



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101522688 B

(45) 授权公告日 2011.09.14

(21) 申请号 200780036458.0

代理人 吴小瑛 刘春生

(22) 申请日 2007.09.10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 495/04(2006.01)

60/847,919 2006.09.29 US

A61K 31/407(2006.01)

A61P 31/00(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61P 7/00(2006.01)

2009.03.30

审查员 冯伟

(86) PCT申请的申请数据

PCT/IB2007/053641 2007.09.10

(87) PCT申请的公布数据

W02008/038175 EN 2008.04.03

(73) 专利权人 北京文丰天济医药科技有限公司

地址 102206 北京昌平区生命园路29号创
新大厦 B254

(72) 发明人 郭迎平 陈庚辉 李滨

(74) 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限
公司 72003

权利要求书 2 页 说明书 30 页

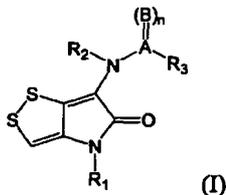
(54) 发明名称

二硫杂环戊烯并吡咯酮类新化合物及其治疗
性应用

(57) 摘要

本发明提供了通式 I 的二硫杂环戊烯并吡咯
酮类化合物及其盐,其中 A 为硫或碳, R₁、R₂和 R₃选
自本发明限定的基团,并且其中当 A 为硫时, B 为
氧,且 n = 1 或 2;当 A 为碳时, B 为氧或硫,且 n =
1。所述化合物可用于预防和治疗微生物感染(例
如 HIV 感染),用于治疗血液疾病(例如嗜中性粒
细胞减少症)。特别地,所述化合物可用于制备使

白细胞增加的药物。



1. 化合物,其选自以下组成的组:

a) 1-(3,5-二(三氟甲基)-苯基)-3-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-尿素、

b) 1-(甲苯-4-磺酰基)-3-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-尿素、

c) 1-(2,4-二氟-苯基)-3-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-尿素、

s) [4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-氨基甲酸 2-氯-苯酯、

z) 3-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-1,1-二(2-羟基-乙基)-尿素、

ee) 1-(3,5-二氟-苯基)-3-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-硫脲、

ff) N-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-甲磺酰胺。

2. 药物组合物,其包含权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药用载体或稀释剂。

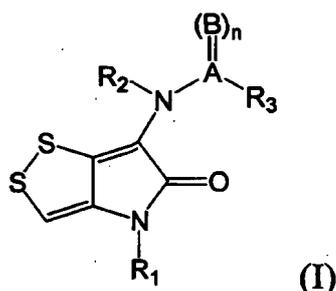
3. 权利要求 1 所述的化合物在药物制备中的应用。

4. 如权利要求 3 所述的应用,其中所述药物用于增加白细胞以预防或治疗病毒、细菌和/或真菌感染或血液疾病。

5. 如权利要求 4 所述的应用,其中所述药物用于增加白细胞以预防或治疗病毒、细菌和/或真菌感染。

6. 如权利要求 4 所述的的应用,其中所述药物用于增加白细胞以预防或治疗血液疾病中性粒细胞减少症。

7. 下式 I 的化合物在制备增加白细胞的药物中的应用,



其中:

(a) A 为碳 (C), B 为氧 (O) 且 $n = 1$, R_1 , R_2 和 R_3 独立选自以下基团: 氢、烷基 (C1-C18)、芳烷基 (C7-C18)、环烷基 (C3-C18)、芳基 (C6-C18) 和杂环 (C3-C18)。

8. 如权利要求 7 所述的应用,其中所述药物用于增加白细胞以预防或治疗中性粒细胞减少症。

9. 如权利要求 8 所述的应用,其中所述化合物选自以下组成的组:

a) N-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]

吡咯-6-基]-3,5-二(三氟甲基)-苯甲酰胺;

b)N-[4-(4-异丙基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-3,5-二(三氟甲基)-苯甲酰胺。

二硫杂环戊烯并吡咯酮类新化合物及其治疗性应用

技术领域

[0001] 本发明提供了促进白细胞产生并用于预防和治疗微生物感染（例如 HIV 感染）、血液疾病（例如中性粒细胞减少症）和其它相关疾病的二硫杂环戊烯并吡咯酮 (dithiolopyrrolone) 类新化合物及其盐。本发明还提供了含有特别有用的二硫杂环戊烯并吡咯酮化合物及其盐的治疗用组合物以及在生产治疗疾病的药物中的方法和应用。

背景技术

[0002] 人类血液形成（造血）系统由多种白细胞（包括嗜中性粒细胞、巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、T 细胞和 B 细胞）、红细胞 (red blood cell, erythrocyte) 和凝血细胞（巨核细胞、血小板）构成。

[0003] 可以理解，动物体内天然存在的某些造血生长因子（例如化学物质和蛋白质）负责将少数“干细胞”分化成多种血细胞祖细胞，用于这些细胞的大量增殖并使这些细胞系最终分化成成熟的血细胞。造血再生系统在正常条件下功能良好。然而，当受化疗、放疗或自身骨髓增生异常影响时，将导致患者出现白细胞严重减少，贫血或发生血小板减少症。嗜中性粒细胞减少症 (neutropenia) 指血液中嗜中性粒细胞的水平异常低。嗜中性粒细胞是产生于骨髓的白细胞 (WBC)，大约占血细胞的 60%。这些细胞对免疫应答尤其重要，并在感染过程中由血液迁移至组织。它们摄取或破坏微粒和病原体 (germ)。病原体是导致疾病产生的微生物，例如为细菌、原生动、病毒和真菌 (fungus)。由于嗜中性粒细胞减少症使人体极易受到病毒、细菌和真菌的感染，所以对于免疫功能下降的癌症患者来说，嗜中性粒细胞减少症是特别严重的疾病。白细胞对化疗尤其敏感。放疗和化疗过程中杀死的细胞数量与治疗的剂量和频率有关。

[0004] 嗜中性粒细胞减少症是血液病，其中通过绝对嗜中性粒细胞计数 (Absolute Neutrophil Count, ANC) 计得的血液中嗜中性粒细胞的数量异常低。嗜中性粒细胞的不足意味着微生物感染的风险增加。每 mm^3 健康成年人的血液中含有约 2500-6000 个嗜中性粒细胞。6 岁以下儿童的血液中，嗜中性粒细胞的数量较低。已有多个组织将嗜中性粒细胞减少症的诊断用阈值设定为 ANC 在约 2000 个嗜中性粒细胞 / mm^3 至约 1500 个嗜中性粒细胞 / mm^3 范围内的不同嗜中性粒细胞测量水平。参见 Merck Manual 18th Ed. 2006, Section 11, 其通过引用整体并入本文。当 ANC 降至 500 个嗜中性粒细胞 / mm^3 以下时，诊断为严重的嗜中性粒细胞减少症。感染风险增加的症状依赖于嗜中性粒细胞减少症的严重性和该疾病的持续时间。

[0005] 可用本发明化合物和方法治疗的嗜中性粒细胞减少症可以是慢性疾病。作为慢性疾病的嗜中性粒细胞减少症可进一步分为先天性、周期性和特发性嗜中性粒细胞减少症。少数个体由于遗传而患有慢性先天嗜中性粒细胞减少症。最严重的先天嗜中性粒细胞减少症是 Kostmann 氏综合症，还存在其它较轻度的变式。症状包括频繁感染和发烧。

[0006] 周期性嗜中性粒细胞减少症由造血干细胞水平的调控缺陷引起，造成嗜中性粒细胞和其它类型血细胞的生成产生波动。患有此类疾病的个体在每个周期中有 3-6 天嗜中性

粒细胞的数量为约 100 个嗜中性粒细胞 /mm³。在每个周期的大多数时间,嗜中性粒细胞的数量在严重嗜中性粒细胞减少症的水平 and 轻度嗜中性粒细胞减少症的水平之间的范围内变化。

[0007] 慢性特发性嗜中性粒细胞减少症是指不明显地属于上述分类中任一种的严重慢性嗜中性粒细胞减少症。患慢性特发性嗜中性粒细胞减少症的个体通常在早年具有正常的嗜中性粒细胞数量,后来患上此病。据推测,嗜中性粒细胞减少症作为先天性或特发性疾病在人群中的估测发病率为 200,000 分之一。

[0008] 嗜中性粒细胞减少症还可以在另一种疾病(例如癌症或获得性免疫缺陷综合症(AIDS))后发生。嗜中性粒细胞减少症还可以在某一事件(例如药物治疗)之后发生。因此,嗜中性粒细胞减少症可能是由直接影响免疫系统的生理疾病引起的。例如,当白血病、骨髓瘤、淋巴瘤或转移性实体瘤(例如,乳腺癌或前列腺癌)渗入并取代骨髓时,将引起嗜中性粒细胞产生量的减少。瞬时嗜中性粒细胞减少症通常与病毒感染有关。慢性嗜中性粒细胞减少症通常与病毒感染引起的免疫缺陷病(例如人类免疫缺陷病毒 HIV 感染引起的 AIDS)有关。自身免疫性嗜中性粒细胞减少症可能与循环中抗嗜中性粒细胞的抗体有关。

[0009] 作为药物治疗(尤其是癌症化疗、为癌症治疗和与癌症治疗相关的骨髓移植而进行的放疗)副作用而产生的嗜中性粒细胞减少症更为常见。在药物治疗后发生的嗜中性粒细胞减少症可由此再分成两组。第一组包括免疫介导的嗜中性粒细胞减少症,其可由充当半抗原以刺激抗体产生的药物引起。急性超敏反应(例如由苯妥英和苯巴比妥引起的急性超敏反应)可以持续数天。然而,慢性超敏反应可以持续数月或数年。参见, The Merck Manual, 18th Ed.

[0010] 药物诱导的嗜中性粒细胞减少症的第二组包括严重嗜中性粒细胞减少症,其可能在大量施用细胞毒抗癌药物后发生,也可能伴随电离放疗而发生。由于嗜中性粒细胞前体细胞的增殖特性和循环嗜中性粒细胞正常的快速周转速率,这些细胞毒性治疗可诱导嗜中性粒细胞减少症。参见, The Merck Manual, 18th Ed. 癌症化疗或放疗后患嗜中性粒细胞减少症的风险与癌症的类型和阶段,以及癌症治疗的类型、剂量和时间表有关。在美国每年有超过 1,500,000 名癌症患者接受化疗。约有一半的化疗患者患上嗜中性粒细胞减少症。目前,有不到 10% 的化疗患者接受预防嗜中性粒细胞减少症的预防性治疗。

[0011] 现有的造血疾病治疗方法包括使用蛋白类造血因子(proteinaceous hematopoietic factor),例如 EPO、G-CSF、GM-CSF、CSF-1、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IGF-I 或 LIF(白血病抑制因子)和其它化学药物。提高嗜中性粒细胞水平的治疗药物主要由非格司亭(Nupogen®)以及非格司亭的最新长效衍生物培非司亭(Neulasta™)组成。非格司亭是人类蛋白 G-CSF(粒细胞集落刺激因子)的重组蛋白,可选择性地刺激白细胞的产生。G-CSF 目前是嗜中性粒细胞减少症的可选药物。由于这两种药都是重组蛋白,所以它们在口服时没有活性,必须通过注射给药。另外,蛋白类药物通常可被快速代谢。

[0012] 目前需要可用于治疗嗜中性粒细胞减少症的新型药剂(agent),尤其是非蛋白质类药物。特别地,需要在通过非注射途径给药时仍具有生物活性的药剂。特别需要在口服时具有活性的药剂,因为这些药剂可以增强患者的依从性。

[0013] 二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物是一组具有 1,2-二硫杂环戊烯并 [4,3-b] 吡

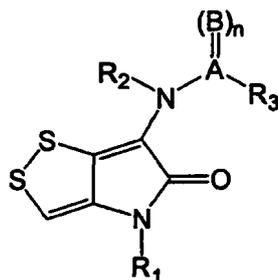
咯-5(4H)-酮环的化合物。在本领域中已知具有该基本结构特征的化合物具有多种活性,包括抗菌活性、化学预防活性(Sharma et al.,1994)和抗癌活性(WO 99/12543、WO2003/080624,均为Webster et al.)。然而,到目前为止还不知道其具有增加动物体内白细胞的意外新活性。已经公开了某些合成的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其抗菌活性(D. S. Bhate&Y. M. Sambray,1963. Hindustan, Antibiotic Bulletin 6(1):17-18;Katsuaki Hagio et al. Bull. Chem. Soc. Jpn 1974,47,1484-1489;Broom et al. WO 9505384 和 Godfrey&Dell, GB2170498, Webster et al. WO 99/12543, WO2003/080624)。

