



[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 93114934.7

[51]Int.Cl⁵

C07D237 / 32

[43]公开日 1994 年 11 月 30 日

[22]申请日 93.11.26

[30]优先权

[32]92.11.27[33]CH[31]3650 / 92-9

[71]申请人 希巴-盖吉股份公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 W·孔普

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所

代理人 张元忠

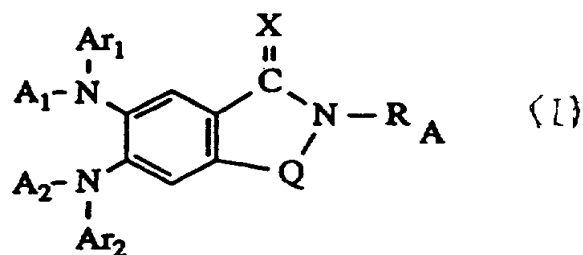
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 2,3-二氮杂萘酮衍生物

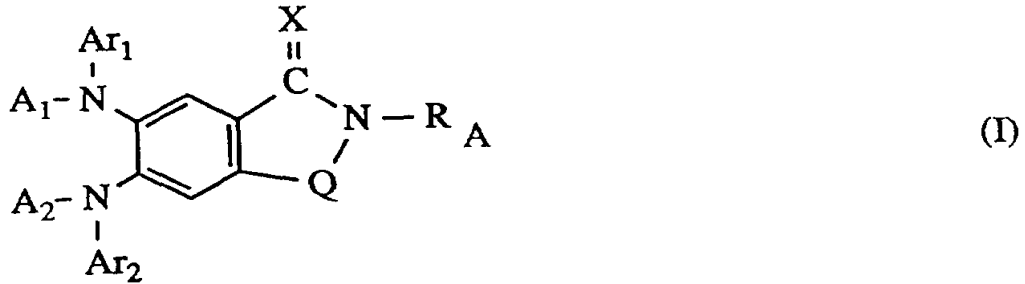
[57]摘要

下式 I 的化合物, 以及其盐和其互变异构体。它们抑制蛋白激酶, 如酪氨酸蛋白激酶。



权 利 要 求 书

1. 通式I的化合物:



其中，A1和A2相互独立，每个都可是氢，未取代的或取代的低级烷基，未取代或取代的低级烯烃基，未取代或取代的低级炔烃基，杂环基—低级烷基，酰基，低级烷基磺酰基或芳基磺酰基，或A1和A2一起是未取代或取代的低级亚烷基；Ar₁和Ar₂相互独立，每个都可是芳基，杂芳基或未取代或取代的环烷基；

X是氧或硫；且

Q是式 $\begin{matrix} \text{C} & - & \text{N} \\ // & & \backslash \\ \text{Y} & & \text{R}_B \end{matrix}$ 的二价基，它的载Y碳原子被键合到苯

环上与Q键合的碳原子上，它的载R_B氮原子被键合到通式I中载R_A的氮原子上，其中，Y与X无关，它是氧或硫，且

R_A和R_B相互独立，每个都可以是氢，未取代或取代的低级烷基或酰基；

或

Q是式 $\begin{matrix} \text{C} = \text{N} \\ / \\ \text{H} \end{matrix}$ 的二价基，它的碳原子被键合到苯环上

与Q键合的碳原子上，它的氮原子被键合到通式I中载R_a的氮原子上，其中

R_a是所述定义中的一个，但除去酰基；

若存在成盐基团，其盐，

若存在可互变基团，其互变异构体。

2. 按照权利要求1中的通式I的化合物，其中R_a和R_b（如果有R_b）每个都可以是氢，且剩余基团如前定义，如果成盐基团存在，其盐；如果互变基团存在，其互变异构体。

3. 按照权利要求1中通式I的化合物，其中A1和A2相互独立，每个都可以是氢；低级烷基；取代的低级烷基，它由至多两个下列取代基取代：氨基、单或双低级烷基氨基，其中的低级烷基由下列基团单或双取代：羟基，低级烷氧基，苯取代的低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤素，氨基，低级烷基氨基，双低级烷基氨基，巯基，低级烷基巯基，低级烷基亚磺酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N-取代低级烷基氨基甲酰基，N，N-二取代低级烷基氨基甲酰基和/或由氰基取代或未被取代，C3-C8环烷基氨基，苯取代低级烷基氨基，苯基氨基，低级烷酰基氨基，苯取代低级烷酰基氨基，苯取代羰基氨基，羟基，低级烷氧基，其中的低级烷基如上在二低级烷基胺基—低级烷基A1或A2中的单或双取代的或是未取代的，苯取代低级烷氧基，低级烷酰基氧基，巯基，低级烷基巯基，其中的低级烷基是如上在二低级烷基胺基—低级烷基A1或A2中的单或双取代的或是未取代的，苯基—低级烷基巯基，

低级烷酰基硫基，羧基，低级烷氧基羰基，苯基—低级烷氧基羰基，氰基，氨基甲酰，N—低级烷基氨基甲酰，N，N—二低级烷基氨基甲酰，N—羟基氨基甲酰，N—苯基氨基甲酰，硫代氨基甲酰，N—低级烷基硫代氨基甲酰，N，N—二低级烷基硫代氨基甲酰，脲基，在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的脲基，硫代脲基，在一个或两个氮原子上由低级烷基取代的硫代脲基，胍基，在一个或两个氮原子上由低级烷基取代的胍基，脘基，在一或两个氮原子上由低级烷基取代的脘基，胍基，在一个，两个或全部三个氮原子上由低级烷基取代的胍基，氧代，它不键合到与载A1或A2的氮原子键合的碳原子上，硫代，亚氨基，低级烷基亚氨基，低级烷酰基亚氨基，羟基亚氨基，低级烷氧基亚氨基，亚胍基，N—单或N，N—二低级烷基亚胍基，N—低级烷酰基亚胍基，低级烷氧基羰基亚胍基和低级烷基硫基亚氨基；低级烯烃基或低级炔烃基，它们每个由一个所述取代的低级烷基A1和/或A2中的取代基取代或未被取代；杂环基—低级烷基，其中的杂环基选自：吡咯基，2，5—二氢吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，咪唑啉基，吡唑啉基，吡唑烷基，三唑基，如1，2，3—，1，2，4—或1，3，4—吡三唑基，四唑基，如1—或2—四唑基，四氢—恶唑基，四氢异恶唑基，四氢噻唑基，四氢异噻唑基，吲哚基，异吲哚基，苯并咪唑基，哌啶烷基 (Piperidinyl)，哌嗪1—基，吗啉代，硫代吗啉代，S，S—二氧代硫代吗啉代，1，2—二氢或1，2，3，4—四氢喹啉基和1，2—二或1，2，3，4—四氢异喹啉基，其基未被取代或被低级烷基，低级烷酰基，羟基，低级

烷氧基，卤素，氰基和/或三氟甲基取代，被环上氮原子键合且末端键合到低级烷基；低级烷酰基；卤代低级烷酰基；苯基—低级烷酰基；苯甲酰基；氨基甲酰；N—单或N，N—二低级烷基氨基甲酰；N—单或N，N—双—（羟基—低级烷基）氨基甲酰；硫代氨基甲酰；N—单或N，N—二低级烷基硫代氨基甲酰；N—单或N，N—双（羟基—低级烷基）硫代氨基甲酰；低级烷氧基羰基；苯基—低级烷氧基羰基；低级烷氧基—磺酰基；苯磺酰基；或在苯基上由低级烷基，低级烷氧基，羟基，卤素和/或三氟甲基取代的苯磺酰基；或

A1和A2一起形成未被取代或至多被三个取代基取代的低级亚烷基，取代基选自：低级烷基，氨基，氨基—低级烷基，单一或双—低级烷基氨基，单或双—低级烷基氨基—低级烷基，其中的末端低级烷基是如上在二—低级烷基氨基—低级烷基A1或A2的单或双—取代的或未被取代，C3—C8环烷基氨基，C3—C8环烷基氨基—低级烷基，苯基—低级烷基氨基，苯基—低级烷基氨基—低级烷基，苯基氨基，苯基氨基—低级烷基，低级烷酰基氨基，苯基—低级烷酰基氨基，苯基羰基氨基，低级烷酰基氨基—低级烷基，苯基—低级烷酰基氨基—低级烷基，苯基羰基氨基—低级烷基，羟基，羟基—低级烷基，低级烷氧基或低级烷氧基—低级烷基，其中的末端低级烷基是如上在二低级烷基氨基—低级烷基A1或A2中的单或双取代的或是未取代的，苯基—低级烷氧基，苯基—低级烷氧基—低级烷基，低级烷酰基氧基，低级烷酰基氧基—低级烷基，巯基，巯基—低级烷基，低级烷基硫基或低级烷基硫基—低级烷基，其中的末端低级烷基是

如上在二低级烷基氨基—低级烷基A1或A2中的单或二取代的或是未取代的，苯基—低级烷基硫基，苯基—低级烷基硫基—低级烷基，低级烷酰基硫基，低级烷酰基硫基—低级烷基，羧基，羧基—低级烷基，低级烷氧基羰基，低级烷氧基羰基—低级烷基，苯基—低级烷氧基羰基—低级烷基，氰基—低级烷基，氨基甲酰，氨基甲酰—低级烷基，N—低级烷基氨基甲酰基，N，N—二低级烷基氨基甲酰基，N—低级烷基氨基甲酰基—低级烷基，N，N—二低级烷基氨基甲酰基—低级烷基，N—羟基氨基甲酰基，N—羟基氨基酰基—低级烷基，N—苯基氨基甲酰基，N—苯基氨基甲酰基—低级烷基，硫代氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基—低级烷基，N—低级烷基硫代氨基甲酰基，N—低级烷基硫代氨基甲酰基—低级烷基，N，N—二低级烷基硫代氨基甲酰基，N，N—二低级烷基硫代氨基甲酰基—低级烷基，脲基，脲基—低级烷基，在一个或两个氮原子上由低级烷基取代的脲基或脲基—低级烷基，硫脲基，硫代脲基—低级烷基，在一或两个氮原子上由低级烷基取代的硫代脲基或硫代脲基—低级烷基，胍基，胍基—低级烷基，在一个或两个氮原子上由低级烷基取代的胍基或胍基—低级烷基，脘基，脘基—低级烷基，在一或两个氮原子上由低级烷基取代的脘基或脘基—低级烷基，胍基，胍基—低级烷基，在一个、两个或全部三个氮原子上由低级烷基取代的胍基或胍基—低级烷基，氧代，氧代—低级烷基，硫代，硫代—低级烷基，亚氨基，亚氨基—低级烷基，低级烷基—亚氨基，低级烷基亚氨基—低级烷基，低级烷基酰基亚氨基，低级烷酰基亚

氨基—低级烷基，羟基亚氨基，羟基亚氨基—低级烷基，低级烷氧基亚氨基，低级烷氧基亚氨基—低级烷基，亚胍基，亚胍基—低级烷基，N—单或N，N—二低级烷基亚胍基，N—单或N，N—二低级烷基亚胍基—低级烷基，N—低级烷酰基亚胍基，低级烷氧基羰基亚胍基，N—低级烷酰基亚胍基—低级烷氧基，低级烷氧基羰基亚胍基—低级烷基，低级烷基硫基亚氨基和低级烷基硫基亚氨基—低级烷基；

Ar₁和Ar₂相互独立，每个都可以是未取代的苯基；邻、间、对位取代的苯基，取代基选自：低级烷基，羟基，低级烷氧基，卤素，羧基，低级烷氧基羰基和氰基；五氟苯基；由环上氮原子键合的杂芳基且选自：咪唑基，三唑基，吡啶基，嘧啶基和三吡嗪基，它们是未取代的或由低级烷基，羟基，低级烷氧基，卤素，氰基和/或三氟甲基取代的；或C₃—C₈环烷基，其是未被取代的或由低级烷氧基或羟取代的；

X是氧或硫；且

Q是式 $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Y} \end{array} - \begin{array}{c} \text{N} \\ \backslash \\ \text{R}_B \end{array}$ 的二价基，它通过它的载Y的碳原子被

键合到苯环上与Q键合的碳原子上且通过它的载R_B的氮原子被键合到式I中载R_A的氮原子上，Y独立于X，是氧或硫，且

R_A和R_B相互独立，每个都可以是氢；未取代的或取代的低级烷基，如上述定义A1和A2的；低级烷酰基；卤代低级烷酰基；苯基—

低级烷酰基；苯甲酰基；氨基甲酰基；N—单一或N， N—二低级烷基氨基甲酰基；N—单一或N， N—双（羟基—低级烷基）氨基甲酰基；硫代氨基甲酰基；N—单一或N， N—二低级烷基硫代氨基甲酰基；N—单一或N， N—双（羟基—低级烷基）硫代氨基甲酰基；低级烷氧基羰基；或苯基—低级烷氧基羰基；或

Q是式 $\begin{array}{c} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ 的二价基，其通过其碳原子被键合到苯

环上与Q键合的碳原子上且通过其氮原子被键合到式I中载 R_a 的氮原子上，其中， R_a 是未被取代的或取代的低级烷基，最好如上定义的；

如果成盐基团存在，其盐，

如果可互变基团存在，其互变异构体。

4. 按照权利要求3中式I的化合物，其中，Q是式 $\begin{array}{c} \text{C}—\text{N} \\ // \quad \backslash \\ \text{Y} \quad \text{R}_b \end{array}$

的二价基，它通过它的载Y碳原子被键合到苯环上键合Q的碳原子上且通过它的载 R_b 的氮原子被键合到式I中载 R_a 的氮原子上，其中，Y与X独立，是氧或硫，且 R_a 和 R_b 相互独立，每个都可是氢；未取代的或取代的上述定义A1和A2的低级烷基；低级烷酰基，卤代低级烷酰基；苯基—低级烷酰基；苯甲酰基；氨基甲酰基；N—单一或N， N—二低级烷基氨基甲酰基；N—单一或N， N—双（羟基—低级烷基）氨基甲酰基；硫代氨基甲酰基；N—单一或N， N—二低级烷基硫代氨基甲酰基；N—单一或N， N—双—（羟基—低级烷基）硫代氨基甲

酰基；低级烷氧基氨基甲酰基；或苯基—低级烷氧基氨基甲酰基；
且剩余的基团如定义的，
若成盐基存在，其盐，
若可互变基存在，其互变异构体。

5. 按照权利要求3中式I的化合物，其中，Q是式 $\begin{array}{c} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$

的二价基，其通过其碳原子被键合到苯环与Q键合的碳原子上且通过其氮原子被键合到式I中载 R_n 的氮原子上，且
其余的基团如定义的
若成盐基存在，其盐，若可互变基存在，其互变异构体。

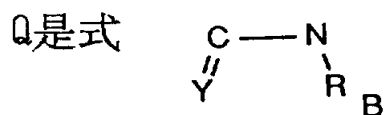
6. 按照权利要求1中式I的化合物，其中，A1和A2相互独立，
每个是氢；低级烷基；被两个基团取代的低级烷基，取代基选自：
氨基，单或双—低级烷基氨基，羟基，低级烷氧基，羧基，低级烷
氧基羰基，羟基，低级烷氧基，羧基，低级烷氧基羰基，苯基—低
级烷氧基羰基，氰基，氨基甲酰基，N—低级烷氧基氨基甲酰基，N，
N—二低级烷基氨基甲酰基，脲基，在一或两个氮原子上由低级烷
基取代的脲基，硫脲基和在一或两个氮原子上由低级烷基取代的硫
脲基；低级烯烃基；或低级炔烃基；或

A1和A2一起形成低级亚烷基，它未被取代或由下列基团取代：
低级烷基，氨基，氨基—低级烷基，单—或双—低级烷基氨基，羟
基，羟基—低级烷基，低级烷氧基，低级烷氧基—低级烷基，羧基，
羧基—低级烷基，低级烷氧基羰基，低级烷氧基羰基—低级烷基，

氰基，氰基—低级烷基，氨基甲酰基，氨基甲酰基—低级烷基，N—低级烷基氨基甲酰基，N，N—二低级烷基氨基甲酰基，N—低级烷基氨基甲酰基—低级烷基，N，N—二低级烷基氨基甲酰基—低级烷基，硫代氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基—低级烷基，N—低级烷基硫代氨基甲酰基，N—低级烷基硫代氨基甲酰基—低级烷基，N，N—二低级烷基硫代氨基甲酰基，N，N—二低级烷基硫代氨基甲酰基—低级烷基，脲基，脲基—低级烷基，在一或两个氮原子上由低级烷基取代的脲基或脲基—低级烷基，硫脲基，硫脲基—低级烷基或在一或两个氮原子上由低级烷基取代的硫脲基或硫脲基—低级烷基；

Ar₁和Ar₂相互独立，它们可以是未取代的苯基；邻、间、对取代的苯基，取代基选自：低级烷基，羟基，低级烷氧基，卤素，羧基，低级烷氧基羰基和氰基；五氟苯基；或C3—C8环烷基；但最好每个代表相同的基；

X是氧或硫；且



的二价基，其通过其载Y的碳原子被键合到苯环上与Q键合的碳原子上，且通过载R_B的氮原子被键合到式I中载R_A的氮原子上，其中

Y独立于X，是氧或硫，且

R_A和R_B相互独立，它们可以是氢；未取代低级烷基或取代的低级烷基，取代基选自：氨基，单或双低级烷基氨基，羟基和低级烷氧基；

低级烷酰基，氨基甲酰基；N-单或N，N-二低级烷基氨基甲酰基；N-单或N，N-双（羟基-低级烷基）氨基甲酰基；硫代氨基甲酰基；N-单或N，N-二低级烷基硫代氨基甲酰基；N-单或N，N-双（羟基-低级烷基）硫代氨基甲酰基；低级烷氧基羰基；或苯基-低级烷氧基羰基；或

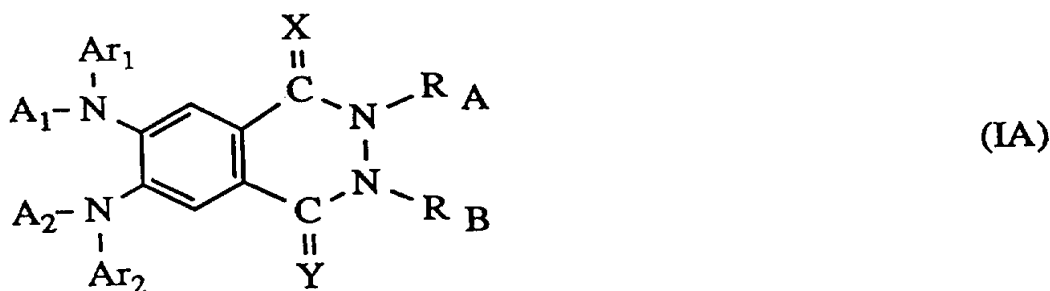


的二价基，其通过其碳原子被键合到苯环上与Q键合的碳原子上且通过其氮原子被键合到式I中载R_a的氮原子上，其中，

R_a是如上面定义的未被取代的或取代的低级烷基；

若成盐基存在，其盐，若可互变基存在，其互变异构体。

7. 按照权利要求1中具有通式I_a的式I的化合物，



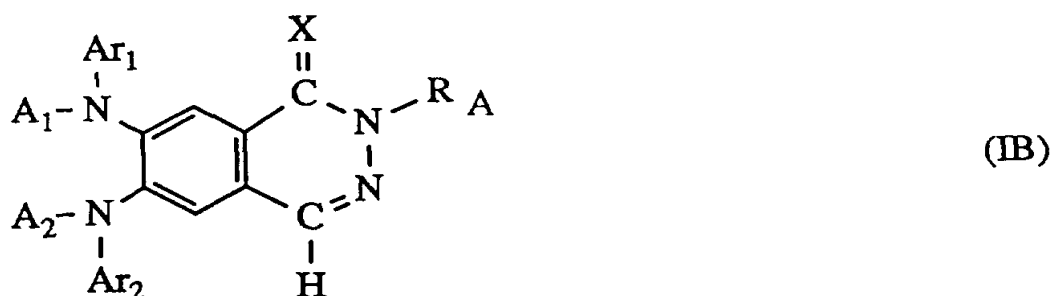
其中，

A1和A2相互独立，每个都可以是氢或低级烷基，或A1和A2一起是低级亚烷；

Ar₁和Ar₂相互独立，每个都可是未取代的苯基或在邻、间、对

位由卤素或低级烷基取代的苯基；X和Y相互独立，每个都可是氧或硫；且R_a和R_b相互独立，每个都可是氢，低级烷基，羟基—低级烷基，氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基；以及如果存在可互变基，其互变异构体。

8. 按照权利要求1具有通式IB的通式I的化合物，



其中，

A₁和A₂相互独立，每个都可是氢或低级烷基，或A₁和A₂一起是低级亚烷基；

Ar₁和Ar₂相互独立，每个都可是未取代的苯基；在邻、间、对位由卤素或低级烷基取代的苯基；或未被取代或被低级烷基、羟基或卤素取代的环己基；

X是氧或硫；且

R_a是氢，低级烷基，羟基—低级烷基，如2-羟基乙基，氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基；

以及如果存在可互变基，其互变异构体。

9. 按照权利要求7中式IA的化合物，

其中，

A1和A2是氢，

Ar₁和Ar₂相互独立，每个都可以是苯基，4-氟苯基和4-甲基苯基，

X和Y相互独立，每个都可是氧或硫；且R_a和R_b相互独立，每个都可以是氢，甲基，2-羟基乙基或氨基甲酰基；

以及如果存在可互变基，其互变异构体。

10. 按照权利要求8中式IB的化合物，其中

A1和A2是氢，

Ar₁和Ar₂相互独立，每个都可是苯基和环己基，X是氧或硫，
且

R_a是氢。

11. 按照权利要求1中的化合物，其中

A1和A2是氢；或

A1和A2其中之一是氢和未取代的低级烷基或由上述取代基之一取代的低级烷基；或

A1和A2是未取代的低级亚烷基和由所述取代基之一取代的低级亚烷基，同时其它基具有给定的意义，如果成盐基存在，其药物可受盐，如果可互变基存在，其互变异构体。

12. 按照权利要求1式I的名为6, 7-二苯胺基-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮的化合物。

13. 按照权利要求1式I的名为6, 7-双(4-氟苯胺基)-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮的化合物。

14. 按照权利要求1式I的名为6, 7-双(4-甲基苯胺基)-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮的化合物。

15. 按照权利要求1式I的名为6, 7-二苯胺基-2, 3-二甲基-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮的化合物。

16. 按照权利要求1式I的名为6, 7-二苯胺基-4-羟基-2-甲基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮的化合物。

17. 按照权利要求1式I的名为2-氨基硫代羰基-6, 7-二苯胺基-4-羟基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮的化合物。

18. 按照权利要求1式I的名为6, 7-二苯胺基-4-羟基-2-(2-羟基乙基)-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮的化合物。

19. 按照权利要求1式I的名为6, 7-二苯胺基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮的化合物。

20. 按照权利要求1式I的名为6-苯胺基-7-环己基氨基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮的化合物。

21. 按照权利要求1式I的名为6, 7-二环己基氨基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮的化合物。

22. 药物组合物, 其包括按照权利要求1到3中任一个的式I的化合物或含至少一个成盐基的此化合物的药学上可受盐以及药学上可受的载体。

23. 按照权利要求22的组合物, 其适合于对患病热血动物给药以抑制蛋白激酶, 包括式I的化合物或按照权利要求1到3中任何一个含至少一个成盐基的该化合物的药学上可受盐(以抑制蛋白激酶的有效量)以及至少一种药学上可受的载体。

24. 按照权利要求1到21中任何一个式I的化合物或含至少一个

成盐基的该化合物的药学上可受盐用于制备药物组合物的应用。

25. 按照权利要求1到21中任何一个式I的化合物或至少含一个成盐基的该化合物的药学上可受盐用于制备治疗疾病以抑制酪氨酸蛋白激酶的药物组合物按权利要求24的用途。

26. 按照权利要求1到21中的任何一个式I的化合物或含至少一个成盐基的该化合物的药学上可受盐用于制备治疗疾病以抑制EGF—受体激酶作用的药物组合物的按权利要求24的用途。

27. 按照权利要求1到21中的任何一个式I的化合物或含至少一个成盐基的该化合物的药学上可受盐用于制备治疗疾病以抑制酪氨酸蛋白激酶或丝氨酸/苏氨酸激酶的药物组合物按照权利要求24的用途。

28. 按照权利要求1到21中的任何一个式I的化合物或含至少一个成盐基的该化合物的可受盐用于抑制与EGF—受体相关的酪氨酸蛋白激酶的用途。

29. 按照权利要求1到3中的任何一个式I的化合物或含至少一个成盐基该化合物的药学上可接受的盐用于治疗对蛋白激酶抑制反应的疾病的用途。

30. 治疗热—血动物疾病以抑制蛋白激酶的方法，其包括对要求此种按权利要求1的式I的化合物或含至少一个成盐基的该化合物的药学上可受盐治疗的热—血动物以治疗此种疾病有效剂量给药。

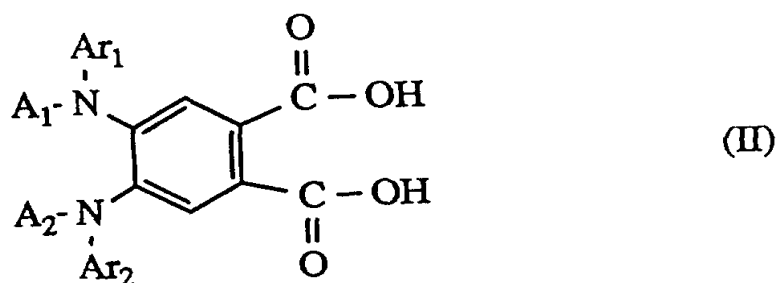
31. 制备按照权利要求1的式I化合物的方法，其中

a) 为制备式I的化合物，其中Q是式 $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{Y} \end{array} - \begin{array}{c} \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R} \\ \text{B} \end{array}$

的二价基，其通过其载Y碳原子被键合到苯环上与Q键合的碳原子上且通过其载R_B氮原子被键合到式I中载R_A的氮原子上，其中

Y独立于X，是氧或硫，且

R_A和R_B相互独立，每个都可以是氢，未取代的或取代的低级烷基或酰基且其它基有上面给定的定义，式II的二元羧酸与式III的肼化合物反应，

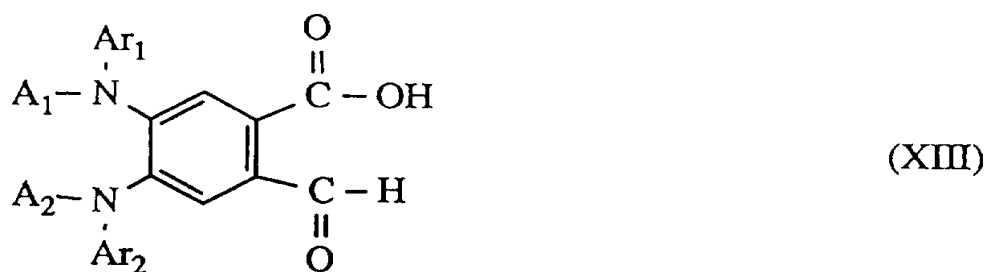


式II中，A₁，A₂，Ar₁，Ar₂具有给定的意义，或其反应衍生物，其中的基团如定义式I的化合物的一样，式III中R_A和R_B是象定义式I的化合物一样，如果成盐基存在，式II和/或式III的化合物以其盐的形式应用也是可以的，且如果必需，式II和/或式III化合物中不参加反应的功能基可以被保护的形式出现，然后出现的任何保护基都被除去，或

b) 为制备式I的化合物，其中Q是式 $\begin{matrix} \text{C}=\text{N} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$

的二价基，其通过其碳原子被键合到苯环上与Q键合的碳原子上且通过其氮原子被键合到式I中载R_A的氮原子上，其中，R_A是未取代

的或取代的低级烷基，式XIII的甲酰甲酸衍生物与式XIV的化合物反应，



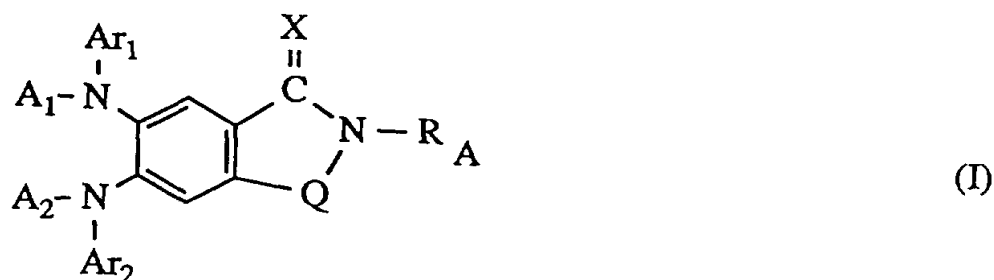
(XIV)

式XIII中，基团如上定义，或其反应衍生物，式XIV中， R_A 如上定义，如果必需，不参加反应的官能团可以被保护，然后出现的任何保护基都被除去，且如果需要，像附加的方法步骤，把得到式I化合物转变成式I的不同化合物，和/或把得到的一种盐转变成游离化合物或转变成不同的盐，和/或把得到的式I的游离化合物转变成盐和/或把得到的式I化合物异构体混合物分离成其异构体。

