



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101381371 B

(45) 授权公告日 2011.05.18

(21) 申请号 200710045600.X

A61P 35/02 (2006.01)

(22) 申请日 2007.09.05

(56) 对比文件

(73) 专利权人 上海医药工业研究院

地址 200040 上海市北京西路 1320 号

专利权人 上海现代制药股份有限公司

(72) 发明人 王国平 刘全海 孙海燕 吴渭

侯建 姚林 李春刚 刘珉宇

李飞 吴学军 赵帅

(74) 专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

31002

代理人 薛琦

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

JP 昭 63-112586 A, 1988.05.17, 第 808 页化合物 10.

JP 昭 63-284181 A, 1988.11.21, 第 693 页第 1 表.

CN 1642959 A, 2005.07.20, 权利要求 1-10.

JP 特开平 11-279179 A, 1999.10.12, 第 5 页表 1.

US 6020360 A, 2000.02.01, 权利要求 1-13.

CN 1276723 A, 2000.12.13, 说明书第 12 页.

JP 昭 61-183290 A, 1986.08.15, 权利要求

1.

审查员 郝鹏

权利要求书 3 页 说明书 22 页

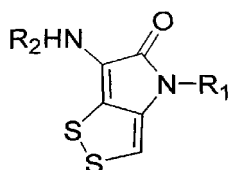
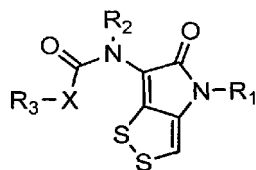
(54) 发明名称

式 I 式 I-6

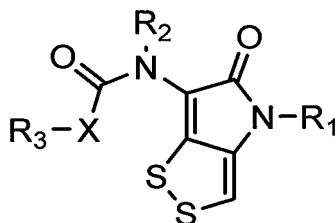
二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

一类如式 I 所示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;其中 X = O、NR₄ 或 S;R₁选自未被取代或任选被取代的下述基团: C₃-C₈的环烷基、C₅-C₁₀的芳基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的 3-10 元的杂环基;R₂选自氢或 C₁-C₁₀烷基;R₃选自氢或未被取代或任选被取代的下述基团: C₁-C₁₀的烷基、C₂-C₁₀的烯基、C₂-C₁₀的炔基、C₃-C₁₀的环烷基、带 C₅-C₁₀的芳基的 C₁-C₁₀的烷基、C₅-C₁₀的芳基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或者 S 的杂原子的 3-10 元的杂环基;R₄选自氢或 C₁-C₁₀的烷基。本发明还公开了上述化合物的制备方法以及其在制备升高外周血白细胞药物和在制备放疗或化疗中抑制外周血白细胞减少的辅助药物中的应用。本发明的化合物具有迅速而较持久的升高外周血白细胞的显著功效。



1. 如式 I 所示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,



式 I

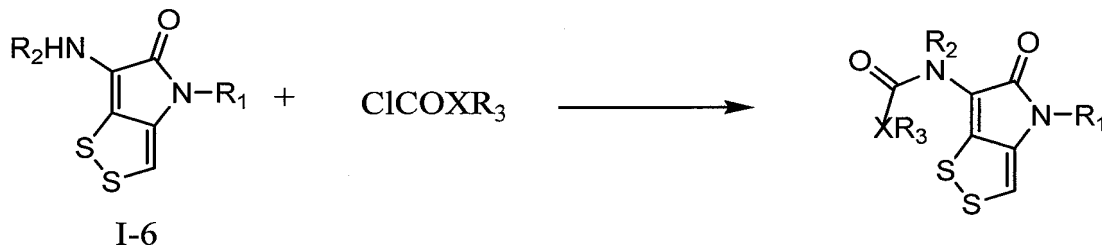
其中, X 为 O、NH 或者 S;

R₁ 为 C₅-C₁₀ 的芳基、卤素取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷氧基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基, 或者含有 1-3 个独立地选自 N, O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基;

R₂ 为氢;

R₃ 选自氢、C₁-C₁₀ 的烷基、C₁-C₆ 的烷基取代的 C₁-C₁₀ 的烷基、卤素取代的 C₁-C₁₀ 的烷基、带呋喃基的 C₁-C₁₀ 烷基、带噻吩基的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、带氨基的 C₁-C₁₀ 烷基、带吡喃基的 C₁-C₁₀ 烷基、带苯基的 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 的环烷基、C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷氧基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、卤素取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基, 或者含有 1-3 个独立地选自 N, O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物的制备方法, 其特征在于包括如下步骤: 在非质子性溶剂中, 在有机碱的作用下, 将如式 I-6 所示的化合物与 ClCOXR₃ 进行反应即可;



其中, X 为 O、NH 或者 S;

R₁ 为 C₅-C₁₀ 的芳基、卤素取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷氧基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基, 或者含有 1-3 个独立地选自 N, O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基;

R₂ 为氢;

R₃ 选自氢、C₁-C₁₀ 的烷基、C₁-C₆ 的烷基取代的 C₁-C₁₀ 的烷基、卤素取代的 C₁-C₁₀ 的烷基、带呋喃基的 C₁-C₁₀ 烷基、带噻吩基的 C₁-C₁₀ 烷基、C₂-C₁₀ 烯基、C₂-C₁₀ 炔基、带氨基的 C₁-C₁₀ 烷基、带吡喃基的 C₁-C₁₀ 烷基、带苯基的 C₁-C₁₀ 烷基、C₃-C₁₀ 的环烷基、C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷氧基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、卤素取代的 C₅-C₁₀ 的芳基、C₁-C₆ 的烷基取代的 C₅-C₁₀ 的芳基, 或者含有 1-3 个独立地选自 N, O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基。

3. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于: 所述的如式 I-6 所示的化合物与 ClCOXR₃ 的摩尔比为 1 : 1 ~ 1 : 10。

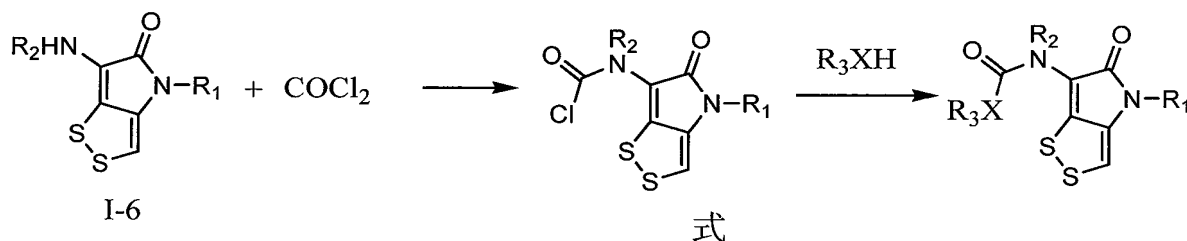
4. 如权利要求 2 所述的制备方法, 其特征在于: 所述的有机碱为三乙胺和 / 或吡啶。

5. 如权利要求 2 所述的制备方法,其特征在于:所述的反应的温度为 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

6. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物的制备方法,其特征在于包括如下步骤:

(1) 非质子性溶剂中,在有机碱的作用下,将如式 I-6 所示的化合物与 COCl_2 反应,制得如式 II 所示的化合物;

(2) 非质子性溶剂中,在有机碱的作用下,将如式 II 所示的化合物与 R_3XH 反应即可,



其中, X 为 O、NH 或者 S;

R_1 为 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基、卤素取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷基取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基,或者含有 1-3 个独立地选自 N, O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基;

R_2 为氢;

R_3 选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷基取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的烷基、卤素取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的烷基、带呋喃基的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、带噻吩基的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 炔基、带氨基的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、带吡喃基的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、带苯基的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 的环烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷氧基取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基、卤素取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷基取代的 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的芳基,或者含有 1-3 个独立地选自 N, O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基。

7. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于:步骤 1 中,所述的如式 I-6 所示的化合物与 COCl_2 的摩尔比为 $1 : 1 \sim 1 : 10$ 。

8. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于:步骤 2 中,所述的 R_3XH 的用量为如式 I-6 所示的化合物的摩尔量的 $1 \sim 10$ 倍。

9. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于:步骤 (1) 和 / 或步骤 (2) 中,所述的反应的温度为 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 。

10. 如权利要求 6 所述的制备方法,其特征在于:步骤 (1) 和 / 或步骤 (2) 中,所述的有机碱为三乙胺和 / 或吡啶。

11. 含有如权利要求 1 所述的如式 I 所示的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

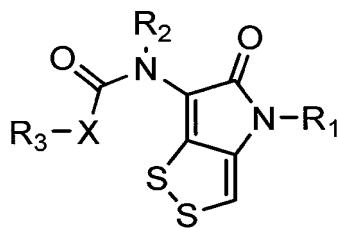
12. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其药学上可接受的盐在制备升高外周血白细胞药物中的应用。

13. 如权利要求 12 所述的应用,其特征在于:所述的白细胞为中性粒细胞。

14. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示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在制备放疗或化疗中抑制外周血白细胞减少的辅助药物中的应用。

15. 如权利要求 14 所述的应用,其特征在于:所述的白细胞为中性粒细胞。

16. 如式 I 所示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,



式 I

其中, X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为苯基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 2-甲基丙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为苄基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为乙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为甲基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为氢 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为异丙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为烯丙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为丙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 4-甲氧基苯基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为正戊基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为吡喃基甲基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为正丁基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为环戊基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为正庚基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 2-氯乙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 4-氯苯基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 4-甲基苯基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 2-呋喃甲基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 1-苯乙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 2-噻吩甲基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 3-吡啶基 ;或
 X 为 NH, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 N,N-二乙基氧基 ;或
 X 为 NH, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为苄基 ;或
 X 为 NH, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为丁基 ;或
 X 为 NH, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为苯基 ;或
 X 为 NH, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为乙基 ;或
 X 为 S, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为乙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2-甲基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为乙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2-甲基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为苯基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2-甲基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为烯丙基 ;或
 X 为 O, R₁ 为 2,4-二甲氧基苯基, R₂ 为氢, 和 R₃ 为 N,N-二甲氨基乙基。

二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一类新化合物及其制备方法和应用,具体的涉及二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其制备方法,以及其在医药领域中的应用。

背景技术

[0002] 白细胞减少症是临床上常见的疾病,重度白细胞减少症可导致严重感染的发生,甚至死亡。因此临床上对白细胞减少症,特别是对重度白细胞减少症都给予充分的重视。

[0003] 白细胞减少症可以是原发性、遗传性、也可以继发于感染等因素,但是在临床上化学物质、药物,特别是细胞毒类药物以及放射治疗等引起的白细胞减少症较为常见。

[0004] 恶性肿瘤是影响人类健康和生命的最主要的疾病之一。化疗、放疗与手术治疗并用,是目前治疗恶性肿瘤的主要手段。恶性肿瘤的化学治疗药物中,在现阶段仍旧是细胞毒类药物占主要地位。由于该类药物的选择性不强,绝大多数对骨髓都有着不同程度的抑制作用。目前,恶性肿瘤大剂量冲击化疗以及多周期多药联合化疗广泛应用,使得骨髓抑制现象十分常见。据统计,90%的化疗病人都有程度不等的白细胞减少现象。白细胞减少成为众多化疗药物剂量的限制性毒性,这也是许多患者化疗剂量不能增加,从而直接影响化疗指数提高的重要原因。而放疗引起的骨髓抑制造成外周血白细胞减少是目前放疗中最常见、最严重的合并症。

[0005] 上述因素引起外周血白细胞减少,其发病机制主要是造血干细胞或祖细胞及分裂期的早期细胞受到直接损伤,以及粒细胞的增殖周期受到干扰。由于粒细胞半衰期短,更新快,故对骨髓抑制的药物首先表现的是粒细胞减少。此外,某些因素尚可引起干细胞或祖细胞的成熟障碍,也可通过免疫性因素或非免疫性因素引起粒细胞的破坏或消耗过多,还有少数疾病造成粒细胞边缘池扩大或释放障碍等机制从而产生粒细胞减少的现象。

[0006] 临床上对白细胞减少症的治疗,除了一般的强壮疗法,控制感染,必要时输注粒细胞外,最主要的是应用药物防治骨髓抑制,促进外周血白细胞升高。因此,该类药物长期以来是全世界新药研究的热点内容。

[0007] 临床上刺激白细胞生长的药物种类很多,例如维生素 B4,维生素 B6,碳酸锂,利血生,鲨肝醇,肌酐和辅酶 A 等等。但是,大量临床实践证明该类药物治疗不肯定,且多数属暂时性的,对于放疗、化疗引起的重度白细胞减少,帮助甚小。目前认为疗效确切,作用迅速的升白药物中,唯有粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)在肿瘤的放疗化疗中发挥巨大的作用。

[0008] 但是 G-CSF 和 GM-CSF 是通过基因工程方法生产的蛋白多肽类药物。其储藏、运输不便,容易失活而影响疗效,同时其半衰期较短,有时甚至要一日注射两次,这给某些患者造成了极大的不便,并且其价格也较为昂贵。因此,积极研制具有防治骨髓抑制,促进白细胞升高,疗效确切,作用迅速的小分子化合物,具有重要的意义。

[0009] 二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物是一类含有 1,2-二硫杂环戊烯[4,3-b]吡咯-5(4H)-酮环的化合物。天然存在的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物被证明具有抗菌活

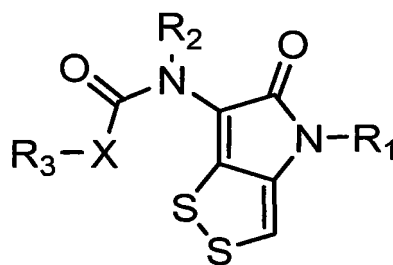
性以及治疗癌症活性。具有改进结构特征的化合物已有文献报道。Webster 等 (US6020360, W099/12543)、Godfrey 和 Dell (GB2170498)、川田修司等 (JP63-284181, JP11-279179)、Stachel 等 (Helvetica Chimica Acta 2002, 85, 4453), 以及 Webster 等 (W02003/080624) 报道了一些化学合成的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物以及它们的抗菌和抗癌活性。

发明内容

[0010] 本发明所要解决的技术问题是为了克服目前促进白细胞升高的大多数药物效果不好, 而少数的药效较好的 G-CSF 和 GM-CSF 等蛋白多肽类药物储藏运输不便, 易失活, 半衰期较短, 使用不方便且价格昂贵的问题, 而提供一类新型的小分子药物活性物及其药物组合、制备方法和在升高白细胞的医药领域中的应用。

[0011] 本发明的小分子药物活性物涉及如式 I 所示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:

[0012]



式 I

[0013] 其中, X 为 O、NR₄ 或者 S;

[0014] R₁ 选自未被取代或任选被取代的下述基团: C₃-C₈ 的环烷基、C₅-C₁₀ 的芳基或者含有 1-3 个独立地选自 N、O 或者 S 的杂原子的 3-10 元的杂环基;

[0015] R₂ 选自氢或者 C₁-C₁₀ 烷基;

[0016] R₃ 选自氢或者未被取代或任选被取代的下述基团: C₁-C₁₀ 的烷基、C₂-C₁₀ 的烯基、C₂-C₁₀ 的炔基、C₃-C₁₀ 的环烷基、带 C₅-C₁₀ 的芳基的 C₁-C₁₀ 的烷基、C₅-C₁₀ 的芳基或者含有 1-3 个独立地选自 N、O 或者 S 的杂原子的 3-10 元的杂环基;

[0017] R₄ 为氢或者 C₁-C₁₀ 的烷基。

[0018] 其中, 在上述任选被取代的基团上所带的一个或多个取代基可选自下述基团: C₁-C₆ 的烷基、C₁-C₆ 的烷氧基、C₁-C₆ 的烷硫基、卤素、C₁-C₆ 的烷氧基羰基、C₁-C₆ 的烷氧基甲基、氨基甲基、NH₂、NH(C₁-C₆ 的烷基)、N(C₁-C₆ 的烷基)₂ 和硝基。

