[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D495/04
A61P 35/00 A61K 31/407

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 01812349.X

[45] 授权公告日 2005 年 1 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1186346C

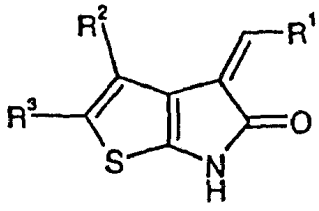
[22] 申请日 2001.6.28 [21] 申请号 01812349.X
[30] 优先权
[32] 2000.7.4 [33] GB [31] 0016454.1
[86] 国际申请 PCT/EP2001/007423 2001.6.28
[87] 国际公布 WO2002/002567 英 2002.1.10
[85] 进入国家阶段日期 2003.1.6
[71] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司
地址 瑞士巴塞尔
[72] 发明人 阿德里安·利亚姆·吉尔
威廉·哈里斯
审查员 于海江
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司
代理人 陈长会

权利要求书 4 页 说明书 40 页

[54] 发明名称 噻吩并吡咯烷酮

[57] 摘要

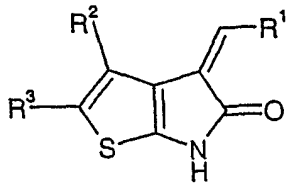
本发明提供了式(I)取代的噻吩并[2,3-b]吡咯烷-5-酮，其中 R^1、R^2 和 R^3 具有说明书中给出的含义。本发明化合物可用作细胞产生肿瘤坏死因子(TNF-α)的抑制剂和抗增殖剂，并因此可用于治疗神经变性疾病、心血管疾病、癌症或炎性疾病。



(I)

ISSN1008-4274

1. 通式I化合物及其可药用盐



I

其中

R^1 代表含有一个或多个独立地选自N、S和O的杂原子、并且其余环原子是碳的5元单环芳环，所述环可以是苯并稠合的，并且所述单环或苯并稠合芳环可任选地被一个或多个选自下列的基团独立地取代：低级烷基、低级烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的芳基-低级烷基、任选地取代的芳基低级烷氧基、卤素、卤代烷基、硝基、羟基、氰基、$-C(O)R^7$、$-(CH_2)_nCO_2R^8$、或$-(CH_2)_nCONR^7R^8$，

其中R^7代表氢、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、或低级烷基，所述低级烷基可任选地被环烷基、任选地取代的芳基或杂环基单取代，和

R^8代表氢、环烷基、杂环基或低级烷基，所述低级烷基可任选地被下列基团单取代：环烷基、任选地取代的芳基、羟基、低级烷氧基、任选地取代的杂芳基、杂环基或羟基-低级烷氧基，

或者，当R^7和R^8都连接在氮上时，R^7和R^8与它们所连接的氮原子一起代表5元或6元杂环，所述杂环任选地含有选自N、S和O的另外的杂原子，并任选地被低级烷基、低级烷氧基或羟基-低级烷基取代；

n是0－3；

R^2是H；

R^3 代表氢、$-COR^4$、$-CONR^4R^5$、$-CONHOR^6$、氰基、卤素、$-CO_2R^5$、$-SO_2NR^4R^5$、$-OR^4$、任选地被下列基团独立地取代的低级烷基：环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、羟基、$-CONR^4R^5$或$-CO_2R^5$，或任选地被下列基团独立地取代的低级链烯

基：环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、羟基、-$CONR^4R^5$或-CO_2R^5，其中

R^4 代表氢、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、或低级烷基，所述低级烷基可任选地被环烷基、任选地取代的芳基或杂环基单取代；

R^5 代表氢、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、或低级烷基，所述低级烷基任选地被下列基团独立地取代：-$CONH_2$、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的芳氧基、羟基、低级烷氧基、任选地取代的杂芳基、杂环基、羟基-低级烷氧基或-NR'R''，其中R'是氢或任选地被任选地取代的芳基取代的低级烷基，且R''是-$COCH_3$、低级烷基或任选地取代的芳基；

R^6代表氢或杂环基；

或者，当R^4和R^5都连接在氮上时，R^4和R^5与它们所连接的氮原子一起代表5元或6元杂环，所述杂环任选地含有选自N、S和O的另外的杂原子，并任选地在一个或多个碳和/或氮原子上被低级烷基、低级烷氧基或羟基-低级烷基独立地取代。

2. 权利要求1的化合物，其中在R^1中单环芳环选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、噻吩基或呋喃基，和如果苯并稠合的话，选自苯并咪唑基或吲哚基。

3. 权利要求1或2的化合物，其中R^1中的单环芳环是吡咯基。

4. 权利要求1或2的化合物，其中R^1中的单环芳环是吡唑基。

5. 权利要求1或2的化合物，其中R^1中的单环或苯并稠合环是未取代的或者在一个或多个位置被下列基团独立地取代：低级烷基、低级烷氧基、任选地取代的芳基或-$(CH_2)_nCO_2R^8$，其中R^8如权利要求1所定义。

6. 权利要求5的化合物，其中R^1中的单环或苯并稠合环是未取代的或者被下列基团取代：甲基、苯基、2-硝基苯基、对甲氧基苯基、甲氧基、乙氧甲酰基、乙氧甲酰基甲基或乙氧甲酰基乙基。

7. 权利要求1或2的化合物，其中R^1是2-吡咯基或1H-吡唑-4-基。

8. 权利要求1或2的化合物，其中R^3是氢、-COR^4、-$CONR^4R^5$、-$CONHOR^6$、氰基、-CO_2R^5、-$SO_2NR^4R^5$、任选地被羟基取代的低级烷基

或任选地被-CO_2R^5取代的低级链烯基。

9. 权利要求8的化合物，其中R^3是氢、-$CONH_2$或氰基。

10. 权利要求1的化合物，其为(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮。

11. 权利要求1的化合物，其为(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮。

12. 权利要求1的化合物，其为(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺。

13. 权利要求1的化合物，其为(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲腈。

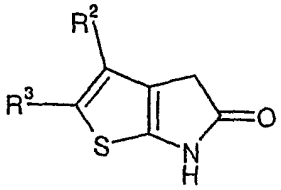
14. 权利要求1的化合物，选自

(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮；

(Z)-4,6-二氢-4-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮；或

(Z)-4,6-二氢-4-[[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮。

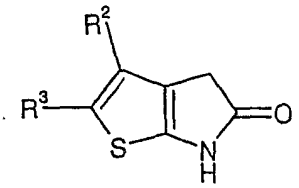
15. 通式II化合物



II

其中R^2和R^3如权利要求1所定义。

16. 制备权利要求1的式I化合物的方法，所述方法包括将通式II化合物



II

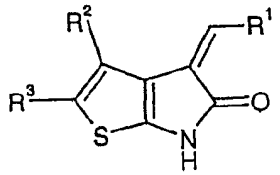
其中R^2和R^3如权利要求1所定义，

与通式III醛反应

R^1-CHO III

其中R^1如权利要求1所定义，

以生成通式I化合物



I

和，如果需要的话，将所述化合物转化成可药用盐。

17. 含有权利要求1－14中任一项的化合物或其可药用盐和治疗惰性载体材料的药物组合物。

18. 用于控制或预防神经变性疾病、心血管疾病、癌症或炎性疾病的药物组合物，其中含有权利要求1－14中任一项的化合物或其可药用盐和治疗惰性载体材料。

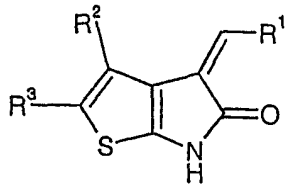
19. 权利要求1－14中任一项的化合物或其可药用盐在制备用于控制或预防神经变性疾病、心血管疾病、癌症或炎性疾病的药物中的应用。

噻吩并吡咯烷酮

发明领域

本发明涉及二环含硫杂芳化合物。更具体来说，本发明涉及取代的噻吩并[2,3-b]吡咯烷-5-酮衍生物、其制备方法以及含有它们的药物制剂。本发明还涉及用于制备上述化合物的中间体以及制备这样的化合物的方法。这些新的噻吩并吡咯烷酮抑制或调节细胞产生肿瘤坏死因子(TNF-α)。本发明化合物还抑制细胞增殖。这些化合物及其可药用盐可用作抗炎剂，可特别用于治疗类风湿性关节炎、神经变性疾病例如阿尔茨海默氏病、心血管疾病和癌症。本发明还涉及含有这些化合物的药物组合物，以及治疗和/或控制上述疾病的方法。

一方面，本发明涉及通式I的噻吩并吡咯烷酮及其可药用盐



I

其中

R^1代表含有一个或多个独立地选自N、S和O的杂原子、并且其余环原子是碳的5元或6元单环芳环，所述环可以是苯并稠合的，并且所述单环或苯并稠合芳环可任选地被一个或多个选自下列的基团独立地取代：低级烷基、低级烷氧基、任选地取代的芳基、任选地取代的芳基-低级烷基、任选地取代的芳基-低级烷氧基、卤素、卤代烷基、硝基、羟基、氰基、-$C(O)R^7$、-$(CH_2)_nCO_2R^8$、或-$(CH_2)_nCONR^7R^8$；

其中R^7代表氢、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、或低级烷基，所述低级烷基可任选地被环烷基、任选地取代的芳

基或杂环基单取代；和

R^8代表氢、环烷基、杂环基或低级烷基，所述低级烷基可任选地被下列基团单取代：环烷基、任选地取代的芳基、羟基、低级烷氧基、任选地取代的杂芳基、杂环基或羟基-低级烷氧基，

或者，当R^7和R^8都连接在氮上时，R^7和R^8与它们所连接的氮原子一起代表5元或6元杂环，所述杂环任选地含有选自N、S和O的另外的杂原子，并任选地被低级烷基、低级烷氧基或羟基-低级烷基取代；

n是0－3；

R^2是H；

R^3代表氢、$-COR^4$、$-CONR^4R^5$、$-CONHOR^6$、氰基、卤素、$-CO_2R^5$、$-SO_2NR^4R^5$、$-OR^4$、任选地被下列基团独立地取代的低级烷基：环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、羟基、$-CONR^4R^5$或$-CO_2R^5$，或任选地被下列基团独立地取代的低级链烯基：环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、羟基、$-CONR^4R^5$或$-CO_2R^5$，其中

