 μl /测量点），由此使反应停止。

对于每个反应溶液，取 10 μl 施加在 P30 滤纸条（Wallac Company）上，对滤纸条进行洗涤 3 次共 10 分钟，每次都在 0.5% 的磷酸中，由此除去未掺入的 ^{33}P -ATP。滤纸条在 70 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥 1 小时后，用闪烁剂条（MeltiLexTM A, Wallac Company）将其覆盖，然后在 90 $^{\circ}\text{C}$ 下烘烤 1 小时。在 γ -放射测量仪（Wallac）中通过闪烁测量测定所掺入的 ^{33}P 的量。 IC_{50} 值由抑制剂浓度来测定，其是在除去空白阅读（EDTA 终止的反应）后将磷酸掺入量抑制为未被抑制的插入量的 50% 时所需要的浓度。

实施例 4

增殖实验

将经培养的人肿瘤细胞（MCF7，激素依赖性人乳腺癌细胞，相对于 ATCC HTB22；NCI-H460，人非小细胞肺癌细胞，ATCC HTB-177；HCT 116，人结肠癌细胞 ATCC CCL-247；DU 145，激素依赖性人前列腺癌细胞，ATCC HTB-81；MaTu-MDR，激素依赖性、多药物耐受性人乳腺癌细胞，EPO-GmbH, Berlin）以 5000 细胞/测量点的浓度铺板在 96 孔多滴定板上，该板在 200 μ l 相应的生长介质中。24 小时后，一个板的细胞（0 点板）用结晶紫染色（如以下所述），同时其他板的介质用新的培养基（200 μ l）替换，在该新的培养基中添加了各种浓度的测试物质（0 μ m，以及 0.01—30 μ m 的范围；溶剂二甲基亚砜的最终浓度为 0.5%）。细胞在有测试物质存在的情况下培养 4 天。通过用结晶紫染色细胞来测定细胞增殖：在室温下添加 20 μ l/测量点的 11% 戊二醛溶液共 15 分钟，由此固定细胞。用水洗涤固定的细胞 3 次后，所述板在室温下干燥。添加 100 μ l/测量点的 0.1% 结晶紫溶液（添加乙酸将 pH 设定为 3），由此使细胞着色。用水洗涤着色细胞 3 次后，所述板在室温下干燥。将添加 100 μ l/测量点的 10% 乙酸溶液，由此使染料溶。在 595 nm 的波长下用光度计测定消光。使 0 点板的消光测量值（=0%）和未处理（0 μ m）细胞的消光测量值（=100%）标准化，由此计算细胞的生长百分数。

表 I

实施例	CKD2/CycE IC ₅₀ [nM]	CKD1/CycB IC ₅₀ [nM]	VEGF-R2 IC ₅₀ [nM]	MCF7 IC ₅₀ [nM]
1.0	420	200		1.1
1.1	140	20	40	0.2
1.2	510	40		2.6
1.3	23	28	< 10	1.0
1.3(+)对映体	23		69	0.9
1.4			11	0.4
1.5		28	69	0.9
3.0	160	50	89	1.6
5.0		300		
8.0	130	80	140	1.3
10.0	120	3600		6
14.4	250	1700		4.0
14.15	130	1500		1.3
14.6	320	90		0.7
14.8		200		
14.10	65		190	1.9
14.11	2400	200		0.75
14.16	4400	300		> 10
14.18	30	80	370	2.1

从该表的结果可以清楚地证实, 根据本发明的大环嘧啶化合物是显著的 CDK-和 VEGF 受体抑制剂或 CDK1-或 CDK2 抑制剂或 VEGF 受体抑制剂。与 CDK1 和/或 CDK2 和/或 VEGF 对比的活性解释了本发明物质的细胞作用。因此, 本发明的大环化合物明显优于已知的化合物。

表 II

实施例	抑制 IC ₅₀ [nM]	增殖 IC ₅₀ [nM]				
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	MaTu-ADR
1.0	420	1.1	1.8	1.3	2.0	0.7
1.1	140	0.2	0.3	0.2	2.2	0.12
1.3	23	1.0	1.7	0.9	2.9	2.8
1.4		0.4	0.2	< 0.1	0.7	0.1
1.5		0.9	0.6	0.4	1.3	0.6
7.1	2400	4				
8.0	130	1.3	0.5	0.4	0.5	0.4
13.0A	7000	30				
13.0B	> 10000					
14.2	5000					
14.4	2000					
14.6	320	0.7	0.7	0.5	1.7	0.3
14.10		0.3	0.1	0.1	0.4	
14.11	2400	0.75	0.9	0.7	0.9	1.3
14.15	1500	1.3	1.2	1.0	1.2	1.3
1.3(+)-对映体	23	0.9	2.1	1.4	4	4

无需进一步说明，相信本领域技术人员可在使用上述描述的情况下完全利用本发明。上述优选的具体实施方案仅是用于说明目的，而绝非是对本发明范围的限制。

在上述实施例中，所有温度都是未经校正的摄氏度，而所有的份和百分比都是以重量为基础的，除非另有说明。

在此引用的所有申请、专利以及出版物的整个内容、以及于 2002 年

8月21日递交的相应德国专利申请 10239042.8 和于 2003 年 9 月 26 日滴加的美国临时专利申请 60/413,444 的整个内容，都在此并入作为参考。

通过替代常规或具体描述的本发明的反应剂和/或操作条件，上述实施例都可类似成功地被重复。

本领域技术人员可以从以上描述中容易地确定本发明的本质特征，而且在不偏离其精神和范围的情况下，还可对本发明做各种改变和改进以适应各种用途和条件。

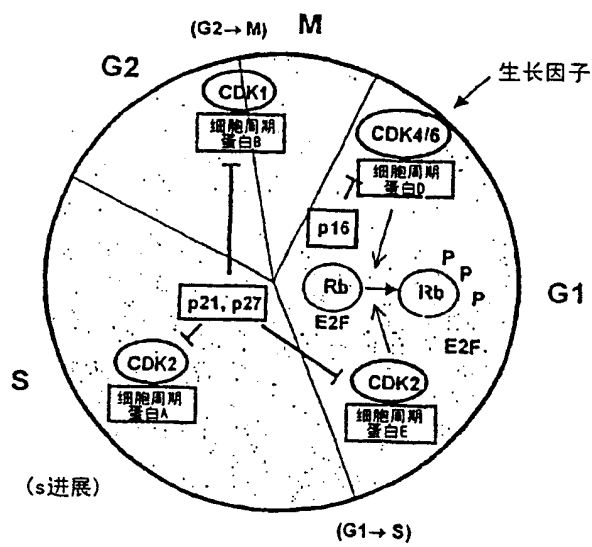


图1