

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D513/04

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D333/62 C07D497/04

C07D209/18 A61K 31/38

A61K 31/395

[21] 申请号 99806016. X

[43] 公开日 2001 年 6 月 20 日

[11] 公开号 CN 1300291A

[22] 申请日 1999.3.11 [21] 申请号 99806016. X

[30] 优先权

[32] 1998.3.12 [33] DK [31] 0344/1998

[32] 1998.4.3 [33] DK [31] 0480/1998

[32] 1998.7.15 [33] DK [31] PA199800938

[32] 1998.10.28 [33] DK [31] PA199801385

[32] 1998.12.7 [33] DK [31] PA199801612

[86] 国际申请 PCT/DK99/00121 1999.3.11

[87] 国际公布 WO99/46267 英 1999.9.16

[85] 进入国家阶段日期 2000.11.10

[71] 申请人 诺沃诺第克公司

地址 丹麦鲍斯韦

共同申请人 昂托根公司

[72] 发明人 尼尔斯·P·H·莫勒

亨里克·S·安德森 拉斯·F·艾弗森

奥利·H·奥尔森 斯文·布兰纳

丹尼尔·D·霍尔斯特沃思

法里德·巴克尔 卢克·M·贾奇

弗兰克·U·阿克斯 托德·K·琼斯

威廉·C·里普卡 纪 雨

罗伊·T·乌耶达

[74] 专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

代理人 巫肖南

权利要求书 21 页 说明书 96 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)的调节物

[57] 摘要

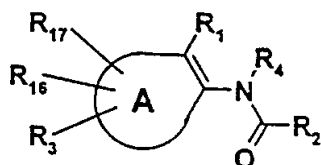
本发明提供新化合物、新组合物、它们的应用方法、和它们的制造方法,其中所述化合物是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)如 PTP1B、CD45、SHP-1、SHP-2、PTP α 、LAR 和 HePTP 等等的药理学有效抑制物。这些化合物用于治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性、肥胖、免疫功能紊乱包括伴有凝血系统功能紊乱的自身免疫病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括早老性痴呆和精神分裂症。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 具有式 1 的化合物

5



10

式 1

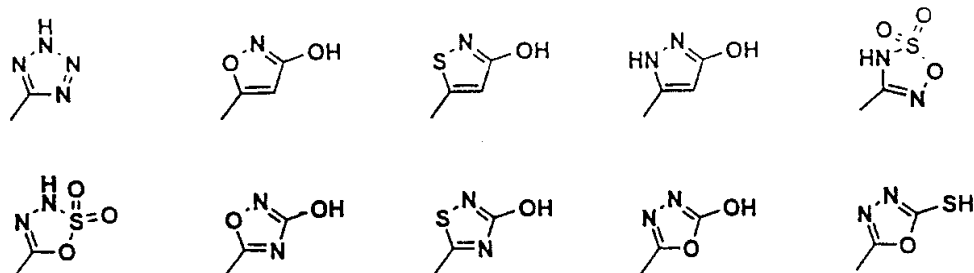
其中

A 与双键一起表示吡啶基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吡唑基、苯并[b]异噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃基、4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-b]吡啶基、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃基、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-6-氧化物、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-6,6-二氧化物或 4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基-噻吩并[2,3-b]吡啶基；

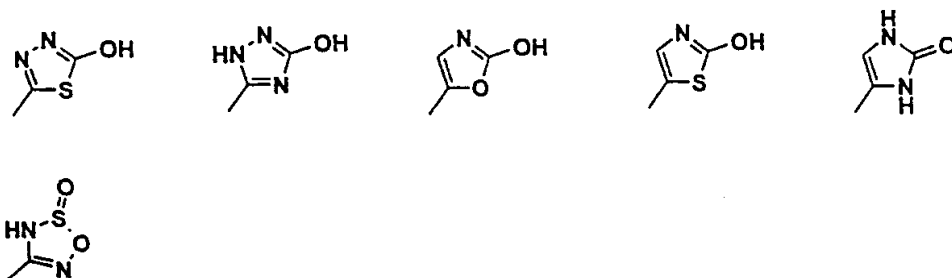
20

R₁ 为氢、COR₅、OR₆、CF₃、硝基、氰基、SO₃H、SO₂NR₇R₈、PO(OH)₂、CH₂PO(OH)₂、CHFPO(OH)₂、CF₂PO(OH)₂、C(=NH)NH₂、NR₇R₈或选自以下五员杂环：

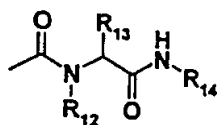
25



30



或 R_1 是

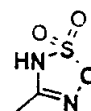
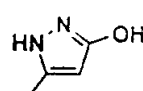
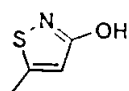
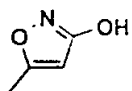
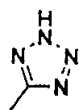


5

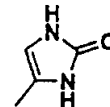
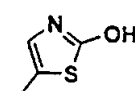
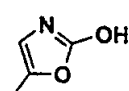
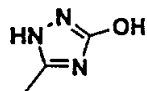
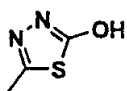
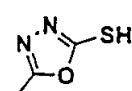
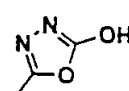
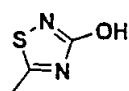
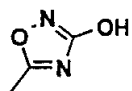
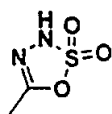
其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

R_2 为 COR_5 、 OR_6 、 CF_3 、硝基、氰基、 SO_3H 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 NR_7R_8 或选自

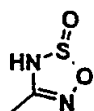
10 以下五员杂环：



15



20

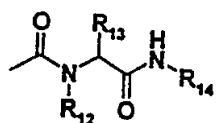


25

30

R_3 、 R_{16} 和 R_{17} 分别为氢、卤素、硝基、氰基、三卤甲基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧基、羧基、羧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羰基、芳氧基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、芳氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、硫
5 代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基 C_1 - C_6 烷基、 NR_7R_8 、 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、二(芳基 C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羧基、 C_1 - C_6 烷基羧基 C_1 - C_6 烷基、芳基羧基、芳基
10 基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基羧基、芳基 C_1 - C_6 烷基羧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基 C_1 - C_6 烷基、-羰基 NR_7C_1 - C_6 烷基 COR_{11} 、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基氨基 C_1 - C_6 烷基、 CO NR_7R_8 或 C_1 - C_6 烷基 CO NR_7R_8 ，其中芳基和芳基基团可任选地取代，而 R_{11} 为 NR_7R_8 或 C_1 - C_6 烷基 NR_7R_8 ；或 R_3 为

15



其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，且烷
20 基和芳基基团可任选地取代；

R_4 为氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 NR_7R_8 、 C_1 - C_6 烷氧基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

R_5 为羟基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、芳氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、 CF_3 、 NR_7R_8 ，其中烷
25 基和芳基基团可任选地取代；

R_6 为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，其中烷基和芳基基团可
任选地取代；

R_7 和 R_8 分别选自氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基
羰基、芳基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羧基或芳基 C_1 - C_6 烷基羧
30 基，其中烷基和芳基基团可任选地取代；或 R_7 和 R_8 以及连接它们的氮一起
形成饱和的、部分饱和的或芳族的环、二环的或三环的环系，其中含有 3 -

- 14 个碳原子以及选自氮、氧或硫的 0 - 3 个另外的杂原子，这一环系可任选地被至少一个下列基团取代：C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、羟基、氧基、C₁-C₆ 烷氧基、芳基 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、NR₉R₁₀ 或 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基，其中 R₉ 和 R₁₀ 分别选自氢、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、芳基羰基、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羧基或芳基 C₁-C₆ 烷基羧基；其中烷基和芳基基团可任选地取代；或 R₇ 和 R₈ 分别为饱和或部分饱和的环状的 5，6 或 7 元的胺、酰亚胺或内酰胺；或它们与可药用的酸或碱形成的盐，或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物，包括外消旋混合物，或任何互变异构体。
- 5 2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为吡啶基。
3. 权利要求 2 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COR₅，且 R₄ 为氢；其中 R₅ 如上述所定义。
4. 权利要求 2 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅ 如上述所定义。
- 15 5. 权利要求 2 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COOH，且 R₄ 为氢。
6. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为苯并[b]噻吩基。
7. 权利要求 6 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COR₅，且 R₄ 为氢；其中 R₅ 如上述所定义。
8. 权利要求 6 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅ 如上述所定义。
- 20 9. 权利要求 6 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COOH，且 R₄ 为氢。
10. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为苯并[b]咪唑基。
11. 权利要求 10 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COR₅，且 R₄ 为氢；其中 R₅ 如上述所定义。
- 25 12. 权利要求 10 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅ 如上述所定义。
13. 权利要求 10 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COOH，且 R₄ 为氢。
14. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为吡唑基。
15. 权利要求 14 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COR₅，且 R₄ 为氢；其中 R₅ 如上述所定义。
- 30 16. 权利要求 14 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅

如上述所定义。

17. 权利要求 14 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

18. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为苯并[b]异噻唑基。

19. 权利要求 18 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中
5 R_5 如上述所定义。

20. 权利要求 18 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5
如上述所定义。

21. 权利要求 18 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

22. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为苯并咪唑基。

10 23. 权利要求 22 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中
 R_5 如上述所定义。

24. 权利要求 22 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5
如上述所定义。

25. 权利要求 22 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

15 26. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为苯并噻唑基。

27. 权利要求 26 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中
 R_5 如上述所定义。

28. 权利要求 26 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5
如上述所定义。

20 29. 权利要求 26 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

30. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为苯并噻唑基。

31. 权利要求 30 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中
 R_5 如上述所定义。

32. 权利要求 30 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5
25 如上述所定义。

33. 权利要求 30 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

34. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-b]吡啶基。

35. 权利要求 34 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中
 R_5 如上述所定义。

30 36. 权利要求 34 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5
如上述所定义。

37. 权利要求 34 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

38. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基。

39. 权利要求 38 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中 R_5 如上述所定义。

5 40. 权利要求 38 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5 如上述所定义。

41. 权利要求 38 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

42. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶基。

10 43. 权利要求 42 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中 R_5 如上述所定义。

44. 权利要求 42 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5 如上述所定义。

45. 权利要求 42 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

46. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-b]吡啶基。

15 47. 权利要求 46 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中 R_5 如上述所定义。

48. 权利要求 46 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5 如上述所定义。

49. 权利要求 46 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

20 50. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,7-四氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃基。

51. 权利要求 50 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中 R_5 如上述所定义。

52. 权利要求 50 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5 如上述所定义。

25 53. 权利要求 50 的化合物，其中 R_2 为 COR_5 或 5-四唑基；其中 R_5 如上述所定义。

54. 权利要求 50 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

55. 权利要求 52 的化合物，其中 R_3 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；其中所述烷基基团可任选地取代。

30 56. 权利要求 50 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基， R_2 为 COOH ， R_4 为氢且 R_3 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；其中所述烷基基团可任选地取代。

57. 权利要求 55 的化合物，其中 R_3 位于第 5 位。

58. 权利要求 55 的化合物，其中 R_3 位于第 7 位。

59. 权利要求 56 的化合物，其中 R_3 位于第 5 位。

60. 权利要求 56 的化合物，其中 R_3 位于第 7 位。

5 61. 权利要求 50 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ， R_4 为氢且 R_3 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；其中所述烷基基团可任选地取代。

62. 权利要求 50 的化合物，其中 R_3 为 $-\text{CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$ ；其中 R_7 和 R_8 如上述所定义。

10 63. 权利要求 51 的化合物，其中 R_3 为 $-\text{CH}_2\text{-NR}_7\text{R}_8$ ；其中 R_7 和 R_8 如上述所定义。

64. 权利要求 62 的化合物，其中 R_3 位于第 5 位。

65. 权利要求 62 的化合物，其中 R_3 位于第 7 位。

66. 权利要求 63 的化合物，其中 R_3 位于第 5 位。

67. 权利要求 63 的化合物，其中 R_3 位于第 7 位。

15 68. 权利要求 62 的化合物，其中 R_3 位于第 5 位。

69. 权利要求 61 的化合物，其中 R_3 位于第 7 位。

70. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基-噻吩并[2,3-b]吡啶基。

20 71. 权利要求 70 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中 R_5 如上述所定义。

72. 权利要求 70 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5 如上述所定义。

73. 权利要求 70 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

74. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基。

25 75. 权利要求 74 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中 R_5 如上述所定义。

76. 权利要求 74 的化合物，其中 R_1 为 5-四唑基而 R_2 为 COR_5 ；其中 R_5 如上述所定义。

77. 权利要求 74 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COOH ，且 R_4 为氢。

30 78. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃基。

79. 权利要求 78 的化合物，其中 R_1 和 R_2 为 COR_5 ，且 R_4 为氢；其中

R₅ 如上述所定义。

80. 权利要求 78 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅ 如上述所定义。

81. 权利要求 78 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COOH，且 R₄ 为氢。

5 82. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃基-6-氧化物。

83. 权利要求 82 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COR₅，且 R₄ 为氢；其中 R₅ 如上述所定义。

10 84. 权利要求 82 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅ 如上述所定义。

85. 权利要求 82 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COOH，且 R₄ 为氢。

86. 权利要求 1 的化合物，其中 A 为 4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃基-6,6-二氧化物。

15 87. 权利要求 86 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COR₅，且 R₄ 为氢；其中 R₅ 如上述所定义。

88. 权利要求 86 的化合物，其中 R₁ 为 5-四唑基而 R₂ 为 COR₅；其中 R₅ 如上述所定义。

89. 权利要求 86 的化合物，其中 R₁ 和 R₂ 为 COOH，且 R₄ 为氢。

90. 选自下列的化合物：

20 2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸；

6-苯甲酰基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；

6-苯甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；

6-甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；

25 2-(草酰-氨基)-6-苯乙基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；

5-苯甲酰基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；

5-苯甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；

5-甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-苯乙基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；

30 2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-6-吡啶-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

5 2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-苯并吡喃-4H-2-羰基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

6-(3-甲氧基-苯甲基)-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

6-(草酰-氨基)-1H-吲哚-7-羧酸;

6-(草酰-氨基)-1H-吲哚-5-羧酸;

10 1-(3-甲氧基-苯甲基)-6-(草酰-氨基)-1H-吲哚-5-羧酸;

2-(草酰-氨基)-6-吡啶-3-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-6-吡啶-4-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

15 2-(草酰-氨基)-5-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸;

3-[4-(3-吗啉-4-基-丙酰基)-哌嗪-1-基甲基]-6-(草酰-氨基)-1H-吲哚-5-羧酸;

20 2-(草酰-氨基)-6-喹啉-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-6-氧-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-6,6-二氧-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃-3-羧酸;

25 2-((2-H-四唑-5-羰基)氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

N-(3-(2H-四唑-5-基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)草酸;

2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3,6-二羧酸 6-苯甲酯;

2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3,6-二羧酸 6-乙酯;

6-乙酰-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

30 2-(草酰-氨基)-6-苯基氨基甲酰基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;

5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(苯甲酰氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 5-苯甲酰氧基甲基-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

1-(2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基)-6-(草酰-氨基)-1H-吲哚-7-羧酸;

10 N-(4-羧基甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸;

N-(4-羧基亚甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸;

N-(4-羧基甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-草酸;

N-(4-羧基亚甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-草酸;

N-(4-(2H-四唑-5-基甲基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸;

15 N-(4-(2H-四唑-5-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-草酸;

2-(草酰-氨基)-5-((3-苯氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3,5-二甲氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-((3,5-二-三氟甲基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((环己烷羰基-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-((3-二甲基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((4-乙酰基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-环戊-2-烯基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 5-((2-乙酰基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-甲氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((4-二甲基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 2-(草酰-氨基)-5-((4-苯氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((4-乙氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 5-(丁-2-烯酰氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-4-苯基-丁酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((5-氧-己酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 4-羧基甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩并苯-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((1H-吡啶-2-羧基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-(((1H-吡啶-3-羧基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((1H-吡啶-5-羧基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 2-(草酰-氨基)-5-((3-吡啶-3-基-丙烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-4-苯基-丁-2-烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(4-苯甲氧基-苯氧基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-4H-苯并吡喃-3-羧基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((5-苯甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((3-噻吩-2-基-丙烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-苯并吡喃-4H-3-羰基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((3-苯基-丙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 5-(((呋喃-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((萘-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((2-苯氧基-乙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 2-(草酰-氨基)-5-(苯基乙酰基氨基-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-((2-(4-乙氧基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((3-苯基-丙烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-(3,5-二甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 2-(草酰-氨基)-5-(((5-氧-吡咯烷-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((呋喃-3-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 2-(草酰-氨基)-5-(((噻吩-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)

基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(((哌嗪-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 2-(草酰-氨基)-5-(((1-氧-吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(((吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(((吡啶-3-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 5-((2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-苯磺酰基-丙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 5-((3-(3,5-二氟-苯基)-丙烯酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-戊-2-烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 2-(草酰-氨基)-5-((6-氧-庚酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(4-二甲基氨基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-(((苯并(1,3)间二氧杂环戊烯-5-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-乙酰基氨基-3-苯基-丙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-乙酰氧基-苯甲酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 2-(草酰-氨基)-5-((2-氧-3-苯基-丙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-苯甲酰氨基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-戊酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 5-((3-呋喃-2-基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-乙酰基氨基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 2-(草酰-氨基)-5-((2-苯磺酰基-乙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-苯甲磺酰基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(1H-吡啶-3-基)-2-氧-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 5-((3-(1H-吡啶-3-基)-2-氧-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-(2-硝基-苯基)-2-氧-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-((2-乙酰基氨基-3-苯基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((1-乙酰-吡咯烷-2-羧基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-((4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-氧-丁-3-烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-1H-苯并咪唑-2-基-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-丁酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-乙酰基氨基-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并

[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-乙酰基氨基-4-甲磺酰基-丁酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-4-甲基-戊酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-乙酰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-3-苯基-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

10 5-((3-呋喃-3-基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-1,2-二氢化茚-2-基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

15 5-(((9,10-二氧-9,10-二氢-蒽-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(萘-1-氧基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-4H-苯并吡喃-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

20 2-(草酰-氨基)-5-(((3-氧-1,2-二氢化茚基-1-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

25 7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

7-(乙酰基氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((3-氧-1,2-二氢化茚-1-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

30 5-(2,4-二氧-噻唑烷基-3-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(5,6-二氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(1,3-二氧-1,3,4,5,6,7-六氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 2-(草酰-氨基)-5-(1,1,3-三氧-1,3-二氢-1H-苯并[d]异噻唑-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-[(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基]-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

N-(6-羟基-3-羟基甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸;

10 2-(草酰-氨基)-6-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸;

5-(2-甲基-4-氧-4H-喹唑啉-3-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 5-(5-氯-1,3-二氧-6-氧磺酰-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(5,7-二氧-5,7-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(1,3-二氧-1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-(5,7-二氧-5,7-二氢-吡咯并[3,4-b]哌嗪-6-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(5-硝基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-(1,3-二氧-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4,6-二氧-4,6-二氢-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4,6-二氧-4H,6H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 5-(4,6-二氧-2,6-二氢-吡咯并[3,4-c]吡唑-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4,6-二氧-4,6-二氢-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(2-乙酰基氨基-4,6-二氧-4,6-二氢-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 5-(5-羟基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(5-甲氧基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 5-(4-羟基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4-甲氧基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4-硝基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 5-(4-乙酰基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(2,6-二氧-4-三氟甲磺酰-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-(4-甲磺酰-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(5-甲基氨基甲酰基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(5-乙基氨基甲酰基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-(5-丙基氨基甲酰基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(1-硫代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 5-(4-二甲基氨基甲酰基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4-甲基氨基甲酰基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-

5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-氨基甲酰基甲基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-

5 5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-羧甲基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(3,5-二氧-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧氮杂庚因-4-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

10 5-(2-乙酰基氨基-5,7-二氧-5,7-二氢-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-(4-乙酰基氨基-苯磺酰基)-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-2,6-二氧-哌啶-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-

15 4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

或它们的可药用的盐。

91. 上述权利要求中任一项的化合物，其作为蛋白质酪氨酸磷酸酶的抑制物或调节物。

92. 适于治疗 I 型糖尿病，II 型糖尿病，葡萄糖耐量异常，胰岛素抗性
20 或肥胖的药用组合物，其包含权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的可药用的盐，或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物，包括外消旋混合物，或任何互变异构体，与一或多种可药用的载体或稀释剂。

93. 药用组合物，其适于治疗免疫功能紊乱包括自身免疫病、伴有凝血
25 系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加
30 的疾病、脑部疾病包括老年性痴呆和精神分裂症、以及传染病，其包含权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的可药用的盐，或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物，包括外消旋混合物，或任何互变异构体，与一或多种可药用的载体或稀释剂。

94. 权利要求 91, 92 或 93 的药用组合物, 其为口服剂量单位或胃肠道外用剂量单位形式。

95. 权利要求 91, 92 或 93 的药用组合物, 其中所述化合物按每天约 0.05 - 1000mg 的剂量范围给药, 优选该范围为每天约 0.1 - 500mg, 尤其
5 优选约 50 - 200mg。

96. 用于治疗用途的权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的可药用的盐, 或任何旋光异构体或旋光学异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或任何互变异构体。

97. 权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的
10 可药用的盐, 或任何旋光异构体或旋光学异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或任何互变异构体, 用于治疗或预防 I 型糖尿病, II 型糖尿病, 葡萄糖耐量异常, 胰岛素抗性或肥胖的治疗用途。

98. 权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的
15 可药用的盐, 或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或任何互变异构体, 用于治疗或预防免疫功能紊乱包括自身免疫病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性疾病包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子其合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括老年性痴呆和精神分裂症、以及传染病的治
20 疗用途。

99. 权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的可药用的盐, 或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或任何互变异构体作为药物的用途。

100. 权利要求 1 - 90 中任一项的化合物用于制备药物的用途。

101. 权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的
25 可药用的盐, 或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或任何互变异构体的用途, 用于制备适用于治疗或预防 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性或肥胖的药物。

102. 权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们与可药用的酸或碱形成的
30 可药用的盐, 或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物, 包括外消旋混合物, 或任何互变异构体的用途, 用于制备适于治疗或预防免疫功能紊乱包括

自身免疫病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括老年性痴呆和精神分裂症、以及

5 传染病的药物。

103. 治疗 I 型糖尿病, II 型糖尿病, 葡萄糖耐量异常, 胰岛素抗性或肥胖的方法, 其包括对此需要的受治疗者给药有效量的权利要求 1 - 90 中任一项的化合物。

104. 治疗免疫功能紊乱包括自身免疫病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括老年性痴呆和精神分裂症、以及传染病的方法, 其包括对此需要的受治疗者给药有效量的权利要求 1 - 90 中任一项的化合物。

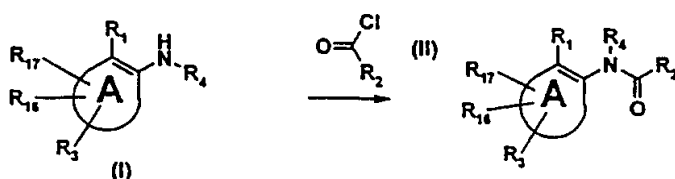
105. 制备特别用于治疗或预防 I 型糖尿病, II 型糖尿病, 葡萄糖耐量异常, 胰岛素抗性或肥胖的药物的方法, 该方法包括将权利要求 1 - 90 中任一项的化合物或它们的可药用的盐加工成药剂。

106. 制备特别用于治疗或预防免疫功能紊乱包括自身免疫病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括老年性痴呆和精神分裂症、以及传染病的药物的方法, 该方法包括将权利要求 1-90 中任一项的化合物或它们的可药用的盐加工成药剂。

107. 在此所述的任何新特征或特征组合。

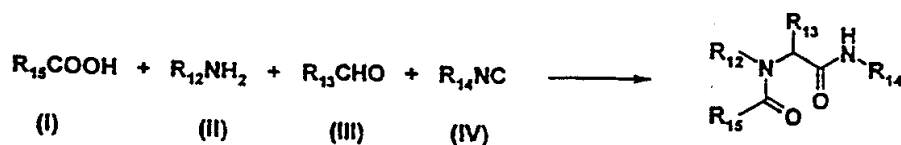
108. 制备式 1 化合物的方法, 其特征是

a)



使式(I)的氨基取代的式(I)化合物与式(II)的酰氯反应, 其中 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₆和 R₁₇如上述定义, 或

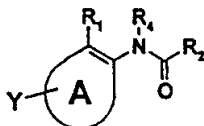
5 b)



10

使羧酸(I)、伯胺(II)和醛(III)与肼(IV)反应, 其中 R₁₂、R₁₃、R₁₄和 R₁₅分别选自如上定义的氢、C₁-C₆烷基、芳基、芳基 C₁-C₆烷基, 且烷基和芳基基团可任选地取代; 或 R₁₂、R₁₃、R₁₄和 R₁₅分别选自

15



20

其中 Y 表示 R₁₂、R₁₃、R₁₄和 R₁₅的连接点, 且 A、R₁、R₂和 R₄均如上定义, 或

25

c)上述四种成分 Ugi 反应(方法 b))通过将其中任一种所述成分连接于固相载体上进行, 从而所述合成以组合化学方法完成。

109. 权利要求 1 - 90 的化合物, 其作为带有 pTyr 识别单位的分子包括含有 SH2 结构域的蛋白质的配体、抑制物或调节物。

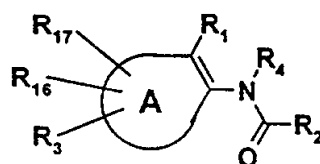
说明书

蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)的调节物

5 发明领域

本发明涉及新化合物，它们的制备方法，包含这些化合物的组合物，这些化合物作为药物的用途以及它们在治疗上的用途，其中具有式 1 的这类化合物是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)如 PTP1B、CD45、SHP - 1、SHP - 2、PTP α 、LAR 和 HePTP 等的药理学有效抑制物。

10



式 1

15

其中 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₆和 R₁₇将在下文更详细定义。

已发现 PTP 酶在与代谢、生长、增殖和分化有关的基本的细胞信号传递机制的细胞内调变及调节中起主要作用(Flint et al., The EMBO J. 12: 1937-46 (1993); Fischer et al, Science 253: 401-6 (1991))。酪氨酸磷酸酶的过度表达或
20 变更的活性也是引起各种疾病的症状和进展的原因(Wiener, et al., J. Natl. cancer Inst. 86:372-8 (1994); Hunter and Cooper, Ann. Rev. Biochem, 54:897-930 (1985))。此外，有越来越多的证据提示，对这些 PTP 酶的抑制可能有助于治疗某些类型的疾病如 I 型和 II 型糖尿病、自身免疫病、急性和慢性炎症、骨质疏松症以及各种类型的癌症。

