

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl<sup>7</sup>

C07D403/10

# [12] 发明专利申请公开说明书

A61K 31/505 C07D405/14

C07D403/14 C07D401/14

[21] 申请号 98803085.3

[43]公开日 2000年4月5日

[11]公开号 CN 1249751A

[22]申请日 1998.2.24 [21]申请号 98803085.3

[30]优先权

[32]1997.3.3 [33]EP [31]97103436.8

[86]国际申请 PCT/EP98/01051 1998.2.24

[87]国际公布 WO98/39328 英 1998.9.11

[85]进入国家阶段日期 1999.9.3

[71]申请人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72]发明人 P·古艾利 C·胡伯史沃尔林

S·乔利顿 J-L·斯派克林

P-C·外斯

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

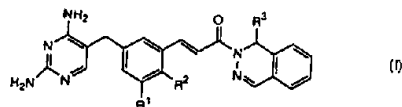
代理人 杜京英

权利要求书 4 页 说明书 62 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 取代的 2,4-二氨基嘧啶类

[57]摘要

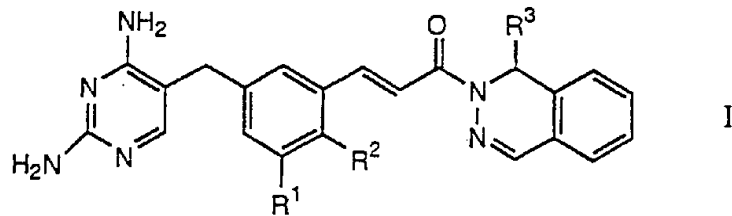
本发明涉及通式(I)化合物及其可药用盐,其中,R<sup>1</sup>代表低级-烷氧基;R<sub>2</sub>代表羟基或低级-烷氧基;R<sup>3</sup>代表氢,氰基,烷基,链烯基,环烷基,芳基,杂环基,芳烷基,芳基-Q-烷基,杂环基烷基或式CR<sup>4</sup>R<sup>4'</sup>COR<sup>5</sup>基因,其中Q代表-SO-;R<sup>4</sup>,R<sup>4'</sup>各自独立地代表氢,烷基,芳基或杂环烷基;R<sup>5</sup>代表氢,烷基,烷氧基,芳基或杂环基,或R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>一起形成基因-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,而n是2-5的整数。本发明还涉及这些化合物及其盐作为治疗活性物质的用途;基于这些物质的药物和它们的制备方法;这些物质作为药物和在制备抗菌活性药物方面的用途;以及式(I)化合物及其可药用盐的制备和制备过程中的中间体。



ISSN 1008-4274

# 权利要求书

## 1. 通式 I 化合物及其可药用盐



其中

$R^1$  代表低级 - 烷氧基;

$R^2$  代表羟基或低级 - 烷氧基;

$R^3$  代表氢, 氰基, 低级 - 烷基, 链烯基, 环烷基, 双环基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳烷基, 芳基 - Q - 烷基, 杂环基烷基或式  $-CR^4R^{4'}COR^5$  的基团;

Q 代表  $-SO-$  或  $SO_2$ ;

$R^4$ ,  $R^{4'}$  各自独立地代表氢, 烷基, 芳基或杂环基;

$R^5$  代表氢, 烷基, 烷氧基, 芳基或杂环基, 或

$R^4$  和  $R^5$  一起形成基团  $-(CH_2)_n-$ , 和

n 是 2 - 5 的整数。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其特征在于  $R^1$  和  $R^2$  代表低级 - 烷氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其特征在于  $R^3$  代表低级烷基或取代的低级烷基。

4. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其特征在于  $R^3$  代表苯基或取代的苯基。

5. 根据权利要求 1 或 2 的化合物, 其特征在于  $R^3$  代表咪喃基, 吡啶基, 嘧啶基, 取代的吡啶基或取代的嘧啶基。

6. 下列化合物:

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羟甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羟基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-乙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羟基-丁基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(R)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

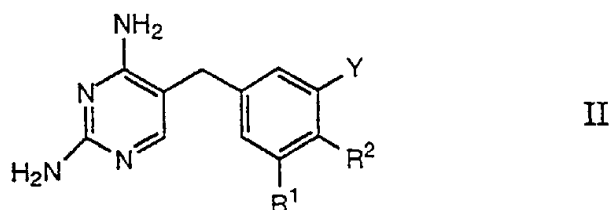
(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-乙基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮;

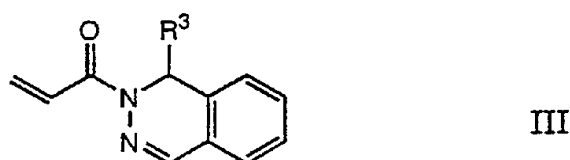
(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-咪唑-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-咪唑-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮; 以及这些化合物的可药用盐。

7. 根据权利要求1-6任一项的化合物用作药物。

8. 制备根据权利要求 1-6 任一项的化合物的方法, 其特征在于  
(a) 使通式 II 化合物

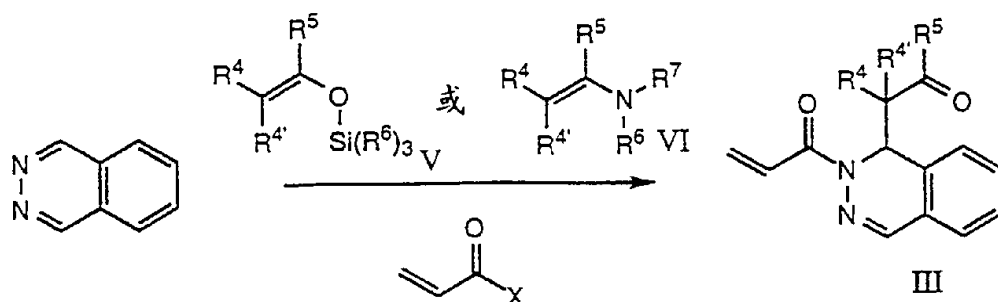


其中  $R^1$  和  $R^2$  如权利要求 1 中所定义,  $Y$  代表离去基团,  
与通式 III 化合物反应,



其中  $R^3$  如权利要求 1 中所定义,  
或

(b) 使酞嗪与式 V 所示的甲硅烷基烯醇醚或式 VI 所示的烯胺在活  
泼丙烯酸衍生物存在下反应,



其中

$R^4$ ,  $R^{4'}$  各自独立地代表氢, 烷基, 芳基或杂环基,  
 $R^5$  代表氢, 烷基, 烷氧基, 芳基或杂环基, 或  
 $R^4$  和  $R^5$  一起形成基团  $-(CH_2)_n-$ ,

n 代表 2-5 的整数,

$R^6 - R^7$  代表低级烷基, 及

$R^6$  和  $R^7$  在式 VI 所示的烯胺情况下还可以一起形成环,

X 代表卤原子, 优选氯或溴。

9. 含有根据权利要求 1-6 任一项的化合物和治疗上呈惰性的载体的药物。

10. 含有式 I 化合物和磺酰胺类药物以及常规可药用载体物质的药物制剂。

11. 根据权利要求 10 的含有式 I 化合物和磺酰胺类药物的药物制剂, 其优选的重量比是 1:10-1:2。

12. 式 I 化合物和磺酰胺类药物在制备治疗感染的药物制剂中的应用。

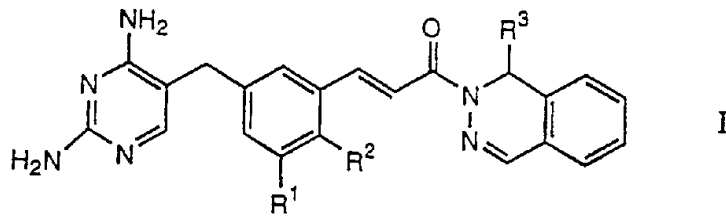
13. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物作为药物, 特别是在治疗传染病中的用途。

14. 根据权利要求 1-6 任一项的化合物在制备抗菌活性药物中的用途。

# 说明书

## 取代的 2, 4-二氨基嘧啶类

本发明涉及通式 (I) 所示的 2, 4-二氨基嘧啶类及其可药用盐



其中

$R^1$  代表低级 - 烷氧基;

$R^2$  代表羟基或低级 - 烷氧基;

$R^3$  代表氢, 氰基, 低级 - 烷基, 链烯基, 环烷基, 双环基, 芳基, 杂环基, 杂芳基, 芳烷基, 芳基 - Q - 烷基, 杂环基烷基或式  $-CR^4R^4COR^5$  基团;

Q 代表  $-SO-$  或  $SO_2$ ;

$R^4, R^4'$  各自独立地代表氢, 烷基, 芳基或杂环基;

$R^5$  代表氢, 烷基, 烷氧基, 芳基或杂环基, 或

$R^4$  和  $R^5$  一起形成基团  $-(CH_2)_n-$ , 并且

n 是 2-5 的整数。

式 I 化合物是新的并且具有有价值的抗菌性质。它们可用于控制或者预防传染病。特别是它们甚至对多重抗性 (multiresistant) 的革兰氏 - 阳性菌株及对抗性肺炎球菌和条件致病菌如卡氏肺囊虫显示显著的活性。式 I 化合物还可以与已知的具有抗菌活性的物质联合给药并且显示协同效果。典型的联合组分是, 例如磺胺类药, 其可以与式 I 化合物及其盐以各种比例混合。

本发明目的是式 I 化合物及其可药用的盐, 以及用作治疗活性物质的用途, 基于这些物质的药物, 任选与磺胺类药联合使用, 及其制

备；这些物质作为药物和在制备抗菌活性药物方面的用途；以及式 I 化合物及其可药用盐的制备和用于生产它们的中间体。

术语“低级-烷基”和“低级-烷氧基”分别包括直链或支链烷基和烷氧基，它们可任选被一个或多个取代基取代，例如分别可以是甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，正戊基和正己基；及甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，正丁氧基，异丁氧基和叔丁氧基。适合这些烷基和烷氧基的取代基是官能基如氨基，二烷基氨基，吗啉代，吡啶子基，吡嗪-1-基，羟基，卤素，腈基，氰硫基，硫酸基 (sulfato)，甲硫基 (methylsulfanyl)，氧代基，羧基，氨基甲酰基或烷氧羰基，或者下列取代基，如烷氧基，吗啉代烷氧基，吡啶子基烷氧基。甲氧基甲基，羟甲基，羟基丁基，二羟基丁基，2-氧代-丙基，3-丙醛，全氟己基等是这些取代的烷基和烷氧基的实例。

术语“链烯基”包括具有多达 6 个碳原子并含有双键的不饱和烃基，如乙烯基，丙烯基，丁烯基等。该链烯基链可任选被一个或多个取代基如氟基和丙烯酰基取代。

术语“环烷基”包括优选具有 3-6 个碳原子的环状烷基，其可被上述在烷基和烷氧基中提到的官能基和取代基取代。

双环基的实例是金刚烷基或双环[2.2.1]庚-2 内型和/或 2 外型-基。

术语“芳基”指优选具有 6-14 个碳原子的 6-员单或多核芳香基。这种基团的实例是苯基，萘基，蒽基和菲基，其可被一个或多个取代基取代。对于所述芳基，适宜的取代基是，例如苯基；低级-烷基（例如甲基）；取代的低级-烷基（例如三氟甲基，五氟乙基）；C<sub>3-6</sub> 环烷基（例如环丙基）；羟基；氟基；氰硫基；氨基；羟烷基，可任选被氨基酸或硫酸酯化（如 2-氨基-丙酸酯或 2-氨基-5-胍基-戊酸酯）；卤素（例如氟）；低级-烷氧基（例如甲氧基，正丁氧基）；低级烷氧羰基（例如甲氧羰基）；二（低级烷基）氨基（例如二甲氨基，二乙氨基）；氨基甲酰基，单或二-低级-烷基氨基甲酰

基；低级-烷硫基 (sulphanoyl) (例如甲硫基)；低级-烷基磺酰基 (例如甲磺酰基)；氨基磺酰基，N-单或二-低级烷基氨基磺酰基；杂环基，或杂环基-低级-烷基。

术语“杂环基”在本发明范围内包括具有1-3个N, O和/或S原子的4-6元环，例如环状内酯，环状内酰胺，缩酮 (如2-二甲基-1,3-二氧戊环-基)，缩醛 (例如1,3-二氧戊环-2-基或1,3-二氧六环-2-基)；这些环的实例是吗啉-4-基，4-甲基-哌嗪-1-基，咪唑-1-基，噻唑基和[1,2,4]三唑-1-基，二噻烷基，四氢吡喃基；这些杂环可以被上述芳基中所提到的取代基取代，尤其是这些取代基中的低级-烷基，低级-烷氧基，羟基，氨基，羟基烷基，氮烷基或氧代基。吡咯烷酮，甲基吡咯烷酮等是优选的取代杂环的实例。

术语“杂环基-低级烷基”在本发明范围内包括通过烷基连接的杂环基。优选杂环基-低级-烷基是，例如吗啉-4-基甲基，4-甲基-哌嗪-1-基甲基，咪唑-1-基甲基和[1,2,4]三唑-1-基甲基，二氧戊环-4-基乙基，吡咯烷基甲基，哌啶基甲基等。

术语“杂芳基”在本发明范围内指优选具有5-13个碳原子和1-4个优选为氮、氧和/或硫的杂原子的5或6员、单或多-核杂芳基。其实例有呋喃基，吡喃基，噻吩基，吡咯基，吡唑基，咪唑基，三唑基，四唑基，噁唑基，噁二唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，吡啶基，哒嗪基，嘧啶基，吡嗪基，三嗪基。这些基团还可以被稠环连接，优选苯环。这样连接的环的实例有，例如苯并吡喃基，苯并呋喃基，吲哚基和喹啉基。所述杂芳基可以被取代，例如被上述芳基的取代基取代。

