[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[6]
C07D471/04
A61K 31/435 C07D401/04
C07D217/22 C07D241/24

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97197310.5

[43]公开日 1999年9月8日

[11]公开号 CN 1228090A

[22]申请日 97.6.18 [21]申请号 97197310.5
[30]优先权
[32]96.6.20 [33]US [31]08/669,185
[86]国际申请 PCT/US97/09202 97.6.18
[87]国际公布 WO97/48368 英 97.12.24
[85]进入国家阶段日期 99.2.13
[71]申请人 先灵公司
地址 美国新泽西州
[72]发明人 D·M·索罗蒙 M·J·格雷斯
J·S·法恩 L·A·博贝尔
M·H·舍尔罗克

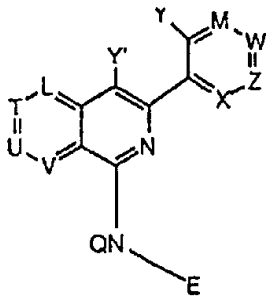
[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周慧敏

权利要求书19页 说明书70页 附图页数0页

[54]发明名称 影响IL-4和G-CSF的二氮萘

[57]摘要

描述式(Ⅰ)化合物或其药学上可接受的盐,其中E、Q、T、U、V、L、Z、X、W、M、Y和Y'如在此所定义。这些化合物用作治疗变态反应、炎症、自身免疫疾病、B-细胞淋巴瘤、肿瘤和骨髓移植后作用的药物。



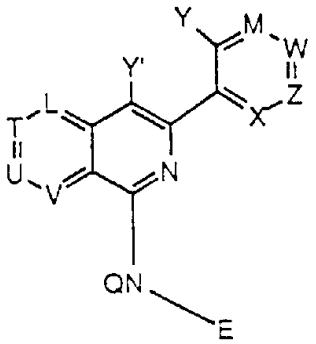
(I)

ISSN 1008-4274

专利文献出版社出版

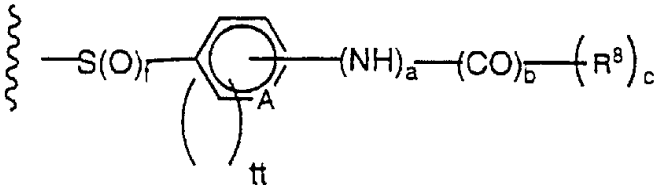
权 利 要 求 书

1. 下式化合物或其药学上可接受的盐:

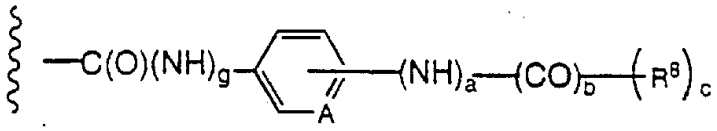


I

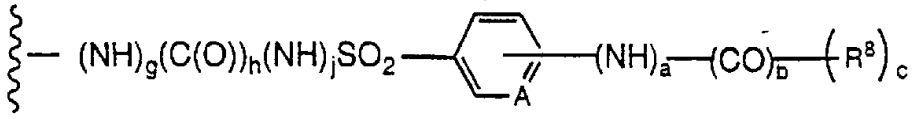
其中E是

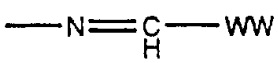


;



;





其中WW是芳基或杂芳基; 且

其中A是CH、S、N或N→O

其中L、M、X、Z、W、T、U和V各自独立是CH、N或N→O，但须L、T、U和V中只有一个可以是N或N→O；并进一步须要M、X、Z和W中只有一个可以是N或N→O；

Y是H或$-CH_3$；

Y'是H、低级烷基、苯基、苯基-低级烷基；

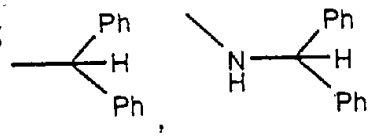
Q是H，低级烷基$O(C)CCH_2$-、低级烷基或低级烷基(O)C-，

a、b、c、g、h和j各自独立是0或1；

f是1或2；

n是1-6；

tt是0或1；

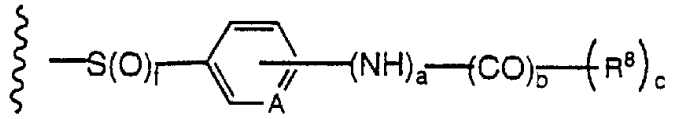
R^8是H；OH；卤素，此时a和b两者都为0；C_1-C_{10}烷基；C_1-C_6烷氧基；$-OCH_2Ph$；$-CH_2Ph$；$-CH_2CH_2Ph$；环己基；$CH_2C(O)OC_2H_5$；$-O(CH_2)_2O-(CH_2)_2OCH_3$；$-CO_2H$，此时a和b两者都为0；$NHCH_2Ph$；$NH(CO)CH_3$；$-NH_2$；-OH，此时a是0；芳基；$-CH_2C(O)OH$；$-CH_2C(O)ONa$；苯基；取代苯基； 
或$-SO_2NH_2$

，此时a和b两者为0；

J是$SO_2CH_2CONH(CH_2)_2SO_3^-Na^+$、$-SO_2CH_2Ph$、$-SO_2CH_2C(O)NHOH$、$-SO_2CH_2CO_2H$、$-SO_2CH_2CO_2Na$、$-SO_2CH_2CO_2(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-SO_2(CH_2)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CO_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2C(O)NHCH_2C(O)OH$、$SO_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2C(O)NHCH_2C(O)Na$、$-S(O)_2CH_2C(O)NH(CH_2)_2SO_3Na$、$-S(O)_2CH_2CO_2Na$、$-SO_2CH_2CO_2OH$、$-SO_2(CH_2)_nC(O)$-氨基酸、$-SO_2(CH_2)_nC(O)$-保护的氨基酸；$-SO_2(CH_2)_nX'$；其中X'是酯或酰胺，且n是1-6。

2. 根据权利要求1的化合物

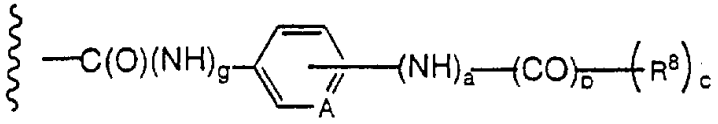
其中E是



。

3. 根据权利要求 1 的化合物

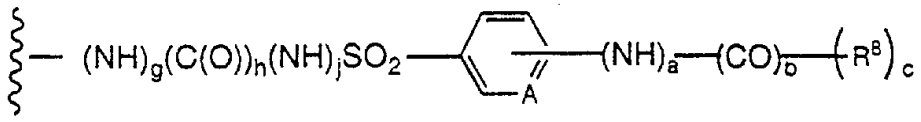
其中 E 是



。

4. 根据权利要求 1 的化合物

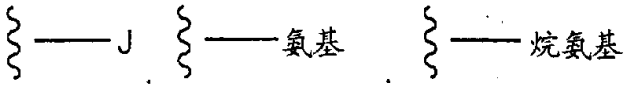
其中 E 是



。

5. 根据权利要求 1 的化合物

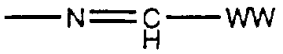
其中 E 是



；

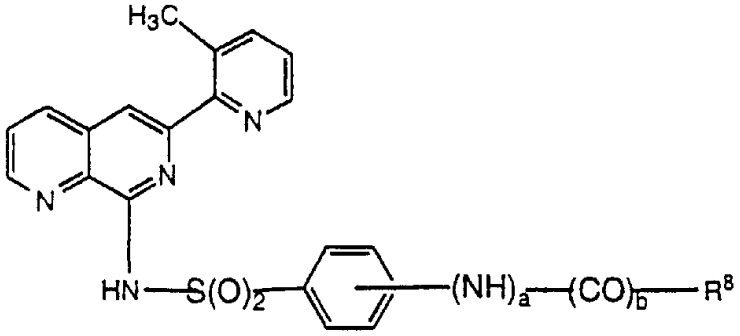
；

；或



其中 WW 是芳基或杂芳基。

6. 下式的根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐



I'

其中 a 是 0 或 1；

b 是 0 或 1；和

R^8 是 C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、$-OCH_2Ph$ 或 $-CH_2Ph$。

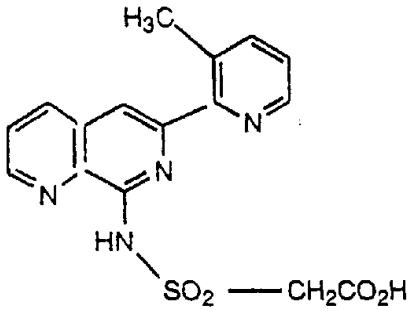
7. 根据权利要求 6 的化合物，其中 a 是 1，b 是 1 和 R^8 是 $-CH_3$。

8. 根据权利要求 6 的化合物，其中 R^8 是 $-C_1$-C_6 烷基。

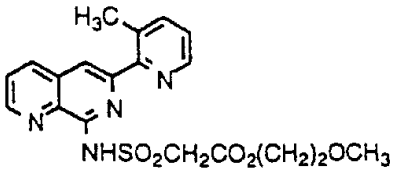
9. 根据权利要求 6 的化合物，其中 R^8 是 $-OCH_2Ph$。

10. 根据权利要求 6 的化合物，其中 R^8 是 $-CH_2Ph$。

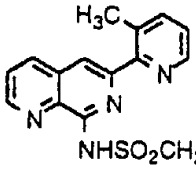
11. 根据权利要求 1 的化合物选自下列化合物或其药学上可接受的盐:

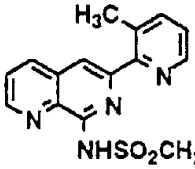


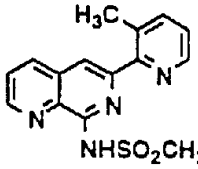
或羧酸的钠盐;

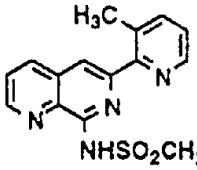


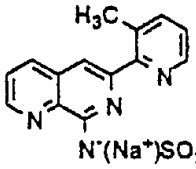
;

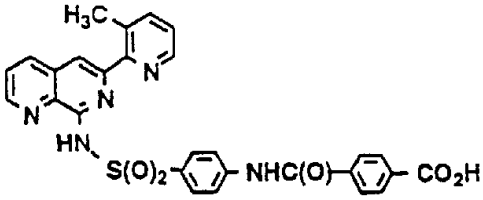

H3C
N
N
N
NHSO2CH2CONH2
;

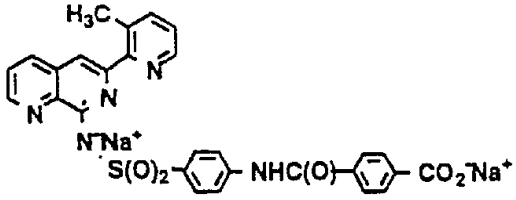

H3C
N
N
N
NHSO2CH2C(O)NHNH2
;

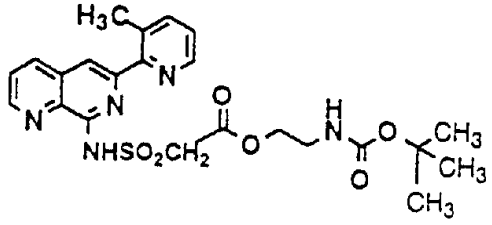

H3C
N
N
N
NHSO2CH2CH2OH
;


H3C
N
N
N
NHSO2CH2C(O)NH(CH2)2N(CH3)2
;

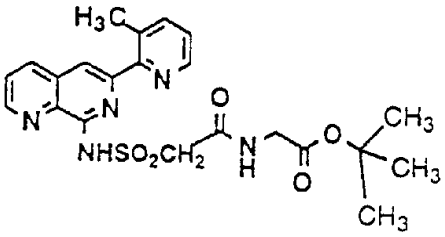

H3C
N
N
N
N-(Na+)SO2CH2C(O)NH(CH2)2N(CH3)2
;


H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)
CO2H
;

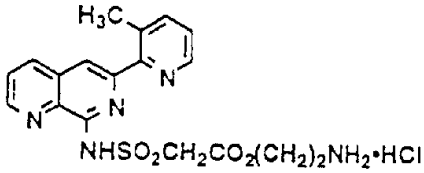

H3C
N
N
N
N-Na+
S(O)2
NHC(O)
CO2-Na+
;



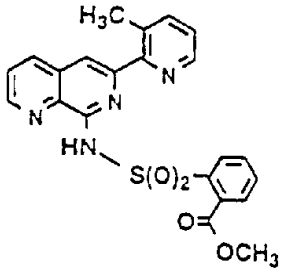
;



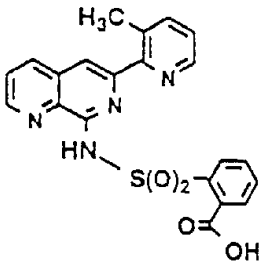
;



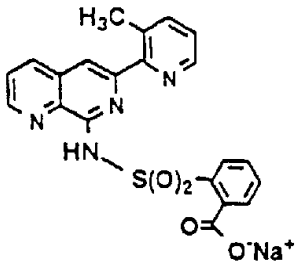
;

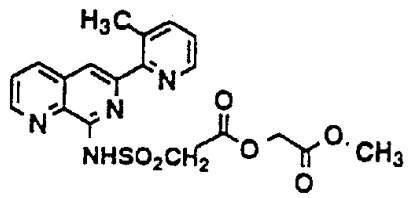


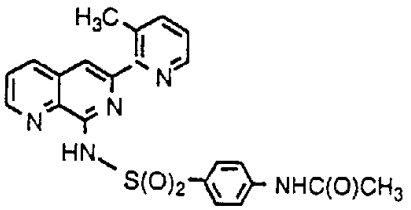
;

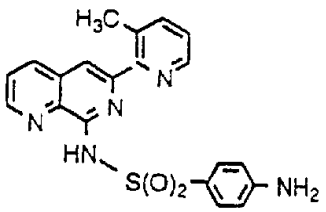


;

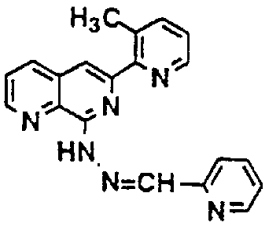




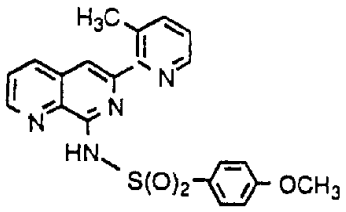




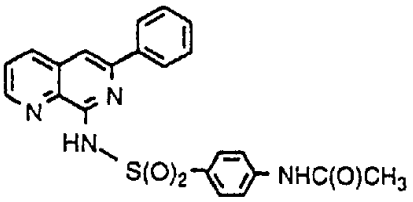
;



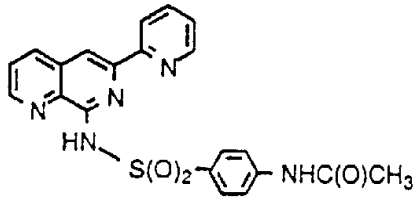
;

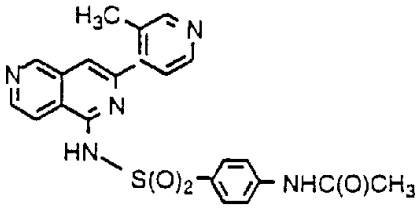


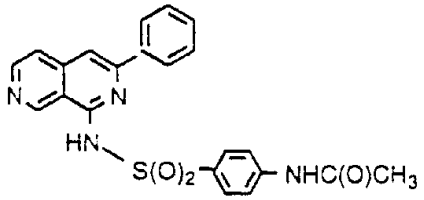
;

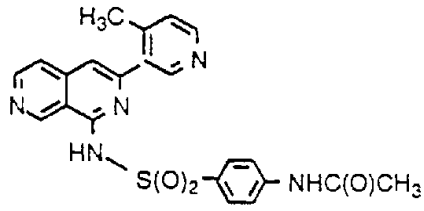


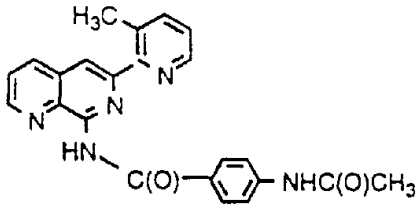
;

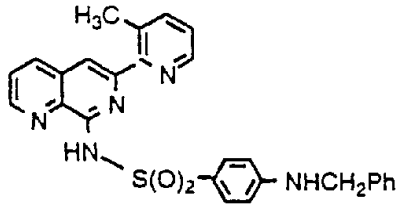

;

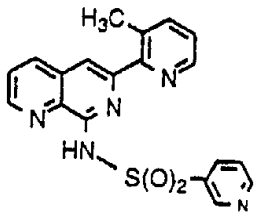

;


;

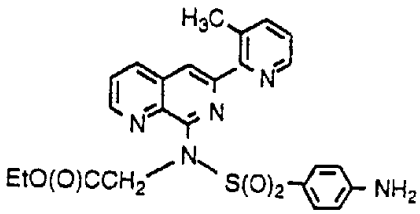

;


;

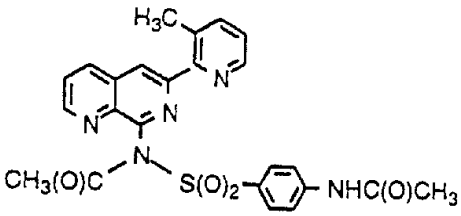

;



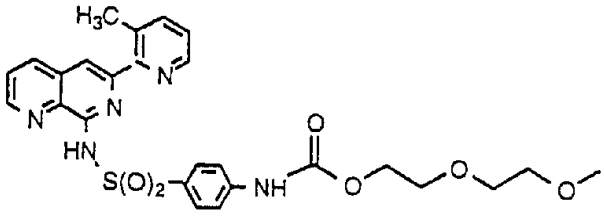
;



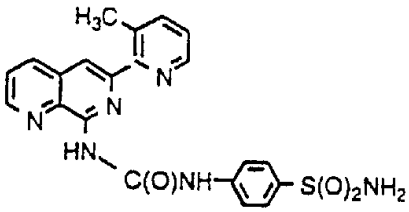
;



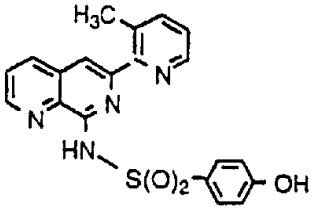
;



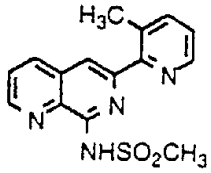
;

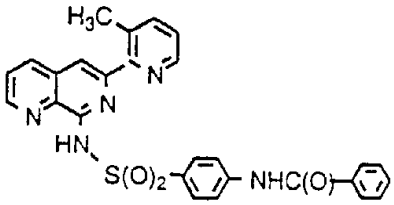


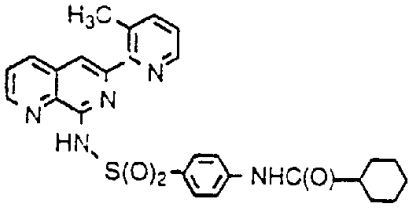
;

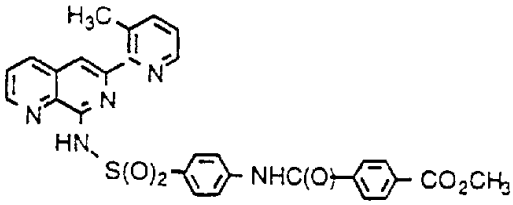


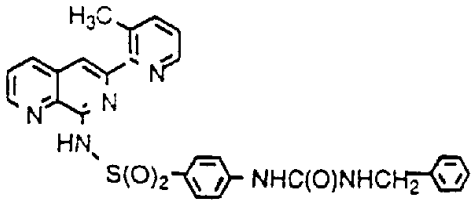
;

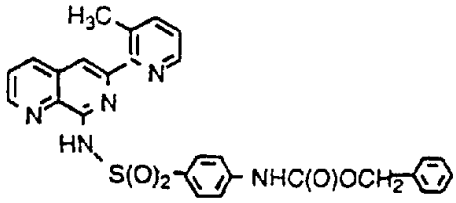

H3C
N
N
N
NHSO2CH3
;

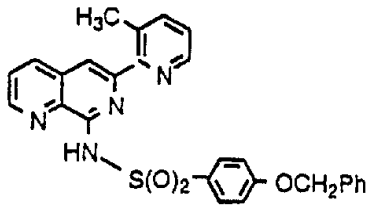

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)
;

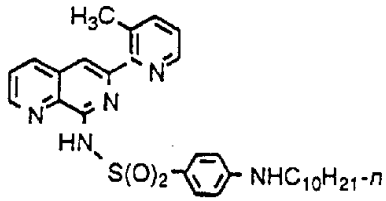

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)
;


H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)
CO2CH3
;

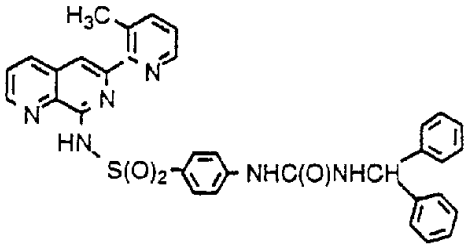

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)NHCH2
;


H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)OCH2
;

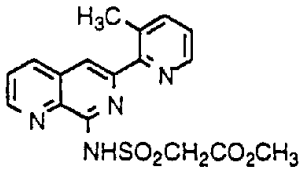




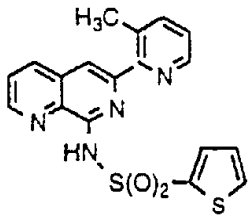
;



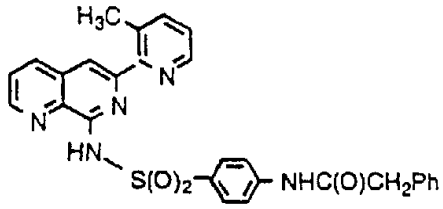
;



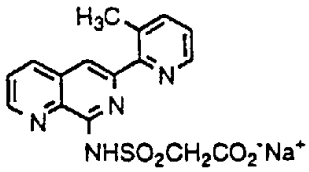
;



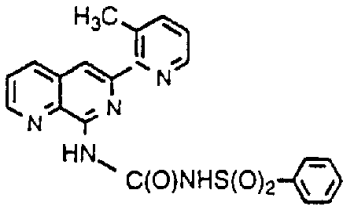
;

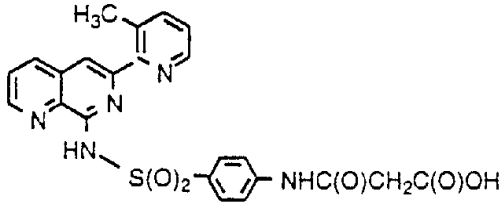


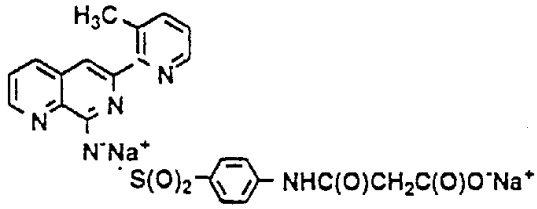
;

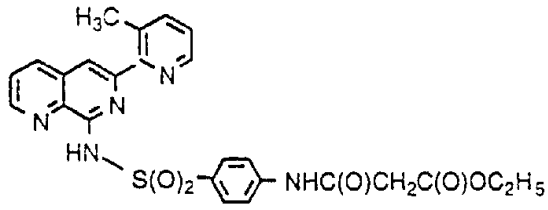


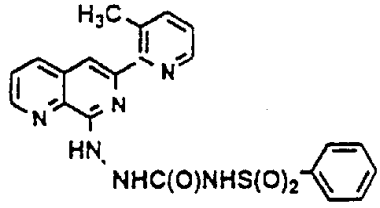
;

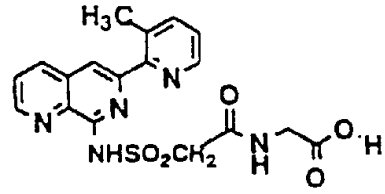

H3C
N
N
N
HN
C(O)NHS(O)2
;

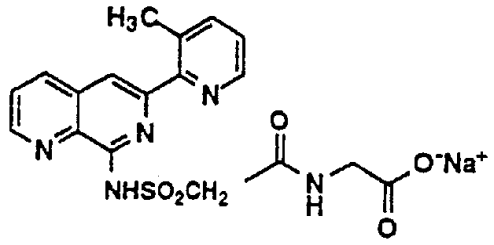

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH2C(O)OH
;


H3C
N
N
N
N-Na+
S(O)2
NHC(O)CH2C(O)O-Na+
;

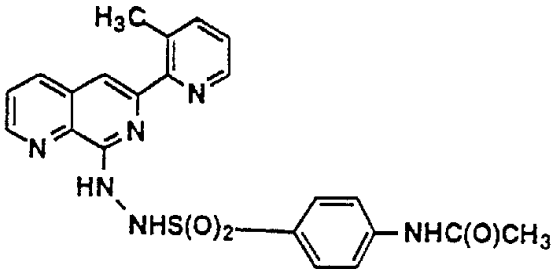

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH2C(O)OC2H5
;