[0019] 其中, R₁ 优选未被取代或任选被取代的下述基团: C₅-C₁₀ 的芳基或含有 1-3 个独立地选自 N、O 或者 S 的杂原子的 5-10 元芳杂环基, 更加优选未被取代或任选取代的苯基, 进一步优选 2, 4 位被 C₁-C₆ 烷基或者 C₁-C₆ 烷氧基取代的苯基, 最优选 R₁ 为 2, 4-二甲氧基苯基或者 2-甲基苯基。

[0020] 其中, R₂ 优选氢。

[0021] 其中, R₃ 优选未被取代或任选被取代的下述基团: C₁-C₁₀ 的烷基、C₂-C₁₀ 的烯基、带苯基的 C₁-C₁₀ 的烷基、苯基、C₃-C₁₀ 的环烷基或者含有 1-3 个独立地选自 N、O 或者 S 的杂原子的 5-10 元的芳杂环基; 更加优选吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、带呋喃基的 C₁-C₁₀ 烷基、带噻吩

基的 C_1-C_{10} 烷基、带吡咯基的 C_1-C_6 烷基或者带吡喃基的 C_1-C_{10} 烷基。

[0022] 除非另有说明,在本发明说明书和权利要求书中出现的以下术语具有下述含义:

[0023] 在此使用的“烷基”意指包括具有指定碳原子数目的支链和直链的饱和脂族烃基。例如, C_1-C_{10} , 如在“ C_1-C_{10} 烷基”中定义为包括在直链或者支链结构中具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或者 10 个碳原子的基团。例如,“ C_1-C_{10} 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基等等。

[0024] 术语“烷氧基”表示通过氧桥连接的具有所述碳原子数目的环状或者非环状烷基。由此,“烷氧基”包含以上烷基和环烷基的定义。

[0025] 术语“烯基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键,并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此,“ C_2-C_{10} 烯基”是指具有 2-10 个碳原子的烯基。“ C_2-C_6 烯基”是指具有 2-6 个碳原子的烯基,包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键,并且如果表明为取代烯基,那么可以被取代。

[0026] 术语“炔基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此,“ C_2-C_{10} 炔基”是指具有 2-10 个碳原子的炔基。“ C_2-C_6 炔基”是指具有 2-6 个碳原子的炔基,包括乙炔基、丙炔基、丁炔基和 3-甲基丁炔基等等。

[0027] 术语“环烷基”是指饱和或者部分不饱和单环、多环或者桥接碳环取代基。具有 3-20 个碳原子的环可以表示为 C_{3-20} 环烷基;具有 5-15 个碳原子的环可以表示为 C_{5-15} 环烷基;具有 3-8 个碳原子的环可以表示为 C_{3-8} 环烷基,等等。该术语包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1H-茛基、2,3-二氢化茛基、1,2,3,4-四氢-萘基、5,6,7,8-四氢-萘基、8,9-二氢-7H-苯并环庚烯-6-基、6,7,8,9-四氢-5H-苯并环庚烯基、5,6,7,8,9,10-六氢-苯并环辛烯基、茛基、二环 [2.2.1] 庚基、二环 [2.2.1] 庚烯基、二环 [2.2.2] 辛基、二环 [3.1.1] 庚基、二环 [3.2.1] 辛基、二环 [2.2.2] 辛烯基、二环 [3.2.1] 辛烯基、金刚烷基、八氢-4,7-亚甲基-1H-茛基和八氢-2,5-亚甲基-并环戊二烯基等等。环烷基取代基可以经任何适宜的碳原子连接在中心分子上,并且当允许时可以对其进行进一步取代。

[0028] 在此使用的“芳基”是指任何稳定的在各环中可高达 7 个原子的单环或者双环碳环,其中至少一个环是芳香环。上述芳基单元的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茛基、联苯基、菲基、蒽基或者茛基 (acenaphthyl)。可以理解,在芳基取代基是二环取代基,且其中一个环是非芳香环的情况下,连接是通过芳环进行的。

[0029] 在此使用的术语“芳杂基”表示各环中可高达 7 个原子的稳定单环或者二环,其中至少一个环是芳香环并且含有 1-4 个选自 O、N、和 S 的杂原子。在此定义范围内的杂芳基包括但不限于:吡啶基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、噻吩基、异噻吩基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢噻吩。正如以下杂环的定义一样,“杂芳基”还应当理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在其中杂芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下,可以理解,连接分别通过芳环或者通过包含环的杂原子进行。

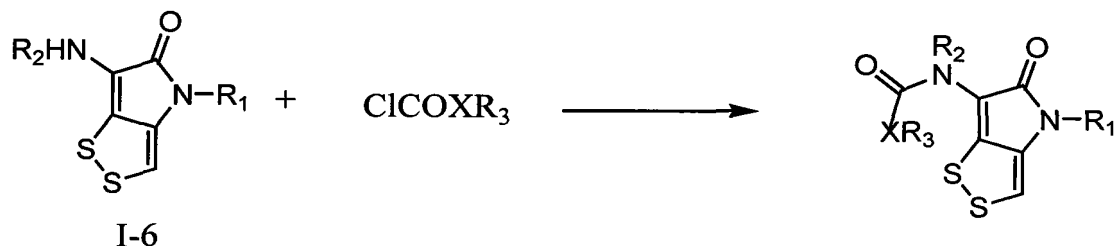
[0030] 在此使用的术语“杂环”或者“杂环基”表示含有 1-4 个选自 O、N 和 S 的杂原子的 5-10 元芳香或者非芳香杂环,并且包括二环基团。因此,“杂环基”包括上述杂芳基以及其二氢或者四氢类似物。“杂环基”的其它实例包括但不限于以下:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、呋唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、吡唑基、异苯并呋喃基、异氮杂茚基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、茶啉基、噁二唑基、噁唑基、噁唑啉、异噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂茚基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噁唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其 N-氧化物。杂环基取代基可以经碳原子或者杂原子进行连接。

[0031] 本发明中,所述的药学上可接受的盐较佳的为本发明的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物与药学上可接受的酸进行反应制得的酸加成盐,或者其中具有酸性基团的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物和碱性化合物反应生成的盐。其中,所述的酸较佳的选自无机酸(如盐酸、硫酸、磷酸或氢溴酸等),和有机酸(如草酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸或苯甲酸等);所述的碱性化合物较佳的选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠或碳酸氢钾等。举例如 6-氨基-4-(2-甲基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯并吡咯酮盐酸盐。上述药学上可接受的盐容易分离,可采用常规分离方法提纯,如溶剂萃取、稀释、重结晶、柱色谱和制备薄层色谱等。

[0032] 本发明还涉及本发明的如式 I 所示的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物的两种制备方法。

[0033] 方法一:非质子性溶剂中,在有机碱的作用下,将如式 I-6 所示的化合物与氯甲酸酯或氯甲酰胺进行反应即可;

[0034]



[0035] 其中, X、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 同前述定义。

[0036] 其中,所述的如式 I-6 所示的化合物与氯甲酸酯 ($X = O$) 或氯甲酰胺 ($X = NR_4$, R_4 = 氢或者烷基) 的摩尔比较佳的为 1 : 1 ~ 1 : 10, 更佳的为 1 : 1.2 ~ 1 : 1.5; 所述的有机碱可选用本领域常规的叔胺, 如三乙胺、吡啶和 N, N-二甲基苯胺等, 较佳的为三乙胺和 / 或吡啶; 有机碱与 I-6 的摩尔比较佳的为 2 ~ 4 : 1; 所述的非质子性溶剂可选用本领域常规非质子性溶剂, 如卤代烃, 如二氯甲烷, 1,2-二氯乙烷, 氯仿; 酮, 如丙酮, 丁酮; 酰胺, 如 N, N-二甲基甲酰胺, N, N-二甲基乙酰胺; 醚, 如四氢呋喃; 较佳的为四氢呋喃, 非质

