



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1939922 B

(45) 授权公告日 2010. 10. 13

(21) 申请号 200510015209. 6

A61P 9/00 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 09. 27

A61P 7/04 (2006. 01)

A61P 7/02 (2006. 01)

(73) 专利权人 天津和美生物技术有限公司

A61P 31/00 (2006. 01)

地址 300457 天津市天津经济技术开发区晓
园新村 31-101

C07D 207/40 (2006. 01)

C07D 333/22 (2006. 01)

(72) 发明人 张和胜 曾广怀

(56) 对比文件

(74) 专利代理机构 天津才智专利商标代理有限
公司 12108

US 5276009 A, 全文.

代理人 庞学欣

审查员 杨轶

(51) Int. Cl.

C07D 495/04 (2006. 01)

A61K 31/4439 (2006. 01)

A61P 29/00 (2006. 01)

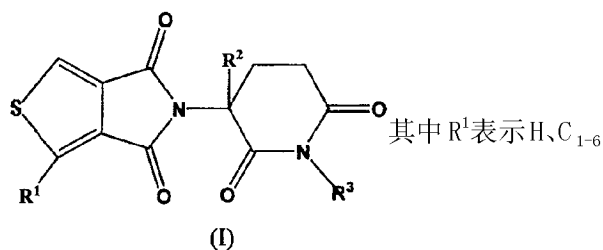
权利要求书 2 页 说明书 16 页

(54) 发明名称

可抑制细胞释放肿瘤坏死因子的 5H- 噻吩
[3, 4-c] 吡咯-4, 6- 二酮衍生物

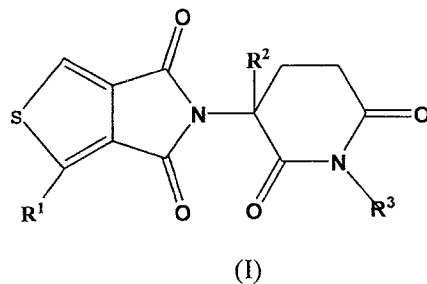
(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 所示的 5H- 噻吩 [3, 4-c]
吡咯-4, 6- 二酮衍生物及其各种药学可接收的
盐、其制备方法以及它们作为可抑制生物体内肿
瘤坏死因子 (TNF) 释放的药物活性成分的应用:



烷基、OR⁴、OC(O)R⁵、NO₂、NHC(O)R⁶、NR⁷R⁸; R²表示
H、卤素原子、C₁₋₆烷基; R³表示 H、甲基、异丙基、烯
丙基、苯甲基、CH₂CO₂(C₁₋₆烷基)、CH₂(CH₂)_nR⁹; 其中
R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸表示 H、C₁₋₆烷基; R⁹表示 H、C₁₋₆烃
基、OH、OC₁₋₆烷基、NH₂、NHC₁₋₆烷基、N(C₁₋₆烷基)₂、
CO₂(C₁₋₆烷基); n 为 1, 2, 3, 4。

1. 式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物或各种药学可接受的盐：



其中

R^1 表示 H、 C_{1-6} 烷基、 OR^4 、 $OC(O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHC(O)R^6$ 或 NR^7R^8 ；

R^2 表示 H、卤素原子或 C_{1-6} 烷基；

R^3 表示 H、甲基、异丙基、烯丙基、苯甲基、 $CH_2CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或 $CH_2(CH_2)_nR^9$ ；

其中

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 表示 H 或 C_{1-6} 烷基；

R^9 表示 H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OC_{1-6} 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 或 $CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ；

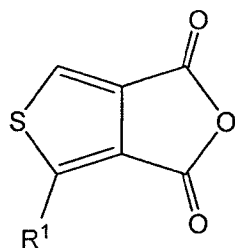
n 为 1, 2, 3 或 4。

2. 权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物,其特征为 R^1 表示 H、 NO_2 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 或 $NHCOCH_3$ 。

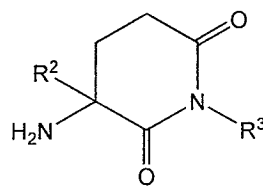
3. 权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物,其特征为 R^2 表示 H 或 CH_3 。

4. 权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物,其特征为 R^3 表示 H、甲基、乙基、丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-甲氧基乙基、甲氧羰基甲基或乙氧羰基甲基。

5. 制备权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物的方法,其




(II)

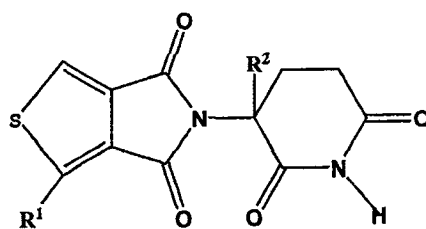


(III)

特征为式 (II) 所示化合物与式 (III) 所示化合物反应,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 表示的原子、基团与权利要求 1 中所述相同,生成式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物。

6. 制备权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物的方法,其特征为式 (V) 所示化合物与 $X-R^3$,在碱的作用下反应生成式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物,其中 R^1 、 R^2 、 R^3 表示的原子、基团与权利要求 1 中所述相同,X

表示 Cl、Br、I、Ms 或 



(V)

7. 制备权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 R¹ 为氨基的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物的方法,其特征为式 (I) 所示的 R¹ 为硝基的化合物经还原而得,其中 R²、R³ 表示的原子、基团与权利要求 1 中所述相同。

8. 权利要求 1 中所述式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物或各种药学可接受的盐作为活性成分在制备治疗那些由降低病人体内 TNF α 浓度而可得到缓解、治疗的疾病药物中的应用。

9. 权利要求 8 中所述的应用,其中治疗那些由降低病人体内 TNF α 浓度而可得到缓解、治疗的疾病的药物是通过胃肠道、口含、静脉、腹腔、真皮内、肌注、鼻腔、眼内、吸入、肛内、阴道、表皮给药方式给药的。

可抑制细胞释放肿瘤坏死因子的 5H- 噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6- 二酮衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有抑制肿瘤坏死因子 (TNF) 释放活性的 5H- 噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6- 二酮衍生物,其制备方法以及它们作为药物活性成分的应用。

背景技术

[0002] 肿瘤坏死因子 (TNF) 是由单核噬细胞在应答免疫刺激时释放出的主要细胞素。对动物和人施用 TNF α 可引起炎症、发热、心血管功能异常、出血、凝血和一系列与急性感染及休克状态相类似的急性反应。动物体内或人体内产生过量的或者不受控制的 TNF α 常提示患有如下疾病:

