

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D207/50

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D209/08 C07D295/092

C07D295/104 C07D295/125

[21] 申请号 97197361.X

[43]公开日 1999年9月8日

[11]公开号 CN 1228082A

[22]申请日 97.8.22 [21]申请号 97197361.X

[30]优先权

[32]96.8.23 [33]US[31]60/024,120

[86]国际申请 PCT/US97/14771 97.8.22

[87]国际公布 WO98/07693 英 98.2.26

[85]进入国家阶段日期 99.2.14

[71]申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

[72]发明人 M·M·福尔

小 L·L·温内洛斯基

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 杨九昌

权利要求书 6 页 说明书 30 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 双吡啶基马来酰亚胺的合成

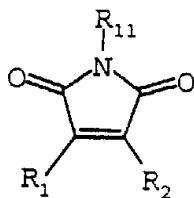
[57]摘要

本发明提供了任选取代的吡啶-3-乙酰胺与任选取代的甲基吡啶-3-乙醛 酰试剂制备 PKC 强效抑制剂的反应。该反应为非常有效和实用的大环环化方法。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

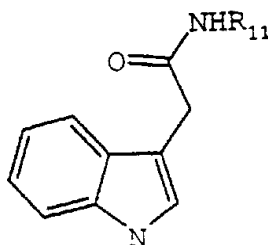
1. 制备式 I 化合物的方法:



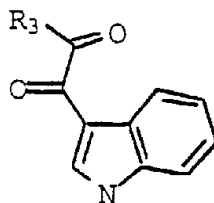
(I)

其中: R_1 和 R_2 独立地代表任选取代的 3-吡啶基,

10 该方法包括在足以脱除吡啶基-3-乙酰胺 C-3 位上酰胺和亚甲基的质子的强碱存在下, 使下式任选取代的吡啶-3-乙酰胺:



与下式任选取代的吡啶基-3-乙醛酰试剂反应:



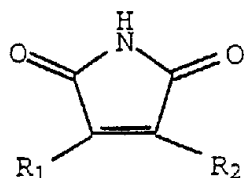
其中:

25 R_3 代表 I, Cl, Br, 或 OR_4 ;

R_4 代表 C_1-C_4 烷基; 和

R_{11} 代表 CH_3 或 H.

2. 制备式 Ia 化合物的方法:

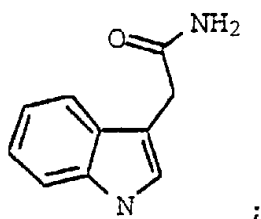


(Ia)

其中: R_1 和 R_2 独立地代表任选取代的 3-吲哚基,

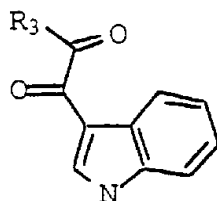
该方法包括在足以脱除吲哚基-3-乙酰胺的 C-3 位上酰胺和亚甲基的质子的强碱存在下, 使下式任选取代的吲哚-3-乙酰胺:

5



与下式任选取代的吲哚基-3-乙酰胺试剂反应:

10



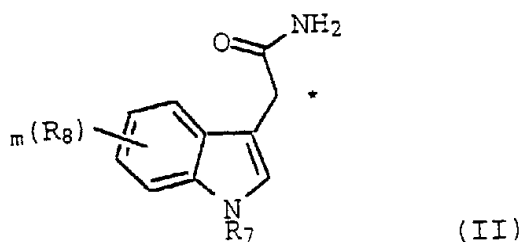
15 其中:

R_3 代表 I, Cl, Br, 或 OR_4 ; 和

R_4 代表 C_1-C_4 烷基。

3. 权利要求 2 的方法, 其中任选取代的吲哚基-3-乙酰胺是式 II 化合物:

20



25

其中:

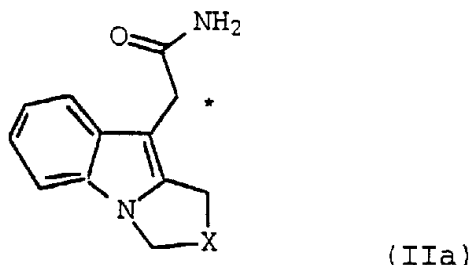
R_7 为氢, 烷基, 卤代烷基, 芳烷基, C_1-C_4 烷氧基烷基, 任选保护的羟基烷基, 任选保护的氨基烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 三烷基氨基烷基, 或 $COO(C_1-C_4$ 烷基);

30 R_8 为氢, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, $(CH_2)_m$ 羟基, 乙酰基, 羧基, 卤素, 卤代烷基, 硝基, 和 $(CH_2)_mNR_5R_6$; 其中 m 为 0, 1, 2, 或 3; 且 R_5 和 R_6 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, 苯基, 苄基, 或与它们所键连的氮

结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环。

4. 权利要求 2 的方法，其中任选取代的吡啶基-3-乙酰胺是式 (IIa) 化合物：

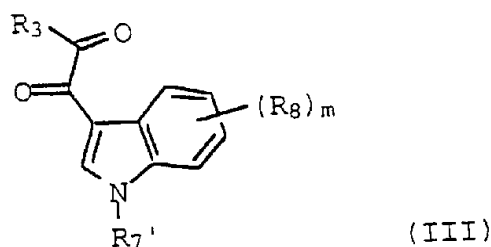
5



10 其中 X 代表任选取代的 C₁-C₄ 亚烷基。

5. 权利要求 3 的方法，其中任选取代的吡啶基乙醛酰试剂为式 (III) 化合物：

15



其中：

20 R₃ 为 I, Cl, Br, 或 OR₄;

R₄ 为 C₁-C₄ 烷基;

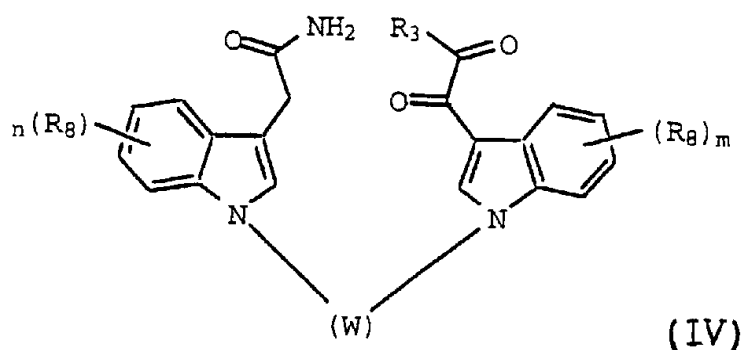
R₇' 为氢, 烷基, 卤代烷基, 芳烷基, 烷氧基烷基, 任选保护的羟基烷基, 任选保护的氨基烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 或三烷基氨基烷基或 COO(C₁-C₄ 烷基);

25 R₈ 为氢, C₁-C₄ 烷基, C₁-C₄ 烷氧基, (CH₂)_m 羟基, 乙酰基, 羧基, 卤素, 卤代烷基, 硝基, 和 (CH₂)_mNR₅R₆; 和

m 为 0, 1, 2, 或 3.

6. 权利要求 2 的方法，其中任选取代的吡啶基-3-乙酰胺和任选取代的乙醛酰试剂一起形成式 (IV) 化合物：

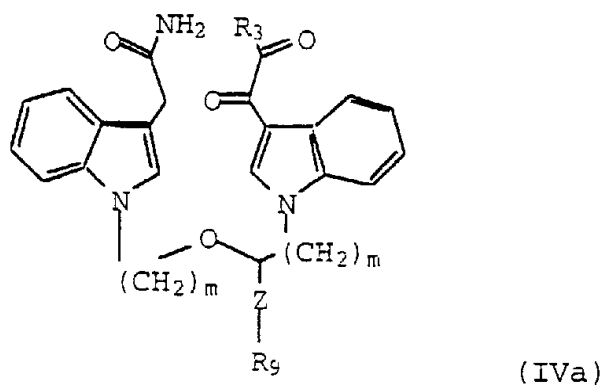
5



10 其中 W 代表任选取代的 C₄-C₈ 亚烷基基团, 且其中任选含有内醚(-O-), 氨基(-NH-)或酰胺(-CONH-)键。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述的化合物为:

15



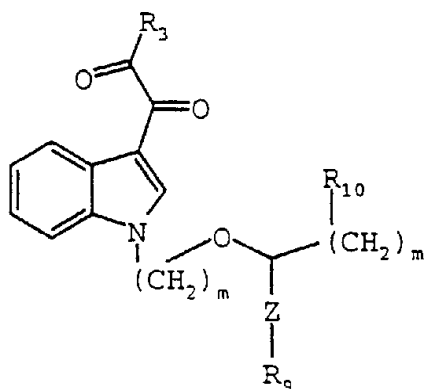
20

其中 Z 为 $-(CH_2)_p-$; R₉ 为卤素, 被护羟基, 被护氨基, NR₅R₆, NH(CF₃), 或 N(CH₃)(CF₃); R₅ 和 R₆ 独立地为 H 或 C₁-C₄ 烷基; p 为 0, 1, 或 2; 且各 m 独立地为 2 或 3。

25

8. 权利要求 2 的方法, 其中吲哚基-3-乙酰胺为下式化合物:

5



10

10. 权利要求 1-9 中任一项的方法, 其中的碱选自碱金属醇盐, 氢氧化钠, 二异丙基氯化锂, 或正丁基锂。

11. 权利要求 10 的方法, 其中 R₃ 为 OR₄。

12. 权利要求 11 的方法, 其中的碱为氢氧化钠。



说明书

双唛基马来酰亚胺的合成

5 本发明涉及可用作蛋白激酶 C 抑制剂的双唛基马来酰亚胺化合物。更具体地讲，本发明提供了一种能有效制备双唛基马来酰亚胺的实用方法。按此方法制得的化合物对与蛋白激酶 C 的异常水平有关的病症十分有效，这些病症包括心血管疾病、糖尿病及其并发症、以及癌症。

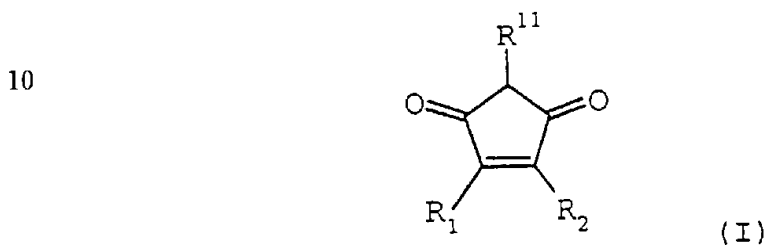
10 双唛基马来酰亚胺亚类存在于包括星形孢菌素，(Tamaoki 等，生物化学和生物物理研究通讯(Biochem. Biophys. Res. Commun.), 135: 397-402 (1986); Gross 等，生化药理学(Biochem. Pharmacol.) 40: 343-350 (1990))和瑞必克霉素，(Steglich 等，英格兰国际应用化学教育(Angew Chem. Int. Ed. Engl.) 19: 459 (1980))在内的大量分离自链霉菌的生物活性代谢物之中。这类化合物中的最简单成员为团网菌素(arcyriarubins)，即一类由粘液菌类(Myxomycetes)产生的颜料。同上。双唛基马来酰亚胺化合物是 PKC 的选择性抑制剂，并显示出可用作自免疫疾病强效新治疗剂的前景(Bit, R. A. 等，药物化学杂志(J. Med. Chem.) 36: 21 (1993))。双唛基马来酰亚胺 GF109303X 是已公认的 PKC 激酶选择剂，(Bit, R. A. 等，四面体通讯(Tetrahedron Letters) 34: 5623 (1993))，并具有构象限制类似物，即 Ro 32-0432 (Wilkinson, S. E., 药物化学杂志 36: 21 (1993))以及 N' - 桥连双唛基马来酰亚胺大环化物(Jirousek 等，药物化学杂志 39 (14): 2664-2671 (1996))。

