

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

C07D513/02

C07D513/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 95192120.7

[43]公开日 1997 年 3 月 5 日

[11] 公开号 CN 1144529A

[22]申请日 95.3.10

[30]优先权

[32]94.3.14 [33]DK[31]0295/94

[86]国际申请 PCT/DK95/00115 95.3.10

[87]国际公布 WO95/25110 英 95.9.21

[85]进入国家阶段日期 96.9.16

[71]申请人 诺沃挪第克公司

地址 丹麦巴格斯瓦德

[72]发明人 P·杰克伯森 A·堪斯特普

P·法拉普 H·P·奥勒森

[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 全 菁

权利要求书 6 页 说明书 25 页 附图页数 0 页

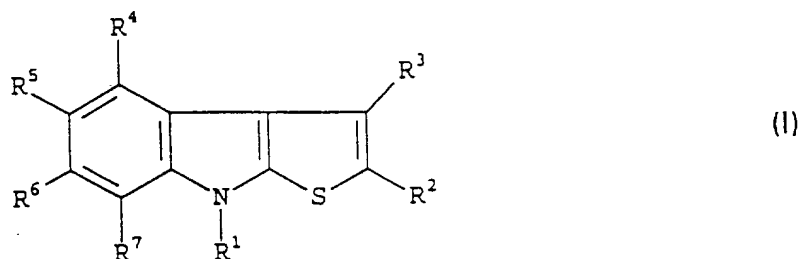
[54]发明名称 杂环化合物,它们的制备和应用

[57]摘要

本发明涉及有治疗活性的杂环化合物,其制备方法和包含这些化合物的药物组合物。该新型化合物可用于治疗与代谢移变谷氨酸受体系统有关的中枢神经系统疾病。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 的化合物或其与药用酸或碱的盐:



其中

R^1 是 H, 任选用卤素取代的 C_1-6 烷基, C_2-6 链烯基, C_2-6 炔基, C_3-6 环烷基, C_3-6 环烷基取代的 C_1-4 烷基, 羧基, $-\text{COR}^9$, $-\text{COOR}^9$, 二甲基氨基取代的 C_1-4 烷基, $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^{10}-\text{O}-\text{R}^{11}$, 苯基磺酰基, 苯甲酰基, 各芳基任选用 C_1-4 烷基、 C_1-4 烷氧基、卤素、羧基或硝基取代的苄基或苯基, 其中 R^9 , R^{10} 和 R^{11} 独立地是 C_1-6 烷基;

R^2 是 H, 羧基, 氨基, 硝基, 任选用羟基取代的 C_1-6 烷基, $-\text{R}^9-\text{O}-\text{R}^{10}$, $-\text{COOR}^9$, 吗啉代羧基, 硫代吗啉代羧基, 任选用 C_1-4 烷基取代的哌嗪基羧基, 四唑基, 任选用 C_1-4 烷基或 C_3-6 环烷基取代的噁二唑基或噻二唑基, 吗啉代甲基, 未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基, 未取代或 C_1-6 烷基 N-单取代或双取代的甲基氨基, 未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基磺酰基或未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基甲酰基, 其中烷基任选独立地被二甲基氨基甲基、卤素、苯基或苄基取代;

R^3 是 H, C_1-6 烷基, 三氟甲基, 三氟乙酰基, C_1-6 烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, $-\text{COOR}^9$ 或未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基;

R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 独立地是 H, 硝基, 氨基, 卤素, 氟, 三氟甲基, 三氟乙酰基, 磺基, 羧基, 氨基甲酰基, 氨基磺酰基, $-\text{COR}^9$, $-\text{COOR}^9$, C_1-6 烷氧基, 任选用卤素取代的 C_1-6 烷基。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 从下列中选择:

8-苄基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯,

8-甲基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯,

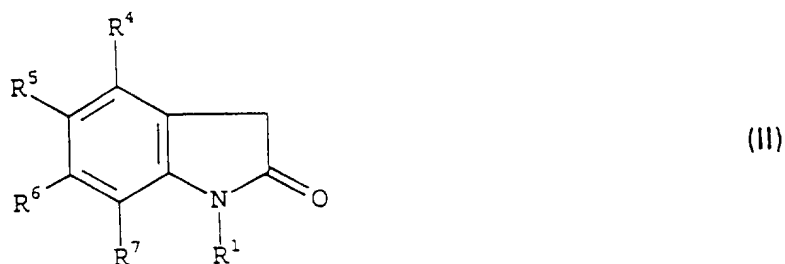
8-环丙基甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-碳酸酐,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酰胺,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-(N-二甲基氨基丙基)羧酰胺,
 8-苄基-2-(4-甲基-1-咪唑基羧基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-(N-二甲基氨基丙基-N-甲基羧酰胺),
 8-苄基-2-咪唑代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-N-乙基羧酰胺,
 8-苄基-2-(3-环丙基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸异丙酯,
 噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-苯磺酰基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-苯甲酰基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-乙酰基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 2-咪唑代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-腈,
 8-苄基-2-(5-四唑基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-碳酸酐,
 8-甲基-2-咪唑代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-(N-甲基羧酰胺),
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-(N, N-二甲基羧酰胺),
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-(N-苯基羧酰胺),
 8-甲基-2-(4-甲基-1-咪唑基羧基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,

8-甲基-2-吗啉代甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基-2-羟甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-甲基-5-甲氧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸乙酯,
 8-甲基-2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基-5-溴噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-苄基-5, 6-二溴噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 5-溴噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-(N-乙基羧酰胺),
 5-氯-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 7-氯-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 5-甲基-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 4, 6-二氯-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 5-氯-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 5-甲基-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 4, 6-二氯-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 7-氯-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,
 5-氯-8-甲基-2-吗啉代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 5, 8-二甲基-2-吗啉代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 4, 6-二氯-8-甲基-2-吗啉代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-苄基-2-吗啉代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 7-氯-8-甲基-2-吗啉代羧基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 5-乙酰基-8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-甲基-5-硝基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-甲基-5-硝基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸,

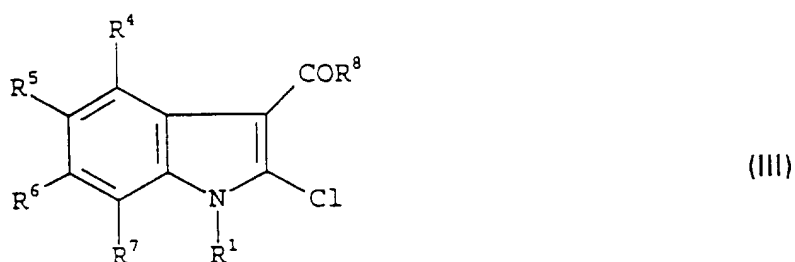
8-甲基-2-吗啉代羰基-5-硝基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 5-溴-8-甲基噻吩并〔2, 3〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 5-溴-8-甲基噻吩并〔2, 3〕吡啶-2-羧酸,
 5-溴-8-甲基-2-吗啉代羰基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 8-甲基-3-三氟乙酰基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶,
 3, 8-二甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-((2-甲氧基乙基)氧甲基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 8-((2-甲氧基乙基)氧甲基)-3-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 1-苄基-3-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯,
 或它们与药用酸或碱的盐。

3. 制备根据权利要求1的化合物的方法, 其特征在于

a) 使式(II)的化合物与N, N-二甲基酰胺, 优选甲酰胺, 和POCl₃在Vilsmeier-Hack条件下反应,

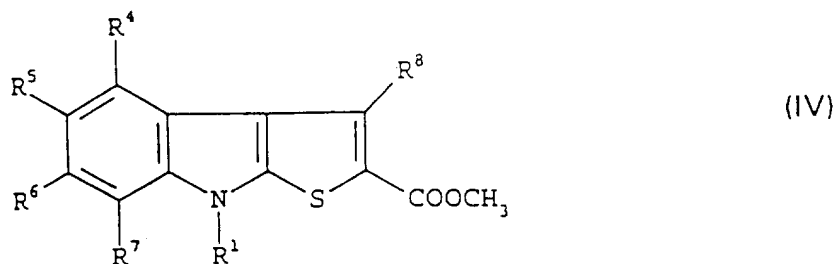


化合物(II)由已知方法制备, 其中R¹, R⁴, R⁵, R⁶和R⁷如前文所定义, 生成式(III)的化合物



其中R⁸是H或甲基和R¹, R⁴, R⁵, R⁶和R⁷如前文所定义; 和随后
 b) 使式(III)化合物(其中R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷和R⁸如前文所