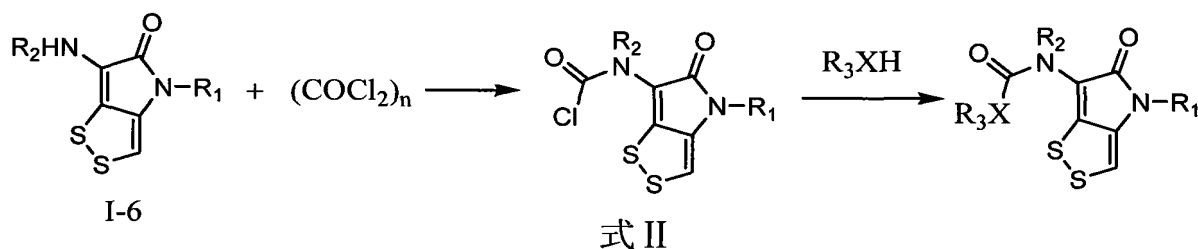
子性溶剂的用量较佳的为 I-6 重量的 1 ~ 100 倍 ; 所述的反应的温度较佳的为 -20 ~ 50℃ , 更佳的为 -5 ~ 20℃ 。反应时间可采用薄层层析控制。

[0037] 方法二 :

[0038] (1) 非质子性溶剂中, 在有机碱的作用下, 将如式 I-6 所示的化合物与二氯化碳酰 (光气) 或二 (三氯甲基) 碳酸酯 (三光气) 反应, 制得如式 II 所示的化合物 ;

[0039] (2) 非质子性溶剂中, 在有机碱的作用下, 将如式 II 所示的化合物与 R_3XH 反应即可。

[0040]

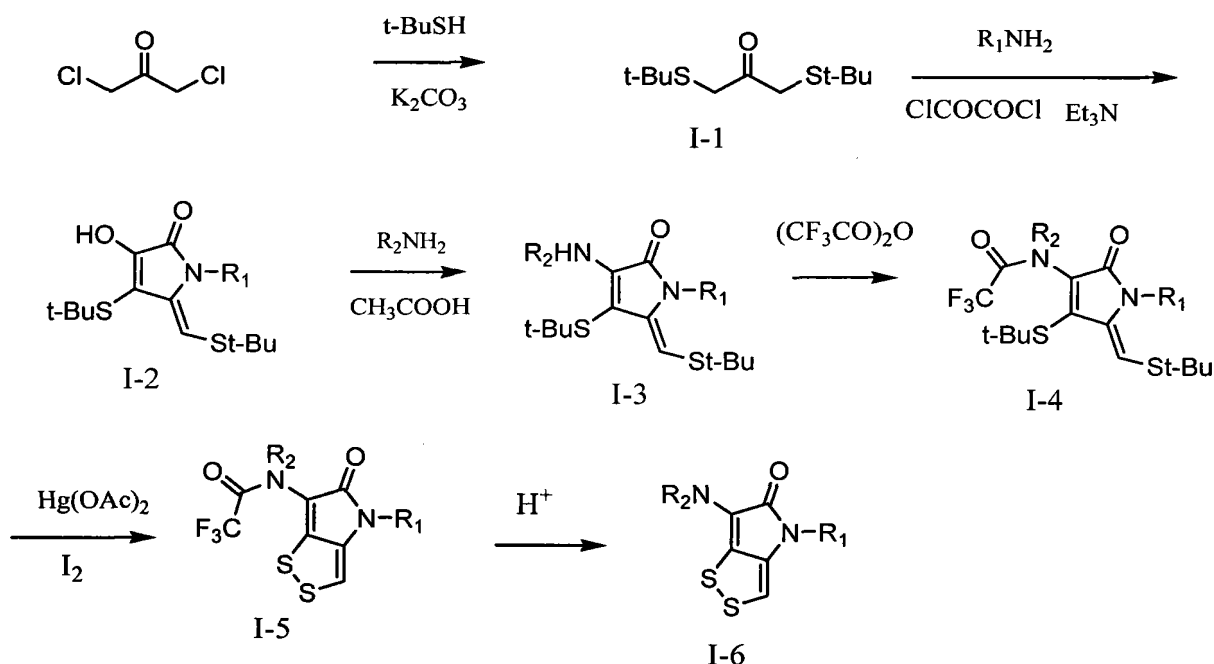


[0041] 其中, X、 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 同前述定义。

[0042] 其中, 步骤 1 中所述的如式 I-6 所示的化合物与二氯化碳酰 (光气) 或二 (三氯甲基) 碳酸酯 (三光气) 的摩尔比较佳的为 1 : 1 ~ 1 : 10, 更佳的为 1 : 1.2 ~ 1 : 1.5 ; 所述的 R_3XH 的用量较佳的为如式 I-6 所示的化合物摩尔量的 1-10 倍, 更佳的为 1.2 ~ 2 倍 ; 步骤 (1) 和 / 或步骤 (2) 中, 所述的有机碱可选用本领域常规叔胺, 如三乙胺、吡啶和 N,N-二甲基苯胺等, 较佳的为三乙胺和 / 或吡啶 ; 有机碱可在步骤 (1) 中一次性加入, 也可在步骤 (2) 时再补加, 总的用量可为如式 I-6 所示的化合物摩尔量的 1 : 1 ~ 1 : 10 倍 ; 所述的非质子性溶剂可选用本领域常规非质子性溶剂, 如卤代烃, 如二氯甲烷, 1,2-二氯乙烷, 氯仿 ; 酮, 如丙酮, 丁酮 ; 酰胺, 如 N,N-二甲基甲酰胺, N,N-二甲基乙酰胺 ; 醚, 如四氢呋喃 ; 较佳的为四氢呋喃, 非质子性溶剂的用量较佳的为 I-6 重量的 1 ~ 100 倍 ; 步骤 (1) 和 / 或步骤 (2) 中, 所述的反应的温度较佳的为 -20 ~ 50℃, 更佳的为 -5 ~ 20℃。反应时间可采用薄层层析控制。

[0043] 上述两个方法中, 所述的如式 I-6 所示的化合物可采用 GB2170498 中描述的方法来制备。这里列举一实例 : 在极性非质子性溶剂 (例如丙酮) 中, 在碱 (例如碳酸钾) 的作用下, 以 1,3-二氯丙酮为起始原料, 与叔丁硫醇发生亲核取代反应生成化合物 I-1。然后, 在酸 (例如对甲苯磺酸) 的催化下, 化合物 I-1 与胺 (例如 2,4-二甲氧基苯胺) 反应, 生成西弗碱, 不经纯化直接与草酰氯和三乙胺反应生成化合物 I-2。之后, 在非反应性的有机酸 (如丁酸) 中, 化合物 I-2 与所需的胺 (例如甲胺) 经高温 (例如 150℃) 氨化得到化合物 I-3。接着, 化合物 I-3 用三氟乙酰基保护氨基得化合物 I-4。在极性溶剂 (如乙腈) 中, 化合物 I-4 再经汞盐 (例如醋酸汞) 脱保护, 通硫化氢脱汞, 用氧化剂 (例如碘) 氧化反应得到化合物 I-5, 最后, 在极性溶剂 (例如甲醇) 中, 化合物 I-5 用酸 (例如盐酸) 水解三氟乙酰基, 即可制得如式 I-6 所示的化合物。反应流程图如下 :

[0044]



[0045] 方法一中,所述的氯甲酸酯或氯甲酰胺可按下述常规方法制得:

[0046] 在非质子性溶剂（例如四氢呋喃）中，加入有机碱（如三乙胺），在 -20°C 至 50°C 条件下，将 R_3XH 与等摩尔或稍过量的光气或者三光气反应即可。



[0048] 其中, $n = 1$ 或 3 , X 和 R_3 同前述定义。氯甲酸酯也可市售购得。

[0049] 本发明还涉及含有本发明的如式 I 所示的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0050] 本发明的化合物可与药学上各种常用添加剂（如稀释剂和赋形剂等）制成药物组合物。根据治疗目的，可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等。

[0051] 为了使片剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂。例如,载体,如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等;粘合剂,如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液,羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等;崩解剂,如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉,碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等;崩解抑制剂,如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油;吸附促进剂,如季胺碱和十二烷基硫酸钠等;润湿剂,如甘油、淀粉等;吸附剂,如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等;以及润滑剂,如纯净的滑石,硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。如果需要的话,还可以用通常的涂渍材料使片剂作为糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

