



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 90107066.1

[51]Int.Cl⁵
C07D513/04

[45]授权公告日 1994年7月6日

[24]颁证日 94.4.15

[21]申请号 90107066.1

[22]申请日 90.7.13

[30]优先权

[32]89.7.13 [33]JP[31]151141/89

[73]专利权人 第一制药株式会社

地址 日本东京

[72]发明人 铃木 繁夫 中山 敦 细上 彻

长谷川 雅司 横滨 秀一

A61K 31/40

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

// (C07D513/04,209:00,275:00)

代理人 罗才希

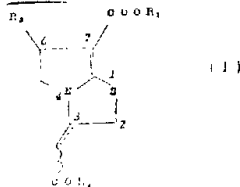
说明书页数:

附图页数:

[54]发明名称 吡咯并〔2, 1-b〕噻唑衍生物的制备方法

[57]摘要

一种由下列通式(I)代表的新化合物及其盐的制备方法, 所说通式(I)为:

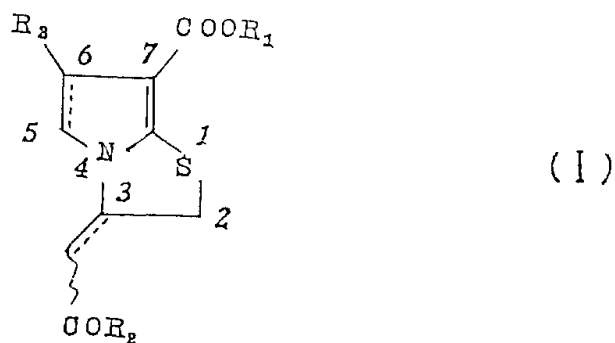


式中 R¹、R²、R³ 和.....的定义详见说明书。

上述化合物或其盐是极好的防治肝病的药剂, 可用作该种药物制剂的有效成分。

1002

1. 一种制备下式通式 (I) 代表的化合物及其盐的方法,



式中 R^1 代表一个 C_{1-6} 烷基或一个 C_{3-6} 环烷基;

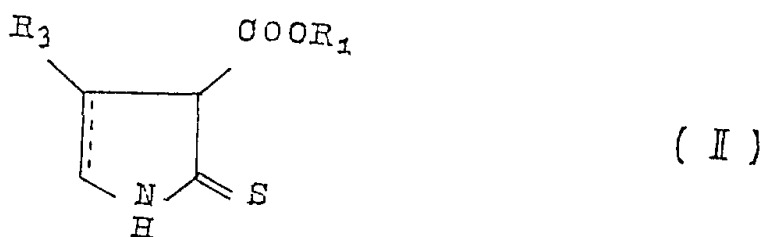
R^2 代表 一个 C_{1-6} 烷氧基, 一个苯硫基, 一个可具一个硝基的苯氧基, 一个氨基, 一个单- C_{1-6} 烷基氨基, 二-(C_{1-6} 烷基)氨基, 哌啶子基、吗啉代或硫代吗啉代; 及

R^3 代表一个氢原子, 一个 C_{1-6} 烷基, 或一个苯基;

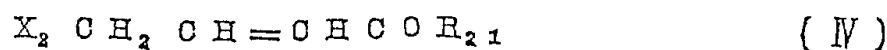
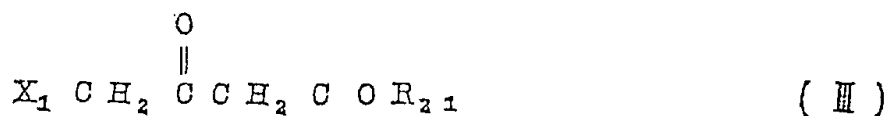
.....代表一个单键或一个双键;

该方法包括:

1) 使通式 (II) 所示的化合物与通式 (III) 或通式 (IV) 所示的化合物进行反应:

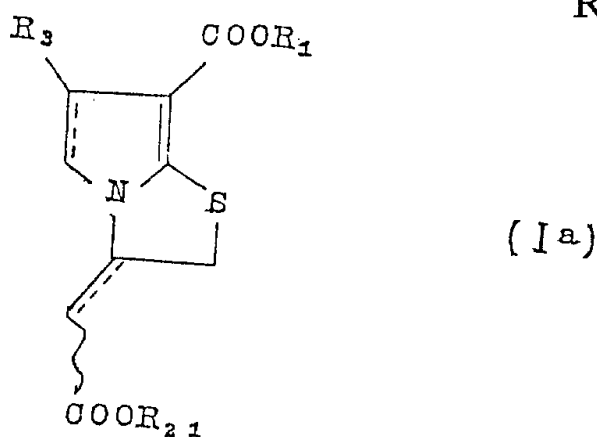


式中 R_1 、 R_3 和.....的定义同上,



式中 X_1 和 X_2 各自代表一个卤原子, 且 R_{21} 代表一个 C_{1-6} 烷氧基, 一个苯硫基或一个可由一个硝基取代的苯氧基;

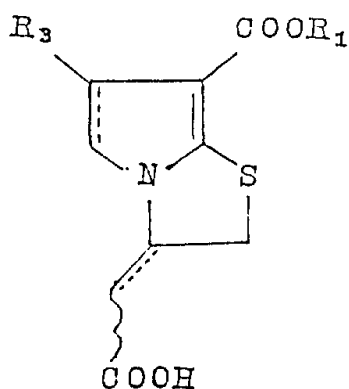
2) 使通式 (I a) 所示的化合物与 $\text{NH} \begin{matrix} / \text{R}_4 \\ \backslash \text{R}_5 \end{matrix}$ 进行反应:



式中 R_1, R_3, R_{21} 和 同上所述定义者,

R_4 和 R_5 各自代表一个氢原子或一个 C_{1-6} 烷基, 或者 R_4 和 R_5 同与之相连的氮原子一起形成一个哌啶子基、吗啉代或硫代吗啉代;

3) 使下列通式

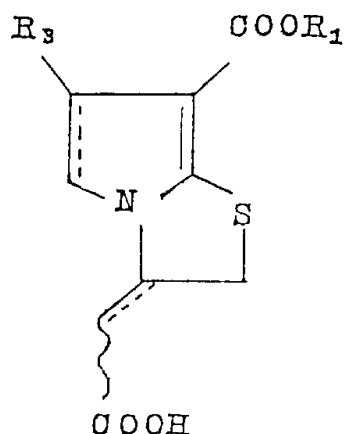


所示的化合物, 与碳酸或有机酸进行反应, 制得一种混合酸酐, 然后

使得的混合酸酐与 $\text{NH} \begin{matrix} / \text{R}_4 \\ \backslash \text{R}_5 \end{matrix}$ 反应, 式中 R_1, R_3, R_4, R_5 和

同上所定义者;

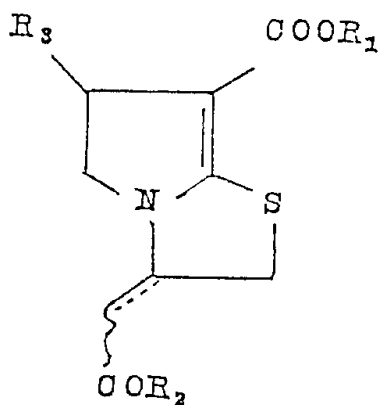
4) 使下列通式



所示的化合物与 $\text{NH} \begin{matrix} / \text{R}_4 \\ \backslash \text{R}_5 \end{matrix}$, 在有 1-羟基苯并三唑和 N, N'-二

环己基碳化二亚胺或 N, N'-二异丙基碳化二亚胺的存在下, 或者在有 1, 1'-羰基二咪唑的存在下进行反应, 式中 $\text{R}_1, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ 和 同上所定义者;

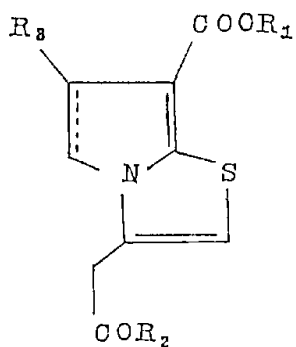
5) 使通式 (I c) 所示的化合物与脱氢剂反应:



(I c)

式中 $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$ 和 同上所定义者, 或者

6) 使下列通式

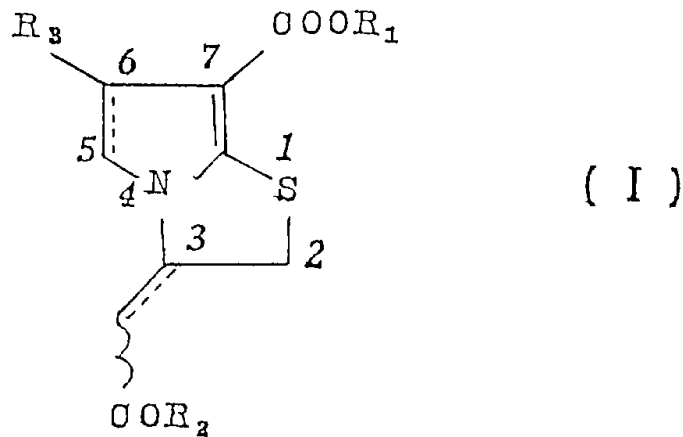


所示的化合物在有机碱中反应，式中 R_1 、 R_2 、 R_3 及……同上所定义者。

2. 根据权利要求 1 的方法，其中制得的化合物是 N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺及其盐。

吡咯并〔2, 1-d〕噻唑衍生物的制备方法

本发明涉及由下列通式 (I) 所代表的新吡咯并噻唑衍生物、该衍生物的盐, 以及含有通式 (I) 所示化合物或其盐作有效成分的肝病防治药剂,



式中 R_1 代表一个氢原子、一个烷基或一个环烷基;

R_2 代表一个羟基、一个其烷基部分可有一个到三个取代基的烷氧基、一个其芳基部分可有一个或多个取代基的芳硫基、一个其芳基部分可有一个或多个取代基的芳氧基、一个氨基、一个烷氨基 或者一个可含一个或多个选自氮原子、氧原子及硫原子的杂原子作环原子的环氨基;

R_3 代表一个氢原子、一个烷基、一个可具有一个或多个取代基的芳基, 或者一个可具一个或多个取代基的杂芳基; 并且

.....代表一个单键或一个双键。

通式 (I) 所示化合物及其盐能很有效地抑制变性和肝细胞坏死, 并能很有效地改善肝病病情。因此, 它们可用作防治肝病的极好药剂。

甘草甜 (glycyrrhizin) 和干扰素常用于肝病的临床治疗。但

是，它们都以注射剂形式来使用，不适合做长期治疗用的药剂。因此，从临床观点看，它们作为肝病防治药剂不能总令人满意。

为了找到一种能有效地抑制变性和肝病胞坏死，并有效地改善肝损伤，而且经口给药高度安全的化合物，我们进行了广泛研究。结果，我们完成了本发明。

本发明涉及由通式 (I) 所示的化合物，该化合物的盐。以及含有这些化合物作有效成分的肝病防治药剂。

本文中所用的“烷基”这个术语，意指含 1—10 个碳原子的直链烷基和含 1—10 个碳原子的支链烷基。更加具体地说，直链烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、正丁基、戊基、己基、庚基、辛基、癸基等，支链烷基的例子包括异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、1—甲基丁基、1, 1—二甲基丁基、1, 2—二甲基丁基、1, 3—二甲基丁基、1—甲基戊基、异己基等。