4 - 19367 / A

2, 3 - 二氮杂萘酮衍生物

本发明是关于通式 I 的化合物,



其中

A_1 和 A_2 各自独立是氢, 未取代的或者取代的低级烷基, 未取代的或者取代的低级烯基, 未取代的或取代的低级炔基, 杂环基 - 低级烷基, 酰基, 低级烷基磺酰基或者芳基磺酰基, 或者 A_1 和 A_2 共同是未取代的或者取代的低级亚烷基; A_{r_1} 和 A_{r_2} 各自独立是芳基, 杂芳基或者未取代的或者取代的环烷基;

X是氧或者硫; 且

Q是通式为 $\begin{matrix} \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \\ \text{Y} \quad \text{R}_B \end{matrix}$ 的二价基, 其与Y相连的碳原子结合到通式 I

中与Q相连的苯环的碳原子上, 其与 R_B 相连的氮原子结合到通式 I 中与 R_A 相连的氮原子上, 其中

Y, 与X无关, 是氧或者硫;

R_A 和 R_B 各自独立是氢，未取代的或者取代的低级烷基或者酰基；
或者

Q 是通式为 $\begin{array}{c} \text{C} = \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$ 的二价基，其碳原子结合到通式 I 中与 Q 相连的苯

环的碳原子上，其氮原子结合到通式 I 中与 R_A 相连的氮原子上，其中 R_A 除酰基外与上面提到的意义相同；

和其盐如果通式 I 中存在成盐基团，以及其互变异构体如果分子中存在可互变异构的基团；

和制备这些化合物的方法，含有这些化合物的药物组合物，以及这些化合物在人或者动物治病中或者制备药物组合物中的应用。

在本申请范围内上下文中用到的通用词最好具有下列意义：

“低级”是指一个基团含有不超过但包括 7，尤其是不超过但包括 4，特别是含有 1 到 3 个碳原子，除非另有说明。

低级烷基较可取的是正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，新戊基，正己基或者正庚基，更可取的是甲基，乙基或正丙基。

低级烯基含有 2 到 7，较可取的是 3 到 7，尤其是 3 或者 4 个碳原子，例如：烯丙基或者巴豆基。

低级炔基含有 2 到 7，较可取的是 3 到 7，尤其是 3 或 4 个碳原子，例如：丙炔-1-基或者丙炔-2-基或者 2-丁炔-1-基。

取代的低级烷基较可取的是上述定义的低级烷基被不超过 4，更可取的是不超过 2 个取代基取代，这些取代基以下列选取：氨基，象氨基甲基、乙基、丙基或氨基丁基中；单或双低级烷基氨基，其中的低级烷基被下列基团单取代或二取代：羟基，低级烷氧基，苯基-低级烷

氧基，低级烷酰基氧基，卤，氨基，低级烷基氨基，二-低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫酰基，低级烷基磺酸基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基和/或氰基，但更好是不取代，象氨基甲基，氨基乙基，氨基丙基或者氨基丁基；环烷基氨基，苯基-低级烷基氨基或者苯基氨基；酰基氨基，例如低级烷酰基氨基，苯基-低级烷酰基氨基或者苯基羰基氨基（ Δ 苯甲酰基氨基）；羟基，象羟甲基，2-羟基乙基或3-羟基丙基中；低级烷氧基，其中的低级烷基是被下列基团单取代或二取代：羟基，低级烷氧基，苯基-低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤，氨基，低级烷基氨基，二-低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基和/或氰基，但最好是不取代；苯基-低级烷氧基；酰基氧基，尤其是低级烷酰基氧基；巯基；低级烷基硫基，其中的低级烷基被下列基团单取代或二取代：羟基，低级烷氧基，苯基-低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤，氨基，低级烷基氨基，二-低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基和/或氰基，但更好是不取代；苯基-低级烷基硫基；酰基硫基，尤其是低级烷酰基硫基；羧基，象在羧基甲基、乙基或羧基丙基中；酯化的羧基，例如低级烷氧基羰基，象甲氧基羰基，乙氧基羰基或者叔丁氧基羰基，尤其是在甲氧基-或者乙氧基羰基甲基、-乙基或-丙基中，或者苯基-低级烷氧基羰基，象苄氧基羰基；氰基；氨基甲酰基，象在氨基甲酰基甲基，氨基甲酰

基乙基或者氨基甲酰基丙基中；N - 低级烷基氨基甲酰基；N, N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基；N - 羟基氨基甲酰基；N - 苯基氨基甲酰基；硫代氨基甲酰基；N - 低级烷基硫代氨基甲酰基；N, N - 二 - 低级烷基硫代氨基甲酰基；脲基；脲基在一个或者两个氮原子上被低级烷基，芳基或芳基 - 低级烷基取代，尤其是1 - 或3 - 单 -，1, 3 - 或3, 3 - 二 - 或者1, 3, 3 - 三 - 低级烷基脲基，1 - 或3 - 苯基脲基，1 - 或3 - 单 -，1, 3 - 或3, 3 - 二 - 或者1, 3, 3 - 三 - 苯基 - 低级烷基脲基，例如：3 - 低级烷基脲基，象3 - 甲基 - 或3 - 乙基 - 脲基，尤其是在3 - 甲基 - 或3 - 乙基 - 脲基 - 甲基、- 乙基或 - 丙基中；硫脲基；硫脲基在一或两个氮原子上被低级烷基，芳基或者被芳基 - 低级烷基取代，尤其是1 - 或3 - 单 -，1, 3 - 或3, 3 - 二 - 或1, 3, 3 - 三 - 低级烷基硫脲基，1 - 或3 - 苯基硫脲基，1 - 或3 - 单 -，1, 3 - 或3, 3 - 二 - 或1, 3, 3 - 三 - 苯基 - 低级烷基硫脲基，例如3 - 低级烷基硫脲基，象3 - 甲基 - 或3 - 乙基 - 硫脲基，尤其是在3 - 甲基 - 或3 - 乙基 - 硫脲基 - 甲基、- 乙基或 - 丙基中；胍基；胍基在一或两个氮原子上被低级烷基，芳基或被芳基 - 低级烷基取代，尤其是1 - 或2 - 单 -，1, 2 - 或2, 2 - 二 - 或1, 2, 2 - 三 - 低级烷基胍基，1 - 或2 - 苯基胍基，1 - 或2 - 单 -，1, 2 - 或2, 2 - 二 - 或1, 2, 2 - 三 - 苯基 - 低级烷基胍基，例如2, 2 - 二 - 低级烷基胍基，象2, 2 - 二甲基 - 或2, 2 - 二乙基 - 胍基；脛基，象在脛基甲基、- 乙基或 - 丙基中；脛基在一或两个氮原子上被低级烷基，芳基或被芳基 - 低级烷基取代，尤其是N¹ - 或N² - 单 -，N¹, N² - 或N¹, N¹ - 二 - 或N¹, N¹, N² - 三 - 低级烷基脛基，N¹ - 或N² - 苯基脛基，

N^1 -或 N^2 -单-, N^1 , N^2 -或 N^1 , N^1 -二-或 N^1 , N^1 , N^6 -三-苯基-低级烷基脘基, 例如 N^1 , N^1 -二-低级烷基脘基, 象 N^1 , N^1 -二甲基-或 N^1 , N^1 -二乙基脘基; 胍基, 象在胍基甲基、-乙基或-丙基中; 胍基在一, 二或全部三个氮原子上被低级烷基, 芳基或者被芳基-低级烷基取代, 尤其是1-, 2-或3-单-, 1, 1-, 3, 3-, 1, 2-, 1, 3-或2, 3-二-, 1, 1, 2-, 1, 1, 3-, 1, 2, 3-, 1, 3, 3-或2, 3, 3-三-, 1, 1, 2, 3-, 1, 2, 3, 3-或1, 1, 3, 3-四-或1, 1, 2, 3, 3-五-低级烷基-或-苯基-低级烷基胍基, 尤其是3, 3-二-低级烷基胍基, 象3, 3-二甲基胍基或3, 3-二乙基胍基; 不与碳原子键合的氧基, 且此碳原子和与 A_1 或 A_2 相连的氮原子键合, 象在2-氧代丙基或3-氧代正丁基上; 硫代; 亚氨基; 低级烷基亚氨基; 酰基亚氨基, 尤其是低级烷酰基亚氨基, 象乙酰基亚氨基; 羟基亚氨基($HO-N=$), 象在羟基亚氨基甲基($HO-N=CH-$), 羟基亚氨基乙基或-丙基中; 低级烷氧基亚氨基, 象甲氧基亚氨基; 亚胍基, 象在亚胍基甲基, -乙基或-丙基中; N -单-或 N , N -二-低级烷基亚胍基; N -酰基亚胍基, 尤其是 N -低级烷酰基亚胍基, 象乙酰基亚胍基, 或低级烷氧基羰基亚胍基, 象叔丁氧基羰基亚胍基; 低级烷基硫基亚氨基, 象甲基-或乙基-硫基亚氨基, 尤其是在甲基硫基亚氨基-或乙基硫基亚氨基-甲基, -乙基或-丙基中; 以及芳基, 尤其是未取代的苯基或邻、间或对位被下列中一个基团取代的苯基: 低级烷基, 象甲基或乙基, 羟基, 低级烷氧基, 象甲氧基, 卤, 象氟或碘, 羧基, 低级烷氧基羰基, 象甲氧基羰基或乙氧基羰基, 和氰基, 或五氟苯基, 例如在苄基中。更可取的

低级烷基是线性的和在末端被上述一个取代基取代。

取代的低级烯基较可取的是前述的低级烯基，尤其是含有 3 到 7，最好是 3 或 4 个碳原子，被不超过 4 个，最好被一个从已定义过的取代的低级烷基中选取的取代基取代。至于某一取代基，通过改变双键产生互变异构体是万能的。例如，羟基，巯基或者键合氮的取代基，且氮原子上还有一个自由的氢原子，它们可通过与 π -三键碳原子键合互变异构分别形成氧代，硫代和亚氨基化合物；通过氮原子连到双键上的取代基，象羟基亚胺基或者亚肼基，当它们与低级烯基的双键共轭时也可互变异构化；这些化合物也存在于互变异构平衡中。较好的取代的低级烯基是那些没有互变异构现象的低级烯基，这就是说象羟基、巯基或者键合氮的取代基，且氮原子上还含有一个自由氢原子，它们不与低级烯基中的双键碳原子键合，和 \backslash 或通过氮原子接在双键上的取代基，象羟基亚氨基或亚肼基，不能与低级烯基中的双键形成共轭。然而更好的取代的低级烯基是未取代的低级烯基 A_1 和 \backslash 或 A_2 ，尤其是当与一饱和碳原子相连时。

取代的低级炔基较好的是上述定义的低级炔基，尤其是含有 3 到 7，最好是 3 或者 4 个碳原子，被不超过 4 个，可取的是被一个从已定义过的取代的低级烷基中选取的取代基取代。与取代的低级烯基的互变异构体和互变异构平衡的定义类似，取代的低级炔基也存在相应的互变异构体和互变异构平衡。更好的取代的低级炔基是未取代的低级炔基 A_1 和 \backslash 或 A_2 ，尤其是当与一饱和碳原子相连时。

杂环基 - 低级烷基是一个上述提及的低级烷基，较好的是甲基、乙基或正丙基，较可取的是在终端碳原子上被杂环基，尤其是被一饱和的，部分饱和的或不饱和的单环取代，此单环通过一个环中的氮原子与烷

基相结合并且此环含有3到7，尤其是5到7个环原子，除与烷基相结合的氮原子外，环中可包含不多于两个另外的杂原子，此杂原子从氮，硫和/或氧中选取；杂环基以一单环或者不超过两个环，最好是单环，苯并稠合的，环戊基-，环己基-或者环庚基-稠合的形式出现；并且可以是未取代的或者取代的，尤其是被低级烷基，低级烷酰基，羟基，低级烷氧基，卤，氰基和/或被三氟甲基取代，例如吡咯基，2，5-二氢吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，咪唑烷基，吡唑啉基，吡唑烷基，三唑基，象1，2，3-，1，2，4-或1，3，4-三唑基，四唑基，象1-或2-四唑基，四氢噁唑基，四氢异噁唑基，四氢噻唑基，四氢异噻唑基，吡啶基，异吡啶基，苯并咪唑基，哌啶基，哌嗪基-1-基，吗啉基，硫代吗啉基，S，S-二氧硫吗啉基，1，2-二氢-或1，2，3，4-四氢-喹啉基，或1，2-二氢-或1，2，3，4-四氢-异喹啉基，这些基团是未取代的或如前述取代的，尤其是被低级烷基取代，例如4-低级烷基-哌嗪-1-基中，象4-甲基-或4-乙基-哌嗪-1-基，或者被低级烷酰基取代，例如4-低级烷酰基-哌嗪-1-基，象4-乙酰基-哌嗪-1-基中。

酰基是通过羰基或硫代羰基键合的未取代的或取代的低级烷基羧酸基（低级烷基-（C=O）-）或低级烷基硫代羧酸基（低级烷基-（C=S）-）。选择取代基最好是相互独立，一个或多个，最好不超过三个基团，这些取代基从下列中选取：羟基，低级烷氧基，苯基-低级烷氧基，低级烷酰基氧基，象氟、氯或溴之类的卤原子，低级烷基氨基，双-低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N-低级烷

基氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，苯基，萘基，如1-或2-萘基，苄基，如9-苄基，被氟或氯之类的卤原子、三氟甲基、羟基、低级烷氧基和/或氰基取代的苯基或萘基，氰基；与羰基或硫代羰基结合的未取代的或取代的芳基羧酸基，最好选择未取代的苯甲酰基或萘基羰基，或由氟或氯之类的卤原子、三氟甲基、羟基、低级烷氧基和/或氰基取代的苯甲酰基或萘基羰基；氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基；与氨基羰基或氨基硫代羰基结合的N-取代的氨基甲酸或硫代氨基甲酸，其中的N-原子最好被一个或多个下列基团取代：低级烷基和取代的低级烷基，尤其是被前述的取代的低级链烷基羧酸中所用的取代基取代的低级烷基，且被不多于其中的三个基团取代较好，最好被其中的一个基团取代；或与碳酸的羰基结合的碳酸的半酯基，此基团最好从低级烷氧基羰基和取代的低级烷氧基羰基中选取，且不多于三个较好，最好是一个上述的取代的低级链烷基羧酸中的取代基，并且尤其是低级烷酰基，卤代-低级烷酰基，如三氟-或三氯-乙酰基，苯基-低级烷酰基，如苯基乙酰基，苯甲酰基，氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-(羟基-低级烷基)氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-低级烷基硫代氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-(羟基-低级烷基)硫代氨基甲酰基，低级烷氧基羰基，如叔-丁氧基羰基，或苯基-低级烷氧基羰基，如苄基氧基羰基。酰基尤其是低级烷酰基，氨基-低级烷酰基，如氨基乙酰基，氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基为好。在优选的通式I的化合物中，为了有利于其它的限定基团，在R_A和R_B的限定基团中可以略掉酰基。

低级烷酰基为甲酰基、乙酰基、丙酰基、正—丁酰基、新戊酰基或戊酰基较好，最好是甲酰基，乙酰基或丙酰基。

卤原子为氟、氯、溴或碘较好，最好是氟或碘。

低级烷基磺酰基(=低级烷基—SO₂—)最好为甲基—或乙基—磺酰基。

芳基磺酰基(=芳基—SO₂—)含有下述芳基较好，尤其是苯基磺酰基或在苯基上被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤原子和/或三氟甲基取代的、最好是由一种上述基团取代的取代苯基磺酰基，例如，甲苯磺酰基，象 4—甲苯磺酰基。

由 A₁ 和 A₂ 共同形成的低级亚烷基不分枝，并含有 1 到 4 个碳原子较好，含 2 或 3 个碳原子最好。该低级亚烷基不被取代或由一个或多个取代基、不多于 3 个较好，最好是一个取代基取代。取代基从下列基团中选取：低级烷基，如甲基或乙基，氨基，氨基—低级烷基，如氨基—甲基、—乙基、或—丙基，单一或二—低级烷基氨基，单一或二—低级烷基氨基—低级烷基，此处的低级烷基由下列基团单一或二—取代：羟基、低级烷氧基、苯基—低级烷氧基、低级烷酰基氧基、卤原子、氨基、低级烷基氨基、二—低级烷基氨基、巯基、低级烷基巯基、低级烷基亚硫酰基、低级烷基磺酰基、羧基、低级烷氧基羧基、氨基甲酰基、N—低级烷基氨基甲酰基，N,N—二—低级烷基氨基甲酰基和/或氰基，但最好不被取代，环烷基氨基，环烷基氨基—低级烷基，苯基—低级烷基氨基，苯基—低级烷基氨基—低级烷基，苯

基氨基，苯基氨基 - 低级烷基，酰基氨基，例如低级烷酰基氨基，苯基 - 低级烷酰基氨基或苯基羰基氨基 (Δ 苯甲酰基氨基)，酰基氨基 - 低级烷基，例如低级烷酰基氨基 - 低级烷基，苯基 - 低级烷酰基氨基 - 低级烷基或苯基羰基氨基 - 低级烷基 (Δ 苯甲酰基氨基 - 低级烷基)，羟基，羟基 - 低级烷基，例如羟基甲基，羟基乙基或羟基丙基，低级烷氧基或低级烷氧基 - 低级烷基，其中低级烷基的末端由下列基团单 - 或二 - 取代：羟基，低级烷氧基，苯基 - 低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤原子，氨基，低级烷基 - 氨基，二 - 低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N - 低级烷基氨基甲酰基，N，N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基和 / 或氰基，但最好不被取代，例如 2 - 甲氧基 - 或 2 - 乙氧基 - 乙氧基 - 低级烷基，苯基 - 低级烷氧基，如苄基氧基，苯基 - 低级烷氧基 - 低级烷基，如 2 - 苄基氧基乙基，酰基氧基，尤其是低级烷酰基氧基，酰基氧基 - 低级烷基，尤其是低级烷酰基氧基 - 低级烷基，如 2 - 乙酰氧基乙基，巯基，巯基 - 低级烷基，例如巯基甲基或巯基乙基，低级烷基硫基或低级烷基硫基 - 低级烷基，其中低级烷基的末端由下列基团单 - 或二 - 取代：羟基，低级烷氧基，苯基 - 低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤原子，氨基，低级烷基氨基，二 - 低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N - 低级烷基氨基甲酰基，N，N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基和 / 或氰基，但最好不被取代，例如 2 - 甲基硫基 - 或 2 - 乙基硫基 - 乙基硫基 - 低级烷基，苯基 - 低级烷基硫基，如苄基硫基，苯基 - 低级烷基硫基 - 低级烷基，如 2 - 苄基硫基乙基，酰基硫基，尤其是低级烷酰基硫基，酰基硫基

- 低级烷基，尤其是低级烷酰基硫基-低级烷基，如 2-乙酰基硫基乙基，羧基，羧基-低级烷基，如羧基甲基，酯化的羧基，例如低级烷氧基羰基，如甲氧基羰基，乙氧基羰基或叔-丁氧基羰基，酯化的羧基-低级烷基，例如低级烷氧基羰基-低级烷基，如甲氧基羰基甲基，乙氧基羰基甲基或叔-丁氧基羰基甲基，或苯基-低级烷氧基羰基-低级烷基，如苄基氧基羰基甲基，氰基，氰基-低级烷基，氨基甲酰基，氨基甲酰基-低级烷基，如氨基甲酰基-甲基、-乙基或-丙基，N-低级烷基氨基甲酰基，如 N-甲基-或 N-乙基-氨基甲酰基-甲基、-乙基或-丙基，N，N-低级烷基氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基-低级烷基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基-低级烷基，N-羟基-氨基甲酰基，N-羟基氨基甲酰基-低级烷基，N-苯基氨基甲酰基，N-苯基氨基甲酰基-低级烷基，硫代氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基-低级烷基，N-低级烷基硫代氨基甲酰基，N-低级烷基硫代氨基甲酰基-低级烷基，N，N-二-低级烷基硫代氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基硫代氨基甲酰基-低级烷基，脲基，脲基-低级烷基，在一个或两个氮原子由低级烷基、芳基或芳基-低级烷基取代的脲基或脲基-低级烷基，尤其是 1-或 3-单-，1，3-或 3，3-二-或 1，3，3-三-低级烷基脲基，1-或 3-苯基脲基，1-或 3-单-，1，3-或 3，3-二-或 1，3，3-三-苯基-低级烷基脲基，例如 3-低级烷基脲基，如 3-甲基-或 3-乙基-脲基，1-或 3-单-，1，3-二-或 3，3-二-或 1，3，3-三-低级烷基脲基-低级烷基，1-，或 3-苯基脲基-低级烷基，1-或 3-单-，1，3-或 3，3-二-或 1，3，3-三-苯基-低级烷基脲基-低级烷基，例如 3-低级

烷基脲基 - 低级烷基, 如 3 - 甲基 - 或 3 - 乙基 - 脲基 - 低级烷基, 尤其是 3 - 甲基 - 或 3 - 乙基 - 脲基 - 甲基、- 乙基或 - 丙基, 硫代脲基, 硫代脲基 - 低级烷基, 在一个或两个氮原子上由低级烷基、芳基或芳基 - 低级烷基取代的硫代脲基或硫代脲基 - 低级烷基, 尤其是 1 - 或 3 - 单-, 1, 3 - 或 3, 3 - 二- 或 1, 3, 3 - 三- 低级烷基硫代脲基, 1 - 或 3 - 苯基硫代脲基, 1 - 或 3 - 单-, 1, 3 - 或 3, 3 - 二- 或 1, 3, 3 - 三- 苯基 - 低级烷基硫代脲基, 例如 3 - 低级烷基硫代脲基, 如 3 - 甲基 - 或 3 - 乙基 - 硫代脲基, 1 - 或 3 - 单-, 1, 3 - 二- 或 3, 3 - 二- 或 1, 3, 3 - 三- 低级烷基硫代脲基 - 低级烷基, 1 - 或 3 - 苯基硫代脲基 - 低级烷基, 1 - 或 3 - 单-, 1, 3 - 或 3, 3 - 二- 或 1, 3, 3 - 三- 苯基 - 低级烷基硫代脲基 - 低级烷基, 例如 3 - 低级烷基硫代脲基 - 低级烷基, 如 3 - 甲基 - 或 3 - 乙基 - 硫代脲基 - 低级烷基, 尤其 3 - 甲基 - 或 3 - 乙基 - 硫代脲基 - 甲基、- 乙基 - 或 - 丙基, 胍基, 胍基 - 低级烷基, 如胍基 - 甲基、- 乙基或 - 丙基, 在一个或两个氮原子上由低级烷基, 芳基或芳基 - 低级烷基取代的胍基或胍基 - 低级烷基, 尤其是 1 - 或 2 - 单-, 1, 2 - 或 2, 2 - 二- 或 1, 2, 2 - 三- 低级烷基胍基, 1 - 或 2 - 苯基胍基, 1 - 或 2 - 单-, 1, 2 - 或 2, 2 - 二- 或 1, 2, 2 - 三- 苯基 - 低级烷基胍基, 例如 2, 2 - 二- 低级烷基胍基, 如 2, 2 - 二甲基 - 或 2, 2 - 二乙基 - 胍基, 1 - 或 2 - 单-, 1, 2 - 或 2, 2 - 二- 或 1, 2, 2 - 三- 低级烷基胍基 - 低级烷基, 1 - 或 2 - 苯基胍基 - 低级烷基, 1 - 或 2 - 单-, 1, 2 - 或 2, 2 - 二- 或 1, 2, 2 - 三- 苯基 - 低级烷基胍基 - 低级烷基, 例如 2, 2 - 二- 低级烷基胍基 - 低级烷基,

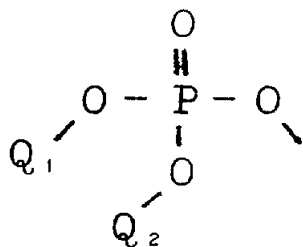
如 2, 2-二甲基-或 2, 2-二乙基-胍基-低级烷基, 脘基, 脘基-低级烷基, 如脘基-甲基、-乙基或-丙基, 在一个或两个氮原子上由低级烷基、芳基或芳基-低级烷基取代的脘基或脘基-低级烷基, 尤其是 N^1 -或 N^2 -单-, N^1, N^2 -或 N^1, N^1 -二-或 N^1, N^1, N^2 -三-低级烷基脘基, N^1 -或 N^2 -苯基脘基, N^1 -或 N^2 -单-, N^1, N^2 -或 N^1, N^1 -二-或 N^1, N^1, N^2 -三-苯基-低级烷基脘基, 例如 N^1, N^1 -二-低级烷基脘基, 如 N^1, N^1 -二甲基-或 N^1, N^1 -二乙基脘基, N^1 -或 N^2 -单-, N^1, N^2 -或 N^1, N^1 -二-或 N^1, N^1, N^2 -三-低级烷基脘基-低级烷基, N^1 -或 N^2 -苯基脘基-低级烷基, N^1 -或 N^2 -单-, N^1, N^2 -或 N^1, N^1 -二-或 N^1, N^1, N^2 -三-苯基-低级烷基脘基-低级烷基, 例如 N^1, N^1 -二-低级烷基脘基-低级烷基, 如 N^1, N^1 -二甲基-或 N^1, N^1 -二乙基-脘基-低级烷基, 胍基, 胍基-低级烷基, 如胍基-甲基、-乙基或-丙基, 在一个、两个或所有三个氮原子上由低级烷基、芳基或芳基-低级烷基取代的胍基或胍基-低级烷基, 尤其是 1-, 2-或 3-单-, 1, 1-, 3, 3-, 1, 2-, 1, 3-或 2, 3-二-, 1, 1, 2-, 1, 1, 3-, 1, 2, 3-, 1, 3, 3-或 2, 3, 3-三-, 1, 1, 2, 3-, 1, 2, 3, 3-或 1, 1, 3, 3-四-或 1, 1, 2, 3, 3-五-低级烷基-或-苯基-低级烷基-胍基, 尤其是 3, 3-二-低级烷基胍基, 如 3, 3-二甲基胍基或 3, 3-二乙基胍基, 1-, 2-或 3-单-, 1, 1-, 3, 3-, 1, 2-, 1, 3-或 2, 3-二-, 1, 1, 2-, 1, 1, 3-, 1, 2, 3-, 1, 3, 3-或 2, 3, 3-三-, 1, 1, 2, 3-, 1, 2, 3, 3-或 1, 1, 3, 3-四-或 1, 1, 2,

3, 3 - 五 - 低级烷基 - 或苯基 - 低级烷基 - 胍基 - 低级烷基, 尤其是 3, 3 - 二 - 低级烷基 - 胍基 - 低级烷基, 如 3, 3 - 二甲基胍基 - 低级烷基或 3, 3 - 二乙基胍基 - 低级烷基, 氧基, 氧代 - 低级烷基, 尤其是低级烷酰基, 如甲酰基, 乙酰基或丙酰基, 硫基, 硫代 - 低级烷基, 亚氨基, 亚氨基 - 低级烷基, 低级烷基亚氨基, 低级烷基亚氨基 - 低级烷基, 基亚氨基, 尤其是低级烷酰基亚氨基, 如乙酰基亚氨基, 酰基亚氨基 - 低级烷基, 尤其是低级烷酰基亚氨基 - 低级烷基, 如乙酰基亚氨基 - 低级烷基, 羟基亚氨基, 羟基亚氨基 - 低级烷基, 如羟基亚氨基甲基, 羟基亚氨基乙基或羟基亚氨基丙基, 低级烷氧基亚氨基或低级烷氧基亚氨基 - 低级烷基, 如甲氧基亚氨基或甲氧基亚氨基 - 低级烷基. 亚胼基, 亚胼基 - 低级烷基, 如亚胼基甲基, 亚胼基乙基或甲胼基丙基, N - 单 - 或 N, N - 二 - 低级烷基亚胼基, N - 单 - 或 N, N - 二 - 低级烷基亚胼基 - 低级烷基, N - 酰基亚胼基, 尤其是 N - 低级烷酰基亚胼基, 如乙酰基亚胼基, 或低级烷氧基羰基亚胼基, 如叔 - 丁氧基羰基亚胼基, N - 酰基亚胼基 - 低级烷基, 尤其是 N - 低级烷酰基亚胼基 - 低级烷基, 如乙酰基亚胼基 - 低级烷基, 或低级烷氧基羰基亚胼基 - 低级烷基, 如叔 - 丁氧基羰基亚胼基 - 低级烷基, 低级烷基硫基亚氨基, 如甲基 - 或乙基 - 硫基亚氨基, 和低级烷基硫基亚氨基 - 低级烷基, 如甲基 - 或乙基 - 硫基亚氨基 - 低级烷基, 尤其是甲基 - 或乙基 - 硫基亚氨基 - 甲基、- 乙基或 - 丙基。

