



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102977015 B

(45) 授权公告日 2015. 05. 06

(21) 申请号 201210152768. 1

A61P 17/02(2006. 01)

(22) 申请日 2004. 06. 04

A61P 25/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 9/10(2006. 01)

60/476, 519 2003. 06. 06 US

A61P 1/16(2006. 01)

60/476, 811 2003. 06. 06 US

A61P 13/12(2006. 01)

60/476, 420 2003. 06. 06 US

A61P 11/00(2006. 01)

60/476, 633 2003. 06. 06 US

(62) 分案原申请数据

200480015559. 6 2004. 06. 04

(73) 专利权人 菲布罗根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 迈克尔·P·阿兰德 李·A·弗利平

福尔克马·京茨勒-普卡尔 何文彬

埃里克·D·图尔托 杜晓辉

(74) 专利代理机构 北京万慧达知识产权代理有

限公司 11111

代理人 杨颖 张一军

(51) Int. Cl.

C07D 217/26(2006. 01)

C07D 401/04(2006. 01)

C07D 401/12(2006. 01)

A61K 31/472(2006. 01)

A61K 31/4725(2006. 01)

A61P 7/06(2006. 01)

A61P 25/00(2006. 01)

A61P 25/08(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1107144 A, 1995. 08. 23, 权利要求书第 1-3、11-13、57 页, 权利要求 18-19, 说明书第 1、65 页.

WO 03053997 A2, 2003. 07. 03, 说明书 0009-0031 段.

CN 102718708 A, 2012. 10. 10, 权利要求 7, 4, 14.

CN 1720051 A, 2006. 01. 11, 说明书第 24 页第 3 段第 3 行.

Trevor J. Franklin 等. Approaches to the design of anti-fibrotic drugs. 《Biochemical Society Transactions》. 1991, 第 19 卷第 812-815 页, 尤其是第 813 页表 1.

审查员 陈晓美

权利要求书2页 说明书132页

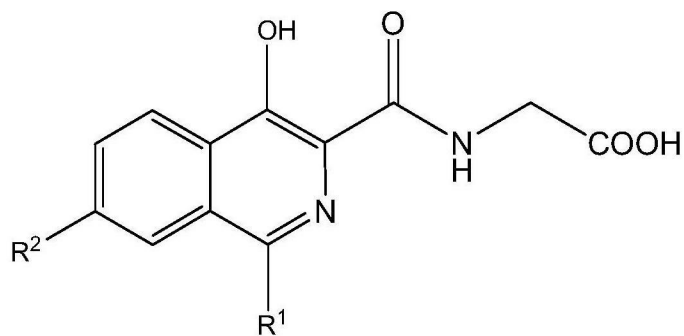
(54) 发明名称

含氮杂芳基化合物及其在增加内源性促红细胞生成素中的用途

(57) 摘要

本发明涉及适用于调节缺氧诱导因子并适用于通过增加体外和体内的内源性促红细胞生成素来治疗促红细胞生成素相关病况的化合物。

1. 一种由下式表示的化合物：



其中

R^1 选自由下列各基组成的群组：氢；卤基；和具有 1 至 5 个碳原子的单价烷基；以及

R^2 选自由下列各基组成的群组：苯氧基；2, 6- 二甲基苯氧基；3, 4- 二氟苯氧基；3, 5- 二氟苯氧基；3- 氯 -4- 氟苯氧基；3- 甲氧基 -4- 氟苯氧基；3- 甲氧基 -5- 氟苯氧基；4- (甲基亚磺酰氨基) 苯氧基；4- (苯基亚磺酰氨基) 苯氧基；4- CF_3 -O- 苯氧基；4- CF_3 - 苯氧基；4- 氯苯氧基；4- 氟苯氧基；4- (4- 氟苯氧基) 苯氧基；4- 甲氧基苯氧基；和 4- 硝基苯氧基；

或其医药上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是具有 1 至 3 个碳原子的单价烷基。

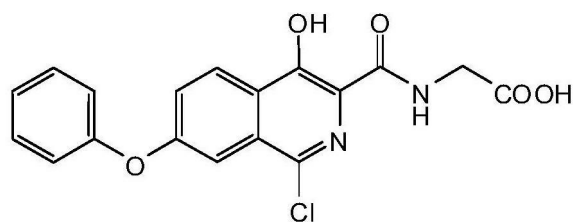
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、或叔丁基。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是甲基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 是氯基或溴基。

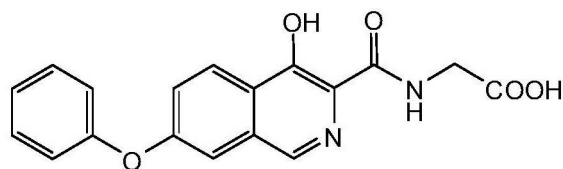
6. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是苯氧基。

7. 一种下式的化合物：



或其医药上可接受的盐。

8. 一种下式的化合物：



或其医药上可接受的盐。

9. 一种医药组合物，其包含根据权利要求 1-8 任一所述的化合物和医药上可接受的载剂或赋形剂。

10. 权利要求 1-8 任一所述的化合物用于制备用于治疗、预防或预先治疗至少部分由

缺氧诱导因子和 / 或促红细胞生成素调介的病况的药物的用途。

11. 根据权利要求 10 所述的用途, 其中所述病况选自由以下病症组成的群组: 贫血病症、神经学病症和 / 或损伤; 周围血管病症、溃疡、烧伤和慢性伤口; 肺栓塞; 和缺血 - 再灌注损伤。

12. 根据权利要求 10 所述的用途, 其中所述病况选自由以下病症组成的群组: 创伤、癫痫、神经变性疾病、心肌梗塞、肝局部缺血、肾局部缺血和中风。

13. 权利要求 1-8 中任一所述的化合物用于制备用于抑制调节缺氧诱导因子 α 亚单位的羟化酶活性的药物的用途。

14. 一种组合物, 其包含根据权利要求 1-8 任一所述的化合物或根据权利要求 1-8 任一所述的化合物与至少一种其它治疗剂组合的混合物。

15. 根据权利要求 14 所述的组合物, 其中所述其它治疗剂为促红细胞生成素。

含氮杂芳基化合物及其在增加内源性促红细胞生成素中的用途

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案主张 2003 年 6 月 6 日申请的美国临时专利申请案第 60/476,811 号 ;2003 年 6 月 6 日申请的第 60/476,420 号 ;2003 年 6 月 6 日申请的第 60/476,633 号 ;和 2003 年 6 月 6 日申请的第 60/476,519 号在美国法典第 35 卷第 119(e) 条下的权利 ;所有所述申请案的全文以引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本发明涉及能够调节缺氧诱导因子(HIF) α 亚单位的稳定性和增加体外及体内内源性促红细胞生成素的方法和化合物。

背景技术

[0004] 组织缺氧的一个早期反应是缺氧诱导因子(HIF)的诱导,缺氧诱导因子是一种碱性螺旋-环-螺旋(bHLH)PAS (Per/Arnt/Sim)转录激活剂,其调控随细胞氧浓度改变的基因表达的改变。HIF 是一种含有一个氧调节 α 亚单位(HIF α) 和一个组成性表达 β 亚单位(HIF β) 的杂二聚体,也被称为芳香烃受体核转运蛋白(ARNT)。在氧合(常氧)细胞中,HIF α 亚单位通过涉及视网膜血管瘤(von Hippel-Lindau tumor)抑制蛋白(pVHL) E3 连接酶复合物泛素化的机制迅速降解。在缺氧条件下,HIF α 不降解,且一种活性 HIF α / β 复合物在细胞核中累积并激活若干基因的表达,包括糖酵解酶、葡萄糖转运蛋白(GLUT)-1、促红细胞生成素(EPO)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)。(Jiang 等人,(1996)《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.),271:17771-17778 ;Iliopoulos 等人,(1996)《美国科学院院刊》(Proc. Natl. Acad. Sci. USA),93:10595-10599 ;Maxwell 等人,(1999)《自然》(Nature),399:271-275 ;Suiter 等人,(2000)《美国科学院院刊》,97:4748-4753 ;Cockman 等人,《生物化学杂志》,275:25733-25741 ;和 Tanimoto 等人,(2000)《欧洲分子生物学学报》(EMBO. J.) 19:4298-4309)。

[0005] 在大多数细胞中,HIF α 蛋白的含量随缺氧而提高,且当动物患有贫血或缺氧时,体内诱导出 HIF α 。在缺氧开始之后的几个小时内,HIF α 的含量升高且在持续缺氧条件下回到基线。HIF 已涉及到众多细胞发展过程中,包括细胞增殖、血管生成和细胞周期停滞。HIF α 也已与心肌急性缺血及早期梗塞、肺动脉高血压和炎症有关。尽管 HIF α 已与肿瘤生长及转移有关,但有些迹象表示 HIF 直接涉及肿瘤发生。缺氧预处理已显示可保护心肌和脑不受缺氧-局部缺血的损伤,其中靶器官患有短期缺氧。HIF α 的稳定性与局部缺血紧密相关且通过预处理诱导。(Wang 和 Semenza,(1993)《美国科学院院刊》,90:4304-4308 ;Stroka 等人,(2001)《美国实验生物医学学会杂志》(FASEB. J.),15:2445-2453 ;Semenza 等人,(1997)《国际肾脏杂志》(Kidney Int.),51:553-555 ;Carmeliet 等人,(1998)《自然》394:485-490 ;Zhong 等人,(1999)《癌症研究杂志》(Cancer Res.),59:5830-5835 ;Lee 等人,(2000)《新英格兰医学杂志》(N. Engl. J. Med.),343:148-149 ;Sharp 等人,(2000)《脑

血流及代谢杂志》(J. Cereb. Blood Flow Metab.)20:1011-1032 ;Semenza 等人,(2000)《实验医学与生物学进展》(Adv. Exp. Med. Biol.),475:123-130 ;Thornton 等人(2000)《生物化学杂志》(Biochem. J.),350:307-312 ;Deindl 和 Schaper,(1998)《分子与细胞生物化学》(Mol. Cell. Biochem.),186:43-51 ;Bergeron 等人,(2000)《神经学年报》(Ann. Neurol.),48:285-296)。

[0006] 一些研究者已经对 HIF α 与 pVHL 之间的相互作用机制进行了研究。最初认为 HIF-1 α 内来自残基 401 至 603 的氧依赖性降解域(ODD)足以赋予嵌合蛋白构造氧依赖不稳定性。人们发现 pVHL 依赖性降解需要来自残基 526 至 652 的含有 ODD 蛋白的域。另一方面,在保存于 HIF α 同系物(HIF-1 α 中残基 556 至 574)中的区域内 P564YI 突变为天冬氨酸或 K532 突变为精氨酸使得在常氧条件下,全身 HIF α 蛋白稳定并抵抗由 pVHL 介导的降解。(Huang 等人,(1998)《美国科学院院刊》,95:7987-7992 ;和 Tanimoto 等人,(2000)《欧洲分子生物学学报》,19:4298-4309)。

[0007] HIF α 含量通过许多模拟缺氧因子来增加,包括铁螯合剂,例如去铁草酰胺(DFO)和二价金属,例如 CoCl_2 。HIF α 含量是在常氧条件下利用涉及活性氧类的机制通过血管紧张素 II、凝血酶和血小板衍生生长因子来增加。报告也已提出,HIF α 是通过磷酸化作用来调节,其经由涉及一氧化氮激活的磷脂酰肌醇 3' - 激酶(PI3K)、肝细胞生长因子或丝裂原激活的蛋白激酶的路径。作为 PI3K 的下游靶物的糖原合酶激酶直接磷酸化 HIF α ODD 域。(Richard 等人,(2000)《生物化学杂志》(J. Biol. Chem.),275:26765-26771 ;Sandau 等人,(2000)《生物化学与生物物理研究通讯》(Biochem. Biophys. Res. Commun.),278:263-267 ;Tacchini 等人,(2001)《分子致癌杂志》(Carcinogenesis),22:1363-1371 ;和 Sodhi 等人,(2001)《生物化学与生物物理研究通讯》,287:292-300)。

[0008] 促红细胞生成素(EPO)是随 HIF α 而产生的一种自然存在的激素,其刺激运载氧气贯穿全身的红细胞(红血球)的产生。EPO 通常由肾分泌,且内源性 EPO 在氧减少(缺氧)的条件下增加。所有类型贫血的特征在于血液运载氧的能力减少,并因而伴有类似体征与症状,包括皮肤及粘膜苍白、虚弱、头晕、易疲劳和嗜睡,导致生活质量的下降。具有严重贫血情况的受试者表现出难以呼吸及心脏畸形。贫血通常与红细胞中或血红蛋白中血液缺乏的病况有关。

[0009] 贫血的普遍原因包括铁、维生素 B_{12} 和叶酸缺乏。贫血也会与慢性疾病并发,例如炎症病症,包括具有继发骨髓炎性抑制的病症等等。贫血可由失血引起,例如由于事故、手术或由例如阿司匹林及布洛芬的药物引起的胃肠出血。过度失血也可见于经期出血过多的女性中,和含有胃溃疡、十二指肠溃疡、痔疮或胃癌或大肠癌等的人群中。

[0010] 多种条件可引起红血球的破坏(溶血),从而导致贫血。例如,对细菌毒素和多种化学试剂的过敏型反应可引起溶血,例如磺胺类和苯。溶血性贫血常由化学中毒、寄生虫、感染或镰状细胞性贫血引起。另外,存在异常情形,其中身体产生对抗其自身红血球的抗体,从而导致溶血。任何骨髓疾病或损伤可引起贫血,因为此组织是红血球生成,即红血球合成的场所。放射、疾病或多种化学试剂也可引起骨髓破坏,产生再生障碍性贫血。经历化学疗法的癌症患者常具有再生障碍性贫血。贫血也与肾功能障碍有关,贫血的严重性与功能障碍的程度高度相关。经历透析的大多数肾衰竭患者患有慢性贫血。

[0011] 除了在肾中产生以外,促红细胞生成素还通过星形细胞和神经元在中央神经系

统(CNS)中产生,并且EPO和EPO受体在脑外围界面的毛细管上表达。此外,全身投药的EPO穿越血脑屏障并减少随脑和脊髓局部缺血、机械性创伤、癫痫、兴奋性毒素和神经炎症而产生的神经细胞损失。(Sakanaka,(1998)《美国科学院院刊》,95:4635-4640;Celik等人,(2002)《美国科学院院刊》,99:2258-2263;Brines等人,(2000)《美国科学院院刊》,97:10526-10531;Calapai等人,(2000)《欧洲药理学杂志》(Eur. J. Pharmacol.),401:349-356;和Siren等人,(2001)《美国科学院院刊》,98:4044-404)。

[0012] 在近来的80年代,Amgen提出一种用于治疗慢性肾衰竭患者的贫血的遗传工程EPO。也将EPO授予经历放射和/或化学疗法的癌症患者,以减少其对于输血的需要。将EPO用于治疗与HIV感染或叠氮胸苷(AZT)疗法相关的贫血。尽管EPO疗法的市场渐增,但此产品的高成本不利地影响未来的销售。另外,重组EPO疗法需要静脉内EPO投药每周1至3次,多达12周,治疗方案限制自行投药且对患者造成不便。另一方面,由于广泛及变化的糖基化作用在任何重组人类EPO中不再产生,故人类血清EPO显示大小不均匀性。

[0013] 诱导HIF α 产生的缺氧病况是一种氧减少状态,其当肺损害或血流减少时可发生。局部缺血(血流减少)可由动脉或静脉阻塞引起,所述阻塞由血块(血栓)或由任何外来循环物质(栓子)或由血管病症,例如动脉粥样硬化造成。血流减少可突然开始且持续时间短(急性局部缺血),或可缓慢开始但持续时间长或频繁再发生(慢性局部缺血)。急性局部缺血常与局部、不可逆组织坏死(一种梗死)有关,然而慢性局部缺血常与短暂性缺氧组织损伤有关。然而若灌注减少延长或严重,则慢性局部缺血也可于梗死有关。梗塞普遍发生于脾、肾、肺、脑和心,产生病症,例如肠梗塞、肺梗塞、缺血性中风和心肌梗塞。

[0014] 局部缺血病症的病理改变视局部缺血的持续时间和严重性,及患者存活长短而定。坏死也可见于梗塞的前24小时内,且急性炎症反应在邻近梗塞的活组织中发生,同时白细胞向坏死组织区域迁移。经历随后几天,通过吞噬作用逐渐分解并移除梗塞内细胞,且以胶原瘢痕或神经胶质瘢痕代替。

[0015] 一个器官中的灌注不足或梗塞常影响其它器官。例如,由肺栓塞引起的肺局部缺血不仅影响肺,而且使心和其它器官(例如脑)处于缺氧的压力下。心肌梗塞可导致充血性心力衰竭和系统性高血压,其通常涉及由于血栓形成、动脉管壁痉挛或心脏病毒性感染引起的冠状动脉阻塞。若心搏停止延长且继续灌注不足,则可发生继发性并发症,例如全心缺血性脑病。最普遍由于动脉粥样硬化引起血管闭塞而引起的脑局部缺血在严重性上可由短暂性缺血性发作(TIA)到脑梗塞或中风。虽然TIA的症状是暂时和可逆的,但TIA趋向于复发且常接着是中风。

[0016] 动脉闭塞性疾病包括可导致心肌梗塞的冠状动脉疾病,及可影响腹主动脉,其主要分支和腿动脉的周围动脉疾病。周围动脉疾病包括伯格氏病(Buerger's disease)、雷诺氏病(Raynaud's disease)和手足发绀。尽管周围动脉疾病普遍由动脉粥样硬化引起,其它主要原因包括例如糖尿病等。与周围动脉疾病有关的并发症包括严重腿部痉挛、心绞痛、心律失常、心衰、心脏病、中风和肾衰竭。

[0017] 局部缺血和缺氧病症是发病和死亡的主要原因。心血管病每年引起至少一千五百万的死亡且是造成全世界30%死亡的原因。在多种心血管病中,缺血性心脏病和脑血管病引起约17%的死亡。每年报道有一百三十万非致命性急性心肌梗塞的病例,构成大约每100,000人中300人的发病率。另一方面,估计每年有五百万美国人患有静脉血栓

症,且约 600,000 这些病例导致肺栓塞。约三分之一的肺栓塞患者最终死亡,使得肺栓塞成为美国人死亡的第三个最普遍原因。

[0018] 当前,局部缺血和缺氧病症的治疗集中在症状的减轻和致病性病症的治疗上。例如,心肌梗塞的治疗包括用以控制疼痛和减轻心脏工作负荷的硝酸甘油和镇痛药。使用其它药物,包括地高辛(digoxin)、利尿剂、氨利酮(amrinone)、 β -阻断剂、降脂剂和血管紧张素转换酶抑制剂来稳定病况,但这些疗法中没有一个可直接作用于由局部缺血和缺氧产生的组织损坏。

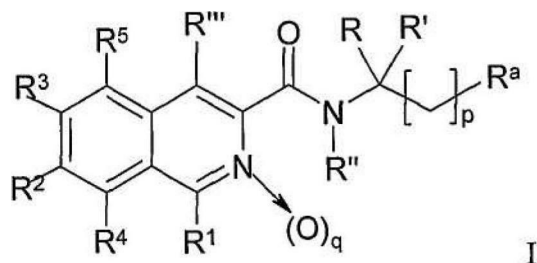
[0019] 由于当前治疗中及生产和使用重组 EPO 中的不足,所以依然需要有效治疗以下疾病的化合物:促红细胞生成素相关病况,例如贫血,包括与糖尿病、贫血、溃疡、肾衰竭、癌症、感染、透析、手术和化学疗法相关的贫血和涉及局部缺血和缺氧的病况,例如动脉闭塞性疾病、心绞痛、肠梗塞、肺梗塞、脑局部缺血和心肌梗塞。也需要有效预防由局部缺血引起的组织损坏的化合物,所述局部缺血由于例如动脉粥样硬化、糖尿病和例如肺栓塞及其类似病症的肺部病症而发生。总之,在此项技术中需要调节 HIF 和 / 或内源性促红细胞生成素,且可用于治疗和预防 HIF 相关和 EPO 相关病症的方法和化合物,所述病症包括涉及贫血、局部缺血和缺氧的病况。

发明内容

[0020] 本发明涉及可调节缺氧诱导因子(HIF)和 / 或内源性促红细胞生成素(EPO)的新颖化合物和方法。

[0021] 本发明化合物的一个方面提供由式 I 表示的化合物:

[0022]



[0023] 其中:

[0024] q 为 0 或 1;

[0025] p 为 0 或 1;

[0026] R^a 是 $-COOH$ 或 $-WR^8$; 限制条件为当 R^a 为 $-COOH$ 时, p 为 0 且当 R^a 为 $-WR^8$ 时 p 为 1;

[0027] W 选自由下列各基组成的群组:氧、 $-S(O)_n-$ 和 $-NR^9-$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^9 选自由下列各基组成的群组:氢、烷基、经取代烷基、酰基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环及经取代杂环且 R^8 选自由下列各基组成的群组:氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环及经取代杂环, 或者当 W 是 $-NR^9-$ 时, R^8 和 R^9 连同其结合的氮原子可连接形成杂环或经取代杂环, 限制条件为当 W 为 $-S(O)_n-$ 且 n 为 1 或 2 时, R^8 不为氢;

[0028] R^1 选自由下列各基组成的群组:氢;烷基;经取代烷基;烷氧基;经取代烷氧基;氨基;经取代氨基;氨酰基;芳基;经取代芳基;卤基;杂芳基;经取代杂芳基;杂环;经取代杂环;及 $-XR^6$, 其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^6 选自由下列各基组成的群

组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环，且 R^7 为氢、烷基或芳基，或者当 X 为 $-NR^7-$ 时， R^7 和 R^8 连同其结合的氮原子可连接形成杂环或经取代杂环基；

[0029] R^2 和 R^3 独立选自由下列各基组成的群组：氢；烷基；经取代烷基；芳基；经取代芳基；杂芳基；经取代杂芳基；卤基；羟基；氰基； $-S(O)_n-N(R^6)-R^6$ ，其中 n 为 0、1 或 2； $-NR^6C(O)NR^6R^6$ ； $-XR^6$ ，其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$ ，其中 n 为 0、1 或 2，每一个 R^6 独立选自由下列各基组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环，限制条件为当 X 为 $-SO-$ 或 $-SO_2-$ 时， R^6 不为氢，且 R^7 选自由下列各基组成的群组：氢、烷基、芳基，或者 R^2 ， R^3 连同侧接于其上的碳原子形成经芳基取代的芳基、杂芳基或经取代杂芳基；

[0030] R^4 和 R^5 独立选自由下列各基组成的群组：氢；卤基；烷基；经取代烷基；烷氧基；经取代烷氧基；芳基；经取代芳基；杂芳基；经取代杂芳基；及 $-XR^6$ ，其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$ ，其中 n 为 0、1 或 2， R^6 选自由下列各基组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环，且 R^7 为氢、烷基或芳基，或者当 X 为 $-NR^7-$ 时， R^7 和 R^8 连同其结合的氮原子可连接形成杂环或经取代杂环基；

[0031] R 选自由氢、氘和甲基组成的群组；

[0032] R' 选自由氢、氘、烷基和经取代烷基组成的群组；或者，R 和 R' 及侧接于其上的碳可连接形成环烷基、经取代环烷基、杂环或经取代杂环基；

[0033] R'' 选自由氢和烷基组成的群组或 R'' 连同 R' 及侧接于其上的氮可连接形成杂环或经取代杂环基；

[0034] R''' 选自由下列各基组成的群组：羟基、烷氧基、经取代烷氧基、酰氧基、环烷氧基、经取代环烷氧基、芳氧基、经取代芳氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、芳基、 $-S(O)_n-R^{10}$ 其中 R^{10} 选自由下列各基组成的群组：烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基，且 n 为 0、1 或 2；

[0035] 及其医药上可接受的盐、酯和前药；

[0036] 限制条件在于当 R、 R' 和 R'' 为氢，q 为 0， R^a 为 $-COOH$ (p 为 0) 或 $-WR^8$ (p 为 1)，W 为氧且 R^8 为氢时，则发生以下至少一种情况：

[0037] 1) R^1 为氟基；溴基；碘基；烷基；经取代烷基；烷氧基；氨酰基；经取代烷氧基；芳基；经取代芳基；杂芳基；经取代杂芳基；杂环；经取代杂环；及 $-XR^6$ ，其中 X 为氧； $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$ ，其中 n 为 0、1 或 2， R^6 选自由下列各基组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环，且 R^7 为氢、烷基或芳基；或

[0038] 2) R^2 为经取代烷基；芳基；经取代芳基；杂芳基；经取代杂芳基；氟基；溴基；碘基；氰基； $-XR^6$ ，其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$ ，其中 n 为 0、1 或 2， R^6 选自由下列各基组成的群组：烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环，且 R^7 为氢、烷基或芳基，限制条件在于：

[0039] a) 当 R^2 为经取代烷基时，所述取代基不包括三氟甲基；

[0040] b) $-XR^6$ 不为烷氧基；且

[0041] c) 当 $-XR^6$ 为经取代烷氧基时，所述取代基不包括苄基或经选自由 (C_1-C_5) 烷基和 (C_1-C_5) 烷氧基组成的群组的取代基取代的苄基或不包括下式的氟烷氧基取代基：

[0042] $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$

[0043] 其中 x 为 0 或 1; f 为 1 至 5 的整数; 且 g 为 1 至 $(2f+1)$ 的整数; 或

[0044] 3) R^3 为经取代烷基; 芳基; 经取代芳基; 杂芳基; 经取代杂芳基; 溴基; 碘基; $-XR^6$, 其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^6 选自由下列各基组成的群组: 烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环, 且 R^7 为氢、烷基或芳基, 限制条件在于:

[0045] a) 当 R^3 为经取代烷基时, 所述取代基不包括三氟甲基;

[0046] b) $-XR^6$ 不为烷氧基; 且

[0047] c) 当 $-XR^6$ 为经取代烷氧基时, 所述取代基不包括苄基或经由选自 (C_1-C_5) 烷基和 (C_1-C_5) 烷氧基组成的群组的取代基取代的苄基或不包括下式的氟烷氧基取代基:

[0048] $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$

[0049] 其中 x 为 0 或 1; f 为 1 至 5 的整数; 且 g 为 1 至 $(2f+1)$ 的整数; 或

[0050] 4) R^4 为碘基; 经取代烷基; 芳基; 经取代芳基; 杂芳基; 经取代杂芳基; $-XR^6$, 其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^6 选自由下列各基组成的群组: 烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环, 且 R^7 为氢、烷基或芳基, 限制条件在于:

[0051] a) 当 R^4 为经取代烷基时, 所述取代基不包括三氟甲基;

[0052] b) $-XR^6$ 不为烷氧基; 且

[0053] c) 当 $-XR^6$ 为经取代烷氧基时, 所述取代基不包括下式的氟烷氧基取代基:

[0054] $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$

[0055] 其中 x 为 0 或 1; f 为 1 至 5 的整数; 且 g 为 1 至 $(2f+1)$ 的整数; 或

[0056] 5) R^5 为碘基; 经取代烷基; 芳基; 经取代芳基; 杂芳基; 经取代杂芳基; $-XR^6$, 其中 X 为氧、 $-S(O)_n-$ 或 $-NR^7-$, 其中 n 为 0、1 或 2, R^6 选自由下列各基组成的群组: 烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环, 且 R^7 为氢、烷基或芳基, 限制条件在于:

[0057] a) 当 R^5 为经取代烷基时, 所述取代基不包括三氟甲基;

[0058] b) $-XR^6$ 不为烷氧基; 且

[0059] c) 当 $-XR^6$ 为经取代烷氧基时, 所述取代基不包括下式的氟烷氧基取代基:

[0060] $-O-[CH_2]_x-C_fH_{(2f+1-g)}F_g$

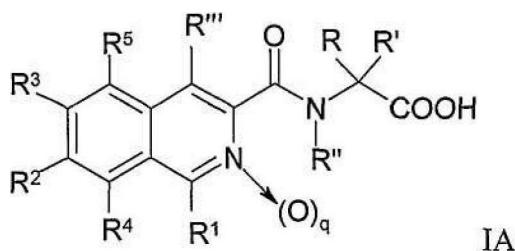
[0061] 其中 x 为 0 或 1; f 为 1 至 5 的整数; 且 g 为 1 至 $(2f+1)$ 的整数;

[0062] 且进一步具有以下限制条件:

[0063] 当 R^1 、 R^3 、 R^4 和 R^5 为氢时, R^2 不为溴基。

[0064] 在一个替代实施例中, 式 I 的化合物由式 IA 表示:

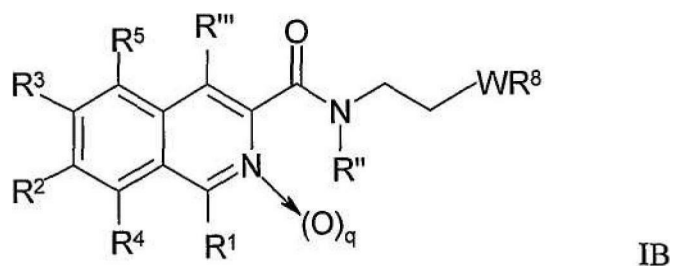
[0065]



[0066] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 和 q 如上定义；及其医药上可接受的盐、酯、前药。

[0067] 在另一替代实施例中，式 I 的化合物由式 IB 表示：

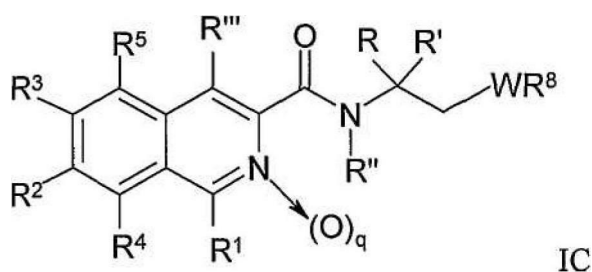
[0068]



[0069] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R'' 、 R''' 、 WR^8 和 q 如上定义；及其医药上可接受的盐、酯、前药。

[0070] 在另一替代实施例中，本发明针对由式 IC 表示的化合物：

[0071]

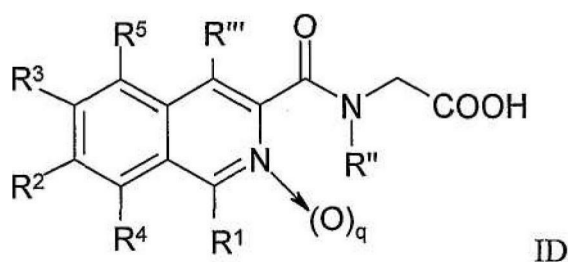


[0072] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 、 WR^8 和 q 如上定义；及

[0073] 其医药上可接受的盐、酯、前药。

[0074] 在又一替代实施例中，本发明针对由式 ID 表示的化合物：

[0075]



[0076] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 和 q 如上定义；及其医药上可接受的盐、酯、前药。

[0077] 在其他实施例中，本发明针对由式 IIA、IIB、IIC 和 IID 表示的化合物，其中所述式如下文所定义。

[0078] 较佳实施例

[0079] 在式 I、IA、IB、IC 和 ID 的化合物中， R^1 较佳选自由下列各基组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、卤基、烷氧基、芳氧基、经取代芳氧基、经取代芳基、烷硫基、氨酰基、芳基、经取代氨基、杂芳基、杂芳氧基、 $-S(O)_n-$ 芳基、经 $-S(O)_n-$ 取代芳基、 $-S(O)_n-$ 杂芳基和经 $-S(O)_n-$ 取代杂芳基，其中 n 为 0、1 或 2。

[0080] R^1 更佳选自由下列各基组成的群组：

[0081] (3-甲氧基苯基) 硫基；

- [0082] (4- 氯苯基) 硫基 ;
- [0083] (4- 甲基苯基) 硫基 ;
- [0084] 2- 氟苯氧基 ;
- [0085] 2- 甲氧基苯氧基 ;
- [0086] (2- 甲氧基苯基) 硫基 ;
- [0087] 3- 氟苯氧基 ;
- [0088] 3- 甲氧基苯氧基 ;
- [0089] 4-(甲基羰基氨基) 苯氧基 ;
- [0090] 4-(甲基亚磺酰氨基) 苯氧基 ;
- [0091] 4- 氟苯氧基 ;
- [0092] 4- 甲氧基苯氧基 ;
- [0093] 4- 甲氧基苯基硫基 ;
- [0094] 4- 甲基苯基 ;
- [0095] 溴基 ;
- [0096] 氯基 ;
- [0097] 二甲氨基甲基 ;
- [0098] 乙氧基 ;
- [0099] 乙基硫基 ;
- [0100] 氢 ;
- [0101] 异丙基 ;
- [0102] 甲氧基 ;
- [0103] 甲氧基甲基 ;
- [0104] 甲基 ;
- [0105] N, N- 二甲氨基羰基 ;
- [0106] 萘 -2- 基氧基 ;
- [0107] 萘基硫基 ;
- [0108] 苯氧基 ;
- [0109] 苯基 ;
- [0110] 苯氨基 ;
- [0111] 苯基亚磺酰基 ;
- [0112] 苯基硫基 ;
- [0113] 吡啶 -2- 基氧基 ;
- [0114] 吡啶 -2- 基 ; 和
- [0115] 吡啶 -2- 基硫基。

[0116] 在式 I、IA、IB、IC 和 ID 的化合物中, R^2 较佳选自由下列各基组成的群组 : 经取代氨基、芳氧基、经取代芳氧基、烷氧基、经取代烷氧基、卤基、氢、烷基、经取代烷基、芳基、 $-S(O)_n$ - 芳基、经 $-S(O)_n$ - 取代芳基、 $-S(O)_n$ - 环烷基, 其中 n 为 0、1 或 2, 氨基羰基氨基、杂芳氧基和环烷氧基。

[0117] R^2 更佳选自由下列各基组成的群组 :

- [0118] (4- 甲氧基) 苯基磺酰基氨基 ;
- [0119] 2, 6- 二甲基苯氧基 ;
- [0120] 3, 4- 二氟苯氧基 ;
- [0121] 3, 5- 二氟苯氧基 ;
- [0122] 3- 氯 -4- 氟苯氧基 ;
- [0123] 3- 甲氧基 -4- 氟苯氧基 ;
- [0124] 3- 甲氧基 -5- 氟苯氧基 ;
- [0125] 4-(甲基亚磺酰氨基) 苯氧基 ;
- [0126] 4-(苯基亚磺酰氨基) 苯氧基 ;
- [0127] 4-CF₃-O- 苯氧基 ;
- [0128] 4-CF₃- 苯氧基 ;
- [0129] 4- 氯苯氧基 ;
- [0130] 4- 氟苯氧基 ;
- [0131] 4-(4- 氟苯氧基) 苯氧基 ;
- [0132] 4- 甲氧基苯氧基 ;
- [0133] 4- 硝基苯氧基 ;
- [0134] 苄氧基 ;
- [0135] 溴基 ;
- [0136] 丁氧基 ;
- [0137] CF₃;
- [0138] 氯基 ;
- [0139] 环己氧基 ;
- [0140] 环己硫基 ;
- [0141] 环己基磺酰基 ;
- [0142] 氟基 ;
- [0143] 氢 ;
- [0144] 碘基 ;
- [0145] 异丙氧基 ;
- [0146] 甲基 ;
- [0147] 苯氧基 ;
- [0148] 苯基 ;
- [0149] 苯基硫基 ;
- [0150] 苯基亚磺酰基 ;
- [0151] 苯磺酰基 ;
- [0152] 苯基脲 ;
- [0153] 吡啶 -1- 基硫基 ;
- [0154] 吡啶 -3- 基氧基 ;和
- [0155] 吡啶 -4- 基硫基。
- [0156] 在式 I、IA、IB、IC 和 ID 的化合物中,R³较佳选自由下列各基组成的群组 :经取代芳

氧基、经取代烷氧基、烷氧基、经取代烷基、烷基、氨基、环烷氧基、氢、卤基、芳基、 $-S(O)_n-$ 芳基、经 $-S(O)_n-$ 取代芳基、 $-S(O)_n-$ 杂芳基和经 $-S(O)_n-$ 取代杂芳基, 其中 n 为 0、1 或 2, 氮羰基氨基和杂芳氧基。

[0157] R^3 更佳选自由下列各基组成的群组:

[0158] 氨基;

[0159] (4- 甲基) 苯磺酰氨基苯氧基;

[0160] 3, 4- 二氟苯氧基;

[0161] 3, 5- 二氟苯氧基;

[0162] 3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基;

[0163] 3- 氯 -4- 氟苯氧基;

[0164] 4- CF_3 -O- 苯氧基;

[0165] 4- CF_3 - 苯氧基;

[0166] 4- 氯苯氧基;

[0167] 4- 氟苯氧基;

[0168] 4-(4- 氟苯氧基) 苯氧基;

[0169] 4- 甲氧基苯氧基;

[0170] 苄氧基;

[0171] 溴基;

[0172] 丁氧基;

[0173] CF_3 ;

[0174] 氯基;

[0175] 环己氧基;

[0176] 氢;

[0177] 碘基;

[0178] 异丙氧基;

[0179] 苯氧基;

[0180] 苯基;

[0181] 苯基硫基;

[0182] 苯磺酰基;

[0183] 苯基亚磺酰基;

[0184] 苯基脲;

[0185] 吡啶 -1- 基硫基;

[0186] 吡啶 -3- 基氧基;和

[0187] 吡啶 -4- 基硫基。

[0188] 或者, R^2 和 R^3 与侧接于其上的碳原子组合, 并连接形成芳基。所述芳基较佳为苯基。

[0189] 在式 I、IA、IB、IC 和 ID 的化合物中, R^4 较佳选自由下列各基组成的群组: 经取代芳硫基、卤基、氢、经取代烷基和芳基。

[0190] R^4 更佳选自由下列各基组成的群组:

- [0191] (4- 氯苯基) 硫基 ;
- [0192] 氯基 ;
- [0193] 氢 ;
- [0194] 甲氧基甲基 ;和
- [0195] 苯基 ;
- [0196] 在式 I、IA、IB、IC 和 ID 的化合物中, R⁵ 较佳为氢或芳基。R⁵ 更佳为氢或苯基。
- [0197] 在式 I、IA 和 IC 的化合物中, R 较佳选自由氢、氘、芳基和烷基组成的群组。R 更佳选自由苯基、氢、氘和甲基组成的群组。
- [0198] 在式 I、IA 和 IC 的化合物中, R' 选自较佳由氢、氘、烷基、经取代烷基和经取代氨基组成的群组。R' 更佳选自由下列各基组成的群组 :
- [0199] 4- 氨基丁基 ;
- [0200] 4- 羟基苄基 ;
- [0201] 苄基 ;
- [0202] 羧甲基 ;
- [0203] 氘 ;
- [0204] 羟甲基 ;
- [0205] 咪唑 -4- 基甲基 ;
- [0206] 异丙基 ;
- [0207] 甲基 ;和
- [0208] 丙基。
- [0209] 或者, R 和 R' 与侧接于其上的碳原子连接形成环烷基, 更佳为环丙基。
- [0210] 在式 I、IA 和 IC 的化合物中, R'' 较佳是氢、烷基或经取代烷基。R'' 更佳是氢、甲基或羧甲基 (-CH₂C(O)OH)。或者, R'、R'' 与分别侧接于其上的碳原子和氮原子连接形成杂环基, 更佳为吡咯烷基。
- [0211] 在式 I、IA、IB、IC 和 ID 的化合物中, R'' ' 较佳选自由下列各基组成的群组 : 氢、羟基、烷氧基、经取代烷氧基、环烷氧基、经取代环烷氧基、硫羟基、酰氧基和芳基。R'' ' 较佳选自由下列各基组成的群组 :
- [0212] 羟基 ;
- [0213] 苄氧基 ;
- [0214] 乙氧基 ;
- [0215] 硫羟基 ;
- [0216] 甲氧基 ;
- [0217] 甲基羰基氧基 ;和
- [0218] 苯基。
- [0219] 在式 I、IB 和 IC 的化合物中, WR⁸ 较佳选自由氨基、经取代氨基、氨酰基、羟基和烷氧基组成的群组。WR⁸ 更佳选自由下列各基组成的群组 :
- [0220] 氨基 ;
- [0221] 二甲氨基 ;
- [0222] 羟基 ;

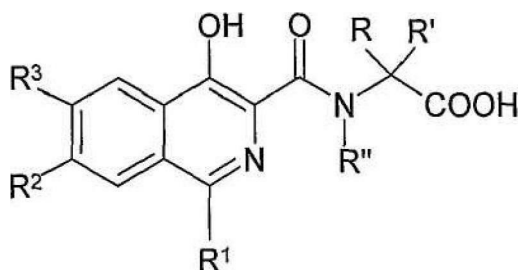
[0223] 甲氧基 ;和

[0224] 甲基羰基氨基。

[0225] 用于所述应用的代表性化合物示于表 A-D 中,其中表格中字母对应于结构式中字母(即,式 IA 的代表性化合物在表 A 中)。

[0226] 表 A

[0227]



[0228]

序号	R ¹	R ²	R ³	R	R'	R''
1	Cl	H	苄氧基	H	甲基	H
2	Cl	H	H	H	羟甲基	H
3	Cl	H	H	H	羟甲基	H
4	Cl	H	异丙氧基	H	羟甲基	H
5	Cl	H	异丙氧基	H	羟甲基	H
6	Cl	异丙氧基	H	H	羟甲基	H
7	Cl	异丙氧基	H	H	羟甲基	H
8	Cl	H	H	甲基	甲基	H
9	Cl	H	异丙氧基	甲基	甲基	H
10	Cl	H	H	H	咪唑-4-基甲基	H
11	Cl	H	H	H	咪唑-4-基甲基	H
12	Cl	H	H	H	异丙基	H
13	Cl	H	H	H	异丙基	H
14	Cl	H	异丙氧基	H	异丙基	H

[0229]

序号	R ¹	R ²	R ³	R	R'	R''
15	Cl	H	异丙氧基	H	异丙基	H
16	Cl	异丙氧基	H	H	异丙基	H
17	Cl	异丙氧基	H	H	异丙基	H
18	Cl	H	苄氧基	H	异丙基	H
19	Cl	H	H	H	苄基	H
20	Cl	H	H	H	苄基	H
21	Cl	H	异丙氧基	H	苄基	H
22	Cl	H	异丙氧基	H	苄基	H
23	Cl	异丙氧基	H	H	苄基	H
24	Cl	异丙氧基	H	H	苄基	H

[0230]

25	Cl	H	H	H	4-羟苄基	H
26	Cl	H	H	H	4-羟苄基	H
27	Cl	H	异丙氧基	H	4-羟苄基	H
28	Cl	H	异丙氧基	H	4-羟苄基	H
29	Cl	异丙氧基	H	H	4-羟苄基	H
30	Cl	异丙氧基	H	H	4-羟苄基	H
31	Cl	H	异丙氧基	H	丙基	H
32	Cl	H	异丙氧基	H	丙基	H
33	Cl	H	H	H	R'与R''和分别侧接于R''上的碳和氮原子连接以形成吡咯烷基	--
34	Cl	H	H	H	R'与R''和分别侧接于R''上的碳和氮原子连接以形成吡咯烷基	--
35	Cl	H	异丙氧基	H	R'与R''和分别侧接于R''上的碳和氮原子连接以形成吡咯烷基	--
36	Cl	H	异丙氧基	H	R'与R''和分别侧接于R''上的碳和氮原子连接以形成吡咯烷基	--
37	Cl	H	H	H	4-氨丁基	H
38	Cl	H	H	H	4-氨丁基	H
39	Cl	H	异丙氧基	H	4-氨丁基	H
40	Cl	H	异丙氧基	H	4-氨丁基	H
41	Cl	异丙氧基	H	H	4-氨丁基	H
42	Cl	异丙氧基	H	H	4-氨丁基	H
43	Cl	H	H	H	羧甲基	H

[0231]

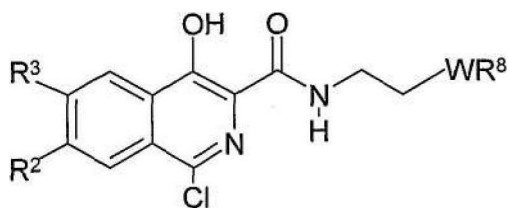
序号	R ¹	R ²	R ³	R	R	R
44	Cl	H	H	H	羧甲基	H
45	Cl	H	异丙氧基	H	羧甲基	H
46	Cl	H	异丙氧基	H	羧甲基	H
47	Cl	异丙氧基	H	H	羧甲基	H
48	Cl	H	H		R, R'连同其连接的 碳连接起来以形成 环丙基	H

[0232]

49	Cl	H	异丙氧基		R, R'连同其连接的碳连接起来以形成环丙基	H
50	Cl	H	H	D	D	H
51	Cl	H	苄氧基	H	甲基	H
52	Cl	苄氧基	H	H	甲基	H
53	Cl	苄氧基	H	H	甲基	H
54	Cl	H	H	H	甲基	H
55	Cl	H	H	H	甲基	H
56	Cl	H	异丙氧基	H	甲基	H
57	Cl	H	异丙氧基	H	甲基	H
58	Cl	异丙氧基	H	H	甲基	H
59	Cl	异丙氧基	H	H	甲基	H
60	H	4-氯苯氧基	H	H	甲基	H
61	H	H	4-氯苯氧基	H	甲基	H
62	H	3,4-二氟苯氧基	H	H	甲基	H
63	H	苯基硫基	H	H	甲基	H ¹
64	H	苯基硫基	H	H	甲基	H
65	H	苯氧基	H	H	甲基	H
66	H	4-甲氧基苯氧基	H	H	甲基	H
67	H	苯磺酰基	H	H	甲基	H
68	甲氧基甲基	苯氧基	H	H	甲基	H
69	甲氧基甲基	苯氧基	H	H	甲基	H
70	H	苯氧基	H	H	甲基	H
71	4-氯苯基硫基	H	H	H	甲基	H
72	4-氯苯基硫基	H	H	H	甲基	H
73	H	3-甲氧基-4-氟苯氧基	H	H	甲基	H
74	H	环己氧基	H	H	甲基	H
75	甲基	4-氟苯氧基	H	H	甲基	H
76	H	4-氟苯氧基	H	H	甲基	H
77	甲基	苯氧基	H	H	甲基	H
78	甲基	苯基硫基	H	H	甲基	H
79	H	4-三氟甲基-苯氧基	H	H	甲基	H

[0233] 表 B

[0234]

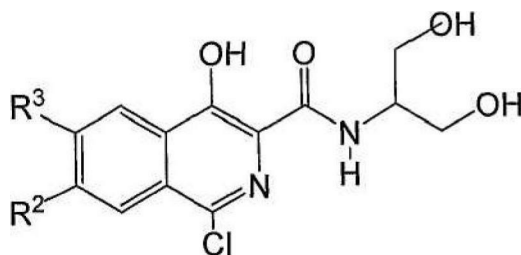


[0235]

序号	R ²	R ³	WR ⁸
1	H	H	甲氧基
2	异丙氧基	H	氨基
3	H	异丙氧基	甲氧基
4	H	H	氨基
5	H	H	羟基
6	H	异丙氧基	羟基
7	H	H	二甲氨基
8	H	H	甲基羰基氨基
9	H	异丙氧基	氨基
10	H	异丙氧基	二甲氨基
11	异丙氧基	H	甲氧基
12	异丙氧基	H	二甲氨基
13	异丙氧基	H	羟基

[0236] 表 C

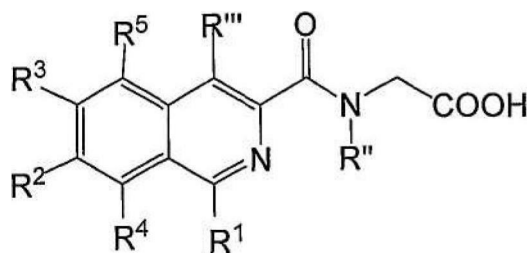
[0237]



[0238]

序号	R ²	R ³
1	异丙氧基	H
2	H	异丙氧基
3	H	H

[0239]



