

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780011561.X

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/4353 (2006.01)

[43] 公开日 2009年6月17日

[11] 公开号 CN 101460497A

[22] 申请日 2007.4.4

[21] 申请号 200780011561.X

[30] 优先权

[32] 2006.4.4 [33] US [31] 60/789,310

[86] 国际申请 PCT/US2007/065987 2007.4.4

[87] 国际公布 WO2007/115315 英 2007.10.11

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.27

[71] 申请人 菲布罗根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 邓少江 吴敏

埃里克·D·图尔托 何文彬

迈克尔·P·阿伦 程恒

李·A·弗利平

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 孟锐

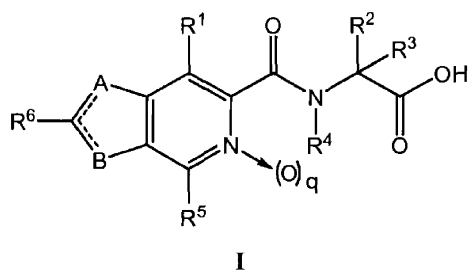
权利要求书 12 页 说明书 151 页

[54] 发明名称

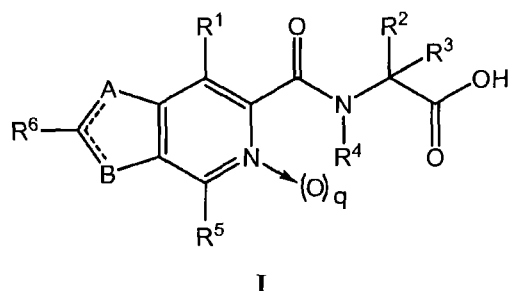
作为 HIF 调节剂的吡咯并吡啶和噻唑并吡啶化合物

[57] 摘要

本发明涉及能够调节低氧诱导因子 (HIF) 的稳定性和/或活性的新颖的式 (I) 化合物。



1. 一种式 I 化合物:



其中:

q 为 0 或 1;

A 和 B 独立地选自自由=C(R⁷)-、-N(R⁸)-、=N-和-S-组成的群组, 但是存在下述中的至少一种情况:

A 为=C(R⁷)-并且 B 为-N(R⁸)-;

A 为-S-并且 B 为=N-;

A 为=N-并且 B 为-S-; 或

A 为-N(R⁸)-并且 B 为=C(R⁷)-;

-A --- C(R⁶)-或-B --- C(R⁶)-中的一个为双键并且另一个为单键;

R¹ 选自由羟基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、巯基、硫醚、经取代的烷硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基和氨基酰基组成的群组;

R² 选自由氢、氘和甲基组成的群组;

R³ 选自由氢、氘、烷基和经取代的烷基组成的群组;

R⁴ 选自由氢、烷基和经取代的烷基组成的群组;

R⁵ 选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、酰基、氨基酰基、硝基、氨基、经取代的氨

基、酰基氨基、硫基、磺酰基、硫醚、芳基硫基和经取代的芳基硫基组成的群组；

R^6 和 R^7 各自独立地选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、酰基、氨基酰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基、硫基、磺酰基、硫醚、芳基硫基和经取代的芳基硫基组成的群组；

或其中当 A 或 B 为 $=C(R^7)$ -时， R^6 和 R^7 连同其所键结的碳原子连接形成环烯基、经取代的环烯基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基；并且

R^8 选自由氢、羟基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 q 为 0。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 为羟基。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 为羟基并且 R^2 、 R^3 和 R^4 为氢。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 为羟基， R^2 为甲基并且 R^3 和 R^4 为氢。
6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^5 选自由氢、烷基、氰基、卤基和芳基组成的群组。
7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中 R^5 选自氢、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、氯和苯基。
8. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^5 选自由氢、氰基、烷基、经取代的烷基、经取代的烯基、炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、杂环基和酰基组成的群组。
9. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^5 选自由氢、氰基、乙酰基、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、乙炔基、苯乙烯基、异丙基-磺酰基甲基、苯基、4-氰基-苯基、呋喃-2-基、噻唑-2-基和哌啶-1-基组成的群组。
10. 根据权利要求 1 所述的化合物， R^6 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组。
11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基、苯基、4-氯-苯基和 4-氟-苯基组成的群组。
12. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 选自由甲基、叔丁基、苯基、4-氰基-苯基、

4-叔丁基-苯基、三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、4-氯-苯基、4-氟-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、联苯-4-基、4-苯氧基-苯基、苯氧基、萘-2-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、二苯并呋喃-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、5-溴-吡啶-3-基、6-丁氧基-吡啶-3-基、喹啉-3-基、6-苯基硫基-吡啶-3-基、嘧啶-5-基、噁吩-2-基、苯并[b]噁吩-2-基、苯并[b]噁吩-3-基、呋喃-2-基、苯并呋喃-2-基、1-苄基-1H-吡唑-4-基和 2-苄基-2H-吡唑-3-基组成的群组。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 为 $=C(R^7)-$ ，并且 R^7 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组。
14. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 为 $=C(R^7)-$ ，并且 R^7 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基和苯基组成的群组。
15. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 B 为 $-N(R^8)-$ ，并且 R^8 选自由烷基、经取代的烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组。
16. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 B 为 $-N(R^8)-$ ，并且 R^8 选自由氢、甲基、正丙基、叔丁基、3-甲基-丁基、1-环己基甲基、苄基、(R)-1-苯基-乙基、(S)-1-苯基-乙基、苯基、4-甲氧基-苯基、4-氟-苯基、苄基、2-氟-苄基、3-氟-苄基、4-氟-苄基、3,4-二氟-苄基、2-甲氧基-苄基、3-甲氧基-苄基、4-甲氧基-苄基和苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基组成的群组。
17. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 为 $=C(R^7)-$ ， R^6 和 R^7 连同其所键结的碳原子连接形成芳基。
18. 根据权利要求 17 所述的化合物，其中所述芳基为苯基。
19. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为 $=C(R^7)-$;

B 为 $-N(R^8)-$;

R^1 为羟基;

R^2 、 R^3 和 R^4 为氢;

R^5 选自由氢、卤基、氰基、烷基和芳基组成的群组;

R^6 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组;

R^7 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组; 并且

R^8 选自由烷基、经取代的烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为=C(R⁷)-;

B 为-N(R⁸)-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自由氢、卤基、氰基、烷基和芳基组成的群组;

R⁸ 为烷基、芳基或经取代的芳基; 并且

R⁶ 和 R⁷ 连同其所连接的碳形成芳基或经取代的芳基;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

21. 根据权利要求 20 所述的化合物，其中 R⁵ 为氢、氰基、甲基或苯基并且 R⁸ 为甲基或苯基。

22. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为=C(R⁷)-;

B 为-N(R⁸)-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自由氢、氯、氰基、甲基、乙基和苯基组成的群组;

R⁶ 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基、苯基、4-氯-苯基和 4-氟-苯基组成的群组;

R⁷ 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基和苯基组成的群组; 并且

R⁸ 选自由氢、甲基、3-甲基-丁基、1-环己基甲基、苯乙基、(R)-1-苯基-乙基、(S)-1-苯基-乙基、苯基、4-甲氧基-苯基、4-氟-苯基、苄基、2-氟-苄基、3-氟-苄基、4-氟-苄基、3,4-二氟-苄基、2-甲氧基-苄基、3-甲氧基-苄基、4-甲氧基-苄基和苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基组成的群组;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

23. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为=C(R⁷)-;

B 为-N(R⁸)-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 为氰基;

R⁶ 选自氢、氯或溴;

R⁷ 选自由氢、甲基、氯、溴和苯基组成的群组; 并且

R⁸ 选自由苯乙基、(R)-1-苯基-乙基、(S)-1-苯基-乙基、苯基、4-甲氧基-苯基、4-氟-苯基、苄基、2-氟-苄基、4-氟-苄基、2-甲氧基-苄基和 4-甲氧基-苄基组成的群组;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

24. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

A 为-S-;

B 为=N-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自由氢、氰基、烷基、经取代的烷基、经取代的烯基、炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、杂环基和酰基组成的群组; 并且

R⁶ 选自由氢、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

25. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

A 为-S-;

B 为=N-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢或甲基;

R⁵ 选自由氢、氰基、乙酰基、甲基、乙基、丙基、丁基、苯乙基、乙炔基、苯乙烯基、异丙基-磺酰基甲基、苯基、4-氰基-苯基、呋喃-2-基、噻唑-2-基和哌啶-1-基组成的群组; 并且

R⁶ 选自由甲基、叔丁基、苯基、4-氰基-苯基、4-叔丁基-苯基、三氟甲基-苯基、3-氯-4-氟-苯基、4-氯-苯基、4-氟-苯基、2-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、联苯-4-基、4-苯氧基-苯基、苯氧基、萘-2-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、二苯并呋喃-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、5-溴-吡啶-3-基、6-丁氧基-吡啶-3-基、喹啉-3-基、6-苯基硫基-吡啶-3-基、嘧啶-5-基、噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、呋喃-2-基、

苯并呋喃-2-基、1-苄基-1H-吡唑-4-基和 2-苄基-2H-吡唑-3-基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

26. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为-S-；

B 为=N-；

R¹ 为羟基；

R²、R³ 和 R⁴ 为氢；

R⁵ 选自自由氢、甲基、乙基、丁基和苯基组成的群组；并且

R⁶ 为苯基；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

27. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为=N-；

B 为-S-；

R¹ 为羟基；

R²、R³ 和 R⁴ 为氢；

R⁵ 选自自由氢、烷基和芳基组成的群组；并且

R⁶ 选自氢、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

28. 根据权利要求 27 所述的化合物，其中 R⁵ 选自自由氢、甲基、苄基、苯基和 4-吗啉-4-基苯基组成的群组，并且 R⁶ 为苯基。

29. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中

A 为-N(R⁸)-；

B 为=C(R⁷)-；

R¹ 为羟基；

R²、R³ 和 R⁴ 为氢；

R⁵ 选自氢、氰基和烷基；

R⁶ 和 R⁷ 选自氢或卤素；

或 R⁶ 和 R⁷ 连同其所连接的碳形成芳基或经取代的芳基；并且

R⁸ 选自自由氢、烷基、经取代的烷基和芳基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

30. 一种化合物, 其选自由下列各化合物组成的群组: [(2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[7-甲基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1,2,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-4-羟基-2,3-二丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-9-苯基-9h-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1-甲基-9-苯基-9h-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1,9-二苯基-9h-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-7-乙基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1,3-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[3-氯-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-溴-2-(4-

氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-羟基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-羟基-1,2-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、(S)-2-[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-丙酸、{[7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(4-氯-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-乙基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-苯氧基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(苯基氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-吡啶-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-丁基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-吡啶-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-苯基-4-丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-4-异丁基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-呋喃-2-基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-苯基-4-噻唑-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(4-氰基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-(3-氯-4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、

[(4-苄基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-羟基-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[4-(4-氰基-苯基)-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[4-氰基-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[4-氰基-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-乙炔基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-乙酰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(4-叔丁基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(2-苯并[b]噻吩-3-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-联苯-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-苯并[b]噻吩-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-喹啉-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-苯并呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-二苯并呋喃-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-2-嘧啶-5-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(6-丁氧基-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-羟基-2-(6-苯基硫基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-环己基甲基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(1-苄基-3-氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1,9-二甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-9-甲基-1-苯基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-氰基-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、{[3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、

基)-乙酸、[(4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-氰基-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1-甲基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3,7-二氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(3-溴-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二溴-4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(1-苄基-2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[(1-苄基-3-溴-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[4-羟基-1-(1R)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(1-苄基-7-氰基-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1R)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]

吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、[(2-氰基-4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基)-乙酸、{[1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[4-羟基-1-(2-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-3-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[2-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[3-氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[3-氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[3-氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基)-乙酸、[(1-苄基-2,3-二氯-7-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(4-丁基-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-((E)-苯乙炔基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-苄基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-乙酸、[(7-羟基-2-甲基-4-苄基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基)-

- 乙酸、[(7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-萘-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-噻吩-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸和[(2-咪喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸。
31. 一种医药组合物，其包含根据权利要求 1 所述的化合物和医药学上可接受的赋形剂。
 32. 根据权利要求 31 所述的组合物，其进一步包含至少一种选自由维生素 B₁₂、叶酸、硫酸亚铁、重组人类红细胞生成素（recombinant human erythropoietin）和红细胞生成刺激剂（erythropoiesis stimulating agent, ESA）组成的群组的额外治疗剂。
 33. 一种治疗、预防至少部分通过低氧诱导因子（hypoxia inducible factor, HIF）介导的病状或延迟病状发作的方法，所述方法包含向患者投与治疗有效量的根据权利要求 31 所述的组合物。
 34. 根据权利要求 33 所述的方法，其中所述至少部分通过 HIF 介导的病状为与缺血或低氧相关的组织损伤。
 35. 根据权利要求 34 所述的方法，其中所述缺血是选自由心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、缺血性中风和肾缺血再灌注损伤组成的群组的急性缺血事件。
 36. 根据权利要求 34 所述的方法，其中所述缺血是选自由心原性肝硬化、黄斑变性和充血性心脏衰竭组成的群组的慢性缺血事件。
 37. 一种治疗、预防至少部分通过红细胞生成素（erythropoietin, EPO）介导的病状或延迟病状发作的方法，所述方法包含向患者投与治疗有效量的根据权利要求 31 所述的组合物。
 38. 一种治疗、预防贫血或延迟贫血发作的方法，所述方法包含向患者投与治疗有效量的根据权利要求 31 所述的组合物。
 39. 一种抑制 HIF 羟化酶的活性的方法，所述方法包含使所述 HIF 羟化酶和抑制有效量的根据权利要求 1 所述的化合物接触。
 40. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 HIF 羟化酶是天冬酰胺酰羟化酶。
 41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中所述天冬酰胺酰羟化酶是抑制 HIF 的因子。
 42. 根据权利要求 39 所述的方法，其中所述 HIF 羟化酶是脯氨酰羟化酶。
 43. 根据权利要求 42 所述的方法，其中所述脯氨酰羟化酶选自由人类 EGLN1、EGLN2 和 EGLN3 组成的群组。

作为 HIF 调节剂的吡咯并吡啶和噻唑并吡啶化合物

相关申请案的交叉参考

本申请案根据 35 U.S.C § 119 (e)主张 2006 年 4 月 4 日提交的美国临时申请案第 60/789,310 号的权利, 所述申请案以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及能够调节低氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) 的稳定性和/或活性的新颖化合物。

背景技术

低氧诱导因子 (HIF) 是一种碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) PAS (Per/Arnt/Sim) 转录活化因子, 其响应细胞氧浓度的变化而介导基因表达的变化。HIF 是含有氧调控的 α -亚单位 (HIF α) 和组成性表达的 β -亚单位 (HIF β) 的杂二聚体, 又称为芳香烃受体核转运蛋白 (aryl hydrocarbon receptor nuclear transporter, ARNT)。在氧化 (含氧量正常的) 细胞中, HIF α 亚单位通过涉及泛素化 (ubiquitination) 的机制被逢希伯-林道肿瘤抑制因子 (von Hippel-Lindau tumor suppressor, pVHL) E3 连接酶复合物快速降解。在低氧条件下, HIF α 不被降解, 并且活性 HIF α / β 复合物积累在核内, 并活化数种基因的表达, 包括糖酵解酶、葡萄糖转运蛋白、促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)。(江 (Jiang) 等人 (1996) 生物学与化学杂志 (J Biol Chem) 271:17771-17778; 伊利奥普洛斯 (Iliopoulos) 等人 (1996) 美国国家科学院院刊 (Proc Natl Acad Sci USA), 93:10595-10599; 麦克斯韦 (Maxwell) 等人 (1999) 自然 (Nature) 399:271-275; 萨特 (Sutter) 等人 (2000) 美国国家科学院院刊 (Proc Natl Acad Sci USA) 97:4748-4753; 科克曼 (Cockman) 等人 (2000) 生物学与化学杂志 (J Biol Chem) 275:25733-25741; 和谷本 (Tanimoto) 等人 (2000) 欧洲分子生物学学会杂志 (EMBO J) 19:4298-4309。)

HIF α 的含量响应低氧而在大多数细胞中升高, 并且当动物经历贫血或低氧时, 在体内诱导 HIF α 。HIF α 含量在低氧发作后数小时内上升, 并且诱导多种有益的细胞过程, 包括细胞保护作用、红细胞生成增强和对缺血或低氧状况的生理适应。HIF α 的诱导可能对急性心肌缺血和早期梗塞、肺动脉高血压、炎症和贫血等病状有益。

HIF α 含量还通过许多模仿低氧的因子来增加, 包括铁螯合剂, 例如去铁敏

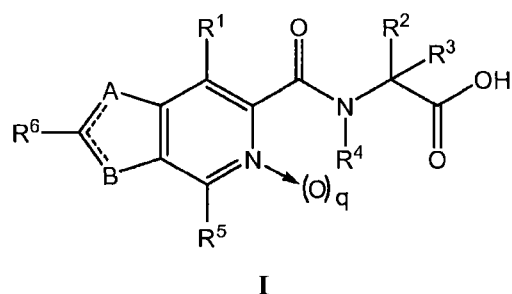
(desferrioxamine, DFO), 和二价金属盐, 例如 CoCl_2 。另外, 发现最初被鉴定为前胶原蛋白脯氨酰羟化酶 (procollagen prolyl hydroxylase) 抑制剂的化合物能使 HIF α 稳定。所述化合物的实例例如可见于下列文献中: 麦加玛 (Majamaa) 等人 (1984) 欧洲生物化学杂志 (Eur J Biochem) 138:239-245; 麦加玛 (Majamaa) 等人 (1985) 生物化学杂志 (Biochem J) 229:127-133; 基维里科 (Kivirikko) 和米吕哈留 (Myllyharju) (1998) 基质生物学 (Matrix Biol) 16:357-368; 比克尔 (Bickel) 等人 (1998) 肝脏病学 (Hepatology) 28:404-411; 弗里德曼 (Friedman) 等人 (2000) 美国国家科学院院刊 (Proc Natl Acad Sci USA) 97:4736-4741; 富兰克林 (Franklin) (1991) 生物化学会汇刊 (Biochem Soc Trans) 19:812-815; 和富兰克林 (Franklin) 等人 (2001) 生物化学杂志 (Biochem J) 353:333-338。另外, 使 HIF α 稳定的化合物例如在国际申请第 WO 03/049686 号、第 WO 02/074981 号、第 WO 03/080566 号和第 WO 2004/108681 号中有所描述。

仍然需要能够有效预防与 HIF 相关的病症, 包括贫血, 和由缺血 (因动脉粥样硬化、糖尿病和肺病 (例如, 肺栓塞) 等而发生) 所引起的组织损伤的化合物。本文提供调节 HIF 并且因此可用于治疗和预防 HIF 相关病症 (包括涉及贫血、缺血和低氧的病状) 的化合物。

发明内容

本发明是针对调节低氧诱导因子 (HIF) 的稳定性和/或活性的新颖化合物, 和使用所述化合物的方法。

一方面, 提供由式 I 表示的化合物:



其中:

q 为 0 或 1;

A 和 B 独立地选自由 $=\text{C}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 、 $=\text{N}-$ 和 $-\text{S}-$ 组成的群组, 但是存在下述中的一种情况:

- A 为=C(R⁷)-并且 B 为-N(R⁸)-;
 - A 为-S-并且 B 为=N-;
 - A 为=N-并且 B 为-S-; 或
 - A 为-N(R⁸)-并且 B 为=C(R⁷)-;
- A --- C(R⁶)-或-B --- C(R⁶)-中的一个为双键并且另一个为单键;

R¹ 选自由羟基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、巯基、硫醚、经取代的烷硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基和氨基酰基组成的群组;

R² 选自由氢、氘和甲基组成的群组;

R³ 选自由氢、氘、烷基和经取代的烷基组成的群组;

R⁴ 选自由氢、烷基和经取代的烷基组成的群组;

R⁵ 选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、酰基、氨基酰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基、巯基、磺酰基、硫醚、芳基硫基和经取代的芳基硫基组成的群组;

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、酰基、氨基酰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基、巯基、磺酰基、硫醚、芳基硫基和经取代的芳基硫基组成的群组;

或其中当 A 或 B 为=C(R⁷)-时, R⁶ 和 R⁷ 连同其所键结的碳原子连接形成环烯基、经取代的环烯基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基; 并且

R⁸ 选自由氢、羟基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

本发明还提供医药组合物, 其包含一种或一种以上式 I 化合物和医药学上可接受的赋形剂。在一些实施例中, 所述组合物进一步包含至少一种额外治疗剂。在一些实施例

中，所述药剂选自维生素 B₁₂、叶酸、硫酸亚铁、重组人类红细胞生成素和红细胞生成刺激剂（erythropoiesis stimulating agent, ESA）组成的群组。

本发明还针对治疗、预防至少部分通过低氧诱导因子（HIF）和/或红细胞生成素（EPO）介导的病状或延迟病状的发作的方法，其包含向患者投与治疗有效量的式 I 化合物。

附图说明

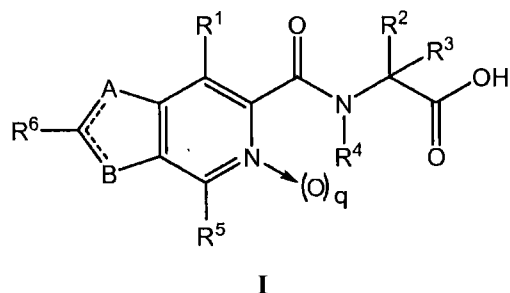
无

具体实施方式

在描述本发明的组合物和方法之前，应理解本发明并不限于所述的特定方法、方案、细胞系、测定和试剂，因为这些可能会改变。也应理解本文所用的命名法旨在描述本发明的特定实施例，而决不打算限制如附加权利要求书中所陈述的本发明的范围。

1. 本发明的化合物

如上所述，本发明是针对式 I 化合物：



其中：

q 为 0 或 1；

A 和 B 独立地选自 =C(R⁷)-、-N(R⁸)-、=N- 和 -S- 组成的群组，但是存在下述中的一种情况：

- A 为 =C(R⁷)- 并且 B 为 -N(R⁸)-；
- A 为 -S- 并且 B 为 =N-；
- A 为 =N- 并且 B 为 -S-； 或
- A 为 -N(R⁸)- 并且 B 为 =C(R⁷)-；

-A --- C(R⁶)- 或 -B --- C(R⁶)- 中的一个为双键并且另一个为单键；

R¹ 选自羟基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、

芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、巯基、硫醚、经取代的烷硫基、芳基硫基、杂芳基硫基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基和氨基酰基组成的群组；

R^2 选自由氢、氘和甲基组成的群组；

R^3 选自由氢、氘、烷基和经取代的烷基组成的群组；

R^4 选自由氢、烷基和经取代的烷基组成的群组；

R^5 选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、酰基、氨基酰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基、巯基、磺酰基、硫醚、芳基硫基和经取代的芳基硫基组成的群组；

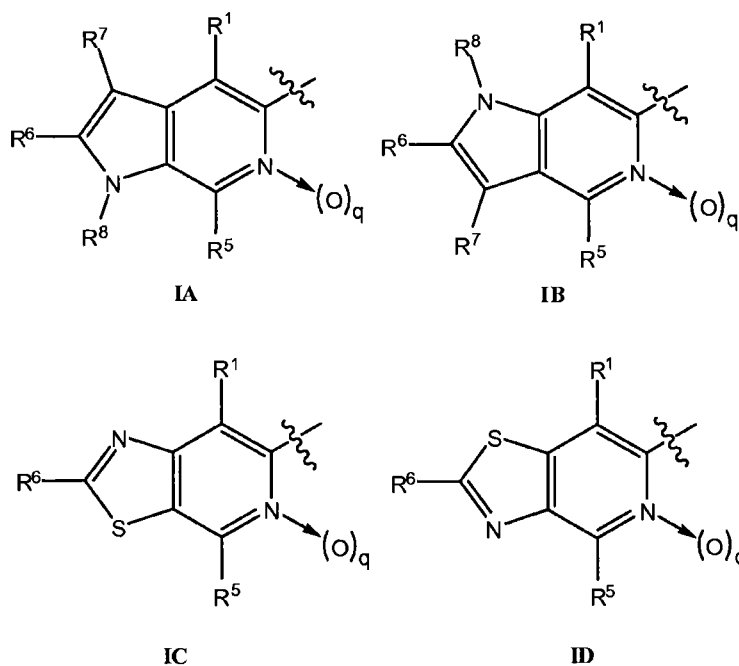
R^6 和 R^7 各自独立地选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、酰基、氨基酰基、硝基、氨基、经取代的氨基、酰基氨基、巯基、磺酰基、硫醚、芳基硫基和经取代的芳基硫基组成的群组；

或其中当 A 或 B 为 $=C(R^7)-$ 时， R^6 和 R^7 连同其所键结的碳原子连接形成环烯基、经取代的环烯基、芳基、经取代的芳基、杂芳基或经取代的杂芳基；并且

R^8 选自由氢、羟基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

本发明所涵盖的化合物包括具有下列结构的化合物：



在一些实施例中， q 为 0。

在一些实施例中， R^1 为羟基。在 R^1 为羟基的特定实施例中， R^2 、 R^3 和 R^4 全部为氢。在 R^1 为羟基的其它实施例中， R^2 为甲基并且 R^3 和 R^4 为氢。

在一些实施例中， R^5 选自由氢、烷基、氰基、卤基和芳基组成的群组。在特定实施例中， R^5 选自氢、氰基、甲基、乙基、丙基、丁基、氯和苯基。在特定实施例中， R^5 为氰基。

在一些实施例中， R^5 选自由氢、氰基、烷基、经取代的烷基、经取代的烯基、炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、杂环基和酰基组成的群组。在特定实施例中， R^5 选自由氢、氰基、乙酰基、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、苯乙基、乙炔基、苯乙烯基、异丙基-磺酰基甲基、苯基、4-氰基苯基、呋喃-2-基、噻唑-2-基和哌啶-1-基组成的群组。

在一些实施例中， R^6 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组。在特定实施例中， R^6 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基、苯基、4-氯苯基和 4-氟苯基组成的群组。在其它特定实施例中， R^6 选自由甲基、叔丁基、苯基、4-氰基苯基、4-叔丁基-苯基、三氟甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、联苯-4-基、4-苯氧基苯基、苯氧基、萘-2-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、二苯并呋喃-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、5-溴-吡啶-3-基、6-丁氧基-吡啶-3-基、喹啉-3-基、6-苯基硫基-吡啶-3-基、嘧啶-5-基、

噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、呋喃-2-基、苯并呋喃-2-基、1-苄基-1H-吡唑-4-基和 2-苄基-2H-吡唑-3-基组成的群组。

在一些实施例中，A 为 $=C(R^7)-$ ，并且 R^7 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组。在 A 为 $=C(R^7)-$ 的特定实施例中， R^7 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基和苯基组成的群组。

在一些实施例中，B 为 $-N(R^8)-$ ，并且 R^8 选自由烷基、经取代的烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组。在特定实施例中，B 为 $-N(R^8)-$ 并且 R^8 选自由氢、甲基、正丙基、叔丁基、3-甲基丁基、1-环己基甲基、苄基、(R)-1-苄基乙基、(S)-1-苄基乙基、苯基、4-甲氧基苄基、4-氟苄基、苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3,4-二氟苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基和苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基。

在一些实施例中，当 A 为 $=C(R^7)-$ 时， R^6 和 R^7 连同其所键结的碳原子连接形成芳基。在一些实施例中，所述芳基为苯基。

上述各种实施例各自还涉及式 I 化合物的医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为 $=C(R^7)-$ ；

B 为 $-N(R^8)-$ ；

R^1 为羟基；

R^2 、 R^3 和 R^4 为氢；

R^5 选自由氢、卤基、氰基、烷基和芳基组成的群组；

R^6 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组；

R^7 选自由氢、卤基、氰基、烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组；并且

R^8 选自由烷基、经取代的烷基、芳基和经取代的芳基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在另一实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为 $=C(R^7)-$ ；

B 为 $-N(R^8)-$ ；

R^1 为羟基；

R^2 、 R^3 和 R^4 为氢；

R^5 选自由氢、卤基、氰基、烷基和芳基组成的群组；

R^8 选自芳基或经取代的芳基；并且

R^6 和 R^7 连同其所连接的碳形成芳基或经取代的芳基；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一特定实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为 $=C(R^7)-$ ；

B 为 $-N(R^8)-$ ；

R^1 为羟基；

R^2 、 R^3 和 R^4 为氢；

R^5 为氢、氰基、甲基或苯基；

R^8 选自甲基或苯基；并且

R^6 和 R^7 连同其所连接的碳形成芳基或经取代的芳基；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一特定实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为 $=C(R^7)-$ ；

B 为 $-N(R^8)-$ ；

R^1 为羟基；

R^2 、 R^3 和 R^4 为氢；

R^5 选自由氢、氯、氰基、甲基、乙基和苯基组成的群组；

R^6 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基、苯基、4-氯苯基和 4-氟苯基组成的群组；

R^7 选自由氢、氯、溴、氰基、甲基、丙基、叔丁基和苯基组成的群组；并且

R^8 选自由氢、甲基、3-甲基-丁基、1-环己基甲基、苄基、(R)-1-苄基乙基、(S)-1-苄基乙基、苯基、4-甲氧基苄基、4-氟苄基、苄基、2-氟苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3,4-二氟苄基、2-甲氧基苄基、3-甲氧基苄基、4-甲氧基苄基和苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一特定实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为 $=C(R^7)-$ ；

B 为 $-N(R^8)-$ ；

R^1 为羟基；

R^2 、 R^3 和 R^4 为氢；

R⁵ 为氰基；

R⁶ 选自氢、氯或溴；

R⁷ 选自自由氢、甲基、氯、溴和苯基组成的群组；并且

R⁸ 选自自由苄基、(R)-1-苯基乙基、(S)-1-苯基乙基、苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、苄基、2-氟苄基、4-氟苄基、2-甲氧基苄基和 4-甲氧基苄基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在另一实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为-S-；

B 为=N-；

R¹ 为羟基；

R²、R³ 和 R⁴ 为氢；

R⁵ 选自自由氢、氰基、烷基、经取代的烷基、经取代的烯基、炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、杂环基和酰基组成的群组；并且

R⁶ 选自自由氢、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一特定实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为-S-；

B 为=N-；

R¹ 为羟基；

R²、R³ 和 R⁴ 为氢或甲基；

R⁵ 选自自由氢、氰基、乙酰基、甲基、乙基、丙基、丁基、苄基、乙炔基、苯乙烯基、异丙基-磺酰基甲基、苯基、4-氰基苯基、呋喃-2-基、噻唑-2-基和哌啶-1-基组成的群组；并且

R⁶ 选自自由甲基、叔丁基、苯基、4-氰基苯基、4-叔丁基苯基、三氟甲基苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯苯基、4-氟苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、联苯-4-基、4-苯氧基苯基、苯氧基、萘-2-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、二苯并呋喃-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、6-氯-吡啶-3-基、5-溴-吡啶-3-基、6-丁氧基-吡啶-3-基、喹啉-3-基、6-苯基硫基-吡啶-3-基、噻啶-5-基、噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-2-基、苯并[b]噻吩-3-基、呋喃-2-基、苯并呋喃-2-基、1-苄基-1H-吡啶-4-基和 2-苄基-2H-吡啶-3-基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一些特定实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为-S-;

B 为=N-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自由氢、甲基、乙基、丁基和苯基组成的群组; 并且

R⁶ 为苯基;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在另一实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为=N-;

B 为-S-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自由氢、烷基和芳基组成的群组; 并且

R⁶ 选自氢、烷基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的氨基、杂芳基和经取代的杂芳基;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在一特定实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为=N-;

B 为-S-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自由氢、甲基、苄基、苯基和 4-吗啉-4-基苯基组成的群组; 并且

R⁶ 为苯基;

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

在另一实施例中，本发明涉及式 I 化合物，其中

A 为-N(R⁸)-;

B 为=C(R⁷)-;

R¹ 为羟基;

R²、R³ 和 R⁴ 为氢;

R⁵ 选自氢、氰基和烷基；

R⁶ 和 R⁷ 选自氢或卤素；

或 R⁶ 和 R⁷ 连同其所连接的碳形成芳基或经取代的芳基；并且

R⁸ 选自自由氢、烷基、经取代的烷基和芳基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

属于本发明的范围内的化合物包括例如：[(2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-甲基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-苄基-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1,2,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-苄基-4-羟基-2,3-二丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-羟基-9-苯基-9h-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1-甲基-9-苯基-9h-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1,9-二苯基-9h-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-7-乙基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、

基]-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1,3-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(3-氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(3-氯-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-羟基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-羟基-1,2-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、(S)-2-[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-丙酸、{[7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(4-氯-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-乙基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-苯氧基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-羟基-2-(苯基氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-2-吡啶-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-丁基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-吡啶-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-2-苯基-4-丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-4-异丁基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-咪喃-2-基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-苯基-4-噻唑-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-羟基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(4-氰基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基

-2,4-二苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(3-氯-4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-苄基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[7-羟基-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[4-(4-氰基-苯基)-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[4-氰基-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[4-氰基-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-乙炔基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-乙酰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(4-叔丁基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(2-苯并[b]噻吩-3-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-联苯-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-苯并[b]噻吩-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-喹啉-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-苯并呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-二苯并呋喃-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、[(7-羟基-2-嘧啶-5-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、{[2-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(6-丁氧基-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-羟基-2-(6-苯基硫基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2-(1-苄基-1*H*-吡唑-4-基)-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-环己基甲基-4-羟基-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(1-苄基-3-氯-4-羟基-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-9-甲基-9*H*- β -咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1,9-二甲基-9*H*- β -咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-9-甲基-1-苯基-9*H*- β -咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-氰基-4-羟基-9-甲基-9*H*- β -咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸、{[3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、{[7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1*H*-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、[(4-羟基-5-苯基-5*H*-吡啶并[4,3-b]吡

咪-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-氰基-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-羟基-1-甲基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-羰基)-氨基]-乙酸、[(1-苄基-3-氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3,7-二氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{(3-溴-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[2,3-二溴-4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(1-苄基-2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、[(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(1-苄基-3-溴-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[4-羟基-1-(1R)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、[(1-苄基-7-氰基-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1R)-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[7-氰基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸}、{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-

吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、[(2-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸、{[1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-羟基-1-(2-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[2-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[3-氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[3-氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[3-氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[2,3-二氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸、{[1-苄基-2,3-二氯-7-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(4-丁基-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-((E)-苯乙炔基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-苄基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(2-叔丁基-7-羟基-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-甲基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-萘-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸、[(7-羟基-2-噻吩-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸, 和[(2-呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸。

2. 本发明的组合物和方法

本发明提供式 I 化合物用于制造供用于治疗如本文所述的各种病状或病症的药物的用途。在一实施例中，提供一种医药组合物，其包含医药学上可接受的赋形剂或载剂和治疗有效量的至少一种式 I 化合物。

