



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102272117 B

(45) 授权公告日 2015.06.17

(21) 申请号 200980154106.4

A61K 31/382(2006.01)

(22) 申请日 2009.11.11

A61K 31/4436(2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/4155(2006.01)

61/114,971 2008.11.14 US

A61P 9/10(2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2011.07.07

WO 2009/075826 A1, 2009.06.18, 式 VI 第 40、34 页第 3 段 化合物 BF.

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2007/038571 A2, 2007.04.05, 权利要求 1 第 1 页第 3-5 行 实施例 2 24-29.

PCT/US2009/064065 2009.11.11

WO 2008/076427 A2, 2008.06.26, 权利要求 1 56 57.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02010/056767 EN 2010.05.20

George A. Patani, et

(73) 专利权人 菲布罗根有限公司

al., .Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. 《Chem. Rev. 》. 1996, 第 96 卷 (第 8 期), 3147-3176.

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 文彬·何 李·R·维特

埃里克·D·图尔托

审查员 杨杰

克雷格·莫斯门 李·A·弗利平

(74) 专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司

11002

代理人 谢顺星

(51) Int. Cl.

C07D 335/06(2006.01)

C07D 409/04(2006.01)

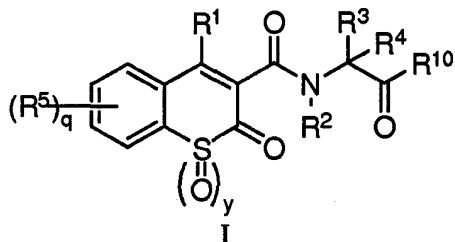
权利要求书2页 说明书61页

(54) 发明名称

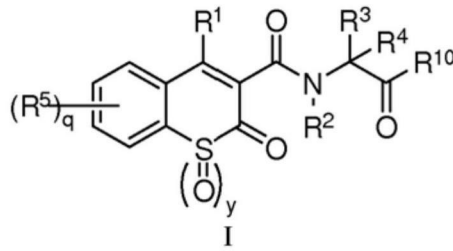
作为 HIF 羟化酶抑制剂的苯并噻喃衍生物

(57) 摘要

本发明涉及能够降低 HEF 羟化酶活性, 从而提高缺氧诱导因子 (HIF) 稳定性和 / 或活性的新颖化合物、其制备方法和组合物;



1. 一种式 I 化合物或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物或互变异构体：



其中：

q 为 0、1、2、3 或 4；

y 为 0；

R<sup>1</sup>为羟基；

R<sup>2</sup>为氢；

R<sup>3</sup>为氢；

R<sup>4</sup>为氢；

每一个 R<sup>5</sup>独立选自下组：氢、甲氧基、氟、溴、甲基、4-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、2-甲氧基-苯基、3,5-二氯-苯基、苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-苯基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、5-氟-吡啶-3-基、3-氯-4-氟-苯基、萘基-2-基、对甲苯、苄基、氯、丁氧基、3,5-双-三氟甲基-苯基、3-氟-苯基、2-三氟甲基-苯基、2-氯-苯基、4-三氟甲氧基-苯基、苯甲酰胺基、2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基、苯乙炔基、苄氧基、环己基甲氧基和己氧基；

R<sup>10</sup>为羟基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中每一个 R<sup>5</sup>独立选自下组：氢、甲氧基、氟、溴、甲基、4-甲氧基-苯基、3-甲氧基-苯基、2-甲氧基-苯基、3,5-二氯-苯基、苯基、4-三氟甲基-苯基、4-氟-苯基、嘧啶-5-基、吡啶-3-基、5-氟-吡啶-3-基、3-氯-4-氟-苯基、萘基-2-基、对甲苯、苄基、氯和丁氧基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 q 为 1 或 2。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中每一个 R<sup>5</sup>独立选自下组：溴、氯和氟。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 q 为 0。

6. 一种选自下组的化合物：[(4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[4-羟基-2-氧代-7-(4-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-7-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；{[7-(4-氟-苯

基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(4-羟基-2-氧代-7-嘧啶-5-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸,钠盐;{[7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(4-羟基-7-萘-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-2-氧代-7-p-甲苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(7-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸;以及[(7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物或互变异构体。

7. 一种药物组合物,其包括一种或多种权利要求1所述的化合物和药用赋形剂。

8. 根据权利要求7所述的组合物,其进一步包括至少一种额外的选自下组的治疗剂:维生素B<sub>12</sub>、叶酸、硫酸亚铁、重组人红细胞生成素和红细胞生成刺激剂(ESA)。

9. 权利要求7所述的组合物在制备用于对至少部分通过缺氧诱导因子(HIF)介导的病症进行治疗、预防或延迟其发作或发展的药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述至少部分通过HIF介导的病症为与缺血或缺氧相关的组织损伤。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述缺血与选自下组的事件相关:心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、慢性肾功能衰竭、缺血性中风和肾缺血再灌注损伤。

12. 根据权利要求10所述的用途,其中所述缺血与选自下组的事件相关:心源性肝硬化、短暂性脑缺血发作、黄斑变性、外周动脉病变和充血性心脏衰竭。

13. 权利要求7所述的组合物在制备用于对至少部分通过红细胞生成素(EPO)介导的病症进行治疗、预防或延迟其病症发作或发展的药物中的用途。

14. 权利要求7所述的组合物在制备用于对贫血症进行治疗、预防或延迟其发作或发展的药物中的用途。

15. 权利要求1所述的化合物在制备用于抑制HIF羟化酶活性的药物中的用途。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述HIF羟化酶是天冬酰胺羟化酶。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述天冬酰胺羟化酶是抑制HIF的因子。

18. 根据权利要求15所述的用途,其中所述HIF羟化酶是脯氨酸羟化酶。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述脯氨酸羟化酶选自下组:人EGLN1、EGLN2和EGLN3。

## 作为 HIF 羟化酶抑制剂的苯并噻喃衍生物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请根据美国法典 35U. S. C. § 119(e) 要求享有 2008 年 11 月 14 日提交的美国临时申请 No. 61/114, 971 的优先权, 所述申请以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及能够降低 HIF 羟化酶活性, 从而提高缺氧诱导因子 (HIF) 稳定性和/或活性的新颖化合物、其制备方法和组合物。

### 背景技术

[0004] 缺氧诱导因子 (HIF) 是一种碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH) PAS (Per/Arnt/Sim) 转录活化因子, 其响应细胞氧浓度的变化而介导基因表达的变化。HIF 是含有氧调控的  $\alpha$ -亚单位 (HIF  $\alpha$ ) 和组成型表达的  $\beta$ -亚单位 (HIF  $\beta$  /ARNT) 的杂二聚体。在氧化 (含氧量正常的) 细胞中, HIF  $\alpha$  亚单位通过涉及泛素化 (ubiquitination) 的机制被逢希伯-林道肿瘤抑制因子 (von Hippel-Lindau tumor suppressor, pVHL) E3 连接酶复合物快速降解。在缺氧条件下, HIF  $\alpha$  不被降解, 且活性 HIF  $\alpha$  /  $\beta$  复合物积累在核内, 并活化各种基因的表达, 包括糖酵解酶、葡萄糖转运蛋白、红细胞生成素 (EPO) 和血管内皮生长因子 (VEGF)。(Jiang 等 (1996) J. Biol. Chem. 271 :17771-17778 ;Iliopoulos 等 (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 :10595-10599 ;Maxwell 等 (1999) Nature 399 : 271-275 ;Sutter 等 (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 :4748-4753 ;Cockman 等 (2000) J. Biol. Chem. 275 :25733-25741 ;以及 Tanimoto 等 (2000) EMBO J. 19 :4298-4309.)

[0005] HIF  $\alpha$  的含量在大多数细胞中随缺氧而升高, 并且当动物历经贫血或缺氧时, 在体内诱导 HIF  $\alpha$ 。HIF  $\alpha$  含量在缺氧发作后数小时内上升, 并诱导多种有利于细胞的过程, 包括细胞保护作用、红细胞生成增强和对局部缺血或缺氧状况的生理适应。HIF  $\alpha$  的诱导潜在性地对例如心脏病、中风、外周血管疾病、慢性局部缺血、炎症和贫血等病症有益。

[0006] HIF  $\alpha$  含量还通过许多模拟缺氧的因子来增加, 包括铁螯合剂, 例如去铁敏 (desferrioxamine, DFO), 和二价金属盐, 例如  $\text{CoCl}_2$ 。另外, 发现一些最初被鉴定为前胶原蛋白脯氨酰羟化酶 (procollagen prolyl hydroxylase) 抑制剂的化合物能使 HIF  $\alpha$  稳定。所述化合物的实例, 例如可见于下列文献中 :Majamaa 等 (1984) Eur. J. Biochem. 138 : 239-245 ;Majamaa 等 (1985) Biochem. J. 229 :127-133 ;Kivirikko, 和 Myllyharju (1998) Matrix Biol. 16 :357-368 ;Bickel 等 (1998) Hepatology 28 :404-411 ;Friedman 等 (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 :4736-4741 ;Franklin (1991) Biochem. Soc. Trans. 19) : 812-815 ;以及 Franklin 等 (2001) Biochem. J. 353 :333-338。另外, 抑制 HIF 羟化酶的化合物例如在国际申请 WO 03/049686, WO 02/074981, WO 03/080566, WO 2004/108681, WO 2006/094292, WO 2007/038571, WO 2007/070359, WO 2007/090068, WO 2007/103905, WO 2007/115315, WO 2007/136990, WO 2007/150011, WO 2008/076425, WO 2008/076427, WO 2008/089051, WO 2008/089052, WO 2008/130600, WO 2008/130508, WO 2008/137084,

WO 2008/137060, WO 2009/039321, WO 2009/039322, WO 2009/039323, WO 2009/049112, WO 2009/070644, WO2009/073497, WO 2009/073669, WO 2009/073669 和 WO 2009/086044 中有描述。

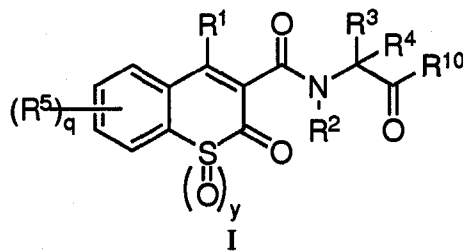
[0007] 仍然需要能够有效治疗和预防与 HIF 相关的病症和失调的化合物, 这些病症和失调包括由局部缺血和 / 或缺血引起的贫血和组织损伤。本文提供的化合物抑制 HIF 羟化酶活性, 从而提高缺氧诱导因子 (HIF) 稳定性和 / 或活性, 并可用于治疗 and 预防 HIF 相关的病症和失调。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明涉及新颖化合物, 以及用这些化合物抑制 HIF 羟化酶活性, 从而提高缺氧诱导因子 (HIF) 稳定性和 / 或活性的方法。

[0010] 一方面, 本发明提供由式 I 表示的化合物:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] q 为 0、1、2、3 或 4;

[0014] y 为 0-2;

[0015] R<sup>1</sup>选自下组: -OR<sup>18</sup>、羟基、酰氧基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、巯基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、氨基、经取代的氨基和酰胺基;

[0016] R<sup>2</sup>选自下组: 氢、烷基和经取代的烷基;

[0017] R<sup>3</sup>选自下组: 氢、氘、烷基和经取代的烷基;

[0018] R<sup>4</sup>选自下组: 氢、氘和甲基;

[0019] 各 R<sup>5</sup>独立选自下组: 羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、磺酰基、经取代的磺酰基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基和经取代的杂芳基;

[0020] 或两个 R<sup>5</sup>连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基;

[0021] R<sup>10</sup>为 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或 -OR<sup>13</sup>;

[0022] R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立选自下组: 氢、烷基、烯基 - 环烷基、杂环基和芳基;

[0023] 或 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>连同其所连接的氮形成 5- 或 6- 元杂环基、经取代的杂环基、杂芳基或

经取代的杂芳基；

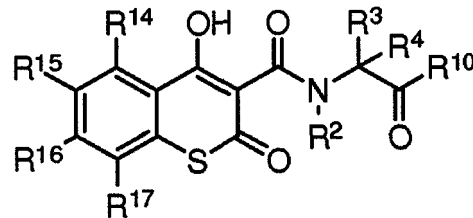
[0024] R<sup>13</sup>选自下组：阳离子、氢和未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所取代的烷基；以及

[0025] R<sup>18</sup>为阳离子；

[0026] 或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0027] 另一方面，本发明涉及由式 II 表示的化合物：

[0028]



II

[0029] 其中：

[0030] R<sup>2</sup>选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；

[0031] R<sup>3</sup>选自下组：氢、氘、烷基和经取代的烷基；

[0032] R<sup>4</sup>选自下组：氢、氘和甲基；

[0033] R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>独立选自下组：氢、羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、磺酰基、经取代的磺酰基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基和经取代的杂芳基；

[0034] 或 R<sup>14</sup>和 R<sup>15</sup>、R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>，或 R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基；

[0035] R<sup>10</sup>为 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或 -OR<sup>13</sup>；

[0036] R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立选自下组：氢、烷基、烯基 - 环烷基、杂环基和芳基；

[0037] 或 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>连同其所连接的氮形成 5- 或 6- 元杂环基、经取代的杂环基、杂芳基或经取代的杂芳基；以及

[0038] R<sup>13</sup>选自下组：阳离子、氢和未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所取代的烷基；

[0039] 或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0040] 本发明还提供包括一种或多种包含式 I 或式 II 所示化合物和药用赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中，所述组合物进一步包括或与至少一种额外的治疗剂结合使用。在一些实施方案中，所述制剂选自下组：维生素 B<sub>12</sub>、叶酸、硫酸亚铁、重组人红细胞生成素和红细胞生成刺激剂 (ESA)。

[0041] 本发明还涉及对至少部分通过缺氧诱导因子 (HIF) 介导的病症进行治疗、预防或延迟其发作或发展的方法，所述方法包括向患者施以治疗有效量的式 I 或式 II 所示化合

物,或包括一种或多种式 I 或式 II 所示化合物的药物组合物。在一个实施方案中,与 HIF 相关或由其介导的病症为与局部缺血或缺氧相关的组织损伤。在一方面,所述局部缺血与下列事件相关,但不限于:心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、慢性肾功能衰竭、缺血性中风、肾缺血再灌注损伤、心源性肝硬化、短暂性脑缺血发作、黄斑变性、慢性肾衰竭、外周动脉病变和充血性心脏衰竭。

[0042] 本发明还涉及对至少部分通过红细胞生成素 (EPO) 介导的病症进行治疗、预防或延迟其发作或发展的方法,所述方法包括向患者施以治疗有效量的式 I 或式 II 所示化合物,或包括一种或多种式 I 或式 II 所示化合物的药物组合物。

[0043] 本发明还涉及对贫血进行治疗、预防或延迟其发作或发展的方法,所述方法包括向患者施以治疗有效量的式 I 或式 II 所示化合物,或包括一种或多种式 I 或式 II 所示化合物的药物组合物。

[0044] 本发明还涉及抑制至少一种 HIF 羟化酶活性的方法,所述方法包括使 HIF 羟化酶和本发明的化合物接触。在一个实施方案中,HIF 羟化酶是天冬酰胺羟化酶,例如抑制 HIF 的因子 (FIH)。在另一个实施方案中,HIF 羟化酶是脯氨酸羟化酶,包括但不限于,HIF 脯氨酸羟化酶,其选自下组:人 EGLN1、EGLN2 和 EGLN3,或来自其它物种的直系同源酶 (orthologous enzyme)。

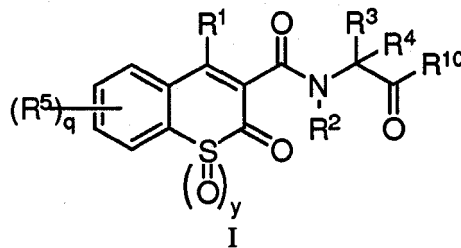
[0045] 发明详述

[0046] 在描述本发明组合物和方法之前,应理解本发明并不限于所描述的特定化合物、组合物、方法、方案、细胞系、测定和试剂,因为这些可能会改变。也应理解本文所用的术语旨在描述本发明的特定实施方案,而非旨在限制所附权利要求书中所述的本发明范围。

[0047] 1、本发明的化合物

[0048] 本发明涉及式 I 所示的化合物:

[0049]



[0050] 其中:

[0051] q 为 0、1、2、3 或 4;

[0052] y 为 0-2;

[0053] R<sup>1</sup>选自下组: -OR<sup>18</sup>、羟基、酰氧基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、巯基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、氨基、经取代的氨基和酰胺基;

[0054] R<sup>2</sup>选自下组:氢、烷基和经取代的烷基;

[0055] R<sup>3</sup>选自下组：氢、氘、烷基和经取代的烷基；

[0056] R<sup>4</sup>选自下组：氢、氘和甲基；

[0057] 各 R<sup>5</sup>独立选自下组：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、磺酰基、经取代的磺酰基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基和经取代的杂芳基；

[0058] 或两个 R<sup>5</sup>连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基；

[0059] R<sup>10</sup>为 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或 -OR<sup>13</sup>；

[0060] R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立选自下组：氢、烷基、烯基 - 环烷基、杂环基和芳基；

[0061] 或 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>连同其所连接的氮形成 5- 或 6- 元杂环基、经取代的杂环基、杂芳基或经取代的杂芳基；

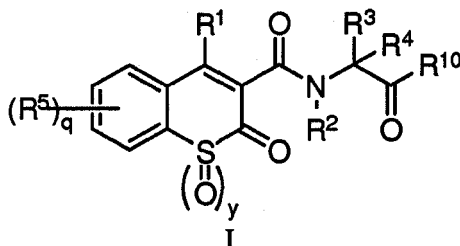
[0062] R<sup>13</sup>选自下组：阳离子、氢和未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所取代的烷基；以及

[0063] R<sup>18</sup>为阳离子；

[0064] 或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

[0065] 在一些实施方案中，本发明涉及式 I 所示的化合物：

[0066]



[0067] 其中：

[0068] q 为 0、1、2、3 或 4；

[0069] y 为 0-2；

[0070] R<sup>1</sup>选自下组：羟基、酰氧基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、巯基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、氨基、经取代的氨基和酰胺基；

[0071] R<sup>2</sup>选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；

[0072] R<sup>3</sup>选自下组：氢、氘、烷基和经取代的烷基；

[0073] R<sup>4</sup>选自下组：氢、氘和甲基；

[0074] 各 R<sup>5</sup>独立选自下组：氢、羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、磺酰基、经取代的磺酰基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基

氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基和经取代的杂芳基；

[0075] 或两个  $R^5$  连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基；

[0076]  $R^{10}$  为  $-NR^{11}R^{12}$  或  $-OR^{13}$ ；

[0077]  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立选自下组：氢、烷基、烯基 - 环烷基、杂环基和芳基；

[0078] 或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连同其所连接的氮形成 5- 或 6- 元杂环基、经取代的杂环基、杂芳基或经取代的杂芳基；以及

[0079]  $R^{13}$  选自下组：氢和未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所取代的烷基；以及

[0080] 或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

[0081] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中， $y$  为 0。在某些实施方案中， $y$  为 1。在某些实施方案中， $y$  为 2。

[0082] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中， $R^1$  为羟基。

[0083] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中， $R^1$  为羟基，且  $R^2$  为氢。在另一些实施方案中， $R^1$  为羟基，且  $R^2$  和  $R^4$  为氢。在另一些实施方案中， $R^1$  为羟基， $R^2$  和  $R^4$  为氢，且  $R^3$  为氢或甲基。

[0084] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中， $q$  为 1 或 2。

[0085] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，任一个  $R^5$  独立选自下组：卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基。

[0086] 在另一些式 I 所示化合物的实施方案中，任一个  $R^5$  独立选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基。

[0087] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，至少一个  $R^5$  为溴、氯或氟。在某些实施方案中，至少一个  $R^5$  为可选择性地被芳基取代的  $(C_1-C_3)$ - 烷基、炔基或环烷基。在另一个实施方案中，至少一个  $R^5$  为甲基。在一些实施方案中，至少一个  $R^5$  为  $(C_1-C_6)$ - 烷氧基，例如甲氧基、丁氧基或己氧基。在某些实施方案中，至少一个  $R^5$  为  $(C_1-C_4)$ - 烷氧基，例如甲氧基或丁氧基。在一些实施方案中，至少一个  $R^5$  为经取代的  $(C_1-C_4)$ - 烷氧基，例如被芳基或环烷基取代的甲氧基。

[0088] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，至少一个  $R^5$  为可选择性被至少一个甲基、甲氧基、氯、氟或三氟甲基取代的芳基或杂芳基。

[0089] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，两个  $R^5$  连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基。在一些实施方案中，所述芳基为苯基。

[0090] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，至少一个  $R^5$  在 C8 位置。在另一些实施方案中，至少一个  $R^5$  在 C7 位置。在另一些实施方案中，至少一个  $R^5$  在 C6 位置。在另一些实施方案中，至少一个  $R^5$  在 C5 位置。

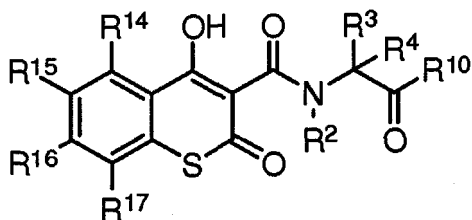
[0091] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，

[0092]  $q$  为 0；

[0093]  $R^1$  为羟基；

- [0094]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢；
- [0095]  $R^3$ 选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；以及
- [0096]  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ ；其中 $R^{13}$ 为氢或烷基。
- [0097] 在一些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0098]  $R^1$ 为羟基；
- [0099]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢；
- [0100]  $R^3$ 选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；以及
- [0101] 各 $R^5$ 独立选自下组：卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基。
- [0102] 在一些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0103]  $R^1$ 为羟基；
- [0104]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢；
- [0105]  $R^3$ 选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；以及
- [0106] 各 $R^5$ 独立选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基。
- [0107] 在一些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0108]  $R^1$ 为羟基；
- [0109]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢；
- [0110]  $R^3$ 选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；
- [0111] 各 $R^5$ 独立选自下组：卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及
- [0112]  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ ；其中 $R^{13}$ 为氢或烷基。
- [0113] 在一些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0114]  $R^1$ 为羟基；
- [0115]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢；
- [0116]  $R^3$ 选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；
- [0117] 各 $R^5$ 独立选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及
- [0118]  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ ；其中 $R^{13}$ 为氢或烷基。
- [0119] 在另一些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0120]  $q$  为 1 或 2；
- [0121]  $R^1$ 为羟基；
- [0122]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢；
- [0123]  $R^3$ 选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；
- [0124] 各 $R^5$ 独立选自下组：卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及
- [0125]  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ ；其中 $R^{13}$ 为氢或烷基。
- [0126] 在另一些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0127]  $q$  为 1 或 2；

