

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D239/52



[12] 发明专利申请公开说明书

C07D239/34 C07D401/14

C07D401/04 C07D403/04

C07D413/14 C07D401/12

A61K 31/505

//(C07D401/14 239 : 00

213 : 00 213 : 00) (C07D401/0

[21] 申请号 00816718.4

[43] 公开日 2003 年 4 月 2 日

[11] 公开号 CN 1407973A

[22] 申请日 2000.12.14 [21] 申请号 00816718.4

[30] 优先权

[32] 1999.12.22 [33] WO [31] PCT/EP99/10276

[86] 国际申请 PCT/EP00/12743 2000.12.14

[87] 国际公布 WO01/46156 英 2001.6.28

[85] 进入国家阶段日期 2002.6.5

[71] 申请人 埃科特莱茵药品有限公司

地址 瑞士阿施威尔

[72] 发明人 马丁·博利 克里斯托夫·博斯

马丁内·克洛泽尔 瓦尔特·菲施利

[74] 专利代理机构 中国商标专利事务所

代理人 许天易

239 : 00 213 : 00)

权利要求书 5 页 说明书 46 页

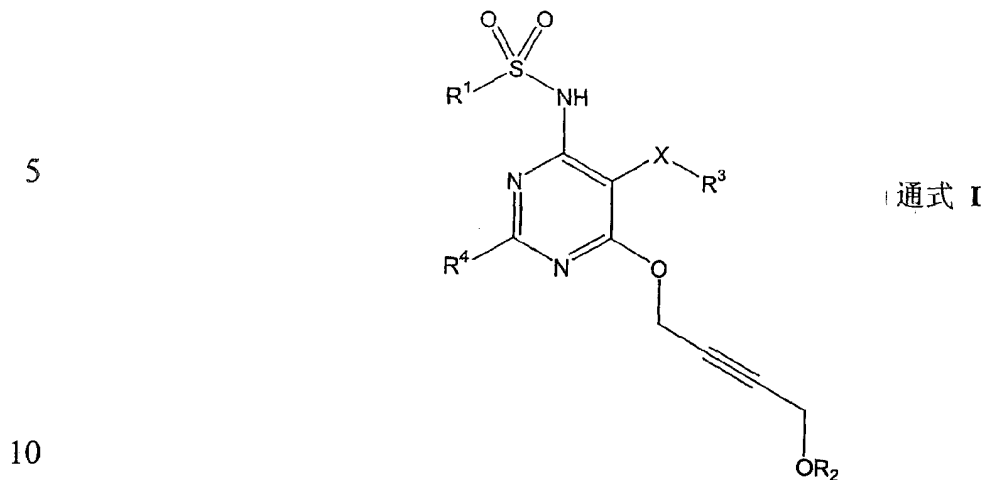
[54] 发明名称 丁炔二醇衍生物

[57] 摘要

本发明是有关新颖的具有结构式(I)的丁炔二醇衍生物以及它们作为活性成分在制备药物复合制剂中的应用。本发明还涉及到该化合物的合成工艺及包含一种或多种具有结构式(I)的化合物的药物复合制剂,尤其是它们作为抗内雌酮素受体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 化学式为通式 I 的化合物。



这里：

R^1 代表苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、低烷氧基-低碳烷基、低烷氧基-低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；杂环基；含有一个或两个 N、S 或 O 原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基、羟基-低碳烷基、卤素、三氟甲基单或双取代）的五元杂芳环；2-吡啶基；5-取代基-用低碳烷基、低烷氧基取代的 2-吡啶基；苯基；用苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基，单、双或三取代苯基；含有一个或两个 N、S、O 原子的五元杂芳环；芳香基；杂环芳香基；

25 R^2 代表羟基；低碳烷基；三氟甲基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、低烷氧基-低碳烷基、低烷氧基-低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；杂环基；含有一个或两个 N、S 或 O 原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基单或双取代）的五元杂芳环；苯基；苯基、

30

卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；2-嘧啶基；低碳烷基、低烷氧基、羟基-低碳烷基、

5 卤素、三氟甲基、含有一个或两个 N、S、O 原子的五元芳杂环；芳香基；杂芳基；杂环基；

化学式为-C(A)-B-R^a的一族官能团

这里：A 代表 O 或 S；

B 代表 NH 或键；

10 R^a 代表低碳烷基；环烷基；三氟甲基；苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、低烷氧基-低碳烷基、低烷氧基-低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；杂环基；含有一个或两个 N、

15 S 或 O 原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基单或双取代）的五元杂芳环；含有一个或两个 N 原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基、三氟甲基、单或双取代）的六元杂环；）

R³ 代表羟基、低碳烷基、苯基；低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、氨基、低烷基氨基、氨基-低碳烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、卤素、硫代低碳烷基、

20 羟基、羟基-低碳烷基、氰基、羰基、低碳烷酰基、甲酰基单、双或三取代苯基；苯呋喃基；杂芳基；低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、氨基、低烷基氨基、三氟甲基、卤素、羟基、羟基-低碳烷基、氰基、羰基单或双三取代杂芳基；

R⁴ 代表羟基、卤素、三氟甲基、低碳烷基、低环烷基、低烷氧基、低环烷氧基、硫代低碳烷基、硫代低碳烷基-低碳烷基、羟基-低碳烷基、低碳烷基-氧-低碳烷基、

25 羟基-低碳烷基-氧-低碳烷基、氨基-低碳烷基、低碳烷基-氨基-低碳烷基、氨基、低碳烷基氨基、双低碳烷基氨基；苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低烷氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、低链烯基、低链烯氧基、三氟甲基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；芳香基；芳香基-氨基；硫代低碳烷基；芳环氧基、芳香基-低碳烷基；杂芳基；杂环

30 基；

X 代表 O、S、NH 或键；纯对映异构体、非对映异构体、非对映异构体与外消

旋非对映异构体的混合物、外消旋非对映异构体以及药理上可以接受的盐类等的混合物。

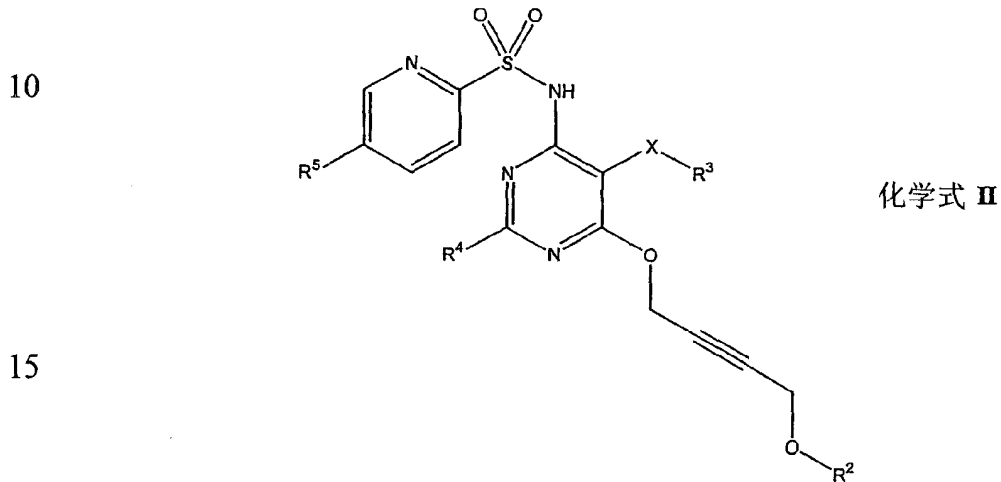
2. 化学式为表达式 I 的化合物，这里 R^1 、 R^2 、 R^4 的定义同上；

5 R^3 表示苯基；低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、卤素取代的苯基；

X 表示 O 或单键；

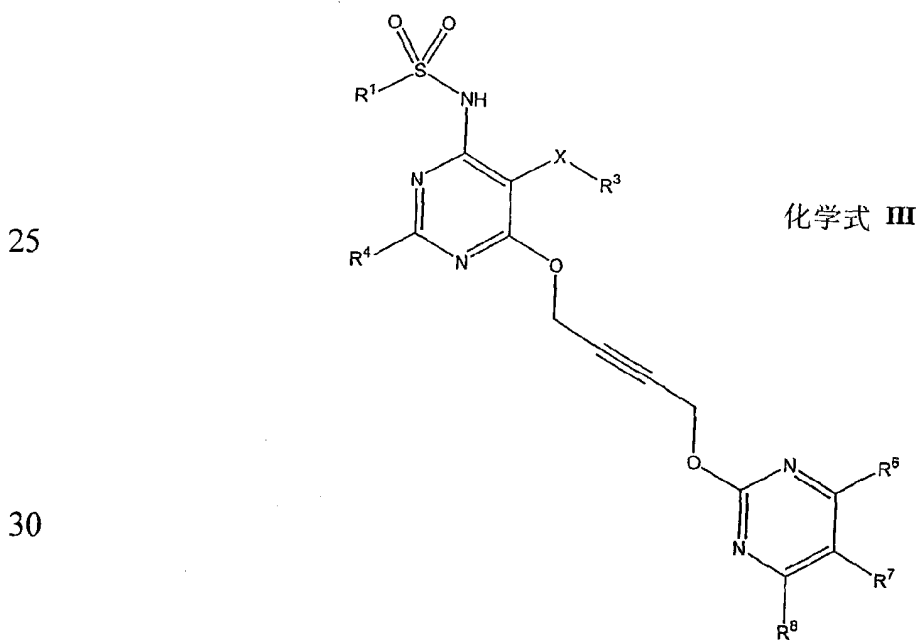
和药理上可以接受的盐类。

3. 化学式为表达式 II 的化合物，



其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 X 的定义同权利要求 1 中化学式 I， R^5 表示低碳烷基，和药理上可以接受的盐类。

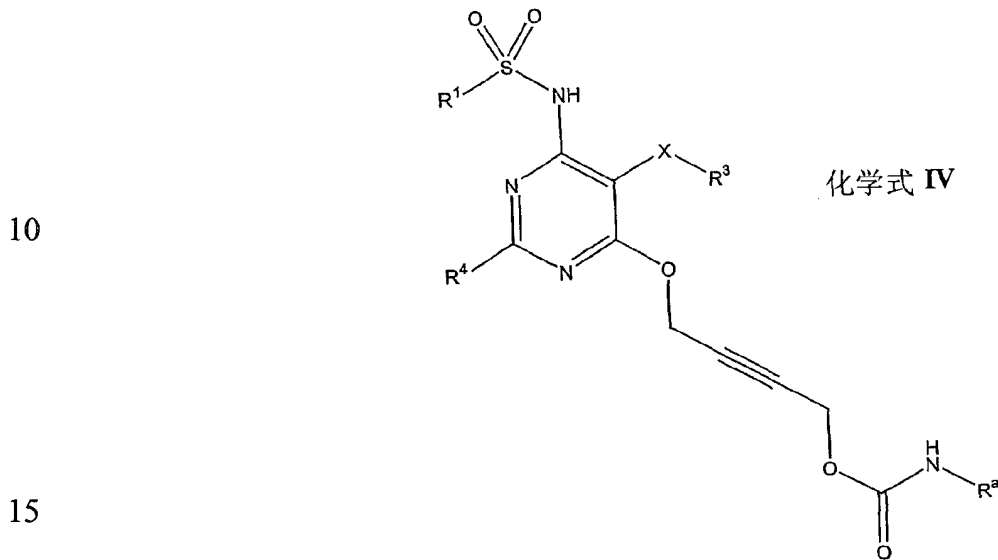
20 4. 化学式为表达式 III 的化合物，



其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 X 的定义同化学式 I， R^6 、 R^7 和 R^8 分别表示羟基、低碳烷基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或硫代低碳烷基；

和药理上可以接受的盐类。

- 5 5. 化学式为表达式IV的化合物，



这里 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 X 的定义同化学式 1 相同
和药理上可以接受的盐类。

- 20 6. 结构为化学式 I 的化合物，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 X 的定义同化学式 1 相同， R^2 为低碳烷基；
和药理上可以接受的盐类。
7. 如例 1-96 中任一最终产物描述的化合物。
8. 用于治疗由内雌酮引起的疾病的药物复合制剂，特别是循环系统紊乱如高血压、血管痉挛、心绞痛和增殖紊乱如癌症，包含权利要求 1-7 的任一化合物和通用的载体和副料。
- 25 9. 用于治疗由内雌酮引起的疾病的药物复合制剂，例如偏头痛、哮喘、发炎，包含权利要求 1-7 的任一的化合物和通用的载体和副料。
10. 权利要求 1-7 中要求的任一的化合物用来治疗内雌酮引起的疾病，尤其是循环系统紊乱如高血压、局部缺血、血管痉挛、心绞痛和增殖紊乱如癌症、偏头痛、发炎。
- 30 11. 权利要求 1-7 中要求的任一的化合物用来治疗内雌酮引起的疾病和要求处理混

- 合的 ET_A 和 ET_B 阻塞。
12. 权利要求 1-7 中要求的任一的化合物用来治疗内雌酮引起的疾病和要求处理选择性的 ET_A 阻塞。
13. 权利要求 1-7 中要求的任一的化合物用来治疗内雌酮引起的疾病和要求处理选择性的 ET_B 阻塞。
- 5
14. 利用权利要求 1-7 中要求的任一的化合物作为复合药剂的活性成分用于治疗内雌酮引起的疾病，尤其是循环系统紊乱如高血压、局部缺血、血管痉挛、心绞痛和增殖紊乱如癌症。
15. 利用权利要求 1-7 中要求的任一的化合物作为复合药剂的活性成分用于治疗内雌酮活性引起的疾病，如偏头痛、哮喘或发炎。
- 10
16. 复合药剂的制备工艺，它用于治疗内雌酮引起的疾病，其中含有一种或多种权利要求 1-7 中要求的任一的化合物作为活性成分，这些工艺包括以公认的方法用药理上可以接受的赋形剂混合一种或多种活性成分。
17. 以上所描述的发明。

丁炔二醇衍生物

本发明是有关新颖的具有结构式(I)的丁炔二醇衍生物以及它们作为活性成分在制备药物复合制剂中的应用。本发明还涉及到该化合物的合成工艺及包含一种或多种具有结构式(I)的化合物的药物复合制剂,尤其是它们作为抗内雌酮素受体的应用。

内雌酮(ET-1、ET-2、ET-3)是由21-氨基酸肽生成的,在几乎所有的组织中都具有活性(Yanagisawa M et al.: Nature(1998) 322:411)。内雌酮是潜在的血管收缩剂和心脏的、肾的、内分泌和免疫功能等的重要介体。(McMillen MA et al.: J Am Coll Surg(1995) 180: 621)。它们参与支气管收缩、调节神经递素的分泌、炎症细胞的活化、纤维化、细胞增殖和细胞分化(Rubanyi GM et al.: Pharmacol Rev(1994) 46:328)。

两种内雌酮受体已经在哺乳动物中进行无性繁殖和表征(ET_A 、 ET_B) (Arail H et al.: Nature (1990) 348:730; Sakurai T et al.: Nature (1990) 348:732)。 ET_A 受体以对ET-1和ET-2比对ET-3表现出更高的亲和性为特征。在血管平滑肌肉细胞中及调节血管收缩和增殖反应中表现特别显著 (Ohlstein EH et al.: Drug Dev Res (1993) 29:108)。相反, ET_B 受体对第3雌酮同肽和对线性雌酮、四-丙酸雌酮、sarafotoxin S6C具有同样的亲和性 (Ogawa Y et al.:BBRC (1991)178:248)。这种受体位于血管内皮和光滑肌肉中,尤其大量分布在肺和脑中。由内雌酮分泌的 ET_B 受体可以调节暂时的血管扩张,响应ET-1和ET-3通过释放一氧化碳和/或环前列腺素,然而由光滑肌肉细胞分泌的 ET_B 受体执行血管收缩任务 (Sumner MJ et al.:Brit J Pharmacol(1992)107:858)。 ET_A 和 ET_B 受体在结构上非常相似,它们属于G-蛋白质与受体结合的超科。