环烷基的例子包括那些含 3—8 个碳原子的环烷基 (例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等)。

芳基的例子包括苯基、萘基、联苯基等，而且该芳基可含一个或多个取代基，以含 1—3 个取代基为佳，这些取代基选自烷基、烷氧基、卤原子、羟基、氨基、羧基、硝基及三氟甲基。

杂芳基的例子包括 5 节至 6 节杂芳基，例如咪唑基、噻吩基、恶唑基、咪唑基、噻唑基、吡咯基、吡啶基、嘧啶基等，而且该杂芳基可有一个或多个取代基，以有一个至三个取代基为佳，这些取代基选自烷基、烷氧基、卤原子、羟基、氨基、羧基、硝基和三氟甲基。

烷氧基的例子包括具有 1—10 个碳原子的烷氧基 (例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基等)。用作

取代基 R_2 的烷氧基，在烷基部分可有1—3个取代基，这些取代基选自卤原子和羟基，较佳的烷基部的例子包括2, 2, 2—三氟乙基和2—羟基乙基。

卤原子的例子包括氟、氯、溴及碘的原子。

烷氨基意指一烷基氨基或二烷基氨基，其中所述烷基可同可不同，各有1—6个碳原子，该烷氨基的例子包括甲氨基、乙氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基、N, N—二甲基氨基、N, N—二乙基氨基、N—甲基—N—乙基氨基等等。

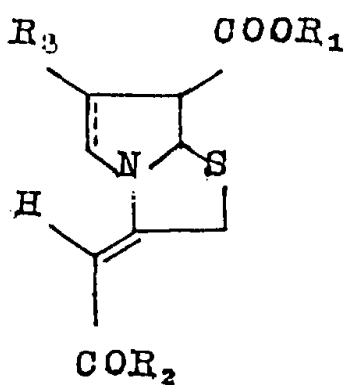
环氨基的例子包括可有一个或多个杂原子作环原子，最好有1—2个杂原子作环原子的3—7节环氨基，其中的杂原子选自氧原子、硫原子和氮原子。它们的例子有哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、吡咯烷基 (pyrrolidino)、哌嗪基 (piperazino)、氮丙啶基 (aziridino)、氮杂环丁烷基 (azetidino)、咪唑烷基 (imidazolidino)、噻唑烷基 (thiazolidino)、恶唑烷基 (oxazolidino)、吡唑烷基 (pyrazolidino)、高哌啶子基 (homopiperidino)、高哌嗪基 (homopiperadino) 等。

在通式 (I) 所示的本发明化合物之中，以其中 R_1 为支链烷基或环烷基，且 R_2 为烷氨基或可含一个或多个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子作环原子的环氨基者为佳。

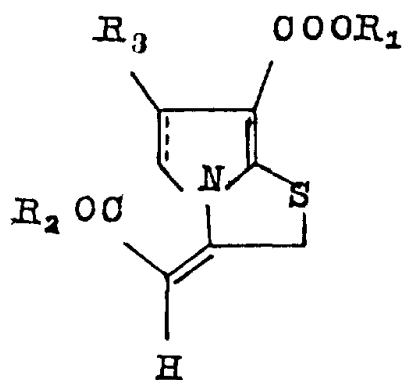
本发明化合物之中尤其较佳的化合物，是其中 R_1 为异丙基或环己基， R_2 为甲氨基、乙氨基或吗啉代， R_3 为甲基或氢原子，而且5—位和6—位之间为双键的化合物。

通式 (I) 中 C_3 —位处的键……代表双键的化合物，具有下列

几何异构体：



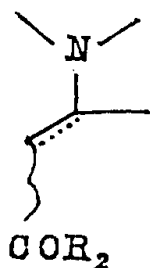
(E 构型)



(Z 构型)

本发明包括这两种几何异构体及其混合物。

在本发明中，通式 (I) 中 C₃ 一位上的部分结构用下列简易表达式来表示，-以统括这两种几何异构体。



通式 (I) 所示的化合物具有光学异构体，它们起因于取代基 R₁、R₂ 和 R₃，以及其中每个……均为单键的不对称环碳原子。这些光学异构体及其混合物均包括在本发明中。

通式 (I) 所示化合物的盐，尤其是其医药上可使用的盐，包括无机酸如盐酸、硫酸、硝酸等的酸加成盐，或者有机酸如富马酸、酒石酸、马来酸、琥珀酸等的酸加成盐，以及由该化合物中的羧基同碱金属如钠、钾等或碱土金属如钙、镁等所生成的盐。

本发明化合物的具体例子如下：

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-甲氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-
噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-乙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-乙氧羰基-6-异丙基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-异丙氧羰基-6-异丙基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-乙氧羰基-6-苯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2,
1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-异丙氧羰基-6-苯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-乙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2,
1-b]噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-叔丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-
噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-仲丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-
噻唑-3-亚基)乙酸乙酯、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酸4-硝基苯酯、

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-
噻唑-3-亚基)硫代乙酸S-苯酯、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 硫代乙酸 S-苯酯、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四
氢吡咯并[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-甲氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2,
1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-乙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2,
1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-叔丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-仲丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-环己氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四
氢吡咯并[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-乙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢
吡咯并[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-乙氧羰基-6-异丙基-2, 3, 5, 6-四
氢吡咯并[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-异丙基-2, 3, 5, 6-
四氢吡咯并[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-乙氧羰基-6-苯基-2, 3, 5, 6-四氢
吡咯并[2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-苯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺、

N-乙基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺、

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基)乙酰吡啶、

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基)乙酰吗啉、

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基)乙酰基硫吗啉、

N, N-二甲基-(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰吡啶、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰吗啉、

N, N-二甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰基硫吗啉、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3-二氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺、

N—甲基—(7—异丙氧羰基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕—噻唑—3—亚基) 乙酰胺

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—异丙基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

N—甲基—(7—乙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

N—乙基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—苯基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰吗啉、

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰基硫吗啉、

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰哌啶、

N, N—二甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

N—甲基—(7—环己氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

N—甲基—(6—乙基—7—异丙氧羰基—2, 3—二氢吡咯并〔2, 1—b〕噻唑—3—亚基) 乙酰胺、

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-基) 乙酸甲酯、

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并 [2, 1-b]-
噻唑-3-基) 乙酸甲酯、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四
氢吡咯并 [2, 1-b] 噻唑-3-基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3-二氢吡咯并
[2, 1-b] 噻唑-3-基) 乙酰胺、

N-甲基-(7-异丙氧羰基-2, 3-二氢吡咯并 [2, 1-
b] 噻唑-3-基) 乙酰胺、

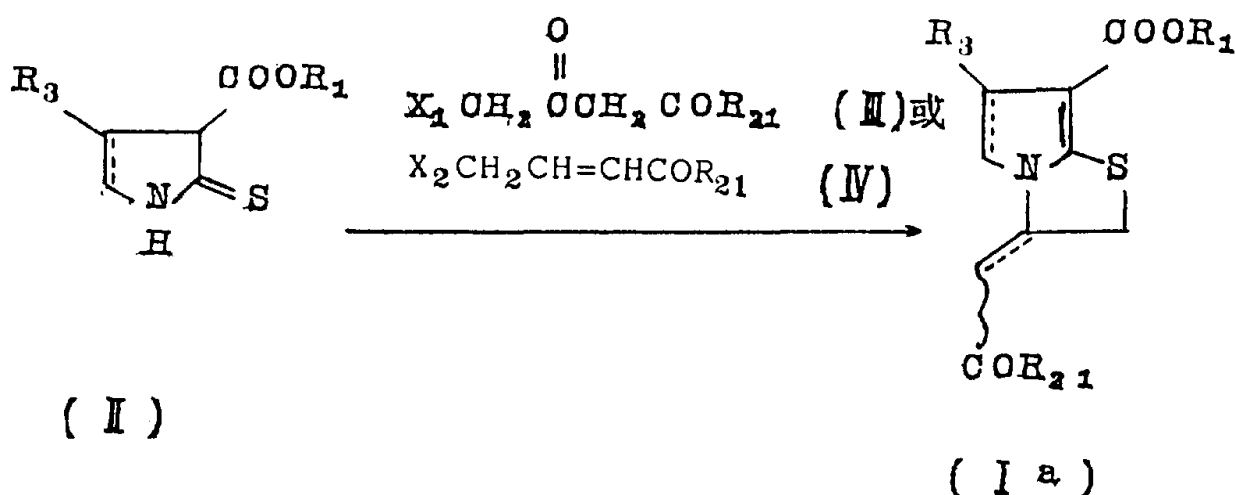
(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3-二氢吡咯并 [2, 1-
b] 噻唑-3-基) 乙酰吗啉, 以及

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3-二氢吡咯并 [2, 1-
b] 噻唑-3-基) 乙酰胺。

通式 (I) 所示的本发明化合物可用各种方法来制备。这些方法
的典型例子如下。

<生产方法>

生产方法 A : 噻唑闭环



式中，.....、 R_1 和 R_3 同上面所定义者；

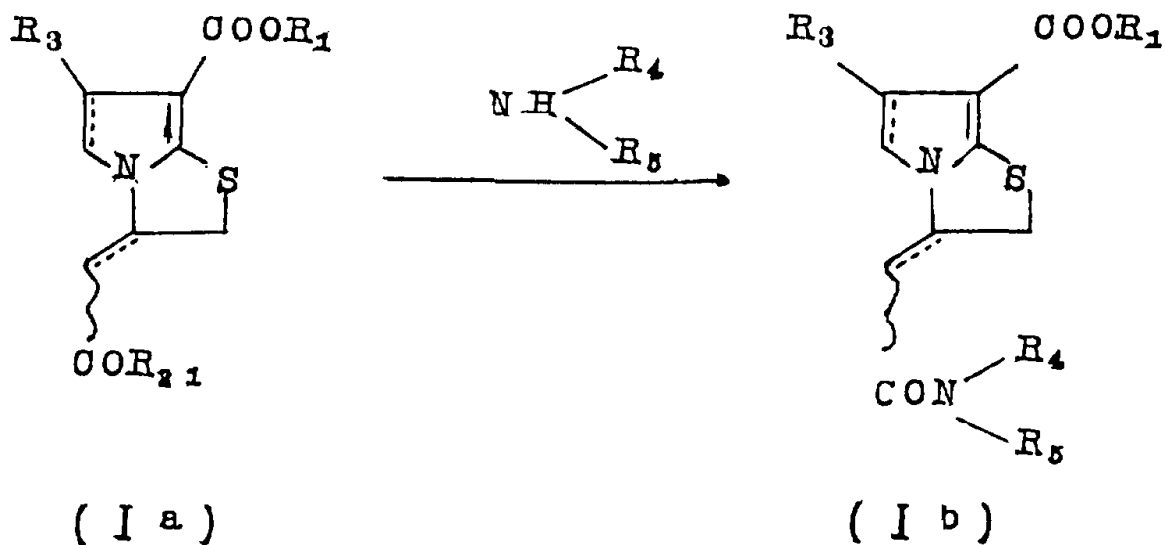
R_{21} 代表一个在烷基部分上可有一个或多个取代基的烷氧基，一个在芳基部分上可有一个或多个取代基的芳硫基，或者一个在芳基部分上可有一个或多个取代基的芳氧基，而且