- [0128] R<sup>1</sup>为羟基；
- [0129] R<sup>2</sup>和 R<sup>4</sup>为氢；
- [0130] R<sup>3</sup>选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；
- [0131] 各 R<sup>5</sup>独立选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及
- [0132] R<sup>10</sup>为 -OR<sup>13</sup>；其中 R<sup>13</sup>为氢或烷基。
- [0133] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0134] q 为 1 或 2；
- [0135] R<sup>1</sup>为羟基；
- [0136] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>为氢；
- [0137] 各 R<sup>5</sup>独立选自下组：卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及
- [0138] R<sup>10</sup>为 -OR<sup>13</sup>；其中 R<sup>13</sup>为氢。
- [0139] 在某些式 I 所示化合物的实施方案中，
- [0140] q 为 1 或 2；
- [0141] R<sup>1</sup>为羟基；
- [0142] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和 R<sup>4</sup>为氢；
- [0143] 各 R<sup>5</sup>独立选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及
- [0144] R<sup>10</sup>为 -OR<sup>13</sup>；其中 R<sup>13</sup>为氢。
- [0145] 在某些实施方案中，本发明涉及式 II 所示的化合物：
- [0146]



II

- [0147] 其中：
- [0148] R<sup>2</sup>选自下组：氢、烷基和经取代的烷基；
- [0149] R<sup>3</sup>选自下组：氢、氘、烷基和经取代的烷基；
- [0150] R<sup>4</sup>选自下组：氢、氘和甲基；
- [0151] R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>独立选自下组：氢、羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、磺酰基、经取代的磺酰基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基和经取代的杂芳基；

[0152] 或 R<sup>14</sup>和 R<sup>15</sup>、R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>, 或 R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基;

[0153] R<sup>10</sup>为 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或 -OR<sup>13</sup>;

[0154] R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立选自下组: 氢、烷基、烯基-环烷基、杂环基和芳基;

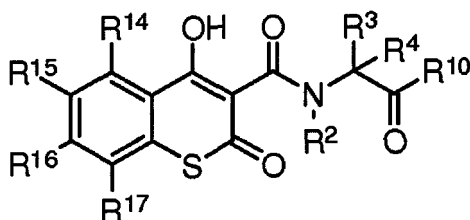
[0155] 或 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>连同其所连接的氮形成 5- 或 6- 元杂环基、经取代的杂环基、杂芳基或经取代的杂芳基; 以及

[0156] R<sup>13</sup>选自下组: 阳离子、氢和未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所经取代的烷基;

[0157] 或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

[0158] 在另一些实施方案中, 本发明涉及式 II 所示的化合物:

[0159]



II

[0160] 其中:

[0161] R<sup>2</sup>选自下组: 氢、烷基和经取代的烷基;

[0162] R<sup>3</sup>选自下组: 氢、氘、烷基和经取代的烷基;

[0163] R<sup>4</sup>选自下组: 氢、氘和甲基;

[0164] R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>独立选自下组: 氢、羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、经取代的氨基、酰胺基、磺酰基、经取代的磺酰基、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、烷氧基、经取代的烷氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂环基氧基、经取代的杂环基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、烷硫基、经取代的烷硫基、环烷硫基、经取代的环烷硫基、芳硫基、经取代的芳硫基、杂芳硫基、经取代的杂芳硫基、杂环硫基、经取代的杂环硫基、杂芳基和经取代的杂芳基;

[0165] 或 R<sup>14</sup>和 R<sup>15</sup>、R<sup>15</sup>和 R<sup>16</sup>, 或 R<sup>16</sup>和 R<sup>17</sup>连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基;

[0166] R<sup>10</sup>为 -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>或 -OR<sup>13</sup>;

[0167] R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立选自下组: 氢、烷基、烯基-环烷基、杂环基和芳基;

[0168] 或 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>连同其所连接的氮形成 5- 或 6- 元杂环基、经取代的杂环基、杂芳基或经取代的杂芳基; 以及

[0169] R<sup>13</sup>选自下组: 氢和未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所经取代的烷基;

[0170] 或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯或前药。

[0171] 在某些实施方案中, R<sup>14</sup>和 R<sup>17</sup>独立选自下组: 氢、卤素、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基。在某些实施方案中, R<sup>14</sup>和 R<sup>17</sup>独立选自下组: 氢、卤素、烷基和烷氧基。

[0172] 在某些实施方案中,  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立选自下组:氢、卤素、烷基、经取代的烷基、酰胺基、烷氧基、经取代的烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基。在某些实施方案中,  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立选自下组:氢、卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基。

[0173] 在某些式 II 所示化合物的实施方案中,  $R^2$ 为氢。在另一些实施方案中,  $R^4$ 为氢。在一些实施方案中,  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢。

[0174] 在某些式 II 所示化合物的实施方案中,  $R^3$ 选自由氢和甲基组成的组。在特定的实施方案中,  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 为氢。

[0175] 在某些式 II 所示化合物的实施方案中,  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ 。在一些实施方案中,  $R^{13}$ 为氢, 或未经取代的或由一个或多个独立选自由环烷基、杂环基、芳基和杂芳基组成的组的取代基所经取代的烷基。在一些实施方案中,  $R^{13}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基。在特定的实施方案中,  $R^{13}$ 为氢。

[0176] 在一些式 II 所示化合物的实施方案中,

[0177]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢;

[0178]  $R^3$ 选自下组:氢、烷基和经取代的烷基;以及

[0179]  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立选自下组:氢、卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基。

[0180] 在一些式 II 所示化合物的实施方案中,

[0181]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢;

[0182]  $R^3$ 选自下组:氢、烷基和取代烷基;以及

[0183]  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立选自下组:氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基。

[0184] 在一些式 II 所示化合物的实施方案中,

[0185]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢;

[0186]  $R^3$ 选自下组:氢、烷基和取代烷基;

[0187]  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立选自下组:氢、卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、环烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、经取代的烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基;以及

[0188]  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ ;其中 $R^{13}$ 为氢或烷基。

[0189] 在一些式 II 所示化合物的实施方案中,

[0190]  $R^2$ 和 $R^4$ 为氢;

[0191]  $R^3$ 选自下组:氢、烷基和取代烷基;

[0192]  $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 和 $R^{17}$ 独立选自下组:氢、卤素、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基、烷氧基、杂芳基和经取代的杂芳基;以及

[0193]  $R^{10}$ 为 $-OR^{13}$ ;其中 $R^{13}$ 为氢或烷基。

[0194] 在另一些式 II 所示化合物的实施方案中,

[0195]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 为氢;

[0196]  $R^{14}$ 和 $R^{17}$ 独立选自氢、卤素、烷基、经取代的烷基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基;

[0197]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立选自氢、卤素、酰胺基、烷基、经取代的烷基、环烷基、烷氧基、经取代

的烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及

[0198]  $R^{10}$ 为  $-OR^{13}$ ；其中  $R^{13}$ 为氢或烷基。

[0199] 在另一些式 II 所示化合物的实施方案中，

[0200]  $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 为氢；

[0201]  $R^{14}$ 和  $R^{17}$ 独立选自氢、卤素、烷基和烷氧基；

[0202]  $R^{15}$ 和  $R^{16}$ 独立选自氢、卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基；以及

[0203]  $R^{10}$ 为  $-OR^{13}$ ；其中  $R^{13}$ 为氢或烷基。

[0204] 在某些式 II 所示化合物的实施方案中，

[0205]  $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 为氢；

[0206]  $R^{14}$ 和  $R^{15}$ 连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基；

[0207]  $R^{16}$ 选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基；

[0208]  $R^{17}$ 选自下组：氢、卤素、烷基和烷氧基；以及

[0209]  $R^{10}$ 为  $-OR^{13}$ ；其中  $R^{13}$ 为氢。

[0210] 在某些式 II 所示化合物的实施方案中，

[0211]  $R^2$ 、 $R^3$ 和  $R^4$ 为氢；

[0212]  $R^{14}$ 选自下组：氢、卤素、烷基和烷氧基；

[0213]  $R^{15}$ 选自下组：氢、卤素、烷基、经取代的烷基、烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基和经取代的杂芳基；

[0214]  $R^{16}$ 和  $R^{17}$ 连同其所连接的碳原子形成 5- 或 6- 元芳基或经取代的芳基；以及

[0215]  $R^{10}$ 为  $-OR^{13}$ ；其中  $R^{13}$ 为氢。

[0216] 本发明所述的化合物包括但不限于：[(4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[4-羟基-2-氧代-7-(4-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-7-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-7-吡啶-5-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸，钠盐；{[7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸；[(4-羟基-7-萘-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸；[(4-羟基-2-氧代-7-p-甲苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙

酸;[(7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(7-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸;[(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸;[(7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;2-(S)-[(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸;{[7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;2-(S)-{[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-丙酸;{[4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[4-羟基-2-氧代-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(6-苯甲酰氨基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(8-苄基-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;{[8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;{[6-氯-4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(8-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;{[8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;{[4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;[(4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(5-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸;2-(S)-{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-丙酸;[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;2-(S)-[(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸;[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;2-(S)-[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸;[(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;2-(S)-[(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸;[(6-苄氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;[(6-环己基甲氧基-4-羟基-

基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;以及[(6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸;或其药用盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0217] 2、本发明所述的组合物和制备方法

[0218] 本发明提供式 I 或式 II 化合物用于制造供用于治疗如本文所述的各种病症或失调的药物的用途。在一个实施方案中,提供一种药物组合物,其包括至少一种式 I 或式 II 所示的化合物和药用赋形剂或载体。

[0219] 在不同的实施方案中,药物或药物组合物可进一步包括或与至少一种额外的治疗剂结合使用。在一个实施方案中,所述制剂选自下组:维生素 B<sub>12</sub>、硫酸亚铁、叶酸和/或重组人红细胞生成素或红细胞生成刺激剂(ESA)。

[0220] 本发明所述的化合物或包括所述化合物的药物或组合物可用于抑制 HIF 羟化酶活性,从而调节 HIF 稳定性和/或活性,并激活由 HIF 调控的基因表达。所述化合物、其组合物或药物可用于对至少部分通过缺氧诱导因子(HIF)介导的病症进行治疗、预防或延迟其发作或发展的方法中,所述病症包括但不限于:贫血以及各种局部缺血和缺氧病症。局部缺血和缺氧病症可由下列事件所引起,其包括但不限于:心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、缺血性中风、急性呼吸衰竭、肾缺血再灌注损伤、心源性肝硬化、短暂性脑缺血发作、黄斑变性、新生儿呼吸窘迫综合症、外周动脉病变、慢性肾衰竭、充血性心脏衰竭等。在另一个实施方案中,在外伤或损伤后立即施以所述化合物、其组合物或药物。在其它实施方案中,可根据易感病症(predisposing condition)对个体施以所述化合物、其组合物或药物,所述病症,例如为高血压、糖尿病、闭塞性动脉疾病、慢性静脉功能不全、雷诺氏病(Raynaud's disease)、慢性皮肤溃疡、肝硬化、充血性心脏衰竭、短暂性脑缺血发作和全身性硬化症。在其它实施方案中,可向个体施以化合物以减少或预防与局部缺血或缺氧相关的组织损伤的发展。

[0221] 本发明所述的化合物、其组合物或药物还可用于增加内源性红细胞生成素(EPO)。可施以所述化合物、其组合物或药物来预防、预防或治疗 EPO 相关病症,包括例如与贫血相关的症状和神经障碍。在一个实施方案中,本发明所述的化合物、其组合物或药物可用于治疗、预防贫血或延迟贫血发作,例如,与多种病症或失调相关形成的贫血。与贫血相关的病症包括但不限于:急性或慢性肾病、糖尿病、癌症、溃疡、病毒(例如 HIV)、细菌或寄生虫感染;炎症等。病症可进一步包括那些与包括例如放射疗法、化学疗法、透析、麻醉和外科手术的步骤或治疗相关的病症。与贫血相关的病症还包括血红蛋白和/或红细胞异常,例如小红细胞性贫血、低色指数性贫血、再生障碍性贫血等失调中所见。

[0222] 所述化合物可用于,预防性地或同时地,增加一正在接受一特定治疗或手术的对象的内源性 EPO,例如,一正在接受叠氮胸苷(齐多夫定 zidovudine)或其它逆转录酶抑制剂治疗的被 HIV 感染的贫血患者、一正在接受包含环顺铂或非顺铂的化疗的贫血癌症患者、或已排期进行外科手术的贫血或非贫血患者。另外,所述化合物可用来增加已排期进行外科手术的贫血或非贫血患者的内源性 EPO 水平,从而减少对同种输血的需求或在手术前促进血液的储备。

[0223] 本发明还涉及一种抑制至少一种羟化酶活性从而调节缺氧诱导因子的  $\alpha$  亚单位的方法。HIF 羟化酶可以是天冬酰胺酰羟化酶,例如抑制 HIF 的因子(Factor Inhibiting

HIF, FIH)。所述 HIF 羟化酶可以是脯氨酸羟化酶,包括但不限于选自下组的脯氨酸羟化酶: EGLN1、EGLN2 和 EGLN3。在一个实施方案中,所述方法包括使所述羟化酶与有效量的一种或多种选自式 I 或式 II 所示化合物组成的组的化合物接触。

### [0224] 3、定义

[0225] 必须指出,除非上下文另外明确规定,否则如本文和所附权利要求书中所使用,单数形式“一 (a/an)”和“所述 (the)”包括多个指代物。

[0226] 除非另外规定,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。尽管与本文所述的那些方法和材料类似或等效的任何方法和材料都可用于本发明的实施或测试,但本文现在描述优选的方法、装置和材料。本文所引用的所有公开文献均以全文引用的方式并入本文中,以便描述和揭示公开文献中所报道的可用于本发明的方法、试剂和工具。本文不能被理解为承认本发明没有权利先于现有发明公开的内容。

[0227] 除非另有说明,否则本发明的实施将利用在此项技术的技能内的化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学和药理学的常规方法。所述技术在文献中充分阐述。(参见,例如 Gennaro, A. R., ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. 等, eds., Methods In Enzymology, Academic Press, Inc.; D. M. Weir 和 C. C. Blackwell 编着 (1986) Handbook of Experimental Immunology, Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. 等编着 (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2<sup>nd</sup> edition, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. 等编着 (1999) Short Protocols in Molecular Biology, 4<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons; Ream 等编着 (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course, Academic Press; Newton & Graham 编着 (1997) PCR (Introduction to Biotechniques Series), 2nd ed., Springer Verlag)。

[0228] 术语“HIF  $\alpha$ ”是指缺氧诱导因子蛋白的  $\alpha$  亚单位。HIF  $\alpha$  可为任何人或其它哺乳动物蛋白或其片段,包括但不限于人 HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 Q16665)、HIF-2  $\alpha$  (Genbank 登录号 AAB41495) 和 HIF-3  $\alpha$  (Genbank 登录号 AAD22668); 鼠类 HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 Q61221)、HIF-2  $\alpha$  (Genbank 登录号 BAA20130 和 AAB41496) 和 HIF-3  $\alpha$  (Genbank 登录号 AAC72734); 大鼠 HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 CAA70701)、HIF-2  $\alpha$  (Genbank 登录号 CAB96612) 和 HIF-3  $\alpha$  (Genbank 登录号 CAB96611); 和牛类 HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 BAA78675)、HIF-2  $\alpha$  (Genbank 登录号 BAA78676) 和 HIF-3  $\alpha$  (Genbank 登录号 NP\_001098812)。HIF  $\alpha$  也可以是任何非哺乳动物蛋白或其片段,包括爪蟾 (*Xenopus laevis*) HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 CAB96628)、黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 JC4851) 和鸡 HIF-1  $\alpha$  (Genbank 登录号 BAA34234)。

[0229] HIF  $\alpha$  的片段包括保留 HIF  $\alpha$  的至少一种功能或结构特征的任何片段。HIF  $\alpha$  的片段包括,例如由人 HIF-1  $\alpha$  定义的下列区域: 氨基酸 401-603 (Huang 等, 见上)、氨基酸 531-575 (Jiang 等 (1997) J. Biol. Chem. 272 :19253-19260)、氨基酸 556-575 (Tanimoto 等, 见上)、氨基酸 557-571 (Srinivas 等, (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 260 :557-561) 和氨基酸 556-575 (Ivan and Kaelin (2001) Science 292 :464-468)。此外, HIF  $\alpha$  片段包括含有至少出现一次的基元 (motif) LXXLAP 的任何片段,例如出现在 L<sub>397</sub>到 P<sub>402</sub>, 和 L<sub>559</sub>到 P<sub>564</sub>

的人 HIF-1 $\alpha$  天然序列中。

[0230] 术语“HIF 相关病症”和“至少部分通过 HIF 介导的病症”广义上是指与 HIF 低于正常的、异常的或不适当调节相关的任何病症。HIF 相关病症包括 HIF 水平的提高将带来有益疗效的任何病症。HIF 相关病症包括贫血病症和与局部缺血或缺氧的病症相关的组织损伤或失调。

[0231] 术语“HIF 羟化酶”是指通过一个或多个氨基酸残基的羟基化来修饰 HIF  $\alpha$  亚单位的任何酶。HIF 羟化酶包括抑制 HIF 的因子 (FIH) (GenBank 登录号 AAL27308 ;Mahon 等 (2001) *Genes Dev.* 15 :2675-2686 ;Lando 等 (2002) *Science* 295 :858-861 ;以及 Lando 等 (2002) *Genes Dev.* 16 :1466-1471), 其修饰发现于 HIF  $\alpha$  中的至少一个天冬酰胺残基。(另参见, Elkins 等 (2002) *J. Biol. Chem.* C200644200.) HIF 羟化酶还包括 HIF 脯氨酸羟化酶 (HIF PHs), 其修饰发现于 HIF  $\alpha$  中的脯氨酸残基。

[0232] 术语“HIF 脯氨酸羟化酶”和“HIF PH”是指通过羟基化一个或更多个脯氨酸残基来修饰 HIF 蛋白  $\alpha$  亚单位的任何酶。优选地, 通过 HIF PH 羟基化脯氨酸残基包括见于基元 LXXLAP 中的脯氨酸。HIF PH 包括由 Taylor (2001, *Gene* 275 :125-132) 描述和由 Aravind 和 Koonin (2001, *Genome Biol* 2 :RESEARCH 0007)、Epstein 等 (2001, *Cell* 107 :43-54) 和 Bruick and McKnight (2001, *Science* 294 :1337-1340) 表征的 Egl-Nine (EGLN) 基因家族的成员。用于本文所述示例性检测方法中的 HIF PH2 (见下), 可以是任何 HIF PH2, 例如, 人 EGLN1 (GenBank 登录号 AAG33965 ;Dupuy 等 (2000) *Genomics* 69 :348-54)、小鼠 EGLN1 (GenBank 登录号 CAC42515)、大鼠 EGLN1 (GenBank 登录号 P59722) 等。或者、检测方法中可以使用另一种 HIF PH。这种 HIF PH 酶包括但不限于人 EGLN2 异构体 1 (GenBank 登录号 CAC42510 ;Taylor, 见上), 人 EGLN2 异构体 3 (GenBank 登录号 NP\_542770)、小鼠 EGLN2 (GenBank 登录号 CAC42516) 和大鼠 EGLN2 (GenBank 登录号 AA046039); 以及人 EGLN3 (GenBank 登录号 CAC42511 ;Taylor, 见上)、小鼠 EGLN3 (GenBank 登录号 CAC42517) 和大鼠 EGLN3 (SM-20) (GenBank 登录号 AAA19321)。在本发明的其它实施方案中, EGLN 可包括秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) EGL-9 (GenBank 登录号 AAD56365) 和黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) CG 1114 基因产物 (GenBank 登录号 AAF52050)。HIF PH 还包括保留羟基化至少一种 HIF  $\alpha$  中脯氨酸残基能力的前述全长蛋白的任何片段。

[0233] 术语“局部缺血”是指细胞、组织、器官等的血液供应不足。局部缺血与养分, 包括运输至组织中的氧的下降有关。局部缺血可由病症产生, 例如动脉粥样硬化、动脉或静脉血栓的形成、由血栓形成的动脉或静脉阻塞、由于其它原因形成的血管封闭, 例如血管痉挛等。此类病症可降低血流量, 导致器官或组织血流灌注不足或血流完全阻断。其它可导致局部缺血的病症包括由外伤或损伤所致组织损伤, 例如脊髓损伤; 可导致如充血性心力衰竭的病毒感染等。术语“局部缺血病症”是指与局部缺血有关的或可导致局部缺血的病症或事件。与局部缺血有关的或可导致局部缺血的病症或事件包括但不限于选自下组的事件: 心肌梗死、缺血性中风、肺栓塞、围产期缺氧、循环休克 (circulatory shock) 包括, 例如出血、感染、心源性 (cardiogenic) 等; 高山病、急性呼吸衰竭等; 肠梗死、急性肾功能衰竭、肾缺血再灌注损伤等; 动脉粥样硬化、慢性静脉功能不全、充血性心力衰竭、心源性肝硬化、糖尿病、黄斑变性、睡眠呼吸暂停、雷诺氏病、系统性硬化症、非细菌性血栓性心内膜炎、动脉闭塞性疾病、心绞痛、短暂性脑缺血发作 (TIAs), 慢性酒精性肝疾病、慢性肾功能衰竭、外周

血管失调、溃疡、烧伤、慢性创伤等。个体在一般麻醉状态下也可导致局部缺血，并引起准备用于移植的器官中的组织损伤。

[0234] 术语“缺氧 (hypoxia)”和“缺氧的 (hypoxic)”是指氧含量低于正常的环境。术语“缺氧病症”包括但不限于，如上面所述的局部缺血病症（局部缺血性缺氧），其中血液循环减少引起的缺氧；肺部疾病（缺氧性缺氧）如 COPD、重症肺炎、肺水肿、肺高血压、肺透明膜病等，其中肺中血液氧减少引起缺氧；贫血病症（贫血性缺氧）如胃或十二指肠溃疡，肝或肾脏疾病，血小板减少症或凝血功能紊乱，癌症或其它慢性疾病，癌症化疗和其它产生贫血等的治疗干预，其中血红蛋白或红血细胞浓度降低引起缺氧；以及高原反应等。

[0235] 本文中使用的术语“贫血”是指导致血液中氧含量降低的血红蛋白或红细胞的任何异常或不足。贫血可能与红细胞和 / 或血红蛋白的异常产生、加工或性能有关。术语贫血是指血液中红血细胞的数目和 / 或血红蛋白的含量相对于正常血液含量的任何降低。