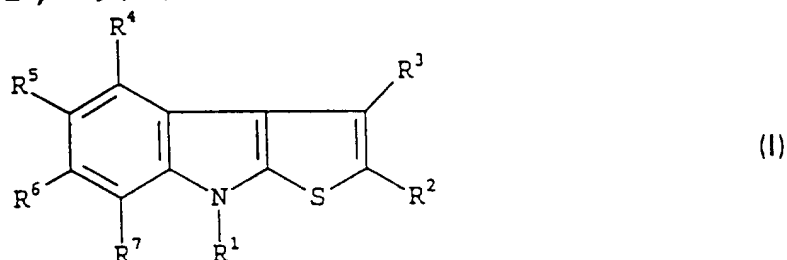
定义) 与巯基乙酸甲酯反应生成式 (IV) 的化合物



其中 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 如前文所定义; 和随后

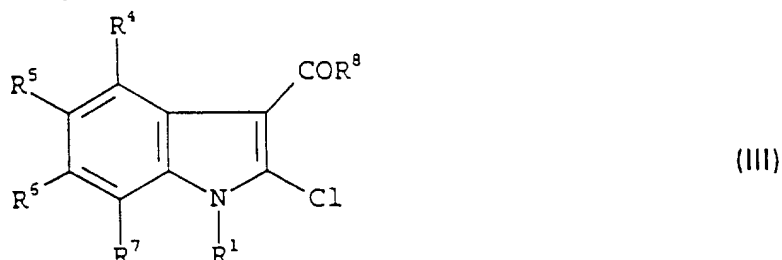
c) 通过公知化学反应将式 (IV) 的化合物 (其中 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 如前文所定义) 的甲酯基团转变成其他功能基如酸, 酯, 酰胺, 胺或如 R^2 取代基所述的其反应产物, 以制成式 (I) 的化合物, 其中 R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 如前文所定义且 R^3 是 H 或甲基; 或

d) 使式 (I) 的化合物



其中 R^1 是 H 和 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 如前文所定义, 与 $R^1 - Y$ (其中 R^1 如前文所定义而 Y 是离去基团如卤素或磷酸盐) 于强碱如金属氢化物存在下进行反应, 生成式 (I) 的化合物, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 如前文所定义, 条件是 R^1 不是 H; 或

e) 使式 (III) 化合物



其中 R^1 是 H 和 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 如前文所定义, 与化合物 $R^1 - Y$ (其中 Y 是离去基团如卤素或磷酸盐) 于强碱如金属氢化物存在下进行反应, 生成式 (III) 的化合物, 其中 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 如前文所定义, 条件是 R^1 不是 H; 或

f) 将式 (I) 化合物 (其中 R^1 , R^2 和 R^3 如前文所定义且 R^4 , R^5 ,

- R^6 或 R^7 中至少一个是 H) 与公知的产生芳族取代的反应性基质在本领域中已知的反应条件下反应, 生成式 (I) 化合物, 其中 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 如前文所定义, 条件是 R^4 , R^5 , R^6 或 R^7 中至少一个不是 H; 或
4. 一种药物组合物, 包含根据权利要求 1 的一种化合物和药用载体或稀释剂。
 5. 一种用于治疗与代谢移变谷氨酸受体系统有关的中枢神经系统疾病的药物组合物, 包含有效量的根据权利要求 1 的化合物和药用载体或稀释剂。
 6. 根据权利要求 4 或 5 的药物组合物, 为口服剂量单位或肠胃外剂量单位形式。
 7. 根据权利要求 6 的药物组合物, 其中所述剂量单位包含大约 1 到大约 100mg 根据权利要求 1 的化合物。
 8. 一种治疗与代谢移变谷氨酸受体系统有关的中枢神经系统疾病的方法, 包括向需要治疗的对象施用有效量的根据权利要求 1 的化合物。
 9. 一种治疗与代谢移变谷氨酸受体系统有关的中枢神经系统疾病的方法, 包括向需要治疗的对象施用根据权利要求 5 的药物组合物。
 10. 根据权利要求 1 的化合物用于制备治疗与代谢移变谷氨酸受体系统有关的中枢神经系统疾病的药物的用途。

杂环化合物，它们的制备和应用

本发明涉及有治疗活性的噻吩并〔2, 3-b〕吡啶，制备这些化合物的方法，包含这些化合物的药物组合物及用其治疗的方法。

新近的分子生物学研究已清楚地表明在中枢神经系统中存在二大类型的谷氨酸受体，即离子移变的谷氨酸受体和代谢移变（metabotropic）的谷氨酸受体。后者的特点是与在第二信使的形成和离子通道作用的调节中的变化呈G-蛋白连接（B.梅尔德伦（1991）Epilepsy Res.10, 55-61, A.查普曼（1991）Excitatory Amino Acids p.265-286, Blackwell Scientific publ. Ltd., Oxford）。

迄今发现了6种不同亚型的代谢移变谷氨酸受体（MGLuR₁到MGLuR₆）并且还报道了这些亚型的一些不同拼合。

代谢移变谷氨酸受体亚型MGLuR₁和MGLuR₅与磷酸肌醇的水解相关联（G.约翰逊和C.F.比格（1991）Annu.Rep.Med. Chem. 26,11-22, J.J.汉森和KrogsgaardLarsen, P. Med. Res. Rev.10,55-94, C.汤姆森和Suzdak, P.（1993）Eur. J.Pharmacol. 245,299），而其余的与环状AMP的形成相关联（D.D.舍普，B.G.约翰逊和J.A.蒙恩（1992）J.Neurochem. 58,1184-1186, 卡特梅尔等人（1992）J.Neurochem. 58, 1964-1966, O.曼佐尼等人（1992）Eur. J.Pharmacol. 225, 357-358）。

已经知道象L-谷氨酸、使君子氨酸（quisqualate）和鹅膏蕈氨酸这样的化合物在代谢移变谷氨酸受体上起非选择性激动剂作用，而选择性离子移变谷氨酸受体激动剂如NMDA、AMPA和红藻氨酸在这些受体上几乎不起作用。

最近已经证实几种化合物对离子移变谷氨酸受体没有活性而对代谢移变受体具有活性。

这些化合物包括反式-ACPD（反式1S, 3R-1-氨基环戊烷-

1, 3 - 二羧酸), 局部激动剂 L - AP3 (L - 2 - 氨基 - 3 - 膦酰基丙酸) (E.帕尔默, D.T.莫纳汉和 C.W.科特曼 (1989) Eur. J.Pharmacol. 166,585-587, M.A.德赛和 P.J.康恩 (1990) Neurosci. Lett. 109,157-162, D.D.舍普 等人 (1991), J.Neurochem. 56, 1789-1796, D.D.舍普和 B.G.约翰逊 (1989), J.Neurochem. 53,1865-1613), L - AP4 (L - 2 - 氨基 - 4 - 膦酰基丁酸), 该化合物在 MGlur₄ 受体中是一种激动剂 (C.汤姆森 等人 (1992), Eur.J.Pharmacol. 227, 361-362) 和 CCG (2 - (羧基环丙基) 甘氨酸) 的某些异构体, 特别是 L - CCG - I 和 L - CCG - II (Hayashi, Y. 等人 (1992), Br.J.Pharmacol. 107. 539-543) 。

代谢移变谷氨酸受体的选择性拮抗药几乎未报道过, 但曾报道过一些苯基甘氨酸衍生物 S - CPG (S - 4 - 羧基苯基甘氨酸), S - 4C3HPG (S - 4 - 羧基 - 3 - 羟基苯基甘氨酸) 和 S - MCPG (S - α - 甲基 - 4 - 羧基苯基甘氨酸) 对抗反式 ACPD 激发的磷酸肌醇水解, 从而可能在亚型 MGlur₁ 和 MGlur₅ 的代谢移变谷氨酸受体中作为拮抗药 (C. 汤姆森 和 Suzdak, P, (1993) Eur.J.Pharmacol. 245, 299) 。

文献资料表明作激动剂或拮抗药对代谢移变谷氨酸受体具有选择性的化合物在治疗不同的神经疾病中都很有用。

使用对代谢移变谷氨酸受体有活性的化合物治疗癫痫通过研究反式 - ACPD 对产生痉挛的影响 (Sacaan 和 舍普 , (1992), Neurosci. Lett. 139,77) 和在对小鼠进行激起实验后通过 MGlur 中介的磷酸肌醇水解增加 (Akiyama 等人 (1992), Brain Res. 569, 71) 得以证实。

研究表明反式 - ACPD 增加小鼠大脑中多巴胺的释放, 这表明对代谢移变谷氨酸受体起作用的化合物可用于治疗帕金森疾病和亨廷顿舞蹈病 (Sacaan 等人 (1992), J.Neurochem. 59, 245) 。

利用对代谢移变谷氨酸受体有活性的化合物治疗神经疾病如老年痴呆症已被 Zheng 和 加拉格尔 (1992, Neuron 9,163) 以及 巴希尔 等人 (1993, Nature 363, 347) 的发现所证实, 他们宣布代谢移变谷氨酸受体的激活对于诱导神经细胞(隔膜细胞核、海马趾 (hippocampus))

的长期增强 (LTP) 是必不可少的, 并且长期抑制是在代谢移变谷氨酸受体在小脑粒状神经细胞中活化后引起的发现 (林登 等人 (1991), Neuron 7,81) 也证实了这一点。