[0240]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
1	Br	2,6-二(CH ₃)苯氧基	H	H	H	H	OH
2	Br	丁氧基	H	H	H	H	OH
3	Br	苯氧基	H	H	H	H	OH
4	Cl	Br	H	H	H	H	OH
5	Br	Cl	H	H	H	H	OH
6	Cl	I	H	H	H	H	OH
7	Cl	H	I	H	H	H	OH
8	Cl	苯氧基	H	H	H	H	OH
9	Cl	苯基硫基	H	H	H	H	OH
10	Br	-CF ₃	H	H	H	H	OH
11	Br	H	苯氧基	H	H	H	OH
12	Cl	H	H	苯基	H	H	OH
13	Cl	2,6-二(CH ₃)苯氧基	H	H	H	H	OH
14	Br	H	CF ₃	H	H	H	OH
15	Br	Br	H	H	H	H	OH
16	Br	苯基硫基	H	H	H	H	OH
17	Cl	H	苯基硫基	H	H	H	OH
18	4-甲氧基苯基-硫基	H	H	H	H	H	OH
19	Br	H	H	苯基	H	H	OH
20	Cl	苯基	H	H	H	H	OH
21	Br	H	H	H	H	H	OH
22	Br	甲基	H	H	H	H	OH
23	Br	H	丁氧基	H	H	H	OH
24	Br	H	Cl	H	H	H	OH
25	Cl	H	苯氧基	H	H	H	OH
26	Br	H	苯氧基	H	H	H	OH
27	H	I	H	H	H	H	OH
28	Br	苯基	H	H	H	H	OH
29	Br	H	苯基	H	H	H	OH
30	乙基硫	H	H	H	H	H	OH
31	苯氧基	H	H	H	H	H	OH

[0241]

32	H	H	苯基	H	H	H	OH
33	Br	H	H	H	苯基	H	OH
34	Br	F	H	H	H	H	OH
35	H	2,6-二(CH ₃)苯氧基	H	H	H	H	OH
36	Cl	H	苯基	H	H	H	OH
37	H	苯氧基	H	H	H	H	OH

[0242]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
38	H	苯基硫基	H	H	H	H	OH
39	H	苯基	H	H	H	H	OH
40	H	H	苯氧基	H	H	H	OH
41	H'	H	苯基硫基	H	H	H	OH
42	H	H	H	苯基	H	H	OH
43	Cl	H	H	H	苯基	H	OH
44	H	H	H	H	苯基	H	OH
45	Cl	F	H	H	H	H	OH
46	H	F	H	H	H	H	OH
47	H	H	Br	H	H	H	OH
48	H	R ² /R ³ = 苯基	--	H	H	H	OH
49	Br	H	苄氧基	H	H	甲基	OH
50	Cl	H	H	H	H	甲基	OH
51	Cl	H	异丙氧基	H	H	甲基	OH
52	Cl	异丙氧基	H	H	H	甲基	OH
53	Cl	H	H	H	H	CH ₂ COO	OH
54	Cl	H	异丙氧基	H	H	CH ₂ COO	OH
55	萘-2-基 氧基	H	H	H	H	H	OH
56	吡啶-3- 基氧基	H	H	H	H	H	OH
57	4-甲氧基 苯氧基	H	H	H	H	H	OH
58	3-甲氧基 苯氧基	H	H	H	H	H	OH
59	3-氟苯氧 基	H	H	H	H	H	OH
60	4-氟苯氧 基	H	H	H	H	H	OH
61	2-氟苯氧 基	H	H	H	H	H	OH

[0243]

62	2-甲氧基 苯氧基	H	H	H	H	H	OH
63	4-(甲基 羰基氨基) 苯氧基	H	H	H	H	H	OH
64	4-(甲基 亚磺酰 氨基)苯 氧基	H	H	H	H	H	OH
65	苯氨基	H	H	H	H	H	OH
66	H	H	吡啶-3-基氧基	H	H	H	OH
67	H	吡啶-3-基氧基	H	H	H	H	OH
68	Cl	H	H	H	H	H	甲氧基
69	Cl	H	H	H	H	H	乙氧基
70	甲氧基	H	H	H	H	H	OH
71	乙氧基	H	H	H	H	H	OH
72	苯基	H	H	H	H	H	甲基-羰基 氧基
73	苯基	H	H	H	H	H	OH
74	乙氧基	H	H	H	H	H	苯基
75	Cl	H	H	H	H	H	苯基
76	H	H	H	H	H	H	苯基
77	甲基	H	H	H	H	H	OH
78	甲氧基 甲基	H	H	H	H	H	OH

[0244]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
79	N,N-二甲 氨基羰基	H	H	H	H	H	OH
80	甲基	H	苯氧基	H	H	H	OH
81	甲基	苯氧基	H	H	H	H	OH
82	甲基	苯氧基	H	H	H	H	苄氧基
83	甲基	苯氧基	H	H	H	H	乙氧基
84	N,N-二甲 氨基羰基	苯氧基	H	H	H	H	OH
85	甲氧基甲 基	苯氧基	H	H	H	H	OH
86	4-甲基苯 基	H	H	H	H	H	OH

[0245]

87	甲基	4-氟苯氧基	H	H	H	H	OH
88	Cl	4-甲氧基苯氧基	H	H	H	H	OH
89	H	4-甲氧基苯氧基	H	H	H	H	OH
90	Cl	H	4-甲氧基-苯氧基	H	H	H	OH
91	H	H	4-甲氧基-苯氧基	H	H	H	OH
92	Cl	4-CF ₃ -苯氧基	H	H	H	H	OH
93	H	4-CF ₃ -苯氧基	H	H	H	H	OH
94	Cl	H	4-CF ₃ -苯氧基	H	H	H	OH
95	H,	H	4-CF ₃ -苯氧基	H	H	H	OH
96	Cl	4-氟苯氧基	H	H	H	H	OH
97	H	4-氟苯氧基	H	H	H	H	OH
98	Cl	H	4-氟-苯氧基	H	H	H	OH
99	H	H	4-毒-苯氧基	H	H	H	OH
100	H	吡啶-4-基硫基	H	H	H	H	OH
101	H	H	吡啶-4-基硫基	H	H	H	OH
102	H	苯基亚磺酰基	H	H	H	H	OH
103	H	苯磺酰基	H	H	H	H	OH
104	H	H	苯基亚磺酰基	H	H	H	OH
105	H	H	苯磺酰基	H	H	H	OH
106	H	H	氨基	H	H	H	OH
107	H	(4-甲氧基)苯磺酰 氨基	H	H	H	H	OH
108	H	苯基脲	H	H	H	H	OH
109	H	H	苯基脲	H	H	H	OH
110	苯基硫基	H	H	H	H	H	OH
111	(4-氯苯 基)硫基	H	H	H	H	H	OH
112	(4-甲基苯 基)硫基	H	H	H	H	H	OH
113	吡啶-2-基 硫基	H	H	H	H	H	OH
114	(3-甲氧基 苯基)硫 基	H	H	H	H	H	OH

[0246]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
115	2-甲氧基 苯基硫基	H	H	H	H	H	OH

[0247]

116	萘基硫基	H	H	H	H	H	OH
117	苯基亚磺酰基	H	H	H	H	H	OH
118	苯磺酰基	H	H	H	H	H	OH
119	H	吡啶-2-基硫基	H	H	H	H	OH
120	H	H	吡啶-2-基硫基	H	H	H	OH
121	Cl	苯氧基	苯氧基	H	H	H	OH
122	H	苯氧基	苯氧基	H	H	H	OH
123	H	H	(4-甲基)苯基 SO ₂ -NH-苯氧基	H	H	H	OH
124	H	4-硝基苯氧基	H	H	H	H	OH
125	H	苯氧基	H	H	H	H	硫羟基
126	H	CF ₃	H	H	H	H	硫羟基
127	H	4-(苯基亚磺酰氨基)苯氧基	H	H	H	H	OH
128	H	4-(甲基亚磺酰氨基)苯氧基	H	H	H	H	OH
129	H	4-氯苯氧基	H	H	H	H	OH
130	H	H	4-氯-苯氧基	H	H	H	OH
131	H	H	3-氟-5-甲氧基-苯氧基	H	H	H	OH
132	H	3-甲氧基-5-氟苯氧基	H	H	H	H	OH
133	H	3,4-二氟苯氧基	H	H	H	H	OH
134	H	H	3,4-二氟-苯氧基	H	H	H	OH
135	H	4-CF ₃ -O-苯氧基	H	H	H	H	OH
136	H	H	4-CF ₃ -O-苯氧基	H	H	H	OH
137	H	3,5-二氟苯氧基	H	H	H	H	OH
138	H	H	3,5-二氟苯氧基	H	H	H	OH
139	H	4-(4-氟苯氧基)苯氧基	H	H	H	H	OH
140	H	H	4-(4-氟苯氧基)苯氧基	H	H	H	OH
141	H	3-氯-4-氟苯氧基	H	H	H	H	OH
142	H	H	3-氯-4-氟苯氧基	H	H	H	OH
143	甲基	4-氯苯氧基	H	H	H	H	OH
144	甲基	H	4-氯苯氧基	H	H	H	OH
145	甲基	3,5-二氟苯氧基	H	H	H	H	OH
146	甲基	4-甲氧基苯氧基	H	H	H	H	OH
147	甲基	H	4-甲氧基苯氧基	H	H	H	OH

[0248]

148	H	H	环己氧基	H	H	H	OH
149	H	环己氧基	H	H	H	H	OH
150	甲基	环己氧基	H	H	H	H	OH

[0249]

序号	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R''	R'''
151	H	环己硫基	H	H	H	H	OH
152	H	环己基磺酰基	H	H	H	H	OH
153	异丙基	H	H	H	H	H	OH
154	吡啶-2-基	H	H	H	H	H	OH
155	乙基	苯氧基	H	H	H	H	OH
156	二甲氨基 甲基	苯基硫基	H	H	H	H	OH
157	甲基	苯基硫基	H	H	H	H	OH
158	甲基	4-三氟甲基苯氧基	H	H	H	H	OH

[0250] 包括于本发明范畴内的化合物包括,例如以下陈述的化合物:

[0251] {[4-羟基-1-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0252] {[4-羟基-1-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0253] {[4-羟基-1-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0254] {[4-羟基-1-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0255] {[1-(3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0256] {[1-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0257] {[1-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0258] {[4-羟基-1-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0259] {[1-(4-乙酰氨基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0260] {[4-羟基-1-(4-甲磺酰氨基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0261] [(4-羟基-1-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0262] {[4-羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0263] {[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[0264] [(1-氯-4-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0265] [(1-氯-4-乙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0266] [(4-羟基-1-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0267] [(1-乙氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0268] [(4-乙酰氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0269] [(4-羟基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0270] [(1-乙氧基-4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0271] [(1-氯-4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0272] [(4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0273] [(4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[0274] [(4-羟基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

- [0275] [(1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0276] [(4-羟基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0277] [(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0278] [(4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0279] [(4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0280] [(1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0281] [(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0282] [(4-羟基-1-对甲苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0283] {[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0284] {[1-氯-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0285] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0286] {[1-氯-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0287] {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0288] {[1-氯-4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0289] {[4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0290] {[1-氯-4-羟基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0291] {[4-羟基-6-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0292] {[1-氯-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0293] {[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0294] {[1-氯-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0295] {[6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0296] {[4-羟基-7-(吡啶-4-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0297] {[4-羟基-6-(吡啶-4-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0298] [(7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0299] [(7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0300] [(6-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0301] [(6-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0302] [(6-氨基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0303] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0304] {[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0305] {[4-羟基-6-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0306] {[4-羟基-1-苯基硫基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0307] {[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0308] [(4-羟基-1-对甲苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0309] {[4-羟基-1-(吡啶-2-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0310] {[4-羟基-1-(3-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0311] {[4-羟基-1-(2-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0312] {[4-羟基-1-(萘-2-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0313] [(1-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

- [0314] [(1- 苯磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0315] {[4- 羟基 -7-(吡啶 -2- 基硫基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0316] {[4- 羟基 -6-(吡啶 -2- 基硫基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0317] [(1- 氯 -4- 羟基 -6,7- 二苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0318] [(4- 羟基 -6,7- 二苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0319] ({4- 羟基 -7-[4-(甲苯 -4- 磺酰氨基) - 苯氧基] - 异喹啉 -3- 羰基} - 氨基) - 乙酸；
- [0320] {[4- 羟基 -7-(4- 硝基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0321] [(4- 巯基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0322] [(4- 巯基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0323] {[7-(4- 苯磺酰氨基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0324] {[4- 羟基 -7-(4- 甲磺酰氨基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0325] {[7-(4- 氯 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0326] {[6-(4- 氯 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0327] {[6-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0328] {[7-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0329] {[7-(3,4- 二氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0330] {[6-(3,4- 二氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0331] {[4- 羟基 -7-(4- 三氟甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0332] {[4- 羟基 -6-(4- 三氟甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸；
- [0333] 2-(S)-{[7-(4- 氯 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸；
- [0334] 2-(S)-{[6-(4- 氯 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸；
- [0335] 2-{[7-(3,4- 二氟 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸；
- [0336] 2-(S)-[(4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0337] 2-(R)-[(4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0338] 2-(R)-[(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0339] 2-(S)-{[4- 羟基 -7-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸；
- [0340] 2-(S)-[(7- 苯磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0341] (R)-2-[(4- 羟基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0342] (S)-2-[(4- 羟基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0343] (S)-2-[(4- 巯基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0344] (S)-2-{[1-(4- 氯 - 苯基硫基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸；
- [0345] (R)-2-{[1-(4- 氯 - 苯基硫基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 丙酸；
- [0346] [(4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0347] [(4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0348] [(1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0349] [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0350] [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0351] [(1- 溴 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；

- [0352] [(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0353] [(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0354] [(1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0355] [(1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0356] [(1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0357] [(1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0358] {[7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0359] {[1-氯-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0360] {[1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0361] [(1-溴-7-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0362] [(1-溴-6-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0363] [(1-溴-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0364] [(1-溴-4-羟基-6-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0365] [(4-羟基-1-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0366] [(1,7-二溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0367] [(7-溴-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0368] [(6-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0369] [(1-溴-7-氟-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0370] [(7-氟-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0371] [(1-氯-7-氟-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0372] [(1-氯-4-羟基-苯并[g]异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0373] [(1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0374] [(4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0375] [(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0376] [(1-氯-4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0377] [(1-氯-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0378] [(1-溴-4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0379] [(1-溴-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0380] [(4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0381] [(4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0382] [(1-氯-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0383] [(1-氯-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0384] [(1-溴-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0385] [(1-溴-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0386] [(1-乙基硫基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0387] {[4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0388] [(1-氯-4-羟基-7-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0389] [(1-氯-4-羟基-6-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0390] [(4-羟基-7-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

- [0391] [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0392] [(1- 溴 -7- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0393] [(1- 溴 -6- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0394] [(6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸；
- [0395] [(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸；
- [0396] [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸；
- [0397] [(1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸；
- [0398] [羧甲基 - (1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0399] [羧甲基 - (1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸；
- [0400] 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 氨基 - 乙基) - 酰胺 (三氟 - 乙酸盐)；
- [0401] 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 甲氧基 - 乙基) - 酰胺；
- [0402] 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 - 乙基) - 酰胺；
- [0403] 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 二甲氨基 - 乙基) - 酰胺；
- [0404] 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 乙酰氨基 - 乙基) - 酰胺；
- [0405] 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 - 乙基) - 酰胺；
- [0406] 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 甲氧基 - 乙基) - 酰胺；
- [0407] 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 氨基 - 乙基) - 酰胺 (三氟 - 乙酸盐)；
- [0408] 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 二甲氨基 - 乙基) - 酰胺；
- [0409] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 氨基 - 乙基) - 酰胺 (三氟 - 乙酸盐)；
- [0410] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 甲氧基 - 乙基) - 酰胺；
- [0411] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 二甲氨基 - 乙基) - 酰胺；
- [0412] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 - 乙基) - 酰胺；
- [0413] (S)-2-[(6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸；
- [0414] (R)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 羟基 - 丙酸；
- [0415] (S)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 羟基 - 丙酸；
- [0416] (R)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 羟基 - 丙酸；
- [0417] (S)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 羟基 - 丙酸；
- [0418] (R)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 羟基 - 丙酸；
- [0419] (S)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- 羟基 - 丙酸；
- [0420] 2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2- 甲基 - 丙酸；
- [0421] 2-[(1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -2- 甲基 - 丙酸；
- [0422] (R)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] -3- (1H- 咪唑 -4- 基) - 丙酸 (三氟 - 乙酸盐)；

- [0423] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸(三氟-乙酸盐)；
- [0424] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0425] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0426] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0427] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0428] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0429] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0430] (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸；
- [0431] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；
- [0432] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；
- [0433] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；
- [0434] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；
- [0435] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；
- [0436] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸；
- [0437] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸；
- [0438] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸；
- [0439] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸；
- [0440] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸；
- [0441] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸；
- [0442] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸；
- [0443] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸；
- [0444] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸；
- [0445] (R)-1-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸；
- [0446] (S)-1-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸；
- [0447] (R)-1-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸；
- [0448] (S)-1-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸；

- [0449] (R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);
- [0450] (S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);
- [0451] (R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐;
- [0452] (S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);
- [0453] (R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐;
- [0454] (S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸(三氟-乙酸盐);
- [0455] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;
- [0456] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;
- [0457] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;
- [0458] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;
- [0459] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸;
- [0460] 1-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丙甲酸;
- [0461] 1-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丙甲酸;
- [0462] 二氘-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;
- [0463] (R)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0464] (S)-2-[(7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0465] (R)-2-[(7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0466] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0467] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0468] (S)-2-[(6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0469] (R)-2-[(6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0470] (S)-2-[(7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0471] (R)-2-[(7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0472] 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-酰胺;
- [0473] 1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-酰胺;
- [0474] 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-1-羟甲基-乙基)-酰胺;
- [0475] {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;
- [0476] {[6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;
- [0477] ({7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸;
- [0478] ({6-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸;
- [0479] {[7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

- [0480] {[6-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0481] (S)-2-{[7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0482] 2-(S)-[(7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0483] 2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0484] 2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0485] 2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0486] 2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；
- [0487] 2-(S)-{[4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸；
- [0488] {[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0489] {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0490] {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0491] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0492] {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；
- [0493] [(6-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0494] [(7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0495] [(7-环己氧基-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0496] [(7-环己硫基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0497] [(7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0498] [(4-羟基-1-异丁基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0499] [(4-羟基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0500] [(1-乙基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0501] [(1-二甲氨基甲基-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0502] [(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；
- [0503] {[4-羟基-1-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；和

[0504] 其医药上可接受的盐、酯和前药。

[0505] 在本发明的又一实施例中提供一种医药组合物，其包含一种医药上可接受的赋形剂或载剂和一种治疗有效量的式 I 化合物或所述化合物的混合物。

[0506] 还提供一种治疗、预防或预先治疗至少部分由 HIF 和 / 或 EP0 介导的病况的方法。所述方法包含投予哺乳动物类患者治疗有效量的具有式 I 结构的化合物，限制条件为所述化合物不选自下列物质组成的群组：

- [0507] N-((1-氯-4-羟基-7-(2-丙氧基)异喹啉-3-基)-羰基)-甘氨酸，
- [0508] N-((1-氯-4-羟基-6-(2-丙氧基)异喹啉-3-基)-羰基)-甘氨酸，
- [0509] N-((1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸，
- [0510] N-((1-氯-4-羟基-7-甲氧基异喹啉-3-基)-羰基)-甘氨酸，
- [0511] N-((1-氯-4-羟基-6-甲氧基异喹啉-3-基)-羰基)-甘氨酸，
- [0512] N-((7-丁氧基-1-氯-4-羟基异喹啉-3-基)-羰基)-甘氨酸，

[0513] N-((6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸,

[0514] N-((7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸,

[0515] N-((8-氯-4-羟基异喹啉-3-基)-羰基)-甘氨酸,

[0516] N-((7-丁氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)-乙酸,和

[0517] ((7-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基)乙酸甲酯。

[0518] 本发明的另一实施例提供一种抑制用于调节缺氧诱导因子 α 亚单位的羟化酶活性的方法。

[0519] 本发明也涵盖一种组合物,其包含式 I 化合物或式 I 化合物与至少一种其它的治疗剂组合的混合物。所述其它的治疗剂较佳为促进红细胞生成素。

附图说明

[0520] 无

具体实施方式

[0521] 在描述本发明和方法之前,应了解本发明并不限于所描述的特定方法学、规程、细胞系、分析和试剂,因为这些可能会变化。也应了解,本文中所使用的术语用以描述本发明的特定实施例,且决非用以限制在附加权利要求书中陈述的本发明的范畴。

[0522] 必须注意,除非上下文另有明确指示,否则文中和附加权利要求书中所使用的单数形式“一”和“所述”包括复数含义。

[0523] 除非另有定义,本文中使用的所有技术和科学术语与本发明所属领域的技术人员普遍所了解的含义相同。尽管在本发明的实践或测试中可使用与本文中所描述相似或相当的任何方法和物质,但现在描述较佳的方法、设备和物质。为描述和揭示可与本发明关联使用的公开案中所报道的方法学、试剂和工具,所有本文中所引用的公开案全文以引用的方式并入本文中。本文应解释为本发明有权因先前发明而使所述揭示内容提前。

[0524] 除非另有指示,本发明的实践将使用所属技术领域内的常规的化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学和药理学方法。所述技术充分解释于文献中。(见,例如马克出版公司(Mack Publishing Co.)1990年出版的由Gennaro, A. R. 编辑的第18版《雷氏药学大全》(Remington's Pharmaceutical Sciences);学术出版社(Academic Press, Inc.)出版的由Colowick, S. 等人编辑的《酶学方法》(Methods In Enzymology);《布莱克威尔科学出版社》(Blackwell Scientific Publications)于1986年出版的由D. M. Weir 和 C. C. Blackwell 编辑的《实验免疫学手册》(Handbook of Experimental Immunology)第I-IV卷;《冷泉港实验室出版社》(Cold Spring Harbor Laboratory Press)于1989年出版的由Maniatis, T. 等人编辑的第二版的《分子克隆:实验室手册》(Molecular Cloning: A Laboratory Manual)第I-III册;约翰威立父子出版公司(John Wiley & Sons)于1999年出版的由Ausubel, F. M 等人编辑的第4版《精编分子生物学实验指南》(Short Protocols in Molecular Biology);学术出版社1998年出版的由Ream等人编辑的《分子生物学技术:强化实验室教程》(Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course);施普林格出版集团(Springer Verlag)1997年出版的由Newton 和 Graham 编辑的第2版PCR《生物技术入门丛书》(Introduction to Biotechniques Series)。

[0525] 本文中所使用的术语“贫血”指可导致血液中氧含量减少的任何血红蛋白或红血球异常。贫血可能与红血球和 / 或血红蛋白的异常产生、处理或性能有关。术语贫血指血液中红血球数和 / 或血红蛋白含量相对于正常血液含量的任何减少。

[0526] 贫血可由例如急性或慢性肾脏疾病、感染、炎症、癌症、辐照、毒素、糖尿病和手术等病况造成。感染可由例如病毒、细菌和 / 或寄生虫等造成。炎症可由感染、自体免疫性疾病例如类风湿性关节炎等造成。贫血也可能与失血有关,所述失血可由例如胃溃疡、十二指肠溃疡、痔疮、胃癌或大肠癌、创伤、损伤、外科手术程序等造成。贫血进一步与放射疗法、化学疗法和肾透析有关。贫血也与经历叠氮胸苷(齐多夫定(zidovudine))或其它逆转录酶抑制剂治疗的 HIV 感染患者有关,并可在经历化学疗法(例如经历含顺氯氨铂(cisplatin)或不含顺氯氨铂的循环化学疗法)的癌症患者中发生。再生障碍性贫血和骨髓发育不良综合征是与骨髓衰竭有关的疾病,其可导致红血球产生减少。另一方面,贫血可由缺陷或异常的血红蛋白或红血球引起,例如在包括小红细胞性贫血、低色素贫血症等的病症中。贫血可由铁转运、处理和利用失调引起,例如见铁粒幼红细胞性贫血等。

[0527] 所用术语“病症”、“疾病”和“病况”具有囊括性含义,并且指任何偏离正常的情况。

[0528] 术语“贫血病况”和“贫血病症”指任何与贫血有关的病况、疾病或病症。所述病症包括(但不限于)以上所列举的病症。贫血病症进一步包括(但不限于)再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、骨髓移植、丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、戴-布二氏贫血(Diamond Blackfan anemia)、范康尼氏贫血(Fanconi's anemia)、费耳提氏综合征(Felty syndrome)、移植物抗宿主病、造血干细胞抑制、溶血性尿毒症、骨髓发育异常综合征、夜间阵发性血红蛋白尿症、骨髓纤维瘤、各类血细胞减少症、单纯性红细胞再生不良、亨-舍二氏紫癜(purpura Schoenlein-Henoch)、铁粒幼红细胞性贫血、原始细胞增多性顽固性贫血、类风湿性关节炎、舒瓦克曼氏综合征(Shwachman syndrome)、镰状细胞病、重型地中海贫血、轻型地中海贫血、血小板减少性紫癜等。

[0529] 术语“促红细胞生成素相关病况”是包含性的并指与促红细胞生成素的低于正常、异常或不当调节有关的任何病况。促红细胞生成素相关病况包括增加 EPO 含量可提供治疗益处的任何病况。与所述病况有关的促红细胞生成素含量可通过任何为所述领域的技术人员所接受和利用的测量方法来测定。促红细胞生成素相关病况包括贫血病况,例如以上所描述的。

[0530] 促红细胞生成素相关病况进一步包括神经学病症和 / 或损伤,包括中风、创伤、癫痫、神经变性的疾病及类似疾病的病例,其中促红细胞生成素可提供神经保护作用。本发明所涵盖的神经变性疾病包括阿耳茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏症(Parkinson's disease)、杭廷顿氏舞蹈病(Huntington's disease)及类似疾病。

[0531] 术语“促红细胞生成素”指任何重组或自然产生的促红细胞生成素,包括例如人促红细胞生成素(基因库(GenBank)登记号 AAA52400 ;Lin 等人,(1985)《美国科学院院刊》82:7580-7584)、EPOETIN 人促红细胞生成素(Amgen, Inc., 橡木城,加利福尼亚州)、ARANESP 人促红细胞生成素(Amgen)、PROCRIT 人促红细胞生成素(Ortho Biotech Products, L. P., Raritan NJ)等。

[0532] 术语“HIF α ”指缺氧诱导因子蛋白的 α 亚单位。HIF α 可为任何人类或其它哺乳动物蛋白,或其片断,包括人类 HIF-1 α (基因库登记号 Q16665)、HIF-2 α (基因库登记号

AAB41495) 和 HIF-3 α (基因库登记号 AAD22668); 鼠科 HIF-1 α (基因库登记号 Q61221)、HIF-2 α (基因库登记号 BAA20130 和 AAB41496) 和 HIF-3 α (基因库登记号 AAC72734); 大鼠 HIF-1 α (基因库登记号 CAA70701)、HIF-2 α (基因库登记号 CAB96612) 和 HIF-3 α (基因库登记号 CAB96611); 和牛 HIF-1 α (基因库登记号 BAA78675)。HIF α 也可作为任何非哺乳动物蛋白或其片断, 包括爪蟾 (*Xenopus laevis*) HIF-1 α (基因库登记号 CAB96628), 果蝇 (*Drosophila melanogaster*) HIF-1 α (基因库登记号 JC4851) 和鸡 HIF-1 α (基因库登记号 BAA34234)。HIF α 基因序列也可通过常规克隆技术来获得, 例如通过将所有或部分上述 HIF α 基因序列用作探针来复原和测定另一物种中的 HIF α 基因序列。

[0533] HIF α 的一个片断包括保留 HIF α 的至少一个功能或结构特征的任何片断。HIF α 的片断包括, 例如由人类 HIF-1 α 所定义的如下区域: 氨基酸 401 至 603 (Huang 等人, 上述)、氨基酸 531 至 575 (Jiang 等人, (1997) 《生物化学杂志》(J Biol. Chem), 272:19253-19260)、氨基酸 556 至 575 (Tanimoto 等人, 上述)、氨基酸 557 至 571 (Srinivas 等人, (1999) 《生物化学与生物物理研究通讯》, 260:557-561), 和氨基酸 556 至 575 (Ivan 和 Kaelin, (2001) 《科学》(Science), 292:464-468)。另一方面, HIF α 片断包括任何含有至少一个基序 LXXLAP 的片断, 例如发生在人类 HIF-1 α 自然序列中 L₃₉₇TLLAP 和 L₅₅₉EMLAP 处。

[0534] 本文中使用的例如指 HIF α 和其片段的术语“氨基酸序列”或“多肽”涵盖寡肽、肽或蛋白序列, 或指任何这些物质的片断, 和指自然存在或合成分子。“片断”可指保留蛋白的至少一个结构或功能特征的序列的任何部分。致免疫片断或抗原片断是多肽片断, 较佳是长度为约 5 至 15 个氨基酸的片断, 其保留至少一种生物学或免疫学活性。当“氨基酸序列”用于指自然存在蛋白分子的多肽序列时, “氨基酸序列”及类似术语并不意味着将氨基酸序列限制于与所列举蛋白分子有关的全部自然序列。

[0535] 本文中所使用的例如指 HIF α 脯氨酰羟化酶相关蛋白的术语“相关蛋白”包括其它 2- 酮戊二酸双加氧酶, 尤其同样地需要 Fe²⁺、2- 酮戊二酸和氧以维持羟化酶活性的家族成员。所述酶包括(但不限于), 例如溶胶原赖氨酸羟化酶、溶胶原脯氨酰 4- 羟化酶、和抑制 HIF (FIH) 的因子、负责调节 HIF α 相互活化的天冬酰胺羟化酶。(基因库登记号 AAL27308; Mahon 等人, (2001) 《基因与发育》(Genes Dev), 15:2675-2686; Lando 等人, (2002) 《科学》, 295:858-861; 和 Lando 等人, (2002) 《基因与发育》, 16:1466-1471。也见于 Elkins 等人, (2002) 《生物化学杂志》(J Biol Chem) C200644200 等)。

[0536] 术语“HIF 脯氨酰羟化酶”和“HIF PH”是指任何能够羟基化 HIF 蛋白中脯氨酸残基的酶。通过 HIF PH 羟基化的脯氨酸残基较佳包括基序 LXXLAP 内发现的脯氨酸, 例如出现于人类 HIF-1 α 自然序列中 L397TLLAP 和 L559EMLAP 处。HIF PH 包括由 Taylor (2001, 《基因》(Gene) 275:125-132) 描述且由 Aravind 和 Koonin (2001, 《基因组生物学》(Genome Biol) 2:RESEARCH 0007), Epstein 等人 (2001, 《细胞》(Cell) 107:43-54) 和 Bruick 和 McKnight (2001, 《科学》294:1337-1340) 表征的 Egl-Nine (EGLN) 基因家族成员。HIF PH 酶的实例包括人类 SM-20 (EGLN1) (基因库登记号 AAG33965; Dupuy 等人 (2000) 《基因组学》(Genomics) 69:348-54)、EGLN2 同种型 1 (基因库登记号 CAC42510; Taylor, 上述)、EGLN2 同种型 2 (基因库登记号 NP_060025) 和 EGLN3 (基因库登记号 CAC42511; Taylor, 上述); 小鼠 EGLN1 (基因库登记号 CAC42515)、EGLN2 (基因库登记号 CAC42511) 和 EGLN3 (SM-20) (基

因库登记号 CAC42517);和大鼠 SM-20 (基因库登记号 AAA19321)。另外, HIF PH 可包括线虫(*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)。HIF PH 也可包括前述全长蛋白的保留至少一个结构或功能特征的任何片断。

[0537] 术语“激动剂”是指一种增加或延长特定分子的效应持续时间的分子。激动剂可包括蛋白质、核酸、碳水化合物或任何其它增加靶分子效应的分子。

[0538] 术语“拮抗剂”是指一种降低特定分子的生物学或免疫学活性效应的程度或持续时间的分子。拮抗剂可包括蛋白质、核酸、碳水化合物、抗体或任何其它降低靶分子效应的分子。

[0539] 术语“微阵列”是指在基质上核酸、氨基酸、抗体等的任何排列。基质可为任何合适的支撑体,例如珠粒、玻璃、纸、硝化纤维素、尼龙或任何适当的薄膜等。基质可为任何刚性或半刚性支撑体,包括(但不限于)薄膜、过滤器、晶片、芯片、载玻片、纤维、珠粒(包括磁性或无磁性珠粒)、凝胶、管材、培养盘、聚合物、微粒、毛细管等。基质可提供用于涂布的表面和/或可具有多种表面形式,例如井孔、针、沟槽、通道、和细孔,使得核酸、氨基酸等可与所述基质结合。

[0540] 本文中所使用的术语“赋形剂”是指在药用产品或其他片剂生产中所使用的惰性或非活性物质,包括(但不限于)任何作为粘合剂、崩解剂、涂布剂、压缩/封装助剂、乳霜剂或洗剂、润滑剂、非肠道用剂、甜味剂或香料、悬浮/胶凝剂或湿式造粒剂物质。粘合剂包括例如卡巴浦尔(carbopol)、聚乙烯吡咯酮、黄原胶等;涂布剂包括,例如邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶(gellan gum)、麦芽糊精等;压缩/封装助剂,例如碳酸钙、葡萄糖、果糖 dc、蜂蜜 dc、乳糖(无水或一水合物;视情况与阿斯巴特(aspartame)、纤维素或微晶纤维素组合)、淀粉 dc、蔗糖等;崩解剂包括,例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、羧甲淀粉钠等;乳霜剂或洗剂包括,例如麦芽糊精、卡拉胶等;润滑剂包括,例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂富马酸钠等;用于咀嚼片剂物质包括,例如葡萄糖、果糖 dc、乳糖(一水合物;视情况与阿斯巴特或纤维素组合)等;肠胃外用剂包括,例如甘露醇、聚乙烯吡咯酮等;增塑剂包括,例如癸二酸二丁酯、聚邻苯二甲酸醋酸乙烯酯等;悬浮/胶凝剂包括,例如卡拉胶、羧甲淀粉钠、黄原胶等;甜味剂包括,例如阿斯巴特、葡萄糖、果糖 dc、山梨糖醇、蔗糖 dc 等;且湿式造粒剂包括,例如碳酸钙、麦芽糊精、微晶纤维素等。

[0541] 本文中所使用的术语“负荷剂量”是指最初投予以迅速达到所需药理学含量的单一或多剂量。例如,有关本发明方法的负荷剂量指迅速将例如本发明化合物的血浆浓度增加至医药活性水平的最初剂量方案。

[0542] 本文中所使用的术语“诱导剂量”是指最初投予以迅速达到所需生理学反应的重复剂量强度。例如,有关本发明方法的诱导剂量指迅速将血细胞比容或血红蛋白水平增加至目标范围内的最初剂量方案,所述目标范围可为正常血细胞比容/血红蛋白水平或低于这一水平。

[0543] 本文中所使用的术语“维持剂量”是指在负荷或诱导剂量之后投予以维持所需生理学反应的剂量水平。例如,有关本发明方法的维持剂量指将血细胞比容和/或血红蛋白维持在所需目标范围内的剂量方案,所述目标范围可为正常血细胞比容/血红蛋白水平或低于这一水平。

[0544] 本文中所使用的术语“样品”具有最广泛的意义。样品可来自任何来源,例如来自体液、分泌物、组织、细胞或培养细胞,包括(但不限于)唾液、血液、尿液、血清、血浆、玻璃体、滑液、脑脊液、羊水和器官组织(例如活体组织);来自染色体、细胞器或其它由细胞分离的膜;来自基因组 DNA、cDNA、RNA、mRNA 等;和来自清除细胞或组织或来自所述细胞或组织的印迹或印记。样品也可源自任何来源,例如人类受试者或非人类哺乳动物受试者等。也涵盖源自任何疾病动物模型的样品。样品可在溶液中或可例如固定于基质上或与其结合。样品可指任何适于测试促红细胞生成素或 HIF α 存在的物质或指其片断,或任何适于筛选增加促红细胞生成素或 HIF α 内源性水平的分子的任何物质或指其片断。用于获得所述样品的方法在所述领域的技术水平之内。

[0545] 本文中所使用的术语“受试者”具有最广泛的意义。受试者可包括原核或真核分离细胞,或培养成长的组织。在某些实施例中,受试者是动物、特别是选自哺乳动物类的动物,包括大鼠、兔子、牛科、绵羊科、猪科、犬科、猫科、鼠科、马科和灵长类,特别是人类。

[0546] 本文中所使用的“烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的单价烷基,较佳为具有 1 至 5 个碳原子且更佳为具有 1 至 3 个碳原子。此术语的实例为例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基及类似基团。

[0547] 经取代烷基是指具有 1 至 5 个取代基,较佳 1 至 3 个取代基的 1 至 10 个碳原子,较佳 1 至 5 个碳原子的烷基,其独立选自由以下各基组成的群组:烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、氨羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、氨羰基氧基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、芳氧基芳基、经取代芳氧基芳基、氰基、卤素、羟基、硝基、氧代、硫代、羧基、羧基酯类、环烷基、经取代环烷基、硫羟基、烷硫基、经取代烷硫基、芳硫基、经取代芳硫基、环烷硫基、经取代环烷硫基、杂芳硫基、经取代杂芳硫基、杂环硫基、经取代杂环硫基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环、经取代杂环、环烷氧基、经取代环烷氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、杂环氧基、经取代杂环氧基、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂环、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代杂环、 $-\text{OSO}_2-\text{NR}^{40}$ (其中各 R^{40} 为氢或烷基)、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 杂环、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代杂环、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 经取代烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 杂环,和 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{40}-$ 经取代杂环,其中各 R^{40} 为氢或烷基。

[0548] “烷氧基”指“烷基 $-\text{O}-$ ”,其实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基及类似基团。

[0549] “经取代烷氧基”指“经取代烷基 $-\text{O}-$ ”基。

[0550] “酰基”指 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、经取代烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、经取代烯基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、经取代炔基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、环烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、经取代环烷基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、经取代芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、杂芳基 $-\text{C}(\text{O})-$ 、经取代杂芳基 $-\text{C}(\text{O})$ 、杂环 $-\text{C}(\text{O})-$ 和经取代杂环 $-\text{C}(\text{O})-$, 限制条件在于杂环或经取代杂环的氮原子不与 $-\text{C}(\text{O})-$ 基结合,其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、

杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环如本文中所定义。

[0551] 术语“氨酰基”或“氨甲酰基”或“氨甲酰”或“经取代氨甲酰基”或“经取代氨甲酰”的前缀指 $-C(O)NR^{42}R^{42}$ 基, 其中每一 R^{42} 独立选自由以下各基组成的群组: 氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环、经取代杂环且其中每一 R^{42} 和氮原子连接以形成杂环或经取代杂环, 其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环如本文中所定义。

[0552] “酰氧基”指烷基 $-C(O)O$ 、经取代烷基 $-C(O)O$ 、烯基 $-C(O)O$ 、经取代烯基 $-C(O)O$ 、炔基 $-C(O)O$ 、经取代炔基 $-C(O)O$ 、芳基 $-C(O)O$ 、经取代芳基 $-C(O)O$ 、环烷基 $-C(O)O$ 、经取代环烷基 $-C(O)O$ 、杂芳基 $-C(O)O$ 、经取代杂芳基 $-C(O)O$ 、杂环 $-C(O)O$ 和经取代杂环 $-C(O)O$, 其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环如本文中所定义。

[0553] “烯基”指较佳具有 2 至 6 个碳原子, 且更佳具有 2 至 4 个碳原子及具有至少 1 个, 较佳 1 至 2 个烯基不饱和位置的烯基。

[0554] “经取代烯基”指具有 1 至 3 个取代基且较佳 1 至 2 个取代基的烯基, 其选自由以下各基组成的群组: 烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯类、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环。

[0555] “炔基”指较佳具有 2 至 6 个碳原子, 且更佳具有 2 至 3 个碳原子及具有至少 1 个且较佳 1 至 2 个炔基不饱和位置的炔基。

[0556] “经取代炔基”指具有 1 至 3 个取代基且较佳 1 至 3 个取代基的炔基, 其选自由以下各基组成的群组: 烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯类、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环。

[0557] “氨基”指 $-NH_2$ 基。

[0558] “经取代氨基”指 $-NR^{41}R^{41}$ 基, 其中每一 R^{41} 基独立选自由以下各基组成的群组: 氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环、经取代杂环、 $-SO_2$ - 烷基、 $-SO_2$ - 经取代烷基、 $-SO_2$ - 烯基、 $-SO_2$ - 经取代烯基、 $-SO_2$ - 环烷基、 $-SO_2$ - 经取代环烷基、 $-SO_2$ - 芳基、 $-SO_2$ - 经取代芳基、 $-SO_2$ - 杂芳基、 $-SO_2$ - 经取代杂芳基、 $-SO_2$ - 杂环、 $-SO_2$ - 经取代杂环, 限制条件在于 R^{41} 基均不为氢; 或 R^{41} 基可与氮原子连接以形成杂环或经取代杂环。

[0559] “酰氨基”指 $-NR^{45}C(O)$ 烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 经取代烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 环烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 经取代环烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 烯基、 $-NR^{45}C(O)$ 经取代烯基、 $-NR^{45}C(O)$ 炔基、 $-NR^{45}C(O)$ 经取代炔基、 $-NR^{45}C(O)$ 芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 经取代芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 经取代杂芳基、

[0560] $-NR^{45}C(O)$ 杂环和 $-NR^{45}C(O)$ 经取代杂环, 其中 R^{45} 是氢或烷基且其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环如本文中所定义。

[0561] “羰氧基氨基”指 $-NR^{46}C(O)O$ 烷基、 $-NR^{46}C(O)O$ 经取代烷基、 $-NR^{46}C(O)O$ 烯基、 $-NR^{46}C(O)O$ 经取代烯基、 $-NR^{46}C(O)O$ 炔基、 $-NR^{46}C(O)O$ 经取代炔基、 $-NR^{46}C(O)O$ 环烷

基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环和 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代杂环, 其中 R^{46} 是氢或烷基且其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环如本文中所定义。

[0562] “氨羰基氧基”或“氨甲酰基氧基”或“经取代氨甲酰基氧基”的前缀指 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$ 基, 其中每一 R^{47} 独立为氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环或其中每一 R^{47} 和氮原子连接以形成杂环或经取代杂环, 且其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环如本文中所定义。

[0563] “氨羰基氨基”指 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{49}-$ 基, 其中 R^{49} 是选自由氢和烷基组成的群组。

[0564] “芳基”或“芳”指 6 至 14 个碳原子的单价芳香碳环基, 其具有单环(例如苯基)或多元稠环(例如萘基或蒽基), 所述稠环可为或可不为芳香环(例如, 2- 苯并噁唑啉酮、2H-1, 4- 苯并噁嗪 -3(4H)- 酮 -7- 基及其类似基团), 限制条件在于连接点为芳基。芳基较佳包括苯基和萘基。

[0565] “经取代芳基”指如本文中定义的芳基被 1 至 4 个, 较佳 1 至 3 个选自由以下各基组成群组的取代基取代: 羟基、酰基、酰氨基、羰基氨基硫基、酰氧基、烷基、经取代烷基、烷氧基、经取代烷氧基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、脒基、氨基、经取代氨基、氨酰基、氨羰基氧基、氨羰基氨基、氨基硫代羰基氨基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、环烷氧基、经取代环烷氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、杂环氧基、经取代杂环氧基、羧基、羧基酯类、氰基、硫羟基、烷硫基、经取代烷硫基、芳硫基、经取代芳硫基、杂芳硫基、经取代杂芳硫基、环烷硫基、经取代环烷硫基、杂环硫基、经取代杂环硫基、环烷基、经取代环烷基、胍基、卤基、硝基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环、经取代杂环、氧基羰基氨基、氧基硫代羰基氨基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 环烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代环烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 烯基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代烯基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代杂芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 杂环、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代杂环、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 杂环、 $-\text{OS}(\text{O})_2-$ 经取代杂环、 $-\text{OSO}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{51}$ 其中每一 R^{51} 为氢或烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 杂环、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-$ 经取代杂环、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 经取代烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 杂环和 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}^{51}-$ 经取代杂环, 其中每一 R^{51} 为氢或烷基, 其中每一术语如本文中所定义。

[0566] “芳氧基”指芳基 -O- 基, 其实例包括苯氧基、萘氧基及其类似基团。

[0567] “经取代芳氧基”指经取代芳基 -O- 基。“芳氧基芳基”指 - 芳基 -O- 芳基。

[0568] “经取代芳氧基芳基”指如上述对于经取代芳基的定义, 被 1 至 3 个取代基在任一或两个芳香环上取代的芳氧基芳基。

[0569] “羧基”指 $-\text{COOH}$ 或其盐。

[0570] “羧基酯类”指 $-C(O)O-$ 烷基、 $-C(O)O-$ 经取代烷基、 $-C(O)O-$ 芳基和 $-C(O)O-$ 经取代芳基,其中烷基、经取代烷基、芳基和经取代芳基如本文中所定义。

[0571] “环烷基”指具有单或多元环的 3 至 10 个碳原子的环烷基,其实例包括金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基及其类似基团。

[0572] “经取代环烷基”指具有 1 至 5 个取代基的环烷基,所述取代基选自以下各基组成的群组:酮基($=O$)、硫酮基($=S$)、烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯类、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环和经取代杂环。

[0573] “环烷氧基”指 $-O-$ 环烷基。

[0574] “经取代环烷氧基”指 $-O-$ 经取代环烷基。

[0575] “卤基”或“卤素”指氟基、氯基、溴基和碘基且较佳是氟基或氯基。

[0576] “杂芳基”指具有 1 至 15 个碳原子,较佳 1 至 10 个碳原子和环内 1 至 4 个选自氧、氮和硫组成群组的杂原子的芳香基。所述杂芳基可具有单环(例如吡啶基或呋喃基)或多元稠合环(例如吲哚基或苯并噻吩基)。较佳的杂芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基和呋喃基。

[0577] “经取代杂芳基”指被 1 至 3 个取代基取代的杂芳基,所述取代基选自与经取代芳基中所定义的取代基相同的群组。

[0578] “杂芳氧基”指 $-O-$ 杂芳基且“经取代杂芳氧基”指 $-O-$ 经取代杂芳基。

[0579] “杂环”指具有单环或多元稠合环的饱和或不饱和基团,其具有 1 至 10 个碳原子和环内 1 至 4 个选自氮、硫和氧组成群组的杂原子,其中在稠环系统中,一个或一个以上的环可为芳基或杂芳基,限制条件在于连接点在杂环上。

[0580] “经取代杂环”指被 1 至 3 个取代基取代的杂环,所述取代基与经取代环烷基中所定义的取代基相同。

[0581] 杂环和杂芳基的实例包括(但不限于)氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、中氮茛、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶(naphthylpyridine)、喹啉、喹啉、噻吩、蝶啶、呋喃、呋喃、菲啶、吡啶、菲咯啉、异噻唑、吩嗪、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢-异噻唑、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)(也被称为(thiamorpholinyl))、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基及其类似基团。

[0582] “杂环氧基”指 $-O-$ 杂环且“经取代杂环氧基”指 $-O-$ 经取代杂环。

[0583] “硫羟基”或“巯基”指 $-SH$ 基。

[0584] “烷硫基”指 $-S-$ 烷基,其中烷基如上所定义。

[0585] “经取代烷硫基”指如上所定义的 $-S-$ 经取代烷基。

[0586] “环烷硫基”指 $-S-$ 环烷基,其中环烷基如上所定义。

[0587] “经取代环烷硫基”指 $-S-$ 经取代环烷基,其中经取代环烷基如上所定义。

[0588] “芳硫基”指 $-S-$ 芳基且“经取代芳硫基”指 $-S-$ 经取代芳基,其中芳基和经取代芳基如上所定义。

[0589] “杂芳硫基”指 $-S-$ 杂芳基且“经取代杂芳硫基”指 $-S-$ 经取代杂芳基,其中杂芳基

和经取代杂芳基如上所定义。

[0590] “杂环硫基”指 -S- 杂环且“经取代杂环硫基”指 -S- 经取代杂环,其中杂环和经取代杂环如上所定义。

[0591] 术语“氨基酸”指任何自然存在的氨基酸以及合成类似物(例如自然存在氨基酸的 D- 立体异构体,例如 D- 苏氨酸)和其衍生物, α - 氨基酸包含一个碳原子,其上连接有一个氨基、一个羧基、一个氢原子和一个被称为“侧链”的特色基团。自然存在氨基酸的侧链在此项技术中已为我们所熟知,例如氢(例如甘氨酸中)、烷基(例如丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸中)、经取代烷基(例如苏氨酸、丝氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、精氨酸和赖氨酸中)、芳基烷基(例如苯丙氨酸和色氨酸中)、经取代芳基烷基(例如酪氨酸中)和杂芳基烷基(例如组氨酸中)。非自然氨基酸在此项技术中也已知,例如培格曼出版公司(Pergamon Press)1989 年出版的由 Williams 编辑的《光学活性 α - 氨基酸的合成》(Synthesis of Optically Active. α -Amino Acids);Evans 等人,《美国化学学会会志》(J. Amer. Chem. Soc.),112:4011-4030 (1990);Pu 等人,《美国化学学会会志》,56:1280-1283 (1991);Williams 等人,《美国化学学会会志》,113:9276-9286 (1991) 中所陈述;和所有其中引用的文献。本发明也包括非自然氨基酸的侧链。