25 发明背景

现已公认蛋白质磷酸化是细胞用于在细胞功能的不同阶段传递信号的一种重要机制(Fischer et al, Science 253: 401-6 (1991); Flint et al., The EMBO J. 12: 1937-46 (1993))。至少有两类主要的磷酸酶：(1)使在丝氨酸或苏氨酸部分包含磷酸基团的蛋白质(或肽)去磷酸化的磷酸酶(称为 Ser/Thr 磷酸酶)和(2)
30 使酪氨酸除去磷酸基团的磷酸酶(称为蛋白质酪氨酸磷酸酶或 PTP 酶)。

PTP 酶是可以分为以下两组的一个酶家族：a)细胞内或非跨膜的 PTP

酶和 b)受体类型的或跨膜的 PTP 酶。

细胞内的 PTP 酶：大多数已知的细胞内 PTP 酶包含一个由 220-240 个氨基酸残基组成的单一保守催化的磷酸酶结构域。据信这些 PTP 酶结构域以外的区对于细胞内 PTP 酶在细胞内的进一步定位具有重要作用(Mauro, L.J. and Dixon, J.E. TIBS 19: 151-155 (1994))。第一个纯化并得到鉴定的细胞内 PTP 酶是 **PTP1B**，它分离自人的胎盘(Tonks et al., J. Biol. Chem. 263: 6722-6730 (1989))。不久，克隆出 PTP1B(Charbonneau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5252-5256 (1989); Chernoff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87: 2735-2789 (1989))。细胞内 PTP 酶的其它实例包括(1)T 细胞 PTP 酶(Cool et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:5257-5261(1989))，(2)大鼠脑 PTP 酶(Guan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1501-1502(1990))，(3)神经元磷酸酶 **STEP**(Lombroso et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:7242-7246(1991))，(4)含埃兹蛋白结构域的 PTP 酶：**PTPMEG1**(Guet al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5867-5871(1991))，**PTPH1**(Yang and Tonks, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5949-5953(1991))，**PTPD1** 和 **PTPD2**(Moller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:7477-7481(1994))，**FAP-1/BAS**(Sato et al., Science 268:411-415(1995); Banville et al., J. Biol. Chem. 269:22320-22327(1994); Maekawa et al., FEBS letters 337:200-206(1994))，以及含 SH2 结构域的 PTP 酶：**PTP1C/SH-PTP1/ SHP-1**(Plutzky et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:1123-1127(1992); Shen et al., Nature Lond. 352:736-739(1991))和 **PTP1D/Syp/SH-PTP2/SHP-2**(Vogel et al., Science 259:1611-1614(1993); Feng et al, Science 259:1607-1611(1993); Bastein et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 196:124-133(1993))。

低分子量的磷酸酪氨酸蛋白质磷酸酶(LMW-PTPase)与上述细胞内 PTP 酶的序列同一性很小。但由于以下特点，该酶属于 PTP 酶家族：(i) 它拥有 PTP 酶的活性位点基元：Cys-Xxx- Xxx-Xxx-Xxx-Xxx-Arg(Cirri et al., Eur. J. Biochem. 214:647- 657(1993))；(ii)该 Cys 残基在条件类似于“经典” PTP 酶催化的反应中形成磷酸中间体(Cirri et al., 出处同上; Chiarugi et al., FEBS lett. 310: 9-12(1992))；(iii)这一分子的完全折叠显示与 PTP1B 以及耶尔森菌属的 PTP 的完全折叠具有令人惊讶的相似程度(Su et al., Nature 370: 575-578 (1994))。

受体型 PTP 酶由(a)一假定的结合配体的细胞外结构域、(b)一跨膜片段、以及(c)一细胞内催化区组成。受体型 PTP 酶的假定结合配体的细胞外结构域的结构和大小差异很大。对比之下,细胞内催化区在受体型 PTP 酶相互间以及与细胞内 PTP 酶之间均具有很高的同源性。大多数受体型 PTP 酶均有

5 两个串联重复的 PTP 酶催化结构域。

首先得到鉴定的受体型 PTP 酶是(1)CD45/LCA(Ralph, S.J., EMBO J. 6:1251-1257(1987)) 和 (2)LAR(Streuli et al., J. Exp. Med. 168: 1523-1530(1988)), 根据它们与 PTP1B 的同源性将它们归于这一酶类(Charbonneau et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5252-5256(1989))。CD45 是高分子量糖

10 蛋白家族, 而且是白细胞表面最丰富的糖蛋白之一, 倾向于只在造血系统的细胞上表达 (Trowbridge and Thomas, Ann. Rev. Immunol. 12:85 - 116(1994))。

CD45 和 LAR 被鉴定为 PTP 酶家族的成员后不久, 又鉴定和克隆出数个不同的受体型 PTP 酶的成员。故, 在一项早期研究中鉴定了 5 种不同的

15 PTP 酶: (3)PTP α 、(4)PTP β 、(5)PTP δ 、(6)PTP ϵ 、和(7)PTP ζ (Krueger et al., EMBO J. 9:3241-3252(1990))。受体型 PTP 酶的其它实例包括: (8)PTP γ (Barnea et al., Mol. Cell. Biol. 13:1497-1506(1995)), 它与 PTP ζ (Krueger and Saito, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 7417-7421(1992))一样在胞外区中含有一碳酸酐酶样结构域, (9)PTP μ (Gebbink et al., FEBS Letters 290: 123-130(1991)),

20 (10)PTP κ (Jiang et al., Mol. Cell. Biol. 13:2942-2951(1993))。根据结构差异, 受体型 PTP 酶可进一步分为亚型(Fischer et al., Science 253:401-406(1991)):

(I)CD45 ; (II)LAR, PTP δ , (11)PTP σ ; (III)PTP β , (12)SAP-1(Matozaki et al., J. Biol. Chem. 269: 2075-2081 (1994)), (13)PTP-U2/GLEPP1(Seimiya et al., Oncogene 10:1731-1738(1995); Thomas et al., J. Biol. Chem. 269:19953-

25 19962(1994)), 和(14)DEP-1 ; (IV)PTP α , PTP ϵ 。除了 IV 型以外, 所有受体型 PTP 酶均含有两个 PTP 酶结构域。陆续有新的 PTP 酶得到鉴定, 预计人类基因组中可找到的超过 500 种不同的 PTP 酶, 即与所预计的蛋白质酪氨酸激酶超家族的大小接近(Hanks and Hunter, FASEB J. 9:576-596(1995))。

PTP 酶是蛋白质酪氨酸激酶(PTK)的生物配对物。因此, PTP 酶的重要

30 功能之一是控制并下调 PTK 的活性。然而, PTP 酶现已显示出更复杂的功能。几项研究表明, 某些 PTP 酶实际上可作为细胞信号传递的正调节介质。

如，含有 SH2 结构域的 SHP-2 似乎可作为胰岛素刺激的 Ras 活化过程 (Noguche et al., Mol. Cell. Biol. 14:6674-6682(1994)) 和生长因子诱导的有丝分裂信号传递过程 (Xiao et al., J. Biol. Chem. 269:21244-21248 (1994)) 的正调节介质，而同源的 PTP1C 似乎可作为生长因子刺激的增殖过程的负调节物 (Bignon and Siminovitch, Clin. Immunol. Immunopathol. 73: 168-179(1994))。

在为确定酪氨酸激酶之 Src 家族的活化过程而设计的研究中提出了 PTP 酶作为正调节物的另一实例。具体是，多组证据表明，CD45 对造血细胞的活化具有正调节作用，可能是通过使 Fyn 和 Lck 的 C 末端酪氨酸去磷酸化而实现 (Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12:555-592(1994))。

- 10 双特异性蛋白质酪氨酸磷酸酶(dsPTPase)定义了 PTP 酶家族内的一个亚类：既可以从磷酸酪氨酸又可以从磷酸-丝氨酸/苏氨酸水解磷酸基团。dsPTPase 含有 PTP 酶的信号序列：His-Cys-Xxx-Xxx-Gly-Xxx-Xxx-Arg。至少有三种 dsPTPase 已显示能使细胞外信号调节的激酶(ERK)/丝裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)去磷酸化并失活：**MAPK 磷酸酶** (CL100, 3CH134)(Charles et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5292-5296(1993))；**PAC-1**(Ward et al., Nature 367: 651-654(1994))；**rVH6**(Mourey et al., J. Biol. Chem. 271: 3795-3802(1996))。dsPTPase 的转录受不同刺激如氧化应激或热休克的诱导(Ishibashi et al., J. Biol. Chem. 269:29897-29902(1994); Keyse and Emslie, Nature 359:644-647(1992))。此外，它们可能参与对细胞周期的调节：
- 15 **cdc25**(Millar and Russell, Cell 68:407- 410 (1992))；**KAP**(Hannon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:1731-1735(1994))。有趣的是，对酵母有丝分裂的诱导需要由双特异性磷酸酶 cdc25 使 cdc2 发生酪氨酸去磷酸化(综述见 Walton and Dixon, Annu. Rev. Biochem. 62:101-120(1993))。

- PTP 酶最初是用各种人工底物从细胞和组织的裂解物中鉴定并纯化的，因此对它们天然的去磷酸化功能未能得到公认。由于酪氨酸激酶的酪氨酸去磷酸化作用通常与细胞增殖、细胞转化以及细胞分化相关，故认为 PTP 酶也与这些事件相关。这一相关性如今已在多种 PTP 酶参与的事件中得到证实。PTP1B，一种其结构最近才得到阐明的磷酸酶(Barford et al., Science 263:1397-1404(1994))已显示与胰岛素诱导的卵母细胞成熟相关(Flint et al., The EMBO J. 12:1937-46(1993))，最近有人提出，此酶的过度表达与 p185^{c-erb} B2 相关的乳腺癌和卵巢癌有关(Wiener, et al., J. Natl. Cancer Inst. 86:372-8
- 25
- 30

(1994); Weiner et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 170:1177-883 (1994))。胰岛素诱导的卵母细胞成熟机制与 PTP1B 对 S6 激酶活化的封闭能力有关。与癌症的相关性是最近得到的证据,它们提示 PTP1B 的过度表达与卵巢癌和乳腺癌中 p185^{c-erb B2} 水平提高具有统计学相关性。PTP1B 在病因学和疾病进展中的作用尚不清楚。PTP1B 抑制物可能因此而有助于澄清 PTP1B 在癌症及针对特定类型的癌症采取了治疗措施的某些病例中的作用。

另外的多种新近讨论的磷酸酶,目前正对它们的活性进行研究。其中两个: SHP-1 和 Syp/PTP1D/SHPTP2C/SHP-2 最近证实参与了对血小板衍生的生长因子及上皮生长因子所诱导应答的活化作用(Li et al., Mole. Cell. Biol. 14:509-17(1994))。由于这两种生长因子均涉及正常细胞加工以及诸如癌症和动脉硬化这样的疾病状态,故有假说称,这些磷酸酶的抑制物还将显示具有治疗效力。因此,本发明中表现出对各种 PTP 酶具有抑制活性的化合物显示能治疗或监控上述疾病。

PTP 酶: 胰岛素受体信号传导途径/糖尿病

胰岛素是不同代谢过程的重要调节物,并在血糖的控制中起关键作用。与其合成或信号传导有关的缺陷导致糖尿病。胰岛素与其受体的结合使 B 亚单位的细胞内部分的数个酪氨酸残基快速(自动)磷酸化。必须使空间位置接近的三个酪氨酸残基(酪氨酸-1150 结构域)全部磷酸化,以使胰岛素受体酪氨酸激酶(IRTK)获得全部活性,从而进一步通过其它细胞底物,包括胰岛素受体底物-1(IRS-1)的酪氨酸磷酸化而将信号向下游传递(Wilden et al., J. Biol. Chem. 267:16660-16668(1992); Myers and White, Diabetes 42: 643-650(1993); Lee and Pilch, Am. J. Physiol. 266:C319-C334(1994); White et al., J. Biol. Chem. 263: 2969-2980(1988))。对 IRTK 的最新 X 射线晶体成像研究提供了针对酪氨酸三联体的功能的结构基础,该研究显示酪氨酸-1150 可在其非磷酸化状态下自我抑制(Hubbard et al., Nature 372:746-754(1994))。

几项研究清楚地表明,自我磷酸化的 IRTK 的活性可通过体外去磷酸化作用逆转(综述见 Goldstein, Receptor 3:1-15(1993); Mooney and Anderson, J. Biol. Chem. 264:6850-6857(1989)),其中三磷酸化的酪氨酸-1150 结构域与二磷酸化和单磷酸化形式相比是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)最敏感的靶(King et al., Biochem. J. 275:413-418(1991))。因而有人推测,该酪氨酸三联体可作为 IRTK 活性的一个控制开关。事实上,IRTK 倾向于由 PTP 介导的体内去

磷酸化严密调节(Khan et al., J. Biol. Chem. 264:12931-12940(1989); Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221(1992); Rothenberg et al., J. Biol. Chem. 266:8302-8311(1991))。PTP 酶与胰岛素信号传导途径的紧密联系可进一步由以下研究结果证实:胰岛素对大鼠肝癌细胞中的 PTP 酶活性(Meyerovitch et al., Biochemistry 31:10338-10344(1992))和四氧嘧啶糖尿病大鼠肝脏中的 PTP 酶活性(Boylan et al., J. Clin. Invest. 90:174-179(1992))进行不同的调节。

对涉及 IRTK 调节的 PTP 酶的特性相对知之甚少。但可如上述证实对胰岛素受体具有活性的 PTP 酶的存在。而且,将 PTP 酶的强效抑制物过钒酸盐(pervanadate)加入完整细胞中时,可在脂肪细胞(Fantus et al., Biochemistry 28:8864-8871(1989); Eriksson et al., Diabetologia 39:235-242(1995))和骨骼肌(Leighton et al., Biochem. J. 276:289-292(1991))中产生几乎完整的胰岛素应答。此外,近期研究显示,一类新的过钒化合物是有效的体内降血糖化合物(Posner et al., 出处同上)。这些化合物中有两个已证实对胰岛素受体之去磷酸化作用的抑制比对 EGF 受体更有效。

最近还发现,广泛表达的含 SH2 结构域的 PTP 酶, PTP1D(Vogel et al., 1993, 出处同上)与 IRS-1 相关并使 IRS-1 去磷酸化,但显然对 IR 本身没有这些效应(Kuhne et al., J. Biol. Chem. 268: 11479-11481(1993); Kuhne et al., J. Biol. Chem. 269:15833-15837 (1994))。

此前的研究提示,负责 IRTK 调节的 PTP 酶属于膜相关分子(Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221(1992))和糖基化的分子(Haring et al., Biochemistry 23:3298-3306(1984); Sale, Adv. Prot. Phosphatases 6:159-186(1991))。Hashimoto 等人提出: LAR 可能在完整细胞中胰岛素受体的生理调节过程中起作用(Hashimoto et al., J. Biol. Chem. 267:13811-13814 (1992))。他们比较了用重组 PTP1B 以及 LAR 和 PTP α 的胞浆区使纯化的 IR 去磷酸化/失活的速率,从而得出了以上结论。近来在 LAR 对大鼠肝癌细胞系中胰岛素信号传导的影响的研究中还用到反义抑制作用(Kulas et al., J. Biol. Chem. 270: 2435-2438(1995))。对 LAR 蛋白水平的约 60 % 抑制伴有胰岛素诱导之自我磷酸化的近 150 % 的增长。但所观察到的 IRTK 活性的增长只有 35 %,而胰岛素依赖型磷脂酰肌醇 3-激酶(PI 3 激酶)活性则显著增长达 350 %。LAR 水平的降低并未改变 IRTK 酪氨酸磷酸化作用或活性的基础水平。作者们推测, LAR 能使对 PI 3 激酶活化十分关键的,位于胰岛素受体

上或某个下游底物上的酪氨酸残基特异性去磷酸化。

尽管此前的报道指出了 PTP α 在通过 src 活化作用(Zheng et al., Nature 359:336-339(1992); den Hertog et al., EMBO J. 12: 3789 -3798(1993))和与 GRB-2 的相互作用(den Hertog et al., EMBO J. 13: 3020-3032(1994); Su et al., J. Biol. Chem. 269:18731-18734 (1994))而传递信号的过程中具有一定作用。一项近期研究提出了这一磷酸酶的功能以及它作为胰岛素受体信号传递的负调节物与 PTP ϵ 的密切相关性(Moller et al., 1995 , 出处同上)。该研究还指出, 受体样 PTP 酶在 IRTK 的调节中具有显著作用, 而细胞内 PTP 酶似乎对胰岛素受体的活性即使有也很小。尽管表面看来 PTP 酶 α 和 ϵ 的负调节活性是针对受体自身, 但细胞内 TC-PTP 的下调效应似乎归因于在 IR 活化的信号传递中的下调功能。虽然 PTP1B 与 TC-PTP 密切相关, 但 PTP1B 对胰岛素处理的细胞的磷酸化模式只有很小的影响。这两种 PTP 酶之间, 决定它们的亚细胞定位以及由此导致的它们进入特定细胞底物的结构特征互不相同(Frangione et al., Cell 68:545-560 (1992); Faure and Posner, Glia 9:311-314(1993))。因此, PTP1B 和 TC-PTP 对 IRTK 缺乏活性可以至少部分用以下事实解释: 它们与活化的胰岛素受体不在同一部位。为支持这一观点, PTP1B 和 TC-PTP 已根据亚细胞定位研究而排除在肝细胞中 IR 相关的 PTP 酶的候选之外(Faure et al., J. Biol. Chem. 267:11215-11221 (1992))。

在一项近期研究中发现, 被认为是造血细胞特异性的跨膜 PTP 酶 CD45 可负调节人多发性骨髓瘤细胞系 U266 中的胰岛素受体酪氨酸激酶(Kulas et al., J. Biol. Chem. 271:755-760 (1996))。

PTP 酶: 生长激素抑制因子

生长激素抑制因子抑制包括细胞增殖在内的数种生物功能(Lamberts et al., Molec. Endocrinol. 8: 1289-1297 (1994))。生长激素抑制因子的一部分抗增殖活性次于对激素和生长因子(如生长激素和表皮生长因子)分泌的抑制作用, 而生长激素抑制因子的其它抗增殖效应可归因于对靶细胞的直接效应。如生长激素抑制因子的类似物可能是通过刺激单一的 PTP 酶、或 PTP 酶的亚单位, 而不是对细胞内 PTP 酶总体水平的活化, 而抑制胰腺癌的生长(Liebow et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:2003-2007 (1989); Colas et al., Eur. J. Biochem. 207:1017-1024 (1992))。最近一项研究发现, 生长激素抑制因子对于在 CHO-K1 细胞中稳定表达的生长激素抑制因子受体 SSTR1, 而非 SSTR2

的刺激作用能刺激 PTP 酶活性, 而且该刺激作用对百日咳毒素敏感。生长激素抑制因子对激素和生长因子分泌的抑制效应是否因对激素生成细胞中 PTP 酶活性的类似刺激所造成还有待确定。

PTP 酶: 免疫系统/自身免疫

5 几项研究提出, 受体型 PTP 酶 CD45 不仅在引发 T 细胞的活化时起关键作用, 而且在维持 T 细胞受体介导的信号传递级联反应时也起关键作用。这些研究均综述于: (Weiss A., Ann. Rev. Genet. 25: 487-510 (1991); Chan et al., Annu. Rev. Immunol. 12: 555-592 (1994); Trowbridge and Thomas, Annu. Rev. Immunol. 12: 85-116 (1994))。CD45 是细胞表面最丰富的糖蛋白之一, 而且
10 只在造血细胞上表达。在 T 细胞中, 已显示 CD45 是淋巴细胞信号传递的关键成分之一。具体地, 已有证据提出, 当抗原与 T 淋巴细胞受体结合后, 在 T 细胞受抗原刺激而增殖时, CD45 磷酸酶起关键的作用(Trowbridge, Ann. Rev. Immunol, 12:85-116 (1994))。几项研究提出, CD45 的 PTP 酶活性在 Lck, 一个 Src 家族蛋白质酪氨酸激酶的淋巴细胞特异性成员的活化中起作用(Mustelin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 6302-6306 (1989); Ostergaard et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 8959-8963 (1989))。这些作者们假设, CD45 磷酸酶的活性通过使一个 C 末端酪氨酸残基去磷酸化而活化 Lck, Lck 的活化又可能与 T 细胞活化有关。最近一项研究发现, 重组 p56lck 与重组 CD45 胞浆区蛋白特异性相关, 但不与相关的 PTP α 的胞浆区相关(Ng et al.,
15 J. Biol. Chem. 271:1295-1300 (1996))。p56lck 与 CD45 的相互作用似乎可通过无需磷酸酪氨酸的非常规 SH2 结构域相互作用而介导。在未成熟的 B 细胞中, Src 家族蛋白质酪氨酸激酶的另一成员 Fyn 与 Lck 和 Syk 相比, 似乎更是 CD45 的选择性底物(Katagiri et al., J. Biol. Chem. 270: 27987-27990 (1995))。

25 用带有 CD45 外显子 6 的一个突变的转基因小鼠进行的研究显示出成熟 T 细胞的缺乏。这些小鼠对抗原攻击不产生典型的 T 细胞介导的应答(Kishihara et al., Cell 74: 143-56 (1993))。因此 CD45 磷酸酶的抑制物可能是相关于自身免疫病的病症的有效治疗药物。

CD45 还显示是抗体介导的肥大细胞脱颗粒所必不可少的(Berger et al., J. Exp. Med. 180: 471-6 (1994))。这些研究还用 CD45 缺陷性小鼠进行。在这一
30 例中, 证实小鼠体内的野生型 T 细胞有 IgE 介导的脱颗粒, 而 CD45 缺陷型

T 细胞没有。这些资料提示，CD45 抑制物也能在过敏性疾病的症状处理或治疗中起作用。

另一近期发现的 PTP 酶，一可诱导的淋巴特异性蛋白质酪氨酸磷酸酶 (HePTP) 也参与了免疫应答。该磷酸酶在静息的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞中均有表达，但在非造血性细胞中不表达。通过刺激这些细胞，使 HePTP 基因的 mRNA 水平提高了 10 - 15 倍 (Zanke et al., Eur. J. Immunol. 22: 235-239 (1992))。在 T 细胞和 B 细胞中，HePTP 可能在持续刺激下起作用，通过使特定残基去磷酸化而调节免疫应答。但它的真正作用仍待确定。

同样，造血细胞特异性 PTP1C 似乎在免疫细胞的发育中作为负调节物并起必不可少的作用。根据 CD45、HePTP 和 PTP1C 的上述重要功能，PTP 酶的选择性抑制物可能是能作为免疫抑制剂和免疫刺激剂的很有吸引力的候选药物。一项最新研究通过证实基于钒的 PTP 酶抑制物 BMLOV 诱导表观 B 细胞相对于 T 细胞选择性凋亡的能力，而阐明了 PTP 酶抑制物作为免疫调节物的潜力 (Schieven et al., J. Biol. Chem. 270: 20824-20831 (1995))。

PTP 酶：细胞与细胞间的相互作用/癌症

当成纤维细胞在适当的基质上生长时形成特异性接触点，这种体外现象称为粘着斑空斑，它们似乎至少部分模仿了细胞以及它们的天然环境。当成纤维细胞粘附于细胞外基质并在其上展开生长时，数种粘着斑蛋白均在酪氨酸残基上磷酸化 (Gumbiner, Neuron 11, 551-564 (1993))。然而，这些蛋白质的异常酪氨酸磷酸化可导致细胞转化。PTP 酶与粘着斑之间的紧密联系可通过数种带有埃兹蛋白样 N 末端结构域的细胞内 PTP 酶的发现证实，这样的酶如 PTPMEG1 (Gu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5867-5871 (1991))、PTPH1 (Yang and Tonks, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:5949-5953 (1991)) 和 PTPD1 (Moller et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 7477-7481 (1994))。该埃兹蛋白样结构域显示与被认为能起细胞膜与细胞骨架之间的连接作用的数种蛋白质具有相似性。有发现称 PTPD1 在体外被 c-src 磷酸化并与 c-src 相关，并假设 PTPD1 参与了对粘着斑磷酸化的调节 (Moller et al., 出处同上)。

PTP 酶可能与酪氨酸激酶，包括负责粘着斑蛋白磷酸化的那些酪氨酸激酶的作用相反，并可能因此而具有转化的天然抑制物的功能。TC-PTP 以及特别是此酶的截短形式 (Cool et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:7280-7284 (1990)) 能抑制 v-erb 和 v-fms 的转化活性 (Lammers et al., J. Biol. Chem.