25 文献中已报道了数种制备双唛基马来酰亚胺骨架的方法，这些包括二卤代马来酰亚胺与唛基格利雅试剂的反应(Faul 等，合成(Synthesis) 12: 1511 (1995)和Steglich, W. 四面体(Tetradron) 44: 2887 (1988))，氧化偶联唛基-3-乙酸三阴离子(Bergman 等，四面体通讯 28: 1444 (1987))，以及唛基-3-乙醛酰氯与唛基-3-乙酸通过 Perkin 缩合方法反应或与唛基-3-乙亚胺酸酯反应(Specter 等，美国化学会会志 76: 6208 (1954); Davis, P. D. 等，四面体通讯 31: 5201 (1990), Bit, R. A. 四面体通讯 34: 5623 (1993))以制备双唛基马来酰亚胺，然后通过两步合成转化为双唛基马来酰亚胺。

尽管所有这些方法都可用于制备双吲哚基马来酰亚胺，但人们必须使用不同方法或多步步骤来制备不对称-对称取代的双吲哚基马来酰亚胺化合物。因此，仍然需要能有效制备双吲哚基马来酰亚胺的通用方法。

5 本发明提供了能十分有效地合成这些底物的通用方法。而且这些合成法又构成了一种非常有效的合成双吲哚基马来酰亚胺的通用方法。

本发明提供了一种制备式 I 化合物的方法：



其中： R_1 和 R_2 独立地代表任选取代的 3-吲哚基，且 R_{11} 代表 H 或 CH_3 ；
 15 该方法包括在足以脱除吲哚基-3-乙酰胺的 C-3 位上酰胺和亚甲基的质子的强碱存在下，使下式任选取代的吲哚-3-乙酰胺：



与下式任选取代的吲哚基-3-乙醛酰试剂反应：



其中：

30 R_3 代表 I, Cl, Br, 或 OR_4 ；且
 R_4 代表 C_1-C_4 烷基。

对本文所公开的以及所要求保护的本发明而言，下列术语和缩略



语的定义如下。

术语“卤素”代表氟，氯，溴或碘。

术语“烷基”代表具有 1-10 个碳原子的环状、直链或支链烷基，例如甲基，乙基，正丙基，异丙基，环丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基等。卤代烷基是指被一个或多个卤原子（优选 1-3 个卤原子）取代的这样一种烷基。卤代烷基的实例是三氟甲基。C₁-C₄ 烷基是指限于 1-4 个碳原子的烷基。C₁-C₄ 烷氧基是通过 -O- 键共价键合的 C₁-C₄ 烷基。

术语“C₁-C₄ 亚烷基”代表含 1-4 个碳原子的直链亚烷基部分。C₁-C₄ 亚烷基的实例包括亚甲基，亚乙基，三亚甲基，甲基亚乙基，四亚甲基等。同样，“C₄-C₈ 亚烷基”代表含有 4-8 个碳原子的直链亚烷基部分。

术语“芳基”代表苯基或萘基。

术语“碱金属醇盐”是指醇盐（通常为 C₁-C₄ 烷氧基）的碱（通常为锂、钾、或钠碱）。因此碱金属醇盐包括叔丁醇钾、甲醇钠、乙醇钠。

术语“杂环”代表任选取代的饱和或不饱和 5 或 6 元稳定环，所述环含有 1-4 个选自硫、氧、和氮的相同或不同杂原子；并且当杂环包含两个相邻碳原子时，这两个相邻碳原子可以是形成式 -CH=CH- 基团的结构；其条件是（1）当杂环为 5 元环时，杂原子包括不多于两个硫或两个氧原子，但不得同时包括两个硫和两个氧原子；和（2）当杂环为 6 元芳环时，其中不存在硫和氧。杂环可以通过能提供稳定结构的任何碳或氮原子连接。

术语“任选取代的亚烷基”、“任选取代的杂环”、或“任选取代的芳基”是指被 1-3 个独立选自如下的基团取代：氢，C₁-C₄ 烷基，C₁-C₄ 烷氧基，(CH₂)_m 羟基，乙酰基，羧基，卤素，卤代烷基，硝基，和 (CH₂)_mNR₅R₆；其中 m 为 0, 1, 2, 或 3；且 R₅ 和 R₆ 独立地为氢，C₁-C₄ 烷基，苯基，苄基，或与它们所键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环。在所要求保护的反应过程中，所述基团（尤其是羟基或氨基）可任选地加以保护。

本说明书中所用的术语“离去基团”是本领域技术人员所熟知的。通常，离去基团是指进行置换反应时能增强与其连接的原子的亲电性



的任何基团或原子。优选的离去基团包括三氟甲磺酸酯，甲磺酸酯，甲苯磺酸酯，亚氨酸酯，氯化物，溴化物，和碘化物。

本说明书中所用的术语“羟基保护基”是指羟基的一种醚或酯衍生物，当反应在化合物的其它官能团上进行时，这种基团常用于封闭或保护羟基。对所用的羟基保护基的种类没有严格限制，只要衍生的羟基基团在随后的反应条件下是稳定的，并且可以在不破坏分子其余结构的情况下的适当时机能除去即可。T. W. Greene 和 P. Wuts 在《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis)(John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1991) 中列出了常用的保护基团。优选的羟基保护基为叔丁基二苯基甲硅烷氧基(TBDPS)，叔丁基二甲基甲硅烷氧基(TBDMS)，三苯甲基，甲氧基三苯甲基，或烷基或芳基酯。相关的术语为“被护羟基”，该术语也用于指羟基保护基。

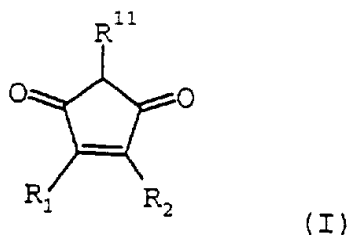
本说明书中所用的术语“氨基保护基”是指氨基的取代基，在反应发生在化合物的其它官能团上时，它们常用于封闭或保护氨基官能团。所用的氨基保护基的种类并没有严格限制，只要衍生的氨基基团在随后的反应条件下是稳定的，并且可在不破坏分子其余结构的的情况下的适当时机能除去即可。T. W. Greene 和 P. Wuts 在《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis)的第七章中列出了常用的保护基团。同样还可以参见 J. W. Barton 在《有机化学中的保护基》的第二章中所述。优选的氨基保护基为叔丁氧基羰基，邻苯二甲酰亚胺，环状烷基，和苄氧基羰基。相关术语“被护氨基”是指被上述氨基保护基取代的氨基基团。

本说明书中所用的术语“-NH 保护基”是指氨基保护基的亚类，它们在反应发生在化合物的其它官能团上时，常用于封闭或保护-NH官能团。所用的保护基的种类并没有严格限制，只要衍生的氨基基团在随后的反应条件下是稳定的，并且可以在不破坏分子其余结构的的情况下在适当时机除去。T. W. Greene 和 P. Wuts 在《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis)的第七章，第362-385页中列出了常用的保护基团。优选的-NH保护基包括氨基甲酸酯，酰胺，烷基或芳基磺酰胺。相关术语“被护的-NH”是指被所定义的-NH保护基取代的基团。

符号“*”标示吡啶基-3-乙酰胺3-位上的亚甲基。



如上所述，本发明提供了制备式 I 化合物的方法：

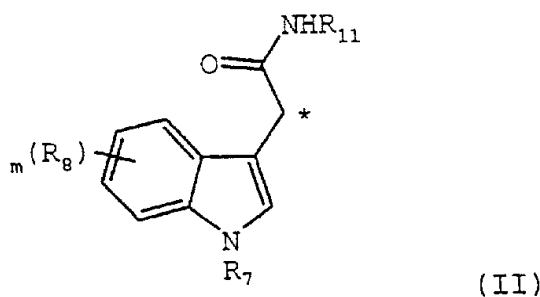


其中： R_1 和 R_2 独立地代表任选取代的 3-吡啶基，且 R_{11} 代表 H 或 CH_3 ；该方法包括在碱存在下，使任选取代的吡啶-3-乙酰胺与任选取代的吡啶基-3-乙醛酰试剂反应。

10 本发明的优点在于反应是强烈的。吡啶-3-乙酰胺和吡啶基-3-乙醛酰试剂都可以被现有技术中所公认的和公开的各种取代基取代，其条件是所述取代反应不能影响本发明的反应。优选的部分是 N-取代的，在吡啶基的稠合 6-元芳环上取代的，和/或在吡啶基的 2-位上取代的。同样还包括双吡啶基马来酰亚胺，其中吡啶基的 N-取代基如下文所述通过桥连基团一起连接。双吡啶基马来酰亚胺上所公认的

15 的优选取代基包括例如下列文献中所公开的取代基：U. S. P. 5, 057, 614, 5, 380, 746, EP 0470490A1, WP 91/13071, EP 0397060A2, EP 0384349A1, EP 0624586, WO 94/14798, EP 0657458, U. S. P. 5, 481, 003, 和 U. S. P. 5, 545, 636, 所有这些文献的内容在此都并入本文用作参考。

20 优选地，任选取代的吡啶基-3-乙酰胺为式 II 化合物：



其中：

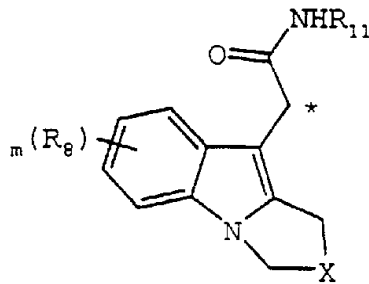
R_7 为氢，烷基，卤代烷基，芳烷基， C_1-C_4 烷氧基烷基，任选保护的羟基烷基，任选保护的氨基烷基，单烷基氨基烷基，二烷基氨基烷基，三烷基氨基烷基，或 $COO(C_1-C_4$ 烷基)；

R_8 为氢， C_1-C_4 烷基， C_1-C_4 烷氧基， $(CH_2)_m$ 羟基，乙酰基，羧基，卤素，卤代烷基，硝基，和 $(CH_2)_mNR_5R_6$ ；其中 m 为 0, 1, 2, 或 3；且



