



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104470899 A

(43) 申请公布日 2015. 03. 25

(21) 申请号 201380023358. X

代理人 谢顺星 张晶

(22) 申请日 2013. 03. 08

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

61/609, 022 2012. 03. 09 US

C07D 217/26(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

C07D 407/12(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 11. 03

C07D 409/12(2006. 01)

A61K 31/4725(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/029912 2013. 03. 08

A61P 21/00(2006. 01)

A61P 9/10(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/134660 EN 2013. 09. 12

A61P 1/00(2006. 01)

(71) 申请人 菲布罗根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 何文彬 赵鸿达 邓少江

丹尼·吴 李·R·莱特 吴敏

周晓提 迈克尔·P·阿兰德

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

权利要求书9页 说明书141页

(54) 发明名称

作为HIF羟化酶抑制剂的4-羟基-异喹啉化合物

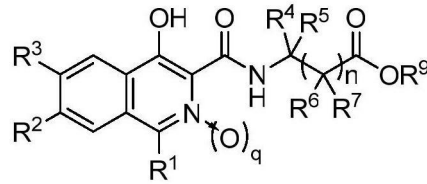
(57) 摘要

本发明涉及相比其他同种型例如PHD2和/或PHD3酶,能够选择性抑制PHD1酶活性的式I的新化合物和组合物。本发明还涉及用于病症如肌变性、结肠炎、IBD和某些局部贫血中的式I的化合物。



(I)

1. 式 I 的化合物：



I

其中，

n 为 1、2 或 3；

q 为 0 或 1；

R¹为氢、氰基、C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基；

其中，所述 C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代：三氟甲基、C₁-C₄烷基或卤素；

R²或 R³之一是 -L-R⁸，另一个为氢；

R⁴和 R⁵独立地为氢、卤素、C₁-C₄烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；

其中所述 C₁-C₄烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基；

R⁶和 R⁷各自独立地为氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，或者 R⁶和 R⁷连同与其连接的碳原子一同形成羰基；

其中所述 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基；

或者其中 R⁴和 R⁵、R⁶和 R⁷、R⁴和 R⁶或 R⁵和 R⁷基团中任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，其各自被 1 至 4 个以下基团任选地取代：卤素、氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基或芳基；

R⁸为环烷基、芳基或杂芳基；

其中所述环烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代：C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素；

L 为共价键、C₁-C₄亚烃基、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-O- 亚烃基 -、-NH- 亚烃基 - 或 -NHC(O)NH- 亚烃基；以及

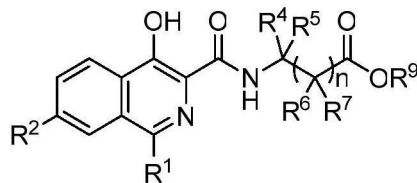
R⁹为氢或 C₁-C₄烷基；

其中所述 C₁-C₄烷基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代：C₁-C₄烷氧基、卤素、环烷基、杂

环基、芳基或杂芳基；

或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

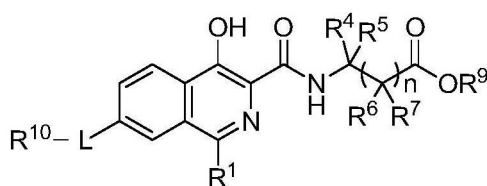
2. 如权利要求 1 所述的化合物,其中式 I 的化合物由式 II 表示:



II

其中 n 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 如权利要求 1 所定义。

3. 如权利要求 1 所述的化合物,其中式 I 的化合物由式 III 表示:



III

其中 n 、 L 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 如权利要求 1 中所定义,并且

R^{10} 是被 1、2 或 3 个以下基团: C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或卤素任选取代的芳基。

4. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 q 为 0。

5. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 n 为 1。

6. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 n 为 2 或 3。

7. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^9 为氢。

8. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^9 为 C_1-C_4 烷基。

9. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 为氢。

10. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 为氰基。

11. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^1 为 C_1-C_4 烷基、芳基或杂芳基;

其中所述 C_1-C_4 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代: 三氟甲基、 C_1-C_4 烷基或卤素。

12. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^4 和 R^5 独立地为氢、 C_1-C_4 烷基或芳基;

其中所述 C_1-C_4 烷基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代: 羟基或芳基;

或者其中 R^4 和 R^5 连同与其连接的碳原子结合形成被羧基酯任选地取代的环烷基或杂环基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^4 和 R^5 为氢。

14. 如权利要求 1 所述的化合物,其中 R^6 和 R^7 各自独立地为氢、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、芳基、氨基、酰氨基或氨基羰基氨基,或者其中 R^6 和 R^7 连同与其连接的碳原子一同形成羰基;

其中所述 C_1-C_4 烷基或芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代: 羟基、卤素或芳基;

或者其中R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子结合形成环烷基或杂环基,其各自任选地被氧基取代。

15. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、芳基、氨基、酰氨基或氨基羰基氨基,或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子形成羰基。

16. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-、-S-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-或-NHC(O)NH-。

17. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-或-S-。

18. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-。

19. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-;R⁹为氢;R¹为氢或氰基-;且R⁸为芳基。

20. 如权利要求3所述的化合物,其中L为-O-;R⁹为氢;R¹为氢或氰基-;且R¹⁰为芳基。

21. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为其三氟乙酸盐。

22. 如权利要求1所述的化合物,其中当n为1,且R⁶和R⁷各自为氢,则R¹为氰基。

23. 选自下组的化合物:

3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,

5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,

3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸,

2-(S)-羟基-4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,

4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸,

2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,

1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丙羧酸,

1-{[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸,

1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸,

4-{[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸,

4-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸,

2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-戊酸,

2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸,

1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸,

3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁

酸,

3- {[1- 氰基 -7-(2, 6- 二氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- {[7-(4- 氯 -3- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- {[4- 羟基 -7-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸,

3- {[4- 羟基 -7-(吡啶 -2- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸,

1- ({[1- 氰基 -7-(2, 6- 二氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 甲基) - 环丁羧酸,

3- {[1- 氰基 -4- 羟基 -7-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

1- ({[1- 氰基 -4- 羟基 -7-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 甲基) - 环丁羧酸,

4- {[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 甲基} -1, 1- 二氧化 - 六氢 -11⁶- 噻喃 -4- 羧酸,

4- {[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 甲基} -1- 氧代 - 六氢 -11⁴- 噻喃 -4- 羧酸,

3- {[7-(2- 氯 -5- 氟 - 苯氧基) -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

顺式 -2- (1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) 环己羧酸,

顺式 -2- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 环戊羧酸,

3- (4- 氯 - 苯基) -4- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丁酸,

(S) -4- (1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) -3- 羟丁酸,

(1- {[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 甲基} - 环己基) - 乙酸,

(R) -3- (1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) -4- 羟丁酸,

3- (7- (2- 氯 - 苯氧基) -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸,

3- {[7-(3- 氯 - 苯氧基) -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- {[7-(4- 氯 - 苯氧基) -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- {[1- 氰基 -7-(2- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- (1- 氰基 -7-(3- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸,

3- (1- 氰基 -4- 羟基 -7-(萘 -1- 基氧基) - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸,

3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 对甲 - 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

(S) -2- 氨基 -4- (1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酰胺基) 丁酸,

4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸,
 (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸,
 (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸,
 (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸,
 (R)-2-乙酰氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
 (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3-乙基脲基)丁酸,
 (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸,
 (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3,3-二甲基脲基)丁酸,
 (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-脲基丁酸,
 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸,
 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)甲基)丁酸,
 2-[[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-甲基-丁酸,
 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酸,
 3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,
 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二氟-丙酸,
 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-甲基-己酸,
 (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸,
 (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸,
 (2R,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
 (2S,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
 (2S,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
 (2R,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
 (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸,

(2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸,

(2R, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-羟基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丙酸,

4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,

5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸,

4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸,

4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸,

2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

2-(S)-氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

2-(S)-苄氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

反式-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己羧酸,

4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸,

{1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己基}-乙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸,

4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸,

5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸,

4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯,

3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸,

5-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸,

3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸,

5-{[7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸,

3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸,

3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸,

2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸,

3-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,

{1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-环丁基}-乙酸,

(R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-5-苯基戊酸,

3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

3-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

4-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

5-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,

3-[(4-羟基-6-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

4-[(4-羟基-6-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

5-[(4-羟基-7-苯硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,

4-[(4-羟基-7-苯硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

2(S)-羟基-3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

4-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

4-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苄基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

5-[(4-羟基-7-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,

5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,

3-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-[(4-羟基-7-苯硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

5-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,

3-[(4-羟基-7-苯基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

4-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

3-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

4-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,

3-[(7-环己磺酰基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

3-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,

酸,

3- {[1- 氰基 -4- 羟基 -7- (3- 苄基 - 脲基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- ({7- [3- (4- 氟 - 苄基) - 脲基] -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基} - 氨基) - 丙酸,

4- ({7- [3- (4- 氟 - 苄基) - 脲基] -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基} - 氨基) - 丁酸,

3- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 -1- 苄基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 -1- 苄基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸,

3- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 -1- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸,

3- [(7- 苄基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

5- {[1- (5- 氟 - 吡啶 -3- 基) -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 戊酸,

4- {[7- (4- 氟 - 苄基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丁酸,

5- {[7- (4- 氟 - 苄基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 戊酸,

3- {[7- (4- 氟 - 苄基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- {[4- 羟基 -1- (2- 甲基 -5- 三氟甲基 -2H- 吡唑 -3- 基) -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- [(7- 苄氧基 -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 甲基 - 丁酸,

3- [(7- 苄氧基 -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

1- {[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 甲基} - 环丁羧酸,

3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -6- 邻甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- [(1- 氰基 -7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- (2- 羧基 -2- 甲基丙基氨基甲酰基) -1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 2- 氧化物,

3- (3- 羧丙基氨基甲酰基) -1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 2- 氧化物,

1- {[(1- 氰基 -7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 甲基} - 环丁羧酸,

3- [(1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

1- {[(1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 甲基} - 环丁羧酸,

3- {[7- (3- 苄基 - 脲基) -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

(S)-2- [氨基 -5- (1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 戊酸, 2, 2, 2- 三氟乙酸 (1:1),

3- [(7- 苄基 -1- 氰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸,

3- (3- 氯 - 苄基) -3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸,

3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2- 环丙基 - 丙酸,

2- 环丙基 -3- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸,

3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2- 苄基 - 丙酸,

3- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2- 苄基 - 丙酸,

3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(2-氟-苯基)-丙酸,

3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-邻甲苯基-丙酸,

3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸,

3-(4-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸,

3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸,

3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸,

3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸,

3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯,三氟-乙酸盐,

3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸,

3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(4-氟-苯基)-丙酸,

3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(2-氟-苯基)-丙酸,

3-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-5-甲基-己酸,和

4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;

或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

24. 药物组合物,其包含一种或多种权利要求1所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。

25. 抑制 PHD1 酶的方法,所述方法包括使 PHD1 酶与抑制有效量的权利要求1所述的化合物接触。

26. 如权利要求25所述的方法,其中所述 PHD1 酶与 PHD2 和 / 或 PHD3 共存。

27. 如权利要求25所述的方法,其中相对 PHD2 和 / 或 PHD3,所述化合物选择性抑制 PHD1 酶。

28. 如权利要求25所述的方法,其中 PHD2 的 IC_{50} 与 PHD1 的 IC_{50} 的比大于或等于 5。

29. 如权利要求25所述的方法,其中 PHD2 的 IC_{50} 与 PHD1 的 IC_{50} 的比大于或等于 8。

30. 如权利要求25所述的方法,其中 PHD2 的 IC_{50} 与 PHD1 的 IC_{50} 的比大于或等于 10。

作为 HIF 羟化酶抑制剂的 4- 羟基 - 异喹啉化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请按照 35U. S. C. § 119(e) 要求 2012 年 3 月 9 日提交的美国临时申请 61/609, 022 的权益, 该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 领域

[0005] 本发明涉及相对于其他同种型, 例如 PHD2 和 / 或 PHD3 酶, 能够选择性地抑制 PHD1 酶活性的新化合物和组合物。选择性抑制 PHD1 具有有益的治疗应用。因此, 还包括使用化合物和组合物的方法。

[0006] 现有技术状态

[0007] 当细胞被剥夺充足的氧气供应时, 会发生缺氧。氧气供应的降低可归因于血液流向器官的限制, 并且在许多血管疾病包括中风、心肌梗死和急性肾损伤中的缺血条件下发生。缺氧的结果是细胞功能性损伤和结构组织损伤。人体有很多对抗缺氧状态的天然的细胞防御。这些包括血管生成、红细胞生成、糖酵解和抗氧化酶的诱导。缺氧期间细胞防御机制的激活是由 HIF(缺氧诱导因子) 蛋白来介导。HIF 是响应环境中氧供应变化的异质二聚体核蛋白 (HIF α / β)。常氧条件下, HIF 亚基为组成型表达, 但 HIF 的 α 亚基是针对由脯氨酰羟化作用导致的蛋白酶体介导的降解。(Fong and Takeda(2008)Cell Death and Differentiation(细胞死亡和分化). 15:635-641 ;Bernhardt et al. (2007)Methods in Enzymology(酶学方法). 435:221-245.) 响应于缺氧条件, 由于 HIF α 脯氨酰羟化作用的降低, 大部分细胞中 HIF α 的水平提高。

[0008] HIF α 的脯氨酰羟化通过以含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白 (PHD1、2 和 3)、也称为 HIF 脯氨酰羟化酶 (HPH-3、2 和 1) 或 EGLN-2、1 和 3 为不同命名的蛋白质家族来实现。PHD 蛋白是氧传感器, 并以氧气依赖性方式调节 HIF 的稳定性。三种 PHD 同种型在其调节 HIF 中起到不同作用, 并且可能具有其他非 HIF 相关的调节作用。

[0009] 已进行大量研究, 以更好地定义每种 PHD 同种型的作用。许多这类研究使用对每个 PHD 基因进行基因工程化敲除或敲减 (knockdown) 的动物, 或者使用对单一同种型有特异性的 siRNA、shRNA 或 RNAi 以抑制或降低基因表达来进行。对于 PHD1, 研究已表明, 抑制该蛋白对于治疗骨骼肌细胞变性 (U. S. 专利 7, 858, 593)、对抗缺血肌纤维保护 (Aragones et al. (2008)Nat. Genet. 40:170-180)、治疗结肠炎和其它形式的炎性肠道疾病 (Tambuwala et al. (2010)Gastroenterology 139:2093-2101) 和治疗伴有心脏和肾脏疾病的患者的心脏衰竭和贫血 (Bao et al. (2010)J. Cardiovasc. Pharmacol. 56:147-155) 是有治疗益处的。

[0010] 已鉴别出 PHD 蛋白的大量小分子抑制剂 (例如, Arend, et al., U. S. 专利号 7, 323, 475 ;7, 629, 357 ;7, 863, 292 ; 和 7, 928, 120 ; 和 Deng, et al., U. S. 专利号 7, 696, 223), 然而, 很少一些描述为优先于 PHD2 和 PHD3 同种型, 选择性抑制 PHD1。对 PHD1 有选择性的抑制剂能优选用于上述的治疗用途, 以使由 PHD2 和 PHD3 的显著抑制可能发生的不期望的副作用减到最小。Murray et al. (J. Comb. Chem. 13:676-686(2010)) 描述了

一些二肽基喹诺酮衍生物被认为针对 PHD1 和 PHD3 比针对 PHD2 更有效约 10 倍。Bao et al. (同上) 描述对 PHD1 有选择性的氟喹诺酮衍生物。

[0011] 鉴于在病症如肌变性、结肠炎、IBD 以及某些局部缺血中选择性抑制 PHD1 的活性的潜在治疗益处, 需要能够实现这种选择性抑制的化合物。本文中描述了选择性抑制 PHD1 的化合物。

[0012] 发明简述

[0013] 本发明涉及相对于其他同种型, 例如 PHD2 和 / 或 PHD3 酶, 能够选择性地抑制 PHD1 酶活性的新化合物和组合物。

[0014] 在一个方面, 提供了式 I 的化合物:

[0015]



I

[0016] 其中,

[0017] n 为 1、2 或 3;

[0018] q 为 0 或 1;

[0019] R¹ 为氢、氰基、C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基;

[0020] 其中所述 C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个三氟甲基、C₁-C₄烷基或卤素任选地取代;

[0021] R² 或 R³ 之一为 -L-R⁸, 另一个为氢;

[0022] R⁴ 和 R⁵ 独立地为氢、卤素、C₁-C₄烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;

[0023] 其中所述 C₁-C₄烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代: 羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基;

[0024] R⁶ 和 R⁷ 各自独立地为氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基, 或者其中 R⁶ 和 R⁷ 连同与其连接的碳原子一同形成羰基;

[0025] 其中所述 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被 1、2 或 3 个以下基团任选地取代: 羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基, C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基;

[0026] 或者其中 R⁴ 和 R⁵、R⁶ 和 R⁷、R⁴ 和 R⁶, 或 R⁵ 和 R⁷ 基团中任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基, 各自被 1 至 4 个卤素、氧基、C₁-C₄烷基、

C₁-C₄烷氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基或芳基任选地取代；

[0027] R⁸为环烷基、芳基或杂芳基；

[0028] 其中所述环烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素任选地取代的；

[0029] L 为 共价键、C₁-C₄亚烷基、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-O-亚烷基-、-NH-亚烷基- 或 -NHC(O)NH-亚烷基；以及

[0030] R⁹为氢或 C₁-C₄烷基；

[0031] 其中所述 C₁-C₄烷基被 1、2 或 3 个 C₁-C₄烷氧基、卤素、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地取代；

[0032] 或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0033] 本发明还提供了包含式 I 的一种或多种化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中，组合物还包含至少一种额外的治疗剂，或与其结合使用。

[0034] 本发明还涉及相对于其他同种型，例如 PHD2 和 / 或 PHD3 酶，能够选择性地抑制 PHD1 酶活性的方法和组合物。选择性抑制 PHD1 可治疗骨骼肌细胞变性、结肠炎和其他形式的炎症性肠疾病以及伴有心脏和肾脏疾病患者的心脏衰竭是特别有益的。在一个实施方案中，本发明的方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的式 I 的化合物，或包含一种或多种式 I 的化合物的药物组合物。

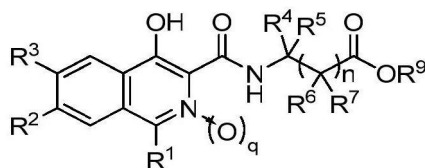
[0035] 发明详述

[0036] 在描述本发明组合物和方法前，应理解本发明并不限于所描述的具体化合物、组合物、方法、流程、细胞系、实验和试剂，因为它们是可以变化的。还应理解本文所使用的术语旨在描述本发明的具体实施方案，决不是为了限制如随附权利要求所述的本发明的范围。

[0037] 1. 化合物

[0038] 本发明针对式 I 的化合物：

[0039]



[0040] I

[0041] 其中，

[0042] n 为 1、2 或 3；

[0043] q 为 0 或 1；

[0044] R¹为氢、氰基、C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基；

[0045] 其中，所述 C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个三氟甲基、C₁-C₄烷基或卤素任选地取代；

[0046] R²或 R³之一是 -L-R⁸，另一个为氢；

[0047] R^4 和 R^5 独立地为氢、卤素、 C_1-C_4 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；

[0048] 其中所述 C_1-C_4 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被1、2或3个以下基团任选地取代：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基， C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基；

[0049] R^6 和 R^7 各自独立地为氢、卤素、羟基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，或者 R^6 和 R^7 连同与其连接的碳原子一同形成羰基；

[0050] 其中所述 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被1、2或3个以下基团任选地取代：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基， C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、环烷基、杂烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基；

[0051] 或者其中 R^4 和 R^5 、 R^6 和 R^7 、 R^4 和 R^6 ，或 R^5 和 R^7 基团中任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，各自被1至4个卤素、氧基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基或芳基任选地取代；

[0052] R^8 为环烷基、芳基或杂芳基；

[0053] 其中所述环烷基、芳基或杂芳基被1、2或3个 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基或卤素任选地取代；

[0054] L为共价键、 C_1-C_4 亚烷基、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-O-亚烷基-、-NH-亚烷基-或-NHC(O)NH-亚烷基；以及

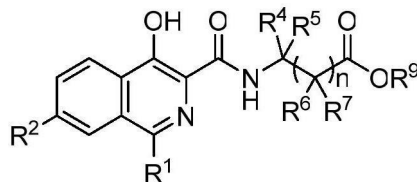
[0055] R^9 为氢或 C_1-C_4 烷基；

[0056] 其中所述 C_1-C_4 烷基被1、2或3个 C_1-C_4 烷氧基、卤素、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地取代；

[0057] 或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0058] 在某些实施方案中，式I的化合物由式II表示：

[0059]



II

[0060] 其中n、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 如式I中所定义。

[0061] 在某些实施方案中，式I的化合物由式III表示：

[0062]



III

[0063] 其中 n 、 L 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 如权利要求 1 中所定义, 并且

[0064] R^{10} 是被 1、2 或 3 个 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或卤素任选取代的芳基。

[0065] 在式 I 的某些实施方案中, q 为 0。

[0066] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, n 为 1。

[0067] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, n 为 2 或 3。

[0068] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^9 为氢。在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^9 为 C_1 - C_4 烷基。

[0069] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^1 为氢或氰基。在一个实施方案中, R^1 为氢。在另一实施方案中, R^1 为氰基。

[0070] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^1 为 C_1 - C_4 烷基、芳基或杂芳基; 其中所述 C_1 - C_4 烷基、芳基或杂芳基被 1、2 或 3 个选自三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基和卤素的取代基任选地取代。在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, R^1 为 C_1 - C_4 烷基, 如甲基。

[0071] 在式 I、II 或 III 的另一实施方案中, R^1 为芳基, 如苯基。在式 I、II 或 III 的又一实施方案中, R^1 为杂芳基, 如吡啶基。

[0072] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^4 和 R^5 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基、或芳基; 其中所述 C_1 - C_4 烷基被 1、2 或 3 个羟基或芳基任选地取代; 或者其中 R^4 和 R^5 连同与其连接的碳原子结合形成被羧基酯任选地取代的环烷基或杂环基。

[0073] 在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, R^4 和 R^5 独立地为氢、 C_1 - C_4 烷基或芳基; 其中所述 C_1 - C_4 烷基被 1、2 或 3 个羟基或芳基任选地取代。

[0074] 在式 I、II 或 III 的另一实施方案中, R^4 和 R^5 连同与其连接的碳原子结合形成被羧基酯任选地取代的环烷基或杂环基。

[0075] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^4 和 R^5 独立地为氢、甲基或苯基。

[0076] 在式 I、II 或 III 化合物的某些实施方案中, R^4 和 R^5 为氢。

[0077] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^6 和 R^7 各自独立地为氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、芳基、氨基、酰氨基或氨基羰基氨基, 或者 R^6 和 R^7 连同与其连接的碳原子形成羰基; 其中所述 C_1 - C_4 烷基或芳基被选自羟基、卤素和芳基的 1、2 或 3 个取代基任选地取代; 或者 R^6 和 R^7 连同与其连接的碳原子结合形成环烷基或杂环基, 其各自被氧基任选地取代。

[0078] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, R^6 和 R^7 各自独立地为氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、芳基、氨基、酰氨基和氨基羰基氨基, 或者 R^6 和 R^7 连同与其连接的碳原子形成羰基; 其中所述 C_1 - C_4 烷基或芳基被选自羟基、卤素和芳基的 1、2 或 3 个取代基任选地取代。

[0079] 在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, R^6 和 R^7 各自独立地为氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4

烷基、C₁-C₄烷氧基、芳基、氨基、酰氨基或氨基羰基氨基,或者 R⁶和 R⁷连同与其连接的碳原子形成羰基。

[0080] 在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, R⁶和 R⁷各自独立地为氢或 C₁-C₄烷基。

[0081] 在式 I、II 或 III 的另一实施方案中, R⁶和 R⁷连同与其连接的碳原子结合形成环烷基或杂环基,其各自被氧基任选地取代。

[0082] 在式 I 或 II 的某些实施方案中, R⁸为被选自 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤素的 1、2 或 3 个取代基任选地取代的芳基。

[0083] 在式 I 或 II 的另一实施方案中, R⁸为被选自 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤素的 1、2 或 3 个取代基任选地取代的环烷基。

[0084] 在式 I 或 II 的一个实施方案中, R⁸为被选自 C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤素的 1、2 或 3 个取代基任选地取代的杂芳基。

[0085] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, L 为 -O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)- 或 -NHC(O)NH-。

[0086] 在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, L 为共价键或 C₁-C₄亚烷基。

[0087] 在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, L 为 -O- 亚烷基 -、-NH- 亚烷基 - 或 -NHC(O)NH- 亚烷基。

[0088] 在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, L 为 -O- 或 -S-。在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, L 为 -O-。

[0089] 在式 II 的某些实施方案中, L 为 -O- 或 -S- ; R⁹为氢 ; R¹为氢或氰基 ; 且 R⁸为芳基。

[0090] 在式 III 的某些实施方案中, L 为 -O- 或 -S- ; R⁹为氢 ; 且 R¹为氢或氰基。

[0091] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 相对于其他 PHD 同种型, 如 PHD2 和 / 或 PHD3 酶, 化合物能够选择性抑制 PHD1 酶活性。在式 I、II 或 III 的一个实施方案中, 相对于 PHD2 酶, 该化合物能够选择性抑制 PHD1 酶活性。在式 I、II 或 III 的另一实施方案中, 相对于 PHD3 酶, 该化合物能够选择性抑制 PHD1 酶活性。在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 相对于 PHD2 酶, 该化合物在抑制 PHD1 酶上具有至少 5 倍高的活性 ; 也就是说, PHD2 的 IC₅₀ 与 PHD1 的 IC₅₀ 的比 (即 IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1) 大于或等于 5。在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 相对于 PHD2 酶, 该化合物在抑制 PHD1 酶上具有至少 8 倍高的活性 ; 也就是说, PHD2 的 IC₅₀ 与 PHD1 的 IC₅₀ 的比 (即 IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1) 大于或等于 8。在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 相对于 PHD2 酶, 该化合物在抑制 PHD1 酶上具有至少 10 倍高的活性 ; 也就是说, PHD2 的 IC₅₀ 与 PHD1 的 IC₅₀ 的比 (即 IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1) 大于或等于 10。在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 相对于 PHD3 酶, 该化合物在抑制 PHD1 酶上具有至少 5 倍高的活性, 即 IC₅₀PHD3/IC₅₀PHD1 大于或等于 5。

[0092] 在某些实施方案中, 式 I、II 或 III 的化合物是其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 所述盐为其三氟乙酸盐。

[0093] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 当 n 为 1 且 R⁶和 R⁷为氢, 则 R¹为氰基。

[0094] 在式 I、II 或 III 的某些实施方案中, 化合物选自 :

[0095] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸 ;

[0096] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸 ;

[0097] 2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸 ;

- [0098] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；
- [0099] 5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸；
- [0100] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0101] 2-(S)-羟基-4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；
- [0102] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸；
- [0103] 2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0104] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0105] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；
- [0106] 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丙羧酸；
- [0107] 1-{[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸；
- [0108] 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸；
- [0109] 4-{[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸；
- [0110] 4-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸；
- [0111] 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-戊酸；
- [0112] 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸；
- [0113] 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸；
- [0114] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0115] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸；
- [0116] 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0117] 3-{[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0118] 3-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0119] 3-{[4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0120] 1-({[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基}-环丁羧酸；
- [0121] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0122] 1-({[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基}-环丁羧酸；
- [0123] 4-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧

代-六氢-1 λ ⁶-噻喃-4-羧酸；

[0124] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-1-氧代-六氢-1 λ ⁴-噻喃-4-羧酸；

[0125] 3-[[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0126] 顺式-2-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)环己羧酸；

[0127] 顺式-2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环戊羧酸；

[0128] 3-(4-氯-苯基)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；

[0129] (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-3-羟丁酸；

[0130] (1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-环己基)-乙酸；

[0131] (R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-羟丁酸；

[0132] 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸；

[0133] 3-[[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0134] 3-[[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0135] 3-[[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0136] 3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸；

[0137] 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸；

[0138] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0139] (S)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸；

[0140] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸；

[0141] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；

[0142] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；

[0143] (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；

[0144] (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸；

[0145] (R)-2-乙酰氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；

[0146] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3-乙基脲基)丁酸；

[0147] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(甲氧基羰基氨基)

丁酸；

[0148] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3,3-二甲脲基)

丁酸；

[0149] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-脲基丁酸；

[0150] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸；

[0151] 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)甲基)丁酸；

[0152] 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-2-甲基-丁酸；

[0153] 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0154] 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0155] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酸；

[0156] 3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；

[0157] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸；

[0158] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；

[0159] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二氟-丙酸；

[0160] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-甲基-己酸；

[0161] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸；

[0162] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸；

[0163] (2R,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸；

[0164] (2S,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸；

[0165] (2S,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸；

[0166] (2R,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸；

[0167] (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸；

[0168] (2S,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸；

[0169] (2R,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸；

[0170] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-羟基-丙酸；

[0171] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙

酸；

[0172] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；

[0173] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丙酸；

[0174] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸；

[0175] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸；

[0176] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；

[0177] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸；

[0178] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸；

[0179] 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；

[0180] 2-(S)-氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；

[0181] 2-(S)-苄氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；

[0182] 反式-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己羧酸；

[0183] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸；

[0184] {1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己基}-乙酸；

[0185] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；

[0186] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸；

[0187] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸；

[0188] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸；

[0189] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸；

[0190] 4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯；

[0191] 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；5-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸；

3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；

[0192] 5-{[7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸；

[0193] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；

- [0194] 3- {[1- 氰基 -7-(4- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -3- 甲基 - 丁酸 ;
- [0195] 2-(S) - 羟基 -3- {[4- 羟基 -7-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸 ;
- [0196] 3- {[4- 羟基 -7-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;
- [0197] 5- {[4- 羟基 -7-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 戊酸 ;
- [0198] {1- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 环丁基} - 乙酸 ;
- [0199] (R) -3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -5- 苯基戊酸 ;
- [0200] 3- [(4- 羟基 -1- 甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸 ;
- [0201] 3- {[1- 氰基 -6-(2, 6- 二甲基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸 ;
- [0202] 4- {[1- 氰基 -6-(2, 6- 二甲基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丁酸 ;
- [0203] 5- {[1- 氰基 -6-(2, 6- 二甲基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 戊酸 ;
- [0204] 3- [(4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸 ;
- [0205] 4- [(4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丁酸 ;
- [0206] 5- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 戊酸 ;
- [0207] 4- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丁酸 ;
- [0208] 3- {[4- 羟基 -7-(3- 苯基 - 脲基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸 ;
- [0209] (S) -2- 羟基 -3- {[4- 羟基 -7-(3- 苯基 - 脲基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸 ;
- [0210] 3- {[7-(4- 氟 - 苯甲酰氨基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸 ;
- [0211] 4- {[4- 羟基 -7-(3- 苯基 - 脲基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丁酸 ;
- [0212] 4- {[7-(4- 氟 - 苯甲酰氨基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丁酸 ;
- [0213] 3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;
- [0214] 3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯乙基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;
- [0215] 3- [(1- 氰基 -4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;
- [0216] 5- [(4- 羟基 -7- 苯基氨基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 戊酸 ;
- [0217] 5- {[4- 羟基 -7-(4- 甲氧基 - 苄基氨基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 戊酸 ;
- [0218] 3- {[4- 羟基 -7-(4- 甲氧基 - 苄基氨基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;
- [0219] 3- [(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;
- [0220] 5- [(1- 氰基 -4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 戊酸 ;
- [0221] 3- [(4- 羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸 ;

- [0222] 3- {[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0223] 4- {[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸；
- [0224] 3- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0225] 3- {[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0226] 4- {[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸；
- [0227] 3- [(7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0228] 3- {[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0229] 3- [(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0230] 3- [(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0231] 3- {[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0232] 3- {[1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0233] 3- ({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丙酸；
- [0234] 4- ({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丁酸；
- [0235] 3- [(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0236] 3- [(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0237] 3- [(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0238] 3- [(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0239] 5- {[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸；
- [0240] 4- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸；
- [0241] 5- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸；
- [0242] 3- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0243] 3- {[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0244] 3- [(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0245] 3- [(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0246] 1- {[1-(1-氰基-4-羟基-7-苯巯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸；
- [0247] 3- [(1-氰基-4-羟基-6-邻甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0248] 3- [(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0249] 3-(2-羧基-2-甲基丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-2-氧化物；

- [0250] 3-(3-羧丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-2-氧化物；
- [0251] 1-{[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸；
- [0252] 3-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0253] 1-{[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸；
- [0254] 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸；
- [0255] (S)-2-[氨基-5-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸 2,2,2-三氟乙酸 (1:1)；
- [0256] 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸；
- [0257] 3-(3-氯-苄基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0258] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸；
- [0259] 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0260] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苄基-丙酸；
- [0261] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苄基-丙酸；
- [0262] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(2-氟-苄基)-丙酸；
- [0263] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-邻甲苯基-丙酸；
- [0264] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-氰基-苄基)-丙酸；
- [0265] 3-(4-氯-苄基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0266] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸；
- [0267] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸；
- [0268] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸；
- [0269] 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸；
- [0270] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯，三氟-乙酸盐；
- [0271] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸；
- [0272] 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环

丙基 - 丙酸 ;

[0273] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(4-氟-苯基)-丙酸 ;

[0274] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(2-氟-苯基)-丙酸 ;

[0275] 3-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-5-甲基-己酸 ;或

[0276] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸 ;

[0277] 或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0278] 2. 组合物和方法

[0279] 本发明提供了式 I、II 或 III 的化合物在制备用于治疗本文所述的各种病症或紊乱的药物的用途。在一个实施方案中,提供了药物组合物,其包含至少一种式 I、II 或 III 的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

[0280] 在各个实施方案中,药物或药物组合物还可包含至少一种额外的治疗剂,或者与其结合使用。

[0281] 相对于其他同种型,例如 PHD2 和 / 或 PHD3 酶,本发明的化合物或包含该化合物的药物或组合物可用于选择性抑制 PHD1 的活性。选择性抑制 PHD1 可对治疗骨骼肌细胞变性、结肠炎和其他形式的炎症性肠疾病以及伴有心脏和肾脏疾病患者的心脏衰竭是特别有益的。在一个实施方案中,本发明的方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的式 I、II 或 III 的化合物,或包含一种或多种式 I、II 或 III 的化合物的药物组合物。

[0282] 本发明还涉及抑制 PHD1 活性的方法。相对于其他 PHD 同种型,例如 PHD2 和 / 或 PHD3PHD1 酶,PHD1 酶被选择性抑制。在一个实施方案中,该方法包括使 PHD1 与有效量的选自式 I、II 或 III 的一种或多种化合物接触。

[0283] 3. 定义

[0284] 需注意的是,除非上下文另有明确说明,本文所用以及在附随权利要求中,单数形式“一个 (a/an)”和“该 (the)”包括复数个参考项。

[0285] 除非另有限定,本文使用的所有科技术语与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同。尽管与本文所述的方法和材料相似或等同的任何方法和材料均可用于本发明的实施与试验中,但现在仍对优选的方法、装置和材料进行描述。本文引用的所有出版物的全部内容均以引用方式并入本文,目的在于描述和公开可用于本发明的出版物中报道的方法、试剂和工具。本文概不理解为承认本发明不先于凭借在先发明的这些公开。

[0286] 除非另有说明,本发明的实施将采用本领域技术内的化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学和药学的常规方法。这些技术在文献中有充分的解释。(参见例如, Gennaro, A. R., ed. (1990) Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), 18th ed., Mack Publishing Co.; Colowick, S. et al., eds., Methods In Enzymology (酶学方法), Academic Press, Inc.; D. M. Weir, and C. C. Blackwell, eds. (1986) Handbook of Experimental Immunology (实验免疫学手册), Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. et al., eds. (1989) Molecular Cloning: A

Laboratory Manual(分子克隆:实验室手册), 2nd edition, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F.M. et al., eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology(分子生物学简明方法), 4th edition, John Wiley&Sons; Ream et al., eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course(分子生物学技术:精编实验学科), Academic Press; Newton&Graham eds. (1997) PCR(Introduction to Biotechniques Series)(PCR(生物技术系列介绍)), 2nd ed., Springer Verlag)。

[0287] 术语“PHD”、“含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白”、“HIF 脯氨酰羟化酶”、“HpH”和“HIF pH”是指由 Taylor(2001, Gene 275:125132)所述、由 Aravind 和 Koonin(2001, Genome Biol 2:RESEARCH 0007)、Epstein 等(2001, Cell 107:43-54)以及 Bruick 和 McKnight(2001, Science 294:1337-1340)所表征的 Egl-9(EGLN) 基因家族的成员。术语“PHD1”是指含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白 1。该蛋白有时也称为 EIT6、HIF-pH1、HIFpH1、HpH-1、EGLN2 和 HpH-3。PHD1 蛋白包括但不限于人 PHD1(基因库登记号 NP_444274.1)、人 EGLN2 同种型 1(基因库登记号 CAC42510; Taylor, 同上)、人 EGLN2 同种型 3(基因库登记号 NP_542770)、小鼠 EGLN2(基因库登记号 CAC42516)和大鼠 EGLN2(基因库登记号 AA046039)。PHD2(也称为 EGLN-1)包括但不限于人 EGLN1(基因库登记号 AAG33965); Dupuy et al. (2000) Genomics(基因组学) 69:348-54)、小鼠 EGLN1(基因库登记号 CAC42515)和大鼠 EGLN1(基因库登记号 P59722)。PHD3(也称为 EGLN-3)包括但不限于人 EGLN3(基因库登记号 CAC42511; Taylor, 同上)、小鼠 EGLN3(基因库登记号 CAC42517)和大鼠 EGLN3(SM-20)(基因库登记号 AAA19321)。在本发明的其他实施方案中, EGLN 可包括秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)EGL-9(基因库登记号 AAD56365)和黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)CG1114 基因产物(基因库登记号 AAF52050)。与提供的登记号相关的所有基因库序列以其全部内容通过引用并入本文。

[0288] 除了上述提供的 PHD1 蛋白, 与人 PHD1 基因相关的其他基因库登记号为 NM_053046.3(mRNA), 其全部内容通过引用并入本文。

[0289] 术语“紊乱(disorders)”、“疾病(diseases)”和“病症(conditions)”在本文中以概括的方式使用并指偏离正常的任何状况。

[0290] 术语“治疗(treating/treatment)”等在本文中用于指对有需要的患者施用疗法。可以施用疗法, 从而在完全或部分预防病症或其征状或症状方面提供预防效果; 和/或可以使用疗法, 从而为病症和/或病症引起的副作用提供部分或完全治愈。

[0291] 术语“烷基”是指具有 1-10 个碳原子、更具体为 1-5 个碳原子、甚至更具体为 1-3 个碳原子的饱和单价烃基。该术语通过例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等基团举例说明。术语“C₁-C₄烷基”是指具有 1-4 个碳原子的烷基, 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等。

[0292] 术语“取代的烷基”是指 1-10 个碳原子、更具体为 1-5 个碳原子并具有 1-5 个取代基、优选 1-3 取代基的烷基, 每个取代基独立地选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、芳氧基芳基、取代的芳氧基芳基、氰基、卤素、羟基、硝基、氧基、硫代(thio)、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、巯基(thio)、烷硫基、取

代的烷硫基、芳硫基、取代的芳硫基、环烷硫基、取代的环烷硫基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环硫基、取代的杂环硫基、磺酰基、取代的磺酰基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、氧基羰基氨基、氧基硫基羰基氨基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂环基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的杂环基和 $-\text{OSO}_2-\text{NR}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 取代的烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 取代的芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 杂环基、和 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}$ 取代的杂环基，其中 R^{40} 各自独立地选自氢或烷基。该基团的实例为如三氟甲基、苄基、吡啶-1-基甲基等的基团。

[0293] 术语“芳烷基”是指与亚烃基共价连接的芳基，其中芳基和亚烃基如本文所定义。术语“取代的芳烷基”是指与任选取代的亚烃基共价连接的任选取代的芳基。这类芳烷基的实例有苄基、苯乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等。

[0294] 术语“次烷基”或“亚烃基”是指优选具有 1-5 个、更优选 1-3 个碳原子的直链或支链二价饱和脂肪烃基。该术语的实例有例如亚甲基 ($-\text{CH}_2-$)、亚乙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、正亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、异亚丙基 ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) 等。“ (C_{u-v}) 亚烃基”是指具有 u 至 v 个碳原子的亚烃基。次烷基或亚烃基包括支链或直链烃基。例如“ (C_{1-6}) 亚烃基”意思是包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

[0295] 术语“烷基醇”是指“烷基-OH”基团。例如，烷基醇意思是包括甲醇、乙醇、2-丙醇、2-丁醇、正丁醇等。

[0296] 术语“取代的烷基醇”是指“取代的烷基-OH”基团。

[0297] 术语“烷氧基”是指“烷基-O-”基团，其包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

[0298] 术语“取代的烷氧基”是指“取代的烷基-O-”基团。

[0299] 术语“酰基”是指基团 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、取代的烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、取代的烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、取代的炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、环烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、取代的环烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、取代的芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、杂芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、取代的杂芳基 $-\text{C}(\text{O})$ 、杂环基 $-\text{C}(\text{O})-$ 和取代的杂环基 $-\text{C}(\text{O})-$ ，条件是杂环基或取代的杂环基的氮原子不与 $-\text{C}(\text{O})-$ 基团连接，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0300] 术语“氨酰基”或“酰胺基”或前缀“氨基甲酰”、“甲酰胺基”、“取代的氨基甲酰”或“取代的甲酰胺基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{42}$ ，其中各 R^{42} 独立地选自：氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基；或者其中各 R^{42} 与氮原子结合形成杂环基或取代的杂环基，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0301] 术语“酰氧基”是指基团：烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、取代的烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、取代的烯基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、炔基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、取代的炔基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、取代的芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、环烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、取代的环烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、杂芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、取代的杂芳基 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、杂环

基 $-C(O)O-$ 和取代的杂环基 $-C(O)O-$, 其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0302] 术语“烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子、优选 2 至 4 个碳原子, 并具有至少 1 个、优选 1 至 2 个烯 ($>C=C<$) 不饱和位置的烯属不饱和一价烃基。这类基团的实例有乙烯基 (乙烯 -1- 基)、烯丙基、丁 -3- 烯基等。

[0303] 术语“取代的烯基”是指具有 1 至 3 个取代基、优选 1 至 2 个取代基的烯基, 所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨酰基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基。视需要, 该术语包括 E (反式) 和 Z (顺式) 异构体。其还包括 E 和 Z 组分的混合物。

[0304] 术语“炔基”是指具有 2 至 6 个碳原子、优选 2 至 3 个碳原子, 并具有至少 1 个、优选 1 至 2 个炔 ($-C\equiv C-$) 不饱和位置的炔属不饱和一价烃基。该基团的实例有乙炔 -1- 基、丙炔 -1- 基、丙炔 -2- 基等。

[0305] 术语“取代的炔基”是指具有 1 至 3 个取代基、优选 1 至 2 个取代基的炔基, 所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨酰基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基。该基团的实例有如苯基乙炔基等的基团。

[0306] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0307] 术语“取代的氨基”是指基团 $-NR^{41}R^{41}$, 其中各 R^{41} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、磺酰基和取代的磺酰基, 条件是两个 R^{41} 基团均不是氢; 或者 R^{41} 基团可与氮原子一起结合形成杂环基或取代的杂环基。该基团的实例有苯基氨基、甲基苯基氨基等。该基团的实例有如 (乙酸 -2- 基) 氨基等的基团。