[0003] 1、内毒素血症和 / 或中毒休克综合症 [Tracey et al, Nature 330,662-4 1987; Hinshaw et al, Circ Shock 30,279-92(1990)];

[0004] 2、恶病质 [Dezube et al, Laucet 335(8690),662(1990)];

[0005] 3、成人呼吸紧张综合症 (ARDS) [Millar et al, Laucet 2(8665), 712-714(1989)]。

[0006] 至今,与 TNF α 关系最明显的疾病是肿瘤和宿主组织释放 TNF α 与恶性肿瘤相关的高钙血症 [Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3-10(1990)]。在骨髓移植病人身上,免疫反应与病人血清 TNF α 浓度增加紧密相关 [Holler et al., Blood,75(4), 1011-1016(1990)]。

[0007] 致死性超急性神经性综合症脑干型疟疾也与血液中 TNF α 水平高有关,该病是疟疾类疾病中最危险的一种。病发时,血清 TNF α 水平与病情直接相关,并常可在急性疟疾发作病人身上发生 [Grau et al, N. Engl. J. Med. 320(24),1586-91(1989)]。

[0008] TNF α 在包括关节炎在内的骨吸收类疾病中起重要作用 [Betolinni et al, Nature 319,516-8(1986)]。体外和体内试验均证明 TNF α 可通过刺激破骨细胞 (Osteoclast) 的生成和激活来刺激骨再吸收,并抑制骨的生成。

[0009] TNF α 在慢性肺炎中亦起着重要作用。肺中含硅微粒的贮存可引起硅肺。硅肺是由肺组织的纤维化反应而引起的进行性呼吸衰竭症。在动物病理模型中,TNF α 的抗体可完全阻断硅尘引起的小鼠肺纤维化过程 [Pignet et al, Nature, 344 :245-7(1990)]。动物实验也证明在硅尘或石棉灰引起的肺纤维化的动物血清中 TNF α 异常高 [Bissonnette et al, Inflammation 13(3),329-339(1989)]。病理研究揭示肺结节病人肺组织中的 TNF α 水平也比平常人要高得多 [Baughman et al, J. Lab. Clin. Med. 115(1),36-42(1990)]。提示 TNF α 抑制剂在慢性肺病和肺损伤的治疗上有重大意义。

[0010] 在再灌注损伤病人 (Reperfusion Injury) 中引起炎症的原因也可能由于病人体内 TNF α 水平异常,并且 TNF α 被认为是引起缺血所导致的组织损伤的罪魁祸首 [Uadder et al, PNAS 87,2643-6(1990)]。

[0011] 此外,实验证明 TNF α 可启动包括 HIV-1 在内的逆转录病毒的复制 [Duh et al,

Proc. Nat. Acad. Sci., 86, 5974-8 (1989)]。HIV 进入 T- 细胞前需激活 T- 细胞, 并且一旦被激活的 T- 细胞被 HIV 病毒感染, 这些 T- 细胞必须继续保持在激活状态才能使 HIV 病毒基因顺利表达和 / 或让 HIV 病毒顺利复制。而细胞素, 特别是 TNF α , 在 T- 细胞调控的 HIV 蛋白表达过程中或病毒复制过程中起着重要作用。因此, 抑制 TNF α 的生成便可能抑制 HIV 病毒在 T- 细胞中的复制。[Poll et al, Proc. Nat. Acad. Sci., 87, 782-5 (1990); Monto et al, Blood 79, 2670 (1990); Poll et al, AIDS Res. Human Retrovirus, 191-197 (1992)]。

[0012] cAMP 可调节很多类细胞功能, 比如炎症反应, 包括哮喘、发炎 [Lome and Cheng, Drugs of the future, 17 (9), 799-807 (1992)]。发炎时白细胞的 cAMP 浓度的升高抑制了白细胞的激活, 随后释放出炎症调控因子 (包括 TNF α) 而加剧病人体内炎症。因此, 抑制 TNF α 的释放可缓解包括哮喘在内的炎症类疾病。

[0013] 最近, 于岩岩等发现 TNF α 在病毒性肝炎病人的肝坏死进程中起着重要作用 [于岩岩等, 中华内科杂志 1996, 35 :28-31], 提示 TNF α 抑制剂在慢性肝病和肝损伤的治疗中有重大意义。

[0014] 李应续等发现慢性肝病患者外周血单核细胞合成和分泌肿瘤坏死因子的水平明显增高, 且诱导其它细胞因子 (比如 I1-1 β , I1-6 和 I1-8) 的分泌, 并共同参与肝细胞的损伤过程 [齐齐哈尔医学院学报, 22 (10) :1119-1120 (2001)]。他们的结果与 Yoshioka 等 [Hepatology, 1989, 10 :769-777] 和王新等 [中华传染病杂志, 1997, 15 (2) :85-88] 的研究结论符合。他们进而发现小分子 TNF α 抑制剂反应停可显著地抑制肝炎病人外周血单核细胞分泌 TNF α , 从而为 TNF α 抑制剂用于治疗肝炎、肝硬化及肝癌奠定了分子病理学基础。

[0015] TNF α 通过促使炎症性细胞因子的合成与释放 [Abboud H. E. Kidney Int. 1993, 43 :252-267], 促使细胞粘附分子的表达 [Egido J. et al, Kidney Int. 1993, 43 (suppl 39) :59-64], 及刺激前列腺素 G₂ (PGE₂) 和血小板活化因子 (PAF) 的合成和释放 [Cammusi G et al, Kidney Int., 43 (suppl 39) :32-36], 使炎症细胞聚集与粘附, 微血管扩张与通透性增强, 诱发发热, 循环中性粒细胞增加及血液动力学改变等炎性反应, 从而引起肾细胞的损伤。很多研究提示 TNF α 在肾炎的发病及恶化中起着重要的作用。

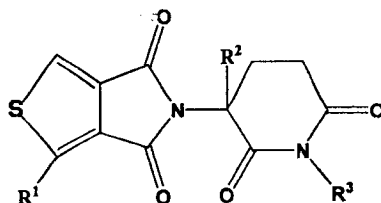
[0016] TNF α 通过激活巨噬细胞, 免疫性刺激 T 淋巴细胞增生, 调节 B 淋巴细胞的分化及增强自然杀伤细胞 (NK) 的细胞毒性作用, 从而参与了免疫功能的调节。