R^4代表氢、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、或低级烷基，所述低级烷基可任选地被环烷基、任选地取代的芳基或杂环基单取代；

R^5代表氢、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基、杂环基、或低级烷基，所述低级烷基任选地被下列基团独立地取代：$-CONH_2$、环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的芳氧基、羟基、低级烷氧基、任选地取代的杂芳基、杂环基、羟基-低级烷氧基或-NR'R''，其中R'是氢或任选地被任选地取代的芳基取代的低级烷基，且R''是$-COCH_3$、低级烷基或任选地取代的芳基；

R^6代表氢或杂环基；

或者，当R^4和R^5都连接在氮上时，R^4和R^5与它们所连接的氮原子一起代表5元或6元杂环，所述杂环任选地含有选自N、S和O的另外的杂原子，并任选地在一个或多个碳和/或氮原子上被低级烷基、低级烷氧基或羟基-低级烷基独立地取代。

根据取代基的性质，本发明化合物可具有一个或多个不对称碳原

子。本发明包括所有这样的形式(例如对映体、非对映异构体)及其混合物，包括对映体混合物(外消旋体)、非对映异构体混合物和两种这样的混合物的混合物。

本文所用术语“低级烷基”是指包含1－7、优选1－4个碳原子的饱和直链或支链烃，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基、正庚基等。

术语“低级烷氧基”是指经由氧原子键合的如上所定义的低级烷基，低级烷氧基的实例有甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基等。

术语“低级链烯基”是指包含一个呈E或Z立体化学的双键的如上所定义的低级烷基，例如乙烯基、丙-2-烯基、丁-2-烯基、2-乙烯基-丁基等。

术语“环烷基”是指具有3－8个碳原子的饱和环状烃基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基。

术语“任选地取代的芳基”是指苯基或任选地部分饱和的萘基，所述基团未被取代或任选地被一个或多个、优选1或2个选自下列的取代基取代：卤素、低级烷氧基、卤代烷基、羟基、-COOR’(其中R’是H、低级烷基)、硝基、氨基、氨磺酰基、苯基或任选地被低级烷氧基或羟基单取代的低级烷基，特别是被卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、硝基、氨基或氨磺酰基取代。术语“部分饱和的萘基”是指加上一个或两个H_2分子的萘基。部分饱和萘基的一个实例是1,2,3,4-四氢-1-萘基。

术语“芳氧基”是指R^a-O-，其中R^a是如上所定义的任选地取代的芳基。

术语“任选地取代的杂芳基”是指含有一个或多个，优选1、2或3个独立地选自N、S和O的杂原子，并且其余环原子是C的5或6元芳基，所述芳基任选地是苯并稠合的。所述杂芳基任选地在一个或多个、优选1或2个环原子上被下列基团独立地取代：卤素、任选地被低级烷氧基或羟基取代的低级烷基、低级烷氧基、卤代烷基、羟基、-COOR’(其中R’是H、低级烷基)、硝基、氨基、氨磺酰基或任选地取代的芳基；特别是被

卤素、低级烷基、低级烷氧基、三氟甲基、羟基、硝基、氨基或氨磺酰基取代。杂芳基的实例有吡咯基、吡唑基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、吲哚基、苯并呋喃基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基，和如果是苯并稠合的话，吲哚基、苯并呋喃基、或苯并咪唑基。取代的杂芳基的实例有5-甲基-3H-咪唑-4-基、1-甲基-2-吡咯基、3-甲氧基-1H-吡咯-2-基、3-苯基-1H-吡唑-4-基、3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基、3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(2-硝基-苯基)-2H-吡唑-3-基、2-乙氧基羰基-3-(2-乙氧基羰基-乙基)-4-乙氧基羰基甲基-吡咯-5-基或2-乙氧基羰基-3,4-二甲基-吡咯-5-基，和如果苯并稠合的话，5-甲氧基-1H-吲哚-3-基、6-甲基-1H-吲哚-2-基、6-氯-1H-苯并咪唑-2-基、5-氯-1H-苯并咪唑-2-基、6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基或6-氯-1H-苯并咪唑-2-基。

除非另有说明，术语“杂环基”或“杂环”是指经由碳或氮环原子连接的具有3－7个、优选5或6个环原子的饱和或部分不饱和环状基团，其中有一个或多个，优选1、2或3个环原子是选自N、S、SO_2和O的杂原子/基团，其余环原子是C。术语“部分不饱和环状基团”是指从其饱和形式除去一个或两个H_2分子的环状基团。杂环基的实例是氮杂环丙烯基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或四氢-1,1-二氧代-3-噻吩基。

单独使用或者在“卤代烷基”中联合使用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

术语“卤代烷基”是指其中有一个或多个、优选1或2个氢被一个或多个卤素原子替代的低级烷基，例如-CH_2Cl、-CF_3、-CH_2CCl_3、-CH_2CF_3。

术语“羟基-低级烷基”是指其中氢原子被羟基替代的如上所定义的低级烷基。这样的基团的实例有羟基甲基、3-羟基丙基、2-羟基乙基、2-羟基-1,1-二甲基-乙基或5-羟基-戊基。

术语“羟基-低级烷氧基-”是指其中氢原子被羟基替代的如上所定义的低级烷氧基。这样的基团的实例有2-(2-羟基-乙氧基)乙基。

酸形式的式I化合物可以与碱例如碱土金属氢氧化物(例如氢氧化钠和

氢氧化钾)、碱土金属氢氧化物(例如氢氧化钙和氢氧化镁)、氢氧化铵等形成可药用盐。碱形式的式I化合物可以与酸形成可药用盐。这样的盐不仅包括与无机酸形成的盐，还包括与有机酸形成的盐，无机酸有例如氢卤酸(例如盐酸和氢溴酸)、硫酸、硝酸、磷酸等，有机酸有例如乙酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、苹果酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等。

在式I化合物的优选实施方案中，R^1中的单环芳环是含有1、2、3或4个杂原子的5元或6元环，尤其是含有1、2、3或4个杂原子的5元环。最优选地，所述单环选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、四唑基、噻吩基或呋喃基，和如果苯并稠合的话，选自苯并咪唑基或吲哚基。最优选地，R^1中的单环或苯并稠合环是吡咯基、吡唑基、咪唑基、和吲哚基，特别是吡咯基和吡唑基。R^1中的特别优选的单环是1H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、2-吡咯基和H-吡唑-4-基，和如果苯并稠合的话，1-H-吲哚-3-基或1H-吲哚-2-基，优选吡咯-2-基和1H-吡唑-4-基。

在上述R^1的优选、更优选、最优选和特别优选的实施方案中，所述单环或苯并稠合环优选未取代或者在一个或多个、优选1或2个位置被下列基团独立地取代：低级烷基、低级烷氧基、任选地取代的芳基或$(CH_2)_nCO_2R^8$，其中n和R^8如上所定义。

在这些优选的实施方案内，当R^1被$-(CH_2)_nCO_2R^8$取代时，n优选为0—2，R^8优选为低级烷基，特别是乙基。

最优选地，R^1中的单环或苯并稠合环被下列基团取代：低级烷基，尤其是甲基；低级烷氧基，尤其是甲氧基；任选地取代的芳基，尤其是苯基、2-硝基苯基或4-甲氧基苯基；乙氧甲酰基（carbethoxy）、乙氧甲酰基甲基或乙氧甲酰基乙基。

特别优选的R^1是1-H-咪唑-2-基、1H-咪唑-4-基、5-甲基-3H-咪唑-4-基、1H-吲哚-3-基、5-甲氧基-1H-吲哚-3-基、1H-吲哚-2-基、6-甲基-1H-吲哚-2-基、2-吡咯基、1-甲基-2-吡咯基、3-甲氧基-1H-吡咯-2-基、1H-吡唑-4-基、3-苯基-1H-吡唑-4-基、3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基、或3-甲基-1H-吡唑-4-基、5-(2-硝基-苯基)-2H-吡唑-3-基、2-乙氧基羰基-3-(2-乙氧基羰基-乙基)-4-乙氧基羰基甲基-吡咯-5-基或2-乙氧基羰基-3,4-二甲基-

吡咯-5-基，其中2-吡咯基和1H-吡唑-4-基是最优选的。

在上述R^1实施方案内的优选方案中，R^3是氢、任选地被羟基取代的低级烷基、$-COR^4$、$-CONR^4R^5$、$-CONHOR^6$、氰基、$-CO_2R^5$、$-SO_2NR^4R^5$或任选地被$-CO_2R^5$取代的低级链烯基；R^3更优选为氢、$-CONR^4R^5$、$-CONHOR^6$、$-CO_2R^5$或氰基。

在该优选的和更优选的实施方案中，如果R^3是$-CONR^4R^5$或$-SO_2NR^4R^5$，则R^4优选为氢或低级烷基、尤其是甲基，优选氢，R^5如上所定义，R^5更优选为氢、环烷基(例如环辛基)、任选地取代的芳基(例如苯基、1,2,3,4-四氢-1-萘基)、杂环基(例如四氢-1,1-二氧代3-噻吩基)、低级烷基(例如甲基、丙基、2,2-二甲基-1-甲基-丙基、2-甲基-丙基)，所述低级烷基任选地被一个或多个选自下列的基团独立地取代：$-CONH_2$ (例如2-氨基甲酰基-乙基)、任选地取代的芳基(例如苄基、2-苯基-丁基、4-氨磺酰基苄基)、任选地取代的芳氧基(例如2-苯氧基-乙基)、羟基(例如3-羟基丙基、2-羟基乙基、5-羟基-戊基、2-羟基-1,1-二甲基-乙基)、低级烷氧基(例如2-甲氧基-乙基)、任选地取代的杂芳基(例如呋喃-2-基-甲基、2-噻吩-2-基-乙基、2-吲哚-3-基-乙基、吡啶-4-基甲基、2-吡啶-2-基-乙基、吡啶-2-基甲基、1H-苯并咪唑-2-基甲基、6-氯-1H-苯并咪唑-2-基甲基、2-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基、6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基甲基、6-氯-1H-苯并咪唑-2-基甲基)、杂环基(例如四氢呋喃-2-基-甲基、3-吗啉-4-基-丙基、2-吡咯烷-1-基-乙基)、羟基-低级烷氧基(例如2-(2-羟基-乙氧基)乙基)，或被$-NR'R''$独立地取代，其中R'是氢或任选地被任选地取代的芳基取代的低级烷基，且R''是$-COCH_3$、低级烷基或任选地取代的芳基(例如2-(N-(3-甲基苯基))-乙基氨基)乙基或2-乙酰基氨基-乙基)。