[0308] 术语“酰氨基”是指基团 $-NR^{45}C(O)$ 烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 环烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的环烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 烯基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的烯基、 $-NR^{45}C(O)$ 炔基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的炔基、 $-NR^{45}C(O)$ 芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 杂环基和 $-NR^{45}C(O)$ 取代的杂环基, 其中 R^{45} 是氢或烷基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0309] 术语“氧基羰基氨基”是指基团 $-NR^{46}C(O)O-$ 烷基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的烷基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 烯基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的烯基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 炔基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的炔基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 环烷基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的环烷基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 芳基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的芳基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 杂芳基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的杂芳基、 $-NR^{46}C(O)O-$ 杂环基和 $-NR^{46}C(O)O-$ 取代的杂环基, 其中 R^{46} 为氢或烷基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0310] 术语“氧基硫基羰基氨基”是指基团 $-NR^{46}C(S)O-$ 烷基、 $-NR^{46}C(S)O-$ 取代的烷

基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 取代的烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 取代的炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 取代的环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 取代的芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 杂环基和 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}-$ 取代的杂环基, 其中 R^{46} 为氢或烷基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0311] 术语“氨基羰基氧基”或前缀“氨基甲酰氧基”或“取代的氨基甲酰氧基”是指基团 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$, 其中各 R^{47} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基; 或者其中各 R^{47} 与氮原子结合形成杂环基或取代的杂环基, 并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0312] 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 R^{49} 独立地选自氢和烷基。

[0313] 术语“氨基硫基羰基氨基”是指基团 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{49})_2$, 其中各 R^{49} 独立地选自氢和烷基。

[0314] 术语“芳基”或“Ar”是指具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)的 6 至 14 个碳原子的一价芳香碳环基团, 所述稠环可以是或者可以不是芳香的(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。

[0315] 术语“取代的芳基”是指如本文所述的被 1 至 4 个、特别是 1 至 3 个取代基取代的芳基, 所述取代基选自羟基、酰基、酰氨基、酰氧基、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、脞基 ($-\text{C}(=\text{NH})-$ 氨基或取代的氨基)、氨基、取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、氨基硫基羰基氨基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、羧基、羧基酯、氰基、硫基、烷硫基、取代的烷硫基、芳硫基、取代的芳硫基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、环烷硫基、取代的环烷硫基、杂环硫基、取代的杂环硫基、环烷基、取代的环烷基、胍基 ($-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})-$ 氨基或取代的氨基)、卤素、硝基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、氧基羰基氨基、氧基硫基羰基氨基、磺酰基、取代的磺酰基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂环基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 取代的杂环基和 $-\text{OSO}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 取代的烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 取代的芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 杂环基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 取代的杂环基, 其中各 R^{51} 独立地选自氢或烷基, 其中各术语如本文所定义。该基团的实例有例如以下基团: 4- 氟苯基、3- 甲氧基苯基、4- 叔丁苯基、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- 甲氧基苯基、3- 氰基苯基、4- 氰基苯基、4- 苯氧基苯基、4- 甲磺酰基苯基、二苯基 -4- 基等。

[0316] 术语“芳氧基”是指基团芳基 -O-, 其包括例如苯氧基、萘氧基等。

- [0317] 术语“取代的芳氧基”是指取代的芳基 -O- 基团。
- [0318] 术语“芳氧基芳基”是指基团 - 芳基 -O- 芳基。
- [0319] 术语“取代的芳氧基芳基”是指在任意一个或两个芳环上被如上所述的 1 至 3 个取代基取代为取代的芳基的芳氧基芳基。
- [0320] 术语“羧基”是指 -COOH 或其盐。
- [0321] 术语“羧基酯”是指基团 -C(O)O- 烷基、-C(O)O- 取代的烷基、-C(O)O- 烯基、-C(O)O- 取代的烯基、-C(O)O- 炔基、-C(O)O- 取代的炔基、-C(O)O- 环烷基、-C(O)O- 取代的环烷基、-C(O)O- 芳基、-C(O)O- 取代的芳基、-C(O)O- 杂芳基、-C(O)O- 取代的杂芳基、-C(O)O- 杂环基和 -C(O)O- 取代的杂环基。
- [0322] 术语“氰基”是指基团 -CN。
- [0323] 术语“环烷基”是指 3 至 10 个、3 至 8 个或 3 至 6 个碳原子的具有单环或多环包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基、环己烯基等的饱和或不饱和而非芳香的环烷基。
- [0324] 术语“取代的环烷基”是指具有 1 至 5 个取代基的环烷基，所述取代基选自氧基 (= O)、硫代 (thioxo) (= S)、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨酰基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基。
- [0325] 术语“环亚烃基”和“取代的环亚烃基”是指如上所述的二价的环烷基和取代的环烷基。
- [0326] 术语“环烷氧基”是指 -O- 环烷基。
- [0327] 术语“取代的环烷氧基”是指 -O- 取代的环烷基。
- [0328] 术语“卤素 (halo)”或“卤素 (halogen)”是指氟、氯、溴和碘。
- [0329] 术语“羟基 (hydroxy)”或“羟基 (hydroxyl)”是指基团 -OH。
- [0330] 术语“杂芳基”是指 1-15 个碳原子、优选 1-10 个碳原子和在环内的选自氧、氮和硫的 1-4 个杂原子的芳环。这类杂芳基可具有单环（例如吡啶基、咪唑基或噻吩基）或多个稠环（例如吲哚基或苯丙噻吩基），条件是连接点是通过含有杂原子的环，且该环是芳香的。氮和 / 或硫环的原子可任选地被氧化以提供 N- 氧化物或亚砷和砷衍生物。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、硫苯基、噻吩基和咪唑基。
- [0331] 术语“取代的杂芳基”是指被 1-3 个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自为取代的芳基所定义的不同取代基。该基团的实例有例如 5- 氟 - 吡啶 -3- 基、1- 苄基 -1H-[1, 2, 3] 三唑 -4- 基、5- 溴 - 咪唑 -2- 基、三氟甲基 -2H- 吡唑 -3- 基等。
- [0332] 术语“杂芳氧基”是指基团 -O- 杂芳基，“取代的杂芳氧基”是指基团 -O- 取代的杂芳基。
- [0333] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有单环或多个稠环、1-10 个碳原子和在环内的选自氮、硫或氧的 1-4 个杂原子的饱和或不饱和（但非芳香）基团，其中，在稠环体系内，一个或多个环可以是芳基或杂芳基，条件是连接点在杂环上。氮和 / 或硫环的原子可任选地被氧化以提供 N- 氧化物或亚砷和砷衍生物。
- [0334] 术语“取代的杂环基”或“取代的杂环”是指被 1-3 个为取代的环烷基定义的不同

取代基取代的杂环基团。

[0335] 杂环和杂芳基的实例包括但不限于氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、吡嗪、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、喹啉、蝶啶、咪唑、咪唑、菲啶、吡啶、菲啶、异喹啉、吩嗪、异喹啉、吩嗪、吩嗪、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌啶、二氢吡啶、苯邻二甲酰亚胺、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) (也称为硫代吗啉基 (thiamorpholinyl))、哌啶、吡咯烷、四氢呋喃基等。

[0336] 术语“硝基”是指基团 $-NO_2$ 。

[0337] 术语“氧基”是指 $(=O)$ 或指原子 $(-O-)$ 。

[0338] 术语“羰基”是指基团 $-C(O)-$ 。

[0339] 术语“磺酰基”是指基团 $-S(O)_2H$ 。术语“取代的磺酰基”是指基团 $-SO_2-$ 烷基、 $-SO_2-$ 取代的烷基、 $-SO_2-$ 烯基、 $-SO_2-$ 取代的烯基、 $-SO_2-$ 炔基、 $-SO_2-$ 取代的炔基、 $-SO_2-$ 环烷基、 $-SO_2-$ 取代的环烷基、 $-SO_2-$ 环烯基、 $-SO_2-$ 取代的环烯基、 $-SO_2-$ 芳基、 $-SO_2-$ 取代的芳基、 $-SO_2-$ 杂芳基、 $-SO_2-$ 取代的杂芳基、 $-SO_2-$ 杂环基、 $-SO_2-$ 取代的杂环基，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。取代的磺酰基包括如甲基 $-SO_2-$ 、苯基 $-SO_2-$ 和 4- 甲基苯基 $-SO_2-$ 的基团。

[0340] 术语“杂环氧基”是指基团 $-O-$ 杂环基，“取代的杂环氧基”是指基团 $-O-$ 取代的杂环基。

[0341] 术语“巯基 (thio)”、“巯基 (mercapto)”是指基团 $-SH$ 。

[0342] 术语“烷硫基 (alkylsulfanyl)”、“烷硫基 (alkylthio)”或“硫醚 (thioether)”是指基团 $-S-$ 烷基，其中烷基如上面所定义。

[0343] 术语“取代的烷硫基 (substituted alkylthio)”、“取代的烷硫基 (substituted alkylsulfanyl)”或“取代的烷硫基”是指基团 $-S-$ 取代的烷基，其中取代的烷基如上面所定义。

[0344] 术语“环烷硫基 (cycloalkylthio)”或“环烷硫基 (cycloalkylsulfanyl)”是指基团 $-S-$ 环烷基，其中环烷基如上面所定义。

[0345] 术语“取代的环烷硫基 (substituted cycloalkylthio)”是指基团 $-S-$ 取代的环烷基，其中取代的环烷基如上面所定义。

[0346] 术语“芳硫基 (arylthio)”或“芳硫基 (arylsulfanyl)”是指基团 $-S-$ 芳基，“取代的芳硫基”是指基团 $-S-$ 取代的芳基，其中芳基和取代的芳基如上面所定义。

[0347] 术语“杂芳硫基 (heteroarylthio)”或“杂芳硫基 (heteroarylsulfanyl)”是指基团 $-S-$ 杂芳基，“取代的杂芳硫基”是指基团 $-S-$ 取代的杂芳基，其中杂芳基和取代的杂芳基如上面所定义。

[0348] 术语“杂环硫基 (heterocyclicthio)”或“杂环硫基 (heterocyclicsulfanyl)”是指基团 $-S-$ 杂环基，“取代的杂环硫基”是指基团 $-S-$ 取代的杂环基，其中杂环基和取代的杂环基如上面所定义。

[0349] 术语“酯”是指包括基团 $-COOR^{54}$ 的式 I、II 或 III 的化合物，其中 R^{54} 为烷基、取

代的烷基、芳基或取代的芳基。例如本发明的酯包括其中 R⁹为烷基的式 I、II 或 III 的化合物。可例如通过使用合适的试剂如酰基卤或酸酐将异喹啉环的 C4 位置上的羟基酯化和/或当 R⁹为氢时通过将羧酸部分酯化提供式 I、II 或 III 的酯。这类方法是本领域熟知的。

[0350] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的盐,该盐衍生自本领域熟知的各种有机和无机反荷离子,包括,仅以举例的方式:钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且,当分子含有碱性官能团如 -NH₂,衍生自有机或无机酸的盐,如盐酸盐、酒石酸盐、磺酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。例如本发明的药学上可接受的盐可通过当 R⁹是阳离子时的式 I、II 或 III 的化合物来提供。类似地,本发明的药学上可接受的盐可通过本领域熟知的方法将式 I、II 和 III 的化合物在异喹啉的 C4 位置上的羟基和/或当 R⁹为氢时在羧酸部分酯化来提供。术语“阳离子”是指带正电荷的有机和无机反荷离子,包括,仅以举例的方式:钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等。

[0351] 术语“立体异构体”或“立体异构体”指的是一个或多个立构中心手性不同的化合物。立体异构体包括对映异构体(化合物是不可重叠的镜像)和非对映体(具有一个以上彼此是非镜像的手性中心,并且其中所述两种立体异构体之间的一个或多个手性中心不同的化合物)。本发明的化合物可作为立体异构体的混合物或作为单一立体异构体存在。

[0352] 术语“互变异构体”是指质子位置不同的化合物的变化形式,如烯醇、酮基和亚胺烯胺互变异构体,或含有连接环 NH 部分和环=N 部分两者的环原子的杂芳基的互变异构形式,如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0353] 本文所用的术语“前药”是指包括下述化学基团的式 I、II 或 III 的化合物,所述化学基团在当式 I 和 II 的化合物中 R⁹为氢时在体内可转化成羧酸盐基团,和/或可从酰胺 N-原子分离,和/或可从 C4 羟基分离以提供活性药物、其药学上可接受的盐或其生物活性的代谢产物。合适的基团是现有技术中公知的,并特别包括:对于羧酸部分,选自下述的前药:例如酯,包括但不限于,从烷基醇、取代的烷基醇、羟基取代的芳基和杂芳基等衍生的酯;酰胺,特别是从式 HNR²⁰⁰R²¹⁰衍生的酰胺,其中 R²⁰⁰和 R²¹⁰独立地为氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基等;羟甲基、醛及其衍生物。

[0354] 本文所用的术语“赋形剂”是指在生产医药产品或其它片剂中使用的惰性或无活性物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/封装助剂、霜剂或洗剂、润滑剂、注射剂、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括,例如聚羧乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶等;包衣包括,例如邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精等;压缩/封装助剂包括,例如碳酸钙、右旋糖、果糖流、蜂蜜流、乳糖(无水或一水合物;任选地与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素结合)、淀粉流,蔗糖等;崩解剂包括,例如羧甲基纤维素钠、结冷胶、羟乙酸淀粉钠等;霜剂或洗剂包括,例如麦芽糖糊精、卡拉胶等;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,例如葡萄糖、果糖流、乳糖(一水合物,其任选地与阿司帕坦或纤维素结合)等;注射剂包括,例如甘露糖醇、聚维酮等;增塑剂包括,例如癸二酸二丁酯、聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸等;悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括,例如阿司帕坦、右旋糖、果糖流、山梨糖醇、蔗糖直流等;湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0355] 本文所用的术语“选择性地”相对化合物抑制 PHD1 酶活性的能力而言意指相对于

PHD2 和 / 或 PHD3, 化合物显示出对 PHD1 的 IC_{50} 较低。在某些实施方案中, 有选择性是指相对于 PHD2 和 / 或 PHD3 酶, 化合物在抑制 PHD1 酶上具有至少 5 倍高的活性; 也就是说, PHD2 和 / 或 PHD3 的 IC_{50} 与 PHD1 的 IC_{50} 之比 (即 $IC_{50}PHD2$ 和 / 或 $PHD3/IC_{50}PHD1$) 等于或大于 5。

[0356] 应理解的是, 在上述定义的所有取代的基团中, 通过将含另一取代基的取代基定义为自身而构成的聚合物 (例如具有取代的芳基作为取代基的取代的芳基, 其自身被取代的芳基取代, 等等) 并不包括在本文中。无穷数量的取代基也未包括在内, 无论取代基是相同还是不同的。在这种情况下, 这种取代基的最大数目为 3。上述各个定义因此受到限定的约束, 例如取代的芳基被限定为 - 取代的芳基 - (取代的芳基) - 取代的芳基。

[0357] 类似地, 应当理解的是, 上述定义不意图包括不允许的取代模式 (例如, 被 5 个氟基或羟基 α 取代成烯或炔不饱和性的甲基)。此类不允许的取代模式对于本领域技术人员是熟知的。

[0358] 4. 化合物的制备

[0359] 可通过使用例如以下一般方法和流程从容易获得的原料来制备本发明的化合物。可以理解的是, 其中典型或优选的工艺条件 (即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等) 已给出, 除非另外说明, 也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可随特定的反应物或溶剂的使用而变化, 但这类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0360] 另外, 如对本领域技术人员显而易见的, 常规的保护基团可能是必要的, 以防止某些官能团发生不希望的反应。用于各种官能团的合适的保护基团以及保护和脱保护特定官能团的合适条件在本领域中是公知的。例如, 多种保护基团描述于 T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis* (有机化学中的保护基团), 3rd Edition, Wiley, New York, 和其中所引用的文献中。

[0361] 此外, 本发明的化合物可含有一个或多个手性中心。因此, 视需要, 这些化合物可制备或分离成纯立体异构体, 即单独的对映异构体或非对映异构体, 或作为立体异构体富集的混合物。除非另有说明, 所有这些立体异构体 (及富集混合物) 均包括在本发明的范围之内。可使用例如本领域公知的光学活性起始原料或立体选择性试剂来制备纯立体异构体 (或富集混合物)。或者, 可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等分离这些化合物的外消旋混合物。

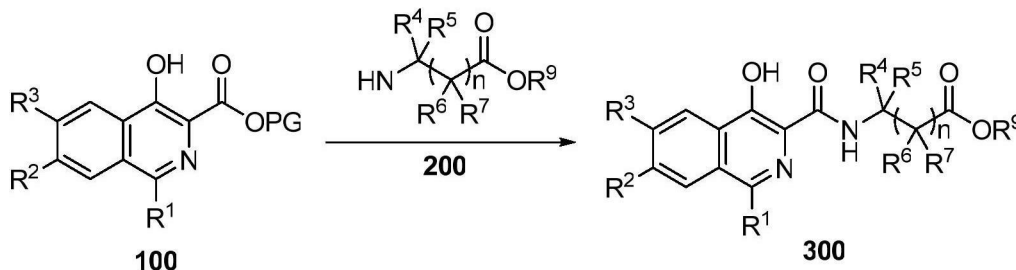
[0362] 用于下列反应的起始原料通常是已知的化合物或可通过已知的方法或其明显的修改来制备。例如, 许多起始原料可从供应商获得, 如 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce 或 Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他可通过在标准文献文本中描述的方法或其明显修改来制备, 例如 Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis* (用于有机合成的 Fieser 和 Fieser's 试剂), Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (Rodd 的碳化合物化学), Volumes 1-5 以及补充的 (Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions* (有机反应), Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry* (March 高级有机化学), (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), 和 *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (Larock 综合有机转化) (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0363] 5. 化合物的合成

[0364] 通过反应式 1 中所示的合成方案可制备本发明的取代的异喹啉 300, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 和 R^9 如本文所述。

[0365] 反应式 1

[0366]



[0367] 化合物 100 (其中 PG 是指合适的保护基团, 如甲基、乙基、丁基等) 与至少化学计量且优选过量的合适的胺化合物 200 反应。该反应通常是在本领域公知的常规偶联条件下进行。在一个实施方案中, 在甲醇钠或另一种合适的碱在甲醇或其它合适的溶剂中的存在下, 在升高的反应温度下, 并通常在回流下进行反应。使反应继续进行直到基本完全, 其通常在约 1 至 72 小时内发生。或者, 该反应可以在升高的温度和微波炉中进行。反应完成后, 化合物 300 可以通过如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收。

[0368] 或者, 化合物 100 (通常作为相应的游离酸) 与化合物 200 (通常作为酯衍生物) 的偶联可通过本领域公知的肽偶联方法进行。通常使用熟知的偶联剂如碳二亚胺、BOP 试剂 (苯丙三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)-磷六氟磷酸盐) 等来进行该偶联反应。以举例的方式, 合适的碳二亚胺包括二环己基碳二亚胺 (DCC)、1-(3-二甲氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺 (DECI) 等。视需要, 也可以使用聚合物支持形式的碳二亚胺偶联剂, 包括例如 Tetrahedron Letters, 34(48), 7685(1993) 中描述的那些。另外, 公知的偶联引发剂如 N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑等, 可被用来促进偶联反应。通常在惰性稀释剂如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等中, 通过使化合物 100 的相应游离酸与约 1 至约 2 当量的偶联剂和至少 1 当量, 优选约 1 至约 1.2 当量的化合物 200 的酯接触, 来进行该偶联反应。通常, 该反应在约 0°C 至约 37°C 的温度下进行约 12 至约 24 小时。在反应完成后, 通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物 300 的相应的酯, 然后通过水解将其转化为化合物 300。

[0369] 或者, 可将化合物 100 (通常作为相应的游离酸, 未示出) 转化为酰基卤, 该酰基卤与化合物 200 偶联, 以提供化合物 300。化合物 100 的酰基卤可通过在常规条件下使化合物 100 的游离酸 (通常作为相应的游离酸) 与无机酰基卤如亚硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷或特别是与草酰氯接触来制备。通常, 使用约 1 至 5 摩尔当量无机酰基卤或草酰氯, 在无水或惰性溶剂如二氯甲烷或四氯化碳中并在约 0°C 至约 80°C 的温度范围内进行该反应约 1 至约 48 小时。在该反应中还可以使用催化剂如 DMF。

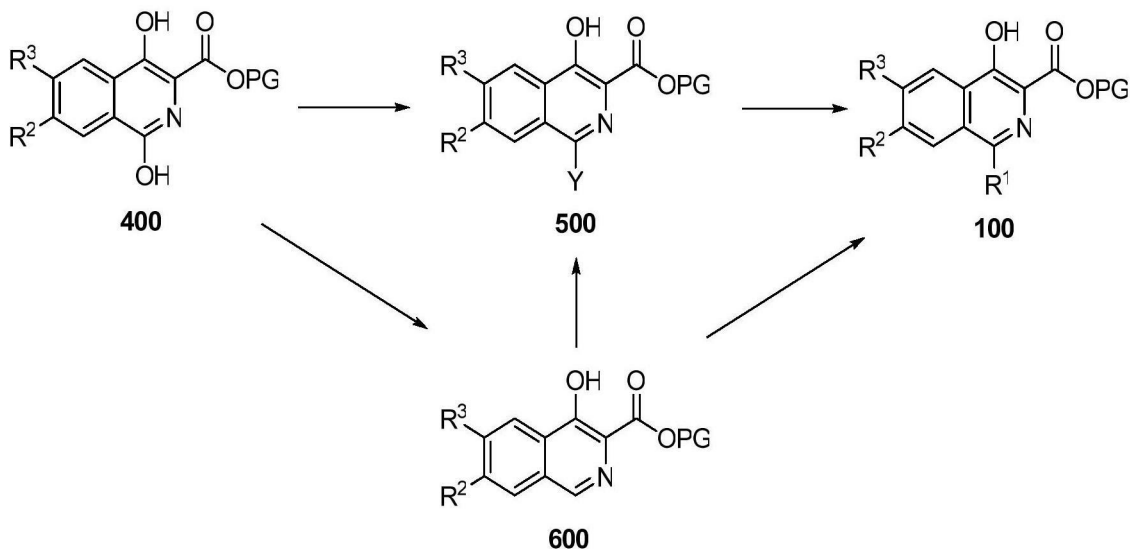
[0370] 然后在惰性稀释剂如二氯甲烷中, 并在约 -70°C 至约 40°C 的温度范围内使酰基卤 (未示出) 与至少 1 当量、优选约 1.1 至约 1.5 当量的化合物 200 接触约 1 至约 24 小时。优选地, 该反应在合适的碱的存在下进行, 以清除在反应过程中产生的酸。以举例的方式, 合适的碱包括叔胺如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等。或者, 可以使用碱水溶液例如

氢氧化钠等在肖顿-鲍曼型 (Schotten-Baumann-type) 条件下进行该反应。在反应完成后, 通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物 300 的酯。

[0371] 可根据反应式 2 制备用于上述反应式 1 的化合物 100, 其中 PG、R¹、R²和 R³如本文所述。

[0372] 反应式 2

[0373]



[0374] 使用合适的溶剂如乙腈或甲苯, 尤其在回流温度下, 用氧氯化磷或氧溴化磷处理化合物 400, 得到化合物 500, 其中 Y 分别是 Cl 或 Br。该反应通常在约 1 至 72 小时内发生。或者, 该反应可以在升高的温度下于微波炉中进行。在反应完成后, 通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物 500 的酯; 或者, 将其用于下一步中, 而无需纯化和 / 或分离。

[0375] 或者, 可以使用常规方法使化合物 600 卤化, 得到化合物 500, 其中 Y 是 Cl、Br 或 I。可以在催化量的过氧化苯甲酰、偶氮二异丁腈或另一适当自由基引发剂的存在下, 在 CCl₄、苯或本领域技术人员已知的另一合适溶剂中, 并通常在回流温度或更高温度下使用微波炉, 用化学计算量或稍过量的例如 N-溴代丁二酰亚胺来进行化合物 600 的卤化。在反应完成后, 通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物 500 的酯; 或者, 将其用于下一步中, 而无需纯化和 / 或分离。或者, 可通过如上所述将化合物 400 卤化随后使用常规方法如通过靶碳等还原来获得化合物 500。

[0376] 上述方程式中所用的取代的异喹啉羧酸及其酯 (即化合物 100、400、500 和 600) 的合成在本领域中通常是已知的, 并通过例如 Weidmann 等的美国专利号 6, 093, 730、Arend 等的美国专利号 7, 323, 475 和 Arend 等的美国专利号 7, 928, 120 描述, 上述各文献的全部内容通过引用并入本文。用于上述反应的化合物 200 可从商业来源获得, 或者可通过本领域已知的常规方法获得。

[0377] 得到本发明的化合物的其它改进都在本领域的技术范围内。例如, 可通过常规方法将 C-4 羟基修饰为相应的醚、酰氧基等。另外, 通过使用本领域技术人员熟知的方法, 异喹啉部分的氮可被氧化以提供式 I、II 或 III 的相应的 N-氧化物化合物。

[0378] 6. 化合物的用途

[0379] PHD 同种型在体内的特殊作用可部分归因于多种不同因素。这些因素包括：针对 HIF-1 α 的不同羟化酶活性、PHD 蛋白的结构差异、PHD 蛋白质的空间和时间表达差异，以及体内 HIF α 亚基表达模式的差异。PHD1、PHD2 和 PHD3 均使人脯氨酸 564 上的 HIF-1 α 羟基化，而仅 PHD1 和 PHD2 使人脯氨酸 402 上的 HIF-1 α 羟基化。对 HIF-2 α 和 HIF-3 α 的羟化酶活性尚未确定。PHD 的结构差异可解释 HIF-1 α 蛋白的两个脯氨酸残基体外的不同特异性以及不同 PHD 同种型体内的非冗余作用。所有三种 PHD 在蛋白的 C 末端部分共有非常保守的羟化酶结构域。PHD1 和 PHD2 均超过 400 个氨基酸（分别为 407 和 426 个），并具有很大的缺少序列同源性的 N-端部分。PHD3 为 239 个氨基酸，并仅具有短段不同的 N-端部分。不同的 N-端序列的不同功能可提供一种假设，即为何不同 PHD 蛋白在体内不是功能冗余的。PHD 蛋白在不同组织类型中表达也不同。例如，PHD 蛋白的 RNA 表达分析揭示，PHD1 是在睾丸中表达的主要同种型，PHD3 是在心脏中的主要同种型。

[0380] 然而，蛋白质表达分析显示，PHD2 蛋白在所有小鼠器官中是最丰富的。这些研究表明有许多因素贡献于 PHD 蛋白的体内特异性 (Fong and Takeda. (2008) Cell Death and Differentiation (细胞死亡和分化). 15:635-641; Bernhardt et al. (2007). Methods in Enzymology (酶学方法). 435:221-245; William et al. (2006) J. Mol. Cell. Cardiol. 17:503-512.; Takeda et al. (2008) Blood. Vol. 111 No. 6:3229-3235; Epstein et al. (2001) Cell. 107:43-54.)。

[0381] 对 PHD1 有选择性的抑制剂优选用于上述治疗用途将是，以便使因 PHD2 和 PHD3 的显著抑制而可能发生的不期望的副作用最小化。

[0382] 7. 生物测试

[0383] 使用常规已知的任何方法可以评价本发明化合物的生物活性。合适的试验方法是本领域熟知的。以下试验仅作为实例呈现，并不意图作为限制。

[0384] HIF-PH 试验

[0385] 酮戊二酸 α -[1- 14 C]-钠盐、 α -酮戊二酸钠盐和 HPLC 级纯肽可分别从商业来源获得，例如 Perkin-Elmer (Wellesley MA)、Sigma-Aldrich 和 SynPep Corp. (Dublin CA)。在本试验中使用的肽可以是上述或国际公开 WO 2005/118836 中所述的 HIF α 的片段，所述国际公开通过引用并入本文。HIF-pH，例如 PHD1 (EGLN2) 或 PHD2 (EGLN1) 可以在例如昆虫 Hi5 细胞中表达，并通过例如 SP 离子交换层析柱被部分纯化。通过使用由 Kivirikko 和 Myllyla (1982, Methods Enzymol. 82:245-304) 所描述的试验捕获 14 C $_2$ 来测定酶活性。试验反应含有 50mM HEPES (pH 7.4)、100 μ M α -酮戊二酸钠盐、0.30 μ Ci/mL 酮戊二酸 α -[1- 14 C]-钠盐、40 μ M FeSO $_4$ 、1mM 抗坏血酸盐、1541.8 单位/mL 过氧化氢酶 (Catalase)，并含有或无 50 μ M 肽底物，以及各种浓度的本发明的化合物。通过加入 HIF-PH 酶起始反应。测定对于各个酶的化合物的 IC $_{50}$ (抑制 50% 酶活性的化合物浓度)。

[0386] 通过从存在底物肽的百分比数中减去缺少肽的百分比数计算肽依赖性百分比数。使用给定抑制剂浓度的肽依赖性百分比数来计算抑制百分比和 IC $_{50}$ 。使用 GraFit 软件 (Erithacus Software Ltd., Surrey UK) 进行每种抑制剂的 IC $_{50}$ 值的计算。

[0387] 本发明的化合物是 PHD1 选择性抑制剂，并相对 PHD2 抑制显示出对 PHD1 更加有效的抑制。使用上述试验分析本发明的化合物，表 1 显示了示例化合物的 PHD1 和 PHD2 酶抑制数据 (IC $_{50}$)。PHD2/PHD1 为化合物对于每种酶的 IC $_{50}$ 之比。

[0388] 表 1

[0389]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
1	0.92	10.35	11
2	5.50	46.67	8
3	1.08	15.60	14
4	1.17	7.00	6
5	2.75	61.69	22
6	8.19	191.92	23
7	3.02	52.74	17
8	11.58	118.55	10
9	33.92	>200	6
10	0.24	1.33	5
11	1.37	56.64	41
12	0.17	1.62	9
13	5.51	40.80	7
14	0.31	3.52	11
15	9.71	51.52	5
16	1.89	24.26	13
17	3.39	47.94	14
18	4.43	29.89	7
19	1.73	22.83	13
20	0.35	5.22	15
21	0.24	9.40	39
22	0.93	15.10	16
23	2.77	12.67	5
24	2.31	23.31	10
25	4.57	44.60	10

[0390]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
26	0.70	5.43	8
27	3.27	33.27	10
28	1.30	7.15	5
29	3.76	37.28	9.9
30	25.05	200	8
31	0.53	4.2	8
32	27.95	181.55	6
33	16.87	94.81	6
34	2.55	30.88	12
35	0.23	2.83	12
36	5.93	56.55	10
37	6.67	158.64	24
38	0.24	4.79	20
39	0.18	1.97	11
40	0.30	4.01	13
41	0.55	9.56	17
42	0.36	3.95	11
43	0.22	1.73	8
44	0.28	3.90	14
45	1.41	36.70	26
46	0.94	20.76	22
47	1.28	30.15	24
48	5.42	50.15	9
49	1.66	23.92	14
50	5.19	45.40	9
51	0.28	2.1	7.5

[0391]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
52	1.33	24.7	18.6
53	0.24	1.4	5.8
54	1.81	11	6.1
55	1.1	9.1	8
56	0.26	1.8	7
57	0.54	5.1	9
58	1.1	12.3	11
59	0.13	0.86	6.5
60	(1, 1.08)* 平均 1.04	(3.65, 10.8)* 平均 7.23	(3.6, 10)* 平均 6.8
61	33.32	>200	6
62	0.48	3.06	6
63	2.82	26.85	10
64	0.93	12.59	14
65	0.73	5.99	8
66	(6.23, 4.8)* 平均 5.52	(26.54, 80.5)* 平均 53.52	(4, 17)* 平均 10.5
67	3.43	32.06	9
68	2.27	48.09	21
69	2.43	64.08	26
70	1.86	65.81	35
71	2.77	107.22	39
72	11.78	200	17
73	0.74	3.38	5
74	1.55	7.64	5
75	1.17	18.91	16

[0392]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
76	0.16	2.86	18
77	0.41	9.12	22
78	3.27	96.75	30
79	0.11	1.69	15
80	0.14	0.71	5
81	0.42	4.95	12
82	0.91	20.41	23
83	0.24	2.75	12
84	0.34	2.11	6
85	19.11	112.25	6
86	2.51	51.92	21
87	3.56	27.48	8
88	14.08	93.29	7
89	2.86	13.60	5
90	7.32	56.31	8
91	1.91	11.34	6
92	0.28	3.88	14
93	0.16	2.40	15
94	0.31	2.18	7
95	0.74	3.50	5
96	11.28	157.72	14
97	1.30	7.43	6
98	0.27	3.73	14
99	0.29	5.55	19
100	23.1	200	9
101	0.41	4.65	11

[0393]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
102	0.53	8.50	16
103	0.79	4.78	6
104	3.30	19.52	6
105	2.3	13.4	6
106	7.79	74.45	10
107	(2.46, 2.28)* 平均 2.37	(9.28, 14.4)* 平均 11.84 avg.	(4, 6)* 平均 5
108	29.03	200.00	7
109	6.40	30.39	5
110	3.63	21.32	6
111	10.52	111.99	11
112	23.71	200	8
113	21.21	200	9
114	13.51	86.62	6
115	1.41	14.79	11
116	3.34	29.17	9
117	4.66	51.44	11
118	6.45	112.94	18
119	12.56	72.27	6
120	12.43	200.00	16
121	0.84	8.18	10
122	2.57	29.30	11
123	6.11	183.24	30
124	25.44	200.00	8
125	7.92	158.18	20
126	33.97	200.00	6

[0394]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
127	7.69	63.12	8
128	8.99	65.15	7
129	25.26	179.68	7
130	4.91	39.62	8
131	3.16	77.60	25
132	2.38	27.55	12
133	0.85	6.06	7
134	2.15	13.38	6
135	0.35	2.88	8
136	7.21	200.00	28
137	0.61	3.67	6
138	1.13	24.11	21
139	5.65	200.00	35
140	2.81	33.51	12
141	3.00	37.80	13
142	4.12	56.35	14
143	11.07	88.42	8
144	6.40	31.74	5
145	18.58	101.24	5
146	23.73	180.77	8
147	5.09	76.96	15
148	2.88	24.48	9
149	18.48	86.95	5
150	22.87	113.83	5
151	12.76	111.45	9
152	4.35	55.05	13

[0395]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
153	2.58	30.52	12
154	0.11	1.90	18
155	5.25	42.11	8
156	1.49	23.46	16
157	13.60	200.00	15
158	1.66	20.99	13
159	0.91	7.90	9
160	17.39	200.00	12
161	19.84	200.00	10
162	2.35	24.11	10
163	43.58	>200	5
164	1.35	18.56	14
165	1.51	28.09	19
166	0.42	12.15	29
167	9.57	99.98	10
168	1.79	26.62	15
169	26.55	152.70	6
170	2.76	32.23	12
171	5.26	45.74	9
172	2.83	27.58	10
173	3.97	20.86	5
174	6.75	39.43	6
175	4.51	25.13	6
176	4.08	24.63	6
177	0.75	10.47	14
178	2.65	23.26	9

[0396]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
179	0.95	8.54	9
180	4.57	28.86	6
181	1.45	9.45	7
182	1.81	11.93	7
183	1.63	12.57	8
184	1.38	12.60	9

[0397] * 对于一些化合物,进行了多个独立的 IC₅₀的测定。在表中报道了独立测定以及其平均值。

[0398] 8. 药物制剂和给药途径

[0399] 如本领域已知的,本发明的组合物可直接递送或以与合适载体或赋形剂一起的药物组合物或药物递送。本发明的治疗方法可包括对有需要的个体施用有效量的本发明的化合物。在优选的实施方案中,个体是哺乳动物个体,在最优选的实施方案中,个体是人类个体。

[0400] 该化合物、组合物或药物的有效量可通过常规实验容易地确定,最有效且方便的给药途径和最适当的制剂亦可。各种制剂和药物递送系统是在本领域中可用的(参见例如 Gennaro, A. R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), 同上。

[0401] 适合的给药途径可例如包括口服给药、直肠给药、局部给药、经鼻给药、肺部给药、眼部给药、肠道给药和肠胃外给药。肠胃外给药的主要途径包括静脉给药、肌内给药和皮下给药。次要的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、化学和生物特性指示制剂的类型和待使用的给药途径以及优选局部递送还是全身递送。

[0402] 用于本发明的化合物的药物剂型可以以即释、控释、缓释或靶药物递送系统提供。常用剂型包括例如溶液和悬浮剂、(微)乳剂、软膏剂、凝胶剂和贴剂、脂质体、片剂、糖衣丸剂、软壳或硬壳胶囊剂、栓剂、珠剂(ovule)、植入物、无定形或结晶粉剂、气雾剂和冻干制剂。根据使用的给药途径,可需要专用装置以应用或施用药物,例如注射器和针头、吸入器、泵、注射笔、敷帖器或专用瓶。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/闭包系统组成。可将一种或多种赋形剂(也称为非活性成分)加入本发明的化合物中,以改善或促进药物的制备、稳定性、给药和药物的安全性,并且可以提供获得期望的药物释放特性的手段。因此,待加入药物的赋形剂的类型可取决于各种因素,例如药物的物理和化学性质、给药途径和制备流程。药学上可接受的赋形剂是本领域可用的,并包括各种药典中所列举的那些(参见例如美国药典(USP)、日本药典(JP)、欧洲药典(EP)和英国药典(BP);美国食品药品监督管理局(www.fda.gov)、药物评估研究中心(CEDR)、出版物例如 Inactive Ingredient Guide(1996)(非活性成分指南 1996);Ash and Ash, Eds. (2002)

Handbook of Pharmaceutical Additives(药物添加剂手册),Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY 等)。

[0403] 用于本发明的化合物的药物剂型可通过本领域熟知的任何方法制备,例如通过常规的混合、过筛、溶解、熔融、制粒、糖衣丸制作、压片、悬浮、挤出、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米 / 微) 胶囊化、包埋或冻干工艺。如上所记载,用于本发明的组合物可包括一种或多种生理上可接受的非活性成分,其促进将活性分子加工为药用的制剂。

[0404] 合适的制剂取决于期望的给药途径。对于静脉注射,例如,必要时使用生理上兼容的缓冲液,包括例如用于调节制剂的 pH 的磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐,以及等渗剂如氯化钠或葡萄糖,可将组合物配制成水溶液。对于经粘膜或经鼻给药,可优选可能含有渗透促进剂的半固体、液体制剂或贴剂。这种渗透剂通常是本领域已知的。对于口服给药,可将化合物配制成液体或固体剂型,以及即释或控释 / 缓释制剂。被个体口服摄入的合适的剂型包括片剂、丸剂、糖衣丸剂、硬壳和软壳胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、悬浮剂和乳剂。化合物也可配制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如其含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0405] 可使用赋形剂获得固体口服剂型,赋形剂可包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干型和湿型)、溶解剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂(antiadherent)、阳离子交换树脂、润湿剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可以是合成的或天然来源的。这类赋形剂的实例包括:纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、十二烷基硫酸镁 / 钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、硅氧化物、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖类(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、黄蓍胶浆、植物油(氢化)和蜡。乙醇和水可用作制粒助剂。在某些情况下,需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延迟释放膜对片剂包衣。天然与合成的聚合物,与着色剂、糖和有机溶剂或水结合,通常用于为片剂包衣,产生糖衣丸剂。当胶囊剂优选于片剂时,药物粉剂、悬浮剂或其溶液可以以兼容的硬壳或软壳胶囊递送。

[0406] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以局部施用,例如通过皮肤贴剂、半固体或液体制剂例如凝胶剂、(微)乳剂,软膏剂、溶液、(纳米 / 微)悬浮剂或泡沫剂。可调节药物渗透进入皮肤和下层组织,例如,使用渗透增强剂;亲脂性、亲水性和两亲性赋形剂包括水、有机溶剂、蜡、油、合成和天然聚合物、表面活性剂、乳化剂的适当选择和组合;通过调节 pH; 以及使用络合剂。其它技术如离子电渗疗法,可用于调节本发明的化合物的皮肤渗透。经皮或局部给药将是优选的,例如在需要以最小全身暴露局部递送的情况下。

[0407] 对于通过吸入给药或给药至鼻,将本发明使用的化合物以溶液、悬浮剂、乳剂或来自加压包装或雾化器的半固体气雾剂的形式方便地递送,所述加压包装或雾化器通常使用了抛射剂,例如由甲烷和乙烷、二氧化碳或任何其他合适的气体衍生的卤化碳。对于局部气雾剂,如丁烷、异丁烷和戊烷的烃类是有利的。在加压气雾剂的情况下,可通过提供阀确定适宜的剂量单位以递送计量的量。可配制成在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和弹药剂(cartridges)。这些通常含有化合物与适合的粉剂基质如乳糖或淀粉的粉剂混合物。

[0408] 用于通过注射进行肠胃外给药而配制的组合物通常是无菌的,并且可以存在于单位剂型例如安瓿、注射器、注射笔中,或存在于多剂量容器中,后者通常含有防腐剂。组合物可采用如悬浮剂、溶液或在油性或水性媒介中的乳剂的形式,并且可含有调配剂,如缓冲

剂、张度剂、粘度增强剂、表面活性剂、助悬剂和分散剂、抗氧化剂、生物相容的聚合物、螯合剂和防腐剂。根据注射部位,媒介可含有水、合成油或植物油和 / 或有机共溶剂。在某些情况下,例如用冻干产品或浓缩物,在施用前将所述胃肠外制剂重构或稀释。提供控释或缓释本发明化合物的长效制剂可包括纳米 / 微颗粒或纳米 / 微晶体或非微粉化晶体的可注射悬浮剂。除了本领域公知的其他控释 / 缓释基质外,聚合物如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或其共聚物,可以用作控释 / 缓释基质。其它长效递送系统可以以需要切口的植入物和泵的形式存在。

[0409] 用于静脉内注射本发明化合物的合适载体是本领域熟知的,且包括基于水的溶液,所述溶液含有碱如氢氧化钠,以形成离子化的化合物,还包含蔗糖或氯化钠作为张度剂;和缓冲液,例如包含磷酸盐或组氨酸的缓冲液。可以加入共溶剂,如聚乙二醇。这些基于水的系统有效溶解本发明的化合物,并随着全身给药产生低毒性。溶液体系成分的比例可以进行大幅度变化,而不会破坏溶解性和毒性特征。此外,所述成分的同源性可以不同。例如,可以使用低毒性表面活性剂,如聚山梨酸酯或泊洛沙姆,同样能够使用聚乙二醇或其他共溶剂,可以加入生物相容聚合物如聚乙烯吡咯烷酮,且其他糖和多元醇可以替代右旋糖。

[0410] 可以使用本领域熟知的多种技术初步估计治疗有效量。在动物研究中使用的初始剂量可以基于在细胞培养试验中确立的有效浓度。可例如使用从动物研究和细胞培养试验获得的数据确定对人个体适用的剂量范围。在某些实施方案中,将本发明的化合物配制成用于口服给药。本发明化合物在用于口服给药的药物制剂中的示例性剂量为个体的约 0.5 至约 10mg/kg 体重。在一些实施方案中,药物制剂包含个体的约 0.7 至约 5.0mg/kg 体重,或可选地为个体的约 1.0 至约 2.5mg/kg 体重。口服给药的典型给药方案是以口服给药施用药物制剂,每周三次,每周两次,每周一次或每日服用。

[0411] 药物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药物或化合物使得个体症状改善或存活延长的量。此类分子的毒性和治疗功效可在细胞培养或实验动物中通过标准制药流程来确定,例如通过测定 LD₅₀(50%群体致死的剂量)和 ED₅₀(50%群体治疗有效的剂量)。毒性与治疗效果的剂量比是治疗指数,它可以表示为 LD₅₀/ED₅₀之比。表现出高治疗指数的药物是优选的。

