[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl[7]
C07D513/04
C07D333/38 A61K 31/435
A61P 31/22 A61P 31/20
//(C07D513/04,333:00,221:00)

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 00806238.2

[43]公开日 2002年5月1日

[11]公开号 CN 1347417A

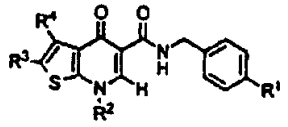
[22]申请日 2000.3.7 [21]申请号 00806238.2
[30]优先权
[32]1999.3.9 [33]US [31]60/123,660
[86]国际申请 PCT/US00/05937 2000.3.7
[87]国际公布 WO00/53610 英 2000.9.14
[85]进入国家阶段日期 2001.10.15
[71]申请人 法玛西雅厄普约翰美国公司
地址 美国密执安州
[72]发明人 M·E·施努特 M·M·卡达希
A·斯科特
[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所
代理人 李华英

权利要求书21页 说明书75页 附图页数0页

[54]发明名称 用作抗病毒剂的4-氧代-4,7-二氢-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺类化合物

[57]摘要

本发明涉及式(I)化合物[其中R^1、R^2、R^3和R^4具有说明书中所定义的任何含义]或其可药用盐,以及用于制备这类化合物或其盐的方法与中间体,和使用这类化合物或其盐预防或治疗疱疹病毒感染的方法。

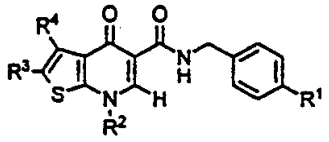


(I)

ISSN1008-4274

权 利 要 求 书

1. 式 I 化合物或其可药用盐:



I

其中

R^1 为:

(a) Cl,

(b) Br,

(c) CN,

(d) NO_2, 或

(e) F;

R^2 为:

(a) H,

(b) R^5,

(c) NR^7R^8,

(d) SO_2R^9, 或

(e) OR^9;

R^3 为:

(a) H,

(b) 卤素,

(c) 芳基,

(d) $S(O)_mR^6$,

(e) $(C=O)R^6$,

(f) $(C=O)OR^9$,

(g) 氰基,

(h) 杂环基, 其中所述杂环基经碳原子键合,

(i) OR^{10},

(j) O 杂环基,

(k) NR^7R^8,

(l) SR^{10},

(m) S 杂环基,

(n) $NHCOR^{12}$,

(o) $NHSO_2R^{12}$, 或

(p) C_{1-7}烷基, 它可以是部分不饱和的, 并且可任选被一个或多个选自基团 R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、(C=O)C_{1-7}烷基或 SO_nR^9的取代基取代;

R^4为:

(a) H,

(b) 卤素,

(c) C_{1-4}烷基, 或者

R^4为:

(a) H,

(b) 卤素,

(c) C_{1-4}烷基, 或者

(d) R^4与 R^3一起形成碳环或杂环, 它们各自可任选被 NR^7R^8、可被 OR^{14}任选取代的 C_{1-7}烷基、或杂环基取代, 其中所述杂环基经碳原子键合;

R^5为:

(a) $(CH_2CH_2O)_iR^{10}$,

(b) 杂环基, 其中所述杂环基经碳原子键合,

(c) 芳基,

(d) C_{1-7}烷基, 它可以是部分不饱和的, 并且任选被一个或多个选自 NR^7R^8、R^{11}、SO_nR^9和 OC_{2-4}烷基的取代基取代, 其中的 OC_{2-4}烷基可进一步被杂环基, OR^{10}, 或 NR^7R^8所取代, 或者

(e) C_{3-8}环烷基, 它可以是部分不饱和的, 并且可任选被一个或

多个选自 R^{11}，NR^7R^8，SO_2R^9和任选被 R^{11}、NR^7R^8、或 SO_2R^9取代的 C_{1-7}烷基的取代基取代；

R^6为：

(a) C_{1-7}烷基，

(b) NR^7R^8，

(c) 芳基，或

(d) 杂环基，其中所述杂环基经碳原子键合；

R^7和 R^8独立地代表：

(a) H，

(b) 芳基，

(c) C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 $NR^{10}R^{10}$、R^{11}、SO_2R^9、$CONR^{10}R^{10}$和卤素的取代基取代，或者，

(d) R^7和 R^8与它们所键合的氮一起形成杂环基；

R^9为：

(a) 芳基，

(b) 杂环基，

(c) C_{3-8}环烷基，或

(d) C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 $NR^{10}R^{10}$、R^{11}、SH、$CONR^{10}R^{10}$和卤素的取代基取代；

R^{10}为：

(a) H，或

(b) 任选被 OH 取代的 C_{1-7}烷基；

R^{11}为：

(a) OR^{10}，

(b) O 杂环基，

(c) O 芳基，

(d) CO_2R^{10}，

(e) 杂环基，

(f) 芳基，或

(g) CN;

R^{12}为:

(a) H,

(b) 杂环基,

(c) 芳基,

(d) C_{3-8}环烷基，或

(e) 任选被 NR^7R^8或 R^{11}取代的 C_{1-7}烷基;

R^{13}为:

(a) $(P=O)(OR^{14})_2$,

(b) $CO(CH_2)_nCON(CH_3)-(CH_2)_nSO_3^-M^+$,

(c) 氨基酸,

(d) C(=O)芳基，或

(e) 任选被 NR^7R^8、芳基、杂环基、CO_2H或 $O(CH_2)_nCO_2R^{14}$取代的 $C(=O)C_{1-7}$烷基,

R^{14}为:

(a) H，或

(b) C_{1-7}烷基;

各 i 独立地为 2，3，或 4;

各 n 独立地为 1，2，3，4 或 5;

各 m 独立地为 0，1，或 2；和

M 为钠，钾或锂;

其中任何芳基均任选地被一个或多个选自卤素、OH、氰基、CO_2R^{14}、CF_3、C_{1-6}烷氧基、和 C_{1-6}烷基的取代基取代，并且其中的 C_{1-6}烷基可进一步被 1－3 个 SR^{14}、$NR^{14}R^{14}$、OR^{14}、杂环基、或 CO_2R^{14}所取代；以及

其中的任何杂环基均任选地被一个或多个选自卤素、OH、氰基、苯基、CO_2R^{14}、CF_3、C_{1-6}烷氧基、氧代、肟和 C_{1-6}烷基的取代基取代，并且其中的 C_{1-6}烷基可进一步被 1－3 个 SR^{14}、$NR^{14}R^{14}$、OR^{14}、或 CO_2R^{14}取代。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1为 F，Cl 或 Br。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 为 Cl。

4. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R^2 为 H。

5. 权利要求 1-3 中任一项的化合物，其中 R^2 为 R^5，NR^7R^8，SO_2R^9，或 OR^9。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R^2 为 R^5，并且 R^5 为 C_{1-7} 烷基，该烷基可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 NR^7R^8、OR^{10}、O 杂环基、O 芳基、CO_2R^{10}、CN、SO_mR^9 和 OC_{2-4} 烷基的取代基取代，其中的 OC_{2-4} 烷基可进一步被杂环基，OR^{10}，或 NR^7R^8 取代。

7. 权利要求 5 的化合物，其中 R^2 为 R^5，并且 R^5 为 C_{1-7} 烷基，该烷基可以是部分不饱和的并且任选被一个或多个芳基或杂环基取代。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 R^5 为 C_{1-7} 烷基。

9. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 为甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，叔丁基，羧甲基，(C_{1-7} 烷氧基)羰基甲基，2-羟基乙基，2-(2-甲氧基乙氧基)乙基，3-(2-四氢吡喃氧基)丙基，2-吗啉代乙基，2-(二乙基氨基)乙基，2-(二甲氨基)乙基，2-哌啶子基乙基，3-哌啶子基丙基，2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基，2-(二异丙基氨基)乙基，2-吡咯烷-1-基乙基，3-(二甲氨基)丙基，苄基，3-氟苄基，3-苯基丙基，2-四氢呋喃基甲基，2-吡咯烷子基乙基，3-吡啶基甲基，或乙烯基。

10. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 为甲基，乙基，异丙基，2-羟基乙基，2-(二乙基氨基)乙基，或 2-(二甲氨基)乙基。

11. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为 H，卤素，$S(O)_mR^6$，$(C=O)R^6$，$(C=O)OR^9$，氰基，或 C_{1-7} 烷基，该烷基可以是部分不饱和的，并且可任选被一个或多个选自基团 R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$ 烷基、和 SO_mR^9 的取代基取代。

12. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为 C_{1-7} 烷基，它可以是部分不饱和的，并且可任选被一个或多个选自基团 R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$ 烷基、和 SO_mR^9 的取代基取代。

13. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为 C_{1-7} 烷基，它可以是部分不饱和的，并且被一个或多个选自基团 R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$ 烷基、和 SO_mR^9 的取代基取代。

14. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为 C_{1-7} 烷基，它可以是部分不饱和的，并且被一个或多个选自基团 OR^{10}、杂环基和 NR^7R^8 的取代基取代。

15. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为溴，碘，3-羟基-1-丙炔基，3-甲氧基-1-丙炔基，4-羟基-1-丁炔基，3-羟基丙基，氰基，4,4-二(甲氧基羰基)-1-丁炔基，4-羟基丁基，3-(3-羧基丙酰氧基)-1-丙炔基，3-(吗啉代乙酰氧基)-1-丙炔基，3-(2-氨基-3-甲基丁酰氧基)-1-丙炔基，或硫代吗啉代甲基，N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-N-(甲基)氨基甲基，吗啉代羰基，3-[3-(吗啉代甲基)苯甲酰氧基]-1-丙炔基。

16. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为碘，3-羟基-1-丙炔基，4-羟基-1-丁炔基，3-羟基丙基，吗啉代甲基，N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-N-(甲基)氨基甲基或 4-羟基丁基。

17. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 为 3-羟基-1-丙炔基，吗啉代甲基，

N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-N-(甲基)氨基甲基或 3-羟基丙基。

18. 权利要求 1 的化合物，所述化合物为:

(1) N-(4-氯苄基)-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(2) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(3) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基磺酰基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(4) 2-溴-N-(4-氯苄基)-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(5) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(6) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(7) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-羟基-1-丁炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(8) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基丙基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(9) N-(4-氯苄基)-2-氰基-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(10) 2-[3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基]丙二酸二甲酯;

(11) 2-溴-N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(12) N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(13) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-碘-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(14) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(15) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基-1-丁炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(16) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(17) N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(18) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(19) 2-[5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代噻吩并[2,3-b]吡啶-7(4H)-基]乙酸;

(20) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基丁基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(21) N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(22) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(23) N-(4-氯苄基)-2-碘-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(24) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(25) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(26) N-(4-氯苄基)-2-碘-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(27) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(28) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-

二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(29) 4-{[3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基]氧基}-4-氧代丁酸;

(30) 2-(4-吗啉基)乙酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯;

(31) 2-氨基-3-甲基丁酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯;

(32) 3-(4-吗啉基甲基)苯甲酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯;

(33) 5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯;

(34) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(羟基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(35) N-(4-氯苄基)-2-(羟基甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(36) N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(37) N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-2-(4-硫代吗啉基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(38) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(39) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-苯基乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(40) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(41) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(42) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-丙基-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(43) N-(4-氯苄基)-7-异丙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(44) N-(4-氟苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(45) N-(4-溴苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(46) N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基羰基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(47) N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基羰基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(48) 7-苄基-N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(49) N-(4-氯苄基)-7-(3-氟苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(50) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-苯基丙基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(51) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(四氢-2-呋喃基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(52) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(53) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(54) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(4-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺; 或

它们的可药用盐。

19. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为:

(1) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(2) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基-1-丁炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(3) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(4) N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(5) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(6) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基丁基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(7) N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(8) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(9) N-(4-氯苄基)-2-碘-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(10) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(11) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(12) N-(4-氯苄基)-2-碘-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(13) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(14) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(15) 4-{[3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-

4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基]氧基}-4-氧代丁酸;

(16) 2-(4-吗啉基)乙酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯;

(17) 2-氨基-3-甲基丁酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯;

(18) 3-(4-吗啉基甲基)苯甲酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯;

(19) N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(20) N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-2-(4-硫代吗啉基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(21) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(22) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-苯基乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(23) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(24) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-丙基-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(25) N-(4-氯苄基)-7-异丙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(26) N-(4-氟苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(27) N-(4-溴苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(28) 7-苄基-N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(29) N-(4-氯苄基)-7-(3-氟苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(30) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-苯基丙基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(31) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(四氢-2-呋喃基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(32) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(33) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(34) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(4-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺; 或

它们的可药用盐。

20. 权利要求1的化合物,所述化合物为:

(1) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(2) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基-1-丁炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(3) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(4) N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(5) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(6) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基丁基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(7) N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(8) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(9) N-(4-氯苄基)-2-碘-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(10) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(11) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(12) N-(4-氯苄基)-2-碘-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(13) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(14) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(15) N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(16) N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-2-(4-硫代吗啉基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(17) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(18) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-苯基乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(19) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(20) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-丙基-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(21) N-(4-氯苄基)-7-异丙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(22) N-(4-氟苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(23) N-(4-溴苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(24) 7-苄基-N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(25) N-(4-氯苄基)-7-(3-氟苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(26) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(四氢-2-呋喃基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(27) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(28) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(29) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(4-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺; 或

它们的可药用盐。

21. 权利要求 1 的化合物, 所述化合物为:

(1) N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(2) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(3) N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(4) N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(5) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰

胺;

(6) N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-苯基乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

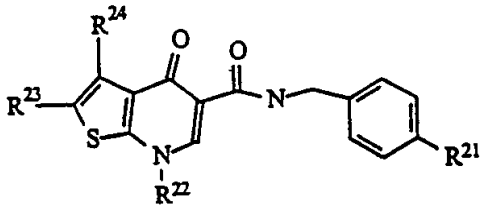
(7) N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺;

(8) N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-丙基-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺; 或

它们的可药用盐。

22. 化合物 N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺或其可药用盐。

23. 式 III 化合物或其可药用盐:



(III)

其中:

R^{21} 为 Cl, Br, CN 或 NO_2;

R^{22} 为 H, $-(CH_2CH_2O)_nH$, $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$, SO_2R^{35} 或 COR^{35}, 可以是部分不饱和的并且任选被 R^{36} 取代的 C_{1-7} 烷基, 可以是部分不饱和的并且任选被 R^{33} 取代的 C_{2-7} 烷基, 或 C_{3-8} 环烷基, 该环烷基可以是部分不饱和的并且可任选被 R^{36}、R^{33} 或 R^{34} 取代;

R^{23} 和 R^{24} 各自独立地为 H, 卤素, 芳基, $S(O)_mR^{30}$, COR^{30}, 氰基, 杂环基, CF_3, OR^{29}, OR^{31}, SR^{29}, SR^{31}, $NR^{25}R^{26}$, $CH(OR^{29})R^{27}$, CO_2R^{29}, $CH(CO_2R^{29})_2$, $NHCOR^{27}$, 或 $NHS(O)_2R^{27}$ 或 C_{1-7} 烷基, 其中的 C_{1-7} 烷基可以是部分不饱和的, 并且可任选被 R^{28} 取代;

R^{25} 和 R^{26} 各自独立地为 H 或 C_{1-7} 烷基;

R^{27} 为任选被 R^{36} 取代的 C_{1-7} 烷基或任选被 R^{33} 取代的 C_{2-7} 烷基;

R^{28} 为氰基, 卤素, CF_3, 芳基, 杂环基, $C(=O)C_{1-7}$ 烷基, CO_2C_{1-7}

烷基，OR^{29}，OR^{31}，OR^{32}，SR^{29}，SR^{31}，SR^{32}，$NR^{25}R^{26}$，$CH(OR^{29})R^{27}$，CO_2R^{29}或$CH(CO_2R^{29})_2$；

R^{29}为H或C_{1-7}烷基；

R^{30}为C_{1-7}烷基，$NR^{25}R^{26}$，芳基或杂环基；

R^{31}为被OH取代的C_{2-7}烷基；

R^{32}为$(P=O)(OR^{29})_2$，$CO(CH_2)_nCON(CH_3)-(CH_2)_nSO_3^-M^+$，氨基酸，C(=O)芳基，或C(=O)$C_{1-7}$烷基，该C(=O)$C_{1-7}$烷基任选被$NR^{25}R^{26}$，芳基，杂环基，羧基，或$O(CH_2)_nCO_2R^{29}$取代；

R^{33}为羟基或$NR^{25}R^{26}$；

R^{34}为任选被R^{33}取代的C_{1-7}烷基；

R^{35}为C_{1-7}烷基，芳基或杂环基；

R^{36}为CO_2H或CO_2C_{1-7}烷基；

每一n独立地为1，2，3，4，或5；

每一m独立地为0，1，或2；

M为可药用阳离子（例如钠、钾或锂）；

其中任何芳基，或杂环基均任选地被一个或多个（例如1，2，3，4或5个）独立选自如下的取代基取代：卤素，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，羟基，羧基，OR^{27}，苯基，苯氧基，(C_{1-7}烷氧基)羰基，SR^{31}，以及任选被一个或多个独立选自氰基、芳基、巯基、杂环基、R^{36}、OR^{27}、SR^{27}、和SR^{31}的取代基取代的C_{1-7}烷基；其中苯基和苯氧基任选地被一个或多个独立选自氰基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、杂环基、OR^{31}和R^{27}的取代基取代。

24. 药物组合物，其包括权利要求1-23中任一项的化合物以及可药用赋形剂。

25. 用于医学治疗的权利要求1-23中任一项的化合物。

26. 权利要求25的化合物，其中所述的治疗是治疗或预防疱疹病毒

感染。

27. 权利要求 26 的化合物，其中所述的疱疹病毒感染是 1，2，6，7 或 8 型单纯疱疹病毒，水痘带状疱疹病毒，人巨细胞病毒，或 EB 病毒。

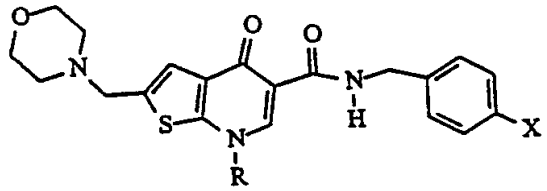
28. 权利要求 26 的化合物，其中所述的疱疹病毒感染为 1 型单纯疱疹病毒，2 型单纯疱疹病毒，水痘带状疱疹病毒，人巨细胞病毒，EB 病毒，人疱疹病毒 7 型或人疱疹病毒 8 型。

29. 权利要求 26 的化合物，其中所述的疱疹病毒感染为人巨细胞病毒。

30. 权利要求 1-23 中任一项的化合物在制备治疗或预防哺乳动物疱疹病毒感染用的药物方面的应用。

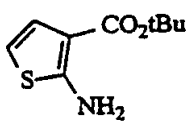
31. 权利要求 1-23 中任一项的化合物在制备用于抑制哺乳动物病毒 DNA 聚合酶的药物方面的应用。

32. 制备式 L-7 化合物的方法：



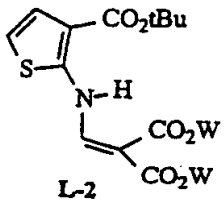
L-7

其中 R 为 C_{1-4}烷基；并且 X 为 Cl，Br，CN，NO_2，或 F，该方法包括使式 L-1 的胺；



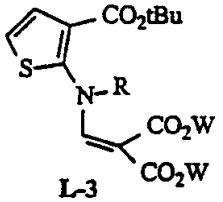
L-1

与式 $R'OCH=CH(CO_2W)_2$的烷氧基亚甲基丙二酸酯反应，其中 R'为 C_{1-4}烷基且每一 W 独立地选自 C_{1-4}烷基，得到式 L-2 化合物：



L-2

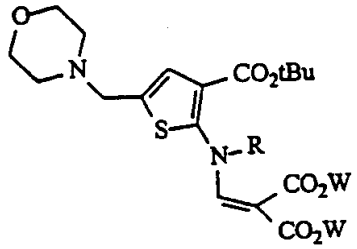
烷基化式 L-2 化合物，得到相应的式 L-3 化合物:



L-3

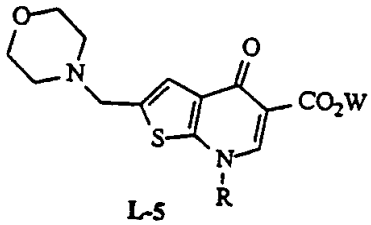
其中 R 为 C_{1-4}烷基;

使式 L-3 化合物与 4-亚甲基吗啉鎓盐反应，得到式 L-4 化合物:



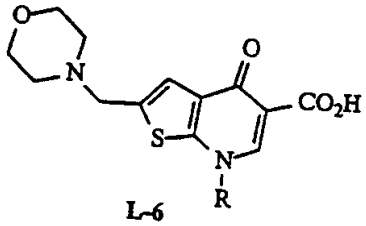
L-4

环化式 L-4 化合物，得到式 L-5 二环酯:



L-5

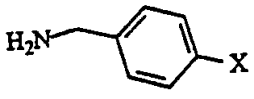
水解式 L-5 酯，得到式 L-6 羧酸:



L-6

和

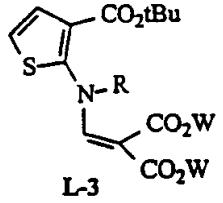
使式 L-6 羧酸与下式苄胺反应:



其中 X 为 Cl，Br，CN，NO_2或 F，得到式 L-7 化合物。

33. 权利要求 32 的化合物，其中 W 为乙基，R 为甲基，以及 X 为 Cl。

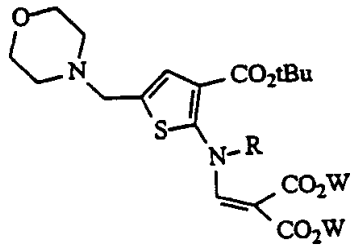
34. 式 L-3 的化合物：



L-3

其中 R 为 H 或 C_{1-4}烷基，且每一 W 独立地选自 C_{1-4}烷基。

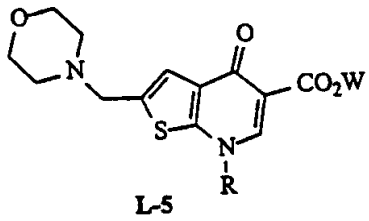
35. 式 L-4 的化合物：



L-4

其中 R 为 C_{1-4}烷基，并且每一 W 独立地选自 C_{1-4}烷基。

36. 式 L-5 的化合物：



L-5

其中 R 为 C_{1-4}烷基，且 W 为 H 或 C_{1-4}烷基。

37. 权利要求 34，35，或 36 的化合物，其中 R 为甲基且 W 为乙基。

38. 化合物：

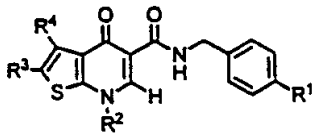
(1) N-(3-叔丁氧羰基-噻吩-2-基)甲基氨基亚甲基丙二酸二乙酯；

(2) N-(3-叔丁氧羰基-5-吗啉代甲基-噻吩-2-基)甲基氨基亚甲基丙二酸二乙酯;

(3) 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸; 或

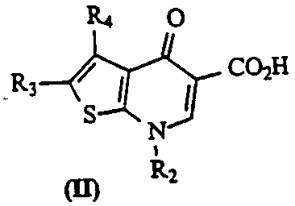
(4) 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。

39. 制备式 I 化合物的方法:



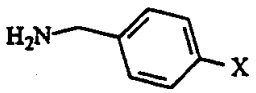
I

其中 R^1-R^4 具有权利要求 1 中所述的含义,该方法包括使相应的式(II)羧酸:



(II)

与下式苄胺反应:



其中 X 为 Cl, Br, CN, NO_2, 或 F, 得到式(I)化合物。

说　　明　　书

用作抗病毒剂的 4-氧代-4,7-二氢-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺类化合物

发明领域

本发明提供了 4-氧代-4,7-二氢-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺衍生物，更准确讲是提供了式（I） 5-苄基氨基羰基-4-氧代-4,7-二氢-噻吩并[2,3-b]吡啶衍生物，它们可用作抗病毒剂（例如用作抗疱疹族病毒药剂）。

发明背景

疱疹病毒包括一大群双链 DNA 病毒。它们也是人类最常见的病毒性疾病的病源。已经证实有八种疱疹病毒能感染人类：1 和 2 型单纯疱疹病毒(HSV-1 和 HSV-2)，水痘带状疱疹病毒(VZV)，人巨细胞病毒(HCMV)，EB 病毒(EBV)，以及人疱疹病毒 6 型、7 型和 8 型 (HHV-6, HHV-7, 和 HHV-8)。

