

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D403/14

A61K 31/40

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 97196784.9

[45] 授权公告日 2002 年 1 月 9 日

[11] 授权公告号 CN 1077572C

[22] 申请日 1997.7.19 [24] 颁证日 2002.1.9

[21] 申请号 97196784.9

[30] 优先权

[32] 1996.7.29 [33] US [31] 60/022,080

[86] 国际申请 PCT/EP97/03890 1997.7.19

[87] 国际公布 WO98/04553 英 1998.2.5

[85] 进入国家阶段日期 1999.1.26

[73] 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 厄瓦什·H·德欣格拉

唐娜·M·赫因 丹尼斯·D·基思

朱塞普·F·韦伯

[56] 参考文献

EP328026 1989.8.16 C07D403/04

EP397060 1990.11.14 C07D403/14

审查员 曾武宗

[74] 专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

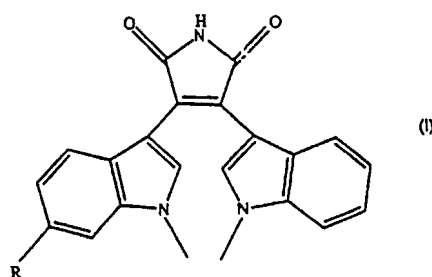
代理人 黄益芬

权利要求书 1 页 说明书 13 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 取代的吡咯

[57] 摘要

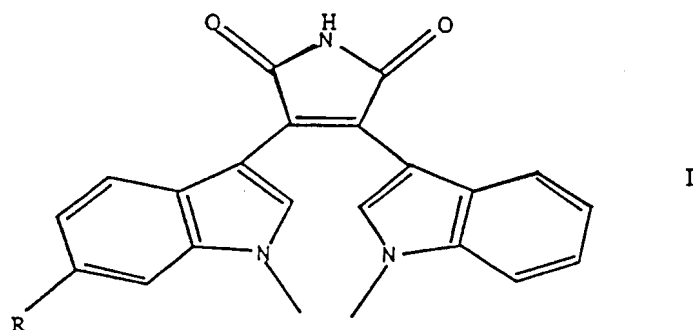
式(I)化合物,其中 R 为烷基、烷硫基或羟基,以及式(I)化合物的药 学上可接受的盐是抗增殖剂,可用于癌症的治疗。



ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 一种下式化合物



其中 R 是烷基，或者式 I 化合物的药用盐。

2、权利要求 1 的化合物，其中 R 是未取代的烷基。

3、权利要求 2 的化合物，其中 R 是甲基。

4、权利要求 1 的化合物，其中 R 是取代烷基，取代基为下列基团中的一个或多个：羟基、烷氧基、氨基、卤素、硫代烷基、羧基、羧酸衍生物、氰基或烷基亚磺酰基。

5、权利要求 4 的化合物，其中 R 是氰基取代的烷基。

6、权利要求 1-5 中任一项的化合物，其中所述的烷基为 C₁₋₅ 烷基。

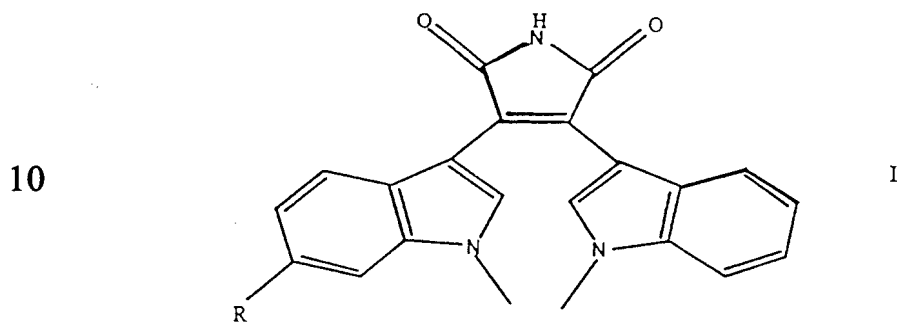
7、一种药物组合物，该组合物含有如权利要求 1-6 中任一项所要求保护的式 I 化合物或其药学上可接受的盐和一种惰性载体。