X_1 和 X_2 各代表一个卤原子。

在酸性接受体存在下，可使通式 (II) 所示化合物与通式 (III) 或 (IV) 所示化合物在适宜的有机溶剂中进行反应，来制取通式 (Ia) 所示的化合物。溶剂的例子包括醇溶剂如甲醇、乙醇、异丙醇等，醚溶剂如四氢呋喃，以及苯溶剂如苯、甲苯、二甲苯等。酸性接受体的例子包括无机碱如碳酸钾和碳酸钠，有机碱如三乙胺、乙酸钠及乙酸钾等。反应通常可在室温至 100°C 下进行数小时至 24 小时。

通式 (III) 或 (IV) 所示化合物，一般可按同通式 (II) 所示化合物等摩尔的量来使用。而且，酸性接受体通常可按 3 倍于通式 (II) 所示化合物的摩尔量来使用。

生产方法 B : 酰胺化



式中， R_1 、 R_3 、 R_{21} 及……同上面所定义者；且 R_4 及 R_5 各自分别代表一个氢原子或一个烷基，或者 R_4 与 R_5 同所连的氮原子一起形成一个环氨基，该环氨基可含选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子作环原子。

可使通式 (I a) 所示的化合物任选地在一种金属盐如银盐 (例如，三氟乙酸银等) 或铜盐 (例如，碘化亚铜等) 存在下，不在溶剂中或者在水、有机溶剂或两者混合物中，与 $\text{HN-R}_4\text{-R}_5$ 进行反应，从而制取通式 (I b) 所示的化合物。有机溶剂的例子包括醇类溶剂 (例如甲醇、乙醇、异丙醇等)，醚类溶剂 (例如二恶烷、四氢呋喃等)，二氯甲烷、氯仿等。反应通常可在 $0-50^\circ\text{C}$ 下进行 $1-24$ 小时。该反应最好能在金属盐存在下，用其中 R_{21} 为4-硝基苯氧基或芳硫基的通式 (I a) 所示化合物作活性酯化合物，在室温下进行数小时。

金属盐一般可按通式 (I a) 所示化合物的催化量来使用。化合

物 HNR_4R_5 一般可按与通式 (I a) 所示化合物等摩尔量至大大过量的量来使用。

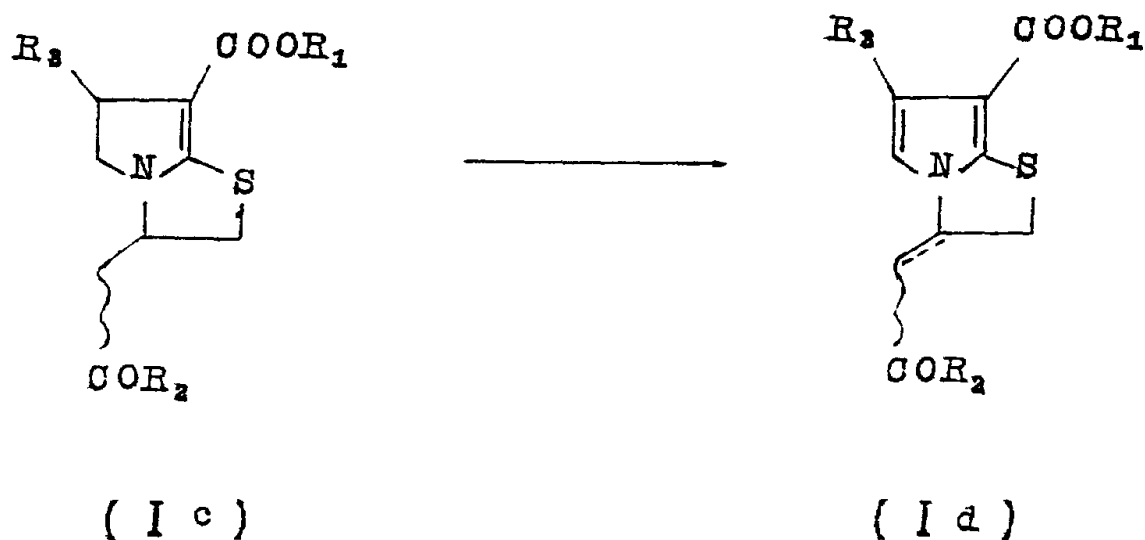
同样, 也可使通式 (I a) 所示化合物在溶剂中, 例如在水和醇类有机溶剂 (例如, 甲醇、乙醇等) 的混合物中, 用碱如氢氧化钠或氢氧化钾, 在室温下水解 1—6 小时。可使所得水解产物, 即其中 R_2 为羟基的通式 (I) 所示化合物, 与碳酸或有机酸如新戊酸和 2, 2—二甲基丁酸, 在惰性有机溶剂如二氯甲烷、四氢呋喃等中, 在 0°C 至室温下进行数小时至数天, 以制取混合酸酐。然后, 可使混合酸酐与 HNR_4R_5 在惰性有机溶剂如四氢呋喃、二氯甲烷等中进行反应, 以制取通式 (I b) 所示的化合物。通常, 可使该反应在 0°C 至室温下进行数小时至数天。

一般说来, 碱可按通式 (I a) 所示化合物的催化量来使用。有机酸或碳酸一般可按通式 (I a) 所示化合物的等摩尔量来使用。同样, 化合物 HNR_4R_5 一般也可按通式 (I a) 所示化合物的等摩尔量至大大过量的量来使用。

此外, 可使上述水解产物在 1—羟基苯并三唑及 N, N' —二环己基碳二亚胺或 N, N' —二异丙基碳二亚胺存在下, 或者在 1, 1'—咪唑二咪唑存在下, 在一种惰性溶剂中, 例如在四氢呋喃、二氯甲烷等中, 与 HNR_4R_5 进行反应, 以制备通式 (I b) 所示的化合物。在催化量的有机碱如 4—二甲基氨基吡啶存在下, 可使水解产物同 HNR_4R_5 在 1—羟基苯并三唑存在下, 反应得更好。通常可使该反应在 0°C 至室温下进行数小时至数天。化合物 HNR_4R_5 一般可按同水解产物等摩尔至大大过量的量来使用。而且, 1—羟基苯并三唑、 N, N' —二环己基碳二亚胺、 N, N' —二异丙基碳二

亚胺、1, 1'—碳酰二咪唑中的每一种，一般都可按同水解产物等摩尔的量来使用。

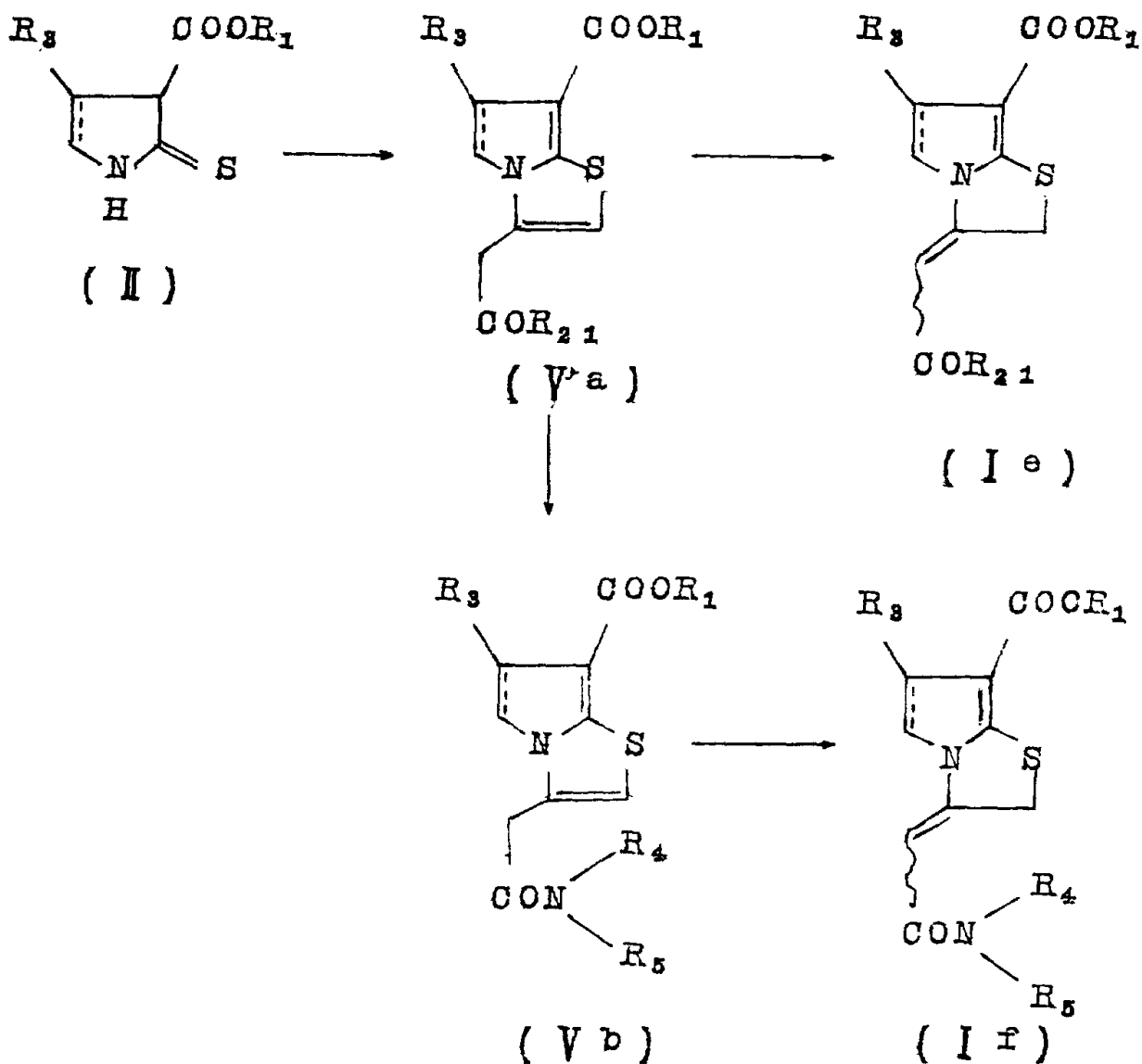
制备方法 C : 脱氢



式中， R_1 、 R_2 、 R_3 及……同如上定义者，

可使通式 (I c) 所示的化合物在适宜的溶液中，同脱氢剂进行反应，以制取通式 (I d) 所示的化合物。脱氢剂的例子包括钨黑、二氧化锰、氯醌 (Chloranil)、2, 3—二氯—5, 6—二氰基对苯醌等。溶液的例子包括二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、二恶烷、四氢呋喃及其混合物等。通常可使反应在 $-10-80^{\circ}\text{C}$ 的温度下，进行数小时。最好使该反应在四氢呋喃与氯仿的混合物中，在室温下进行约 1 小时。脱氢剂一般可按同通式 (I c) 所示化合物等摩尔至大大过量的量来使用。