在式 I 中，基团  $R^1$  优选为甲氧基； $R^2$  优选为羟基、低级烷氧基如甲氧基或乙氧基；或被低级烷氧基取代的低级烷氧基如甲氧基甲氧基，被杂环基取代的低级烷氧基如吗啉-4-基-乙氧基，或被低级烷氧羰基-低级烷基 (优选甲氧羰基甲基) 取代的低级烷氧基。

优选的低级烷基  $R^3$  是下列基团：



甲基 (Ex. (实施例) 1. 32, 1. 33, 2. 11); 乙基 (Ex. 2. 13); 丙基 (Ex. 1. 30, 1. 31, 2. 15, 2. 16); 3-甲基-丁基 (Ex. 2. 17); 叔丁基 (Ex. 1. 23)。

对于低级烷基  $R^3$ , 优选的取代基是下列取代基:

羟基, 如羟基丙基 (Ex. 2. 18), 羟基丁基 (Ex. 2. 20), 3, 4-二羟基丁基 (Ex. 16); 甲硫基, 如甲硫基甲基 (Ex. 1. 17); 氟, 如十三氟己基 (Ex. 2. 3); 氨基甲酰氧基, 如氨基甲酰氧基-丁基 (Ex. 2. 21), 氨基甲酰氧基-丙基 (Ex. 2. 22); 氟硫基, 如氟硫基丁基 (Ex. 11);  $-SO_4H$ , 如硫酸基丁基 (sulfatobutyl) (Ex. 10. 2); 或杂环基, 如 [1. 3]二氧戊环-2-基乙基 (Ex. 2. 23), [1. 3]二氧戊环-4-基乙基 (Ex. 4)。

对于链烯基  $R^3$ , 优选的取代基是下列取代基:

氟基, 如氟基丁烯基 (Ex. 13. 1); 丙烯酰基, 如丙烯酰基丁烯基 (Ex. 13. 2)。

优选的低级环烷基  $R^3$  是下列基团:

环丙基 (Ex. 1. 46, 1. 52, 1. 53), 环丁基 (Ex. 1. 56), 环戊基 (Ex. 1. 57), 环己基 (Ex. 1. 60)。

对于环烷基  $R^3$ , 优选的取代基是氧代基, 如环戊酮 (Ex. 1. 9), 环己酮 (Ex. 1. 10)。

优选的杂环基或取代的杂环基  $R^3$  是:

二噻烷-2-基 (Ex. 1. 49) 或四氢吡喃-2-酮-3-基 (Ex. 1. 14)。

基团“芳基-Q-烷基”的实例是苯基磺酰基甲基 (Ex. 1. 69) 或苯基亚磺酰基甲基 (Ex. 2. 5)。

基团“ $CR^4R^4COR^5$ ”的实例是甲基羰基甲基 (Ex. 1. 11), 甲氧羰基 (二甲基) 亚甲基  $CH_3-CO-C(CH_3)_2-$  (Ex. 1. 12), 羟基羰基二甲基亚甲基  $-C(CH_3)_2-CO-OH$  (Ex. 7), 苯基羰基-甲基 (Ex. 1. 13), 苯基羰基 (甲基) 甲基 (Ex. 1. 15), 吡喃羰基-甲基 (Ex. 1. 16) 或吗啉羰基氧丁基 (Ex. 2. 19)。

优选的芳基  $R^3$  是苯基或联苯基, 最优选苯基。

苯基任选被下列基团一、二或三取代:

低级烷基如甲基 (Ex. 1. 19, 1. 22, 1. 25, 1. 40, 1. 41), 乙基 (Ex. 1. 20), 丁基 (Ex. 1. 3), 叔丁基 (Ex. 1. 18); 取代的低级烷基如羟甲基 (Ex. 2. 6, 2. 8, 2. 9, 2. 12, 3. 3, 8. 3), 羟基-乙基 (Ex. 1. 68, 2. 12), 甲氧基甲基 (Ex. 1. 71), 三氟甲基 (Ex. 1. 58), 二甲氨基甲基 (Ex. 1. 7), 二异丙基氨基-甲基 (Ex. 1. 72), 2-氨基丙酰基甲基 (Ex. 9. 1), 氨基甲酰氧基甲基 (Ex. 2. 14); 低级烷氧基, 优选甲氧基 (Ex. 1. 62, 32. 6); 卤素, 优选氟 (Ex. 2. 1, 2. 2), 氯 (Ex. 1. 73); 甲基磺酰基 (Ex. 1. 47, 1. 54, 1. 55); 二甲氨基 (Ex. 1. 38); 二甲氨基磺酰基 (Ex. 1. 6, 1. 70); 氰基 (Ex. 1. 64); 羧基 (Ex. 2. 7, 2. 10); 低级烷氧基如甲氧基 (Ex. 1. 61, 32. 3); 取代的低级烷氧基如羟基乙氧基 (Ex. 32. 11), 三氟甲氧基 (Ex. 1. 21), 1-乙氧基-乙氧基 (Ex. 1. 35), 2-乙氧基-乙氧基 (Ex. 1. 39); 低级烷氧基-羰基如叔丁氧羰基 (Ex. 1. 65); 杂芳基如吡咯-1-基 (Ex. 1. 42), 咪唑-2-基 (Ex. 1. 28, 1. 29, 1. 4, 3. 2, 8. 2), 噻吩-2-基 (Ex. 1. 5); 杂环基-低级烷基如 4-甲基-哌嗪-1-基甲基 (Ex. 1. 75), 4-吗啉-4-基-甲基 (Ex. 1. 76)。

优选的杂芳基  $R^3$  是吡啶基 (Ex. 1. 51, 1. 2, 32. 8), 嘧啶基, 噻吩-2-基 (Ex. 1. 66), 5, 6-二氢-4H-吡喃-2-基 (Ex. 1. 24), [1, 3]二氧戊环并[4, 5-b]吡啶-6-基 (Ex. 32. 13)。

杂芳基  $R^3$  任选被下列取代基一、二或三取代:

低级烷基如甲基 (Ex. 1. 37, 1. 43, 1. 44, 1. 48, 1. 67, 1. 8, 32. 1, 32. 2, 32. 4, 32. 5), 乙基 (Ex. 34. 1); 取代的低级烷基如羟甲基 (Ex. 32. 7), 羟基-1-甲基-乙基 (Ex. 1. 78); 卤素, 优选氟 (Ex. 1. 59), 溴 (Ex. 32. 9); 低级烷氧基如甲氧基 (Ex. 1. 74, 32. 10, 32. 12); 取代的低级烷氧基如甲氧基-乙氧基 (Ex. 32. 15), 甲氧基-乙氧基-乙氧基 (Ex. 32. 16), 羟基-乙氧基 (Ex. 32. 14), 羧基丙氧基 (Ex. 32. 17), 2-吗啉-4-基-乙氧基 (Ex. 32. 19), 二甲氨基-乙氧基 (Ex. 32. 20); 苄氧基 (Ex. 32. 18); 二甲氨基

(Ex. 1.50); 氨基-羰基 (Ex. 34); 叔丁基氨基羰基 (Ex. 1.80); 杂环基如吗啉-4-基 (Ex. 1.79)。

优选的式 I 化合物是其中  $R^1$  和  $R^2$  代表低级-烷氧基, 特别是甲氧基;  $R^3$  代表苯基, 或取代的苯基或呋喃基, 或低级-烷氧基的那些化合物。其中  $R^3$  不是氢的式 I 化合物可以外消旋形式或 R- 或 S- 对映异构体形式存在。优选的式 I 化合物的实例是:

A: (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(实施例 1.1.)

B: (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-呋喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(实施例 1.4.)

C: (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羟甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(实施例 2.6.)

D: (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羟基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(实施例 2.7.)

E: (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-乙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(实施例 2.13.)

F: (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-羟基-丁基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(实施例 2.20.)

G: (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮(实施例 2.15.) 以及这些化合物的可药用盐。

另外, 其中  $R^3$  是任选被低级烷基取代的吡啶基或嘧啶基的式 I 化合物也是优选的, 例如



其中  $R^3$  定义如上，

或

(b) 如果需要，官能修饰反应产物中存在的活性基团，或

(c) 将式 I 化合物转化为可药用盐。

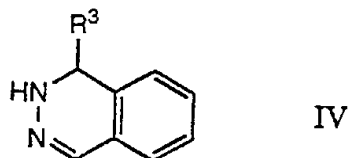
为了制备式 I 的终产物，根据本发明方法的方案 a)，要进行所谓“Heck 反应”，例如，通过使其中 Y 代表离去基团，如溴，碘，甲磺酰氧基，三氟甲磺酰氧基，苯磺酰氧基或对-甲苯磺酰氧基的式 II 起始化合物与通式 III 化合物进行反应。该反应优选在惰性有机溶剂，例如二噁烷，四氢呋喃，N, N-二甲基乙酰胺或 N, N-二甲基甲酰胺中进行。该反应优选在碱如碱金属碳酸盐，或碳酸氢盐（如碳酸钾或碳酸氢钠）和/或叔胺（如三（低级烷基）胺如三乙胺，三-正丁基胺或 N-乙基哌啶）以及催化剂（优选钯配合物如乙酸钯（II）、双（三苯膦）二氯化钯（II）、双（三苯膦）二乙酸钯（II）、四-三苯膦钯，或碘化亚铜（I）和三苯膦或三-邻-甲苯基膦）的存在下进行，所述反应可任选加入相转移催化剂如四烷基铵盐，例如溴化四丁基铵。“Heck 反应”的温度范围优选为约 40℃ 至反应混合物的沸点。

如果需要，在反应产物中存在的活性基团可以根据本发明方法的方案 b) 进行官能修饰。例如，在式 I 的反应产物中，含有醇官能团的基团  $R^3$  可以被转化为酯。

根据方案 c) 制备式 I 化合物的盐可以按照已知的方法进行，例如，通过式 I 化合物与有机酸或无机酸，一般在溶剂如丙酮，乙醇，甲醇或水中进行反应。

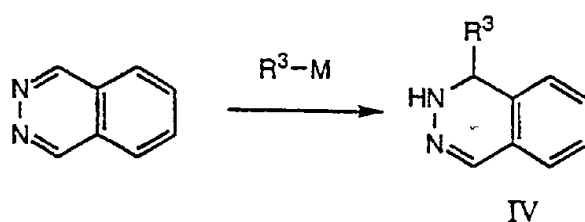
根据本发明以下方法可以获得式 III 化合物：

a) 使通式 IV 化合物





### 反应 B



其中

R<sup>3</sup> 定义如上, 以及

M 代表 Li, Na, MgBr, MgCl 或 MgI.

该反应优选在-80℃至20℃的温度范围内进行。优选使用开链或环醚如乙醚或四氢呋喃作为溶剂。

如前所述, 式 I 化合物及其可药用盐具有有价值的抗菌性质。根据其在抑制细菌二氢叶酸还原酶 (DHFR) 中的活性, 它们对大量致病微生物如金黄色葡萄球菌, 卡氏肺囊虫, 肺炎链球菌等具有活性。对这种酶抑制作用的测定被归结为对其抗菌活性的测定。其测定采用 D. P. Baccanari 和 S. S. Joyner 的方法 [《生物化学》(Biochemistry) 20, 1710(1981)]; 另见 P. G. Hartman 等人, FEBS Letters 242, 157(1988)。

通过图表的方法确定 IC<sub>50</sub>-值 (抑制 50% 酶的浓度)。

下表中包括式 I 所定义的化合物中的代表性化合物用上述试验测定的抑制浓度。给出了针对对照菌株金黄色葡萄球菌 ATCC 25923 的纯化 DHFR 以及针对多重抗性的菌株金黄色葡萄球菌 157/4696 的纯化 DHFR 的 IC<sub>50</sub> 值。第三栏给出了针对多重抗性的菌株肺炎链球菌 1/1 的纯化 DHFR 的 IC<sub>50</sub> 值。为了比较还给出了甲氧苄啶的抑制常数。

实施例	金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	金黄色葡萄球菌 157/4696	肺炎链球菌 1/1
甲氧苄啶	0.034	16.000	3.000
A	0.002	0.002	0.012
B	0.002	0.008	0.022
C	0.001	0.001	0.002
D	0.002	0.003	0.009
E	0.002	0.012	0.018
F	0.001	0.003	0.009
G	0.002	0.006	0.005
H	0.0003	0.0004	0.0012
I	0.0004	0.0004	0.0004
J	0.0003	0.0002	0.0015
K	0.0006	0.0006	0.0025

本发明产物可用作药物，例如可以制成肠 或肠胃外给药的药物制剂。例如，本发明产物可以口服给药，如片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊剂、溶液、乳液或悬浮液；直肠给药，如栓剂；或肠胃外给药，如注射溶液。

可用本领域技术人员熟悉的方法制备可药用制剂，将本发明物质与下列物质一起制成制剂：任选结合其它有治疗价值的物质，适宜的、无毒的、治疗惰性的相容固体或液体载体物质，以及如果需要，常规的可药用佐剂。

无机和有机载体物质均适宜作为这种载体物质，例如乳糖，玉米淀粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其盐可以用作片剂，包衣片剂，糖锭剂和硬明胶胶囊剂的载体。软明胶胶囊剂的适宜载体是，例如，植物油，蜡，脂肪及半固体和液体多元醇（取决于活性成分的性质，然而对于软明胶胶囊剂也可不需要载体）。用于制备溶液和糖浆剂的适宜载体物质是，例如，水，多元醇，蔗糖，转化糖和葡萄糖。注射溶



液的适宜载体是，例如水，醇，多元醇，甘油和植物油。栓剂的适宜载体是，例如天然或硬化油，蜡，脂肪及半液体或液体多元醇。

可以考虑使用常用的防腐剂，溶解剂，稳定剂，湿润剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，调味剂，用于改变渗透压的盐，缓冲剂，遮盖剂和抗氧化剂作为药物佐剂。对于肠胃外给药，式 I 化合物及其盐优选以冻干形式或干粉剂形式提供，使用时用常规载体如水或等渗盐水作稀释剂。