[0236] 术语“贫血病症”是指任何与贫血有关的病症、疾病或失调。贫血可由各种病症引起，例如急性或慢性肾病、感染、炎症、癌症、辐射、毒素、糖尿病和手术。感染可能由例如病毒、细菌和 / 或寄生虫等引起。炎症可能由感染或自身免疫失调例如类风湿性关节炎等引起。贫血也可能由例如胃溃疡、十二指肠溃疡、痔疮、胃癌或大肠癌、外伤、损伤、手术程序等所引起的失血有关。贫血的形成还可能与放射疗法、化学疗法和肾透析有关。贫血还与接受用叠氮胸苷（齐多夫定）或其它逆转录酶抑制剂治疗的 HIV 感染患者有关，并且可在接受化学疗法（例如含有环状顺铂或不顺铂的化学疗法）的癌症患者体内发展。再生障碍性贫血和骨髓增生异常综合症是与导致红细胞产生减少的骨髓衰竭相关的疾病。此外，贫血可由血红蛋白或红细胞缺陷或异常引起，例如包括小红细胞性贫血、低色性贫血等失调。贫血可由铁转运、加工和利用方面的障碍引起，参见例如铁粒幼细胞性贫血 (sideroblastic anemia) 等。

[0237] 使用的术语“失调”、“疾病”和“病症”在广泛意义上使用并且是指偏离正常的任何病症。

[0238] 术语“红细胞生成素”和“EPO”是指任何天然存在的、重组或合成的红细胞生成素、红细胞生成刺激蛋白 (ESP) 或红细胞生成刺激试剂 (ESA)，包括例如人红细胞生成素 (GenBank 登录号 AAA52400 ;Lin 等 (1985)Proc. Nat' l. Acad. Sci USA 82 :7580-7584)、EPOETIN 人重组红细胞生成素 (Amgen, Inc., Thousand Oaks CA)、ARANESP 人重组红细胞生成素 (Amgen)、PROCRIT 人重组红细胞生成素 (Ortho Biotech Products, L. P., Raritan NJ)、持续的红细胞生成受体激活剂 (CERA ;F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland) 等。

[0239] 术语“红细胞生成相关病症”和“至少部分由红细胞生成素介导的病症”在广泛意义上使用并且是指与红细胞生成素低于正常、异常或不当调节相关的任何病症。EPO 相关病症包括其中 EPO 含量增加将提供治疗益处的任何病症。红细胞生成素相关病症包括例如以上描述的贫血病症。

[0240] EPO 相关病症还包括神经系统障碍和 / 或损伤，包括中风、外伤、癫痫、神经退化性疾病等的情况，其中红细胞生成素可能提供神经保护作用。本发明所涵盖的神经退化性疾病包括阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disease)、帕金森氏症 (Parkinson's disease)、亨廷顿氏症 (Huntington's disease) 等。

[0241] 本文中使用的术语“进行治疗”、“治疗”等是指向需要治疗的患者施用疗法。所施用的疗法通过完全或部分预防一种失调或其信号或症状从而提供预防效果；和/或所施用的疗法从而部分或完全地治愈一种失调，和/或所述失调所产生的不利效果。

[0242] 术语“烷基”是指具有 1-10 个碳原子，更优选 1-5 个碳原子，甚至更优选 1-3 个碳原子的饱和单价烃基。这一术语的例子有甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等基团。

[0243] 术语“经取代的烷基”是指具有 1-10 个碳原子，优选 1-5 个碳原子，具有 1-5 个取代基，优选 1-3 个取代基，所述取代基各自独立选自下组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、芳氧基芳基、经取代的芳氧基芳基、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代 (oxo)、硫代 (thioxo)、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、巯基 (thio)、烷硫基、经取代的烷硫基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、杂芳基硫基、经取代的杂芳基硫基、杂环基硫基、经取代的杂环基硫基、磺酰基、经取代的磺酰基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、杂环氧基、经取代的杂环氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环氧基、经取代的杂环氧基、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、 $-OS(O)_2-$  烷基、 $-OS(O)_2-$  经取代的烷基、 $-OS(O)_2-$  芳基、 $-OS(O)_2-$  经取代的芳基、 $-OS(O)_2-$  杂芳基、 $-OS(O)_2-$  经取代的杂芳基、 $-OS(O)_2-$  杂环基、 $-OS(O)_2-$  经取代的杂环基和  $-OSO_2-NR^{40}R^{40}$ 、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  烷基、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  经取代的烷基、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  芳基、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  经取代的芳基、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  杂芳基、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  经取代的杂芳基、 $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  杂环基和  $-NR^{40}S(O)_2-NR^{40}$  经取代的杂环基，其中各  $R^{40}$  独立地选自氢或烷基。这一基团的例子有三氟甲基、苄基、吡啶-1-基甲基等。

[0244] 术语“亚烷基”或“烯基”是指优选具有 1-5 个碳原子，更优选 1-3 个碳原子的直链或支链二价饱和脂肪族烃基。这一术语的例子有亚甲基 ( $-CH_2-$ )、乙烯基 ( $-CH_2CH_2-$ )、正丙烯基 ( $-CH_2CH_2CH_2-$ )、异丙烯基 ( $-CH_2CH(CH_3)-$ ) 等。“ $(C_{u-v})$  烯基”是指具有  $u$  到  $v$  个碳原子的烯基。所述亚烷基或烯基包括支链和直链烃基。例如“(C<sub>1-6</sub>) 烯基”包括亚甲基、乙烯、丙烯、2-甲丙烯、戊烯等。

[0245] 术语“烷基醇”是指“烷基-OH”。例如，烷基醇包括甲醇、乙醇、2-丙醇、2-丁醇、丁醇等。

[0246] 术语“烷氧基”是指基团“烷基-O-”，包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

[0247] 术语“经取代的烷氧基”是指基团“经取代的烷基-O-”。

[0248] 术语“酰基”是指基团  $H-C(O)-$ 、烷基  $-C(O)-$ 、经取代的烷基  $-C(O)-$ 、烯基  $-C(O)-$ 、经取代的烯基  $-C(O)-$ 、炔基  $-C(O)-$ 、经取代的炔基  $-C(O)-$ 、环烷基  $-C(O)-$ 、经取代的环烷基  $-C(O)-$ 、芳基  $-C(O)-$ 、经取代的芳基  $-C(O)-$ 、杂芳基  $-C(O)-$ 、经取代的杂芳基  $-C(O)-$ 、杂环基  $-C(O)-$  和经取代的杂环基  $-C(O)-$ ，条件是杂环基或经取代的杂环基的氮原子不与  $-C(O)-$  基团连接，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0249] 术语“氨酰基”或“酰胺”，或前缀“氨甲酰基”、“羧酰胺”、“经取代的羧酰胺”是指基团  $-C(O)NR^{42}R^{42}$ ，其中各  $R^{42}$  独立选自下组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、芳基、经取代的芳基、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基；或其中各  $R^{42}$  连同氮原子连接形成杂环或经取代的杂环，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0250] 术语“酰氧基”是指基团烷基  $-C(O)O-$ 、经取代的烷基  $-C(O)O-$ 、烯基  $-C(O)O-$ 、经取代的烯基  $-C(O)O-$ 、炔基  $-C(O)O-$ 、经取代的炔基  $-C(O)O-$ 、芳基  $-C(O)O-$ 、经取代的芳基  $-C(O)O-$ 、环烷基  $-C(O)O-$ 、经取代的环烷基  $-C(O)O-$ 、杂芳基  $-C(O)O-$ 、经取代的杂芳基  $-C(O)O-$ 、杂环基  $-C(O)O-$  和经取代的杂环基  $-C(O)O-$ ，其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0251] 术语“烯基”是指具有 2-6 个碳原子并且优选 2-4 个碳原子，且具有至少 1 个，优选 1-2 个烯基 ( $>C=C<$ ) 不饱和位点的烯系不饱和单价烃基。所述基团的例子有乙烯基（乙烯 -1- 基）、烯丙基、丁 -3- 烯基等。

[0252] 术语“经取代的烯基”是指具有 1-3 个并且优选 1-2 个取代基的烯基，所述取代基选自下组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。这一术语任选包括 E（顺式）和 Z（反式）异构体两者。还包括 E 和 Z 组分的混合物。

[0253] 术语“炔基”是指具有 2-6 个碳原子并且优选 2-3 个碳原子，且具有至少 1 个，优选 1-2 个炔基 ( $-C\equiv C-$ ) 不饱和位点的炔系不饱和单价烃基。这一基团的例子有乙炔 -1- 基、丙炔 -1- 基、丙炔 -2- 基等。

[0254] 术语“经取代的炔基”是指具有 1-3 个并且优选 1-2 个取代基的炔基，所述取代基选自下组：烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨基酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。这一基团的例子如苯基乙炔基等。

[0255] 术语“氨基”是指基团  $-NH_2$ 。

[0256] 术语“经取代的氨基”是指基团  $NR^{41}R^{41}$ ，其中各  $R^{41}$  独立地选自下组：氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基、磺酰基和经取代的磺酰基，条件是两个  $R^{41}$  基团不同时为氢；或  $R^{41}$  连同氮原子连接形成杂环或经取代的杂环。这一基团的例子有苯基氨基、甲基苯基氨基等。这一基团的例子如（乙酸 -2- 基）氨基等。

[0257] 术语“酰氨基”是指基团  $-NR^{45}C(O)$  烷基、 $-NR^{45}C(O)$  经取代的烷基、 $-NR^{45}C(O)$  环烷基、 $-NR^{45}C(O)$  经取代的环烷基、 $-NR^{45}C(O)$  烯基、 $-NR^{45}C(O)$  经取代的烯基、 $-NR^{45}C(O)$  炔基、 $-NR^{45}C(O)$  经取代的炔基、 $-NR^{45}C(O)$  芳基、 $-NR^{45}C(O)$  经取代的芳基、 $-NR^{45}C(O)$  杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$  经取代的杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$  杂环基和  $-NR^{45}C(O)$  经取代的杂环基，其中  $R^{45}$  为氢

或烷基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0258] 术语“氧基羰基氨基”是指基团  $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  杂环基和  $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$  经取代的杂环基,其中  $\text{R}^{46}$  为氢或烷基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0259] 术语“氧基硫代羰基氨基”是指基团  $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  杂环基和  $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$  经取代的杂环基,其中  $\text{R}^{46}$  为氢或烷基,并且其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0260] 术语“氨基羰基氧基”或前缀“氨甲酰基氧基”或“经取代的氨甲酰基氧基”是指基团  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$ , 其中各  $\text{R}^{47}$  独立选自下组: 氢、烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基; 或其中各  $\text{R}^{47}$  连同氮原子连接形成杂环或经取代的杂环, 其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。

[0261] 术语“氨基羰基氨基”是指基团  $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{49})_2$ , 其中各  $\text{R}^{49}$  独立选自由氢和烷基组成的组。

[0262] 术语“氨基硫代羰基氨基”是指基团  $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{49})_2$ , 其中各  $\text{R}^{49}$  独立选自由氢和烷基组成的组。

[0263] 术语“芳基”或“Ar”是指具有 6-14 个碳原子、具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)的单价芳香族碳环基, 所述稠环可以是或不是芳香族环(例如 2- 苯并恶唑啉酮、2H-1,4- 苯并恶嗪-3(4H)- 酮-7- 基等), 条件是连接点为芳基。优选的芳基包括苯基和萘基。

[0264] 术语“经取代的芳基”是指经 1-4 个, 优选 1-3 个取代基经取代的如本文所定义的芳基, 所述取代基选自下组: 羟基、酰基、酰基氨基、酰氧基、烷基、经取代的烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、脞基 ( $-\text{C}(=\text{NH})-$  氨基或经取代的氨基)、氨基、经取代的氨基、氨酰基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、环烷氧基、经取代的环烷氧基、杂芳氧基、经取代的杂芳氧基、杂环氧基、经取代的杂环氧基、羧基、羧基酯、氰基、巯基、烷硫基、经取代的烷硫基、芳基硫基、经取代的芳基硫基、杂芳基硫基、经取代的杂芳

基硫基、环烷基硫基、经取代的环烷基硫基、杂环烷基硫基、经取代的杂环烷基硫基、环烷基、经取代的环烷基、胍基 (-NH-C(=NH)- 氨基或取代氨基)、卤素、硝基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基、经取代的杂环基、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、磺酰基、经取代的磺酰基、-OS(O)<sub>2</sub>- 烷基、-OS(O)<sub>2</sub>- 经取代的烷基、-OS(O)<sub>2</sub>- 芳基、-OS(O)<sub>2</sub>- 经取代的芳基、-OS(O)<sub>2</sub>- 杂芳基、-OS(O)<sub>2</sub>- 经取代的杂芳基、-OS(O)<sub>2</sub>- 杂环基、-OS(O)<sub>2</sub>- 经取代的杂环基和 -OSO<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>R<sup>51</sup>、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 烷基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 取代烷基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 芳基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 经取代的芳基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 杂芳基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 经取代的杂芳基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 杂环基、-NR<sup>51</sup>S(O)<sub>2</sub>-NR<sup>51</sup>- 经取代的杂环基、其中各 R<sup>51</sup>独立选自氢或烷基，其中所述术语各自如本文所定义。这一基团的例子如 4- 氟苯基、3- 甲氧苯基、4- 叔丁基苯基、4- 三氟甲基苯基、2- 三氟甲氧基苯基、3- 三氟甲氧基苯基、4- 三氟甲氧基苯基、2- 氯苯基、3- 氯苯基、4- 氯苯基、2- 氯-6- 氟苯基、2,4- 二氯苯基、4- 甲氧苯基、3- 氰基苯基、4- 氰基苯基、4- 苯氧基苯基、4- 甲磺酰苯基、联苯-4- 基等。

[0265] 术语“芳氧基”是指基团芳基-O-，其包括例如苯氧基、萘氧基等。

[0266] 术语“经取代的芳氧基”是指取代芳基-O- 基团。

[0267] 术语“芳氧基芳基”是指基团-芳基-O-芳基。

[0268] 术语“经取代的芳氧基芳基”是指在任一个或两个芳环上经 1-3 个如上文对于经取代的芳基所定义的取代基经取代的芳氧基芳基。

[0269] 术语“羧基”是指 -COOH 或其盐。

[0270] 术语“羧基酯”是指基团 -C(O)O- 烷基、-C(O)O- 经取代的烷基、-C(O)O- 烯基、-C(O)O- 经取代的烯基、-C(O)O- 炔基、-C(O)O- 经取代的炔基、-C(O)O- 环烷基、-C(O)O- 经取代的环烷基、-C(O)O- 芳基、-C(O)O- 经取代的芳基、-C(O)O- 杂芳基、-C(O)O- 经取代的杂芳基、-C(O)O- 杂环基和 -C(O)O- 经取代的杂环基。

[0271] 术语“氰基”是指基团 -CN。

[0272] 术语“环烷基”是指具有 3-10 个、3-8 个或 3-6 个碳原子，具有单环或多环（而不是芳香族环烷基）的饱和或不饱和环烷基，包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基、环己烯基等。

[0273] 术语“经取代的环烷基”是指具有 1-5 个选自下组的取代基的环烷基：氧代 (= O)、硫代 (= S)、烷基、经取代的烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、酰基、酰胺基、酰氧基、氨基、经取代的氨基、氨酰基、芳基、经取代的芳基、芳氧基、经取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、经取代的环烷基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基。

[0274] 术语“环烯基”和“经取代的环烯基”是指如上文所定义的二价环烷基和经取代的环烷基。

[0275] 术语“环烷氧基”是指 -O- 环烷基。

[0276] 术语“经取代的环烷氧基”是指 -O- 经取代的环烷基。

[0277] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0278] 术语“羟基”或“氢氧基”是指基团 -OH。

[0279] 术语“杂芳基”是指具有 1-15 个碳原子，优选 1-10 个碳原子和在环内 1-4 个选自氧、氮和硫组成的组的杂原子的芳香族环。所述杂芳基基团可具有单个环（例如吡啶基、

呋喃基或噻吩基)或多个稠环(例如吡啶基或苯并噻吩基),连接点是通过含有杂原子的环连接,所述环为芳香环。氮和/或硫环原子可任选经氧化提供N-氧化物或亚砷和砷衍生物。杂芳基的例子包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡啶基、苯硫基、噻吩基和呋喃基。

[0280] 术语“经取代的杂芳基”是指杂芳基是经1-3个取代基经取代的杂芳基,所述取代基选自对于经取代的芳基所定义的相同的取代基组。这一基团的例子如5-氟-嘧啶-3-基、1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基、5-溴-呋喃-2-基、三氟甲基-2H-吡啶-3-基等。

[0281] 术语“杂烷氧基”是指基团-O-杂芳基,“经取代的杂芳氧基”是指基团-O-经取代的杂芳基。

[0282] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有单个环或多个稠环,1-10个碳原子和在环内1-4个选自由氮、硫或氧组成的组的杂原子的饱和或不饱和(而不是芳香族)基团,其中在稠环系统中,一或多个环可为芳基或杂芳基,条件是连接点位于杂环上。氮和/或硫环原子可任选经氧化提供N-氧化物或亚砷和砷衍生物。

[0283] 术语“经取代的杂环基”或“经取代的杂环”是指经1-3个取代基取代的杂环基团,所述取代基与对于经取代的环烷基所定义的相同。

[0284] 杂环和杂芳基的实例包括但不限于吡啶、吡咯、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、吡咯、异吡啶、吡啶、二氢吡啶、吡啶、嘌呤、喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、噌啉、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、菲啶、异噻唑、吩嗪、异恶唑、吩恶唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吡啶、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl/thiamorpholinyl)、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

[0285] 术语“硝基”是指基团-NO<sub>2</sub>。

[0286] 术语“氧代”是指原子(=O)或(-O<sup>-</sup>)。

[0287] 术语“磺酰基”是指基团-S(O)<sub>2</sub>H。术语“经取代的磺酰基”是指基团-SO<sub>2</sub>-烷基、-SO<sub>2</sub>-经取代的烷基、-SO<sub>2</sub>-烯基、-SO<sub>2</sub>-经取代的烯基、-SO<sub>2</sub>-炔基、-SO<sub>2</sub>-经取代的炔基、-SO<sub>2</sub>-环烷基、-SO<sub>2</sub>-经取代的环烷基、-SO<sub>2</sub>-环烯基、-SO<sub>2</sub>-经取代的环烯基、-SO<sub>2</sub>-芳基、-SO<sub>2</sub>-经取代的芳基、-SO<sub>2</sub>-杂芳基、-SO<sub>2</sub>-经取代的杂芳基、-SO<sub>2</sub>-杂环基、-SO<sub>2</sub>-经取代的杂环基,其中烷基、经取代的烷基、烯基、经取代的烯基、炔基、经取代的炔基、环烷基、经取代的环烷基、环烯基、经取代的环烯基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、经取代的杂芳基、杂环基和经取代的杂环基如本文所定义。经取代的磺酰基基团包括,例如甲基-SO<sub>2</sub>-、苄基-SO<sub>2</sub>-和4-甲基苄基-SO<sub>2</sub>-。

[0288] 术语“杂环氧基”是指基团-O-杂环基以及“经取代的杂环氧基”是指基团-O-经取代的杂环基。

[0289] 术语“硫羟”或“巯基”是指基团-SH。

[0290] 术语“烷硫基(alkylsulfanyl/alkylthio)”或“硫醚”是指基团-S-烷基,其中烷基如上文所定义。

[0291] 术语“经取代的烷硫基(substituted alkylthio/substituted alkylsulfanyl)”是指基团-S-经取代的烷基,其中烷基如上文所定义。

[0292] 术语“环烷基硫基(cycloalkylthio/cycloalkylsulfanyl)”是指基团-S-环烷

基、其中环烷基如上文所定义。

[0293] 术语“经取代的环烷基硫基”是指基团 -S- 经取代的环烷基，其中经取代的环烷基如上文所定义。

[0294] 术语“芳基硫基 (arylythio/arylsulfanyl)”是指基团 -S- 芳基以及“经取代的芳基硫基”是指基团 -S- 经取代的芳基，其中芳基和取代芳基如上文所定义。

[0295] 术语“杂芳基硫基 (heteroarylthio/heteroarylsulfanyl)”是指基团 -S- 杂芳基以及“经取代的杂芳基硫基”是指基团 -S- 经取代的杂芳基，其中杂芳基和经取代的杂芳基如上文所定义。

[0296] 术语“酯”是指包括基团 -COOR<sup>54</sup>，其中 R<sup>54</sup>为烷基、经取代的烷基、烷氧基或经取代的烷氧基的式 I 或式 II 的化合物。例如，本发明的酯包括式 I 的化合物，其中 R<sup>10</sup>为 -OR<sup>13</sup>且 R<sup>13</sup>为烷基。在一些实施方案中，酯包括式 I 的化合物，其中 R<sup>1</sup>为酰氧基。式 II 的酯可通过，例如在硫代香豆素环 (thiocoumarin ring) 的 C4 位置上用合适的试剂如酰基氯或酐进行羟基基团的酯化和 / 或羧酸分子的酯化。此类方法是本领域熟知的。

[0297] 术语“药用盐”是指化合物的药学上可接受的盐，所述盐由本领域熟知的各种有机和无机对抗离子形成，并且包括（仅举例而言）钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；并且当分子含有碱性官能团时，为有机酸或无机酸的盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。例如，本发明的药用盐可以是式 I 的化合物，其中 R<sup>10</sup>为 -OR<sup>13</sup>且 R<sup>13</sup>为阳离子，和 / 或 R<sup>1</sup>为 -OR<sup>18</sup>。同样，本发明的药用盐可以是式 II 的化合物，通过本领域熟知的方法在香豆素 C4 位置和 / 或在羧酸基团进行羟基化。术语“阳离子”是指带正电荷的有机和无机反离子，包括（仅为例举）钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等。

[0298] 术语“立体异构体 (stereoisomer/stereoisomers)”是指一个或多个立体中心手性不同的化合物。立体异构体包括对映异构体（非重叠镜面对映）和非对映体（具有 ≥ 1 个立体中心的化合物，互为非镜面对映，其中两个立体异构体之间的一个或多个立体中心不同）。本发明的化合物可以是立体异构体的混合物形式存在或单一立体异构体的形式存在。