制备方法 D : 异构化



式中， R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_{21} 及……同上所定义者。

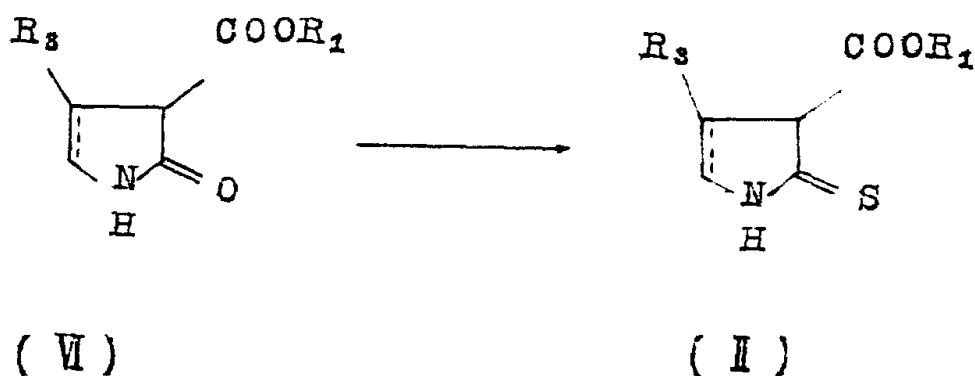
可使通式 (II) 所示的化合物与通式 (III) 或 (IV) 所示的化合物，在有机酸如乙酸、丙酸、丁酸中进行反应，来制备通式 (Va) 所示的化合物。该反应通常可在室温至 100°C 下，进行数小时。

可使如此制得的通式 (Va) 所示化合物，相似于制备方法 B 中的酰胺化，同 HNR_4R_5 进行反应，以制备通式 (Vb) 所示的化合物。

可使通式 (V a) 及 (V b) 所示的化合物同一种碱如 1, 8 - 二氮二杂环 [5. 4. 0] - 7 - 十一碳烯 (1, 8 - diazabicyclo [5. 4. 0] - 7 - undecene), 在惰性有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、苯或甲苯中进行反应, 以制取通式 (I e) 和 (I f) 所示的化合物, 该反应通常可进行。

大多数上述通式 (II) 所示的原始化合物是新化合物, 而且可以通过适当结合已知方法来制备 (参考 *Yakugaku Zasshi*, 92, 465—470 (1972); *Synthesis*, 138 (1982); *Compt. rend.*, 249, 1367—1368 (1957); 以及 *Journal of American Chemical Society*, 66, 1883 (1944)]。

一般说来, 通式 (II) 所示的原始化合物可按如下方法制备。



式中, R₁、R₃ 及……同上所定义者。

也就是说, 可使通式 (VI) 所示化合物同五硫化二磷或 Lawesson 氏试剂, 在惰性有机溶剂中, 如在苯、二甲苯、甲苯等中, 于 50—60 °C 下反应 1—3 小时, 以制取通式 (II) 所示化合物。

该化合物的制备方法将在下文参考例中详细叙述。

通式(I)所示化合物或其盐,可经口给药,或者可不经肠道给药,尤以经口给药为佳。

通式(I)所示化合物或其盐的给药量,可视病人的年龄、状况及体重适当变动。一般而言,推荐成人以1—600毫克/日的给药量来用通式(I)所示化合物或其盐,尤以10—200毫克/日较佳。通式(I)所示化合物或其盐,可同已知添加剂(例如,填料、润滑剂、粘合剂)一起,用常规制药技术配制成不同剂型,例如片剂、胶囊、粉剂及粒剂。

通式(I)所示化合物及其盐,对D-一半乳糖胺在大鼠中诱发的实验性肝损害,表现出显著改善效果,而且,通式(I)所示化合物或其盐还能使由于经静脉给用大鼠肝细胞膜单克隆抗体而诱发的补体依赖性肝细胞坏死有所好转〔参见 Igaku no Ayumi, 146, 3, 179—180 (1988)〕。

因此,本发明化合物作为防治肝病如慢性肝炎、急性肝炎及肝硬变的药剂是极好的。

为进一步阐明本发明而不限制其保护范围,举出下列参照例、实施例及试验例。

参照例 1

4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸甲酯:

向4.5克4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸乙酯中加入200ml丙酸甲酯和7.0ml四异丙氧化钛(titanium tetraisopropoxide)。将所得混合物回流加热3天。经减压蒸除剩余的丙酸甲酯后,向残留物中加入水和氯仿,再滤除不溶物。

用水和氯化钠饱和水溶液洗涤氯仿层，然后用无水硫酸钠干燥之。蒸除氯仿后，向残留物中加入乙醚，使之结晶。如此制得2.2克标题化合物。

熔点：104—105°C。

NMR谱 δ (CDCl₃) :

1. 22 (3H, d)

2. 8—3.6 (3H, m)

3. 95 (3H, s)

3.7—4.1 (1H, m)。

参照例2

4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯：

向5.0克4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸乙酯中加入3300 ml 异丙醇和11.4克四异丙氧化钛。将所得混合物回流加热24小时。减压馏除剩余异丙醇后，向残留物中加入水和氯仿，再滤除不溶物。用水及饱和氯化钠水溶液洗涤氯仿层，再用无水硫酸钠干燥之。馏除氯仿后，制得5.0克标题化合物。

熔点：41—44°C。

NMR谱 δ (CDCl₃) :

1. 1—1.4 (9H, m)

2. 7—4.0 (4H, m)

5.11 (1H, m)。

以参照例2中所述的相同方法，制备了下述参照例3—5的每种化合物。

参照例 3

2-硫代吡咯烷-3-羧酸仲丁酯：

熔点：44—45℃。

NMR 谱 δ (CDCl₃)：

0.9—1.4 (6H, m)

1.65 (2H, m)

2.55 (2H, m)

3.5—3.9 (3H, m)

4.84 (1H, m)。

参照例 4

4-异丙基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯：

熔点：90—93℃。

NMR 谱 δ (CDCl₃)：

0.92 (6H, d)

1.28 (3H, d)

1.34 (3H, d)

1.5—2.0 (1H, m)

2.75 (1H, q)

3.2—3.9 (3H, m)

5.13 (1H, m)。

参照例 5

4-苯基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯：

熔点：97—101℃。

NMR 谱 δ (CDCl₃)：

- 1. 27 (3H, d)
- 1. 35 (3H, d)
- 3. 6—4. 3 (4H, m)
- 5. 16 (1H, m)
- 7. 30 (5H, s)。

参照例 6

4—甲基—2—硫代吡咯烷—3—羧酸乙酯：

将 2.5 克 4—甲基—2—氧代吡咯烷—3—羧酸乙酯和 3.4 克五硫代二磷加入 50 ml 苯中，并在 50°C 下搅拌 1 小时。冷却后，滤除不溶物并浓缩滤液。用硅胶色谱法提纯残留物，制得 2.1 克油状的标题化合物。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

- 1. 23 (3H, d)
- 1. 34 (3H, t)
- 2. 80—4. 00 (4H, m)
- 4. 30 (2H, q)。

以参照例 6 中所述的同样方法，制备了下列参照例 7 和 8 的各化合物。

参照例 7

4—异丙基—2—硫代吡咯烷—3—羧酸乙酯：

熔点：68—69°C。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

- 0. 90 (6H, d)
- 1. 32 (3H, t)

1. 75 (1H, m)

2. 75 (1H, m)。

参照例 8

4-苯基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸乙酯：

熔点：96—97°C。

NMR谱 δ (ODCl₃)：

1. 32 (3H, t)

4. 26 (1H, q)

4. 28 (1H, q)

7. 3—7. 4 (5H, m)。

参照例 9

2-硫代吡咯烷-3-羧酸叔丁酯：

将 1.7 克 2-氧代吡咯烷-3-羧酸叔丁酯和 1.8 克 Lawesson 氏试剂加到 20 ml 苯中，并在 50—60°C 下搅拌 1 小时。滤除不溶物后，先馏除溶剂，后用硅胶色谱法将残留物提纯，制得 1.0 克标题化合物。

熔点：110—111°C。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1. 50 (9H, s)

2. 3—2. 7 (2H, m)

3. 4—4. 0 (3H, m)。

实施例 1

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并 [2, 1-b] 噻唑-3-亚基) 乙酸乙酯；

将4.9 g 4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯溶于50 ml 乙醇中，并向其中加入3.0 g 无水乙酸钠和7.7 g 4-溴代乙酰乙酸乙酯。将所得的混合物在室温下搅拌3.5小时。将由此沉淀出的结晶过滤收集，用水洗涤并干燥之。经在三氯甲烷和乙醇的混合物中再结晶后，制得3.3 g 标题化合物。

熔点：103—104°C。

当作 $C_{15}H_{21}NO_4S$ 时的元素分析：

计算值(%)：C 57.86, H 6.80, N 4.50。

实测值(%)：C 57.92, H 6.61, N 4.36。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1.1—1.4 (12H, m)

3.1—4.0 (3H, m)

4.19 (2H, q)

4.76 (2H, d)

4.84 (1H, t)

5.07 (1H, m)。

按实施例1中所述的相同方法制备实施例2至实施例10的下列各化合物。

实施例2

(7-甲酯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基)乙酸乙酯：

熔点：182—184°C。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1.18 (3H, t)

2. 9—3. 2 (2 H, m)

3. 6 1 (3 H, s)

3. 6—3. 9 (2 H, m)