芳基为苯基或萘基较好, 如 1 - , 或 2 - 萘基。苯基和萘基可以不被取代, 或特别被取代为下列的苯基。芳基为苯较好, 且是未被取代的

或被一个或多个，不多于 5 个较好，更好是一个或两个取代基取代，尤其在 P - 位上被一个取代基取代最好，或对卤原子来说，氟较好，从下列基团中选取不多于 5 个取代基，烃基，例如低级烷基，低级链烯基，低级炔基，低级亚烷基（连接两个邻近的碳原子），环烷基，苯基 - 低级烷基或苯基；取代的烃基，例如由下列基团取代的低级烷基：羟基，低级烷氧基，苯基 - 低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤，氨基，低级烷基氨基，二 - 低级烷基氨基，巯基，低级烷基硫基，低级烷基亚硫基酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N - 低级烷基氨基甲酰基，N，N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基和 / 或氰基；羟基；酯化的羟基，例如低级烷氧基，卤 - 低级烷氧基，苯基 - 低级烷氧基，苯氧基，低级烯基氧基，卤 - 低级烯基氰基；或低级炔基氧基；低级亚烷基二氧基（连接两个邻近的碳原子）；酯化的羟基，例如低级烷酰基氧基，苯基 - 低级烷酰基氧基或苯基 - 羰基氧基（ Δ 苯甲酰基氧基）；巯基；被氧化或不被氧化的酯化的巯基，例如低级烷基硫基，苯基 - 低级烷基硫基，苯基硫基，低级烷基亚磺酰基 [- S (= O) - 低级烷基]，苯基 - 低级烷基亚磺酰基，苯基亚磺酰基，低级烷基磺酰基 [- S (O₂) - 低级烷基]，苯基 - 低级烷基磺酰基或苯基磺酰基；卤；硝基；氨基；单烃基氨基，例如低级烷基氨基，环烷基氨基，苯基 - 低级烷基氨基或苯基氨基；二烃基氨基，例如二 - 低级烷基氨基，N - 低级烷基 - N - 苯基氨基，N - 低级烷基 - N - 苯基 - 低级烷基氨基，低级亚烷基氨基或由 - O - ， - S - 或 - N R'' - （此处 R'' 为氢、低级烷基或酰基，例如低级烷酰基）间断的低级亚烷基氨基；酰基氨基，例如低级烷酰基氨基，苯基 - 低级烷酰基氨基或苯基羰基氨基（ Δ 苯甲酰基氨基）；酰基，例如低级

烷酰基，苯基 - 低级烷酰基或苯基羰基（二苯甲酰基）；羧基；酯化的羧基，例如低级烷氧基羰基；酰胺化了的羧基，例如氨基甲酰基，N - 低级烷基氨基甲酰基，N，N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基，N - 羟基氨基甲酰基或N - 苯基氨基甲酰基；氰基；在磷原子上由下列两个相互独立的基团取代的磷酰基氧基：羟基、低级烷氧基和苯基 - 低级烷氧基，如苄基氧基，或在磷原子上由亚苯基 - 1, 2 - 二氧基取代的磷酰基氧基（即通式为



的基团，此处 Q_1 和 Q_2 相

互独立为氢，低级烷基或苯基 - 低级烷基，或 Q_1 和 Q_2 同为邻亚苯基）；磺基（ SO_2H ）；酯化了的磺基，例如低级烷氧亚磺酰基；和酰胺化了的磺基，例如氨磺酰基（ $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ），N - 低级烷基氨磺酰基，N，N - 二 - 低级烷基氨磺酰基或N - 苯基氨磺酰基；取代基中苯基不被取代或被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤和/或三氟甲基取代。较好的芳基为未取代的苯基，在 o - ， m - 或 p - 位由一个下列基团取代的苯基：低级烷基，如甲基或乙基，羟基，低级烷氧基，如甲氧基，卤，如氟或碘，羧基，低级烷氧基羰基，如甲氧基 - 或乙氧基 - 羰基，和氰基，或较好的芳基是五氟苯基。

连接苯环中两个邻近碳原子的低级亚烷基最好是 $\text{C}_3 - \text{C}_4$ 亚烷基，例如 1, 3 - 亚丙基，或 1, 4 - 亚丁基。

连接两个邻近碳原子的低级亚烷基二氧基最好是 $\text{C}_1 - \text{C}_2$ 亚烷基二氧基，

例如亚甲基- 或 1, 2 - 亚乙基 - 二氧基。

低级亚烷基氨基为 $C_4 - C_7$ - 亚烷基氨基较好, 最好为 $C_4 - C_6$ - 亚烷基氨基, 例如哌啶子基。由 $-O-$, $-S-$ 或 $-NR'$ - 间断的低级亚烷基氨基为 $C_4 - C_7$ - 亚烷基氨基较好, 且环中的一个碳原子已被相应的杂原子团取代, $C_4 - C_5$ - 亚烷基氨基最好, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基或 4 - 低级烷基 - 或 4 - 低级烷酰基 - 哌嗪基。

杂芳基是一个不饱和的杂环基团, 且由一个环碳原子连接较好, 含有不多于三个杂原子, 从 N, O、和 S 中选取的 5 - 或 6 - 元环较好, 其中的杂原子为 N 较好, 例如咪唑基, 三唑基, 吡啶基, 嘧啶基或三嗪基, 吡啶基较好。这些基团可以是未取代的, 可以是取代的, 例如由低级烷基, 羟基, 低级烷氧基, 卤, 氰基和 / 或三氟甲基取代。

吡啶基是 2 - , 3 - 或 4 - 吡啶基。

咪唑基是 2 - 或 4 (5) - 咪唑基。

三唑基是 1, 2, 4 - 三唑 - 3 - 或 - 4 - 基或 1, 2, 3 - 三唑 - 4 - 基。

嘧啶基是 2 - , 4 - 或 5 - 嘧啶基。

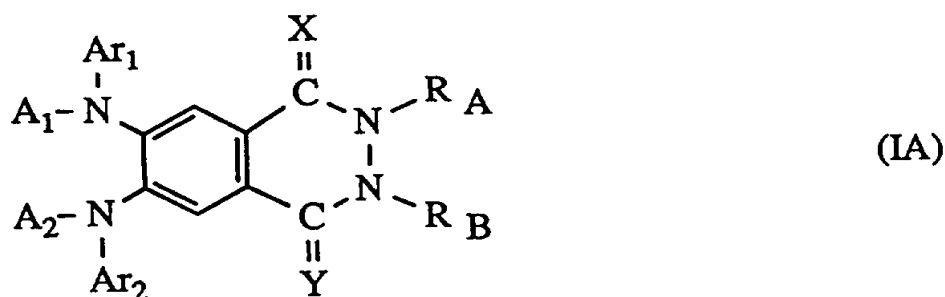
三嗪基是 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基。

杂芳基最好为 2 - , 3 - 或 4 - 吡啶基, 2 - , 4 - 或 5 - 嘧啶基或 1, 3, 5 - 三嗪 - 2 - 基。

环烷基为 C_3 - C_8 -环烷基较好，最好为 C_5 - C_7 -环烷基，即分别含有 3~8 和 5~7 个环碳原子，例如环戊基，环己基或环庚基。这些环烷基也可由低级烷基或羟基或卤，如氟或氯取代。

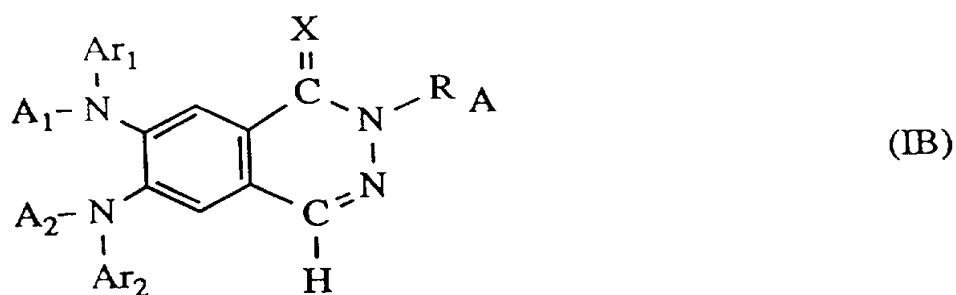
二价基 Q 或是通式 (1) $\begin{matrix} \swarrow \\ C \\ \searrow \\ Y \end{matrix}$ - $\begin{matrix} \swarrow \\ N \\ \searrow \\ R_B \end{matrix}$ (2) 的二价基，此二

价基与 Y 相连的碳原子〔箭头 (1)〕结合到通式 I 中与 Q 相连的苯环中的碳原子上，与 R_B 相连的氮原子〔箭头 (2)〕结合到通式 I 中与 R_A 相连的氮原子上，其中的 Y，与 X 无关，是氧或硫，因此，相应于通式 I 的化合物具有通式 I A 的结构



其中的基团与通式 I 中的定义相同，或者以其互变异构体的形式存在，这将在下文中描述；或者二价基 Q 是通式为 (1) $\begin{matrix} \swarrow \\ C \\ \searrow \\ H \end{matrix}$ = $\begin{matrix} \swarrow \\ N \\ \searrow \end{matrix}$ (2)

的二价基，此二价基的碳原子〔箭头 (1)〕结合到通式 I 中与 Q 相连的苯环中的碳原子上，氮原子结合到通式 I 中与 R_A 相连的氮原子上，因此，相应于通式 I 的化合物具有通式 I B 的结构



其中基团的意义已给出。

基团 $-(\text{C}=\text{X})-$ 和 $-(\text{C}=\text{Y})-$ 各自的定义是 $-(\text{C}=\text{O})-$ 或 $-(\text{C}=\text{S})-$ ，最好是 $-(\text{C}=\text{O})-$ 。

通式 I A 化合物中 R_A 和 R_B 较好的是每个都是氢，通式 I B 化合物中 R_A 较好的是氢，这两种情况下其它基团与通式 I 中的定义相同。

其中上下文中提到硫代，此取代基不是结合到末端的甲基上

带有成盐基团的本发明化合物的盐主要是药物上可接受的，无毒的盐。

例如：带有碱基，象伯，仲或叔胺基（也可以是胍基或亚胍基），的通式 I 化合物可与酸成盐，例如与无机酸，象盐酸，硫酸或磷酸，或者与合适的有机羧酸或磺酸，例如乙酸，甲酸或甲磺酸，或者与氨基酸，象精氨酸或赖氨酸。带有酸性基团的通式 I 化合物，例如带有羧基，磺基或二氧磷基，可以形成金属盐或者铵盐，象碱金属或碱土金属盐，例如钠，钾，镁或钙盐，也可以与氨或合适的有机胺形成铵盐，合适的有机胺有低级烷基胺，如三乙胺，羟基-低级烷基胺，如 2-羟基乙胺，二（2-羟基乙基）胺或三（2-羟基乙基）胺，碱性的羧酸脂肪酯，如 4-氨基苯甲酸（2-二乙氨基）乙基酯。低级亚烷基胺，如 1-乙基哌啶，环烷基胺，如二环己基胺，或苄胺，如 N，N'-二苄基亚乙基二胺，二苄基胺或苄基-β-苯乙胺。带有一酸性基团和一碱性基团的通式 I 化合物也可以以内盐的形式成盐，这就是

所说的两性状态。

本发明化合物的盐也包括通式 I 化合物与过渡金属离子形成的络合物，过渡金属离子例如铜，钴，铂或锰。

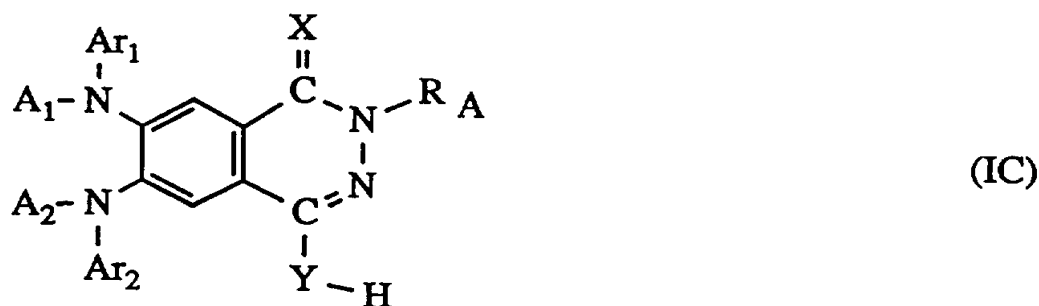
为分离或纯化，也可能应用药物上不容许的盐，例如苦味酸盐或高氯酸盐。只有药物上可接受的，无毒的盐用于治疗中，因此这些是优选的。

本发明通式 I 化合物可以以单独的异构体形式存在，或者在几种异构体可能存在的情况下以异构体混合物的形式存在。通式 I 化合物中存在不对称的取代的双键或不对称环时，例如在取代的低级烯基 A_1 或 A_2 中，可以存在顺式和/或反式，并且当双键连接的氮在环中时，象在羟基亚氨基中，可存在顺式或者反式。取代的碳原子的不对称性可以以 (S)-, (R)- 或 (R, S)- 的形式存在。当遇到适当的结构条件，异构体的混合物（象外消旋物或非对映异构的混合物），纯的非对映异构体或者纯的对映体可能因此而存在。

当本发明化合物的互变异构体可能存在时，无论是纯态还是与其它的互变异构体成平衡，那些互变异构体也包括在上下文的定义中。可互变异构的基团的存在，例如：如果在与初始双键碳原子相连的氧，硫或氮原子连有一个氢原子，这种情况下容许亚胺/烯胺或（硫代-）酮式/烯醇式互变异构平衡存在。例如，这种情况适用于含有硫脲基或者胍基或其如前定义的取代衍生物的通式 I 化合物中在一个氮原子上至少带有一个氢原子。尤其当通式 I 化合物中 R_A 和 R_B 之一是氢，同时另一基团具有前面提及的除氢之外的基团之一的意义时互变异构

体会存在：如果在通式 I A 化合物中，R_A 是氢，X 是氧并且 R_B 是前面提及的除氢之外的基团之一时，氢优先转移到 X（通式 I 中 - (C = X) - N H - N R' B - （其中 R' B 具有 R_B 给定的意义，氢除外）上，变成 - (C - X H) = N - R' B - ）双键也随之自动转移，并且如果在通式 I A 化合物中，R_B 是氢，Y 是氧并且 R_A 是前面提到的基团中除氢之外的一个基团时，氢将优先转移到 Y（通式 I 中的 - N R' A - N H - (C = Y) - （其中 R' A 具有 R_A 的意义，氢除外）变成 - N R' A - N = (C - Y H) - ）上，双键也随之自动转移。互变异构体之间存在平衡是可能的，例如在溶液中。所有这些异构体，其存在对本领域技术熟练的人员是熟悉的，也全包括。较好的可互变异构的通式 I 化合物是那些仅以一种互变异构形式存在或者其中的一种互变异构形式占绝对优势。

迄今所有研究表明通式 I A 化合物，其中 Y 是氧，R_A 是氢以外的提及基团之一并且 R_B 是氢，是以通式 I C 的互变异构体存在



其中 Y 是氧，R' A 是氢以外的提及基团之一并且其它基团具有给定的意义。Y 是硫的相应的化合物存在类似情况。

依据本发明合成的化合物具有一些有价值的特性，尤其是在药理

方面，对一些药理学感兴趣的靶点表现出征别的抑制活性。这些化合物做为酪氨酸蛋白激酶的抑制剂，对表皮生长因子(EGF)和CerbB₂蛋白激酶受体的酪氨酸激酶活性表现出强烈的抑制活性。而这些受体特异的酶活性在大多数哺乳动物细胞的信号传导过程中起着十分关键的作用。这些细胞包括人体细胞，尤其是上皮细胞、免疫细胞以及中枢和外周神经细胞。由EGF诱导的与其受体偶联的酪氨酸蛋白激酶(EGF-R-TPK)活性是各种细胞分裂的前提，因此是细胞增殖的必要条件，加入EGF受体特异的酪氨酸蛋白激酶抑制剂必然抑制这些细胞的增殖。

EGF受体特异的酪氨酸蛋白激酶(EGF-R-TPK)的抑制作用可以通过E.

Mc Glynn 等的方法来检测(见Europ. J. Biochem. 207, 265-275(1992)), 依据本发明合成的化合物其抑制酶活性50% (IC₅₀)的浓度大约在0.01 μm或以上。尤其是在10⁻⁷—10⁻³M范围之内，例如1.2 × 10⁻⁶—10⁻⁴M。此外，在同样的微摩尔浓度范围之内，一般为10⁻⁷—10⁻³M，特别是在10⁻⁶—10⁻⁴M范围之内。这些化合物对依赖于EGF的细胞系如表皮样小鼠角质细胞系的生长具有一定的抑制作用。用EGF刺激的表皮样BALB/MK小鼠角质细胞的增殖可以用来测定这种生长抑制作用(测定方法见Meyer, T., et. al. Int. T. Cancer 43, 851 1989)这些细胞的增殖在很大程度上依赖于EGF的存在(Weissmann, B. E., Aaronson, S. A, Cell 32, 599 1983)做此实验时，将BALB/MK细胞加入到96孔培养板中(每孔10,000个细胞)培养过夜。将待测的化合物(溶于DMSO中)以不同浓度(做一系列稀释)加入到培养板中，使DMSO最终浓度

不超过 1%。然后培养板继续培养 3 天。在这 3 天时间内，无测试化合物的对照组内的细胞可以经历三个细胞周期，M K 细胞的生长可以通过亚甲兰染色的方法测定。IC₅₀ 定义为与不加抑制剂的对照相比，活性降低 50% 时，被测化合物的浓度。

除了 EGF-R-TPK 以外，新设计的化合物还可以抑制其他一些与营养因子介导的信号传递有关的酪氨酸激酶的活性，例如 abl 蛋白激酶 (IC₅₀ 大约在 10⁻⁷M 以下)，src 激酶家族 (IC₅₀ 大约在 10⁻⁸M 以下) 和 C-erbB₂ 激酶 (HER-2) 以及丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶比如蛋白激酶 C (IC₅₀ 10⁻⁶M 以下)。所有这些酶都在哺乳动物细胞 (包括人体细胞) 的生长调节和转化起着一定的作用。

据 McGlynn 等 (见 Eurpp. J. Biochem. 207, 265-275, 1992) 对 C-erbB₂ 酪氨酸激酶的抑制可以通过与检测 EGF-R-TPK 相类似的方法来检测。将 C-erbB₂ 激酶分离出来，根据已知的条件来测定其活性。如 T. Akiyama et. al Science, 232, 1644, 1986 所述方法或更好地用 P. M. Guy et. al 所述的方法 (见 J. Biol. Chem. 267, 13851-13856 1992)。

这些新发明的化合物对这些或者有关的酪氨酸激酶所介导的一系列生化过程同时表现出抑制作用。

利用移植到无毛雌性小鼠的人上皮细胞癌 A 4 3 1 (ATCC NO. CRL 1555) 来测定该系列化合物的体内抗肿瘤活性。将体内产生的大约 1 Cm³ 直径的肿瘤块在无菌的条件下取出，匀浆，悬于 10 倍体积 (W/V) 的磷酸缓冲液中，在小鼠左腋 处皮下注射

(0.2 ml / 只, 比如 10^6 个细胞 / 只), 在种植 5 - 8 天, 肿瘤的直径达 4 - 5 mm, 此时, 开始进行药物处理。将被测试的物质 [溶于 Lauroglycol (1, 2 - 丙二醇单月桂酸, 构象异构体的混合物, Gattefosse S. A., Saint Priest, 法国)、Gelucire (甘油酯和脂肪酸的局部多聚甘油酯 Gattefosse S. A., Saint Pnietvt 法国) 或芝麻油中] 连续 15 天口服给药。测定肿瘤的垂直直径, 根据公式 $\pi L D^2 / 6$ (L = 长度 D = 与肿瘤块中心轴成直角的直径的长度) 计算肿瘤的体积, 以此来确定肿瘤的生长状况。最终结果可以以治疗组 / 对照组 (T / C) 的百分值给出。

因此, 根据本发明合成的化合物具有重要的价值。例如可以用来治疗良性和恶性肿瘤。他们可以使肿瘤消退, 阻止肿瘤的转移以及微转移体的生长, 特别是可以用于治疗表皮的分化生长 (牛皮癣) 和上皮性的新生肿瘤的形成 (例如乳腺癌) 以及白血病。这些化合物还可以进一步用来治疗免疫系统失调和与蛋白激酶有关的炎症反应。也可以用来治疗与由蛋白激酶介导的信号传递有关的中枢和外周神经系统失调。这些新化合物也具有抗微生物的特性, 使他们可以用来治疗由细菌如沙门氏杆菌、病毒如牛痘病毒和其他一些与蛋白激酶作用的微生物引起的症状。

根据本发明合成的化合物既可单独使用也可以与其他药理活性物质联合使用。例如可以与以下物质联合使用, (a) 多胺合成酶抑制剂、(b) 蛋白激酶 C 抑制剂、(c) 其他酪氨酸蛋白激酶抑制剂、(d) 细胞分裂素、(e) 负生长调节因子如 TGF - β 或 IFN - β 、(f) 芳香酶抑制剂、(g) 雌激素拮抗剂、(h) 促进细胞静止因子。

在下述通式 I 的化合物基团中，一般定义，例如取代基的一般定义，可被一般定义中提到的更具体的定义替换，彼此独立。

通式 I 化合物优先选择的是其中的基团如下所述的化合物： A_1 和 A_2 各自独立是氢；低级烷基；至多被两个基团取代的低级烷基，取代基从下列中选取：氨基，单-或二-低级烷基氨基，这里的低级烷基是由下列基团单-或二-取代：羟基，低级烷氧基，苯基-低级烷氧基，低级烷酰基氧基，卤原子，氨基，低级烷基氨基，二-低级烷基氨基，巯基，低级烷基巯基，低级烷基亚硫酰基，低级烷基磺酰基，羧基，低级烷氧基羰基，氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基和/或氰基，但最好是未取代的， $C_3 \sim C_8$ 环烷基氨基，苯基-低级烷基氨基，苯基氨基，低级烷酰基氨基，苯基-低级烷酰基氨基，苯基羰基氨基，羟基，低级烷氧基，此处的低级烷基是如前所述的二-低级烷基氨基-低级烷基 A_1 或 A_2 中的单-或二-取代的，但最好是未取代的，苯基-低级烷氧基，低级烷酰基氧基，巯基，低级烷基巯基，此处的低级烷基是如前所述的二-低级烷基氨基-低级烷基 A_1 或 A_2 中的单-或二-取代的，但最好是未取代的，苯基-低级烷基巯基，低级烷酰基巯基，羧基，低级烷氧基羰基，苯基-低级烷氧基羰基，氰基，氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，N-羟基氨基甲酰基，N-苯基氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基，N-低级烷基硫代氨基甲酰基，N，N-二-低级烷基硫代氨基甲酰基，脲基，在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的脲基，硫代脲基，在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的硫代脲基，胍基，在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的胍基，脘基，在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的脘基，

胍基，在一个、两个或所有三个氮原子上被低级烷基取代的胍基，不与碳原子键合而是和与 A_1 或 A_2 -键合的氮原子键合的氧代，硫代，亚氨基，低级烷基亚氨基，低级烷酰基亚氨基，羟基亚氨基，低级烷氧基亚氨基，亚胍基，N-单-或N，N-二-低级烷基亚胍基，N-低级烷酰基亚胍基，低级烷氧基羰基亚胍基和低级烷基硫代亚氨基；低级链烯基或低级炔基，每种基团由一种取代的低级烷基 A_1 和/或 A_2 中提及的基团取代，但最好是未取代的；杂环基-低级烷基，此处的杂环基从下列基团中选取一种：吡咯基，2，5-二氢吡咯基，吡咯啉基，咪唑基，咪唑烷基，吡唑啉基，吡唑烷基，三唑基，如1，2，3-，1，2，4-或1，3，4-三唑基，四唑基，如1-或2-四唑基，四氢-噁唑基，四氢-异噁唑基，四氢-噻唑基，四氢-异噻唑基，吡啶基，异吡啶基，苯并咪唑基，哌啶基，哌嗪-1-基，吗啉基，硫代吗啉基，S，S-二氧代硫代吗啉基，1，2-二氢-或1，2，3，4-四氢-喹啉基和1，2-二-或1，2，3，4-四-氢异喹啉基，这些取代基是未取代的或由低级烷基，低级烷酰基，羟基，低级烷氧基，卤原子，氰基和/或三氟甲基取代较好，并被环氮原子键合，且在末端与低级烷基键合；低级烷硫基；卤-低级烷酰基；苯基-低级烷酰基；苯甲酰基；氨基甲酰基；N-单-或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基；N-单-或N，N-二-(羟基-低级烷基)氨基甲酰基；硫代氨基甲酰基；N-单-或N，N-二-低级烷基硫代-氨基甲酰基；N-单-或N，N-二-(羟基-低级烷基)硫代氨基甲酰基；低级烷氧基羰基；苯基-低级烷氧基羰基；低级烷基磺酰基；苯基磺酰基或在苯基上被低级烷基、低级烷氧基、羟基、卤原子和/或三氟甲基取代的苯基磺酰基，最好被提及的一个取

代基取代；

或

A_1 和 A_2 共同形成低级亚烷基，该低级亚烷基是未取代的或被不多于三个取代基取代，取代基从下列基团中选取：低级烷基，氨基，氨基-低级烷基，单-或二-低级烷基氨基，单-或二-低级烷基氨基-低级烷基，此处末端的低级烷基是如前所述的在二-低级烷基氨基-低级烷基 A_1 或 A_2 中的单-或二-取代的，但最好是不被取代的， C_3 - C_6 环烷基氨基， C_3 - C_6 环烷基氨基-低级烷基，苯基-低级烷基氨基，苯基-低级烷基氨基-低级烷基，苯基氨基，苯基氨基-低级烷基，低级烷酰基氨基，苯基-低级烷酰基氨基，苯基羰基氨基，低级烷酰基氨基-低级烷基，苯基-低级烷酰基氨基-低级烷基，苯基羰基氨基-低级烷基，羟基，羟基-低级烷基，低级烷氧基或低级烷氧基-低级烷基，此处末端的低级烷基是如前所述的在二-低级烷基氨基-低级烷基 A_1 或 A_2 中的单-或二-取代的，但最好是未取代的，苯基-低级烷氧基，苯基-低级烷氧基-低级烷基，低级烷酰基氧基，低级烷酰基氧基-低级烷基，巯基，巯基-低级烷基，低级烷基硫基或低级烷基硫基-低级烷基，此处末端的低级烷基是如前所述的在二-低级烷基氨基-低级烷基 A_1 或 A_2 中的单-或二-取代的，但最好是未取代的，苯基-低级烷基硫基，苯基-低级烷基硫基-低级烷基，低级烷酰基硫基，低级烷酰基硫基-低级烷基，羧基，羧基-低级烷基，低级烷氧基羰基，低级烷氧基羰基-低级烷基，苯基-低级烷氧基羰基-低级烷基，氰基，氰基-低级烷基，氨基甲酰基，氨基甲酰基-低级烷基，N-低级烷基氨基甲酰基，N，N-低级烷基氨基甲酰基，N-低级烷基氨基甲酰基-低级烷基，N，N-二-低级烷基

氨基甲酰基 - 低级烷基, N - 羟基氨基甲酰基, N - 羟基氨基甲酰基 - 低级烷基, N - 苯基氨基甲酰基, N - 苯基氨基甲酰基 - 低级烷基, 硫代氨基甲酰基, 硫代氨基甲酰基 - 低级烷基, N - 低级烷基硫代氨基甲酰基, N - 低级烷基硫代氨基甲酰基 - 低级烷基, N, N - 二 - 低级烷基硫代氨基甲酰基, N, N - 二 - 低级烷基硫代氨基甲酰基 - 低级烷基, 脲基, 脲基 - 低级烷基, 在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的脲基或脲基 - 低级烷基, 硫脲基, 硫脲基 - 低级烷基, 在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的硫脲基或硫脲基 - 低级烷基, 胍基, 胍基 - 低级烷基, 在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的胍基或胍基 - 低级烷基, 脘基, 脘基 - 低级烷基, 在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的脘基或脘基 - 低级烷基, 胍基, 胍基 - 低级烷基, 在一个、两个或所有三个氮原子上被低级烷基取代的胍基或胍基 - 低级烷基, 氧基, 氧基 - 低级烷基, 硫基, 硫基 - 低级烷基, 亚氨基, 亚氨基 - 低级烷基, 低级烷基亚氨基, 低级烷基亚氨基 - 低级烷基, 低级烷酰基亚氨基, 低级烷酰基亚氨基 - 低级烷基, 羟基 - 亚氨基, 羟基亚氨基 - 低级烷基, 低级烷氧基亚氨基, 低级烷氧基亚氨基 - 低级烷基, 亚胍基, 亚胍基 - 低级烷基, N - 单 - 或 N, N - 二 - 低级烷基亚胍基, N - 单 - 或 N, N - 二 - 低级烷基亚胍基 - 低级烷基, N - 低级烷酰基亚胍基, 低级烷氧基羰基亚胍基, N - 低级烷酰基亚胍基 - 低级烷基, 低级烷氧基羰基亚胍基 - 低级烷基, 低级烷基硫基亚氨基和低级烷基硫基亚氨基 - 低级烷基; A_{R_1} 和 A_{R_2} 相互独立为未取代的苯基; 在 O - , m - 或 P - 位上由下列一种基团取代的苯基: 低级烷基, 如甲基或乙基, 羟基, 低级烷氧基, 如甲氧基, 卤原子, 如氟或碘, 羧基, 低级烷氧基羰基, 如甲氧基羰基或乙氧基羰基, 和