[0299] 术语“互变异构体”是指质子位置不同的化合物的替代形式，如烯醇、酮和亚胺烯胺互变异构体，或含有连接环 NH 基团和环 = N 基团的环原子的杂芳基互变异构体形式，例如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0300] 本文中使用的术语“前药”是指包括如下化学基团的式 I 或式 II 的化合物：在体内可转化为式 I 和式 II 化合物中靠近 -C(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>) 取代基的羧基，和 / 或可从酰胺 N- 原子分离和 / 或可从 R<sup>1</sup>原子分离，从而提供活性药物、其药用盐或其生物活性代谢物。合适的基团为本领域熟知的，尤其包括：对于羧酸分子，前药选自，例如酯，包括但不限于衍生自烷基醇、经取代的烷基醇、经羟基经取代的芳基和杂芳基等的那些酯；酰胺，尤其是衍生自式 HNR<sup>200</sup>R<sup>210</sup>的胺的酰胺，其中 R<sup>200</sup>和 R<sup>210</sup>独立地为氢、烷基、经取代的烷基、芳基、经取代的芳基等；羟基甲基、醛和其衍生物。

[0301] 本文中使用的术语“赋形剂”是指用于制备药品或其它片剂的惰性或非活性物质，包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、涂层、压缩 / 囊封助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、非经肠剂、甜味剂或调味剂、悬浮剂 / 胶凝剂或湿式造粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡伯姆、聚维酮、黄原胶等；涂层包括例如乙酸纤维素、邻苯二甲酸盐、乙基纤维素、结冷胶 (gellan

gum)、麦芽糊精等;压缩/囊封助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖 dc、蜂蜜 dc、乳糖(无水物或单水合物);任选与阿斯巴甜、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉 dc、蔗糖等;崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、羟基乙酸淀粉钠(sodium starchglycolate)等;乳膏和洗剂包括例如麦芽糊精、角叉菜胶等;润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等;用于咀嚼片剂的材料包括例如右旋糖、果糖 dc、蜂蜜 dc、乳糖(单水合物);任选与阿斯巴甜(aspartame)或纤维素组合)等;非经肠剂包括例如甘露糖醇、聚维酮等;增塑剂包括癸二酸二丁酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(polyvinylacetate phthalate);悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、羟基乙酸淀粉钠、黄原胶等;甜味剂包括例如阿斯巴甜、右旋糖、果糖 dc、山梨糖醇、蔗糖 dc 等;并且湿式造粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

[0302] 应理解在上文所定义的所有经取代的基团中,通过用自身的其它取代基定义取代基而获得的聚合物(例如,具有经取代的芳基作为取代基的经取代的芳基,而所述取代基自身又经经取代的芳基取代等)不包括在本文中。无限数目的取代基,无论所述取代基是相同或不同也不包括在本文中。在所述情况下,所述取代基的最大数目为三个。因此上述每一个取代基受到以下限制:例如经取代的芳基限于经取代的芳基-(经取代的芳基)-经取代的芳基。

[0303] 同样,应理解上述定义不包括所不允许的取代类型(例如,经5个氟基取代的甲基或连接于烯系或炔系不饱和碳原子 $\alpha$ 连接的羟基)。所述不允许的取代类型为本领域技术人员所熟知。

#### [0304] 4、化合物制备

[0305] 本发明的化合物可使用例如下列通用方法和步骤由容易得到的起始原料制备。应了解虽然给出了典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等),但除非另有说明,否则也可使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所使用的具体反应物或溶剂而变化,但所述条件可由所述领域的技术人员用常规优化步骤来测定。

[0306] 此外,有必要使用常规的保护基以防止某些官能团发生不合需要的反应,这对本领域技术人员而言是显而易见的。用于各种不同官能团的合适的保护基以及合适的保护和去保护特殊官能团的条件是本领域熟知的。例如,许多保护基描述于 T. W. Greene and G. M. Wuts(1999)Protecting Groups in Organic Synthesis,3rd Edition, Wiley, New York 中,通过引用并入于此。

[0307] 此外,本发明的化合物可含有一个或一个以上手性中心。因此,需要时,所述化合物可以纯立体异构体形式,即以个别对映异构体或非对映异构体,或以立体异构体富集混合物形式制备或分离。除非另有说明,否则所有所述立体异构体(和富集混合物)包括在本发明的范围内。纯立体异构体(和富集混合物)可使用例如此项技术中熟知的光学活性起始物质或立体选择性试剂来制备。或者,所述化合物的外消旋混合物可使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等来分离。

[0308] 用于下列反应的起始物质通常为已知化合物或可通过已知步骤或其显而易见的改进形式来制备。举例来说,许多起始物质可得自商业供应商,例如奥德里奇化学公司(Aldrich Chemical Co.)(美国威斯康星州密尔沃基(Milwaukee, Wisconsin, USA))、贝肯公司(Bachem)(美国加利福尼亚州托兰斯(Torrance, California, USA))、依姆卡-凯米克公司(Emka-Chemce)或西格玛公司(Sigma)(美国密苏里州圣路易斯(St. Louis, Missouri,

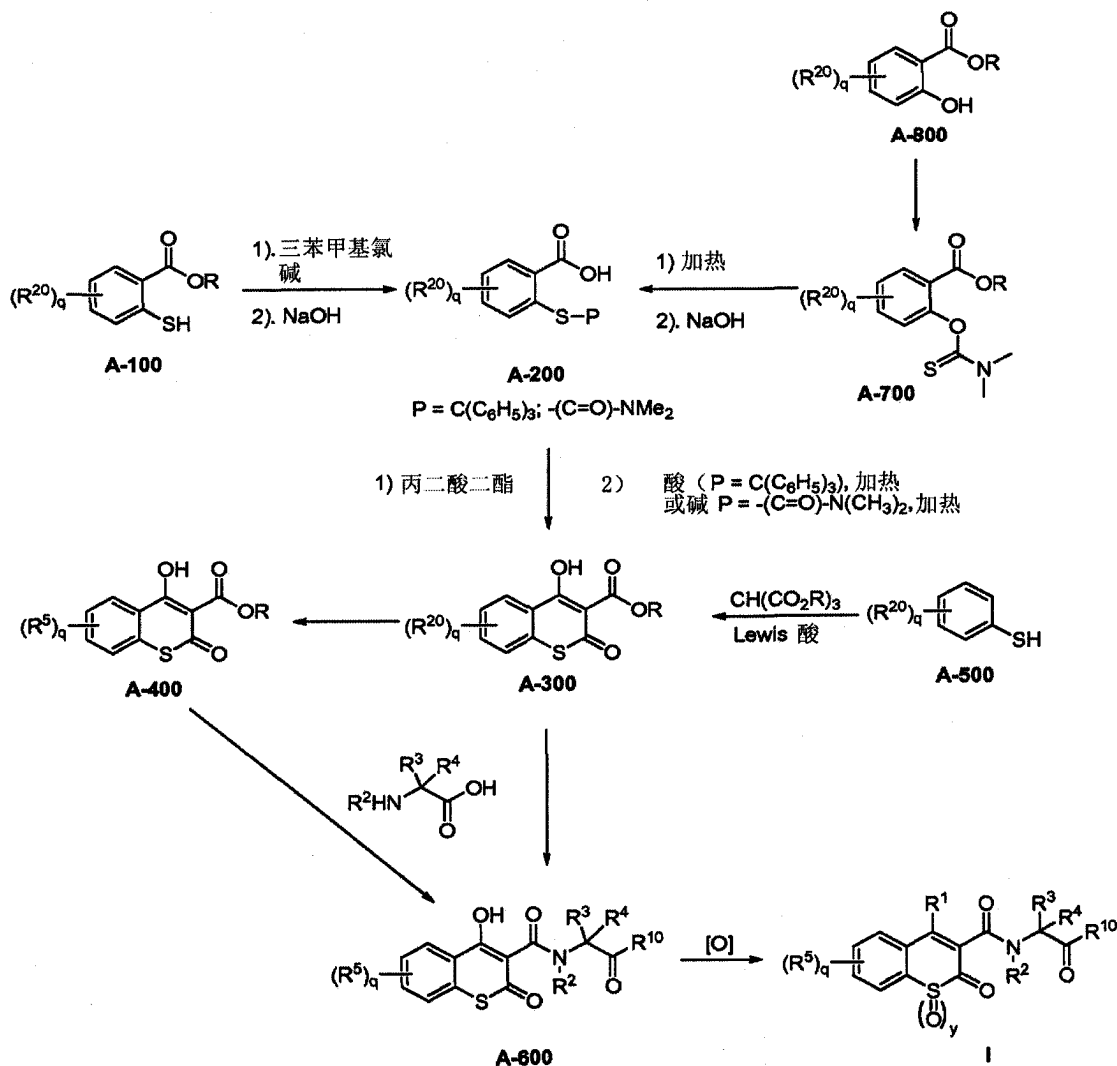
USA)。其它可通过标准参考文献中所述的步骤或其显而易见的改进形式来制备,所述标准参考文献例如为:费舍尔 (Fieser) 和费舍尔氏有机合成试剂 (Fieser's Reagents for Organic Synthesis), 第 1-15 卷 (约翰威立父子出版社 (John Wiley and Sons), 1991)、罗德氏碳化合物化学 (Rodd's Chemistry of Carbon Compounds), 第 1-5 卷和增刊 (埃尔塞维尔科学出版社 (Elsevier Science Publishers), 1989)、有机反应 (Organic Reactions), 第 1-40 卷 (约翰威立父子出版社 (John Wiley and Sons), 1991)、马奇氏高等有机化学 (March's Advanced Organic Chemistry) (约翰威立父子出版社 (John Wiley, and Sons), 第 5 版, 2001) 和拉罗克氏综合有机转化 (Larock's Comprehensive Organic Transformations) (VCH 出版公司 (VCH Publishers Inc.), 1989)。

[0309] 本发明化合物的合成

[0310] 本发明的化合物优选通过 (但不限于) 流程 A 阐述的合成步骤而制备。在流程 A 中, 取代基 R、R<sup>20</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> 和 R<sup>13</sup> 如本文所定义。

[0311] 路线 A

[0312]



[0313] 化合物 A-600 (R<sup>10</sup> = -OH) 经过常规的酰胺化或酯化, 可分别被修饰成 A-600 (R<sup>10</sup>

= -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>) 或 A-600 (R<sup>10</sup> = -OR<sup>13</sup>), 反应条件为本领域所熟知。化合物 A-300 和 A-400 (其中 R 指代合适的保护基如甲基、乙基等) 与至少化学当量, 且优选过量的合适的  $\alpha$ -氨基酸 (尤其是但不限于甘氨酸或丙氨酸或它们的盐) 反应。所述反应是在本领域熟知的常规偶联条件下进行的。在一个实施方案中, 所述反应在甲醇钠、乙醇钠或在其它合适的甲醇、DMF 或其它合适的溶剂中的碱存在下, 在升高的反应温度并且尤其是在回流条件下进行。所述反应持续直至基本完成, 一般约 1-72h。或者, 所述反应可在微波炉中升高的温度下进行。反应结束时, 化合物 A-600 可通过常规技术, 例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收。

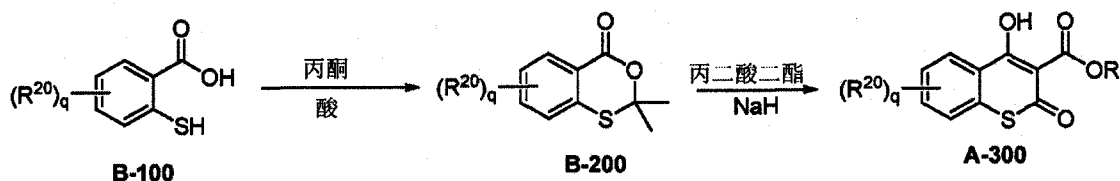
[0314] 用于反应的化合物 A-400 描述于路线 A 中, 其可由化合物 A-300 (R<sup>20</sup> 优选但不限于 Cl、Br 和 I) 与试剂 R<sup>5</sup>M 反应而制备, 其中 M 为合适的官能团, 例如但不限于硼酸或其衍生物如 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>; 有机锌化合物例如苄基溴化锌; 有机镁化合物例如苄基溴化镁; 有机锡化合物例如三丁基苯基锡; 羟基; 氨基; 巯基等。所述反应一般在合适的催化剂例如钯催化剂包括 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或三(二亚苄基丙酮)二钯(0) 等存在下进行, 或在铜催化剂例如 CuCl<sub>2</sub>, 如果需要, 可使用合适的介质 (mediator) 例如复合催化剂和 / 或本领域技术人员已知的碱, 用合适的溶剂 / 溶剂混合物。在反应结束时, A-400 可通过常规技术, 例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收; 或者, 不经过纯化和 / 或分离用于下一步骤中。

[0315] 用于反应的化合物 A-300 描述于路线 A 中, 其可由化合物 A-200 用合适的丙二酸二酯 (优选但不限于二甲基或二乙基酯) 经过碳化二亚胺介导的烷基化处理而制备, 随后用合适的酸 (优选但不限于盐酸, 在升高的温度下) 进行酸介导的环化反应或用合适的碱 (优选但不限于含有甲醇钠的甲醇, 在升高的温度下) 进行碱介导的环化反应, 反应条件为本领域技术人员所熟知。或者, 化合物 A-300 可起始由混合物 A-500 通过酰化, 然后在刘易斯酸 (优选但不限于四氯化锡) 存在下在升高的温度下, 用例如 2-乙氧羰基丙二酸二乙酯进行环化而合成。

[0316] 或者, 化合物 A-300 可用路线 B 中列举的方案进行制备。在路线 B 中, 取代基 R、R<sup>20</sup> 和 q 如本文所定义。

[0317] 路线 B

[0318]



[0319] 或者, 化合物 A-300 可由化合物 B-200 制备得到, 用合适的丙二酸二酯 (优选但不限于二甲酯或二乙酯) 在碱 (优选但不限于氢化钠) 存在下处理化合物 B-200, 使用的条件为本领域技术人员所熟知的 (优选但不限于在升高的温度下使用 DMF)。化合物 B-200 可由化合物 B-100 制备得到, 用丙酮或 2,2-二甲氧基丙烷在合适的酸 (优选但不限于樟脑磺酸) 存在下处理得到, 使用的条件为本领域技术人员所熟知的 (优选但不限于在升高的温度下使用樟脑磺酸)。

[0320] 在上述任一种反应结束时, 化合物 A-300 可通过常规技术, 例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收; 或者, 不经过纯化和 / 或分离用于下一步骤中。

[0321] 反应中使用的化合物 A-200 描述于路线 A 中,可首先通过保护化合物 A-100 的硫代苯酚基团,然后进行水解而制备。优选但不限于用本领域技术人员熟知的条件(例如,在室温下使用三苯甲基氯和合适的碱)将 A-100 转化为对应的三苯甲硫基,然后用碱金属氢氧化物(alkali hydroxide)水解羧酸酯官能团。或者,化合物 A-200 ( $P = -(C = O) - N(CH_3)_2$ ) 也可由 A-700 热解重排制备得到,然后通过羧酸酯进行皂化。将 O-芳基双烷基硫代氨基甲酸酯通过热解重排变为 S-芳基双烷基氨基甲酸酯优选将化合物 A-700 在合适的溶剂存在或无溶剂(例如溴苯)存在下,在加热或微波辐射的条件下进行。然后用碱金属氢氧化物水解羧酸酯官能团。反应结束时,A-200 可通过常规技术,例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收;或者,不经过纯化和/或分离用于下一步骤中。

[0322] 化合物 A-700 可容易地由化合物 A-800 与双烷基硫代氨基甲酸酯反应,采用本领域技术人员已知的条件制备得到(例如,在室温下用合适的碱如含有 DABCO 的 DMF)。

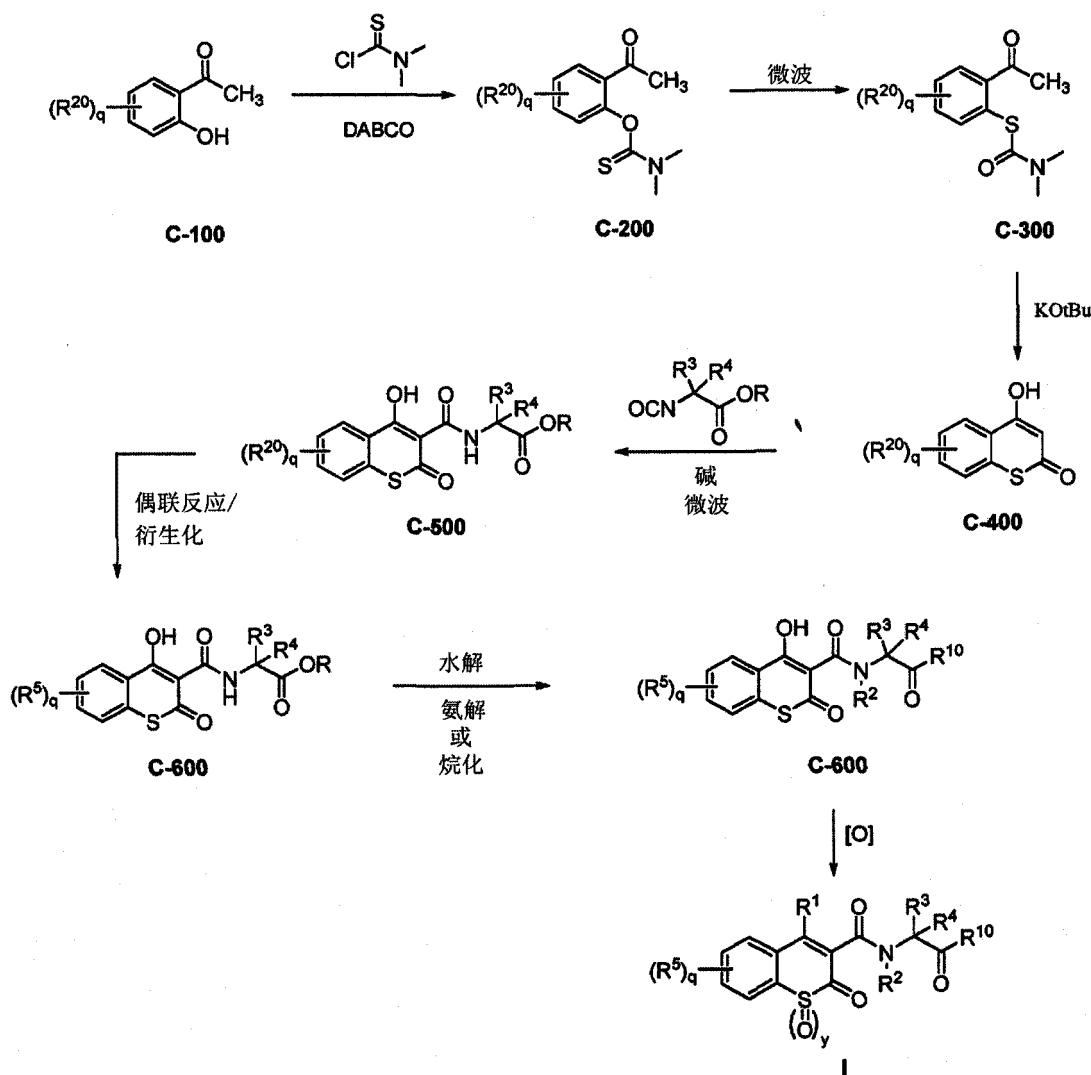
[0323] 用于反应中的化合物 A-100、A-500 和 A-800 描述于路线 A 中,可通过市售获得或可通过文献中记载的步骤制备得到。

[0324] 获得本发明的化合物所进行的其它修饰是本领域技术人员容易实现的。例如,C-4 羟基的修饰可通过常规方法转化成酯、酰氧基等,以提供式 I 的化合物。此外,可采用本领域技术人员所熟知的方法,使硫分子氧化,以提供式 I 的化合物。

[0325] 或者,本发明的化合物可采用路线 C 中阐述的合成方案得到。在路线 C 中,取代基 R、R<sup>20</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、q 和 y 如本文所定义。

[0326] 路线 C

[0327]



[0328] 用于反应中的化合物 C-600 (其中 R 是指合适的保护基例如甲基、乙基等) 描述于路线 C 中, 可通过使 C-500 (R<sup>20</sup> 优选但不限于 Cl、Br 和 I) 与试剂 R<sup>5M</sup> 反应制备得到, 其中 M 为合适的基团, 例如, 但不限于硼酸或其衍生物如 C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>; 有机锌化合物例如苄基氯化锌; 有机镁化合物例如苄基氯化镁; 有机锡化合物例如三丁基苯基锡; 羟基; 氨基; 或硫基等。所述反应一般在合适的催化剂例如钯催化剂包括 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、Cl<sub>2</sub>Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或三(二亚苄基丙酮)二钯(0) 等存在下进行, 或在铜催化剂例如 CuCl, 如果需要, 可使用合适的介质例如复合催化剂和/或本领域技术人员已知的碱, 用合适的溶剂/溶剂混合物。在反应结束时, C-600 可通过常规技术, 例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收; 或者, 不经过纯化和/或分离用于下一步骤中。在本领域熟知的常规胺解、水解、氢化或转酯条件下, 化合物 C-600 可修饰成 A-600 (R<sup>10</sup> = -NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>) 或 A-600 (R<sup>10</sup> = -OR<sup>13</sup>)。

[0329] 用于反应中的化合物 C-500 描述于路线 C 中, 可通过使 C-400 (R<sup>20</sup> 优选但不限于 Cl、Br 和 I) 与试剂包括但不限于异氰酸酯、异硫代氰酸酯和酰卤在合适的碱如三乙胺存在下以及, 如果需要, 辅助以微波辐射、超声或本领域技术人员已知的方法使用合适的溶剂/溶剂混合物制备得到。在反应结束时, C-500 可通过常规技术, 例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收; 或者, 不经过纯化和/或分离用于下一步骤中。

[0330] 用于反应中的化合物 C-400 描述于路线 C 中, 可通过用强碱如叔丁醇钠在合适的

溶剂中,采用本领域技术人员熟知的条件处理化合物 C-300 制备得到。在上述任一种反应结束后,化合物 C-300 可通过常规技术,例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收;或者,不经过纯化和/或分离用于下一步骤中。

[0331] 用于反应中的化合物 C-300 描述于路线 C 中,可通过加热或微波辐射化合物 C-200 在洁净条件下或合适的溶剂中采用本领域技术人员已知的条件制备得到。反应结束后,化合物 C-300 可通过常规技术,例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收;或者,不经过纯化和/或分离用于下一步骤中。

[0332] 用于反应中的化合物 C-200 描述于路线 C 中,可用 N, N- 二甲基氨基硫代甲酰氯或近似的试剂在合适的碱如含有 1,4- 二氮杂二环并 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 存在于合适的溶剂中处理化合物 C-100 制备得到。反应结束后,化合物 C-300 可通过常规技术,例如中和、提取、沉淀、层析、过滤等回收;或者,不经过纯化和/或分离用于下一步骤中。