如上所述，式 I 化合物及其盐具有抗菌活性。它们抑制细菌二氢叶酸还原酶，并且增强了磺胺类药物如磺胺异噁唑、磺胺间二甲氧嘧啶、磺胺甲噁唑、4-磺胺基-5,6-二甲氧基嘧啶、2-磺胺基-4,5-二甲基嘧啶或磺胺喹噁啉、磺胺嘧啶，磺胺间甲氧嘧啶，2-磺胺基-4,5-二甲基异噁唑及其它涉及叶酸生物合成酶的抑制剂如蝶啶衍生物的抗菌活性。

可以在医药中将本发明一种或多种式 I 化合物与磺胺类药物结合用于口服、直肠和肠胃外给药。式 I 化合物与磺胺类物的比例可以在非常宽的范围内变化；其比例为，例如 1: 40（重量份）至 1: 1（重量份）；优选比例为 1: 10 至 1: 2。

因此，例如片剂可以含有 80mg 本发明式 I 化合物和 400mg 磺胺甲噁唑；儿科片剂可以含有 20mg 本发明式 I 化合物和 100mg 磺胺甲噁唑；每 5ml 糖浆可以含有 40mg 化合物 I 和 200mg 磺胺甲噁唑。

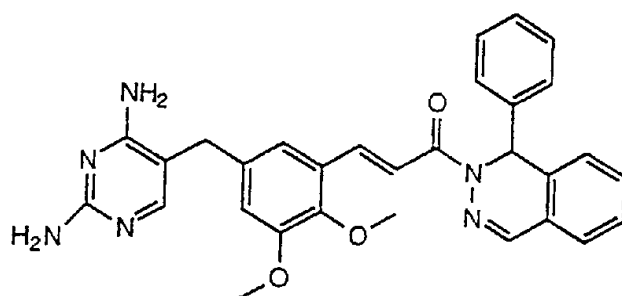
用于成人的日剂量可以约为 0.2g 至约 2g 本发明式 I 化合物。

式 I 化合物的特征在于高的抗菌活性和、与磺胺类药物结合显示显著协同作用以及可以被良好地耐受。

下列实施例将更详细地说明本发明。

### 实施例 1

1.1. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮的制备



将 1.25g 5-(3-碘-4,5-二甲氧基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺和 45mg 二-(三苯膦)-氯化钨(II) 在 18ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液加热至 120℃, 并在此温度滴加 850mg (RS)-1-(1-苯基-1H-咪唑-2-基)-丙烯酮于 7ml N,N-二甲基甲酰胺和 4.5ml 三乙胺中的溶液。在 120℃ 反应 30 分钟后, 将深色混合物在旋转蒸发器上浓缩, 并将剩余物在 130g 硅胶上进行色谱分离(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/25% 氨水 95:5:0.5 v/v)。合并纯的洗脱液, 浓缩并用乙酸乙酯/己烷结晶, 分离得到 316mg (19%) (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-苯基-1H-咪唑-2-基)-丙烯酮, 为米色产物, m. p. 130℃。

用类似实施例 1.1. 的方法制备下列化合物:

1.2. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-吡啶-2-基-1H-咪唑-2-基)-丙烯酮, m. p. 146℃。

1.3. (E)-(RS)-1-(1-丁基-1H-咪唑-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 110℃, 分解。

1.4. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-咪唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-丙烯酮, m. p. 140℃。

1.5. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-噻唑-2-基-1H-咪唑-2-基)-丙烯酮, m. p. 145℃。

1. 6. (E)-(RS) - 2 - ( 2 - { 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 丙烯酰基 } - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 ) - N, N - 二甲基 - 苯磺酰胺, m. p. 160°C.

1. 7. (E)-(RS) - 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 1 - [ 1 - ( 2 - 二甲氨基甲基 - 苯基 ) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基 ] - 丙烯酮, m. p. 106°C, 分解.

1. 8. (E)-(RS) - 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 1 - [ 1 - ( 5 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基 ) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基 ] - 丙烯酮, MS (ISP) : 536 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 9. (E)-(RS) - 2 - ( 2 - { 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 丙烯酰基 } - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 ) - 环戊酮 ( 非对映异构体的混合物 ), MS (ISP) : 527 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 10. (E)-(RS) - 2 - ( 2 - { 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 丙烯酰基 } - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 ) - 环己酮 ( 非对映异构体的混合物 ), MS (ISP) : 541 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 11. (E)-(RS) - 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 1 - [ 1 - ( 2 - 氧代 - 丙基 ) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基 ] - 丙烯酮, MS (ISP) : 501 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 12. (E)-(RS) - 2 - ( 2 - { 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 丙烯酰基 } - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 ) - 2 - 甲基 - 丙酸甲酯, MS (ISP) : 545 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 13. (E)-(RS) - 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 1 - [ 1 - ( 2 - 氧代 - 2 - 苯基 - 乙基 ) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基 ] - 丙烯酮, MS (ISP) : 563 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 14. (E)-(RS) - 3 - ( 2 - { 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基 ] - 丙烯酰基 } - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 ) - 四氢 - 吡喃 - 2 - 酮 ( 非对映体的混合物 ), MS (ISP) : 543 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 15. (E)-(RS) - 3 - [ 5 - ( 2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基 ) -

2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(1-甲基-2-氧代-2-苯基-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮(非对映体的混合物), MS(ISP):577 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 16. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-咪喃-2-基-2-氧代-乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, MS(ISP):553(M+H)<sup>+</sup>.

1. 17. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-(1-甲硫基甲基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m. p.=205℃.

1. 18. (E)-(RS)-1-[1-(4-叔丁基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p.=123℃.

1. 19. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-(1-对-甲苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m. p.=145℃.

1. 20. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-乙基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.=107℃.

1. 21. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-三氟甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.=127℃.

1. 22. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3, 4-二甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.=139℃.

1. 23. (E)-(RS)-1-(1-叔丁基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p.=90℃.

1. 24. (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(5, 6-二氢-4H-吡喃-2-基)

- 1H- 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, MS (ISP) : 527. 3 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 25. (E)-(RS) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1- (2, 4, 6- 三甲基苯基) - 1H- 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, MS (ISP) : 563. 5 (M+H)<sup>+</sup>.

1. 26. (E)-R - (-) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 苯基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -661^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 27. (E)-S - (+) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 苯基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = +664^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 28. (E)-S - (-) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 咪喃 - 2 - 基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -543^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 29. (E)-R - (+) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 咪喃 - 2 - 基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = +580^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 30. (E)-R - (-) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 丙基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -739^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 31. (E)-S - (+) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 丙基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮,  $[\alpha]_D = +790^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 32. (E)-R - (-) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 甲基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮,  $[\alpha]_D = -724^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 33. (E)-S - (+) - 3 - [5- (2, 4- 二氨基 - 嘧啶 - 5- 基甲基) - 2, 3- 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1- 甲基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮,  $[\alpha]_D = +689^\circ (c=1; \text{甲醇})$ .

1. 34. (E)-(RS) - 1 - (1- 联苯 - 4 - 基 - 1H- 酞嗪 - 2 - 基) -

3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 147°C (乙腈)。MS (ISP): 597.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.35. (E)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[(RS)-和-(SR)-1-[4-[(RS)-1-乙氧基-乙氧基]-苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮的混合物, m. p. 130°C (乙醇)。MS (ISP): 609.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.36. (E)-1-[(RS)-1-双环[2.2.1]庚-2内型和/或2外型-基-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯, m. p. 113-116°C (甲醇)。MS (ISP): 539.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1.37. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 134-138°C (乙醇)。MS (ISP): 536.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.38. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-二甲氨基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 270-275°C (乙腈/甲醇)。MS (ISP): 564.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1.39. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[4-(2-乙氧基-乙氧基)苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 111-115°C (乙醇)。MS (ISP): 609.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.40. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-间-甲苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m. p. 134-139°C (甲醇)。MS (ISP): 535.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1.41. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3,5-二甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 134-137°C (甲醇)。MS (ISP): 549.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 42. (E)-(RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(4-吡咯-1-基-苯基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 137-143 °C (乙醇)。MS (ISP): 586. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 43. (E) - (R) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(6-甲基-吡啶-3-基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 140-143 °C (乙腈),  $[\alpha]_D = +614^\circ (c=1; \text{氯仿})$ 。MS (ISP): 536. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 44. (E) - (S) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(6-甲基-吡啶-3-基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 139-142 °C (乙腈/乙醇),  $[\alpha]_D = -626^\circ (c=1; \text{氯仿})$ 。MS (ISP): 536. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 45. (E) - (RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(2, 3-二氢-苯并[1, 4]二噁英-6-基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 212-215 °C (甲醇)。MS (ISP): 579. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 46. (E) - (RS) - 1 - (1-环丙基-1H-酞嗪-2-基) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 丙烯酮, m. p. 230-236 °C (乙腈/乙醇)。MS (ISP): 485. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 47. (E) - (RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(4-甲硫基-苯基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 168-172 °C (乙腈)。MS (ISP): 567. 6 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 48. (E) - (RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(6-甲基-吡啶-3-基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 153-156 °C (乙醇)。MS (ISP): 536. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 49. (E) - (RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - (1-[1, 3]二噻烷-2-基-1H-酞

嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 235-240 °C (乙腈)。  
MS (ISP): 563.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1.50. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (6 - 二甲氨基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 128-132 °C (甲醇)。  
MS (ISP): 565.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1.51. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1 - 吡啶 - 3 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 138-142 °C (甲醇)。MS (ISP): 522.2 (M+H)<sup>+</sup>。

1.52. (E) - (R) - 1 - (1 - 环丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 125-128 °C (甲醇),  $[\alpha]_D^{25} = +845^\circ (c=1; \text{氯仿})$ 。MS (ISP): 485.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.53. (E) - (S) - 1 - (1 - 环丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 123-130 °C (甲醇),  $[\alpha]_D^{25} = -824^\circ (c=1; \text{氯仿})$ 。MS (ISP): 485.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.54. (E) - (R) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (4 - 甲硫基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 139-143 °C (乙腈)。 $[\alpha]_D^{25} = +581^\circ (c=1; \text{氯仿})$ 。MS (ISP): 567.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.55. (E) - (S) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (4 - 甲硫基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 137 - 142 °C (乙腈),  $[\alpha]_D^{25} = -590^\circ (c=1; \text{氯仿})$ 。MS (ISP): 567.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1.56. (E) - (RS) - 1 - (1 - 环丁基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 122-129 °C (甲醇), MS (ISP): 499.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1.57. (E) - (RS) - 1 - (1 - 环戊基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 -



[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 118-123°C (甲醇), MS(ISP):513.4(M+H)<sup>+</sup>。

1.58. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-三氟甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 189-192°C (甲醇)。MS(ISP):589.3(M+H)<sup>+</sup>。

1.59. (E)-(RS)-1-[1-(5-氯-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 133°C (甲醇), MS(ISP):556.2(M+H)<sup>+</sup>。

1.60. (E)-(RS)-1-(1-环己基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 120°C (甲醇), MS(ISP):527.3(M+H)<sup>+</sup>。

1.61. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 199-201°C (甲醇)。MS(ISP):551.2(M+H)<sup>+</sup>。

1.62. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3,4-二甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 155°C (甲醇)。MS(ISP):581.3(M+H)<sup>+</sup>。

1.63. (E)-(RS)-1-(1-苯并[1,3]二氧戊环-5-基-1H-酞嗪-2-基)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 131-136°C (甲醇)。MS(ISP):565.3(M+H)<sup>+</sup>。

1.64. (E)-(RS)-4-[2-[3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]丙烯酰基]-1,2-二氢-酞嗪-1-基]-苄腈, m. p. 138-146°C (甲醇), MS(ISP):546.2(M+H)<sup>+</sup>。

1.65. (E)-(RS)-4-[2-[3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]丙烯酰基]-1,2-二氢-酞嗪-1-基]-苯甲酸叔丁酯, m. p. 165-169°C (甲醇)。MS(ISP):621.5

(M+H)<sup>+</sup>.

1.66. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1 - 噻吩 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 150-155°C (乙醇). MS (ISP): 527.3 (M+H)<sup>+</sup>.

1.67. (E) - (RS) - 1 - [1 - (5 - 丁基 - 噻吩 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 107-111°C (甲醇). MS (ISP): 583.3 (M+H)<sup>+</sup>.

1.68. (E) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [(RS) - 和 - [(SR) - 1 - [4 - [(RS) - 1 - 羟基 - 乙基] 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮的混合物, m. p. 225-230°C (甲醇). MS (ISP): 565.4 (M+H)<sup>+</sup>.

1.69. (E) - (RS) - 1 - (1 - 苯磺酰基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 128-133°C (甲醇). MS (ISP): 599.2 (M+H)<sup>+</sup>.

1.70. (E) - (RS) - 4 - [2 - [3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] 丙烯酰基] - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - N, N - 二甲基苯磺酰胺, m. p. 133-135°C (二氯甲烷/甲醇). MS (ISP): 628.3 (M+H)<sup>+</sup>.

1.71. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (4 - 甲氧基甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 165-167°C (甲醇). MS (ISP): 565.4 (M+H)<sup>+</sup>.

1.72. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - [4 - [(二异丙氨基) - 甲基] - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 139-144°C (甲醇). MS (ISP): 634.4 (M+H)<sup>+</sup>.