[0412] 有效量或治疗有效量是正被研究人员、兽医、医生或其他临床医生探索的化合物或药物组合物将引起组织、系统、动物或人类的生物或医学响应的量。剂量特别落入包括具有很小毒性或无毒性的 ED₅₀的循环浓度范围内。剂量可根据采用的剂型和 / 或利用的给药途径在该范围内变化。确切的制剂、给药途径、剂量和给药间隔应根据本领域已知方法考虑个体的具体状况来选择。

[0413] 剂量与给药间隔可单独调节,以提供足以获得期望效果的活性部分血浆水平,即最小有效浓度(MEC)。MEC对于每种化合物将是变化的,但可以从例如体外数据和动物实验来估算。达到MEC所必要的剂量将取决于个体特征和给药途径。在局部给药或选择性摄入的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。

[0414] 施用的化合物或组合物的量可取决于多种因素,包括治疗个体的性别、年龄和体重,痛苦的严重程度、给药方式和处方医师的判断。

[0415] 视需要,可将本发明组合物可呈现于含有一个或多个单元剂型的包装或分散装置中,所述单元剂型含有活性成分。这种包装或装置可包括例如金属或塑料箔,如泡罩包装,

或如在小瓶中的玻璃和橡胶塞。包装或分散装置可附带给药说明。也可以制备配制于相容的药物载体中的包含本发明的化合物的组合物,并将其放置于适合的容器中,且标记为治疗指示的病症。

[0416] 鉴于本文的公开与特别预期的,本发明的这些和其他实施方案对于本领域技术人员而言将是容易进行的。

实施例

[0417] 通过参考以下实施例,进一步理解本发明,该实施例单纯是本发明的示例。本发明并不限于示例性实施方案的范围,其仅旨在说明本发明的单个方面。功能上等同的任何方法均落入本发明的范围内。除本文描述的方法外,根据前述说明和附图,本发明的各种修改对本领域技术人员而言将是显而易见的。这类修改将落入附随的权利要求的范围内。

[0418] 除非另有说明,所有温度为摄氏度(°C),并且,在这些实施例及其他处,缩写具有以下含义:

[0419]

°C	摄氏度
μL	微升
μM	微摩尔
Å	埃
Ac	醋酸酯
Aq	液态的
aq.	液态的
atm	大气环境
BOC	叔丁氧羰基
Boc-L-Da	N-α-叔丁氧羰基-N-γ-(9-苄基甲氧基羰

[0420]

b(Fmoc)-OH	基)-L-2,4-二氨基丁酸
br	宽带
bu	丁基
ca.	约
d	双重峰
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCC	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
dd	双二重峰
dil.	稀释
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砷
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基亚砷)碳二亚胺
EDTA	乙二胺四乙酸
ESI MS	电喷雾质谱法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
Gly	甘氨酸
h	小时
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HOBT	1-羟基苯并三唑
Hz	赫兹
J	耦合常数

[0421]

L	升
LC	液相色谱
LDA	二异丙基氨基锂
M	摩尔
m	多重峰
m/e	质谱峰
m/z	质荷比
M+1	质量加 1
M-1	质量减 1
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
Me	甲基
mg	毫克
MHz	兆赫兹
min	分钟
mL	毫升
mM	毫克分子的
mmol	毫摩尔
mol	摩尔
MPLC	中压液相色谱
MS	质谱
N	正常
NBS	N-溴代丁二酰亚胺
NIS	N-碘代丁二酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷酮
NMR	核磁共振
Pd ₂ (dpa) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
Ph	苯基

[0422]

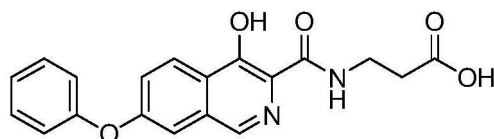
ppm	每百万份
q	四重峰
rt / r.t.	室温
s	单重峰
sat'd	饱和的
t	三重峰
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TMHD	2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮
ts	甲苯磺酰基
xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲氧杂蒽
δ	化学位移(ppm)

[0423] 化合物编号指的是描述合成的实施例编号,即化合物 1 描述于实施例 1 中。

[0424] 实施例 1

[0425] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0426]



[0427] a) 5-苯氧基-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0428] 将 5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮 (75.9g, 0.36mol) (Sigma-Aldrich)、苯酚 (67.1g, 0.713mol)、CuCl (17.6g, 0.178mol)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 7.33mL) 和碳酸铯 (232.3g, 0.713mol) 在 NMP (200mL) 中的混合物在 130°C 下加热 64h (小时)。冷却后,将反应混合物倒入冰/2M HCl 混合物 (1L) 中。然后将混合物回流 1h。冷却后,收集固体,用水润洗,并在真空中干燥,得到标题化合物 (72.22g, 0.32mol)。¹H NMR, 于 DMSO-d₆ 中, δ , 以 ppm 为单位: 7.82 (dd, 1H, J = 1.6Hz, 7.6Hz), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 5.31 (s, 2H)。

[0429] b) 2-氯甲基-4-苯氧基-苯甲酸甲酯

[0430] 向 5-苯氧基-3H-异苯并呋喃-1-酮 (65.54g, 0.29mol)、硼酸 (538mg, 8.7mmol) 和三苯基氧化膦 (2.42g, 8.7mmol) 的固体混合物中加入亚硫酸氯 (42.3mL)。将所得混合物回流过夜。冷却后,将甲醇 (300mL) 缓慢加入反应混合物。然后回流 1h 并浓缩。将残余物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 溶液间分离。用盐水 (brine) 洗涤有机层,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩,得到呈油状的标题化合物 (87.02g, 0.31mol)。将其直接用于下一步反应,而无需进一

步纯化。¹H NMR, 于 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位 : 7.91 (d, 1H, 8.6Hz), 7.5–6.9 (m, 7H), 5.06 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[0431] c) 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-4-苯氧基-苯甲酸甲酯

[0432] 向 2-氯甲基-4-苯氧基-苯甲酸甲酯 (17.8g, 64.3mmol) 在 DMF (100mL) 中的混合物中加入 (甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯 (15.65g, 64.3mmol)、K₂CO₃ (17.78g, 128.6mmol), 然后加入 NaI (964mg, 6.43mmol)。将所得混合物在 50℃ 下搅拌过夜。冷却后, 使反应混合物在 EtOAc 和水间分离。用水 (2×) 和盐水洗涤有机层。用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗制残余物, 得到标题化合物 (14.34g, 29.8mmol)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位 : 7.86 (d, 1H, 8.8Hz), 7.70 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.38–6.8 (m, 9H), 4.88 (s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

[0433] d) 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0434] 向 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-4-苯氧基-苯甲酸甲酯 (14.0g, 28.1mmol) 在 DMSO (56mL) 的混合物中缓慢加入在 MeOH (15.3mL, 84.3mmol) 中的 30% NaOMe。在室温下搅拌所得混合物 30min (分钟), 并将其倒入 200mL 冰和水中。通过浓 HCl 水溶液 (10mL) 将其缓慢酸化, 然后用 EtOAc 萃取。用 3% NaHCO₃ 溶液、水和盐水洗涤有机层, 并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 得到 6.05g 标题化合物 (20.5mmol), 产率为 72.9%。¹H NMR 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位 : 11.7 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.55–7.1 (m, 7H), 4.07 (s, 3H)。

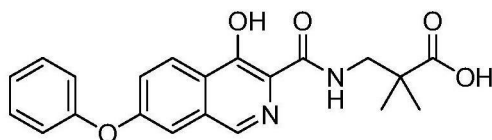
[0435] e) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0436] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (185mg, 0.55mmol)、β-丙氨酸 (489mg, 5.5mmol) 在 0.5M NaOMe 的 MeOH 溶液 (8.8mL, 4.4mmol) 中的混合物回流过夜。冷却后, 浓缩反应混合物, 并将残余物溶于水 (80mL) 中。通过 1N HCl 溶液将其酸化至 pH 约为 3–4。通过过滤收集所得粘性固体, 用水润洗, 然后将其溶于 EtOAc 中。用 MgSO₄ 干燥有机溶液, 过滤并浓缩, 得到呈类白色固体的标题化合物 (173mg, 0.49mmol), 产率为 89%。LC-MS ESI⁻: 351.14 (M-1)⁻。

[0437] 实施例 2

[0438] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0439]

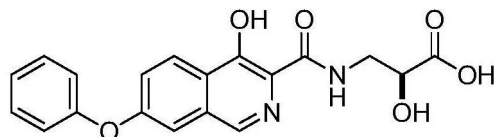


[0440] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (68mg, 0.23mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 (81mg, 0.69mmol) (ChemBridge) 在 0.5N NaOMe 的 MeOH 溶液 (0.92mL, 0.46mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 1h。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 溶液酸化至 pH = 3–4。收集沉淀物, 用水润洗, 并在真空中干燥, 得到呈类白色固体的标题化合物 (71mg, 0.19mmol), 产率为 81%。LC-MS ESI⁻: 379.04 (M-1)⁻。

[0441] 实施例 3

[0442] 2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0443]

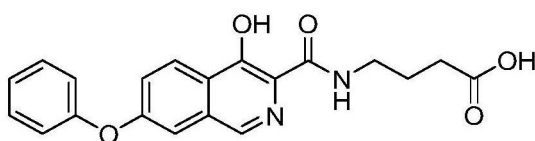


[0444] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (90mg, 0.31mmol) 和 2-(S)-羟基-3-氨基-丙酸 (Sigma-Aldrich) (96mg, 0.92mmol) 在 0.5N NaOMe 的 MeOH 溶液 (1.22mL, 0.61mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 1h, 并浓缩。将残余物溶于水 (70mL) 中, 并通过 1N HCl 溶液酸化至 pH = 3-4。用 EtOAc 萃取, 用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物 (105mg, 0.29mmol), 产率为 92%。LC-MS ESI⁻: 366.99 (M-1)⁻。

[0445] 实施例 4

[0446] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0447]

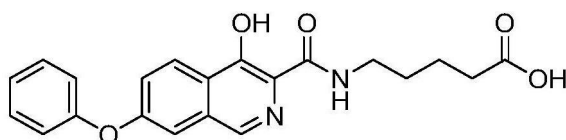


[0448] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 4-氨基丁酸 (525mg, 5.1mmol) 在 MeOH 溶液 (6.8mL, 3.4mmol) 的 0.5N NaOMe 中的混合物加热回流过夜。用水稀释反应混合物 (100mL), 并通过 1N HCl 溶液酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 并用水润洗。在真空中干燥, 得到标题化合物 (117mg, 0.32mmol), 产率为 94%。LC-MS ESI⁻: 365.05 (M-1)⁻。

[0449] 实施例 5

[0450] 5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[0451]

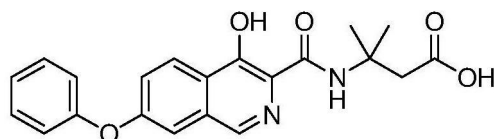


[0452] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 5-氨基-戊酸 (597mg, 5.1mmol) 在 0.5N NaOMe 的 MeOH 溶液 (6.8mL, 3.4mmol) 中的混合物加热回流过夜。用水稀释反应混合物 (100mL), 并通过 1N HCl 溶液酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物并用水润洗。在真空中干燥, 得到标题化合物 (102mg, 0.27mmol), 产率为 80%。LC-MS ESI⁻: 379.07 (M-1)⁻。

[0453] 实施例 6

[0454] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸

[0455]



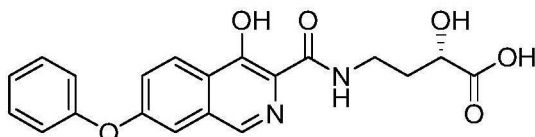
[0456] 向 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 3-氨

基-3-甲基-丁酸 (Oakwood) (199mg, 1.7mmol) 在 DMF (3mL) 中的混合物中加入甲醇钠固体 (73mg, 1.36mmol)。将混合物缓慢回流 2h。冷却后,用水 (100mL) 稀释,并通过 1N HCl 水溶液酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,并在真空中干燥。通过硅胶层析纯化粗产物,用 20% -100% EtOAc-己烷洗脱,得到标题化合物 (42mg, 0.11mmol),产率为 33%。LC-MS ESI⁻:379.04(M-1)⁻。

[0457] 实施例 7

[0458] 2-(S)-羟基-4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0459]

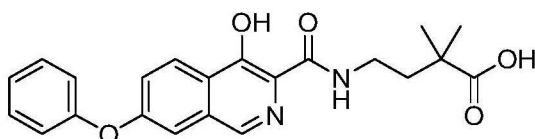


[0460] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 (S)-(-)-4-氨基-2-羟丁酸 (122mg, 1.02mmol) 在 0.5N NaOMe 的 MeOH 溶液 (1.4mL, 0.7mmol) 中的混合物在 120°C 下微波 1h。用水 (100mL) 稀释反应混合物,通过 1N HCl 水溶液酸化至 pH = 3-4,并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层,用 Mg₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物 (120mg, 0.31mmol),产率为 92.4%。LC-MS ESI⁻:381.05(M-1)⁻。

[0461] 实施例 8

[0462] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸

[0463]



[0464] a) 2,2-二甲基-4-(三苯甲基-氨基)-丁酸甲酯

[0465] 在 -78°C 下,向 4-(三苯甲基-氨基)-丁酸甲酯 (2.0g, 5.57mmol) (根据在 J. Org. Chem. 1969, 34(3), 576-580 中描述的流程制备) 在 THF (11mL) 中的冷的混合物中缓慢加入 LDA (1.8M, 于庚烷/THF/乙苯中) (6.8mL, 12.25mmol)。在 -78°C 下搅拌混合物 30min,然后加入碘甲烷 (3.16g, 22.28mmol)。在 -78°C 下搅拌所得混合物 30min,然后使其升至室温。用饱和 NH₄Cl 水溶液 (60mL) 淬灭,并用 EtOAc (150mL) 萃取。用饱和 NaHCO₃溶液、盐水洗涤有机层,并用 MgSO₄干燥。过滤并浓缩。为确保二甲基化反应的完全,再对分离的残余物重复上述流程。通过硅胶层析纯化所得粗产物,用 5-50% EtOAc 的己烷洗脱,得到 0.91g 呈无色油状的标题化合物 (2.35mmol),产率为 42%。¹H NMR,在 CDCl₃中, δ ppm:7.44-7.15(m, 15H), 3.56(s, 3H), 2.09(m, 2H), 1.73(m, 2H), 1.09(s, 6H)。

[0466] b) 4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯,三氟乙酸盐

[0467] 将 2,2-二甲基-4-(三苯甲基-氨基)-丁酸甲酯 (0.9g, 2.32mmol) 在 TFA/CH₂Cl₂ (1/2) (9mL) 中的混合物在室温下搅拌 2h。浓缩反应混合物,并用水 (120mL) 处理。过滤掉不溶固体,并浓缩滤液,得到 534mg 标题化合物 (2.06mmol),产率为 88.8%。¹H NMR,在 DMSO-d₆中, δ ppm:7.71(br s, 3H), 3.61(s, 3H), 2.75(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.14(s, 6H)。

[0468] c) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯

[0469] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (80mg, 0.27mmol) 和 4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯, 三氟乙酸盐 (210mg, 0.81mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (1.62mL, 0.81mmol) 的混合物在 130 °C 下微波 3h。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4, 然后用 EtOAc 萃取。用水、盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化残余物, 用 5-50% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 26mg 标题化合物 (0.063mmol), 产率为 23.6%。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ ppm: 13.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.97 (br t, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.12 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 9.1, 5.9Hz, 2H), 1.27 (s, 6H)。

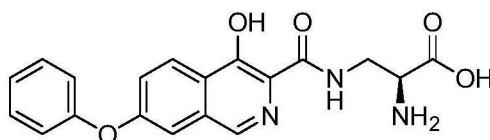
[0470] d) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸

[0471] 将 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯 (25mg, 0.064mmol) 和 (1/1) 1N NaOH 水溶液 / MeOH (2mL) 的混合物在室温下搅拌 2 天。用水 (50mL) 稀释, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 并在真空中干燥, 得到 6.5mg 标题产物 (0.016mmol), 产率为 26%。LC-MS ESI⁻: 393.10 (M-1)⁻。

[0472] 实施例 9

[0473] 2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[0474]



[0475] a) 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[0476] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.34mmol) 和 3-(S)-氨基-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸 (346mg, 1.69mmol) (Bachem Americas, Torrance CA) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (2.7mL, 1.36mmol) 中的混合物回流 30h。用水 (75mL) 稀释, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 5。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到 140mg 标题化合物 (0.30mmol), 产率为 88%。LC-MS ESI⁻: 466.10 (M-1)⁻。

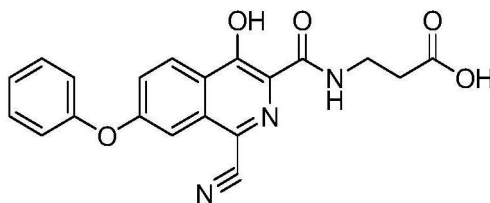
[0477] b) 2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[0478] 将 TFA (0.4mL) 加入 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸 (99mg, 0.21mmol) 在 CH₂Cl₂ (2mL) 的混合物中。在室温下搅拌所得混合物 3h, 并浓缩。用水 (100mL) 接受残余物, 并通过 1N NaOH 水溶液将 pH 调节至 9-10, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 5。收集沉淀物, 用水润洗, 并在真空中干燥, 得到 58mg 标题化合物 (0.158mmol), 产率为 75%。LC-MS ESI⁻: 366.10 (M-1)⁻。

[0479] 实施例 10

[0480] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[0481]



[0482] a) 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0483] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (6.0g, 20.32mmol)、N-溴代丁二酰亚胺 (3.80g, 21.33mmol) 和过氧化苯甲酰 (246mg, 1.01mmol) 在 CCl_4 的混合物回流 1h。通过硅胶塞过滤掉固体。浓缩滤液, 并通过硅胶层析, 用 EtOAc 洗脱。合并含有所需产物的所有部分, 并浓缩。将残余物悬浮于 150mL 的 (3/1) MeOH/EtOAc 中, 并回流 1h。冷却后, 收集固体, 用 MeOH 润洗, 并在真空下干燥, 得到 4.42g 呈白色固体的标题化合物 (11.8mmol), 产率为 58%。 ^1H NMR, 在 CDCl_3 中, δ ppm: 11.7 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.63 (d, 1H, $J = 2.4\text{Hz}$), 7.55-7.10 (m, 6H), 4.06 (s, 3H)。

[0484] b) 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0485] 将 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (2.0g, 5.34mmol) 在 16.2mL 的 N-甲基吡咯烷酮中的混合物在 130°C 油浴中加热 2h。冷却后, 将反应混合物倒入 100mL 水 (含有 5% 浓 NH_4OH) 和 EtOAc (100mL) 的混合物中。在室温下剧烈搅拌 30min, 然后通过浓 HCl 溶液酸化, 直到两相变清澈。用水、盐水洗涤有机层, 并用 MgSO_4 干燥。过滤并浓缩。用 MeOH 研磨粗产物, 并收集白色固体, 得到 1.20g 标题化合物 (3.75mmol), 产率为 70%。LC-MS ESI+: 321.31 (M+1) $^+$ 。

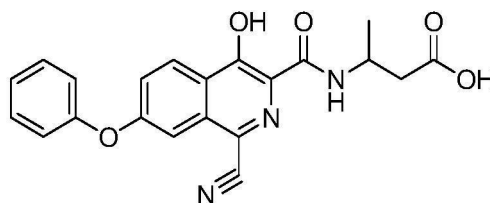
[0486] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0487] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (88mg, 0.27mmol) 和 β -丙氨酸 (122mg, 1.38mmol) 在 2.2ml 的 0.5M NaOMe/MeOH 溶液中的混合物在 120°C 下微波 10min。浓缩反应混合物。将残余物溶于水 (80ml) 中, 并用 EtOAc 萃取, 弃去 EtOAc。通过 1N HCl 酸化水层至 $\text{pH} = 3-4$, 并用 EtOAc 萃取。用 MgSO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。用热 MeOH 研磨粗产物, 然后用 CH_2Cl_2 研磨。收集固体并干燥, 得到 24mg 标题化合物 (0.064mmol), 产率为 24%。

[0488] 实施例 11

[0489] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0490]

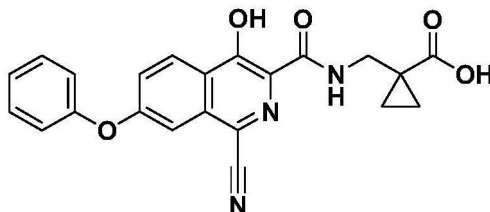


[0491] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (110mg, 0.34mmol) 和 3-氨基-丁酸 (354mg, 3.4mmol) (Sigma-Aldrich Corp., St. Louis MO) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (5.4mL < 2.72mmol) 的混合物回流过夜, 然后在 120°C 下微波 2h。浓缩反应混合物。并将残余物溶于水 (60mL) 中。通过 1N HCl 酸化至 $\text{pH} = 3-4$ 。收集沉淀物, 用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 5-100% EtOAc (具有 0.075% 乙酸)/己烷 (用 0.1% 乙酸)

洗脱。从含有所需产物的部分使白色固体结晶。收集固体,用 EtOAc 润洗,并在真空中干燥,得到 5.1mg 标题化合物 (0.013mmol),产率为 3.8%。LC-MS ESI⁻:390.01 (M-1)⁻。

[0492] 实施例 12

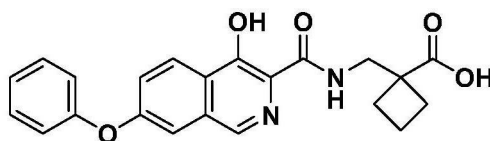
[0493] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丙羧酸
[0494]



[0495] 在将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (101mg, 0.318mmol)、1-氨基甲基-环丙羧酸 (110mg, 0.955mmol, 根据文献:Ohno, Mitsuru et al Synlett 1991, 919-920 制备) 和 NaOMe 在 MeOH (1.6mL, 0.5M 溶液) 中的混合物在 120°C 下微波 1h 后,冷却反应混合物,用水稀释并用 2M HCl 水溶液酸化,通过过滤收集所得固体,水洗并用空气干燥得到固体,用柱色谱纯化得到所需产物 (33mg)。LC MS ESI⁺:404 (M+1)⁺。

[0496] 实施例 13

[0497] 1-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸
[0498]



[0499] a) 1-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸甲酯

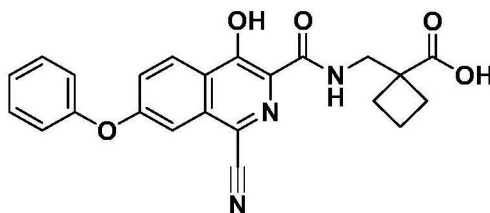
[0500] 将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (110mg, 0.37mmol) 和 1-氨基甲基-环丁羧酸甲酯 (159mg, 1.11mmol, 获自 Ukrorgsyntez Ltd) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在 150°C 下微波 500min;冷却,浓缩,在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分离残余物,用水和稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用色谱柱纯化,得到产物 (76mg)。LC MS ESI⁺:407 (M+1)⁺。

[0501] b) 1-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸

[0502] 将前一步骤的产物 (76mg) 溶于 THF/MeOH/水的混合物 (9mL, 体积比 1:1:1) 中,然后用 LiOH 溶液 (0.75mL, 1M 溶液) 在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,将残余物再次溶于水中,用 2M HCl 酸化,通过过滤收集固体,水洗,空气干燥,得到所需产物 (67mg)。LC MS ESI⁺:393 (M+1)⁺。

[0503] 实施例 14

[0504] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸
[0505]



[0506] a) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸甲酯

[0507] 在将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (129mg, 0.401mmol)、1-氨基甲基-环丁羧酸甲酯 (115mg, 0.803mmol) 在 MeOH 中的混合物在 150°C 下微波 500min; 冷却, 浓缩, 在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分离残余物, 用水和稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并用色谱柱纯化, 得到产物 (172mg)。LC MS ESI+: 432 (M+1)⁺。

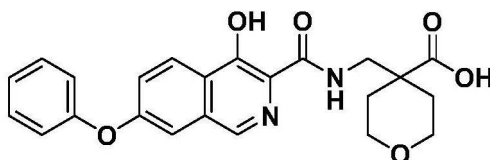
[0508] b) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸

[0509] 将前一步骤的产物 (172mg) 溶于 THF/MeOH/ 水的混合物 (9mL, 体积比 1:1:1) 中, 然后用 LiOH 溶液 (1.6mL, 1M 溶液) 在室温下搅拌过夜。浓缩混合物, 将残余物再次溶于水中, 用 2M HCl 酸化, 通过过滤收集固体, 水洗, 空气干燥, 得到所需产物 (130mg)。LC MS ESI+: 418 (M+1)⁺。

[0510] 实施例 15

[0511] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸

[0512]



[0513] a) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯

[0514] 在将 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (121mg)、4-氨基甲基-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯 (177mg; 商购) 在 MeOH (3mL) 的混合物在 150°C 下微波 650min; 冷却, 浓缩, 在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分离残余物, 用水和稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并过柱纯化, 得到产物 (48mg)。LC MS ESI+: 437 (M+1)⁺。

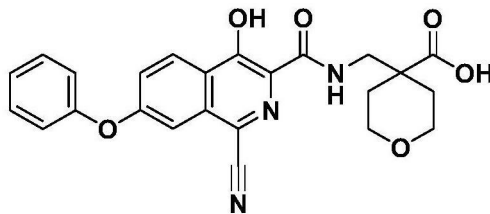
[0515] b) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸

[0516] 将前一步骤的产物 (48mg) 溶于 THF/MeOH/ 水的混合物 (9mL, 体积比 1:1:1) 中, 然后用 LiOH 溶液 (0.44mL, 1M 溶液) 在室温下搅拌过夜。浓缩混合物, 将残余物再次溶于水中, 用 2M HCl 酸化, 通过过滤收集固体, 水洗, 空气干燥, 得到所需产物 (13mg)。LC MS ESI+: 423 (M+1)⁺。

[0517] 实施例 16

[0518] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸

[0519]



[0520] a) 4-[[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯

[0521] 在将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (151mg)、4-氨基-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯 (205mg; 商购) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在 150°C 下微 500min; 冷却, 浓缩, 在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分离残余物, 用水和稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并过柱纯化, 得到产物 (154mg)。LC MS ESI+: 462 (M+1)⁺。

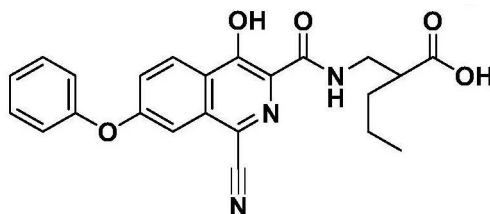
[0522] b) 4-[[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-四氢-吡喃-4-羧酸

[0523] 将前一步骤的产物 (154mg) 溶于 THF/MeOH/水的混合物 (9mL, 体积比 1:1:1) 中, 然后用 LiOH 溶液 (1mL, 1M 溶液) 在室温下搅拌过夜。浓缩混合物, 将残余物再次溶于水中, 用 2M HCl 酸化, 通过过滤收集固体, 水洗, 空气干燥, 得到所需产物 (119mg)。LC MS ESI+: 448 (M+1)⁺。

[0524] 实施例 17

[0525] 2-[[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-戊酸

[0526]



[0527] a) 2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯和 2-氰基-戊酸叔丁酯

[0528] 在室温下, 将 DBU 缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯 (6.03g) 在 DMF (100mL) 中的溶液, 随后加入 1-碘丙烷 (9.58mL); 之后在油浴 (浴温 = 80°C) 中搅拌反应混合物过夜。使反应冷却, 用 EtOAc 稀释, 然后用冷水、稀 NaCl 溶液洗涤; 用无水硫酸钠干燥 EtOAc 相, 过滤, 浓缩, 并过柱纯化残余物, 得到 2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯 (6.87g) 和 2-氰基-戊酸叔丁酯 (420mg)。2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯 (¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ, 以 ppm 为单位) 1.502 (s, 9H), 1.9-1.2 (m, 8H), 0.96 (t, 6H, J = 7.0Hz)。2-氰基-戊酸叔丁酯 (¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位) 3.39 (t, 1H, J = 7.0Hz), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.6-1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 0.98 (t, 3H, J = 7.2Hz)。

[0529] b) 2-氨基-戊酸叔丁酯 HCl 盐

[0530] 将 2-氰基-戊酸叔丁酯 (420mg) 和雷尼 Ni (0.5mL, 于水中) 在 MeOH (10mL) 中的混合物在室温下于 H₂ 环境 (球) 下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物, 浓缩滤液; 将残余物再次溶于醚, 然后加入 2mL 2M HCl 的二氧己环; 然后浓缩混合物, 用醚研磨, 通过过滤收集白色固体, 并用醚洗涤, 空气干燥, 得到标题化合物 (222mg)。2-氨基-戊酸叔

丁酯 HCl 盐 (^1H NMR 在 DMSO-d_6 中, δ 以 ppm 为单位) 8.0 (br, 3H), 3.0-2.6 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.6-1.2 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[0531] c) 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-戊酸叔丁酯

[0532] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (138mg)、2-氨基甲基-戊酸叔丁酯 HCl 盐 (96mg) 和在 MeOH (0.85mL, 0.5M 溶液) 中的 NaOMe 在 MeOH (1mL) 中的混合物在 150°C 下微波 2h。冷却混合物, 用 HOAc (0.1mL) 浓缩, 残余物直接过柱纯化, 得到所需产物 (44mg)。LC MS ESI+: 476 (M+1)⁺。

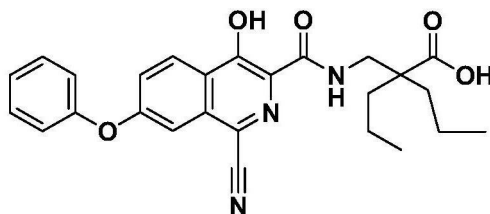
[0533] d) 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-戊酸

[0534] 将 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-戊酸叔丁酯 (44mg)、TFA (2mL) 和 DCM (2mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (27mg)。LC MS ESI+: 420 (M+1)⁺。

[0535] 实施例 18

[0536] 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-丙基-戊酸

[0537]



[0538] a) 2-氨基甲基-2-丙基-戊酸叔丁酯:

[0539] 将 2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯 (6.87g) 和雷尼 Ni (4mL, 于水中) 在 MeOH (200mL) 中的混合物在室温下于 H_2 环境 (球) 下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到所需产物 (4.92g)。 ^1H NMR 在 CDCl_3 中, δ 以 ppm 为单位: 2.76 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.5-1.1 (m, 8H), 0.91 (t, 6H, $J = 7.0\text{Hz}$)。

[0540] b) 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-丙基-戊酸叔丁酯

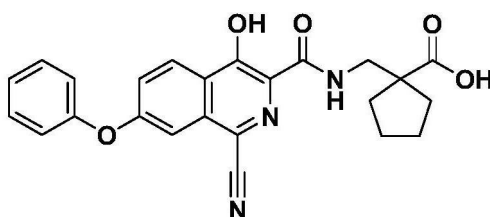
[0541] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (135mg) 和 2-氨基甲基-2-丙基-戊酸叔丁酯 (193mg) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在 120°C 下微波 2h。冷却混合物, 用 HOAc (0.02mL) 浓缩, 残余物直接过柱纯化, 得到所需产物 (180mg)。LC MS ESI+: 518 (M+1)⁺。

[0542] c) 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-丙基-戊酸

[0543] 将 2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-丙基-戊酸叔丁酯 (180mg)、TFA (5mL) 和 DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (150mg)。LC MS ESI+: 462 (M+1)⁺。

[0544] 实施例 19

[0545] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸
[0546]



[0547] a) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸叔丁酯

[0548] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (200mg) 和 1-氨基甲基-环戊羧酸叔丁酯 (250mg, 商购自 J&W PharmLab LLC, Levittown PA) 在 MeOH (3mL) 中的混合物在油浴中于 100°C 下加热 24h。冷却混合物, 浓缩, 并将残余物过柱纯化, 得到所需产物 (164mg)。LC MS ESI+: 488 (M+1)⁺。

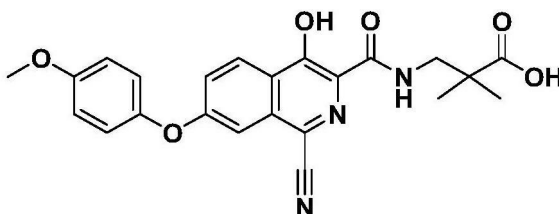
[0549] b) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸

[0550] 将 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸叔丁酯 (164mg)、TFA (5mL) 和 DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (143mg)。LC MS ESI+: 432 (M+1)⁺。

[0551] 实施例 20

[0552] 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0553]



[0554] a) 氰基-二甲基-乙酸叔丁酯

[0555] 在室温下, 将 DBU (22.2mL) 缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯 (9.1g) 在 DMF (150mL) 中的溶液, 随后加入 1-碘甲烷 (10.03mL); 然后在油浴 (浴温 = 100°C) 中搅拌反应混合物过夜。使反应冷却, 用 EtOAc 稀释, 然后用冷水、稀 NaCl 溶液洗涤; 用无水硫酸钠干燥 EtOAc 相, 过滤, 浓缩; 并过柱纯化残余物, 得到标题化合物 (5.328g)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位: 1.56 (s, 6H), 1.50 (s, 9H)。

[0556] b) 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0557] 将氰基-二甲基-乙酸叔丁酯 (5.3g) 和雷尼 Ni (2mL, 在水中) 在 MeOH (400mL) 中的混合物在室温下于 H₂ 环境 (球) 下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到所需产物 (5g)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位: 2.8 (br, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.17 (s, 6H)。

[0558] c) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0559] 将 1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (91mg) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (90mg) 在 MeOH(3mL) 中的混合物于 100°C 下在油浴中加热 48h。冷却混合物, 浓缩, 使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (84mg)。LC MS ESI+: 492 (M+1)⁺。

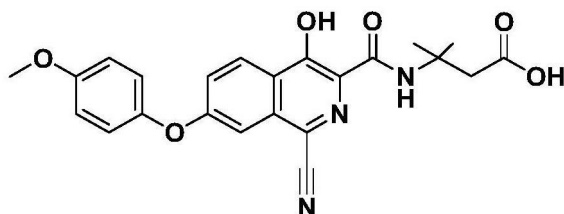
[0560] d) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0561] 将 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (84mg)、TFA(5mL) 和 DCM(5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物。LC MS ESI+: 436 (M+1)⁺。

[0562] 实施例 21

[0563] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸

[0564]

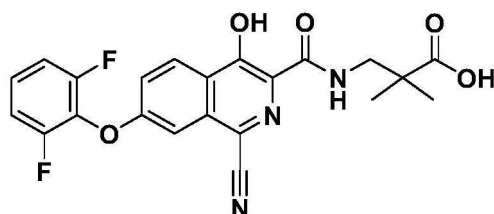


[0565] 将 1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg) 和 3-氨基-3-甲基-丁酸 (100mg) 和 NaOMe (45mg) 在 DMA (1.5mL) 中的混合物在 150°C 下微波 3h。冷却混合物, 用水稀释, 用 2M HCl 溶液酸化, 通过过滤收集固体, 用水洗涤, 空气干燥, 然后另外使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (27mg)。LC MS ESI+: 436 (M+1)⁺。

[0566] 实施例 22

[0567] 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0568]



[0569] a) 4-溴-2-{[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[0570] 将 4-溴-2-溴甲基-苯甲酸乙酯 (34.3g, 通过 Zhong, Min and Li, Leping PCT Int. Appl., 2010065674, 10Jun 2010 制备)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯 (32.4g)、NaI (1.6g)、DIPEA (27.8mL) 在 DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后用 EtOAc 稀释反应混合物, 用水、稀 NaCl 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩并过柱纯化, 得到所需产物 (36.14g)。LC MS ESI+: 495 (M+1)⁺。

[0571] b) 4-(2,6-二氟-苯氧基)-2-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[0572] 将 4-溴-2-[(2,4-二甲氧基-苯氧基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯 (3.144g)、2,6-二氟苯酚 (1.24g)、CuCl (252mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.19mL)、碳酸铯 (3.11g) 在 NMP (6mL) 中的混合物在 130°C 下加热 24h。冷却, 用 EtOAc 稀释, 过滤掉固体, 用水、稀 NaCl 溶液洗涤滤液, 用硫酸钠干燥, 过滤掉, 浓缩, 使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (1.093g)。LC MS ESI+: 544(M+1)⁺。

[0573] c) 7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0574] 向冰水浴冷却的 4-(2,6-二氟-苯氧基)-2-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯 (1.09g) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入叔戊醇钾溶液 (1.77mL, 1.7M, 在甲苯中); 添加后, 在室温下搅拌混合物 30min; 然后用 2M HCl (0.9mL) 淬灭, 用 EtOAc 和水稀释, 分离 EtOAc 相, 并用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 过滤掉, 浓缩, 得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于 DCM (20mL), 用亚硫酸氯 (0.15mL) 处理过夜。然后浓缩反应混合物; 将残余物溶于 EtOAc, 用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (449mg)。LC MS ESI: 346(M+1)⁺。

[0575] d) 1-溴-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0576] 将 7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (210mg) 和 NBS (133mg) 在 MeCN (5mL) 中的混合物在冰/水浴中搅拌 2h; 然后浓缩, 残余物过柱纯化, 得到所需产物 (156mg)。LC MS ESI: 424(M+1)⁺。

[0577] e) 1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0578] 将 1-溴-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (156mg) 和 CuCN (66mg) 在 NMP 中的混合物在 150°C 下搅拌 1h; 然后冷却, 用 DCM 稀释, 过滤, 然后用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 残余物过柱纯化, 得到所需产物 (100mg)。LC MS ESI: 371(M+1)⁺。

[0579] f) 3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0580] 将 1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (26mg) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (26mg) 在 EtOH (0.5mL) 中的混合物在 140°C 下微波 1h。冷却混合物, 浓缩, 残余物过柱纯化, 得到所需产物 (36mg)。LC MS ESI+: 498(M+1)⁺。

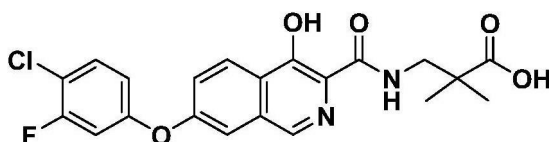
[0581] g) 3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0582] 将 3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (36mg)、TFA (1mL) 和 DCM (2mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (21mg)。LC MS ESI+: 442(M+1)⁺。

[0583] 实施例 23

[0584] 3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0585]



[0586] a) 4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-2-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[0587] 将 4-溴-2-[[2,4-二甲氧基-苯氧基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯 (3.271g)、4-氯-3-氟-苯酚 (1.94g)、CuCl (328mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.26mL)、碳酸铯 (4.31g) 在 NMP (6mL) 中的混合物在 130°C 下加热 24h。冷却,用 EtOAc 稀释,过滤掉固体,用水、稀 NaCl 溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,残余物过柱纯化,得到所需产物 (2.529g)。LC MS ESI+:561(M+1)⁺。

[0588] b) 7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0589] 向冰水浴冷却的 4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-2-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯 (2.529g) 在 THF (20mL) 中的溶液中加入叔戊醇钾溶液 (4.5mL, 1.7M, 于甲苯中);添加后,在室温下搅拌混合物 60min;然后用 2M HCl 淬灭,用 EtOAc 和水稀释,分离 EtOAc 相,并用水、稀 NaCl 溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于 DCM (30mL),用亚硫酸氯 (0.63mL) 处理过夜。然后浓缩,将残余物溶于 EtOAc,用水、稀 NaCl 溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物 (580mg)。LC MS ESI:362(M+1)⁺。

[0590] c) 3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0591] 将 7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (45mg) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (65mg) 在 EtOH (0.5mL) 中的混合物在 145°C 下微波 3h。冷却混合物,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物 (36mg)。LC MS ESI+:489(M+1)⁺。

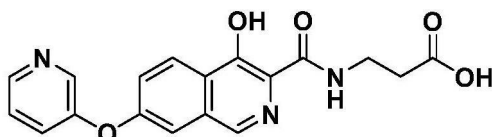
[0592] d) 3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0593] 将 3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (36mg)、TFA (1mL) 和 DCM (3mL) 的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入 2M HCl 溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物 (20mg)。LC MS ESI+:433(M+1)⁺。

[0594] 实施例 24

[0595] 3-[[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[0596]



[0597] a) 2-[[2,4-二甲氧基-苄基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0598] 将 4-溴-2-[[2,4-二甲氧基-苯氧基]-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯

甲酸乙酯 (3.292g)、吡啶-3-醇 (887mg)、CuCl (330mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.26mL)、碳酸铯 (3.26g) 在 NMP (6mL) 中的混合物在 130°C 下加热 24h。然后使反应冷却,用 EtOAc 稀释,过滤掉固体,用水、稀 NaCl 溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩;使残余物过柱纯化,得到所需产物 (1.71g)。LC MS ESI+:509(M+1)⁺。

[0599] b) 4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0600] 向冰水浴冷却的 2-{[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸乙酯 (1.71g) 在 THF (30mL) 中的溶液中加入叔戊醇钾 (3.36mL, 1.7M, 在甲苯中) 溶液;添加后,在室温下搅拌混合物 60min;然后用 2M HCl 淬灭,用 EtOAc 和水稀释,分离 EtOAc 相,并用水、稀 NaCl 溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于 DCM (30mL),用亚硫酸氯 (0.47mL) 处理过夜。然后浓缩,将残余物溶于 EtOAc,用水、稀 NaCl 溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物 (673mg)。LC MS ESI:311(M+1)⁺。

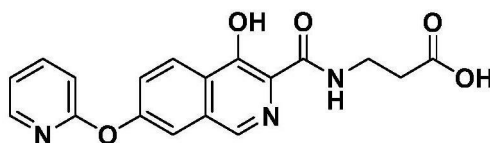
[0601] c) 3-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0602] 将 4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (26mg)、3-氨基-丙酸 (30mg) 和 NaOMe (0.50mL, 0.5M 在 MeOH 中的溶液) 的混合物在 130°C 下微波 1h;然后冷却,浓缩,使残余物溶于水,用 2M HCl 酸化;通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物 (25mg)。LC MS ESI:354(M+1)⁺。

[0603] 实施例 25

[0604] 3-{[4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0605]



[0606] a) 2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0607] 将 4-羟基-2-甲基-苯甲酸乙酯 (400mg)、2-碘-吡啶 (0.29mL)、CuCl (110mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.087mL)、碳酸铯 (940mg) 在 NMP (2mL) 中的混合物在 120°C 下加热 20h。然后使反应冷却,用 EtOAc 稀释,过滤掉固体,用水、稀 NaCl 溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物 (531mg)。LC MS ESI+:258(M+1)⁺。

[0608] b) 2-溴甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0609] 将 2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯 (529mg)、NBS (440mg) 和 BzOObz (25mg) 在 CCl₄ (10mL) 中的混合物回流 6h;然后冷却,过滤掉固体,浓缩滤液,得到粗产物 (855mg)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位: 8.2-7.6 (m, 4H), 7.1-6.95 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 4.39 (q, 2H, J = 7.0Hz), 1.41 (t, 3H, J = 7.0Hz)。

[0610] c) 2-{[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0611] 将 2-溴甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯 (855mg, 从前述步骤粗制)、Ts-Gly-OMe (502mg)、碳酸钾 (425mg) 和 KI (32mg) 在 DMF (10mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后用 EtOAc 稀释反应混合物,用水、稀 NaCl 溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤,

浓缩,使残余物过柱纯化,得到产物(745mg)。LC MS ESI+:499(M+1)⁺。

[0612] d) 4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0613] 将 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯(745mg)和 NaOMe(0.702mL, 0.5M 在 H₂O 溶液)在 DMF(5mL)中的混合物用冰/水浴冷却搅拌 4h。加入 HOAc(相对于 NaOMe, 2.5 当量),用冰/水稀释;然后通过过滤收集固体,并用水洗涤,得到产物(247mg)。用 EtOAc 反提滤液;用水、稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并过柱纯化,得到更多产物(135mg)。LC MS ESI+:297(M+1)⁺。