[0333] 用于反应中的化合物 C-100 描述于路线 C 中,可市售获得。

[0334] 获得本发明的化合物所进行的其它修饰是本领域技术人员容易实现的。例如,C-4 羟基的修饰可通过常规方法,转化成酯、酰氧基等,以提供式 I 的化合物。此外,可采用本领域技术人员所熟知的方法,使硫分子氧化,以提供式 I 的化合物。

[0335] 5、本发明化合物的应用

[0336] 本发明的化合物可用于抑制 HIF 羟化酶活性,从而调节 HIF 的稳定性和/或活性并激活 HIF 调控基因的表达。该化合物可用于对 HIF 相关的病症进行治疗、预防或延迟发作或发展的方法,所述疾病包括但不限于贫血和局部缺血以及缺氧的各方面病症。在各实施方案中,所述化合物被直接施用于与局部缺血相关的病症,例如心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、缺血性中风、肾缺血再灌注损伤、心源性肝硬化、黄斑变性、急性呼吸衰竭、新生儿呼吸窘迫综合症和充血性心脏衰竭。在另一个实施方案中,在受到外伤或损伤后,立即施用所述化合物。在其它实施方案中,所述化合物可直接施用于患有易感病症的患者,例如高血压、糖尿病、闭塞性动脉疾病、慢性静脉功能不全、雷诺氏病、慢性皮肤溃疡、肝硬化、充血性心脏衰竭和全身性硬化症。还是在其它实施方案中,施用所述化合物以预防患者,降低或预防与局部缺血或缺氧相关的组织损坏的发生。

[0337] 在特定的实施方案中,本发明的化合物用于增加内源性红细胞生成素 (EPO)。可施以所述化合物来预防、预防或治疗 EPO 相关病症,包括例如与贫血和神经系统疾病相关的病症。与贫血相关的病症包括但不限于:急性或慢性肾病、糖尿病、癌症、溃疡、病毒(例如 HIV)、细菌或寄生虫感染;炎症等。贫血病症可进一步包括与包括例如放射疗法、化学疗法、透析、麻醉和手术等程序或治疗相关的那些病症。与贫血相关的失调另外包括血红蛋白和/或红细胞异常,例如小红细胞性贫血、低色指数性贫血、再生障碍性贫血等失调中所见。

[0338] 所述化合物可用于增加个体的内源性 EPO,所述个体经历预防性或同时进行特定治疗或手术,例如,正在用叠氮胸苷(齐多夫定)或其它逆转录抑制剂治疗的 HIV 感染贫血患者,接受含有环状顺铂或不含顺铂的化学疗法的贫血癌症患者,或计划进行手术的贫血或非贫血患者。另外,所述化合物可用于增加计划进行手术的贫血或非贫血患者的内源性 EPO 含量从而减少对异体输血的需要或促进手术前血液的储备。

[0339] 6、生物测试

[0340] 本发明的化合物的生物活性可使用任何通常已知的方法来评估。合适的测定方法为此项技术所熟知。下列测定法仅作为实例提供而不以此限制本发明。本发明的化合物在下述的至少一种测定中具有活性。

[0341] i. 基于细胞的 HIF  $\alpha$  稳定化测定

[0342] 将源自各种组织的人细胞分别接种于 35mm 培养皿中, 并且于 37°C、20% O<sub>2</sub>、5% CO<sub>2</sub> 下在例如杜尔贝科改良伊格尔培养基 (Dulbecco's modification of Eagle's medium, DMEM)、10% 胎牛血清 (fetal bovine serum, FBS) 的标准培养基中生长。当细胞层达到汇合 (confluence) 时, 用 OPTI-MEM 培养基 (英杰生命技术公司 (Invitrogen Life Technologies), 加利福尼亚州卡尔斯巴德 (Carlsbad CA) 替换原来的培养基, 并将细胞层在 20% O<sub>2</sub>、5% > CO<sub>2</sub>、37°C 下培养约 24 小时。接着将化合物或 0.013% 二甲亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 添加到现有培养基中并继续培养过夜。

[0343] 培养后, 移出培养基, 离心, 并储存以供分析 (参见下文 VEGF 和 EPO 测定)。将细胞在冷的磷酸盐缓冲生理盐水 (phosphate buffered saline, PBS) 中洗涤两次, 并接着在冰上在 1mL 的 10mM Tris (pH 7.4)、1mM 乙二胺四乙酸 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)、150mM NaCl、0.5% IGEPAL (西格玛-奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich), 密苏里州圣路易斯 (St. Louis MO) 和蛋白酶抑制剂混合物 (罗氏分子生物化学公司 (Roche Molecular Biochemicals)) 中裂解 15 分钟。于 4°C 下将细胞溶解物在 3,000×g 下离心 5 分钟, 并收集细胞内部分 (cytosolic fraction) (上清液)。将核 (离心块 (pellet)) 在 100  $\mu$ L 的 20mM HEPES (pH7.2)、400mM NaCl、1mM EDTA、1mM 二硫苏糖醇和蛋白酶混合物 (罗氏分子生物化学公司 (Roche Molecular Biochemicals)) 中重新悬浮并溶解, 于 4°C 下在 13,000×g 下离心 5 分钟, 并收集核蛋白部分 (nuclear protein fraction) (上清液)。

[0344] 根据制造商的说明书, 使用 QUANTIKINE 免疫测定 (安迪系统公司 (R&D Systems, Inc.), 美国明尼苏达州明尼阿波利斯 (Minneapolis MN)) 分析核部分中的 HIF-1  $\alpha$ 。

[0345] ii. 基于细胞的 VEGF 和 EPO 酶联免疫吸附测定 (ELISA)

[0346] 根据制造商的说明书, 使用适当的 QUANTIKINE 免疫测定 (安迪系统公司 (R&D Systems)) 分析从如上所述的细胞培养物收集的条件培养基 (conditioned medium) 中的血管内皮生长因子 (VEGF) 和 / 或红细胞生成素 (EPO) 表达。

[0347] iii. HIF-PH 测定

[0348] 酮戊二酸  $\alpha$ -[1-<sup>14</sup>C]-钠盐、 $\alpha$ -酮戊二酸钠盐和高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 纯化的肽可以分别从商业来源获得, 例如珀金-埃尔默公司 (Perkin-Elmer) (马萨诸塞州韦尔斯利 (Wellesley MA))、西格玛-奥德里奇公司 (Sigma-Aldrich) 和欣泰公司 (SynPep Corp.) 加利福尼亚州都柏林 (Dublin CA))。用于本测定的肽可以是如上文所述或者如国际公开案 WO 2005/118836 以引用的方式并入本文) 中所揭示的 HIF  $\alpha$  的片段。HIF-PH (例如 HIF-PH2 (EGLN1)) 可在例如昆虫 Hi5 细胞中表达, 并且例如通过 SP 离子交换色谱柱来部分纯化。通过使用基维里科 (Kivirikko) 和米吕莱 (Myllyla) (1982, 酶学方法 (Methods Enzymol) 82:245-304) 所述的测定捕获 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 来测定酶活性。测定反应含有 50mM HEPES (pH7.4)、100  $\mu$ M  $\alpha$ -酮戊二酸钠盐、0.3  $\mu$ Ci/ml 酮戊二酸  $\alpha$ -[1-<sup>14</sup>C] 钠盐、40  $\mu$ M FeSO<sub>4</sub>、1mM 抗坏血酸、1541.8 单位 / 毫升过氧化氢酶 (Catalase), 含有或不含有 50  $\mu$ M 肽底物和各种浓度的本发明的化合物。通过添加 HIF-PH

酶来起始反应。

[0349] 通过从存在底物肽下的转换百分比 (percent turnover) 减去不存在肽下的转换百分比来计算肽相关的 (peptide-dependent) 转换百分比。在指定抑制剂浓度下使用肽依赖性转换百分比计算抑制百分比和  $IC_{50}$ 。使用 GraFit 软件 (艾里萨卡斯软件公司 (Erithacus Software Ltd.), 英国萨里 (Surrey UK)) 计算各抑制剂的  $IC_{50}$  值。

[0350] 用上述 HIF-PH 测试来分析本发明具有代表性的化合物。表 1 列举了示例化合物作用于 HIF-PH2, 具有代表性的 HIF 脯氨酰羟化酶的酶抑制数据。通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶, 本发明的化合物使 HIF  $\alpha$  稳定, 然后与 HIF  $\beta$  结合形成活性转录因子, 其能够增加有益于多数细胞过程的所参与的各种基因表达。

[0351] 表 1

[0352]

No.	化合物名称	浓度 ( $\mu\text{M}$ )	HIF PH2抑 制率%
1	[(4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	97.31
2	[(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-	200	99.40

[0353]

	氨基]-乙酸		
3	[(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	200	99.17
4	[(6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	200	100.24
5	[(7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	12.5	97.58
6	[(4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	12.5	94.46
7	{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	12.5	98.74
8	{[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	97.50
9	{[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	97.18
10	{[7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	96.67
11	{[4-羟基-2-氧代-7-(4-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	95.75
12	[(4-羟基-2-氧代-7-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	96.82
13	{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	99.65
14	[(4-羟基-2-氧代-7-噻啉-5-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	99.49
15	[(4-羟基-2-氧代-7-吡啉-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸, 钠盐	50	95.25
16	{[7-(5-氟-吡啉-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	95.38
17	{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	92.76
18	[(4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	87.89
19	[(4-羟基-2-氧代-7-对甲苯-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	92.06
21	[(7-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	12.5	91.06
22	[(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	95.56
23	[(4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	97.50
26	[(7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	12.5	96.21

[0354]

27	[(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	67	100.00
28	2-(S)-[(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸	67	98.00
29	{[7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	96.37
30	{[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	99.11
31	2-(S)-{[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-丙酸	67	98.42
32	{[4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	93.16
33	{[6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	99.39
34	{[4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	99.84
35	{[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	99.06
36	{[6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	99.69
37	{[6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	98.40
38	{[6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	96.59
39	{[4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	67	94.72
40	{[4-羟基-2-氧代-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	50	94.82
41	[(6-苯甲酰氨基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	100.00
42	[(8-苄基-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	100.00
43	{[8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	50	100.00
44	[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苄基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	100.00
45	{[6-氯-4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	50	100.00
46	[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	100.00
47	[(8-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	100.00
48	{[8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	50	100.00

[0355]

49	{[4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	50	100.00
50	[(4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	98.75
51	[(4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	98.80
52	[(5-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	98.48
53	[(7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	98.98
54	{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸	50	98.56
55	2-(S)-{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-丙酸	50	94.47
56	[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	7.4	99.72
57	2-(S)-{[4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-丙酸	7.4	98.36
58	[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	7.4	96.82
59	2-(S)-[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸	50	95.61
60	[(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	96.48
61	2-(S)-[(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸	50	100.00
62	[(6-苄氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	100.00
63	[(6-环己基甲氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	50	98.94
64	[(6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸	200	100.00

#### [0356] 7. 药物制剂和给药途径

[0357] 本发明的组合物可直接给药或随同合适的载剂或赋形剂以医药组合物形式给药，这是本领域所熟知的。本发明的治疗方法可包含向有需要的个体施以有效量的本发明的化合物；例如，患有由例如慢性肾衰竭、糖尿病、癌症、艾滋病（AIDS）、放射疗法、化学疗法、肾透析或手术引起的贫血或处于贫血危险中的个体。在一个优选实施例中，所述个体是哺乳动物个体，并且在一个最优选实施例中，所述个体是人类个体。

[0358] 所述化合物、组合物或药物的有效量可通过常规实验容易地测定，最有效和方便的给药途径以及最适当的制剂也可如此测定。在此项技术中存在各种制剂和给药系统。参见例如，Gennaro, A. R. 编着（1995）雷氏药学大全（Remington's Pharmaceutical Sciences），见上。

[0359] 例如，合适的给药途径可包括口服、直肠、局部、鼻、肺、眼睛、肠和非经肠给药。用

于非经肠给药的主要途径包括静脉内、肌肉内和皮下给药。次要给药途径包括腹膜内、动脉内、关节内、心内、脑池内、皮内、病灶内、眼内、胸膜内、鞘内、子宫内和心室内给药。待治疗的适应症以及药物的物理、化学和生物特性决定制剂的类型和所用的给药途径,以及将会首选局部给药还是全身性给药。

[0360] 本发明的化合物的医药剂型可以快释、控释、缓释或靶药物传递系统形式提供。例如,常用剂型包括溶液和悬浮液、(微)乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定,可能需要特殊装置来施用或投与药物,例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶(Special flask)。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂(又称为非活性成分)添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性,并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此,添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定,例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见例如,美国药典(U. S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia(EP)和英国药典(Bdbsh pharmacopoeia(BP);美国食品与药品管理局(the U. S. Food and Drug Administration)(www.fda.gov)药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物,例如,非活性组分指南(Inactive Ingredient Guide)(1996);Ash和Ash编着(2002)药物添加剂手册(Handbook of Pharmaceutical Additives),联合信息资源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott 纽约;等)。

[0361] 本发明的化合物的药物剂型可通过此项技术中熟知的任一种方法来制造,例如通过常规混合、筛分、溶解、融化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化和(纳米/微米级)囊封、包埋或冻干工艺。如上文所述,本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分,这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

[0362] 适当的制剂视所需的给药途径而定。例如,对于静脉注射来说,组合物可配制于水溶液中,必要时使用生理上兼容的缓冲剂,包括例如,用于调整制剂pH值的磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐,和渗透剂,例如氯化钠或右旋糖。对于透粘膜或鼻给药来说,可首选半固体、液体制剂或者贴片,可能含有渗透增强剂。所述渗透剂通常为本领域所已知。对于口服给药来说,化合物可配制成液体或固体剂型并作为快释或控释/缓释制剂。用于个体口服摄取的合适剂型包括片剂、药丸、糖衣药丸、硬壳和软壳胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳液。化合物也可以被配制在直肠组合物中,如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0363] 固体口服剂型可使用赋形剂获得,所述赋形剂对包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干和湿)、溶解延缓剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂、阳离子性交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可具有合成或天然来源。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、胶质、碳酸镁、月桂基硫酸镁/月桂基硫酸钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、西黄蓍胶浆(tragacanth mucilage)、植物油(氢化)和蜡。

乙醇和水可用作造粒助剂。在某些情况下,需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延缓释放膜来涂覆片剂。常常将天然和合成的聚合物与着色剂、糖和有机溶剂或水组合用于涂覆片剂,从而产生糖衣药丸。当胶囊优于片剂时,可以用兼容的硬壳或软壳胶囊形式递送其药物粉末、悬浮液或溶液。

[0364] 在一个实施例中,本发明的化合物可局部给药,例如通过皮肤贴片、半固体或液体制剂,如凝胶、(微)乳液、软膏、溶液、(纳米/微米级)悬浮液或泡沫。药物的皮肤和下层组织渗透可通过以下方式来调节:例如,使用渗透增强剂;使用亲脂性、亲水性和两系媒性赋形剂的适当选择和组合,包括水、有机溶剂、蜡、油、合成和天然的聚合物、表面活性剂、乳化剂;通过调整PH值;和使用络合剂。例如离子电渗疗法(iontophoresis)的其它技术也可以用于调节本发明的化合物的皮肤渗透。例如在需要以最小全身性暴露局部给药的情形下,将首选透皮或局部给药。

[0365] 对于通过吸入给药或鼻给药来说,根据本发明使用的化合物以溶液、悬浮液、乳液或半固体气溶胶的形式从加压包或喷雾器中方便地给药,通常借助于推进剂,例如衍生自甲烷和乙烷的卤化碳、二氧化碳或任何其它合适的气体。对于局部气溶胶来说,如丁烷、异丁烯和戊烷等烃是适用的。在加压气溶胶的情况下,适当的剂量单位可通过提供阀门传递计量量来测定。可配制用于吸入器或吹入器中的具有例如明胶的胶囊和药筒。这些通常含有化合物与合适粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0366] 为通过注射非经肠给药而配制的组合物通常是无菌的并且可以用单位剂型提供,例如安瓿瓶、注射器、注射笔,或多剂量容器,后者通常含有防腐剂。组合物可采用在油性或水性介质中的悬浮液、溶液或乳液等形式,并且可含有配制试剂,例如缓冲剂、渗透剂、粘度增强剂、表面活性剂、悬浮剂和分散剂、抗氧化剂、生物相容性聚合物、螯合剂和防腐剂。视注射部位而定,所述媒剂可含有水、合成或植物油和/或有机共溶剂。在某些情况下,例如对于冻干产物或浓缩物,会在给药之前将非经肠制剂重组或加以稀释。提供本发明的化合物的控释或缓释的储库型制剂(depot formulation)可包括纳米/微米级微粒,或者纳米/微米级或非微细化晶体的可注射悬浮液。例如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或其共聚物等聚合物可被用作控释/缓释基质,也可使用此项技术中其它的熟知基质。可以用需要切口的植入物和泵的形式提供其它的储库型给药系统。

[0367] 用于静脉注射本发明化合物的合适的载剂为此项技术所熟知并且包括含有用于形成离子化合物的碱(如氢氧化钠)、作为渗透剂的蔗糖或氯化钠的水基溶液,例如缓冲剂含有磷酸盐或组氨酸。可添加如聚乙二醇的共溶剂。这些水基系统有效溶解本发明的化合物并且在全身性给药后产生低毒性。在不破坏溶解性和毒性特征之下,可大大改变溶液系统的组分的比例。此外,可改变组分的本性。举例来说,可使用低毒性表面活性剂如聚山梨醇酯或泊洛沙姆(poloxamer),也可使用聚乙二醇或其它共溶剂,可添加生物相容性聚合物如聚乙烯吡咯烷酮,并且可用其它糖和多元醇来替代右旋糖。

[0368] 治疗有效剂量可首先使用此项技术中熟知的各种技术来估算。用于动物研究的初始剂量可根据细胞培养测定中所确立的有效浓度。适合于人个体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。

[0369] 药剂(例如本发明的化合物)的有效量或治疗有效量或剂量指的是引起个体症状改善或存活延长的药剂或化合物的量。所述分子的毒性和治疗功效可在细胞培养物或

实验动物中通过标准医药程序来测定,例如通过测定 LD<sub>50</sub>(使群体的 50% 致命的剂量)和 ED<sub>50</sub>(对群体的 50% 治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用的剂量比是治疗指数,可表示为 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>比。显示高治疗指数的药剂是优选的。

[0370] 有效量或治疗有效量是将会引发研究人员、兽医、医生或其它临床医生所探求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物或医药组合物的量。剂量优选在极小毒性或无毒性的包括 ED<sub>50</sub>的循环浓度的范围内。剂量可在这个范围内变化,视所用的剂型和/或所用的给药途径而定。应根据此项技术中已知的方法,鉴于个体状况的特殊性来选择准确的制剂、给药途径、剂量和给药间隔时间。

[0371] 给药量和间隔时间可个别地加以调整以提供足以获得所需效果的活性部分血浆含量;即最小有效浓度(minimal effective concentration, MEC)。各化合物的 MEC 将有所不同,但可以例如从体外(in vitro)数据和动物实验估算。获得 MEC 所必需的剂量将视个体特征和给药途径而定。在局部给药或选择吸收的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0372] 所施予的药剂或组合物的量可视各种因素而定,包括所治疗个体的性别、年龄和体重,病痛的严重性,给药方式和处方医师的判断。

[0373] 在需要时,本发明的组合物可以用含有一个或一个以上单位剂型(含有活性成分)的包装或分配装置提供。举例来说,所述包装或装置可包含金属或塑料箔(如发泡包装)或玻璃和橡皮塞,如在小瓶中。所述包装或分配装置可附有用药说明书。也可以制备包含在兼容性医药载剂中配制的本发明化合物的组合物,将其置于适当容器中,并且加上用于治疗指定病状的标签。

[0374] 鉴于本文所公开内容,本发明的这些和其它实施例将容易由所属领域的技术人员想到且其被本发明明确涵盖。

## 实施例

[0375] 进一步参考下列实例来理解本发明,所述实例旨在作为本发明的纯示范性实例。本发明的范围并不受所示范的实施例所限制,所述实施例仅用于阐述本发明的各单一方面。功能上等效的任何方法都处在本发明的范围内。除了本文所述的那些实施例,根据上文描述和附图本发明的各种修改形式对本领域技术人员是显而易见的。这类修改在所附权利要求书的范围内。

[0376] 除非另有说明,否则所有温度均以摄氏度为单位。同样,在这些实例和其它地方中,缩写具有下列含义:

[0377]  $\mu\text{L}$  = 微升

[0378]  $\mu\text{M}$  = 微摩尔

[0379]  $\mu\text{Ci}$  = 微居里

[0380] aq = 水溶

[0381] atm = 大气压

[0382] br = 宽

[0383]  $\delta$  = 化学位移

[0384] d = 双重峰

- [0385] DABCO = 1,4-二氮杂二环并 [2.2.2] 辛烷  
[0386] DCC = 二环己基碳二亚胺  
[0387] DCCU = 1,3-二环己基脲  
[0388] DIAD = 偶氮二甲酸二异丙酯  
[0389] DMF = 二甲基甲酰胺  
[0390] DMSO = 二甲亚砜  
[0391] EDTA = 乙二胺四乙酸  
[0392] ESI MS = 电喷雾电离质谱法  
[0393] EtOH = 乙醇  
[0394] EtOAc = 乙酸乙酯  
[0395] g = 克  
[0396] h = 小时  
[0397] HEPES = 4-羟乙基哌嗪乙磺酸  
[0398] HOBT = 1-羟基苯并三唑  
[0399] HPLC = 高效液相色谱  
[0400] Hz = 赫兹  
[0401] L = 升  
[0402] M = 摩尔  
[0403] m = 多重峰  
[0404] m/e = 质量峰  
[0405] m/z = 质荷比  
[0406] MeOH = 甲醇  
[0407] mg = 毫克  
[0408] MgSO<sub>4</sub> = 硫酸镁  
[0409] MHz = 兆赫  
[0410] min = 分钟  
[0411] mL = 毫升  
[0412] mM = 毫摩尔  
[0413] mmol = 毫摩尔  
[0414] mol = 摩尔  
[0415] MS = 质谱  
[0416] N = 正常  
[0417] NaOMe = 甲醇钠  
[0418] NMR = 核磁共振  
[0419] PPh<sub>3</sub> = 三苯基膦  
[0420] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 双(三苯基膦)二氯化钯(II)  
[0421] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> = 四(三苯基膦)钯(0)  
[0422] ppm = 百万分之  
[0423] q = 四重峰

[0424] rt = 室温

[0425] S = 单峰

[0426] t = 三重峰

[0427] TBAF = 四丁基氟化铵

[0428] THF = 四氢呋喃

[0429] xg = 离心力 (重力)