8、权利要求 1-6 中任一项所要求保护的化合物在制备抑制细胞增殖的药物中的应用。

说明书

取代的吡咯

5 本发明涉及取代的吡咯。更具体地说，本发明涉及下式取代的吡咯



15 其中 R 为烷基、羟基、或烷硫基，
以及式 I 化合物的药学上可接受的盐。

式 I 化合物及其药学上可接受的盐是抗增殖剂，可用于治疗或控制癌症，特别是用于治疗或控制实体瘤。本发明化合物尤其可用于治疗或控制乳房肿瘤和结肠肿瘤。

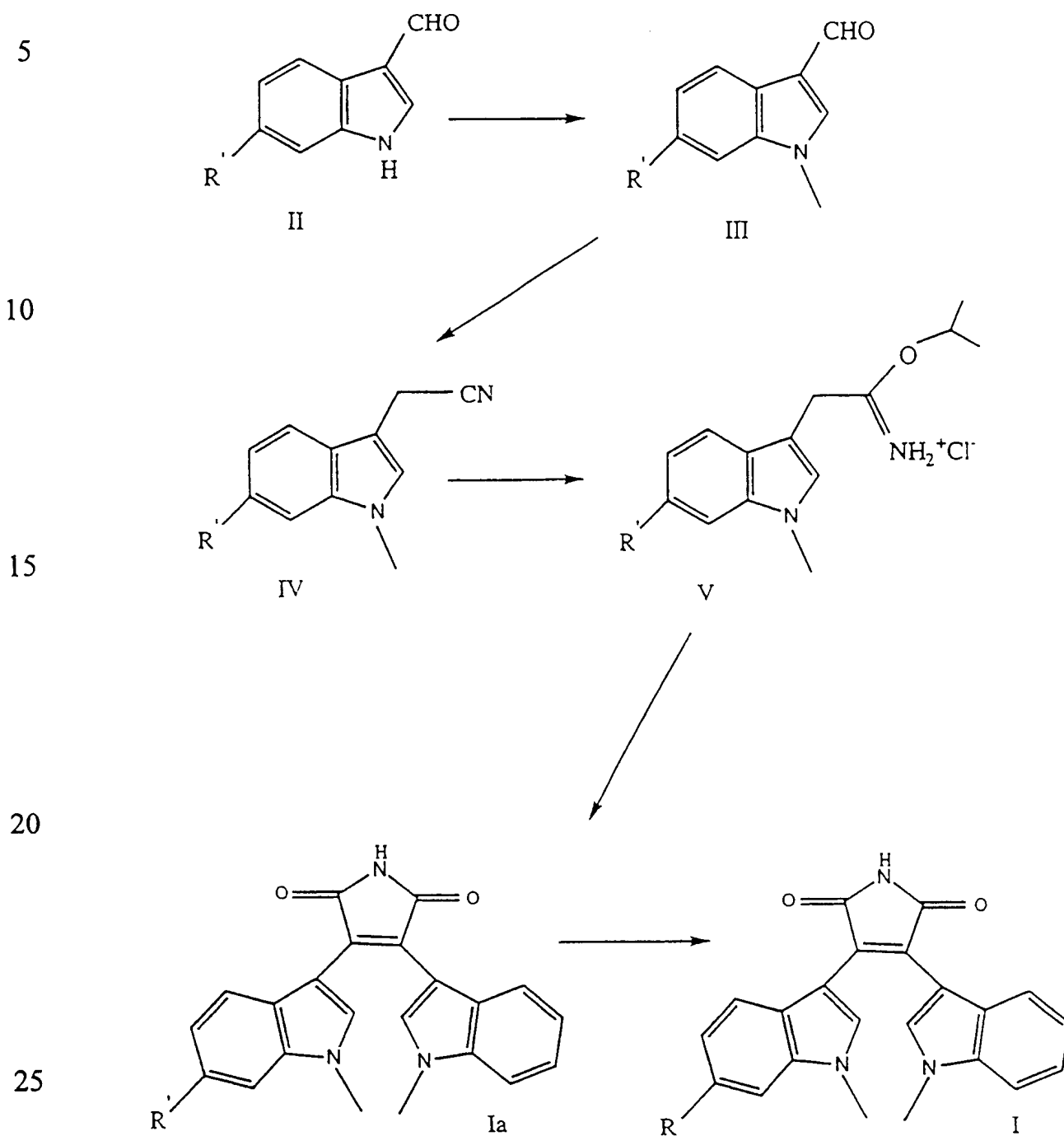
20 式 I 化合物一般是公开在美国专利 5057614 中。

这里所用的“烷基”一词，在单独或结合使用时均指最多含有 10 个碳原子、优选最多含有 5 个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基等等，该烷基是未取代的，或者被一个或多个取代基取代，取代基选自由羟基、烷氧基、氨基、卤素、氰基、硫代烷基、羧基、羧酸衍生物或烷基亚磺酰组成的组。优选地，烷基是未取代的烷基，更优选为甲基。术语“羟基保护基团”指任意常规的羟基保护基团，例如甲基磺酰基、乙酰基、三烷基甲硅烷基、苄基。优选地，羟基保护基团是甲磺酰基。