[0592] “医药上可接受的盐”指化合物的医药上可接受的盐,所述盐是源自多种此项技术中为我们所熟知的有机和无机抗衡离子,且其包括(仅作为实例)钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵及其类似基团;并且当所述分子含有碱性官能团时,其为有机或无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、马来酸盐、草酸盐和其类似盐。

[0593] 术语“前提药物”指已经过修饰从而包括生理学和生物相容的可移除基团的本发明化合物,所述基团在体内移除以提供活性药物、其医药上可接受的盐或其生物活性代谢物。合适的可移除基团在此项技术中为我们所熟知且较佳可移除基团包括甘氨酸取代基上羧酸部分的酯。所述酯类较佳包括衍生自烷基醇类、经取代烷基醇类、羟基取代芳基和杂芳基等的酯。另一较佳可移除基团为由甘氨酸取代基上的羧酸部分形成的酰胺。合适的酰胺衍生自式 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 的胺类,其中 R^{20} 和 R^{21} 独立为氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基及其类似基团。

[0594] 应了解在以上定义的所有取代基中,通过将取代基定义为具有另外同于自身的取代基而得到的聚合物(例如具有一个经取代芳基作为取代基的经取代芳基,其自身被一个经取代芳基取代,等)并不包括于本文中。在所述情况下,所述取代基的最大数目为 3。也就是说,每一个上述定义被一个限制所约束,例如经取代芳基限于 - 经取代芳基 - (经取代芳基) - 经取代芳基。

[0595] 同样应了解上述定义并非用以包括不允许的取代模式(例如用 5 个氟基取代甲基或相对于乙烯或乙炔不饱和键为 α 位的羟基)。所述允许的取代模式为所述领域的技术人员所熟知。

[0596] 本发明的方法

[0597] 本发明提供调节 HIF 和 / 或 EPO 的方法,其通过抑制 HIF α 羟基化从而稳定 HIF 和激活 HIF 调控基因的表达。所述方法也可应用于预防、预先治疗或治疗 HIF 和 / 或 EPO 相关病况,包括贫血、局部缺血和缺氧病况。

[0598] HIF 相关病况的治疗

[0599] 局部缺血和缺氧是两种与 HIF 有关的病况并包括(但不限于)心肌梗塞、肝局部缺血、肾局部缺血和中风;周围血管病症、溃疡、烧伤和慢性伤口;肺栓塞;和缺血-再灌注损伤,包括例如与手术和器官移植相关的缺血-再灌注损伤。在一个实施例中,本发明提供在局部缺血或缺氧之前、之中或之后立即稳定 HIF α 的方法,特别是与心肌梗塞、中风或肾缺血-再灌注损伤有关的局部缺血或缺氧。

[0600] 本发明的一个方面提供用于治疗多种局部缺血和缺氧病况的方法,特别是使用本文中所描述的化合物。在一个实施例中,当在局部缺血或缺氧后投予时,本发明的方法产生治疗益处。例如,在心肌梗塞之后,本发明的方法使得发病率和死亡率惊人的降低,并且显著改善心脏结构和性能。另一方面,当在肝中毒性-局部缺血性损伤之后投予时,本发明的方法改善肝功能。缺氧是肝脏疾病的一个重要组成部分,尤其在肝毒性化合物,例如乙醇有关的慢性肝病中。另外,已知由 HIF α 诱导的基因表达在酒精性肝病中增加,例如一氧化氮合成酶和葡萄糖转运体-1。(见,例如 Areel 等人,(1997)《肝脏病学》(Hepatology) 25:920-926;Strubelt,(1984)《基础和应用毒理学》(Fundam. Appl. Toxicol.)4:144-151;Sato,(1983)《药理学、生物化学和行为》(Pharmacol Biochem Behav)18(增刊 1):443-447;Nanji 等人,(1995)《美国病理学杂志》(Am. J. Pathol.)146:329-334;和 Morio 等人,(2001)《毒理学和应用药理学》(Toxicol. Appl. Pharmacol.) 172:44-51)。

[0601] 因此,本发明提供治疗局部缺血或缺氧相关病况的方法,所述方法包含将治疗有效量的化合物或其医药上可接受的盐单独或与医药上可接受的赋形剂组合投予受试者。在一个实施例中,在产生局部缺血的病况之后立即投予所述化合物,例如心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、缺血性中风和肾缺血-再灌注损伤。在另一个实施例中,将所述化合物投予诊断为与慢性局部缺血的发生相关的病况的患者,例如心源性肝硬化、黄斑变性、肺栓塞、急性呼吸衰竭、新生儿呼吸窘迫综合症和充血性心力衰竭。在又一实施例中,在创伤或损伤之后立即投予所述化合物。

[0602] 本发明的另一方面提供使用本文中所描述的化合物治疗有发生局部缺血或缺氧病况危险的患者的方法,例如动脉粥样硬化高危个体。动脉粥样硬化的危险因素包括,例如高脂血症、吸烟、高血压、糖尿病、高胰岛素血症和腹部肥胖。因此,本发明提供预防局部缺血性组织损伤的方法,所述方法包含将治疗有效量的化合物或其医药上可接受的盐单独或与医药上可接受的赋形剂组合投予需要的患者。在一个实施例中,可基于素因性病况投予所述化合物,例如高血压、糖尿病、动脉闭塞性疾病、慢性静脉机能不全、雷诺氏病、慢性皮肤溃疡、硬化、充血性心力衰竭和系统性硬化。

[0603] 在一个特定实施例中,将所述方法用于增加受损组织、伤口和溃疡中的血管形成和/或肉芽组织形成。例如,本发明的化合物已经显示在伤口愈合中可有效刺激肉芽组织形成。肉芽组织含有新形成的渗漏血管和临时血浆蛋白基质,例如纤维蛋白原和血浆纤维结合蛋白。来自炎性细胞、血小板和激活内皮的生长因子的释放刺激成纤维细胞和内皮细胞在肉芽组织中的迁移和增殖。若血管形成或神经刺激削弱,则可发生溃疡。本发明的方法有效促进肉芽组织的形成。因而,本发明提供用于治疗具有由于例如梗塞造成的组织损坏、具有由例如创伤或损伤诱导的伤口或具有由于某种病症(例如糖尿病)而产生的慢性伤口或溃疡的患者的方法。所述方法包含将治疗有效量的化合物或其医药上可接受的盐单独或与医药上可接受的赋形剂组合投予需要的患者。

[0604] 本发明的另一方面提供使用所述化合物预先治疗受试者以减少或预防与局部缺血或缺氧相关的组织损坏发生的方法。当在涉及局部缺血或缺氧的病况之前立即投予时，本发明的方法产生治疗益处。例如，在诱导心肌梗塞之前应用本发明的方法显示心脏结构和性能得到在统计学上有显著意义的改善。另一方面，当在缺血-再灌注损伤之前和之间立即投予时，本发明的方法产生治疗益处，显著减少与肾衰竭相关的诊断参数。

[0605] 因此，本发明提供预先治疗受试者以减少或预防与局部缺血或缺氧相关的组织损坏的方法，所述方法包含将治疗有效量的化合物或其医药上可接受的盐单独或与医药上可接受的赋形剂组合投予具有局部缺血病症病史的患者，例如心肌梗塞，或具有迫近局部缺血症状的患者，例如心绞痛。在另一个实施例中，可基于暗示可能局部缺血的物理参数投予所述化合物，例如对于处于全身麻醉下或暂时在高海拔下工作的个体。在又一实施例中，可将所述化合物用于器官移植中，用以预先治疗器官供体或在移植入受体之前，用以维持自身体移除的器官。

[0606] 先前研究已经显示，在本发明的方法中使用的某些化合物是溶胶原脯氨酰 4-羟化酶的有效抑制剂。尽管认识到最初梗塞或伤口的恢复需要结缔组织在坏死区域内沉积，但是本发明证明对于瘢痕形成的治疗无副作用。因而，基于本发明的某些化合物在治疗和预防缺氧组织损坏和纤维化上所提供的益处，本发明涵盖一种治疗或预防涉及局部缺血或缺氧病况的“双重治疗”方法，包括与并发反应性纤维化相关的局部缺血或缺氧，例如心肌梗塞和随之而来的充血性心力衰竭。所述方法可使用一种化合物，其抑制一种以上具有相同特异性或不同特异性的 2-酮戊二酸双加氧酶，例如 HIF 脯氨酰羟化酶和溶胶原脯氨酰 4-羟化酶。或者，所述方法可使用化合物的组合，其中每一化合物特异抑制仅一种 2-酮戊二酸双加氧酶，例如一种化合物特异抑制 HIF 脯氨酰羟化酶且第二种化合物特异抑制溶胶原脯氨酰 4-羟化酶。

[0607] 在一个方面，本发明的化合物抑制一种或一种以上 2-酮戊二酸双加氧酶。在一个实施例中，所述化合物抑制至少两种具有相同特异性或不同特异性的 2-酮戊二酸双加氧酶家族成员，例如 HIF 脯氨酰羟化酶和 HIF 天冬酰胺-羟化酶(FIH-1)。在另一实施例中，所述化合物对于一种 2-酮戊二酸双加氧酶具有特异性，例如 HIF 脯氨酰羟化酶，并且对于其它家族成员显示出很少的特异性或不显示特异性。

[0608] 所述化合物可与多种其它治疗方法组合投予。在一个实施例中，所述化合物和另一种 2-酮戊二酸双加氧酶抑制剂一起投予，其中这两种化合物对于个别的 2-酮戊二酸双加氧酶家族成员具有不同的特异性。所述两种化合物可同时以一个相对于另一个的比例投予。对于适于给定治疗过程或特定受试者的比例的测定在所述领域的技术水平之内。或者，所述两种化合物可在治疗时程中连续投予，例如在心肌梗塞之后。在一个特定实施例中，一种化合物特异抑制 HIF 脯氨酰羟化酶的活性，且第二种化合物特异抑制溶胶原脯氨酰 4-羟化酶的活性。在另一特定实施例中，一种化合物特异抑制 HIF 脯氨酰羟化酶的活性，且第二种化合物特异抑制 HIF 天冬酰胺-羟化酶的活性。在另一实施例中，所述化合物与另一具有不同作用模式的治疗剂一起投予，例如 ACE 抑制剂(ACEI)、血管紧张素-II 受体阻断剂(ARB)、抑制素、利尿剂、地高辛、肉毒碱等。

[0609] EPO 相关病况的治疗

[0610] 本发明提供增加内源性促红细胞生成素(EPO)的方法。这些方法可在体内应用，

例如血浆中,或在体外应用,例如在经调节的细胞培养基中。本发明进一步提供增加内源性 EPO 含量的方法,用以预防、预先治疗或治疗 EPO 相关病况,包括例如与贫血和神经系统紊乱相关的病况。贫血相关病况包括例如急性或慢性肾脏疾病、糖尿病、癌症、溃疡、病毒感染(例如 HIV、细菌或寄生虫)、炎症等的病症。贫血病况可进一步包括与程序或治疗相关的病况,所述程序或治疗包括例如放射治疗、化学治疗、透析和手术。贫血相关病症另外包括异常血红蛋白和 / 或红血球,例如发现于如小红细胞性贫血、低血色素贫血症、再生障碍性贫血等病症中。

[0611] 本发明可用于预防性或同时增加经历特定治疗或程序的受试者中的内源性 EPO,例如正以叠氮胸苷(齐多夫定)或其它逆转录酶抑制剂治疗的感染 HIV 贫血患者、接受含环顺氯氨铂(cisplatin)或不含顺氯氨铂的循环化学疗法的贫血癌症患者、或计划经历手术的贫血或非贫血患者。增加内源性 EPO 的方法也可用于预防、预先治疗或治疗与神经损坏或神经组织退化相关的 EPO 相关病况,包括(但不限于)中风、创伤、癫痫、脊髓损伤和神经变性病症。

[0612] 另外,所述方法可用于增加计划经历手术的贫血或非贫血患者中的内源性 EPO 含量,用以减少对外源输血的需要或用以便于手术前血液的储存。通常在手术前自体供血后发生的血液血细胞比容的少量减少并不刺激内源性 EPO 或补偿性红血球生成的增加。然而,内源性 EPO 的手术前刺激将有效增加红血球质量和自体供血体积,同时维持更高的血细胞比容水平,并且所述方法特异性的涵盖于本文中。在一些手术人群中,特别是手术失血超过 2 升的个体,可应用本发明的方法来减少异源血液暴露。Crosby (2002)《美国治疗学杂志》(Amer. J. Therap.) 9:371-376。

[0613] 本发明的方法也可用于增强运动性能、改善锻炼能力和促进或增强有氧调节。例如,运动员可使用所述方法以促进训练且士兵可使用所述方法以改善例如持久力和忍耐力。

[0614] 本发明的方法已显示可增加体外治疗培养细胞的培养基中和体内治疗的动物血浆中的内源性促红细胞生成素含量。尽管肾是体内促红细胞生成素的主要来源,但一经适当刺激,其它器官,包括大脑、肝和骨髓可且确能合成促红细胞生成素。使用本发明的方法可增加多个身体器官中内源性促红细胞生成素的表达,包括大脑、肾和肝。实际上,本发明的方法甚至增加在经历双侧肾切除术的动物中内源性促红细胞生成素的含量。

[0615] 本发明的方法证明即使当肾功能损害时,也可增加促红细胞生成素的含量。尽管本发明并不为促红细胞生成素产生的机制所限制,但通常在肾衰竭过程中可见的促红细胞生成素分泌的减少可归因于肾组织中流动 / 灌注增加所致的高氧症。Priyadarshi 等人,(2002)《国际肾脏杂志》(Kidney Int.) 61:542-546。

[0616] 另一方面,本发明的方法增加体内治疗的动物中血细胞比容和血液血红蛋白水平。随着化合物在本发明的方法中使用而产生的血浆 EPO、血细胞比容和血液血红蛋白的增加具有剂量敏感性,然而可确定剂量方案以产生恒定、可控的本发明化合物的响应水平。另一方面,使用本发明化合物的治疗可医治贫血,例如由毒性化合物,例如化学治疗剂顺氯氨铂诱导的贫血,或由于失血所致的贫血,例如创伤、损伤、寄生虫或手术。

[0617] 用本发明的化合物治疗的动物中,在血细胞比容和血液血红蛋白增加之前是血液中循环未成熟红细胞(网织红细胞)百分率的增加。因而,本发明涵盖本发明化合物在增加

动物血液中网织红细胞的含量从而产生无细胞网织红细胞溶菌产物的方法(如 Pelham 和 Jackson 在《欧洲生物化学杂志》(Eur. J. Biochem.) 67:247-256 (1976) 中所描述)中的用途。通过用本发明的化合物单独治疗或与另一种化合物,例如乙酰苯肼等组合治疗,动物(例如兔子等)中循环网织红细胞的含量增加。收集血液,并通过离心使网织红细胞成球形并且用蒸馏水使细胞溶解。提取物可使用任何所属领域的技术人员已知的适当方法学来进一步加工,见例如 Jackson 和 Hunt, (1983)《方法酶学》(Methods Enzymol.) 96:50-74。

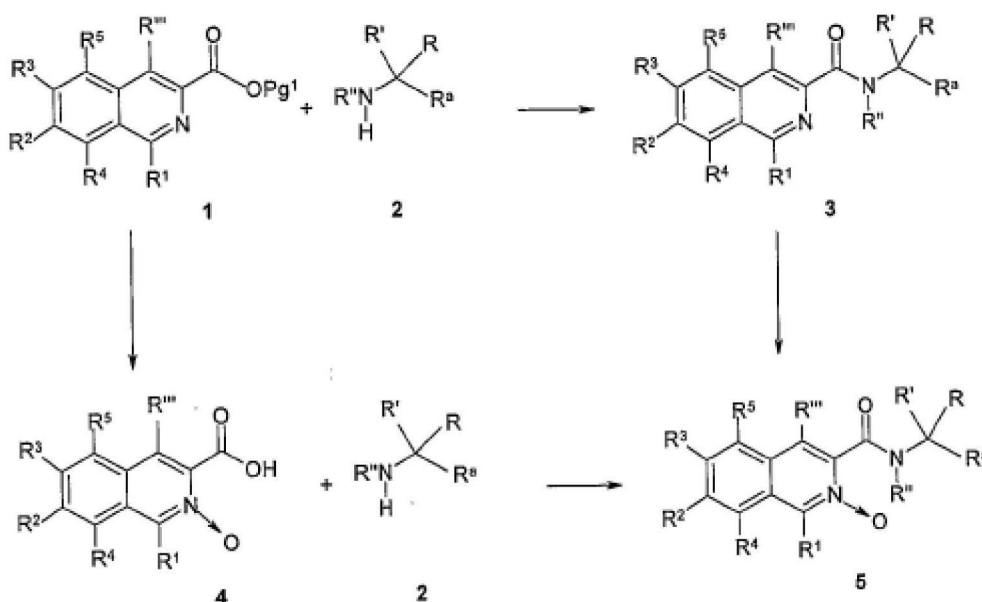
[0618] 本发明的方法可使用以下一般方法和程序,从可轻易获得的起始物质来制备。应了解当给出典型或较佳的加工条件(即反应温度、时间、反应物摩尔比、溶剂压力等)时,除非另作说明,也可使用其它加工条件。最优反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但所述条件可由所属领域的技术人员通过常规最优化程序来测定。

[0619] 另外,对于所属领域的技术人员显而易见的是:常规保护基对于预防某些官能团经历不当反应是必需的。用于多种官能团的合适保护基以及用于保护和脱保护特定官能团的合适条件在此项技术中已为我们所熟知。例如,在约翰威立父子出版公司(纽约)于 1991 年出版的第 2 版由 T. W. Greene 和 G. M. Wuts 所著的《有机合成中的保护基》(Protecting Groups in Organic Synthesis)中及其所引用的文献中描述了众多保护基,

[0620] 此外,本发明的化合物通常含有一个或一个以上的手性中心。因此,必要时可将所述化合物制备或分离为纯立体异构体,即单独的对映异构体或非对映异构体,或呈立体异构体浓缩混合物。所有所述的立体异构体(和浓缩混合物)包括于本发明的范畴中,除非另有指示。纯立体异构体(或浓缩混合物)可使用例如此项技术中所熟知的光学活性起始物质或立体选择性试剂来制备。或者,所述化合物的消旋混合物可使用例如手性柱色谱法、手性拆解试剂及其类似方法来分离。

[0621] 本发明的化合物较佳通过收敛合成方案制备:如以下方案 1 中所说明,在常规偶合条件下使氨基个体与经取代异喹啉乙酸衍生物化合。

[0622]



[0626] 明确地说,在方案 1 中,合适的经取代 3- 保护羧基异喹啉(化合物 1) 与至少化学计量的且较佳过量的经取代胺或其 N- 烷基衍生物(化合物 2) 化合。所述反应在此项技术中熟知的常规偶合条件下进行。在一个实施例中,反应是在甲醇钠的甲醇溶液存在下,在高温反应温度下并且较佳在回流下进行。继续反应直至其大体上完成,这通常需要约 1 至 48 小时。反应一旦完成,可通过常规技术例如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤及类似方法回收化合物 3 ;或者不经纯化和 / 或分离而用于下一步骤中。

[0627] 或者,经取代 3- 保护羧基异喹啉(化合物 1)与经取代胺或其 N- 烷基衍生物(化合物 2) 的偶合可通过此项技术中熟知的常规肽偶合程序来进行。此偶合反应通常使用熟知的偶合试剂进行,例如碳二亚胺类、BOP 试剂(六氟磷酸苯并三唑-1- 基氧基- 三(二甲氨基) 磷) 及类似试剂。合适的碳二亚胺类的实例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)及类似试剂。必要时,也可使用碳二亚胺偶合试剂的聚合物承载形式,包括例如《四面体通讯》(Tetrahedron Letters),34 (48),7685 (1993) 中所描述的试剂。另外,还可使用熟知的偶合促进剂来促进偶合反应,例如 N- 羟基琥珀酰亚胺、1- 羟基苯并三唑及类似试剂。

[0628] 通常通过将化合物 1 (通常为游离酸) 于约 1 至约 2 当量的偶合试剂和至少 1 当量,较佳约 1 至约 1.2 当量的化合物 2 在一种惰性稀释剂中接触来进行此偶合反应,所述稀释剂例如为二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N, N- 二甲基甲酰胺及类似试剂。此反应一般在介于约 0℃ 至约 37℃ 之间的温度下进行约 12 至约 24 小时。反应一旦完成,通过常规方法回收化合物 3,所述常规方法包括中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤及类似方法。

[0629] 或者,可将经取代 3- 保护羧基异喹啉(化合物 1)转化为酸性卤化物且将所述酸性卤化物与化合物 2 偶合从而提供化合物 3。化合物 1 的酸性卤化物可通过在常规条件下使化合物 1 与无机酸性卤化物接触来制备,例如与亚硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷接触或较佳与草酰氯接触。一般使用约 1 至 5 摩尔当量的无溶剂的或在惰性溶剂中的无机酸性卤化物(例如二氯甲烷或四氯化碳) 或草酰氯来进行此反应,反应在介于约 0℃ 至约 80℃ 之间的温度下进行约 1 至约 48 小时。也可在此反应中使用催化剂,例如 DMF。

[0630] 接着将酸性卤化物(图中未示) 与至少 1 当量,较佳约 1.1 至约 1.5 当量的化合物 2 在一种惰性稀释剂(例如二氯甲烷) 中,在介于约 -70℃ 至约 40℃ 之间的温度下接触约 1 至约 24 小时。此反应较佳在合适碱的存在下进行,用于清除反应中产生的酸。合适碱的实例包括叔胺类,例如三乙胺、二异丙基乙胺、N- 甲基- 吗啉等。或者,反应可在肖特- 鲍曼(Schotten-Baumann) 型条件下使用碱溶液来(例如氢氧化钠等) 进行。反应一旦完成,通过常规方法回收化合物 3,包括中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤及类似方法。

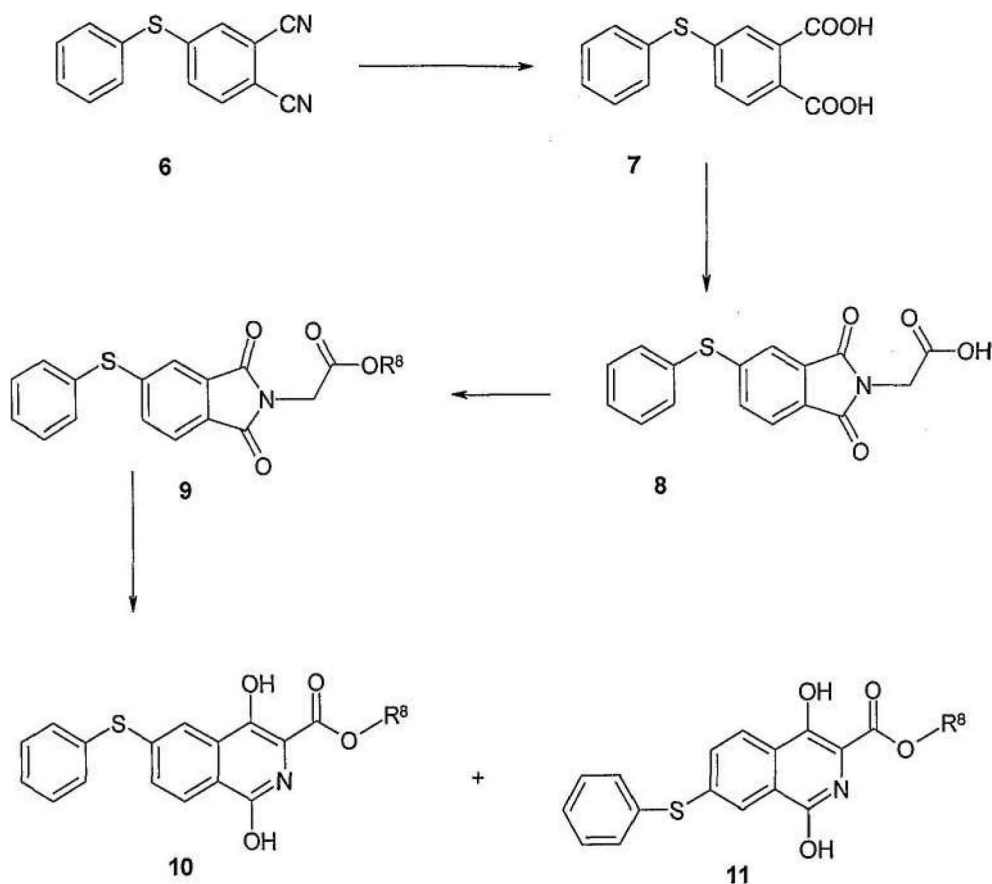
[0631] 在一个实施例中,异喹啉环系统的氮原子可通过常规技术氧化用来提供相应的 N- 氧化物化合物(化合物 4 和 5)。氧化可在常规条件下使用常规氧化剂来进行,例如间氯过苯甲酸或过氧化氢。如方案 1 中所叙述, N- 氧化物形成可在经取代 3- 保护羧基异喹啉(化合物 1) 或化合物 3 上发生。

[0632] 用于方案 1 反应中的起始物质为市售或可通过此项技术中熟知的方法制备。例如甘氨酸和 N- 烷基甘氨酸,如肌氨酸、N- 乙基甘氨酸等购自位于美国威斯康星州密尔沃基的 Aldrich Chemical 公司(“Aldrich”)。

[0633] 经取代异喹啉乙酸的合成在此项技术中也是熟知的,并且详细描述于例如

Weidmann 等人的美国专利第 6, 093, 730 中, 其全文以引用的方式并入本文中。用于制备所述衍生物的一个特定方法陈述于以下的方案 2 中:

[0634]



[0635] 方案 2

[0636] 明确地说, 在方案 2 中, 市售的 4-苯基硫基-邻苯二甲腈(化合物 6)在常规条件下水解为相应的二元酸(化合物 7), 例如以 50% KOH 水溶液 / 甲醇的 1:1 混合物来处理。继续反应直至其大体上完成, 这通常需要约 48 至 96 小时。反应一旦完成, 可通过常规技术例如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤及类似方法回收所得的二元酸(化合物 7); 或者不经纯化和 / 或分离而用于下一步骤。

[0637] 化合物 7 在化学计算当量的甘氨酸存在下环化。反应在固相中通过首先形成试剂的均匀混合物并接着将此混合物加热至高温形成熔融体来进行。此反应较佳加热至 200℃ 以上且更佳为约 210℃ 至约 220℃。继续反应直至其大体上完成, 这通常需要约 48 至 96 小时。反应一旦完成, 可通过常规技术例如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤及类似方法回收所得的邻苯二甲酰亚胺(化合物 8); 或者不经纯化和 / 或分离而用于下一步骤。

[0638] 化合物 8 的常规酯化产生化合物 9, 其中 R⁸ 为烷基。此化合物接着在碱性条件下经受环扩增。明确地说, 化合物 9 与化学计量过量, 较佳 2 当量的烷醇钠或烷醇钾(例如丁醇钠)在合适的溶剂(例如正丁醇)中接触并维持在约 70℃ 至约 120℃ 且较佳为约 95℃ 至约 100℃ 的高温下。继续反应直至其大体上完成, 这通常需要约 0.5 至 6 小时。反应一旦完成, 可通过常规技术例如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤及类似方法回收所得的异喹啉异构体(化合物 9 和 10); 或者不经纯化和 / 或分离而用于下一步骤。

[0639] 上述反应条件可导致酯官能基的酯基转移(若 R⁸ 不为正丁基)。在任何情况下, 酯

基的烷基部分作为化合物 9 上羧基官能基的合适保护基且在方案 1 的化合物 1 中叙述为 Pg^1 。

[0640] 显然 1 位上的羟基官能基经历众多此项技术中所熟知的衍生方案。合适的衍生包括形成烷氧基、经取代烷氧基、芳氧基、经取代芳氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、杂环氧基、经取代杂环氧基、卤化、脱卤(在此位置上提供氢)、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基产物。另一方面,可使用此项技术中认可的程序修饰羟基以提供 $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}$ 衍生物,这可通过将卤基取代基与合适的胺反应来实现。同样地,硫基和氧化的硫基衍生物可通过常规方法来制备,例如将羟基与五硫化二磷、劳森试剂(Lawesson's reagent)或类似试剂反应,接着视情况使所得的硫氢基与一种烷基化试剂(例如碘代乙烷及其类似试剂)反应产生烷硫基衍生物。硫基衍生物可进一步由标准过氧酸试剂(例如间-氯过苯甲酸)氧化。

[0641] 另一方面,异喹啉化合物苯环上的取代是通过适当选择起始物质来达成的。所述起始物质中的许多为市售的,例如 4-苯氧基-邻苯二甲腈(Aldrich)等。或者,例如 4-(2,6-二甲基苯氧基)-邻苯二甲腈的化合物可通过此项技术中认可的技术来制备。

[0642] 或者,可用市售经取代邻苯二甲酸酐或邻苯二甲酸代替方案 1 中的化合物 7。所述酸酐包括,例如 3-氟邻苯二甲酸酐(Aldrich)、3-硝基邻苯二甲酸酐(Aldrich)、3-氯邻苯二甲酸酐(TCI America, Portland OR 97203 "TCI")等。所述酸包括,例如 4-三氟甲基-邻苯二甲酸(TCI)等。

[0643] 测试和投药生物学测试

[0644] 本发明化合物的生物学活性可通过使用任何常规的已知方法来评价。合适的分析方法在此项技术中为我们所熟知。提出下列分析仅作为实例而并非意在限制。本发明的化合物在至少一种以下分析中是活性的。

[0645] 基于细胞的 HIF α 稳定性分析

[0646] 源自多种组织的人类细胞在 35mm 的培养碟中分别接种并于 37°C、20% O_2 、5% CO_2 下成长于标准培养皿中,例如 DMEM、10% FBS。当细胞层达到汇合时,以 OPTI-MEM 培养基(Invitrogen Life Technologies, Carlsbad CA)代替此培养基且将细胞层于 37°C 下在 20% O_2 、5% CO_2 中培育大约 24 小时。接着将化合物或 0.013% DMSO 添加至现有的培养基并继续培育整夜。

[0647] 培育之后,将培养基移除、离心并储存以用于分析(见以下的 VEGF 和 EPO 分析)。将细胞在冷磷酸盐缓冲盐水(PBS)中清洗两次并接着在冰上于 1ml 的 10mM 三羟甲基氨基甲烷(pH 7.4)、1mM EDTA、150mM NaCl、0.5% IGEPAL(Sigma-Aldrich, St. Louis MO)和蛋白酶抑制剂混合物(Roche Molecular Biochemicals)中细胞溶解 15 分钟。细胞溶解产物于 4°C 在 3,000xg 下离心 5 分钟,并收集细胞溶质片断(上清液)。再悬浮细胞核(小球状)并细胞溶解于 100 μl 的 20mM HEPES(pH 7.2)、400mM NaCl、1mMEDTA、1mM 二硫苏糖醇和蛋白酶抑制剂混合物(Roche Molecular Biochemicals)中,于 4°C 在 13,000xg 下离心 5 分钟,并收集细胞核蛋白片断(上清液)。

[0648] 使用 QUANTIKINE 免疫分析(R&D Systems, Inc., Minneapolis MN)并根据制造厂商的指示来分析细胞核片断的 HIF-1 α 。

[0649] 基于细胞的 VEGF 和 EPO 的 ELISA 分析

[0650] 使用适合的 QUANTIKINE 免疫分析(R&D Systems, Inc., Minneapolis MN) 并根据制造厂商的指示来分析收集自上述细胞培养的经调节培养基的血管内皮细胞生长因子(VEGF) 和 / 或促红细胞生成素(EPO) 的表达。

[0651] 耗氧分析

[0652] 氧传感器细胞培养板(BD Biosciences)含有在缺氧时更具荧光性的钆络合物。因此,板中存在耗氧细胞时,其将平衡改变为更低的氧饱和度和更高的荧光性,从而增加荧光读取。我们预计:通过抑制羟基化作用来稳定 HIF 的化合物可通过降低羟基化作用自身对氧的消耗和 / 或通过将细胞代谢由需氧产能转变厌氧产能来降低氧消耗。

[0653] 在 37°C, 10% CO₂下使源自腺病毒转化的胎儿肾上皮(293A) 或子宫颈上皮腺癌(HeLa)(American Type Culture Collection, Manassas VA)的人类细胞在培养基(高葡萄糖 DMEM (Mediatech, Inc., Herndon VA)、1% 青霉素(penicillin)/ 链霉素(streptomycin) 混合物(Mediatech)、1% 牛胎儿血清)中成长至汇合。收集细胞并在培养基中以 500,000 细胞 /ml 的密度再悬浮。将细胞悬浮液以 0.2ml/ 孔分布于氧生物传感器 96 孔细胞培养板(BD Biosciences, Bedford MA) 的每一个孔中。将 10 μ l 体积的下列处理物添加至三组孔中:(1) 0.5% DMSO ;(2) 200 μ M 十二烷基硫酸钠 ;或(3) 1、10 或 50 μ M 化合物。

[0654] 于 37°C、10% CO₂下培育培养物 72 小时并接着在 FL600 荧光流量表氟量表(Biotek Instruments, Inc., Winooski VT) 中,于 485nm 的激发波长和 590nm 的发射波长下读取培养板。以折叠改变的功能相对于 DMSO 控制(O₂消耗) 或在 450nm 波长下的吸收率(WST-1) 将数据作图并使用 EXCEL 软件(Microsoft Corporation, Bellevue WA) 进行描述统计学分析。

[0655] HIF-PH2 (PHD2) 分析

[0656] 物质

[0657] HIF-PH2 (EGLN1)自 Hi5 细胞表达并通过 SP 离子交换色谱柱部分纯化。酮戊二酸 α -[1-¹⁴C]- 钠盐得自 Perkin-Elmer。 α 酮戊二酸钠盐购自 SIGMA。HPLC 纯化过的 DLD 19 肽(乙酰基 -DLDLEMLAPYIPMDDDFQL-CONH₂) 由 Synpep 制得。

[0658] HIF-PH2 (EGLN2) 自昆虫 Hi5 细胞表达并通过 SP 离子交换色谱柱部分纯化。通过使用由 Kivirikko 和 Myllyla (1982,《方法酶学》(Methods Enzymol) 82:245-304) 描述的分析捕获 ¹⁴CO₂来测定酶活性。分析反应含有 50mM HEPES (pH 7.4)、100 μ M α -酮戊二酸钠盐、0.30 μ Ci/ml 酮戊二酸 μ -[1-¹⁴C]- 钠盐(Perkin Elmer, Wellesley MA)、40 μ M FeSO₄、1mM 抗坏血酸盐、1541.8 单位 /ml 过氧化氢酶、具有或不具有 50 μ M 肽基质(乙酰基 DLDLEMLAPYIPMDDDFQL-CONH₂) 和不同浓度的本发明的化合物。反应通过添加 HIF-PH2 酶开始。

[0659] 通过从存在基质肽时的转换百分数中减去缺乏肽时的转换百分数来计算肽依赖性转换百分数。使用在给定抑制剂浓度下的肽依赖性转换百分数来计算抑制百分数和 IC₅₀。使用 GraFit 软件(Erithacus Software Ltd., Surrey UK) 计算每一种抑制剂的 IC₅₀值。

[0660] 医药配方和投药途径

[0661] 本发明的组合物可直接输送或连同此项技术中熟知的合适载剂或赋形剂在医药组合物中输送。现有的治疗方法可包含将有效量的本发明化合物投药给由于例如慢性肾衰竭、糖尿病、癌症、AIDS、放射疗法、化学疗法、肾透析或手术而患有贫血或有贫血危险的受

试者。在一个较佳的实施例中,受试者为哺乳动物受试者,并且在一个最佳的实施例中,受试者为人类受试者。

[0662] 所述药剂的有效量可通过常规实验轻易地测定,同样最有效和最便利投药途径和最适合配方也可通过常规实验轻易地测定。在此项技术中可利用多种配方和药物输送系统。见例如上述 Gennaro, A. R. 编辑的 1995 年出版的《雷氏药学大全》。

[0663] 合适的投药途径可包括,例如口服、经直肠、经粘膜、鼻或肠内投药和肠胃外输送,包括肌内、皮下、髓内注射以及胸内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。药剂或其组合物可用局部而非全身的方式投予。例如,一种合适的药剂可经由注射或在一种靶向药物输送系统中输送,所述靶向药物输送系统为例如长效或持续释放配方。

[0664] 本发明的医药组合物可由此项技术中所熟知的任何方法来制造,例如通过常规的混合、溶解、粒化、包衣、粉碎、乳化、封入胶囊、包封或冻干方法。如上所述,本发明的组合物可包括一种或一种以上的生理学可接受的载剂,例如便于将活性分子加工至医药用途的制剂中的赋形剂和助剂。

[0665] 合适的配方取决于所选择的投药途径。例如对于注射,可在水溶液中调配所述组合物,较佳在生理学相容的缓冲液中调配,例如汉克斯液(Hanks' solution)、林格氏液(Ringer' s solution)或生理盐水缓冲液。对于经粘膜或鼻投药,将适于渗透屏障的渗透剂用于配方中。所述渗透剂在此项技术中一般已知。在本发明的一个较佳实施例中,本发明的化合物在用以口服的配方中制备。对于口服,可通过将活性化合物和此项技术中熟知的医药上可接受的载剂组合来轻易调配所述化合物。所述载剂可将本发明的化合物调配为用于受试者口服摄取的片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、软膏、悬浮液等。所述化合物也可调配为直肠组合物,例如含有常规栓剂基剂(例如可可油或其它甘油酯类)的栓剂或保留灌肠剂。

[0666] 作为固态赋形剂,在必要时添加合适助剂之后,视情况研磨所得的混合物并加工颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸的核心,可获得用于口服使用的医药制剂。合适的赋形剂特别为填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、土豆淀粉、明胶、黄耆胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。必要时可添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐,例如褐藻酸钠。也包括润湿剂,例如十二烷基硫酸钠。

[0667] 糖衣丸核心具有合适的包衣。为此可使用浓缩的糖溶液,其视情况含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡巴浦尔凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或色素可添加至片剂或糖衣丸包衣,用以识别或特征化活性化合物剂量的不同组合。

[0668] 用于口服的医药制剂包括由明胶制得的推合式胶囊,以及由明胶和增塑剂(例如甘油或山梨糖醇)制得的软密封胶囊。推合式胶囊可含有与填充剂(例如乳糖)、粘合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石或硬脂酸镁)和视情况加入的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于合适的液体中,例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,可添加稳定剂。所有口服配方的剂量应适于所述投药。

[0669] 在一个实施例中,本发明的化合物可经皮给予(例如通过皮肤贴)或局部给予。在一个方面,本发明的经皮或局部配方可另外包含一种或多种渗透增强剂或其它效应物,包

括增强所输送化合物迁移的药剂。例如在需要定位输送的情况下,优选的是经皮或局部投药。

[0670] 对于吸入投药,根据本发明所使用的化合物可使用合适的推进剂从加压包装或喷雾器中以气雾剂喷雾的形式便利地输送,所述推进剂例如二氯二氟代甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或任何其它合适的气体。在加压气雾剂的情况下,适合的剂量单位可通过提供一个阀以输送计量的量来确定。可调配在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和药筒。这些胶囊和药筒通常含有化合物的粉末混合物和合适的粉末基质,例如乳糖或淀粉。

[0671] 经过调配以用于通过注射,例如通过弹丸注射或持续输注来肠胃外投药的组合物可以单位剂量形式存在,例如和添加的防腐剂一起存在于安瓿中或在多剂量容器中。所述组合物可采取如悬浮液、溶液或油或水媒剂中的乳液的形式,并可含有例如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的调配剂。用于肠胃外投药的配方包括水溶液或其它水溶性形式的组合物。

[0672] 活性化合物的悬浮液也可制备为适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或媒剂包括脂肪油类,例如芝麻油和合成脂肪酸酯类,例如油酸乙酯或甘油三酸酯或脂质体类。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘性的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。所述悬浮液视情况也可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂用以制备高度浓缩的溶液。或者,活性成分可为粉末形式,用以在使用前与合适的媒剂,例如灭菌无热原水组合。

[0673] 如上所述,也可将本发明的化合物调配为长效制剂。所述长期作用的配方可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射来投予。因而,例如本发明的化合物可与合适的聚合或疏水性物质(例如在可接受油中呈乳液状)或离子交换树脂一起调配,或调配为微溶衍生物,例如微溶盐。

[0674] 用于本发明的疏水性分子的合适载剂在此项技术中为我们所熟知并且包括共溶剂系统,其包含例如苯甲醇、一种非极性表面活性剂、一种可与水混溶的有机聚合物和水相。共溶剂系统可为 VPD 共溶剂系统。VPD 是 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非极性表面活性剂聚山梨酸酯 80 和 65% w/v 聚乙二醇 300 在无水乙醇中定容的溶液。VPD 共溶剂系统(VPD:5W)由 5% 的葡萄糖水溶液 1:1 稀释的 VPD 组成。此共溶剂系统可有效溶解疏水性化合物并在全身给药时产生低毒性。共溶剂系统的比例自然可大大变化而不破坏其溶解度和毒性特征。此外,共溶剂组分本身可变化。例如,可使用其它低毒性非极性表面活性剂来代替聚山梨酸酯 80;聚乙二醇的片段大小可变化;其它生物相容聚合物可代替聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;且其它糖类或多糖类可取代葡萄糖。

[0675] 或者,可使用其它用于疏水性分子的输送系统。脂质体和乳液是用于疏水性药物的输送媒剂或载剂的熟知实例。在以上关于基因输送系统的内容中讨论了脂质体输送系统。尽管常以更大的毒性为代价,但也可使用某些有机溶剂,例如二甲亚砜。另外,可使用持续释放系统来输送所述化合物,例如含有有效量待投予组合物的固体疏水性聚合物的半渗透基质。已确定多种持续释放物质并可为所属领域的技术人员所利用。取决于其化学特性,持续释放胶囊可释放化合物几周直至 100 天以上。取决于治疗剂的化学特性和生物学稳定性,可使用对于蛋白稳定性的其它策略。

[0676] 对于任何用于本治疗方法的组合物,最初可使用多种此项技术中熟知的技术估计

治疗有效剂量。例如,在细胞培养分析中,可在动物模型中设计剂量以达到循环浓度范围,其包括在细胞培养中所测定的 IC_{50} 。适于人类受试者的剂量范围可例如使用从细胞培养和其它动物研究中获得的数据来确定。

[0677] 一种药剂的治疗有效剂量指导致症状改善或受试者存活时间延长的药剂量。所述分子的毒性和治疗效力可在细胞培养中或实验动物中通过标准医药程序来测定,例如通过测定 LD_{50} (总体的 50% 的致死剂量)和 ED_{50} (总体的 50% 的治疗有效剂量)。毒性效果对治疗效果的剂量比是治疗指数,其可表达为 LD_{50}/ED_{50} 比。优选展示出高治疗指数的试剂。

[0678] 剂量较佳处于包括 ED_{50} 并具有很少毒性或无毒性的循环浓度范围内。取决于所使用的剂量形式和所利用的投药途径,剂量可在此范围内变化。考虑到受试者病况的详细情况,应根据此项技术中已知的方法选择确切的配方、投药途径和剂量。

[0679] 可个别调整剂量和间隔用以提供足以按所需调节内源性促红细胞生成素血浆含量的活性部分的血浆含量,即最小有效浓度 (MEC)。对于每一化合物,MEC 可变化但可从例如体外数据来估计。达到 MEC 所必需的剂量取决于个体特征和投药途径。药剂或其组合物应使用在约 10-90% 的治疗持续时间、较佳约 30-90% 的治疗持续时间且最佳 50-90% 之间的治疗持续时间内可维持血浆含量在 MEC 以上的方案来投予。在局部投药或选择性吸收的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。或者,刺激内源性促红细胞生成素可通过以下步骤达到:1) 投予负荷剂量,继而投予维持剂量,2) 投予诱导剂量以在目标范围内迅速达到促红细胞生成素含量,继而投予较低的维持剂量以在所需的的目标范围内维持血细胞比容,或 3) 重复间断性给药。

[0680] 毫无疑问,所投予的药剂或组合物的量取决于多种因素,包括正在治疗的受试者的性别、年龄和体重、痛苦的严重性、投药方式和处方医师的判断。

[0681] 必要时,本发明的组合物可存在于含有活性成分的一个或多个单位剂量形式的包装或分配器设备中。例如,所述包装或设备可包含金属或塑料箔,例如泡罩包装。所述包装或分配器设备可附有投药指示。也可制备包含调配于相容的医药载体中的本发明化合物的组合物,将其置于适当的容器中并贴上标签用以治疗所指示的病况。标签上所指示的合适病况可包括贫血为主要迹象的病况、病症或疾病的治疗。

[0682] 鉴于本文的揭示内容,本发明的这些和其它实施例对所属领域的技术人员而言将容易了解并且是特别预期的。

[0683] 实例

[0684] 通过参考以下实例可进一步了解本发明,所述实例纯粹用以示范本发明。本发明并不限于示范性实施例的范畴中,其仅用以作为对本发明的单一方面的说明。任何在功能上等效的方法均在本发明的范畴中。除了本文中所描述的修改以外,通过之前的描述和附图本发明的多种修改对于所属领域的技术人员将变得显而易见。所述修改在附加权利要求书的范畴内。

[0685] 除非另作说明,否则所有温度均为摄氏度。并且,在这些实例中和其它地方出现的缩写具有以下含义:

- | | | |
|--------|---------|----------|
| [0686] | μl | = 微升 |
| [0687] | amu | = 原子质量单位 |
| [0688] | atm | = 大气压 |

[0689]	bs	=宽单峰
[0690]	ClCO_2iBu	=氯甲酸异丁酯
[0691]	ClCONMe_2	=二甲基氨甲酰氯
[0692]	conc.	=浓缩的
[0693]	d	=双重峰
[0694]	DABCO	=二氮杂双环 [2. 2. 2] 辛烷
[0695]	dd	=双二重峰
[0696]	DMF	=二甲基甲酰胺
[0697]	DMSO	=二甲亚砷
[0698]	Et_2SO_4	=硫酸乙酯
[0699]	EtI	=碘代乙烷
[0700]	EtOAc	=乙酸乙酯
[0701]	EtOH	=乙醇
[0702]	EtOH	=乙醇
[0703]	g	=克
[0704]	h	=小时
[0705]	HATU	=六氟磷酸 N- 二甲氨基
[0706]		-1H-1, 2, 3- 三唑并 [4, 5-b] 吡啶
[0707]		-1- 基亚甲基 -N- 甲基甲铵 N-
[0708]		氧化物
[0709]	HBTU	= 1-H- 苯并三唑盐
[0710]	Hz	=赫兹
[0711]	M	=摩尔
[0712]	m	=多重峰
[0713]	Me_2SO_4	=硫酸二甲酯
[0714]	Me_3OBF_4	=三甲基环硼氧烷
[0715]	MeI	=碘代甲烷
[0716]	MeOCH_2I	=碘甲氧基甲烷
[0717]	MeOH	=甲醇
[0718]	MeONa	=甲醇钠
[0719]	mg	=毫克
[0720]	MHz	=兆赫兹
[0721]	min	=分钟
[0722]	ml	=毫升
[0723]	mmol	=毫摩尔
[0724]	N	=当量浓度
[0725]	NaOMe	=甲醇钠
[0726]	n-BuLi	=正丁基锂
[0727]	n-BuOH	=正丁醇

[0728]	NEt ₃	=三乙胺
[0729]	PhCH ₂ Br	=溴甲苯
[0730]	q	=四重峰
[0731]	quint	=五重峰
[0732]	r. t.	=室温
[0733]	R _f	=保留因子
[0734]	s	=秒
[0735]	t	=三重峰
[0736]	TFA	=三氟乙酸
[0737]	THF	=四氢呋喃
[0738]	TLC	=薄层色谱法
[0739]	wt%	=重量百分比

[0740] 实例 A-1

[0741] (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0742] a. (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

[0743] 于室温下在 15ml CH₂Cl₂ 中搅拌 0.33g 6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 获得)、0.5ml 三乙胺、0.38g HATU 和 0.151g 市售 L-丙氨酸甲酯盐酸盐 18h, 在硅胶色谱法(洗脱液=4:1 己烷-EtOAc)之后产生呈白色固体的 (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯 0.220g, MS-(+)-离子, M+1=415.8amu。

[0744] b. (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0745] 在室温下搅拌 0.200g 实例 A-1a) 中所描述的 (S) 甲酯和 15ml 1.5M NaOH 甲醇溶液 3h 并浓缩。将残余物溶解于水中并用 EtOAc 萃取。用盐酸将水层酸化至 pH 值约为 1 并通过过滤收集所得的沉淀物, 用水清洗, 在真空烘箱(70℃) 中干燥以产生呈奶白色的 0.174g (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸, MS-(+)-离子, M+1=401.0amu。

[0746] 实例 A-2

[0747] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0748] a. (1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸丁酯