[0014] 本发明涉及新的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物、其在增加白细胞方面的活性、以及其在促进白细胞产生、预防和治疗微生物感染和血液疾病(例如嗜中性粒细胞减少症)中的应用。

发明内容

[0015] 一方面,本发明提供了治疗血液疾病(例如嗜中性粒细胞减少症)的方法和组合物,该方法包括给需要此治疗的个体施用有效量的本发明的一种化合物。另一方面,本发明涉及含有以下所示结构的化合物的药物组合物。再一方面,本发明包括下式 I 所示结构的新型化合物。

[0016]



[0017] 式 I

[0018] 在本发明中,式 I 范围内的化合物是指本发明的“各种类型的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物”或类似表述,本发明公开的单个化合物由“特定二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物”、“特定化合物”、“具体化合物”或“本发明的化合物”或类似表述来表示。

[0019] 当用于描述对个体的治疗时,术语“有效量”表示导致白细胞数目增加的式 I 化合物的量,特别是导致如通过个体血液的绝对嗜中性粒细胞计数测量得到的嗜中性粒细胞产生数量的增加。用于预防和治疗微生物感染和嗜中性粒细胞减少症的式 I 化合物的有效量是指可以增加患者个体内绝对嗜中性粒细胞数量的式 I 化合物的量。用于预防嗜中性粒细胞减少症的式 I 化合物的有效量是指,在患嗜中性粒细胞减少症的风险增加的时间间隔期间,将个体的绝对嗜中性粒细胞数量保持在约 500 个嗜中性粒细胞/mm³ 水平以上的 I 化合物的量。与患嗜中性粒细胞减少症的风险增加相关的情况包括,例如目前或将来出现的癌症化疗方案。

[0020] 术语“个体”或“受试者”包括人类和非人动物。在表示所公开的增加白细胞(嗜中性粒细胞)产生的方法时,除非另有所指,否则这两个术语是指:(a) 患有以低 WBC 为特征的疾病(包括嗜中性粒细胞减少症)的生物体;或者(b) 由于例如将来出现的癌症化疗而使患嗜中性粒细胞减少症的风险增加的生物体。在选择患嗜中性粒细胞减少症的风险增

加的个体时可以考虑已知风险因素的存在。这些因素包括,例如需要化疗或治疗性电离放疗的癌症,直接影响免疫系统的疾病(例如 AIDS),或者病毒(例如已知能引起 AIDS 的 HIV)的存在。

具体实施方式

[0021] 根据本发明,式 I 的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其药学上可接受的盐可用于提高个体中由血液计数测得的 WBC 的水平,特别是嗜中性粒细胞的水平。

[0022] 可以通过数个方法中的一个制备本发明中使用的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物(式 I)。这些方法通常仿效在 Webster 等人(WO2003/080624)及其引用的参考中公开的合成方法中使用的合成策略和步骤,所述公开通过引用整体并入本文。

[0023] 本发明的各种类型的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及特定二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物的合成方法在下文有描述,同时还描述了结构信息已给出并已经通过核磁共振 NMR 或质谱 MS 证实的所有二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物的结构。

[0024] 有经验的化学家可以利用商购原料,通过本发明所公开的方法和其它方法制备本发明中提及的各种类型的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物和特定二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物。在此类操作过程中,本领域技术人员可以利用任何适宜的过滤法、色谱法以及其它纯化技术。可以参考本发明的优选实施方案从而获得对本发明更彻底的理解,在本发明具体实施例和方法中对这些优选实施方案进行了举例说明。对于本领域技术人员而言,实施例涉及使用的材料和试剂都是可通过商业途径从化学公司获得的,因此没有对其给予详细描述。

[0025] 本发明方法中使用的化合物可以是药学上可接受的盐的形式。术语“盐”包括通常用于形成碱金属盐和形成游离酸或游离碱的加成盐的盐。术语“药学上可接受的盐”表示毒性谱局限于一定范围从而可在药物领域中使用的盐。可以利用无机酸或有机酸制备合适的酸加成盐。此类无机酸的实例有盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可以选自脂肪族有机酸、脂环族有机酸、芳香族有机酸、芳脂族有机酸、杂环有机酸、羧酸和磺酸类有机酸,此类有机酸的实例有甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、延胡索酸、丙酮酸、天门冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、甲磺酸、水杨酸、水杨酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、苦杏仁酸、双羟萘酸(扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、2-羟基乙磺酸、甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0026] 本发明方法中使用的化合物(式 I)的合适碱加成盐包括,例如由钙、镁、钾、钠和锌制备的金属盐,或者由氯鲁普卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、甲葡胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。所有这些盐都可以利用常规方法,通过例如适当的酸或碱与式 I 的化合物反应由相应的式 I 的化合物制得。

[0027] 提高 WBC 水平的式 I 化合物的使用可以与一种或多种治疗目的相关联。提高 WBC 水平的治疗可以治疗与 WBC 相关的疾病,例如作为原发病阶段的嗜中性粒细胞减少症。可选择地,根据本发明的应用和方法的治疗可以治疗在另一因素(事件)后次生的疾病。所述因素(事件)包括,例如微生物感染、癌症或引起所述次生疾病的药物治疗。微生物感染包括由病毒、细菌和真菌引起的感染。

[0028] 利用本发明方法提高 WBC 水平的治疗还可以在个体具有患嗜中性粒细胞减少症的风险的情况下预防嗜中性粒细胞减少症。此类情况包括,例如个体准备利用已知引起或疑似引起嗜中性粒细胞减少症的药物开始治疗。

[0029] 已知多种药物都具有引起嗜中性粒细胞减少症的副作用。已经在多种类型的药物中观察到了此类副作用,包括例如,甲状腺抑制剂、抗生素、精神调节药(neuropsychotropics)、心血管药物、止痛药、抗疟药、非甾类抗炎药、抗组胺剂及其组合。参见, Lee, Wintrobe' s Hematology, Lippincott, p. 1862-1869, and van der Klauw, M. M et al., Arch. Intern. Med., 1999, 159(4), 所述公开通过引用整体并入本文。可以根据本发明治疗或预防由上述任一种药物诱导的嗜中性粒细胞减少症。

[0030] 一种常见的药物诱导性嗜中性粒细胞减少症包括大量施用细胞减灭性抗癌药物后发生的、也伴随电离放疗发生的严重性嗜中性粒细胞减少症。接受癌症化疗的个体中嗜中性粒细胞减少症的可预测性为本发明方法提供了预防性给药的基础。参见, The Merck Manual, 18th Ed., 2006, Section 11" Hematology and Oncology", 所述公开通过引用整体并入本文。

[0031] 可以给个体(哺乳动物,包括动物和人)施用本发明方法中使用的化合物,用于治疗或预防白细胞的减少和相关疾病,例如嗜中性粒细胞减少症。

[0032] 可以预防嗜中性粒细胞减少症的情况包括给正在接受癌症化疗的个体或准备随后进行癌症化疗的个体施药。本发明的方法还包括给与已显示出可提高个体随后发生嗜中性粒细胞减少症风险相关的其它事件相关或准备进行这样事件的个体施药。此类事件包括但不限于:治疗性放疗;除癌症化疗外的药物治疗,其中已知或怀疑个体对增加患嗜中性粒细胞减少症风险的治疗具有敏感性;除癌症化疗外的药物治疗,其中所述药物与嗜中性粒细胞减少症的高发病率相关;免疫缺陷症,例如 AIDS;或者已知引起免疫缺陷症的病毒,例如 HIV。

[0033] 可以给个体(哺乳动物,包括动物和人)施用本发明应用中使用的化合物,用于治疗白细胞的降低从而预防或治疗微生物感染。已知白细胞的主要功能之一是抵抗微生物感染,如病毒、细菌和真菌感染。增加白细胞这样的活性可应用于预防和治疗微生物感染。熟练的操作人员能够使用本领域技术人员使用的方法。参见, The Merck Manual, 18th Ed., 2006, 所述公开通过引用整体并入本文。

[0034] 本发明还涉及药物组合物,其含有这些化合物或其药学上可接受的盐或选自本发明的一种二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物的化合物或其药学上可接受的盐为活性成分;以及制备此类药物组合物的方法。

[0035] 药物组合物的实例包括用于口服、局部给药(topical administration)或肠胃外给药的合适组合物的任何固体(片剂、丸剂、胶囊、颗粒、粉剂等)或液体(溶液、悬液或乳液)。这些制剂可以包含纯的所述化合物或其盐,或者是与载体或其它一些具有药学活性的化合物的组合。当通过肠胃外给药时,这些组合物必须为无菌的。

[0036] 为治疗或预防感染和嗜中性粒细胞减少症,需要根据个体患者的具体情况,包括患者的大小、体重、年龄和性别,确定获得治疗性效果的本发明化合物的特定剂量。还需要考虑的是疾病性质和阶段以及给药途径。例如,可以使用约 100mg/天-1500mg/天的日剂量。优选使用约 100mg/天-1000mg/天的日剂量。更优选使用约 100mg/天-500mg/天的

日剂量。还可以考虑更高或更低的剂量。可以监测患者体内的嗜中性粒细胞水平,并保持治疗方案直至嗜中性粒细胞的水平达到正常范围。

[0037] 对于预防性给药,应在增加嗜中性粒细胞减少症风险的事件之前足够早地施用在本发明方法实践中使用的化合物,这样所述化合物能够以足够的浓度到达作用位点从而发挥治疗性作用。可以通过本领域已知的方法测定特定化合物的药物动力学,并可以通过常规分析确定化合物在特定个体组织中的水平。

[0038] 可以同时施用在本发明实践中使用的一种或多种化合物,或者可以在治疗或预防性治疗过程的不同时间施用在本发明实践中使用的不同的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物。

[0039] 本发明的方法可以包括与药学上可接受的载体组合以药物组合物的形式施用本发明的化合物。此类制剂中包含的活性成分可以为 0.1-99.99wt%。“药学上可接受的载体”表示与制剂的其它成分相容并对受体有害的任何载体、稀释剂或赋形剂。

[0040] 可以通过任何途径施用本发明方法中使用的化合物以达到治疗效果,例如经肠给药(例如口服、经直肠、鼻内、局部等)和肠胃外给药。肠胃外给药包括,例如静脉内、肌内、动脉内、腹膜内、阴道内、膀胱内(例如加入膀胱内)、皮内、局部(topical)或皮下给药。在本发明的范围内还预期以控释制剂的方式向患者体内滴注药物,并在随后的时间全身或局部释放该药物。对于提高 WBC(例如嗜中性粒细胞的水平)的应用,可以将药物定位于储库中,用于向循环系统中可控地释放该药物。

[0041] 优选将根据所选给药途径和标准的药学操作选出的药学上可接受的载体与活性药剂一同施用。可以根据药物制备领域中的标准操作将所述活性药剂配制成不同剂型。参见, Alphonso Gennaro, ed., Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, Pa. 合适的剂型可以包括,例如片剂、胶囊、溶液、注射液、锭剂、栓剂或悬液。

[0042] 对于肠胃外给药,所述活性药剂可以与合适的载体或稀释剂混合,例如水、油(特别是植物油)、乙醇、盐水溶液、右旋糖(葡萄糖)水溶液和相关糖溶液、甘油或二元醇类,例如丙二醇或聚乙二醇。肠胃外给药的溶液优选含有所述活性药剂的药学上可接受的水溶性盐。还可以加入稳定剂、抗氧化剂和防腐剂。合适的抗氧化剂包括亚硫酸盐、抗坏血酸、柠檬酸和其盐以及 EDTA 钠。合适的防腐剂包括苯扎氯铵、尼泊金甲酯或尼泊金丙酯和氯丁醇。用于肠胃外给药的组合物可以是水溶液或非水溶液、分散液、悬液或乳液的形式。