[0052] 为了使丸剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋性剂,例如,载体,如乳糖,淀粉,椰子油,硬化植物油,高岭土和滑石等;粘合剂,如阿拉伯树胶粉,黄蓍胶粉,明胶和乙醇等;崩解剂,如琼脂和海带粉等。

[0053] 为了使栓剂形式的药物组合物成形,可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性

剂,例如,聚乙二醇,椰子油,高级醇,高级醇的酯,明胶和半合成的甘油酯等。

[0054] 为了制备针剂形式的药物组合物,可将溶液和悬浮液消毒,并最好加入适量的氯化钠,葡萄糖或甘油等,制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时,也可使用本领域内任何常用的载体。例如,水,乙醇,丙二醇,乙氧基化的异硬脂醇,聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外,还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。根据需要,在治疗精神分裂症期间,也可加入着色剂、防腐剂、香料、调味剂、香化剂和其它药物等。

[0055] 本发明的如式 I 所示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在药物组合物中的含量无特殊限制,可在很宽的范围内进行选择,通常可为质量百分比 1 ~ 70%,较佳的为质量百分比 1 ~ 30%。

[0056] 本发明中,所述的药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状,选择各种剂型的制剂给药。例如,片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂和胶囊是口服给药;针剂可以单独给药,或者和注射用输送液(如葡萄糖溶液及氨基酸溶液)混合进行静脉注射,如有必要可以单纯用针剂进行肌肉、皮内、皮下或腹内注射;栓剂为给药到直肠。

[0057] 本发明中,可以根据服药方法、病人年龄、性别和其它条件以及症状适当地选择用药剂量。通常的给药剂量可为:约 0.1 ~ 300mg 药物活性成分/kg 体重/天。一般来说,每个给药单位剂型可含 1 ~ 200mg 的药物活性成分。

[0058] 本发明进一步涉及本发明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在制备升高外周血白细胞药物中的应用,以及在制备放疗或化疗中抑制外周血白细胞减少的辅助药物中的应用。本发明中,所述的白细胞尤其指中性粒细胞。本发明的化合物在促进骨髓成熟和分化,迅速而较持久的升高外周血白细胞方面有显著的效果,参见效果实施例。

[0059] 本发明所用试剂及原料除特别说明外均市售可得。

[0060] 本发明的积极进步效果在于:本发明的小分子药物活性物二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物及其药学上可接受的盐在促进骨髓成熟和分化,并迅速而较持久升高外周血白细胞方面有显著的效果,且储藏运输方便,避免了现有蛋白多肽类药物易失活,半衰期较短和使用不方便的缺点,并且其制备方法简单,成本较低,因而价格便宜。

具体实施方式

[0061] 以下实施例用于说明本发明,不应当将其视为以任何方式限制本发明。本发明的范围通过附属权利要求进行限定。

[0062] 制备本发明化合物的数种方法图解说明于以下方案和实施例中。原料可以市场购买到或者可以通过文献中已知的方法或者如图解所示进行制备。本领域技术人员应当理解,也可以利用其它合成路线合成本发明化合物。尽管在下文中已经对合成路线中的具体原料和条件进行了说明,但是,可以很容易地将其替换为其它类似的原料和条件,这些对本发明制备方法的变型或者变体都包括在本发明范围内。另外,如下所述方法制备方法可以按照本发明公开内容、使用本领域技术人员熟知的常规化学方法进行进一步修饰,例如,在反应过程中对适当的基团进行保护等等。

[0063] 以下提供的方法实施例用于促进对本发明的制备方法的进一步了解。使用的具体

物质、种类和条件确定为是对本发明的进一步说明,并不是对其合理范围的限制。在下表中表明的合成化合物中使用的试剂或者可以市场购买到,或者可以由本领域普通技术人员轻易制备得到。其中核磁共振氢谱操作条件如下:¹H-NMR 由 INOVA-400 核磁共振仪测定,TMS 为内标,质谱由 HP5989A 质谱仪测定。

[0064] 参考实施例 I-6 化合物的制备

[0065] 1,3-二叔丁硫基丙酮(I-1)的制备

[0066] 将叔丁硫醇(95.0g,1.1mol)、丙酮(1L)、无水碳酸钾(304.0g,2.2mol)投入2L四颈反应瓶中,10℃下,滴加1当量的1,3-二氯丙酮(63.5g,0.5mol)的丙酮溶液,保持滴速5ml/min,滴毕,室温搅拌过夜,过滤,滤饼用丙酮洗涤(100ml×2),滤液减压蒸除溶剂,残留物减压蒸馏,收集110℃(8mm)馏分,得淡黄色油状物I-1(107.6g,92.1%)。

[0067] 4-叔丁硫基-5-叔丁硫基次甲基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-羟基-1,5-二氢吡咯酮(I-2)的制备

[0068] 将2,4-二甲氧基苯胺(68.9g,0.45mol)、化合物I-1(105.8g,0.45mol)、对甲苯磺酸(8.6g,0.05mol)、甲苯(1.2L)投入到带分水装置的2L四颈反应瓶中,回流分水8h,然后将反应液冷却并维持在-10℃,滴加草酰氯(57.2g,0.45mol),滴毕,继续搅拌2h,滴加三乙胺(91g,0.9mol),滴毕,自然升温至室温并搅拌过夜,减压蒸除甲苯,残留物加入二氯甲烷(500ml),用水洗(300ml×3),有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸除溶剂,残留物用异丙醇重结晶,得淡黄色固体I-2(128g,67.4%),熔点165℃-167℃。

[0069] 4-叔丁硫基-5-叔丁硫基次甲基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-氨基-1,5-二氢吡咯酮(I-3)的合成

[0070] 将化合物I-2(10.2g,0.24mol)、正丁酸(140ml)、甲苯(20ml)投入到250ml带分水装置的四颈反应瓶中,通入氨气至饱和,回流分水6h,回流过程中持续通入氨气,反应完毕后,将反应液倒入0℃的2M氢氧化钠水溶液(450ml)中,用乙酸乙酯提取(200ml×2),有机相水洗(300ml×2),用无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干溶剂,残留物用乙酸乙酯/石油醚重结晶,得类白色固体I-3(5.2g,50%),熔点140℃-143℃。

[0071] 4-叔丁硫基-5-叔丁硫基次甲基-1-(2,4-二甲氧基苯基)-3-三氟乙酰氨基-1,5-二氢吡咯酮(I-4)的制备

[0072] 将化合物I-3(5g,11.8mmol)溶于二氯甲烷(20ml),滴入三氟乙酸酐(3.7g,17.8mmol),室温搅拌30min,减压蒸除溶剂,加入正己烷(50ml)沉淀产物,过滤,干燥,得到黄色粉末状固体4(5.8g,95%),熔点180℃-181℃。

[0073] 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[4,3-b]吡咯基]-2,2,2-三氟-乙酰胺(I-5)的制备

[0074] 将化合物I-4(5.8g,11.2mmol)溶于三氟乙酸(20ml)中,加入醋酸汞(3.2g,11.2mmol),室温搅拌30min,减压蒸除溶剂,加入乙醇(20ml)沉淀产物,过滤,干燥,得到黄色固体(6.4g,95%),熔点270℃以上。

[0075] 将上述化合物(6.4g,10.8mmol),乙腈(100ml)投入到150ml四颈反应瓶中,室温下通入硫化氢气体,直至体系不再吸收硫化氢为止,然后通入氮气将残余硫化氢气体吹走,加入碘(2.7g,10.8mmol)的二氯甲烷(20ml)溶液,继续搅拌1h后,减压蒸除溶剂,加入甲醇(20ml)沉淀产物,过滤,干燥,得黄色固体I-5(0.8g,20%),熔点188℃-190℃。

[0076] 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)的制备

[0077] 将化合物 I-5(1.9g, 4.7mmol)、甲醇(20ml)、浓盐酸(5ml)投入到 50ml 单口瓶中, 加热回流 3h, 然后趁热过滤不溶物, 母液室温下搅拌过夜, 过滤, 干燥得固体 I-6(1.3g, 80%), 熔点 230℃-232℃。

[0078] 6-氨基-4-(2-二甲基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐的制备方法同上。