研究还发现, 在治疗在大脑局部缺血症状后见到的精神和运动行为缺陷中代谢移变谷氨酸受体活性化合物也可能显示功效。

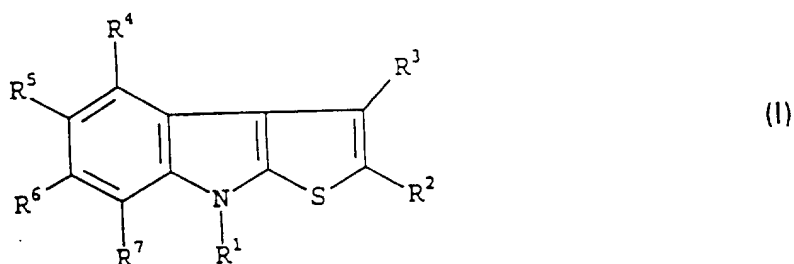
业已表明, 反式 - ACPD 在小鼠中以一种 MCAO 模型作为神经保护剂 (Chiamulera 等人 (1992), Eur.J.Pharmacol. 215,353), 并且已表明在神经细胞培养中该化合物抑制 NMDA 诱发的神经毒性 (Koh 等人 (1991), Proc.Natl.Acad. Sci. USA 88,9431) 。

而且代谢移变谷氨酸受体活性化合物在治疗疼痛方面也有意义, 代谢移变谷氨酸受体的拮抗药拮抗丘脑神经元对有害刺激的感觉突触响应 (S.A.伊顿 等人 (1993), Eur.J.Neurosci.5,186) 的事实证明了这一点。

上述发现证实作用于代谢移变谷氨酸受体的化合物对治疗癫痫, 神经疾病如老年性痴呆症、帕金森症、亨廷顿舞蹈病、疼痛以及大脑局部缺血症状后见到的精神和运动行为缺陷是有效的。

现在我们已发现一系列新的噻吩并 [2 , 3 - b] 吡啶, 它们对代谢移变谷氨酸受体是强有力的拮抗药。

本发明涉及式 (I) 的化合物或其与一种药用酸或碱形成的盐:



其中

R^1 是 H, 任选用卤素取代的 $C_1 - 6$ 烷基, $C_2 - 6$ 链烯基, $C_2 - 6$ 炔基, $C_3 - 6$ 环烷基, $C_3 - 6$ 环烷基取代的 $C_1 - 4$ 烷基, 羧基, $-COR^9$, $-COOR^9$, 二甲基氨基取代的 $C_1 - 4$ 烷基, $-R^9 - O - R^{10}$, $-R^9 - O - R^{10} - O - R^{11}$, 苯磺酰基, 苯甲酰基, 各芳族基团任选被 $C_1 - 4$ 烷基、 $C_1 - 4$ 烷氧基、卤素、羧基或硝基取代的苄基或苯基, 其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 独立地是 $C_1 - 6$ 烷基;

R^2 是 H, 羧基、氨基、硝基、任选用羟基取代的 C_1-6 烷基, $-R^9-O-R^{10}$, $-COOR^9$, 吗啉代羧基, 硫代吗啉代羧基, 任选用 C_1-4 烷基取代的哌嗪基羧基, 四唑基, 任选用 C_1-4 烷基或 C_3-6 环烷基取代的噁二唑基或噻二唑基, 吗啉代甲基, 未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基, 未取代或 C_1-6 烷基 N-单取代或双取代的甲基氨基, 未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基磺酰基或未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基甲酰基, 其中烷基任选独立地被二甲基氨基甲基、卤素、苯基或苄基取代;

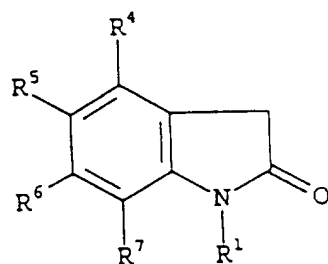
R^3 是 H, C_1-6 烷基, 三氟甲基, 三氟乙酰基, C_1-6 烷氧基, 卤素, 硝基, 氨基, $-COOR^9$ 或未取代或 C_1-6 烷基单取代或双取代的氨基;
 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 独立地是 H, 硝基, 氨基, 卤素, 氟, 三氟甲基, 三氟乙酰基, 磺基, 羧基, 氨基甲酰基, 氨基磺酰基, $-COR^9$, $-COOR^9$, C_1-6 烷氧基, 任选用卤素取代的 C_1-6 烷基。

烷基、链烯基和炔基是指直链或支链烷基、链烯基或炔基。

这些盐包括药用酸加成盐, 药用金属盐或任选烷基化的铵盐, 药用酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、三氟乙酸, 三氯乙酸, 草酸, 马来酸, 丙酮酸, 丙二酸, 琥珀酸, 柠檬酸, 扁桃酸, 苯甲酸, 肉桂酸, 甲磺酸, 乙磺酸, 苦味酸及类似物, 和包括与在本文引作参考的 *Journal of Pharmaceutical Science*, 66,2 (1977) 中列举的药用盐有关的酸, 或锂、钠、钾、镁及类似物的盐。

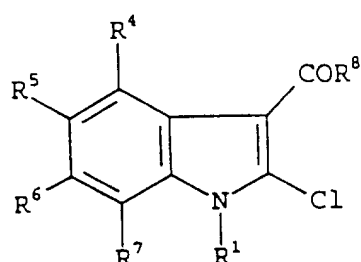
本发明还涉及一种制备上述化合物的方法。这些方法包括

a) 使式 (II) 化合物与 N, N-二甲基酰胺, 优选甲酰胺, 和 $POCl_3$ 在 Vilsmeier-Hack 条件下反应,



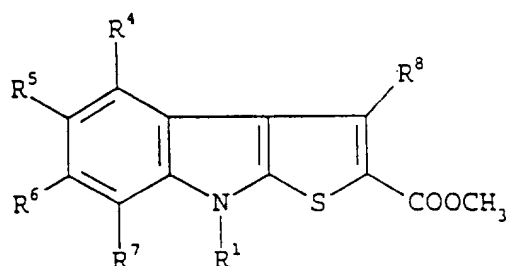
(II)

该化合物由公知方法制备, 其中 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 的含义如前文所定义, 生成式 (III) 的化合物



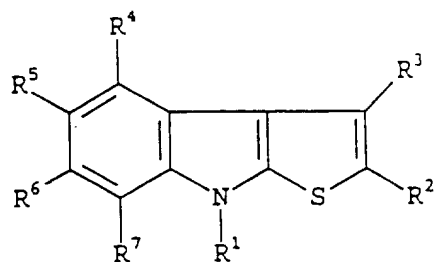
(III)

其中 R^8 是 H 或甲基和 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如前文所定义；并随后
b) 使式 (III) 化合物 (其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如前文所定义) 与巯基乙酸甲酯反应生成式 (IV) 化合物



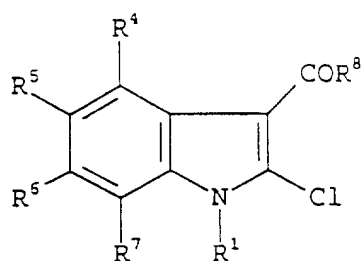
(IV)

其中, R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如前文所定义；和随后
c) 使式 (IV) 化合物 (其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如前文所定义) 进行公知的化学反应, 将甲基酯基团转变为其他官能团如酸、酯、酰胺、胺或如 R^2 取代基所述的其反应产物, 以形成式 (I) 的化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如前文所定义和 R^3 是 H 或甲基；或
d) 使式 (I) 化合物



(I)

其中 R^1 是 H 和 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如前文所定义, 与 $R^1 - Y$ (其中 R^1 如前文所定义和 Y 是一种离去基团如卤素或磺酸盐) 在强碱如金属氢化物存在下反应, 生成式 (I) 化合物, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 如前文所定义, 条件是 R^1 不是 H；或
e) 使式 (III) 化合物



(III)

其中 R^1 是 H 和 R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 如前文所定义, 与化合物 $R^1 - Y$ (其中 Y 是离去基团如卤素或磺酸盐) 在强碱如金属氢化物存在下反应生成式 (III) 化合物, 其中 R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 和 R^8 如前文所定义, 条件是 R^1 不是 H; 或

f) 将式 (I) 化合物 (其中 R^1 , R^2 和 R^3 如前文所定义而 R^4 , R^5 , R^6 或 R^7 中至少一个是 H) 与公知的产生芳族取代的反应性基质在该领域公知的反应条件下反应, 生成式 (I) 的化合物, 其中 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 如前文所定义, 条件是 R^4 , R^5 , R^6 或 R^7 中至少一个不是 H; 或 g) 具有不同 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 基团的式 (I) 化合物可通过在已经引作 R^4 , R^5 , R^6 和 R^7 基团的官能基团上进行常规的有机化学反应来制备。

本发明化合物的药理性能可通过测定它们在不同的常规放射配体结合试验或在试管内的功能试验中的作用来说明。

本发明的化合物是通过在试管内的试验研究来测定它们在表示 mGluR 1α 受体的 BHK570 细胞中对 PI - 水解的抑制作用。

原理

代谢移变谷氨酸受体 (mGluR) 通过反式-氨基环戊烷二羧酸选择性激活并通过一种 GTP - 结合蛋白与磷酸肌醇酯的水解相关联。在分子水平上, 给 mGluR 系列中的 6 种亚型编码的 cDNAs 已被分离出来。所分离的第一种亚型 (Houamed 等人, 1991, Science 252,1318) 定名为 mGluR 1α , 业已表明当以小型仓鼠肾细胞 (BHK) 表示时与 PI - 水解相关联 (Thomsen 等人, Brain Res. (待出版))。在这些细胞中, 对照 BHK 细胞在 1mM 使君子氨酸或谷氨酸作用下未出现兴奋作用, 而表示 mGluR 1α 的 BHK 细胞出现了比基础 PI - 水解增加 6 - 8 倍的兴奋作用。