优选地，R^5中的低级烷基是单取代或二取代的，尤其是被一个上述基团单取代的。如果是二取代的话，低级烷基优选被下列基团二取代：任选地取代的芳基(例如1,2-二苯基-乙基)或任选地取代的芳基和羟基-低级烷基(例如2-羟基-1(R)-苯基乙基)。

如果R^3是$-CONHOR^6$，R^6优选为氢。

如果R^3是$-COR^4$，R^4优选为低级烷基，尤其是甲基。

如果R^3是$-CO_2R^5$，R^5优选为氢或低级烷基，尤其是甲基或叔丁基。

如果R^3是任选地被-CO_2R^5取代的低级链烯基，R^5优选为低级烷基，尤其是甲基或乙基。

R^3最优选为氢、氰基或-$CONH_2$。

在该优选的R^3实施方案内的另一实施方案中，R^4和R^5与它们所连接的氮原子一起代表5元或6元杂环，所述杂环任选在1或2个碳和/或氮原子上独立地被取代。所述杂环优选为吗啉代或吡咯烷基。特别的取代基是甲基或羟基甲基。特别优选的杂环是吗啉代，优选的取代的杂环是2(R)-(羟基甲基)-1-吡咯烷基。

R^6中的优选的杂环基取代基是四氢-吡喃-2-基。

本发明化合物的另一实施方案是，其中R^1是1-H-吡咯-2-基，且R^3是氢、氰基或-$CONR^4R^5$。

特别优选的本发明化合物是：

(Z)-4,6-二氢-4-[(2-吡咯基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，

(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，或

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲腈。

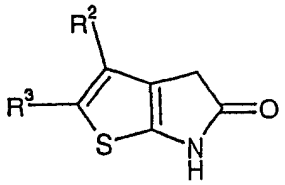
其它优选的化合物是

(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮；

(Z)-4,6-二氢-4-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]l吡咯-5-酮；或

(Z)-4,6-二氢-4-[[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]亚甲基]-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮。

另一方面，本发明涉及制备式I化合物的方法。依据本发明提供的该方法，上述式I化合物及其可药用盐可通过下述方法制得，所述方法包括将通式II化合物



II

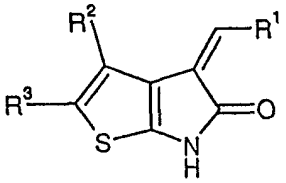
其中R^2和R^3如上所定义，

与通式III的醛反应

R^1-CHO III

其中R^1如上所定义，

以生成通式I化合物



I

如果需要的话，将所述化合物转化成可药用盐。

化合物II与III之间的反应优选在碱例如哌啶存在下，在低级链烷醇例如2-丙醇中，于0℃－溶剂的回流温度下，优选于约75℃下进行。

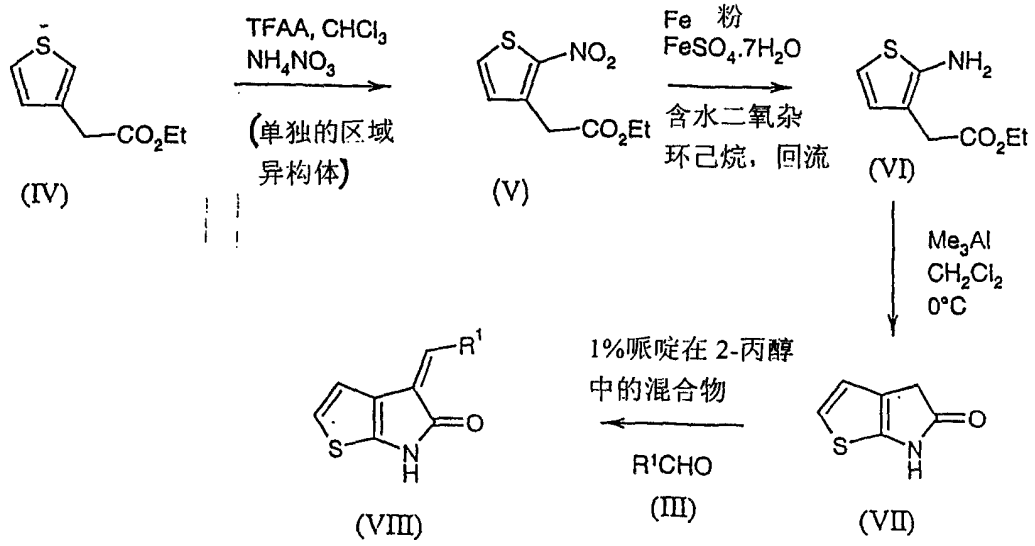
式III原料是已知化合物或者可通过类似于已知化合物的方法制得的已知化合物的类似物。特别是，许多式III化合物可商购获得，例如得自Sigma-Aldrich Company Ltd., Lancaster Synthesis Ltd. 或 Maybridge Chemical Company Ltd. (例如吡咯-2-甲醛, Aldrich商品目录号P7, 340-4)。或者，式III原料改动下述方法来制得：Vilsmeier等人, Chem. Ber., 60, 119, 1927, 和Konvar等人, Tetrahedron Lett., 28, 955, 1987, 用于将甲酰基引入到含有一个或多个独立地选自N、S和O的杂原子的适当取代的5元或6元单环芳环上的方法。3-取代的吡咯-2-甲醛例如3-甲氧基吡咯-2-甲醛(用于

实施例13、64、65、66和67)还可以通过Campbell, S. E.等人, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 15, 2195-2202, 1997中描述的方法将相应的4-取代的吡啶-N-氧化物进行光解环收缩来制得。

可通过用碱处理来将式I酸性化合物转化成可药用盐，可通过用酸处理来将式I碱性化合物转化成可药用盐。这样的处理可以以常规方式进行。

制备本发明化合物的反应方案如下所述。其中R^2和R^3是H，且R^1是如上所定义的基团的式I化合物可依据反应方案1制得

反应方案1



对于反应方案1，在第一个步骤中，将式(IV)化合物与硝化混合物，优选三氟乙酸酐/硝酸铵在卤代脂族烃、尤其是氯仿中的混合物反应。该反应在约0℃－约30℃下合适地进行。

下一个步骤包括将式(V)化合物还原以生成式(VI)胺。使用还原的铁粉、硫酸铁七水合物在含水二氧杂环己烷溶剂中于约90℃－约115℃、优选在约110℃进行所述还原。

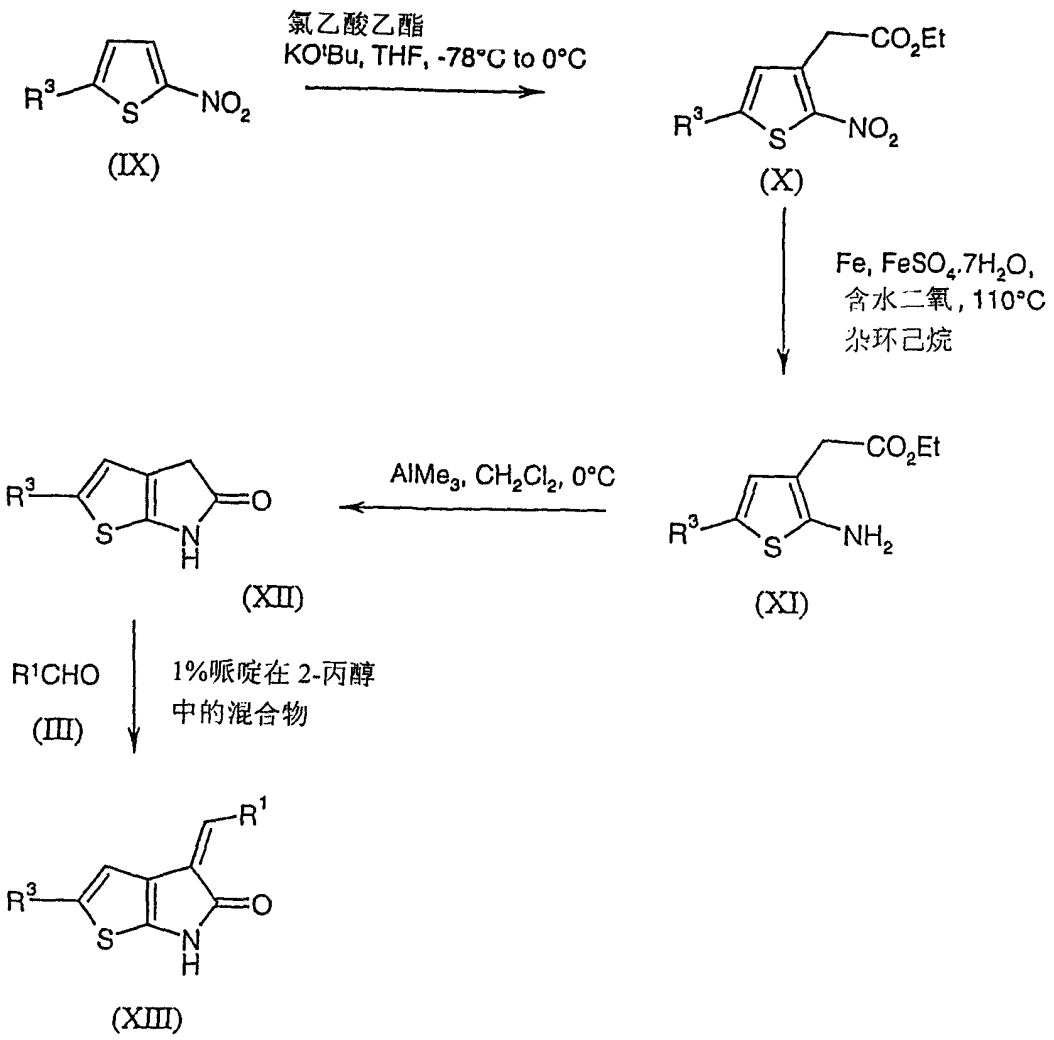
将式(VI)胺与路易斯酸、优选三甲基铝反应，以生成式(VII)环合的

酰胺。该环合是在对于反应条件来说是惰性的溶剂例如四氢呋喃或优选卤代脂族烃、尤其是二氯甲烷中，于约-78℃－约30℃、优选约0℃－约室温下进行的。

下一个步骤包括将式(VII)化合物与式(III)醛反应，以生成式(VIII)化合物。该缩合是用有机碱、优选哌啶在低级链烷醇例如2-丙醇中于50℃－100℃下进行的。