ET-1的药理角色是基于在各种疾病状态下它对血浆和组织水平的提高,如:高血压、败血症、动脉粥样硬化、急性心肌梗塞、充血性心力衰竭、肾衰竭、偏头痛、哮喘等。因此,抗内雌酮受体素作为有潜力的制剂已经被深入研究。抗内雌酮受体素在各种疾病中已经表现出潜在的和/或临床的功效,如:脑痉挛引起的视网膜出血、心力衰竭、肺部及系统高血压、神经炎、肾衰竭、心肌衰竭等。

目前,市场上还没有抗雌酮素受体素销售,有几例在临床上使用。然而,这些分子拥有许多缺点,如合成复杂、低溶解性、高分子量、不良药物性精神病等安全

性问题（如活性酶增加）。此外，不同的 ET_A/ET_B 受体阻塞对临床的贡献还不清楚。因此，合适的物理化学性和药理学性，以及对给定临床表现对每种抗体的选择性是强制的。我们发现了一种新型丁炔二醇衍生物（其结构如下），发现它们能符合上述丁炔二醇衍生物特定条件。

5 具有化学式 I 的化合物对内雌酮受体的抑制活性可以通过以下描述的测试过程来进行演示。

为了评价具有化学式 I 的化合物的潜在功效，采用如下测试：

1) 禁止携带有人类 ET 受体的 CHO 细胞膜与内雌酮结合：

10 对于竞争键合研究，利用表现人类再结合 ET_A 或 ET_B 受体的 CHO 细胞膜。从再结合 CHO 细胞准备微神经膜，键合化验同以前的描述（Breu V., et al.: FEBS Lett 1993; 334:210）。

15 化验在 200 微升 50mM Tris/HCL PH 为 7.4 的缓冲液中（包括 25 mM $MnCl_2$ （二氯化锰），1mM EDTA（乙二胺四醋酸）和 0.5%（w/v）BSA）在聚丙烯微量滴定盘内进行。将含 0.5 微克蛋白质的膜在 20°C 和 8PM $[^{125}]$ ET-1（4000cpm）的条件下保温 2 小时，增加未标明抗体的浓度。分别在不含 ET-1 和 ET-1 为 100nM 情况下检测了键合的最大值和最小值。2 个小时后，在含有 GF/C 滤膜的过滤盘中，对微神经膜进行过滤（过滤盘从瑞士苏黎世的 Canberra Packard 公司进口）。对每一试样，加入 50 微升的闪烁鸡尾酒（scintillation cocktail）（瑞士苏黎世的 Canberra Packard 公司的 microscint 20）和过滤盘在微盘计数器中计数（TopCount，瑞士苏黎世的 Canberra
20 Packard 公司）。

25 将所有的测试化合物溶解、稀释和加入 DMSO 中。化验在 2.5%DMSO 存在下进行，没有发现它显著影响键合效果。 IC_{50} 作为抗体浓度被计算，此抗体抑制与 ET-1 有特定键合的 50%。作为参考化合物，以下 IC_{50} 值被发现： ET_A 细胞：对 ET-1， IC_{50} 值为 0.075nM（n=8），对 ET-3， IC_{50} 值为 118nM（n=8）； ET_B 细胞：对 ET-1， IC_{50} 值为 0.067nM（n=8），对 ET-3， IC_{50} 值为 0.092nM（n=3）。

获得具有化学式 I 的化合物的 IC_{50} 值如表 I 所示。

表 1

例子	IC ₅₀ [nM]	
	ET _A	ET _B
例 1g	26	77
例 2c	126	44
例 3e	22	1520
例 4d	53	2030
例 5b	38	635
例 9d	16	49
例 11d	49	97
例 18	79	36
例 19	112	45
例 21	230	44
例 58	7	123
例 70	94	375
例 71	13	28
例 72	1	42
例 81	1	197
例 84	2	241
例 89	13	1140
例 94	13	107

2) 抑制由内雌酮引发的鼠动脉环形试样 (ET_A 受体) 收缩和鼠气管环形试样 (ET_B 受体) 收缩

抗内雌酮素的潜在抑制功能的评价是通过它们抑制由内雌酮-1 引发的鼠动脉环形试样 (ET_A 受体) 收缩和由 sarafotoxin S6c 引发的鼠气管环形试样 (ET_B 受体) 收缩来进行的。对 Wistar 成鼠实施麻醉、放血处理。胸部大动脉或气管被切除、解剖和切成 3-5 毫米的环形试样。通过轻轻摩擦内表面以除去内皮/上皮细胞。将每一个环形试样分别悬挂在充满 Kerbs-Hemseleit 溶液的 10ml 有机器皿中, 放置在 37°C 和 95%氧气 5%二氧化碳的气氛中。Kerbs-Hemseleit 溶液的组成如下 (以 mM 计): NaCl 115, KCl 4.7, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.5, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, 葡萄糖 10。环形试样与力传感器相联, 等容积应力被记录下来 (EMKA Technologies SA, Paris, France)。环形试样被拉伸到 3 克静止张力 (对大动脉) 或 2 克静止张力 (对气管)。

5 试样在测试化合物或其载体中培育 10 分钟后 ET-1(对大动脉)试剂或 sarafotoxin S6c (对气管) 试剂被依次加入。测试化合物的潜在抑制功能通过计算浓度率来进行评价。如由不同测试化合物浓度引起的 EC_{50} 的变化。 EC_{50} 是表示达到最大收缩的 50% 所需要的内雌酮的浓度, pA_2 是抗内雌酮素浓度的负对数 (它导致 EC_{50} 值移动了两个数量级)。

获得具有化学式 I 的化合物的 pA_2 值如表 2 所示。

表 2

化合物	pA_2	
	环行动脉	气管
例 4d	7.15	5.89
例 9d	7.11	6.47
例 11d	7.05	7.03
例 19	<5	7.62
例 58	7.57	
例 59	7.70	
例 72	7.70	
例 81	7.56	
例 84	8.11	

10 由于所描述的化合物具有抑制内雌酮键合的能力, 所以它们可以由于治疗由于内雌酮引起的血管收缩、增殖或发炎等相关疾病。如: 高血压、冠心病、心力不足、肾和心肌供血不足、肾衰竭、脑部供血不足、痴呆、偏头痛、蛛网膜下出血、雷诺 (Raynaud) 综合症、门静脉高血压和肺部高血压等。它们还可以由于治疗动脉硬化症, 用于预防血管重建术后的再狭窄、发炎、胃和十二指肠溃疡、癌症、前列腺肥大、隆起功能障碍、听力丧失、青光盲、慢性支气管炎、败血症、休克、镰状细胞贫血症、血管球、肾痛、青光眼等, 治疗和预防糖尿病并发症、血管或心脏手术
15 并发症、器官移植后的并发症、环状孢子处理并发症以及其它现在还未知的与内雌酮有关的疾病。

20 该化合物可以口服、注射、灌肠等方式使用, 例如静脉、肌肉、皮下、胸内或皮肤使用或舌下、眼药或作为汽雾剂使用。使用的例子有胶囊、片剂、口服液、栓剂、注射液、眼药、药膏或汽雾剂等。

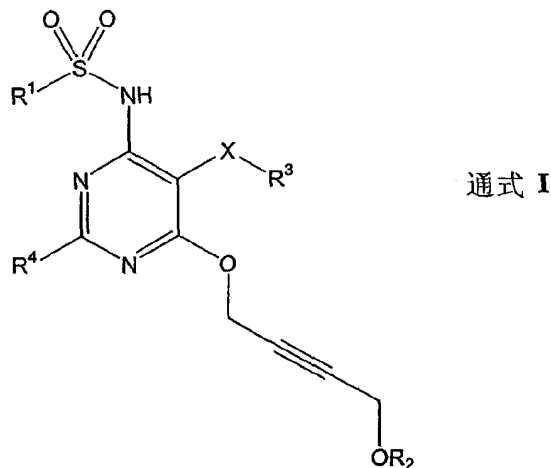
建议使用方式为静脉注射、肌肉注射、口服或眼药。使用剂量根据特定活性成

分、病人的年龄和要求以及使用种类。通常，使用剂量为每天单位体重 0.1-50mg/kg。化合物的制备中可以含有惰性或活性的药物赋形剂。例如，片剂或颗粒可以含结合剂、填充赋形剂、载体或稀释剂。

5

本专利有关的丁炔二醇衍生物的通用化学式 I 如下：

10



15

这里：

R^1 代表苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、
 20 低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成
 的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、低烷氧基-
 低碳烷基、低烷氧基-低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、
 双或三取代苯基；杂环基；含有一个或两个 N、S 或 O 原子（可能被卤素、低碳烷
 基、低烷氧基、羟基-低碳烷基、卤素、三氟甲基单或双取代）的五元杂芳环；2-吡
 25 啶基；5-取代基-用低碳烷基、低烷氧基取代的 2-吡啶基；苯基；用苯基、卤素、羟
 基、低碳烷基、低链烯基、低炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或
 低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成一个五或六元环、羟基-低碳烷
 基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷
 基，单、双或三取代苯基；含有一个或两个 N、S、O 原子的五元杂芳环；芳香基；
 30 杂环芳香基；

R²代表羟基；低碳烷基；三氟甲基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、低烷氧基-低碳烷基、低烷氧基-低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；杂环基；含有一个或两个N、S或O原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基单或双取代）的五元杂芳环；苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；2-嘧啶基；低碳烷基、低烷氧基、羟基-低碳烷基、卤素、三氟甲基、含有一个或两个N、S、O原子的五元杂芳环；芳香基；杂芳基；杂环基；化学式为-**C(A)-B-R¹**的一族官能团

这里：A代表O或S；

B代表NH或单键；

R¹代表低碳烷基；环烷基；三氟甲基；苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、羟基-低碳烷基、羟基-低链烯基、羟基-低碳炔基、低烷氧基-低碳烷基、低烷氧基-低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；杂环基；含有一个或两个N、S或O原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基单或双取代）的五元杂芳环；含有一个或两个N原子（可能被卤素、低碳烷基、低烷氧基、三氟甲基、单或双取代）的六元杂环；）

R³代表羟基、低碳烷基、苯基；低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、氨基、低烷基氨基、氨基-低碳烷基、三氟甲基、三氟甲氧基、卤素、硫代低碳烷基、羟基、羟基-低碳烷基、氰基、羰基、低碳烷酰基、甲酰基单、双或三取代苯基；苯咪唑基；杂芳基；低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、氨基、低烷基氨基、三氟甲基、卤素、羟基、羟基-低碳烷基、氰基、羰基单或双三取代杂芳基；

R⁴代表羟基、卤素、三氟甲基、低碳烷基、低环烷基、低烷氧基、低环烷氧基、硫代低碳烷基、硫代低碳烷基-低碳烷基、羟基-低碳烷基、低碳烷基-氧-低碳烷基、羟基-低碳烷基-氧-低碳烷基、氨基-低碳烷基、低碳烷基-氨基-低碳烷基、氨基、低

碳烷基氨基、双低碳烷基氨基；苯基；苯基、卤素、羟基、低碳烷基、低烷氧基、低亚烷基或低亚烯基或低亚烷氧基或低亚烷二氧基与苯环形成的一个五或六元环、低链烯基、低链烯氧基、三氟甲基、环烷基、羟基-环烷基单、双或三取代苯基；芳香基；芳香基-氨基；硫代低碳烷基；芳环氧基、芳香基-低碳烷基；杂芳基；杂环基；

5

X 代表 Q、S、NH 或单键；

和纯对映异构体、非对映异构体、非对映异构体与外消旋非对映异构体的混合物、外消旋非对映异构体以及药理上可以接受的盐类等的混合物。

在对化学式 I 的定义中，若无特别说明，低表示含有 1 到 7 个碳原子的直链或支链基团，尤其是指 1 到 4 个碳原子。例如低碳烷基和低碳烷氧基是指甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，戊基、己基、庚基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基。低碳二氧基指亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、亚丙基二氧基、亚丁基二氧基。低碳烷酰基是指乙酰基、丙酰基、丁酰基。低链烯基和低碳炔基是指乙烯基、丙烯基、丁烯基、三丁烯（2-甲基-丙基）和乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、2-甲基丙炔基。低链烯氧基是指烯丙氧基、乙烯氧基、丙烯氧基等。环烷基是表示含有 3-6 碳原子的饱和环烷基，如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷，它们可以被低碳烷基、羟基低碳烷基、氨基低碳烷基、低烷氧基低碳烷基、炔基低链烯基所取代。杂环基是指饱和或不饱和（但非芳环）含有一个或两个氮、氧或硫等相同或不同的 5、6、7 元环，此杂环可以被低碳烷基、氨基、卤素、氮、氢、低烷氧基所取代，如吡啶基、吗啉基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、1,4-二恶嗪基、吡啶啉基、四氢呋喃基、二氢吡咯、二氢咪唑、二氢吡唑、吡唑烷基等由这些杂环取代派生的取代如上所述。杂芳基是指含有一个到四个氮原子的六元芳香环、含有一个到三个氮原子的苯并六元芳香环、含有一个氧原子或一个氮原子或一个硫原子的五元芳香环、含有一个氧原子或一个氮原子或一个硫原子的五元苯并芳香环、含有含有一个氧原子或一个氮原子的五元芳香环及苯并衍生物、含有一个氮原子或一个硫原子的五元芳香环及苯并衍生物、含有三个氮原子的五元芳香环及苯并衍生物或四唑基环。如：糠基、噻吩基、吡咯基、嘧啶基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、咪唑基、三嗪基、噻嗪基、噻唑基、异噻唑基、、哒嗪基、恶唑基、异恶唑基等。同时这些环可以被低碳烷基、氨基、氨基-低碳烷基、卤素、羟基、低碳烷氧基、三氟代甲氧基、三氟代甲基取代。芳基表示

25

30

被 1, 2, 3 取代的 6 到 10 个碳原子的芳香环如: 苯基或萘基, 同时它们可以被芳基、卤素、羟基、低碳烷氧基、低碳烷基、三氟甲基、低碳烯氧基、三氟甲氧基、环丙基、羟基-环丙基、低碳亚烷氧基或低碳亚烷二氧基。

从药理上可以接受的盐类包括无机盐或有机盐如氢卤酸(氯化氢、溴化氢)、硫酸、磷酸、硝酸、柠檬酸、蚁酸、乙酸、马来酸、酒石酸、甲基磺酸、对甲苯磺酸等等或者具有化学式 1 的化合物本质上带有无机基团如碱或土碱等, 例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙等, 是酸性的。

具有化学式 1 的化合物可能有一个或更多的不对称碳原子, 因此可以是纯的对映异构体或纯的非对映异构体或两者的混合物、纯的外消旋非对映异构体或外消旋非对映异构体混合物。本发明包括所有这些结构。混合物可以以所知的方法进行分离, 如柱色谱法、层色谱法、高压液相色谱法、结晶分离等。

由于它们有抑制内雌酮键合的能力, 因此所描述具有化学式 1 的化合物和它们从药理上能被接受的盐类可以用于治疗由内雌酮引起的血管收缩、增殖或发炎等相关疾病。如: 高血压、冠心病、心力不足、肾和心肌供血不足、肾衰竭、脑部供血不足、痴呆、偏头痛、蛛网膜下出血、雷诺(Raynaud)综合症、门静脉高血压和肺部高血压等。它们还可以用于治疗动脉硬化症, 用于预防血管重建术后的再狭窄、发炎、胃和十二指肠溃疡、癌症、前列腺肥大、隆起功能障碍、听力丧失、青光眼、慢性支气管炎、败血症、休克、镰状细胞血症、血管球、肾痛、青光眼等, 治疗和预防糖尿病并发症、血管或心脏手术并发症、器官移植后的并发症、环状孢子处理并发症以及其它现在还未知的与内雌酮有关的疾病。