细胞培养

表示 mGluR 1α 的 BHK570 细胞在 DMEM (4.5g/l 葡萄糖, 2mM

谷氨酰胺); 5 % 胎儿小牛血清; 0.10mg/ml 新霉素; 0.5mg/ml G418; 1 μ m 氨基嘌呤; 50 μ g/ml 庆大霉素中培养。每 5 天在 PBS 中用 0.05% 胰蛋白酶/EDTA 对细胞进行再次培养。

磷酸肌醇酯的形成

PI - 水解的程序用先前介绍的方法 (Berridge 等人, 1982 , Biochem.J.206,587) 的改进方法测定。将细胞放入 16mm 的孔中 (24 孔组合皿, Costar), 每一组合皿具有一个汇合的 100mm 盘。实验前 24 小时用 500 μ l 新鲜生长介质 (4 μ Ci/ml 肌 - [2 - 3 H] 肌醇 (比活性 18Ci/mmol, Amersham)) 更换介质。细胞用添加了 10mM LiCl 和 2.5mM CaCl₂ 的 Krebs - Henseleit 缓冲溶液 (Sigma cat. #3753: 葡萄糖 2.0g/l, MgSO₄ 0.141g/l, KHPO₄ 0.16g/l, KCl 0.35g/l, NaCl 6.9g/l 和 NaHCO₃ 2.1g/l) 洗涤二次。用 5 % CO₂、95 % 空气平衡缓冲液使之在 37 $^{\circ}$ C 时的 pH 为 7.5。在上述缓冲液中预温育 5 分钟后, 加入缓冲液或试验化合物并在 37 $^{\circ}$ C 下温育细胞 30 分钟。在拮抗药研究中, 在激动剂刺激前 5 分钟加入试验化合物。通过将细胞放入冰中并迅速抽出介质使 PI - 形成过程停止。用冷的 Krebs - Henseleit 缓冲溶液将各孔清洗一次, 然后在每个孔中加 1ml 冰冷的 10 % 高氯酸。将细胞在冰上放置 20 分钟。在 Nunc minisorp 试管 (75 $\times$ 12mm, Cat. #443990) 中, 加入 250 μ l 10mMEDTA, pH 7.0+5% 万能指示剂 (Merck)。将 PCA 萃取物移到含有 pH 指示剂的各试管中。用 1.5MKOH + 60mM HEPES 将试样中和至 pH7.5 (~1100 - 1200 μ l)。离心分离 (6000rpm, 5 分钟, 0 $^{\circ}$ C)。此时它们可以冷冻保存。根据 Amersham 提供的方法用离子交换柱 (Amersham, RPN1908) 分离出磷酸肌醇酯级分。

在离子交换柱上分离磷酸肌醇酯

用 5ml 1M KHCO₃ 处理柱子并用 15ml 蒸馏水洗涤。调整真空度使流速不高于 5ml/分。加入 4ml 蒸馏水, 然后加入 1ml [3 H] InsP 样品。用 5ml 蒸馏水洗涤。可分别用 5ml 浓度为 0.05; 0.10; 0.17 和 0.25M 的 KHCO₃ 收集 IP1 到 IP4 级分。通常 IP1 和 IP2 级分同时收集。闪烁液: 用 12 - 15ml Ultima Gold (Packard)。

测试过程

将试验化合物溶解于 DMSO，DMSO 和 Pluronic F-127 或乙醇中并在试验缓冲液中稀释。谷氨酸（10 μ M 和 1000 μ M）和单独的缓冲液引作对照。

结果

10 μ M 产生的刺激将代表一个次极大刺激。10 μ M 谷氨酸产生的响应将超过基础水平的 3 倍并将低于极大刺激（谷氨酸为 1mM）。参照 10 μ M 谷氨酸产生的刺激对结果进行计算，从而获得剂量响应曲线。

本发明某些化合物在上述测定中所得到的试验结果的实例列于下面的表 1 中。

表 1

化合物号	IC ₅₀ (μ M)
27	5.3
8	21.0
54	7.2
31	36.0
25	9.0

根据本发明的化合物在很宽的剂量范围内有效。例如，对于成人治疗，每天可使用的剂量为大约 0.05 到大约 100mg，优选为从大约 0.1 到大约 100mg。最优选的剂量是每天大约 10mg 到大约 7mg。在选择对牵涉代谢移变谷氨酸受体系统的中枢神经系统疾病的患者的治疗方案中，治疗初期的必要剂量常常是每天从大约 30 到大约 70mg，而当控制住病情后将剂量减少到每天从大约 1 到大约 10mg。准确的剂量将取决于给药方法，给药形式，治疗的对象和治疗对象的体重，和主管医生或兽医的偏爱和经验。

给药途径可以是能将活性化合物有效地输送到合适的或需要的作用部位的任意途径，例如经口给药或肠胃外给药如直肠给药，经皮（transdermal）给药，皮下给药，静脉内给药，尿道内给药，局部给药，肌肉内给药，鼻内给药，眼用药水或软膏，优选经口途径。

典型的组合物包括式（I）的一种化合物或它的一种药用酸加成盐，连同药用载体。在制造组合物时，可以采用制备药用组合物的惯用

技术。例如，通常可以把活性化合物与载体混合，或用载体稀释，或封装于可以是安瓿，胶囊，香囊，纸，或其它容器形式的载体中。当载体为稀释剂时，它可以是固体，半固体，或液体材料，这些材料作为活性化合物的载体，赋形剂，或介质。活性化合物可以吸附于粒状固体容器上如吸附在香囊中。适宜载体的一些实例是水，盐溶液，醇，聚乙二醇，聚羟基乙氧基化蓖麻油，明胶，乳糖，直链淀粉，硬脂酸镁，滑石，硅酸，脂肪酸单甘油酯和双甘油酯，酯肪酸季戊四醇酯，羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

药物制剂可进行消毒处理，且如果需要的话可与各种辅助剂，乳化剂，调节渗透压的盐，缓冲溶液和/或着色物质及类似物混合，它们不与活性化合物发生有害的反应。

对于肠胃外应用，特别适宜的是可注射的溶液或悬浮液，优选活性化合物溶于多羟基化蓖麻油的水溶液。

含有滑石和/或碳水化合物载体或粘结剂或类似物的片剂、糖衣丸或胶囊非常适合于口服。片剂，糖衣丸或胶囊的优选载体包括乳糖，玉米淀粉和/或土豆淀粉。在可以采用加糖载体的情形中可以使用糖浆或酞剂。

通常，化合物以每单位剂量在药用载体中包含约 1 - 100mg 的单位剂形配药。

一种适用于本方法中的典型片剂可以按惯用的压片技术来制造并且包含：

活性化合物	5.0mg
乳糖	67.8mg Ph. Eur.
Avicel®	31.4mg
Amberlite®	1.0mg
硬脂酸镁	0.25mg Ph. Eur.

现在通过下列实施例对本发明做更详细的介绍。

实施例 1

2 - 氯吡啶 - 3 - 碳醛 (carbaldehyde) (1)

将 POCl₃ (100ml) 滴加入保持在 0 °C 下的干燥 DMF (100ml)

和二氯甲烷 (100ml) 的混合物中。在 0℃ 下于 1.5 小时内滴加溶于二氯甲烷 (200ml) 和吡啶 (50ml) 中的吡啶酮 (50g)。然后于 0℃ 搅拌 1 小时。将混合物倒入冰水 (2000ml) 中, 用 NaHCO_3 中和, 然后将混合物搅拌过夜。荡析水相而有机相蒸发后用乙醇萃取 (沸腾)。蒸发乙醇相并将结晶残余物用乙醇重结晶, 获得 70g (1), 熔点 227℃。

1-苄基-2-氯吡啶-3-羧醛 (2)

将 (1) (10g) 加入 NaH (2.7g) 于干燥 DMF (100ml) 中形成的淤浆中, 然后将苄基溴 (9.52g) 加入该混合物中并于室温连续搅拌过夜。加入苄基溴 (2.9g) 并连续搅拌 4 小时。将混合物倒入水中 (100ml) 并用乙醚萃取三次。再用乙醚萃取水相二次后过滤水相。过滤水相分离出的晶体和最后二次乙醚萃取物蒸发分离出的晶体合并得到 (2) (9.2g), 熔点 136.5 - 137.5℃。

以相同的方式制备下列 1-取代的 2-氯吡啶-3-羧醛。

1-甲基-2-氯吡啶-3-羧醛 (3)

由 (1) (18g)、甲基碘 (17.1g) 和 NaH (2.88g) 制备, 获得 (3) (18.2g), 熔点 88 - 90℃。

1-环丙基甲基-2-氯吡啶-3-羧醛 (4)

由 (1) (18g), 环丙基甲基溴 (16.2g) 和 NaH (2.8g) 制备, 获得 (4) (2.3g), 熔点 108 - 109℃。

在这一反应中用 THF 代替 DMF 做溶剂并且在用水处理前对反应混合物进行部分蒸发。

实施例 2

8-苄基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (5)