所述药物或组合物可进一步包含至少一种选自包括（但不限于）维生素 B₁₂、硫酸亚铁、叶酸和/或重组红细胞生成素或红细胞生成刺激剂（ESA）的群组的额外治疗剂。

本发明的化合物或包含所述化合物的药物或组合物可用于调节 HIF 的稳定性和/或活性，并从而活化由 HIF 调控的基因表达。化合物或其组合物或药物可用于治疗、预防与 HIF 相关的病状或延迟病状进展或发作的方法中，所述病状包括（但不限于）贫血、缺血和低氧病状。在各种实施例中，在产生急性缺血的病状（例如心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、缺血性中风和肾缺血再灌注损伤）发生后立即投与所述化合物。在另一实施例中，向诊断出与慢性缺血的发展相关的病状（例如心源性肝硬化、黄斑变性、肺栓塞、急性呼吸衰竭、新生儿呼吸窘迫综合症和充血性心脏衰竭）的患者投与化合物或其组合物或药物。在又一实施例中，在外伤或损伤后立即投与化合物或其组合物或药物。在其它实施例中，可根据易患病状（predisposing condition）向个体投与化合物或其组合物或药物，所述病状例如为高血压、糖尿病、闭塞性动脉疾病、慢性静脉功能不全、雷诺氏病（Raynaud's disease）、慢性皮肤溃疡、肝硬化、充血性心脏衰竭和全身性硬化症。在其它实施例中，可投与化合物来预防个体以减少或阻止与缺血或低氧相关的组织损伤的发展。

本发明的化合物或其组合物或药物还可用于增加内源性红细胞生成素（EPO）。可投与所述化合物或其组合物或药物来预防、预防或治疗 EPO 相关病状，包括（例如）与贫血和神经系统病症相关的病状。在一实施例中，本发明的化合物或其组合物或药物可用于治疗、预防贫血或延迟贫血发作。与贫血相关的病状包括例如急性或慢性肾病、糖尿病、癌症、溃疡、病毒（例如艾滋病病毒（HIV）、细菌或寄生虫感染等病症；炎症等。贫血病状可进一步包括与包括例如放射疗法、化学疗法、透析和手术等程序或治疗相关的那些病状。与贫血相关的病症另外包括血红蛋白和/或红细胞异常，例如小红细胞性贫血（microcytic anemia）、低色性贫血（hypochromic anemia）、再生障碍性贫血（aplastic anemia）等病症中所见。

化合物可用于增加个体的内源性 EPO，所述个体经历预防性或同时进行的特定治疗或程序，例如，正在用叠氮胸苷（azidothymidine）（齐多夫定（zidovudine））或其它逆转录酶抑制剂治疗的 HIV 感染贫血患者，接受含有环状顺铂（cisplatin）或非顺铂的化学疗法的贫血癌症患者，或计划进行手术的贫血或非贫血患者。另外，化合物可用于增

加计划进行手术的贫血或非贫血患者的内源性 EPO 含量从而减少对异体输血 (allogenic blood transfusion) 的需要或促进手术前血液的库存 (banking)。

本发明还针对化合物或其组合物或药物用于治疗、预治疗某种病状或延迟病状发作的用途, 所述病状与选自下列各病症组成的群组的病症相关: 贫血病症; 神经系统病症和/或损伤, 包括中风、外伤、癫痫和神经退化性疾病的情况; 心脏缺血, 包括 (但不限于) 心肌梗塞和充血性心脏衰竭; 肝缺血, 包括 (但不限于) 心源性肝硬化; 肾缺血, 包括 (但不限于) 急性肾衰竭和慢性肾衰竭; 周边血管病症、溃疡、灼伤和慢性创伤; 肺栓塞; 和缺血再灌注损伤。

本发明还针对一种抑制至少一种羟化酶的活性从而调节低氧诱导因子的 α 亚单位的方法。HIF 羟化酶可以是天冬酰胺酰羟化酶, 例如抑制 HIF 的因子 (Factor Inhibiting HIF, FIH); 和/或脯氨酰羟化酶, 包括 (但不限于) 由 EGLN1、EGLN2 和 EGLN3 组成的群组。所述方法包含使所述酶与抑制有效量的一种或一种以上选自包含式 I 化合物的群组的化合物接触。

3. 定义

必须指出, 除非上下文另外明确规定, 否则如本文和附加权利要求书中所使用, 单数形式 “一 (a/an)” 和 “所述 (the)” 包括多个指代物。

除非另外规定, 否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。尽管与本文所述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料都可用于本发明的实施或测试, 但现描述优选的方法、装置和材料。本文所引用的所有公开案均以全文引用的方式并入本文中, 以便描述和揭示公开案中所报道的可用于本发明的方法、试剂和工具。本文决不能被理解为承认本发明没有权利根据先前发明而提前本揭示内容。

除非另有说明, 否则本发明的实施将利用在此项技术的技能内的化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学和药理学的常规方法。所述技术在文献中充分阐述。(参见例如, 埃·瑞·杰纳罗 (Gennaro, A.R.) 编辑 (1990) 雷氏药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 18 版, 马克出版公司 (Mack Publishing Co.); 斯·科洛韦克 (Colowick, S.) 等人编辑, 酶学方法 (Methods In Enzymology), 学术出版公司 (Academic Press, Inc.); 德·曼·韦尔 (D.M. Weir) 和库·崔·布莱克威尔 (C.C. Blackwell) 编辑 (1986) 实验免疫学手册 (Handbook of Experimental Immunology), 第 I-IV 卷, 布莱克威尔科学出版 (Blackwell Scientific Publications); 特·梅尼迪斯 (Maniatis, T.) 等人编辑 (1989) 分子克隆: 实验室手册 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual),

第2版, 第I-III卷, 冷泉港实验室出版社(Cold Spring Harbor Laboratory Press); 伏·曼·奥苏比尔(Ausubel, F. M.)等人编辑(1999)精编分子生物学实验指南(Short Protocols in Molecular Biology), 第4版, 约翰威立父子出版社(John Wiley & Sons); 里姆(Ream)等人编辑(1998)分子生物学技术: 密集实验室课程(Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course), 学术出版社(Academic Press); 牛顿(Newton)和格雷厄姆(Graham)编辑(1997)PCR(生物技术介绍系列)(PCR (Introduction to Biotechniques Series)), 第2版, 施普林格出版社(Springer Verlag)。

术语“HIF α ”指的是低氧诱导因子蛋白的 α 亚单位。HIF α 可为任何人类或其它哺乳动物蛋白, 或其片段, 包括(但不限于)人类 HIF-1 α (基因库(Genbank)登录号 Q16665)、HIF-2 α (基因库登录号 AAB41495)和 HIF-3 α (基因库登录号 AAD22668); 鼠类 HIF-1 α (基因库登录号 Q61221)、HIF-2 α (基因库登录号 BAA20130 和 AAB41496)和 HIF-3 α (基因库登录号 AAC72734); 大鼠 HIF-1 α (基因库登录号 CAA70701)、HIF-2 α (基因库登录号 CAB96612)和 HIF-3 α (基因库登录号 CAB96611); 和牛类 HIF-1 α (基因库登录号 BAA78675)。HIF α 也可为任何非哺乳动物蛋白或其片段, 包括爪蟾(*Xenopus laevis*) HIF-1 α (基因库登录号 CAB96628)、黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*) HIF-1 α (基因库登录号 JC4851)和鸡 HIF-1 α (基因库登录号 BAA34234)。

HIF α 的片段包括保留 HIF α 的至少一种功能或结构特征的任何片段。HIF α 的片段包括(例如)由人类 HIF-1 α 定义的下列区域: 氨基酸 401 到 603(黄(Huang)等人, 见上)、氨基酸 531 到 575(江(Jiang)等人(1997)生物学与化学杂志(J Biol. Chem) 272:19253-19260)氨基酸 556 到 575(谷本(Tanimoto)等人, 见上)、氨基酸 557 到 571(斯里尼凡思(Srinivas)等人(1999)生物化学与生物物理学研究通讯(Biochem Biophys Res. Commun) 260:557-561)和氨基酸 556 到 575(伊凡(Ivan)和凯林(Kaelin)(2001)科学(Science) 292:464-468)。此外, HIF α 片段包括含有至少出现一次的基元 LXXLAP 的任何片段, 例如出现在 L₃₉₇ 到 P₄₀₂ 和 L₅₅₉ 到 P₅₆₄ 的人类 HIF-1 α 天然序列中。

术语“HIF PH”指的是能够羟基化 HIF 蛋白中的脯氨酸残基的任何酶。优选地, 通过 HIF PH 羟基化的脯氨酸残基包括见于基元 LXXLAP 中的脯氨酸。HIF PH 包括由泰勒(Taylor)(2001, 基因(Gene) 275:125-132)描述和由阿瑞维德(Aravind)和库宁(Koonin)(2001, 基因组生物学 2: 研究(Genome Biol 2: RESEARCH) 0007)、爱波斯坦(Epstein)等人(2001, 细胞(Cell) 107:43-54)和布鲁克(Bruick)和麦克奈特(McKnight)(2001, 科学(Science) 294:1337-1340)表征的 Egl-Nine (EGLN) 基因家族的成员。用于本文所述的测定中的 HIF PH2 可选自人类 EGLN1 (hEGLN1, 基因库登

录号 AAG33965; 杜比 (Dupuy) 等人 (2000) 基因组学 (Genomics) 69:348-54)、小鼠 EGLN1 (基因库登录号 CAC42515) 和大鼠 EGLN1 (基因库登录号 P59722)。或者, 测定中可以使用另一种 HIF PH。所述 HIF PH 酶包括 (但不限于) 人类 EGLN2 同功异型物 (isoform) 1 (基因库登录号 CAC42510; 泰勒 (Taylor), 见上)、人类 EGLN2 同功异型物 3 (基因库登录号 NP_542770)、小鼠 EGLN2 (基因库登录号 CAC42516) 和大鼠 EGLN2 (基因库登录号 AAO46039); 人类 EGLN3 (基因库登录号 CAC42511; 泰勒 (Taylor), 见上)、小鼠 EGLN3 (基因库登录号 CAC42517) 和大鼠 EGLN3 (SM-20) (基因库登录号 AAA19321)。在本发明的其它实施例中, EGLN 可包括秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) EGL-9 (基因库登录号 AAD56365) 和黑腹果蝇 CG1114 基因产物 (基因库登录号 AAF52050)。HIF PH 还包括保留至少一种结构或功能特征的上述全长蛋白的任何片段。

如本文所使用, 术语“贫血”指的是血红蛋白或红细胞的导致血液中氧含量降低的任何异常。贫血可与红细胞和/或血红蛋白的异常产生、加工或性能有关。所述术语贫血指的是血液中红细胞的数目和/或血红蛋白的含量相对于正常血液含量的任何降低。

贫血可由例如急性或慢性肾病、感染、炎症、癌症、辐射、毒素、糖尿病和手术等病状引起。感染可能由例如病毒、细菌和/或寄生虫等引起。炎症可能由感染或自身免疫病症 (例如类风湿性关节炎) 等引起。贫血也可能与由例如胃溃疡、十二指肠溃疡、痔疮、胃癌或大肠癌、外伤、损伤、手术程序等所引起的失血有关。贫血还可能与放射疗法、化学疗法和肾透析有关。贫血还与经历用叠氮胸苷 (齐多夫定) 或其它逆转录酶抑制剂治疗的 HIV 感染患者有关, 并且可在经历化学疗法 (例如含有环状顺铂或非顺铂的化学疗法) 的癌症患者体内发展。再生障碍性贫血和骨髓发育不良综合症 (myelodysplastic syndrome) 是与导致红细胞产生减少的骨髓移植失败相关的疾病。此外, 贫血可由血红蛋白或红细胞缺陷或异常引起, 例如在包括小红细胞性贫血、低色性贫血等的病症中。贫血可由铁转运、加工和利用方面的病症引起, 参见例如铁粒幼细胞性贫血 (sideroblastic anemia) 等。

术语“病症”、“疾病”和“病状”在广泛意义上使用并且是指偏离正常的任何状况。

术语“贫血病状”和“贫血病症”指的是与贫血相关的任何病状、疾病或病症。所述病症包括 (但不限于) 上文所列的那些病症。贫血病症还包括 (但不限于) 再生障碍性贫血、自身免疫溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia)、骨髓移植、谢格-司托司综合症 (Churg-Strauss syndrome)、戴-布二氏贫血 (Diamond Blackfan anemia)、范康尼氏贫血 (Fanconi's anemia)、费尔蒂综合症 (Felty syndrome)、移植物抗宿主疾病、造血

干细胞移植、溶血性尿毒综合症 (hemolytic uremic syndrome)、骨髓发育不良综合症、夜间阵发性血红蛋白尿症 (nocturnal paroxysmal hemoglobinuria)、骨髓纤维瘤 (osteomyelofibrosis)、全血细胞减少症 (pancytopenia)、纯红细胞再生障碍 (pure red-cell aplasia)、丝奇恩赖-亨侏紫癜 (purpura Schoenlein-Henoch)、铁粒幼细胞性贫血、难治性贫血伴有原始细胞增多 (refractory anemia with excess of blasts)、类风湿性关节炎、施瓦茨曼综合症 (Shwachman syndrome)、镰状细胞病 (sickle cell disease)、重型地中海贫血 (thalassemia major)、轻型地中海贫血 (thalassemia minor)、血小板减少性紫癜 (thrombocytopenic purpura) 等。

术语“红细胞生成素相关病状”在广泛意义上使用并且指的是与红细胞生成素低于正常、异常或不当调节相关的任何病状。红细胞生成素相关病状包括其中 EPO 含量增加将提供治疗益处的任何病状。与所述病状相关的红细胞生成素的含量可通过所属领域的技术人员所接受和利用的任何测量方法来测定。红细胞生成素相关病状包括贫血病状，例如上述那些病状。

红细胞生成素相关病状还包括神经系统病症和/或损伤，包括中风、外伤、癫痫、神经退化性疾病等的情况，其中红细胞生成素可能提供神经保护作用。本发明所涵盖的神经退化性疾病包括阿尔兹海默氏症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、亨廷顿氏症 (Huntington's disease) 等。

术语“红细胞生成素”指的是任何重组或天然存在的红细胞生成素或红细胞生成刺激蛋白 (erythropoiesis stimulating protein, ESP) 或 ESA 或 EPO，包括例如人类红细胞生成素 (基因库登录号 AAA52400; 林 (Lin) 等人 (1985) 美国国家科学院院刊 (Proc Nat'l Acad. Sci USA) 82:7580-7584)、依伯汀 (EPOETIN) 人类重组红细胞生成素 (安进公司 (Amgen, Inc.), 加利福尼亚州橡木城 (Thousand Oaks CA))、安然爱斯普 (ARANESP) 人类重组红细胞生成素 (安进公司 (Amgen))、普罗克里特 (PROCRIT) 人类重组红细胞生成素 (奥托生物技术产品有限合伙公司 (Ortho Biotech Products, L.P.), 新泽西州拉里坦 (Raritan NJ))、糖基化的红细胞生成素 (例如美国专利第 6,930,086 号 (其以引用的方式并入) 中所述的那些) 等。

术语“烷基”指的是具有 1 到 10 个碳原子、更尤其 1 到 5 个碳原子并且甚至更尤其 1 到 3 个碳原子的饱和单价直链或支链烃基。这一术语的例子有甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、正戊基等基团。

术语“经取代的烷基”指的是具有 1 到 10 个碳原子、更尤其 1 到 5 个碳原子、具有 1 到 5 个取代基、优选 1 到 3 个取代基的烷基，所述取代基独立地选自由下列各基组

成的群组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基硫羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳氧基芳基、经取代的芳氧基芳基、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、硫代、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、硫醇、烷硫基、经取代的烷硫基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、氧基羰基氨基、氧基硫羰基氨基、 SO_3H 、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -烷基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -经取代的烷基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -经取代的芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -经取代的杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -环烷基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -经取代的环烷基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -杂环基、 $-\text{S}(\text{O})_n$ -经取代的杂环基（其中 n 为 0 到 2）、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代的烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代的芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代的杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -杂环基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代的杂环基，和 $-\text{OSO}_2\text{-NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代的烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代的芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -杂环基和 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代的杂环基（其中各 R^{40} 独立地选自氢或烷基）。这一基团的例子有苜基、苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基甲基等基团。

术语“烷氧基”指的是基团“烷基-O-”，其包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

术语“经取代的烷氧基”指的是基团“经取代的烷基-O-”。

术语“酰基”指的是基团 $\text{H-C}(\text{O})-$ 、烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、烯基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的烯基- $\text{C}(\text{O})-$ 、炔基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的炔基- $\text{C}(\text{O})-$ 、环烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的环烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、杂芳基- $\text{C}(\text{O})-$ 、经取代的杂芳基- $\text{C}(\text{O})$ 、杂环基- $\text{C}(\text{O})$ -和经取代的杂环基- $\text{C}(\text{O})-$ ，但是杂环基或经取代的杂环基的氮原子不与- $\text{C}(\text{O})$ -基团键结，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“氨基酰基”和前缀“氨基酰基”或“羧酰胺”或“经取代的氨基酰基”或“经取代的羧酰胺”指的是基团- $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ ，其中各 R^{42} 独立地选自自由氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基组成的群组；或

其中各 R^{42} 连同氮原子连接形成杂环或经取代的杂环，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“酰氧基”指的是基团烷基-C(O)O-、经取代的烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、经取代的烯基、炔基-C(O)O-、经取代的炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、经取代的芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、经取代的环烷基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、经取代的杂芳基-C(O)O-、杂环基-C(O)O-和经取代的杂环基-C(O)O-，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“烯基”指的是具有 2 到 6 个碳原子并且优选 2 到 4 个碳原子并具有至少 1 个并且优选 1 到 2 个烯系 ($>C=C<$) 不饱和位点的烯系不饱和单价烃基。所述基团的例子有乙烯基（乙烯-1-基）、烯丙基、丁-3-烯基等。

术语“经取代的烯基”指的是具有 1 到 3 个并且优选 1 到 2 个取代基的烯基，所述取代基选自由下列各基组成的群组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。这一术语视情况包括 E（顺式）和 Z（反式）异构体两者。其还包括 E 和 Z 组分两者的混合物。应理解任何羟基取代都不侧接于乙烯基碳原子。

术语“炔基”指的是具有 2 到 6 个碳原子并且优选 2 到 3 个碳原子并具有至少 1 个并且优选 1 到 2 个炔系 ($-C\equiv C-$) 不饱和位点的炔系不饱和单价烃基。这一基团的例子有乙炔-1-基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。

术语“经取代的炔基”指的是具有 1 到 3 个并且优选 1 到 2 个取代基的炔基，所述取代基选自由下列各基组成的群组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。应理解任何羟基取代都不侧接于乙烯基碳原子。

术语“氨基”指的是基团-NH₂。

术语“经取代的氨基”指的是基团-NR⁴¹R⁴¹，其中各 R⁴¹ 独立地选自由下列各基组成的群组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经

取代的杂环基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -经取代的烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -经取代的烯基、 $-\text{SO}_2$ -环烷基、 $-\text{SO}_2$ -经取代的环烷基、 $-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{SO}_2$ -经取代的芳基、 $-\text{SO}_2$ -杂芳基、 $-\text{SO}_2$ -经取代的杂芳基、 $-\text{SO}_2$ -杂环基和 $-\text{SO}_2$ -经取代的杂环基，但是两个 R^{41} 基团不都为氢；或所述 R^{41} 基团可连同氮原子连接形成杂环或经取代的杂环。这一基团的例子有苯基氨基、甲基苯基氨基等。

术语“酰基氨基”指的是基团 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 环烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的环烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 烯基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的烯基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 炔基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的炔基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 杂环基和 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代的杂环基，其中 R^{45} 为氢或烷基，并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“氧基羰基氨基”指的是基团 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -杂环基和 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}$ -经取代的杂环基，其中 R^{46} 为氢或烷基，并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“氧基硫羰基氨基”指的是基团 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -杂环基和 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -经取代的杂环基，其中 R^{46} 为氢或烷基，并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“氨基羰基氧基”或作为前缀的“氨基酰基氧基”或“经取代的氨基酰基氧基”指的是基团 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$ ，其中各 R^{47} 独立地选自由氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基组成的群组；或其中各 R^{47} 连同氮

原子连接形成杂环或经取代的杂环，并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“氨基羰基氨基”指的是基团 $-NR^{49}C(O)NR^{49}R^{49}$ ，其中各 R^{49} 独立地选自由氢和烷基组成的群组。

术语“氨基硫羰基氨基”指的是基团 $-NR^{49}C(S)NR^{49}R^{49}$ ，其中各 R^{49} 独立地选自由氢和烷基组成的群组。

“脒基 (amidino)”指的是基团 $-C(=NR^{52})NR^{50}R^{51}$ ，其中 R^{50} 、 R^{51} 和 R^{52} 独立地选自由氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、环烯基、经取代的环烯基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基组成的群组，并且其中 R^{50} 和 R^{51} 视情况连同其所键结的氮原子连接形成杂环或经取代的杂环基团，并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、环烯基、经取代的环烯基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

术语“芳基”或“Ar”指的是具有6到14个碳原子、具有单环（例如苯基）或多个稠环（例如萘基或蒽基）的单价芳族碳环基，所述稠环可能是或可能不是芳族环（例如，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基、苯并[1,3]-二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基、二苯并呋喃-4-基等），但是连接点为芳基。优选的芳基包括苯基和萘基。

术语“经取代的芳基”指的是经1到4个、尤其1到3个取代基取代的如本文所定义的芳基，所述取代基选自由下列各基组成的群组：羟基、酰基、酰基氨基、酰氧基、烷基、经取代的烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、脒基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、氨基硫羰基氨基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、羧基、羧基酯、氰基、硫醇、烷硫基、经取代的烷硫基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、环烷基、经取代的环烷基、胍基、卤基、硝基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、氧基羰基氨基、氧基硫羰基氨基、 $-S(O)_2$ -烷基、 $-S(O)_2$ -经取代的烷基、 $-S(O)_2$ -环烷基、 $-S(O)_2$ -经取代的环烷基、 $-S(O)_2$ -烯基、 $-S(O)_2$ -经取代的

烯基、 $-S(O)_2$ -芳基、 $-S(O)_2$ -经取代的芳基、 $-S(O)_2$ -杂芳基、 $-S(O)_2$ -经取代的杂芳基、 $-S(O)_2$ -杂环基、 $-S(O)_2$ -经取代的杂环基、 $-OS(O)_2$ -烷基、 $-OS(O)_2$ -经取代的烷基、 $-OS(O)_2$ -芳基、 $-OS(O)_2$ -经取代的芳基、 $-OS(O)_2$ -杂芳基、 $-OS(O)_2$ -经取代的杂芳基、 $-OS(O)_2$ -杂环基、 $-OS(O)_2$ -经取代的杂环基，和 $-OSO_2-NR^{51}R^{51}$ 、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -烷基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -经取代的烷基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -芳基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -经取代的芳基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -杂芳基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -经取代的杂芳基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -杂环基、 $-NR^{51}S(O)_2-NR^{51}$ -经取代的杂环基，其中各 R^{51} 独立地选自氢或烷基，其中所述术语各自如本文所定义。

术语“芳氧基”指的是基团芳基-O-，其包括例如苯氧基、萘氧基等。

术语“经取代的芳氧基”指的是经取代的芳基-O-基团。

术语“芳氧基芳基”指的是基团-芳基-O-芳基。

术语“经取代的芳氧基芳基”指的是在任一个或两个芳环上经 1 到 3 个如上文对于经取代的芳基所定义的取代基取代的芳氧基芳基。

术语“羧基”指的是 $-COOH$ 或其盐。

术语“羧基酯”指的是基团 $-C(O)O$ -烷基、 $-C(O)O$ -经取代的烷基、 $-C(O)O$ -烯基、 $-C(O)O$ -经取代的烯基、 $-C(O)O$ -炔基、 $-C(O)O$ -经取代的炔基、 $-C(O)O$ -芳基、 $-C(O)O$ -经取代的芳基、 $-C(O)O$ -杂芳基、 $-C(O)O$ -经取代的杂芳基、 $-C(O)O$ -杂环基和 $-C(O)O$ -经取代的杂环基。

术语“环烷基”指的是具有 3 到 10 个碳原子、具有单个或多个环的环状烷基，包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。

术语“经取代的环烷基”指的是具有 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基的环烷基：氧代(=O)、硫代(=S)、烷基、经取代的烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。

术语“环烯基”指的是具有 5 到 10 个碳原子、具有单个或多个环并且在环内具有至少一个烯系($>C=C<$) 不饱和位点的环状烯基(但不是芳族基团)，包括例如环戊烯基、环辛烯基等。

术语“经取代的环烯基”指的是具有 1 到 5 个选自由下列各基组成的群组的取代基的环烯基：氧代(=O)、硫代(=S)、烷基、经取代的烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的

环烯基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。应理解任何羟基取代都不侧接于乙烯基碳原子。

术语“环烷氧基”指的是-O-环烷基。

术语“经取代的环烷氧基”指的是-O-经取代的环烷基。

“胍基”指的是基团-NHC(=NH)NH₂。

术语“卤基”或“卤素”指的是氟、氯、溴和碘，并且优选为氟、氯或溴。

术语“杂芳基”指的是具有1到15个碳原子、优选1到10个碳原子和在环内1到4个选自由氧、氮和硫组成的群组的杂原子的芳族基团。所述杂芳基可具有单个环（例如吡啶基、呋喃基或噻吩基）或多个稠环（例如吲哚基或苯并噻吩基）。氮和/或硫环原子可视情况经氧化提供N-氧化物或亚砷和砷衍生物。优选的杂芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基（thiophenyl/thienyl）和呋喃基。

术语“经取代的杂芳基”指的是经1到3个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自对于经取代的芳基所定义的相同的取代基群组。

术语“杂芳氧基”指的是基团-O-杂芳基，并且“经取代的杂芳氧基”指的是基团-O-经取代的杂芳基。

术语“杂环基”或“杂环”指的是具有单个环或多个稠环、1到10个碳原子和在环内1到4个选自由氮、硫或氧组成的群组的杂原子的饱和或不饱和（而不是芳族）基团，其中在稠环系统中，一或多个环可为芳基或杂芳基，但是连接点位于杂环上。氮和/或硫环原子可视情况经氧化提供N-氧化物或亚砷和砷衍生物。

术语“经取代的杂环基”或“经取代的杂环”指的是经1到3个取代基取代的杂环基团，所述取代基与对于经取代的环烷基所定义的相同。

杂环和杂芳基的实例包括（但不限于）吡啶、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、噌啉、蝶啶、咔唑、咔啉、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫吗啉基（thiomorpholinyl/thiamorpholinyl）、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

“杂环基氧基”指的是基团-O-杂环基，并且“经取代的杂环基氧基”指的是基团-O-经取代的杂环基。

“硫醇”或“巯基”指的是基团-SH。术语“磺酰基”指的是基团-SO₂H。

“烷硫基 (alkylsulfanyl/alkylthio)”和“硫醚”指的是基团-S-烷基，其中烷基如上文所定义。

“硫代”指的是原子 (=S)。

“经取代的烷硫基 (substituted alkylthio/substituted alkylsulfanyl)”指的是基团-S-经取代的烷基，其中烷基如上文所定义。

“环烷基硫基 (cycloalkylthio/cycloalkylsulfanyl)”指的是基团-S-环烷基，其中环烷基如上文所定义。

“经取代的环烷基硫基”指的是基团-S-经取代的环烷基，其中经取代的环烷基如上文所定义。

“芳基硫基 (arylthio/arylsulfanyl)”指的是基团-S-芳基，并且“经取代的芳基硫基”指的是基团-S-经取代的芳基，其中芳基和经取代的芳基如上文所定义。

“杂芳基硫基 (heteroarylthio/heteroarylsulfanyl)”指的是基团-S-杂芳基，并且“经取代的杂芳基硫基”指的是基团-S-经取代的杂芳基，其中杂芳基和经取代的杂芳基如上文所定义。

“杂环基硫基”指的是基团-S-杂环基，并且“经取代的杂环基硫基”指的是基团-S-经取代的杂环基，其中杂环基和经取代的杂环基如上文所定义。

“氧代”指的是原子 (=O) 或 (-O⁻)。

“磺酰基”指的是二价基团-S(O)₂-。

术语“氨基酸”指的是天然存在的氨基酸，以及合成类似物（例如天然存在的氨基酸的 D-立体异构体，如 D-苏氨酸），和其衍生物中的任一种。α-氨基酸包含氨基所键结的碳原子、羧基、氢原子和称为“侧链”的独特基团。天然存在的氨基酸的侧链在此项技术中为人熟知，并且包括例如，氢（例如在甘氨酸中）、烷基（例如在丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中）、经取代的烷基（例如在苏氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中）、芳基烷基（例如在苯丙氨酸和色氨酸中）、经取代的芳基烷基（例如在酪氨酸中）和杂芳基烷基（例如在组氨酸中）。非天然氨基酸也为此项技术所已知，例如在下列文献中所述：威廉姆斯 (Williams) 编辑 (1989) 光学活性 α-氨基酸的合成 (Synthesis of Optically Active α-Amino Acids)，培格曼出版社 (Pergamon Press)；埃文斯 (Evans) 等人 (1990) 美国化学学会杂志 (J. Amer. Chem. Soc.) 112:4011-4030；浦 (Pu) 等人 (1991) 美国化学学会杂志 (J. Amer. Chem. Soc.) 56:1280-1283；威廉姆斯 (Williams) 等人 (1991) 美国化学学会杂志 (J. Amer. Chem. Soc.) 113:9276-9286；和其中所引用的所有参考文献。

术语“医药学上可接受的盐”指的是化合物的医药学上可接受的盐，所述盐由此项技术中熟知的各种有机和无机对抗离子形成，并且包括（仅举例而言）钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；并且当分子含有碱性官能团时，为有机酸或无机酸的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

如本文所使用，术语“前药”指的是包括如下化学基团的式 I 化合物：在体内可转化为化合物的甘氨酸或丙氨酸取代基上的羧酸酯基团，和/或可从酰胺 N-原子分离，和/或可从吡咯并[2,3-c]吡啶的 4-O 原子或吡咯并[3,2-c]吡啶、噻唑并[4,5-c]吡啶或噻唑并[5,4-c]吡啶的 7-O 原子分离；和/或可从吡啶环的 N-原子分离，从而提供活性药物、其医药学上可接受的盐或其生物活性代谢物。合适的基团为此项技术所熟知并且尤其包括：对于甘氨酸或丙氨酸取代基上的羧酸部分来说，选自例如以下各物的前药：酯，包括（但不限于）衍生自烷基醇、经取代的烷基醇、经羟基取代的芳基和杂芳基等的那些酯；酰胺，尤其为衍生自式 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 的胺的酰胺，其中 R^{20} 和 R^{21} 独立地为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基等；羟基甲基、醛和其衍生物；而对于吡啶基 N 原子来说，选自例如 N-氧化物和 N-烷基衍生物的前药。

如本文所使用，术语“赋形剂”的意思是用于产生药品或其它片剂的惰性或非活性物质，包括（但不限于）用作粘合剂、崩解剂、涂层、压缩/囊封助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、非经肠剂、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿式造粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡伯波（carbopol）、聚维酮（povidone）、黄原胶（xanthan gum）等；涂层包括例如乙酸纤维素、邻苯二甲酸盐、乙基纤维素、结冷胶（gellan gum）、麦芽糊精（maltodextrin）等；压缩/囊封助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖 dc、蜂蜜 dc、乳糖（无水物或单水合物；视情况与阿斯巴甜（aspartame）、纤维素或微晶纤维素组合）、淀粉 dc、蔗糖等；崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠（croscarmellose sodium）、结冷胶、羟基乙酸淀粉钠（sodium starch glycolate）等；乳膏和洗剂包括例如麦芽糊精、角叉菜胶（carrageenans）等；润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等；用于咀嚼片剂的材料包括例如右旋糖、果糖 dc、乳糖（单水合物，视情况与阿斯巴甜或纤维素组合）等；非经肠剂包括例如甘露糖醇、聚维酮等；增塑剂包括例如癸二酸二丁酯、聚乙烯邻苯二甲酸酯（polyvinylacetate phthalate）等；悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、羟基乙酸淀粉钠、黄原胶等；甜味剂包括例如阿斯巴甜、右旋糖、果糖 dc、山梨糖醇、蔗糖 dc 等；并且湿式造粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

应理解在上文所定义的所有经取代的基团中，通过用自身的其它取代基定义取代基而获得的聚合物（例如，具有经取代的芳基作为取代基的经取代的芳基，而所述取代基

自身又经取代的芳基取代等)不打算包括在本文中。在所述情况下,所述取代基的最大数目为三个。也就是说,上述每一个定义被以下限制所约束:例如,经取代的芳基限于-经取代的芳基-(经取代的芳基)-经取代的芳基。

同样,应理解上述定义不打算包括所不允许的取代模式(例如,经5个氟基团取代的甲基,或连接于烯系或炔系碳原子的羟基)。所述不允许的取代模式为熟练的技术人员所熟知。

4. 化合物制备

本发明的化合物可使用例如下列通用方法和程序由容易得到的起始物质制备。应了解虽然给出典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),但除非另有说明,否则也可使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但所述条件可由所属领域的技术人员用常规优化程序来测定。

另外,如所属领域的技术人员所显而易见,为防止某些官能团经历不当反应,常规保护基可能是有必要的。用于各种官能团的合适保护基以及用于保护和去保护特定官能团的合适条件为此项技术所熟知。举例来说,许多保护基在特·瓦·格林(T. W. Greene)和格·曼·伍兹(G. M. Wuts)(1999)有机合成中的保护基(Protecting Groups in Organic Synthesis),第3版,威立出版社(Wiley),纽约(New York)和其中所引用的参考文献中有描述。