氰基；五氟苯基；键合一个环氮原子的杂芳基，从咪唑基、三唑基、吡啶基，嘧啶基和三嗪基中选取，它们是未取代的或被低级烷基、羟基、低级烷氧基、卤原子、氰基和/或三氟甲基取代；或未取代的或被低级烷氧基或羟基取代的 $C_3 - C_8$ 的环烷基；

X 是氧或硫；

和

Q 是一个通式为 $\begin{array}{c} C - N \\ // \quad \backslash \\ Y \quad R, B \end{array}$ 的二价基，在通式 I 中，Q 是通过它的与

Y 相连的碳原子与通式 I 苯环中和 Q 相连的碳原子键合的，通过它的与 R, B 相连的氮原子与通式 I 中和 R, A 相连的氮原子键合的，这里与 X 独立的 Y 是氧或硫且

R, A 和 R, B 相互独立各为氢；如前述 A_1 和 A_2 未取代的或取代的低级烷基，最好是未取代的低级烷基或被不多于 2 个基团取代的低级烷基，这些基团从下列选取：氨基，单-或二-低级烷基氨基，羟基和低级烷氧基；低级烷酰基；卤-低级烷酰基；苯基-低级烷酰基；苯甲酰基；氨基甲酰基；N-单-或N, N-二-低级烷基氨基甲酰基；N-单-或N, N-二-(羟基-低级烷基)氨基甲酰基；硫代氨基甲酰基；N-单-或N, N-二-低级烷基硫代氨基甲酰基；N-单-或N, N-二-(羟基-低级烷基)硫代氨基甲酰基；低级烷氧基羰基；或苯基-低级烷氧基羰基；或Q (根据最后提及的二价基Q可选择的或进一步的合意) 是通式为 $C = N$ 的二价基，在通式 I 中Q是通

H

过它的碳原子与苯环中与 Q 相连的碳原子键合的，通过它的氮原子与

和 R A 相连的氮原子键合的，其中

R A 是未取代的或取代的低级烷基，如前所述较好；若成盐基团存在的话，通式 I 化合物的盐，若互变异构基团存在的话，通式 I 化合物的互变异构体。

通式 I 化合物更可取的是其中的基团如下所述的化合物：

A₁ 和 A₂ 相互独立各为氢；低级烷基；被不多于 2 个基团取代的低级烷基；最好为一个基团取代，基团从下列选取：氨基，单 - 或二 - 低级烷基氨基，羟基，低级烷氧基，羧基，低级烷氧基羰基，苯基 - 低级烷氧基羰基，氰基，氨基甲酰基，N - 低级烷基氨基甲酰基，N，N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基，脲基，在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的脲基，硫脲基，在一个或两个氮原子上由低级烷基取代的硫脲基；低级链烯基；或低级炔基；或

A₁ 和 A₂ 共同形成低级亚烷基，它是未取代的或被下列基团取代：低级烷基，氨基，氨基 - 低级烷基，单 - 或二 - 低级烷基氨基，羟基，羟基 - 低级烷基，低级烷氧基，低级烷氧基 - 低级烷基，羧基，羧基 - 低级烷基，低级烷氧基羰基，低级烷氧基羰基 - 低级烷基，氰基，氰基 - 低级烷基，氨基甲酰基，氨基甲酰基 - 低级烷基，N - 低级烷基氨基甲酰基，N，N - 低级烷基氨基甲酰基，N - 低级烷基氨基甲酰基 - 低级烷基，N，N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基 - 低级烷基，硫代氨基甲酰基，硫代氨基甲酰基 - 低级烷基，N - 低级烷基硫代氨基甲酰基，N - 低级烷基硫代氨基甲酰基 - 低级烷基，N，N - 二 - 低级烷基硫代氨基甲酰基，N，N - 二 - 低级烷基硫代氨基甲酰基 - 低级烷基，脲基，脲基 - 低级烷基，在一个或两个氮原子上被低级烷基

取代的脲基或脲基 - 低级烷基, 硫脲基, 硫脲基 - 低级烷基, 或被在一个或两个氮原子上被低级烷基取代的硫脲基或硫脲基 - 低级烷基取代;

Ar_1 和 Ar_2 相互独立为未取代的苯基; 在 o -、m - 或 p - 位上被一个下列基团取代的苯基: 低级烷基, 如甲基或乙基, 羟基, 低级烷氧基, 如甲氧基, 卤, 如氟或碘, 羧基, 低级烷氧基羰基, 如甲氧基羰基或乙氧基羰基, 和氰基; 五氟苯基; 或 $C_3 - C_8$ 的环烷基; 但

Ar_1 和 Ar_2 为同一基团较好;

X 是氧或硫; 且

Q 是通式为 $\begin{array}{c} C - N \\ // \quad \backslash \\ Y \quad R_B \end{array}$ 的二价基, 在通式 I 中, Q 是通过它的与 Y 相

连的碳原子与苯环中和 Q 相连的碳原子键合的, 通过它的与 R_B 相连的氮原子与和 R_A 相连的氮原子键合, 这里

与 X 独立的 Y 是氧或硫, 且

R_A 和 R_B 相互独立各为氢; 未取代的低级烷基或被一个氨基、单 - 或二 - 低级烷基氨基、羟基和低级烷氧基取代的低级烷基; 低级烷酰基; 氨基甲酰基; N - 单 - 或 N, N - 二 - 低级烷基氨基甲酰基; N - 单 - 或 N, N - 二 - (羟基 - 低级烷基) 氨基甲酰基; 硫代氨基甲酰基; N - 单 - 或 N, N - 二 - 低级烷基硫代氨基甲酰基; N - 单 - 或 N, N - (羟基 - 低级烷基) 硫代氨基甲酰基; 低级烷氧基羰基; 或苯基 - 低级烷氧基羰基; 或

Q (根据最后提及的二价基 Q 的可选择的或进一步的含意) 是通式为

$\begin{array}{c} C = N \\ / \\ H \end{array}$ 的二价基, 在通式 I 中, Q 是通过它的碳原子与苯环中和

Q 相连的碳原子键合的，通过它的氮原子与和 R_A 相连的氮原子键合，其中

R_A 是未取代的或取代的低级烷基，如前所述较好；若成盐基团存在的话，通式 I 化合物盐，若互变异构基团存在的话，通式 I 化合物的互变异构体。

通式 I A 化合物更可取的是其中的基团如下所述的化合物： A_1 和 A_2 相互独立各为氢或低级烷基，或

A_1 和 A_2 共同是低级亚烷基，亚乙基最好； A_{r_1} 和 A_{r_2} 相互独立各为未取代的苯基或在 o -、m - 或 p - 位上，最好在 p - 位上被卤或低级烷基取代的苯基；

X 和 Y 相互独立各为氧或硫，但最好同是同一个氧或硫，氧较好；和 R_A 和 R_B 相互独立各为氢，低级烷基，羟基 - 低级烷基，如 2 - 羟基乙基，氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基；若可互变异构基团存在的话，通式 I A 的互变异构体。

通式 I B 化合物更可取的是其中的基团如下所述的通式 I B 化合物：

A_1 和 A_2 相互独立各为氢或低级烷基，或

A_1 和 A_2 同为低级亚烷基，亚乙基较好；

A_{r_1} 和 A_{r_2} 相互独立各为未取代的苯基；在 o -，m - 或 p - 位上，尤其在 p - 位上被卤或低级烷基取代的苯基；或未取代的环己基或由下列基团取代的环己基：低级烷基，如甲基或乙基，羟基或卤原子，如氟或氯；

X 是氧或硫，尤其是氧；且

R_A 是氢, 低级烷基, 羟基-低级烷基, 如 2-羟基乙基, 氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基;

和通式 I B 化合物的互变异构体, 若存在可互变异构基团。如果 Y 是氧, R_A 是最后提及的基团中除氢之外的一个基团和 R_B 是氢, 那么具有相应取代基的通式 I C 的互变异构体优先存在。

下面给出特别可取的通式 I A 化合物, 其中,

A_1 和 A_2 是氢,

A_{r_1} 和 A_{r_2} 相互独立各为一种下列基团: 苯基, 4-氟苯基和 4-甲基苯基, 但都为同一种上述基团较好,

X 和 Y 相互独立各为氧或硫, 但都为氧较好, 且 R_A 和 R_B 相互独立各为氢, 甲基, 2-羟基乙基或氨基甲酰基;

和若可互变异构基团存在的话, 通式 I A 化合物的互变异构体。如果 Y 是氧, R_A 是最后提及的基团中除氢外的一种基团和 R_B 是氢, 那么具有相应取代基的通式 I C 的互变异构体优先存在。

下面给出特别可取的通式 I B 化合物, 其中,

A_1 和 A_2 是氢

A_{r_1} 和 A_{r_2} 相互独立各为苯基和环己基中的一种,

X 是氧或硫, 尤其是氧, 且

R_A 是氢。

在上文提到的所有通式 I 的化合物中, 特别优先的化合物是其中:

A_1 和 A_2 是氢; 或

基团 A_1 和 A_2 中的一个为氢, 另一个为前述的未取代的低级烷基或被

一个提及的取代基取代的低级烷基；或

A_1 和 A_2 同为一个前述的未取代的低级亚烷基和被一个提及的取代基取代的低级亚烷基，尤其为未取代的低级亚烷基；

同时其余基团具有给定的含意，

如果成盐基团存在的话，通式 I 化合物的药物可受的盐，且若互变异构基团存在的话，通式 I 化合物的互变异构体。

上面提及的所有化合物中最优先的通式 I A 的化合物是其中：

R_A 和 R_B 是氢，其余的基团具有给定的含意，

或通式 I B 的化合物，其中的基团具有给定的含意，

如果成盐基团存在的话，它们的盐，且若互变异构基团存在的话，它们的互变异构体。

最优先的是在例子中提到的通式 I 的个别化合物及其盐和互变异构体，若成盐基团和互变异构基团存在的话，和其中所提到的它们的制备方法；或包括作为活性组分的那些化合物的药物组合物，那些用于治疗人或动物疾病中的化合物，及在人或动物治疗中那些化合物的应用或用于治疗蛋白激酶 - 依赖紊乱的药物组合物的制备。

按照本文的方法，能够得到通式 I 的化合物，例子如下：

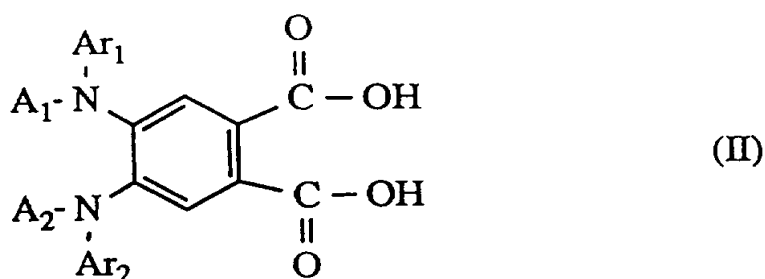
a) 为制备通式 I 的一种化合物，其中 Q 是通式为 $\begin{array}{c} \text{C} - \text{N} \\ // \quad \backslash \\ \text{Y} \quad \text{R B} \end{array}$ 的二价

基，在通式 I 中，Q 是通过它的与 Y 相连的碳原子与苯环中和 Q 相连

的碳原子键合的，且通过它的与 R_B 相连的氮原子与和 R_A 相连的氮原子键合，这里

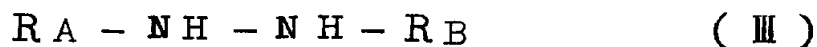
Y ，与 X 独立，是氧或硫，且

R_A 和 R_B 相互独立各为氢，未取代的或取代的低级烷基或酰基，并且其它基团具有给定的含意，通式 II 的二羧酸与通式 III 的胍反应，通式 II 为：



其中 A_1 ， A_2 ， Ar_1 和 Ar_2 具有给定的含意，或其活性衍生物，其中的基团如通式 I 化合物中所述。

通式 III 为：



其中 R_A 和 R_B 如通式 I 化合物中所述。如果存在成盐基团，通式 II 和/或 III 的化合物也可以盐的形式应用，且若有必要，将通式 II 和/或 III 化合物中不参与反应的官能团加以保护，然后除去存在的任何保护基，或

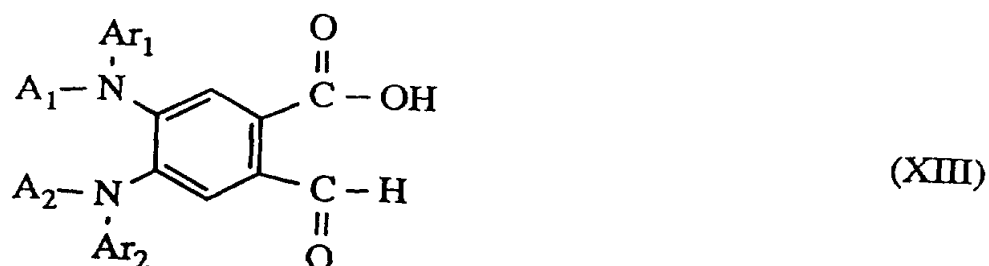
b) 为了制备通式 I 的一种化合物，其中 Q 是一个通式为 $\begin{array}{c} \text{C} = \text{N} \\ | \\ \text{H} \end{array}$

的二价基，在通式 I 中， Q 是通过它的碳原子和苯环中与 Q 相连的碳原子键合，且通过它的氮原子和与 R_A 相连的氮原子键合，其中

RA 是未取代的或取代的低级烷基,

通式 XIII 的甲酰基苯甲酸衍生物与通式 XIV 的化合物反应,

通式 XIII 为:



其中基团如以上最后所述, 或其活性衍生物。

通式 XIV 为:



其中 RA 如以上最后所述, 不参与反应的任何官能团若必要可加以保护, 然后除去存在的任何保护基,

并且, 如果需要的话, 作为附加反应步骤, 可把通式 I 中一种可获得的化合物转化为通式 I 中另一不同的化合物, 和/或将一可获得的盐转变为游离的化合物或另一种不同的盐, 和/或将通式 I 中一种可获得的游离化合物转变为盐和/或将通式 I 中可得到化合物的混合异构体分离。

在下列方法的详述中, 符号 A_1 、 A_2 、 Ar_1 、 Ar_2 、X、Y、RA 和 RB 如通式 I 化合物中所述, 除非另加说明。

方法 a) (= 二酰胺的形成)

通式 II 的二羧酸以游离的形式存在或尤其以活性衍生物的形式存在，其中的一个或两个羧基，但两个较好，可以被衍生化，例如以活化的酸衍生物或活性内酐的形式存在。也可以在原来的位置形成活性衍生物。两个羧基可以同时或接连发生反应。最好以上述方式得到通式的化合物，其中 R_A 和 R_B 具有给定的意义，酰基除外；然后由产生的通式 I 中 R_A 和 / 或 R_B 为氢的化合物，利用另外的方法（见下面）有可能制得通式 I 中 R_A 和 / 或 R_B 为酰基的化合物。也可以通过通式 III 中 R_A 和 R_B 之一是酰基的被保护的衍生物反应，同时取代另一带有保护基的酰基而得到上述化合物。除去保护基之后，带有一个氢原子的自由氮原子在下一反应中可以与未被衍生化的第二个羧基反应。一个羧基被保护的通式 II 的一种化合物也可能与一种通式 III 的化合物反应，然后除去羧基的保护基并继续反应生成一种 2, 3 - 二氮杂萘二酮衍生物。

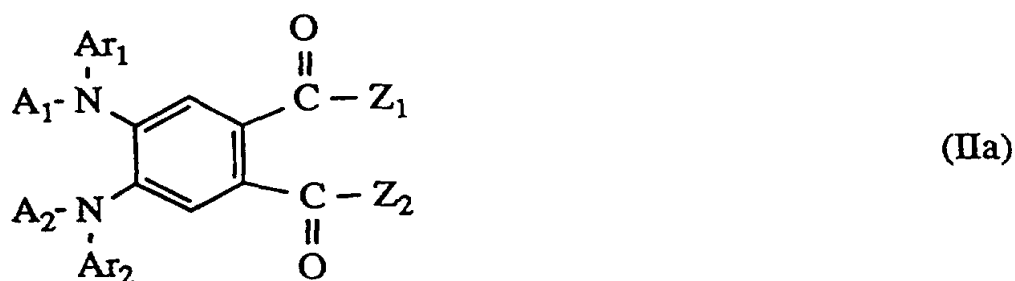
通式 II 的游离的羧酸可以被一种强酸活化，尤其在原位，如氢卤酸，硫酸，磺酸或羧酸或一种酸性离子交换器，例如盐酸，氢溴酸，氢碘酸，硫酸，未取代或取代的酸，例如卤 - 代的，烷烃羧酸。或被一种通式 II 的酸活化，用过量的通式 II 的酸较好，若必要的话，用水合试剂键合的水

然后用共沸蒸馏或萃取酯化除去反应的水。被一种酸酐活化，尤其是有机酸酐，例如羧酸酐，象低级烷烃羧酸酐（甲酸酐除外），如乙酸酐。或用下文列出的合适的活化或偶合剂活化。

用于在原位活化通式 II 的羧酸的活化剂或偶联剂尤其是碳化二亚胺，例如 $N, N' - 二 - C_1, - C_4$ 烷基 - 或 $N, N' - 二 - C_6, - C_7$ 环烷基 -

碳化二亚胺，如二异丙基碳化二亚胺或N，N' - 二环己基碳化二亚胺，加入活化催化剂较有利，如N - 羟基琥珀酰亚胺或未取代的或取代的，例如卤 - ，C₁ - C₇烷基 - 或C₁ - C₇烷氧基 - 取代的，N - 羟基 - 苯并三唑或N - 羟基 - 5 - 降冰片烯 - 2，3 - 二羧基酰胺，C₁ - C₄烷基卤甲酸酯，例如异丁基氯甲酸酯，合适的羰基化合物，例如N，N - 羰基二咪唑，合适的1，2 - 噁唑酮化合物，例如2 - 乙基 - 5 - 苯基 - 1，2 - 噁唑酮3' - 磺酸盐或2 - 叔丁基 - 5 - 甲基异噁唑酮高氯酸盐，合适的酰基氨基化合物，例如2 - 乙氧基 - 1 - 乙氧基羰基 - 1，2 - 二氢喹啉，或合适的磷酰基氨基或叠氮化合物，例如二乙基磷酰基氨基氰或二苯基磷酰基叠氮化合物，和三苯基磷二硫化物或1 - C₁ - C₄烷基 - 2 - 卤吡啶酮卤化物，如1 - 甲基 - 2 - 氯吡啶酮碘化物。

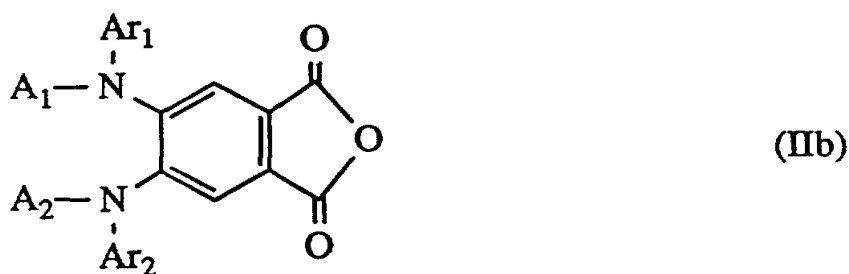
例如一种活化了的酸衍生物是通式 II a 的化合物



其中Z₁和/或Z₂是羟基或尤其为活性的活化了的羟基，至多两个基团Z₁和Z₂中之一为羟基。Z₁和/或Z₂为叠氮基(例如可以通过相应酸的酯生成相应的酰肼后与亚硝酸反应而得到的)较好; 卤，尤其是氯或溴(例如可通过与一有机卤反应而得到，尤其是与乙二酰卤反应，如乙二酰二氯，或尤其与一种无机酰卤反应，例如与磷或硫酰卤

反应，如三氯化磷，三溴化磷，五氯化磷，五溴化磷，三氯氧磷，三溴氧磷，亚硫酰氯或亚硫酰溴)；氟基甲氧基；在 o-， m- 和 / 或 p- 位上被顺电子取代基，象硝基，氯或氟取代的苯氧基，如 4-硝基苯氧基或 2, 4-二硝基苯氧基，或多氯苯氧基，如五氯苯氧基(例如在碱存在下，用氯乙腈处理相应的酸而得到，或在 N, N'-二环己基碳化二亚胺之类的缩合剂存在下，通过酸与相应的苯酚，如硝基苯酚或多卤苯酚反应而制得)；或一种不对称的酸酐，这种酸酐可用下法得到：例如通过成盐作用，得到通式 II 酸或通式 II 的反应随同物的碱金属盐，象钠盐或钾盐，尤其是低级烷烃羧酸，如乙酸，对各自互补的酰卤，尤其是在与通式 II - 酰卤的羧酸盐反应的情况下，例如酰氯，或者是在其中的 Z₁ 和 Z₂ 是卤，例如氯或溴时，通式 II a 的酰卤与一低级烷羧酸盐，尤其是与乙酸钠或乙酸钾反应的情况下。Z₁ 和 Z₂ 较好的是卤，如氯或溴，4-硝基苯氧基或酰基氧基，例如低级烷酰基氧基，如乙酰氧基。

通式 II 的二羧酸的内酐尤其是通式 II b 的内酐

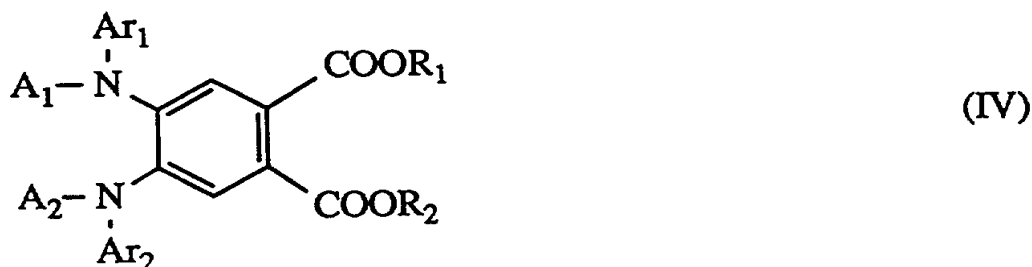


其中 A₁， A₂， A_{r1} 和 A_{r2} 如通式 I 所述。这些酐适于与通式 III 化合物反应，尤其是制备通式 I 化合物的反应，通式 I 中的 R_A 和 R_B 具有给定的含意，酰基除外。反应在惰性溶液中进行较好，例如醚，象

二-低级烷基醚，如乙醚，或环醚，如二噁烷或四氢呋喃，在醇中反应，如甲醇或乙醇，或在N，N-二-低级烷基酰胺中反应，如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，且反应在0℃到回流温度下进行，最好从40℃到回流温度，例如在约50~始67℃或低回流温度下，若有必要，反应在象氮气或氩气之类的保护气存在下进行。通式II b的内酐为通式II化合物的酸衍生物最好。

如果在通式III的原料中R_A和/或R_B是酰基，那么与通式II的活性化合物反应在强碱存在下更为有利，通式II中的Z₁和Z₂是卤，如氯或溴，强碱如碱土金属氢化物，如氢化钠，在惰性溶剂中反应较好，例如酰胺，如二甲基甲酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮，且反应在0~50℃下进行，例如室温下。

通式II的原料可以通过水解通式IV的二羧酸酯得到：

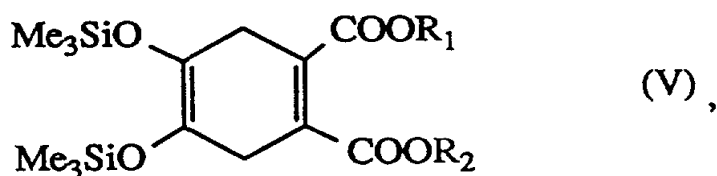


其中R₁和R₂是低级烷基，尤其是甲基，且其余基团具有给定的含意，水解反应最好在酸性或碱性介质中进行。例如，通式IV的一种化合物的水解是在羟基碱的醇水溶液中进行的，例如碱金属的氢氧化物溶液，如氢氧化钠或氢氧化钾，在水和乙醇或甲醇的混合物中，反应温度为0℃到该反应混合物的回流温度，最好为约60℃到回流温度。该反

应尤其在无氧时进行较好，例如在氩气或氮气之类的保护气下进行。如果键合的碳原子上的低级烷基 R_1 和 / 或 R_2 是支链的，酸解也有可能，例如用硫酸或氢卤酸，如盐酸。通式 II 化合物也可由含羧基保护基的通式 IV 化合物的类似物，例如下文提到的那些，而不是 R_1 和 / 或 R_2 ，通过除去保护基而制得。含有羧基保护基而不是 R_1 和 / 或 R_2 的通式 IV 化合物的类似物可以制得，例如通过用下面含有一羧基保护基而不是 R_1 和 / 或 R_2 的类似物（此化合物可用类似于通式 V 的方法制得）代替通式 V 化合物，其中的含有羧基保护基而不是 R_1 和 / 或 R_2 并且与通式 IV 化合物类似的类似物，可通过与下面描述的制备通式 IV 化合物本身的类似方法制得。在合适的条件下，从所得到的通式 IV 化合物的类似物中除掉保护基，主要是除去下述提及的保护基，有可能得到通式 II 化合物。

通式 IV 的一个原料是通过通式 V 的环己二烯与通式 VI 的苯胺反应而制得：

通式 V 为



其中 M_e 是甲基（其它低级烷基也可以）且

其中 R_1 和 R_2 如通式 IV 化合物所述；

通式 VI 为：
$$A H N - A r \quad (VI)$$

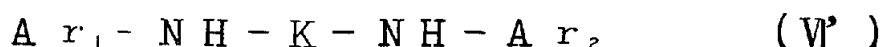
其中

A 较好为氢，未取代的或取代的低级烷基，未取代的或取代的低级链烯基，未取代或取代的低级炔基，杂环基 - 低级烷基，酰基，低级烷

基磺酰基或芳基磺酰基，如上述有关 A_1 或 A_2 所述，且

A_r 是芳基，杂芳基或未取代或取代的环烷基，如上述有关 A_{r_1} 或 A_{r_2} 所述，

或通式 V 的环己二烯与通式 VI' 的二苯胺基 - 低级亚烷基化合物反应而制得：



其中

A_{r_1} 和 A_{r_2} 如有关通式 I 化合物中所述，例如 A_{r_1} 和 A_{r_2} 是苯基， K 是取代的或最好为未取代的低级亚烷基，如上文所述有关由 A_1 和 A_2 在酸催化下共同形成的未取代的或取代的低级亚烷基，例如在低级烷烃羧酸如乙酸催化下，温度为 80°C 到回流温度，例如 100°C 到约 140°C (见 Matlin, Stephen A. and Barron, Kenneth, J. Chem. Res. Synop. 8, 246-247(1990))。如果必要的话，原料中不参与反应的官能团可加以保护。在适当的反应步骤中可除去保护基。保护基的引入和除去将在下文中叙述。缩合反应后，利用经典的芳香和杂环化学方法或酶法 (例如 4-羟基化作用)，在基团 A_r 上也可引入取代基。

通式 V 化合物的制备是由 2, 3 - 二 (三 - 低级烷基甲硅烷基氧基) 丁二烯和乙炔基二羧酸二 - 低级烷基酯的 Diels-Alder 反应来进行的，在引用的文献中 (Matlin et al) 也有所描述，并且可用类似于其中描述的方法制备。

要制备通式 IV 中的 A_1 和 A_2 和 / 或 A_{r_1} 和 A_{r_2} 不同的不对称化合物，

例如可用通式 V 的化合物与两个不同的通式 VI 化合物反应（即分步反应），并且所得到的通式 IV 化合物要经柱色谱分离，例如在硅胶柱上。

此外，通式 IV 的取代基具有给定意义，但由 A_1 和 A_2 共同形成的未取代的或取代的低级亚烷基除外，要制备这样的通式 IV 的化合物，例如，可用含氢而不是 A_1 和 A_2 的通式 IV 化合物

(I) 与通式 VII 试剂反应



其中

W_3 是未取代或取代的低级烷基，未取代或取代的低级链烯基，未取代的或取代的低级炔基或杂环基-低级烷基，如上文中的 A_1 和 / 或 A_2 所述，并且当 W_3 是取代的低级链烯基或取代的低级炔基时，L 最好与非重键碳原子相连，以及所选择的 L 应使取代反应比重键的加成反应快；且