268:22456-22462 (1993); Zander et al., *Oncogene* 8: 1175-1182 (1993))。此外, 还发现 HER2/neu 基因的癌基因形式所引起的转化在过度表达 PTP1B 的 NIH 3T3 成纤维细胞中受到抑制(Brown-Shimer et al., *Cancer Res.* 52: 478-482 (1992))。

- 5 有发现称 PTP1B 的表达水平在 neu 所转化的哺乳动物细胞系中增加 (Zhay et al., *Cancer Res.* 53: 2272-2278 (1993))。在癌症进展中酪氨酸激酶与 PTP 酶之间的紧密联系可进一步由以下最新发现证明: 发现 PTP ϵ 在过度表达 c-neu 和 v-Ha-ras 而非 c-myc 或 int-2 的转基因小鼠体内的鼠乳腺肿瘤中高度表达(Elson and Leder, *J. Biol. Chem.* 270: 26116-26122 (1995))。此外, 编码
- 10 PTPg 的人类基因定位于 3p21, 这一染色体区在肾脏及肺部的癌症中经常缺失(LaForgia et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 5036-5040 (1991))。

- 在本文中, 似乎较显著的是, PTP 酶看来涉及对成纤维细胞生长的控制。在一近期研究中发现, 高密度收获的 Swiss 3T3 细胞含有膜相关 PTP 酶, 其平均酶活性为低密度或中密度收获的细胞的 8 倍以上(Pallen and Tong,
- 15 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:6996-7000 (1991))。作者们假设, 对细胞生长的密度依赖性抑制与所讨论的 PTP 酶活性受调节后上升有关。与这一观点一致, 一种新的膜结合、受体型 PTP 酶 DEP-1 显示在增加 WI-38 人胚肺成纤维细胞的细胞密度时以及在 AG1518 成纤维细胞系中, 表达水平提高(≥ 10 倍)(Ostman et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 9680-9684 (1994))。

- 20 两种十分相似的受体型 PTP 酶, PTP κ 和 PTP μ , 当在非粘附的昆虫细胞中表达时能介导同种细胞间的相互作用, 说明这些 PTP 酶可能在细胞至细胞的信号传递过程中具有正常生理功能(Gebbind et al., *J. Biol. Chem.* 268: 16101-16104 (1993); Brady-Kalnay et al., *J. Cell. Biol.* 122: 961-972 (1993); Sap et al., *Mol. Cell. Biol.* 14: 1-9 (1994))。有趣的是, 尽管 PTP κ 和 PTP μ 的
- 25 结构相似, 但它们并无相互作用(Zondag et al., *J. Biol. Chem.* 270: 14247-14250 (1995))。从上述研究中可明显看出, PTP 酶有可能在对正常细胞生长的调节中具有重要作用。但正如以上所指出, 近期研究表明, PTP 酶也可作为细胞内信号传递的正调节物并因此诱导或增强对丝裂原的应答。某些 PTP 酶的增强的活性可能因此导致细胞转化和肿瘤形成。事实上, 在一研究中已
- 30 发现 PTP α 的过度表达导致大鼠胚胎成纤维细胞转化(Zheng, 出处同上)。此外, 已发现一种新的 PTP, SAP-1, 在胰腺癌和结直肠癌细胞中高度表达。

SAP-1 定位于染色体 19 区 q13.4 并可能与定位于 19q13.2 的癌胚抗原相关 (Uchida et al., J. Biol. Chem. 269: 12220-12228 (1994))。此外, cdc25 这种 dsPTPase 使 cdc2 在 Thr14/Tyr-15 处去磷酸化, 并因此可作为有丝分裂的正调节物而起作用(综述见 Hunter, Cell 80: 225-236 (1995))。特定 PTP 酶的抑制物因此而可能在某些形式的癌症的治疗中具有显著的治疗价值。

PTP 酶: 血小板凝集

近期研究显示, PTP 酶主要参与血小板凝集。激动剂诱导的血小板活化导致需钙蛋白酶催化的 PTP1B 裂解, 并伴有对 PTP 酶活性的 2 倍刺激 (Frangioni et al., EMBO J. 12: 4843-4856 (1993))。PTP1B 的裂解导致此酶在细胞中重新定位, 并与富含血小板的血浆中血小板凝集由可逆到不可逆的转变有关。此外, 发现含 SH2 结构域的 PTP 酶, SHP-1 在血小板中受到凝血酶以凝集依赖性方式刺激后转位至细胞骨架(Li et al., FEBS Lett. 343: 89-93 (1994))。

尽管上述两项研究中的某些细节最近受到质疑, 但基本公认的是, PTP1B 和 SHP-1 在血小板凝集中起显著作用(Ezumi et al., J. Biol. Chem. 270: 11927-11934 (1995))。与这些发现一致, 用 PTP 酶抑制物过钒酸盐处理血小板导致酪氨酸磷酸化、分泌以及凝集的显著增加(Pumiglia et al., Biochem. J. 286: 441-449 (1992))。

PTP 酶: 骨质疏松症

骨质形成速率由成骨细胞的数量和活性决定, 而成骨细胞的数量和活性又分别由成骨细胞始祖细胞的增殖和分化速率决定。组织形态学研究显示, 成骨细胞的数量是人体内骨质形成速率的主要决定因素(Gruber et al., Mineral Electrolyte Metab. 12: 246-254 (1987); 综述见 Lau et al., Biochem. J. 257: 23-36 (1989))。酸性磷酸酶/PTP 酶可能参与对成骨细胞增殖的负调节。因此, 已发现具有磷酸酶抑制活性的氟化物可通过增加成骨细胞的增殖而提高骨质疏松症的脊椎骨密度(Lau et al., 出处同上)。与该发现一致的另一发现是, 一种具有 PTP 酶活性的成骨细胞酸性磷酸酶对可导致有丝分裂的氟化物浓度高度敏感(Lau et al., J. Biol. Chem. 260: 4653-4660 (1985); Lau et al., J. Biol. Chem. 262: 1389-1397 (1987); Lau et al., Adv. Protein Phosphatases 4: 165-198 (1987))。有趣的是, 最近发现, 将成骨细胞样细胞系 UMR 106.06 在 I 型胶原蛋白基质上培养时, 比在未包被的组织培养平板上培养, 其膜结合 PTP 酶活性的水平戏剧

性地增加。由于在密度依赖性生长所收获的成纤维细胞中发现 PTP 酶活性显著增加(Pallen and Tong, Proc. Natl. Acad. Sci. 88: 6996-7000 (1991)), 可推测所增加的 PTP 酶活性直接抑制细胞生长。氟化物及其它磷酸酶抑制物(钼酸盐和钒酸盐)的致有丝分裂作用可能因此而用它们对能负调节成骨细胞增殖的酸性磷酸酶/PTP 酶的抑制来进行解释。骨质形成中 PTP 酶的参与的复杂特性可通过最近对一种新的表达在骨和睾丸中的、甲状旁腺调节的、受体样 PTP 酶, OST-PTP 的鉴定而进一步提示(Mauro et al., J. Biol. Chem. 269: 30659-30667 (1994))。OST-PTP 在初级成骨细胞的分化和基质形成后上调, 然后在培养中主动使骨矿化的成骨细胞中下调。可假设, PTP 酶抑制物可能通过抑制 OST-PTP 或其它 PTP 酶而阻止分化并因此导致持续增殖。这一观点与上述氟化物的效应以及关于酪氨酸磷酸酶抑制物正钒酸盐似乎能增强成骨细胞之增殖和基质形成的发现相符合(Lau et al., Endocrinology 116: 2463-2468 (1988))。此外, 近来发现, 钒酸盐、氧钒基以及过钒酸盐都能增加成骨细胞样细胞系 UMR106 的生长。氧钒基和过钒酸盐比钒酸盐对细胞生长的刺激更强。经测定细胞碱性磷酸酶的活性发现, 只有钒酸盐能调节细胞分化(Cortizo et al., Mol. Cell. Biochem. 145: 97-102 (1995))。

PTP 酶: 微生物

Dixon 及其同事已注意到, PTP 酶可能是耶尔森菌致病特性的关键因素(综述见 Clemens et al. Molecular Microbiology 5: 2617-2620 (1991))。由于一直认为细菌中缺乏酪氨酸磷酸酶, 因而这一发现尤其令人吃惊。耶尔森菌属包括 3 个种: 鼠疫耶尔森菌(引起腺鼠疫)、假结核耶尔森菌鼠疫亚种以及小肠结肠炎耶尔森菌(引起肠炎和肠系膜淋巴结炎)。有趣的是, 已在牛痘病毒中鉴定出 VH1 这种双特异性磷酸酶(Guan et al., Nature 350: 359-263 (1991))。这些发现说明, PTP 酶可能在微生物以及寄生虫的感染中起关键作用, 它们还说明 PTP 酶抑制物可作为传染病的新的假定治疗药物。

发明简述

本发明涉及具有通式 1 的化合物, 其中 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₆ 和 R₁₇ 将在本发明的详述部分定义, 其中这些化合物均是蛋白质酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)如 PTP1B、CD45、SHP - 1、SHP - 2、PTPα、LAR 和 HePTP 等的药理学有效抑制物。

本发明的化合物均用于治疗、预防、消除、缓解或改善与以下疾病相关的症状: I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性、肥胖、

免疫功能紊乱包括自身免疫病和艾滋病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括早老性痴呆和精神分裂症、以及传染病。

另一方面，本发明包括药用组合物，该组合物中包含可作为活性成分的至少一种通式 1 的化合物或其可药用的盐，和可药用的载体或稀释剂。

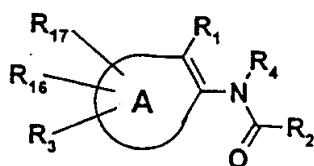
本发明的另一方面提供了治疗 I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性、肥胖、免疫功能紊乱包括自身免疫病和艾滋病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括早老性痴呆和精神分裂症、以及传染病的方法。

这种治疗方法可能被描述为对上述症状之一进行的治疗、预防、使之消退、缓解或改善，它包括对上述受治疗者给药治疗有效量的本发明化合物，或其可药用的盐。

本发明的另一方面涉及本发明化合物在制备治疗以下疾病所用的药用组合物中的用途：I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性、肥胖、免疫功能紊乱包括自身免疫病和艾滋病、伴有凝血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素的释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括早老性痴呆和精神分裂症、以及传染病。

发明说明

本发明涉及具有式 1 的化合物，其中 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₁₆ 和 R₁₇ 如下定义：

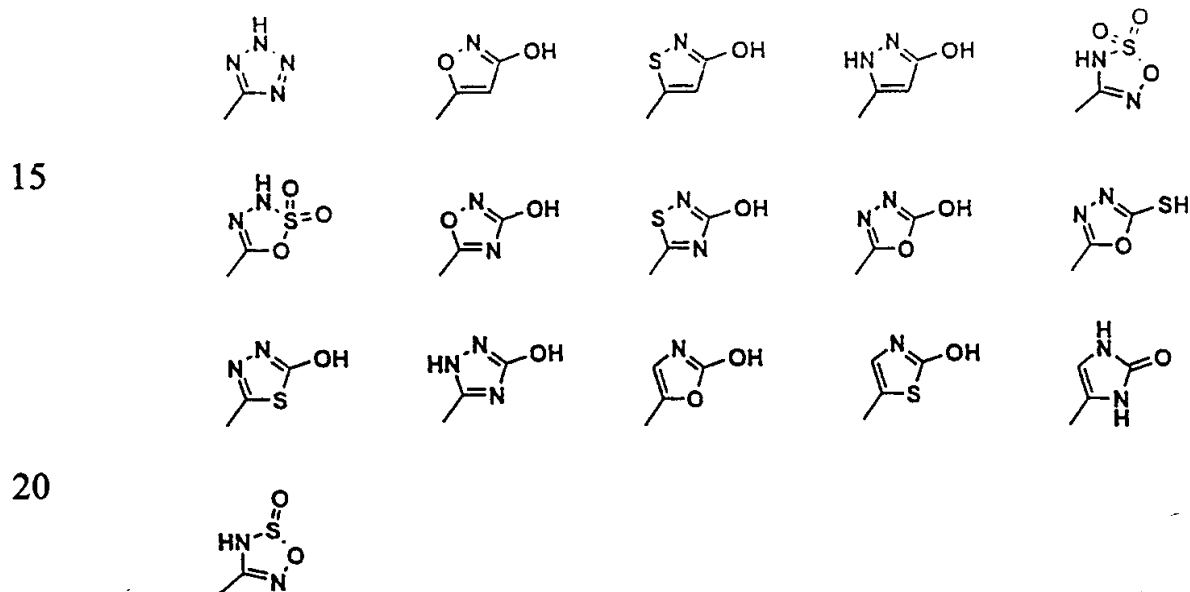


式 1

在上述式 1 中：

A 与双键一起表示吡啶基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吡唑基、苯并[b]异噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃基、4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-b]吡啶基、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃基、4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基(ethanon)-噻吩并[2,3-b]吡啶基；

R_1 为氢、 COR_5 、 OR_6 、 CF_3 、硝基、氟基、 SO_3H 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 NR_7R_8 或选自以下五员杂环：



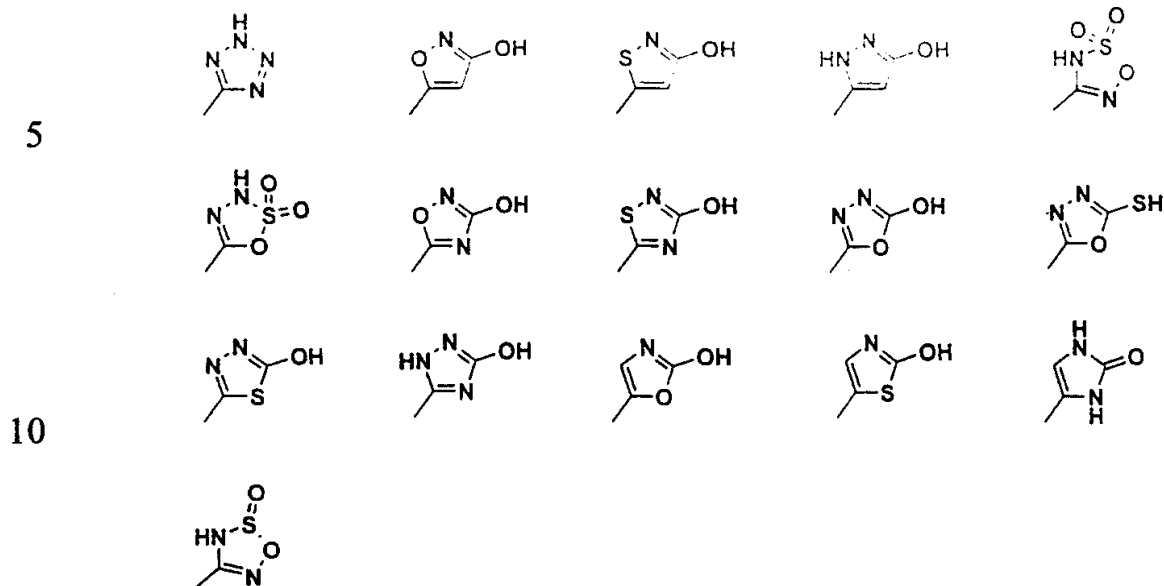
或 R_1 是



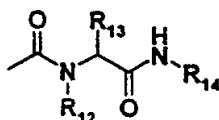
其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 均分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

30 R_2 为 COR_5 、 OR_6 、 CF_3 、硝基、氟基、 SO_3H 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 NR_7R_8 或选自

以下五员杂环：



- 15 R_3 、 R_{16} 和 R_{17} 均分别为氢、卤素、硝基、氰基、三卤甲基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧基、羧基、羧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、芳氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、硫代基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷硫基 C_1 - C_6 烷基、芳硫基、芳基 C_1 - C_6 烷硫基、芳基 C_1 - C_6 烷硫基 C_1 - C_6 烷基、 NR_7R_8 、 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基、二(芳基 C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羧基、 C_1 - C_6 烷基羧基 C_1 - C_6 烷基、芳羧基、芳羧基 C_1 - C_6 烷基、芳基 C_1 - C_6 烷基羧基、芳基 C_1 - C_6 烷基羧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、 C_1 - C_6 烷基羰基氨基 C_1 - C_6 烷基、-羰基 NR_7C_1 - C_6 烷基 COR_{11} 、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基氨基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基氨基 C_1 - C_6 烷基、 CO NR_7R_8 或 C_1 - C_6 烷基 CO NR_7R_8 ，其中芳基和芳基基团可任选地取代，而 R_{11} 为 NR_7R_8 或 C_1 - C_6 烷基 NR_7R_8 ；或 R_3 为
- 25
- 30



其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 均分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

R_4 为氢、羟基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 NR_7R_8 、 C_1 - C_6 烷氧基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

5 R_5 为羟基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基、芳氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、 CF_3 、 NR_7R_8 ，其中烷基和芳基基团可任选地取代；

R_6 为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，其中烷基和芳基基团可任选地取代；

10 R_7 和 R_8 分别选自氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、芳基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羧基或芳基 C_1 - C_6 烷基羧基，其中烷基和芳基基团可任选地取代； R_7 和 R_8 以及连接于它们的氮一起形成饱和的、部分饱和的或芳族的环、二环或三环环系，其中含有 3 - 14 个碳原子以及选自氮、氧或硫的 0 - 3 个另外的杂原子，这一环系可任选地
15 被至少一个下列基团取代： C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧基、 C_1 - C_6 烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 NR_9R_{10} 或 C_1 - C_6 烷基氨基 C_1 - C_6 烷基，其中 R_9 和 R_{10} 分别选自氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基羰基、芳基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羧基或芳基 C_1 - C_6 烷基羧基；其中烷基和芳基基团可任选地取代；或 R_7 和
20 R_8 分别为饱和或部分饱和的环状的 5，6 或 7 员的胺、酰亚胺环或内酰胺；或它们与可药用的酸或碱形成的盐，或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物，包括外消旋混合物，或任何互变异构体。

定义

25 信号传递是用于定义特定细胞或组织活化后的所有细胞过程的一个总称。信号传递的非限制性实例包括由多肽激素和生长因子(如胰岛素、胰岛素样生长因子 I 和 II、生长激素、表皮生长因子、血小板衍生的生长因子)、细胞因子(如白细胞介素类)、细胞外基质成分、以及细胞间相互作用所诱导的细胞事件。

30 磷酸酪氨酸识别单位/酪氨酸磷酸识别单位/pTyr 识别单位均定义为对含有磷酸化酪氨酸残基(pTyr)的分子具有亲和力的蛋白质或糖蛋白区或结构域。pTyr 识别单位的无限制要求保护的本发明范围的实例有：PTP 酶、

SH2 结构域以及 PTB 结构域。

PTP 酶定义为能使含 pTyr 的蛋白质或糖蛋白去磷酸化的酶。PTP 酶的不限制要求保护的本发明范围的实例有：“经典” PTP 酶(细胞内 PTP 酶(如 PTP1B, TC-PTP, PTP1C, PTP1D, PTPD1, PTPD2)和受体型 PTP 酶(如 PTP α , PTP ϵ , PTP β , PTP γ , CD45, PTP κ , PTP μ))、双特异性磷酸酶(VH1, VHR, cdc25)、LMW - PTP 酶或酸性磷酸酶。

SH2 结构域(Src 同源物 2 结构域)是与含 pTyr(磷酸酪氨酸残基)之蛋白质结合的非催化性蛋白调节物,即 SH2 结构域均为 pTyr 识别单位。由大约 100 个氨基酸残基组成的 SH2 结构域在参与信号传递过程的多种不同分子中均有发现。以下是含有 SH2 结构域的蛋白质的非限制性举例: Src, Hck, Lck, Syk, Zap70, SHP-1, SHP-2, STATs, Grb-2, Shc, p85/P13K, Gap, vav (参见 Russell et al., FEBS Lett. 304:15-20 (1992); Pawson, Nature 373: 573-580 (1995); Sawyer, Biopolymers (Peptide Science) 47:243-261 (1998); 以及其中的参考文献)。

如本文所用,术语“连接的”或“-”(如表示骨架结构上的羰基连接点的-COR₁₁)表示稳定共价键,某些优选连接点为本领域技术人员所熟知。

术语“卤素”或“卤”包括氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”包括 C₁ - C₆ 饱和直链,亚甲基以及 C₂ - C₆ 不饱和脂肪族烃基、C₁ - C₆ 饱和支链及 C₂ - C₆ 不饱和脂肪族烃基、C₃ - C₆ 饱和环及 C₅ - C₆ 不饱和脂肪族烃基、和 C₁ - C₆ 饱和的直链或支链及 C₂ - C₆ 直链或支链不饱和的脂肪族烃基,所述基团可以被具有特定数目碳原子的 C₃ - C₆ 环状饱和及不饱和脂肪族烃基取代。例如,该定义应包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(Pr)、丁基(Bu)、戊基、己基、庚基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、异丙基(i-Pr)、异丁基(i-Bu)、叔丁基(t-Bu)、仲丁基(s-Bu)、异戊基、新戊基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊烯基、环己烯基、甲基环丙基、乙基环己基、丁基环戊基等等。

术语“取代的烷基”表示如上定义的烷基,其中取代基分别选自卤素、氰基、硝基、三卤甲基、氨基甲酰基、羟基、氧基、COR₅、C₁ - C₆ 烷基、C₁ - C₆ 烷氧基、芳氧基、芳基 C₁ - C₆ 烷氧基、硫代基、C₁ - C₆ 烷硫基、芳硫基、芳基 C₁ - C₆ 烷硫基、NR₇R₈、C₁ - C₆ 烷氨基、芳氨基、芳基 C₁ - C₆ 烷氨基、二(芳基 C₁ - C₆ 烷基)氨基、C₁ - C₆ 烷基羰基、芳基 C₁ -

C_6 烷基羰基、 $C_1 - C_6$ 烷基羧基、芳基羧基、芳基 $C_1 - C_6$ 烷基羧基、 $C_1 - C_6$ 烷基羰氨基、 $-C_1 - C_6$ 烷基-氨基 COR_{11} 、芳基 $C_1 - C_6$ 烷基羰氨基、四氢呋喃基、吗啉基、哌嗪基、 $-CO NR_7R_8$ 、 $-C_1 - C_6$ 烷基- $CONR_7R_8$ 、或饱和的或部分饱和的环状 5, 6 或 7 员胺、酰亚胺或内酰胺；其中 R_{11} 是羟基、

- 5 $C_1 - C_6$ 烷基、芳基、芳基 $C_1 - C_6$ 烷基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、芳氧基、芳基 $C_1 - C_6$ 烷氧基， R_5 如上所定义或为 NR_7R_8 ，其中 R_7 、 R_8 均如上所定义。

术语“饱和的，部分饱和的或芳族的环、二环或三环环系”代表但不限于吡丙啶基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、咪唑基、2-咪唑啉基、咪唑烷基、吡唑基、2-吡唑啉基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、吗啉基、哌啶基、
10 硫代吗啉基、哌嗪基、吲哚基、异吲哚基、1,2,3,4-四氢-喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、1,2,3,4-四氢-喹喔啉基、二氢吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、嘌呤基、咔唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩恶嗪基、亚氨基二苄基、亚氨基苄基。

术语“烷氧基”(如甲氧基、乙氧基、丙氧基、烯丙氧基、环己氧基)表示以上定义的含有通过氧桥连接的指定数量碳原子的“烷基”。术语“烷氧基烷基”表示如上定义的含有指定数量之碳原子的通过烷基连接的“烷氧基”。

术语“烷氧基烷氧基”表示如上定义的具有指定数量碳原子的通过氧原子连接的“烷氧基烷基”。

- 20 术语“芳氧基”(如苯氧基、萘氧基等)表示通过氧桥连接的如下定义的芳基。

术语“芳基烷氧基”(如苯乙氧基、萘甲氧基等)表示通过氧桥连接的如下定义的芳烷基。

术语“芳基烷氧基烷基”表示通过如上定义的有指定数量碳原子的“烷基”连接的如上定义的“芳基烷氧基”。

术语“芳硫基”(如苯硫基、萘硫基等)表示通过硫桥连接的如下定义的“芳基”。

术语“烷氧基羰基”(如甲酸甲酯、甲酸乙酯等)表示通过羰基连接的如上定义的“烷氧基”。

- 30 术语“芳氧基羰基”(如甲酸苯基酯、甲酸 2-噻唑基酯等)表示通过羰基连接的如上定义的“芳氧基”。

术语“芳基烷氧基羰基”(如甲酸苯甲基酯、甲酸苯乙基酯等)表示通过羰基连接的如上定义的“芳基烷氧基”。

术语“烷氧基羰基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的“烷基”连接的如上定义的“烷氧基羰基”。

- 5 术语“芳基烷氧基羰基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的“烷基”连接的如上定义的“芳基烷氧基羰基”。

术语“烷硫基”(如甲硫基、乙硫基、丙硫基、环己硫基等)表示通过硫桥连接的如上定义的有指定碳原子数的“烷基”。

- 10 术语“芳基烷硫基”(如苯基甲硫基、苯基乙硫基等)表示通过硫桥连接的如上定义的有指定碳原子数的“芳烷基”。

术语“烷硫基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的烷基连接的“烷硫基”。

术语“芳基烷硫基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的烷基连接的“芳基烷硫基”。

- 15 术语“烷氨基”(如甲基氨基、二乙基氨基、丁基氨基、N-丙基-N-己基氨基、(2-环戊基)丙基氨基、己烯基氨基、吡咯烷基、哌啶基等)表示通过氮桥连接的一或两个如上定义的有指定碳原子数的“烷基”。这两个烷基可能与它们所连接的氮原子一起形成含有 3 - 14 个碳原子以及 0 - 3 个额外的选自氮、氧或硫的杂原子的饱和、部分饱和或芳族的环、二环或三环的环系，
20 该环系可任选被至少一个 $C_1 - C_6$ 烷基、芳基、芳基 $C_1 - C_6$ 烷基、羟基、氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基 $C_1 - C_6$ 烷基、 NR_9R_{10} 、 $C_1 - C_6$ 烷氨基 $C_1 - C_6$ 烷基取代基取代，其中的烷基和芳基基团均可选择如定义部分所规定的取代， R_9 和 R_{10} 均如上述定义。

- 25 术语“芳基烷氨基”(如苯甲氨基、二苯乙氨基等)表示通过氮桥连接的一或二个如上定义的有指定碳原子数的“芳烷基”。这两个“芳烷基”可与连接它们的氮原子一起形成含有 3 - 14 个碳原子以及 0 - 3 个额外的选自氮、氧或硫的杂原子的饱和、部分饱和或芳族的环、二环或三环的环系，该环系可任选用至少一个 $C_1 - C_6$ 烷基、芳基、芳基 $C_1 - C_6$ 烷基、羟基、氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基、 $C_1 - C_6$ 烷氧基 $C_1 - C_6$ 烷基、 NR_9R_{10} 、 $C_1 - C_6$ 烷
30 氨基 $C_1 - C_6$ 烷基取代基取代，其中的烷基和芳基基团均可任选如定义部分所规定的取代， R_9 和 R_{10} 均如上述定义。

术语“烷氨基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的烷基连接的“烷氨基”。

术语“芳基烷氨基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的烷基连接的“芳基烷氨基”。

- 5 术语“芳烷基”(如苯甲基、苯乙基)表示通过有指定碳原子数或已被如上定义的烷基取代的烷基连接的如下定义的“芳基”。

术语“烷基羰基”(如环辛基羰基、戊基羰基、3-己烯基羰基)表示通过羰基连接的如上定义的有指定碳原子数的“烷基”。

术语“芳基羰基”(苯甲酰基)表示通过羰基连接的如上定义的“烷基”。

- 10 术语“芳烷基羰基”(如苯环丙基羰基、苯乙基羰基等)表示通过羰基连接的如上定义的有指定碳原子数的“芳烷基”。

术语“烷基羰基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的“烷基”连接的“烷基羰基”。

- 15 术语“芳烷基羰基烷基”表示通过如上定义的有指定碳原子数的烷基连接的“芳烷基羰基”。

术语“烷基羧基”(如庚基羧基、环丙基羧基、3-戊烯基羧基)表示如上定义的“烷基羰基”，其中的羰基也通过氧桥连接。

术语“芳基羧基烷基”(如苯基羧基甲基)表示如上定义的“芳基羰基”，其中的羰基也通过氧桥连接至有指定碳原子数的烷基链。

- 20 术语“芳烷基羧基”(如苯甲基羧基、苯基环丙基羧基等)表示如上定义的“芳基烷基羰基”，其中的羰基也通过氧桥连接。

术语“烷基羧基烷基”表示通过“烷基”连接的如上定义的有指定碳原子数的“烷基羧基”。

- 25 术语“芳烷基羧基烷基”表示通过“烷基”连接的如上定义的有指定碳原子数的“芳烷基羧基”。

术语“烷基羰氨基”(如己基羰氨基、环戊基羰基氨基甲基、甲基羰基氨基苯基)表示如上定义的“烷基羰基”，其中的羰基也通过氨基基团上的氮原子连接。所述氮原子本身可以被烷基或芳基取代。

- 30 术语“芳烷基羰氨基”(如苯甲基羰氨基等)表示如上定义的“芳烷基羰基”，其中该羰基也通过氨基上的氮原子连接。该氮原子本身可用烷基或芳基取代。

- 吡啶基、5-吡啶基)、5-四唑基、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、
- 5 7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(2-
- 10 苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基))、4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基(2-(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基)、
- 15 3-(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基)、4-(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基)、5-(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基)、6-(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基)、7-(4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩基))、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基(4-(4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基)、5-(4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基)、6-(4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基)、7-(4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基))、
- 20 吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、异吲哚基(1-异吲哚基、2-异吲哚基、3-异吲哚基、4-异吲哚基、5-异吲哚基、6-异吲哚基、7-异吲哚基)、1,3-二氢-异吲哚基(1-(1,3-二氢-异吲哚基)、2-(1,3-二氢-异吲哚基)、3-(1,3-二氢-异吲哚基)、4-(1,3-二氢-异吲哚基)、5-(1,3-二氢-异吲哚基)、6-(1,3-二氢-异吲哚基)、7-(1,3-二氢-异吲哚基))、
- 25 吡唑基(1-吡唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、6-吡唑基、7-吡唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、
- 30 咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂庚因基(5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-3-基、