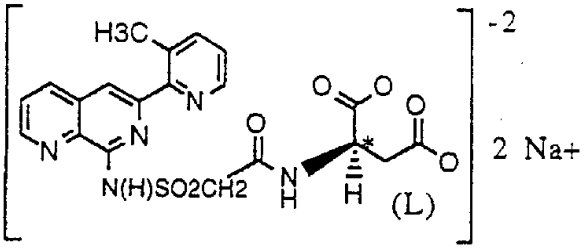

H3C
N
N
N
HN
NHC(O)NHS(O)2
;


H3C
N
N
N
O
NHSO2CH2
N
H
O
O
H
;

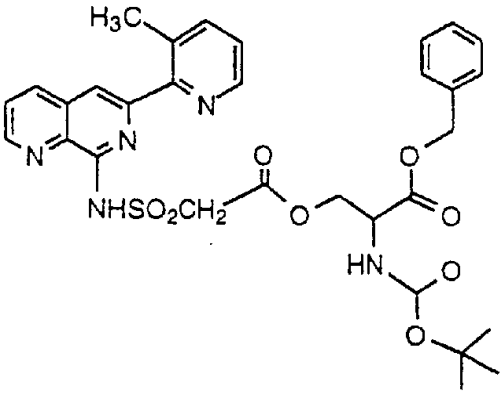


;

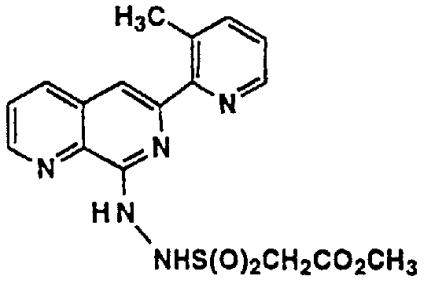




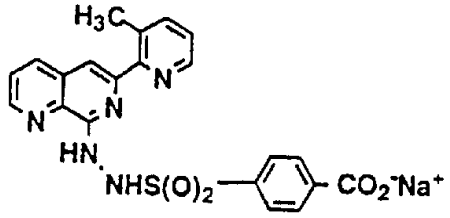
;



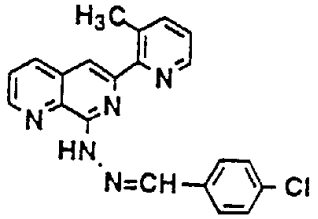
;



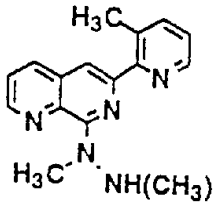
;



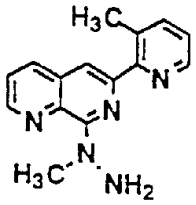
;



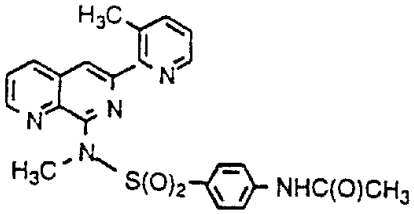
;

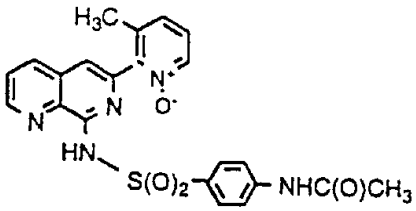


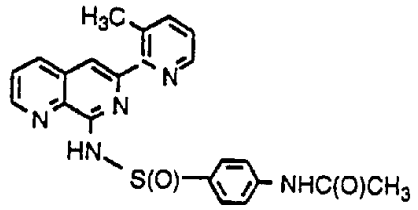
;

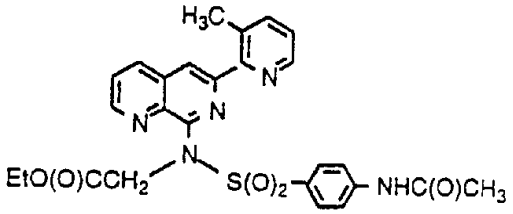


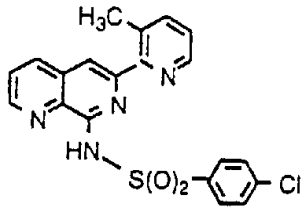
;

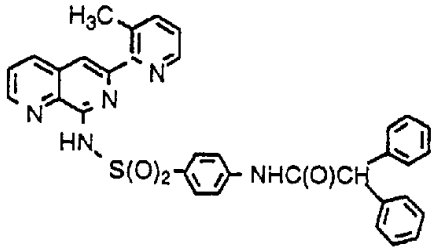


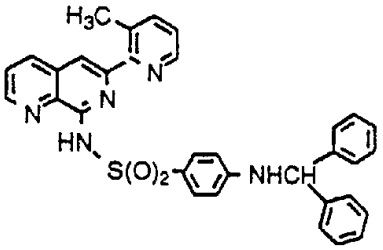


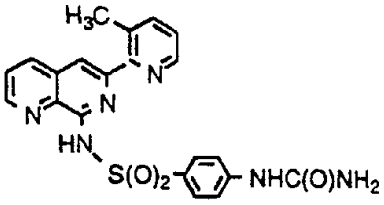

;

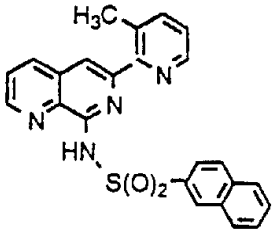

;


;

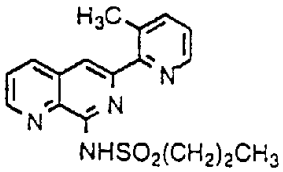

;


;

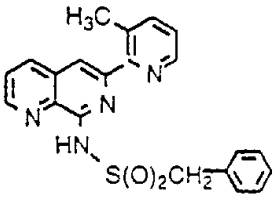

;



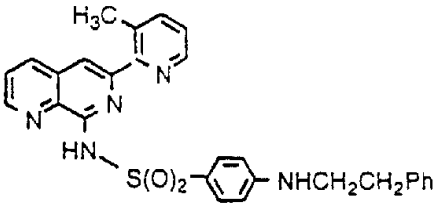
;



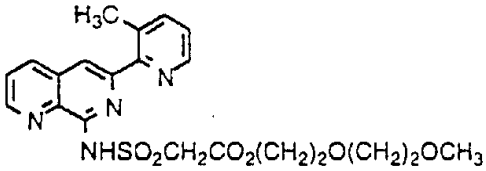
;



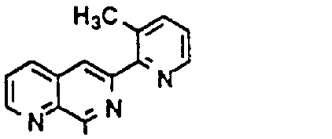
;



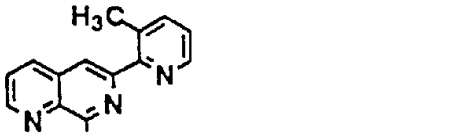
;



;

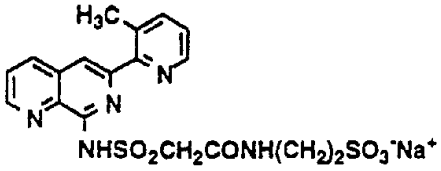


;



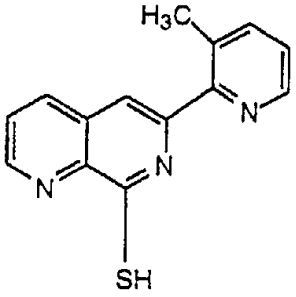
;

和

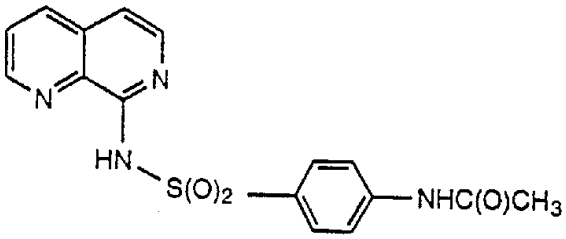


。

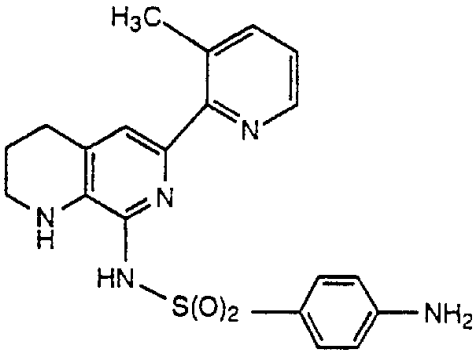
12. 选自下列化合物或其药学上可接受的盐:



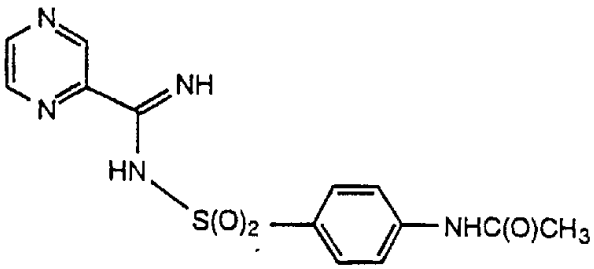
;



,

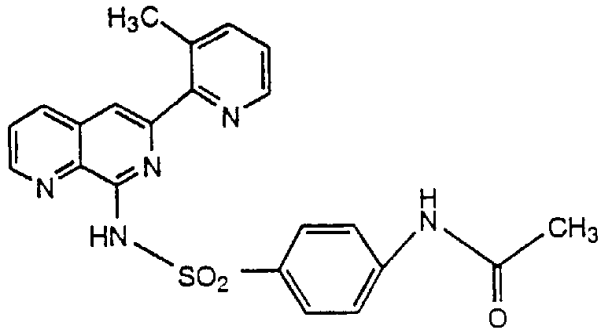


, 和

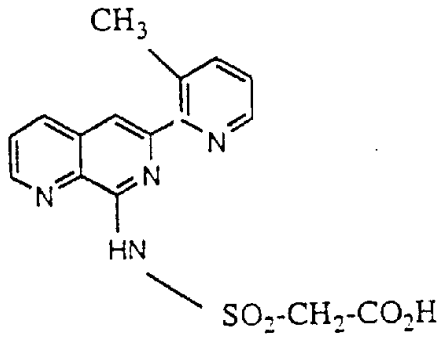


。

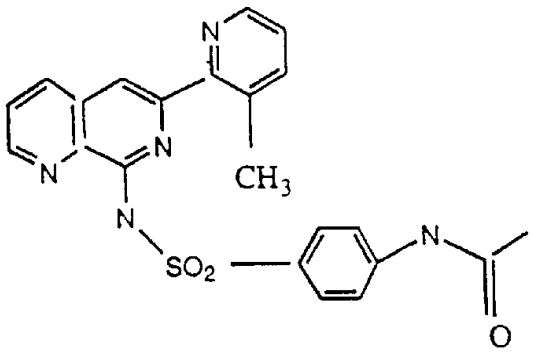
13. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐:



14. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐:



15. 根据权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐:



16. 药用组合物，它包含治疗有效量的权利要求 1 所定义的化合物和药学上可接受的载体。

17. 治疗变态反应、炎症、自身免疫疾病、B-细胞淋巴瘤、肿瘤

或骨髓移植后作用的方法，该方法包括给予需要此治疗的哺乳动物治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

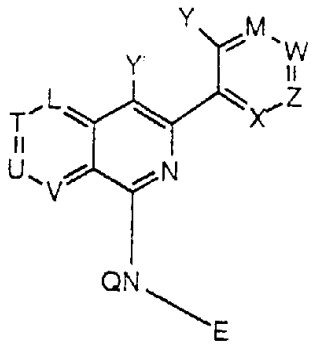
18. 制备本发明化合物的方法，它包括实施说明书中实施例 1-58 的方法或实施类似于说明书中实施例 1-58 的方法。

说　明　书

影响 IL-4 和 G-CSF 的二氮萘

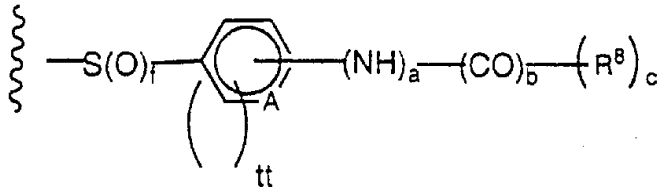
本发明简述

本发明涉及下式化合物或其药学上可接受的盐:

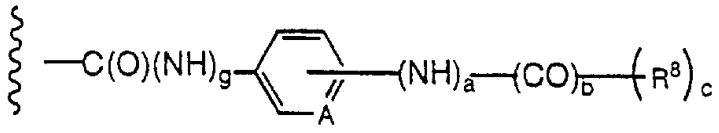


I

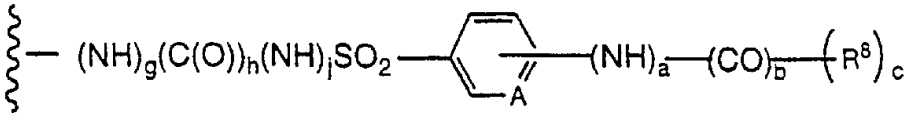
其中 E 是



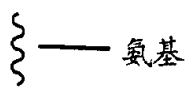
;



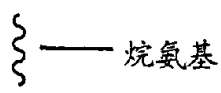
;



;

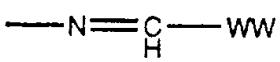


;



;

或



.

其中WW是芳基或杂芳基；和

其中A是CH、S、N或N→O

其中L、M、X、Z、W、T、U和V各自独立是CH、N或N→O，但须L、T、U和V中只有一个可以是N或N→O；并进一步须要M、X、Z和W中只有一个可以是N或N→O；

Y是H或$-CH_3$；

Y'是H、低级烷基、苯基、苯基-低级烷基；

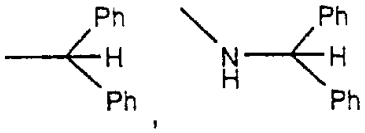
Q是H、低级烷基$O(C)CCH_2$-、低级烷基或低级烷基(O)C-，

a、b、c、g、h和j各自独立是0或1；

f是1或2；

n是1-6；

tt是0或1；

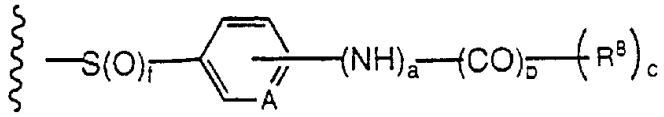
R^8是H、OH、卤素(此时a和b两者都为0)；C_1-C_{10}烷基、C_1-C_6烷氧基、$-OCH_2Ph$、$-CH_2Ph$、$-CH_2CH_2Ph$、环己基、$CH_2C(O)OC_2H_5$、$-O(CH_2)_2O-(CH_2)_2OCH_3$、$-CO_2H$(此时a和b两者都为0)；$NHCH_2Ph$、$NH(CO)CH_3$、$-NH_2$、-OH(此时a是0)、芳基、$-CH_2C(O)OH$、$-CH_2C(O)ONa$、苯基、取代苯基、 

或$-SO_2NH_2$(此时a和b两者为0)；

J是$SO_2CH_2CONH(CH_2)_2SO_3^-Na^+$、$-SO_2CH_2Ph$、$-SO_2CH_2C(O)NHOH$、$-SO_2CH_2CO_2H$、$-SO_2CH_2CO_2Na$、$-SO_2CH_2CO_2(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$、$-SO_2(CH_2)_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2CO_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2C(O)NHCH_2C(O)OH$、$SO_2CH_3$、$-S(O)_2CH_2C(O)NHCH_2C(O)Na$、$-S(O)_2CH_2C(O)NH(CH_2)_2SO_3Na$、-

$S(O)_2CH_2CO_2Na$、$-SO_2CH_2CO_2OH$、$-SO_2(CH_2)_nC(O)$-氨基酸、$-SO_2(CH_2)_nC(O)$-保护的氨基酸；$-SO_2(CH_2)_nX'$；其中 X'是酯或酰胺，且 n 是 1-6。

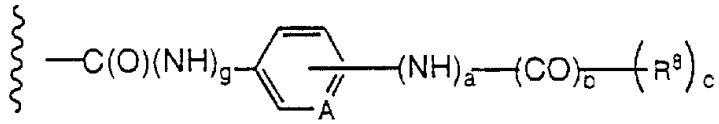
在这些化合物中优选式 I 化合物，其中 E 是



。

在这些化合物中也优选式 I 化合物

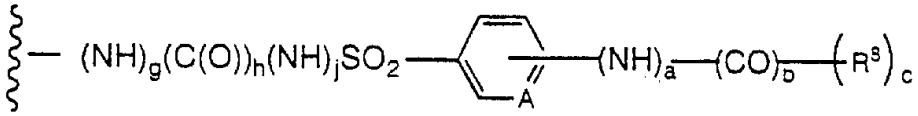
其中 E 是



。

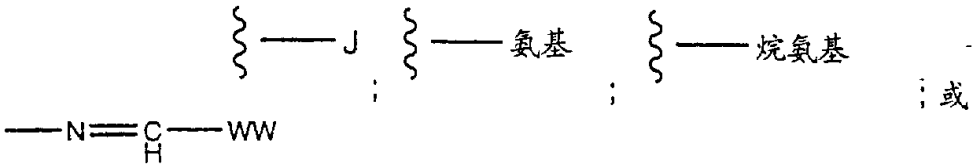
在这些化合物中也优选式 I 化合物

其中 E 是



在这些化合物中也优选式 I 化合物

其中 E 是

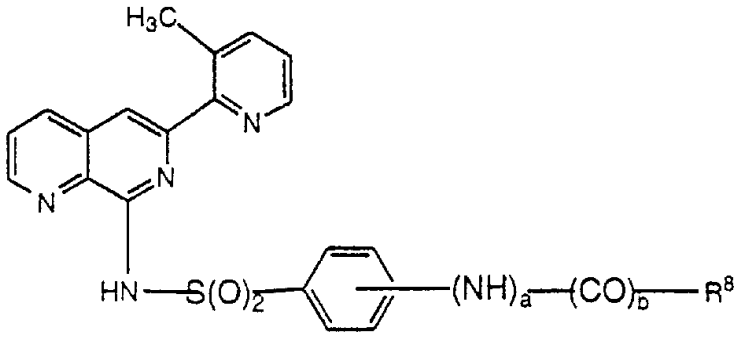


其中 WW 是芳基或杂芳基。

也优选式 I 化合物，其中 Z 是

。

也优选式I'化合物或其药学上可接受的盐:



I'

其中a是0或1;

b是0或1; 和

R^8是C_1-C_6烷基、 C_1-C_6烷氧基、-OCH_2Ph或-CH_2Ph。

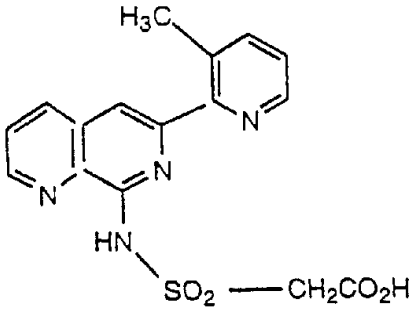
在这些化合物中也优选式I'化合物，其中a是1， b是1和R^8是-CH_3。

在这些化合物中也优选式I'化合物，其中R^8是-C_1-C_6烷基。

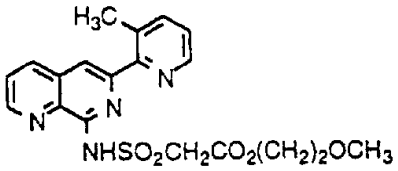
在这些化合物中也优选式I'化合物，其中R^8是-OCH_2Ph。

在这些化合物中也优选式I'化合物，其中R^8是-CH_2Ph。

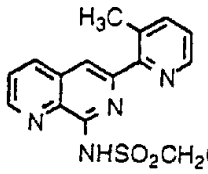
本发明化合物的实例是:



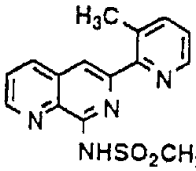
或羧酸的钠盐;

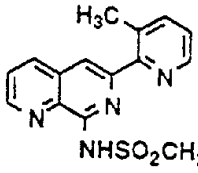


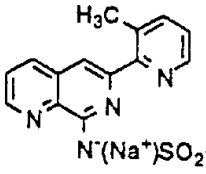
;

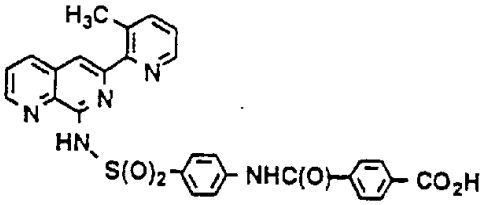

H3C
N
N
N
NHSO2CH2CONH2
;

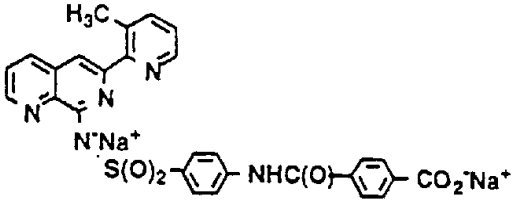
H3C
N
N
N
NHSO2CH2C(O)NHNH2
;

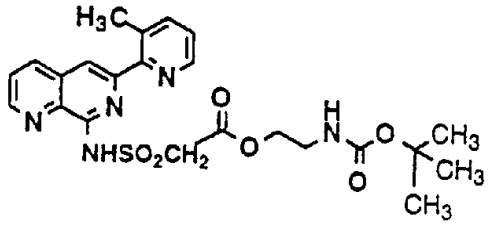

H3C
N
N
N
NHSO2CH2CH2OH
;


H3C
N
N
N
NHSO2CH2C(O)NH(CH2)2N(CH3)2
;

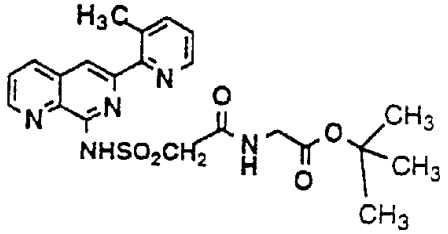

H3C
N
N
N
N-(Na+)SO2CH2C(O)NH(CH2)2N(CH3)2
;


H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)
CO2H
;

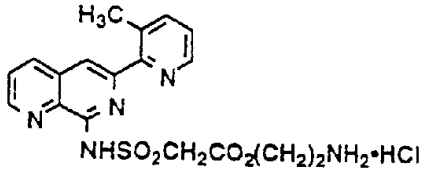

H3C
N
N
N
N-Na+
S(O)2
NHC(O)
CO2-Na+
;



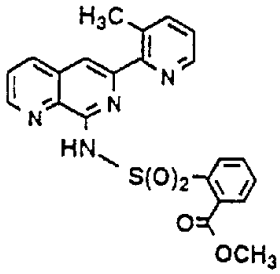
;



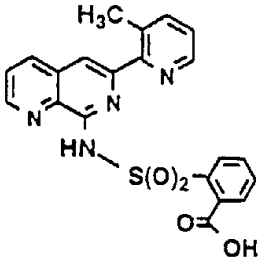
;



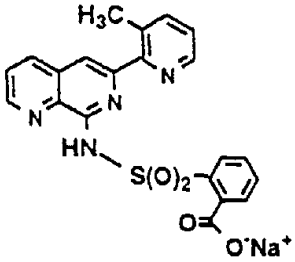
;

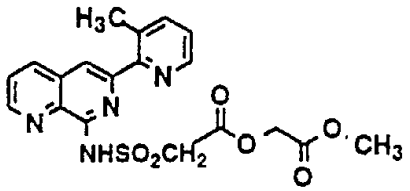


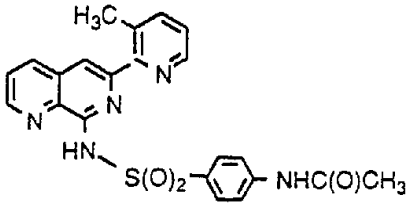
;

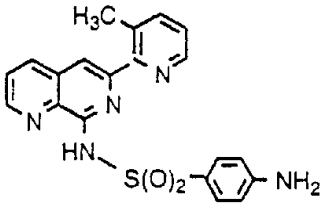


;

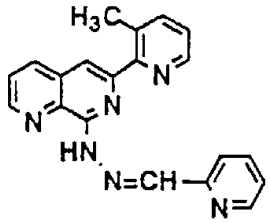




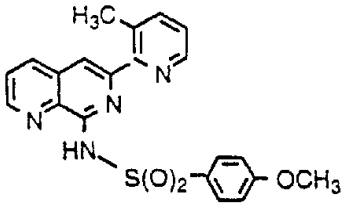




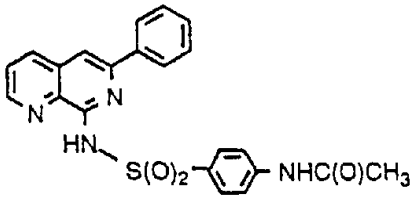
;



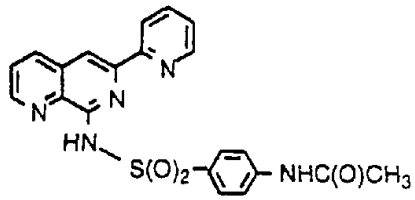
;