[0043] 对于口服给药,所述活性药剂可以与一种或多种固体非活性成分组合,用于制备片剂、胶囊、丸剂、粉剂、颗粒或其它合适的口服剂型。例如,所述活性药剂可以与至少一种赋形剂组合,所述赋形剂例如填料、粘合剂、保湿剂、崩解剂、阻溶剂(solution retarders)、吸收促进剂、湿润剂吸收剂或润滑剂。根据一个片剂的实施方案,所述活性药剂可以与羧甲基纤维素钙、硬脂酸镁、甘露醇和淀粉组合,然后,通过常规的制片方法制成片剂。

[0044] 还可以配制本发明的组合物,使其提供本文所述活性成分的缓释或控释。一般而言,控释制剂是能够以需要的速率释放活性成分从而在期望的时间内保持恒定药物活性的组合物。此类剂型可以在预定时间内为身体提供药物供应,并由此在比其他非控释制剂长的时间内将药物水平保持在治疗用范围内。

[0045] 可以通过各种诱导因素,例如 pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物,刺激活性成分的控释。目前存在多种药物释放机制。例如,在一个实施方案中,给患者施药后,控释成分可以膨胀并形成足以释放活性成分的多孔开口。在本发明中,术语“控释成分”用于定义促进药物组合物中的活性成分或其药学上可接受的盐进行控释的一种或多种化合物,例如聚合物、聚合物基质、凝胶、渗透性膜、脂质体和 / 或微球。在另一个实施方案中,控释成分是生物可降解的,在与体内的水环境、pH、温度或酶接触时被诱导。在另一个实施方案中,可以使用溶胶-凝胶,其中活性成分被引入到在室温下为固体的溶胶-凝胶基质中。将该基质植入到患者体内,优选体温的高度足以诱导溶胶-凝胶基质形成凝胶的哺乳动物,从而将活性成分释放到患者体内。

[0046] 通过以下非限定性实施例举例说明本发明的实施。

[0047] 实施例 1:增加小鼠体内白细胞 (WBC) 数目的活性

[0048] 利用 CDF 1 雄性小鼠 (18g-20g) 测定该活性。将小鼠分成溶剂组、30mg/kg 环磷酰胺 (CTX) 组、15mg/kg 测试化合物组。通过 IP 注射处理小鼠:测试化合物组在第 1、3 和 5 天共三次给药,溶剂组和 CTX 组每天给药,共计 6 天。在第 7 天,收集外周血样本并对血细胞进行计数。

[0049] 结果:测试化合物显著增加了外周血白细胞(表 1)。

[0050] 表 1:对小鼠外周血白细胞的效果

[0051]

组别	N	WBC($\times 10^9/L$)
溶剂	14	4.1 \pm 0.9
0058	13	23.9 \pm 8.9
0227	13	13.7 \pm 3.1
0230	13	11.3 \pm 2.6
0249	13	18.2 \pm 1.8
0253	13	10.5 \pm 2.3
CTX	11	1.41 \pm 0.50

[0052] 实施例 2:增加犬体内 WBC 数目的活性

[0053] 通过 IV 注射每天给比格犬施用不同剂量的测试化合物,共计 4 天,由此测定测试化合物的作用。在第 5 天,对血细胞进行计数。

[0054] 结果:0058 显著提高了犬体内白细胞的数量,并具有明显的剂量效应(表 2 和表 3)。

[0055] 表 2:0058 对比格犬体内白细胞的效果

[0056]

剂量 (mg/kg)	WBC($\times 10^9/L$)	提高的百分数(%)*
1	13.0 \pm 2.0	15.9
2	16.8 \pm 1.0	48.2
4	21.5 \pm 4.1	90.3
8	28.8 \pm 7.0	154.9

[0057] * 与对照组数据进行比较

[0058]

[0059] 实施例 3:对小鼠白细胞的治疗效果

[0060] 利用 CDF1 雄性小鼠测定该活性。将小鼠分组,并通过每天 IP 注射 30mg/kg CTX

处理小鼠 6 天。在第 7 天白细胞数量显著降低时,开始治疗性处理,每天使用 15mg/kg 测试化合物处理 3 天。阳性对照组用每天皮下注射 20 μ g/kg G-CSF 进行处理。在第 10 天,收集外周血样本并对血细胞进行计数。

[0061] 结果:测试化合物对小鼠体内的白细胞具有显著的治疗活性(表 4)。

[0062] 表 4:对白细胞的治疗效果,用白细胞数量表示($\times 10^9/L$)。

[0063]

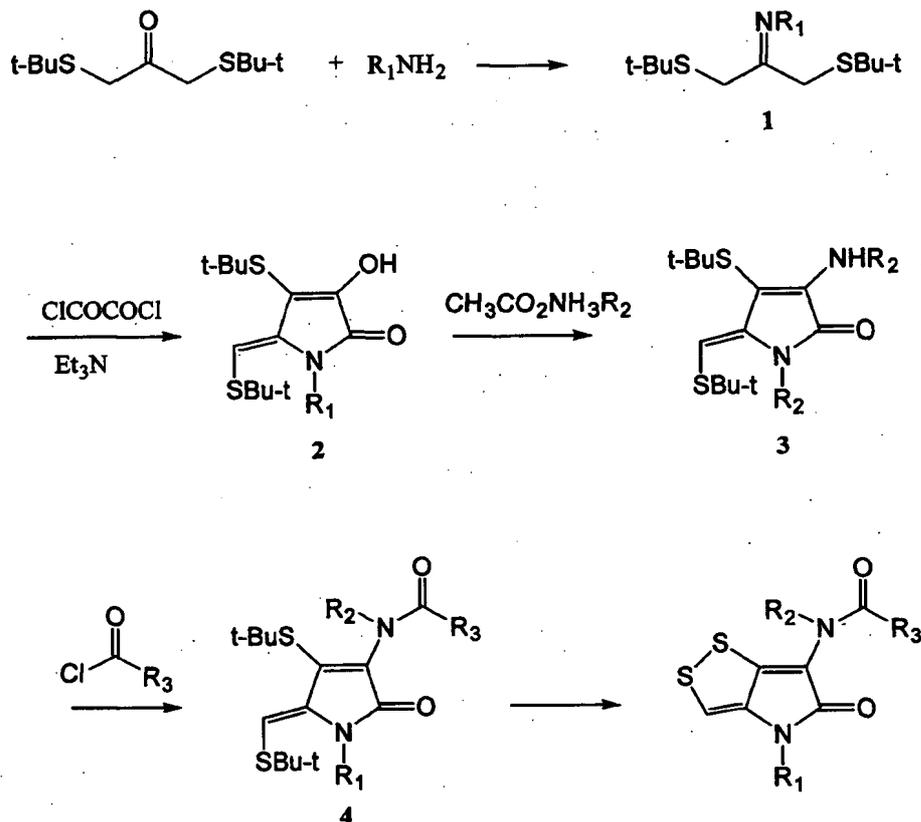
组别	第 6 天	第 10 天
溶剂	5.1 \pm 1.0	5.0 \pm 0.9
CTX	1.5 \pm 0.2	4.8 \pm 0.8
G-CSF	1.8 \pm 0.7	14.7 \pm 1.8
0058	2.1 \pm 0.8	16.2 \pm 2.1
0227	1.6 \pm 0.4	17.3 \pm 1.2
0230	1.7 \pm 0.5	13.1 \pm 1.5

[0064] 实施例 4:本发明化合物的合成

[0065] 实施例 4:本发明化合物的合成

[0066] 根据以下合成方案(方案 1)制备本发明化合物。

[0067]



[0068] 方案 1

[0069] 下表中列出了根据上述合成方案(方案 1)的方法制备的中间产物,这些中间产物用于随后的合成中。

[0070]

中间产物	R ₁	R ₂	-C(O)R ₃
1 和 2	a	2,4-二甲氧基苯基	
	b	1-乙基吡啶-5-基	
	c	3,4,5-三甲氧基苯基	
	d	苄基	
	e	苯基	
	f	4-甲基苯基	
	g	4-甲氧基苯基	
	h	4-异丁基苯基	

[0071]

	i	4-异丙基苯基		
	j	甲基		
3	a	2,4-二甲氧基苯基	H	
	b	1-乙基吡唑-5-基	H	
	c	3,4,5-三甲氧基苯基	H	
	d	苄基	H	
	e	苯基	H	
	f	4-甲基苯基	H	
	g	4-甲氧基苯基	H	
	h	4-异丁基苯基	H	
	i	4-异丙基苯基	H	
	j	甲基	H	
	k	H	H	
	l	4-甲氧基苯基	苄基	
	m	4-羟基苯基	苄基	
	n	2,4-二甲氧基苯基	甲基	
4	a	2,4-二甲氧基苯基	H	乙酰基
	b	2,4-二甲氧基苯基	H	烟酰基
	c	2,4-二甲氧基苯基	H	三氟乙酰基
	d	2,4-二甲氧基苯基	甲基	甲基
	f	2,4-二甲氧基苯基	2-噻吩甲酰基	2-噻吩甲酰基
	g	2,4-二甲氧基苯基	H	α -羟基乙酰基
	h	H	H	烟酰基
	i	4-甲氧基苯基	乙酰基	乙酰基
	j	4-甲氧基苯基	H	三氟乙酰基
	k	4-甲氧基苯基	苄基	三氟乙酰基
	l	4-羟基苯基	苄基	三氟乙酰基
	m	3,4,5-三甲氧基苯基	H	乙酰基
	n	4-甲基苯基	H	乙酰基

[0072]

o	1-乙基吡唑-5-基	H	三氟乙酰基
p	4-甲氧基苯基	H	乙酰基
q	4-异丁基苯基	H	三氟乙酰基
r	4-异丙基苯基	H	三氟乙酰基
s	甲基	H	三氟乙酰基
t	苄基	H	三氟乙酰基
u	2,4-二甲氧基苯基	甲基	三氟乙酰基

[0073] 另外合成了 4e 化合物, 其中 R_1 为 2,4-二甲氧基苯基, R_2 为 H, A 为 S, B 为 O, R_3 为甲基。

[0074] 详细合成步骤:

[0075] 化合物 1a-j 的合成: 在 0-5°C、氮气氛围保护下, 向充分搅拌的含 1,3-二(叔丁基硫)-丙酮 (10mmol)、 R^1NH_2 (10mmol) 和三乙胺的 (20mmol) 的干燥 THF (100ml) 中滴加含 $TiCl_4$ (5.5mmol) 的 15ml 干燥己烷溶液, 在 30 分钟内滴加完毕。滴加完毕后, 将反应混合物回流 2 小时。所得亚胺化合物 1 无需纯化直接用于下一步反应。

[0076] 化合物 2a-j 的合成: 在 -10°C 下, 向上述步骤得到的溶液中加入 (0.84ml, 10mmol) 草酰氯。然后, 在同样的温度和搅拌下滴加含 Et_3N (20mmol) 的 100ml THF 溶液, 30 分钟内加完。随后, 在室温下搅拌溶液 10 小时。过滤掉沉淀后, 用乙醚 (250ml) 洗涤。有机溶液用水洗三次, 蒸出溶剂, 得到深褐色粉末。该粉末在乙酸乙酯和己烷中重结晶, 得到淡黄色晶体 (化合物 2)。可以利用同样的方法在所述的这两个步骤中制备所有化合物 2a-j。每种化合物两步反应的总产率均为约 60-70%。

[0077] 化合物 3a-k 的合成: 将 250ml 三颈烧瓶中的 50g 乙酸铵在氮气氛围下用油浴加热直至 $NH_4^+OAc^-$ 融化。然后, 向烧瓶中加入化合物 2 (5mmol), 搅拌所得溶液 1 小时。依据化合物 2 的性质将反应温度控制在 140°C -165°C 之间。1 小时后停止加热, 将反应混合物冷却至室温。然后, 将反应混合物溶于 100ml 水中, 并用 100ml 乙醚萃取三次。合并萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发。残留物用硅胶柱色谱纯化得到化合物 3。化合物 3a-i 的产率在约 50-60% 之间。化合物 3k 是化合物 3a-j 制备过程中的副产物, 其产量取决于反应温度和反应时间。

[0078] 化合物 3l 和 3m 的合成: 将 150ml 烧瓶中的 30g 乙酸苄胺盐与 2mmol 化合物 2g 混合物在氮气氛围下加热到 170°C。在此温度下将混合物搅拌约 1 小时。冷却后, 加入 50ml 水, 并用 50ml 乙醚萃取两次。有机溶剂用 Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发。残留物用硅胶纯化。得到化合物 3l 和 3m, 产率分别是 25% 和 15%。