L 是一个离核离，甲苯磺酰基氧基或卤较好，如氯，溴或碘，或，如果基团 W_3 含有 2 个或更多碳原子，与两个连碳原子相键合的氧杂（-O-）或硫杂（-S-）在烷基化过程中起反应生成环氧乙烷或硫杂丙环，此形成过程在强碱的存在下进行较好，强碱如二异丙基氨基化锂，氨基化钠或，氢化钠较好，温度从 50 °C 到反应混合物的沸点，例如 80 °C ~ 100 °C，且在一种酰胺中，如二甲基甲酰胺，或脲的衍生物中，如 1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2(1H)-嘧啶酮（DMPU），以及在后来水解过程中生成的 2-羟基-或 2-巯基-低级烷基），或与两个连碳原子相键合的氮杂（-NH-）在反应过程中起反应生成环氮乙烷，此形成过程在强碱的存在下进行较

好，强碱如二异丙基氨基化锂，氨基化钠或，氢化钠较好，温度从 50°C 到反应混合物的沸点，例如 $80\sim 100^{\circ}\text{C}$ ，且在酰胺中，如二甲基甲酰胺，或脲的衍生物，如 1, 3 - 二甲基 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2 (1 H) - 嘧啶酮 (DM P U)，以及后来的水解过程中生成的 2 - 氨基 - 低级烷基)，原料中不参与反应的官能团以自由的形式或以被保护的形式存在，如果必要，可用合适的反应步骤除去存在的保护基。

该反应在强碱存在下进行较好，强碱如碱金属氢化物，例如氢化钠，碱金属氨基化物，如氨基化钠，或碱金属二 - 低级烷基氨基化物，如二异丙基氨基化锂，氢化钠或氨基化钠较好，碱以分散在油中的形式、且与通式 IV 化合物等摩尔量加入，通式 IV 化合物中含有一个氢原子而不是一个 A_1 和 A_2 ，或加入过量的碱，例如 1 ~ 5 倍摩尔量，1 ~ 2 倍摩尔量较好，温度从室温到反应混合物的回流温度，约 $80\sim$ 约 100°C 较好，在质子惰性溶剂中，在极性溶剂中较好，如酰胺，例如二甲基甲酰胺，1, 3 - 二甲基 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2 (1 H) - 嘧啶酮 (DM P U) 或六甲基磷酸三酰胺，或这些溶剂的混合物，在有或无保护气下，如氩气或氮气，所有的碱为碱金属氨基化物时形成的氨要减压除去，例如压力为 $0.1\sim 100$ ， $0.5\sim 10$ 托较好；和 / 或

2) 与通式 VI 的酸反应



其中

W' 是酰基，低级烷基磺酰基或芳基磺酰基，如上面有关 A_1 和/或 A_2 所述，或它们的活性衍生物， L' 是羟基或是上文中通式IV化合物中有关 Z_1 所述的基团，尤其是卤，

反应条件类似于通式II化合物与通式III化合物的反应条件。

如果要制得一种通式I的化合物，其中基团 A_1 和 A_2 之一具有除氢之外给定的含意，同时另一基团为氢，则用1 mol的通式VII或VII'化合物进行反应，通式VII或VII'化合物的量为通式VI化合物的0.2~2倍摩尔量，例如1~1.6倍摩尔量，通式VI化合物含有氢而不是 A_1 和 A_2 。如果通式IV中的 A_1 和 A_2 为氢的化合物中的两个氢原子的每一个被 A_1 和 A_2 中的一个非氢取代基取代，那么所用的通式VII或VII'化合物过量较好，例如2~10倍，约2~3倍较好。

通式V，VI，VI'，VII和VII'化合物是已知的，或可以买到，或按照本身公知的方法制得。

在通式VII化合物中，低级烷基（或低级链烯基或低级炔基） W ，是未取代的或被保护了的氨基取代的较好，最好如同保护了的氨基-低级烷基，例如苯二甲酰亚氨基-低级烷基，如苯二甲酰亚氨基丙基；如叔丁氧基羰基之类的低级烷氧基羰基保护的单-低级烷基氨基，和如上单-低级烷基基团中未取代的或取代的（必要时保护取代基），最好如同受到相应保护的和取代的单-低级烷基氨基-低级烷基中那样；如上所述在两个N-低级烷基基团中（必要时保护取代基）未取代的或取代的二-低级烷基氨基，最好如同相应的未取代的或取

代的二 - 低级烷基氨基 - 低级烷基中那样；N - 保护了的环烷基氨基，如同N - 保护了的环烷基氨基 - 低级烷基中那样较好；N - 保护了的苯基 - 低级烷基氨基，如同N - 保护了的苯基 - 低级烷基氨基 - 低级烷基中那样较好；N - 保护了的苯基氨基，如同N - 保护了的苯基氨基 - 低级烷基中那样较好；酰基氨基，如同酰基氨基 - 低级烷基中；保护了的羟基，如同羟基 - 低级烷基中那样较好，其中的羟基已被保护；低级烷氧基中末端的低级烷基同上是未取代的或取代的（必要时保护取代基），如同相应取代的保护了的或未取代的低级烷氧基 - 低级烷基中那样；苯基低级烷氧基，如同苯基 - 低级烷氧基 - 低级烷基中那样较好；酰基氧基，如同酰基 - 低级烷氧基 - 低级烷基中那样较好；保护了的巯基，如同巯基 - 低级烷基中那样较好，其中的巯基已被保护；低级烷基巯基末端的低级烷基同上是未取代的或取代的（必要时保护取代基），如同相应取代的保护了的或未取代的低级烷基巯基 - 低级烷基中那样较好；苯基 - 低级烷基巯基，如同苯基 - 低级烷基巯基 - 低级烷基中那样；酰基巯基，如酰基巯基 - 低级烷基中；保护了的羧基，如保护了的羧基 - 低级烷基中；酯化的羧基，如酯化的羧基 - 低级烷基中；氰基，如氰基 - 低级烷基中；氧代，如氧代 - 低级烷基中（必要的话，通过缩醛的形成加以保护，例如用低级链烷醇，乙烷 - 1, 2 - 二醇较好，在要求的步骤中在酸存在下，如乙酸或硫酸，通过水解可能除去保护基）；和/或硫代，如硫代 - 低级烷基中那样液较，硫代甲基除外（若必要，通过硫代缩醛的形成加以保护，例如用低级烷基硫醇，如乙烷 - 1, 2 - 二硫醇，在合适的步骤中在乙酸或硫酸之类的酸存在下，通过水解可能除去保护基），或杂环基，如同杂环基 - 低级烷基中，必要的话，加以保护。

如果用的不是通式Ⅶ的一个化合物，而是其中除提及的离核基团Ⅰ之一外，基团W₃中还有一个卤原子的相应化合物（此时W₃是未取代或取代的低级烷基，如上有关A₁和A₂所述）

那么在用于反应的碱如氨化钠的存在下，在上述反应条件下，通过消去卤化氢可以得到相应的未取代或取代的低级链烯基化合物，碱是过量的。用类似的方法，从相应的通式Ⅶ化合物的类似物可以得到具有一个未取代或取代的低级炔基的化合物，类似物中除提及的离核基团Ⅰ之一外，还有另外两个卤原子。

在得到的通式Ⅳ化合物中，在A₁和/或A₂作为取代基存在的羧基可以被转化成氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，N-羟基氨基甲酰基或N-苯基氨基甲酰基（也可转化为N-芳基-和N-芳基-低级烷基-氨基甲酰基基），例如通过与氨，低级烷基胺或二-低级烷基胺，羟基胺或苯胺反应，在缩合剂存在下，例如碳化二亚胺，如二环己基碳化二亚胺，或其极性衍生物，在极性有机溶液中，如乙醇，或在N，N'-carbonyl diazolidine存在下，如N，N'-二羰基咪唑（见H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74, 407-423 (1962)），在惰性有机溶剂中，例如氯代烃，如亚甲基氯或氯仿，或在醚中，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷，通过相应的羧酸 azolidine 而完成。用该方法可得到相应的通式Ⅳ化合物，其中A₁和/或A₂是氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，N-羟基氨基甲酰基或N-苯基氨基甲酰基。A₁和A₂中相应的硫代氨基甲酰基，N-单-低级烷基硫代氨基甲酰基或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基取代基可由羧基转化为羰基卤而得到，例如

用无机酸卤化物，如三氯化磷，五氯化磷或亚硫酸氯，或用有机酸卤化物，如乙二酰氯，随后与五氯化磷，硫化氢和氨，低级烷基胺或N，N - 二 - 低级烷基胺等反应。

在A₁和/或A₂是羟基 - 低级烷基的通式IV化合物中，羟基可通过亲核取代被转化成自由的胍基或被低级烷基、芳基和/或芳基 - 低级烷基N - 取代的胍基，或转化成胍基或被低级烷基、芳基和/或芳基 - 低级烷基N - 取代的胍基。例如，羟基化合物可与芳香磺酸或其活性衍生物反应，如相应的芳香磺酸卤化物，例如甲苯磺酸卤化物，如甲苯磺酸氯化物，转化成相应的芳香磺酸酯，且在无碱的存在下，最好有合适的碱存在，例如叔氮碱，如三乙胺或N - 甲基吗啉。然后酯可与下列物质反应，胍，胍或其相应取代的衍生物或盐，其中也可有保护基存在，在亲核取代条件下，最好存在有机溶剂，例如醇，如甲醇，乙醇或三氟乙醇，酮，如丙酮，腈，如乙腈，酯，如乙酸乙酯，醚，如乙醚，乙二醇二甲醚，四氢呋喃或二噁烷，酸的酰胺，如二甲基甲酰胺，二烷基基硫化物，如二甲亚砷，芳基醇，如苯酚，或水，或这些溶剂的混合物，此反应（例如芳基与氮键合的反应）是在合适的惰性有机溶剂中，如二甲基甲酰胺或1, 3 - 二甲基 - 3, 4, 5, 6 - 四氢 - 2 (1 H) - 嘧啶酮，且要加入强碱，如氨化钠或氢化钠。如果必要的话，应除去任何存在的保护基。可以得到通式IV的一个化合物，其中A₁和/或A₂取代基从下列选取：胍基，在一个或两个氮原子被低级烷基、芳基或芳基 - 低级烷基取代的胍基，胍基和在一个、两个或所有三个氮原子上被低级烷基、芳基或芳基 - 低级烷基取代的胍基。若通式IV中的取代基从下列选取：胍基和末端氮原子被低级烷

基、芳基和/或芳基-低级烷基取代的胍基,这样的一些通式IV化合物也可以通过一种相应的通式IV的氧化化合物与一种氮碱反应而得到,氮碱从下列选取:胍和两个氮原子之一被低级烷基、芳基和/或芳基-低级烷基单-或二-取代的胍基,该反应如同下文所述的有关一种氧化化合物与氮碱的反应,接着还原所得的相应的亚氨基化合物,最好用选择性氢化催化剂进行催化氢化,尤其在固体载体上的钌存在下,例如在碳上,且在极性的有机或有机-水溶剂中或溶剂的混合物中,在醚中较好,例如环醚,如四氢呋喃或二噁烷,或在醇中,如低级链烷醇,例如甲醇或乙醇,或它们的混合物,例如甲醇/四氢呋喃混合物,反应温度为 $-20\sim 60\text{ }^{\circ}\text{C}$,例如 $0\sim 40\text{ }^{\circ}\text{C}$,象室温。

在 A_1 和/或 A_2 为氰基-低级烷基的通式IV化合物中,可以按照Graf-Ritter反应通过部分水解或通过亚氨基-低级烷基酯盐把氰基转变为通式IV化合物中的氨基甲酰基或N-低级烷基氨基甲酰基。氰基中间体的水解条件应选择为使得反应在酰氨处中止。为了这个目的,用酸水解尤其合适,合适的有80%的硫酸(加热),多磷酸(在 $110\sim 150\text{ }^{\circ}\text{C}$),氢溴酸/冰醋酸(室温,甲酸或无溶剂),在醚溶液中的氯化氢气体,然后加入水或盐酸水溶液,或卤化硼。利用Graf-Ritter反应,由相应的脘也可制得通式IV的N-单-烷基化的酰胺。为了这个目的,脘在强酸的存在下与在酸性介质中能形成碳正离子的化合物反应,例如与烯烃或醇反应,强酸尤其是85~90%硫酸,或多磷酸,甲酸,三氟化硼或其它Lewis酸,但不是氯化铝。通式IV的亚氨基-低级烷基酯可通过醇与脘的前体的酸催化加成而得到。加成也可被碱催化,例如醇化物,如甲醇钠。如果用的是

硫醇而不是醇，例如在氮碱的存在下，如三乙胺或N-甲基吗啉，那么就可得到相应的亚氨基-低级烷基硫代酯。根据Pinner裂解，在约80℃以上的温度下，通过亚氨基酯盐的盐解，可由亚氨基-低级烷基酯得到氨基甲酰基衍生物，由亚氨基-低级烷基硫代酯得到相应的硫代氨基甲酰基衍生物。硫代氨基甲酰基化合物也可直接由氰基与硫化氢反应而得到，类似于部分水解，例如在三丙胺之类的胺存在下。

其中的A₁和/或A₂是脞基-低级烷基或在一个氮原子上至多被下列两个基团取代的脞基-低级烷基：低级烷基，芳基和芳基-低级烷基的通式IV化合物可以通过相应的亚氨基-低级烷基酯或亚氨基-低级烷基硫醇酯前体（以盐的加成盐形式存在，例如-(C=NH)-OC₂H₅·HCl或-C(=NH)-SC₂H₅·HI，分别按上述由相应的氰基化合物制得）与氨成相应的低级烷基-，芳基-或芳基-低级烷基-胺反应制得。氰基前体可被转变为自由的单-或二-取代的脞，例如通过与一种碱金属氨化物反应，或与一反应的铵盐，如相应的卤化铵反应。通式IV化合物中的A₁和/或A₂含有一个脞基，此脞基中每个氮原子都被芳基，芳基-低级烷基或低级烷基取代，该通式IV化合物可由这样的化合物制得：其中的氨基甲酰基被低级烷基，芳基或芳基-低级烷基N-取代（可用上述制备低级烷基氨基甲酰基类似的方法制得），代替通式IV的A₁和/或A₂中的氨基甲酰基作为取代基，例如与POCl₃或PCl₅反应生成相应的酰亚胺酸氯化物（-(C=NH-低级烷基)-Cl），然后与氨或一元或二元胺反应，生成通式IV取代的脞（见Chem. Abstr. 81, 91186a(1974)）。

作为取代基存在的氨基可由通式IV的一种化合物与一种低级烷基、芳基或芳基-低级烷基的异氰酸酯或N-保护的异氰酸酯(例如苄基的异氰酸酯)反应,转变为脬基或在一个或两个氮原子上被一个低级烷基或芳基或芳基-低级烷基取代的脬基。该参加反应的通式IV化合物中的A₁和/或A₂为氨基-低级烷基或N-单-低级烷基氨基-低级烷基,或其中有一个芳基氨基-低级烷基和/或一个芳基-低级烷基氨基-低级烷基,而不是A₁和A₂中的一个或两个(例如,它们可以通过以下反应制得:含有氢而不是A₁或A₂一种通式IV化合物与通式VII化合物的类似物反应,该类似物除了含有离去基团L之外,还含有另外一个离去基团,例如卤,反应条件类似于含有氢而不是A₁和/或A₂的通式IV化合物的反应条件,再利用类似的反应条件,用芳胺或芳基-低级烷基胺取代第二个离去基团;或,由A₁和/或A₂为羟基-低级烷基的通式IV化合物开始,把羟基转化成离去基团,例如用芳香磺酸卤化物处理,如甲苯磺酸氯化物,然后在类似于含有氢而不是A₁和/或A₂的通式IV化合物与通式VII化合物反应的条件下,该离去基团与芳胺或芳基-低级烷基胺反应),反应在醚中进行较好,例如环醚,如四氢呋喃。温度为-20~60较好,尤其是室温。必要的话,不参加反应的官能团可加以保护,在适当的反应步骤,再除去保护基。

用类似的方法，在通式Ⅳ化合物的 A_1 和/或 A_2 中作为取代基存在的氨基，可用相应的硫代异氰酸酯代替异氰酸酯转化为硫脲基或在一个或两个氮原子上被一个低级烷基或芳基或芳基-低级烷基取代的硫脲基。

通式Ⅳ化合物的 A_1 和/或 A_2 是在末端氮原子上被2个下列基团取代的脲基-低级烷基：低级烷基，芳基和芳基-低级烷基，该化合物可通过下列反应而制得：相应的通式Ⅳ的氨基-低级烷基化合物与碳酰氯或其类似物反应，例如 N, N' -羰基diazolide，如 N, N' -羰基二咪唑（见H. A. Staab, *Angew. Chem.*, **74**, 407-423 (1962)），然后把得到的氯羰基-或azolidocarbon-氨基化合物与被低级烷基、芳基和芳基-低级烷基中的两个基团取代的氨反应，或相应的通式Ⅳ的氨基-低级烷基化合物与如下反应的产物反应得到相应的取代的脲化合物：由低级烷基，芳基和芳基-低级烷基中的两个基团取代的氨与碳酰氯或其类似物反应，例如 N, N' -羰基diazolide，如 N, N' -羰基二咪唑。这些反应在惰性溶剂中进行较好，尤其是氯代烃，如二氯甲烷或氯仿，醚，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷，或酰胺，如二甲基甲酰胺，反应温度为 -20°C 到回流温度，尤其是 $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

通式Ⅳ化合物中的 A_1 和/或 A_2 含在末端氮原子上由低级烷基、芳基和芳基-低级烷基中的2个基团取代的硫脲基-低级烷基，该化合物可用类似的方法制得，例如相应的通式Ⅳ的氨基-低级烷基化合物与硫代碳酰氯或其类似物反应，例如 N, N' -硫代羰基diazolide，如

N, N' - 硫代羰基二咪唑 (见 H. A. Staab, *Angew. Chem.*, 74, 407 - 423 (1962)), 然后把得到的氯代硫代羰基 - 或 azolido 硫代羰基 - 氨基化合物与由低级烷基, 芳基和芳基 - 低级烷基中的 2 个基团取代的氨反应, 或相反地, 把得到的相应的通式 IV 的氨基 - 低级烷基化合物与下列反应的产物反应: 由低级烷基, 芳基和芳基 - 低级烷基中的两个基团取代的氨与硫代碳酰氯或其类似物反应, 例如 N, N' - 硫代羰基 diazolido, 如 N, N' - 硫代羰基二咪唑。

通式 IV 化合物中的羟基 - 低级烷基 A₁ 和 / 或 A₂ 可被氧化, 得到相应的氧化化合物。就伯醇来说, 有必要用选择性的氧化剂, 例如高铁酸钾 (K₂FeO₄) 的水溶液和有机溶剂中软锰矿, 在惰性有机溶剂中的叔丁基铬酸盐, 吡啶鎓重铬酸盐或尤其是吡啶鎓氯代铬酸盐, 惰性有机溶剂例如氯代烃, 如二氯甲烷或氯仿。反应的温度为 -20 °C 到回流温度较好, 例如约 0 ~ 40 °C。就仲醇来说, 氧化可在无选择性氧化剂存在下进行, 如铬酸, 重铬酸盐 / 硫酸, 重铬酸盐 / 冰醋酸, 硝酸, 软锰矿, 二氧化硒或二甲亚砷, 且在乙二酰氯的存在下, 在水中, 在水或有机溶剂中, 如卤代烃, 例如二氯甲烷, 或羧酸酰胺, 如二甲基甲酰胺, 反应温度从 -50 °C 到回流温度较好, 尤其是 -10 ~ 50 °C。得到了基团 A₁ 和 / 或 A₂ 带有氧基的通式 IV 的一个化合物。

通式 IV 化合物中的取代的低级烷基 A₁ 和 / 或 A₂ 的取代基是亚氨基, 低级烷基亚氨基, 酰基亚氨基, 羟基亚氨基, 低级烷氧基亚氨基, 胍

基，N-单-或N，N-二-低级烷基胍基和/或N-酰基胍基，该化合物可由相应的通式IV的氧化化合物制得，或把氧化化合物分离后应用，或者，最好直接用粗产品，例如，通过蒸发除去羟基化合物氧化(最好如刚才所述进行氧化)为氧化化合物的溶剂而部分浓缩之后。

氧化化合物与一种氮碱反应可转变为相应的亚氨基衍生物，氮碱从下列选取：氨，低级烷基胺，羟基胺，低级烷氧基胺，胍，N-单-或N，N-二-低级烷基胍和N-酰基胍。反应条件与通常的羰基化合物与氮碱反应的条件一致，所用的氮碱为一种酸的盐的形式，例如酸为氢卤酸，如氟化氢，氯化氢，溴化氢或碘化氢，尤其是氯化氢，硫酸或硫酸氢盐，如碱金属硫酸氢盐，例如硫酸氢钠，磷酸，磷酸-氢盐或磷酸二氢盐，例如碱金属的磷酸-氢盐或磷酸二氢盐，如磷酸二氢钠或磷酸氢二钠，磷酸二氢钾或磷酸氢二钾，或有机酸的盐的形式，尤其是羧酸，如未取代的低级烷烃基羧酸或被低级烷基、更好被卤、如氟或碘取代的低级烷烃基羧酸，例如乙酸，氯代乙酸，二氯乙酸或三氟-或三氯-乙酸，或磺酸，如低级烷基磺酸，例如甲基磺酸，乙磺酸或乙二磺酸，或芳基磺酸，如苯-或萘-磺酸或萘-1，5-二磺酸；有可能在原位制得提及的一种氮碱与酸形成的盐，尤其是通过从相应的易于挥发的弱酸的盐中释放出弱酸，如低级烷烃基羧酸，例如乙酸，或尤其为碳酸或碳酸氢盐，这些弱酸可被强酸置换出，强酸如硫酸，或尤其为提及的氢卤酸之一；反应在水中(有或无表面活性剂存在下)，在水的溶剂混合物中，如水和一种或多种醇的混合物，例如甲醇，乙醇或异丙醇，二-低级烷基硫氧化物，如二甲亚砷，或二-低级烷基-低级烷酰基氮化物，如二甲基甲酰胺，在有机溶剂中，

如醇，例如甲醇或乙醇，二-低级烷基硫氧化物，如二甲亚砷，二-低级烷基-低级烷基酰基氨化物，如二甲基甲酰胺，或在适当惰性的腈中，如乙腈，或在这些有机溶剂的混合物中，或无溶剂的熔融状态，最好在醇溶液中，如在甲醇，乙醇或尤其异丙醇中；在一种溶剂的存在下，反应温度从 -20°C 到反应混合物的回流温度较好，或在高达 220°C 的熔化温度下，尤其在有一种溶剂时 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ ，反应温度约为室温最好。

通式 N 的氧代化合物可转变为相应的硫代化合物，例如通过与五硫化二磷、最好五硫化二磷代用物，如 Lawesson 试剂（即 2,4-二(4-甲氧基苯基)-2,4-二硫代-1,3,2,4-二硫二磷丁环）反应，该反应在惰性有机溶剂中进行，例如在一种卤代烃中，如二氯甲烷，反应温度从 30°C 到回流温度，尤其在回流温度下。

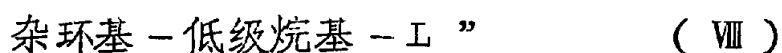
通式 N 化合物中在取代的低级烷基中 A_1 和/或 A_2 的取代基是酰基亚氨基，该化合物可从相应的亚氨基原料经过与含有酰基的游离的酸反应得到，例如在缩合剂的存在下，如碳化二亚胺，例如二环己基碳化二亚胺，与它们的活性酸衍生物，例如酰卤，此处可适合于在合适碱存在下例如叔胺，如前所述，最好排除水分。

通式 N 化合物中取代的低级烷基 A_1 和/或 A_2 的取代基是低级烷基硫代亚氨基，该化合物可通过相应的通式 N 的亚氨基原料与一种低级烷基亚磺酰卤（可以制得，例如由亚磺酸与卤化氢反应或相应的有机硫化物通过氯解、溴解或碘解，制备也可能在原位进行）反应而制

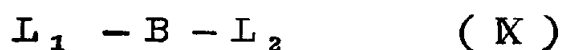
得较好，尤其是低级烷基亚磺酰卤，如甲基亚磺酰氯，用亚氨基化合物的盐或在碱金属氢氧化物的存在下较好，如氢氧化钠或氢氧化钾，最好在有机溶剂中，例如烃，如庚烷，醚，如乙醚，二噁烷或四氢呋喃，或酰胺，如二甲基甲酰胺，反应温度从 0℃ 到回流温度较好，尤其 0 ~ 30℃。

即使在有关制备通式 IV 化合物的段落中没有明确提出通式 IV 化合物中的 A₁ 和 / 或 A₂，除了是取代的低级烷基之外或不是取代的低级烷基，是取代的低级链烯基和取代的低级炔基，那么这些化合物也可适当和方便地用类似于有关具有取代的低级烷基基团的通式 IV 化合物所述的制备方法制备。

通式 IV 中的 A₁ 和 / 或 A₂ 是杂环基 - 低级烷基的化合物可由至少 A₁ 和 A₂ 其中之一为氢的相应通式 IV 化合物制得，或由具有氢而不是 A₁ 和 A₂ 的相应类似物制得，最好与通式 VII 化合物反应：



其中杂环基 - 低级烷基如上所述，L'' 如上文通式 VII 化合物中的 L 所述，是一个离核基团，离核基团 L'' 能发生亲核取代。反应条件与在强碱存在下和通式 VII 化合物的烷基化反应的条件一致较好。为了制得通式 IV 化合物，其中的 A₁ 和 A₂ 共同为未取代或取代的低级亚烷基，例如含有氢而不是 A₁ 和 A₂ 的通式 IV 化合物与通式 IX 二烷基化试剂反应：



其中

B 是未取代或取代的低级亚烷基，作为二价基，在每种情况下通过它的一个碳原子而被键合（此基团是未取代的或，例如被取代基，最好是由 A_1 和 A_2 共同形成的取代的低级烷基中所述的一个取代基取代）且

L_1 和 L_2 各自相互独立为离核基团，如同通式 VII 化合物中的 L 所述，若必要的话，原料中不参加反应的官能团可用保护基加以保护，并在适当的反应步骤中除去保护基。较好的保护基的引入和除去已在上文提及。

L_1 为离核基团较好，尤其是脂肪族或芳香族取代的磺酰基氧基，例如甲基磺酰基氧基或 P -甲苯磺酰基氧基（甲苯磺酰基氧基），卤，如氯，溴或碘，或氰基，同时，如果低级亚烷基 B 含有 2 个或 2 个以上碳原子，则 L_2 可以是氧杂（ $-O-$ ）或硫杂（ $-S-$ ），且与两个连位碳原子键合（形成的环氧乙烷或硫杂丙环在烷基化中起反应，此反应尤其在强碱存在下进行，如二异丙基氯化锂，氯化钠或尤其氢氧化钠，温度从 50°C 到反应混合物的沸点，例如 $80\sim 100^\circ\text{C}$ ，在酰胺中，如二甲基甲酰胺，和在此后的水解过程中形成 1-羟基-或 1-巯基-低级亚烷基），或氮杂（ $-NH-$ ），且与两个连位碳原子相键合（形成的环氮乙烷在烷基化过程中起反应，此反应尤其在强碱的存在下进行，如二异丙基氯化锂，氯化钠或尤其为氢氧化钠，反应温度从 50°C 到反应混合物的沸点，例如 $80\sim 100^\circ\text{C}$ ，在酰胺中，如二甲基甲酰胺，和此后的水解过程中生成 1-氨基-低级亚烷基）。

上述反应在象含有氢原子而不是 A_1 和 A_2 的通式 IV 化合物与通式 VII 化

合物反应的较好条件下进行较好。

L_1 和 L_2 也有可能同为氧代，与B的末端碳原子键合（那么通式IX化合物是一个醛），或都是低级烷氧基（那么通式IX化合物是一个缩醛）。更可取的是，通式II化合物中的B从酯化的羧基亚甲基，如低级烷氧基羰基亚甲基，和低级烷酰基亚甲基中选取。反应的进行，例如在酸存在下，象氢卤酸，如盐酸，或在Lewis酸存在下较好，尤其是 S_nC1_2 （例如作为水合物），在一种适当的溶剂或溶剂混合物中，例如醚，如二-低级烷氧基-低级烷烃，尤其是1,2-二甲氧基乙烷，反应温度从0~50℃较好，例如约室温下，必要的话，加入水

通式IX化合物与有氢原子而不是 A_1 和/或 A_2 的通式IV化合物等摩尔量使用或前者过量，尤其是1~3倍摩尔量，例如1~1.5倍摩尔量，如约1.2倍摩尔量。用于反应的强碱最好对于含一个氢原子而不是 A_1 和 A_2 的通式IV化合物是过量的，尤其以2~10倍的摩尔量，例如以2~3倍摩尔量。

该反应以这样一种方式进行，以致离核基团 L_1 和 L_2 实质上在一个步骤中同时被取代，或在不同的步骤中顺序被取代。

在通式IX化合物中，B最好为未取代的低级亚烷基或被一个或多个，尤其是一个下列取代基取代的低级亚烷基：低级烷基，保护了的氨基或氨基-低级烷基，例如苯二甲酰亚氨基或苯二甲酰亚氨基-低级烷基，如苯二甲酰亚氨基丙基，或单-低级烷基氨基或单-低级烷基氨