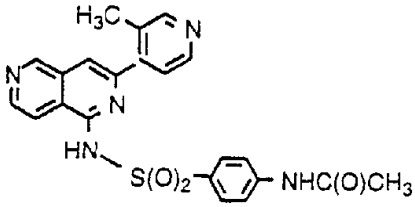


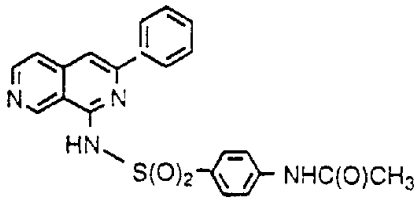
;

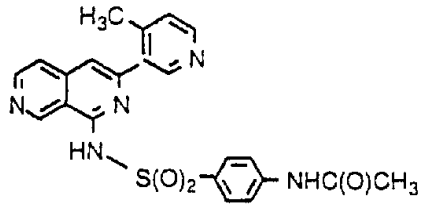


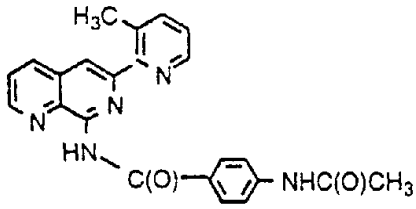
;

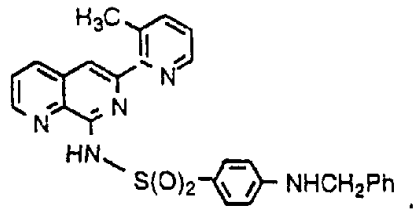

N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH3
;

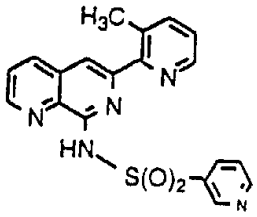

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH3
;


N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH3
;

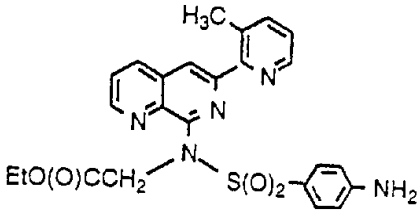

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH3
;


H3C
N
N
N
HN
C(O)
NHC(O)CH3
;

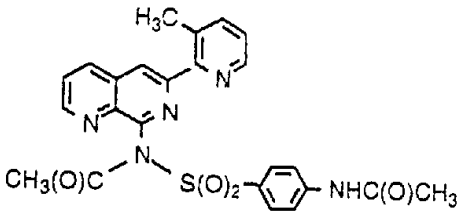

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHCH2Ph
;



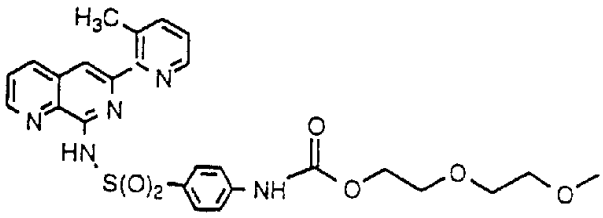
;



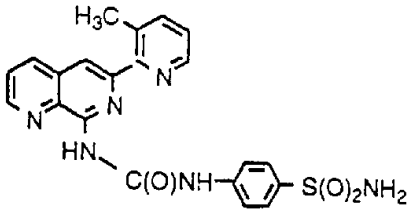
;



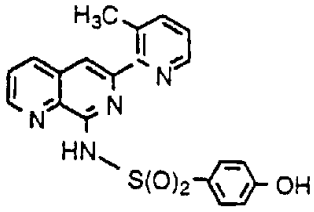
;



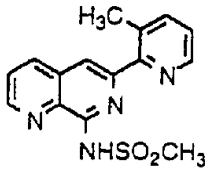
;

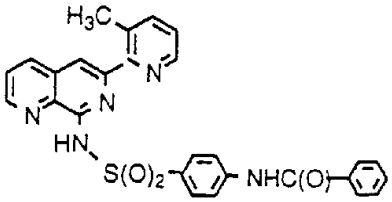


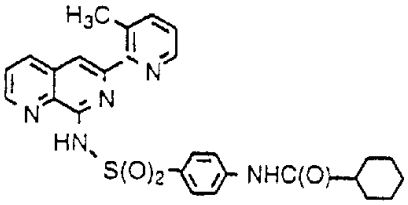
;

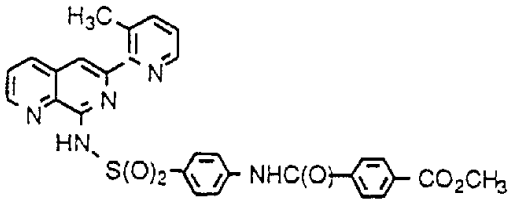


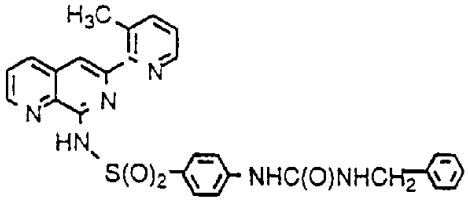
;

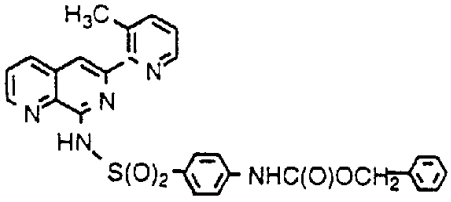

;

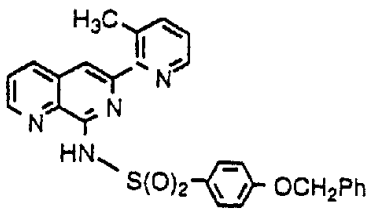

;

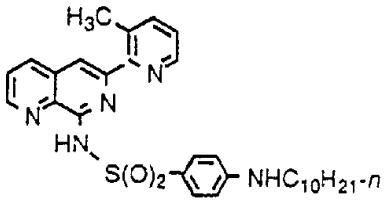

;


;

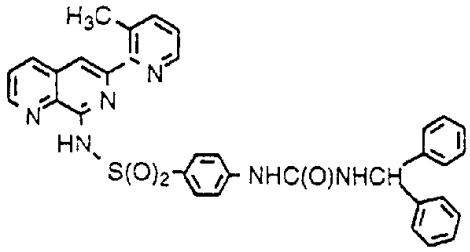

;


;

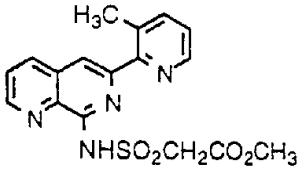




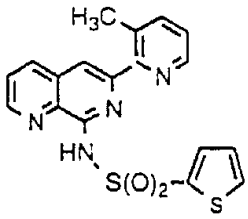
;



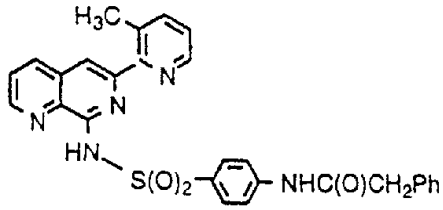
;



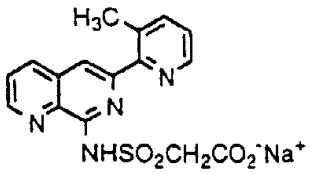
;



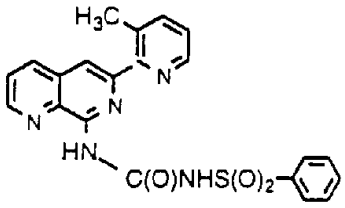
;

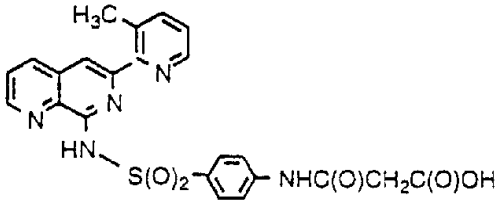


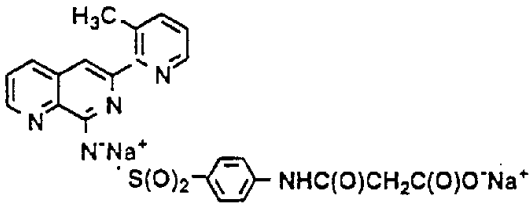
;

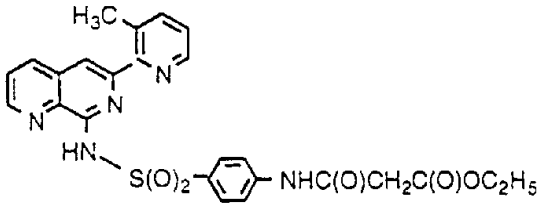


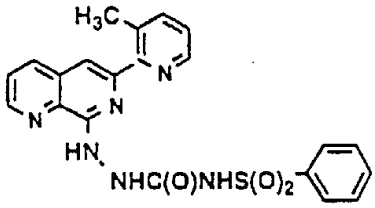
;

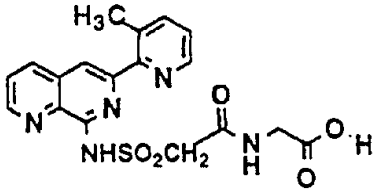

H3C
N
N
N
HN
C(O)NHS(O)2
;

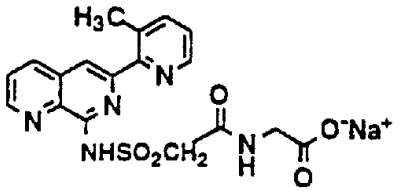

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH2C(O)OH
;


H3C
N
N
N
N-Na+
S(O)2
NHC(O)CH2C(O)O-Na+
;

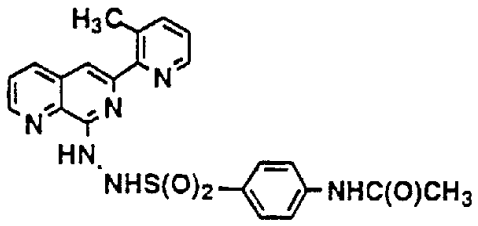

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH2C(O)OC2H5
;

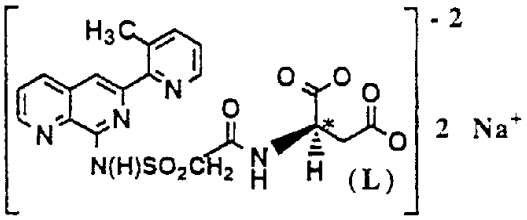

H3C
N
N
N
HN
NHC(O)NHS(O)2
;


H3C
N
N
N
NHSO2CH2
O
N
H
O
O
H
;

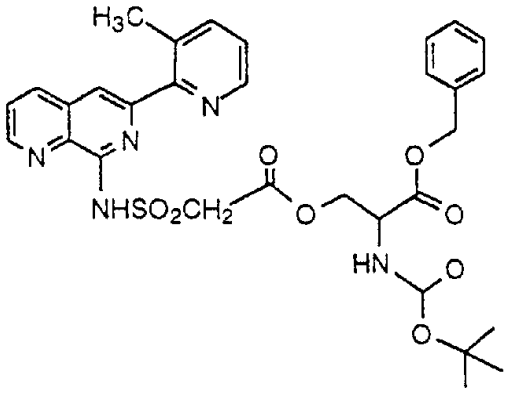


;

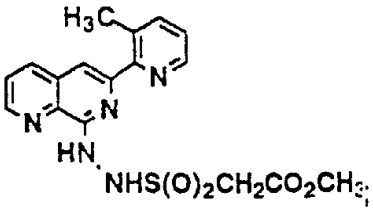




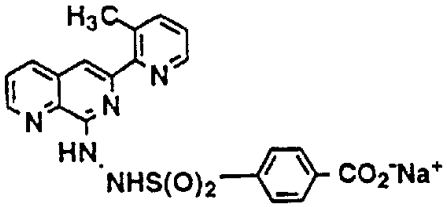
;



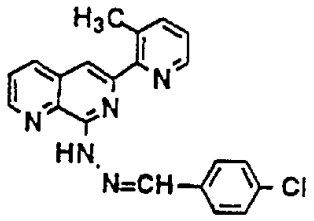
;



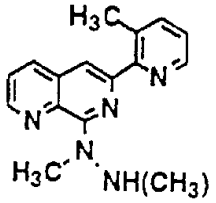
;



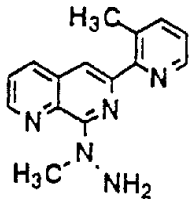
;



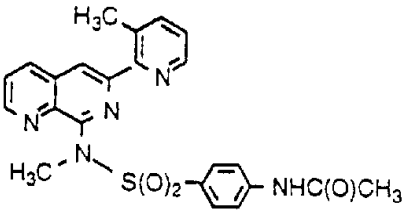
;



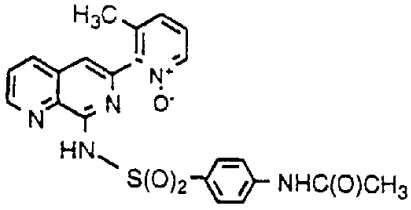
;



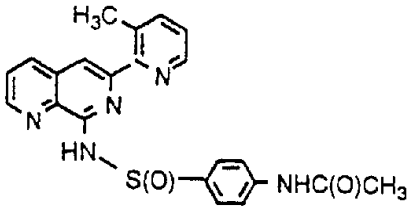
;



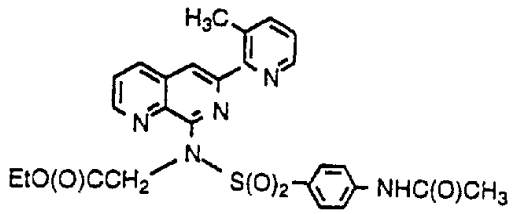
;

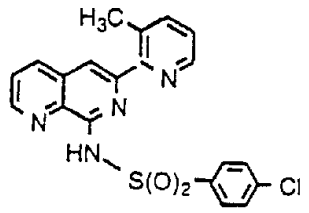


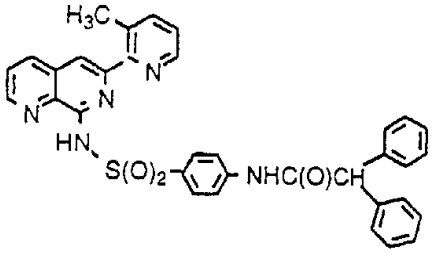
;

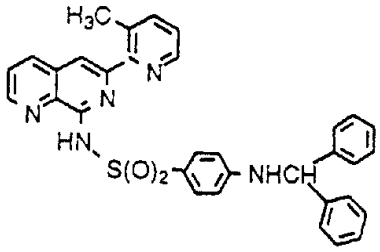


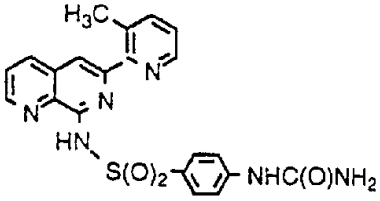
;

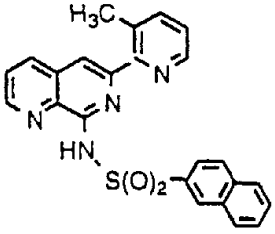

H3C
N
N
N
N
EtO(O)CCH2
S(O)2
NHC(O)CH3
;

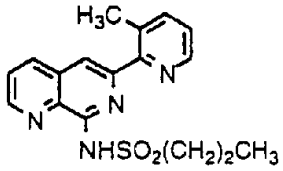

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
Cl
;

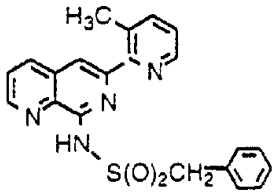

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)CH
;

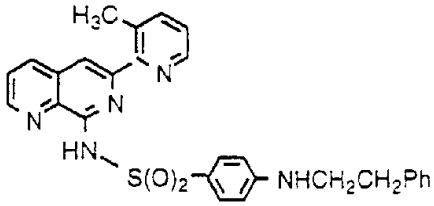

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHCH
;

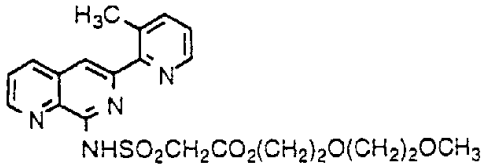

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHC(O)NH2
;

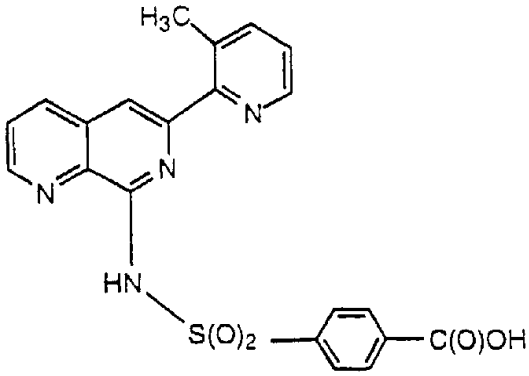

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
;

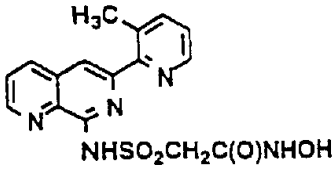

H3C
N
N
N
NHSO2(CH2)2CH3
;

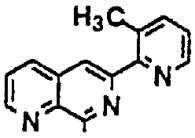

H3C
N
N
N
HN
S(O)2CH2
;


H3C
N
N
N
HN
S(O)2
NHCH2CH2Ph
;


H3C
N
N
N
NHSO2CH2CO2(CH2)2O(CH2)2OCH3
;

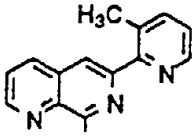

H3C
N
N
N
HN
S(O)2
C(O)OH


H3C
N
N
N
NHSO2CH2C(O)NHOH
;



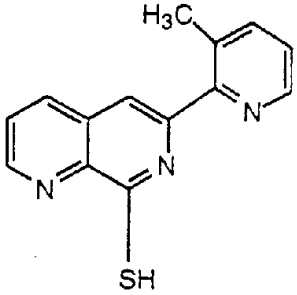
$N^-(Na^+)SO_2CH_2C(O)NHO^-Na^+$;

和

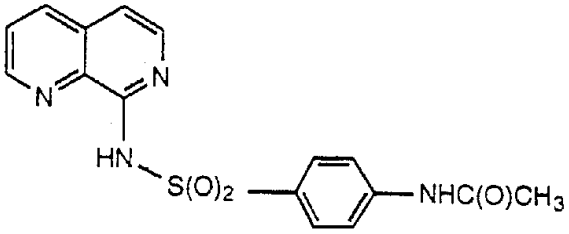


$NHSO_2CH_2CONH(CH_2)_2SO_3^-Na^+$.

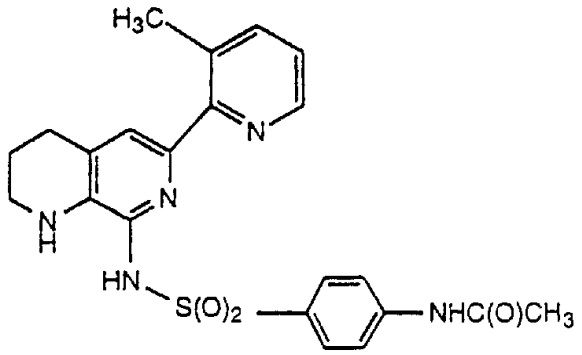
本发明的其它化合物是:



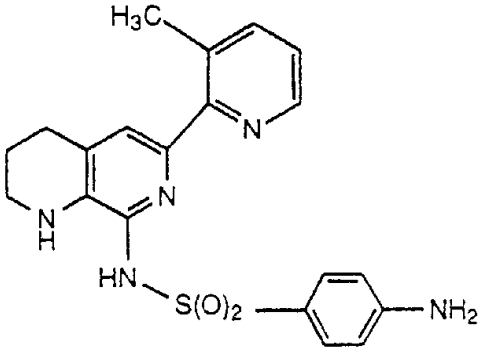
;



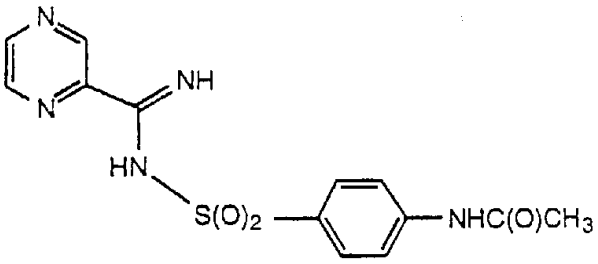
;



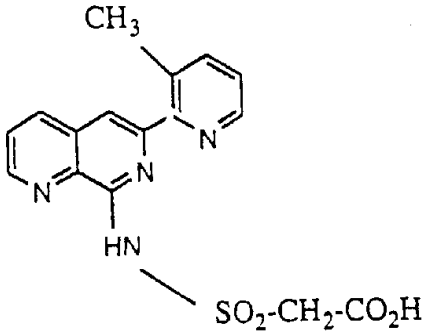
；



；和

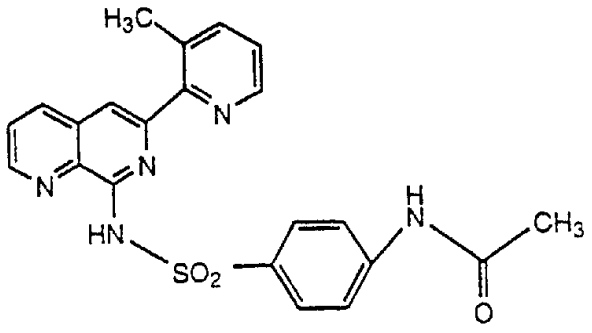


本发明最优选的化合物是

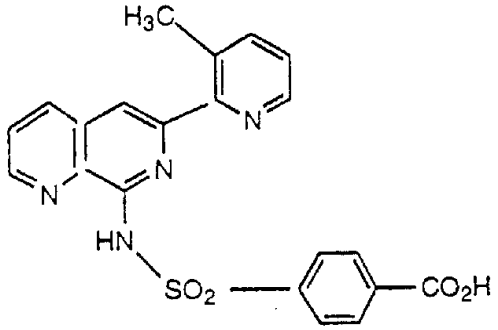


或其药学上可接受的盐。

本发明另一个最优选的化合物是



本发明另一个最优选的化合物是



或其羧酸的钠盐。

本发明式 I 化合物是 IL-4 抗拮剂和例如用于治疗变态反应、炎症、自身免疫疾病和某些 B-细胞淋巴瘤的药物。

本发明的式 I 化合物和其它化合物也是粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的刺激物，由人外周血单核细胞(PBMNC)和单核细胞/巨噬细胞产生。如此，这些化合物刺激嗜中性粒细胞生成，并因此用作治疗癌症患者和治疗骨髓移植患者的药物。

本发明也涉及药用组合物，它包括治疗有效量的本发明的式 I 化合物或其它化合物以及药学上可接受载体。

本发明也涉及治疗变态反应、炎症、自身免疫疾病、某些 B-细胞淋巴瘤、肿瘤和骨髓移植后作用的方法，它包括给予需要此治疗的哺乳动物有效量的本发明式 I 化合物或其它化合物，以抗变态反应、抗炎症、抗自身免疫疾病；抗 B-细胞淋巴瘤，抗肿瘤或抗骨髓移植的后作用。

本发明的详述

在本发明的式 I 一些化合物中存在不对称中心。因此，式 I 化合物包含立体异构体。

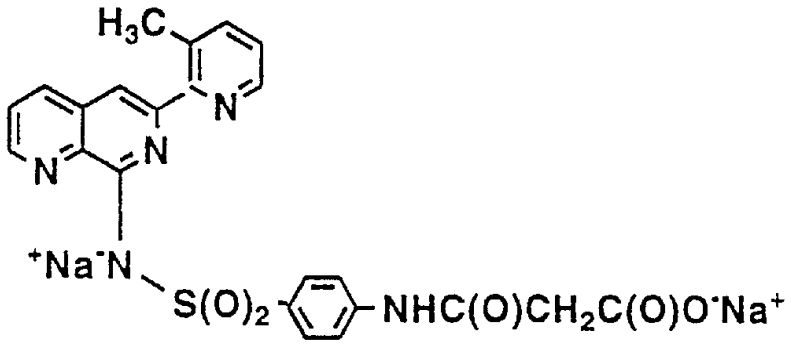
所有这样异构形式及其混合物均在本发明范围内。除另有说明外，在此公开的制备方法可以导致产物分布，它包括所有可能的结构异构体，可以理解根据立体化学结构，生理反应可能产生变化。通过常规方法如分步结晶，硅胶、氧化铝或反相载体的制备板或柱层析，或 HPLC(高效液相层析)可分离所述的异构体。

若合适，用旋光纯试剂形成衍生或形成盐，随后通过如结晶或本领域熟知的其它方法如手性载体上的高效液相层析来分离对映体。

式 I 化合物可以非溶剂化以及溶剂化的形式，包括水合物，如半水合物存在。一般讲，对本发明目的而言，与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式等同于未溶剂化形式。

本发明化合物的“药学上可接受的盐”是指通过向本发明的适当化合物中分别加入约化学计算量的无机酸如 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 或 H_3PO_4 或有机酸如乙酸，丙酸、戊酸、油酸、棕榈酸、硬脂酸、月桂酸、苯甲酸、乳酸、对-甲苯磺酸、甲磺酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、丁二酸等形成的无毒的酸加成盐。