4. 0 4 (2 H, q)

4. 8 0 (2 H, s)

4. 9 1 (1 H, t)。

实施例 3

(7—乙酯基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并 [2, 1—b] 噻唑—3—亚基) 乙酸乙酯 :

熔点 : 1 4 8 °C。

N M R 谱 δ (C D C l₂) :

1. 2 7 (3 H, t)

1. 2 9 (3 H, t)

1. 3 2 (3 H, d)

3. 2 0 (1 H, m)

3. 5—4. 0 (2 H, m)

4. 1 4 (2 H, q)

4. 1 9 (2 H, q)

4. 7 7 (2 H, d)

4. 8 5 (1 H, t)。

实施例 4

(7—甲酯基—6—异丙基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并 [2, 1—b] 噻唑—3—亚基) 乙酸乙酯 :

熔点 : 1 0 0 °C。

NMR 谱 δ (CDCl_3) :

- 0. 7 8 (3 H, d)
- 0. 9 4 (3 H, d)
- 1. 2 9 (3 H, t)
- 1. 3 1 (3 H, t)
- 2. 3 5 (1 H, m)
- 3. 4—3. 7 (3 H, m)
- 4. 1 9 (2 H, q)
- 4. 2 4 (2 H, q)
- 4. 8 2 (2 H, s)
- 4. 9 4 (1 H, s)。

实施例 5

(7—异丙氧羰基—6—异丙基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并
[2, 1—b] 噻唑—3—亚基) 乙酸乙酯 :

熔点 : 7 0—7 2 °C。

NMR 谱 δ (CDCl_3) :

- 0. 7 5 (3 H, d)
- 0. 8 8 (3 H, d)
- 1. 2 5 (3 H, t)
- 1. 2 5 (6 H, d)
- 2. 1—2. 6 (1 H, m)
- 3. 3—3. 6 (3 H, m)
- 4. 0 8 (2 H, q)
- 4. 7 0 (2 H, s)

4. 8 2 (1 H, s)

5. 0 0 (1 H, m)。

实施例 6

(7-乙酯基-6-苯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酸乙酯 :

熔点 : 1 6 3 — 1 6 4 °C。

N M R 谱 δ (C D C l₃) :

1. 1 5 (3 H, t)

1. 2 8 (3 H, t)

3. 5 — 4. 8 (7 H, m)

4. 9 0 (3 H, s)

7. 3 4 (5 H, s)。

实施例 7

(7-异丙氧羰基-6-苯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酸乙酯 :

熔点 : 1 6 1 — 1 6 3 °C。

N M R 谱 δ (C D C l₃) :

1. 0 0 (3 H, d)

1. 1 7 (3 H, d)

1. 2 6 (3 H, t)

3. 5 8 (1 H, q)

4. 0 0 (1 H, d)

4. 1 4 (2 H, q)

4. 6 5 (1 H, q)

- 4. 8 5 (3 H, s)
- 4. 9 8 (1 H, m)
- 7. 2 6 (5 H, s)。

实施例 8

(7-乙酯基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酸甲酯 :

熔点 : 1 5 7 — 1 5 8 °C。

N M R 谱 δ (C D C l₃) :

- 1. 3 1 (3 H, t)
- 1. 3 4 (3 H, d)
- 3. 7 1 (3 H, s)
- 4. 2 1 (2 H, q)
- 4. 8 0 (2 H, t)
- 4. 8 6 (1 H, d)。

实施例 9

(7-叔丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基) 乙酸乙酯 :

熔点 : 1 7 8 — 1 8 0 °C。

N M R 谱 δ (C D C l₃) :

- 1. 3 0 (3 H, t)
- 1. 5 0 (9 H, s)
- 3. 0 — 3. 3 (2 H, m)
- 3. 5 — 3. 9 (2 H, m)
- 4. 1 8 (2 H, q)

4. 87 (3 H, s)。

实施例 10

(7-仲丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酸乙酯:

熔点: 97—98°C。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

0.94 (3 H, t)

1.26 (3 H, d)

1.28 (3 H, t)

1.62 (2 H, m)

3.19 (2 H, t)

3.69 (2 H, t)

4.16 (2 H, q)

4.84 (3 H, m)

4.95 (1 H, m)。

实施例 11

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酸 4-硝基苯酯:

将 8.9 g 4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯溶于 200 ml 苯, 并向其中加入 5.1 g 无水乙酸钠和 16.7 g 4-溴代乙酰乙酸 4-硝基苯酯。将所得混合物在室温中搅拌 8 小时。然后加入 500 ml 三氯甲烷, 并将该混合物用水和饱和氯化钠水溶液洗涤。在干燥并馏除溶剂之后, 用硅胶柱色谱法提纯所得残留物。使经二氯甲烷洗脱的馏分, 在乙醚和正己烷的混合物中结晶出来。如

此制得 11.9 g 标题化合物。

熔点：182—183°C。

当作 $C_{10}H_{10}N_2O_6S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 56.43, H 4.98, N 6.93。

实测值(%)：C 56.41, H 4.96, N 6.85。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$)：

1.30 (6H, d)

1.38 (3H, d)

3.2—3.4 (1H, m)

3.5—4.1 (2H, m)

4.81 (2H, s)

5.05 (1H, s)

5.10 (1H, sept)

7.30 (2H, d)

8.28 (2H, d)。

实施例 12

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基) 硫代乙酸 S-苯酯：

向 15 ml 含有 470 mg 氢氧化钠的 70% 甲醇水溶液中，加入 3.0 g (7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]-噻唑-3-亚基) 乙酸乙酯。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸干溶剂。然后向其中加入 50 ml 四氢呋喃和 1.8 ml 三乙胺。再加入 1.6 ml 三甲基乙酰氯，并将此混合物搅拌 2 小时。随后加入 1.1 ml 苯硫酚，并将该混合物于室温下搅拌 24 小时。

向该反应混合物加水，随之用二氯甲烷萃取。萃取物经水洗涤后，用无水硫酸钠干燥，并馏出萃取剂。用硅胶柱色谱法提纯残留物。如此制得2.6g淡黄色针状标题化合物。

熔点：216—220°C。

当作 $C_{18}H_{19}NO_3S_2$ 的元素分析：

计算值(%)：C 59.81, H 5.30, N 3.88。

实测值(%)：C 60.00, H 5.44, N 3.97。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

1.28 (6H, d)

3.20 (2H, t)

3.72 (2H, t)

4.78 (2H, s)

5.06 (1H, sep)

5.30 (1H, s)

7.44 (5H, s)。

实施例 13

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)硫代乙酸S-苯酯：

按实施例12中所述的相同方法，制得标题化合物。

熔点：153—154°C。

当作 $C_{19}H_{21}NO_3S_2$ 的元素分析：

计算值(%)：C 60.77, H 5.64, N 3.73。

实测值(%)：C 60.67, H 5.70, N 3.71。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

- 1. 29 (6 H, d)
- 1. 35 (3 H, d)
- 3. 2—4. 0 (3 H, m)
- 4. 74 (2 H, d)
- 5. 08 (1 H, s e p)
- 5. 32 (1 H, t)
- 7. 44 (5 H, s)。

实施例 14

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺:

将 1. 2 g (7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酸乙酯悬浮在 25 ml 40%—甲胺水溶液中, 并在室温下搅拌 24 小时。过滤收集沉淀物, 用水洗涤, 并在乙醇中再结晶, 从而制得 1. 2 g 标题化合物。

熔点: 188—190°C。

当作 $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 56. 74, H 6. 80, N 9. 45。

实测值(%): C 56. 73, H 6. 60, N 9. 33。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$) :

- 1. 27 (6 H, d)
- 1. 31 (3 H, d)
- 2. 84 (3 H, d)
- 3. 0—3. 8 (3 H, m)
- 4. 72 (1 H, s)

4. 86 (2H, d)

5. 06 (1H, m)。

实施例 15

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

将 2.0 g N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-5, 6-二氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-基)乙酰胺溶于由 60 ml 三氯甲烷和 6 ml 甲醇所组成的混合溶剂中。将 0.3 g 1, 8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯加入其中, 并将该混合物在 20°C 下搅拌 15 小时。然后将该反应混合物用 20 ml 5% 的乙酸水溶液、0.5% 碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤。用无水硫酸钠干燥三氯甲烷层。馏出三氯甲烷后, 将所得粗结晶在乙醇中再结晶, 从而制得 1.5 g 标题化合物。

按实施例 14 中所述的相同方法制备下列实施例 16-28 的各化合物。

实施例 16

N-甲基-(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 197-198°C。

按 $C_{18}H_{18}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 55.30, H 6.43, N 9.92。

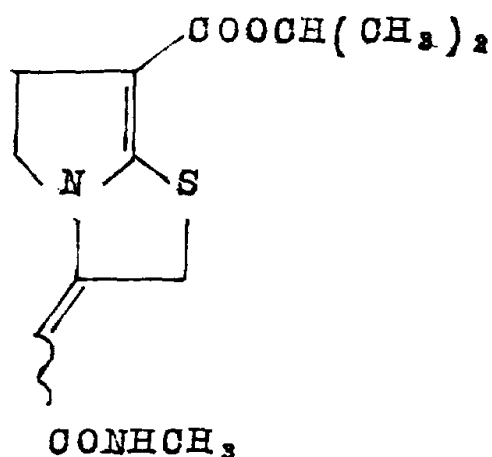
实测值(%): C 55.63, H 6.65, N 10.07。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

1.29 (6H, d)

- 2. 87 (3H, d)
- 3. 20 (2H, t)
- 3. 66 (2H, t)
- 4. 76 (1H, s)
- 4. 96 (2H, s)
- 5. 10 (1H, m)。

由此制得的化合物以下列结构式表示：



在氘化三氯甲烷中检验了上面结构式中2'一位或5一位上的氢原子核极化效应(以下简称NOE)。结果是,照射2'一位上的氢原子,能使5一位上的氢原子NOE增强7.5%,而后者能使前者的NOE增强11.7%。

实施例 17

N-甲基-(7-甲酯基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 211—214°C。

按 $C_{11}H_{14}NO_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 51.95, H 5.55, N 11.02。

实测值(%)：C 52.08, H 5.80, N 10.98。

NMR 谱 δ (CDCl₃)

2.59 (3H, d)

3.03 (2H, t)

3.59 (3H, s)

3.65 (2H, t)

4.79 (2H, bs)

4.95 (1H, t)。

实施例 18

N-甲基-(7-乙酯基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺：

熔点：208—209°C。

按 $C_{12}H_{16}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 53.71, H 6.01, N 10.44。

实测值(%)：C 53.96, H 6.17, N 10.30。

NMR 谱 δ (CDCl₃)

1.29 (3H, t)

2.84 (3H, d)

3.18 (2H, t)

