



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105384687 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 09

(21) 申请号 201510557206. 9 *A61P 9/10*(2006. 01)  
(22) 申请日 2015. 09. 01 *A61P 9/00*(2006. 01)  
(66) 本国优先权数据 *A61P 3/00*(2006. 01)  
201410442574. 4 2014. 09. 02 CN *A61P 17/02*(2006. 01)

(71) 申请人 广东东阳光药业有限公司  
地址 523000 广东省东莞市松山湖科技产  
业园区(松山湖北部工业园工业北路 1  
号)

(72) 发明人 左应林 王晓军 张英俊 文亮  
吴守涛 袁小凤

(74) 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事  
务所(普通合伙) 11201  
代理人 李志东

(51) Int. Cl.  
*C07D 215/56*(2006. 01)  
*C07D 413/12*(2006. 01)  
*C07D 401/12*(2006. 01)  
*C07D 401/04*(2006. 01)  
*A61P 7/06*(2006. 01)

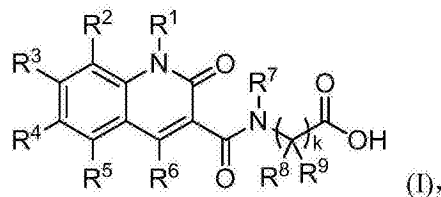
权利要求书8页 说明书78页

(54) 发明名称  
喹啉酮类化合物及其在药物中应用

(57) 摘要

本发明涉及喹啉酮类化合物及其在药物中的应用,具体涉及一种新的喹啉酮类化合物及其药物组合物,以及所述化合物或所述药物组合物在制备药物中的用途;所述药物用于防护、处理、治疗或减轻患者 HIF 相关和 / 或 EPO 相关的疾病,其中,所述 HIF 相关和 / 或 EPO 相关的疾病包括贫血、血管疾病、心肌局部缺血、代谢障碍或伤口愈合等。

1. 一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药,



其中,

$R^1$  为 H 或  $C_{1-4}$  烷基; 其中,  $R^1$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-4}$  烯基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基或  $C_{1-5}$  杂芳基的取代基所取代;

各  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立地为 H 或  $-L-R^{10}$ , 且  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  不同时为 H;

其中, 各 L 独立地为  $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_n-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-OC(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})C(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基或  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中, L 中所述的  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基和  $C_{1-9}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基的取代基所取代;

其中, 各 X 独立地为 O 或 S;

各  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中所述的羟基、巯基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{1-9}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-7}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基的取代基所取代;

各  $R^{13}$  独立地为 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中,  $R^{13}$  中所述的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{1-9}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、氰基、硝基、卤素、羟基、氨基、巯基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-7}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基的取代基所取代;

各  $R^{10}$  独立地为  $-OR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-S(=O)_nR^{18}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(=O)_2R^{18}$ 、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{2-9}$  杂环基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-9}$  杂芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基  $C_{1-6}$  烷基; 其中,  $R^{10}$  中所述的  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{2-9}$  杂环基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-9}$  杂芳基和  $C_{1-9}$  杂芳基  $C_{1-6}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、卤代  $C_{1-6}$  烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基的取代基所

取代；

其中，各  $R^{14}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  独立地为  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{2-9}$  杂环基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-9}$  杂芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基  $C_{1-6}$  烷基；其中， $R^{14}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{18}$  中所述的  $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-9}$  杂环基、 $C_{2-9}$  杂环基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-9}$  杂芳基和  $C_{1-9}$  杂芳基  $C_{1-6}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基、酰基或磺酰基的取代基所取代；

各  $R^{15}$  独立地为 H 或  $C_{1-6}$  烷基；其中， $R^{15}$  中所述的  $C_{1-6}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、氨基、 $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-5}$  杂芳基的取代基所取代；

$R^6$  为 H、羟基、巯基、氨基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^7$  为氢或  $C_{1-4}$  烷基；其中， $R^7$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自卤素、氨基、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-5}$  杂芳基的取代基所取代；

各  $R^8$  和  $R^9$  独立地为 H 或  $C_{1-4}$  烷基；其中， $R^8$  和  $R^9$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自卤素、氨基、羟基、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-5}$  杂芳基的取代基所取代；

k 为 1、2、3 或 4；

各 m 独立地为 1、2、3 或 4；

各 n 独立地为 0、1 或 2；

各 p 和 q 独立地为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中，

各 L 独立地为  $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_n-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-7}$  杂环基或  $C_{1-5}$  杂芳基；其中，L 中所述的  $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{2-7}$  杂环基和  $C_{1-5}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、哌啶基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代；

其中，各  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H、氟、氯、溴、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-5}$  杂芳基；其中， $R^{11}$  和  $R^{12}$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{1-5}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代；

各  $R^{13}$  独立地为 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-5}$  杂芳基；其中， $R^{13}$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{1-5}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氰基、硝基、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲基磺酰基、环丙基、

环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基的取代基所取代。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中,

各 L 独立地为  $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=O)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基或  $C_{1-5}$  杂芳基; 其中, L 中所述的  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基和  $C_{1-5}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、羟基、巯基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基或甲氧基磺酰基的取代基所取代;

其中, 各  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H、 $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-5}$  杂芳基; 其中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{1-5}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基、吡咯基或吡啶基的取代基所取代;

各  $R^{13}$  独立地为 H 或  $C_{1-4}$  烷基; 其中,  $R^{13}$  中所述的  $C_{1-4}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氰基、硝基、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲基磺酰基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基的取代基所取代。

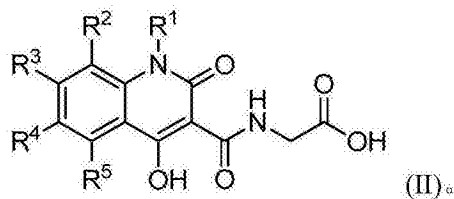
4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中,

各  $R^{10}$  独立地为  $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{3-8}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-7}$  杂环基、 $C_{2-7}$  杂环基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-9}$  杂芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基  $C_{1-4}$  烷基; 其中,  $R^{10}$  中所述的  $C_{3-8}$  环烷基、 $C_{3-8}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{2-7}$  杂环基、 $C_{2-7}$  杂环基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{6-10}$  芳基、 $C_{6-10}$  芳基  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-9}$  杂芳基和  $C_{1-9}$  杂芳基  $C_{1-4}$  烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、 $C_{1-4}$  烷基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷氧基、卤代  $C_{1-4}$  烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基的取代基所取代。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其中,

各  $R^{10}$  独立地为  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基或  $C_{1-9}$  杂芳基; 其中,  $R^{10}$  中所述的  $C_{3-6}$  环烷基、 $C_{2-5}$  杂环基、 $C_{6-10}$  芳基和  $C_{1-9}$  杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氧代吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或喹啉基的取代基所取代。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其为式 (II) 所示的化合物, 或式 (II) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药,



7. 根据权利要求 1 或权利要求 6 所述的化合物, 其中,

各 L 独立地为  $-(CR^{11}R^{12})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})-C(=O)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})-$ 、环戊基、环己基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢嘧啶基、氧代四氢嘧啶、哌嗪基、噁嗪烷基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基; 其中, L 中所述的环戊基、环己基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢嘧啶基、氧代四氢嘧啶、哌嗪基、噁嗪烷基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代( $=O$ )、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基或甲氧基磺酰基的取代基所取代;

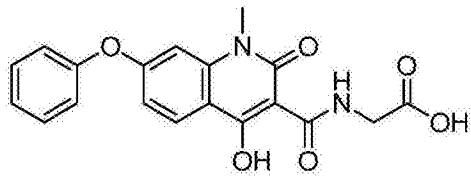
其中, 各  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基; 其中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中所述的甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基和吡啶基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自被氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基的取代基所取代;

各  $R^{13}$  独立地为 H、甲基、乙基、丙基或丁基。

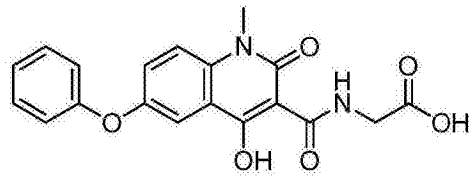
8. 根据权利要求 1 或权利要求 6 所述的化合物, 其中,

各  $R^{10}$  独立地为环丙基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、噁嗪烷基、苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基; 其中,  $R^{10}$  中所述的环丙基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、噁嗪烷基、苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代( $=O$ )、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氧代吗啉基、苯基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代。

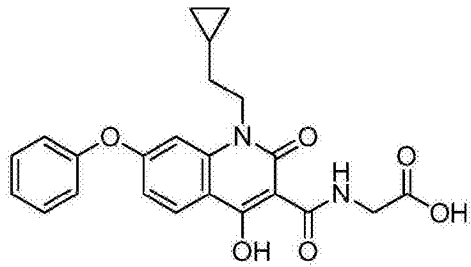
9. 根据权利要求 1 或权利要求 6 所述的化合物, 其包含以下其中之一的结构:



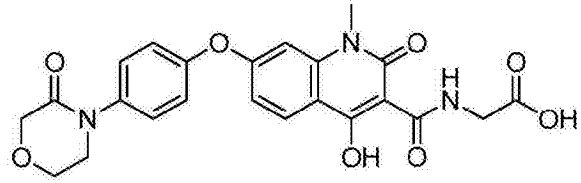
(1),



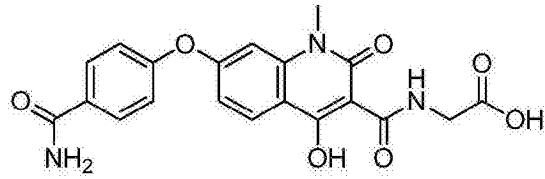
(2),



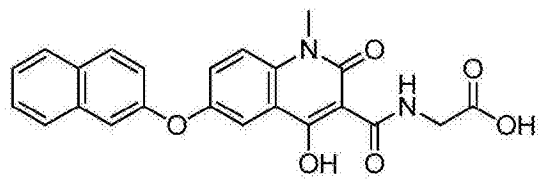
(3),



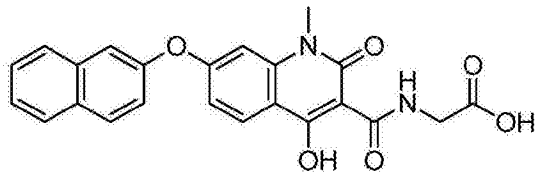
(4),



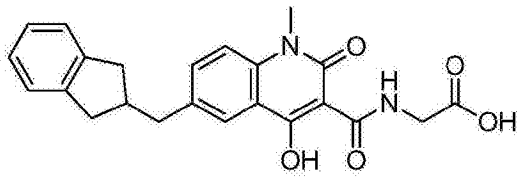
(5),



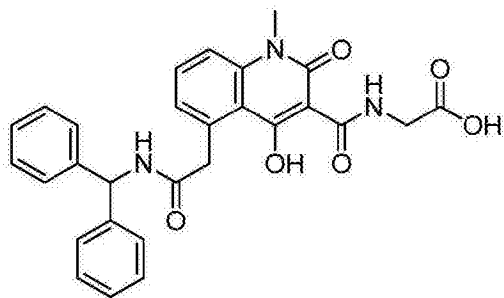
(6),



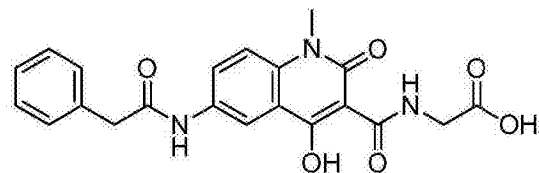
(7),



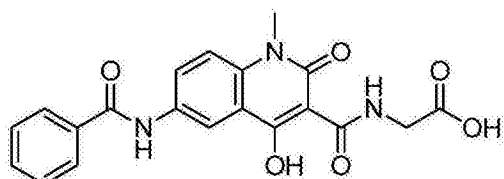
(8),



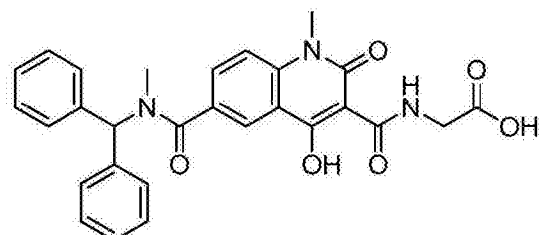
(9),



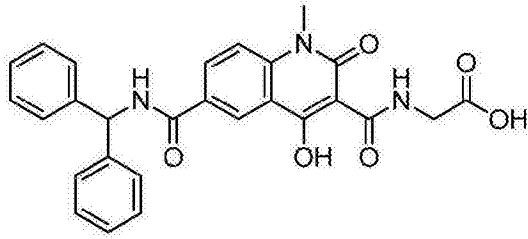
(10),



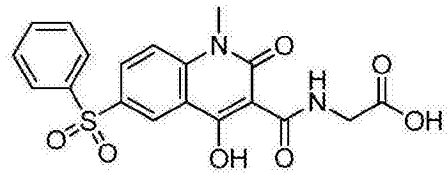
(11),



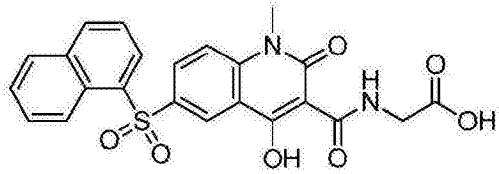
(12),



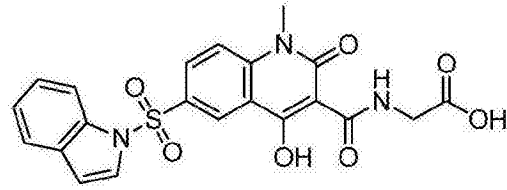
(13) ,



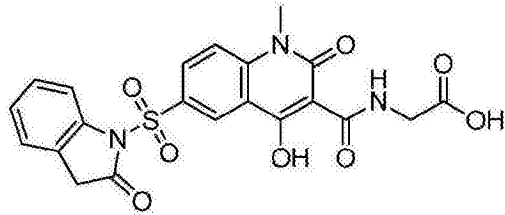
(14) ,



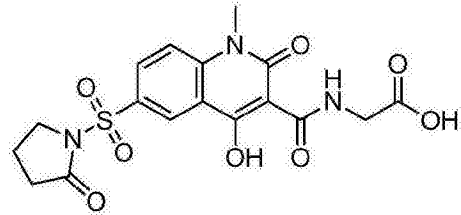
(15) ,



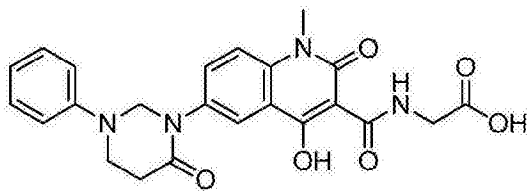
(16) ,



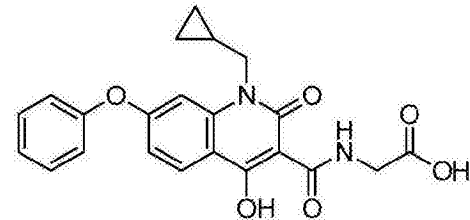
(17) ,



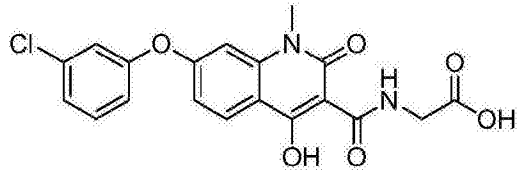
(18) ,



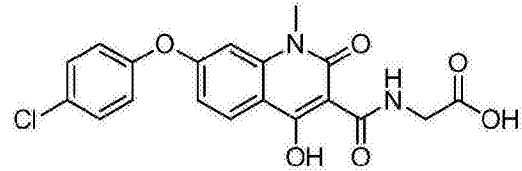
(19) ,



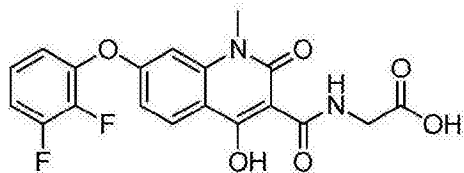
(20) ,



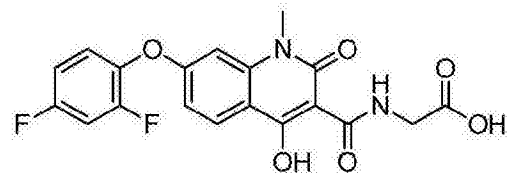
(21) ,



(22) ,



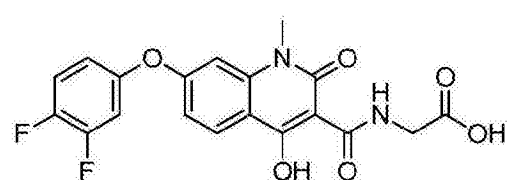
(23) ,



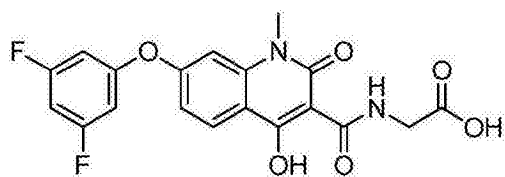
(24) ,



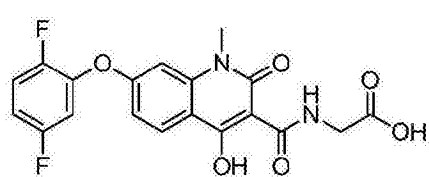
(25) ,



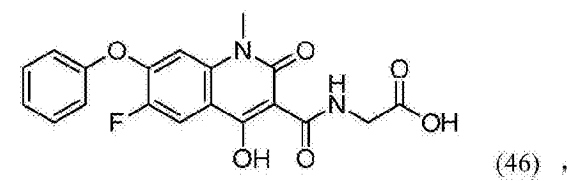
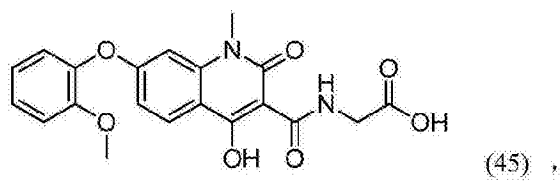
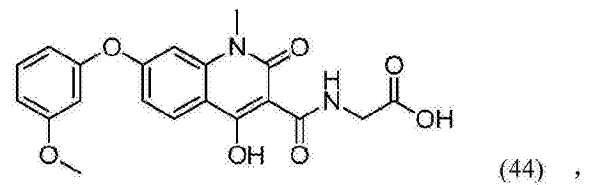
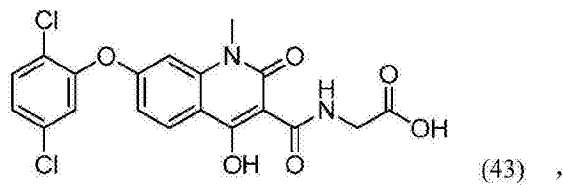
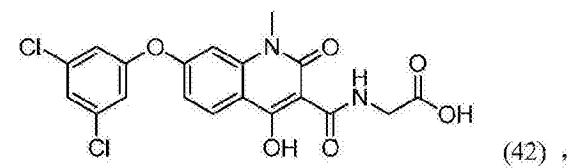
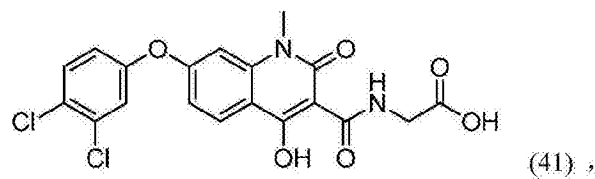
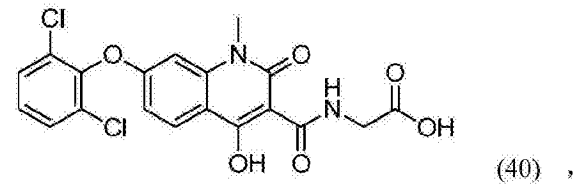
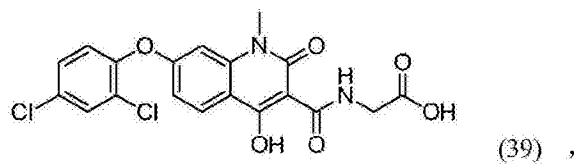
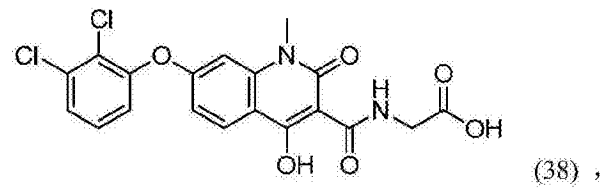
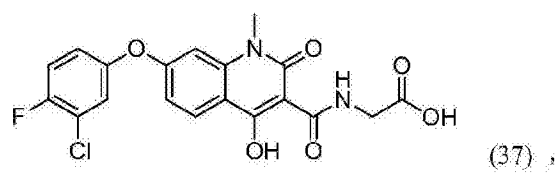
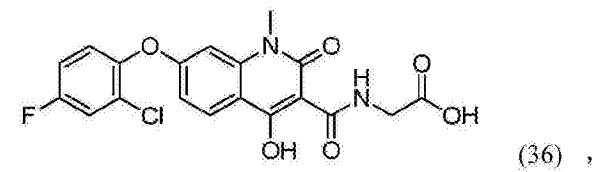
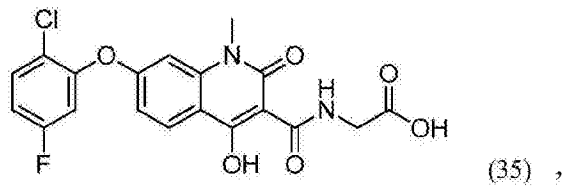
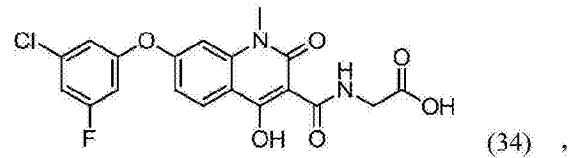
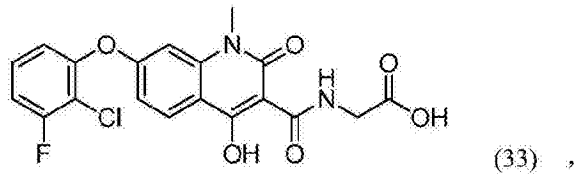
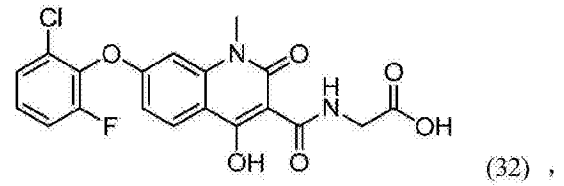
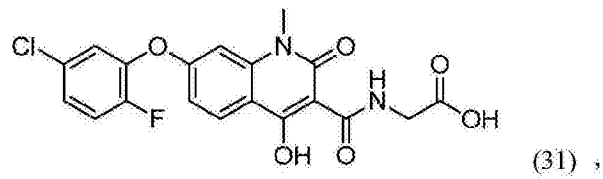
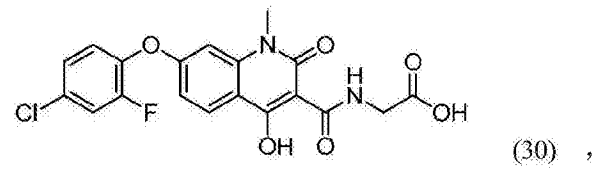
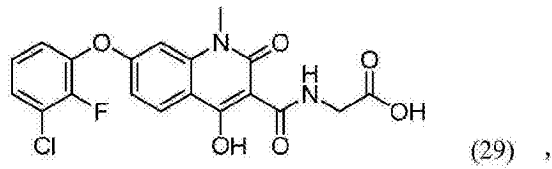
(26) ,

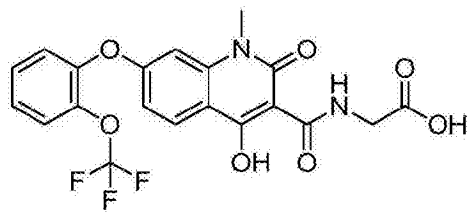


(27) ,

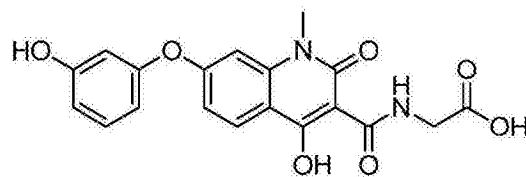


(28) ,

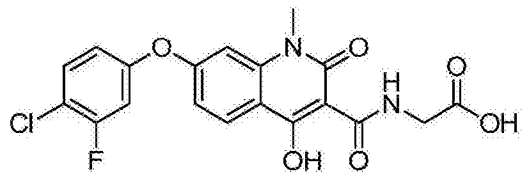




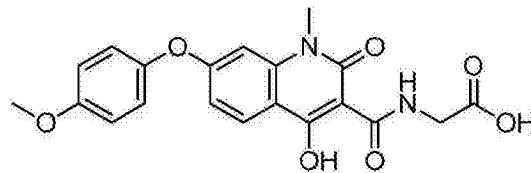
(47),



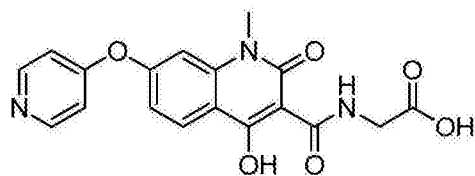
(48),



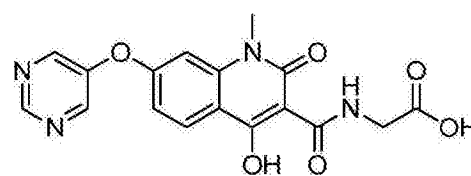
(49),



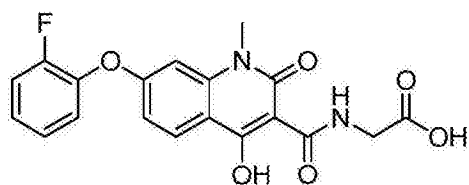
(50),



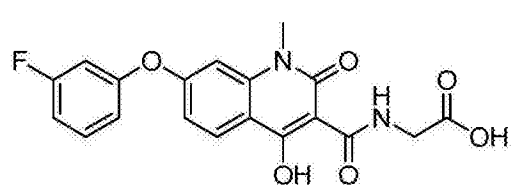
(51),



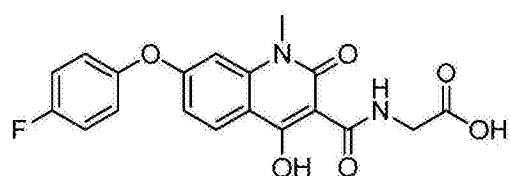
(52),



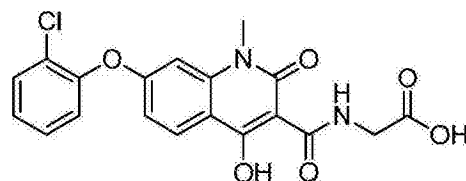
(53),



(54),



(55),



(56),

10. 一种药物组合物,其包含权利要求 1-9 任一项所述的化合物。

11. 根据权利要求 10 所述的药物组合物,其进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂和媒介物的至少一种。

12. 权利要求 1-9 任一项所述的化合物或权利要求 10-11 所述的药物组合物在制备药物中的用途,其中,所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻患者缺氧诱导因子相关和 / 或促红细胞生成素相关的疾病。

13. 根据权利要求 12 所述的用途,其中,所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻至少部分由缺氧诱导因子脯氨酰羟化酶介导的疾病。

14. 根据权利要求 12 所述的用途,其中,所述的疾病为贫血、缺血、血管疾病、心绞痛、心肌局部缺血、心肌梗塞、代谢障碍或伤口愈合。

## 喹啉酮类化合物及其在药物中应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种新的喹啉酮类化合物及其药物组合物,进一步涉及所述化合物或所述药物组合物在制备药物中的用途。

### 背景技术

[0002] 在贫血、外伤、组织坏死及缺损等情况下,组织或细胞常处于低氧状态。低氧导致一系列转录诱导因子的表达,它们参与了血管形成、铁、糖代谢及细胞的生长和增殖。其中,缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)是体细胞在氧减少的情况下启动的一种转录因子,广泛分布于体内各部分,特别是血管内膜、心脏、脑、肾脏、肝脏等。HIF是含有氧调控的 $\alpha$ -亚单位(HIF $\alpha$ )和组成型表达的 $\beta$ -亚单位(HIF $\beta$ /ARNT)的杂二聚体。在含氧(含氧量正常的)细胞中,HIF $\alpha$ 亚单位通过逢希伯-林道肿瘤抑制因子(von Hippel-Lindau tumor suppressor, pVHL)E3连接酶复合物泛素化(ubiquitination)的机制被快速降解。在缺氧条件下,HIF $\alpha$ 不被降解,且活性HIF $\alpha$ / $\beta$ 复合物在核内积累,并活化各种基因的表达,包括糖酵解酶、葡萄糖转运蛋白、促红细胞生成素(EPO)和血管内皮生长因子(VEGF)。

[0003] 促红细胞生成素(EPO)是随HIF $\alpha$ 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。贫血通常与血液中缺乏红细胞或血红蛋白的病况有关。贫血的普遍原因包括铁、维生素B<sub>12</sub>和叶酸缺乏,也会与慢性疾病并发,例如炎性疾病,包括具有继发骨髓炎性抑制的疾病等。贫血也与肾功能障碍有关,经常透析的大多数肾衰竭患者患有慢性贫血。

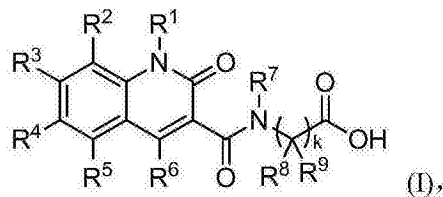
[0004] 脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase domain, PHD)是调节HIF的关键因子。在常氧状态下,PHD可以羟基化HIF $\alpha$ 的两个关键脯氨酸残基Pro402和Pro564,增加其与pVHL的亲和力,加速降解的过程。在缺氧及其他病理状态下,PHD催化的HIF反应受阻,蛋白酶降解速度减慢,造成HIF $\alpha$ 在细胞内积聚,进而引起细胞对低氧的一系列适应性反应。通过PHD抑制剂抑制PHD,延长HIF的作用,进而增加EPO等基因的表达,可以有效治疗和预防HIF相关和/或EPO相关的病症,如贫血、局部缺血和缺氧的病症。

### 发明摘要

[0005] 本发明提供一种新的作为HIF-PHD抑制剂的喹啉酮类化合物及其药物组合物,以及所述化合物或所述药物组合物在制备药物中的用途,所述药物用于防护、处理、治疗或减轻患者HIF相关和/或EPO相关的疾病,如贫血等。

[0006] 一方面,本发明涉及一种化合物,其为式(I)所示的化合物或式(I)所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药,

[0007]



[0008] 其中,

[0009]  $R^1$ 为H或 $C_{14}$ 烷基;其中, $R^1$ 中所述的 $C_{14}$ 烷基任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、 $C_{14}$ 烷基、 $C_{24}$ 烯基、卤代 $C_{14}$ 烷基、 $C_{14}$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{36}$ 环烷基、 $C_{25}$ 杂环基或 $C_{15}$ 杂芳基的取代基所取代;

[0010] 各 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 独立地为H或 $-L-R^{10}$ ,且 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^5$ 不同时为H;

[0011] 其中,各L独立地为 $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_n-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-OC(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})C(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基或 $C_{19}$ 杂芳基;其中,L中所述的 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基和 $C_{19}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、卤素、 $C_{16}$ 烷基、卤代 $C_{16}$ 烷基、 $C_{16}$ 烷氧基、卤代 $C_{16}$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基或 $C_{19}$ 杂芳基的取代基所取代;

[0012] 其中,各X独立地为O或S;

[0013] 各 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地为H、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 $C_{16}$ 烷基、卤代 $C_{16}$ 烷基、 $C_{16}$ 烷氧基、卤代 $C_{16}$ 烷氧基、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基或 $C_{19}$ 杂芳基;其中, $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 中所述的羟基、巯基、氨基、 $C_{16}$ 烷基、卤代 $C_{16}$ 烷基、 $C_{16}$ 烷氧基、卤代 $C_{16}$ 烷氧基、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基和 $C_{19}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、卤素、羟基、氨基、 $C_{16}$ 烷基、卤代 $C_{16}$ 烷基、 $C_{16}$ 烷氧基、卤代 $C_{16}$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{38}$ 环烷基、 $C_{27}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基或 $C_{19}$ 杂芳基的取代基所取代;

[0014] 各 $R^{13}$ 独立地为H、 $C_{16}$ 烷基、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基或 $C_{19}$ 杂芳基;其中, $R^{13}$ 中所述的 $C_{16}$ 烷基、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基和 $C_{19}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、氰基、硝基、卤素、羟基、氨基、巯基、 $C_{16}$ 烷基、卤代 $C_{16}$ 烷基、 $C_{16}$ 烷氧基、卤代 $C_{16}$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{38}$ 环烷基、 $C_{27}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基或 $C_{19}$ 杂芳基的取代基所取代;

[0015] 各 $R^{10}$ 独立地为 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-S(=O)_nR^{18}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(=O)_2R^{18}$ 、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{310}$ 环烷基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{29}$ 杂环基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{610}$ 芳基、 $C_{610}$ 芳基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{19}$ 杂芳基或 $C_{19}$ 杂芳基 $C_{16}$ 烷基;其中, $R^{10}$ 中所述的 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{310}$ 环烷基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{29}$ 杂环基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{610}$ 芳基、 $C_{610}$ 芳基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{19}$ 杂芳基和 $C_{19}$ 杂芳基 $C_{16}$ 烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、 $C_{16}$ 烷基、卤代 $C_{16}$ 烷基、 $C_{16}$ 烷氧基、卤代 $C_{16}$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{29}$ 杂环基、 $C_{610}$ 芳基或 $C_{19}$ 杂芳基的取代基所取代;

[0016] 其中,各 $R^{14}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为 $C_{310}$ 环烷基、 $C_{310}$ 环烷基 $C_{16}$ 烷基、 $C_{29}$ 杂环

基、C<sub>2-9</sub>杂环基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>6-10</sub>芳基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-9</sub>杂芳基或 C<sub>1-9</sub>杂芳基 C<sub>1-6</sub>烷基；其中，R<sup>14</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>和 R<sup>18</sup>中所述的 C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-9</sub>杂环基、C<sub>2-9</sub>杂环基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、C<sub>6-10</sub>芳基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-9</sub>杂芳基和 C<sub>1-9</sub>杂芳基 C<sub>1-6</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、酰基或磺酰基的取代基所取代；

[0017] 各 R<sup>15</sup>独立地为 H 或 C<sub>1-6</sub>烷基；其中，R<sup>15</sup>中所述的 C<sub>1-6</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、氨基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基的取代基所取代；

[0018] R<sup>6</sup>为 H、羟基、巯基、氨基或 C<sub>1-4</sub>烷基；

[0019] R<sup>7</sup>为氢或 C<sub>1-4</sub>烷基；其中，R<sup>7</sup>中所述的 C<sub>1-4</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自卤素、氨基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基的取代基所取代；

[0020] 各 R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>独立地为 H 或 C<sub>1-4</sub>烷基；其中，R<sup>8</sup>和 R<sup>9</sup>中所述的 C<sub>1-4</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自卤素、氨基、羟基、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基的取代基所取代；

[0021] k 为 1、2、3 或 4；

[0022] 各 m 独立地为 1、2、3 或 4；

[0023] 各 n 独立地为 0、1 或 2；

[0024] 各 p 和 q 独立地为 0、1、2、3 或 4。

[0025] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 L 独立地为 -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>m</sub>-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-O-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-S(=O)<sub>n</sub>-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-N(R<sup>13</sup>)-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-7</sub>杂环基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基；其中，L 中所述的 C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-7</sub>杂环基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、羟基、巯基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、哌啶基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代；

[0026] 其中，各 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立地为 H、氟、氯、溴、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基；其中，R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>中所述的 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氟、氯、溴、羟基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代；

[0027] 各 R<sup>13</sup>独立地为 H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基；其中，R<sup>13</sup>中所述的 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氰基、硝基、氟、氯、溴、羟基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲基磺酰基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基的取代基所取代。

[0028] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 L 独立地为 -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)

$\text{--}_m\text{--}$ 、 $\text{--O--}$ 、 $\text{--S(O)}_n\text{--}$ 、 $\text{--N(R}^{13}\text{)--}$ 、 $\text{--(CR}^{11}\text{R}^{12})_p\text{--C(=O)N(R}^{13}\text{)--(CR}^{11}\text{R}^{12})_q\text{--}$ 、 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基或 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基；其中，L中所述的 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基和 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、羟基、巯基、 $\text{--NH}_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基或甲氧基磺酰基的取代基所取代；

[0029] 其中，各 $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 独立地为H、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基或 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基；其中， $\text{R}^{11}$ 和 $\text{R}^{12}$ 中所述的 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基和 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氟、氯、溴、羟基、 $\text{--NH}_2$ 、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基、吡咯基或吡啶基的取代基所取代；

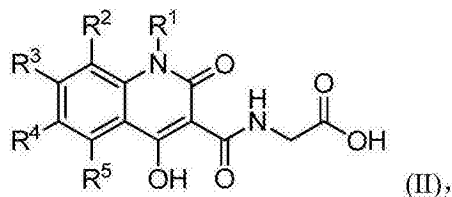
[0030] 各 $\text{R}^{13}$ 独立地为H或 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基；其中， $\text{R}^{13}$ 中所述的 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氰基、硝基、氟、氯、溴、羟基、 $\text{--NH}_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲基磺酰基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基的取代基所取代。

[0031] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 $\text{R}^{10}$ 独立地为 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{--}$ 杂环基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基或 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基；其中， $\text{R}^{10}$ 中所述的 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{--}$ 杂环基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基和 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、氟、氯、溴、羟基、 $\text{--NH}_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、卤代 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷基、 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷氧基、卤代 $\text{C}_{1\text{--}}$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基或 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基的取代基所取代。

[0032] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 $\text{R}^{10}$ 独立地为 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基或 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基；其中， $\text{R}^{10}$ 中所述的 $\text{C}_3\text{--}$ 环烷基、 $\text{C}_{2\text{--}}$ 杂环基、 $\text{C}_{6\text{--}}$ 芳基和 $\text{C}_{1\text{--}}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、氟、氯、溴、羟基、 $\text{--NH}_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氧代吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噁吩基、吡啶基、噻啶基或喹啉基的取代基所取代。

[0033] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其为式(II)所示的化合物，或式(II)所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，

[0034]



[0035] 其中， $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^5$ 具有本发明所描述的含义。

[0036] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各L独立地为 $\text{--(CR}^{11}\text{R}^{12})\text{--}$ 、 $\text{--(CR}^{11}\text{R}^{12})_2\text{--}$ 、 $\text{--O--}$ 、 $\text{--S(=O)}_2\text{--}$ 、 $\text{--C(=O)N(R}^{13}\text{)--}$ 、 $\text{--(CR}^{11}\text{R}^{12})\text{--C(=O)N(R}^{13}\text{)--}$ 、 $\text{--C(=O)}$

$N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})-C(=O)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})-$ 、环戊基、环己基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢嘧啶基、氧代四氢嘧啶、哌嗪基、噁嗪烷基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；其中，L 中所述的环戊基、环己基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢嘧啶基、氧代四氢嘧啶、哌嗪基、噁嗪烷基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基或甲氧基磺酰基的取代基所取代；

[0037] 其中，各  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基；其中， $R^{11}$  和  $R^{12}$  中所述的甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基和吡啶基独立任选地 1、2、3 或 4 个独立选自被氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基的取代基所取代；