R_5 和 R_6 独立地为氢, C_1-C_4 烷基, 苯基, 苄基, 或与它们所键连的氮结合形成饱和或不饱和的 5 或 6 元环。

5 优选的化合物包括这些, 其中 R_7 为氢, 烷基, 任选保护的羟基烷基, 或任选保护的氨基烷基; 且 R_8 为氢。其它优选的化合物包括其中 R_8 位于吲哚基的 2-位上并与 R_7 形成式 (IIa) 部分的化合物:

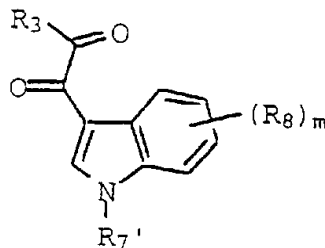


(IIa)

其中 X 代表任选取代的 C_1-C_4 亚烷基。优选地, X 为被 $-CH_2N(CH_3)_2$ 、被保护羟基或被保护氨基取代的亚甲基。

优选地, R_{11} 为 H。

15 任选取代的吲哚基-3-乙醛酰试剂优选为式 (III) 化合物:



(III)

其中:

R_3 为 I, Cl, Br, 或 OR_4 ;

R_4 为 C_1-C_4 烷基;

25 R_7 为氢, 烷基, 卤代烷基, 芳烷基, 烷氧基烷基, 任选保护的羟基烷基, 任选保护的氨基烷基, 单烷基氨基烷基, 二烷基氨基烷基, 或三烷基氨基烷基或 $COO(C_1-C_4$ 烷基);

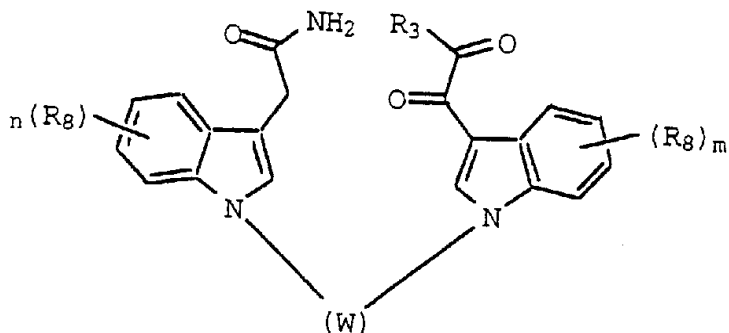
R_8 为氢, C_1-C_4 烷基, C_1-C_4 烷氧基, $(CH_2)_m$ 羟基, 乙酰基, 羧基, 卤素, 卤代烷基, 硝基, 和 $(CH_2)_mNR_5R_6$; 和

30 m 为 0, 1, 2, 或 3。

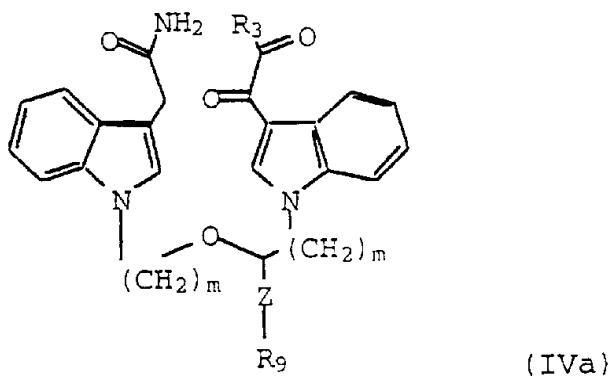
优选地, R_3 为 Cl, Br, 或 OR_4 , 且最优选 OR_4 。 R_7 优选为氢, 烷基, 卤代烷基, 烷氧基烷基, 任选保护的羟基烷基, 任选保护的氨基烷基,

单烷基氨基烷基，或二烷基氨基烷基。

同样还包括其中 R_7 与 R_7 结合形成连接乙醛酰试剂和乙酰胺的吲哚基的桥连基团的化合物。这类化合物具有式 (IV) 结构：



其中 W 代表任选取代的 C_4-C_8 亚烷基基团，其中任选含有内醚 (-O-)，氨基 (-NH-) 或酰胺 (-CONH-) 键。最优选的化合物为其中 W 含有内醚键且可用式 (IVa) 表示的化合物：

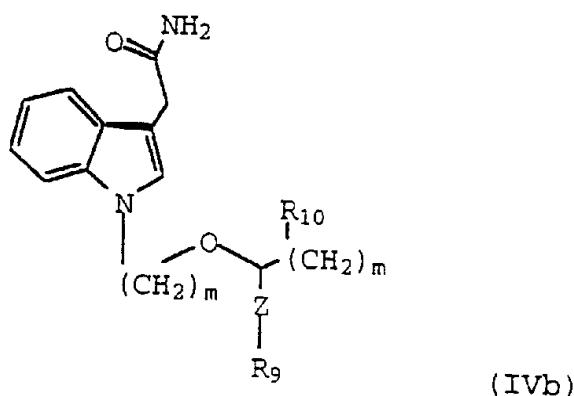


其中 Z 为 $-(CH_2)_p-$ ； R_9 为卤素，被护羟基，被护氨基， NR_5R_6 ， $NH(CF_3)$ ，或 $N(CH_3)(CF_3)$ ； R_5 和 R_6 独立地为 H 或 C_1-C_4 烷基；p 为 0，1，或 2；且各 m 独立地为 2 或 3。最优选的式 IVa 化合物为其中 p 为 1；且 R_5 和 R_6 为甲基的化合物。

25

此外，其它优选的吲哚基-3-乙酰胺为下式化合物：

5

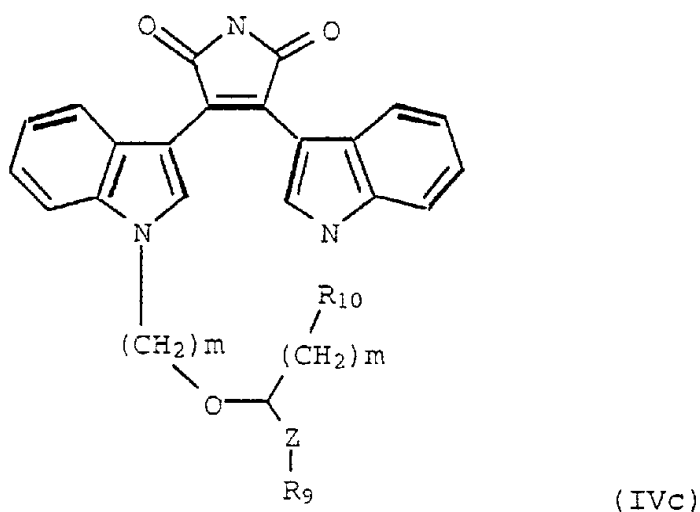


10 其中:

m , Z , 和 R_9 的定义同上, 且 R_{10} 为离去基团, 羟基, 或被护羟基.

优选将化合物 (IVb) 与乙醛酰试剂 (III) 反应, 得到下式化合物:

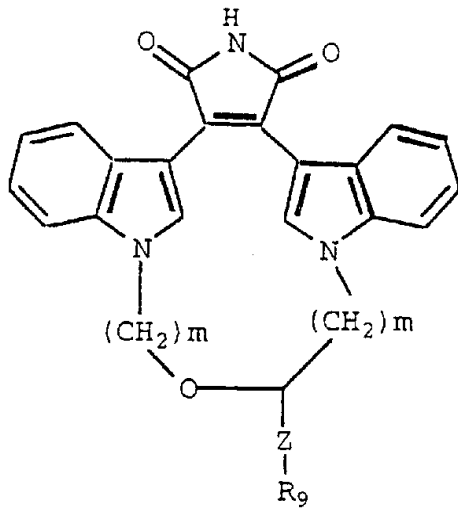
15



20

25 如果需要的话, 可以从反应混合物中分离出化合物 IVc; 然后采用本领域所知的以及 EP 0657458 (1995 年 6 月 14 日) 中所述的技术, 通过 R_{10} 的分子内烷基化形成大环, 优选地, 在碱如 K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaOH$, KOH , NaH , 和 Cs_2CO_3 存在下反应化合物 IVc, 可以制得下式大环:

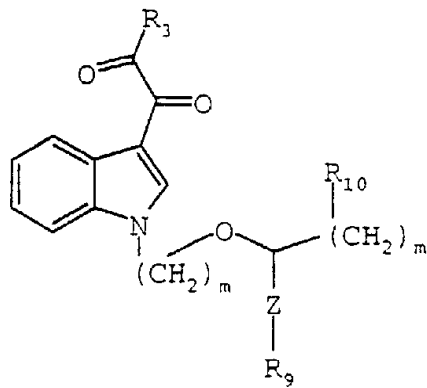
5



(IVd)

同样，反应也可以采用取代的乙醛酰试剂来进行。也就是说，式 IVb 类似化合物：

15

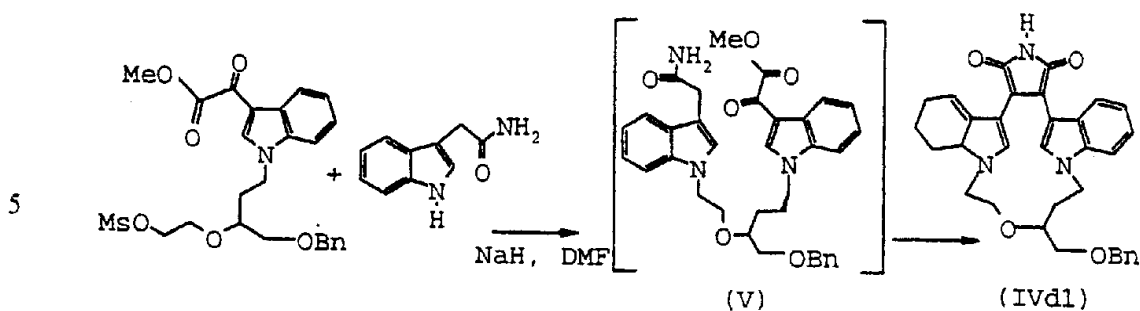


(IVb1)

25 可与未取代的吲哚基-3-乙酰胺反应形成 IVa 化合物。

通过控制乙醛酰试剂 (IVb1) 与吲哚基-3-乙酰胺的反应、或吲哚基-3-乙酰胺 (IVb) 与未取代的吲哚基-3-乙醛酰试剂的反应，可以一步反应得到大环 (IVd)。估计 N-烷基化形成中间体 (IX) 的反应 (见下) 可能利用了能影响马来酰亚胺形成效率的分子内缩合反应。双吲哚基马来酰亚胺和大环都可以在温和条件下一步形成，而且不会发生二聚。例如，室温下采用约 5 当量 NaH 在大约 20 体积 DMF 中进行下列反应：