在上式 I 中，R 优选为 CH_3 、OH 或 SCH_3 。

30 式 I 化合物以及式 I 化合物的药学上可接受的盐是通过下述流程 1 和 2 来进行制备的。

流程 1



其中 R 如上所述, R' 为烷基、烷硫基或 OX, 其中的 X 是一种羟基保护基团。

如流程 1 所述, 式 II 化合物是一种已知化合物或者是通过已知方法制备的化合物, 它是在 0 至 25 °C 温度下, 在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)或四氢呋喃(THF)等一种溶剂中, 使式 II 化合物与氢化钠(NaH)等一种碱和甲基碘(CH₃I)等一种烷基化试剂反应, 生成相应的式 III 化合物。

- 5 在 - 30 °C 与 - 60 °C 之间的温度下, 在乙二醇-二甲醚(DME)等一种溶剂中, 使式 III 化合物与甲苯-4-磺酰甲基异脒(TosMIC)和叔丁醇钾的混合物反应, 然后在 65 °C 温度下用甲醇处理, 生成相应的式 IV 化合物。

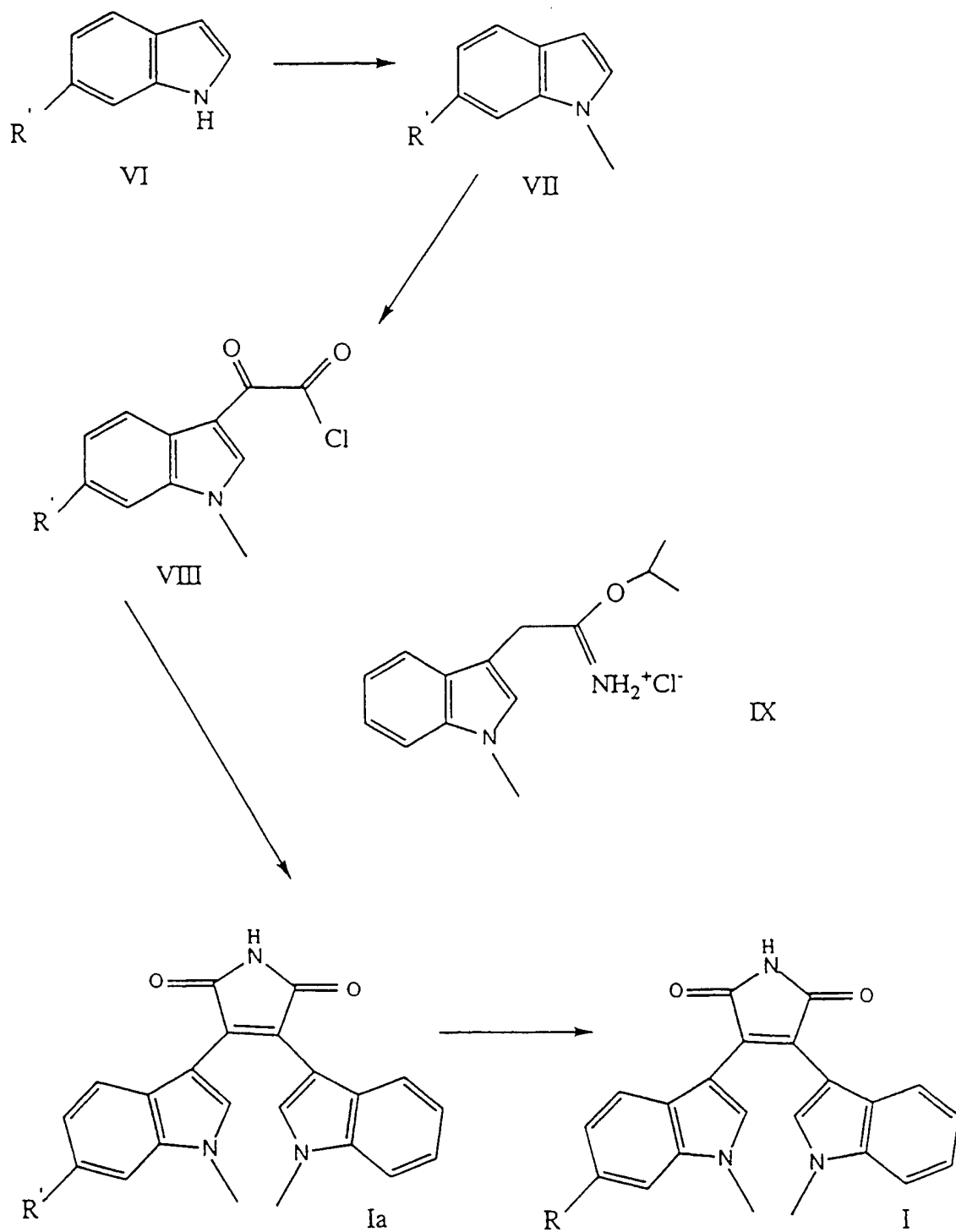
- 10 在 0 °C 温度下, 使式 IV 化合物与 HCl 气在异丙醇中反应, 生成相应的式 V 化合物。