5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂庚因基(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂庚因-5-基)、哌啶基(2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基)、吡咯烷基(1-吡咯烷基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基)、苯吡啶基(2-苯吡啶基、3-苯吡啶基、4-苯吡啶基)、苯嘧啶基(2-苯嘧啶基、4-苯嘧啶基、5-苯嘧啶基、6-苯嘧啶基)、苯吡嗪基、苯哒嗪基(3-苯哒嗪基、4-苯哒嗪基、5-苯哒嗪基)。

术语“芳羰基”(如2-硫代苯羰基、3-甲氧基-蒽羰基、唑羰基)表示通过羰基连接的如上定义的“芳基”。

术语“芳烷基羰基”(如(2,3-二甲氧苯基)-丙羰基、(2-氯萘基)戊烯羰基、咪唑基环戊羰基)表示如上定义的“芳烷基”，其中的“烷基”也通过羰基连接。

本发明的化合物具有不对称中心，并可以外消旋物、外消旋混合物、以及独立的对映异构体或非对映异构体形式存在，所有异构形式及它们的混合物均包括在本发明中。

式1的化合物的可药用的盐，其结构中有碱性或酸性基团，也包括在本发明的范围内。当有酸性取代基如-COOH、5-四唑基或-P(O)(OH)₂时，可形成铵盐、吗啉盐、钠盐、钾盐、钡盐、钙盐等，能作为剂型使用。当有碱性取代基如氨基或碱性杂芳基如吡啶基时，可形成酸性盐类如盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、三氟乙酸盐、三氯乙酸盐、乙酸盐、草酸盐、马来酸盐、丙酮酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、肉桂酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苦味酸盐等，以及包括 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)(已引入本文作参考)所列的可药用盐的相应酸的盐，均可作为剂型使用。

当有-COOH或-P(O)(OH)₂时，还可使用可药用的酯，如甲基、叔丁基、新戊酰氧甲基酯等，以及本领域用于改进溶解性或水解特征以便作为缓释剂或药物前体的那些已知酯。

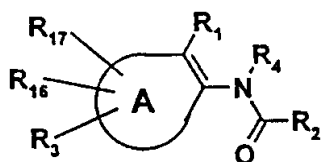
此外，本发明化合物中一部分可与水或常用有机溶剂形成溶剂化物。这样的溶剂化物也包括在本发明范围内。

术语“治疗有效量”应指能激发将由科研人员、兽医、医生或其他人进行研究的组织、系统、动物或人类的生物学或医学反应的药物或药剂的用量。

本发明的优选实施方案

式 1a 的化合物为本发明的优选化合物

5



10

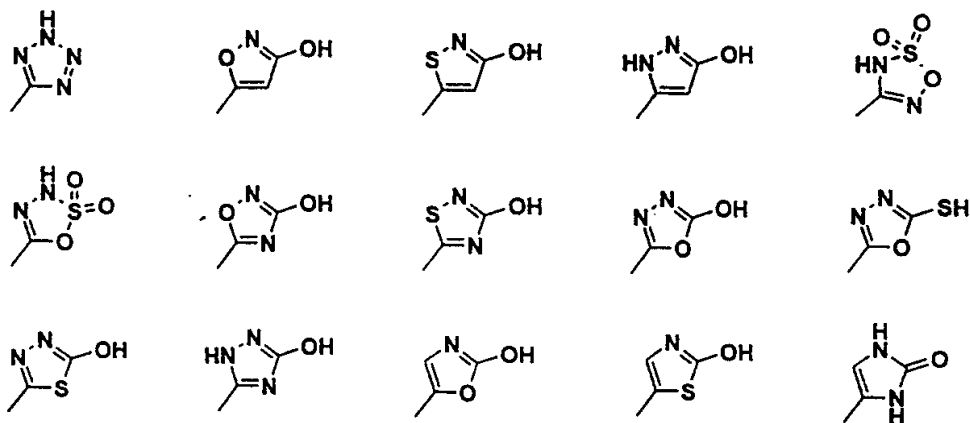
式 1a

其中

A 与双键一起表示吡啶基、苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吲唑基、苯并[b]异噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-b]吡啶基、4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃基或 4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基(etnanon)-噻吩并[2,3-b]吡啶基；

R₁ 为 COR₅、OR₆、CF₃、硝基、氰基、SO₃H、SO₂NR₇R₈、PO(OH)₂、CH₂PO(OH)₂、CHFPO(OH)₂、CF₂PO(OH)₂、C(=NH)NH₂、NR₇R₈ 或选自以下五元杂环：

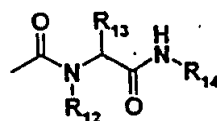
20



25

30

或 R_1 是

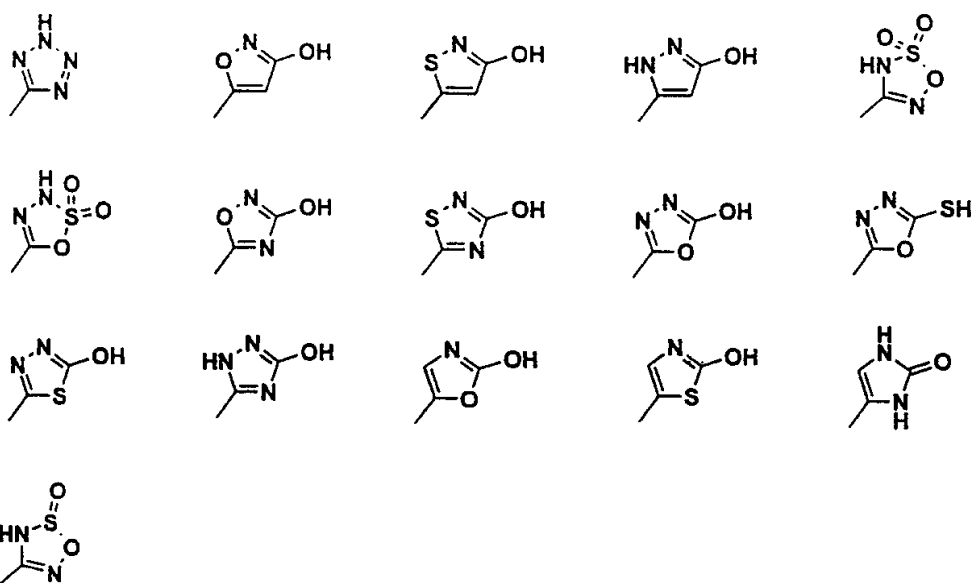


5

其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

R_2 为 COR_5 、 OR_6 、 CF_3 、硝基、氰基、 SO_3H 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、
10 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 NR_7R_8 或选自以下五元杂环：

15



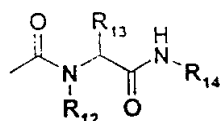
20

25

R_3 、 R_{16} 和 R_{17} 分别为氢、卤素、硝基、氰基、三卤甲基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、羟基、羧基、羧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、芳氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、硫代基、
30 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_1 - C_6 烷基、芳硫基、芳基 C_1 - C_6 烷基、芳基

C₁-C₆ 烷硫基 C₁-C₆ 烷基、NR₇R₈、C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基、芳基 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基、二(芳基 C₁-C₆ 烷基)氨基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羰基 C₁-C₆ 烷基、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羧基、C₁-C₆ 烷基羧基 C₁-C₆ 烷基、芳羧基、芳基 C₁-C₆ 烷基羧基、芳基 C₁-C₆ 烷基羧基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基氨基、C₁-C₆ 烷基羰基氨基 C₁-C₆ 烷基、-羰基 NR₇C₁-C₆ 烷基 COR₁₁、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基氨基、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基氨基 C₁-C₆ 烷基、CO NR₇R₈ 或 C₁-C₆ 烷基 CO NR₇R₈，其中芳基和芳基基团可任选地取代，而 R₁₁ 为 NR₇R₈ 或 C₁-C₆ 烷基 NR₇R₈；或

10 R₃ 为



15 其中 R₁₂、R₁₃ 和 R₁₄ 分别为氢、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

R₄ 为氢、羟基、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、NR₇R₈、C₁-C₆ 烷氧基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

20 R₅ 为羟基、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、CF₃、NR₇R₈，其中烷基和芳基基团可任选地取代；

R₆ 为氢、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基，其中烷基和芳基基团可任选地取代；

R₇ 和 R₈ 分别选自氢、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、芳基羰基、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羧基或芳基 C₁-C₆ 烷基羧基，其中烷基和芳基基团可任选地取代；R₇ 和 R₈ 以及连接于它们的氮一起形成环、二环环系，其中含有 3 - 14 个碳原子以及选自氮、氧或硫的 0 - 2 个另外的杂原子，这一环系可任选地被至少一个下列基团取代：C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、羟基、C₁-C₆ 烷氧基、芳基 C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷氧基 C₁-C₆ 烷基、NR₉R₁₀ 或 C₁-C₆ 烷基氨基 C₁-C₆ 烷基，其中 R₉ 和 R₁₀ 分别选自氢、C₁-C₆ 烷基、芳基、芳基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、芳基羰基、芳基 C₁-C₆ 烷基羰基、C₁-C₆ 烷基羧基或芳基 C₁-C₆ 烷基羧基；其中烷基

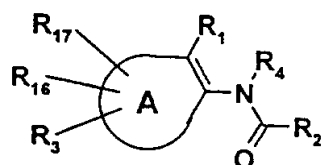
和芳基基团可任选地取代；

或 R_7 和 R_8 分别为饱和或部分饱和的环状的 5, 6 或 7 页的胺或内酰胺；
此外，本发明的优选化合物为 R_{16} 和 R_{17} 为氢的式 1a 的化合物。

本发明还包括以下式 1b 化合物：

5

10



式 1b

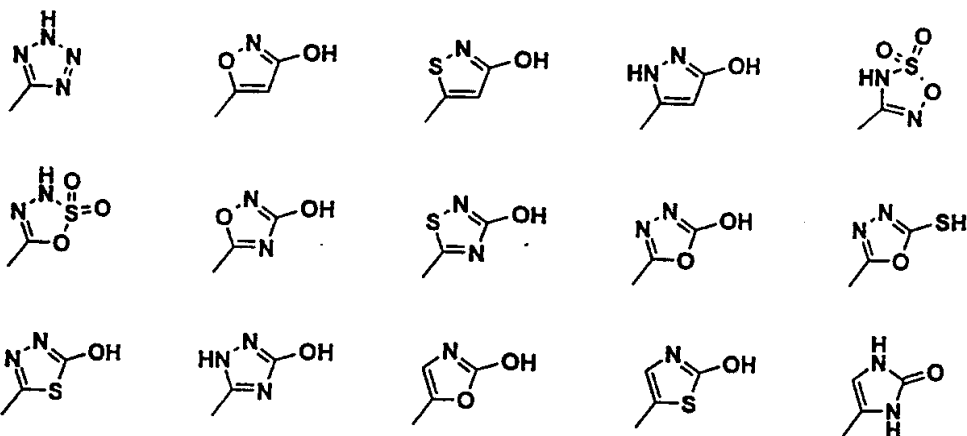
其中

A 与双键一起为芳基；

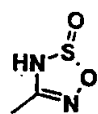
15

R_1 为氢、 COR_5 、 OR_6 、 CF_3 、硝基、氰基、 SO_3H 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 NR_7R_8 或选自以下五员杂环：

20

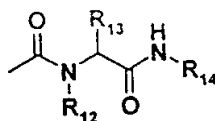


25



30

或 R_1 是

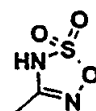
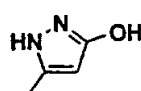
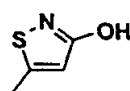
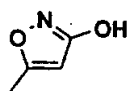
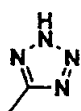


5

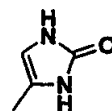
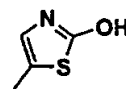
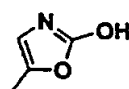
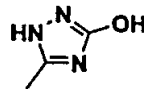
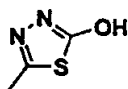
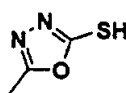
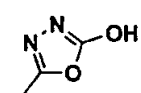
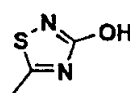
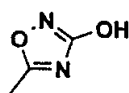
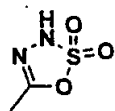
其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；

R_2 为 COR_5 、 OR_6 、 CF_3 、硝基、氰基、 SO_3H 、 $SO_2NR_7R_8$ 、 $PO(OH)_2$ 、 $CH_2PO(OH)_2$ 、 $CHFPO(OH)_2$ 、 $CF_2PO(OH)_2$ 、 $C(=NH)NH_2$ 、 NR_7R_8 或选自

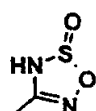
10 以下五元杂环：



15



20

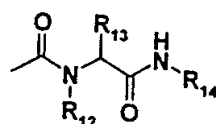


25

R_3 、 R_{16} 和 R_{17} 分别为氢、卤素、硝基、氰基、三卤甲基、 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳基 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧基、羧基、羧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羰基、芳氧基羰基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、芳氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基、芳基 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、硫代基、 C_1 - C_6 烷硫基、 C_1 - C_6 烷硫基 C_1 - C_6 烷基、芳硫基、芳基 C_1 - C_6 烷硫基、

30

- 芳基 C_1-C_6 烷基硫基 C_1-C_6 烷基、 NR_7R_8 、 C_1-C_6 烷基氨基 C_1-C_6 烷基、芳基 C_1-C_6 烷基氨基 C_1-C_6 烷基、二(芳基 C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基羰基 C_1-C_6 烷基、芳基 C_1-C_6 烷基羰基、芳基 C_1-C_6 烷基羰基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羧基、 C_1-C_6 烷基羧基 C_1-C_6 烷基、芳羧基、芳羧基 C_1-C_6 烷基、芳基 C_1-C_6 烷基羧基、芳基 C_1-C_6 烷基羧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基、 C_1-C_6 烷基羰基氨基 C_1-C_6 烷基、-羰基 $NR_7C_1-C_6$ 烷基 COR_{11} 、芳基 C_1-C_6 烷基羰基氨基、芳基 C_1-C_6 烷基羰基氨基 C_1-C_6 烷基、 $CONR_7R_8$ 或 C_1-C_6 烷基 $CONR_7R_8$ ，其中芳基和芳基基团可任选地取代，而 R_{11} 为 NR_7R_8 或 C_1-C_6 烷基 NR_7R_8 ；或
- 10 R_3 为



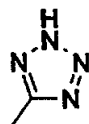
- 15 其中 R_{12} 、 R_{13} 和 R_{14} 均分别为氢、 C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；
- R_4 为氢、羟基、 C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基、 NR_7R_8 、 C_1-C_6 烷氧基，且烷基和芳基基团可任选地取代；
- R_5 为羟基、 C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基、 CF_3 、 NR_7R_8 ，其中
- 20 烷基和芳基基团可任选地取代；
- R_6 为氢、 C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基，其中烷基和芳基基团可任选地取代；
- R_7 和 R_8 分别选自氢、 C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、芳基羰基、芳基 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基羧基或芳基 C_1-C_6 烷基羧基，其中烷基和芳基基团可任选地取代；或
- 25

- R_7 和 R_8 以及连接于它们的氮一起形成饱和的、部分饱和的或芳族的环、二环或三环环系，其中含有 3 - 14 个碳原子以及选自氮、氧或硫的 0 - 3 个另外的杂原子，这一环系可任选地被至少一个下列基团取代： C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基、羟基、氧基、 C_1-C_6 烷氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 NR_9R_{10} 或 C_1-C_6 烷基氨基 C_1-C_6 烷基，其中 R_9 和 R_{10} 分别选自氢、 C_1-C_6 烷基、芳基、芳基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基羰基、芳
- 30

基羰基、芳基 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基羧基或芳基 C_1-C_6 烷基羧基；其中烷基和芳基基团可任选地取代；或

- R_7 和 R_8 分别为饱和或部分饱和的环状的 5, 6 或 7 员的胺或内酰胺；或它们的与可药用的酸或碱形成的盐，或任何旋光异构体或旋光异构体的混合物，包括外消旋混合物，或任意互变异构体。

本发明的特别优选的化合物为其中 R_1 为 5-四唑基，即



- 10 或 COR_5 ，且 R_2 为 COR_5 的式 1 那些化合物。
具体地，优选化合物中 R_5 为 OH 而 R_4 为氢。
以下化合物为优选：
- 2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸；
15 6-苯甲酰基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；
6-苯甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；
6-甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-6-苯乙基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；
5-苯甲酰基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；
20 5-苯甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；
5-甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-5-苯乙基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[3,2-c]吡啶-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-羧酸；
25 2-(草酰-氨基)-6-吡啶-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；
2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-苯并吡喃-4H-2-羰基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；
30 6-(3-甲氧基-苯甲基)-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸；

- 6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-7-羧酸;
 6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸;
 1-(3-甲氧基-苯基)-6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-6-吡啶-3-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-6-吡啶-4-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-5-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸;
 3-[4-(3-吗啉-4-基-丙酰基)-哌嗪-1-基甲基]-6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-6-噻吩-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-6-氧-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-6,6-二氧-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃-3-羧酸;
 2-((2-H-四唑-5-基)氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;
 N-(3-(2H-四唑-5-基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)草酸;
 2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3,6-二羧酸 6-苯甲酯;
 2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3,6-二羧酸 6-乙酯;
 6-乙酰-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-6-苯基氨基甲酰基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸;
 5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;
 5-(苯甲酰氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;
 5-苯甲酰氧基甲基-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;
 2-(草酰-氨基)-5-(1-氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并

[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

1-(2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-2-氧-乙基)-6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-7-羧酸；

N-(4-羧基甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸；

N-(4-羧基亚甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸；

5 N-(4-羧基甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-草酸；

N-(4-羧基亚甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-草酸；

N-(4-(2H-四唑-5-基甲基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸；

N-(4-(2H-四唑-5-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)-草酸；

2-(草酰-氨基)-5-((3-苯氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-

10 c]吡喃-3-羧酸；

5-((3,5-二甲氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((3,5-二-三氟甲基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

15 5-((环己烷羧基-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((3-二甲基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((4-乙酰基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并

20 [2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-环戊-2-烯基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-乙酰基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

25 5-((3-甲氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((4-二甲基氨基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((4-苯氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-

30 c]吡喃-3-羧酸；

5-((4-乙氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-

c]吡喃-3-羧酸；

5-(丁-2-烯酰氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-4-苯基-丁酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
5 [2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((5-氧-己酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

4-羧基甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩并苯-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((2-噻吩-2-基-乙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
10 [2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(((1H-吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(((1H-吡啶-3-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(((1H-吡啶-5-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
15 [2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((3-吡啶-3-基-丙烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩
并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-4-苯基-丁-2-烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻
20 吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(4-苯甲氧基-苯氧基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-
5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-4H-苯并吡喃-3-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-
噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(((5-苯甲氧基-1H-吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-
25 5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((3-噻吩-2-基-丙烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩
并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-苯并吡喃-4H-3-羰基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻
30 吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((3-苯基-丙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]

吡喃-3-羧酸；

5-(((呋喃-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]

吡喃-3-羧酸；

5-(((萘-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡

5 喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((2-苯氧基-乙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-

c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(苯基乙酰基氨基-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

10 5-((2-(3,4-二甲氧基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(4-乙氧基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

15 2-(草酰-氨基)-5-((3-苯基-丙烯酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((3-(3,5-二甲氧基-苯基)-丙烯酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((5-氧-吡咯烷-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

20 5-(((呋喃-3-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((噻吩-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

25 5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((哌嗪-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((1-氧-吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

30 2-(草酰-氨基)-5-(((吡啶-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-(((吡啶-3-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 5-((3-苯磺酰基-丙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-(3,5-二氟-苯基)-丙烯酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-戊-2-烯酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((6-氧-庚酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 5-((2-(4-二甲基氨基-苯基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((苯并(1,3)间二氧杂环戊烯-5-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 5-((2-乙酰基氨基-3-苯基-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-乙酰氧基-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((2-氧-3-苯基-丙酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-((2-苯甲酰氨基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-((4-氧-戊酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 5-((3-呋喃-2-基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((2-乙酰基氨基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并

[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

2-(草酰-氨基)-5-((2-苯磺酰基-乙酰基氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-苯甲磺酰基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并

5 [2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1H-吡啶-3-基)-2-氧-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-
5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((3-(1H-吡啶-3-基)-2-氧-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-
噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

10 5-((3-(2-硝基-苯基)-2-氧-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻
吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-乙酰基氨基-3-苯基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-
5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

15 5-(((1-乙酰-吡咯烷-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻
吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酰氨基)-甲
基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-氧-丁-3-烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-
二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

20 5-((3-1H-苯并咪唑-2-基)-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻
吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-丁酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-
4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

25 5-((2-乙酰基氨基-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-乙酰基氨基-4-甲磺酰基-丁酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-
5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-4-甲基-戊酰氨基)-甲基)-2-(草酰-
氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

30 5-((2-乙酰基氨基-3-甲基-丁酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-
噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-3-苯基-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-((3-呋喃-3-基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 5-((2-1,2-二氢化茚-2-基-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(((9,10-二氧-9,10-二氢-蒽-2-羰基)-氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

10 5-((2-(萘-1-氧基)-乙酰基氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-4H-苯并吡喃-2-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(((3-氧-1,2-二氢化茚基-1-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

15 5-((2-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丙酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

20 7-(乙酰基氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

2-(草酰-氨基)-5-(((3-氧-1,2-二氢化茚-1-羰基)-氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(2,4-二氧-噻唑烷基-3-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

25 5-(5,6-二氧-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(1,3-二氧-1,3,4,5,6,7-六氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

30 2-(草酰-氨基)-5-(1,1,3-三氧-1,3-二氢-1H-苯并[d]异噻唑-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-[(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-

c]吡喃-3-羧酸；

N-(6-羟基-3-羟基甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸；

2-(草酰-氨基)-6-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸；

5 5-(2-甲基-4-氧-4H-喹唑啉-3-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(5-氯-1,3-二氧-6-氮磺酰-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

10 5-(5,7-二氧-5,7-二氢-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(1,3-二氧-1,3-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(5,7-二氧-5,7-二氢-吡咯并[3,4-b]哌嗪-6-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

15 5-(5-硝基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(1,3-二氧-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

20 5-(4,6-二氧-4,6-二氢-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4,6-二氧-4H,6H-噻吩并[3,4-c]吡咯-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4,6-二氧-2,6-二氢-吡咯并[3,4-c]吡啶-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

25 5-(4,6-二氧-4,6-二氢-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(2-乙酰基氨基-4,6-二氧-4,6-二氢-吡咯并[3,4-d]噻唑-5-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

30 5-(5-羟基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(5-甲氧基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二

氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-羟基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-甲氧基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二

5 氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-硝基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-乙酰基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

10 5-(2,6-二氧-4-三氟甲磺酰-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-甲磺酰-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

15 5-(5-甲基氨基甲酰基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(5-乙基氨基甲酰基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(5-丙基氨基甲酰基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

20 2-(草酰-氨基)-5-(1-硫代-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-二甲基氨基甲酰基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

25 5-(4-甲基氨基甲酰基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(4-氨基甲酰基甲基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

30 5-(4-羧甲基-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸；

5-(3,5-二氧-2,3-二氢-5H-苯并[f][1,4]氧氮杂庚因(oxazepin)-4-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(2-乙酰基氨基-5,7-二氧-5,7-二氢-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5 5-(4-(4-乙酰基氨基-苯磺酰基)-2,6-二氧-哌嗪-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

5-(4-(甲氧基-甲基-氨基甲酰基)-2,6-二氧-哌啶-1-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸;

药理学方法

10 用 PTP1B 的截短形式(对应于最初 321 个氨基酸)评估用本领域技术人员熟知的公开方法表达在大肠杆菌中并纯化为近似均一性的化合物的生物活性。酶反应采用基本如 Burke et al. (Biochemistry 35: 15989-15996 (1996))所述的标准条件进行。实验条件如下: 将适当浓度的本发明化合物加入含有不同浓度的底物磷酸对硝基苯酯(浓度范围是: 0.16-10mM - 终浓度)的反应混合物中。所用缓冲液为 100mM 乙酸钠 pH 5.5, 50mM 氯化钠, 0.1%(w/v)牛血清白蛋白和 5mM 二硫苏糖醇(总体积为 100ml)。反应通过加入酶而开始, 是在微滴板上 25 °C 进行 60 分钟。加 NaOH 使反应中止。酶活性通过对该化合物和磷酸对硝基苯酯在 405nm 处测定吸收值并进行适当校正后而确定。数据用适合经典 Michaelis Menten 酶动力学模型的非线性回归进行分析。抑制作用以 μM 为单位的 K_i 值表示。代表性实验的结果示于表 1

表 1 本发明化合物对经典的 PTP1B 的抑制作用

实验编号	PTP1B
	K_i 值(μM)
1	51
2	37
6	3

此外, 用与评估 PTP1B 抑制作用所描述的基本相同的方法评估这些化合物对 PTP α 抑制作用的生物活性。根据如上对本发明化合物活性的评估, 它们在选自以下疾病的治疗中有效: I 型糖尿病、II 型糖尿病、葡萄糖耐量异常、胰岛素抗性和肥胖。此外, 根据对它们的活性的如上评估, 本发明的化合物在选自以下疾病的治疗中有效: 免疫功能紊乱包括自身免疫病、伴有凝

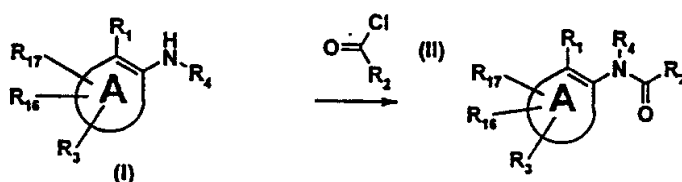
血系统功能紊乱的疾病、过敏性疾病包括哮喘、骨质疏松症、增生性病症包括癌症和牛皮癣、伴有生长激素的合成或效应降低或增加的疾病、伴有调节生长激素释放和/或对生长激素之应答的激素或细胞因子合成的减少或增加的疾病、脑部疾病包括早老性痴呆和精神分裂症、以及传染病。