其中R^1如上所定义，R^2是H，且R^3如上所定义的式I化合物可依据反应方案2制得。

反应方案2



对于反应方案2，在第一个步骤中，将式(IX)化合物与氯乙酸乙酯反应，以生成式(X)化合物。该反应在惰性气氛下，在对于反应条件是惰性的溶剂、优选环状醚、尤其是四氢呋喃中，于约-78℃－约30℃、优选约-50℃－约室温下方便地进行的。

下一个步骤包括将式(X)化合物还原以生成式(XI)胺。使用还原的铁粉、硫酸铁七水合物在含水二氧杂环己烷溶剂中于约90℃－约115℃、优选在约110℃进行所述还原。

将式(XI)胺与路易斯酸、优选三甲基铝反应，以生成式(XII)环合的酰胺。该环合是在对于反应条件来说是惰性的溶剂例如四氢呋喃或优选卤代脂族烃、尤其是二氯甲烷中，于约-78℃－约30℃、优选0℃－约室温下进行的。

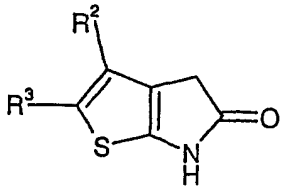
下一个步骤包括将式(XII)化合物与式(III)醛反应，以生成式(XIII)化合物。该缩合是用有机碱、优选哌啶在低级链烷醇例如2-丙醇中于约50℃－100℃进行的。

式(IX)原料是已知化合物或者可通过类似于已知化合物的方法制得的已知化合物的类似物。特别是，式(IX)化合物可商购获得，例如得自Sigma-Aldrich Company Ltd., Lancaster Synthesis Ltd. 或 Maybridge Chemical Company Ltd. (例如用于实施例19的5-硝基噻吩甲酰胺，Maybridge商品目录号RF 01604)，或者可通过改动Crivello等人，JOC, 1981, 46(15), 3056的硝化任选地取代的噻吩环的方法制得。

对于本领域技术人员来说显而易见的是，在合成期间可能必须或需要保护反应性官能团。更特别是，在反应方案2中将式(IX)化合物转化成式(X)化合物期间，当R^3代表甲酰基(即R^3代表COR^4，且R^4代表氢)时，甲酰基必须呈被保护的形式。合适的保护是例如通过与羟基胺反应制得的相应的肟。之后可使用酸催化剂通过与甲醛水溶液反应来除去保护基。在反应方案2中将式(XI)化合物转化成式(XII)化合物期间，当R^3代表羧酸(即R^3代表CO_2R^5，且R^5代表氢)时，该羧酸必须呈被保护形式。合适的保护是酯例如叔丁酯，之后可通过与三氟乙酸反应来除去保护基。

还显而易见的是，除了在反应方案1和2中详细描述的一般合成，这些方法可以与官能团相互转换联合使用来获得式(I)化合物。例如，可通过自身已知的方法将R^1或R^3中的羧酸转化成酰胺。羧酸可由相应的羧酸酯制得。在另一实例中，可通过标准方法例如Wittig化学方法将甲酰基转化成取代的链烯基。在反应方案1或2中，可在式(I)化合物或中间体上进行这些官能团相互转化。实施例23、24、66、71、72、73、74、75和76更详细地举例说明了某些可进行的官能团化学。

本发明的另一方面是式II化合物



II

其中R^2和R^3如上所定义。

如上所述，本发明提供的噻吩并吡咯烷酮化合物可用作细胞生成肿瘤坏死因子(TNF-α)的抑制剂和抗增殖剂。这些活性可通过使用下文描述的方法证实。

下述测定可用于证实本发明化合物抑制THP-1细胞中LPS诱导的TNF-α生成的能力。该测定使用了Blifield等人，Transplantation, 51:498-503 (1991)中描述的方法的改进形式。

(a) 诱导TNF生物合成：

将THP-1细胞以5×10^5个细胞/ml的浓度悬浮在不含血清的培养基LGM-3 (Clonetics, Bio Whittaker, UK, Cat. No. CC-3211)中，然后铺在96孔平板中(每个孔中0.2 ml等分试样)。将测试化合物溶解在DMSO中，用培养基稀释，使最终的DMSO浓度为1%。将25 μl等分试样的测试溶液或仅含DMSO的培养基(对照)加到每个孔中，使最终的DMSO浓度为0.1%。将细胞在37℃培养30分钟。以2 μg/ml的终浓度向孔中加入LPS (Sigma Chemical Company, UK)，并将细胞再培养4小时。在培养结束时，收集培养物上清液，使用如下所述的市售TNF-α ELISA测定来确定所存在的TNF-α的量。

(b) ELISA测定：Quantikine™人TNF-α (R&D Systems Europe Ltd., UK)

(Cat. No. DTA50 in 2000)

该测定是依据进行了下述改动的生产商的说明进行的。将测定板以200 g离心，并向每个孔中加入200 μl样本。配制TNF-α标准样本，并在LGM-3培养基中稀释。然后将ELISA板中的样本在4℃培养过夜，之后在37℃培养2小时。计算对于每一条件的TNF-α生成量，并以DMSO对照的百分比表示以能够计算IC_{50}。

上面使用的缩写具有下述含义：

LPS = 脂多糖

TNF = 肿瘤坏死因子

LGM-3= 淋巴细胞生长培养基3

DMSO = 二甲亚砜

ELISA = 酶联免疫吸附测定

依据上述测定获得的本发明化合物的IC_{50}值如下表所示：

实施例序号	名称	IC_{50} (μM)
1	(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮	5.08
9	(Z)-4,6-二氢-4-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮	1.1
13	(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮	1.59
20	(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲腈	3.69

可通过使用例如下述测定来确定本发明化合物的抗增殖活性：

可从American Type Cell Culture Collection (ATCC; Rockville, MD, USA, ATCC No. HTB-129)购得雌激素受体阴性上皮乳腺癌系(MDA-MB-435)，并在ATCC推荐的培养基中生长。为了分析测试化合物对这些细胞

生长的影响，将细胞以2000个细胞/孔铺在96孔组织培养板中，并在37℃于5%CO_2下培养。第二天，将测试化合物溶解在100%二甲亚砜(DMSO)中以获得10 mM贮备液。用无菌培养基以足以产生120 μM终浓度的量将将每种化合物稀释至1 mM。然后用含有1.2%DMSO的培养基将化合物无菌稀释。将四分之一终体积的稀释的化合物转移到96-孔平板中。以一式两份测定测试化合物。将DMSO加到一排“对照细胞”中，使每个孔中的DMSO终浓度为0.3%。没有加入细胞的孔用作“空白”。将平板放回恒温箱中，加入测试化合物5天后如下所述进行分析。

向每个孔中加入3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑溴化物(thiazolyl blue; MTT)，使终浓度为1 mg/ml。然后将平板在37℃培养3小时。将平板以1000 rpm离心5分钟，然后吸出含有MTT的培养基。之后除去含有MTT的培养基，向每个孔中加入100 μl 100%乙醇以溶解所得甲簪代谢物。为了保证完全溶解，将平板在室温振摇15分钟。在微量滴定板读数器(Molecular Dynamics)中在570 nm波长和650 nm参照读取吸收度。如下所述计算抑制百分比：从所有孔中减去空白(没有细胞)孔的吸收度，然后从1.00减去与对照平均值的除值。从浓度对抑制百分比的对数图的线性回归确定出抑制浓度(IC_{50})。

还可从ATCC (ATCC No. CCL-228)获得结肠癌系SW480，并依据作了下述改动的上述相同方法测试：将细胞系SW480以1000个细胞/孔铺在平板中，并在加入测试化合物4天后进行分析。

在本发明另一方面，式(I)化合物适于用作治疗活性化合物，特别是用于治疗神经变性疾病、心血管疾病、癌症或抗炎剂。

另一方面，本发明涉及含有式(I)化合物和治疗惰性载体的药物，尤其是用于控制或预防神经变性疾病、心血管疾病、癌症或炎性疾病的药物。另一方面是本发明化合物在制备用于控制或预防神经变性疾病、心血管疾病、癌症或炎性疾病的药物中的应用。本发明化合物可特别用于治疗炎性疾病，尤其是与关节变性疾病有关的炎性疾病例如类风湿性关节炎和骨关节炎。

式(I)化合物是细胞产生肿瘤坏死因子(TNF-α)的抑制剂。TNF-α是涉及类风湿性关节炎(RA)发病机理的促炎性细胞因子。虽然有多种细胞因

子在RA的发病机理中很重要，但是TNF-α似乎起关键作用(Fox, David A., Arch. Intern. Med., Vol 160(4), 437-444, 2000)。骨关节炎(OA)病理过程中的特殊病因物质尚未确定，但是在临床阶段的偶发炎症已得到充分证实，并且据信其涉及疾病进程。TNF-α是在OA发展期间合成的主要促炎性细胞因子(Martel-Pelletier, J.等人, Frontiers in Bioscience, Vol 4, d694-703, 1999; Blackburn, Warren D. Jr., American Journal of Medicine, Vol 100 (no. 2 part A), 24S-30S, 1996; Sipe, J. D.等人, Mediators of Inflammation, Vol 3(4), 243-256, 1994)。TNF-α的异常表达涉及阿尔茨海默氏病(Mattson, Mark P. 等人, Brain Research Reviews, 23, 47-61, 1997)和心力衰竭的病理生理过程(Feldman, Arthur M.等人, Journal of the American College of Cardiology, 35(3), 537-544, 2000)。

本发明化合物还是细胞增殖抑制剂。癌症的特征是细胞增殖失控；因此本发明化合物可用于治疗癌症。

式(I)化合物及其可药用盐可用作药物，例如药物制剂形式的药物。药物制剂可经口给药，例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或悬浮液的形式经口给药。然而，它们还可直肠给药，例如以栓剂的形式直肠给药，非胃肠道给药，例如以注射溶液的形式非胃肠道给药。