[0430] 实施例 1 [(4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0431] a) 4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯

[0432] 向盛有 3-甲氧基-苯硫酚 (0.91g, 6.5mmol) 和 2-乙氧甲酰-丙二酸二乙酯 (2.27g, 9.77mmol) 混合物的 20mL 敞口瓶中加入 SnCl<sub>4</sub>。将反应化合物在 210°C 油浴中加热 2.5h。冷却后, 将反应化合物过硅胶柱 (3% -50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 以提供 4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯 (100mg)。MS ESI(+)m/e :281.10(M+1)。

[0433] b) [(4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0434] 将在 2-甲氧乙醇 (5.6mL) 中的 4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯 (47mg, 0.17mmol) 和甘氨酸钠 (81mg, 0.84mmol) 混合物回流过夜 (20h)。浓缩反应混合物, 粗渣溶解于水中 (60mL), 用 1N HCl 酸化至 pH 3-4 并用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以提供 [(4-羟基-7-甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸 (41mg)。MS ESI(-)m/e :308.06(M-1)。

[0435] 实施例 2 [(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0436] a) 4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯

[0437] 4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯的制备条件与实施例 1(a) 相似。MS ESI(+)m/e :311.12(M+1)。

[0438] b) [(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0439] [(4-羟基-6,7-二甲氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 1(b) 相似。MS ESI(-)m/e :338.14(M-1)。

[0440] 实施例 3 [(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0441] a) 2-三苯甲硫基-苯甲酸甲酯

[0442] 将三乙胺 (2.65g, 26.2mmol) 在室温下缓慢加入于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的 2-巯基-苯甲酸甲酯 (4.0g, 23.8mmol) 和三苯甲基氯 (6.63g, 23.8mmol) 混合物里。在室温下将反应混合物搅拌 3h, 并用水洗 (100mL)。两相分开, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 提取水溶液层。合并的有机层用盐水洗, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 以提供 2-三苯甲硫基-苯甲酸甲酯 (9.6g), 无需纯化直接进行下一步反应。MS ESI(+)m/e :411.15(M+1)。

[0443] b) 2-三苯甲硫基-苯甲酸

[0444] 将于 110mL MeOH/THF/H<sub>2</sub>O(1/2/1) 中的 2-三苯甲硫基-苯甲酸甲酯 (9.6g, 23.4mmol) 和 LiOH(4.0g, 95.2mmol) 混合物在室温下搅拌过夜。浓缩反应混合物以去除大部分有机溶剂, 并用水稀释 (150mL)。过滤掉固体, 以此用 3N HCl 和 1N HCl 将滤液酸化至 pH 4-5。过滤收集沉淀, 用水冲洗然后溶解于热的 EtOAc (1L) 中。冷却后, 有机溶液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以提供 2-三苯甲硫基-苯甲酸 (6.71g)。MS ESI(-)m/e :395.12(M-1)。

[0445] c) 4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0446] 在 0°C 下, 向 2-三苯甲硫基-苯甲酸 (4.0g, 10.1mmol) 和无水 THF (39mL) 的混合物中加入 HOBT (1.37g, 10.1mmol), 然后加入 DCC (2.1g, 10.1mmol)。得到的混合物在 0°C 下搅拌 1h, 并将悬浮液置于 3-5°C 的冰箱中过夜。过滤掉沉淀固体得到溶液 1。在另一个烧瓶中, 将丙二酸二甲酯 (1.33g, 10.1mmol) 溶解于无水 THF (80mL) 中并冷却至 0°C。向混合物中加入 NaH 固体 (60% 分散于矿物油中) (808mg, 20.2mmol), 加入溶液 1 之前, 将悬浮液在 0°C 下搅拌 15min。将得到的混合物在 0°C 下搅拌 5min, 室温下搅拌 3h, 然后在真空条件下浓缩。残渣用水 (200mL) 洗, 并用 1N HCl 酸化至 pH 3-4。收集沉淀, 用水洗, 然后溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。有机溶液用盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩得到中间产物 (4.66g)。将部分中间产物 (0.51g) 用 8ml 的 (1/1) MeOH/3N HCl 溶液处理并回流 4h。反应混合物用 50mL 水洗, 并用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经硅胶柱 (3% -50% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 纯化以提供 4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (48mg)。MS ESI(-) m/e : 235.08 (M-1)。

[0447] d) [(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0448] 将于 2-甲氧乙醇 (13mL) 中的 4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (105mg, 0.44mmol) 和甘氨酸钠 (215mg, 2.22mmol) 混合物回流 5h。浓缩反应混合物, 将粗残渣溶解于水 (50mL) 中并用 1N HCl 酸化至 pH 3-4。收集沉淀, 用水洗并在真空中干燥以提供 [(4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸 (80mg)。MS ESI(-) m/e : 278.10 (M-1)。

[0449] 实施例 4 [(6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0450] a) 5-氟-2-三苯甲硫基-苯甲酸甲酯

[0451] 5-氟-2-三苯甲硫基-苯甲酸甲酯的制备条件与实施例 3(a) 相似。MS ESI(+) m/e : 443.17 (M+1)。

[0452] b) 5-氟-2-三苯甲硫基-苯甲酸

[0453] 将于 80mL MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (1/2/1) 中的 5-氟-2-三苯甲硫基-苯甲酸甲酯 (4.74g, 11.2mmol) 和 LiOH (1.74g, 41.4mmol) 混合物在室温下搅拌过夜。用 1N HCl 将该反应混合物酸化至 pH 4。过滤收集沉淀, 用水洗并在真空条件下干燥以提供 5-氟-2-三苯甲硫基-苯甲酸 (4.16g)。MS ESI(+) m/e : 415.13 (M+1)。

[0454] c) 6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0455] 在 0°C 下向 5-氟-2-三苯甲硫基-苯甲酸 (4.10g, 10.0mmol) 和无水 THF (40mL) 的混合物中加入 HOBT (1.35g, 10.0mmol), 然后加入 DCC (2.06g, 10.0mmol)。将得到的混合物在 0°C 搅拌 1h, 并将该悬浮液置于冰箱中过夜 (3-5°C)。过滤掉沉淀固体得到溶液 1。在另一个烧瓶中, 将丙二酸二甲酯 (1.33g, 10.1mmol) 溶解于无水 THF (70mL) 中并冷却至 0°C。向混合物中加入 NaH 固体 (60% 分散于矿物油中) (808mg, 20.2mmol), 并在加入溶液 1 之前, 将悬浮液在 0°C 搅拌 10min。得到的混合物在 0°C 下搅拌 10min, 并在室温下搅拌 3h, 然后浓缩。将残渣用水 (200mL) 稀释并用 1N HCl 水溶液酸化至 pH 3-4。收集沉淀物并用水洗, 真空下干燥, 得到中间产物 (3.5g)。用 80mL 的 (1/1) MeOH/3N HCl 处理该中间产物并回流 2h, 倒出澄清的反应溶液并用水 (150mL) 稀释。生成沉淀并收集沉淀, 水洗并干燥。所得产物经硅胶柱层析 (3% -70% EtOAc/己烷) 以提供 6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻

喃-3-甲酸甲酯 (54mg)。MS ESI(-)m/e :253.09(M-1)。

[0456] d) [(6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0457] [(6-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :295.92(M-1)。

[0458] 实施例 5[(7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0459] a) 4-溴-2-二甲基硫代甲酰氧基-苯甲酸甲酯

[0460] 在室温下,向于DMF中的4-溴-2-羟基-苯甲酸甲酯(Mori,N.等,Bull Chem. Soc. Jpn. 1969,42(2),488-491)(29.3g,127mmol)和二甲基硫代甲酰氯(17.2g,140mmol)混合物中加入DABCO(21.3g,190mmol)。得到的混合物在室温下搅拌过夜,用水(1.25L)稀释并用1N HCl酸化至pH约4。收集沉淀,用水洗并在真空下干燥以提供灰白色固体4-溴-2-二甲基硫代甲酰氧基-苯甲酸甲酯(36.8g)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.84(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.43(dd, J = 8.6, 2.0Hz, 1H), 7.29(d, J = 2.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.45(s, 3H), 3.38(s, 3H)。

[0461] b) 4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酸甲酯

[0462] 将固体4-溴-2-二甲基硫代甲酰氧基-苯甲酸甲酯在微波反应器(CEM Discovery)(每次5g,15.7mmol,7个反应)中经不同时间(5min-40min)加热至180°C。合并7个反应的反应混合物并经硅胶柱纯化(用含50-60% EtOAc的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱)以提供4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酸甲酯23.08g。MS ESI(+ )m/e :320.04, 318.00(M+1)。

[0463] c) 4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酸

[0464] 将于(1/1/1)THF/MeOH/H<sub>2</sub>O(21mL)中的4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酸甲酯(2.04g,6.42mmol)和氢氧化锂(404mg,9.62mmol)混合物在室温下搅拌6h。浓缩反应混合物以去除大部分有机溶剂。产物用水(100mL)洗并用EtOAc(20mL)提取,弃去EtOAc。用1N HCl将水层酸化至pH 3-4并用EtOAc(2x100mL)提取。将合并的有机层用盐水洗,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酸(1.67g)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm) = 7.76(m, 2H), 7.61(dd, J = 8.2, 2.0Hz, 1H), 3.15(br s, 3H), 3.06(br s, 3H)。

[0465] d) 2-(4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酰基)-丙二酸二甲酯

[0466] 在0°C下向于THF(160mL)中的4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酸(12.1g, 39.8mmol)混合物里加入DCC(8.2g, 39.8mmol),然后加入HOBT(5.37g, 39.8mmol)。在0°C下搅拌该反应混合物2h,过滤得到溶液1。在另一个烧瓶中,向冷THF(320mL,0°C)中加入NaH(60%分散于矿物油中)(1.43g, 59.7mmol),并缓慢加入丙二酸二甲酯(5.52g, 41.79mmol)。在0°C下搅拌该反应混合物15min直至停止产生气体。向该混合物中加入溶液1。将得到的混合物在0°C下搅拌5min,然后在室温下搅拌2h并浓缩。所得产物用水(600mL)处理并用1N HCl酸化至pH 4-5,用EtOAc(2x300mL)提取,并用盐水洗合并的有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱纯化粗产物(含1%-20% EtOAc的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)以提供2-(4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酰基)-丙二酸二甲酯和二甲酯(11.50g)。MS ESI(-)m/e :417.93, 415.96(M-1)。

[0467] e) 7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0468] 将于0.5M NaOMe/MeOH溶液(214mL)中的2-(4-溴-2-二甲基甲酰烷硫基-苯甲酰

基)-丙二酸二甲酯(11.2g,26.79mmol)混合物加热回流6h。冷却后过夜,过滤收集沉淀固体并用MeOH洗,然后用醚洗。真空下干燥所得固体以提供7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(5.37g)的钠盐。<sup>1</sup>H NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ(ppm)=7.98(d,J=8.5Hz,1H),7.50(d,J=1.9Hz,1H),7.38(dd,J=8.5,1.8Hz,1H),3.56(s,3H)。

[0469] f) [(7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0470] [(7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e:355.94,358.02(M-1)。

[0471] 实施例6[(4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0472] a) 4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0473] 向于DMF中的7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)(150mg,0.48mmol)混合物中加入四甲基锡(254mg,1.43mmol)和PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(17mg,0.024mmol)。所得混合物用氮气吹扫20秒并在120-125℃油浴中加热1h。用水(15mL)稀释该反应混合物并过滤掉悬浮的黑色固体。用1N HCl将澄清的滤液酸化至pH4,并用EtOAc(2x)提取。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物用MeOH(1mL)研磨,收集固体以提供4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(82mg)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)=15.20(s,1H),8.23(d,J=8.5Hz,1H),7.17(m,2H),4.00(s,3H),2.44(s,3H)。

[0474] b) [(4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0475] 将于2-甲氧乙醇(10mL)中的4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(80mg,0.32mmol)和甘氨酸钠(310mg,3.2mmol)混合物回流3h。浓缩该反应混合物并将粗产物溶解于水(50mL)中,用1NHCl酸化至pH 3-4并用EtOAc提取。用盐水洗有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以提供[(4-羟基-7-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸(89mg)。MS ESI(-)m/e:292.12(M-1)。

[0476] 实施例7{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0477] a) 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0478] 向于二甲氧基乙烷(DME)(2.5mL)中的7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)(180mg,0.57mmol)混合物中加入4-甲氧基苯硼酸(104mg,0.69mmol),Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>固体(66mg,0.06mmol),然后加入2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.7mL)。所得混合物用氮气吹扫1min并加热回流2h。冷却该反应混合物后用水(50mL)稀释并用1N HCl酸化至pH 3-4。收集沉淀并过滤,用水洗并溶解于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。用盐水洗有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物用MeOH(5mL)研磨,收集固体,用MeOH(2mL)洗并在真空下干燥以提供4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(139mg)。MS ESI(+ )m/e:343.11(M+1)。

[0479] b) {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0480] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e:384.15(M-1)。

[0481] 实施例8{[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-

基}-乙酸

[0482] a) 4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0483] 4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)和3-甲氧基苯硼酸在与实施例7(a)相似的条件制备得到,MS ESI(-)m/e :341.10(M-1)。

[0484] b) {[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0485] {[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例6(b)相似。粗产物进一步用热乙腈研磨,收集固体以提供 {[4-羟基-7-(3-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸。MS ESI(-)m/e :384.12(M-1)。

[0486] 实施例9 {[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0487] a) 4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0488] 4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)和2-甲氧基苯硼酸在与实施例7(a)相似的条件制备得到。MS ESI(-)m/e :341.07(M-1)。

[0489] b) {[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0490] {[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例6(b)相似。粗产物进一步用乙腈研磨,收集固体以提供 {[4-羟基-7-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸。MS ESI(-)m/e :384.08(M-1)。

[0491] 实施例10 {[7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0492] a) 7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0493] 7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)和3,5-二氯苯基硼酸在与实施例7(a)相似的条件制备得到。粗产物经硅胶柱纯化(用含5%~60% EtOAc的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱)以提供7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯。MS ESI(-)m/e :378.98(M-1)。

[0494] b) {[7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0495] {[7-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e :421.96(M-1)。

[0496] 实施例11 {[4-羟基-2-氧代-7-(4-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0497] a) 4-羟基-2-氧代-7-(4-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0498] 4-羟基-2-氧代-7-(4-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由

7- 溴 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯 ( 实施例 5e) 和 4- 三氟甲基苯硼酸在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到。MS ESI(-)m/e :379.05(M-1)。

[0499] b) {[4- 羟基 -2- 氧代 -7-(4- 三氟甲基 - 苯基) -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基} - 乙酸

[0500] {[4- 羟基 -2- 氧代 -7-(4- 三氟甲基 - 苯基) -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基} - 乙酸的制备条件与实施例 6(b) 相似。MS ESI(-)m/e :422.06(M-1)。

[0501] 实施例 12[(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 苯基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0502] a) 4- 羟基 -2- 氧代 -7- 苯基 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0503] 4- 羟基 -2- 氧代 -7- 苯基 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯是由 7- 溴 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯 ( 实施例 5e) 和苯硼酸在与实施例 7(a) 的条件下制备得到。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 15.26(s, 1H), 8.40(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.65-7.45(m, 7H), 4.02(s, 3H)。

[0504] b) [(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 苯基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0505] [(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 苯基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸的制备条件与实施例 6(b) 相似。MS ESI(-)m/e :354.10(M-1)。

[0506] 实施例 13{[7-(4- 氟 - 苯基) -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基} - 乙酸

[0507] a) 7-(4- 氟 - 苯基) -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0508] 7-(4- 氟 - 苯基) -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯是由 7- 溴 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯 ( 实施例 5e) 和 4- 氟苯硼酸在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 15.27(s, 1H), 8.39(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.60-7.50(m, 4H), 7.21-7.17(m, 2H), 4.02(s, 3H)。

[0509] b) {[7-(4- 氟 - 苯基) -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基} - 乙酸

[0510] {[7-(4- 氟 - 苯基) -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基} - 乙酸的制备条件与实施例 6(b) 相似。MS ESI(-)m/e :372.09(M-1)。

[0511] 实施例 14[(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 嘧啶 -5- 基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0512] a) 4- 羟基 -2- 氧代 -7- 嘧啶 -5- 基 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0513] 向于二甲氧基乙烷 (DME) (3.1mL) 中的 7- 溴 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯 ( 实施例 5e) (220mg, 0.70mmol) 混合物中加入嘧啶 -5- 基 - 硼酸 (104mg, 0.84mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 固体 (65mg, 0.08mmol), 然后加入 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (80mL)。所得混合物用氮气吹扫 1min, 用 1N HCl 酸化至 pH 3-4, 并用 EtOAc 提取。两相经过 Celite® 垫过滤形成澄清的两层。分离有机层, 用盐水洗, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。粗产物用 MeOH(10mL) 研磨, 收集固体, 用 MeOH(2mL) 洗并在真空下干燥以提供 4- 羟基 -2- 氧代 -7- 嘧啶 -5- 基 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯 (79mg)。MS ESI(-)m/e :313.09(M-1)。

[0514] b) [(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 嘧啶 -5- 基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0515] [(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 嘧啶 -5- 基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸的制备条件与实施例 6(b) 相似。MS ESI(-)m/e :356.11(M-1)。

[0516] 实施例 15[(4- 羟基 -2- 氧代 -7- 吡啶 -3- 基 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙

酸, 钠盐

[0517] a) 4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0518] 4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)和3-吡啶-硼酸在与实施例14(a)相似的条件制备得到。MS ESI(+)m/e:314.12(M+1)。

[0519] b) (4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸, 钠盐

[0520] (4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸, 钠盐是在与实施例3(d)相似的条件制备得到。用乙腈(3mL)和水(10mL)处理中性形式的产物(100mg)。向该悬浮混合物中加入2当量的1N的NaOH水溶液。得到的澄清溶液冻干, 以提供(4-羟基-2-氧代-7-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸, 钠盐(119mg)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, D<sub>2</sub>O): δ(ppm) = 8.61(d, J = 1.9Hz, 1H), 8.34(dd, J = 5.1, 1.5Hz, 1H), 8.12(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.94(dd, J = 6.3, 1.9Hz, 1H), 7.57(m, 2H), 7.35(dd, J = 8.1, 5.1Hz, 1H), 3.80(s, 2H)。

[0521] 实施例16{[7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0522] a) 7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0523] 7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)和5-氟-3-吡啶硼酸在与实施例14(a)相似的条件制备得到的。MS ESI(+)m/e:332.08(M+1)。

[0524] b) {[7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0525] {[7-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例6(b)相似。MS ESI(+)m/e:375.14(M+1)。

[0526] 实施例17{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0527] a) 7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0528] 7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例5e)和3-氯-4-氟-苯硼酸在与实施例7(a)相似的条件制备得到的。MS ESI(+)m/e:365.10(M+1)。

[0529] b) {[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0530] {[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。粗产物用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>研磨, 收集固体冰干燥, 以提供{[7-(3-氯-4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸。MS ESI(-)m/e:406.08(M-1)。

[0531] 实施例18[(4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0532] a) 4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0533] 向于二甲氧基乙烷 (DME) (3.1mL) 中的 7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (实施例 5e) (220mg, 0.70mmol) 混合物中加入萘-2-基-硼酸 (144mg, 0.84mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 固体 (64mg, 0.06mmol), 然后加入 2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液 (0.86mL)。所得混合物用氮气吹扫 1min 并加热回流 3h。冷却后, 反应混合物用水 (100mL) 稀释并用 1N HCl 酸化至 pH 3-4。过滤收集沉淀, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗, 干燥固体以提供 4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (119mg)。MS ESI(+)m/e :363.19(M+1)。

[0534] b) [(4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0535] [(4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸是在与实施例 3(d) 相似的条件制备得到。粗产物用 MeOH 研磨, 收集固体冰干燥以提供 [(4-羟基-7-萘基-2-基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸。MS ESI(+)m/e :406.14(M+1)。

[0536] 实施例 19 [(4-羟基-2-氧代-7-对甲苯-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0537] a) 4-羟基-2-氧代-7-对甲苯-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0538] 4-羟基-2-氧代-7-对甲苯-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (实施例 5e) 和 4-甲基-苯硼酸在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 15.23(s, 1H), 8.38(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.64-7.51(m, 4H), 7.38-7.26(m, 2H), 4.02(s, 3H), 2.41(s, 3H)。

[0539] b) [(4-羟基-2-氧代-7-对甲苯-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0540] [(4-羟基-2-氧代-7-对甲苯-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(+)m/e :370.13(M+1)。

[0541] 实施例 20 [(7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0542] a) 7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0543] 向于 THF(8mL) 中的 7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (实施例 5e) (220mg, 0.70mmol) 混合物中加入苄基三氟硼酸钾 (138mg, 0.70mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (682mg, 2.09mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (49mg, 0.07mmol), 然后加入水 (2mL)。所得混合物回流过夜 (18h)。冷却后, 用水 (75mL) 洗该反应混合物并用 1N HCl 酸化至 pH 4。收集沉淀, 用水洗并将固体溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。该 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗产物用硅胶柱纯化 (5% -100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 以提供 7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (99mg)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 15.2(s, 1H), 8.25(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.36-7.16(m, 7H), 4.04(s, 2H), 4.00(s, 3H)。

[0544] b) [(7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0545] [(7-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :368.16(M-1)。

[0546] 实施例 21 [(7-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0547] a) 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(2-乙酰基-5-氟-苯基) 酯

[0548] 将 1-(4-氟-2-羟基-苯基) 乙酮 (4g, 25.95mmol)、DABCO (3.06g, 27.25mmol) 和 N, N-二甲基硫代氨基甲酰氯 (3.4g, 27.25mmol) 一起置于干燥的烧瓶中。加入无水 DMF (10mL), 于室温下搅拌反应过夜 (18h)。将粗产物倒入 1N HCl 和冰的混合物中。在加入酸时生成的油产物用乙酸乙酯提取。有机相依次用 2 体积的水和 1 体积的盐水洗, 并用硫

酸钠干燥。粗产物用硅胶柱纯化（含有 3% -10% 乙酸乙酯的己烷）以提供二甲基 - 硫代氨基甲酸 0-(2-乙酰基 -5-氟 - 苯基) 酯 (5.9g, 94%)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :7.82(1H, dd), 7.05(1H, dt), 6.9(1H, dd), 3.45(3H, s), 3.39, (3H, s), 2.52(3H, s)。

[0549] b) 二甲基 - 硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基 -5-氟 - 苯基) 酯