[0749] 160ml 丁醇、20.0g (1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸(94.6mmol) 和 2.0ml 浓硫酸的混合物在搅拌下回流 24h。接着逐份添加 5g 碳酸氢钠, 继续在室温下搅拌 5min 并在真空中蒸发溶剂。使残余物在 100ml 水和 100ml 乙酸乙酯中分溶。以 100ml 盐水清洗有机相, 经由硫酸钠干燥并在真空中蒸发以产生随后凝固的微黄色油。获得 24.02g 标题化合物; MS-(+)-离子:

[0750] b. 1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0751] 在搅拌下将 4.41g 钠(190mmol) 溶解于 250ml 正丁醇中。在钠完全溶解之后, 使溶液冷却至环境温度并在搅拌下添加 24.0g (91.9mmol) (1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸丁酯溶于 150ml 丁醇的溶液。将此溶液在 30min 内加热至 100℃ 并在此温度下搅拌 1h。接着使此混合物冷却至环境温度并在环境温度下储存 18h。接着通过在搅拌

下添加 2N 盐酸水溶液将混合物的 pH 值调整为 2 至 3。继续搅拌 30min,然后抽吸过滤固体组分。用水彻底清洗滤饼并在真空下于 50℃干燥以产生白色固体。获得 17.75g 标题化合物;MS-(+)-离子:

[0752] c. 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0753] 在环境温度下搅拌 17.3g(66.2mmol)1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 100ml 氯化磷的混合物 1h 并接着在搅拌下于 2h 内缓慢加热至回流温度。在搅拌下轻微回流此混合物 30min。在冷却至室温后,在真空中蒸发过量的氯化磷并将残余物溶解于 100ml 乙酸乙酯中。将此溶液在搅拌下注入 300ml 饱和碳酸氢钠水溶液中。所形成的沉淀物通过真空过滤移除。分离有机相并用 3×100ml 的乙酸乙酯萃取水相。经由硫酸钠干燥合并水相,通过硅胶垫过滤并在真空中蒸发以产生随后凝固的褐色油。获得 11.37g 标题化合物;¹H NMR(CDC1₃): δ=11.91(s, 1H), 8.41(m, 1H), 8.29(m, 1H), 7.83(m, 2H), 4.49(t, 2H), 1.84(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[0754] d. 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸

[0755] 在搅拌下回流 9.23g 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(33mmol)、90ml 2.5N 氢氧化钠水溶液、水(20ml)和乙醇(110ml)的混合物 2h。接着通过添加浓盐酸水溶液将混合物的 pH 值调整为 2。在添加过程中,通过用冰浴冷却使混合物的温度保持在 20℃。接着继续搅拌 1h,然后通过真空过滤分离固体组分。用水清洗滤饼并在真空下于 85℃干燥以产生白色粉末。获得 6.64g 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=224.1amu。

[0756] e. (R)-3-叔丁氧基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[0757] 将 122.5 μl (0.7mmol) 乙基-二异丙基-胺在搅拌下添加至 45mg (0.2mmol) 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸、76mg (0.2mmol) 六氟磷酸苯并三唑-1-基-(双-二甲氨基-亚甲基)-氧鎓(HBTU)、50.8mg (R)-2-氨基-3-叔丁氧基-丙酸叔丁酯盐酸盐(0.2mmol)和 1ml 二氯甲烷的混合物中。在环境温度下继续搅拌 40h。使用己烷:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱液,通过快速柱色谱法在硅胶上从反应混合物中分离产物以产生无色油。获得 27mg 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=422.8amu。

[0758] f. (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0759] 在环境温度下搅拌 27mg (0.06mmol) (R)-3-叔丁氧基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯和 2ml 三氟乙酸的混合物 2h。接着在真空中蒸发过量的三氟乙酸,将残余物溶解于 2ml 无水乙醇中并在真空中浓缩此溶液以产生棕黄色固体。获得 27mg 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=310.9amu。

[0760] 实例 A-3

[0761] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0762] 类似于实例 A-2e)和 f),由来自实例 A-2d)的 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 (S)-2-氨基-3-叔丁氧基-丙酸叔丁酯盐酸盐来制备;MS-(+)-离子:M+1=310.9amu。

[0763] 实例 A-4

[0764] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0765] 类似于实例 A-2e)和 f),由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730,10/1998 获得)和 (R)-2-氨基-3-叔丁氧基-丙酸叔丁酯盐酸盐来制备;MS-(+)-离子:M+1=369.0amu。

[0766] 实例 A-5

[0767] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0768] 类似于实例 A-2e) 和 f), 由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 获得) 和 (S)-2-氨基-3-叔丁氧基-丙酸叔丁酯盐酸盐来制备; MS-(+)-离子: M+1=369.0amu。

[0769] 实例 A-6

[0770] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0771] 类似于实例 A-2e) 和 f), 由 1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 获得) 和 (R)-2-氨基-3-叔丁氧基-丙酸叔丁酯盐酸盐来制备; MS-(+)-离子: M+1=369.0amu。

[0772] 实例 A-7

[0773] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-羟基-丙酸

[0774] 类似于实例 A-2e) 和 f), 由 1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 获得) 和 (S)-2-氨基-3-叔丁氧基-丙酸叔丁酯盐酸盐来制备; MS-(+)-离子: M+1=369.0amu。

[0775] 实例 A-8

[0776] 2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丙酸

[0777] 类似于实例 A-1a) 和 b), 由来自实例 A-2d) 的 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 2-氨基-2-甲基-丙酸甲酯盐酸盐来制备; MS-(+)-离子: M+1=308.9amu。

[0778] 实例 A-9

[0779] 2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丙酸

[0780] 类似于实例 A-1a) 和 b), 由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 获得) 和 2-氨基-2-甲基-丙酸甲酯盐酸盐来制备; MS-(+)-离子: M+1=367.0amu。

[0781] 实例 A-10

[0782] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸; 三氟-乙酸盐

[0783] 类似于实例 A-2e), 由来自实例 A-2d) 的 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 (R)-2-氨基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯盐酸盐开始, 继而类似于实例 A-1b) 脱保护并接着类似于 2f) 来制备; MS-(+)-离子: M-1=359.1amu。

[0784] 实例 A-11

[0785] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(1H-咪唑-4-基)-丙酸; 三氟-乙酸盐

[0786] 类似于实例 A-2e), 由来自实例 A-2d) 的 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 (S)-2-氨基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)-丙酸甲酯盐酸盐开始, 继而类似于实例 A-1b) 脱保护并接着类似于 2f) 来制备; MS-(+)-离子: M-1=359.1amu。

[0787] 实例 A-12

[0788] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸

[0789] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备; MS-(-)-离子: M-1=321.1amu。

- [0790] 实例 A-13
- [0791] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸
- [0792] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=323.0amu。
- [0793] 实例 A-14
- [0794] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸
- [0795] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=381.1amu。
- [0796] 实例 A-15
- [0797] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸
- [0798] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=381.0amu。
- [0799] 实例 A-16
- [0800] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸
- [0801] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=381.0amu。
- [0802] 实例 A-17
- [0803] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸
- [0804] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=381.0amu。
- [0805] 实例 A-18
- [0806] (S)-2-[(6-苄氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸
- [0807] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(-)-离子:M-1=429.0amu。
- [0808] 实例 A-19
- [0809] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸
- [0810] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=371.0amu。
- [0811] 实例 A-20
- [0812] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸
- [0813] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=371.0amu。
- [0814] 实例 A-21
- [0815] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸
- [0816] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=429.0amu。
- [0817] 实例 A-22
- [0818] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸
- [0819] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=429.0amu。
- [0820] 实例 A-23
- [0821] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸
- [0822] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=429.0amu。
- [0823] 实例 A-24
- [0824] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸
- [0825] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=429.0amu。
- [0826] 实例 A-25
- [0827] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
- [0828] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M-1=385.0amu。

- [0829] 实例 A-26
- [0830] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
- [0831] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=387.1amu。
- [0832] 实例 A-27
- [0833] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
- [0834] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(-)-离子:M-1=443.0amu。
- [0835] 实例 A-28
- [0836] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
- [0837] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(-)-离子:M-1=443.0amu。
- [0838] 实例 A-29
- [0839] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
- [0840] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=445.1amu。
- [0841] 实例 A-30
- [0842] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-羟基-苯基)-丙酸
- [0843] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=445.1amu。
- [0844] 实例 A-31
- [0845] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸
- [0846] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=381.0amu。
- [0847] 实例 A-32
- [0848] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸
- [0849] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(-)-离子:M-1=379.0amu。
- [0850] 实例 A-33
- [0851] (R)-1-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸
- [0852] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=321.0amu。
- [0853] 实例 A-34
- [0854] (S)-1-(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸
- [0855] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=321.0amu。
- [0856] 实例 A-35
- [0857] (R)-1-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸
- [0858] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=379.1amu。
- [0859] 实例 A-36
- [0860] (S)-1-(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-吡咯烷-2-甲酸
- [0861] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=379.1amu。
- [0862] 实例 A-37
- [0863] (R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐
- [0864] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=352.2amu。

- [0865] 实例 A-38
- [0866] (S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐
- [0867] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=352.1amu。
- [0868] 实例 A-39
- [0869] (R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐
- [0870] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=410.1amu。
- [0871] 实例 A-40
- [0872] (S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐
- [0873] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=410.1amu。
- [0874] 实例 A-41
- [0875] (R)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐
- [0876] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=410.1amu。
- [0877] 实例 A-42
- [0878] (S)-6-氨基-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-己酸;三氟乙酸盐
- [0879] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=410.1amu。
- [0880] 实例 A-43
- [0881] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸
- [0882] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=338.9amu。
- [0883] 实例 A-44
- [0884] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸
- [0885] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(-)-离子:M-1=337.0amu。
- [0886] 实例 A-45
- [0887] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸
- [0888] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=397.0amu。
- [0889] 实例 A-46
- [0890] (S)-2-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸
- [0891] 类似于实例 A-2e) 和 f) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=397.1amu。
- [0892] 实例 A-47
- [0893] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-琥珀酸
- [0894] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(+)-离子:M+1=397.0amu。
- [0895] 实例 A-48
- [0896] 1-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丙烷甲酸
- [0897] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备;MS-(-)-离子:M-1=305.0amu。
- [0898] 实例 A-49
- [0899] 1-[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丙烷甲酸

[0900] 类似于实例 A-1a) 和 b) 来制备 ;MS-(+)- 离子 :M+1=365.0amu。

[0901] 实例 A-50

[0902] 二氘 -[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[0903] 在搅拌下将 70mg (0.25mmol) 来自实例 A-2c) 的 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯、193mg (2.5mmol) 甘氨酸 -2, 2-d2 和 5ml 0.5N 的甲醇钠甲醇溶液的混合物回流 15h。接着在真空中蒸发溶剂,将残余物溶解于 8ml 水中并用 2×20ml 的乙酸乙酯清洗此溶液。通过添加 1N 盐酸水溶液将此溶液的 pH 值调整为 3 并用 3×20ml 的乙酸乙酯萃取此混合物。经由硫酸镁干燥此合并萃取物并在真空中浓缩以产生白色固体。获得 61mg 标题化合物 ;MS-(-)- 离子 :M-1=280.9amu。

[0904] 实例 A-51

[0905] (R)-2-[(6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0906] a. (R)-2-[(6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸甲酯

[0907] 类似于实例 A-1a),使 0.33g 6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸和 0.150g D- 丙氨酸甲酯盐酸盐偶合。获得 0.205g 奶白色固体产物,MS-(+)- 离子, M+1=415.0amu。

[0908] b. (R)-2-[(6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0909] 类似于实例 A-1b) 制备出 0.164g 白色固体 :MS-(=)- 离子, M+1=401.1amu。

[0910] 实例 A-52

[0911] (S)-2-[(7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0912] a. (S)-2-[(7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸甲酯

[0913] 类似于实例 A-1a),使 0.33g 7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸和 0.150g L- 丙氨酸甲酯盐酸盐偶合。获得 0.264g 白色固体 :MS-(+)- 离子, M+1=415.0amu。

[0914] b. (S)-2-[(7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0915] 类似于实例 A-1b) 制备出 0.216g 白色固体 :MS-(+)- 离子, M+1=401.9amu。

[0916] 实例 A-53

[0917] (R)-2-[(7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0918] a. (R)-2-[(7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸甲酯

[0919] 类似于实例 A-1a),使 0.33g 7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸和 D- 丙氨酸甲酯偶合。获得 0.246g 奶白色固体 :MS-(+)- 离子, M+1=415.0amu。

[0920] b. (R)-2-[(7- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0921] 类似于实例 A-1b) 制备出 0.211g 奶白色固体 :MS-(+)- 离子, M+1=401.0amu。

[0922] 实例 A-54

[0923] (S)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0924] a) (S)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸甲酯

[0925] 于室温下在 15ml 二氯甲烷中搅拌 0.55g 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸、1.5ml 三乙胺、0.55g DECI 和 0.56g (L)- 丙氨酸甲酯盐酸盐 72h。使反应混合物在乙酸乙酯和水之间分溶,分离有机层并依次以 1M HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和饱和 NaCl 水溶液清洗。用硫酸钠干燥有机层、过滤并在真空下浓缩以提供 0.133g 奶白色固体产物。MS-(+)- 离子, M+1=308.9 道尔顿。

[0926] b) (S)-2-[(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 丙酸

[0927] 类似于实例 A-1b), 将实例 A-54a) 中所描述的 0.116g (S) 甲酯皂化 / 酸化, 产生 0.087g 白色固体产物: MS-(+)- 离子, $M+1=294.9\text{amu}$ 。

[0928] 实例 A-55

[0929] (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0930] a. (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸甲酯

[0931] 类似于实例 A-54a), 使 0.55g 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 0.40g D-丙氨酸甲酯偶合并获得 0.200g 奶白色固体产物: MS-(+)- 离子, $M+1=308.8\text{amu}$ 。

[0932] b. (R)-2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0933] 类似于实例 A-1b) 制备出 0.127g 白色固体: MS-(+)- 离子, $M+1=294.9\text{amu}$ 。

[0934] 实例 A-56

[0935] (S)-2-[(6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0936] 在类似于实例 A-1a) 的条件下, 使 0.030g 6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 0.046g HATU 与 0.017g L-丙氨酸甲酯反应。在室温下用 0.014g NaOH 在 0.1ml 1:1 甲醇-水中处理粗产物 2 天, 继而用 1M 盐酸酸化至 pH 值约为 2。通过过滤收集产物, 用水清洗并干燥以产生 0.023g 奶白色固体: MS-(-)- 离子, $M-1=353.0\text{amu}$ 。

[0937] 实例 A-57

[0938] (R)-2-[(6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0939] 类似于实例 A-56, 使 0.030g 6-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 D-丙氨酸甲酯盐酸盐偶合并水解此产物以产生 0.022g 奶白色固体: MS-(-)- 离子, $M-1=353.0\text{amu}$ 。

[0940] 实例 A-58

[0941] (S)-2-[(7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0942] 类似于实例 A-56, 使 0.040g 7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 0.020g L-丙氨酸甲酯盐酸盐反应, 在将中间酯水解后产生 0.047g 白色固体: MS-(-)- 离子, $M-1=353.1\text{amu}$ 。

[0943] 实例 A-59

[0944] (R)-2-[(7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0945] 类似于实例 A-56, 使 0.040g 7-异丙氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 D-丙氨酸甲酯盐酸盐反应。如实例 A-56 中将中间酯产物水解以产生 0.042g 白色固体: MS-(-)- 离子, $M-1=353.0\text{amu}$ 。

[0946] 实例 A-60

[0947] 2-(S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0948] a) 4-(4-氯-苯氧基)-邻苯二甲腈

[0949] 使 4-硝基邻苯二甲腈 (5.0g)、4-氯苯酚 (3.13ml) 和碳酸钾 (7.99g) 的混合物在丙酮 (87ml) 中回流 3h。在过滤和浓缩之后, 将残余物溶解于乙酸乙酯 (100ml) 中。用 NaOH (1N, 50ml $\times$ 3) 和盐水清洗此溶液。干燥有机层、过滤、浓缩并用二氯甲烷稀释。通过硅胶垫过滤和冲洗, 产生 5.7g 标题化合物。 ^1H NMR (200MHz, DMSO) δ 8.09 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=2.6$, 1H), 7.53 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.42 (dd, $J=2.8$, 8.6Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$, 2H)。

[0950] b) 4-(4-氯-苯氧基)-邻苯二甲酸

[0951] 将 1.31g 4-(4-氯-苯氧基)-邻苯二甲腈、45%氢氧化钾(3.5ml)和甲醇(3.5ml)的混合物回流 18h。添加 6N HCl 将 pH 值调整至 4。过滤沉淀物、用水清洗并干燥以产生 1.45g 标题化合物。MS(-)-离子:M-1=291.0amu。

[0952] c) [5-(4-氯-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸丁酯

[0953] 将 500mg 4-(4-氯-苯氧基)-邻苯二甲酸和甘氨酸正丁酯(286mg)的混合物在 250℃下加热 5min。通过色谱法,以二氯甲烷作为洗脱液将反应混合物纯化以产生 436mg 的标题化合物。¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 7.48(d, J=8.6Hz, 1H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.46(m, 2H), 7.29(d, J=9.0Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 4.16(t, J=6.2Hz, 2H), 1.61(m, 2H), 1.38(m, 2H), 0.92(t, J=7.0Hz, 3H)。

[0954] d) 6-和 7-(4-氯-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0955] 类似于实例 A-2b) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=386.1。

[0956] e) 1-氯-6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0957] 类似于实例 A-2c) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=404.2。

[0958] f) 6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯:

[0959] 将 1-氯-6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(280mg)、0.27ml 57 重量 %HI、冰醋酸(3ml) 和红磷(43mg)的混合物回流 25min。接着用水稀释此混合物,用固体 NaHCO₃碱化至 pH 值为 8,用乙酸乙酯萃取(2 次)。用焦亚硫酸钠溶液、饱和碳酸氢钠清洗乙酸乙酯层,干燥并浓缩。使用己烷/乙酸乙酯,通过色谱法纯化以产生 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(103mg, 实例 A-60a 的化合物):MS(-)-离子:M-1=370.3 和 6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(71mg, 实例 60b 的化合物):MS(-)-离子:M-1=370.3。

[0960] g) 2-(S)-{[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0961] 类似于实例 A-50,通过将 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-60a 的化合物)和 L-丙氨酸在微波反应器中于 130℃反应 20min 来制备。MS(-)-离子:M-1=385.1。

[0962] 实例 A-61

[0963] 2-(S)-{[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0964] 类似于实例 A-50,通过将 6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-60b 的化合物)和 L-丙氨酸在微波反应器中于 130℃反应 25min 来制备。MS(-)-离子:M-1=385.1。

[0965] 实例 A-62

[0966] 2-{[7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0967] a) 5-(3,4-二氟-苯氧基)-异吡啶-1,3-二酮

[0968] 将 3,4-二氟苯酚(650mg)与苯共沸并溶解于甲醇钠的甲醇溶液中(0.5M, 10ml)。接着在氮气下减压移除甲醇。接着将 4-硝基邻苯二甲酰亚胺(769mg)的无水 DMF (10ml)溶液添加至之前的混合物中。所得的混合物在氮气下回流 23h。将反应冷却并添加 80ml 水。过滤所得的沉淀物,用水清洗(4 次)并干燥以产生 685mg 的标题化合物。MS(-)-离子:M-1=274.3。

[0969] b) [5-(3,4-二氟-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸丁酯

[0970] 将 5-(3,4-二氟-苯氧基)-异吲哚-1,3-二酮(680mg)、碳酸钾(1g)、3-戊酮(20ml)和溴乙酸甲酯(295 μ L)添加至压力管。将所得的混合物加热至 105℃,持续 17h。用 20ml 水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取(2次)。干燥有机层并浓缩。通过硅胶色谱法,使用 4:1 己烷/乙酸乙酯和 3:1 己烷/乙酸乙酯纯化混合物以产生 657mg 标题化合物。¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 7.95(d, J=9.0Hz, 1H), 7.64-7.41(m, 4H), 7.15-7.08(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.70(s, 3H)。

[0971] c) 6-和 7-(3,4-二氟-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0972] 类似于实例 A-2b) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=388.1。

[0973] d) 1-氯-6-和 7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0974] 类似于实例 A-2c) 来制备。两种异构体的混合物直接继续用于下一步骤。

[0975] e) 6-和 7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0976] 将 10% Pd/C (50% 湿, 88mg) 添加至 1-氯-6-和 7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(220mg)的乙酸乙酯(4ml)溶液中并接着添加甲酸铵(340mg)。将所得的混合物加热至回流,持续 0.5h。冷却之后,用乙酸乙酯稀释反应混合物并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤出液并通过色谱法分离以产生 131mg 7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-62a 的化合物)和 55mg 6-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-62b 的化合物)。

[0977] f) 2-[[7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[0978] 类似于实例 A-50,通过将 7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-62a 的化合物)和 L-丙氨酸在压力管中于 85℃ 反应 3 天来制备。MS(+)-离子:M-1=389.2。

[0979] 实例 A-63

[0980] 2-(S)-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0981] a) 4-苯基硫基-邻苯二甲酸

[0982] 在搅拌下回流 5.06g 4-苯基硫基-邻苯二甲腈(21.4mmol)、10ml 50% KOH 溶液和 10ml 甲醇 3.5 天。接着用 100ml 水的稀释此混合物并用浓盐酸酸化。抽吸过滤沉淀产物,用水彻底清洗并在真空中于 60℃ 干燥。获得 5.75g 标题化合物;MS(-)-离子:M-1=273.0。

[0983] b) (1,3-二氧-5-苯基硫基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸

[0984] 在研钵中将 5.62g 4-苯基硫基-邻苯二甲酸(20.5mmol)和 1.55g 甘氨酸(20.5mmol)彻底研磨在一起。接着在油浴中将此混合物加热至 210℃ 至 220℃。在此温度下用刮刀搅拌熔融体 15min,然后将其在真空中冷却至环境温度。获得 6.30g 标题化合物;MS(-)-离子:M-1=311.8;¹H NMR(DMSO-d₆): δ =7.82(d, 1H), 7.46-7.62(m, 7H), 4.26(s, 2H)。

[0985] c) (1,3-二氧-5-苯基硫基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸甲酯

[0986] 在搅拌下将 20ml 甲醇、6.27g(1,3-二氧-5-苯基硫基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸(20mmol)和 0.3ml 浓硫酸的混合物回流 18h。接着添加 100ml 浓碳酸氢钠水溶液并用 100ml 乙酸乙酯萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中蒸发。获得 6.30g 标题化合物;MS(+)-离子:M+1=328.0;¹H NMR(CDC1₃): δ =7.69(d, 1H), 7.41-7.5

5 (m, 7H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

[0987] d) 1,4-二羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(A)和1,4-二羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(B)

[0988] 在搅拌下将 0.92g 钠(40mmol)溶解于 100ml 正丁醇中。接着将温度升高至 95℃至 100℃,添加 6.5g (1,3-二氧-5-苯基硫基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸甲酯(19.85mmol)溶于 20ml 正丁醇中的热溶液并在 95℃至 100℃下继续搅拌 1h。随后在真空中蒸发溶剂,添加 25ml 2N HCl 水溶液和 100ml 乙酸乙酯并剧烈搅拌此混合物 1h,然后抽吸过滤。用水彻底清洗滤饼并在真空下于 60℃干燥以产生 4.43g 黄色固体。通过快速柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷:乙酸乙酯(98:2)洗脱来分离 4.4g 的此 A 和 B 的混合物。蒸发第一洗脱份得到 1.99g A; ^1H NMR(CDCl_3): δ =10.48 (bs, 1H), 8.39 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.35-7.55 (m, 6H), 4.39 (t, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。蒸发第二洗脱份得到 2.26g B; ^1H NMR(CDCl_3): δ =10.38 (bs, 1H), 8.32 (bs, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.37-7.56 (m, 6H), 4.39 (t, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

[0989] e) 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0990] 将 1.11g 1,4-二羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(3mmol)添加至 4.59g 溴氧化磷(16mmol)溶于 25ml 无水乙腈的溶液中并将此混合物在搅拌下轻微回流 1h。接着添加 5.04g 碳酸氢钠(60mmol),继而逐滴添加 8ml 水。在环境温度下搅拌 90min 后,将混合物在真空中浓缩至其体积的约三分之一,添加 40ml 水并用 30ml 乙酸乙酯萃取此混合物。抽吸过滤此混合物。分离有机相,经由 MgSO_4 干燥并通过硅胶垫过滤。在真空中蒸发,产生 0.885g 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ =11.84 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.40-7.55 (m, 6H), 4.46 (t, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

[0991] f) 4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[0992] 在搅拌下将 432mg 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(1mmol)、63mg 红磷(2mmol)、0.4ml 57 重量%的 HI 水溶液(3mmol)和 1ml 冰醋酸的混合物回流 30min。接着用 25ml 乙酸乙酯稀释反应混合物,通过硅藻土垫抽吸过滤,用 0.2g NaHSO_3 溶于 5ml 水的溶液清洗并用 5ml 浓碳酸氢钠水溶液清洗两次。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发。通过硅胶上快速柱色谱法用己烷:乙酸乙酯(85:15)洗脱来纯化残余物。获得 123mg 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ =11.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.38-7.63 (m, 7H), 4.49 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

[0993] g) 2-(S)-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0994] 将 4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(0.20g)和 L-丙氨酸(0.75g)在 0.5M NaOMe/MeOH(11.3ml)中的混合物加热至回流,持续 36h。冷却后,浓缩反应混合物。将残余物悬浮于水(50ml)中并用乙酸乙酯(50ml)萃取,将乙酸乙酯层丢弃用 2N HCl 水溶液酸化水层。用乙酸乙酯萃取(2×50ml)。经由硫酸镁干燥合并有机层、过滤并浓缩以产生标题化合物(0.15g)。MS(-)-离子:M-1=367.1。

[0995] 实例 A-64

[0996] 2-(R)-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0997] 类似于实例 A-63g),通过使 4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 D-丙氨酸反应来制备。MS(-)-离子:M-1=367.1。

[0998] 实例 A-65

[0999] 2-(R)-[(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1000] a) 4-苯氧基-邻苯二甲酸

[1001] 类似于实例 A-63a) 由 4-苯氧基-邻苯二甲腈合成; MS(-)-离子: M-1=256.9;
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ =7.93(d, 1H), 7.07-7.52(m, 7H)。

[1002] b) (1,3-二氧-5-苯氧基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸

[1003] 类似于实例 A-63b) 由 4-苯氧基-邻苯二甲酸合成。MS(+)-离子: M+1=297.9;
 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ =7.87(d, 1H), 7.17-7.52(m, 7H), 4.26(s, 2H)。

[1004] c) (1,3-二氧-5-苯氧基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸甲酯

[1005] 类似于实例 A-63c) 由 (1,3-二氧-5-苯氧基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸合成;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ =7.83(d, 1H), 7.05-7.46(m, 7H), 4.41(s, 2H), 3.76(s, 3H)。

[1006] d) 1,4-二羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(A) 和 1,4-二羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(B)

[1007] 类似于实例 A-63d) 由 (1,3-二氧-5-苯氧基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸甲酯合成; 化合物 A: $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ =10.58(bs, 1H), 8.37(bs, 1H), 8.14(d, 1H), 7.87(d, 1H), 7.05-7.49(m, 6H), 4.39(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 0.99(t, 3H); 化合物 B:
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ =10.38(bs, 1H), 8.38(d, 1H), 8.28(bs, 1H), 7.56(d, 1H), 7.06-7.47(m, 6H), 4.40(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1008] e) 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1009] 类似于实例 A-63e), 由 1,4-二羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ =11.89(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.08-7.52(m, 6H), 4.47(t, 2H), 1.84(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1010] f) 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1011] 在氢气下于 1atm 搅拌 208mg 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (0.5mmol)、49mg 乙酸钠 (0.6mmol)、50mg 10 重量% 披钼木炭、10ml 甲醇和 5ml 乙酸乙酯的混合物 15h。接着通过硅藻土垫抽吸过滤此混合物并在真空中浓缩。使残余物在 2ml 半浓缩的碳酸氢盐水和 8ml 乙酸乙酯之间分溶。经由 MgSO₄ 干燥有机相。在真空中蒸发而产生 130mg 标题化合物;
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃): δ =11.89(bs, 1H), 8.61(s, 1H), 8.36(d, 1H), 7.10-7.53(m, 7H), 4.49(t, 2H), 1.87(m, 2H), 1.47(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1012] g) 2-(R)-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1013] 类似于实例 A-63g), 通过使 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 D-丙氨酸在回流条件下反应 5 天来制备。MS(-)-离子: M-1=351.1。

[1014] 实例 A-66

[1015] 2-(S)-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1016] a) 4-(4-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲腈

[1017] 将 4-硝基-邻苯二甲腈 (4.00g)、4-甲氧基-苯酚 (3.46g) 和碳酸钾 (6.39g) 在丙酮 (64ml) 中的混合物加热至回流, 持续 2h。冷却反应混合物并过滤。将滤出液浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯 (100ml) 中。用 NaOH (1N, 50ml)、水并接着用盐水清洗此溶液。经由硫酸镁干燥合并有机层、过滤并浓缩以产生产物 (6.14g)。 $^1\text{H NMR}$ (200MHz, CDCl₃) δ 6.70

(d, J=7.8Hz, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.96 (m, 4H), 3.84 (s, 3H)。

[1018] b) 4-(4-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸

[1019] 类似于实例 A-63a) 来制备。MS(-)-离子 :M-1=286.9。

[1020] c) [5-(4-甲氧基-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

[1021] 类似于实例 A-63b) 和 c) 来制备。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.98 (m, 4H), 4.40 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)。

[1022] d) 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1023] 类似于实例 A-63d) 来制备。MS(+)-离子 :M+1=384.10。

[1024] e) 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1025] 类似于实例 A-63e) 来制备。MS(+)-离子 :M+1=448.05, 446.05。

[1026] g) 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(A)和 6-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(B)

[1027] 将 10 重量% 披钼木炭(湿)(1.2g)添加至上述化合物(2.78g)的乙酸乙酯(50ml)溶液中并接着添加甲酸铵(5.9g)。回流所得的混合物 4h。在冷却之后,将其过滤并用乙酸乙酯(100ml)冲洗。将滤出液浓缩并通过硅胶色谱法(己烷中 33%-50% 乙酸乙酯)纯化残余物以产生 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(A)(0.74g)(MS(+)-离子 :M+1=368.16) 和 6-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(B)(1.11g)(MS(+)-离子 :M+1=368.17)。

[1028] h) 2-(S)-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1029] 类似于实例 A-63g), 由(实例 A-66a 的) 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 L-丙氨酸来制备。MS(-)-离子 :M-1=381.13。

[1030] 实例 A-67

[1031] 2-(S)-[(7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1032] a) 7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1033] 将 7-苯基磺基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 363f)(165mg)和间-氯过苯甲酸(77%)(377mg)在二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温下搅拌整夜。过滤反应混合物。用二氯甲烷(20ml)稀释滤出液并继续用饱和碳酸氢钠水溶液(2×20ml)、水和盐水清洗。经由硫酸镁干燥有机层、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 0%-20% 乙酸乙酯洗脱)纯化粗产物以产生标题化合物 120mg。MS(+)-离子 :M+1=386.11。

[1034] b) 2-(S)-[(7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1035] 类似于实例 A-63g), 由 7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 L-丙氨酸来制备。MS(-)-离子 :M-1=399.1。

[1036] 实例 A-68

[1037] (R)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1038] a) 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1039] 在搅拌下将 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(3.52g, 8.45mmol; 实例 A-65e)、2N NaOH 水溶液(50ml, 100mmol) 和 EtOH (50ml) 的混合物回流 2h。接着在真空中浓缩此溶液至其体积的 1/2, 用水(180ml)稀释并通过添加 6N HCl 水溶液(20ml)酸化。在环境温度下搅拌 30min 之后使所得悬浮液真空过滤。用水彻底清洗滤饼在真空

中于 70℃干燥以产生呈白色固体的标题化合物(3.05g);¹HNMR(DMSO-d₆): δ=8.33(d, 1H), 7.20-7.61(m, 7H)。

[1040] b) 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯

[1041] 在搅拌下于 -78℃将 2.5M 正丁基锂的己烷(3.2ml, 8mmol)溶液缓慢添加至 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸(721mg, 2mmol)的无水 THF(100ml)溶液中。在又搅拌 5min 之后添加 MeOCH₂I(357 μl, 4mmol)。继续在 -78℃下又搅拌 15min, 然后添加水(50ml)和 6N HCl 水溶液(1.5ml)。在搅拌下使此混合物温至环境温度并接着在真空中浓缩至其体积的约 1/3。通过添加焦亚硫酸钠移除微量的碘, 然后用 EtOAc(100ml)萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中浓缩以产生棕黄色固体(576mg)。在搅拌下回流 570mg 上述微黄色固体、苄基溴(0.97ml, 8mmol)、K₂CO₃(2.76g, 20mmol)和丙酮(40ml)的混合物 3.5 天。接着在真空中浓缩。将水(15ml)添加至残余物中并用 EtOAc(60ml)萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中浓缩以产生微黄色油。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=75:25 作为洗脱液来纯化, 产生呈黄色油的标题化合物(490mg); MS-(+)-离子:M+1=506.2。

[1042] c) 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1043] 在环境温度下搅拌 4-苯氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯(480mg, 0.95mmol)、KOH(325mg, 5mmol)和 EtOH(10ml)的混合物 48h, 然后在真空中蒸发溶剂。将水(10ml)添加至残余物中, 通过添加 6N HCl 水溶液来酸化此混合物并用 EtOAc(2×25ml)萃取。经由 MgSO₄干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色固体的标题化合物(355mg); MS-(-)-离子:M-1=414.1。

[1044] d) (R)-2-[(4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[1045] 在搅拌下将 ClCO₂iBu(26.5 μl, 0.2mmol)添加至用冰浴冷却的 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸(79mg, 0.19mmol)、NEt₃(56 μl, 0.4mmol)和 CH₂Cl₂(5ml)的混合物中。在搅拌 15min 后, 添加 (R)-丙氨酸叔丁酯盐酸盐(36mg, 0.2mmol)并在搅拌下将此混合物温至环境温度整夜。随后在真空中浓缩此混合物。将水(10ml)和几滴 6N HCl 水溶液添加至残余物中。用 EtOAc(2×15ml)萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上使用 EtOAc 作为洗脱液来纯化, 产生呈棕黄色油的标题化合物(88mg); MS-(+)-离子:M+23=565.2。

[1046] e) (R)-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸叔丁酯

[1047] 在 H₂ 气氛下于环境压力和温度下搅拌 (R)-2-[(4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯(81mg, 0.15mmol)、Pd/C(50mg, 10 重量 %Pd)、EtOAc(15ml)的混合物 18h。接着通过硅藻土垫过滤此混合物。用 EtOAc 彻底清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相以产生呈棕黄色油的标题化合物(63mg); MS-(-)-离子:M-1=451.2。

[1048] f) (R)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1049] 在环境温度下搅拌 (R)-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

基)-氨基]-乙酸叔丁酯(59mg, 0.13mmol)和三氟乙酸(4ml)的混合物 4h。接着在真空中浓缩此混合物并将残余物溶解于 EtOH 中。在真空中蒸发溶剂以产生呈棕黄色固体的标题化合物(52mg);MS-(+)-离子:M+1=397.1。

[1050] 实例 A-69

[1051] (S)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1052] a) (S)-2-[(4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[1053] 类似于实例 A-68d), 由 (S)-丙氨酸叔丁酯和 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸(实例 A-68c) 合成;MS-(+)-离子:M+23=565.2。

[1054] b) (S)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

[1055] 类似于实例 A-68e), 由 (S)-2-[(4-苄氧基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯合成;MS-(-)-离子:M-1=451.2。

[1056] c) (S)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1057] 类似于实例 A-68f), 由 (S)-2-[(4-羟基-1-甲氧基甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯合成;MS-(+)-离子:M+1=397.1。

[1058] 实例 A-70

[1059] (S)-2-[(4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1060] a) 4-二甲基硫代氨甲酰基氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1061] 将 578mg 二甲基硫代氨甲酰氯和 1.5g 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷添加至 1.5g 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-65f)溶于 6.3ml 无水 DMF 的溶液中。在室温下整夜搅拌此混合物。将混合物注入 30ml 1N HCl 中并用 30ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。用水和盐水清洗有机份, 经由无水硫酸钠干燥并浓缩以产生 1.9g 产物;MS(+)m/z 425.27 (M+1)。

[1062] b) 4-二甲基氨甲酰基巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1063] 将 1.9g 4-二甲基硫代氨甲酰基氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯溶于 22ml 苯基醚的溶液加热至 190°C, 持续 2 小时。在真空下浓缩此溶液以产生粗残余物, 其通过柱色谱法在硅胶上用己烷中的 30-80% 乙酸乙酯梯度洗脱此产物来纯化, 产生 1.73g;MS(+)m/z 425.07 (M+1)。

[1064] c) 4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

[1065] 将 460mg 4-二甲基氨甲酰基巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯添加至 6.5ml 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液中。将所得溶液加热至 50-60°C, 持续 8 小时, 冷却至室温并用 10ml 水和 7.0ml 1N HCl 稀释。通过(中等)多孔布氏过滤漏斗过滤此溶液来收集所得的黄色沉淀物, 产生 307mg 产物;MS(+)m/z 312.08 (M+1)。

[1066] d) (S)-2-[(4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1067] 将 100mg 4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯和 286mg L-丙氨酸添加至 6.0ml 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液中。使用 CEM Discover 微波反应器将此混合物加热至 150°C, 持续 15min。用 1N HCl 将所得溶液酸化至 pH 3, 用 10ml 水稀释并用 20ml 乙酸乙酯萃取。用盐水清洗有机份, 经由无水硫酸钠干燥并浓缩以产生 114mg 产物;MS(-):m/

z369.07 (M-1)。

[1068] 实例 A-71

[1069] (S)-2-{[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1070] a) 1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1071] 类似于实例 A-65c)-e), 由 (1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸甲酯制备标题化合物; ^1H NMR (200MHz, CD_3OD) δ 11.89 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.49 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1072] b) (S)-2-{[1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1073] 将 400mg 1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 890mg (L)-丙氨酸悬浮于 20ml 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液中。使用 CEM Discover 微波反应器将此混合物加热至 160°C , 持续 12min。将所得溶液浓缩至大约 10ml, 并添加 0.5N HCl 直至达到 pH 3。用乙酸乙酯萃取此溶液 3 次, 并经由硫酸钠干燥有机份并浓缩至棕黄色固体; MS(-): m/z 337.14 (M-1)。

[1074] c) (S)-2-{[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1075] 将 433mg 4-氯-苯硫醇添加至 250mg (S)-2-{[1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸溶于 0.7ml 1-甲基-2-吡咯烷酮的溶液中。使用 CEM Discover 微波反应器将此溶液在 210°C 下加热 30min。在真空下浓缩此溶液。从甲醇中结晶所得残余物以得到 18mg 棕黄色固体; MS(-): m/z 401.10 (M-1)。

[1076] 实例 A-72

[1077] (R)-2-{[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1078] 在类似于实例 A-71. b-c 的条件下由 1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (实例 A-71a) 和 (D)-丙氨酸制备标题化合物; MS(-): m/z 401.08 (M-1)。

[1079] 实例 A-73

[1080] (S)-2-{[7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1081] a) 4-(3,4-二氟-苯氧基)-邻苯二甲腈

[1082] 类似于实例 A-60a) 来制备。 ^1H NMR (200MHz, DMSO) δ 8.14 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=2.6$, 1H), 7.56 (dd, $J=2.6, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dt, $J=2.4, 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.04 (m, 2H)。

[1083] b) 4-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸

[1084] 类似于实例 A-60b) 来制备。在水解中, 一个氟基被甲氧基取代。MS(-)-离子, $M-1=305.0$ 。

[1085] c) [5-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸丁酯

[1086] 类似于实例 A-60c) 来制备。 ^1H NMR (200MHz, DMSO) δ 7.93 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.79-6.63 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.10 (t, $J=6.2$, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 0.86 (t, $J=7.0$, 3H)。

[1087] d) 6-和 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1088] 类似于实例 A-2b) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子, $M-1=400.1$ 。

[1089] e) 1-氯-6-和 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1090] 类似于实例 A-2c) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子, $M-1=418.3$ 。

[1091] f) 6- 和 7-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1092] 类似于实例 A-62e)来制备。分离异构体的混合物以产生 7-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(实例 A-73a 的化合物)和 6-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(实例 A-73b 的化合物)。¹H NMR(200MHz, CD₃OD) δ 8.73(s, 1H), 8.15(d, J=9.0Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(m, 1H), 6.65-6.47(m, 3H), 4.49(t, J=6.6Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 1.87(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.03(t, J=7.4, 3H)。

[1093] g)(S)-2-{[7-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]-氨基}-丙酸

[1094] 类似于实例 A-50,通过将 7-(3- 氟 -5- 甲氧基 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(实例 A-73a 的化合物)和 L- 丙氨酸在压力管中于 90℃反应 3 天来制备。MS-(-)- 离子 :M-1=399.1。

[1095] 实例 A-74

[1096] 2-(S)-[(7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)-氨基]-丙酸

[1097] a. (5- 羟基 -1,3- 二氧 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基)- 乙酸乙酯

[1098] 类似于实例 D-100c),由 4- 羟基 - 邻苯二甲酸和甘氨酸乙酯乙酸盐制备。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 11.0(br s, 1H), 7.74(d, J=7.8Hz, 1H), 7.17(m, 2H), 4.35(s, 2H), 4.13(q, J=7.0Hz, 2H), 1.20(t, J=7.0Hz, 3H)。

[1099] b. (5- 环己氧基 -1,3- 二氧 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基)- 乙酸乙酯

[1100] 将环己醇(3.2g)、偶氮二甲酸二乙酯(6.9g)添加至 (5- 羟基 -1,3- 二氧 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基)- 乙酸乙酯(8.0g)在无水四氢呋喃(160ml)中的混合物中并接着添加三苯基膦(12.6g)。在室温下整夜搅拌所得混合物并浓缩。使残余物在水与乙酸乙酯之间分溶。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水清洗合并有机相,经由硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱)纯化以产生标题化合物 6.2g。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.73(dd, J=8.2, 0.8Hz, 1H), 7.30(br s, 1H), 7.12(m, 1H), 4.38(m, 3H), 4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 2.02(m, 2H), 1.82-1.25(m, 13H)。

[1101] c. 6- 和 7- 环己氧基 -1,4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1102] 类似于实例 A-63d)来制备,产生 7- 环己氧基 -1,4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 A-74c1)(MS-(+)- 离子 M+1=360.16)和 6- 环己氧基 -1,4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 A-74c2)(MS-(+)- 离子 M+1=360.18)。

[1103] d. 1- 溴 -7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1104] 在微波反应器(密封管)中于 130℃加热 7- 环己氧基 -1,4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 A-74c1)(1.3g)和溴氧化磷(1.35g)在无水甲苯(25ml)中的混合物 15min。在冷却后,浓缩反应混合物。用饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)处理残余物并在室温下搅拌 20min。将有机层用水、盐水清洗,经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩以产生标题化合物(1.2g)。MS-(+)- 离子 M+1=422.12, 424.12。

[1105] e. 7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1106] 将 10% Pd/C(50% 湿)(430mg)添加至 1- 溴 -7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(936mg)在乙酸乙酯(25ml)中的混合物中并接着添加甲酸铵(1.4g)。回流所得混合物 4h。冷却后,过滤反应混合物并浓缩。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的 3%-10% 乙酸

乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(550mg)。MS-(+)-离子, $M+1=344.22$ 。

[1107] f. 2-(S)-[(7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1108] 在微波反应器(密封管)中于 120℃加热 7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(80mg)和 L-丙氨酸(207mg)在 0.5M 甲醇钠的甲醇(3.7ml)溶液中的混合物 40min。浓缩反应混合物,溶于水(30ml)中并用 2N HCl 酸化至 pH=4。用乙酸乙酯萃取。用水、盐水清洗合并有机相,经由硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法纯化而产生标题化合物(52mg)。MS-(+)-离子, $M+1=359.18$ 。

[1109] 实例 A-75

[1110] 2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1111] a. 5-(4-氟-苯氧基)-异吲哚-1,3-二酮

[1112] 在搅拌下回流 5-硝基-异吲哚-1,3-二酮(177g, 0.904mol)、4-氟-苯酚(128g, 1.13mol)、 K_2CO_3 (419g, 3mol) 和 DMF (21) 的混合物 3h, 然后在搅拌下将此混合物注入水(121)中。将所形成的沉淀物通过真空过滤分离,用水(81)清洗并在真空中于 70℃干燥以产生呈棕黄色粉末的标题化合物(43.2g); ^1H NMR($CDCl_3$) δ = 7.79(d, 1H), 7.57(br s, 1H), 7.01-7.29(m, 6H)。

[1113] b. [5-(4-氟-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

[1114] 在搅拌下回流 5-(4-氟-苯氧基)-异吲哚-1,3-二酮(42.9g, 167mmol)、溴-乙酸甲酯(21.1ml, 223mmol)、 K_2CO_3 (62.3g, 446mmol) 和 Et_2O (700ml) 的混合物 16h, 然后在真空中浓缩此混合物。将水(150ml)添加至残余物中并用 $EtOAc$ (1×750ml, 1×250ml) 萃取所得的浆液。经由 $MgSO_4$ 干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色固体的标题化合物(49.7g); ^1H NMR($CDCl_3$) δ = 7.80(d, 1H), 7.01-7.30(m, 6H), 4.41(s, 2H), 3.76(s, 3H)。

[1115] c. 7-(4-氟-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1116] 在搅拌下于 70℃将钠(7.2g, 310mmol)溶解于正丁醇(300ml)中。然后将温度升至 95-100℃并在剧烈搅拌下添加 [5-(4-氟-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯(49.4g, 150mmol)溶于热正丁醇(300ml)中的溶液。在 95-100℃下搅拌此混合物另外 90min 并接着在搅拌下使其冷却至 60℃, 然后添加 2N HCl (160ml)。剧烈搅拌此混合物 30min 并接着使其冷却至环境温度。随后,使此混合物真空过滤。用水彻底清洗滤饼并在真空中于 70℃干燥以产生浅黄色固体。通过快速柱色谱法在硅胶上使用 $CH_2Cl_2:EtOAc=98:2$ 作为洗脱液来纯化以产生标题化合物(14.4g, 第一份); ^1H NMR($CDCl_3$) δ = 8.40(br s, 1H), 8.14(d, 1H), 7.80(d, 1H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.04-7.14(m, 4H), 4.39(t, 2H), 1.70-1.85(m, 2H), 1.37-1.55(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1117] d. 1-溴-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1118] 在搅拌下轻微回流 7-(4-氟-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(14.33g, 38.6mmol)、 $POBr_3$ (44.7g, 154.4mmol) 和无水甲基氰(290ml)的混合物 75min, 然后在搅拌下少量逐份添加 $NaHCO_3$ (100.8g, 1.2mol)。随后在搅拌下缓慢添加水(200ml)并在环境温度下剧烈搅拌此混合物 1h, 然后在真空中浓缩至其体积的大约 1/2。接着添加水(200ml)并用 $EtOAc$ (1×400ml, 1×200ml) 萃取此混合物。经由 $MgSO_4$ 干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生棕黄色固体。将此棕黄色固体溶于 CH_2Cl_2 中并通过硅胶塞过滤来纯化。真空中浓缩所得 CH_2Cl_2 溶液来得到标题化合物(11.4g); ^1H NMR($CDCl_3$) δ = 11.89(s, 1H), 8.