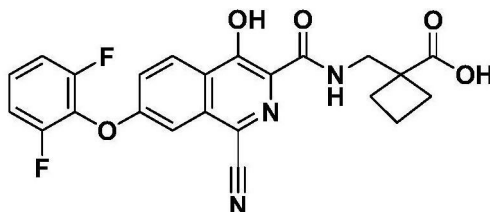
[0614] e) 3-[[4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基]-丙酸

[0615] 将 4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(24mg), 3-氨基-丙酸(29mg)和 NaOMe(0.48mL, 0.5M 在 MeOH 的溶液)的混合物在 130℃ 下微波 1h;然后冷却,浓缩,将残余物溶于水,用 2M HCl 酸化;通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(22mg)。LC MS ESI:354(M+1)⁺。

[0616] 实施例 26

[0617] 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸

[0618]



[0619] a) 1-氰基-环丁羧酸叔丁酯

[0620] 在室温下,将 DBU 缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯(8.84g)在 DMF(100mL)中的溶液,随后加入 1,3-二溴丙烷(13.9g);然后在油浴中(浴温=80℃)搅拌反应混合物过夜。使反应冷却,用 EtOAc 稀释,然后用冷水、稀 NaCl 溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥 EtOAc 相,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到标题化合物(6.58g)。¹H NMR,在 CDCl₃, δ 以 ppm 为单位:2.8-2.5(m, 4H), 2.4-2.2(m, 2H), 1.51(s, 9H)。

[0621] b) 1-氨基-环丁羧酸叔丁酯

[0622] 将 1-氰基-环丁羧酸叔丁酯(6.58g)和雷尼 Ni(10mL, 在水中)在 MeOH(250mL)中的混合物在室温下于 H₂环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物(5.59g)。¹H NMR,在 CDCl₃, δ 以 ppm 为单位:2.94(s, 2H), 2.4-2.2(m, 2H), 2.0-1.8(m, 4H), 1.46(s, 9H)。

[0623] c) 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸叔丁酯

[0624] 将 1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(11mg)和 1-氨基-环丁羧酸叔丁酯(11mg)在 EtOH(0.3mL)中的混合物在 140℃ 下微波 1h。冷却混合物,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物(13mg)。LC MS ESI+:510(M+1)⁺。

[0625] d) 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基)-甲

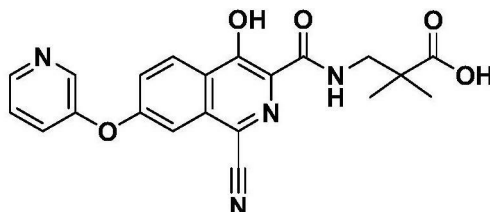
基)-环丁羧酸

[0626] 将 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸叔丁酯 (13mg)、TFA (0.3mL) 和 DCM (1mL) 的混合物在室温下搅拌 1h; 然后浓缩, 用水处理残余物, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (10mg)。LC MS ESI+: 454 (M+1)⁺。

[0627] 实施例 27

[0628] 3-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸

[0629]



[0630] a) 4-羟基-1-碘-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0631] 将 4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (204mg) 和 NIS (177mg) 在 DCM 中的混合物回流 24h; 然后浓缩, 使所得残余物过柱纯化, 得到产物 (215mg)。LCMS ESI+: 437 (M+1)⁺。

[0632] b) 1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0633] 将 4-羟基-1-碘-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (215mg) 和 CuCN (89mg) 在 NMP (2mL) 中的混合物在 120°C 下加热 2h; 然后冷却反应, 用 DCM 稀释, 在室温下搅拌过夜; 然后加入稀 HCl 溶液, 搅拌 1h; 过滤掉固体, 分离 DCM 相, 用水和稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 使残余物过柱纯化, 得到产物 (53mg)。LCMS ESI+: 336 (M+1)⁺。

[0634] c) 3-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0635] 将 1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (19mg) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (25mg) 在 EtOH (0.3mL) 中的混合物在 140°C 下微波 1h。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (21mg)。LC MS ESI+: 463 (M+1)⁺。

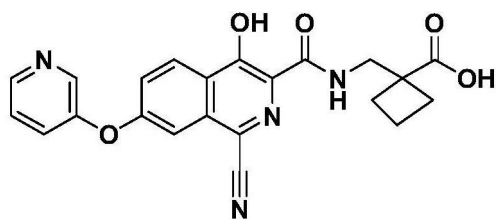
[0636] d) 3-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸

[0637] 将 3-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (21mg)、TFA (1.6mL) 和 DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (14mg)。LC MS ESI+: 407 (M+1)⁺。

[0638] 实施例 28

[0639] 1-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸

[0640]



[0641] a) 1-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸叔丁酯

[0642] 将 1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (12mg) 和 1-氨基甲基-环丁羧酸叔丁酯 (17mg) 在 EtOH (0.3mL) 中的混合物在 140°C 下微波 1h。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (14mg)。LC MS ESI+: 475 (M+1)⁺。

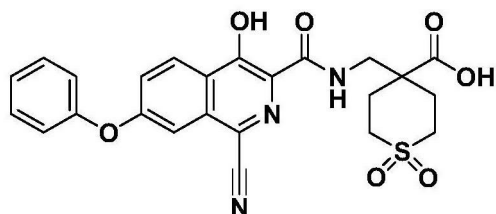
[0643] b) 1-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸

[0644] 将 1-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸叔丁酯 (14mg)、TFA (1mL) 和 DCM (2mL) 的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩, 用水处理残余物, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥得到所需产物 (6.6mg)。LC MS ESI+: 419 (M+1)⁺。

[0645] 实施例 29

[0646] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-1,1-二氧化代-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸

[0647]



[0648] a) 4-氰基-四氢-噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0649] 将 2-(2-羟基-乙硫基)-乙醇 (13.17g)、亚硫酸氯 (24mL) 在 DCM (250mL) 中的混合物在冰/水浴中搅拌过夜。然后浓缩反应混合物, 得到粗产物 1-氯-2-(2-氯-乙硫基)-乙烷 (100%), 其直接用于下一步。在室温下, 将 DBU (42.04mL) 缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯 (13.23g) 和 1-氯-2-(2-氯-乙硫基)-乙烷 (所有均从前述步骤粗制) 在 DMF (200mL) 中的溶液, 然后在油浴中 (浴温 = 80°C) 搅拌反应混合物过夜。使反应冷却, 用 EtOAc 稀释, 然后用冷水、稀 NaCl 溶液洗涤; 用无水硫酸钠干燥 EtOAc 相, 过滤, 浓缩, 使残余物过柱纯化, 得到标题化合物 (7.961g)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位: 3.1-2.9 (m, 2H), 2.7-2.5 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

[0650] b) 4-氰基-1,1-二氧化代-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0651] 将 4-氰基-四氢-噻喃-4-羧酸叔丁酯 (192mg) 和 mCPBA (578mg) 在 DCM (5mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜; 然后用 DCM 稀释反应, 分别用稀 Na₂SO₃ 溶液、稀 NaHCO₃ 和稀 NaCl 溶液洗涤; 用无水硫酸钠干燥 DCM 相, 过滤, 浓缩, 并过柱纯化, 得到所需产物 (208mg)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位: 3.4-2.1 (m, 4H), 2.75-2.45 (m, 4H), 1.54 (s, 9H)。

[0652] c) 4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0653] 将 4-氰基-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (208mg) 和雷尼 Ni (0.5mL, 于水中) 在 MeOH (20mL) 中的混合物在室温和 H₂ 环境 (球) 下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到所需产物 4-氨基-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (212mg), 其用于下一步。将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (24mg) 和 4-氨基-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (45mg) 在 EtOH (1mL) 中的混合物在 140°C 下微波 2h。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (5mg)。LC MS ESI+: 552 (M+1)⁺。

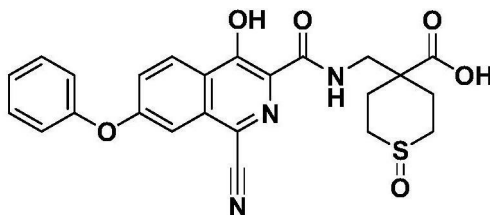
[0654] d) 4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸

[0655] 将 4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (5mg)、TFA (5mL) 和 DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩, 用水处理残余物, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (5mg)。LC MS ESI+: 496 (M+1)⁺。

[0656] 实施例 30

[0657] 4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸

[0658]



[0659] a) 4-氰基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0660] 将 4-氰基-四氢-噻喃-4-羧酸叔丁酯 (206mg) 和 NaIO₄ (217mg) 在 MeCN/ 水 (3mL/3mL) 中的混合物在 0°C 和室温之间搅拌过夜; 然后用 EtOAc 稀释反应, 分别用稀 Na₂SO₃ 溶液、水和稀 NaCl 溶液洗涤; 用无水硫酸钠干燥 EtOAc 相, 过滤, 浓缩, 并过柱纯化, 得到所需产物 (193mg)。¹H NMR, 在 CDCl₃ 中, δ 以 ppm 为单位: 3.2-2.6 (m, 6H), 2.4-2.1 (m, 2H), and 1.52 (s, 9H)。

[0661] b) 4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0662] 将 4-氰基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (193mg) 和雷尼 Ni (0.5mL, 于水中) 在 MeOH (30mL) 中的混合物搅拌在室温和 H₂ 环境 (球) 下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物, 浓缩滤液, 得到所需产物 4-氨基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (195mg), 其用于下一步。将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (35mg) 和 4-氨基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (52mg) 在 EtOH (1.5mL) 中的混合物回流过夜。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (23mg)。LC MS ESI+: 536 (M+1)⁺。

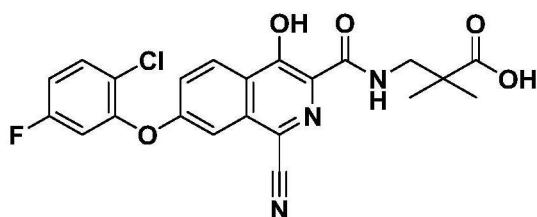
[0663] c) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸

[0664] 将 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (23mg)、TFA (5mL) 和 DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,用水处理残余物,并加入 2M HCl 溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物 (20mg)。LC MS ESI+: 480(M+1)⁺。

[0665] 实施例 31

[0666] 3-[[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0667]



[0668] a) 4-(2-氯-5-氟-苯氧基)-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯

[0669] 将 4-溴-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (3.37g)、2-氯-5-氟-苯酚 (1.5g)、CuCl (337mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.27mL)、碳酸铯 (3.33g) 在 NMP (6mL) 中的混合物在 130°C 下加热 24h。使反应冷却,用 EtOAc 稀释,过滤掉固体,用水、稀 NaCl 溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物 (1.59g)。LC MS ESI+: 561(M+1)⁺。

[0670] b) 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0671] 向冰水浴冷却的 4-(2-氯-5-氟-苯氧基)-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (1.59g) 在 THF (20mL) 中的溶液加入叔戊醇钾 (2.83mL, 1.7M, 在甲苯中) 溶液,添加后,在室温下搅拌混合物 2h,然后用 2M HCl 使混合物淬灭,用 EtOAc 和水洗涤,分离 EtOAc 相,并用水、稀 NaCl 溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于 DCM (20mL) 中,并用亚硫酸氯 (0.42mL) 处理过夜。然后浓缩,将残余物溶于 EtOAc,用水、稀 NaCl 溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物 (530mg)。LC MS ESI: 362(M+1)⁺。

[0672] c) 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0673] 将 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (459mg) 和 NIS (343mg) 在 DCM (13mL) 中的混合物回流过夜;然后浓缩,残余物过柱纯化,得到所需产物 (184mg)。LC MS ESI: 488(M+1)⁺。

[0674] d) 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0675] 将 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯 (180mg) 和 CuCN (66mg) 在 NMP (2mL) 中的混合物在 130°C 下搅拌 1h;然后冷却,用 DCM 稀释,过滤,然后用水、稀 NaCl 溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,将残余物过柱纯化,得到所需产物 (120mg)。LC MS ESI: 387(M+1)⁺。

[0676] e) 3- {[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2, 2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0677] 将 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (15mg) 和 3-氨基-2, 2-二甲基-丙酸叔丁酯 (19mg) 在 EtOH (0.7mL) 中的混合物在 150°C 下微波 2h。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (19mg)。LC MS ESI+: 514(M+1)⁺。

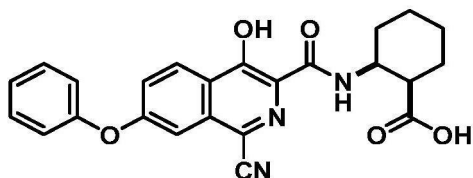
[0678] f) 3- {[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2, 2-二甲基-丙酸

[0679] 将 3- {[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2, 2-二甲基-丙酸叔丁酯 (19mg)、TFA (1mL) 和 DCM (2mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (17mg)。LC MS ESI+: 458(M+1)⁺。

[0680] 实施例 32

[0681] 顺式-2-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)环己羧酸

[0682]

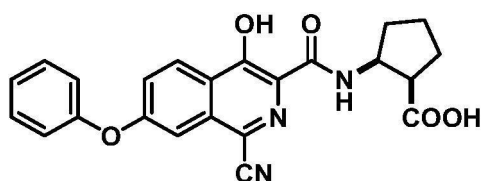


[0683] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (30mg, 0.09mmol)、顺式-2-氨基-环己羧酸 (67mg, 0.47mmol, Acros) 和甲醇钠 (20mg, 0.37mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (3mL) 中。将反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL) 中。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化得到 34mg 标题化合物。MS: (-) m/z 429.99(M-1)。

[0684] 实施例 33

[0685] 顺式-2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环戊羧酸

[0686]

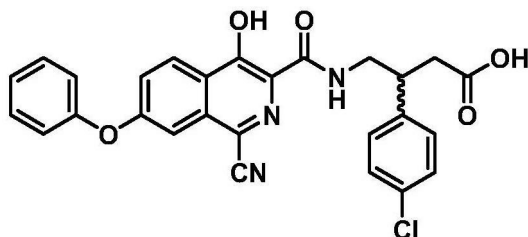


[0687] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (30mg, 0.09mmol)、顺式-2-氨基-环戊羧酸盐半水化合物 (82mg, 0.47mmol, Acros) 和甲醇钠 (48mg, 0.89mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (3mL) 中。将反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL) 中。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化得到 14mg 标题化合物。MS: (-) m/z 415.92(M-1)。

[0688] 实施例 34

[0689] 3-(4-氯-苯基)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0690]

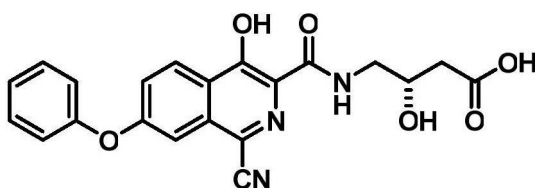


[0691] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(70mg, 0.22mmol)、(±)-巴氯芬(134mg, 1.10mmol, Sigma-Aldrich)和甲醇钠(53mg, 0.98mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(7mL)中。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(20mL)和EtOAc(20mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到28mg标题化合物。MS:(-)m/z 499.95(M-1)。

[0692] 实施例 35

[0693] (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-3-羟丁酸

[0694]

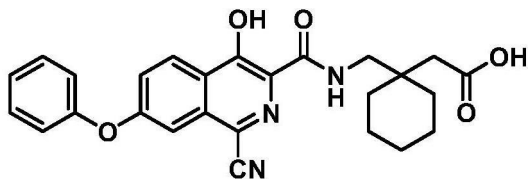


[0695] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(30mg, 0.09mmol)、(S)-4-氨基-3-羟丁酸(67mg, 0.56mmol, Sigma-Aldrich)和甲醇钠(28mg, 0.53mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)中。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷)纯化,得到27mg标题化合物。MS:(-)m/z 406.00(M-1)。

[0696] 实施例 36

[0697] (1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-环己基)-乙酸

[0698]



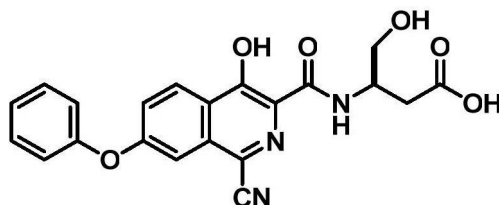
[0699] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(30mg, 0.09mmol)、加巴喷丁(96mg, 0.56mmol, TCI)和甲醇钠(28mg, 0.53mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)。将反应

混合物加热回流 3 小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H₂O(15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有 0.5%甲酸的 0-50% EtOAc/己烷)纯化得到 11mg 标题化合物。MS:(-)m/z 458.00(M-1)。

[0700] 实施例 37

[0701] (R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-羟丁酸

[0702]

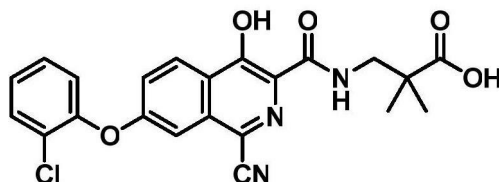


[0703] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (30mg, 0.09mmol)、(R)-3-氨基-4-羟丁酸 (67mg, 0.56mmol, PepTech) 和甲醇钠 (28mg, 0.53mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (3mL)。将反应混合物加热回流 3 小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有 0.5%甲酸的 0-50% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化,得到 12mg 标题化合物。MS:(-)m/z 405.97(M-1)。

[0704] 实施例 38

[0705] 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0706]



[0707] a) 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯

[0708] 向雷尼-Ni (1.6g, 50%在 H₂O 中,使用前用 EtOH 润洗 3 次) 在 EtOH(78mL) 的浆液中加入 2-氰基-2-甲基丙酸乙酯 (5g, 35mmol)。将反应混合物在氢气环境和室温下搅拌 20 小时。然后将液体小心移入另一烧瓶,用 EtOH 洗涤金属两次。在真空中浓缩合并的 EtOH 溶液,得到 4.5g 标题化合物,其用于下一步,而无需进一步纯化。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 4.13(q, 2H, J = 7.0Hz), 2.74(s, 2H), 1.26(t, 3H, J = 7.0Hz), 1.17(s, 6H)。

[0709] b) 7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-羧酸甲酯

[0710] 将 7-(2-氯苯氧基)-4-羟基-1-碘代异喹啉-3-羧酸甲酯 (0.2g, 0.44mmol)、CuCN(79mg, 0.88mmol) 悬浮于 DMF(1.8mL)。在 120°C 下加热所得混合物 7 分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂(30mL),然后在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化,得到 150mg 标题化合物。MS:(-)m/z 353.24(M-1)。

[0711] c) 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯

[0712] 将在 EtOH(3mL) 中的 7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (33mg, 0.23mmol) 在 150°C 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余油, 得到 30mg 标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 8.41(d, 1H, J = 8.5Hz), 8.30(t, 1H, J = 6.6Hz), 7.57-7.48(m, 2H), 7.42-7.17(m, 4H), 4.23(q, 2H, J = 7.0Hz), 3.60(d, 2H, J = 6.6Hz), 1.35(t, 3H, J = 7.0Hz), 1.28(s, 6H)。

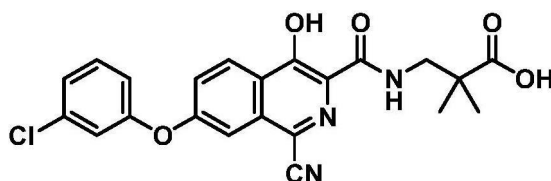
[0713] d) 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0714] 将 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯 (30mg, 0.06mmol) 溶于 MeOH(4mL) 和 2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 19mg 标题化合物。MS: (-)m/z 437.95(M-1)。

[0715] 实施例 39

[0716] 3-{{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0717]



[0718] a) 7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0719] 将 7-(3-氯-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯 (120mg, 0.26mmol) 和 CuCN(47mg, 0.53mmol) 悬浮于 DMF(1.1mL)。在 120°C 下加热反应混合物 7 分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂(30mL), 并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 62mg 标题化合物。MS: (-)m/z 353.25(M-1)。

[0720] b) 3-{{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[0721] 将在 EtOH(3mL) 中的 7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (25mg, 0.07mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (41mg, 0.28mmol) 在 150°C 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余油, 得到 26mg 标题化合物。MS: (-)m/z 466.42(M-1)。

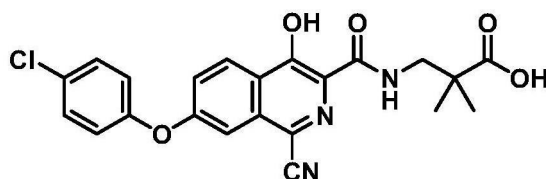
[0722] c) 3-{{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0723] 将 3-{{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (26mg, 0.06mmol) 溶于 MeOH(4mL) 和 2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 18mg 标题化合物。MS: (-)m/z 437.93(M-1)。

[0724] 实施例 40

[0725] 3-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0726]



[0727] a) 7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0728] 将-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.22mmol)和CuCN(39mg, 0.44mmol)悬浮于DMF(1.0mL)。在120℃下加热反应混合物7分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂(30mL)并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到65mg标题化合物。MS:(-)m/z 353.25(M-1)。

[0729] b) 3-[[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[0730] 将在EtOH(3mL)中的7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(21mg, 0.06mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(34mg, 0.24mmol)在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油,得到20mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 8.41(d, 1H, J = 9.0Hz), 8.32(t, 1H, J = 6.6Hz), 7.60-7.39(m, 4H), 7.12-7.06(m, 2H), 4.24(q, 2H, J = 7.0Hz), 3.61(d, 2H, J = 6.6Hz), 1.37(t, 3H, J = 7.0Hz), 1.30(s, 6H)。

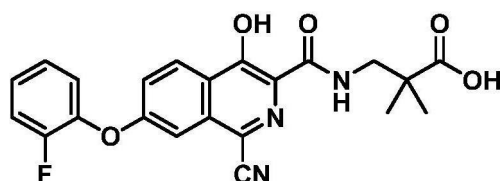
[0731] c) 3-[[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0732] 将3-[[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯(20mg, 0.04mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌5小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到11mg标题化合物。MS:(-)m/z437.95(M-1)。

[0733] 实施例 41

[0734] 3-[[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0735]



[0736] a) 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸

[0737] 将3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(180mg, 1.24mmol)溶于MeOH(3mL)和2N

NaOH(3mL)。然后在室温下搅拌反应混合物 6 小时。向反应粗品中加入 1N 盐酸直到 pH 为 6。在真空中除去挥发物,并将残余物直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0738] b) 1- 氰基 -7-(2- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸甲酯

[0739] 将 7-(2- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 -1- 碘 - 异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (100mg, 0.23mmol) 和 CuCN(41mg, 0.46mmol) 悬浮于 DMF(1.0mL)。在 120℃ 下加热反应混合物 7 分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化得到标题化合物 75mg。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 12.27(s, 1H), 8.45(d, 1H, J = 9.0Hz), 7.63-7.57(m, 1H), 7.50-7.48(m, 1H), 7.29-7.20(m, 4H), 4.11(s, 3H)。

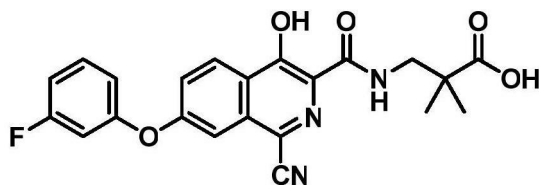
[0740] c) 3- {[1- 氰基 -7-(2- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧基] - 氨基} -2, 2- 二甲基 - 丙酸

[0741] 将在 EtOH(3mL) 中的 1- 氰基 -7-(2- 氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol)、3- 氨基 -2, 2- 二甲基 - 丙酸 (62mg, 0.4mmol) 和 NaOMe(19mg, 0.36mmol) 在 150℃ 下于微波中加热 2 小时。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-25% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到标题化合物 6mg。MS: (-) m/z 421.98(M-1)。

[0742] 实施例 42

[0743] 3-(1- 氰基 -7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸

[0744]



[0745] a) 1- 氰基 -7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基异喹啉 -3- 羧酸甲酯

[0746] 7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基 -1- 碘代异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (100mg, 0.23mmol) 和 CuCN(41mg, 0.46mmol) 悬浮于 DMF(1.0mL)。在 120℃ 下加热所得反应混合物 7 分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 得到标题化合物 67mg。MS: (-) m/z 337.25(M-1)。

[0747] b) 3-(1- 氰基 -7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸乙酯

[0748] 将在 EtOH(3mL) 中的 1- 氰基 -7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (18mg, 0.05mmol) 和 3- 氨基 -2, 2- 二甲基丙酸乙酯 (31mg, 0.21mmol) 在 150℃ 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析纯化残余油 (0-50% EtOAc/ 己烷) 得到标题化合物 22mg。MS: (-) m/z 450.30(M-1)。

[0749] c) 3-(1- 氰基 -7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸

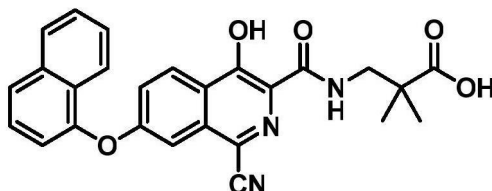
[0750] 3-(1- 氰基 -7-(3- 氟苯氧基) -4- 羟基异喹啉 -3- 甲酰胺基) -2, 2- 二甲基丙酸

乙酯 (22mg, 0.05mmol) 溶于 MeOH(4mL) 和 2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 得到标题化合物 15mg。MS: (-)m/z 421.91 (M-1)。

[0751] 实施例 43

[0752] 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0753]



[0754] a) 1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[0755] 4-羟基-1-碘-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (130mg, 0.28mmol) 和 CuCN(49mg, 0.55mmol) 悬浮于 DMF (1.1mL)。在 120°C 下加热反应混合物 7 分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂ (30mL), 并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化得到标题化合物 87mg。MS: (-)m/z 369.31 (M-1)。

[0756] b) 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯

[0757] 将在 EtOH(3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (15mg, 0.04mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (24mg, 0.16mmol) 在 150°C 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化残余油, 得到标题化合物 16mg。MS: (-)m/z 482.30 (M-1)。

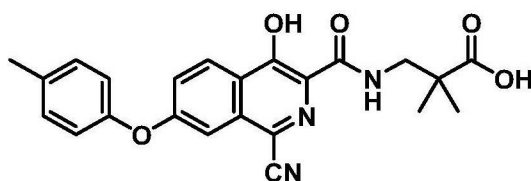
[0758] c) 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0759] 将 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯 (16mg, 0.03mmol) 溶于 MeOH(4mL) 和 2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 13mg 标题化合物。MS: (-)m/z 454.03 (M-1)。

[0760] 实施例 44

[0761] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0762]



[0763] a) 1- 氰基 -4- 羟基 -7- 对甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯

[0764] 将 1- 溴 -4- 羟基 -7- 对甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯 (130mg, 0.30mmol) 和 CuCN (54mg, 0.61mmol) 悬浮于 DMF (1.2mL)。将所得反应混合物加热回流 40 分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂ (30mL), 并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化得到 65mg 标题化合物。MS: (-) m/z 375.29 (M-1)。

[0765] b) 3-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 对甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸乙酯

[0766] 将在 EtOH (3mL) 中的 1- 氰基 -4- 羟基 -7- 对甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯 (19mg, 0.05mmol) 和 3- 氨基 -2, 2- 二甲基丙酸乙酯 (29mg, 0.20mmol) 在 150°C 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余油得到标题化合物 18mg。MS: (-) m/z 446.33 (M-1)。

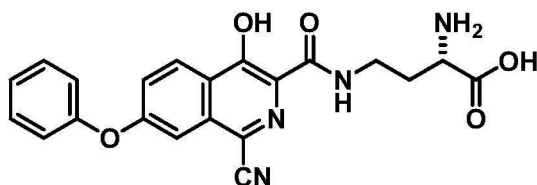
[0767] c) 3-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 对甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸

[0768] 将 3-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 对甲苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸乙酯 (18mg, 0.04mmol) 溶于 MeOH (4mL) 和 2N NaOH (4mL)。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 9mg 标题化合物。MS: (-) m/z 417.99 (M-1)。

[0769] 实施例 45

[0770] (S) -2- 氨基 -4-(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酰胺基) 丁酸

[0771]



[0772] a) (S) -4- 氨基 -2-(叔丁氧基羰基氨基) 丁酸

[0773] 将 Boc-L-Dab (Fmoc) -OH (132mg, 0.3mmol, PepTech) 和 哌啶 (0.2mL, 2.02mmol) 溶于 DMF (1mL)。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空中除去挥发物, 并将残余物直接用于下一步, 而无需进一步纯化。

[0774] b) (S) -2-(叔丁氧基羰基氨基) -4-(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 甲酰胺基) 丁酸

[0775] 将 1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (15mg, 0.05mmol)、(S) -4- 氨基 -2-(叔丁氧基羰基氨基) 丁酸 (粗制, 0.28mmol) 和 甲醇钠 (15mg, 0.28mmol) 悬浮于 2- 甲氧基乙醇 (3mL)。将反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化得到 20mg 标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 200MHz): δ = 8.37 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.38-7.18 (m, 4H), 4.

27-4. 14(m, 1H)、3.56(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.32-1.82(m, 2H), 1.45(s, 9H)。

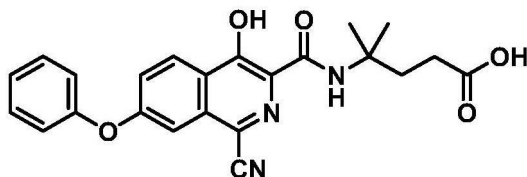
[0776] c) (S)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0777] 将(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸(20mg, 0.03mmol)溶于TFA(2mL)和CH₂Cl₂(2mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去挥发物,再次将残余物溶于CH₂Cl₂(2mL)。在真空中再次除去挥发物,得到14mg作为其TFA盐的标题化合物。MS:(-)m/z 404.91(M-1)。

[0778] 实施例 46

[0779] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸

[0780]



[0781] a) 4-氨基-4-甲基戊酸甲酯

[0782] 4-甲基-4-硝基戊酸甲酯(0.8g, 4.57mmol)(Moffett(1963)Org. Syn. Coll. 4:652)和Pd/C(1g, 10%重量)悬浮于AcOH(15mL)。在氢气环境和室温下搅拌反应混合物16小时。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液,并将粗品用于下一步,而无需进一步纯化。MS:(+)m/z 146.12.91(M+1)。

[0783] b) 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸

[0784] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(500mg, 1.56mmol)和NaOH(375mg, 9.38mmol)溶于H₂O(13mL)、THF(13mL)和MeOH(13mL)。在室温下搅拌2小时后,加入H₂O(30mL)和EtOAc(30mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为3。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩得到300mg标题化合物。MS:(-)m/z 305.26(M-1)。

[0785] c) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯

[0786] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸(47mg, 0.15mmol)、N-乙基吗啉(27 μL, 0.21mmol)、4-氨基-4-甲基戊酸甲酯(作为其乙酸盐粗制, 41mg, 0.20mmol)、DCC(41mg, 0.20mmol)和HOBT(56mg, 0.41mmol)悬浮于CH₂Cl₂(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌20小时。通过硅藻土垫过滤反应粗品,并用饱和NaHCO₃溶液和H₂O洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-40% EtOAc/己烷)纯化得到12mg标题化合物。MS:(-)m/z 432.22(M-1)。

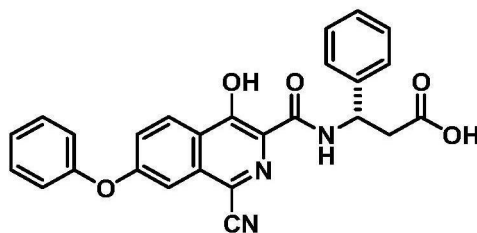
[0787] d) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸

[0788] 将4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯(16mg, 0.04mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌4小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-30% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到14mg标题化合物。MS:(-)m/z 417.99(M-1)。

[0789] 实施例 47

[0790] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸

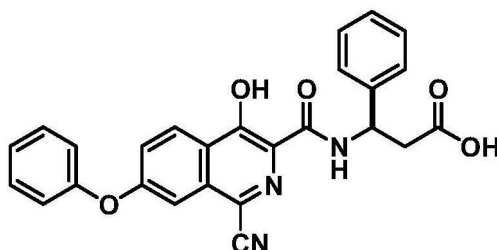
[0791]



[0792] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol)、(S)-3-氨基-3-苯基-丙酸 (62mg, 0.38mmol) (PepTech Corp., Burlington MA) 和甲醇钠 (19mg, 0.35mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (3mL)。将反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-50% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化得到 15mg 标题化合物。MS: (-) m/z 452.00 (M-1)。

[0793] 实施例 48

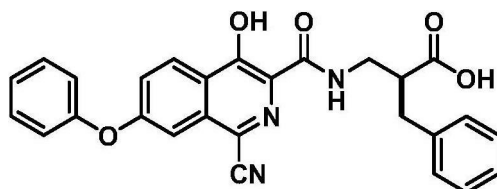
[0794] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-3-苯基-丙酸
[0795]



[0796] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol)、(R)-3-氨基-3-苯基-丙酸 (62mg, 0.38mmol, PepTech) 和甲醇钠 (19mg, 0.35mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (3mL)。将反应混合物加热回流 3 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-50% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化得到标题化合物 17mg。MS: (-) m/z 451.93 (M-1)。

[0797] 实施例 49

[0798] (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸
[0799]



[0800] a) (S)-3-氨基-2-苄基-丙酸

[0801] 将 Boc-(S)-3-氨基-2-苄基丙酸 (105mg, 0.38mmol, PepTech) 溶于 TFA (4mL) 和 CH₂Cl₂ (4mL)。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。在真空中除去挥发物, 并将残余物再次溶于 CH₂Cl₂ (4mL)。在真空中再次除去挥发物, 得到作为其 TFA 盐的标题化合物, 其用于下

一步,而无需进一步纯化。

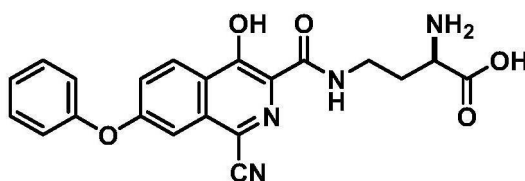
[0802] b) (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0803] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol)、(S)-3-氨基-2-苄基-丙酸 (作为 TFA 盐的粗品, 0.38mmol) 和甲醇钠 (40mg, 0.74mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (3mL)。将反应混合物加热回流 3 小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-50% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化得到 17mg 标题化合物。MS: (-) m/z 465.96 (M-1)。

[0804] 实施例 50

[0805] (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0806]



[0807] a) (R)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸

[0808] 将 Boc-D-Dab(Fmoc)-OH (206mg, 0.5mmol, Oakwood Products) 和 哌啶 (0.3mL, 3.03mmol) 溶于 DMF (1.6mL)。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。在真空中除去挥发物,并将残余物直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0809] b) (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0810] 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (25mg, 0.08mmol)、(R)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (粗制, 0.47mmol) 和甲醇钠 (24mg, 0.44mmol) 悬浮于 2-甲氧基乙醇 (5mL)。将反应混合物加热回流 2 小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化得到 20mg 标题化合物。MS: (-) m/z 505.35 (M-1)。

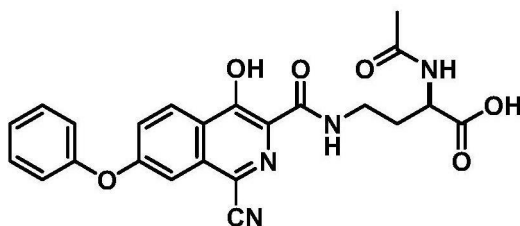
[0811] c) (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0812] 将 (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸 (40mg, 0.06mmol) 溶于 TFA (4mL) 和 CH₂Cl₂ (4mL)。将所得混合物在室温下搅拌 3 小时。在真空中除去挥发物,并将残余物再次溶于 CH₂Cl₂ (4mL)。在真空中再次除去挥发物,得到 19mg 作为其 TFA 盐的标题化合物。MS: (-) m/z 405.27 (M-1)。

[0813] 实施例 51

[0814] (R)-2-乙酰氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0815]

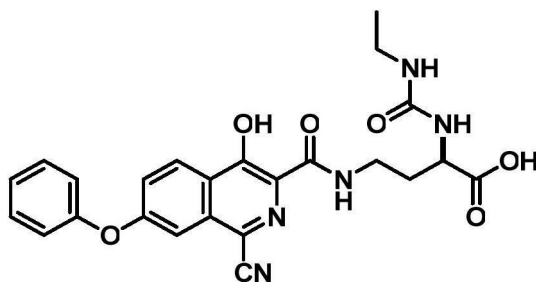


[0816] 将在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 丁酸 (15mg, 0.03mmol) 冷却至 0°C 。向该溶液中加入三乙胺 (0.03mL, 0.21mmol) 和乙酸酐 ($4\ \mu\text{L}$, 0.05mmol)。在 0°C 下搅拌 5 分钟后, 加入 H_2O (10mL) 和 EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸 (1mL)。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化得到 10mg 标题化合物。MS: (-) m/z 447.21 (M-1)。

[0817] 实施例 52

[0818] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3-乙基脲基) 丁酸

[0819]

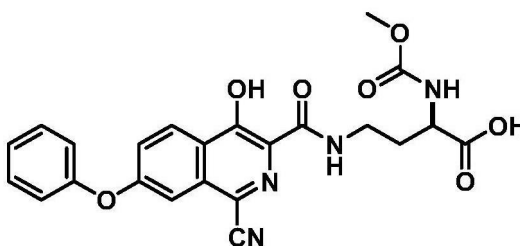


[0820] 将在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 丁酸 (15mg, 0.03mmol) 冷却至 0°C 。向该溶液中加入三乙胺 (0.03mL, 0.21mmol) 和异氰酸乙酯 ($5\ \mu\text{L}$, 0.06mmol)。在 0°C 下搅拌 40 分钟后, 加入 H_2O (10mL) 和 EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸 (1mL)。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化得到 13mg 标题化合物。MS: (-) m/z 476.25 (M-1)。

[0821] 实施例 53

[0822] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(甲氧基羰基氨基) 丁酸

[0823]



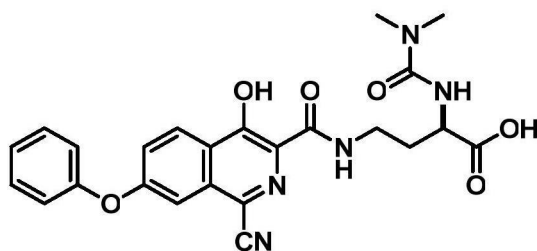
[0824] 将在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 丁酸 (15mg, 0.03mmol) 冷却至 0°C 。向该溶液中加入三乙胺 (0.03mL, 0.21mmol)

和氯甲酸甲酯 (4 μ L, 0.05mmol)。在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 5 分钟后,加入 H₂O(10mL) 和 EtOAc(10mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸 (1mL)。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 5mg 标题化合物。MS: (-)m/z 463.21 (M-1)。

[0825] 实施例 54

[0826] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3,3-二甲基脛基)丁酸

[0827]

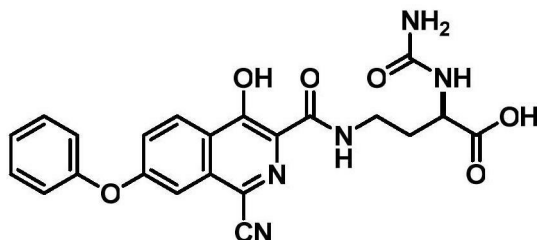


[0828] 将在 CH₂Cl₂(1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸 (16mg, 0.03mmol) 冷却至 0 $^{\circ}$ C。向该溶液中加入三乙胺 (0.05mL, 0.31mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (4 μ L, 0.05mmol)。在室温下搅拌 16 小时后,加入 H₂O(10mL) 和 EtOAc(10mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸 (1mL)。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 9mg 标题化合物。MS: (-)m/z 476.25 (M-1)。

[0829] 实施例 55

[0830] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-脛基丁酸

[0831]

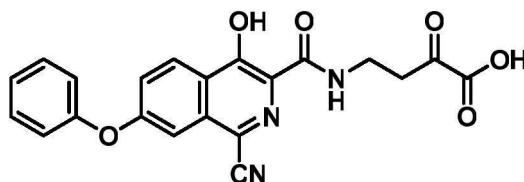


[0832] 将在 CH₂Cl₂(1.5mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸 (21mg, 0.04mmol) 冷却至 0 $^{\circ}$ C。向该溶液中加入三乙胺 (0.05mL, 0.32mmol) 和 (三甲基硅烷)异氰酸酯 (0.02mL, 0.16mmol)。在室温下搅拌 16 小时后,加入 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸 (1mL)。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (含有 0.5% 甲酸的 0-20% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 5mg 标题化合物。MS: (-)m/z 448.29 (M-1)。

[0833] 实施例 56

[0834] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸

[0835]



[0836] a) (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟丁酸

[0837] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(200mg, 0.63mmol)、(S)-4-氨基-2-羟丁酸(372mg, 3.13mmol, Sigma-Aldrich)和甲醇钠(155mg, 2.87mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(7mL)。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(20mL)和EtOAc(20mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-20% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到180mg标题化合物。MS:(-)_{m/z} 406.28(M-1)。

[0838] b) (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基丁酸甲酯

[0839] 向(S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟丁酸(73mg, 0.18mmol)在无水MeOH(25mL)中的溶液中加入浓H₂SO₄(3滴)。将反应混合物加热回流20小时。在真空中除去挥发物,并通过急骤层析(0-30% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到54mg标题化合物。MS:(-)_{m/z} 420.26(M-1)。

[0840] c) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸甲酯

[0841] 向(S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基丁酸甲酯(54mg, 0.13mmol)在无水CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(65mg, 0.15mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入2% Na₂S₂O₃(6mL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。使层分离,并用H₂O洗涤有机层。用MgSO₄干燥,浓缩,并通过急骤层析(0-20% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到34mg标题化合物。MS:(-)_{m/z} 418.24(M-1)。

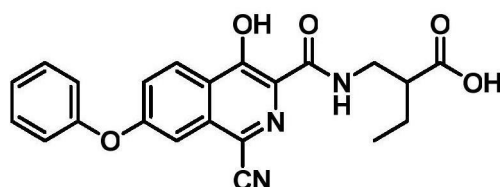
[0842] d) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸

[0843] 将4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸甲酯(34mg, 0.08mmol)溶于MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)。在室温下搅拌2小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-20% MeOH/CH₂Cl₂)得到标题化合物20mg。MS:(-)_{m/z} 404.14(M-1)。

[0844] 实施例57

[0845] 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)甲基)丁酸

[0846]



[0847] a) 2-氰丁酸甲酯

[0848] 在0℃下,向2-氰乙酸甲酯(2.0mL, 22.61mmol, Acros)和DBU(3.4mL, 22.61mmol)在DMF(22mL)的溶液中逐滴加入碘乙烷(2.0mL, 24.90mmol)。将反应混合物加热至70℃,进行20小时。冷却至室温后,加入H₂O(150mL)和EtOAc(150mL)。使层分离,并用EtOAc萃取

水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化得到 300mg 标题化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): $\delta = 3.82$ (s, 3H), 3.48 (dd, 1H, $J = 5.9$ Hz 与 6.8Hz), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.12 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

[0849] b) 2-氨基-丁酸甲酯

[0850] 向雷尼-Ni (1.9g, 50%, 于 H_2O 中, 使用前用 EtOH 润洗 3 次) 在 EtOH (20mL) 中的浆液中加入 2-氰丁酸甲酯 (200mg, 1.57mmol)。在氢气环境和室温下搅拌反应混合物 20 小时。然后将液体小心移入另一烧瓶, 并用 EtOH 洗涤金属两次。在真空中浓缩合并的 EtOH 溶液, 得到 200mg 标题化合物, 其用于下一步, 而无需进一步纯化。