[0079] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 2.16 (3H, s), 4.41 (2H, s), 6.56 (1H, s), 7.19-7.37 (4H, m)

[0080] m/z : 262.02

[0081] 本发明式 I 化合物的制备

[0082] 表 1 给出了由上述方法制得的 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮(I-6)为原料, 按本发明的方法制得的一系列式 I 化合物 001 ~ 033。

[0083] 表 1 本发明的二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物

[0084]

编号	X	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
001	0	2,4-二甲氧基苯	氢	苯	\
002	0	2,4-二甲氧基苯	氢	2-甲基丙基	\
003	0	2,4-二甲氧基苯	氢	苄基	\
004	0	2,4-二甲氧基苯	氢	乙基	\
005	0	2,4-二甲氧基苯	氢	甲基	\
006	0	2,4-二甲氧基苯	氢	氢	\
007	0	2,4-二甲氧基苯	氢	异丙基	\
008	0	2,4-二甲氧基苯	氢	烯丙基	\
009	0	2,4-二甲氧基苯	氢	丙基	\
010	0	2,4-二甲氧基苯	氢	4-甲氧基苯基	\
011	0	2,4-二甲氧基苯	氢	正戊基	\
012	0	2,4-二甲氧基苯	氢	吡喃基甲基	\
013	0	2,4-二甲氧基苯	氢	正丁基	\
014	0	2,4-二甲氧基苯	氢	环戊基	\

015	0	2,4-二甲氧基苯	氢	正庚基	\
016	0	2,4-二甲氧基苯	氢	2-氯乙基	\
017	0	2,4-二甲氧基苯	氢	4-氯苯基	\
018	0	2,4-二甲氧基苯	氢	4-甲基苯基	\
019	0	2,4-二甲氧基苯	氢	2-呋喃甲基	\
020	0	2,4-二甲氧基苯	氢	1-苯乙基	\
021	0	2,4-二甲氧基苯	氢	2-噻吩甲基	\
022	0	2,4-二甲氧基苯	氢	3-吡啶基	\
023	NR ₄	2,4-二甲氧基苯	氢	N,N-二乙基氧	H
024	NR ₄	2,4-二甲氧基苯	氢	苄基	H
025	NR ₄	2,4-二甲氧基苯	氢	丁基	H
026	NR ₄	2,4-二甲氧基苯	氢	苯基	H
027	S	2,4-二甲氧基苯	氢	乙基	\
028	0	2-甲基苯	氢	乙基	\
029	0	2-甲基苯	氢	苯基	\
030	0	2-甲基苯	氢	烯丙基	\
031	0	2,4-二甲氧基苯	氢	N,N-二甲氨基乙基	\

[0086] 001 的制备

[0087] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml), 加入三乙胺 (200mg, 2mmol), -20℃ 下滴加氯甲酸苯酯 (281mg, 1.8mmol), 搅拌 5h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml × 3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 001 (273mg)。

[0088] m. p 204℃ -206℃

[0089] 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)

[0090] m/z : 428.05

[0091] 002 的制备

[0092] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,

3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml), 加入三乙胺 (300mg, 3mmol), 0℃下滴加氯甲酸异丁酯 (1.2g, 2.7mmol), 搅拌 1.5h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 002 (248mg)。

[0093] m.p 226℃ -227℃

[0094] ¹H-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)

[0095] m/z :408.08

[0096] 003 的制备

[0097] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯 [4, 3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml), 加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 20℃下滴加氯甲酸苄酯 (1.53g, 4.5mmol), 搅拌 1h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 003 (260mg)。

[0098] m.p 165℃ -166℃

[0099] ¹H-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)

[0100] m/z :442.07

[0101] 004 的制备

[0102] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯 [4, 3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml), 加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 50℃下滴加氯甲酸乙酯 (97mg, 0.9mmol), 搅拌 1h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 004 (228mg)。

[0103] m.p 208℃ -210℃

[0104] ¹H-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)

[0105] m/z :380.05

[0106] 005 的制备

[0107] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯 [4, 3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (500mg, 1.5mmol) 溶于四氢呋喃 (30ml), 加入三乙胺 (272mg, 2.7mmol) 30℃下滴加氯甲酸甲酯 (1.42g, 15mmol), 搅拌 30min, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (30ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 005 (380mg)。

[0108] m.p 186℃ -188℃

[0109] ¹H-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)

[0110] m/z :366.03

[0111] 006 的制备

[0112] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(400mg, 1.2mmol)溶于四氢呋喃(20ml),加入三光气(234mg, 0.8mmol),滴加三乙胺(272mg, 2.7mmol)室温搅拌 1h,减压蒸除 80%的溶剂,加入浓盐酸(1ml),搅拌 5min,减压蒸除剩余溶剂,加入二氯甲烷(20ml),用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 006(240mg)。

[0113] m.p245℃-248℃

[0114] ¹H-NMR(DMSO-d₆):3.73(3H, s),3.82(3H, s)6.22-6.73(4H, m),7.18(1H, d),8.31(1H, s)

[0115] m/z:351.03

[0116] 007 的制备

[0117] 将异丙醇(36mg,0.6mmol)、三乙胺(61mg,0.6mmol)溶于二氯甲烷(20ml)中,0℃滴入溶于二氯甲烷(5ml)的三光气(180mg,0.6mmol),自然升温至室温,搅拌 30min,用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,加入二氯甲烷(20ml),加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol),室温搅拌 2h,用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 007(260mg)。

[0118] m.p230℃-232℃

[0119] 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)

[0120] m/z:394.09

[0121] 008 的制备

[0122] 将中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol)溶于氯仿(20ml),加入三乙胺(181mg, 1.8mmol),室温下滴加氯甲酸烯丙酯(216mg,1.8mmol),室温搅拌 1.5h,用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 008(290mg)。

[0123] m.p210℃-212℃

[0124] 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)

[0125] m/z:392.06

[0126] 009 的制备

[0127] 将正丙醇(36mg,0.6mmol)、三乙胺(61mg,0.6mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中,0℃滴入溶于四氢呋喃(5ml)的三光气(180mg,0.6mmol),自然升温至室温,搅拌 30min,加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol),室温搅拌 1.5h,减压蒸除剩余溶剂,加入二氯甲烷(20ml),用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 009(285mg)。

[0128] m.p 202℃-204℃

[0129] 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)

[0130] m/z :394.06

[0131] 010 的制备

[0132] 将对甲氧基苯酚 (74.4mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 滴加完之后, 40℃下搅拌 1.5h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 3.5h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 010 (180mg)。

[0133] m. p204℃ -207℃

[0134] 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)

[0135] m/z :458.06

[0136] 011 的制备

[0137] 将正戊醇 (53mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 2.5h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 011 (240mg)。

[0138] m. p178℃ -179℃

[0139] 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)

[0140] m/z :422.10

[0141] 012 的制备

[0142] 将四氢糠醇 (61mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 30min, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 2h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 012 (243mg)。

[0143] m. p156℃ -158℃

[0144] 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)

[0145] m/z :436.08

[0146] 013 的制备

[0147] 将正丁醇 (44mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐

盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 2h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 013 (280mg)。

[0148] m. p 177°C -178°C

[0149] 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)

[0150] m/z : 408.08

[0151] 014 的制备

[0152] 将环戊醇 (78mg, 0.9mmol)、三乙胺 (90mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0°C 滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (270mg, 0.9mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1.5h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐 (I-6) (500mg, 1.5mmol), 室温搅拌 3h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 014 (300mg)。

[0153] m. p 228°C -230°C

[0154] 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)

[0155] m/z : 420.08

[0156] 015 的制备

[0157] 将正庚醇 (70mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0°C 滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1.5h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 2h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 015 (220mg)。

[0158] m. p 144°C -146°C

[0159] 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)

[0160] m/z : 450.13

[0161] 016 的制备

[0162] 将氯乙醇 (48mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0°C 滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 30min, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 1h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 016 (260mg)。

[0163] m. p 211°C -214°C

[0164] 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)

[0165] m/z :414. 01

[0166] 017 的制备

[0167] 将对氯苯酚 (77mg, 0. 6mmol)、三乙胺 (61mg, 0. 6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0. 6mmol), 滴完后, 40℃下搅拌 1. 5h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0. 9mmol), 室温搅拌 3. 5h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 017 (200mg)。