36(d, 1H), 7.57(d, 1H), 7.44–7.50(m, 1H), 7.08–7.16(m, 4H), 4.47(t, 2H), 1.78–1.93(m, 2H), 1.38–1.58(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1119] e. 7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1120] 在搅拌下回流 1-溴-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(434mg, 1mmol)、Pd(PPh₃)₄ (116mg, 0.1mmol)、三甲基环硼氧烷(140 μl, 1mmol)、K₂CO₃ (414mg, 3mmol) 和 1,4-二氧杂环己烷(8ml) 的混合物 2h。随后在真空中浓缩此混合物。将水(10ml)添加至残余物中。通过添加 6N HCl 水溶液酸化此混合物并接着用 EtOAc (40ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=94:6 作为洗脱液来纯化残余物,产生呈白色固体的标题化合物(229mg);MS-(+)-离子:M+1=370.1。

[1121] f. 2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1122] 在微波炉中于搅拌下 140℃ 加热 7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(92mg, 0.25mmol)、(S)-丙氨酸(225mg, 2.5mmol) 和 0.5N MeONa 的 MeOH 溶液(5ml, 2.5mmol) 的混合物 20min, 然后在真空中浓缩此混合物。将水(10ml)添加至残余物中并用 EtOAc (2×25ml) 清洗此混合物。通过添加 6N HCl 酸化这样纯化的水溶液并用 EtOAc (1×25ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色固体的标题化合物(69mg);MS-(+)-离子:M+1=385.1。

[1123] 实例 A-76

[1124] 2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1125] a. 7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1126] 在 H₂-气氛下于环境压力和温度下搅拌 1-溴-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(4.34g, 10mmol, 见实例 A-75d)、乙酸钠(984mg, 12mmol)、Pd/C(2.0g, 10 重量%Pd, 50 重量%水)、EtOAc (400ml) 和 MeOH (200ml) 的混合物 2.5h, 然后通过硅藻土塞过滤此混合物。用 EtOAc (500ml) 清洗硅藻土。在真空中浓缩合并有机相。将半浓缩 NaHCO₃ 溶液(50ml)添加至残余物中并用 CH₂Cl₂ (1×200ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中浓缩以得到呈棕黄色油的标题化合物(3.45g);MS-(+)-离子:M+1=356.1。

[1127] b. 2-(S)-{[7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1128] 在微波炉中于搅拌下 130℃ 加热 7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(154mg, 0.43mmol)、(S)-丙氨酸(225mg, 2.5mmol) 和 0.5N MeONa 的 MeOH 溶液(5ml, 2.5mmol) 的混合物 20min, 然后在真空中浓缩此混合物。将水(15ml)添加至残余物中并用 Et₂O (3×30ml) 清洗此混合物。通过添加 6N HCl 酸化纯化的水溶液并用 EtOAc (1×30ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色固体的标题化合物(79mg);MS-(-)-离子:M-1=369.1。

[1129] 实例 A-77

[1130] 2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1131] a. 1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(区域异构混合物)

[1132] 将 1,4-二羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-苯氧基-异喹

啉-3-甲酸丁酯(40.63g, 115mmol, 见实例 A-65d)的区域异构混合物添加至 POCl_3 (300ml) 中。在搅拌下轻微回流此混合物 30min, 然后在真空中浓缩。将残余物溶于 EtOAc (800ml) 中并添加水(400ml)。接着将 NaHCO_3 (约 100g) 少量逐份添加至剧烈搅拌的混合物中。随后在环境温度下搅拌此混合物 1h, 然后通过硅藻土垫过滤。分离有机相、经由 MgSO_4 干燥并在真空中蒸发以产生棕黄色固体。将此棕黄色固体溶于 CH_2Cl_2 中并通过硅胶塞过滤来纯化。真空中浓缩所得的 CH_2Cl_2 溶液以得到呈棕黄色固体的标题化合物(15.51g); MS-(-)-离子 $M+1=370.2$ 。

[1133] b. 4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1134] 将 1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(11.15g, 30mmol)的区域异构混合物添加至无水 1,4-二氧杂环己烷(200ml)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3.47g, 3mmol)、三甲基环硼氧烷(4.22ml, 30mmol)和 K_2CO_3 (12.44g, 90mmol) 的混合物中。在 N_2 -保护下于搅拌下回流此混合物 3h 并接着在环境温度下搅拌 48h。随后, 在真空中浓缩此混合物。将水(100ml)添加至残余物中并用 EtOAc (300ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=9:1 作为洗脱液来纯化残余物, 产生呈微黄色固体的标题化合物(4.40g, 第一份); MS-(+)-离子: $M+1=352.1$ 。

[1135] c. 2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1136] 在微波炉中于搅拌下 120°C 加热 4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(176mg, 0.5mmol)、(S)-丙氨酸(225mg, 2.5mmol) 和 0.5N MeONa 的 MeOH 溶液(5ml, 2.5mmol) 的混合物 20min, 然后在真空中浓缩此混合物。将水(15ml)添加至残余物中并用 Et_2O (3×30ml) 清洗此混合物。通过添加 6N HCl 来酸化这样纯化的水溶液并用 EtOAc (1×30ml) 萃取。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色固体的标题化合物(108mg); MS-(-)-离子: $M+1=365.1$ 。

[1137] 实例 A-78

[1138] 2-(S)-[(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1139] a) 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸

[1140] 在回流下搅拌 600ml 无水乙腈中的 1,4-二羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 A-63d) 化合物 A) (29.0g) 和溴氧化磷(67.5g) 4 小时。在冷却后, 浓缩反应混合物并将饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯添加至残余物中并整夜搅拌。收集在层间形成的沉淀物并用水清洗以产生标题化合物(10.2g)。MS-(+)-离子 $M+1=376.0, 378.1$ 。

[1141] b) 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸甲酯

[1142] 将 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸(10.0g)、碳酸钾(3.7g)和硫酸二甲酯(3.4g) 悬浮于 500ml 丙酮中并在回流下搅拌整夜。浓缩反应混合物并使残余物在 1N 盐酸和乙酸乙酯之间分溶。经由硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤出液以产生标题化合物(9.6g)。MS-(+)-离子 $M+1=389.9, 391.9$ 。

[1143] c) 4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸甲酯

[1144] 在微波反应器(密封管)中于 140°C 加热 1,4-二氧杂环己烷(4ml) 中的 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸甲酯(0.2g)、四(三苯基磷)钼(60mg)、甲基硼氧烷(65mg)和碳酸钾 10min。在冷却后, 浓缩反应混合物并在 1N 盐酸和乙酸乙酯之间分溶。经

由硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的2%乙酸乙酯洗脱)分离以产生标题化合物(47mg)。MS-(+)-离子 M+1=326.1。

[1145] d) 2-(S)-{[4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1146] 类似于实例 A-74f) 来制备。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 13.26(br s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.33(d, J=8.2Hz 1H), 7.97(d, J=8.6Hz, 1H), 7.81(br s, 2H), 7.52(br s, 3H), 4.52(br s, 1H), 2.91(s, 3H), 1.49(d, J=7.0Hz, 3H)。

[1147] 实例 A-79

[1148] 2-(S)-{[4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1149] a) 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈

[1150] 类似于实例 A-66a) 来制备。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.74(m, 2H), 7.47(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.25(m, 3H), 6.87(d, J=8.9Hz, 1H)。

[1151] b) 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸

[1152] 类似于实例 A-66b) 来制备。¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J=9.0Hz, 1H), 7.75(m, 3H), 7.19(m, 3H)。

[1153] c) [1,3-二氧-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

[1154] 类似于实例 A-66c) 来制备。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 7.67(d, J=8.2Hz, 2H), 7.40-7.13(m, 4H), 4.43(s, 2H), 3.769s, 3H)。

[1155] d) 7-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1156] 类似于实例 A-66d) 来制备。通过色谱法分离两种异构体以产生标题化合物。MS-(+)-离子 M+1=422.0。

[1157] e) 1-氯-4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1158] 类似于实例 A-2c) 来制备。MS-(-)-离子 M-1=438.3。

[1159] f) 4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1160] 类似于实例 A-74e) 来制备。MS-(+)-离子 M+1=406.1。

[1161] g) 2-(S)-{[4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1162] 类似于实例 A-74f) 来制备。MS-(+)-离子 M+1=421.2。

[1163] 实例 B-1

[1164] 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺;三氟-乙酸盐

[1165] a. (1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸丁酯

[1166] 160ml 丁醇、20.0g(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸(94.6mmol)和2.0ml 浓硫酸的混合物在搅拌下回流24h。接着逐份添加5g 碳酸氢钠,继续在室温下搅拌5min 并在真空中蒸发溶剂。使残余物在100ml 水和100ml 乙酸乙酯中分溶。以100ml 盐水清洗有机相,经由硫酸钠干燥并在真空中蒸发以产生随后凝固的微黄色油。获得24.02g 标题化合物;MS-(+)-离子 M+1=261.9。

[1167] b. 1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1168] 在搅拌下将4.41g 钠(190mmol)溶解于250ml 正丁醇中。在钠完全溶解之后,使溶液冷却至环境温度并在搅拌下添加24.0g(91.9mmol)(1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸丁酯溶于150ml 丁醇的溶液。将此溶液在30min 内加热至100℃并在此温

度下搅拌 1h。接着使此化合物冷却至环境温度并在环境温度下储存 18h。接着通过在搅拌下添加 2N 盐酸水溶液将化合物的 pH 值调整为 2 至 3。继续搅拌 30min,然后抽吸过滤固体组分。用水彻底清洗滤饼并在真空下于 50℃干燥以产生白色固体。获得 17.75g 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=262.1。

[1169] c. 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1170] 在环境温度下搅拌 17.3g(66.2mmol)1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 100ml 氯化磷的混合物 1h 并接着在搅拌下于 2h 中缓慢加热至回流温度。在搅拌下轻微回流此混合物 30min。在冷却至室温后,在真空中蒸发过量的氯化磷并将残余物溶解于 100ml 乙酸乙酯中。将此溶液在搅拌下注入 300ml 饱和碳酸氢钠水溶液中。所形成的沉淀物通过真空过滤移除。分离有机相并用 3×100ml 的乙酸乙酯萃取水相。经由硫酸钠干燥合并水相,通过硅胶垫过滤并在真空中蒸发以产生随后凝固的褐色油。获得 11.37g 标题化合物;¹H NMR(CDC1₃): δ=11.91(s, 1H), 8.41(m, 1H), 8.29(m, 1H), 7.83(m, 2H), 4.49(t, 2H), 1.84(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1171] d. 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸

[1172] 在搅拌下回流 9.23g 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(33mmol)、90ml 2.5N 氢氧化钠水溶液、水(20ml)和乙醇(110ml)的混合物 2h。接着通过添加浓盐酸水溶液将混合物的 pH 值调整为 2。在添加过程中,通过用冰浴冷却使混合物的温度保持在 20℃。接着继续搅拌 1h,然后通过真空过滤分离固体组分。用水清洗滤饼并在真空下于 85℃干燥以产生白色粉末。获得 6.64g 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=224.1。

[1173] e. {2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯

[1174] 将 96 μl (0.55mmol) 乙基-二异丙基-胺在搅拌下添加至 45mg (0.2mmol) 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸、76mg (0.2mmol) 六氟磷酸苯并三唑-1-基-(双-二甲氨基-亚甲基)-氧鎓(HBTU)、32 μl (2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯(0.2mmol) 和 1ml 二氯甲烷的混合物中。继续在环境温度下搅拌 5 天。使用己烷:乙酸乙酯(8:2)作为洗脱液,通过快速柱色谱法在硅胶上从反应混合物中分离产物以产生棕黄色胶。获得 8mg 标题化合物;MS-(-)-离子:M-1=364.0。

[1175] f. 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺;三氟-乙酸盐

[1176] 在环境温度下搅拌 8mg (0.022mmol){2-[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙基}-氨基甲酸叔丁酯和 2ml 三氟乙酸的混合物 2h。接着在真空中蒸发过量的三氟乙酸,将残余物溶解于无水乙醇中并在真空中浓缩此溶液以产生棕黄色固体。获得 8.5mg 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=266.0。

[1177] 实例 B-2

[1178] 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺

[1179] 将 96 μl (0.55mmol) 乙基-二异丙基-胺在搅拌下添加至 45mg (0.2mmol) 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(来自实例 A-1d)、76mg (0.2mmol) 六氟磷酸苯并三唑-1-基-(双-二甲氨基-亚甲基)-氧鎓(HBTU)、18 μl 2-甲氧基-乙胺(0.2mmol) 和 1ml 二氯甲烷的混合物中。继续在环境温度下搅拌 12 天。使用己烷:乙酸乙酯(9:1)作为洗脱液,通过快速柱色谱法在硅胶上从反应混合物中分离产物以产生白色固体。获得 8.8mg 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=281.0。

[1180] 实例 B-3

[1181] 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺

[1182] 类似于实例 2,由来自实例 A-1d)的 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸和 2-氨基-乙醇来合成;MS⁻(-)-离子:M+1=265.2。

[1183] 实例 B-4

[1184] 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-二甲氨基-乙基)-酰胺

[1185] 在环境温度下将 28mg(0.1mmol)来自实例 A-1c)的 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯、116 μl (1mmol)N,N-二甲基-乙-1,2-二胺和 0.5ml 的无水乙醇的混合物搅拌 18h。接着在真空中蒸发溶剂,将残余物悬浮于 5ml 水中并用 2×35ml 的乙酸乙酯萃取混合物。经由硫酸钠干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生微黄色固体。获得 29mg 标题化合物;MS⁻(+)-离子:M+1=294.1。

[1186] 实例 B-5

[1187] 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(2-乙酰氨基-乙基)-酰胺

[1188] 在环境温度下搅拌 56mg 来自实例 B-1c)的(0.2mmol)1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯、227mg (2mmol)N-(2-氨基-乙基)-乙酰胺和 0.8ml 无水乙醇的混合物 3 天。接着在真空中蒸发溶剂,将残余物悬浮于 3ml 水中,并通过添加 1N HCl 水溶液将此混合物的 pH 值调整为 2 至 3。用 2×25ml 乙酸乙酯萃取此混合物。经由硫酸钠干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生微黄色固体。获得 64mg 标题化合物;MS⁻(+)-离子:M+1=308.1。

[1189] 实例 B-6

[1190] 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-羟基-乙基)-酰胺

[1191] 类似于实例 B-5,由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730,10/1998 获得)和 2-氨基-乙醇来合成;MS⁻(+)-离子:M+1=325.1。

[1192] 实例 B-7

[1193] 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-甲氧基-乙基)-酰胺

[1194] 类似于实例 B-5,由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730,10/1998 获得)和 2-甲氧基-乙胺来合成;MS⁻(+)-离子:M+1=339.0。

[1195] 实例 B-8

[1196] 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-氨基-乙基)-酰胺;三氟-乙酸盐

[1197] 类似于实例 B-5,由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730,10/1998 获得)和(2-氨基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯来合成,继而类似于实例 B-1f)来脱保护;MS⁻(+)-离子:M+1=324.1。

[1198] 实例 B-9

[1199] 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸(2-二甲氨基-乙基)-酰胺

[1200] 类似于实例 B-4,由 1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730,10/1998 获得)和 N,N-二甲基-乙-1,2-二胺来合成,继而类似于实例 B-1f)来脱保护;MS⁻(+)-离子:M+1=352.1。

[1201] 实例 B-10

[1202] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 氨基 - 乙基) - 酰胺 ; 三氟 - 乙酸盐

[1203] 类似于实例 B-5, 由 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (可根据 Weidmann 等人的美国专利 6, 093, 730, 10/1998 获得) 和 (2- 氨基 - 乙基) - 氨基甲酸叔丁酯来合成, 继而类似于实例 B-1f) 来脱保护 ; MS-(+) - 离子 : M+1=324. 0。

[1204] 实例 B-11

[1205] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 甲氧基 - 乙基) - 酰胺

[1206] 类似于实例 B-5, 由 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (可根据 Weidmann 等人的美国专利 6, 093, 730, 10/1998 获得) 和 2- 甲氧基 - 乙胺来合成 ; MS-(-) - 离子 : M-1=337. 1。

[1207] 实例 B-12

[1208] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 二甲氨基 - 乙基) - 酰胺

[1209] 类似于实例 B-4, 由 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (可根据 Weidmann 等人的美国专利 6, 093, 730, 10/1998 获得) 和 N, N- 二甲基 - 乙 -1, 2- 二胺来合成, 继而类似于实例 B-1f) 来脱保护 ; MS-(+) - 离子 : M+1=352. 1。

[1210] 实例 B-13

[1211] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 - 乙基) - 酰胺

[1212] 类似于实例 B-5, 由 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (可根据 Weidmann 等人的美国专利 6, 093, 730, 10/1998 获得) 和 2- 氨基 - 乙醇来合成 ; MS-(-) - 离子 : M-1=323. 2。

[1213] 实例 C-1

[1214] 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 -1- 羟甲基 - 乙基) - 酰胺

[1215] 将 0. 035gm 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和 0. 088g 2- 氨基 - 丙 -1, 3- 二醇溶解于 1ml 乙醇中并回流此混合物 24h。浓缩反应混合物并将残余物溶解于 10ml 乙酸乙酯中。以 5ml 1M HCl 和水萃取乙酸乙酯溶液, 干燥 (硫酸钠) 并浓缩以产生 0. 042g 白色固体 : MS-(+) - 离子 : 355. 1。

[1216] 实例 C-2

[1217] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 -1- 羟甲基 - 乙基) - 酰胺

[1218] 类似于实例 C-1, 由 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和 2- 氨基 - 丙 -1, 3- 二醇来制备 : MS-(-) - 离子 : 353. 2。

[1219] 实例 C-3

[1220] 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸 (2- 羟基 -1- 羟甲基 - 乙基) - 酰胺

[1221] 类似于实例 C-1, 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和 2- 氨基 - 丙 -1, 3- 二醇来制备 : MS-(-) - 离子 : 295. 2。

[1222] 实例 D-1

[1223] [(4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1224] a) 4- 苯基硫基 - 邻苯二甲酸

[1225] 在搅拌下回流 5.06g 4- 苯基硫基 - 邻苯二甲腈(21.4mmol)、10ml 50% KOH 水溶液和 10ml 甲醇的混合物 3.5 天。接着用 100ml 水的稀释此混合物并用浓盐酸酸化。抽吸过滤沉淀产物,用水彻底清洗并在真空中于 60℃干燥。获得 5.75g 标题化合物;MS-(-)-离子:M-1=273.0。

[1226] b) (1,3- 二氧 -5- 苯基硫基 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸

[1227] 在研钵中将 5.62g 4- 苯基硫基 - 邻苯二甲酸(20.5mmol)和 1.55g 甘氨酸(20.5mmol)彻底研磨在一起。接着在油浴中将此混合物加热至 210℃至 220℃。在此温度下用刮刀搅拌熔融体 15min,然后将其在真空中冷却至环境温度。获得 6.30g 标题化合物;MS-(-)-离子:M-1=311.8。

[1228] c) (1,3- 二氧 -5- 苯基硫基 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯

[1229] 在搅拌下将 20ml 甲醇、6.27g(1,3- 二氧 -5- 苯基硫基 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸(20mmol)和 0.3ml 浓硫酸的混合物回流 18h。接着添加 100ml 浓碳酸氢钠水溶液并用 100ml 乙酸乙酯萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中蒸发。获得 6.54g 标题化合物;MS-(+)-离子:M+1=328.0。

[1230] d) 1,4- 二羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(A)和 1,4- 二羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(B)

[1231] 在搅拌下将 0.92g 钠(40mmol)溶解于 100ml 正丁醇中。接着将温度升高至 95℃至 100℃,添加 6.5g(1,3- 二氧 -5- 苯基硫基 -1,3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯(19.85mmol)溶于 20ml 正丁醇中的热溶液并在 95℃至 100℃下继续搅拌 1h。随后在真空中蒸发溶剂,添加 25ml 2N HCl 水溶液和 100ml 乙酸乙酯并剧烈搅拌此混合物 1h,然后抽吸过滤。用水彻底清洗滤饼并在真空下于 60℃干燥以产生 4.43g 黄色固体。通过快速柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷:乙酸乙酯(98:2)洗脱来分离 4.4g 的此 A 和 B 的混合物。蒸发第一洗脱份而得到 1.99g A;¹H NMR(CDCl₃):δ=10.48(bs,1H),8.39(bs,1H),8.24(d,1H),8.01(d,1H),7.35-7.55(m,6H),4.39(t,2H),1.77(m,2H),1.46(m,2H),0.99(t,3H)。蒸发第二洗脱份得到 2.26g B;¹H NMR(CDCl₃):δ=10.38(bs,1H),8.32(bs,1H),8.24(d,1H),7.86(d,1H),7.37-7.56(m,6H),4.39(t,2H),1.77(m,2H),1.46(m,2H),0.99(t,3H)。

[1232] e) 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1233] 将 1.108g 1,4- 二羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(3mmol)添加至 4.59g 溴氧化磷(16mmol)溶于 25ml 无水乙腈的溶液中并将此混合物在搅拌下轻微回流 1h。接着添加 5.04g 碳酸氢钠(60mmol),继而逐滴添加 8ml 水。在环境温度下搅拌 90min 后,将混合物在真空中浓缩至其体积的约三分之一,添加 40ml 水并用 30ml 乙酸乙酯萃取此混合物。抽吸过滤此混合物。分离有机相,经由 MgSO₄干燥并通过硅胶垫过滤。在真空中蒸发而产生 .885g 标题化合物;¹H NMR(CDCl₃):δ=11.84(s,1H),8.21(d,1H),7.91(d,1H),7.40-7.55(m,6H),4.46(t,2H),1.84(m,2H),1.48(m,2H),.98(t,3H)。

[1234] f) 4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1235] 在搅拌下回流 432mg 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(1mmol)、63mg 红磷(2mmol)、0.4ml 57 重量 %HI 的水溶液(3mmol)和 1ml 冰醋酸的混合物 30min。接着用 25ml 乙酸乙酯稀释反应混合物,通过硅藻土垫抽吸过滤,用 0.2g NaHSO₃溶于 5ml 水的

溶液清洗并用 5ml 浓碳酸氢钠水溶液清洗两次。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上用己烷:乙酸乙酯(85:15)洗脱来纯化残余物。获得 123mg 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.85(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.38–7.63(m, 7H), 4.49(t, 2H), 1.87(m, 2H), 1.47(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1236] g) [(4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1237] 在搅拌下将 113mg 4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(0.32mmol)、244mg 甘氨酸(3.2mmol)和 6.4ml 0.5N 甲醇钠的甲醇(3.2mmol)溶液的混合物回流 24h。接着在真空中蒸发溶剂,将残余物溶解于 25ml 水中并用 50ml 乙酸乙酯清洗所得的溶液 2 次。随后通过添加浓盐酸将此溶液的 pH 值调整为约 3 并用 25ml 乙酸乙酯萃取所得的浆液 2 次。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并在真空中蒸发。获得 103mg 标题化合物; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.32(t, 1H), 8.74(s, 1H), 8.19(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.45–7.65(m, 6H), 4.02(d, 2H)。

[1238] 实例 D-2

[1239] [(4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1240] a) 1-溴-4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1241] 类似于实例 D-1e),使来自于实例 D-1d)的 1.447g 化合物 B(4mmol)与溴氧化磷反应。通过快速柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷洗脱来纯化粗产物。通过蒸发第一洗脱份来获得 0.985g 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.77(s, 1H), 8.08(d, 1H), 8.05(s, 1H), 7.41–7.56(m, 6H), 4.46(t, 2H), 1.85(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1242] b) 4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1243] 类似于实例 D-1f),使 540mg 1-溴-4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(1.25mmol)与红磷和 HI 反应。通过快速柱色谱法在硅胶上用己烷:乙酸乙酯(85:15)洗脱来纯化粗产物。获得 150mg 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.78(s, 1H), 8.71(d, 1H), 8.11(t, 1H), 7.79(d, 1H), 7.39–7.54(m, 6H), 4.49(t, 2H), 1.87(m, 2H), 1.47(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1244] c) [(4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1245] 类似于实例 D-1g),使 127mg 4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(0.36mmol)与甘氨酸和甲醇钠反应。获得 118mg 标题化合物; ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ = 9.33(t, 1H), 8.80(s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.79(s, 1H), 7.49–7.65(m, 6H), 4.01(d, 2H)。

[1246] 实例 D-3

[1247] [(1-氯-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1248] a. 1-氯-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1249] 在搅拌下将来自实例 D-1d)的 554mg 化合物 A(1.5mmol)和 5ml 氯氧化磷的混合物轻微回流 30min。接着在真空中蒸发过量氯氧化磷并将残余物溶解于 15ml 乙腈中。添加 2.94g 碳酸氢钠(35mmol),继而逐滴添加 4ml 水。搅拌 1h 后,将混合物在真空中浓缩至其体积的约三分之一,添加 20ml 水并用 20ml 乙酸乙酯萃取此混合物 2 次。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并通过硅胶垫抽吸过滤。在真空中蒸发而产生 426mg 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.85(s, 1H), 8.23(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.50–7.57(m, 6H), 4.47(t, 2H), 1.84(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1250] b) [(1-氯-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1251] 类似于实例 D-1g), 使 194mg 1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (0.5mmol) 与甘氨酸和甲醇钠反应。获得 168mg 标题化合物; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =9.17 (t, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.51-7.79 (m, 7H), 4.00 (d, 2H)。

[1252] 实例 D-4

[1253] [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1254] a) 1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1255] 类似于实例 D-3a), 使来自于实例 D-1d) 的 554mg 化合物 B (1.5mmol) 与氯氧化磷反应。通过快速柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷洗脱来纯化粗产物。通过蒸发第一洗脱份来获得 205mg 标题化合物; ^1H NMR (CDCl₃): δ =11.78 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.41-7.56 (m, 6H), 4.46 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

[1256] b) [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1257] 类似于实例 D-1g), 使 194mg 1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (0.5mmol) 与甘氨酸和甲醇钠反应。获得 155mg 标题化合物; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =9.19 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.52-7.79 (m, 7H), 4.00 (d, 2H)。

[1258] 实例 D-5

[1259] [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1260] 类似于实例 D-1g), 使来自于实例 D-1e) 的 216mg 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (0.5mmol) 与甘氨酸和甲醇钠反应。获得 192mg 标题化合物; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =9.15 (t, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.52-7.74 (m, 7H), 4.01 (d, 2H)。

[1261] 实例 D-6

[1262] [(1- 溴 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1263] 类似于实例 D-1g), 使来自于实例 D-2a) 的 216mg 1- 溴 -4- 羟基 -6- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (0.5mmol) 与甘氨酸和甲醇钠反应。

[1264] 获得 194mg 标题化合物; ^1H NMR (DMSO- d_6): δ =9.17 (t, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.51-7.78 (m, 7H), 4.00 (d, 2H)。

[1265] 实例 D-7

[1266] [(4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1267] a) 4- 苯氧基 - 邻苯二甲酸

[1268] 类似于实例 D-1a) 由 4- 苯氧基 - 邻苯二甲腈合成; MS-(-) - 离子: M-1=256.9。

[1269] b) (1, 3- 二氧 -5- 苯氧基 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸

[1270] 类似于实例 D-1b) 由 4- 苯氧基 - 邻苯二甲酸合成; MS-(+) - 离子: M+1=297.9。

[1271] c) (1, 3- 二氧 -5- 苯氧基 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸甲酯

[1272] 类似于实例 D-1c) 由 (1, 3- 二氧 -5- 苯氧基 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸合成 (通过快速柱色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯 (1:1) 洗脱来纯化粗产物); ^1H NMR (CDCl₃): δ =7.83 (d, 1H), 7.05-7.46 (m, 7H), 4.41 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

[1273] d) 1, 4- 二羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (A) 和 1, 4- 二羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (B)

[1274] 类似于实例 D-1d) 由 (1, 3- 二氧 -5- 苯氧基 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸甲酯合成; A: ^1H NMR (CDCl₃): δ =10.58 (bs, 1H), 8.37 (bs, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.

05-7.49(m, 6H), 4.39(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 0.99(t, 3H); B: δ = 10.38(bs, 1H), 8.38(d, 1H), 8.28(bs, 1H), 7.56(d, 1H), 7.06-7.47(m, 6H), 4.40(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1275] e) 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1276] 类似于实例 D-1e), 由 1,4-二羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;¹H NMR(CDC1₃): δ = 11.89(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.63(d, 1H), 7.08-7.52(m, 6H), 4.47(t, 2H), 1.84(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1277] f) 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1278] 在氢气下于 1atm 搅拌 208mg 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(0.5mmol)、49mg 乙酸钠(0.6mmol)、50mg 10 重量% 披钼木炭、10ml 甲醇和 5ml 乙酸乙酯的混合物 15h。接着通过硅藻土垫抽吸过滤此混合物并在真空中浓缩。使残余物在 2ml 半浓缩的碳酸氢盐溶液和 8ml 乙酸乙酯之间分溶。经由 MgSO₄ 干燥有机相。在真空中蒸发而产生 130mg 标题化合物;¹H NMR(CDC1₃): δ = 11.89(bs, 1H), 8.61(s, 1H), 8.36(d, 1H), 7.10-7.53(m, 7H), 4.49(t, 2H), 1.87(m, 2H), 1.47(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1279] g) [(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1280] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;¹H NMR(DMSO-d₆): δ = 9.29(t, 1H), 8.75(s, 1H), 8.28(d, 1H), 7.18-7.63(m, 6H), 4.01(d, 2H)

[1281] 或者, 标题化合物如下制备:

[1282] a') 4-溴-2-甲基-苯甲酸乙酯

[1283] 将 25.3g 4-溴-2-甲基苯甲酸和 5ml 浓硫酸添加至 425ml 乙醇中。在回流温度下加热此化合物 3 天。将此溶液冷却至室温, 通过添加碳酸氢钠调整为中性 pH, 并在减压下浓缩至大约 100ml 体积。使体积减少的混合物在乙酸乙酯和水之间分溶, 并用饱和碳酸氢盐和盐水溶液依次清洗有机相。经由无水硫酸钠干燥有机相, 并浓缩至 28.2g 澄清液体产物;¹H NMR(200MHz, CDC1₃) δ 7.78-7.73(d, J=8.2Hz, 1H), 7.38-7.32(m, 2H), 4.40-4.28(q, J=7Hz, 2H), 2.57(s, 3H), 1.42-1.35(t, J=7Hz, 3H)。

[1284] b') 2-甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯

[1285] 将 27.5g 4-溴-2-甲基-苯甲酸乙酯溶解于 120ml 无水甲苯中。将 21.3g 苯酚、73.6g Cs₂CO₃、551 μ L 乙酸乙酯、22g 活性 4A 分子筛和 5.68g 90% 三氟甲磺酸铜(I) 苯络合物添加至此溶液中。将反应置于氮气氛围下并在回流温度下加热 48h。将所得的混合物在水和乙酸乙酯之间分溶, 并通过精细烧结玻璃滤器过滤混合物来移除不溶的物质。用 1.0N NaOH 将有机相清洗 3 次, 用盐水清洗 1 次, 经由无水硫酸钠干燥并浓缩至 18.2g 浅棕黄色液体;¹H NMR(200MHz, CDC1₃) δ 7.93-7.88(dd, J=1.3, 7.8Hz, 1H), 7.39-7.30(m, 2H), 7.19-7.10(tt, J=1.2, 7.4Hz, 1H), 7.06-7.7.0(m, 2H), 6.80-6.75(m, 2H), 4.37-4.26(q, J=7.0Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.40-1.33(t, J=7.0Hz, 3H)。

[1286] c') 2-[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰甲基-氨基]-甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯

[1287] 根据文献程序制备 N-(2,4-二甲氧基苄基)甘氨酸乙酯(Ananthan S 等人,《药物化学杂志》(J. Med. Chem.) (1993), 36(4), 第 479-490 页)。将 13.0g 2-甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯溶解于 102mL 四氯化碳中。将 9.05g N-溴琥珀酰胺和 492mg 过氧化苯甲

酰添加至此溶液中。在氮气氛下于回流温度下加热此混合物 18h, 冷却至室温, 并通过硅胶垫过滤来移除所有不溶物质。将所得的溶液浓缩至 16.5g 粗油。

[1288] 将 2.0g 上述粗油溶解于 10ml 无水 DMF 中。将 1.0g N-(2, 4-二甲氧基苄基) 甘氨酸乙酯和 552mg 碳酸钾添加至此溶液中。在氮气氛下搅拌反应混合物 16h。将所得混合物注入 80ml 水中并用 50ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。用半饱和的碳酸氢盐溶液和盐水依次清洗合并有机份。将有机份减压浓缩至油状残余物并再悬浮于 50ml 乙醚和 10ml 己烷中。将溶液冷却至 0°C, 并过滤来移除微量不溶物质。将 4M HCl 的二氧杂环己烷溶液缓慢添加至冷的溶液中来沉淀出固体物质。通过过滤收集固体盐并用冷乙醚清洗 2 次。接着通过将此固体在 150ml 乙酸乙酯和 100ml 碳酸氢钠水溶液之间分溶来将其溶解。分离有机份, 用盐水清洗, 经由无水硫酸钠干燥并浓缩来提供 1.8g 棕黄色油; MS(+) m/z 508.13(m+1)。

[1289] d') 2-(2, 4-二甲氧基-苄基)-4-羟基-7-苯氧基-1, 2-二氢-异喹啉-3-甲酸乙酯

[1290] 在氮气氛下将 460mg 2-[(2, 4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰甲基-氨基]-甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯溶解于 16ml 无水 THF 中并将所得溶液冷却至 -78°C。将 1.95mL 1.0M THF 中的双(三甲硅烷基)氨基锂添加至此溶液中。在 -78°C 搅拌反应物 1.5h, 并在室温下搅拌 4.5 小时。将所得溶液注入饱和氯化铵水溶液中并用乙酸乙酯萃取 3 次。用盐水清洗有机份, 经由无水硫酸钠干燥并浓缩至黄色油。用己烷中的 20-75% 乙酸乙酯梯度洗脱, 使此油在硅胶上快速过柱。在减压下将洗脱份浓缩至 373mg 黄色油, 其经测定为所要产物的烯醇和酮类互变异构体混合物; MS(+) m/z 484.20(m+23)。

[1291] e') 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸乙酯

[1292] 将 365mg 2-(2, 4-二甲氧基-苄基)-4-羟基-7-苯氧基-1, 2-二氢-异喹啉-3-甲酸乙酯溶解于 7.9ml 二氯甲烷中。将 92 μ L 亚硫酸氯添加至此溶液中。在室温下搅拌反应物 6.5h, 并接着添加 500 μ L 乙醇并另外搅拌反应物 10min。使此混合物在乙酸乙酯和碳酸氢钠之间分溶。用 0.5M HCl、水、盐水依次清洗有机份; 经由无水硫酸钠干燥, 并浓缩至 468mg 黄色油。通过快速色谱法在硅胶上用己烷中的 15-50% 乙酸乙酯梯度洗脱来纯化此油, 产生 232mg 粗产物, 此粗产物从乙醚和己烷中结晶而产生 193mg 奶白色固体; MS(+) m/z 310.08(m+1)。

[1293] f) [(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1294] 在类似于实例 D1-g 的条件下, 由 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸乙酯来制备标题化合物。

[1295] 另一替代合成途径是用于以下提供的 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸乙酯。

[1296] a'') 2-二溴甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯

[1297] 将 40ml 四氯化碳添加至装有 2-甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯(实例 D-7b') (3.05g)、N-溴琥珀酰胺(4.65g)和苄基过氧化物(115mg)的烧瓶中。在氮气下回流所得混合物 16h。滤出不溶物并浓缩。用 50ml 己烷中的 10% 乙酸乙酯稀释此油并通过硅胶垫过滤, 进一步用相同溶剂混合物继续冲洗 2 次。将滤出溶液浓缩以产生 5g 呈油状的 2-二溴甲基-4-苯氧基-苯甲酸乙酯。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 8.07(s, 1H), 7.86(d, J=9Hz, 1H), 7.74(d, J=2.4Hz, 1H), 7.41(d, J=7.6, 2H), 7.21(m, 1H), 7.08(m, 2H), 6.86(dd, J=2.5, 8.7, 1H), 4.37(q, J=7.0Hz, 2H), 1.40(t, J=7.0Hz, 3H)。

[1298] b'') 2- 甲酰基 -4- 苯氧基 - 苯甲酸乙酯

[1299] 将 2- 二溴甲基 -4- 苯氧基 - 苯甲酸乙酯 (2.07g) 溶解于四氢呋喃 (40ml) 和水 (15ml) 中。添加硝酸银 (2.56g)。将所得混合物加热至回流, 持续 5h。滤出沉淀物并用乙酸乙酯稀释反应物。分离有机层并再次用乙酸乙酯萃取水层。用饱和碳酸氢钠溶液、盐水清洗合并乙酸乙酯层并用硫酸镁干燥。浓缩后, 用己烷 (100ml) 中的 20% 乙酸乙酯稀释粗油并通过硅胶垫过滤。继续进一步冲洗 2 次。将滤出溶液浓缩以产生 1.13g 呈油状的标题化合物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 10.62 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.2, 2H), 4.41 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1300] c'') 2-(乙氧基羰甲基亚氨基 - 甲基)-4- 苯氧基 - 苯甲酸乙酯

[1301] 将无水二氯甲烷 (2ml) 添加至装有甘氨酸乙酯盐酸盐 (62mg) 的干燥烧瓶中, 继而添加三乙胺 (124 μL)。接着添加硫酸镁 (用热风器在高真空下预干燥, 100mg), 继而添加 2- 甲酰基 -4- 苯氧基 - 苯甲酸乙酯 (120mg) 的二氯甲烷 (1ml) 溶液。将装有 2- 甲酰基 -4- 苯氧基 - 苯甲酸乙酯的烧瓶进一步用 0.5ml 二氯甲烷冲洗。在氮气下室温搅拌所得的混合物 15h。过滤此混合物并用二氯甲烷冲洗。移除溶剂之后, 用乙醚 (15ml) 稀释反应物并用盐水清洗 2 次并干燥。过滤并移除溶剂, 以产生 160mg 呈油状具有良好纯度的标题化合物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 9.02 (d, J=1.2, 1H), 7.94 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.63 (d, J=2.4, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.21 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1302] d'') 4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸乙酯

[1303] 使叔丁醇钾 (47mg) 经由高真空泵于约 90℃ 干燥 1 小时以上。在氮气下, 将无水四氢呋喃 (1.4ml) 添加至叔丁醇钾中, 继而添加 2-(乙氧基羰甲基亚氨基 - 甲基)-4- 苯氧基 - 苯甲酸乙酯 (60mg) 的四氢呋喃溶液 (1.6ml) 溶液, 并进一步添加 0.5ml 四氢呋喃。混合物由橘黄色变为红色。在室温下搅拌 2.5h 后, 将混合物再回流 2.5h 并接着用水 (5ml) 使其骤冷。添加乙酸乙酯 (30ml)。分离有机相并用盐水清洗并干燥。移除溶剂以产生 26mg 呈油状具有良好纯度的标题化合物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): 与实例 D-7e') 相同。

[1304] 实例 D-8

[1305] [(4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1306] a) 1- 溴 -4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1307] 类似于实例 D-1e), 由来自于实例 D-7d) 的二羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 11.76 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.10-7.55 (m, 6H), 4.46 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)。

[1308] b) 4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1309] 类似于实例 D-7f), 由 1- 溴 -4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ¹H NMR (CDCl₃): δ = 11.76 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.10-7.52 (m, 6H), 4.49 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)。

[1310] c) [(4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1311] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -6- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ¹H NMR (DMSO-d₆): δ = 9.33 (t, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.20-7.63 (m, 7H), 4.01 (d, 2H)。

[1312] 实例 D-9

[1313] [(1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1314] a) 1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1315] 类似于实例 D-3a), 由来自实例 D-7d) 的 1,4-二羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=11.90(\text{s}, 1\text{H}), 8.37(\text{d}, 1\text{H}), 7.10\text{--}7.64(\text{m}, 7\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 1.84(\text{m}, 2\text{H}), 1.48(\text{m}, 2\text{H}), 0.99(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[1316] b) [(1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1317] 类似于实例 D-1g), 由 1-氯-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: $\delta=9.16(\text{t}, 1\text{H}), 8.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.23\text{--}7.72(\text{m}, 7\text{H}), 4.01(\text{d}, 2\text{H})$ 。

[1318] 实例 D-10

[1319] [(1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1320] a) 1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1321] 类似于实例 D-3a), 由来自实例 D-7d) 的 1,4-二羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=11.77(\text{s}, 1\text{H}), 8.25(\text{d}, 1\text{H}), 7.69(\text{d}, 1\text{H}), 7.10\text{--}7.55(\text{m}, 6\text{H}), 4.47(\text{t}, 2\text{H}), 1.85(\text{m}, 2\text{H}), 1.48(\text{m}, 2\text{H}), 0.98(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[1322] b) [(1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1323] 类似于实例 D-1g), 由 1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: $\delta=9.19(\text{t}, 1\text{H}), 8.31(\text{d}, 1\text{H}), 7.23\text{--}7.74(\text{m}, 7\text{H}), 4.00(\text{d}, 2\text{H})$ 。

[1324] 实例 D-11

[1325] [(1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1326] 类似于实例 D-1g), 由来自实例 D-7e) 的 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; $\text{MS}^-(+)$ -离子: $\text{M}+1=417.0$ 。

[1327] 实例 D-12

[1328] [(1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1329] 类似于实例 D-1g), 由来自实例 D-8a) 的 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; $\text{MS}^-(-)$ -离子: $\text{M}-1=414.9$ 。

[1330] 实例 D-13

[1331] {[7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1332] a) 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸

[1333] 类似于实例 D-1a) 由 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈合成; $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=7.89(\text{d}, 1\text{H}), 7.19(\text{d}, 1\text{H}), 7.08(\text{bs}, 3\text{H}), 6.79(\text{m}, 1\text{H}), 2.10(\text{s}, 6\text{H})$ 。

[1334] b) [5-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

[1335] 类似于实例 D-1b) 使 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸与甘氨酸反应。接着类似于实例 D-1c), 使粗产物与甲醇反应; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=7.80(\text{d}, 1\text{H}), 7.09\text{--}7.17(\text{m}, 5\text{H}), 4.40(\text{s}, 2\text{H}), 3.76(\text{s}, 2\text{H}), 2.11(\text{s}, 6\text{H})$ 。

[1336] c) 7-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1337] 在搅拌下将 0.79g 钠(34mmol) 溶解于 100ml 正丁醇中。接着将温度升高至 95℃ 至 100℃, 一次性添加 5.70g [5-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯(16.8mmol) 并在 95℃ 至 100℃ 下继续搅拌 3h。随后在真空中蒸发溶

剂,添加 25ml 2N HCl 水溶液和 100ml 乙酸乙酯并剧烈搅拌此混合物 30min,然后抽吸过滤。将有机相从滤出液中分离,经由 MgSO_4 干燥并在真空中蒸发以产生褐色胶并用甲醇湿磨。将所得的沉淀物抽吸过滤并在真空中干燥以产生 870mg 微黄色固体(A)。在真空中蒸发滤出液,溶解于少量甲醇中并在冰箱中储存整夜。将所得的沉淀物抽吸过滤并在真空中干燥以产生 246mg 微黄色固体(B)。合并 A 和 B 并通过快速柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷:乙酸乙酯(98:2)洗脱进行纯化。蒸发第一洗脱份得到 762mg 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ =8.31(bs, 1H), 8.12(d, 1H), 7.60(d, 1H), 7.35(m, 1H), 7.09(bs, 3H), 4.39(t, 2H), 2.11(s, 6H), 1.77(m, 2H), 1.44(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1338] d) 1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1339] 类似于实例 D-1e),由 7-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ =11.88(s, 1H), 8.33(m, 1H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.13-7.16(m, 3H), 4.46(t, 2H), 2.14(s, 6H), 1.83(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1340] e) 7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1341] 类似于实例 D-7f),由 1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ =11.87(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.36(d, 1H), 7.47(dd, 1H), 7.14(m, 2H), 6.87(d, 1H), 4.48(t, 2H), 2.14(s, 6H), 1.87(m, 2H), 1.47(m, 2H), 0.98(t, 3H)。

[1342] f) {[7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1343] 类似于实例 D-1g),由 7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;MS-(+)-离子:M+1=367.1。

[1344] 实例 D-14

[1345] {[1-氯-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1346] a) 1-氯-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1347] 类似于实例 D-3a),由来自实例 D-13c) 的 7-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ =11.89(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.34-7.43(m, 2H), 7.13-7.14(m, 3H), 4.47(t, 2H), 2.14(s, 6H), 1.85(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1348] b) {[1-氯-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1349] 类似于实例 D-1g),由 1-氯-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;MS-(-)-离子:M-1=398.9。

[1350] 实例 D-15

[1351] {[1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1352] 类似于实例 D-1g),由来自实例 D-13d) 的 1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;MS-(-)-离子:M-1=442.9。

[1353] 实例 D-16

[1354] [(1-溴-7-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1355] a) (5-氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸

[1356] 类似于实例 D-1b)来合成(使用 5-氯-异苯并呋喃-1,3-二酮代替相应的邻苯二甲酸作为起始物质); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ =8.01(s, 1H), 7.93(s, 2H), 4.32(s, 2H)。

[1357] b) (5-氯-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸甲酯

[1358] 类似于实例 D-1c) 由 (5- 氯 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸合成;
 ^1H NMR(CDCl_3): δ = 7.67-7.86(m, 3H), 4.43(s, 2H), 3.76(s, 3H)。

[1359] c) 7- 氯 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(A) 和 6- 氯 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(B)

[1360] 类似于实例 D-1d), 由 (5- 氯 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯合成(纯 B 通过在色谱法后从氯仿中再结晶来获得); A: ^1H NMR(CDCl_3): δ = 8.46(bs, 1H), 8.41(d, 1H), 8.10(d, 1H), 7.73(dd, 1H), 4.41(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.00(t, 3H); B: ^1H NMR(CDCl_3): δ = 8.34-8.38(m, 2H), 8.12(d, 1H), 7.64(dd, 1H), 4.42(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.00(t, 3H)。

[1361] d) 1- 溴 -7- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1362] 类似于实例 D-1e), 由 7- 氯 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.92(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 4.49(t, 2H), 1.86(m, 2H), 1.48(m, 2H), 1.00(t, 3H)。

[1363] e) [(1- 溴 -7- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1364] 类似于实例 D-1g), 由 1- 溴 -7- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS(-) - 离子: M-1=356.8。

[1365] 实例 D-17

[1366] [(1- 溴 -6- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1367] a) 1- 溴 -6- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1368] 类似于实例 D-1e), 由来自实例 D-16c) 的 6- 氯 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.88(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.19(d, 1H), 7.75(dd, 1H), 4.49(t, 2H), 1.86(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1369] b) [(1- 溴 -6- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1370] 类似于实例 D-1g), 由 1- 溴 -6- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS(-) - 离子: M-1=356.9。

[1371] 实例 D-18

[1372] [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1373] a) (1, 3- 二氧 -5- 三氟甲基 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯

[1374] 类似于实例 D-1b) 使 4- 三氟甲基 - 邻苯二甲酸与甘氨酸反应。接着类似于实例 D-1c), 使粗产物与甲醇反应; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 8.14(s, 1H), 8.02(m, 2H), 4.48(s, 2H), 3.78(s, 3H)。

[1375] b) 1, 4- 二羟基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(A) 和 1, 4- 二羟基 -6- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(B)

[1376] 类似于实例 D-1d) 由 (1, 3- 二氧 -5- 三氟甲基 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯合成; A: ^1H NMR(CDCl_3): δ = 10.47(bs, 1H), 8.76(bs, 1H), 8.72(d, 1H), 8.29(m, 1H), 7.99(m, 1H), 4.45(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.00(t, 3H); B: ^1H NMR(CDCl_3): δ = 10.48(bs, 1H), 8.44-8.57(m, 3H), 7.91(d, 1H), 4.44(t, 2H), 1.77(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.01(t, 3H)。

[1377] c) 1- 溴 -4- 羟基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1378] 类似于实例 D-1e), 由 1, 4- 二羟基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ 11.96(s, 1H), 8.52-8.56(m, 2H), 7.99(dd, 1H), 4.51(t, 2H), 1.86(m, 2H), 1.48(m, 2H), 1.00(t, 3H)。

[1379] d) [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1380] 类似于实例 D-1g), 由 1- 溴 -4- 羟基 -7- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS(-) - 离子: $M+1=391.0$ 。

[1381] 实例 D-19

[1382] [(1- 溴 -4- 羟基 -6- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1383] a) 1- 溴 -4- 羟基 -6- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1384] 类似于实例 D-1e), 由来自实例 D-18b) 的 1, 4- 二羟基 -6- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS(-) - 离子: $M+1=390.3$ 。

[1385] b) [(1- 溴 -4- 羟基 -6- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1386] 类似于实例 D-1g), 由 1- 溴 -4- 羟基 -6- 三氟甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS(-) - 离子: $M+1=390.9$ 。

[1387] 实例 D-20

[1388] [(4- 羟基 -1- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1389] a) (1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯

[1390] 类似于实例 D-1c) 由 (1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 7.84-7.91(m, 2H), 7.71-7.77(m, 2H), 4.45(s, 2H), 3.77(s, 3H)。

[1391] b. 1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1392] 类似于实例 D-1d), 由 (1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸甲酯合成(在添加盐酸前不蒸发溶剂, 不添加乙酸乙酯); ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$): δ = 10.66(bs, 1H), 10.55(bs, 1H), 8.27(d, 1H), 8.08(d, 1H), 7.72-7.92(m, 2H), 4.33(t, 2H), 1.74(m, 2H), 1.44(m, 2H), 0.93(t, 3H)。

[1393] c. 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1394] 类似于实例 D-3a), 由 1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.91(s, 1H), 8.41(m, 1H), 8.29(m, 1H), 7.83(m, 2H), 4.49(t, 2H), 1.84(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.99(t, 3H)。