[0851] c) 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-丁酸甲酯

[0852] 将在 MeOH (3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (60mg, 0.19mmol) 和 2-氨基-丁酸甲酯 (粗制, 1.57mmol) 在 $150^\circ C$ 下于微波中加热 3 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余油, 得到 55mg 标题化合物。MS: (-) m/z 418.14 (M-1)。

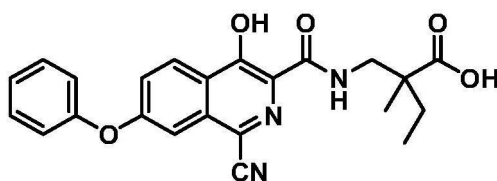
[0853] d) 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)甲基)丁酸

[0854] 将 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-丁酸甲酯 (55mg, 0.13mmol) 溶于 MeOH (3mL) 和 2N NaOH (3mL)。在室温下搅拌 16 小时后, 去除部分溶剂 (直至剩余 3-4mL)。加入 H_2O (15mL) 和 1N 盐酸直到 pH 为 1。过滤所得悬浮液。用 H_2O 洗涤固体, 并干燥, 得到 35mg 标题化合物。MS: (-) m/z 404.32 (M-1)。

[0855] 实施例 58

[0856] 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-2-甲基-丁酸

[0857]



[0858] a) 2-氰基-丁酸叔丁酯

[0859] 在 $0^\circ C$ 下, 向氰乙酸叔丁酯 (10.0mL, 69.99mmol) (TCI America, Portland OR) 和 DBU (10.5mL, 69.99mmol) 在 DMF (70mL) 的溶液中逐滴加入碘乙烷 (6.8mL, 84.00mmol)。将反应混合物加热至 $70^\circ C$, 进行 20 小时。冷却至室温后, 加入 H_2O (350mL) 和 EtOAc (350mL)。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化得到 5g 标题化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): $\delta = 3.36$ (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz and 6.3Hz), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.11 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz)。

[0860] b) 2-氰基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0861] 在 $0^\circ C$ 下, 向 2-氰基-丁酸叔丁酯 (810mg, 4.79mmol) 和 DBU (1.4mL, 9.58mmol) 在 DMF (5mL) 的溶液中逐滴加入碘甲烷 (1.2mL, 19.20mmol)。将反应混合物加热至 $40^\circ C$, 进行 24 小时。冷却至室温后, 加入 H_2O (50mL) 和 EtOAc (50mL)。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/ 己烷) 纯化得到

650mg 标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 2.05-1.6(m, 2H), 1.53(s, 3H), 1.50(s, 9H), 1.07(t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0862] c) 2-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0863] 向雷尼-Ni(2.9g, 50%, 在使用前用 EtOH 润洗 3 次) 在 EtOH(40mL) 中的浆液中加入 2-氰基-2-甲基-丁酸叔丁酯(650mg, 3.55mmol)。在氢气环境和室温下搅拌反应混合物 16 小时。然后将液体小心移入另一烧瓶,并用 EtOH 洗涤金属两次。在真空中浓缩合并的 EtOH 溶液,得到 600mg 标题化合物,其直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0864] d) 2-[[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-甲基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0865] 将在 MeOH(3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(55mg, 0.17mmol) 和 2-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯(88mg 粗品, 0.47mmol) 在 140°C 下于微波中加热 1 小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油得到标题化合物 60mg。MS:(-)m/z 474.24(M-1)。

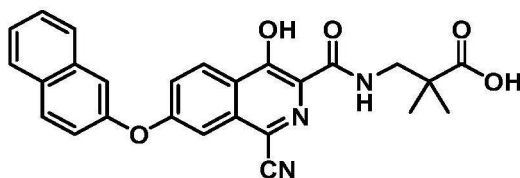
[0866] e) 2-[[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-甲基-2-甲基-丁酸

[0867] 将 2-[[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-甲基-2-甲基-丁酸叔丁酯(45mg, 0.10mmol) 溶于 TFA(1.7mL) 和 CH₂Cl₂(1.7mL)。将所得混合物在室温下搅拌 2 小时。在真空中除去挥发物,并将残余物再次溶于 CH₂Cl₂(4mL)。在真空中再次除去挥发物,得到 36mg 标题化合物。MS:(-)m/z 418.14(M-1)。

[0868] 实施例 59

[0869] 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0870]



[0871] a) 1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0872] 将 4-羟基-1-碘-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(130mg, 0.28mmol) 和 CuCN(49mg, 0.55mmol) 悬浮于 DMF(1.1mL)。在 120°C 下加热反应混合物 7 分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化得到 75mg 标题化合物。MS:(-)m/z 369.24(M-1)。

[0873] b) 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[0874] 将在 EtOH(3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(15mg, 0.04mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(24mg, 0.16mmol) 在 150°C 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油,得到 18mg 标题化合物。MS:(-)m/z 482.36(M-1)。

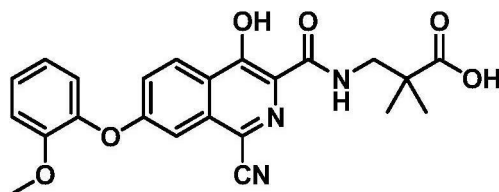
[0875] c) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0876] 将 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (18mg, 0.04mmol) 溶于 MeOH (3mL) 和 2N NaOH (3mL)。在室温下搅拌 4 小时后, 加入 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 10mg 标题化合物。MS: (-) m/z 453.90 (M-1)。

[0877] 实施例 60

[0878] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0879]



[0880] a) 1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0881] 将 4-羟基-1-碘-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.33mmol) 和 CuCN (60mg, 0.67mmol) 悬浮于 DMF (1.3mL)。在 120°C 下加热反应混合物 7 分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂ (30mL), 并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化得到 100mg 标题化合物。MS: (-) m/z 349.28 (M-1)。

[0882] b) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

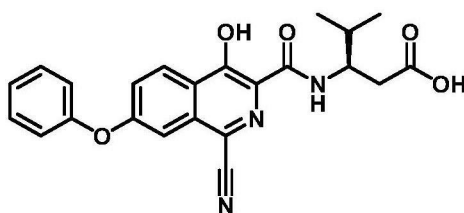
[0883] 将在 EtOH (3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (23mg, 0.07mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (38mg, 0.26mmol) 在 150°C 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化残余油, 得到 20mg 标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 8.36 (d, 1H, J = 9.0Hz), 8.29 (t, 1H, J = 6.2Hz), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.33-7.22 (m, 1H), 7.20-6.98 (m, 3H), 4.23 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.80 (s, 3H), 3.60 (d, 2H, J = 6.2Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.0Hz), 1.29 (s, 6H)。

[0884] c) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0885] 将 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (20mg, 0.04mmol) 溶于 MeOH (3mL) 和 2N NaOH (3mL)。在室温下搅拌 4 小时后, 加入 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 12mg 标题化合物。MS: (-) m/z 434.01 (M-1)。

[0886] 实施例 61

[0887] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酸
[0888]

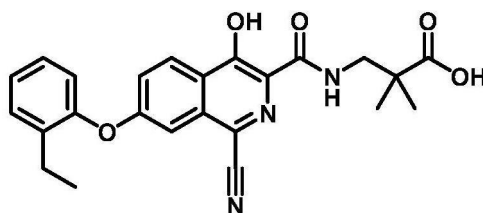


[0889] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16 毫摩尔)、(R)-3-氨基-4-甲基戊酸盐盐酸盐 (52mg, 0.31 毫摩尔) (Chem-Impex International Inc., Wood Dale IL) 和甲醇钠 (25mg, 0.46 毫摩尔) 在 2-甲氧基乙醇中的混合物在 130°C 下搅拌 2 小时, 冷却至室温, 并用 1N HCl 酸化。在二氯甲烷和水之间分离混合物。用无水硫酸钠干燥有机层, 并在真空中浓缩。通过具有 1% 乙酸、乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶急骤柱层析纯化残余物, 得到呈黄色固体的标题化合物 (9mg): MS: (+)m/z 420.06 (M+1), (-)m/z 418.02 (M-1)。

[0890] 实施例 62

[0891] 3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0892]



[0893] a) 1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0894] 将 7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯 (1.5g, 3.34 毫摩尔) 和氰化铜 (598ml, 6.68 毫摩尔) 在无水二甲基甲酰胺 (13ml) 中的混合物回流 5 分钟, 将其冷却至室温, 加入二氯甲烷并搅拌 5 分钟。过滤悬浮液。用 0.1N HCl 洗涤滤液, 用水、盐水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。用乙腈使残余物重结晶。过滤晶体并干燥, 得到呈白色固体的标题化合物 (902mg): MS: (+)m/z 349.08 (M+1), (-)m/z 347.10 (M-1)。

[0895] b) 3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[0896] 将 1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.14 毫摩尔) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (41mg, 0.43 毫摩尔) 在无水乙醇 (0.7ml) 中的混合物在 130°C 下搅拌 2 小时, 在 150°C 下搅拌 1 小时, 之后将其冷却至室温, 浓缩并通过具有乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶急骤柱层析, 得到呈无色油状的标题化合物 (20.3mg): MS: (+)m/z 462.22 (M+1), (-)m/z 460.10 (M-1)。

[0897] c) 3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

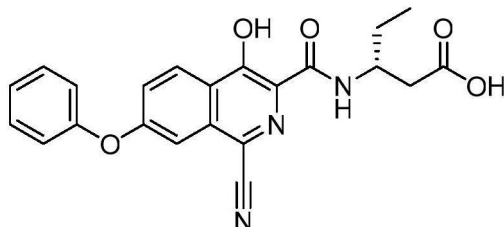
[0898] 将 3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二

甲基 - 丙酸乙酯 (20.3mg, 0.04 毫摩尔) 和 1N NaOH (0.4ml, 0.4 毫摩尔) 的混合物在四氢呋喃 (0.5ml) 和甲醇 (1ml) 的混合物在室温下搅拌三天, 浓缩并用 1N HCl 酸化至 pH = 3。过滤沉淀物, 干燥, 得到呈白色固体的标题化合物 (15mg): MS: (+)m/z 434.21 (M+1), (-)m/z 432.15 (M-1)。

[0899] 实施例 63

[0900] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[0901]

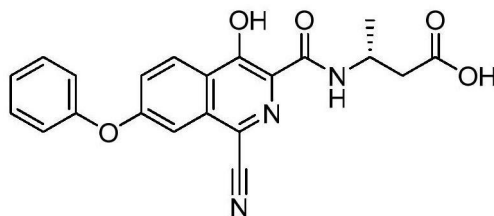


[0902] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-(R)-氨基-戊酸 (82mg, 0.7mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液 (0.5M; 1.4mL, 0.7mmol)。将容器密封, 并在 CEM 微波仪中加热至 130°C, 进行 150 分钟。用水稀释反应混合物, 用 1N 盐水处理。通过 MPLC (二氯甲烷-乙酸乙酯) 纯化粗制沉淀物, 得到类白色固体的标题化合物, 产率为 73%。MS ESI(-)m/e: 403.9928 (M-1)。

[0903] 实施例 64

[0904] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0905]

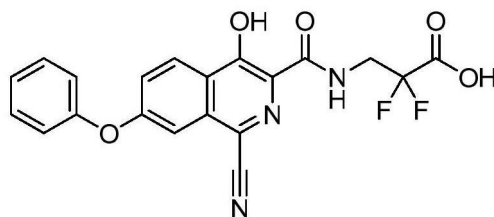


[0906] 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-(R)-氨基-丁酸 (103mg, 1.0mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 并溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)。将甲醇钠 (54mg, 1.0mmol) 加入该溶液, 并密封该容器。在 CEM 微波仪中将反应加热至 140°C, 进行 4 小时。完成后, 用水稀释反应混合物, 并用 1N 盐酸处理。将沉淀物溶于二氯甲烷, 并用无水硫酸钠干燥。通过 MPLC (二氯甲烷-乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到呈浅黄色固体的标题化合物, 产率为 75%。MS ESI(-)m/e: 390.091 (M-1)。

[0907] 实施例 65

[0908] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二氟-丙酸

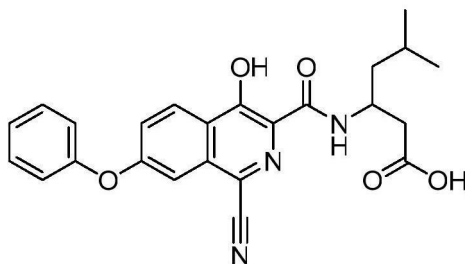
[0909]



[0910] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-氨基-2,2-二氟-丙酸盐 (122mg, 0.75mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液 (0.5M; 3mL, 1.5mmol)。将容器密封, 并在 CEM 微波仪中加热至 130°C, 进行 150 分钟。用水稀释反应混合物, 用 1N 盐酸处理, 用乙酸乙酯萃取三次, 然后用硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂, 得到呈橘黄色固体的标题化合物, 产率为 51%。MS ESI(-)m/e: 412.1027(M-1)。

[0911] 实施例 66

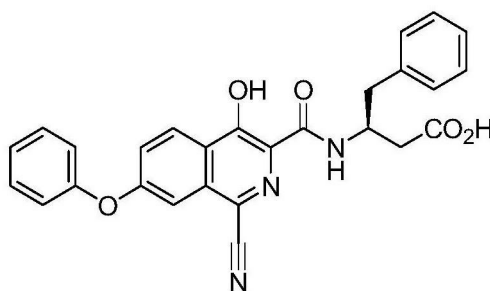
[0912] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-5-甲基-己酸
[0913]



[0914] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-氨基-5-甲基-己酸 (175mg, 1.2mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液 (0.5M; 2.4mL, 1.2mmol)。将容器密封, 并在 CEM 微波仪中加热至 130°C, 进行 4.5h。用水稀释反应混合物, 用 1N 盐酸处理, 用乙酸乙酯萃取三次, 然后用硫酸钠干燥。通过 MPLC (二氯甲烷-甲醇) 纯化粗产物, 得到呈类白色固体的标题化合物, 产率为 41%。MS ESI(-)m/e: 432.1062(M-1)。

[0915] 实施例 67

[0916] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-4-苯基-丁酸
[0917]



[0918] a) (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-4-苯基-丁酸叔丁酯

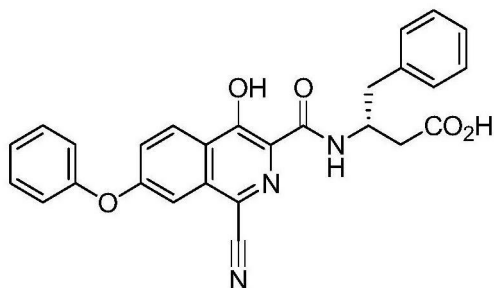
[0919] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (40mg, 0.125mmol) 和 (S)-3-氨基-4-苯基-丁酸叔丁酯 (88mg, 0.375mmol) (Acros Organics, Thermo Fisher Scientific, Morris Plains NJ) 在 2-甲氧基乙醇 (10mL) 的混合物回流 1.5h。在真空中浓缩反应混合物, 并通过柱色谱 (0-40% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到 50mg 标题化合物。MS: (-)m/z 522.25(M-1)。

[0920] b) (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-4-苯基-丁酸

[0921] 将 (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸叔丁酯 (50mg, 0.096mmol) 溶于 CH_2Cl_2 (4mL), 并在冰浴中冷却。加入三氟乙酸 (4mL), 在室温下搅拌混合物 2h。在真空中蒸发溶剂, 并在饱和 NaHCO_3 和 EtOAc 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入盐酸 (1M) 直到 pH 为约 2。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩。首先用柱色谱 (0-40% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 然后通过制备型 TLC (60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化, 得到 20mg 呈淡褐色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 468.14 (M+1)。

[0922] 实施例 68

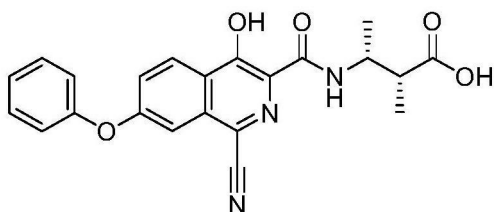
[0923] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸
[0924]



[0925] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (40mg, 0.125mmol)、(R)-3-氨基-4-苯基-丁酸 HCl 盐 (270mg, 1.25mmol) (PepTech Corporation) 和 NaOMe (101mg, 1.88mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (10mL) 中的混合物回流 1.5h。在真空中浓缩反应混合物, 并在 EtOAc 和水间分离残余物。在剧烈搅拌下加入盐酸 (1M) 直到 pH 约 2。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (5-40% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物。然后将分离的化合物溶于 MeOH (2mL), 并用 2M NaOH (2mL) 处理 2h。加入盐酸 (1M) 酸化混合物, 并用 EtOAc 萃取混合物。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩。通过柱色谱 (5-40% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化残余物, 得到 33mg 标题化合物。MS: (+)m/z 468.06 (M+1)。

[0926] 实施例 69

[0927] (2R, 3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸
[0928]



[0929] a) (2R, 3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0930] 将 (2R, 3R, α R)-3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯 (220mg, 0.599mmol) (Davies and Walters (1994) J. Chem. Soc. Perkins Trans. 1:1129-1139) 和在碳 (100mg) 上的 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 在 EtOH (10mL) 中的混合物在 H_2 环境 (1atm (大气压)) 下搅拌 48h, 然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 得到 71mg 标题化合物, 将其用于下一步, 而无需纯化。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ = 3.50-3.70 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (d, 3H, J = 7.0Hz), 1.28 (d, 3H, J = 7.0Hz)。

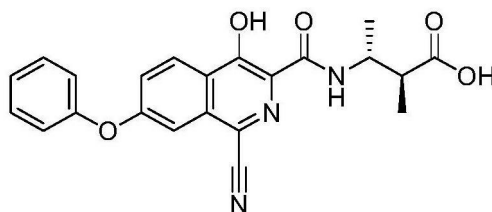
[0931] b) (2R, 3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0932] 将 (2R, 3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (20mg, 0.117mmol)、1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (25mg, 0.078mmol) 和三乙胺 (0.050mL) 在 EtOH(2mL) 中的混合物在微波反应器中于 140°C 下加热 6h。将反应混合物浓缩至干燥, 并将残余物再次溶于 CH₂Cl₂, 并使其通过硅胶塞。在蒸发溶剂后, 将残余物溶于 CH₂Cl₂(3mL), 并用三氟乙酸 (2mL) 处理 2h。在真空中浓缩混合物, 将所得残余物溶于饱和 NaHCO₃, 并用醚洗涤数次。将水层酸化至 pH 约 2, 并用 EtOAc 萃取。用 MgSO₄ 干燥有机层, 并浓缩, 得到 9.4mg 呈浅粉色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 404.32 (M-1)。

[0933] 实施例 70

[0934] (2S, 3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0935]



[0936] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸

[0937] 在室温下, 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (140mg, 0.44mmol)、2M NaOH(3mL)、MeOH(3mL) 和 THF(3mL) 的混合物搅拌 5h。将反应混合物浓缩至大约其原体积的三分之一, 然后放置于冰浴中。加入盐酸 (1M) 直至 pH 约 2, 并用 EtOAc 萃取混合物。用 MgSO₄ 干燥有机层, 并浓缩得到 132mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 305.26 (M-1)。

[0938] b) (2S, 3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0939] 将 (2S, 3R, αR)-3-(N-苄基-N-α-甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯 (360mg, 0.981mmol) 和碳 (150mg) 上的 20% Pd(OH)₂ 在 EtOH(10mL) 中的混合物在 H₂ 环境 (1atm) 下搅拌 48h, 然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 得到 117mg 标题化合物, 将其用于下一步, 而无需纯化。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 3.05-3.25(m, 1H), 2.18-2.34(m, 1H), 1.45(s, 9H), 1.10(d, 3H, J = 7.0Hz), 1.09(d, 3H, J = 6.6Hz)。

[0940] c) (2S, 3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0941] 向烧瓶中盛入 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸 (40mg, 0.13mmol)、HOBT(18mg, 0.13mmol) 和 CH₂Cl₂(2mL)。加入 EDC(35mg, 0.18mmol), 并搅拌混合物 10min。然后加入 (2S, 3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (22mg, 0.13mmol) 和 Hunig's 碱 (0.050mL, 0.26mmol), 在室温下搅拌所得混合物 16h。加入盐酸 (0.1M) 以酸化混合物, 用 EtOAc 萃取混合物。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-10% EtOAc/ 己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 32mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 460.31 (M-1)。

[0942] d) (2S, 3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲

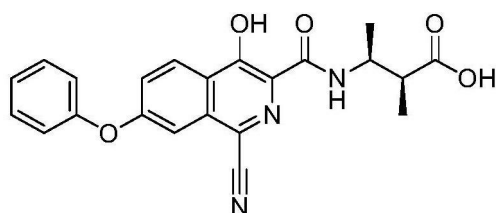
基-丁酸

[0943] 在 0°C 下, 向 (2S, 3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸叔丁酯 (32mg, 0.069mmol) 在 CH₂Cl₂ (3mL) 的溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 在室温下搅拌混合物 2h。在真空中浓缩混合物, 将所得残余物溶于饱和 NaHCO₃, 用醚洗涤数次。用 4M HCl 将水层酸化至 pH 约 2, 通过过滤分离所得沉淀物, 得到 24mg 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 404.32 (M-1)。

[0944] 实施例 71

[0945] (2S, 3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0946]



[0947] a) (2S, 3S)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0948] 将在 EtOH (10mL) 中的 (2S, 3S, αS)-3-(N-苄基-N-α-甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯 (245mg, 0.668mmol) 和在碳 (100mg) 上的 20% Pd(OH)₂ 的混合物在 H₂ 环境 (1atm) 下搅拌 48h, 然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 得到 86mg 标题化合物, 将其用于下一步而无需纯化。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 5.5 (broad), 3.45-3.65 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (d, 3H, J = 6.6Hz), 1.26 (d, 3H, J = 7.0Hz)。

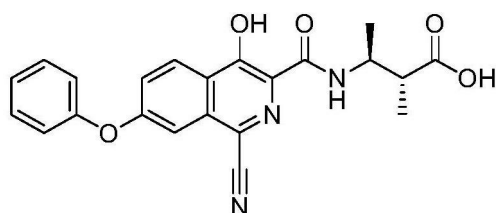
[0949] b) (2S, 3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0950] 将 (2S, 3S)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (20mg, 0.12mmol)、1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (25mg, 0.078mmol) 和三乙胺 (0.050mL) 在 EtOH (2mL) 中的混合物于微波反应器中在 140°C 加热 6h。将反应混合物浓缩至干燥, 并将残余物再次溶于 CH₂Cl₂, 并使其通过硅胶塞。蒸发溶剂后, 将残余物溶于 CH₂Cl₂ (3mL), 并用三氟乙酸 (2mL) 处理 2h。在真空中浓缩混合物, 并将所得残余物加入饱和 NaHCO₃, 并用醚洗涤数次。将水层酸化至 pH 约 2 并用 EtOAc 萃取。用 MgSO₄ 干燥有机层, 并浓缩得到 11.1mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 404.32 (M-1)。

[0951] 实施例 72

[0952] (2R, 3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0953]



[0954] a) (2R, 3S)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0955] 将 (2R, 3S, α S)-3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯 (458mg, 1.25mmol) 和碳 (200mg) 上的 20% Pd(OH)₂ 在 EtOH (10mL) 中的混合物在 H₂ 环境下 (1atm) 搅拌 48h, 然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 得到 172mg 标题化合物, 将其用于下一步而无需纯化。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 8.4 (broad)、3.45-3.65 (m, 1H), 2.70-2.80 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 (d, 3H, J = 7.0Hz), 1.29 (d, 3H, J = 7.0Hz)。

[0956] b) (2R, 3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸叔丁酯

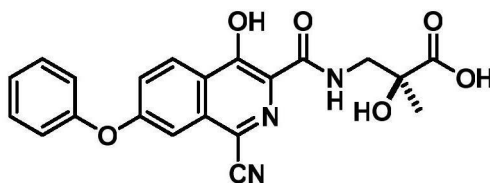
[0957] 向烧瓶中盛入 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸 (40mg, 0.13mmol)、HOBt (18mg, 0.13mmol) 和 CH₂Cl₂ (2mL)。加入 EDC (35mg, 0.18mmol), 并搅拌混合物 10min。然后加入 (2R, 3S)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (22mg, 0.13mmol) 和 Hunig's 碱 (0.050mL, 0.26mmol), 在室温下搅拌反应混合物 3 天。加入盐酸 (0.1M) 以酸化混合物, 并用 EtOAc 萃取混合物。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-10% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物得到 30mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 460.31 (M-1)。

[0958] c) (2R, 3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0959] 在 0°C 下, 向 (α R, 3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸叔丁酯 (30mg, 0.065mmol) 在 CH₂Cl₂ (3mL) 的溶液中加入三氟乙酸 (2mL), 并在室温下搅拌混合物 2h。在真空中浓缩混合物, 并将所得残余物溶于饱和 NaHCO₃, 用醚洗涤数次。用 4M HCl 将水层酸化至 pH 约 2, 通过过滤分离所得沉淀物, 得到 20mg 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 404.32 (M-1)。

[0960] 实施例 73

[0961] (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸
[0962]



[0963] a) (S)-3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酸盐盐酸盐

[0964] 在密封管中将 ((2S, 4S)-2-叔丁基-4-甲基-5-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲氨基甲酸甲酯 (310mg, 1.27mmol) (Huang et al. (2006) Tetrahedron: Asymmetry 17(22):3152-3157) 悬浮于 6N HCl (12.7mL)。将反应混合物在 110-120°C 下加热 16 小时, 然后冷却至室温。用 H₂O (12mL) 稀释反应粗品, 然后用 EtOAc 萃取两次。浓缩水层, 得到 187mg 标题化合物, 将其直接用于下一步而无需纯化。

[0965] b) (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸甲酯

[0966] 将 1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol)、(S)-3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酸盐盐酸盐 (20mg, 0.13mmol) 和 NaOMe (14mg, 0.25mmol) 在 MeOH (2mL) 的混合物在 140°C 下于微波中加热 2 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/ 己烷) 纯化残余油, 得到 9mg 标题化合物。¹H

NMR(CDC1₃, 200MHz): δ = 13.78 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 9.8Hz), 8.20 (t, 1H, J = 5.9Hz), 7.60-7.42 (m, 4H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.61-3.51 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

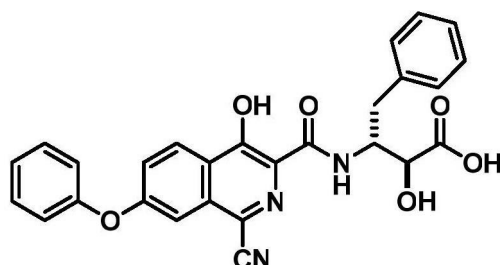
[0967] c) (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸

[0968] 将 (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸甲酯 (9mg, 0.02mmol) 溶于 MeOH (0.4mL) 和 2N NaOH (0.4mL)。在室温下搅拌 16 小时后, 加入 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 6mg 标题化合物。MS: (-) m/z 406.13 (M-1)。

[0969] 实施例 74

[0970] (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0971]



[0972] a) (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯

[0973] 将 1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (15mg, 0.05mmol)、(2S, 3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酸盐盐酸盐 (40mg, 0.17mmol) (Yuan et al. (1993) J Med Chem 36:211-220) 和 NaOMe (18mg, 0.33mmol) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在 140°C 下于微波中加热 2 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化残余油, 得到 4mg 标题化合物。MS: (-) m/z 496.14 (M-1)。

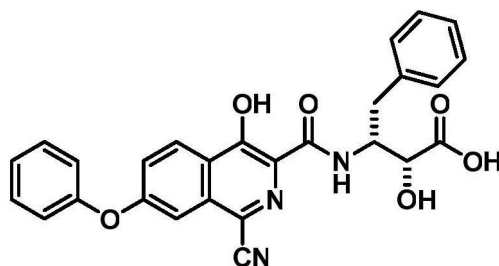
[0974] b) (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0975] (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯 (4mg, 0.01mmol) 溶于 MeOH (2mL) 和 2N NaOH (2mL)。在室温下搅拌 6 小时后, 加入 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到 3mg 标题化合物。MS: (-) m/z 482.30 (M-1)。

[0976] 实施例 75

[0977] (2R, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0978]



[0979] a) (2R, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯

[0980] 将 1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol)、(2R, 3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯 (43mg, 0.13mmol) 和 Et_3N (0.04mL, 0.27mmol) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在 150℃ 下于微波中加热 3 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-10% EtOAc/ CH_2Cl_2) 纯化残余油, 得到 7mg 标题化合物。MS: (-) m/z 496.34 (M-1)。

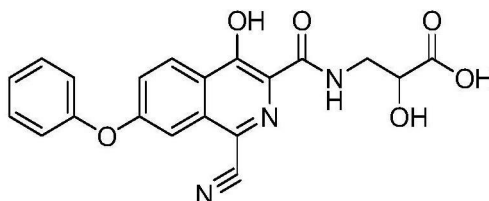
[0981] b) (2R, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0982] (2R, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯 (4mg, 0.01mmol) 溶于 MeOH (2mL) 和 2N NaOH (2mL)。搅拌 6 小时后在室温下, 加入 H_2O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化得到 3mg 标题化合物。MS: (-) m/z 482.17 (M-1)。

[0983] 实施例 76

[0984] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-羟基-丙酸

[0985]

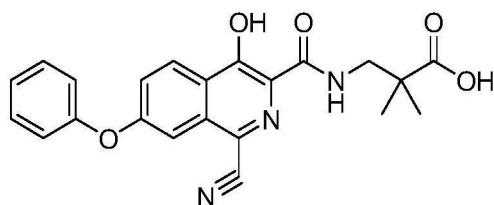


[0986] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 3-氨基-2-羟基-丙酸 (164mg, 1.56mmol) (Aldrich) 在 0.5M NaOMe/MeOH (2.5mL, 1.25mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 40min。浓缩反应混合物, 并将残余物溶于水 (70mL) 中。通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 121mg (0.3mmol) 标题化合物, 产率为 98%。LC-MS ESI-: 392.00 (M-1)。

[0987] 实施例 77

[0988] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0989]

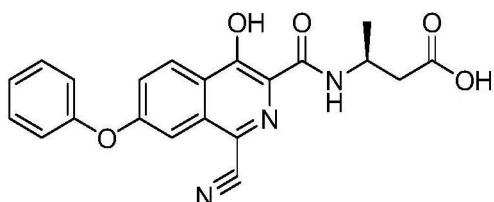


[0990] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (82mg, 0.26mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 (90mg, 0.77mmol) (ChemBridge) 在 0.5M NaOMe/MeOH(1.0mL, 0.5mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 40min。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水 (70mL)。通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并干燥。用 MeOH(2mL) 研磨粗产物。收集固体并干燥,得到 54.4mg (0.13mmol) 标题化合物,产率为 51%。LC-MS ESI⁻:404.03(M-1)⁻。

[0991] 实施例 78

[0992] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[0993]

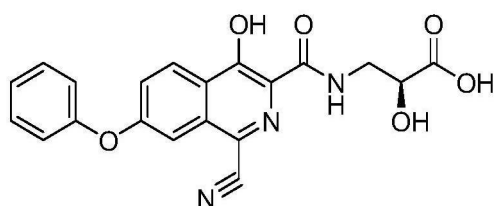


[0994] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (110mg, 0.34mmol) 和 3-(S)-氨基-丁酸 HCl 盐 (475mg, 3.4mmol) (Oakwood Products) 在 2-甲氧基乙醇 (10mL) 中的混合物中加入 NaOMe 固体 (330mg, 6.12mmol)。将所得混合物回流 7h。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水 (100mL)。通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4,然后用 EtOAc 萃取。用水、盐水洗涤有机层,并用 MgSO₄ 干燥。过滤并浓缩。用 (1/1)EtOAc/己烷研磨粗产物。收集固体并在真空中干燥,得到 52mg (0.13mmol) 标题化合物,产率为 39%。LC-MS ESI⁻:390.02(M-1)⁻。

[0995] 实施例 79

[0996] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丙酸

[0997]



[0998] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 3-氨基-2-(S)-羟基-丙酸 (99mg, 0.94mmol) (Sigma-Aldrich) 在 0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL, 0.63mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 1h。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水 (70mL)。通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4,然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层,用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩,得到 113mg (0.29mmol) 标题化合物,产率为 93%。LC-MS ESI⁻:391.98(M-1)⁻。

[0999] 实施例 80

[1000] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1001]

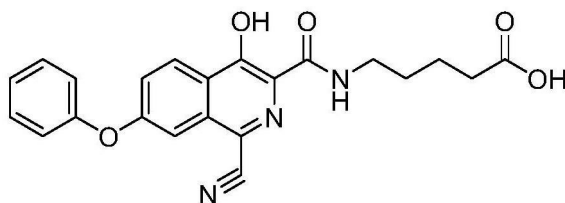


[1002] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和4-氨基丁酸(97mg, 0.94mmol)(Aldrich)在0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL, 0.63mmol)中的混合物在120℃下微波1h。用水(60mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到109mg(0.28mmol)标题化合物,产率为89%。LC-MS ESI⁻:390.04(M-1)⁻。

[1003] 实施例 81

[1004] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1005]

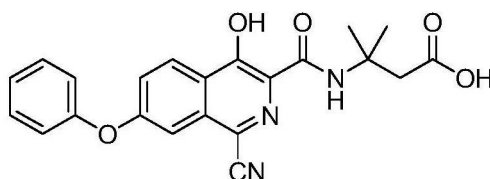


[1006] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和5-氨基-戊酸(110mg, 0.94mmol)(Aldrich)在0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL, 0.63mmol)中的混合物在120℃下微波1h。用水(60mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH = 3-4。收集沉淀物并干燥。用MeOH(2mL)研磨粗产物。收集固体并在真空中干燥,得到65mg(0.16mmol)标题化合物,产率为52%。LC-MS ESI⁻:404.03(M-1)⁻。

[1007] 实施例 82

[1008] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸

[1009]

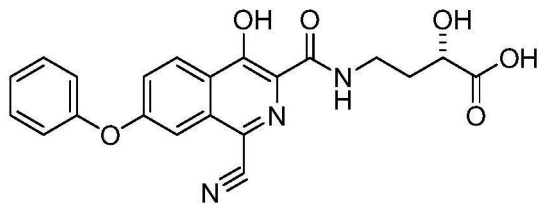


[1010] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和3-氨基-3-甲基-丁酸((97mg, 0.94mmol)(Oakwood)在DMF(3mL)的混合物中加入NaOMe固体(68mg, 1.25mmol)。将所得混合物在150-160℃油浴中加热3h。用水(100mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH = 3-4。收集沉淀物并干燥。通过硅胶层析纯化粗制残余物,用10-50% EtOAc/CH₂Cl₂洗脱。收集含有产物的部分并浓缩。用MeOH(2mL)研磨。收集固体并在真空中干燥,得到51mg(0.13mmol)标题化合物,产率为41%。LC-MS ESI⁻:404.06(M-1)⁻。

[1011] 实施例 83

[1012] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸

[1013]

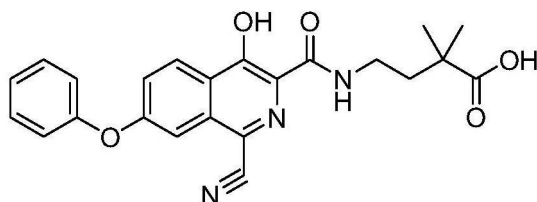


[1014] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 4-氨基-2-(S)-羟基-丁酸 (112mg, 0.94mmol) (Aldrich) 在 0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL, 0.63mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 1h。用水 (60mL) 稀释反应混合物, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4, 并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 119mg (0.29mmol) 标题化合物, 产率为 93%。LC-MS ESI⁻: 406.00 (M-1)⁻。

[1015] 实施例 84

[1016] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸

[1017]



[1018] a) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯

[1019] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (90mg, 0.28mmol) 和 4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯、三氟乙酸盐 (290mg, 1.12mmol) 在 MeOH(0.5mL) 的混合物中加入 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (加入 1.24mL, 0.61mmol), 直到混合物的 pH 达到 8。将所得混合物回流过夜。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 4, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化残余物, 用 5-50% EtOAc/己烷洗脱。收集含有所需产物的部分, 并浓缩。用 MeOH(2mL) 研磨所得固体。收集固体并在真空中干燥, 得到 23mg (0.053mmol) 标题化合物, 产率为 19%。LC-MS ESI⁻: 432.13 (M-1)⁻。

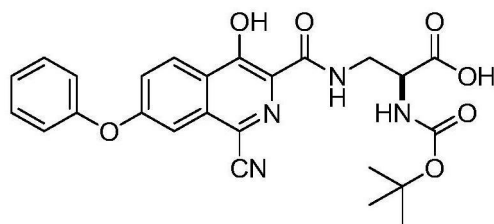
[1020] b) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸

[1021] 将 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯 (23mg, 0.05mmol) 在 3mL 的 (1/1/1) 1N NaOH/THF/MeOH 溶液中的混合物在室温下搅拌过夜。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到 11.5mg (0.027mmol) 标题化合物, 产率为 55%。LC-MS ESI⁻: 418.08 (M-1)⁻。

[1022] 实施例 85

[1023] 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1024]

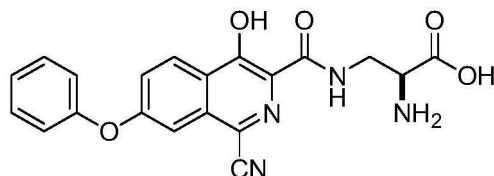


[1025] 向 20-mL 闪烁管盛入 1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol)、3- 氨基 -2- 叔丁氧基羰基氨基 - 丙酸 (319mg, 1.56mmol) (Bachem) 和 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (2.5mL, 1.25mmol)。将管盖紧,在 90-100°C 油浴中加热 2 天。用水 (70mL) 稀释反应混合物,通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到 108mg (0.22mmol) 标题化合物,产率为 71%。LC-MS ESI⁻:491.16(M-1)⁻。

[1026] 实施例 86

[1027] 2-(S)- 氨基 -3-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[1028]

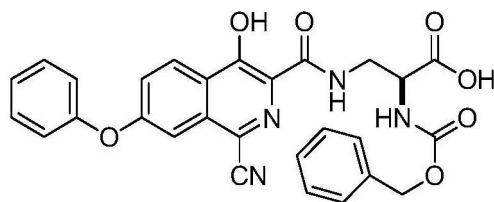


[1029] 向 2-(S)- 叔丁氧基羰基氨基 -3-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸 (90mg, 0.18mmol) 在 CH₂Cl₂ (2mL) 中的混合物中加入 TFA (0.5mL)。在室温下搅拌所得混合物 4h。浓缩反应混合物,并用水 (80mL) 处理残余物。通过 1N NaOH 水溶液将 pH 值调节至 9-10。然后通过 1N HCl 将其酸化至 pH = 4-5。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到 57mg (0.15mmol) 标题化合物,产率为 81%。LC-MS ESI⁻:391.08(M-1)⁻。

[1030] 实施例 87

[1031] 2-(S)- 苄氧基羰基氨基 -3-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[1032]

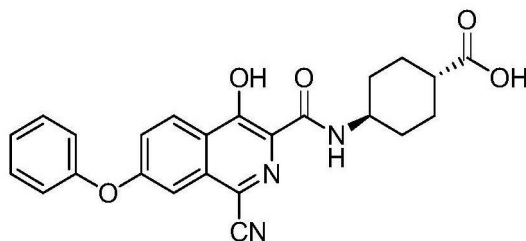


[1033] 向 1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羧酸甲酯 (200mg, 0.63mmol) 和 3- 氨基 -2-(S)- 苄氧基羰基氨基 - 丙酸 (745mg, 3.12mmol) (Bachem) 在 2- 甲氧基乙醇 (10mL) 的混合物中加入 NaOMe 固体 (135mg, 2.5mmol)。将所得混合物回流过夜。浓缩反应混合物。将残余物溶于水 (100mL),并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化,用 10-100% EtOAc (含 0.075% 乙酸)/CH₂Cl₂ (含 0.01% 乙酸) 洗脱,得到 91mg (0.17mmol) 标题化合物,产率为 28%。LC-MS ESI⁻:525.05(M-1)⁻。

[1034] 实施例 88

[1035] 反式 -4-[(1- 氰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 环己羧酸

[1036]



[1037] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (60mg, 0.19mmol) 和反式-4-氨基-环己羧酸 (107mg, 0.75mmol) 在 3mL 2-甲氧基乙醇的混合物中加入 NaOMe 固体 (30mg, 0.56mmol)。将所得混合物在 140℃ 下微波 1h。浓缩反应混合物并将残余物溶于水 (60mL) 中。通过 1N HCl 将其酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,并用水和 MeOH 润洗。干燥固体,得到 40mg (0.093mmol) 标题化合物,产率为 49%。LC-MS ESI⁻:430.00 (M-1)⁻。

[1038] 实施例 89

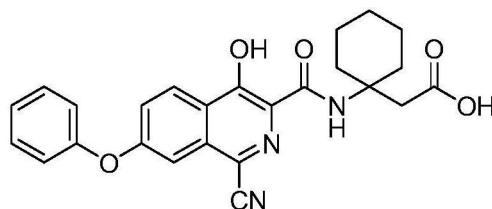
[1039] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸
[1040]



[1041] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (70mg, 0.22mmol) 和 4-氨基-3,3-二甲基-丁酸 HCl 盐 (110mg, 0.66mmol) (Oakwood Products) 在 0.5M NaOMe/MeOH (2.62mL, 1.31mmol) 中的混合物在 120℃ 下微波 1h。浓缩反应混合物并将残余物溶于水 (50mL) 中。通过 1N HCl 将其酸化至 pH = 3-4,并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层,用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。通过层析纯化粗产物,用 50-100% EtOAc/己烷洗脱,得到 7.2mg 标题化合物 (0.017mmol),产率为 7.8%。LC-MS ESI⁻:417.95 (M-1)⁻。

[1042] 实施例 90

[1043] {1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己基}-乙酸
[1044]

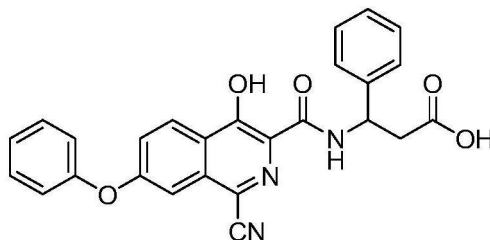


[1045] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 (1-氨基-环己基)-乙酸 (245mg, 1.56mmol) (Matrix Scientific, Columbia SC) 在 3mL DMF 的混合物中加入 NaOMe 固体 (67mg, 1.25mmol)。将所得混合物在 150℃ 油浴中加热 7h。用水 (100mL) 稀释反应混合物,并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,干燥,并通过硅胶层析纯化,用 10-70% EtOAc/己烷洗脱,得到 27mg (0.06mmol) 标题化合物,产率为 19%。LC-MS ESI⁻:443.95 (M-1)⁻。

[1046] 实施例 91

[1047] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸

[1048]

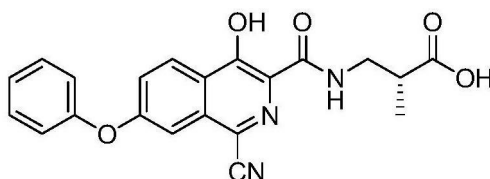


[1049] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 3-氨基-3-苯基-丙酸 (257mg, 1.56mmol) (Sigma-Aldrich) 在 3mL 的 DMF 的混合物中加入 NaOMe 固体 (67mg, 1.25mmol)。将所得混合物在 150℃ 油浴中加热 3h。冷却后, 过滤掉不溶物。用水 (100mL) 稀释滤液。通过加入 1N NaOH (pH = 约 10) 使该悬浮混合物变清澈。然后通过 1N HCl 将其酸化至 pH = 3-4 并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 103mg (0.227mmol) 标题化合物, 产率为 73%。LC-MS ESI⁻: 451.95 (M-1)⁻。