[0550] 将二甲基 - 硫代氨基甲酸 0-(2-乙酰基 -5-氟 - 苯基) 酯 (5.1g, 21.12mmol) 在微波仪中加热至 180°C 75min。冷却该反应物并在真空下浓缩。粗产物经硅胶柱（含有 10% -30% 乙酸乙酯的己烷）以提供二甲基 - 硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基 -5-氟 - 苯基) 酯 (3.5g, 69%)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :7.62(1H, dd), 7.33(1H, dd), 7.1(1H, dt), 3.05(6H, br s), 2.57(3H, s)。

[0551] c) 7-氟 -4-羟基 - 苯并噻喃 -2- 酮

[0552] 将二甲基 - 硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基 -5-氟 - 苯基) 酯 (2.7g, 11.2mmol) 溶解于干 THF (15mL) 中并通过套管转移至含 1M 叔丁醇钾的 THF (22.4mL) 烧瓶中。在室温下反应 4h。在真空下浓缩该反应混合物并溶解于水中。用二乙醚提取水溶液层并弃掉有机层。用 1N HCl 将水溶液部分酸化至 pH 3, 过滤收集沉淀, 空气干燥以提供 7-氟 -4-羟基 - 苯并噻喃 -2- 酮 (2.0g, 91%), 其无需进一步纯化。MS ESI(-)m/e :195.209(M-1)。

[0553] d) [(7-氟 -4-羟基 -2-氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸乙酯

[0554] 将 7-氟 -4-羟基 - 苯并噻喃 -2- 酮 (2.0g, 10.2mmol) 溶解于三乙胺 (1.7mL, 12.23mmol) 和二氯甲烷 (50mL) 的混合物中。向溶液中加入异氰酸乙酯 (1.4mL, 12.23mmol) 并于室温下搅拌反应过夜 (18h)。用 1N HCl 酸化至 pH 3 并用乙酸乙酯提取。有机相用盐水洗, 用硫酸钠干燥, 粗产物经硅胶柱纯化（含 10% -40% 乙酸乙酯的己烷）以提供 [(7-氟 -4-羟基 -2-氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸乙酯 (900mg, 30%)。MS ESI(-)m/e :324.117(M-1)。

[0555] e) [(7-氟 -4-羟基 -2-氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0556] 将 [(7-氟 -4-羟基 -2-氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸乙酯 (150mg, 0.461mmol) 溶解于四氢呋喃 (5mL) 和甲醇 (5mL) 的混合物中。向溶液中加入 1N 氢氧化钠 (1.85mL), 反应物于室温下搅拌过夜 (18h)。在真空下浓缩该反应物, 将所得产物溶解于水中, 用 1N HCl 处理至 pH 3 以沉淀产物, 过滤收集产物, 并干燥得到 [(7-氟 -4-羟基 -2-氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸 (100mg, 75%)。MS ESI(-)m/e :296.23(M-1)。

[0557] 实施例 22 [(6-氯 -4-羟基 -8-甲基 -2-氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0558] a) 二甲基 - 硫代氨基甲酸 0-(2-乙酰基 -6-溴 -4-氯 - 苯基) 酯

[0559] 使用 1-(3-溴 -5-氯 -2-羟基 - 苯基) - 乙酮进行制备, 二甲基 - 硫代氨基甲酸 0-(2-乙酰基 -6-溴 -4-氯 - 苯基) 酯的制备条件与实施例 21(a) 相似。MS ESI(-)m/e : 336.035(M-1)。

[0560] b) 二甲基 - 硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基 -6-溴 -4-氯 - 苯基) 酯

[0561] 二甲基 - 硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基 -6-溴 -4-氯 - 苯基) 酯的制备条件与实施例 21(b) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :7.74(1H, d), 7.35(1H, d), 3.12(6H, br d), 2.54(3H, s)。

[0562] c) 8-溴 -6-氯 -4-羟基 - 苯并噻喃 -2- 酮

[0563] 8-溴-6-氯-4-羟基苯并噻喃-2-酮的制备条件与实施例 21(c) 相似。MS ESI(-) m/e :291.07(M-1)。

[0564] d) [(8-溴-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯  
[0565] [(8-溴-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯的制备条件与实施例 21(d) 相似。MS ESI(-)m/e :420.235(M-1)。

[0566] e) [(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0567] 将 [(8-溴-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯 (500mg, 1.19mmol) 溶解于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 中。向反应物中依次加入四甲基锡 (247  $\mu$ L, 1.783mmol)、二氯(双-三苯基膦基)钯 (125mg, 0.18mmol) 和 4 埃分子筛。密封反应物并在油浴中加热至 120°C 45min。冷却该反应物, 用乙酸乙酯稀释并用水分层。用水、盐水洗有机层, 并用硫酸镁干燥。粗产物经硅胶柱层析 (含 15% -45% 乙酸乙酯的己烷) 纯化以提供 [(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯 (400mg, 95%)。MS ESI(-)m/e :354.223(M-1)。

[0568] f) [(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0569] [(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 21(e) 相似。MS ESI(-)m/e :326.21(M-1)。

[0570] 实施例 23 [(4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0571] a) [(4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0572] 将 [(6-氯-4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸 (95mg, 0.29mmol) 溶解于 1N 氢氧化钠 (1.16mL) 和水 (1.84mL) 中。加入含有 10% 钯的碳 (9.5mg), 真空净化该溶液, 并用氢气处理 (1atm)。将反应混合物于室温下搅拌过夜, 所得粗混合物经 Celite<sup>®</sup> 过滤, 滤饼用 1N 氢氧化钠洗。用 1N 盐酸将水溶液相酸化至 pH 3, 过滤收集产物得到 [(4-羟基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸 (75mg, 88%)。MS ESI(+ )m/e :392.22(M-1)。

[0573] 实施例 24 [(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸

[0574] a) 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(2-乙酰基-萘-1-基) 酯

[0575] 使用 1-(1-羟基-萘-1-基)-乙酮进行制备, 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(2-乙酰基-萘-1-基) 酯的制备条件与实施例 21(a) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :7.90-7.80(4H, m), 7.59-7.53(2H, m), 3.58(3H, s), 3.54(3H, s), 2.66(3H, s)。

[0576] b) 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基-萘-1-基) 酯

[0577] 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基-萘-1-基) 酯的制备条件与实施例 21(b) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :8.43(1H, d), 8.0-7.82(2H, m), 7.63-7.45(3H, m), 3.25(3H, br s), 3.02(3H, br s), 2.65(3H, s)。

[0578] c) 1-羟基-4-硫代-菲-3-酮

[0579] 1-羟基-4-硫代-菲-3-酮的制备条件与实施例 21(c) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :8.17(1H, d), 8.08-7.95(2H, m), 7.77-7.69(3H, m), 6.18(1H, s)。

[0580] d) [(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0581] [(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸乙酯的制备条件与

实施例 21(d) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>):10.18(1H, br t), 8.21(1H, d), 8.05(1H, d), 7.85-7.53(4H, m), 4.28(2H, q), 4.21(2H, d), 1.34(3H, t)。

[0582] e) [(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸

[0583] [(1-羟基-3-氧代-3H-4-硫代-菲-2-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 21(e) 相似。MS ESI(-)m/e:328.132(M-1)。

[0584] 实施例 25[(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸

[0585] a) 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(1-乙酰基-萘-2-基)酯

[0586] 使用 1-(2-羟基-萘-1-基)-乙酮进行制备, 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(1-乙酰基-萘-2-基)酯的制备条件与实施例 21(a) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.89-7.75(3H, m), 7.54-7.48(2H, m), 7.26(1H, d), 3.48(3H, s), 3.37(3H, s), 2.66(3H, s)。

[0587] b) 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(1-乙酰基-萘-2-基)酯

[0588] 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(1-乙酰基-萘-2-基)酯的制备条件与实施例 21(b) 相似。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.70-7.49(4H, m), 3.15(3H, br s), 3.06(3H, br s), 2.65(3H, s)。

[0589] c) 1-羟基-苯并[f]苯并噻喃-3-酮

[0590] 1-羟基-苯并[f]苯并噻喃-3-酮的制备条件与实施例 21(c) 相似。MS ESI(-)m/e:227.297(M-1)。

[0591] d) [(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0592] [(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸乙酯的制备条件与实施例 21(d) 相似。MS ESI(-)m/e:356.534(M-1)。

[0593] e) [(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸

[0594] [(1-羟基-3-氧代-3H-苯并[f]苯并噻喃-2-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 21(e) 相似。MS ESI(-)m/e:328.069(M-1)。

[0595] 实施例 26[(7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0596] a) 3,3-二-(正丁氧基)联苯二硫化物

[0597] 将 3,3-联苯二硫化物 (5.0g, 20mmol) 溶解于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中。依次加入碳酸铯 (13g, 40mmol) 和正丁酰碘 (4.55mL, 40mmol), 将反应物于室温下搅拌 36h。将溶液倒入并和 1N HCl 的混合物中将反应淬灭。所得油产物在二氯甲烷中提取, 用硫酸钠干燥。粗产物经硅胶柱 (含 1%-7% 乙酸乙酯的己烷) 以提供 3,3-二-(正丁氧基)联苯二硫化物 (6.9g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.17(1H, t), 7.04(2H, m), 6.72(1H, m), 3.90(2H, t), 1.73(2H, m), 1.54(2H, m), 0.95(3H, t)。

[0598] b) 3-丁氧基-苯硫酚

[0599] 将 3,3-二-(正丁氧基)联苯二硫化物 (2.0g, 5.52mmol) 溶解于四氢呋喃 (15mL) 和甲醇 (3mL) 的混合物中。向该溶液中加入 10% 硫酸 (10mL) 和锌粉 (725mg, 11mmol), 将该反应物于室温下搅拌 8h。将该反应物在真空下干燥, 所得产物用二氯甲烷提取。有机层用硫酸钠干燥并浓缩, 得到 3-丁氧基-苯硫酚 (2.0g, 100%), 其无需纯化直接使用。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>):7.107(1H, t), 6.79(2H, m), 6.65(1H, m), 3.92(2H, t), 3.43(1H, s), 1.74(2H, m), 1.53(2H, m), 0.97(3H, t)。

[0600] c) 7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯

[0601] 将 3-丁氧基-苯硫酚 (1.2g, 6.58mmol) 溶解于 2-乙氧甲酰-丙二酸二乙酯 (2.1mL, 9.87mmol) 中。加入四氯化锡 (26  $\mu$ L, 0.224mmol), 密封该反应物并加热至 210 $^{\circ}$ C。2h 后, 冷却该反应物并直接过硅胶柱 (含 5% -50% 乙酸乙酯的己烷) 以提供 7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯 (140mg, 7%)。MS ESI(-)m/e : 321.249(M-1)。

[0602] d) [(7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0603] 将于 2-甲氧乙醇 (10mL) 中的 7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸乙酯 (140mg, 0.434mmol) 和甘氨酸钠 (420mg, 4.34mmol) 混合物回流过夜 (16h)。浓缩反应混合物, 将粗产物溶解于水中, 用 1N HCl 酸化至 pH 3 以沉淀产物。过滤收集沉淀并干燥以提供 [(7-丁氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸 (120mg, 80%)。MS ESI(-)m/e : 350.21(M-1)。

[0604] 实施例 27 [(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0605] a) 5-溴-2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯甲酸甲酯

[0606] 在室温下, 向 5-溴-2-羟基-苯甲酸甲酯 (29.8g, 129mmol) 和二甲基硫代氨基甲酰氯 (17.54g, 142mmol) 的 DMF 混合物中加入 DABCO (21.7g, 193.5mmol)。所得混合物于室温过夜搅拌, 用水 (1.25L) 稀释并用 1N HCl 酸化至 pH ~ 4。收集沉淀, 用水洗并在真空下干燥以提供灰白色固体粗 5-溴-2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯甲酸甲酯, 产率 91%。产物无需纯化直接用于随后的反应中。

[0607] b) 5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酸甲酯

[0608] 将固体 5-溴-2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯甲酸甲酯 (10g, 31.4mmol) 悬浮于溴苯 (60inL) 中, 在密封容器中加热至 195 $^{\circ}$ C。冷却该反应物, 在真空下浓缩, 经硅胶柱纯化 (用含 10-20% EtOAc 的己烷洗脱) 以提供 5-溴-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酸甲酯, 产率 69%。 $^1$ H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  ppm = 8.00 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 3.88 (3, 3H), 3.096 (br s, 3H), 3.027 (br s, 3H)。

[0609] c) 5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酸

[0610] 将于 (1/1/1) THF/MeOH/H<sub>2</sub>O (70mL 总体积) 中的 5-溴-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酸甲酯 (10.0g, 31.42mmol) 和氢氧化锂 (1.98g, 47.14mmol) 混合物于室温下搅拌 4h。浓缩该反应混合物以去除大部分有机溶剂。产物用水 (500mL) 稀释并用 EtOAc (100mL) 提取, 弃掉 EtOAc。用 1N HCl 将水溶液层酸化至 pH 3-4 并用 EtOAc (2x400mL) 提取。用盐水洗合并的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以提供粗 5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酸, 其无需进一步纯化直接使用。

[0611] d) 2-(5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酰)-丙二酸二甲酯

[0612] 在 0 $^{\circ}$ C 下, 向于 THF (80mL) 中的粗 5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酸 (5.4g, 17.75mmol) 混合物中加入 DCC (3.66g, 17.75mmol), 然后加入 HOBT (2.4g, 17.75mmol)。在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌该反应物 3h 并过滤得到溶液 1。在另一个烧瓶中, 向冷的 THF (170mL, 0 $^{\circ}$ C) 中加入 NaH (60% 分散于矿物油中) (1.06g, 26.62mmol), 并缓慢加入丙二酸二甲酯 (2.46g, 18.63mmol)。在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌该反应混合物 15min 直至产生气体。向该混合物中加入溶液 1。所得混合物在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 5min, 然后在室温下搅拌 2h 并浓缩。所得产物用水 (400mL) 处理并用 1N HCl 酸化至 pH 4-5, 用 EtOAc (2x200mL) 提取, 用盐水洗合并的有机层, 用 MgSO<sub>4</sub> 干

干燥,过滤并浓缩。粗产物用硅胶柱纯化(含1%–10% EtOAc的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)以提供2-(5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酰)-丙二酸二甲酯(4.9g),其无需进一步纯化,直接使用。

[0613] e) 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0614] 将于0.5M NaOMe/MeOH溶液(94mL)中的2-(5-溴-2-二甲基氨基甲酰硫基-苯甲酰)-丙二酸二甲酯(4.9g, 11.71mmol)混合物加热回流6h。冷却后过夜,收集沉淀固体,过滤并用MeOH洗,然后用醚洗。在真空下干燥固体以提供6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(1.9g)钠盐。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ(ppm) = 8.164(s, 1H), 7.524(d, 1H), 7.23(d, 1H), 3.56(s, 3H)。

[0615] f) [(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0616] [(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e: 355.8188, 357.8660(M-1)。

[0617] 实施例28 2-(S)-[(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0618] 使用L-丙氨酸进行制备,2-[(6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e: 369.86, 371.9(M-1)。

[0619] 实施例29 {[7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0620] a) 7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0621] 使用3,5-双-三氟甲基-苯硼酸进行制备,7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例7(a)相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 8.47(d, 1H), 8.03(s, 2H), 7.937(s, 1H), 7.66–7.56(m, 2H), 4.03(s, 3H)。

[0622] b) {[7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0623] 使用甘氨酸进行制备, {[7-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e: 489.9126(M-1)。

[0624] 实施例30 {[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0625] a) 7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0626] 使用3-氟-苯硼酸进行制备,7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例7(a)相似的条件制备得到。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 8.41(d, 1H), 7.625–7.114(m, 6H), 4.02(s, 3H)。

[0627] b) {[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0628] 使用甘氨酸进行制备, {[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e: 371.922(M-1)。

[0629] 实施例31 2-(S)-{[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0630] 使用 L-丙氨酸进行制备, 2-[[7-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基]-丙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(+)m/e :388. 0266(M+1)。

[0631] 实施例 32 {[4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0632] a) 4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0633] 使用 2-三氟甲基-苯硼酸, 4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例 5e) 在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8. 376(d, 1H), 7. 783-7. 295(m, 6H), 4. 024(s, 3H)。

[0634] b) {[4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0635] 使用甘氨酸进行制备, {[4-羟基-2-氧代-7-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :421. 930(M-1)。

[0636] 实施例 33 {[6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0637] a) 6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0638] 使用 3,5-双-三氟甲基-苯硼酸, 6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(实施例 27e) 在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8. 572(s, 1H), 8. 037(s, 2H), 7. 908(s, 1H), 7. 820(d, 1H), 7. 510(d, 1H), 4. 04(s, 3H)。

[0639] b) {[6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0640] 使用甘氨酸进行制备, {[6-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e : 489. 8597(M-1)。

[0641] 实施例 34 {[4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0642] a) 4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0643] 使用 2-三氟甲基-苯硼酸进行制备, 4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8. 572(s, 1H), 7. 838-7. 676(m, 4H), 7. 487-7. 354(m, 2H), 4. 028(s, 3H)。

[0644] b) {[4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0645] 使用甘氨酸进行制备, {[4-羟基-2-氧代-6-(2-三氟甲基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :421. 9431(M-1)。

[0646] 实施例 35 {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0647] a) 4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0648] 使用 4-甲氧基-苯硼酸进行制备, 4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.521(s, 1H), 7.803-7.352(m, 5H), 7.001(s, 1H), 4.022(s, 3H), 3.864(s, 3H)。

[0649] b) {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0650] 使用甘氨酸进行制备, {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :383.9676(M-1)。

[0651] 实施例 36 {[6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0652] a) 6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0653] 使用 2-氯-苯硼酸进行制备, 6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.412(s, 1H), 7.697(d, 1H), 7.490-7.305(m, 5H), 4.018(s, 3H)。

[0654] b) {[6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0655] 使用甘氨酸进行制备, {[6-(2-氯-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :387.9629, 389.8753(M-1)。

[0656] 实施例 37 {[6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0657] a) 6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0658] 使用 3-氟苯硼酸进行制备, 6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.549(s, 1H), 7.814-7.664(m, 2H), 7.463-7.249(m, 3H), 7.132-7.042(m, 1H), 4.028(s, 3H)。

[0659] b) {[6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0660] 使用甘氨酸进行制备, {[6-(3-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :371.9625(M-1)。

[0661] 实施例 38 {[6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0662] a) 6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0663] 使用 4-氟-苯硼酸进行制备, 6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.515(s, 1H), 7.765(d, 1H), 7.586(m, 2H), 7.427(d, 1H), 7.381-7.120(m, 2H), 4.026(s, 3H)。

[0664] b) {[6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0665] 使用甘氨酸进行制备, {[6-(4-氟-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-)m/e :371.9871(M-1)。

[0666] 实施例 39 {[4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0667] a) 4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0668] 使用 2-甲氧-苯硼酸进行制备, 4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8.481 (s, 1H), 7.803 (d, 1H), 7.627-7.789 (m, 1H), 7.42-6.92 (m, 4H), 4.022 (s, 3H), 3.82 (s, 3H)。

[0669] b) {[4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0670] 使用甘氨酸进行制备, {[4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-) m/e : 383.9901 (M-1)。

[0671] 实施例 40 {[4-羟基-2-氧代-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0672] a) 4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0673] 使用 4-三氟甲氧基-苯硼酸进行制备, 4-羟基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例 7(a) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ (ppm) = 8.534 (s, 1H), 7.782 (d, 1H), 7.639 (d, 2H), 7.444 (d, 1H), 7.320 (d, 2H), 4.026 (s, 3H)。

[0674] b) {[4-羟基-2-氧代-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0675] 使用甘氨酸进行制备, {[4-羟基-2-氧代-6-(4-三氟甲氧基-苯基)-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-) m/e : 437.9177 (M-1)。

[0676] 实施例 41 [(6-苯甲酰氨基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0677] a) 6-苯甲酰氨基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0678] 将 6-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (100mg, 0.317mmol), 苯甲酰胺 (46mg, 0.381mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (9mg, 0.016mmol), 双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (18mg, 0.032mmol) 碳酸铯 (206mg, 0.634mmol) 一起加入配有搅拌棒的烘干瓶中。由注射器加入无水 1,4-二恶烷 (3mL) 并回流该反应物。回流过夜后, 将反应物冷却至室温, 用乙酸乙酯 (15mL) 和盐水 (15mL) 分层。真空过滤该双相混合物, 分离得到的固体干燥过夜以提供题述化合物 (140mg)。MS ESI(-) m/e : 353.9770 (M-1)。

[0679] b) [(6-苯甲酰氨基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0680] 使用甘氨酸进行制备, [(6-苯甲酰氨基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 3(d) 相似。MS ESI(-) m/e : 396.9744 (M-1)。

[0681] 实施例 42 [(8-苄基-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0682] 将 [(8-溴-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯 (22(d)) (500mg, 1.2mmol) 溶解于 THF-水 (4 : 1; 20mL 总体积) 中。向溶液中加入苄基三氟硼酸钾 (285mg, 1.2mmol)、碳酸铯 (1.2g, 3.6mmol) 和双(三苄基膦)二氯化钯 (II)

(168mg, 0.24mmol)。将混合物加热回流 6h, 冷却并浓缩。所得产物用热甲醇 (20mL) 研磨并过滤以提供题述化合物 (395mg)。MS ESI(-)m/e :402.355, 403.783 (M-1)。

[0683] 实施例 43 { [8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基 }-乙酸

[0684] 将 [(8-溴-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯 (22(d)) (500mg, 1.2mmol) 溶解于 DME-碳酸钠水溶液 (2M) (7mL :1.5mL) 中。向溶液中加入 3,5-双-三氟甲基-苯硼酸 (372mg, 1.44mmol) 和四(三苯基膦)钯 (0) (275mg, 0.24mmol)。将该混合物加热回流 6h, 冷却并浓缩。产物用热甲醇 (20mL) 研磨并过滤以提供题述化合物 (470mg)。MS ESI(-)m/e :524.114, 526.018 (M-1)。

[0685] 实施例 44 [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0686] a) [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0687] 将 [(8-溴-6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯 (22(d)) (500mg, 1.2mmol) 溶解于无水 DMF (5mL) 中。向溶液中加入三丁基-苯基-锡酸酯 (467  $\mu$ L, 1.43mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯 (II) (100mg, 0.12mmol) 和 4A 分子筛。密封反应物并加热溶液至 120°C 45min。冷却反应物, 用乙酸乙酯 (25mL) 和水 (25mL) 稀释。分离有机相, 用硫酸镁干燥并在真空下浓缩产物。经硅胶柱过滤产物以提供题述化合物 (418mg), 其无需进一步纯化直接使用。