也可以形成羧酸的盐。这样盐的实例是钠盐。也可以形成其它酸性中心的盐。例如，正如下述化合物中所见到的羧酸盐且也有 NH 的盐



除另有说明外，在此使用的和在所附的权利要求书中使用的下列述语具有如下意义:

“烷基”-(包括烷氧基等的烷基部分)代表具有 1-20 个碳原子的直链或支链的饱和烃。碳原子数可以给定。例如“ C_1-C_6 烷基”代表具有 1-6 个碳原子的直链或支链的饱和烃。“低级烷基”代表具有 1-6 个碳原子的直链或支链的饱和烃链。

“烷氧基”代表-O-烷基，其中烷基如上所述。

“烷基氨基”-代表胺，其中所述胺的一个或两个氢被具有 1-20 个碳原子的直链或支链的饱和烃链置换(repaced)。

“环烷基”-(包括环烷基烷氧基等的环烷基部分)代表具有 3-8 个碳原子的环烷基。可以指定碳原子的数目。例如，“ C_3-C_6 环烷基”代表具有 3-6 个碳原子的环烷基。

“芳基”-代表单或双环芳族系。优选芳基的实例包括那些具从 6-10 个碳原子的芳基。代表性的实例包括苯基、1-萘基和 2-萘基。芳基含有另外的选自下列的取代基: 卤原子(如 Cl、Br、F 和/或 I)、-OH、CO_2H、CF_3、烷氧基、烷基、氨基、-COO-低级烷基、-COO-低级烷基-苯基、-$OCNH_2$、-CONH-低级烷基、-CON(低级烷基)$_2$ 和-CONH-低级烷基-苯基。

“芳基烷基”-代表上述定义的烷基，其中上述定义的芳基置换一个烷基氢原子。代表性的实例包括-CH_2 苯基、-CH_2CH_2 苯基、4-羟基苄基、4-叔-丁基二甲基硅烷氧基苄基等。“芳基-低级烷基”代表上述定义的低级烷基，其中如上述定义的芳基置换一个低级烷基氢原子。

在此使用“ dec ”意思为分解。

在此使用“ h ”意思为小时。

“杂芳基”(包括杂芳基甲基的杂芳基部分)代表在环结构中具有至少一个 O、S 和/或 N 杂原子的芳族系。优选杂芳基实例包括那些含有 3-9 个碳原子的杂芳基。杂芳基的代表性实例包括(但不限于此):

2-、3-或4-吡啶基，2-或3-呋喃基，2-或3-噻吩基，2-、4-或5-噻唑基，2-、4-或5-咪唑基，2-、4-或5-嘧啶基，2-吡嗪基，3-或4-哒嗪基，3-、5-或6-[1,2,4-三嗪基]，3-或5-[1,2,4-噻二唑基]，2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并呋喃基，2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基，3-、4-或5-吡唑基，2-、4-或5-噁唑基，2-或3-吡咯基，2-或3-N-甲基吡咯等。杂芳基包括吡啶基的N-氧化物。

“卤素”或“卤代”指氯代、氟代、溴代和碘代。

“酰基”(包括芳酰基等的酰基部分)指CO-烷基、CO-取代烷基、CO-芳基或CO-芳烷基，其中烷基、取代烷基、芳基和芳烷基如在此定义的。

“取代的”指由1-3个独立选自下列的取代基取代：H、C_1-C_6烷基、-CO_2H、酯、酰胺、CF_3、OH、OC_1-C_6烷基、-NH_2、Cl、Br、I、F、-NH-低级烷基、-N(低级烷基)$_2$。

术语“氨基酸”指为下列天然氨基酸；甘氨酸和具有L-构型的下列酸：缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丝氨酸、天冬氨酸、门冬酰胺、谷氨酸、组氨酸、丙氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、蛋氨酸、苏氨酸、半胱氨酸、酪氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸和精氨酸，它们可分别用下列缩写表示：

Gly、Val、Leu、Ile、Ser、Asp、Asn、Glu、His、Ala、Pro、Phe、Trp、Met、Thr、Cys、Tyr、Gln、Lys和Arg。

一般讲，氨基酸通过α-氨基端与分子其它部分相连。

具有侧链羟基、巯基或氨基的氨基酸可通过α-氨基或侧链杂原子与分子其它部分相连。

术语“氨基酸”也指具有D-构型的相应氨基酸。

术语“保护的氨基酸”指氨基和/或羧基末端被保护的氨基酸。具有侧链羟基、巯基或氨基的氨基酸可通过α-氨基或侧链杂原子连接于分子其它部分上。当保护的氨基酸通过侧链杂原子连接时，通过本领域熟知的保护基团可以保护氨基和羧基末端。例如，本发明化合物可

以包含丝氨酸或苏氨酸衍生物，其中所述氨基酸通过侧链羟基可以连接于分子其它部分上，而α-氨基被叔-丁氧基羰基部分保护，且羧基被保护为苄酯。在无侧链杂原子的保护的氨基酸中，这些被保护的氨基酸可通过α-氨基末端连接于分子其它部分上，而羧基端被已知的保护基团保护。

除另有说明外，术语“酯”指$(CO)OR^{\alpha}$，其中R^{α}是低级烷基、-$(CH_2)_m$-G_a-R^9、-$(CH_2)_{m'}$COO-低级烷基或-$(CH_2)_{m'}NR^{9'}$COO-低级烷基；

Ga 是 O 或 $NR^{9'}$；

m 是 0 或 2-6；

m'是 1-6；

a 是 0 或 1；

R^9是氢、低级烷基、芳基或酰基、芳基低级烷基；和

$R^{9'}$是 H、低级烷基、芳基或芳基低级烷基。

除另有说明外，术语“酰胺”指-$CONR^{\beta}R^{\gamma}$，其中R^{β}是 H 或-$(CH_2)_m$-G_a-R^9；和

R^{γ}是 H、低级烷基或 $NHR^{9'}$、-$(CH_2)_{m'}$COO-低级烷基或-$(CH_2)_{m'}$NHCOO-低级烷基。

通过下面测定证明本发明化合物的生物活性。

具有侧链、巯基或氨基的氨基酸通过α-氨基或侧链杂原子连接于分子其余部分上；在后一种情况下，使用本领域已知的保护基团保护氨基和羧基末端。例如，本发明化合物可包括丝氨酸或苏氨酸衍生物，其中所述氨基酸可通过侧链羟基连接于分子其余部分上，而α-氨基被叔-丁氧基羰基部分保护和羧基被保护为苄酯。

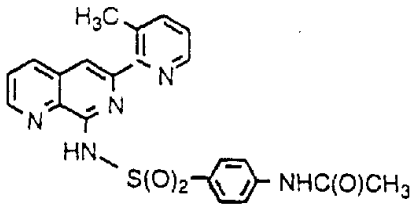
<u>验证 IL-4 拮抗作用实验</u>

<u>在 Jijoye 细胞中诱导 B 细胞分化标记， CD23</u>

Jijoye 细胞 ATCC)常常生长在含有 15%马血清和 5%胎牛血清(FBS)的 RPMI 中。细胞每三天分裂一次。

测定时，开始之前将 Jijoye 细胞置于指数生长 24 小时，将每毫升 5×10^5 细胞悬浮于试验化合物连续稀释成 1 ml 体积的培养基中。24 小时后，以 1:1 比例加入新鲜培养基(含有 IL-4)中至总体积为 2 ml。测定时，在 37 ℃和 5%CO_2 总孵育时间为 48 小时。实验结束时，移出细胞并用含 5%FBS 的 RPMI 1640 洗涤两次。向沉淀中加入 MAb 25 (抗-CD23)在 RPMI 5%的 1:4 稀释液，并在 4 ℃孵育 30 分钟。由 Unicet 提供抗-CD23 单克隆抗体 MAb 25。用含 1% FBS 的 PBS 洗涤细胞两次，离心成沉淀，并用 FITC-共轭 $F(ab)_2$ 山羊抗鼠 IgG 的 100μl 1:10 稀释液再悬浮。在 4 ℃孵育 30 分钟后，在 PBS 中洗涤细胞两次，然后使用 Becton-Dickinson FAC 扫描细胞荧光光度计计数。

如在此使用，化合物 AA 指结构式 14988 的化合物:



。

G-CSF 产生的体外增加作用

为了测定化合物 AA 对人 G-CSF 产生的作用，制备人外周血液单核细胞(PBMNC's)[如 Ficoll-Paque: For in vitro isolation of lymphocytes (booklet) 1983 Pharmacia, Uppsala Sweden 所介绍；在此结合本发明中作参考]，并用 5μg/ ml 植物凝集素(PHA)在各种浓度的化合物 AA 或溶媒(0.1%二甲基亚砜，DMSO)的存在下，如所述(in Oster et al., 1989, Blood 73:64，在此结合本发明中作参考)进行孵育。40 小时后，收集孵育的上清液，并由 ELISA(R & D Systems, Minneapolis MN)测定细胞因子水平。另外，经 24 小时孵育后，用标准方案从这些细胞中制备 mRNA，进行逆转录并进多聚酶链式反应(PCR)。

化合物 AA 的加入导致 G-CSF 水平增加 4-5 倍，50%有效浓度(EC_{50})为 15μM。该作用对 G-CSF 是特异的，因为在 TNF_α、TNF_β、

IL-1_α、IL-1_β、IL-3、IL-6、IL-8 或 GM-CSF 中没有观察到变化。用外周血淘析单核细胞(Wahl L.M. 和 P. D. Smith. 在 Current Protocols in Immunology, J. Coligan 等编辑 1991 等 7 章, Wiley & Sons, New York 中所述制备，在此结合到本发明中作参考)与脂多糖(LPS)共同孵育可得到类似结果。

在 PHA-刺激的 PBMNC's 和 LPS-刺激单核细胞的培养物中也可以增加稳态 G-CSF mRNA 水平，表示化合物 AA 可调节 G-CSF 基团转录或转录后的激活。

这些数据表明化合物 AA 通过 PBMNC's 和单核细胞特异性增加 G-CSF 产生，提示该化合物在由于化疗或放疗或骨髓移植后引起中性白细胞减少的加速恢复中具有临床用途。

在环磷酰胺治疗小鼠中中性白细胞减少恢复中的体内加速作用

为测试化合物 AA 在增加外周中性白细胞数目和加速中性白细胞区室(compartment)的恢复中的活性，在第 0 天用单亚致死剂量 CY 处理使 BALB/cJ 小鼠中性白细胞减少。然后从第一天开始，每日用 40mg/kg 化合物 AA 或载体(羧甲基纤维素 CMC)处理小鼠并于第 3、5、6、8 或 10 天处死，用流式细胞仪分析外周血液中和脾中粒细胞种群。使用对粒细胞特异抗体 RB6-8C5(见 Hestdal et al (1991 J. Immunol, 147:22. 在此结合在本发明中作参考)和对骨髓细胞特异抗体 Mac-1(见 Springer et al JEur, J. Immunol, 9:301)检测粒细胞。在每一时间点，将用载体或化合物 AA 处理过的动物与没有接收 CY 的正常鼠龄相配的对照小鼠进行对比。给予化合物 AA 可加速血液和脾中粒细胞恢复，在血液中第 5 天，在脾中第 4 天转为正常数值。通过细胞学检测证实这些粒细胞是专有区段的(exclusively segmented)中性白细胞。给予 CY-溶媒的小鼠与用化合物 AA 处理的动物比较中性白细胞恢复将延长 1-2 天。未观察到单核细胞百分数或数目的变化。同时，未观察到总体毒性或异常现象。

这些数据表明化合物 AA 确实可以加速经 CY-处理小鼠中性白细胞减少的恢复，提示在中性白细胞减少患者中将有类似活性。

对服用 CY 小鼠给予化合物 AA 测定内源性 G-CSF

化合物 AA 加速中性白细胞恢复是通过在骨髓水平上刺激中性白细胞的发育而产生的(见 Demetri et al 1991 Blood 78:2791)。为了确认化合物 AA 在体内通过增强内源性 G-CSF 产生而起作用，通过 PCR 测定骨髓稳态 G-CSF mRNA 水平。化合物 AA 处理可以增加 G-CSF mRNA 水平。

这些数据表明该化合物通过其 G-CSF 刺激活性增强中性白细胞的恢复。

化合物 AA 与 rhG-CSF 对比

对发作中性白细胞减少患者给予外源性 G-CSF 是目前的标准疗法。为了在上述 CY 模型中将化合物 AA 处理与 G-CSF 治疗进行对比，我们对用 CY 造成中性白细胞减少的小鼠每日给予化合物 AA 或重组人 G-CSF。第五天测定外周血液中粒细胞水平。40mg/kg 化合物 AA 增加外周血液中性白细胞数目的能力相当于 250mg/kg rhG-CSF 的能力，并大于用 50-125mg/kg rhG-CSF 处理动物中所观察到的能力。

这些数据表明 40mpk SCH 化合物 AA 在 CY 处理小鼠中恢复血液中性白细胞水平的能力是相当于 rhG-CSF 或更有效。

本发明化合物可以任何常规剂型如局部、口服、胃肠外、直肠、透皮等形式给药。口服或直肠道剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、粉剂、扁胶囊和栓剂。液体口服剂型包括溶液和悬浮剂。胃肠外制剂包括无菌溶液剂和悬浮液。局部剂型可以是霜剂、软膏剂、洗剂、透皮装置(如常规的贴剂或基质型)等。

用常规的药学上可接受的赋形剂和添加剂，使用常规技术可以制备上述设计的制剂和药用组合物。这样的药学上可接受的赋形剂和添

加剂是指包括载体、粘合剂、矫味剂、缓冲剂、增稠剂、着色剂、稳定剂、乳化剂、分散剂、悬浮剂、香味剂、防腐剂、润滑剂等等。合适的药学上可接受的固体载体是碳酸镁，硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。可以制成胶囊剂，其中将活性化合物与药学上可接受的载体一起装入胶囊中。本发明活性化合物可以与药学上可接受的赋形剂混合或使用无赋形剂的细粉包合于胶囊中。类似地，包括扁胶囊。液体形式制剂包括溶液剂、悬浮剂和乳剂如用于胃肠外注射的水或水-丙二醇溶液。液体制剂也可以用聚乙二醇和/或丙二醇溶液配制，其中可含有水。通过水中加入活性成分和加入合适的所需的着色剂、矫味剂、稳定剂、甜味剂、增溶剂和增稠剂可以制备适合于口服使用的水溶液。通过将活性成分以细粉形式分散于具有粘性物质，即药学上可接受的天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它熟知的悬浮剂的水中可以制备适合口服使用的水溶液悬浮剂。

局部使用的制剂可包括上述液体形式，以及霜剂、气雾剂、喷雾剂、粉尘剂、粉末剂、洗剂和软膏剂，它们可通过将根据本发明活性成分与常规用在局部、干品、液体、霜剂和气雾剂处方中的药学上可接受的稀释剂和载体混合来制备。例如，软膏剂和霜剂可以用加入合适的增稠剂和/或胶凝剂的水或油基质来配制。因此这样的基质例如包括水和/或油(如液体石蜡或植物油，像花生油或蓖麻油)。根据基质的性质可以使用的增稠剂包括软石蜡、硬脂酸铝、十六醇十八醇混合物、丙二醇、聚乙二醇、羊毛脂、氢化羊毛脂、蜂蜡等。

洗剂可以是水或油基质制剂，一般讲，也可以包括一种或多种药学上可接胺的稳定剂、乳化剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、香味剂等。

借助于任何合适的药学上可接受的粉基质如滑石粉、乳糖、淀粉等可以制备粉剂。用水或非水基质可以配制滴剂。也包括一种或多种

药学上可接受的分散剂、悬浮剂、增溶剂等。

局部药用组合物也可以包括一种或多种防腐剂或抑菌剂如羟基苯甲酸甲酯、羟基苯甲酸丙酯、氯甲酚、苯扎氯胺等。

局部药用组合物也可以含有本发明活性化合物与其它活性成分如抗菌剂，特别是抗生素、麻醉剂、止痛剂和止痒剂的组合。也包括使用之前转化成液体形式制剂的固体形式制剂，用于口服或胃肠外给药。这样的液体形式包括溶液剂、悬浮剂和乳化剂。以单位剂型提供这些特定固体形式制剂最方便，并用于提供单液体剂量单位。另外，可以提供足量的固体以致转化成液体形式后，通过测定预定液体形式制剂的体积如用注射器、茶匙或其它容量容器可以获得多个单独液体剂量。当制备多个液体剂量时，在延缓可能分解的条件下优选维持未使用的所述液体剂量部分。转化成液体形式的固体形式制剂(除活性物质外)可含有药学上可接受的矫味剂、着色剂、稳定剂、缓冲剂、合成和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、助溶剂等。用于制备液体形式制剂所用的溶剂可以是水、等渗液、乙醇、甘油、丙二醇等，以及它们的混合物。当然，根据给药途径选择所用的溶剂，例如含有大量的乙醇的液体制剂将不适合胃肠外给药。

本发明化合物也可以经透皮给药系统分布。透皮组合物可以采用霜剂、洗剂和/或乳剂的形式，为此目的，可包括本领域常用的基质或贮药型的透皮贴剂。

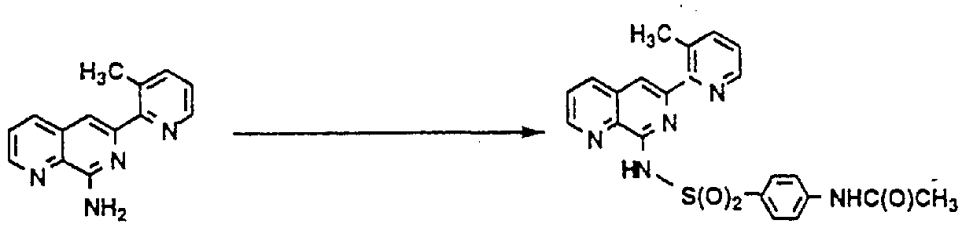
本发明组合物包括治疗有效量的本发明化合物与药学上可接受的载体物质。通过使用常规的给药方式给予该方式治疗有效量的本发明化合物而给予本发明的化合物。根据护理医师诊断患者的需要量，所治疗疾病的严重程度和所使用的特定化合物可以改变剂量。本领域技术人员可确定特定情况的适当剂量。开始用低于化合物最佳剂量的小剂量治疗。此后，通过小部分增加来增加剂量，到达所处条件下最佳剂量为止。为方便起见，日总剂量可以分开并按需在一天中分部分给药。

使用适当的原料，通过下述实施例中描述的方法，本领域技术人员可以制备式I的所有化合物。下列实施例中的原料为市售或已知或可用已知方法制备。

实施例

实施例 1

8-(对乙酰氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘也称为 N-[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



将 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(39.38g, 0.167mol)、三乙胺(18.71g, 0.185mol)、 4-N,N-二甲氨基吡啶(1.95g, 0.016mol)和 N-乙酰基磺胺酰氯(42.89g, 0.184mol)的无水二氯甲烷(1.1L)搅拌混合物回流 55 小时，冷却该反应混合物至 10 ℃，过滤混合物，用二氯甲烷(150 ml)洗涤固体并真空干燥。用 N,N-二甲基甲酰胺使粗品结晶。过滤结晶产物并连续用乙醚、热甲醇、乙醚研磨得到目标化合物，为 0.25 水合物，$C_{19}H_{22}N_2O_5S{\cdot}0.25H_2O$, mp 250-251.5 ℃。

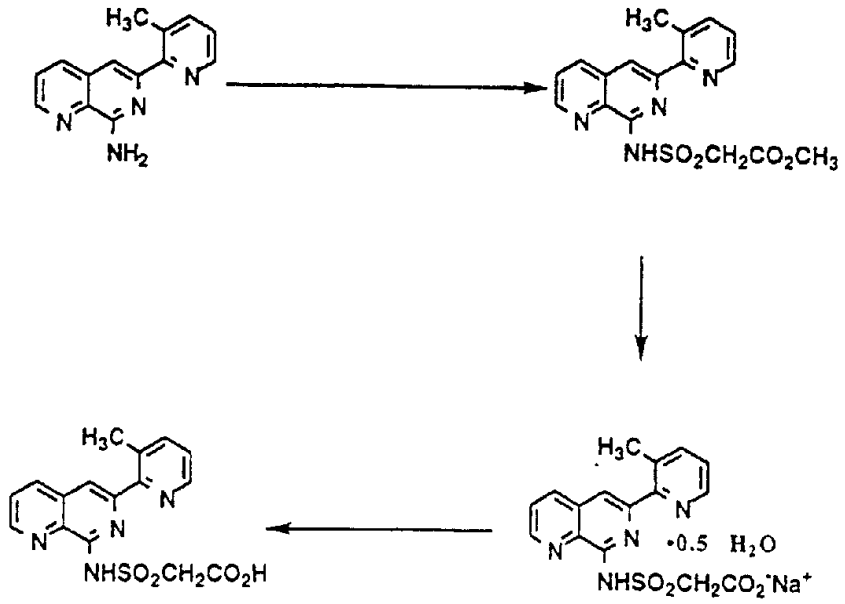
FABMS: MH^+ 434 (100%).

实施例 1a

N-[4-[[(亚氨基吡嗪基甲基)氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺

用类似于实施例 1 描述的方法，用吡嗪-2-甲脒为原料制备目标化合物，为 1/6 水合物， $C_{13}H_{13}N_5O_3S{\cdot}0.167H_2O$ 。 mp 270-274 ℃。

FABMS: MH^+ 320 (100%)。



实施例 2

[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸甲酯

在室温下，将含有 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(630mg, 2.67 mmol)、三乙胺(0.45 ml, 3.20 mmol)、4-N,N-二甲氨基吡啶(13mg)和 90%氯磺酰基乙酸甲酯(0.61 ml, 3.20 mmol)的干燥二氯甲烷(50 ml)的溶液搅拌 26 小时。在减压下除去挥发物，用乙醚研磨残留油状物并过滤形成的混合物。将滤饼溶解于二氯甲烷中，用水洗涤(3 次)，并在减压下蒸发溶剂。快速硅胶层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.1)洗脱，并用乙醇使洗脱物结晶，得到目标化合物，$C_{17}H_{16}N_4O_4S$， mp 147-148.5 ℃， FABMS： MH^+ 373 (100%)。

实施例 3

[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸钠盐

将[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸甲酯(4.17g, 0.011mol)和氢氧化钠(2.30g, 0.058mol)的水(330 ml)搅拌溶液在 60 ℃加热 2 小时。真空浓缩溶液至 25 ml，用乙酸酸化至 pH 4-5 并冷

却至 4 ℃。过滤形成的沉淀并用冷水洗涤。在 43 ℃经五氧化二磷干燥，并用甲醇-水使粗品结晶得到目标化合物的水合物，$C_{16}H_{13}N_4O_4SNa{\cdot}H_2O$， mp 224-226 ℃(分解)。 FABMS: MNa^+ 381 (100%)。

为得到目标化合物的游离酸形式，用 1.08 ml 的 1.00N 盐酸酸化钠盐(432mg, 1.08 mmol)的 20 ml 水溶液。过滤沉淀，用水洗涤并在 50 ℃真空干燥，得到目标化合物的游离酸形式， $C_{16}H_{14}N_4O_4S$, mp 182.5-184 ℃(分解)。 FABMS： MH^+ 359 (100%)。

实施例 4

4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯甲酸钠盐

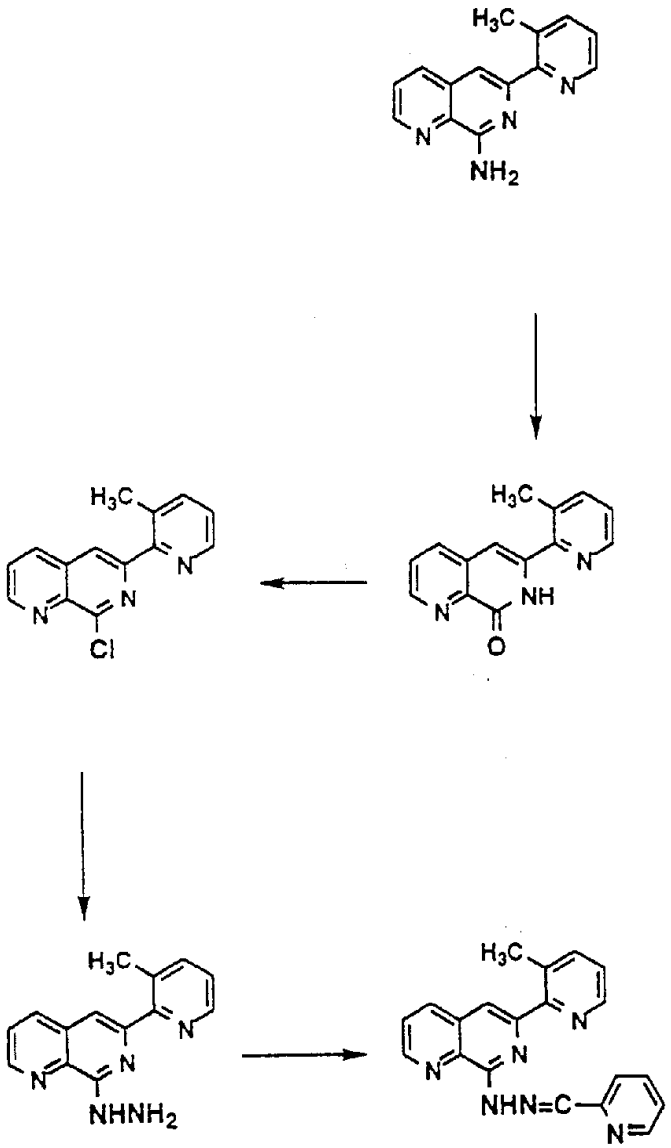
将 4-(氯磺酰基)苯甲酸(3.40g, 0.0154mol)加入到 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(3.26g, 0.0138mol)、三乙胺(5.2 ml, 0.0373mol)、4-N,N-二甲氨基吡啶(0.3g)的干燥二氯甲烷(40 ml)搅拌溶液中。在室温搅拌 5 天，真空除去挥发物并用硅胶层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵以逐步梯度(90:9:0.1)-(80:18:0.1)洗脱。用热乙醇(50-80 ml)研磨获得的粗品，过滤并在水(100 ml)中悬浮分离的固体。用 6N 氢氧化钠调 pH 12 以溶解固体；然后加乙酸酸化至 pH 4.4 。收集形成的沉淀并干燥，得到目标化合物游离酸的 0.5 水合物， $C_{21}H_{16}N_4O_4S{\cdot}0.5H_2O$。mp 337-8 ℃(分解)。 FABMS： MH^+ 421(100%)。