HSV-1 和 HSV-2 分别会对唇部和生殖器造成疱疹性损害。它们偶尔也会引起眼睛感染与脑炎。HCMV 能够导致新生儿先天性缺陷，并且可能引发免疫减弱患者发生各种疾病如视网膜炎、肺炎、和胃肠病。VZV 是水痘与带状疱疹的病原体。EBV 导致传染性单核细胞增多症。它还能导致免疫减弱患者产生淋巴瘤，并且与 Burkitt 淋巴瘤、鼻咽癌和 Hodgkins 病也有关。HHV-6 是蔷薇疹的病原体，而且可能与多发性硬化和慢性疲劳综合症有关。与 HHV-7 有关的疾病尚未确定，但可能与蔷薇疹的某些病情有关。HHV-8 已经证实与 Karposi 肉瘤、体腔基淋巴瘤和多发性骨髓瘤有关。

公开文献

JP 8301849 公开了一系列化合物，从属类来讲这些化合物包括其

中 R^1 为卤素和 R^2 为氢的式 I 化合物。而且据报道这些化合物为速激肽抑制剂，但未曾报道这些化合物具有抗病毒活性。

WO 97/40846 公开了一种包括 LH 释放激素激动剂和 LH 释放激素拮抗剂的药物。所公开的 LH 释放激素拮抗剂包括一系列从属类来讲包括式 I 噻吩并吡啶的二环化合物。但报道中从未提及 LH 释放激素拮抗剂具有任何抗病毒活性。

EP 443568 公开了一类稠合噻吩衍生物，它们具有血管紧张肽 II 拮抗活性和抗高血压活性。

JP 9208496 和 WO 95/28405 公开了噻吩并吡啶 LH-RH 拮抗剂。

WO 92/03427 和 JP 7076586 公开了噻吩并吡啶化合物，它们可用作治疗骨质疏松症的吸收抑制剂。

US 4,767,766 公开了可用作 5-脂氧合酶抑制剂的噻吩并吡啶化合物。

DE 4227747 公开了可用作除草剂的噻吩并吡啶酮化合物。

EP 505058 中公开了具有免疫调节与骨吸收抑制活性的噻吩并吡啶酮化合物。

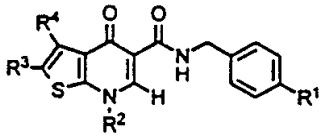
WO 96/18616 和 WO 96/18617 公开了一类可能包括 6-(酰氨基)噻吩并吡啶化合物在内的 2-酰氨基吡啶系列化合物。

Voelter 等 *Z. Naturforsch.* 1997, 419-426 公开了七种 2-氯-7-环丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺具体化合物的制备与手性旋光性质。但并没有报道这些化合物的生物活性。

另外，已经有大量文献报道了对格兰氏阳性和格兰氏阴性菌具有抗微生物活性的 3-羧基-噻吩并吡啶化合物与噻吩并吡啶酮化合物。相应的噻吩并吡啶与噻吩并吡啶酮酯化合物也被公开用作合成这些酸的中间体。

发明概述

本发明提供了式 I 化合物或其可药用盐:



I

其中

R^1为:

(a) Cl,

(b) Br,

(c) CN,

(d) NO_2, 或

(e) F;

R^2为:

(a) H,

(b) R^5,

(c) NR^7R^8,

(d) SO_2R^9, 或

(e) OR^9;

R^3为:

(a) H,

(b) 卤素,

(c) 芳基,

(d) $S(O)_mR^6$,

(e) $(C=O)R^6$,

(f) $(C=O)OR^9$,

(g) 氰基,

(h) 杂环基, 其中所述杂环基经碳原子键合,

(i) OR^{10},

(j) O-杂环基,

(k) NR^7R^8,

(l) SR^{10},

(m) S-杂环基,

(n) $NHCOR^{12}$,

(o) $NHSO_2R^{12}$，或

(p) C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且可任选被一个或多个选自基团 R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$烷基或 SO_nR^9的取代基取代;

R^4为:

(a) H,

(b) 卤素,

(c) C_{1-4}烷基，或者

(d) R^4与 R^3一起形成碳环或杂环基，它们各自可任选被 NR^7R^8、被 OR^{14}可任选取代的 C_{1-7}烷基、或杂环基取代，其中所述杂环基经碳原子键合;

R^5为:

(a) $(CH_2CH_2O)_iR^{10}$,

(b) 杂环基，其中所述杂环基经碳原子键合,

(c) 芳基,

(d) C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 NR^7R^8、R^{11}、SO_nR^9和 OC_{2-4}烷基的取代基取代，其中的 OC_{2-4}烷基可进一步被杂环基、OR^{10}、或 NR^7R^8取代，或者

(e) C_{3-8}环烷基，它可以是部分不饱和的，并且可任选被一个或多个选自 R^{11}，NR^7R^8，SO_nR^9和任选被 R^{11}、NR^7R^8、或 SO_nR^9取代的 C_{1-7}烷基的取代基取代;

R^6为:

(a) C_{1-7}烷基,

(b) NR^7R^8,

(c) 芳基，或

(d) 杂环基，其中所述杂环基经碳原子键合;

R^7和 R^8独立地代表:

(a) H,

(b) 芳基，

(c) C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 $NR^{10}R^{10}$、R^{11}、SO_2R^9、$CONR^{10}R^{10}$和卤素的取代基取代，或者，

(d) R^7和R^8与它们所键合的氮一起形成杂环基；

R^9为：

(a) 芳基，

(b) 杂环基，

(c) C_{3-8}环烷基，或

(d) C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 $NR^{10}R^{10}$、R^{11}、SH、$CONR^{10}R^{10}$和卤素的取代基取代；

R^{10}为：

(a) H，或

(b) 任选被 OH 取代的 C_{1-7}烷基；

R^{11}为：

(a) OR^{10}，

(b) O 杂环基，

(c) O 芳基，

(d) CO_2R^{10}，

(e) 杂环基，

(f) 芳基，或

(g) CN；

R^{12}为：

(a) H，

(b) 杂环基，

(c) 芳基，

(d) C_{3-8}环烷基，或

(e) 任选被 NR^7R^8或 R^{11}取代的 C_{1-7}烷基；

R^{13}为：

(a) $(P=O)(OR^{14})_2$，

(b) $CO(CH_2)_nCON(CH_3)-(CH_2)_nSO_3^-M^+$,

(c) 氨基酸,

(d) C(=O)芳基, 或

(e) 任选被 NR^7R^8、芳基、杂环基、CO_2H 或 $O(CH_2)_nCO_2R^{14}$ 取代的 $C(=O)C_{1-7}$ 烷基,

R^{14} 为:

(a) H, 或

(b) C_{1-7} 烷基;

各 i 独立地为 2, 3, 或 4;

各 n 独立地为 1, 2, 3, 4 或 5;

各 m 独立地为 0, 1, 或 2; 和

M 为钠, 钾或锂;

其中任何芳基均任选地被一个或多个选自卤素、OH、氰基、CO_2R^{14}、CF_3、C_{1-6} 烷氧基、和 C_{1-6} 烷基的取代基取代, 并且其中的 C_{1-6} 烷基可进一步被 1-3 个 SR^{14}、$NR^{14}R^{14}$、OR^{14}、杂环基、或 CO_2R^{14} 所取代; 以及

其中的任何杂环基均任选地被一个或多个选自卤素、OH、氰基、苯基、CO_2R^{14}、CF_3、C_{1-6} 烷氧基、氧代、肟和 C_{1-6} 烷基的取代基取代, 并且其中的 C_{1-6} 烷基可进一步被 1-3 个 SR^{14}、$NR^{14}R^{14}$、OR^{14}、或 CO_2R^{14} 取代。

另一方面, 本发明还提供了:

药物组合物, 其包括式 I 化合物或其可药用盐以及可药用赋形剂(该组合物优选包括抗病毒有效量的所述化合物或其盐);

治疗或预防疱疹病毒感染的方法, 其包括对需要这种治疗的哺乳动物(例如人类)给药式(I)化合物或其可药用盐;

用于医疗(例如治疗或预防疱疹病毒感染)的式(I)化合物或其可药用盐;

式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗或预防哺乳动物(例如人类)疱疹病毒感染的药物中的应用; 以及

抑制病毒 DNA 聚合酶的方法, 该方法包括使聚合酶(在体外或体内)与抑制有效量的式 I 化合物或其可药用盐接触。

本发明也提供了用于制备式 I 化合物的新中间体和方法。

式 I 化合物在噻吩并[2,3-b]吡啶环系的 5-位带有 4-取代的苄基氨基羰基取代基。已经发现,与缺少这种取代情形的噻吩并吡啶化合物相比,这种取代方式能够提供具有显著改善的抗病毒活性的化合物。

发明详述

除另有说明外,本发明使用下列定义: 卤素是指氟、氯、溴、或碘。烷基、烷氧基等表示直链或支链基团; 但对于单独的基团如“丙基”则仅包括直链基团。支链异构体如“异丙基”会具体指出。当烷基可以是部分不饱和时,所述烷基链中则可以包括一个或多个(例如 1、2、3 或 4 个)双键或三键。

芳基表示苯基或具有约 9 - 10 个环原子的邻位稠合二环碳环基,其中至少一个环为芳香性的。杂环基是指具有 1、2、3、或 4 个选自氧、硫、亚硫酰基、磺酰基、和氮的杂原子的四-(4)、五-(5)、六-(6)或七-(7)元饱和或不饱和杂环,它任选地与苯环稠合,或者是指任何二环杂环基。杂环基包括“杂芳基”,这种杂芳基包括经由含有五或六个环原子的单环芳环的环碳原子连接的基团,其中所述的五或六个环原子由碳和 1 - 4 个各自选自非过氧形式氧、硫和 N(X) [其中 X 不存在或为 H, O, C_1-C_4烷基,苯基或苄基]的杂原子组成,以及由这种单环芳环衍生得到的含 8 - 10 个环原子的邻位稠合二环杂环(特别是苯并衍生物或通过向其上稠合 1,2-亚丙基、三亚甲基或四亚甲基双基衍生得到衍生物)的基团。

当 R^4与 R^3一起形成碳环时, R^4与 R^3一起可以为 3、4、5、或 6 元饱和或不饱和碳链。

“氨基酸”包括 D 或 L 型天然氨基酸(如 Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, His, Hyl, Hyp, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, 和 Val)以及非天然氨基酸的残基(如磷酸丝氨酸,磷酸苏氨酸,磷酸酪氨酸,羟基脯氨酸,γ-羧基谷氨酸; 马尿酸,八氢吲哚-2-羧酸,抑胃酶氨酸(statine), 1,2,3,4-四氢

异喹啉-3-羧酸，青霉胺，鸟氨酸，瓜氨酸，α-甲基-丙氨酸，对-苯甲酰基苯丙氨酸，苯基甘氨酸，炔丙基甘氨酸，肌氨酸，和叔丁基甘氨酸）。氨基酸可以方便地通过羧基端、氨基端，或者通过任何其它适宜的连接位点（例如通过半胱氨酸的硫）与式 I 化合物的剩余部分连接。特别是，氨基酸能够很方便地通过羧基端与式 I 化合物的剩余部分连接。

本领域技术人员不难理解，具有手性中心的本发明化合物可以以旋光形式和外消旋形式存在并被分离得到。某些化合物可以存在多晶现象。因此应当理解，本发明包括本发明化合物的任何外消旋体、旋光体，多晶体，互变异构体或立体异构体形式或它们的混合物，它们都具有本发明所述的有用性质。旋光体的制备方法是本领域公知的（例如利用重结晶技术拆分外消旋体，由旋光原料合成，手性合成或应用手性固定相的色谱分离法），并且本领域技术人员也晓得如何利用本文所述的标准试验、或使用本技术领域公知的其它类似试验测定抗病毒活性。尤其应当理解的是，其中 R^2 为氢的式 I 化合物可以以相应的互变异构“烯醇”形式存在，并且这种互变异构体也包括在本发明化合物内。

各种含烃基团的碳原子数量由基团中表示碳原子数量上下限的前缀表明，亦即前缀 C_{i-j} 表示整数“i”－整数“j”碳原子部分（包括 i 和 j 在内）。例如，C_{1-7} 烷基是指 1-7 个碳原子（包括 1 和 7 个碳原子在内）的烷基。

本发明化合物通常按照 IUPAC 或 CAS 命名系统命名。本文可以使用本领域技术人员公知的缩写（例如“Ph”表示苯基，“Me”表示甲基，“Et”表示乙基，“h”表示小时以及“rt”表示室温）。

对于各基团、取代基和范围而言，下面所给出的具体及优选含义仅为说明性的；它们不排除其它定义含义或基团与取代基定义范围内的其它含义。本发明包括具有本文所述含义、具体含义、更具体含义以及优选含义的任何组合的式 I 化合物。

具体讲，C_{1-7} 烷基可以为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁

基、仲丁基、戊基、3-戊基，己基或庚基；C_{3-8}环烷基可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基互或环辛基；C_{1-7}烷氧基可以是甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、戊氧基、3-戊氧基、己氧基、1-甲基己氧基或庚氧基；C(=O)C_{1-7}烷基可以是乙酰基，丙酰基，丁酰基，戊酰基，4-甲基戊酰基，己酰基，或庚酰基；芳基可以是苯基，茚基，或萘基；杂环基可以是吡咯烷基，哌啶基，吗啉基，硫代吗啉基，或杂芳基；并且所述杂芳基可以是呋喃基，咪唑基，三唑基，三嗪基，噁唑基，异噁唑基，噻唑基，异噻唑基，吡唑基，吡咯基，吡嗪基，四唑基，吡啶基（或其N-氧化物），噻吩基，嘧啶基（或其N-氧化物），吲哚基，异喹啉基（或其N-氧化物）或喹啉基（或其N-氧化物）。

当C_{1-7}烷基为部分不饱和时，它可以具体为乙烯基，烯丙基，1-丙烯基，2-丙烯基，1-丁烯基，2-丁烯基，3-丁烯基，1,3-丁二烯基，1-戊烯基，2-戊烯基，3-戊烯基，4-戊烯基，1-己烯基，2-己烯基，3-己烯基，4-己烯基，5-己烯基，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基，1-丁炔基，2-丁炔基，3-丁炔基，1-戊炔基，2-戊炔基，3-戊炔基，4-戊炔基，5-己烯-1-炔基，2-己炔基，3-己炔基，4-己炔基，或5-己炔基。

杂环基的具体含义为含有1、2、3、或4个选自非过氧形式氧、硫、亚硫酰基、磺酰基、和氮的杂原子的五-(5)、六-(6)或七-(7)元饱和或不饱和环；以及由其衍生的含约8－12个环原子的邻位稠合二环杂环（特别是苯并衍生物或通过向其上稠合1,2-亚丙基、三亚甲基，四亚甲基或另一单环杂环基双基衍生得到衍生物）的基团。

R^1的具体含义为F，Cl或Br。

R^1的更具体含义为Cl。

R^2的具体含义为H。

R^2的更具体含义为R^5，NR^7R^8，SO_2R^9，或OR^9。

R^2的具体含义为R^5。

R^2的更具体含义为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、叔丁基、

羧甲基、(C_{1-7}烷氧基)羰基甲基、2-羟基乙基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙基、3-(2-四氢吡喃氧基)丙基、2-吗啉代乙基、2-(二乙基氨基)乙基、2-(二甲氨基)乙基、2-哌啶子基乙基、3-哌啶子基丙基、2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基、2-(二异丙基氨基)乙基、2-吡咯烷-1-基乙基、3-(二甲氨基)丙基、苄基、3-氟苄基、3-苯基丙基、2-四氢呋喃基甲基、2-吡咯烷子基乙基、3-吡啶基甲基，或乙烯基。

R^2的更具体含义为甲基、乙基、异丙基、2-羟基乙基、2-(二乙基氨基)乙基、或2-(二甲氨基)乙基。

R^3的具体含义为H，卤素，$S(O)_mR^6$，$(C=O)R^6$，$(C=O)OR^9$，氰基，或C_{1-7}烷基，该烷基可以是部分不饱和的，并且可任选被一个或多个选自基团R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$烷基、和SO_mR^9的取代基取代。

R^3的具体含义为C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且可任选被一个或多个选自基团R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$烷基、和SO_mR^9的取代基取代。

R^3的具体含义为C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且被一个或多个选自基团R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$烷基、和SO_mR^9的取代基取代。

R^3的具体含义为C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且被一个或多个选自基团OR^{10}、杂环基和NR^7R^8的取代基取代。

R^3的具体含义为(Z或E) $-CH=CH(CH_2)_nR_a$或$-C\equiv C(CH_2)_nR^a$，其中R_a为R^{11}、OR^{13}、SR^{10}、SR^{13}、NR^7R^8、卤素、$(C=O)C_{1-7}$烷基、或SO_mR^9。

R^3的更具体含义为溴，碘，3-羟基-1-丙炔基，3-甲氧基-1-丙炔基，4-羟基-1-丁炔基，3-羟基丙基，氰基，4,4-二(甲氧基羰基)-1-丁炔基，4-羟基丁基，3-(3-羧基丙酰氧基)-1-丙炔基，3-(吗啉代乙酰氧基)-1-丙炔基，3-(2-氨基-3-甲基丁酰氧基)-1-丙炔基，或硫代吗啉代甲基，N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-N-(甲基)氨基甲基，吗啉代羰基，3-[3-(吗啉代甲基)苯甲酰氧基]-1-丙炔基。

R^3的更具体含义为碘，3-羟基-1-丙炔基，4-羟基-1-丁炔基，3-

羟基丙基，吗啉代甲基，N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-N-(甲基)氨基甲基或 4-羟基丁基。

R^3的具体含义为 3-羟基-1-丙炔基，吗啉代甲基，N-[2-(4-羟基苯基)-2-羟基乙基]-N-(甲基)氨基甲基或 3-羟基丙基。

R^5的具体含义为 $(CH_2CH_2O)_iR^{10}$。

R^5的具体含义为 C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 NR^7R^8、R^{11}、SO_nR^9、和 OC_{2-4}烷基的取代基取代，其中的 OC_{2-4}烷基可进一步被杂环基、OR^{10}、或 NR^7R^8取代；其中 R^9和 R^{10}具有本文所定义的任何含义；并且其中的 R^7和 R^8独立地为：

(a) H,

(b) 芳基，或

(c) C_{1-7}烷基，该烷基可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 $NR^{10}R^{10}$，R^{11}，SO_nR^9，$CONR^{10}R^{10}$和卤素的取代基取代；并且

R^{11}为：

(a) OR^{10},

(b) O 杂环基，

(c) O 芳基，

(d) CO_2R^{10}，或

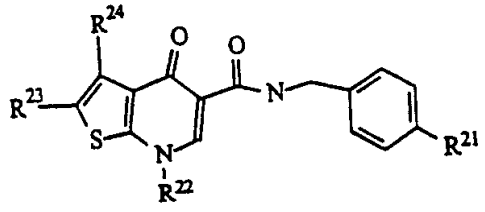
(e) CN.

R^5的具体含义为 C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个选自 NR^7R^8、R^{11}、SO_nR^9、和 OC_{2-4}烷基的取代基取代，其中的 OC_{2-4}烷基可进一步被杂环基、OR^{10}、或 NR^7R^8取代；

R^5的具体含义为 C_{1-7}烷基，它可以是部分不饱和的，并且任选被一个或多个芳基或杂环基取代。

R^5的更具体含义为 C_{1-7}烷基。

本发明还具体提供了式 III 化合物或其可药用盐：



(III)

其中:

R^{21}为 Cl, Br, CN 或 NO_2;

R^{22}为 H, $-(CH_2CH_2O)_nH$, $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$, SO_2R^{35}或 COR^{35}, 可以是部分不饱和的并且任选被 R^{36}取代的 C_{1-7}烷基, 可以是部分不饱和的并且任选被 R^{33}取代的 C_{2-7}烷基, 或 C_{3-8}环烷基, 该环烷基可以是部分不饱和的并且可任选被 R^{36}、R^{33}或 R^{34}取代;

R^{23}和 R^{24}各自独立地为 H, 卤素, 芳基, $S(O)_mR^{30}$, COR^{30}, 氰基, 杂环基, CF_3, OR^{29}, OR^{31}, SR^{29}, SR^{31}, $NR^{25}R^{26}$, $CH(OR^{29})R^{27}$, CO_2R^{29}, $CH(CO_2R^{29})_2$, $NHCOR^{27}$, 或 $NHS(O)_2R^{27}$或 C_{1-7}烷基, 其中的 C_{1-7}烷基可以是部分不饱和的, 并且可任选被 R^{28}取代;

R^{25}和 R^{26}各自独立地为 H 或 C_{1-7}烷基;

R^{27}为任选被 R^{36}取代的 C_{1-7}烷基或任选被 R^{33}取代的 C_{2-7}烷基;

R^{28}为氰基, 卤素, CF_3, 芳基, 杂环基, $C(=O)C_{1-7}$烷基, CO_2C_{1-7}烷基, OR^{29}, OR^{31}, OR^{32}, SR^{29}, SR^{31}, SR^{32}, $NR^{25}R^{26}$, $CH(OR^{29})R^{27}$, CO_2R^{29}或 $CH(CO_2R^{29})_2$;

R^{29}为 H 或 C_{1-7}烷基;

R^{30}为 C_{1-7}烷基, $NR^{25}R^{26}$, 芳基或杂环基;

R^{31}为被 OH 取代的 C_{2-7}烷基;

R^{32}为 $(P=O)(OR^{29})_2$, $CO(CH_2)_nCON(CH_3)-(CH_2)_nSO_3^-M^+$, 氨基酸, $C(=O)$芳基, 或 $C(=O)C_{1-7}$烷基, 该 $C(=O)C_{1-7}$烷基任选被 $NR^{25}R^{26}$、芳基、杂环基、羧基、或 $O(CH_2)_nCO_2R^{29}$取代;

R^{33}为羟基或 $NR^{25}R^{26}$;

R^{34}为任选被 R^{33}取代的 C_{1-7}烷基;

R^{35}为 C_{1-7}芳基, 芳基或杂环基;

R^{36}为 CO_2H 或 CO_2C_{1-7}烷基;

每一 n 独立地为 1, 2, 3, 4, 或 5;

每一 m 独立地为 0, 1, 或 2;

M 为可药用阳离子(例如钠、钾或锂);

其中任何芳基, 或杂环基均任选被一个或多个(例如 1, 2, 3, 4

或5个）独立选自如下的取代基取代：卤素，氰基，三氟甲基，三氟甲氧基，羟基，羧基，OR^{27}，苯基，苯氧基，(C_{1-7}烷氧基)羰基，SR^{31}，以及任选被一个或多个独立选自氰基、芳基、巯基、杂环基、R^{36}、OR^{27}、SR^{27}、和SR^{31}的取代基取代的C_{1-7}烷基；其中苯基和苯氧基任选地被一个或多个独立选自氰基、卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羧基、杂环基、OR^{31}和R^{27}的取代基取代。优选化合物为上述式III化合物，但条件是当R^{21}为Cl，以及R^{22}为H时，R^{23}不能为CH_2OH。

R^{21}的具体含义为Cl。

R^{21}的另一具体含义为CN或NO_2。

R^{22}的具体含义为H，$-(CH_2CH_2O)_nH$，$-(CH_2CH_2O)_nCH_3$，SO_2R^{35}，COR^{35}，可以是部分不饱和的并且可任选被R^{36}取代的C_{1-7}烷基，可以是部分不饱和的并且任选被R^{33}取代的C_{2-7}烷基，或可以是部分不饱和的并且任选被R^{36}、R^{33}或R^{34}取代的C_{3-8}环烷基。

R^{22}的另一具体含义为可以是部分不饱和的并且可任选被R^{36}取代的C_{1-7}烷基，可以是部分不饱和的并且被R^{33}取代的C_{2-7}烷基，或可以是部分不饱和的并且可任选被R^{36}、R^{33}或R^{34}取代的C_{3-8}环烷基。