30



可以以 58% 的收率得到 (IVd1)。在这些条件下当采用 NaH/THF 时，反应失败，而当采用叔丁醇钾/DMF 时，反应则可以进行。

10 因此，取代或未取代的双吲哚基马来酰亚胺大环可以通过效率高的一步反应形成。这种高效反应是本领域以前所不知的。

应当认识到，本发明所述化合物可以存在着各种立体异构形式；式 (IVd) 化合物的取代亚烷基部分可以包含手性碳原子。这些化合物通常以外消旋物形式制得，并且可以很方便地以这种外消旋物形式使用，
15 但如果需要的话，也可以按照本发明所述技术分离或合成单一对映体。这种外消旋物以及单一对映体及其混合物的制备也构成了本发明的一部分。

本发明基于下述发现，即在用足以脱除吲哚基-3-乙酰胺的酰胺质子和脱除吲哚基 3-位上亚甲基碳的亚甲基质子的强碱处理时，吲哚-3-乙酰胺能与吲哚基-3-乙醛酰试剂反应。优选的碱选自碱金属醇盐，
20 氯化钠，二异丙基氨基锂，或正丁基锂，且最优选碱金属醇盐如叔丁醇钾 (KOtBu)。反应采用过量碱进行，优选采用大约 0.5-10 当量碱，最优选采用大约 3.0-5.5 当量碱。但本领域技术人员不难认识到，碱的当量取决于分子中酸式氢的数量。

25 反应可以在对反应条件呈惰性的有机溶剂中进行。这类溶剂包括但不限于醚类溶剂如四氢呋喃，叔丁基甲基醚，乙醚，和二甲氧基乙烷；醇类溶剂如乙醇或丁醇；或极性溶剂如二甲基甲酰胺，二甲亚砜，或乙腈。优选的溶剂为四氢呋喃。由于醇类溶剂可能对碱有淬灭作用，因而最不优选它们。

30 反应通常采用大约等摩尔量的两种试剂，不过采用其它试剂当量也是可行的。反应温度优选为约 0°C - 大约反应混合物的回流温度。

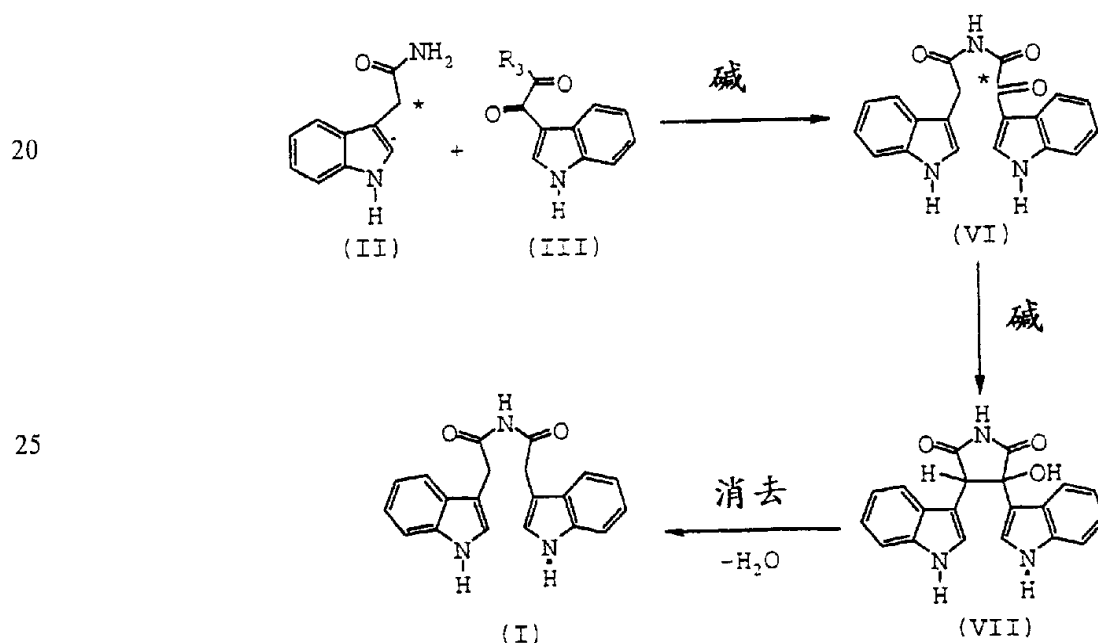
本发明中所用的吲哚-3-乙醛酰试剂采用本领域所知的条件制

备。一般地，乙醛酰试剂采用下列文献中所述的方法制备：Feldman P. L. 等，合成策略 (Synthesis-Stuttgart) 9: 735-37 (1986)，Downie I. M. 等，四面体 49(19): 4015-34 (1993)，Rone N, 等 合成通讯 (Synthetic Commun) 25 (5): 681-90 (1995)，Oikawa Y. 等，杂环 (Heterocycles) 4 : 1859 (1976)，DaSettimo JOC 35: 2546 (1970)，和 Rawal U. H. 四面体通讯 26: 6141 (1985)，所有这些文献的内容在此都并入本文用作参考。优选通过用草酰氯和甲醇钠 (25% wt. 甲醇溶液) 在低温下 (<-60°C) 顺序处理吲哚，由吲哚制备乙醛酰试剂。

吲哚基-3-乙酰胺采用本领域中熟知的方法制备，或者购自 Aldrich 化学公司，(Aldrich Chemical, Milwaukee, WI, 产品目录第 725 页 (1992-1993))。对乙酰胺的取代采用本领域中公知的以及 Rubottom G. 等在 合成 (Synthesis) 566 (1972) 中所述的技术进行，上述文献内容在此并入本文用作参考。

尽管不希望限于任何技术解释，但申请人确信所要求保护的反应的机理可用反应流程 1 概述。

反应流程 1



化合物 (VI) 和 (VII) (反式和顺式) 可以从反应混合物中分离出来。这些中间体已经通过 NMR, 质谱, 和 IR 表征。消去反应 ((VII) 脱水得化合物 (I)) 可采用酸或碱实现。当吲哚-3-乙酰胺为未取代时，优



选使用 HCl。当使用取代的吡啶-3-乙酰胺时，反应优选采用过量碱来终止。因此，本发明的优点在于，在对吡啶-3-乙酰胺进行取代时，包含酸敏感官能团的吡啶很容易被环化。优选地，通过用 HCl 终止反应，化合物 (VII) 可以在同一反应釜内转化为最终产物。

5 当吡啶-3-乙酰胺 (II) 被取代时，消去反应可以在大约 1-5 小时内进行完全，产生双吡啶基马来酰亚胺，而且反应过程中无需加入酸。通过在反应中使用更多量碱，优选 4-5 eq. 碱，可以进一步加快这种消去反应，从而在大约 15 分钟-1 小时内完全环化。例如，含有酸敏感缩酮和三苯甲基的吡啶-3-乙酰胺可以在同一反应釜内与化合物 III 环化，得到双吡啶基马来酰亚胺，收率大于 90%，并且无需加入酸来终止反应和完成消去反应。令人惊奇的是，即使使用羟基和氨基取代的吡啶-3-乙酰胺，也可以环化得到双吡啶基马来酰亚胺，且产率分别为 98% 和 84%。

15 下列实施例为本发明要求保护的合成法的实施例，它们说明了合成双吡啶基马来酰亚胺这一方法的适应性和效率。本发明提供了实施例进一步加以说明，但本发明的范围并不限于下列实施例。在下列实施例中，符号“NMR”或“MS”表示化合物的结构已用 NMR 或质谱确定。

概述

20 红外光谱用 Perkin Elmer 781 光谱仪记录。¹H NMR 光谱采用 QE 300 MHz 光谱仪在室温下记录。光谱数据如下报道： δ 标尺上以 ppm 表示的距内标四甲基硅烷的化学位移，峰裂形状 (b = 宽峰，s = 单峰，d = 双峰，t = 三重峰，q = 四重峰，qn = 五重峰和 m = 多重峰)，积分，偶合常数 (Hz) 和排布。¹³C NMR 采用 QE 300 Mhz (75.5 MHz) 光谱仪在室温下记录。化学位移以 δ 标尺上距四甲基硅烷的 ppm 单位报道，采用溶剂共振作为内标 (氘代氯仿在 77.0 ppm，DMSO-d₆ 在 39.5 ppm)。燃烧分析由 Eli Lilly 公司微量分析实验室完成。高分辨质谱光谱在 VG ZAB 3F 或 VG 70 SE 光谱仪上得到。分析薄层色谱在 EM Reagent 0.25 mm 硅胶 60-F 板上进行。显色采用 UV 灯完成。

制备例 1

1-甲基-吡啶-3-乙酰胺

30 室温下，将吡啶-3-乙腈 (10.0g, 64.0mmol) 的 DMF (50mL) 溶液逐滴加到氢氧化钠 (3.33g, 83.3mmol) 的 DMF (20mL) 悬浮液内。搅拌所得



混合物 30 分钟, 然后冷却到 0℃ - 5℃, 逐滴加入甲基碘(13.63g, 96.0 mmol)的 DMF(30mL)溶液。温热反应并在室温下搅拌 3 小时。采用 EtOAc (300 mL)和 0.5 N HCl(400mL)水溶液提取处理反应物, 并干燥(MgSO₄)有机层, 然后真空除去溶剂, 得到 16.34g (>100%)粗制烷基化产物, 该产物无需纯化而如下所述继续进行反应。将该油状物与溴化四丁铵 (4.13g, 12.8mmol)一起在 CH₂Cl₂ (100mL)中混合, 并在冰浴中冷却, 然后加入 30% 过氧化氢水溶液(33mL), 继之加入 20% (wt.)NaOH 水溶液(26 mL)。温热反应至室温, 搅拌 21 小时, 然后用 CH₂Cl₂ (650 mL), 1N HCl 水溶液 (500 mL)和水(500 mL)提取处理。干燥(MgSO₄)有机层, 真空除去溶剂, 得到粘稠浆状物, 尔后向其中加入己烷(100mL), 过滤这一混合物, 使用 1: 1 CH₂Cl₂:己烷 (100mL)为冲洗液, 干燥后得到 8.45g (70%)标题产物。

NMR.

MS (FD) m/z = 188 (M⁺, 100%).

元素分析 C₁₁H₁₂N₂O:

计算值: C, 70.19; H, 6.43; N, 14.88.

实测值: C, 70.02; H, 6.17; N, 14.99.

制备例 2

1 - (2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧戊环基 - 4 - 乙基) - 3 - 吡啶 - 3 - 乙酰胺

在 0 - 5℃下, 将吡啶 - 3 - 乙酰胺(13.5g, 77.5 mmol)的 DMF(50 mL)溶液逐滴加入到氢化钠(4.3g, 0.109 mol)的 DMF(50mL)悬浮液内。在冰浴中搅拌所得混合物 1 小时, 然后逐滴加入 4 - [2 - 对甲苯磺酰基乙基] - 2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧杂环戊二烯酮(Tanis, S.P.等, 有机化学杂志(J. Org. Chem.) 52: 819 (1987), 34.9g, 0.116 mol)。温热反应并在室温下搅拌 16 小时, 随后采用 EtOAc、盐水和 5% LiCl 水溶液提取处理, 干燥(MgSO₄)有机层, 真空除去溶剂后, 得一油状物, 向其中加入己烷: EtOAc (4:3) (225 mL), 结晶产物, 分离, 干燥后得到 19.4g (83%)产物。

NMR.