[0038] 各  $R^{13}$  独立地为 H、甲基、乙基、丙基或丁基。

[0039] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各  $R^{10}$  独立地为环丙基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、噁嗪烷基、苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、二氢吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基；其中， $R^{10}$  中所述的环丙基、环戊基、环己基、环氧乙烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、噁嗪烷基、苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、二氢吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基或苯并噻吩基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 ( $=O$ )、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氧代吗啉基、苯基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代。

[0040] 另一方面，本发明涉及一种药物组合物，其包含本发明所述的化合物。

[0041] 在一些实施方案中，本发明所述的药物组合物，其进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂和媒介物的至少一种。

[0042] 一方面，本发明涉及本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备药物中的用途，其中，所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻患者缺氧诱导因子相关和 / 或促红细胞生成素相关的疾病。

[0043] 在一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻至少部分由缺氧诱导因子 (HIF) 脯氨酰羟化酶介导的疾病。

[0044] 在另一些实施方案中，本发明所述的用途，其中，所述的疾病为贫血、缺血、血管疾病、心绞痛、心肌局部缺血、心肌梗塞、代谢障碍或伤口愈合。

[0045] 本发明详细说明书

[0046] 定义和一般术语

[0047] 现在详细描述本发明的某些实施方案,其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案,它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到,许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下(包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述的技术,等等),以本申请为准。

[0048] 应进一步认识到,本发明的某些特征,为清楚可见,在多个独立的实施方案中进行了描述,但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之,本发明的各种特征,为简洁起见,在单个实施方案中进行了描述,但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

[0049] 除非另外说明,本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

[0050] 除非另外说明,应当应用本文所使用的下列定义。出于本发明的目的,化学元素与元素周期表CAS版,和《化学和物理手册》,第75版,1994一致。此外,有机化学一般原理可参考“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和“March’s Advanced Organic Chemistry” by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley&Sons, New York:2007 中的描述,其全部内容通过引用并入本文。

[0051] 除非另有说明或者上下文中有明显的冲突,本文所使用的冠词“一”、“一个(种)”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此,本文所使用的这些冠词是指一个或多个(即至少一个)宾语的冠词。例如,“一组分”指一个或多个组分,即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

[0052] 本发明所使用的术语“患者”是指人(包括成人和儿童)或者其他动物。在一些实施方案中,“患者”是指人。

[0053] 术语“包含”为开放式表达,即包括本发明所指明的内容,但并不排除其他方面的内容。

[0054] “立体异构体”是指具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。

[0055] “对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

[0056] “非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱,例如 HPLC 来分离。

[0057] 本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984) McGraw-Hill Book Company, New York ;and Eliel, E. and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994。

[0058] 本发明公开化合物的任何不对称原子(例如,碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在,例如(R)-、(S)-或(R,S)-构型形式存在。在某些实施方案中,各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少50%对映体过量,至少60%对映体过量,至少70%对

映体过量,至少 80%对映体过量,至少 90%对映体过量,至少 95%对映体过量,或至少 99%对映体过量。

[0059] 所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体,对映异构体,非对映异构体,例如,通过色谱法和/或分步结晶法。

[0060] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒 (low energy barrier) 互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体 (protontautomer) (也称为质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体 (valence tautomer) 包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

[0061] 像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。

[0062] 应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。“任选取代的”是指所给结构或基团未被取代,或所给结构或基团被一个或多个具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基可以在被取代基团的各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是,但并不限于,氧代 (=O)、氢、氘、氰基、硝基、卤素、羟基、巯基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、酰氧基、磺酰基、亚磺酰基、羧基、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、芳基、芳基烷基、芳基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基等。

[0063] 术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情形可以但不一定出现,即,该描述包括其中所述事件或情形出现的情况以及不出现的情况。例如,“任选地被 1、2、3 或 4 个独立的选自...的取代基所取代”包括该基团被 1 个、或 2 个、或 3 个、或 4 个所述的取代基所取代的情况,以及该基团不被所述取代基取代的情况。进一步地,当该基团被 1 个以上所述取代基取代时,所述取代基之间是相互独立,即,所述的 1 个以上的取代基可以是互不相同的,也可以是相同的。

[0064] 在本说明书的各部分,本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出,本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”或“C<sub>1-6</sub>烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>5</sub>烷基和 C<sub>6</sub>烷基;“C<sub>1-4</sub>烷基”特指独立公开的甲基、乙基、C<sub>3</sub>烷基(即丙基,包括正丙基和异丙基)、C<sub>4</sub>烷基(即丁基,包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)。

[0065] 在本发明的各部分,描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时,针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如,如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”,则应该理解,该“烷基”或“芳基”分别代

表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。

[0066] 本发明使用的术语“烷基”或“烷基基团”，表示含有 1 至 20 个碳原子，饱和的直链或支链的一价烃基基团，其中，所述烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。在一些实施方案中，烷基基团含有 1-12 个碳原子；在另一些实施方案中，烷基基团含有 1-6 个碳原子；在又一些实施方案中，烷基基团含有 1-4 个碳原子；还在一些实施方案中，烷基基团含有 1-3 个碳原子。

[0067] 烷基基团的实例包含，但并不限于，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，仲丁基，叔丁基，正戊基，2-戊基，3-戊基，2-甲基-2-丁基，3-甲基-2-丁基，3-甲基-1-丁基，2-甲基-1-丁基，正己基，2-己基，3-己基，2-甲基-2-戊基，3-甲基-2-戊基，4-甲基-2-戊基，3-甲基-3-戊基，2-甲基-3-戊基，2,3-二甲基-2-丁基，3,3-二甲基-2-丁基，正庚基，正辛基，等等。

[0068] 在一些具体的结构中，当烷基基团清楚地表示为连接基团时，则该烷基基团代表连接的亚烷基基团，例如，基团“C<sub>3-10</sub>环烷基 C<sub>1-6</sub>烷基”中的 C<sub>1-6</sub>烷基应当理解为 C<sub>1-6</sub>亚烷基。

[0069] 术语“亚烷基”表示从饱和的直链或支链烃基中去掉两个氢原子所得到的饱和的二价烃基基团。除非另外详细说明，亚烷基基团含有 1-12 个碳原子。在一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-6 个碳原子；在另一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-4 个碳原子；在又一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-3 个碳原子；还在一些实施方案中，亚烷基基团含有 1-2 个碳原子。这样的实例包括亚甲基 (-CH<sub>2</sub>-)，亚乙基（包括 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 或 -CH(CH<sub>3</sub>)-），亚异丙基（包括 -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- 或 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-）等等。其中，所述亚烷基可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

[0070] 术语“烯基”表示含有 2-12 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位点，即有一个碳-碳 sp<sup>2</sup> 双键，其中，所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其包括“cis”和“trans”的定位，或者“E”和“Z”的定位。在一些实施方案中，烯基基团包含 2-8 个碳原子；在另一些实施方案中，烯基基团包含 2-6 个碳原子；在又一些实施方案中，烯基基团包含 2-4 个碳原子。烯基基团的实例包括，但并不限于，乙烯基 (-CH=CH<sub>2</sub>)、烯丙基 (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) 等等。

[0071] 术语“烷氧基”表示烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中烷基基团具有如本发明所述的含义。烷氧基基团的实例包括，但并不限于，甲氧基，乙氧基，1-丙氧基，2-丙氧基，1-丁氧基等等。

[0072] 术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代，这样的实例包含，但并不限于，三氟甲基、三氟甲氧基等。

[0073] 术语“氨基”表示基团 -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>，其中，R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>各自独立地为 H、烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、酰基或磺酰基等。其中，烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、酰基和磺酰基具有本发明所述的含义；并且，所述氨基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括，但并不限于，-NH<sub>2</sub>、甲基氨基 (-NHCH<sub>3</sub>)、二甲基氨基 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、乙基氨基 (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、苯基氨基 (-NHPh)、吡啶氨基、乙酰氨基、甲基磺酰氨基等。

[0074] 术语“环烷基”表示含有 3-12 个环碳原子的，单价或多价的饱和或部分不饱和单

环、双环或三环体系；其中，所述环烷基是非芳香性的，且不包含任何芳香环。在一些实施方案中，环烷基包含 3-10 个环碳原子，例如  $C_{3-10}$  环烷基；在另一些实施方案中，环烷基包含 3-8 个环碳原子，例如  $C_{3-8}$  环烷基；在又一些实施方案中，环烷基包含 3-6 个环碳原子，例如  $C_{3-6}$  环烷基。环烷基基团的实例包括，但并不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基，等等；其中，所述的  $C_{3-6}$  环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。所述环烷基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0075] 术语“环烷基烷基”表示环烷基基团通过烷基基团与分子其余部分相连，其中，环烷基和烷基具有本发明所述的含义。本发明中，描述方式“ $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-6}$  烷基”或“ $C_{3-10}$  环烷基  $C_{1-4}$  烷基”等，表示  $C_{3-10}$  环烷基通过  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-4}$  烷基基团与分子其余部分相连。所述环烷基烷基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括，但并不限于，环丙基甲基、环丙基乙基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基乙基等。

[0076] 术语“环烷基氧基”表示环烷基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中，环烷基具有本发明所述的含义。所述环烷基氧基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括，但并不限于，环丙基氧基、环戊基氧基、环己基氧基等。

[0077] 术语“杂环基”是指包含 3-12 个环原子的，饱和或部分不饱和的单环、双环或三环体系，其中至少一个环原子选自氮、硫和氧原子；其中，所述杂环基是非芳香性的，且不包含任何芳香环。除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，且  $-CH_2-$  基团可以任选地被  $-C(=O)-$  替代。环的硫原子可以任选地被氧化成 S-氧化物。环的氮原子可以任选地被氧化成 N-氧化物。所述杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0078] 在一些实施方案中，杂环基为  $C_{2-9}$  杂环基，表示杂环基含有 2-9 个环碳原子和至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子；在另一些实施方案中，杂环基为  $C_{2-7}$  杂环基，表示杂环基含有 2-7 个环碳原子和至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子；在另一些实施方案中，杂环基为  $C_{2-5}$  杂环基，表示杂环基含有 2-5 个环碳原子和至少一个选自 O、S 和 N 的环杂原子。杂环基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、硫杂环丁基，吡咯烷基，吡啶基，吡啶烷基，咪唑基，咪唑烷基，噁唑烷基，四氢呋喃基，二氢噻吩基，二氢吡喃基，哌啶基，吗啉基，四氢嘧啶基，恶嗪烷基，硫代吗啉基和哌嗪基等。杂环基中  $-CH_2-$  基团被  $-C(=O)-$  取代的实例包括，但不限于，2-氧代吡咯烷基、2-哌啶酮基、3-吗啉酮基、3-硫代吗啉酮基和氧代四氢嘧啶基等。

[0079] 术语“杂环基烷基”表示杂环基基团通过烷基基团与分子其余部分相连，其中，杂环基和烷基具有本发明所述的含义。本发明中，基团“ $C_{2-9}$  杂环基  $C_{1-6}$  烷基”等，表示  $C_{2-9}$  环烷基通过  $C_{1-6}$  烷基基团与分子其余部分相连。所述的杂环基烷基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括，但并不限于，吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、哌啶乙基、吗啉甲基、吗啉基乙基等。

[0080] 术语“杂环基氧基”表示杂环基基团通过氧原子与分子其余部分相连，其中，杂环基具有本发明所述的含义。所述的杂环基氧基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括，但并不限于，吡咯烷基氧基、吗啉基氧基、哌啶基氧基等。

[0081] 术语“卤素”是指氟 (F)、氯 (Cl)、溴 (Br) 或碘 (I)。

[0082] 术语“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环是芳香族的，且有一个或多个附着点与分子的其

余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基和蒽基。所述芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。除非另外说明,基团“C<sub>6-14</sub>芳基”表示含有6-14个环碳原子的芳基基团。

[0083] 术语“芳基烷基”表示芳基基团通过烷基基团与分子其余部分相连,其中,芳基和烷基具有本发明所述的含义。例如,基团“C<sub>6-14</sub>芳基 C<sub>1-6</sub>烷基”表示 C<sub>6-14</sub>芳基通过 C<sub>1-6</sub>烷基基团与分子其余部分相连。所述的芳基烷基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括,但不限于,苄基、苯基乙基、萘基甲基等。

[0084] 术语“芳基氧基”表示芳基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中,芳基具有本发明所述的含义。所述的芳基氧基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括,但不限于,环苯氧基、萘基氧基等。

[0085] 术语“杂芳基”表示含有5-12个环原子,或5-10个环原子,或5-6个环原子的单环、双环和三环体系,其中至少一个环是芳香族的,且至少一个环包含一个或多个选自氮、氧、硫的环杂原子,同时,所述杂芳基有一个或多个附着点与分子其余部分相连。当杂芳基基团中存在-CH<sub>2</sub>-基团时,所述的-CH<sub>2</sub>-基团可以任选地被-C(=O)-替代。除非另外说明,所述的杂芳基基团可以通过任何合理的位点(可以为CH中的C,或者NH中N)连接到分子其余部分(例如通式中的主体结构)上。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。在一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1-9</sub>杂芳基,表示杂芳基含有1-9个环碳原子和至少一个选自O、S和N的环杂原子;在另一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1-7</sub>杂芳基,表示杂芳基含有1-7个环碳原子和至少一个选自O、S和N的环杂原子;在另一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1-6</sub>杂芳基,表示杂芳基含有1-6个环碳原子和至少一个选自O、S和N的环杂原子;在另一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1-5</sub>杂芳基,表示杂芳基含有1-5个环碳原子和至少一个选自O、S和N的环杂原子;在另一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1-4</sub>杂芳基,表示杂芳基含有1-4个环碳原子和至少一个选自O、S和N的环杂原子;在另一些实施方案中,杂芳基为C<sub>1-3</sub>杂芳基,表示杂芳基含有1-3个环碳原子和至少一个选自O、S和N的环杂原子。这样的实例包括,但不限于,呋喃基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噻唑基等;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、氧代吲哚基、二氢吲哚基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基等等。所述杂芳基基团可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。

[0086] 术语“杂芳基烷基”表示杂芳基基团通过烷基基团与分子其余部分相连,其中,杂芳基和烷基具有本发明所述的含义。所述的杂芳基烷基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括,但不限于,吡啶基甲基、吡咯基乙基、喹啉基甲基等。

[0087] 术语“杂芳基氧基”表示杂芳基基团通过氧原子与分子其余部分相连,其中,杂芳基具有本发明所述的含义。所述的杂芳基氧基可以任选地被一个或多个本发明描述的取代基所取代。这样的实例包括,但不限于,吡啶基氧基、嘧啶基氧基等。

[0088] 术语“酰基”表示-C(=O)-R,其中,取代基R通过羰基(-C(=O)-)与分子其余部分相连,其中,R为本发明所描述的取代基,包括但不限于,烷基、烷氧基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等。其中,烷基、烷氧基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有如本发明所述的含义,这样的实例包括,但不限于,乙酰基(-C(=O)CH<sub>3</sub>)、羧基

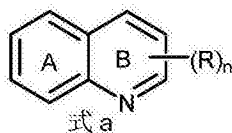
(-C(=O)OH)、甲氧基酰基 (-C(=O)OCH<sub>3</sub>)、氨基甲酰基 (-C(=O)NH<sub>2</sub>)、苯基甲酰基等等。

[0089] 术语“磺酰基”表示 -S(=O)<sub>2</sub>-R, 其中, 取代基 R 通过磺酰基 (-S(=O)<sub>2</sub>-) 与分子其余部分相连, 其中, R 为本发明所描述的取代基, 包括但不限于, 烷基、烷氧基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等。其中, 烷基、烷氧基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有如本发明所述的含义, 这样的实例包括, 但不限于, 磺酸基 (-S(=O)<sub>2</sub>OH)、甲基磺酰基 (-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、甲氧基磺酰基 (-S(=O)<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)、氨基磺酰基 (-S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、苯基磺酰基等等。

[0090] 术语“亚磺酰基”表示 -S(=O)-R, 其中, 取代基 R 通过亚磺酰基 (-S(=O)-) 与分子其余部分相连, 其中, R 为本发明所描述的取代基, 包括但不限于, 烷基、烷氧基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基等。其中, 烷基、烷氧基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有如本发明所述的含义, 这样的实例包括, 但不限于, 亚磺酸基 (-S(=O)OH)、甲基亚磺酰基 (-S(=O)CH<sub>3</sub>)、苯基亚磺酰基等等。

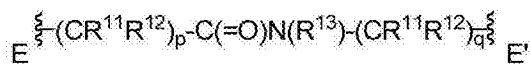
[0091] 如本发明所描述, 取代基 (R)<sub>n</sub> 由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表 n 个取代基 R 可以在所在的环上任何可取代的位置进行取代。例如, 式 a 代表 B 环上任何可能被取代的位置均可被 n 个 R 取代。

[0092]



[0093] 如本发明所描述, 基团 “-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-” 上有两个连接位点可与分子其余部分相连, 两个连接位点的连接方式可以互换。例如, 本发明所描述的 L 为式 b 中的基团时, L (即 -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-) 可以通过 E 端或 E' 端与分子其余部分 (例如, 式 (I) 中的二氢喹啉酮结构) 相连。

[0094]



式 b

[0095] 另外, 需要说明的是, 除非以其他方式明确指出, 在本发明中所采用的描述方式“各…独立地为”与“…各自独立地为”和“…独立地为”可以互换, 均应做广义理解, 是指所描述的各个个体之间是相互独立的, 可以独立地为相同或不同的具体基团; 例如, 描述“各 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立地为…”是指各个 R<sup>11</sup>和 / 或各个 R<sup>12</sup>是相互独立的, 各自独立地为所描述的相同或不同的基团。更详细地, 描述方式“各…独立地为”既可以是指在不同基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响 (例如, 式 b 中, “-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-”中的 R<sup>11</sup>和 “-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-”中的 R<sup>11</sup>相互之间是互不影响的), 也可以表示在相同的基团中, 相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响 (例如, 式 b 中, 当 p 大于 1 时, “-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-”中的各个 R<sup>11</sup>或各个 R<sup>12</sup>之间是互不影响的)。对于描述方式“…独立任选地”中的“独立”, 也应做上述广义理解。

[0096] 术语“药学上可接受的”是指当给人施用生理上可耐受的并且一般不产生过敏或相似不适当的反应, 例如肠胃不适、眩晕等的分子实体和组合物。优选地, 本文所用的术语“药学上可接受的”是指联邦监管机构或国家政府批准的或美国药典或其他一般认可的

药典上列举的在动物中、更特别在人体中使用的。

[0097] 术语“载体”指与所述化合物一同施用的稀释剂、辅剂、赋形剂或基质。这些药物载体可以是无菌液体，例如水和油类，包括石油、动物、植物或合成来源的，例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。水和水性溶液盐水溶液和水性葡萄糖与甘油溶液优选用作载体、特别是可注射溶液。适宜的药物载体描述于 E. W. Martin 的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。

[0098] 本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族 ( $C_{1-24}$ ) 酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A. C. S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio et al., Prodrugs: Design and Clinical Applications, Nature Review Drug Discovery, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker et al., Prodrugs of Phosphates and Phosphonates, Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51, 2328-2345。

[0099] “代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

[0100] 本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，无机酸盐，如盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐；有机酸盐，如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐；或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括，己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，二葡萄糖酸盐，十二烷基硫酸盐，乙磺酸盐，甲酸盐，反丁烯二酸盐，葡庚糖酸盐，甘油磷酸盐，葡萄糖酸盐，半硫酸盐，庚酸盐，己酸盐，氢碘酸盐，2-羟基-乙磺酸盐，乳糖醛酸盐，乳酸盐，月桂酸盐，月桂基硫酸盐，苹果酸盐，甲磺酸盐，2-萘磺酸盐，烟酸盐，硝酸盐，油酸盐，棕榈酸盐，扑酸盐，果胶酸盐，过硫酸盐，3-苯基丙酸盐，苦味酸盐，特戊酸盐，丙酸盐，硬脂酸盐，硫氰酸盐，对甲苯磺酸盐，十一酸盐，戊酸盐，等等。通过与适当的碱反应得到的盐包括碱金属，碱土金属，铵和  $N^+(C_1-4\text{烷基})_4$  的盐。本发明也拟构思了任何包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。可以形成盐的碱金属或碱土金属包括钠，锂，钾，钙，镁，等等。药学上可接受的盐进一步包括适当