将溶于甲醇 (100ml) 的 (2) (9.2g) 与 K_2CO_3 (10.2g) 混合, 加入 2-巯基乙酸甲酯 (4.7g) 并将混合物搅拌过夜。加水 (100ml) 并将混合物再搅拌 2 小时。然后将混合物过滤并用水彻底冲洗沉淀物, 于 100℃ 真空干燥得到 (5) (10g), 产物为浅粉红色晶体, 熔点 158.3 - 158.8℃。

按相同方式制备下列噻吩并 [2, 3-b] 吡啶羧酸酯:

8-甲基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (6)

由 (3) (9.6g), K_2CO_3 (15g) 和 2-巯基乙酸甲酯 (10ml) 制备, 得到 (6) (9.3g), 熔点 $133.5 - 133.8\text{ }^\circ\text{C}$ 。

8-环丙基甲基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (7)

由 (4) (6.5g), K_2CO_3 (10g) 和 2-巯基乙酸甲酯 (3.2ml) 制备, 获得 (7) (6g), 熔点 $110 - 111\text{ }^\circ\text{C}$ 。

实施例 3

8-苄基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸 (8)

将 KOH (3g) 溶于甲醇-水 (1/1) (50ml) 中。加入 (5) (3g) 并将混合物回流至化合物溶解后再回流 1 小时。将混合物冷却后用乙酸酸化至 $\text{pH} = 6$, 再将混合物搅拌过夜。将生成的沉淀滤出, 用水洗涤并于 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 真空干燥。将粗产物 (3g) 再次用水煮沸, 冷却, 过滤并再次干燥得到分析纯的 (8), 熔点 $194 - 195\text{ }^\circ\text{C}$ 。

按相同方式制备以下噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸:

8-甲基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸 (9)

由 (6) (2.1g) 回流 3 小时后制备, 洗净后制得 (9) (1.9g), 熔点 $179 - 180\text{ }^\circ\text{C}$ 。

实施例 4

8-苄基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-碳酰氯 (10)

将 (8) (1g) 溶入 SOCl_2 (20ml) 并于室温将混合物搅拌过夜。然后将混合物蒸发至干, 残余物用丙酮处理得到少量无色残余物, 将其过滤出来。将滤液蒸发至干得到深红紫色晶体, 该晶体不经进一步漂洗用于其他反应。得到 (10) (0.95g)。

8-苄基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酰胺 (11)

将 0.5g (10) 溶于丙酮中。加入 NH_3 水溶液 (25%, 3ml) 并于室温下将混合物搅拌 1 小时。加水形成沉淀。再搅拌 0.5 小时后滤出沉淀, 水洗并真空干燥, 得到 0.47g (11), 熔点 $206.7 - 207.3\text{ }^\circ\text{C}$ 。

8-苄基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-(N-二甲氨基丙基)羧酰胺 (12)

将 (10) (0.45g) 与 3-二甲氨基丙胺 (0.17g) 于丙酮中反应, 室温搅拌过夜。向反应混合物中加入水, 分离出棕色油。该油用戊烷处

理得到棕色吸湿性晶体。用甲醇/丙酮/戊烷再沉淀得到 0.34g 晶体，元素分析表明产物为 (12) 的二水合物，熔点 212.2 - 214.0 °C。

8-苄基-2-(4-甲基-1-哌嗪基羰基)噻吩并[2,3-b]吡啶 (13)

将 (10) (0.5g) 和 4-甲基哌嗪 (0.3g) 于丙酮 (50ml) 中搅拌过夜。加水处理得到油状物。混合物用乙醚萃取三次，醚层用 MgSO_4 干燥、过滤、蒸发至干。得到的粗产物 (13) (0.55g) 用丙酮-戊烷重结晶，随后从丙酮溶液中以盐酸化物沉淀，熔点 222 - 224 °C。

8-苄基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-(N-二甲氨基丙基-N-甲基羧酰胺) (14)

(10) (0.5g) 和 N-甲基-3-二甲氨基丙胺 (0.2g) 在丙酮中于室温搅拌 2 天。蒸发混合物和随后以二氯甲烷/甲醇 (4/1) 为洗脱剂在硅胶色谱柱上进行提纯。蒸去溶剂并从丙酮/甲醇/戊烷中沉淀出盐酸化物 (14) (0.4g)，熔点 172 - 174 °C。

8-苄基-2-吗啉代羰基噻吩并[2,3-b]吡啶 (15)

在干燥甲苯中将 (10) (1.6g) 与吗啉 (2ml) 共加热至 80 °C。冷却混合物得到 (15) 的沉淀 (1.5g)，熔点 199 - 201 °C。

8-苄基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-N-乙基羧酰胺 (16)

在甲苯 (30ml) 中用乙胺盐酸盐 (3g) 处理 (10) (1g)，加入三乙胺 (4ml) 并将混合物加热至 80 °C 保持 0.5 小时。冷却、过滤得到 (16) (0.85g)，熔点 175 - 176 °C。

8-苄基-2-(3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)噻吩并[2,3-b]吡啶 (17)

用 SOCl_2 (10ml) 处理 (8) (2g)，于室温搅拌 1 分钟。蒸出过量 SOCl_2 并加入甲苯 (40ml)，再加环丙基酰胺肟 (1.5g) 和三乙胺 (2ml)。室温搅拌 0.5 小时，然后于 80 °C 加热 0.5 小时得到沉淀，滤出沉淀并用干燥二甲苯 (30ml) 于 130 °C 加热处理 5 小时。蒸发至干得到油状物，经甲醇处理后得晶体化合物 (17) (1.5g)，熔点 140 - 141 °C。

8-苄基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸异丙酯 (18)

将 (5) (1g) 与异丙醇钛 (IV) (4ml) 和 IPA (50ml) 混合。回流 6 小时后蒸去 IPA, 用水处理, 然后过滤得到晶体物质, 将其干燥, 然后用二氯甲烷研制, 分出有机相, 蒸发至干, 然后用石油醚研制残余物, 得到 (18) (0.9g), 熔点 88 - 89 °C。

实施例 5

噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (19)

将 (5) (4.5g) 溶于甲苯 (150ml)、加入氯化铝 (9.35g) 并于室温将混合物搅拌过夜。小心地加入甲醇 (50ml) 并在停止放热后蒸发反应混合物并用水/乙酸乙酯萃取二次。用 MgSO_4 干燥有机相并蒸发。用甲醇处理残余物、过滤并蒸发滤液。加入少量甲醇得到 (19) 的沉淀 (2.6g), 熔点 200 - 201 °C。

8-苯磺酰基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (20)

将 (19) (0.5g) 加入 NaH (0.06g) 于干燥 THF 中的淤浆中。滴加苯磺酰氯 (0.39g) 并于室温将混合物搅拌过夜。加水形成沉淀、将沉淀物过滤并干燥, 得到 (20) (0.8g), 熔点 195.1 - 197.2 °C。

8-苯甲酰基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (21)

按类似于 (20) 的方法, 从 (19) (0.5g)、0.06g NaH 和 0.46g 苯甲酰氯制得 (21) (0.7g), 熔点 149.5 - 151.2 °C。

8-乙酰基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (22)

如 (21) 所述从 (19) (0.5g)、乙酰氯 (0.17g) 和 NaH (0.06g) 制得 (22) (0.55g), 熔点 179 - 181 °C。

2-吗啉代羧基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶 (23)

如制备 (19) 所述用 AlCl_3 (1.5g) 处理 (15) (0.5g)。以乙酸乙酯为洗脱剂将乙酸乙酯萃取产物用硅胶提纯, 得到 0.2g (23), 熔点 92 - 95 °C。

实施例 6

8-苄基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-腈 (24)

将 (8) (3g) 与乙腈 (100ml) 混合后加入氯磺酰异氰酸酯 (1.62g)。混合物于室温搅拌过夜, 然后加入三乙胺 (1.46g) 并将混合物于室温搅拌过夜。蒸发混合物、用 NaOH /乙醚萃取三次, 将合并的

醚层蒸发，然后以戊烷/三乙胺（15/1）为洗脱剂在硅胶上冲洗。蒸去洗脱剂后残余物用乙醚处理，得到（24）（1.15g），熔点130 - 132℃。

8-苄基-2-（5-四唑基）噻吩并〔2，3-b〕吡啶（25）

将溶于氯仿（50ml）的（24）（0.3g）用NaN₃（0.42g）和NH₄Cl（0.36g）处理，搅拌回流过夜。蒸发混合物，然后加水并用乙酸酸化得到黄色结晶（0.32g）。以二氯甲烷/甲醇（4/1）为洗脱剂用硅胶提纯晶体得到0.07g纯（25），熔点277 - 280℃（分解）。

实施例7

8-甲基噻吩并〔2，3-b〕吡啶-2-碳酰氯（26）

如（10）所述从（9）（2.0g）和20ml SOCl₂制得2.1g（26），产物未经进一步提纯直接使用。

8-甲基-2-吗啉代羰基噻吩并〔2，3-b〕吡啶（27）

在丙酮（100ml）中将（26）（0.7g）与吗啉（0.29g）混合并于室温搅拌过夜。蒸发反应混合物并用NaOH处理，然后用乙醚萃取，之后再用二氯甲烷萃取。混合有机相、蒸发得到油状物，以二氯甲烷/乙醚（1/1）为洗脱剂在硅胶上提纯油状物。蒸发洗脱剂后分离出0.35g棕色晶体（27），熔点125 - 127℃。