MS (FD) m/z = 302 (M⁺, 100%).



元素分析 $C_{17}H_{22}N_2O_3$:

计算值: C, 67.53; H, 7.33; N, 9.26.

实测值: C, 67.72; H, 7.38; N, 9.31.

5

制备例 3

1 - (3 - O' - 三苯基甲基丙基) - 吡啶 - 3 - 乙酰胺

室温及氮气氛下, 将吡啶 - 3 - 乙酰胺(5.00g, 28.7 mmol)的 DMF (25 mL)溶液加到氯化钠(1.61g, 40.3 mmol)的 DMF(25 mL)悬浮液内。室温搅拌所得混合物 30 分钟, 然后冷却到 0 - 5℃。加入 3 - 溴 - 1 -
10 (O' - 三苯基甲基) - 丙醇(16.4g, 43.1 mmol)的 DMF(40 mL)溶液, 在室温下搅拌反应 16 小时。然后采用 EtOAc (700mL)、水(2 X 500 mL)和盐水(200 mL)提取处理反应物, 干燥(MgSO₄), 并真空除去溶剂后, 得到 23.1g 粗产物, 进而通过快速色谱纯化, 使用 1: 1 己烷: 丙酮洗脱, 得到 12.45g (91%)油状产物。通过在 EtOH (50mL)中溶解上述油
15 状物结晶固体, 得到 9.65g (71%)标题产物。

NMR.

MS (FD) m/z = 474 (M⁺, 100%).

元素分析 $C_{32}H_{30}N_2O_2$:

计算值: C, 80.98; H, 6.37; N, 5.90.

20 实测值: C, 80.84; H, 6.59; N, 5.62.

制备例 4

1 - (1 - 羟基丙基) - 吡啶 - 3 - 乙酰胺

室温下, 将 3 - 吡啶乙腈(3.00g, 19.2 mmol)的 DMF(30mL)溶液
25 逐滴加入到氯化钠(1.08g, 27.0mmol)的 DMF(10mL)悬浮液内。室温搅拌所得混合物 30 分钟, 然后加入乙酸 3 - 溴丙酯(4.87g, 26.9 mmol)的 DMF(15mL)溶液。将反应在室温下再搅拌 3 小时, 然后采用 EtOAc (250mL)、0.5 N HCl 水溶液(200mL)、水(200mL)和盐水(50 mL)提取处理反应物, 真空除去溶剂, 得到 6.91g (>100%)粗制烷基化产物, 该
30 产物无需纯化而可按下所述直接转化为 1 - (1 - 羟基丙基) - 吡啶 - 3 - 乙酰胺。将所得油状物溶于叔丁醇(70mL), 用新制粉状氢氧化钾(85%, 12.7g, 192 mmol)处理, 并加热所得混合物至微回流状态反应 1 小时。



1 小时。然后将反应混合物倾入到冰中，用 6N HCl 水溶液 (35 mL) 调节酸度至 pH ~ 1。采用 EtOAc (300 mL)、水 (200 mL)、盐水 (50 mL) 提取后处理反应物，并干燥 (MgSO₄) 有机层，然后真空除去溶剂，得到一固体，进而通过快速色谱纯化，先使用 2: 1 丙酮: 己烷洗脱，继之用
5 95: 5 丙酮: MeOH 洗脱，得到 2.73 g (61%) 1-(1-羟基丙基)-吡啶-3-乙酰胺。

NMR.

MS (FD) m/z = 232 (M⁺, 100%).

元素分析 C₁₃H₁₆N₂O₂:

10 计算值: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06.

实测值: C, 65.99; H, 7.24; N, 11.0.

制备例 5

1-(二甲氨基丙基)-吡啶-3-乙酰胺

15 用 40% 二甲胺水溶液 (13.5 mL, 0.108 mol) 处理 1-(甲磺酰基丙基)-吡啶-3-乙酰胺 (1.0 g, 3.20 mmol) 的 THF (15 mL) 悬浮液，密封所得反应溶液，在室温下搅拌 18 小时。随后采用 EtOAc (50 mL)、水 (2 X 50 mL) 和盐水 (25 mL) 提取处理反应物。合并水层，用 EtOAc (3 X 25 mL) 再提取三次，干燥 (MgSO₄) 合并后的有机层，尔后真空除去溶剂，得到
20 0.77 g (92%) 1-(二甲氨基丙基)-吡啶-3-乙酰胺。

NMR.

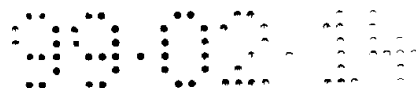
MS (FD) m/z = 259 (M⁺, 100%).

制备例 6

吡啶-3-乙醛酸甲酯

25 氮气氛围下，将吡啶 (2.0 g, 1.70 mmol) 的 Et₂O (20 mL) 溶液冷却到 0-5°C，在 <5°C 的温度下逐滴加入草酰氯 (1.5 mL, 1.70 mmol)。在冰浴中搅拌所得黄色浆状液 30 分钟，然后冷却到 -65°C，在 <-58°C 的温度下加入 25% wt. 甲醇钠溶液 (7.8 mL, 3.4 mmol)。随后温热反应到室
30 温，加入 10 mL 水，过滤所得混合物。将所得固体在室温下干燥，得到 3.21 g (93%) 标题化合物。

NMR.



MS (FD) $m/z = 203$ (M^+ , 100%).

元素分析 $C_{11}H_9NO_3$:

计算值: C, 65.02; H, 4.46; N, 6.89.

实测值: C, 64.93; H, 4.25; N, 7.03.

5

制备例 7

(1-甲基-咪唑-3-基)-乙醛酸甲酯

氮气氛下, 将 N-甲基咪唑(2.0g, 1.52 mmol)的 Et_2O (20 mL) 溶液冷却到 $0-5^\circ C$, 在 $<5^\circ C$ 的温度下逐滴加入草酰氯(1.3 mL, 1.52 mmol). 在冰浴中搅拌所得黄色浆状液 30 分钟, 尔后冷却到 $-65^\circ C$, 在 $<-58^\circ C$ 的温度下缓慢加入 25% wt. 甲醇钠(7.0mL, 3.04 mmol)溶液. 然后温热反应至室温, 加入 10mL 水, 过滤所得混合物, 并将所得固体在室温下干燥, 得到 2.93g (89%) 标题化合物.

NMR.

15 MS (FD) $m/z = 217$ (M^+ , 100%).

元素分析 $C_{12}H_{11}NO_3$:

计算值: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45.

实测值: C, 66.29; H, 5.39; N, 6.65.

20

制备例 8

乙酸 3-溴丙酯

往 3-溴-1-丙醇(100g, 0.720 mol)和 4-二甲氨基吡啶(8.79g, 72.0 mmol)的 CH_2Cl_2 (500mL) 溶液 ($0-5^\circ C$) 内加入乙酐(74.7 mL, 0.792 mol). 温热反应物至室温保持 4 小时, 随后采用 CH_2Cl_2 (200 mL)、1N HCl 水溶液 (2X300mL)、 $NaHCO_3$ 饱和溶液 (2 x 300 mL) 和盐水 (200 mL) 提取处理反应物, 真空除去溶剂后得到 128.52g (99%) 上述标题化合物.

NMR.

30 MS (FD) $m/z = 180$ (M^+ , 100%).

元素分析 $C_5H_9O_2Br$:

计算值: C, 33.17; H, 5.01.

实测值: C, 33.69; H, 5.09.



制备例 9

3-溴-1-(0'-三苯基甲基)丙醇

将三苯基甲基氯(109g, 0.391 mol)溶于 CH_2Cl_2 (500 mL), 并在氮气氛下冷却到 0-5℃, 加入三乙胺(59.4 mL, 0.426 mol), 继之再
5 加入 3-溴-1-丙醇(49.4g, 0.355 mol)的 CH_2Cl_2 (100mL)溶液。温热反应混合物并在室温下搅拌 4 小时。然后采用 CH_2Cl_2 (150 mL)、水(500 mL)和盐水(150 mL)提取处理反应物, 并干燥(MgSO_4), 真空除去溶剂后得到 144.6g 粗产物, 进而通过快速色谱纯化, 使用 2: 1-1: 1 的己烷: CH_2Cl_2 梯度洗脱, 得到 105.7g (78%)上述标题化合物, 为
10 一固体。

NMR.

MS (FD) $m/z = 380$ (M^+ , 100%).

元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{OBr}$:

计算值: C, 69.30; H, 5.55.

15 实测值: C, 69.10; H, 5.48.

制备例 10

1-(甲磺酰基丙基)-吡啶-3-乙酰胺

氮气氛下, 在 1-(1-羟基丙基)-吡啶-3-乙酰胺(1.68g, 7.23
20 mmol)和三乙胺(1.41 mL, 10.1 mmol)的 CH_2Cl_2 (20 mL)溶液(0-5℃)内逐滴加入甲磺酰氯(0.67mL, 14.5mmol)。将反应在冰浴中搅拌 30 分钟, 然后采用 CH_2Cl_2 (200mL)、水(100 mL)、 NH_4Cl 饱和水溶液(100mL)和盐水(50 mL)提取处理反应物, 并干燥(MgSO_4)有机层, 真空除去溶剂后得一固体, 进而用 THF (15 mL)研制, 过滤, 干燥后得到 1.58g (71%)
25 上述标题化合物。

NMR.

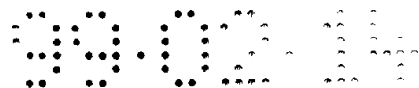
MS (FD) $m/z = 310$ (M^+ , 100%).

元素分析 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

计算值: C, 54.18; H, 5.85; N, 9.03.

30 实测值: C, 54.64; H, 5.98; N, 8.97.

制备例 11



1- (三苯基甲氧基) - 2- (2- (咪唑-3-乙酰胺)氧基)
- 4- 丁烷三醇

室温下, 将 1, 2- (二甲基丙酮化合物) - 4- 丁烷三醇 (9.5g, 65.07 mmol) 溶于 100 ml CH_2Cl_2 . 加入咪唑 (8.85g, 130.15 mmol, 2.0 eq), 继之再加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯 (16.99g, 61.81mmol, 0.95 eq). 将反应在室温下搅拌 4 小时, 尔后加 NH_4Cl 溶液终止反应, 用盐水洗涤, 再用硫酸镁干燥, 然后蒸发, 得一油状物. 将此油状物溶于 80% 乙酸水溶液中, 并在室温下搅拌 24 小时. 加水终止反应, 用 CH_2Cl_2 稀释. 用碳酸氢钠饱和溶液和水洗涤所得有机层, 并用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发, 得到一油状物, 进而通过柱色谱纯化, 得到 14.2g 1, 2, 4- (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 丁烷三醇, 为透明油状物 (71%收率).