的、无毒的铵，季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子，如卤化物，氢氧化物，羧化物，硫酸化物，磷酸化物，硝酸化物，C<sub>1-8</sub>磺酸化和芳香磺酸化物。

[0101] 本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

[0102] 本发明的“酯”是指含有羟基或羧基的化合物形成的体内可水解的酯。这样的酯是，例如在人或动物体内水解产生母体醇或酸的药学上可接受的酯。本发明式(I)化合物含有羧基，可以与适当的基团形成体内可水解的酯，这样的基团包括，但不限于，烷基、芳基烷基等。

[0103] 本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时，可将1个或大于1个的氮原子氧化形成N-氧化物。N-氧化物的特殊实例是叔胺的N-氧化物或含氮杂环氮原子的N-氧化物。可用氧化剂例如过氧化氢或过酸（例如过氧羧酸）处理相应的胺形成N-氧化物（参见Advanced Organic Chemistry, Wiley Interscience, 第4版, Jerry March, pages）。尤其是，N-氧化物可用L. W. Deady的方法制备（Syn. Comm. 1977, 7, 509-514），其中例如在惰性溶剂例如二氯甲烷中，使胺化合物与间-氯过氧苯甲酸（MCPBA）反应。

[0104] 如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症，在其中一些实施方案中指改善疾病或病症（即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展）。在另一些实施方案中，“治疗”指缓和或改善至少一种身体参数，包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中，“治疗”指从身体上（例如稳定可察觉的症状）或生理学上（例如稳定身体的参数）或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中，“治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

[0105] “促红细胞生成素（EPO）相关疾病”是指与内源性红细胞生成素低于正常、异常或不当调节相关的任何病症。EPO相关病症包括其中EPO含量增加将提供治疗益处的任何病症。EPO相关疾病包括，但不限于，贫血（包括与糖尿病、溃疡、肾衰竭、癌症、感染、透析、手术和化学疗法相关的贫血）、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等）。

[0106] “缺氧诱导因子相关疾病”是指与缺氧诱导因子（HIF）低于正常的、异常的或不当调节相关的任何病症。HIF相关病症包括HIF水平的提高将带来有益疗效的任何病症。HIF相关疾病包括，但并不限于，心脏病、中风、外周血管疾病、溃疡、烧伤、慢性伤口、慢性局部缺血、肺栓塞、缺血-再灌注损伤、炎症和贫血等。

[0107] HIF相关和/或EPO相关的疾病包括，但并不限于，贫血、缺血、血管疾病、心绞痛、心肌局部缺血、心肌梗塞、代谢障碍或伤口愈合等。

[0108] “至少部分由HIF脯氨酰羟化酶（HIF-PHD）介导的疾病”可以与“HIF脯氨酰羟化酶相关疾病”交替使用，是指由于HIF-PHD异常引起的任何病症，包括由于HIF-PHD异常引起的HIF相关疾病。HIF-PHD相关疾病包括，但并不限于，贫血和局部缺血等。

[0109] “贫血”是指导致血液中氧含量降低的血红蛋白或红细胞的任何异常或不足。贫血可能与红细胞和/或血红蛋白的异常产生、加工或性能有关。术语贫血是指血液中红细胞的数目和/或血红蛋白的含量相对于正常血液含量的任何降低。贫血可由各种病症引起，例如急性或慢性肾病、感染、炎症、癌症、辐射、毒素、糖尿病和手术。感染可能由例如病

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

[0110] 本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构，除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$  和  $^{125}\text{I}$ 。

[0111] 另一方面，本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物，例如，其中存在放射性同位素，如  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$  和  $^{18}\text{F}$  的那些化合物，或者其中存在非放射性同位素，如  $^2\text{H}$  和  $^{13}\text{C}$ 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究（使用  $^{14}\text{C}$ ）、反应动力学研究（使用例如  $^2\text{H}$  或  $^3\text{H}$ ）、检测或成像技术，如正电子发射断层扫描术 (PET) 或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术 (SPECT)，或可用于患者的放疗中。 $^{18}\text{F}$  富集的化合物对 PET 或 SPECT 研究而言是特别理想的。同位素富集的式 (I) 所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

[0112] 此外，较重同位素特别是氘（即， $^2\text{H}$  或 D）的取代可提供某些治疗优点，这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如，体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。应当理解，本发明中的氘被看作式 (I) 或式 (II) 化合物的取代基。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。本发明所使用的术语“同位素富集因子”是指所指定同位素的同位素丰度和天然丰度之间的比例。如果本发明化合物的取代基被指定为氘，该化合物对各指定的氘原子而言具有至少 3500（各指定氘原子处 52.5% 的氘掺入）、至少 4000（60% 的氘掺入）、至少 4500（67.5% 的氘掺入）、至少 5000（75% 的氘掺入）、至少 5500（82.5% 的氘掺入）、至少 6000（90% 的氘掺入）、至少 6333.3（95% 的氘掺入）、至少 6466.7（97% 的氘掺入）、至少 6600（99% 的氘掺入）或至少 6633.3（99.5% 的氘掺入）的同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如  $\text{D}_2\text{O}$ 、丙酮- $\text{d}_6$ 、DMSO- $\text{d}_6$  的那些溶剂化物。

[0113] 除非其他方面表明，本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。另外，除非其他方面表明，本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

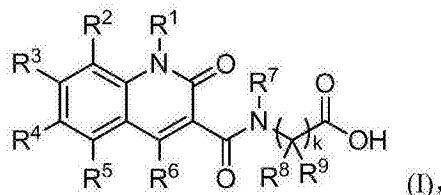
[0114] 本发明所使用的任何保护基团、氨基酸和其它化合物的缩写，除非另有说明，都以它们通常使用的、公认的缩写为准，或参照 IUPAC-IUBCommission on Biochemical Nomenclature（参见 Biochem. 1972, 11 :942-944）。

[0115] 本发明化合物的描述

[0116] 本发明提供一种新的可用作 HIF-PHD 抑制剂的喹啉酮类化合物及其药物组合物, 以及所述化合物或所述药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于防护、处理、治疗或减轻患者 HIF 相关和 / 或 EPO 相关的疾病。

[0117] 一方面, 本发明涉及一种化合物, 其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药,

[0118]



[0119] 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$  和  $k$  具有本发明所描述的含义。

[0120] 在一些实施方案中,  $R^1$  为 H、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中,  $R^1$  中所述的烷基任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、环烷基、杂环基或杂芳基的取代基所取代;  $R^1$  中所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氰基、卤素、烷基、烯基、卤代烷基、氨基、羟基、巯基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

[0121] 在一些实施方案中, 各  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  独立地为 H 或  $-L-R^{10}$ , 且  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  和  $R^5$  不同时为 H;

[0122] 其中, L 和  $R^{10}$  具有本发明所描述的含义。

[0123] 在一些实施方案中, 各 L 独立地为  $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_n-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)O-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-OC(=X)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})C(=X)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2O-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、环烷基、杂环基或杂芳基; 其中, L 中所述的环烷基、杂环基和杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代;

[0124] 其中, 各 X 独立地为 O 或 S;

[0125]  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、m、n、p 和 q 具有本发明所描述的含义。

[0126] 在另一些实施方案中, 各  $R^{11}$  和  $R^{12}$  独立地为 H、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中,  $R^{11}$  和  $R^{12}$  中所述的羟基、巯基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、羟基、氨基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

[0127] 在另一些实施方案中, 各  $R^{13}$  独立地为 H、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中,  $R^{13}$  中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧

代(=O)、氰基、硝基、卤素、羟基、氨基、巯基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

[0128] 在一些实施方案中,各 $R^{10}$ 独立地为 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})C(=O)R^{17}$ 、 $-C(=O)R^{17}$ 、 $-S(=O)_nR^{18}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(R^{15})S(=O)_2R^{18}$ 、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;其中, $R^{10}$ 中所述的环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基、磺酰基、亚磺酰基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代;

[0129] 其中, $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 具有本发明所描述的含义。

[0130] 在另一些实施方案中,各 $R^{14}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;其中, $R^{14}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 中所述的环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基和杂芳基烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、酰基或磺酰基的取代基所取代;

[0131] 各 $R^{15}$ 独立地为H或烷基;其中, $R^{15}$ 中所述的烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、卤素、烷基、卤代烷基、氨基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

[0132] 在一些实施方案中, $R^6$ 为H、羟基、巯基、氨基或烷基;

[0133]  $R^7$ 为氢或烷基;其中, $R^7$ 中所述的烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自卤素、氨基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代;

[0134] 各 $R^8$ 和 $R^9$ 独立地为H或烷基;其中, $R^8$ 和 $R^9$ 中所述的烷基独立任选地被1、2、3或4个独立选自卤素、氨基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的取代基所取代。

[0135] 在一些实施方案中,k为1、2、3或4。

[0136] 在一些实施方案中,各m独立地为1、2、3或4。

[0137] 在一些实施方案中,各n独立地为0、1或2。

[0138] 在一些实施方案中,各p和q独立地为0、1、2、3或4。

[0139] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物,其中,各L独立地为 $-(CR^{11}R^{12})_m-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_n-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-C(=X)O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-OC(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-N(R^{13})C(=X)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_p-S(=O)_2O-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_q-$ 、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环基或 $C_{1-9}$ 杂芳基;其中,L中所述的 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环基和 $C_{1-9}$ 杂芳基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、卤素、 $C_1-6$ 烷基、卤代 $C_1-6$ 烷基、 $C_1-6$ 烷氧基、卤代 $C_1-6$ 烷氧基、酰基、磺酰基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或 $C_{1-9}$ 杂芳基的取代基所取代;

[0140] 其中,各X独立地为O或S; $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、m、n、p和q具有本发明所描述的含义。

[0141] 在另一些实施方案中,各 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地为H、卤素、氰基、羟基、巯基、氨基、 $C_1-6$ 烷基、卤代 $C_1-6$ 烷基、 $C_1-6$ 烷氧基、卤代 $C_1-6$ 烷氧基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{2-9}$ 杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或 $C_{1-9}$ 杂芳基;其中, $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 中所述的羟基、巯基、氨基、 $C_1-6$ 烷基、卤代 $C_1-6$ 烷基、 $C_1-6$ 烷氧基、卤代

C<sub>16</sub>烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>1-9</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷氧基、酰基、磺酰基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-7</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-9</sub>杂芳基的取代基所取代。

[0142] 在另一些实施方案中,各 R<sup>13</sup>独立地为 H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-9</sub>杂芳基;其中, R<sup>13</sup>中所述的 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>2-9</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>1-9</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氰基、硝基、卤素、羟基、氨基、巯基、C<sub>1-6</sub>烷基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-6</sub>烷氧基、酰基、磺酰基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-7</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-9</sub>杂芳基的取代基所取代。

[0143] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物,其中,各 L 独立地为 -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>m</sub>-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-O-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-S(=O)<sub>n</sub>-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-N(R<sup>13</sup>)-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-7</sub>杂环基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基;其中, L 中所述的 C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>2-7</sub>杂环基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、羟基、巯基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、哌啶基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代;

[0144] 其中, R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、m、n、p 和 q 具有本发明所描述的含义。

[0145] 在另一些实施方案中,各 R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>独立地为 H、氟、氯、溴、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基;其中, R<sup>11</sup>和 R<sup>12</sup>中所述的 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氟、氯、溴、羟基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代。

[0146] 在另一些实施方案中,各 R<sup>13</sup>独立地为 H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基;其中, R<sup>13</sup>中所述的 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氰基、硝基、氟、氯、溴、羟基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基的取代基所取代。

[0147] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物,其中,各 L 独立地为 -(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>m</sub>-、-O-、-S(O)<sub>n</sub>-、-N(R<sup>13</sup>)-、-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>p</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基或 C<sub>1-5</sub>杂芳基;其中, L 中所述的 C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>2-5</sub>杂环基和 C<sub>1-5</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、羟基、巯基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基或甲氧基磺酰基的取代基所取代;

[0148] 其中, R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、m、n、p 和 q 具有本发明所描述的含义。

[0149] 在一些实施方案中,本发明所述的化合物,其中,各 R<sup>10</sup>独立地为 -OR<sup>14</sup>、-NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-C(=O)NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>15</sup>)C(=O)R<sup>17</sup>、-C(=O)R<sup>17</sup>、-S(=O)<sub>n</sub>R<sup>18</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>、-N(R<sup>15</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>18</sup>、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷基 C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-9</sub>杂环基、C<sub>2-9</sub>杂环基

C<sub>16</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>16</sub>烷基；其中，R<sup>10</sup>中所述的 C<sub>310</sub>环烷基、C<sub>310</sub>环烷基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>29</sub>杂环基、C<sub>29</sub>杂环基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基和 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>16</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、羟基、巯基、氨基、硝基、氰基、C<sub>16</sub>烷基、卤代 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>16</sub>烷氧基、卤代 C<sub>16</sub>烷氧基、酰基、磺酰基、C<sub>310</sub>环烷基、C<sub>29</sub>杂环基、C<sub>610</sub>芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基的取代基所取代；

[0150] 其中，R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>和 R<sup>18</sup>具有本发明所描述的含义。

[0151] 在另一些实施方案中，各 R<sup>14</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>和 R<sup>18</sup>独立地为 C<sub>310</sub>环烷基、C<sub>310</sub>环烷基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>29</sub>杂环基、C<sub>29</sub>杂环基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>16</sub>烷基；其中，R<sup>14</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>和 R<sup>18</sup>中所述的 C<sub>310</sub>环烷基、C<sub>310</sub>环烷基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>29</sub>杂环基、C<sub>29</sub>杂环基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>16</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基和 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>16</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、羟基、氨基、硝基、氰基、C<sub>14</sub>烷基、卤代 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>14</sub>烷氧基、卤代 C<sub>14</sub>烷氧基、酰基或磺酰基的取代基所取代；

[0152] 各 R<sup>15</sup>独立地为 H 或 C<sub>16</sub>烷基；其中，R<sup>15</sup>中所述的 C<sub>16</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、卤素、C<sub>14</sub>烷基、卤代 C<sub>14</sub>烷基、氨基、C<sub>14</sub>烷氧基、卤代 C<sub>14</sub>烷氧基、C<sub>36</sub>环烷基、C<sub>25</sub>杂环基、C<sub>610</sub>芳基或 C<sub>15</sub>杂芳基的取代基所取代。

[0153] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 R<sup>10</sup>独立地为 C<sub>38</sub>环烷基、C<sub>38</sub>环烷基 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>27</sub>杂环基、C<sub>27</sub>杂环基 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>14</sub>烷基；其中，R<sup>10</sup>中所述的 C<sub>38</sub>环烷基、C<sub>38</sub>环烷基 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>27</sub>杂环基、C<sub>27</sub>杂环基 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基和 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>14</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氟、氯、溴、羟基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、C<sub>14</sub>烷基、卤代 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>14</sub>烷氧基、卤代 C<sub>14</sub>烷氧基、酰基、磺酰基、C<sub>36</sub>环烷基、C<sub>25</sub>杂环基、C<sub>610</sub>芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基的取代基所取代。

[0154] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 R<sup>10</sup>独立地为 C<sub>36</sub>环烷基、C<sub>36</sub>环烷基 C<sub>13</sub>烷基、C<sub>25</sub>杂环基、C<sub>25</sub>杂环基 C<sub>13</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>13</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>13</sub>烷基；其中，R<sup>10</sup>中所述的 C<sub>36</sub>环烷基、C<sub>36</sub>环烷基 C<sub>13</sub>烷基、C<sub>25</sub>杂环基、C<sub>25</sub>杂环基 C<sub>13</sub>烷基、C<sub>610</sub>芳基、C<sub>610</sub>芳基 C<sub>13</sub>烷基、C<sub>19</sub>杂芳基和 C<sub>19</sub>杂芳基 C<sub>13</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、氟、氯、溴、羟基、-NH<sub>2</sub>、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氧代吗啉基、苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或喹啉基的取代基所取代。

[0155] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，R<sup>1</sup>为 H、C<sub>14</sub>烷基、C<sub>38</sub>环烷基、C<sub>25</sub>杂环基、C<sub>610</sub>芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基；其中，R<sup>1</sup>中所述的 C<sub>14</sub>烷基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自被氧代 (= O)、卤素、氨基、羟基、巯基、氰基、C<sub>14</sub>烷基、C<sub>24</sub>烯基、卤代 C<sub>14</sub>烷基、C<sub>14</sub>烷氧基、酰基、磺酰基、C<sub>36</sub>环烷基、C<sub>25</sub>杂环基或 C<sub>15</sub>杂芳基的取代基所取代；R<sup>1</sup>中所述的 C<sub>38</sub>环烷基、C<sub>25</sub>杂环基、C<sub>610</sub>芳基和 C<sub>19</sub>杂芳基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代 (= O)、硝基、氰基、卤素、C<sub>16</sub>烷基、C<sub>26</sub>烯基、卤代 C<sub>16</sub>烷基、氨基、羟基、巯基、C<sub>16</sub>烷氧基、酰基、磺酰基、C<sub>38</sub>环烷基、C<sub>27</sub>杂环基、C<sub>610</sub>芳基或 C<sub>19</sub>杂芳基的取代基所取代。

[0156] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，R<sup>1</sup>为 H、甲基、乙基、丙基或丁

基；其中， $R^1$ 中所述的甲基、乙基、丙基和丁基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氟、氯、溴、 $-NH_2$ 、羟基、甲基、乙基、苯酰基、苯基磺酰基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环氧乙基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氧代吗啉基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基的取代基所取代。

[0157] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，

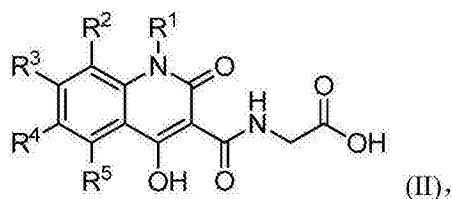
[0158]  $R^6$ 为 H 或羟基；

[0159]  $R^7$ 为氢、甲基、乙基、丙基或丁基；

[0160] 各  $R^8$ 和  $R^9$ 独立地为 H、甲基、乙基、丙基或丁基。

[0161] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其为式 (II) 所示的化合物，或式 (II) 所示化合物的立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药，

[0162]



[0163] 其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和  $R^5$ 具有本发明所描述的含义。

[0164] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各 L 独立地为  $-(CR^{11}R^{12})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})-C(=O)N(R^{13})-$ 、 $-C(=O)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})-$ 、 $-(CR^{11}R^{12})-C(=O)N(R^{13})-(CR^{11}R^{12})-$ 、环戊基、环己基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢嘧啶基、氧代四氢嘧啶、哌嗪基、噁唑烷基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基或吡嗪基；其中，L 中所述的环戊基、环己基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、四氢嘧啶基、氧代四氢嘧啶、哌嗪基、噁唑烷基、噻唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基和吡嗪基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氧代  $(=O)$ 、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基或甲氧基磺酰基的取代基所取代；

[0165] 其中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和  $R^{13}$ 具有本发明所描述的含义。

[0166] 在另一些实施方案中，各  $R^{11}$ 和  $R^{12}$ 独立地为 H、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基或吡啶基；其中， $R^{11}$ 和  $R^{12}$ 中所述的甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环戊基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、苯基和吡啶基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自被氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基的取代基所取代。

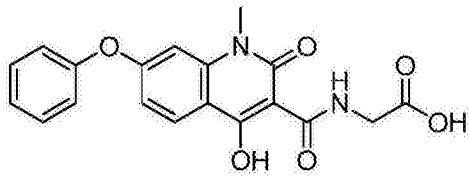
[0167] 在另一些实施方案中，各  $R^{13}$ 独立地为 H、甲基、乙基、丙基或丁基；其中， $R^{13}$ 中所述的甲基、乙基、丙基和丁基独立任选地被 1、2、3 或 4 个独立选自氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基、乙酰基或甲基磺酰基的取代基所取代。