该复合制剂可以外用或口服, 如片剂、糖丸、胶囊、乳液、溶液或悬浮液, 对鼻腔可作成汽雾剂或直接以栓剂的形式使用。这些制剂还可以以肌肉注射、静脉注射等注射溶液形式使用。

这些药物复合制剂含有化学式 1 的化合物和它们在药理上可以接受的盐类, 这些盐类与无机和/或有机赋形剂结合。在制药工业中通常用的赋形剂有乳糖、玉米或它们的派生物、滑石、硬脂酸或硬脂酸盐。

制备胶囊, 可以利用植物油、蜡、脂肪、液体或半液体多羟基化合物。制备溶液和糖浆, 可以利用水、多羟基化合物、蔗糖、葡萄糖等。制备注射液可以用水、多羟基化合物、酒精、甘油、植物油、卵磷脂、脂质体等。制备栓剂可以用天然的或氢化的油、蜡、脂肪酸、液体或半液体多羟基化合物等。

复合制剂可能含有添加的防腐剂、稳定剂、改善或调节粘度剂、促溶剂、甜味剂、干燥剂、口味调节剂、改变渗透压的盐类、缓冲剂、抗氧化剂等。

具有化学式 1 的化合物可以结合一种或多种其它的治疗有用的物质一起使用，如 α -阻断药， β -阻断药，象芬妥胺、苯氧苄胺、阿托安、心得安、噻吗心安、美多心安、喹酮心安等；血管舒张药象肼酞嗪、长压定、氯甲苯噻嗪、氟司喹南等。抗钙化剂如硫氮卓酮、硝吡胺甲酯、硝苯吡酯、异搏定、利心平等。ACE 抑制剂西拉普利、卡普多普瑞尔、苯酯丙脯酸、白血霉素等。钾活性剂如比那地尔等。

血管收缩素 II 抗剂：利尿剂如双氢克尿塞、氯噻嗪、乙酰胺、丁苯氧酸、利尿磺胺、甲苯噻唑酮、氯噻嗪等。抗交感神经剂如甲基多巴、氯压定、氯压胍、利血平等；其他的治疗药物应用于高血压或心脏紊乱。

剂量可以在宽的范围变化，但应适合于特定情况。通常，对于体重为 70 公斤成年人，口服剂量应为每日 3mg-3g 之间，更可取的是在 10mg-1g 之间，最可取的是在 5mg-300mg 之间，每天应分 1-3 次按等分量服用。对于儿童，应与体重和年龄相适应，服用小剂量。

15 建议化合物的化学式为表达式 I

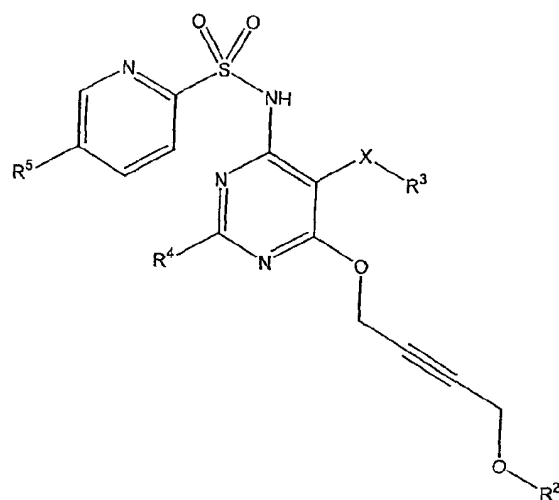
这里 R^1 、 R^2 、 R^4 的定义同上；

R^3 表示苯基；低碳烷基、低碳烷氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、卤素取代的苯基；

X 表示 O 或单键；

20 和药理上可以接受的盐类。

另一类建议的化合物的结构式为化学式 II：



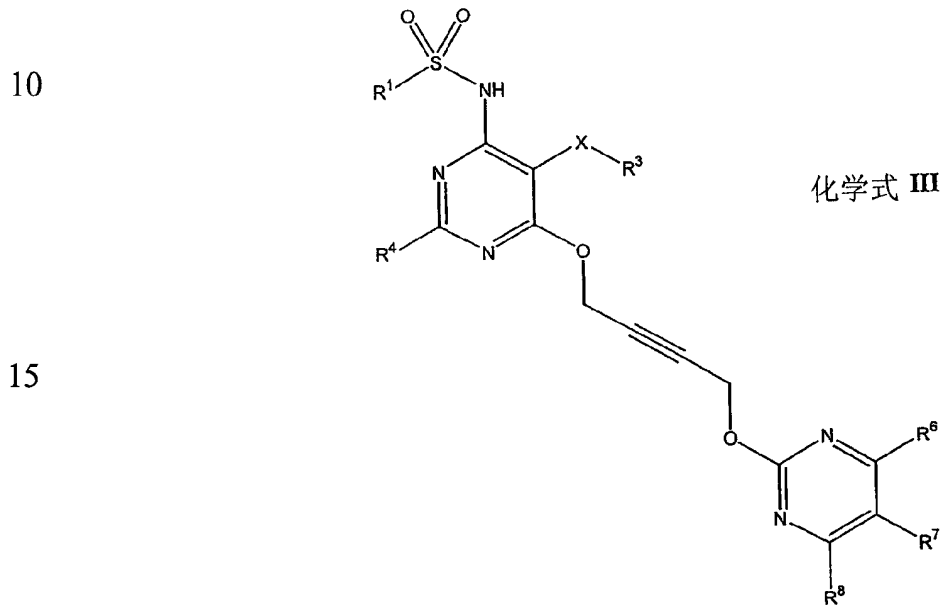
化学式 II

30

5

其中 R^2 、 R^3 、 R^4 和 X 的定义同化学式 I， R^5 表示低碳烷基，
和药理上可以接受的盐类。

另一类建议的化合物结构为化学式 III：



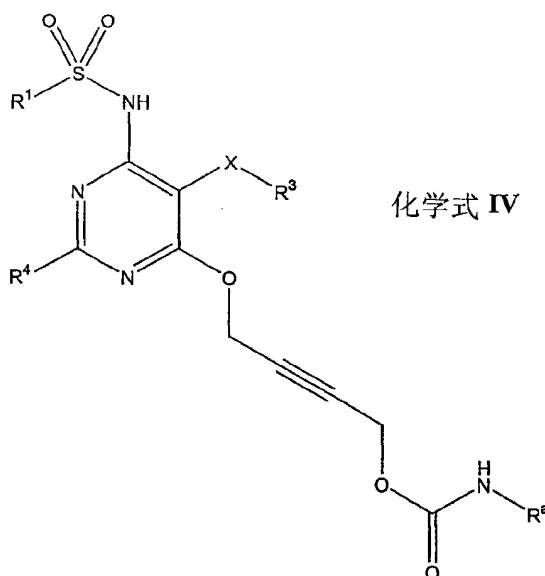
20 其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 X 的定义同化学式 I， R^6 、 R^7 和 R^8 分别表示羟基、低碳烷基、低碳烷基、低链烯基、低碳炔基、低烷氧基、低烯氧基、低炔氧基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基或硫代低碳烷基；

和药理上可以接受的盐类。

还建议化合物的化学式为表达式 IV：

5

10



这里 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^a 和 X 的定义同化学式 I 相同
和药理上可以接受的盐类。

15 另一类建议的化合物结构为化学式 I，其中 R^1 、 R^3 、 R^4 和 X 的定义同化学式 I 相同， R^2 为低碳烷基；

和药理上可以接受的盐类。

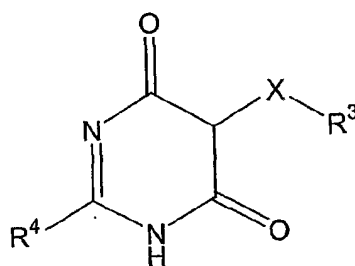
另一类建议的化合物是下面给出的例 1 至例 96 中描述的最终产品，和药理上可以接受的盐类。

20 结构为化学式 I 的化合物以结构为化学式 V 的化合物为原料，通过下面描述的两种方法中的一种制得。化合物 VI 与化合物 R^2 -Y（这里 Y 表示一个反应性离去基团如氯、溴、砒、硫酸盐等）反应或当 R^2 为式 C(A)- $NH-R^a$ 的化合物时与化合物 $R^a-N=C=A$ (R^a 和 A 定义同通式 I) 反应。

25 结构为化学式 VII 的化合物利用 2-丁基-1,4-二醇与 R^2 -Y 在碱存在下反应（如氢氧化碱金属、碱金属醇盐、氢化钠等）在溶剂中如 DMSO、DMF、THF、嘧啶、水等（如 Tetrahedron Letters 38(1997),7887-7890; Bull. Chem. Soc. Jpn.28(1995),80-82; J. Org. Chem. 188(1953), 1601-1606）。结构为化学式 VII 的化合物还可以用合适的羟基保护的 1-氯-4-羟基-2-丁烷与醇盐反应，接着如文献描述的那样分离保护基团（如 Bull. Chem. Soc. 1955,502; J. Org. Chem. USSR(Engl. Transl.)12(1976),505-507; J. Org. Chem. 63(1998), 4291-4298）。

在有或无碱（如N, N-二烷基苯胺或苄基三乙基氯化氨）处理化合物IX（或它的互变体）制备化合物VIII。（Bioorg. Med. Chem. Letters 7(1997).2223-2228; J.Med.Chem., 41(1998),3793-3803; J. Chem. Soc. 1959,2214; Bull. Soc. Chim. Fr. 1959,741-742）。

5



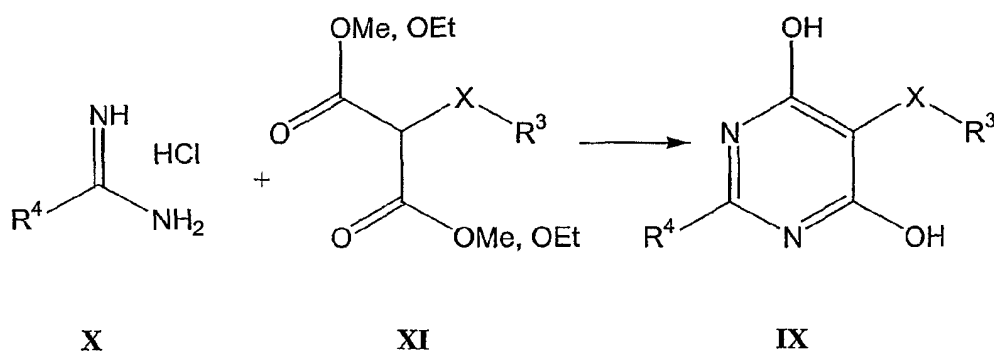
10

IX

在 Pinner 描述的标准方法中（为了熟悉，请看例子：Pyrimidines, by D.J.Brown, Wiley Interscience, New York 1970,）在室温下，用合适的丙二酯衍生物在烷氧钠存在下，于溶剂（如甲醇、乙醇等）中浓缩相应的X脒（离析的盐酸盐类）得到化合物XI（如 Bull. Soc. Chim. Fr. 1960,1648）

15

20



X

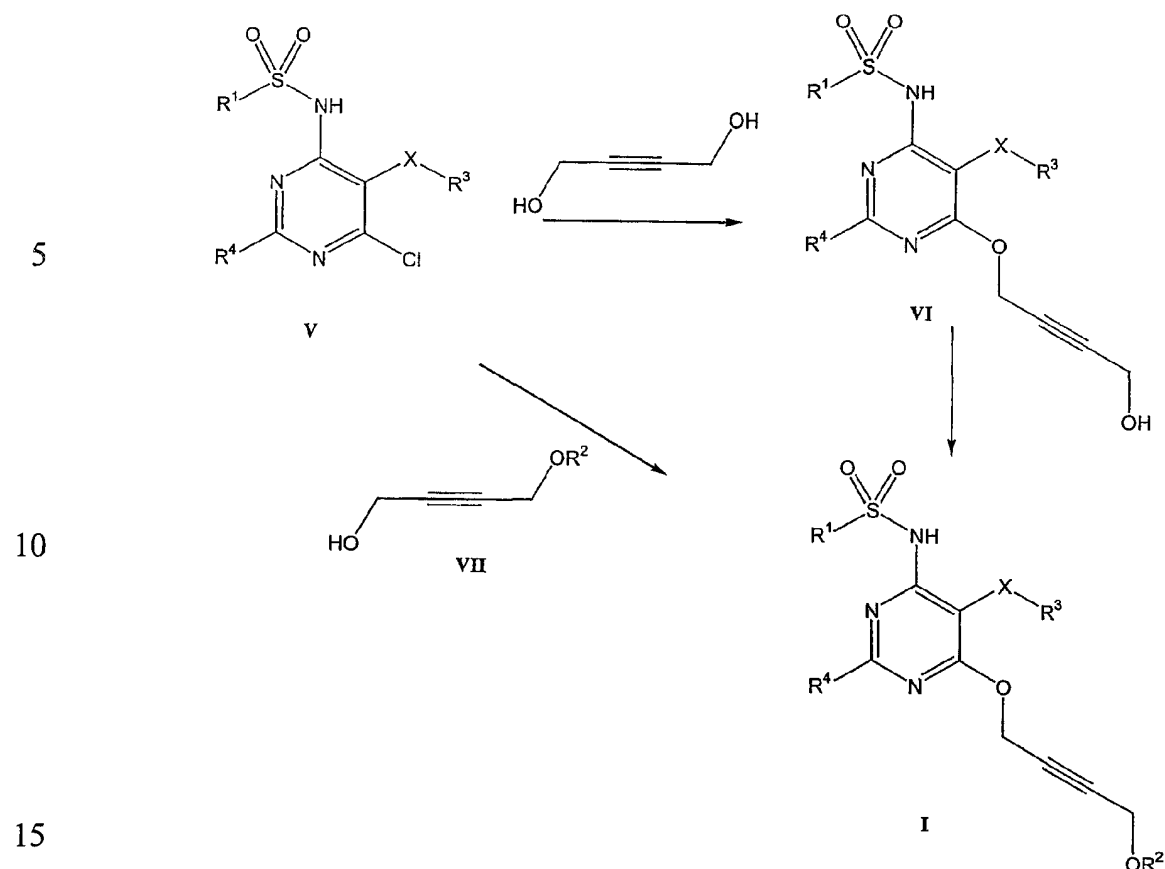
XI

IX

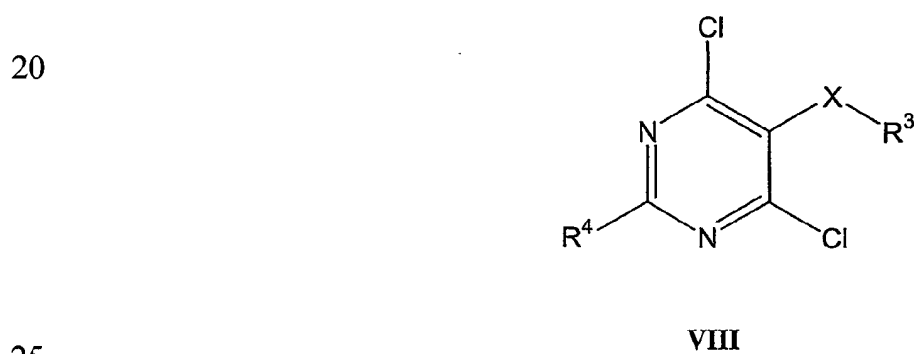
25

在甲醇中用甲基化钠处理XII腈化物之后加入氯化胺制得X脒或用六甲基二硅氮烷处理XII腈化物之后往异丙醇中加入盐酸（Advanced Organic Chemistry, by J. March, 3rd edition, Wiley 1985, p.803 and references cited therein）。

30

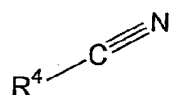


化合物 V 由相应的二氯代化合物 VIII 制备 (Bioorg. Med. Chem. Letters 7(1997).2223-2228, Chimia 50(1996), 519-524, 以及这里引用的参考文献)。