R^{22}的另一具体含义为可以被R^{36}取代的C_{1-7}烷基。

R^{22}的再一具体含义为C_{2-7}烷基，该烷基是部分不饱和的并且被R^{33}取代。

各R^{23}的具体含义独立地为H，卤素，芳基，$S(O)_mR^{30}$，COR^{30}，氰基，杂环基，CF_3，OR^{29}，OR^{31}，SR^{29}，SR^{31}，$NR^{25}R^{26}$，$CH(OR^{29})R^{27}$，CO_2R^{29}，$CH(COOR^{29})_2$，$NHCOR^{27}$，或$NHS(O)_2R^{27}$或C_{1-7}烷基，该烷基可以是部分不饱和的并且可任选被R^{28}取代；

各R^{23}的另一具体含义独立地为卤素，$S(O)_mR^{30}$，COR^{30}，氰基，杂环基，或C_{1-7}烷基，该烷基可以是部分不饱和的并且可任选被R^{28}取代，条件是R^{23}和R^{24}中至少一个为氢。

各R^{23}的再一具体含义独立地为任选被R^{28}取代的C_{1-7}烷基，条件是R^{23}和R^{24}中至少一个为氢。

各R^{23}的又一具体含义独立地为部分不饱和的C_{1-7}烷基，并且任选

被 R^{28} 取代，条件是 R^{23} 和 R^{24} 中至少一个为氢。

各 R^{23} 的另一具体含义独立地为(Z 或 E) $-CH=CH(CH_2)_nR^{28}$ 或 $-C\equiv C(CH_2)_nR^{28}$，条件是 R^{23} 和 R^{24} 中至少一个为氢。

R^{22} 的更具体含义为甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，叔丁基，羧基甲基，(C_{1-7}烷氧基)羰基甲基，2-羟基乙基，2-(2-甲氧基乙氧基)乙基，3-(2-四氢吡喃氧基)丙基，2-吗啉代乙基，2-(二乙基氨基)乙基，2-(二甲氨基)乙基，2-哌啶子基乙基，3-哌啶子基丙基，2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基，2-(二异丙基氨基)乙基，2-吡咯烷-1-基乙基，3-(二甲氨基)丙基，或乙烯基。

R^{22} 的另一更具体含义为甲基，乙基，异丙基，2-羟基乙基，2-(二乙基氨基)乙基，或 2-(二甲氨基)乙基。

R^{22} 的另一更具体含义为甲基，或 2-(二甲氨基)乙基。

R^{23} 的另一更具体含义是独立地为 3-羟基-1-丙炔基，或 3-羟基丙基（当 R^{24} 为氢）。

具体的式 I 化合物为这些化合物或其可药用盐，其中 R^{21} 为 Cl；R^{22} 为 $-(CH_2CH_2O)_nH$，$-(CH_2CH_2O)_nCH_3$，SO_2R^{35}，COR^{35}，可以是部分不饱和的并且任选被 R^{36} 取代的 C_{1-7} 烷基，可以是部分不饱和的并且被 R^{33} 取代的 C_{2-7} 烷基，或可以是部分不饱和的并且可任选被 R^{36}、R^{33} 或 R^{34} 取代的 C_{3-8} 环烷基；R^{23} 和 R^{24} 各自独立地为 C_{1-7} 烷基，该烷基可以是部分不饱和的并且可任选被 R^{28} 取代，其条件是 R^{23} 与 R^{24} 中至少一个为氢；并且 R^{28} 为氰基，C_{1--7} 链烷酰基，OR^{29}，$NR^{25}R^{26}$，OR^{31}，OR^{32}，吡咯烷子基，哌啶子基，吗啉代，硫代吗啉代；$(CH_2)_nOR^{29}$，$(CH_2)_nOR^{32}$，$(CH_2)_nSR^{29}$，$CH(OR^{29})R^{27}$，$(CH_2)_nCN$，C_{1-7} 烷基 CO_2R^{29}，或 $CH(COOR^{29})_2$。

具体的式 I 或 III 化合物为这样的化合物或其可药用盐，其中任何芳基，或杂环基均任选被一个或两个选自卤素、氰基、杂环基、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、C_{1-7} 烷氧基和 C_{1-7} 烷基的取代基取代。

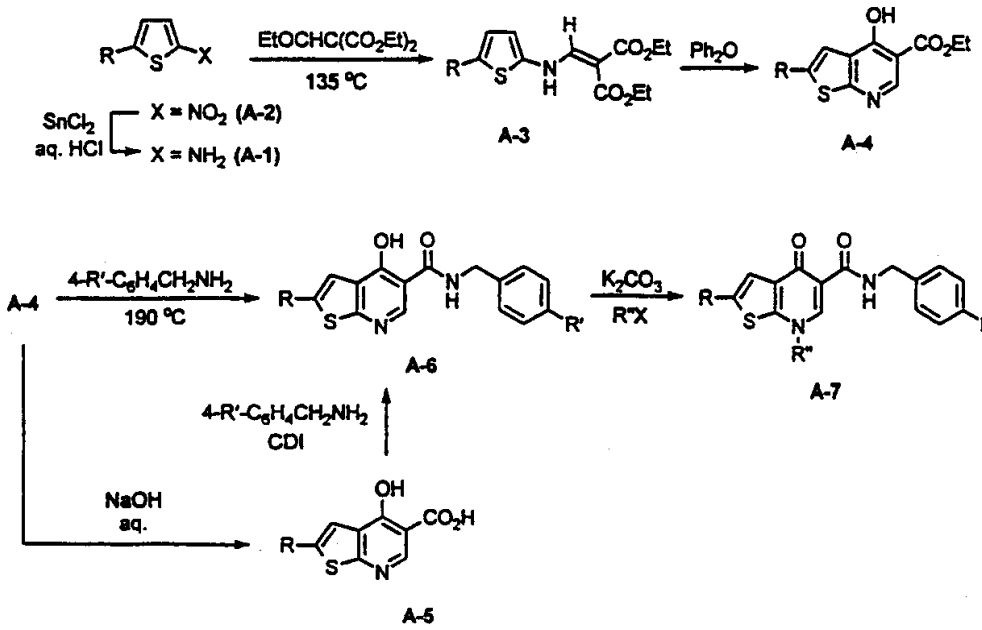
优选的式 I 和 III 化合物不包括本文引用的参考文献中具体公开或一般性描述的化合物。优选的式 I 化合物不包括其中当 R^2 为氢时 R^1 为卤素的式 I 化合物。优选的式 III 化合物不包括其中当 R^{22} 为氢时

R^{21}为卤素的式 I 化合物。这些排除的式 I 与式 III 化合物可以包括在本文所述的药物组合物与方法之内，或者也可以排除在外。

下列路线 A-L 描述了本发明化合物的制备。所有起始原料均按照这些路线描述的方法或者按照有机化学领域普通技术人员所公知的相似方法制备。本发明的所有最终化合物也都是按照这些路线描述的方法、其相似方法或者是有机化学领域普通技术人员所公知的其它方法制备。各路线中使用的所有变量均如下文定义或者如权利要求中定义。

路线 A

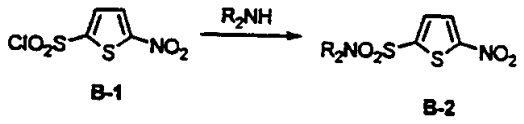
式 A-1 的任选取代的 2-氨基噻吩化合物通过还原相应的硝基化合物 A-2 制备。式 A-1 化合物然后与二乙基乙氧基亚甲基丙二酸酯一起加热，接着在二苯醚中热解，生成式 A-4 酯。该酯可通过与任选取代的苄胺于 190℃ 直接氨解，或者通过水解式 A-5 酸、接着以羰基二咪唑与胺处理而转化为式 A-6 的酰胺。在碳酸钾存在下用任选取代的的烷基卤处理式 A-6 酰胺，得式 A-7 的 N-烷基化酰胺。



路线 B

化合物 B-1 (5-硝基-2-噻吩磺酰氯)用胺处理，生成式 B-2 的硝基化合物。如路线 A 所述转化式 B-2 化合物，生成 A-6 和 A-7 的酰胺

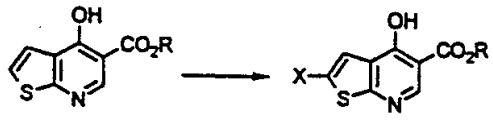
类似物。



B-1　　B-2

路线 C

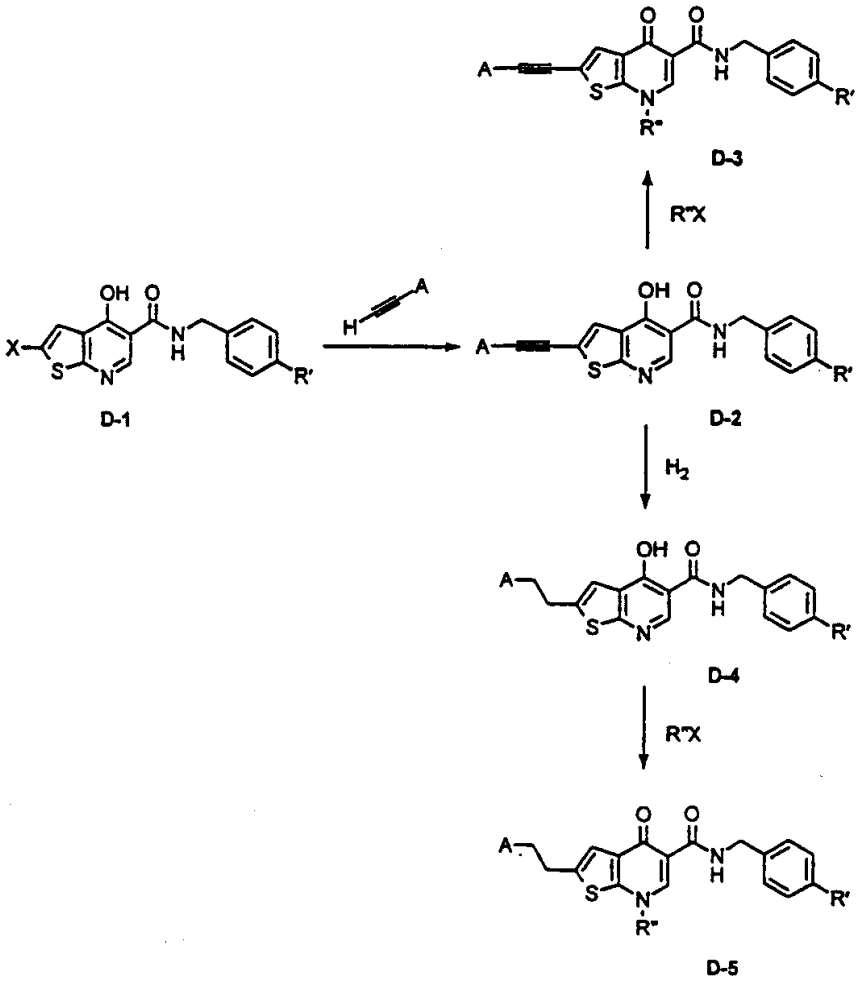
卤化其中 R 为 H 或烷基的式 C-1 化合物，生成式 C-2 化合物。然后如路线 A 所述转化式 C-2 化合物，形成 A-6 和 A-7 的酰胺类似物。



C-1　　C-2

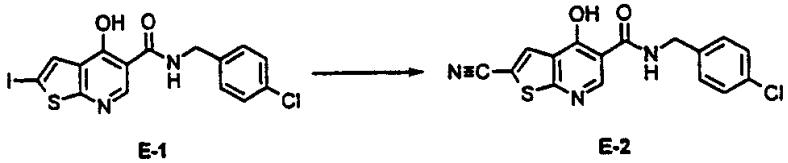
路线 D

以钯和铜介导偶联 D-1 (其中 X=Br 或 I)与炔烃，生成式 D-2 化合物。利用钯-碳作为催化剂氢化式 D-2 化合物得到饱和化合物 D-4。化合物 D-2 和 D-4 用任选取代的烷基卤处理，生成 N-烷基化化合物 D-3 和 D-5。



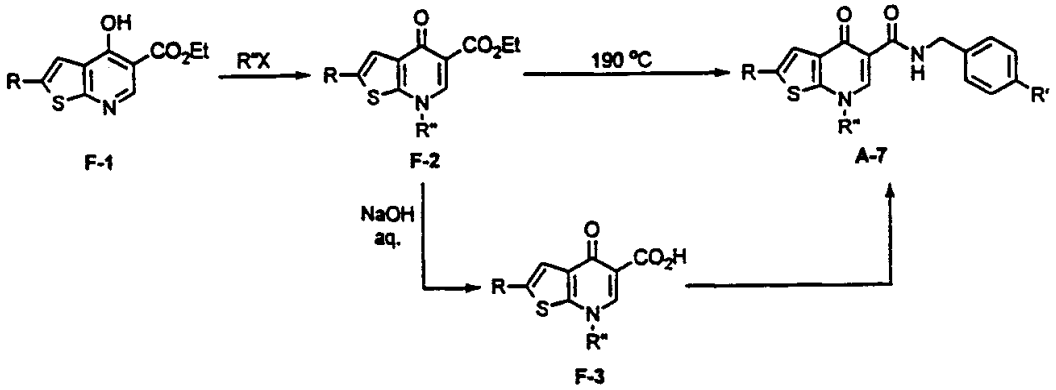
路线 E

用氰化铜(I)处理化合物 E-1，生成氰基化合物 E-2。



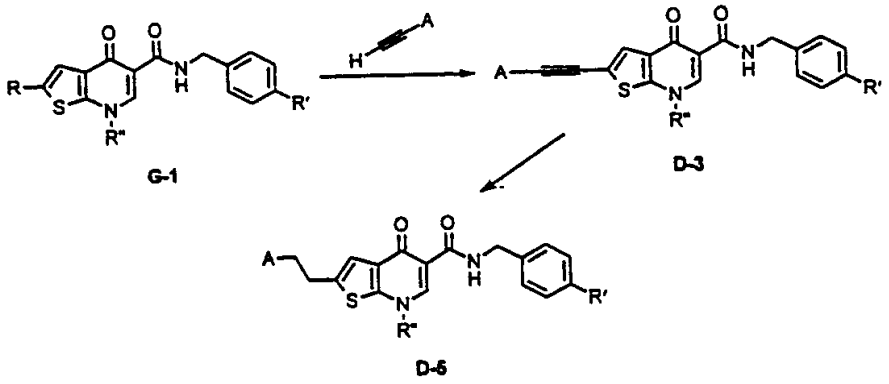
路线 F

在碳酸钾存在下，以任选取代的烷基卤处理式 F-1 化合物，生成式 F-2 的 N-烷基化酯。后者通过用取代苄胺直接氨解或者通过水解成式 F-3 酸接着用羰基二咪唑和胺处理，而转化为式 A-7 酰胺。



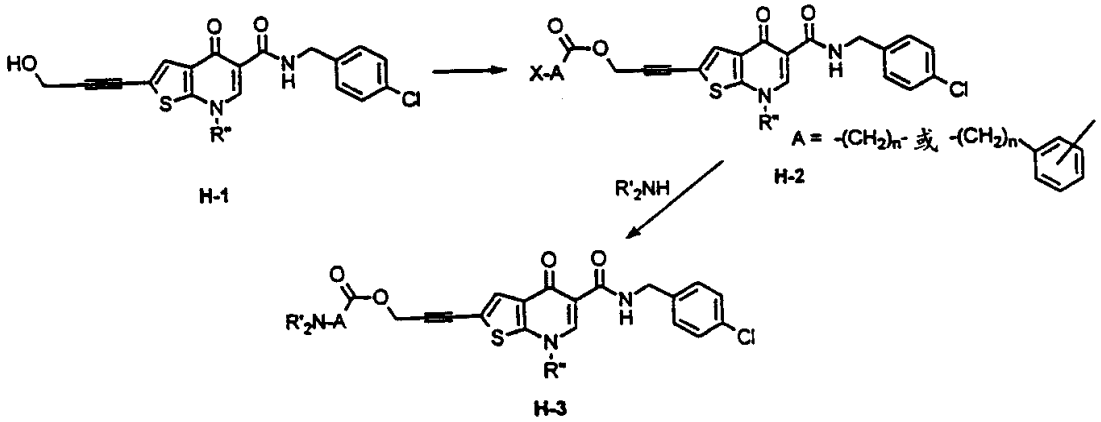
路线 G

以钯和铜介导偶联 G-1 (其中 R=Br 或 I)与炔烃，生成式 D-3 化合物。使用钯-碳作为催化剂氢化化合物 D-3，产生式 D-5 饱和化合物。



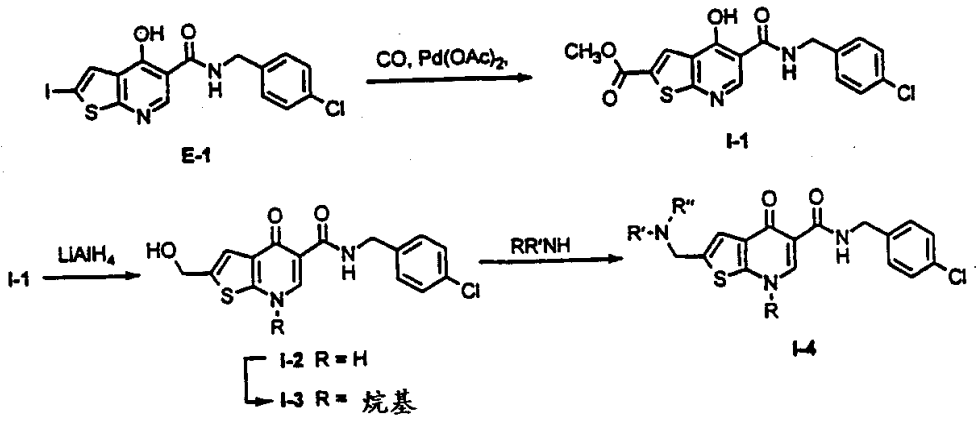
路线 H

式 H-1 化合物用酰化剂处理，生成式 H-2 化合物，其中 A 为烷基或芳基烷基取代基，并且 X 为卤素(Br，Cl 或 I)。此卤化物然后用胺置换，得到式 H-3 化合物。



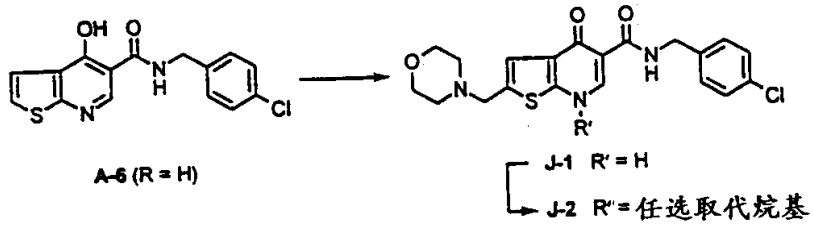
路线 I

带有 2-烷基氨基取代基的式 I-4 化合物的制备如下：钯催化羧化 2-碘噻吩并吡啶 E-1 得到相应的 2-甲基酯 I-1。以 $LiAlH_4$ 还原 I-1 得 2-羟基甲基衍生物 I-2，后者随后可以在碳酸钾存在下用任选取代的烷基卤处理，生成式 I-3 的 N-烷基吡啶酮化合物。用甲磺酰氯活化此醇，接着用伯或仲胺进行置换，得式 I-4 化合物。



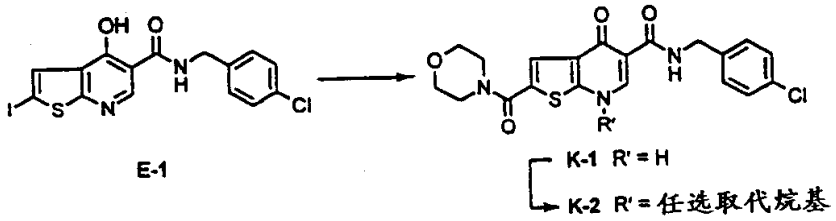
路线 J

在乙酸/乙醇中，加热 N-(4-氯苄基)-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(A-6，其中 R=H)与吗啉和甲醛进行 Mannich 反应，生成 2-吗啉代甲基衍生物 J-1。化合物 J-1 然后在碳酸钾存在下用任选取代的烷基卤处理，或者在 Mitsunobu 条件下用任选取代的醇处理，生成通式 J-2 的噻吩并吡啶酮化合物。



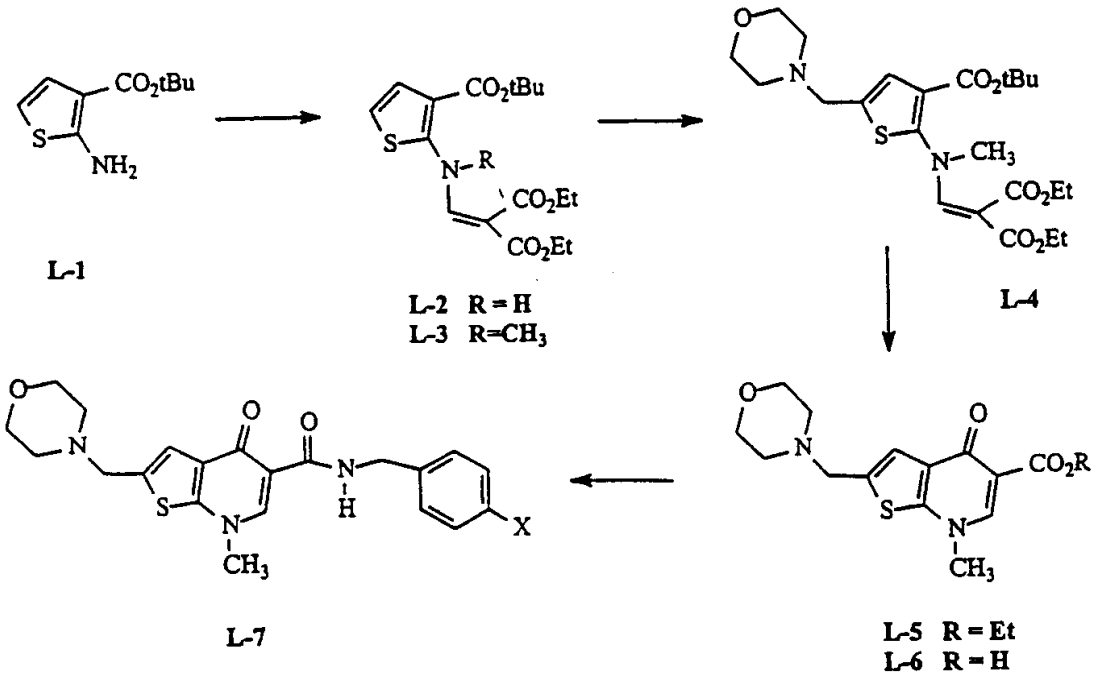
路线 K

用胺作为捕获剂，使 2-碘噻吩并吡啶-5-甲酰胺 E-1 进行钯催化的一氧化碳插入反应，生成通式 K-1 的 2-甲酰胺化合物。然后在碳酸钾存在下用任选取代的烷基卤处理化合物 K-1，生成式 K-2 的噻吩并吡啶酮化合物。



路线 L

氨基亚甲基丙二酸酯 L-2 按照德国专利 2447477 (1976)所述由 2-氨基噻吩-3-羧酸叔丁酯(L-1) (M. Gutschow和U. Neumann, *J. Med. Chem.* 1998, 41, 1729-1740)与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯反应制备。然后在氮气氛围中和碳酸钾存在下与碘甲烷反应，烷基化中间体 L-2 得到 L-3。随后 L-3 与氯化 4-亚甲基吗啉鎓(Dimmock, JR等, Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 379-383)进行 Mannich 反应，生成吗啉代甲基中间体 L-4。然后在 Eaton 试剂混合物中加热化合物 L-4 制得噻吩并[2,3-b]吡啶酮 L-5。酯 L-5 尔后在高温下用苄胺（例如 4-氯苄胺，4-溴苄胺，或 4-氟苄胺）处理，生成相应的通式 L-7 的酰胺，或者可以皂化 L-5 得到酸 L-6，后者再与苄胺偶联得到通式 L-7 的酰胺。



路线 M

其中 R^2 为 (a) R^5;

(b) NR^7R^8; 或

(c) OR^9

并且 R^5 为(a) 杂环基，其中所述杂环基经碳结合;