向搅拌的游离酸(493mg, 1.17 mmol)的水(80 ml)悬浮液中加入

0.100N 氢氧化钠(11.7 ml, 1.17 mmol)。温热混合物以溶解固体，在减压下除去水并在甲醇(25 ml)中回流残留物。使混合物冷却至室温并过滤，得到目标钠盐的 0.25 水合物，$C_{21}H_{15}N_4O_4SNa{\cdot}0.25H_2O$，mp>360 ℃，FABMS: MH^+ 421 (48%); MNa^+ 443(25%)。

实施例 5

8-[2-(2-吡啶基亚甲基)-肼基]-6-(3-甲基-2-吡啶)-1,7-二氮萘



A. 8-氧代-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘

将 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(17.3g, 0.0732mol)的浓盐酸(120 ml)混合物回流 17 小时。在减压下浓缩至半固体。在冷水(500 ml)中溶解该残留物，并用浓氢氧化铵碱化溶液至pH ~ 7.5。用水(50 ml)稀释形成的悬浮液，并在冰-水浴中冷却。过滤混合物，用异丙醇研磨分离出的固体，再过滤，用乙醇使固体结晶得到目标化合物， mp 225-7 ℃。

B. 8-氯-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘

将 8-氧代-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(16.4g, 69.1 mmol)的磷酰氯(200 ml)的混合物在蒸汽浴中加热 3 小时。在减压下除去过量的磷酰氯，在冰-水浴中冷却，并加入冰(100g)和水(100 ml)。加入浓氢氧化铵中和溶液，而同时保持温度在 10 ℃以下。过滤形成的混合物，空气干燥固体并用沸腾苯(1L)研磨。浓缩混合物，过滤和用苯使分离出的固体结晶，得到目标化合物， mp 130-1 ℃。

C. 8-肼基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘

向 98%肼水合物(7.4g, 0.148mol)的乙醇(100 ml)溶液中加入 8-氯-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(8.5g, 0.0332mol)并回流 2.5 小时。在减压下浓缩反应混合物，用水研磨残留的固体，过滤并用苯-石油醚使分离出的固体结晶，得到目标化合物， mp 115-6 ℃。

D. 8-[2-(2-吡啶基亚甲基)-肼基]-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘, 0.2 水合物

向 8-肼基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(5g, 19.9 mmol)的乙醇(50 ml)的悬浮液中加入 2-吡啶甲醛(2.7g, 25.2 mmol)。将混合物回流 1 小时。使混合物冷却并在减压下除去溶剂。用氯仿-己烷重结晶残留固体，得到目标化合物， $C_{20}H_{16}N_6$， mp 178-179 ℃。 FABMS: MH^+ 341

(100%)。

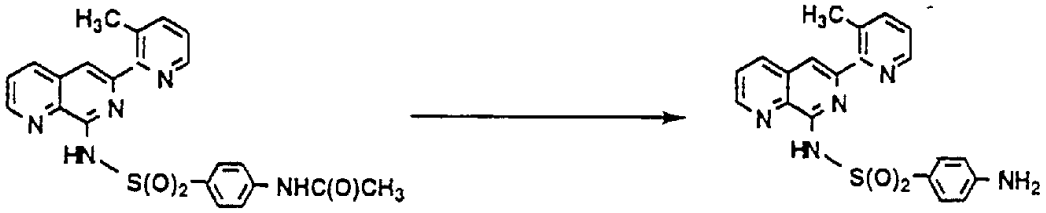
实施例 6

8-巯基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘

将 8-氧代-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(10.0g, 42.1 mmol)和五硫化二磷(9.8g, 44.1 mmol)的吡啶(250 ml)的混合物在蒸汽浴中回流 3 小时。将该反应溶液倾入沸水(400 ml)中，并将形成的混合物在沸点维持 1 小时。过滤混合物，将收集的固体溶解于氯仿中并用脱色炭处理。过滤炭，加热滤液至沸，并加入乙醚诱导结晶。用氯仿重结晶这样生成的沉淀，得到目标化合物， $C_{14}H_{11}N_3S$， mp 220-222.5 ℃。 FABMS: MH^+ 254 (100%)。

实施例 7

8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘

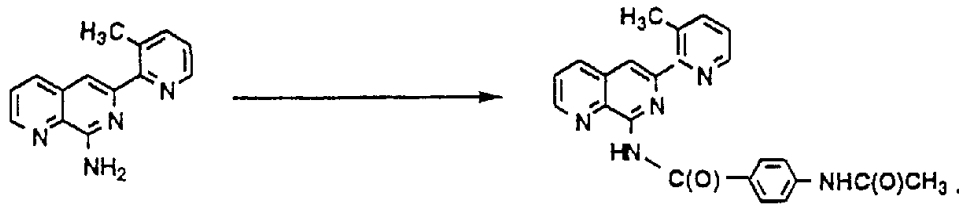


将 8-(对-乙酰氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(3.67g, 8.47 mmol)的 2N 氢氧化钠水溶液(37 ml, 74 mmol)的搅拌混合物

回流 6 小时。将混合物冷却至<15 ℃，用乙酸-水(1:4)酸化至 pH 6 并过滤。在甲醇(125 ml)中回流收集的固体，过滤热的混合物并用甲醇(25 ml)洗涤滤饼。在高真空中干燥收集的固体，得到目标化合物二水合物，$C_{20}H_{17}N_5O_2S{\cdot}2H_2O$, mp 278-83 ℃。 FABMS: MH^+ 392 (100%)。

实施例 8

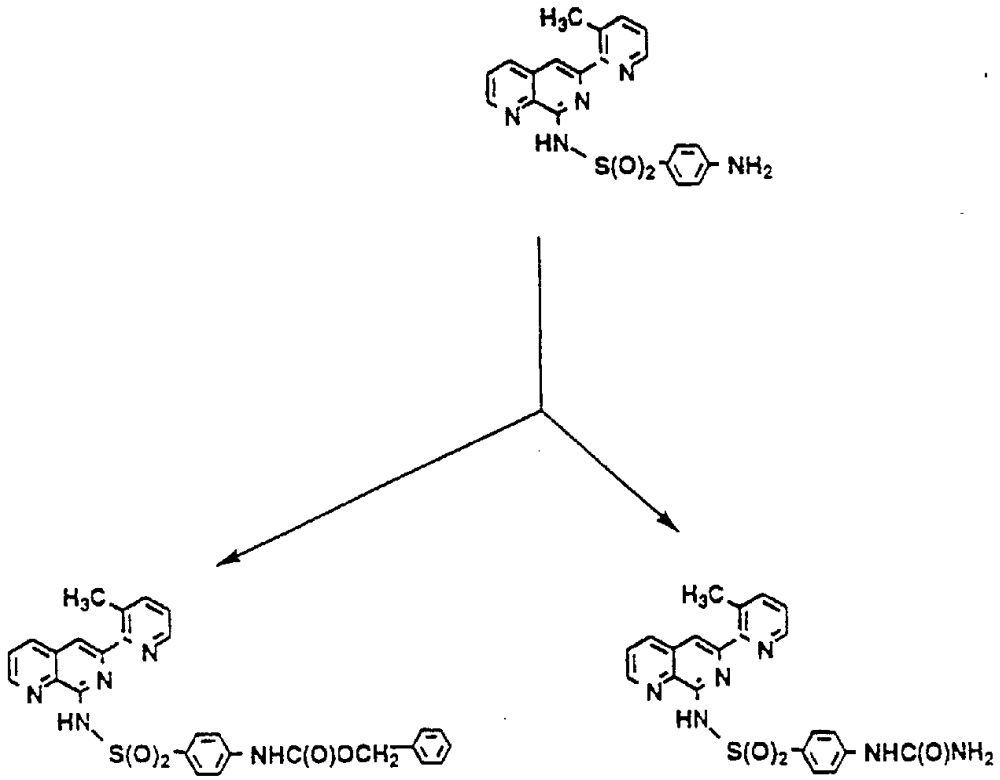
4-(乙酰氨基)-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯甲酰胺



在 18 ℃，将 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(332mg, 1.41 mmol)加入 4-乙酰氨基苯甲酸(229mg, 1.78 mmol)、 1-(3-N,N-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC·HCl; 270mg, 1.41 mmol)和 1-羟基苯并三唑(190mg, 1.41 mmol)的二氯甲烷(15 ml)的搅拌的悬浮液中。移去冷浴，将混合物在室温搅拌 16 小时。用二氯甲烷(20 ml)稀释反应混合物，再加入 DEC·HCl，并再搅拌 20 小时。在减压下除去挥发物，将残留物溶解于二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.125)中并经硅藻土过滤。快速硅胶层析滤液，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(90:9:0.125)洗脱，并用乙腈使分离出的固体结晶得到目标化合物，为 0.25 水合物，$C_{23}H_{19}N_5O_2{\cdot}0.25H_2O$, mp 233-239.5 ℃。 FABMS: MH^+ 398 (100%)。

实施例 9

[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]氨基甲酸苯甲酯(I)和 4-[(氨基羰基)氨基]-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺(II)



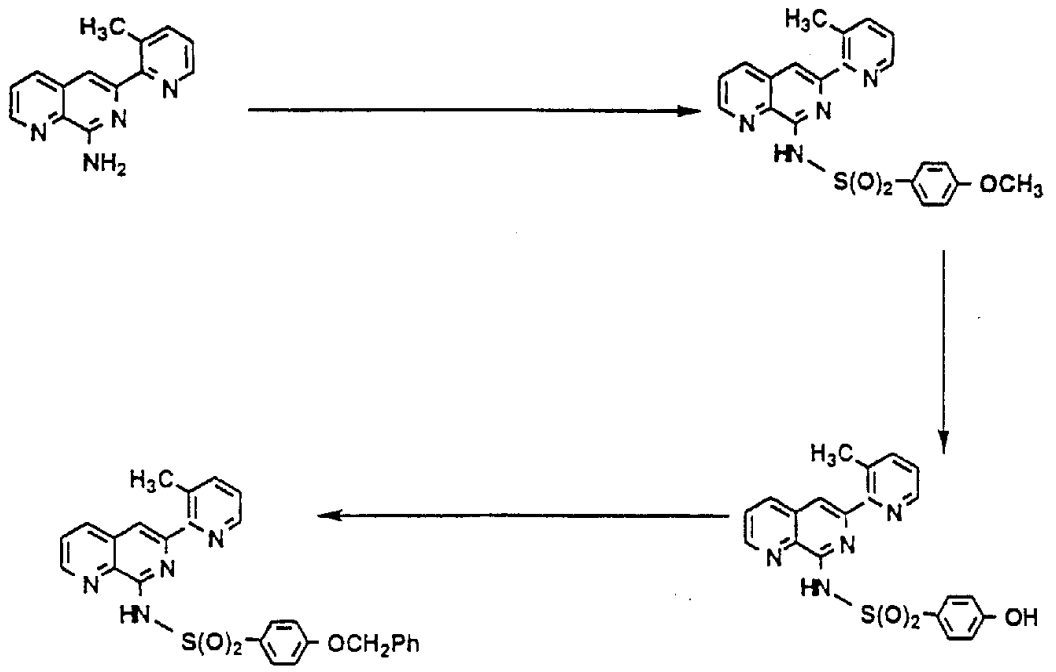
I　　II

在 25 ℃，迅速将氯甲酸三氯甲酯(0.16 ml, 1.32 mmol)加入 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(0.43g, 1.10 mmol)、三乙胺(0.183 ml, 1.32 mmol)和 4-二甲基氨基吡啶(0.03g)的二氯甲烷(25 ml)的搅拌悬浮液中。在室温搅拌 1 小时。将该反应混合物加入苄醇锂盐[通过将双(三甲基硅烷基)氨化锂的四氢呋喃的 1M 溶液(1.5 ml, 1.5 mmol)与苄醇(0.15 ml, 1.45 mmol)的二氯甲烷(20 ml)液一起搅拌 0.5 小时制得]的搅拌溶液中。在室温搅拌形成的混合物 3 天。再加入苄醇的锂盐[如上述由双(三甲基硅烷基)氨化锂的四氢呋喃的 1M 溶液(3 ml, 3 mmol)与苄醇(0.30 ml, 2.90 mmol)的二氯甲烷(1 ml)液来制备]并回流 24 小时。减压下除去溶剂，在硅胶柱上快速层析，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1→90:9:0.1)逐步梯度洗脱得到目标化合物 I 和 II。在甲醇-乙醇(1:1)中回流分离出极性较低的固体 5-10 分钟，冷却至室温，过滤得到目标化合物 I，为 0.25 水合物，$C_{28}H_{23}N_5O_4S{\cdot}0.25H_2O$, mp

229.5-231 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 526 (100%)。使由柱上洗脱的极性较大的固体从乙醇(5 ml)中结晶得到目标化合物 II，为 0.5 水合物，$C_{21}H_{18}N_6O_3S{\cdot}0.5H_2O$, mp 258.5-260 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 435 (94%)。

实施例 10

N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-4-(苯基甲氧基)-苯磺酰胺

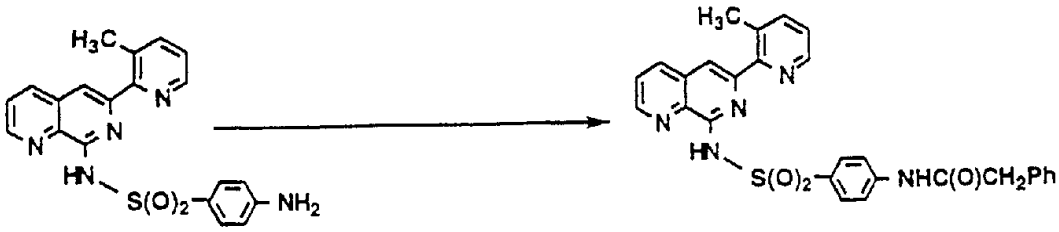


在氮气环境、室温下，将双(三甲基硅烷基)氨化锂的四氢呋喃 1M 溶液(3.05 ml, 3.05 mmol)加入 N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-4-(羟基)-苯磺酰胺(593mg, 1.37 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(25 ml)搅拌的悬浮液中。在室温下搅拌 0.5 小时，加入苄溴(0.18 ml, 1.51 mmol)。在 75 ℃加热 0.75 小时，冷却至室温并在减压下除去挥发物。用水搅拌残留物并加入 3M 盐酸(1 ml)酸化。过滤，在乙醇(75 ml)中回流固体，冷却混合物至室温，并再次过滤。收集固体经硅胶快速层析，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.1)洗脱，得到目标化合物，

$C_{27}H_{22}N_4O_3S$, mp 204-5 ℃。 FABMS: MH^+ 483 (48%)。

实施例 11

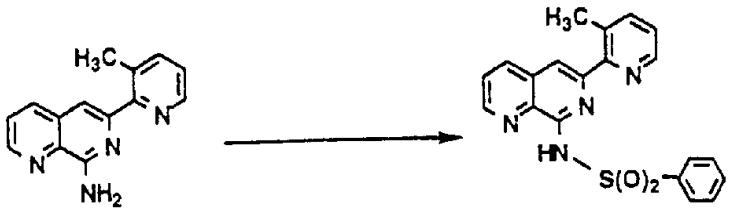
N-4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]苯乙酰胺



在室温下，将苯乙酰氯(0.35 ml, 2.7 mmol)加入 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(0.83g, 2.1 mmol)、三乙胺(0.37 ml, 2.7 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(0.02g)的干燥二氯甲烷(50 ml)的搅拌的悬浮液中。在室温搅拌 16 小时；再加入三乙胺(0.374 ml, 5.4 mmol)，随后加入苯乙酰氯(0.35 ml, 2.7 mmol)；然后回流 18 小时并在室温搅拌 5 天。过滤混合物，并在减压下浓缩滤液。将残留物溶解于热的 N,N-二甲基甲酰胺，冷却至室温，过滤沉淀(三乙胺盐酸盐)和真空浓缩滤液。硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(90:10:0.1)洗脱，得到目标化合物，为 0.5 水合物，$C_{28}H_{23}N_5O_3S{\cdot}0.5H_2O$, mp 258-9 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 510 (100%)。

实施例 12

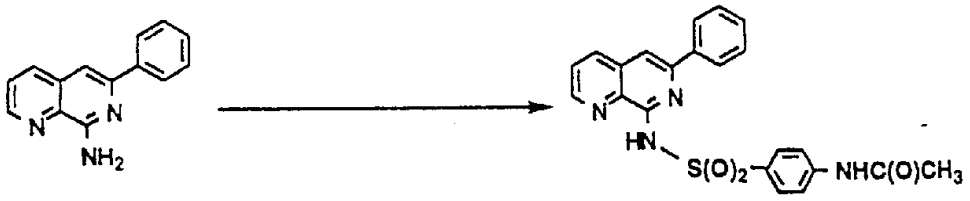
N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺



向 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(1.06g, 4.49 mmol)、三乙胺(0.50g, 4.94 mmol)和 4-N,N-二甲氨基吡啶(0.055g)的干燥二氯甲烷(30ml)搅拌的混合物中加入苯磺酰氯(0.63 ml, 4.94 mmol)，并回流 21 小时。冷却至室温，过滤混合物，用冷的二氯甲烷洗涤固体并真空干燥获得目标化合物 $C_{20}H_{16}N_4O_2S$, mp 259.5-261.5 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 377 (100%)。

实施例 13

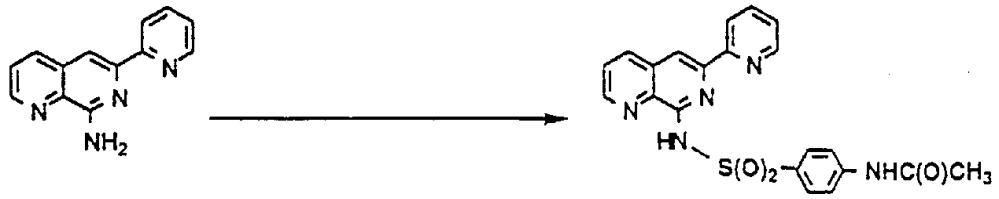
N-[4-[[(6-苯基-1,7-二氮萘-8-基)氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



将 8-氨基-6-苯-1,7-二氮萘(0.51g, 2.30 mmol)、三乙胺(0.26g, 2.53 mmol), 4-N,N-二甲氨基吡啶(0.03g)和 N-乙酰磺胺酰氯(0.59g, 2.53 mmol)的干燥二氯甲烷(14 ml)搅拌混合物回流 45 小时。冷却反应混合物至室温，用 1.1M 碳酸氢钠溶液(30 ml)洗涤，随后用水(2 × 25 ml)洗涤，经无水硫酸镁干燥，在减压下除去溶剂。硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.125)洗脱，得到目标化合物，为 1 水合物，$C_{22}H_{18}N_4O_3S{\cdot}H_2O$, mp 135.5-137 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 419 (100%)。

实施例 14

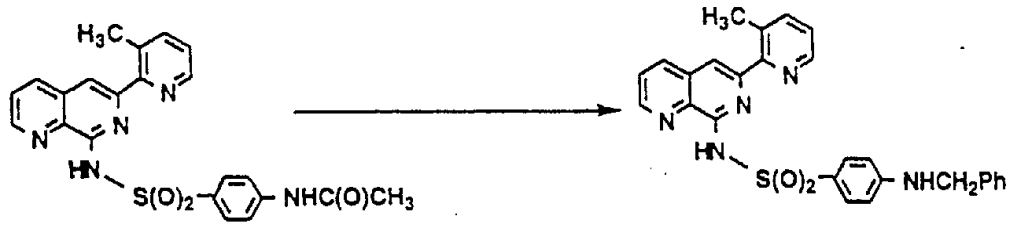
N-[4-[[[6-(2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基)氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



将 8-氨基-6-(2-吡啶基)-1,7-二氮萘(160mg, 0.718 mmol)、三乙胺(80.5mg, 0.795 mmol), 4-N,N-二甲氨基吡啶(8.5mg, 0.0688 mmol)和 N-乙酰磺胺酰氯(185mg, 0.791 mmol)的干燥二氯甲烷(6 ml)搅拌溶液回流 11 小时。冷却反应混合物并过滤。用乙醇使这样得到的粗品结晶并过滤得到目标化合物，为 0.25 水合物， $C_{21}H_{17}N_5O_3S\cdot0.25H_2O$, mp 292-293 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 420 (100%)。

实施例 15

N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-4-[(苯甲基)氨基]苯磺酰胺

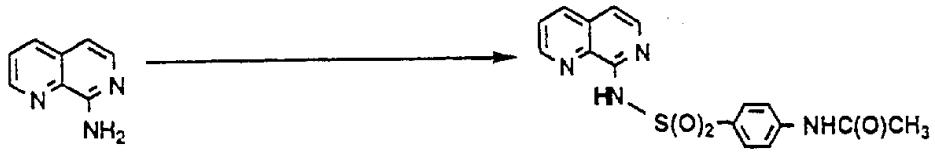


将在矿物油中的 60%氢化钠分散液(94.3mg, 2.36 mmol)加入 8-(对-乙酰氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(929mg, 2.14 mmol)的干燥 N,N-二甲基甲酰胺(DMF; 25 ml)搅拌的悬浮液中，并在室温搅拌形成的混合物 45 分钟。用 DMF(10 ml)稀释反应混合物，加入另一份氢化钠分散液(9.4mg, 0.235 mmol)并在室温再搅拌 10 分钟。向该混合物中加入苄溴(0.28 ml, 2.35 mmol)，并在室温搅拌 16 小时。在减压下浓缩反应混合物，用二氯甲烷(30ml)稀释浓缩液并倾入冰中。分出各层，用二氯甲烷(2 × 10 ml)提取水相。通过加入少量甲醇澄清

合并的二氯甲烷提取液，经无水硫酸镁干燥。在减压下除去溶剂，硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.125)洗脱，得到目标化合物，为 0.125 水合物，$C_{27}H_{23}N_5O_2S{\cdot}0.125H_2O$, mp 131.5-134 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 482 (100%)。

实施例 16

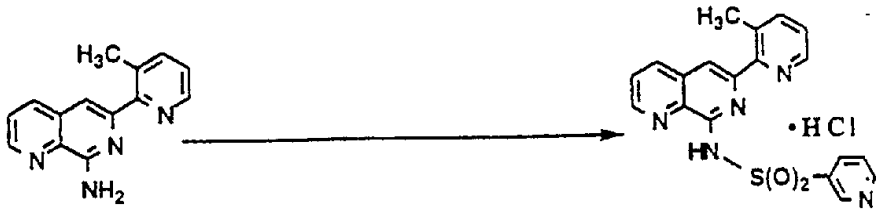
N-[4-[[(1,7-二氮萘-8-基)氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



在室温下，将 8-氨基-1,7-二氮萘(1.00g, 6.91 mmol)、三乙胺(0.77g, 7.60 mmol)、4-N,N-二甲氨基吡啶(0.08g)和 N-乙酰基磺胺酰氯(1.78g, 7.60 mmol)的干燥二氯甲烷(25 ml)的混合物搅拌 20 小时。冷却反应混合物至 0 ℃并过滤。经硅胶快速层析粗品固体产物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.125)→90:9:0.125)洗脱，用甲醇使层析产物结晶，得到目标化合物，为 0.375 水合物，$C_{16}H_{14}N_4O_3S{\cdot}0.375H_2O$, mp 260-261 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 343 (100%)。

实施例 17

N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-3-吡啶磺酰胺

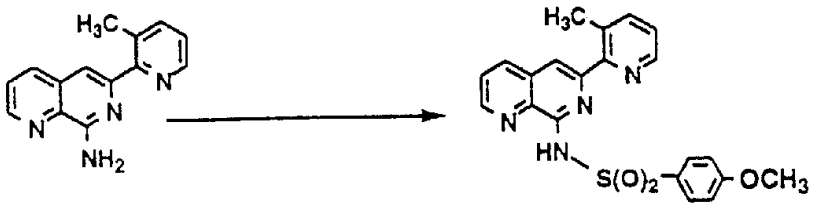


向 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(508mg, 2.15 mmol)、三乙胺(0.66 ml, 4.74 mmol)和 4-N,N-二甲氨基吡啶(26mg)的干燥二氯甲烷(18 ml)搅拌混合物中加入 3-吡啶磺酰氯(508mg, 2.36 mmol)，并回流 22 小时。冷却至室温并过滤混合物，得到目标化合物的游离碱形式，mp 267-268.5 ℃(分解)。