在室温下, 用过量的磺胺钾盐在有或无碱存在下于溶剂 (如 DMF、DMSO) 中处理化合物 VIII 制备期望的化合物 V。磺胺钾盐的准备可参照相关文献, 如 Bioorg. Med. Chem. Letters 7(1997).2223-2228。

30 在升温 (30-120°C) 条件下, 用氯化剂如 POCl₃、PCl₅ 或它们的混合物, 分别



XII

- 5 丙二酯衍生物XI可以购买,也可以按照文献描述的步骤制备(如 J. Am. Chem. Soc. 62(1940),1154,1155; ibid. 74(1952),4466; J. Chem. Soc. Perkin 1, 1979,2383-2386; Collect. Czech. Chem. Comm. 55(1990),1278-1289; J. med. Chem. Chim. Ther.26(1991).599-604; Bull. Soc. Chim. Fr.1973, 2065-2071)

10 作为例子可能是将具有一个或多个光学活性碳原子的化合物以公认的方式溶解在纯的对映异构体中、纯的非对映异构体中、二者的混合物中、外旋非对映异构体中或外旋非对映异构体的混合物中,如果希望,以公认的方式将合成的具有化学式 I 的化合物转化成药理上的可以接受的盐类。将具有一个或多个光学活性碳原子的化合物以公认的方式溶解在纯的对映异构体中、纯的非对映异构体中、二者的混合物中、外旋非对映异构体中或内旋非对映异构体中。

实施例:

下面的例子说明了本发明，但不局限在这样的范围内。所有的温度都以℃为单位。

下面给出的化合物按照以上描述的步骤来制备。所有的化合物用¹H-NMR (300MHz) 来表征, 有的用¹³C-NMR (75MHz) 来表征 (Varian Oxford, 300 MHz; 化学上与溶液有关的变化以 ppm 表示; 多样性: s=单, d=双, t=三, m=多), 通过液相色谱-质谱联用来进行表征 (Waters Micromass; ZMD-platform with ESI-probe with Alliance 2790 HT; 柱子: 2X3mm, Gromsil ODS4, 3um,120A;成分: 在水中 0-100% 乙腈, 6 分钟, 用 0.05%甲酸, 流量: 0.45ml/min; t_r以分钟给出, 在 t_r时的分子质量分数), 通过薄层色谱法 TLC 表征 (Merck 产薄层色谱盘, 硅胶 60 F₂₅₄); 有时通过测定熔点表征。缩写: DCM=二氯甲烷, MeOH=甲醇, DMF=N, N 二甲基甲酰胺, THF=四氢呋喃, DMSO=二甲基亚砷, DMPU=1, 3-二甲基-3, 4, 5, 6-四羟基-2 (1 氢)-嘧啶酮, DMAP=4-二甲基氨基嘧啶, DBU=1, 8=二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯, min=分钟, h=小时。

15 例 1

a)0.23g 钠放入甲醇中制成溶液, 在室温下, 往其中加入 10.62g 的 4-氰基嘧啶。连续搅拌 6 小时, 之后加入 5.9g 的氯化胺再连续搅拌 10 小时。接着加入 120ml 的二乙醚, 30 分钟后将沉淀物过滤掉, 每次用 20ml 二乙醚洗涤。产品在高真空下干燥。得到 14.95g 的白色粉末 4-氨基-嘧啶氯化胺。

20 b)70.8g 碳酸钾放入 480ml 丙酮中配制成悬浮液, 将 48ml 2-甲氧基-苯酚缓慢加入搅拌的悬浮液中, 之后加热到 45℃。接着将 63.2ml 二甲基氯丙二酸加入丙酮中得到的溶液在 20 分钟内加入。反应混合物被逆流加热 16 小时。在减压下蒸发溶剂, 残余物放入水中, 用 DCM 蒸馏。将结合的有机层在硫酸钠上干燥和蒸发。将油状物从甲基-3-丁基-醚中结晶出来。得到 86g 二甲基-(邻-甲氧基苯酚) 丙二酸。

25 c)9.7g 甲基化钠放入 100ml 甲醇中制成溶液, 21.7g 二甲基-(邻-甲氧基苯酚) 丙二酸放入 50ml 甲醇中制成溶液, 将后者在 15 分钟内加入搅拌的前者溶液中, 并连续搅拌 30 分钟, 之后加入 15g 4-氨基-嘧啶氯化胺, 接着在室温下连续搅拌 20 小时。反应混合物在真空下浓缩。固体残余物与乙醚一起搅拌。将得到的粉末状物质过滤出来, 溶于 300ml 水中。加入乙酸至 PH=4。将沉淀产品过滤出, 用水洗涤并在真空中于 50℃下干燥。得到 20.1g 白色粉末状物质 5-(邻-甲氧基苯酚)-4, 6-二

30

羟基-2-(4-吡啶基)-嘧啶(也可能是它的互变体5-(邻-甲氧基苯酚)-4,6-二羟基-2-(4-吡啶基)-四氢嘧啶-4,6-二酮。

5 d)10g5-(邻-甲氧基苯酚)-4,6-二羟基-2-(4-吡啶基)-嘧啶,11.2g N-乙基二异丙基胺,11g 四乙基氯化胺和 13.8g 五氯化磷溶解在 25ml 氯氧化磷中,并逆流加热 3 小时。在真空下蒸发混合物,加入甲苯,并再次蒸发混合物。将残余物放入 DCM 中,倒在冰/水上。发生分层现象,油状层用水洗涤,在硫酸钠上干燥蒸发。从丙酮中重结晶后,得到 6.52g 4,6-二氯-5-(邻-甲氧基苯酚)-2-(4-吡啶基)-嘧啶。

e)依照专利 EP 0713875 A1 和 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters,7(1997),2223-2228 中介绍的步骤制备 5-异丙基嘧啶-2-磺胺。

10 f)1g 4,6-二氯-5-(邻-甲氧基苯酚)-2-(4-吡啶基)-嘧啶和 1.43g 5-异丙基嘧啶-2-磺胺钾盐悬浮在 20ml 干燥的 DMF 中。混合物在室温下于氩气中搅拌,在几小时内变清。在室温下 16 小时后,在低压下蒸发移去大部分溶剂。将残余物取出放入 20ml 水中,加入 1ml 左右的乙酸调节 PH 到 4-5。形成沉淀物,将其过滤出来,用水洗涤,干燥。用柱状色谱法在硅胶上进一步纯化黄色粉末,首先用己烷:乙酸乙酯=1:1 洗涤,接着用 DCM:甲醇=10:1 洗涤。得到 1.43g 淡黄色粉末 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.00\text{min}$, $[M+1]^+=512.19$, $[M-1]^-=510.26$ 。

20 g) 0.7g 氢化钠放入 30ml 干 DMF 和 5ml DMPU 中配置成浆状物,在 0-5°C 下,将 5.04g 2-丁基-1,4-二酮分批加入搅拌着的浆状物中。连续搅拌直至气体被蒸发干净。在室温下,往得到的悬浮液中加入 1.5g 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺,在 95°C 下搅拌混合物 24 小时。最后,浆状物被冷却到室温,接着倒在 100ml 10%的柠檬酸水溶液上,用 150ml 乙酸乙酯萃取两次。结合有机层用 50ml 水洗涤两次,在硫酸镁上干燥蒸发。剩余的深棕色油状物用柱状色谱法在 80 g 硅胶上用含有 0-5%甲醇的 DCM 洗涤。得到 0.82g 的浅黄色固体物 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.39\text{min}$, $[M+1]^+=562.29$, $[M-1]^-=560.41$ 。

例 2

30 a)15.2g 4-三丁基苯基磺酰基氯溶解在 150ml THF 中,用冰槽冷却。将 15.2ml 的 25%氨水溶液滴入。加入完毕后,在室温下干燥 15 分钟。在真空下除去溶剂。残余物在溶解在乙酸乙酯中,用水洗涤两次。将有机相在硫酸钠上干燥、蒸发。得

到的 14.8g 白色粉末溶解在 75ml 甲醇中，加入 7.5g 三丁基钾。在室温下，稍加搅拌和蒸发。将得到的残余物仔细干燥，得到 16.3g 4-三丁基苯基磺酰基钾盐。

5 b) 6.1g 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-嘧啶(见例 1 的 a)到 d))溶解在 100ml 干 DMF 中，室温下加入 8.8g 4-三丁基苯基磺酰基钾盐。将溶液加入到 150ml 水和 100ml 二乙酸乙酯的混合液中，加入乙酸调节 PH 到 5。收集形成的沉淀物。用水和二乙酸乙酯洗涤。得到的粉末悬浮在沸腾的乙基乙酸中。在冰槽中冷却。最后，收集、干燥得到的固体状物质，得到 6.6g 米色晶体 4-三丁基-N-[6-氯--5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-嘧啶苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.80\text{min}$, $[M+1]^+=525.31$, $[M-1]^-=523.48$ 。

10 c) 0.96g 氢化钠放入 25ml 干 DMF 和 5ml 干 DMPU 中配置成浆状物，在室温下，将 6.9 g 2-丁基-1, 4-二酮分批加入搅拌着的浆状物中。连续搅拌直至气体被蒸发干净。在室温下，往得到的悬浮液中加入 2.1g 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯酚)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶]-苯基磺胺，在 90°C 下搅拌混合物 48 小时。最后，在低压下蒸发溶剂，残余的油状物用 150ml 10% 乙酸水溶液处理。深色溶剂用 150ml DCM 萃

15 取。有机层用水洗涤，在硫酸镁上干燥、蒸发。得到深棕色油状物进一步用柱状色谱法在硅胶上进行纯化，用甲苯：乙酸乙酯=4：1 到 1：4 洗涤。得到米色泡沫 1.28g 4-三丁基-N-[6-(羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-嘧啶]苯基磺胺。LC-MS: $t_R=4.87\text{min}$, $[M+1]^+=575.32$, $[M-1]^-=573.45$ 。

例 3

20 a) 室温下，将 200ml 25% 氯化氢水溶液加入到 70g 2-溴-5-甲基嘧啶在 500ml 水中制成的悬浮液中。往清澈的溶液中加入 68g 硫脲，逆流加热混合物。4 小时后另加 34g 硫脲，18 小时后再加 17g 硫脲。24 小时后，溶液在冰槽上冷却，加入 360ml 4N 的氢氧化钠溶液。加入 600ml DCM 再溶液形成的沉淀物。分离有机层，用 500ml 水洗涤。用氢氯酸将水相酸化到 PH=3，用 DCM 反复萃取。结合有机层在低压下于

25 硫酸镁上干燥、蒸发。从沸腾的乙醇中重结晶出 46.9g 黄色固体，得到 37.6g 块状 5-甲基-2-硫-嘧啶，它在 168°C 软化，在 179-190°C 逐渐熔化。¹H-NMR(CDCl₃, 300 MHz): 2.17(s, 3H); 7.24(dd, J=2.0, 8.8, 1H); 7.41(t, J=1.0, 1H); 7.47(d, J=8.8, 1H); 14.03(s br, 1H)。

30 b) 往 100ml 25% 氢氯酸水溶液和 250ml DCM 的混合液中加入 18g 5-甲基-2-硫-嘧啶。在剧烈搅拌混合物的同时，保持在 -10°C 仔细加入含有 13% 次氯酸钠的水溶液。

加入完毕后,连续搅拌 10 分钟。分离有机层。往水层中加入 250ml DCM,如前所述用 250ml 漂白剂进一步处理混合物。用 200ml DCM 萃取 5 次。收集有机层,在硫酸镁上干燥、蒸发。将得到的油状物溶解在 125ml 达到 THF 中,冷却到-20°C。缓慢加入 25ml 饱和的氨水溶液。加入氢氯酸中和过量的氨,在真空下除去 THF。

- 5 剩下的水溶液用 150ml 乙酸乙酯萃取三次。结合有机层在硫酸镁上干燥,溶剂被蒸发。从沸腾的乙酸乙酯中再结晶出剩余的固体物,得到 13.35g 米色晶体 5-甲基-2-噻啉-磺胺。¹H-NMR(D₆-DMSO, 300MHz):2.17(s,3H);7.36(s,2H);7.78-7.85(m,2H);8.53(s,1H);LC-MS: $t_R=2.32\text{min}$, $[M+1]^+=173.04$, $[M-1]^-=171.10$ 。

- c) 18.54g 5-甲基-2-噻啉-磺胺溶于 400ml 甲醇中,12.08g 三丁基钾加入其中。
10 在室温下搅拌溶液 5 分钟,在低压下移去溶剂,残留物在高真空中干燥得到 22.64g 米色固体 5-甲基-2-噻啉-磺胺钾盐。

- d) 在氩气气氛中,将 4g 的 4,6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-噻啉(见例 1 的 a)到 d))溶解在 40ml 干 DMF 中,在 2.95ml Hunig 碱基之后加入 3.62g 5-甲基-2-噻啉-磺胺钾盐。深色溶液在室温下搅拌 22 小时。再加入 0.75g 5-甲基-2-噻啉-磺胺钾盐,连续搅拌 18 个小时。反应混合物倒在 150ml 10%的柠檬酸水溶液上,
15 用 150ml 乙酸乙酯萃取 4 次。结合的有机相用水洗涤,在硫酸镁上干燥、蒸发。得到的残余物悬浮在 20ml 甲醇和 20ml 丙酮上。收集沉淀物用甲醇:二乙酸乙酯=1:1 的溶液洗涤。得到 4.56g 米色粉末 5-甲基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-噻啉]-2-噻啉磺胺。LC-MS: $t_R=4.38\text{min}$, $[M+1]^+=484.58$, $[M-1]^-=482.51$ 。

- e) 0.99g 氢化钠放入 25ml 干 DMF 和 5ml DMPU 中配置成浆状物,在室温下,将 8.0 g 2-丁基-1,4-二酮分批加入搅拌着的浆状物中。连续搅拌直至气体被蒸发干净。在室温下,往得到的悬浮液中加入 2.0g 4-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-噻啉]-苯基磺胺,在 90°C 下搅拌混合物 16 小时。最后,浆状物被冷却到室温,接着倒在 200ml 10%的柠檬酸水溶液和 200ml 乙酸乙酯组成的混合液
25 上。形成细的沉淀物。滤去沉淀物,用水和乙酸乙酯洗涤。分离有机层,用乙酸乙酯萃取水层两次。结合的有机层在硫酸镁上干燥,溶剂被除去大概 10ml。收集形成的细的沉淀物,用乙酸乙酯洗涤,结合从水层中分离出来的沉淀物。得到 1.65g 的浅黄色粉末 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺。LC-MS: $t_R=3.81\text{min}$, $[M+1]^+=534.63$, $[M-1]^-=532.54$ 。

- 30 例 4

a) 4, 6-二羟基-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-噻啉(或它的互变体 5-(邻-甲氧基苯氧基)--2-(2-噻啉基)-四氢噻啉-4, 6-二酮按照专利 EP 0 526 708 A1 的描述由 2-脒-噻啉和二甲基-(邻-甲氧基苯氧基)丙二酸制得。

b) 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-噻啉按照专利 EP 0 526 708 A1 的描述由 4, 6-二羟基-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-噻啉(或它的互变体 5-(邻-甲氧基苯氧基)--2-(2-噻啉基)-四氢噻啉-4, 6-二酮)制得。

c) 3.5g 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-噻啉和 4.98g 5-异丙基-2-吡啶磺胺钾盐溶于 40ml DMSO 中, 在室温下搅拌 4 小时。将混合物倒在水上, 用二乙酸乙酯萃取两次。水层用乙酸酸化。收集形成的沉淀物, 用水和二乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得到 5.1g 白色固体 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺。LC-MS: $t_R=4.87\text{min}$, $[M+1]^+=513.32$, $[M-1]=511.26$ 。

d) 从 600ml 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺按例 1g 的步骤 制备 273ml 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺。LC-MS: $t_R=4.31\text{min}$, $[M+1]^+=563.71$, $[M-1]=561.59$ 。