对于药物制剂的制备，可将式(I)化合物及其可药用盐与治疗惰性无机或有机载体配制。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐可用作例如片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体。适用于软明胶胶囊的载体是例如植物油、蜡、脂肪以及半固体和液体多元醇等。然而，根据活性组分的性质，载体通常并不是软明胶胶囊所必需的。适于制备溶液剂和糖浆剂的载体是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。适于制备注射液的载体是例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。适于生产栓剂的载体物质是天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体多元醇等。

药物制剂还可以含有防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜料、着色剂、矫味剂、调节渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂和抗氧化剂。

含有式(I)化合物或其可药用盐和可治疗用载体的药物制剂及其制备

方法也是本发明的目的。该方法包括，将式(I)化合物或其可药用盐与治疗惰性载体材料混合，并将混合物制成盖仑给药剂型。

如上所述，式(I)化合物及其可药用盐可用于控制或预防疾病，尤其是用于控制或预防炎性疾病例如变性关节疾病、尤其是类风湿性关节炎；用于治疗心血管疾病；用于治疗癌症例如侵袭性肿瘤，或用于治疗神经变性疾病。剂量可在宽的限度内改变，并当然可调节剂量以满足每一特定病例的个体需求。当对成人给药时，日剂量一般为约0.1 mg/kg—约50 mg/kg，优选为约0.5 mg/kg—约5 mg/kg应当是合适的，但是作为权宜之计，可超出上述上限。日剂量可作为单次剂量或均分剂量给药。

下述实施例举例说明本发明。产物的结构是通过NMR光谱和质谱证实的。

实施例1

(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮

将4,6-二氢噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮(30 mg, 0.22 mmol)溶解在1％哌啶在2-丙醇内的溶液(2 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(40 mg, 0.43 mmol)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(10 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了24 mg (Z)-4,6-二氢-4-[(1H2-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，为红色固体。MS(ES): m/e 217 [M+H]。

原料是如下所述制得的：

i) 制备2-硝基噻吩-3-乙酸乙酯

方法A：在0℃将噻吩-3-乙酸乙酯(10 g, 64.1 mmol)溶解在氯仿(90 ml)和三氟乙酸酐(40 ml)中。加入硝酸铵(5.2 g, 64.1 mmol)，并将该混合物在0℃搅拌1小时，然后缓慢地温热至室温，保持2小时。将该反应混合物在冰浴中冷却，并依次用二氯甲烷(60 ml)和水(50 ml)稀释。用二氯甲烷萃取水相，将合并的有机级分用饱和盐水溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥，蒸发，获得了红色/棕色液体，通过硅胶色谱纯化，使用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱，获得了8.2 g 2-硝基噻吩-3-乙酸乙酯，为红色/棕色粘稠的油状物。MS(ES): m/e 216 [M+H]。

方法B：将叔丁醇钾(652 mg, 5.81 mmol)溶解在四氢呋喃(150 ml)中，并将

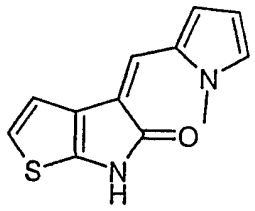
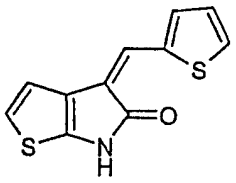
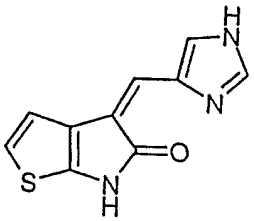
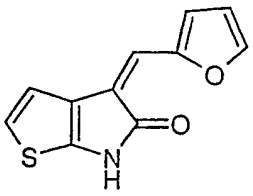
该溶液冷却至-50℃。用5分钟滴加2-硝基噻吩(250 mg, 1.94 mmol) (Avocado)和氯乙酸乙酯(0.22 ml, 1.94 mmol) (Aldrich)在无水四氢呋喃(4 ml)中的溶液。将该反应混合物在-50℃搅拌1小时，然后用乙酸(0.5 ml)处理，用水(20 ml)洗涤。用乙酸乙酯萃取水相，并将合并的有机级分用饱和盐水溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥，蒸发至干，通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱，获得了261 mg 2-硝基噻吩-3-乙酸乙酯，为红色/棕色粘稠的油状物。MS(ES): m/e 216 [M+H]。

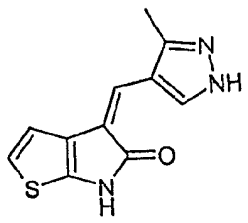
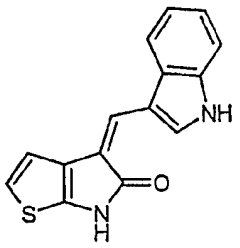
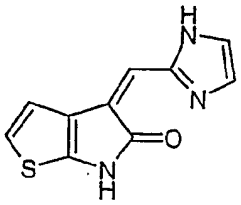
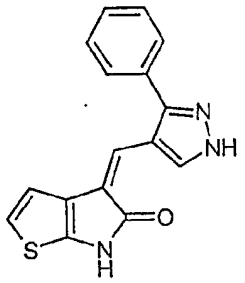
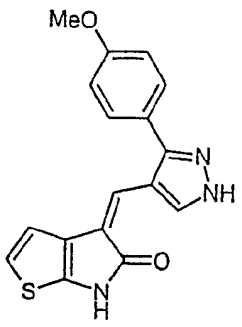
ii) 将2-硝基噻吩-3-乙酸乙酯(4 g, 18.6 mmol)溶解在含水二氧杂环己烷(40 ml, 4:1二氧杂环己烷/水)中，并用还原的铁粉(3.5 g, 62.7 mmol)和硫酸铁七水合物(400 mg, 1.44 mmol)处理。将该反应混合物加热回流2小时，然后经由硅藻土助滤剂过滤，并用乙醚洗涤。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸镁将有机相干燥，蒸发，获得了红色/黑色液体，然后通过硅胶色谱纯化，使用己烷/乙酸乙酯(3:1)洗脱，获得了3.1 g 2-氨基噻吩-3-乙酸乙酯。MS(ES): m/e 186 [M+H]。

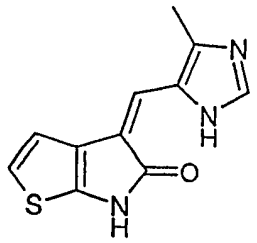
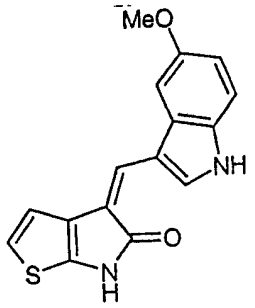
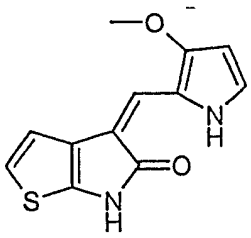
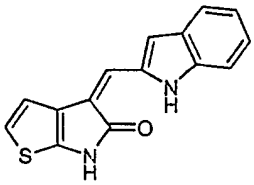
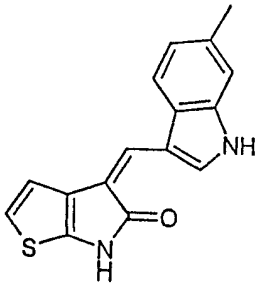
iii) 将2-氨基噻吩-3-乙酸乙酯(100 mg, 0.54 mmol)溶解在无水四氢呋喃(5 ml)中，在-78℃用三甲基铝(2M正庚烷溶液, 0.59 mmol)处理。用4小时将该反应混合物缓慢地温热至室温，冷却至0℃，用饱和氯化铵水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该溶液，并用硫酸镁将有机相干燥，蒸发至干，通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱，获得了45 mg 4,6-二氢噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，为棕色固体。MS(ES): m/e 140 [M+H]。

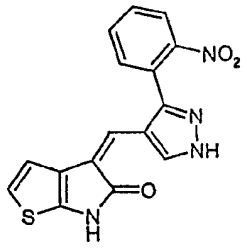
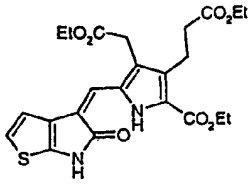
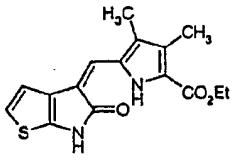
按照类似于实施例1中描述的方法，用4,6-二氢噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮(如实施例1所述制得的)和适当的杂环醛作为原料，制得了表1所示化合物。

表1

实施例	名称	结构式	MS(ES)
2	(Z)-4,6-二氢-4-[(1-甲基-2-吡咯基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		231
3	(Z)-4,6-二氢-4-[(2-噻吩基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		234
4	(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-咪唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		218
5	(Z)-4,6-二氢-4-[(2-呋喃基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		218

6	(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		232
7	(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-吲哚-3-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		267
8	(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-咪唑-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		218
9	(Z)-4,6-二氢-4-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		294
10	(Z)-4,6-二氢-4-[(3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		324

11	(Z)-4,6-二氢-4-[(5-甲基-3H-咪唑-4-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		232
12	(Z)-4,6-二氢-4-[(5-甲氧基-1H-吲哚-3-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		297
13	(Z)-4,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		279
14	(Z)-4,6-二氢-4-[(1H-吲哚-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		267
15	(Z)-4,6-二氢-4-[(6-甲基-1H-吲哚-3-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		281

16	(Z)-[5-(2-硝基-苯基)-2H-吡唑-3-基亚甲基]-4,6-二氢-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		339
17	3-(2-乙氧基羰基-乙基)-4-乙氧基羰基甲基-5-(5-氧代-5,6-二氢-噻吩并[2,3-b]吡咯-4-亚基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯		475
18	3,4-二甲基-5-(5-氧代-5,6-二氢-噻吩并[2,3-b]吡咯-4-亚基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯		317

实施例19

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺(30 mg, 0.17 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(2 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(16 mg, 0.18 mmol)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(10 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得

了15 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为黄色/棕色固体。MS(ES): m/e 260 [M+H]。