[0079] 化合物 3n 的合成: 将装有 20g 乙酸甲胺盐和 1mmol 化合物 2a 的 100ml 烧瓶在氮气氛围下加热至 170°C。混合物在该温度下搅拌约 1 个小时。冷却后, 加入 50ml 水, 并用 50ml 乙醚萃取两次。有机溶剂用 Na_2SO_4 干燥, 并减压蒸发。残留物用硅胶纯化。得到化合物 3n, 产率为 40%。

[0080] 化合物 4a 的合成: 向经充分搅拌的含有 200mg (0.474mmol) 化合物 3a 的 10ml 乙酸酐溶液中加入 20mg 浓 H_2SO_4 。半小时后, 将溶液转移到硅胶柱上, 先用 200ml CH_2Cl_2 洗脱,

然后再用 500ml 含有 20% 乙醚的 CH_2Cl_2 洗脱, 得到 190mg 化合物 4a (0.41mmol, 86%)。

[0081] 化合物 4b 的合成: 将含有 100mg (0.24mmol) 化合物 3a、200mg (1.12mmol) 烟酰氯盐酸盐和 250mg (2.47mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在常温下搅拌 24 小时。然后加入 50ml 乙醚, 溶液用水洗涤三次。用 Na_2SO_4 干燥后, 蒸出溶剂, 并用硅胶柱色谱分离纯化残留物, 得到 90mg 化合物 4b (0.171mmol, 72%)。

[0082] 化合物 4c 的合成: 向含有 100mg (0.24mmol) 化合物 3a 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 300mg 三氟乙酸酐。将所得溶液搅拌半小时, 然后减压蒸出溶剂后得到 122mg 化合物 4c (0.237mmol, 100%)。

[0083] 化合物 4d 的合成: 在 5ml 乙腈中, 将 211mg (0.5mmol) 化合物 3a、1ml 甲醛溶液和 100mg NaCNBH_3 混合。搅拌的同时, 在 30 分钟内滴加 0.1ml 冰醋酸。搅拌反应混合物 4 小时, 在反应过程中加入另外 0.1ml 冰醋酸。用 50ml 乙醚稀释, 用 1N NaOH 和水萃取。干燥后真空蒸发, 残留物用硅胶柱色谱纯化, 得到 150mg (0.33mmol) 化合物 4d, 产率为 67%。

[0084] 化合物 4e 的合成: 在常温下, 于 1 分钟内向含有 100mg (0.24mmol) 化合物 3a 和 300mg 甲磺酰氯的 5ml 干燥 THF 溶液中滴加 300mg 三乙胺。搅拌溶液 30 分钟, 加入 50ml 乙醚, 溶液用水洗涤三次。用 Na_2SO_4 干燥后, 蒸出溶剂, 残留物经硅胶柱色谱纯化得到 110mg 化合物 4e (0.19mmol, 80%)。

[0085] 化合物 4f 的合成: 将含有 100mg (0.24mmol) 化合物 3a、200mg (1.37mmol) 2-噻吩甲酰氯和 200mg (1.98mmol) 三甲胺的 10ml THF 溶液回流 10 小时。然后, 加入 50ml 乙醚, 并用水洗涤溶液三次。经 Na_2SO_4 干燥后, 蒸出溶剂, 残留物经硅胶柱色谱纯化, 得 120mg 化合物 4f (0.187mmol, 79%)。

[0086] 化合物 4g 的合成: 将含有 100mg (0.24mmol) 化合物 3a、118mg (1.0mmol) 乙酰氧基乙酰氯和 120mg (1.19mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在室温下搅拌 24 小时。然后, 加入 50ml 乙醚, 溶液用水洗涤三次。蒸出溶剂后, 将残留物溶解于含 1ml 0.1N 氢氧化钠的 10ml 甲醇溶液中。搅拌溶液 1 小时。减压蒸出溶剂后, 残留物经硅胶柱色谱纯化, 得到 105mg 化合物 4g (0.22mmol, 91%)。

[0087] 化合物 4h 的合成: 将含有 100mg (0.35mmol) 化合物 3j、250mg (1.40mmol) 烟酰氯盐酸盐和 350mg (3.46mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在常温下搅拌 24 小时。之后, 加入用 50ml 乙醚, 并用水洗涤溶液三次。经 Na_2SO_4 干燥后, 蒸出溶剂, 残留物经硅胶柱色谱纯化, 得到 100mg 化合物 4h (0.256mmol, 73%)。

[0088] 化合物 4i 的合成: 将含有 100mg (0.255mmol) 化合物 3g、100mg (1.28mmol) 乙酰氯和 260mg (2.56mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在 50℃ 下搅拌 12 小时。然后加入 50ml 乙醚, 并用水洗涤溶液三次。经 Na_2SO_4 干燥后, 蒸出溶剂, 残留物经硅胶柱色谱分离纯化, 得到 110mg 化合物 4i (0.231mmol, 90%)。

[0089] 化合物 4j 的合成: 向含有 100mg (0.255mmol) 化合物 3g 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 300mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟, 然后减压蒸出溶剂, 得到 125mg 化合物 4j (0.255mmol, 100%)。

[0090] 化合物 4k 的合成: 向含有 50mg (0.104mmol) 化合物 3l 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 150mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟, 然后减压蒸出溶剂, 得到 60mg 化合物 4k (0.104mmol, 100%)。

[0091] 化合物 4l 的合成:向含有 50mg (0.107mmol) 化合物 3m 的 5ml 二氯甲烷的溶液中加入 200mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 60mg 化合物 4l (0.107mmol, 100%)。

[0092] 化合物 4m 的合成:将含有 100mg (0.22mmol) 化合物 3c、70mg (0.9mmol) 乙酰氯和 100mg (0.99mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在室温下搅拌 24 小时。之后加入 50ml 乙醚,并用水洗涤溶液三次。经 Na_2SO_4 干燥后,蒸出溶剂,残留物经硅胶柱色谱纯化,得到 80mg 化合物 4m (0.162mmol, 73%)。

[0093] 化合物 4n 的合成:将含有 100mg (0.266mmol) 化合物 3f、70mg (0.9mmol) 乙酰氯和 100mg (0.99mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在室温下搅拌 24 小时。之后加入乙醚 50ml,并用水洗涤溶液三次。经 Na_2SO_4 干燥后,蒸出溶剂,残留物经硅胶柱色谱纯化,得 90mg 化合物 4n (0.215mmol, 81%)。

[0094] 化合物 4o 的合成:向含有 80mg (0.210mmol) 化合物 3b 的 5ml 二氯甲烷的溶液中加入 300mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 100mg 化合物 4o (0.210mmol, 100%)。

[0095] 化合物 4p 的合成:将含有 100mg (0.255mmol) 化合物 3g、50mg (0.64mmol) 乙酰氯和 1300mg (1.28mmol) 三乙胺的 10ml THF 溶液在 25℃ 下搅拌 24 小时。之后加入 50ml 乙醚,并用水洗涤溶液三次。经 Na_2SO_4 干燥后,蒸出溶剂,残留物经硅胶柱色谱纯化,得到 90mg 化合物 4p (0.19mmol, 70%)。

[0096] 化合物 4q 的合成:向含有 100mg (0.24mmol) 化合物 3h 的 5ml 二氯甲烷的溶液中加入 300mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 120mg 化合物 4q (0.24mmol, 100%)。

[0097] 化合物 4r 的制备:向含有 50mg (0.124mmol) 化合物 3i 的 5ml 二氯甲烷的溶液中加入 200mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 57mg 化合物 4r (0.124mmol, 100%)。

[0098] 化合物 4s 的合成:向含有 50mg 化合物 3j 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 200mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 66mg 化合物 4s,产率为 100%。

[0099] 化合物 4t 的合成:向含有 50mg 化合物 3d 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 200mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 65mg 化合物 4s,产率为 100%。

[0100] 化合物 4u 的合成:向含有 50mg 化合物 3n 的 5ml 二氯甲烷溶液中加入 200mg 三氟乙酸酐。搅拌溶液 30 分钟,然后减压蒸出溶剂,得到 62mg 化合物 4s,产率为 100%。

[0101] 表 5 中列出了用上述中间产物合成的二硫杂环戊烯并吡咯酮类衍生物。

[0102] 表 5:式 I 的二硫杂环戊烯并吡咯酮类衍生物,其中 $A = C$, $B = O$, $n = 1$ 。

[0103]

编号	R_1	R_2	R_3
0003	4- 甲氧基苯基	H	甲基
0004	4- 甲氧基苯基	乙酰基	甲基
0005	4- 甲氧基苯基	H	三氟甲基
0007	2,4- 二甲氧基 - 苯基	H	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
0008	4- 甲基苯基	H	甲基
0012	4- 甲氧基苯基	苄基	三氟甲基
0013	4- 羟基苯基	苄基	三氟甲基

0014	2,4-二甲氧基-苯基	H	甲基
0017	3,4,5-三甲氧基-苯基	H	甲基
0018	2,4-二甲氧基-苯基	H	3-吡啶基
0019	2,4-二甲氧基-苯基	H	N-甲基-3-吡啶鎓氯化物
0020	2,4-二甲氧基-苯基	H	三氟甲基
0022	1-乙基吡啶-5-基	H	三氟甲基
0030	2,4-二甲氧基-苯基	H	羟甲基
0039	2,4-二羟基苯基	H	甲基
CSL-25	苯基	H	甲基
CSL-26	苄基	H	苯基
CSL-28	H	H	3-吡比啶基

[0104] 化合物 0003 的合成:将含有 90mg(0.19mmol) 化合物 4p 和 6.8mg(0.19mmol) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 的 10ml TFA 溶液在室温下搅拌 1 小时。减压蒸出 TFA 后,将残留物溶解在 100ml CH_3CN 中。将 H_2S 通入溶液中。1 小时后,向溶液中通入 N_2 从而将残留的 H_2S 赶出,然后向该溶液中加入含 0.2mmol I_2 的 10ml CH_2Cl_2 溶液。半小时后,减压蒸出溶剂,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 43mg 化合物 0003,产率为 67%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 2.2(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.7(s, 1H), 7.0-7.4(dd, 4H), 7.8(s, 1H)。

[0105] 化合物 0004 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4i 合成化合物 0004。产率为 60%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 2.5(s, 6H), 3.9(s, 3H), 6.95(s, 1H), 7.0-7.5(dd, 4H), MS(CI):363(M+1)。

[0106] 化合物 0005 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4j 合成化合物 0005。产率为 75%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 3.9(s, 3H), 6.82(s, 1H), 7.0-7.4(dd, 4H), 8.3(s, 1H)。

[0107] 化合物 0008 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4n 合成化合物 0008。产率为 70%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 2.1(s, 3H), 2.4(s, 3H), 6.7(s, 1H), 7.3(s, 4H), 8.0(s, 1H)。

[0108] 化合物 0012 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4k 合成化合物 0012。产率为 72%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 3.9(s, 3H), 4.2-5.8(dd, 2H), 6.9(s, 1H), 7.0-7.4(dd, 4H), 7.4(s, 5H)。MS(CI):465(M+1)。

[0109] 化合物 0013 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4l 合成化合物 0013。产率为 65%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 4.2-5.8(dd, 2H), 6.6(s, 1H), 7.1-7.5(宽峰, 9H), 7.4(s, 5H)。

[0110] 化合物 0014 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4 合成化合物 0014。产率为 77%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 2.73(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.82(s, 3H), 6.6(s, 1H), 6.4-7.3(多重峰, 3H), 8.0(宽峰, 1H)。MS:350(M)。

[0111] 化合物 0017 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4m 合成化合物 0017。产率为 55%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 3.8(s, 6H), 3.9(s, 3H), 6.7(s, 1H), 7.4(s, 2H), 7.9(宽峰, 1H)。MS:380(M)。

[0112] 化合物 0018 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4b 合成化合物 0018。产率为 45%。 $^1\text{H NMR}(100\text{MHz}, \text{CD}_3\text{OD})$ δ 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.7(s, 1H), 6.6-9.2(多重峰, 7H)。