例 5

a) 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉]-苯基磺胺按照专利 EP 0 526 708 A1 描述的步骤由 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-噻啉和对-三丁基苯基磺胺钾盐制得。LC-MS: $t_R=5.50\text{min}$, $[M+1]^+=526.29$, $[M-1]=524.43$ 。

b) 295mg 米色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉]-苯基磺胺由 1.4g 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉]-苯基磺胺按例 1g 的步骤制备。LC-MS: $t_R=5.06\text{min}$, $[M+1]^+=576.36$, $[M-1]=574.45$ 。

例 6

a) 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-噻啉(例 4b) 和 2.65g 5-甲基-2-噻啉-磺胺钾盐(例 3c) 加入 40ml DMF 中形成悬浮液, 往其中加入 10ml DMSO。混合物变得清澈, 在室温下连续搅拌 16 小时。将混合物倒在 50ml 10% 的柠檬酸水溶液上, 形成白色沉淀物。收集沉淀物, 用水和乙酸乙酯洗涤、干燥。得到 2.67g 白色粉末 5-甲基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啉基)-4-噻啉

基]-2-吡啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.23\text{min}$, $[M+1]^+=485.56$, $[M-1]^-=483.48$ 。

b) 347mg 淡黄色泡沫状物质 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺由 1g 5-甲基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺按照例 1g 的步骤制得。LC-MS:
5 $t_R=3.90\text{min}$, $[M+1]^+=535.66$, $[M-1]^-=533.55$ 。

例 7

a) 10g 二甲基-(邻-甲氧基苯氧基)丙二酸(例 1b) 加入 80g 干甲醇中制成溶液, 冷却到 0°C 。分批加入 6.71g 甲基化钠。再加入 2.84g 丙酮脒氯化氢, 在室温下
10 整晚上搅拌混合物。在低压下移去溶剂, 将残留物悬浮在 100ml 二乙酸乙酯中, 溶解在 50ml 水中。加入 25ml 冰的乙酸调节 PH 为 4。过滤形成的白色沉淀物, 用水洗涤干燥得到 5.17g 白色粉末 5-(邻-甲氧基苯氧基)-4, 6-二羟基-2-甲基-嘧啶(或互变体)。

b) 10.9g 的 5-(邻-甲氧基苯氧基)-4, 6-二羟基-2-甲基-嘧啶(或互变体) 加入
15 150ml POCl_3 制成溶液, 在 50°C 下搅拌 72 小时。将过量的 POCl_3 蒸发, 加入甲苯共蒸发微量的 POCl_3 。最后, 往残留物中仔细加入冰: 水混合物, 用 3N 的氢氧化钠溶液调节 PH 到 8。用 300ml 水进一步稀释混合物, 用 500ml DCM 萃取。分离有机层, 用 300ml 水洗涤, 在硫酸钠上干燥蒸发。残留物再次溶解在 DCM 中, 通过一片硅胶过滤, 用 DCM 洗涤。在真空下除去溶剂。将得到的残留物干燥得到 8.7g 米
20 色粉末 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-嘧啶。

c) 2.15g 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-嘧啶加入 40ml DMSO 中制成溶液, 往其中加入 3.59g 5-异丙基-2-吡啶磺胺盐。在室温下搅拌 72 小时。用 350ml 水稀释溶液, 用 200ml 二乙酸乙酯萃取两次。结合水层用 5ml 乙酸酸化到 PH 为 4, 用 DCM 萃取两次。用水洗涤有机层, 在硫酸钠上干燥。用活性炭处理, 在 Celite
25 上过滤、蒸发。残余物悬浮在 30ml 二乙酸乙酯中, 过滤、干燥得到 3.15g 淡米色粉末 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.18\text{min}$, $[M+1]^+=449.25$, $[M-1]^-=447.31$ 。

d) 440mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺由 600mg 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺按照例 1g 的步骤制备, 但反应混合物在 95°C 搅拌
30

48 小时。LC-MS: $t_R=4.74\text{min}$, $[M+1]^+=449.25$, $[M-1]^-=497.33$ 。

例 8

5 a) 2g 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-嘧啶(例 7b)溶于 30ml DMSO 中, 在室温下, 往其中加入 2.95g 5-甲基-2-嘧啶-磺胺钾盐(例 3c)。在室温下搅拌 48 小时, 然后倒在水上。水溶液用 200ml 二乙酸乙酯萃取两次。有机层用水萃取和水层结合用 3ml 乙酸酸化到 PH 为 4。加入 100ml 饱和的氯化钠使产物中沉淀物增多, 将混合物冷却到 0°C。最后, 将沉淀物过滤出, 用冷水洗涤, 在高度真空下干燥得到 2.26g 米色粉末 5-甲基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.79\text{min}$, $[M+1]^+=421.42$, $[M-1]^-=519.46$ 。

10 b) 584mg 米色粉末 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺由 950mg 5-甲基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺按照例 1g 的步骤制备, 但反应混合物在 95°C 搅拌 72 小时。LC-MS: $t_R=4.32\text{min}$, $[M+1]^+=471.57$, $[M-1]^-=469.40$ 。

例 9

15 a) 32.75g 二甲基-(邻-甲氧基苯氧基)丙二酸(例 1b)溶解在 250ml 甲醇中制成溶液, 冷却到 0°C。分批加入 20.0g 甲基化钠, 等加入完成后, 在室温下搅拌 6 小时。然后加入 25.0g 吗啉甲脒溴化氢, 连续搅拌 72 小时。蒸发米色悬浮液的溶剂, 用 150ml 二乙酸乙酯洗涤两次残留物。剩余的粉末溶解在 200ml 水中。用 50ml 乙酸调节 PH 到 4, 形成沉淀物。收集沉淀物, 用水洗涤, 并在真空下干燥得到 17.07g 淡米色粉末 5-(邻-甲氧基苯氧基)-4, 6-二羟基-2-(N-吗啉基)-嘧啶(或互变体)。

25 b) 0°C 下将 50ml POCl_3 仔细加入到 27.5ml 的 Hünig 碱中。往其中分批加入 17g 5-(邻-甲氧基苯氧基)-4, 6-二羟基-2-(N-吗啉基)-嘧啶。将得到的混合物在 130°C 下整夜搅拌。将过量的试剂蒸发, 用甲苯共蒸发除去微量的 POCl_3 , 黑色的残留物用 50ml DCM 和 50ml 水: 冰混合物处理。搅拌 15 分钟后, 用 400ml 水和 400ml DCM 洗涤混合物。分离有机层, 用 300ml 水洗涤。用 400ml DCM 萃取水层。结合 DCM 层在硫酸钠上干燥。移去溶剂至体积为 100ml 左右。剩余的溶剂在 50g 硅胶上过滤用 DCM 洗涤。蒸发过滤物。得到的残余物悬浮在 50ml 二乙酸乙酯上。过滤掉固体物, 干燥得到 13.85g 白色晶体状粉末 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-嘧啶。

30 c) 4g 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-嘧啶加入 60ml DMSO

中制成悬浮液。往其中加入 5.32g 5-异丙基-2-吡啶-磺胺钾盐(例 3c)和 0.98ml Hunig 碱。将混合物在 65°C 下搅拌 72 小时。深色溶液倒在 500ml 水上, 通过 celite 迅速过滤。滤液用 500ml 和 250ml 二乙酸乙酯萃取。有机层用 100ml 水洗。水层被结合, 用 3.5ml 乙酸酸化, 冷却到 0°C。将形成的沉淀物收集, 用冷水洗涤, 在高度真空下干燥, 得到 4.94g 的棕色粉末 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-吡啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.46\text{min}$, $[M+1]^+=520.22$, $[M-1]=518.36$ 。

d) 0.55g 氢化钠放入 30ml 干 DMF 和 7ml DMPU 中配置成浆状物, 在 0-5°C 下, 将 3.97 g 2-丁基-1, 4-二酮分批加入搅拌着的浆状物中。连续搅拌直至气体被蒸发干净。在室温下, 往得到的悬浮液中加入 1.2g 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶]-2-吡啶磺胺, 在 95°C 下搅拌混合物 6 天。最后, 浆状物被冷却到室温, 接着倒在 100ml 10%的柠檬酸水溶液上, 用 150ml 乙酸乙酯萃取两次。结合有机层用 75ml 水洗两次, 在硫酸镁上干燥, 蒸发。残余的棕色油状物用柱状色谱法在 120g 硅胶上用含有 0-2% 甲醇的 DCM 纯化。收集、蒸发含有目标化合物的碎片, 用二乙酸乙酯: 己烷再结晶进一步纯化残留物。得到 327mg 的无色晶体 (熔点为 196-197.5°C) 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶]-2-吡啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.89\text{min}$, $[M+1]^+=570.30$, $[M-1]=568.43$ 。此外, 494mg 初始原料恢复成米色泡沫状物质。

例 10

a) 18.9g 二甲基-(邻-甲氧基苯氧基)丙二酸(例 1b)加入 450ml 甲醇中制成溶液, 在 5°C 下, 往其中加入 12.7g 甲基化钠。添加完成后, 在室温下连续搅拌 30 分钟, 之后加入 6g 甲脒氯化氢。在室温下连续搅拌混合物 72 小时。最后在低压下除去溶剂, 残余物悬浮在二乙酸乙酯上。过滤掉固体物质, 溶解在 100ml 水中。用浓的氢氯酸酸化溶液。形成白色沉淀物。收集沉淀物, 用水洗涤, 干燥得到白色粉末 15.1g 5-(邻-甲氧基苯氧基)-4, 6-二羟基-嘧啶(或互变体)。

b) 7.5g 5-(邻-甲氧基苯氧基)-4, 6-二羟基-嘧啶加入 90ml POCl_3 中制成溶液, 往其中加入 24ml N, N-二甲基苯胺。混合物加热到 160°C, 搅拌 25 小时。将过量的 POCl_3 在低压下蒸馏掉, 用甲苯与微量 POCl_3 共蒸发。用冰: 水混合物处理剩余的油状物, 用 1N 的氢氯酸酸化, 并用二乙酸乙酯萃取两次。结合的有机层用稀释的氢氯酸水溶液洗涤两次, 在硫酸镁上干燥蒸发。残留物用甲醛水洗、干燥。得到 4.75g 淡黄色粉末 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-嘧啶。

c) 2g 4, 6-二氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-嘧啶加入 40ml DMSO 中制成溶液, 往其中加入 3.7g 4-三丁基苯基磺胺钾盐。在室温下搅拌 20 小时。最后, 将混合物到在 400ml 水上, 用 200ml 二乙酸乙酯洗涤两次。有机层用 200ml 水萃取。结合水层用浓盐酸酸化。将混合物冷却到 0°C, 加入 100ml 盐水。收集形成的沉淀物、干燥得到 2.7g 白色粉末 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.80\text{min}$, $[M+1]^+=448.17$, $[M-1]^-=446.21$ 。

d) 0.79g 氢化钠放入 45ml DMF 和 15ml DMPU 中配置成浆状物, 在 10°C 下, 将 5.68g 2-丁基-1, 4-二酮加入浆状物中。连续搅拌直至气体被蒸发干净。在室温下, 往其中加入 1.48g 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶]-苯基磺胺, 在 90°C 下搅拌混合物 72 小时。在真空下除去溶剂, 取出残留物放在 150ml 10% 的乙酸水溶液。混合物用 150ml 乙酸乙酯萃取三次。结合有机层用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥、蒸发。得到的棕色油状物用柱状色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯从 3: 1 到 1: 1 洗提纯化。得到 320mg 的浅棕色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.21\text{min}$, $[M+1]^+=498.35$, $[M-1]^-=496.49$ 。

例 11

a) 6.8g 甲基化钠加入 200ml 甲醇中制成溶液, 将其冷却到 0°C。10.3g 二乙基-2-(对-甲苯基)-丙二酸缓慢加入 50ml 甲醇中制成溶液。添加完成后, 将溶液冷却到室温, 加入 7.57g 4-氨基-嘧啶氯化胺 (例 1a)。混合物在室温下搅拌 16 小时。最后, 在低压下移去溶剂, 残留物溶解在 2M 氢氯酸中。用二乙酸乙酯萃取, 加入 10M 氢氧化钠调节 PH 为 5。收集形成的沉淀物, 用冷水洗涤, 在高度真空下于 60°C 干燥。得到 8.77g 橘黄色晶体 4,6-二羟基-2-(4-吡啶)-5-(对-甲苯基)-嘧啶 (或其互变体)。

b) 室温下, 向 8.0g 5-(对-甲苯基)-4,6-二羟基-嘧啶和 100ml POCl₃ 的混合物中加入 25ml 二乙基胺。在 60°C 下, 搅拌混合物 16 个小时。过量的 POCl₃ 在低压下蒸馏除去。残留的油状物溶解在 300ml DCM 中, 用 300ml 水处理。分离水层用 DCM 萃取三次。结合有机层用水和盐水洗涤、在硫酸镁上干燥、蒸发得到的残留物悬浮在异丙醇中。收集固体物, 用异丙醇和二乙酸乙酯洗涤、干燥得到 7.2g 白色晶体粉末 4,6-二氯-2-(4-吡啶)-5-(对-甲苯基)-嘧啶。

c) 654mg 4,6-二氯-2-(4-吡啶)-5-(对-甲苯基)-嘧啶和 1051mg 5-异丙基 2-嘧

c) 0.8g 4,6-二氯-5-(对-甲苯基)-嘧啶和 1.68g 4-三丁基苯基磺酰基钾盐(例 2a) 在 20ml DMSO 中形成达到混合物在室温下搅拌 24 小时。将混合物倒在 200ml 水上, 用 100ml 二乙酸乙酯萃取两次。结合有机层用 50ml 水萃取两次。结合水层用氢氯酸酸化。用乙酸乙酯萃取两次得到细的悬浮液。结合有机层在硫酸钠上干燥、蒸发。残留物在高真空下干燥得到 1.34g 白色粉末 4-三丁基-N-[6-氯-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.92\text{min}$, $[M+1]^+=416.20$, $[M-1]=414.24$ 。

d) 700mg 棕色玻璃状物质 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶]-苯基磺胺由 1.45g 4-三丁基-N-[6-氯-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶]-苯基磺胺按照例 10d 描述的步骤制得。LC-MS: $t_R=5.38\text{min}$, $[M+1]^+=466.24$, $[M-1]=464.32$ 。

例 13

a) 2.71g 4,6-二氯-5-(对-甲氧基苯氧基)-嘧啶(例 10b) 和 5.0g 5-异丙基嘧啶 2-磺胺钾盐(例 1e) 的混合物放入 50ml DMF 中在室温下搅拌 20 小时。在真空中除去溶剂, 将得到残留物放入 200ml 10%乙酸水溶液, 用乙酸乙酯萃取三次。结合有机层用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥、蒸发。粗制品从 2-丙醇和二乙酸乙酯中结晶析出。收集结晶体、用冷的 2-丙醇和二乙酸乙酯洗涤, 干燥得到 2.8g 白色晶体 5-异丙基-N-[6-氯-5-(对-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.99\text{min}$, $[M+1]^+=435.25$, $[M-1]=433.28$ 。

b) 11.02g 2-丁基-1, 4-二酮放入 100ml DMF 和 30ml DMPU 中配置溶液, 往其中分批 2.8g 氢化钠。加入完成后, 连续搅拌 1.5 小时, 之后往其中加入 2.78g 5-异丙基-N-[6-氯-5-(对-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。混合物加热到 95°C, 搅拌 65 小时。在真空下除去溶剂, 取出残留物放在 250ml 10%的柠檬酸水溶液中, 用 250ml 乙酸乙酯萃取两次。结合有机层用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥、蒸发。粗产品用柱状色谱法在硅胶上用含有己烷: 乙酸乙酯从 1: 1 到 1: 4 洗提。得到 1.27g 棕色固体 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。为了进行分析, 从 2-丙醇中结晶出一部分米色晶体。LC-MS: $t_R=4.50\text{min}$, $[M+1]^+=485.27$, $[M-1]=483.41$ 。