基-低级烷基且被低级烷氧基羰基保护，如叔丁氧基羰基，和在如上的单-低级烷基中未取代的或取代的（此情况下，必要的话，保护取代基），二-低级烷基氨基或二-低级烷基氨基-低级烷基且如上所述，在两个N-低级烷基中未取代的或取代的（此情况下，必要的话，保护取代基），N-保护了的环烷基氨基或环烷基氨基-低级烷基，N-保护了的苯基-低级烷基氨基或苯基-低级烷基氨基-低级烷基，N-保护的苯基氨基或苯基氨基-低级烷基，酰基氨基或酰基氨基-低级烷基，羟基（可能由A₁和A₂在中间体中形成的取代的低级亚烷基除外）或羟基-低级烷基，其中的羟基呈被保护的形式，低级烷氧基或低级烷氧基-低级烷基，其中末端的低级烷基是未取代的或如上取代的（此时，若必要的话，可被保护了的取代基取代），苯基-低级烷氧基或苯基-低级烷氧基-低级烷基，酰基氧基或酰基氧基-低级烷基，巯基或巯基-低级烷基，其中的巯基呈被保护的形式，低级烷基硫基或低级烷基硫基-低级烷基，其中末端的低级烷基是未取代的或如上取代的（此时，若必要的话，可被保护了的取代基取代），苯基-低级烷基硫基或苯基-低级烷基硫基-低级烷基，酰基硫基或酰基硫基-低级烷基，保护的羧基或羧基-低级烷基，酯化的羧基或羧基-低级烷基，氰基或氰基-低级烷基，氧代或氧代-低级烷基（若必要的话，可通过缩醛的形成加以保护，例如用一种低级链烷醇，尤其是乙烷-1, 2-二醇，在酸如乙酸或硫酸的存在下，在要求的步骤中，通过水解可除去保护基），或硫代或硫代-低级烷基（若必要的话，可通过硫代缩醛的形成加以保护，例如用低级烷基硫醇，如乙烷-1, 2-二硫醇，在酸如乙酸或硫酸的存在下，在合适的步骤中，通过水解可除去保护基）。

在可得到的通式IV化合物中，在羧基或羧基-低级烷基中的羧基（存在于由A₁和A₂共同形成的取代的低级亚烷基中）可转化为氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，N-羟基氨基甲酰基或N-苯基氨基甲酰基（或转化成N-芳基-和N-芳基-低级烷基-氨基甲酰基），例如可通过与氨、低级烷基胺或二-低级烷基胺，羟基胺或苯胺（N-芳基-或N-芳基-低级烷基-胺也可）反应，或在每一情况下与它们的盐反应，反应在缩合剂存在下，例如碳化二亚胺，如二环己基碳化二亚胺，或其极性衍生物，反应在极性有机溶剂中如乙醇，或N，N'-羰基diazolide，如N，N'-二羰基咪唑（见H. A. Staab, *Angew. Chem.* 74, 407-423 (1962)），反应在一种惰性有机溶剂中，例如氯代烃，如二氯甲烷或氯仿，或在醚中，如乙醚，四氢呋喃或二噁烷，经由相应的羧酸azolide。用这种方法可以得到相应的通式IV化合物，该化合物中具有A₁和A₂形成的取代的低级亚烷基，取代基为氨基甲酰基，N-单-或N，N-二-低级烷基氨基甲酰基，N-羟基氨基甲酰基和/或N-苯基氨基甲酰基。由A₁和A₂形成的取代的低级亚烷基中的相应的硫代氨基甲酰基可由羧基转化为酰卤，例如用无机酸卤化物，如三氯化磷，五氯化磷或亚硫酸氯，或用有机酸卤化物，如乙二酰氯，随后与五氯化磷，硫化氢和氨，低级烷基胺或二-低级烷基胺，羟基胺或苯胺反应。

通式IV化合物中由A₁和A₂共同形成的取代的低级亚烷基被羟基和/或羟基-低级烷基取代，其中的羟基可通过亲核取代转化为胍基，被低级烷基、芳基和/或芳基-低级烷基N-取代的胍基，胍基，或被

低级烷基、芳基和/或芳基-低级烷基N-取代的胍基。例如通过与芳香磺酸或其活性衍生物反应，象相应的芳香磺酰卤，例如甲苯磺酰卤，象甲苯磺酰氯，在无或最好有合适的碱存在下，例如叔氮碱，如三乙胺或N-甲基吗啉，可把羟基转化为被相应的芳香磺酸酯化的羟基，然后该酯与胍，胍，它们相应的取代衍生物或其盐反应，其中可有保护基存在，在亲核取代的条件下，最好在有机溶剂存在下，例如一种醇，如甲醇，乙醇或三氟乙醇，酮，如丙酮、腈，如乙腈，酯，如乙酸乙酯，醚，如乙醚，乙二醇二甲醚，四氢呋喃或二噁烷，酰胺，如二甲基甲酰胺，双烷烃铈化物，如二甲基亚砷，芳香醇，如苯酚，或水，或这些溶剂的混合物，如果必要的话（例如对于与芳基相键合的氮的反应），在一惰性有机溶剂中，如二甲基甲酰胺或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮，加入强碱，如氯化钠或氢化钠。在合适和方便的步骤中，除去存在的保护基。即得到通式IV的一种化合物，其中的A₁和A₂共同形成由下列取代基取代的低级亚烷基：胍基，在一个或两个氮原子上被低级烷基、芳基或芳基-低级烷基取代的胍基，胍基和在一个、两个或所有三个氮原子上被低级烷基、芳基或芳基-低级烷基取代的胍基。

通式IV化合物中的A₁和A₂共同形成被氰基和/或氰基-低级烷基取代的低级亚烷基，其中的氰基可以被转化，例如按照Graf-Ritter反应，通过部分水解，或经由亚氨基-低级烷基酯盐，转化成通式IV化合物中的氨基甲酰基或N-低级烷基氨基甲酰基。氰基中间体的水解条件的选择要使反应能在酰胺处中止。为了这个目的，用酸水解尤其合适，合适的有，例如80%硫酸（加热）、多磷酸（在110~150℃），

氢溴酸/冰醋酸(室温,甲酸或无溶剂),在醚溶液中的氯化氢气体,然后加入水或盐酸,或卤化硼。应用Graf-Rittler反应,从相应的腈可能制得通式IV的N-单烷基化了的酰胺。为此,在强酸,尤其是85~90%硫酸,或多磷酸,甲酸,三氟化硼或其它Lewis酸,但不是氯化铝的存在下,腈与在酸介质中能形成碳正离子的化合物反应,例如与烯烃或醇反应。可以得到通式IV的亚氨基-低级烷基酯,例如通过醇和氰基化合物(以盐的形式)的酸催化加成。该加成也可选择碱催化,例如醇化物,如甲醇钠。如果不同醇,而用相应的硫酸,例如在氮碱的存在下,如三乙基胺或N-甲基吗啉,然后得到相应的亚氨基-低级烷基硫基酯。在大约80℃以上的温度下按照Pinner分裂通过热分解亚氨基酯盐,从亚氨基-低级烷基酯中得到氨基甲酰基衍生物,且从亚氨基-低级烷基硫基酯得到相应的硫基氨基甲酰衍生物。硫基氨基甲酰化合物也可通过氰基与硫化氢直接反应得到,类似于部分水解,例如在叔氮碱,象三乙基胺,存在下。

式IV的化合物，其中由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基由下列基团取代：脞基，脞基—低级烷基，在氮原子上烷基、芳基和芳基—低级烷基中至多两个取代的脞基，和/或在氮原子上由低级烷基、芳基和芳基—低级烷基中至多两个取代的脞基—低级烷基，可以通过亚氨基—低级烷基酯或亚氨基—低级烷基硫代基酯（以酸加成盐的形式，例如分别是—(C=NH)—O(C₂H₅·HCl或—C(=NH)—SC₂H₅·HI）（其可按上面方法从相应的氰基或氰基—低级烷基起始原料来制备）与氨或相应的伯或仲低级烷基、芳基和/或芳基—低级烷基胺进行反应来制备。对应的氰基前体可以被转变成相应的游离、单一或双—取代的脞，例如可通过与碱金属氮化物反应或通过与伯或仲铵盐（如伯或仲的氯化铵）反应完成。式IV的化合物，其中A1和A2一起是取代的低级亚烷基，此低级亚烷基载有由芳基、芳基—低级烷基或低级烷基在两个氮原子中每个上取代的脞基或脞基—低级烷基作为取代基，也可以由相应的化合物（其可按上述制备低级烷基氨基甲酰基的方法制备，其中由低级烷基、芳基或芳基—低级烷基N—取代的氨基甲酰基出现在式IV中）来制备，例如通过与POCl₃或PCl₅反应形成相应亚酰胺酰氯（如—(C=NH—低级烷基)—Cl），其与氨或相应的胺反应后，产出取代的式IV的脞（见Chem. Abstr. 81, 91186a (1974)）。

在得到的式IV化合物中，出现在氨基和/或氨基—低级烷基中的氨基（其作为取代基出现在由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基中）可以被转变成脞基，脞基—低级烷基或在一个或两个中每个氮

原子上由低级烷基、芳基和芳基—低级烷基中一个取代基取代的脲基或脲基—低级烷基，方法是最好在醚，例如象四氢呋喃这样的环醚中，在从-20到60的优选温度下，尤其是接近室温下，式IV的相应氨基化合物，其中出现氨基，其中N—单一低级烷基氨基出现或芳基氨基或芳基—低级烷基氨基代替了氨基此化合物，（其可以被制备，例如通过式IV的化合物或与芳基胺或与芳基—低级烷基胺反应，式IV的化合物中，由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基含有羟基，此羟基中酯化转变得得到，例如通过与芳香磺酰氯（如甲苯磺酰氯）反应成离核基（如芳香磺酰基氧基），类似于式IV中氢代替A1和A2的化合物与式VII的具有亲核取代离核芳香磺酰基氧基的化合物进行反应）与低级烷基，芳基或芳基—低级烷基异氰酸酯或N—保护的异氰酸酯（如苄基异氰酸酯）反应，如果必要，不参加反应的功能基要受到保护，且如果需要，除去出现的任何保护基。

以类似的方法，通过用相应的硫代异氰酸酯代替异氰酸酯，式IV化合物中的氨基（其作为取代基出现在由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基中）可以被转变成硫脲基或转变成在一个或两个中每个氮原子上由低级烷基、芳基和芳基—低级烷基中一个基取代的硫脲基。

在由A1和A2形成的取代低级亚烷基中含有在末端氮原子上由低级烷基，芳基和芳基—低级烷基中至多两个基取代的作为取代基的脲基和/或脲基—低级烷基的式IV的化合物可以被制备，例如，通过式IV的相应氨基化合物与光气或其类似物（如象N，N—羰基二咪唑之类的N，N—羰基二azolide）进行反应（见H. A. Staab, Angew.

Chem. 74, 407-423 (1962)) , 然后, 得到的氯羰基—或azolido羰基—氨基化合物与由低级烷基, 芳基和芳基—低级烷基中至多两个基取代的氨进行反应, 或相反地, 至多由低级烷基, 芳基和芳基—低级烷基中两个基取代的氨与光气或其类似物 (如象N, N—羰基二咪唑之类的N, N—羰基二azolide) 的反应产物与式IV的相应氨基化合物反应, 得到相应取代的脲基化合物。反应最好在惰性溶剂 (特别是像二氯甲烷、氯仿之类的氯代烃, 像乙醚、四氢呋喃或二恶唑之类的醚或像二甲基甲酰胺之类的酰胺) 中, 在从-20°C到回流温度下, 尤其从0到30°C下进行。如果用类似物代替式IV的氨基化合物, 类似物中出现单一低级烷基氨基, 芳基氨基和/或芳基—低级烷基氨基, 也可以得到式IV的相应化合物, 其中, 低级烷基, 芳基和芳基—低级烷基中至多三个取代基出现在脲基的两个氮原子上。

可以用类似的方法制备式IV的化合物, 其中, 由A1和A2形成的取代低级亚烷基含有在末端氮原子上由低级烷基, 芳基和芳基—低级烷基中两个基取代的硫脲基—低级烷基作为取代基, 例如, 通过式IV的相应氨基化合物与硫代光气或其类似物 (如像N, N—硫代羰基二咪唑之类的N, N—硫基羰基二azole) 反应 (见 H. A. Staab, Angew. Chem. 74, 407-423 (1962)) , 然后, 所得的氯硫代羰基—或azolido硫代羰基—氨基化合物与由低级烷基, 芳基和芳基—低级烷基中两个基取代的氨反应, 或相反地, 由低级烷基, 芳基和芳基—低级烷基中两个基取代的氨与硫代光气或其类似物 (如像

N, N-硫代羰基二咪唑之类的N, N-硫代羰基二azolide) 反应, 反应产品与式IV的相应氨基化合物反应。

其中由A1和A2形成的取代低级亚烷基含有羟基和/或羟基-低级烷基作为取代基的式IV化合物可以被氧化成相应的氧化化合物, 对伯醇来说, 为此目的必须使用选择性氧化剂, 例如, 水溶剂中的铁酸钾(K_2FeO_4), 有机溶剂中的软锰矿, 惰性有机溶剂

(如象二氯甲烷或三氯甲烷之类的氯

代烃) 中叔丁基铬酸盐, 重铬酸吡啶鎓或尤其氯铬酸吡啶鎓。反应最好在从 $-20^{\circ}C$ 到回流温度下, 特别是在大约从 0 到 $40^{\circ}C$ 下进行。

对仲醇来说, 可用选择性较差的氧化剂进行氧化, 氧化剂如铬酸, 重铬酸盐/硫酸, 重铬酸盐/冰醋酸, 硝酸, 软锰矿和二氧化硒。

可以得到式IV的化合物, 其中由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基已被氧代取代。

其中由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基含有一个或多个选自亚氨基, 低级烷基亚氨基, 酰基亚氨基, 羟基亚氨基, 低级烷氧基亚氨基, 亚胍基, N-单一或N, N-二-低级烷基亚胍基, N-酰基亚胍基和由亚氨基, 低级烷基亚氨基, 酰基亚氨基, 羟基亚氨基, 低级烷氧基亚氨基, 亚胍基, N-单一或N, N-二-低级烷基亚胍基和/或由酰基亚胍基取代的低级烷基的取代基的式IV化合物可以从式IV的相应氧化化合物制备, 或分离氧化化合物后或, 最好通过把其直接用作进一步的粗产品, 例如通过蒸发部分浓缩后除去溶剂, 在此溶剂中羟基化合物氧化成氧化化合物, 这是有效的, 例如, 象上面刚刚描述的一样。

此氧化化合物可通过与选自氨，低级烷基胺，羟基胺，低级烷氧基胺，肼，N—单一或N，N—二—低级烷基肼和N—酰基肼的氮碱反应被转变成相应的亚氨基衍生物。反应条件相当于羰基化合物与氮碱反应的常用条件，所用的氮碱，例如，以酸盐的形式，这样的酸如象氢氟酸、氢氯酸、氢溴酸或氢碘酸，特别是氢氯酸之类的氢卤酸，硫酸或硫酸氢盐，象碱金属硫酸氢盐，如硫酸氢钠，磷酸，磷酸氢或磷酸二氢盐，如碱金属磷酸氢盐或磷酸二氢盐，象磷酸氢钠，磷酸氢二钠，磷酸氢钾或磷酸氢二钾，或以有机最好由卤素钠，磷酸氢二钠，磷酸氢钾或磷酸氢二钾，或以有机酸盐形式，尤其是羧酸，象在低级烷基，最好由卤素（如氟或碘）取代或未取代的低级烷基羧酸，如乙酸，氯乙酸，二氯乙酸或三氟—或三氯—乙酸，或以磺酸盐的形式，磺酸象低级烷基磺酸，如甲磺酸，乙磺酸或乙二磺酸，或芳基磺酸，象苯—或萘磺酸或萘—1，5—二磺酸；用酸同位制备一种所述氮碱的盐也是可以的，尤其是通过从易挥发弱酸（象低级烷基羧酸，如乙酸）的相应盐或尤其是碳酸或碳酸氢盐中释放出弱酸，它们可被强酸（象硫酸或尤其是一种上述氢卤酸）释放出来；在水中，在水与溶剂的混合物中，象水与一种或多种醇（如甲醇，乙醇或异丙醇），二低级烷基亚砷（象二甲亚砷）或二低级烷基—低级烷酰胺（如二甲基甲酰胺），在有机溶剂中，象醇（如甲醇或乙醇），二低级烷基亚砷（如二甲亚砷），二低级烷基—低级烷酰基酰胺（如二甲基甲酰胺）或在适当的惰性腈（如乙腈），此种有机溶剂的混合物中，或没有溶剂在熔融物中，最好在醇（如在甲醇，乙醇或尤其异丙醇）的溶液中；最好在有溶剂时在 -20°C 到反应混合物的回流温度下，或在

高达220°C的熔融下，尤其是存在有机溶剂时在0到50°C的温度下，更尤其在接近室温下。

其中由A1和A2一起形式的取代低级亚烷基含有作为取代基的酰基亚氨基和/或酰基亚氨基—低级烷基的式IV化合物可从相应的亚氨基化合物得到，方法是通过与含有酰基的相应游离酸反应，例如缩合剂，象碳化二亚胺（如二环己基碳化二亚胺），或其活化酸衍生物（如酰卤）存在下，其中适当地含有适宜碱（如象已定义的叔胺），最好除去湿气。

其中由A1和A2一起形成的低级亚烷基载有低级烷基硫基亚氨基取代基的式IV化合物可最好由式IV的相应亚氨基起始原料与低级烷基亚磺酰卤（其可以制备，例如用卤化氢从次磺酸或通过氯解，溴解或碘解相应的有机硫化合物，也可以在原位进行制备），尤其是象甲基亚磺酰氯这样的低级烷基亚磺酰卤进行反应来制备，最好用亚氨基化合物的盐或存在碱氢氧化物（如氢氧化钠或氢氧化钾）的情况下，最好在有机溶剂中，如烃（象庚烷），醚（象乙醚，二噁烷或四氢呋喃），或羧酸酰胺（象二甲基甲酰胺），优选在0°C 到回流温度，尤其是从0到30°C。

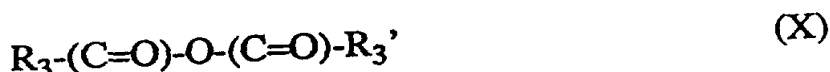
从得到的式IV化合物最好通过水解（如在酸性或碱性介质中）得到式II的化合物。最好在羟基碱的醇水溶液中（如在水与乙醇或甲醇的混合物中用象氢氧化钠或氢氧化钾这样的碱金属氢氧化物的溶液）在从0°C到所述反应混合物回流温度的优选温度下，尤其是大约从40°C到回流温度下进行式IV化合物的水解。特别优选排除氧

化（如在象氩和氮这样的保护气条件下）条件下进行反应。

式IIa和IIb的化合物可从式II化合物制备。

例如，象上面描述的，可进行式IIa化合物的制备。

式IIb的内酸酐可被制备，例如，从式II的游离二羧酸通过与式X的酸酐反应，



其中， R_3 和 R_3' 二者相互独立，分别是，氢或低级烷基，但不每个都是氢，尤其是乙酸酐。

式III的起始原始是公知的，可买到商品或按照本身公知的方法制备。

可以制备式III的化合物，其中 R_A 和 R_B 基中一个或两个是未取代的或取代的低级烷基，例如，通过式XI的化合物与式XII的化合物进行反应，



式XI中， R_A' 是未取代的或取代的低级烷基，象在式I中定义 R_A 的一样，且Q是离去基，式XII中， R_B 象定义式I化合物的一样，或通过

式XI'的化合物与式XII的化合物进行反应,



式XI'中, R_B' 与在式XI化合物中 R_B 具有同样意义, 且Q在式XI'化合物中的具有相同意义, 式XII'中, R_A 象定义式I化合物的一样。

在一阶或二阶亲核取代的条件下进行反应。例如, 式XI或XI'的化合物, 其中Q是具有电子层的高极化能力的离去基(如溴或碘), 可以在极性非质子溶剂(如丙酮, 乙腈, 硝基甲烷, 二甲亚砜或二甲基甲酰胺)中反应。反应也可以在水中进行, 如果必要, 有机溶剂(如乙醇, 四氢呋喃, 二甲亚砜, 二甲基甲酰胺或丙酮)可作为加溶剂加入水中。在适当下降或上升的温度(如在从约 -40°C 到 100°C 的温度下, 最好从约 -10°C 到约 50°C 温度下)下, 适当在惰性气体(如氮或氩气)下进行取代反应。

酰基 R_A 和/或 R_B 可被引入, 例如, 通过式 R_A-OH 或 R_B-OH (其中 R_A'' 和 R_B'' 每个都有对给定酰基 R_A 或 R_B 的意义)的酸或其反应衍生物(如酸酐, 4-硝基苯基酯或酸卤(象氯或溴))与游离肼或一种式XII或XII'的化合物在酸化条件下进行反应, 类似于所述式II化合物或其反应衍生物与式III化合物反应条件, 但如果 R_A'' 和/或 R_B'' 是碳酸单酯基, 仅反应衍生物适合的, 例如, 从相应的醇和光气制备; 另一方面为引入氨基甲酰或N-单取代氨基甲酸的酰基或

硫代氨基甲酰基或N-单取代硫代氨基甲酰基，与N-取代异氰酸酯或N-保护异氰酸酯（如氨基甲酰基可通过除去异氰酸 苯甲基 苯甲基保护基得到）或相应的硫代异氰酸酯的反应尤其适合，此反应最好在醚（如象四氢呋喃这类的环醚）中，在优选的温度从-20到60°C下，尤其是接近室温下进行，且为引入N-二取代氨基甲酰基或硫代氨基甲酰基。例如，胍或式XII或XII'的相应化合物与光气或其类似物（如象N, N-羰基二咪唑这样的N, N-羰基二azolides）（见 H. A. Staab. *Angew. Chem.* 74, 407-423 (1962)），或相应的硫基类似物（如硫代光气）等进行反应，且得到氯（硫代）羰基-或azolido（硫代）羰基-氨基化合物随后与由两个基取代的相应氨反应，是适当的，或相反地，由乙基取代的氨与（硫代）光气或其类似物（如象N, N-羰基二咪唑这样的N, N-（硫代）羰基二azolides）的反应产物与式XII或XII'的胍化合物反应，是适当的；反应最好在惰性溶剂，尤其是氯化烃（象二氯甲烷或三氯甲烷），醚（象乙醚，四氢呋喃或二恶烷）或酸酰胺（象二甲基甲酰胺）中，在从-20°C到回流温度下，尤其是从0到30°C下进行。

式XII或XII'化合物（其中R_a或R_b象定义式I化合物中的一样，除了氢）可以类似的方法被烷基化以进入辅基R_b或R_a或被酰基化以引入辅基R_b"或R_a"。

也可使游离胍（也以盐的形式）反应，同时引入R_a和R_b。

式XI和XI'的化合物是公知的，是可以买到或能按本身公知的方法制备。例如可通过类似于在制备载有取代低级烷基A1和/或A2的

式IV化合物描述的取代或变更低级烷基的方法引入和/或变更在取代低级烷基 R_a 和/或 R_b 中的取代基，被保护的羟基替代Q出现在起始原料中也是可能的，如果必要，此基首先（除去保护基后）被转变成离去基，如用甲苯磺酰氯等。

所有剩余的起始原料是公知的，可用商品或可按本身公知的方法制备。

所述的全部起始原料（等于说原料或中间体）如果必要时可将不参加所述反应的功能基进行保护，出现的任何保护基在适当时及时除去。所得含保护基的式I化合物通过除去保护基可转变成式I的游离化合物或进行此后提到的附加处理步骤。

对原料中功能基进行保护，应避免其反应，尤其是羧基，氨基，羟基，巯基和磺基的保护基尤其包括常用在合成肽化合物、头孢菌素、青霉素、核酸衍生物和糖的那些保护基（常用保护基）。那些保护基可能已存在于前体中和打算保护功能基避免发生不希望的副反应，象酰化，醚化，酯化，氧化，溶剂分解等。在某些情况下保护基能附加地引起反应选择性地进行，例如立体选择性地进行。保护基容易被除去，即没有副反应发生，如通过溶剂分解，还原，光解和酶解（如可在生理条件下），这是保护基的典型特征。保护基不出现在最终产品中也是其典型特征。

用这样的保护基保护功能基，保护基本身和保护基的清除反应已被描述，如，在权威著作中，象

J. F. W. McOmie 著、plenum Press 于 1973 在伦敦和纽约出版的“Protective Groups in Organic Chemistry”，Th. W. Greene 著、Wiley 于 1981 在纽约出版的“Protective Groups in Organic Synthesis”，Academic Press 于 1981 在伦敦和纽约出版的“ The Peptides”第三卷 (E. Gross 和 J. Meienhofer 编)，George Thieme Verlag 于 1974 年在 Stuttgart 出版的“ Methoden der organischen chemie” Houben—Weyl，第 4 版，15 卷/I，H. D. Jakubke 和 H. Jescheit 著、Verlag chemie 于 1982 在 Weinheim，Deerfield Beach 和 Basle 出版的“ Aminosauern, Peptides, Proteine”(“氨基酸，肽，蛋白质”)，和 Jochen Lehmann 著、George Thieme Verlag 于 1974 在 Stuttgart 出版的“ chemie der Kohlenhydrate; Monosaccharide und Derivate”(“糖化学：单糖及衍生物”)。

例如，羧基以酯类的形式被保护，此酯基可在温和的条件下选择地分开。以酯化形式保护的羧基尤其是被低级烷基酯化，此低级烷基最好在其 1 位分枝或在其 1—或—2 位被取代基取代。

例如，由低级烷基酯化保护的羧基是甲氧基羰基或乙氧基羰基。

例如，由在低级烷基 1—位分枝的低级烷基酯化保护的羧基是叔—低级烷氧基羰基，叔—丁氧基羰基。

由在低级烷基 1—或 2—位由适当取代基取代的低级烷基的酯化保护的羧基是，例如，含一或两个芳基氧基羰基，其中芳基是未被取代或单、二或三取代的苯基，例如取代基选自：低级烷基，如叔—低级烷基，象叔丁基，低级烷氧基，如甲氧基，羟基，卤素，如氯，和/或硝基，例如苄氧基羰基，由上述取代基取代的苄氧基羰基，如 4—硝基苄氧基羰基或 4—甲氧基苄氧基羰基，二苯基甲氧基

羰基或由上述取代基取代的二苯基甲氧基羰基，如二（4-甲氧基苯基）甲氧基羰基，且也可由低级烷基，在1-或2-位由适当取代基取代的低级烷基酯化的羧基，取代基比如：1-低级烷氧基-低级烷氧基羰基，如甲氧基甲氧基羰基、1-甲氧基乙氧基羰基或1-乙氧基乙氧基羰基，1-低级烷氧基硫代-低级烷氧基羰基，如1-甲基硫代甲氧基羰基或1-乙氧基硫代乙氧基羰基，芳酰基甲氧基羰基，其中芳酰基是未取代或取代的例如被卤素，象溴取代的苯甲酰基，例如苯甲酰甲基氧基羰基，2-卤-低级烷氧基羰基，例如2, 2, 2-三氯乙氧基羰基，2-溴乙氧基羰基或2-碘乙氧基羰基，以及2-（三取代甲硅烷）-低级烷氧基羰基，其中的取代基独立是未取代或取代的脂肪烃基，芳脂肪烃基，环脂肪烃基或芳香烃基，例如取代基选自：低级烷基，低级烷氧基，芳基，卤素和/或硝基，例如未取代或如上取代的低级烷基，苯基-低级烷基，环烷基或苯基，如2-三-低级烷基甲硅烷基-低级烷氧基羰基，象2-三-低级烷基甲硅烷基乙氧基羰基，如2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基或2-（二-正丁基-甲基-甲硅烷基）-乙氧基羰基，或2-三芳基甲硅烷基乙氧基羰基，象三苯基甲硅烷基乙氧基羰基。

羧基也可以以有机甲硅烷基氧基羰基的形式被保护。例如，有机甲硅烷基氧基羰基是三低级烷基甲硅基氧基羰基，如三甲基甲硅烷基氧基羰基。甲硅烷基氧基羰基中的硅原子也可被两个低级烷基（如甲基）和氨基或式I的第二分子羧基取代。例如，含此种保护基的化合物可用相应的卤硅烷（如二甲基氯硅烷）作硅烷化试剂来

制备。

羧基也可被出现在分子中离羧基适当距离的羟基以内酯的形式被保护，例如在相对于羧基的 r -位，即以内酯的形式，最好是 r -内酯。

被保护的羧基最好是叔低级烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基，苄氧基羰基，4-硝基苄氧基羰基，9-苄基甲氧基羰基或二苯基甲氧基羰基，或以内酯形式被保护的羧基，尤其 r -内酯。