[0113] 化合物 0019 的合成:将 10mg(0.024mmol) 化合物 0018 溶解在 1ml CH_3I 中,溶液

在室温下放置 10 小时。溶液中有红色晶体析出,过滤后得 9mg(0.016mmol) 化合物 0019,产率为 67%。¹H NMR(100MHz, CD₃OD) δ 3.7(s, 3H), 3.8(s, 3H), 4.4(s, 3H), 6.9(s, 1H), 6.5-9.4(多重峰, 7H)。

[0114] 化合物 0020 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4c 合成化合物 0020。产率为 83%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.6(多重峰, 3H), 7.2(d, 1H), 8.4(s, 1H)。MS:CI 405(M+1)。

[0115] 化合物 0022 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4o 合成化合物 0022。产率为 6.6%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 1.5(t, 3H), 4.0(q, 2H), 6.3(d, 1H), 6.9(s, 1H), 7.7(d, 1H), 8.4(s, 1H)。MS:CI 363(M+1)。

[0116] 化合物 0024 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4d 合成化合物 0024。产率为 19%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 2.6(s, 6H), 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.4(s, 1H), 6.5(多重峰, 2H), 7.2(d, 1H)。MS:337(M+1)。

[0117] 化合物 0028 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4f 合成化合物 0028。产率为 43%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.5(s, 1H), 6.65(多重峰, 4H), 7.2(多重峰, 2H), 7.7(多重峰, 3H)。MS:529(M+1)。

[0118] 化合物 0030 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4g 合成化合物 0030。产率为 41%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 3.8(s, 3H), 3.9(s, 3H), 4.3(s, 2H), 6.5(s, 1H), 6.65(多重峰, 2H), 7.2(d, 1H), 8.35(s, 1H)。MS:367(M+1)。

[0119] 化合物 CSL-25 的合成:CSL-25 是使用方案 1 的方法合成的。CSL-25 具有以下特征:¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 2.2(s, 3H), 6.8(s, 1H), 7.4-7.6(多重峰, 5H), 7.8(s, 1H)。

[0120] 化合物 CSL-26 的合成:CSL-26 是使用方案 1 的方法合成的。CSL-26 具有以下特征:¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 5.1(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.2-8.0(多重峰, 10H), 8.3(s, 1H)。

[0121] 化合物 CSL-28 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4h 合成化合物 CSL-28。产率为 43%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 6.8(s, 1H), 7.9(s, 1H), 8.1-9.2(多重峰 4H), MS:CI, 278(M+1)。

[0122] 化合物 0050 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4q 合成化合物 0050。产率为 80%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 0.9(t, 3H), 1.3(d, 3H), 1.65(多重峰, 2H), 2.7(多重峰, 1H), 6.9(s, 1H), 7.3(s, 4H), 8.4(s, 1H)。

[0123] 化合物 0061 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4s 合成化合物 0061。产率为 82%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 2.8(s, 3H), 6.6(s, 1H), 8.4(s, 1H)。

[0124] 化合物 0092 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4r 合成化合物 0092。产率为 77%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 1.26(d, 6H), 3.0(多重峰, 1H), 6.7(s, 1H), 7.35(s, 4H), 8.6(s, 1H)。

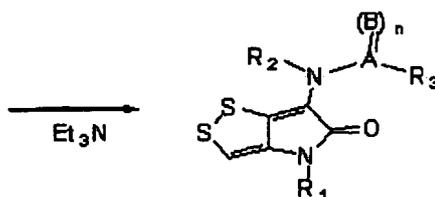
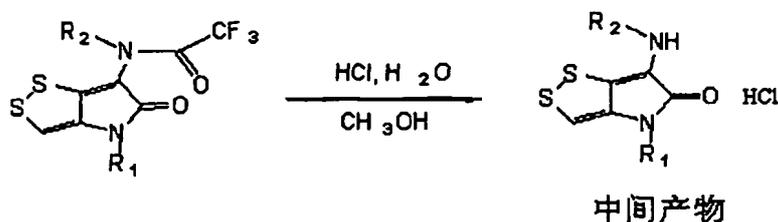
[0125] 化合物 0103 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4t 合成化合物 0103。产率为 85%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 4.3(s, 2H), 6.6(s, 1H), 7.3(s, 5H), 8.4(s, 1H)。

[0126] 化合物 0119 的合成:采用与化合物 0003 相同的合成方法,利用化合物 4u 合成化合物 0119。产率为 85%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 2.7(s, 3H), 3.8(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.55(s, 1H), 6.6(多重峰, 2H), 7.2(d, 1H), 8.4(s, 1H)。

[0127] 当 R_3 是 $-NR_4R_5$ 、 $-OR_6$ 和 $-NHSO_2R_6$ 、芳基、杂环或一些在方案 1 的最后一步反应条件下不稳定的基团时,以下合成途径(方案 2)是合成所述类似物的有效途径。

[0128] 根据以下合成方案(方案 2)制备下面的化合物。

[0129]



[0130] 方案 2

[0131] 通过方案 2 中阐述的方法,合成一些表 6 中列出的中间产物。

[0132] 表 6:二硫杂环戊烯并吡咯酮类衍生物合成中的中间产物

[0133]

编号	R_1	R_2
0021	2,4-二甲氧基苯基	H
0051	4-异丁基苯基	H
0079	甲基	H
0093	4-异丙基苯基	H
0104	苄基	H
0120	2,4-二甲氧基苯基	甲基

[0134] 化合物 0021 的合成:将 1g 化合物 0020 溶解在含有 5ml 盐酸的 150ml 甲醇溶液中。溶液回流 2 小时。真空蒸出溶剂后,得到 0.76g 深绿色粉末状化合物 0021。

[0135] 采用与 0021 相同的合成方法,分别利用起始物质 0050、0061、0092、0103 和 0119 合成中间产物 0051、0079、0093、0104 和 0120。

[0136] 表 7 列出由方案 2 中描述的方法制备的二硫杂环戊烯并吡咯酮类衍生物。

[0137] 表 7:式 I 的二硫杂环戊烯并吡咯酮类衍生物,其中 $A = C$, $B = O$, $n = 1$ 。

[0138]

编号	R_1	R_2	R_3
0023	2,4-二甲氧基-苯基	H	2-咪唑基
0025	2,4-二甲氧基-苯基	H	2,4-二甲氧基苯基
0026	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-三氟甲基苯基
0029	2,4-二甲氧基-苯基	H	2-噻吩基
0032	2,4-二甲氧基-苯基	H	3,5-二氟苯基
0033	2,4-二甲氧基-苯基	H	2,3,4-三氟苯基
0036	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-氟-苯基
0037	2,4-二甲氧基-苯基	H	噻吩-2-甲基
0038	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-硝基苯基
0040	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-N,N-二甲基氨基-苯基

[0139]

0041	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-氨基苯基
0042	2,4-二甲氧基-苯基	H	2,2,5,5-四甲基-四氢-1,3,4,6,8-五氧杂-环戊二烯并[a]茚-8a-基 (2,2,5,5-tetramethyl-tetrahydro-1,3,4,6,8-pentaoxa-cyclopenta[a]inden-8a-yl)
0043	2,4-二甲氧基-苯基	H	6-羟基-5-羟甲基-2,2-二甲基-二氢-咪喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-3a-基 (6-hydroxy-5-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-dihydro-furo[2,3-d][1,3]dioxol-3a-yl)
0044	2,4-二甲氧基-苯基	H	2,3,4-三羟基-5-羟甲基-四氢咪喃-2-基
0047	2,4-二甲氧基-苯基	H	3-三氟甲基苯基
0052	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-吗啉-4-基甲基
0046	2,4-二甲氧基-苯基	H	1,2,3,4,5-五羟基-戊基
0054	4-异丁基苯基	H	4-三氟甲基苯基
0055	4-异丁基苯基	H	2-咪喃基
0056	4-异丁基苯基	H	2-噻吩基
0057	4-异丁基苯基	H	3-三氟甲基苯基
0058	2,4-二甲氧基-苯基	H	3,5-二(三氟甲基)苯基
0059	4-异丁基苯基	H	3,5-二(三氟甲基)苯基
0062	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-哌嗪-1-基甲基
0066	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-吗啉-4-基甲基-苯基
0068	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基
0069	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-哌嗪-1-基甲基-苯基
0185	4-异丙基苯基	H	4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基
0187	4-异丁基苯基	H	4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基
0189	甲基	H	4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基

[0140]

0096	4-异丙基苯基	H	3,5-二羟基-4-异丙基-苯基
0102	2,4-二甲氧基-苯基	H	3,5-二羟基-4-异丙基-苯基
0107	苄基	H	3,5-二羟基-4-异丙基-苯基
0110	甲基	H	3,5-二羟基-4-异丙基-苯基
0113	苄基	H	2-噻吩基
0116	苄基	H	4-吗啉-4-基甲基-苯基
0122	2,4-二甲氧基-苯基	甲基	4-吗啉-4-基甲基-苯基
0125	4-异丙基苯基	H	3-吗啉-4-基甲基-苯基
0126	2,4-二甲氧基-苯基	H	3-吗啉-4-基甲基-苯基
0128	4-异丙基苯基	H	吡啶-3-基
0135	苄基	H	吡啶-3-基
0136	苄基	H	3-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯基
0137	苄基	H	3-吗啉-4-基甲基-苯基
0211	2,4-二甲氧基-苯基	H	3,5-二(三氟甲基)-苯基氨基
0212	2,4-二甲氧基-苯基	H	甲苯-4-磺酰基氨基
0213	2,4-二甲氧基-苯基	H	2,4-二氟-苯基氨基
0227	2,4-二甲氧基-苯基	H	苯氧基
0228	2,4-二甲氧基-苯基	H	2-甲基丙氧基
0229	2,4-二甲氧基-苯基	H	苄氧基
0230	2,4-二甲氧基-苯基	H	乙氧基
0231	2,4-二甲氧基-苯基	H	甲氧基
0232	2,4-二甲氧基-苯基	H	H
0233	2,4-二甲氧基-苯基	H	异丙氧基
0234	2,4-甲氧基-苯基	H	丙炔氧基
0235	2,4-二甲氧基-苯基	H	丙氧基
0236	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-甲氧基苯氧基
0237	2,4-二甲氧基-苯基	H	正戊氧基
0238	2,4-二甲氧基-苯基	H	吡喃基甲氧基
0239	2,4-二甲氧基-苯基	H	正丁氧基
0240	2,4-二甲氧基-苯基	H	环戊氧基
0241	2,4-二甲氧基-苯基	H	正庚氧基
0242	2,4-二甲氧基-苯基	H	2-氯-苯氧基
0243	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-氯-苯氧基
0244	2,4-二甲氧基-苯基	H	4-对甲苯氧基
0245	2,4-二甲氧基-苯基	H	2-呋喃基甲氧基
0246	2,4-二甲氧基-苯基	H	1-苯基乙氧基
0247	2,4-二甲氧基-苯基	H	2-噻吩基甲氧基
0248	2,4-二甲氧基-苯基	H	吡啶-3-基氧基
0249	2,4-二甲氧基-苯基	H	二(2-羟基-乙基)-氨基
0250	2,4-二甲氧基-苯基	H	苄基氨基
0251	2,4-二甲氧基-苯基	H	丁基氨基
0252	2,4-二甲氧基-苯基	H	苯基氨基
0253	2,4-二甲氧基-苯基	H	乙基硫基
0254	2,4-二甲氧基-苯基	H	乙氧基
0255	2,4-二甲氧基-苯基	H	苯氧基
0256	2,4-二甲氧基-苯基	H	丙炔氧基
0257	2,4-二甲氧基-苯基	H	N,N-二甲基氨基乙氧基
0258	2,4-二甲氧基-苯基	H	N-甲基氨基乙氧基
0259	2,4-二甲氧基-苯基	H	N,N-二甲基氨基乙氧基

[0141] 表 8 : 式 I 的二硫杂环戊烯并吡咯酮类衍生物, 当 A = C、B = S、n = 1 时, 该化合

物为 0214。当 $A = S, B = O, n = 2$ 时, 该化合物为 0215。

[0142]

编号	R ₁	R ₂	R ₃
0214	2,4-二甲氧基-苯基	H	3,5-二氟-苯基氨基
0215	2,4-二甲氧基-苯基	H	甲基

[0143] 化合物 0023 的合成: 将 50mg (0.16mmol) 化合物 0021 溶解于 20ml 干燥 THF 中。充分搅拌的同时, 加入 43mg (0.32mmol) 2-呋喃甲酰氯, 然后在 2 分钟内逐滴加入 50mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成, 产物经柱色谱纯化, 得到 51mg (0.12mmol, 80%) 化合物 0023。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (多重峰, 3H), 7.2 (多重峰, 2H), 7.6 (d, 1H), 8.4 (s, 1H)。MS: 403 (M+1)。