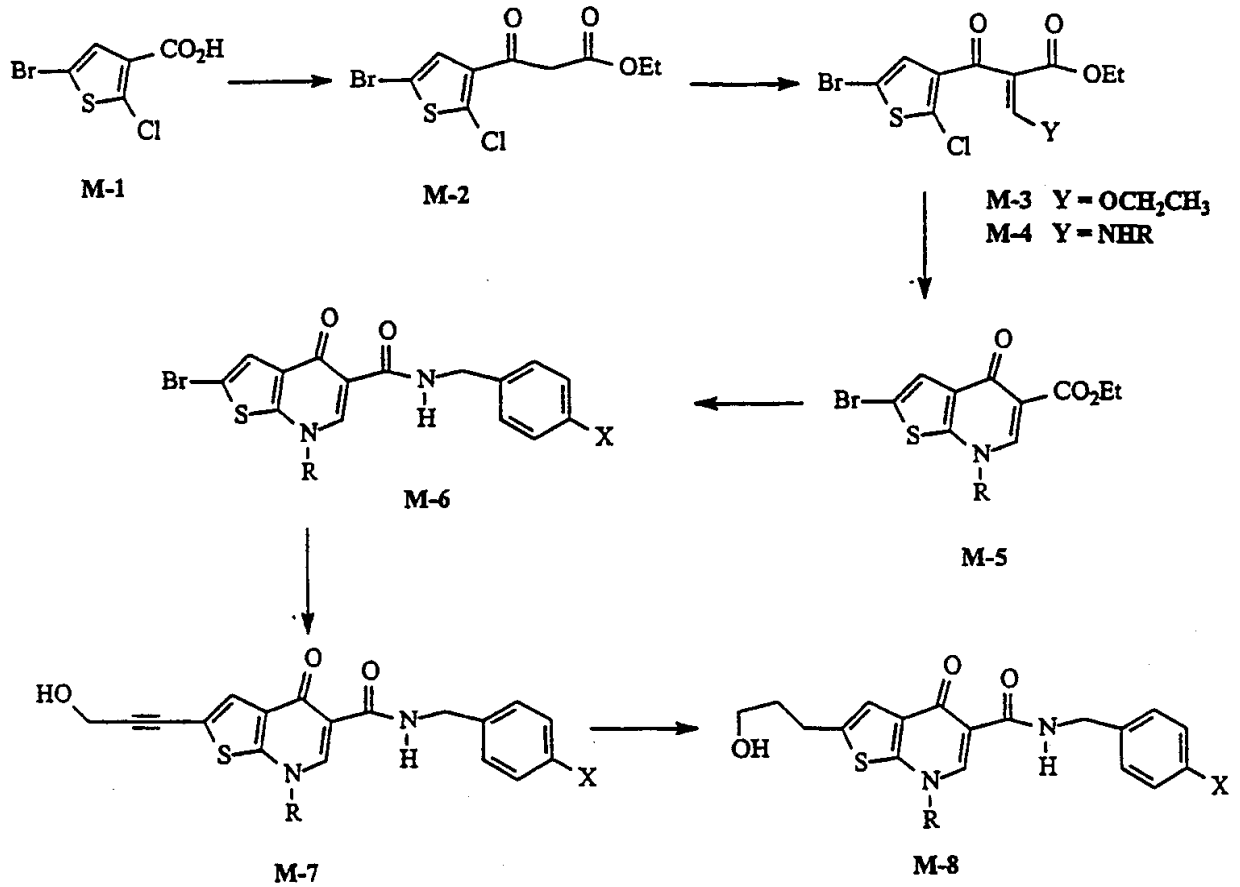
(b) 芳基;

(c) C_{3-8} 环烷基，它可以是部分不饱和的并且可任选被一个或多个选自如下的取代基取代: R^{11}, NR^7R^8, SO_2R^9, 和任选被 R^{11}、NR^7R^8、SO_2R^9 取代的 C_{1-7} 烷基; 或

(d) 叔丁基,

的本发明化合物的制备如路线 M 举例说明。带有 4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶环系的中间体按照与早先文献类似的方法制备(M. M. EI-Abedelah, M. Z. Nazer, S. F. Okasha, M. Calas, J. Bompart, P. Mion *Eur. J. Med. Chem.* 1998, *33*, 33-42;和M. M. EI-Abedelah, S. S. Sabri, A. A. AI-Ashqar *Hetrocycles* 1997, *45*, 255-264)。用 1,1′-羰基二咪唑活化 2-溴-5-氯-4-噻吩羧酸(M-1) (如 S.01, H. Nagaya, N. Inatomi, M. Nakao, H. Yukimasa WO-97/11705, 1997 所述制备)，然后在 DBU 存在下用丙二酸乙基·三甲基甲硅烷基酯处理得到 3-酮酯 M-2。在乙酐和原甲酸三乙酯中回流化合物 M-2 生成烯醇醚 M-3。化合物 M-3 然后与含有式 RNH_2 化合物的氮气接触，其中的 R 可以为（但不限于）上述 R^2 的定义（所述化合物例如为环丙胺，叔丁胺，苯胺，3-呋喃胺，4-氨基吗啉，1-氨基-4-甲基哌嗪，或 O-乙基羟基胺），得到式 M-4 化合物。此反应可以方便地在乙醇中进行。然后在四氢呋喃中与氢化钠（或其它适当碱）一同加热环化所得烯胺 M-4，生成式 M-5 的噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸酯。在取代的苄胺（如 4-氯苄胺）和碘存在下加热酯 M-5，得到相应的式 M-6 甲酰胺。另一方面，式 M-6 甲酰胺还可以这样制备: 即在氢氧化钠水溶液存在下皂化酯 M-5 得到相应羧酸，随后在 1,1′-羰基二咪唑存在下再与取代的苄胺偶联。依照路线 G 和 K 所述的类似方式将式 M-6 化合物转化为其

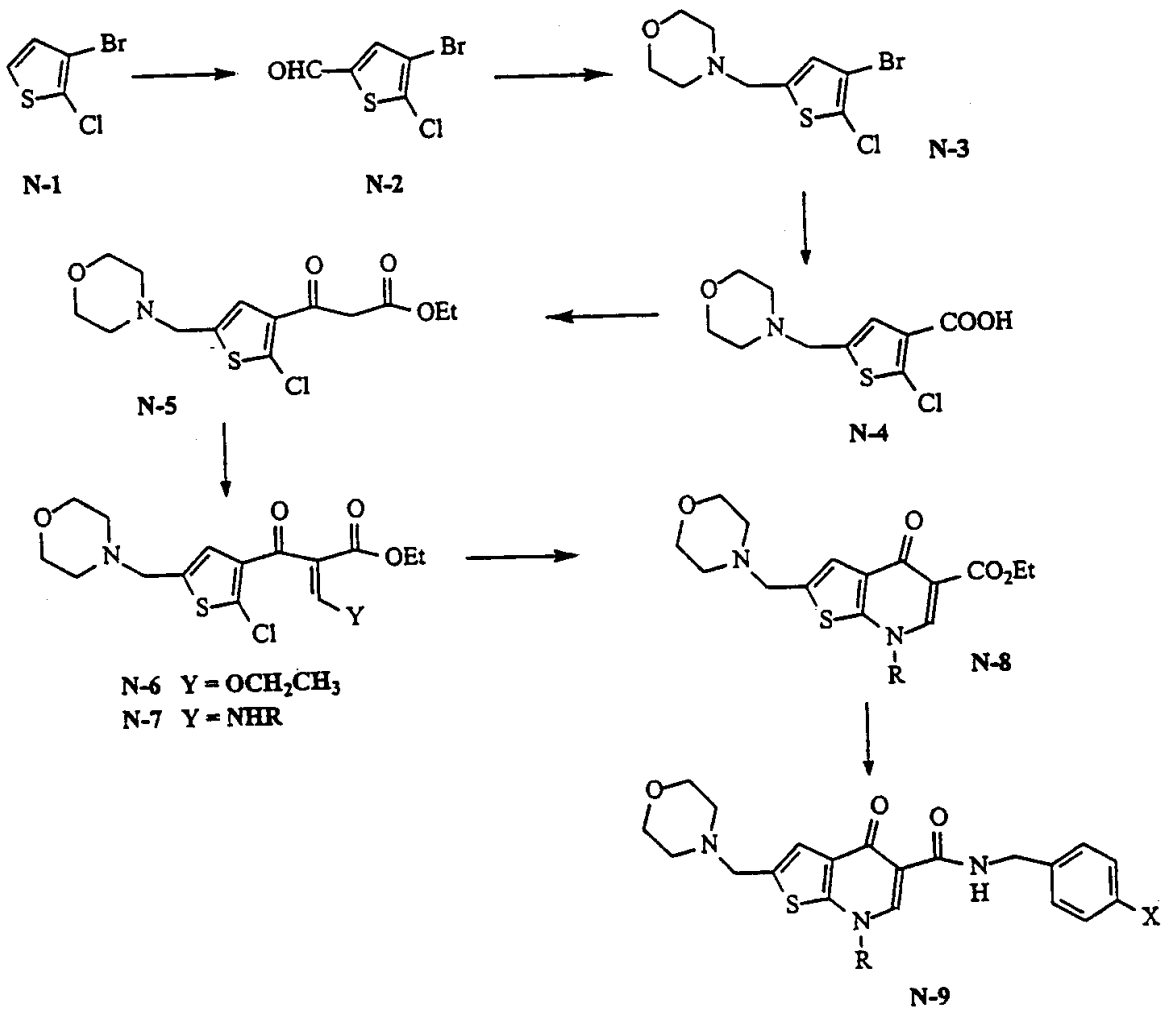
衍生物。具体讲，是在 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$，CuI，和二乙胺存在下偶联化合物 M-6 与炔丙醇，得到式 M-7 的化合物。以钯为催化剂通过氢化饱和 M-7 中的炔基官能团得到式 M-8 化合物。



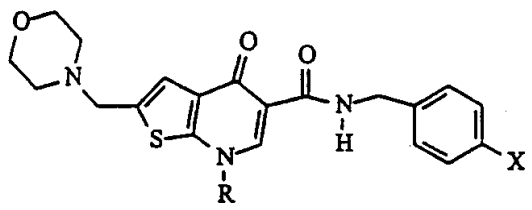
路线 N

另一方面，具有路线 M 中 R^2 定义的亚组化合物（其中 R^3 为 $CH_2NR^7R^8$）的制备还可以由路线 N 举例说明。在四氢呋喃中用二异丙基氨化锂金属化 3-溴-2-氯噻吩(N-1)（如 J. J. Baldwin, J. M. Hoffman, J. H. Jones, C. S. Rooney, A. M. Smith US 5,276,025; 1994 所述制备），然后用 N,N-二甲基甲酰胺终止反应，得到甲醛 N-2。用胺（例如吗啉）、乙酸和三乙酰氧基硼氢化钠处理对 N-2 进行还原胺化，得到噻吩 N-3。用 n-BuLi 金属化化合物 N-3，接着用二氧化碳捕获，得到羧酸 N-4。酸 N-4 用 1,1′-羰基二咪唑活化，然后在 DBU 存在下再用丙二酸乙基·三甲基甲硅烷基酯处理得到 3-酮酯 N-5。在乙酐和原甲酸三乙酯中回流化合物 N-5 得到烯醇醚 N-6。将化合物 N-6 然后与含有式 RNH_2 化合物的氨气接触，其中的 R 可以为（但不限于）

上述 R^2 的定义（该化合物例如为环丙胺，叔丁胺，苯胺，3-呋喃胺，4-氨基吗啉，1-氨基-4-甲基哌嗪，或 O-乙基羟基胺），得到式 N-7 化合物。此反应可以方便地在乙醇中进行。然后在四氢呋喃中与氢化钠（或其它适当碱）一同加热环化所得烯胺 N-7，生成式 N-8 的噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸酯。在取代苄胺（如 4-氯苄胺）存在下加热酯 N-8 得到相应的式 N-9 甲酰胺。另一方面，式 N-9 甲酰胺还可以这样制备：即在氢氧化钠水溶液存在下皂化酯 N-8 得到相应羧酸，随后在 1,1′-羰基二咪唑存在下再与取代苄胺偶联。



本发明还提供了本文描述的用于制备本发明化合物的方法与中间体。例如，本发明提供了制备式 L-7 化合物的方法：

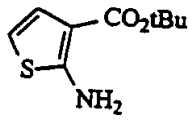


L-7

其中 R 为 C_{1-4}烷基；并且 X 为 Cl，Br，CN，NO_2，或 F，

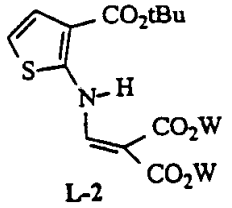
该方法包括下文描述的步骤 1-6。

(1) 式 L-1 胺:



L-1

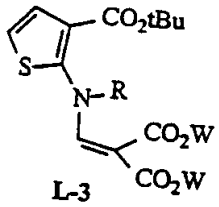
与式 R'OCH=CH$(CO_2W)_2$的烷氧基亚甲基丙二酸酯反应，其中 R'为 C_{1-4}烷基，各 W 独立地选自 C_{1-4}烷基，得到式 L-2 化合物:



L-2

此反应可以方便地通过加热化合物 L-1 与烷氧基亚甲基丙二酸酯或其等价物的溶液进行。

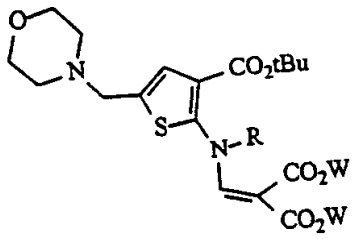
(2) 烷基化式 L-2 化合物，得到相应的式 L-3 化合物:



L-3

其中 R 为 C_{1-4}烷基。反应可以方便地通过式 L-2 化合物在适当碱（例如碱金属碳酸盐）存在下与式 I-R 的碘代烷烃接触进行。

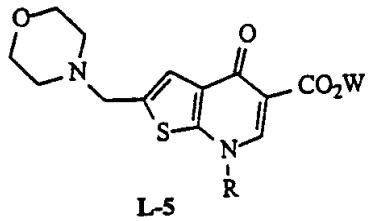
(3) 式 L-3 化合物与 4-亚甲基吗啉鎓盐反应，得到式 L-4 化合物:



L-4

反应可以很方便地通过酯与适当4-亚甲基吗啉镓盐接触或者与能就地产生4-亚甲基吗啉镓盐的试剂混合物接触完成。

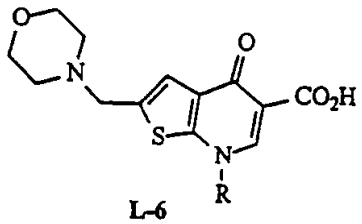
(4) 在适于形成式L-5二环酯的条件下环化式L-4化合物:



L-5

这种环化可以很方便地通过式L-4化合物同五氧化二磷与甲磺酸混合物接触完成。

(5) 水解酯L-5得到式L-6羧酸:

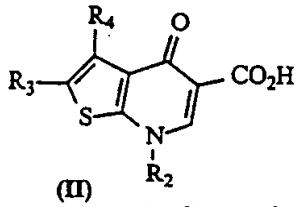


L-6

酯转化为相应羧酸的适宜条件是本领域中公知的。此反应可以在任何适宜条件下进行。

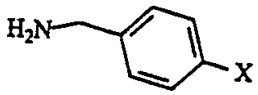
(6) 式L-6羧酸与4-取代苄胺反应得到式L-7化合物。由相应羧酸制备酰胺的适宜条件是本领域中公知的。此反应可以在任何适宜条件下进行。例如,反应可以很方便地如下进行:用适当活化剂活化羧酸,再用必需品4-取代苄胺处理所产生的活化酸,得到式L-7化合物。

本发明还提供了制备式(I)化合物的方法,其中R^1-R^4具有本文所述的含义、具体含义或优选含义中的任一种。该方法包括使相应的式(II)羧酸:



(III)

在适于形成式(I)化合物的条件下与下式苄胺反应:



其中 X 为 Cl, Br, CN, NO_2, 或 F。由相应羧酸制备酰胺的适宜条件是本领域中公知的。反应可以在任何合适条件下进行。例如，反应可以很方便地如下进行，即先用适当活化剂活化羧酸，然后再用必需品 4-取代苄胺处理活化酸，得到式(I)化合物。合适的胺包括 4-氯苄胺，4-氟苄胺，4-溴苄胺，4-氰基苄胺和 4-硝基苄胺。

在化合物具有形成稳定无毒酸或碱盐的足够强碱性或酸性的情况下，施用盐形式本发明化合物可能是适宜的。可药用盐的实例为与能形成生理上可接受阴离子的酸形成的有机酸加成盐，例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、α-酮戊二酸盐和α-甘油磷酸盐。也可以形成适宜的无机盐，包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

可药用盐可以采用本领域公知的标准方法获得，例如使具有足够强碱性的化合物如胺与能提供生理上可接受的阴离子的合适酸反应。同样还可以制得羧酸的碱金属（例如钠，钾或锂）或碱土金属（例如钙）盐。

本发明化合物可以方便地以包含化合物与适当赋形剂的药物组合物形式施用，这种组合物可用于抵抗病毒感染。包含适于抗病毒用途化合物的药物组合物用本领域公知的方法制备，并且其中还含有本领域公知的赋形剂。概述这些方法与配制组分的普遍认可资料是 E. W. Martin 的 Remington's Pharmaceutical Sciences (MarK Publ. Co., 第 15 版, 1975)。本发明化合物与组合物可以通过非肠道（例如静脉内、腹膜内或肌内注射）、局部、口服、或直肠途径给药，具体途径取决于制剂是用于治疗内部病毒感染还是外部病毒感染。

对于口服治疗给药，活性化合物可以与一种或多种赋形剂混合，并且以内服片、口含片、锭剂、胶囊剂、酏剂、悬浮剂、糖浆剂、糯米纸囊剂等剂型使用。这些组合物与制剂应当含有至少 0.1%活性化合物。组合物及制剂中的上述百分含量当然是可变的，并且对于给定单位剂型宜为约 2-约 60%重量。活性化合物在这些治疗用组合物中的含量应能达到有效剂量水平。

片剂、锭剂、丸剂、胶囊剂等制剂中还可以含有下列成分：粘合剂如黄耆胶，阿拉伯胶，玉米淀粉或明胶；赋形剂如磷酸二钙；崩解剂如玉米淀粉，马铃薯淀粉，藻酸等；润滑剂如硬脂酸镁；以及甜味剂如蔗糖，果糖，乳糖，或天冬甜素，或者可以加入调味剂如薄荷，冬青油，或樱桃调味品。当单位剂型为胶囊时，除上述种类物质外，它还可以含有液体载体，如植物油或聚乙二醇。许多其它物质可以以包衣物形式存在，或者用来改进固体单位剂型的物理形式。例如，片剂、丸剂或胶囊剂可以用明胶、蜡、虫胶或糖等物料包衣。糖浆剂或酏剂可以包含活性化合物、甜味剂蔗糖或果糖、防腐剂对羟基苯甲酸甲酯或丙酯，染料和调味剂如樱桃或甜橙调味品。当然，制备不同单位剂型所用的任何物质都应当是可药用的，并且在使用剂量下基本上无毒。另外，活性化合物还可以掺入到缓释制剂与装置中。

本发明化合物或组合物也可以通过输注或注射方式静脉内或腹膜内给药。活性化合物或其盐的溶液可以在水中制备，其中任选地混有无毒表面活性剂。分散液亦可以在甘油、液态聚乙二醇、甘油三乙酸酯、及其混合物中以及在油中制备。在常规贮存与使用条件下，这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

适于注射或输注给药的药物剂型可以包括无菌水溶液或分散液或包含活性成分的无菌粉末，这种粉末适于临时配制成注射或输注溶液，并且上述剂型均任选地包封在脂质体内。就所有这类剂型而言，最终剂型在生产与贮存条件下必须是无菌、液态和稳定的。液体载体或赋形剂可以是溶剂或包括例如水、乙醇、多元醇（例如甘油、丙二醇、液态聚乙二醇等）、植物油、无毒甘油酯、以及它们的适当混合物的液体分散介质。通过例如形成脂质体、在分散液情况下维持所需

粒度或使用表面活性剂，可以保持适当流动性。使用各种不同的抗细菌剂和抗真菌剂，例如对羟苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等，能够产生抑微生物作用。对众多制剂而言，其中优选包含有等渗剂，例如糖，缓冲剂或氯化钠。通过在组合物中使用延迟吸收剂例如一硬脂酸铝和明胶可以产生延长注射组合物吸收的作用。

无菌注射液的制备包括在适当溶剂中混合需要量的活性化合物与上文所列举的其它各种成分（按需选择），随后无菌过滤。就制备无菌注射液用的无菌粉末来讲，优选的制备方法是真空干燥和冻干技术，从而得到活性成分加先前无菌过滤的溶液中存在的任何其它所需成分的粉末。

对于局部给药，本发明化合物可以以纯净形式使用（即在它们为液体的情形下）。但通常最好是将它们与皮肤可接受的载体一起配制成的组合物或制剂施于皮肤，这些组合物或制剂可以是固体或液体形式。

有用的固体载体包括粉碎固体如滑石、粘土、微晶纤维素、硅胶、氧化铝等。有用的液体载体包括水、醇或二醇类或水-醇/二醇共混物，其中任选地借助无毒表面活性剂以溶解或分散有效量的本发明化合物。对于特定用途，可以加入诸如香料和其它抗菌剂之类佐剂以优化它们的性质。所制液体组合物可以借助吸收垫给药，并可以用于浸渍绷带和其它敷料，或利用泵型喷雾器或气雾剂喷雾器喷雾到损伤区。为了直接给药到用者的皮肤上，还可以使用增稠剂（如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐与酯，脂肪醇、改性纤维素或改性无机材料）与液体载体一起形成可涂铺的糊剂、凝胶剂、软膏剂、皂液等形式。

能够用于将式Ⅰ化合物给药于皮肤的有效皮用组合物的实例是本领域公知的，例如参见下列文献；Jacquet 等(USP 4,608,392)、Geria (USP 4,992,478)、Smith 等(USP 4,559,157)和 Wortzman (USP 4,820,508)。

式Ⅰ化合物的有用剂量可以通过在动物模型中比较它们的体外活性与体内活性测定。根据在小鼠和其它动物中的有效剂量外推适合人用有效剂量的方法是本领域已知的，例如参见 USP 4,938,949。

本发明化合物能够以单位剂量形式方便地给药；例如，每单位剂量形式含 5-1000 mg，适宜含 10-750mg，最适宜含 50-500mg 的活性成分。所需剂量可以很方便地以单剂量或以适当时间间隔给药的分剂量（例如每天两个、三个、四个或更多个小剂量）形式提供。小剂量本身还可以进一步细分成多个松散间隔开的不连续给药形式，例如吹入器的多次吸入或将数滴滴剂滴入眼内。

对于内部感染，本发明组合物可以通过口服或非肠道途径给药，其剂量水平按游离碱计为每千克哺乳动物体重约 0.1 - 300 mg，优选 1.0 - 30mg，并且它们可以以单位剂量形式用于人，以每单位剂量 1-1000mg 的量每天给药一至四次。

对于非肠道给药或者就用于眼睛感染的滴剂给药来讲，本发明化合物可以以水溶液形式提供，其浓度约 0.1 - 约 10%，更优选约 0.1 - 约 7%。这种溶液内还可以含有其它成分，如乳化剂、抗氧剂或缓冲剂。

一般来讲，式(I)化合物在液体组合物如洗剂中的浓度为约 0.1-25% wt-%，优选约 0.5-10 wt-%。在半固体或固体组合物如凝胶或粉剂中的浓度为约 0.1-5 wt-%，优选约 0.5-2.5 wt-%。

给药本发明化合物与组合物的确切方案必然取决于受治疗个体的需要、治疗类型，当然还涉及主治医师的诊断情况。

本发明化合物的抗病毒活性可以采用本领域公知的药理模型测定，或者应用下述试验 A 测定。

式（I）化合物及其可药用盐可用作抗病毒剂。因此，它们可用于抵抗包括人在内的动物的病毒感染。这些化合物普遍具有抗疱疹病毒的活性，特别适用于水痘带状疱疹病毒，EB 病毒，单纯疱疹病毒，人疱疹病毒 8 型(HHV-8)和人巨细胞病毒(HCMV)。

在许多本发明化合物显示出抗 CMV 聚合酶活性的同时，这些化合物可能会按照这种或其它作用机制呈现出抗巨细胞病毒活性。因此，下文有关这些化合物抗 CMV 聚合酶活性的描述并不意味着本发明仅局限于特定作用机制。