[0168] m. p 233℃ -236℃

[0169] ¹H-NMR(DMSO-d₆) :3. 75 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6. 48-7. 70 (8H, m), 9. 53 (1H, s)

[0170] m/z :462. 01

[0171] 018 的制备

[0172] 将对甲基苯酚 (65mg, 0. 6mmol)、三乙胺 (61mg, 0. 6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0. 6mmol), 滴完后, 40℃下搅拌 1h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0. 9mmol), 室温搅拌 2h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 018 (210mg)。

[0173] m. p 260℃ -262℃

[0174] 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)

[0175] m/z :442. 04

[0176] 019 的制备

[0177] 将 2-呋喃甲醇 (59mg, 0. 6mmol)、吡啶 (56mg, 0. 7mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0. 6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 30min, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0. 9mmol), 室温搅拌 1h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到 019 (235mg)。

[0178] m. p190℃ -191℃

[0179] ¹H-NMR(DMSO-d₆) :3. 73 (3H, s), 3. 83 (3H, s), 5. 14 (2H, s), 6. 47-7. 68 (7H, m), 9. 52 (1H, s)

[0180] m/z :432. 01

[0181] 020 的制备

[0182] 将 α-苯乙醇 (73mg, 0. 6mmol)、三乙胺 (61mg, 0. 6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0℃滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0. 6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1. 5h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0. 9mmol), 50℃下搅拌 1h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿/甲醇柱层

析得到 020 (200mg)。

[0183] m. p200°C -203°C

[0184] 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)

[0185] m/z :456.08

[0186] 021 的制备

[0187] 将 2-噻吩甲醇 (68mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, -20°C 滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 1h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 021 (225mg)。

[0188] m. p225°C -226°C

[0189] 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)

[0190] m/z :448.01

[0191] 022 的制备

[0192] 将 3-羟基吡啶 (114mg, 1.2mmol)、三乙胺 (120mg, 1.2mmol) 溶于四氢呋喃 (30ml) 中, -15°C 滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (360mg, 1.2mmol), 滴完后, 40°C 下搅拌 1.5h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (600mg, 1.8mmol), 50°C 下搅拌 3h, TLC 检测, 反应完成; 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (40ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 022 (300mg)。

[0193] m. p176°C -178°C

[0194] ¹H-NMR (DMSO-d₆) :3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.23-7.42 (8H, m), 10.23 (1H, s)

[0195] m/z. 429.05

[0196] 023 的制备

[0197] 将吗啉 (52mg, 0.6mmol)、三乙胺 (61mg, 0.6mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml) 中, 0°C 滴入溶于四氢呋喃 (5ml) 的三光气 (180mg, 0.6mmol), 自然升温至室温, 搅拌 1h, 加入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4 氢-[1,2] 二硫杂环戊烯 [4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol), 室温搅拌 1h, TLC 检测, 反应完成; 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml×3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 023 (238mg)。

[0198] m. p226°C -227°C

[0199] ¹H-NMR (DMSO-d₆) :3.43 (4H, t), 3.58 (4H, t), 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.60-7.20 (4H, m), 8.23 (1H, s)

[0200] m/z :421.08

[0201] 024 的制备

[0202] 四氢呋喃 (10ml) 冷至 -20°C, 通入光气 (88.2mg, 0.9mmol), 滴入中间体 6-氨

基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol)、三乙胺(200mg,2mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液,-20℃搅拌1h,加入苄胺(94.5mg,0.9mmol),-20℃搅拌6h,TLC检测,反应完成;减压蒸除剩余溶剂,加入二氯甲烷(20ml),用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到024(320mg)。

[0203] m.p249℃-250℃

[0204] 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)

[0205] m/z:441.08

[0206] 025的制备

[0207] 三光气(1.35g,4.5mmol)溶于四氢呋喃(10ml),冷至0℃,滴入中间体6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol)、三乙胺(200mg,2mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液,自然升温至室温,搅拌1h,加入正丁胺(0.56g,9mmol),室温搅拌2h,TLC检测,反应完成;减压蒸除剩余溶剂,加入二氯甲烷(20ml),用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到025(270mg)

[0208] m.p247℃-249℃

[0209] 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)

[0210] m/z:407.10

[0211] 026的制备

[0212] 三光气(2.7g,9mmol)溶于四氢呋喃(10ml),冷至0℃,滴入中间体6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol)、吡啶(160mg,2mmol)的四氢呋喃(20ml)溶液,升温至50℃,搅拌1h,加入苯胺(418mg,4.5mmol),50℃搅拌1h,减压蒸除剩余溶剂,加入二氯甲烷(20ml),用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到026(300mg)。

[0213] m.p220℃-222℃

[0214] 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)

[0215] m/z:427.10

[0216] 027的制备

[0217] 将乙硫醇(37mg,0.6mmol)、三乙胺(61mg,0.6mmol)溶于四氢呋喃(20ml)中,0℃滴入溶于四氢呋喃(5ml)的三光气(180mg,0.6mmol),自然升温至室温,搅拌30min,加入中间体6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐(I-6)(300mg,0.9mmol),50℃下搅拌1h,减压蒸除剩余溶剂,加入二氯甲烷(20ml),用水(20ml×3)洗,有机相用无水硫酸钠干燥,减压蒸除溶剂,得到的固体用氯仿/甲醇柱层析得到027(220mg)。

[0218] m.p 200℃-202℃

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 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)

[0220] m/z : 396.01

[0221] 028 的制备

[0222] 将中间体 6-氨基-4-(2-甲基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml), 加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 室温下滴加氯甲酸乙酯 (194mg, 1.8mmol), 室温搅拌 1h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml $\times$ 3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 028 (228mg)。

[0223] m. p 172°C –174°C

[0224] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (3H, t), 2.15 (3H, s), 4.26 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.90 (1H, s), 7.20–7.35 (4H, m)

[0225] m/z : 334.04

[0226] 029 的制备

[0227] 将中间体 6-氨基-4-(2-甲基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于四氢呋喃 (20ml), 加入三乙胺 (200mg, 2mmol), 室温下滴加氯甲酸苯酯 (281mg, 1.8mmol), 室温搅拌 2h, 减压蒸除溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml $\times$ 3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 029 (273mg)。

[0228] m. p 174°C –176°C

[0229] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.18 (3H, s), 6.36 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.19–7.40 (9H, m)

[0230] m/z : 382.04

[0231] 030 的制备

[0232] 将中间体 6-氨基-4-(2-甲基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol) 溶于氯仿 (20ml), 加入三乙胺 (181mg, 1.8mmol), 室温下滴加氯甲酸烯丙酯 (216mg, 1.8mmol), 室温搅拌 1.5h, 用水 (20ml $\times$ 3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 030 (290mg)

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.17 (3H, s), 4.69 (2H, d), 5.32 (2H, m), 5.96 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.03 (1H, s), 7.19–7.34 (4H, m)

[0234] m/z : 346.04

[0235] 031 的制备

[0236] 三光气 (540mg, 1.8mmol) 溶于四氢呋喃 (10ml), 冷至 0°C, 滴入中间体 6-氨基-4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氢-[1,2]二硫杂环戊烯[4,3-b]-5-吡咯酮盐酸盐 (I-6) (300mg, 0.9mmol)、三乙胺 (200mg, 2mmol) 的四氢呋喃 (20ml) 溶液, 自然升温至室温, 搅拌 1h, 加入 N,N-二甲氨基乙醇 (176mg, 2.8mmol), 室温搅拌 3h, 减压蒸除剩余溶剂, 加入二氯甲烷 (20ml), 用水 (20ml $\times$ 3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到的固体用氯仿 / 甲醇柱层析得到 031 (270mg), 200mg 产物加入 20ml 乙醇, 通入干的 HCl 气体至 pH 到 2, 减压蒸去溶剂, 即得 031 的盐酸盐。

[0237] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.34 (6H, s), 2.71 (2H, t), 3.72 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.23 (2H, t),

6. 58 (1H, s), 6. 74-7. 20 (3H, m)