[0144] 化合物 0025 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与 2,4-二甲氧基苯甲酰氯的反应得到化合物 0025。产率为 89%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.07 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 6.6 (多重峰, 4H), 7.2 (d, 1H), 8.2 (d, 1H), 10.2 (s, 1H)。MS: 473 (M+1)。

[0145] 化合物 0026 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与 4-三氟甲基苯甲酰氯的反应得到化合物 0026。产率为 90%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (多重峰, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.8 (d, 2H), 8.1 (d, 2H), 8.4 (s, 1H)。MS: 480 (M)。

[0146] 化合物 0029 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与 2-噻吩甲酰氯的反应得到化合物 0029。产率为 88%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.63 (多重峰, 2H), 7.2 (多重峰, 2H), 7.7 (多重峰, 2H)。MS: 418 (M)。

[0147] 化合物 0031 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与庚酰氯的反应得到化合物 0031。产率为 74%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 0.9 (t, 3H), 1.4 (多重峰, 8H), 2.4 (t, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.3 (s, 2H), 6.6 (s, 1H), 6.65 (多重峰, 2H), 7.2 (d, 1H), 8.4 (s, 1H)。MS: 420 (M)。

[0148] 化合物 0032 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与 3,4-二氟苯甲酰氯的反应得到化合物 0032。产率为 81%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (多重峰, 2H), 7.1 (多重峰, 2H), 7.5 (多重峰, 2H), 8.4 (s, 1H)。MS: 448 (M)。

[0149] 化合物 0033 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与 3,4-三氟苯甲酰氯的反应得到化合物 0033。产率为 84%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.6 (多重峰, 2H), 7.2 (多重峰, 2H), 7.9 (多重峰, 1H), 8.6 (s, 1H)。MS: 466 (M)。

[0150] 化合物 0036 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与 4-氟苯甲酰氯的反应得到化合物 0036。产率为 85%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.5 (s, 1H), 6.65 (多重峰, 3H), 7.1 (多重峰, 2H), 7.5 (多重峰, 2H), 8.4 (s, 1H)。MS: 430 (M)。

[0151] 化合物 0037 的合成: 采用与化合物 0023 相同的合成方法, 通过化合物 0021 与噻吩乙酰氯的反应得到化合物 0037。产率为 81%。¹H NMR (100MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H),

3.85 (s, 3H), 3.9 (s, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.55 (多重峰, 2H), 7.1-7.3 (多重峰, 4H), 8.2 (s, 1H). MS :433 (M+1)。

[0152] 化合物 0038 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0021 与 4-硝基苯甲酰氯的反应得到化合物 0038。产率为 81%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.55 (多重峰, 3H), 7.1-7.3 (dd, 1H), 8.2 (dd, 4H), 8.9 (s, 1H). MS :458 (M+1)。

[0153] 化合物 0040 的合成:将 100mg (0.32mmol) 化合物 0021、55mg (0.32mmol) 4-二甲氨基苯甲酸和 75mg (0.34mmol) DCC 溶解在 20ml 干燥的 CH₂Cl₂ 中。搅拌溶液 2 小时。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱纯化,得到 65mg (60%) 化合物 0040。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 3.1 (s, 6H), 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.4 (s, 1H), 6.5 (多重峰, 2H), 6.8 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.1 (s, 1H). MS :456 (M+1)。

[0154] 化合物 0041 的合成:将 100mg (0.32mmol) 化合物 0021、80mg (0.32mmol) 4-三氟乙酰氨基苯甲酸和 75mg (0.34mmol) DCC 溶解在 20ml 干燥的 CH₂Cl₂ 中。搅拌溶液 2 小时。蒸出溶剂后,残留物溶解在 40ml 甲醇中。向该溶液中加入 2ml 浓 HCl 后,所得到的溶液回流 1 小时。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化,得到 50mg (40%) 化合物 0041。¹H NMR(100MHz, DMSO-d₆), δ 3.7 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 5.9 (s, 2H), 6.6 (d, 2H), 6.7 (多重峰, 2H), 6.8 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 9.55 (s, 1H). MS :428 (M+1)。

[0155] 化合物 0042 的合成:将 100mg (0.32mmol) 化合物 0021、100mg (0.33mmol) 2,3:4,6-二-O-亚异丙基-2-酮基-L-古龙酸一水化物和 80mg (0.35mmol) DCC 溶解在 20ml 干燥的 CH₂Cl₂ 中。搅拌溶液 2 小时,蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化,得到 110mg (60%) 化合物 0042。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.4 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.6 (s, 6H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.1-4.7 (多重峰, 5H), 6.4 (s, 1H), 6.5-6.6 (多重峰, 2H), 7.2 (d, 1H), 9.0 (s, 1H). MS :565 (M+1)。

[0156] 化合物 0043 的合成:将 20ml 含有 50mg 化合物 0042 的 1N HCl 和 THF (1 : 5) 混合溶液在室温下搅拌 3 小时。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物经硅胶柱色谱纯化得到 42mg (85%) 化合物 0043。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.4 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 4.1-4.7 (多重峰, 5H), 6.5 (s, 1H), 6.5-6.6 (多重峰, 2H), 7.2 (d, 1H), 9.0 (s, 1H). MS :525 (M+1)。

[0157] 化合物 0044 的合成:将含有 50mg 化合物 0042 的 20ml 乙酸和水 (7 : 3) 混合溶液回流 4 小时。减压蒸出溶剂。残留物经硅胶柱色谱纯化得到 36mg (85%) 化合物 0044。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.6-4.5 (broad, 10H), 3.8 (s, 3H), 3.9 (s, 3H), 6.5-6.6 (多重峰, 3H), 7.2 (d, 1H), 9.0 (s, 1H). MS :485 (M+1)。

[0158] 化合物 0047 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0021 与 3-三氟甲基苯甲酰氯的反应得到化合物 0047。产率为 85%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 3.8 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.6 (多重峰, 2H), 7.2 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.7-8.4 (多重峰, 4H). MS :487 (M+1)。

[0159] 化合物 0052 的合成:将 100mg 化合物 0021 溶于 40ml 干燥的 THF 中。在充分搅拌的同时加入 100mg 氯乙酰氯,然后在 2 分钟内滴加 50mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产

物用乙酸乙酯萃取,用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 10ml 乙腈中。在该溶液中加入 0.5ml 吗啉,然后在 60°C 下搅拌 4 小时。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 65mg 化合物 0052。产率为 50%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.8(多重峰,4H),3.8(多重峰,4H),3.81(s,3H),3.85(s < 3H),6.45(s,1H),6.6(多重峰,2H),7.25(d,1H),9.45(s,1H)。MS:436(M+1)。

[0160] 化合物 0054 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0051 与 4-三氟甲基苯甲酰氯的反应得到化合物 0054。产率为 85%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 0.9(t,3H),1.3(d,3H),1.65(多重峰,2H),2.7(多重峰,1H),6.9(s,1H),7.3(s,4H),7.8(d,2H),8.1(d,2H),8.4(s,1H)。MS:477(M+1)。

[0161] 化合物 0055 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0051 与 2-呋喃甲酰氯的反应得到化合物 0055。产率为 90%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 0.9(t,3H),1.3(d,3H),1.65(多重峰,2H),2.7(多重峰,1H),6.6(dd,1H),6.9(s,1H),7.3(s,4H),7.4(d,1H),7.6(d,1H),8.4(s,1H)。MS:413(M+1)。

[0162] 化合物 0056 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0051 与 2-噻吩甲酰氯的反应得到化合物 0056。产率为 90%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 0.9(t,3H),1.3(d,3H),1.65(多重峰,2H),2.7(多重峰,1H),6.85(s,1H),7.2(dd,1H),7.3(s,4H),7.6(d,2H),7.8(d,2H),8.2(s,1H)。MS:429(M+1)。

[0163] 化合物 0057 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0051 与 3-三氟甲基苯甲酰氯的反应得到化合物 0057。产率为 88%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 0.9(t,3H),1.3(d,3H),1.65(多重峰,2H),2.7(多重峰,1H),6.9(s,1H),7.35(s,4H),7.6-8.3(多重峰,4H),8.4(s,1H)。MS:477(M+1)。

[0164] 化合物 0058(N-[4-(2,4-二甲氧基-苯基)-5-氧代-4,5-二氢-[1,2]二硫杂环戊烯并[4,3-b]吡咯-6-基]-3,5-二(三氟甲基)-苯甲酰胺)的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0021 与 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯的反应得到化合物 0058。产率为 88%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 3.8(s,3H),3.85(s,3H),6.55(s,1H),6.6(多重峰,2H),7.2(d,1H),8.1(s,1H),8.4(s,2H),8.6(s,1H)。MS:545(M+1)。

[0165] 化合物 0059 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0051 与 3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯的反应得到化合物 0059。产率为 80%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 0.9(t,3H),1.3(d,3H),1.65(多重峰,2H),2.7(多重峰,1H),6.95(s,1H),7.3(s,4H),8.1(s,1H),8.4(s,2H),8.6(s,1H)。MS:549(M+1)。

[0166] 化合物 0062 的合成:将 100mg 化合物 0021 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。充分搅拌的同时加入 100mg 氯乙酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 10ml DMF 中。在该溶液中加入 200mg 哌嗪,然后在 60°C 搅拌 4 小时。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 70mg 化合物 0062。产率为 53%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.7(多重峰,4H),3.1(多重峰,4H),3.2(s,2H),3.4(s,1H),3.8(s,3H),3.9(s,3H),6.4(s,1H),6.6(多重峰,2H),7.2(d,1H),9.2(s,1H)。MS:435(M+1)。

[0167] 化合物 0066 的合成:将 100mg 化合物 0021 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。在充分搅拌的同时加入 120mg 4-氯甲基苯甲酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在

30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 2ml 吗啉中。将该溶液在 60℃ 搅拌 2 小时,并加入水。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 110mg 化合物 0066。产率为 68%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.5(多重峰,4H),3.8(多重峰,4H),3.6(s,2H),3.85(s,3H),3.9(s,3H),6.5(s,1H),6.6(多重峰,2H),7.2(d,1H),7.7(dd,4H),8.3(s,1H)。MS :512(M+1)。

[0168] 化合物 0068 的合成:将 100mg 化合物 0021 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。充分搅拌的同时加入 120mg 4-氯甲基苯甲酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 2ml N-甲基哌嗪中。将该溶液在 60℃ 搅拌 2 小时,并加入水。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 120mg 化合物 0068。产率为 70%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.4(s,3H),2.6(s,8H),3.6(s,2H),3.85(s,3H),3.9(s,3H),6.45(s,1H),6.6(多重峰,2H),7.2(d,1H),7.7(dd,4H),8.3(s,1H)。MS :525(M+1)。

[0169] 化合物 0069 的合成:将 100mg 化合物 0021 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。充分搅拌的同时加入 120mg 4-氯甲基苯甲酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 10ml DMF 中。向该溶液中加入 200mg 哌嗪,并在 60℃ 搅拌 4 小时。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,产物用硅胶柱色谱纯化得到 125mg 化合物 0069,产率为 70%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.6(s,4H),3.1(多重峰,4H),3.6(s,2H),3.85(s,3H),3.9(s,3H),6.5(s,1H),6.6(多重峰,2H),7.25(d,1H),7.7(dd,4H),8.4(s,1H)。MS :511(M+1)。

[0170] 化合物 0080 的合成:将 80mg 化合物 0079 溶解在 20ml 干燥的 THF 中。向该溶液中加入 150mg 3-烟酰基碳酰氯,并滴加 100mg 三乙胺。所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物用硅胶柱色谱纯化得到 90mg 化合物 0080。产率为 80%。¹H NMR(100MHz, CD₃OD) δ 2.8(s,3H),6.7(s,1H),7.6(d,1H),8.4(dd,1H),8.7(s,1H),8.9(d,1H),9.2(s,1H)。MS :292(M+1)。