1.73. (E) - (RS) - 1 - [1 - (4 - 氯 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 -

苯基]-丙烯酮, m. p. 158-160°C (乙腈)。MS (ISP): 555.2 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 74. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 124-130°C (甲醇)。MS (ISP): 552.3 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 75. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - [4 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基甲基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 145°C。MS (ISP): 633.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 76. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (4 - 吗啉 - 4 - 基甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 85-88°C (乙醇)。MS (ISP): 620.4 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 77. (E) - (RS) - 1 - (1 - 金刚烷 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 185-188°C (二氯甲烷/甲醇)。MS (ISP): 579.3 (M+H)<sup>+</sup>。

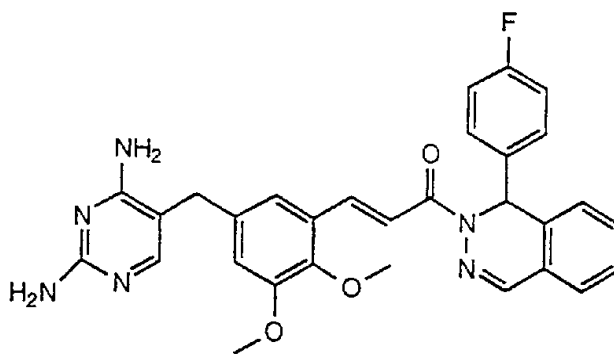
1. 78. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - {1 - [6 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 吡啶 - 3 - 基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, m. p. 147-152°C (乙醇)。MS (ISP): 580.2 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 79. (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (6 - 吗啉 - 4 - 基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 142-148°C (乙醇)。MS (ISP): 607.2 (M+H)<sup>+</sup>。

1. 80. (E) - (RS) - 5 - (2 - {3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] 丙烯酰基} - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 吡啶 - 2 - 羧酸叔丁基酰胺, m. p. 140-148°C (二氯甲烷/甲醇)。MS (ISP): 621.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## 实施例 2

2.1. (E)-(RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(4-氟-苯基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮的制备



将 0.819g 5-(3-碘-4, 5-二甲氧基-苄基)-嘧啶-2, 4-二胺和 0.89g (RS) - 1 - [1-(4-氟-苯基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮于 15ml N,N-二甲基乙酰胺和 1.9ml 三乙胺中的溶液用 22mg 乙酸钨(II)和 127mg 三-间甲苯基膦处理并加热至 120℃ 反应 2.5 小时。然后将热的橙色溶液倾入 50ml 饱和碳酸氢钠水溶液中并在室温搅拌 15 分钟。在吸滤干燥下滤出所得沉淀并进行硅胶色谱分离, 用二氯甲烷/甲醇 95:5 洗脱。合并纯的洗脱液, 浓缩并用二氯甲烷/叔丁基甲基醚结晶。分离得到 603mg (53%) (E)-(RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(4-氟-苯基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, 为无色产物, m. p. 114℃, 分解。

用类似实施例 2.1. 的方法制备下列化合物:

2.2. (E)-(RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - [1-(2, 4-二氟-苯基) - 1H-酞嗪-2-基] - 丙烯酮, m. p. 121℃, 分解。

2.3. (E)-(RS) - 3 - [5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基) - 2, 3-二甲氧基-苯基] - 1 - (1-十三氟己基-1H-酞嗪-2-基) - 丙

烯酮, m. p. 143°C, 分解。

2. 4. (E) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 164°C, 分解。

2. 5. (E) - (RS) - 1 - (1 - 苯基亚磺酰基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酮, m. p. 135-138°C。

2. 6. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (4 - 羟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, m. p. 265°C。

2. 7. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (4 - 羟基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS (ISP): 537. 3 (M+H)<sup>+</sup>。

2. 8. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (2 - 羟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。M. p. 259°C。

2. 9. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (3 - 羟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。M. p. 178-179°C。

2. 10. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (3 - 羟基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。M. p. 169-171°C。

2. 11. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - (1 - 甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮。M. p. 226°C。

2. 12. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (4 - (2 - 羟乙基) - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。M. p. 260°C。

2. 13. (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) -

2, 3-二甲氧基-苯基}-1-(1-乙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(ISP):473.4(M+H)<sup>+</sup>。

2.14. (E)-(RS)-3-{5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-氨基甲酰氧基甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):594.4(M+H)<sup>+</sup>。

2.15. (E)-(RS)-3-{5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基}-1-(1-丙基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(ISP):487.4(M+H)<sup>+</sup>。

2.16. (E)-(RS)-3-{5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基}-1-(1-丙-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(ISP):487.4(M+H)<sup>+</sup>。

2.17. (E)-(RS)-3-{5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(3-甲基-丁基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):515.5(M+H)<sup>+</sup>。

2.18. (E)-(RS)-3-{5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基}-1-(3-羟基-丙-1-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS(ISP):503.3(M+H)<sup>+</sup>。

2.19. (E)-(RS)-吗啉-4-羧酸4-(2-{3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1, 2-二氢-酞嗪-1-基)-丁基酯。MS(ISP):630.4(M+H)<sup>+</sup>。

2.20. (E)-(RS)-3-{5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基}-1-{(4-羟基-丁-1-基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮。MS(ISP):517.3(M+H)<sup>+</sup>。

2.21. (E)-(RS)-氨基甲酸4-(2-{3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1, 2-二氢-酞嗪-1-基)-丁基酯。MS(ISP):560.3(M+H)<sup>+</sup>。

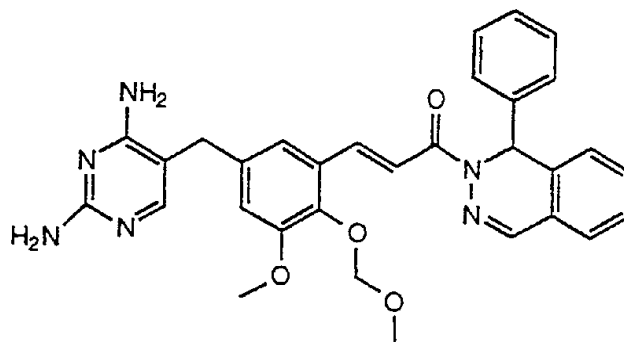
2.22. (E)-(RS)-氨基甲酸4-(2-{3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1, 2-二氢-酞嗪-1-基)-丙基酯。MS(ISP):546.3(M+H)<sup>+</sup>。

2.23. (E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苄基] - 1 - [1 - (2 - [1, 3]二氧戊环 - 2 - 基 - 乙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮。MS (ISP): 545.3 (M+H)<sup>+</sup>。

2.24. (E)-(RS) - 1 - (环己基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苄基] - 丙烯酮。MS (ISP): 541.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 3

3.1. (E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 3 - 甲氧基 - 2 - 甲氧基甲氧基 - 苄基] - 1 - (1 - 苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮的制备



将 806mg 5 - (3 - 碘 - 5 - 甲氧基 - 4 - 甲氧基甲氧基 - 苄基) - 嘧啶 - 2, 4 - 二胺和 28mg 二 - (三苯膦) - 氯化钨(II) 在 11ml N, N - 二甲基甲酰胺中的溶液加热至 120℃ 并在此温度下滴加 524mg (RS) - 1 - (1 - 苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮于 4ml N, N - 二甲基甲酰胺和 2.8ml 三乙胺中的溶液。在 120℃ 反应 3 小时后, 将深色混合物浓缩并将残余物在 330g 硅胶上进行色谱纯化(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 1:1 v/v)。合并纯的流出液, 浓缩分离后得到 500mg (E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 3 - 甲氧基 - 2 - 甲氧基甲氧基 - 苄基] - 1 - (1 - 苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 为黄色泡沫。MS (ISP): 551 (M+H)<sup>+</sup>。

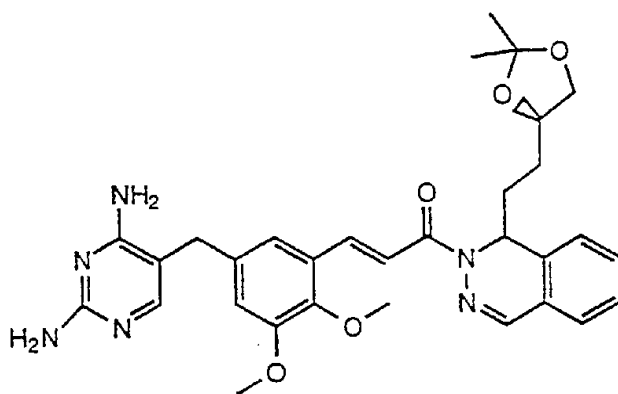
用类似实施例 3 的方法制备下列化合物:

3.2. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-苄基]-1-(1-咪喃-2-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮。MS (ISP):541(M+H)<sup>+</sup>。

3.3. (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-3-甲氧基-2-甲氧基甲氧基-苄基]-1-[1-(4-羟甲基-苄基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮。MS (ISP):581(M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 4

(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苄基}-1-{1-[2-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基)-乙基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮的制备

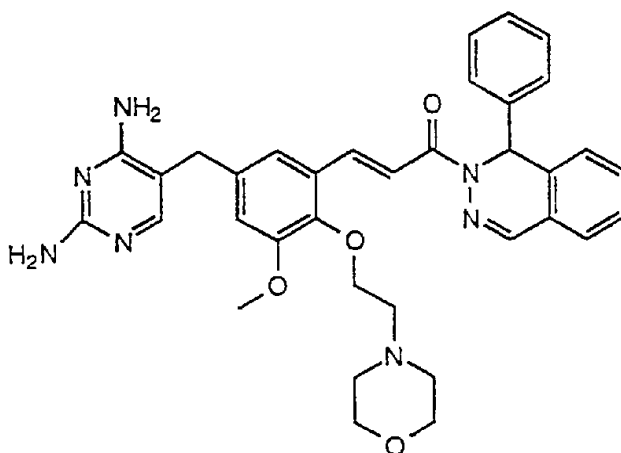


将 1.3g 5-(3-碘-4,5-二甲氧基-苄基)-嘧啶-2,4-二胺、100mg 二-(三苯膦)氯化钨(II)、1.1g 碳酸氢钠、4.7ml 三乙胺和 1.2g (E)-(RS)-1-{1-[2-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基)-乙基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮在 25ml 二甲基甲酰胺中的溶液加热至 120℃。5 小时后,在旋转蒸发器上浓缩淡黄色混合物并将剩余物在硅胶上进行色谱纯化(洗脱剂:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH:95/5/0.5)。合并纯的流出液,浓缩并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 结晶。分离得到 720mg (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苄基}-1-{1-[2-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧戊环-4-基)-乙基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮,为米色产物。MS (ISP):573.5(M+H)<sup>+</sup>。



### 实施例 5

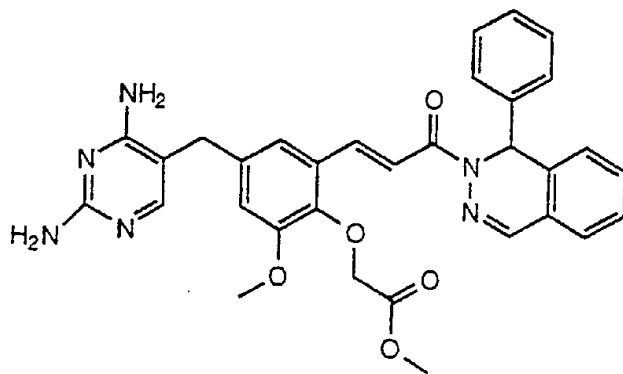
(E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 3 - 甲氧基 - 2 - (2 - 吗啉 - 4 - 基 - 乙氧基) - 苄基] - 1 - (1 - 苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮的制备



将 120mg 5 - {3 - 碘 - 5 - 甲氧基 - 4 - (2 - 吗啉 - 4 - 基 - 乙氧基) - 苄基} - 嘧啶 - 2, 4 - 二胺和 28mg 二 - (三苯膦) 氯化钯(II) 在 1.5ml N, N - 二甲基甲酰胺中的溶液加热至 120℃ 并在此温度下滴加 76mg (RS) - 1 - (苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮于 0.75ml N, N - 二甲基甲酰胺和 0.75ml 三乙胺中的溶液。在 120℃ 反应 2.5 小时后, 将深色混合物浓缩并将剩余物在 50g 硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 1:1 v/v)。合并纯的流出液。分离得到 54mg (E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 3 - 甲氧基 - 2 - (2 - 吗啉 - 4 - 基 - 乙氧基) - 苄基] - 1 - (1 - 苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 为浅黄色泡沫。MS (ISP): 620 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 6

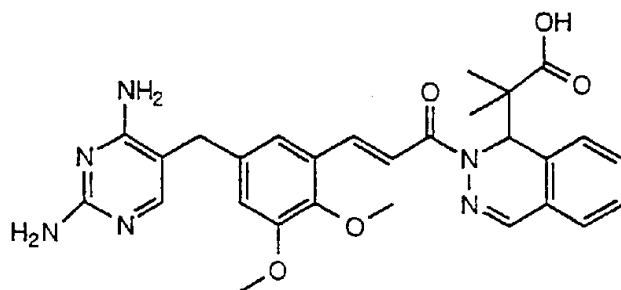
(E)-(RS) - {4 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2 - 甲氧基 - 6 - {3 - 氧代 - 3 - (1 - 苄基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯基} - 苯氧基} - 乙酸甲酯的制备



将 380mg {4-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2-碘-6-甲氧基-苯氧基}-乙酸甲酯和 96mg 二-(三苯膦)二氯化钨(II) 在 5ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液加热至 120℃ 并在此温度下滴加 250mg (RS)-1-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮于 2.5ml N,N-二甲基甲酰胺和 2.5ml 三乙胺中的溶液。在 120℃ 反应 2.5 小时后, 将深色混合物浓缩并将剩余物在 100g 硅胶上进行色谱分离(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇 1:1 v/v)。合并纯的流出液。分离得到 268mg (E)-(RS)-{4-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2-甲氧基-6-{3-氧代-3-(1-苯基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯基}-苯氧基}-乙酸甲酯, 为浅黄色泡沫。MS(ISP): 579(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 7