5 化合物的合成

根据本发明的一方面，本发明的化合物按以下所述的反应图解说明的方法通过使氨基取代的芳基或杂芳基化合物(I)与式(II)的酰氯反应制备：

方法 A

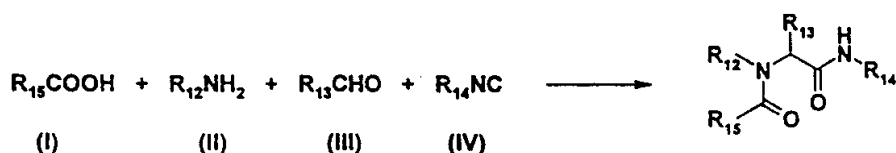
10



其中 A、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅和R₇如上述限定。

15

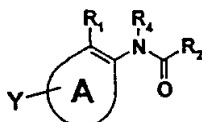
方法 B



20

通过使羧酸(I)、伯胺(II)和醛(III)与肟(IV)反应，其中R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅分别选自如上述定义的氢、C₁-C₆烷基、芳基、芳基C₁-C₆烷基，且烷基和芳基基团可任选地取代；或R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅分别选自

25



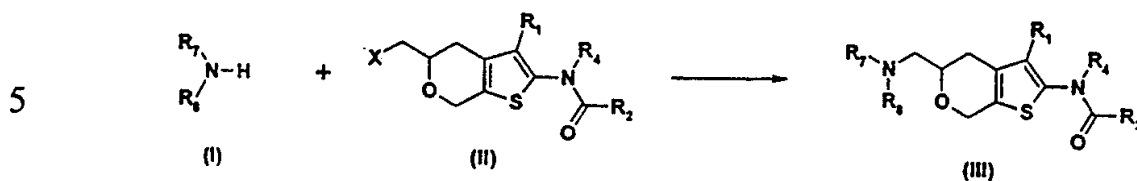
其中 Y 表示与 R₁₂、R₁₃、R₁₄和R₁₅的连接点，且 A、R₁、R₂和R₄如上
述定义。

30

在一优选方法中，上述四成分 Ugi 反应可通过将其中任一种所述成分连

接在固相载体上而进行。因此，合成可以以组合化学的方法完成。

方法 C



使胺(I)和取代的 4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃(II)在碱性条件(如 K₂CO₃，在 N,N-二甲基甲酰胺或甲乙酮中)或在 Mitsunobu 条件(Oyo Mitsunobu, Synthesis, (1981)1-28)下反应以产生(III)，其中 X 为 OH，OSO₂Me 或卤素，和 R₁、R₂、R₄、R₇和 R₈如上定义。

10 制备乙酰氧基甲酯的一般方法(C. Schultz et al, The Journal of Biological Chemistry, 1993, 268, 6316-6322): 将羧酸(1 当量)悬浮于干乙腈(每 0.1mmol 2 ml)中。加入二异丙胺(3.0 当量)，再加乙酸溴甲基酯(1.5 当量)。于室温氮环境下将混合物搅拌过夜。减压除去乙腈以产生油，将油用乙基乙酯稀释并水洗(3x)。有机相经无水硫酸镁干燥。过滤，然后减压除去溶剂，得粗制油。产物用适当溶剂体系经硅胶柱色谱纯化。

20 本发明还提供可在本发明的新治疗方法中应用的适于局部、经口、和非肠道途径使用的药用制剂。本发明的化合物可以片剂、水或油性悬浮液、钉剂、含片、粉剂、颗粒剂、乳剂、胶囊、糖浆或酞剂形式口服给药。口服的组合物可包含一或多种选自下的试剂：香化剂、调味剂、着色剂和防腐剂，以制备出精致可口的药用制剂。片剂包含活性成分和无毒可药用赋形剂，这些赋形剂适于制备片剂。这些赋形剂可以是，如(1)惰性稀释剂如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；(2)粒化剂及分解剂如玉米粉或海藻酸；(3)粘合剂如淀粉、明胶或金合欢胶；以及(4)润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。这些片剂可不包被或用已知技术包被以推迟在胃肠道的分解和吸收，从而在较长时间段中产生缓释作用。例如，可使用某种延时物质如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯。包被可用美国专利第 4,256,108；4,160,452；和 4,265,874 号所述的技术实施，以形成可控制释放的渗透性治疗片剂。

30 口服制剂可为坚硬的明胶胶囊形式，其中活性成分与惰性固体稀释剂如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合。它们还可较为柔软的明胶胶囊形式，其中活性成分与水或油基质如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

水性悬浮液通常包含活性物质和适于制备水性悬浮液的赋形剂。这类赋形剂可以是(1)悬浮剂如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、西黄蓍胶和金合欢胶；(2)分散剂或润湿剂，其可为(a)天然磷脂如卵磷脂；(b)烯化氧与脂肪酸的缩合产物如聚氧乙烯硬脂酸酯；(c)烯化氧与长链芳香醇的缩合产物如十七乙氧基十六烷醇醚；(d)乙烯化氧与脂肪酸衍生的偏酯以及己糖醇的缩合产物如聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯，或(e)乙烯化氧与衍生自脂肪酸的偏酯以及己糖醇酐的缩合产物如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。药用组合物可为无菌注射液或含油的悬浮液。该悬浮液可根据已知方法用上述的适当的分散剂或润湿剂以及悬浮剂配制。无菌注射剂也可作为包容于无毒性的非胃肠道途径可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射液或悬浮液，如1,3-丁二醇中的溶液。可能用到的可接受的载体或溶剂有水，林格溶液，和等渗的氯化钠溶液。此外，无菌的固定油也常规作为溶剂或悬浮基质使用。为此，可使用任何柔和固定的油包括合成的单或二甘油酯。此外，脂肪酸如油酸可在注射制剂中使用。

本发明的化合物还可以直肠给药的栓剂给药。这些组合物可通过将药物与适当无赋形剂混合制备，该赋形剂常温下为固体但在直肠温度下为液体并因此在直肠中溶化从而可释放药物。这类物质为可可脂和聚乙二醇。

本发明的化合物也可借脂质体运送系统的形式给药，如小单层囊泡、大单层囊泡、以及多层囊泡。脂质体可由各种磷脂，如胆固醇、硬脂酰胺、或磷脂酰胆碱形成。

局部用药时，含有式1的化合物的乳膏、软膏剂、凝胶剂、溶液或悬浮液均可使用。

本发明化合物的剂量水平在每天每公斤体重约0.5mg - 约100 mg的范围内，优选每天每公斤体重约20mg - 约50 mg(每天每位病人约25mg - 约5g)。可与载体物质组合成单一剂量的活性成分的量将根据接受治疗的宿主以及具体的给药方式而变化。例如，给人口服用药的制剂可包含5mg - 1g活性成分并组合适当和方便量的载体物质，可能占组合物总组合物的约5 - 约95%。剂量单位形式通常包含约5mg - 约500mg的活性成分。

然而应理解，对任一病人的具体剂量水平将取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、健康状况、性别、饮食、给药时间、给药途径、排泄速率、联合用药以及所治疗疾病的严重程度。剂量需由临床医生根据具体情况而定。

实施例

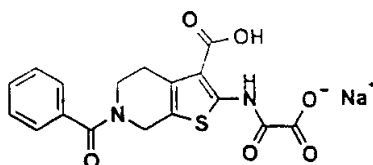
制备式 I 化合物的方法，含有式 I 化合物的制剂用下列实施例进一步说明，但是不认为这些实施例限制本发明的范围。

下文中，TLC 为薄层色谱， CDCl_3 为氘氯仿， CD_3OD 为四氘甲醇而 DMSO- d_6 为六氘二甲亚砜。化合物的结构通过元素分析或 NMR(标题化合物中特征性质子的峰值在适当的位置呈现)证实。 ^1H NMR 化学位移(δ_{H})以内部参照标准四甲基硅烷以下区域的每百万分之几(ppm)表示。M.p.: 是熔点，以 $^{\circ}\text{C}$ 表示，未校正。柱色谱用 W.C. Still et al., J. Org. Chem. 43: 2923 (1978)所述技术在 Merck silica gel 60 (Art. 9385)上实施。实施 HPLC 分析用 $5\text{ }\mu\text{m}$ C18 $4 \times 250\text{ mm}$ 色谱柱以水与乙腈的各种混合物洗脱，流速为 1 ml/min ，如实验部分所述。

Wang-树脂是带有 4-羧甲基苯乙醚接头的聚苯乙烯。

作为起始原料使用的化合物为已知化合物或能通过已知方法轻易制备的化合物。

实施例 1



20 6-苯甲酰-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸单钠盐

在配有 Dean-Stark 分水器的三口反应烧瓶中将 N-苯甲酰-4-哌啶酮(20.0 g, 0.1 mol)、氨基乙酸乙基酯(10.9 ml, 0.1 mol)、乙酸铵(2.0 g)和乙酸(6 ml)在苯(100 ml)中的混合物回流加热 1h。反应混合物冷却后用乙酸乙酯(100 ml)稀释，水洗($3 \times 100\text{ ml}$)、饱和氯化钠水溶液(80 ml)洗涤，干燥(MgSO_4)，过滤，真空蒸发，得定量收率的(1-苯甲酰-哌啶-4-亚基)-氨基-乙酸乙酯的慢结晶油。

将上述苯甲酰-哌啶-4-亚基的化合物(10.0 g, 0.034 mol)、硫(1.13 g, 0.035 mol)、吗啉(6.5 ml)在乙醇(35 ml)中的混合物于 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热 2h，并于室温搅拌过夜。沉淀经过滤，用 96%乙醇洗涤($3 \times 50\text{ ml}$)、乙醚洗涤($3 \times 50\text{ ml}$)，真空干燥，得 9.27 g (84%)的 2-氨基-6-苯甲酰-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯固体。

向上述搅拌的 4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯(5.0 g, 0.015 mol)、三乙基胺(4.21 ml, 0.03 mol)在干四氢呋喃(30 ml)中的混合物于 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 滴

加乙基草酰氟(1.9 ml, 0.017 mol)在干四氢呋喃(20 ml)中的溶液。所得反应混合物室温搅拌 18h, 倒入冰水(300 ml)中, 用乙酸乙酯抽提(3×100 ml)。混合的有机抽提物用饱和氯化钠水溶液(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO_4), 过滤, 真空蒸发, 得 4.2 g (84%)的 6-苯甲酰-2-(乙氧基草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯结晶油。

向上述噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯(4.2 g, 9.76 mmol)的乙醇(100 ml)溶液中加入氢氧化钠(0.9 g, 21.46 mmol)的水(100 ml)溶液。所得反应混合物室温搅拌 18h。挥发物经真空蒸发, 残留物溶于水(100 ml), 用乙酸乙酯洗涤(2×100 ml)。水相中加入浓盐酸至 pH=1, 沉淀经过滤, 水洗(2×50 ml), 乙醚洗涤(2×30 ml)并于 50 °C 真空干燥, 得 2.9 g (79%)的标题化合物固体。

M.p.: 无定形的(Amorph)

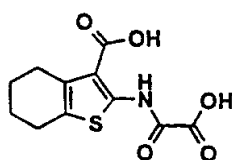
元素分析, 计算值($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_1\text{Na}_1, 1 \times \text{H}_2\text{O}$):

C, 49.28%; H, 3.65%; N, 6.76%。实测值:

C, 49.31%; H, 3.86%; N, 6.53%。

以下化合物用类似于实施例 1 所述的方法制备。

实施例 2



2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸

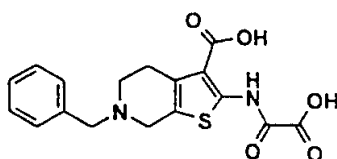
M.p.: 230 - 231 °C

元素分析, 计算值($\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{S}$):

C, 49.07%; H, 4.12%; N, 5.20%。实测值:

C, 49.87%; H, 4.37%; N, 5.06%。

实施例 3



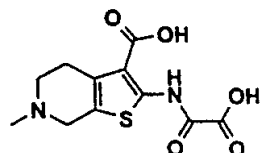
6-苯甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

元素分析, 计算值($C_{17}H_{16}N_2O_5S$, $1.75H_2O$):

C, 52.10%; H, 5.01%; N, 7.15%。实测值:

C, 52.11%; H, 4.81%; N, 7.01%。

5

实施例 4

10

6-甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

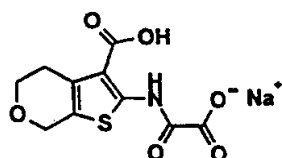
M.P.: $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$

元素分析, 计算值($C_{11}H_{12}N_2O_5S$, $0.6H_2O$):

C, 44.77%; H, 4.51%; N, 9.49%。实测值:

15

C, 44.54%; H, 4.17%; N, 9.21%。

实施例 5

20

2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸单钠盐

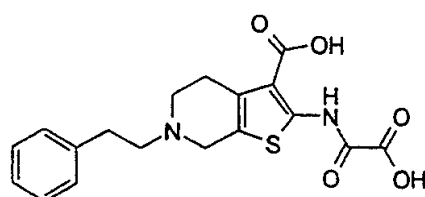
M.p.: $>250\text{ }^{\circ}\text{C}$

元素分析, 计算值($C_{10}H_8N_1O_6SNa$, $0.75 \times H_2O$):

25

C, 39.16%; H, 3.12%; N, 4.57%。实测值:

C, 39.29%; H, 3.67%; N, 4.41%。

实施例 6

30

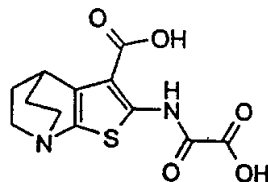
2-(草酰-氨基)-6-苯乙基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

元素分析, 计算值($C_{18}H_{18}N_2O_5S$, $1 \times H_2O$):

C, 55.09%; H, 5.14%; N, 7.14%。实测值:

C, 55.47%; H, 5.04%; N, 7.07%。

5

实施例 7

10

2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-4,7-桥亚乙基-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

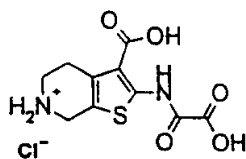
元素分析, 计算值($C_{12}H_{12}N_2O_5S$, $0.75 \times H_2O$):

C, 46.52%; H, 4.39%; N, 9.04%。实测值:

C, 46.48%; H, 4.79%; N, 8.87%。

实施例 8

15



20

2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸氢氯化物

以 4-氧-1-哌啶羧酸叔丁酯为起始原料。用 25%三氟乙酸的二氯甲烷液除去 Boc 基团。

M.p.: $> 250^\circ C$

元素分析, 计算值($C_{10}H_{10}N_2O_5S$, $1 HCl$, $0.5 \times H_2O$):

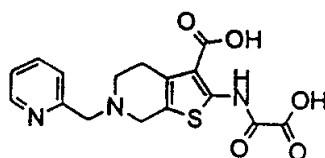
25

C, 38.35%; H, 4.34%; N, 8.64%。实测值:

C, 38.04%; H, 3.83%; N, 8.87%。

实施例 9

30



2-(草酰-氨基)-6-吡啶-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

向 2-(乙氧基草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸乙酯三氟乙酸盐(1.5 g, 3.40 mmol, 如实施例 8 所述制备)、碳酸钾(2.4 g, 17.1 mmol)、碘化钾(100 mg)在丙酮(40 ml)中的混合物中加入 2-吡啶甲基氯氢氯化物(0.61 g, 3.7 mmol)。所得混合物在回流加热的温度下搅拌 18h, 过滤并真空蒸发。残留物用乙醚研制(trituate), 固体物质过滤, 在硅胶(300 ml)上用乙酸乙酯/乙醇/三乙基胺的混合物(3:1:0.4)作洗脱剂进行纯化。收集纯化级分, 洗脱剂经真空蒸发, 得 650 mg (39%)的 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-吡啶-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸三乙基铵盐固体。

向上述三乙基铵盐(650 mg, 1.40 mmol)的乙醇(15 ml)溶液中加入 1 N 氢氧化钠水溶液(4.1 ml, 4.1 mmol), 然后加水(15 ml)。所得反应混合物室温搅拌 18h。挥发物经真空蒸发, 残留物溶于水(20 ml), 用乙醚(2 × 10 ml)洗涤。向水相加入 1N 盐酸至 pH=1, 并真空蒸发水相。残留物悬浮于 2-丙醇/水的混合物(1:1, 40 ml)中, 搅拌 1h, 固体经过滤并用 2-丙醇洗涤(2 × 15 ml), 于 50 °C 真空干燥, 得 181 mg (38%)的粗制标题化合物。将该粗制产物(181 mg)溶于水(10 ml)和 5N 氢氧化钠(10 ml)的混合物中, 用乙醚洗涤(2 × 10 ml)。水相用 1N 盐酸酸化为 pH=3, 沉淀经过滤并水洗(3 × 20 ml), 于 50 °C 真空干燥 18h, 得 51 mg(11%)的标题化合物固体。

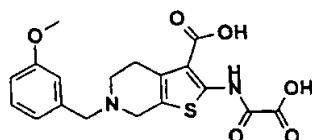
M.p.: 238-244 °C

元素分析, 计算值(C₁₆H₁₅N₃O₅S, 2.5 × H₂O):

C, 47.29%; H, 4.96%; N, 10.34%。实测值:

C, 47.43%; H, 4.84%; N, 10.00%。

用实施例 9 所述类似方法制备以下化合物。

实施例 10

6-(3-甲氧基-苯甲基)-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

M.p.: 233-237 °C

元素分析, 计算值($C_{18}H_{18}N_2O_6S$, $1 \times H_2O$):

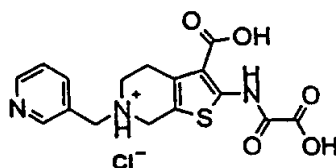
C, 52.93%; H, 4.94%; N, 6.86%。实测值:

C, 52.79%; H, 4.99%; N, 6.42%。

5

实施例 11

10



2-(草酰-氨基)-6-吡啶-3-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸 氢氯化物

15

M.p.: 234-238 °C

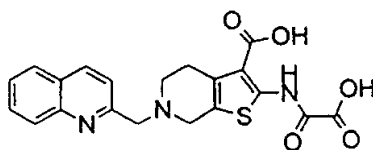
元素分析, 计算值($C_{16}H_{15}N_3O_5S$, $1 \times HCl$, $0.5 \times H_2O$):

C, 47.24%; H, 4.21%; N, 10.33%。实测值:

C, 47.35%; H, 4.10%; N, 10.35%。

实施例 12

20



25

2-(草酰-氨基)-6-喹啉-2-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

M.p.: > 250 °C

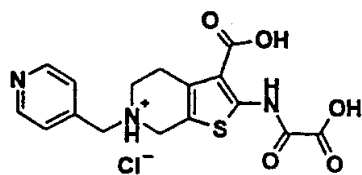
元素分析, 计算值($C_{20}H_{17}N_3O_5S$, $1 \times H_2O$):

C, 55.95%; H, 4.22%; N, 9.61%。实测值:

30

C, 55.94%; H, 4.46%; N, 9.78%。

实施例 13



5

2-(草酰-氨基)-6-吡啶-4-基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸
氢氯化物

M.p.: 230-235 °C

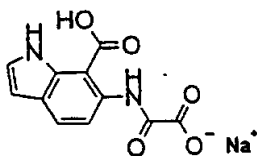
元素分析, 计算值($C_{16}H_{15}N_3O_5S$, $1 \times HCl$, $1 \times H_2O$):

10 C, 46.21%; H, 4.36%; N, 10.10%。实测值:

C, 45.82%; H, 4.42%; N, 10.02%。

实施例 14

15



6-(草酰-氨基)-1H-吲哚-7-羧酸单钠盐

20 向搅拌的 6-氨基-1H-吲哚-7-羧酸乙酯(1.5 g, 7.3 mmol, 按 J. Org. Chem. 61, 1155-1158 (1996)所述而制备)、三乙基胺(1.55 ml, 11.0 mmol)在干四氢呋喃(100 ml)中的溶液于 0 °C 滴加乙基草酰氯(980 μ l, 88.0 mmol)的干四氢呋喃(10 ml)溶液。所得反应混合物室温搅拌 2h, 倒入冰水(300 ml)中, 沉淀经过滤并于 50 °C 真空干燥, 得 2.25 g (100%)的 6-(乙氧基草酰-氨基)-1H-吲哚-7-羧酸乙酯油。

25 向上述 1H-吲哚-7-羧酸乙酯(2.0 g, 6.60 mmol)的乙醇(30 ml)溶液中加入 1N 含水氢氧化钠(16.4 ml, 16.4 mmol)的水溶液(30ml)。所得反应混合物室温搅拌 18h。挥发物经真空蒸发, 向残留的水相加 1N 盐酸使 pH=1。沉淀经过滤, 水洗(2×50 ml)、乙醚洗(2×30 ml), 于 50 °C 真空干燥, 得 1.34 g (82%)的标题化合物固体。

30 M.p.: > 250 °C

元素分析, 计算值($C_{11}H_7N_2O_5Na$, $1.5 \times H_2O$):

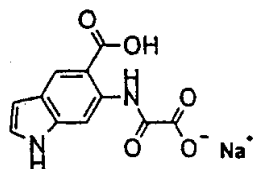
C, 44.46%; H, 3.39%; N, 9.43%。实测值:

C, 44.31%; H, 3.34%; N, 9.00%。

用类似于实施例 14 所述的方法制备以下化合物。

实施例 15

5



6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸钠盐

10

6-氨基-1H-吡啶-5-羧酸乙酯按 J. Org. Chem. 61, 1155-1158 (1996)所述而制备。

M.p.: > 250 °C

元素分析, 计算值(C₁₁H₇N₂O₅Na, 1.5 × H₂O):

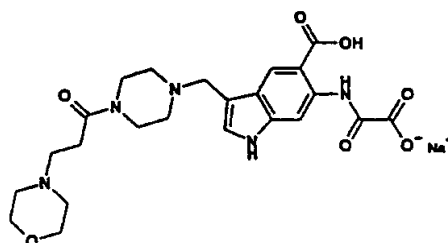
C, 44.46%; H, 3.39%; N, 9.43%。实测值:

15

C, 44.44%; H, 3.68%; N, 9.00%。

实施例 16

20



3-[4-(3-吗啉-4-基-丙酰)-哌嗪-1-基甲基]-6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸钠盐

25

向用冰冷却的 37% 含水甲醛(2.7 g, 33.0 mmol)之乙酸(8 ml)溶液中滴加哌嗪-1-羧酸叔丁酯(2.7 g, 15 mmol)溶液。搅拌 15 分钟后, 加入在乙酸(80 ml)和四氢呋喃(80 ml)混合物中的 6-(乙氧基草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸(4.0 g, 13.0 mmol)溶液, 所得反应混合物室温搅拌 18h。挥发物经真空蒸发, 向残留物加水(100 ml)。水相用乙酸乙酯(2 × 100 ml)洗涤, 混合的有机抽提物用水洗(2 × 100 ml), 饱和含水氯化铵洗(1 × 80 ml), 干燥(MgSO₄), 过滤并真空蒸发。残留物经乙醚(50 ml)研制, 沉淀经过滤并经乙醚洗涤, 于 50 °C 真

30

空干燥, 得 3.4 g (51%) 的 3-(4-叔丁氧羰基-哌嗪-1-基甲基)-6-(乙氧基草酰-氨基)-1H-吲哚-5-羧酸乙酯固体。

向上述 6-(乙氧基草酰-氨基)-1H-吲哚-5-羧酸乙酯的二氯甲烷溶液(20 ml) 中室温加入三氟乙酸(20 ml)。所得混合物搅拌 1h, 挥发物经真空蒸发, 残留物加水(50 ml), 所得混合物搅拌 1/2h。沉淀经过滤并水洗(50 ml), 乙醚洗(50 ml), 于 50 °C 真空干燥, 得 3.6 g (100%) 的 6-(乙氧基草酰-氨基)-3-哌嗪-1-基甲基-1H-吲哚-5-羧酸乙酯三氟乙酸盐固体。

向用冰冷却的上述哌嗪(3.0 g, 5.81 mmol)在二氯甲烷(100 ml)和三乙胺(2.5 ml)中的混合物中滴加氯丙酰氯化物(0.6 ml, 6.39 mmol)的二氯甲烷(10 ml)混合物。所得混合物室温搅拌 1h, 水洗(50 ml), 干燥(MgSO₄), 过滤并真空蒸发, 得 1.8 g (68%) 的 3-(4-丙烯酰-哌嗪-1-基甲基)-6-(乙氧基草酰-氨基)-1H-吲哚-5-羧酸乙酯油。

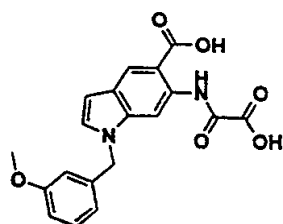
向上述丙烯酰-哌嗪(0.5 g, 1.1 mmol)的乙醇(50 ml)溶液中加入吗啉(0.24 g, 2.74 mmol)。所得混合物在回流温度下搅拌 18h, 挥发物经真空蒸发。残留物溶于水(50 ml), 用 1N 盐酸将 pH 调为 2, 并用乙酸乙酯洗(2 × 50 ml)。水相用 1N 氢氧化钠中和, 沉淀经过滤、水洗、于 50 °C 真空干燥 3h, 得 0.3 g (50%) 的 6-(乙氧基草酰-氨基)-3-[4-(3-吗啉-4-基-丙酰)-哌嗪-1-基甲基]-1H-吲哚-5-羧酸乙酯固体。

向上述 1H-吲哚-5-羧酸乙酯(0.2 g, 0.37 mmol)的乙醇(5 ml)溶液中加入氢氧化钠(45 mg, 1.10 mmol)的水(15 ml)溶液。所得反应混合物室温搅拌 18h, 加 1N 盐酸将 pH 调至 1。水相经乙酸乙酯洗(2 × 25 ml)并加 1N 氢氧化钠使 pH 调至 5, 然后加入二氯甲烷(25 ml)。沉淀经过滤, 水洗(50 ml)及于 50 °C 真空干燥得 30 mg (17%) 的标题化合物固体。

M.p.: > 250 °C

LC-MS (E⁺) M/Z 488

实施例 17



1-(3-甲氧基-苯甲基)-6-(草酰-氨基)-1H-吡啶-5-羧酸

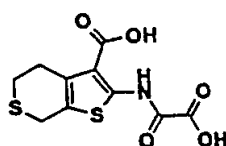
向 6-氨基-1H-吡啶-5-羧酸乙酯(1.0 g, 3.30 mmol ; 按 J. Org. Chem. 61, 1155-1158 (1996)所述而制备)的干 N,N-二甲基甲酰胺(40 ml)溶液中加入氢化钠(0.28 g, 7.3 mmol; 60%, 在矿物油中)。反应混合物搅拌 1.5h, 滴加 3-甲氧基苯甲基氯(0.5 ml, 3.6 mmol)的干 N,N-二甲基甲酰胺(2.5 ml)溶液。所得反应混合物搅拌 1.5 h, 倒入水(300 ml)中并用乙醚洗涤(3 × 100 ml)。不溶物经过滤除去, 水相加 1N 盐酸酸化至 pH=4。沉淀经过滤并水洗, 于 50 °C 真空干燥, 得 400 mg (29%)的 6-(乙氧基草酰-氨基)-1-(3-甲氧基-苯甲基)-1H-吡啶-5-羧酸乙酯固体。