[0238] m/z :423. 05

[0239] 口服制剂实施例

[0240] 处方一 :002 5mg

[0241] 交联羧甲基纤维素钠 10mg

[0242] 淀粉 20mg

[0243] 甘露醇 80mg

[0244] 十二烷基硫酸钠 4mg

[0245] 30%乙醇 (1. 4%吐温 80) 适量

[0246] 硬脂酸镁 1mg

[0247] 处方二 :004 5mg

[0248] 羧甲基纤维素钠 15mg

[0249] 淀粉 20mg

[0250] 乳糖 75mg

[0251] 十二烷基硫酸钠 5mg

[0252] 40%乙醇 适量

[0253] 硬脂酸镁 1mg

[0254] 处方三 :005 5mg

[0255] 糊精 22mg

[0256] 乳糖 80mg

[0257] 十二烷基硫酸钠 7mg

[0258] 50%乙醇 适量

[0259] 硬脂酸镁 1mg

[0260] 处方四 :008 5mg

[0261] 羟丙甲纤维素 15mg

[0262] 乳糖 85mg

[0263] 十二烷基硫酸钠 7mg

[0264] 30%乙醇 (1%吐温 80) 适量

[0265] 硬脂酸镁 1mg

[0266] 按上述配方,按常规方法制得胶囊或片剂等。

[0267] 效果实施例 1 二硫杂环戊烯并吡咯酮类系列化合物对正常小鼠外周血白细胞的影响

[0268] 1. 实验样品及设备

[0269] 样品 :二硫杂环戊烯并吡咯酮类系列化合物,配制时用吐温 (用量小于 4%) 研磨后用 0. 5% CMC-Na 配置成混悬液。

[0270] 赛格力 (G-CSF),上海三维技术有限公司,产品批号 :051001

[0271] 动物血液分析仪,型号 :HEMAVET950

[0272] 2. 试验方法

[0273] 将小鼠分为空白对照组、阳性对照组和二硫杂环戊烯并吡咯酮类系列组,每组 10

只小鼠。阳性对照组给予赛格力 (G-CSF) (22.5ug/kg) 皮下注射, 每天一次; 二硫杂环戊烯并吡咯酮类组给予 (20mg/kg), 每天一次 (0.5ml) 灌服; 空白对照组小鼠灌服等量 0.5% CMC-Na 溶液。

[0274] 分别于给药前和给药后的第 3、5 天, 按常规方法小鼠眼眶静脉取血, 测外周血血常规, 分析二硫杂环戊烯并吡咯酮类系列化合物对正常小鼠外周血白细胞的影响情况。

[0275] 3. 试验结果

[0276] 表 3 二硫杂环戊烯并吡咯酮类系列化合物对正常小鼠外周血白细胞的影响情况

[0277] (白细胞数 $\times 10^9/L$)

[0278]

组别 / 天数	0	3	5
	WBC NE%	WBC NE%	WBC NE%
001	7.89 33.73	18.24 67.44	24.96 72.13
002	8.12 20.11	11.89 52.13	16.78 68.69
003	7.84 32.51	14.56 54.34	17.44 68.30
004	7.65 31.56	13.36 56.36	18.66 78.24
005	8.08 26.46	8.76 35.55	8.64 46.65
006	7.8 19.86	12.54 56.13	13.11 62.43
007	8.11 23.31	11.88 48.67	12.22 52.02
008	8.88 31.56	17.79 60.03	18.76 65.55
009	9.01 23.62	13.9 27.46	14.21 47.78
010	8.87 20.86	10.18 24.34	10.23 32.34
011	8.76 27.68	11.46 46.65	11.88 51.87
012	9.03 34.02	11.46 38.98	12.01 49.07
013	6.36 25.6	12.69 48.76	13.29 52.84
014	6.78 20.81	11.56 23.39	12.01 40.40
015	7.46 20.76	11.56 25.65	13.34 38.87

[0279]

016	7.34 18.79	10.47 40.47	11.56 45.76
017	6.36 23.24	8.67 28.88	8.88 36.90
018	6.15 21.74	8.59 23.38	9.03 26.04
019	6.88 24.36	9.35 28.89	10.87 29.84
020	5.09 30.03	9.61 38.66	11.22 42.49
021	5.22 29.78	9.93 36.52	11.22 49.65
022	6.86 31.23	10.03 38.98	12.11 47.74
023	7.86 26.86	22.34 56.66	29.98 77.31
024	7.95 24.67	8.76 33.98	9.71 42.02
026	7.84 28.98	8.76 30.38	9.71 38.63
027	8.76 24.45	11.22 45.46	12.54 48.37
G-CSF	6.74 25.39	17.48 57.86	19.22 60.68
空白对照	8.04 21.74	8.36 26.46	8.24 35.87

[0280] 注：WBC 白细胞 NE%中性粒细胞占白细胞总数的百分比

[0281] 结果表明，该类化合物有不同程度的升高外周血白细胞的作用。对红细胞和血小板无明显影响。

[0282] 效果实施例 2 二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列化合物对模型小鼠外周血白细胞的影响

[0283] 1. 实验样品及设备：

[0284] 样品：二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列化合物，配制时用吐温（用量小于 4%）研磨后用 0.5% CMC-Na 配置成混悬液。

[0285] 注射用环磷酰胺（CTX），上海华联制药有限公司，产品批号：050606，配制时用生理盐水溶解。

[0286] 赛格力（G-CSF），上海三维技术有限公司，产品批号：051001

[0287] 动物血液分析仪，型号：HEMAVET950

[0288] 2. 试验方法

[0289] 取 BALB/c 小鼠 40 只，随机分为 5 组，分别为空白对照组、阳性对照（G-CSF）组（22.5ug/kg）、二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列衍生物 2 组（分别为化合物 001 和 004，20mg/kg）、CTX 模型组（100mg/kg），每组 8 只。空白对照组未做任何处理，其他 4 组均给予 CTX 腹腔注射，100mg/kg，每天一次。连续给药 3 天后用动物血液分析仪测定各组小鼠的血

常规,结果白细胞总数和中性粒细胞的百分比均明显下降,提示 CTX 诱导小鼠造血功能障碍模型建立成功。G-CSF 组在注射 CTX 结束后一天给予 G-CSF (22.5ug/kg) 皮下注射,每天一次。二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列衍生物组在注射 CTX 结束后一天给予二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列衍生物 (20mg/kg), 每天一次 (0.5ml) 灌服。模型组和空白对照组小鼠灌服等量 0.5% CMC-Na 溶液。

[0290] 以开始给 CTX 为第一天,在第 0、4、6、8 天,按常规方法小鼠眼眶静脉取血,测外周血血常规,分析二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列衍生物对模型小鼠外周血白细胞的影响。

[0291] 3. 试验结果

[0292] 以化合物 001 和 004 为例考察升白活性,以 G-CSF 为对照药物,结果见表 4:

[0293] 表 4 二硫杂环戊烯并吡咯酮类化合物系列化合物

[0294] 对模型小鼠外周血白细胞的影响情况 (白细胞数 $\times 10^9/L$)

[0295]

组别 / 天数	0	4	6	8
	WBC NE%	WBC NE%	WBC NE%	WBC NE%
001	5.98 27.32	1.21 2.48	2.75 42.71	18.44 76.84
004	5.86 18.65	1.11 4.34	1.42 36.47	15.28 87.62
CTX	5.88 28.46	1.34 3.33	1.2 6.7	5.7 38.32
G-CSF	5.92 30.34	1.14 4.58	1.84 30.07	15.4 59.68
空白对照	6.04 26.78	6.23 32.04	6.41 28.65	6.32 34.74

[0296] 注:WBC 白细胞 NE%中性粒细胞占白细胞总数的百分比

[0297] 由表 4 数据可见,本发明的化合物对于化疗引起的白细胞减少症具有显著升高白细胞的疗效,对红细胞和血小板无明显影响。

[0298] 将上述小鼠进行骨髓涂片,镜检结果显示 001、004、G-CSF 组粒细胞系增生明显,分化成熟加快。CTX 组给药后粒细胞系中到重度抑制,空白对照组骨髓涂片均无特殊。