[0168] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其中，各  $R^{10}$ 独立地为环丙基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、环氧

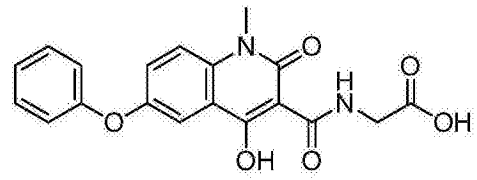
乙烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、噁嗪烷基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基、苄基、萘基甲基、苯基乙基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基甲基或喹啉基甲基；其中， $R^{10}$ 中所述的环丙基、环戊基、环己基、环丙基甲基、环丙基乙基、环戊基甲基、环己基甲基、环己基乙基、环己基丙基、环氧乙烷基、吡咯烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、哌啶基、吗啉基、四氢嘧啶基、哌嗪基、噁嗪烷基、吡咯烷基甲基、哌啶基甲基、苯基、2,3-二氢-1H-茛基、萘基、苄基、萘基甲基、苯基乙基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、咪唑基、噁唑基、噻吩基、噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡啶基、二氢吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、咪唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基甲基和喹啉基甲基独立任选地被1、2、3或4个独立选自氧代(=O)、氟、氯、溴、羟基、 $-NH_2$ 、甲基氨基、二甲基氨基、硝基、氰基、甲基、乙基、丙基、正丁基、叔丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲氧基、乙酰基、甲氧基酰基、氨基甲酰基、甲基磺酰基、氨基磺酰基、甲氧基磺酰基、环丙基、环己基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氧代吗啉基、苯基、吡咯基、噻吩基或吡啶基的取代基所取代。

[0169] 在一些实施方案中，本发明所述的化合物，其包含以下其中之一结构：

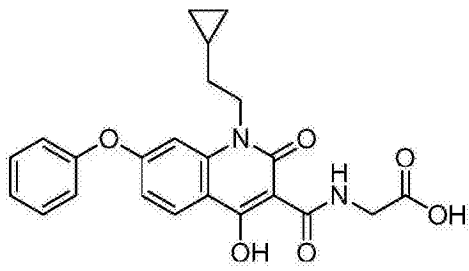
[0170]



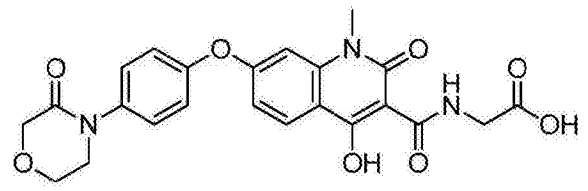
(1) ,



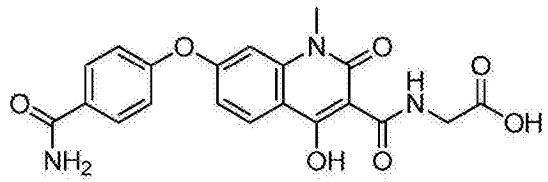
(2) ,



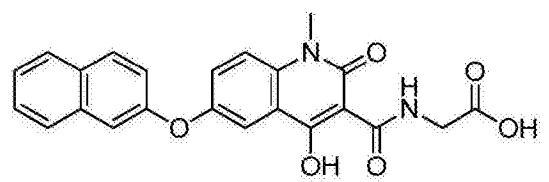
(3) ,



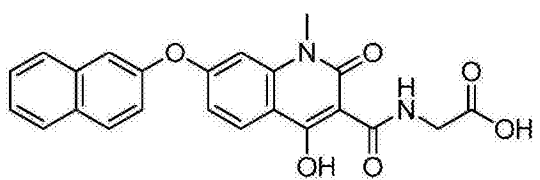
(4) ,



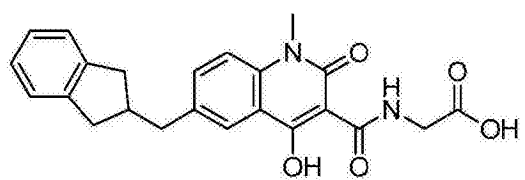
(5) ,



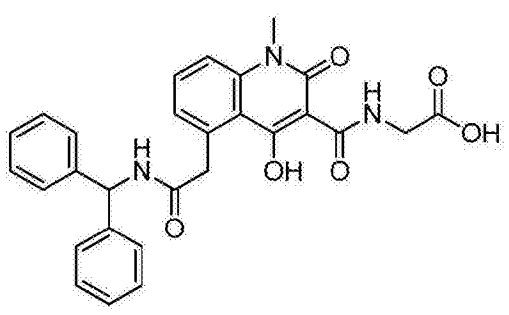
(6) ,



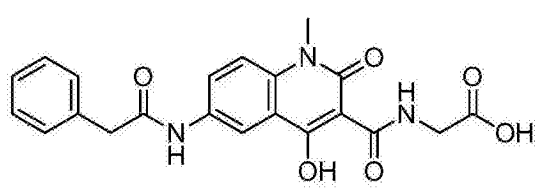
(7) ,



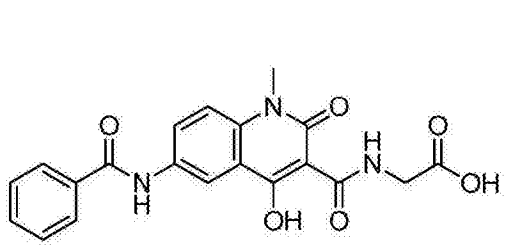
(8) ,



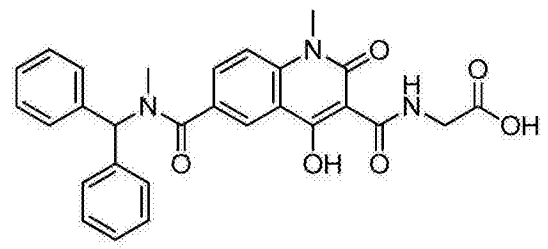
(9) ,



(10) ,

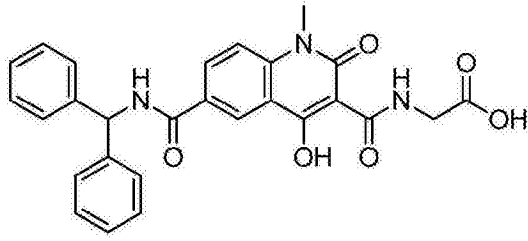


(11) ,

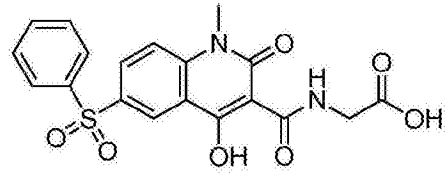


(12) ,

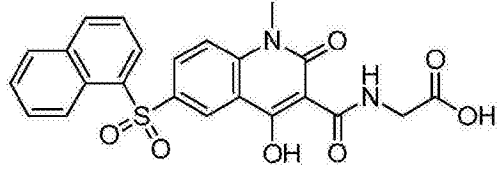
[0171]



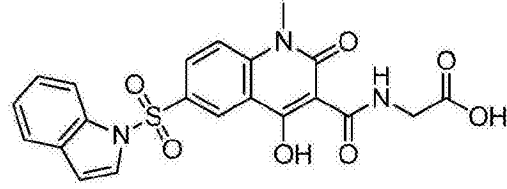
(13),



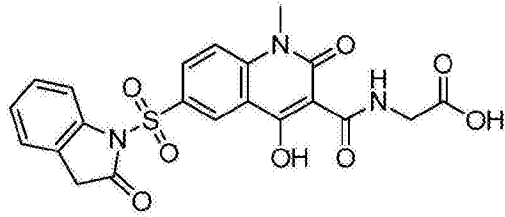
(14),



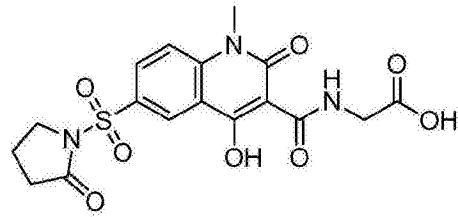
(15),



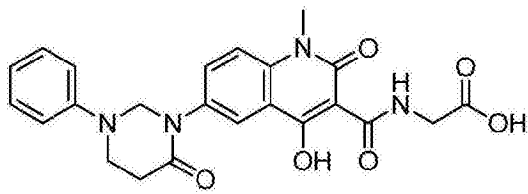
(16),



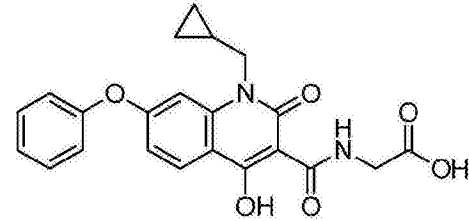
(17),



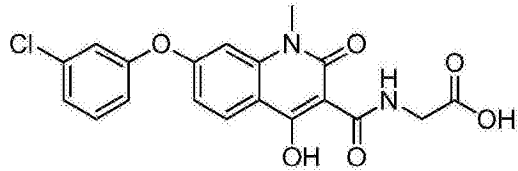
(18),



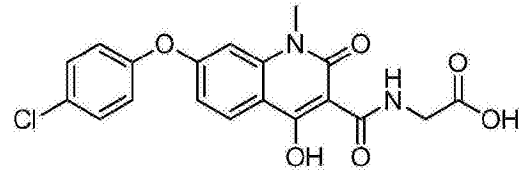
(19),



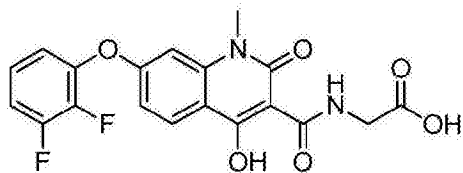
(20),



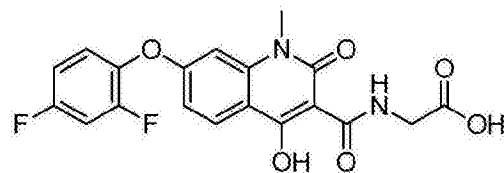
(21),



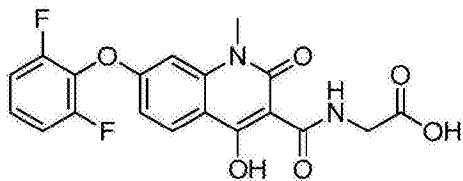
(22),



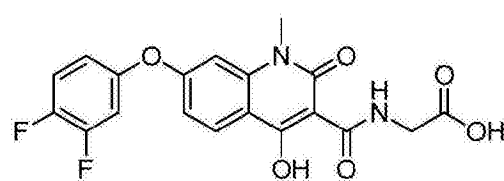
(23),



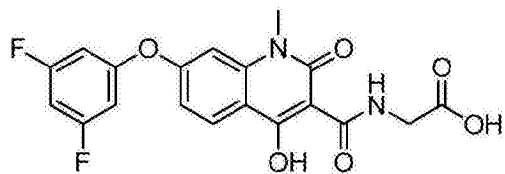
(24),



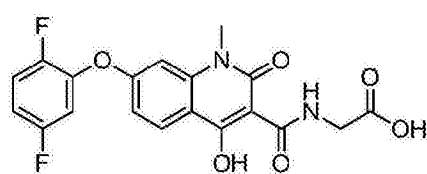
(25),



(26),

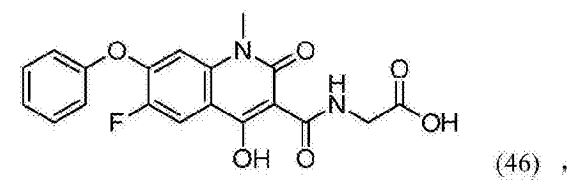
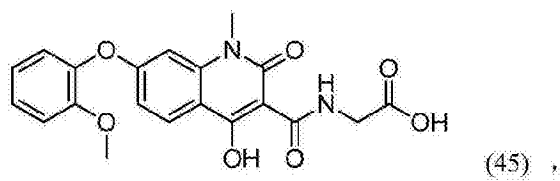
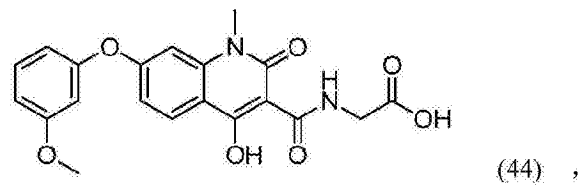
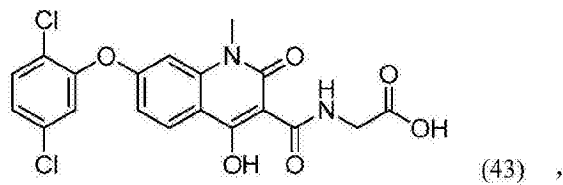
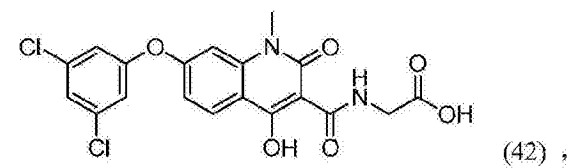
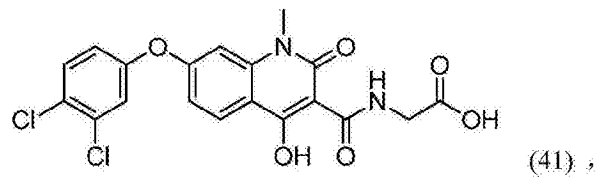
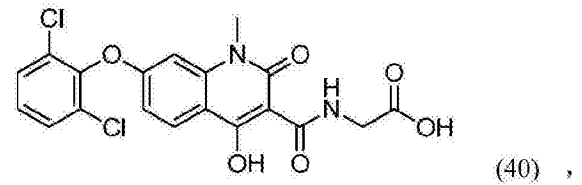
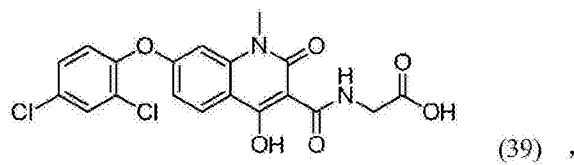
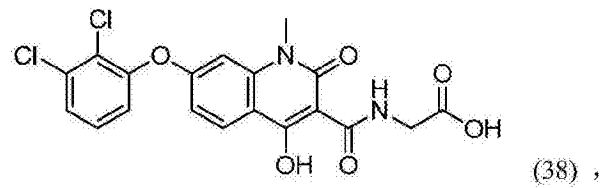
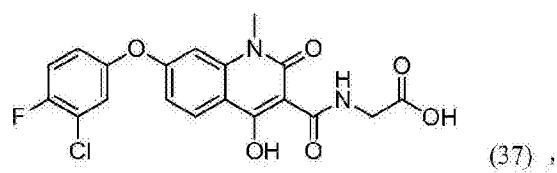
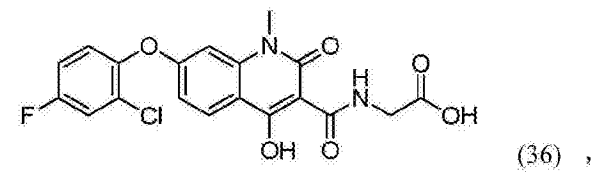
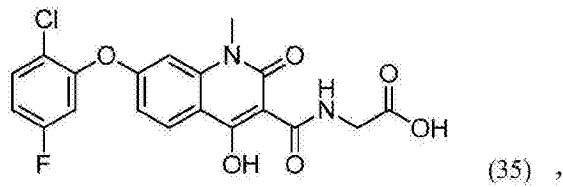
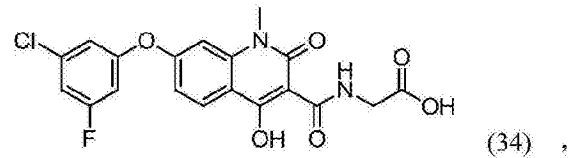
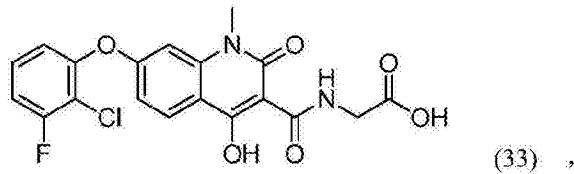
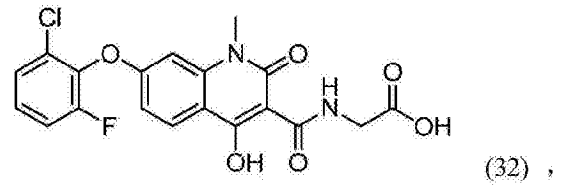
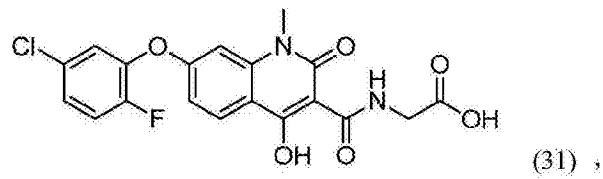
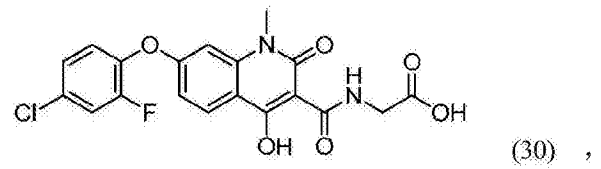
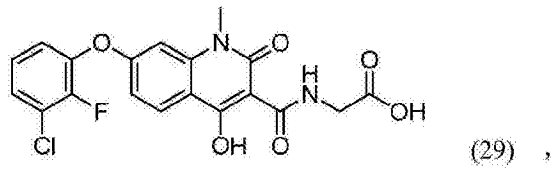


(27),

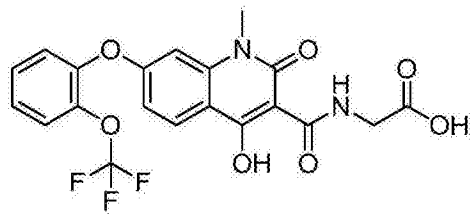


(28),

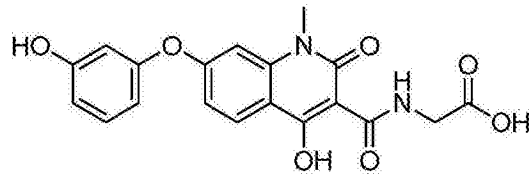
[0172]



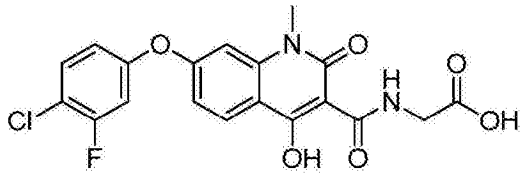
[0173]