按常用方法，例如上述有关保护基的权威著作中提到的方法，使被保护的羧基脱保护。

例如，被保护的羧基，如叔-低级烷氧基羰基，在 2 -位由三取代甲硅烷基取代或在 1 -位由低级烷氧基取代或由低级烷基硫基取代的低级烷氧基羰基，或未取代或取代的二苯基甲氧基羰基通过用适当的酸（象甲酸，氢氯酸或三氟乙酸，酸中适当加入亲核化合物，象苯酚或苯甲醚）处理可被转变成游离羧基。例如，通过氢解，即通过在金属氢化催化剂（象钨催化剂）存在下用氢处理，未取代的或取代的苄氧基羰基可被游离出来。另外，适当取代的苄氧基羰基（象4-硝基苄氧基羰基）也可通过还原被转变成游离羧基，例如通过用碱金属连二亚硫酸盐，象连二亚硫酸钠处理，或用还原金属，如锌，或还原金属盐，象铬（II）盐，如二氯化铬（II）处理，通常在产氢剂存在下，产氢剂和金属一起能产生初生态氢，象酸，尤其是适当的羧酸，象取代的或未取代的，如羟基取代的，低级烷羧酸，如乙酸，甲酸，羟基乙酸，二苯基羟基乙酸，2-羟基丙酸，

苯乙醇酸4-氯苯乙醇酸或酒石酸，或在醇或硫醇存在下，最好加入水。通过用还原金属或金属盐处理，象上面描述的，2-卤低级烷氧基羰基（其中在2-溴-低级烷氧基羰基适当转变成相应的2-碘-低级烷氧基羰基之后）或芳酰基甲氧基羰基也可被转变成游离酸。也可通过用亲核的，最好是成盐的试剂，象硫基苯酚钠或碘化钠处理，使芳酰基甲氧基羰基分裂。2-（三取代硅甲烷基）-低级烷氧基羰基，象2-三低级烷基硅甲烷基-低级烷氧基羰基，也可通过用产生氟阴离子的氢氟酸盐处理转变成游离羧酸，象碱金属氟化物，如氟化钠或氟化钾，其中适当存在大环多醚（“冠醚”），或用有机四价碱的氟化物，象四-低级烷基铵氟化物或三-低级烷基芳基-低级烷基铵氟化物，如四乙基铵氟化物或四丁基铵氟化物，在非质子极性溶剂，象二甲亚砷或N,N-二乙基乙酰胺，存在下。以有机硅甲烷基羰基，象三低级烷基硅甲烷基羰基，如三乙基硅甲烷基羰基，形式被保护的羧基可以常用方法通过溶剂解游离出来，例如通过用水，醇或酸，进一步用上述氟化物处理。被酯化的羧基也可通过酶作用游离出来，例如借助于酯酶或适当的肽酶，如酯化的精氨酸或赖氨酸，象赖氨酸甲酯，应用胰蛋白酶。以内酯（如 γ -内酯）形式保护的羧基在存在含氧化合物碱，象碱土金属氢氧化物或尤其碱金属氢氧化物，如NaOH, KOH或LiOH, 尤其是LiOH, 条件下可通过水解被游离出来，同时被保护的羟基游离出来。

被保护的氨基被氨基保护基保护，例如，以酰基氨基，芳基甲基氨基，醚化巯基氨基，2-酰基-低级烯烃-1-基氨基或硅甲烷

基氨基形式或以叠氨基形式。

在酰基氨基中，例如，酰基是含，例如，至多18个碳原子的有机羧酸的酰基，尤其是未取代的或取代的，如卤代或芳基取代的，低级烷羧酸或未取代或取代的，如卤—，低级烷氧基—或硝基—取代的，苯甲酸，或最好，碳酸半酯的酰基。这样的酰基最好是低级烷酰基，象甲酰基，乙酰基，丙酰或三甲基乙酰，卤—低级烷酰基，如2—卤—乙酰基，象2—氯—，2—溴—，2—碘—，2，2，2—三氟—或2，2，2—三氯乙酰基，未取代或取代的，如卤—，低级烷氧基—或硝基—取代的，苯甲酰基，象苯甲酰基，4—氯苯甲酰基，4—甲氧基苯甲酰基或4—硝基苯甲酰基，低级烷氧基羰基，最好在低级烷基1—位分枝或在1—或2—位适当取代的低级烷氧基羰基，如叔低级烷氧基羰基，象叔丁氧基羰基，含一个，两个或三个芳基的芳基甲氧基羰基，此芳基是未被取代或单或多取代的苯基，例如由低级烷基，尤其叔低级烷基，象叔丁基，低级烷氧基，象甲氧基，羟基，卤素，象氯，和/或由硝基，如苄氧基羰基，4—硝基苄氧基羰基，二苯基甲氧基羰基，9—苄基甲氧基羰基，或二（4—甲氧基苯基）甲氧基羰基，芳酰基甲氧基羰基，其中的芳酰基最好是未取代或取代的苯甲酰基，例如由卤素，象溴，例如苯甲酰甲基氧基羰基，2—卤—低级烷氧基羰基，例如2，2，2—三氯乙氧基羰基，2—溴乙氧基羰基，例如2，2，2—三氯乙氧基羰基，2—溴乙氧基羰基或2—碘乙氧基羰基，2—（三取代硅甲基）—低级烷氧基羰基，如2—三低级烷基硅甲基—低级烷氧基羰基，象2—三甲基硅

甲烷基乙氧基羰基或2-(二正丁基甲基-硅甲烷基)-乙氧基羰基, 或三芳基硅甲烷基-低级烷氧基羰基, 例如2-三苯基硅甲烷基乙氧基羰基。

在芳基甲基氨基中, 如单一, 二或尤其三芳基甲基氨基, 芳基尤其是未取代或取代的苯基。例如, 这样的基是苄基-, 二苯基甲基-或尤其三苯基甲基-氨基。

在醚化的巯基氨基中, 巯基尤其是呈取代的芳基巯基或芳基-低级烷基巯基, 例如, 这里的芳基是未取代或取代的苯基, 例如, 由低级烷基, 象甲基或叔丁基, 低级烷氧基, 象甲氧基, 卤素, 象氯, 和/或由硝基, 例如4-硝基苯基巯基。

在能被用作氨基保护基的2-酰基-低级-1-烯烃基中, 酰基是低级烷羰基的相应基, 例如, 未取代或取代苯甲酸的相应基, 例如, 由低级烷基, 象甲基, 叔丁基, 低级烷氧基, 象甲氧基, 卤素, 象氯, 和/或硝基取代的, 或尤其碳酸半酯, 像碳酸低级烷基半酯的相应基。相应的保护基尤其是1-低级烷酰基-低级-1-烯烃-2-基, 如1-低级烷酰基丙-1-烯-2-基, 象相-乙酰丙-1-烯-2-基, 或低级烷氧基羰基-低级-1-烯烃-2-基, 如低级烷氧基羰基-1-烯-2-基, 象1-乙氧基羰基丙-1-烯-2-基。

例如, 硅甲烷基氨基是三低级烷基硅甲烷基氨基, 如三甲基硅甲烷基氨基或叔丁基-二甲基硅甲烷基氨基, 硅甲烷基氨基的硅原子也可被仅两个低级烷基取代, 例如甲基, 以及被式I第二分子的氨基或羰基取代。可制备含此保护基的化合物, 例如, 用相应的氯

硅烷，象二甲基氯硅烷，作硅烷化试剂。

氨基也可以通过转变成质子化了的形式而得到保护；合适的相应阴离子尤其是强无机酸的阴离子，象硫酸，磷酸或氢卤酸，例如氯或溴负离子，或有机磺酸，象对甲苯磺酸的阴离子。

优选的氨基保护基是低级烷氧基羰基，苯基—低级烷氧基羰基，苄基—低级烷氧基羰基，2—低级—1—烯烴—2—基，尤其是叔丁氧基羰基和苄氧基羰基。

二价氨基保护基也是优选的，象单或二取代的亚甲基，象1—低级烷氧基（如甲氧基或乙氧基）—低级亚烷基（如亚乙基或1—亚正丁基），如 $\text{=O}(\text{CH}_3)(\text{OC}_2\text{H}_5)$ ，再如 $\text{=O}(\text{CH}_3)_2$ 或 =CH —苯基，且尤其是双酰基，如邻苯二甲酰基，其与被保护的氮原子一起形成1H—异吡啶—1,3(2H)—二酮（邻二甲酰亚氨基）。

以一种本身公知的方法，按照保护基的性质，以不同的方法，最好通过溶剂解或还原，便被保护的氨基游离出来。低级烷氧基羰基氨基，象叔丁氧基羰基氨基，可在酸，如无机酸如氢卤酸，象氢氯酸或氢溴酸，尤其是氢溴酸，或硫酸或磷酸，最好是氢氯酸，存在下，在极性溶剂，象水或羧酸，象乙酸，或醚，最好是环醚，象二噁烷中，被分裂开，且2—卤—低级烷氧基羰基氨基（其中在2—溴—低级烷氧基羰基氨基适当转变成2—碘—低级烷氧基羰基氨基—之后），和芳酰基甲氧基羰基氨基或4—硝基苄氧基羰基氨基可被分裂，例如，通过用适当的还原剂，象存在适当羧酸，象含水乙酸的锌处理。芳酰基甲氧基羰基氨基也可通过用亲核的，最好是

成盐的试剂，象硫基苯酚钠处理被分裂开，且4-硝基苄氧基羰基氨基也可用碱金属连二亚硫酸盐，如连二亚硫酸钠处理。未取代或取代的二苯基甲氧基羰基氨基，叔低级烷氧基羰基氨基或2-(三取代硅甲烷基)-低级烷氧基羰基氨基，象2-三低级烷基硅甲烷基-低级烷氧基羰基氨基，也可通过用适当的酸，如甲酸或三氟乙酸处理被分裂开；未取代或取代的苄氧基羰基氨基可被分裂开，例如，借助于氢解，即存在适当氢化催化剂，象钨催化剂下用氢处理，最好在极性溶剂中，象二低级烷基-低级烷酰胺，如二甲基甲酰胺，醚，象环醚，如二恶烷，或醇，象甲醇，乙醇或丙醇，甲醇尤其优选；未取代或取代的三芳基甲基氨基或甲酰基氨基可被分裂开，例如通过用酸处理，象无机酸，如氢氯酸，或有机酸，如甲酸、乙酸或三氟乙酸，其中适合于存在水；且以硅甲烷基形式保护的氨基可被游离出来，例如，借助于水解或醇解。由2-卤乙酰基如2-氯乙酰基保护的氨基可通过处理被游离出来，用有碱时硫脲，或用硫醇盐，象硫脲的碱金属硫醇盐，然后溶剂解，象醇解或水解，得到的取代产品。由2-(三取代硅甲烷基)-低级烷氧基羰基，象2-三-低级烷基硅甲烷基-低级烷氧基羰基，保护的氨基可通过用产生氟阴离子的氢氟酸盐按上述游离氨基。同样，硅甲烷基，象三甲基硅甲烷基，被直接键合到杂原子上，象氮，可用氟离子被除去。例如，通过胂水化物或通过酸，如无机酸，象氢氯酸，或有机酸，象乙酸，可有效地除去邻苯二甲酰基，其中适当存在有机溶剂，如甲醇或四氢呋喃。

以叠氮基形式保护的氨基被转变成游离氨基，例如，通过还原，如通过在氢化催化剂，象铂氧化物，钨或阮内镍，存在下用氢氢化，通过用巯基化合物，象二硫苏糖醇或巯基乙醇，或通过用酸，象乙酸存在下用锌处理。催化氢化最好在惰性溶剂中进行，象卤代烃，如二氯甲烷，或在水中或在水和有机溶剂的混合物中，象醇或二噁烷，在大约从20°C到25°C，或用冷却或加热。

羟基可被保护，例如，被酰基，如未取代或被卤素，象氯取代的低级烷酰基，象乙酰基或2, 2-二氯乙酰基，或尤其被上述用于保护氨基的碳酸半酯的酰基。优选的羟基保护基是，例如，2, 2, 2-三氯乙氧基羰基，4-硝基苄氧基羰基，二苯基甲氧基羰基或三苯基甲氧基羰基。羟基也可被三-低级烷基硅甲烷基保护，如三甲基硅甲烷基，三异丙基硅甲烷基或叔丁基-二甲基硅甲烷基，易于除去的醚化基，如烷基，象叔-低级烷基，如叔丁基，氧杂-或硫杂-脂肪族或环脂肪族的，尤其2-氧杂-或2-硫杂-脂肪族或环脂肪族烃基，如1-低级烷氧基-低级烷基或1-低级烷基硫基-低级烷基，象甲氧基甲基，1-甲氧基乙基，1-乙氧基乙基，甲基硫基甲基，1-甲基硫基乙基或1-乙基硫基乙基，或含5到7个环原子的2-氧杂或2-硫杂-环烷基，象2-四氢呋喃基或2-四氢吡喃基，或相应的硫杂类似物，且也被1-苯基-低级烷基，象苄基，二苯基甲基或三苯基甲基，其中的苯基可是取代的，例如由卤素，如氯，低级烷氧基，如甲氧基，和/或由硝基。

同一分子中的两个羟基，尤其是相邻的羟基，或相互相邻的羟

基和氨基可被保护，例如，通过二价保护基，象亚甲基，亚甲基最好是取代的，例如，由一个或两个低级烷基或由氧代，例如未取代的或取代的亚烷基，如低级亚烷基，象亚异丙基，环亚烷基，象环亚己基，羰基或亚苄基。

在相邻羧基位所羟基可被形成的酯（内酯），尤其是 γ -内酯保护。

被保护的羟基特选被三-低级烷基硅甲烷基或以内酯形式，尤其被叔丁基-二甲基硅甲烷基保护的。

巯基尤其可用未取代或取代的烷基通过S-烷基化作用，通过硅甲烷基化，硫代缩醛的形成，S-酰基化或形成不对称的二硫化物基团进行保护。例如，优选的巯基保护基是在苯基上未取代或取代的苄基，如甲基或酯基取代的，象4-甲氧基苄基，在苯基上未取代或取代的二苯基甲基，如甲氧基取代的，象二（4-甲氧基苯基）-甲基，三苯基甲基，吡啶基二苯基甲基，三甲基硅甲烷基，苄基巯基甲基，四氢吡喃基，酰基氨基甲基，象乙酰胺基甲基，异丁酰基乙酰胺基甲基或2-氯乙酰胺基甲基，苯甲酰基，苄氧基羰基或烷基，尤其低级烷基-氨基-羰基，象乙基氨基羰基，以及低级烷基巯基，象S-乙基巯基或S-叔丁巯基，或S-磺基。

由适当酰基、三低级烷基硅甲烷基或未取代或取代的1-苯基-低级烷基保护的羟基或巯基类似于相应被保护的氨基被游离出来。例如，由2, 2-二氯乙酰基保护的羟基或巯基通过碱性水解被游离出来，由叔-低级烷基或由2-氧杂-或2-硫杂-脂肪族或2-氧

杂一或2-硫杂一环脂肪族烃基保护的羟基或巯基通过酸解被游离出来，例如，通过用无机酸或强羧酸，如三氟乙酸处理。例如，用汞(II)盐在pH 2-6或锌/乙酸或电解还原可使由吡啶基二苯基甲基保护的巯基游离出来；用汞(II)盐在pH 2-6时反应可使由乙酰氨基甲基和异丁酰基氨基甲基保护的巯基游离出来；用1-哌啶子基硫代甲酰胺基可使用使2-氯乙酰氨基甲基保护的巯基游离出来；通过用巯基苯酚，巯基羟基乙酸，巯基苯酚钠或二硫苏糖醇解可使S-乙基巯基，S-叔丁基巯基和S-磺基游离出来。两个羟基或相互邻的氨基和羟基，它们一起通过二价保护基保护，例如，最好通过由低级烷基单或双取代的亚甲基，象低级亚烷基，如亚异丙基，环亚烷基，如环亚己基，或亚苄基，尤其在无机酸或强有机酸存在下，可被酸溶剂游离出来。三低级烷基硅甲烷基同样被酸解除去，如被无机酸，最好是氢氟酸，或强羧酸。2-卤-低级烷氧基羰基用上述还原剂，如还原金属，象锌，或还原金属盐，象铬四盐，或由硫化物，如连二亚硫酸钠或最好硫化钠和二硫化碳除去。酯化的羟基，如低级烷酰基氧基，象乙酰氧基，也可由酯酶游离出来，且酰化的氨基，例如，由适当的肽酶游离出来。

磺基可被保护，例如，被低级烷基，如，甲基或乙基，被苯基，或磺酰胺的形式，如imidazolid。

以磺酸酯或磺酰胺形式保护的磺基被游离出来，例如，被酸性水解，如在无机酸存在下，或最好被碱性水解，如用碱金属氢氧化物或碱金属碳酸盐，如碳酸钠。

如果必要，氧代由形成缩醛保护，如，用低级烷基醇，尤其是用乙烷-1, 2-二醇，在酸，象乙酸或硫酸存在下通过水解可在需要的阶段把保护基除去，且如果必要，硫代-低级烷基被硫缩醛保护，如，用低级烷基巯基，象乙烷-1, 2-二硫醇，在酸，象乙酸或硫酸存在下，通过水解可在适当点除去保护基。

释放被保护功能基的温度最好从-80到100°C，尤其是从-20到50°C，例如从10到35°C，象在室温区域或在回流温度下。

当存在几个被保护的功能基时，如果需要保护基可被选择使得不只一种此保护基能同时被除去，例如，通过水解，象用三氟乙酸，或用氢和氢化催化剂，象钨/碳催化剂处理。相反，基团也可这样选择使得它们不能都同时被除去，而能按希望的顺序除去，同时得到相应的中间体。

方法b) (用胍环化2-甲酰苯甲酸衍生物)

式XIII的甲酰苯甲酸衍生物呈游离的形式或尤其呈反应衍生物的形式，其中，或羧基或甲酰基，或丙基，可以被衍生化。甲酰基和羧基可同时或连续，也可能在不同批，与式XIV的化合物反应。

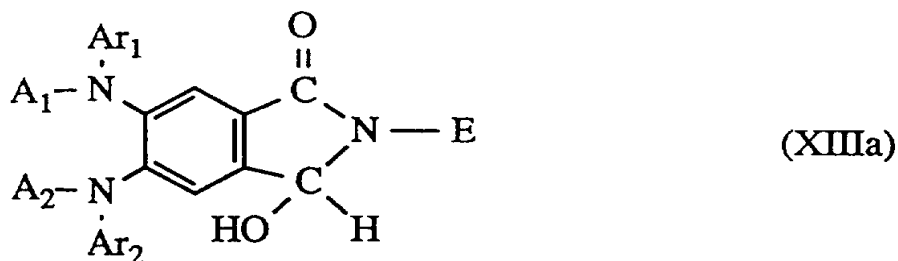
例如，羧基可以以活化的酸基形式出现，如以酸酐或衍生物形式，其中，代替羧基，Z1-(C=O)-苯出现，其中Z1是象上述定义式IIa的化合物一样的反应活性羟基。

在式XIII的反应化合物中，甲酰基可以反应衍生物形式出现，如以缩醛形式，尤其以二-低级烷氧基甲基形式，象二甲氧基甲基或二乙氧基乙基，象双(芳基-低级烷氧基)甲基，如二苄氧基甲

基，或象低级亚烷基二氧基甲基，象亚乙基-1, 2-二氧基甲基。

反应条件与此后所述的一般反应条件相当。

最好使用式VIII化合物的反应衍生物，其具有式VIIIa



其中，

E是氢或低级烷基，且其它基具有给定的意义。式VIIIa化合物的反应最好在惰性溶剂中进行，如醚，尤其是二低级烷基醚，象乙醚，或更尤其是环醚，象四氢呋喃或尤其二恶烷，最好在耐压管中在高压下，在从50到150°C的优选温度，最好在接近120°C。最好，式XIV的胍化合物相对于式XIII化合物过量，例如过量摩尔数为1.1到10倍。

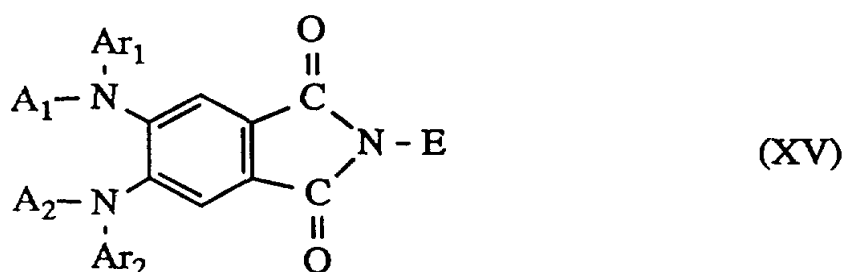
在式XIII的起始原料和其反应衍生物中或在式XIV的起始原料中，如果必要，不参加反应的功能基以被保护的形式出现。保护基及其引入象在方法a)中描述的一样。除去保护基最好也按在方法a)中描述的方法执行。

式XIII的起始原料可按照本身公知的方法制备。例如，它们可从式IV的化合物制备，式IV化合物可按如上描述的方法制备且其中的基具有上面给定的意义，方法是式IV化合物与氨或低级烷基胺反

应，随后还原所得化合物得到式XIIIa的化合物。

在从10到150°C，最好在从100到150°C 进行与氨或低级烷基胺的反应（氨解）。特选式IV的二低级烷基酯的反应，尤其在高沸点醇中，如二醇，象乙二醇，或在另一溶剂中，如低级醇，象甲醇或乙醇，或在无溶剂下，在升高压力下的高压釜中。

用此方法得到式XV的邻苯二甲酰亚胺衍生物，



其中A1, A2, Ar₁, Ar₂和E具有给定的意义。例如，用适当的复合氢化物进行还原这些化合物，尤其用氢化锂铝，在适当的溶剂中，最好在醚中，象二低级烷基醚或环醚，象二恶烷或尤其四氢呋喃，在从0到50°C的优选温度，尤其在接近室温下，最好使用的复合氢化物过量，例如相对于式XV化合物过量摩尔倍数为1.1到10倍。在这个方法中得到式XIII的环状2-甲酰基-苯甲酸衍生物。

假设式XIII化合物不含有导致不希望产品的水解更敏感的取代基，在适当条件下从式XIIIa化合物可以得到游离的式XIII化合物，方法是在用于水解本身公知的条件下除去-NH-E基（释放羧基），例如在水碱液存在下，如在碱土金属氢氧化物，象氢氧化钠或氢氧化钾存在下；或在酸存在下，象氢卤酸，如氢氯酸，硫酸或磷酸，

尤其是弱酸，象乙酸或甲酸；在有或没有其它溶剂下，象四氢呋喃或二甲基甲酰胺，在从0°C到回流温度下，如大约从20到50°C。

按照本身公知的方法，然后可把游离化合物进一步转变成反应衍生物。例如，用低级烷基醇，象甲醇或乙醇，用芳基—低级烷基醇，象苄醇，或用二醇，象1, 2—乙二醇（乙二醇）（最好用酸催化，例如在甲苯磺酸，硫酸，磷酸，氢卤酸，象氢氯酸，或卤代乙酸，象三氟—或三氯乙酸存在下；在适当的溶剂中，例如，芳香溶剂，象苯，甲苯，二甲苯，或在卤代烃基，象氯仿，三氯乙烯或二氯甲烷，在升高的温度下，如在回流温度下），甲酰基可被转变成缩醛形式，和/或羧基可被转变成活化形式，例如按在方法a) 中描述的用于式IIa反应起始原料的方法。

适当的顺序和适当的反应条件对本技术领域的熟练人员是熟悉的；如果必要，不参加反应的功能基可被保护起来。

式XIV的起始原料是公知的或类似于式III的起始原料可以制备。

附加的方法步骤：

式I的化合物可以一种本身公知的方法被转变成式I的其它化合物。

可以单个进行上述转化，或作为替代办法选择单个转化的适当组合，也就是说用式I的化合物进行两次或多次转化。在式I原料和其它原料中不参加所述反应的功能基，如果必要是呈被保护的形式。保护基在适当处及时地被除去。引入保护基，保护基本身和它们的

清除象此所描述的一样。

例如，其中羰基出现在酰基取代基中的式I化合物可参与适当的试剂反应，以便产生含有硫代羰基而不含相应羰基的式I的不同化合物。把 $-C(=O)-$ 转变成 $-C(=S)-$ 的合适试剂是，如，五硫化二磷或最好五硫化二磷取代物，如lawesson试剂（=2, 4-双（4-甲氧基苯基）-2, 4-二硫代-1, 3, 2, 4-二硫二磷丁环），反应被执行，例如，在卤代烃中，象二氯甲烷，在从30°C到回流温度下，尤其在回流温度下。

式I的化合物，其中A1和A2基之一是氢，可通过与合适的试剂反应被转变成式I的不同化合物，其中，A1和A2基都不是氢。

引入代表未取代或取代低级烷基的A1或A2的适当方法是，例如，用碱性二异丙基氨基化锂处理，然后与未取代或取代的二低级烷基醚或与未取代或取代的低级烷基卤化物反应。取代的低级烷基在这种情况下象在式I化合物中定义相应基A1和/或A2的一样。

至少Ar₁和Ar₂基之一是苯基的式I化合物可通过氢化被转变成含有环己基替代苯基或多个基团的式I化合物。氢化最好在有允许选择性氢化芳香双键的催化剂时进行，例如，当不反应的酰胺基存在时，尤其重金属氧化物催化剂，象根据 Nishimura (S. Nishimura, Bull. Chem. Soc. Japan 33, 566 (1960)) 的Rh (III) / Pt (VI) 氧化物催化剂，在适当的溶剂中，尤其是水，醇，象甲醇，乙醇，酯，象乙酸乙酯，或醚，象二噁烷，或最好在低级烷羧酸中有P_tO₂情况下，象乙酸，在从0°C到回流温度下，至多150°C下，最

好在从10到50°C下，如在室温下，且在氢压力从1到50巴下，如在接近正常压力下。

式I的化合物，其中Ar₁和/或Ar₂是芳基，尤其是苯基或萘基，被卤素取代，最好是溴，可被转变成相应的衍生物，其中，芳基Ar₁和/或Ar₂中的一个或所有氢原子被氰基替代，例如通过与过渡金属氰化物盐，尤其是CuCN反应，在50到150°C下，最好从60到140°C在惰性极性溶剂中，象N，N-二低级烷基-低级烷羧酸酰胺，如二甲基甲酰胺，随后不加或加入催化剂，如过渡金属卤化物，象三氯化铁（III），在水溶液中（也见 Rosenmund等，Ber. 52, 1749 (1916)；Von Braun等，Ann. 488, 111 (1931)）。

在式I化合物中，本身为未取代或取代的芳基，尤其是未取代的苯基或萘基的Ar₁和/或Ar₂基可分别被硝化，同时引入一个或多个硝基，例如在常用的将硝基引入芳香化合物的条件下，如在从0到100°C，最好从10到40°C下，用浓或100%的硝酸，在惰性溶剂中，如有机酸酐，象乙酸酐。如果得到不同硝基位置和不同硝基数目的几种不同产品，那么然后可按常规方法把它们分离，例如用柱色谱。

在Ar₁和Ar₂基中的硝基取代基可被还原成氨基，例如在常用条件下通过氢化处理，如在适于选择还原硝基的氢化催化剂，象阮内镍存在下通过氢化处理，在惰性溶剂中，如环或非环醚，象四氢呋喃，在常压下或在至多5巴的压力下。

在Ar₁和/或Ar₂中或在A₁和/或A₂上含有醚化羟基，如低级烷氧基，作为取代基的式I化合物可通过醚分裂被转变成式I的相应羟

基取代的化合物。醚分裂在本身公知的条件下进行，例如在氢卤酸存在下，象氢溴酸或氢碘酸，在有或没有溶剂下，象羧酸，如低级烷基羧酸，象乙酸，在从20°C到反应混合物的回流温度下，或最好在温和的条件下用卤化硼，尤其是三溴化硼，在惰性溶剂中，象氯代烃，如二氯甲烷或三氯甲烷，在从-80到0°C温度下，尤其是从-50到-20°C。

例如在A1，A2和/或由这两个基一起形成的取代低级亚烷基中含有羟基的式I化合物，可通过氧化被转变成相应的羰基化合物，且通过这之后直接进行的或仅在分离羰基化合物之后进行的与羟胺或其盐或进一步与氨基化合物反应，被转变成相应的亚胺基化合物，象相应的羟亚氨基化合物。进一步的取代基，试剂和优选反应条件可在从相应的式IV的氧代化合物制备式IV化合物的描述中找到，其中，亚氨基，低级烷基亚氨基，酰基亚氨基，羟基亚氨基，低级烷氧基-亚氨基，亚胍基，N-单一或N，N-二低级烷基亚胍基和/或N-酰基亚胍基作为取代基出现在由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基中，所用式I的氧代化合物代替了式IV的氧代化合物。

在A1和/或A2中含有羟基亚氨基作为取代基或含有由这两个基一起形成的低级亚烷基的式I化合物可通过氢化转变成相应的氨基化合物。最好用选择性氢化催化剂进行催化氢化，尤其在固体载体上，如在碳上的钨存在时，在极性有机或有机水溶剂或溶剂混合物中，尤其在醚中，如环醚，象四氢呋喃或二噁烷，或在醇中，如低级烷基醇，象甲醇或乙醇，或其混合物，如在甲醇/四氢呋喃的混