8-甲基噻吩并〔2，3-b〕吡啶-2-（N-甲基羧酰胺）（28）

如（27）所述由（26）（0.7g）和甲胺（气体）制备，甲胺鼓泡通过丙酮溶液直至得到透明溶液。以二氯甲烷/甲醇（9/1）为洗脱剂用色谱柱清洗。洗脱剂后用丙酮-戊烷将残余物再沉淀，得到（28）（0.36g），熔点217 - 219℃。

8-甲基噻吩并〔2，3-b〕吡啶-2-（N，N-二甲基羧酰胺）（29）

如（28）所述由（26）（0.7g）和二甲胺（气体）制备。停止加二甲胺后混合物于室温搅拌3天。经色谱柱淋洗和再沉淀，分离得到0.44g（29），熔点151.5 - 152.0℃。

8-甲基噻吩并〔2，3-b〕吡啶-2-（N-苯基羧酰胺）（30）

如（27）所述由（26）（0.96g）和苯胺（0.43g）于室温搅拌14天制备。经丙酮-戊烷再沉淀得到（30）（0.45g），熔点199.0 -

199.4 °C。

8-甲基-2-(4-甲基-1-咪唑基羰基)噻吩并[2,3-b]吡啶 (31)

如 (30) 所述由 (26) (0.96g) 和 N-甲基咪唑 (0.46g) 搅拌 14 天制备, 以二氯甲烷/甲醇 (9/1) 为洗脱剂用硅胶色谱柱清洗。沉淀得到 (31) 的草酸盐 (0.78g), 熔点 219.1 - 219.5 °C。

8-甲基-2-吗啉代甲基噻吩并[2,3-b]吡啶 (32)

将 (27) (0.8g) 溶于 THF (干燥, 100ml), 加入 LiAlH_4 (0.1g) 并将混合物于室温搅拌 1 小时, 然后回流过夜。用标准方法 (水/ NaOH) 清洗反应混合物。过滤后以乙酸乙酯/甲苯 (1/1) 为洗脱剂用硅胶提纯滤液。沉淀后分离出 0.05g (32), 并且蒸发滤液再得到 0.18g 产物, 熔点 102.5 - 106.0 °C。

实施例 8

8-苄基-2-羟甲基噻吩并[2,3-b]吡啶 (33)

在 THF (50ml) 中用 LiAlH_4 (1.2g) 还原 (8) (0.9g), 室温搅拌过夜。清洗和过滤后, 蒸发滤液并用乙醚为洗脱剂用硅胶提纯。从乙醚-戊烷中沉淀得到 (33) (0.22g), 熔点 81 - 82 °C。

8-甲基-5-甲氧基噻吩并[2,3-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (34)

将溶于 DMF (10ml) 的 5-羟基吡啶酮 (0.87g) 加入保持 0 °C 的 POCl_3 (20ml)、DMF (10ml) 和二氯甲烷 (10ml) 的溶液中。反应混合物于 0 °C 搅拌 1 小时, 然后室温搅拌 1 小时。然后将混合物倒入水中, 用 NaHCO_3 中和并搅拌过夜, 用二氯甲烷萃取, 然后以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1) 为洗脱剂通过硅胶提纯, 获得 0.4g 晶体。将产物缓慢地加到 NaH (0.12g) 在 DMF (30ml) 中的溶液中, 再加甲基碘 (0.64g)。混合物于室温搅拌过夜, 加水 (100ml), 所得混合物用二氯甲烷萃取。合并的有机相用 MgSO_4 干燥并蒸发至干, 得到 0.27g 黄色晶体。将这些晶体溶于甲醇 (50ml), 加 K_2CO_3 (0.35g) 和巯基乙酸甲酯 (0.15g) 并将所得混合物于室温搅拌过夜。加水 (100ml) 并将混合物搅拌 2 小时, 然后过滤。所得晶体真空干燥, 获得 0.2g (34), 熔点 124 - 125 °C。

8-苄基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶 (35)

在加有 Cu (0.12g) 的喹啉 (30ml) 中将 (8) (1.0g) 于 200℃ 加热 2 小时。冷却过夜后过滤混合物, 加二氯甲烷并用稀盐酸萃取混合物, 再用水萃取。用 MgSO₄ 干燥有机相并蒸发获得棕色晶体, 该晶体用乙醇/水 (1/1) 重结晶获得 (35) 淡灰色晶体 (0.3g), 熔点 96 - 98℃。

8-甲基噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸乙酯 (36)

(6) (1g)、乙醇钠 (0.5g) 和乙酰胺脒 (1g) 在乙醇 (100ml) 中共回流, 往其中加碾碎的分子筛 (0.5g)。回流 2 小时后再于室温搅拌过夜, 然后过滤并蒸发混合物。用水/二氯甲烷萃取, 然后蒸发有机相得到晶体产物, 以二氯甲烷为洗脱剂在硅胶上冲洗该产物。制得 0.5g (36), 熔点 99 - 100℃。

8-甲基-2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)噻吩并〔2, 3-b〕吡啶 (37)

重复制备 (36) 的上述过程, 使用新制乙醇钠 (由 0.26g Na 和 50ml 乙醇制得) 并回流 3 天, 然后用前述方法冲洗, 获得 (37) (0.1g), 熔点 199.8 - 200.7℃。

噻吩并〔2, 3-b〕吡啶 (38)

在吗啉 (3ml) 中将 (23) (0.25g) 于 110℃ 加热 20 小时。将混合物倒入水中, 过滤并干燥, 然后以二氯甲烷为洗脱剂在硅胶上冲洗, 蒸去溶剂得到 (38) (0.05g), 熔点 210 - 211℃。

实施例 9

8-苄基-5-溴噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸甲酯 (39)

将 (5) (0.5g) 溶于二氯甲烷 (30ml), 加入 NBS (0.7g) 并将混合物于室温搅拌 0.5 小时。加水、分出有机相, 随后该有机相用 NaHCO₃ 溶液洗涤、MgSO₄ 干燥并蒸发得到 (39) (0.5g), 熔点 134 - 135℃。

8-苄基-5, 6-二溴噻吩并〔2, 3-b〕吡啶-2-羧酸 (40)

在 CH₂Cl₂ (50ml) 中将 (5) (1g) 用 NBS (1.4g) 处理, 于室温搅拌过夜, 过滤并蒸发得到 (40) 的甲基酯黄色晶体 2g, 用甲醇

洗涤该晶体，按 (8) 所述用 KOH 将 0.5g 该晶体水解，干燥后得到 0.4g (40)，熔点 269 - 273 °C。

5 - 溴噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (41)

如 (19) 所述通过 AlCl₃ (2g) 由 (39) (1g) 制得 0.15g (41)，熔点 216 - 218 °C。

噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - (N - 乙基羧酰胺) (42)

如上所述由 (16) (0.5g) 和 AlCl₃ (1.5g) 制得 0.2g (42)，熔点 253 - 254 °C。

实施例 10

1 - 甲基 - 4, 6 - 二氯 - 1, 3 - 二氢吡啶 - 2 - 酮 (43)

将 1 - 甲基 - 4, 6 - 二氯靛红 (4.0g) 悬浮于干燥乙醇 (40ml) 中，加入肼 (9ml) 并将混合物回流 6 小时。然后于 70 °C 将混合物缓慢加到钠 (1.74g) 在干燥乙醇 (80ml) 中的溶液中并回流过夜。冷却反应混合物至室温，加水 (50ml) 并通过蒸发将体积减至大约原来的三分之一。然后将混合物倒入冰水 (1000ml) 中并用 6M HCl 酸化 (pH = 1)。滤出沉淀，用水洗涤并干燥，得到 3.27g (87%) (43)，熔点 144 - 145 °C。

以相同方法由 1 - 甲基 - 7 - 氯靛红 (10g)，肼 (25ml) 和钠 (5.1g) 制备 1 - 甲基 - 7 - 氯 - 1, 3 - 二氢吡啶 - 2 - 酮 (44)，得到 (44) 8.1g (88%)，熔点 111 - 113 °C。

实施例 11

1 - 甲基 - 2, 5 - 二氯吡啶 - 3 - 甲醛 (45)

将 POCl₃ (6ml) 滴加到保持在 0 °C 的干燥 DMF (5.9ml) 和二氯甲烷 (5.9ml) 的混合物中。于 0 °C 用 30 分钟时间滴加溶于二氯甲烷 (20ml) 和吡啶 (2.9ml) 的 1 - 甲基 - 5 - 氯 - 1, 3 - 二氢吡啶 - 2 - 酮 (4.0g)。随后于室温搅拌 3 小时。将混合物倒入冰水 (500ml) 中，用 NaHCO₃ 中和，然后搅拌混合物过夜。滤出沉淀，水洗并干燥。粗产物 (4.45g) 用乙醇重结晶，得到 1.27g (25.4%) (45)，熔点 165 - 167 °C。

用相同方法制备下列取代的 2 - 氯吡啶 - 3 - 甲醛：

1, 5 - 二甲基 - 2 - 氯吡啶 - 3 - 碳醛 (46)

由 POCl_3 (1.7ml)、DMF (1.6ml)、1, 5 - 二甲基 - 1, 3 - 二氢吡啶 - 2 - 酮 (1.0g) 制得粗产物 (46) 1.0g (78%), 熔点 120 - 121 °C 该产物对于下一步合成来说其纯度足够。