3.64 (2H, t)

4.20 (2H, q)

4.73 (1H, s)

4.90 (2H, s)。

实施例 19

N-甲基-(7-叔丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 200—203 °C。

按 $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 56.71, H 6.80, N 9.49。

实测值(%): C 56.65, H 6.86, N 9.40。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

1.50 (9H, s)

2.83 (3H, d)

3.0—3.3 (2H, m)

3.5—3.8 (2H, m)

4.70 (1H, t)

4.87 (2H, d)。

实施例 20

N-甲基-(7-仲丁氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 187—188 °C。

按 $C_{14}H_{20}N_2O_3S \cdot 5H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 55.06, H 6.93, N 9.17。

实测值(%): C 55.00, H 6.76, N 9.20。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

0.93 (3H, t)

- 1. 23 (3H, d)
- 1. 60 (2H, m)
- 2. 83 (3H, d)
- 3. 17 (2H, t)
- 3. 62 (2H, t)
- 4. 72 (1H, br)
- 4. 89 (2H, br)
- 4. 91 (1H, m)。

实施例 2 1

N-甲基-(7-环己氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 178—180°C。

按 $C_{17}H_{24}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 60.69, H 7.19, N 8.33。

实测值(%): C 60.62; H 7.19, N 8.22。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

- 1. 1—2. 1 (13H, m)
- 2. 85 (3H, d)
- 2. 1—2. 3 (1H, m)
- 2. 4—3. 0 (2H, m)
- 4. 75 (1H, s)
- 4. 87 (2H, s)
- 4. 8—5. 0 (1H, m)。

实施例 2 2

N-甲基-(7-乙酯基-6-甲基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 186—188°C。

按 $C_{13}H_{18}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 55.30, H 6.43, N 9.92。

实测值(%): C 55.36, H 6.46, N 9.44。

NMR谱 δ (CDCl₃):

1.29 (3H, t)

1.32 (3H, d)

2.84 (3H, d)

3.1—3.9 (3H, m)

4.19 (2H, q)

4.73 (2H, s)

4.86 (2H, s)。

实施例 23

N-甲基-(7-乙酯基-6-异丙基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

熔点: 180—182°C。

按 $C_{15}H_{22}N_2O_3S \cdot 0.2H_2O$ 的元素分析:

计算值(%): C 57.37, H 7.19, N 8.92。

实测值(%): C 57.60, H 7.30, N 8.82。

NMR谱 δ (CDCl₃):

0.80 (3H, d)

0.94 (3H, d)

- 1. 3 2 (3 H, t)
- 2. 3 6 (1 H, m)
- 2. 8 9 (3 H, d)
- 3. 3—3. 7 (3 H, m)
- 4. 2 3 (2 H, q)
- 4. 8 3 (1 H, s)
- 4. 9 2 (2 H, s)。

实施例 2 4

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—异丙基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺 :

熔点 : 1 4 9—1 5 3 °C。

按 $C_{16}H_{24}N_2O_3S$ 的元素分析 :

计算值 (%) : C 5 9. 2 3, H 7. 4 6, N 8. 6 3。

实测值 (%) : C 5 9. 0 5, H 7. 2 2, N 8. 4 1。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$) :

- 0. 7 7 (3 H, d)
- 0. 9 0 (3 H, d)
- 1. 2 7 (6 H, d)
- 2. 1—2. 6 (1 H, m)
- 2. 8 0 (3 H, d)
- 3. 2—3. 6 (3 H, m)
- 4. 8 0 (3 H, s)
- 4. 9 8 (1 H, m)。

实施例 25

N—甲基—(7—乙酯基—6—苯基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑—3—亚基)乙酰胺:

熔点: 168—171°C。

按 $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 62.77, H 5.85, N 8.13。

实测值(%): C 62.77, H 5.94, N 7.86。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

1.13 (3H, t)

2.83 (3H, d)

3.4—5.8 (6H, m)

4.92 (2H, s)

7.26 (5H, s)。

实施例 26

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—苯基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑—3—亚基)乙酰胺:

熔点: 143—146°C。

按 $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 63.66, H 6.19, N 7.81。

实测值(%): C 63.52, H 6.32, N 7.95。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

1.01 (3H, d)

1.17 (3H, d)

2.81 (3H, d)

- 3. 50 (1H, q)
- 3. 98 (1H, t)
- 4. 5—5. 1 (2H, m)
- 4. 73 (1H, s)
- 4. 90 (2H, d)
- 7. 1—7. 4 (5H, m)。

实施例 27

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酰胺:

熔点: 204—207°C。

按 C₁₃H₁₉N₂O₃S 的元素分析:

计算值(%): C 55.30, H 6.43, N 9.92。

实测值(%): C 55.35, H 6.52, N 9.95。

NMR谱 δ (CDCl₃):

- 1. 28 (6H, d)
- 1. 32 (3H, d)
- 3. 0—3. 3 (1H, m)
- 3. 4—3. 9 (2H, m)
- 4. 82 (2H, s)
- 4. 90 (1H, s)
- 5. 02 (1H, m)。

实施例 28

N-乙基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酰胺:

熔点：116—119℃

按 $C_{15}H_{22}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 58.04, H 7.14, N 9.02。

实测值(%)：C 58.17, H 7.32, N 8.76。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1.15 (3H, t)

1.27 (6H, d)

1.31 (3H, d)

3.1—4.0 (5H, m)

4.72 (1H, t)

4.85 (2H, d)

5.05 (1H, m)。

实施例 29

(7—异丙氧羰基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑—3—亚基) 乙酰哌啶：

将 1.0 g (7—异丙氧羰基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1-b]噻唑—3—亚基) 硫代乙酸 S—苯酯和 1.2 g 哌啶悬浮在 40 ml 四氢呋喃中，并在室温下，边搅拌边向其中加入 740 mg 三氟乙酸银。2 小时之后，滤除不溶物并浓缩滤液。用硅胶柱色谱法提纯浓缩后的残留物，并使之在乙醇中再结晶。如此制得 0.65 g 标题化合物。

熔点：128—130℃。

按 $C_{17}H_{24}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 60.68, H 7.19, N 8.33。

实测值(%) : C 60.39, H 7.30, N 8.26。

NMR谱 δ (CDCl₃) :

1.29 (6H, d)

1.65 (6H, m)

3.18 (2H, t)

3.50 (4H, m)

3.68 (2H, t)

4.90 (2H, s)

5.09 (1H, sep)

5.13 (1H, s)。

按实施例29中所述的相同方法制备了下述实施例30和31的各化合物。

实施例30

(7-异丙氧羰基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰吗啉:

熔点: 186—187°C。

按C₁₈H₂₂N₂O₄S的元素分析:

计算值(%) : C 56.78, H 6.55, N 8.28。

实测值(%) : C 56.48, H 6.57, N 8.14。

NMR谱 δ (CDCl₃) :

1.28 (6H, d)

3.19 (2H, t)

3.5—3.8 (10H, m)

4.91 (2H, s)

5. 06 (1H, s)

5. 07 (1H, sep)。

实施例 3 1

(7—异丙氧羰基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]
噻唑—3—亚基) 乙酰硫代吗啉 :

熔点 : 183—185°C。

按 $C_{10}H_{22}N_2O_3S_2$ 的元素分析 :

计算值 (%) : C 54. 21, H 6. 26, N 7. 90。

实测值 (%) : C 53. 97, H 6. 28, N 7. 74。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$) :

1. 29 (6H, d)

2. 66 (4H, t)

3. 22 (2H, t)

3. 72 (2H, t)

3. 88 (4H, t)

4. 94 (2H, s)

5. 08 (1H, sep)

5. 10 (1H, s)。

实施例 3 2

N, N—二甲基—(7—异丙氧羰基—2, 3, 5, 6—四氢吡
咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺 :

将 1. 0 g (7—异丙氧羰基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并
[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 硫代乙酸 S—苯酯, 悬浮在 10
ml 40% 二甲胺水溶液中, 并在室温下搅拌 1 小时。馏除剩余的 二

甲胺后，将所得粗结晶在异丙醇中再结晶。如此制得 0.7 g 标题化合物结晶。

熔点：159—160°C。

按 $C_{14}H_{20}N_2O_2S \cdot 0.6H_2O$ 的元素分析：

计算值(%)：C 54.73, H 6.90, N 9.12。

实测值(%)：C 54.80, H 7.05, N 8.95。

NMR 谱 δ (CDCl₃)：

1.30 (6H, d)

3.06 (6H, s)

3.21 (2H, t)

3.72 (2H, t)

4.95 (2H, s)

5.11 (1H, sep)

5.13 (1H, s)。

按实施例 3 2 中所述的相同方法制备了下述实施例 3 3 和 3 4 的各化合物。

实施例 3 3

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并
[2, 1-b]噻唑—3—亚基) 乙酰吡啶：

熔点：155—158°C。

按 $C_{18}H_{20}N_2O_2S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 61.69, H 7.48, N 7.99。

实测值(%)：C 61.56, H 7.44, N 7.80。

NMR 谱 δ (CDCl₃)：

- 1. 27 (6H, d)
- 1. 33 (3H, d)
- 2. 5—2. 8 (6H, m)
- 3. 2—3. 8 (7H, m)
- 4. 85 (2H, d)
- 5. 06 (1H, sep)
- 5. 13 (1H, t)。

实施例 3 4

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并
[2, 1—b] 噻唑—3—亚基) 乙酰吗啉 :

熔点 : 138—140°C。

按 $C_{17}H_{24}N_2O_4S$ 的元素分析 :

计算值 (%) : C 57. 93, H 6. 86, N 7. 95。

实测值 (%) : C 57. 76, H 6. 90, N 7. 80。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$) :

- 1. 27 (6H, d)
- 1. 33 (3H, d)
- 3. 1—3. 4 (1H, m)
- 3. 4—3. 9 (10H, m)
- 4. 85 (2H, d)
- 5. 05 (1H, t)
- 5. 13 (1H, sep)。

实施例 3 5

N, N—二甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5,

6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺:

向1.5g(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酸4-硝基苯酯中,加入40ml 25%二甲胺水溶液,并将该混合物在室温下搅拌3天。向其中加入40ml水,并过滤收集由此形成的沉淀物,用水洗涤之,并使之溶于三氯甲烷中。经干燥及馏出溶剂后,将如此制得的粗结晶在由乙醚和正己烷所组成的溶剂混合物中再结晶。如此制得0.6g标题化合物。

熔点: 126—128°C。

按C₁₅H₂₂N₂O₃S的元素分析:

计算值(%): C 58.04, H 7.14, N 9.02。

实测值(%): C 58.28, H 7.15, N 9.08。

NMR谱 δ (CDCl₃):

1.24 (6H, d)

1.33 (3H, d)

3.02 (6H, s)