[1050] 实施例 92

[1051] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸

[1052]



[1053] a) 3-氨基-2-(R)-甲基-丙酸, 三氟乙酸盐

[1054] 将 3-叔丁氧基羰基氨基-2-(R)-甲基-丙酸 (250mg, 1.23mmol) (Sigma-Aldrich) 在 (1/2) TFA/CH₂Cl₂ (3mL) 中的混合物在室温下搅拌 4h, 将浓的残余物冻干失水, 得到 313mg 标题化合物。将该化合物直接用于下一步反应, 而无需进一步纯化。

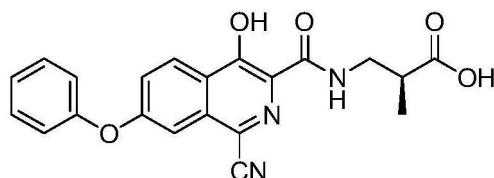
[1055] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸

[1056] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 和 3-氨基-2-(R)-甲基-丙酸, 三氟乙酸盐 (32mg, 0.32mmol) 的混合物中加入 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (1.52mL) (使混合物的 pH 为 8)。将所得混合物在 130℃ 下微波 1h。用水 (80mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 5-100% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 8.6mg (0.022mmol) 标题化合物, 产率为 14%。LC-MS ESI⁻: 390.12 (M-1)⁻。

[1057] 实施例 93

[1058] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸

[1059]



[1060] a) 3-氨基-2-(S)-甲基-丙酸, 三氟乙酸盐

[1061] 将 3-叔丁氧基羰基氨基-2-(R)-甲基-丙酸 (250mg, 1.23mmol) (Sigma-Aldrich) 在 (1/2) TFA/CH₂Cl₂ (3mL) 的混合物在室温下搅拌 4h, 并将浓的残余物加入甲苯, 并再次浓缩, 得到 330mg 标题化合物。将该化合物直接用于下一步反应, 而无需进一步纯化。

[1062] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸

[1063] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 和 3-氨基-2-(S)-甲基-丙酸, 三氟乙酸盐 (48mg, 0.47mmol) 在 EtOH (2mL) 中的混合物中加入 NaOMe 固体 (60mg) (将混合物的 pH 调节至 8-9 所需的量)。将所得混合物在 140°C 下微波 1h。用水稀释反应混合物 (60mL), 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。用 EtOAc 萃取。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 5-100% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 16.8mg (0.043mmol) 标题化合物, 产率为 28%。¹H NMR (200MHz) in DMSO-d₆, δ ppm: 14.78 (s, 1H), 12.37 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.73 (br d, J = 10.6Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.10 (d, J = 7.0Hz, 3H)。

[1064] 实施例 94

[1065] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸

[1066]



[1067] a) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸甲酯

[1068] 向 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸 (250mg, 0.61mmol) 在 3mL 的 MeOH 的混合物中缓慢加入亚硫酸氯 (219mg, 1.83mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在水和 EtOAc 间分离反应混合物。用盐水洗涤有机层, 用干燥 MgSO₄ 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 5-90% EtOAc/己烷洗脱, 得到 180mg (0.43mmol) 标题化合物, 产率为 70%。¹H NMR (200MHz) in DMSO-d₆, δ ppm: 14.91 (s, 1H), 9.33 (br t, 1H), 8.41 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 5.60 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.07-1.63 (m, 2H)。

[1069] b) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸

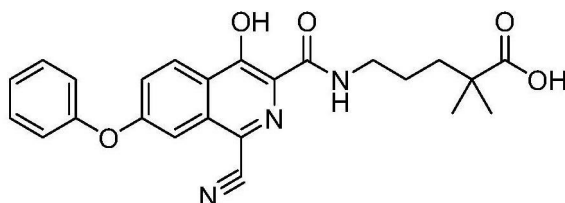
[1070] 在 0°C 下, 向 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸甲酯 (180mg, 0.43mmol) 在 DMF (2mL) 的混合物中加入 NaH (60%)

(60mg, 1.5mmol)。在 0°C 下搅拌 3min, 然后加入碘甲烷 (152mg, 1.07mmol)。在 0°C 至室温下将所得混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入 3mL 1N NaOH 水溶液, 使其在室温下搅拌 4h。用水稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。使残余物从醚 / 己烷中重结晶, 得到 73mg (0.17mmol) 标题化合物, 产率为 43%。LC-MS ESI⁻: 420.13 (M-1)⁻。

[1071] 实施例 95

[1072] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸

[1073]



[1074] a) 5-氨基-2,2-二甲基-戊酸甲酯, 三氟-乙酸盐

[1075] 将 2,2-二甲基-5-(三苯甲基-氨基)-戊酸甲酯 (1.13g, 2.8mmol) (根据 Mizota et al. (2011) Tetrahedron Lett. 52(41), 5388-5391 制备) 在 (1/2) TFA/CH₂Cl₂ (10.5mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h。将其浓缩, 将残余物加入 100mL 水中。过滤掉不溶物。浓缩滤液, 得到 1.02g 标题化合物, 将其直接用于下一步反应, 而无需进一步纯化。

[1076] b) 5-氨基-2,2-二甲基-戊酸 HCl 盐

[1077] 将 5-氨基-2,2-二甲基-戊酸甲酯, 三氟-乙酸盐 (1.0g) 在 14mL 6N HCl 溶液的混合物回流 7h。浓缩反应混合物, 并在 EtOAc (100mL) 中研磨残余物。收集固体并干燥, 得到 0.39g (2.1mmol) 标题化合物 (两步中的产率为 76%)。¹H NMR (200MHz) in DMSO-d₆, δ ppm: 12.19 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 2.72 (br m, 2H), 1.48 (br s, 4H), 1.09 (s, 6H)。

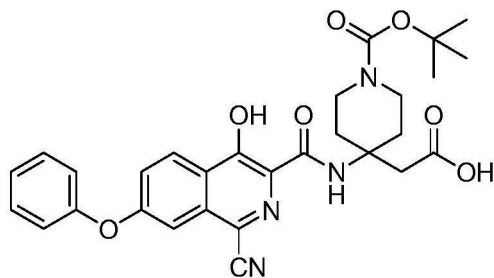
[1078] c) 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸

[1079] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (80mg, 0.25mmol) 和 5-氨基-2,2-二甲基-戊酸 HCl 盐 (136mg, 0.75mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH (2.5mL, 5mmol) 的混合物在 120°C 下微波 2.5h。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 10-100% EtOAc/己烷洗脱, 得到 17mg (0.04mmol) 标题化合物, 产率为 16%。LC-MS ESI⁻: 431.94 (M-1)⁻。

[1080] 实施例 96

[1081] 4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1082]



[1083] a) 4-氨基-4-羧甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1084] 将 4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.5g, 17.55mmol) (Sigma-Aldrich)、丙二酸 (2.0g, 19.30mmol) 和醋酸铵 (3.1g, 40.36mmol) 在正-BuOH 中的混合物回流 3h。冷却后, 收集白色固体, 用 EtOAc 润洗, 并在真空中干燥, 得到 1.61g (6.2mmol) 标题化合物, 产率为 36%。¹H NMR (200MHz) in D₂O, δ ppm: 3.66 (br m, 2H), 3.10 (br m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.69 (br m, 4H), 1.28 (s, 9H)。

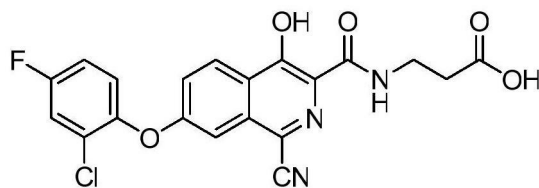
[1085] b) 4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1086] 向 20-mL 闪烁管中盛入 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol)、4-氨基-4-羧甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (322mg, 1.25mmol)、NaOMe (59mg, 1.09mmol) 和二甲基乙酰胺 (3mL)。将其盖紧, 并在 150°C 油浴中加热 4h。用水 (70mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 4-5。收集沉淀物, 用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 10-100% EtOAc/己烷洗脱, 得到 92mg (0.16mmol) 标题化合物, 产率为 54%。LC-MS ESI⁻: 545.08 (M-1)⁻。

[1087] 实施例 97

[1088] 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1089]



[1090] a) 4-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-[(2,5-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[1091] 向 4-溴-2-[(2,5-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯 (3.44g, 6.96mmol) 和 2-氯-4-氟苯酚 (2.04g, 13.9mmol) 在 NMP (6.8mL) 的混合物中加入 Cs₂CO₃ (4.53g, 13.9mmol)。使所得混合物脱气, 并用 N₂ 重新填充, 之后加入 2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (128mg, 0.70mmol) 和 Cu(I)Cl (344mg, 3.48mmol)。对其脱气, 并用 N₂ 气体再次填充。将所得混合物在 130°C 油浴中加热 24h。通过硅藻土垫过滤反应混合物, 并用 EtOAc 洗涤, 直到从滤液中未检测到 UV 活性点。用 1N HCl (100mL 和 50mL)、水和盐水洗涤滤液。用 MgSO₄ 将其干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 2.07g (3.70mmol) 标题化合物, 产率为 44%。¹H NMR (200MHz), 在 CDCl₃, δ ppm: 7.80 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.6Hz, 1

H), 6.38(m, 2H), 4.29(q, J = 7.2Hz, 2H), 4.18(s, 2H), 4.11(q, J = 7.0Hz, 2H)、3.79(s, 3H)、3.72(s, 3H)、3.70(s, 2H)、3.28(s, 2H), 1.4-1.2(m, 6H)。

[1092] b) 7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1093] 将 4-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-[(2,5-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基-苯甲酸乙酯 (2.07g, 3.70mmol) 溶于 THF (30mL) 并冷却至 -78°C。然后向冷混合物中缓慢加入叔戊醇钾 (1.7M, 于甲苯中) 的溶液。将所得混合物 -78°C 下搅拌 20min, 然后在室温下搅拌 2h。用 150mL 的 (2/1) 饱和 NH₄Cl 水溶液 / 冰淬灭, 并用 EtOAc 萃取。用水、盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于 CH₂Cl₂ (31mL), 然后缓慢加入亚硫酸氯 (875mg, 7.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过 100g 冰将反应混合物淬灭, 并搅拌 10min。用饱和 NaHCO₃ 将其中和至 pH = 7-8, 并用 EtOAc 和 CH₂Cl₂ 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过层析纯化粗产物, 用 5-70% EtOAc / 己烷洗脱, 得到 0.71g (1.97mmol) 标题化合物, 产率为 53%。LC-MS ESI+: 361.99(M+1)⁺。

[1094] c) 3-[[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1095] 将 4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (40mg, 0.11mmol) 和 β-丙氨酸 (30mg, 0.33mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH (0.44mL, 0.22mmol) 的混合物在 120°C 下微波 1h。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到 31mg (0.077mmol) 标题化合物, 产率为 70%。LC-MS ESI-: 402.85(M-1)⁻。

[1096] 实施例 98

[1097] 5-[[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸

[1098]



[1099] a) 1-溴-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1100] 将 4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (610mg, 1.69mmol) 和 NBS (331mg, 1.86mmol) 在 CH₂Cl₂ (17mL) 中的混合物回流 3h, 然后浓缩。用丙酮 (15mL) 研磨残余物。收集固体并干燥, 得到 540mg (1.22mmol) 标题化合物, 产率为 73%。¹H NMR (200MHz), 在 CDCl₃, δ ppm: 11.90(s, 1H), 8.37(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.47(m, 2H), 7.15(m, 3H), 4.54(br q, J = 7.3Hz, 2H), 1.49(br t, J = 7.3Hz, 3H)。

[1101] b) 1-氰基-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1102] 向 20-mL 闪烁管盛入 1-溴-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (340mg, 0.77mmol)、CuCN (138mg, 1.54mmol) 和 NMP (1.8mL)。填充 N₂ 气体, 并盖紧。在 130°C 油浴中搅拌 3h。用 CH₂Cl₂ (100mL) 稀释反应混合物, 并在室温下搅拌 3 天。向混合物中加入 100mL 的 0.5N HCl 水溶液。剧烈搅拌 3min。使两相分离。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 5-50%

EtOAc/己烷洗脱,得到 231mg (0.60mmol) 标题化合物,产率为 78%。¹H NMR (200MHz), 在 CDCl₃, δ ppm: 12.42 (s, 1H), 8.45 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 9.2, 2.6Hz, 1H), 7.40-7.10 (m, 4H), 4.58 (q, J = 7.0Hz, 2H), 1.51 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

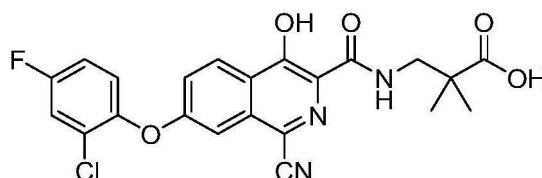
[1103] c) 5-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸

[1104] 将 1-氰基-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (50mg, 0.13mmol) 和 5-氨基-戊酸 (45mg, 0.39mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液的混合物在 130°C 下微波 1h。用水 (60mL) 稀释反应混合物并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物并干燥。然后通过硅胶层析纯化粗产物,用 5-70% EtOAc/己烷洗脱,得到 27mg (0.06mmol) 标题化合物,产率为 45%。LC-MS ESI⁻: 455.89 (M-1)⁻。

[1105] 实施例 99

[1106] 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1107]



[1108] a) 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[1109] 将 1-氰基-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (40mg, 0.10mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (43mg, 0.25mmol) 在 1mL MeOH 的混合物在 130°C 下微波 1h。用乙酸 (0.3mmol) 使反应混合物淬灭,然后浓缩。通过硅胶层析残余物纯化,用 5-60% EtOAc/己烷洗脱,得到 41mg (0.08mmol) 标题化合物,产率为 80%。¹H NMR (200MHz), 在 CDCl₃, δ ppm: 14.07 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.2Hz, 1H), 8.32 (br t, 1H), 7.50 (dd, J = 9.1, 2.6Hz, 1H), 7.38-7.10 (m, 4H), 3.55 (d, J = 6.8, 2H), 1.23 (s, 6H)。

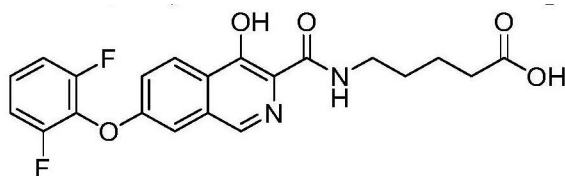
[1110] b) 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1111] 将 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (40mg, 0.08) 在 (1/2)TFA/CH₂Cl₂ (3mL) 的混合物在室温下搅拌 4h。浓缩反应混合物。将残余物溶于水中 (30mL),通过 1N NaOH 将 pH 调节至 10。然后通过 1N HCl 将其酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到 24mg (0.053mmol) 标题化合物,产率为 66%。LC-MS ESI⁻: 456.05 (M-1)⁻。

[1112] 实施例 100

[1113] 5-{[7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸

[1114]

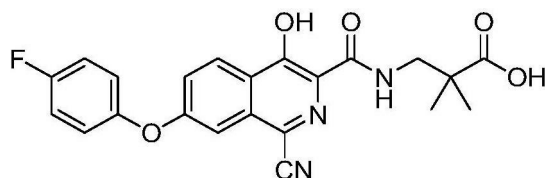


[1115] 将7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(40mg, 0.12mmol)和戊酸(203mg, 1.74mmol)在0.5M NaOMe/MeOH(2.4mL, 1.2mmol)的混合物在120℃下微波1h。用水(80mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用10-100% EtOAc/己烷洗脱,然后用EtOAc(含0.1%乙酸)洗脱,得到26mg(0.063mmol)呈白色固体的标题化合物,产率为52%。LC-MS ESI⁻:415.09(M-1)⁻。

[1116] 实施例 101

[1117] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1118]

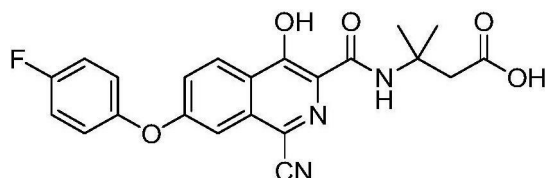


[1119] 将1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(80mg, 0.21mmol)(根据US专利号7,928,120制备)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(71mg, 0.41mmol)在MeOH(1.5mL)中的混合物在120℃下微波1h。用水(80mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。然后用3mL(1/2)TFA/CH₂Cl₂处理残余物。在室温下搅拌所得混合物5h,并浓缩,得到90mg(0.21mmol)标题化合物,产率为100%。LC-MS ESI⁻:422.07(M-1)⁻。

[1120] 实施例 102

[1121] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸

[1122]

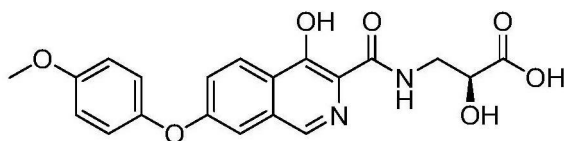


[1123] 向1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(60mg, 0.16mmol)和3-氨基-3-甲基-丁酸(92mg, 0.79mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物中加入NaOMe固体(34mg, 0.63mmol)。将所得混合物在150-160℃油浴中搅拌4h。用水(60mL)稀释反应混合物,通过1N NaOH碱化至pH=10。用EtOAc(30mL)萃取,将EtOAc弃去。通过1N HCl将水层酸化至pH=3-4。收集沉淀物并干燥。然后用MeOH(4mL)研磨粗产物。收集固体,并在真空中干燥,得到24mg(0.057mmol)标题化合物,产率为35%。LC-MS ESI⁻:422.07(M-1)⁻。

[1124] 实施例 103

[1125] 2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1126]



[1127] a) 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1128] 向 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸丁酯 (根据美国专利号 7,928,120 制备) (20mg, 0.054mmol) 在 DMF (0.5mL) 中的混合物中加入 0.5M NaOMe/MeOH (0.32mL, 0.16mmol)。将所得混合物在 80°C 下微波 1.5h。用水 (70mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 4。收集沉淀物, 并在真空中干燥, 得到 15mg (0.046mmol) 标题化合物, 产率为 85%。LC-MS ESI+: 326.10 (M+1)⁺。

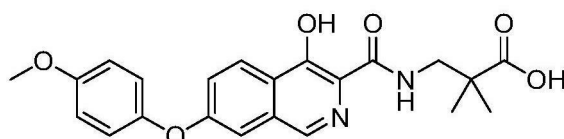
[1129] b) 2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1130] 将 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 3-氨基-2-(S)-羟基-丙酸 (97mg, 0.92mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (1.23mL, 0.62mmol) 中的混合物在 120°C 下微波 2h。冷却后, 收集固体沉淀物, 用冷 MeOH (1mL) 润洗。将固体溶于水 (40mL), 通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4, 并用 EtOAc 萃取。用 MgSO₄ 干燥有机层, 过滤并浓缩, 得到 54mg (0.14mmol) 标题化合物, 产率为 15%。LC-MS ESI-: 397.02 (M-1)⁻。

[1131] 实施例 104

[1132] 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1133]



[1134] a) 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[1135] 将 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 HCl 盐 (103mg, 0.62mmol) (Key Organics Ltd, Cornwall UK) 在 0.5M NaOMe/MeOH (1.23mL, 0.62mmol) 的混合物在 120°C 下微波 3h。将额外的 1 当量的 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 HCl 盐加入反应混合物, 将其再次微波又一 3h。用水 (70mL) 稀释反应混合物, 通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4, 并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 10-70% EtOAc/己烷洗脱, 得到 63mg (0.15mmol) 呈粘性油产物的标题化合物, 产率为 49%。LC-MS ESI+: 425.15 (M+1)⁺。

[1136] b) 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

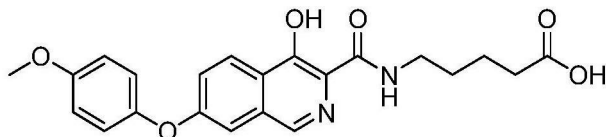
[1137] 将 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲

基-丙酸甲酯 (61mg, 0.14mmol) 和 LiOH·H₂O (91mg, 2.16mmol) 在 (1.5/1)MeOH/H₂O (7mL) 的混合物在室温下搅拌过夜。用水 (75mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到 39mg (0.095mmol) 标题化合物, 产率为 68%。LC-MS ESI⁻: 409.06 (M-1)⁻。

[1138] 实施例 105

[1139] 5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸

[1140]

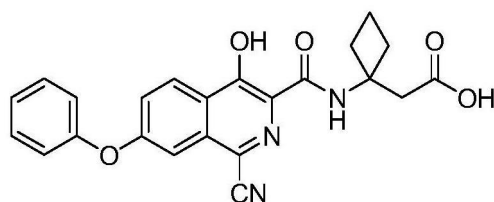


[1141] 将 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和戊酸 (180mg, 1.54mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH (2.5mL, 1.23mmol) 中的混合物在 120°C 下微波 1h。用水 (100mL) 稀释反应混合物, 并通过硅藻土垫过滤。通过 1N HCl 将滤液酸化, 并用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 10-90% EtOAc/己烷洗脱, 得到 49mg (0.12mmol) 标题化合物, 产率为 39%。LC-MS ESI⁻: 409.11 (M-1)⁻。

[1142] 实施例 106

[1143] {1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丁基}-乙酸

[1144]

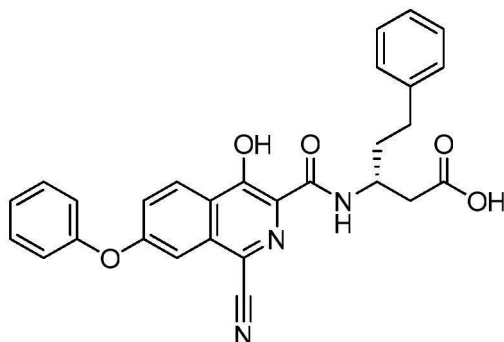


[1145] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (45mg, 0.14mmol) 和 (1-氨基-环丁基)-乙酸 (91mg, 0.70mmol) (APAC Pharmaceuticals LLC, Columbia MD) 在 DMA (2mL) 中的混合物中加入 NaOMe 固体 (38mg, 0.70mmol)。将所得混合物在 150°C 油浴中加热 3h。用水稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到 54mg (0.13mmol) 标题化合物, 产率为 92%。LC-MS ESI⁻: 416.17 (M-1)⁻。

[1146] 实施例 107

[1147] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-苯基-戊酸

[1148]

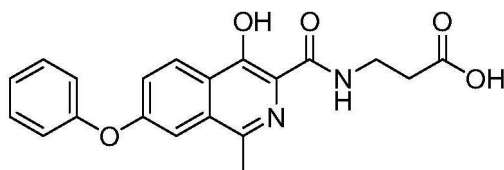


[1149] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-(R)-氨基-5-苯基-戊酸 (193mg, 1.0mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器中, 并通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液 (0.5M; 2.0mL, 1.0mmol)。密封该容器, 并在 CEM 微波仪中加热至 130°C, 进行 4.5 小时。用水稀释反应混合物, 用 1N 盐酸处理, 并用乙酸乙酯萃取 3 次, 然后用硫酸钠干燥。通过 MPLC (二氯甲烷-甲醇) 纯化粗产物, 得到呈类白色固体的标题化合物, 产率为 43%。MS ESI(-) m/e: 480.1305 (M-1)。

[1150] 实施例 108

[1151] 3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1152]



[1153] a) 4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1154] 向 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (500mg, 1.34mmol) 在 N-甲基吡咯烷酮 (NMP) (7mL) 的混合物中加入 SnMe₄ (358mg, 2.0mmol) 和树脂粘接-Pd(PPh₃)₂Cl₂ (Sigma-Aldrich) (1-2mmol/g) (40mg, 约 0.03mmol)。将所得混合物在 130°C 油浴中搅拌 3h。过滤反应混合物, 并用 NMP (1mL) 润洗。将滤液倒入水 (120mL), 并在室温下搅拌, 直到沉淀形成良好。收集固体, 并用水 (100mL) 润洗, 然后用己烷 (50mL) 润洗。干燥固体, 并通过硅胶层析纯化, 用 2-50% EtOAc/己烷洗脱, 得到 240mg (0.78mmol) 标题化合物, 产率为 58%。¹H NMR (200MHz) CDCl₃, δ 以 ppm 为单位: 11.68 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.48-7.08 (m, 7H), 4.07 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

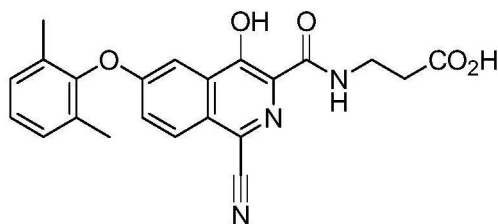
[1155] b) 3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1156] 将 4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (120mg, 0.39mmol) 和 β-丙氨酸 (242mg, 2.72mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (4.5mL, 2.25mmol) 中的混合物在 120°C 下微波 30min。浓缩反应混合物, 并溶于水 (100mL)。通过 1N HCl 将其酸化至 pH = 3-4。通过过滤收集粘性沉淀物, 并将其溶于 EtOAc。用 MgSO₄ 将其干燥, 过滤并浓缩, 得到 116mg (0.32mmol) 标题化合物, 产率为 81%。LC-MS ESI-: 365.16 (M-1)⁻。

[1157] 实施例 109

[1158] 3-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-丙酸

[1159]



[1160] a) 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1161] 将 1-溴-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (2g, 4.5mmol)

(根据 US 专利号 7,928,120 制备) 和 CuCN (0.81g, 9.0mmol) 在 DMF (30mL) 中的混合物回流 1.5h。将反应混合物倒入水 (200mL) 和 CH₂Cl₂ (200mL) 的混合物中。在剧烈搅拌下加入 4M HCl 直到观察不到固体。用额外的 CH₂Cl₂ 萃取水层, 合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩。用柱色谱 (10-80% CH₂Cl₂/ 己烷) 纯化粗产物, 得到 1.44g 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 391.34 (M+1)。

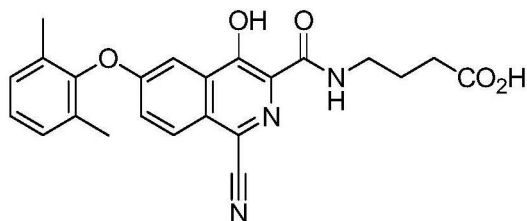
[1162] b) 3- {[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1163] 将 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (80mg, 0.20mmol)、β-丙氨酸 (365mg, 4.10mmol) 和 NaOMe (166mg, 3.07mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (10mL) 的混合物回流 2h。在将混合物冷却至室温后, 将溶剂蒸发。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 47mg 标题化合物。MS: (+) m/z 406.21 (M+1)。

[1164] 实施例 110

[1165] 4- {[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸

[1166]

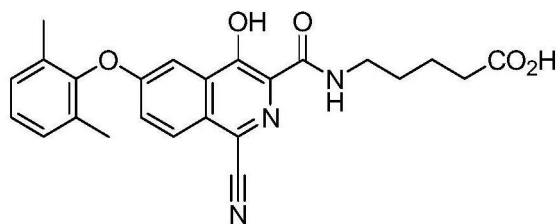


[1167] 将 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (80mg, 0.20mmol), 4-氨基丁酸 (423mg, 4.10mmol) 和 NaOMe (166mg, 3.07mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (10mL) 中的混合物回流 2h。在将混合物冷却至室温后, 将溶剂蒸发。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 75mg 呈粉色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 420.23 (M+1)。

[1168] 实施例 111

[1169] 5- {[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸

[1170]



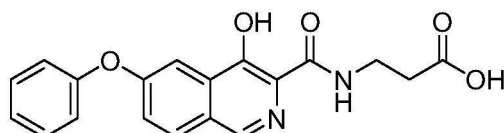
[1171] 将 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (80mg, 0.20mmol)、5-氨基戊酸 (480mg, 4.10mmol) 和 NaOMe (166mg, 3.07mmol) 在 2-甲氧基

乙醇 (10mL) 中的混合物回流 2h。在将混合物冷却至室温后,将溶剂蒸发。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物,得到 67mg 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 434. 18(M+1)。

[1172] 实施例 112

[1173] 3-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1174]

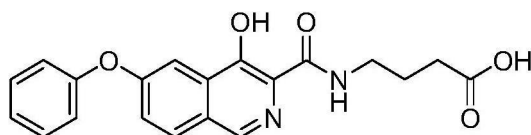


[1175] 将 4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (200mg, 0.59mmol) (根据美国专利号 7,629,357 制备) 和 β -丙氨酸 (792mg, 8.9mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液中的混合物回流过夜。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水 (150mL) 中。通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗,并在真空中干燥,得到 196mg (0.56mmol) 标题化合物,产率为 94%。LC-MS ESI⁻: 351.05(M-1)⁻。

[1176] 实施例 113

[1177] 4-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1178]

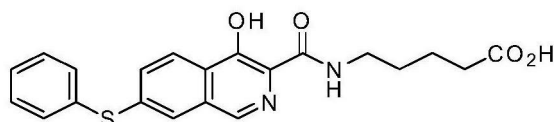


[1179] 将 4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (150mg, 0.45mmol) 和 4-氨基-丁酸 (688mg, 6.68mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH (8.9mL, 4.45mmol) 中的混合物回流过夜。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水中 (150mL)。通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到 151mg (0.41mmol) 标题化合物,产率为 92%。LC-MS ESI⁻: 365.08(M-1)⁻。

[1180] 实施例 114

[1181] 5-[(4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1182]

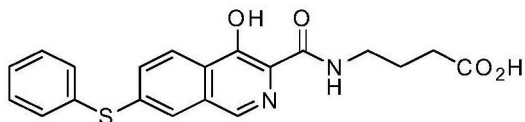


[1183] 将 4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (50mg, 0.14mmol) (根据 WO 2004108681 制备)、5-氨基戊酸 (830mg, 7.08mmol) 和 NaOMe (11mL, 5.31mmol, 0.5M, 于 MeOH 中) 的混合物回流 3 天。将溶剂蒸发,并在 EtOAc 和水间分离残余物。搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 1。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物,得到 40mg 标题化合物。MS: (+)m/z 397.11(M+1)。

[1184] 实施例 115

[1185] 4-[(4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1186]

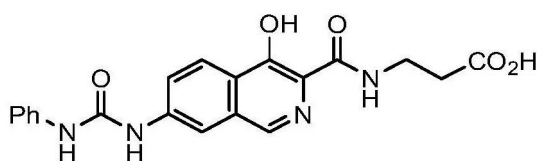


[1187] 将 4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (50mg, 0.14mmol) (根据 WO 2004108681 制备)、4-氨基丁酸 (730mg, 7.08mmol) 和 NaOMe (11mL, 5.31mmol, 0.5M 在 MeOH 中) 的混合物回流 3 天, 然后在 EtOAc 和水间分离。在搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 1。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 49mg 标题化合物。MS: (+)m/z 383.09(M+1)。

[1188] 实施例 116

[1189] 3-{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1190]



[1191] a) 4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1192] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (250mg, 0.8443mmol) 合并到有苯基脲 (138mg, 1.013mmol)、碳酸铯 (550mg, 1.69mmol)、XantPhos (49mg, 0.0844mmol) 和三(二苄叉丙酮)二钯(0) (25mg, 0.0422mmol) 的烘干的瓶中。用干燥的氮气冲洗该瓶, 盛入二氧己环 (5mL), 并使溶液回流。44h 后, 使反应冷却, 在等体积的乙酸乙酯和盐水之间使溶液分离, 导致沉淀。过滤固体, 随后真空干燥, 得到所需脲产物, 产率为 84%。MS ESI(+)/m/e: 352.0330(M+1)。

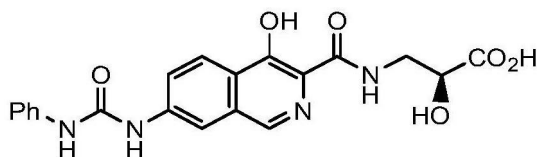
[1193] b) 3-{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1194] 在干燥的烧瓶中合并 4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (75mg, 0.2135mmol) 和 L-丙氨酸 (191mg, 2.135mmol)。在搅拌下加入在甲醇 (4.2mL, 2.135mmol) 中的 0.5M 甲醇钠, 使溶液回流, 并保持 24h。冷却混合物, 在真空下浓缩, 并将残余物溶于水。用 1M 盐酸将溶液酸化至 pH 3, 通过过滤分离沉淀物。通过用最小体积的甲醇研磨来纯化粗产物, 得到标题化合物, 产率为 57%。MS ESI(+)/m/e: 395.1345(M+1)。

[1195] 实施例 117

[1196] (S)-2-羟基-3-{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1197]

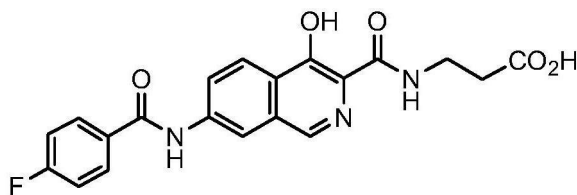


[1198] 使用 (S)-异丝氨酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 (S)-2-羟基-3-{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸。MS ESI(+)/m/e: 411.0449(M+1)。

[1199] 实施例 118

[1200] 3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1201]



[1202] a) 7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1203] 使用 4-氟苯甲酰胺在类似于实施例 116(a) 的条件下, 从 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ ppm = 11.87(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.12(br s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.15-7.24(m, 3H), 4.56(q, 2H), 1.51(t, 3H)。

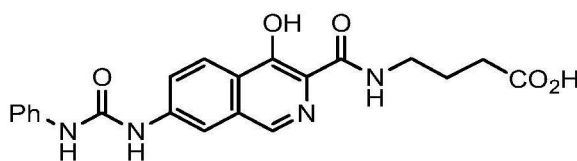
[1204] b) 3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1205] 使用 β-丙氨酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸。MS ESI(-)m/e: 395.9953(M-1)。

[1206] 实施例 119

[1207] 4-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸

[1208]

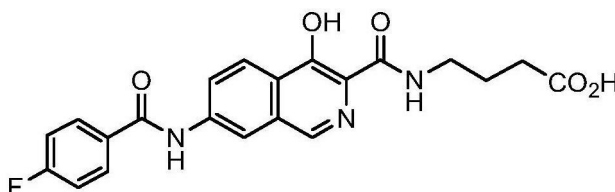


[1209] 使用 3-氨基丁酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下从 4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 4-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸。MS ESI(-)m/e: 406.9654(M-1)。

[1210] 实施例 120

[1211] 4-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸

[1212]

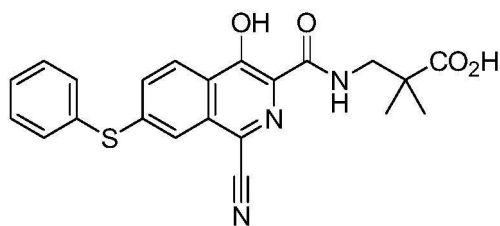


[1213] 使用 3-氨基丁酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 4-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸。MS ESI(-)m/e: 409.9897(M-1)。

[1214] 实施例 121

[1215] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1216]



[1217] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1218] 将 4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (300mg, 0.85mmol) (根据 WO 2004108681 制备) 和二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (1.09g, 2.12mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 16h, 然后用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释。用 5% 硫代硫酸钠和 1M HCl 洗涤所得混合物。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩。向残余物中加入 CuCN (152mg, 1.70mmol) 和无水 DMF (10mL), 并使所得混合物回流 20min。将反应混合物倒入 CH_2Cl_2 和水的混合物。在剧烈搅拌下加入 4M HCl, 直到观察不到固体。用额外的 CH_2Cl_2 萃取水层, 并合并有机层, 用 MgSO_4 干燥并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/己烷) 纯化粗产物, 得到 274mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 379.09 (M+1)。

[1219] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯

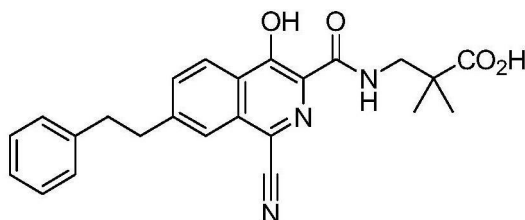
[1220] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (50mg, 0.13mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (52mg, 0.40mmol) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在 150°C 于微波反应器中加热 3h。蒸发溶剂, 并通过柱色谱 (0-40% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化残余物, 得到 46mg 标题化合物。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200MHz): δ ppm = 14.0 (s, 1H), 8.20-8.35 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 1.2Hz), 6.40-6.70 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (d, 2H, J = 7.0Hz), 1.30 (s, 6H)。

[1221] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1222] 将 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (46mg, 0.11mmol)、2M NaOH (2mL) 和 MeOH (2mL) 的混合物在室温下搅拌 3h。加入 1M HCl 直到 pH 为约 2, 并用 EtOAc 萃取所得悬浮液。用 MgSO_4 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-25% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 29mg 标题化合物。MS: (-)m/z 420.09 (M-1)。

[1223] 实施例 122

[1224] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸
[1225]



[1226] a) 4-羟基-7-苯乙炔基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1227] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (500mg, 1.77mmol)、三丁基(苯乙炔基)锡 (0.8mL, 2.13mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (249mg, 0.35mmol) 在 DMF (18mL) 中的混合物在 120°C 和 N_2 环境下加热 2h。在将混合物冷却至室温后, 加入水和 EtOAc。在搅拌下加入 1M HCl

直到 pH 为约 2。用额外的 EtOAc 萃取水层,合并有机层,用水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱 (0-40% EtOAc/ 己烷) 纯化粗产物,得到 560mg 呈黄色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 304.10 (M+1)。

[1228] b) 4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1229] 将 4-羟基-7-苯乙炔基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (60mg, 0.20mmol)、10% Pd/C (200mg)、EtOH (10mL) 和 EtOAc (20mL) 的混合物在 H_2 环境下搅拌 48h。过滤反应混合物,浓缩滤液。通过柱色谱 (0-40% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物得到 350mg 标题化合物。MS: (+)m/z 308.26 (M+1)。

[1230] c) 1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1231] 将 4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (250mg, 0.81mmol) 和二 (2,4,6-三甲基吡啶) 碘 (I) 六氟磷酸盐 (1.05g, 2.04mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 16h, 然后用 CH_2Cl_2 稀释。用 5% 硫代硫酸钠和 1M HCl 洗涤反应混合物。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。向残余物中加入 CuCN (150mg, 1.62mmol) 和无水 DMF (8mL), 并使反应混合物回流 20min。冷却至室温后,将反应混合物倒入 CH_2Cl_2 (50mL) 和水 (50mL) 的混合物。在剧烈搅拌下加入 4M HCl 直到观察不到固体。用额外的 CH_2Cl_2 萃取水层,合并有机层,用 $MgSO_4$ 干燥并浓缩。用柱色谱 (20-100% CH_2Cl_2 / 己烷) 纯化粗产物,得到 200mg 呈浅黄色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 333.28 (M+1)。

[1232] d) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[1233] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.15mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (99mg, 0.75mmol) 在 EtOH (2mL) 中的混合物在 150°C 于微波反应器中加热 3h。蒸发溶剂,并通过柱色谱 (0-25% EtOAc/ 己烷) 纯化残余物,得到 55mg 标题化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): δ = 14.0 (s, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J = 0.8Hz), 7.64 (dd, 1H, J = 8.6Hz, 1.6Hz), 7.10-7.40 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (d, 2H, J = 6.6Hz), 3.00-3.30 (m, 4H), 1.31 (s, 6H)。

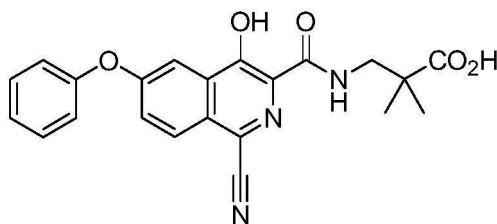
[1234] e) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1235] 将 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (55mg, 0.13mmol)、2M NaOH (2mL) 和 MeOH (2mL) 的混合物在室温下搅拌 3h。加入 1M HCl 直到 pH 为约 2,并用 EtOAc 萃取所得悬浮液。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物,得到 38mg 标题化合物。MS: (-)m/z 416.14 (M-1)。

[1236] 实施例 123

[1237] 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1238]



[1239] a) 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[1240] 将 1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (50mg, 0.14mmol) (根据 US 专利号 7,928,120 制备) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (90mg, 0.70mmol) 在 EtOH (2mL) 中的混合物在 150°C 下于微波反应器中加热 3h。蒸发溶剂, 并通过柱色谱 (0-30% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到 38mg 标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ ppm = 13.9 (s, 1H), 8.20-8.40 (m, 2H), 7.10-7.70 (m, 7H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (d, 2H, J = 7.0Hz), 1.30 (s, 6H)。

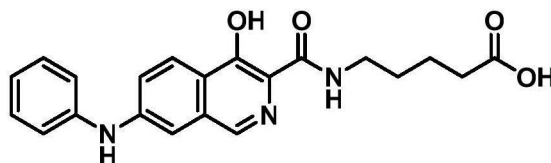
[1241] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1242] 将 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (38mg, 0.091mmol)、2M NaOH (2mL) 和 MeOH (2mL) 的混合物在室温下搅拌 3h。加入 1M HCl 直到 pH 为约 2, 并用 EtOAc 萃取所得悬浮液。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-25% EtOAc/己烷 + 2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 20mg 标题化合物。MS: (-) m/z 404.11 (M-1)。

[1243] 实施例 124

[1244] 5-[(4-羟基-7-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1245]



[1246] a) 4-羟基-7-(苯基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[1247] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (141.0mg, 0.50mmol)、XantPhos (28.9mg, 0.05mmol, Strem)、Pd₂(dba)₃ (22.9mg, 0.03mmol, Sigma-Aldrich)、Cs₂CO₃ (488.7mg, 1.5mmol) 和苯胺 (0.1mL, 1mmol) 在 DMF (5mL) 中的混合物在 135°C 和氮气环境下搅拌 16 小时。冷却至室温后, 用 CH₂Cl₂ (50mL) 和 H₂O (50mL) 稀释混合物。使层分离, 并用 CH₂Cl₂ 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 62.4mg 标题化合物。MS: (-) m/z 293.04 (M-1)。

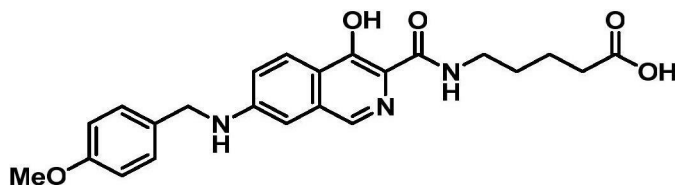
[1248] b) 5-[(4-羟基-7-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1249] 将 4-羟基-7-(苯基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (30.0mg, 0.09mmol)、5-氨基戊酸 (216.3mg, 1.9mmol, Sigma-Aldrich) 和 NaOMe 在 MeOH (2.8mL, 1.4mmol, 0.5M 溶液, Sigma-Aldrich) 中的混合物加热回流 20 小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于 H₂O (10mL) 和 EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 27mg 标题化合物。MS: (+) m/z 380.11 (M+1)。

[1250] 实施例 125

[1251] 5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸

[1252]