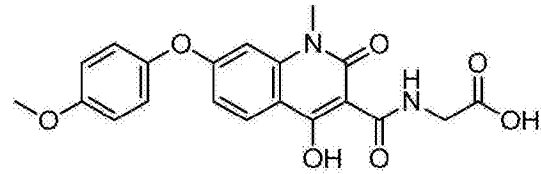
(47),



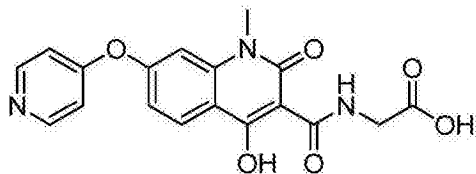
(48),



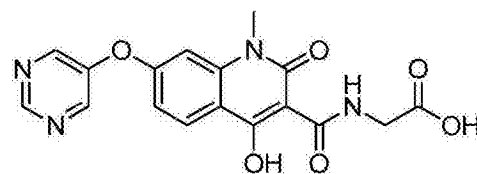
(49),



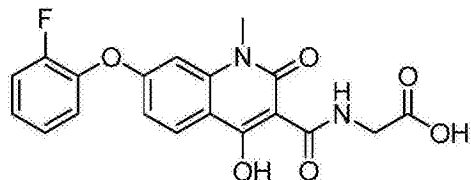
(50),



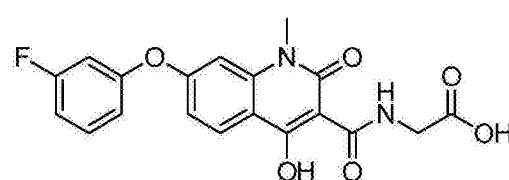
(51),



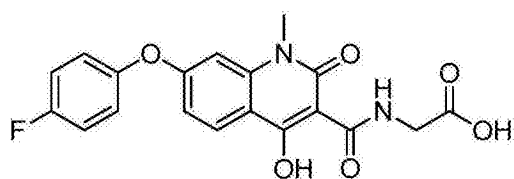
(52),



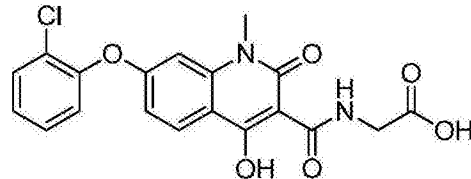
(53),



(54),



(55),



(56),

或其立

体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、酯、药学上可接受的盐或前药。

[0174] 另一方面,本发明涉及一种药物组合物,其包含本发明所述的化合物。

[0175] 在一些实施方案中,本发明所述的药物组合物,其进一步包含药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂和媒介物的至少一种。

[0176] 一方面,本发明涉及本发明所述的化合物或本发明所述的药物组合物在制备药物中的用途,其中,所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻患者缺氧诱导因子(HIF)相关和/或促红细胞生成素(EPO)相关的疾病。

[0177] 在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述的药物用于防护、处理、治疗或减轻至少部分由HIF脯氨酰羟化酶介导的疾病。

[0178] 在一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述的疾病为贫血、缺血、血管疾病、心绞痛、心肌局部缺血、心肌梗塞、代谢障碍或伤口愈合。

[0179] 在另一些实施方案中,本发明所述的用途,其中,所述的疾病为贫血;所述的贫血包括急性或慢性肾病、感染、炎症、癌症、辐射、毒素、糖尿病或手术引起的贫血。

[0180] 本发明包含本发明化合物及其药学上可接受的盐的应用,用于生产医药产品治疗患者HIF相关和/或EPO相关的疾病,包括那些本发明所描述的疾病。本发明包含药物组合

物,该药物组合物包括式 (I) 或式 (II) 所代表的化合物与至少一种药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、辅剂、媒介物的结合所需的有效治疗量。

[0181] 本发明同样包含治疗或减轻患者的 HIF 相关和 / 或 EPO 相关的疾病,或对这些病症敏感的方法,该方法包含使用式 (I) 或式 (II) 所代表化合物的治疗有效量对患者进行治疗。

[0182] 除非其他方面表明,本发明的化合物所有的水合物、溶剂化物和药学上可接受的盐都属于本发明的范围。

[0183] 具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学的,与组成制剂的其他组分和用于治疗哺乳动物有关。

[0184] 本发明的化合物的盐还包括用于制备或纯化式 (I) 或式 (II) 所示化合物的中间体或式 (I) 或式 (II) 所示化合物分离的对映异构体的盐,但不一定是药学上可接受的盐。

[0185] 本发明的化合物的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到,例如,使用无机酸,如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸,如乙酸,马来酸,琥珀酸,扁桃酸,富马酸,丙二酸,丙酮酸,草酸,羟乙酸和水杨酸;吡喃糖酸,如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸; $\alpha$ -羟酸,如柠檬酸和酒石酸;氨基酸,如天门冬氨酸和谷氨酸;芳香族酸,如苯甲酸和肉桂酸;磺酸,如对甲苯磺酸,乙磺酸,等等。

[0186] 本发明化合物的生物活性可通过使用任何常规已知方法评定。适当的检测方法是本领域众所周知的。例如,可以通过适当的常规方法检测本发明化合物的 EPO 诱导活性、HIF 脯氨羟化酶抑制活性、药代动力学活性和 / 或肝微粒体稳定性等。本发明提供的检测方法仅作为实例呈现且不限本发明。本发明化合物在至少一种本发明提供的检测方法中具有活性。

[0187] 本发明化合物可以有效的诱导促红细胞生成素的产生,具有较好体内外的促红细胞生成素 (EPO) 的诱导活性;同时,本发明化合物具有较好的体内药代动力学活性,具有较好的吸收和暴露量、以及较高的生物利用度。本发明化合物还具有较好的肝微粒体稳定性和 HIF 脯氨羟化酶抑制活性。

[0188] 本发明化合物的药物组合物、制剂、给药和用途

[0189] 根据另一方面,本发明的药物组合物的特点包括式 (I) 或式 (II) 所示的喹啉酮类化合物,本发明所列出的化合物,或实施例 1-52 的化合物,和药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂。本发明的组合物中化合物的量能有效地治疗或减轻患者的 HIF 相关和 / 或 EPO 相关的疾病。

[0190] 像本发明所描述的,本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体,辅剂,或赋形剂,这些像本发明所应用的,包括任何溶剂,稀释剂,或其他液体赋形剂,分散剂或悬浮剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂,乳化剂,防腐剂,固体粘合剂或润滑剂,等等,适合于特有的目标剂型。如以下文献所描述的:In Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York, 综合此处文献的内容,表明不同的载体可应用于药学上可接受的组合物的制剂和它们公知的制备方法。除了任何常规的载体媒介与本发明的化合物不相容的范围,例如所产生的任何不良的生物效应或与药学上可接受的

组合物的任何其他组分以有害的方式产生的相互作用,它们的用途也是本发明所考虑的范围。

[0191] 可作为药学上可接受载体的物质包括,但并不限于,离子交换剂,铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白,如人血清蛋白,缓冲物质如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电解质,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸脂,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合物,羊毛脂,糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉;纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;树胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物;油如花生油,棉子油,红花油,麻油,橄榄油,玉米油和豆油;二醇类化合物,如丙二醇和聚乙二醇;酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯;琼脂;缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原的水;等渗盐;林格(氏)溶液;乙醇,磷酸缓冲溶液,和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,释放剂,包衣衣料,甜味剂,调味剂和香料,防腐剂和抗氧化剂。

[0192] 本发明的药物组合物可直接给药或随同合适的载体或赋形剂以医药组合物或药物形式给药,这是本领域所熟知的。本发明的治疗方法可包含向有需要的个体施以有效的本发明化合物;例如,患有由慢性肾衰竭、糖尿病、癌症、艾滋病、放射疗法、化学疗法、肾透析或手术引起的贫血或处于该贫血危险中的个体;或患有由心肌梗塞、充血性心力衰竭、心源性肝硬化、肺功能不全、动脉粥样硬化或外周血管疾病等引起的缺血或处于该缺血危险中的个体。在一些实施方案中,所述个体是哺乳动物个体,并且在一些优选实施方案中,所述个体是人类个体。

[0193] 本发明所述化合物、药物组合物或药物的有效量可通过常规实验容易的测定,最有效和方便的给药途径以及最适当的制剂也可通过常规实验测定。

[0194] 合适的投药途径可包括口服、经直肠、经粘膜、鼻或肠内投药和肠胃外输送,进一步包括肌内、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包括长效或持续释放配方。

[0195] 本发明的化合物的医药剂型可以以速释、控释、缓释或靶药物释放系统形式提供。例如,常用剂型包括溶液和悬浮液、(微)乳液、软膏、凝胶和贴片、脂质体、片剂、糖衣药丸、软壳或硬壳胶囊、栓剂、胚珠、植入物、非晶形或结晶粉末、气溶胶和冻干制剂。视所用的给药途径而定,可能需要特殊装置来施用或给予药物,例如注射器和针、吸入器、泵、注射笔、涂药器或专用瓶(Special flask)。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/密封系统组成。可将一种或多种赋形剂(又称为非活性成分)添加到本发明的化合物中来改善或促进药物的制造、稳定性、给药和安全性,并且可提供获得所需药物释放曲线的方法。因此,添加到药物中的赋形剂类型可视各种因素而定,例如药物的物理和化学特性、给药途径和制备步骤。在该领域中存在药用赋形剂并且包括各种药典中所列的那些。(参见美国药典(U. S. Pharmacopeia, USP)、日本药典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)和英国药典(British pharmacopoeia, BP);美国食品与药品管理局(the U. S. Food and Drug Administration, www. fda. gov) 药物评价与研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR) 出版物,例如《非活性组分指南》

(Inactive Ingredient Guide, 1996); Ash 和 Ash 编写的《药物添加剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Additives, 2002, 联合信息资源公司 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY; etc.))。

[0196] 本发明化合物的药物剂型可通过本领域中熟知的任一种方法来制造, 例如通过常规混合、筛分、溶解、融化、造粒、制造糖衣药丸、压片、悬浮、挤压、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米/微米级) 囊封、包埋或冻干工艺。如上文所述, 本发明的组合物可包括一种或一种以上生理学上可接受的非活性成分, 这些非活性成分会促进活性分子被加工成用于医药用途的制剂。

[0197] 适当的制剂视所需的给药途径而定。例如, 对于静脉注射来说, 组合物可配制于水溶液中, 必要时使用生理上相容的缓冲剂, 包括例如用于调整制剂 pH 值的磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐, 以及诸如氯化钠或右旋糖的张度剂。对于经粘膜或鼻给药来说, 可首选半固体、液体制剂或者贴片、可能含有渗透增强剂; 所述渗透剂通常为本领域所已知。对于口服给药来说, 化合物可配制成液体或固体剂型并作为速释或控释/缓释制剂。用于个体口服摄取的合适剂型包括片剂、药丸、糖衣药丸、硬壳和软壳胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、悬浮液和乳液。化合物也可以被配制在直肠组合物中, 诸如栓剂或保留灌肠剂, 例如含有常规的栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0198] 固体口服剂型可使用赋形剂获得, 所述赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干和湿)、溶解延缓剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂、阳离子性交换树脂、湿润剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可为合成或天然来源。所述赋形剂的实例包括纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、月桂基硫酸镁/月桂基硫酸钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、二氧化硅、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、西黄蓍胶浆(tragacanth mucilage)、植物油(氢化)和蜡。乙醇和水可用作造粒助剂。在某些情况下, 需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延缓释放膜来涂覆片剂。常常将天然和合成的聚合物与着色剂、糖和有机溶剂或水组合用于涂覆片剂, 从而产生糖衣药丸。当胶囊优于片剂时, 可以用兼容的硬壳或软壳胶囊形式递送其药物粉末、悬浮液或溶液。

[0199] 在一些实施方案中, 本发明的化合物可局部给药, 例如通过皮肤贴片、半固体或液体制剂, 如凝胶、(微)乳液、软膏、溶液、(纳米/微米级)悬浮液或泡沫。药物的皮肤和下层组织渗透可通过以下方式来调节: 例如使用渗透增强剂; 使用亲脂性、亲水性和两亲性赋形剂的适当选择和组合, 包括水、有机溶剂、蜡、油、合成和天然的聚合物、表面活性剂、乳化剂; 通过调整 pH 值; 和使用络合剂。例如离子电渗疗法(iontophoresis)的其它技术也可以用于调节本发明的化合物的皮肤渗透。例如在需要以最小全身性暴露局部给药的情形下, 将首选透皮或局部给药。

[0200] 对于通过吸入给药或鼻给药来说, 根据本发明使用的化合物以溶液、悬浮液、乳液或半固体气溶胶的形式从加压包或喷雾器中方便地给药, 通常借助于推进剂, 例如衍生自甲烷和乙烷的卤化碳、二氧化碳或任何其它合适的气体。对于局部气溶胶来说, 如丁烷、异丁烯和戊烷等烃是适用的。在加压气溶胶的情况下, 适当的剂量单位可通过提供阀门传递计量来测定。可配制用于吸入器或吹入器中的具有例如明胶的胶囊和药筒。这些通常含有化合物与合适粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0201] 用于通过注射非经肠给药而配制的组合物通常是无菌的并且可以用单位剂型提供,例如安瓿瓶、注射器、注射笔、或多剂量容器,后者通常含有防腐剂。组合物可采用在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液等形式,并且可含有配制试剂,例如缓冲剂、张度剂、粘度增强剂、表面活性剂、悬浮剂和分散剂、抗氧化剂、生物相容性聚合物、螯合剂和防腐剂。视注射部位而定,所述载体可含有水、合成或植物油和/或有机共溶剂。在某些情况下,例如对于冻干产物或浓缩物,会在给药之前将非经肠制剂重组或加以稀释。提供本发明的化合物的控释或缓释的贮库制剂 (depot formulation) 可包括纳米/微米级微粒或者纳米/微米级或非微细化晶体的可注射悬浮液。本领域其它熟知的基质,聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或其共聚物等聚合物可被用作控释/缓释基质。可以以需要切口的植入物和泵的形式提供其它的贮库型 (depot) 给药系统。

[0202] 用于静脉注射的本发明化合物的合适的载体为本领域所熟知并且包括含有碱(如氢氧化钠)的水基溶液,用于形成离子化合物;作为张度剂的蔗糖或氯化钠;例如含有磷酸盐或组氨酸的缓冲剂。可添加如聚乙二醇的共溶剂。这些水基体系能有效溶解本发明的化合物并且在全身性给药后产生低毒性。在不破坏溶解性和毒性特征的情况下,可大大改变溶液体系的组分的比例。此外,可改变组分的特性。举例来说,可使用诸如聚山梨醇酯或泊洛沙姆 (poloxamer) 的低毒性表面活性剂,也可使用聚乙二醇或其它共溶剂,可添加诸如聚乙烯吡咯烷酮的生物相容性聚合物,并且可用其它糖和多元醇来替代右旋糖。

[0203] 治疗有效剂量可首先使用本领域中熟知的各种方法来估算。用于动物研究的初始剂量可基于细胞培养测定中所确立的有效浓度。适合于人个体的剂量范围例如可使用从动物研究和细胞培养测定所获得的数据来确定。在某些实施方案中,可以将本发明的化合物制备为用于口服的药剂。本发明的化合物在用于口服的药剂中的示例性的剂量是从约 0.1 至约 10mg/kg (其中 kg 表示受试者的体重)。在一些实施方案中,药剂包括从约 0.5 至约 10mg/kg (其中 kg 表示受试者的体重),或者任选地从约 0.7 至约 5.0mg/kg (其中 kg 表示受试者的体重),或者任选地从约 1.0 至约 2.5mg/kg (其中 kg 表示受试者的体重)。通常用于口服施用的药剂的给药方案是每周三次、每周两次、每周一次、每日三次、每日两次或者每日一次。

[0204] 药剂(例如本发明的化合物)的有效量或治疗有效量或剂量指的是引起个体症状改善或存活延长的药剂或化合物的量。所述分子的毒性和治疗功效可在细胞培养物或实验动物中通过标准医药程序来测定,例如通过测定 LD<sub>50</sub>(使群体的 50% 致死的剂量)和 ED<sub>50</sub>(对群体的 50% 治疗有效的剂量)。毒性作用与治疗作用的剂量比是治疗指数,可表示为 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>。优选显示高治疗指数的药剂。

[0205] 有效量或治疗有效量是将会引发研究人员、兽医、医生或其它临床医生所探求的组织、系统、动物或人类的生物或医学反应的化合物或医药组合物的量。剂量优选在包括极小毒性或无毒性的 ED<sub>50</sub> 的循环浓度的范围内。剂量可在这个范围内变化,视所用的剂型和/或所用的给药途径而定。应根据本领域中已知的方法,考虑个体状况的特殊性来选择正确的制剂、给药途径、剂量和给药间隔时间。

[0206] 剂量和间隔时间可个别地加以调整以提供足以获得所需效果的活性部分的血浆水平;即最小有效浓度 (minimal effective concentration, MEC)。各化合物的 MEC 将有所不同,但可以例如从体外 (in vitro) 数据和动物实验估算。获得 MEC 所必需的剂量将视

个体特征和给药途径而定。在局部给药或选择性摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。

[0207] 所施予的药剂或组合物的量可视各种因素而定,包括所治疗个体的性别、年龄和体重、病痛的严重性、给药方式和处方医师的判断。

[0208] 在需要时,本发明的组合物可以用含有一个或一个以上单位剂型(含有活性成分)的包装或分配装置提供。举例来说,所述包装或装置可包含金属或塑料箔(如发泡包装)或玻璃和橡皮塞,如在小瓶中。所述包装或分配装置可附有用药说明书。也可以制备包含在相容性医药载体中配制的本发明化合物的组合物,将其置于适当容器中,并且加上用于治疗指定病状的标签。

[0209] 本发明的化合物可以单独或者,如需要,与其它活性化合物结合使用。本发明还提供了包括至少一种根据本发明的化合物和一种或多种进一步的活性物质,特别是用于治疗 and / 或预防本发明所述的疾病的药物。在可以提到的组合中合适的活性物质包括:ACE 抑制剂,血管紧张素 II 受体拮抗剂,  $\beta$  受体阻滞剂,钙拮抗剂,PDE 抑制剂,盐皮质激素受体拮抗剂,利尿剂,阿斯匹林,铁添加物,维生素 B12 和叶酸添加物,抑制素,洋地黄叶(地高辛)衍生物,肿瘤化疗药物和抗生素。

[0210] 本发明的化合物可用于抑制 HIF 羟化酶活性,从而调节 HIF 的稳定性和 / 或活性并激活 HIF 调控基因的表达。所述化合物可用于对 HIF 相关的病症进行治疗、预防或延迟其发作或发展的方法中,所述疾病包括但不限于贫血和局部缺血以及缺氧的各方面病症。

[0211] 在各实施方案中,本发明所述化合物在与局部缺血相关的病症诊断之后开始施用,例如心肌梗塞、肺栓塞、肠梗塞、缺血性中风、肾缺血再灌注损伤、心源性肝硬化、黄斑变性、肺栓塞、慢性肾病、短暂性脑缺血、外周血管疾病、急性呼吸衰竭、新生儿呼吸窘迫综合征和充血性心脏衰竭。在另一些实施方案中,在受到外伤或损伤后,立即施用所述化合物。在其它实施方案中,所述化合物可基于诱发性病症直接施用于患者,例如高血压、糖尿病、闭塞性动脉疾病、慢性静脉功能不全、雷诺氏病、慢性皮肤溃疡、肝硬化、充血性心脏衰竭和系统性硬化症。在其它实施方案中,可以施用所述化合物以预防患者、从而降低或预防与局部缺血或缺氧相关的组织损坏的发展。

[0212] 在具体的实施方案中,本发明的化合物可用于增加内源性红细胞生成素(EPO)。可施以所述化合物来预防、预防或治疗 EPO 相关病症,包括例如贫血和神经系统紊乱。与贫血相关的病症包括但不限于:急性或慢性肾病、糖尿病、癌症、溃疡、病毒(例如 HIV)、细菌或寄生虫感染;炎症等。贫血病症可进一步与包括例如放射疗法、化学疗法、透析和手术等程序或治疗相关。另外贫血与血红蛋白和 / 或红细胞异常相关,例如小红细胞性贫血、低色素性贫血、再生障碍性贫血等障碍中所见的。

[0213] 本发明所述化合物可用于增加个体的内源性 EPO,所述个体经历预防性或同时进行特定治疗或手术,例如,正在用叠氮胸苷(齐多夫定)或其它逆转录抑制剂治疗的 HIV 感染贫血患者、接受含有环状顺铂或不顺铂的化学疗法的贫血癌症患者、或计划进行手术的贫血或非贫血患者。另外,所述化合物可用于增加计划进行手术的贫血或非贫血患者的内源性 EPO 含量从而减少对异体输血的需要或促进手术前血液的储备。

[0214] 一般合成过程

[0215] 在本说明书中,如果在化学名称和化学结构间存在任何差异,结构是占优的。

[0216] 一般地,本发明的化合物可以通过本发明所描述的方法制备得到,除非有进一步的说明,其中取代基的定义如式(I)所示。下面的反应方案和实施例用于进一步举例说明本发明的内容。