- 10 向上述 1H-吡啶-5-羧酸乙酯(0.3 g, 0.7 mmol)的乙醇(10 ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠(2.1 ml, 2.1mmol)和水(10ml)。所得反应混合物室温搅拌 18h。挥发物经真空挥发, 加 1N 盐酸将 pH 调至 2, 沉淀经过滤和水洗, 于 50 °C 真空干燥, 得 230 mg (89%)的标题化合物固体。

M.p.: 222 - 226 °C

- 15 元素分析, 计算值(C₁₉H₁₆N₂O₆, 0.4 × H₂O):
C, 60.77%; H, 4.51%; N, 7.46%。实测值:
C, 60.96%; H, 4.44%; N, 7.28%。
用类似于实施例 1 所述的方法制备以下化合物。

20 实施例 18

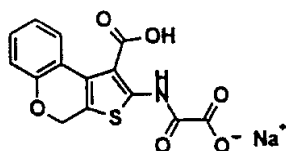


25 2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸

元素分析, 计算值(C₁₀H₉NO₅S₂):
C, 41.48%; H, 3.16%; N, 4.88%。实测值:
C, 41.97%; H, 3.20%; N, 4.69%。

30

实施例 19



5 2-(草酰-氨基)-9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃-3-羧酸钠盐

向 4-苯并二氢吡喃-4-酮(cromanone)(20 g, 0.14 mol)、氰基乙酸乙基酯(16.8 g, 0.15 mol)和乙酸铵(11.4 g, 0.15 mol)的苯(500 ml)溶液中加入乙酸(5 ml), 所得反应混合物在回流加温度下加热 18h, 将所形成的水收集在 Dean-Stark 水阀中。再加入一些乙酸铵(10 g, 0.13 mol), 继续在回流温度下加
10 热 8h。挥发物经真空蒸发, 向残留物加水(500 ml), 水相用乙酸乙酯(2 × 200 ml)抽提。混合的有机抽提物经水洗(2 × 100 ml)、饱和氯化钠水溶液(100 ml)洗、干燥(MgSO₄)、过滤并真空蒸发, 得 28 g 以 1:1 混合的未改变的起始物料和苯并二氢吡喃-4-亚甲基-氰-乙酸乙酯油。

向该粗制品的乙醇(250 ml)溶液中加入硫(2.5 g, 0.08 mol)和吗啉(15
15 ml)。所得反应混合物经于 50 °C 搅拌 4h 并冷却至室温和过滤。挥发物经真空蒸发, 得 30 g 粗制品。

将该产物分为两部分, 用乙酸乙酯/庚烷混合物(1:3)在硅胶(900ml)上半纯化。收集半纯化级分, 溶剂经真空蒸发得粗制油, 该粗制油溶于乙醚(80 ml), 加庚烷(125 ml)使之结晶。沉淀经过滤, 用庚烷洗涤, 于 50 °C 真空干燥
20 18h, 得 8.9 g (24%)的 2-氨基-9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃-3-羧酸乙酯固体。

向 0 °C 搅拌的上述 2-氨基-6H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃-3-羧酸乙酯(2.9 g, 10.53 mmol)、三乙基胺(3 ml)的干四氢呋喃(100 ml)的溶液中滴加乙基草酰氯(1.6 g, 11.6 mmol)的干四氢呋喃(20ml)溶液。所得反应混合物室温搅拌 1.5h, 倒入冰水(200 ml)中, 沉淀经过滤并于 50 °C 真空干燥, 得 2.6 g (66%)的 2-(乙
25 氧基草酰-氨基)-9H-噻吩并[2,3-c]苯并吡喃-3-羧酸乙酯固体。

向上述乙酯(1.5 g, 4.0 mmol)的乙醇(25 ml)溶液中加入氢氧化钠(480 mg, 12 mmol)和水(50 ml)。所得反应混合物室温搅拌 42h。加水(100 ml), 混合物用乙醚(100 ml)洗涤。加高浓度盐酸将水相的 pH 调至 1, 沉淀经过滤, 水洗并于 50 °C 真空干燥 6h, 得 0.6 g (47%)的标题化合物固体。

30 M.p.: 227 - 228 °C

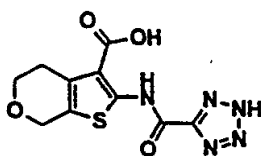
元素分析, 计算值(C₁₄H₉NO₆SNa, 0.5H₂O):

C, 48.01%; H, 2.59%; N, 4.00%。实测值:

C, 48.39%; H, 2.93%; N, 3.93%。

实施例 20

5



10

2-((2H-四唑-5-羰基)氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

向冷却至-20℃的N,N-二甲基甲酰胺(1.6 ml)和乙腈(5 ml)的混合物中滴加草酰氯(0.8g, 6.31 mmol)和乙腈(1 ml)混合物。所得混合物搅拌15分钟,加四唑-5-羧酸二钾盐(1 g, 5.25 mmol, 按J. Med. Chem.29, 538-549 (1986)所述而制备), 所得混合物再搅拌20分钟。在10分钟内向混合物中滴加2-氨基-4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(1.3 g, 5.25 mmol)、吡啶(2.2 ml)和乙腈(2.5 ml)的溶液。使反应混合物在回流温度加热0.5h后回到室温。冷却的反应混合物加入水(100 ml)中, 加高浓度盐酸调pH为1。沉淀经过滤, 庚烷洗涤, 于50℃真空干燥18h, 得1.3 g (70%)的2-((1H-四唑-5-羰基)氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

将上述叔丁酯(0.6 g, 1.71 mmol)溶于二氯甲烷(5 ml)中, 加入三氟乙酸(5 ml)。所得混合物室温搅拌40分钟。挥发物经真空蒸发, 向残留物加乙醚(50 ml)、水(25 ml)和1N氢氧化钠(2 ml)。经分相, 水相用乙醚(50 ml)洗涤, 并通过加高浓度的盐酸将pH调至1。沉淀经过滤, 水洗(25 ml)及于50℃真空干燥18h, 得190 mg (38%)的标题化合物固体。

M.p.: > 250℃

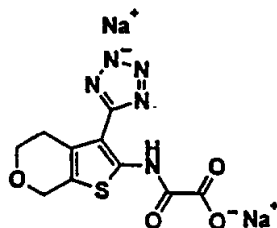
元素分析, 计算值(C₁₀H₉N₅O₄S, 0.25 × H₂O):

C, 40.07%; H, 3.19%; N, 23.36%。实测值:

C, 40.39%; H, 3.18%; N, 22.92%。

30

实施例 21



5

N-(3-(2H-四唑-5-基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)草酸二钠盐

将 2-氨基-4,5-二氢-7H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸乙酯(26 g, 0.114 mol)溶于甲酰胺(200 ml)中, 所得混合物回流温度下加热 1.5h。冷却至室温后将沉淀物过滤, 水洗(2 × 80 ml)并于 50 °C 真空干燥 18h, 得 10.0 g (42%)的 5,6-
10 二氢-8H-吡喃[4',3':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮固体。

将上述嘧啶-4-酮(7.0 g, 0.04 mol)和 N,N-二甲基苯胺(0.2 ml)加至磷酸氯(70 ml)中。所得混合物回流加热 2h, 冷却并加至冰水(700 ml)中。沉淀物过滤, 悬浮于乙酸乙酯(400 ml)和水(250 ml)的混合物中并搅拌 15 分钟。水相经分层除去, 有机相用饱和含水氯化钠(100 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 过滤并
15 真空蒸发, 得 5.2 g (68%)的 4-氯-5,6-二氢-8H-吡喃[4',3':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶固体。

向温的上述噻吩并-嘧啶(4.5 g, 0.02 mol)的乙醇溶液(40 ml)中滴加胼水合物(10.0 ml)的乙醇(20 ml)溶液。所得溶液回流加热 2h, 冷却至室温, 将沉淀过滤, 经乙醇(20 ml)洗涤并于 50 °C 真空干燥 1.5h, 得 3.2 g (73%)的 5,6-
20 二氢-8H-吡喃[4',3':4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基胼固体。

将上述胼(3.0 g, 0.014 mol)的 50%含水乙酸(100 ml)冰浴冷却, 滴加硝酸钠(1.0 g, 0.015 mol)的水溶液(10 ml)。反应混合物搅拌 2h, 将沉淀过滤, 水洗(25 ml)并于 50 °C 真空干燥 1h, 得 3.0 g (95%)的 10,11-二氢-8H-吡喃[4',3':4,5]噻吩并[3,2-e]四唑[5,1-c]嘧啶固体。

向上述四唑(2.5g, 0.011 mol)二噁烷(30 ml)溶液中滴加 1N 氢氧化钠(25 ml)。反应混合物搅拌 3h, 加至冰冷却的水(100 ml)中, 用乙酸调 pH 至 4。将沉淀过滤, 水洗(25 ml)并于 50 °C 真空干燥 18h, 得 2.2 g (82%)的 N-(3-(2H-
25 四唑-5-基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)甲酰胺固体。

将上述甲酰胺(0.6 g, 2.7 mmol)溶于干四氢呋喃(50 ml)中, 加三乙基胺(1ml)。所得混合物冰浴冷却, 滴加乙基草酰氯(0.4 g, 2.96 mmol)的干四氢呋喃(5 ml)溶液。所得反应混合物室温搅拌 2h, 挥发物经真空蒸发。向残留物中加
30

水(50 ml)、乙醚(50 ml)，并用 1N 盐酸调 pH=2，过滤除去一小部分沉淀。使有机相分层，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空蒸发。残留物(0.4g)悬浮于二氯甲烷(20 ml)中并搅拌 1h，将固体物质过滤并于 50 °C 真空干燥，得 0.16g (18%)的 N-(3-(2H-四唑-5-基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-2-基)草酸乙酯固体。

- 5 向上述草酸乙酯(0.16 g, 0.49 mmol)的乙醇(15 ml)溶液中加 1N 氢氧化钠(1.0 ml, 1.01 mmol)。所得反应混合物室温搅拌 2h。将沉淀过滤，用乙醇洗涤(10 ml)，于 50 °C 真空干燥 48h，得 140mg (83%)的标题化合物固体

M.p.: > 250 °C

元素分析，计算值($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_4\text{SNa}_2 \cdot 3 \times \text{H}_2\text{O}$):

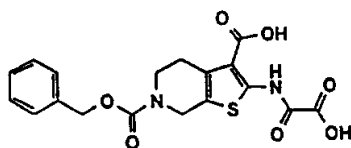
- 10 C, 30.54%; H, 3.33%; N, 17.81%。实测值:

C, 30.70%; H, 3.35%; N, 17.49%。

用类似于实施例 1 所述的方法制备以下化合物。

实施例 22

15



2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3,6-二羧酸 6-苯甲酯

20

M.p.: > 250 °C

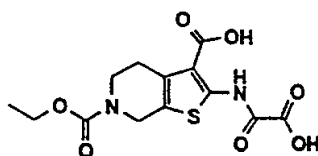
元素分析，计算值($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$):

C, 53.46%; H, 3.99%; N, 6.93%。实测值:

C, 53.44%; H, 4.15%; N, 6.69%。

实施例 23

25



30

2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡啶-3,6-二羧酸 6-乙酯

M.p.: 245-247 °C

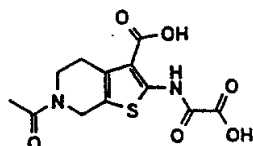
元素分析, 计算值($C_{13}H_{14}N_2O_7S$):

C, 45.61%; H, 4.12%; N, 8.18%。实测值:

C, 45.71%; H, 4.31%; N, 7.86%。

实施例 24

5



10 6-乙酰-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

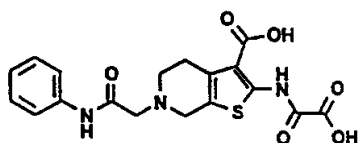
M.p.: 242 - 244 °C

元素分析, 计算值($C_{12}H_{12}N_2O_6S$, $0.25 \times H_2O$):

C, 45.50%; H, 3.98%; N, 8.84%。实测值:

C, 45.64%; H, 3.97%; N, 8.51%。

15 实施例 25



20

2-(草酰-氨基)-6-苯基氨基甲酰基甲基-4,5,6,7-四氢-噻吩并[2,3-c]吡啶-3-羧酸

M.p.: 244 - 246 °C

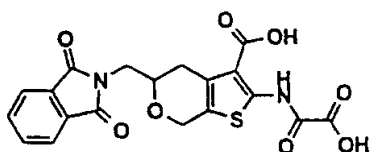
元素分析, 计算值($C_{18}H_{17}N_3O_6S$, $1 \times H_2O$):

25 C, 51.30%; H, 4.54%; N, 9.97%。实测值:

C, 51.08%; H, 4.52%; N, 9.63%。

实施例 26

30



5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

- 5 向苯甲氧乙醛(8.3 g, 0.06 mol)与苯(80 ml)的混合物中加入 1-甲氧基-3-三甲基甲硅烷氧基-1,3-丁二烯(10.6 g, 0.06 mol)。反应混合物在氮气环境中搅拌 15 分钟, 冷却至 0 °C, 滴加 0.5 M 氯化锌溶液(55 ml, 0.03 mol)。使反应混合物升至室温保持 16h 并真空蒸发。所得油用乙酸乙酯(100ml)稀释, 1N 盐酸洗涤(3 × 50ml), 饱和碳酸氢钠洗涤(3 × 50ml), 盐水洗(3 × 50ml), 干燥(MgSO₄)并真空蒸发。用乙酸乙酯/己烷混合物(1:2)作洗脱剂对所得油进行快速色谱。收集纯化级分, 真空蒸发后得 7.1 g (60%)的苯甲氧基-甲基-2,3-二氢-吡喃-4-酮的油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 - 7.31 (m, 6H), 5.42 (dd, J = 6, 1 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 17 Hz, 14 Hz, 1H), 2.41 (ddd, J = 17 Hz, 2 Hz, 1 Hz, 1H)。

- 15 将在乙酸乙酯(50ml)中的上述 2,3-二氢-吡喃-4-酮(7.1 g, 0.032 mol)和 10%吸附在碳上的钨(0.4g)置于 Parr bomb 摇动器中, 在 30 psi 的压力下加氢。将反应混合物振荡 2h, TLC 分析(甲醇/二氯甲烷 1:9)表明反应完全。将反应混合物通过塞力特硅藻土填料过滤, 挥发物经真空蒸发。残留物用乙酸乙酯作洗脱剂进行快速色谱。收集纯化级分, 真空蒸发后得 3.0g (75%)的 2-羧甲基-四氢-吡喃-4-酮的油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.36 - 4.29 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 2.65 - 2.43 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H, CH₂OH)。

- 25 将上述四氢-吡喃-4-酮(1.90 g, 0.015 mol)、氟基乙酸叔丁基酯(2.7g, 0.019 mol)、硫(0.51g, 0.016 mol)和吗啉(2.55 ml, 0.03 mol)溶于无水乙醇(20ml)中, 于 50 °C 加热 16h。使反应混合物冷却, 过滤, 滤液经真空蒸发。所得油溶于乙酸乙酯(50ml), 经水洗(2 × 50ml), 盐水洗(2 × 50ml)并干燥(MgSO₄)。溶剂经真空蒸发, 残留物用乙酸乙酯/己烷(1:1)作洗脱剂进行快速色谱。收集纯化级分, 真空蒸发后得 3.7g (90%)的 2-氨基-5-羟甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (s, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 3H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 1H), 1.54 (s, 9H).

将上述羧酸叔丁酯(3.0g, 0.015 mol)、苯邻二甲酰亚胺(2.10g, 0.014 mol)和三苯基膦(3.68g, 0.014)溶于干四氢呋喃(60 ml)中, 在氮气环境中冷却至 0
5 $^{\circ}\text{C}$ 。于 0 $^{\circ}\text{C}$ 滴加偶氮二羧酸二异丙基酯(DIAD)(2.71 ml, 0.014 mol), 使该溶液搅拌过夜, 缓慢升至室温。挥发物经真空蒸发, 所得固体溶于乙酸乙酯(60 ml)中。有机相经盐水洗(2 $\times$ 50ml), 干燥(MgSO_4)并真空蒸发。对残留物进行快速色谱, 起始用乙酸乙酯/己烷(1:3)的混合物洗脱。一旦产物开始洗脱, 将洗脱剂混合物换成乙酸乙酯/己烷(1:2)。收集纯化级分, 真空蒸发后得 2.90g
10 (47%)的 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 5.94 (bs, 2H), 4.59 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.0 - 3.98 (m, 2H), 3.83 - 3.79 (m,
15 1H), 2.87 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

将上述 4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.5g, 1.2 mmol)溶于二氯甲烷(5ml), 在氮气环境中加三乙基胺(0.33ml, 2.4 mmol)和咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(0.47g, 2.4 mmol)。使反应混合物在室温下搅拌 18 小时。挥发物经真空蒸发, 固体残留物溶于乙酸乙酯(20ml)。有机相经 1%盐酸洗涤(2
20 $\times$ 10ml), 盐水洗(2 $\times$ 10ml), 干燥(MgSO_4)。将有机相真空蒸发得 0.64g (99%)的 2-(叔丁氧羰基-氨基)-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.48 (s, 1H, NHCO), 7.88 - 7.86 (m, 2H), 7.74 - 7.72 (m, 2H), 4.78 (d, J = 19 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 19 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 2H), 3.88 -
25 3.80 (m, 1H), 2.97 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 17 Hz, 9 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.54 (s, 9H).

将上述叔丁酯(2.8g, 5.16 mmol)溶于三氟乙酸和二氯甲烷的混合物(1:5)(36ml)中。反应混合物于室温搅拌 6h。沉淀物过滤, 经乙醚洗涤, 于 50
30 $^{\circ}\text{C}$ 真空干燥, 得 1.26g (57%)的标题化合物固体。

M.p.: 245.2 - 245.6 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H, NHCO), 7.95 - 7.80 (m, 4H), 4.75 (d, J = 20 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 20 Hz, 1H), 3.96 - 3.69 (m, 3H), 3.01 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 18 Hz, 9 Hz, 1H)。

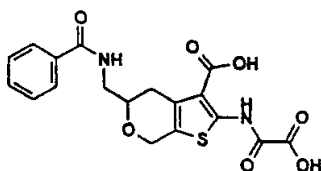
5 元素分析, 计算值($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$):

C, 53.02%; H, 3.28%; N, 6.51%。实测值:

C, 53.01%; H, 3.31%; N, 6.41%。

实施例 27

10



5-(苯甲酰氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

15

将 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.33g, 0.60mmol)溶于乙醇(2ml)和二氯甲烷(3ml)的溶液中。加入胍(28 μ l, 0.9mmol), 反应混合物于氮气环境中室温搅拌 24h。TLC 分析表明仍有起始物料。再加一些胍(28 μ l, 0.9mmol), 反应混合物于室温下再搅拌 16h, 然后于 45 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5h。真空浓缩该混合物, 重新溶于二氯甲烷, 不溶物过滤除去。收集滤液并真空浓缩得粗制 5-氨基甲基-2-(叔丁氧草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体, 该固体不必进一步纯化便可进行后续步骤。

20

将上述粗制的 5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.25g, 0.60mmol)悬浮于二氯甲烷和乙腈的混合物(1:1, 5ml)中。依次加入三乙基胺(0.25ml, 1.8mmol)、1-羟基-苯并三唑水合物固体(0.10g, 0.72mmol)和 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氢氯化物固体(0.14g, 0.72mmol)。使这种不均匀的反应混合物室温搅拌 2 天, 此后该混合物变得均匀。溶剂经真空蒸发, 溶于二氯甲烷的残留物用 1M 盐酸洗 2 次, 然后用饱和碳酸氢钠洗涤。有机相经干燥 (Na₂SO₄)、过滤并真空浓缩得到一种固体, 用乙酸乙酯和己烷(1:1)的混合物作洗脱剂经快速色谱纯化该固体。收集纯化级分, 真空蒸发得 50 mg (经过两

25

30

步得 16%)的 5-(苯甲酰氨基-甲基)-2-(叔丁氧草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.46 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 6.72 (bs, 1H), 4.83 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 19$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 19$ Hz, 9 Hz, 1H), 1.61 (s, 9H), 1.58 (s, 9H)。

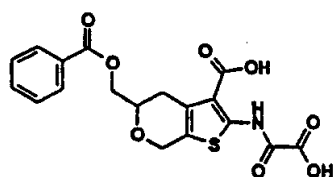
10 用 20%三氟乙酸/二氯甲烷液(2ml)处理上述苯甲酰氨基-甲基-噻吩并[2,3-c]吡喃(40mg, 0.078mmol)4h。挥发物经真空蒸发, 用二氯甲烷洗(chase)两次, 形成沉淀, 该沉淀经过滤和干燥产生 30 mg (95%)的标题化合物固体。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.31 (s, 1H), 8.63 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 3H), 4.80 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 18$, 1H), 2.52 (dd, $J = 18$ Hz, 9 Hz, 1H)。
LC/MS $[M-H]$: 403.39。

HPLC (254.4nm): 2.99 s, 84 %。

实施例 28

20



25 5-苯甲酰氧甲基-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

将 2-氨基-5-羟甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.23g, 0.87mmol)苯甲酸(0.10g, 0.96mmol)和三乙基胺(0.23ml, 1.7mmol)溶于二氯甲烷(4ml), 于氮气环境中搅拌。加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氢氯化物固体(0.17g, 0.96mmol)和 1-羟基-苯并三唑水合物(0.12g, 0.96mmol)固体。反应混合物室温搅拌 2 天, 之后将溶剂真空蒸发。将该粗制混合物溶于乙酸乙酯并用 1N 盐酸、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 并干燥(Na_2SO_4)。溶剂

经真空蒸发，产生一种黄色固体，用乙酸乙酯和己烷(1:2)的混合物作洗脱剂经快速色谱纯化该固体。收集纯化级分，真空蒸发得 0.22g (70%)的 2-氨基-5-苯甲酰氧甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 2.88 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17 Hz, 10 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)。

LC/MS $[\text{M}+\text{H}]$: 390.48

10 在氮气环境中向溶于干四氢呋喃(5ml)的上述羧酸叔丁酯(0.18g, 0.45mmol)中加入三乙基胺(0.18ml, 1.4mmol)和咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(0.26g, 1.4mmol)。反应混合物室温搅拌 3h。挥发物经真空蒸发，所得固体重新溶于乙酸乙酯(10ml)。有机相用 1%盐酸($2 \times 10\text{ml}$)、盐水($2 \times 10\text{ml}$)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤并真空使溶剂蒸发。所得油用乙酸乙酯和己烷(1:2)的混合物作洗脱剂经快速色谱纯化，得到 0.20g (90%)的 5-苯甲酰氧甲基-2-(叔丁氧草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.85 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.03 - 3.99 (m, 1H), 2.99 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 17 Hz, 11 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H), 1.60 (s, 9H)。

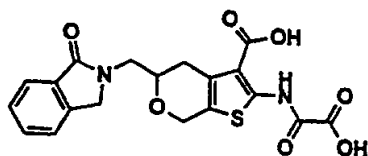
20 将上述二叔丁酯(0.15g, 0.29mmol)溶于 20%三氟乙酸的二氯甲烷(3ml)溶液中。该溶液迅速显出暗桔黄色并很快变成红色。反应混合物于室温搅拌 1.5h。挥发物经真空蒸发得到棕色固体，用乙醚和水洗涤该固体并过滤。所得固体经真空干燥，得 30mg (25%)的标题化合物固体。

25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.40 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.67 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5 Hz, 2H), 4.02 - 3.99 (m, 1H), 2.99 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 16 Hz, 9 Hz, 1H)。

30 LC/MS $[\text{M}-\text{H}]$: 404.05.

HPLC (254.4 nm): 7.16 s, 90 %.