[0017] 因而, 降低病人体内 TNF α 水平和 / 或增加其 cAMP 水平是一个有效的策略来治疗很多炎症性、感染性、免疫性或恶性肿瘤类疾病, 包括但不限于败血症性休克 (Sepsis Shock)、内毒素休克、血液动力性休克 (Hemodynamic Shock)、脓毒症 (Sepsis Syndrom)、后局部缺血再灌注损伤 (Post Ischemic Reperfusion Injury)、疟疾 (Malaria)、分支杆菌感染 (Mycobacterial Infection)、脑膜炎 (Meningitis)、银屑病 (Psoriasis)、充血性心脏衰竭 (Congestive Heart Failure)、纤维化疾病 (Fibrotic disease)、恶病质 (Cachexia)、移植免疫排斥、癌症、自身免疫病 (Autoimmune disease)、AIDS 的机会致病感染 (Opportunistic Infection in AIDS)、类风湿性关节炎 (RA)、肝炎、肾炎、类风湿性脊椎炎 (Rheumatoid Spondylitis) 等。因此, 低毒、高效的小分子 TNF α 抑制剂的研制具有极大的社会意义和经济价值。

发明内容

[0018] 相应地,本发明涉及式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物及其各种无机酸盐或有机酸盐、其制备方法以及它们作为细胞释放 TNF α 的抑制剂类药物活性成分的应用:

[0019]



(I)

[0020] 其中 R^1 表示 H、 C_{1-6} 烷基、 OR^4 、 $OC(O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHC(O)R^6$ 、 NR^7R^8 ;

[0021] R^2 表示 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基;

[0022] R^3 表示 H、甲基、异丙基、烯丙基、苯甲基、 $CH_2CO_2(C_{1-6}$ 烷基)、 $CH_2(CH_2)_nR^9$;

[0023] 其中

[0024] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 表示 H、 C_{1-6} 烷基;

[0025] R^9 表示 H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OC_{1-6} 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、 $CO_2(C_{1-6}$ 烷基);

[0026] n 为 1, 2, 3, 4。

[0027] 本发明所述的 C_{1-6} 烷基可以是直链、支链或环状的烷基,也可以是饱和或不饱和的烷基,并可被 F、OH、COOH、 $CO_2(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $C(O)N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $NHC(O)(C_{1-4}$ 烷基)、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(NH)NH_2$ 、 $O(C_{1-4}$ 烷基)、 $S(C_{1-4}$ 烷基)取代。

[0028] 适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^1 表示 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、OH、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 O_2CCH_3 、 $O_2CCH_2CH_3$ 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHC(O)H$ 、 $NHC(O)CH_3$ 、 $NHC(O)CH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)C(O)CH_3$ 的那些化合物;较适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^1 表示 H、 CH_3 、OH、 OCH_3 、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $NHCH_2CH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHC(O)CH_3$ 的那些化合物;特别适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^1 表示 H、 NH_2 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $NHC(O)CH_3$ 的那些化合物。

[0029] 适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^2 表示 H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 的那些化合物;较适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^2 表示 H、F、 CH_3 、 CH_2CH_3 的那些化合物;特别适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^2 表示 H、F、 CH_3 的那些化合物。

[0030] 适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^3 表示 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、异丙基、烯丙基、 $CH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2Ph 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $CH_2CO_2CH_3$ 、 $CH_2CO_2CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CO_2CH_2CH_3$ 的那些化合物;较适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^3 表示 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2CH_2OH$ 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CO_2CH_3$ 的那些化合物;特别适于用作药物活性成分的式 (I) 所示的化合物是 R^3 表示 H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CH_2OH 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、 $CH_2CO_2CH_3$ 的那些化合物。

[0031] 适于用作药物活性成分的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物的包括但不限于如下化合物:

[0032] 1,5-(2,6-二氧杂哌啶 -3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮

- [0033] 2,5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0034] 3,5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0035] 4,5-(1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0036] 5,5-[1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基]-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0037] 6,5-(1,3-二甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0038] 7,1-硝基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0039] 8,5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-硝基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0040] 9、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-硝基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0041] 10、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-硝基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0042] 11、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-硝基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0043] 12、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0044] 13、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0045] 14、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0046] 15、(R)-5-(1,3-二甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0047] 16、(S)-5-(1,3-二甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0048] 17、(±)-5-(1,3-二甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0049] 18、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲胺基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0050] 19、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲胺基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0051] 20、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲胺基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0052] 21、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-乙胺基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0053] 22、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-乙胺基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮
- [0054] 23、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-乙胺基-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮

- [0055] 24、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-二甲胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0056] 25、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-二甲胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0057] 26、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-二甲胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0058] 27、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-丙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0059] 28、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-丙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0060] 29、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-丙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0061] 30、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-异丙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0062] 31、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-异丙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0063] 32、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-异丙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0064] 33、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲乙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0065] 34、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲乙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0066] 35、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲乙胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0067] 36、(R)-5-(3-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0068] 37、(S)-5-(3-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0069] 38、(±)-5-(3-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0070] 39、(R)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-乙酰胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0071] 40、(S)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-乙酰胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0072] 41、(±)-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-乙酰胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0073] 42、5-(1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮
- [0074] 43、5-(1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