合物中，在从-20到60°C的温度下，尤其是从0到40°C，如大约在室温下。

在含有伯羟基作为取代基的式I化合物中，例如式I的化合物，其中取代的低级烷基，取代的低级烯烃基或取代的低级炔烃基A1和/或A2含有伯羟基，象在羟基乙基中，或其中A1和A2一起形成含有羟基—低级烷基的取代低级亚烷基，象羟基甲基，伯羟基可被氧化成相应的羧基或羧基—低级烷基，例如通过用铬酸，重铬酸盐/硫酸，硝酸，软锰矿或高锰酸钾氧化，尤其在中性或碱性介质中用高锰酸钾，如在醇的水溶液中，在从-20到50°C的优选温度下，尤其从0°C到室温。得到式I的相应羧基取代的化合物。

在式I的化合物中，其中取代的低级烷基A1和/或A2含有羧基，如在羧基甲基A1和/或A2中，或其中A1和A2一起形成含羧基或羧基—低级烷基作为取代基的取代低级亚烷基，例如在按上述方法从含伯羟基的式I化合物制备的此种化合物中，羧基通过与重氮基—低级烷，象重氮基甲烷（产生甲氧基羰基）反应，或与低级醇，象甲醇或乙醇反应，可被转变成相应的低级烷氧基羰基。例如，在醇—水溶液中，如在水/甲醇中，或最好在醚中，在重氮甲烷的醚溶液，如在乙醚中的重氮甲烷，存在下，在从-20到30°C温度下，如从0°C到室温下，进行与重氮甲烷的反应。与低级醇的反应最好在有缩合剂时进行，象碳化二亚胺，如二环己基碳化二亚胺，在相关的低级醇中，醇中可加入其它的惰性有机溶剂，最好是二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，在从0°C到回流温度下，最好从10到40°C。得到式I

的相应低级烷氧基羰基化合物。

式I的化合物，其中由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基含有羟基和/或羟基—低级烷基作为取代基，可以被氧化成相应的氧化化合物。对伯醇来说为此目的使用选择性氧化剂是必需的，如在水溶剂中的铁酸钾 (K_2FeO_4) 和有机溶剂中的软锰矿，惰性有机溶剂，如氯代烃，象二氯甲烷或三氯甲烷中的铬酸叔丁基酯，重铬酸吡啶鎓或尤其氯铬酸吡啶鎓。最好在从 $-20^{\circ}C$ 到回流温度下，例如在大约从 0 到 $40^{\circ}C$ 下进行反应。对仲醇来说，也可使用选择性小的氧化剂进行氧化，象铬酸，重铬酸盐/硫酸，重铬酸盐/冰醋酸，硝酸，软锰矿，二氧化硒或在乙二酰氯存在下二甲亚砷，在水中或在水或有机溶剂中，象卤代烃，如二氯甲烷，或羧酸酰胺，象二甲基甲酰胺，最好在从 $-50^{\circ}C$ 到回流温度下，尤其从 $-10^{\circ}C$ 到 $50^{\circ}C$ 。得到式I的化合物，其中，由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基和/或取代的甲基Z是被氧取代的。

式I的化合物，其中由A1和A2一起形成的取代低级亚烷基含一个或多个取代基，选由亚氨基，低级烷基亚氨基，酰基亚氨基，羟基亚氨基，低级烷氧基亚氨基，亚胍基，N—单一或N，N—二低级烷基亚胍基，N—酰基亚胍基和被亚氨基，低级烷基亚氨基，酰基亚氨基，羟基亚氨基，低级烷氧基亚氨基，亚胍基，N—单一或N，N—二低级烷基亚胍基和/或被N—酰基亚胍基取代的低级烷基，和/或式I的化合物，其中Z是被亚氨基，低级烷基亚氨基，酰基亚氨基，羟基亚氨基，低级烷氧基亚氨基，亚胍基，N—单一或N，N—二低

级烷基亚肼基或被N-酰基亚肼基取代的甲基，可以从式I的相应氧化化合物制备，或分离氧化化合物后，或更可取，通过以粗产品的形式直接进一步应用，例如通过蒸发除去溶剂的部分浓缩后，其中，进行羟基化合物氧化成氧化化合物，这是有效的，例如，象上面刚刚描述的一样。

这样，氧化化合物通过与选自氨，低级烷基胺，羟基胺，低级烷氧基胺，肼，N-单一或N，N-二低级烷基肼和N-酰基肼的氮碱反应可被转变成相应的亚氨基化合物。反应条件同羰基化合物与氮碱反应的常用条件相当，所用的氮碱，例如，以酸盐形式，如，氢卤酸，象氟化氢，氯化氢，溴化氢或碘化氢，尤其是氯化氢，硫酸或硫酸氢盐，象碱金属硫酸氢盐，如硫酸氢钠，磷酸，磷酸氢盐或磷酸二氢盐，如碱金属磷酸氢盐或磷酸二氢盐，象磷酸二氢钠，磷酸氢二钠，磷酸二氢钾，磷酸氢二钾，或以盐形式与有机酸尤其是羧酸，象在低级烷基上未取代或最好由卤素，象氟或碘，取代的低级烷羧酸，如乙酸，氯乙酸，二氯乙酸或三氟或三氯乙酸，或与磺酸，象低级烷基磺酸，如甲磺酸，乙磺酸或乙二磺酸，或芳磺酸，象苯一或萘磺酸或萘1，5-二磺酸；用酸在原位制备一种上述氮碱的盐也是可能的，尤其是通过从一种易挥发性弱酸的相应盐中释放弱酸，象低级烷烃羧酸，如乙酸，或尤其碳酸或碳酸氢盐，这种酸可被强酸释放出来，强酸如硫酸或尤其是提到的氢卤酸；在水中（有或无表面活性剂存在），在水混合溶剂中，象水与一种或多种醇，例如甲醇，乙醇或异丙醇，二-低级烷基亚砷，象二甲亚砷，

或二—低级烷基—低级烷酰胺，象二甲基甲酰胺的混合溶剂，在有机溶剂中，象醇，如甲醇或乙醇，二—低级烷基亚砷，象二甲亚砷，二—低级烷基—象二甲基甲酰胺，或在足够惰性的腈中，象乙腈，这种溶剂的一种混合物，或者无溶剂的熔融状态下，更可取的是在一种醇溶液中，象甲醇，乙醇或尤其在异丙醇中；较可取的温度从—20℃到反应混合物所在溶剂的回流温度下，或在高达220℃的熔融状态下，尤其是在0到50℃的温度的一种溶剂中，更可取的是大约在室温下。

根据本身已知的方法，本发明可将可得到的具有成盐性质的游离的通式I化合物转变成它们的盐，具有基本性质，例如与酸或其合适的衍生物反应的化合物，以及具有酸性，例如与碱或合适的碱衍生物反应的化合物。

按本发明用本身已知的方法将可得到的异构体的混合物可分离成单独的异构体，例如非对映异构体可通过多相混合溶剂中分开，重结晶和/或色谱法分离，例如在硅胶柱上分离，并且外消旋物可通过与光学纯的成盐试剂生成盐，分离这样得到的非对映异构体混合物，例如通过分级结晶，或通过光学活性柱填料上的色谱法分离。

一般反应条件:

上述反应可在本来已知的反应条件下进行, 在无或通常有溶剂或稀释剂的存在下, 较好的溶剂或稀释剂是对所用的试剂呈惰性并且能溶解所用的试剂, 在无或有催化剂、缩合剂或中和剂存在下, 这取决于反应的性质和/或反应物是在低温, 常温或高温下反应, 例如在约 -80°C 到约 250°C 的温度范围内, 较可取的是在 -20°C 到 150°C , 例如从室温到回流温度, 或在高达熔融状态下, 在大气压力下或在密闭容器中, 若需要在加压情况下, 例如在密封管中在反应条件下反应混合物产生的压力, 和/或在一惰性气氛中, 例如在氩气或氮气氛下进行。特别提到的反应条件是最好的。

例如, 溶剂和稀释剂是水, 醇, 例如低级链烷醇, 象甲醇, 乙醇或丙醇, 二醇, 象乙二醇, 三醇, 象甘油, 或芳醇, 象苯酚, 酰胺, 例如羧酸酰胺, 象二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺或1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四氢-2(1H)-嘧啶酮(DM·PU), 或无机酰胺, 象六甲基磷酰三胺, 醚, 例如环醚, 象四氢呋喃或二恶烷, 或无环醚, 象乙醚或乙二醇二甲醚, 卤代烃, 象卤代低级烷烃, 例如二氯甲烷或氯仿, 酮, 象丙酮, 腈, 象乙腈酸酐, 象乙酐, 酯, 象乙酸乙酯, 二烷基硫化物, 象二甲亚砷, 氮杂环, 象吡啶, 烃, 象低级烷烃, 如庚烷, 或芳香化合物, 象苯或甲苯, 或这些溶剂的混合物, 从中选出适合上述每一反应的特定溶剂是可能的。

由于通式I化合物与其前体之间在游离状态和盐和/或互变异构体状态的密切关系, 上下文中所涉及的游离化合物和起始原料或

其盐和/或互变异构体都应理解为分别包括相应的盐或游离化合物和/或互变异构体，并且都是适当的和方便的，假如化合物中含有一个或多个成盐基团，例如碱基，象氨基或亚氨基，还有那些与不多于一个不饱和碳原子键合的基团，象在中心苯环碳原子上的基团 $-NA_1Ar_1$ 和/或 $-NA_2Ar_2$ 中 Ar_1 和 A_1 和/或 Ar_2 和 A_2

不是通过一个不饱和碳原子键合的。和/或酸性基团，象羧基或磺基 (SO_3H)，和/或可互变异构的基团。关于原料，中间体或通式I化合物，上下文中所涉及的一个取代基，一种化合物，一种互变异构体或一种盐，或多种取代基，多种化合物，多种互变异构体或多种盐，不管用的是单数还是复数，都应理解为“一种或多种”适当的或方便的含义。若必要，合适及方便的话，起始原料可以被保护的形式应用，保护基可在适当的时间除去，取代基的引入和除去最好按上述方法a)中所述。

化合物，包括它们的盐，也可以水合物的形式制得，或者它们的结晶中可能包括用于结晶的溶剂。

本发明合成方法中所用的原料较可取的是开始所描述的产生可取化合物的那些原料。

本发明还涉及到合成过程化合物的形成，其中在过程的任何步骤中，一种可得到的中间体化合物被用作起始原料并完成其余步骤，或在反应条件下生成一起始原料，或以其衍生物，例如盐，的形式应用。

叙述的所有反应的顺序和反应条件的选择较可取的是对操作熟练的人相当适合和方便的。

本发明还涉及通式I化合物作为活性成分的药物组合物。特别可取的是肠道给药，尤其是口服，或非肠道给药的组合物。药物组合物包括单纯的活性成分，或者更可取的是与药理可受性载体结合在一起。活性成分的剂量取决于所治疗的疾病，物种，年龄，体重和个人状况，以及给药方法。

优选的一种药物组合物适合于热血动物用药 尤其是人，当其患有与蛋白激酶抑制有关的疾病时，例如牛皮癣或肿瘤。药物中含有一定量的通式I化合物，如果存在成盐基团的话，或其盐及至少一种药理可受性载体，此药对治疗蛋白激酶抑制有效。

药物组合物包含约5%到约95%的活性成分，配药方式在单一剂型中较可取的是含有约20%到约95%的活性成分，非单一剂型中较可取的是含有约5%到约20%的活性成分，单位剂型中，象糖衣丸，片剂或胶囊中含有约0.05g到约1.0g的活性成分。

本发明药物组合物是按本来已知的方法制备的，例如通过方便的混合，造粒，调制，溶解或冻干过程。例如口服给药的药物组合物可通过活性组分与一种或多种固体载体结合而得到，必要时将混合造粒和加工混合物或颗粒，如果需要或者适当的话加入另外的赋形剂，形成药片或糖衣药丸。

合适的载体尤其是填料，象糖，如乳糖，蔗糖，甘露糖醇或山梨醇，纤维素制品和/或磷酸钙，如磷酸三钙或磷酸氢钙，和结合剂，象淀粉，如玉米，小麦，稻米或土豆淀粉，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯基吡咯烷酮，和/或，

若有必要，崩解剂，象上面提到的淀粉，和羧甲基淀粉，交联的聚乙烯基吡咯烷酮或者藻朊酸及其盐，象藻朊酸钠。另外赋形剂尤其是流动调节剂和润滑剂，例如，硅酸，滑石，硬脂酸及其盐，象硬脂酸镁或钙，和/或聚乙二醇及其衍生物。

在糖衣药丸的核心上，加上合适的肠道可吸收的涂层，特别用的是含有下列物质的浓糖溶液：阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯基吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，或合适的有机溶剂或混合溶剂中的涂层溶液，或对于肠衣层的制备来说，用的是合适的纤维素制剂溶液，象乙酰基纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。染料或颜料可加到片剂或糖衣层中，例如为便于区分或表明不同的活性成分的剂量。

可口服的药物组合物也有干填的胶囊，胶囊是由胶制成，和封闭软胶囊，这种软胶囊由胶和增塑剂制成，象甘油或山梨醇。干填胶囊可含有颗粒式的活性成分，例如与填料，象玉米淀粉，粘合剂和/或润滑剂，象滑石或硬脂酸镁，和适当的稳定剂形成混合物。在软胶囊中，活剂组分较可取的是溶解或悬浮于合适的液体赋形剂中，如脂肪油，*lauroglycol*[®] (*Gattefosse S. A. Saint Pirest, France*),
[®]*Gelucire* (*Gattefosse S. A. Saint Priest, France*)

或芝麻油，石蜡油或液体聚乙二醇，象PEG300或400 (*Fluka, Switzerland*)，也可加入稳定剂或洗涤剂。

其它的口服给药剂型是，例如以通常的方法制备的糖浆，其活

性成分悬浮于其中并且浓度约为5%到20%，更可取的是约10%，或以类似的浓度制成服用方便的单一个给药剂量，例如，5ml或10ml体积，以及制成合适的粉剂或液体浓缩物冲剂，例如用牛奶冲。这种浓缩物也可封入单剂量中。

合适的可直肠给药的药物组合物，例如栓剂，其中含有一种活性成分和一种栓剂基质。例如合适的栓剂基质是，天然的或合成的三甘油酯，链烷烃，聚乙烯醇或高级链烷醇。

适合于非肠道给药，尤其合适的是水溶的活性成分的水溶液，例如水溶的盐，或含有增粘物质的水溶性注射液悬浮体，例如羧甲基纤维素钠，山梨醇和/或糊精，如果合适，还加稳定剂。活性成分，适当的话，与赋型剂一起，也可以冻干物的形式存在，并在非肠道给药前，加入合适的溶剂配成溶液。

用于非肠道的溶液也可以用作输液。

本发明还涉及到应用上述Pathological条件的方法，尤其是那些对蛋白激酶抑制反应敏感的条件。对需要治疗的热血动物，例如人，本发明化合物可按治疗上述疾病的有效量预防性地或治疗性地给药，以药物组合物的形式给药较好。对一个体重约70kg的人，每日服用本发明化合物的剂量从1mg到5000mg，例如从约0.1g到约5g，较可取的是从约0.5g到约2g。

下面的实施例子用于说明本发明；所给的温度为摄氏温度。所用的缩写为：calc. = 计算值；ether = 乙醚；FAB-MS = 快速原子轰击质谱；FD-MS = 场解吸质谱；sat. = 饱和的；mbar = 压力单位（1mbar = 1百帕斯卡）；H-NMR = 质子核磁共振；m. p. = 熔点。

如果不特别说明，所给的溶剂/洗脱液混合物的比值为体积（V/V）。

实施例1:

6, 7-二苯胺基-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮

在含有1.2g水合肼的60ml四氢呋喃中加入1.2g 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐，加热回流90分钟，然后将反应混合物减压蒸发浓缩，蒸发余液用甲醇/乙醚结晶三次，得到标题化合物的无色结晶，m. p 268-270°C。

$C_{20}H_{16}N_4O_2$: 分子量计算值344，实测值344（FD-MS）。

原料的制备如下:

a) 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐

在60°C下，加热2g 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸的乙酸酐溶液30分钟，溶液呈现深黄色。蒸发浓缩后得到4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐的黄色结晶，用丙酮/乙醚重结晶，熔点为196-197°C。

$C_{20}H_{14}N_2O_3$: 分子量计算值330，实测值330（FD-MS）。

b) 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸

在甲醇 (500ml) 和1N氢氧化钠 (100ml) 的混合液中, 加入4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸二甲酯 (3.05g), 在排除氧的情况下, 回流加热2小时。此后, 减压蒸除甲醇, 用盐酸酸化反应产物的碱溶液, 立刻结晶沉淀出4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸。用二氯甲烷重结晶后, 得到暗黄色的标题化合物棱晶, 在169°C熔化分解。

$C_{20}H_{16}N_2O_4$: 分子量计算值348, 实测值348 (FD-MS)

c) 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸二甲酯:

将5.6g (15m mol) 4, 5-二(三甲基硅甲烷氧基)环己基-1, 4-二烯-1, 2-二羧酸二甲酯和5.5ml (60m mol) 苯胺的60ml冰醋酸的溶液加热回流4小时。冷却反应混合物, 蒸除溶剂。将暗棕色的残余物溶于二氯甲烷中, 连续用20ml 1NHCl, 50ml饱和NaHCO₃洗涤溶液, 并用20ml 水洗涤2次, 用硫酸钠干燥, 蒸发浓缩。粗产品用乙醇重结晶。用此法即得到标题化合物的黄色结晶。m. p. 178°C。FAB-MS: 377 [A⁺ + H]。

d) 4, 5-二(三甲基硅甲烷氧基)环己基-1, 4-二烯-1, 2-二羧酸二甲酯

在氩气下, 将7.1g (50m mol) 乙炔二羧酸二甲酯 (Fluka, Switzerland) 的30ml甲苯的溶液滴加到12.5g (50m mol) 2, 3-二(三甲基硅甲烷氧基)-1, 3-丁二烯 (Aldrich, Federal Republic

of Gemnany) (95%) 中, 然后回流加热19小时。冷却, 蒸除溶剂, 在高真空 (0.1mba, 124-127°C) 下, 蒸馏残余物。用此法可得到高粘度的、黄色油状标题化合物。H-NMR (CDCl₃):

$$\delta = 0.18 (S, 18H), 3.09 (S, 4H), 3.78 (S, 6H)。$$

实施例2:

6, 7-二(4-氟苯胺基)-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-一二酮

在含有0.6g水合肼的30ml四氢呋喃中, 加入0.6g 4, 5-二(4-氟苯胺基)邻苯二甲酸酐, 回流加热90分钟, 然后将反应混合物减压蒸发浓缩, 用甲醇反复重结晶蒸发残余物, 得到粉末状的白色棱晶标题化合物, m. p. 165-168°C。

元素分析: C₂₀H₁₄F₂N₄O₂ (380.35):

计算值: C 63.16% H 3.71% N 14.73%

实测值: C 62.88% H 3.98% N 14.77%

原料的制备如下:

a) 4, 5-二(4-氟苯胺基)邻苯二甲酸酐

类似于实施例1 b), 用水甲醇的氢氧化钠溶液水解二(4-氟苯胺基)邻苯二甲酸二甲酯(2g)。将得到的游离二羧酸, 类似于实施例1a), 不经进一步纯化, 用乙酰直接转化为酸酐(在50°C下加热至完全形成酸酐), 然后蒸发浓缩, 过滤, 再溶于乙酸乙酯

中，通过少量的硅胶，除去暗色杂质）。用乙酸乙酯/乙醚重结晶，得到4, 5-二(4-氟苯胺基)邻苯二甲酸酐的有光泽的黄色结晶，m. p. 225—227°C。

$C_{20}H_{12}N_2F_2O_3$ 分子量计算值: 366, 实测值366 (FD-MS)

b) 4, 5-二(4-氟苯胺基)邻苯二甲酸二甲酯

将2.4g (6m mol) 4, 5-二(三甲基硅甲氧基)环己基-1, 4-二烯-1, 2-二羧酸二甲酯 (Example 1d) 和2.3ml (24m mol) 4-氟苯胺的60ml冰醋酸的溶液回流加热2小时冷却反应混合物，蒸除溶剂。将暗棕色的残余物溶于二氯甲烷中，连续用20ml 1N HCl, 50ml饱和NaHCO₃洗涤溶液，并用20ml水洗涤两次，用硫酸钠干燥，并蒸发浓缩。在硅胶柱上色谱分离蒸发残余物，用乙酸乙酯/己烷2:1洗脱，蒸发浓缩产品馏分，并用乙酸乙酯/己烷重结晶。用此法可得到标题化合物的黄色结晶。H-NMR (CDCl₃): δ = 7.40 (s, 2H), 7.10—6.80 (m, 8H), 5.70 (brs, 2H), 3.83 (s, 6H)。

实施例3:

6, 7-二(4-甲基苯胺基)-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮

标题化合物可按类似于实施例1中所描述的反应得到，即0.56g 4, 5-二(4-甲基苯胺基)邻苯二甲酸酐与50ml四氢呋喃中的0.6g水合肼反应。用甲醇结晶得到标题化合物的无色、细致粘结的针状

晶体, m. p. 大约170°C。

$C_{22}H_{20}N_4O_2$: 分子量计算值: 372, 实测值372 (FD-MS)。

原料的制备如下:

a) 4, 5-二(4-甲基苯胺基)邻苯二甲酸酐

在氮气气氛下, 将4, 5-二(4-甲基苯胺基)邻苯二甲酸二甲酯(4.45g, 0.011mol)与50ml 2M 氢氧化钠溶液和1000ml甲醇回流加热。然后浓缩混合物至300ml, 用5M HCl酸化, 用乙酸乙酯反复萃取形成的二羧酸。干燥(硫酸钠)合并的萃取液, 并蒸发浓缩。将棕色的蒸发残余物溶于乙醚, 并在40°C下加热10分钟。蒸发浓缩溶液, 残余物经硅胶柱(溶剂乙酸乙酯/己烷1:1)过滤纯化, 得到4, 5-二(4-甲基苯胺基)邻苯二甲酸酐的深黄色滤液。蒸发浓缩, 用乙醚结晶, 得到标题化合物: m. p. 221-223°C;

$C_{22}H_{28}N_2O_3$: 分子量计算值 358, 实测值 358 (FD-MS)。

b) 4, 5-二(4-甲基苯胺基)邻苯二甲酸二甲酯

类似于实施例1C), 从23.1g (60.8mmol) 4, 5-二(三甲基硅甲烷氧基环己基-1, 4-二烯-1, 2-二羧酸二甲酯和22.7g (0.21mol) 4-甲基苯胺开始, 可得到标题化合物的粗产品。从乙酸乙酯/醚中 得到有光泽的黄色片状晶体, m. p. 170-172°C。

实施例4:

6, 7-二苯胺基-2, 3-二甲基-2H, 3H-2, 3-二氮杂萘-1, 4-二酮

将0.250g 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐 (实施例1a) 和0.110g N, N'-二甲基胍二盐酸盐 (Fluka, Switzerland) 以及0.2155g 乙基二异丙基胺的50ml 二甲基甲酰胺溶液, 在80°C, 加热14小时, 然后将反应混合物减压蒸发浓缩。在硅胶柱上色谱分离蒸发残余物, 用洗脱液环己烷/乙酸乙酯2:1洗脱, 除去黄色杂质。用乙酸乙酯/甲醇9:1洗脱主要的部分。将洗脱液蒸发浓缩后, 用甲醇/乙醚结晶得到标题化合物的无色晶体, m. p. 217-218°C。

$C_{22}H_{20}N_4O_2$: 分子量计算值 372, 实测值 372 (FD-MS)。

实施例5:

6, 7-二苯胺基-4-羟基-2-甲基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

类似于实施例1描述的方法, 将0.20g 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐 (实施例1a) 和过量的N-甲基胍 (0.20g; Fluka, Switzerland) 的30ml四氢呋喃溶液加热90分钟, 可得到标题化合物用四氢呋喃/乙醚结晶, 得无色晶体, m. p. 276-278°C

$C_{21}H_{18}N_4O_2$: 分子量计算值 358, 实测值 358 (FD-MS)。

实施例6:

2-氨基硫代羰基-6, 7-二苯胺基-4-羟基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

将0.250g 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐 (实施例1a) 和0.069g 硫代氨基脲 (Fluka, Switzerland) 的70ml甲醇的溶液回流加热3小时。滤出从反应混合物中沉淀出的黄色固体, 用二甲基甲酰胺结晶两次, 得到标题化合物的浅黄色晶体, m. p. 230-232°C。

$C_{21}H_{17}N_5O_2S$: 分子量计算值 403, 实测值 403 (FG-MS)。

实施例7:

6, 7-二苯胺基-4-羟基-2-(2-羟基乙基)-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

类似于实施例1中描述的方法, 通过加热0.23g 4, 5-二苯胺基邻苯二甲酸酐 (实施例1a) 和过量的2-羟基乙基胍 (0.12g) 的50 ml四氢呋喃的溶液2小时, 可得标题化合物。

$C_{22}H_{20}N_4O_3$: 分子量计算值 388, 实测值 388 (FD-MS)。

实施例8:

6, 7-二苯胺基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

将6, 7-二苯胺基-3-羟基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮 (0.078g, 0.235m mol) 和水合胍 (0.1ml, 约2m mol) 的二恶烷 (10ml) 溶液, 在耐压管中, 在120°C下加热4小时。将反应混合物

蒸发浓缩，然后在硅胶柱上纯化，洗脱液为乙酸乙酯/己烷2:1，得到产物的 $R_f = 0.35$ （在硅胶60上的薄层色谱，Merck, Darmstadt），用乙醚结晶两次，得到纯的标题化合物（乳色的片晶），熔点为250—255°C，此时有部分分解。

$C_{20}H_{16}N_4O$ ，分子量计算值 328，实测值 328 (FD-MS)。

原料的制备如下：

a) 4, 5-二(苯胺基)邻苯二甲酰亚胺

将230mg (0.7m mol) 4, 5-二(苯胺基)邻苯二甲酸二甲酯的23ml 乙二醇的悬浮液加热到120°C；边搅拌，边通入氨气24小时。冷却反应混合物，并用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯相连续用水洗三次，用饱和的氯化钠溶液洗一次，用硫酸钠干燥，并蒸发浓缩。在硅胶柱上色谱分离蒸发残余物，用二氯甲烷/甲醇40:1洗脱，合并产品级分，蒸发浓缩得到标题化合物的黄色结晶，m. p. 215—217°C，FAB-MS: 330 [$M^+ + H$]。

b) 6, 7-二苯胺基-3-羟基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

将固体氢化锂铝（共0.34g, 8.9m mol）分批搅拌下加入4, 5-二苯胺基-苯邻二甲酰亚胺（0.493g, 1.49m mol）的四氢呋喃（150ml）溶液中，原来深黄色的溶液变为暗淡的黄色。然后加入pH值约为4.5的柠檬酸水溶液。用[®]Celite（基于硅藻土的过滤器，Fluka, Switzerland）过滤混合物，随后，用四氢呋喃和乙酸乙

酯洗涤，然后用乙酸乙酯萃取滤液。干燥和蒸发浓缩后，得到无定形的漆状物，在研制剂上用少量的乙酸乙酯结晶。用此法可得到标题化合物的暗黄色结晶，用甲醇/乙醚重结晶纯化。m. p. 从220°C（分解）；

$C_{20}H_{17}N_3O_2$ ，分子量计算值 331 实测值 331 (FD-MS)。

实施例9:

(A) 6-苯胺基-7-环己基氨基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮和 (B) 6, 7-二环己基氨基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮

在含有二氧化铂 (PtO_2 ; 0.002g) 的冰醋酸 (10ml) 中，氢化 6, 7-二苯胺基-2H-2, 3-二氮杂萘-1-酮 (实施例8; 0.092g, 0.028mmol) 24小时。将氧化得到的产物在硅胶柱上用洗脱液乙酸乙酯/己烷1:1分离成两个组分。用异丙醇/乙醚结晶移动较快的物质，得到无色的六方晶，熔点为265-266°C (标题化合物 (A))；

$C_{20}H_{22}N_4O$: 分子量计算值 334, 实测值 335 (M+H)⁺

(FAB-MS)。后来洗脱下来的物质，即移动较慢的，蒸发浓缩、结晶；用乙醚洗涤结晶后，得到标题化合物 (B) 的无色晶体，m. p. 285°C；

$C_{20}H_{28}N_4O$ ，分子量计算值340，实测值 341 (M+H)⁺

(FAB-MS)。

实施例10: 胶囊

制备5000个胶囊，每个胶囊中含有0.25g活性组分，例如一种实施例1到9中制得的化合物：

组分

活性组分	1250g
滑石	180g
小麦淀粉	120g
硬脂酸镁	80g
乳糖	20g

方法：

将粉状物质过筛目大小为0.6mm的筛子，并混合在一起。用胶囊充填机向每一个胶囊中充入0.33g的混合物。