室温下, 将 1, 2, 4- (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 丁烷三醇 (28.0g, 81.4mmol) 溶于 400ml CH_2Cl_2 . 加入三乙胺 (13.6ml, 97.7mmol, 1.2 eq), 继之再加入三苯甲基氯 (25.0g, 89.5mmol, 1.1eq). 将反应物在室温下搅拌 24 小时. 加 NH_4Cl 溶液终止反应. 将所得有机层用盐水洗涤, 并用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发, 得一油状物, 进而通过柱色谱纯化 (7/1 己烷/EtOAc), 得到 40.9g 1- (三苯基甲氧基) - 2, 4- (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 丁烷三醇, 为一透明油状物 (96%收率).

将 NaH (5.0g, 124.2mmol, 1.4eq) 溶于 100ml THF. 再将 1- (三苯基甲氧基) - 2, 4- (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 丁烷三醇 (52.0g, 88.7mmol) 溶于 400ml THF 并加到上述 NaH 反应液内. 将反应物在 45 $^{\circ}\text{C}$ 加热 1 小时, 然后逐滴加入烯丙基溴 (13.8ml, 159.7mmol, 1.8eq). 将反应物在 45 $^{\circ}\text{C}$ 再加热 12 小时. 加 NH_4Cl 溶液终止反应. 盐水洗涤所得有机层并用 MgSO_4 干燥, 然后蒸发, 得一油状物, 进而通过柱色谱纯化 (9/1 己烷/EtOAc), 得到 44.8g 1- (三苯基甲氧基) - 2- (2- 戊烯氧基) - 4- (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 丁烷三醇, 为透明油状物 (81%收率).

将 1- (三苯基甲氧基) - 2- (2- 戊烯氧基) - 4- (叔丁基二苯基甲硅烷氧基) - 丁烷三醇 (3.6g, 5.76mmol) 溶于 30ml 1/1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 并冷却到 -50 $^{\circ}\text{C}$. 向反应物中鼓臭氧 30 分钟, 并通过苏丹红指示剂的颜色变化进行监测. 然后仍然在 -50 $^{\circ}\text{C}$ 下, 加入硼氢化钠 (0.43g, 11.52mmol, 2.0eq), 使反应缓慢回复到室温过夜. 加 NH_4Cl



溶液终止反应，将所得有机层进一步用盐水洗涤，并用 MgSO_4 干燥，然后蒸发，得一油状物，继而通过柱色谱纯化(3/1 己烷/EtOAc)，得到 2.3g 1-(三苯基甲氧基)-2-(2-羟基乙氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-丁烷三醇，为透明油状物(63%收率)。

5 将 1-(三苯基甲氧基)-2-(2-羟基乙氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-丁烷三醇(18.6g, 30.0mmol)溶于 200ml CH_2Cl_2 ，并冷却到 -5°C 。加入三乙胺(5.2ml, 37.5mmol, 1.25eq)，然后再逐滴加入甲磺酰氯(2.8ml, 36.0mmol, 1.2eq)，期间维持温度低于 0°C 。在 -5°C 下搅拌反应 30 分钟，尔后加 NH_4Cl 终止反应，将所得有机层
10 用盐水洗涤，并采用 MgSO_4 干燥，然后蒸发，得到 19.7g 1-(三苯基甲氧基)-2-(2-(甲磺酰氧基)乙氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)丁烷三醇，为亮黄色油状物(96%收率)。将 60% NaH/矿物油(5.18g, 129mmol, 1.5eq)溶于 400ml DMF，并冷却到 0°C 。缓慢加入吡啶-3-乙酰胺(22.6g, 129mmol, 1.5eq)在 325ml DMF 中的溶液，
15 期间维持温度低于 0°C 。然后使反应温度回复到室温，搅拌 2 小时。再冷却反应物到 0°C ，缓慢加入 1-(三苯基甲氧基)-2-(2-(甲磺酰氧基)乙氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-丁烷三醇(61.3g, 86.4mmol)在 500ml DMF 中的溶液(总共 20vols)，加料期间维持温度低于 0°C 。将反应物在 0°C 下搅拌 1 小时，随后回复到室温，再搅拌过
20 夜。加 NH_4Cl 溶液终止反应，并用 EtOAc 稀释，水洗所得有机层数次以除去 DMF。尔后通过用盐水洗涤， MgSO_4 干燥，以及蒸发步骤加以干燥，得到 7-1-(三苯基甲氧基)-2-(2-(吡啶-3-乙酰胺)氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-丁烷三醇，为暗棕色油状物，该产物无需进一步纯化而直接用于进行下步反应。(TY= 68.0g)。

25 将 1-(三苯基甲氧基)-2-(2-(吡啶-3-乙酰胺)氧基)-4-(叔丁基二苯基甲硅烷氧基)-丁烷三醇(68.0g, 129mmol)溶于 100ml 1M 氟化四丁铵的 THF 溶液内。将反应在室温下搅拌 6 小时，然后加水终止反应，用 EtOAc 稀释以改善分离操作。将所得有机层用盐水洗涤，并用 MgSO_4 干燥，然后蒸发后，得一棕色油状物，进而通过柱色谱纯化
30 (1/1 己烷/丙酮-100%丙酮)纯化，得到 26.0g 标题化合物，为灰白色泡沫固体(55%-两步收率)。

实施例 1



3, 4- (3- 咪唑基) - 1H- 吡咯 - 2, 5- 二酮

室温及氮气氛下, 将咪唑 - 3 - 乙酰胺 (1.00g, 5.74 mmol) 和咪唑基 - 3 - 乙醛酸甲酯 (1.28g, 6.30 mmol) 在 THF (10 mL) 中的悬浮液用 1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液 (17.2 mL, 17.2 mmol) 处理。在室温下搅拌所得的暗黑色反应混合物 3 小时, 然后用浓 (37%) HCl (8ml) 处理, 反应放热。利用 EtOAc (125mL)、水 (2 X 100 mL)、盐水 (25 mL) 提取处理反应物, 并干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到一固体, 进而通过快速色谱纯化, 使用 2: 1-1: 1 己烷: EtOAc 梯度洗脱, 得到 2.04g (100%) 团网菌素 A [1.28g (68%), 在使用乙醛酰氯的情况下]。还可以将 3, 4- (3- 咪唑基) - 1H- 吡咯 - 2, 5- 二酮用 EtOH 重结晶, 能够高纯度 (>99%) 和高收率 (88%) 地得到化学计量的乙醇单溶剂化物。

NMR.

MS (FD) m/z = 327 (M⁺, 100%).

元素分析 C₂₂H₁₉N₃O₃:

计算值: C, 70.76; H, 5.13; N, 11.25.

实测值: C, 70.97; H, 5.22; N, 11.12.

实施例 2

3- [(1- 甲基) - 3- 咪唑基] - 4- (3- 咪唑基) - 1H- 吡咯 - 2, 5- 二酮

方法 1: 氮气氛下, 将 1- 甲基 - 咪唑 - 3 - 乙酰胺 (1.00g, 5.31 mmol) 和咪唑基 - 3 - 乙醛酸甲酯 (1.30g, 6.40 mmol) [或 1.32g (63.6 mmol) 咪唑 - 3 - 乙醛酰氯] 在 THF (10mL) 中的悬浮液在冰浴中冷却, 然后用 1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液 (15.9 mL, 15.9 mmol) 处理。将所得的暗黑色反应混合物在冰浴中搅拌 5 分钟, 继之在室温下搅拌 2.5 小时, 然后再用浓 (37%) HCl (8 mL) 处理, 反应放热。利用 EtOAc (150mL)、水 (100 mL)、盐水 (25 mL) 提取处理反应物, 并干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到一固体, 进而通过快速色谱纯化, 使用 2: 1-1: 1 己烷: 丙酮梯度洗脱, 得到 1.66g (92%) 标题化合物 [使用乙醛酰氯时得到 1.38g (76%)]。

方法 2: 氮气氛下, 将咪唑 - 3 - 乙酰胺 (1.00g, 5.74 mmol) 和 1

5 - 甲基 - 咪唑基 - 3 - 乙醛酸甲酯 (1.50g, 6.91 mmol) 在 THF (10mL) 中的悬浮液在冰浴中冷却, 然后用 1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液 (17.2 mL, 17.2 mmol) 处理。将所得的暗黑色反应混合物在冰浴中搅拌 5 分钟, 继之在室温下搅拌 2.5 小时, 然后再用浓 (37%) HCl (8 mL) 处理, 使反应放热。利用 EtOAc (150mL)、水 (100 mL)、盐水 (25 mL) 提取处理反应物, 干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到一固体, 进而通过快速色谱纯化, 使用 2: 1 - 1: 1 己烷: 丙酮梯度洗脱, 得到 1.71g (87%) 标题化合物。

NMR.

10 MS (FD) m/z = 341 (M⁺, 100%).

元素分析 C₂₁H₁₅N₃O₂:

计算值: C, 73.89; H, 4.43; N, 12.31.

实测值: C, 73.31; H, 4.57; N, 12.27.

15

实施例 3

3, 4 - [(1 - 甲基) - 3 - 咪唑基] - 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮

20 室温及氮气气氛下, 将 1 - 甲基 - 咪唑 - 3 - 乙酰胺 (1.0g, 5.31 mmol) 和 (1 - 甲基 - 咪唑 - 3 - 基) - 乙醛酸甲酯 (1.38g, 6.35 mmol) 在 THF (10 mL) 中的悬浮液用 1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液 (15.9 mL, 15.9 mmol) 处理。室温下搅拌所得反应浆状物 2 小时, 然后加 1N HCl (25 mL) 终止反应。产物开始沉淀, 15 分钟后过滤分离产物, 得到 1.88g (99%) 标题化合物。

NMR.

25 MS (FD) m/z = 355 (M⁺, 100%).

元素分析 C₂₂H₁₇N₃O₂:

计算值: C, 74.35; H, 4.82; N, 11.82.

实测值: C, 74.25; H, 5.03; N, 11.55.

实施例 4

30 3 - [1 - (2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧戊环基 - 4 - 乙基 - 3 - 咪唑基]

- 4 - (3 - 咪唑基) - 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮

氮气气氛下, 将 1 - (2, 2 - 二甲基 - 1, 3 - 二氧戊环基 - 4 - 乙基)



-3-吡啶-3-乙酰胺(1.00g, 3.31 mmol)和吡啶-3-乙醛酸甲酯(0.81g, 3.99 mmol)在THF(10mL)中的悬浮液在冰浴中冷却,然后用1摩尔浓度叔丁醇钾的THF溶液(14.9 mL, 14.9 mmol)处理。将所得的暗黑色反应混合物在冰浴中搅拌5分钟,继之在室温下搅拌1小时15分。利用EtOAc(125mL)、水(2X100 mL)、盐水(25 mL)提取处理反应物,并干燥(MgSO₄)有机层,真空除去溶剂后得到一固体,进而通过快速色谱纯化,使用2:1-1:1己烷:EtOAc梯度洗脱,得到1.41g (93%)标题化合物。

NMR.

MS (FD) m/z = 455 (M⁺, 100%).

元素分析 C₂₇H₂₅N₃O₄:

计算值: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.23.