原料是如下所述制得的：

方法C:

i) 将叔丁醇钾(1.96 g, 17.4 mmol)溶解在四氢呋喃(45 ml)中，并将该溶液冷却至-50℃。用5分钟滴加5-硝基噻吩-2-甲酰胺(1 g, 1.94 mmol)和氯乙酸乙酯(0.5 ml, 5.81 mmol)在无水四氢呋喃(12 ml)中的溶液。将该反应混合物在-50℃搅拌16小时；用乙酸(3 ml)淬灭，然后用水(20 ml)洗涤。用乙酸乙酯萃取水相，将合并的有机级分用饱和盐水溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥，蒸发至干，通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(4:1)洗脱，获得了610 mg 5-氨基甲酰基-2-硝基噻吩-3-乙酸乙酯，为黄色/棕色油状物，MS(ES): m/e 259 [M+H]。

ii) 将5-氨基甲酰基-2-硝基噻吩-3-乙酸乙酯(600 mg, 2.33 mmol)溶解在含水二氧杂环己烷(7 ml, 4:1二氧杂环己烷/水)中，用还原的铁粉(1.55 g, 27.77 mmol)和硫酸铁七水合物(200 mg, 0.68 mmol)处理。将该反应混合物加热回流1小时，然后经由硅藻土助滤剂过滤，并用乙酸乙酯洗涤。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。用硫酸镁将有机相干燥，蒸发，获得了红色/黑色粘稠的油状物，然后通过硅胶色谱纯化，使用己烷/乙酸乙酯(1:2)洗脱，获得了510 mg 2-氨基-5-氨基甲酰基噻吩-3-乙酸乙酯。MS(ES): m/e 229 [M+H]。

iii) 将2-氨基-5-氨基甲酰基噻吩-3-乙酸乙酯(500 mg, 2.19 mmol)溶解在无水二氯甲烷(20 ml)中，在0℃用三甲基铝(2M庚烷溶液, 3.5 ml, 7.22 mmol)处理。用3小时将该反应混合物缓慢地温热至室温，冷却至0℃，并用饱和氯化铵水溶液处理。用乙酸乙酯萃取该溶液，将有机相用硫酸镁干燥，蒸发至干，通过硅胶色谱纯化残余物，使用乙酸乙酯洗脱，获得了210 mg 5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为浅灰色固体。MS(ES): m/e 183 [M+H]。

使用在方法C中描述的方法合成在实施例20中使用的也可商购获得的原料(5-硝基噻吩-2-甲腈)。在实施例21和22中使用的原料可通过自身已知

的方法由市售5-硝基噻吩-2-甲酸制得。然后使用方法C来制备各自的原料。

实施例20

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲腈

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲腈(32 mg, 0.2 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(1 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(37 mg, 0.39 mmol)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(6 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了10 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(IH-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲腈，为黄色固体。MS(ES): m/e 242 [M+H]。

实施例21

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯(32 mg, 0.2 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(1 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(0.39 mmol, 37 mg)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(6 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了10 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯，为黄色固体。MS(ES): m/e 317 [M+H]。

实施例22

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸甲酯

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸甲酯(32 mg, 0.2 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(1 ml)中，一次性加入吡咯-2-甲醛(37 mg, 0.39 mmol)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(6 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了10 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸甲酯，为黄色固体。MS(ES): m/e 275 [M+H]。

实施例23

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸

将(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基)]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯(150 mg, 0.47 mmol)溶解在二氯甲烷(8 ml)中，冷却至0℃，用三氟乙酸(0.75 ml)处理，在室温搅拌2小时。将该反应混合物蒸发至干，用乙醚研制，获得了70 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸，为红色固体。MS(ES): m/e 260 [M+H]。

实施例24

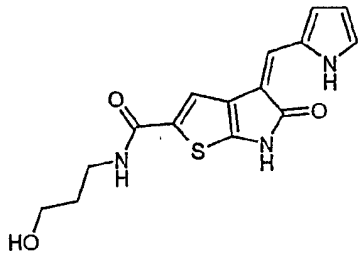
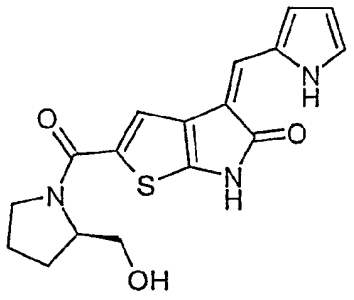
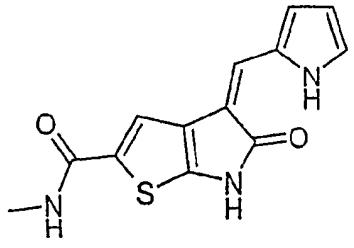
(Z)-5,6-二氢-5-氧代-N-丙基-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺

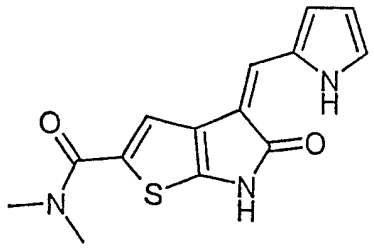
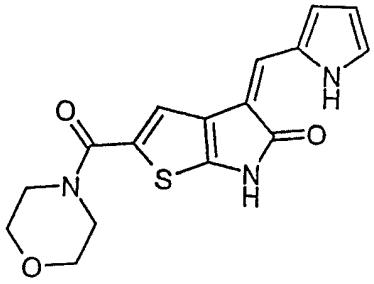
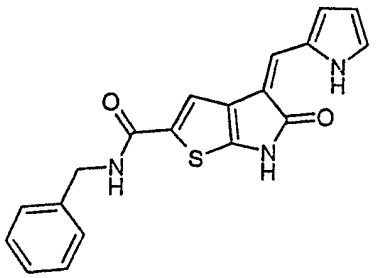
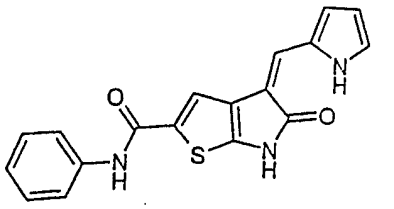
将(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(30 mg, 0.12 mmol)、1-羟基-苯并三唑(18 mg, 0.13 mmol)、丙胺(11 μl, 0.13 mmol)、1-(3-二甲氧基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(25 mg, 0.13 mmol)和二异丙基乙基胺(23 μl, 0.13 mmol)在二甲基甲酰胺(1 ml)中的溶液于室温搅拌3小时，然后用乙酸乙酯稀释，用2M盐酸、饱和碳

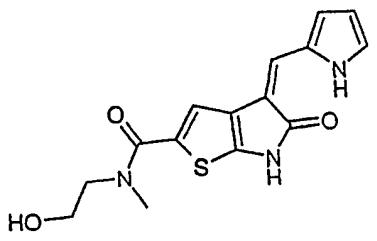
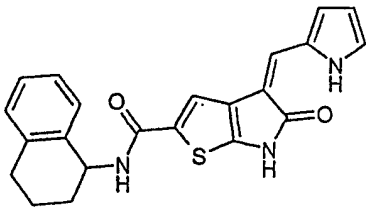
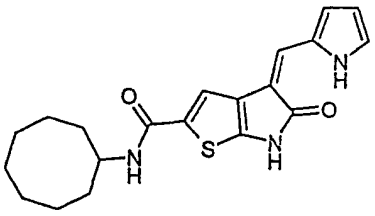
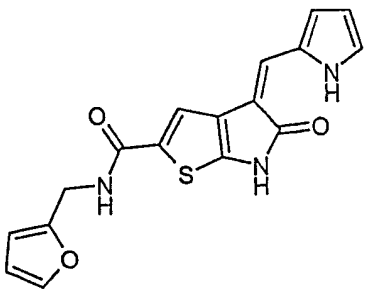
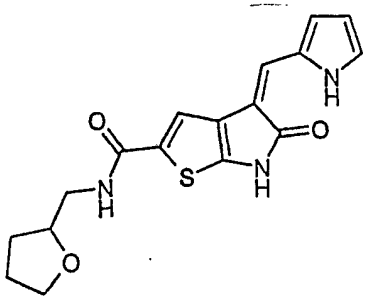
酸氢钠和水洗涤。用硫酸镁将所得溶液干燥，蒸发至干。用水/异丙醇研制残余物，获得了14 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-N-丙基-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为橙色固体。MS(ES): m/e 302 [M+H]。

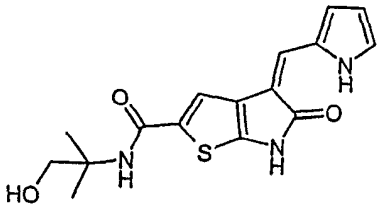
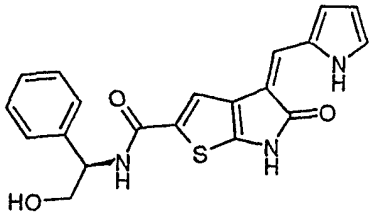
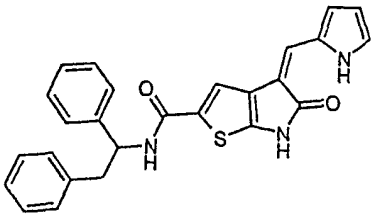
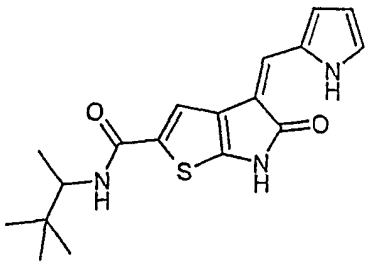
按照类似于实施例24中描述的方法，使用(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸和合适的胺作为原料，制得了表2所示化合物。

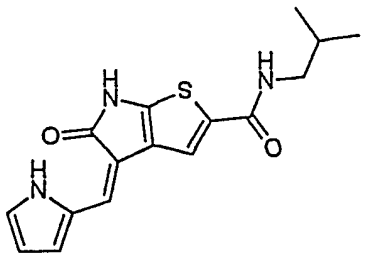
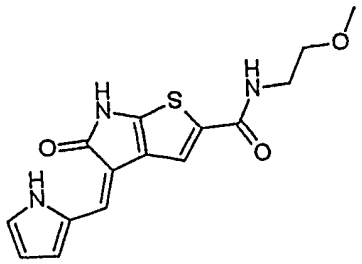
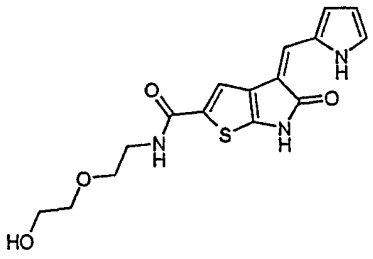
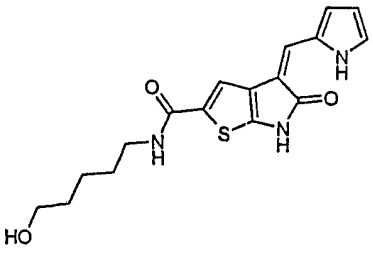
表2