咯-4,6-二酮

[0075] 44、5-(1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0076] 45、5-(1-(3-羟基丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0077] 46、5-(1-(3-甲氧基丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0078] 47、5-(1-丙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0079] 48、5-(1-(2-羟基丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0080] 49、5-(1-(2-甲氧基丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0081] 50、5-(1-丁基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0082] 51、5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0083] 52、5-(1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0084] 53、5-(1-(2-甲氧基丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-甲胺基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0085] 54、(R)-5-(3-甲基-1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0086] 55、(S)-5-(3-甲基-1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0087] 56、(±)-5-(3-甲基-1-乙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0088] 57、(R)-5-(3-甲基-1-丙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0089] 58、(S)-5-(3-甲基-1-丙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0090] 59、(±)-5-(3-甲基-1-丙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0091] 60、(R)-5-(3-甲基-1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0092] 61、(S)-5-(3-甲基-1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0093] 62、(±)-5-(3-甲基-1-(2-羟基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0094] 63、(R)-5-(3-甲基-1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0095] 64、(S)-5-(3-甲基-1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0096] 65、(±)-5-(3-甲基-1-(2-甲氧基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0097] 66、5-(1-(甲氧羰基甲基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0098] 67、5-(1-(乙氧羰基甲基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0099] 68、5-(1-(甲氧羰基甲基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0100] 69、5-(1-(乙氧羰基甲基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0101] 70、5-(1-(甲氧羰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0102] 71、5-(1-(乙氧羰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-氨基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0103] 72、5-(1-(甲氧羰基乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-硝基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0104] 73、5-(1-(甲氧羰基甲基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-1-硝基-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0105] 作为本发明的自然延伸,本发明还包括由式(I)所示化合物在生物体内转化生成的各种产物(代谢产物)和可在生物体内转化生成本发明所述式(I)所示化合物的化合物(前药化合物)。

[0106] 本发明涉及的式(I)所示化合物用作药物活性成分时可以是R体、S体或外消旋体。

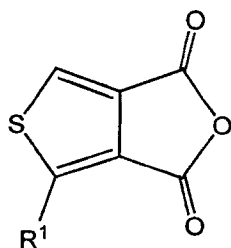
[0107] 本发明涉及的式(I)所示化合物用作药物活性成分时可以是自由碱形式、或是生理学上可接收的无机酸盐形式,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐,也可以是有机酸盐形式,包括磺酸盐、乙酸盐、甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、葡萄糖酸盐、乳酸盐、丁二酸盐和三氟乙酸盐。

[0108] 本发明涉及的式(I)所示化合物用作药物活性成分时可以是自由碱的水合物。

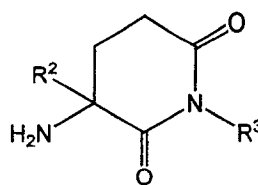
[0109] 本发明涉及的式(I)所示化合物用作药物活性成分时可以是自由碱的生理学上可接收的盐的水合物。

[0110] 本发明涉及制备式(I)所示的5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮衍生物的第一种方法,其特征为式(II)所示的化合物与式(III)所示的化合物反应,所得产物经关环反应得到式(I)所示的5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮衍生物:

[0111]



(II)



(III)

[0112] 其中 R^1 表示 H、 C_{1-6} 烷基、 OR^4 、 $OC(O)R^5$ 、 NO_2 、 $NHC(O)R^6$ 、 NR^7R^8 ；

[0113] R^2 表示 H、卤素原子、 C_{1-6} 烷基；

[0114] R^3 表示 H、甲基、异丙基、烯丙基、苯甲基、 $CH_2CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $CH_2(CH_2)_nR^9$ ；

[0115] 其中

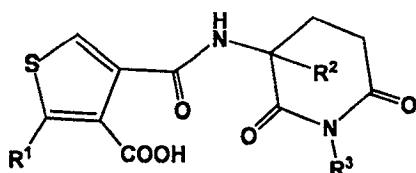
[0116] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 表示 H、 C_{1-6} 烷基；

[0117] R^9 表示 H、 C_{1-6} 烷基、OH、 OC_{1-6} 烷基、 NH_2 、 NHC_{1-6} 烷基、 $N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $CO_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ；

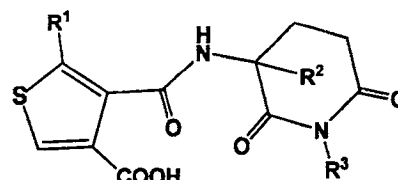
[0118] n 为 1, 2, 3, 4。

[0119] 用本方法包括两步反应：第一步反应为式 (II) 所示化合物与式 (III) 所示化合物反应得到式 (IVA) 或式 (IVB) 所示化合物，第二步反应为式 (IVA) 或式 (IVB) 所示化合物在非质子溶剂中与缩合剂反应得到式 (I) 所示化合物。第一步反应后可不纯化为式 (IVA) 或式 (IVB) 所示化合物，反应混合物经干燥去水后直接进行第二步反应（两步一锅法）制备式 (I) 所示化合物；第一步反应后可纯化式 (IVA) 或式 (IVB) 所示化合物后，再进行第二步反应制备式 (I) 所示化合物（两步法）。

[0120]



(IVA)



(IVB)

[0121] 本方法第一步反应中式 (II) 所示化合物的摩尔用量与式 (III) 所示化合物的摩尔用量比可为式 (II) 所示化合物的摩尔用量比式 (III) 所示化合物摩尔用量 = 1.0 : 0.4-2.0, 比较合适的摩尔用量比为式 (II) 所示化合物的摩尔用量比式 (III) 所示化合物的摩尔用量 = 1.0 : 0.6-1.5, 最合适的摩尔用量比为式 (II) 所示化合物的摩尔用量比与式 (III) 所示化合物的摩尔用量 = 1.0 : 0.8-1.2; 反应时可加入有机碱或无机碱, 包括但不限于三乙胺、三甲胺、吡啶、NaOH、KOH、LiOH、 $Ca(OH)_2$ 、 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 $KHCO_3$ 、 Na_4PO_4 、 Na_2HPO_4 、 NaH_2PO_4 、 K_3PO_4 、 K_2HPO_4 、 KH_2PO_4 , 或它们的混合物; 反应可在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、丙酮、丁酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、四氢呋喃、吡啶、乙腈中进行, 反应也可在多相条件下进行, 尤其是在有相转移催化剂存在的条件下。

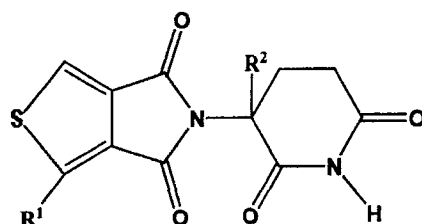
[0122] 第二步反应中适于用本发明制备式 (I) 所示化合物的缩合剂包括但不限于羰基二咪唑、DCC、EDC、 $SOCl_2$ 、 PCl_3 、 $POCl_3$ 或醋酸酐, 或它们的混合物, 第二步反应中缩合剂的摩尔用量为式 (II) 所示化合物的摩尔用量的 0.5-4.0 倍, 比较合适的缩合剂的摩尔用量为式