实施例 29



2-(草酰-氨基)-5-(1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并 [2,3-c]吡喃-3-羧酸

向 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.308g, 0.74mmol)的无水乙醇(5ml)溶液中加入胼
(47μl, 1.48mmol)。反应混合物于 80 °C 搅拌 4h，再室温搅拌 12h。形成的沉
淀经过滤，滤液经真空浓缩。向该油性残留物中加入二氯甲烷(15ml)，形成
的沉淀过滤除去。滤液经真空浓缩，得到 0.19g (90%)2-氨基-5-氧甲基-4,7-
二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (bs, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.64 - 3.60 (m, 1H), 2.92 -
2.84 (m, 2H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 1.53 (s, 9H).
LC-MS [M+H]⁺: 285

将邻苯二醛(52mg, 0.36mmol)溶于无水乙腈(2ml)和乙酸(44μl ,
0.72mmol)的混合物中。加入上述 2-氨基-5-氧甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]
吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.11g, 0.36mmol)，反应混合物于室温搅拌 20 分钟。挥发
物经真空蒸发，残留物溶于乙酸乙酯(25ml)。有机混合物用饱和碳酸氢钠
(5ml)、1%盐酸(5ml)、盐水(5ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤并真空蒸发。残
留物经色谱纯化用乙酸乙酯/二氯甲烷的 15% - 17%的梯度洗脱，得到 45mg
(30%)的 2-氨基-5-(1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-
c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.47 -
7.43 (m, 2H), 4.68 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 3H), 3.99 (dd, J = 14 Hz, 3 Hz,
1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 2.88 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.55 (dd, J =
17 Hz, 11 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H)。

向 2-氨基-5-(1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(45mg, 1.1mmol)的无水二氯甲烷(4ml)溶液中加入咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(73mg, 3.3mmol)和三乙基胺(17 μ l, 1.1mmol)。反应混合物于氮气环境中室温搅拌 5h。溶剂经真空蒸发, 粗制物质溶于乙酸乙酯(20ml)中。有机溶液用 0.5N 盐酸(3ml)、饱和碳酸氢钠(3ml)、盐水(5ml)洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空使溶剂蒸发。残留物依次用 100%的二氯甲烷和 17%的乙酸乙酯/二氯甲烷作洗脱剂进行色谱纯化, 得 54mg (91%)的 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-(1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.50 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 2H), 4.81 - 4.65 (m, 3H), 4.53 (d, J = 17 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 14 Hz, 3 Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 2.97 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 17 Hz, 11 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H), 1.56 (s, 9H)。

APCI-MS [M+H]⁺: 529.5

15

室温下用 50%三氟乙酸/二氯甲烷溶液(3ml)处理上述 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-(1-氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(52mg, 0.098mmol)4.5h。挥发物经真空蒸发, 残留物用二氯甲烷(10ml)洗(chase)三次。形成的固体经过滤, 并用二氯甲烷洗涤, 得 28mg (70%)的标题化合物固体。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.32 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 4.81 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.75 (d, J = 5 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16 Hz, 10 Hz, 1H)。

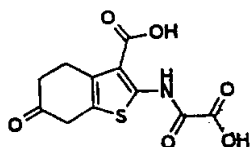
25

APCI-MS [M+H]⁺: 417.3

HPLC (254.4nm): 3.079 s (100 %)

30

实施例 30



5 2-(草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸

室温下将 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸 (3.0g, 0.013mol) 溶于水(40ml)、乙醇(20ml)和四氢呋喃(20ml)的混合物中。向所得混合物中加入 1N 氢氧化钠(20.24ml, 20.24mmol)。所得反应混合物于室温搅拌 72h，加高浓度盐酸将 pH 调至 3。沉淀经过滤，并用水(2 × 15ml)、乙醚(2 × 15ml)洗涤，于 50 °C 真空干燥，得 1.96g (73%) 的标题化合物固体。

M.p.: > 230 °C

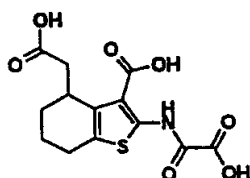
元素分析，计算值(C₁₁H₉NO₆S):

C, 46.64%; H, 3.30%; N, 4.94%。实测值:

C, 46.97%; H, 3.30%; N, 5.80%。

15 用类似于实施例 1 所述的方法制备以下化合物。

实施例 31



20

4-羧甲基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸

用 J. Am. Chem. Soc. 81, 3955-3959 (1959) 关于 2-乙氧基甲酰(carbethoxy)甲基环己酮的制备方法制备 2-甲氧基甲酰(carbmethoxy)甲基环己酮。

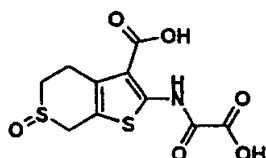
M.p.: > 250 °C

25 元素分析，计算值(C₁₃H₁₃N₁O₇S₁, 0.75H₂O):

C, 45.81%; H, 4.29%; N, 4.11%。实测值:

C, 45.79%; H, 4.02%; N, 4.08%。

实施例 32



30

2-(草酰-氨基)-6-氧-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸

按 J. Org. Chem. 27, 282-284 (1962)所述制备 1-氧-2,3,5,6-四氢-4H-噻喃-4-酮。

M.p.: > 250 °C

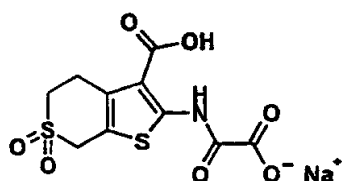
5 元素分析, 计算值($C_{10}H_9N_1O_6S_2$, $0.2 \times H_2O$):

C, 38.13%; H, 2.88%; N, 4.45%。实测值:

C, 37.98%; H, 2.82%; N, 4.29%。

实施例 33

10



15

2-(草酰-氨基)-6,6-二氧-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]噻喃-3-羧酸单钠盐

按 J. Org. Chem. 60, 1665-1673 (1995)所述制备 1,1-二氧-2,3,5,6-四氢-4H-噻喃-4-酮。

M.p.: > 250 °C

元素分析, 计算值($C_{10}H_8N_1O_7S_2Na_1$, $1 \times H_2O$):

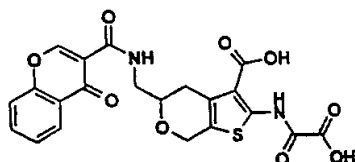
20 C, 33.43%; H, 2.81%; N, 3.90%。实测值:

C, 33.43%; H, 2.78%; N, 3.76%。

用类似于实施例 27 所述的方法制备以下化合物。

实施例 34

25



30

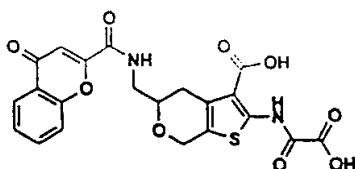
2-(草酰-氨基)-5-(((4-氧-苯并吡喃-4H-3-羧基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 9.47 (t, J = 4 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.90 (dt, J = 8 Hz, 2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.95 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 15 Hz, 8 Hz, 1H)。

LC/MS $[M-H]^-$: 471.4

HPLC (254.4 nm): 3.105 s, 94%.

10 实施例 35



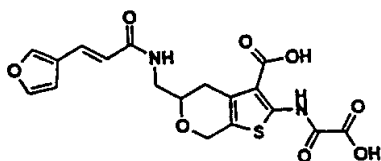
15 2-((草酰-氨基)-5-(((4-氧-苯并吡喃-4H-2-羰基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 9.33 (t, J = 4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 2.98 (d, J = 18 Hz, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 1H, partially obscured by DMSO)。

LC/MS $[M-H]^-$: 471.4

HPLC (254.4 nm): 2.886 s, 95 %.

25 实施例 36



30 5-((3-呋喃-3-基-丙烯酰氨基)-甲基)-2-((草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

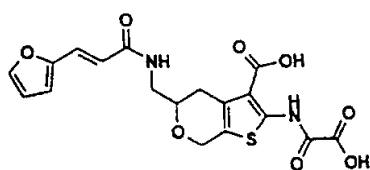
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.20 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.42 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2.53 (dd, 1H, 被 DMSO 部分遮盖)。

5 LC/MS $[\text{M-H}]^-$: 419.4

HPLC (254.4 nm): 2.822 s, 91%

实施例 37

10



5-(((3-呋喃-2-基-丙烯酰氨)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并
15 [2,3-c]吡喃-3-羧酸

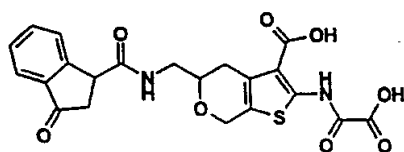
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.37 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 3$ Hz, 2 Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.48 - 3.32 (m, 2H), 2.91 (d, $J = 17$ Hz, 1H), 2.53 (dd, 1H, 被 DMSO 部分遮盖)。

20 $[\text{M-H}]^-$: 419.3

HPLC (254.4 nm): 2.815 s, 86%

实施例 38

25



30 2-(草酰-氨基)-5-(((3-氧-1,2-二氢化茚-1-羰基)氨基)甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

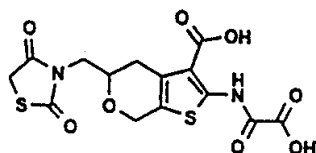
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 8.81 (bs, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.47 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 3H), 2.91 (d, J = 15 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 5 Hz, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮盖)。

5 LC/MS $[M-H]^-$: 457.5

HPLC (254.4 nm): 2.634 s, 97 %.

用类似于实施例 26 所述的方法制备以下化合物。

10 实施例 39



15

5-(2,4-二氧-四氢噻唑-3-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD and DMSO- d_6) δ 4.88 (m, 2H), 3.97 - 3.89 (m, 3H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.02 (m, 1H).

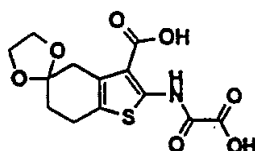
20

MS (ESI $(-)$): 399.

HPLC (254.4nm): 2.67, s, 100%.

25 用类似于实施例 1 所述的方法制备以下化合物。

实施例 40



30

2-(草酰-氨基)-5-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸

M.p.: 232-234 °C

元素分析, 计算值(C₁₃H₁₃NO₇S, 1 × H₂O):

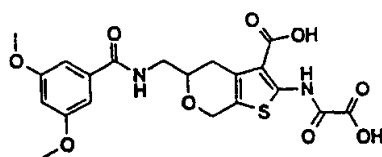
C, 45.22%; H, 4.38%; N, 4.06%。实测值:

5 C, 45.24%; H, 4.39%; N, 3.98%。

用类似于实施例 27 所述的方法制备以下化合物。

实施例 41

10

5-((3,5-二甲氧-苯甲酰氨基)-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

15

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.31 (s, 1H), 8.63 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.80 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.47 - 3.45 (m, 2H), 2.94 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 17 Hz, 11 Hz, 1H).

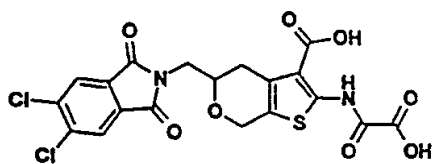
LC/MS [M-H]⁻: 463.4

20

HPLC (254.4 nm): 3.161 s, 93%

实施例 42

25

5-(5,6-二氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

30

于 0 °C 氮气环境中向 2-羟甲基-四氢-吡喃-4-酮(625mg, 4.81mmol)在吡啶 (778μl, 9.62mmol)和氯仿(6.0ml)混合物中的溶液中缓慢加入 4-硝基苯磺酰氯(1.60g, 7.22mmol)。使混合物升至室温, 搅拌 3h。加氯仿(30ml), 溶液

用 2.0N 盐酸($3 \times 10\text{ml}$)、5%NaHCO₃($3 \times 10\text{ml}$)和水($3 \times 10\text{ml}$)洗涤。有机相干燥(Na₂SO₄)，过滤并真空使溶剂蒸发。固体残留物用二氯甲烷:己烷:乙酸乙酯的梯度(1:1:0 - 8:0:2)作洗脱剂在硅胶上进行柱色谱纯化。收集纯化级分，挥发物经真空蒸发，得 0.98g (65%)的 4-硝基苯磺酸 4-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.37 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 2.57 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.20 - 4.26 (m, 3H), 8.14 (dd, 2H, J = 0.6 Hz, J = 9 Hz), 8.42 (dd, 2H, J = 0.6 Hz, J = 9 Hz).
MS *m/z*: 315.3 (M⁺).

10

4-硝基苯磺酸 4-氧-四氢-吡喃-2-基甲酯(0.5g, 1.59 mmol)乙二醇(986mg, 15.9mmol)和对甲苯磺酸(61mg, 0.32mmol)在苯(20ml)中回流 20h。真空使溶剂蒸发后得到固体。将该固体溶于二氯甲烷(30ml)中，然后依次用碳酸氢钠饱和水溶液($2 \times 5\text{ml}$)和水($2 \times 5\text{ml}$)洗涤。有机相干燥(Na₂SO₄)，过滤并真空使溶剂蒸发，得 582mg (100%)的 4-硝基苯磺酸 1,4,8-三氧-螺[4.5]癸-7-基甲酯固体。

15

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 - 1.73 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.96 (m, 4H), 4.15 (m, 2H), 8.12 (dd, 2H, J = 1.5 Hz, J = 9.0 Hz), 8.40 (dd, 4H, J = 1.5 Hz, J = 9.0 Hz).

20

MS *m/z*: 359.3.

室温下使 3,4-二氯苯邻二甲酰亚胺(90.2mg, 0.42mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2.0ml)中。在氮气环境环境中加入氢化钠(17mg, 0.42mmol)。再加入 4-硝基-苯磺酸 1,4,8-三氧-螺[4.5]癸-7-基甲酯(100mg, 0.28mmol)，混合物于 140 °C 加热 3h。冷却至室温后在反应混合物中加入冰水(5ml)并用乙酸乙酯($3 \times 15\text{ml}$)抽提该混合物。混合的乙酸乙酯抽提物用 1.0N 盐酸($2 \times 5\text{ml}$)、水($2 \times 5\text{ml}$)、饱和碳酸氢钠($2 \times 5\text{ml}$)和水($2 \times 5\text{ml}$)洗涤。经干燥(Na₂SO₄)，过滤并真空使溶剂蒸发后，得 97mg (94%)的 5,6-二氯-2-(1,4,8-三氧-螺[4.5]癸-7-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮固体。

25

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.95 (m, 4H), 7.95 (d, 2H, $J = 3$ Hz).

MS m/z : 373.7 (M^+).

- 5 将 5,6-二氯-2-(1,4,8-三氧-螺[4.5]癸-7-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮(87mg, 0.23mmol)溶于四氢呋喃(2.5ml)中。向该溶液中加入 1.0N 盐酸(1.0ml), 混合物于 75 $^\circ\text{C}$ 加热 20h。使这一不均匀的混合物真空蒸发而干燥, 所得固体溶于二氯甲烷(10ml)并水洗($3 \times 2\text{ml}$)。有机层经干燥(MgSO_4)、过滤及真空蒸发溶剂, 得 62.1mg (81%)的 5,6-二氯-2-(4-氧-四氢-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.31 - 2.41 (m, 2H), 2.48 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 2.62 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 7.96 (d, 2H, $J = 2.7$ Hz).

MS m/z : 331.1 (M^+).

15

- 5,6-二氯-2-(4-氧-四氢-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮(60mg, 0.18mmol)与氰基乙酸乙酸叔丁基酯(33.5mg, 0.24mmol)、元素硫(6.44mg, 0.20mmol)和吗啉(32.4 μl , 0.37mmol)在乙醇中于 50 $^\circ\text{C}$ 一起搅拌 20h。挥发物经真空蒸发, 所得固体溶于二氯甲烷(30ml)并水洗($2 \times 10\text{ml}$)。有机相经干燥(MgSO_4)、过滤并真空蒸发溶剂。残留物(111mg)用己烷和乙酸乙酯的混合物(1:1)作洗脱剂经制备 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 1mm)纯化。真空蒸发溶剂后获得纯化的化合物 28mg (32%)的 2-氨基-5-(5,6-二氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

- ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.54 (s, 9H), 2.90 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 7.95 (d, 2H, $J = 1.8$ Hz).

MS m/z : 483.3 (M^+), 427 ($\text{M}-57$).

- 室温下将 2-氨基-5-(5,6-二氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(27.5mg, 0.057mmol)、咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(55.8mg, 0.29mmol)和三乙基胺(16 μl , 0.114mmol)在四氢呋喃(2ml)中的混合物搅拌 20h。挥发物真空蒸发, 所得浆液溶于二氯甲烷(15ml)并水洗($3 \times 3\text{ml}$)。有机相经干燥(MgSO_4)、过滤并真空蒸发溶剂。残留物(35.7mg)

用己烷和乙酸乙酯(8:2)的混合物作洗脱剂经制备 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 0.5mm)纯化。分离得 8.5mg (24%)的 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-(5,6-二氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯。

- 5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (s, 18H), 2.68 (m, 1H), 2.97 - 3.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.63 - 4.68 (m, 1H), 4.77 - 4.82 (m, 1H), 7.97 (d, 2H, J = 2.1 Hz).

MS m/z 611.4 (M⁺).

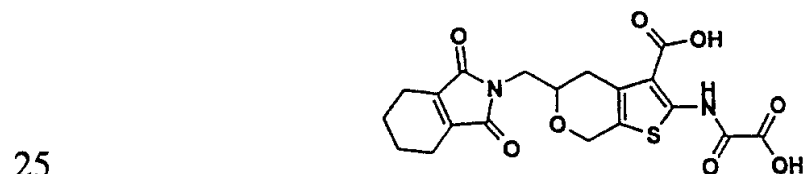
- 10 将 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-(5,6-二氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(3.5mg, 5.7x10⁻³mmol)溶于 20%三氟乙酸的二氯甲烷(1.0ml)溶液中并于室温搅拌 2h。挥发物经真空蒸发, 得 2.7mg (95%)的标题化合物固体。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 2.66 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.74 (m, 1H).

MS m/z 498.3 (M⁻).

- 20 以下化合物用类似于实施例 42 所述的方法制备。

实施例 43



5-(1,3-二氧-1,3,4,5,6,7-六氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

- 30 2-(1,4,8-三氧-螺[4.5]癸-7-基甲基)-4,5,6,7-四氢-异吲哚-1,3-二酮的油 73.1mg (62%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.42 - 1.58 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.94 (m, 6H), 5.9 (m, 2H).

2-(4-氧-四氢-吡喃-2-基甲基)-4,5,6,7-四氢-异喹啉-1,3-二酮的固体, 50mg
5 (92%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.61 (m, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 5.92 (m, 2H).

10 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3,4,5,6,7-六氢-异喹啉-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯的固体经制备型 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄, 1mm, 己烷:乙酸乙酯, 1:1)纯化而得 (36mg, 47%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (s, 9H), 2.22 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.89 (m, 2H).

15 MS m/z 419.5 (M^+), 363.4 ($M-57$).

2-(叔丁氧羰基-氨基)-5-(1,3-二氧-1,3,4,5,6,7-六氢-异喹啉-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯经制备型 TLC(Kieselgel 60F₂₅₄,
20 0.5mm, 己烷:乙酸乙酯, 8:2)纯化而得。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (s, 18H), 2.24 (m, 2H), 2.92 (m, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.91 (m, 2H).

MS m/z 545.4 (M^-), 489.4 ($M-57$).

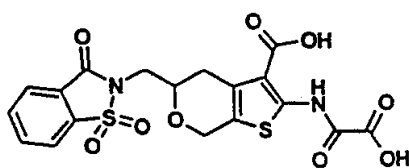
25 标题化合物以固体形式获得(17.2mg, 定量收率)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2.28 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.56 - 3.93 (m, 3H), 4.70 (m, 2H), 5.91 (m, 2H).

MS m/z 433.3 (M^-).

30

实施例 44



5

2-(草酰-氨基)-5-(1,1,3-三氧-1,3-二氢-1H-苯并[d]异噻唑-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

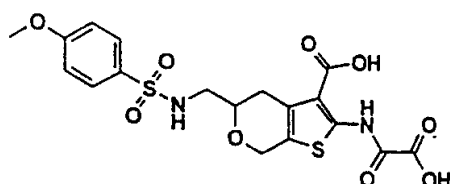
10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 - 7.8 (m, 4H), 4.85 - 4.67 (m, 3H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H).

MS (ESI (-)): 465.

HPLC (254.4nm): 2.31, s, 99%.

15

实施例 45



20

5-[(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基]-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸

25

向 2-氨基-5-氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯 (101mg, 0.35mmol) 的二氯甲烷(1ml)溶液中加入吡啶(32 μ l, 0.39 mmol)和 4-甲氧基苯磺酰氯(82mg, 0.39mmol)。反应混合物于室温搅拌 48h。反应混合物用二氯甲烷(2ml)稀释, 然后进行制备型 TLC(1:1 己烷/乙酸乙酯), 得 10mg (10%)的 2-氨基-5-((4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 5.3 (bs, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.69 - 2.64 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

5 MS: APCI (-): 453 [M-H].

向 2-氨基-5-((4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(8mg, 0.017mmol)的二氯甲烷(1ml)溶液中加入三乙基胺(7.4 μl , 0.051 mmol)和咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(10mg, 0.051mmol), 室温搅拌 16h。挥发物经真空蒸发除去, 向残留物中加二氯甲烷(2ml)。该溶液经制备 TLC(10%甲醇/90%二氯甲烷)纯化, 得 10mg (100%)的 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-((4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 6.93 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.7 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 1.56 (s, 18H).

MS:APCI (+): 582.8 [M+H], 527 (-1 tBu).

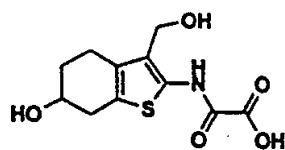
20 将 2-(叔丁氧草酰-氨基)-5-((4-甲氧基-苯磺酰氨基)-甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(10mg, 0.017mmol)加至 25%三氟乙酸的二氯甲烷溶液(2ml)中。反应混合物于室温搅拌 2h, 溶剂经真空除去。残留物加乙醚后沉淀, 用乙醚洗 2 次, 干燥后得 2mg (25%)的标题化合物固体。

25 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.78 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 7.02 (d, $J = 9\text{ Hz}$, 2H), 4.76 - 4.63 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H).

MS: APCI (+): 471 [M+H];

30

实施例 46



5

N-(6-羟基-3-羟甲基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-2-基)-草酸

0 °C 下将 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸叔丁酯(20g, 0.05mol)溶于三氟乙酸和含水(1ml)的二氯甲烷的(1:4)混合物(200ml)中。反应混合物于 0 °C 搅拌 1h 再于室温搅拌 20h。挥发物经真空蒸发, 固体残留物用乙醚(2 × 100ml)研制并真空干燥, 得 15.08g (100%)的 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸固体。

向乙醇(50ml)和二氯甲烷(50ml)的混合物中加入 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸(2.0g, 6.43mmol), 然后加硼氢化钠(124mg, 颗粒)。所得混合物室温搅拌 1h, 再加一片硼氢化钠颗粒。又搅拌了 4h 后, 加水(100ml)和甲酸(100ml)的混合物于 0 °C 下抑制反应。水相经乙酸乙酯(2 × 100ml)抽提, 混合有机相经盐水洗(100ml), 干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发, 得 860mg (43%)的标题化合物固体。将水相静置 18h 后过滤, 滤饼经水洗(2 × 15ml)、乙醚洗(2 × 25ml), 真空干燥, 又得到 710mg (48%)的标题化合物固体。

20 元素分析, 计算值($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_1\text{O}_5\text{S}_1$, $0.5 \times \text{H}_2\text{O}$):

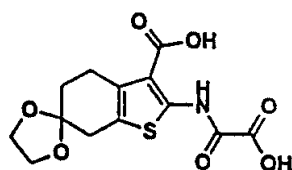
C, 47.14%; H, 5.03%; N, 5.00%。实测值:

C, 47.19%; H, 5.00%; N, 4.94%。

以下化合物用类似于实施例 1 所述的方法制备。

实施例 47

25



30 2-(草酰-氨基)-6-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸

M.p.: > 250 °C

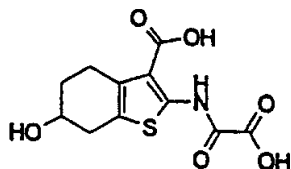
元素分析, 计算值($C_{13}H_{13}NO_7S$):

C, 47.70%; H, 4.00%; N, 4.28%。实测值:

C, 47.93%; H, 4.09%; N, 4.27%。

实施例 48

5



10

6-羟基-2-(草酰-氨基)-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸

将 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-(2'-螺[1',3']二氧戊环)-6,7-二氢-4H-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯(8.7g, 22.7mmol)溶于 25%三氟乙酸之二氯甲烷溶液(100ml)的冰浴冷却的混合物中, 加水(0.5ml)。反应混合物于 0 °C 搅拌 2h 并室温搅拌 48h。挥发物经真空蒸发, 残留物溶液乙醇(100ml)并真空蒸发(2 次)。固体残留物用乙醚洗涤(80ml)并于 50 °C 真空干燥, 得 6.68g (88%)的 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯固体。

15

向 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-氧-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯(2.0g, 5.89mmol)于二氯甲烷(40ml)和乙醇(40ml)的混合物中的溶液中加入硼氢化钠(64mg, 1.77mmol)。反应混合物室温搅拌 64h, 又加入硼氢化钠(22.3 mg, 0.59mmol)继续再搅拌 18h。在随后的 6h 搅拌中再加两次硼氢化钠(23mg 和 15mg)。向反应混合物中加入用冰冷却的饱和氯化铵(50ml), 所得混合物用乙酸乙酯抽提(3 × 50ml)。混合的有机抽提物经干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发。残留物两次溶于乙酸乙酯(100ml)中并真空蒸发。固体残留物用乙醚洗涤(80ml)并于 50 °C 真空干燥, 得 1.46g (75%)的 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-羟基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯固体。用 1.35g 该物质进行(硅胶)柱色谱, 以乙酸乙酯和庚烷(1:1)的混合物为洗脱剂。收集纯化级分, 真空使溶剂蒸发, 得 0.9g 纯的 2-(乙氧基草酰-氨基)-6-羟基-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯固体。

20

25

30

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.42 (m, 6H), 1.86 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.00 (m, 2H), 4.19 (bs, 1H), 4.40 (dq, 4H), 12.45 (bs, 1H, $NHCO$).

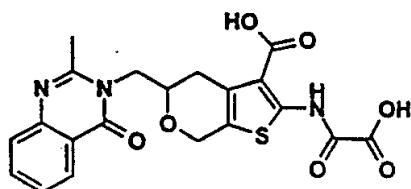
向上述二乙酯(0.3g, 0.88mmol)的水(10ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠(3.1ml, 3.08mmol)。所得反应混合物于室温搅拌 16h。水相加高浓度盐酸使之酸化为 pH=1，反应混合物经真空蒸发为原体积的 1/2。沉淀经过滤，用小体积的乙醚洗涤，并于 50℃ 真空干燥 16h，得 130mg (52%) 的标题化合物固体。

5 M.p.: 无定形

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.5 (m, 1H, 被 DMSO 部分遮盖), 2.71 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.87 (bs, 1H), 12.35 (bs, 1H, NHCO).

10 以下化合物用类似于实施例 27 所述的方法制备。

实施例 49



15

5-(2-甲基-4-氧-4H-噻唑啉-3-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩[2,3-c]吡喃-3-羧酸

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 15 Hz, 9 Hz, 1H), 4.00 - 3.94 (m, 1H), 3.05 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H, partially obscured by neighboring singlet), 2.68 (s, 3H).

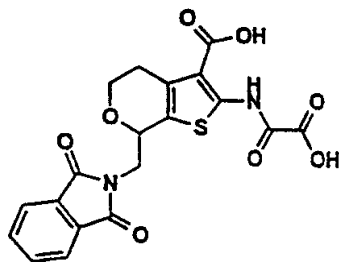
25 ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 167.7, 162.8, 161.6, 157.6, 156.1, 148.3, 146.9, 136.0, 130.5, 127.9, 127.8, 126.5, 121.4, 115.0, 74.4, 65.9, 49.8, 31.4, 25.0.

[M-H] $^-$: 442.1

30 HPLC (254.4 nm): 2.631 s, 81 %.

实施例 50

5



7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩 [2,3-c]吡喃-3-羧酸

10

将苯二甲酰亚氨基乙醛二乙基缩醛(100g, 0.38mol)和 1N 盐酸(600ml)的混合物在回流加热温度下搅拌 5 分钟, 或直至获得匀相溶液。将反应混合物冷却, 沉淀过滤并于 50 °C 真空干燥 16h, 得 63.3g (88%)的苯二甲酰亚氨基乙醛固体。

15

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (s, 2H), 7.76 - 7.78(m, 2H), 7.90 - 7.92 (m, 2H), 9.67 (s, 1H).

20

使苯二甲酰亚氨基乙醛(64g, 0.34 mol)和反-1-甲氧基-3-(三甲基硅甲烷氧基)-1,3-丁二烯(81.5g, 0.38mol)在苯(600ml)中的混合物在氮气环境中搅拌 15 分钟, 于 0 °C 向其中滴加 50 % 氯化锌乙醚复合物在二氯甲烷(55.5ml, 0.17mol)中的溶液。使反应混合物升温至室温过夜。向反应混合物中加水(500ml), 所得混合物用乙酸乙酯(200ml)抽提。有机提取物连续用 1.0N 盐酸(2 × 200ml)和盐水(200ml)洗涤。有机相经干燥(Na₂SO₄)、过滤并真空使溶剂蒸发, 得到一种缓慢结晶的油(98g)。向该固体中加入乙酸乙酯和乙醚的混合物(400ml, 1:1), 所得沉淀经过滤, 用少量乙醚洗涤并于 50 °C 干燥 1h, 得 59.8g (69%)的 2-(4-氧-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮固体。滤液经真空蒸发, 残留物经硅胶(1L)柱色谱纯化, 以乙酸乙酯和己烷(1:2)的混合物为洗脱剂。收集纯化级分, 溶剂经真空蒸发至几乎干燥, 固体经过滤并于 50 °C 真空干燥 16h, 再得 15g (17%)的 2-(4-氧-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮固体。

25

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.61 (d, 2H), 3.85 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.76 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.69 - 7.77 (m, 2H), 7.84 - 7.88 (m, 2H).