例 14

a) 15.2g 4-三-丁基苯基磺酰基氯溶解在 150ml THF 中, 用冰槽冷却。将 15.2ml 的 25%氨水溶液滴入。加入完毕后, 在室温下干燥 15 分钟。在真空下除去溶剂。残余物再溶解在乙酸乙酯中, 用水洗涤两次。将有机相在硫酸钠上干燥、蒸发。得

啉磺胺钾盐(例 1e)的混合物放入 20ml DMF 中在室温下搅拌 16 小时。最后,在
5 低压下蒸馏除去溶剂,得到残留物用 100ml 10%乙酸水溶液和 100ml DCM 处理。
出现分层现象。用 DCM 萃取水层最少两次。用水洗涤,在硫酸镁上干燥、蒸发。
剩余的残留物从异丙醇:二乙酸乙酯中结晶析出。收集黄色晶体、用冷的异丙醇和
二乙酸乙酯洗涤,在高真空下干燥得到 870mg 5-异丙基-N-[6-氯-5-(对-甲基)-2-

5 d) 0.34g 氢氧化钠放入 15ml DMF 和 4ml DMPU 中配置成浆状物,在室温下,将
2.4g 2-丁基-1,4-二酮加入浆状物中。连续搅拌直至气体被蒸发干净。在室温下,往
10 其中加入 0.67g 5-异丙基-N-[6-氯-5-(对-甲基)-2-(4-吡啶)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺,
在 90°C 下搅拌混合物 48 小时。在真空下除去溶剂,取出残留物放在 100ml 10%的
乙酸水溶液中。结合有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥、蒸发。得到的棕色
油状物用柱状色谱法在硅胶上用含有 4-10%DCM 的甲醇洗提。从 DCM: 乙酸乙酯
15 中重结晶得到少量约 43mg 淡黄色晶体 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-
甲基)-2-(4-吡啶)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺。得到另一部分纯度约 90%的棕色油状
物 456mg 的浅棕色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲基)-
2-(4-吡啶)-4-噻啉]-2-噻啉磺胺。LC-MS: $t_R=4.53\text{min}$, $[M+1]^+=530.23$, $[M-1]^-=528.21$ 。
例 12

a) 在 0°C 下, 14.2g 二乙基 2-(对-甲基)-丙二酸加入 50ml 甲醇中制成溶液,
往其中缓慢加入由 9.4g 甲基化钠溶于 300ml 甲醇中配置的溶液。加入完成后,将混
20 合物略微加热,再加入 5.4g 甲脒氯化氢。在室温下搅拌混合物 16 小时。在低压下
除去溶剂,残余物用 150ml 2N 的氢氯酸处理。搅拌悬浮液 0.5 小时。在 0-5°C 仔细
用 10N 的氢氧化钠溶液调节 PH 到 4。收集沉淀物,用冷水、异丙醇和二乙酸乙酯
洗涤,在高度真空下于 65°C 干燥得到 11.2g 的白色粉末 4,6-二羟基-5-(对-甲基)-
噻啉(或其互变体)。

25 b) 室温下,向 5.1g 4,6-二羟基-5-(对-甲基)-噻啉和 75ml POCl_3 的混合物中
加入 10ml N,N-二甲基苯胺。在 70°C 下,搅拌混合物 16 个小时。过量的 POCl_3 在
低压下蒸馏除去。残留的油状物用冰:水混合物处理,用二乙酸乙酯萃取三次。结
合有机层用 1N 氢氯酸水溶液和盐水洗涤、在硫酸镁上干燥、蒸发。残留的棕色油
状物从异丙醇中结晶出来。收集淡黄色晶体,用冷的异丙醇洗涤、在高真空下干燥
30 得到 4.1g 4,6-二氯-5-(对-甲基)-噻啉。

到的 14.8g 白色粉末溶解在 75ml 甲醇中，加入 7.5g 三丁基钾。在室温下，稍加搅拌和蒸发。将得到的残余物仔细干燥，得到 16.3g 4-三丁基苯基磺酰基钾盐。

5 b) 2.0g 4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-嘧啶(例 9b)和 2.96g 4-三丁基苯磺胺钾盐放入 30ml DMF 中在室温下搅拌 24 小时。1g 4-三丁基苯磺胺钾盐加入完毕后，在室温下再连续搅拌 24 小时，之后在 55°C 下搅拌 16 小时。最后，将混合物倒在 350ml 水和 350ml 乙酸中。通过加入乙酸酸化混合物。形成白色粘性沉淀物生成。在 0°C 搅拌沉淀物 1 小时。滤掉沉淀物，用水和乙酸洗涤，再溶解到乙酸乙酯中。在真空下除去溶剂，剩余的固体物悬浮在 100ml 二乙酸乙酯中。过滤掉固体物，再加入二乙酸乙酯洗涤，干燥得到 2.57g 白色粉末 4-三丁基-N-[6-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-4-嘧啶-4-基]-苯磺胺。LC-MS：
10 $t_r=5.98\text{min}$, $[M+1]^+=533.29$, $[M-1]=531.41$ 。

c) 675mg 氢化钠放入 45ml DMF 和 5ml DMPU 中配置成悬浮液，将 4.85g 2-丁基-1,4-二酮加入其中。在室温下，连续搅拌直至气体被蒸发干净。然后往其中加入 1.5g 4-三丁基-N-[6-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-4-嘧啶-4-基]-苯磺胺，将得到的混合物加热到 95°C 下，并搅拌 5 天。最后，将混合物倒在 150ml 10% 的乙酸中，用 150ml 乙酸乙酯萃取三次。有机层用水和盐水洗涤，在硫酸镁上干燥、蒸发。得到的残留物用柱状色谱法在硅胶上用己烷：乙酸乙酯=1：1 洗提，得到 265mg 米色泡沫状物质。得到另一部分纯度约 90% 的棕色油状物 456mg 的浅棕色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-4-嘧啶-4-基]-苯磺胺和 1.13g 起始物 4-三丁基-N-[6-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-4-嘧啶-4-基]-苯磺胺。LC-MS： $t_r=5.39\text{min}$, $[M+1]^+=583.41$, $[M-1]=581.35$ 。

例 15

a) 4g 4,6-二氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-嘧啶(例 9b)放入 20ml DMSO 中制成悬浮液，往其中加入 4.72g 5-甲基-2-嘧啶磺胺钾盐(例 3c)。混合物在 55°C 搅拌 17 小时。将深色溶液倒入 500ml 水中，迅速通过 celite 过滤。滤液用 500ml 和 250ml 二乙酸乙酯萃取。有机层用 100ml 水萃取。收集水层，用 3.5ml 乙酸酸化，并冷却到 0°C。收集形成的沉淀物，用冷水洗涤在高真空下干燥，得到 4.42g 棕色粉末 5-甲基-N-[6-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS： $t_r=4.80\text{min}$, $[M+1]^+=492.31$, $[M-1]=490.37$ 。

30 b) 712mg 氢化钠放入 30ml DMF 和 7ml DMPU 中配置成悬浮液，将 5.11g 2-

丁基-1, 4-二酮加入其中。在室温下, 连续搅拌直至气体被蒸发干净。然后往其中加入 1.45g 5-甲基-N-[6-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺, 将得到的混合物加热到 95°C 下, 并搅拌 4 天。最后, 将混合物倒在 200ml 10% 的乙酸中, 用 200ml 乙酸乙酯萃取三次。有机层用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥、蒸发。得到的残留物用柱状色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯=1:1 洗提, 得到 470mg 米色粉末 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。和 660mg 起始物 5-甲基-N-[6-氯-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.33\text{min}$, $[M+1]^+=542.35$, $[M-1]^-=540.32$ 。

例 16

10 a) 10g 4,6-二氯-5-(对-甲苯基)-嘧啶(例 12b) 和 4.8g 5-异丙基嘧啶 2-磺胺钾盐(例 1e) 的混合物放入 100ml DMF 中在室温下搅拌 72 小时。在真空下除去部分溶剂, 之后混合物用 50ml 二乙酸乙酯处理。剧烈搅拌下加入 10% 乙酸水溶液调节 PH 到 3。在 10°C 下连续搅拌 15 分钟。收集形成的沉淀物, 用水和二乙酸乙酯洗涤, 在高真空下于 50°C 干燥得到 7.67g 白色粉末 5-异丙基-N-[6-氯-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.13\text{min}$, $[M+1]^+=403.24$, $[M-1]^-=401.28$ 。

15 b) 21.5g 2-丁基-1, 4-二酮放入 200ml DMF 和 50ml DMPU 中配置溶液, 往其中分批加入 5.5g 氢化钠在矿物油中形成的浓度为 55% 的溶液。蒸馏气体逸出后, 往其中加入 5.04g 5-异丙基-N-[6-氯-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺, 在 90°C 搅拌混合物 80 小时。在真空下除去溶剂, 残留物被分别放在 300ml 10% 的柠檬酸水溶液和 20 300ml 乙酸乙酯中。水层用乙酸乙酯萃取至少两次。结合有机层用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥、蒸发。粗产品用柱状色谱法在硅胶上用含有己烷: 乙酸乙酯从 1:1 到 1:4 洗提纯化。得到 2.0g 棕色固体 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.64\text{min}$, $[M+1]^+=453.28$, $[M-1]^-=451.40$ 。

例 17

25 向 14mg 55% 的氢化钠分散在矿物油中于 2ml 干 DMF 和 2ml 干 THF 形成的悬浮液中加入 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 1g)。搅拌 10 分钟后, 加入 41mg 2-氯-嘧啶。在 70°C 下连续搅拌 1 小时。反应混合物倒在 50ml 10% 的柠檬酸水溶液上。用 50ml 乙酸乙酯萃取两次。结合有机层用水洗涤在硫酸镁上干燥蒸发。剩余的残留物用柱状 30 色谱法在硅胶上用含有 0-2% 甲醇的 DCM 洗提纯化。得到 72mg 无色泡沫状物质 5-

异丙基-N-[6-(4-(2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.74\text{min}$, $[M+1]^+=640.35$, $[M-1]^-=638.49$ 。

例 18

5 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺(例 1g) 和 78mg 4,6-二甲氧基-2-甲基-磺酰嘧啶按照例 17 的步骤制得 88mg 淡黄色固体 5-异丙基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.34\text{min}$, $[M+1]^+=700.42$, $[M-1]^-=698.52$ 。

例 19

10 向 76mg 55%的氢化钠分散在矿物油中于 15ml 干 THF 中形成的悬浮液中加入 403mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 2c)。搅拌 2 小时后, 加入 91mg 2-氯-嘧啶。在室温下连续搅拌 42 小时。蒸馏除去溶剂, 残留物分别放入 50ml 10%的乙酸水溶液和 50ml 乙酸乙酯中。分离有机层, 水层用 50ml 乙酸乙酯萃取至少两次。结合有机层用水洗涤在 15 硫酸镁上干燥蒸发。剩余的残留物用柱状色谱法在硅胶上用含有 5-10%甲醇的 DCM 洗提纯化。得到 256mg 无色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.21\text{min}$, $[M+1]^+=653.69$, $[M-1]^-=651.78$ 。

例 20

20 由 196mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 2c)和 73mg 5-溴-2-氯嘧啶按照例 19 的步骤制得 200mg 米色晶体 4-三丁基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.63\text{min}$, $[M+1]^+=731.65$, $[M-1]^-=729.66$ 。

例 21

25 400mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 2c), 116mg 4,6-二甲氧基-2-甲基-磺酰嘧啶和 147mg 碳酸钾加入 15ml DMF 中制成悬浮液, 将此悬浮液在 90°C 下搅拌 16 小时。再加入 42mg 4,6-二甲氧基-2-甲基-磺酰嘧啶, 在 90°C 下继续搅拌 24 小时。最后, 在真空下除去溶剂, 剩余的残留物分别放入 50ml 5%的乙酸水溶液和 50ml DCM 中。分离有机层, 30 用 50ml DCM 萃取水层至少两次。用水洗涤结合有机层, 在硫酸镁上干燥蒸发。残

留的油状物用柱状色谱法在硅胶上用甲苯:乙酸乙酯从4:1到1:1纯化。从乙酸乙酯:二乙酸乙酯中再结晶得到白色晶体产物76mg 4-三丁基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.84\text{min}$, $[M+1]^+=713.35$, $[M-1]^-=711.45$ 。

5 例 22

向41mg 55%的氯化钠分散在矿物油中于5ml干DMF和5ml干THF中形成的悬浮液中加入200mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例3e)。搅拌10分钟后,加入47mg 2-氯-嘧啶。在室温下连续搅拌20小时。然后再加入20mg 2-氯-嘧啶,连续搅拌24小时。最后,反应混合物倒在50ml 10%的柠檬酸水溶液中。用50ml乙酸乙酯萃取至少两次。结合有机层用水洗涤两次在硫酸镁上干燥蒸发。剩余的残留物用柱状色谱法在硅胶上用含有0-3%甲醇的DCM洗提纯化。得到147mg淡黄色粉末5-甲基-N-[6-(4-(2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.26\text{min}$, $[M+1]^+=612.29$, $[M-1]^-=610.43$ 。

15 例 23

由100mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例3e)和44mg 5-溴-2-氯嘧啶按照例22的步骤制得65mg淡黄色固体5-甲基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.77\text{min}$, $[M+1]^+=690.22$, $[M-1]^-=688.36$ 。

20 例 24

由100mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例3e)和82mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶按照例22的步骤制得91mg淡黄色固体5-甲基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.80\text{min}$, $[M+1]^+=672.32$, $[M-1]^-=670.46$ 。

25 例 25

由80mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例3e)和70mg 4,6-二甲基-2-甲基磺酰嘧啶按照例22的步骤制得72mg淡黄色固体5-甲基-N-[6-(4-(4,6-二甲基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS:

$t_R=4.68\text{min}$, $[M+1]^+=640.32$, $[M-1]^-=638.39$ 。

例 26

由 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-噻啶基]-噻啶磺胺(例 4d)和 33mg 2-氯噻啶按照例 22 的步骤制得 59mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(2-噻啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-噻啶基]-噻啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.55\text{min}$, $[M+1]^+=641.63$, $[M-1]^-=639.47$ 。

例 27

由 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-2-噻啶磺胺(例 4d)和 55mg 5-溴-2-氯噻啶按照例 22 的步骤制得 65mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(5-溴-2-噻啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-2-噻啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.99\text{min}$, $[M+1]^+=719.56$, $[M-1]^-=717.28$ 。

例 28

由 75mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-苯基磺胺(例 5b)和 103mg 5-溴-2-氯噻啶按照例 22 的步骤制得 65mg 米色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(5-溴-2-噻啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.83\text{min}$, $[M+1]^+=732.31$, $[M-1]^-=730.36$ 。

例 29

由 75mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-苯基磺胺(例 5b)和 140mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰噻啶按照例 22 的步骤制得 71mg 无色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-噻啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.92\text{min}$, $[M+1]^+=714.42$, $[M-1]^-=712.50$ 。

例 30

由 60mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-2-噻啶磺胺(例 6b)和 36mg 2-氯噻啶按照例 22 的步骤制得 20mg 无色泡沫状物质 5-甲基-N-[6-(4-(2-噻啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-噻啶基)-4-噻啶基]-2-噻啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.37\text{min}$, $[M+1]^+=613.29$, $[M-1]^-=611.45$ 。

例 31

由 80mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 6b)和 120mg 5-溴-2 氯嘧啶按照例 22 的步骤制得 75mg 无色粉末 5-甲基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.64\text{min}$, $[M+1]^+=691.64$, $[M-1]^-=689.45$ 。