(E)-(RS)-2-(2-(2-{3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-2-甲基-丙酸的制备



向 50mg (E)-(RS)-2-(2-(2-(3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-2-甲基-丙酸甲酯(实施例 1.12)于 5ml 甲醇的溶





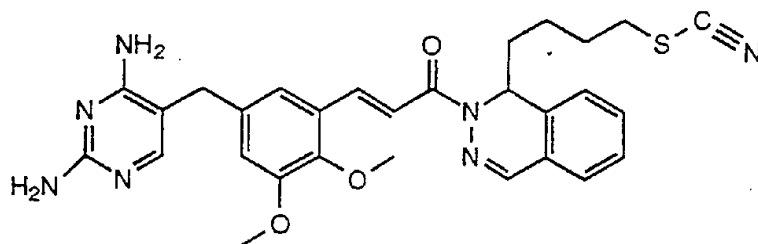


- 酞嗪-2-基}-丙烯酮于 5ml 二甲基甲酰胺中的溶液在室温下用 67mg 三氧化硫-二甲基甲酰胺复合物处理。1 小时后，加入 73mg 碳酸氢钠和 5ml 水。将该溶液再搅拌 1 小时，然后浓缩该溶液。将剩余物溶解在 40ml 甲醇/二氯甲烷中并过滤。浓缩母液并将剩余物用甲醇结晶。得到 90mg 硫酸(E)-(RS)-单-[4-[2-[3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基]-1,2-二氢-酞嗪-1-基]-苄基酯]的钠盐(1:1), MS(ISP):631.3(M+H)<sup>+</sup>。

10.2. 用类似实施例 10.1. 的方法制备硫酸(E)-(RS)-单-[4-[2-[3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基]-1,2-二氢-酞嗪-1-基]-丁基酯]的钠盐(1:1), MS(ISP):597.3(M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 11

(E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{1-(4-氰硫基-丁基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮的制备

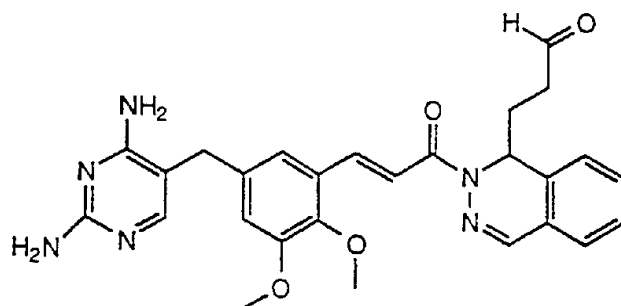


将 206mg (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基}-1-{(4-羟基-丁-1-基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮于 2ml 吡啶中的溶液在 -20℃ 用 37μl 甲磺酰氯处理。1 小时后，浓缩该溶液并将溶解在 10ml 二甲基甲酰胺中的剩余物在 80℃ 用 233mg 硫氰酸钾处理 24 小时。浓缩反应溶液并将剩余物在硅胶上进行色谱分离(洗脱剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH:95/5/0.5)。

合并纯的流出液，浓缩并用甲醇结晶。得到 124mg (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (4 - 氰硫基 - 丁基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮，为白色晶体。MS (ISP): 558.3 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 12

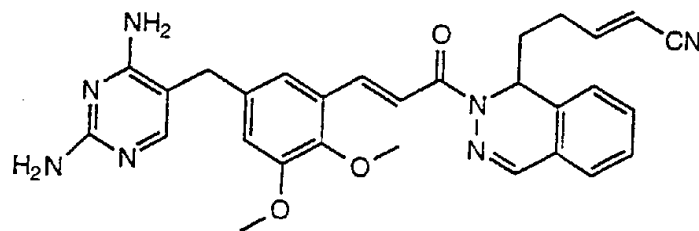
(E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 - 丙醛的制备



将 764mg (E) - (RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - [1 - (2 - [1, 3] 二氧戊环 - 2 - 基 - 乙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮于 20ml 丙酮和 3ml 水中的溶液用 3ml 2N 盐酸处理 2 天。用碳酸氢钠溶液调节 pH 至 7 - 8 并用二氯甲烷/甲醇(9:1)萃取水相 3 次。用氯化钠溶液反洗有机相，硫酸镁干燥，过滤并浓缩滤液。将剩余物在硅胶上进行色谱分离(洗脱液: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH/NH<sub>4</sub>OH: 9/1/1)。合并纯的流出液，浓缩并用二氯甲烷/己烷结晶。将结晶溶解在 150ml 二氯甲烷中，搅拌后抽滤。浓缩母液至约 25ml 并用己烷稀释。抽滤出所得结晶，得到 388mg 不太纯的 (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 - 丙醛。

### 实施例 13

13.1. (E) 和 (Z) - (RS) - 5 - [2 - [(E) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酰基] - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - 戊 - 2 - 烯腈混合物的制备



将 160mg (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 - 丙醛的 30ml 四氢呋喃和 10ml 二氯甲烷悬浮液用 438mg 氰基亚甲基 - 三苯基膦处理。12 小时后, 浓缩溶液并将剩余物在硅胶上进行色谱纯化 (洗脱剂:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}:95/5/0.5$ )。合并纯的流出液, 浓缩并用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  结晶。得到 150mg 白色晶体。

MS (ISP): 524. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

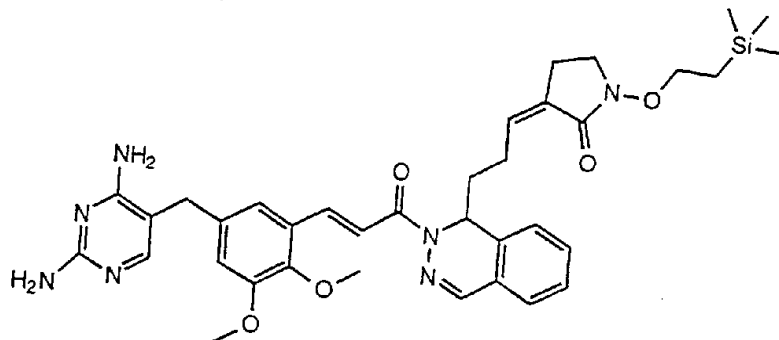
用类似实施例 13.1 的方法制备下列化合物:

13.2. (E) - (RS) - 5 - [2 - [(E) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酰基] - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - 戊 - 2 - 烯酸烯丙基酯。MS (ISP): 583. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

13.3. (E) - (RS) - 3 - [3 - (2 - {3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酰基} - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - 亚丙基] - 1 - 羟基 - 吡咯烷 - 2 - 酮。

#### 实施例 14

3 - [3 - (2 - {3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酰基} - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - 亚丙基] - 1 - (2 - 三甲基甲硅烷基 - 乙氧基) - 吡咯烷 - 2 - 酮的制备



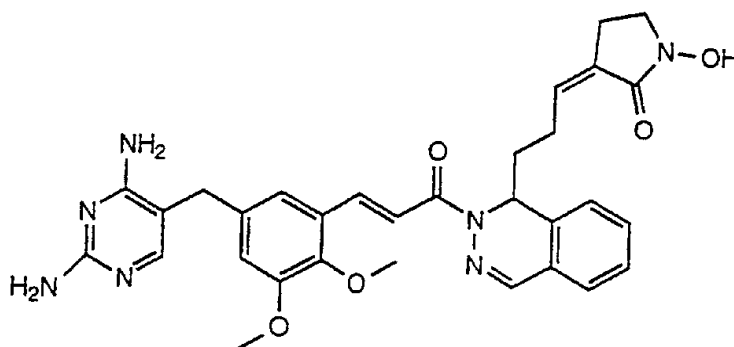


将 230mg (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基 - 丙醛、498mg (RS) - [2 - 氧代 - 1 - (2 - 三甲基甲硅烷基 - 乙氧基) - 吡咯烷 - 3 - 基] - 三苯基磷、5ml 环氧丁烷和 5ml 二氯甲烷混合物加热至 50℃。8 小时后，浓缩反应溶液并将剩余物在硅胶上进行色谱纯化（洗脱剂：CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH:95/5/0.5）。合并纯的流出液，浓缩并用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/己烷结晶。得到 222mg 白色晶体，MS (ISP): 684.5 (M+H)<sup>+</sup>。

该反应所用离析物可按 EP - A 0 620 225 中所述方法制备。

#### 实施例 15

3 - [3 - (2 - {3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基苯基] - 丙烯酰基} - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - 亚丙基] - 1 - 羟基 - 吡咯烷 - 2 - 酮的制备

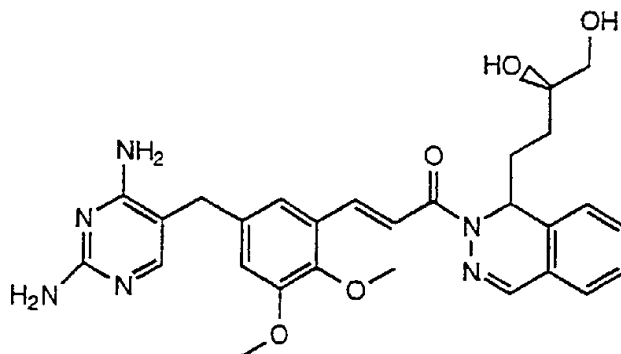


将 220mg 3 - [3 - (2 - {3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 丙烯酰基} - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基] - 亚丙基] - 1 - (2 - 三甲基甲硅烷基 - 乙氧基) - 吡咯烷 - 2 - 酮于 2ml 三氟乙酸中的溶液搅拌 20 小时，然后浓缩。将剩余物溶解在 5ml 甲醇中并用 57mg 碳酸氢钠在 2ml 水中的溶液处理。浓缩反应溶液，将剩余物溶解在 5ml 水中并冷却至 0℃。抽滤出所得结晶。得

到 117mg 白色晶体。MS (ISP): 584.4 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 16

(E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - (3, 4 - 二羟基 - 丁基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮的制备



将 250mg (E) - (RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - {1 - [2 - (2, 2 - 二甲基 - [1, 3] - 二氧戊环 - 4 - 基) - 乙基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮于 4ml 甲醇中的混合物用 0.65ml 2N HCl 处理。1 小时后调节 pH 值至 7 - 8 并浓缩混合物。将所得剩余物溶解在甲醇/二氯甲烷中，硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液并将剩余物用甲醇结晶。得到 180mg 物质。MS (ISP): 533.5 (M+H)<sup>+</sup>。

所用的式 II 离析物可以如下制备：

### 实施例 17

17.1. 3 - 碘 - 5 - 甲氧基 - 4 - 甲氧基甲氧基 - 苯甲醛的制备

将 14.8g 碳酸钾加到 20g 5 - 碘香草醛于 190ml N, N - 二甲基甲酰胺的溶液中。将该混合物冷却至约 10℃，然后在 40 分钟内滴加 8.1ml 氯甲烷处理。在室温下搅拌该混合物 30 分钟，倒入约 300ml 冰 - 水中并用乙酸乙酯萃取 (5 × 150ml)。干燥合并的有机相，浓缩并将剩余物用乙醚重结晶。分离得到 15.4g 3 - 碘 - 5 - 甲基 - 4 - 甲氧基甲氧基 - 苯甲醛，为无色固体。

17.2. (E/Z) - 2 - (3 - 碘 - 5 - 甲氧基 - 4 - 甲氧基甲氧基 - 苄

基) - 3- 苯基氨基 - 丙烯腈

将 5.0g 3- 碘 - 5- 甲基 - 4- 甲氧基甲氧基 - 苯甲醛和 2.73g 3- 苯胺丙腈溶解在 90ml 二甲亚砜中并冷却至约 10℃。分批加入 2.16g 叔丁醇钾后, 将该混合物在室温下再搅拌 2 小时, 然后用 150ml 水和 100ml 乙醚处理。分离有机相、干燥并浓缩。在乙醚中研制残余物后得到 5.65g (E/Z) - 2- (3- 碘 - 5- 甲氧基 - 4- 甲氧基甲氧基 - 苄基) - 3- 苯基氨基 - 丙烯腈, 为浅黄色固体。

17.3. 5- (3- 碘 - 5- 甲氧基 - 4- 甲氧基甲氧基 - 苄基) - 嘧啶 - 2, 4- 二胺的制备

将 2.15g 甲醇钠溶解在 190ml 乙醇中。在 40 分钟内向其中加入 3.9g 胍盐酸盐。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用 5.0g (E/Z) - 2- (3- 碘 - 5- 甲氧基 - 4- 甲氧基甲氧基 - 苄基) - 3- 苯氨基 - 丙烯腈分批处理。将反应混合物回流过夜。抽滤该混合物, 用乙醇洗涤不溶盐并干燥有机相, 然后浓缩。剩余物用乙醇重结晶后, 分离得到 3.65g 5- (3- 碘 - 5- 甲氧基 - 4- 甲氧基甲氧基 - 苄基) - 嘧啶 - 2, 4- 二胺, 为无色固体, m. p. 180℃, 分解。

式 III 化合物 (实施例 1- 16 的离析物) 如下文或其类似方法制备。

### 实施例 18

18.1. (RS) - 1- (1- 苯基 - 1H- 酞嗪 - 2- 基) - 丙烯酮的制备  
在用冰冷却的同时, 将 1.11g 1- 苯基 - 1,2- 二氢 - 酞嗪和 0.67g 三乙胺在 10ml 二氯甲烷中的溶液慢慢用 0.53g 丙烯酰氯于 10ml 二氯甲烷中的溶液处理。然后将混合物在室温下搅拌 20 分钟, 倒入冰 - 水中并用乙酸乙酯萃取。干燥有机相, 浓缩并在 50g 硅胶上进行色谱纯化; 洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷 3:7(v/v)。得到 1.30g (RS) - 1- (1- 苯基 - 1H- 酞嗪 - 2- 基) - 丙烯酮, 为无色油状物。MS:262(M<sup>+</sup>)。