实测值: C, 70.32; H, 5.72; N, 8.81.

实施例 5

3-[1-(3-O'-三苯甲基丙基)-3-吡啶基]
-4-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2,5-二酮

氮气氛下,将1-(3-O'-三苯甲基丙基)吡啶-3-乙酰胺(1.00g, 2.10 mmol)和吡啶-3-乙醛酸甲酯(0.51g, 2.51 mmol)在THF(10mL)中的悬浮液在冰浴中冷却,然后用1摩尔浓度叔丁醇钾的THF溶液(6.30mL, 6.30 mmol)处理。在冰浴中搅拌所得的暗黑色反应混合物5分钟,继之在室温下搅拌2小时。随后采用EtOAc(125mL)、水(100 mL)、盐水(25 mL)提取处理反应物,并干燥(MgSO₄)有机层,真空除去溶剂后得到一固体,进而通过快速色谱纯化,使用1:1己烷:丙酮洗脱,得到1.20g (91%)标题化合物。

NMR.

MS (FD) m/z = 627 (M⁺, 100%).

元素分析 C₄₂H₃₃N₃O₃:

计算值: C, 80.36; H, 5.29; N, 6.69.

实测值: C, 79.35; H, 5.67; N, 6.29.

实施例 6



3-[1-(3-羟基丙基)-3-吡啶基]-4-(3-吡啶基)
-1H-吡咯-2,5-二酮

方法 1: 氮气氛下, 将 1-(1-羟基丙基)-吡啶-3-乙酰胺 (1.00g, 2.10 mmol) 和吡啶基-3-乙醛酸甲酯 (0.51g, 2.51 mmol) 在 THF (10mL) 中的悬浮液在冰浴中冷却, 然后用 1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液 (6.30 mL, 6.30mmol) 处理。将所得的暗黑色反应混合物在冰浴中搅拌 5 分钟, 继之在室温下搅拌 2 小时, 然后再用浓 (37%) HCl (8 mL) 处理, 并加热回流 1 小时以脱去醇上的三苯甲基。随后采用 EtOAc (125mL)、水 (100 mL)、盐水 (25 mL) 提取后处理反应物, 并干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到一固体, 进而通过快速色谱纯化, 使用 1: 1 己烷: 丙酮洗脱, 得到 0.66g (82%) 标题化合物。

方法 2: 氮气氛下, 将 1-(1-羟基丙基)-吡啶-3-乙酰胺 (1.56g, 6.71 mmol) 和吡啶基-3-乙醛酸甲酯 (2.73g, 13.4 mmol) 的 THF (15mL) 溶液在冰浴中冷却, 然后用 1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液 (26.9mL, 26.9 mmol) 处理。将所得的暗黑色反应混合物在冰浴中搅拌 5 分钟, 继之在室温下搅拌 3 小时, 然后再加浓 (37%) HCl (10 mL) 终止反应。随后采用 EtOAc (300mL)、水 (2X200 mL)、盐水 (50 mL) 提取处理反应物, 并干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到一固体, 进而通过快速色谱纯化, 使用 2: 1-1: 1 己烷: 丙酮梯度洗脱, 得到 2.55g (100%) 标题化合物。

NMR.

MS (FD) m/z = 385 (M⁺, 100%).

元素分析 C₂₃H₁₉N₃O₃:

计算值: C, 71.67; H, 4.97; N, 10.90.

实测值: C, 71.08; H, 5.17; N, 10.32.

实施例 7

3-[1-(3-二甲氨基丙基)-3-吡啶基]-4-
(3-吡啶基)-1H-吡咯-2,5-二酮

方法 1: 氮气氛下, 将 1-(二甲氨基丙基)-吡啶-3-乙酰胺 (0.60g, 2.31 mmol) 和吡啶基-3-乙醛酸甲酯 (0.94g, 4.63 mmol) 在 THF (10mL) 中的悬浮液在冰浴中冷却, 然后用 1 摩尔浓度叔丁醇钾

的 THF 溶液 (9.3 mL, 9.30mmol) 处理。将所得的暗黑色反应混合物在冰浴中搅拌 5 分钟, 继之在室温下搅拌 3 小时。随后采用 EtOAc (100mL)、水 (2X75 mL)、盐水 (25 mL) 提取处理反应物, 并干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到 1.13g 泡沫物。加入丙酮 (8mL) 溶解此泡沫物, 产
5 物结晶析出, 过滤分离, 干燥后得到 0.80g (84%) 标题化合物。

方法 2: 将 3-[1-(甲磺酰基丙基)-3-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2, 5-二酮 (70.39g, 0.152 mol) 的 THF (1015 mL) 悬浮液用 40% 二甲胺水溶液 (423 mL, 3.37 mol) 处理, 固体立刻溶解, 得到一溶液, 继之在室温下搅拌 16 小时。随后采用 CH₂Cl₂ (1500 mL)
10 和水 (2 X 1000 mL) 提取处理反应物, 真空除去溶剂后得到 59.98g (96%) 标题化合物。

NMR.

MS (FD) m/z = 412 (M⁺, 100%).

元素分析 C₂₅H₂₄N₄O₂:

15 计算值: C, 72.80; H, 5.87; N, 13.58.

实测值: C, 71.80; H, 6.31; N, 12.93.

实施例 8

3-[1-(甲磺酰基丙基)-3-吡啶基]-4-
20 (3-吡啶基)-1H-吡咯-2, 5-二酮

室温及氮气氛下, 将 3-[1-(3-羟基丙基)-3-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2, 5-二酮 (41.84g, 0.109 mol) 的 CH₂Cl₂ (1200mL) 悬浮液用吡啶 (26.3 mL, 0.326 mol) 处理, 然后再用甲磺酸酐 (22.69 mL, 0.130 mol) 处理, 并搅拌反应 2.5 小时。然后采用 0.1 N HCl
25 水溶液 (3260 mL)、水 (1500 mL) 和盐水 (500 mL) 提取处理反应物, 并干燥 (MgSO₄) 有机层, 真空除去溶剂后得到 49.96g (99%) 固体标题化合物。

NMR.

MS (FD) m/z = 464 (M⁺, 100%).

30 元素分析 C₂₄H₂₁N₃O₅S:

计算值: C, 62.19; H, 4.57; N, 9.07; S, 6.92.

实测值: C, 61.52; H, 4.72; N, 8.74; S, 6.88.

实施例 9

5

10

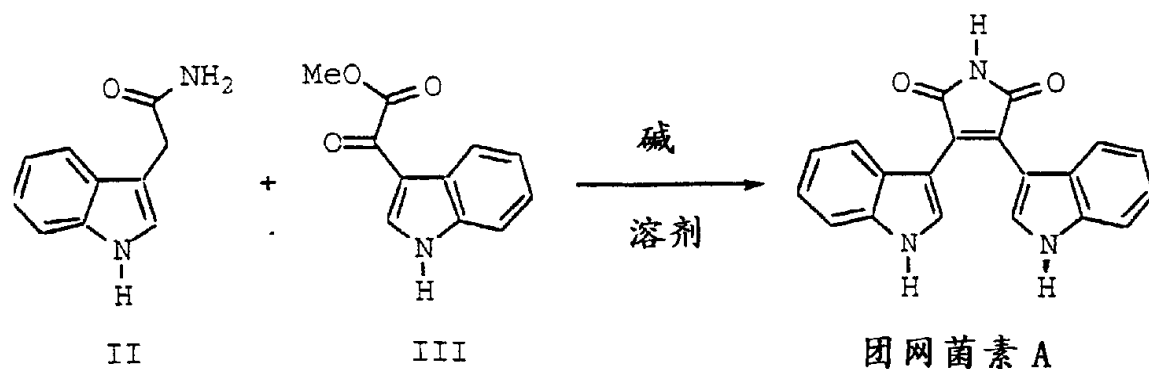


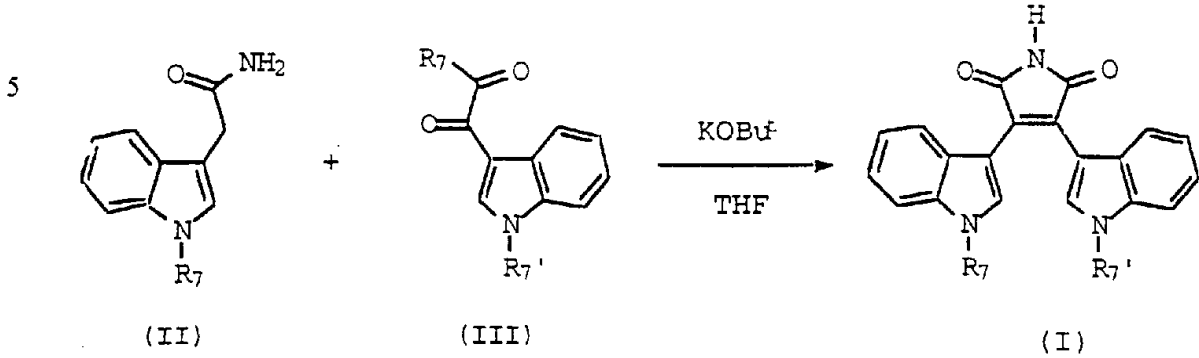
表 I: 溶剂、碱和加入 (Addⁿ) 方式对反应的影响

路线	溶剂	碱 (Eq.)	III 的 Eq.	Add ⁿ 方式 ¹	产率 (%) ²
1	THF	KOBu ^t (5.5)	1.2	A	100
2	THF	KOBu ^t (5.5)	1.2	B	100
3	THF	KOBu ^t (3.0)	1.1	A	100
4	DMF	KOBu ^t (4.5)	1.1	B	36
5	THF	NaH (3.5)	1.2	B	56
6	THF	NaH (3.0)	1.2	A	39
7	DMF	NaH (3.5)	1.2	B	31
8	THF	Et ₃ N (3.0)	1.2	A	no rxn
9	甲苯	NaOH/TBAB	2.0	-	no rxn
10	水	NaOH/TBAB	2.0	-	no rxn

¹ 加入方式 A = 碱加到试剂中; 加入方式 B = 试剂加到碱中。 ² 色谱

15 产率。

实施例 10



为了测定本反应的范围，首先制备一系列取代的咪唑-3-乙酰胺化合物，继之在 3 eq. KOBu^t ，1.2 eq. 咪唑基-3-乙醛酸酯在 THF 中的条件下与取代的咪唑基-3-乙醛酰试剂反应。与使用相应的乙醛酸甲酯反应得到的产率相比，未取代的咪唑-3-乙酰胺与未取代的咪唑基-3-乙醛酰氯的反应产率较低 (68%) (表 II, 路线 1-2)。除得到较高产率之外，由于所述酯化合物能够更稳定地贮藏并可以采用反向 HPLC 分析，因而更优于上述乙醛酰氯。