在 0 °C 与 25 °C 之间的温度下, 在二氯甲烷等一种溶剂中, 使式 V 化合物与(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-氧-乙酰氯和三乙胺(Et₃N)反应。然后在 25 °C 温度下, 在甲苯等一种溶剂中, 将所得产物用对甲苯磺酸(pTsOH)处理, 生成相应的式 Ia 化合物。

- 15 用常规方法除去羟基保护基团, 例如在一种含水/醇溶液中用氢氧化钠等一种碱进行处理, 使其中 R' 为 OX 的式 Ia 化合物转化为其中 R 为羟基的式 I 化合物。

或者, 式 I 化合物也可按流程 2 所述来制备。

流程 2



其中 R 和 R' 如上所述。

如流程 2 所述, 式 VI 化合物是一种已知化合物或者是通过已知方法制备的化合物, 它与 NaH 和 CH₃I 在 DMF 或 THF 等一种溶剂中反应, 生成相应的式 VII 化合物。

使式 VII 化合物与草酰氯在二乙醚(Et₂O)或二氯甲烷(CH₂Cl₂)等一种溶剂中反应, 生成相应的式 VIII 化合物。

式 VIII 化合物在 0 - 25 °C 下在 CH₂Cl₂ 中与式 IX 化合物和 pTsOH 反应, 然后在约 25 °C 下, 与 Et₃N 在甲苯等一种溶剂中反应, 生成相应的式 Ia 化合物, 其中式 IX 化合物是一种已知化合物或者是通过已知方法制备的化合物。用常规方法除去羟基保护基团, 例如在一种含水/醇溶剂的混合物中用 NaOH 进行处理, 使其中 R' 为 OX 的式 Ia 化合物转化为其中 R 为羟基的式 I 化合物。

式 I 化合物及其药学上可接受的盐能抑制细胞活动, 例如细胞增殖, 因此可用于治疗或控制癌症、炎症、免疫学疾病和支气管肺与心血管疾病以及器官移植。

本发明化合物的抗增殖活性可从下面的分析得到证实。这些作用预示该化合物可用于治疗癌症。

从 ATCC(美国典型培养物培养中心)购得乳癌上皮细胞系 MDA-MB435 和结肠癌细胞系 SW480, 在 ATCC 推荐的培养基中进行培养。为了分析不同化合物对这些细胞生长的作用, 将细胞置于 96 池组织培养皿(“供试皿”)中, 浓度为 1500 个细胞/池。放置细胞后的第二天, 将所要分析的化合物溶于 100 % DMSO(二甲基亚砷), 得到 10 mM 储备溶液。每种化合物在 H₂O 中稀释至 1 mM, 加入到 96 池主皿第一排含有培养基的三重池中, 得到最终浓度为 40 μM。然后将化合物连续稀释在“主皿”培养基中。然后将稀释了的化合物转移至含有细胞的供试皿中。一排作为媒介物的“对照细胞”接受 DMSO。每池中 DMSO 的最终浓度为 0.1 %。在药物加入后第 5 天, 对含有 MDA-MB435 细胞的培养皿进行分析如下。在药物加入后第 7 天, 对含有 SW480 细胞的培养皿进行分析如下。

向每池中加入 MTT([溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基-2H-四唑鎓]; 噻唑基蓝), 得到最终浓度为 1 mg/ml。然后在 37 °C 下将培养皿培养 2 1/2 - 3 小时。然后除去含有 MTT 的培养基, 向每池中加入 50

μl 100 % 乙醇，以溶解甲腈。然后用自动培养皿读数器(Bio -tek 微量培养皿读数器)读取吸收率。用 Reed 与 Munsch 方程计算 IC₅₀，见《美国卫生学杂志》27 卷 493 - 497 页，1938。