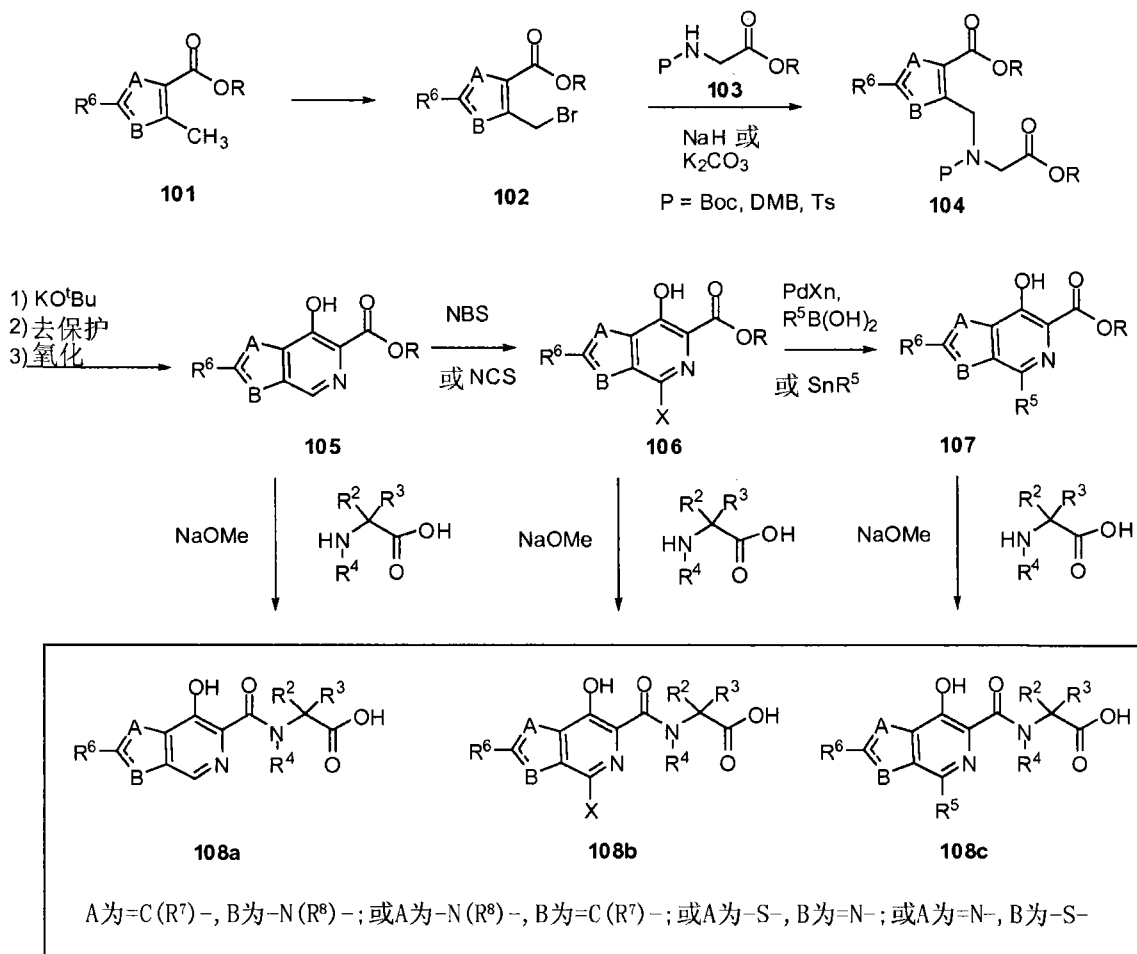
此外,本发明的化合物可含有一个或一个以上手性中心。因此,需要时,所述化合物可以纯立体异构体形式,即以个别对映异构体或非对映异构体,或以立体异构体富集混合物形式制备或分离。除非另有说明,否则所有所述立体异构体(和富集混合物)包括在本发明的范围内。纯立体异构体(或富集混合物)可使用例如此项技术中熟知的光学活性起始物质或立体选择性试剂来制备。或者,所述化合物的外消旋混合物可使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等来分离。

用于下列反应的起始物质通常为已知化合物或可通过已知程序或其明显改进形式来制备。举例来说,许多起始物质可得自商业供应商,例如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)(美国威斯康星州密尔沃基(Milwaukee, Wisconsin, USA))、贝肯公司(Bachem)(美国加利福尼亚州托兰斯(Torrance, California, USA))、依姆卡-凯米克公司(Emka-Chemce)或西格玛公司(Sigma)(美国密苏里州圣路易斯(St. Louis, Missouri, USA))。其它可通过标准参考文献中所述的程序或其明显改进形式来制备,所述标准参考文献例如为:费舍尔(Fieser)和费舍尔氏有机合成试剂(Fieser's Reagents for Organic Synthesis),第1-15卷(约翰威立父子出版社(John Wiley, and Sons),1991)、罗德氏

碳化合物化学 (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), 第 1-5 卷和增刊 (埃尔塞维尔科学出版社 (Elsevier Science Publishers), 1989)、有机反应 (Organic Reactions), 第 1-40 卷 (约翰威立父子出版社 (John Wiley, and Sons), 1991)、马奇氏高等有机化学 (March's Advanced Organic Chemistry) (约翰威立父子出版社 (John Wiley, and Sons), 第 5 版, 2001) 和拉罗克氏综合有机转化 (Larock's Comprehensive Organic Transformations) (VCH 出版公司 (VCH Publishers Inc.), 1989)。

式 I 化合物的通用合成流程

流程 1 说明制备本发明的化合物的优选方法。起始物质 (化合物 101) 为此项技术中所已知或为市售的或者如流程 3-6 中所说明来制备。如流程中所使用的 R 可为 (但不限于) 乙基。如合成流程中所使用的 R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 如本文所定义。官能团 (R⁶、R⁷ 和/或 R⁸) 可能在整个反应工序中的反应条件下经历或可能不经历常规化学转化并且可在常规条件下衍生为其它官能团。



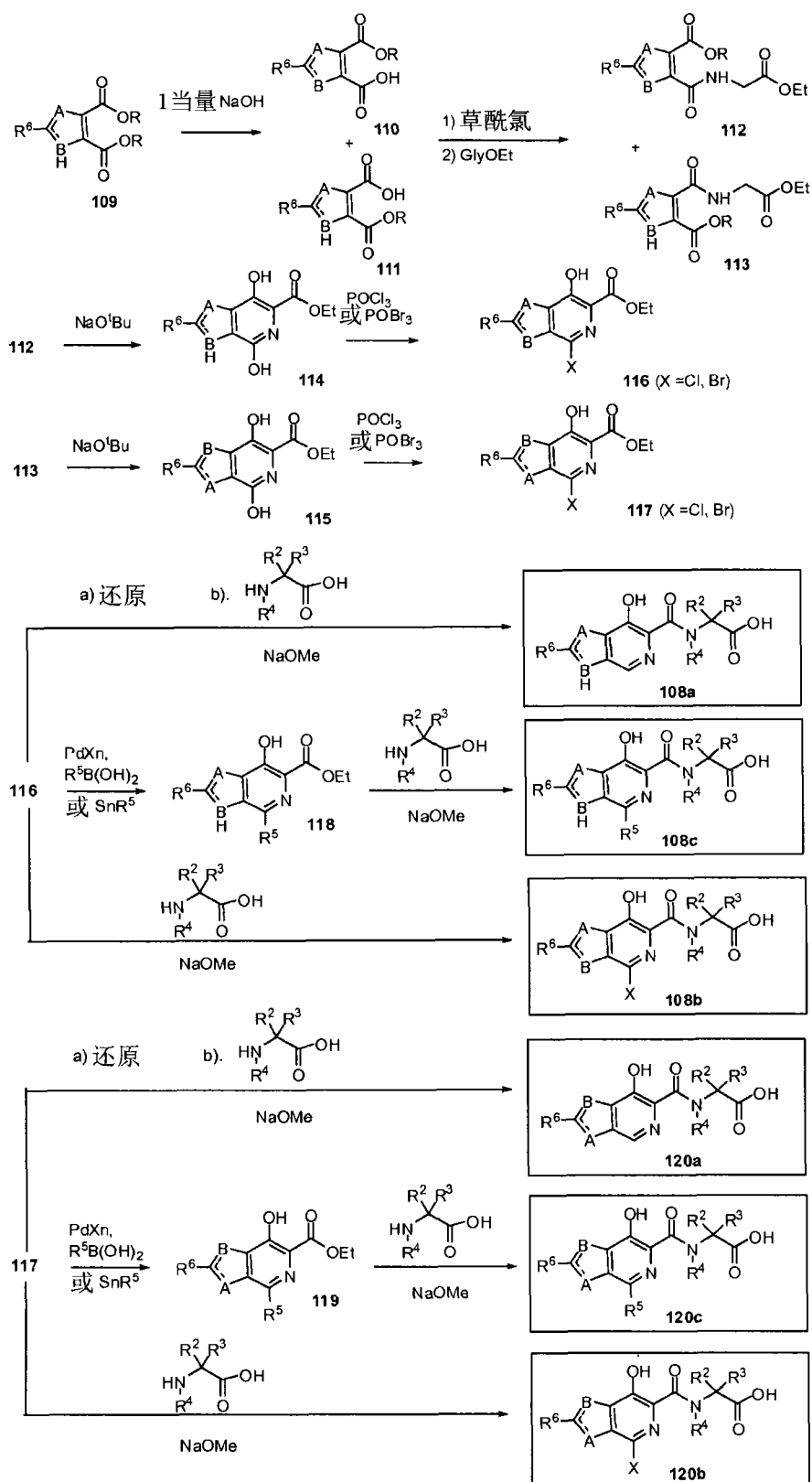
流程 1

通常用 1 当量的 N-溴代琥珀酰亚胺 (N-bromosuccinimide, NBS) 使化合物 **101** 溴化, 提供化合物 **102**。接着使化合物 **102** 与受保护的甘氨酸酯 (化合物 **103**) 在用例如 (但不限于) 氢化钠或碳酸钾的常规条件下偶联, 提供化合物 **104**。随后在一系列常规条件下进行分子内环化、去除保护基和氧化/芳化, 提供化合物 **105**; 举例来说, 通过用叔丁醇钾处理使化合物 **104** 环化, 接着用三氟乙酸 (trifluoroacetic acid, TFA) ($P = \text{Boc}$) 或亚硫酸氯 ($P = \text{DMB}$) 去除保护基并且在有或无氧化剂存在下芳化, 提供化合物 **105**。

在用例如 (但不限于) 甲醇钠的常规条件下, 用式 $\text{R}^4\text{NHCR}^2\text{R}^3\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 的化合物使化合物 **105** 酰胺化, 产生本发明的化合物 (化合物 **108a**, 其中 $\text{R}^5 = \text{H}$)。另外, 可在用例如 (但不限于) NBS 或 N-氯代琥珀酰亚胺 (N-chlorosuccinimide, NCS) 的常规条件下使化合物 **105** 卤化来产生化合物 **106** ($X = \text{Cl}$ 或 Br)。接着可如上所述使化合物 **106** 酰胺化来提供更多本发明的化合物 (化合物 **108b**, 其中 $\text{R}^5 = \text{X}$)。或者, 在有机硼酸 (organoboronic acid) 或有机锡 (organotin) 试剂存在下使化合物 **106** 经历钯催化的烷基化或芳基化而产生化合物 **107**, 化合物 **107** 接着如上所述进行酰胺化时, 提供更多本发明的化合物 (化合物 **108c**, 其中 R^5 如本文所述)。

或者, 本发明的化合物可通过流程 2 中所说明的方法来制备。化合物 **109** 为此项技术中所已知或为市售的或者通过在例如 (但不限于) 高锰酸钾的常规条件下氧化化合物 **101**、接着酯化来制备。使用 1 当量的氢氧化钠进行化合物 **109** 的单脱酯, 提供化合物 **110** 与 **111** 的混合物。经由常规方法使化合物 **110** 和 **111** 的游离酸基团酰胺化, 提供化合物 **112** 和 **113**。

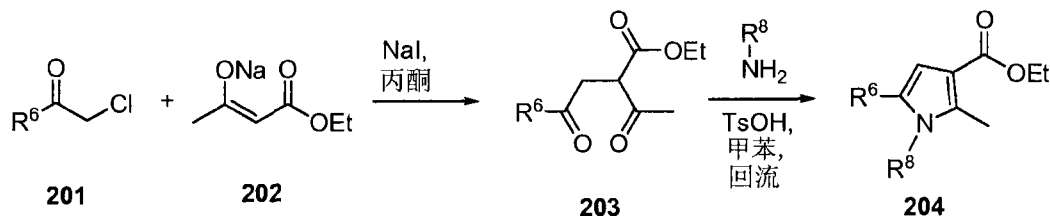
在合适的碱 (如叔丁醇钠) 存在下使化合物 **112** 与 **113** 缩合提供化合物 **114** 和 **115**。通过用过量卤氧化磷 (如 POCl_3) 处理来使化合物 **114** 和 **115** 吡啶环的氮原子 α 位的羟基区域选择性地被卤素取代, 以提供化合物 **116** 和 **117**。如上文所述的常规酰胺化提供本发明的化合物 (化合物 **108b** 和 **120b**, 其中 R^5 为卤素, 如 Cl 或 Br)。或者, 在钯催化剂上用氢全部或部分脱卤、接着如上所述常规酰胺化, 提供其它本发明的化合物 (化合物 **108a** 和 **120a**, 其中 R^5 为 H)。另外, 在有机硼酸或有机锡试剂存在下使化合物 **116** 和 **117** 经历钯催化的烷基化或芳基化, 产生化合物 **118** 和 **119**, 接着如上所述进行酰胺化时, 提供更多本发明的化合物 (化合物 **108c** 和 **120c**, 其中 R^4 如发明内容中所述)。



流程 2

用于吡咯并吡啶系列的中间体的合成

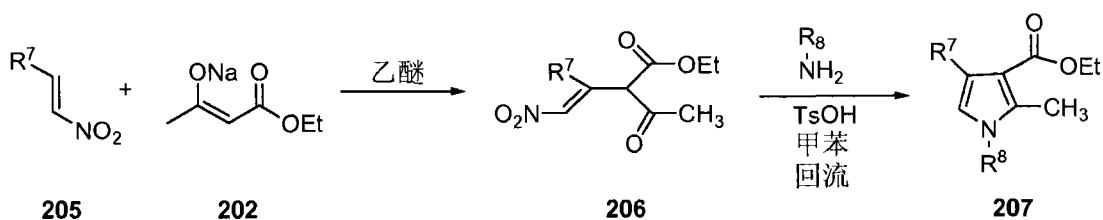
流程 3 说明制备中间体，即 1,5-二取代-1*H*-吡咯-3-甲酸酯（化合物 **204**）的通用方案。这些中间体适用于合成如流程 1 和 2 中所述的本发明的化合物。



流程 3

化合物 **201** 为此项技术中所已知或者为市售的。在常规条件下在碘化钠存在下使化合物 **201** 与乙酰乙酸乙酯钠盐偶联产生化合物 **203**。化合物 **203** 与伯胺 ($\text{R}^8\text{-NH}_2$) 缩合产生中间化合物 **204**。

流程 4 说明制备中间体，即 1,4-二取代-1*H*-吡咯-3-甲酸酯（化合物 **207**）的另一通用方案。这些中间体适用于合成如流程 1 和 2 中所述的本发明的化合物。

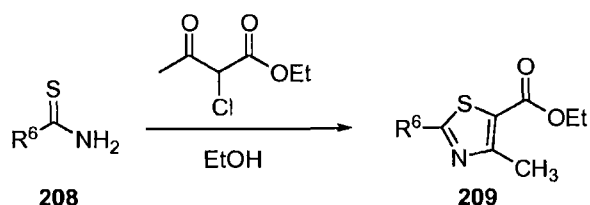


流程 4

化合物 **205** 为此项技术中所已知或者为市售的。在常规条件下使化合物 **205** 与乙酰乙酸乙酯钠盐偶联产生化合物 **206**。化合物 **206** 与伯胺 (R^8NH_2) 缩合提供化合物 **207**。

用于噻唑并吡啶系列的中间体的合成

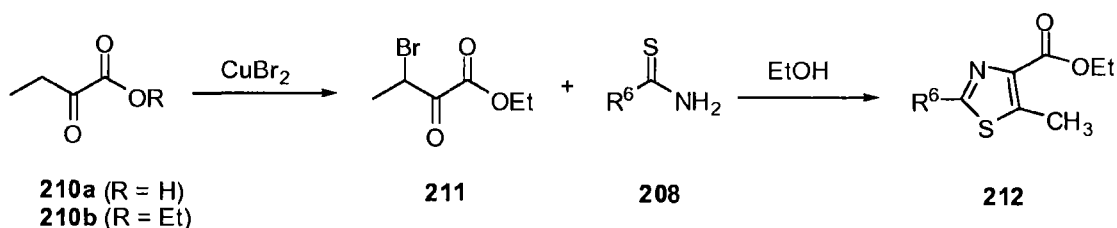
流程 5 说明制备中间体，2-经取代-4-甲基-噻唑-5-甲酸酯（化合物 **209**）的通用方案，这些中间体用于合成如流程 1 和 2 中所述的本发明的化合物。



流程 5

化合物 **208** 为此项技术中所已知或者是市售的。使化合物 **208** 与 2-氯乙酰乙酸酯缩合产生化合物 **209**。

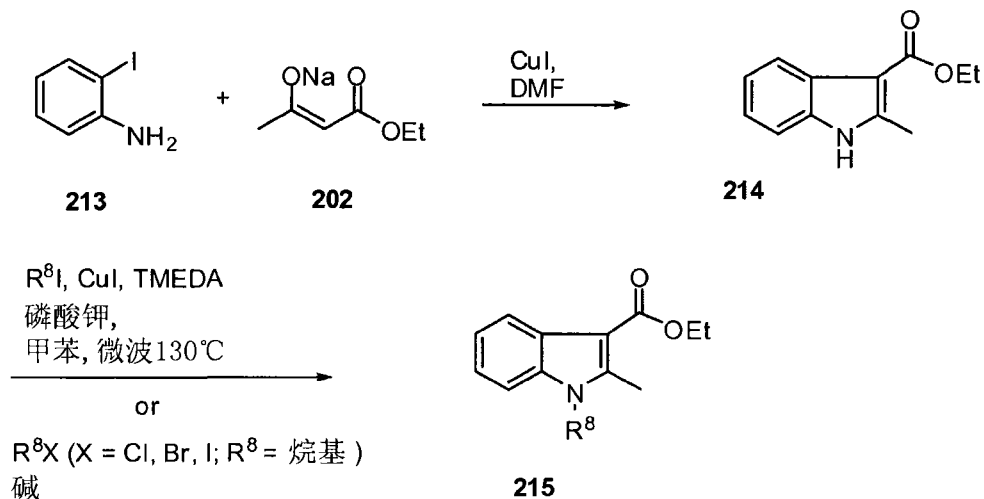
流程 6 说明制备中间体, 2-经取代-5-甲基-噻唑-4-甲酸酯(化合物 **212**)的通用方案, 这些中间体用于合成如流程 1 和 2 中所述的本发明的化合物。

**流程 6**

使 2-丁酮酸(化合物 **210a**) 酯化产生化合物 **210b**, 随后在例如(但不限于)溴化铜(II)的常规条件下进行溴化时, 产生化合物 **211**。化合物 **211** 与化合物 **208** (其为此项技术中所已知或者是市售的) 缩合提供中间化合物 **212**。

用于 β -咪唑系列的经取代-1H-咪唑-3-甲酸乙酯的合成

流程 7 说明制备中间体, 经取代-1H-咪唑-3-甲酸乙酯(化合物 **215**)的通用方案, 这些中间体用于合成如流程 1 和 2 中所述的本发明的化合物。这一合成适用于本发明的实施例, 其中 A 为 $=\text{C}(\text{R}^7)$ -并且 R^7 和 R^6 与其所键结的碳原子连接形成芳基或经取代的芳基。虽然以下说明仅描绘未经取代的苯基, 但也涵盖苯基的取代情形。



流程 7

化合物 **213** 为此项技术中所已知或者为市售的。在常规条件下在碘化铜 (I) 存在下使经取代的 2-碘-苯胺 (化合物 **213**) 与乙酰乙酸乙酯钠盐偶联产生化合物 **214**, 随后与 R^8I (R^8 = 芳基) 在例如 (但不限于) 于甲苯中的碘化铜 (I)、四甲基乙二胺 (tetramethylethylenediamine, TMEDA) 和磷酸钾的常规条件下反应时, 提供中间化合物 **215**。也可以使化合物 **214** 与 R^8X ($X=Cl$ 、 Br 或 I ; R^8 =烷基) 在例如 (但不限于) 氢化钠 (NaH) 或碳酸钾的碱存在下反应来提供中间体 **215** (R^8 =烷基)。

获得本发明的化合物的其它改进形式完全处在此项技术的技能范围内。举例来说, 可通过常规方法进行 5、6 元双环的氮 β 位的羟基修饰以得到相应的醚、硫醇、硫醚、氨基和氨基酰基。

5. 测试和投药

a. 生物测试

本发明的化合物的生物活性可使用任何通常已知的方法来评估。合适的测定方法为此项技术所熟知。下列测定法仅作为实例提供而不打算加以限制。本发明的化合物在下述的至少一种测定中具有活性。

i. 基于细胞的 HIF α 稳定化测定

将源自各种组织的人类细胞分别接种于 35 mm 培养皿中, 并且于 37°C、20% O₂、5% CO₂ 下在例如杜尔贝科改良伊格尔培养基 (Dulbecco's modification of Eagle's medium, DMEM)、10%胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 的标准培养基中生长。当细胞层达到汇合 (confluence) 时, 用 OPTI-MEM 培养基 (英杰生命技术公司 (Invitrogen Life Technologies), 加利福尼亚州卡尔斯巴德 (Carlsbad CA)) 替换原来的培养基, 并将细胞层在 20% O₂、5% CO₂、37°C 下培养约 24 小时。接着将化合物或 0.013%二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 添加到现有培养基中并继续培养过夜。

培养后, 移出培养基, 离心, 并储存以供分析 (参见下文 VEGF 和 EPO 测定)。将细胞在冷的磷酸盐缓冲生理盐水 (phosphate buffered saline, PBS) 中洗涤两次, 并接着在冰上在 1 mL 的 10 mM Tris (pH 7.4)、1 mM 乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)、150 mM NaCl、0.5% IGEPAL (西格玛-奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich), 密苏里州圣路易斯 (St. Louis MO)) 和蛋白酶抑制剂混合物 (罗氏分子生物化学公司 (Roche Molecular Biochemicals)) 中溶解于 15 分钟。于 4°C 下将细胞溶解物在 3,000 \times g 下离心 5 分钟, 并收集细胞内部分 (cytosolic fraction) (上清液)。将核 (离心块 (pellet)) 在

100 μ L 的 20 mM HEPES (pH 7.2)、400 mM NaCl、1mM EDTA、1mM 二硫苏糖醇和蛋白酶混合物 (罗氏分子生物化学公司 (Roche Molecular Biochemicals)) 中重新悬浮并溶解, 于 4°C 下在 13,000 \times g 下离心 5 分钟, 并收集核蛋白部分 (nuclear protein fraction) (上清液)。

根据制造商的说明书, 使用 QUANTIKINE 免疫测定 (安迪系统公司 (R&D Systems, Inc.)), 美国明尼苏达州明尼阿波利斯 (Minneapolis MN)) 分析核部分中的 HIF-1 α 。

ii. 基于细胞的 VEGF 和 EPO 酶联免疫吸附测定 (ELISA)

根据制造商的说明书, 使用适当的 QUANTIKINE 免疫测定 (安迪系统公司 (R&D Systems)) 分析从如上所述的细胞培养物收集的条件培养基 (conditioned medium) 中的血管内皮生长因子 (VEGF) 和/或红细胞生成素 (EPO) 表达。

iii. HIF-PH 测定

酮戊二酸 α -[1- 14 C]-钠盐、 α -酮戊二酸钠盐和高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 纯化的肽可以分别从商业来源获得, 例如珀金-埃尔默公司 (Perkin-Elmer) (马萨诸塞州韦尔斯利 (Wellesley MA))、西格玛-奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich) 和欣泰公司 (SynPep Corp.) (加利福尼亚州都柏林 (Dublin CA))。用于本测定的肽可以是如上文所述或者如国际公开案 WO 2005/118836 (以引用的方式并入本文) 中所揭示的 HIF α 的片段。HIF-PH (例如 HIF-PH2 (EGLN1)) 可在例如昆虫 Hi5 细胞中表达, 并且例如通过 SP 离子交换色谱柱来部分纯化。通过使用基维里科 (Kivirikko) 和米吕莱 (Myllyla) (1982, 酶学方法 (Methods Enzymol) 82:245-304) 所述的测定捕获 14 CO₂ 来测定酶活性。测定反应含有 50 mM HEPES (pH 7.4)、100 μ M α -酮戊二酸钠盐、0.30 μ Ci/ml 酮戊二酸 α -[1- 14 C]-钠盐、40 μ M FeSO₄、1 mM 抗坏血酸、1541.8 单位/毫升过氧化氢酶 (Catalase), 含有或不含有 50 μ M 肽底物和各种浓度的本发明的化合物。通过添加 HIF-PH 酶来起始反应。

通过从存在底物肽下的转换百分比 (percent turnover) 减去不存在肽下的转换百分比来计算肽相关的 (peptide-dependent) 转换百分比。在指定抑制剂浓度下使用肽相关的转换百分比计算抑制百分比和 IC₅₀。使用 GraFit 软件 (艾里萨卡斯软件公司 (Erithacus Software Ltd.)), 英国萨里 (Surrey UK)) 计算各抑制剂的 IC₅₀ 值。

所有本发明的化合物在这些测定的至少一种测定中具有活性。

6. 医药调配物和投药途径

本发明的组合物可直接传递或随同合适的载剂或赋形剂以医药组合物形式传递, 如为此项技术所熟知。本发明的治疗方法可包含向有需要的个体投与有效量的本发明的化

合物；例如，患有由例如慢性肾衰竭、糖尿病、癌症、艾滋病（AIDS）、放射疗法、化学疗法、肾透析或手术引起的贫血或处于贫血危险中的个体。在一优选实施例中，所述个体是哺乳动物个体，并且在一最优选实施例中，所述个体是人类个体。

所述药剂的有效量可通过常规实验容易地测定，最有效和方便的投药途径以及最适当的调配物也可如此测定。在此项技术中存在各种调配物和药物传递系统。参见例如，埃·瑞·杰纳罗（Gennaro, A.R.）编辑（1995）雷氏药学大全（Remington's Pharmaceutical Sciences），见上。

例如，合适的投药途径可包括口服、直肠、局部、鼻、肺、眼睛、肠和非经肠投药。用于非经肠投药的主要途径包括静脉内、肌肉内和皮下投药。次要投药途径包括腹膜内、动脉内、关节内、心内、脑池内、皮内、病灶内、眼内、胸膜内、鞘内、子宫内和心室内投药。待治疗的适应症以及药物的物理、化学和生物特性决定调配物的类型和所用的投药途径，以及将会首选局部传递还是全身性传递。

本发明的化合物的医药剂型可以瞬间释放、受控释放、持续释放或目标药物传递系统形式提供。例如，常用剂型包括溶液和悬浮液、（微）乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、阴道凝胶（ovules）、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干调配物。视所用的投药途径而定，可能需要特殊装置来施用或投与药物，例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶（special flask）。医药剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂（又称为非活性成分）添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、投药和安全性，并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此，添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定，例如药物的物理和化学特性、投药途径和制造程序。在此项技术中存在医药学上可接受的赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。（参见例如，美国药典（U.S. Pharmacopeia, USP）、日本药典（Japanese Pharmacopoeia, JP）、欧洲药典（European Pharmacopoeia, EP）和英国药典（British pharmacopeia, BP）；美国食品与药品管理局（the U.S. Food and Drug Administration）（www.fda.gov）药物评价与研究中心（Center for Drug Evaluation and Research, CEDR）出版物，例如，非活性组分指南（Inactive Ingredient Guide）（1996）；艾什（Ash）和艾什（Ash）编辑（2002）药物添加剂手册（Handbook of Pharmaceutical Additives），联合信息资源公司（Synapse Information Resources, Inc.），恩迪科特（Endicott）纽约（NY）；等）

本发明的化合物的医药剂型可通过此项技术中熟知的任一种方法来制造，例如通过常规混合、筛分、溶解、熔化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、

研磨、乳化、(纳米/微米级)囊封、包埋或冻干工艺。如上文所述,本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分,这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

适当的调配物视所需的投药途径而定。例如,对于静脉注射来说,组合物可调配于水溶液中,必要时使用生理上相容的缓冲剂,包括例如,用于调整调配物 pH 值的磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐,和渗透剂,例如氯化钠或右旋糖。对于透粘膜或鼻投药来说,可首选半固体、液体调配物或者贴片,可能含有渗透增强剂。所述渗透剂通常为此项技术所已知。对于口服投药来说,化合物可调配成液体或固体剂型并作为瞬间或受控/持续释放调配物。用于个体口服摄取的合适剂型包括片剂、药丸、糖衣药丸、硬壳和软壳胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳液。化合物也可以被调配在直肠组合物中,如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

固体口服剂型可使用赋形剂获得,所述赋形剂可包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干和湿)、溶解延缓剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂、阳离子性交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可具有合成或天然来源。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、胶质、碳酸镁、月桂基硫酸镁/月桂基硫酸钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、西黄蓍胶浆(tragacanth mucilage)、植物油(氢化)和蜡。乙醇和水可用作造粒助剂。在某些情况下,需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延缓释放膜来涂覆片剂。常常将天然和合成的聚合物与着色剂、糖和有机溶剂或水组合用于涂覆片剂,从而产生糖衣药丸。当胶囊优于片剂时,可以用相容的硬壳或软壳胶囊形式传递其药物粉末、悬浮液或溶液。

在一实施例中,本发明的化合物可局部投与,例如通过皮肤贴片、半固体或液体调配物,如凝胶、(微)乳液、软膏、溶液、(纳米/微米级)悬浮液或泡沫。药物的皮肤和下层组织渗透可通过以下方式来调节:例如,使用渗透增强剂;使用亲脂性、亲水性和两亲媒性赋形剂的适当选择和组合,包括水、有机溶剂、蜡、油、合成和天然的聚合物、表面活性剂、乳化剂;通过调整 pH 值;和使用络合剂。例如离子电渗疗法(iontophoresis)的其它技术也可以用于调节本发明的化合物的皮肤渗透。例如在需要以最小全身性暴露局部传递的情形下,将首选透皮或局部投药。

对于通过吸入投药或鼻投药来说,根据本发明使用的化合物以溶液、悬浮液、乳液或半固体气溶胶的形式从加压包或喷雾器中方便地传递,通常借助于推进剂,例如衍生自甲烷和乙烷的卤化碳、二氧化碳或任何其它合适的气体。对于局部气溶胶来说,象丁

烷、异丁烯和戊烷等烃是适用的。在加压气溶胶的情况下，适当的剂量单位可通过提供阀门传递计量量来测定。可调配用于吸入器或吹入器中的具有例如明胶的胶囊和药筒。这些通常含有化合物与合适粉末基质（如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

为通过注射非经肠投药而调配的组合物通常是无菌的并且可以用单位剂型提供，例如安瓿、注射器、注射笔，或多剂量容器，后者通常含有防腐剂。组合物可采用在油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液等形式，并且可含有调配试剂，例如缓冲剂、渗透剂、粘度增强剂、表面活性剂、悬浮剂和分散剂、抗氧化剂、生物相容性聚合物、螯合剂和防腐剂。视注射部位而定，所述媒剂可含有水、合成或植物油和/或有机共溶剂。在某些情况下，例如对于冻干产物或浓缩物，会在投药之前将非经肠调配物复原或加以稀释。提供本发明的化合物的受控或持续释放的储库型调配物（depot formulation）可包括纳米/微米级微粒，或者纳米/微米级或非微细化晶体的可注射悬浮液。例如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或其共聚物等聚合物可被用作受控/持续释放基质，也可使用此项技术中其它的熟知基质。可以用需要切口的植入物和泵的形式提供其它的储库型传递系统。

用于静脉注射本发明的分子的合适的载剂为此项技术所熟知并且包括含有用于形成离子化合物的碱（如氢氧化钠）、作为渗透剂的蔗糖或氯化钠的水基溶液，例如缓冲剂含有磷酸盐或组氨酸。可添加如聚乙二醇的共溶剂。这些水基系统有效溶解本发明的化合物并且在全身性投药后产生低毒性。在不破坏溶解性和毒性特征之下，可大大改变溶液系统的组分的比例。此外，可改变组分的本性。举例来说，可使用低毒性表面活性剂如聚山梨醇酯或泊洛沙姆（poloxamer），也可使用聚乙二醇或其它共溶剂，可添加生物相容性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮，并且可用其它糖和多元醇来替代右旋糖。

治疗有效剂量可最初使用此项技术中熟知的各种技术来估算。用于动物研究的初始剂量可根据细胞培养测定中所确立的有效浓度。适合于人类个体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。

药剂（例如本发明的化合物）的有效量或治疗有效量或剂量指的是引起个体症状改善或存活延长的药剂或化合物的量。所述分子的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验动物中通过标准医药程序来测定，例如通过测定 LD50（使群体的 50%致命的剂量）和 ED50（对群体的 50%治疗有效的剂量）。毒性作用与治疗作用的剂量比是治疗指数，可表示为 LD50/ED50 比。显示高治疗指数的药剂是优选的。

有效量或治疗有效量是将会引发研究人员、兽医、医生或其它临床医生所探求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物或医药组合物的量。剂量优选在极小毒性或无毒性的包括 ED50 的循环浓度的范围内。剂量可在这个范围内变化，视所用的

剂型和/或所用的投药途径而定。应根据此项技术中所已知的方法，鉴于个体状况的特殊性来选择准确的调配物、投药途径、剂量和给药间隔时间。

给药量和间隔时间可个别地加以调整以提供足以获得所需效果的活性部分血浆含量；即最小有效浓度（minimal effective concentration, MEC）。各化合物的 MEC 将有所不同，但可以例如从体外（in vitro）数据和动物实验估算。获得 MEC 所必需的剂量将视个体特征和投药途径而定。在局部投药或选择吸收的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

所投与的药剂或组合物的量可视各种因素而定，包括所治疗个体的性别、年龄和体重，病痛的严重性，投药方式和处方医师的判断。

在需要时，本发明的组合物可以用含有一个或一个以上单位剂型（含有活性成分）的包装或分配装置提供。举例来说，所述包装或装置可包含金属或塑料箔（如发泡包装），或玻璃，和橡皮塞，如在小瓶中。所述包装或分配装置可附有投药说明书。也可以制备包含在相容性医药载剂中调配的本发明的化合物的组合物，将其置于适当容器中，并且加上用于治疗指定病状的标签。

鉴于本文的揭示内容，本发明的这些和其它实施例将容易由所属领域的技术人员想到并且被本发明明确涵盖。

实例

进一步参考下列实例来理解本发明，所述实例旨在作为本发明的纯示范性实例。本发明的范围并不受所示范的实施例所限制，所述实施例仅打算作为本发明的单一方面的说明。功能上等效的任何方法都处在本发明的范围内。除了本文所述的那些实施例，所属领域的技术人员将根据上文描述和附图而显而易见本发明的各种修改形式。所述修改在附加权利要求书的范围内。

除非另有说明，否则所有温度均以摄氏度为单位。同样，在这些实例和其它地方中，缩写具有下列含义：

Atm	=	大气压
aq.	=	水溶液
1-BuOH	=	1-丁醇
Bn	=	苄基
Boc	=	叔丁氧基羰基
Br s	=	宽单峰
BzOOBz	=	过氧化苯甲酰
Ca.	=	大约