(II) 所示化合物的摩尔用量的 0.8-3.0 倍, 最合适的缩合剂的摩尔用量为式 (II) 所示化合物的摩尔用量的 1.0-1.5 倍; 适用于本步反应的溶剂包括但不限于 DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF、乙酸乙酯、异丙醚、丙酮、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、1,4-二氧六环、氯苯、硝基苯、乙腈, 或它们的混合物; 第二步反应时的反应温度可以从 0°C 到 200°C, 比较合适的反应温度范围为 10°C -150°C, 最合适的反应温度为 15°C -100°C。

[0123] 用本方法制备式 (I) 所示化合物时在第一步反应和 / 或第二步反应中可加入式 (II) 所示化合物摩尔用量的 0.1-20% 吡啉衍生物作催化剂, 比较合适作催化剂的取代吡啉衍生物为吡啉、4-二甲氨基吡啉、4-二乙氨基吡啉或 4-(1'-四氢吡咯基) 吡啉。

[0124] 本发明涉及制备式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物的第二种方法, 其特征为式 (V) 所示化合物与 X-R³ 所示化合物在碱的作用下反应生成式 (I) 所示

[0125]



(V)

[0126] 的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物中 R³ 表示为甲基、异丙基、烯丙基、苯甲基、CH₂CO₂(C₁₋₆ 烷基)、CH₂CH₂R⁹, 其中 R¹、R²、R⁹ 表示的原子、基团如上所述, X 表示 Cl、Br、I、Ms、Ts 等离去基团。反应可用无机碱, 包括但不限于 NaH、KH、CaH₂、K₂CO₃、Na₂CO₃、KHCO₃、NaHCO₃、Li₂CO₃、Cs₂CO₃、LiOH、KOH、NaOH、Ca(OH)₂、K₃PO₄、K₂HPO₄ 或有机碱, 碱的用量在 50% -300% 摩尔之间。反应可在有机溶剂如二氯甲烷、氯仿、丙酮、丁酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、四氢呋喃、吡啉、乙腈中进行, 反应也可在多相条件下进行, 尤其是在有相转移催化剂存在的条件下。

[0127] 本发明还涉及制备式 (I) 所示的 R¹ 表示氨基的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物的方法, 其特征为式 (I) 所示化合物中 R¹ 表示硝基的化合物还原生成式 (I) 所示化合物中 R¹ 表示氨基的化合物。还原硝基的方法可以是催化氢化, 合适的溶剂包括但不限于水、醇类、DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、1,4-二氧六环、苯、甲苯、乙腈, 或它们的混合物; 反应时的氢气压力范围为 1-200 个大气压; 反应温度范围为 -30°C -180°C; 催化剂可用 Pd、Pt、Ru、Ni 等金属、它们的氧化物、它们的盐、及它们的混合物; 反应时可加酸。

[0128] 还原式 (I) 所示的 5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯 -4,6-二酮衍生物中的硝基的方法可以是还原剂还原, 所用的还原剂可以是非金属盐类, 比如还原粉; 可以是氢化物类, 比如硼氢化物; 可以是金属盐类, 比如氯化亚锡; 也可以是活泼金属加活性氢体系, 比如铁粉加酸。反应溶剂包括但不限于水、醇类、DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、1,4-二氧六环、苯、甲苯、乙腈, 或它们的混合物; 反应温度范围为 -30°C -180°C;

[0129] 式 (I) 所示化合物用作药物活性成分时的适应症为所有由降低病人体内 TNF α 水平 (浓度) 而可得到有效缓解及治疗的那些疾病, 包括但不限于炎症性、感染性、免疫性或恶性肿瘤类疾病。具体疾病种类包括但不限于败血症性休克 (Sepsis Shock)、内

毒素休克、血液动力性休克 (Hemodynamic Shock)、脓毒症 (Sepsis Syndrom)、后局部缺血再灌注损伤 (Post Ischemic Reperfusion Injury)、疟疾 (Malaria)、分支杆菌感染 (Mycobacterial Infection)、脑膜炎 (Meningitis)、银屑病 (Psoriasis)、充血性心脏衰竭 (Congestive Heart Failure)、纤维化疾病 (Fibrotic disease)、恶病质 (Cachexia)、移植免疫排斥、癌症、自身免疫病 (Autoimmune disease)、AIDS 的机会致病感染 (Opportunistic Infection in AIDS)、麻风结节性红斑、红斑狼疮、顽固性红斑狼疮、贝赫切特综合症、局限性回肠炎、骨髓增生异常综合症、类风湿性关节炎 (RA)、肝炎、肾炎、类风湿性脊椎炎 (Rheumatoid Spondylitis)、多发性骨髓瘤、甲状腺瘤、肾癌、前列腺癌、淋巴瘤、白血病和肝癌。

[0130] 除了至少有一种式 (I) 所示化合物外,本发明涉及的药物中还可含有载体物质、填充剂、溶剂、稀释剂、着色剂、黏合剂。这些辅剂物质及其用量的选择取决于药物是通过胃肠道、静脉、腹腔、真皮内、肌注、鼻腔、眼内、口含、脐内、吸入、肛内、阴道内、经皮吸收或其他方式给药。

[0131] 本发明涉及的式 (I) 所示化合物用作药物活性成分时可做成速释、缓释和一般常用剂型使用。

[0132] 本发明涉及的式 (I) 所示化合物用作药物活性成分时的用量视给药途径、给药方案、疾病类型、病人具体情况等因素而定。

[0133] 本发明涉及的式 (I) 所示化合物用作药物活性成分时也可与其他合适的药物活性成分做成复方使用。

具体实施方式

[0134] 药理学研究:LPS 刺激单核细胞 (PBMC) 对 TNF α 的影响

[0135] 在体外可以进行关于脂多糖 (LPS) 刺激后,人外周血液中的 PBMCs 释放细胞因子 TNF α 的研究。本发明涉及的药物活性成分抑制 LPS 刺激下 PBMCs 释放细胞因子 TNF α 的研究方法如下:

[0136] PBMCs 由至少三名志愿捐献者的经肝素处理的血液中获得。将由至少三名志愿捐献者的经肝素处理的血液,使用已知方法梯度分离得到 PBMCs,采集所述的 PBMCs 并用 1640 培养基 (10% 小牛血清,2mM L- 谷氨酰胺,100mM 巯基乙醇,50 μ g/ml 链霉素,50U/ml 青霉素) 洗涤三次。将所述的 PBMCs 加入 24 孔板,用 1640 培养基调配成 1×10^6 细胞/ml 的浓度。将待试化合物溶于二甲基亚砜,制备成所需浓度的试验物溶液加入到上述细胞培养液中,并将其在 CO₂ 培育箱 (5% CO₂,90% 湿度) 中培育 1 小时,然后加入 LPS (Sigma) 到 0.1 μ g/ml (对照物除外)。将所述培养基继续培育 20 小时后,使用商品 ELISA 试剂盒 (美国 Genzyme Co) 用标准方法测定所述 PBMC 培养基上清液中 TNF α 的含量。由未用活性成分处理的对照孔的测定值和用所述试验物测试孔的测定值计算 TNF α 抑制率的大小。通过非线性回归分析,计算产生 50% TNF α 释放抑制的浓度 (IC₅₀ 值)。每个浓度同时测两次并取平均值,部分测试结果见表一。

[0137] 表一:抑制 LPS 刺激单核细胞释放 TNF α 的活性

[0138]

化合物	测试浓度 (μM)	抑制程度(%)	EC ₅₀ (μM)
酞胺哌啶酮	100	22	183
实施例十	100	32	
实施例十三	100	20	
实施例十五	100	18	
实施例十六	100	28	
实施例十八	100	28	
实施例十九	3.0	95	0.006
实施例二十二	3.0	62	0.5
实施例二十四	3.0	48	
实施例二十七	3.0	84	0.050
实施例三十一	3.0	71	0.350

[0139] 实施例

[0140] 缩写语

[0141] CDI: 羰基二咪唑; DCM: 二氯甲烷; TFA: 三氟乙酸; CDCl₃: 氘代氯仿; DMAP: 4-(N,N-二甲基胺基)吡啶; TEA: 三乙胺; DMF: N,N-二甲基甲酰胺; DMSO: 二甲基亚砷。

[0142] 实施例 1

[0143] 3,4-二氰基噻吩

[0144] 在装有机械搅拌、回流冷凝装置和惰性气体导管的 2000ml 三口瓶中加入 96.8 克 3,4-二溴噻吩、104 克氰化亚铜和 100ml 干燥的 DMF, 加热回流 4 小时后, 冷却至室温, 向反应液中加入 400 克 FeCl₃·6H₂O 溶在 700ml 1.7M 盐酸中的溶液, 并维持在 60~70°C 反应 30 分钟, 充分冷却后加入 500ml DCM。将所得反应混合物分成 300ml 一份, 用 DCM(300ml×2) 萃取, 合并所有 DCM 层。将萃取液分成 600ml 一份, 依次用 50ml×26N 的盐酸、水、饱和 Na₂CO₃ 水溶液及饱和食盐水溶液洗, 无水 MgSO₄ 干燥, 过滤, 蒸干溶剂得黄色固体, 用乙酸乙酯: 石油醚=1:1 的混合溶剂洗涤, 过滤得白色固体 21g。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.07(s, 2H)。

[0145] 实施例 2

[0146] 噻吩-3,4-二羧酸

[0147] 在装有电磁搅拌和回流冷凝装置的 500ml 圆底烧瓶中, 加入 15.978 克 3,4-二氰基噻吩、43.997 克 KOH 及 174ml 乙二醇, 回流 4 小时。待冷却后, 向反应混合物中加 350ml 水, 用乙醚(100ml×2) 萃取, 弃去乙醚层, 在冰浴冷却下向水层加入过量的浓盐酸直到出

现白色沉淀,过滤后将固体溶解于乙醚中(大约需要 2000ml),滤液用乙醚(300ml×3)萃取,合并所有乙醚层,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,蒸干溶剂,得白色固体 15 克,用水重结晶。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 10.35(brs, 2H, COOH), 8.17(s, 2H); MS(m/z): 171[M-1]⁺。

[0148] 实施例 3

[0149] 噻吩 [3,4-c] 呋喃 -1,3- 二酮

[0150] 在装有电磁搅拌、回流冷凝装置和干燥管的 250ml 圆底烧瓶中加入 15 克噻吩 -3,4- 二羧酸和 120ml 乙酸酐,回流 3 小时,蒸干溶剂,得褐色固体 13 克。

[0151] 实施例 4

[0152] 2- 硝基噻吩 -3,4- 二羧酸

[0153] 在装有电磁搅拌和干燥管的 250ml 圆底烧瓶中加入 40ml 发烟硝酸(含量 95%),用冰浴将其冷却至 0~5℃,分批(每次 1 克)加入 10 克噻吩 [3,4-c] 呋喃 -1,3- 二酮,加完后,在此温度下反应 30 分钟(有黄色固体析出)。将反应混合物倒入 80 克冰水混合液中,用乙酸乙酯(100ml×3)萃取,合并所有乙酸乙酯层,依次用 50ml×2 水及饱和食盐水溶液洗,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,蒸干溶剂,得黄色固体 10g。MS(m/z): 216[M-1]⁺。

[0154] 实施例 5

[0155] 4- 硝基噻吩 [3,4-c] 呋喃 -1,3- 二酮

[0156] 在装有电磁搅拌、回流冷凝装置和干燥管的 250ml 圆底烧瓶中加入 10 克 2- 硝基噻吩 -3,4- 二羧酸和 100ml 乙酸酐,回流 3 小时,蒸干溶剂,得褐色固体 9 克。

[0157] 实施例 6

[0158] 苯甲基 2,6- 二氧杂哌啶 -3- 基氨基甲酸酯

[0159] 11.2 克 CBZ-L- 谷氨酰胺溶解在 120ml 干燥的 THF 中,加入 7.776 克 CDI 及催化量的 DMAP,回流反应 6 小时。冷却后,过滤除去少量不溶物,蒸干 THF,用乙酸乙酯重结晶得白色固体 8.5 克。¹H NMR(CDCl₃): δ 8.37(s, 1H), 7.36-7.26(m, 5H, Ph), 5.67(d, 1H, J = 3Hz), 5.14(s, 2H), 4.40-4.33(m, 1H), 2.82-2.67(m, 2H), 2.58-2.49(m, 1H), 1.96-1.85(m, 1H)