试验 A

HCMV 聚合酶测定使用一些文献中描述的闪烁亲近测定法(SPA)进

行。这些文献如 N. D. Cook 等, Pharmaceutical Manufacturing International, p.49-53 (1992); K. Takeuchi, Laboratory Practice, 9月刊(1992); USP 4,568,649 (1986); 所有这些文献均在此并入引作参考。反应在 96 孔培养板上完成。测定在含有 5.4mM HEPES (pH 7.5), 11.7 mM KCl, 4.5mM $MgCl_2$, 0.36 mg/ml BSA和 90nM ^{3}H-dTTP 的 100μl 体积中进行。测定在有 CHAPS (3-[(3-胆酰胺基丙基)-二甲铵基]-1-丙烷-磺酸盐)存在下(终浓度 2mM)以及无此化合物存在的情况下进行。在含有 50%甘油、250mM NaCl、10mM HEPES (pH 7.5)、100 μg/ml BSA、和 0.01%叠氮化钠的酶稀释缓冲液中稀释 HCMV 聚合酶。加入 10%(或 10μl)最终反应体积(即 100μl)量在重组杆状病毒感染 SF-9 细胞中表达并且按照文献方法纯化的 HCMV 聚合酶。化合物在 50% DMSO 中稀释, 向每孔加入 10μl 这种稀释液。对照孔含有等浓度 DMSO。除另有说明外, 反应通过向包含酶、底物、和有关化合物的反应混合物中加入 6nM 生物素化聚脱氧腺苷-寡脱氧胸苷酸模板/引物引发。将培养板在 25℃或 37 ℃ H_2O 浴中保温, 通过向每孔中加入 40μl/0.5M EDTA (pH 8)反应物终止培养。在底物掺入成线性关系并且随所用酶和条件而变的时间范围内终止反应, 即对于 HCMV 聚合酶来讲为 30 分钟。终止反应后加入 10μl 链霉抗生物素-SPA 玻珠 (20mg/ml PBS/10%甘油)。37℃孵育培养板 10 分钟, 然后平衡至室温, 在 Packard Topcount 上计数。进行线性回归处理并利用计算机软件计算 IC_{50}。

上述 HCMV 聚合酶测定法的改进方法按上所述进行, 但其中存在下列变化: 化合物在 100% DMSO 中稀释, 一直到最后稀释成测定缓冲液为止。在前一测定中, 化合物是在 50% DMSO 中稀释。向聚合酶缓冲液中加入 4.5mM 二硫苏糖醇。还有, 使用不同批量的 CMV 聚合酶, 从而表现出更高活性, 结果导致聚合酶反应更快速。在本测定中, 代表性的式 I 化合物的试验结果见表 1 所示。在表 1 中, 术语“nd”是指活性数据未测定。

01.10.15

表 1. 生物数据

实施例	聚合酶 IC_{50} (μM)		
	HCMV	HSV	VZV
1	28.9	*nd*	*nd*
2	6.3	*nd*	*nd*
3	15.9	*nd*	*nd*
4	10.8	*nd*	*nd*
5	2.5	0.88	0.60
6	5.8	*nd*	*nd*
7	8.0	*nd*	*nd*
8	2.2	0.91	0.55
9	12.5	*nd*	*nd*
10	34.3	*nd*	*nd*
11	18.8	*nd*	*nd*
12	11.0	*nd*	*nd*
13	9.0	*nd*	*nd*
14	1.8	*nd*	*nd*
15	4.7	3.2	1.9
16	0.67	*nd*	*nd*
17	0.92	0.89	0.28
18	1.7	0.95	0.39
19	0.86	*nd*	*nd*
20	0.18	*nd*	*nd*
21	<0.78	*nd*	*nd*
22	0.81	*nd*	*nd*
23	2.9	*nd*	*nd*
24	1.0	*nd*	*nd*
25	0.4	0.45	0.46
26	14.2	*nd*	*nd*
27	4.2	*nd*	*nd*
28	2.4	*nd*	*nd*
29	6.5	*nd*	*nd*
30	28.2	*nd*	*nd*
31	15.4	*nd*	*nd*
32	>50.0	*nd*	*nd*
33	22.4	*nd*	*nd*
34	>20.0	*nd*	*nd*
35	18.5	*nd*	*nd*
36	1.8	1.2	0.77

nd = 未测定

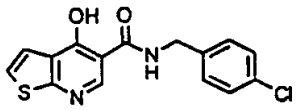
表 1. 生物数据（续）

实施例	聚合酶 IC_{50} (μM)		
	HCMV	HSV	VZV
37	*nd*	*nd*	*nd*
38	2.6	*nd*	*nd*
39	< 0.31	*nd*	*nd*
40	< 0.31	*nd*	*nd*
41	3.4	*nd*	*nd*
42	1.9	*nd*	*nd*
43	1.9	*nd*	*nd*
44	4.7	*nd*	*nd*
45	2.6	*nd*	*nd*
46	3.8	*nd*	*nd*
47	> 20.0	*nd*	*nd*
48	19.0	*nd*	*nd*
49	3.2	*nd*	*nd*
50	3.8	*nd*	*nd*
51	1.2	*nd*	*nd*
52	1.5	*nd*	*nd*
53	4.0	*nd*	*nd*
54	3.2	*nd*	*nd*
55	5.0	*nd*	*nd*

nd = 未测定

优选实施方案阐述

实施例 1. N-(4-氯苄基)-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

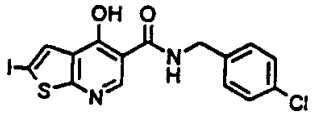


于 190℃搅拌 4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(*J. Heterocyclic Chem.* 1977, 14, 807) (0.447g)与 4-氯苄胺(2.43mL)的混合物 1 小时。然后冷却反应物到室温，加甲苯(5mL)稀释。滤出所产生的沉淀物，先后用甲苯、己烷洗涤，得到灰白色固体。用乙酸/水、乙醇相继结晶此物质，得 0.285g (45%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 238-240 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37, 10.56, 8.71, 7.43-7.34, 4.54; ^{13}C NMR (75 MHz, TFA) δ 169.0, 167.1, 153.6, 139.5, 134.7, 133.2, 128.8, 128.8, 127.8, 127.6, 107.9, 43.8; IR (mull) 2785, 2753, 2694, 2672, 2317, 1996, 1668, 1541, 1498, 1432, 1398, 1348, 803, 700, 610 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 317 $(M-H)^-$; 分析实测值：C, 56.30; H, 3.61; N, 8.72; Cl, 11.08; S, 9.98.

实施例 2. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

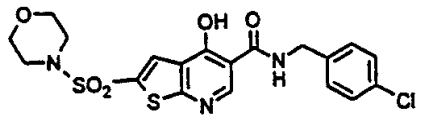


向 4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(*J. Heterocyclic Chem.* 1977, 14, 807) (5.22g)的 $CHCl_3$ (90mL)溶液内分批加入氧化汞(7.10g)和碘(8.32g)。室温搅拌反应物 18 小时。然后过滤反应混合物，并用氯仿(400 mL)洗涤固体物。有机层用水(200 mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。将所得橙色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:庚烷，1:1)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得 2.95g (36%)浅黄色固体 4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯。将 4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(2.64g)悬浮于 10% NaOH (21mL)，加热到回流状态。回流搅拌反应物 1 小时，然后冷却到 rt。将反应混合物倾入水(80 mL)中，加浓盐酸至有沉淀形成为止，从而分离得到 2.272g (94%)白色固体 4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸。向 4-羟基-2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(2.041g)的 DMF (58 mL)溶液内加入羰基二咪唑(1.34g)。加热反应物至 60℃，搅拌 18 小时。尔后冷却反应混合物到室温，加入 4-氯苄胺(1.01 mL, 8.27)。室温搅拌反应物 7 小时后将反应混合物倾入 20%乙酸水溶液(180mL)内，滤出所产生的白色固体。将该物质用甲醇、甲苯相继结晶，得 2.095g (74%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 231-232 (dec) °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.27, 10.43, 8.69, 7.63, 7.41-7.33, 4.53; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 165.0, 142.1, 139.0, 133.1, 131.9, 131.2, 129.6, 128.8, 113.9, 74.5, 41.9; IR (漂移) 3172, 3060, 2993, 2923, 2908, 2841, 1639, 1588, 1537, 1509, 1497, 1473, 1293, 802, 785, cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 443 (M-H)$^-$; 分析实测值: C, 40.75; H, 2.41; N, 6.44; Cl, 7.81; S, 7.01.

实施例 3. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基磺酰基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



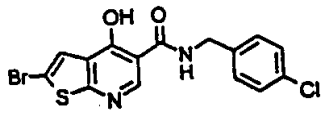
将吗啉(1.69mL)溶于二氯甲烷(40mL)。加入三乙胺(6.8mL)，冷却反应物至 0℃。然后逐滴加入 5-硝基-2-噻吩磺酰氯(3.69g)在二氯甲烷(25mL)中的溶液。0℃搅拌反应物 15 分钟，尔后室温搅拌 30 分钟。真空浓缩反应混合物，并将所得棕色固体通过柱色谱纯化（二氯甲烷）。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得 3.52g (78%)黄色固体 2-吗啉代磺酰基-5-硝基噻吩。混合 2-吗啉代磺酰基-5-硝基噻吩(3.40g)与浓盐酸(27mL)，加热到 40℃。分批加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (7.72g)，加料期间利用冰浴维持反应温度介于 40-45℃。加毕后，40℃搅拌反应物 1 小时。冷却反应混合物到室温，加水(100mL)稀释，并且使用 NH_4OH 将溶液的 pH 调节至 11。水层用乙酸乙酯(3 x 250mL)提取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩，得到 2.83g 棕色固体 2-氨基-5-吗啉代磺酰基噻吩。混合 2-氨基-5-吗啉代磺酰基噻吩(2.12g)与二乙基乙氧基亚甲基丙二酸酯(1.73mL)，加热到 135℃。在 135℃下搅拌反应物 1 小时。然后冷却反应物数分钟，用庚烷稀释。产物以油状物形式析出，于是真空浓缩混合物并将残留物通过柱色谱纯化（二氯甲烷: 甲醇，98:2）。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得 1.89g (53%)棕色油状物中间体丙二酸酯。将该产物与二苯醚(5mL)混合。脱气反应混合物，然后加热回流。在回流状态下搅拌反应 1 小时。随后冷却反应混合物数分钟，加庚烷稀释。滤出所产

生的褐色固体，并用柱色谱纯化(二氯甲烷，二氯甲烷: 甲醇，98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得 0.537g (43%)亮棕色固体 4-羟基-2-吗啉代磺酰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯。190℃搅拌 4-羟基-2-吗啉代磺酰基-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(0.503g)与 4-氯苄胺(1.64mL)的混合物 1 小时。然后冷却反应物至室温，并用甲苯稀释。滤出所产生的沉淀物，先后用甲苯、己烷洗涤，得到褐色固体物。将该产物先后以乙酸/水、乙醇重结晶，得 0.240g (38%)褐色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp >300 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45, 10.29, 8.86, 7.81, 7.42-7.33, 4.55, 3.68, 3.02; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 173.7, 164.5, 151.8, 144.3, 138.9, 131.9, 130.8, 129.6, 129.1, 128.8, 128.1, 114.7, 65.7, 46.3, 41.9; IR (mull) 3156, 1648, 1598, 1536, 1500, 1491, 1352, 1340, 1334, 1260, 1155, 1115, 1076, 945, 733 cm^{-1}; MS (FAB) *m/z* 468 (MH^+); HRMS (FAB) 实测值468.0458; 分析实测值: C, 48.69; H, 4.10; N, 8.91; Cl, 7.51; S, 13.76.

实施例 4. 2-溴-N-(4-氯苄基)-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



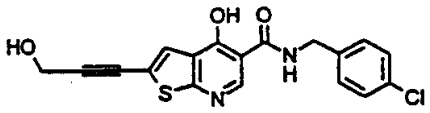
向 4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(J. Heterocyclic Chem. 1977, 14, 807) (1.00g)在三氯甲烷(26mL)中的溶液内逐滴加入溴(0.23mL)。室温搅拌反应 2 小时。将反应混合物倾入 2N HCl (30mL)中，用氯仿(3 x 30 mL)提取水层。合并的有机层用水(100mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩，得 0.840g (62%)黄色固体溴化物。取 0.757g 此物质悬浮于 10%氢氧化钠水溶液(7mL)，加热至回

流状态。回流搅拌反应 1 小时后，冷却反应混合物到室温，加入水(26mL)。然后加浓盐酸至有沉淀物形成为止。滤出沉淀得到 0.597g (87%)棕色固体酸。向 2-溴-4-羟基-噻吩并-[2,3-b]吡啶-5-羧酸(0.597g)的 DMF (20 mL)溶液中加入羰基二咪唑(0.530g)。加热反应物至 60℃，搅拌 18 小时。冷却反应混合物至室温，加入 4-氯-苄胺(1.01 mL)。室温搅拌反应物 7 小时。然后将反应混合物倒入 20%乙酸水溶液(180 mL)内，滤出所产生的白色固体，进而先后用甲醇、甲苯重结晶，得 2.095g (74%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 234-236 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.25, 10.41, 8.74, 7.52, 7.41-7.33, 4.53; ^{13}C NMR (75 MHz, TFA) δ 167.7, 166.9, 153.9, 139.1, 134.7, 133.2, 129.0, 128.9, 128.1, 122.3, 116.7, 108.6, 43.8; IR (漂移) 3187, 3098, 3074, 3024, 2927, 2842, 1645, 1592, 1541, 1503, 1338, 1287, 916, 792, 689 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 397 $(M-H)^-$; 分析实测值: C, 45.03; H, 2.73; N, 6.98; Br, 19.72; Cl, 8.70; S, 7.96.

实施例 5. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

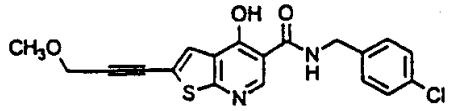


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (1.00g)的二乙胺(28mL)悬浮液内加入碘化铜(0.128g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.032g)，接着再加入炔丙醇(0.16mL)。室温搅拌反应物 3 天。将反应混合物分配到水(100mL)与乙酸乙酯(100mL)之内。移出有机层，并将水层用乙酸乙酯(2 x 100 mL)提取。合并的有机层用氯化铵饱和水溶液洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得橙色固体进而通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得到浅橙色固体物，进而以二氯甲烷/甲醇重结晶，得 0.165g (20%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 233-236 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32, 10.41, 8.75, 7.49, 7.41-7.33, 5.44, 4.53, 4.34; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.8, 164.9, 148.8, 143.0, 131.9, 130.9, 129.6, 128.8, 126.8, 117.1, 114.2, 96.4, 76.6, 50.0, 41.9; IR (漂移) 3239, 3107, 2944, 2888, 2872, 2239, 1650, 1581, 1550, 1513, 1345, 1312, 1041, 819, 790 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 371 (M-H)$^-$; 分析实测值: C, 57.87; H, 3.58; N, 7.59; Cl, 9.38; S, 8.48.

实施例 6. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-甲氧基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

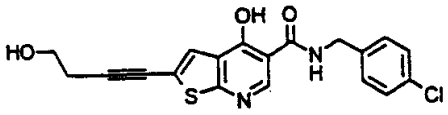


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (1.00g)的二乙胺(28mL)悬浮液内加入碘化铜(0.128g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.079g), 接着再加入炔丙基甲基醚(0.27mL)。室温搅拌反应物 18 小时。将反应混合物分配到水(100mL)与二氯甲烷(100mL)之内。移出有机层, 并将水层用二氯甲烷(3 x 100 mL)提取。合并的有机层再用氯化铵饱和水溶液(200 mL)洗涤, 硫酸镁干燥, 过滤并且真空浓缩。所得棕色油状物进而通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。将所得不纯物通过柱色谱再纯化 (庚烷: 2-丙醇, 10:1; CH_2Cl_2:CH_3OH, 98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩,得 0.260g (30%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 215-218 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33, 10.40, 8.76, 7.56, 7.41-7.33, 4.55, 3.33; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 164.8, 143.1, 139.0, 131.9, 129.6, 128.8, 127.6, 116.4, 114.2, 92.5, 78.7, 60.0, 57.7, 41.9; IR (漂移) 3176, 3074, 3016, 2924, 2859, 2822, 2320, 2218, 1640, 1587, 1534, 1512, 1353, 1097, 783 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 385 (M-H)$^-$; 分析实测值: C, 58.84; H, 4.09; N, 7.28; Cl, 9.16; S, 8.32.

实施例 7. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-羟基-1-丁炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

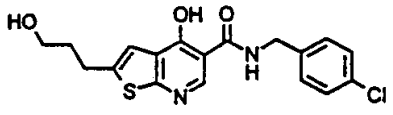


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (1.00g)的二乙胺(28mL)悬浮液内加入碘化铜(0.128g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.032g)，接着再加入 3-丁炔-1-醇(0.20mL)。室温搅拌反应物 18 小时。将反应混合物分配到水(100mL)与乙酸乙酯(100mL)之内。移出有机层，并将水层用乙酸乙酯(2 x 100 mL)提取。用硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并且真空浓缩。所得棕色油状物进而通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得到一棕色固体物。然后将该物质溶于 DMF (15mL)，加 2N HCl 直至形成沉淀物为止。所得褐色固体物随后通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5)。根据 TLC 合并相同级分，真空浓缩得到 0.183g (21%)黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 242-246 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.31, 10.43, 8.73, 7.41-7.33, 4.95, 4.54, 3.59, 2.62; IR (漂移) 2934, 2915, 2845, 2771, 2352, 2327, 2224, 1965, 1920, 1662, 1646, 1587, 1538, 1515, 1500 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 385 $(M-H)^-$. 分析实测值 C, 58.61; H, 4.05; N, 7.18; Cl, 9.02; S, 8.11.

实施例 8. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基丙基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



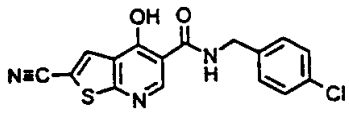
在 10% Pd/C (90mg)存在下，于 35psi 氢化 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 5) (0.300g)在 1/1 CH_2Cl_2/CH_3OH (70ml)中的溶液。3 小时后再加入 90mg 10% Pd/C，继续在 35psi 下氢化上述溶液 1 小时。反应混合物通过硅藻土垫过滤，并且真空浓缩滤液。将所得浅橙色固体物通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓

缩，得到灰白色固体，进而以乙醇重结晶得 0.083g (27%)白色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 185-186 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29, 10.61, 8.64, 7.42-7.33, 7.11, 4.54, 3.45, 2.87, 1.80; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 173.1, 165.2, 147.3, 141.3, 140.5, 139.1, 131.9, 129.6, 128.8, 118.7, 113.8, 60.0, 41.9, 34.3, 26.5; IR (漂移) 3224, 2929, 2886, 2846, 2817, 2750, 2327, 1906, 1657, 1604, 1541, 1489, 1470, 802, 698 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 376 (M-H)$^-$; 分析实测值 C, 57.06; H, 4.50; N, 7.40; Cl, 9.25; S, 8.35.

实施例 9. N-(4-氯苄基)-2-氰基-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

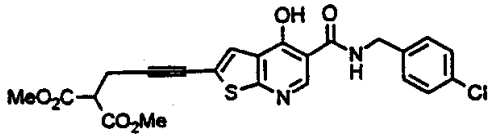


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (0.500g)的吡啶(5mL)溶液内加入 CuCN (0.201g)。加热反应物至回流状态，搅拌 18 小时。然后通过柱色谱(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)纯化反应混合物。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得到浅黄色固体物，进而以甲醇重结晶，得 0.100g (26%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 274-276 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30, 10.24, 8.68, 8.28, 7.41-7.33, 4.54; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 173.1, 164.5, 152.1, 144.4, 138.8, 135.2, 131.9, 129.6, 128.8, 114.5, 103.4, 42.0; IR (漂移) 3306, 3097, 3003, 2921, 2844, 2220, 1638, 1587, 1524, 1484, 1398, 1342, 1298, 884, 791 cm^{-1}; HRMS (EI) 实测值343.1082; 分析实测值: C, 55.31; H, 2.88; N, 12.02; Cl, 9.95; S, 9.04.

实施例 10. 2-[3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基]丙二酸二甲酯

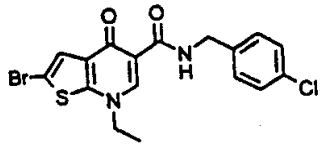


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (0.500g)在二乙胺(14mL)和 DMF (1.5mL)中的溶液内加入碘化铜(0.064g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.039g)，接着再加入炔丙基丙二酸二甲酯(0.24mL)。室温搅拌反应物 18 小时。然后真空浓缩反应混合物。将所得橙色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得到一橙色固体物，进而用甲醇重结晶两次，得 0.267g (49%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 197-198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30, 10.40, 8.74, 7.41-7.33, 4.54, 3.94, 3.71, 3.01; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 168.5, 139.0, 131.9, 129.6, 128.8, 126.6, 93.2, 74.8, 53.2, 50.3, 41.9, 19.6; IR (漂移) 2353, 2327, 2229, 1738, 1663, 1646, 1593, 1568, 1540, 1516, 1491, 1435, 1347, 1286, 1240 cm^{-1}; MS (FAB) m/z 487 (MH+, 99), 973 (7), 490 (12), 489 (43), 488 (37), 487 (99), 486 (21), 346 (27), 140 (13), 127 (14), 125 (41); HRMS (FAB)实测值487.0714; 分析实测值: C, 56.46; H, 3.80; N, 5.74; Cl, 7.32; S, 6.55 (校除 3.10% H_2O).

实施例 11. 2-溴-N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

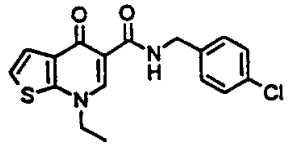


190℃搅拌 2-溴-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(*Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22, 139) (0.500g)与 4-氯苄胺(1.84mL)的混合物 1 小时。然后冷却反应物至室温，用甲苯稀释。滤出所产生的沉淀物，先后用甲苯、己烷洗涤，得到褐色固体物。随后用乙酸/水、乙醇相继结晶该物质，最后得到 0.379g (59%)白色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 196-197 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43, 8.76, 7.60, 7.41-7.33, 4.54, 4.30, 1.43; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.4, 164.4, 150.2, 144.8, 139.0, 132.3, 131.9, 129.6, 128.8, 126.2, 115.5, 108.3, 52.3, 41.9, 14.3; IR (mull) 3083, 3043, 2407, 1930, 1650, 1593, 1543, 1515, 1501, 1494, 1441, 1416, 1411, 1232, 801 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 426 (M+H)$^+$; 分析实测值: C, 48.01; H, 3.59; N, 6.54; Br, 18.43; Cl, 8.20; S, 7.35.

实施例 12. N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

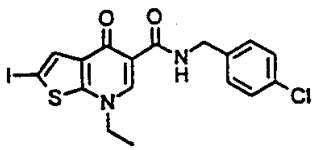


190℃搅拌 7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(*Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22, 139) (0.447g)与 4-氯苄胺(2.42mL)的混合物 1 小时。然后冷却反应物至室温，用甲苯稀释。滤出所产生的沉淀物，先后用甲苯、己烷洗涤，得到一浅黄色固体物。随后再用乙酸/水、乙醇相继结晶，得 0.312g (45%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 183-184 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57, 8.78, 7.53, 7.46, 7.41-7.33, 4.55, 4.35, 1.45; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.8, 164.8, 150.3, 144.9, 139.1, 132.0, 131.9, 129.6, 128.8, 123.3, 121.9, 115.0, 52.2, 41.9, 14.3; IR (mull) 3075, 1658, 1599, 1543, 1517, 1492, 1419, 1408, 1229, 1084, 1015, 808, 801, 714, 610 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 347 (M+H)$^+$; 分析实测值: C, 58.62; H, 4.48; N, 8.07; Cl, 10.10; S, 9.12.