[0171] 化合物 0110 的合成:将 80mg 化合物 0079 溶解在 20ml 干燥的 THF 中。向该溶液中加入 180mg 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酰氯,并在搅拌的同时滴加 100mg 三乙胺。所得溶液在室温下搅拌反应 30 分钟。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 5ml 二氯甲烷中,并在 -78℃ 下加入 100mg BBr₃。将该溶液在室温下搅拌过夜,然后加入 100ml 水,产物用乙酸乙酯萃取并用硫酸钠干燥。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 50mg 化合物 0110。产率为 40%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.24(d,3H),1.26(d,3H),3.1(多重峰,1H),2.75(s,3H),6.6(s,1H),6.95(s,2H),8.3(s,1H)。MS :565(M+1)。

[0172] 化合物 0096 的合成:将 100mg 化合物 0093 溶解在 20ml 干燥的 THF 中。向该溶液中加入 180mg 3,5-二甲氧基-4-异丙基苯甲酰氯,并在搅拌的同时滴加 100mg 三乙胺。所得溶液在室温下搅拌反应 30 分钟。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 5ml 二氯甲烷中,并在 -78℃ 向该溶液中加入 100mg BBr₃。将该溶液在室温下搅拌过夜,然后加入 100ml 水,产物用乙酸乙酯萃取并用硫酸钠干燥。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 60mg 化合物 0096。产率为 43%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.24(d,6H),1.26(d,6H),3.05(多重峰,2H),6.88(s,1H),6.98(s,2H),7.3(s,4H)。MS :469(M+1)。

[0173] 化合物 0102 的合成:将 100mg 化合物 0021、80mg 3,5-二乙酰氧基-4-异丙基苯

甲酸和 80mg DCC 添加到 10ml 干燥的二氯甲烷中。该溶液在室温下搅拌 2 小时。经柱色谱纯化后,将所得产物溶解在 20ml 甲醇中。向该溶液中加入含 50mg 碳酸钠的 2ml 水溶液,所得溶液在 50℃ 搅拌 4 小时。产物用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,通过柱纯化得到 30mg 化合物 0102。产率为 16%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.24(d, 6H), 1.26(d, 6H), 3.1(多重峰, 1H), 3.75(s, 3H), 3.85(s, 3H), 6.6(s, 1H), 6.62(多重峰, 2H), 6.95(s, 2H), 7.2(d, 1H), 8.3(s, 1H)。MS :487 (M+1)。

[0174] 化合物 0107 的合成:采用与化合物 0096 相同的合成方法,利用化合物 0104 合成化合物 0107。产率为 52%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.25(d, 3H), 1.27(d, 3H), 3.05(多重峰, 1H), 5.02(s, 2H), 6.6(s, 1H), 6.95(s, 2H), 7.1(s, 5H), 8.4(s, 1H)。MS :441 (M+1)。

[0175] 化合物 0113 的合成:采用与化合物 0023 相同的合成方法,通过化合物 0104 与 2-噻吩甲酰氯的反应得到化合物 0113。产率为 90%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 5.05(s, 2H), 6.85(s, 1H), 7.2(dd, 1H), 7.25(s, 5H), 7.6(d, 1H), 7.8(d, 1H), 8.3(s, 1H)。MS :373 (M+1)。

[0176] 化合物 0116 的合成:采用与化合物 0066 相同的合成方法,利用化合物 0104 合成化合物 0116。产率为 50%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.5(多重峰, 4H), 3.6(s, 2H), 3.8(多重峰, 4H), 4.9(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.12(s, 5H), 7.6(dd, 4H), 8.3(s, 1H)。MS :466 (M+1)。

[0177] 化合物 0122 的合成:采用与化合物 0066 相同的合成方法,利用化合物 0120 合成化合物 0122。产率为 55%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.5(多重峰, 4H), 2.9(s, 3H), 3.6(s, 2H), 3.8(多重峰, 4H), 3.85(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.6(s, 1H), 6.7(多重峰, 2H), 7.2(d, 1H), 7.7(dd, 4H), 8.4(s, 1H)。MS :526 (M+1)。

[0178] 化合物 0125 的合成:将 100mg 化合物 0093 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。在充分搅拌的同时加入 120mg 3-氯甲基苯甲酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 2ml 吗啉中。该溶液在 60℃ 搅拌 2 小时,并加入水。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 100mg 化合物 0125。产率为 60%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.27(d, 6H), 2.6(多重峰, 4H), 3(多重峰, 1H), 3.65(s, 2H), 3.8(多重峰, 4H), 6.85(s, 1H), 7.4(s, 4H), 7.4-8.0(多重峰, 4H), 8.35(s, 1H)。MS :494 (M+1)。

[0179] 化合物 0126 的合成:采用与化合物 0125 相同的合成方法,利用化合物 0021 合成化合物 0126。产率为 60%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 2.55(多重峰, 4H), 3.6(s, 2H), 3.8(多重峰, 4H), 3.85(s, 3H), 3.9(s, 3H), 6.45(s, 1H), 6.6(多重峰, 2H), 7.25(d, 1H), 7.4-8.0(多重峰, 4H), 8.25(s, 1H)。MS :512 (M+1)。

[0180] 化合物 0128 的合成:采用与化合物 0080 相同的合成方法,利用化合物 0093 合成化合物 0128。产率为 80%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃), δ 1.26(d, 6H), 3.0(多重峰, 1H), 7.02(s, 1H), 7.35(s, 4H), 7.8(s, 1H), 8.7(s, 1H), 9.0(s, 1H), 9.2(s, H), 9.4(s, 1H)。MS :396 (M+1)。

[0181] 化合物 0135 的合成:采用与化合物 0080 相同的合成方法,利用化合物 0104 合成化合物 0135。产率为 82%。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 4.1(s, 2H), 6.7(s, 1H), 7.25(s, 5H), 7.6(d, 1H), 8.4(dd, 1H), 8.7(s, 1H), 8.9(d, 1H), 9.2(s, 1H)。MS :299 (M+1)。

[0182] 化合物 0136 的合成:将 100mg 化合物 0104 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。充分搅

拌的同时加入 120mg 3-氯甲基苯甲酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 2ml N-甲基哌嗪中。该溶液在 60℃ 搅拌 2 小时,并加入水。产物用乙酸乙酯萃取并用水洗涤。蒸出溶剂后,产物用硅胶柱色谱纯化得到 115mg 化合物 0136。产率为 70%。¹H NMR(100MHz, CD₃OD) δ 4.1(s, 2H), 6.7(s, 1H), 7.25(s, 5H), 7.6(d, 1H), 8.4(dd, 1H), 8.7(s, 1H), 8.9(d, 1H), 9.2(s, 1H)。MS :479(M+1)。

[0183] 化合物 0137 的合成:将 100mg 化合物 0104 溶解在 40ml 干燥的 THF 中。充分搅拌的同时加入 120mg 3-氯甲基苯甲酰氯,然后在 2 分钟内滴加 100mg 三乙胺。反应在 30 分钟内完成。产物用乙酸乙酯萃取,并用水洗涤。蒸出溶剂后,将残留物溶解在 2ml 吗啉中。该溶液在 60℃ 搅拌 2 小时,并加入水。产物用乙酸乙酯萃取并用水洗涤。蒸出溶剂后,残留物用硅胶柱色谱纯化得到 130mg 化合物 0137。产率为 75%。¹H NMR(100MHz, CD₃OD) δ 2.4(s, 3H), 2.6(s, 8H), 3.6(s, 2H), 5.05(s, 2H), 6.5(s, 1H), 7.35(s, 5H), 7.4-8.0(多重峰, 4H), 8.2(s, 1H)。MS :466(M+1)。

[0184] 化合物 0211 的合成:将 50mg(0.16mmol) 化合物 0021 溶解在 20ml 干燥的 THF 中。充分搅拌的同时加入 50mg(0.2mmol) 3,5-二(三氟甲基)-苯基异氰酸酯。反应在 30 分钟内完成,产物用硅胶柱纯化得到 73mg(0.13mmol, 77%) 化合物 0211。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 3.67(s, 3H), 3.75(s, 3H), 6.4(s, 1H), 6.52(多重峰, 3H), 7.23(d, 1H), 7.47(s, 1H), 7.52(s, 2H), 8.74(s, 1H), 9.2(s, 1H)。MS :564(M+1)。

[0185] 化合物 0212 的合成:将 50mg(0.16mmol) 化合物 0021 溶解在 20ml 干燥的 DMF 中。充分搅拌的同时加入 55mg(0.2mmol) 对甲苯磺酰基异氰酸酯。反应在 30 分钟内完成,产物用硅胶柱纯化得到 60mg(0.12mmol, 75%) 化合物 0212。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 2.21(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.73(s, 3H), 6.397(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.5(d, J = 9.2, 1H), 6.97(d, J = 8, 2H), 7.73(d, J = 8, 2H), 7.95(d, J = 8, 1H), 9.8(s, 1H), MS :506(M+1)。

[0186] 化合物 0213 的合成:将 50mg(0.16mmol) 化合物 0021 溶解在 20ml 干燥的 DMF 中。充分搅拌的同时加入 32mg(0.2mmol) 3,5-二氟苯基异氰酸酯。反应在 30 分钟内完成,产物用硅胶柱纯化得到 45mg(0.10mmol, 60%) 化合物 0213。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 3.67(s, 3H), 3.71(s, 3H), 6.38(mult, 2H), 6.44(s, 1H), 6.66(mult, 1H), 6.66(mult, 1H), 7.14(d, 1H), 7.60(mult, 1H), 8.16(s, 1H), 9.06(s, 1H), MS :464(M+1)。

[0187] 化合物 0214 的合成:将 50mg(0.16mmol) 化合物 0021 溶解在 20ml 干燥的 DMF 中。充分搅拌的同时加入 45mg(0.2mmol) 3,5-二氟苯基异氰酸酯异硫氰酸酯。反应在 30 分钟内完成,产物用硅胶柱纯化得到 40mg(0.08mmol, 50%) 化合物 0212。¹H MR(100MHz, CDCl₃) δ 3.72(s, 3H), 3.752(s, 3H), 6.37(s, 1H), 6.42(d, 1H), 6.72(mult, 2H), 7.02(mult, 1H), 7.16(d, 1H), 7.53(mult, 1H), 7.45(mult, 1H), 8.12(s, 1H), 9.35(s, 1H), MS :480(M+1)。

[0188] 化合物 0215 的合成:将 50mg(0.16mmol) 化合物 0021 溶解在 20ml 干燥的 DMF 中。充分搅拌的同时加入 26mg(0.2mmol) 甲磺酰氯。反应在 30 分钟内完成,产物用硅胶柱纯化得到 50mg(0.13mmol, 70%) 化合物 0215。¹H NMR(100MHz, CDCl₃) δ 2.86(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.79(s, 3H), 6.6(s, 1H), 6.4-7.3(多重峰, 3H), 9.4(s, 1H)。

[0189] 化合物 0227 的合成:将中间产物 0021(300mg, 0.9mmol) 溶解在四氢呋喃(20ml) 中。加入三乙胺(200mg, 2mmol), 并在 -20℃ 向所形成的混合液中滴加氯甲酸苯酯(281mg,

1.8mmol), 搅拌 2 小时。在真空下蒸馏以除去溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0227 (273mg) ¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.63-6.83 (3H, m), 7.20-7.46 (6H, m), 10.10 (1H, s). m/z : 428.05; m.p 204°C -206°C。

[0190] 化合物 0228 的合成: 将中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。加入三乙胺 (300mg, 3mmol), 并在 0°C 向所形成的混合液中滴加氯甲酸异丁酯 (365mg, 2.7mmol), 搅拌 1.5 小时。在真空下蒸馏以除去溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0228 (248mg)。 ¹ H-NMR (DMSO-d₆) : 0.92 (6H, d), 1.91 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, d), 6.60-6.75 (3H, m), 7.19 (1H, d), 9.35 (1H, s). m/z : 408.08; m.p 226°C -227°C。

[0191] 化合物 0229 的合成: 将中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol) 溶解在四氢呋喃中 (20ml)。加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 并在 20°C 滴加氯甲酸苄酯 (306mg, 1.8mmol), 搅拌 1 小时。在真空下蒸馏以除去溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0229 (260mg)。 ¹ H-NMR (DMSO-d₆) : 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.60-6.75 (3H, m), 7.10-7.90 (6H, m), 9.35 (1H, s). m/z : 442.07; m.p 165°C -166°C。