[0160] 实施例 7

[0161] 3- 氨基哌啶 -2,6- 二酮

[0162] 7.86 克苯甲基 2,6- 二氧杂哌啶 -3- 基氨基甲酸酯溶解在 30ml THF 和 30ml 甲醇中,加入 0.786 克 10% 的 Pd/C 催化剂,在氢气流氛围下室温反应 2 小时,过滤除去催化剂,蒸干溶剂得浅蓝色固体 3.818 克。

[0163] 实施例 8

[0164] 叔丁基 2,6- 二氧杂哌啶 -3- 基氨基甲酸酯

[0165] 11.4 克 BOC-L- 谷氨酰胺溶解在 120ml 的干燥 THF 中,加入 7.776 克 CDI 及催化量的 DMAP,回流反应 6 小时。冷却后,过滤除去少量不溶物,蒸干 THF,用乙酸乙酯重结晶得白色固体 4.5 克。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 7.15(d, 1H, J = 3Hz), 4.26-4.19(m, 1H), 2.76-2.67(m, 1H), 2.49-2.47(m, 1H), 2.01-1.91(m, 2H)。

[0166] 实施例 9

[0167] 3- 氨基哌啶 -2,6- 二酮三氟乙酸盐

[0168] 2.28 克叔丁基 2,6- 二氧杂哌啶 -3- 基氨基甲酸酯悬浮在 30ml 的 DCM 中,加入 10ml 的 TFA,在室温下搅拌 4 小时,蒸干溶剂得到固体 2.4 克。

[0169] 实施例 10

[0170] 5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮(方法1)

[0171] 在装有电磁搅拌的250ml圆底烧瓶中加入14.6克谷氨酰胺、60ml水和60ml TEA,待谷氨酰胺溶解后,用冰浴将其冷却至0~5℃,加入15.4克噻吩[3,4-c]呋喃-1,3-二酮,在此温度下反应30分钟后,室温反应4小时,将反应混合物在85℃下旋转蒸发4小时,得到粘稠状固体28克,将该固体溶解在140ml干燥的THF中,加入20克CDI及催化量的DMAP,回流反应6小时,有大量白色固体析出。冷却后过滤,得到白色固体18克。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 11.10(s, 1H), 8.26(s, 2H), 5.03(dd, 1H, J = 3Hz, J = 3Hz), 2.87-2.82(m, 1H), 2.66-2.55(m, 2H), 2.07-2.04(m, 1H); MS(m/z): 263[M-1]⁺。

[0172] 实施例 11

[0173] 5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮(方法2)

[0174] 1.54克噻吩[3,4-c]呋喃-1,3-二酮溶解在20ml干燥的THF中,加入1.28克3-氨基哌啶-2,6-二酮,室温反应4小时后加入2克CDI及催化量的DMAP,回流反应6小时,有白色固体析出。冷却后过滤,得到白色固体2.1克。

[0175] 实施例 12

[0176] 5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮(方法3)

[0177] 1.54克噻吩[3,4-c]呋喃-1,3-二酮和2.42克3-氨基哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐溶解在15ml的乙酸中,回流反应过夜,冷却后蒸干溶剂。用20ml干燥的THF溶解残余物,加入2克CDI及催化量的DMAP,回流反应6小时,有白色固体析出。冷却后过滤,得到白色固体1.9克。

[0178] 实施例 13

[0179] 5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0180] 0.264克5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在干燥的10ml DMF中,加入0.036克NaH(含量95%),室温反应30分钟后,加入0.2ml CH₃I,反应过夜。向反应液中加入100ml水,用乙酸乙酯(30ml×3)萃取,合并有机相,依次用30ml水及饱和食盐水洗,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸干溶剂,得0.196g白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.91(s, 2H), 4.93(d, 1H, J = 3Hz), 3.22(s, 3H), 3.04-2.94(m, 1H), 2.83-2.71(m, 2H), 2.11(m, 1H); MS(m/z): 278[M]⁺。

[0181] 实施例 14

[0182] 5-(1-丙基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0183] 用溴丙烷代替碘甲烷重复例13的反应程序得0.215g白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.89(s, 2H), 4.93-4.88(m, 1H), 3.80-3.75(m, 2H), 2.98-2.94(m, 1H), 2.76-2.71(m, 2H), 2.11-2.08(m, 1H), 1.62-1.53(m, 2H), 0.90(t, 1H, J = 6Hz); MS(m/z): 305[M-1]⁺。

[0184] 实施例 15

[0185] 5-(1-甲氧羰甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0186] 用溴乙酸甲酯代替碘甲烷重复例13的反应程序得0.238g白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.90(s, 2H), 5.06-5.03(m, 1H), 4.57(s, 2H), 3.74(s, 3H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.04-2.97(m, 1H), 2.90-2.77(m, 2H), 2.14-2.05(m, 1H)。

[0187] 实施例 16

[0188] 5-(1-(2-甲氧乙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0189] 用2-溴乙基甲基醚代替碘甲烷重复例13的反应程序得0.214g白色固体。¹H NMR(CDCl₃): δ 7.90(s, 2H), 4.97-4.93(m, 1H), 4.13-3.95(m, 2H), 3.53(t, 2H, J = 4Hz), 3.34(s, 3H), 2.99-2.93(m, 1H), 2.82-2.70(m, 2H), 2.10(m, 1H); MS(m/z): 321[M-1]⁺。

[0190] 实施例17

[0191] 5-(1-(3-羟基丙基)-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮用3-溴丙醇代替碘甲烷重复例13的反应程序得白色固体。MS(m/z): 321[M-1]⁺。

[0192] 实施例18

[0193] 1-硝基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0194] 1.99克2-硝基噻吩[3,4-c]呋喃-1,3-二酮溶解在20ml干燥的THF中,加入1.28克3-氨基哌啶-2,6-二酮,室温反应4小时后加入2克CDI及催化量的DMAP,回流反应6小时,有棕色固体析出。冷却后过滤,得到固体1.6克。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 11.17(s, 1H), 8.68(s, 1H), 5.14(dd, 1H, J = 3Hz, J = 3Hz), 2.91-2.83(m, 1H), 2.62-2.45(m, 2H), 2.06-1.99(m, 1H)。

[0195] 实施例19

[0196] 1-氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮(方法1)