[1395] d) 4- 羟基 -1- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1396] 将 1.399g 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(5mmol)和 2.86g 苯酚的混合物在 145°C 至 150°C 加热 24h。在冷却至环境温度后, 将混合物悬浮于 50ml 2N NaOH 水溶液中并用 4×25ml 乙酸乙酯萃取此混合物。用 3×25ml 2N NaOH 水溶液、50ml 盐水清洗合并有机相, 经由 MgSO_4 干燥并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上用己烷: 乙酸乙酯(9:1)和(95:5)洗脱来纯化残余物。获得 0.650g 标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.52(s, 1H), 8.32-8.39(m, 2H), 7.72-7.86(m, 2H), 7.13-7.42(m, 5H), 4.31(t, 2H), 1.69(m, 2H), 1.37(m, 2H), 0.93(t, 3H)。

[1397] e) [(4- 羟基 -1- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1398] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -1- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS-(+) - 离子: $M+1=339.1$ 。

[1399] 实例 D-21

[1400] [(1, 7- 二溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1401] a) (5- 溴 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基) - 乙酸乙酯

[1402] 将溴邻苯二甲酰亚胺(35g, 155mmol)和乙酸溴乙酯(bromoethylacetate)(31g, 186mmol)溶解于700ml 丙酮中。添加碳酸钾(64.2g, 465mmol)并在回流下搅拌所得的悬浮液18h。冷却后, 过滤此混合物。蒸发滤出液以产生48.12g (154mmol) 固体产物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.21 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1403] b) 6- 和 7- 溴 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1404] 在加热下(45-50℃)将钠(10.45g)溶解于460ml 正丁醇中。将上述酯(68g, 218mmol)溶解于460ml 正丁醇中(加热至均匀), 并接着添加至钠溶液中。在75℃下机械搅拌合并混合物1h。通过加热移除混合物并在室温下搅拌整夜。使用2N HCl 将溶液酸化至pH 约为3。通过真空过滤收集沉淀物并用水接着用甲醇清洗以产生59.4g (175mmol) 呈两种异构体混合物的产物。

[1405] c) 7- 溴 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1406] 进行硅胶快速色谱法, 将10g 上述异构混合物用二氯甲烷中的10% 乙酸乙酯洗脱以产生3g 呈白色固体的产物。MS-(+)- 离子 :M+1=342.02, 340.02。

[1407] d) 1, 7- 二溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1408] 将上述酯(2.4g, 7.1mmol)溶解于150ml 无水乙腈中。添加溴氧化磷(14.1g, 49.4mmol)。在回流下搅拌混合物3h。冷却后, 浓缩反应混合物并将残余物置于乙酸乙酯中。在有效搅拌下将乙酸乙酯混合物注入饱和碳酸氢钠溶液中。分离两相。经由硫酸镁干燥合并有机层、过滤并浓缩以产生2g 产物(5.0mmol)。MS-(+)- 离子 :M+1=403.90。

[1409] e) [(1, 7- 二溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1410] 将上述酯(0.2g, 0.5mmol)溶解于5ml 乙醇中。将甘氨酸(0.24g, 9.9mmol)和乙醇钠(0.34g, 5mmol)添加至此溶液中。

[1411] 在回流下搅拌混合物3天。蒸发混合物。将残余物溶解于水中并用乙酸乙酯清洗。使用1N HCl 水溶液酸化水层至pH=3-4, 接着用乙酸乙酯萃取。经由硫酸镁干燥有机层, 过滤并浓缩以产生0.17g 呈白色固体的产物。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (t, J=6.2Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.23 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.11 (dd, J=9.0, 1.6Hz, 1H), 4.02 (d, J=6.2Hz, 2H)。

[1412] 实例 D-22

[1413] [(7- 溴 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1414] a) 7- 溴 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1415] 将170mg (0.5mmol) 7- 溴 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(来自实例 D-21c)溶解于2ml 无水乙腈中。添加氯氧化磷(536mg, 3.5mmol)并在回流下搅拌所得的混合物4h。冷却后, 浓缩此混合物并将残余物置入乙酸乙酯中。将乙酸乙酯混合物注入饱和碳酸氢钠溶液中, 同时有效搅拌1h。分离两相。用乙酸乙酯萃取水层。经由硫酸镁干燥合并有机层、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法用二氯甲烷洗脱来纯化粗产物以产生78mg 呈白色固体的产物。MS-(+)- 离子 :M+1=359.96, 357.98。

[1416] b) [(7-溴-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1417] 类似于实例 D-21e), 使 75mg (0.21mmol) 的上述酯与甘氨酸(341mg, 4.18mmol) 和乙醇钠(143mg, 2.09mmol) 反应。获得 58mg 产物。¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 8.44 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.28 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.00 (dd, J=9.0, 1.6Hz, 1H), 4.17 (s, 2H)。

[1418] 实例 D-23

[1419] [(6-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1420] a) 6-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1421] 将 2.58g (6.40mmol) 6-和 7-溴-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯混合物(来自实例 D-21b) 溶解于 30ml 冰醋酸中。添加 10ml 冰醋酸中的钨(10%在活性碳中) 浆液。在氢气氛(气瓶压力) 下搅拌混合物 2h。通过硅藻土垫滤出催化剂并用二氯甲烷冲洗。浓缩滤出液并将残余物在二氯甲烷中湿磨。通过过滤和使用(3/1) 己烷/乙酸乙酯的硅胶色谱法收集不溶固体以产生 192mg 产物。MS(-)-离子:M-1=324.11, 322.13。

[1422] b) [(6-溴-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1423] 类似于实例 D-21e), 使 178mg (0.55mmol) 的上述酯与甘氨酸(1.23g, 16.43mmol) 和乙醇钠(746mg, 10.96mmol) 反应。进一步用 30ml 甲醇湿磨所获得的产物来产生 58mg 产物。¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.8Hz), 7.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.14 (s, 2H)。

[1424] 实例 D-24

[1425] [(1-溴-7-氟-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1426] a) (5-氟-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙酸甲酯

[1427] 将 5-氟-异苯并呋喃-1,3-二酮(3.68g, 22.15mmol) 和甘氨酸(1.66g, 22.15mmol) 的固体混合物在 200-220°C 下搅拌 5min。冷却后, 将其溶解于 25ml 丙酮中。添加硫酸二甲酯(4.19g, 33.23mmol) 和碳酸钾(4.59g, 33.23mmol)。在回流下搅拌此混合物 2h。冷却后, 将其用 100ml 乙酸乙酯稀释。滤出不溶物并浓缩滤出液。将残余物置于 200ml 乙酸乙酯中并用水和盐水清洗。经由硫酸镁干燥乙酸乙酯层、过滤并浓缩以产生 5.1g 产物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, J=8.2, 4.3Hz, 1H), 7.54 (dd, J=6.8, 2.2Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)。

[1428] b) 7-氟-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(A) 和 6-氟-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(B)

[1429] 类似于实例 D-21b, 在 95-100°C 下将 3.0g (12.66mmol) 上述酯重排 2h, 以产生 2.5g 呈异构体混合物的产物。通过硅胶色谱法用二氯甲烷中的 5-20% 乙酸乙酯洗脱来纯化异构混合物。浓缩第一洗脱份并从 60ml 乙醇中再结晶以产生 268mg 固体产物(A)。浓缩第二洗脱份以产生 313mg 固体产物(B)。对于产物 A: MS(-)-离子:M-1=278.02; 对于产物 B: MS(-)-离子:M-1=278.03。

[1430] 可在硅胶 TLC 板上用二氯甲烷中的 10% 乙酸乙酯来测量异构体 A 和 B 的区别: A: R_f 值约为 0.79; B: R_f 值约为 0.53。

[1431] c) 1-溴-7-氟-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1432] 类似于实例 D-21d (使用二氯甲烷中的 10% 甲醇来代替乙酸乙酯) 来溴化 250mg (0.90mmol) 上述酯(A) 以产生 156mg 固体产物。MS(+)-离子:M+1=344.00, 341.99。

[1433] d) [(1- 溴 -7- 氟 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1434] 类似于实例 D-21e, 使 60mg (0.18mmol) 上述酯与甘氨酸反应(反应时间为 48h)。使用二氯甲烷中的 10% 甲醇来萃取此产物。经由硫酸镁干燥有机层、过滤并浓缩以产生 50mg 产物。MS(-) - 离子 :M-1=343.02, 340.92; ^1H NMR(200MHz, 丙酮 -d₆) δ 13.56(s, 1H), 8.81(br s, 1H), 8.43(dd, J=9.0, 5.4Hz, 1H), 7.79(m, 2H), 4.29(d, J=6.2Hz, 2H)。

[1435] 实例 D-25

[1436] [(7- 氟 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1437] 将 42mg (0.12mmol) 上述羧酸溶解于 5ml (4/1) 甲醇 / 水中。添加碳酸钠(13mg, 0.12mmol) 和钯(湿, 活性碳上 10% 干燥质)(40mg)。在氢气氛(气瓶压力)下搅拌混合物 2h。通过硅藻土垫滤出催化剂并用 10ml (4/1) 甲醇 / 水并接着用 2ml 水冲洗。浓缩滤出液以移除大多数甲醇并通过 1N HCl 酸化至 pH=3-4。通过过滤收集沉淀物并在高真空下干燥以产生 14mg 产物。MS(-) - 离子 :M-1=262.99; ^1H NMR(200MHz, CD₃OD) δ 8.69(s, 1H), 8.38(d, J=9.0, 5.5Hz, 1H), 7.24(dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 4.14(s, 2H)。

[1438] 实例 D-26

[1439] [(1- 氯 -7- 氟 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1440] a) 1- 氯 -7- 氟 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1441] 将 135mg (0.48mmol) 7- 氟 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(来自实例 D-24b 的产物 A) 溶解于 3ml 无水乙腈中。添加氯化氧化磷(1.24g, 8.07mmol)。在回流下搅拌此混合物 6h。冷却后, 将其浓缩并悬浮于 10ml 饱和碳酸氢钠水溶液中。搅拌 1h 并用二氯甲烷中的 5% 甲醇萃取。用盐水清洗有机层, 经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法用二氯甲烷洗脱来纯化粗残余物以产生 58mg 产物。MS(-) - 离子 :M-1=296.12。

[1442] b. [(1- 氯 -7- 氟 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1443] 类似于实例 D-21e, 使 55mg (0.19mmol) 上述酯与甘氨酸反应。酸化后, 用二氯甲烷中的 10% 甲醇萃取。用盐水清洗有机层, 经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩。通过在二氯甲烷中的 10% 甲醇上的制备 TLC 纯化残余物以产生 6mg 产物。 ^1H NMR(200MHz, 丙酮 -d₆) δ 13.59(s, 1H), 8.90(br s, 1H), 8.47(dd, J=9.0, 5.1Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 7.81(m, 1H), 4.28(d, J=6.2Hz, 2H)。

[1444] 实例 D-27

[1445] [(氯 -4- 羟基 - 苯并 [g] 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1446] a) (1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 苯并 [f] 异吲哚 -2- 基) - 乙酸乙酯

[1447] 类似于实例 D-21a, 使 2g (10.1mmol) 苯并 [f] 异吲哚 -1, 3- 二酮和溴乙酸乙酯反应。在乙酸乙酯和水之间分溶而获得粗产物。用盐水清洗有机层, 经由硫酸镁干燥, 过滤并蒸发以产生 2.68g (9.5mmol) 产物。 ^1H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 8.36(s, 2H), 8.05(m, 2H), 7.68(m, 2H), 4.49(s, 2H), 4.22(q, J=7.0Hz, 2H), 1.29(t, 7.0Hz, 3H)。

[1448] b) 1, 4- 二羟基 - 苯并 [g] 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1449] 类似于实例 D-21b, 将 2.6g (9.2mmol) 上述异吲哚酯重排以产生 1.23g (3.9mmol) 产物。 ^1H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 10.73(br s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.24(br s, 1H), 8.06(m, 2H), 7.68(m, 2H), 4.24(t, J=6.6Hz, 2H), 1.80(m, 2H), 1.47(m, 2H), 1.00(t, J=7.4Hz

, 3H)。

[1450] c) 1- 氯 -4- 羟基 - 苯并 [g] 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1451] 类似于实例 D-22a 但不使用乙腈作为共溶剂来使 1g (3.2mmol) 上述酯和 5ml 氯化磷反应以产生 0.88g (2.7mmol) 产物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 12.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 4.51 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1452] d) [(氯 -4- 羟基 - 苯并 [g] 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1453] 类似于实例 D-21e, 使 0.88g (2.7mmol) 上述酯与甘氨酸反应。酸化后通过过滤收集所得沉淀物并在高真空中干燥以产生 0.30g (0.9mmol) 产物。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 3.94 (d, J=5.4Hz, 2H)。

[1454] 实例 D-28

[1455] [(1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1456] a) 1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1457] 将 2g (7.7mmol) 1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (来自实例 D-20b) 溶解于 100ml 乙腈中。将 15.4g (53.6mmol) 溴氧化磷添加至溶液中并在 80℃ 搅拌混合物 64h。将 100ml 水添加至混合物并使混合物离开热源。使混合物在乙酸乙酯与水之间分溶。分离两相并用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层、用盐水清洗、经由硫酸镁干燥、过滤并蒸发。通过硅胶快速色谱法纯化残余物以产生 0.1g (0.3mmol) 产物。¹H NMR (200MHz, CDCl₃) δ 11.89 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.49 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1458] b) [(1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1459] 类似于实例 D-21e, 将 g (0.3mmol) 上述异喹啉酯与甘氨酸反应以产生 0.08g (0.2mmol) 的产物。¹H NMR (200MHz, CD₃OD) δ 8.94 (br s, 1H), 8.34 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.86 (m, 2H), 4.18 (d, J=6.2Hz, 2H)。

[1460] 实例 D-29

[1461] [(4- 羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1462] 根据类似于实例 D-37 中详细描述的程序, 由 [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸 (实例 D-33) 来制备标题化合物。最终产物通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中 0 至 15% 的甲醇和 0.5% 的乙酸梯度洗脱所要产物来纯化; MS(-): m/z 321.00 (M-1)。

[1463] 实例 D-30

[1464] [(4- 羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1465] 根据类似于实例 D-37 中详细描述的程序, 由 [(1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸 (实例 D-34) 来制备标题化合物。最终产物通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中 0 至 15% 的甲醇和 0.5% 的乙酸梯度洗脱所要产物来纯化; MS(-): m/z 321.02 (M-1)。

[1466] 实例 D-31

[1467] [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1468] a) (5- 溴 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基)- 乙酸甲酯

[1469] 将 50.3g 4- 溴邻苯二甲酰亚胺、92.0g 碳酸钾和 24.5ml 溴乙酸甲酯添加至 888ml 丙酮中。将所得混合物加热至回流温度,持续 24h,并接着冷却至室温。通过精细玻璃烧结过滤器过滤此混合物来移除所有固体物质,并接着在真空下浓缩此溶液以提供 66g 呈白色固体的所要产物;¹H NMR(CDC1₃): δ=3.76(s, 3H), 4.43(s, 2H), 7.71-7.75(m, 1H), 7.85-7.90(dd, 1H), 8.00(m, 1H)。

[1470] b) (1, 3- 二氧 -5- 苯基 -1, 3- 二氢 - 异吡啶 -2- 基)- 乙酸甲酯

[1471] 将 6.0g 上述溴邻苯二甲酰亚胺产物溶解于 70ml 乙二醇二甲醚中。将 3.7g 苯基硼酸、13g 碳酸铯和 2g 四(三苯基膦)钯(0)添加至此溶液中。在氮气氛围下于 65℃搅拌此混合物 48h。将所得混合物注入 250ml 半饱和碳酸氢钠水溶液中并接着用 200ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。依次用 200ml 水、饱和碳酸氢钠和盐水溶液清洗合并有机份并接着经由硫酸钠干燥。将溶液浓缩至残余物(11g),其通过色谱法在硅胶上使用己烷中 0 至 25% 的乙酸乙酯梯度洗脱所要产物来纯化。获得 1.1g 纯化产物;MS(+):m/z 296.02(M+1)

[1472] c) 1, 4- 二羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(A) 和 1, 4- 二羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(B)

[1473] 将 1.4g 上述产物添加至 18.8ml 0.5N 正丁醇钠的正丁醇溶液中。将所得混合物加热至 100℃,持续 2h,并接着冷却至室温。将混合物注入 100ml 0.5N 盐酸水溶液中并用 100ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。过滤合并有机萃取物以移除任何不溶物质并接着依次用水和盐水清洗。经由硫酸钠干燥此溶液并在真空下浓缩至残余物(1.1g),其通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中的 0 至 20% 乙酸乙酯梯度洗脱两个主要产物来纯化(R_f异构体 A=0.64, R_f B=0.48;15% 乙酸乙酯:85% 二氯甲烷)。

[1474] 异构体 A:397mg;MS(+):m/z 388.11(M+1)

[1475] 异构体 B:195mg;MS(+):m/z 388.10(M+1)

[1476] d) 1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1477] 在类似于实例 D-39d 中详细描述的条件下,使用上述异构体 B 1, 4- 二羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯来制备标题化合物;MS(+):m/z 356.06(M+1)

[1478] e) [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1479] 如下获得标题化合物:将 95mg 上述酯和 300mg 甘氨酸悬浮于 5.4ml 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液中。将此混合物加热至回流温度,持续 42h,并接着冷却至室温。用 30ml 碳酸氢盐水溶液稀释混合物并用 30ml 乙酸乙酯清洗。用 6N 盐酸水溶液将此水溶液酸化至 pH 值为 3,并接着用 35ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。经由硫酸钠干燥合并有机萃取物并在真空下浓缩以产生 73mg 呈白色固体的所要产物;MS(-):m/z 354.99(M-1)。

[1480] 实例 D-32

[1481] [(1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1482] 根据类似于实例 D-39d 和 D-39e 中详细描述的程序,由 1, 4- 二羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(实例 D-33c 异构体 A) 来制备标题化合物。

[1483] 1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯;MS(+):m/z 356.09(M+1)

[1484] [(1- 氯 -4- 羟基 -7- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸;MS(-):m/z 355.01(M-1)

[1485] 实例 D-33

[1486] [(1-溴-4-羟基-6-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1487] 将 161mg 1,4-二羟基-6-苯基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-33c 异构体 B) 悬浮于 3ml 无水乙腈中。添加 896mg 溴氧化磷,并将此混合物加热至回流温度,持续 5h。将混合物冷却至室温,减压浓缩至残余物并悬浮于 40ml 乙酸乙酯和 40ml 碳酸氢钠半饱和水溶液的混合物中。迅速搅拌两相混合物 10min,并接着用 40ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。在真空下浓缩合并有机萃取物并通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中的 0-5% 乙酸乙酯梯度洗脱一个主要份来纯化。回收 26mg 物质并直接用于下一反应。

[1488] 将残余物和 58mg 甘氨酸悬浮于 1.4ml 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液中。将混合物加热至回流,持续 18h,接着冷却至室温并减压浓缩至大约 0.5ml。用 30ml 水稀释混合物并用 6N 盐酸水溶液酸化至 pH 值为 3。收集所得沉淀物并用冷水清洗 2 次。在真空下干燥固体产物而得到 16mg 所要产物;MS(-):m/z 398.90, 400.92 (M-1, M+1;Br 同位素)。

[1489] 实例 D-34

[1490] [(1-溴-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1491] 使用类似于实例 D-35 中详细描述的条件,由 1,4-二羟基-7-苯基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-33c 异构体 A) 来制备标题化合物。最终产物通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中 0 至 10% 的甲醇和 0.5% 的乙酸梯度洗脱所要产物来纯化;MS(-):m/z 398.91, 400.95 (M-1, M+1;Br 同位素)。

[1492] 实例 D-35

[1493] [(4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1494] 将来自实例 D-39e 的 200mg [(1-氯-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸悬浮于 12ml MeOH 和 4ml 水的溶液中。添加 45mg 碳酸钠和 100mg 10 重量% 钯/活性碳并在由充有氢气的球提供的氢气氛下搅拌此混合物 18h。用甲醇和碳酸氢钠水溶液稀释所得混合物并接着通过硅藻土垫过滤。减压浓缩此溶液至大约 6ml,接着用半饱和碳酸氢盐溶液稀释至 30ml,并接着用浓盐酸水溶液酸化至 pH 值为 3。用 30ml 乙酸乙酯分 3 次萃取水溶液。经由硫酸钠干燥合并有机萃取物并减压浓缩以提供 107mg 呈白色固体的所要产物;MS(+):m/z 323.08 (M+1)。

[1495] 实例 D-36

[1496] [(4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1497] 使用类似于实例 D-37 中详细描述的条件,由 [(1-氯-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(实例 D-40) 来制备标题化合物;MS(+):m/z 323.06 (M+1)。

[1498] 实例 D-37

[1499] [(1-氯-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1500] a) 联苯基-2,3-二甲酸

[1501] 将 15g of 2-甲基-3-联苯基甲醇和 75mg 溴化十六烷基三甲基铵添加至 150ml 水中,并在冰浴中将所得混合物冷却至 0℃。将 48g 高锰酸钾添加至冷混合物中并在 0℃ 下搅拌反应物 10min,在室温下搅拌 16h,接着在 70℃ 下搅拌 48h。通过硅藻土垫过滤含有黑色固体的澄清溶液,并用 100ml 二氯甲烷清洗。接着用 6N 盐酸水溶液将此水溶液酸化至 pH 值为 3,并接着用 150ml 乙酸乙酯分 4 次萃取。经由无水硫酸钠干燥合并有机份,并浓缩至

12.9g 产物;¹HNMR(d₆-DMSO): δ =7.28-7.46(m, 5H), 7.51-7.61(m, 2H), 7.84-7.89(dd, 1H), 13.0(s, 2H)。

[1502] b) (1, 3- 二氧 -4- 苯基 -1, 3- 二氢 - 异喹啉 -2- 基)- 乙酸甲酯

[1503] 用研钵将 10.5g 上述二元酸和 3.25g 甘氨酸混和并研碎并接着在保持于 210 至 230℃ 之间的油浴中加热 15min。冷却此混合物并将所得固体直接用于下一反应。

[1504] 将 7.4g 碳酸钾和 5.7ml 硫酸二甲酯添加至来自上述反应的粗邻苯二甲酰亚胺产物溶于 125ml 丙酮的溶液中。将此混合物加热至回流温度,持续 24h,并接着冷却至室温。用 500ml 水清洗此混合物并用 500ml 乙酸乙酯萃取 3 次。用盐水清洗合并有机份并经由硫酸钠干燥。浓缩此溶液并将所得固体从乙酸乙酯中结晶以得到 5.0g 浅黄色固体;¹HNMR(CDCl₃): δ =3.74(s, 3H), 4.40(s, 2H), 7.91-7.43(m, 8H)。

[1505] c) 1, 4- 二羟基 -8- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(A) 和 1, 4- 二羟基 -5- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(B)

[1506] 将 5.07g 上述产物添加至 68.8ml 0.5N 正丁醇钠的正丁醇溶液中。将所得混合物加热至 95℃,持续 4h,并接着冷却至室温。添加 2.1ml 乙酸并减压浓缩此混合物至大约 15ml 体积。用半饱和碳酸氢钠溶液稀释粗产物并用乙酸乙酯萃取 3 次。用水、接着用盐水清洗合并有机份并经由硫酸钠干燥。浓缩此溶液并通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中的 0 至 25% 乙酸乙酯梯度洗脱两个主要份来纯化残余物(5.3g)(R_f异构体 A=0.68, R_fB=0.52, 15% 乙酸乙酯:85% 二氯甲烷):

[1507] 异构体 A, 2.19g;MS(+)*m/z* 338.15(M+1)

[1508] 异构体 B, 1.22g;MS(+)*m/z* 388.04(M+1)

[1509] d) 1- 氯 -4- 羟基 -5- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1510] 将 500mg 来自上述反应的异构体 B 悬浮于 5ml 氯氧化磷中并加热至 100℃,持续 1h。冷却反应混合物,减压浓缩至残余物并接着用 30ml 水和 30ml 乙酸乙酯稀释,同时迅速搅拌。监控水相的 pH 并通过添加碳酸氢钠将 pH 值调整至约为 7。搅拌两相混合物 30min,并接着用 30ml 乙酸乙酯萃取 3 次。用饱和碳酸氢钠溶液和盐水清洗合并有机份并接着经由硫酸钠干燥。减压浓缩此溶液,并通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中的 5 至 20% 乙酸乙酯梯度洗脱一个主要份来纯化残余物(494mg)。获得 442mg 纯化产物;MS:(+)*m/z* 355.99(M+1)。

[1511] e) [(1- 氯 -4- 羟基 -5- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1512] 将 435mg 上述酯和 1.0g 甘氨酸悬浮于 24.4ml 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液中。将混合物加热至回流,持续 18h,接着冷却至室温并减压浓缩至大约 5ml。用 50ml 水稀释混合物并用 1N 盐酸水溶液酸化至 pH 值为 3。收集所得沉淀物并用冷水清洗 2 次。在真空下干燥固体产物而得到 414mg 产物;MS(+)*m/z* 356.99(M+1)。

[1513] 实例 D-38

[1514] [(1- 氯 -4- 羟基 -8- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[1515] 使用类似于实例 D-39d 和 D-39e 中详细描述的条件,由 1, 4- 二羟基 -8- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(实例 D-39c 异构体 A) 来制备标题化合物。

[1516] 1- 氯 -4- 羟基 -8- 苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯;MS(+):*m/z* 356.05(M+1)

[1517] [(1- 氯 -4- 羟基 -8- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸;MS(+):*m/z*

356.99 (M+1)

[1518] 实例 D-39

[1519] [(1-溴-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1520] a) 1-溴-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1521] 将来自实例 D-39c 异构体 B 的 411mg 1,4-二羟基-5-苯基-异喹啉-3-甲酸丁酯悬浮于 15ml 无水乙腈中。添加 2.0g 溴氧化磷并将反应混合物加热至回流,持续 3.5h。冷却反应混合物并将其注入 75ml 0℃的饱和碳酸氢钠水溶液中。搅拌此混合物 5min,并接着用 75ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。用盐水清洗合并有机份,经由硫酸钠干燥并减压浓缩。通过色谱法在硅胶上使用己烷中的 0 至 25%乙酸乙酯梯度洗脱作为一个主要份的产物来纯化残余物(434mg)。获得 480mg 所要产物;MS(+):m/z 422.02 (M+23)。

[1522] b) [(1-溴-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1523] 如下获得标题化合物:将 200mg 上述酯和 412mg 甘氨酸悬浮于 10ml 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液中。将混合物加热至回流,持续 24h,接着冷却至室温并减压浓缩至大约 3ml。用 50ml 水稀释混合物并用 1N 盐酸水溶液酸化至 pH 值为 3。收集所得沉淀物并用冷水清洗 2 次。在真空下干燥固体产物而得到 188mg 产物;MS(-):m/z 398.96, 400.95 (M-1, M+1;Br 同位素)。

[1524] 实例 D-40

[1525] [(1-溴-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1526] 使用类似于实例 D-41 中详细描述的条件,由 1,4-二羟基-8-苯基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-39c 异构体 A)来制备标题化合物。

[1527] 1-溴-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-甲酸丁酯;MS(+):m/z 400.00, 402.03 (M+1, M+3;Br 同位素)。

[1528] [(1-溴-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;MS(-):m/z 398.95, 400.98 (M-1, M+1;Br 同位素)

[1529] 实例 D-41

[1530] [(1-乙基硫基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1531] a) 1-乙基硫基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1532] 将 52mg 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-20c)溶解于 2ml 乙硫醇中并在密封管中于 70℃加热 24h,并在 100℃加热 48h。在真空下浓缩所得溶液并通过色谱法在硅胶上使用己烷中的 0 至 20%乙酸乙酯梯度洗脱产物来纯化残余物(54mg)。获得 25mg 产物;MS(+):m/z 306.06 (M+1)

[1533] b) [(1-乙基硫基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1534] 在类似于实例 D-39e 中详细描述的条件下,使用上述酯来获得标题化合物;MS(-):m/z 304.98 (M-1)。

[1535] 实例 D-42

[1536] {[4-羟基-1-(4-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1537] 将 1ml 4-甲氧基苯硫醇添加至 100mg[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730,揭示为 N-((1-氯-4-羟基异喹啉-3-基)羰基)甘氨酸)溶于 1ml N,N-二甲基甲酰胺中的溶液中。将此溶液于 120 至 130℃下在密封管中加热 72h。

接着将溶液在真空下浓缩。通过色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中的 0 至 15% 甲醇和 0.5% 乙酸梯度洗脱产物来纯化所得残余物 (76mg)。获得 6mg 产物; MS(+) m/z 385.05 (M+1)

[1538] 实例 D-43

[1539] [(1-氯-4-羟基-7-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1540] a) (5-碘-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙酸

[1541] 使 10g 4-碘-邻苯二甲酸和 2.63g 甘氨酸密切混和并将此混合物加热至 200°C, 持续 10min。冷却后, 用乙酸乙酯萃取固体反应混合物, 在浓缩后产生 6.40g 棕黄色固体: MS(-)-离子, 质子 NMR (200MHz, 甲醇-d₄): δ 8.26-8.18 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 4.39 (s, 1H)。

[1542] b) (5-碘-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙酸甲酯

[1543] 用 25ml 回流丙酮中的 2.7g 硫酸二甲酯和 3.0g 碳酸钾酯化 6.4g 实例 D-55a) 的甲酸产物 3h。用乙酸乙酯稀释反应混合物、过滤并浓缩。将残余物溶解于新鲜乙酸乙酯中并清洗(水、盐水)有机层并经由硫酸钠干燥。浓缩干燥的经过滤乙酸乙酯溶液来产生 5.8g 微黄色固体。质子 NMR (200MHz, 氯仿-d) : δ 8.24-8.20 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.62-7.56 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H)。

[1544] c) 4-羟基-7-碘-1-氧-1,2-二氢异喹啉-3-甲酸丁酯和 4-羟基-6-碘-1-氧-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1545] 在氮气氛下于 65°C 将 0.40g 新鲜切开的钠金属溶解于 22ml 正丁醇中。将 3.0g (5-碘-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙酸甲酯在 22ml 正丁醇中的混合物添加至丁醇钠溶液中并将反应混合物加热至 80°C, 持续 2h。用 100ml 1M 盐酸酸化冷却的反应混合物来产生固体沉淀物。通过过滤收集固体并通过硅胶色谱法(洗脱液: 19:1 二氯甲烷: 乙酸乙酯)分离来产生 0.219g 4-羟基-7-碘-1-氧-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯: MS(-)-离子, $M-1=386.0\text{amu}$ 和 0.150g 4-羟基-6-碘-1-氧-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯: MS(-)-离子, $M-1=386.0\text{amu}$ 。

[1546] d) 1-氯-4-羟基-7-碘-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1547] 在室温下将 0.215g 4-羟基-7-碘-1-氧-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯添加至 5ml POCl₃ 中。将混合物回流 3h 并在真空下移除 POCl₃。将残余物溶解于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液清洗此溶液、干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩以产生 0.205g 白色固体: 质子 NMR (200MHz, 氯仿-d) δ 11.91 (s, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 4.49 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.60-1.39 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1548] e) [(1-氯-4-羟基-7-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1549] 将 0.095g 1-氯-4-羟基-7-碘-异喹啉-3-甲酸丁酯添加至 0.263g 甘氨酸在 4.7ml 0.5M 甲醇钠中的混合物中并回流此反应混合物 18h。浓缩此混合物, 将残余物溶解于水中并用 1M 盐酸酸化此溶液。用乙酸乙酯萃取沉淀物并用水清洗有机层、干燥(MgSO₄)、过滤并浓缩以产生 0.079g 浅黄色产物: MS(-)-离子, $M-1=406.9\text{amu}$ 、

[1550] 实例 D-44

[1551] [(1-氯-4-羟基-6-碘-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1552] a) 1-氯-4-羟基-6-碘-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1553] 类似于实例 D-43d), 使 0.150g 4-羟基-6-碘-1-氧-1,2-二氢-异喹啉-3-甲

酸丁酯与 5ml POCl_3 反应以提供 0.057g 浅白色固体 : 质子 NMR (200MHz, 氯仿 -d) : δ 11.9 (s, 1H), 8.89 (m, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.97 (m, 1H), 4.5 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.65-1.4 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1554] b) [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 碘 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1555] 在类似于实例 D-55e) 的条件下, 使 0.053g 来自于实例 D-44a) 的丁酯与 0.147g 甘氨酸在 2.6ml 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液中的混合物反应来产生 0.047g 呈奶白色固体的产物 : MS-(-) - 离子, $M-1=406.9\text{amu}$ 。

[1556] 实例 D-45

[1557] [(4- 羟基 -7- 碘 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1558] a) 4- 羟基 -7- 碘 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1559] 将 0.100g 来自实例 D-43d) 的产物溶解于 1.5ml 含有 0.015g 红磷和 56 微升氢碘酸 ($d=1.701\text{g/ml}$) 的冰醋酸中。回流反应混合物 1h, 用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土塞过滤。用饱和硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液清洗滤出液、干燥 (MgSO_4)、过滤并浓缩以产生粗产物。对粗产物使用硅胶色谱法 (洗脱液 : 99 : 1 CH_2Cl_2 - 乙酸乙酯) 来产生 0.073g 白色固体。质子 NMR (200MHz, 氯仿 -d) : δ 11.9 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 4.48 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H), 0.99 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1560] b) [(4- 羟基 -7- 碘 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1561] 类似于实例 D-55e), 使来自实例 D-45a) 的丁酯与 0.142g 甘氨酸在 2.5ml 0.5M 甲醇钠甲醇溶液中的混合物反应来获得 0.042g。MS-(-) - 离子, $M-1=373.0\text{amu}$ 。

[1562] 实例 D-46

[1563] [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1564] a) 4- 羟基 -7- 甲基 -1- 氧 -1, 2- 二氢 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1565] 在类似于实例 D-43a) -D-43c) 的反应顺序之后, 5.0g 4- 甲基 - 邻苯二甲酸产生 0.213g 4- 羟基 -7- 甲基 -1- 氧 -1, 2- 二氢 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 : MS-(-) - 离子, $M-1=274.1\text{amu}$ 。

[1566] b) 1- 溴 -4- 羟基 -7- 甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1567] 将来自实例 D-46a) 的 0.210g 酯产物添加至 3.5ml 乙腈中。添加 1.52g 溴氧化磷并将此混合物回流 6h, 冷却并溶解于乙酸乙酯中。用饱和 NaHCO_3 水溶液清洗乙酸乙酯溶液、干燥 (MgSO_4)、过滤并浓缩以产生 0.266g 粗产物。对粗产物使用硅胶色谱法 (洗脱液 : 二氯甲烷) 以产生 0.094g 白色固体 : 质子 NMR (200MHz, 氯仿 -d) : δ 11.85 (s, 1H), 8.30-8.20 (d, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 4.47 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 2H), 1.00 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H)。

[1568] c) [(1- 溴 -4- 羟基 -7- 甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1569] 类似于实例 D-55e), 使 0.094g 来自实例 D-46b) 的丁酯与 0.312g 甘氨酸在 5.5ml 0.5M 甲醇钠甲醇溶液中的混合物反应来产生 0.083g 奶白色固体 : MS-(-) - 离子, $M-1=339.0\text{amu}$ 。

[1570] 实例 D-47

[1571] [(1- 溴 -7- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1572] a) 1- 溴 -7- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1573] 类似于实例 D-46b), 使 0.150g 7- 丁氧基 -4- 羟基 -1- 氧 -1, 2- 二氢 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯与溴氧化磷反应以产生 0.105g 奶白色固体: 质子 NMR(200MHz, 氯仿 -d) : δ 11.82(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.26(d, 1H), 7.35(dd, 1H), 7.19(d, 1H), 4.49(t, J=7Hz, 2H), 4.12(t, J=7Hz, 2H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.70-1.40(m, 4H), 1.05-0.95(m, 6H)。

[1574] b) [(1- 溴 -7- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1575] 类似于实例 D-11e), 使 0.100g 来自实例 D-47a) 的丁酯与甘氨酸在甲醇钠甲醇溶液中的混合物反应以产生 0.094g 白色固体: MS-(-) - 离子, M-1=397.0amu。

[1576] 实例 D-48

[1577] [(1- 溴 -6- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1578] a) 1- 溴 -6- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1579] 类似于实例 D-46b), 使 0.175g 6- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯与溴氧化磷反应以产生 0.073g 白色固体: 质子 NMR(200MHz, 氯仿 -d) : δ 11.84(s, 1H), 8.13(d, 1H), 7.60(m, 1H), 7.42-7.35(m, 1H), 4.48(t, J=7Hz, 2H), 4.15(t, J=7Hz, 2H), 1.95-1.75(m, 4H), 1.65-1.40(m, 4H), 1.05-0.95(m, 6H)。

[1580] b) [(1- 溴 -6- 丁氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1581] 类似于实例 D-43e), 使 0.068g 来自实例 D-48a) 的丁酯与甘氨酸在甲醇钠甲醇溶液中的混合物反应以产生 0.063g 奶白色固体: MS-(-) - 离子, M-1=397.0amu。

[1582] 实例 D-49

[1583] [(6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸

[1584] 将 0.33g 6- 苄氧基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸、0.5ml 三乙胺、0.400g HATU 和 0.165g N- 甲基 - 氨基 - 乙酸乙酯盐酸盐于 15ml 二氯甲烷中混和并在室温下搅拌反应混合物 18h 以在硅胶色谱法后产生 0.232g 奶白色固体, MS-(+) - 离子: 429.0amu。将 0.208g 此中间产物溶解于 10ml NaOH 甲醇溶液(1.5M) 中并在室温下搅拌此混合物 3h。用旋转式蒸发器移除溶剂, 将残余物溶解于水中并用 50ml 乙酸乙酯萃取水层。用 HCl 水溶液将水层酸化至 pH=1 以产生固体沉淀物。通过抽吸过滤收集固体, 用水清洗并在真空烘箱(80℃) 中干燥以产生 0.180g 白色固体: MS-(+) - 离子: 401.0amu。

[1585] 实例 D-50

[1586] [(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸

[1587] 类似于实例 D-49, 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸来制备: MS-(+) - 离子: 294.9amu。

[1588] 实例 D-51

[1589] [(1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸

[1590] 类似于实例 D-49, 由 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸来制备: MS-(+) - 离子: 353.0amu。

[1591] 实例 D-52

[1592] [(1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 甲基 - 氨基] - 乙酸

[1593] 类似于实例 D-49, 由 1- 氯 -4- 羟基 -7- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸来制备: MS-(+) - 离子: 353.0amu。

[1594] 实例 D-53

[1595] [羧甲基 -(1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基]- 乙酸

[1596] 类似于实例 D-49, 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸和 (乙氧基羰甲基 - 氨基)- 乙酸乙酯来制备 :MS-(+)- 离子 :339.0amu。

[1597] 实例 D-54

[1598] [羧甲基 -(1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基]- 乙酸

[1599] 类似于实例 D-49, 由 1- 氯 -4- 羟基 -6- 异丙氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸和 (乙氧基羰甲基 - 氨基)- 乙酸乙酯来制备 :MS-(+)- 离子 :397.0amu。

[1600] 实例 D-55

[1601] {[4- 羟基 -1-(萘 -2- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1602] a) 4- 羟基 -1-(萘 -2- 基氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1603] 类似于实例 D-20d), 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和萘 -2- 醇合成 ; MS-(+)- 离子 :M+1=388.1。

[1604] b) {[4- 羟基 -1-(萘 -2- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1605] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -1-(萘 -2- 基氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成 ; MS-(+)- 离子 :M+1=389.1。

[1606] 实例 D-56

[1607] {[4- 羟基 -1-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1608] a) 4- 羟基 -1-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1609] 类似于实例 D-20d), 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和吡啶 -3- 醇合成 ; MS-(+)- 离子 :M+1=339.1。

[1610] b) {[4- 羟基 -1-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1611] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -1-(吡啶 -3- 基氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成 ; MS-(+)- 离子 :M+1=340.1。

[1612] 实例 D-57

[1613] {[4- 羟基 -1-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1614] a) 4- 羟基 -1-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1615] 类似于实例 D-20d), 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和 4- 甲氧基 - 苯酚合成 ;MS-(+)- 离子 :M+1=368.1。

[1616] b) {[4- 羟基 -1-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1617] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -1-(4- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成 ;MS-(+)- 离子 :M+1=369.1。

[1618] 实例 D-58

[1619] {[4- 羟基 -1-(3- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1620] a) 4- 羟基 -1-(3- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1621] 类似于实例 D-20d), 由 1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯和 3- 甲氧基苯酚合成 ;MS-(+)- 离子 :M+1=368.1。

[1622] b) {[4- 羟基 -1-(3- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1623] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -1-(3- 甲氧基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合

成;MS-(-)-离子:M-1=367.0。

[1624] 实例 D-59

[1625] {[1-(3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1626] a) 1-(3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1627] 类似于实例 D-20d), 由 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 3-氟苯酚合成;
MS-(+)-离子:M+1=356.1。

[1628] b) {[1-(3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1629] 类似于实例 D-1g), 由 1-(3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;
MS-(+)-离子:M+1=357.09。

[1630] 实例 D-60

[1631] {[1-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1632] a) 1-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1633] 类似于实例 D-20d), 由 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 4-氟苯酚合成;
MS-(+)-离子:M+1=356.1。

[1634] b) {[1-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1635] 类似于实例 D-1g), 由 1-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;
MS-(+)-离子:M+1=357.0。

[1636] 实例 D-61

[1637] {[1-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1638] a) 1-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1639] 类似于实例 D-20d), 由 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 2-氟苯酚合成;
MS-(+)-离子:M+1=356.1。

[1640] b) {[1-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1641] 类似于实例 D-1g), 由 1-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;
MS-(+)-离子:M+1=357.11。

[1642] 实例 D-62

[1643] {[4-羟基-1-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1644] a) 4-羟基-1-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1645] 类似于实例 D-20d), 由 1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 2-甲氧基苯酚合成;
MS-(+)-离子:M+1=368.13。

[1646] b) {[4-羟基-1-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1647] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-1-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;
MS-(+)-离子:M+1=369.09。

[1648] 实例 D-63

[1649] {[1-(4-乙酰氨基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1650] a) 4-乙酰氧基-1-(4-乙酰氨基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1651] 在环境温度下将 4-羟基-1-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(261mg, 0.77mmol; 见实例 D-20d)溶解于浓 H₂SO₄ (4ml)中。将溶液冷却至 0℃并在搅拌下缓慢添加 KNO₃ (79mg, 0.77mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 2h, 然后在搅拌下将其注入冰水(100ml)中。用 EtOAc

(3×30ml)萃取此混合物。用 NaHCO₃水溶液和盐水清洗合并有机相、干燥并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc(20ml)和 MeOH(10ml)的混合物中。添加乙酸钠(70mg, 0.85mmol)和 Pd/C(75mg, 10 重量 %Pd)并在 H₂- 气氛(1atm)下于环境温度搅拌此混合物 24h。接着通过硅藻土过滤此混合物。用热 MeOH(3×4ml)清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相。将 150mg 所得残余物(总计 :380mg)溶解于 EtOAc(8ml)中。添加三乙胺(325 μ l, 2.3mmol)并将溶液冷却至 0℃。接着在剧烈搅拌下缓慢添加乙酸酐(110 μ l, 1.15mmol)。使此混合物温至环境温度整夜并接着在环境温度下又搅拌 20h。随后添加 EtOAc(50ml)。用 NaHCO₃水溶液和盐水清洗混合物、干燥并在真空中浓缩。通过快速色谱法在硅胶上使用 CH₂Cl₂:MeOH=100 :1 至 100 :3 作为洗脱液来纯化残余物来产生 150mg 4- 乙酰氧基 -1-(4- 乙酰氨基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 ;MS-(+)- 离子 :M+1=437.11。

[1652] b) {[1-(4- 乙酰氨基 - 苯氧基) -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1653] 在搅拌下将 4- 乙酰氧基 -1-(4- 乙酰氨基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(150mg, 0.34mmol)、甘氨酸(290mg, 3.4mmol)和 7.8ml 0.5N 甲醇钠的甲醇(3.9mmol)溶液的混合物回流整周。接着在真空中蒸发溶剂并将残余物溶解于 25ml 水中。随后将此溶液的 pH 值调整为约 2 并用乙酸乙酯(3×30ml)萃取所得的浆液。经由 MgSO₄干燥合并萃取液并在真空中蒸发。使残余物从甲醇 /CH₂Cl₂中再结晶来产生 86mg 标题化合物 ;MS-(+)- 离子 :M+1=396.15。

[1654] 实例 D-64

[1655] {[4- 羟基 -1-(4- 甲磺酰氨基 - 苯氧基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1656] 在环境温度下将 4- 羟基 -1- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(261mg, 0.77mmol ;见实例 D-20d)溶解于浓 H₂SO₄(4ml)中。将溶液冷却至 0℃并在搅拌下缓慢添加 KNO₃(79mg, 0.77mmol)。将混合物在 0℃下搅拌 2h,然后在搅拌下将其注入冰水(100ml)中。用 EtOAc(3×30ml)萃取此混合物。用 NaHCO₃水溶液和盐水清洗合并有机相、干燥并在真空中浓缩。将残余物溶解于 EtOAc(20ml)和 MeOH(10ml)的混合物中。添加乙酸钠(70mg, 0.85mmol)和 Pd/C(75mg, 10 重量 %Pd)并在 H₂- 气氛(1atm)下于环境温度搅拌此混合物 24h。接着通过硅藻土过滤此混合物。用热 MeOH(3×4ml)清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相。将 150mg 所得残余物(总计 :380mg)溶解于 CH₂Cl₂(8ml)中。添加三乙胺(165 μ l)并将溶液冷却至 -20℃。接着在剧烈搅拌下缓慢添加 MeSO₂Cl(36 μ l)。使此混合物温至环境温度整夜并接着在环境温度下又搅拌 20h。随后添加 EtOAc(50ml)。用 NaHCO₃水溶液和盐水清洗混合物、干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上使用 CH₂Cl₂:MeOH=100 :0-100 :3 作为洗脱液来纯化残余物。将甘氨酸(290mg, 3.4mmol)和 7.8ml 0.5N 甲醇钠的甲醇(3.9mmol)溶液添加至经纯化的产物(168mg)中并将此混合物在搅拌下回流一个周末。接着在真空中蒸发溶剂并将残余物溶解于 30ml 水中。随后将此溶液的 pH 值调整为约 2 并用乙酸乙酯(3×30ml)萃取所得的混合物。经由 MgSO₄干燥合并萃取液并在真空中蒸发。使残余物从甲醇 /CH₂Cl₂中再结晶来产生 89mg 标题化合物 ;MS-(+)- 离子 :M+1=432.12。

[1657] 实例 D-65

[1658] [(4- 羟基 -1- 苯基氨基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1659] a) 4- 羟基 -1- 苯基氨基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1660] 在微波炉中的压力管中 150℃搅拌 1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(810mg,

2.5mmol, 实例 D-28a) 和苯胺(3ml) 的混合物 20min。合并两种反应混合物, 添加 EtOAc (100ml) 并用 H₂O (5×30ml, pH=1-2) 清洗此混合物。干燥有机相并在真空中浓缩。通过快速色谱法在硅胶上使己烷/EtOAc 作为洗脱液来纯化残余物来产生 770mg 4-羟基-1-苯基氨基-异喹啉-3-甲酸丁酯; MS-(+)-离子: M+1=337.21。

[1661] b) [(4-羟基-1-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1662] 类似于实例 D-1g), 由羟基-1-苯基氨基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: M+1=338.14。

[1663] 实例 D-66

[1664] {[4-羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1665] a) 4-(吡啶-3-基氧基)-邻苯二甲腈

[1666] 在环境温度下搅拌 4-硝基-邻苯二甲腈(3.46g, 20mmol)、吡啶-3-醇(1.90g, 20mmol)、K₂CO₃ (8.29g, 60mmol) 和 DMF (50ml) 的混合物整夜。接着将反应混合物与在相同规模上进行相同反应的另一批合并。随后通过过滤移除固体组份并在真空中浓缩滤出液。将水(15ml) 添加至残余物中并用 EtOAc 萃取此混合物。接着用盐水清洗有机相、干燥并在真空中蒸发。使残余物从 EtOAc/MeOH 中再结晶以产生 8.3g 标题化合物; ¹H NMR(CDCl₃): δ = 8.56-8.59(m, 1H), 8.45-8.47(m, 1H), 7.76(d, 1H), 7.42-7.44(m, 2H), 7.22-7.32(m, 2H)。

[1667] b) 4-(吡啶-3-基氧基)-邻苯二甲酸

[1668] 类似于实例 D-1a) 由 4-(吡啶-3-基氧基)-邻苯二甲腈合成; MS-(+)-离子: M+1=260.2。

[1669] c) [1,3-二氧-5-(吡啶-3-基氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸

[1670] 类似于实例 D-1b) 由 4-(吡啶-3-基氧基)-邻苯二甲酸合成; MS-(+)-离子: M+1=299.25。

[1671] d) [1,3-二氧-5-(吡啶-3-基氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