[1253] a) 4-(苄氧基)-7-溴异喹啉-3-羧酸甲酯

[1254] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (955.0mg, 3.4mmol)、 K_2CO_3 (1.2g, 8.5mmol)、KI (56.2mg, 0.3mmol) 和 BnBr (0.6mL, 4.7mmol) 在 DMF (17mL) 中的混合物在 60°C 下搅拌 16 小时。冷却至室温后,用 EtOAc (100mL) 和 H_2O (100mL) 稀释混合物。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-20% EtOAc/ CH_2Cl_2) 纯化得到标题化合物 1.1g。MS: (+)m/z 372.20 (M+1)。

[1255] b) 4-(苄氧基)-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[1256] 将 4-(苄氧基)-7-溴异喹啉-3-羧酸甲酯 (372.0mg, 1.0mmol)、4-甲氧基苄胺 (0.2mL, 1.5mmol, TCI)、CuI (19.0mg, 0.1mmol)、脯氨酸 (23.0mg, 0.2mmol) 和 K_2CO_3 (276.4mg, 2.0mmol) 在 DMSO (0.6mL) 的混合物在 80°C 和氮气环境下搅拌 24 小时。冷却至室温后,用 CH_2Cl_2 (50mL) 和 H_2O (50mL) 稀释混合物。使层分离,并用 CH_2Cl_2 萃取水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/ CH_2Cl_2) 纯化,得到 137.0mg 标题化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): δ = 8.82 (s, 1H), 7.96 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.54 (d, 2H, J = 6.6Hz), 7.42-7.27 (m, 5H), 7.05 (d, 1H, J = 9.0Hz), 6.93-6.87 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.38 (d, 2H, J = 5.0Hz), 4.00 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)。

[1257] c) 4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[1258] 向 4-(苄氧基)-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (200.0mg, 0.47mmol) 在 EtOAc (21mL) 的溶液中加入 Pd/C (171.3mg, 0.16mmol, 10% 重量) 在 EtOH (21mL) 中的悬浮液。将所得混合物在室温和氢气环境下搅拌 16 小时。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液。在真空中浓缩滤液,然后通过急骤层析 (0-30% EtOAc/ CH_2Cl_2) 纯化,得到 120.0mg 标题化合物。 1H NMR ($CDCl_3$, 200MHz): δ = 11.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.30 (d, 2H, J = 6.6Hz), 7.06 (d, 1H, J = 9.0Hz), 6.94-6.82 (m, 3H), 4.39 (s, 2H), 4.04 (s, 3H)、3.80 (s, 3H)。

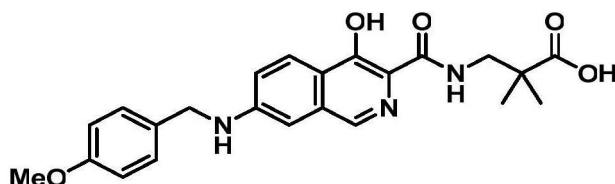
[1259] d) 5-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸

[1260] 将 4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (21.0mg, 0.06mmol)、5-氨基戊酸 (269.3mg, 2.3mmol, Sigma-Aldrich) 和 NaOMe 在 MeOH (3.0mL, 1.5mmol, 0.5M 溶液, Sigma-Aldrich) 中的混合物加热回流 20 小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H_2O (10mL) 和 EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 $MgSO_4$ 干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-30% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化得到 14mg 标题化合物。MS: (-)m/z 422.13 (M-1)。

[1261] 实施例 126

[1262] 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1263]



[1264] a) 3-(4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯

[1265] 将在 MeOH(3mL) 中的 4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (49.0mg, 0.14mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸甲酯 (114.0mg, 0.87mmol) 在 150℃ 下于微波中加热 4 小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析 (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化残余油,得到 15mg 标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 13.10(s, 1H), 8.40-8.28(m, 2H), 8.10(d, 1H, J = 9.0Hz), 7.30(d, 2H, J = 6.6Hz), 7.05(d, 1H, J = 9.0Hz), 6.92-6.80(m, 3H), 5.14(s, 1H), 4.38(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.68(s, 3H), 3.59(d, 2H, J = 6.6Hz), 1.28(s, 6H)。

[1266] b) 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1267] 将 3-(4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯 (15mg, 0.03mmol) 溶于 MeOH(2mL) 和 2N NaOH(2mL)。在室温下搅拌 5 小时后,加入 H₂O(15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-20% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化,得到 13mg 标题化合物。MS:(-)m/z422.13(M-1)。

[1268] 实施例 127

[1269] 3-[(4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1270]



[1271] a) 氰基-二甲基-乙酸甲酯

[1272] 将 氰基-乙酸甲酯 (11g, 111mmol)、Cs₂CO₃(108g, 333mmol) 和 碘甲烷 (35mL, 556mmol) 在无水 DMF(300mL) 中的混合物在室温下搅拌 3 天。加入盐水 (100mL) 和 醚 (250mL),并用额外的醚 (250mL) 萃取水层。合并有机层,用水 (4×200mL) 洗涤,并用 MgSO₄干燥。蒸发溶剂,得到 11g 呈黄色油状的标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ ppm = 3.83(s, 3H), 1.63(s, 6H)。

[1273] b) 3-叔丁氧基羰基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[1274] 在冰浴中冷却 氰基-二甲基-乙酸甲酯 (5g, 39.4mmol)、Boc 酸酐 (17.2g, 78.7mmol) 和 NiCl₂(0.51g, 3.94mmol) 在 MeOH(200mL) 中的混合物。0℃ 下在 1h 内缓慢加入 NaBH₄(10.4g, 276mmol),并将所得混合物在室温下搅拌 16h。然后加入二亚乙基三胺 (4.3mL, 39.4mmol),并搅拌混合物 30min。蒸发溶剂,并在 EtOAc(200mL) 和饱和 NaHCO₃(400mL) 间分离残余物。用额外的 EtOAc 萃取水层,合并有机层,用 MgSO₄干燥,并浓缩。用柱色谱 (0-40% EtOAc/己烷) 纯化粗产物,得到 2.5g 呈清澈油状的标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ ppm = 4.95(br s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.24(d, 2H, J =

6. 6Hz), 1. 44(s, 9H), 1. 20(s, 6H)。

[1275] c) 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐

[1276] 向 3-叔丁氧基羰基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (2.5g, 10.8mmol) 的 MeOH (30mL) 中加入 1M NaOH (27mL, 27mmol) 的溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌 16h。加入 1M HCl 直到 pH 为约 3, 并用 EtOAc 萃取混合物。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。将所得残余物溶于 CH₂Cl₂ (10mL), 加入 TFA (7mL)。将所得混合物在室温下搅拌 3 天, 然后浓缩至干燥, 得到 2.1g 呈灰色固体的标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz): δ ppm = 7.8 (br s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。

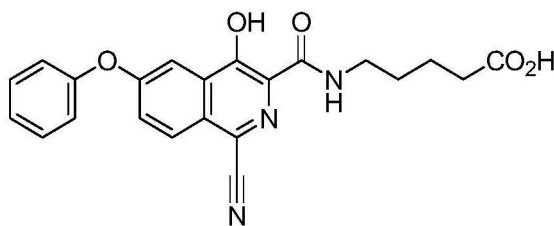
[1277] d) 3-[(4-羟基-7-苯巯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1278] 将 4-羟基-7-苯巯基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (60mg, 0.17mmol) (根据 WO 2004108681 制备)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (157mg, 0.68mmol) 和 NaOMe (73mg, 1.36mmol) 在 EtOH (2mL) 中的混合物在 150°C 下于微波反应器中加热 6h。蒸发溶剂, 在水和 EtOAc 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/己烷+2% AcOH), 纯化粗产物得到 18mg 呈黄色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 397.11 (M+1)。

[1279] 实施例 128

[1280] 5-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1281]

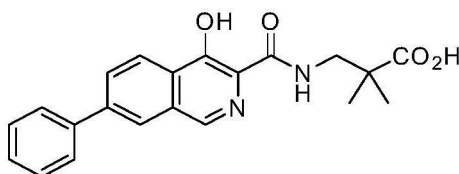


[1282] 将 1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (60mg, 0.17mmol) (根据 US 专利号 7,928,120 制备)、5-氨基戊酸 (970mg, 8.28mmol) 和 NaOMe (360mg, 6.62mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (15mL) 中的混合物回流 1.5h。蒸发溶剂, 并在 EtOAc 和水间分离残余物。在搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。通过制备型 TLC (40% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 33mg 标题化合物。MS: (+)m/z 406.13 (M+1)。

[1283] 实施例 129

[1284] 3-[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1285]



[1286] a) 4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1287] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (400mg, 1.42mmol)、三丁基苯基锡 (0.6mL, 1.70mmol) 和 PdCl₂(PPh₃)₂ (200mg, 0.28mmol) 在 DMF (14mL) 的混合物在 120 °C 和 N₂ 环境下加热 2h。将混合物冷却至室温后, 加入盐水 (10mL) 和 EtOAc (30mL)。在搅

拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 3。用额外的 EtOAc 萃取水层, 合并有机层, 用水洗涤, 并用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发溶剂后, 用柱色谱 (0-40% EtOAc/ 己烷) 纯化粗产物, 得到 300mg 标题化合物。 1H NMR($CDCl_3$, 200MHz): δ ppm = 11.7(s, 1H), 8.87(s, 1H), 8.46(d, 1H, J = 8.6Hz), 8.15(d, 1H, J = 1.4Hz), 8.04(dd, 1H, J = 8.6Hz, 2.0Hz), 7.65-7.80(m, 2H), 7.40-7.60(m, 3H), 4.12(s, 3H)。

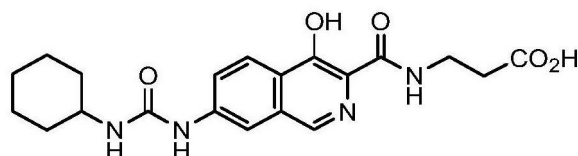
[1288] b) 3-[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1289] 将 4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (60mg, 0.22mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (200mg, 0.86mmol) 和 NaOMe (93mg, 1.72mmol) 在 EtOH (2.2mL) 中的混合物在 150°C 下于微波反应器中加热 6h。蒸发溶剂, 在水和 EtOAc 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物得到 38mg 标题化合物。MS: (+)m/z 365.11(M+1)。

[1290] 实施例 130

[1291] 3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1292]



[1293] a) 7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1294] 使用环己基脲, 在类似于实施例 116(a) 的条件下, 从 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 11.79(br s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.20(m, 2H), 7.67(br s, 1H), 7.50(d, 1H), 5.30(d, 1H), 4.53(q, 2H), 3.71-3.63(m, 1H), 1.98(br d, 2H), 1.68-1.07(m, 19H)。

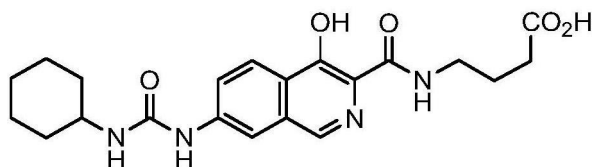
[1295] b) 3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1296] 使用 β -丙氨酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸。MS ESI(-)m/e: 399.1460(M-1)。

[1297] 实施例 131

[1298] 4-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸

[1299]

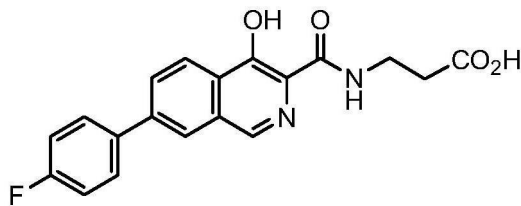


[1300] 使用 3-氨基丁酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 4-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸。MS ESI(-)m/e: 413.1448(M-1)。

[1301] 实施例 132

[1302] 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1303]



[1304] a) 7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1305] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (250mg, 0.8443mmol) 溶于干燥的 DMF, 并加入 4Å 分子筛以保持干燥。依次加入 4-氟苯基-三-正丁基锡烷 (392mg, 1.013mmol) 和二(三苯基膦)二氯化钯(II) (71mg, 0.1013mmol), 并在油浴中将反应加热至 120°C。完成后, 使反应冷却, 并用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液, 然后用盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥有机相。通过中压液相层析 (15 至 45% 乙酸乙酯, 于己烷中) 纯化粗制物质, 得到呈深黄色 (thick yellow) 油状的所需物质, 产率为 55%。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ ppm = 11.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 4.57 (q, 2H), 1.52 (t, 3H)。

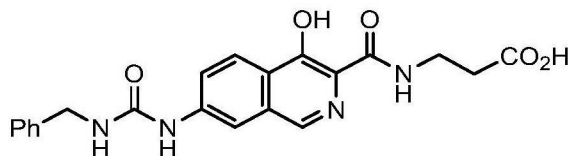
[1306] b) 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1307] 使用 β-丙氨酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸。MS ESI(-)m/e: 353.1196 (M-1)。

[1308] 实施例 133

[1309] 3-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1310]



[1311] a) 7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1312] 使用苄基脲, 在类似于实施例 116(a) 的条件下, 从 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。将粗产物用于以下步骤, 而无需纯化。

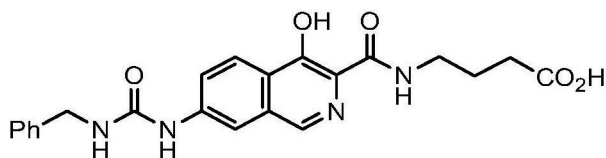
[1313] b) 3-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1314] 使用 β-丙氨酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸。MS ESI(-)m/e: 407.0882 (M-1)。

[1315] 实施例 134

[1316] 4-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸

[1317]

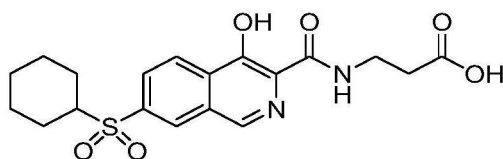


[1318] 使用 3-氨基丁酸,在类似于实施例 116(b) 的条件下,从 7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 4-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸。MS ESI(-) m/e :421.1142(M-1)。

[1319] 实施例 135

[1320] 3-[(7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1321]

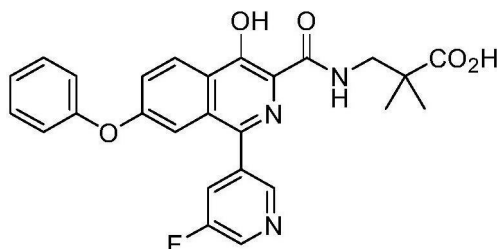


[1322] 将 7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (20mg, 0.05mmol) (根据美国专利号 7,629,357 制备) 和 β -丙氨酸 (45mg, 0.5mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH(0.8mL, 0.4mmol) 的混合物在 120°C 下微波 30min。用水 (50mL) 稀释反应混合物,并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到 9.4mg (0.023mmol) 标题化合物,产率为 46%。LC-MS ESI-:405.05(M-1)。

[1323] 实施例 136

[1324] 3-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1325]



[1326] a) 1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1327] 将 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.40mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸 (70mg, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄ (46mg, 0.040mmol) 和 Cs₂CO₃ (261mg, 0.80mmol) 在 DMF(4mL) 中的混合物在 100°C 和 N₂ 环境下加热 16h。将混合物冷却至室温后,加入盐水 (10mL) 和 EtOAc(40mL)。在搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 4。用额外的 EtOAc 萃取水层,合并有机层,用水洗涤,并用 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱 (0-35% EtOAc/己烷) 纯化粗产物,得到 51mg 标题化合物。MS: (+) m/z 391.09(M+1)。

[1328] b) 3-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

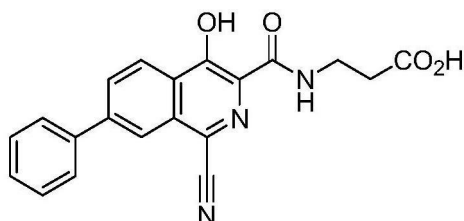
[1329] 将 1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (51mg, 0.13mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (121mg, 0.52mmol) 和

NaOMe (56mg, 1.05mmol) 在 EtOH (3mL) 中的混合物在 150°C 下于微波反应器中加热 6h。蒸发溶剂, 在水 (20mL) 和 EtOAc (20mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 3。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-35% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 30mg 呈黄色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 476.14 (M+1)。

[1330] 实施例 137

[1331] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1332]



[1333] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1334] 将 4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (170mg, 0.61mmol) 和二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (783mg, 1.52mmol) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 16h, 然后用 CH₂Cl₂ (50mL) 稀释。用 5% 硫代硫酸钠和 1M HCl 洗涤反应混合物。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。向残余物加入 CuCN (102mg, 1.14mmol) 和无水 DMF (6mL), 并使反应混合物回流 20min。冷却至室温后, 将反应混合物倒入 CH₂Cl₂ (100mL) 和水 (100mL) 的混合物。在剧烈搅拌下加入 4M HCl 直到观察不到固体。用额外的 CH₂Cl₂ 萃取水层, 并合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩。用柱色谱 (20-100% CH₂Cl₂/ 己烷) 纯化粗产物, 得到 93mg 呈浅棕色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 305.06 (M+1)。

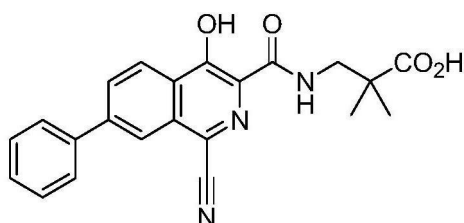
[1335] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1336] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (46mg, 0.15mmol)、β-丙氨酸 (674mg, 7.57mmol) 和 NaOMe (327mg, 6.05mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (12mL) 中的混合物回流 1.5h。在将混合物冷却至室温后, 将溶剂蒸发。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 30mg 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (-)m/z 360.07 (M-1)。

[1337] 实施例 138

[1338] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1339]



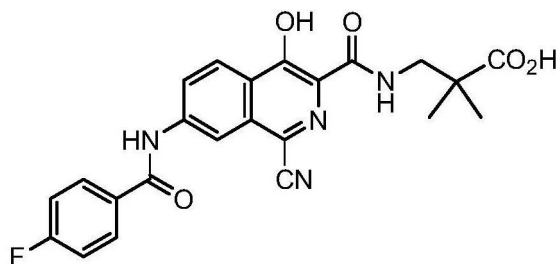
[1340] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (47mg, 0.15mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (143mg, 0.62mmol) 和 NaOMe (67mg, 1.24mmol) 在 EtOH (3mL) 中的混合物在 150°C 下于微波反应器中加热 2h。蒸发溶剂, 并在水 (30mL) 和 EtOAc (30mL)

间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 $MgSO_4$ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-25% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 36mg 呈浅棕色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 388.13 (M-1)。

[1341] 实施例 139

[1342] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1343]



[1344] a) 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1345] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 3.37mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (30mL) 并将作为固体的二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (3.5g, 6.754mmol) 一次加入。使溶液避光, 并使其在室温下搅拌过夜。完成后, 通过加入硫代硫酸钠水溶液 (2.0g, 于 50mL 水中) 淬灭。使层分离, 并用 1M 盐酸、盐水洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥。通过硅胶层析 (3-15% 乙酸乙酯, 在己烷中) 纯化粗物质, 得到碘代-异喹啉, 产率为 77%, 将其立即用于下一步。

[1346] b) 7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1347] 将 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 2.37mmol) 溶于无水 NMP 并将固体的氰化亚铜 (255mg, 2.844mmol) 一次加入。在油浴中将溶液加热至 120°C。完成后, 使反应冷却, 用 15 体积的二氯甲烷稀释, 并搅拌过夜。在第二天用 1M 盐酸、水洗涤溶液, 然后用盐水洗涤溶液, 用硫酸钠干燥。通过中压液相层析 (20 至 75% 乙酸乙酯, 于己烷中) 纯化粗物质, 得到呈棕褐色固体的所需物质, 产率为 85%。 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$): δ ppm = 12.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.59 (q, 2H), 1.53 (t, 3H)。

[1348] c) 1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1349] 使用 4-氟苯甲酰胺, 在类似于实施例 116(a) 的条件下, 从 7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。 1H NMR (200MHz, DMSO): δ ppm = 10.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 4.49 (q, 2H), 1.41 (t, 3H)。

[1350] d) 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1351] 将 1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (70mg, 0.2636mmol) 溶解/悬浮于乙醇 (4mL) 并通过注射器加入 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (115mg, 0.791mmol)。使反应回流, 并保持 70h。使反应冷却, 浓缩, 并通过中压液相层析 (15 至 50% 乙酸乙酯, 在己烷中) 纯化, 得到呈白色固体的产物, 将其立即用于以下反应。

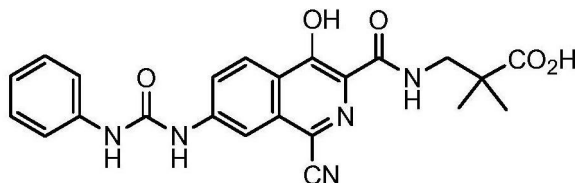
[1352] e) 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1353] 通过注射器加入在甲醇 (7mL) 中的 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (60mg, 0.125mmol) 和氢氧化钠水溶液 (7mL, 2M)。使反应在室温下搅拌过夜。完成后, 浓缩反应, 用水稀释, 并用 1M 盐酸酸化至 pH 3。通过过滤分离所得沉淀物, 并干燥, 得到呈白色固体的标题化合物, 产率为 50%。MS ESI(-)m/e: 449.1046 (M-1), MS ESI(+)m/e: 451.0812 (M+1)。

[1354] 实施例 140

[1355] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1356]



[1357] a) 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1358] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 3.37mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (30mL) 并将固体的二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (3.5g, 6.754mmol) 一次加入。使溶液避光, 并使其在室温下搅拌过夜。完成后, 通过加入硫代硫酸钠水溶液 (2.0g, 于 50mL 水中) 淬灭。使层分离, 并用 1M 盐酸、盐水洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥。通过硅胶层析 (3-15% 乙酸乙酯, 于己烷中) 纯化粗制物质, 得到碘代-异喹啉, 产率为 77%, 将其立即用于下一步。

[1359] b) 7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1360] 将 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 2.37mmol) 溶于无水 NMP 并将固体的氰化亚铜 (255mg, 2.844mmol) 一次加入。在油浴中将溶液加热至 120°C。完成后, 使反应冷却, 用 15 体积的二氯甲烷稀释, 并搅拌过夜。在第二天用 1M 盐酸、水、然后用盐水洗涤溶液, 用硫酸钠干燥。通过中压液相层析 (20 至 75% 乙酸乙酯, 于己烷中) 纯化粗制物质, 得到呈棕褐色固体的所需物质, 产率为 85%。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ ppm = 12.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.59 (q, 2H), 1.53 (t, 3H)。

[1361] c) 1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1362] 使用苯基脲, 在类似于实施例 116(a) 的条件下, 从实施例 140(b) 制备 1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯。MS ESI(-)m/e: 375.0860 (M-1), MS ESI(+)m/e: 377.1258 (M+1)。

[1363] d) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1364] 将 1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (40mg, 0.106mmol) 溶解/悬浮于乙醇 (3mL), 并通过注射器加入 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (46mg, 0.318mmol)。使反应回流, 并保持 50h。使反应冷却, 浓缩, 并通过中压液相层析 (15 至 60% 乙酸乙酯, 在己烷中) 纯化, 得到呈白色固体的产物, 将其立即用于以下反应。

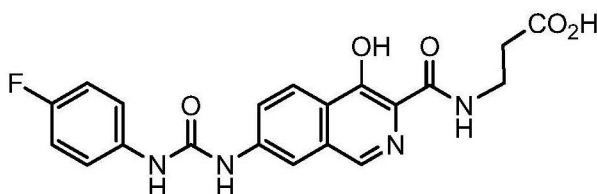
[1365] e) 3-([1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸

[1366] 通过注射器加入在甲醇 (5mL) 中的 3-([1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (35mg, 0.0736mmol) 和氢氧化钠水溶液 (5mL, 2M)。使反应在室温下搅拌过夜。完成后, 浓缩反应, 用水稀释, 并用 1M 盐酸酸化至 pH 3。通过过滤分离所得沉淀物, 并干燥, 得到呈白色固体的标题化合物, 产率为 73%。MS ESI(-)m/e: 446. 0440 (M-1), MS ESI(+)m/e: 448. 1482 (M+1)。

[1367] 实施例 141

[1368] 3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丙酸

[1369]



[1370] a) 7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1371] 使用 4-氟苯脲, 在类似于实施例 116(a) 的条件下, 从 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。MS ESI(+)m/e: 370. 0130 (M+1)。

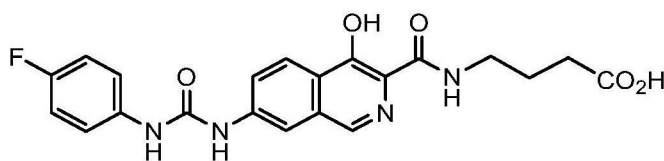
[1372] b) 3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丙酸

[1373] 使用 β -丙氨酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丙酸。MS ESI(-)m/e: 411. 1046 (M-1), MS ESI(+)m/e: 413. 0810 (M+1)。

[1374] 实施例 142

[1375] 4-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丁酸

[1376]

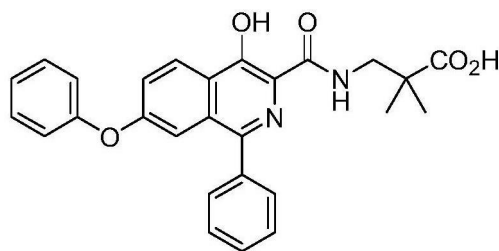


[1377] 使用 3-氨基丁酸, 在类似于实施例 116(b) 的条件下, 从 7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 4-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丁酸。MS ESI(+)m/e: 427. 1712 (M+1)。

[1378] 实施例 143

[1379] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1380]



[1381] a) 4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1382] 将 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.40mmol)、苯硼酸 (60mg, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄ (46mg, 0.040mmol) 和 Cs₂CO₃ (261mg, 0.80mmol) 在 DMF (4mL) 中的混合物在 100℃ 和 N₂ 环境下加热 16h。将混合物冷却至室温后, 加入盐水 (20mL) 和 EtOAc (50mL)。在搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用额外的 EtOAc 萃取水层, 合并有机层, 用水洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂后, 用柱色谱 (0-25% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 98mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 372.09 (M+1)。

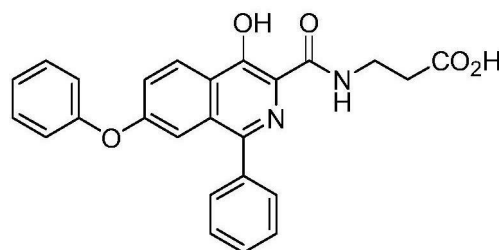
[1383] b) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1384] 将 4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.13mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (125mg, 0.54mmol) 和 NaOMe (58mg, 1.08mmol) 在 EtOH (2mL) 中的混合物在 150℃ 下于微波反应器中加热 6h。蒸发溶剂, 并在水 (30mL) 和 EtOAc (30mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 44mg 呈黄色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 457.26 (M+1)。

[1385] 实施例 144

[1386] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1387]

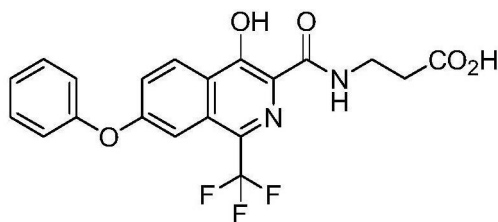


[1388] 将 4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (46mg, 0.12mmol)、β-丙氨酸 (552mg, 6.2mmol) 和 NaOMe (9.3mL, 4.65mmol, 0.5M, 于 MeOH 中) 的混合物回流 16h。冷却至室温后, 蒸发溶剂。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-35% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 47mg 呈浅黄色固体的标题化合物。MS: (+)m/z 429.13 (M+1)。

[1389] 实施例 145

[1390] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1391]



[1392] a) 4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1393] 将 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (200mg, 0.53mmol)、二氟-氟代磺酰基-乙酸甲酯 (0.2mL, 1.60mmol) 和 CuI (306mg, 1.60mmol) 在 DMF (5.3mL) 中的混合物在 80°C 和 N₂ 环境下加热 16h。将混合物冷却至室温后, 加入盐水 (20mL) 和 EtOAc (50mL)。用额外的 EtOAc 萃取水层, 合并有机层, 用水洗涤, 并用 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂后, 用柱色谱 (0-20% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 137mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 364.01 (M+1)。

[1394] b) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1395] 将 4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (41mg, 0.11mmol)、β-丙氨酸 (503mg, 5.65mmol) 和 NaOMe (8.5mL, 4.24mmol, 0.5M, 于 MeOH 中) 的混合物回流 16h。在冷却至室温后, 蒸发溶剂。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-35% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 40mg 呈白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 421.06 (M+1)。

[1396] 实施例 146

[1397] 3-[(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1398]



[1399] a) 7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1400] 向 4-苄氧基-7-溴-异喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.40mmol)、Pd(PPh₃)₄ (47mg, 0.040mmol) 和 THF (4mL) 的混合物中加入苄基溴化锌 (2mL, 1.0mmol, 0.5M, 在 THF 中), 并在氮气环境下将反应混合物回流 16h。将混合物冷却至室温后, 加入饱和 NH₄Cl (50mL) 和 CH₂Cl₂ (50mL)。用额外的 CH₂Cl₂ 萃取水层, 合并有机层, 并用 MgSO₄ 干燥。蒸发溶剂后, 用柱色谱 (0-35% EtOAc/ 己烷) 纯化粗产物, 得到 19mg 呈黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 294.05 (M+1)。

[1401] b) 3-[(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

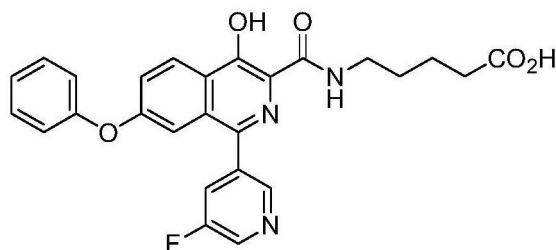
[1402] 将 7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (19mg, 0.065mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (60mg, 0.26mmol) 和 NaOMe (28mg, 0.52mmol) 在 EtOH (2mL) 中的混合物在 150°C 下于微波反应器中加热 6h。蒸发溶剂, 并在水 (30mL) 和 EtOAc (30mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 9.5mg 标题化合物。MS: (+) m/z 379.17 (M+1)。

[1403] 实施例 147

[1404] 5-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-戊

酸

[1405]

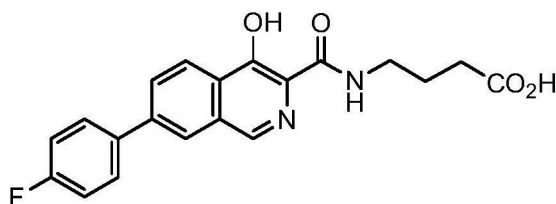


[1406] 将 1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.13mmol)、5-氨基戊酸 (751mg, 6.41mmol) 和 NaOMe (10mL, 5.13mmol, 0.5M, 于 MeOH 中) 的混合物回流 16h。将混合物冷却至室温后,蒸发溶剂。在水和 EtOAc 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1MHCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (5-50% EtOAc/ 己烷 +2% AcOH) 纯化粗产物,得到 33mg 呈类白色固体的标题化合物。MS:(+)m/z 476.12(M+1)。

[1407] 实施例 148

[1408] 4-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-丁酸

[1409]

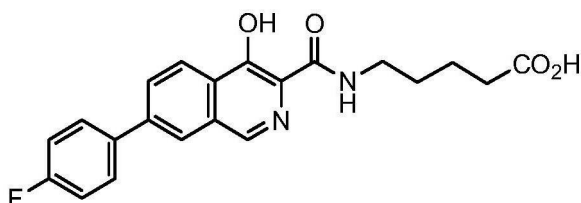


[1410] 使用 3-氨基丁酸,在类似于实施例 116(b) 的条件下,从 7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 4-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-丁酸。MS ESI(-)m/e:367.0542(M-1),MS ESI(+)m/e:369.0940(M+1)。

[1411] 实施例 149

[1412] 5-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-戊酸

[1413]

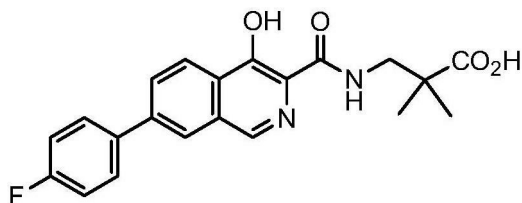


[1414] 使用 4-氨基戊酸,在类似于实施例 116(b) 的条件下,从 7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 5-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-戊酸。MS ESI(-)m/e:381.0781(M-1),MS ESI(+)m/e:383.1180(M+1)。

[1415] 实施例 150

[1416] 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1417]



[1418] a) 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1419] 在类似于实施例 139(d) 的条件下,从 7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ ppm = 13.26(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.52(br t, 1H), 8.35(d, 1H), 7.99(s, 1H), 7.88(d, 1H), 7.65(m, 2H), 7.16(t, 2H), 4.21(q, 2H), 3.61(d, 2H), 1.3(m, 9H)。

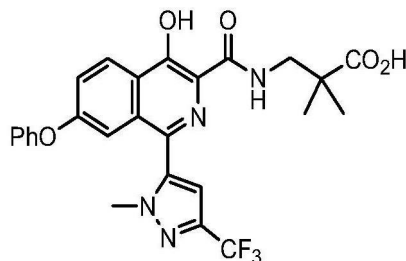
[1420] b) 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1421] 在类似于实施例 139(e) 的条件下,从 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI(-)m/e: 381.0781(M-1), MS ESI(+)m/e: 383.1180(M+1)。

[1422] 实施例 151

[1423] 3-[[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1424]



[1425] a) 4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1426] 使用 1-甲基-5-三丁基锡烷基-3-三氟甲基-1H-吡唑,在类似于实施例 132(a) 的条件下,从 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯制备 4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯。MS ESI(-)m/e: 442.0128(M-1)。

[1427] b) 3-[[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1428] 在类似于实施例 139(d) 的条件下,从 4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯制备 3-[[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯。将分离的产物立即用于以下反应中。

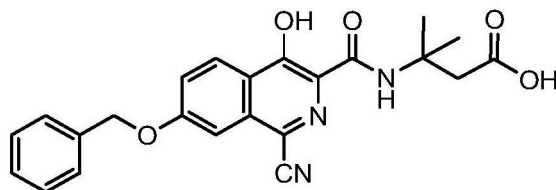
[1429] c) 3-[[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1430] 在类似于实施例 139(e) 的条件下,从 3-[[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备 3-[[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI(-)m/e:527.0135(M-1)。

[1431] 实施例 152

[1432] 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸

[1433]

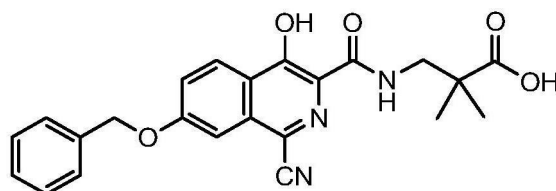


[1434] 将 7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (US 专利公开号 2007/627906) (40mg, 0.115mmol) 溶于无水 DMF (2mL)。依次加入 3-氨基-3-甲基-丁酸 (68mg, 0.5742mmol) 和固体甲醇钠 (25mg, 0.459mmol), 在油浴中将混合物加热至 140°C, 进行 3.5h。完成后, 冷却反应混合物, 并用水稀释。用 1M 盐酸将溶液酸化至 pH 3, 使产物沉淀。通过过滤分离游离酸, 并干燥, 得到呈棕褐色固体的标题化合物, 产率为 92%。MS ESI(-)m/e:417.9596(M-1), MS ESI(+m/e:419.9934(M+1)。

[1435] 实施例 153

[1436] 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1437]



[1438] a) 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

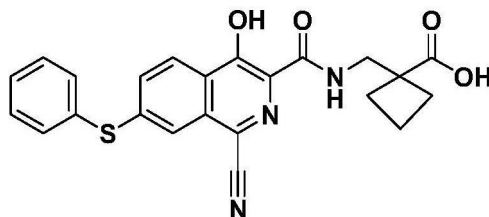
[1439] 在类似于实施例 139(d) 的条件下,从 7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯。¹H NMR(200MHz, CDCl₃): δ ppm = 8.29(m, 2H), 7.42(m, 7H), 5.25(d, 2H), 4.24(q, 2H)、3.60(d, 2H), 1.41-1.28(m, 9H)。

[1440] b) 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1441] 在类似于实施例 139(e) 的条件下,从 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI(-)m/e:417.9833(M-1), MS ESI(+m/e:419.9543(M+1)。

[1442] 实施例 154

[1443] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸
[1444]



[1445] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1446] 将 1-溴-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (0.91g, 根据 Arend et al. WO2004108681 制备) 和 CuCN (436mg) 在 DMF (5mL) 中的混合物回流 1h; 然后冷却, 用 DCM 稀释, 过滤, 然后用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 将残余物过柱纯化, 得到所需产物 (195mg)。LC MS ESI: 337 (M+1)⁺。

[1447] b) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸叔丁酯

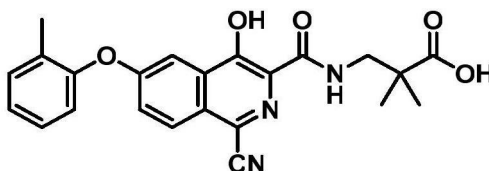
[1448] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (43mg) 和 1-氨基甲基-环丁羧酸叔丁酯 (48mg) 在 EtOH (0.5mL) 中的混合物在 140°C 下微波 1h。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (58mg)。LC MS ESI+: 490 (M+1)⁺。

[1449] c) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸

[1450] 将 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸叔丁酯 (58mg)、TFA (2mL) 和 DCM (6mL) 的混合物在室温下搅拌 1h; 然后浓缩, 将残余物溶于水中, 并加入 2M HCl 溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (50mg)。LC MS ESI+: 434 (M+1)⁺。

[1451] 实施例 155

[1452] 3-[(1-氰基-4-羟基-6-邻甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸
[1453]



[1454] a) 4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲腈

[1455] 将 4-硝基邻苯二甲腈 (10.6g, 60.0mmol)、邻甲苯酚 (7.9g, 72.0mmol) 和 K₂CO₃ (16.6g, 120.0mmol) 在 DMF (70mL) 中的混合物在氮环境下加热至 60°C, 进行 3 小时。然后将粗反应物倒入 H₂O (300mL) 中。用 EtOAc 萃取反应混合物两次。用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤合并的有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 并在真空下浓缩。然后将残余物溶于 EtOH (60mL)。在室温下储存 5 小时后, 通过过滤收集沉淀物, 并用冷 EtOH 洗涤滤饼, 得到 8.9g 标题化合物。MS: (+) m/z 235.46 (M+1)。

[1456] b) 4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲酸

[1457] 将 4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲腈 (8.9g, 37.8mmol) 和 KOH(19mL, 220.9mmol, 45 重量%溶液) 在 MeOH(19mL) 中的混合物加热回流 3 天。冷却至室温后, 将反应混合物溶于 H₂O(500mL)。向溶液中加入浓 HCl 直到 pH 为小于 1。然后用 EtOAc(100mL) 萃取反应混合物。然后用 MgSO₄干燥有机相, 并在真空下浓缩, 得到 9.8g 标题化合物。MS:(-)m/z 271.41(M-1)。

[1458] c) 2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸

[1459] 在研钵中彻底研磨 4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲酸 (9.5g, 35.0mmol) 和甘氨酸 (2.6g, 35.0mmol) 的混合物。然后将粉末转移到烧瓶中, 并在高真空下加热至 220-240°C, 进行 30 分钟。将粗反应物冷却至室温, 得到 10.2g 标题化合物。¹H NMR(DMSO, 200MHz): δ = 7.89(d, 1H, J = 8.0Hz), 7.42-7.08(m, 6H), 4.27(s, 2H), 2.14(s, 3H)。

[1460] d) 2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸甲酯

[1461] 将 2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸 (10.1g, 32.5mmol) 和浓 H₂SO₄(2.0mL) 在 MeOH(41mL) 中的混合物在搅拌下加热回流 18 小时。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。向残余物中加入饱和 NaHCO₃溶液 (100mL) 和 EtOAc(100mL)。使层分离, 并用 MgSO₄干燥有机层, 然后在真空下浓缩, 得到 10.0g 呈白色固体的标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 7.78(d, 1H, J = 9.0Hz), 7.31-7.13(m, 5H), 6.98(d, 1H, J = 7.4Hz), 4.40(s, 2H), 3.75(s, 3H), 2.18(s, 3H)。

[1462] e) 1,4-二羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯

[1463] 在 95°C 下, 向搅拌的 2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸甲酯 (10.0g, 30.8mmol) 在正丁醇 (206mL) 中溶液中加入 1N 正丁醇钠溶液 (62.0mL, 62.0mmol)。将所得混合物在 95°C 下搅拌 2 小时, 然后冷却至室温。去除部分溶剂, 并用 EtOAc (200mL) 和 2N HCl (40mL) 稀释残余物。在室温下剧烈搅拌反应混合物 15 分钟, 并通过过滤收集沉淀。用 H₂O 洗涤滤饼, 然后在 70°C 下于真空中干燥, 得到黄色固体。将所得固体再悬浮于 EtOAc (300mL), 并使浆液在搅拌下加热回流 2 小时。冷却至室温后, 通过过滤收集沉淀物, 然后在真空下干燥得到 1.6g 标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 10.38(s, 1H), 8.42-8.32(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.34-7.10(m, 3H), 7.02(d, 1H, J = 7.6Hz), 4.39(t, 2H, J = 6.6Hz), 2.20(s, 3H), 1.84-1.38(m, 4H), 0.99(t, 3H, J = 7.2Hz)。

[1464] f) 1-溴-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯

[1465] 将 1,4-二羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯 (1.5g, 4.2mmol) 和 POBr₃(4.9g, 16.8mmol) 在乙腈 (32mL) 中的混合物加热回流 90 分钟。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。将残余物溶于 CHCl₃(200mL), 并向溶液中加入 NaHCO₃(10g) 和 H₂O(13mL)。在室温下剧烈搅拌反应混合物 30 分钟, 然后用 MgSO₄干燥。然后过滤混合物, 并在真空中浓缩滤液, 然后通过急骤层析 (0-10% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化, 得到 0.9g 标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 11.74(s, 1H), 8.21(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.52-7.44(m, 2H), 7.34-7.15(m, 3H), 7.03(d, 1H, J = 8.8Hz), 4.46(t, 2H, J = 7.2Hz), 2.20(s, 3H), 1.92-1.77(m, 2H), 1.56-1.38(m, 2H), 0.98(t, 3H, J = 7.2Hz)。

[1466] g) 1-氰基-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯

[1467] 将 1-溴-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯 (130mg, 0.30mmol) 和

CuCN(54mg, 0.61mmol) 悬浮于 DMF(1.2mL)。将反应混合物加热回流 40 分钟,然后冷却至室温。将粗反应物倒入 CH_2Cl_2 (30mL),并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用 H_2O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO_4 干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% EtOAc/己烷)纯化得到 65mg 标题化合物。MS:(-)m/z 375.29(M-1)。

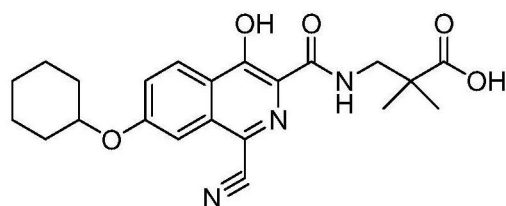
[1468] h) 3-(1-氰基-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[1469] 将在 EtOH(3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯(11mg, 0.03mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐(27.1mg, 0.12mmol) 和 NaOMe(12.3mg, 0.23mmol) 在 150°C 下于微波中加热 90 分钟。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于 H_2O (15mL) 和 EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离,并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO_4 干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-25% MeOH/ CH_2Cl_2) 纯化得到 7mg 标题化合物。MS:(-)m/z 417.94(M-1)。