结果如下表 I 所述。

5

表 I

抗增殖活性细胞系

	MDAMB435	SW480
化合物	IC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
化合物 A	0.033*	0.029*
化合物 B	0.045*	0.07*
化合物 C	0.03	0.07*
化合物 D	0.08*	-
化合物 E	0.2	-

*两次独立实验的平均值

化合物 A 是 3-(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮。

10

化合物 B 是 3-(6-甲基硫酰基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮。

化合物 C 是 3-(6-羟基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮。

15 化合物 D 是 3-(6-乙基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮。

化合物 E 是 {1-甲基-3-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-吡啶-6-基}-乙腈。

20 式 I 的吡咯及其上述盐可被用作药物，例如以药物制剂的形式，可以口服给药，例如以片剂、包衣片、糖衣丸、硬胶囊或软胶囊、溶液、乳液或混悬液的形式。它们也能通过直肠给药，例如以栓剂的形式，或者通过胃肠外给药，例如以注射溶液的形式。

在制备药物制剂时，可以将这些化合物与治疗学上惰性的无机或有机载体进行配制。乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐可被用作这样的载体，用来制备片剂、包衣片、糖衣丸和硬胶囊。适用于

制备软胶囊的载体为植物油、蜡、脂、半固态或液态多元醇。不过根据活性物质的性质，在制备软胶囊时一般不需要载体。适用于制备溶液和糖浆的载体为水、多元醇、蔗糖、转化糖和葡萄糖。适用于制备注射溶液的载体为水、醇、多元醇、甘油和植物油、蜡、脂和半液态多元醇。

- 5 药物制剂也可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、矫味剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣剂或抗氧化剂。它们也还可以含有其他有治疗学价值的物质。

如上所述，式 I 的吡咯及其上述盐可用于治疗或控制肿瘤、炎症、免疫学疾病、支气管肺疾病和心血管疾病。剂量可以在较宽的限度内变化，当然在特定情况中要根据个体需要来进行调整。一般来说，在对成年人口服给药的情况下，约 5 mg 至 5000 mg 的每日剂量应当是适当的，不过在需要时可以超过该上限。每日剂量可以单剂量给药，也可以分剂量给药。

下列实施例举例说明本发明。

15

实施例 1

3-(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮

将已知的 6-甲基-1H-吡啶-3-羧醛(5g, 31mM)的 DMF(100ml)溶液冷却至 0 °C，用 NaH(38mM)处理，在 0 °C 下搅拌 3 小时。用 CH₃I(2.35ml, 38mM)处理后，使混合物升温至室温过夜。将混合物倾入 H₂O(500ml)中，用乙酸乙酯萃取(EtOAc, 200ml x 3)。合并了的有机层经 MgSO₄ 干燥，过滤并蒸发。闪蒸柱色谱法精制得到 1,6-二甲基-1H-吡啶-3-羧醛(5.2g, 97%)。

20 将叔丁醇钾(KOtBu, 2.21g, 19.7mM)的 DME(30ml)混悬液冷却至 -30 °C，用 TosMIC(1.97g, 10.1mM)溶液处理。加料完全后，混合物进一步冷却至 -60 °C，用 DME(20ml)中的 1,6-二甲基-1H-吡啶-3-羧醛(5.8mM)处理，在该温度下搅拌 1.5 小时。向该冷却的溶液中加入甲醇(15ml)后，在回流温度下加热 15 分钟，蒸发溶剂。残余物用含有乙酸(HOAc, 0.75ml)的 H₂O(20ml)处理，然后用 CH₂Cl₂(50ml x 3)萃取。合并了的有机部分用饱和 NaHCO₃ 溶液萃取，经 MgSO₄ 干燥，过滤并蒸发。闪蒸柱色谱法精制得到(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-乙腈(0.86g, 81%)。

30 向已冷却至 0 °C 的(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-乙腈(0.86g, 4.7mM)的

异丙醇(iPrOH) (20ml)混悬液中通入 HCl(气)气泡 3 小时。蒸发溶剂后，残余物从二乙醚中蒸发(Et₂O, 50ml x 2)，进一步在高真空下干燥，得到盐酸 2-(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-乙酰亚胺酸异丙酯。