[1672] 类似于实例 D-1c) 由 [1,3-二氧-5-(吡啶-3-基氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸合成; MS-(+)-离子: M+1=313.21。

[1673] e) 1,4-二羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1674] 类似于实例 D-1d) 由 [1,3-二氧-5-(吡啶-3-基氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯合成。不过, 在添加 2N HCl 后(将 pH 值调整为 8-9), 用 EtOAc 萃取此混合物 3 次。干燥合并有机相并在真空中浓缩。用 MeOH 处理残余物并在冰箱中储存整夜。过滤所形成的沉淀物, 用少量冷 MeOH 清洗并在真空中干燥以产生呈白色固体的标题化合物的区域异构混合物。1,4-二羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯未分离; MS-(+)-离子: M+1=355.09。

[1675] f) 1-氯-4-羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1-氯-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1676] 类似于实例 D-43d), 由 [1,4-二羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯的区域异构混合物来合成。此区域异构体未分离; MS-(+)-离子: M+1=373.01。

[1677] g) 4-羟基-6-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(A) 和 4-羟基-7-(吡

啉-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(B)

[1678] 类似于实例 D-7f), 由 1-氯-4-羟基-6-(吡啉-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1-氯-4-羟基-7-(吡啉-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯的区域异构混合物来合成。通过快速柱色谱法在硅胶上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ (90:10 至 80:20) 洗脱来分离区域异构体。蒸发第一洗脱份得到 B; MS-(+)-离子: $M+1=339.09$ 。蒸发第二洗脱份得到 A; MS-(+)-离子: $M+1=339.10$ 。

[1679] h) {[4-羟基-6-(吡啉-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1680] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-6-(吡啉-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=340.06$ 。

[1681] 实例 D-67

[1682] {[4-羟基-7-(吡啉-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1683] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-7-(吡啉-3-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=340.06$ 。

[1684] 实例 D-68

[1685] [(1-氯-4-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1686] a) [(1-氯-4-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯

[1687] 在搅拌下回流 [(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (56mg, 0.2mmol; 可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 来获得)、 Me_2SO_4 (57 μl , 0.6mmol)、 KHCO_3 (306mg, 3mmol) 和丙酮 (4ml) 的混合物 48h。此后蒸发溶剂并将水 (4ml) 添加至残余物中。用 EtOAc (3 $\times$ 20ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生褐色油。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=7:3 作为洗脱液来纯化, 产生呈浅黄色油的标题化合物 (21mg); MS-(+)-离子: $M+1=308.9$ 。

[1688] b) [(1-氯-4-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1689] 在环境温度下搅拌 [(1-氯-4-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯 (21mg, 0.07mmol)、KOH (23mg, 0.35mmol) 和 EtOH (1ml) 的混合物 3h。接着在真空中蒸发溶剂。将残余物溶解于水 (2ml) 中并通过添加 1N HCl 水溶液将此溶液的 pH 调整为 2-3。用 EtOAc (4 $\times$ 10ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生呈轻微黄色固体的标题化合物 (18mg); MS-(+)-离子: $M+1=295.0$ 。

[1690] 实例 D-69

[1691] [(1-氯-4-乙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1692] a) [(1-氯-4-乙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸乙酯

[1693] 在搅拌下回流 [(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (56mg, 0.2mmol; 可根据 Weidmann 等人的美国专利 6,093,730, 10/1998 来获得)、 Et_2SO_4 (59 μl , 0.44mmol)、 KHCO_3 (306mg, 3mmol) 和 Et_2CO (3ml) 的混合物 18h。接着蒸发溶剂并将水 (4ml) 添加至残余物中。剧烈搅拌此混合物 5min。然后过滤。将滤饼溶解于 EtOAc 中并经由 MgSO_4 干燥此溶液。在真空中浓缩此溶液。将所得褐色固体溶解于 EtOAc (0.5ml) 中并添加己烷。在环境温度下储存此混合物 14h, 然后将溶剂从所形成的沉淀物中倒出。在真空中干燥沉淀物以产生呈白色晶体的标题化合物 (8mg); MS-(+)-离子: $M+1=337.0$ 。

[1694] b) [(1-氯-4-乙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1695] 类似于实例 D-68b), 由 [(1- 氯 -4- 乙氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸乙酯合成; MS-(+) - 离子: M+1=309.0。

[1696] 实例 D-70

[1697] {[4- 羟基 -1- 甲氧基 - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[1698] a) 4- 苄氧基 -1- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1699] 在环境温度下将 1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (26.13g, 100mmol; 实例 D-20b)、PhCH₂Br (18.2ml, 150mmol)、MeONa (MeOH 中 0.5M, 200ml, 100mmol) 的混合物搅拌 48h。接着蒸发溶剂并将 EtOAc (100ml) 添加至残余物中。剧烈搅拌此混合物 10min。然后过滤。用 2.5N NaOH 水溶液 (2×100ml) 和 2N HCl 水溶液 (1×100ml) 清洗滤出液。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中蒸发。使残余物从 MeOH (500ml) / 水 (300ml) 中再结晶。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc:NEt₃=65:30:5 作为洗脱液来进一步纯化所得黄色固体以产生 10.8g 黄色固体。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc:NEt₃=75:20:5 作为洗脱液来进一步纯化 2g 此物质以产生 1.57g 呈轻微黄色固体的标题化合物; ¹H NMR(CDCl₃): δ=8.88(bs, 1H), 8.46(d, 1H), 8.42(d, 1H), 7.26-7.96(m, 7H), 5.06(s, 2H), 4.38(t, 2H), 1.69(m, 2H), 1.37(m, 2H), 0.91(t, 3H)。

[1700] b) 4- 苄氧基 -1- 甲氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1701] 在环境温度下将 4- 苄氧基 -1- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (1 当量)、Me₃OBf₄ (6 当量)、KHCO₃ (14 当量) 和 CH₂Cl₂ (10ml/mmol 4- 苄氧基 -1- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯) 的混合物搅拌 24h。接着添加水 (10ml/mmol) 并用 CH₂Cl₂ (40ml/mmol) 萃取此混合物。分离有机相、经由 MgSO₄ 干燥并在真空中蒸发以产生微黄色固体。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=85:15 作为洗脱液来纯化粗产物。蒸发第一洗脱份以产生呈无色油状的标题化合物, 产率为 20%; ¹H NMR(CDCl₃): δ=8.21-8.25(m, 1H), 8.05-8.09(m, 1H), 7.33-7.73(m, 7H), 5.13(s, 2H), 4.38(t, 2H), 4.16(s, 3H), 1.69(m, 2H), 1.37(m, 2H), 0.94(t, 3H)。

[1702] c) 4- 羟基 -1- 甲氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1703] 在 H₂- 气氛下于环境压力和温度下搅拌 4- 苄氧基 -1- 甲氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (164mg, 0.45mmol)、Pd/C (50mg, 10 重量 %Pd) 和 EtOAc (15ml) 的混合物 16h。接着通过硅藻土垫过滤此混合物。用 EtOAc 彻底清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相以产生呈白色固体的标题化合物 (115mg); ¹H NMR(CDCl₃): δ=11.48(s, 1H), 8.27-8.32(m, 1H), 8.17-8.21(m, 1H), 7.65-7.78(m, 2H), 4.43(t, 2H), 4.10(s, 3H), 1.87(m, 2H), 1.54(m, 2H), 1.02(t, 3H)。

[1704] d) [(4- 羟基 -1- 甲氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1705] 类似于实例 D-1g), 由 4- 羟基 -1- 甲氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS-(-) - 离子: M-1=275.0。

[1706] 实例 D-71

[1707] [(1- 乙氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1708] a) 1- 乙氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1709] 在环境温度下搅拌 4- 苄氧基 -1- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯 (422mg, 1.2mmol, 实例 D-70a)、KHCO₃ (2.22g, 22mmol) 和 1M 在 CH₂Cl₂ (10ml, 10mmol) 中的 Et₃OBf₄ 的混合物 16h 并接着在搅拌下又回流 3 天。根据 TLC, 4- 苄氧基 -1- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

在这些条件下不反应。因此,添加另外的 KHCO_3 (2.22g, 22mmol) 和 1M 在 CH_2Cl_2 (10ml, 10mmol) 中的 Et_3OBF_4 , 并将此混合物在真空中浓缩。随后, 添加 1, 2- 二氯乙烷 (10ml) 并在搅拌下回流此混合物 16h。接着在真空中蒸发溶剂。将水 (25ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (2×50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生微黄色固体 (374mg)。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷 : EtOAc = 85 : 15 作为洗脱液来纯化, 得到微黄色油 (104mg)。重复使用己烷 : EtOAc = 99 : 2 并随后 99 : 1 作为洗脱液的色谱法纯化, 得到呈无色油的标题化合物 (60mg); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ = 11.45 (s, 1H), 8.20–8.32 (m, 2H), 7.64–7.78 (m, 2H), 4.38–4.59 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 5H), 1.01 (t, 3H)。

[1710] b) [(1- 乙氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1711] 类似于实例 D-1g), 由 1- 乙氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯合成; MS-(+) - 离子 : $M+1=291.0$ 。

[1712] 实例 D-72

[1713] [(4- 乙氧基 -1- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1714] a) [(1- 氧 -3- 苯基 -1H- 茛 -2- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯

[1715] 在搅拌下回流 1- 氧 -3- 苯基 -1H- 茛 -2- 甲酸 (2.13g, 8.5mmol; 可根据 M. R. Barvian 等人在 1997 年第 7 期《生物有机化学和药物化学通讯》(Bioorg. Med. Chem. Lett.) 第 2903–2908 页的描述来获得) 和 SOCl_2 (17ml) 的混合物 15min。接着在真空中蒸发过量 SOCl_2 。将残余物溶解于无水 CH_2Cl_2 (20ml) 中并随后在真空中再次浓缩此溶液以移除最后的微量 SOCl_2 。将残余物溶解于无水 CH_2Cl_2 (20ml) 中。用冰浴冷却此溶液, 然后在搅拌下添加甘氨酸甲酯盐酸盐 (1.27g, 10mmol) 并随后添加 NEt_3 (3.52ml, 25mmol, 逐滴添加)。接着移除冰浴并在环境温度下继续搅拌 45min, 然后在真空中浓缩混合物。将水 (10ml) 和 2N HCl 水溶液 (15ml) 添加至残余物中并用乙酸乙酯 (1×70ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发以产生橘黄色固体 (2.77g)。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷 : EtOAc = 2 : 1 作为洗脱液来纯化, 产生呈橘黄色固体的标题化合物 (2.11g); MS-(+) - 离子 : $M+1=322.0$ 。

[1716] b) [(4- 乙酰氧基 -1- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯

[1717] 与 50 至 60°C 将 [(1- 氧 -3- 苯基 -1H- 茛 -2- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯 (1.864g, 5.8mmol) 溶解于浓 H_2SO_4 (16ml) 和冰醋酸 (16ml) 的混合物中。接着在搅拌下分次添加 NaN_3 (985mg, 15mmol) 使温度不超过 60°C。接着在 50 至 60°C 再继续搅拌 30min, 然后将此混合物注于冰 (200g) 上。通过添加浓 NH_3 水溶液 (55ml, $D=0.89\text{g/ml}$) 将所得的混合物碱化并用 CH_2Cl_2 (2×100ml) 萃取。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并接着通过硅胶来过滤。将滤出液丢弃。用 EtOAc (约 400ml) 清洗硅胶。在真空中浓缩所得溶液以产生黑色油 (250mg)。通过快速柱色谱法在硅胶上使用 EtOAc 并接着使用 EtOAc : 己烷 = 7 : 3 作为洗脱液来进一步纯化来产生呈棕黄色固体的标题化合物 (19mg); $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) : δ = 7.11–7.98 (m), 3.75 (d, 2H), 3.68 (s, 1H), 2.19 (s, 3H)。

[1718] c) [(4- 乙酰氧基 -1- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1719] 在环境温度下将 [(4- 乙酰氧基 -1- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯 (3.8mg, 0.01mmol) 和 6N HCl 水溶液 (1ml) 的混合物搅拌 16h, 然后通过添加浓 NaHCO_3 水溶液将此溶液的 pH 值调整为约 8。用 EtOAc (2×10ml) 清洗此溶液, 然后通过添加 2N HCl 水

溶液将其酸化。随后用 EtOAc (2×10ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄ 干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生呈黄色油状的标题化合物 (1.9mg); MS-(+)- 离子 :M+1=364.9。

[1720] 实例 D-73

[1721] [(4-羟基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1722] a) 4-羟基-1-苯基-异喹啉-3-甲酸乙酯

[1723] 在搅拌下将 4-乙酰氧基-1-苯基-异喹啉-3-甲酸乙酯 (671mg, 2mmol; 可根据 D. A. Walsh 等人在 1978 年第 21 期《药物化学杂志》第 582-585 页中的描述来获得)、n-BuOH (60ml) 和浓 H₂SO₄ (1.7ml) 的混合物回流 4h, 然后在搅拌下将反应混合物添加至浓 NaHCO₃ 水溶液 (60ml) 中。接着添加 EtOAc (120ml) 并剧烈搅拌此混合物 15min。随后分离有机相, 经由 MgSO₄ 干燥并在真空中浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=95:5 作为洗脱液来纯化残余物, 产生固体标题化合物 (126mg); ¹H NMR(CDCl₃): δ=11.96(s, 1H), 8.44-8.49(m, 1H), 8.01-8.05(m, 1H), 7.43-7.80(m, 7H), 4.56(q, 2H), 1.49(t, 3H)。

[1724] b) [(4-羟基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1725] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-1-苯基-异喹啉-3-甲酸乙酯合成; MS-(+)- 离子 :M+1=323.1。

[1726] 实例 D-74

[1727] [(1-乙氧基-4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1728] a) 1-氯-4-苯基-异喹啉-3-甲酸乙酯

[1729] 在搅拌下将 1-羟基-4-苯基-异喹啉-3-甲酸乙酯 (1.17g, 4mmol; 可根据 A. Marsili 等人在 1962 年第 52 期 Ann. Chim. (Rome) 第 112-120 页的描述来获得) 和浓 POCl₃ (10ml) 的混合物回流 1h。接着在真空中浓缩此混合物。将残余物溶解于 EtOAc (50ml) 中, 添加浓 NaHCO₃ 水溶液 (40ml) 并剧烈搅拌此混合物 1h。随后分离有机相。经由 MgSO₄ 干燥并在真空中浓缩以产生呈微黄色固体的标题化合物 (1.20g); MS-(+)- 离子 :M+1=312.0。

[1730] b) [(1-氯-4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯

[1731] 在搅拌下将 1-氯-4-苯基-异喹啉-3-甲酸乙酯 (1.184g, 3.8mmol)、2N NaOH 水溶液 (15ml, 30mmol) 和 EtOH (15ml) 的混合物回流 2.5h。接着将此混合物浓缩至其体积的 1/2。随后, 通过添加浓 HCl 酸化此溶液并用 EtOAc (2x 50ml) 萃取所得悬浮液。经由 MgSO₄ 干燥合并有机相并在真空中蒸发以产生微黄色固体 (1.018g)。将 SOCl₂ (7ml) 添加至 996mg 此微黄色固体中并在搅拌下将此混合物回流 1h。接着将过量 SOCl₂ 在真空中蒸发。将残余物溶解于无水 CH₂Cl₂ (10ml) 中并随后在真空中再次浓缩此溶液以移除最后的微量 SOCl₂。将残余物溶解于无水 CH₂Cl₂ (8ml) 中。用冰浴冷却此溶液, 然后在搅拌下添加甘氨酸甲酯盐酸盐 (507mg, 4mmol) 并随后添加 NEt₃ (1.55ml, 11mmol, 逐滴添加)。接着移除冰浴并在环境温度下继续搅拌 1h, 然后在真空中浓缩此混合物。将水 (15ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (1×50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中蒸发以产生棕黄色固体 (1.07g)。从 MeOH (30ml)/水 (10ml) 中再结晶来产生呈轻微黄色固体的标题化合物 (430mg); MS-(+)- 离子 :M+1=355.0。

[1732] c) [(1-乙氧基-4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1733] 在环境温度下搅拌 [(1-氯-4-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯 (177mg, 0.5mmol)、KOH (325mg, 5mmol) 和 EtOH (10ml) 的混合物 90min, 然后在真空中蒸发溶剂。

将残余物溶解于水(10ml)中。通过添加浓 HCl 水溶液来酸化此溶液并用 EtOAc (2×15ml) 萃取。经由 MgSO₄干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈轻微黄色固体的标题化合物(169mg);MS-(+)- 离子 :M+1=351.0。

[1734] 实例 D-75

[1735] [(1- 氯 -4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1736] 在环境温度下将 [(1- 氯 -4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯(50mg, 0.14mmol, 实例 D-74b) 和 6N HCl 水溶液的混合物搅拌 11 天, 然后通过添加浓 NaHCO₃水溶液来中和此溶液。用 EtOAc (50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中浓缩以产生呈白色固体的标题化合物(35mg);MS-(+)- 离子 :M+1=341.0。

[1737] 实例 D-76

[1738] [(4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1739] a) [(4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯

[1740] 在 H₂ 气氛下于环境压力和温度下搅拌 [(1- 氯 -4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯(177mg, 0.5mmol, 实例 D-74b)、Pd/C (50mg, 10 重量 %Pd)、乙酸钠(49mg, 0.6mmol)、MeOH (10ml) 和 EtOAc (5ml) 的混合物 2h。接着通过硅藻土垫过滤此混合物。用 EtOAc 彻底清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相。将浓 NaHCO₃水溶液(10ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (2×15ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈无色胶的标题化合物(154mg);MS-(+)- 离子 :M+1=321.0。

[1741] b) [(4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1742] 在环境温度下搅拌 [(4- 苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸甲酯(144mg, 0.45mmol)、KOH (325mg, 5mmol) 和 EtOH (10ml) 的混合物 18h, 然后在真空中蒸发溶剂。将残余物溶解于水中。通过添加浓 HCl 水溶液将此溶液的 pH 值调整为 3-4。接着用 EtOAc (2×25ml) 萃取此溶液。经由 MgSO₄干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈微黄色固体的标题化合物(127mg);MS-(+)- 离子 :M+1=307.1。

[1743] 实例 D-77

[1744] [(4- 羟基 -1- 甲基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1745] a) 1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸

[1746] 在搅拌下将 1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(8.18g, 25mmol; 实例 D-28a)、2N NaOH 水溶液(80ml, 160mmol) 和 EtOH (80ml) 的混合物回流 2h。接着在真空中浓缩此溶液至其体积的 1/2, 用水(200ml) 稀释并通过添加浓 HCl 水溶液酸化。在环境温度下搅拌 1h 之后使所得悬浮液真空过滤。用水彻底清洗滤饼在真空中于 75°C 干燥以产生呈白色固体的标题化合物(6.10g);¹HNMR(DMSO-d₆) : δ = 8.30-8.37 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 7.93-8.03 (m, 2H)。

[1747] b) 4- 羟基 -1- 甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸甲酯

[1748] 在搅拌下于 -78 °C 将 2.5M n-BuLi 的己烷(4ml, 10mmol) 溶液缓慢添加至 1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸(670mg, 2.5mmol) 的无水 THF (100ml) 溶液中。在又搅拌 5min 之后添加 MeI (316 μl, 5mmol)。继续在 -78 °C 下又搅拌 10min, 然后添加水(50ml) 和 2N HCl 水溶液(6ml)。在搅拌下使此混合物温至环境温度并接着在真空中浓缩至其体积的约 1/2。将所得的沉淀物吸出, 用水清洗, 在真空中于 80 °C 干燥并从 EtOH 中再结晶来产生

淡棕黄色固体(141mg)。在搅拌下回流 102mg 上述淡棕黄色固体、 Me_2SO_4 (48ml, 0.5mmol)、 KHCO_3 (1.0g, 10mmol) 和丙酮(10ml) 的混合物 15h。接着在真空中浓缩此混合物。将水(20ml)添加至残余物中并用 EtOAc (3×20ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色固体的标题化合物; ^1H NMR(CDCl_3): δ = 11.66(s, 1H), 8.39–8.44(m, 1H), 8.02–8.09(m, 1H), 7.74–7.81(m, 2H), 4.08(s, 3H), 2.90(s, 3H)。

[1749] c) [(4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1750] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸甲酯合成; MS-(−)- 离子: M+1=259.0。

[1751] 实例 D-78

[1752] [(4-羟基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1753] a) 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-甲酸苄酯

[1754] 在搅拌下于 -78°C 将 2.5M n-BuLi 的己烷(4ml, 10mmol) 溶液缓慢添加至 1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(670mg, 2.5mmol; 实例 D-77a) 的无水 THF (100ml) 溶液中。在又搅拌 5min 之后添加 MeOCH_2I (446 μl , 5mmol)。继续在 -78°C 下又搅拌 5min, 然后添加水(50ml) 和 6N HCl 水溶液(2ml)。在搅拌下使此混合物温至环境温度并接着在真空中浓缩至其体积的约 1/3 并用 EtOAc (50ml) 萃取。用焦亚硫酸钠(0.5g) 的水(10ml) 溶液清洗有机相, 接着经由 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩以产生微黄色固体(432mg)。

[1755] 在搅拌下回流 429mg 上述微黄色固体、苄基溴(0.6ml, 5mmol)、 K_2CO_3 (2.07g, 15mmol) 和丙酮(40ml) 的混合物 2.5 天。接着在真空中浓缩此混合物。将水(40ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中浓缩以产生褐色油。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=6:4 作为洗脱液来纯化, 产生呈黄色油的标题化合物(201mg); MS-(+)- 离子: M+1=414.1。

[1756] b) 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-甲酸

[1757] 在环境温度下搅拌 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-甲酸苄酯(198mg, 0.48mmol)、KOH (325mg, 5mmol) 和 EtOH (10ml) 的混合物 18h, 然后在真空中蒸发溶剂。将水(25ml) 添加至残余物中并用 Et_2O (2×25ml) 清洗此混合物。接着通过添加 6N HCl 水溶液来酸化此溶液并用 EtOAc (25ml) 萃取。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中浓缩以产生呈黄色油的标题化合物(140mg); MS-(+)- 离子: M+1=324.1。

[1758] c) [(4-苄氧基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯

[1759] 在搅拌下将 ClCO_2iBu (52 μl , 0.39mmol) 添加至用冰浴冷却的 4-苄氧基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-甲酸(120mg, 0.37mmol)、 NEt_3 (109 μl , 0.78mmol) 和 CH_2Cl_2 (7ml) 的混合物中。在搅拌 15min 后, 添加甘氨酸苄酯盐酸盐(79mg, 0.39mmol) 并另又搅拌此混合物 15min, 然后移除冰浴。接着继续在环境温度下又搅拌 1.5h。随后在真空中浓缩此混合物。将水(10ml) 和几滴 6N HCl 水溶液添加至残余物中。用 EtOAc (15ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中浓缩以产生微黄色胶。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=7:3 作为洗脱液来纯化, 产生呈黄色油的标题化合物(141mg); MS-(+)- 离子: M+1=471.1。

[1760] d) [(4-羟基-1-甲氧基甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1761] 在 H_2 - 气氛下于环境压力和温度下搅拌 [(4-苄氧基-1-甲氧基甲基-异喹

啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯(134mg, 0.285mmol)、Pd/C (100mg, 10 重量 %Pd) 和 EtOAc (10ml) 的混合物 18h。接着通过硅藻土过滤此混合物。用 EtOAc 彻底清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相以产生呈棕黄色固体的标题化合物(74mg); MS-(-)-离子: M-1=289.2。

[1762] 实例 D-79

[1763] [(1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1764] a) 4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-异喹啉-3-甲酸苄酯

[1765] 在搅拌下于 -78 °C 将 2.5M n-BuLi 的己烷(4ml, 10mmol) 溶液缓慢添加至 1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸(670mg, 2.5mmol; 实例 D-77a) 的无水 THF (100ml) 溶液中。在又搅拌 5min 之后添加 ClCONMe₂ (468 μl, 5mmol)。继续在 -78 °C 下又搅拌 5min, 然后添加水(50ml) 和 6N HCl 水溶液(2ml)。在搅拌下使此混合物温至环境温度并接着在真空中浓缩至其体积的约 1/3 并用 EtOAc (2×50ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生黄色固体(501mg)。在搅拌下回流 492mg 上述黄色固体、苄基溴(0.6ml, 5mmol)、K₂CO₃ (2.07g, 15mmol) 和丙酮(40ml) 的混合物 2.5 天。随后在真空中浓缩此混合物。将水(20ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中浓缩以产生褐色油。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=6:4 作为洗脱液来纯化, 产生呈黄色油的标题化合物(311mg); MS-(+)-离子: M+1=441.1。

[1766] b) 4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-异喹啉-3-甲酸

[1767] 在环境温度下搅拌 4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-异喹啉-3-甲酸苄酯(308mg, 0.7mmol)、KOH (325mg, 5mmol) 和 EtOH (10ml) 的混合物 18h, 然后在真空中蒸发溶剂。将水(25ml) 添加至残余物中并用 Et₂O (2×25ml) 清洗此混合物。接着通过添加 6N HCl 水溶液来酸化此溶液并用 EtOAc (2×25ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈微黄色胶的标题化合物(220mg); MS-(+)-离子: M+1=351.0。

[1768] c) [(4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯

[1769] 在搅拌下将 ClCO₂iBu (83 μl, 0.63mmol) 添加至用冰浴冷却的 4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-异喹啉-3-甲酸(210mg, 0.6mmol)、NEt₃ (175 μl, 1.25mmol) 和 CH₂Cl₂ (12ml) 的混合物中。在搅拌 15min 后, 添加甘氨酸苄酯盐酸盐(127mg, 0.63mmol) 并另又搅拌此混合物 15min, 然后移除冰浴。接着继续在环境温度下又搅拌 1.5h。随后在真空中浓缩此混合物。将水(10ml) 和几滴 6N HCl 水溶液添加至残余物中。用 EtOAc (15ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中浓缩以产生微黄色胶。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=7:3 作为洗脱液来纯化, 产生呈轻微黄色胶的标题化合物(211mg); MS-(+)-离子: M+1=498.1。

[1770] d) [(1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1771] 在 H₂-气氛下于环境压力和温度下搅拌 [(4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯(209mg, 0.42mmol)、Pd/C (100mg, 10 重量 %Pd)、EtOAc (10ml) 和 MeOH (50ml) 的混合物 18h。接着通过硅藻土过滤此混合物。用 EtOAc 彻底清洗硅藻土和滤饼并在真空中浓缩合并有机相以产生呈褐色固体的标题化合物(122mg); MS-(-)-离子: M-1=316.1。

[1772] 实例 D-80

[1773] [(4-羟基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1774] a) 1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1775] 类似于实例 D-77a), 由 1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-77a) 合成; $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: $\delta=8.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.21-7.74(\text{m}, 7\text{H})$ 。

[1776] b) 4-苄氧基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯

[1777] 在搅拌下于 -78°C 将 2.5M $n\text{-BuLi}$ 的己烷(3.2ml, 8mmol) 溶液缓慢添加至 1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸(721mg, 2mmol) 的无水 THF (100ml) 溶液中。在又搅拌 10min 之后逐滴添加 MeI(253 μl , 4mmol)。继续在 -78°C 下又搅拌 15min, 然后添加水(50ml) 和 2N HCl 水溶液(5ml)。在搅拌下使此混合物温至环境温度并接着在真空中浓缩至其体积的约 1/3。吸出所形成的沉淀物, 用水清洗并在真空中干燥以产生棕黄色固体(758mg)。在搅拌下回流 738mg 上述棕黄色固体、苄基溴(1.0ml, 8mmol)、 K_2CO_3 (2.76g, 20mmol) 和丙酮(50ml) 的混合物 3 天。接着在真空中浓缩此混合物。将水(30ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中浓缩以产生微黄色油。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=8:2 作为洗脱液来纯化, 产生棕黄色固体。从 MeOH 中再结晶来产生呈轻微黄色固体的标题化合物(172mg); MS-(+)-离子: $\text{M}+1=476.1$ 。

[1778] c) 4-苄氧基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1779] 类似于实例 D-78b), 由 4-苄氧基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=386.1$ 。

[1780] d) [(4-苄氧基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯

[1781] 类似于实例 D-78c), 由 4-苄氧基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=533.0$ 。

[1782] e) [(4-羟基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1783] 类似于实例 D-78d), 由 [(4-苄氧基-1-甲基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=353.1$ 。

[1784] 实例 D-81

[1785] [(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1786] a) 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1787] 类似于实例 D-77a), 由 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-7e) 合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=359.9$ 。

[1788] b) 4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯

[1789] 类似于实例 D-78a), 由 MeI 和 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=476.1$ 。

[1790] c) 4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1791] 类似于实例 D-78b), 由 4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=386.0$ 。

[1792] d) [(4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯

[1793] 类似于实例 D-78c), 由 4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸合成; MS-(+)-离子: $\text{M}+1=533.0$ 。

[1794] e) [(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1795] 类似于实例 D-78d), 由 [(4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯合成; MS-(-)-离子: M+1=351.1。

[1796] 实例 D-82

[1797] [(4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1798] 在环境温度下搅拌 [(4-苄氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸苄酯 (160mg, 0.3mmol; 实例 D-81d)、KOH (325mg, 5mmol) 和 EtOH (10ml) 的混合物 18h, 然后在真空中蒸发溶剂。将水 (5ml) 添加至残余物中并用 Et₂O (2×20ml) 清洗此混合物。接着通过添加 6N HCl 水溶液来酸化此溶液并用 EtOAc (2×20ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生呈棕黄色胶的标题化合物 (93mg); MS-(+)-离子: M+1=443.0。

[1799] 实例 D-83

[1800] [(4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1801] a) 4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸乙酯

[1802] 在搅拌下于 -78 °C 将 2.5M n-BuLi 的己烷 (3.2ml, 8mmol) 溶液缓慢添加至 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸 (721mg, 2mmol, 实例 D-81a) 的无水 THF (100ml) 溶液中。在又搅拌 5min 之后逐滴添加 MeI (253 μl, 4mmol)。继续在 -78 °C 下又搅拌 15min, 然后添加水 (100ml) 和 2N HCl 水溶液 (5ml)。在搅拌下使此混合物温至环境温度, 接着在真空中浓缩至其体积的约 1/2 并用 EtOAc (300ml) 萃取。经由 MgSO₄ 干燥有机相并在真空中浓缩以产生橘黄色固体 (462mg)。在搅拌下回流 440mg 上述橘黄色固体、EtI (0.61ml, 7.5mmol)、K₂CO₃ (3.0g, 21.7mmol) 和丙酮 (45ml) 的混合物 16 天。接着在真空中浓缩此混合物。将水 (30ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (2×50ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄ 干燥合并有机相并在真空中浓缩以产生褐色油。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=8:2 作为洗脱液来纯化, 产生呈微黄色油的标题化合物 (34mg); ¹H NMR(CDCl₃): δ=8.22(d, 1H), 7.07-7.50(m, 7H), 4.50(q, 2H), 4.20(q, 2H), 2.80(s, 3H), 1.43-1.58(m, 6H)。

[1803] b) 4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

[1804] 类似于实例 D-78b), 由 4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸乙酯合成; MS-(+)-离子: M+1=324.1。

[1805] c) [(4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸叔丁酯

[1806] 类似于实例 D-78c), 由甘氨酸叔丁酯盐酸盐和 4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸合成; MS-(+)-离子: M+1=437.1。

[1807] d) [(4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1808] 在环境温度下搅拌 [(4-乙氧基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸叔丁酯 (14mg, 0.032mmol) 和三氟乙酸 (2ml) 的混合物 3h。接着在真空中浓缩此混合物并将残余物溶解于 EtOH (5ml) 中。在真空中蒸发混合物以产生呈微黄色固体的标题化合物 (12mg); MS-(-)-离子: M-1=381.1。

[1809] 实例 D-84

[1810] [(1-二甲基氨甲酰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1811] a) 4-苄氧基-1-二甲基氨甲酰基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸苄酯

[1812] 类似于实例 D-79a, 由 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸(实例 D-81a)来合成(使用 6 当量 ClCONMe_2 , 在结束添加 ClCONMe_2 之后, 在 -78°C 下搅拌反应混合物 75min, 然后添加水和 HCl); $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=533.2$ 。

[1813] b) 4- 苄氧基 -1- 二甲基氨甲酰基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸

[1814] 类似于实例 D-79b), 由 4- 苄氧基 -1- 二甲基氨甲酰基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸苄酯合成; $\text{MS}^-(\text{-})$ - 离子: $\text{M}-1=441.1$ 。

[1815] c) [(4- 苄氧基 -1- 二甲基氨甲酰基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸苄酯

[1816] 类似于实例 D-79c), 由 4- 苄氧基 -1- 二甲基氨甲酰基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸合成; $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=590.0$ 。

[1817] d) [(1- 二甲基氨甲酰基 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1818] 类似于实例 D-79d), 由 [(4- 苄氧基 -1- 二甲基氨甲酰基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸苄酯合成; $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=410.0$ 。

[1819] 实例 D-85

[1820] [(4- 羟基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1821] a) 4- 苄氧基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸苄酯

[1822] 类似于实例 D-78a), 由 1- 溴 -4- 羟基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸(实例 D-81a)合成; $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=506.2$ 。

[1823] b) 4- 苄氧基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸

[1824] 类似于实例 D-78b), 由 4- 苄氧基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸苄酯合成; $\text{MS}^-(\text{-})$ - 离子: $\text{M}-1=414.1$ 。

[1825] c) [(4- 苄氧基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸苄酯

[1826] 类似于实例 D-78c), 由 4- 苄氧基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 甲酸合成; $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=563.1$ 。

[1827] d) [(4- 羟基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1828] 类似于实例 D-78d), 由 [(4- 苄氧基 -1- 甲氧基甲基 -7- 苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸苄酯合成; $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=383.0$ 。

[1829] 实例 D-86

[1830] [(4- 羟基 -1- 对 - 甲苯基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1831] a) 4- 苄氧基 -1- 溴 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1832] 在搅拌下将 1- 溴 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(6.48g, 20mmol; 实例 D-28a)、苄基溴(3.6ml, 30mmol)、 K_2CO_3 (12.44g, 90mmol) 和丙酮(300ml) 的混合物回流 2.5 天。接着在真空中蒸发溶剂。将水(100ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (100ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发以产生呈微黄色固体的标题化合物; $\text{MS}^+(\text{+})$ - 离子: $\text{M}+1=414.1$ 。

[1833] b) 4- 苄氧基 -1- 对 - 甲苯基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1834] 将 4- 苄氧基 -1- 溴 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(207mg, 0.5mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (23mg, 0.02mmol) 溶解于 THF (3ml) 中并将此溶液搅拌 10min, 然后添加对 - 甲苯基硼酸(68mg,

0.5mmol) 的 EtOH (0.5ml) 溶液和 Na_2CO_3 (106mg, 1mmol) 的水 (0.5ml) 溶液。在搅拌下回流所得混合物 4h。随后, 在真空中浓缩此混合物。将水 (2ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (10ml) 萃取此混合物。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发以产生微黄色油 (225mg)。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=94:6 作为洗脱液来纯化, 产生呈无色油的标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1=426.2$ 。

[1835] c) 4-羟基-1-对-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1836] 类似于实例 D-78d) (将 EtOAc 用作溶剂), 由 4-苄氧基-1-对-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=336.2$ 。

[1837] d) [(4-羟基-1-对-甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1838] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-1-对-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=337.1$ 。

[1839] 实例 D-87

[1840] {[7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1841] a) 1-溴-7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1842] 类似于实例 D-1e), 由 7-(4-氟-苄氧基)-1, 4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (实例 D-96e) 合成; $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta=11.89(\text{s}, 1\text{H}), 8.36(\text{d}, 1\text{H}), 7.44-7.57(\text{m}, 2\text{H}), 7.08-7.25(\text{m}, 4\text{H}), 4.47(\text{q}, 2\text{H}), 1.85(\text{m}, 2\text{H}), 1.50(\text{m}, 2\text{H}), 0.99(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[1843] b) 7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1844] 在搅拌下回流 1-溴-7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (434mg, 1mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116mg, 0.1mmol)、三甲基环硼氧烷 ($140\mu\text{l}$, 1mmol)、 K_2CO_3 (414mg, 3mmol) 和 1, 4-二氧杂环己烷 (8ml) 的混合物 2h。随后在真空中浓缩此混合物。将水 (10ml) 添加至残余物中。通过添加 6N HCl 水溶液酸化此混合物并接着用 EtOAc (40ml) 萃取。经由 MgSO_4 干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=94:6 作为洗脱液来纯化残余物, 产生呈白色固体的标题化合物 (229mg); MS-(+)-离子: $M+1=370.1$ 。

[1845] c) {[7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1846] 类似于实例 D-1g), 由 7-(4-氟-苄氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=371.1$ 。

[1847] 实例 D-88

[1848] {[1-氯-4-羟基-7-(4-甲氧基-苄氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1849] a) 4-(4-甲氧基-苄氧基)-邻苯二甲腈

[1850] 将 4-硝基-邻苯二甲腈 (4.00g)、4-甲氧基-苯酚 (3.46g) 和碳酸钾 (6.39g) 在丙酮 (64ml) 中的混合物加热至回流, 持续 2h。冷却反应混合物并过滤。将滤出液浓缩并将残余物溶解于乙酸乙酯 (100ml) 中。用 NaOH (1N, 50ml)、水并接着用盐水清洗此溶液。经由硫酸镁干燥有机层、过滤并浓缩以产生产物 (6.14g)。 $^1\text{H NMR}(200\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 6.70(d, J=7.8Hz, 1H), 7.21(m, 2H), 6.96(m, 4H), 3.84(s, 3H)。

[1851] b) 4-(4-甲氧基-苄氧基)-邻苯二甲酸

[1852] 类似于实例 D-1a) 来制备。MS-(-)-离子: $M-1=286.9$ 。

[1853] c) [5-(4-甲氧基-苄氧基)-1, 3-二氧-1, 3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

- [1854] 类似于实例 D-37b) 来制备。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.74(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25(m, 2H), 6.98(m, 4H), 4.40(s, 2H), 3.83(s, 3H), 3.75(s, 3H)。
- [1855] d) 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1856] 类似于实例 D-21b) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=384.10。
- [1857] e) 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1858] 类似于实例 D-21c) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=384.11。
- [1859] f) 1-氯-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1860] 类似于实例 D-43d) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=402.0。
- [1861] g) {[1-氯-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1862] 类似于实例 D-1g) 来制备。MS-(-)-离子:M-1=400.96。
- [1863] 实例 D-89
- [1864] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1865] a) {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1866] 类似于实例 D-25, 由 {[1-氯-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸合成;MS-(-)-离子:M-1=367.0。
- [1867] 实例 D-90
- [1868] {[1-氯-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1869] a) 6-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1870] 由获得自实例 D-88e) 的 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯的混合物分离。MS-(+)-离子:M+1=384.1。
- [1871] b) 1-氯-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1872] 类似于实例 D-43d) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=402.0。
- [1873] c) {[1-氯-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1874] 类似于实例 D-1g) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=403.0。
- [1875] 实例 D-91
- [1876] {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1877] 类似于实例 D-2a), 由 {[1-氯-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸制备。MS-(-)-离子:M-1=367.0。
- [1878] 以下实例 D-92-99 的化合物是通过类似于实例 D88-D91 中所描述的方法来获得。
- [1879] 实例 D-92
- [1880] {[1-氯-4-羟基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1881] a) 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈
- [1882] ¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.74(m, 2H), 7.47(d, J=8.6Hz, 1H), 7.25(m, 3H), 6.87(d, J=8.9Hz, 1H)。
- [1883] b) 4-(4-三氟甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸
- [1884] ¹H NMR(200MHz, DMSO-d₆) δ 8.24(d, J=9.0Hz, 1H), 7.75(m, 3H), 7.19(m, 3H)。
- [1885] c) [1,3-二氧-5-(4-三氟甲基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯
- [1886] ¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.86(d, J=8.5Hz, 1H), 7.67(d, J=8.2Hz, 2H), 7.40-7.13(m, 4H), 4.43(s, 2H), 3.76s, 3H)。

- [1887] d) 6- 和 7-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1888] 两种异构体的混合物。
- [1889] e) 7-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1890] MS-(+)- 离子 :M+1=422. 0。
- [1891] f) 1- 氯 -4- 羟基 -7-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1892] MS-(-)- 离子 :M-1=438. 3。
- [1893] g) {[1- 氯 -4- 羟基 -7-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸
- [1894] MS-(-)- 离子 :M-1=439. 0。
- [1895] 实例 D-93
- [1896] {[4- 羟基 -7-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸
- [1897] MS-(-)- 离子 :M-1=405. 1。
- [1898] 实例 D-94
- [1899] {[1- 氯 -4- 羟基 -6-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸
- [1900] a) 1, 4- 二羟基 -6-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1901] MS-(+)- 离子 :M+1=422. 0。
- [1902] b) 1- 氯 -4- 羟基 -6-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1903] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 11. 82(s, 1H), 8. 30(d, J=9. 0Hz, 1H), 7. 81(d, J=2. 3Hz, 1H), 7. 67(d, J=8. 6Hz, 2H), 7. 54(dd, J=9. 0, 2. 7Hz, 1H), 7. 18(d, J=8. 2Hz, 2H), 4. 48(t, J=7. 0Hz, 2H), 1. 85(m, 2H), 1. 46(m, 2H), 0. 98(t, J=7. 0Hz, 3H)。
- [1904] c) {[1- 氯 -4- 羟基 -6-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸
- [1905] MS-(-)- 离子 :M-1=439. 1。
- [1906] 实例 D-95
- [1907] {[4- 羟基 -6-(4- 三氟甲基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸
- [1908] MS-(-)- 离子 :M-1=405. 0。
- [1909] 实例 D-96
- [1910] {[1- 氯 -7-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸
- [1911] a) 4-(4- 氟 - 苯氧基)- 邻苯二甲腈
- [1912] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 7. 71(d, J=8. 6Hz, 1H), 7. 23-7. 15(m, 6H)。
- [1913] b) 4-(4- 氟 - 苯氧基)- 邻苯二甲酸
- [1914] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 7. 74(d, J=8. 9Hz, 1H), 7. 33-7. 15(m, 6H)。
- [1915] c) [5-(4- 氟 - 苯氧基)-1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基]- 乙酸甲酯
- [1916] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 7. 80(d, J=7. 4Hz, 1H), 7. 28(m, 2H), 7. 08(m, 4H), 4. 41(s, 2H), 3. 76(s, 3H)。
- [1917] d) 6- 和 7-(4- 氟 - 苯氧基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1918] 两种异构体的混合物。
- [1919] e) 7-(4- 氟 - 苯氧基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1920] MS-(+)- 离子 :M+1=372. 1。

- [1921] f) 1- 氯 -7-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1922] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 11.90(s, 1H), 8.36(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56(m, 2H), 7.10(m, 4H), 4.47(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.85(m, 2H), 1.46(m, 2H), 0.99(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。
- [1923] g) {[1- 氯 -7-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基 }- 乙酸
- [1924] MS(-)- 离子 : $M-1=389.0$ 。
- [1925] 实例 D-97
- [1926] {[7-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基 }- 乙酸
- [1927] MS(-)- 离子 : $M-1=355.1$ 。
- [1928] 实例 D-98
- [1929] {[1- 氯 -6-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基 }- 乙酸
- [1930] a) 6-(4- 氟 - 苯氧基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1931] MS(+)- 离子 : $M+1=372.1$ 。
- [1932] b) 1- 氯 -6-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1933] ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 11.77(s, 1H), 8.25(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.62(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.50(dd, $J=9.0, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.10(m, 4H), 4.46(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.85(m, 2H), 1.45(m, 2H), 0.98(t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。
- [1934] c) {[1- 氯 -6-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基 }- 乙酸
- [1935] MS(-)- 离子 : $M-1=389.1$ 。
- [1936] 实例 D-99
- [1937] {[6-(4- 氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基 }- 乙酸
- [1938] MS(-)- 离子 : $M-1=355.1$ 。
- [1939] 实例 D-100
- [1940] {[4- 羟基 -7-(吡啶 -4- 基硫基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基 }- 乙酸
- [1941] a) 4-(吡啶 -4- 基硫基)- 邻苯二甲腈
- [1942] 将 4- 硝基 - 邻苯二甲腈(17.28g)、吡啶 -4- 硫醇(10.68g)和碳酸钾(25.17g)在 N, N- 二甲基 - 甲酰胺(160ml)中的混合物加热至 85°C 并搅拌 3h。冷却后,通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯冲洗。在真空中浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 15-30% 的乙酸乙酯洗脱)纯化残余物乙产生标题化合物 13.29g。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3) δ 8.59(d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 7.68(m, 3H), 7.24(d, $J=6.3\text{Hz}$, 2H)。
- [1943] b) 4-(吡啶 -4- 基硫基)- 邻苯二甲酸
- [1944] 类似于实例 D-1a) 来制备。MS(+)- 离子 : $M+1=276.1$ 。
- [1945] c) [1, 3- 二氧 -5-(吡啶 -4- 基硫基)-1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基]- 乙酸丁酯
- [1946] 在有效搅拌下于油浴(250°C)中将 4-(吡啶 -4- 基硫基)- 邻苯二甲酸(11.40g)和甘氨酸正丁酯盐酸盐(6.95g)的固体混合物加热 20min 直至水泡蒸发停止。冷却后,使其在乙酸乙酯(300ml)和饱和碳酸氢钠水溶液(150ml)之间分溶。分离两层并用乙酸乙酯(300ml)萃取水层。用盐水清洗合并有机层、经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩以产生标题化合物 10.70g。MS(+)- 离子 : $M+1=371.2$ 。
- [1947] d) 6- 和 7-(吡啶 -4- 基硫基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯
- [1948] 类似于实例 D-21b) 来制备。

- [1949] e) 6- 和 7-(吡啶-4-基硫基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1950] 类似于实例 D-43d) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=389.1。
- [1951] f) 6- 和 7-(吡啶-4-基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1952] 类似于实例 D-1f) 来制备。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的 50%-80% 乙酸乙酯)纯化粗产物以产生 7-(吡啶-4-基硫基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-100A) (MS-(+)-离子:M+1=355.04) 和 6-(吡啶-4-基硫基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-100B) (MS-(+)-离子:M+1=355.13)。
- [1953] g) {[4-羟基-7-(吡啶-4-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1954] 类似于实例 D-1g) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=356.1。
- [1955] 实例 D-101
- [1956] {[4-羟基-6-(吡啶-4-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸
- [1957] 类似于实例 D-1g), 由 6-(吡啶-4-基硫基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-100B) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=356.1。
- [1958] 实例 D-102
- [1959] [(7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸
- [1960] a) 7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1961] 在室温下将 4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(300mg) 和 OXONE® (杜邦特殊化学品(Dupont Specialty Chemicals), Willmington, DE, USA) (366mg) 在 (3/2) 甲醇/水(5ml) 中的浆液混合物搅拌 4h。使反应混合物在二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液之间分溶。用饱和碳酸氢钠水溶液和水清洗有机层。经由硫酸镁干燥并过滤。将滤出液浓缩并通过硅胶色谱法(二氯甲烷中 0%-50% 乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物 7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-102A) (50mg) (MS-(+)-离子:M+1=370.1) 和 7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-102B) (90mg) (MS-(+)-离子:M+1=386.1)。
- [1962] b) [(7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸
- [1963] 类似于实例 D-1g), 由 7-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-102A) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=371.1。
- [1964] 实例 D-103
- [1965] [(7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸
- [1966] 类似于实例 D-1g), 由 7-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-102B) 来制备。MS-(+)-离子:M+1=387.1。
- [1967] 实例 D-104
- [1968] [(6-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸
- [1969] a) 6-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯
- [1970] 类似于实例 B-18a), 由 4-羟基-6-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯来制备。通过色谱法分离两种化合物: 标题化合物 6-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-104A) (MS-(+)-离子:M+1=370.1) 和 6-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-104B) (MS-(+)-离子:M+1=386.1)。
- [1971] b) [(6-苯亚磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1972] 类似于实例 D-1g), 由 6- 苯亚磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-104A) 来制备。MS-(-)- 离子 :M-1=369.0。

[1973] 实例 D-105

[1974] [(6- 苯磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1975] 类似于实例 D-1g), 由 6- 苯磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-104B) 来制备。MS-(-)- 离子 :M-1=385.1。

[1976] 实例 D-106

[1977] [(6- 氨基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[1978] a) (5- 硝基 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸乙酯

[1979] 将碳酸钾(57.8g) 添加至 5- 硝基 - 异吲哚 -1, 3- 二酮(26.2g) 和溴乙酸乙酯(25.1g) 在丙酮(500ml) 中的溶液混合物中。将所得混合物回流整夜(18h)。冷却后, 过滤反应混合物并用乙酸乙酯冲洗。将滤出液浓缩并将残余物在乙醚(200ml) 中湿磨。收集固体并用乙醚冲洗。在真空中干燥以产生标题化合物 231.9g。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 8.69 (m, 2H), 8.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.24 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.30 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1980] b) (5- 氨基 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸乙酯