用类似实施例 18.1. 的方法制备下列式 III 化合物:

18.2. (RS) - 1- (1- (吡啶 - 2- 基) - 1H- 酞嗪 - 2- 基) - 丙烯酮, 黄色树脂状。MS:263(M<sup>+</sup>)。

18. 3. (RS) - 1 - (1 - 咪喃 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 黄色油状物。MS:252(M<sup>+</sup>)。
18. 4. (RS) - 1 - (1 - 丁基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 黄色油状物。MS:242(M<sup>+</sup>)。
18. 5. (RS) - 1 - (1 - 噻唑 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 黄色固体。
18. 6. (RS) - 2 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - N, N - 二甲基 - 苯磺酰胺, 浅绿色不稳定油状物。MS (ISP):370(M+H)<sup>+</sup>。
18. 7. (RS) - 1 - [1 - (2 - 二甲氨基甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 浅黄色不稳定油状物。
18. 8. (RS) - 1 - [1 - (5 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 浅棕色固体。
18. 9. (RS) - 1 - [1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 黄色油状物。MS (ISP):281. 1(M+H)<sup>+</sup>。
18. 10. (RS) - 1 - [1 - (2, 4 - 二氟 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 浅黄色油状物。MS:298(M<sup>+</sup>)。
18. 11. (RS) - 1 - (1 - 十三氟己基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 浅黄色油状物。MS (ISP):505. 2(M+H)<sup>+</sup>。
18. 12. (RS) - 1 - (1 - 苯基亚磺酰基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 浅黄色油状物。MS:325(M+H)<sup>+</sup>。
18. 13. (E) - (RS) - 1 - {1 - 甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。MS (EI):200(M)。
18. 14. (RS) - 1 - {1 - 乙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。MS (EI):214(M)。
18. 15. (E) - (RS) - 1 - {1 - 丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。MS (EI):228(M)。
18. 16. (E) - (RS) - 1 - {1 - 异丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。MS (EI):228(M)。
18. 17. (E) - (RS) - 1 - {1 - (3 - 甲基 - 丁 - 1 - 基) - 1H - 酞嗪

- 2-基} - 丙烯酮。MS(EI):256(M)。

18. 18. (E) - (RS) - 1 - {1 - [2, 2 - 二甲基 - [1, 3] - 二氧戊环 - 4 - 基] - 乙基} - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮。

MS(ISP):315.2(M+H)<sup>+</sup>。

18. 19. (E) - (RS) - 1 - [1 - (2 - [1, 3] - 二氧戊环 - 2 - 基 - 乙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮。MS(ISP):287.3(M+H)<sup>+</sup>。

18. 20. (RS) - 1 - (1 - 环己基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮。MS(ISP):283.4(M+H)<sup>+</sup>。

18. 21. (RS) - (1 - 甲硫基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮。MS:247(M<sup>+</sup>)。

18. 22. (RS) - [1 - (4 - 叔丁基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮(黄色油状物)。

18. 23. (RS) - (1 - 对甲苯基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮(黄色油状物)。

18. 24. (RS) - [1 - (4 - 乙基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮(黄色油状物)。

18. 25. (RS) - [1 - (4 - 三氟甲氧基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮(黄色油)。

18. 26. (RS) - [1 - (3, 4 - 二甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮(黄色油)。

18. 27. (RS) - (1 - 叔丁基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮。MS:242(M<sup>+</sup>)。

18. 28. (RS) - [1 - (5, 6 - 二氢 - 4H - 吡喃 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮。MS(ISP):269.3(M+H)<sup>+</sup>。

18. 29. (RS) - [1 - (2, 4, 6 - 三甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮。MS(ISP):305.3(M+H)<sup>+</sup>。

18. 30. (RS) - 1 - (1 - 联苯 - 4 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 120℃ (二异丙醚)。MS(ISP):339.3(M+H)<sup>+</sup>。

18. 31. (RS) - 1 - [1 - [4 - [1 - 乙氧基 - 乙氧基] - 苯基] - 1H -

酞嗪-2-基]-丙烯酮, (黄色油)。MS (ISP): 351.3 (M+H)<sup>+</sup>。

18.32. (RS) - 1 - (1 - 双环[2.2.1]庚-2内型 - 和/或2外型 - 2-基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, (黄色油)。MS (ISP): 281.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.33. (RS) - 1 - [1 - (6 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 102°C (二异丙醚)。MS (ISP): 278.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.34. (RS) - 1 - [1 - (4 - 二甲氨基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 118 - 122°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (ISP): 306.3 (M+H)<sup>+</sup>。

18.35. (RS) - 1 - {1 - [4 - (2 - 乙氧基 - 乙氧基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, b. p. 205°C / 0.06 毫巴。MS (ISP): 351.3 (M+H)<sup>+</sup>。

18.36. (RS) - 1 - (1 - 间甲苯基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 170°C / 0.1 毫巴。MS (EI): 276 (M)。

18.37. (RS) - 1 - [1 - (3, 5 - 二甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 110°C (己烷)。MS (ISP): 291.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.38. (RS) - 1 - [1 - (4 - 吡咯 - 1 - 基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, (红色油)。MS (ISP): 328.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.39. (RS) - 1 - [1 - (2, 3 - 二氢 - 苯并[1, 4]二噁英 - 6 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, (黄色油)。

18.40. (RS) - 1 - (1 - 环丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 120 - 125°C / 0.08 毫巴。MS (EI): 226 (M)。

18.41. (RS) - 1 - [1 - (4 - 甲硫基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 95-98°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (EI): 308 (M)。

18.42. (RS) - 1 - [1 - (6 - 甲基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 76-79°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (ISP): 278.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.43. (RS) - 1 - (1 - [1, 3]二噻烷 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 140 - 143°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (ISP): 305.2

(M+H)<sup>+</sup>.

18. 44. (RS) - 1 - [1 - (6 - 二甲氨基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 125 - 127°C (乙酸乙酯/己烷)。

MS (ISP): 307. 2 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 45. (RS) - 1 - (1 - 吡啶 - 3 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, MS (ISP): 264. 3 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 46. (RS) - 1 - (1 - 环丁基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 120°C / 0. 05 毫巴。MS (ISP): 241. 4 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 47. (RS) - 1 - (1 - 环戊基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 150°C / 0. 12 毫巴。MS (EI): 254 (M)。

18. 48. (RS) - 1 - [1 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 90 - 91°C (己烷)。MS (ISP): 331. 2 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 49. (RS) - 1 - [1 - (5 - 氯 - 吡啶 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 131 - 132°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (ISP): 298. 2 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 50. (RS) - 1 - (1 - 环己基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 135°C / 0. 08 毫巴。MS (EI): 268 (M)。

18. 51. (RS) - 1 - [1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, b. p. 165°C / 0. 1 毫巴。MS (ISP): 293. 3 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 52. (RS) - 1 - [1 - (3, 4 - 二甲氧基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, b. p. 124 - 125°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (ISP): 323. 3 (M+H)<sup>+</sup>.

18. 53. (RS) - 1 - (1 - 苯并[1, 3]二氧戊环 - 5 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 98 - 101°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (EI): 306 (M)。

18. 54. (RS) - 4 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苄腈。

18. 55. (RS) - 4 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苯甲酸叔丁基酯。

18. 56. (RS) - 1 - (1 - 噻吩 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯

酮, (橙色油)。MS(EI):268 (M)。

18.57. (RS) - 1 - [1 - (5 - 丁基 - 噻吩 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, (黄色油)。MS(EI):324 (M)。

18.58. (RS) - 1 - {1 - [4 - (1 - 羟乙基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。

18.59. (RS) - 1 - (1 - 苯磺酰基甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 113 - 116°C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):341.1 (M+H)<sup>+</sup>。

18.60. (RS) - 4 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - N, N - 二甲基 - 苯磺酰胺。MS(ISP):370.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.61. (RS) - 1 - [1 - (4 - 甲氧基甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, b. p. 200°C / 0.11 毫巴。MS(ISP):307.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.62. (RS) - 1 - (1 - {4 - [(二异丙氨基) - 甲基] - 苯基} - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 99 - 101°C (己烷)。MS(ISP):376.4 (M+H)<sup>+</sup>。

18.63. (RS) - 1 - [1 - (4 - 氯 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 71 - 72°C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):297.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.64. (RS) - 1 - [1 - (6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 128 - 130°C (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):294.3 (M+H)<sup>+</sup>。

18.65. (RS) - 1 - {1 - [4 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基甲基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, (黄色油)。MS(ISP):375.4 (M+H)<sup>+</sup>。

18.66. (RS) - 1 - [1 - (4 - 吗啉 - 4 - 基甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, (黄色油)。MS(ISP):362.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.67. (RS) - 1 - (1 - 金刚烷 - 1 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, m. p. 157 - 158°C (己烷)。MS(ISP):321.3 (M+H)<sup>+</sup>。

18.68. (RS) - 1 - {1 - [6 - (1 - 羟基 - 1 - 甲基 - 乙基) - 吡啶 - 3 - 基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮。

18.69. (RS) - 1 - [1 - (6 - 吗啉 - 4 - 基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, (黄色油)。MS(ISP):349.4 (M+H)<sup>+</sup>。



18.70. (RS) - 5 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 吡啶 - 2 - 甲酸叔丁基酰胺。MS(EI):362 (M)。

可以通过 HPLC (例如, ChiralCell OD) 由外消旋的 [1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮分别制备 (+) - 对映体化合物和 (-) - 对映体化合物, 因此得到:

18.71. S - (+) - (1 - 苯基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = +724^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.72. R - (-) - (1 - 苯基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -720^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.73. R - (+) - (1 - 呋喃 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = +638^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.74. S - (-) - (1 - 呋喃 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -622^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.75. S - (+) - (1 - 丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = +861^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.76. R - (-) - (1 - 丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -902^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.77. S - (+) - (1 - 甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = +874^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.78. R - (-) - (1 - 甲基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮;  $[\alpha]_D = -903^\circ$  (c = 1; 甲醇)。

18.79. (E) - (R) - 1 - [1 - (6 - 甲基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, b. p. 145°C / 0.08 毫巴,  $[\alpha]_D = +571^\circ$  (c = 1; 甲醇)。MS(ISP):278.1 (M+H)<sup>+</sup>。

18.80. (E) - (S) - 1 - [1 - (6 - 甲基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, b. p. 150°C / 0.1 毫巴,  $[\alpha]_D = -536^\circ$  (c = 0.8; 甲醇)。MS(ISP):278.2 (M+H)<sup>+</sup>。

18.81. (R) - 1 - (1 - 环丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 120°C / 0.1 毫巴,  $[\alpha]_D = +960^\circ$  (c = 1; 甲醇)。MS(EI):226 (M)。

18.82. (S) - 1 - (1 - 环丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, b. p. 120°C / 0.1 毫巴,  $[\alpha]_D = -958^\circ$  (c = 1; 甲醇). MS(EI): 226 (M).

18.83. (R) - 1 - [1 - (4 - 甲硫基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 98-104°C,  $[\alpha]_D = +623^\circ$  (c = 1; 氯仿). MS(ISP): 309.1 (M+H)<sup>+</sup>.

18.84. (S) - 1 - [1 - (4 - 甲硫基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, m. p. 98-104°C,  $[\alpha]_D = -635^\circ$  (c = 1; 氯仿). MS(EI): 308 (M).

R<sup>3</sup> 是环戊酮的式 III 化合物制备如下:

#### 实施例 19

(RS) - 2 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 环戊酮的制备

在 0°C 将 317mg 丙烯酰氯于 1.5ml 二氯甲烷中的溶液缓慢滴加到 390mg 酞嗪和 536mg 1 - 吗啉代环戊烯于 10ml 二氯甲烷的溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 2 小时, 然后浓缩, 用冰水处理, 加入碳酸钠使其碱化。用乙酸乙酯萃取混合物三次。合并有机相, 干燥, 过滤并浓缩滤液。剩余物在 65g 硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯 4: 1), 得到 136mg (RS) - 2 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 环戊酮 (非对映体混合物), 为浅黄色油状物。MS: 268 (M<sup>+</sup>).