在乙醇(5 ml)中悬浮目标化合物(553mg, 1.47 mmol)的游离碱样品并用 5.3M 乙醇制盐酸(18.6 ml, 98.6 mmol)酸化。在减压下从生成的澄清的黄色溶液中除去溶剂。用乙醚研磨残留油状物，过滤生成的固体并真空干燥，得到目标化合物盐酸盐。$C_{19}H_{15}N_5O_2S\cdot1.4HCl\cdot0.5H_2O$, mp 245-247 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 378 (100%)。

实施例 18

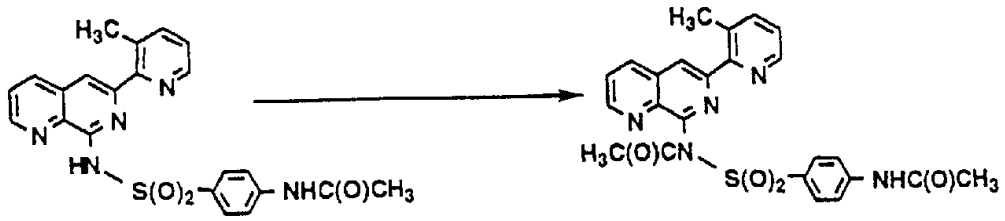
4-甲氧基-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺



在室温下，将 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(597mg, 2.53 mmol)和 4-甲氧基苯磺酰氯(575mg, 2.78 mmol)在干燥吡啶(14 ml)中的混合物搅拌 22 小时。加入另一份 4-甲氧基苯磺酰氯(50mg, 0.242 mmol)并回流反应混合物。5 小时后，加入第三份 4-甲氧基苯磺酰氯(56.3mg, 0.273 mmol)并在室温搅拌 24 小时。过滤混合物。用(70 ml)水处理滤液并用二氯甲烷(3 × 20 ml)提取。合并提取液。用水(3 × 10 ml)洗涤并用无水硫酸钠干燥。过滤干燥剂，在减压下除去溶剂，用乙醚研磨残留物。过滤并在真空下干燥分离出的固体，得到目标化合物，为 0.25 水合物。$C_{21}H_{18}N_4O_3S\cdot0.25H_2O$, mp 180-181 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 407 (100%)。

实施例 19

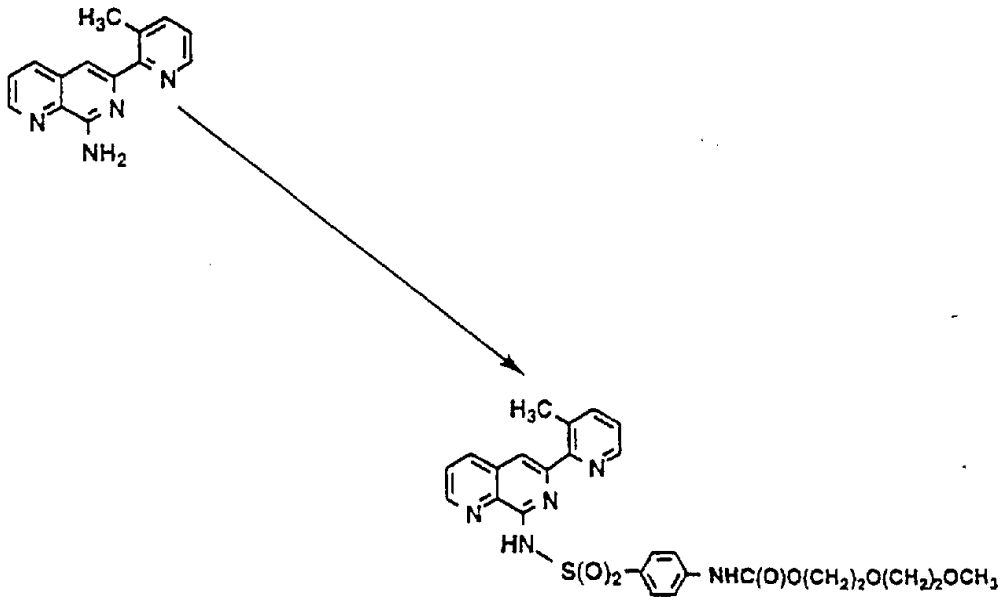
N-[[4-(乙酰氨基)苯基]磺酰基]-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]乙酰胺



在氮气环境下，将 60%氢化钠在矿物油分散液(50.3mg, 1.26 mmol)加入 8-(对-乙酰氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(496mg, 1.14 mmol)的干燥 N,N-二甲基酰胺(DMF; 24 ml)搅拌的雾状溶液中，并在室温搅拌生成混合物 30 分钟。加入乙酰氯(0.09 ml, 1.27 mmol)并在室温搅拌 24 小时。加入第二份乙酰氯(0.05 ml, 0.703 mmol)，在 50 ℃加热 22 小时。使反应混合物冷却，减压下除去溶剂，用异丙醚研磨残留物并过滤。将分离出的固体溶解于二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1)中并并硅胶快速层析，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1)洗脱。用乙醚研磨分离出的产物并过滤得到目标化合物，$C_{24}H_{21}N_5O_4S$, mp 235.5-236.5 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 476 (57%)。

实施例 20

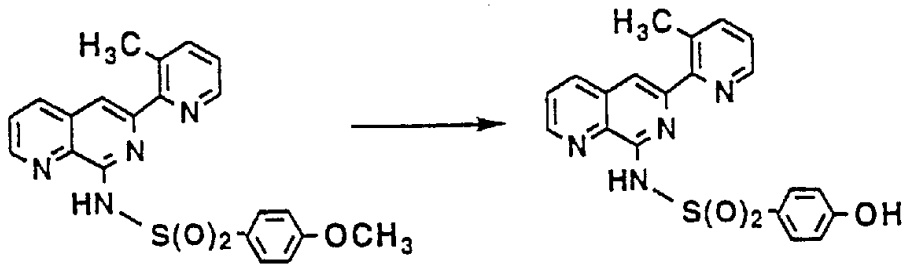
2-(2-甲氧基乙氧基)乙基[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]氨基甲酸酯



在室温下，搅拌 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(412mg, 1.74 mmol)、三乙胺(0.27 ml, 1.92 mmol)、4-N,N-二甲氨基吡啶(21mg)和 4-[2-甲氧基[2-乙氧基(乙氧基)]羰基氨基]苯磺酰氯(650mg, 1.92 mmol)干燥二氯甲烷(25 ml)的溶液。48 小时后，加入第二份(75mg, 0.222 mmol)的磺酰氯试剂，并继续在室温搅拌 96 小时。用水(3 × 15 ml)洗涤反应混合物，经无水硫酸镁干燥，滤出干燥剂，减压下除去溶剂。经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1)洗脱，用乙醇使分离出的产物结晶，过滤得到目标化合物，$C_{26}H_{27}N_5O_6S$, mp 182.5-185 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 538 (100%)。

实施例 21

4-羟基-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺

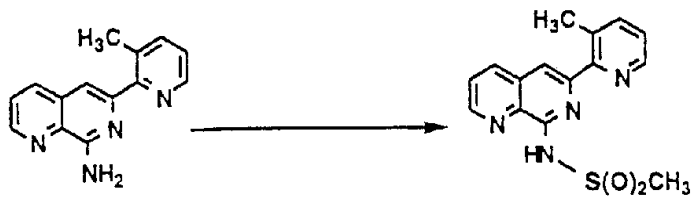


在氮气环境下，将4-甲氧基-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺(229mg, 0.563 mmol)和硫代甲醇钠(98.6mg, 1.41 mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)搅拌溶液在100-110 ℃加热30分钟。升高温度至150 ℃加热至1.5小时，然后加入另外量(56.6mg, 0.808 mmol)的硫代甲醇钠并在150 ℃继续加热3.5小时。在减压下蒸发溶剂并经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(90:9:1)洗脱。用甲醇-乙腈使分离出的产物结晶并用乙醚研磨，得到目标化合物，$C_{20}H_{16}N_4O_3S$, mp 262-262.5 ℃(分解)。

^{1}H NMR [DMSO, 300MHz]: δ 2.36 (s, 2.25H); 2.72 (s, 0.75H); 6.71 (d, J≈7.5Hz, 1.5H); 6.86 (d, J≈7.5Hz, 0.75H); 7.39 (dd; 0.75H); 7.55 (dd; 0.25H); 7.66-7.77 (m, 1H); 7.79-7.90 (m, 3.5H); 7.95 (d, J≈7.5Hz, 0.25H); 8.41 (d, J≈7.5Hz, 0.25H); 8.49 (m, 1.5H); 8.74 (d, 0.25H); 8.91 (d, 0.25H); 9.03 (d, 0.75H); 10.31* (s, 0.25H); 10.39* (s, 0.75H); 10.71* (br s, 0.75H); 13.14* (br s, 0.25H) [*D_2O-可互换]。

实施例22

N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]甲磺酰胺

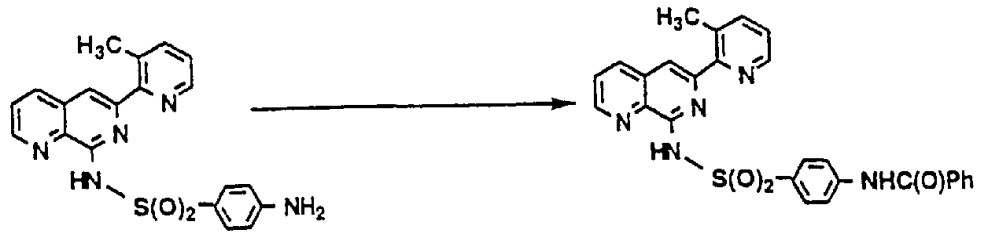


在室温下，搅拌8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(1.05g, 4.48 mmol)、三乙胺(0.68 ml, 4.89 mmol)和甲磺酰氯(0.38 ml, 4.89 mmol)的干燥二氯甲烷(25 ml)的混合物。72小时后，加入第二部分(0.08 ml, 1.03 mmol)的甲磺酰氯并继续在室温再搅拌24小时。过滤，用水(3 × 35 ml)洗涤滤液，经无水硫酸钠干燥，滤出干燥剂并在减压下除去溶剂。经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.1)洗脱。用乙

醇使分离出的产物结晶并过滤得到目标化合物， $C_{15}H_{14}N_4O_2S$， mp 184.5-185.5 ℃。 FABMS: MH^+ 315(100%)。

实施例 23

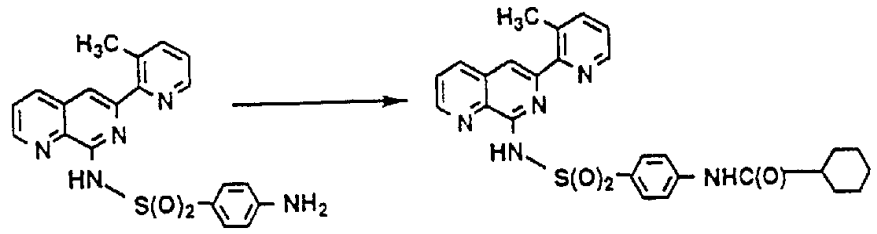
N-[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]苯甲酰胺



将苯甲酰氯(0.044 ml, 0.383 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液加入 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(136mg, 0.348 mmol)和三乙胺(0.053 ml, 0.383 mmol)的二氯甲烷(25ml)搅拌的悬浮液中，保持在 5 ℃。使混合物温热至室温，然后回流 19 小时。冷却反应混合物至 0 ℃，过滤，用冷二氯甲烷洗涤固体并真空干燥，得到目标化合物， $C_{27}H_{21}N_5O_3S$, mp 270-272 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 496 (75%)。

实施例 24

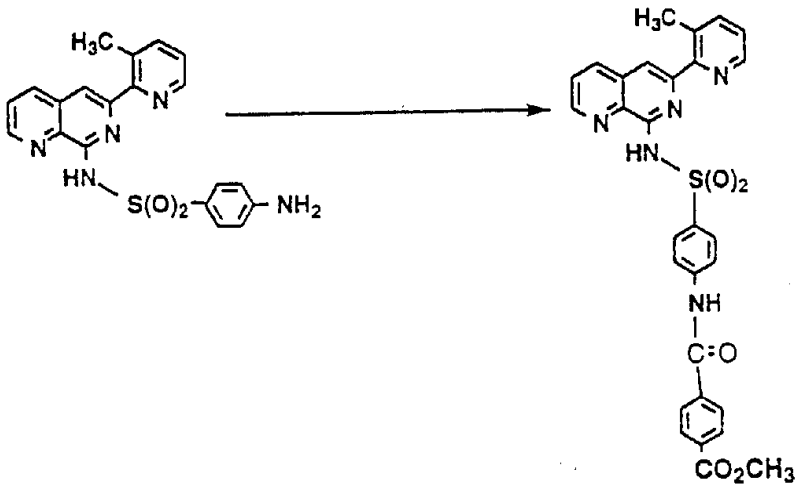
N-[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]环己烷甲酰胺



将 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(1.04g, 2.65 mmol)、三乙胺(0.053ml, 0.383 mmol)和环己烷羰基氯(0.83 ml, 6.20 mmol)在二氯甲烷(50 ml)中的搅拌混合物回流 5 天。使反应混合物冷却至室温，过滤并用二氯甲烷洗涤固体。用甲醇结晶，真空干燥，得到目标化合物， $C_{27}H_{27}N_5O_3S$, mp 240-241 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 502 (100%)。

实施例 25

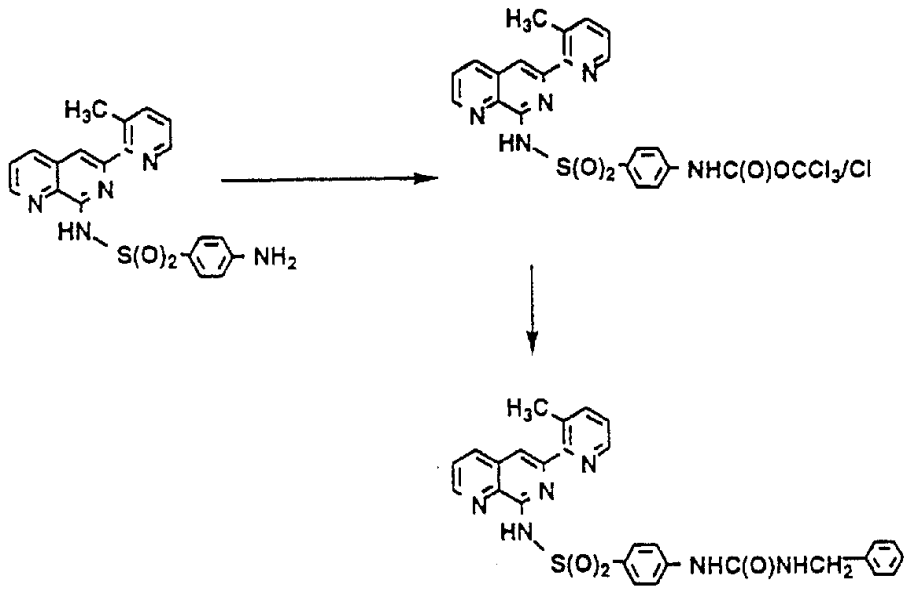
4-[[[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]氨基]羰基]苯甲酸甲酯



将 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(1.43g, 3.65 mmol)、三乙胺(1.22 ml, 0.876 mmol), 对苯二酸单甲酯酰氯(1.74 ml, 8.76 mmol)和 4-N,N-二甲氨基吡啶(0.1g)在二氯甲烷(120 ml)中的搅拌悬浮液回流 4 天。使反应混合物冷却至室温，过滤并用二氯甲烷洗涤固体。将粗品溶解于回流的 N,N-二甲基甲酰胺(20 ml)，过滤热的溶液并浓缩滤液至<5 ml 体积。向热的浓缩液加水至浑浊点，然后使混合物冷却至室温。过滤并真空干燥固体，得到目标化合物，为 0.25 水合物，$C_{29}H_{23}N_5O_3S{\cdot}0.25H_2O$, mp 275-277 ℃(分解)， FABMS: MH^+ 554 (100%)。

实施例 26

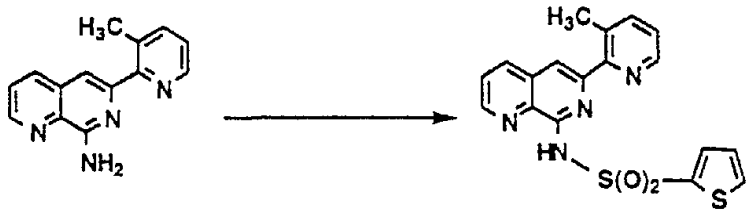
N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-4-[[[(苯甲基)氨基]羰基]氨基]苯磺酰胺



在 25 ℃迅速将氯甲酸三氯甲酯(0.16 ml, 1.32 mmol)加入 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(0.43g, 1.10 mmol)、三乙胺(0.183 ml, 1.32 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(0.03g)的二氯甲烷搅拌的悬浮液中。在室温搅拌 1 小时。用二氯甲烷(20 ml)稀释反应混合物，加入苄胺(0.32 ml, 2.92 mmol)并在室温搅拌 3 天。加入三乙胺(0.61 ml, 4.40 mmol)，随后再加苄胺(0.16 ml, 1.46 mmol)，并回流 2.5 小时。冷却至 0 ℃，过滤，并用 N,N-二甲基甲酰胺-水结晶。过滤，用水，随后用温乙醇洗涤固体并真空干燥，得到目标化合物，为 0.25 水合物，$C_{28}H_{24}N_6O_3S\cdot 0.25H_2O$, mp 274-275 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 525 (100%)。

实施例 27

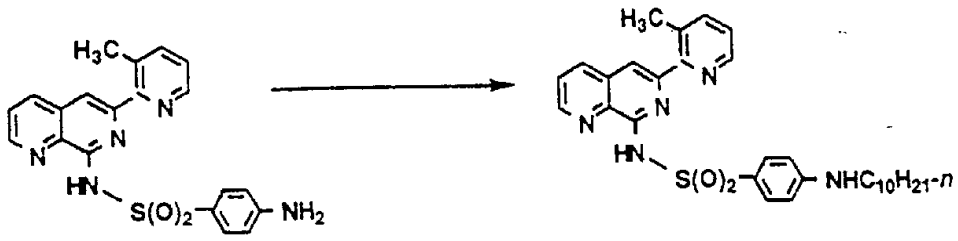
N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-2-噻吩磺酰胺



在室温下，搅拌8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(0.97g, 4.11 mmol)、三乙胺(0.86 ml, 6.16 mmol)、4-N,N-二甲氨基吡啶(50mg)和2-噻吩磺酰氯(1.12g, 6.16 mmol)的干燥二氯甲烷(28 ml)的混合物。48小时后，加入第二份(187mg, 0.411 mmol)磺酰氯试剂和三乙胺(0.41 ml, 1.0 mmol)并继续在室温搅拌96小时。过滤反应混合物，用二氯甲烷洗涤固体并真空干燥，得到目标化合物，$C_{18}H_{14}N_4O_2S_2$, mp 280.5-281 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 382(100%)。

实施例 28

4-癸氨基-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-苯磺酰胺

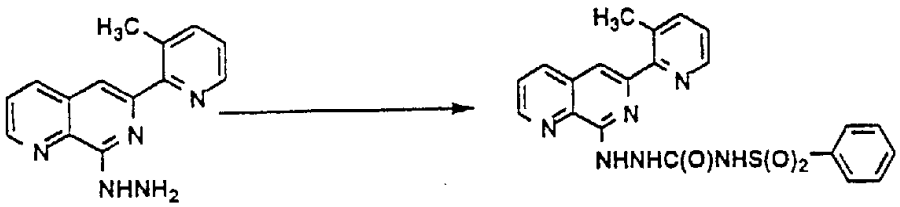


在氮气环境下、油浴中，在115 ℃加热8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(448mg, 1.14 mmol)和四丁基溴化铵(3.25g, 10.1 mmol)的紧密混合物形成熔融块。向搅拌混合物中加入1-溴癸烷(0.24 ml, 1.16 mmol)并继续在氮气下加热30分钟。加入另一部分(0.10 ml, 0.482 mmol)1-溴癸烷，加热30分钟，然后加入N,N-二异丙基乙胺

(0.20 ml, 1.15 mmol) 并再加热 60 分钟。使反应混合物冷却至室温，溶解于二氯甲烷(5 ml)，硅胶快速层析，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.1)洗脱。在二氯甲烷中溶解分离出的产物并用 Darco G60 处理。过滤，在减压下蒸发滤液，并用乙醇使残留物结晶。过滤和真空下干燥固体，得到目标化合物，$C_{30}H_{37}N_5O_2S$, mp 157-159.5 ℃。FABMS: MH^+ 532 (51%)。

实施例 29

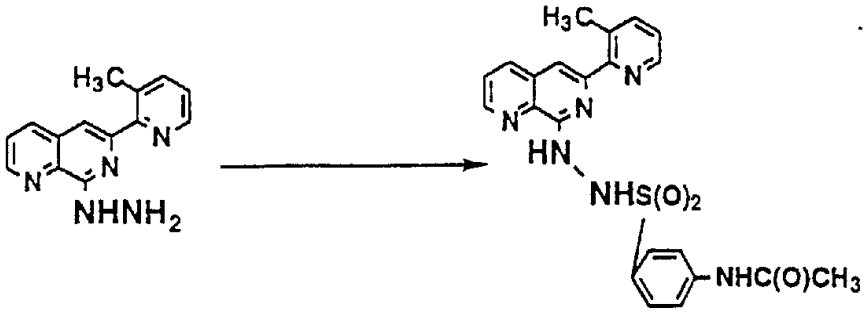
2-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-N-(苯磺酰基)肼甲酰胺



在氩气环境下，经注射器向 8-肼基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(162mg, 0.645 mmol)的二氯甲烷(2.5 ml)搅拌溶液中一次性加入苯磺酰基异氰酸酯(0.0905 ml, 124 mg, 0.678 mmol)并在室温搅拌生成的悬浮液 23 小时。用乙醚(35ml)稀释反应混合物并过滤。在二氯甲烷(4 ml)-乙醚(3 ml)中研磨分离出的固体，过滤和真空干燥，得到目标化合物，$C_{21}H_{18}N_6O_3S$, mp 162.5-163.5 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 435 (100%)。

实施例 30

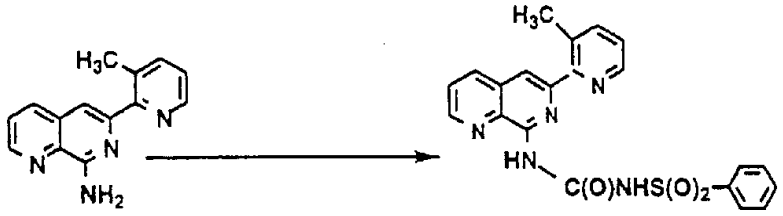
4-乙酰氨基-2-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰肼



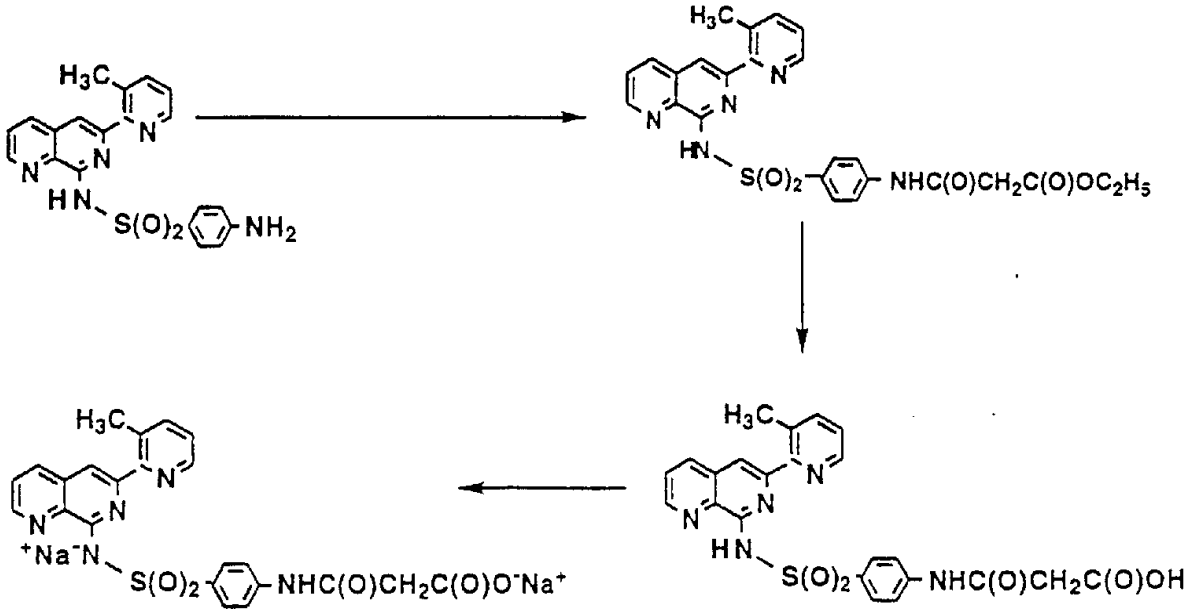
在氩气环境下，向 8-肼基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(162mg, 0.645 mmol)的二氯甲烷(5 ml)搅拌溶液中逐次加入 4-N,N-二甲氨基吡啶(5mg)、 N-乙酰基磺胺酰氯(205mg, 0.876 mmol)和三乙胺(0.122 ml, 88.4mg, 0.876 mmol)，并在室温搅拌生成的混合物 47 小时。用乙醚(2.5 ml)稀释反应混合物，搅拌 5 分钟并过滤，在水(4.5 ml)中研磨分离出的固体，过滤，用乙醚-丙酮(85:15)洗涤，然后用纯乙醚洗涤并真空干燥，得到目标化合物， $C_{22}H_{20}N_6O_3S{\cdot}H_2O$, mp 166-168 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 449(100%)。