例 32

由 80mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 6b)和 120mg 5-溴-2 氯嘧啶按照例 22 的步骤制得 75mg 无色粉末 5-甲基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=4.72\text{min}$, $[M+1]^+=673.70$, $[M-1]^-=671.53$ 。

例 33

由 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 7d)和 46mg 2 氯嘧啶按照例 17 的步骤制得 73mg 无色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.18\text{min}$, $[M+1]^+=577.27$, $[M-1]^-=575.36$ 。

例 34

由 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 7d)和 88mg 4,6-二甲氧基-2 甲基磺酰嘧啶按照例 17 的步骤制得 75mg 无色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.80\text{min}$, $[M+1]^+=637.31$, $[M-1]^-=635.40$ 。

例 35

由 80mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 7d)和 75mg 4,6-二甲基-2 甲基磺酰嘧啶按照例 17 的步骤制得 76mg 无色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(4,6-二甲基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.51\text{min}$, $[M+1]^+=605.35$, $[M-1]^-=603.43$ 。

例 36

由 80mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 8b)和 96mg 5-溴-2-氯嘧啶按照例 22 的步骤制得 98mg 无色泡沫状物质 5-甲基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.33\text{min}$, $[M+1]^+=627.20$, $[M-1]^-=625.27$ 。

5 例 37

由 80mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 8b)和 74mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶按照例 22 的步骤制得 80mg 无色泡沫状物质 5-甲基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.46\text{min}$, $[M+1]^+=609.31$, $[M-1]^-=607.38$ 。

10

例 38

由 80mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 8b)和 79mg 4,6-二甲基-2-甲基磺酰嘧啶按照例 22 的步骤制得 80mg 无色泡沫状物质 5-甲基-N-[6-(4-(4,6-二甲基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.10\text{min}$, $[M+1]^+=577.30$, $[M-1]^-=571.41$ 。

15

例 39

向 58mg 55%的氢化钠分散在矿物油中于 15ml 干 THF 中形成的悬浮液中加入 280mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 12)。搅拌 1 小时后,加入 144mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶。在逆流下连续搅拌 12 小时。最后,蒸发溶剂,剩余的残留物分别放入 50ml 10%的柠檬酸水溶液和 50ml 乙酸乙酯中。分离有机层,水层用 50ml 乙酸乙酯至少萃取两次。结合有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。剩余的残留物用柱状色谱法在硅胶上用含有 10-20%乙酸乙酯在甲苯中洗提纯化。分离出来的黄色泡沫状物质在准备好的硅胶盘上进一步纯化,得到 91mg 无色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(p-二甲苯)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.32\text{min}$, $[M+1]^+=604.31$, $[M-1]^-=602.43$ 。

25

例 40

30 向 88mg 55%的氢化钠分散在矿物油中于 15ml 干 THF 中形成的悬浮液中加入

375mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例12)。搅拌1小时后,加入170mg 5-溴-2-氯嘧啶。在40℃下连续搅拌60小时。最后,蒸发溶剂,剩余的残留物分别放入50ml 10%的柠檬酸水溶液和50ml 乙酸乙酯中。分离有机层,水层用50ml 乙酸乙酯至少萃取两次。结合有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品从含有少量二乙酸乙酯的2-丙醇中结晶出来,得到168mg 米色晶体 4-三丁基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.22\text{min}$, $[M+1]^+=624.28$ 。

例 41

向29mg 55%的氢化钠分散在矿物油中于15ml 干 THF 中形成的悬浮液中加入150mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例10)。搅拌0.5小时后,加入64mg 5-溴-2-氯嘧啶。在40℃下连续搅拌40小时。最后,蒸发溶剂,剩余的残留物分别放入50ml 10%的柠檬酸水溶液和50ml 乙酸乙酯中。分离有机层,水层用50ml 乙酸乙酯至少萃取两次。结合有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品从2-丙醇中结晶出来,得到126mg 米色晶体 4-三丁基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.07\text{min}$, $[M+1]^+=656.24$, $[M-1]^+=654.34$ 。

例 42

由150mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例10)和72mg 4,6-二甲基-2-甲基磺酰嘧啶按照例41的步骤制得126mg 无色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.13\text{min}$, $[M+1]^+=635.81$, $[M-1]^+=633.77$ 。

例 43

向243mg 碳酸钾在15ml 干 THF 中形成的悬浮液中加入450mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例11)。在90℃下搅拌0.5小时后,加入192mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶。在90℃下连续搅拌16小时。最后,蒸发溶剂,剩余的残留物分别放入50ml 10%的柠檬酸水溶液和50ml DCM 中。分离有机层,水层用50ml DCM 至少萃取两次。结合有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用 DCM: 甲醇=20:1 洗提纯化,得到98mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧

基-2-嘧啶氧基)-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。

LC-MS: $t_R=5.54\text{min}$, $[M+1]^+=668.38$, $[M-1]^+=666.39$ 。

例 44

由 250mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 13)和 194mg 5-溴-2-氯嘧啶按照例 41 的步骤制得 186mg 米色晶体 5-异丙基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.43\text{min}$, $[M+1]^+=643.18$, $[M-1]^+=641.29$ 。

例 45

向 250mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 13)在 15ml 干 THF 中形成的溶液中加入 450mg 氢化钠。混合物在室温下搅拌 2 小时后,加入 120mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶。再逆流连续搅拌 16 小时。最后,蒸发溶剂,剩余的残留物分别放入 50ml 10%的柠檬酸水溶液和 50ml 乙酸乙酯中。分离有机层,水层用 50ml 乙酸乙酯至少萃取两次。结合有机层用水和盐水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用乙酸:甲醇:胺盐水溶液=8:2:1 洗提纯化,得到 71mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.50\text{min}$, $[M+1]^+=623.29$, $[M-1]^+=621.40$ 。

例 46

向 9mg 55%的氢化钠分散在矿物油中于 4ml 干 DMF: THF (1:1) 中形成的悬浮液中加入 50mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉基-4-基-嘧啶-4-基]-苯基磺胺(例 14)。等气体全部逸出后,加入 42mg 5-溴-2-氯嘧啶。在 65°C 下搅拌混合物 1 小时,之后用 50ml 10%的柠檬酸水溶液和 50ml 乙酸乙酯稀释。分离有机层,用 50ml 水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用己烷:乙酸乙酯=3:2 洗提纯化,得到 60mg 无色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉基-4-基-嘧啶-4-基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.14\text{min}$, $[M+1]^+=739.18$, $[M-1]^+=741.32$ 。

例 47

由 50mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉基-4-基-嘧啶-4-基]-苯基磺胺(例 14)和 47mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶按照例 46 的步骤制得 48mg 无色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧

基)-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉基-4-基-嘧啶-4-基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.21\text{min}$, $[M+1]^+=721.44$, $[M-1]^+=719.35$ 。

例 48

5 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 45mg 5-溴-2-氯嘧啶按照例 46 的步骤制得 37mg 米色粉末 5-甲基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.31\text{min}$, $[M+1]^+=700.34$, $[M-1]^+=698.24$ 。

例 49

10 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 50mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶按照例 46 的步骤制得 48mg 无色固体 5-甲基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.42\text{min}$, $[M+1]^+=680.43$, $[M-1]^+=678.36$ 。

15 例 50

由 230mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 16)和 194mg 5-溴-2-氯嘧啶按照例 45 的步骤制得 128mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(5-溴-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.49\text{min}$, $[M+1]^+=611.25$, $[M-1]^+=609.39$ 。

20 例 51

由 230mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 16)和 120mg 4,6-二甲氧基-2-甲基磺酰嘧啶按照例 45 的步骤制得 68mg 米色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-(4,6-二甲氧基-2-嘧啶氧基)-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.60\text{min}$, $[M+1]^+=591.21$, $[M-1]^+=589.24$ 。

例 52

30 在室温下,向 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 1g)和 10mg 4-二甲基氨基嘧啶在 5ml 干氯仿中形成的溶液中加入 25 μl n-丁基异氰酸盐。将混合物加热到 65°C 搅拌 42 小时后。

分别在6小时、18小时、28小时加入另一份25 μ l n-丁基异氰酸盐。最后，混合物用50ml 乙酸乙酯稀释。溶液用20ml 水洗涤两次。水层用乙酸乙酯萃取一次。结合有机层在硫酸镁上干燥蒸发。残留物用柱状色谱法在硅胶上首先用己烷：乙酸乙酯=1：1洗提，再用含有4%甲醇的DCM洗涤，得到39mg 淡黄色泡沫状物质 n-丁基-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.17\text{min}$, $[M+1]^+=661.37$, $[M-1]^-=659.51$ 。

5

例 53

在室温下，向50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例1g)和10mg 4-二甲基氨基嘧啶在5ml 干氯仿中形成的溶液中加入25 μ l 苯基异氰酸盐。将混合物加热到65 $^{\circ}$ C搅拌4小时后。最后，混合物用50ml 乙酸乙酯稀释。溶液用20ml 水洗涤两次。水层用乙酸乙酯萃取一次。结合有机层在硫酸镁上干燥蒸发。残留物用柱状色谱法在硅胶上首先用己烷：乙酸乙酯=1：1洗提，再用含有4%甲醇的DCM洗涤，得到40mg 白色固体(熔点为153-164 $^{\circ}$ C) 苯基-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.15\text{min}$, $[M+1]^+=681.36$, $[M-1]^-=679.51$ 。

10

15

例 54

由50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例1g)和25 μ l 4-甲氧基苯基异氰酸盐按照例53的步骤制得45mg 淡黄色泡沫状物质 (4-甲氧基苯基)-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.33\text{min}$, $[M+1]^+=695.98$, $[M-1]^-=693.53$ 。

20

例 56

由50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例1g)和25 μ l 2-甲氧基苯基异氰酸盐按照例53的步骤制得27mg 淡黄色泡沫状物质 (2-甲氧基苯基)-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.30\text{min}$, $[M+1]^+=711.36$, $[M-1]^-=709.49$ 。

25

例 57

30

由50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡

啉基)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 1g)和 12mg 2-氟苯基异氰酸盐按照例 53 的步骤制得 36mg 白色固体 (2-氟苯基)-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-咪啉-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-咪啉-4-基-咪啉基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.16\text{min}$, $[M+1]^+=699.36$, $[M-1]^-=697.28$ 。

5

例 58

50mg 2-吡啉甲酸叠氮化物 (由 2-吡啉甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备) 和 10mg DMAP 加入 8ml 氯仿制成溶液, 在 75°C 下搅拌该溶液 1 小时后。先加入 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-咪啉基)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 1g), 之后再加入 3ml DMF。将得到的清澈的溶液在 75°C 搅拌 16 小时。混合物用 50ml 乙酸乙酯稀释, 再用 50ml 10%柠檬酸的水溶液洗涤, 之后再用 50ml 水洗涤。有机层蒸发。粗制品用柱状色谱法在薄层色谱板上首先用二氯甲烷: 甲醇为 10: 1 纯化, 到 41mg 白色固体 2-咪啉基-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-咪啉-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-咪啉-4-基-咪啉基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.74\text{min}$, $[M+1]^+=682.47$, $[M-1]^-=680.41$ 。

15

例 59

由 300mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-咪啉基)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 1g)和 199mg 吡嗪-2-羰基氮化物 (由吡嗪-2-氨基甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备) 按照例 58 的步骤制得 271mg 白色粉末 2-吡嗪-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-咪啉-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-咪啉-4-基-咪啉基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.73\text{min}$, $[M+1]^+=683.44$, $[M-1]^-=681.37$ 。

20

例 60

在氩气气氛下, 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-咪啉)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 3), 10mg DMAP 和 25ul 环己异氰酸盐加入 4ml 氯仿和 3ml DMF 中配成悬浮液, 在 70°C 下搅拌 72 小时。混合物用 50ml 乙酸乙酯稀释, 再用 50ml 10%柠檬酸的水溶液洗涤, 之后再用 50ml 水洗涤两次。有机层在硫酸镁上干燥、蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯为 1: 1 到纯的乙酸乙酯纯化, 再用含有 4%甲醇的 DCM 纯化, 到 38mg 米色泡沫状物质环己碳酸 4-[6-(5-甲基-咪啉-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-咪啉-4-基-咪啉基

30

-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.89\text{min}$, $[M+1]^+=659.33$, $[M-1]^-=627.25$ 。

例 61

50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 3), 10mg DMAP 和 25ul 苯基异氰酸盐加入 5ml 氯仿中配成悬浮液, 在氩气气氛下逆流搅拌 15 分钟。加入 1.5ml DMF, 在加热下连续搅拌 16 小时。清澈的溶液用 50ml 乙酸乙酯稀释, 再用 50ml 10%柠檬酸的水溶液洗涤, 之后再用 50ml 水洗涤两次。有机层在硫酸镁上干燥、蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯为 1: 1 纯化, 再用含有 4%甲醇的 DCM 纯化, 到 47mg 浅黄色固体苯基碳酸 4-[6-(5-甲基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.80\text{min}$, $[M+1]^+=653.37$, $[M-1]^-=651.33$ 。

例 62

由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 3)和 25ul 3-甲基苯基异氰酸盐按照例 61 的步骤制得 37mg 黄色固体 (3-甲基苯基)-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.95\text{min}$, $[M+1]^+=667.42$, $[M-1]^-=665.30$ 。

例 63

由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 3)和 25ul 2-氟苯基异氰酸盐按照例 61 的步骤制得 38mg 白色泡沫状物质 (2-氟苯基)-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.79\text{min}$, $[M+1]^+=671.34$, $[M-1]^-=669.28$ 。

例 64

由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 3)和 25ul 4-氟苯基异氰酸盐按照例 61 的步骤制得 42mg 白色泡沫状物质 (4-氟苯基)-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS:

$t_R=4.89\text{min}$, $[M+1]^+=671.34$, $[M-1]^-=669.28$ 。

例 65

由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 3)和 50mg 2-吡啶甲酸叠氮化物(由 2-吡啶甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 38mg 白色粉末 2-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶基-4 氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.32\text{min}$, $[M+1]^+=654.39$, $[M-1]^-=652.33$ 。

例 66

由 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 4)和 28mg 2-吡啶甲酸叠氮化物(由 2-吡啶甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 18mg 白色固体 2-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.84\text{min}$, $[M+1]^+=683.41$ 。

15 例 67

由 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 4)和 50mg 吡嗪-2-羰基氮化物(由吡嗪-2-氨基甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 28mg 浅黄色固体 2-吡嗪-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=4.67\text{min}$, $[M+1]^+=684.42$, $[M-1]^-=682.39$ 。

例 68

由 50mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 5)和 50mg 2-吡啶甲酸叠氮化物(由 2-吡啶甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 24mg 浅黄色固体 2-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(4-三丁基苯基-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.44\text{min}$, $[M+1]^+=696.43$, $[M-1]^-=694.35$ 。

例 69

由 50mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 5)和 50mg 吡嗪-2-羰基氮化物(由吡嗪-2-氨基甲酸根

据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备) 按照例 58 的步骤制得 39mg 浅黄色固体 2-吡啶-氨基甲酸 4-[6-(4-三丁基苯基-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶基)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.25\text{min}$, $[M+1]^+=697.44$, $[M-1]^-=695.355$ 。

5 例 70

50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-甲基-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 7d)加入 5ml 干氯仿中配成溶液, 先向其中加入 25ul 苯基异氰酸盐, 之后加入 20mg DMAP 溶液在 65°C 下搅拌 3 小时。在低压下移去部分溶液, 剩余的溶液用柱状色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯为 2: 1 纯化, 得到 35mg 无色泡沫状物质苯基碳酸 4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-甲基-嘧啶基-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.62\text{min}$, $[M+1]^+=618.33$, $[M-1]^-=616.45$ 。

10

例 71

由 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 9)和 30ul 苯基异氰酸盐按照例 53 的步骤制得 43mg 白色泡沫状物质本基-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-4-基-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.57\text{min}$, $[M+1]^+=689.38$, $[M-1]^-=687.49$ 。