Conc.	=	浓的
CuCN	=	氰化铜 (I)
d	=	双重峰
dd	=	双二重峰
DIEA	=	二异丙基乙胺
DMA	=	二甲基乙酰胺
DMAP	=	4-二甲基氨基吡啶
DMB	=	2,4-二甲氧基-苄基
DMB	=	2,4-二甲氧基苄基
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMSO	=	二甲亚砷
dppf	=	1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
ESI MS	=	电喷雾电离质谱法
EtOAc	=	乙酸乙酯
g	=	克
Gly	=	甘氨酸
GlyOEt	=	甘氨酸乙酯
h	=	小时
Hz	=	赫兹
K ₂ CO ₃	=	碳酸钾
KOtBu	=	叔丁醇钾
L	=	升
μL	=	微升
M	=	摩尔浓度
m	=	多重峰
m/z	=	质荷比
MeCN	=	乙腈
MeOH	=	甲醇
mg	=	毫克
MHz	=	兆赫
min	=	分钟
mL	=	毫升
mmol	=	毫摩尔
mol	=	摩尔
MPLC	=	中压液体色谱法
MsCl	=	甲烷磺酰氯
MTBE	=	甲基叔丁基醚
N	=	正常
NaOBu	=	丁醇钠
NaOMe	=	甲醇钠
NBS	=	N-溴代琥珀酰亚胺
NCS	=	N-氯代琥珀酰亚胺
NMR	=	核磁共振
Pd ₂ (dba) ₃	=	三(二亚苄基丙酮)二钯 (0)
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	=	双(三苯基膦)二氯化钯 (II)
PSI	=	磅/平方英寸

q	=	四重峰
R _f	=	保留因子
s	=	单峰
t	=	三重峰
TEA	=	三乙胺
TFA	=	三氟乙酸
THF	=	四氢呋喃
TLC	=	薄层色谱法
TMEDA	=	四甲基乙二胺
Ts	=	对甲苯磺酰基
TSOH	=	对甲苯磺酸
Zn(CN) ₂	=	氰化锌

实例 1

[2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

于 130°C 下用微波辐射 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (388 mg, 2.53 mmol)、碘苯 (619 mg, 3.04 mmol)、碘化铜 (I) (24 mg, 0.127 mmol)、N,N'-二甲基-乙烷-1,2-二胺 (54 μL, 0.506 mmol)、磷酸钾 (1.128 g, 5.31 mmol) 于无水甲苯 (2.5 mL) 中的溶液 2 h; 接着滤出固体, 浓缩滤液, 在柱上纯化所得残余物产生标题产物 (302 mg); 所述标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.5-7.2 (m, 5H), 6.51 (s, 2H), 4.28 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 2.44 (s, 3H), 1.36 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

b) 5-溴-2-溴甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (216 mg, 0.942 mmol)、NBS (343 mg, 1.93 mmol) 于四氯甲烷 (5 mL) 中的混合物回流 40 min, 接着于冰上冷却, 滤出固体, 浓缩滤液产生粗标题产物 (407 mg), 在未进一步纯化的情况下直接用于下一反应。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.6-7.3 (m, 5H), 6.51 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.33 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.4 Hz)。

c) 5-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

于 0°C 下将 5-溴-2-溴甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (400 mg, 0.94 mmol) 和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (182 mg, 0.897 mmol) 溶解于无水 N,N'-二甲基甲酰胺 (7 mL) 中。接着整份添加氢化钠 (44 mg, 1.08 mmol); 将混合物于 0°C 下搅拌 30 min, 通过添加饱和氯化铵水溶液中止反应, 并接着用乙酸乙酯萃取。随后将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤, 浓缩产生油状物, 通过柱纯化产生标题化合物 (392 mg); ESI MS (m/z): 531 (M+Na⁺)。

d) 2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 5-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (390 mg, 0.767 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中并接着用丙酮-干冰浴冷却。添加于四氢呋喃中的叔丁醇钾 (0.92 mL, 0.92 mmol, 1 M 溶液); 添加后, 将反应物于-78°C 下搅拌 10 min。去除冷浴并将反应物于室温 (RT) 下再搅拌 30 min, 随后用饱和氯化铵水溶液中止反应并用乙酸乙酯萃取。随后将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并过滤, 浓缩产生含有粗中间体 2-溴-4-氧代-1-苯基-1,4,5,7-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-5,6-二甲酸 6-叔丁酯 5-乙酯的油状物, 接着于室温下将其溶解于二氯甲烷 (20 mL) 中。添加三氟乙酸 (5 mL); 将所得反应混合物于室温下搅拌过夜, 随后去除所有溶剂。将残余物溶解于二氯甲烷中并用三乙胺碱化, 接着使空气鼓泡通过溶液 5 小时。接着去除溶剂, 并且用柱纯化残余物产生标题化合物。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.52 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65-7.28 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 4.52 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 1.48 (t, 3H, J = 7.4Hz)。

e) [(2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

将 2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (90 mg, 0.25 mmol)、甘氨酸 (374 mg, 4.98 mmol) 和甲醇钠 (NaOMe) 甲醇溶液 (7.5 mL, 3.74 mmol, 0.5 M) 的混合物回流过夜。接着去除溶剂并且使残余物在 EtOAc 和水之间分溶。用 2 M HCl 酸化水相到 pH 3-4 并用 EtOAc 萃取。接着将 EtOAc 相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并冻干残余物产生粉末 (90 mg), 即所需标题产物。ESI MS (m/z): 390 (M+H⁺)。

实例 2**[(4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 2-溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (34 mg, 0.094 mmol)、10% 碳载钯 (10 mg)、甲酸铵 (119 mg, 1.88 mmol) 于 EtOAc (2 ml) 中的混合物回流过夜; 接着用 EtOAc 稀释所述混合物, 滤出固体, 浓缩滤液并且在柱上纯化所得残余物产生呈透明油状物的标题产物 (22 mg); ESI MS (m/z): 283 (M+H⁺)。

b) [(4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 312 (M+H⁺)。

实例 3**[(2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸**

a) 4,5-二溴-2-溴甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (970 mg, 4.23 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (NBS) (2.33 g, 13.1 mmol) 和过氧化苯甲酰 (BzOOBz) (103 mg, 0.423 mmol) 于苯 (20 mL) 中的混合物回流 2 h; 接着去除溶剂, 将残余物重新溶解于四氯甲烷中, 并冷却, 滤出固体, 浓缩滤液产生粗标题产物 (2.13 g); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.6-7.3 (m, 5H), 4.60 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, $J = 7.4$ Hz), 1.42 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz)。

b) 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 4,5-二溴-2-溴甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 609 ($M+\text{Na}^+$)。

c) 2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 439 ($M+\text{H}^+$)。

d) [(2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z , 负性): 466 ($M-\text{H}$)。

实例 4**{[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 2-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯**

将 2-氯-1-(4-氟-苯基)-乙酮 (4.83 g, 28.0 mmol)、乙酰乙酸乙酯钠盐 (4.26 g, 28.0 mmol) 和碘化钠 (420 mg, 2.80 mmol) 于丙酮 (50 mL) 中的混合物回流 1 h; 接着蒸发溶剂, 使残余物在 EtOAc 和 1 M HCl 水溶液之间分溶, 将有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生棕色液体, 标题产物 (7.334 g); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.1-7.9 (m, 2H), 7.2-7.1 (m, 2H), 4.22 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.8-3.4 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.30 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

b) 5-(4-氟-苯基)-2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 2-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯 (6.979 g, 26.21 mmol)、苯胺 (2.9 mL, 31.45 mmol) 和单水合对甲苯磺酸 (TsOH) (249 mg, 1.31 mmol) 于甲苯 (60 mL) 中的混合物回流过夜, 同时用迪安-斯塔克蒸馏头 (Dean-Stark distillation head) 分离所产生的水。接着将反应混合物用 EtOAc 稀释, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用柱色谱法纯化残余物产生标

题化合物 (6.768 g); 标题化合物, ESI MS (m/z): 324 ($M+H^+$)。

c) 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 5-(4-氟-苯基)-2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (6.425 g, 19.87 mmol)、NBS (7.36 g, 41.33 mmol) 和 BzOOBz (241 mg, 0.99 mmol) 于四氯化碳 (100 mL) 中的混合物回流 1.5 h; 接着将反应物于冰-水中冷却, 滤出固体, 浓缩滤液产生固体, 所需标题产物 (10.15 g); ESI MS (m/z): 400 ($M-HBr+H^+$)。

d) 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 625 ($M+Na^+$)。

e) 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 454 ($M+H^+$)。

f) {[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 484 ($M+H^+$)。

实例 5

[(1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

用冰-水浴冷却 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (6.05 g, 39.24 mmol)、苄基溴 (5.14 mL, 43.17 mmol) 于 DMF (50 mL) 中的混合物, 接着整份添加 NaH 固体 (1.89 g, 47.09 mmol), 将混合物于 0°C 下搅拌 1.5 h, 接着用饱和氯化铵水溶液中止反应, 用 EtOAc 稀释, 将有机相分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并且用柱色谱法纯化残余物产生所需标题产物 (5.537 g); 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30 (m, 3H), 6.95 (m, 2H), 6.57 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 6.53 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 5.03 (s, 2H), 4.25 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 2.44 (s, 3H), 1.34 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

b) 1-苄基-4,5-二溴-2-溴甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 4,5-二溴-2-溴甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (实例 1 (a)) 由 1-苄基-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备; 标题化合物, 1H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.30 (m, 3H), 7.00 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.35 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.40 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

c) 1-苄基-4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 1-苄基-4,5-二溴-2-溴甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 623 (M+Na⁺)。

d) 1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 1-苄基-4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 453 (M+H⁺)。

e) [(1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 482 (M+H⁺)。

实例 6

{[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (515 mg, 1.13 mmol)、10% Pd/C (116 mg) 和甲酸铵 (1.43 g, 22.62 mmol) 于 EtOAc 中的混合物回流过夜; 接着过滤, 用饱和氯化钠水溶液洗涤滤液, 接着将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩产生纯标题产物 (476 mg); ESI MS (m/z): 377 (M+H⁺)。

b) {[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 406 (M+H⁺)。

实例 7

[(1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 297 (M+H⁺)。

b) [(1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 326 (M+H⁺)。

实例 8

{[3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1,5-双-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 5-(4-氟-苯基)-2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 2-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯和 4-氟苯胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 342 (M+H⁺)。

b) 4-溴-2-溴甲基-1,5-双-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 1,5-双-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 418 (M-HBr+H⁺)。

c) 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1,5-双-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 4-溴-2-溴甲基-1,5-双-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 643 (M+Na⁺)。

d) 3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1,5-双-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 473 (M+H⁺)。

e) {[3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 502 (M+H⁺)。

实例 9**{[1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 3-溴-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 395 (M+H⁺)。

b) {[1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 424 (M+H⁺)。

实例 10**{[3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (80 mg, 0.203 mmol)、N-氯代琥珀酰亚胺 (NCS) (28 mg, 0.203 mmol) 和 BzOOBz (2.5 mg) 于四氯甲烷 (6 mL) 中的混合物回流过夜, 接着去除溶剂, 在柱上纯化残余物产生所需标题化

合物 (65 mg); ESI MS (m/z): 429 (M+H⁺)。

b) {[3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 458 (M+H⁺)。

实例 11

{[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 5-(4-氟-苯基)-2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 2-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯和 4-甲氧基苯胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 354 (M+H⁺)。

b) 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 430 (M-HBr+H⁺)。

c) 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 655 (M+Na⁺)。

d) 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-(4-氟-苯基)-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 485 (M+H⁺)。

e) {[3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 514 (M+H⁺)。

实例 12

{[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 3-溴-2-(4-

氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 407 ($M+H^+$)。

b) {[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 436 ($M+H^+$)。

实例 13

{[2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-乙酰基-4-硝基-3-苯基-丁酸乙酯

于 0°C 下在半分钟内向(2-硝基-乙烯基)-苯 (2.135 g, 14.3 mmol) 于乙醚 (30 mL) 中的溶液中逐份添加乙酰乙酸乙酯钠盐 (2.29 g, 14.3 mmol); 添加后, 将混合物在那个温度下搅拌 1 小时; 接着将其用 EtOAc 稀释, 分别用稀盐酸水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用油泵抽干产生棕色油状物, 粗标题产物 (4.266 g); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.4-7.2 (m, 5H), 4.73 (d, 1H, $J = 5.9$ Hz), 4.2-3.9 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.01 (m, 3H)。

b) 1-(4-氟-苯基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 2-乙酰基-4-硝基-3-苯基-丁酸乙酯 (4.26 g, 14.3 mmol)、4-氟苯胺 (1.75 g, 15.73 mmol) 和单水合 TsOH (136 mg, 0.72 mmol) 于甲苯 (40 mL) 中的混合物回流过夜, 同时用迪安-斯塔克蒸馏头收集产生的水; 接着将反应物冷却, 用 EtOAc 稀释, 分别用稀碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 在柱上纯化残余物产生所需标题化合物 (2.422 g); ESI MS (m/z): 324 ($M+H^+$)。

c) 5-溴-2-溴甲基-1-(4-氟-苯基)-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 1-(4-氟-苯基)-2-甲基-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (2.42 g, 7.48 mmol)、NBS (2.76 g, 15.34 mmol) 和 BzOOBz (54 mg, 0.22 mmol) 于四氯甲烷 (30 mL) 中的混合物回流 1 h; 接着将所述混合物于冰-水浴中冷却, 滤出固体, 浓缩滤液产生棕色油状物, 标题产物; ESI MS (m/z): 400 ($M-HBr+H^+$)。

d) 5-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-(4-氟-苯基)-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 5-溴-2-溴甲基-1-(4-氟-苯基)-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 625 ($M+Na^+$)。

e) 2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 5-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-(4-氟-苯基)-4-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.66 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.6-7.2 (m, 9H), 4.50 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (q, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

f) {[2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 484 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实例 14

{[1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (514 mg, 1.13 mmol)、10% Pd-C (80 mg) 和甲酸铵 (1.42 g, 22.6 mmol) 于 EtOAc (15 mL) 中的混合物回流两天; 接着滤出催化剂, 浓缩滤液, 在柱上纯化留下的残余物产生所需标题产物, ESI MS (m/z): 377 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

b) {[1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2-溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 406 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实例 15

{[7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 3-氯-1,2-双-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.82 (s, 1H), 7.7-7.1 (m, 10H), 4.51 (q, 2H, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz)。

b) {[7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 440 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实例 16

{[1-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 7-氯-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (60 mg,

0.146 mmol)、四甲基锡 (104 mg, 0.584 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 于 DMF (1 mL) 中的混合物于 135°C 下搅拌 2 h; 接着将反应物冷却, 用 EtOAc 稀释, 分别用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 在柱上纯化残余物产生所需标题产物 (30 mg); ESI MS (m/z): 391 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

b) {[1-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸
类似于实例 1 (e) 由 1-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 420 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实例 17

{[3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-乙酰基-5,5-二甲基-4-氧代-己酸乙酯

类似于 2-[2-(4-氟-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯由 1-氯-3,3-二甲基-丁-2-酮来制备。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.19 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz), 4.02 (m, 1H), 3.23 (dd, 1H, $J = 8.2$ Hz, 18.4 Hz), 3.00 (dd, $J = 6.0$ Hz, $J = 18.4$ Hz), 2.37 (s, 3H), 1.8 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.17 (s, 9H)。

b) 5-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 5-(4-氟-苯基)-2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 2-乙酰基-5,5-二甲基-4-氧代-己酸乙酯和 4-氟苯胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 304 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

c) 4-溴-2-溴甲基-5-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 5-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.4-7.0 (m, 4H), 4.40-4.30 (m, 4H), 1.41 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 1.24 (s, 9H)。

d) 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 4-溴-2-溴甲基-5-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 605 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。

e) 3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 435 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

f) {[3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 464 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实例 18

{[2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 3-溴-2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 357 ($M+H^+$)。

b) {[2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 386 ($M+H^+$)。

实例 19

[(1-苄基-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-2,3-二溴-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

向 1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (492 mg, 1.08 mmol)、三乙胺 (300 μ L, 2.16 mmol) 和 DMAP (13 mg, 0.11 mmol) 于无水二氯甲烷 (5 mL) 中的搅拌混合物中添加特戊酰氯 (160 μ L, 1.30 mmol); 将混合物于室温下搅拌 1 h, 随后用 EtOAc 稀释, 接着分别用稀 HCl 水溶液、饱和 NaCl 水溶液洗涤; 将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过柱纯化残余物产生泡沫状棕色固体, 所需标题化合物 (495 mg, 85%)。标题化合物, ESI MS (m/z): 537 ($M+H^+$)。

b) 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 1-苄基-2,3-二溴-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (124 mg, 0.23 mmol)、四甲基锡 (255 μ L, 1.84 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49 mg, 0.3 mmol) 于 DMF (2 mL) 中的混合物加热到 130°C 历时 2 h; 接着将所述混合物用 EtOAc 稀释, 分别用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤; 将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过柱纯化残余物产生泡沫状棕色固体, 所需标题化合物 (74 mg, 79%)。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.0-6.9 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

c) [(1-苄基-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

将 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (70 mg, 0.171 mmol)、于 MeOH 中的 NaOMe (1.02 mL, 0.51 mmol, 0.5 M), 和甲醇 (3 mL) 的混合物于 60°C 下搅拌过夜; 接着将反应物冷却到室温并且用 2 M HCl 水溶液酸化到 pH = 6。接着去除溶剂, 并且将残余物用油泵抽干。接着将留下的残余物与甘氨酸

酸 (257 mg, 3.42 mmol)、于 MeOH 中的 NaOMe (5.13 mL, 2.57 mmol, 0.5 M) 一起回流过夜; 去除溶剂, 将残余物溶解于水中并接着用 MTBE 萃取一次, 将水层用 HCl (2 M) 水溶液酸化到 pH = 1-2; 通过过滤收集沉淀固体, 用水简单洗涤并冻干产生粉末, 所需标题化合物 (53 mg, 88%); ESI MS (m/z): 354 (M+H⁺)。

实例 20

[(2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

于 0°C 下向 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (7.1 g, 46.05 mmol)、碘甲烷 (5.73 mL, 92.1 mmol) 于 DMF (50 mL) 中的混合物中整份添加氢化钠 (NaH) (2.39 g, 59.9 mmol, 60% 于矿物油中), 将混合物于 0°C 下搅拌 1 h, 接着将混合物倾倒入冰-水 (300 mL) 中, 用 EtOAc 萃取, 分别用稀 HCl 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相; 接着将 EtOAc 层经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用柱纯化残余物产生无色油状物, 所需标题化合物 (3.25 g); ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 6.5-6.4 (m, 2H), 4.24 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.52 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.33 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

b) 4,5-二溴-2-溴甲基-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于 4,5-二溴-2-溴甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯由 1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备; 标题产物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.93 (s, 2H), 4.34 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

c) 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 4,5-二溴-2-溴甲基-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 549 (M+Na⁺)。

d) 2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 377 (M+H⁺)。

e) [(2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 406 (M+H⁺)。

实例 21

[(4-羟基-1,2,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2,3-二溴-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 2,3-二溴-4-羟基-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题产物, ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.62 (s, 1H), 4.42 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.94 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.42 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

b) 4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1,2,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯由 2,3-二溴-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题产物, ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 8.53 (s, 3H), 4.42 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 3.76 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz)。

c) [(4-羟基-1,2,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 19 (c) 由 4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1,2,3-三甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 278 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

实例 22**{[2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 3,3-二甲基-1-硝基-丁-2-醇**

将硝基甲烷 (5.87 g, 68.1 mmol)、2,2-二甲基-丙醛 (5.4 g, 88.6 mmol) 和三乙胺 (689 mg, 6.8 mmol) 的混合物于室温下搅拌两天; 接着将反应混合物用 EtOAc 稀释, 分别用稀 HCl 水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤, 将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩产生透明油状物, 标题产物 (7.35 g); 标题产物, ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 4.52 (dd, 1H, $J = 2.4$ Hz, 12.6 Hz), 4.36 (dd, 1H, $J = 10.0$ Hz, 12.6 Hz), 4.01 (m, 1H), 2.42 (d, 1H, $J = 4.4$ Hz), 0.98 (s, 9H)。

b) 3,3-二甲基-1-硝基-丁-1-烯

于 -78°C 下向 3,3-二甲基-1-硝基-丁-2-醇 (7.35 g, 50.0 mmol) 和三乙胺 (17.4 mL, 125 mmol) 于二氯甲烷 (70 mL) 中的冷混合物中逐滴添加 MsCl (4.64 mL, 60 mmol); 将混合物于 -78°C 下搅拌 2 小时到室温。接着去除溶剂, 使残余物在 EtOAc 和稀 HCl 水溶液之间分溶, 将 EtOAc 相用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 接着经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生油状物, 标题化合物 (6.2 g); 标题产物, ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.25 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 13.4$ Hz), 1.16 (s, 9H)。

c) 4-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 3,3-二甲基-1-硝基-丁-1-烯 (6.2 g, 36 mmol) 和乙酰乙酸乙酯钠盐 (5.76 g, 36

mmol) 于乙醚 (50 mL) 中的混合物于 0°C 下搅拌 30 min; 接着用饱和氯化铵水溶液中
止反应, 将乙醚层用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生混
合物, 在未经进一步纯化和表征的情况下将其用于下一反应。将上述混合物与 4-氟苯胺
(4.09 mL, 43.2 mmol) 一起回流, 并且将于甲苯 (100 mL) 中的单水合 TsOH (343 mg,
1.8 mmol) 回流过夜, 用迪安-斯塔克蒸馏器收集产生的水; 接着将反应物冷却到室温,
用 EtOAc 稀释, 分别用稀 HCl 水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和 NaCl 水溶液洗涤,
接着经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用柱纯化残余物产生微棕色油状物, 标题产物 (1.904
g); 标题化合物, ESI MS (m/z): 304 (M+H⁺)。

c) 5-溴-2-溴甲基-4-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 4-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (1.90 g, 6.28 mmol)、NBS
(2.29 g, 12.87 mmol) 和 BzOOBz (31 mg, 0.12 mmol) 于四氯甲烷 (40 mL) 中的混合
物回流 1 h; 接着将混合物于冰-水浴中冷却, 滤出固体, 浓缩滤液产生棕色油状物, 标
题产物; ESI MS (m/z): 380 (M-HBr+H⁺)。

**d) 5-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-4-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-
吡咯-3-甲酸乙酯**

类似于实例 1 (c) 由 5-溴-2-溴甲基-4-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和
叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 605 (M+Na⁺)。

**e) 2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,4,5,7-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-5,6-二甲酸
6-叔丁酯 5-乙酯**

于 -78°C 下向 5-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-4-叔丁基-1-(4-氟-
苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (4.0 g, 约 6.28 mmol) 于 THF (15 mL) 中的溶液中添加 KO^tBu
于 THF 中的溶液 (9.42 mL, 9.42 mmol, 1 M); 将反应物于 -78°C 下搅拌 30 min 并且于
室温下搅拌 30 min。随后用饱和氯化铵水溶液中止反应, 用 EtOAc 萃取, 用水和饱和
NaCl 水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 产生油状物, 标题产物 (3.24 g,
粗), 未经进一步纯化。标题产物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.4-7.0 (m, 4H),
4.5-4.1 (m, 5H), 1.6-1.2 (m, 21H)。

**f) 2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 3-叔丁
基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-氧代-1,4,5,7-四氢-吡咯并[2,3-c]吡啶-5,6-二甲酸 6-
叔丁酯 5-乙酯 (3.24 g, 6.02 mmol)、SOCl₂ (0.88 mL, 12.06 mmol) 于二氯甲烷 (15 mL)
中的混合物于室温下搅拌 72 小时; 接着将反应物用 EtOAc 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶

液和饱和 NaCl 水溶液洗涤，将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用柱纯化残余物产生两种纯洗脱份，标题产物。2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (269 mg)，ESI MS (m/z): 435 (M+H)⁺；3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (238 mg)，ESI MS (m/z): 357 (M+H)⁺。

g) {[2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸
类似于实例 1 (e) 由 2-溴-3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 464 (M+H)⁺。

实例 23

{[3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) {[3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸
类似于实例 1 (e) 由 3-叔丁基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 386 (M+H)⁺。

实例 24

[(1-苄基-4-羟基-2,3-二丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) [(1-苄基-4-羟基-2,3-二丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

将 1-苄基-2,3-二溴-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (990 mg, 1.84 mmol)、烯丙基三丁基锡 (1.71 mL, 5.52 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (258 mg, 0.368 mmol) 于 DMF (7 mL) 中的混合物加热到 130°C 历时 1 h；接着将混合物用 EtOAc 稀释，分别用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤；将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥，浓缩，通过柱纯化残余物产生白色固体，所需标题化合物 (716 mg, 85%)。标题化合物，¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.0-6.9 (m, 2H), 6.1-5.7 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.1-4.8 (m, 4H), 4.39 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 3.6-3.4 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, 3H, J = 6.9 Hz)。

b) 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-2,3-二丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

于室温下将 2,3-二烯丙基-1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (710 mg, 1.54 mmol)、10% Pd-C (100 mg) 于 EtOAc (20 mL) 中的混合物于 1 个大气压的氢气气氛下搅拌两天。接着通过硅藻土滤出催化剂，浓缩滤液产生油状物，粗产物 (628 mg)，其为纯的并且直接用于下一步骤。标题化合物：ESI MS (m/z): 465 (M+H)⁺。

c) [(1-苄基-4-羟基-2,3-二丙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 19 (c) 制备标题化合物。标题化合物：ESI MS (m/z): 410 (M+H)⁺。

实例 25**[(1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (60 mg, 0.202 mmol)、NCS (57 mg, 0.424 mmol) 和 BzOOBz (2.4 mg, 0.01 mmol) 于四氯化碳中的混合物回流 1 小时。接着冷却反应物, 去除溶剂, 并且在柱上纯化所得残余物产生标题化合物 (48 mg)。标题化合物: ESI MS (m/z): 410 (M+H⁺)。

b) [(1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 394 (M+H⁺)。

实例 26**[(4-羟基-9-苯基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯**

将 2-碘-苯胺 (44.30 g, 202 mmol)、乙酰乙酸乙酯钠盐 (42.1 g, 263 mmol) 和 Cu (I) I (50.1 g, 263 mmol) 于 DMF (200 mL) 中的混合物于 120°C 下搅拌过夜。接着将反应混合物冷却到室温, 随后用甲基叔丁基醚 (MTBE) 和水稀释, 并添加浓氨溶解固体, 分离两个层, 用 MTBE 反萃取水层; 将所有 MTBE 组合并且依次用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。使残余物于己烷/EtOAc 中结晶, 产生所需产物 (10.84 g), 将母液浓缩并且在柱上纯化产生另一批产物 (4.76 g)。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.32 (1 H), 8.09 (m, 1 H), 7.31-7.13 (m, 3 H), 4.39 (q, 2 H, J = 6.8 Hz), 2.74 (s, 3 H), 1.45 (t, 3 H, J = 6.8 Hz)。

b) 2-甲基-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

类似于 2-甲基-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯由 2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.15 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 7.6-6.9 (m, 8 H), 4.43 (q, 2 H, J = 7.4 Hz), 2.59 (s, 3 H), 1.47 (t, 3 H, J = 7.4 Hz)。

c) 2-溴甲基-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

类似于 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氟-苯基)-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯由 2-甲基-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.21 (d, 1 H), 7.6-6.9 (m, 8 H), 4.89 (s, 2 H), 4.47 (q, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.50 (q, 3 H, J = 7.4 Hz)。

d) 2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 2-溴甲基-1-苯基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙

酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 503 (M+Na⁺)。

e) 4-羟基-9-苯基-9H-b-咪啉-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-苯基-1H-咪啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 333 (M+Na⁺)。

f) [(4-羟基-9-苯基-9H-β-咪啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-9-苯基-9H-b-咪啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 362 (M+H⁺)。

实例 27

[(4-羟基-1-甲基-9-苯基-9H-β-咪啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-溴-4-羟基-9-苯基-9H-β-咪啉-3-甲酸乙酯

将 4-羟基-9-苯基-9H-b-咪啉-3-甲酸乙酯 (399 mg, 1.20 mmol)、NBS (227 mg, 1.26 mmol) 和 BzOOBz (15 mg, 0.06 mmol) 于四氯化碳 (10 mL) 中的混合物回流 90 min。接着冷却反应物, 随后通过硅藻土塞子过滤混合物, 接着浓缩滤液产生所需产物 (397 mg)。标题化合物: ESI MS (m/z): 411 (M+H⁺)。

b) 4-羟基-1-甲基-9-苯基-9H-β-咪啉-3-甲酸乙酯

将 1-溴-4-羟基-9-苯基-9H-b-咪啉-3-甲酸乙酯 (78 mg, 0.19 mmol)、四甲基锡 (37 mg, 0.21 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.7 mg, 0.0095 mmol) 于 DMF (1 mL) 中的混合物于 120 °C 下搅拌 50 min。接着将混合物用 EtOAc 稀释, 分别用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤; 将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并且通过柱纯化残余物产生白色固体, 所需标题化合物。标题化合物, ESI MS (m/z): 347 (M+H⁺)。

c) [(4-羟基-1-甲基-9-苯基-9H-β-咪啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1-甲基-9-苯基-9H-b-咪啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 376 (M+H⁺)。

实例 28

[(4-羟基-1,9-二苯基-9H-β-咪啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-羟基-1,9-二苯基-9H-β-咪啉-3-甲酸乙酯

将 1-溴-4-羟基-9-苯基-9H-β-咪啉-3-甲酸乙酯 (91 mg, 0.221 mmol)、苯基三丁基锡 (98 mg, 0.265 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg, 0.011 mmol) 于 DMF (1 mL) 中的混合物于 130 °C 下搅拌 40 min。接着将混合物用 EtOAc 稀释, 分别用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤; 将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并且通过柱纯化残余物产生白色固体, 所需标题化合物。标题化合物, ESI MS (m/z): 409 (M+H⁺)。

b) [(4-羟基-1,9-二苯基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1,9-二苯基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 438 (M+H⁺)。

实例 29**[(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 1-苄基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (1.814 g, 6.12 mmol)、NCS (1.72 g, 12.85 mmol) 和 BzOOBz (75 mg, 0.31 mmol) 于四氯化碳 (30 mL) 中的混合物回流 60min。接着将反应物冷却和浓缩, 通过柱纯化所得混合物产生标题化合物 (1.469 mg), ESI MS (m/z) 365 (M+H)⁺; 和副产物, 作为副产物的 1-苄基-2,3,7-三氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (90 mg), ESI MS (m/z): 399 (M+H)⁺。

b) 1-苄基-3-氯-4-羟基-7-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 27 (b) 由 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 345 (M+H⁺)。

c) [(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-3-氯-4-羟基-7-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 374 (M+H⁺)。

实例 30**[(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 1-苄基-3-氯-4-羟基-7-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 28 (b) 由 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 407(M+H⁺)。

b) [(1-苄基-3-氯-4-羟基-7-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-3-氯-4-羟基-7-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 436 (M+H⁺)。

实例 31**[(1-苄基-3-氯-7-乙基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 1-苄基-3-氯-7-乙基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (126.1 mg, 0.19 mmol)、四乙基锡 (50 mg, 0.21 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.7 mg, 0.0095 mmol) 于 DMF (1 mL) 中的混合物于 120°C 下搅拌 2.5 h。接着将混合物用 EtOAc 稀释, 分别用水和饱

和 NaCl 水溶液洗涤；将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥，浓缩，并且通过柱纯化残余物产生白色固体，所需标题化合物。标题化合物，ESI MS (m/z): 359 (M+H⁺)。

b) [(1-苄基-3-氯-7-乙基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-3-氯-7-乙基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 388 (M+H⁺)。

实例 32

[[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1,3-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1,3-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (180 mg, 0.395 mmol)、苯基三丁基锡 (149 μ L, 0.454 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (14 mg, 0.020 mmol) 于 DMF (2 mL) 中的混合物于 130°C 下搅拌过夜。接着将混合物用 EtOAc 稀释，分别用水和饱和 NaCl 水溶液洗涤；将 EtOAc 相经无水硫酸钠干燥，浓缩，通过柱和制备型 TLC 纯化残余物产生白色固体，所需标题化合物 (59 mg)。标题化合物，ESI MS (m/z): 453 (M+H⁺)。

b) [[2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1,3-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1,3-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物，¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13.3 (s, 1 H), 12.7 (s, 1 H), 9.09 (t, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.4-6.9 (m, 14 H), 3.99 (d, 2 H, J = 6.0 Hz)。

实例 33

[(3-氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 3-氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (223 mg, 0.789 mmol)、NCS (117 mg, 0.869 mmol) 和 BzOOBz (10 mg, 0.039 mmol) 于四氯化碳 (4 mL) 中的混合物回流 30 min。接着将反应物冷却和浓缩，通过柱纯化所得混合物产生所需产物 (100 mg)。标题化合物，¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.8 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 7.6-7.4 (m, 5 H), 7.35 (s, 1 H), 4.53 (q, 2 H, J = 7.4 Hz), 1.49 (t, 3 H, J = 7.4 Hz)。

b) [(3-氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物，¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 13.3 (s, 1 H), 12.7 (s, 1 H), 9.09 (t, 1 H, J = 6.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.8-7.4 (m, 5 H), 3.99 (d, 2 H, J = 6.2 Hz)。

实例 34

[(3-氯-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸**a) 3,7-二氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将 4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (270 mg, 0.956 mmol)、NCS (269 mg, 2.01 mmol) 和 BzOOBz (12 mg, 0.048 mmol) 于四氯化碳 (4 mL) 中的混合物回流 30 min。接着将反应物冷却和浓缩, 通过柱纯化所得混合物产生所需产物 (173 mg)。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.8 (s, 1 H), 7.6-7.3 (m, 6 H), 4.52 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 1.47 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz)。

b) 3-氯-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 27 (b) 由 3,7-二氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 11.67 (s, 1 H), 7.6-7.3 (m, 5 H), 7.17 (s, 1 H), 4.52 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 2.11 (s, 3H), 1.48 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz)。

c) [(3-氯-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-氯-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 13.0 (s, 1 H), 12.7 (s, 1 H), 8.90 (t, 1 H, $J = 6.4$ Hz), 7.83 (1 H), 7.56 (s, 5 H), 4.99 (d, 2 H, $J = 6.4$ Hz), 2.01 (s, 3 H)。

实例 35

[[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 2-[2-(4-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯

将 2-氯-1-(4-氯-苯基)-乙酮 (10.0 g, 52.9 mmol)、乙酰乙酸乙酯钠盐 (8.85 g, 58.1 mmol) 和碘化钠 (794 mg, 5.29 mmol) 于丙酮 (100 mL) 中的混合物加热到回流历时 3 h。冷却后, 将反应混合物浓缩并且在水和二氯甲烷 (CH_2Cl_2) 之间分溶。将有机层用水和盐水洗涤, 经硫酸钠 (Na_2SO_4) 干燥, 过滤并浓缩产生 14.78 g 产物。 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 4.27-4.16 (m, 3 H), 3.74-3.68 (dd, $J = 18.4, 8.2$ Hz, 1 H), 3.51-3.42 (dd, $J = 14.8, 5.4$ Hz, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3 H)。

b) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-5-(4-氯-苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将上述酯 (2.0 g, 7.07 mmol)、胡椒基胺 (piperonylamine) (1.18 g, 7.78 mmol) 和单水合甲苯磺酸 (67 mg, 0.35 mmol) 于甲苯 (17 mL) 中的混合物回流过夜 (利用迪安-斯塔克接收器) (18 h)。冷却后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用饱和碳酸氢钠 (NaHCO_3) 溶液、0.5 N 盐酸 (HCl) 水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸镁 (MgSO_4)