[0197] 0.309克1-硝基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在40ml THF中,加入0.309克10%的Pd/C催化剂,在氢气氛围下室温反应4小时,过滤除去催化剂,蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体0.108克。¹H NMR(DMSO-d₆): δ 11.00(s, 1H), 7.62(s, 2H), 7.19(s, 1H), 4.91(dd, 1H, J = 3Hz, J = 3Hz), 2.89-2.73(m, 1H), 2.58-2.40(m, 2H), 1.99-1.91(m, 1H); MS(m/z): 278[M-1]⁺。

[0198] 实施例20

[0199] 1-氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮(方法2)

[0200] 0.309克1-硝基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在10ml丙酮中,加入0.783克Na₂S₂O₄溶在10ml水中的溶液,回流反应2小时。冷却后加入10ml水,用乙酸乙酯(50ml×3)萃取,合并有机相,依次用40ml水及饱和食盐水洗,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体0.145克。

[0201] 实施例21

[0202] 1-氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮(方法3)

[0203] 0.309克1-硝基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮悬浮在20ml乙醇和20ml水中,加入0.7克新制的还原铁粉(盐酸处理用水洗)及5ml乙酸,回流反应2小时。冷却后过滤,将滤液蒸干,用150ml乙酸乙酯溶解残余物,依次用40ml水及饱和食盐水洗,无水MgSO₄干燥,过滤,蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体0.095克。

[0204] 实施例22

[0205] 1-甲胺基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0206] 0.084 克 1-氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在 10ml DMF 中,加入 0.5ml 碘甲烷,加热到 80°C 反应 6 小时,冷却后加入 100ml 水,用乙酸乙酯 (30ml×3) 萃取,合并有机相,依次用 30ml 水及饱和食盐水洗,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体 0.033 克。MS(m/z):292[M-1]⁺。

[0207] 实施例 23

[0208] 1-二甲胺基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0209] 0.084 克 1-氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在 10ml DMF 中,加入 0.5ml 碘甲烷,加热到 80°C 反应 6 小时,冷却后加入 100ml 水,用乙酸乙酯 (30ml×3) 萃取,合并有机相,依次用 30ml 水及饱和食盐水洗,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体 0.024 克。MS(m/z):308[M+1]⁺。

[0210] 实施例 24

[0211] 1-乙酰氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0212] 0.084 克 1-氨基-5-(2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在 10ml 乙酸酐中,回流反应 6 小时,冷却后蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体 0.067 克。MS(m/z):320[M-1]⁺。

[0213] 实施例 25

[0214] 5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0215] 1.54 克噻吩[3,4-c]呋喃-1,3-二酮溶解在 20ml 干燥的 THF 中,加入 1.42 克 3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮,室温反应 4 小时后加入 2 克 CDI 及催化量的 DMAP,回流反应 6 小时,有白色固体析出。冷却后过滤,得到白色固体 2.2 克。MS(m/z):278[M]⁺。

[0216] 实施例 26

[0217] 1-硝基-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0218] 1.99 克 2-硝基噻吩[3,4-c]呋喃-1,3-二酮溶解在 20ml 干燥的 THF 中,加入 1.42 克 3-氨基-3-甲基哌啶-2,6-二酮(按文献 Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1625 方法制备),室温反应 4 小时后加入 2 克 CDI 及催化量的 DMAP,回流反应 6 小时,有棕色固体析出。冷却后过滤,得到固体 1.5 克。MS(m/z):322[M-1]⁺。

[0219] 实施例 27

[0220] 1-氨基-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮

[0221] 0.323 克 1-硝基-5-(3-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩[3,4-c]吡咯-4,6-二酮溶解在 10ml 丙酮中,加入 0.783 克 Na₂S₂O₄ 溶在 10ml 水中的溶液,回流反应 2 小时。冷却后加入 10ml 水,用乙酸乙酯 (50ml×3) 萃取,合并有机相,依次用 40ml 水及饱和食盐水洗,无水 MgSO₄ 干燥,过滤,蒸干溶剂,硅胶柱色谱分离后得固体 0.156 克。MS(m/z):292[M-1]⁺。

[0222] 实施例 28

[0223] 叔丁基-1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基氨基甲酸酯

[0224] 0.228 克叔丁基-2,6-二氧杂哌啶-3-基氨基甲酸酯溶解在干燥的 10ml DMF 中,加

入 0.036 克 NaH(95%纯度), 室温反应 30 分钟后, 加入 0.2ml CH_3I , 反应过夜。向反应液中加入 100ml 水, 用乙酸乙酯 (30ml \times 3) 萃取, 合并有机相, 依次用 30ml 水及饱和食盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 蒸干溶剂, 得 0.186g 白色固体。

[0225] 实施例 29

[0226] 1-甲基-3-氨基哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐

[0227] 0.242 克叔丁基 1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基氨基甲酸酯溶解在 10ml 的 DCM 中, 加入 3ml 的 TFA, 在室温下搅拌 4 小时, 蒸干溶剂得到固体 0.253 克。

[0228] 实施例 30

[0229] 1-硝基-5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮

[0230] 0.199 克 2-硝基噻吩 [3,4-c] 呋喃-1,3-二酮溶解在 20ml 干燥的 THF 中, 加入 0.256 克 1-甲基-3-氨基哌啶-2,6-二酮三氟乙酸盐以及 0.1ml TEA, 室温反应 4 小时后加入 0.2 克 CDI 及催化量的 DMAP, 回流反应 6 小时。冷却后蒸干溶剂, 用 80ml 乙酸乙酯溶解残余物, 依次用 40ml 的 1N HCl、水与饱和食盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 蒸干溶剂, 硅胶柱色谱分离后得到固体 0.103 克。MS(m/z): 322[M-1]⁺。

[0231] 实施例 31

[0232] 1-氨基-5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮

[0233] 0.097 克 1-硝基-5-(1-甲基-2,6-二氧杂哌啶-3-基)-5H-噻吩 [3,4-c] 吡咯-4,6-二酮溶解在 10ml 丙酮中, 加入 0.239 克 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 溶在 10ml 水中的溶液, 回流反应 2 小时。冷却后加入 10ml 水, 用乙酸乙酯 (30ml \times 3) 萃取, 合并有机相, 依次用 40ml 水及饱和食盐水洗, 无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 蒸干溶剂, 硅胶柱色谱分离后得固体 0.046 克。MS(m/z): 292[M-1]⁺。