实施例 13. N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-碘-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



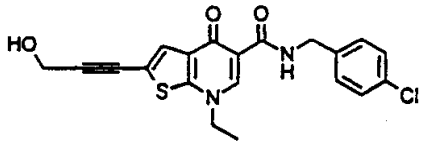
向 7-乙基-2-碘-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(*Eur. J. Med. Chem.* 1987, 22, 139) (0.520g)的 DMF (13mL)溶

液内加入羰基二咪唑(0.290g)。加热反应物至60℃，并搅拌18小时。冷却反应混合物至rt，加入4-氯苄胺(0.22mL)。室温搅拌反应物7小时。然后将反应混合物倒入20% HOAc水溶液(50mL)内，并滤出所产生的灰白色固体。用甲醇重结晶两次该物质，得0.372g (53%)灰白色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 214-218 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45, 8.72, 7.71, 7.41-7.33, 7.53, 4.30, 1.42; ^{13}C NMR (75 MHz, TFA) δ 166.4, 165.9, 158.7, 141.5, 134.9, 133.1, 131.0, 129.7, 129.1, 129.0, 110.2, 108.8, 77.4, 56.0, 44.0, 12.4; IR(漂移) 1654, 1590, 1541, 1511, 1489, 1431, 1408, 1295, 1217, 1086, 1014, 851, 800, 794, 707, cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 473 $(M+H)^+$; 分析实测值: C, 42.80; H, 3.00; N, 5.82; Cl, 7.51; S, 6.85.

实施例14. N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

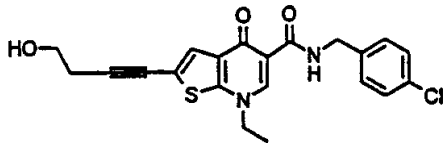


向N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-碘-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例12) (0.267g)的二乙胺(14mL)悬浮液内加入碘化铜(0.032g)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.009g)，接着再加入炔丙醇(39μL)。室温搅拌反应物18小时。然后真空除去二乙胺，将残留物分配到水(25mL)与二氯甲烷(25mL)之内。移出有机层，将水层用二氯甲烷(3 x 25mL)提取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得橙色固体进而通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据TLC合并相同级分并且真空浓缩，得0.158g (70%)黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 217-219 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41, 8.79, 7.53, 7.41-7.33, 5.47, 4.54, 4.36, 4.29, 1.44; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 172.3, 164.4, 149.7, 145.5, 138.9, 131.9, 131.5, 129.6, 128.8, 128.0, 116.9, 115.6, 96.9, 76.2, 52.4, 50.0, 41.9, 14.2; IR (漂移) 3390, 2478, 2339, 2284, 2040, 1915, 1655, 1591, 1544, 1502, 1300, 1224, 1029, 1015, 795, cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 399 $(M+H)^+$; 分析实测值 C, 59.42; H, 4.35; N, 6.88; Cl, 8.85; S, 7.98.

实施例 15. N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基-1-丁炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



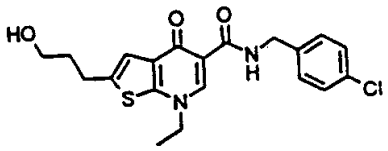
向2-溴-N-(4-氯苄基)-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 11) (0.500g)的二乙胺(12mL)悬浮液内加入碘化铜(0.067g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.041g)，接着再加入 3-丁炔-1-醇(0.11mL)。室温搅拌反应物 3 天。然后真空除去二乙胺，并将残留物分配到水(50 mL)与二氯甲烷(50 mL)之内。移出有机层，水层用二氯甲烷(3 x 50mL)提取。合并的有机层用氯化铵饱和水溶液(50 mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得橙色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩。进而用甲醇重结晶所得黄色固体，最后得到 0.312g (64%)黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 158-162 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43, 8.78, 7.48, 7.41-7.33, 4.96, 4.55, 4.31, 3.60, 2.63, 1.43; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.2, 164.4, 149.2, 145.3, 139.0, 131.9, 131.5, 129.6, 128.8, 127.1, 117.9, 115.5, 96.4, 73.5, 59.8, 52.4, 24.1, 14.2; IR (漂移) 3050, 2223, 1921, 1653, 1593, 1549, 1545, 1502, 1389, 1298, 1230, 1092, 1058, 799, 725 cm^{-1}; HRMS (EI)实测值414.0800; 分析实测值: C, 60.70; H, 4.56; N, 6.77; Cl, 8.43; S, 7.59 (校除 0.75% H_2O).

实施例 16. N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二

氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

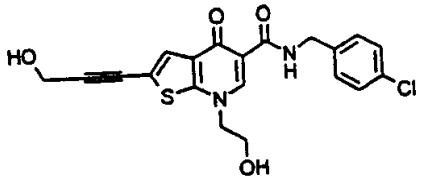


在 10% Pd/C (59mg)存在下，于 35psi 氢化 N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 14) (0.197g)在 1/1 CH_2Cl_2/CH_3OH (50 mL)中的溶液 2 小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物，并且真空浓缩滤液。进而通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2, CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5) 所得黄色固体。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得 0.114g (57%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 144-146 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62, 8.72, 7.41-7.33, 7.20, 4.56, 4.55, 4.31, 3.47, 2.90, 1.80, 1.44; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.3, 164.8, 148.6, 144.2, 140.5, 139.1, 132.1, 131.8, 129.6, 128.8, 120.0, 115.1, 60.0, 52.1, 41.9, 34.3, 26.5, 14.4; IR(漂移) 3055, 2929, 2352, 1916, 1654, 1594, 1551, 1544, 1507, 1491, 1299, 1230, 1092, 801, 708 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 403 (M-H)$^-$; 分析实测值: C, 59.61; H, 5.38; N, 6.75; Cl, 8.51; S, 7.61.

实施例 17. N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



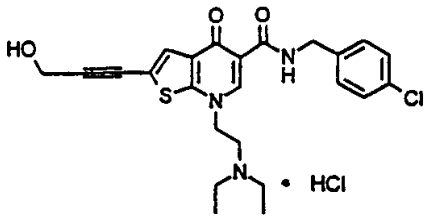
向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 5) (0.250g)的 DMF (3mL)溶液内加入碳酸钾(0.278g)和 2-溴乙醇(0.14mL)。加热反应物至 100℃，搅拌 18 小时。真空浓缩反应混合物，并将剩余残留物分配到水(50 mL)与二氯甲烷(50mL)之间。水层用二氯甲烷(3 x 50 mL)提取。以硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并且真空浓缩，得到少量起始原料。所需产物以褐色

固体形式自水层中析出。用甲醇重结晶该产物，得到 0.100g (36%) 褐色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 231-234 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43, 8.70, 7.56, 7.42-7.33, 5.46, 5.16, 4.55, 4.36, 4.31, 3.82; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 174.4, 167.0, 152.9, 149.0, 114.3, 134.2, 133.8, 132.0, 131.2, 130.1, 119.1, 117.3, 99.1, 78.5, 62.1, 52.3, 44.2; IR (漂移) 3381, 3228, 2395, 2218, 1905, 1646, 1591, 1555, 1505, 1341, 1079, 1026, 848, 800, 602 cm^{-1}; HRMS (EI)实测值416.0596; 分析实测值：C, 56.62; H, 3.99; N, 6.52; Cl, 8.35; S, 7.52.

实施例 18. N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐

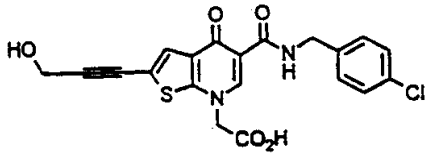


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 5) (0.300g)的 DMF (4mL)溶液内加入碳酸钾(0.334g)和 2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐(0.420g)。加热反应物至 90℃。4.5 小时后再加入 0.111g 碳酸钾，并且继续在 90℃搅拌反应物 3 天。再加入 0.210g 2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐和 0.111g 碳酸钾，另搅拌反应物 15 小时。然后将反应混合物加入水中，接着真空浓缩。将所得棕色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5)。随后再将由此得到的黄色固体溶于甲醇合 HCl，并且真空浓缩。所得盐经乙醇重结晶后得 0.080g (20%)浅黄色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 212-214 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84, 10.36, 8.89, 7.58, 7.42-7.33, 5.50, 4.77, 4.56, 4.36, 3.60-3.54, 3.27-3.17, 1.26; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.5, 164.2, 150.3, 146.7, 138.9, 131.9, 131.6, 129.6, 128.8, 127.9, 117.0, 115.8, 97.1, 76.1, 51.0, 50.0, 48.5, 47.1, 42.0, 40.8, 8.9; IR (漂移) 3295, 3290, 2459, 2352, 2342, 1920, 1666, 1595, 1550, 1503, 1457, 1356, 1229, 1031, 798 cm^{-1}; MS (FAB) m/z 472 (MH^+); HRMS (FAB)实测值472.1470; 分析实测值: C, 55.19; H, 5.32; N, 8.05; Cl, 13.74; S, 6.11.

实施例 19. 2-[5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代噻吩并[2,3-b]吡啶-7(4H)-基]乙酸

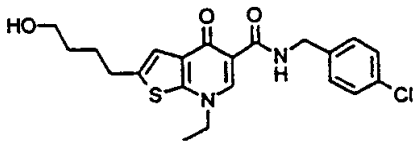


向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基-1-丙炔基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 5) (0.250g)的 DMF (3mL)溶液内加入碳酸钾(0.278g)和溴乙酸(0.279g)。加热反应物至 100℃，搅拌 18 小时。然后再加入 0.200g 溴乙酸，另外搅拌反应物 18 小时。真空浓缩反应混合物，将所得残留物溶于 10% NaOH，并用二氯甲烷洗涤。水层用浓盐酸酸化，然后滤出所产生的沉淀物。用甲醇重结晶三次该产物，从而得到 0.068g (24%)褐色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 230-235 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.85, 10.34, 8.83, 7.57, 7.42-7.33, 5.48, 5.45, 4.56, 4.34; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.4, 168.5, 164.2, 150.9, 147.3, 138.9, 131.9, 131.1, 129.6, 128.9, 127.8, 116.9, 115.5, 97.0, 76.0, 57.0, 50.0, 42.0; IR (漂移) 3362, 3279, 2342, 2223, 1726, 1639, 1581, 1551, 1505, 1416, 1243, 1222, 1208, 1027, 801 cm^{-1}; MS (FAB) m/z (相对强度) 431 (MH+, 99), 433 (39), 432 (26), 431 (99), 290 (20), 125 (34), 121 (21), 119 (13), 81 (11), 63 (23), 49 (24); HRMS (FAB) 实测值431.0474; 分析实测值: C, 52.52; H, 3.33; N, 6.08; Cl, 9.90; S, 7.10.

实施例 20. N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基丁基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

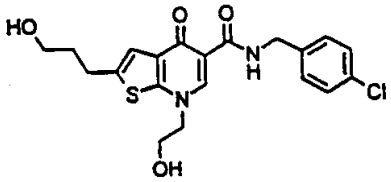


在 10% Pd/C (75mg)存在下，于 35psi 氢化 N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-羟基-1-丁炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 15) (0.257g)在 1/1 CH_2Cl_2/CH_3OH (50 mL)中的溶液 2 小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物，并且真空浓缩滤液。然后通过柱色谱纯化所得浅黄色固体(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得 0.209g (81%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 136-139 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60, 8.72, 7.41-7.33, 7.20, 4.55, 4.42, 4.31, 3.44, 2.88, 1.69, 1.49, 1.44; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.3, 164.8, 148.6, 144.1, 140.7, 139.1, 132.1, 131.8, 129.6, 128.8, 120.0, 115.1, 60.7, 52.1, 41.9, 32.2, 29.7, 27.8, 14.4; IR (漂移) 3052, 2934, 1920, 1653, 1593, 1550, 1506, 1390, 1304, 1231, 1092, 1052, 801, 725, 710 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 417 (M-H)$^-$; 分析实测值: C, 60.26; H, 5.51; N, 6.73; Cl, 8.25; S, 7.43.

实施例 21. N-(4-氯苄基)-7-(2-羟基乙基)-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



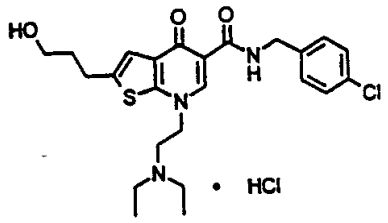
向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基丙基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 8) (0.330g)在 DMF (5mL)中的溶液内加入碳酸钾(0.363g)和 2-溴乙醇(0.19mL)。加热反应物至 100℃，搅拌 18 小时。然后再加入 0.19mL 2-溴乙醇，继续搅拌 18 小时。另外再加入 0.19mL 2-溴乙醇和 0.363g 碳酸钾。5 小时后，加入 35mg NaH (60%油分散物)。搅拌反应物 1 小时。冷却反应混合物至室温，且真空浓缩。将残留物悬浮于二氯甲烷与水中。滤出所产生的灰白色沉淀物，用柱色谱纯化

(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5)。根据 TLC 合并相同级分，真空浓缩后得 0.145g (39%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 174-178 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62, 8.63, 7.41-7.33, 7.19, 5.14, 4.58-4.53, 4.29, 3.81, 3.47, 2.90, 1.79; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.4, 164.9, 149.2, 145.5, 140.2, 139.1, 132.0, 131.9, 129.6, 128.8, 119.9, 114.4, 60.0, 59.4, 58.7, 41.9, 34.3, 26.4; IR (漂移) 3282, 3265, 2480, 1657, 1648, 1599, 1550, 1524, 1493, 1304, 1220, 1090, 1057, 1014, 798 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 419 $(M-H)^-$; 分析实测值: C, 56.84; H, 5.01; N, 6.53; Cl, 8.33; S, 7.47.

实施例 22. N-(4-氯苄基)-7-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(3-羟基丙基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐



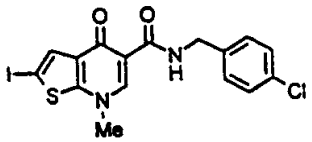
向 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(3-羟基丙基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 8) (0.300g)的 DMF (4mL)溶液内加入碳酸钾(0.550g)和 2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐(0.623g)。加热反应物至 90℃，搅拌 3 天。另外加入 0.220g 碳酸钾和 0.415g 2-溴-N,N-二乙基乙胺氢溴酸盐。90℃搅拌反应物 6 小时。真空浓缩反应混合物，将所余残留物分配到二氯甲烷(25mL)与水(25mL)之间。水层用二氯甲烷(3x25mL)提取。以硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并且真空浓缩。将所得黄色油状物通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2, 95:5)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得到一黄色油状物。进而将该物质溶于甲醇合 HCl，然后真空浓缩。残留物用乙酸乙酯/甲醇重结晶两次，得 0.078g (19%)灰白色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 111-114 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93, 10.53, 8.82, 7.42-7.33, 7.21, 4.76, 4.56, 3.55, 3.42, 3.22, 2.92, 1.83, 1.28; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.5,

164.6, 149.0, 145.5, 140.6, 139.1, 132.1, 131.9, 129.6, 128.8, 120.2, 115.4, 60.0, 50.7, 48.7, 47.2, 41.9, 34.4, 26.5, 8.9; IR (漂移) 2350, 2350, 2338, 2329, 2250, 1941, 1656, 1596, 1537, 1507, 1489, 1459, 1451, 1011, 799 cm^{-1}; MS (FAB) *m/z* 476 (MH^+); HRMS (FAB) 实测值476.1792; 分析实测值: C, 55.44; H, 6.27; N, 8.01; Cl, 13.90; S, 6.24 (校除 6.35% H_2O).

实施例 23. N-(4-氯苄基)-2-碘-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

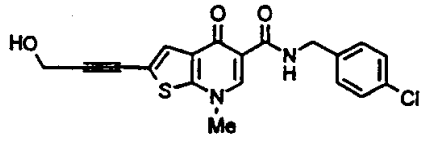


向N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (2.00g)的 DMF (14mL)溶液内加入碳酸钾(1.76g)和碘甲烷(0.79mL)。加热反应物至 90℃，搅拌 18 小时。真空浓缩反应混合物。将所得残留物分配到水(100 mL)与二氯甲烷(200 mL)之内。水层用二氯甲烷(3 x 150 mL)提取。以硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并且真空浓缩。所得灰白色固体进而用乙醇重结晶，得 1.78g (92%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 236-237 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45, 8.69, 7.71, 7.41-7.32, 4.54, 3.93; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.1, 164.5, 154.8, 145.9, 139.0, 133.2, 132.5, 131.9, 129.6, 128.8, 115.0, 73.5, 43.5, 41.9; IR (漂移) 3042, 1916, 1648, 1595, 1545, 1514, 1492, 1426, 1361, 1340, 1305, 1242, 1172, 1123, 798 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 459 $(M+H)^+$; 分析实测值 C, 41.65; H, 2.63; N, 6.17; Cl, 7.76; S, 6.96.

实施例 24. N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



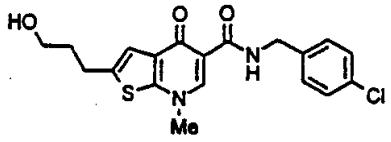
向N-(4-氯苄基)-2-碘-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]

吡啶-5-甲酰胺(实施例 23) (1.632g)的二乙胺(40mL)悬浮液内加入碘化铜(0.210g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.125g)，接着再加入炔丙醇(0.29mL)。室温搅拌反应物 18 小时。真空除去二乙胺，并将所得棕色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，得到橙色固体物。进而以乙醇重结晶，得 1.06g (77%)黄色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 206-208 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42, 8.76, 7.57, 7.41-7.33, 5.47, 4.55, 4.37, 3.95; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.2, 164.4, 151.0, 146.8, 138.9, 131.9, 130.9, 129.6, 128.8, 128.0, 116.9, 115.2, 96.8, 76.2, 50.0, 43.6, 41.9; IR (漂移) 3378, 3222, 3058, 1651, 1593, 1550, 1544, 1509. 1410, 1349, 1305, 1243, 1026, 799, 714 cm^{-1}; MS (FAB) *m/z* 387 (MH^+); HRMS (FAB) 实测值 387.0558; 分析实测值: C, 58.79; H, 3.99; N, 7.28; Cl, 9.26; S, 7.98 (校除 1.53% H_2O).

实施例 25. N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

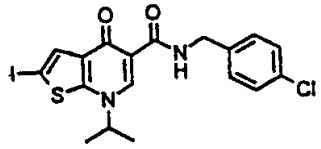


在 10% Pd/C (0.156g)存在下，于 35psi 氢化 N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 24) (0.520g)在 1/1 CH_2Cl_2/乙醇(160 mL)中的溶液 2 小时。通过硅藻土垫过滤反应混合物，并且真空浓缩滤液。所得浅黄色固体进而通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分，真空浓缩得到浅黄色固体(该物质包含少量部分还原产物)。将该物质溶于乙醇(100 mL)，在 10% Pd/C (0.156g)存在下于 35psi 再氢化 1 小时。随后通过硅藻土垫过滤反应混合物，并且真空浓缩滤液。所得灰白色固体进而以乙醇重结晶，得到 0.211g (40%)白色固体状所需产物。

物理特性如下:

Mp 197-198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61, 8.69, 7.41-7.33, 7.21, 4.58-4.53, 3.95, 3.47, 2.91, 1.80; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.2, 164.9, 149.8, 145.5, 140.6, 139.1, 131.8, 131.5, 129.6, 128.8, 120.0, 114.7, 60.0, 43.4, 41.9, 34.4, 26.5; IR (漂移) 3052, 1921, 1653, 1596, 1557, 1512, 1489, 1429, 1305, 1242, 1091, 1032, 801, 727, 712 cm^{-1}; HRMS (FAB)实测值391.0904; 分析实测值: C, 57.42; H, 4.78; N, 7.03; Cl, 8.78; S, 8.13.

实施例 26. N-(4-氯苄基)-2-碘-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

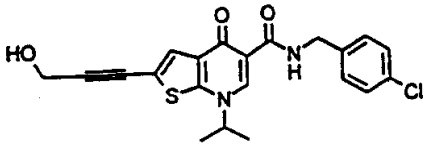


向N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 2) (2.00g)的 DMF (14mL)悬浮液内加入碳酸钾(1.76g)和 2-溴丙烷(1.19 mL)。加热反应物至 90℃，搅拌 18 小时。然后真空浓缩反应混合物。将所得残留物分配到水(100 mL)与二氯甲烷(200 mL)之内。水层用二氯甲烷(3 x 150 mL)提取。以硫酸镁干燥合并的有机层，过滤并且真空浓缩。将所得黄色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 99:1)。根据 TLC 合并相同级分，真空浓缩得一橙色固体物。用乙醇和甲醇相继重结晶该物质，得到 0.808g (39%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 173-180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45, 8.65, 7.71, 7.41-7.33, 4.54, 4.49, 1.56; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.2, 164.4, 153.6, 140.5, 139.0, 133.9, 132.5, 131.9, 129.7, 128.8, 115.5, 73.8, 59.5, 42.0, 21.4; IR (漂移) 2975, 1905, 1661, 1587, 1541, 1492, 1463, 1436, 1338, 1319, 1280, 1223, 1209, 1193, 794 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 487 $(M+H)^+$; 分析实测值: C, 44.36; H, 3.21; N, 5.76; Cl, 7.31; S, 6.55.

实施例 27. N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

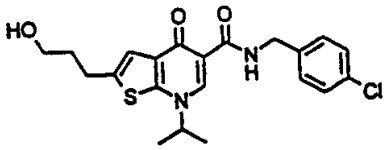


向 N-(4-氯苄基)-2-碘-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 26) (0.717g)的二乙胺(20mL)悬浮液内加入碘化铜(0.084g)和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.052g)，接着再加入炔丙醇(0.12mL)。室温搅拌反应物 18 小时。真空除去二乙胺，并将所得棕色固体通过柱色谱纯化(CH_2Cl_2:CH_3OH; 98:2)。根据 TLC 合并相同级分，真空浓缩得到一橙色固体物，进而以乙醇、甲醇先后重结晶，得 0.281g (46%)黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 190-196 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42, 8.71, 7.56, 7.41-7.33, 5.47, 4.54, 4.51, 4.37, 3.95, 1.57; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.2, 164.3, 149.7, 141.2, 140.6, 138.9, 131.9, 131.6, 129.7, 128.8, 128.0, 123.3, 121.8, 116.9, 115.7, 96.9, 76.1, 59.5, 50.0, 42.0, 21.4; IR (漂移) 3450, 2320, 2229, 2059, 1908, 1657, 1591, 1550, 1500, 1291, 1218, 1203, 1045, 803, 795 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 415 $(M+H)^+$;分析实测值: C, 60.47; H, 4.50; N, 6.55; Cl, 8.47; S, 7.73.

实施例 28 N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基丙基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

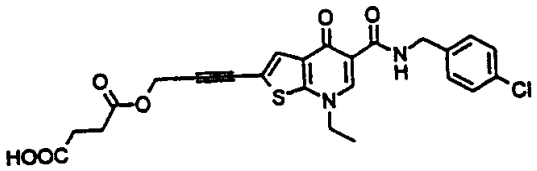


在 10% Pd/C (68mg)存在下，于 35 psi 下氢化 N-(4-氯苄基)-2-(3-羟基-1-丙炔基)-7-异丙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 27) (0.225g)的乙醇(50mL)溶液 2 小时。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物，并真空浓缩滤液。所得浅黄色固体进而用乙酸乙酯/庚烷重结晶，得 0.104g (46%)灰白色固体所需产物。

物理特性如下:

Mp 84-92 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61, 8.66, 7.41-7.33, 7.21, 4.59-4.50, 3.47, 2.91, 1.80, 1.57; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.2, 164.8, 148.6, 140.4, 140.0, 139.1, 132.2, 131.9, 129.7, 128.8, 120.0, 115.1, 60.0, 59.0, 41.9, 34.3, 26.4, 21.5; IR (漂移) 3491, 1660, 1594, 1538, 1504, 1465, 1448, 1349, 1325, 1294, 1216, 1090, 1060, 1012, 798 cm^{-1}; MS (FAB) m/z 419 (MH^+); HRMS (FAB)实测值419.1172; 分析实测值: C, 60.06; H, 5.52; N, 6.58; Cl, 8.27; S, 7.57.