R<sup>3</sup> 是环己酮的式 III 化合物制备如下:

#### 实施例 20

20.1. (RS) - 2 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 环己酮的制备

在 0°C 将 0.53ml 丙烯酰氯于 3ml 二氯甲烷中的溶液缓慢滴加到 0.78g 酞嗪和 1.2ml 1 - 三甲基甲硅烷氧基环己烯溶液中。加毕, 将混合物在 0°C 继续搅拌 30 分钟后浓缩, 用冰水处理, 加入碳酸钠使其碱化。用乙酸乙酯萃取混合物 (3 × 100ml)。合并有机相, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩滤液。分离得到 1.63g (RS) - 2 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 环己酮 (非对映体混合物), 为浅棕色油

状物。MS:282(M<sup>+</sup>)。

用类似实施例 20.1 方法制备下列式 III 化合物:

20.2. (RS) - 1 - [1 - (2 - 氧代 - 丙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 浅棕色油。MS:242(M<sup>+</sup>)。

20.3. (RS) - 2 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 2 - 甲基 - 丙酸甲酯, 浅棕色油。MS:286(M<sup>+</sup>)。

20.4. (RS) - 1 - [1 - (1 - 甲基 - 2 - 氧代 - 2 - 苯基 - 乙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮 (非对映体混合物), 浅棕色油。  
MS:318(M<sup>+</sup>)。

20.5. (RS) - 1 - [1 - (2 - 氧代 - 2 - 苯基 - 乙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 黄色油。MS:304(M<sup>+</sup>)。

20.6. (RS) - 3 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 四氢吡喃 - 2 - 酮 (非对映体混合物), 黄色泡沫。MS:284(M<sup>+</sup>)。

20.7. (RS) - 1 - [1 - (2 - 咪喃 - 2 - 基 - 2 - 氧代 - 乙基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基] - 丙烯酮, 浅棕色油。MS:294(M<sup>+</sup>)。

R<sup>3</sup> 是氢的式 III 化合物制备如下:

#### 实施例 21

1 - (1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮的制备

在 -78℃ 用 290mg 硼氢化钠处理 1g 酞嗪在 10ml 甲醇中的溶液, 然后再搅拌 10 分钟。在 -78℃ 用 45 分钟时间向所得混合物中滴加 0.75g 丙烯酰氯于 5ml 乙醚中的溶液, 并将所得浅黄色悬浮液在 -78℃ 继续搅拌 1 小时。将混合物倒入 50ml 冰水中, 用 50ml 10% 碳酸钠水溶液处理, 用二氯甲烷 (3 × 50ml) 萃取。合并有机相, 用 100ml 水和 50ml 饱和氯化钠水溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩滤液。剩余物在 80g 硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯), 得到 1.22g 1 - (1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮, 为浅黄色油。MS:186(M<sup>+</sup>)。

R<sup>3</sup> 带有羟烷基的式 III 化合物制备如下:

#### 实施例 22

22.1. (E) - (RS) - 1 - {1 - (4 - 羟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2

### - 基} - 丙烯酮的制备

将 730mg (E) - (RS) - 1 - {1 - [(4 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮在 20ml 甲醇中的溶液用括刀尖的对甲苯磺酸处理。2 小时后浓缩反应混合物, 剩余物在硅胶上进行色谱分离, 得到 320mg 无色油 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH:95/5/0.5)。MS(EI):292(M<sup>+</sup>)。

用于实施例 22 的离析物 (educt) (E) - (RS) - 1 - {1 - (4 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(ISP):377.2 (M+H)<sup>+</sup>, 是通过相应的 4 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基 - 苯基溴与酞嗪在丁基锂存在下反应制成的。

用类似实施例 22.1. 的方法制备下列 R<sup>3</sup> 带羟烷基的式 III 化合物:

22.2. (E) - (RS) - 1 - {1 - (2 - 羟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(ISP):293.2 (M+H)<sup>+</sup>。

离析物 (E) - (RS) - 1 - {1 - (2 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(ISP):377.4 (M+H)<sup>+</sup>, 是通过相应的 2 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基 - 苯基溴与丁基锂反应制成的。

22.3. (E) - (RS) - 1 - {1 - (3 - 羟甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(ISP):293.2 (M+H)<sup>+</sup>。

离析物 (E) - (RS) - 1 - {1 - (3 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(ISP):377.2 (M+H)<sup>+</sup>, 是通过相应的 1 - (3 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧甲基) - 苯基溴与丁基锂反应制成的。

22.4. (E) - (RS) - 1 - {1 - (4 - (2 - 羟乙基) - 苯基] - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(ISP):307.3 (M+H)<sup>+</sup>。

离析物 (E) - (RS) - 1 - {1 - [4 - (2 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧基) 乙基] - 苯基} - 1H - 酞嗪 - 2 - 基} - 丙烯酮, MS(EI):390(M), 是通过相应的 1 - [4 - (2 - 四氢吡喃 - 2 - 基氧基) 乙基] - 苯基} 溴与丁基锂反应制成的。

22.5. (E) - (RS) - 1 - {1 - (4 - 羟基 - 丁基) - 1H - 酞嗪 - 2 -

基}-丙烯酮, 无色油, MS(EI):258(M)。

离析物(E)-(RS)-1-{1-[4-(2-四氢吡喃-2-基氧基)-丁基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, MS(ISP):343.3(M+H)<sup>+</sup>, 是由相应的 Grignard 试剂(由 1-[4-(2-四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-苯基溴制成)制备的。

R<sup>3</sup>带羟基的式 III 化合物制备如下:

### 实施例 23

23.1. (E)-(RS)-1-{1-(4-羟基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮的制备

在约 0℃ 用 1ml 1M 氟化四丁基铵溶液处理 740mg 1-{1-[4-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮于 20ml 四氢吡喃中的溶液。2 小时后蒸发溶剂, 然后将溶解于乙酸乙酯中的剩余物用水及饱和氯化钠溶液洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩滤液, 剩余物在硅胶上进行色谱分离(洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷: 1/1)。合并纯的流出物, 浓缩并在己烷中研制, 得到 404mg (E)-(RS)-1-{1-(4-羟基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, 为白色固体。MS(ISP):279.2(M+H)<sup>+</sup>。

离析物 1-{1-[4-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, MS(ISP):393.4(M+H)<sup>+</sup>, 是通过相应的 4-叔丁基-二甲基甲硅烷氧基-苯基溴与丁基锂反应制成的。

用类似实施例 23.1. 的方法制备下面化合物:

23.2. (E)-(RS)-1-{1-(3-羟基-苯基)-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, MS(ISP):279.2(M+H)<sup>+</sup>。

离析物 1-{1-[3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, MS(EI):392(M), 是通过相应的 3-(叔丁基-二甲基甲硅烷氧基)-苯基溴与丁基锂反应制成的。

R<sup>3</sup>带氨基甲酰基的式 III 化合物制备如下:

### 实施例 24

24.1. (E)-(RS)-氨基甲酸 4-(2-丙烯酰基-1, 2-二氢-

### 酞嗪-1-基)-苄基酯的制备

用 282mg 二琥珀酰基碳酸酯 (disuccinyl carbonate) 和 61mg 4-二甲氨基吡啶处理 292mg (E)-(RS)-1-[1-(4-羟甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮于 20ml 二氯甲烷中的溶液。2 小时后用 20ml 四氢呋喃稀释所得溶液并用 0.5ml 三乙胺和 2ml 饱和氯化钠溶液处理。12 小时后蒸发溶剂。将剩余物溶于二氯甲烷中并用水洗涤。有机相用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩滤液, 剩余物在硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: 乙酸乙酯/己烷: 2/1)。合并纯的流出物, 浓缩, 得到 210mg 白色产物。MS (ISP): 336.2 (M+H)<sup>+</sup> 353.3 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

用类似实施例 23.1. 的方法制备下列化合物:

24.2. (E)-(RS)-吗啉-1-氨基甲酸 4-[4-(2-丙烯酰基-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-苯基]丁基酯, MS (ISP): 372.3 (M+H)<sup>+</sup>。

24.3. (E)-(RS)-氨基甲酸 4-(2-丙烯酰基-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-丁基酯, MS (ISP): 302.2 (M+H)<sup>+</sup>。

24.4. (E)-(RS)-氨基甲酸 4-(2-丙烯酰基-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-丙基酯, MS (ISP): 288.3 (M+H)<sup>+</sup>。

R<sup>3</sup>带醛基的式 III 化合物制备如下:

#### 实施例 25

(E)-(RS)-3-(2-丙烯酰基-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-丙醛的制备

用 3ml 2N HCl 处理 500mg (E)-(RS)-1-[1-(2-[1,3]-二氧戊环-2-基乙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮在 15ml 乙醇中的溶液。在 60℃ 反应 20 小时后, 浓缩所得反应混合物, 并用乙酸乙酯稀释所得残余物。用饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤液, 残余物在硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/乙醚: 95/5), 得到 50mg 无色油。MS (EI): 242 (M)。

R<sup>3</sup>带羟基的式 III 化合物可由相应的醛如下制备:

#### 实施例 26

(E)-(RS)-1-[1-(3-羟基-丙基)-1H-酞嗪-2-基]-丙

## 烯酮的制备

在约 0℃ 用 13mg 硼氢化钠处理 220mg (E) - (RS) - 3 - (2 - 丙烯酰基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 基) - 丙醛于 3ml 乙醇中的溶液。1 小时后浓缩该溶液, 剩余物用乙酸乙酯稀释, 饱和碳酸氢钠和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩所得滤液, 残余物在硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: 己烷/乙醚 6:4), 得到 176mg 产物。MS(EI):244 (M)。

用于制备化合物 III 的式 IV 二氢 - 酞嗪通常是相对不稳定且易氧化的化合物, 其常常是以粗品的形式直接与丙烯酰氯反应。可用下文所述或类似方法制备式 IV 化合物。

### 实施例 27

#### 27.1. 1 - 苯基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪的制备

室温下将 4g 酞嗪于 50ml 四氢呋喃中的溶液滴加到苯基 - 溴化镁 (由 6g 溴苯和 1g 镁在 30ml 四氢呋喃中制成) 溶液中。将反应混合物回流 6 小时。冷却后用饱和氯化铵水溶液处理该混合物并用乙醚萃取三次。合并有机相, 干燥, 然后用戊烷研制, 分离得到 2.32g 不太纯的 1 - 苯基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 为浅黄色固体, m. p. 79℃。

用类似实施例 27.1. 方法制备下列式 IV 化合物:

27.2. 1 - 吡啶 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 浅棕色油, MS:208 (M<sup>+</sup>)。

27.3. 1 - 噻唑 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 浅棕色油。

27.4. 1 - 丁基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 浅棕色油。

27.5. 1 - (5 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 不纯的深色油状物。

27.6. (RS) - 1 - (2, 4 - 二氟 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 略带红色的油状物, MS:245 (M+H)<sup>+</sup>。

27.7. (RS) - 1 - 环丁基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 64-68℃ (己烷), MS(ISP):187.3 (M+H)<sup>+</sup>。

27.8. (RS) - 1 - 环戊基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 棕色固体。

27.9. (RS) - 1 - 环己基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 122 - 124°C (己烷), MS (ISP): 215.4 (M+H)<sup>+</sup>.

### 实施例 28

28.1. 1 - 咪喃 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪的制备

在 -78°C 将 22.5ml 约 1.6M 的丁基锂溶液慢慢滴加到 2.46g 咪喃于 30ml 四氢咪喃的溶液中。将该反应混合物在 -78°C 搅拌 20 分钟, 然后在 -20°C 搅拌 2 小时。将溶液再次冷却到 -78°C 并用 4.68g 酞嗪于 36ml 四氢咪喃中的溶液慢慢处理。将混合物在 -78°C 搅拌 2 小时, 然后将其倒入约 500ml 冰水中并用乙酸乙酯萃取 (4 × 150ml)。干燥有机相, 浓缩, 剩余物在 120g 硅胶上进行快速色谱分离 (洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯 3: 7), 得到 4.08g 深色不太纯的 1 - 咪喃 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪。

用类似实施例 28.1. 方法制备下列式 IV 化合物:

28.2. 2 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - N, N - 二甲基苯磺酰胺, 不纯的深色油状物, MS: 315 (M<sup>+</sup>).

28.3. [2 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苄基] - 二甲基胺, 非常不稳定的深色油状物。

28.4. (RS) - 1 - 甲硫基甲基 - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。

28.5. (RS) - 1 - (4 - 叔丁基 - 苄基) - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。

28.6. (RS) - 1 - 对甲苯基 - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。

28.7. (RS) - 1 - (4 - 乙基 - 苄基) - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。

28.8. (RS) - 1 - (4 - 三氟甲氧基 - 苄基) - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。

28.9. (RS) - 1 - (3, 4 - 二甲基 - 苄基) - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。

28.10. (RS) - 1 - 叔丁基 - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。



28. 11. (RS) - 1 - (5, 6 - 二氢 - 4H - 吡喃 - 2 - 基) - 1H - 酞嗪, MS (ISP): 213. 3 (M+H)<sup>+</sup>.
28. 12. (RS) - 1 - (2, 4, 6 - 三甲基 - 苯基) - 1H - 酞嗪, 不纯的黄色油状物。
28. 13. (RS) - 1 - 联苯 - 4 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 黄色油状物。
28. 14. (RS) - 1 - [1 - [4 - [1 - 乙氧基 - 乙氧基] - 苯基] - 1H - 酞嗪, 黄色油状物。
28. 15. (RS) - 1 - 双环[2. 2. 1]庚 - 2 内型 - 和/或 2 外型 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 棕色油。
28. 16. (RS) - 1 - (6 - 甲基 - 吡啶 - 2 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 黄色油状物。
28. 17. (RS) - [4 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苯基] - 二甲基 - 胺, 黄色油状物。
28. 18. (RS) - 1 - [4 - (2 - 乙氧基 - 乙氧基) 苯基] - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 129-131°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (EI): 296 (M)。
28. 19. (RS) - 1 - 间甲苯基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 棕色油。
28. 20. (RS) - 1 - (3, 5 - 二甲基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 102-107°C (己烷)。MS (ISP): 237. 3 (M+H)<sup>+</sup>。
28. 21. (RS) - 1 - (4 - 吡咯 - 1 - 基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 129 - 130°C (甲苯/己烷)。MS (ISP): 274. 3 (M+H)<sup>+</sup>。
28. 22. (RS) - 1 - (2, 3 - 二氢 - 苯并[1, 4]二噁英 - 6 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 黄色油状物。
28. 23. (RS) - 1 - 环丙基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 黄色油状物。
28. 24. (RS) - 1 - (4 - 甲硫基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 120-123°C (乙酸乙酯/己烷)。MS (ISP): 255. 2 (M+H)<sup>+</sup>。
28. 25. (RS) - 1 - (6 - 甲基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 黄色油状物。
28. 26. (RS) - 1 - [1, 3]二噻烷 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p.