实施例 31

N-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]羰基]苯磺酰胺



在氩气环境下，向 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(560mg, 2.37 mmol)的二氯甲烷(12 ml)搅拌溶液中加入苯磺酰基异氰酸酯(0.334 ml, 458mg, 0.876 mmol)，并在室温搅拌生成的混合物 19 小时。用乙醚(12 ml)稀释反应混合物，研磨沉淀 10 分钟并过滤。用乙醚洗涤分离出的固体并真空干燥，得到目标化合物， $C_{21}H_{17}N_5O_3S$, mp 212-215 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 420(100%)。



实施例 32

3-[[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]-苯基]氨基]-3-氧代丙酸乙酯

将乙基丙二酰氯(1.02g, 6.77 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液加入 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(2.56g, 6.55 mmol)、三乙胺(1.0 ml, 7.17 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(25mg)的二氯甲烷(45 ml)搅拌的溶液中。在室温搅拌 72 小时，然后回流 18.5 小时。在真空下蒸发溶剂并用 1,2-二氯乙烷(50 ml)置换溶剂。加入三乙胺(1.0 ml, 7.17 mmol)和乙基丙二酰氯(1.02g, 6.77 mmol)并回流 18 小时。冷却反应混合物至室温，过滤并用热甲醇研磨分离出的固体。冷却混合物至室温并过滤，得到目标化合物，为二水合物，$C_{25}H_{23}N_5O_5S{\cdot}2H_2O$, mp 237.5-238 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 506 (100%)。

实施例 33

3-[[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]-苯基]氨基]-3-氧代丙酸

将 3-[[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]-苯

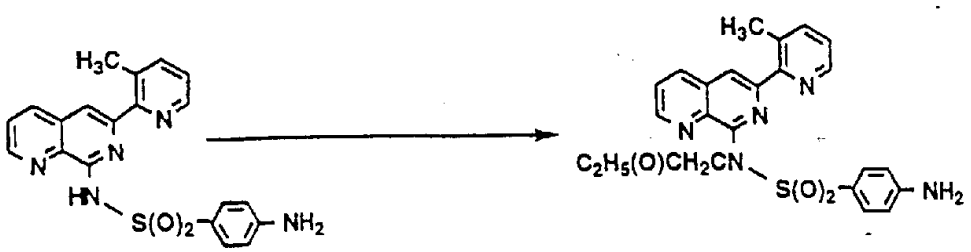
基]氨基]-3-氧代丙酸乙酯(387mg, 0.765 mmol)的 0.125N 氢氧化钠水溶液的搅拌悬浮液在 60 ℃加热 2 小时。使反应溶液冷却至室温，滴加冰醋酸调溶液 pH 至 4-5 。用水(50 ml)稀释并过滤。用甲醇(1.5 ml)研磨分离出的固体，用水(50 ml)稀释，过滤并真空干燥，得到目标化合物一水合物， $C_{23}H_{19}N_5O_5S{\cdot}H_2O$, mp 163-164 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 478 (100%)。

将 18.86 ml 的 0.100N 氢氧化钠水溶液加入目标化合物(459mg, 0.943 mmol)的水(100 ml)的搅拌悬浮液中。冻干生成的溶液，用乙醚研磨残留物，过滤并在真空下干燥，得到目标化合物二钠盐二水合物，$C_{23}H_{17}N_5O_5SNa_2{\cdot}2H_2O$, mp 305 ℃(发烟分解)。 FABMS: MH^+ 478(16%); MNa^+ 500 (17%)。

全篇说明书所用的“ dec ”指为分解。

实施例 34

N-[(4-氨基苯基)磺酰基-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]甘氨酸乙酯

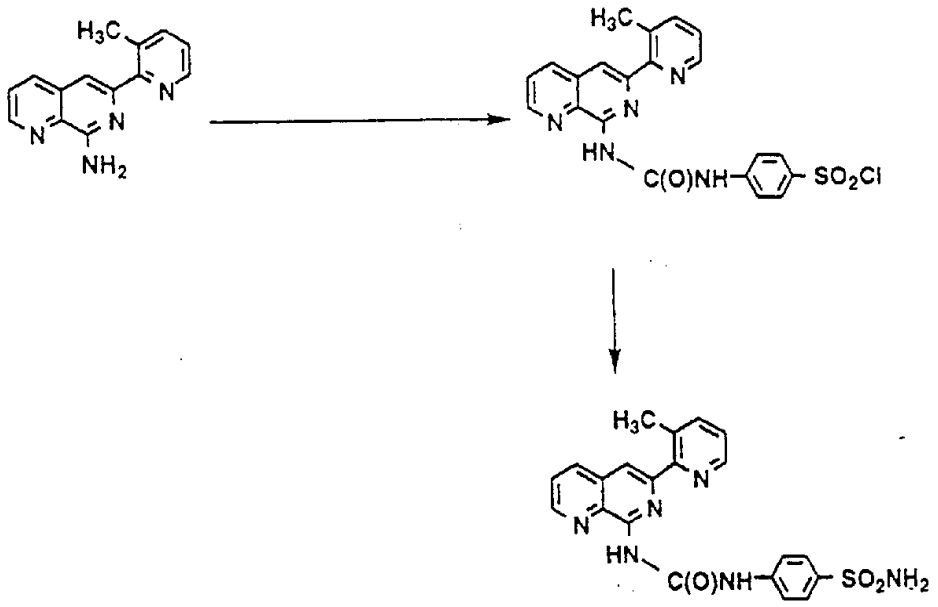


将氢化钠的矿物油分散液(60%, 55mg, 1.37 mmol)加入到 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(510mg, 1.30 mmol)的干燥 N,N-二甲基甲酰胺(25 ml)搅拌的溶液中，在室温搅拌 30 分钟，然后加入溴代乙酸乙酯(0.08 ml, 0.721 mmol)，在室温下搅拌 5.5 小时。加入第二部分的溴代乙酸乙酯(0.08 ml, 0.721 mmol)并在室温搅拌 18 小时。在减压下于 50 ℃蒸发混合物，用乙酸乙酯研磨并滤出未反应的原

料。经硅胶快速层析滤液，用乙酸乙酯至乙酸乙酯-甲醇(98:2)逐步梯度洗脱。用乙醚研磨分离出的产品，过滤并真空干燥固体，得到目标化合物，$C_{24}H_{23}N_5O_4S$, mp 170-173 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 478(100%)。

实施例 35

N-[(4-氨基磺酰基)苯基-N'-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]脲

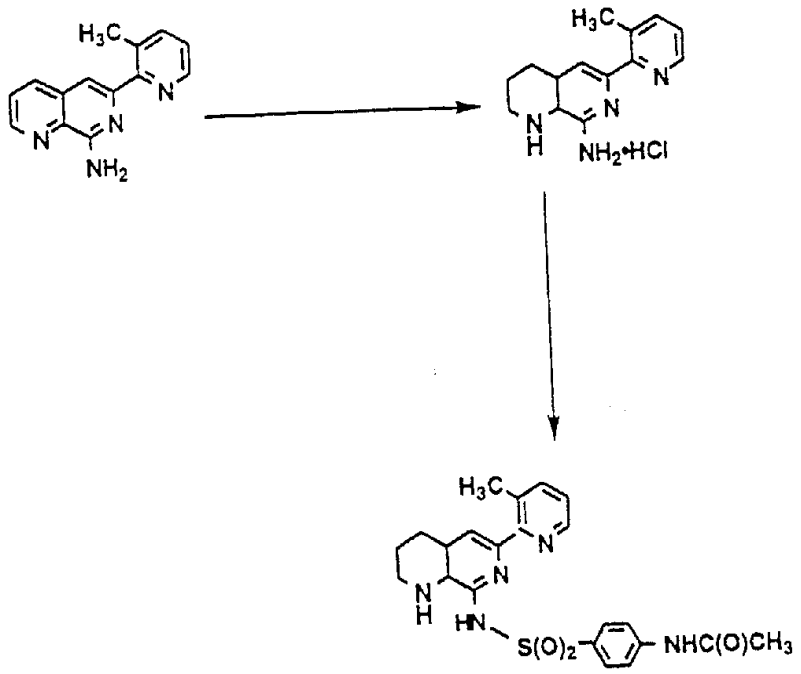


在 4-6 ℃，将 4-氯磺酰苯基异氰酸酯(162mg, 0.743 mmol)的二氯甲烷(2 ml)悬浮液加入 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(160mg, 0.675 mmol)和三乙胺(0.10 ml, 0.743 mmol)的二氯甲烷(5 ml)搅拌的溶液中。在 5-15 ℃搅拌 1 小时，然后在室温搅拌 23 小时。加入第二份的异氰酸酯(16mg, 0.074 mmol)并在室温再搅拌 24 小时。真空下蒸发反应混合物，并溶解残留物(251mg, 0.553 mmol)于二氯甲烷(12 ml)中。加入饱和的氨甲醇溶液(3.4 ml)，在室温搅拌 20 分钟，然后在减压下蒸发混合物。经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1→90:9:0.1)逐步梯度洗脱，得到目标化合物，$C_{21}H_{18}N_6O_3S$, mp

248.5-249.5 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 435 (100%)。

实施例 36

N-[4-[[[1,2,3,4-四氢-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



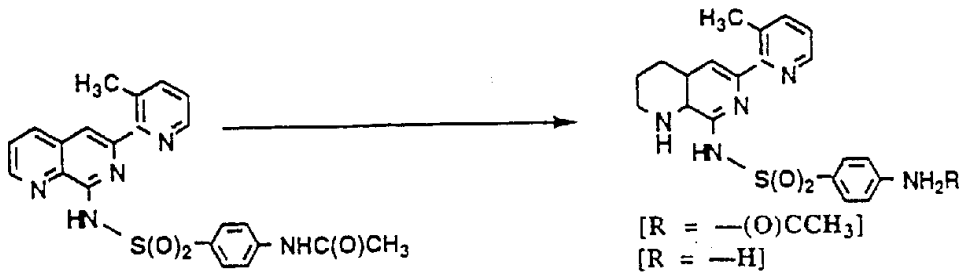
将 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(10.0g, 0.0425mol)和 5% 钯炭(0.52g)于甲醇(150 ml)中的混合物在 50 psi 氢化 18 小时。用 3M 醚制盐酸(12.5 ml, 0.0425mol)酸化，用甲醇(200 ml)稀释，并再继续氢化 24 小时。经硅藻土过滤反应混合物，在减压下蒸发滤液，并在乙醚(450 ml)中研磨残留物。过滤并使分离出的固体结晶，得到 8-氨基-1,2,3,4-四氢-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘的 0.1 乙醇化物，为盐酸盐，$C_{14}H_{16}N_4$, mp 255-257 ℃(分解)， CIMS: MH^+ 241 (100%)。

用 4-乙酰基磺胺酰氯(984mg, 4.21 mmol)处理 8-氨基-1,2,3,4-四氢

-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘盐酸盐(1.06g, 3.83 mmol)、三乙胺(1.1 ml, 7.66 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(47mg)的二氯甲烷(50 ml)溶液，并在室温搅拌 3 天。加入另一份 4-乙酰基磺胺酰氯(98mg, 0.42 mmol)，并在室温搅拌 4 天。冷却反应混合物至 0 ℃，过滤并用乙醇使分离出的固体结晶，得到目标化合物，为 0.5 水合物，$C_{22}H_{23}N_5O_3S{\cdot}0.5H_2O$, mp 247-249 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 438(86%)。

实施例 37

4-氨基-N-[1,2,3,4-四氢-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺

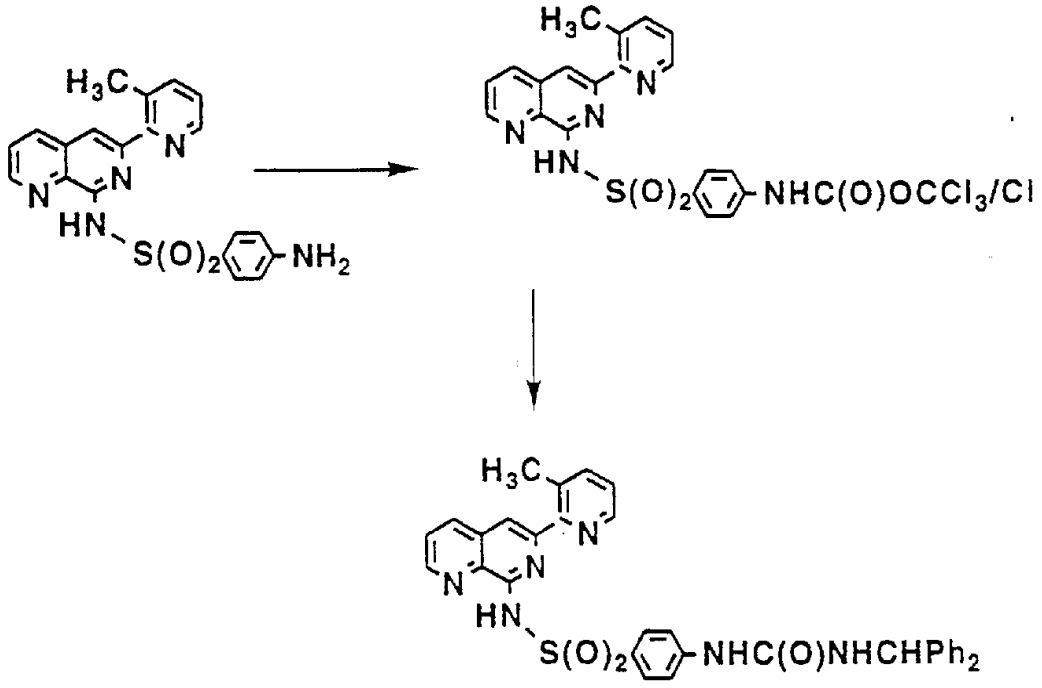


将 5%钯炭加入 8-(对-乙酰氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(1.20g, 2.77 mmol)和 3.4M 醚制盐酸(0.9 ml, 3.06mol)的甲醇(50 ml)溶液中。在 56 psi 氢化 20 小时，滤出催化剂，在减压下蒸发滤液。用二氯甲烷(25 ml)和 1.1M 碳酸氢钠水溶液(15 ml)搅拌残留物 18 小时。分离各层，用水(2 × 20 ml)洗涤有机相，无水硫酸镁干燥并在减压下除出溶剂，得到目标化合物和 N-[4-[[[1,2,3,4,-四氢-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺混合物。经硅胶快速层析混合物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.1→95:5:0.1)逐步梯度洗脱，并用 N,N-二甲基甲酰胺(2-2.5 ml)使部分纯化的目标化合物结晶。过滤，用乙醇和乙醚依次洗涤收集的固体，并真空干燥，得到目标化合物，$C_{20}H_{21}N_5O_2S$, mp 291-292 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 396

(100%)。

实施例 38

4-[[[(二苯基甲基)氨基]羰基]氨基]-N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]苯磺酰胺

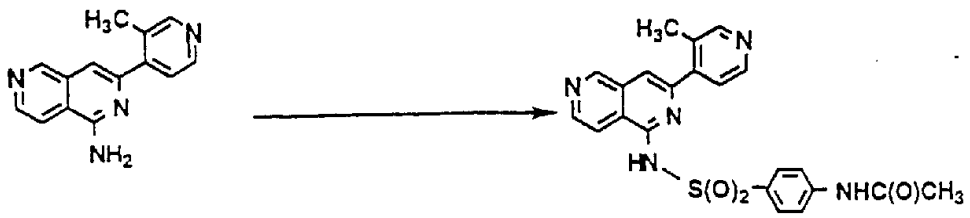


在 25 ℃，将氯甲酸三氯甲酯(0.16 ml, 1.32 mmol)迅速加入 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(0.43g, 1.10 mmol)、三乙胺(0.183 ml, 1.32 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(0.03g)的二氯甲烷(25 ml)搅拌悬浮液中。在室温搅拌 1 小时。用二氯甲烷(20 ml)稀释形成的悬浮液。加入氨基二苯基甲烷(0.50 ml, 2.9 mmol)，并在室温搅拌 3 天。加入另一份的氨基二苯基甲烷(0.25 ml, 1.45 mmol)，在室温搅拌 2.5 小时，加入三乙胺(0.61 ml, 4.4 mmol)并回流 24 小时。冷却反应混合物至室温。过滤并用二氯甲烷洗涤固体。在减压下蒸发合并的滤液和洗涤液，经硅胶快速层析残留物，并用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1)

洗脱。用 N,N-二甲基甲酰胺-水使分离出的产物结晶，过滤，用水和乙醇依次洗涤固体并在 65 ℃真空干燥 18 小时，得到目标化合物，$C_{34}H_{28}N_6O_3S$, mp 255-256.5 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 601 (100%)。

实施例 39

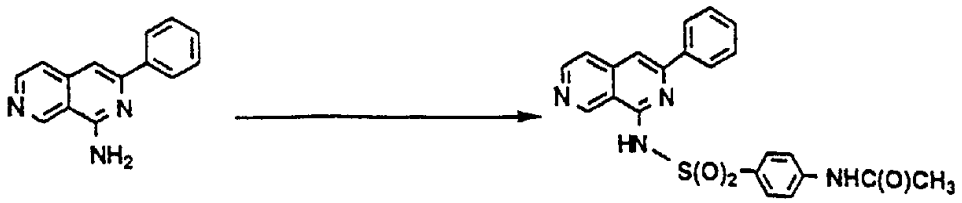
N-[4-[[[3-(3-甲基-4-吡啶基)-2,6-二氮萘-1-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



在室温下，将 1-氨基-3-(3-甲基-4-吡啶基)-2,6-二氮萘(814mg, 3.44 mmol)和 N-乙酰基磺胺酰氯(885mg, 3.79 mmol)的吡啶(25ml)悬浮液搅拌 20 小时。加入第二份的 N-乙酰基磺胺酰氯(411mg, 1.76 mmol)，并在室温搅拌 24 小时。真空下浓缩反应混合物，并经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1→90:9:0.1)逐步梯度洗脱。用乙醇并分离出的产物结晶，过滤并真空干燥，得到目标化合物，为 0.25 水合物， $C_{22}H_{19}N_5O_3S{\cdot}0.25H_2O$, mp 244.5-245.5 ℃。 FABMS: MH^+ 434 (100%)。

实施例 40

N-[4-[[[3-苯基-2,7-二氮萘-1-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺

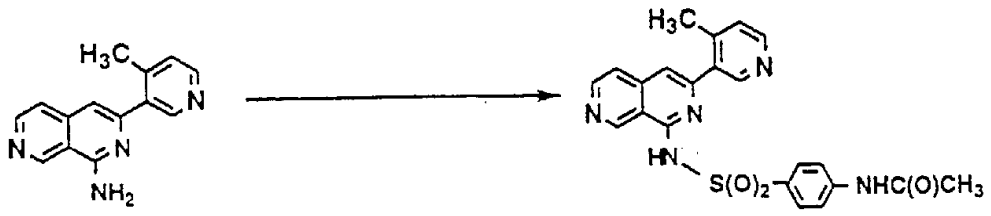


在室温下，将 1-氨基-3-苯基-2,7-二氮萘(756mg, 3.42 mmol)和 N-

乙酰基磺胺酰氯(798mg, 3.42 mmol)的吡啶(25 ml)溶液搅拌 72 小时。加入另一份的 N-乙酰基磺胺酰氯(200mg, 0.854 mmol)，并在室温搅拌 2.5 小时。温热反应混合物至 40 ℃，并在此温度搅拌 7.5 小时。真空下浓缩反应混合物，并经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1→90:0:0.1)逐步梯度洗脱。在异丙醇(100 ml)回流分离的产物，过滤，用甲醇洗涤固体，并真空干燥，得到目标化合物，$C_{22}H_{18}N_4O_3S$, mp 189.5-190.5(分解)。 FABMS: MH^+ 419 (27%)。

实施例 41

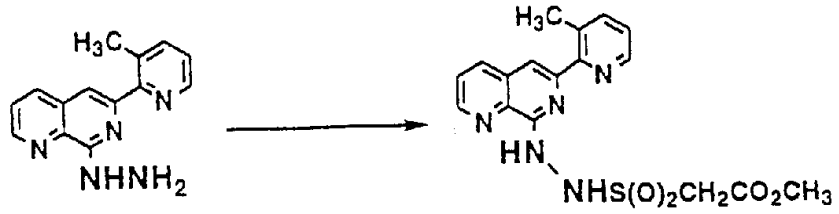
N-[4-[[[3-(4-甲基-3-吡啶基)-2,7-二氮萘-1-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



在室温下，将 1-氨基-3-(4-甲基-3-吡啶基)-2,6-二氮萘(929mg, 3.93 mmol)和 N-乙酰基磺胺酰氯(1.01g, 4.32 mmol)的吡啶(22ml)悬浮液搅拌 24 小时。加入第二份 N-乙酰基磺胺酰氯(102mg, 0.438 mmol)，并在室温搅拌 72 小时。加入第三份 N-乙酰基磺胺酰氯(109mg, 0.468 mmol)并在室温搅拌 32 小时。真空下浓缩反应混合物，在二氯甲烷-水(25 ml/10 ml)混合物中分层残留物，并经硅藻土过滤混合物。分离滤液层，用二氯甲烷(2 × 5 ml)提取水层，无水硫酸钠干燥合并的提取物。过滤，在减压下浓缩滤液并经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(90:9:0.1)洗脱。合并富含产物的组份，并再层析，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化钠(95:5:0.1)洗脱，得到目标化合物，为 0.75 水合物，$C_{22}H_{19}N_5O_3S{\cdot}0.75H_2O$, mp 143.5-148.5(分解)。 CIMS: MH^+ 434 (100%)。

实施例 42

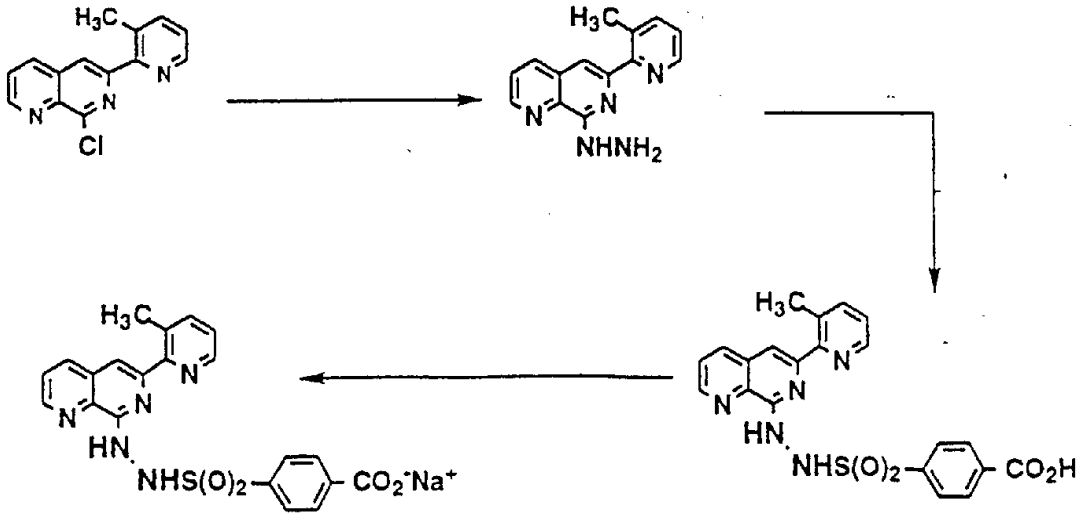
[[2-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]肼基]磺酰基]乙酸甲酯



向 8-肼基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(1.09g, 4.34 mmol)、三乙胺(0.67 ml, 4.81 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(18mg)的二氯甲烷(75 ml)的搅拌溶液中加入 2-氯磺酰基乙酸甲酯(0.83g, 4.81 mmol)的二氯甲烷(25 ml)溶液，并在室温搅拌形成的混合物 23 小时。真空下浓缩反应混合物，用水(50 ml)研磨残留物，过滤并经硅胶快速层析固体，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1)洗脱，得到目标化合物，$C_{17}H_{17}N_5O_4S$, mp 139.5-140.5 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 388 (100%)。