向已冷却至 0 °C 的已知的(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-氧-乙酰氯(183mg, 0.83mM)和盐酸 2-(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-乙酰亚胺酸异丙酯(233mg, 0.83mM)的 CH₂Cl₂(6ml)混悬液中加入 Et₃N(0.46ml, 3.3mM)。使反应混合物升温至室温过夜，然后用 CH₂Cl₂(20ml)稀释，用 H₂O(15ml)和 0.5N HCl(15ml)萃取。有机部分经 MgSO₄ 干燥，过滤并蒸发，残余物用甲苯(3ml)合并。冷却至 0 °C 后，加入对甲苯磺酸(pTsOH, 174mg, 0.91mM)，混合物在室温下搅拌 3 小时。收集沉淀出来的红色固体，使其在 CH₂Cl₂(50ml)和 H₂O(25ml)之间分配。有机部分用饱和 NaHCO₃ 溶液(25ml)洗涤，然后经 MgSO₄ 干燥，过滤并蒸发。残余物用冷 CH₂Cl₂ 洗涤，得到 3-(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮； mp=264-266 °C。

15

实施例 2

3-(6-甲基硫酰基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮

a)在 0 °C 下历时 10 分钟，向 NaH(55mMol)的 DMF(10ml)浆液中加入 6-甲基硫酰基-1H-吡啶(6.8g, 42mMol)的 DMF(50ml)溶液。在 0 °C 下搅拌 1 小时后，加入 CH₃I(4.0ml, 64mmol)，混合物在 0 °C 下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 1 小时，然后倾入冰/H₂O 中，用 EtOAc 萃取。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤并蒸发，闪蒸柱色谱法后得到 6.7g(91.0%)1-甲基-6-甲基硫酰基-1H-吡啶，为一黄色油状物。

b)在 0 °C 下，向 1-甲基-6-甲基硫酰基-1H-吡啶(658mg, 3.71mmol)的 Et₂O(7ml)溶液中加入草酰氯(0.55ml, 6.31mmol)。搅拌 3 小时后，收集橙色固体，用 Et₂O 洗涤，干燥，得到(1-甲基-6-甲基硫酰基-1H-吡啶-3-基)-氧-乙酰氯(819mg, 66%)。

c)在 0 °C 下，向(1-甲基-6-甲基硫酰基-1H-吡啶-3-基)-氧-乙酰氯(816mg, 3.05mmol)和盐酸 2-(1,6-二甲基-1H-吡啶-3-基)-乙酰亚胺酸异丙酯 (815mg, 3.06mmol)的 CH₂Cl₂(40ml)溶液中加入 Et₃N(1.75ml, 12.56mmol)。在相同温度下搅拌 30 分钟后，反应混合物在室温下搅拌

3.5 小时，用 CH_2Cl_2 稀释。有机相用 H_2O 、0.5N HCl 溶液、饱和 NaCl 溶液洗涤，然后经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发，得到一橙色泡沫。将该物料溶于甲苯(24ml)，在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下用 $p\text{-TsOH}$ (613mg, 3.23mmol)处理。在室温下搅拌 3 小时后，反应混合物用 CH_2Cl_2 萃取。有机相用饱和 NaHCO_3 溶液、饱和 NaCl 溶液洗涤，然后经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发。经过闪蒸柱色谱法精制得到 3-(6-甲基硫酰基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡咯-2,5-二酮(435.8mg, 35.5%); mp $246\text{--}251\text{ }^\circ\text{C}$ 。

6-甲基硫酰基-1H-吲哚按如下方法制备：

在 $0 - 5\text{ }^\circ\text{C}$ 下，向从金属 Na (8.65g, 0.38M)制得的甲醇钠的甲醇(200ml)溶液中加入 4-(甲硫基)-苯甲醛(12.6ml, 94.7mmol)和叠氮基乙酸甲酯(44g, 0.382mol)的甲醇(30ml)溶液。在相同温度下搅拌 3 小时后，混悬液用 H_2O (300ml)稀释。过滤固体，用水洗涤并在真空下干燥，得到 19.4g(82.0%)2-叠氮基-3-(4-甲硫基苯基)-丙烯酸甲酯，为一黄色固体。

历时 2 小时，向沸腾的二甲苯(250ml)中滴加 2-叠氮基-3-(4-甲硫基苯基)-丙烯酸甲酯 (20.6g, 83mmol)的二甲苯(200ml)溶液。反应混合物在回流温度下另外加热 2 小时，然后缓慢冷却，置于冷冻机中过夜。过滤固体，用少量 CH_2Cl_2 /己烷(1:3)洗涤，干燥，得到 11.2g(61.0%)6-甲基硫酰基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯。

将 6-甲基硫酰基-1H-吲哚-2-羧酸甲酯(11.2g, 51mmol)和 2N NaOH (125ml)的混合物在回流温度下加热 30 分钟。所得澄清溶液冷却，用 EtOAc 萃取。含水部分用浓 HCl 酸化至 $\text{pH}=1$ ，所生成的沉淀过滤，干燥，得到 6-甲基硫酰基-1H-吲哚-2-羧酸(9.6g, 91.0%)。