1 - 甲基 - 2, 7 - 二氯吡啶 - 3 - 碳醛 (47)

由 POCl_3 (17ml), DMF (17ml), (44) (7.5g) 制得 (47) 6.8g (72%), 熔点 185 - 187 °C。在这一反应中反应时间是 48 小时而不是 3 小时。

1 - 甲基 - 2, 4, 6 - 三氯吡啶 - 3 - 碳醛 (48)

由 POCl_3 (11ml), DMF (11ml), (43) (8.4g) 制得粗产物 (48) 6.5g, 该产物对于下一步合成来说其纯度足够。 $^1\text{H} - \text{NMR}$ (DMSO - d_6): δ 3.8 (s, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 10.52 (s, 1H)。在这一反应中反应时间是 24 小时而不是 3 小时。

实施例 12

5 - 氯 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (49)

将 (45) (1.0g) 和 K_2CO_3 (1.71g) 悬浮于甲醇 (20ml) 中, 加入 2 - 巯基乙酸甲酯 (0.68ml) 并搅拌混合物 2 小时。加水 (20ml) 再搅拌混合物 0.5 小时。滤出沉淀、水洗并干燥, 得到 1.04g (85%) (49), 熔点 188 - 190 °C (用甲醇重结晶)。

用相同方法制备下列取代的噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸酯:

7 - 氯 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (50)

由 (47) (6.5g), K_2CO_3 (11.17g) 和 2 - 巯基乙酸甲酯 (4.46ml) 制得 (50) 6.62g (83%), 熔点 166 - 168 °C。

8 - 苯基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (51)

由 1 - 苯基 - 2 - 氯吡啶 - 3 - 碳醛 (0.90g), K_2CO_3 (1.38g) 和 2 - 巯基乙酸甲酯 (0.55ml) 制得 (51) 0.86g (79.6%), 熔点 147 - 149 °C。

5 - 甲基 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (52)

由 (46) (0.80g), K_2CO_3 (1.5g) 和 2 - 巯基乙酸甲酯 (0.60ml) 制得 (52) 0.144g (14.4 %), 熔点 152 - 155 $^{\circ}C$ 。

4, 6 - 二氯 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (53)

由 (48) (6.5g), K_2CO_3 (9.59g) 和 2 - 巯基乙酸甲酯 (3.82ml) 制得 (53) 2.5g (32.5 %), 熔点 231 - 232 $^{\circ}C$ 。以甲苯为洗脱剂, 在硅胶上通过色谱法提纯产物。该化合物通过与甲醇研制而结晶。

实施例 13

5 - 氯 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸 (54)

将 KOH (0.57g) 溶于甲醇 - 水 (1/1) (10ml) 中。加入 (49) (0.50g) 并将混合物回流 $1\frac{3}{4}$ 小时。混合物冷却后用 1MHCl 酸化至 pH=1。滤出沉淀、水洗并干燥, 得到 0.44g (93 %) (54)。熔点 259 - 262 $^{\circ}C$ 。

用相同方法制备下列取代的噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸, 所不同的是反应混合物用乙酸酸化至 pH = 5。

5 - 甲基 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸 (55)

由 KOH (0.40g)、(52) (0.33g) 制得 (55) 0.312g (100 %), 熔点 216 - 219 $^{\circ}C$ 。

4, 6 - 二氯 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸 (56)

由 KOH (2.23g), (53) (2.20g) 回流 $4\frac{1}{3}$ 小时后制得 (56) 1.67g (79.5 %), 熔点 278 - 281 $^{\circ}C$ 。

7 - 氯 - 8 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸 (57)

由 KOH (4.73g), (50) (5.9g) 回流过夜后制得 (57) 5.54g (99.3%), 熔点 233 - 234 $^{\circ}C$ 。

8 - 苯基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸 (58)

由 KOH (0.51g), (51) (0.70g) 回流过夜后制得 (58) 0.63g (94 %), 熔点 206 - 207 $^{\circ}C$ 。

实施例 14

5 - 氯 - 8 - 甲基 - 2 - 吗啉代羧基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 (59)

将 (54) (0.20g) 溶于 $SOCl_2$ (5ml), 加入 DMF (1 μ l) 并

将混合物于室温搅拌 2 小时、50 ℃ 搅拌 1 小时。然后将混合物蒸发至干，残余物用 THF (10ml) 气提 (strip) 并溶于 THF (5ml)，然后加入吗啉 (0.15ml)。于室温下搅拌混合物 $2\frac{1}{2}$ 小时，蒸发至干并用二氯甲烷/水萃取。然后将有机相用 1M NaOH 和 1M HCl 洗涤、用 MgSO₄ 干燥并蒸发。残余物用乙醇处理并过滤得到 0.185g (74%) (59)，熔点 178 - 182 ℃。

5, 8 - 二甲基 - 2 - 吗啉代羰基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 (60)

将 (55) (0.295g) 溶于 SOCl₂ (6ml)，加入 DMF (1μl) 并将混合物于室温搅拌 2.5 小时、50 ℃ 搅拌 0.5 小时。然后将混合物蒸发至干，残余物用甲苯 (10ml) 气提并溶于 THF (5ml) 中，然后加入吗啉 (0.21ml)。将混合物于室温搅拌 1.5 小时，蒸发至干并用二氯甲烷/水萃取。然后将有机相用 1M NaOH 和 1M HCl 洗涤，用 MgSO₄ 干燥并浓缩。以甲苯/乙酸乙酯 75/25 为洗脱剂在硅胶上用色谱法提纯残余物。用乙醇处理产物并过滤得到 0.225g (65%) (60)，熔点 158 - 160 ℃。

4, 6 - 二氯 - 8 - 甲基 - 2 - 吗啉代羰基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 (61)

将 (56) (1.00g) 悬浮于 SOCl₂ (20ml)，加入 DMF (1 滴) 并将混合物于室温搅拌 2 小时，50 ℃ 搅拌 1 小时并回流 1 小时。将混合物蒸发至干并溶于 THF (15ml)，然后加入吗啉 (0.60ml)。搅拌过夜后滤出沉淀，并用乙酸/水重结晶，得到 0.357g (29%) (61)，熔点 224 - 226 ℃。

8 - 苯基 - 2 - 吗啉代羰基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 (62)

将 (58) (0.44g) 溶于 SOCl₂ (3.4ml) 并搅拌 72 小时。将混合物蒸发至干并将残余物用丙酮 (5ml) 气提二次和用丙酮 (10ml) 溶解。加入吗啉 (0.28ml) 并将混合物搅拌 72 小时，蒸发至干并用二氯甲烷/NaHCO₃ 水溶液萃取。将有机相用 1M NaOH 和 1M HCl 洗涤、蒸发至干并以二氯甲烷/乙醚 1/1 为洗脱剂在硅胶上用色谱法提纯。产物用乙酸/水重结晶，得到 0.196g (37.7%) (62)，熔点 162 - 167 ℃。

7 - 氯 - 8 - 甲基 - 2 - 吗啉代羰基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 (63)

将 (57) (0.35g) 悬浮于 SOCl_2 (3.0ml) 中并搅拌 20 小时。将混合物蒸发至干并将残余物用甲苯 (10ml) 气提并溶于 THF (8ml)。加入吗啉 (0.216ml) 并将混合物搅拌 72 小时，蒸发至干并用二氯甲烷/水萃取。将有机相用 1M NaOH 和 1M HCl 洗涤、用 Na_2SO_4 干燥并蒸发至干。粗产物用乙酸/水重结晶得到 0.33g (87%) (63)，熔点 140 - 143 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 15

5-乙酰基-8-甲基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (64)

在 870mg AlCl_3 于 50ml 干燥 1, 2-二氯乙烷中的淤浆中加入 465 μl 乙酰氯。在室温下将混合物搅拌 30 分钟。加入 800mg (6)，并连续搅拌过夜。加入另外的 870mg AlCl_3 和 465 μl 乙酰氯，并连续搅拌过夜。加水，并将有机相干燥并蒸发至干，得到棕色粉末，该粉末用乙酸和石油醚结晶得到 (64)。产量 210mg，熔点 196 - 8 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 16

2-氯-5-硝基吡啶-3-羧醛 (65)

于 0 $^{\circ}\text{C}$ 将 15g (1) 加入到 150ml 乙酸和 150ml 乙酸的混合物中。缓慢加入 3.5ml 100% 的 HNO_3 ，并在 1 小时后加另外 3.5ml 100% HNO_3 。0 $^{\circ}\text{C}$ 下连续搅拌 1 小时。然后将混合物加到冰中，冷置过夜，并过滤得到 10g (65)，该产物使用时不再提纯。

2-氯-1-甲基-5-硝基吡啶-3-羧醛 (66)

在含有 5g (65) 的 100ml THF 中加入 550mg NaH 和 2.5ml 甲基碘。让反应在搅拌下进行过夜。将大部分 THF 蒸出，加水，并用 EtOAc 萃取水相。然后将水相用乙酸酸化，从而沉淀出纯产物。过滤并干燥得 770mg (66)。

8-甲基-5-硝基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸甲酯 (67)