实施例 29　4-{[3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基]氧基}-4-氧代丁酸

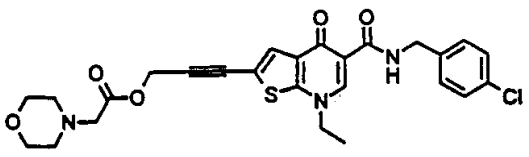


向 N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺（实施例 14）(0.200g)的吡啶(10ml)溶液内加入琥珀酸酐(0.639g)。室温搅拌反应物 18 小时，然后于 40℃再搅拌 1 小时。真空浓缩反应混合物。将残留物悬浮于水(25ml)，搅拌 1 小时。滤出灰白色固体物，用乙醇重结晶，得 0.210g (84%)浅黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 180-182 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27, 10.38, 8.80, 7.65, 7.41-7.33, 5.02, 4.54, 4.31, 2.62-2.50, 1.44; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 173.7, 172.3, 172.0, 164.3, 150.1, 145.6, 138.9, 131.9, 131.4, 129.6, 129.3, 128.8, 115.7, 91.0, 78.2, 52.8, 52.4, 42.0, 29.1, 29.0, 14.2; IR (漂移) 2233, 1927, 1728, 1698, 1651, 1590, 1546, 1503, 1348, 1325, 1307, 1230, 1211, 1172, 801 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 499 $(M-H)^-$; 分析实测值 C, 57.27; H, 4.40; N, 5.64; Cl, 7.04; S, 6.35.

实施例 30　2-(4-吗啉基)乙酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯



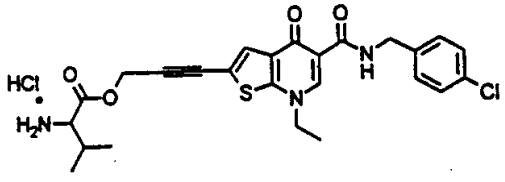
0℃下，向 N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代

-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 14) (0.300g)的二氯甲烷(3mL)悬浮液中加入吡啶(67μL)，接着逐滴加入溴乙酰溴(72μL)。温热反应物到室温。室温搅拌 2 小时后，再加入 67μL 吡啶和 72μL 溴乙酰溴。然后室温搅拌反应 30 分钟。反应混合物用二氯甲烷(25mL)稀释，并用水(2 x 25mL)提取。有机层用硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。残留的黄色固体用甲醇重结晶，得到 0.314g (80%)溴化物。将该物质(0.250g)溶于乙腈(5mL)与二氯甲烷(2mL)中。加入吗啉(0.10mL)，然后室温搅拌反应 1 小时。真空浓缩反应混合物。将所得残留物溶于二氯甲烷(70mL)，用水(2 x 70 mL)和盐水(70mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得黄色固体进而用甲醇重结晶，得到 0.183g (72%)浅黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 168-170 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45, 8.67, 7.69, 7.33-7.27, 4.99, 4.63, 4.16, 3.78, 3.33, 1.60; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 168.8, 164.6, 149.6, 144.1, 137.2, 132.9, 131.8, 129.7, 129.0, 128.7, 116.3, 116.0, 89.1, 78.7, 66.5, 59.0, 53.1, 52.8, 52.4, 42.6, 14.1; IR (漂移) 2229, 1921, 1730, 1655, 1596, 1543, 1500, 1348, 1228, 1192, 1175, 1133, 1112, 1011, 799 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 528 $(M+H)^+$; 分析实测值: C, 59.07; H, 4.90; N, 7.86; Cl, 6.72; S, 6.08.

实施例 31 2-氨基-3-甲基丁酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯盐酸盐



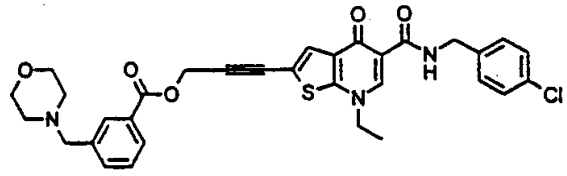
向 N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 14) (0.400g)的吡啶(16mL)溶液中加入 EDC (0.288g)，DMAP (0.020g)和 N-Boc 缬氨酸(0.326g)。室温搅拌反应 3 天。真空浓缩反应混合物。将残留物溶于二氯甲烷(80ml)，用水(40ml)和盐水(40mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤

并且真空浓缩。所得黄色固体进而用乙醇重结晶，得到 0.492g (82%) Boc-保护的化合物。将该产物(0.303g)溶于二氯甲烷(6mL)，冷却到 0 ℃。加入三氟乙酸(6mL)，然后 0℃搅拌反应 1 小时。真空浓缩反应混合物。将所得残留物溶于二氯甲烷(60mL)，用碳酸氢钠饱和水溶液(60mL)和水(60mL)洗涤，硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得白色固体进而用乙醇重结晶，得 0.128g (51%)白色结晶固体游离胺。将此胺(0.105g)溶于甲醇合 HCl (4mL)，然后真空浓缩。所得残留物经甲醇/乙酸乙酯重结晶后得 0.092g (81%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 171-172 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36, 8.81, 8.52, 7.66, 7.42-7.33, 5.22, 4.55, 4.33, 4.02, 2.22, 1.44, 1.01; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.3, 169.0, 164.2, 150.3, 145.8, 138.9, 131.9, 131.3, 129.6, 129.5, 128.8, 115.7, 115.3, 90.1, 79.0, 57.6, 54.1, 52.5, 42.0, 30.0, 18.7, 18.0, 14.2; IR (漂移) 3047, 2968, 2935, 2914, 2879, 2226, 1931, 1754, 1649, 1594, 1544, 1502, 1232, 1212, 803 cm^{-1}; MS (FAB) m/z 500 (MH^+); HRMS (FAB)实测值500.1408; 分析实测值: C, 54.10; H, 5.06; N, 7.55; Cl, 12.77; S, 5.81.

实施例 32　3-(4-吗啉基甲基)苯甲酸 3-(5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-7-乙基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-2-基)-2-丙炔基酯



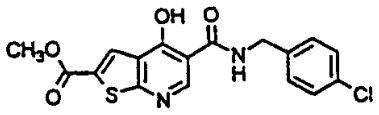
向 N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(3-羟基-1-丙炔基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(实施例 14) (0.956g)在二氯甲烷(15mL)和三乙胺(0.73mL)中的溶液内加入 3-氯甲基苯甲酰氯(0.74mL)。室温搅拌反应 18 小时。真空浓缩反应混合物。将所得残留物分配到水(80mL)与二氯甲烷(80mL)之间。水层用二氯甲烷(3 x

80mL)提取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所余黄色油状物进而通过柱色谱纯化(二氯甲烷，二氯甲烷:甲醇，98:2)。用乙酸乙酯重结晶所产生的黄色固体，从而得到0.797g (61%)浅黄色固体。将该产物(0.400g)悬浮于DMF (6mL)，加入碳酸钾(0.300g)和吗啉(0.19mL)。加热反应物至90℃，搅拌2小时。然后冷却反应混合物至室温，真空浓缩。将所得残留物分配到水(80mL)与二氯甲烷(80mL)之间。加入盐水(50mL)以破碎所形成的乳液。水层用二氯甲烷(3 x 80 mL)提取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得浅黄色固体经乙醇重结晶后得到0.346g (79%)浅黄色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 147-150 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38, 8.80, 7.95-7.89, 7.69, 7.64, 7.52, 7.41-7.33, 5.29, 4.55, 4.323.59-3.54, 2.36, 1.44; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.3, 165.5, 164.3, 150.2, 145.7, 138.9, 134.9, 131.9, 131.4, 130.2, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 115.7, 115.6, 91.0, 78.5, 66.6, 62.2, 53.5, 52.4, 41.9, 14.1; IR (漂移) 2228, 1926, 1726, 1651, 1591, 1542, 1500, 1300, 1278, 1248, 1189, 1118, 1081, 800, 743 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 604 $(M+H)^+$. 分析实测值 C, 63.41; H, 4.89; N, 6.88; Cl, 5.97; S, 5.32.

实施例33. 5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯



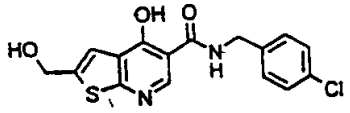
向实施例2制备的N-(4-氯苄基)--4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(2.61g)在DMF (33mL)中的溶液内加入三乙胺(1.6mL)、甲醇(9.5mL)、$Pd(OAc)_2$ (0.132g)和dppp (0.242g)。向溶液内通入一氧化碳，并且加热反应物至70℃。70℃搅拌反应18小时后冷却反应混合物至室温，加入水(25mL)和2N HCl (25mL)。滤出所产生的沉淀物，进而通过柱色谱纯化(二氯甲烷；二氯甲烷/甲醇，99/1；98/2)。分离得到起始原料与所需产物的混合物，系黄色固体物。将此物料再通过上述反应条件处理。70℃搅拌反应18小时。冷却

反应至室温，加入水(25mL)和 2N HCl (25mL)。滤出所产生的橙色固体，并且通过柱色谱纯化（二氯甲烷；二氯甲烷/甲醇,99/1，98/2)。根据 TLC 合并相同级分并且真空浓缩，进而用甲醇重结晶所得浅黄色固体，最后得到 1.337g (60%)浅黄色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 238-240 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.45, 10.30, 8.80, 7.96, 7.41-7.33, 4.55, 3.87; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 173.3, 164.1, 161.7, 151.4, 143.5, 138.5, 131.4, 130.6, 129.1, 128.3, 127.9, 126.4, 114.0, 52.7, 41.4; IR (漂移) 2944, 2350 (w), 1729, 1645, 1595, 1549, 1543, 1485, 1478, 1433, 1284, 1238, 1175, 800, 751 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 375 (M-H)$^-$. 分析实测值（校除 3.64% H_2O): C, 54.03; H, 3.38; N, 7.39; Cl, 9.41; S, 8.52.

实施例 34. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(羟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

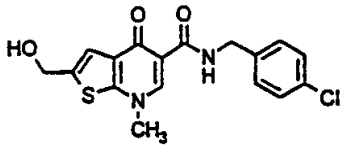


加热下，将实施例 33 制备的 5-{[(4-氯苄基)氨基]羰基}-4-羟基噻吩并[23,-b]吡啶-2-羧酸甲酯(0.506g)溶于 THF (100mL)，然后在冰浴中冷却反应物。向该溶液内加入 1.0M $LiAlH_4$ 的 THF 溶液(2.4mL)。温热反应物至室温，搅拌2.5小时。加水(1mL)、10%NaOH (1mL)和水(1mL)终止反应。滤除铝盐，并且真空浓缩滤液。所得黄色油状物进而通过柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇，98/2；95/5)。根据 TLC 合并相同级分，真空浓缩后得 0.254g(54%)浅黄色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 205-210 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.34, 10.57, 8.66, 7.41-7.33, 7.22, 5.69, 4.68, 4.54; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.4, 164.9, 148.5, 141.8, 141.4, 138.6, 131.4, 130.5, 129.2, 128.3, 117.3, 113.2, 58.5, 48.6, 41.4; IR (漂移) 3007, 2917, 2854, 2319, 1903, 1647, 1593, 1568, 1538, 1511, 1493, 1353, 1298, 1123, 789 cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 347 (M-H)$^-$. 分析实测值 C, 54.86; H, 3.89; N, 7.86; Cl, 10.00; S, 9.01.

实施例 35. N-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

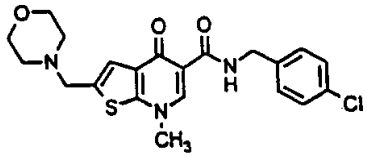


向实施例 34 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(羟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(0.955g)在 DMF (20mL)中的溶液内顺序加入碳酸钾(0.567g)和碘甲烷(0.20mL)。室温搅拌反应 1 小时。然后将反应混合物分配到水(50mL)与二氯甲烷(100mL)之间。水层用二氯甲烷(100mL)提取。真空除去有机层，滤出水层中的不溶物。用乙醇重结晶所得固体，得到 0.825g (83%)白色结晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 222-225 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59, 8.70, 7.41-7.33, 7.30, 5.79, 4.72, 4.55, 3.96; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.0, 164.4, 150.1, 145.2, 141.9, 138.6, 131.4, 130.7, 129.1, 128.3, 118.4, 114.3, 58.4, 42.9, 41.4; IR (漂移) 3304, 2474, 1906, 1646, 1593, 1574, 1545, 1513, 1490, 1237, 1140, 1088, 1018, 800, 723 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 363 $(M+H)^+$. 分析实测值 C, 56.15; H, 4.09; N, 7.60; Cl, 9.70; S, 8.81.

实施例 36. N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



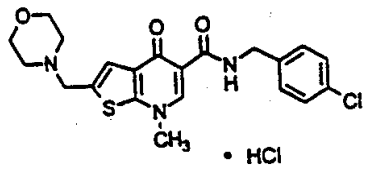
向实施例 35 制备的 N-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(0.250g)在 DMF (14mL)中的溶液内加入 DMAP (13mg)、2,4,6-三甲吡啶(0.23mL)和甲磺酰氯(0.13mL)。室温搅拌反应物 1.5 小时，然后加入吗啉(0.60mL, 6.9mmol)。室温搅拌反应 18 小时。将反应混合物倾入水(40mL)中。滤出所产生的灰白色固体，以乙醇重结晶，得 0.242g (81%)灰白色结

晶固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 230-236 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59, 8.70, 7.41-7.32, 4.55, 3.96, 3.59, 2.45; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 165.0, 150.6, 144.5, 138.1, 137.4, 132.8, 131.6, 128.9, 128.7, 121.3, 115.8, 66.9, 57.7, 53.5, 43.1, 42.6; IR (漂移) 2815, 1906, 1654, 1597, 1544, 1511, 1491, 1456, 1306, 1112, 865, 811, 806, 798, 729, cm^{-1}; MS (ESI+) m/z 432 $(M+H)^+$. 分析实测值 C, 57.99; H, 5.20; N, 9.60; Cl, 8.23; S, 7.34.

实施例 37. N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺盐酸盐

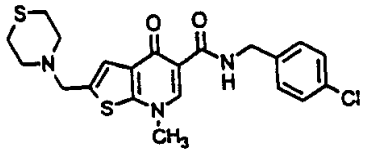


将实施例 36 制备的 N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(1.50g)溶于甲醇合 HCl (50mL), 然后真空浓缩。所得灰白色固体进而用甲醇/乙醇重结晶, 得 1.458g (90%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 278-280 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89, 10.47, 8.78, 7.76, 7.42-7.32, 4.66, 4.56, 4.05-3.90, 3.98, 3.85-3.73, 3.38-3.25, 3.18-3.02; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 172.1, 164.0, 152.2, 146.1, 138.4, 131.3, 130.3, 129.0, 128.6, 128.2, 124.9, 114.5, 63.1, 52.6, 50.2, 42.9, 41.6; IR (漂移)2464, 2464, 2432, 2414, 2389, 2244, 1666, 1601, 1552, 1510, 1235, 1117, 1080, 804, 795 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 432 $(M+H)^+$; 分析实测值 C, 53.82; H, 4.97; N, 8.95; Cl, 15.16; S, 6.84.

实施例 38. N-(4-氯苄基)-7-甲基-4-氧代-2-(4-硫代吗啉基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

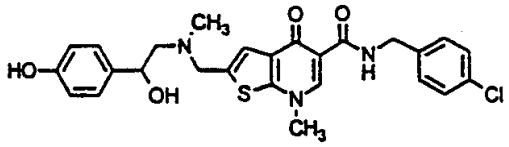


向实施例 35 制备的 N-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(0.300g)在 DMF (16mL)中的溶液内加入 DMAP (16mg)、2,4,6-三甲基吡啶(0.27mL)和甲磺酰氯(0.16mL)。室温搅拌反应混合物 2 小时，然后加入硫代吗啉(0.83mL)。混合物进一步在室温下搅拌 3 天，然后倾入水(50mL)中。滤出所产生的灰白色固体，经乙醇重结晶得到 0.222g (60%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 215-218 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60, 8.70, 7.41-7.32, 4.55, 3.95, 2.74-2.72, 2.64-2.61; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 180.6, 172.6, 158.1, 152.1, 146.4, 145.0, 140.4, 139.3, 136.6, 136.3, 128.7, 123.3, 65.7, 62.5, 50.7, 50.2, 35.6; IR (漂移) 2814, 1654, 1597, 1545, 1511, 1491, 1456, 1375, 1340, 1306, 1285, 1240, 1139, 801, 722 cm^{-1}; HRMS (FAB) *m/z* 448.0915 ($C_{21}H_{22}ClN_3O_2S_2$ +H); 分析实测值 C, 56.07; H, 5.03; N, 9.30; Cl, 7.79; S, 14.21.

实施例 39. N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-(4-羟基苯基)乙基)-(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

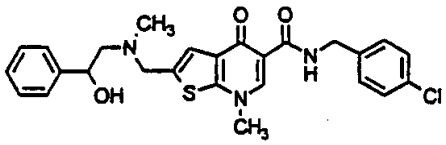


向实施例 35 制备的 N-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(0.300g)在 DMF (17mL)中的溶液内加入 DMAP (16mg)、2,4,6-三甲基吡啶(0.27mL)和甲磺酰氯(0.16mL)。室温搅拌反应混合物 1 小时，然后加入昔奈福林(1.39g)。进一步在室温下搅拌混合物 18 小时，然后倾入水(50mL)中。滤出所产生的灰白色固体。另外从滤液中又沉淀出一些产物。合并这两批产物并且通过柱色谱纯化（二氯甲烷，二氯甲烷/甲醇，99/1；98/2；96/4），得到 0.253g (60%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 187 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61, 9.23, 8.69, 7.41-7.32, 7.29, 7.12, 6.70, 4.95, 4.66-4.61, 4.55, 3.92, 3.83, 2.65-2.47, 2.30; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 171.8, 164.3, 156.1, 150.3, 145.0, 139.8, 138.5, 134.9, 131.2, 130.4, 129.0, 128.2, 127.2, 119.7, 114.5, 114.1, 70.2, 64.6, 56.2, 42.6, 42.3, 41.3; IR (漂移) 1641, 1595, 1543, 1514, 1493, 1455, 1343, 1307, 1267, 1256, 1234, 1035, 1014, 839, 803 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 512 $(M+H)^+$; 分析实测值 C, 60.90; H, 5.12; N, 8.15; Cl, 6.99; S, 6.26.

实施例 40. N-(4-氯苄基)-2-(((2-羟基-2-苯基乙基)(甲基)氨基)甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

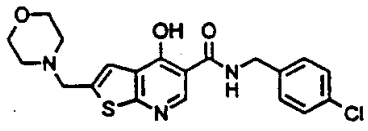


向实施例 35 制备的 N-(4-氯苄基)-2-(羟甲基)-7-甲基-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(0.300g)在 DMF (17mL)中的溶液内加入 DMAP (16mg)、2,4,6-三甲基吡啶(0.27mL)和甲磺酰氯(0.16mL)。室温搅拌反应混合物 1 小时，然后加入α-(甲基氨基甲基)苄醇(1.26g)。进一步在室温下搅拌混合物 18 小时，尔后倾入水(50mL)中。滤出所产生的灰白色固体，经柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇，99/1；97/3)得到 0.261g (63%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 184-187 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61, 8.69, 7.41-7.21, 5.17, 4.79-4.73, 4.55, 3.92, 3.86, 2.69-2.50, 2.31; ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 171.8, 164.3, 150.3, 145.0, 144.6, 139.6, 138.5, 131.2, 130.4, 129.0, 128.2, 127.7, 126.7, 126.1, 119.9, 114.2, 70.5, 64.6, 56.2, 42.7, 42.2, 41.2; IR (漂移) 1652, 1595, 1532, 1490, 1369, 1347, 1336, 1303, 1242, 1130, 1124, 1086, 803, 757, 697 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 496 $(M+H)^+$; 分析实测值 C, 63.01; H, 5.40; N, 8.29; Cl, 7.03; S, 6.37.

实施例 41. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

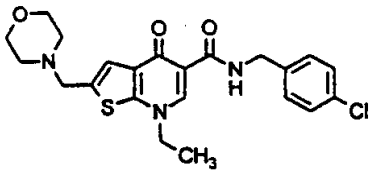


0℃下向吗啉(2.7mL)中加入甲醛(2.6mL)。然后顺序加入乙醇(10mL)和实施例 1 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(1.00g)。加入乙酸(2mL)，温热反应混合物至室温，然后回流 18 小时。再加入吗啉(2.7mL)和甲醛(2.6mL)，另外回流反应物 24 小时。冷却反应混合物至室温，然后真空浓缩。残留物用 25% NaOH (20mL)处理。先后用乙酸乙酯(50mL)和氯仿(60mL)提取水层。向水层中加入甲醇(30mL)，并用氯仿(2x60mL)再提取。重复这一过程三遍。合并的有机层以硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所留棕色固体通过柱色谱（二氯甲烷/甲醇，98/2；96/4）纯化，得到褐色固体，进而以乙酸乙酯/乙醚重结晶后得到 0.718g (55%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 193-195 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 13.30, 10.59, 8.66, 7.41-7.33, 7.27, 4.54, 3.72, 3.58, 2.44; IR (漂移) 2958, 2926, 2912, 2853, 2845, 2810, 1641, 1595, 1550, 1492, 1118, 866, 800, 791, 785 cm^{-1}; MS (FAB) *m/z* 418 (MH^+, 99), 420 (42), 419 (33), 418 (99), 417 (19), 416 (17), 331 (17), 277 (13), 190 (11), 125 (21), 100 (22); HRMS (FAB) *m/z* 418.0996 ($C_{20}H_{20}ClN_3O_3S$ +H); 分析实测值 C, 57.07; H, 5.02; N, 9.94; Cl, 8.45; S, 7.51.

实施例 42. N-(4-氯苄基)-7-乙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



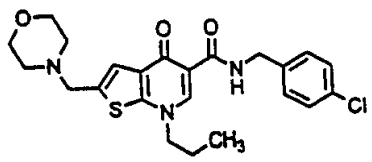
将实施例 41 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻

吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10mL)，并向此混合物中加入碘乙烷(88μL)。室温搅拌反应混合物 24 小时。将所形成的悬浮液倾入水(25ml)中，过滤，并且依次用水 (5mL)、乙醚(5mL)洗涤。所得固体粗品通过用乙醇重结晶加以纯化，最后得 325mg (73%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 194-196 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59, 8.73, 7.41-7.32, 4.54, 4.32, 3.75, 3.59, 2.46, 1.44; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.9, 164.3, 149.3, 143.9, 138.6, 138.0, 131.4, 131.1, 129.1, 128.4, 120.6, 114.7, 66.2, 56.6, 53.0, 51.5, 41.4, 14.0; IR (漂移)2813, 1653, 1597, 1563, 1543, 1507, 1455, 1349, 1328, 1302, 1226, 1116, 867, 803, 795 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 446 (100, $(M+H)^+$), 447 (30), 448 (40); HRMS (FAB) *m/z* 446.1304 ($C_{22}H_{24}ClN_3O_3S$+H). 分析实测值 ($C_{22}H_{24}ClN_3O_3S$): C, 59.16; H, 5.45; N, 9.40; Cl, 7.99; S, 7.21.

实施例 43. N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-丙基-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

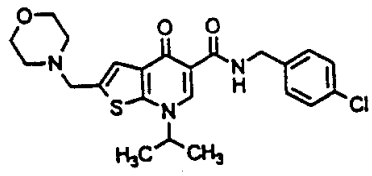


将实施例 41 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10mL)，并向此混合物中加入 1-碘丙烷(107μL)。室温搅拌反应混合物 4 小时。再加入 1-碘丙烷(107μL)，并且加热混合物至 60℃持续 2 小时。冷却混合物至室温，放置 18 小时。将所形成的悬浮液倾入水(25ml)中，过滤，并且依次用水(5mL)、乙醚(5mL)洗涤。所得固体粗品进而通过用乙醇重结晶加以纯化，得 335mg (73%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 174-176 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58, 8.71, 7.42-7.33, 4.54, 4.26, 3.74, 3.59, 2.45, 1.86, 0.90; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.9, 164.3, 149.6, 144.4, 138.6, 137.9, 131.4, 131.1, 129.1, 128.3, 120.6, 114.4, 66.1, 57.6, 56.6, 52.9, 41.4, 21.6, 10.6; IR (漂移) 2968, 1652, 1593, 1540, 1505, 1458, 1351, 1343, 1327, 1300, 1226, 1111, 1014, 865, 808 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 460 (100, $(M+H)^+$), 461 (28), 462 (40); HRMS (FAB) *m/z* 460.1461 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_3S$+H). 分析实测值 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_3S$): C, 60.03; H, 5.76; N, 9.11; Cl, 7.75; S, 6.95.