[0217] 所属领域的技术人员将认识到:本发明所描述的化学反应可以用来合适地制备本发明的其他化合物,且用于制备本发明的化合物的其它方法都被认为是在本发明的范围之内。例如,根据本发明那些非例证的化合物的合成可以成功地被所属领域的技术人员通过修饰方法完成,如适当的保护干扰基团,通过利用其他已知的试剂除了本发明所描述的,或将反应条件做一些常规的修改。另外,本发明所公开的反应或已知的反应条件也公认地适用于本发明其他化合物的制备。

[0218] 下面所描述的实施例,除非其他方面表明,所有的温度定为摄氏度。除非其他方面表明,试剂购买于商品供应商如Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company and Alfa Chemical Company,使用时都没有经过进一步纯化;一般的试剂从汕头西陇化工厂,广东光华化学试剂厂,广州化学试剂厂,天津好寓宇化学品有限公司,青岛腾龙化学试剂有限公司,和青岛海洋化工厂购买得到。

[0219] 无水四氢呋喃,二氧六环,甲苯,乙醚是经过金属钠回流干燥得到。无水二氯甲烷和氯仿是经过氯化钙回流干燥得到。乙酸乙酯,石油醚,正己烷, N, N- 二甲基乙酰胺和 N, N- 二甲基甲酰胺是经无水硫酸钠事先干燥使用。

[0220] 以下反应一般是在氮气或氩气正压下或在无水溶剂上套一干燥管(除非其他方面表明),反应瓶都塞上合适的橡皮塞,底物通过注射器打入。玻璃器皿均是经过干燥的。

[0221] 色谱柱是使用硅胶柱。硅胶(300-400目)购于青岛海洋化工厂。核磁共振光谱数据通过Bruker Avance400核磁共振谱仪或Bruker Avance III HD 600核磁共振谱仪来测定,以 $CDCl_3$ ,  $DMSO-d_6$ ,  $CD_3OD$ 或 $Acetone-d_6$ 为溶剂(报导以ppm为单位),用TMS(0ppm)或氯仿(7.25ppm)作为参照标准。当出现多重峰的时候,将使用下面的缩写:s(singlet,单峰),d(doublet,双峰),t(triplet,三重峰),m(multiplet,多重峰),br(broadened,宽峰),dd(doublet of doublets,双二重峰),dt(doublet of triplets,双三重峰),ddd(doublet of doublet of doublets,双双二重峰),ddt(doublet of doublet of triplets,双双三重峰),dddd(doublet of doublet of doublet of doublets,双双双二重峰)。偶合常数,用赫兹(Hz)表示。

[0222] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1312A二元泵和a G1316A TCC(柱温保持在 $30^{\circ}C$ )的Agilent6320系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315B DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0223] 低分辨率质谱(MS)数据通过配备G1311A四元泵和G1316A TCC(柱温保持在 $30^{\circ}C$ )的Agilent 6120系列LC-MS的光谱仪来测定的,G1329A自动采样器和G1315D DAD检测器应用于分析,ESI源应用于LC-MS光谱仪。

[0224] 以上两种光谱仪都配备了Agilent Zorbax SB-C18柱,规格为 $2.1 \times 30mm, 5 \mu m$ 。注射体积是通过样品浓度来确定;流速为 $0.6mL/min$ ;HPLC的峰值是通过在210nm和254nm处的UV-Vis波长来记录读取的。流动相为0.1%的甲酸乙腈溶液(相A)和0.1%的甲酸超纯水溶液(相B)。梯度洗脱条件如表1所示:

[0225] 表1 低分辨率质谱流动相的梯度洗脱条件

[0226]

时间 (min)	A (CH <sub>3</sub> CN, 0.1% HCOOH)	B (H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH)
0-3	5-100	95-0
3-6	100	0
6-6.1	100-5	0-95
6.1-8	5	95

[0227] 下面简写词的使用贯穿本发明：

[0228] CDCl<sub>3</sub> 氘代氯仿[0229] DMF-d<sub>7</sub> 氘代 N,N-二甲基甲酰胺[0230] DMSO-d<sub>6</sub> 氘代二甲基亚砜[0231] Acetone-d<sub>6</sub> 氘代丙酮

[0232] EA, EtOAc 乙酸乙酯

[0233] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0234] g 克

[0235] mg 毫克

[0236] mol 摩尔

[0237] mmol 毫摩尔

[0238] h 小时

[0239] min 分钟

[0240] mL 毫升

[0241] μL 微升

[0242] EPO 促红细胞生成素

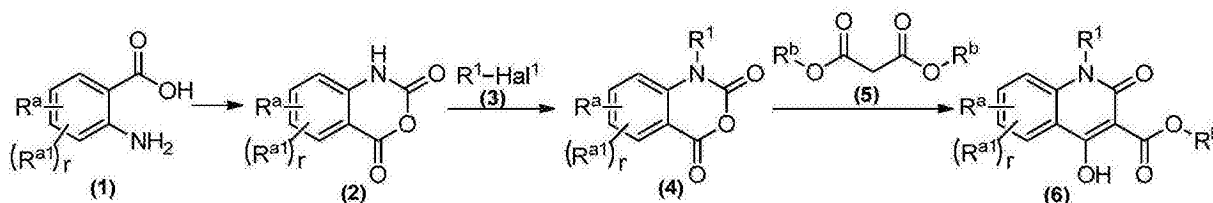
[0243] ATCC 美国菌种保藏中心

[0244] 下列反应方案描述了制备本发明公开化合物的步骤。其中，除非另外说明，R<sup>a</sup>为H、Cl或Br；R<sup>a1</sup>为H、F、Cl或Br；R<sup>b</sup>为甲基或乙基；R<sup>c</sup>为OH、Cl或Br；Hal<sup>1</sup>为I、Br或Cl；Hal<sup>2</sup>和Hal<sup>3</sup>各自独立地为Br或Cl；Y为Cl、Br、I或OH；L<sup>a</sup>为-(CR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>)<sub>q</sub>-；L<sup>b</sup>为-O-或-N(R<sup>13</sup>)-；r为0、1、2或3；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、L和q具有如本发明所述的含义。

[0245] 反应方案

[0246] 反应方案 1

[0247]

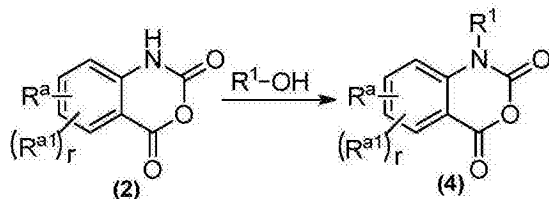


[0248] 中间体化合物 (6) 可以通过反应方案 1 描述的方法制备得到。化合物 (1) 与三光

气等在溶剂（如四氢呋喃等）中反应得到化合物（2）。化合物（2）与化合物（3）在碱（如氢氧化钠、碳酸钾等）的作用下发生取代反应生成化合物（4）。化合物（4）与化合物（5）在碱性条件（如叔丁醇钠等）下反应得到化合物（6）。

[0249] 反应方案 2

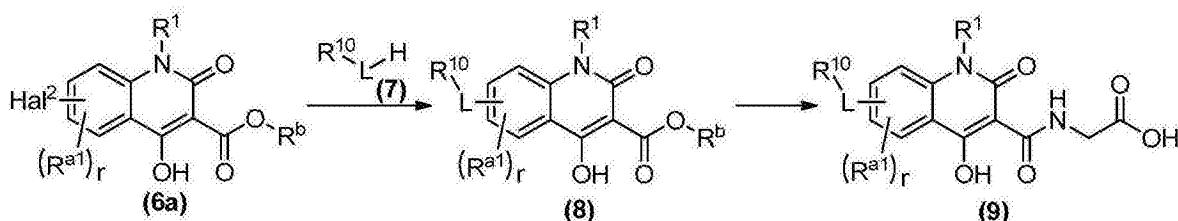
[0250]



[0251] 中间体化合物（4）还可以通过反应方案 2 描述的方法制备得到。化合物（2）与  $R^1OH$  在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯的作用下发生取代反应，得到化合物（4）。

[0252] 反应方案 3

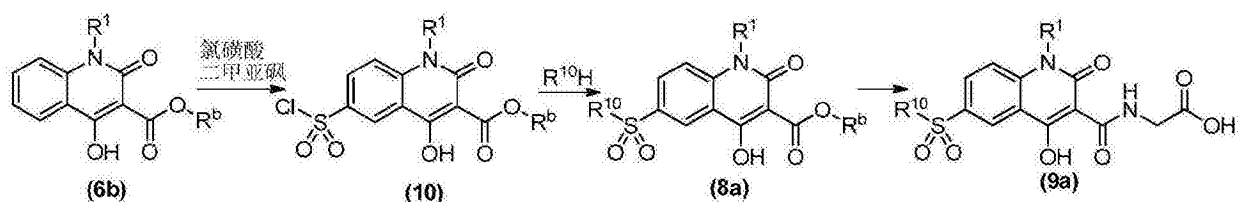
[0253]



[0254] 化合物（9）可以通过反应方案 3 描述的方法制备得到。化合物（6a）与化合物（7）在碱性条件下（如碳酸钾、碳酸铯等），在催化剂（如碘化亚铜、氯化亚铜等）和配体（如（1R, 2R）- $N^1, N^2$ -二甲基-1, 2-环己二胺、 $N^1, N^2$ -二甲基己二胺、 $N, N$ -二甲基甘氨酸等）的作用下发生偶联反应生成化合物（8）。化合物（8）与甘氨酸钠在加热条件下反应得到化合物（9）。

[0255] 反应方案 4

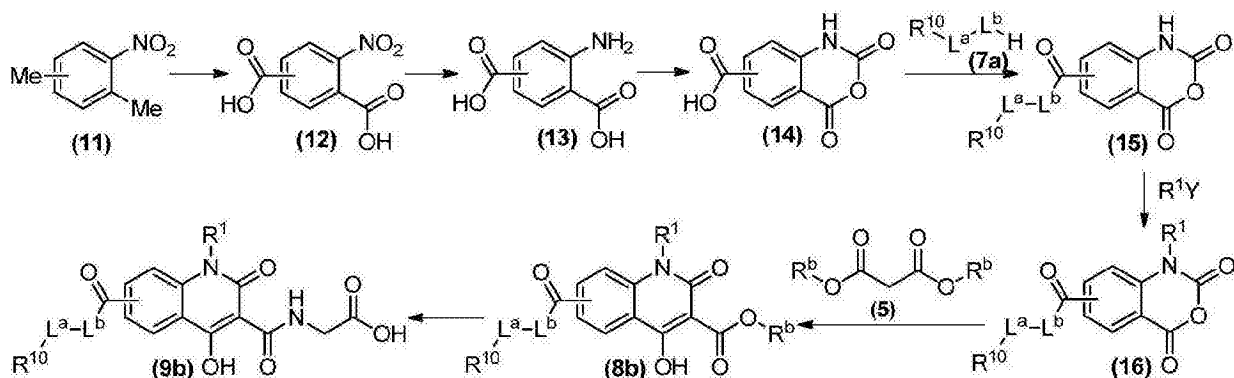
[0256]



[0257] 化合物（9a）可以通过反应方案 4 描述的方法制备得到。化合物（6a）与氯磺酸、二甲基亚砷反应得到化合物（10）。化合物（10）与  $R^{10}H$  在碱性条件下（如氢氧化钠、氢氧化钾等）发生取代反应生成化合物（8a）。化合物（8a）与甘氨酸钠在加热条件下反应得到化合物（9a）。

[0258] 反应方案 5

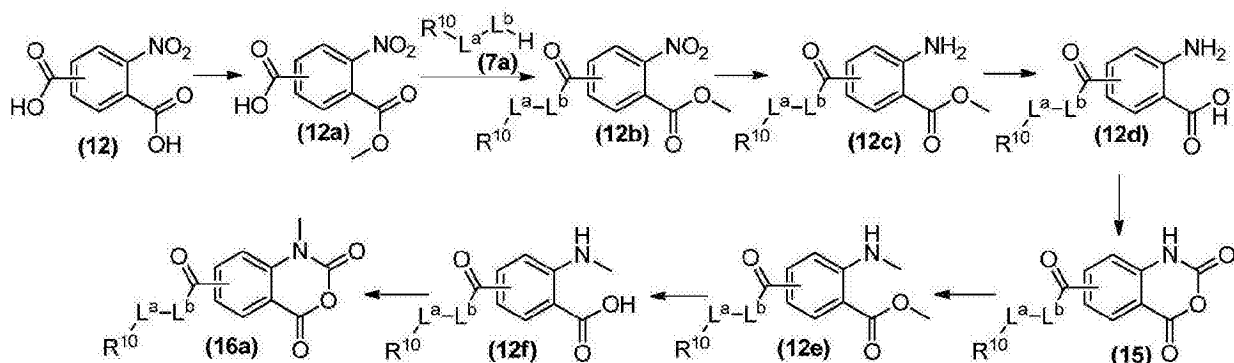
[0259]



[0260] 化合物 (9b) 可以通过反应方案 5 描述的方法制备得到。化合物 (11) 在氧化试剂 (如高锰酸钾等) 的作用下发生氧化反应得到化合物 (12)。化合物 (12) 在适当的还原试剂 (如水合肼等) 的作用下发生硝基还原反应, 得到化合物 (13)。化合物 (13) 与三光气等在溶剂 (如四氢呋喃等) 中反应得到化合物 (14)。化合物 (14) 与化合物 (7a) 在缩合试剂 (如 HATU 等) 和碱 (如 N, N-二异丙基乙胺等) 的作用下发生缩合反应, 得到化合物 (15)。化合物 (15) 与 R<sup>1</sup>Y 在适当条件下 (如在氢氧化钠或碳酸钾等碱的作用下, 或在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯等试剂的作用下) 发生取代反应得到化合物 (16)。化合物 (16) 与化合物 (5) 在碱性条件 (如叔丁醇钠等) 下反应得到化合物 (8b)。化合物 (8b) 与甘氨酸钠在加热条件下反应得到化合物 (9b)。

[0261] 反应方案 6

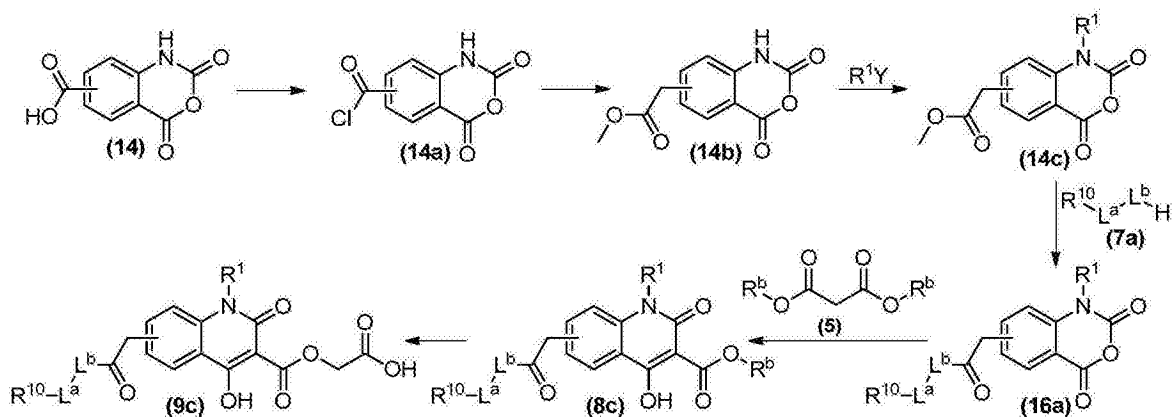
[0262]



[0263] 中间体化合物 (15) 还可以通过反应方案 6 描述的方法制备得到。化合物 (12) 首先在浓硫酸的作用下在甲醇中反应生成二甲酯化合物, 然后在碱 (如氢氧化钠等) 的作用下水解得到单酯化合物 (12a)。化合物 (12a) 与化合物 (7a) 在适当条件下 (如在三乙胺、吡啶等碱的作用下, 或者在 HATU 等缩合试剂和 N, N-二异丙基乙胺等碱的共同作用下) 反应得到化合物 (12b)。化合物 (12b) 在适当的条件下 (例如, 在钯碳的作用下, 在氢气氛围中反应) 发生硝基还原反应, 得到化合物 (12c)。化合物 (12c) 在碱 (如氢氧化钠等) 的作用下水解得到化合物 (12d)。化合物 (12d) 与三光气等在溶剂 (如四氢呋喃等) 中反应得到中间体化合物 (15)。化合物 (15) 在碱 (如碳酸钾等) 的作用下, 在碘甲烷的存在下反应得到化合物 (12e)。化合物 (12e) 在碱 (如氢氧化锂等) 的作用下水解得到化合物 (12f)。化合物 (12f) 与三光气等在溶剂 (如四氢呋喃等) 中反应得到中间体化合物 (16a)。

[0264] 反应方案 7

[0265]



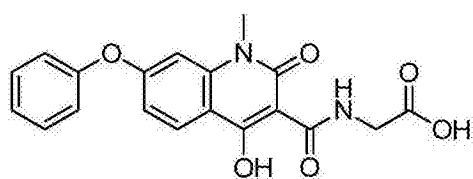
[0266] 化合物 (9c) 可以通过反应方案 7 描述的方法制备得到。化合物 (14) 在适当试剂 (如二氯亚砷、草酰氯等) 的作用下发生卤代反应生成化合物 (14a)。化合物 (14a) 在适当试剂 (如叠氮甲烷、三甲基硅基叠氮甲烷或 1-((三甲基甲硅烷基)甲基)苯并三唑等) 的作用下发生阿恩特-艾斯特反应 (Arndt-Eister reaction), 得到化合物 (14b)。化合物 (14b) 与  $R^1Y$  在适当条件下 (如在氢氧化钠或碳酸钾等碱的作用下, 或在三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯等试剂的作用下) 发生取代反应得到化合物 (14c)。化合物 (14c) 与化合物 (7a) 在缩合试剂 (如 HATU 等) 和碱 (如 N,N-二异丙基乙胺等) 的作用下发生缩合反应, 得到化合物 (16a)。化合物 (16a) 与化合物 (5) 在碱性条件 (如叔丁醇钠等) 下反应得到化合物 (8c)。化合物 (8c) 与甘氨酸钠在加热条件下反应得到化合物 (9c)。

[0267] 下面的实施例可以对本发明做进一步的描述, 然而, 这些实施例不应作为对本发明的范围的限制。

## 实施例

[0268] 实施例 1 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0269]



[0270] 步骤 1) 7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0271] 将 2-氨基-4-溴苯甲酸 (10.0g, 46.3mmol) 溶解于四氢呋喃 (100mL) 中, 加入三光气 (4.54g, 15.3mmol), 在氮气保护下加热至 80℃ 搅拌过夜。冷却至室温, 反应液倾倒入冰水 (120mL) 中, 过滤, 滤饼依次用水、乙醚洗涤, 烘干, 得棕色固体 (7.60g, 68.0%)。

[0272] MS (ESI, neg. ion) m/z: 240.1 (M-1);

[0273]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.94 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.48 - 7.26 (m, 2H).

[0274] 步骤 2) 7-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0275] 在氮气保护下, 往三口圆底烧瓶中依次加入氢化钠 (0.54g, 13.50mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL), 冷却至 0℃, 加入 7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

(2.70g, 11.00mmol), 室温下搅拌 1 小时, 滴加碘甲烷 (760  $\mu$ L, 12.00mmol), 室温下继续搅拌 16 小时。反应液倾倒至冰水 (50mL) 中, 过滤, 滤饼依次用水、乙醚洗涤, 烘干, 得棕色固体 (1.36g, 47.5%)。

[0276] MS(ESI, pos. ion)m/z:255.9(M+1).

[0277] 步骤 3) 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0278] 搅拌下, 将叔丁醇钠 (0.38g, 3.95mmol) 和丙二酸二甲酯 (450  $\mu$ L, 3.90mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液加入到 7-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (0.50g, 1.95mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中, 氮气保护下, 加热至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。冷却至室温, 减压蒸去溶剂, 加入 2M 的稀盐酸酸化至 pH = 4, 用二氯甲烷 (20mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20mL), 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯 / 二氯甲烷 (v/v) = 1/2), 得淡黄色固体 (208mg, 34.1%)。

[0279]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 14.10(s, 1H), 8.04(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.50(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.39(dd, J = 8.6, 1.4Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 3.63(s, 3H).