[1470] 实施例 156

[1471] 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1472]



[1473] a) 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[1474] 将 1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(45mg, 0.12mmol) (根据美国专利号 7,629,357 制备) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(50mg, 0.29mmol) 在乙醇中的混合物在 140°C 下微波 1h。用乙酸(3 当量)使反应混合物淬灭并浓缩。通过硅胶层析纯化残余物,用 5-50% EtOAc/己烷洗脱,得到 55mg(0.118mmol) 标题化合物,产率为 98%。 ^1H NMR(200MHz) CDCl_3 , δ , 以 ppm 为单位:13.92(s, 1H), 8.29(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 4.56(br s, 1H), 3.55(d, J = 6.2Hz, 2H), 2.04(br m, 2H), 1.83(br m, 2H), 1.56-1.24(m, 21H)。

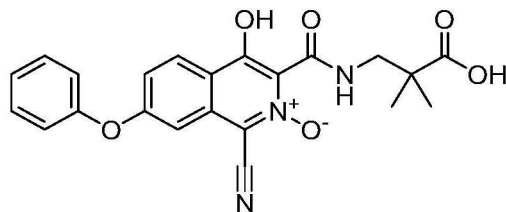
[1475] b) 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1476] 将 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(55mg, 0.118mmol) 在 (1/2)TFA/ CH_2Cl_2 (3mL) 的混合物在室温下搅拌 3h,并浓缩。将残余物加入 30mL 水,通过 1N NaOH 将所得悬浮液碱化至 pH = 9-10。然后通过 1N HCl 将澄清的溶液酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物并干燥。用 MeOH(3mL) 研磨粗产物。收集固体,并在真空中干燥,得到 8.6mg(0.02mmol) 标题化合物,产率为 18%。LC-MS ESI-:410.00(M-1)⁻。

[1477] 实施例 157

[1478] 3-(2-羧基-2-甲基丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-2-氧化物

[1479]



[1480] a) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1481] 在室温下,向 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (598mg, 4.12mmol) 在 EtOH(9.1mL) 的溶液中加入 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (811mg, 2.75mmol), 得到悬浮溶液, 使反应混合物回流 18h。冷却至室温后, 在真空中蒸发溶剂, 通过硅胶层析纯化粗产物, 得到 300mg 呈黄色油状的标题化合物: MS(m/z) 409.0(M+1)⁺。

[1482] b) 3-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1483] 在室温下, 向 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (300mg, 0.73mmol) 在二氯甲烷 (3.65mL) 中的溶液中加入 mCPBA(345mg, 1.54mmol), 得到悬浮溶液, 在室温下搅拌反应混合物。24 小时后, 过滤混合物, 通过 NaHCO₃ 溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液 (MgSO₄), 并通过硅胶层析纯化, 用 15-50% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到棕色油状产物 (112.4mg): MS(m/z) 425.0(M+1)⁺。

[1484] c) 3-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1485] 向 3-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (95mg, 0.22mmol) 在二氯甲烷 (2.2mL) 的溶液中加入二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (230mg, 0.44mmol)。在室温下搅拌反应混合物。20h 后, 过滤混合物, 并用 CH₂Cl₂ 洗涤。在真空中浓缩滤液, 并在硅胶上通过硅胶层析纯化, 用 0-20% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到呈黄色固体的产物 (57.2mg): ¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ = 11.74(br, 1H), 8.25(d, 1H, J = 8.2Hz), 7.1-7.45(m, 7H), 4.20(q, 2H, J = 7.0Hz), 3.65(d, 2H, J = 5.8Hz), 1.30-1.35(m, 9H)。

[1486] d) 3-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1487] 在室温下, 向 3-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (57.2mg, 0.1mmol) 在 DMF(1mL) 中的溶液中加入 CuCN(18.6mg, 0.2mmol)。将反应在 160°C 和 N₂ 环境下搅拌 6min 后, 将混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷稀释。又搅拌混合物 15min, 过滤, 并通过 0.1N HCl 溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液 (MgSO₄), 得到 35.4mg 呈黄色固体的标题化合物: MS(m/z) 448.0(M-1)⁺。

[1488] e) 3-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

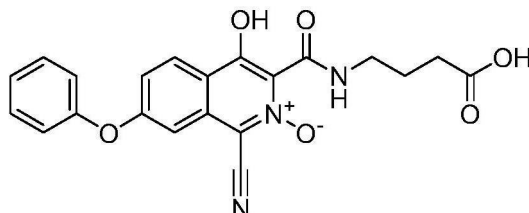
[1489] 向 3-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二

甲基-丙酸乙酯 (35.4mg, 0.078mmol) 在 THF (0.44mL) 和 EtOH (0.78mL) 中的溶液中加入 2N NaOH (0.16mL, 0.31mmol), 并在室温下搅拌反应。18h 后, 在真空中浓缩溶剂, 得到固体残余物。将固体溶于水 (5mL), 通过 1N HCl 溶液酸化水溶液, 过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到 26.5mg 呈白色固体的标题化合物: MS (m/z) 420.0 (M-1)⁺。

[1490] 实施例 158

[1491] 3-(3-羧丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-2-氧化物

[1492]



[1493] a) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1494] 在烧瓶中的 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (1.08g, 3.66mmol) 溶液中加入 4-氨基-丁酸 (3.77g, 36.6mmol) 和 NaOMe (58mL, 29.28mmol, 0.5M 溶液, 于 MeOH 中)。使反应混合物回流。24h 后, 将混合物冷却至室温, 并在真空下浓缩得到固体残余物。将固体溶于水 (50mL), 用 CH₂Cl₂ (2×20mL) 萃取。通过 1N HCl 溶液酸化水溶液, 过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到 1.32g 呈白色固体的标题化合物: MS (m/z) 367.0 (M+1)⁺。

[1495] b) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1496] 向 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸 (1.32g, 3.6mmol) 在 MeOH (7.2mL) 中的溶液中加入 10% 硫酸。在回流下搅拌反应混合物 20 小时。冷却至室温后, 在真空中浓缩呈油状的溶剂, 并在硅胶上通过硅胶层析纯化, 用 15-75% EtOAc/己烷洗脱, 得到呈无色油状的产物 (900mg): MS (m/z) 381.0 (M+1)⁺。

[1497] c) 4-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1498] 在室温下, 向 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯 (900mg, 2.36mmol) 在二氯甲烷 (11.8mL) 中的溶液加入 mCPBA (1.11g, 4.97mmol), 得到悬浮溶液, 在室温下搅拌反应混合物。在 24 小时后, 过滤混合物, 并通过 NaHCO₃ 溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液 (MgSO₄), 并在硅胶上通过硅胶层析纯化, 用 15-50% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到呈棕色油状的产物 (112.4mg): MS (m/z) 397.0 (M+1)⁺。

[1499] d) 4-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1500] 向 4-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯 (406mg, 1.02mmol) 在二氯甲烷 (10.3mL) 中溶液加入二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (1.05g, 2.04mmol)。在室温下搅拌反应混合物。20h 后, 过滤混合物, 并用 CH₂Cl₂ 洗涤。在真空中浓缩滤液, 并在硅胶上通过硅胶层析纯化, 用 0-20% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 214mg 呈黄色固体的标题化合物: MS (m/z) 523.0 (M+1)⁺。

[1501] e) 4-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1502] 在室温下, 向 4-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯 (46mg, 0.088mmol) 在 DMF (0.44mL) 中的溶液中加入

CuCN(15.8mg, 0.176mmol)。将反应在 160°C 和 N₂ 环境下搅拌 6min 后, 将混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷稀释。又搅拌混合物 15min, 过滤, 并通过 0.1N HCl 溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液 (MgSO₄), 得到 37mg 呈黄色固体的标题化合物: MS(m/z) 420.1 (M-1)⁺。

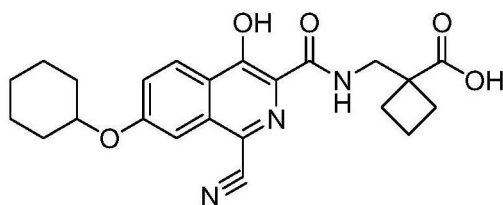
[1503] f) 4-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1504] 向 4-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯 (37mg, 0.087mmol) 在 THF(0.49mL) 和 EtOH(0.87mL) 中的溶液中加入 2N NaOH(0.17mL, 0.35mmol), 并在室温下搅拌反应。18h 后, 在真空中浓缩溶剂, 得到固体残余物。将固体溶于水 (5mL), 通过 1N HCl 溶液酸化水溶液, 过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到 28.9mg 呈白色固体的标题化合物: MS(m/z) 406.0 (M-1)⁺。

[1505] 实施例 159

[1506] 1-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸

[1507]

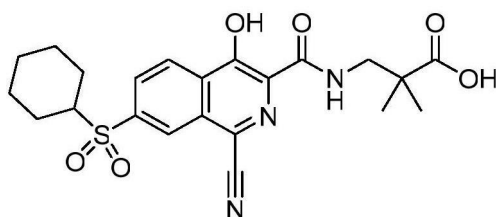


[1508] 将 1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (20mg, 0.054mmol) 和 1-氨基甲基-环丁羧酸 (37mg, 0.22mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液 (0.84mL, 0.42mmol) 中的混合物在 120°C 下微波 2h。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化粗产物, 用 10-100% EtOAc/己烷洗脱, 得到 8mg (0.019mmol) 标题化合物, 产率为 35%。LC-MS ESI⁻: 422.03 (M-1)⁻。

[1509] 实施例 160

[1510] 3-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1511]



[1512] a) 7-环己基硫烷基-1,4-二羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1513] 通过硅胶层析分离 6-和 7-环己基硫烷基-1,4-二羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (7.0g) 的区域异构混合物 (根据美国专利号 7,629,357 制备), 用 0-30% EtOAc/CH₂Cl₂ 洗脱, 得到 3.01g 标题化合物。¹H NMR (200MHz) CDCl₃, δ, 以 ppm 为单位: 10.45 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.4 (t, J = 6.6Hz, 2H), 3.42 (br s, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.8-1.3 (m, 12H), 1.00 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[1514] b) 1-溴-7-环己基硫烷基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1515] 向 7-环己基硫烷基-1,4-二羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (2.95g, 7.87mmol) 在甲

苯 (40mL) 中的混合物中加入 POBr_3 (3.38g, 11.8mmol), 回流 3h。将反应混合物冷却至 0°C , 并用饱和 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 淬灭。搅拌 15min, 然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到 2.55g (5.82mmol) 标题化合物, 将其直接用于下一步反应, 而无需进一步纯化。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz) CDCl_3 , δ , 以 ppm 为单位: 11.85 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 4.47 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.46 (br s, 1H), 2.10 (br m, 2H), 1.85-1.42 (m, 12H), 0.99 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1516] c) 1- 氰基 -7- 环己基硫烷基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯

[1517] 将 1- 溴 -7- 环己基硫烷基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯 (686mg, 1.57mmol) 和 CuCN (279mg, 3.13mmol) 在 3.6mL 的 NMP 的混合物在 $130-135^\circ\text{C}$ 油浴中加热 3h。用 CH_2Cl_2 (120mL) 稀释反应混合物并在室温下搅拌过夜。然后加入 100mL 的 0.5N HCl 水溶液, 并将所得混合物剧烈搅拌 30min。使两相分离, 并用盐水洗涤有机层, 用 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗制残余物, 用 5-60% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 470mg (1.22mmol) 标题化合物, 产率为 78%。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz) CDCl_3 , δ , 以 ppm 为单位: 12.36 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.50 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.50 (br m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.87-1.39 (m, 12H), 1.00 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1518] d) 1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯

[1519] 将 1- 氰基 -7- 环己基磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯 (325mg, 0.85mmol) 和 mCPBA (526mg, 3.05mmol) 在 CH_2Cl_2 中的混合物在室温下搅拌过夜。通过加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (3.6 当量) 使反应淬灭。然后过滤, 并用 CH_2Cl_2 润洗。浓缩滤液, 并通过硅胶层析纯化, 用 10-100% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 297mg (0.71mmol) 标题化合物, 产率为 84%。LC-MS ESI-: 414.99 (M-1)。

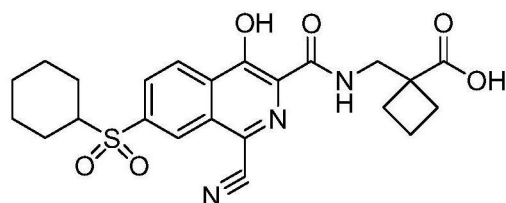
[1520] e) 3-[(1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧基) - 氨基] -2, 2- 二甲基 - 丙酸

[1521] 将 1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯 (40mg, 0.096mmol) 和 3- 氨基 -2, 2- 二甲基 - 丙酸叔丁酯 (50mg, 0.29mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液中的混合物在 130°C 下微波 1h。加入乙酸 (50 微升), 然后浓缩。通过硅胶层析纯化残余物, 用 5-80% EtOAc/ 己烷洗脱, 得到 32mg 中间体。然后用 (1/2) TFA/ CH_2Cl_2 (3mL) 处理该中间体。在室温下搅拌所得混合物 5h, 然后浓缩。用水 (60mL) 处理残余物, 并通过 1N NaOH 碱化至 pH = 9-10。搅拌至均匀, 然后通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物, 并在真空中干燥, 得到 19.1mg (0.04mmol) 标题化合物, 产率为 43%。LC-MS ESI-: 458.11 (M-1)。

[1522] 实施例 161

[1523] 1-[(1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧基) - 氨基] - 甲基 - 环丁羧酸

[1524]



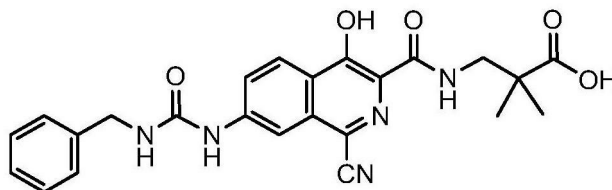
[1525] 向 1- 氰基 -7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羧酸丁酯 (30mg, 0.072mmol) 和

1-氨基-环丁羧酸 (48mg, 0.29mmol) (获自 Ukrorgsyntez Ltd) 在乙醇 (0.7mL) 中的混合物中加入 NaOMe 固体 (16mg, 0.29mmol)。将所得混合物在 140°C 下微波 1h。然后用 1mL 的 3N NaOH 水溶液处理反应混合物,并在室温下搅拌 3h。用水 (60mL) 稀释反应混合物,并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,并通过硅胶层析纯化,用 0-10% MeOH/CH₂Cl₂ 洗脱,得到 6.4mg (0.014mmol) 标题化合物,产率为 19%。LC-MS ESI⁻:470.12(M-1)⁻。

[1526] 实施例 162

[1527] 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1528]



[1529] a) 7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1530] 使用苄基脲,在类似于实施例 116(a) 的条件下,从 7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。MS ESI(+)*m/e*:391.0935(M+1)。

[1531] b) 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1532] 在类似于实施例 139(d) 的条件下,从 7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯。将分离的产物立即用于以下反应。

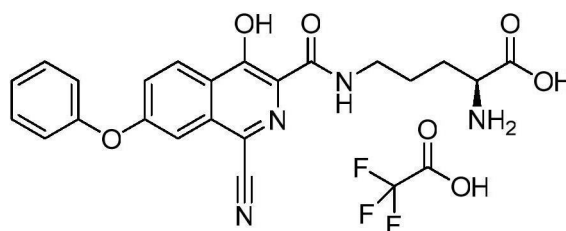
[1533] c) 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1534] 在类似于实施例 139(e) 的条件下,从 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI(-)*m/e*:460.1889(M-1), MS ESI(+)*m/e*:462.2043(M+1)。

[1535] 实施例 163

[1536] (S)-2-[氨基-5-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸 2,2,2-三氟乙酸 (1:1)

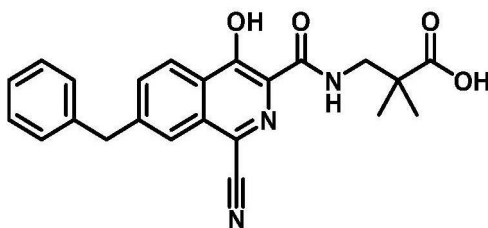
[1537]



[1538] 根据本文公开的流程使用适当的起始原料制备标题化合物。

[1539] 实施例 164

[1540] 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸
[1541]



[1542] a) 7-苄基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1543] 将 7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (302mg, 1.03 毫摩尔, 根据 US 专利 7928120B2 的实施例 22c 的流程制备) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (202mg, 1.13 毫摩尔) 在无水二氯甲烷 (5ml) 中的混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后用水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并在硅胶上用乙酸乙酯和己烷的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (259mg)。LC-MS ESI+: 372, 374 (⁷⁹Br/⁸¹Br) (M+1)⁺; ESI-: 370, 372 (⁷⁹Br/⁸¹Br) (M-1)⁻。

[1544] b) 7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1545] 将 7-苄基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (209mg, 0.56 毫摩尔) 和氰化铜 (101mg, 1.12 毫摩尔) 在无水二甲基甲酰胺 (2.2ml) 的混合物在 160°C 下搅拌 20 分钟, 然后将其冷却至室温, 加入二氯甲烷, 并搅拌 10 分钟, 然后过滤悬浮液, 用 0.5N 盐酸、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并在硅胶上用乙酸乙酯和己烷的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (132mg)。LC-MS ESI+: 319 (M+1)⁺; ESI-: 317 (M-1)⁻。

[1546] c) 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[1547] 将 7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06 毫摩尔) 和 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (22mg, 0.12 毫摩尔) 在无水乙醇 (0.6ml) 中的混合物在 130°C 下于 CEM 微波合成器中搅拌 1 小时, 然后冷却至室温, 浓缩, 并在硅胶上用乙酸乙酯和己烷的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (22mg)。LC-MS ESI+: 460 (M+1)⁺; ESI-: 458 (M-1)⁻。

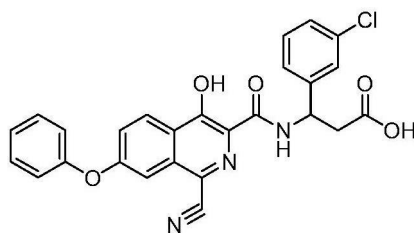
[1548] d) 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1549] 将 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (22mg, 0.05 毫摩尔) 在三氟乙酸 (3ml) 和二氯甲烷 (1ml) 的混合物中的混合物在室温下搅拌 80 分钟, 将其浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物 (13mg)。LC-MS ESI-: 402 (M-1)⁻。

[1550] 实施例 165

[1551] 3-(3-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

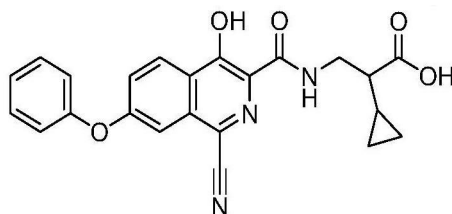
[1552]



[1553] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 和 3-氨基-3-(3-氯-苯基)-丙酸 (156mg, 0.78mmol) (商购自 Alfa Aesar L19797) 在 N,N-二甲基乙酰胺 (DMA) (2mL) 的混合物中加入甲醇钠 (34mg, 0.62mmol)。将所得悬浮混合物在 150℃ 油浴中加热 4h。冷却后,用水 (50mL) 稀释反应混合物,通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4,然后用 EtOAc 萃取。用盐水洗涤有机层,用 MgSO₄ 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用 EtOAc/己烷 (10% -100%) 洗脱,得到 20mg (0.04mmol) 标题化合物,产率为 26%。LC-MS ESI⁻:486(M-1)⁻。

[1554] 实施例 166

[1555] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸
[1556]



[1557] a) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯

[1558] 向干燥的冰/丙酮浴冷却的环丙基-乙腈 (1.46g) 和 Boc 酸酐 (4.32g) 在 THF (18mL) 中的溶液中缓慢加入在 THF 中的 LDA (18mL, 2M 溶液),在冷水浴中搅拌反应 2h。然后将反应加温至室温,并用稀柠檬酸溶液淬灭,用 EtOAc 萃取;用稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到所需产物氰基-环丙基-乙酸叔丁酯 (1g),在 MeOH (50mL) 中,将其与雷尼镍 (5mL, 50% 水) 混合,并于室温在氢气球下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物,并浓缩,得到粗产物胺 (1g)。将该粗制的胺 (84mg)、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (58mg) 和 DBU (0.041mL) 在 DMA (1mL) 的混合物在油浴中 (140℃) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间使反应混合物分离,分离 EtOAc 相,并用水、稀 NaCl 溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥溶液,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物 (65mg)。LC-MS ESI⁺:474(M+1)⁺。

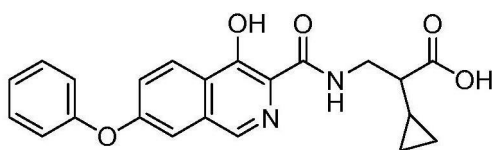
[1559] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸

[1560] 将 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (65mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 2h。随后浓缩混合物,并将所得残余物溶于 EtOAc,用水、稀 NaCl 溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用热 DCM/己烷 (1:1, 体积比) 处理固体;通过过滤收集冷却后的固体,空气干燥后得到呈白色固体的所需产物 (40mg)。LC-MS ESI⁺:418(M+1)⁺。

[1561] 实施例 167

[1562] 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1563]



[1564] a) 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[1565] 将 3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (66mg)、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (35mg) 和 DBU (0.027mL) 在 DMA (1mL) 的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分离反应混合物, 分离 EtOAc 相, 用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 并用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到呈棕色固体的所需产物 (52mg)。LC-MS ESI+: 449(M+1)⁺。

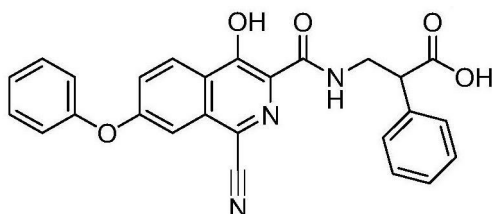
[1566] b) 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1567] 将 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯 (52mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩混合物, 并用水处理所得残余物; 通过过滤收集固体, 并空气干燥, 得到呈白色固体的所需产物 (37mg)。LC-MS ESI+: 393(M+1)⁺。

[1568] 实施例 168

[1569] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸

[1570]



[1571] a) 氰基-苯基-乙酸叔丁酯

[1572] 向干燥的冰/丙酮浴冷却的苯基-乙腈 (2.64g) 和 Boc 酸酐 (5.5g) 在 THF (35mL) 的溶液中缓慢加入 LDA (30mL, 1.5M 溶液) 在环己烷中的溶液, 在冷水浴中搅拌溶液 2h; 然后将反应加温至室温, 并用稀柠檬酸溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取; 用稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到所需产物 (4.52g)。¹H NMR, 在 CDCl₃, δ 以 ppm 为单位: 7.42(m, 5H), 4.61(s, 1H), 1.45(s, 9H)。

[1573] b) 3-氨基-2-苯基-丙酸叔丁酯

[1574] 在 MeOH (100mL) 中将氰基-苯基-乙酸叔丁酯 (4.52g) 与雷尼镍 (5mL, 50% 水) 混合, 并在氢气球下于室温下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物, 并浓缩, 得到粗产物 (4.36g)。¹H NMR, 在 CDCl₃, δ 以 ppm 为单位: 7.4-7.2(m, 5H)、3.54(m, 1H)、3.3-2.9(br, 2H), 1.41(s, 9H)。

[1575] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯

[1576] 将 3-氨基-2-苯基-丙酸叔丁酯 (108mg)、1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (52mg) 和 DBU (0.036mL) 在 DMA (0.5mL) 中的混合物在油浴 (150°C) 中加

热 1.5h。冷却后,在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间分离反应混合物;分离 EtOAc 相,分别用水、稀 NaCl 溶液洗涤,并用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物 (60mg)。LC-MS ESI+:510(M+1)⁺。

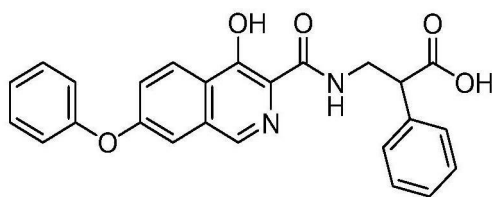
[1577] d) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸

[1578] 将 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯 (60mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h。浓缩混合物,并用水处理所得残余物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到所需产物 (50mg)。LC-MS ESI+:454(M+1)⁺。

[1579] 实施例 169

[1580] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸

[1581]



[1582] a) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯

[1583] 将 3-氨基-2-苯基-丙酸叔丁酯 (90mg)、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (40mg) 和 DBU (0.030mL) 在 DMA (1mL) 中的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1.5h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液之间分离反应混合物,分离 EtOAc 相,用水、稀 NaCl 溶液洗涤,并用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物 (50mg)。LC-MS ESI+:485(M+1)⁺。

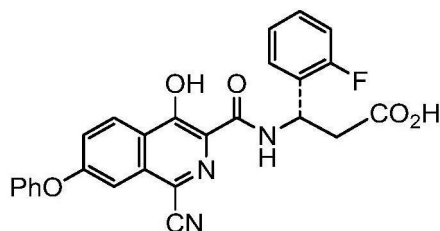
[1584] b) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸

[1585] 将 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯 (50mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h;然后浓缩混合物,并用水处理所得残余物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到呈白色固体的所需产物 (35mg)。LC-MS ESI+:429(M+1)⁺。

[1586] 实施例 170

[1587] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(2-氟-苯基)-丙酸

[1588]



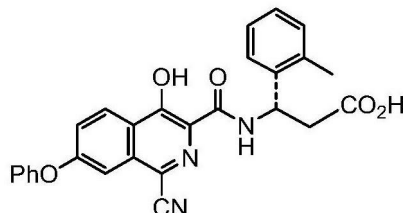
[1589] 在烘干瓶中将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.156mmol) 与 3-(S)-氨基-3-(2-氟-苯基)-丙酸 (86mg, 0.468mmol) (商购自 Combi-Blocks SS-1800) 合并,并在搅拌下加入 N,N-二甲基乙酰胺 (1.5mL)。加入固体甲

醇钠 (25mg, 0.468mmol), 并在油浴中将反应加热至 150°C, 进行约 5 小时。使反应冷却, 并用 5 体积水稀释溶液。用 1M 盐酸将溶液酸化至 pH 3, 以产生沉淀。过滤固体, 随后真空干燥, 得到所需产物, 产率为 91%。LC-MS ESI+: 472 (M+1)⁺; ESI-: 470 (M-1)⁻。

[1590] 实施例 171

[1591] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-邻甲苯基-丙酸

[1592]

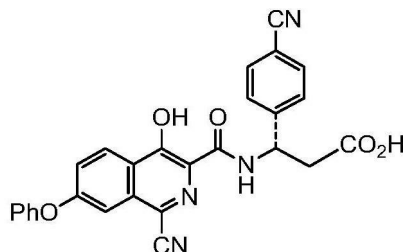


[1593] 在烘干瓶中将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.156mmol) 与 3-(S)-氨基-3-邻甲苯基-丙酸 (84mg, 0.468mmol) (商购自 Combi-Blocks SS-1801) 合并, 并在搅拌下加入 N,N-二甲基乙酰胺 (1.5mL)。加入固体甲醇钠 (25mg, 0.468mmol), 并在油浴中将反应加热至 150°C, 进行约 5 小时。使反应冷却, 并用 5 体积水稀释溶液。用 1M 盐酸将溶液酸化至 pH 3, 以产生沉淀。过滤固体, 随后真空干燥, 得到所需产物, 产率为 90%。LC-MS ESI-: 466 (M-1)⁻。

[1594] 实施例 172

[1595] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸

[1596]

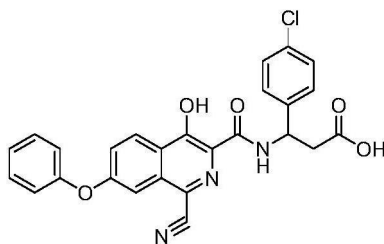


[1597] 在烘干瓶中将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.156mmol) 与 3-(S)-氨基-3-(4-氰基-苯基)-丙酸 (92mg, 0.468mmol) (商购自 Combi-Blocks SS-1849) 合并, 并在搅拌下加入 N,N-二甲基乙酰胺 (1.5mL)。加入固体甲醇钠 (25mg, 0.468mmol), 并在油浴中将反应加热至 150°C, 进行约 5 小时。使反应冷却, 并用 5 体积水稀释溶液。用 1M 盐酸将溶液酸化至 pH 3, 以产生沉淀。过滤固体, 随后真空干燥, 得到所需产物, 产率为 90%。LC-MS ESI-: 477 (M-1)⁻。

[1598] 实施例 173

[1599] 3-(4-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1600]

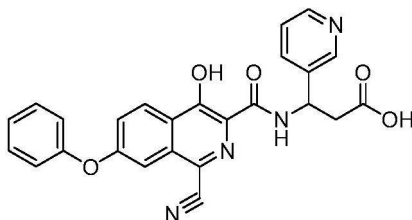


[1601] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 和 3-氨基-3-(4-氯-苯基)-丙酸 (94mg, 0.47mmol) (商购自 Alfa Aesar L19798) 在 DMA (2mL) 中的混合物中加入甲醇钠 (25mg, 0.47mmol)。在 150℃ 油浴中加热所得悬浮混合物 2h。冷却后,用水 (50mL) 稀释反应混合物,并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥。通过硅胶层析纯化粗产物,用 EtOAc/己烷 (5% -100%) 洗脱。收集含有产物的部分,浓缩,并从热的乙腈 (2mL) 中重结晶,得到 14mg (0.029mmol) 标题化合物,产率为 18%。LC-MS ESI⁻:486 (M-1)⁻。

[1602] 实施例 174

[1603] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1604]

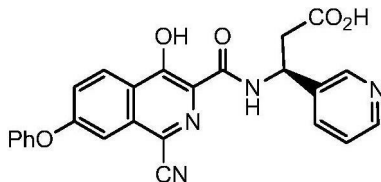


[1605] 向 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 和 3-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸 (52mg, 0.31mmol) (商购自 Combi-Blocks SS-4195) 在 DMA (2mL) 中的混合物中加入甲醇钠 (17mg, 0.31mmol)。在 150℃ 油浴中加热所得悬浮混合物 2h。冷却后,用水 (75mL) 稀释反应混合物,并通过 1N HCl 酸化至 pH = 3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到 30mg (0.066mmol) 标题化合物,产率为 42%。LC-MS ESI⁻:453 (M-1)⁻。

[1606] 实施例 175

[1607] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1608]



[1609] a) 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯

[1610] 在 CEM 微波管 (10mL) 中将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.156mmol) 与 (S)-3-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯二盐酸盐 (134mg, 0.5mmol)

(商购自 AstaTech 46247) 合并,并在搅拌下加入甲醇钠在甲醇 (2mL, 0.5M, 1mmol) 中的溶液。在 CEM 微波仪中将反应加热至 140°C,进行约 90 分钟。使反应冷却,在真空下浓缩,并通过硅土过滤,得到 41mg 所得产物,使用该产物,而无需额外纯化。

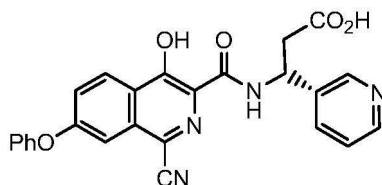
[1611] b) 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1612] 将 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯 (25mg, 0.0533mmol) 溶于甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (2mL)。加入氢氧化钠溶液 (2mL, 2M),使反应在室温下搅拌过夜。18 小时后,将 pH 调节至 4,并使反应冻干。通过 HPLC 纯化粗产物,得到标题化合物,产率为 68%。LC-MS ESI+:455 (M+1)⁺;ESI-:453 (M-1)⁻。

[1613] 实施例 176

[1614] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1615]



[1616] a) 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯

[1617] 在 CEM 微波管 (10mL) 中将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.156mmol) 与 (R)-3-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯二盐酸盐 (134mg, 0.5mmol) (商购自 AstaTech 46345) 合并,并在搅拌下加入甲醇钠在甲醇 (2mL, 0.5M, 1mmol) 中的溶液。在 CEM 微波仪中将反应加热至 140°C,进行约 90 分钟。使反应冷却,在真空下浓缩,并通过硅土过滤,得到 49mg 所得产物,使用该产物,而无需额外纯化。

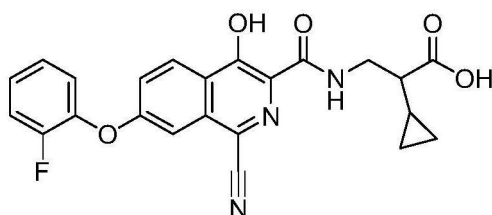
[1618] b) 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1619] 将 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯 (25mg, 0.0533mmol) 溶于甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (2mL)。加入氢氧化钠溶液 (2mL, 2M),使反应在室温下搅拌过夜。18 小时后,将 pH 调节至 4,并使反应冻干。通过 HPLC 纯化粗产物,得到标题化合物,产率为 80%。LC-MS ESI+:455 (M+1)⁺;ESI-:453 (M-1)⁻。

[1620] 实施例 177

[1621] 3-[[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸

[1622]



[1623] a) 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯

[1624] 将 3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (15mg)、1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (11mg) 和 DBU (0.0074mL) 在 DMA (0.5mL) 中的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间分离反应混合物, 分离 EtOAc 相, 并用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到所需产物 (10mg)。LC-MS ESI+: 492(M+1)⁺。

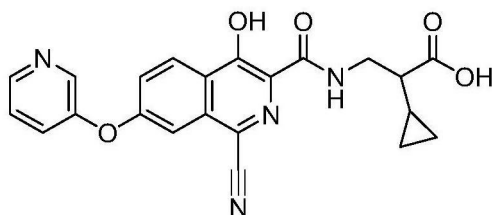
[1625] b) 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸

[1626] 将 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (10mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩混合物, 并用水处理所得残余物; 通过过滤收集固体, 并空气干燥, 得到所需产物 (9mg)。LC-MS ESI+: 436(M+1)⁺。

[1627] 实施例 178

[1628] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯, 三氟-乙酸盐

[1629]



[1630] a) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯

[1631] 将 3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (39mg), 1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (28mg) 和 DBU (0.019mL) 在 DMA (0.5mL) 中的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间使反应混合物分离, 分离 EtOAc 相, 并用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到所需产物 (21mg)。LC-MS ESI+: 475(M+1)⁺。

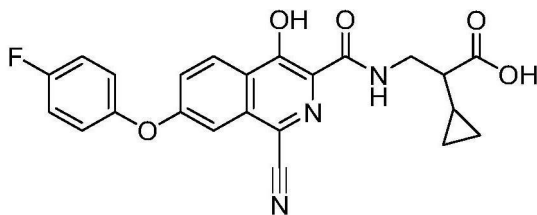
[1632] b) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯, 三氟-乙酸盐

[1633] 将 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (21mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩混合物; 用水处理所得残余物, 冰冻干燥, 得到所需产物 (25mg)。LC-MS ESI+: 419(M+1)⁺。

[1634] 实施例 179

[1635] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸

[1636]



[1637] a) 3-[[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯

[1638] 将 3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (20mg)、1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (15mg) 和 DBU (10mg) 在 DMA (0.3mL) 的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间使反应混合物分离, 分离 EtOAc 相, 并用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到呈棕色固体的所需产物 (10mg)。LC-MS ESI+: 492 (M+1)⁺。

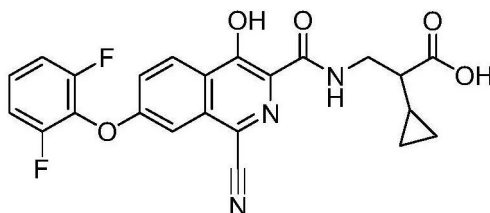
[1639] b) 3-[[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸

[1640] 将 3-[[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (10mg) 和 TFA (1mL) 在 DCM (1mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩混合物; 用水处理所得残余物; 通过过滤收集固体, 空气干燥得到所需产物 (11mg)。LC-MS ESI+: 436 (M+1)⁺。

[1641] 实施例 180

[1642] 3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸

[1643]



[1644] a) 3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯

[1645] 将 3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (20mg)、1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (16mg) 和 DBU (10mg) 在 DMA (0.3mL) 中的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间分离反应混合物, 分离 EtOAc 相, 并用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到呈棕色固体的所需产物 (10mg)。LC-MS ESI+: 510 (M+1)⁺。

[1646] b) 3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸

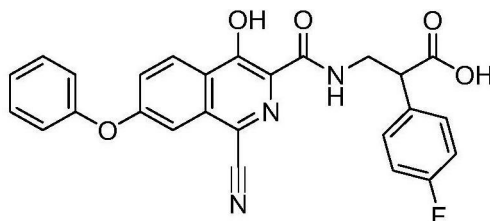
[1647] 将 3-[[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (10mg) 和 TFA (1mL) 在 DCM (1mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩混合物; 用水处理所得残余物; 通过过滤收集固体, 并空气干燥, 得到所需产物 (9mg)。LC-MS

ESI+: 454(M+1)⁺。

[1648] 实施例 181

[1649] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(4-氟-苯基)-丙酸

[1650]



[1651] 向干燥的冰 / 丙酮浴冷却的 (4-氟-苯基)-乙腈 (3.04g) 和 Boc 酸酐 (5.9g) 在 THF (20mL) 中的溶液中缓慢加入 LDA (30mL, 1.5M 溶液) 在环己烷中的溶液, 并在冷水浴中将该溶液搅拌 2h; 然后将反应加温至室温, 并用稀柠檬酸溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取; 用稀 NaCl 溶液洗涤 EtOAc 相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到氰基-(4-氟-苯基)-乙酸叔丁酯 (3.78g)。

[1652] 在 MeOH (100mL) 中将氰基-(4-氟-苯基)-乙酸叔丁酯 (3.78g) 与雷尼镍 (5mL, 50% 水) 混合, 并于室温在氢气球下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物, 并浓缩, 得到粗产物, 通过硅胶柱将其纯化, 得到 3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸叔丁酯 (1.3g)。

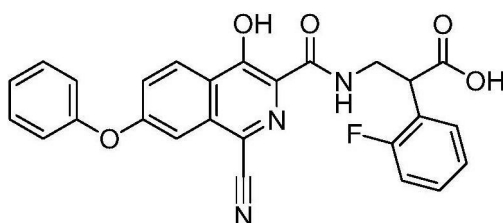
[1653] 将 3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸叔丁酯 (1.3g) 和 TFA (10mL) 在 DCM (10mL) 中的混合物在室温下搅拌 1.5h。然后浓缩, 加入 HCl 水溶液 (50mL, 2M); 然后加入乙腈, 并浓缩; 然后加入醚, 通过过滤收集固体, 并空气干燥, 得到 3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸的 HCl 盐 (1.21g)。

[1654] 将 3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸 (82mg) HCl 盐、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (40mg) 和 NaOMe (41mg) 在 DMA (1mL) 中的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间使反应混合物分离, 分离 EtOAc 相, 用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱过柱纯化, 得到所需产物 (19mg)。LC-MS ESI+: 472(M+1)⁺。

[1655] 实施例 182

[1656] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(2-氟-苯基)-丙酸

[1657]



[1658] 向干燥的冰 / 丙酮浴冷却的 (2-氟-苯基)-乙腈 (2.99g) 和 Boc 酸酐 (5.55g) 在 THF (20mL) 中的溶液中缓慢加入 LDA (25mL, 1.5M 溶液) 在环己烷中的溶液, 并在冷水浴将溶液搅拌 2h; 然后将反应加温至室温, 并用稀柠檬酸溶液淬灭, 用 EtOAc 萃取; 用稀 NaCl 溶

液洗涤 EtOAc 相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到氰基-(2-氟-苯基)-乙酸叔丁酯 (4.55g)。

[1659] 在 MeOH(100mL) 中,将氰基-(2-氟-苯基)-乙酸叔丁酯 (4.55g) 与雷尼镍 (3mL, 50%水) 混合,并于室温在氢气球下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物,并浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱将其纯化,得到 3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸叔丁酯 (1.4g)。

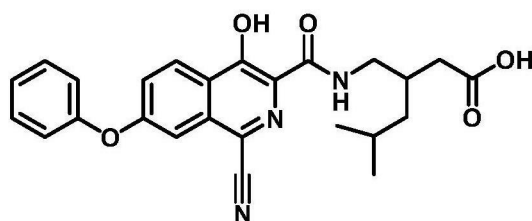
[1660] 将 3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸叔丁酯 (1.4g) 和 TFA(10mL) 在 DCM(10mL) 中的混合物在室温下搅拌 1.5h,然后将其浓缩,分别用 HCl 水溶液 (50mL, 2M) 和乙腈共同蒸发。将醚加入反应混合物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到 3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸的 HCl 盐 (1.25g)。

[1661] 将 3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸 (82mg)HCl 盐、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (40mg) 和 DBU(0.112mL) 在 DMA(1mL) 中的混合物在油浴中 (150°C) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液使反应混合物分离,分离 EtOAc 相,并用水、稀 NaCl 溶液洗涤,用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到所需产物 (40mg)。LC-MS ESI+:472(M+1)⁺。

[1662] 实施例 183

[1663] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-5-甲基-己酸

[1664]

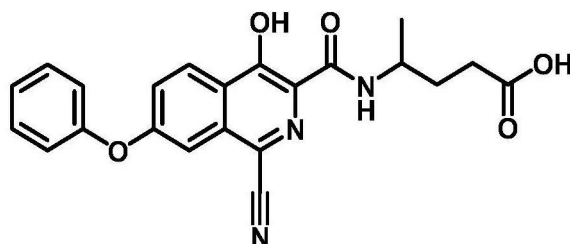


[1665] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16 毫摩尔) 和 3-(氨基甲基)-5-甲基己酸 (249mg, 1.6 毫摩尔, AK Scientific) 在 0.5M 甲醇钠的甲醇 (2.5ml) 中的混合物回流 2 天,然后将其冷却至室温,浓缩,并溶于水,用二氯甲烷萃取。用 1N 盐酸酸化剩余水层,用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,浓缩,并在硅胶上用二氯甲烷和乙酸乙酯的梯度通过急骤柱层析纯化,得到呈白色固体的标题化合物 (35mg)。LC-MS ESI+:448(M+1)⁺;ESI-:446(M-1)⁻。

[1666] 实施例 184

[1667] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1668]



[1669] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16 毫摩尔) 和 4-氨基-戊酸 (通过在 6N HCl 中,回流两天,5-甲基-2-吡咯烷酮水解,随后冻干来制

备, 274mg, 2.4 毫摩尔) 在 0.5M 甲醇钠的甲醇 (4.6ml) 中的混合物回流 20 小时, 然后将其冷却至室温, 浓缩, 并溶于水中, 用二氯甲烷萃取。用 1N 盐酸酸化剩余水层, 用二氯甲烷和甲醇的混合物萃取。用无水硫酸钠干燥有机层, 浓缩, 并通过在硅胶上用二氯甲烷和甲醇的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (43mg)。LC-MS ESI⁻: 404 (M-1)⁻。

[1670] 实施例 185: 比较数据

[1671] 在 HIF-PH 试验 (上述) 中测试了下表 2 中所示的化合物。将本发明的化合物与一些先前所述的 HIF 脯氨酰羟化酶抑制剂化合物进行比较。先前的化合物以相似的效力抑制 PHD1 和 PHD2, 而本发明的化合物至少以至少且高达大于 40 的 IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1, 相对于 PHD2 选择性地抑制 PHD1。

[1672] 表 2

[1673]

化合物	名称	PHD2/PHD1
U.S. 专利 7,928,120; 实施例 3	2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸	0.4
10	3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	5
11	3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸	41
U.S. 专利 7,323,475; 实施例 D-7	2-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸	1.5
1	3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	11
6	3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸	23
3	2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	14
U.S. 专利 7,323,475; 实施例 D-67	2-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸	3
24	3-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	10