将 6-甲基硫酰基-1H-吲哚-2-羧酸(9.6g, 46mmol)、 Cu 粉(2.1g, 33mmol)和喹啉(100ml)的混合物在 $215\text{ }^\circ\text{C}$ 下加热 3 小时。混合物冷却至室温，通过硅藻土过滤，滤液用 H_2O (500ml)稀释。冷却了的混合物用浓 HCl 酸化($\text{pH}=1$)，用 EtOAc 萃取。有机部分用饱和 NaCl 溶液洗涤，经 MgSO_4 干燥，过滤并蒸发，闪蒸柱色谱法精制后得到 6-甲基硫酰基-1H-吲哚(6.8g, 90%)。

实施例 3

30 3-(6-羟基-1-甲基-1H-吲哚-3-基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)-吡咯-2,5-二酮

按照上述从 6-甲基硫酰基-1H-吡啶制备 1-甲基-6-甲基硫酰基-1H-吡啶的方法，从已知的苯磺酸 1-H-吡啶-6-基酯制得苯磺酸 1-甲基-1-H-吡啶-6-基酯。

按照上述(1-甲基-6-甲基硫酰基-1H-吡啶-3-基)-氧-乙酰氯的制备方法，从苯磺酸 1-甲基-1-H-吡啶-6-基酯制得苯磺酸 3-氯碳羰基-1-甲基-1-H-吡啶-6-基酯。

按照上述 3-(6-甲基硫酰基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮的制备方法，从苯磺酸 3-氯碳羰基-1-甲基-1-H-吡啶-6-基酯和盐酸 2-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-乙酰亚胺酸异丙酯制得苯磺酸 1-甲基-3-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-吡啶-6-基酯。

用 4N NaOH(0.5ml, 2mmol)和 CH₃OH(4ml)处理苯磺酸 1-甲基-3-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-吡啶-6-基酯(141mg, 0.28mmol)，并在回流温度下加热 6 小时，藉此进行 3-(6-羟基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮的制备。冷却至室温后，反应混合物用 H₂O 稀释，用 2N HCl 酸化，用 EtOAc 萃取。有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤，经 MgSO₄ 干燥，过滤并蒸发，闪蒸柱色谱法精制后得到 3-(6-羟基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮(15mg)； mp 279-282 °C。

20 实施例 4

{1-甲基-3-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-吡啶-6-基}-乙腈

a)在室温下，将 3.7g(23.8mmol)1-甲基-6-氯基吡啶 - 一种已知化合物 - 的 110ml 亚甲基氯溶液用 22.6ml 3M 氢化二异丁基铝(DIBAL) 的己烷溶液处理。混合物在 25 °C 下搅拌 3h，加入 120ml 2N 氢氯酸和 120ml 亚甲基氯的混合物，在室温下搅拌 17h。分离有机层，用水洗涤，经硫酸镁干燥，硅胶柱色谱分析得到 2.26g(60%)1-甲基-1H-吡啶-6-羧醛，为一白色固体。

b)在 - 50 °C 下，一边搅拌，一边向 2.0g(10.5mmol)甲苯-4-磺酰甲基异氰化物和 20ml 1M 叔丁醇钾溶液的 15ml 四氢呋喃溶液中加入 0.900g (5.65mmol) 1-甲基-1H-吡啶-6-羧醛溶液。反应混合物在 - 30 °C 下搅拌

2h, 用 20ml 甲醇处理, 新混合物在 45 - 50 °C 下另外搅拌 1 小时, 倾入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩, 得到(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-乙腈。

5 c)按照类似于例 2b 和 2c 的方法, 从(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-乙腈制得{1-甲基-3-[4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-2,5-二氧-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基]-1H-吡啶-6-基}-乙腈, mp 225-226.5 °C。

实施例 5

3-(6-乙基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮

10 a)将 6.0g 的 6-氯乙酰-1-新戊酰吡啶(K. Teranishi 等《合成》1994, 1018)、5.75ml 的 58 % 氢碘酸在 35ml 乙酸中的混合物在室温下搅拌 2 天。反应混合物倾入水中, 产物用乙酸乙酯萃取, 用 5 % 碳酸氢钠和水洗涤。有机相经硫酸镁干燥, 浓缩, 得到一深色油状物。该物料经硅胶柱精制, 得到 3.9g 的 1-(6-乙酰-吡啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮。