3.1—3.3 (1H, m)

3.5—3.9 (2H, m)

4.85 (2H, d)

5.08 (1H, sep)

5.10 (1H, t)。

实施例36

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰硫代吗啉:

按实施例35中所述的相同方法制备了标题化合物。

熔点：164—165°C。

按C₁₇H₂₄N₂O₂S₂的元素分析：

计算值(%)：C 55.41, H 6.56, N 7.60。

实测值(%)：C 55.23, H 6.56, N 7.38。

NMR谱δ(CDC1₂)：

1.27 (6H, d)

1.33 (3H, d)

2.5—2.8 (4H, m)

3.21 (1H, dd)

3.6—4.0 (6H, m)

4.85 (2H, d)

5.07 (1H, s)

5.13 (1H, sep)。

实施例37

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2,3—二氢吡咯并[2,1-b]噻唑—3—亚基)乙酰胺：

将15.3g N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2,3,5,6—四氢吡咯并[2,1-b]噻唑—3—亚基)乙酰胺溶于含有300ml三氯甲烷和120ml四氢呋喃的溶剂混合物中。然后，在搅拌和冷水冷却下，向其中加入11.7g 2,3—二氯—5,6—二氟基—对苯醌。0.5小时后，向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液。经搅拌后，用硅藻土滤除不溶物，并用三氯甲烷萃取滤液。用水及饱和氯化钠水溶液洗涤三氯甲烷相并干燥之。馏除溶剂后，将

所得粗结晶在乙醇中再结晶。如此制得 12.5 g 标题化合物。

熔点：173—175°C。

按 $C_{14}H_{18}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 57.12, H 6.16, N 9.52。

实测值(%)：C 57.06, H 6.12, N 9.48。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$)：

1.35 (6H, d)

2.27 (3H, s)

2.90 (3H, d)

4.91 (2H, d)

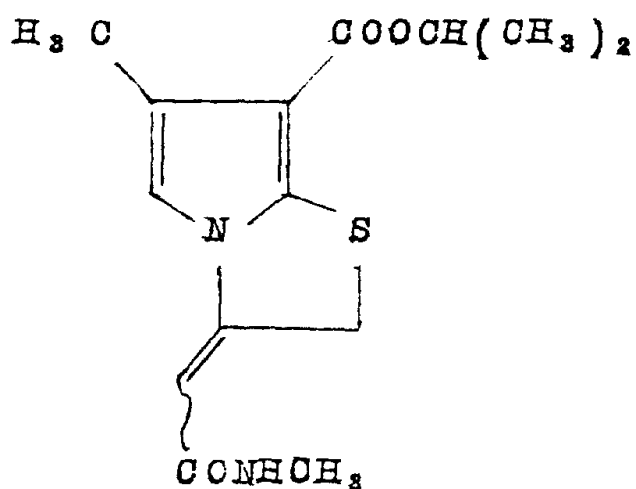
5.16 (1H, m)

5.6 (1H, m)

5.68 (1H, t)

6.67 (1H, s)。

如此制得的化合物，用下列结构式表示：



在二甲亚砜 ($DMSO-d^6$) 中检验了上列结构式中 2' 一位

或5一位上的氢原子极化效应(NOE)。结果, 照射2'一位上的氢原子, 能使5一位上氢原子的NOE增强10%, 而后者能使前者的NOE增强6%。

按实施例37所述的相同方法, 制备了下述实施例38至49的各化合物。

实施例38

N—甲基—(7—异丙氧羰基—2, 3—二氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺:

熔点: 191—192°C。

按C₁₈H₁₆N₂O₃S的元素分析:

计算值(%): C 55.70, H 5.75, N 9.99。

实测值(%): C 55.67, H 5.86, N 10.00。

NMR谱δ(CDCl₃):

1.33 (6H, d)

2.89 (3H, d)

4.98 (2H, d)

5.15 (1H, m)

5.60 (1H, d)

5.76 (1H, t)

6.73 (1H, d)

6.86 (1H, d)。

实施例39

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—异丙基—2, 3—二氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺:

熔点：175—177℃。

按 $C_{16}H_{22}N_2O_2S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 59.62, H 6.56, N 8.70。

实测值(%)：C 59.50, H 6.62, N 8.83。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1.20 (6H, d)

1.33 (6H, d)

2.87 (3H, d)

3.32 (1H, m)

4.85 (2H, d)

5.10 (1H, m)

5.68 (1H, t)

6.60 (1H, s)。

实施例40

N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-苯基-2,3-二氢吡咯并
[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺：

熔点：155—159℃。

按 $C_{19}H_{20}N_2O_2S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 64.00, H 5.66, N 7.86。

实测值(%)：C 63.79, H 5.64, N 7.90。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1.26 (6H, d)

2.88 (3H, d)

4.92 (2H, d)

- 5. 18 (1H, m)
- 5. 75 (1H, t)
- 6. 85 (1H, s)
- 7. 3—7. 7 (5H, m)。

实施例 4 1

N—甲基—(7—乙酯基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺 :

熔点 : 177—178 °C。

按 $C_{13}H_{16}N_2O_3S$ 的元素分析 :

计算值 (%) : C 55. 69, H 5. 75, N 9. 99。

实测值 (%) : C 55. 37, H 5. 73, N 9. 94。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$) :

- 1. 31 (3H, t)
- 2. 22 (3H, d)
- 4. 22 (2H, q)
- 4. 84 (2H, d)
- 5. 88 (1H, t)
- 6. 72 (1H, d)
- 7. 10 (1H, s)。

实施例 4 2

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—亚基) 乙酰胺 :

熔点 : 179—180 °C。

按 $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析 :

计算值(%) : C 55.70, H 5.75, N 9.99。

实测值(%) : C 55.73, H 5.71, N 10.06。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

- 1. 27 (6H, d)
- 2. 20 (3H, d)
- 4. 82 (2H, d)
- 5. 01 (1H, m)
- 6. 04 (1H, t)
- 6. 97 (1H, q)。

实施例 43

N-乙基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3-二氢吡咯并
[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺 :

熔点 : 139—140°C。

按 C₁₅H₂₀N₂O₃S 的元素分析 :

计算值(%) : C 58.42, H 6.54, N 9.08。

实测值(%) : C 58.25, H 6.33, N 9.25。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

- 1. 15 (3H, t)
- 1. 27 (6H, d)
- 2. 28 (3H, s)
- 3. 1—3. 6 (2H, m)
- 4. 90 (2H, d)
- 5. 15 (1H, m)
- 5. 68 (1H, t)

6. 65 (1H, s)。

实施例 4 4

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3-二氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酰吗啉:

熔点: 156—158°C。

按 $C_{17}H_{22}N_2O_4S$ 的元素分析:

计算值(%) : C 58.27, H 6.33, N 7.99。

实测值(%) : C 58.45, H 6.32, N 7.90。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

1.33 (6H, d)

2.28 (3H, d)

3.4—3.9 (8H, m)

4.87 (2H, d)

5.15 (1H, sep)

6.06 (1H, t)

6.74 (1H, bs)。

实施例 4 5

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2, 3-二氢吡咯并[2, 1-b]噻唑-3-亚基) 乙酰硫代吗啉:

熔点: 149—155°C。

按 $C_{17}H_{22}N_2O_3S_2$ 的元素分析:

计算值(%) : C 55.71, H 6.05, N 7.64。

实测值(%) : C 55.55, H 5.99, N 7.48。

NMR 谱 δ (CDCl₃) :

1. 3 3 (6 H, d)
2. 2.8 [3 H, d]
2. 6—2. 8 (4 H, m)
3. 7—4. 1 (4 H, m)
4. 8 6 (2 H, d)
5. 1 8 (1 H, s e p)
6. 0 6 (1 H, t)
6. 7 7 (1 H, d)。

实施例 4 6

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并[2, 1—
b) 噻唑—3—亚基) 乙酰吡啶 :

熔点 : 1 2 2—1 2 3 °C。

按 $C_{18}H_{24}N_2O_3S$ 的元素分析 :

计算值 (%) : C 6 2. 0 4, H 6. 9 4, N 8. 0 4。

实测值 (%) : C 6 1. 8 0, H 6. 9 8, N 7. 8 8。

N M R 谱 δ ($CDCl_3$) :

1. 3 3 (6 H, d)
1. 5—1. 8 (6 H, m)
2. 2 8 (3 H, d)
3. 4—3. 7 (4 H, m)
4. 8 7 (2 H, d)
5. 1 5 (1 H, s e p)
6. 1 3 (1 H, t)
6. 7 6 (1 H, d)。

实施例 47

N—N—二甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2,3—二氢吡咯并[2,1-b]噻唑—3—亚基)乙酰胺:

熔点: 132—135°C。

按 $C_{15}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 58.40, H 6.54, N 9.09。

实测值(%): C 58.37, H 6.50, N 8.96。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$):

1. 33 (6H, d)

2. 29 (3H, d)

3. 07 (6H, s)

4. 88 (2H, d)

5. 15 (1H, sep)

6. 10 (1H, t)

6. 75 (1H, d)。

实施例 48

N—甲基—(7—环己氧羰基—6—甲基—2,3—二氢吡咯并[2,1-b]噻唑—3—亚基)乙酰胺:

熔点: 179—181°C。

按 $C_{17}H_{22}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 61.05, H 6.63, N 8.38。

实测值(%): C 61.02, H 6.68, N 8.20。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$):

1. 1—2. 2 (10H, m)

- 2. 27 (3 H, d)
- 2. 89 (3 H, d)
- 4. 91 (2 H, d)
- 4. 9—5. 1 (1 H, m)
- 5. 69 (1 H, t)
- 6. 65 (1 H, q)。

实施例 49

N—甲基—(6—乙基—7—异丙氧羰基—2, 3—二氢吡咯并
[2, 1—b]噻唑—3—亚基)乙酰胺：

熔点：179—182°C。

按 $C_{15}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 58.42, H 6.54, N 9.08。

实测值(%)：C 58.41, H 6.49, N 9.12。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

- 1. 19 (3 H, t)
- 1. 33 (6 H, d)
- 2. 73 (2 H, q)
- 2. 89 (3 H, d)
- 4. 90 (2 H, d)
- 5. 15 (1 H, sep)
- 5. 71 (1 H, t)
- 6. 60 (1 H, s)。

实施例 50

(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并

[2, 1-d] 噻唑-3-基) 乙酸甲酯:

将 4.0 g 4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯、4.7 g 4-溴代丁烯酸甲酯及 2.1 g 无水乙酸钠悬浮在 100 ml 乙醇中, 并于 60-70°C 下搅拌 3 小时。经减压馏出溶剂之后, 将残留物溶于乙酸乙酯中, 用饱和氯化钠水溶液洗涤并用无水硫酸钠干燥之。馏除溶剂后, 用硅胶柱色谱法提纯所得的油状产物。如此制得 4.5 g 淡黄色油状产物形式的标题化合物。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