将 2-(4-氧-3,4-二氢-2H-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮(13g, 0.051mol) 溶于乙酸乙酯(250ml)并置于一 Parr 小瓶中。小心加入 10% Pd/C (1.5g), 混合物在 30 psi 的氢气压力下振荡 6.5h(Parr 装置)。过滤, 然后经真空使乙酸乙酯蒸发, 得 11.5g 粗制的 2-(4-氧-四氢-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮, 其
5 纯度足以进行下一步骤。通过用己烷/乙酸乙酯的梯度(从 100/0 至 50/50)经硅胶柱色谱纯化化合物的一份小样品(250mg)可得到分析纯的化合物。收集纯化级分, 溶剂经真空蒸发, 得 142mg (55%)的 2-(4-氧-四氢-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.30 - 2.68 (m, 4H), 3.62 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.00 (m,
10 2H), 7.75 (m, 2H), 7.88 (m, 2H).

向 2-(4-氧-四氢-吡喃-2-基甲基)-异吲哚-1,3-二酮(18.7g, 0.072mol)、氰基乙酸叔丁基酯(11.2g, 0.079mol)和元素硫(2.5g, 0.079mol)在乙醇中的混合物中加入吗啉(20ml), 所得混合物于 50 °C 搅拌 3h。冷却后的反应混合物经过
15 滤, 挥发物经真空蒸发。向残留物中加入水(200ml)和乙醚 100ml。沉淀物经过滤, 于 50 °C 真空干燥, 得 9.1g (30%)的 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

滤液经乙酸乙酯(2 × 150ml)提取并经盐水(100ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 溶剂经真空蒸发。残留物(20g)在硅胶(1L)上以己烷和乙酸乙酯(1:2)的
20 混合物作为洗脱剂进行柱色谱纯化。收集纯化级分, 溶剂经真空蒸发。残留物用乙醚洗涤, 固体经过滤并于 50 °C 真空干燥, 再得 2.2g (7%)的 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

滤液经真空蒸发, 得几乎纯的 10.2g (34%) 2-氨基-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯油。
25

2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 2.54 - 2.63 (m, 1H), 2.84 - 2.90 (m, 1H),
3.79 (q, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 2H), 4.48 - 4.62 (m, 2H), 5.91 (bs, 2H, NH₂), 7.70 (m,
30 2H), 7.84 (m, 2H).

2-氨基-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H), 2.71 - 2.90 (m, 2H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 4.02 - 4.15 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.04 (bs, 2H, NH_2), 7.70 (m, 2H), 7.84 (m, 2H).

5

将 2-氨基-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(10.2g, 0.25mol)、咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(7.2g, 0.037mol)在干四氢呋喃(150ml)中的混合物于室温搅拌 4h。再加一些咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(2.0g, 0.01mol)，所得混合物于室温搅拌 16h。沉淀经过滤并用少量乙醚洗涤，真空干燥，得 3.5g (26%)的 2-(叔丁氧草酰-氨基)-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

滤液经真空蒸发，向残留物加水(100ml)和乙酸乙酯(100ml)。沉淀经过滤并于 50 °C 真空干燥，再得 0.8g (6%)的 2-(叔丁氧草酰-氨基)-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (s, 9H), 1.62 (s, 9H), 2.79 - 2.97 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.83 - 3.88 (dd, 1H), 4.07 - 4.16 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 12.55 (bs, 1H, NHCO).

20

将上述 2-(叔丁氧草酰-氨基)-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.8g, 1.47mmol)加至 25%三氟乙酸的二氯甲烷(30ml)溶液中。反应混合物于室温搅拌 6h，然后溶剂经真空蒸发。残留物通过加乙醚而沉淀，过滤并于 50 °C 真空干燥，得 0.5g (79%)的标题化合物固体。

25

M.p.: > 250 °C

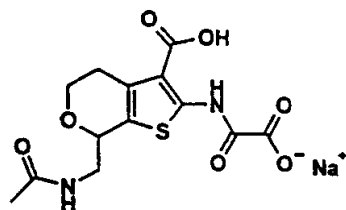
元素分析，计算值($\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$, $0.5 \times \text{H}_2\text{O}$):

C, 51.94%; H, 3.44%; N, 6.38%。实测值:

C, 52.02%; H, 3.37%; N, 6.48%。

30

实施例 51



5

7-(乙酰氨基-甲基)-2-(草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩[2,3-c]吡喃-3-羧酸, 单钠盐

向 2-氨基-7-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(6.0g, 0.014mol)在乙醇(100ml)中的混合物中加胼水合物(1.4ml, 0.028mol)。将反应混合物回流加热 1h, 冷却, 过滤沉淀物。滤液经真空蒸发, 残留物中加水(100ml), 所得混合物用乙醚提取(2 × 100ml)。混合的有机提取物经盐水洗涤(100ml)、干燥(Na_2SO_4), 过滤, 溶剂经真空蒸发, 得 2.9g (71%)的 2-氨基-7-氨基甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯油。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.55 (s, 9H), 2.70 - 2.97 (m, 4H), 3.69 - 3.78 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 6.09 (bs, 2H, 噻吩- NH_2).

将上述 2-氨基-7-氨基甲基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(1.5g, 5.27mmol)和三乙基胺(1.5ml)在二氯甲烷(50ml)中的溶液用冰水冷却, 向其中滴加乙酰氯(0.46g, 5.80mmol)。使反应混合物达到室温, 再搅拌 0.5h。反应混合物经水洗(2 × 25ml), 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 溶剂经真空蒸发。残留物在硅胶柱(1L)上先用乙酸乙酯再用乙酸乙酯和乙醇(20:1)的混合物作为洗脱剂进行色谱纯化。收集纯化级分, 溶剂经真空蒸发, 得 0.3g (17%)的 7-(草酰-氨基-甲基)-2-氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (s, 9H), 1.99 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.67 - 3.79 (m, 2H), 4.09 - 4.16 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.91 (bs, 1H), 6.10 (bs, 2H).

向上述 7-(草酰-氨基-甲基)-2-氨基-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.3g, 0.92mmol)在干四氢呋喃(40ml)中的混合物中滴加咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(0.22g, 1.10 mmol)在干四氢呋喃(5ml)中的混合物。将该混合物

于室温搅拌3h。挥发物经真空蒸发,残留物溶于乙酸乙酯(100ml)并用水(50ml)和盐水(50ml)洗涤。有机相经干燥(Na_2SO_4),过滤,真空蒸发。残留物(0.4g)与二异丙基乙醚(5ml)和乙醚(5ml)的混合物一起搅拌。沉淀物经过滤,滤液真空蒸发,得0.25g (60%)的7-(草酰-氨基-甲基)-2-(叔丁氧草酰-氨基)-4,7-二氢

5 -5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯油:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64 (s, 9H), 1.65 (s, 9H), 2.02 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.89 (ddd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.93 (bs, 1H, NHCOMe), 12.5 (s, 1H, NHCOCOOH).

10 将上述 7-(乙酰-氨基-甲基)-2-(叔丁氧草酰-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(0.2g, 0.44mmol)加至 25%三氟乙酸的二氯甲烷(20ml)溶液中。反应混合物于室温搅拌4h,然后溶剂经真空蒸发除去。残留物通过加乙醚而沉淀,过滤并于50℃真空干燥,得0.11g (73%)的标题化合物固体。

15 元素分析,计算值($\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_1\text{Na}_1$, $0.5 \times \text{H}_2\text{O}$):

C, 41.83%; H, 3.78%; N, 7.50%。实测值:

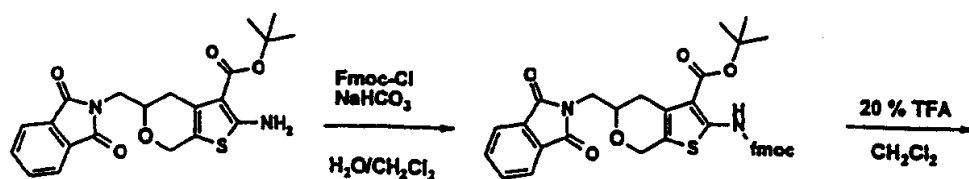
C, 42.18%; H, 4.08%; N, 7.61%。

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87 (s, 3H), 2.82 (bs, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 8.14 (t, 1H, NHCOMe), 12.3 (s, 1H, NHCOCOOH).

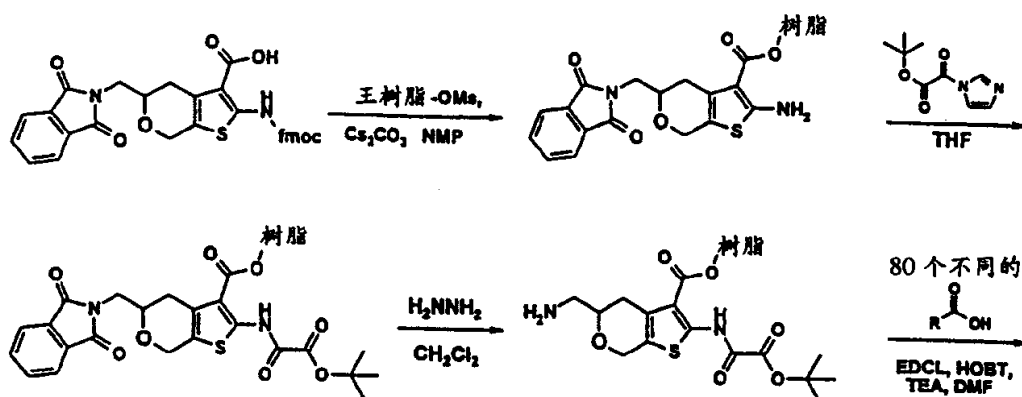
20

实施例 52

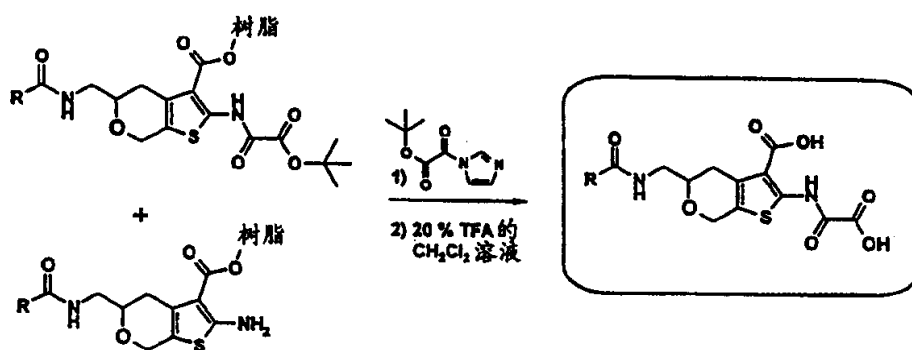
5



10



15



20

向溶于二氯甲烷(30ml)的 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯(4.5g, 0.011mol)中加入碳酸氢钠(1.0g, 0.011mol)水溶液(16ml)。使反应混合物冷却至 0 °C, 加入氯甲酸 9-笏甲基酯(3.0g, 0.012mol)。将反应混合物搅拌 5 分钟后, 使之升温到室温并强烈搅拌 16h。分离有机层并用盐水(10ml)洗涤。水相用二氯甲烷提取(2 × 20ml), 混合有机相经干燥(Na_2SO_4), 过滤并真空蒸发, 得桔黄色固体, 用二氯甲烷作洗脱剂经快速色谱纯化该固体。收集纯化级分并真空蒸发得 5.6g (81%)的 5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(9H-笏-9-基甲氧基羰基氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸叔丁酯固体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (bs, 1H), 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.73 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.27 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 2.92 (d, J = 17 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17, 9 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

LC/MS [M+H]⁺: 637.49

于 0 °C 将上述 F-moc 保护的噻吩并[2,3-c]吡喃(5.5g, 8.6mmol)加至 20% 三氟乙酸的二氯甲烷(30ml)溶液中。反应混合物于室温搅拌 4h。挥发物经真空蒸发, 残留物用乙醚沉淀, 过滤并干燥, 得 4.2g (85%)的 5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.22 (br s, 1H), 7.88 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 4H), 7.66 (d, J = 5 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 5 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.68 - 4.48 (m, 4H), 4.34 (t, J = 5 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.51 (m, 1H).

向 Wang-树脂(3.75g, 4.5mmol)中加入二氯甲烷(50ml), 将该混合物于 0 °C 氮气环境下冷却。加二异丙基乙胺(25ml), 再加甲磺酰氯(2.25ml, 29mmol)。反应于 0 °C 搅拌 0.5h, 然后室温再搅拌 0.5h。将树脂过滤并依次用二氯甲烷(2 × 30ml)、N-甲基吡咯烷酮(20ml)和二氯甲烷(2 × 30ml)洗涤。将 Wang-树脂甲磺酰酯真空干燥 2h, 直接应用于随后步骤。

向上述 Wang-树脂甲磺酰酯和 5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸(4.85g, 8.4mmol)中加 N-甲基吡咯烷酮(45ml)。加碳酸铯(2.2g, 6.7mmol), 反应混合物于氮气环境中搅拌 16h, 然后于 80 °C 搅拌 36h。将混合物冷却至室温, 树脂经过滤, 用水、甲醇和二氯甲烷重复洗涤, 真空干燥 2h, 得 5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸 Wang-树脂酯。

在 20% 哌啶的四氢呋喃(20ml)溶液中将上述 Wang-树脂酯(4.85g)搅拌 45

分钟。然后使树脂过滤，用四氢呋喃(2 × 20ml)、甲醇(2 × 20ml)和二氯甲烷(3 × 20ml)洗涤，真空干燥 3h，得 2-氨基-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸 Wang-树脂酯。

将上述 Wang-树脂酯(4.85g)悬浮于二氯甲烷(50ml)和三乙基胺(3.0ml)的混合溶液中。在氮气环境下加咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(4.2g, 0.021mol)，反应于室温搅拌 16h。使树脂过滤，依次用甲醇(30ml)，二氯甲烷(30ml)洗涤，并将该步骤重复 2 次。所述树脂经真空干燥数小时，得 2-(叔丁氧羰基-氨基)-5-(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基甲基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸 Wang-树脂酯。

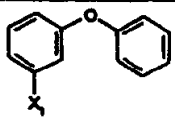
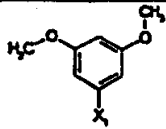
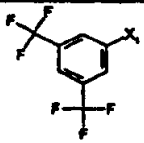
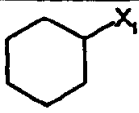
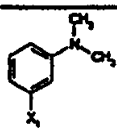
上述 Wang-树脂酯的少量样品均用 20%三氟乙酸的二氯甲烷(3ml)溶液处理 1h。树脂经过滤，滤液经真空浓缩。残留物从二氯甲烷中蒸发 2 次，得 30mg 固体，其 ¹H NMR 和 MS 与实施例 26 中合成的化合物一致。因此确定 Wang-树脂的上样量为 0.6mmol/g。

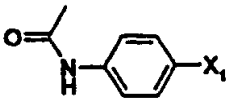
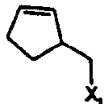
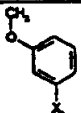
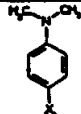
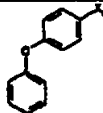
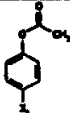
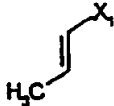
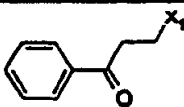
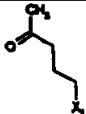
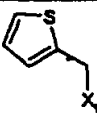
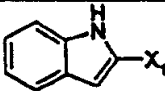
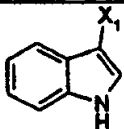
将上述 Wang 树脂酯(3.0g, 1.8mmol)悬浮于二氯甲烷(25ml)。加入胍(0.14ml, 4.5mmol)，反应混合物于氮气环境中室温搅拌 24h。所述树脂经过滤并交替使用甲醇和二氯甲烷进行多次洗涤。收集滤液并浓缩产生 260mg 固体。通过对副产物的分析确定反应为不完全，将树脂再次悬浮于二氯甲烷(15ml)并用胍(50μl)再处理 16h。树脂经过滤并如前述洗涤，又自滤液中得到 30mg 副产物。此时判定反应完全，树脂经真空干燥 3h，得 2.67g 5-氨基-2-(叔丁氧羰基-氨基)-4,7-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡喃-3-羧酸 Wang-树脂酯。该树脂在胺的茚三酮试验中显示阳性。

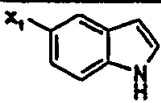
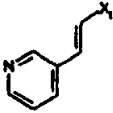
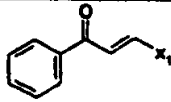
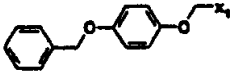
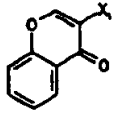
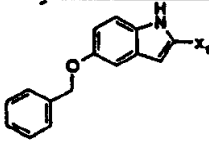
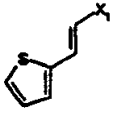
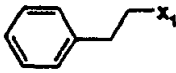
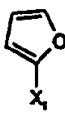
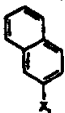
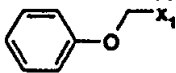
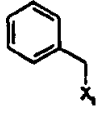
将上述 Wang 树脂酯(2.67g)悬浮于四氢呋喃和二氯甲烷的混合溶液(1:1, 90ml)中，然后分配在 OntoBlock 上(80 个孔，每孔 0.02mmol)。将 Onto Block 弄干。同时，将 80 份羧酸经称重分装于小瓶中(每小瓶 0.044mmol)。在 N,N-二甲基甲酰胺(100ml)中制备 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺氢氯化物(0.85g, 4.4mmol)、1-羟基-苯并三唑水合物(0.6g, 4.4 mmol)、以及三乙基胺(1.1ml, 8.0mmol)的溶液。将该溶液加入每一小瓶中(每小瓶 1ml)，然后将每一小瓶中的内容物转移至 OntoBlock 的一个孔中(有时可经超声处理使小瓶中的物质充分溶解)。然后将 Onto Block 摇动 2 天。之后将这些板弄干，用甲醇和二氯甲烷洗涤。再将 Onto Block 置于真空干燥器中 2h，然后每孔加 1ml 咪唑-1-基-氧-乙酸叔丁酯(0.2M，溶于二氯甲烷)溶液。将板摇动 16h。

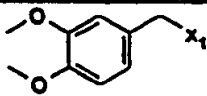
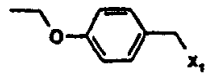
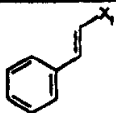
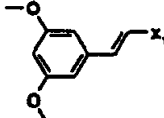
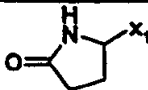
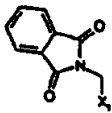
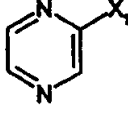
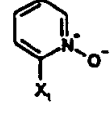
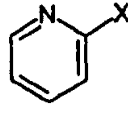
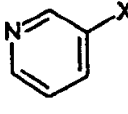
用上述方法洗 Onto Block。然后每孔加 20%三氟乙酸的二氯甲烷溶液 1ml 并静置 45 分钟。将 Onto Block 弄干，将滤液收集在一微量滴定板上。各孔加 20%三氟乙酸的二氯甲烷溶液 0.5ml 进行处理，再次收集滤液。挥发物经真空蒸发，在该微量滴定板中产生 80 份化合物固体。该板经质谱分析，其中 66 孔显示有分子离子形式的预期产物。百分数指 220nm 处的 HPLC 峰面积。

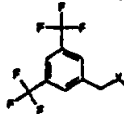
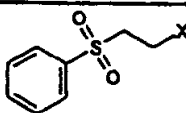
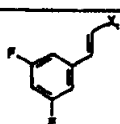
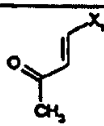
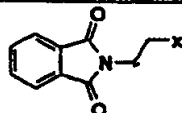
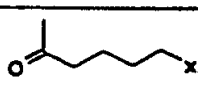
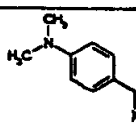
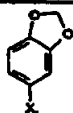
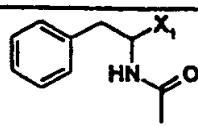
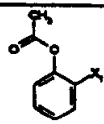
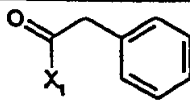
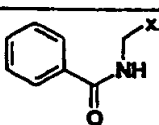
X_1 是连接点。

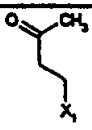
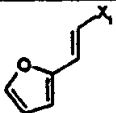
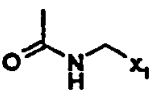
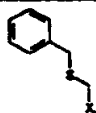
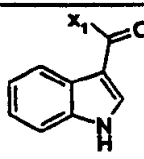
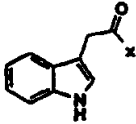
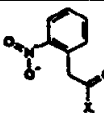
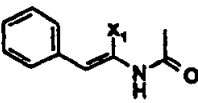
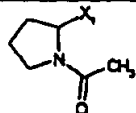
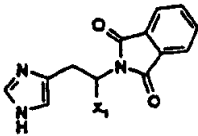
R	分子式	Mw	LC/MS
	$C_{24}H_{20}N_2O_8S$	496,50	495 (M-H,21%)
	$C_{20}H_{20}N_2O_9S$	464,45	463 (M-H,30%)
	$C_{20}H_{14}F_6N_2O_7S$	540,40	539 (M-H,16%)
	$C_{18}H_{22}N_2O_7S$	410,45	409 (M-H,33%)
	$C_{20}H_{21}N_3O_7S$	447,47	446 (M-H,39%)

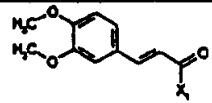
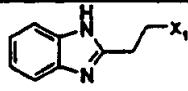
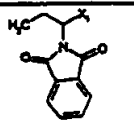
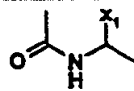
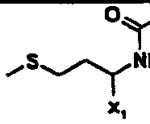
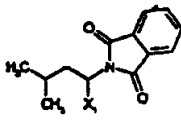
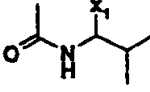
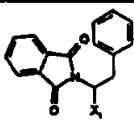
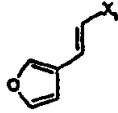
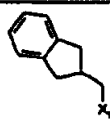
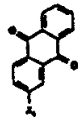
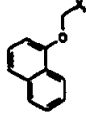
R	分子式	Mw	LC/MS
	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₈ S	461,45	460 (M-H, 38%)
	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	408,43	407 (M-H, 40%)
	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	434,43	433 (M-H, 49%)
	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₇ S	447,47	446 (M-H, 38%)
	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	496,50	495 (M-H, 47%)
	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₉ S	462,44	444 (M-H ₂ O)
	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₇ S	368,37	367 (M-H, 33%)
	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	460,47	459 (M-H, 31%)
	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₈ S	412,42	411 (M-H, 30%)
	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₇ S ₂	424,45	423 (M-H, 16%)
	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	443,44	557 (M+TFA, 36%)
	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	443,44	442 (M-H, 37%)

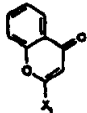
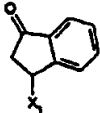
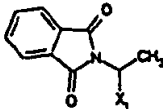
R	分子式	Mw	LC/MS
	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	443,44	425 (M-H ₂ O,23%)
	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₇ S	431,43	430 (M-H,48%)
	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	458,45	414 (M-CO ₂ ,24%)
	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₉ S	540,55	539 (M-H,17%)
	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₉ S	472,43	471 (M-H,35%)
	C ₂₇ H ₂₃ N ₃ O ₈ S	549,56	663 (M+TFA,36%)
	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₇ S ₂	436,47	437 (M+H,45%)
	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₇ S	432,46	431 (M-H,20%)
	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₈ S	394,36	393 (M-H,43%)
	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	454,46	453 (M-H,42%)
	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	434,43	433 (M-H,22%)
	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	418,43	417 (M-H,28%)

R	分子式	Mw	LC/MS
	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₉ S	478,48	477 (M-H, 25%)
	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₈ S	462,48	461 (M-H, 33%)
	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₇ S	430,44	429 (M-H, 57%)
	C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₉ S	490,49	446 (M-CO ₂ , 42%)
	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₈ S	411,39	410 (M-H, 14%)
	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₈ S	394,36	393 (M-H, 39%)
	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₇ S ₂	410,43	409 (M-H, 51%)
	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₉ S	487,45	486 (M-H, 17%)
	C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₇ S	406,38	405 (M-H, 17%)
	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₈ S	421,39	420 (M-H, 18%)
	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₇ S	405,39	404 (M-H, 43%)
	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₇ S	405,39	404 (M-H, 41%)

R	分子式	Mw	LC/MS
	C ₂₁ H ₁₆ F ₆ N ₂ O ₇ S	554,43	553 (M-H, 18%)
	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₉ S ₂	496,52	495 (M-H, 51%)
	C ₂₀ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₇ S	466,42	465 (M-H, 43%)
	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₈ S	396,38	510 (M+TFA, 21%)
	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₉ S	501,48	500 (M-H, 23%)
	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₈ S	426,45	425 (M-H, 24%)
	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₇ S	461,50	460 (M-H, 23%)
	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₉ S	448,41	447 (M-H, 42%)
	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₈ S	489,51	488 (M-H, 33%)
	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₉ S	462,44	418 (M-CO ₂ , 27%)
	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	446,44	445 (M-H, 16%)
	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₈ S	461,45	460 (M-H, 21%)

R	分子式	Mw	LC/MS
	C16H18N2O8S	398,39	380 (M-H ₂ O,25%)
	C18H16N2O8S	420,40	421 (M+H,39%)
	C15H17N3O8S	399,38	398 (M-H,19%)
	C19H18N2O7S2	450,49	449 (M-H,23%)
	C20H20N2O7S2	464,52	463 (M-H,31%)
	C21H17N3O8S	471,45	470 (M-H,32%)
	C22H19N3O8S	485,48	未选中
	C20H17N3O10S	491,44	未选中
	C22H21N3O8S	487,49	486 (M-H,17%)
	C18H21N3O8S	439,45	438 (M-H,30%)
	C25H21N5O9S	567,54	566 (M-H,32%)

R	分子式	Mw	LC/MS
	C23H22N2O10S	518,50	519 (M+H,15%)
	C21H20N4O7S	472,48	471 (M-H,41%)
	C23H21N3O9S	515,50	514 (M-H,45%)
	C16H19N3O8S	413,41	412 (M-H,26%)
	C18H23N3O8S2	473,53	472 (M-H,31%)
	C25H25N3O9S	543,56	542 (M-H,20%)
	C18H23N3O8S	441,46	440 (M-H,28%)
	C28H23N3O9S	577,57	576 (M-H,17%)
	C18H16N2O8S	420,40	419 (M-H,34%)
	C22H22N2O7S	458,49	457 (M-H,22%)
	C26H18N2O9S	534,51	未选中
	C23H20N2O8S	484,49	未选中

R	分子式	Mw	LC/MS
	C ₂₁ H ₁₆ N ₂ O ₉ S	472,43	471 (M-H,30%)
	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₈ S	458,45	457 (M-H,27%)
	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₉ S	501,48	500 (M-H,30%)