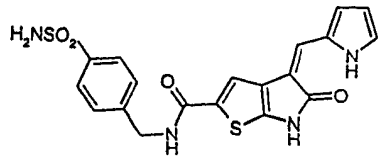
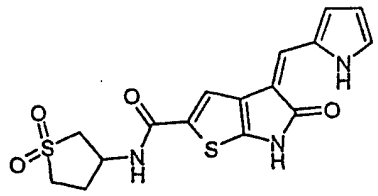
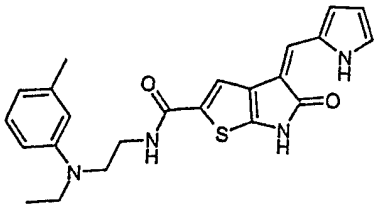
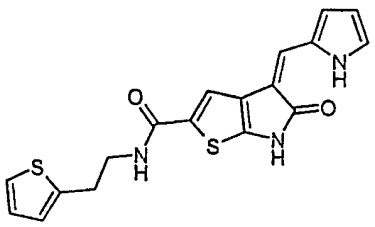
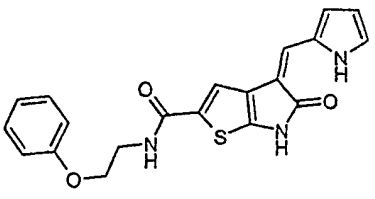
实施例	名称	结构	MS(ES)
25	(Z)-5,6-二氢-N-(3-羟基丙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		318
26	(Z)-4,6-二氢-2-[[2(R)-(羟基甲基)-1-吡咯烷基]羰基]-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮		343
27	(Z)-5,6-二氢-N-甲基-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		274

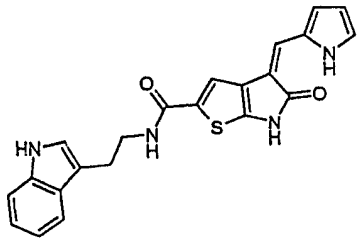
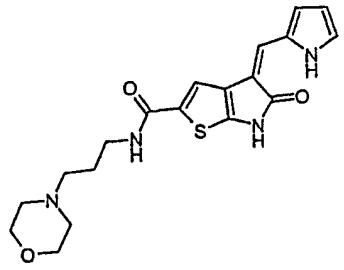
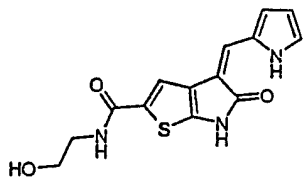
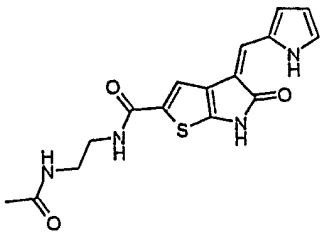
28	(Z)-5,6-二氢-N,N-二甲基-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		288
29	(Z)-4,6-二氢-2-(吗啉代羰基)-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		330
30	(Z)-N-苄基-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		350
31	(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰苯胺		336

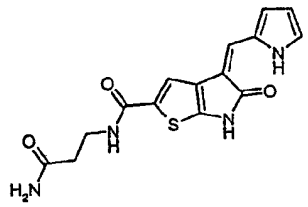
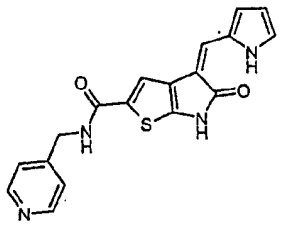
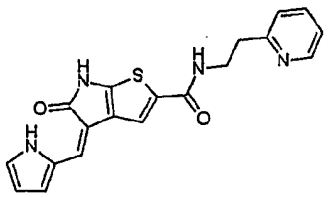
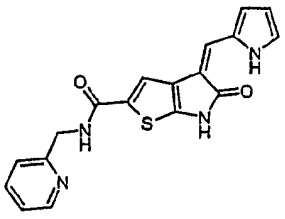
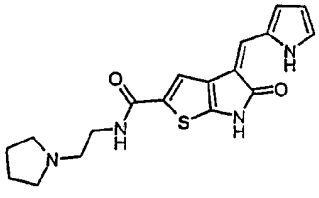
32	(Z)-5,6-二氢-N-甲基-N-(2-羟基-乙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		318
33	(Z)-5,6-二氢-N-(1,2,3,4-四氢-1(RS)-萘基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		390
34	(Z)-N-环辛基-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		370
35	(Z)-N-(2-呋喃甲基)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		340
36	(Z)-5,6-二氢-N-(四氢-2(RS)-呋喃甲基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		344

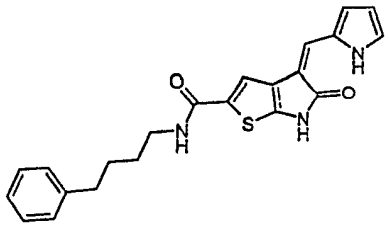
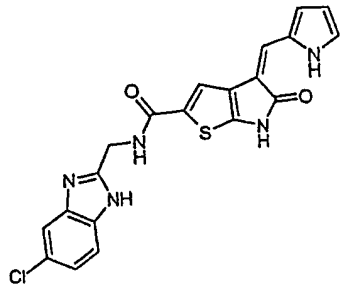
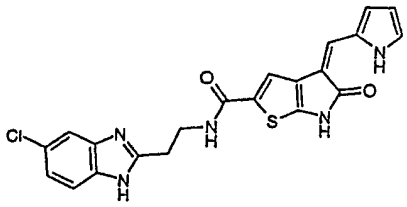
37	(Z)-5,6-二氢-N-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		332
38	(Z)-5,6-二氢-N-(2-羟基-1(R)-苯基-乙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		380
39	(Z)-5,6-二氢-N-(1(RS),2-二苯基乙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		440
40	(Z)-5,6-二氢-N-(2,2-二甲基-1(RS)-甲基-丙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		344

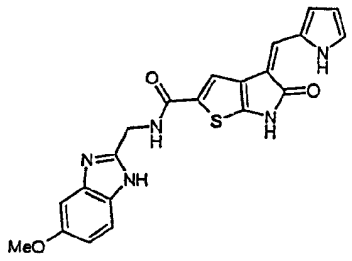
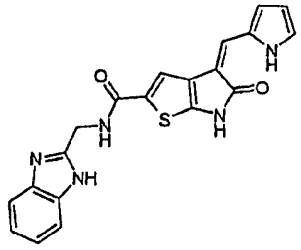
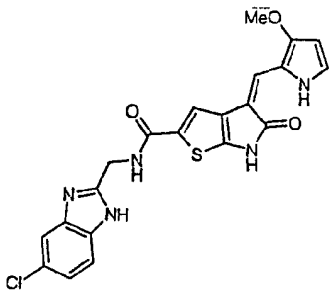
41	(Z)-5,6-二氢-N-(2-甲基丙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		316
42	(Z)-5,6-二氢-N-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		318
43	(Z)-5,6-二氢-N-[2-(2-羟基乙氧基)乙基]-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		348
44	(Z)-5,6-二氢-N-(5-羟基戊基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		346

45	(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-N-(4-氨磺酰基苄基)-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		429
46	(Z)-5,6-二氢-N-(四氢-1,1-二氧代-3(RS)-噻吩基)-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		378
47	(Z)-N-[2-(N-乙基-N-间甲苯基氨基)乙基]-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		421
48	(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-N-[2-(2-噻吩基)乙基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		370
49	(Z)-5,6-二氢-5-氧代-N-(2-苯氧基乙基)-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		380

50	(Z)-5,6-二氢-N-[2-(3-吲哚基)乙基]-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺		403
51	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(3-吗啉-4-基-丙基)-酰胺		387
52	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺		304
53	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(2-乙酰基氨基-乙基)-酰胺		345

54	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(2-氨基甲酰基-乙基)-酰胺		331
55	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(吡啶-4-基甲基)-酰胺		351
56	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(2-吡啶-2-基-乙基)-酰胺		365
57	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(吡啶-2-基甲基)-酰胺		351
58	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(2-吡咯烷-1-基-乙基)-酰胺		357

59	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(2-苯基-丁基)-酰胺		392
60	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-酰胺		424
61	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸[2-(5-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-酰胺		438

62	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(6-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-酰胺		420
63	(Z)-5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(1H-苯并咪唑-2-基甲基)-酰胺		390
64	(Z)-4-(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(6-氯-1H-苯并咪唑-2-基甲基)-酰胺		454

实施例65

(Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯(915 mg, 3.8 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(10 ml)中。一次性加入3-甲氧基吡咯-2-甲醛(3.8 mmol, 480 mg)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反

应混合物倒入冰/水混合物(15 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了530 mg (Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯，为红色固体。MS(ES): m/e 347 [M+H]。

实施例66

(Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸

将(Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯(0.5 g, 1.45 mmol)溶解在二氯甲烷中(8 ml)，冷却至0℃，用三氟乙酸(2 ml)处理，温热至室温并搅拌3小时。将该反应混合物蒸发至干，用乙醚研制，获得了300 mg (Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸，为红色固体。MS(ES): m/e 291 [M+H]。

实施例67

(Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺(30 mg, 0.17 mmol)溶解在1％哌啶在2-丙醇内的溶液(2 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(0.19 mmol, 23 mg)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(2 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了22 mg (Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为红色/棕色固体。MS(ES): m/e 247 [M+H]。

实施例68

(Z)-5,6-二氢-4-[(5-甲基-3H-咪唑-4-基)亚甲基]-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺(30 mg, 0.17 mmol)溶解在1％哌啶在2-丙醇内的溶液(2 ml)中。一次性加入4-甲基-5-咪唑甲醛(0.18 mmol, 15 mg)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(2 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了22 mg (Z)-5,6-二氢-4-[(3-甲氧基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-5-氧代-4H-

噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为黄色/棕色固体。MS(ES): m/e 275 [M+H]。

实施例69

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺(30 mg, 0.17 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(2 ml)中。一次性加入3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛(0.18 mmol, 31 mg)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(2 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了26 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为黄色/棕色固体。MS(ES): m/e 337 [M+H]。

实施例70

(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺(25 mg, 0.14 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(2 ml)中。一次性加入3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-甲醛(0.15 mmol, 28 mg)，并将该混合物在75℃搅拌1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(2 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了27 mg (Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-4-基]亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酰胺，为棕色固体。MS(ES): m/e 367 [M+H]。

实施例71

(Z)-5-氧代-4-[1H-吡咯-2-基亚甲基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(四氢-吡喃-2-基氧基)-酰胺

将(Z)-5,6-二氢-5-氧代-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(250 mg, 0.95 mmol)、1-羟基苯并三唑(1.1 mmol, 150 mg)、1-(四氢-吡喃-2-基氧基)胺(1.25 mmol, 146 mg)、1-(3-二甲氧基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.1 mmol, 208 mg)和二异丙基乙基胺(1.1 mmol, 190 mg)在二甲基甲酰胺(4 ml)中的溶液于室温搅拌3小时，然后用乙酸乙酯稀

释，用2M盐酸、饱和碳酸氢钠和水洗涤。用硫酸镁将所得溶液干燥，并蒸发至干。用水/异丙醇研制残余物，获得了90 mg (Z)-5-氧代-4-[1H-吡咯-2-基亚甲基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(四氢-吡喃-2-基氧基)-酰胺，为棕色固体。MS(ES): m/e 360 [M+H]。

实施例72

(Z)-5-氧代-4-[1H-吡咯-2-基亚甲基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸羟酰胺

将(Z)-5-氧代-4-[1H-吡咯-2-基亚甲基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸(四氢-吡喃-2-基氧基)-酰胺(65 mg, 0.18 mmol)溶解在甲醇(2 ml)中。一次性加入4-甲苯磺酸(0.09 mmol, 15 mg)，并将该溶液在室温搅拌2小时。将溶剂蒸发，用乙醚研制残余物，获得了10 mg (Z)-5-氧代-4-[1H-吡咯-2-基亚甲基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸羟酰胺，为棕色固体。MS(ES): m/e 276 [M+H]。

实施例73

(Z)-2-羟基甲基-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-4,6-二氢-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯(300 mg, 1 mmol)溶解在甲苯(25 ml)中。滴加二异丁基氢化铝(1.5 mmol, 1.5 ml 1M甲苯溶液)，并将该混合物在室温搅拌2小时。加入甲醇(1 ml)，然后用乙酸乙酯稀释，并用2M盐酸、饱和碳酸氢钠和水洗涤。用硫酸镁将所得溶液干燥，并蒸发至干，获得了70 mg (Z)-2-羟基甲基-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-4,6-二氢-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，为红色固体。MS(ES): m/e 247 [M+H]。

实施例74

(Z)-2-甲基-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-4,6-二氢-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮

将5,6-二氢-5-氧代-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-甲酸叔丁酯(300 mg, 1 mmol)溶解在二氯甲烷(40 ml)中。滴加二异丁基氢化铝(2 mmol, 2 ml 1M二氯甲烷溶液)，并将该反应混合物在室温搅拌2小时，然后用乙酸乙酯稀释，并用饱和碳酸氢钠、饱和盐水溶液和水洗涤。用硫酸镁将所得溶液干燥，并蒸发至干，通过硅胶色谱纯化，使用己烷/乙酸乙酯(5:1)洗脱，获得了10 mg (Z)-2-甲基-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-4,6-二氢-噻吩并

[2,3-b]吡咯-5-酮，为红色固体。MS(ES): m/e 231 [M+H]。

实施例75

(Z)-3-[5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-基]-丙烯酸乙酯

将3-(5-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-基)-丙烯酸乙酯(30 mg, 0.13 mmol)溶解在1%哌啶在2-丙醇内的溶液(1 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(0.15 mmol, 14 mg)，并将该混合物在75℃加热30分钟。将该反应混合物倒入冰/水混合物(4 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了10 mg (Z)-3-[5-氧代-4-(1H-吡咯-2-基亚甲基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-基]-丙烯酸乙酯，为红色固体。MS(ES): m/e 315 [M+H]。

原料是如下所述制得的：

制备3-(5-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-基)-丙烯酸乙酯

i) 将5-硝基噻吩-2-甲醛(10 g, 64 mmol)、羟基胺盐酸盐(9.4 g, 130 mmol)和氢氧化钠(4.34 g, 107 mmol)在乙醇/水(150 ml, 2:1)中的混合物加热回流2小时，然后用二氯甲烷稀释，并用水洗涤。用硫酸镁将有机层干燥，蒸发至干，获得了8.8 g 5-硝基-2-噻吩-甲醛肟，为黄褐色固体。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7.54 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.16 (1H, d), 13.14 (1H, s)。

ii) 将叔丁醇钾(960 mg, 8.6 mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(10 ml)中，并将该溶液冷却至-30℃。用5分钟滴加5-硝基-2-噻吩甲醛肟(400 mg, 2.86 mmol)和氯乙酸乙酯(356 mg, 2.86 mmol)在无水N,N,-二甲基甲酰胺(5 ml)中的溶液。将该反应混合物在-30℃搅拌30分钟，然后用2M HCl (50 ml)处理，用乙酸乙酯稀释，用水洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发至干。通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙醚(1:2)洗脱，获得了200 mg 5-[(羟基亚氨基)甲基]-2-硝基-3-噻吩乙酸乙酯，为黄褐色固体。MS(ES): m/e 227 [M+H]。

iii) 将5-[(羟基亚氨基)甲基]-2-硝基-3-噻吩乙酸乙酯(1 g, 4.43 mmol)在甲醛水溶液(37%, 30 ml)和浓硫酸(0.1 ml)中的混合物回流30分钟。将该反应混合物冷却至室温，然后用水稀释，并用乙酸乙酯萃取。将有机相用饱

和碳酸氢钠和饱和盐水溶液洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发至干，然后通过硅胶色谱纯化，使用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱，获得了500 mg 乙基-5-硝基噻吩-4-乙酸酯-2-甲醛。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.32 (3H, t), 4.25 (2H, q), 7.71 (1H, s), 9.96 (1H, s)。

iv) 将乙基-5-硝基噻吩-4-乙酸酯-2-甲醛(350 mg, 1.44 mmol)溶解在二氯甲烷中，用(甲氧羰基亚甲基)-三苯基膦(522 mg, 1.5 mmol)处理，并加热回流1小时。将该反应混合物蒸发至干，然后通过硅胶色谱纯化，使用己烷/乙醚(1:1)洗脱，获得了250 mg 4-[(乙氧基羰基)甲基]-5-硝基-2-噻吩丙烯酸乙酯。MS(ES): m/e 314 [M+H]。

v) 将4-[(乙氧基羰基)甲基]-5-硝基-2-噻吩丙烯酸乙酯(230 mg, 0.74 mmol)溶解在含水二氧杂环己烷(6 ml, 5:1二氧杂环己烷/水)中，并用还原的铁粉(0.4 g, 7.2 mmol)和硫酸铁七水合物(50 mg, 0.18 mmol)处理。将该反应混合物回流1小时，然后经由硅藻土过滤，并用乙醚洗涤。然后将合并的有机相用饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠洗涤，用硫酸镁干燥并蒸发至干。通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱，获得了150 mg 3-(5-氨基-4-乙氧基羰基甲基-噻吩-2-基)-丙烯酸乙酯。MS(ES): m/e 284 [M+H]。

vi) 将4-[(乙氧基羰基)甲基]-5-氨基-2-噻吩丙烯酸乙酯(150 mg, 0.53 mmol)溶解在二氯甲烷(20 ml)中，在室温用三甲基铝(2M庚烷溶液, 1 ml, 2 mmol)处理，并搅拌1小时。用水处理该反应，用乙酸乙酯稀释，用饱和盐水溶液洗涤，并用硫酸镁干燥。将有机相蒸发至干，通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(2:1)洗脱，获得了35 mg 3-(5-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-b]吡咯-2-基)-丙烯酸乙酯，为黄褐色固体。MS(ES): m/e 238 [M+H]。

实施例76

(Z)-2-乙酰基-4,6-二氢-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮

将2-乙酰基-4,6-二氢-4-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮(16 mg, 0.08 mmol)溶解在1％哌啶在2-丙醇内的溶液(1 ml)中。一次性加入吡咯-2-甲醛(0.16 mmol, 17 mg)，并将该混合物在75℃加热1小时。将该反应混合物倒入冰/水混合物(3 ml)中，通过过滤收集沉淀出的固体，并用水洗涤，获得了7

mg (Z)-2-乙酰基-4,6-二氢-4-[(1H-吡咯-2-基)亚甲基]噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，为红色固体。MS(ES): m/e 259 [M+H]。

原料是如下所述制得的：

将4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮(70 mg, 0.5 mmol)溶解在三氟化硼二乙醚合物(4 ml)中，在室温用乙酰氯(1.5 mmol, 0.11 ml)处理。然后将该反应混合物加热回流3小时，用水处理，用乙酸乙酯稀释，并用2M HCl溶液洗涤。将有机相用硫酸镁干燥，蒸发至干，通过硅胶色谱纯化残余物，使用己烷/乙酸乙酯(1:1)洗脱，获得了20 mg 2-乙酰基-4,6-二氢-4-噻吩并[2,3-b]吡咯-5-酮，为棕色固体。MS(ES): m/e 182 [M+H]。

实施例77

以常规方法制备含有下述组分的片剂：

组分	每片
噻吩并吡咯烷酮衍生物	10.0 mg
乳糖	135.0 mg
微晶纤维素	50.0 mg
滑石粉	4.0 mg
硬脂酸镁	1.0 mg
总重量	200.0 mg

实施例78

以常规方法制备含有下述组分的胶囊：

组分	每粒胶囊
噻吩并吡咯烷酮衍生物	10.0 mg
乳糖	155.0 mg
预凝胶化淀粉	30.0 mg
滑石粉	5.0 mg
胶囊填充重量	200.0 mg