干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(用 10%-40%于己烷中的 EtOAc 洗脱)纯化残余物产生 2.09 g 产物。MS-(+)-离子: $M+1 = 398.0$ 。

c) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-溴-2-溴甲基-5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

向上述酯(1.7 g, 4.28 mmol)于四氯化碳(CCl_4)中的混合物中添加 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)(1.67 g, 9.42 mmol)和过氧化苯甲酰(52 mg, 0.21 mmol)。将所得混合物回流 2.5 h。冷却后, 过滤反应混合物。浓缩滤液产生 2.60 g 产物。 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.18 (d = 8.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 6.30 (m, 2 H), 5.93 (s, 2 H), 5.06 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H)。

d) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-(4-氯-苯基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

于 0°C 下向上述酯(2.60 g, 4.68 mmol)和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯(0.95 g, 4.68 mmol)于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)(14 mL)中的冷混合物中添加氢化钠(NaH)(60%, 281 mg, 7.02 mmol)。将所得混合物于 0°C 下搅拌 1 h。用饱和氯化铵(NH_4Cl)水溶液中止混合物反应并用乙酸乙酯(EtOAc)萃取。将有机层用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩产生 3.04 g 产物, 将其直接用于下一反应。MS-(+)-离子: $M+\text{Na} = 700.90, 698.94$ 。

e) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

于 -78°C 下向上述酯(3.04 g, 4.49 mmol)于四氢呋喃(THF)中的混合物中逐滴添加叔丁醇钾(KO^tBu)于 THF 中的溶液(1 M, 6.55 mL, 6.55 mmol)。将所得混合物于 -78°C 下搅拌 10 min 并接着于室温下搅拌 1 h。用乙酸(1 mL)中止反应并浓缩。用(1/2)(三氟乙酸/ CH_2Cl_2)(30 mL)处理残余物并于室温下搅拌 1 h。将反应混合物浓缩并真空干燥。将残余物溶解于 CH_2Cl_2 (150 mL)中并用三乙胺(NEt_3)(3.9 mL)中和。用空气鼓泡 2 天并浓缩。使残余物在 EtOAc 和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(用 30%-90% EtOAc/己烷洗脱)纯化粗产物产生 810 mg 产物。MS-(+)-离子: $M+1 = 530.92, 528.88$ 。

f) {[1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H 吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

将上述酯(72 mg, 0.14 mmol)和甘氨酸(152 mg, 2.04 mmol)于甲醇钠(NaOMe)

的溶液 (0.5 M 于甲醇中) 中的混合物在微波反应器中于 120°C 下加热 30 min。将其浓缩并溶解于水 (80 mL) 中。用 (2/1) EtOAc/己烷萃取。通过 1 N HCl 将水层酸化到 pH = 3-4 并且用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩产生 71 mg 产物。MS-(+)-离子: M+1 = 560.97, 559.94, 557.91。

实例 36

{[3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 5-(4-氯-苯基)-2-甲基-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

在类似于实例 35(b) 的条件下由 2-[2-(4-氯-苯基)-2-氧代-乙基]-3-氧代-丁酸乙酯 (来自实例 35 (a)) 和苯胺制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+1 = 340.0。

b) 4-溴-2-溴甲基-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

在类似于实例 35 (c) 的条件下制备标题化合物。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.05 (m, 9 H), 4.67 (s, 2 H), 4.42 (q, J = 7 Hz, 2 H), 1.45 (t, J = 7 Hz, 3 H)。

c) 4-溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-5-(4-氯-苯基)-1-苯基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

在类似于实例 35 (d) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+Na = 642.88, 640.90。

d) 3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实例 35 (e) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+1 = 472.92, 470.93。

e) {[3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实例 35 (f) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+1 = 501.95, 499.92。

实例 37

[(1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-4-羟基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羟基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

向 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (200 mg, 0.38 mmol) (来自实例 35 (e)) 于 EtOAc (4 mL) 中的混合物中添加钯/木炭 (Pd/C) (10% 湿度, 含有 50% 水) (95 mg) 和甲酸铵 (HCO₂NH₄) (495 mg, 7.86 mmol)。将混合物回流 2 h。冷却后, 将其用 EtOAc 稀释并接着通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液并且通过硅胶色谱法 (用 30%-60% EtOAc/己烷洗脱) 纯化残余物产生标题化合物 125 mg。MS-(+)-离子: M+1 = 417.13。

b) [(1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-4-羟基-2-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 35 (f) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: $M+1 = 446.1$ 。

实例 38

{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

于 0°C 下向 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (320 mg, 0.60 mmol) (来自实例 35 (e)) 于 CH_2Cl_2 (3 mL) 中的悬浮液混合物中添加 2,2-二甲基-丙酰氯 (87.4 mg, 0.73 mmol) 和三乙胺 (122 mg, 1.20 mmol)。将所得混合物于室温下搅拌 1.5 h。将其用 CH_2Cl_2 稀释并且用 0.1 N HCl 水溶液、水和盐水洗涤。将有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。通过硅胶色谱法 (用 5%-20% 于 CH_2Cl_2 中的 EtOAc 洗脱) 纯化粗残余物产生标题化合物 361 mg。MS-(+)-离子: $M+1 = 614.98, 613.02$ 。

b) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

向上述酯 (160 mg, 0.26 mmol) 于 DMF (2.6 mL) 中的混合物中添加四丁基锡 (93%, 388 mg, 1.04 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (27 mg, 0.04 mmol)。将所得混合物于 130°C 下搅拌 2 h。将反应混合物用 EtOAc 稀释并过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩产生标题产物 125 mg。MS-(+)-离子: $M+1 = 535.13$ 。

c) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

向上述酯 (120 mg, 0.22 mmol) 于 MeOH (3 mL) 中的混合物中添加甲醇钠 (NaOMe) 的溶液 (0.5 N 于 MeOH 中) (2.64 mL, 1.32 mmol)。将所得混合物回流 2 h 并浓缩。将残余物重新悬浮于水中并使用 1 N HCl 水溶液酸化到 pH = 4-5, 并接着用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩产生标题化合物 91 mg。MS-(+)-离子: $M+1 = 437.04$ 。

d) {[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实例 35 (f) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: $M+1 = 479.99$ 。

实例 39

{[1-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

向 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (来自实例 38 (a)) (180 mg, 0.29 mmol) 于 DMF (2.5 mL) 中的混合物中添加四甲基锡 (207 mg, 1.16 mmol) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 mg, 0.044 mmol)。将所得混合物于 130°C 下搅拌 2 h。将反应混合物用 EtOAc 稀释并过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩产生标题产物 161 mg。MS-(+)-离子: M+1 = 549.14。

b) 1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实例 38 (c) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+1 = 451.10。

c) {[1-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实例 35 (f) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+1 = 494.0。

实例 40

[(4-羟基-1,2-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-羟基-1,2-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

向 3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (200 mg, 0.42 mmol) (来自实例 36 (d)) 于乙醇 (12 mL) 和 DMF (3 mL) 中的混合物中添加 Pd/C (10%湿度, 含有 50%水) (120 mg), 在氢气气氛 (气球压力) 下搅拌 30 h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用 EtOAc 冲洗。将滤液浓缩并且通过硅胶色谱法 (用 25%-50% EtOAc/己烷洗脱) 纯化产生标题化合物 42 mg。MS-(+)-离子: M+1 = 359.04。

b) [(4-羟基-1,2-二苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 35 (f) 的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: M+1 = 388.11。

实例 41

{[2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实例 38(a)的条件下由 3-溴-2-(4-氯-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯(来自实例 36(d))制备标题化合物。MS-(+)-离子: $M+1 = 557.01, 555.02$ 。

b) 2-(4-氯-苯基)-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-3-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实例 39(a)的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: $M+1 = 491.07$ 。

c) 2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实例 38(c)的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: $M+1 = 393.3$ 。

d) {[2-(4-氯-苯基)-4-羟基-3-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实例 35(f)的条件下制备标题化合物。MS-(+)-离子: $M+1 = 463.03$ 。

实例 42

[(7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-溴甲基-2-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯 (5.04 g, 0.02 mol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (3.8 g, 0.02 mol) 和过氧化苯甲酰 (247 mg, 1 mmol) 于四氯化碳 (60 mL) 中的混合物回流 17 h, 随后将其冷却到室温并过滤。将滤液用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (6.55 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.94$ (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 4.98 (s, 3H), 4.41 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS: (+) m/z 326.0, 328.0 ($M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

b) 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-2-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯 (5.29 g, 16.3 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (4.12 g, 16.3 mmol) 和碳酸钾 (3.37 g, 24.4 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (50 mL) 中的混合物于室温下搅拌 16 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (5.72 g): MS: (+) m/z 499.0 ($M+H^+$), 521.2 ($M+Na^+$)。

c) 7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-2-苯基-噻唑-5-甲酸乙酯 (5.60 g, 0.01 mol) 于 THF (45 mL) 中的黄色溶液中添加于 THF 中的 1 M 叔丁醇钾 (KO^tBu) (24.7 mL, 0.02 mmol), 快速出现暗红色悬浮液。将混合物于 -78°C 下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色

油状物的 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-苯基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (4.63 g)。将其溶解于二氯甲烷 (40 mL) 中并且逐滴添加亚硫酸氯 (1.12 mL, 0.02 mmol)。将混合物于室温下搅拌 3.5 h, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (2.74 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 11.52$ (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4.58 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.53 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); MS: (+) m/z 301.0 (M+1)。

d) [(7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羧基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (63 mg, 0.21 mmol) 和甘氨酸 (317 mg, 4.22 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (8 mL) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并真空浓缩。添加水 (20 mL) 并且用 1 N HCl (3 mL) 将悬浮液调整到 $\text{pH} = 10$ 。用二氯甲烷将混合物萃取两次。并且用 1 N HCl (1.5 mL) 将剩余水层酸化到 $\text{pH} = 3$ 。将白色沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (36 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 200 MHz): $\delta = 9.49$ (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 4.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); MS: (+) m/z 329.9 (M+1)。

实例 43

[(7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羧基)-氨基]-乙酸

a) 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (81 mg, 0.27 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (50 mg, 0.30 mmol) 和过氧化苯甲酰 (3.2 mg, 0.01 mmol) 于四氯化碳 (2 mL) 中的混合物回流 4 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (73 mg): MS: (+) m/z 376.9, 378.9 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$), MS: (-) m/z 377.1, 379.1 (M-1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

b) 7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (81 mg, 0.21 mmol)、苯基硼酸 (34 mg, 0.28 mmol)、四(三苯基磷)钼 (0) (25 mg, 0.02 mmol) 和碳酸钾 (89 mg, 0.64 mmol) 于二噁烷 (3 mL) 和水 (12 μL) 中的混合物回流 22 h, 随后将其冷却到室温并且在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (29 mg): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 11.46$ (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.14 (m,

2H), 7.53 (m, 6H), 4.56 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.54 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

c) [(7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (45 mg, 0.12 mmol) 和甘氨酸 (179 mg, 2.38 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.5 mL) 中的混合物回流四天, 随后将其冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于水 (20 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (3 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取悬浮液。将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (47 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.46 (t, 1H), 8.68 (m, 2H), 8.22 (m, 2H), 7.65 (m, 6H), 4.09 (m, 2H); MS: (+) m/z 406.0 (M+1)。

实例 44

[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (301 mg, 0.80 mmol)、四甲基锡 (442 μL, 3.18 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (56 mg, 0.08 mmol) 于二甲基甲酰胺 (5 mL) 中的混合物于 130°C 下搅拌 30 min, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (218 mg): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 11.39 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 4.57 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.52 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

b) [(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (159 mg, 0.51 mmol) 和甘氨酸 (760 mg, 1.01 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (19.2 mL) 中的混合物回流三天, 随后将其冷却到室温并真空浓缩。将残余物溶解于水 (50 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (12 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (127 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.01 (br s, 1H), 9.24 (br s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 4.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H); MS: (+) m/z 344.0 (M+1)。

实例 45

2-(S)-[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-丙酸

a) 2-[(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-丙酸

将 7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (50 mg, 0.16 mmol) 和 L-

丙氨酸 (146 mg, 1.63 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (2.6 mL) 中的混合物于 120°C 下在微波容器中加热 3 h, 随后将其冷却到室温并真空浓缩。将水添加到残余物中并用二氯甲烷萃取四次直到二氯甲烷层中无紫外 (UV) 斑点。用 1 N HCl (2 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯萃取悬浮液。将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈白色固体的标题化合物 (22 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 12.98 (br s, 1H), 9.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 4.54 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.4 Hz, 3H); MS: (+)m/z 358.04 (M+1)。

实例 46

{[7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-溴甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.00 g, 3.18 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (594 mg, 3.34 mol) 和过氧化苯甲酰 (77 mg, 0.32 mmol) 于四氯化碳 (15 mL) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.32 g, 根据 $^1\text{H NMR}$, 产物为 80% 纯, 杂质为起始物质和二溴代化合物); MS: (+) m/z 393.9, 395.9 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

b) 4-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.05 g, 2.67 mmol)、叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (540 mg, 2.66 mmol) 和氢化钠 (60% 于矿物油中, 128 mg, 3.2 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的混合物于 0°C 下搅拌两小时并且于室温下搅拌半小时, 随后用盐水中止反应。过滤混合物并用乙酸乙酯萃取滤液。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (319 mg): MS: (+) m/z 538.9 (M+Na $^+$)。

c) 7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 4-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (302 mg, 0.58 mol) 于 THF (5 mL) 中的混合物中逐滴添加 1 M KO t Bu 于 THF 中的溶液 (702 μL , 0.70 mmol)。将混合物于 -78°C 下搅拌 15 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 1.5 h, 随后用盐水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩为黄色泡沫 (469 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (10 mL) 中并添加 TFA (2.5 mL)。将混合物于室温下搅拌 1 h, 随后真空浓缩。将其再次溶解于

二氯甲烷中，添加三乙胺（923 μL ）。将混合物在空气下搅拌过夜，随后在二氯甲烷和水之间分溶，将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物（257 mg）：MS: (+) m/z 330.0 (M+1)。

d) {[7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 7-羟基-2-(4-三氟甲基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯（40 mg，0.11 mmol）和甘氨酸（162 mg，2.16 mmol）于 0.5 M 甲醇钠/甲醇（4.1 mL）中的混合物回流四天，随后将其冷却到室温并真空浓缩。添加水（20 mL）和 1 N HCl（1.5 mL）并用二氯甲烷将混合物萃取两次。用 1 N HCl（1.5 mL）将剩余水层酸化到 $\text{pH} = 3$ 。用乙酸乙酯萃取悬浮液。将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物（34 mg）： ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 9.48$ (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.35 (d, 2H), 7.96 (d, 2H), 4.03 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H); MS: (+) m/z 329.9 (M+1)。

实例 47

{[2-(4-氯-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-溴甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-(4-氯-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯（2.50 g，8.88 mmol）、N-溴代琥珀酰亚胺（2.13 g，12.0 mmol）和过氧化苯甲酰（150 mg，0.62 mmol）于四氯化碳（50 mL）中的混合物回流 24 h，随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物（3.23 g，根据 ^1H NMR，产物为 69% 纯，杂质为起始物质和二溴代化合物）： ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.90$ (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 4.96 (s, 3H), 4.38 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.44 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

b) 4-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯（2.22 g，6.18 mmol）、叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯（1.32 g，6.48 mmol）和氢化钠（60% 于矿物油中，296 mg，7.4 mmol）于无水二甲基甲酰胺（30 mL）中的混合物于 0°C 下搅拌一小时并且于室温下搅拌四小时，随后用盐水中止反应。使混合物在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用水、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物（964 mg）： ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.87$ (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.99 (m, 2H), 4.21 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (t, 3H)。

c) 2-(4-氯-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 4-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-2-(4-氯-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (964 mg, 2.00 mol) 于 THF (7.2 mL) 中的混合物中逐滴添加 1 M KO^tBu 于 THF 中的溶液 (2.8 mL, 0.02 mmol)。将红色溶液于-78℃下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌两小时, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物。将其溶解于二氯甲烷 (4 mL) 中并添加 TFA (1 mL)。将混合物于室温下搅拌 1 h, 随后真空浓缩。将其再次溶解于二氯甲烷中, 添加三乙胺 (1.4 mL)。将混合物在空气下搅拌过夜, 随后在乙酸乙酯和水之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (59 mg): MS: (+) m/z 335.0 (M+1)。

d) {[2-(4-氯-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 2-(4-氯-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (58 mg, 0.17 mmol) 和甘氨酸 (259 mg, 3.45 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (6.6 mL) 中的混合物回流三天, 随后将其冷却到室温并真空浓缩。添加水 (20 mL) 并用二氯甲烷萃取混合物。用 1 N HCl 将剩余水层酸化到 pH = 2。用乙酸乙酯萃取悬浮液。将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (11 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.44 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.02 (d, 2H); MS: (+) m/z 364.0 (M+1)。

实例 48

{[7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-(4-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.41 g, 5.09 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (951 mg, 5.34 mmol) 和过氧化苯甲酰 (62 mg, 0.25 mmol) 于四氯化碳 (20 mL) 中的混合物回流 15 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶, 将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (1.71 g): MS: (+) m/z 355.96, 357.96 (M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

b) 4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.70 g, 4.78 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (1.21 g, 4.78 mmol) 和碳酸钾 (992 mg, 7.18 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (15 mL) 中的混合物于室温下搅拌 18 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯

萃取。将有机层用水、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物（5.72 g）：

MS: (+) m/z 529.10 (M+H⁺), 551.20 (M+Na⁺)。

c) 7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯（1.35 g, 2.56 mmol）于 THF（10 mL）中的黄色溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu（5.6 mL, 5.63 mmol），快速出现暗红色悬浮液。将混合物于-78℃下搅拌 20 min，升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h，随后用氯化铵水溶液中止反应，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物（1.16 g）。将其溶解于二氯甲烷（10 mL）中并逐滴添加亚硫酰氯（348 μL）。将混合物于室温下搅拌 3 h，随后用饱和碳酸氢钠中止反应，用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物（479 mg）：¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 11.50 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 4.58 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.53 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+)m/z 331.01 (M+1)。

d) {[7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 7-羟基-2-(4-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯（76 mg, 0.23 mmol）和甘氨酸（345 mg, 4.59 mmol）于 0.5 M 甲醇钠/甲醇（8.7 mL）中的混合物回流 3 天，随后将其冷却到室温并且真空浓缩。添加水（20 mL）并用 1 N HCl（3 mL）将悬浮液调整到 pH = 10。用二氯甲烷萃取混合物。并且用 1 N HCl（5 mL）将剩余水层酸化到 pH = 3。用 2-异丙醇/氯仿（1:3, 50 mL）萃取悬浮液。将有机层浓缩并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物（25 mg）：¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 12.28 (s, 1H), 9.42 (t, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H); MS: (+) m/z 359.94 (M+1), (-) m/z 357.92 (M-1)。

实例 49

{[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-氟-硫代苯甲酰胺（1.25 g, 8.04 mmol）和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯（1.1 mL, 8.20 mmol）于乙醇（18 mL）中的混合物回流加热 16 h，随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶，将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物（1.99 g）：MS: (+) m/z 266.03 (M+1)。

b) 4-溴甲基-2-(4-氟-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-(4-氟-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.95 g, 7.35 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1.37 g, 7.71 mol) 和过氧化苯甲酰 (89 mg, 0.37 mmol) 于四氯化碳 (20 mL) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氟甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色油状物的标题化合物 (2.38 g); MS: (+) m/z 343.93, 345.96 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

c) 4-[[2-(4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-(4-氟-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(4-氟-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.02 g, 5.89 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (1.49 g, 5.89 mmol) 和碳酸钾 (1.22 g, 8.83 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (15 mL) 中的混合物于室温下搅拌 18 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (2.39 g); MS: (+) m/z 539.22 (M+Na⁺)。

d) 2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 4-[[2-(4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-(4-氟-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.31 g, 4.47 mmol) 于 THF (16 mL) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (9.8 mL, 9.84 mmol)。将混合物于 -78°C 下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (2.00 g)。将其溶解于二氯甲烷 (16 mL) 中并添加亚硫酸氯 (617 μL)。将混合物于室温下搅拌 3 h, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (947 mg); MS: (+) m/z 318.99 (M+1)。

e) [[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

使用 CEM 微波反应器将 2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (81 mg, 0.25 mmol) 和甘氨酸 (190 mg, 5.07 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.0 mL) 中的混合物于 120°C 下加热 1 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (50 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (3 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈棕色固体的标题化合物 (66 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 13.28 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.45 (m, 2H),

4.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H); MS: (+) m/z 348.00 (M+1)。

实例 50

[(4-乙基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-乙基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (100 mg, 0.26 mmol)、四乙基锡 (106 μ L, 0.52 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (19 mg, 0.03 mmol) 于二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中的混合物于 130 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (57 mg): MS: (+) m/z 328.99 (M+1)。

b) [(4-乙基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 4-乙基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (57 mg, 0.17 mmol) 和甘氨酸 (259 mg, 3.45 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (6.5 mL) 中的混合物回流 21 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (10 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (50 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): $\delta = 13.04$ (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.64 (m, 3H), 4.05 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.28 (q, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); MS: (+) m/z 357.97 (M+1), (-) m/z 355.95 (M-1)。

实例 51

[(7-羟基-2-苯氧基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-甲基-2-苯氧基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.89 g, 7.57 mmol)、苯酚 (855 mg, 9.09 mmol) 和碳酸钾 (1.36 g, 9.84 mmol) 于二甲基甲酰胺 (18 mL) 中的混合物于 95 $^{\circ}$ C 下加热 15 h, 随后将其冷却到室温并且在乙酸乙酯和水之间分溶, 将有机层用水、氢氧化钠水溶液 (2 次)、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.32 g): MS: (+) m/z 264.0 (M+1)。

b) 4-溴甲基-2-苯氧基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-苯氧基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.31 g, 4.99 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (905 mg, 5.08 mmol) 和过氧化苯甲酰 (60 mg, 0.25 mmol) 于四氯化碳 (25 mL) 中的混合物回流 3 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶, 将有机层用饱和碳酸

氢钠水溶液、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (1.74 g): MS: (+) m/z 342.0, 344.0 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

c) 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-苯氧基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-苯氧基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.71 g, 5.01 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (1.33 g, 5.24 mmol) 和碳酸钾 (1.04 g, 7.52 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (15 mL) 中的混合物于室温下搅拌 17 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.60 g): MS: (+) m/z 514.93 (M+1)。

d) 7-羟基-2-苯氧基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-苯氧基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.58 g, 3.07 mmol) 于 THF (12 mL) 中的黄色溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (6.8 mL, 6.76 mmol)。将混合物于 -78°C 下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用氯化铵水溶液中中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生红色油状物 (1.18 g)。将其溶解于二氯甲烷 (8 mL) 中并逐滴添加亚硫酸氯 (272 μL)。将混合物于室温下搅拌 3.5 h, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (313.2 mg): MS: (+) m/z 317.00 (M+1)。

e) [(7-羟基-2-苯氧基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯氧基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (81 mg, 0.26 mmol) 和甘氨酸 (386 mg, 5.14 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (9.8 mL, 4.88 mmol) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水中并用二氯甲烷萃取。用 1 N HCl (7.3 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯萃取悬浮液。将有机层经硫酸钠干燥, 真空浓缩并且在 C18 反相柱上用于水中的 0.1% TFA 和于乙腈中的 0.1% TFA 的梯度来纯化产生呈棕色固体的标题化合物 (49 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 13.16 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.42 (m, 1H), 4.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H); MS: (+) m/z 346.00 (M+1)。

实例 52

[[[7-羟基-2-(甲基-苄基-氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

a) 4-甲基-2-(甲基-苄基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 1-甲基-1-苯基-硫脲 (5.03 g, 30.3 mmol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (4.4 mL, 31.8 mmol) 于乙醇 (18 mL) 中的混合物回流 20 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈棕色固体的标题化合物 (7.39 g): MS: (+) m/z 277.0 (M+1)。

b) 4-溴甲基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (3.32 g, 12.0 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (2.35 g, 13.2 mol) 和过氧化苯甲酰 (291 mg, 1.2 mmol) 于四氯化碳 (45 mL) 中的混合物回流 17 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物: MS: (+) m/z 354.9, 356.9 (M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

c) 4-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (974 mg, 2.75 mmol)、叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (559 mg, 2.75 mmol) 和氢化钠 (60%于矿物油中, 132 mg, 3.30 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的混合物于 0°C 下搅拌两小时并且于室温下搅拌 18 小时, 随后用盐水中止反应。使其在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (652 mg): MS: (+) m/z 500.0 (M+Na⁺)。

d) 7-羟基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 4-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (632 mg, 1.32 mol) 于 THF (5 mL) 中的混合物中逐滴添加 1 M KO^tBu 于 THF 中的溶液 (1.85 mL, 1.85 mmol)。将红色溶液于 -78°C 下搅拌 10 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 50min, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色油状物的 7-氧代-2-(4-三氟甲基-苯基)-6,7-二氢-4H-噻唑并[4,5-c]吡啶-5,6-二甲酸 5-叔丁酯 6-乙酯 (227 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (40 mL) 中并添加 TFA (1.5 mL)。将混合物于室温下搅拌 1 h, 随后将其真空浓缩。将其再次溶解于二氯甲烷中, 添加三乙胺 (336 μL)。将混合物在空气下搅拌过夜, 随后在二氯甲烷和水之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (31 mg): MS: (+) m/z 369.0 (M+1)。

e) {[7-羟基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 7-羟基-2-(甲基-苯基-氨基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (87 mg, 0.26 mmol) 和甘氨酸 (399 mg, 5.31 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (10.1 mL) 中的混合物回流三天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (20 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (6.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (77 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 9.18 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (m, 5H), 3.95 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H); MS: (+) m/z 359.0 (M+1)。

实例 53**[(7-羟基-2-苯基氨基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 4-甲基-2-苯基氨基-噻唑-5-甲酸乙酯**

将苯基硫脲 (5.04 g, 33.1 mmol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (4.8 mL, 34.8 mmol) 于乙醇 (50 mL) 中的混合物回流 19 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (8.18 g): MS: (+) m/z 263.0 (M+1)。

b) 2-(叔丁氧基羰基-苯基-氨基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-苯基氨基-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.00 g, 7.65 mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.84 g, 8.41 mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (47 mg, 0.38 mmol) 和三乙胺 (1.6 mL, 11.5 mmol) 于二氯甲烷 (30 mL) 中的混合物于室温下搅拌 2 h, 随后使其在二氯甲烷和水之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (2.64 g): MS: (+) m/z 263.1 (M+1-Boc)。

c) 4-溴甲基-2-(叔丁氧基羰基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-(叔丁氧基羰基-苯基-氨基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.61 g, 4.45 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (833 mg, 4.68 mol) 和过氧化苯甲酰 (54 mg, 0.22 mmol) 于四氯化碳 (30 mL) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氟甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.61 g): MS: (+) m/z 341.0, 343.0 (M+1-Boc, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

d) 2-(叔丁氧基羰基-苯基-氨基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(叔丁氧基羰基-苯基-氨基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (451 mg, 1.02 mmol)、

(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (260 mg, 1.02 mmol) 和碳酸钾 (213 g, 1.54 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的混合物于室温下搅拌 18 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (562 mg): MS: (+) m/z 614.13 (M+1)。

e) 7-羟基-2-苯基氨基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78°C下向 2-(叔丁氧基羰基-苯基-氨基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (398 mg, 0.65 mmol) 于 THF (4 mL) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (1.4 mL, 1.43 mmol)。将混合物于-78°C下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2.5 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (203 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (3 mL) 中并添加于二氯甲烷中的 2 M 亚硫酸氯 (528 μL)。将混合物于室温下搅拌 2.5 h, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物溶解于二氯甲烷 (8 mL) 中并添加三氟乙酸 (0.5 mL) 并且将混合物于室温下搅拌半小时, 随后将其真空浓缩。使残余物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (48 mg): MS: (+) m/z 316.00 (M+1); MS: (-) m/z 314.00 (M-1)。

f) [(7-羟基-2-苯基氨基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯基氨基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (39 mg, 0.12 mmol) 和甘氨酸 (186 mg, 2.48 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.7 mL) 中的混合物回流 22 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (20 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (3.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯 (2×30 mL) 和氯仿/异丙醇 (3:1, 40 mL) 萃取悬浮液。将有机层组合并且真空干燥产生呈棕色固体的标题化合物 (35 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 12.99 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.25 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.39 (t, 2H), 7.09 (t, 1H), 4.00 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 345.07 (M+1)。

实例 54

[(7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 5-甲基-2-苯基-噻唑-4-甲酸乙酯

向 2-丁酮酸 (25 g, 0.24 mol) 于乙醇中的溶液中添加亚硫酸氯 (89 mL, 1.22 mol)。将混合物回流 7.5 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使残余物在二氯甲烷和水之间

分溶，将有机层用饱和碳酸氢钠洗涤，将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，真空浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯（80 mL）和氯仿（40 mL）中并添加溴化铜（II）（35 g）并且将混合物回流 18 h，随后将其冷却到室温，过滤并真空浓缩产生棕色液体（16.2 g），将其与于乙醇（80 mL）中的硫代苯甲酰胺（8.5 g, 0.06 mol）一起回流 20 h，随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶，将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物（7.8 g）：MS: (+) m/z 247.9 (M+1)。

b) 5-溴甲基-2-苯基-噻唑-4-甲酸乙酯

将 5-甲基-2-苯基-噻唑-4-甲酸乙酯（7.76 g, 0.03 mol）、N-溴代琥珀酰亚胺（5.87 g, 0.03 mol）和过氧化苯甲酰（761 mg, 3.30 mmol）于四氯化碳（130 mL）中的混合物回流 16 h，随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色油状物的标题化合物（10.66 g）：MS: (+) m/z 325.93, 328.00 (M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

c) 5-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-2-苯基-噻唑-4-甲酸乙酯

将 5-溴甲基-2-苯基-噻唑-4-甲酸乙酯（596 mg, 1.83 mmol）、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯（511 mg, 2.02 mmol）和碳酸钾（380 mg, 2.75 mmol）于无水二甲基甲酰胺（7 mL）中的混合物于室温下搅拌 20 h，随后用水中止反应，用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物（562 mg）：MS: (+) m/z 521.1 (M+Na⁺)。

d) 7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 5-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-2-苯基-噻唑-4-甲酸乙酯（200 mg, 0.40 mmol）于 THF（3 mL）中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu（882 μL, 0.88 mmol）。将混合物于-78℃下搅拌 20 min，升温到室温并且在那个温度下搅拌 1.5 h，随后用氯化铵水溶液中止反应，用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物（117 mg）。将其溶解于二氯甲烷（1.5 mL）中并添加亚硫酸氯（28 μL）。将混合物于室温下搅拌 4 h。过滤固体沉淀物并且使剩余固体在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶。将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物（32 mg）：MS: (+) m/z 300.96 (M+1)。

e) [(7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

使用 CEM 微波反应器将 7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (31 mg, 0.10 mmol) 和甘氨酸 (78 mg, 1.04 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (1.7 mL) 中的混合物于 120°C 下加热 30 min, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (18 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (1.2 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (25 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 13.30 (br s, 1H), 9.42 (t, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 330.0 (M+1)。

实例 55

{[2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-甲酸乙酯

将硫代烟酰胺 (10 g, 0.07 mol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (10 mL, 0.07 mol) 于乙醇 (100 mL) 中的混合物回流加热 20 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (12.2 g): MS: (+) m/z 249.0 (M+1)。

b) 4-溴甲基-2-(5-溴-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-吡啶-3-基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.5 g, 6.05 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (2.2 g, 12.40 mmol) 和过氧化苯甲酰 (73 mg, 0.30 mmol) 于四氯化碳 (30 mL) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (330 mg), 其被 2-(5-溴-吡啶-3-基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯污染; MS: (+) m/z 404.87, 406.93, 408.93 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

c) 2-(5-溴-吡啶-3-基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(5-溴-吡啶-3-基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (880 mg, 2.18 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (552 mg, 2.18 mmol) 和碳酸钾 (452 mg, 3.27 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (8 mL) 中的混合物于室温下搅拌 24 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (495 mg): MS: (+) m/z 600.40, 602.20 (M+Na $^+$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

d) 2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 2-(5-溴-吡啶-3-基)-4-[[2-(4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (476 mg, 0.82 mmol) 于 THF (4 mL) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (1.8 mL, 1.81 mmol)。将混合物于-78℃下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2.5 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生橙色油状物 (335 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (4 mL) 中并添加亚硫酸氯 (918 μL)。将混合物于室温下搅拌 3 h, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用甲醇和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (181 mg): MS: (+) m/z 379.93, 380.93 (M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br); (-) m/z 378.13, 380.13 (M-1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

e) [[2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

将 2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (49 mg, 0.13 mmol) 和甘氨酸 (193 mg, 2.57 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.9 mL) 中的混合物回流 36 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (15 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (2 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (13 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.34 (br s, 1H), 12.83 (br s, 1H), 9.46 (t, 1H), 9.30(d, 1H), 8.91 (m, 2H), 8.73 (m, 1H), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 408.93, 410.87 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

实例 56**[(7-羟基-2-吡啶-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 7-羟基-2-吡啶-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 2-(5-溴-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (88 mg, 0.23 mmol)、甲酸铵 (296 mg, 4.63 mmol) 和 10% Pd/C (114 mg) 于乙酸乙酯 (7 mL) 中的混合物回流 21 h, 随后将其冷却到室温并过滤。将滤液用饱和碳酸氢钠、水洗涤, 干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用甲醇和二氯甲烷的梯度来纯化残余物, 真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (27 mg): MS: (+) m/z 302.07 (M+1); (-) m/z 300.27 (M-1)。

b) [(7-羟基-2-吡啶-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-吡啶-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (27 mg, 0.09 mmol) 和甘氨酸 (169 mg, 1.80 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.5 mL) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (15 mL) 中并用甲基叔丁基醚萃取两次。

用 1 N HCl (3.3 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤，用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (17 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 9.56 (br s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.53 (m, 1H), 7.66(m, 1H), 4.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 331.00 (M+1)。

实例 57

[(4-丁基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-丁基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (106 mg, 0.28 mmol)、四丁基锡 (198 μL , 0.56 mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (20 mg, 0.03 mmol) 于二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的混合物于 130°C 下搅拌 1 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (39 mg): MS: (+) m/z 357.07 (M+1)。

b) [(4-丁基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 4-丁基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (41 mg, 0.12 mmol) 和甘氨酸 (175 mg, 2.32 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.4 mL) 中的混合物回流 48 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (20 mL) 中并用甲基叔丁基醚萃取两次。用 1 N HCl (3.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (19 mg): $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 9.19 (br s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.63 (m, 3H), 4.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS: (+) m/z 386.13 (M+1), (-) m/z 384.13 (M-1)。