15

表 II: 大环环化结果

20

路线	R_7	R_3	$R_{7'}$	产率 (%) ¹
1	H	OMe	H	100
2	H	Cl	H	68
3	CH ₃	OMe	H	92
4	CH ₃	Cl	H	76
5	H	OMe	CH ₃	87
6	CH ₃	OMe	CH ₃	99 ²
7		OMe	H	93 ³
8	三苯甲基	OMe	H	91
9		OMe	H	62
10		OMe	H	100 ⁴
11		OMe	H	72
12		OMe	H	84 ⁴

25

30



¹ 色谱产率。² 在用 1N HCl 水溶液终止反应后直接从反应釜中分离得到产物。³ 反应用 4.5 eq. 碱冲洗。⁴ 使用 4.0 eq. 碱和 2.0 eq (III) 重复进行反应。

5

实施例 11

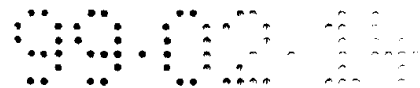
10, 11, 14, 15 - 四氢 - 13 - [(三苯基甲氧基) 甲基]
- 4, 9: 16, 21 - 二次甲基 (dimetheno) - 1H, 3H - 二苯并 [E, K]
吡咯并 [3, 4-H] [1, 4, 13] 氧杂二氮杂 - 环十六碳因 - 1, 3(2H) - 二酮

10 将 1 - (三苯基甲氧基) - 2 - (2 - (吡啶 - 3 - 乙酰胺) 氧基) - 4 - 丁烷三醇 (24.9g, 45.3 mmol) 溶于 250ml THF, 加入吡啶 - 3 - 乙酰胺甲酯 (18.4g, 90.7 mmol, 2.0 eq)。将浆状液冷却到 0℃。缓慢加入 1M KOBu^t 的 THF 溶液 (181ml, 181mmol, 4.0 eq.)。亮棕色反应混合物迅速变为红色, 使反应混合物回复到室温, 搅拌过夜。加 NH₄Cl 溶液终止反应, 并用 EtOAc 稀释。将所得有机层用水、盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 并通过线性厚硅胶层过滤以除去基线酸, 之后蒸发得到 31.6g 3 - [1 - [2 - [1 - (三苯基甲氧基) - 2, 4 - 丁烷三醇] - 乙氧基 - 3 - 吡啶基] - 4 - 3 - 吡啶基] - 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮, 系红色固体 (99% 产率)。

15 将 3 - [1 - [2 - [1 - (三苯基甲氧基) - 2, 4 - 丁烷三醇] - 乙氧基 - 3 - 吡啶基] - 4 - (3 - 吡啶基) - 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮 (10.0g, 14.2 mmol) 溶于 100 ml THF, 并冷却到 0℃。加入吡啶 (3.45ml, 42.8mmol, 3.0eq.), 然后再加入甲磺酸酐 (5.10g, 28.5 mmol, 2.0 eq.)。使反应回复到室温, 搅拌 2.5 小时。加 NH₄Cl 溶液终止反应, 然后加 NaHCO₃ 溶液直至 pH 呈中性, 并将所得的有机层进一步用 NH₄Cl 溶液、盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 在室温下蒸发 (由于产物不稳定, 因而室温是必要的), 得到红色固体 3 - [1 - [2 - [1 - (三苯基甲氧基) - 2, 4 - 甲磺酰氧基] - 丁三醇] - 乙氧基 - 3 - 吡啶基] - 4 - (3 - 吡啶基) - 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮, 该产物无需进一步纯化, 直接用于下一步骤中。 (TY=11.1g)。

20 将 3 - [1 - [2 - [1 - (三苯基甲氧基) - 2, 4 - 甲磺酰氧基] - 丁烷三醇] - 乙氧基 - 3 - 吡啶基] - 4 - (3 - 吡啶基) - 1H - 吡咯 - 2, 5 - 二酮 (4.0g, 5.12mmol) 溶于 80ml DMF 中, 加入吡啶 (414μl, 5.12mmol, 1.0eq.) 中和反应中所形成的任何酸。加入 NaBr (5.26g, 51.2mmol,

30



10. 0eq), 加热反应至 50℃ 保持 3 小时。然后加入 NH₄Cl 溶液终止反应, 并用 EtOAc 稀释。水洗所得有机层数次以除去 DMF, 再用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 蒸发得一红色残留物, 进一步用丙酮/EtOAc 结晶, 得到 3.11g 3-[1-[2-[1-(三苯基甲氧基)-2, 4-(溴)-丁烷三醇]-乙氧基]-3-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2, 5-二酮, 为亮橙色固体(79%产率)。

将 Cs₂CO₃ (213mg, 0.66mmol, 1.0eq) 溶于 75ml DMF, 并加热到 100℃。在 30cc 注射泵装置中将 3-[1-[2-[1-(三苯基甲氧基)-2, 4-(溴)-丁三醇]-乙氧基]-3-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2, 5-二酮(500mg, 0.66mmol) 溶于 25ml DMF。在 100℃ 下, 将 3-[1-[2-[1-(三苯基甲氧基)-2, 4-(溴)-丁三醇]-乙氧基]-3-吡啶基]-4-(3-吡啶基)-1H-吡咯-2, 5-二酮溶液在 1 小时内缓慢加到 Cs₂O₃ 溶液内。加完之后, 在此温度下维持 1 小时, 然后将反应回复到室温。加 NH₄Cl 溶液终止反应, 并用 EtOAc 稀释。水洗所得有机层数次以除去 DMF, 然后再用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥, 蒸发得到一残留物, 进而通过柱色谱纯化(100% 己烷-1/1 己烷/丙酮洗脱), 得到 328mg 10, 11, 14, 15-四氢-13-[(三苯基甲氧基)甲基]-4, 9: 16, 21-二次甲基(dimetheno)-1H, 3H-二苯并[E. K]吡咯并[3, 4-H][1, 4, 13]氧杂二氮杂-环十六碳因-1, 3(2H)-二酮。为紫色固体(73%产率)。

实施例 12

10, 11, 14, 15-四氢-13-[(二甲氨基)甲基]-4, 9: 16, 21-二次甲基(dimetheno)-1H, 3H-二苯并[E. K]吡咯并[3, 4-H][1, 4, 13]氧杂二氮杂-环十六碳因-1, 3(2H)-二酮

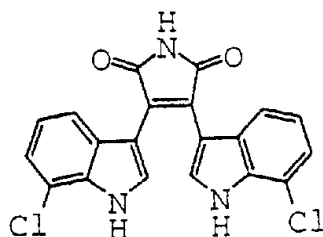
10, 11, 14, 15-四氢-13-[(三苯基甲氧基)甲基]-4, 9: 16, 21-二次甲基(dimetheno)-1H, 3H-二苯并[E. K]吡咯并[3, 4-H][1, 4, 13]氧杂二氮杂-环十六碳因-1, 3(2H)-二酮脱保护形成游离羟基, 并转化成溴化物。通过加入二甲胺/DMF 或采用本领域中公知的其它技术, 置换所得溴化物形成二甲胺。

按所要求保护的反应制备的双吡啶基马来酰亚胺可用于抑制哺乳动物体内的 PKC, 治疗与 PKC 异常有关的病症。当然, 根据本发明所施



用的化合物的具体剂量取决于围绕给药的具体因素，包括所施用的化合物、施用途径、受治的具体病症等类似因素。化合物可通过各种不同途径施用，包括口服、直肠、经皮、皮下、局部、静脉内、肌内或经鼻途径。对于所有适应症，本发明化合物的典型日剂量为大约 0.01 mg/kg - 大约 20 mg/kg。优选的日剂量为大约 0.05 - 大约 10 mg/kg，理想的是约 0.1 - 约 5 mg/kg。然而，局部施用的典型剂量为每 cm² 感染组织大约 1 - 大约 500mg 化合物。优选化合物的施用量为大约 30 - 300mg/cm²，更优选大约 50 - 大约 200mg/cm²，且最优选为大约 60 - 大约 100 mg/cm²。

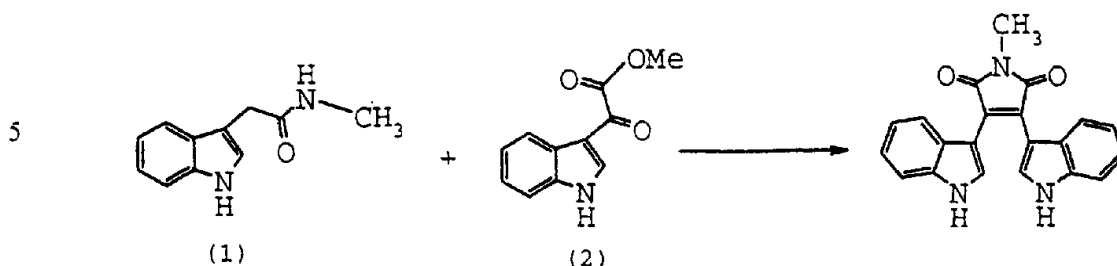
实施例 13



氮气氛下，将 7-氯-吲哚基-3-乙酰胺 (0.10g) 和 0.137g 7-氯-吲哚基-3-乙醛酸甲酯在 3ml THF 中混合。加入 2.4 mL (5 eq.) 1M 叔丁醇钾的 THF 溶液，在室温下搅拌暗黑色反应混合物 1 小时。加入浓盐酸 (1mL)，搅拌该反应物 15 分钟。HPLC 表明在 15.29 分钟时存在 32% 产物，在 14.43 分钟时存在 60% 未脱水的非对映体 (参见第 138 - 139 页 KUV)。在达到回流温度时，存在 77% 产物和 13% 非对映体。

回流反应混合物 1 小时后，反应物完全转化为产物。待反应冷却下来后，加入 20ml EtOAc 和 20mL 水稀释。蒸发干燥过的有机层，得一油状物，用己烷/EtOAc 混合，得到 0.21g (100%) 产物，进而在 CH₂Cl₂ 中研制，得到 0.126g 固体。

实施例 14



10 氮气氛下，取 1.0g (1)和 1.21g (1.2 eq) (2)在 10 mL THF 中混合，室温下加入 29.2 mL (5.5eq)1 摩尔浓度叔丁醇钾的 THF 溶液。混合物的颜色自橙色变为暗兰绿色，采用 HPLC 监测反应混合物。在 0 小时时，仍存在 38.4% (1)和 8% 产物。1.5 小时后加浓 HCl 终止反应，再搅拌过夜(20 小时)。用 EtOAc (每 100mL 溶液加 25mL) 进行提取处理，其中存在 22.3%产物和 20.2% (1)。

15 用 100mL 水、25 mL 盐水洗涤两次后，干燥(MgSO₄)并蒸发反应混合物，得到 2.71g 粗产物。将所得粗产物通过柱色谱纯化，用 4.5/4.5/1 EtOAc/己烷/MeOH 洗脱，得到 0.38g (2.1%) RF=0.65。

20 上面已详细说明了本发明的原理、优选实施方案和操作方式。但不得认为本申请欲加保护的发明仅局限于这些具体公开内容，因为这些具体内容说明性的而非限制性的。在不偏离本发明主题的情况下，本领域技术人员可以进行各种改进和变化。