[0192] 化合物 0230 的合成: 将中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 并在 50°C 滴加氯甲酸乙酯 (97mg, 0.9mmol), 搅拌 1 小时。在真空下蒸馏以除去溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0230 (228mg)。 ¹ H-NMR (DMSO-d₆) : 1.25 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.17 (2H, m), 6.62-6.76 (3H, m), 7.72 (1H, d), 9.31 (1H, s). m/z : 380.05; m.p 208°C -210°C。

[0193] 化合物 0231 的合成: 将中间产物 0021 (500mg, 1.5mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。加入三乙胺 (272mg, 2.7mmol), 并在 30°C 滴加氯甲酸甲酯 (256mg, 2.7mmol), 搅拌 30 分钟。在真空下蒸馏以除去溶剂。加入二氯甲烷 (30ml) 并用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0231 (380mg)。 ¹ H-NMR (DMSO-d₆) : 3.68 (3H, s), 3.72 (3H, s), 5.82 (3H, s), 6.37-6.80 (3H, m), 7.23 (1H, d), 9.4 (1H, s). m/z : 366.03; m.p 186°C -188°C。

[0194] 化合物 0232 的合成: 将中间产物 0021 (400mg, 1.5mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。加入三光气 (234mg, 0.8mmol), 并在室温下滴加三乙胺 (272mg, 2.7mmol), 搅拌 1 小时。在真空下蒸馏以除去 80% 的溶剂。加入 1ml 盐酸并搅拌 5 分钟。蒸馏残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0232 (240mg)。 ¹ H-NMR (DMSO-d₆) : 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.22-6.73 (tetrahydro, m), 7.18 (1H, d), 8.31 (1H, s), m/z : 351.03; m.p 245°C -248°C。

[0195] 化合物 0233 的合成: 将异丙醇 (36mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在 20ml 二氯甲烷中。在 0°C 滴加含有三光气 (180ml, 0.6mmol) 的 5ml 二氯甲烷。使反应升温至室温并搅拌 30 分钟。用水洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 和中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。室温下搅拌 2 小时。

用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0233 (260mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.24 (6H, d), 3.72 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.87 (1H, s), 6.59-7.18 (4H, m), 9.14 (1H, s). m/z : 394.09 ; m. p 230°C -232°C。

[0196] 化合物 0234 的合成 : 将中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol) 溶解在氯仿 (20ml) 中。加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 并在室温下滴加氯甲酸烯丙酯 (216mg, 1.8mmol), 搅拌 1.5 小时。用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0234 (290mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.61 (2H, d), 5.23 (1H, dd), 5.39 (1H, dd), 5.95 (2H, m), 6.60-7.19 (4H, m), 9.48 (1H, s). m/z : 392.06 ; m. p 210°C -212°C。

[0197] 化合物 0235 的合成 : 将正丙醇 (36mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 30 分钟。加入二氯甲烷 (20ml) 和中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 1.5 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0235 (285mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (3H, t), 1.61 (2H, m), 3.18 (2H, t), 3.78 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.28-7.50 (4H, m), 9.31 (1H, s). m/z : 394.06 ; m. p 202°C -204°C。

[0198] 化合物 0236 的合成 : 将 3-甲氧基苯酚 (74.4mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。40°C 下搅拌 1.5 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 3.5 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0236 (180mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.62-7.23 (8H, m), 9.99 (1H, s). m/z : 458.06 ; m. p 204°C -207°C。

[0199] 化合物 0237 的合成 : 将正戊醇 (53mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 2.5 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0237 (240mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.89 (3H, t), 1.34 (4H, m), 1.61 (2H, t), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.09 (2H, t), 6.61-7.21 (4H, m), 9.33 (1H, s). m/z : 422.10 ; m. p 178°C -179°C。

[0200] 化合物 0238 的合成 : 将苯甲酸四氢糠酯 (61mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 30 分钟。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 2 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0238 (243mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.95 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.91 (1H, m), 3.93 (2H, d), 4.25 (2H, t), 6.28-6.58 (3H, m), 6.97 (1H, s), 7.18 (1H, d). m/z : 436.08 ; m. p 156°C -158°C。

[0201] 化合物 0239 的合成 : 将正丁醇 (44mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解

在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0℃ 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 2 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0239 (280mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.91 (3H, t), 1.38 (2H, m), 1.59 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.11 (2H, t), 6.61-7.20 (4H, m), 9.31 (1H, s). m/z : 408.08 ; m.p 177°C -178°C。

[0202] 化合物 0240 的合成: 将环戊醇 (78mg, 0.9mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0℃ 滴加含三光气 (270ml, 0.9mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1.5 小时。加入中间产物 0021 (500mg, 1.5mmol)。在室温下搅拌 3 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0240 (300mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 1.56 (2H, s), 1.69 (2H, s), 1.85 (2H, t), 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.07 (1H, s), 6.61-7.19 (4H, m), 9.16 (1H, s). m/z : 420.08 ; m.p 228°C -230°C。

[0203] 化合物 0241 的合成: 将 1-庚醇 (70mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0℃ 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1.5 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 2 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0241 (220mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 0.87 (3H, t), 1.31 (8H, t), 1.59 (2H, t), 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, t), 6.61-7.20 (4H, m), 9.31 (1H, s). m/z : 450.13 ; m.p 144°C -146°C。

[0204] 化合物 0242 的合成: 将氯乙醇 (48mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0℃ 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 30 分钟。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0242 (220mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.37 (2H, t), 6.61-7.21 (4H, m), 9.61 (1H, s). m/z : 414.01 ; m.p 211°C -214°C。

[0205] 化合物 0243 的合成: 将 4-氯苯酚 (77mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0℃ 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。在 40℃ 搅拌 30 分钟。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 3.5 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0243 (200mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.48-7.70 (8H, m), 9.53 (1H, s). m/z : 462.01 ; m.p 233°C -236°C。

[0206] 化合物 0244 的合成: 将 4-甲基苯酚 (65mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0℃ 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。在 40℃ 搅拌 1 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 2 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0244 (210mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.20 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.61-7.77 (8H, m), 9.43 (1H, s). m/z : 442.04 ;

m. p 260°C -262°C。

[0207] 化合物 0245 的合成:将 2- 呋喃基甲醇 (59mg, 0.6mmol)、吡啶 (56mg, 0.7mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 30 分钟。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0245 (235mg)。

[0208] 化合物 0246 的合成:将 α - 苯乙醇 (73mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在 20ml 四氢呋喃中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1.5 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在 50°C 搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0246 (200mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 2.94 (2H, t), 3.73 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.30 (2H, t), 6.61-7.31 (9H, m), 9.41 (1H, s). m/z : 456.08 ; m. p 200°C -203°C。

[0209] 化合物 0247 的合成:将 2- 噻吩基甲醇 (68mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 -20°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0247 (225mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.34 (2H, s), 6.61-7.57 (7H, m), 9.56 (1H, s). m/z : 448.01 ; m. p 225°C -226°C。

[0210] 化合物 0248 的合成:将 3- 羟基吡啶 (114mg, 1.2mmol)、三乙胺 (120mg, 1.2mmol) 溶解在四氢呋喃 (30ml) 中。在 -15°C 滴加含三光气 (360ml, 1.2mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。在 40°C 搅拌 1.5 小时。加入中间产物 0021 (600mg, 1.8mmol)。在 50°C 搅拌 3 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (40ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0248 (300mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.23-7.42 (8H, m), 10.23 (1H, s). m/z : 429.05 ; m. p 176°C -178°C。

[0211] 化合物 0249 的合成:将吗啉 (52mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (20ml) 中。在 0°C 滴加含三光气 (180ml, 0.6mmol) 的四氢呋喃 (5ml)。使反应升温至室温并搅拌 1 小时。加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol)。在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0249 (238mg)。¹H-NMR (DMSO-d₆): 3.43 (4H, t), 3.58 (4H, t), 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.60-7.20 (4. H, m), 8.23 (1H, s). m/z : 421.08 ; m. p 226°C -227°C。

[0212] 化合物 0250 的合成:将三光气 (180mg, 0.6mmol) 溶解在四氢呋喃 (10ml) 中。冷却至 0°C。滴加入中间产物 0021 (300mg, 0.9mmol) 和三乙胺 (200mg, 2mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液。在 20°C 搅拌 1 小时。加入苄胺 (147mg, 1.4mmol), 并在 20°C 搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷 (20ml) 并用水洗涤 (20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物

0250 (320mg)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.72(3H, s), 3.82(3H, s), 4.31(2H, s), 6.61-7.37(9H, m), 8.39(1H, s). m/z :441.08 ;m. p 249°C -250°C。

[0213] 化合物 0251 的合成:将三光气(180mg, 0.6mmol)溶解在四氢呋喃(10ml)中。冷却至 0°C。滴加入中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)和三乙胺(200mg, 2mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液。使反应升温至室温并搅拌 1 小时。加入丁胺(88mg, 1.4mmol)并在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷(20ml)并用水洗涤(20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0251(270mg)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 0.91(3H, t), 1.38(4H, m), 3.08(2H, t), 3.74(3H, s), 3.83(3H, s), 6.61-7.21(4H, m), 8.22(1H, s). m/z :407.10 ;m. p 247°C -249°C。

[0214] 化合物 0252 的合成:将三光气(180mg, 0.6mmol)溶解在四氢呋喃(10ml)中。冷却至 0°C。滴加入中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)和三乙胺(200mg, 2mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液。使反应升温至 50°C 并搅拌 1 小时。加入苯胺(130mg, 1.4mmol), 并在 50°C 搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷(20ml)并用水洗涤(20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0252(300mg)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 3.74(3H, s), 3.83(3H, s), 6.70-7.50(9H, m), 8.58(1H, s), 9.18(1H, s). m/z :427.10 ;m. p 220°C -222°C。

[0215] 化合物 0253 的合成:将乙硫醇(37mg, 0.6mmol)、三乙胺(61mg, 0.6mmol)溶解在四氢呋喃(30ml)中。在 -15°C 滴加入含三光气(180mg, 0.6mmol)的四氢呋喃(5ml)溶液。使反应升温至室温并搅拌 30 分钟。加入中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)。在 50°C 搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷(20ml)并用水洗涤(20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0253(220mg)。¹H-NMR(DMSO-d₆): 1.23(3H, t), 2.87(2H, m), 3.74(3H, s), 3.84(3H, s), 6.62-7.72(4H, m), 10.39(1H, s). m/z :396.01 ;m. p 200°C -202°C。

[0216] 化合物 0254 的合成:将中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)溶解在四氢呋喃(20ml)中。加入三乙胺(181mg, 1.8mmol)。滴加入氯甲酸乙酯(194mg, 1.8mmol)。在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷(20ml)并用水洗涤(20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0254(228mg)。

[0217] 化合物 0255 的合成:将中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)溶解在四氢呋喃(20ml)中。加入三乙胺(181mg, 1.8mmol)。滴加入氯甲酸苯酯(281mg, 1.8mmol)。在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷(20ml)并用水洗涤(20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0255(273mg)。

[0218] 化合物 0256 的合成:将中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)溶解在氯仿(20ml)中。加入三乙胺(181mg, 1.8mmol)。滴加入氯甲酸丙炔酯(216mg, 1.8mmol)。在室温下搅拌 1.5 小时。用水洗涤(20ml×3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿/甲醇柱纯化得到产物 0256(290mg)。

[0219] 化合物 0257 的合成:将三光气(180mg, 0.6mmol)溶解在四氢呋喃(10ml)中。冷却至 0°C。滴加入中间产物 0021(300mg, 0.9mmol)和三乙胺(200mg, 2mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液。使反应升温至室温并搅拌 1 小时。加入 N, N-二甲基氨基乙醇(88mg, 1.4mmol), 并在室温下搅拌 1 小时。蒸馏以除去残留的溶剂。加入二氯甲烷(20ml)并用水

洗涤 (20ml × 3)。用无水硫酸钠干燥有机相。在真空下蒸馏以除去溶剂。通过氯仿 / 甲醇柱纯化得到产物 0257 (270mg)。

[0220] 结论

[0221] 虽然本文公开了本发明的多个实施方案,但是根据本领域技术人员的常识进行的一些适应性改变和调整也包括在本发明的范围内。此类改变包括对本发明任何方面进行的已知等价物的替换,从而以基本相同的方式达到相同的效果。数字范围也包括限定范围的端点值。