实例 58

[(7-羟基-2-吡啶-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-溴-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (5.67 g, 22.68 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (4.44 g, 24.95 mmol) 和过氧化苯甲酰 (275 mg, 1.13 mmol) 于四氯化碳 (25 mL) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶, 将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈白色固体的标题化合物 (4.46 g): MS: (+) m/z 337.80, 329.93, 331.93 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

b) 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (3.57 g, 10.91 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (2.76 g, 10.91 mmol) 和碳酸钾 (2.26 g, 16.36 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (25 mL) 中的混合物于室温下搅拌 17 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (5.27 g): MS: (+) m/z 523.11, 525.04 (M+Na⁺, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

c) 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-吡啶-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (747 mg, 1.49 mmol)、四丁基锡 (717 μ L, 2.24 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (105 mg, 0.15 mmol) 于二甲基甲酰胺 (6 mL) 中的混合物于 130 °C 下搅拌 5 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (405 mg): MS: (+) m/z 522.27 (M+Na⁺)。

d) 7-羟基-2-吡啶-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78 °C 下向 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-吡啶-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯 (506 mg, 1.01 mmol) 于 THF (6 mL) 中的黄色溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (2.2 mL, 2.22 mmol)。将混合物于 -78 °C 下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (306.6 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (4 mL) 中并添加于二氯甲烷中的 2 M 亚硫酸氯 (4 mL)。将混合物于室温下搅拌 2 h, 随后真空浓缩。使残余物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (83 mg): MS: (-) m/z 300.20 (M-1)。

e) [(7-羟基-2-吡啶-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-吡啶-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (43 mg, 0.14 mmol) 和甘氨酸 (214 mg, 2.86 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (5.4 mL, 1.29 mmol) 中的混合物回流 2 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水中并用甲基叔丁基醚 (2 \times 25 mL) 萃取。用 1 N HCl (4 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (35 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.16 (br s, 1H), 9.47 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.8,

1H), 8.05 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 4.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 331.00 (M+1); (-) m/z 329.00 (M-1)。

实例 59

{[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-溴-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (547 mg, 1.72 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (321 mg, 1.80 mmol) 和过氧化苯甲酰 (21 mg, 0.08 mmol) 于四氯化碳 (10 mL) 中的混合物回流 5 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (300 mg): MS: (-) m/z 395.07, 396.93 (M-1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

b) 2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (140 mg, 0.35 mmol)、四甲基锡 (98 μ L, 0.70 mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (25 mg, 0.03 mmol) 于二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中的混合物于 130°C 下搅拌 45 min, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (66 mg): MS: (+) m/z 333.0 (M+1)。

c) {[2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 2-(4-氟-苯基)-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (70 mg, 0.21 mmol) 和甘氨酸 (317 mg, 4.23 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (8 mL) 中的混合物回流四天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (25 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (6 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (62 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.01 (br s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 4.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H); MS: (+) m/z 361.87 (M+1)。

实例 60

[(7-羟基-2-苯基-4-丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 7-羟基-2-苯基-4-丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (152 mg, 0.40 mmol)、四-正丙基锡 (211 μ L, 0.80 mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (28 mg, 0.04 mmol) 于二

甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中的混合物于 130°C 下搅拌 1 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (79 mg): MS: (+) m/z 343.00 (M+1), MS: (-) m/z 341.00 (M-1)。

b) [(7-羟基-2-苯基-4-丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯基-4-丙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (78 mg, 0.23 mmol) 和甘氨酸 (343 mg, 4.57 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (8.6 mL) 中的混合物回流三天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (30 mL) 中并用甲基叔丁基醚萃取三次。用 1 N HCl (6 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (70 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.02 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 4.06 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 371.93 (M+1)。

实例 61

[[7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

a) 4-甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-苯氧基-硫代苯甲酰胺 (1.02 g, 4.43 mmol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (625 μL, 4.52 mmol) 于乙醇 (15 ml) 中的混合物回流 18 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (1.41 g)。MS: (+) m/z 340.07 (M+1)。

b) 4-溴甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.40 g, 4.14 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (760 mg, 4.27 mol) 和过氧化苯甲酰 (50 mg, 0.21 mmol) 于四氯化碳 (18 ml) 中的混合物回流 8 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.69 g)。MS: (+) m/z 417.87, 419.87 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

c) 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.12 g, 2.68 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (737 mg, 2.90 mmol) 和碳酸钾 (555 mg, 4.03 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (8 ml) 中的混合物于室温下搅拌 20 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱

法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.20 g)。

MS: (+) m/z 613.07 (M+Na⁺)。

d) 7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 4-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.17 g, 1.99 mmol) 于 THF (8 ml) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (4.4 ml, 4.38 mmol)。将混合物于-78℃下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (953 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (5 ml) 中并添加亚硫酰氯 (255 μL)。将混合物于室温下搅拌 4 h, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应, 用二氯甲烷萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (207 mg)。MS: (+) m/z 392.87 (M+1)。

e) {[7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 7-羟基-2-(4-苯氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (75 mg, 0.19 mmol) 和甘氨酸 (286 mg, 3.81 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (7.2 ml) 中的混合物回流三天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。添加水 (75 ml) 并且用 1 N HCl (2 ml) 将 pH 值调整到 10。用甲基叔丁基醚 (2×30 ml) 和二氯甲烷 (30 ml) 萃取混合物。用 1 N HCl (3 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (55 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.45 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.17 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.17 (m, 5 H), 4.03 (d, J = 6.3 Hz, 2H); MS: (+) m/z 421.07 (M+1)。 (-) m/z 419.87 (M-1)。

实例 62

[(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (124 mg, 0.33 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (15 mg, 0.02 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (18 mg, 0.03 mmol)、氰化锌 (23 mg, 0.20 mmol) 和锌 (3 mg, 0.04 mmol) 于二甲基乙酰胺 (0.65 ml) 中的混合物于 120℃下搅拌 4 小时 20 分钟, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在氯仿/异丙醇 (3:1) 和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用甲醇和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (41 mg)。MS: (+) m/z 325.87 (M+1), MS: (-) m/z 324.00 (M-1)。

b) [(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (39 mg, 0.12 mmol) 和甘氨酸 (182 mg, 2.41 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.6 ml) 中的混合物回流 28 小时, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (15 ml) 中并用甲基叔丁基醚萃取两次。用 1 N HCl (3.5 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (34 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.73 (br s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (-) m/z 352.82 (M-1)。

实例 63**[(7-羟基-4-异丁基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 7-羟基-4-(2-甲基-烯丙基)-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (301.5 mg, 0.80 mmol)、甲基烯丙基三-正丁基锡 (529 μL, 1.60 mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (56 mg, 0.08 mmol) 于二甲基甲酰胺 (4ml) 中的混合物于 130°C 下搅拌 45 min, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (128 mg)。MS: (+) m/z 355.02 (M+1)。

b) 7-羟基-4-异丁基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-羟基-4-(2-甲基-烯丙基)-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (128 mg, 0.36 mmol) 和 10% Pd/C (100 mg) 于乙酸乙酯 (12 ml)、乙醇 (3 ml) 和甲酸 (15 μL) 中的混合物于 20 psi 下氢化一周, 随后将其过滤, 浓缩并且在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分溶。用二氯甲烷洗涤碳酸氢钠层。将有机层组合并且用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (35 mg)。MS: (+) m/z 356.96 (M+1)。

c) [(7-羟基-4-异丁基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-4-异丁基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (35 mg, 0.10 mmol) 和甘氨酸 (146 mg, 1.95 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (3.7 ml) 中的混合物回流 4 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (12 ml) 中并用甲基叔丁基醚萃取三次。用 1 N HCl (2.5 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (30 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.18 (br s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 4.02 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.12 (d, 2H, J = 7.4 Hz),

2.41 (m, 1H), 0.93 (d, 2H, J = 6.6 Hz); MS: (+) m/z 385.98 (M+1); (-) m/z 383.99 (M-1)。

实例 64

{[7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 3-甲氧基-硫代苯甲酰胺 (1.99 g, 11.88 mmol) 和 2-氯-3-氧代-丁酸乙酯 (1.7 ml, 12.11 mmol) 于乙醇 (20 ml) 中的混合物回流 18 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。使其在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠之间分溶, 将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (3.02 g)。MS: (+) m/z 277.93 (M+1)。

b) 4-溴甲基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-(3-甲氧基-苯基)-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (3.01 g, 10.88 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (2.03 g, 11.42 mol) 和过氧化苯甲酰 (132 mg, 0.54 mmol) 于四氯化碳 (40 ml) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (3.66 g)。MS: (+) m/z 355.92, 357.92 (M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

c) 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯

将 4-溴甲基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.03 g, 5.71 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (1.45 g, 5.71 mmol) 和碳酸钾 (1.18 g, 8.56 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (18 ml) 中的混合物于室温下搅拌 16 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (2.31 g)。MS: (+) m/z 551.13 (M+Na⁺)。

d) 7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (2.23 g, 4.22 mmol) 于 THF (12.6 ml) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (8.4 ml, 8.43 mmol)。将混合物于 -78°C 下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用氯化铵水溶液中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (1.85 g)。将其溶解于二氯甲烷 (8 mL) 中并添加亚硫酸氯 (421 μL)。将混合物于室温下搅拌 3 h, 随后将沉淀物过滤, 用冷二氯甲烷 (2 ml) 和冷乙酸乙酯/己烷 (1:1, 20 ml) 洗涤并干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (1.16 mg)。MS: (+) m/z 331.48 (M+1)。

e) {[7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (129 mg, 0.39 mmol) 和甘氨酸 (588 mg, 7.83 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (14.8 ml) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (50 ml) 中并用甲基叔丁基醚萃取两次。用 1 N HCl (9 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将固体沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈白色固体的标题化合物 (122 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.48 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.86(s, 3H); MS: (+) m/z 359.90 (M+1); (-) m/z 357.92 (M-1)。

实例 65**[(4-呋喃-2-基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 4-呋喃-2-基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (248 mg, 0.66 mmol)、2-(三丁基锡烷基)呋喃 (414 μL, 1.31 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钨(II) (46 mg, 0.06 mmol) 于二甲基甲酰胺 (2.5 ml) 中的混合物于 130°C 下搅拌 25 min, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (140 mg)。MS: (+) m/z 367.00 (M+1)。

b) [(4-呋喃-2-基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 4-呋喃-2-基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (78 mg, 0.21 mmol) 和甘氨酸 (320 mg, 4.26 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (8.1 ml) 中的混合物回流 4 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将水 (100 ml) 和 0.1 N HCl (2.5 ml) 添加到残余物中并用二氯甲烷 (3×50 ml) 和甲基叔丁基醚 (1×50 ml) 萃取悬浮液。用 0.1 N HCl (3.5 ml) 将所得黄绿色水溶液酸化到 pH = 2。将所得悬浮液用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (44 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.17 (t, 1H), 8.25(m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.64 (m, 3H), 6.76(m, 1H), 4.08 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 395.94 (M+1), (-) m/z 393.94 (M-1)。

实例 66**[(7-羟基-2-苯基-4-噻唑-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 7-羟基-2-苯基-4-噻唑-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (246 mg, 0.65 mmol)、2-(三丁基锡烷基)噻唑 (410 μL, 1.30 mmol) 和双(三苯基膦)二氯化钨(II) (46 mg, 0.06 mmol)

于二甲基甲酰胺 (3ml) 中的混合物于 130℃ 下搅拌一小时, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物。将含有标题化合物的洗脱份浓缩并且通过制备型 TLC 用甲醇、二氯甲烷和乙酸的梯度再次纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (29 mg)。MS: (+) m/z 383.87 (M+1), m/z 406.00 (M+Na⁺)。

b) [(7-羟基-2-苯基-4-噻唑-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯基-4-噻唑-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (25 mg, 0.06 mmol) 和甘氨酸 (96 mg, 1.28 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (2.4 ml) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (25 ml) 中并用二氯甲烷 (2×50 ml) 萃取。用 0.1 N HCl (1.8 ml) 将剩余水溶液酸化到 pH = 2。将所得悬浮液用异丙醇/氯仿 (50 ml, 1:3)、二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色固体, 通过 C18 柱 MPLC 用甲酸、乙腈和水的梯度将其进一步纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (8 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 8.21 (m, 2H), 8.01 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 4.10 (d, J = 5.4 Hz, 2H); MS: (+) m/z 413.22 (M+1)。

实例 67

{[7-羟基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-溴-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (5.67 g, 22.68 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (4.44 g, 24.95 mmol) 和过氧化苯甲酰 (275 mg, 1.13 mmol) 于四氯化碳 (25 ml) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶, 将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈白色固体的标题化合物 (4.46 g): MS: (+) m/z 337.80, 329.93, 331.93 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

b) 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (3.57 g, 10.91 mmol)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (2.76 g, 10.91 mmol) 和碳酸钾 (2.26 g, 16.36 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (25 ml) 中的混合物于室温下搅拌 17 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (5.27 g): MS: (+) m/z 523.11, 525.04 (M+Na⁺, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

c) 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-5-

甲酸乙酯

将 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (747 mg, 1.49 mmol)、2-甲氧基苯基硼酸 (663.3 mg, 4.36 mmol)、碳酸铯 (2.13 g, 4.76 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (252 mg, 0.16 mmol) 于二噁烷 (7 ml) 中的混合物回流 5 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应并过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (1.07 g)。MS: (+) m/z 551.20 (M+Na⁺)。

d) 7-羟基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.07 g, 2.02 mmol) 于 THF (6 ml) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (4 ml, 4.05 mmol)。将混合物于-78℃下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色泡沫 (790 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (4 ml) 中并添加亚硫酸氯 (179 μL)。将混合物于室温下搅拌 3 h, 随后过滤, 用二氯甲烷 (1 ml)、冷乙酸乙酯/己烷 (1:1, 20 ml) 洗涤并干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (83 mg)。MS: (+) m/z 331.26 (M+1)。

e) [[7-羟基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-(2-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (120 mg, 0.36 mmol) 和甘氨酸 (546 mg, 7.27 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (13.8 ml, 6.91 mmol) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (25 ml) 中并用甲基叔丁基醚 (2×25 ml) 萃取。用 1 N HCl (9 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用二氯甲烷和乙酸乙酯萃取所得胶状物。将有机层组合, 用盐水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (94 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.39 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 (d, 2H); MS: (+) m/z 360.25 (M+1)。

实例 68

[[7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

a) 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (2.10 g, 7.01 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1.31 g, 7.36 mmol) 和过氧化苯甲酰 (84.9 mg, 0.35 mmol) 于四氯化碳 (40 ml)

中的混合物回流 2 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (1.89 g)。

MS: (+) m/z 379.18, 381.18 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

b) 7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (217 mg, 0.80 mmol)、四甲基锡 (318 μL , 2.30 mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯 (II) (52 mg, 0.07 mmol) 于二甲基甲酰胺 (3 ml) 中的混合物于 130 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 100 min, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应, 过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (105 mg)。MS: (+) m/z 315.29 (M+1)。

c) [(7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-4-甲基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (105 mg, 0.33 mmol) 和甘氨酸 (500 mg, 6.65 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (12.6 ml) 中的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (30 ml) 中并用甲基叔丁基醚萃取两次。用 1 N HCl (9 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (25 mg): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz): δ = 13.08 (br s, 1H), 9.22 (t, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.61 (m, 3H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H); MS: (+) m/z 344.26 (M+1)。

实例 69

{[2-(4-氰基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(4-氰基-苯基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.19 g, 2.39 mmol)、4-氰基苯基硼酸 (702 mg, 4.77 mmol)、碳酸铯 (2.33 g, 7.16 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (221 mg, 0.19 mmol) 于二噁烷 (8 ml) 中的混合物回流 18 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应并过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (448 mg)。MS: (+) m/z 524.30 (M+H $^+$)。

b) 2-(4-氰基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于-78℃下向 2-(4-氰基-苯基)-4-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (448 mg, 0.86 mmol) 于 THF (2.6 ml) 中的黄色溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (1.7 ml, 1.71 mmol)。将混合物于-78℃下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 80 min, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色泡沫 (326 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (2 ml) 中并添加亚硫酸氯 (85 μL)。将混合物于室温下搅拌 3 h, 随后过滤, 用乙酸乙酯/己烷 (1:1, 15 ml) 洗涤并干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (200 mg)。MS: (+) m/z 326.28 (M+1), MS: (-) m/z 324.24 (M-1)。

c) [[2-(4-氰基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

将 2-(4-氰基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (111 mg, 0.34 mmol) 和甘氨酸 (512 mg, 6.82 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (13 ml, 6.48 mmol) 中的混合物回流 45 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (35 ml) 中并用甲基叔丁基醚 (2×25 ml) 萃取。用 1 N HCl (9 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用氯仿/异丙醇 (3:1, 35 ml) 萃取悬浮液。将有机悬浮液浓缩, 用水洗涤并真空干燥产生呈棕色固体的标题化合物 (52 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.52 (t, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 4.00 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 355.22 (M+1)。

实例 70

[(7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (202 mg, 0.53 mmol)、苯基硼酸 (130 mg, 1.07 mmol)、碳酸铯 (522 mg, 1.60 mmol) 和四(三苯基磷)钡 (62 mg, 0.05 mmol) 于二噁烷 (2.8 ml) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应并过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (93 mg)。MS: (+) m/z 377.27 (M+H⁺)。

b) [(7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2,4-二苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (93 mg, 0.25 mmol) 和甘氨酸 (372 mg, 4.95 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (9.4 ml) 中的混合物回流 4 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (50 ml) 中并用甲基叔丁基醚萃取两次。用 1 N HCl (7 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干

干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (79 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.28 (br s, 1H), 9.42 (t, 1H, J = 6.2 Hz), 8.16 (m, 4H), 7.62 (m, 6H), 4.07 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 406.27 (M+1)。

实例 71

{[2-(3-氯-4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.04 g, 2.08 mmol)、3-氯-4-氟苯基硼酸 (726 mg, 4.16 mmol)、碳酸铯 (2.04 g, 6.25 mmol) 和四(三苯基磷)钼 (241 mg, 0.21 mmol) 于二噁烷 (7 ml) 中的混合物回流 16 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应并过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (649 mg)。MS: (+) m/z 551.26 (M+H⁺)。

b) 2-(3-氯-4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向 2-(3-氯-4-氟-苯基)-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (615 mg, 1.12 mmol) 于 THF (3.4 ml) 中的黄色溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (2.2 ml, 2.24 mmol)。将混合物于 -78°C 下搅拌 20 min, 升温到室温并且在那个温度下搅拌 2 h, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (523 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (3 ml) 中并添加亚硫酸氯 (114 μL)。将混合物于室温下搅拌 3 h, 随后过滤, 用二氯甲烷 (1 ml)、冷乙酸乙酯/己烷 (1:1, 20 ml) 洗涤并干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (140 mg)。MS: (+) m/z 353.24 (M+1)。

c) {[2-(3-氯-4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 2-(3-氯-4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (101 mg, 0.29 mmol) 和甘氨酸 (429 mg, 5.72 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (10.9 ml, 5.43 mmol) 中的混合物回流 4 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (100 ml) 中并用二氯甲烷 (3×50 ml) 萃取。用 1 N HCl (6.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈棕色固体的标题化合物 (58 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.50 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 4.03 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 382.19 (M+1)。

实例 72**[(4-苄基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 4-苄基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (351 mg, 0.93 mmol)、B-苄基-9-BBN (4.6 ml, 2.3 mmol, 0.5 M 于 THF 中)、磷酸钾 (592 mg, 2.79 mmol)、(2-(二环己基膦基)-2',6'-二甲氧基联苯) (76 mg, 0.18 mmol) 和乙酸钡 (21 mg, 0.09 mmol) 于二甲基甲酰胺 (1 ml) 中的混合物回流 20 h, 随后将其冷却到室温并且在乙酸乙酯和水之间分溶。过滤混合物并且将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色油状物的标题化合物 (65 mg)。MS: (+) m/z 391.29 (M+H⁺)。

b) [(4-苄基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 4-苄基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (48 mg, 0.12 mmol) 和甘氨酸 (185 mg, 2.46 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.7 ml) 中的混合物回流 45 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (15 ml) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (3.5 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (38 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.13 (br s, 1H), 9.34 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 8.08 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.33 (m, 5H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (d, 2H, J = 5.8 Hz); MS: (+) m/z 420.29 (M+1), MS: (-) m/z 418.29 (M-1)。

实例 73**[[7-羟基-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸****a) 7-羟基-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (230 mg, 0.61 mmol)、4-吗啉基苯基硼酸 (252 mg, 1.22 mmol)、碳酸铯 (596 mg, 1.83 mmol) 和四(三苯基膦)-钨 (70 mg, 0.06 mmol) 于二噁烷 (3 ml) 中的混合物回流 18 h, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应并过滤。使滤液在乙酸乙酯和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (57 mg)。MS: (+) m/z 462.35 (M+H⁺)。

b) [[7-羟基-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

将 7-羟基-4-(4-吗啉-4-基-苯基)-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (56 mg, 0.12 mmol) 和甘氨酸 (182 mg, 2.43 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.4 ml) 中的混合物回流 5 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (120 ml) 中并用二氯

甲烷萃取两次。用 1 N HCl (5 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得悬浮液用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (44 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.1 (br s, 1H), 9.37 (t, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.04 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 4.06 (d, 2H, J = 5.8 Hz), 3.77 (m, 4H); MS: (+) m/z 491.22 (M+1)。

实例 74

{[4-(4-氰基-苯基)-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-(4-氰基-苯基)-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (300 mg, 0.79 mmol)、对氰基苯基硼酸 (233 mg, 1.59 mmol)、碳酸铯 (776 mg, 2.38 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (92 mg, 0.08 mmol) 于二噁烷 (4 ml) 中的混合物回流 16 h，随后将其冷却到室温，用水中止反应并过滤。使滤液在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (136 mg)。MS: (+) m/z 402.32 (M+H⁺)。

b) {[4-(4-氰基-苯基)-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 4-(4-氰基-苯基)-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (132 mg, 0.33 mmol) 和甘氨酸 (2.46 g, 32.8 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (49 ml) 中的混合物回流 16 h，随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将其溶解于水 (100 ml) 中并用二氯甲烷 (2 × 50 ml) 萃取。用 0.1 N HCl (28 ml) 将剩余水溶液酸化到 pH = 2。将所得沉淀物过滤，用水洗涤并干燥产生呈白色固体的标题化合物 (76 mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.56 (t, 1H), 8.91 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.19 (m, 2H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.64 (m, 3H), 4.07 (d, J = 6.2 Hz, 2H); MS: (+) m/z 429.23 (M-1)。

实例 75

{[4-氰基-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-氰基-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (157 mg, 0.40 mmol)、三(二亚苄基丙酮)-二钯 (0) (18 mg, 0.02 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (22 mg, 0.04 mmol)、氰化锌 (28 mg, 0.24 mmol) 和锌 (3 mg, 0.05 mmol) 于二甲基乙酰胺 (0.8 ml) 中的混合物于 120°C 下搅拌 4.5 h，随后将其冷却到室温，在乙酸乙酯和水之间分溶，过滤。将滤液用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用甲醇和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (64 mg)。MS: (+) m/z 344.26 (M+1), MS: (-) m/z 342.27 (M-1)。

b) {[4-氰基-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 4-氰基-2-(4-氟-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (67 mg, 0.19 mmol) 和甘氨酸 (875 mg, 11.66 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (9.7 ml) 中的混合物回流 22 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (50 mL) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (12 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯萃取悬浮液。将有机层用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (59 mg)。MS: (+) m/z 373.24 (M+1)。

实例 76**{[4-氰基-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸****a) 4-溴-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (643 mg, 1.95 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (364 mg, 2.04 mmol) 和过氧化苯甲酰 (23 mg, 9.74 mmol) 于四氯化碳 (9.5 ml) 中的混合物回流 5 h, 随后将其冷却到室温并且在二氯甲烷和水之间分溶。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (338 mg)。MS: (+) m/z 409.11, 411.11(M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

b) 4-氰基-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (197 mg, 0.48 mmol)、三(二亚苄基丙酮)-二钯 (0) (22 mg, 0.02 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (27 mg, 0.04 mmol)、氰化锌 (27 mg, 0.29 mmol) 和锌 (4 mg, 0.06 mmol) 于二甲基乙酰胺 (968 μ L) 中的混合物于 120°C 下搅拌 4.5 h, 随后将其冷却到室温, 在乙酸乙酯和水之间分溶, 过滤。将滤液用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用甲醇和二氯甲烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (32 mg)。MS: (+) m/z 356.24 (M+1), MS: (-) m/z 354.24 (M-1)。

c) {[4-氰基-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

将 4-氰基-7-羟基-2-(3-甲氧基-苯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (34 mg, 0.10 mmol) 和甘氨酸 (538 mg, 7.16 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (9.5 ml) 中的混合物回流 21 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (25 ml) 中并用二氯甲烷萃取两次。用 1 N HCl (7 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取悬浮液。将有机层组合并且用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (34 mg)。MS: (+) m/z 385.17 (M+1), MS: (-) m/z 383.13 (M-1)。

实例 77**[(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) [(4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (191 mg, 0.50 mmol) 和甘氨酸 (1.33 g, 17.69 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (25.3 ml) 中的混合物回流 28 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (120 ml) 中并用二氯甲烷 (3×100 ml) 萃取。用 1 N HCl 将剩余水层酸化到 pH = 2。将所得沉淀物过滤, 用水洗涤并真空干燥产生呈黄色固体的标题化合物 (137 mg)。MS: (+) m/z 408.12, 410.09 (M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br), (-) m/z 406.08, 408.05 (M-1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br)。

b) [(4-氰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将[(4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[5,4-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸 (130 mg, 0.32 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (15 mg, 0.02 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (18 mg, 0.04 mmol)、氰化锌 (23 mg, 0.19 mmol) 和锌 (3 mg, 0.04 mmol) 于二甲基乙酰胺 (640 μL) 中的混合物于 120°C 下搅拌 3 h, 随后将其冷却到室温, 在乙酸乙酯和 1 N NaOH (50 ml) 之间分溶。将水层用 5 N HCl (10 ml) 酸化到 pH = 2, 用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过 C18 柱柱色谱法用水和乙腈于甲酸中的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (46 mg)。MS: (+) m/z 355.22 (M+1), MS: (-) m/z 353.18 (M-1)。

实例 78**[(4-乙炔基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 7-羟基-2-苯基-4-三甲基硅烷基乙炔基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 4-溴-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (636 mg, 1.68 mmol)、三甲基硅烷基乙炔 (309 μL, 2.19 mmol)、双(三苯基膦)氯化钯 (35 mg, 0.05 mmol)、碘化铜 (I) (19 mg, 0.10 mmol) 和三乙胺 (352 μL, 2.52 mmol) 于四氢呋喃 (3.4 ml) 中的混合物于室温下搅拌 3.5 h, 随后使其在乙酸乙酯和水之间分溶, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用二氯甲烷和己烷的梯度来纯化残余物产生呈黄色固体的标题化合物 (448 mg)。MS: (+) m/z 397.28 (M+1), MS: (-) m/z 395.18 (M-1)。

b) [(4-乙炔基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯基-4-三甲基硅烷基乙炔基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (113 mg, 0.28 mmol) 和甘氨酸 (750 mg, 9.99 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (20 ml) 中的混合物

回流 3 天, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (30 ml) 中并用二氯甲烷 (2×40 ml) 萃取。用 1 N HCl 将剩余水层酸化到 pH = 2。将悬浮液用乙酸乙酯 (2×40 ml) 萃取, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (96 mg)。MS: (+) m/z 354.20 (M+1), (-) m/z 352.16 (M-1)。

实例 79

[(4-乙酰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) [(4-乙酰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将[(4-乙酰基-7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸 (52 mg, 0.15 mmol)、硫酸汞 (44 mg, 0.15 mmol)、浓硫酸 (19 mg, 0.19 mmol) 于 80%丙酮水溶液 (1.6 ml) 中的混合物回流 2 h, 随后将其冷却到室温并且浓缩。将残余物用水洗涤并过滤。将剩余固体溶解于 0.5 N NaOH (15 ml) 中并用二氯甲烷 (2×20 ml) 萃取。用 1 N HCl (8 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 2。用乙酸乙酯 (20 ml) 和二氯甲烷 (20 ml) 萃取悬浮液。将有机层组合, 浓缩并且通过 C18 柱柱色谱法用水和乙腈于甲酸中的梯度来纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (24 mg): MS: (+) m/z 372.24 (M+1), MS: (-) m/z 370.27 (M-1)。

实例 80

[(7-羟基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 7-羟基-4-碘-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-羟基-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (1.02 g, 3.39 mmol) 和双(2,4,6-三甲基吡啶)碘 (I) 六氟磷酸盐 (2.61 g, 5.08 mmol) 于二氯甲烷 (30 ml) 中的混合物于室温下搅拌 16 h, 随后将其浓缩并且通过硅胶快速柱色谱法用二氯甲烷和己烷的梯度来纯化产生呈黄色固体的标题化合物 (1.00 g)。MS: (+) m/z 427.05(M+1), MS: (-) m/z 425.01(M-1)。

b) 7-苄氧基-4-碘-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-羟基-4-碘-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (405 mg, 0.95 mmol)、苄基溴 (170 μL, 1.43 mmol)、碳酸钾 (329 mg, 2.38 mmol) 于二甲基甲酰胺 (5 ml) 中的混合物于室温下搅拌四小时, 随后使其在乙酸乙酯和水之间分溶, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化残余物产生呈白色固体的标题化合物 (451 mg)。MS: (+) m/z 517.04 (M+1)。

c) 7-苄氧基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-苄氧基-4-碘-2-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (165 mg, 0.32 mmol)、哌

啉 (95 μL , 0.96 mmol) 和三乙胺 (89 μL , 0.64 mmol) 于乙醇 (1.6 ml) 中的混合物在 CEM 微波合成器中于 130 $^{\circ}\text{C}$ 下加热 30min, 随后将其冷却到室温, 浓缩并且通过硅胶快速柱色谱法用乙酸乙酯和己烷的梯度来纯化产生呈绿色油状物的标题化合物 (24 mg)。

MS: (+) m/z 474.55 (M+1)。

d) 7-羟基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 7-苄氧基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (47 mg, 0.10 mmol) 和 10% Pd/C (20 mg) 于乙醇/乙酸乙酯混合物 (3 ml, 1:5) 中的混合物于室温下氢化 7 h, 随后将其过滤, 用乙酸乙酯洗涤并真空浓缩产生呈黄色油状物的标题化合物 (39 mg)。

MS: (+) m/z 384.34 (M+1), MS: (-) m/z 382.37 (M-1)。

e) [(7-羟基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 7-羟基-2-苯基-4-哌啶-1-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (39 mg, 0.10 mmol) 和甘氨酸 (573 mg, 7.63 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (10.2 ml) 中的混合物回流 25 h, 随后将其冷却到室温并且真空浓缩。将残余物溶解于水 (40 ml) 中并用二氯甲烷萃取三次。用 1 N HCl (6 ml) 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯 (2 \times 40 mL) 萃取悬浮液。将有机层组合, 用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩产生呈黄色固体的标题化合物 (40 mg)。MS: (+) m/z 413.30 (M+1), MS: (-) m/z 411.33 (M-1)。

实例 81

{[2-(4-叔丁基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-溴-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (17 g, 68.0 mmol, 购自赖安科学 (Ryan Scientific))、*N*-溴代琥珀酰亚胺 (12.7 g, 71.4 mmol) 和过氧化苯甲酰 (1.65 g, 6.8 mmol) 悬浮于 222 mL 苯中并且在回流温度下加热 16 h。将反应混合物冷却并用乙酸乙酯稀释。将反应混合物依次用饱和碳酸氢盐溶液、盐水、饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机溶剂干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-20% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 22.1 g 淡黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 4.88 (s, 2H), 4.37 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 和 1.39 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

b) 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-溴甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (22.1 g, 67.3 mmol) 溶解于 169 mL 无水 *N,N*-二甲基甲酰胺中。添加 *N*-(2,4-二甲氧基-苄基)甘氨酸乙酯 (17.1 g, 67.3 mmol) 和碳酸钾 (10.2 g, 74.0 mmol) 并且将反应物于室温下搅拌 18 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-70%

乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 19.5 g 淡黄色固体。MS: (+)m/z 501.1 (M+1)。

c) 2-(4-叔丁基-苯基)-4-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯

在氮气气氛下，将 2-溴-4-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.0 g, 2.0 mmol)、4-叔丁基苯基硼酸 (0.71 mg, 4.0 mmol)、碳酸铯 (1.43 g, 4.4 mmol) 和四(三苯基磷)钨 (0) (347 mg, 0.3 mmol) 悬浮于 10 mL 1,4-二噁烷中。将反应物于回流温度下加热过夜，冷却到室温并且用乙酸乙酯稀释。将有机混合物依次用饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥并浓缩为油状残余物，接着通过柱色谱法，用 (0-70%) 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱标题化合物得到 1.11 g 黄色油状物。MS: (+) m/z 577.2 (M+Na⁺)。

d) 2-(4-叔丁基-苯基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-(4-叔丁基-苯基)-4-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯 (1.11 g, 2.0 mmol) 溶解于 21 mL 无水 THF 中并且在盐水干冰浴中冷却到 -15 °C。将 4.4 mL 的 1.0 M 叔丁醇钾 THF 溶液缓慢添加到冷溶液中，并且将反应物于 -15 °C 下搅拌 30 min 并接着于室温下搅拌 2 h。用 4.4 mL 1 N HCl 和 150 mL 饱和氯化铵水溶液中止反应，并用 150 mL 氯仿萃取两次。将有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法，用 0-70% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 0.5 g 黄色泡沫。MS: (+) m/z 508.9 (M+1)。

e) 2-(4-叔丁基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-(4-叔丁基-苯基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (0.5 g, 0.98 mmol) 溶解于 6.7 mL 无水二氯甲烷中。向溶液中添加 108 μ L 亚硫酸氯，并且将反应物搅拌 5 h。将溶液于精细玻璃料过滤器上过滤以收集白色固体沉淀物。将固体用冷二氯甲烷洗涤两次并且接着在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分溶。将有机部分用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并浓缩产生 0.21 g 黄色固体。MS: (+) m/z 357.0 (M+1)。

f) [[2-(4-叔丁基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

将 2-(4-叔丁基-苯基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (100 mg, 0.28 mmol) 和甘氨酸 (442 mg, 5.89 mmol) 悬浮于 11.2 mL 于甲醇中的 0.5 N 甲醇钠中。将反应物于回流温度下加热过夜，冷却并浓缩。将残余物溶解于水 (30 mL) 中，并且用 2 N HCl

将溶液酸化到 pH 1~2, 用乙酸乙酯萃取。将组合的有机层干燥, 过滤并浓缩产生 63 mg 黄色固体。MS: (+) m/z 386.0 (M+1)。

实例 82

{[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基-甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基-甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)硼酸来制备。MS: (+) m/z 557.49 (M+1)。

b) 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基-甲基-氨基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 533.1(M+Na⁺)。

c) 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 359.2 (M+1)。

d) {[2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-(2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯-6-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 388.2 (M+1)。