[0688] b) [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0689] 将 [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯 (200mg, 0.479mmol) 溶解于 THF-甲醇 (1 : 1 ;13mL 总体积) 中。加入氢氧化钠 (1.5mmol, 1.5mL ;1M) 并在室温下搅拌过夜该溶液。在真空下浓缩该反应混合物, 并将产物溶解于水 (10mL) 中。用 1N HCl (3mL) 沉淀粗产物, 过滤分离产物并用己烷研磨以提供题述化合物 (177mg)。MS ESI(+)m/e :390.118, 392.226 (M+1)。

[0690] 实施例 45 { [6-氯-4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基 }-乙酸

[0691] a) { [6-氯-4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基 }-乙酸乙酯

[0692] 使用 1-甲基-三丁基锡-3-三氟甲基-1H-吡啶进行制备, { [6-氯-4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基 }-乙酸乙酯的制备条件与实施例 44(a) 相似。MS ESI(-)m/e :488.151, 490.171 (M-1)。

[0693] b) [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0694] [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 44(b) 相似。MS ESI(-)m/e :460.278, 462.113 (M-1)。

[0695] 实施例 46 [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0696] a) [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0697] 使用 3-三丁基锡-吡啶进行制备, [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯的制备条件与实施例 44(a) 相似。

[0698] b) [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0699] [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 44(b) 相似。MS ESI(-)m/e :389.167,391.342(M-1)。

[0700] 实施例 47 [(8-苄基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0701] 将 [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苄基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸 (实施例 42a) (70mg, 0.173mmol) 溶解于氢氧化钠水溶液 (870  $\mu$ L, 8mL 水中 1M) 中, 加入含有 10% 钨的碳 (7mg)。真空净化该反应物, 通入氢气并与室温下搅拌过夜。反应结束后, 经 Celite® 垫过滤该反应物以去除钨催化剂。用 1N HCl 沉淀产物, 过滤分离并干燥以提供题述化合物 (30mg)。MS ESI(-)m/e :368.093(M-1)。

[0702] 实施例 48 [(8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0703] [(8-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 47(a) 相似。MS ESI(-)m/e :490.013(M-1)。

[0704] 实施例 49 [(4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0705] [(4-羟基-8-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡啶-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 47(a) 相似。MS ESI(-)m/e :426.025(M-1)。

[0706] 实施例 50 [(4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0707] [(4-羟基-2-氧代-8-吡啶-3-基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 47(a) 相似。MS ESI(+)m/e :357.003(M+1)。

[0708] 实施例 51 [(4-羟基-2-氧代-8-苄基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0709] [(4-羟基-2-氧代-8-苄基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例 47(a) 相似。MS ESI(+)m/e :356.0427(M+1)。

[0710] 实施例 52 [(5-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0711] a) 二甲基-硫代氨基甲酸 O-(2-乙酰基-3-氟-苯基) 酯

[0712] 将 1-(2-氟-6-羟基-苯基)-乙酮 (2.5g, 16.22mmol) (可从 Apollo Scientific 获得) 溶解于无水 DMF (20mL) 中。依次加入二甲氨基硫代甲酰氯 (2.2g, 17.84mmol) 和 DABCO (2.0g, 17.84mmol)。通过将反应物倒入 1N HCl-冰的混合物中, 淬灭反应。所得油产物用二氯甲烷提取并用硫酸钠干燥。粗产物用 SGC (含 20% 乙酸乙酯的己烷) 纯化以提供题述化合物 (2.93g)。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.407(dd, 1H), 7.026(t, 1H), 6.876(d, 1H), 3.404(s, 3H), 3.341(sd, 3H), 2.58(d, 3H)。

[0713] b) 二甲基-硫代氨基甲酸 S-(2-乙酰基-3-氟-苯基) 酯

[0714] 将二甲基-硫代氨基甲酸 O-(2-乙酰基-3-氟-苯基) 酯 (2.75g, 11.4mmol) 溶解于乙酸乙酯 (3mL) 中, 并置于 CEM 微波管中。用 CEM Discovery 微波以在 8h 内加热管至 170°C。冷却后, 直接纯化粗产物 (SGC; 含 5% 乙酸乙酯的己烷) 以提供题述化合物

(2.1g)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7.422-7.313(m, 2H), 7.233-7.094(m, 1H), 3.115-3.014(br d, 6H), 2.573(d, 3H)。

[0715] c) 5-氟-4-羟基-苯并噻喃-2-酮

[0716] 将二甲基-硫代氨基甲酸S-(2-乙酰基-3-氟-苯基)酯(2.1g, 8.7mmol)溶解于无水THF(25mL)中。通过插管将该溶液缓慢加入到快速搅拌的叔丁醇钾(22mL, 1M, 22mmol)溶液中。添加结束后,于室温下搅拌过夜该反应物。在真空下浓缩该反应物,将产物溶解于水中,用等体积的己烷:乙酸乙酯为5:1的混合液提取3次。弃掉有机层,用1N HCl酸化水溶液相以沉淀产物。过滤分离产物并干燥,以提供题述化合物(1.59g)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 12.192(br s, 1H), 7.651-7.546(m, 1H), 7.421(d, 1H), 6.036(s, 1H)。

[0717] d) [(5-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0718] 将5-氟-4-羟基-苯并噻喃-2-酮(500mg, 2.55mmol)置于CEM微波管中并用无水DCM(5mL)悬浮。加入三乙胺(710 μL, 5.1mmol)和异氰酰乙酸乙酯(572 μL, 5.1mmol),在CEM Discovery微波仪中将反应物加热至120°C。3h后,用10体积的二氯甲烷冷却稀释反应物,用等体积的1N HCl洗并用硫酸镁干燥,以提供题述化合物,其无需纯化直接用于下一步骤中。

[0719] e) [(5-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0720] [(5-氟-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与44(b)相似。MS ESI(-)m/e:296.0255(M-1)。

[0721] 实施例53[(7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0722] a) 7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0723] 用环丙基硼酸进行制备,7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例7(a)相似的条件下列制备得到的。粗产物无需纯化用于下一步骤中。

[0724] b) [(7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0725] 使用甘氨酸进行制备,[(7-环丙基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e:317.9775(M-1)。

[0726] 实施例54{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0727] a) 4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0728] 使用1-甲基-5-三丁基锡-3-三氟甲基-1H-吡唑进行制备,4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由7-溴-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯在与实施例44(a)相似的条件下列制备得到的。

[0729] b) {[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸

[0730] 使用甘氨酸进行制备, {[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基]-氨基}-乙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e:426.0042(M-1)。

[0731] 实施例55 2-(S)-{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧

代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基}-丙酸

[0732] 使用L-丙氨酸进行制备,2-(S)-{[4-羟基-7-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基}-丙酸的制备条件与实施例3(d)相似。MS ESI(-)m/e:440.0124(M-1)。

[0733] 实施例56[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0734] a)[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[0735] 使用三丁基(苯基乙炔基)锡进行制备,[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯的制备条件与实施例44(a)相似。粗产物无需纯化用于下一步骤。

[0736] b)[(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0737] [(6-氯-4-羟基-2-氧代-8-苯乙炔基-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸的制备条件与实施例44(b)相似。MS ESI(-)m/e:411.9288,413.8327(M-1)。

[0738] 实施例57 2-(S)-{[4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基}-丙酸

[0739] 将于2-甲氧乙醇(14mL)中的4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯化合物3(c)(103mg,0.44mmol)、L-丙氨酸(583mg,6.55mmol)和NaOMe(285mg,5.28mmol)混合物回流6h并浓缩。将产物溶解于水(100mL)中并用1N HCl酸化溶液至pH=3-4。收集沉淀并用水洗。真空下干燥,然后在MeOH(10mL)中研磨。收集固体并在真空下干燥,以提供题述化合物(57mg)。MS ESI(-)m/e:291.12(M-1)。

[0740] 实施例58[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0741] a)6-氯-2,2-二甲基-苯并[d][1,3]氧硫杂环己二烯-4-酮

[0742] 将于CHCl<sub>3</sub>中的5-氯-2-巯基-苯甲酸(2.5g,13.25mmol)(可从Biogene Organics获得)、丙酮(7.9g,136mmol)、(+/-)樟脑磺酸(1.54g,6.63mmol)和4A分子筛(1.5g)混合物加热回流3d。用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)稀释反应混合物,然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2x50mL)洗。用盐水洗有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。粗产物流经硅胶垫并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗脱。浓缩滤液,以提供题述化合物(769mg)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ(ppm)=8.15(d,J=2.4Hz,1H),7.44(dd,J=8.3,2.0Hz,1H),7.21(d,J=8.3Hz,1H),1.83(s,6H)。

[0743] b)6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0744] 于0℃,向于DMF(16mL)中的上述化合物(750mg,3.25mmol)和丙二酸二甲酯(1.07g,8.13mmol)的冷混合物中加入NaH(390mg,9.75mmol)(60%分散于矿物油中)。在0℃下,搅拌所得混合物5min,然后在120℃油浴中过夜。用水(160mL)淬灭反应并用1N HCl酸化溶液至pH=3-4。收集沉淀并用水洗。真空干燥后,粗产物固体用热MeOH(40mL)研磨。冷却后,收集固体并干燥,以提供题述化合物(350mg)。MS ESI(-)m/e:268.98(M-1)。

[0745] c)[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0746] 在150℃将于2-甲氧乙醇(5mL)中的上述酯(120mg,0.44mmol)和甘氨酸钠(213mg,2.2mmol)混合物微波加热35min。浓缩反应混合物并溶解于水(60mL)中。过滤掉不溶固体。用1N HCl溶液酸化滤液并用EtOAc提取。用盐水洗有机层,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过

滤并浓缩,以提供题述化合物(129mg)。MS ESI(-)m/e :311.92(M-1)。

[0747] 实施例 59 2-(S)-[(6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0748] 将于 2-甲氧乙醇(5.2mL)中的 6-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(化合物 58(b))(100mg,0.37mmol)、L-丙氨酸(165mg,1.85mmol)和 NaOMe(80mg,1.48mmol)混合物在 150℃下微波加热 2h 并浓缩。将产物溶解于水(60mL)中。过滤掉不溶固体。用 1N HCl 酸化滤液至 pH = 3-4。收集沉淀并干燥。然后用 MeOH(2mL)研磨。收集固体并在真空下干燥以提供题述化合物(50mg)。MS ESI(-)m/e :325.93(M-1)。

[0749] 实施例 60 [(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0750] a) 4-氯-2-羟基-苯甲酸甲酯

[0751] 向于 MeOH(210mL)中的 4-氯水杨酸(16g,92.6mmol)混合物中加入浓 HCl 溶液(5mL)。所得溶液回流 23h。冷却后,加入固体 NaHCO<sub>3</sub>以中和混合物,然后浓缩。将液浆悬浮于 EtOAc 中并经硅胶填料过滤,用 EtOAc 洗。滤液用 1/4 饱和 NaHCO<sub>3</sub>溶液(2x)、盐水洗,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以提供题述化合物(17.2g)。MS ESI(-)m/e :185.0(M-1)。

[0752] b) 4-氯-2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯甲酸甲酯

[0753] 向于 DMF(40mL)中的上述酯(6.48g,34.7mmol)混合物中加入 DABCO(11.6g,104mmol)和二甲基硫代氨基甲酰氯(4.5g,36.5mmol)。所得混合物于室温下搅拌 20h 并倒入 EtOAc/1N HCl 水溶液。用 1N HCl 溶液、饱和 NaHCO<sub>3</sub>溶液和盐水洗有机相。过滤,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以提供淡黄色题述化合物(8.86g)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.93(d, J = 8.2Hz, 1H), 7.28(dd, J = 8.5, 2.2Hz, 1H), 7.13(d, J = 2.0Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.46(s, 3H), 3.38(s, 3H)。

[0754] c) 4-氯-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酸甲酯

[0755] 在沙浴中将上述酯(8g)缓慢加热至 220℃ 3.5h。冷却后,将混合物过硅胶柱(用 10%-50%的 EtOAc/己烷洗脱)以提供题述白色固体化合物(7.14g)。<sup>1</sup>H NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) = 7.84(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.62(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.38(dd, J = 8.5, 2.0Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.09(br d, 6H)。

[0756] d) 4-氯-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酸

[0757] 将上述酯(5g,18.3mmol)溶解于 THF(30mL)中,冰浴冷却。然后缓慢加入 1N NaOH 水溶液并于室温下搅拌 24h。用水稀释,用 1N HCl 酸化并用 EtOAc 提取。用盐水洗有机相,用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,以提供白色题述化合物(4.74g)。MS ESI(+ )m/e :259.99(M+1)。

[0758] e) 2-(4-氯-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酰)-丙二酸二甲酯

[0759] 2-(4-氯-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酰)-丙二酸二甲酯是由上述羧酸在与实施例 5(d)相似的条件制备得到的。MS ESI(+ )m/e :375.96,374.00(M+1)。

[0760] f) 7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0761] 7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由上述酯在与实施例 5(e)相似的条件制备得到的。MS ESI(+ )m/e :272.92,270.95(M+1)。

[0762] g) [(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0763] [(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸是由上述酯在与实施例 3(d)相似的条件制备得到的。MS ESI(-)m/e :313.92,311.92(M-1)。

[0764] 实施例 61 2-(S)-[(7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0765] 将于 2-甲氧乙醇 (5mL) 中的 7-氯-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯 (化合物 60(f)) (125mg, 0.46mmol)、L-丙氨酸 (494mg, 5.55mmol) 和 NaOMe (249mg, 4.62mmol) 混合物在 115°C 沙浴中加热 24h。加入 1N HCl 水溶液以沉淀产物。收集固体并水洗。在真空下干燥, 然后用 MeOH 研磨, 以提供题述化合物 (102mg)。MS ESI(-) m/e : 327.96, 325.97 (M-1)。

[0766] 实施例 62 [(6-苄氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0767] a) 6-羟基-2,2-二甲基-苯并[1,3]二恶英-4-酮

[0768] 向 16mL 三氟乙酸于中的 2,5-二羟基苯甲酸 (可从 Aldrich 获得) (2g, 13mmol) 浆液中加入 10mL 三氟乙酸酐和 4mL 丙酮。在 55°C 搅拌该混合物然后在通氮气条件下于 85°C 搅拌 2.5h。真空下浓缩该反应混合物, 溶解并用甲苯重浓缩 2 次, 真空下干燥。将所得粗产物固体溶解于乙酸乙酯中并用饱和碳酸钠溶液洗 2 次, 用盐水洗 1 次。用硫酸钠干燥有机部分并浓缩。粗产物经柱层析纯化 (硅胶用含 5-50% 乙酸乙酯的己烷洗脱) 以提供黄色固体产物 0.47g。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.43 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 3.1Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 1.71 (s, 6H)。

[0769] b) 6-苄甲氧基-2,2-二甲基-苯并[1,3]二恶英-4-酮

[0770] 将于 DMF (210mL) 中的上述化合物 (20.3g, 105mmol)、溴化苄 (16.2mL, 136mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (44.2g, 136mmol) 混合物于室温下搅拌 20h。在高真空蒸发下, 反应混合物的体积减少至 150mL, 然后用 EtOAc/己烷稀释混合物。过滤掉固体并在高真空下浓缩滤液。粗产物流经硅胶垫, 用 (1/1) EtOAc/己烷洗脱, 以提供题述化合物 (37.4g)。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.48-6.85 (m, 8H), 5.04 (s, 2H), 1.71 (s, 6H)。

[0771] c) 5-苄氧基-2-羟基-苯甲酸甲酯

[0772] 向于 (1/1) MeOH/THF (420mL) 中的上述化合物 (34g, 105mmol) 混合物中一次性加入 NaOMe 固体 (5.67g, 105mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 1h 并浓缩至其 1/3 体积。然后用 1N HCl 和 EtOAc 分层。有机相用水、盐水洗, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。粗产物经硅胶柱纯化 (用 10% -40% EtOAc/己烷洗脱) 以提供淡黄色的题述化合物固体 (15g)。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 10.36 (s, 1H), 7.41-7.10 (m, 7H), 6.89 (d, J = 9.0Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.94 (s, 3H)。

[0773] d) 5-苄氧基-2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯甲酸甲酯

[0774] 5-苄氧基-2-二甲基硫代氨基甲酰氧基-苯甲酸甲酯是由上述化合物在与实施例 60(b) 相似的条件制备得到的。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.58 (d, J = 3.1Hz, 1H), 7.43-7.11 (m, 6H), 7.02 (d, J = 8.6Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。

[0775] e) 5-苄氧基-2-二甲基硫代氨基甲酰硫基-苯甲酸甲酯

[0776] 将 9.2g 上述酯经微波反应, 得到 1g 反应物。将 1g 上述酯溶解于溴苯 (4mL) 中并在微波反应器中于 225°C 加热 140min。用少量 EtOAc 洗固体并干燥, 以提供题述化合物 (4.75g)。<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  (ppm) = 7.49-7.30 (m, 7H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.8Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.05 (br s, 36H)。

[0777] f) 5- 苄氧基 -2- 二甲基硫代氨甲酰硫基 - 苯甲酸

[0778] 5- 苄氧基 -2- 二甲基硫代氨甲酰硫基 - 苯甲酸是由上述酯在与实施例 60(d) 相似的条件制备得到的。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.49-7.31(m, 7H), 7.02(dd,  $J$  = 8.6, 3.1Hz, 1H), 5.09(s, 2H), 3.18(s, 3H), 3.06(s, 3H)。

[0779] g) 2-(5- 苄氧基 -2- 二甲基氨甲酰硫基 - 苯甲酰) - 丙二酸二甲酯

[0780] 2-(5- 苄氧基 -2- 二甲基氨甲酰硫基 - 苯甲酰) - 丙二酸二甲酯是由上述羧酸在与实施例 5(d) 相似的条件制备得到的。MS ESI(-)m/e :444.05(M-1)。

[0781] h) 6- 苄氧基 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0782] 6- 苄氧基 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯是由上述酯在与实施例 5(e) 相似的条件制备得到的。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.71(d,  $J$  = 2.8Hz, 1H), 7.47-7.32(m, 5H), 7.16(d,  $J$  = 8.6Hz, 1H), 7.05(dd,  $J$  = 8.6, 2.8Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 3.54(s, 3H)。

[0783] i) [(6- 苄氧基 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0784] [(6- 苄氧基 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸是由上述酯在与实施例 3(d) 相似的条件制备得到的。MS ESI(-)m/e :383.95(M-1)。

[0785] 实施例 63[(6- 环己基甲氧基 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0786] a) 6- 苄氧基 -4-[2- 叔丁基 - 二苯基 - 硅烷基) - 乙氧基] -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0787] 向于 THF (7mL) 中的 6- 苄氧基 -4- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯 (化合物 62(h), 591mg, 1.73mmol) 和 2-(叔丁基 - 二苯 - 硅烷基) - 乙醇 (687mg, 2.42mmol) (根据 J. Org. Chem. 2005, 70(4), 1467-1470 中公开的步骤制备) 混合物中加入三苯基膦 (634mg, 2.42mmol) 和 DIAD(489mg, 2.42mmol)。所得混合物于室温下搅拌 3.5h。浓缩后, 粗产物经硅胶柱纯化 (用 0-75% EtOAc/ 己烷洗脱) 以提供题述化合物 (697mg)。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.69-7.14(m, 18H), 5.83(s, 2H), 4.25-4.09(m, 2H), 3.49(s, 3H), 1.89-1.81(m, 2H), 1.08(s, 9H)。

[0788] b) 4-(4,4- 二甲基 -3,3- 二苯基 - 戊氧基) -6- 羟基 -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0789] 向于 EtOAc/EtOH(7mL/5mL) 中的上述酯 (690mg, 1.13mmol) 混合物中加入 Pd/C(10%活化的, 275mg)。将混合物在高压  $\text{H}_2$ (25-30psi) 下于室温在 Parr shaker 中过夜。经硅藻土垫过滤并浓缩。产物用硅胶柱纯化 (用 10-60% EtOAc/ 己烷洗脱) 以提供题述化合物 (208mg)。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) = 7.62-6.99(m, 13H), 4.77(s, 1H), 4.25(m, 2H), 3.57(s, 3H), 1.88(m, 2H), 1.07(s, 9H)。

[0790] c) 6- 环己甲氧 -4-(4,4- 二甲基 -3,3- 二苯基 - 戊氧基) -2- 氧代 -2H- 苯并噻喃 -3- 甲酸甲酯

[0791] 向于 DMF(1mL) 中的上述酯 (150mg, 0.29mmol) 混合物中加入溴甲基环己烷 (144mg, 0.81mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (222mg, 0.68mmol)。所得混合物于 50°C 搅拌过夜。用 EtOAc 稀释, 然后用水, 盐水洗。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并浓缩。所得产物用硅胶柱纯化 (用 0-40% EtOAc/ 己烷洗脱) 以提供题述化合物 (159mg)。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  (ppm) =

7.59-7.08(m, 13H), 4.26-4.18(m, 2H), 3.81(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.54(s, 3H), 1.95-1.25(m, 13H), 1.08(s, 9H)。

[0792] d) 6-环己基甲氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0793] 将于 THF(1mL) 中的上述酯 (155mg, 0.25mmol) 和 TBAF(溶于 THF 1M, 0.5mL, 0.5mmol) 混合物于室温下搅拌 8h。将其倒入 EtOAc 和 0.1N HCl 的水溶液混合物中。用水、盐水洗有机相, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并浓缩。粗产物用己烷研磨, 然后用 MeOH 研磨并干燥, 以提供题述化合物 (56mg)。MS ESI(-)m/e :347.04(M-1)。

[0794] e) [(6-环己基甲氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0795] [(6-环己基甲氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸是由上述酯在与实施例 3(d) 相似的条件制备得到的。MS ESI(-)m/e :390.02(M-1)。

[0796] 实施例 64 [(6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0797] a) 4-[2-(叔丁基-二苯基-硅烷基)-乙氧基]-6-己氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0798] 4-[2-(叔丁基-二苯基-硅烷基)-乙氧基]-6-己氧基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由 4-(4,4-二甲基-3,3-二苯基-戊氧基)-6-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯(化合物 63(b)) 和 1-碘-己烷在与实施例 63(c) 相似的条件制备得到的。 $^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 7.59-7.07(m, 13H), 4.22(m, 2H), 3.97(t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.54(s, 3H), 1.95-0.89(m, 13H), 1.08(s, 9H)。

[0799] b) 6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯

[0800] 6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-甲酸甲酯是由上述酯在与实施例 63(d) 相似的条件制备得到的。MS ESI(-)m/e :335.06(M-1)。

[0801] c) [(6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸

[0802] [(6-己氧基-4-羟基-2-氧代-2H-苯并噻喃-3-羰基)-氨基]-乙酸是由上述酯在与实施例 3(d) 相似的条件制备得到的。MS ESI(-)m/e :378.04(M-1)。