将 1.4g (66) 加入过量 K_2CO_3 在 100ml MeOH 中的淤浆中。加入 2ml 2-巯基乙酸甲酯并将混合物在搅拌下过夜。加水沉淀产物，该产物用甲醇和水洗涤得到 640mg (67)，熔点 269 - 71 $^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 17

8-甲基-5-硝基噻吩并 [2, 3-b] 吡啶-2-羧酸 (68)

在 NaH 和 25ml 吗啉的混合物中将 480mg (67) 于 65 °C 水解 8 小时, 以便直接得到吗啉代酰胺。加水并用乙酸酸化, 沉淀得到 280mg (68), 该产物使用时不再提纯。

8-甲基-2-吗啉代羧基-5-硝基噻吩并[2, 3-b]吡啶 (69)

将 280mg (68) 加入 25ml THF 中, 加入 0.5ml SOCl₂, 并在搅拌下让反应进行 1 小时。分批加入 1ml 吗啉, 并继续搅拌。滤除沉淀的
吗啉盐酸盐, 并蒸发溶剂。以 MeOH 和 CH₂Cl₂ (1/9) 为洗脱剂, 在硅胶上用色谱柱分离法提纯残余物。将 MeOH 加入所收集的级分中以沉淀产物, 过滤并干燥后得 50mg (69), 熔点 250 - 2 °C。

实施例 18

5-溴-8-甲基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸甲酯 (70)

1.3g N-溴代琥珀酰亚胺和 1.7g (6) 在 25ml CH₂Cl₂ 中反应 30 分钟。加水, 并用饱和 NaHCO₃ 溶液和水洗涤有机相。干燥并蒸发得到 1.8g 产物, 该产物用 MeOH 溶解并通过加水沉淀。得到 1.6g (70), 该产物使用时不再提纯。

5-溴-8-甲基噻吩并[2, 3-b]吡啶-2-羧酸 (71)

在 25ml 4N NaOH 和 100ml MeOH/水 (1 + 1) 的混合物中将 2.5g (70) 回流水解 3 小时。冷却至室温并用乙酸酸化后沉淀产物。过滤并干燥得到 2.4g (71), 熔点 229 - 41 °C。

5-溴-8-甲基-2-吗啉代羧基噻吩并[2, 3-b]吡啶 (72)

在含有 2g (71) 的 50ml THF 中加入 5ml SOCl₂, 并于搅拌下让反应进行过夜。加入另外 5ml SOCl₂, 并于搅拌下让反应进行 3 天。蒸去溶剂, 剩余物用 THF 溶解并加入 30ml 吗啉。然后于搅拌下让反应进行过夜。滤去沉淀, 并蒸发滤液, 得到 1.7g 产物, 该产物用乙酸-水重结晶, 过滤并用 MeOH 洗涤得到 1.1g (72), 熔点 184 °C。

实施例 19

8-甲基噻吩并[2, 3-b]吡啶 (73)

将 5g (9) 和 650mg 铜粉在 50ml 喹啉中的淤浆于 200 °C 加热 4 小时。在冷却的反应混合物中加入 150ml CH₂Cl₂, 并将混合物用 1N 盐酸 (3 × 100ml)、水 (100ml) 洗涤, 干燥和蒸发。用 EtOH/水重结

晶得到 500mg 副产物，将其丢弃。加入 EtOH 得到二份 (73) 的沉淀，将它们合并。得到 1.5g 产物，熔点 65.5 - 66.8 °C。

8 - 甲基 - 3 - 三氟乙酰基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 (74)

将 1g (73) 和 1.1g 2 - 三氟甲基羧基吡啶 [按文献 (Keumi, T. 等人, Chem. Lett. 5 (1990) 783 - 6) 制备] 于 25ml 1, 2 - 二氯乙烷中的混合物搅拌冷却至 -10 °C。在此温度下用 15 分钟时间加入 1.5g AlCl₃，反应混合物于 0 °C 搅拌 4 小时，并于室温搅拌过夜。加水，分离各相，且将有机相干燥并蒸发至干。用甲苯在硅胶上用柱色谱法分离提纯得到纯 (74)。制得 590mg，熔点 138 - 40 °C。

实施例 20

3 - 乙酰基 - 2 - 氯吡啶 (75)

于 5 °C 下将 13.7ml POCl₃ 缓慢地加到二甲基乙酰胺 (5.6ml) 和 25ml 氯仿的混合物中。缓慢加入 6.66g 2 - 羟基吡啶于 25ml 氯仿中的溶液，并回流反应 7 小时，在室温搅拌过夜。将反应混合物加入 250ml 冰/水中，分离各相，并用水 (4 × 50ml) 萃取有机相。收集水相并用乙酸钠中和，且在室温搅拌 4 小时。过滤并干燥得到 4.8g (75)。

3 - 乙酰基 - 2 - 氯 - 1 - 甲基吡啶 (76)

在 310mg NaH 于 15ml THF 中的淤浆中加入 1g (75)，然后加 625μl 甲基碘。搅拌下让反应进行 3 天。加水，用二乙醚萃取产物，并将醚相干燥并蒸干得到 870mg (76)。

3, 8 - 二甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (77)

将 450μl 2 - 巯基乙酸甲酯加入 870mg (76) 和 1.2g K₂CO₃ 在 10ml MeOH 中的淤浆中。搅拌反应过夜。加 30ml 水，继续搅拌 1 小时，并将产物过滤得到 160mg 产物。用 MeOH 重结晶得到 30mg (77)，熔点 165.5 - 166.8 °C。

实施例 21

2 - 氯 - 1 - (2 - 甲氧基乙氧基甲基) 吡啶 - 3 - 碳醛 (78)

将 1g (1) 溶于 25ml THF，加入 268mg NaH，然后加入 1.87g (2 - 甲氧基乙基) 氧甲基氯。搅拌反应过夜，然后加到 2N K₂CO₃ 溶液中。混合物用甲苯萃取，然后有机相用水和盐水洗涤、干燥并蒸发得到

1.5g 油状物。然后油状物用沸腾的庚烷萃取二次，并让庚烷溶液静置 2 小时以分离出黄色油相。最后将庚烷慢慢滗去，过滤并蒸发，得到 1.21g (78)，熔点 52.5 – 54 °C。

8 - ((2 - 甲氧基乙基) 氧甲基) 噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (79)

将 400 μ l 2 - 巯基乙酸甲酯加到 1g (78) 和 1.1g K₂CO₃ 于 10ml MeOH 中的淤浆中。搅拌反应过夜，然后加 20ml 水。用 EtOAc 萃取混合物，并用水洗涤有机层，干燥并蒸发得到黄色油状物 (79)。产量 880mg。

¹H - NMR (ppm): 8.1 (s, 1H); 7.8 (d, 1H); 7.5 (d, 1H); 7.3 (m, 2H); 5.6 (s, 2H); 3.9 (s, 3H); 3.5 (m, 4H); 3.35 (s, 3H)。

实施例 22

3 - 乙酰基 - 2 - 氯 - 1 - (2 - 甲氧基乙氧基甲基) 吡啶 (80)

将 1g (75) 溶于 25ml THF 中，加入 250mg NaH，再加 1.87g (2 - 甲基氧乙基) 氧甲基氯。搅拌反应过夜，加入另外 100mg NaH，并继续反应 4 小时。将反应混合物加入 2N K₂CO₃ 溶液中并用甲苯萃取，有机相用水和盐水洗涤，干燥并蒸发。所得油状物用沸腾的庚烷萃取二次，冷却，过滤，并蒸发得到 1.23g 黄色油状物 (80)。¹H - NMR (ppm): 8.35 (m, 1H); 7.44 (m, 1H); 7.27 (m, 2H); 5.62 (s, 2H); 3.58 (m, 2H); 3.47 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 2.65 (s, 3H)。

8 - ((2 - 甲基氧乙基) 氧甲基) - 3 - 甲基噻吩并 [2, 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (81)

将 400 μ l 2 - 巯基乙酸甲酯加到 1050mg (80) 和 1.1g K₂CO₃ 于 10ml MeOH 中的淤浆中，并搅拌 48 小时。加 20ml 水，滤出沉淀物并干燥。该产物用戊烷彻底清洗、过滤、干燥，并用 EtOH 重结晶得到 230mg 白色粉末 (81)。熔点 85.4 – 86 °C。

实施例 23

1 - 苄基 - 2 - 氯 - 3 - 乙酰基吡啶 (82)

将 1g (75) 加到 400mg NaH 于 20ml THF 中的淤浆中, 再加 770 μ l 苄基溴。搅拌反应 3 天。加水, 产物用二乙醚萃取、干燥, 并蒸去溶剂, 得到 1.52g 红棕色粉末, 该粉末使用时不再提纯。

1 - 苄基 - 3 - 甲基噻吩并 [2 , 3 - b] 吡啶 - 2 - 羧酸甲酯 (83)

将 550 μ l 2 - 巯基乙酸甲酯加入 1.45g (82) 和 1.6g K₂CO₃ 于 15ml MeOH 中的淤浆中, 并搅拌过夜。加 30ml 水, 分离出粘性块状产物。将该块状物溶于 EtOAc, 水洗, 干燥并蒸发, 得到油状物, 该油状物慢慢固化。用 MeOH 结晶得到 330mg (83)。熔点 132 - 4 $^{\circ}$ C。