实例 83

[(2-苯并[b]噻吩-3-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-苯并[b]噻吩-3-基-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基-甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基-甲基-氨基]-甲基}-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 1-苯并噻吩-3-基-硼酸来制备。MS: (+) m/z 555.5 (M+1)。

b) 2-苯并[b]噻吩-3-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶

-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-苯并[b]噻吩-3-基-4-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 508.7 (M+1)。

c) 2-苯并[b]噻吩-3-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-苯并[b]噻吩-3-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 357.2 (M+1)。

d) [(2-苯并[b]噻吩-3-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-苯并[b]噻吩-3-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 385.9 (M+1)。

实例 84

[(2-联苯-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-联苯-4-基-4-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 1,1'-联苯-4-基-硼酸来制备。MS: (+) m/z 575.0 (M+1)。

b) 2-联苯-4-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-联苯-4-基-4-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 551.1 (M+Na⁺)。

c) 2-联苯-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-联苯-4-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 377.0 (M+1)。

d) [(2-联苯-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-联苯-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 406.3 (M+1)。

实例 85

[(2-苯并[b]噻吩-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-苯并[b]噻吩-2-基-4-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基

甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯(实例 81 (b))和 1-苯并噻吩-2-基-硼酸来制备。MS: (+) m/z 555.4 (M+1)。

b) 2-苯并[b]噻吩-2-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-苯并[b]噻吩-2-基-4-[[2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 508.7 (M+1)。

c) 2-苯并[6]噻吩-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-苯并[6]噻吩-2-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 357.3 (M+1)。

d) [(2-苯并[6]噻吩-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-苯并[b]噻吩-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 384.2 (M-1)。

实例 86

[(7-羟基-2-喹啉-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-[[2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-喹啉-3-基-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯(实例 81 (b))和 3-喹啉基硼酸来制备。MS: (+) m/z 550.4 (M+1)。

b) 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-喹啉-3-基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 4-[[2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-喹啉-3-基-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 504.3 (M+1)。

c) 7-羟基-2-喹啉-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-喹啉-3-基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 352.3 (M+1)。

d) [(7-羟基-2-喹啉-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 7-羟基-2-喹啉-3-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 379.3 (M-1)。

实例 87

[(2-苯并呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-苯并呋喃-2-基-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 1-苯并呋喃-2-基-硼酸来制备。MS: (+) m/z 539.4 (M+1)。

b) 2-苯并呋喃-2-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-苯并呋喃-2-基-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 493.3 (M+1)。

c) 2-苯并呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-苯并呋喃-2-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 341.3 (M+1)。

d) [(2-苯并呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-苯并呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 368.2 (M-1)。

实例 88

[(2-二苯并呋喃-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-二苯并呋喃-4-基-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和二苯并[b,d]呋喃-4-基-硼酸来制备。MS: (+) m/z 589.4 (M+1)。

b) 2-二苯并呋喃-4-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-二苯并呋喃-4-基-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 543.3 (M+1)。

c) 2-二苯并呋喃-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-二苯并呋喃-4-基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 391.3 (M+1)。

d) [(2-二苯并呋喃-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-二苯并呋喃-4-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]

吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 323.4 (M-1)。

实例 89

{[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基-硼酸来制备。MS: (+) m/z 541.4 (M+1)。

b) 2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 495.3 (M+1)。

c) 2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 343.3 (M+1)。

d) {[2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 370.3 (M-1)。

实例 90

[(7-羟基-2-嘧啶-5-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-2-嘧啶-5-基-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和嘧啶-5-硼酸来制备。MS: (+) m/z 501.4 (M+1)。

b) 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-嘧啶-5-基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-2-嘧啶-5-基-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 455.3 (M+1)。

c) 7-羟基-2-噻啉-5-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-噻啉-5-基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 303.3 (M+1)。

d) [(7-羟基-2-噻啉-5-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 7-羟基-2-噻啉-5-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 330.2 (M-1)。

实例 91**{[2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸**

a) 2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 1-苄基-1*H*-吡啶-4-硼酸来制备。MS: (+) m/z 579.4 (M+1)。

b) 2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 533.4 (M+1)。

c) 2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 381.3 (M+1)。

d) {[2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-(1-苄基-1*H*-吡啶-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 408.3 (M-1)。

实例 92**{[2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸**

a) 2-(6-氯-吡啶-3-基)-4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (c) 的条件下, 由 2-溴-4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (实例 81 (b)) 和 2-氯吡啶-5-硼酸来制备。MS: (+) m/z 534.3 (M+1)。

b) 2-(6-氯-吡啶-3-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (d) 的条件下, 由 2-(6-氯-吡啶-3-基)-4-[[2-(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 488.2 (M+1)。

c) 2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实验实例 81 (e) 的条件下, 由 2-(6-氯-吡啶-3-基)-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 336.3 (M+1)。

d) [[2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 363.2 (M-1)。

实例 93**[[2-(6-丁氧基-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸****a) [[2-(6-丁氧基-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸甲酯**

于周围温度下将 2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (实例 92 (c)) (0.15 g, 0.45 mmol) 添加到 1-丁醇中的 1-丁醇钠溶液 (通过将钠 (45.2 mg, 1.96 mmol) 溶解于 10 mL 无水 1-丁醇中来制备) 中。将反应混合物回流过夜后, 蒸发掉溶剂。于周围温度下将所得残余物添加到 *N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳化二亚胺盐酸盐 (94.3 mg, 0.49 mmol)、甘氨酸甲酯盐酸盐 (61.8 mg, 0.49 mmol)、盐酸 (10 N, 98.3 μ L, 0.983 mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (5.46 mg, 0.045 mmol) 于 *N,N*-二甲基甲酰胺中的悬浮液中。将反应混合物于周围温度下搅拌过夜, 随后添加 60 mL 氯仿。将有机溶液用饱和氯化铵溶液、盐水、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 10.6 mg 白色固体。MS: (+) m/z 417.3 (M+1)。

b) [[2-(6-丁氧基-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸

于周围温度下向 [[2-(6-丁氧基-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸甲酯 (10.6 mg, 0.026 mmol) 于甲醇 (1 mL) 中的溶液中添加氢氧化锂水溶液 (1 N, 0.51 mL)。将反应混合物于 50°C 下搅拌 1.5 h。蒸发掉溶剂后, 添加 10 mL 水。通过添加 1 N 盐酸将水溶液调整到 pH 2-3, 并且用乙酸乙酯萃取两次。将组合的有机层干燥, 过滤, 并浓缩得到 6.5 mg 白色固体。MS: (+) m/z 403.3 (M+1)。

实例 94**[[7-羟基-2-(6-苄基硫基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基]-乙酸**

a) 7-羟基-2-(6-苯基硫基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-(6-氯-吡啶-3-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (实例 92 (c)) (0.25 g, 0.75 mmol) 和三乙胺 (0.21 mL, 1.49 mmol) 于苯硫酚中的悬浮液于 100°C 下加热过夜。添加 100 mL 氯仿。将有机溶液用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 49.0 mg 淡黄色固体。MS: (+) m/z 410.3 (M+1)。

b) {[7-羟基-2-(6-苯基硫基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 7-羟基-2-(6-苯基硫基-吡啶-3-基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 437.2 (M-1)。

实例 95**{[2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸****a) 2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-4-溴-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (实例 91 (c)) (0.48 g, 1.26 mmol)、*N*-溴代琥珀酰亚胺 (0.24 g, 1.32 mmol) 和过氧化苯甲酰 (30.5 mg, 0.126 mmol) 于 4.2 mL 苯中的悬浮液于回流温度下加热 5 h。将反应混合物依次用饱和碳酸氢钠、盐水、饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机溶液干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 0.44 g 白色固体。MS: (+) m/z 459.2 (M+1)。

b) 2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

向 2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-4-溴-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (0.25 mg, 0.54 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (30.7 mg, 0.055 mmol)、锌粉 (4.2 mg, 0.065 mmol) 和氰化锌 (38.3 mg, 0.33 mmol) 于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (1.1 mL) 中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (24.9 mg, 0.027 mmol)。将反应混合物于 120°C 下加热 5 h, 随后添加乙酸乙酯 (70 mL)。将有机溶液用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 0.19 g 呈淡黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 406.3 (M+1)。

c) {[2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 81 (f) 的条件下, 由 2-(1-苄基-1H-吡啶-4-基)-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 433.2 (M-1)。

实例 96

{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

于 0°C 下将氢氧化铵 (28% 到 30% (HCl 滴定 (NH₃)), 290 mL, 4.3 mol) 逐滴添加到氯乙醛 (50 重量% 水溶液, 182 mL, 1.43 mol) 和乙酰乙酸乙酯 (183 mL, 1.43 mol) 的混合物中。去除冰浴, 并且将反应混合物于周围温度下搅拌过夜。用乙酸乙酯将反应混合物萃取两次。将组合的有机层用 2 N 盐酸和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-50% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物得到 73.1 g 呈黄色固体的标题化合物。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.55 (2H, d, *J*=2.4 Hz), 4.26 (2H, q, *J*=7.4 Hz), 2.52 (3H, s), 和 1.34 (3H, t, *J*=7.4 Hz)。

b) 2-甲基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

于 0°C 下向 2-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (15 g, 97.3 mmol) 于 124 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中的溶液中添加氢化钠 (于矿物油中的 60% 分散液, 4.66 g, 2.80 mmol)。接着去除冰浴, 并且将反应混合物于周围温度下搅拌 10 min。于 0°C 下冷却反应混合物后, 添加 1-溴-3-甲基丁烷。去除冰浴, 并且将反应混合物于周围温度下搅拌 2 小时。添加饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (600 mL) 以中止反应。将有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-30% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物得到 18.3 g 呈无色油状物的标题化合物。MS: (+) *m/z* 224.4 (*M*+1)。

c) 4, 5-二氯-2-甲基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯

将 2-甲基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (16.5 g, 73.7 mmol) 和 *N*-氯代琥珀酰亚胺 (20.7 g, 154.7 mmol) 于 247 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中的溶液于 100°C 下加热 4 小时。添加乙酸乙酯 (800 mL)。将有机溶液用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-20% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物得到 12.9 g 呈无色油状物的标题化合物。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 4.28 (2H, q, *J*=7.0 Hz), 3.86 (2H, t, *J*=7.8 Hz), 2.51 (s, 3H), 1.74-1.42 (m, 3H), 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 和 0.95 (6H, d, *J*=6.6 Hz)。

d) 2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

将 4, 5-二氯-2-甲基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (14.3 g, 48.9 mmol)、*N*-溴代琥珀酰亚胺 (8.93 g, 50.2 mmol) 和过氧化苯甲酰 (1.18 g, 4.89 mmol) 悬浮于 123 mL 苯中并且于回流温度下加热 16 小时。将反应混合物冷却并用乙酸乙酯稀释。将反应

混合物依次用饱和碳酸氢盐溶液、盐水、饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机溶剂干燥，过滤，并浓缩得到 18.1 g 呈棕色油状物的粗 4,5-二氯-2-溴甲基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯。

于 0°C 下向叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (10.4 g, 51.3 mmol) 于 90 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中的溶液中添加氢氧化钠 (于矿物油中的 60% 分散液, 2.35 g, 58.7 mmol)。接着去除冰浴, 并且将反应混合物于周围温度下搅拌 10 min。于 0°C 下冷却反应混合物后, 添加于 20 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中的粗 4,5-二氯-2-溴甲基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (18.1 g, 48.9 mmol)。去除冰浴, 并且将反应混合物于周围温度下搅拌 1 小时。添加饱和氯化铵水溶液 (200 mL) 和乙酸乙酯 (350 mL) 以中止反应。将有机层用水和饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 过滤, 并浓缩得到 24.1 g 呈黑色油状物的粗 2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-4,5-二氯-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯。

将所述粗 2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-4,5-二氯-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯 (24.1 g, 48.9 mmol) 溶解于 110 mL 无水 THF 中并且于丙酮干冰浴中冷却到 -78°C。将 77.0 mL 的 1.0 M 叔丁醇钾于 THF 中的溶液缓慢添加到冷溶液中, 并且将反应物于 -78°C 下搅拌 30 min 并接着于室温下搅拌 10 min。用 9.2 mL 乙酸中止反应。蒸发掉溶剂, 并且将残余物溶解于二氯甲烷 (184 mL) 中。添加三氟乙酸 (184 mL), 并且将反应混合物于周围温度下搅拌 1 h。蒸发掉溶剂, 并且将残余物溶解于 100 mL 二氯甲烷中。添加三乙胺直到溶液呈碱性。使空气通过反应混合物过夜后, 蒸发掉溶剂。将残余物溶解于 350 mL 乙酸乙酯中, 并且将有机溶液用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-100% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 2.23 g 棕色泡沫。MS: (+) *m/z* 345.2 (M+1)。

e) 7-溴-2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

将 2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (2.23 g, 6.46 mmol)、*N*-溴代琥珀酰亚胺 (1.38 g, 7.75 mmol) 和过氧化苯甲酰 (156 mg, 0.646 mmol) 于 50 mL 苯中的悬浮液于回流温度下加热 5 小时。将反应混合物依次用饱和碳酸氢钠、盐水、饱和氯化铵溶液和盐水洗涤。将有机溶液干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-2% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 1.36 g 白色固体。MS: (+) *m/z* 423.1 (M+1)。

f) 7-氰基-2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

向 7-溴-2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (1.16 g, 2.74 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (228 mg, 0.411 mmol)、锌粉 (32.1 mg, 0.493

mmol) 和氰化锌 (290 mg, 2.47 mmol) 于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (8.7 mL) 中的混合物中添加三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (188 mg, 0.21 mmol)。将反应混合物于 120°C 下加热 1.5 小时, 随后添加乙酸乙酯 (100 mL)。将有机溶液用饱和氯化铵水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-30% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 0.65 g 呈淡黄色固体的标题化合物。MS: (+) *m/z* 370.2 (*M*+1)。

g) {[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

将 7-氰基-2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (80 mg, 0.22 mmol) 和甘氨酸 (324 mg, 4.32 mmol) 悬浮于 8.64 mL 于甲醇中的 0.5 N 甲醇钠中。将反应物于回流温度下加热过夜, 冷却并浓缩。将残余物溶解于水 (15 mL) 中, 并且用 1 N 盐酸将溶液酸化到 pH 1~2。通过过滤收集呈淡黄色固体的标题化合物 (60 mg)。MS: (+) *m/z* 399.2 (*M*+1)。

实例 97

{[7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

向 7-氰基-2,3-二氯-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (0.66 g, 1.78 mmol) (实例 96 (f)) 和甲酸铵 (2.25 g, 35.7 mmol) 于 62 mL 乙酸乙酯中的悬浮液中添加 10 重量% 碳载钯 (312 mg)。将反应混合物回流 1 h。滤出催化剂, 并浓缩滤液得到 0.48 g 白色固体。MS: (+) *m/z* 302.3 (*M*+1)。

b) {[7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 96 (g) 的条件下, 由 7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) *m/z* 331.3 (*M*+1)。

实例 98

{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

于周围温度下向 7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (0.4 g, 1.33 mmol) (实例 97 (a)) 和乙酸酐 (0.25 mL, 2.65 mmol) 于二氯甲烷 (8 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.37 mL, 2.65 mmol)。将反应混合物于周围温度下搅拌 2.5 h, 随后添加 100 mL 二氯甲烷。将有机溶液用 80 mL 水洗涤, 干燥, 过滤, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-50% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物产生 0.44 g 无

色油状物。MS: (+)m/z 344.3 (M+1)。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (0.44 g, 1.28 mmol) 和 *N*-氯代琥珀酰亚胺 (0.188 g, 1.41 mmol) 于 8 mL *N,N'*-二甲基甲酰胺中的溶液于 100℃ 下加热 1 h。添加乙酸乙酯 (100 mL)。将有机溶液用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并浓缩。通过快速色谱法, 用 0-40% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱来纯化粗产物得到 0.27 g 呈白色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 378.3 (M+1)。

c) {[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 96(g) 的条件下, 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3-甲基-丁基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。MS: (-) m/z 363.3 (M-1)。

实例 99

{[2,3-二氯-7-氰基-1-环己基甲基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-甲基-1-环己基甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

在类似于实验实例 96 (b) 的条件下, 由 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (实例 96 (a)) 和(溴甲基)环己烷来制备。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 6.50 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 6.43 (1H, d, *J*= 3.2 Hz), 4.23 (2H, q, *J*= 7.0 Hz), 3.62 (2H, d, *J*= 6.6 Hz), 2.50 (3H, s), 1.78-0.88 (11 H, m), 和 1.33 (3H, t, *J*= 7.0 Hz)。

b) 4, 5-二氯-2-甲基-1-环己基甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

在类似于实验实例 96 (c) 的条件下, 由 2-甲基-1-环己基甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 318.3 (M+1)。

c) 2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 96 (d) 的条件下, 由 4, 5-二氯-2-甲基-1-环己基甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 371.3 (M+1)。

d) 7-溴-2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 96 (e) 的条件下, 由 2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 449.0 (M+1)。

e) 7-氰基-2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 96 (f) 的条件下, 由 7-溴-2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) m/z 396.1 (M+1)。

f) {[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 96 (g) 的条件下, 由 7-氰基-2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) *m/z* 425.1 (M+1)。

实例 100

{[7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

在类似于实验实例 99 (a) 的条件下, 由 7-氰基-2,3-二氯-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (实例 99 (e)) 来制备。MS: (+) *m/z* 328.2 (M+1)。

b) {[7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

在类似于实验实例 96(g) 的条件下, 由 7-氰基-4-羟基-1-环己基甲基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。MS: (+) *m/z* 357.2 (M+1)。

实例 101

[(1-苄基-3-氯-4-羟基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

将 1-苄基-4-羟基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (500 mg, 1.68 mmol)、特戊酰氯 (0.250 mL, 2.02 mmol)、4-二甲基氨基吡啶 (21 mg, 0.168 mmol) 和三乙胺 (0.468 mL, 3.36 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中的混合物于室温下搅拌 1 h; 接着将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用饱和 NaCl 溶液洗涤并随后将有机相经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并用柱纯化残余物产生呈透明油状物的所需产物 (599 mg, 93%)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.62 (s, 1 H), 7.31-7.20 (m, 6H), 6.53-6.51 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 1.47 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.3 Hz)。

b) 1-苄基-3-氯-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯

将 1-苄基-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (67 mg, 0.176 mmol)、NCS (28 mg)、BzOOBz (2.3 mg) 于四氯化碳 (2 mL) 中的混合物回流 1 h; 接着冷却, 去除溶剂并且用柱纯化残余物产生所需产物 (67 mg)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.63 (s, 1H), 7.4-7.2 (m, 6H), 5.35 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz), 1.46 (s, 9H), 1.41 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

c) [(1-苄基-3-氯-4-羟基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

将 1-苄基-3-氯-4-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-5-甲酸乙酯 (65 mg) 和 NaOMe/HOMe (0.94 mL, 0.5 M) 的混合物回流 1 h; 接着冷却, 使其在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分溶, 将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经硫酸钠干燥并接着过滤, 浓缩产生残余物, 将其与甘氨酸 (236 mg) 和 NaOMe/HOMe (4.71 mL) 一起回流过夜; 随

后去除溶剂，使残余物在 MTBE（甲基叔丁基醚）和水之间分溶，接着用 2 M HCl 将水相酸化到 pH = 1-2，于冰/水浴中冷却后通过过滤收集固体，接着冻干所述固体产生标题化合物（27 mg）。ESI (m/z): 360 (M+H)⁺。

实例 102

[(4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

在氮气流下向 2-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯（5.197 g，根据铃木（Suzuki）等人（1984）合成（斯图加特）（Synthesis (Stuttgart) 7:616-617 制备）、MeI（2.07 mL）于 DMF（25 mL）中的冰-水浴冷却溶液中添加 NaH（1.33 g，60%纯度，于矿物油中）。将反应物于 0°C 下搅拌 10 min 并且于室温下搅拌 20 min 并接着用稀 HCl 溶液中止，用冰/水稀释到约 200 mL 的体积；用冰/水浴冷却混合物并通过过滤收集固体，用水洗涤，并在高真空下干燥产生呈疏松棕黄色固体的所需粗产物（5.87 g）。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.14-8.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 3H), 4.38 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.69 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.45 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

b) 5,7-二溴-2-溴甲基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

类似于实例 3 (a) 由 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯、NBS 和 BzOObz 来制备。标题化合物：¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.35 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.41 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 3.75 (s, 3H), 1.46 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

c) 5,7-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 5,7-二溴-2-溴甲基-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物，¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.36 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.4-3.79 (m, 8H), 1.6-1.0 (m, 15H)。

d) 6,8-二溴-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 5,7-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-甲基-1H-吡啶-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物：¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 11.6 (br, s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.43 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.01 (s, 3H), 1.39 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

e) 4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 6,8-二溴-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物：¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H),

8.41 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.64-7.24 (m, 3H), 4.56 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 3.97 (s, 3H), 1.52 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

f) [(4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 300 (M+H)⁺。

实例 103

[(4-羟基-1,9-二甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-溴-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯

将 4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯 (511 mg)、NBS (354 mg) 和 BzOObz (12.7 mg) 于四氯化碳 (20 mL) 中的混合物回流 25 min; 接着冷却, 去除溶剂, 用柱纯化残余物产生标题化合物 (773 mg)。ESI MS (m/z): 349 (M+H)⁺。

b) 4-羟基-1,9-二甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯

将 1-溴-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯 (197 mg)、四甲基锡 (0.094 mL) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg) 于 DMF (2 mL) 中的混合物于 120°C 下加热 45 min。接着使反应物在 EtOAc 和水之间分溶, 随后将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并接着过滤, 浓缩; 用柱纯化残余物产生标题化合物 (118 mg)。ESI MS (m/z): 285 (M+H)⁺。

c) [(4-羟基-1,9-二甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1,9-二甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 314 (M+H)⁺。

实例 104

[(4-羟基-9-甲基-1-苯基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-羟基-9-甲基-1-苯基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯

将 1-溴-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯 (150 mg)、三丁基苯基锡 (0.169 mL) 和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg) 于 DMF (1.5 mL) 中的混合物于 120°C 下加热 41 min。接着使反应物在 EtOAc 和水之间分溶, 随后将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥并接着过滤, 浓缩; 用柱纯化残余物产生标题化合物 (94 mg)。ESI MS (m/z): 347 (M+H)⁺。

b) [(4-羟基-9-甲基-1-苯基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-9-甲基-1-苯基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 376 (M+H)⁺。

实例 105

[(1-氰基-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**a) 1-氰基-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯**

将 1-溴-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯 (256 mg)、CuCN (132 mg) 于 NMP (N-甲基 2-吡咯烷酮, 2 mL) 中的混合物于 120°C 下加热 67 min。将混合物倾倒入 EtOAc 和稀氢氧化铵溶液的搅拌混合物中, 接着用浓 HCl 酸化; 接着将有机相与水相分离并且用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩; 用柱纯化残余物产生所需产物 (84 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 296 (M+H)⁺。

b) [(1-氰基-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-氰基-4-羟基-9-甲基-9H-β-咔啉-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 325 (M+H)⁺。

实例 106

[[3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 3,7-二溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 533 (M+H)⁺。

b) 3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 3,7-二溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 480 (M+H)⁺。

c) [[3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 509 (M+H)⁺。

实例 107

[[7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 3-溴-7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 402 (M+H)⁺。

b) [[7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 431 (M+H)⁺。

实例 108**[(4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-乙酸****a) 3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯**

将苯基肼 (8.92 g)、2-氧代-丁酸 (10.11 g)、单水合 TsOH (47.1 g) 于 EtOH (200 mL) 中的混合物回流过夜, 接着冷却, 滤出固体并且用 EtOH 简单洗涤, 将所有液体组合并且浓缩产生残余物, 随后使其在 EtOAc 和水之间分溶, 将有机相分别用饱和 NaHCO₃ 溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 接着经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并结晶产生产物 (15.6 g)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 (br, s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40-7.10 (m, 3H), 4.40 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.61 (s, 3H), 1.43 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

b) 3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯

类似于实例 1 (a) 由 3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯、碘苯、CuI、N,N'-二甲基乙二胺和磷酸钾来制备。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.7-7.0 (m, 9H), 4.15 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 2.67 (s, 3H), 1.10 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

c) 4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯

将 3-甲基-1-苯基-1H-吡啶-2-甲酸乙酯 (1.708 g)、NBS (2.17 g) 和 BzOOBz (60 mg) 于四氯化碳 (20 mL) 中的混合物回流 2 h; 接着冷却混合物, 滤出固体, 浓缩滤液产生中间体溴化物 (1.263 g)。

类似于实例 1 (c) 的反应, 使上述中间体溴化物 (1.263 g) 与叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (586 mg) 和 NaH (150 mg, 60%纯度, 于矿物油中) 反应产生中间体 (1.291 g)。

接着使这一中间体经受类似于实例 1 (d) 的环化 (KO^tBu)、Boc 去除 (TFA) 和空气介导的芳化条件而产生标题产物。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.60-7.20 (m, 8H), 4.54 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.50 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

d) [(4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 362 (M+H)⁺。

实例 109**[(1-氰基-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-乙酸****a) 1-溴-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯**

类似于实例 103 (a) 由 4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3-甲酸乙酯、NBS 和

BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 411 (M+H)⁺。

b) 1-氰基-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 1-溴-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 358 (M+H)⁺。

c) [(1-氰基-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-氰基-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 385 (M-1)⁻。

实例 110

[(4-羟基-1-甲基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-羟基-1-甲基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-甲酸乙酯

类似于实例 103 (b) 由 1-溴-4-羟基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-甲酸乙酯、四甲基锡和双(三苯基膦)氯化钯(II) (Pd(PPh₃)₂Cl₂) 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 347 (M+H)⁺。

b) [(4-羟基-1-甲基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1-甲基-5-苯基-5H-吡啶并[4,3-b]咪唑-3-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 376 (M+H)⁺。

实例 111

[(1-苄基-3-氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-3-氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 1-苄基-3,7-二氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (155 mg)、Zn(CN)₂ (30 mg)、Zn 粉 (3.3 mg)、Pd₂(dba)₃ (19.4 mg)、dppf (23.5 mg) 于 DMA (1.5 mL) 中的混合物加热到 120°C 历时 90 min; 接着使混合物在 EtOAc 和水之间分溶, 接着依序将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩产生残余物, 用柱将其纯化产生所需标题化合物 (100 mg)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.16 (s, 1H), 7.4-7.1 (m, 6H), 5.71 (s, 2H), 4.53 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

b) [(1-苄基-3-氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-3-氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 385 (M+H)⁺。

实例 112

[[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 3-溴-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (200 mg)、 $Zn(CN)_2$ (31 mg)、Zn 粉 (3.5 mg)、 $Pd_2(dba)_3$ (20 mg)、dppf (24.4 mg) 于 DMA (1 mL) 中的混合物加热到 120℃ 历时 145 min; 接着使混合物在 EtOAc 和水之间分溶, 接着依序将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩产生残余物, 用柱将其纯化产生所需标题化合物 (83 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 402 (M+H)⁺。

b) **{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸**
类似于实例 1 (e) 由 3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 431 (M+H)⁺。

实例 113

{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) **7-溴-3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**
类似于实例 103 (a) 由 3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 480 (M+H)⁺。

b) **3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**
类似于实例 103 (b) 由 7-溴-3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、四甲基锡和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 416 (M+H)⁺。

c) **{[3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸**

类似于实例 1 (e) 由 3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-7-甲基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 445 (M+H)⁺。

实例 114

{[3,7-二氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) **3,7-二氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**
类似于实例 105 (a) 由 7-溴-3-氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 427 (M+H)⁺。

b) **{[3,7-二氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸**

类似于实例 1 (e) 由 3,7-二氰基-2-(4-氟-苯基)-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 454 (M-1)⁻。

实例 115

[(7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2,3,7-三溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS(m/z):517(M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z):464(M+H)⁺。

c) 7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 308 (M+H)⁺。

[(7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 337 (M+H)⁺。

实例 116

[(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 3,7-二氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 25 (a) 由 4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NCS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.76 (s, 1H), 7.6-7.2 (m, 6HH), 4.51 (q, 2H, J = 7.0 Hz), 1.47 (t, 3H, J = 7.0 Hz)。

b) 3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 111 (a) 由 3,7-二氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、Zn(CN)₂、Zn 粉、Pd₂(dba)₃ 和 dppf 来制备。标题化合物, ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 12.22 (s, 1H), 7.59-7.40 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 4.54 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 1.49 (t, 3H, J = 7.1 Hz)。

[(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 369 (M-1)⁻。

实例 117

[[2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸**a) 1-(4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯**

类似于实例 5(a) 由 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 262 ($M+H$)⁺。

b) 4,5-二溴-2-溴甲基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 5 (b) 由于 CCl_4 中的 1-(4-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 416 ($M-HBr+H$)⁺。

c) 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 1 (c) 由 1-4,5-二溴-2-溴甲基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 641 ($M+Na$)⁺。

d) 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 1 (d) 由 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 573 ($M+H$)⁺。

e) [[2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 500 ($M+H$)⁺。

实例 118**[(4-羟基-1-苄乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2-甲基-1-苄乙基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯**

向 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (11.43 g) 和 (2-溴-乙基)-苯 (20.20 mL) 于 DMF (100 mL) 中的冰/水浴冷却溶液中小心地添加 NaH (3.88 g, 于矿物油中的 60% 悬浮液)。随后将混合物于室温下搅拌过夜, 并再次用冰/水浴冷却, 将另一 20.20 mL (2-溴-乙基)-苯和 3.88 NaH 添加到反应中, 使其再搅拌 5 h; 接着通过倾倒入氯化铵和冰/水的混合物中来中止混合物反应, 用 EtOAc 萃取; 将 EtOAc 相用水 (两次)、饱和 NaCl 溶液 (一次) 洗涤, 并接着经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩; 用二氧化硅柱纯化残余物产生所需标题产物 (3.30 g), 回收起始吡咯 (6.31 g)。标题化合物, ESI MS (m/z): 258 ($M+H$)⁺。

b) 4-羟基-1-苄乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 2-甲基-1-苄乙基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (3.30 g)、NBS (6.99 g) 和 BzOOBz (157 mg) 于四氯化碳 (50 mL) 中的混合物回流 4 h; 接着冷却混合物, 滤出固体, 浓缩滤液并用柱纯化产生中间体溴化物 (6.44 g)。

类似于实例 1 (c) 的反应, 使上述中间体溴化物 (1.263 g) 与叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (2.605 g) 和 NaH (667 mg, 60%纯度, 于矿物油中) 反应产生中间体 (7.51 g)。

接着使这一中间体经受类似于实例 1 (d) 的环化 (KO^tBu)、Boc 去除 (TFA) 和空气介导的芳化条件而产生中间体 (2.93 g)。

接着将上述中间体 (2.93 g) 与于 EtOAc (50 mL) 中的甲酸铵 (7.89 g) 和 Pd-C (666 mg, 10% Pd-C, 50%水) 一起回流过夜; 接着冷却, 通过短硅藻土塞子过滤, 接着将滤液用水洗涤一次并且经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用柱纯化所得残余物产生标题化合物 (1.625 g)。标题化合物, ESI MS (m/z): 311 (M+H)⁺。

c) [(4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

实例 119

{[2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3,7-三溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 549 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 496 (M+H)⁺。

c) {[2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 525 (M+H)⁺。

实例 120

[(3-溴-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (206 mg)、乙酸酐 (0.127 mL) 和三乙胺 (0.187 mL) 于二氯甲烷 (2 mL) 中的混合物于室温下搅拌 1 h; 接着浓缩混合物, 用柱纯化残余物产生标题化合物 (201 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 350 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-溴-7-氰基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (1317-67-A)

类似于实例 103 (a) 中的溴化程序由 4-乙酰氧基-7-氰基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 428 (M+H)⁺。

c) [(3-溴-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-溴-7-氰基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 428 (M+H)⁺。

实例 121

{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

b) {[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1(e)由 7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 369 (M+H)⁺。

实例 122

[(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 3,7-二氯-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 25 (a) 由 4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NCS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS(m/z):379(M+H)⁺。

b) 3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 111(a)由 3,7-二氯-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、Zn(CN)₂、Zn 粉、Pd₂(dba)₃ 和 dppf 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 370 (M+H)⁺。

c) [(3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 3-氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 399 (M+H)⁺。

实例 123

{[2,3-二溴-4-羟基-1-(1S)-苯基-乙基]-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2-甲基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

将 1S-苯基-乙胺 (28.05 g) 和乙酰乙酸乙酯 (31 mL) 的纯 (neat) 混合物于室温下搅拌 2 h; 接着将三乙胺 (64.4 mL) 添加到上述混合物中, 接着用冰/水浴冷却, 缓慢添加氯乙醛 (88.2 mL, 50 重量%水溶液) 以保持内部温度低于 20°C; 接着将混合物于室温下搅拌过夜。添加水 (50 mL) 以使搅拌比较容易; 再将混合物于 100°C 下加热过夜。

将深色混合物冷却，在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分溶，将 EtOAc 相用饱和 NaCl 溶液洗涤，经无水硫酸钠干燥并添加等体积的己烷，接着使混合物通过二氧化硅塞子以部分去除深色物质；接着浓缩，用柱纯化残余物产生所需产物 (7.725 g)。标题化合物，ESI MS (m/z): 258 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 2-甲基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (7.72 g)、NBS (16.02 g) 和 BzOObz (363 mg) 于四氯化碳 (80 mL) 中的混合物回流 1 h；接着冷却混合物，滤出固体，浓缩滤液并且用柱纯化产生中间体溴化物 (17.07 g)，ESI MS (m/z): 493 (M+H)⁺。

类似于实例 1 (c) 中的反应，使上述中间体溴化物 (17.07 g) 与叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (6.10 g) 和 NaH (1.56 g, 60% 纯度，于矿物油中) 反应产生中间体 (17.36 g)，ESI MS (m/z): 637 (M+Na)⁺。

接着使这一中间体 (17.36 g) 经受类似于实例 1 (d) 的环化 (KO^tBu)、Boc 去除 (TFA) 和空气介导的芳化条件而产生中间体 (7.375 g)。标题化合物，ESI MS (m/z): 467 (M+H)⁺。

c) {[2,3-二溴-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 496 (M+H)⁺。

实例 124

{[3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 382 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将封闭小瓶中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (103 mg)、NCS (38 mg) 于 MeCN (2 mL) 中的混合物于 90 °C 下加热 1 h。接着去除溶剂，用柱纯化残余物产生所需产物 (67 mg)。标题化合物，ESI MS (m/z): 416 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 403 (M+H)⁺。

实例 125

{[1-苄基-2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-苄基-2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 111 (a) 由 1-苄基-2,3,7-三氯-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、 $Zn(CN)_2$ 、Zn 粉、 $Pd_2(dba)_3$ 和 dppf 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 390 (M+H)⁺。

b) [(1-苄基-2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-苄基-2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 419 (M+H)⁺。

实例 126**[[4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸****a) 4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 311 (M+H)⁺。

b) [[4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

实例 127**[(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2,3,7-三氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