1. 1-1.3 (3H, m)

1.25 (6H, d)

2. 2-3.8 (8H, m)

3. 7.2 (3H, s)

5. 0.3 (1H, s or p)。

实施例 5 1

(7-异丙氧羰基-2, 3, 5, 6-四氢吡咯并[2:1-d]噻唑-3-基) 乙酸甲酯:

按实施例 5 0 中所述的相同方法, 制备了标题化合物。

按 C₁₃H₁₉N₂O₄S 的元素分析:

计算值(%): C 54.72, H 6.71, N 4.91。

实测值(%): C 54.71, H 6.64, N 4.74。

NMR 谱 δ (CDCl₃):

1. 2.5 (6H, d)

2. 5-3.8 (9H, m)

3. 7.2 (3H, s)

5. 03 (1H, sep)。

实施例 5 2

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—基)乙酰胺：

向 4. 5 g (7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—基)乙酸甲酯中，加入 100 ml 40% 的一甲胺水溶液。将该混合物在室温下搅拌 20 小时。馏除一甲胺之后，用三氯甲烷萃取残留物。将三氯甲烷层用氯化钠饱和水溶液洗涤，并用无水硫酸钠干燥，馏除溶剂之后，得到 4. 1 g 无色油状产物形式的标题化合物。

质谱 m/z : 298 (M^+)。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$) :

1. 25 (9H, d)

1. 8—3. 9 (8H, m)

2. 81 (3H, d)

5. 01 (1H, sep)。

实施例 5 3

N—甲基—(7—异丙氧羰基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—基)乙酰胺：

按实施例 5 2 所述的相同方法制备了标题化合物。

熔点：79—95°C。

按 $C_{13}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值 (%) : C 54. 91, H 7. 09, N 9. 85。

实测值 (%) : C 54. 86, H 7. 05, N 9. 91。

NMR谱 δ (CDCl_3) :

1. 25 (6H, d)

2. 3—3. 8 (9H, m)

2. 81 (3H, d)

5. 00 (1H, s \oplus p)。

实施例 5 4

N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3—二氢吡咯并 [2, 1—b] 噻唑—3—基) 乙酰胺 :

将 4. 1 g N—甲基—(7—异丙氧羰基—6—甲基—2, 3, 5, 6—四氢吡咯并 [2, 1—b] 噻唑—3—基) 乙酰胺溶于 150 ml 三氯甲烷中, 并在冰冷却及搅拌下, 向其中加入 3. 9 g 2, 3—二氟基—5, 6—二氯对苯醌。将该混合物在室温下搅拌 1 小时。除去不溶物之后, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤三氯甲烷层。经无水硫酸钠干燥并馏出溶剂之后, 用硅胶柱色谱法提纯所得残留物。如此制得 2. 0 g 标题化合物。

熔点: 108—109°C.

按 $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的元素分析:

计算值(%) : C 56. 73, H 6. 80, N 9. 45.

实测值(%) : C 56. 71, H 6. 83, N 9. 49.

NMR谱 δ (CDCl_3) :

1. 30 (6H, d)

2. 18 (3H, d)

2. 3—2. 7 (2H, m)

2. 80 (3H, d)

- 3. 32 (1H, dd)
- 3. 89 (1H, dd)
- 4. 7—5. 0 (1H, m)
- 5. 08 (1H, m)
- 6. 38 (1H, d)。

实施例 5 5

N—甲基—(7—异丙氧羰基—2, 3—二氢吡咯并[2, 1—b]噻唑—3—基) 乙酰胺：

按实施例 5 4 中所述的相同方法，制备了标题化合物。

熔点：117—119℃。

按 $C_{13}H_{18}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 55.30, H 6.43, N 9.92。

实测值(%)：C 55.27, H 6.38, N 9.86。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$)：

- 1. 30 (6H, d)
- 2. 57 (1H, s)
- 2. 64 (1H, s)
- 2. 80 (3H, d)
- 3. 38 (1H, dd)
- 3. 99 (1H, dd)
- 4. 93 (1H, ddt)
- 5. 10 (1H, sep)
- 6. 53 (1H, d)
- 6. 56 (1H, d)。

实施例 56

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-基)乙酰吗啉:

将1.54 g (7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-基)乙酸、0.7 g 吗啉及0.12 g 4-N,N-二甲氨基吡啶溶于50 ml 二氯甲烷中。在冰冷却和搅拌下,向其中加入1.44 g N,N'-二环己基碳化二亚胺。然后将该混合物于室温下搅拌9天。滤除不溶物之后,再馏出溶剂。将如此得到的油状残留物用硅胶柱色谱法提纯。在乙醚/正己烷中结晶之后,得1.05 g 标题化合物。

熔点: 97—99°C。

按 $C_{17}H_{24}N_2O_4S$ 的元素分析:

计算值(%): C 57.93, H 6.86, N 7.95。

实测值(%): C 57.99, H 6.91, N 7.90。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$):

- 1.32 (6H, d)
- 2.22 (3H, s)
- 2.5—2.8 (2H, m)
- 3.2—3.5 (3H, m)
- 3.4—3.7 (6H, m)
- 4.00 (1H, dd)
- 4.7—5.1 (1H, m)
- 5.13 (1H, sep)
- 6.42 (1H, s)。

实施例 5 7

(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-基)乙酰胺:

将 1.0 g (7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-基)乙酸甲酯溶于 30 ml 甲醇中,并向其中加入 30 ml 浓氨水。将所得的混合物在室温下搅拌 6 天。馏除氨之后,用三氯甲烷萃取残留物。用饱和氯化钠水溶液洗涤三氯甲烷层,并以无水硫酸钠干燥之。馏除溶剂后,使所得的油状残留物在乙醚/正己烷中结晶。如此制得 0.3 g 标题化合物。

熔点: 143—146°C。

按 $C_{13}H_{18}N_2O_3S$ 的元素分析:

计算值(%): C 55.30, H 6.43, N 9.92。

实测值(%): C 55.20, H 6.47, N 9.71。

NMR 谱 δ ($CDCl_3$):

1.31 (6H, d)

2.21 (3H, d)

2.6—2.8 (2H, m)

3.34 (1H, dd)

3.94 (1H, dd)

4.7—5.0 (1H, m)

5.12 (1H, sep)

6.43 (1H, d)。

实施例 5 8

1) (7-异丙氧羰基-6-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,

1-b]噻唑-3-基)乙酸乙酯:

将2.0g 4-甲基-2-硫代吡咯烷-3-羧酸异丙酯溶于30ml乙酸中,并向其中加入4.2g 4-溴乙酰乙酸乙酯。将该混合物于20℃搅拌1小时。减压馏除乙酸后,加入50ml水和三氯甲烷,并收集水层。用碳酸氢钠使水层变成碱性,用三氯甲烷萃取,用水洗涤并经无水硫酸钠干燥。馏除三氯甲烷后,制得1.5g油状产物形式的标题化合物。

NMR谱 δ (CDCl₃):

1.26 (6H, d)

1.28 (3H, t)

1.30 (3H, d)

3.37 (2H, s)

3.3-3.8 (2H, m)

3.9-4.2 (1H, m)

4.19 (2H, q)

5.06 (1H, m)

5.86 (1H, s)。

2) N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-基)乙酰胺:

将3.3g (7-异丙氧羰基-6-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-基)乙酸乙酯加入60ml的40%一甲胺水溶液中,并于20℃搅拌24小时。过滤收集沉淀物,用水洗涤,干燥,并在乙醇中再结晶。如此制得2.2g标题化合物。

熔点: 203-205℃。

按 $C_{14}H_{20}N_2O_3S$ 的元素分析：

计算值(%)：C 56.71, H 6.80, N 9.49。

实测值(%)：C 57.03, H 6.95, N 9.65。

NMR谱 δ (CDCl₃)：

1.23 (6H, d)

1.27 (3H, d)

2.71 (3H, d)

3.30 (2H, s)

3.4—3.8 (2H, m)

4.17 (1H, m)

4.96 (1H, m)

5.92 (1H, s)。

3) N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-2,3,5,6-四氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺：

将2.0g N-甲基-(7-异丙氧羰基-6-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,1-b]噻唑-3-亚基)乙酰胺溶于60ml三氯甲烷中，并向其中加入0.3ml 1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一碳烯。将所得混合物于室温下搅拌过夜。然后将三氯甲烷相依次用20ml的5%乙酸水溶液和10ml水洗涤。将三氯甲烷相依次用饱和碳酸氢钠水溶液及饱和氯化钠水溶液洗涤，并经无水硫酸钠(sodium sulfate anhydride)干燥。馏除溶剂后，将所得粗结晶在乙醇中再结晶。如此制得1.2g标题化合物。

如此制得的化合物，其熔点及各波谱数据与实施例14中的化合

物完全相同。

试验例 1

对 D-半乳糖胺所诱发肝炎模型的影响：

试验动物：

使用体重为 170 至 200 g 的 SD 雄性大鼠。

试验化合物的给用：

将每种试验化合物悬浮在 1% 甲基纤维素水溶液中，并在诱发肝损伤之前 1 小时，将其以 400 mg/kg 的剂量经口给药。

半乳糖胺 to pathy (肝炎) 的诱发：

将 D-半乳糖胺盐酸化物以 800 mg/kg 的量 (经皮下) 给大鼠，以诱发肝炎。施用 D-半乳糖胺之后，使这些动物禁食。24 小时后，在醚麻醉下从其腔静脉采集血样，并测定血清 GPT 和 GOT，以其作肝损伤指标。

结果：

表 1 示出试验结果。

	GPT	GOT
	U/L	U/L
正常对比组 (n=6)	39 ± 5	93 ± 11
病态对比组 (n=6)	1961 ± 333	1652 ± 265
试验组 (n=6)		
实施例 6 的化合物	437 ± 58**	496 ± 43**
实施例 7 的化合物	338 ± 36**	483 ± 45**

** : $p < 0.05$ (与病态对比组相比)。

表 1 清楚表明, 试验组中的血清 G P T 和 G O T 值显著低于病态对比组的相应值。因而证明, 本发明化合物对改善和防止由于给用 D — 半乳糖胺盐酸化物而诱发的肝炎是高度有效的。

试验例 2

将悬浮在 1% 甲基纤维素水溶液中的实施例 1 6 或 3 7 的化合物, 以 4 0 0 m g / k g 的剂量向 S D 雄性大鼠经口给药。结果无一死亡。

虽然上面已对本发明作了详细说明, 而且还根据具体实施方式作了说明, 但本领域专业人员必定明白, 无需脱离本发明的精神实质和范围, 就可对本发明进行各种变更和改进。