15

例 72

由 150mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 9)和 100mg 2-吡啶甲酸叠氮化物(由 2-吡啶甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备) 按照例 58 的步骤制得 142mg 无色泡沫状物质 2-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.37\text{min}$, $[M+1]^+=690.53$, $[M-1]^-=688.38$ 。

20

例 73

570mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 9)加入 15ml DCM 中配成溶液, 向其中加入 0.73ml DBU 以及与其相匹配的催化剂和 70ul 吗啉-4-羰基氯化物。在逆流下搅拌混合物 16 小时, 然后蒸发溶剂。残留物分别放在 75ml 10% 的柠檬酸水溶液和 75ml 乙酸乙酯中。水相用乙酸乙酯萃取至少两次, 结合有机层用水和盐水洗涤, 在硫酸镁上干燥蒸发。

30

粗制品在薄膜色谱盘上用甲苯:乙酸乙酯为1:1纯化,得到152mg米色泡沫状物质吗啉-4-氨基甲酸4-[6-(5-异丙基-嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-嘧啶基-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.26\text{min}$, $[M+1]^+=683.43$, $[M-1]^-=681.57$ 。

5 例 74

由570mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例9)和52ul 二甲基羰基氯化物按照例73的步骤(从2-丙醇/甲醇中结晶出来)制得170mg白色晶体二甲基-氨基甲酸4-[6-(5-异丙基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶-氧基]-丁基-2-炔酯。

10 LC-MS: $t_R=5.29\text{min}$, $[M+1]^+=641.41$, $[M-1]^-=639.56$ 。

例 75

由40mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例13)和50ul 苯基异氰酸盐按照例53的步骤制得39mg无色泡沫状物质苯基-氨基甲酸4-[6-(5-异丙基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-嘧啶-4-氧基]-

15 丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.38\text{min}$, $[M+1]^+=604.32$, $[M-1]^-=602.25$ 。

例 76

由50mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-苯基磺胺(例14)和50ul 苯基异氰酸盐按照例53的步骤制得50mg无色泡沫状物质苯基-氨基甲酸4-[6-(4-三丁基-苯基-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-

20 -2-吗啉-4-基-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=6.07\text{min}$, $[M+1]^+=702.50$, $[M-1]^-=700.40$ 。

例 77

由50mg 4-三丁基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-嘧啶-4-基]-苯基磺胺(例14)和50mg 2-吡啶甲酸叠氮化物(由2-吡啶甲酸根据
25 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例58的步骤制得39mg无色泡沫状物质2-嘧啶-氨基甲酸4-[6-(4-三丁基-苯基-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-吗啉-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=5.63\text{min}$, $[M+1]^+=703.46$, $[M-1]^-=701.38$ 。

例 78

30 由50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例15)和50ul n-丁基异氰酸盐按照例53的步骤制得44mg白

色固体 n-丁基-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(N-吗啉)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=5.24\text{min}$, $[M+1]^+=641.47$, $[M-1]^-=639.39$ 。

例 79

5 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 100ul 环己异氰酸盐按照例 53 的步骤制得 53mg 无色泡沫状物质环己基-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=5.32\text{min}$, $[M+1]^+=667.48$, $[M-1]^-=665.41$ 。

例 80

10 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 50ul 苯基异氰酸盐按照例 53 的步骤制得 54mg 无色泡沫状物质苯基-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=5.32\text{min}$, $[M+1]^+=661.43$, $[M-1]^-=659.38$ 。

例 81

15 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 50mg 2-吡啶甲酸叠氮化物(由 2-吡啶甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 36mg 白色粉末 2-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=4.90\text{min}$, $[M+1]^+=662.17$, $[M-1]^-=660.12$ 。

20 例 82

25 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 50mg 烟酸氮化物(由烟酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 40mg 白色粉末 3-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-嘧啶-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=4.19\text{min}$, $[M+1]^+=662.39$, $[M-1]^-=660.59$ 。

例 83

30 由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺(例 15)和 50mg 异烟酸氮化物(由异烟酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 7mg 白色固体 4-嘧啶-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基嘧啶-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-嘧啶-4-氧基]-

丁基-2-炔酯。MS: $t_R=3.89\text{min}$, $[M+1]^+=662.39$, $[M-1]^-=660.33$ 。

例 84

由 50mg 5-甲基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 15)和 50mg 吡嗪-2-氨基甲酸叠氮化物(由吡嗪-2-氨基甲酸根据 Chem. Pharm. Bull.25(1997)1651-1657 制备)按照例 58 的步骤制得 204mg 白色粉末 4-吡嗪-氨基甲酸 4-[6-(5-甲基咪啉-2-磺酰氨基)-5-(2-甲氧基苯氧基)-2-(4-吗啉)-咪啉-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=4.80\text{min}$, $[M+1]^+=663.43$, $[M-1]^-=661.36$ 。

例 85

由 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 16)和 50ul 苯基异氰酸盐按照例 53 的步骤制得 36mg 白色泡沫状物质苯基-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-咪啉-2-磺酰氨基)-5-(对-甲苯基)-咪啉-4-氧基]-丁基-2-炔酯。MS: $t_R=5.50\text{min}$, $[M+1]^+=572.36$, $[M-1]^-=570.30$ 。

例 86

由 50mg 5-异丙基-N-[6-(4-羟基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 16)和 95mg N-甲基-N-苯基-氨基甲酸氯化物按照例 72 的步骤制得 79mg 米色泡沫状物质 N-甲基-N-苯基-氨基甲酸 4-[6-(5-异丙基-咪啉-2-磺酰氨基)-5-(对-甲苯基)-咪啉-4-氧基]-丁基-2-炔酯。LC-MS: $t_R=5.44\text{min}$, $[M+1]^+=586.33$, $[M-1]^-=584.50$ 。

例 87

300mg 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)4-咪啉基]-2-咪啉磺胺(例 1f)和 1.47g 4-甲氧基丁缩醛(按照 Bull. Chem. Soc. Japan 28(1955), 80-83 中描述的步骤由 2-丁基-1, 4-二醇和二甲基硫酸盐制备而成)溶于 15ml DMF 中配制成溶液, 向其中加入 234mg 55% 氢化钠在矿物油中。在室温下搅拌棕色溶液 24 小时, 之后再加入 120mg 55% 氢化钠在矿物油中。连续搅拌 24 小时。混合物用 100ml 10% 的柠檬酸水溶液稀释, 用 50ml 乙酸乙酯萃取四次。结合有机相用 50ml 水洗涤两次, 在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用乙酸乙酯洗提纯化得到 154mg 黄色固体 5-异丙基-N-[6-(4-甲氧基-丁基-2-氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-咪啉-4-基-咪啉-4-基]-2-咪啉磺胺。LC-MS: $t_R=4.84\text{min}$, $[M+1]^+=576.42$, $[M-1]^-=574.37$ 。

例 88

300mg 5-异丙基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(4-吡啶)4-咪啉基]-2-咪啉

磺胺(例 1f)和 502mg 4-苯氧基-2-丁炔-1-醇(按照 J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1991,1721-1727 中描述的步骤由苯基-炔丙基醚和对甲醛制备而成)溶于 15ml THF 中配制成溶液,向其中加入 228mg55%氢氧化钠矿物油。在室温下搅拌橙色悬浮液 1 小时,之后用 100ml 10%的柠檬酸水溶液稀释。混合物用 50ml 乙酸乙酯萃取三次。

5 结合有机层用 50ml 水洗涤两次,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在准备好的薄膜色谱盘上用乙酸乙酯:甲醇:氨盐水溶液=8:2:1 洗提纯化得到 241mg 浅黄色泡沫状物质 5-异丙基-N-[6-(4-甲氧基-丁基-2-氧基)-5-(2-甲氧基-苯氧基)-2-嘧啶-4-基-嘧啶-4-基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.95\text{min}$, $[M+1]^+=666.58$, $[M-1]^-=664.62$ 。

10 例 89

250mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶)4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 5a)和 1.11g 4-甲氧基-2-丁炔(按照 Bull. Chem. Soc. Japan 28(1955),80-83 中描述的步骤由 2-丁基-1,4-二醇和二甲基硫酸盐制备而成)加入 15ml THF 中形成混合物,向其中加入 177mg55%氢氧化钠矿物油。逆流搅拌悬浮液 16 小时。冷却反应混合物,

15 用 100ml 10%的柠檬酸水溶液稀释,用 50ml 乙酸乙酯萃取四次。结合有机相用 50ml 水洗涤两次,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在准备好的薄膜色谱盘上用乙酸乙酯:甲醇:氨盐水溶液=8:2:1 洗提纯化得到 116mg 浅黄色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-甲氧基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基-苯氧基)-2-(2-嘧啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.19\text{min}$, $[M+1]^+=590.40$, $[M-1]^-=588.39$ 。

20 例 90

260mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-(邻-甲氧基苯氧基)-2-(2-嘧啶)4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 5a)和 1.50g 4-苯氧基-2-丁炔-1-醇(按照 J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1991,1721-1727 中描述的步骤由苯基-炔丙基醚和对甲醛制备而成)加入 15ml THF 中形成混合物,向其中加入 184mg55%氢氧化钠矿物油。逆流搅拌悬浮液 1 小时。冷却反应混合物,

25 用 100ml 10%的柠檬酸水溶液稀释,用 50ml 乙酸乙酯萃取四次。结合有机相用 50ml 水洗涤两次,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在准备好的薄膜色谱盘上用乙酸乙酯:甲醇:氨盐水溶液=8:2:1 洗提纯化得到 116mg 浅黄色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-(4-苯氧基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基-苯氧基)-2-(2-嘧啶)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.60\text{min}$, $[M+1]^+=652.63$, $[M-1]^-=650.58$ 。

30 例 91

390mg 4-苯氧基-2-丁炔-1-醇（按照 Tetrahedron Lett.38(1997),7887-7890 中描述的步骤由 2-丁炔-1, 4-二醇和苯基溴化物制备而成）4-三丁基-N-[6-氯-5-（邻-甲氧基苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基]-苯基磺胺(例 5a)加入 5ml DMF: THF=1: 1 中配制成溶液，向其中加入 97mg 55% 氢化钠矿物油。等气体全部逸出后，加入 250mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-（邻-甲氧基苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基]-苯基磺胺(例 5a)，在 50℃ 下搅拌混合物 20 小时，之后用 75ml 乙酸乙酯稀释。用 75ml 10% 柠檬酸水溶液和 75ml 水洗涤混合物，并蒸发溶剂。粗制品用柱状色谱法在准备好的薄膜色谱盘上用乙酸乙酯: 甲醇: 氨盐水溶液=10: 2: 1 洗提纯化得到 125mg 黄色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-（4-苯氧基-2-丁氧基）-5-（邻-甲氧基-苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.93\text{min}$, $[M+1]^+=666.47$, $[M-1]=664.63$ 。

例 92

250mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-（邻-甲氧基苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基]-苯基磺胺(例 5a)和 421mg 4-（4-甲基苯氧基）-2-丁炔-1-醇（按照 Tetrahedron Lett.38(1997),7887-7890 中描述的步骤由 2-丁炔-1, 4-二醇和 4-甲基苯基溴化物制备而成）按照例 91 描述的步骤制得 184mg 黄色泡沫状物质 4-三丁基-N-[6-（4-（4-甲基苯氧基-2-丁氧基）-5-（邻-甲氧基-苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基）-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=6.11\text{min}$, $[M+1]^+=680.51$, $[M-1]=679.61$ 。

例 93

300mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-（邻-甲氧基苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基]-苯基磺胺(例 5a)和 1096mg 4-（3-甲氧基苯氧基）-2-丁炔-1-醇（按照 Tetrahedron Lett.38(1997),7887-7890 中描述的步骤由 2-丁炔-1, 4-二醇和 3-甲氧基苯基溴化物制备而成）按照例 91 描述的步骤制得粗制品 4-三丁基-N-[6-（4-（3-甲氧基苯氧基-2-丁氧基）-5-（o-甲氧基-苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基）-苯基磺胺。化合物用柱状色谱法在硅胶上用含有 0-2.5% 甲醇的 DCM 洗提，然后再在薄膜色谱盘上用含有 5% 的 DCM 洗提。得到的油状物溶于 10ml 二乙酸乙酯中，用戊烷处理。收集沉淀物，干燥得到 102mg 近白色粉末 4-三丁基-N-[6-（4-（3-甲氧基苯氧基-2-丁氧基）-5-（邻-甲氧基-苯氧基）-2-（2-咪唑）4-咪唑基）-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.74\text{min}$, $[M+1]^+=696.40$, $[M-1]=694.32$ 。

例 94

向 250mg 5-异丙基-N-[6-氯-5-（邻-甲氧基苯氧基）-2-（N-吗啉）4-咪唑基]-2-

嘧啶磺胺(例 9c)和 1.2g 4-甲氧基-2-丁炔-1-醇(按照 Bull. Chem. Soc. Japan 28(1955),80-83 中描述的步骤由 2-丁基-1, 4-二醇和二甲基硫酸盐制备而成)的混合物中加入 192mg 55% 氢氧化钠矿物油。等气体全部逸出后,逆流搅拌棕色悬浮液 16 小时。再加入 96mg 55% 氢氧化钠矿物油,加热,连续搅拌 3 小时。冷却混合物,用 50ml 10% 的柠檬酸水溶液稀释,用 50ml 乙酸乙酯萃取四次。结合有机相用 50ml 水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用己烷:乙酸乙酯=1:3 洗提纯化,从二乙酸乙酯中沉淀出 114mg 白色粉末 5-异丙基-N-[6-(4-甲氧基-2-丁氧基)-5-(邻-甲氧基-苯氧基)-2-(N-吗啉)-4-嘧啶基]-2-嘧啶磺胺。LC-MS: $t_R=5.19\text{min}$, $[M+1]^+=584.46$, $[M-1]^-=583.38$ 。

10 例 95

向 300mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 12c)和 1.8g 4-甲氧基-2-丁炔-1-醇(按照 Bull. Chem. Soc. Japan 28(1955),80-83 中描述的步骤由 2-丁基-1, 4-二醇和二甲基硫酸盐制备而成)的混合物中加入 288mg 55% 氢氧化钠矿物油。等气体全部逸出后,在室温下搅拌棕色悬浮液 24 小时。再加入 288mg 55% 氢氧化钠矿物油,在 60℃ 下搅拌 18 小时。冷却混合物,用 50ml 10% 的柠檬酸水溶液稀释,用 50ml 乙酸乙酯萃取四次。结合有机相用水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用己烷:乙酸乙酯=1:1 洗提纯化,从二乙酸乙酯中沉淀出 213mg 白色粉末 4-三丁基-N-[6-(4-甲氧基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺。LC-MS: $t_R=5.61\text{min}$, $[M+1]^+=480.30$, $[M-1]^-=478.39$ 。

20 例 96

向 282mg 4-三丁基-N-[6-氯-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺胺(例 12c)和 1.10g 4-苯氧基-2-丁炔-1-醇(按照 J. Chem. Soc. Perkin Trans.1, 1991,1721-1727 中描述的步骤由苯基-炔丙基醚和对甲醛制备而成)加入 15ml THF 中形成混合物,向其中加入 271mg 55% 氢氧化钠矿物油。在逆流下搅拌悬浮液 4 小时。冷却反应混合物,用 100ml 10% 的柠檬酸水溶液稀释,用 50ml 乙酸乙酯萃取四次。结合有机相用水洗涤,在硫酸镁上干燥蒸发。粗制品用柱状色谱法在硅胶上用庚烷:乙酸乙酯=1:1 洗提纯化,从二乙酸乙酯中沉淀出 151mg 白色粉末 4-三丁基-N-[6-(4-苯氧基-2-丁氧基)-5-(对-甲苯基)-4-嘧啶基]-苯基磺。LC-MS: $t_R=6.34\text{min}$, $[M+1]^+=542.48$, $[M-1]^-=540.15$ 。