15 b)将溶于 50ml 甲醇的 3.9g 的 1-(6-乙酰-吡啶-1-基)-2,2-二甲基丙-1-酮用甲醇钠溶液(0.84g 金属钠在 20ml 甲醇中)处理。反应混合物在室温下搅拌 1h, 倾入 2N 氢氟酸/冰, 用乙酸乙酯萃取。有机萃取液经硫酸镁干燥, 浓缩, 色谱法精制后得到 1.3g 的 6-乙酰吡啶。

20 c)在 0 - 4 °C 下, 向 0.26g(6.55mmol)NaH(60%油分散系)的 10ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺浆液中加入 6-乙酰吡啶(1.04g, 6.55mmol)的 5ml 无水 N,N-二甲基甲酰胺溶液。在相同温度下搅拌 15 分钟后, 加入 1.45g(10.1mmol)甲基碘。新混合物在相同温度下搅拌 1 小时, 倾入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩, 硅胶柱色谱法精制后得到 1-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-乙酮。

25 d)将 0.226g 1-(1-甲基-1H-吡啶-6-基)-乙酮、1.35ml 85 % 水合肼、0.88g 氢氧化钾在 15ml 二乙二醇中的混合物在 62 °C 下搅拌过夜。反应混合物冷却, 倾入水中, 用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤, 经硫酸镁干燥, 浓缩, 硅胶柱色谱法精制后得到 0.200g 的 6-乙基-1-甲基吡啶, 为一无色油状物。

30 e)按照类似于例 2b 和 2c 的方法, 从 6-乙基-1-甲基吡啶制得 3-(6-乙基-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-吡咯-2,5-二酮,

mp 247-248 °C.

实施例 6

片剂

项目	成分	mg/片					
1	化合物 A*	5	25	100	250	500	750
2	无水乳糖	103	83	35	19	38	57
3	交联羧甲纤维素钠	6	6	8	16	32	48
4	聚维酮 K30	5	5	6	12	24	36
5	硬脂酸镁	1	1	1	3	6	9
	总重	120	120	150	300	600	900

*化合物 A 代表一种本发明的化合物。

5

制备过程:

- 1.将第 1、 2 和 3 项在一种适当的混合器中混合 15 分钟。
- 2.将来自步骤 1 的粉末混合物与 20 % 聚维酮 K30 溶液(第 4 项)造粒。
- 3.在 50 °C 下干燥来自步骤 2 的颗粒。
- 4.使来自步骤 3 的颗粒通过一种适当的研磨设备。
- 5.向来自步骤 4 的研磨了的颗粒中加入第 5 项, 混合 3 分钟。
- 6.在一种适当的压片机上压制来自步骤 5 的颗粒。

10

实施例 7

胶囊剂

项目	成分	mg/片				
1	化合物 A	5	25	100	250	500
2	含水乳糖	159	123	148	-	-
3	玉米淀粉	25	35	40	35	70
4	滑石	10	15	10	12	24
5	硬脂酸镁	1	2	2	3	6
	总重	200	200	300	300	600

制备过程:

15

- 1.将第 1、 2 和 3 项在一种适当的混合器中混合 15 分钟。
- 2.加入第 4 和 5 项, 混合 3 分钟。

3.装填在一种适当的胶囊中。

实施例 8

注射溶液/乳液制剂

项目	成分	mg/ml
1	化合物 A	1mg
2	PEG400	10-50mg
3	卵磷脂	20-50mg
4	大豆油	1-5mg
5	甘油	8-12mg
6	水	适量, 加至 1ml

制备过程:

- 1.将第 1 项溶于第 2 项。
- 2.向第 6 项中加入第 3、4 和 5 项, 混合直至分散, 然后使之均匀。
- 3.向来自步骤 2 的混合物中加入来自步骤 1 的溶液, 并使之均匀, 直至该分散系呈半透明。
- 4.通过 0.2 μ m 滤器进行除菌过滤, 灌装在小瓶中。

10

实施例 9

注射溶液/乳液制剂

项目	成分	mg/ml
1	化合物 A	1mg
2	葡糖糠醛	10-50mg
3	卵磷脂	20-50mg
4	大豆油	1-5mg
5	甘油	8-12mg
6	水	适量, 加至 1ml

制备过程:

- 1.将第 1 项溶于第 2 项。
- 2.向第 6 项中加入第 3、4 和 5 项, 混合直至分散, 然后使之均匀。
- 3.向来自步骤 2 的混合物中加入来自步骤 1 的溶液, 并使之均匀, 直至该分散系呈半透明。
- 4.通过 0.2 μ m 滤器进行除菌过滤, 灌装在小瓶中。