[1981] 将 10% 钯 /C (50% 湿) 固体(2.0g) 添加至 (5- 硝基 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸乙酯(10.0g) 在冰醋酸(150ml) 中的溶液混合物中。在 H₂ (气瓶压力) 下室温剧烈搅拌整夜(18h)。通过硅藻土垫滤出催化剂并用二氯甲烷冲洗。浓缩滤出液以产生标题化合物(7.0g)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.81 (dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 4.38 (br s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.20 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.27 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1982] c) [5-(二苯亚甲基 - 氨基) -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基] - 乙酸乙酯

[1983] 将四氯化钛缓慢添加至 (5- 氨基 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 乙酸乙酯(3.48g)、二苯甲酮(2.81g) 和 DABCO (4.72g) 在氯苯(112mg) 中的混合物中。将所得的混合物加热至回流, 持续 2.5h。冷却之后, 通过硅藻土垫过滤反应混合物并用乙酸乙酯冲洗。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(己烷中的 25% -40% 乙酸乙酯) 纯化残余物以产生标题化合物(3.03g)。MS-(+)- 离子 :M+1=413.3。

[1984] d) 6- 和 7-(二苯亚甲基 - 氨基) -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1985] 类似于实例 D-21b) 来制备。MS-(+)- 离子 :M+1=441.2。

[1986] e) 6- 和 7- 氨基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1987] 类似于实例 D-43d) 来制备。通过硅胶色谱法(用己烷中的 50% 乙酸乙酯洗脱) 纯化粗产物以产生标题化合物。MS-(+)- 离子 :M+1=295.1。

[1988] f) 6- 和 7- 氨基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1989] 将 10% Pd/C (50% 湿) (110mg) 添加至 6- 和 7- 氨基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(220mg) 的乙酸乙酯(5ml) 溶液中并接着添加甲酸铵(471mg)。将所得的混合物加热至回流, 持续 0.5h。冷却之后, 用乙酸乙酯(50ml) 稀释反应混合物并过滤。浓缩滤出液以产生标题化合物(182mg)。MS-(+)- 离子 :M+1=261.2。

[1990] g) 6- 和 7- 氨基 -4-(4- 甲氧基 - 苯磺酰基氧基) - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[1991] 在室温下将 6- 和 7- 氨基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(180mg)、4- 甲氧基 - 苯

磺酰氯(145mg)和三乙胺(85mg)在二氯甲烷(7ml)中的混合物搅拌 18h。用水(20ml)将其稀释并用 0.1N HCl 水溶液酸化至 pH 值为 4。分离两相并用二氯甲烷萃取水层。用盐水清洗合并有机相,经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(己烷中的 55% -80% 乙酸乙酯)纯化粗产物来产生两种产物:7-氨基-4-(4-甲氧基-苯磺酰基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-106A)(79mg)(MS-(+)-离子:M+1=431.1)和 6-氨基-4-(4-甲氧基-苯磺酰基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-106B)(70mg)(MS-(+)-离子:M+1=431.1)。

[1992] h) [(6-氨基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[1993] 类似于实例 D-1g),由 6-氨基-4-(4-甲氧基-苯磺酰基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-106B)制备。MS-(-)-离子:M-1=260.1。

[1994] 实例 D-107

[1995] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1996] a)7-[(N,N-二-4-甲氧基-苯磺酰基)氨基]-4-(4-甲氧基-苯磺酰基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[1997] 在微波反应器中将密封容器中的 7-氨基-4-(4-甲氧基-苯磺酰基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-106A)(75mg)、4-甲氧基-苯磺酰氯(140mg)和三乙胺(76mg)在二氯甲烷(2ml)中的混合物加热至 120°C,持续 10min。冷却后,浓缩反应混合物并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 5% -10% 乙酸乙酯洗脱)纯化以产生标题化合物(68mg)。MS-(+)-离子:M+1=770.99。

[1998] b) {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯磺酰氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[1999] 在微波反应器中将密封容器中的上述酯(68mg)和甘氨酸(86mg)在 0.5N 甲醇钠/甲醇(2.7ml)中的混合物加热(150°C,17min)。冷却后,浓缩反应混合物。将残余物溶解于水(10ml)中并用乙酸乙酯(15ml)萃取。通过 2N HCl 水溶液将水层酸化至 pH=4 并用乙酸乙酯(2×50ml)萃取。用盐水清洗合并有机层,经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩。用甲醇和(1/1)乙酸乙酯/己烷湿磨粗产物,产生标题化合物 14mg。MS-(-)-离子:M-1=430。

[2000] 实例 D-108

[2001] {[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2002] a) 6-和 7-(3-苯基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2003] 在室温下整夜(18h)搅拌 6-和 7-氨基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(160mg)和异氰酸苯酯(73mg)在二氯甲烷(4ml)中的混合物并浓缩。用(1/1)乙酸乙酯/二氯甲烷(8ml)湿磨残余物。通过过滤收集不溶固体并用二氯甲烷(5ml)冲洗。干燥以产生 7-(3-苯基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-108A)(82mg)(MS-(+)-离子:M+1=380.18)。将滤出液浓缩并通过硅胶色谱法纯化残余物并接着从甲醇中再结晶以产生 6-(3-苯基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-108B)(82mg)(MS-(+)-离子:M+1=380.15)。

[2004] b) {[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2005] 类似于实例 D-1g),由 7-(3-苯基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-108A)制备。MS-(-)-离子:M-1=379.07。

[2006] 实例 D-109

[2007] {[4-羟基-6-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2008] a) {[4-羟基-6-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2009] 类似于实例 D-1g), 由 7-(3-苯基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-108B) 制备。MS(-)-离子:M-1=379.08。

[2010] 实例 D-110

[2011] [(4-羟基-1-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

[2012] 如下制备标题化合物:将 1.2ml 苯硫醇添加至 250mg[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730,揭示为 N-((1-氯-4-羟基异喹啉-3-基)羰基)甘氨酸)溶于 1ml 1-甲基-2-吡咯烷酮中的溶液中。将此溶液于 130 至 150℃ 下在密封管中加热 16h。将溶液在真空下浓缩。从甲醇中结晶所得残余物以得到 91mg 棕黄色固体;MS(-)m/z 353.07(M-1)。

[2013] 实例 D-111

[2014] {[1-(4-氯-苯基硫基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2015] 在类似于实例 D-110 的条件下,由[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730)和 4-氯苯硫醇制备标题化合物;MS(+)m/z 389.06(M+1)。

[2016] 实例 D-112

[2017] [(4-羟基-1-对-甲苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

[2018] 在类似于实例 D-110 的条件下,由[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730)和 4-甲基苯硫醇制备标题化合物;MS(-)m/z 367.09(M-1)。

[2019] 实例 D-113

[2020] [(4-羟基-1-(吡啶-2-基硫基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2021] 在类似于实例 D-110 的条件下,由[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730)和 2-巯基吡啶制备标题化合物。通过柱色谱法在硅胶上使用二氯甲烷中的 3-15% 甲醇和 0.5% 乙酸梯度洗脱产物来纯化最终产物;MS(-)m/z 354.10(M-1)。

[2022] 实例 D-114

[2023] {[4-羟基-1-(3-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2024] 在类似于实例 D-110 的条件下,由[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730)和 3-甲氧基苯硫醇制备标题化合物。使用己烷使最终产物从乙酸乙酯的溶液中沉淀;MS(-)m/z 385.12(M-1)。

[2025] 实例 D-115

[2026] {[4-羟基-1-(2-甲氧基-苯基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2027] 在类似于实例 D-110 的条件下,由[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730)和 2-甲氧基苯硫醇制备标题化合物。使最终产物从二氯甲烷中结晶;MS(-)m/z 383.08(M-1)。

[2028] 实例 D-116

[2029] {[4-羟基-1-(萘-2-基硫基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2030] 在类似于实例 D-110 的条件下,由[(1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(美国专利 6,093,730)和 2-萘硫醇制备标题化合物。通过用甲醇湿磨粗产物 2 次并用二氯甲烷湿磨 2 次来纯化最终产物;MS(+)m/z 405.08(M+1)。

[2031] 实例 D-117

[2032] [(1- 苯亚磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2033] 如下制备标题化合物:将 50mg[(4- 羟基 -1- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸(实例 D-110)溶解于 0.3ml 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮和 0.7ml 二氯甲烷中。将溶液冷却至 0℃并添加 26mg 75% 3- 氯过苯甲酸。在室温下搅拌此溶液 2 小时,接着在高真空中浓缩。用乙酸乙酯湿磨所得残余物,得到 32mg 呈白色固体的产物;MS(-)m/z 369.08(M-1)。

[2034] 实例 D-118

[2035] [(1- 苯磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2036] 如下制备标题化合物:将 50mg[(4- 羟基 -1- 苯基硫基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸(实例 D-110)溶解于 0.1ml 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮和 0.7ml 二氯甲烷中。将 72mg 75% 3- 氯过苯甲酸添加至此溶液中。在室温下将此溶液搅拌 6 小时。使混合物在乙酸乙酯与水之间分溶。经由无水硫酸镁干燥有机份,并浓缩至残余物。用乙酸乙酯湿磨所得残余物,得到 28mg 呈白色固体的产物;MS(-)m/z 385.09(M-1)。

[2037] 实例 D-119

[2038] {[4- 羟基 -7-(吡啶 -2- 基硫基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[2039] a) 4-(吡啶 -2- 基硫基) - 邻苯二甲腈

[2040] 将 10g 2- 巯基吡啶、14.2g 4- 硝基邻苯二甲腈和 22.6g 碳酸钾悬浮于 250ml 丙酮中并在回流温度下加热 4 小时。通过硅藻土垫和导流玻璃滤器过滤此溶液来移除残余固体。将溶液浓缩至粗残余物并通过柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷中的 0-10% 乙酸乙酯梯度洗脱产物来纯化。回收 6.4g 产物;¹H NMR(200Mz, CDCl₃) δ=8.49-8.53(m, 1H), 7.84-7.83(dd, 1H), 7.76-7.71(m, 2H), 7.68-7.64(dd, 1H), 7.40-7.36(dt, 1H), 7.27-7.20(m, 1H)。

[2041] b) {[4- 羟基 -7-(吡啶 -2- 基硫基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[2042] 类似于实例 D-1, 由 4-(吡啶 -2- 基硫基) - 邻苯二甲腈制备标题化合物;MS(+):m/z 356.01(M+1)。

[2043] 实例 D-120

[2044] {[4- 羟基 -6-(吡啶 -2- 基硫基) - 异喹啉 -3- 羰基] - 氨基} - 乙酸

[2045] 类似于实例 D-119, 由 4-(吡啶 -2- 基硫基) - 邻苯二甲腈制备标题化合物;MS(+):m/z 356.02(M+1)。

[2046] 实例 D-121

[2047] [(1- 氯 -4- 羟基 -6, 7- 二苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2048] a) 4, 5- 二苯氧基邻苯二甲腈

[2049] 将 5.0g 4, 5- 二氯邻苯二甲腈溶解于 50ml DMSO 中添加 14.3g 苯酚并将溶液加热至 90℃。每 5 分钟添加 6.9g 碳酸钾直至总共添加 55.2g。在 90℃搅拌此化合物 30min, 接着冷却并注入 500ml 冰水中。收集所得固体沉淀物并从甲醇中结晶来提供 3.6g 产物;¹H NMR(200Mz, CDCl₃) δ=7.49-7.38(m, 4H), 7.32-7.25(m, 2H), 7.15(s, 2H) 57.10-7.02(m, 4H)。

[2050] b) [(1- 氯 -4- 羟基 -6, 7- 二苯氧基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2051] 类似于实例 D-7a-d 和实例 D-9a-b, 由 4, 5- 二苯氧基邻苯二甲腈合成标题化合物;MS(+):m/z 465.05(M+1)。

[2052] 实例 D-122

[2053] [(4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2054] 类似于实例 D-7, 由 4,5-二苯氧基邻苯二甲腈(实例 D-121a) 合成标题化合物; MS(+):m/z 431.07(M+1)。

[2055] 实例 D-123

[2056] ({4-羟基-7-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯氧基]-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸

[2057] a) 1-氯-4-羟基-6-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2058] 将 200mg 1-氯-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-10a) 溶解于 3ml 浓硫酸中。将反应混合物冷却至 -20℃ 并将 60mg 硝酸钾缓慢添加至搅拌溶液中。使反应保持在 -10 至 -20℃ 之间, 同时搅拌 15min, 并将其注入冰水中。用乙酸乙酯将水混合物萃取 2 次。依次用饱和碳酸氢盐和盐水溶液清洗有机份, 经由无水硫酸镁干燥并减压浓缩至残余物。用乙酸乙酯湿磨继而用甲醇湿磨所得固体, 产生 103mg 白色固体; MS(+):m/z 417.07(M+1)。

[2059] b) 6-(4-氨基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2060] 将 100mg 1-氯-4-羟基-6-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯添加至 3ml THF 和 3ml 甲醇中。将 20mg 乙酸钠和 25mg 10% 披钨碳添加至此混合物中, 并将搅拌反应置于氢气氛(球) 下整夜。通过硅藻土垫过滤所得溶液并浓缩至残余物。通过柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷中的 0-20% 乙酸乙酯梯度洗脱产物来纯化粗物质, 产生 59mg 产物; MS(-):m/z 351.27(M-1)。

[2061] c) 4-羟基-7-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯氧基]-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2062] 将 58mg 6-(4-氨基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯, 15.8mg 吡啶和 34mg 对-甲苯磺酰氯溶解于 0.3ml 无水二氯甲烷中。搅拌此混合物 16 小时, 并接着在 0.25N HCl 和乙酸乙酯之间分溶。依次用水、饱和碳酸氢盐和盐水溶液清洗有机份, 接着经由无水硫酸钠干燥, 并浓缩至 84mg 粗固体。用乙酸乙酯湿磨此粗物质来产生 42mg 白色固体; ¹H NMR(200Mz, CDCl₃) δ = 11.7(s, 1H), 8.72(d, 1H), 7.93-7.88(d, 1H), 7.69-7.65(d, 2H), 7.56-7.54(m, 2H), 7.44-7.39(dd, 1H), 7.27-7.13(m, 5H), 7.00-6.96(d, 2H), 4.46(t, 2H), 2.4(s, 3H), 1.87-1.82(quintet, 2H), 1.48-1.40(quint, 2H), 1.00-0.95(t, 3H)。

[2063] d) ({4-羟基-7-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯氧基]-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸

[2064] 将 42mg 4-羟基-7-[4-(甲苯-4-磺酰氨基)-苯氧基]-异喹啉-3-甲酸丁酯和 70mg 甘氨酸添加至 1.85ml 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液中。将所得混合物在回流温度加热 24h, 并接着冷却至室温。将反应物注入 0.2N HCl 水溶液中并接着用乙酸乙酯萃取 3 次。经由无水硫酸钠干燥有机份, 并浓缩至 41mg 白色固体; MS(+):m/z 508.10(M+1)。

[2065] 实例 D-124

[2066] {[4-羟基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2067] a) 4-羟基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2068] 将 2.0g 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-7f) 溶解于 15ml TFA 中。将 0.375ml 发烟硝酸缓慢添加至此溶液中, 并在室温下搅拌所得混合物 7 小时。在真空

下浓缩反应混合物,并通过柱色谱法在硅胶上用二氯甲烷中的 0-20% 乙酸乙酯洗脱来纯化所得残余物。用甲醇湿磨所获得的粗产物来产生 1.0g 白色固体;MS(+):m/z 383.01(M+1)。

[2069] b) {[4-羟基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2070] 类似于实例 D-1g),由 4-羟基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯合成标题化合物;MS(-):m/z 382.06(M-1)。

[2071] 实例 D-125

[2072] [(4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2073] a) 4-二甲基硫代氨甲酰基氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2074] 将 578mg 二甲基硫代氨甲酰氯和 1.5g 1,4-二氮双环[2.2.2]辛烷添加至 1.5g 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-7f)溶于 6.3ml 无水 DMF 的溶液中。在室温下整夜搅拌此混合物。将混合物注入 30ml 1N HCl 中并用 30ml 乙酸乙酯分 3 次萃取。用水和盐水清洗有机份,经由无水硫酸钠干燥并浓缩以产生 1.9g 产物;MS(+):m/z 425.27(M+1)。

[2075] b) 4-二甲基氨甲酰基硫基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2076] 将 1.9g 4-二甲基硫代氨甲酰基氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯溶于 22ml 苯基醚的溶液加热至 190°C,持续 2 小时。在真空下浓缩此溶液以产生粗残余物,其通过柱色谱法在硅胶上用己烷中的 30-80% 乙酸乙酯梯度洗脱此产物来纯化,产生 1.73g;MS(+):m/z 425.07(M+1)。

[2077] c) 4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

[2078] 将 460mg 4-二甲基氨甲酰基硫基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯添加至 6.5ml 0.5N 甲醇钠的甲醇溶液中。将所得溶液加热至 50-60°C,持续 8 小时,冷却至室温并用 10ml 水和 7.0ml 1N HCl 稀释。通过(中等)多孔布氏过滤漏斗过滤此溶液来收集所得的黄色沉淀物,产生 307mg 产物;MS(+):m/z 312.08(M+1)。

[2079] d) [(4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2080] 将 75mg 4-巯基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯和 181mg 甘氨酸添加至 4.3ml 0.5M 甲醇钠的甲醇溶液中。使用 CEM Discover 微波反应器(City, State)将此混合物加热至 150°C,持续 10min。冷却所得溶液并用 1N HCl 溶液酸化来产生黄色沉淀物。通过(中等)多孔布氏过滤漏斗过滤此溶液来收集沉淀物,并用甲醇湿磨来产生 68mg 产物;MS(-):m/z 353.02(M-1)。

[2081] 实例 D-126

[2082] [(4-巯基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2083] a) 4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2084] 在类似于实例 D-7a-f 的条件下,由 4-三氟甲基邻苯二甲酸制备标题化合物;MS(+):m/z 314.1(M+1)。

[2085] b) [(4-巯基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2086] 在类似于实例 D-125 的条件下,由 4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯制备标题化合物;MS(-):m/z 328.33(M-1)。

[2087] 实例 D-127

[2088] {[7-(4-苯磺酰氨基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2089] 类似于实例 D-123b-d,在步骤 c 中用苯磺酰氯代替对-甲苯磺酰氯,由 4-羟

基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-124a)合成标题化合物;MS(+):m/z 494.09(M+1)。

[2090] 实例 D-128

[2091] {[4-羟基-7-(4-甲磺酰氨基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2092] 类似于实例 D-123b-d, 在步骤 c 中用苯磺酰氯代替对-甲苯磺酰氯, 由 4-羟基-7-(4-硝基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-124a)合成标题化合物;MS(-):m/z 430.03(M-1)。

[2093] 实例 D-129

[2094] {[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2095] a) 4-(4-氯-苯氧基)-邻苯二甲腈

[2096] 类似于实例 D-88a) 来制备。¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 8.09(d, J=9Hz, 1H), 7.83(d, J=2.6, 1H), 7.53(d, J=8.6Hz, 2H), 7.42(dd, J=2.8, 8.6Hz, 1H), 7.24(d, J=8.6, 2H)。

[2097] b) 4-(4-氯-苯氧基)-邻苯二甲酸

[2098] 类似于实例 D-1a) 来制备。MS(-)-离子:M-1=291.0。

[2099] c) [5-(4-氯-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸丁酯

[2100] 类似于实例 D-100c) 来制备。¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 7.48(d, J=8.6Hz, 1H), 7.59(d, J=9.0Hz, 2H), 7.46(m, 2H), 7.29(d, J=9.0Hz, 2H), 4.46(s, 2H), 4.16(t, J=6.2Hz, 2H), 1.61(m, 2H), 1.38(m, 2H), 0.92(t, J=7.0Hz, 3H)。

[2101] d) 6-和 7-(4-氯-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2102] 类似于实例 D-1d) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=386.1。

[2103] e) 1-氯-6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2104] 类似于实例 D-43d) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=404.2。

[2105] f) 6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2106] 类似于实例 D-1f) 来制备。分离两种异构体来产生 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-129A):MS(-)-离子:M-1=370.3 和 6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-129B):MS(-)-离子:M-1=370.3。

[2107] g) {[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2108] 类似于实例 D-37e), 由 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-129A) 开始来制备。MS(-)-离子:M-1=371.0。

[2109] 实例 D-130

[2110] {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2111] a) {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2112] 类似于实例 D-37e), 由 6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-129B) 开始来制备。MS(-)-离子:M-1=371.1。

[2113] 实例 D-131

[2114] {[6-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2115] a) 4-(3,4-二氟-苯氧基)-邻苯二甲腈

[2116] 类似于实例 D-88a) 来制备。¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 8.14(d, J=9Hz, 1H) 57.95(d, J=2.6, 1H), 7.56(dd, J=2.6, 8.6Hz, 1H), 7.19(dt, J=2.4, 9.2Hz, 1H), 7.04(m, 2H)。

[2117] b) 4-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸

[2118] 类似于实例 D-1a) 来制备。在水解中, 一个氟基被甲氧基取代。MS⁻(-)- 离子: M-1=305.0。

[2119] c) [5-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸丁酯

[2120] 类似于实例 D-100c) 来制备。¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 7.93(d, J=8.6Hz, 1H), 7.43(m, 2H), 6.79-6.63(m, 3H), 4.41(s, 2H), 4.10(t, J=6.2, 2H), 1.54(m, 2H), 1.30(m, 2H), 0.86(t, J=7.0, 3H)。

[2121] d) 6-和 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2122] 类似于实例 D-1d) 来制备。两种异构体的混合物。MS⁻(-)- 离子: M-1=400.1。

[2123] e) 1-氯-6-和 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2124] 类似于实例 D-43d) 来制备。两种异构体的混合物。MS⁻(-)- 离子: M-1=418.3。

[2125] f) 6-和 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2126] 将 10% Pd/C (50% 湿, 70mg) 添加至 1-氯-6-和 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(176mg) 的乙酸乙酯(3ml) 溶液中并接着添加甲酸铵(264mg)。将所得的混合物加热至回流, 持续 0.5h。冷却之后, 用乙酸乙酯稀释反应混合物并通过硅藻土垫过滤。浓缩滤出液并通过色谱法分离以产生 64mg 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-131A) 和 74mg 6-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-131B): ¹H NMR(200MHz, CD₃OD) δ 8.73(s, 1H) 58.15(d, J=9.0Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.59(m, 1H), 6.65-6.47(m, 3H), 4.49(t, J=6.6Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 1.87(m, 2H), 1.56(m, 2H), 1.03(t, J=7.4, 3H)。

[2127] g) {[6-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2128] 类似于实例 D-37e), 由 6-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-131B) 开始来制备。MS⁻(-)- 离子: M-1=385.1。

[2129] 实例 D-132

[2130] {[7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2131] 类似于实例 D-37e), 由 7-(3-氟-5-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-131A) 开始来制备。MS⁻(-)- 离子: M-1=385.1。

[2132] 实例 D-133

[2133] {[7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2134] a) 5-(3,4-二氟-苯氧基)-异吡啶-1,3-二酮

[2135] 将 3,4-二氟苯酚(650mg) 与苯共沸并溶解于甲醇钠的甲醇溶液中(0.5M, 10ml)。接着在氮气下减压移除甲醇。接着将 4-硝基邻苯二甲酰亚胺(769mg) 的无水 DMF (10ml) 溶液添加至之前的混合物中。所得的混合物在氮气下回流 23h。将反应冷却并添加 80ml 水。过滤所得的沉淀物, 用水清洗(4 次) 并干燥以产生 685mg 的标题化合物。MS⁻(-)- 离子: M-1=274.3。

[2136] b) [5-(3,4-二氟-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸甲酯

[2137] 将 5-(3,4-二氟-苯氧基)-异吡啶-1,3-二酮(680mg)、碳酸钾(1g)、3-戊酮(20ml) 和溴乙酸甲酯(295 μ l) 添加至压力管。将所得的混合物加热至 105°C, 持续 17h。

用 20ml 水稀释反应物并用乙酸乙酯萃取(2 次)。干燥有机层并浓缩。通过硅胶色谱法, 使用 4:1 己烷 / 乙酸乙酯和 3:1 己烷 / 乙酸乙酯纯化混合物以产生 657mg 标题化合物:¹H NMR(200MHz, DMSO) δ 7.95(d, J=9.0Hz, 1H), 7.64–7.41(m, 4H), 7.15–7.08(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.70(s, 3H)。

[2138] c) 6- 和 7-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2139] 类似于实例 D-1d) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)- 离子 :M-1=388.1。

[2140] d) 1- 氯 -6- 和 7-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2141] 类似于实例 D-43d) 来制备。两种异构体的混合物直接继续用于下一步骤。

[2142] e) 6- 和 7-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2143] 类似于实例 D-131f) 来制备。分离两种异构体来产生 7-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-133A) 和 6-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 133B)。

[2144] f) {[7-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸

[2145] 类似于实例 D-37e), 由 7-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-133A) 开始来制备。MS(-)- 离子 :M-1=373.2。

[2146] 实例 D-134

[2147] {[6-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸

[2148] a) {[6-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸

[2149] 类似于实例 D-37e), 由 6-(3, 4- 二氟 - 苯氧基)-4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-133B) 开始来制备。MS(-)- 离子 :M-1=373.2。

[2150] 实例 D-135

[2151] {[4- 羟基 -7-(4- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸

[2152] a) 5-(4- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异吲哚 -1, 3- 二酮

[2153] 类似于实例 D-133a) 来制备。MS(-)- 离子 :M-1=322.3。

[2154] b) [1, 3- 二氧 -5-(4- 三氟甲氧基 - 苯氧基)-1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 乙酸甲酯

[2155] 类似于实例 D-133b), 回流整夜来制备。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.83(d, J=8.6, 1H), 7.34–7.24(m, 4H), 7.09(d, J=8.6, 2H), 4.42(s, 2H), 3.76(s, 3H)。

[2156] c) 1, 4- 二羟基 -6- 和 7-(3- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2157] 类似于实例 D-1d) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)- 离子 :M-1=436.2。

[2158] d) 1- 氯 -4- 羟基 -6- 和 7-(3- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2159] 类似于实例 D-43d), 使用微波反应器用甲苯作为溶剂并使用 1.5 当量 POCl₃来制备。将两种异构体的混合物直接继续用于下一步骤。

[2160] e) 4- 羟基 -6- 和 7-(3- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2161] 类似于实例 D-131f) 来制备。分离两种异构体来产生 4- 羟基 -7-(3- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-135A):MS(+)- 离子 :M+1=422.2 和 4- 羟基 -6-(3- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-135B):MS(-)- 离子 :M-1=420.6。

[2162] f) {[4- 羟基 -7-(4- 三氟甲氧基 - 苯氧基)- 异喹啉 -3- 羰基]- 氨基}- 乙酸

[2163] 类似于实例 D-37e), 由 4-羟基-7-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-135A) 开始来制备。MS(-)-离子:M-1=421.2。

[2164] 实例 D-136

[2165] {[4-羟基-6-(4-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2166] 类似于实例 D-37e), 由 4-羟基-6-(3-三氟甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-135B) 开始来制备。MS(-)-离子:M-1=421.1。

[2167] 实例 D-137

[2168] {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2169] a) [5-(3,5-二氟-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

[2170] 将(5-硝基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯(2g)、3,5-二氟苯酚(1.12g)、碳酸钾(1.39g)和二甲基乙酰胺(27ml)添加至 80ml 微波反应容器中。使所得混合物在微波中于 100℃反应 10min。添加水(280ml)并过滤所得沉淀物,同水清洗并干燥。通过硅胶色谱法进一步纯化产生 0.94g 标题化合物。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.86(d, J=8.2Hz, 1H), 7.41-7.31(m, 2H), 6.67-6.57(m, 3H), 4.41(s, 2H), 4.22(q, J=7.1Hz, 2H), 1.29(t, J=7.0Hz, 3H)。

[2171] b) 6-和 7-(3,5-二氟-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2172] 类似于实例 D-1d) 来准备标题产物。产生两种异构体的混合物。MS(+)-离子:M+1=390.1。

[2173] c) 1-氯-6-和 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2174] 类似于实例 D-43d)来制备,只是反应在微波反应器中于 135℃进行 10min,使用甲苯作为溶剂和 1.5 当量的 POCl₃。产生两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=406.2。

[2175] d) 6-和 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2176] 类似于实例 D-131f) 来制备。分离两种异构体来产生 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-137A):MS(-)-离子:M-1=372.2 和 6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-137B):MS(+)-离子:M+1=374.1。

[2177] e) {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2178] 类似于实例 D-37e), 由 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-137A) 开始来制备。MS(-)-离子:M-1=373.1。

[2179] 实例 D-138

[2180] {[6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2181] a) {[6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2182] 类似于实例 D-37e), 由 6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-137B) 开始来制备。MS(-)-离子:M-1=373.1。

[2183] 实例 D-139

[2184] ({7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸

[2185] a) {5-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基}-乙酸乙酯

[2186] 类似于实例 D-137a), 通过使(5-硝基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙

酸乙酯和 4-(4-氟-苯氧基)-苯酚反应来制备。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31(m, 2H), 7.06-7.01(m, 8H), 4.39(s, 2H), 4.21(q, J=7.2, 2H), 1.30(t, J=7.3, 3H)。

[2187] b) 6-和 7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2188] 类似于实例 D-1d) 来制备。产生两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=462.1。

[2189] c) 1-氯-6-和 7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2190] 类似于实例 D-137c) 来制备。产生两种异构体的混合物。MS(+)-离子:M+1=482.1。

[2191] d) 6-和 7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2192] 类似于实例 D-131f) 来制备。分离两种异构体来产生 7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-139A):MS(+)-离子:M+1=448.1 和 6-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-139B):MS(+)-离子:M+1=448.2。

[2193] e) ({7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸

[2194] 类似于实例 D-37e), 由 7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-139A) 开始来制备标题产物。MS(-)-离子:M-1=447.1。

[2195] 实例 D-140

[2196] ({6-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸

[2197] a) ({7-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-乙酸

[2198] 类似于实例 D-37e), 由 6-[4-(4-氟-苯氧基)-苯氧基]-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-139B) 开始来制备标题产物。MS(-)-离子:M-1=447.1。

[2199] 实例 D-141

[2200] {[7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2201] a) 5-(3-氟-4-氟-苯氧基)-异吲哚-1,3-二酮

[2202] 类似于实例 D-133a) 来准备标题产物。MS(-)-离子:M-1=290.5。

[2203] b) [5-(3-氟-4-氟-苯氧基)-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

[2204] 类似于实例 D-133b) 来准备标题产物。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.83(d, J=8.2Hz, 1H), 7.32-7.14(m, 4H), 6.99(m, 1H), 4.42(s, 2H), 3.77(s, 3H)。

[2205] c) 6-和 7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2206] 类似于实例 D-1d) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=404.1。

[2207] d) 1-氯-7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2208] 类似于实例 D-137c) 来制备。两种异构体的混合物。MS(-)-离子:M-1=422.2。

[2209] e) 6-和 7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2210] 类似于实例 D-1f) 来制备。分离两种异构体来产生 7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-141A):¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 11.91(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.38(d, J=9.0Hz, 1H), 7.46(d, J=9.4, 1H), 7.24-7.16(m, 3H), 7.04-6.98(m, 1H), 4.50(t, J=6.8, 2H), 1.88(q, J=7.2, 2H), 1.58-1.40(m, 2H), 0.99(t, J=7.2, 3H); 和

6-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-141B)。MS-(+)-离子:M+1=390.1。

[2211] f) {[7-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2212] 类似于实例 D-37e),由 7-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-141A)开始来制备。MS-(-)-离子:M-1=389.0。

[2213] 实例 D-142

[2214] {[6-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2215] a) {[6-(3,4-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2216] 类似于实例 D-37e),由 6-(3-氯-4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-141B)开始来制备。MS-(-)-离子:M-1=389.0。

[2217] 实例 D-143

[2218] {[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2219] a) 6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2220] 类似于实例 D-87b),由 1-氯-6-和 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-129e 中制备)的混合物开始来制备。不过,省略调整 pH 值。分离两种异构体来产生 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-143a 的化合物):MS-(+)-离子, M-1=386.1 和 6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-143b 的化合物):MS-(+)-离子, M-1=386.1。

[2221] b) {[7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2222] 类似于实例 D-37e),由 7-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-143a 的化合物)开始并在压力管中于 90℃反应整夜来制备。MS-(-)-离子 M-1=385.0。

[2223] 实例 D-144

[2224] {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2225] a) {[6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2226] 类似于实例 D-37e),由 6-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-143b 的化合物)开始并在压力管中于 90℃反应整夜来制备。MS-(-)-离子 M-1=385.0。

[2227] 实例 D-145

[2228] {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2229] a) 6-和 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2230] 类似于实例 D-87b),由 1-氯-6-和 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-137c 中制备)的混合物开始来制备。处理程序的略微不同在于省略了 pH 值的调整。分离两种异构体来产生 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-145a1):MS-(-)-离子, M-1=386.3 和 6-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-145a2):MS-(-)-离子, M-1=386.3。

[2231] b) {[7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2232] 类似于实例 D-37e),由 7-(3,5-二氟-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲

酸丁酯(化合物 D-145a1) 开始并在压力管中于 90℃ 反应整夜来制备。MS-(-)- 离子 M-1=387.1。

[2233] 实例 D-146

[2234] {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2235] a. 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2236] 在微波反应器(密封管)中于 130℃ 加热 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-88d) (3.0g) 和溴氧化磷(3.4g) 在无水甲苯(40ml) 中的混合物 15min。在冷却后,浓缩反应混合物并添加饱和碳酸氢钠水溶液(100ml)。搅拌 20min 并接着用乙酸乙酯(2×100ml) 萃取。将合并有机层用水、盐水清洗,经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩以产生标题化合物(3.1g)。MS-(+)- 离子 M+1=446.05, 448.05。

[2237] b. 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2238] 在微波反应器(密封管)中于 120℃ 加热 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(232mg)、Pd(PPh₃)₄ (60mg)、三甲基环硼氧烷(65mg) 和碳酸钾(216mg) 在二氧杂环己烷(4ml) 中的混合物 10min。冷却后,用水(15ml) 稀释反应混合物。用 2N HCl 酸化至 pH=4。用乙酸乙酯萃取。用盐水清洗有机层,经由硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(用己烷中 25%至 50%的乙酸乙酯洗脱) 分离以产生 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(35mg)(化合物 D-146b1) (MS-(+)- 离子 M+1=382.18) 和 6-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(61mg) (化合物 D-146b2) (MS-(+)- 离子 M+1=382.16)。

[2239] c) {[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2240] 类似于实例 D-107b), 由 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-146b1) 制备(微波反应温度 120℃, 反应时间 10min)。MS-(-)- 离子 M-1=381.09。

[2241] 实例 D-147

[2242] {[4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-1-甲基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2243] 类似于实例 D-146c), 由 6-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-1-甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯(化合物 D-146b2) 制备。MS-(-)- 离子 :M-1=381.10。

[2244] 实例 D-148

[2245] [(6-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2246] a. (5-羟基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯

[2247] 类似于实例 D-100c), 由 4-羟基-邻苯二甲酸和甘氨酸乙酯盐酸盐制备。¹H NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ 11.0 (br s, 1H), 7.74 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.13 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.20 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[2248] b. (5-环己氧基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯

[2249] 将环己醇(3.2g)、偶氮二甲酸二乙酯(6.9g)添加至 (5-羟基-1,3-二氧-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯(8.0g) 在无水四氢呋喃(160ml) 中的混合物中并接着添加三苯基膦(12.6g)。在室温下整夜搅拌所得混合物并浓缩。使残余物在水与乙酸乙酯之间分溶。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水清洗合并有机相,经由硫酸镁干燥并过滤。浓缩滤出

液并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 5% 乙酸乙酯洗脱)纯化以产生标题化合物(6.2g)。¹H NMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.73(dd, J=8.2, 0.8Hz, 1H), 7.30(br s, 1H), 7.12(m, 1H), 4.38(m, 3H), 4.21(q, J=7.1Hz, 2H), 2.02(m, 2H), 1.82-1.25(m, 13H)。

[2250] c. 6- 和 7- 环己氧基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2251] 类似于实例 D-1d)来制备,产生 7- 环己氧基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-148c1)(MS-(+)- 离子 M+1=360.16)和 6- 环己氧基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-148c2) (MS-(+)- 离子 M+1=360.18)。

[2252] d. 1- 溴 -6- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2253] 类似于实例 D-146a),由 6- 环己氧基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-148c2)制备。MS-(+)- 离子 M+1=422.10, 424.10。

[2254] e. 6- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2255] 将 10% Pd/C(50% 湿)(460mg)添加至 1- 溴 -6- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(1.0g)在乙酸乙酯(20ml)中的混合物中并接着添加甲酸铵(1.5g)。回流所得混合物 4h。冷却后,过滤反应混合物并浓缩。通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的 5% -10% 乙酸乙酯)纯化残余物以产生标题化合物(640mg)。MS-(+)- 离子 M+1=344.22。

[2256] f. [(6- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[2257] 类似于实例 D-146c)来制备。MS-(-)- 离子 M-1=343.15。

[2258] 实例 D-149

[2259] [(7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[2260] a. 1- 溴 -7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2261] 类似于实例 D-146a),由 7- 环己氧基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-148c1)来制备。MS-(+)- 离子 M+1=422.12, 424.12。

[2262] b. 7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2263] 类似于实例 D-148e)来制备。MS-(+)- 离子 M+1=344.22。

[2264] c. [(7- 环己氧基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[2265] 类似于实例 D-146c)来制备。MS-(-)- 离子 M-1=343.17。

[2266] 实例 D-150

[2267] [(7- 环己氧基 -4- 羟基 -1- 甲基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[2268] a. 7- 环己氧基 -4- 羟基 -1- 甲基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2269] 类似于实例 D-146b)来制备。MS-(+)- 离子 M+1=358.21。

[2270] b. [(7- 环己氧基 -4- 羟基 -1- 甲基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[2271] 类似于实例 D-146c)来制备。MS-(+)- 离子 M+1=359.15。

[2272] 实例 D-151

[2273] [(7- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基)- 氨基]- 乙酸

[2274] a. (5- 环己硫基 -1, 3- 二氧 -1, 3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基)- 乙酸乙酯

[2275] 将 5- 硝基 - 异吲哚 -1, 3- 二酮(10.0g)、环己烷硫醇(9.1g)和碳酸钾(18.7g)在丙酮(260ml)中的混合物加热至回流整夜。冷却后,用水(250ml)稀释此混合物并接着用 6N HCl 酸化至 pH=4。收集沉淀物并在真空中干燥以产生中间体 5- 环己硫基 - 异吲哚 -1, 3- 二酮(15.6g)。将此中间体溶解于丙酮(170mg)中并将溴乙酸乙酯(10.6g)和碳酸钾(23.8g)

添加至此混合物中。回流此混合物整夜。冷却后,过滤反应混合物并用乙酸乙酯冲洗。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(二氯甲烷中的 10% -50% 乙酸乙酯)纯化以产生标题化合物(13.1g)。¹HNMR(200MHz, CDCl₃) δ 7.73(m, 2H), 7.56(dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 4.21(q, J=7.0Hz, 2H), 3.37(m, 1H), 2.07-1.28(m, 13H)。

[2276] b. 6- 和 7- 环己硫基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2277] 类似于实例 D-21b) 来制备。MS-(+)- 离子 M+1=376.20。

[2278] c. 6- 和 7- 环己硫基 -1- 氯 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2279] 在微波反应器(密封管)中加热(180℃, 30min)6- 和 7- 环己硫基 -1, 4- 二羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(1.0g)和氯化磷(491mg)在无水甲苯(14ml)中的混合物。冷却后,用饱和碳酸氢钠使反应混合物骤冷。在室温搅拌 20min 并用乙酸乙酯萃取 2 次。将合并有机层用水、盐水清洗,经由硫酸镁干燥、过滤并浓缩以产生标题化合物(0.5g)。MS-(+)- 离子 M+1=394.12。

[2280] d. 6- 和 7- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2281] 类似于实例 D-1f) 来制备,产生 7- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(128mg)(化合物 D-151d1)(MS-(+)- 离子 M+1=360.15)和 6- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(130mg)(化合物 D-151d2)(MS-(+)- 离子 M+1=360.17)。

[2282] e) [(7- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2283] 类似于实例 D-1g), 由 7- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-151d1)来制备。MS-(-)- 离子 M-1=359.11。

[2284] 实例 D-152

[2285] [(7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2286] a) 7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2287] 将 7- 环己硫基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(化合物 D-151d1)(64mg)和间 - 氯过苯甲酸(111mg)在二氯甲烷(2ml)中的混合物在室温下搅拌整夜。将其用二氯甲烷(50ml)稀释并依次用饱和碳酸氢钠水溶液(2×50ml)、水和盐水清洗。经由硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 3% -15% 乙酸乙酯洗脱)纯化以产生标题化合物(70mg)。MS-(+)- 离子 M+1=392.20。

[2288] b. [(7- 环己磺酰基 -4- 羟基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2289] 类似于实例 D-146c) 来制备。MS-(-)- 离子 M-1=391.05。

[2290] 实例 D-153

[2291] [(4- 羟基 -1- 异丁基 - 异喹啉 -3- 羰基) - 氨基] - 乙酸

[2292] a. 4- 苄氧基 -1- 异丁基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2293] 在搅拌下回流 4- 苄氧基 -1- 溴 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯(207mg, 0.5mmol, 见实例 D-86a)、Pd(PPh₃)₄ (58mg, 0.05mmol)、2- 甲基丙基硼酸(78mg, 0.75mmol)、K₂CO₃ (207mg, 1.5mmol)和 1, 4- 二氧杂环己烷(4ml)的混合物 48h。随后在真空中浓缩此混合物。将水(5ml)添加至残余物中并用 EtOAc (2×20ml)萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷 :EtOAc=88 :12 作为洗脱液来纯化残余物,产生呈微黄色油的标题化合物(136mg);MS-(+)- 离子 :M+1=392.3。

[2294] b) 4- 羟基 -1- 异丁基 - 异喹啉 -3- 甲酸丁酯

[2295] 在 H_2 -气氛下于环境压力和温度下搅拌 4-苄氧基-1-异丁基-异喹啉-3-甲酸丁酯(125mg, 0.32mmol)、Pd/C (50mg, Aldrich, 10 重量 %Pd) 和 EtOAc (15ml) 的混合物 24h。接着通过硅藻土过滤此混合物。在真空中浓缩滤出液而得到呈微黄色油的标题化合物(87mg); MS-(+)-离子 $M+1=302.2$ 。

[2296] c) [(4-羟基-1-异丁基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2297] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-1-异丁基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=303.2$ 。

[2298] 实例 D-154

[2299] [(4-羟基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2300] a. 4-苄氧基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2301] 相继将甲苯(15ml)、4-苄氧基-1-溴-异喹啉-3-甲酸丁酯(1.035mg, 2.5mmol, 见实例 D-86a)、Pd(PPh₃)₄ (292mg, 0.25mmol) 和 2M Na₂CO₃水溶液(2.5ml, 5mmol) 添加至吡啶-2-基硼酸(323mg, 2.5mmol) 的 EtOH (2.5ml) 溶液中。接着在 N₂保护下搅拌回流此混合物 24h。随后, 在真空中浓缩此混合物。将水(15ml) 添加至残余物中并用 EtOAc (30ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上使用 CH₂Cl₂:MeOH=98:2 作为洗脱液来纯化残余物, 产生黑色油, 其通过快速柱色谱法在硅胶上使用 CH₂Cl₂:MeOH=99:1 作为洗脱液进一步纯化, 并随后通过制备 TLC 使用 CH₂Cl₂:MeOH=98:2 作为洗脱液(必须重复若干次) 来产生呈黄色油的标题化合物(19mg); MS-(+)-离子 $M+1=413.2$ 。

[2302] b) 4-羟基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2303] 类似于实例 D-153b), 由 4-苄氧基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(-)-离子: $M-1=321.4$ 。

[2304] c) [(4-羟基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2305] 类似于实例 D-1g), 由 4-羟基-1-吡啶-2-基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=324.1$ 。

[2306] 实例 D-155

[2307] [(1-乙基-4-羟基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2308] a) 4-羟基-7-苄氧基-1-乙烯基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2309] 在 N₂保护下搅拌回流 1-溴-4-羟基-7-苄氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯(416mg, 1mmol, 见实例 D-28a)、Pd(PPh₃)₄ (118mg, 0.1mmol)、2,4,6-三乙烯基环三硼氧烷-吡啶络合物(241mg, 1mmol)、K₂CO₃ (414mg, 3mmol) 和 1,4-二氧杂环己烷(8ml) 的混合物 3h。随后在真空中浓缩此混合物。将水(5ml) 添加至残余物中并用 EtOAc(20ml) 萃取此混合物。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中蒸发。通过快速柱色谱法在硅胶上使用己烷:EtOAc=98:2 作为洗脱液来纯化残余物, 产生呈微黄色固体的标题化合物(65mg); MS-(+)-离子: $M+1=364.1$ 。

[2310] b) 1-乙基-4-羟基-7-苄氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2311] 类似于实例 D-153b), 由 4-羟基-7-苄氧基-1-乙烯基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成; MS-(+)-离子: $M+1=366.1$ 。

[2312] c) [(1-乙基-4-羟基-7-苄氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2313] 类似于实例 D-1g), 由 1-乙基-4-羟基-7-苄氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;

MS-(+)- 离子 :M+1=367. 1。

[2314] 实例 D-156

[2315] [(1-二甲氨基甲基-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2316] a. 1-二甲氨基甲基-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2317] 在环境温度下搅拌 4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(177mg, 0.5mmol; 见实例 D-1f)、碘化 N,N-二甲基亚甲基铵(94mg, 0.5mmol)、K₂CO₃(104mg, 0.75mmol)和无水 CH₂Cl₂(3ml)的混合物 2.5 天,然后在真空中浓缩此混合物。将水(15ml)添加至残余物中,通过添加 6N HCl 水溶液来酸化此混合物并接着用 Et₂O(3×30ml)清洗。随后通过添加浓 NaHCO₃水溶液来中和此混合物并用 EtOAc 萃取(20ml)。经由 MgSO₄干燥有机相并在真空中浓缩以产生呈黑色油的标题化合物(34mg);MS-(+)- 离子 :M+1=411. 1。

[2318] b) [(1-二甲氨基甲基-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2319] 类似于实例 D-1g),由 1-二甲氨基甲基-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯合成;MS-(+)- 离子 :M+1=412. 0。

[2320] 实例 D-157

[2321] [(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2322] a) 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸

[2323] 在回流下搅拌 600ml 无水乙腈中的 1,4-二羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-1d)化合物 A)(29.0g)和溴氧化磷(67.5g)4 小时。在冷却后,浓缩反应混合物并将饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯添加至残余物中并整夜搅拌。收集在层间形成的沉淀物并用水清洗以产生标题化合物(10.2g)。MS-(+)- 离子 M+1=376. 0, 378. 1。

[2324] b) 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸甲酯

[2325] 将 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸(10.0g)、碳酸钾(3.7g)和硫酸二甲酯(3.4g)悬浮于 500ml 丙酮中并在回流下搅拌整夜。浓缩反应混合物并使残余物在 1N 盐酸和乙酸乙酯之间分溶。经由硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤出液以产生标题化合物(9.6g)。MS-(+)- 离子 M+1=389. 9, 391. 9。

[2326] c) 4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸甲酯

[2327] 在微波反应器(密封管)中于 140℃加热 1,4-二氧杂环己烷(4ml)中的 1-溴-4-羟基-7-苯基硫基-异喹啉-3-甲酸甲酯(0.2g)、四(三苯基膦)钯(60mg)、三甲基环硼氧烷(65mg)和碳酸钾 10min。在冷却后,浓缩反应混合物并在 1N 盐酸和乙酸乙酯之间分溶。经由硫酸镁干燥有机层并过滤。浓缩滤出液并通过硅胶色谱法(用二氯甲烷中的 2%乙酸乙酯洗脱)分离以产生标题化合物(47mg)。MS-(+)- 离子 M+1=326. 1。

[2328] d) [(4-羟基-1-甲基-7-苯基硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

[2329] 类似于实例 D-146c) 来制备。MS-(+)- 离子 M+1=369. 1。

[2330] 实例 D-158

[2331] {[4-羟基-1-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

[2332] a. 4-羟基-1-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

[2333] 类似于实例 D-157d),由 4-羟基-1-氯-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯(实例 D-92f)来制备。MS-(+)- 离子 M+1=420. 2。

[2334] b) {[4-羟基-1-甲基-7-(4-三氟甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙

酸

[2335] 类似于实例 D-146c) 来制备。MS-(+)- 离子 $M+1=421.2$ 。