实施例 44. N-(4-氯苄基)-7-异丙基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

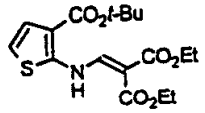


将实施例 41 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10mL)，并向此混合物中加入 2-溴丙烷(103μL)。室温搅拌反应混合物 4 小时。再加入 2-溴丙烷(103μL)，并且加热混合物至 60℃持续 20 小时。冷却反应混合物至室温，倾入水(25ml)中，然后用 EtOAc (3x25mL)提取。干燥（硫酸钠）有机层并且浓缩。所得固体粗品通过用乙醇重结晶加以纯化，得 173mg (38%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 191-195 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59, 8.67, 7.41-7.33, 4.60-4.53, 3.75, 3.59, 2.46, 1.55; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.8, 164.3, 149.5, 139.6, 138.6, 137.8, 131.7, 131.2, 129.2, 128.3, 120.7, 114.8, 66.2, 58.3, 56.6, 53.0, 41.4, 21.1; IR (漂移) 2968, 1662, 1593, 1541, 1503, 1409, 1342, 1331, 1295, 1218, 1144, 1112, 1014, 867, 800 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 460 (100, $(M+H)^+$), 461 (30), 462 (40); HRMS (FAB) *m/z* 460.1463 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_3S$+H). 分析实测值 ($C_{23}H_{26}ClN_3O_3S$): C, 59.92; H, 5.71; N, 9.08; Cl, 7.74; S, 7.01.

制备例 1. N-(3-叔丁氧羰基-噻吩-2-基)-氨基亚甲基丙二酸二乙酯

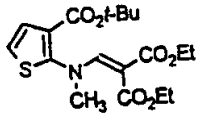


如德国专利 2447477 (1976)所述由 2-氨基噻吩-3-羧酸叔丁酯制备标题化合物。加热 2-氨基噻吩-3-羧酸叔丁酯(14.0g，采用稍加改进的M. Gutschow与U. Neumann的方法制备(J. Med. Chem. 1998, 41, 1729-1740))与乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯(14.2ml)在甲苯(50ml)中的溶液至约 100℃反应大约 24 小时。缓慢冷却溶液到约-20℃，然后过滤。结晶物用冷甲苯洗涤，接着在真空烘箱中 30℃干燥，得到 79.5%产率浅黄色结晶状标题化合物。

物理特性如下:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.2, 7.1, 6.6, 4.35, 4.25, 1.55, 1.39); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.63, 165.48, 163.36, 152.46, 149.86, 127.69, 115.98, 112.79, 97.22, 81.97, 60.76, 60.52, 28.37, 14.34, 14.32.

制备例 2. N-(3-叔丁氧羰基-噻吩-2-基)-甲基氨基亚甲基丙二酸二乙酯

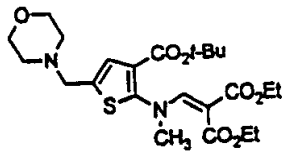


向制备例 1 制备的N-(3-叔丁氧羰基-噻吩-2-基)氨基亚甲基丙二酸二乙酯(15.0g)与无水碳酸钾(8.4g)在 DMF (67ml)中的混合物内加入碘甲烷(3.0ml)。在室温下剧烈搅拌混合物大约 29 小时。然后加入水(150ml)，用甲苯(2 x 75ml)提取所得溶液。合并的甲苯层用水(2 x 150ml)洗涤，然后真空除去溶剂得 15.8g 深黄色油状标题化合物。

物理特性如下:

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.5, 7.3, 7.2, 4.2, 3.96, 3.36, 1.55, 1.25; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 166.31, 160.57, 149.37, 128.14, 127.98, 121.42, 99.45, 81.85, 60.87, 60.21, 28.08, 14.27, 13.86.

制备例 3. N-(3-叔丁氧羰基-5-吗啉代甲基-噻吩-2-基)甲基氨基亚甲基丙二酸二乙酯

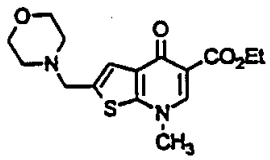


加热回流制备例 2 的 N-(3-叔丁氧羰基-噻吩-2-基)-甲基氨基亚甲基丙二酸二乙酯(19.0g)与氯化 4-亚甲基吗啉鎓(Dimmock, JR 等, Eur. J. Med. Chem. 1989, 24, 379-383) (13.4g)在无水乙腈(50ml)中的混合物大约 4 小时。然后在冰浴中冷却所得溶液，缓慢加入碳酸钠饱和水溶液(98ml)。所得溶液用乙酸乙酯提取三次(总计 300ml)，然后用水(总计 600ml)洗涤合并的有机层三次。真空除去溶剂得 23.0g (96%)棕色油状物标题化合物。

物理特性如下:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45, 7.06, 4.1, 3.70, 3.60, 3.34, 2.50, 1.54, 和 1.2;
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 166.44, 160.71, 149.45, 125.73, 99.35, 81.86, 66.95, 60.85, 60.27, 57.79, 53.35, 28.16, 14.36, 13.98.

制备例 4. 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯



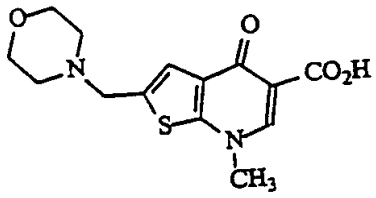
将五氧化二磷(1.20g)溶于无水甲磺酸(7.2ml) [视需要温热至 50℃]。冷却溶液至室温，在剧烈搅拌下加入制备例 3 的 N-(3-叔丁氧羰基-5-吗啉代甲基-噻吩-2-基)甲基氨基亚甲基丙二酸二乙酯(2.00g)在甲苯(2ml)中的溶液。在室温下反应大约 30 分钟后，温热两相体系到 35℃，维持大约 2 小时。在冰浴冷却及剧烈搅拌下，非常缓慢地加入碳酸钠饱和水溶液(64ml)。混合物用二氯甲烷(总计 80ml)提取两次。真空除去溶剂得 1.10g 褐色晶体。将该固体在蒸汽浴上用乙酸乙酯(16ml)重结晶，缓慢冷却所形成的溶液至 0-5℃保持

过夜。过滤所产生的浅褐色晶体，用冷乙酸乙酯洗涤。产物在真空烘箱中 30℃干燥过夜，得 0.58g (42%)标题化合物。

物理特性如下：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24, 7.41, 4.36, 3.83, 3.72, 2.52, 1.39; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.71, 165.53, 149.69, 145.61, 136.96, 132.77, 122.18, 115.17, 66.85, 60.83, 57.63, 53.37, 42.70, 14.31.

制备例 5. 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸

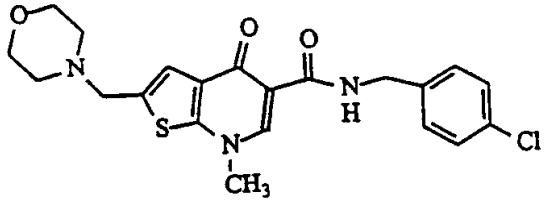


将制备例 4 制备的 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(0.50g)、乙醇(2.5ml)、水(2.5ml)与 50%氢氧化钠(0.56ml)的混合物回流 30 分钟。然后真空蒸馏除去乙醇。残留物用甲基叔丁基醚提取，然后用 6M HCl 将 pH 值降低至大约 4。冷却混合物至大约 0℃，趁冷过滤并用冷水洗涤。然后在真空烘箱中 40℃干燥所得亮棕色固体物两天，最后得到 0.45g (98%)标题化合物。

物理特性如下：

^{1}H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.6, 7.68, 4.66, 4.00, 3.92, 3.38; ^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ 174.00, 169.02, 155.00, 147.70, 129.53, 128.02, 127.41, 111.20, 64.17, 54.47, 51.75, 44.53.

制备例 6. N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

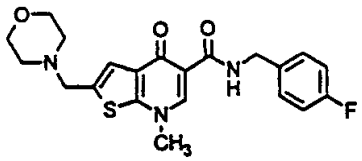


将制备例 5 制备的 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸(1.09g)和 1,1′-羰基二咪唑(0.86g)溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺(9.8ml)，加热到 65-70℃反应 3.5 小时。向反应混合物中加入 4-氯苄胺(0.44ml)，在 65-70℃下加热混合物约 1.5 小时。加水(6.5ml)稀释反应混合物，然后冷却到大约 0℃。趁冷过滤粗产物，并用冷水洗涤，进而在真空烘箱中于大约 45℃干燥过夜，得 1.29g (85%)标题化合物。

物理特性如下：

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.61, 8.59, 7.41, 7.28, 4.61, 3.88, 3.72, 2.53.

实施例 45. N-(4-氟苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



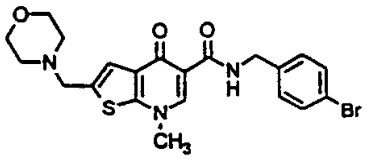
175℃加热制备例 4 的 7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(0.300g)与 4-氟苄胺(1.02mL)的混合物 3 小时。冷却反应混合物数分钟，然后加甲苯(15mL)稀释。滤出所产生的灰白色沉淀物，先后用乙腈、乙醇重结晶，得到 0.184g (50%)白色结晶固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 214-216 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57, 8.71, 7.39-7.34, 7.19-7.13, 4.54, 3.96, 3.75, 3.59, 2.45; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 173.0, 164.9, 163.6, 160.3, 150.6, 144.5. 138.1. 134.6, 134.5, 131.6, 129.3, 121.3, 115.7, 115.5, 115.2, 66.9, 57.7, 53.4, 43.0, 42.5; IR (漂移) 2810, 1662, 1597, 1541, 1509, 1370, 1342, 1332, 1303, 1218, 1149, 1113, 820, 804, 797 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 416 $(M+H)^+$; 分析实测值: C, 60.57; H, 5.43; N, 10.02; S, 7.49; F, 4.68.

实施例 46. N-(4-溴苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-

二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

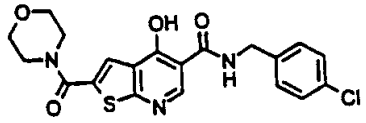


将4-溴苄胺(1.98g)悬浮于二氯甲烷(50mL)，并且与10%氢氧化钠水溶液(25mL)一起搅拌。移出有机层，将水层用二氯甲烷(2x25mL)提取。干燥（硫酸镁）合并的有机层，过滤并且真空浓缩。然后向此游离胺中加入制备例4制备的7-甲基-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-羧酸乙酯(0.300g)，于190℃搅拌混合物1小时。冷却反应混合物数分钟，然后加甲苯(10mL)稀释。滤出所产生的浅黄色沉淀物，用乙醇重结晶，得到0.272g (64%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 245-246 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60, 8.70, 7.54, 7.35, 7.29, 4.53, 3.96, 3.75, 3.59, 2.45; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 173.0, 165.0, 144.6, 137.9, 131.6, 129.3, 120.9, 115.7, 66.8, 57.6, 53.4, 43.1, 42.6; IR (漂移) 2815, 1653, 1597, 1542, 1511, 1486, 1372, 1306, 1118, 1112, 1010, 865, 805, 798, 729 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 476 $(M+H)^+$. 分析 实测值 C, 52.64; H, 4.66; N, 8.76; Br, 16.56; S, 6.65.

实施例47. N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基羰基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



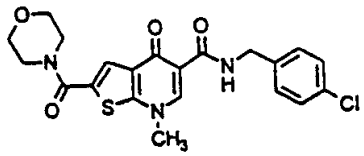
向实施例2的N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-碘代噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(2.00g)在DMF (45mL)中的溶液内加入三乙胺(1.25mL)、吗啉(15.7 mL)、$Pd(OAc)_2$ (0.101g)和dppp (0.186g)。通过向溶液中通氮气15分钟脱气反应混合物。然后再向溶液中通入一氧化碳，并且加热反应混合物至70℃，搅拌18小时。冷却反应混合物至室温，

加入水(25mL)和 2N HCl (75mL)。滤除所形成的绿色固体物，将滤液用二氯甲烷(4 x 100 mL)提取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤并且真空浓缩。所得橙色油状物进而通过柱色谱纯化(二氯甲烷；二氯甲烷/甲醇，98/2)。然后用乙腈重结晶所得到的浅黄色固体，得0.648g (33%)灰白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 217-219 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72, 7.67, 7.31-7.25, 4.68, 3.86, 3.80; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 165.8, 162.3, 142.1, 136.3, 133.2, 131.7, 128.8, 128.7, 123.7, 66.7, 43.0; IR (漂移) 2923, 2854, 2769, 2760, 1662, 1603, 1569, 1541, 1509, 1488, 1458, 1432, 1274, 1113, 791, cm^{-1}; MS (ESI-) *m/z* 430 $(M-H)^-$. 分析实测值: C, 55.47; H, 4.16; N, 9.76; Cl, 8.29; S, 7.50.

实施例 48. N-(4-氯苄基)-7-甲基-2-(4-吗啉基羰基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



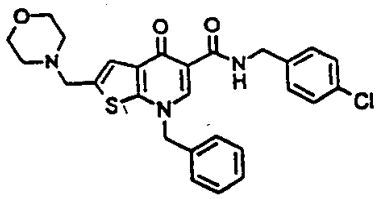
向实施例 47 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基羰基)-噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(0.527g)在 DMF (10mL)中的溶液内顺序加入碳酸钾(0.337g)和碘甲烷(0.11mL)。室温搅拌反应混合物 1 小时。然后将反应混合物倒入水(25mL)中。滤出所产生的灰白色固体，以乙腈重结晶得 0.448g (82%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 244-245 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.37, 8.66, 7.81, 7.34-7.28, 4.65, 3.94, 3.85, 3.77; ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 173.6, 164.4, 161.7, 152.0, 145.9, 137.1, 133.0, 132.4, 131.1, 129.0, 128.7, 124.5, 116.3, 66.7, 43.2, 42.7; IR (漂移) 1655, 1607, 1550, 1525, 1488, 1451, 1428, 1303, 1273, 1253, 1133, 1114, 999, 802, 731 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 446 $(M+H)^+$; 分析实测值: C, 56.50; H, 4.52; N, 9.47; Cl, 7.96; S, 7.23. HRMS (FAB) *m/z* 466.1416 ($C_{22}H_{22}F_3N_3O_3S$ +H). 分析实测值: C, 56.70; H, 4.83; N, 9.02; S, 6.70; F, 12.89.

实施例 49. 7-苄基-N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-

4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

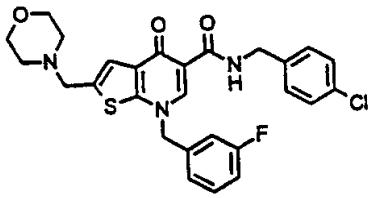


将实施例 41 的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10mL)，然后向此混合物中加入苄基溴(130μL)。室温搅拌反应混合物 18 小时。将所形成的悬浮液倒入水(10mL)中，过滤并依次用水(5mL)和乙醚(5mL)洗涤。所得固体粗品进而通过乙醇重结晶加以纯化，从而得到 400mg (79%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 225-226.5 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56, 8.92, 7.43-7.32, 5.58, 4.54, 3.68, 3.55, 2.39; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.0, 164.2, 149.7, 145.0, 138.5, 138.3, 134.2, 131.4, 131.3, 129.2, 129.0, 128.5, 128.3, 127.6, 120.4, 114.6, 66.1, 58.9, 56.5, 52.9, 41.4; IR (漂移) 1646, 1592, 1541, 1498, 1454, 1342, 1327, 1297, 1219, 1119, 1112, 868, 806, 740, 699 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 508 (100, $(M+H)^+$), 509 (30), 510 (40).
分析实测值($C_{27}H_{26}ClN_3O_3S$): C, 63.71; H, 5.22; N, 8.25; Cl, 7.13; S, 6.40.

实施例 50. N-(4-氯苄基)-7-(3-氟苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



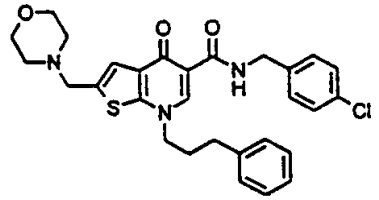
将实施例 41 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10 mL)，并且向此混合物中加入 3-氟-苄基溴(135μL)。室温搅拌反应混合物 18 小时。然后将所形成的悬浮液倒入水(10mL)中，过滤，用水(5mL)与乙醚(5 mL)相继洗涤。所得固体粗品进而以乙醇重结晶，得

425mg (81%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 214-215 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55, 8.93, 7.48-7.12, 5.60, 4.55, 3.69, 3.55, 2.39; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 172.1, 164.2, 162.2 (d, J = 245 Hz), 149.6, 145.1, 138.4, 137.0, 131.4, 131.1, 129.2, 128.3, 123.6, 120.5, 115.5, 115.3, 114.8, 114.7, 114.5, 66.1, 58.2, 56.5, 52.9, 41.4; IR (漂移) 1649, 1593, 1543, 1502, 1492, 1453, 1327, 1299, 1266, 1258, 1213, 1118, 1112, 808, 788 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 526 (100, (M+H)$^+$), 527 (30), 528 (40). 分析实测值 ($C_{27}H_{25}ClFN_3O_3S$): C, 61.42; H, 4.81; N, 7.95; Cl, 6.70; S, 6.09.

实施例 51. N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-苯基丙基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

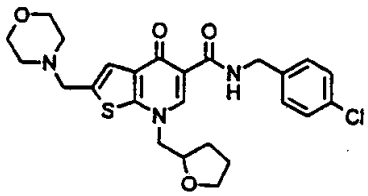


将实施例 41 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10 mL), 并且向此混合物中加入 1-溴-3-苯基丙烷(167μL)。室温搅拌反应混合物 72 小时。然后将反应混合物倒入水(25mL)中, 用 EtOAc (2 x 25mL)提取。干燥(硫酸钠)有机层并且浓缩。所得固体粗品进而用乙醇重结晶纯化, 得 277mg (52%)白色固体标题化合物。

物理特性如下:

Mp 169-171 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57, 8.70, 7.41-7.16, 4.54, 4.30, 3.73, 3.59, 2.67, 2.45, 2.17; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171.9, 164.3, 149.6, 144.4, 140.5, 138.6, 137.9, 131.4, 131.1, 129.1, 128.4, 128.3, 128.2, 126.0, 120.5, 114.5, 66.2, 56.6, 55.9, 52.9, 41.4, 31.7, 29.7; IR (漂移) 1665, 1595, 1539, 1505, 1330, 1301, 1221, 1117, 1111, 868, 808, 799, 750, 719, 703 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 536 (100, (M+H)$^+$), 537 (30), 538 (40). 分析实测值 ($C_{29}H_{30}ClN_3O_3S$): C, 64.74; H, 5.66; N, 7.80; Cl, 6.54; S, 5.93.

实施例 52. N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(四氢-2-呋喃基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

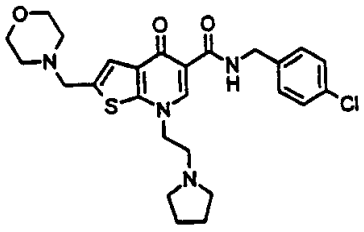


将实施例 41 制备的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)和碳酸钾(152mg)悬浮于 DMF (10 mL)，并且向此混合物中加入四氢呋喃基溴(125μL)。加热反应混合物到 60℃反应 4 小时，然后在室温下放置 18 小时。将反应混合物倾入水(25mL)中，用 EtOAc (3 x 25 mL)提取。干燥（硫酸钠）有机层并且浓缩。随后将所得固体粗品用乙醇重结晶纯化，得 15mg (3%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 191-195 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57, 8.67, 7.42-7.33, 4.54, 4.41-4.2, 3.83-3.72, 3.75, 3.70-3.60, 3.59, 2.07, 2.10-1.92, 1.90-1.75, 1.68-1.52; MS (ESI+) *m/z* 502 (100, $(M+H)^+$), 503 (30), 504 (40). 分析实测值-($C_{25}H_{28}ClN_3O_4S$): C, 59.46; H, 5.73; N, 8.19.

实施例 53. N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-[2-(1-吡咯烷基)乙基]-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



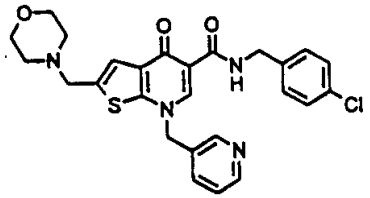
向实施例 41 的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)、三苯膦(341mg)和 1-(2-羟基乙基)吡咯烷(292μL)在 THF (10mL)中的溶液内加入 1,4-偶氮二羧酸二乙酯(205μL)。室温搅拌反应混合物 20 小时，然后倒入 0.5N 氢氧化钠水溶液(25mL)中。混合物用 EtOAc (3 x 25mL)提取。干燥（硫酸钠）有机层并且浓缩。粗产物进而通过柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇，100/1；50/1；20/1；10/1)，接着以乙醇重结晶，得 54mg (11%)白色固体

标题化合物。

物理特性如下：

Mp 178-180 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57, 8.69, 7.42-7.33, 4.53, 4.38, 3.75, 3.59, 2.89, 2.51-2.45, 1.69-1.62; IR(漂移) 1651, 1592, 1559, 1532, 1502, 1457, 1327, 1296, 1143, 1119, 1110, 868, 811, 806, 800 cm1; MS (ESI+) *m/z* 515 (100, $(M+H)^+$), 516 (30), 517 (40). 分析实测值 ($C_{26}H_{31}ClN_4O_3S$): C, 60.48; H, 6.04; N, 10.72; Cl, 6.99; S, 6.25.

实施例 54. N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(3-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺

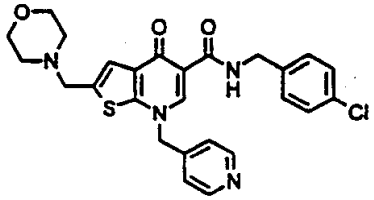


向实施例 41 的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)、三苯膦(341mg)和 3-吡啶基甲醇(243μL)在 THF (10mL)中的溶液内加入 1,4-偶氮二羧酸二乙酯(205μL)。室温搅拌反应混合物 20 小时，然后过滤所产生的悬浮液。粗产物进而通过乙醇重结晶提纯，得 63mg (12%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 214-215 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54, 8.97, 8.65, 8.57, 7.73, 7.44-7.33, 5.64, 4.55, 3.69, 3.55, 2.40; IR (漂移) 1646, 1592, 1542, 1501, 1420, 1341, 1325, 1297, 1267, 1209, 1111, 865, 807, 794, 716 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 509 (100, $(M+H)^+$), 510 (30), 511 (40). 分析实测值 ($C_{26}H_{25}ClN_4O_3S$): C, 61.20; H, 4.98; N, 10.92; Cl, 6.94; S, 6.26.

实施例 55. N-(4-氯苄基)-2-(4-吗啉基甲基)-4-氧代-7-(4-吡啶基甲基)-4,7-二氢噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺



向实施例 41 的 N-(4-氯苄基)-4-羟基-2-(4-吗啉基甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲酰胺(418mg)、三苯膦(341mg)和 4-吡啶基甲醇(273mg)在 THF (10mL)中的溶液内加入 1,4-偶氮二羧酸二乙酯(205μL)。室温搅拌反应混合物 20 小时，然后倒入 0.5N 氢氧化钠水溶液(25mL)中。混合物用 EtOAc (3 x 25mL)提取。干燥(硫酸钠)有机层并且浓缩。粗产物进而通过柱色谱纯化(二氯甲烷/甲醇，50/1；20/1)，接着以乙醇重结晶，得 107mg (21%)白色固体标题化合物。

物理特性如下：

Mp 208-210 °C (dec); ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55, 8.95, 8.56, 7.43-7.35, 7.34, 7.25, 5.67, 4.56, 3.68, 3.54, 2.39; IR (漂移) 2812, 1648, 1593, 1550, 1543, 1500, 1416, 1345, 1328, 1299, 1117, 1111, 866, 805, 795 cm^{-1}; MS (ESI+) *m/z* 509 (100, $(M+H)^+$), 510 (30), 511 (40); HRMS (FAB) *m/z* 509.1424 ($C_{26}H_{25}ClN_4O_3S$+H). 分析实测值 $C_{26}H_{25}ClN_4O_3S$: C, 60.89; H, 5.03; N, 10.81; Cl, 7.04; S, 6.30.

本文引用的所有出版物、专利与专利文献均可以在此并入引作参考，这种引用如同它们单独并入引作参考的作用一样。本发明已经利用各种具体和优选的实施方案与方法进行了说明，但应当理解，在本发明的主题与范围之内可以对其作出各种改变与修饰。