134-136℃ (二异丙醚)。MS(ISP):251.1(M+H)<sup>+</sup>。

28.27. (RS) - [5 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 基) - 吡啶 - 2 - 基] - 二甲基 - 胺, m. p. 124-127℃ (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):253.2(M+H)<sup>+</sup>。

28.28. (RS) - 1 - 吡啶 - 3 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪。

28.29. (RS) - 1 - (4 - 三氟甲基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪。

28.30. (RS) - 1 - (5 - 氯 - 吡啶 - 2 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪。

28.31. (RS) - 1 - (4 - 甲氧基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 121-125℃ (乙酸乙酯/己烷)。MS(EI):238(M)。

28.32. (RS) - 1 - (3, 4 - 二甲氧基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 棕色油。

28.33. (RS) - 1 - 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯 - 5 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 102-104℃ (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):253.2(M+H)<sup>+</sup>。

28.34. (RS) - 4 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苄腈, 红色油。

28.35. (RS) - 4 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苯甲酸叔丁基酯。

28.36. (RS) - 1 - 噻吩 - 2 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪。

28.37. 1 - [4 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苯基] - 乙醇, m. p. 133-134℃ (乙酸乙酯/己烷)。MS(ISP):253.2(M+H)<sup>+</sup>。

28.38. (RS) - 1 - 苯磺酰基甲基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 橙色油。

28.39. (RS) - 4 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - N, N - 二甲基 - 苯磺酰胺。

28.40. (RS) - 1 - (4 - 甲氧基甲基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 棕色油。

28.41. (RS) - [4 - (1, 2 - 二氢 - 酞嗪 - 1 - 基) - 苄基] - 二异丙基 - 胺, 棕色油。

28.42. (RS) - 1 - (4 - 氯 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 97-98℃ (己烷)。MS(EI):242(M)。

28. 43. (RS) - 1 - (6 - 甲氧基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪。

28. 44. (RS) - 1 - [4 - (4 - 甲基 - 哌嗪 - 1 - 基甲基) - 苯基] - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 黄色油状物。

28. 45. (RS) - 1 - (4 - 吗啉 - 4 - 基甲基 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 棕色油。

28. 46. (RS) - 1 - 金刚烷 - 1 - 基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 170-172°C 分解 (己烷)。MS (ISP): 267. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

28. 47. (RS) - 1 - (6 - 吗啉 - 4 - 基 - 吡啶 - 3 - 基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, m. p. 167°C (乙酸乙酯)。MS (ISP): 295. 3 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 29

(RS) - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪的制备

在 -78°C 及 20 分钟内向 1. 48g 1 - 溴 - 4 - 氟 - 苯于 5ml 四氢呋喃的溶液中滴加 5. 53ml 1. 6M 丁基锂的己烷溶液。继续搅拌所得白色悬浮液 1 小时。在 -78°C 于 10 分钟之内向所得悬浮液中滴加 1g 酞嗪于 5ml 四氢呋喃中的溶液, 然后将反应混合物放置升至室温。用 50ml 水处理, 用二氯甲烷萃取 (3 × 50ml)。合并有机相, 并用 50ml 水和 50ml 饱和氯化钠溶液洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩滤液, 残余物在 100g 硅胶上进行色谱分离 (洗脱剂: 己烷/乙酸乙酯: 1/1), 得到 1. 49g (86%) (RS) - 1 - (4 - 氟 - 苯基) - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪, 为黄色油状物。MS: 227 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 实施例 30

(RS) - 1 - 苯亚磺酰基甲基 - 1, 2 - 二氢 - 酞嗪的制备

在 -78°C 及 10 分钟内向 3. 93ml 2M 二异丙基氨基锂 四氢呋喃/庚烷/乙苯于 20ml 四氢呋喃的溶液中滴加 1g 甲基苯基亚砷于 14ml 四氢呋喃中的溶液。继续搅拌反应混合物 30 分钟。在 10 分钟之内向反应混合物中滴加 0. 928g 酞嗪于 14ml 四氢呋喃中的溶液, 然后将反应混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。用 100ml 水处理, 用氯仿萃取 (3 × 50ml)。合并有机相, 硫酸镁干燥, 过滤并浓缩滤液, 分离得到 1. 9g (RS) - 1

- 苯亚磺酰基甲基-1, 2-二氢-酞嗪粗品, 为浅黄色油状物。  
MS (ISP): 271.2 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 31

(RS)-1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1, 2-二氢-酞嗪的制备  
在-78℃及 20 分钟内向 5.68g 2, 5-二溴-吡啶在 200ml 乙醚的  
溶液中滴加 15.3ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液。在-78℃及搅拌条件下  
滴加以下溶液: 在 15 分钟内滴加 2.6g 酞嗪于 100ml 四氢呋喃中的溶  
液; 在 5 分钟内滴加 16.9ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液; 以及 2.24ml  
甲基碘。继续搅拌反应混合物 30 分钟, 然后用 100ml 水和 100ml 饱  
和氯化钠溶液处理。合并有机相, 硫酸钠干燥并浓缩, 得到 5.4g (RS)  
-1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1, 2-二氢-酞嗪粗品, 为黄色油状  
物。

用类似制备 (RS)-1-(6-甲基-吡啶-3-基)-1, 2-二氢-酞  
嗪的方法制备下列化合物:

31.1. (RS)-2-[5-(1, 2-二氢-酞嗪-1-基)-吡啶-2-  
基]-丙-2-醇, 棕色固体。

31.2. (RS)-5-(1, 2-二氢-酞嗪-1-基)-吡啶-2-碳酸  
叔丁基酰胺, 棕色固体。

### 实施例 32

(E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-  
二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲硫基-吡啶-3-基)-1H-酞  
嗪-2-基]-丙烯酮的制备

在-78℃及 20 分钟内将 8.93ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液滴加到  
2.86g 5-溴-2-甲硫基-吡啶于 50ml 乙醚的溶液中。在搅拌、-78  
℃及 15 分钟内滴加 1.56g 酞嗪于 50ml 四氢呋喃中的溶液 (溶液  
A)。

在-78℃及 10 分钟内将 15.75ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液滴加到  
4.3g (E)-3-[5-(2, 4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2, 3-二甲  
氧基-苯基]丙烯酸乙酯于 430ml 四氢呋喃中的溶液中。加入溶液 A。

将反应混合物再搅拌3小时。将温度升至 $-10^{\circ}\text{C}$ 。加入150ml水和100ml饱和氯化钠溶液。合并有机相，硫酸钠干燥并浓缩，将剩余物在硅胶上进行色谱分离(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇/25%氨水95:5:0.5)。合并纯的流出液，浓缩并从乙醇中结晶。分离得到2.9g (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲磺酰基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.  $142-145^{\circ}\text{C}$ 。MS(ISP):568.3(M+H)<sup>+</sup>。

用类似制备(E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-甲磺酰基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮的方法制备下列化合物:

32.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.  $149-154^{\circ}\text{C}$  (甲醇)。  
MS(ISP):536.4(M+H)<sup>+</sup>。

32.2 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.  $150-155^{\circ}\text{C}$  (乙腈)。  
MS(ISP):536.3(M+H)<sup>+</sup>。

32.3 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3-甲氧基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.  $114-118^{\circ}\text{C}$  (甲醇)。MS(ISP):551.3(M+H)<sup>+</sup>。

32.4 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-吡啶-4-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.  $120^{\circ}\text{C}$  (乙醇)。  
MS(ISP):536.3(M+H)<sup>+</sup>。

32.5 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2-甲基-嘧啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p.  $142-145^{\circ}\text{C}$  (甲醇)。  
MS(ISP):537.4(M+H)<sup>+</sup>。

32.6 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(3,4,5-三甲基-苯基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 190-196°C (甲醇)。MS(ISP): 611.3 (M+H)<sup>+</sup>。

32.7 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-羟基甲基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 133-136°C (甲醇)。MS(EI): 551 (M+H)<sup>+</sup>。

32.8 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-吡啶-4-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m. p. 145-149°C (乙腈)。MS(ISP): 522.2 (M+H)<sup>+</sup>。

32.9 (E)-(RS)-1-[1-(6-溴-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 132-138°C (甲醇)。MS(ISP): 602.1 (M+H)<sup>+</sup>。

32.10 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(2,4-二甲氧基-嘧啶-5-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 160-165°C (甲醇)。MS(ISP): 583.3 (M+H)<sup>+</sup>。

32.11 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[4-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 169-172°C (甲醇)。MS(ISP): 581.5 (M+H)<sup>+</sup>。

32.12 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(4-甲氧基-吡啶-2-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 125-133°C (乙醇)。MS(ISP): 552.2 (M+H)<sup>+</sup>。

32.13 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-(1-[1,3]二氧戊环并[4,5-b]吡啶-

6-基-1H-酞嗪-2-基)-丙烯酮, m. p. 135-140°C (乙醇)。

MS (ISP): 566. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 14 (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(2-羟基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 212-217°C (甲醇)。

MS (ISP): 582. 1 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 15 (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(2-羟基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 147-151°C (甲醇)。

MS (ISP): 596. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 16 (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 136-140°C (甲醇)。MS (ISP): 640. 4 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 17 (E)-(RS)-3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-[1-[6-(3-羟基-丙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 173-178°C (甲醇)。

MS (ISP): 596. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 18 1-[1-(6-苄氧基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 136-143°C (乙醇)。MS (ISP): 628. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 19 3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-{1-[6-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, m. p. 120-124°C (乙醇)。

MS (ISP): 651. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

32. 20 3-[5-(2, 4-二氨基-咪啉-5-基甲基)-2, 3-二甲氧基-苯基]-1-{1-[6-(2-二甲氨基-乙氧基)-吡啶-3-基]-1H-酞嗪-2-基}-丙烯酮, m. p. 110-114°C (乙醇/水)。

MS (ISP): 609. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

32.21 (E)-(RS)-1-[1-(6-氯-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酮, m. p. 129-140°C (甲醇)。

MS (ISP): 556.1 (M+H)<sup>+</sup>。

上述所用起始原料制备如下:

### 实施例 33

5-溴-2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶的制备

将 1.1g 钠和 2.5g 2,5-二溴-吡啶加入到 50ml 2-甲氧基-乙醇中。将反应混合物加热至 90°C 并继续搅拌 2.5 小时, 然后倒入 75ml 饱和碳酸氢钠溶液中并用二氯甲烷萃取 3 次。合并有机相, 硫酸钠干燥并浓缩, 然后蒸馏剩余物。得到 2.2g 5-溴-2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶。bp. 135°C / 0.1 毫巴 MS (EI): 231 (M)。

用类似制备 5-溴-2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶的方法制备下列化合物:

33.1 2-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-乙醇, m. p. 60°C (己烷)。MS (EI): 217 (M)。

33.2 5-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-乙氧基]-吡啶, b. p. 130°C / 1 毫巴。MS (EI): 276 (M+H)<sup>+</sup>。

33.3 3-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-丙-1-醇, m. p. 58°C (己烷)。MS (EI): 231 (M)。

33.4 4-[2-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-乙基]-吗啉, b. p. 130°C / 0.2 毫巴。

33.5 [2-(5-溴-吡啶-2-基氧基)-乙基]-二甲基-胺, b. p. 100°C / 0.16 毫巴。MS (ISP): 247.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### 实施例 34

(E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-吡啶-2-甲酰胺的制备

将 15.3ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液在 -78°C 及 15 分钟内滴加至



5. 68g 2, 5-二溴-吡啶于200ml 乙醚的溶液中。将该反应混合物在-78℃搅拌10分钟。然后加入2.6g 酞嗪于100ml 四氢呋喃的溶液。将反应混合物在-78℃再搅拌10分钟。然后在-78℃及10分钟内滴加20.5ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液。加入5ml 三甲基甲硅烷基异氰酸酯。将反应混合物再搅拌20分钟。温度升至-25℃(溶液A)。

将26.2ml 1.6M 丁基锂的己烷溶液在-78℃及10分钟内滴加到7.16g (E)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酸乙酯于75ml 四氢呋喃的溶液中。加入溶液A。将反应混合物再搅拌5.5小时。温度升至-18℃。加入200ml 水和300ml 饱和氯化钠溶液。合并有机相, 硫酸钠干燥并浓缩, 然后将剩余物在硅胶上进行色谱分离(洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇/25% 氨水 95:5:0.5)。合并纯的流出液, 浓缩并用乙醇结晶。得到0.84g (E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-吡啶-2-甲酰胺, m. p. 204-209℃(乙醇)。MS(ISP):565.3(M+H)<sup>+</sup>。

用类似制备(E)-(RS)-5-(2-{3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-丙烯酰基}-1,2-二氢-酞嗪-1-基)-吡啶-2-甲酰胺的方法制备下列化合物:

34.1 (E)-(RS)-3-[5-(2,4-二氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基]-1-[1-(6-乙基-吡啶-3-基)-1H-酞嗪-2-基]-丙烯酮, m. p. 124-130℃(乙醇)。  
MS(ISP):550.2(M+H)<sup>+</sup>。

根据下列配方用本身已知的方法可以制备药物制剂。

#### 实施例 A

片剂:

磺胺甲噁唑

400mg

式 I 化合物, 例如 (E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1 - 苯基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮	80mg
PRIMOJEL (淀粉衍生物)	6mg
POVIDONE K30 (聚乙烯吡咯烷酮)	8mg
硬脂酸镁	6mg
	总重量 500mg

### 实施例 B

#### 片剂:

式 I 化合物, 例如 (E)-(RS) - 3 - [5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基] - 1 - (1 - 咪喃 - 2 - 基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮	100mg
玉米淀粉	15mg
滑石	3mg
硬脂酸镁	2mg
	总重量 120mg

### 实施例 C

#### 注射溶液:

式 I 化合物, 例如 (E)-(RS) - 3 - {5 - (2, 4 - 二氨基 - 嘧啶 - 5 - 基甲基) - 2, 3 - 二甲氧基 - 苯基} - 1 - (1 - 丙基 - 1H - 酞嗪 - 2 - 基) - 丙烯酮	5mg
Glycofurol 75	0.2ml
灭菌二次蒸馏水	加入 1.0ml

## 实施例 D

### 注射溶液:

式 I 化合物, 例如 (E)-(RS)-3-{5-(2,4-二 氨基-嘧啶-5-基甲基)-2,3-二甲氧基-苯基} -1-(1-丙基-1H-咪嗪-2-基)-丙烯酮	5mg
丙二醇	0.5ml
灭菌二次蒸馏水	加入 1.0ml