实施例 43

4-[[2-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]肼基]磺酰基]苯甲酸



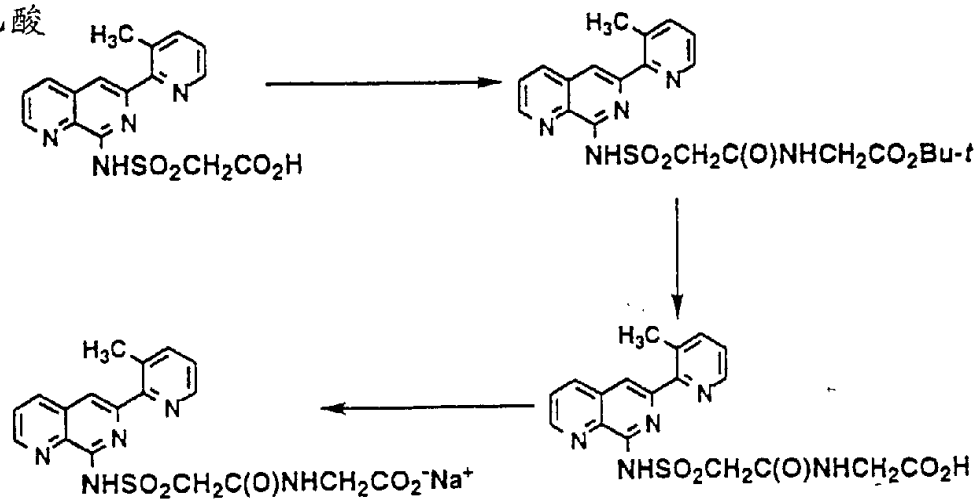
在室温下，将 8-肼基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(257mg, 1.02 mmol)、三乙胺(0.16 ml, 1.12 mmol)、4-氯磺酰基苯甲酸(247mg, 1.12

mmol)和 4-二甲氨基吡啶(24mg)的混合物在二氯甲烷(25 ml)中搅拌 24 小时。过滤，用水(15 ml)搅拌固体，再过滤并经硅胶快速层析分离出的固体，用乙腈-甲醇-乙酸(4:1:0.1)洗脱。用乙醚研磨产物，过滤并真空干燥，得到目标化合物，为 0.5 水合物的游离酸形式，$C_{21}H_{17}N_5O_4S{\cdot}0.5H_2O$。 FABMS: MH^+ 436 (5%)。

搅拌目标化合物游离酸形式(67mg, 0.15 mmol)和 1.5 ml 的 1.00N 氢氧化钠水溶液(0.15 mmol)的水(20ml)溶液。冻干，用乙醇-异丙基醚使残留物结晶，得到目标化合物的钠盐形式， $C_{21}H_{16}N_5O_4SNa$, mp 217-221 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 436 ; $[MNa+H]^+$ 458 。 HRMS: $[MNa+H]^+$ 458.0917 (实测值); 458.0899(计算值)。

实施例 44

[[[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酰基]氨基]乙酸



将[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸(572mg, 1.60 mmol)和三乙胺(0.22 ml, 1.60 mmol)的二氯甲烷(50ml)悬浮液搅拌 0.5 小时。加入 1-(N,N-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(367mg, 1.92 mmol)，并在室温搅拌 48 小时。过滤，得到分析纯目标羧酸的叔丁酯。蒸发滤液并用甲醇-异丙醚使残留物结晶，得到另外的叔-丁酯， FABMS: MH^+ 472 (100%)。

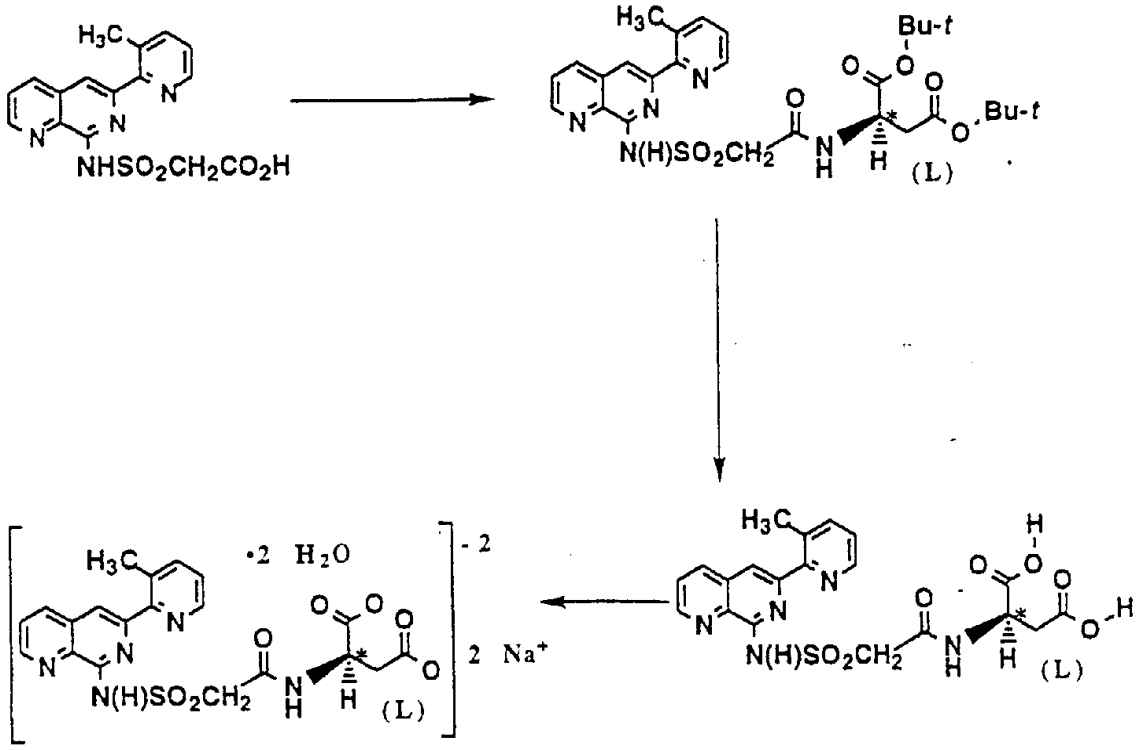
在室温下，将目标化合物的叔-丁酯(350mg, 0.742 mmol)的三氟乙

酸(6.1 ml)溶液搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂并用乙醇(20 ml)研磨残留物，得到粗品目标酸。用乙醇(25 ml)使粗品酸结晶，在乙醚中回流结晶的固体 30 分钟，冷却至室温并过滤，得到目标化合物，为 0.125 水合物， $C_{18}H_{17}N_5O_5S$, mp 217-218 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 416 (100%)。

将 0.100M 氢氧化钠(4.24 ml, 0.424 mmol)加入目标酸(177mg, 0.424 mmol)的水(20 ml)的磁搅拌悬浮液中。冻干形成的溶液，得到分析纯的目标化合物 1/8 水合物的钠盐形式， $C_{18}H_{16}N_5O_5SNa{\cdot}0.125H_2O$, mp ~ 170 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 416 (73%); MNa^+ 438 (100%)。

实施例 45

2-[[[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]磺酰基]乙酰基]氨基]丁二酸，二钠盐



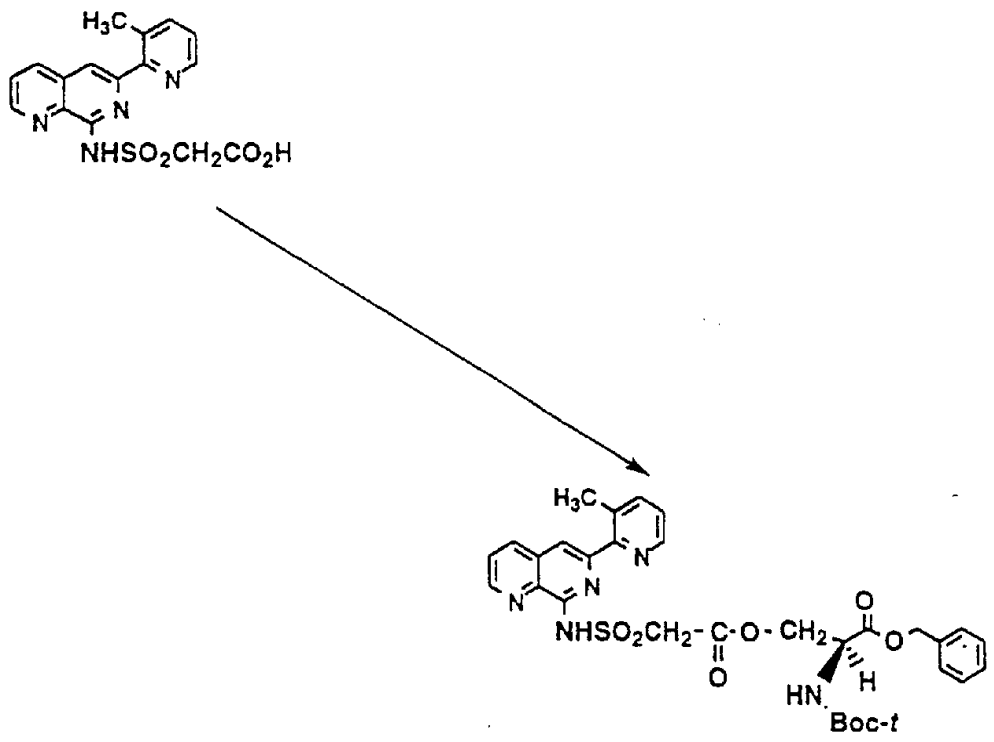
在室温下，将[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]磺酰基]乙酸(457mg, 1.27 mmol)、 L-天门冬氨酸、盐酸二-叔-丁基酯(di-t-

butyl ester hydrochloride) (358mg, 1.27 mmol)和三乙胺(0.18 ml, 1.29 mmol)的混合物在干燥二氯甲烷(25 ml)中搅拌 10 分钟。加入 1-(N,N-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(293mg, 1.53 mmol), 并在室温搅拌 72 小时。减压下除去溶剂并快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-浓氢氧化铵(95:5:0.1)洗脱，得到目标二羧酸二-叔-丁酯的粗品。将该二-叔-丁酯(599mg, 1.02 mmol)溶解于三氟乙酸(2 ml)中并将溶液置于室温下 18 小时。减压下除去溶剂并在水(5 ml)和二氯甲烷(5 ml)中分配残留物。用二氯甲烷(5 ml)和乙醚(3 ml)依次洗涤水层。减压下除去水层中的水，得到粗品目标化合物酸(游离形式)。用甲醇-异丙醚结晶，然后在甲醇(25 ml)中回流，冷却至室温并过滤，得到分析纯的目标酸的游离形式， $C_{20}H_{19}N_5O_7S$, mp 207-208 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 474 (12%)。

将 0.10M 氢氧化钠(9.52 ml, 0.952 mmol)加入到磁搅拌的目标游离酸(226mg, 0.476 mmol)在水(50 ml)中的悬浮液中。冻干形成的溶液并用五氧化二磷真空干燥残留物，得到分析纯的目标化合物二钠盐二水合物， $C_{20}H_{17}N_5O_7SNa_2 \cdot 2H_2O$, mp ~ 208 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 474 (15%); MNa^+ 496 (49%)。

实施例 46

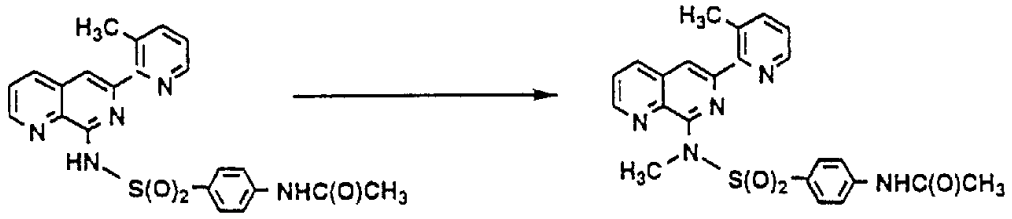
N-[(1,1-二甲基乙氧基)羰基]-O-[[[[(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]磺酰基]乙酰基]丝氨酸苯基甲酯



在室温下，将[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]磺酰基]乙酸(533mg, 1.49 mmol)、 N-叔-Boc-L-丝氨酸苄酯(483mg, 1.63 mmol)、 1-(N,N-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC·HCl, 314mg, 1.63 mmol)和 4-N,N-二甲氨基吡啶(21mg)的干燥二氯甲烷(50 ml)的中悬浮液搅拌 3 天。回流并再加入被保护的丝氨酸，随后加入 DEC·HCl，按下列步骤实施: 7.5 小时后，加入被保护的丝氨酸(75mg, 0.253 mmol)，随后加入 DEC·HCl (48mg, 0.253 mmol); 23.5 小时后，加入被保护丝氨酸(136mg, 0.459 mmol)，随后加入 DEC·HCl (88mg, 0.456 mmol)。在室温搅拌 18 小时，加入另一份的被保护的丝氨酸(48mg, 0.163 mmol)，随后加入 DEC·HCl (31mg, 0.163 mmol)，并在室温再搅拌 5 天。经硅胶快速层析反应混合物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(95:5:0.1)洗脱。经硅胶再层析主要组分，用乙酸乙酯-己烷(1:1)洗脱，得到目标化合物 1/4 水合物， $C_{31}H_{33}N_5O_8S\cdot0.25H_2O$, mp 77-81.5 ℃。 FABMS: MH^+ 636 (9%)。

实施例 47

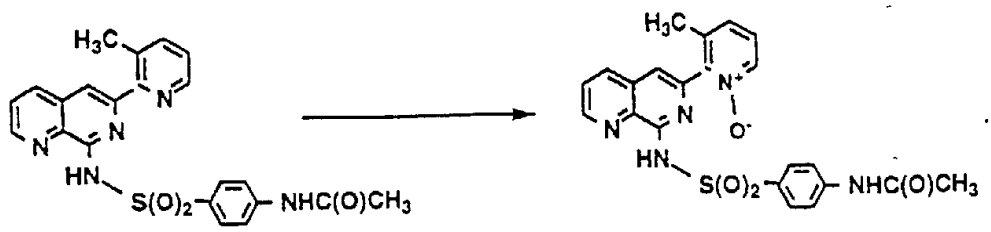
N-[4-[[甲基-6-(3-甲基吡啶-2-基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺



将 60%氢化钠矿物油分散液(85.4mg, 2.14 mmol)加入 N-[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺(841mg, 1.94 mmol)在干燥 N,N-二甲基甲酰胺(19 ml)中的搅拌悬浮液中。在室温搅拌 20 分钟。加入碘甲烷(303mg, 2.13 mmol)，并在室温搅拌 21 小时。加入第二份碘甲烷(83mg, 0.582 mmol)，在室温搅拌 5 小时，在减压下除去溶剂。经硅胶快速层析胶质残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.125→95:5:0.125)逐步梯度洗脱，得到目标化合物，$C_{23}H_{21}N_5O_3S$， mp 227-228.5 ℃。 FABMS: MH^+ 448 (34%)。

实施例 48

N-[4-[[[6-(3-甲基吡啶-2-基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺-N,N'-氧化物

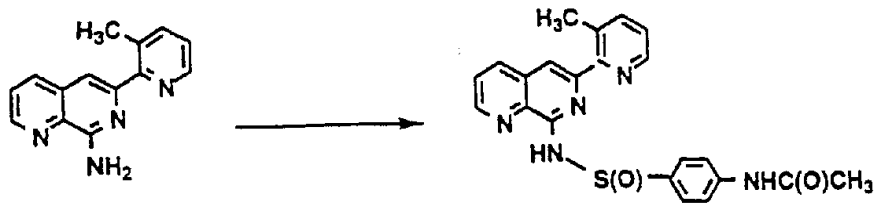


将 N-[4-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]苯基]乙酰胺(1.09g, 2.51 mmol)和 80-85%间-氯过氧苯甲酸(m-CPBA; 600mg, 2.87 mmol)在干燥二氯甲烷(325 ml)中的搅拌悬浮液回流 46 小时。按下

列方法加入三份 m-CPBA:10 小时后， 30mg (0.146 mmol); 26 小时后，120mg (0.574 mmol); 42 小时后， 86mg (0.412 mmol)。冷却反应混合物至室温，用 10%亚硫酸氢钠溶液(100 ml)和水(2 × 50 ml)依次洗涤，无水硫酸钠干燥。滤出干燥剂，真空除去溶剂，经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(80:18:0.25)洗脱，得到目标化合物，$C_{22}H_{19}N_5O_4S$， mp 230-231.5 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 450 (100%)。

实施例 49

N-[4-[[[6-(3-甲基吡啶-2-基)-1,7-二氮萘-8-基]-氨基]亚磺酰基]苯基]乙酰胺

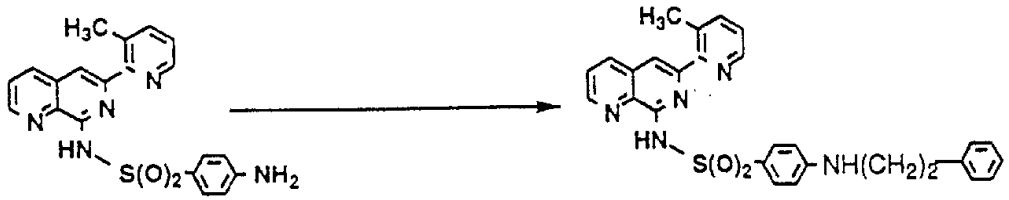


在室温下，将 4-(乙酰氨基)苯亚磺酰氯(974mg, 4.48 mmol)和 4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP; 50mg, 0.410 mol)依次加入 8-氨基-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(962mg, 4.07mol)和三乙胺(453mg, 4.48 mmol)在干燥二氯甲烷(28 ml)中的搅拌溶液中。在室温搅拌反应混合物 2 小时，回流 20 小时，然后冷却反应混合物至室温。加入另一份的三乙胺(114mg, 1.12 mmol)和 4-(乙酰氨基)苯亚磺酰氯(244mg, 1.12 mmol)，并在室温搅拌 18.5 小时。加入第三份三乙胺(57mg, 0.56 mmol)和 4-(乙酰氨基)苯亚磺酰氯(122mg, 0.56 mmol)，并在室温搅拌 4 天。用水(10 ml)稀释反应混合物，分离各层，用水(2 × 10 ml)洗涤有机相。无水硫酸镁干燥有机相。滤出干燥剂，真空除去溶剂，并经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(90:9:0.125)洗脱，得到目标化合物，

$C_{22}H_{19}N_5O_2S$, mp 206-207 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 418 (67%)。

实施例 50

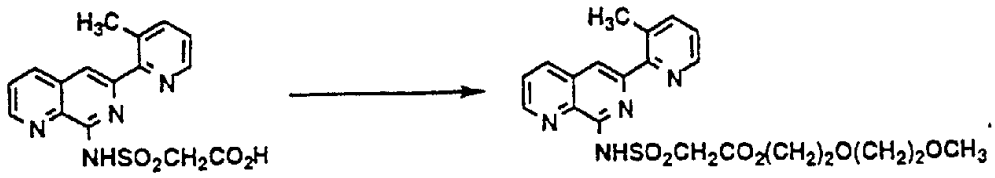
N-[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]-4-[(2-苯乙基)氨基]苯磺酰胺



制备 8-(对-氨基苯磺酰胺基)-6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘(590mg, 1.51 mmol)和四丁基溴化铵(4.28g)的紧密混合物，将该混合物转移至圆底烧瓶中，加入 2-溴代乙苯(0.23 ml, 1.66 mmol)，并在油浴中于 115 ℃加热 3 小时。加入二异丙基乙胺(0.30 ml, 1.72 mmol)并在 115 ℃再加热 2 小时。冷却混合物至室温，用水(2 × 25 ml)研磨残留物。过滤并经硅胶快速层析分离出的固体，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(98:2:0.1)洗脱，得到目标化合物，$C_{28}H_{25}N_5O_2S$, mp 152-153.5 ℃。FABMS: MH^+ 496 (100%)。

实施例 51

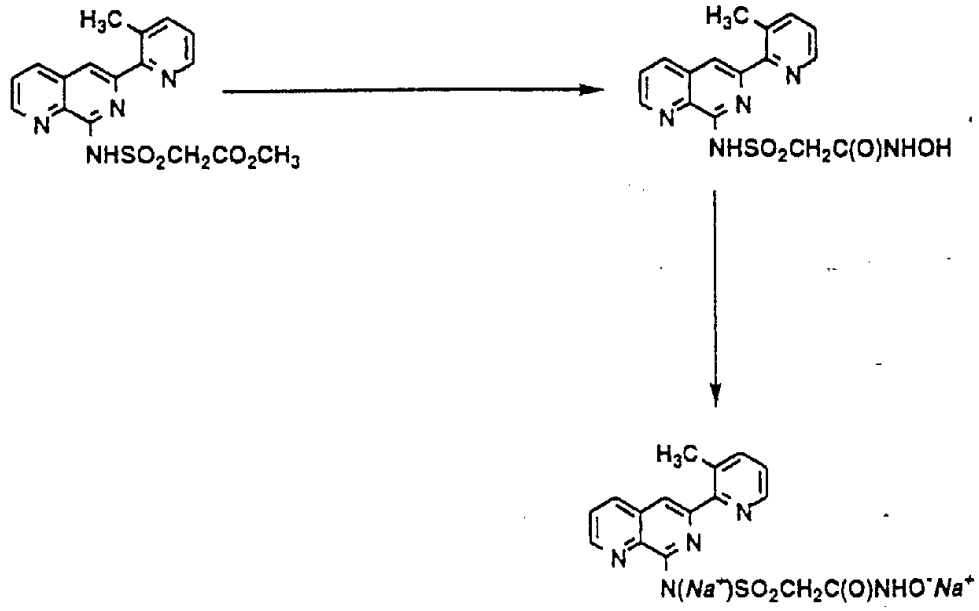
2-(2-甲氧基乙氧基)乙基[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸酯



在 80 ℃，将[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸(660mg, 1.84 mmol)在含有浓硫酸(0.5 ml)的 2-(2-甲氧基乙氧基)乙醇(15 ml)中的溶液加热 2 小时。在减压(1-2Torr)下、于 75-80 ℃浓缩反应溶液至约 3 ml 体积。将浓缩物溶解于二氯甲烷(15 ml)中，并通过用饱和碳酸钠溶液洗涤上述溶液进行中和。分离各层并用水(3 × 5 ml)洗涤有机层，无水硫酸钠干燥，滤出干燥剂，并在真空下蒸发滤液。经硅胶快速层析残留物，用二氯甲烷-甲醇-氢氧化铵(90:9:0.1)洗脱，得到粘性油状的目标化合物。用己烷和异丙醚(5 ml)依次研磨该油状物，得到固体的目标化合物，$C_{21}H_{24}N_4O_6S$, mp 89.5-92 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 461 (46%)。

实施例 52

N-羟基-2-[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酰胺



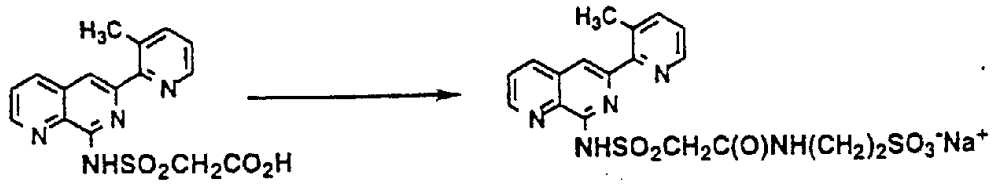
在室温下，将[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸甲酯(252mg, 0.675 mmol)、羟胺盐酸盐(235mg, 3.38 mmol)和三乙胺(1.03g, 10.1 mmol)的水(40 ml)溶液搅拌 42 小时。真空下于≤50 ℃除

水，用二氯甲烷(50 ml)搅拌残留物并过滤。在甲醇(100 ml)中回流分离出的固体 2 小时，冷却至室温并过滤，得到游离酸形式的目标化合物 1.75 水合物，$C_{16}H_{15}N_5O_4S{\cdot}1.75H_2O$, mp 168.5-169 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 374 (5 %)。

向目标酸(76mg, 0.202 mmol)的水(5 ml)搅拌的悬浮液中加入 0.100N 氢氧化钠溶液(4.04 ml, 4.04 mmol)。在减压下、于 55 ℃，将残留溶液与乙醇共沸除去水。用乙醚研磨残留物并过滤，得到目标化合物的二钠盐形式，$C_{16}H_{13}N_5O_4SNa_2$, mp 217-218.5 ℃(分解)。FABMS: MH^+ 418 (85%)(2Na 盐)。

实施例 53

2-[[[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酰基]氨基]乙磺酸，钠盐



向[[[6-(3-甲基-2-吡啶基)-1,7-二氮萘-8-基]氨基]磺酰基]乙酸(409mg, 1.14 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(25 ml)的搅拌溶液(浑浊)中依次加入 1-(3-N,N-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(DEC·HCl; 328mg, 1.71 mmol)和牛磺酸钠盐(168mg, 1.14 mmol；用等量的氢氧化钠溶液处理上述酸并通过冻干除水而制得)。在室温搅拌反应混合物 4 小时。在减压下除去溶剂，用甲醇(2 ml)搅拌残留胶状物，用乙醚(25 ml)稀释并倾出上清液。用乙醚(25 ml)研磨残留物并倾出。将残留物溶于水(15 ml)中，用二氯甲烷(4 x 5 ml)洗涤，并在减压下、于 55-60 ℃除去溶剂。用甲醇-乙腈使残留物结晶。经硅胶快速层析部分纯化的固体，

用乙腈-乙酸-水逐步梯度(50:1:1→20:1:1→10:1:1→5:1:1)洗脱。用甲醇(30 ml)使主要组份结晶，得到目标化合物 1.25 水合物，$C_{18}H_{18}N_5O_6S_2Na \cdot 1.25H_2O$, mp 256.5-258 ℃(分解)。 FABMS: MH^+ 466 (47%), MNa^+ 488 (69%)。