将封闭小瓶中的 4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (112 mg)、NCS (163 mg) 于 MeCN (2 mL) 中的混合物于约 95°C 下加热过夜。接着去除溶剂, 用柱纯化残余物产生所需产物 (101 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 385 (M+H)⁺。

b) 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 111 (a) 由于 DMA (N,N-二甲基乙酰胺) 中的 2,3,7-三氯-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、 $Zn(CN)_2$ 、Zn 粉、 $Pd_2(dba)_3$ 和 dppf 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 376 (M+H)⁺。

c) [(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 405 (M+H)⁺。

实例 128**[(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2,3,7-三氯-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 127 (a) 由于 MeCN 中的 4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲

酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS(m/z):413(M+H)⁺。

b) 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 111 (a) 由于 DMA 中的 2,3,7-三氯-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、Zn(CN)₂、Zn 粉、Pd₂(dba)₃ 和 dppf 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 404 (M+H)⁺。

c) [(2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-苯乙基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 433 (M+H)⁺。

实例 129

[[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基]-乙酸

a) 2,3,7-三氯-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 127 (a) 由于 MeCN 中的 4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 413 (M+H)⁺。

b) 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 111 (a) 由于 DMA 中的 2,3,7-三氯-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、Zn(CN)₂、Zn 粉、Pd₂(dba)₃ 和 dppf 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 404 (M+H)⁺。

c) {[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 433 (M+H)⁺。

实例 130

[(1-苄基-3-溴-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-2,3,7-三溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由 1-苄基-2,3-二溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 531 (M+H)⁺。

b) 1-苄基-2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 1-苄基-2,3,7-三溴-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z):478(M+H)⁺。

c) 1-苄基-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 1-苄基-2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 322 (M+H)⁺。

d) 4-乙酰氧基-1-苄基-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 120 (a) 由 1-苄基-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 364 (M+H)⁺。

e) 4-乙酰氧基-1-苄基-3-溴-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将封闭小瓶中的 4-乙酰氧基-1-苄基-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (225 mg)、NBS (116 mg) 于 MeCN (3 mL) 中的混合物于 90℃ 下加热过夜。接着去除溶剂, 用柱纯化残余物产生所需产物 (232 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 442 (M+H)⁺。

f) [(1-苄基-3-溴-7-氰基-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-1-苄基-3-溴-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 429 (M+H)⁺。

实例 131

{[4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二溴-4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 123 (a) 和 (b) 步骤中合成 2,3-二溴-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 1R-苯基-乙胺、乙酰乙酸乙酯、氯乙醛和三乙胺起始来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 467 (M+H)⁺。

b) 4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 311 (M+H)⁺。

c) {[4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

实例 132

{[4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 117 (a)、(b)、(c) 和 (d) 步骤中合成 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯、4-甲氧基苄基溴起始类似地制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 483 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 512 (M+H)⁺。

c) {[4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 6 (a) 由 {[2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

实例 133

{[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3,7-三溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (4.05 g) 和 NBS (1.61 g) 于 MeCN (30 mL) 中的混合物回流 10 min, 接着用冰/水浴冷却反应混合物, 收集沉淀物为所需产物 (1.418 g)。标题化合物, ESI MS (m/z): 583 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 530 (M+H)⁺。

c) 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 352 (M+H)⁺。

d) {[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 381 (M+H)⁺。

实例 134

[(1-苄基-7-氰基-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-乙酰氧基-1-苄基-7-氰基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (b) 中的斯蒂尔 (Stille) 甲基化步骤由 4-乙酰氧基-1-苄基-3-溴-7-氰基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、四甲基锡和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 378 (M+H)⁺。

b) [(1-苄基-7-氰基-4-羟基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-1-苄基-7-氰基-3-甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 365 (M+H)⁺。

实例 135

{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-

乙酸

a) 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (123 mg) 和 NCS (98 mg) 于 MeCN (3 mL) 中的混合物回流 1 h。冷却反应混合物并去除溶剂, 用柱纯化残余物产生所需产物 (105 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 420 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 449 (M+H)⁺。

实例 136

{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

根据实例 129(a)、(b)和(c)步骤中合成对映异构体{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(1S-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸的反应工序从 4-羟基-1-(1R-苯基-乙基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯起始类似地制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 433(M+H)⁺。

实例 137

{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 394 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 428 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 415 (M+H)⁺。

实例 138

{[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸**a) 1-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯**

将 2-溴乙醛（由从加热 18.212 g 2-溴乙醛缩二乙醇和 25.63 g 草酸二水合物得到的镉出物制备，详情参见美国专利 4,087,539）小心地添加到乙酰乙酸乙酯钠盐（9.84 g）于乙醇（100 mL）中的冰/水浴冷却混合物中；添加后，将混合物于室温下搅拌 1 h 并且添加对甲氧基苯胺（9.56 g），随后将所得混合物于油浴中回流 1 h。接着冷却反应，去除溶剂，使残余物在 EtOAc 和 1 M HCl 水溶液之间分溶；依序将有机相用水、饱和 NaCl 溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩；用柱纯化所得残余物产生所需产物（8.08 g）。标题化合物，ESI MS (m/z): 260(M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 3 (a)、(b) 和 (c) 步骤中合成 2,3-二溴-4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 1-(4-甲氧基-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯起始类似地制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 469 (M+H)⁺。

c) 2,3,7-三溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 133 (a) 由于 MeCN 中的 2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NBS 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 547 (M+H)⁺。

d) 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 494 (M+H)⁺。

e) 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 338 (M+H)⁺。

f) {[7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 367 (M+H)⁺。

实例 139

{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 135 (a) 由于 MeCN 中的 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物，ESI MS (m/z): 406 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 435 (M+H)⁺。

实例 140

{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 380 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 414 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 401 (M+H)⁺。

实例 141

{[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 120 (a) 由 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 513 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-1-(4-氟-苄基)-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 19 (b) 由 4-乙酰氧基-2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、四甲基锡和 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 385 (M+H)⁺。

c) {[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-1-(4-氟-苄基)-2,3-二甲基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 372 (M+H)⁺。

实例 142

{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 138 (a) 和 (b) 步骤中合成 2,3-二溴-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 4-氟苯胺起始类似地制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 457 (M+H)⁺。

b) 2,3,7-三溴-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 133(a) 由于 MeCN 中的 2,3-二溴-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NBS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 535 (M+H)⁺。

c) 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 482 (M+H)⁺。

d) 7-氰基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 326 (M+H)⁺。

e) {[7-氰基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1(e) 由 7-氰基-1-(4-氟-苯基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 355 (M+H)⁺。

实例 143**{[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 135 (a) 由于 MeCN 中的 7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 394 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 423 (M+H)⁺。

实例 144**{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 368 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苯基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 402 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 389 (M+H)⁺。

实例 145

{[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 315 (M+H)⁺。

b) {[1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 344 (M+H)⁺。

实例 146

[(2-氰基-4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

a) [(2-氰基-4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸

将[(2-溴-4-羟基-1-苄基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基)-氨基]-乙酸 (50 mg)、Zn(CN)₂ (9.0 mg)、Zn 粉 (1.0 mg)、Pd₂(dba)₃ (5.9 mg)、dppf (7.1 mg) 于 DMA (1 mL) 中的混合物加热到 120°C 历时 60 min; 接着将混合物冷却, 用 DMSO 稀释并且通过 C18 反相色谱法纯化产生所需标题化合物 (33 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 337 (M+H)⁺。

实例 147

{[1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二溴-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 117 (a)、(b)、(c) 和 (d) 步骤中合成 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯、2-氟苄基溴起始类似地制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 471 (M+H)⁺。

b) 1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 315 (M+H)⁺。

c) {[1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸

酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 344 (M+H)⁺。

实例 148

{[4-羟基-1-(2-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二溴-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 117 (a)、(b)、(c) 和 (d) 步骤中合成 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯、2-甲氧基苄基氯起始类似地制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 483 (M+H)⁺。

b) 1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 327 (M+H)⁺。

c) {[4-羟基-1-(2-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

实例 149

{[4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二溴-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

根据实例 117 (a)、(b)、(c) 和 (d) 步骤中合成 2,3-二溴-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯的反应工序从 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯、3-甲氧基苄基氯起始类似地制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 483 (M+H)⁺。

b) 1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 327 (M+H)⁺。

c) {[4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 356 (M+H)⁺。

实例 150

{[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) {[7-氰基-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

将 {[7-氯-1-(4-氟-苄基)-4-羟基-3-苯基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸 (30 mg)、Zn(CN)₂ (4.0 mg)、Zn 粉 (0.5 mg)、Pd₂(dba)₃ (3.2 mg)、dppf (3.8 mg) 于 DMA (1 mL) 中的混合物加热到 120°C 历时 90 min; 接着将混合物冷却, 用 DMSO 稀释并且

通过 C18 反相色谱法纯化产生所需标题化合物 (11 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 431 (M+H)⁺。

实例 151

{[7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3,7-三溴-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由于四氯化碳中的 2,3-二溴-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 549 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 496 (M+H)⁺。

c) 7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

d) {[7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1(e) 由 7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 369 (M+H)⁺。

实例 152

{[7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3,7-三溴-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由于四氯化碳中的 2,3-二溴-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOOBz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 561 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 508 (M+H)⁺。

c) 7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 352 (M+H)⁺。

d) {[7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1(e) 由 7-氰基-1-(2-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸

乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 381 (M+H)⁺。

实例 153

{[7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3,7-三溴-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103 (a) 由于四氯化碳中的 2,3-二溴-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、NBS 和 BzOObz 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 561 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 105 (a) 由 2,3,7-三溴-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 CuCN 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 508 (M+H)⁺。

c) 7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 352 (M+H)⁺。

d) {[7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 381 (M+H)⁺。

实例 154

{[2-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-(3-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

类似于实例 5 (a) 由 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和 3-氟苄基溴来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 262 (M+H)⁺。

b) 2,3-二溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 2-溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 1-(3-氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (9.75 g)、NBS (20.33 g) 和 BzOObz (452 mg) 于四氯化碳 (150 mL) 中的混合物回流 2 h; 其产生二溴化产物和三溴化产物的混合物。将所述混合物冷却, 滤出固体; 浓缩滤液产生中间体溴化物 (17.18 g)。

将上述中间体溴化物 (17.18 g) 与叔丁氧基羰基氨基-乙酸乙酯 (7.59 g) 混合于 THF (100 mL) 中, 并且接着用冰/水浴冷却, 随后缓慢添加 KOBu-t (94 mL, 于 THF 中的 1.0 M 溶液)。将反应物在冷浴中搅拌, 随后用饱和氯化铵溶液中止反应; 接着用乙酸乙酯萃取混合物并且将有机相分别用水、饱和 NaCl 溶液洗涤并经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩产生环化中间体 (19.77 g)。

接着使这一中间体经受类似于实例 1 (d) 的 Boc 去除 (TFA) 和空气介导的芳化条件从而在柱纯化后产生标题产物。2,3-二溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (3.019 g), ESI MS (m/z): 471 (M+H)⁺, 和 2-溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (5.263 g), ESI MS (m/z): 393 (M+H)⁺。

c) 2-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

将 2-溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (1000 mg)、Zn(CN)₂ (150 mg)、Zn 粉 (17 mg)、Pd₂(dba)₃ (59 mg)、dppf (71 mg) 于 DMA (8 mL) 中的混合物加热到 120°C 历时 90 min; 接着使混合物在 EtOAc 和水之间分溶, 接着依序将有机相用饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩产生残余物, 用柱将其纯化产生所需标题化合物 (270 mg)。标题化合物, ESI MS (m/z): 340(M+H)⁺。

d) {[2-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1(e) 由 2-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 369 (M+H)⁺。

实例 155

{[2,3-二氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 135 (a) 由于 MeCN 中的 7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 408 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 437 (M+H)⁺。

实例 156

{[1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6 (a) 由 2,3-二溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 315 (M+H)⁺。

b) {[1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 344 (M+H)⁺。

实例 157

{[3-氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸**a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 382 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 416 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(2-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 403 (M+H)⁺。

实例 158**{[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 394 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 428 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-4-羟基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3-甲氧基-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 415 (M+H)⁺。

实例 159**{[7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯**

类似于实例 133(a) 由于 MeCN 中的 2,3-二溴-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NBS 来制备而产生三溴中间体; 使其经受类似于实例 105 (a) 的氰化条件 CuCN/NMP 产生 C-7 CN 中间体; 使其进一步经受类似于实例 6 (a) 的还原脱溴条件(于回流 EtOAc 中的甲酸铵、Pd/C) 产生所需标题化合物。标题化合物, ESI MS (m/z): 340 (M+H)⁺。

b) {[7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1(e) 由 7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 369 (M+H)⁺。

实例 160**{[7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸****a) 1-(3,4-二氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯**

类似于实例 5(a) 由 2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯和 3,4-二氟苄基溴来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 280 (M+H)⁺。

b) 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯

使 1-(3,4-二氟-苄基)-2-甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (12.48 g) 经受类似于实例 5(b) 的三溴化条件 (于 CCl₄ 中的 NBS 和 BzOOBz) 产生粗三溴中间体 (24.57 g); 使其经受类似于实例 1(c) 的缩合条件产生标题粗产物 (29.59 g)。标题化合物, ESI MS (m/z): 637 (M+H)⁺。

c) 2,3-二溴-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

在约 5 min 的过程期间向于甲苯 (100 mL) 中的冰/水浴冷却的粗 4,5-二溴-2-[(叔丁氧基羰基-乙氧基羰基甲基-氨基)-甲基]-1-(4-氟-苄基)-1H-吡咯-3-甲酸乙酯 (29.49 g) 中添加 25% (重量) 浓度的于甲苯中的叔戊醇钾 (67.04 mL); 之后, 将反应物在冷浴中搅拌 1 h 并接着倾倒入冰/水和氯化铵的搅拌混合物中, 将有机相分离并且用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩产生环化中间体。接着将所述中间体溶解于 50 mL 甲苯和 50 mL TFA 中并且于室温下搅拌 1 h, 接着浓缩, 使残余物在甲苯和水之间分溶; 将有机相分别用饱和碳酸氢钠、饱和氯化钠溶液洗涤一次, 接着经无水硫酸钠干燥, 过滤, 并且使空气鼓泡通过滤液过夜。收集沉淀物为第一批标题产物 (8.161 g)。将滤液浓缩并且用柱直接纯化产生第二批标题产物 (4.98 g)。标题化合物, ESI MS (m/z): 489 (M+H)⁺。

d) 2,3-二溴-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 103(a) 的合成将 2,3-二溴-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯 (4.98 g) 溴化产生粗三溴产物, 使其经受类似于实例 105(a) 的氰化条件 CuCN/NMP 产生 C-7 CN 标题产物。标题化合物, ESI MS (m/z): 514 (M+H)⁺。

e) 7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 6(a) 由 2,3-二溴-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡

吡啶-5-甲酸乙酯、甲酸铵和 Pd/C 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 358 (M+H)⁺。

f) {[7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 387 (M+H)⁺。

实例 161

{[3-氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 400 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 434 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 421 (M+H)⁺。

实例 162

{[2,3-二氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 135 (a) 由于 MeCN 中的 7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 408 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 437 (M+H)⁺。

实例 163

{[3-氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯(1354-189-A)

类似于实例 120 (a) 由 7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、乙酸酐和三乙胺来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 382 (M+H)⁺。

b) 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 124 (b) 由于 MeCN 中的 4-乙酰氧基-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 416 (M+H)⁺。

c) {[3-氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 4-乙酰氧基-3-氯-7-氰基-1-(3-氟-苄基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 403 (M+H)⁺。

实例 164

{[2,3-二氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

a) 2,3-二氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯

类似于实例 135 (a) 由于 MeCN 中的 7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯和 NCS 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 426 (M+H)⁺。

b) {[2,3-二氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-羰基]-氨基}-乙酸

类似于实例 1 (e) 由 2,3-二氯-7-氰基-1-(3,4-二氟-苄基)-4-羟基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲酸乙酯、甘氨酸和 NaOMe/HOMe 来制备。标题化合物, ESI MS (m/z): 455 (M+H)⁺。

实例 165

[(1-苄基-2,3-二氯-7-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-苄基-3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

在氮气下向 3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯(1.196 g, 根据文献瓦·格·特里(W. G. Terry), 格·威·肯纳(G. W. Kenner), 和格·柯尼斯(G. Kornis) 化学学会杂志(*J. Chem. Soc.*) **1965**, 4389-4393 制备)和苄基溴(1.15 mL)于 *N,N*-二甲基甲酰胺(17 mL)中的冰/水浴冷却的溶液中小心地添加 NaH(413 mg, 60%纯度, 于矿物油中)。将混合物于冰浴中搅拌 25 min 并接着用饱和氯化铵溶液(5 mL)中止反应。用 EtOAc 萃取, 并且将有机相用水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。用柱纯化粗残余物产生呈白色固体的标题化合物(1.536 g)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ = 7.32-6.98 (m, 5 H), 6.75 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 6.02 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 5.48 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

b) 1-苄基-4,5-二氯-3-氯甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

经 5 min 向在冰浴中的上述酯(200 mg, 0.87 mmol)于 DMF(2.8 mL)中的混合物中逐份添加三氯异氰尿酸(trichloroisocyanuric acid, TCIA)(135 mg, 0.67 mmol)。

将所得混合物于室温下搅拌 1 h, 此时添加另外的 TCIA (45 mg, 0.29 mmol) 并且再继续反应 2 h。将反应混合物倾倒入冰/水中并用乙酸乙酯萃取。将有机相用水、饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (用 5%-30% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化残余物提供标题化合物 125 mg。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ= 7.26 (m, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 5.67 (s, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H)。

c) 1-苄基-4,5-二氯-3-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯

向上述酯 (120 mg, 0.36 mmol) 和 (2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (109 mg, 0.43 mmol) 于乙腈 (4 mL) 中的混合物中添加碘化钾 (89.6 mg, 0.54 mmol) 和碳酸钾 (149 mg, 1.08 mmol)。将所得混合物于室温下搅拌过夜, 并接着用乙酸乙酯稀释。滤出不溶性固体, 并且将滤液用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (用 15%-70% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化残余物提供标题化合物 179 mg。MS: (+) m/z 551.13; 549.09 (M+1)。

d) 1-苄基-2,3-二氯-7-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯

于 -78°C 下向上述酯 (175 mg, 0.32 mmol) 于 THF (2.5 ml) 中的溶液中添加于 THF 中的 1 M KO^tBu (0.64 ml, 0.64 mmol)。将混合物于 -78°C 下搅拌 30 min, 升温至室温并且于那个温度下搅拌 1.5 h。将反应混合物用氯化铵水溶液中止反应并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥并真空浓缩产生黄色油状物 (149 mg)。将其溶解于二氯甲烷 (1 ml) 中并添加亚硫酸氯 (32 μL)。将反应混合物于室温下搅拌 3 h 并接着浓缩。使残余物在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯之间分溶。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱法 (用 10%-60% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 纯化残余物提供标题化合物 51.3 mg。MS: (+) m/z 367.07; 365.10 (M+1)。

e) [(1-苄基-2,3-二氯-7-羟基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

向上述酯 (50 mg, 0.14 mmol) 和甘氨酸 (210 mg, 2.80 mmol) 的固体混合物中添加甲醇钠于甲醇中的溶液 (0.5 M, 4.2 mL)。将所得混合物回流 20 h, 并且冷却后浓缩。将残余物溶解于水 (100 mL) 中并用乙酸乙酯萃取 (不用力振荡)。通过 1 N HCl 溶液将水层酸化到 pH = 3-4。收集沉淀物, 用水冲洗, 并真空干燥提供呈灰白色固体的标题化合物 (30 mg)。MS: (+) m/z 394.10; 396.07 (M+1)。

实例 166

[(2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-叔丁基-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2,2-二甲基-硫代丙酰胺 (7.7 g, 65.8 mmol) 和 2-氯乙酸乙酯 (9.26 mL, 67 mmol) 于 150 mL 乙醇中的溶液于回流温度下加热 24 h。将反应混合物减压浓缩, 悬浮于乙酸乙酯中, 并且用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水溶液洗涤。将有机部分经无水硫酸镁干燥并浓缩为 14.1 g 橙色粘性物质。MS (ESI+): 229.4 (M+1)。

b) 2-叔丁基-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-叔丁基-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (14.1 g, 62.1 mmol)、*N*-溴代琥珀酰胺 (11.6 g, 65.2 mmol) 和过氧化苯甲酰 (1.4 g, 6.2 mmol) 于 160 mL 四氯化碳中的溶液于回流温度下加热 16 h, 接着冷却并通过硅胶塞子过滤, 将其用二氯甲烷洗涤。将溶液浓缩为 19.6 g 黄色液体并且直接用于下一步骤。

将于 100 ml 无水 DMF 中的一部分粗 4-溴甲基-2-叔丁基-噻唑-5-甲酸乙酯 (12.6 g, 41.0 mmol)、*N*-(2,4-二甲氧基-苄基)甘氨酸乙酯 (11.6 g, 41.0 mmol) 和碳酸钾 (6.2 g, 45 mmol) 搅拌 18 h。使混合物分溶为两相水-乙酸乙酯混合物并且接着将分离的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 浓缩为残余物, 并通过快速色谱法纯化: 用 10-35% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物。分离出 13 g 黄色油状物。MS (ESI +): 479.4 (M+1)。

c) 2-叔丁基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

用外部冰浴将 2-叔丁基-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (12.8 g, 26.7 mmol) 于 350 mL 无水 THF 中的溶液冷却到 0°C 并且缓慢添加 53 mL 1 N 叔丁醇钾。将反应物于 0°C 下搅拌 2 h 并接着使其升温至室温并搅拌 2 h。将反应物用乙酸乙酯稀释并用 200 mL 饱和氯化铵和 50 mL 1 N HCl 的溶液洗涤。将有机部分用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并浓缩为 11.5 g 产物。MS (ESI +): *m/z* 433.4 (M+1)。

d) 2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

用外部冰浴将 2-叔丁基-5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (1 g, 2.3 mmol) 于 23 mL 二氯甲烷中的溶液冷却到 0°C 并添加亚硫酸氯 (253 μ L, 3.47 mmol)。去除冰浴并且使反应物于室温下搅拌 16 h。添加吡啶 (500 μ L) 并将混合物搅拌 5 min, 随后于硅胶上减压浓缩并通过柱色谱法纯化。用 10-50% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物产生 363 mg 浅黄色固体。MS (ESI -): *m/z* 279.3 (M-1)。

e) [(2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

使用 CEM Discovery 微波反应器用微波辐射将 2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶

-6-甲酸乙酯 (103 mg, 0.37 mmol) 和甘氨酸 (247 mg, 3.3 mmol) 于 5.9 mL 于甲醇中的 0.5 N NaOMe 中的悬浮液加热到 120°C 历时 15 min。将所得混合物减压浓缩并且将残余物悬浮于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液萃取三次。将组合的水溶液部分用浓 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取两次。将有机部分经无水硫酸钠干燥并浓缩为残余物。通过 C-18 柱反相色谱法, 用于水中的 5-80 % 乙腈+0.1% 甲酸的梯度洗脱所需产物来纯化粗产物。冻干的物质部分提供 10 mg 白色固体。MS (ESI -): m/z 308.1 (M-1)。

实例 167

[(2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-溴-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (3.87 g, 13.8 mmol, 实例 166 (d))、*N*-溴代琥珀酰胺 (2.67 g, 15 mmol) 和过氧化苯甲酰 (315 mg, 1.3 mmol) 于 46 mL 四氯化碳中的溶液于回流温度下加热 4 h。将反应混合物减压浓缩并且通过柱色谱法, 用 0-30% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物来纯化产生 3.4 g 标题化合物。MS (ESI -): 356.99, 358.98 e/z (M-1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

b) 2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (145 mg, 0.40 mmol)、四甲基锡 (220 μL, 1.6 mmol)、双(三苯基膦)-二氯化钯 II (30 mg, 0.04 mmol) 于 2.5 mL 无水 DMF 中的溶液加热到 130°C 历时 1 h。将反应混合物冷却, 用乙酸乙酯稀释, 并且依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥, 浓缩为粗残余物并且通过柱色谱法纯化 (用 10-50% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱) 产生 105 mg 白色固体。MS (ESI -): m/z 293.4 (M-1)。

c) [(2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 166 (e) 中所见的实验程序的条件下由 2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 266.9 (M+1)。

实例 168

[(2-叔丁基-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-叔丁基-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在氮气气氛下将 4-溴-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (100 mg, 0.28 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (13 mg, 0.014 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (15 mg, 0.028 mmol)、锌粉 (2 mg, 0.033 mmol) 和氰化锌 (20 mg, 0.168 mmol) 于 0.56 mL 二甲基乙酰胺中的溶液于 115°C 下加热 5 h。将混合物冷却, 用乙酸乙酯和饱和

氯化铵水溶液稀释并且通过硅藻土垫过滤。将有机部分分离并且用盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并浓缩为粗残余物。通过柱色谱法，用 10-60% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物来纯化粗物质产生 61 mg 标题化合物。MS (ESI⁻): m/z 304.1 (M-1)。

b) [(2-叔丁基-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

将 2-叔丁基-4-氰基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (85 mg, 0.28 mmol) 和甘氨酸 (188 mg, 2.5 mmol) 于 4.4 mL 于甲醇中的 0.5 N NaOMe 中的悬浮液于回流温度下加热 25 h。将反应混合物用水稀释，用 1 N HCl 酸化，并用乙酸乙酯萃取。将有机部分浓缩为残余物并且通过 C-18 柱反相色谱法，用于水中的 10-90% 乙腈+ 0.1% 甲酸的梯度洗脱所需产物来纯化。冻干的物质部分提供 50 mg 白色固体。MS (ESI⁻): m/z 333.0 (M-1)。

实例 169

[(4-丁基-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-丁基-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 4-溴-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (244 mg, 0.68 mmol)、四丁基锡 (573 μ L, 1.74 mmol)、双(三苯基膦)-二氯化钯 II (49 mg, 0.07 mmol) 于 4.6 mL 无水 DMF 中的溶液加热到 130°C 历时 1 h。将反应混合物冷却，用乙酸乙酯稀释，并依次用水和盐水洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥，浓缩为粗残余物产生 184 mg 白色固体。MS (ESI⁺): m/z 337.3 (M+1)。

b) [(4-丁基-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 4-丁基-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI⁻): m/z 363.9 (M-1)。

实例 170

[(2-叔丁基-7-羟基-4-((E)-苯乙烯基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙烯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在氮气气氛下，将 4-溴-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (300 mg, 0.835 mmol)、苯乙烯硼酸 (185 mg, 1.25 mmol)、碳酸铯 (675 mg, 2.08 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (143 mg, 0.12 mmol) 悬浮于 4 mL 无水 1,4 二噁烷中。将反应物于回流温度下加热 18 h，接着冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。将有机混合物依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥并浓缩为粗固体残余物，接着通过柱色谱法，用 10-90% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物来纯化：180 mg 黄色油状物。MS: (+)m/z 382.9 (M+1)。

b) [(2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙烯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙烯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物, 未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 412.0 (M+1)。

实例 171**[(2-叔丁基-7-羟基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2-叔丁基-7-羟基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

在类似于实例 169 (a) 中所见的实验程序的条件下由 4-溴-2-叔丁基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯和三丁基苯基锡制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 412.0 (M+1)。

b) [(2-叔丁基-7-羟基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 2-叔丁基-7-羟基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物, 未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 412.0 (M+1)。

实例 172**[(2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 2-叔丁基-7-羟基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (120 mg, 0.31 mmol) 和 75 mg 10% 碳载钯于 6 mL 1:10 乙酸乙酯:乙醇中的悬浮液置于 20 PSI 的氢气气氛下并振荡 4 小时。将所得混合物通过硅藻土垫过滤并且减压浓缩。通过柱色谱法, 用 0-30% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物来纯化粗固体残余物: 75 mg 白色固体。MS (ESI +): m/z 385.0(M+1)。

b) [(2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 2-叔丁基-7-羟基-4-苯乙基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物, 未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 412.0 (M+1)。

实例 173**[(2-叔丁基-7-羟基-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸****a) 2-叔丁基-7-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯**

将 2-叔丁基-7-羟基-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (200 mg, 0.68 mmol)、三甲基乙酰氯 (100 μ L, 0.816 mmol)、DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol) 和三乙胺 (190 μ L, 1.36 mmol) 于 4.5 mL 二氯甲烷中的溶液在氮气气氛下搅拌 4 h。将反应混合物用乙酸乙

酯稀释并且用 0.10 N HCl 和盐水洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥并减压浓缩为 262 mg 标题化合物。MS (ESI +): m/z 378.9(M+1)。

b) 2-叔丁基-7-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-叔丁基-7-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-4-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (178 mg, 0.47 mmol)、N-溴代琥珀酰胺 (92 mg, 0.52 mmol) 和过氧化苯甲酰 (12 mg, 0.05 mmol) 于 1.2 mL 四氯化碳中的溶液于回流温度下加热 16 h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并减压浓缩为 206 mg 黄色油状物，将其直接用于下一步骤。

将粗 4-溴甲基-2-叔丁基-7-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯(上述)、2-丙硫醇 (75 μ L, 0.8 mmol) 和碳酸铯 (130 mg, 0.4 mmol) 于 0.8 mL 的 THF:乙醇 1:1 混合物中的悬浮液搅拌 22 h。将所得反应混合物用乙酸乙酯稀释，并且用水和盐水洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥并减压浓缩为 160 mg 标题化合物。MS (ESI +): m/z 452.95 (M+1)。

c) 2-叔丁基-7-羟基-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

将 2-叔丁基-7-(2,2-二甲基-丙酰氧基)-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯 (150 mg, 0.33 mmol) 和乙醇钠 (215 mg 于乙醇中的 21%乙醇钠) 于 0.6 mL 乙醇中的溶液于 90 $^{\circ}$ C 下加热 2 h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并且用 1 N HCl 和盐水洗涤。将有机部分经硫酸钠干燥并减压浓缩。通过柱色谱法，用 0-40%乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物来纯化粗产物产生 80 mg 透明油状物。MS (ESI +): m/z 368.9 (M+1)。

d) [(2-叔丁基-7-羟基-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 2-叔丁基-7-羟基-4-异丙基硫基甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物，未经进一步纯化。MS (ESI+): m/z 397.9 (M+1)。

实例 174

[(7-羟基-2-甲基-4-苄基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯

将 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (4 g, 8 mmol, 实例 81 (b))、四甲基锡 (3.3 mL, 24 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钨 II (460 mg, 0.66 mmol) 于 50 mL 无水 DMF 中的溶液加热到 130 $^{\circ}$ C 历时 1 h。将反应混合物冷却，用乙酸乙酯稀释，并且依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机部分经无水硫

酸钠干燥，浓缩为粗残余物并且通过柱色谱法纯化（用 15-60%乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱）产生 3.13 mg 标题化合物。MS (ESI +): m/z 436.8 (M+1)。

b) 7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 166 (c) - (d) 中所见的实验程序的条件下由 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI -): m/z 237.0 (M-1)。

c) 4-溴-7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 167 (a) 中所见的实验程序的条件下由 7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 316.8, 318.8 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

d) 7-羟基-2-甲基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 169 (a) 中所见的实验程序的条件下由 4-溴-7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯和三丁基苯基锡制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 315.1 (M+1)。

e) [(7-羟基-2-甲基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 7-羟基-2-甲基-4-苯基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物，未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 343.96 (M+1)。

实例 175

[(7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 7-羟基-2-甲基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物，未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 267.9 (M+1)。

实例 176

[(7-羟基-2-萘-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-萘-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯

在氮气气氛下，将 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (1 g, 2 mmol, 实例 96 (b))、2-萘硼酸 (2-naphthyleneboronic acid) (688 mg, 4 mmol)、碳酸铯 (1.43 g, 4.4 mmol) 和四(三苯基膦)钼 (0) (347 mg, 0.3 mmol) 悬浮于 10 mL 无水 1,4 二噁烷中。将反应物于回流温度下加热 18 h，接着冷却到室温并用乙酸乙酯稀释。将有机混合物依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水溶液洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥并浓缩为粗固体残余物，接着通过柱色谱法，用 5-40%乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱所需产物来纯化：876 mg 标题化合物。MS: (+)m/z 548.9 (M+1)。

b) 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-萘-2-基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙

酯

在类似于实例 166 (c) 中所见的实验程序的条件下由 4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-萘-2-基-噻唑-5-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 525.1 (M+23)。

c) 7-羟基-2-萘-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 166 (d) 中所见的实验程序的条件下由 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-萘-2-基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 351.1 (M+1)。

d) [(7-羟基-2-萘-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 7-羟基-2-萘-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物，未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 379.9 (M+1)。

实例 177

[(7-羟基-2-噻吩-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 3-(4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-噻吩-2-基-噻唑-5-基]-3-氧代-丙酸乙酯

将 2-溴-4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (1 g, 2 mmol, 实例 96 (b))、2-(三丁基锡烷基)噻吩 (1.26 ml, 2 mmol)、双(三苯基膦)二氯化钨 II (140 mg, 0.2 mmol) 于 13 mL 无水 DMF 中的溶液加热到 130°C 历时 20 min。将反应混合物冷却，用乙酸乙酯稀释，并且依次用水、饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。将有机部分经无水硫酸钠干燥，浓缩为粗残余物并且通过柱色谱法纯化 (用 15-70% 乙酸乙酯于己烷中的梯度从硅胶洗脱) 产生 867 mg 黄色油状物。MS (ESI +): m/z 527.2 (M+23)。

b) 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-噻吩-2-基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 166 (c) 中所见的实验程序的条件下由 3-(4-[[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-2-噻吩-2-基-噻唑-5-基]-3-氧代-丙酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 458.7 (M+1)。

c) 7-羟基-2-噻吩-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 166 (d) 中所见的实验程序的条件下由 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-7-氧代-2-噻吩-2-基-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 306.9 (M+1)。

d) [(7-羟基-2-噻吩-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 7-羟基-2-噻吩-2-基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物, 未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 335.9 (M+1)。

实例 178

[(2-呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

a) 3-(4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基)-2-呋喃-2-基-噻唑-5-基)-3-氧代-丙酸乙酯

在类似于实例 177 (a) 中所见的实验程序的条件下由 2-溴-4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基)-噻唑-5-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): 511.1 m/z (M+23)。

b) 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-呋喃-2-基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 166 (c) 中所见的实验程序的条件下由 3-(4-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基)-2-呋喃-2-基-噻唑-5-基)-3-氧代-丙酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 442.8 (M+1)。

c) 2-呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯

在类似于实例 166 (d) 中所见的实验程序的条件下由 5-(2,4-二甲氧基-苄基)-2-呋喃-2-基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物。MS (ESI +): m/z 290.9 (M+1)。

d) [(2-呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 168 (b) 中所见的实验程序的条件下由 2-呋喃-2-基-7-羟基-噻唑并[4,5-c]吡啶-6-甲酸乙酯制备标题化合物, 未经进一步纯化。MS (ESI +): m/z 319.9 (M+1)。