[0280] 步骤 4) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0281] 氮气保护下, 向两口圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (208mg, 0.67mmol)、苯酚 (0.1mL, 1.00mmol)、碳酸铯 (550mg, 1.69mmol)、碘化亚铜 (26mg, 0.14mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (28mg, 0.27mmol) 和二甲基亚砷 (10mL), 加热至 120 $^{\circ}$ C 搅拌过夜。冷至室温, 用 1M 的稀盐酸酸化至 pH = 4, 用乙酸乙酯 (25mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (20mL $\times$ 2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得淡黄色固体 (126.1mg, 58.2%)。

[0282] MS(ESI, pos. ion)m/z:326.2(M+1).

[0283] 步骤 5) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

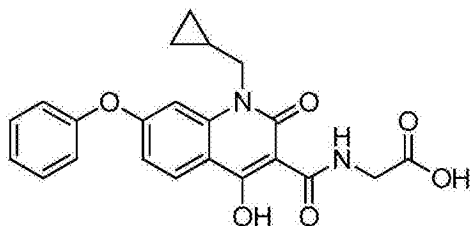
[0284] 将 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (126.1mg, 0.39mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加入甘氨酸钠 (80mg, 0.82mmol), 氮气保护下, 加热至 130 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯 (15mL $\times$ 3) 洗涤, 水相用 1M 的盐酸调至 pH = 1, 乙酸乙酯 (25mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (57.8mg, 40.5%)。

[0285] MS(ESI, pos. ion)m/z:369.0(M+1);

[0286]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.14(s, 1H), 7.51(s, 2H), 7.21(t, J = 35.4Hz, 4H), 6.94(s, 1H), 4.26(s, 2H), 3.61(s, 3H).

[0287] 实施例 2 2-(1-(环丙基甲基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0288]



[0289] 步骤 1) 7-溴-1-(环丙基甲基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0290] 氮气保护, 在 0℃ 下, 向搅拌的 7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (2.39g, 9.87mmol)、环丙基甲醇 (0.782g, 10.8mmol) 和三苯基膦 (3.88g, 14.8mmol) 的四氢呋喃 (80mL) 溶液中滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (2.99g, 14.8mmol), 滴加完毕, 在 0℃ 下搅拌 1 小时, 升至室温继续搅拌 4 小时。减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 40/1), 得白色固体 (1.30g, 44.5%)。

[0291] MS(ESI, pos. ion)m/z: 295.9 (M+1).

[0292] 步骤 2) 7-溴-1-(环丙基甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0293] 搅拌下, 将叔丁醇钠 (0.675g, 7.02mmol) 和丙二酸二甲酯 (1.16g, 8.78mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液加入到 7-溴-1-(环丙基甲基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (1.30g, 4.39mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中, 氮气保护下, 加热至 100℃ 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 加入 2M 稀盐酸酸化至 pH = 5, 用二氯甲烷 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤 (20mL), 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 10/1), 得白色固体 (0.60g, 38.8%)。

[0294] MS(ESI, pos. ion)m/z: 352.1 (M+1).

[0295] 步骤 3) 1-(环丙基甲基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0296] 在氮气保护下, 向圆底烧瓶依次加入 7-溴-1-(环丙基甲基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.60g, 1.70mmol)、苯酚 (0.192g, 2.04mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.053g, 0.51mmol)、碘化亚铜 (0.065g, 0.34mmol)、碳酸铯 (1.40g, 4.30mmol) 和二甲基亚砜 (12mL), 加热至 140℃ 搅拌 18 小时。冷至室温, 加入 1M 的稀盐酸酸化至 pH = 5, 用二氯甲烷 (30mL × 3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (15mL × 3), 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1), 得白色固体 (0.37g, 59.4%)。

[0297] MS(ESI, pos. ion)m/z: 366.3 (M+1).

[0298] 步骤 4) 2-(1-(环丙基甲基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

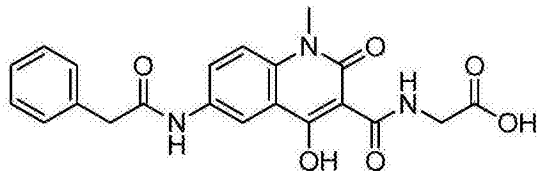
[0299] 依次向圆底烧瓶中加入 1-(环丙基甲基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.37g, 1.01mmol)、乙二醇单甲醚 (20mL) 和甘氨酸钠 (0.158g, 1.63mmol), 加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 加入水 (20mL), 用乙酸乙酯 (20mL × 3) 洗涤, 水相用 2M 的稀盐酸调至 pH = 3, 乙酸乙酯 (25mL × 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得白色固体 (82mg, 20%)。

[0300] MS(ESI, pos. ion)m/z: 409.0 (M+1);

[0301]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.91 (s, 1H), 10.45 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.16 - 8.04 (m,  $J = 8.6, 5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (t,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 3H), 7.02 - 6.88 (m, 1H), 4.20 - 4.01 (m,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 4H), 1.18 - 1.02 (m, 1H), 0.44 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 0.36 (d,  $J = 4.3\text{Hz}$ , 2H).

[0302] 实施例3 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-(2-苯基乙酰氨基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0303]



[0304] 步骤1) 6-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0305] 将2-氨基-5-溴苯甲酸(10.00g, 46.29mmol)溶解于四氢呋喃(100mL)中,加入三光气(9.80g, 33.00mmol),在氮气保护下加热至80℃搅拌4小时。冷却至室温,反应液倾倒入冰水(120mL)中,过滤,滤饼依次用水、乙醚洗涤,烘干,得白色固体(10.6g, 94.6%)。

[0306] MS(ESI, pos. ion)m/z: 242.1 (M+1);

[0307]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 11.86 (s, 1H), 8.05 - 7.83 (m, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H).

[0308] 步骤2) 6-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0309] 在氮气保护下,往三口圆底烧瓶中依次加入氢化钠(0.54g, 13.50mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(25mL),冷却至0℃,加入6-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(2.70g, 11.00mmol),室温下搅拌1小时,滴加碘甲烷(760  $\mu\text{L}$ , 12.00mmol),室温下继续搅拌16小时。反应液倾倒入冰水(50mL)中,过滤,滤饼依次用水、乙醚洗涤,烘干,得灰白色固体(1.29g, 45.10%)。

[0310] MS(ESI, pos. ion)m/z: 255.9 (M+1);

[0311]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.10 - 7.96 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.45 (s, 3H).

[0312] 步骤3) 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0313] 搅拌下,将叔丁醇钠(1.00g, 10.4mmol)和丙二酸二甲酯(1.2mL, 10.0mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液加入到6-溴-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮(1.29g, 5.04mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中,氮气保护下,加热至100℃搅拌2小时。冷却至室温,减压蒸去溶剂,加入1M稀盐酸酸化至pH = 5,用二氯甲烷(20mL $\times$ 2)萃取,合并有机相,饱和食盐水(20mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化(乙酸乙酯/二氯甲烷(v/v) = 1/2),得淡黄色固体(777mg, 49.6%)。

[0314] MS(ESI, pos. ion)m/z: 312.1 (M+1).

[0315] 步骤4) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-(2-苯基乙酰氨基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0316] 向微波管中依次加入6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(300mg, 0.96mmol)、2-苯基乙酰胺(156mg, 1.15mmol)、碘化亚铜(37mg, 0.19mmol)、碳

酸铯 (783mg, 2.40mmol)、N,N'-二甲基甲酰胺 (5mL) 和 (1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基-1,2-环己二胺 (61 μL, 0.38mmol), 在氮气保护下加热至 220℃, 微波反应 30 分钟。冷至室温, 加入水 (10mL) 淬灭反应, 用 2M 的稀盐酸酸化至 pH = 3, 乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (10mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (190mg, 54.0%)。

[0317] MS(ESI, pos. ion)m/z:367.0(M+1).

[0318] 步骤5) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-(2-苯基乙酰氨基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

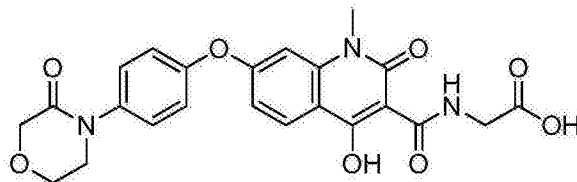
[0319] 将 4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-(2-苯基乙酰氨基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (190mg, 0.519mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (25mL) 中, 加入甘氨酸钠 (101mg, 1.04mmol), 氮气保护, 加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯 (15mL×3) 洗涤, 水相用 1M 的盐酸调至 pH = 1, 乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (35.4mg, 16.7%)。

[0320] MS(ESI, neg. ion)m/z:408.3(M-1);

[0321] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMF-d<sub>7</sub>) δ (ppm):10.99(s, 1H), 10.68(s, 1H), 8.76(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.26(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.81(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.62(d, J = 7.3Hz, 2H), 7.54(t, J = 7.5Hz, 2H), 7.45(t, J = 7.2Hz, 1H), 4.47(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.96(s, 2H), 3.87(s, 3H).

[0322] 实施例 4 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(4-(3-氧代吗啉基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0323]



[0324] 步骤1) 1-(苄氧基)-4-溴苯

[0325] 将 4-溴苯酚 (3.55g, 20.5mmol) 溶于乙腈 (40mL) 中, 搅拌下依次加入碳酸钾 (3.86g, 27.9mmol) 和溴化苄 (2.4mL, 20.0mmol), 氮气保护下室温搅拌 6 小时。抽滤, 滤液减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (5.14g, 95.2%)。

[0326] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.49 - 7.30(m, 7H), 6.93 - 6.84(m, 2H), 5.06(s, 2H).

[0327] 步骤2) 4-(4-(苄氧基)苯基)吗啉-3-酮

[0328] 向圆底烧瓶中依次加入 1-(苄氧基)-4-溴苯 (2.00g, 7.60mmol)、吗啉-3-酮 (1.15g, 11.37mmol)、碘化亚铜 (290mg, 1.52mmol)、N,N'-二甲基乙二胺 (0.4mL, 4.00mmol)、碳酸钾 (2.11g, 15.3mmol) 和甲苯 (20mL), 在氮气保护下加热至 110℃ 搅拌 20 小时。冷至室温, 加入饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2), 得白色固体 (1.81g, 84.0%)。

[0329] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):7.47 - 7.32(m, 5H), 7.27 - 7.22(m, 2H), 7.06 -

7.00 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.06 - 4.02 (m, 2H), 3.76 - 3.71 (m, 2H).

[0330] 步骤 3) 4-(4-羟基苯基) 吗啉-3-酮

[0331] 往 4-(4-(苯氧基)苯基) 吗啉-3-酮 (1.81g, 6.39mmol) 的甲醇 (50mL) 溶液中加入 10% 钯碳 (200mg), 在氢气氛围下室温搅拌过夜。抽滤, 滤液减压蒸去溶剂, 得白色固体 (1.20g, 97.0%)。

[0332] MS (ESI, pos. ion) m/z: 194.1 (M+1).

[0333] 步骤 4) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(4-(3-氧代吗啉基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0334] 向微波管中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (350mg, 1.12mmol), 4-(4-羟基苯基) 吗啉-3-酮 (260mg, 1.35mmol), 碘化亚铜 (43mg, 0.226mmol), 碳酸铯 (914mg, 2.81mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 和 (1R, 2R)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-二甲基-1,2-环己二胺 (72  $\mu$ L, 0.45mmol), 在氮气保护下加热至 220°C, 微波反应 30 分钟。冷却至室温, 加入水 (10mL) 淬灭反应, 用 2M 的稀盐酸调至 pH = 3, 乙酸乙酯 (20mL) 萃取。有机相依次用水 (10mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (263mg, 55.3%)。

[0335] MS (ESI, pos. ion) m/z: 424.9 (M+1).

[0336] 步骤 5) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(4-(3-氧代吗啉基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基) 乙酸

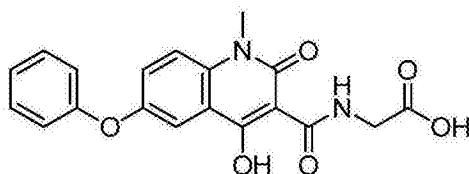
[0337] 将 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(4-(3-氧代吗啉基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (263mg, 0.62mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加入甘氨酸钠 (120mg, 1.24mmol), 氮气保护下, 加热至 130°C 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 用 1M 的盐酸调至 pH = 1, 乙酸乙酯 (30mL  $\times$  2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (35mg, 12.1%)。

[0338] MS (ESI, neg. ion) ; m/z: 466.1 (M-1) ;

[0339] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMF-d<sub>7</sub>)  $\delta$  (ppm) : 10.68 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.1Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.3Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.2Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 2H), 3.67 (s, 3H).

[0340] 实施例 5 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基) 乙酸

[0341]



[0342] 步骤 1) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0343] 向微波管中依次加入 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (250mg, 0.801mmol), 苯酚 (91mg, 0.967mmol), 碘化亚铜 (31mg, 0.163mmol), 碳酸铯 (653mg, 2.00mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 和 (1R, 2R)-N<sup>1</sup>, N<sup>2</sup>-二甲基-1,2-环己二胺 (51  $\mu$ L, 0.32mmol), 在氮气保护下加热至 220°C, 微波反应 15 分钟。冷至室温, 加入水

(10mL) 淬灭,用 2M 的稀盐酸调至 pH = 3, 乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取,合并有机相,依次用水 (10mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 2/3),得黄色固体 (97mg, 37.23%)。

[0344] MS(ESI, pos. ion)m/z:326.0(M+1).

[0345] 步骤 2) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

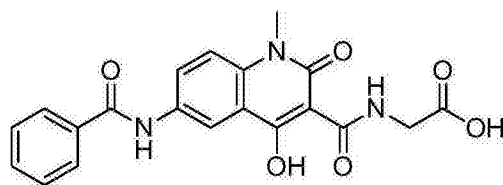
[0346] 将 4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (97mg, 0.298mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (15mL) 中,加入甘氨酸钠 (60mg, 0.618mmol),氮气保护下,加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷至室温,减压蒸去溶剂,用 1M 的盐酸调至 pH = 1,乙酸乙酯 (15mL×2) 萃取。合并有机相,饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得淡黄色固体 (36.2mg, 33.0%)。

[0347] MS(ESI, neg. ion)m/z:367.1(M-1);

[0348] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):12.92(s, 1H), 10.59(s, 1H), 7.69(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.60-7.48(m, 2H), 7.44(t, J = 7.7Hz, 2H), 7.20(t, J = 7.3Hz, 1H), 7.09(d, J = 7.9Hz, 2H), 4.13(d, J = 5.4Hz, 2H), 3.65(s, 3H).

[0349] 实施例 6 2-(6-苯甲酰氨基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0350]



[0351] 步骤 1) 6-苯甲酰氨基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0352] 向微波管中依次加入 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (300mg, 0.961mmol), 苯甲酰胺 (140mg, 1.16mmol), 碘化亚铜 (37mg, 0.194mmol), 碳酸铯 (783mg, 2.40mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 和 (1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基-1,2-环己二胺 (61 μL, 0.38mmol),在氮气保护下加热至 220℃,微波反应 15 分钟。冷至室温,加入水 (10mL) 淬灭,用 2M 的稀盐酸调至 pH = 3,乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取,合并有机相,依次用水 (10mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得黄色固体 (178mg, 52.57%)。

[0353] MS(ESI, pos. ion)m/z:353.0(M+1).

[0354] 步骤 2) 2-(6-苯甲酰氨基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

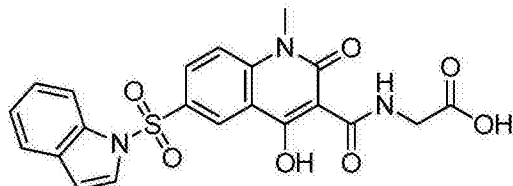
[0355] 将 6-苯甲酰氨基-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (178mg, 0.505mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (15mL) 中,加入甘氨酸钠 (99mg, 1.02mmol),氮气保护下,加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷至室温,减压蒸去溶剂,用 1M 的盐酸调至 pH = 1,乙酸乙酯 (15mL×2) 萃取。合并有机相,饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得淡黄色固体 (66mg, 33.04%)。

[0356] MS(ESI, neg. ion)m/z:394.2(M-1);

[0357]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMF- $d_7$ )  $\delta$  (ppm): 10.84 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.80 (d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 1H), 8.36 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 8.14 (d,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (ddd,  $J = 23.9, 19.3, 8.1\text{Hz}$ , 4H), 4.32 (d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 2H), 3.75 (s, 3H).

[0358] 实施例 7 2-(6-((1H-吡啶-1-基)磺酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0359]



[0360] 步骤 1) 1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0361] 在氮气保护下,往三口圆底烧瓶中依次加入氢化钠 (885mg, 22.13mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (40mL), 冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 加入 1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (3.00g, 18.39mmol)。室温下搅拌 1 小时,滴加碘甲烷 (1.26mL, 20.2mmol), 室温下继续搅拌 16 小时。反应液倾倒至冰水 (50mL) 中,过滤,滤饼依次用水、乙醚洗涤,烘干,得棕色固体 (1.21g, 37.1%)。

[0362] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 178.1 (M+1).

[0363] 步骤 2) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0364] 搅拌下,将叔丁醇钠 (2.17g, 22.6mmol) 和丙二酸二甲酯 (2.6mL, 23.0mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液加入到 1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (2.00g, 11.29mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中,氮气保护下,加热至  $100^\circ\text{C}$  搅拌 2 小时。冷却至室温,减压蒸去溶剂,加入稀盐酸调至  $\text{pH} = 5$ ,用二氯甲烷 (20mL $\times$ 2) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤 (20mL),无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯/石油醚 (v/v) = 3/2),得淡黄色固体 (1.20g, 46.0%)。

[0365] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 234.1 (M+1).

[0366] 步骤 3) 6-(氯磺酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0367] 向圆底烧瓶中加入 4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 2.14mmol) 和氯磺酸 (10mL, 148.9mmol), 在氮气保护下加热至  $60^\circ\text{C}$  搅拌过夜。冷却至室温,往体系中加入二氯亚砷 (15mL, 205mmol), 室温下继续搅拌 24 小时。反应完毕,反应液倾倒入冰水中 (10g), 乙酸乙酯 (50mL $\times$ 2) 萃取,合并有机相,依次用水 (20mL)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得棕色固体 (436mg, 61.31%)。

[0368] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 331.9 (M+1).

[0369] 步骤 4) 6-((1H-吡啶-1-基)磺酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0370] 向 1H-吡啶 (137mg, 1.17mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中依次加入四丁基硫酸氢铵 (34mg, 0.10mmol), 50%的氢氧化钾水溶液 (6mL) 和 6-(氯磺酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (316mg, 0.953mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液, 室温下搅拌 4 小时,加入水 (20mL), 乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取,合并有机相,依次用水 (50mL $\times$ 2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得淡红色固体 (130mg, 33.1%)。

[0371] MS(ESI, pos. ion)m/z:413.1(M+1).

[0372] 步骤5) 2-(6-((1H-吡啶-1-基)磺酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

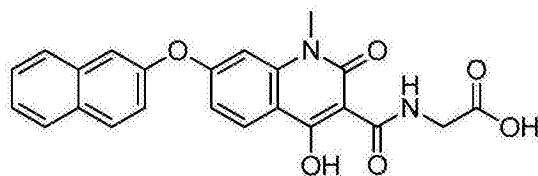
[0373] 将 6-((1H-吡啶-1-基)磺酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (130mg, 0.315mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加入甘氨酸钠 (92mg, 0.948mmol), 氮气保护下加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 用 1M 的盐酸调至 pH = 1, 乙酸乙酯 (15mL×2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (80mg, 55.7%)。

[0374] MS(ESI, neg. ion)m/z:454.2(M-1);

[0375] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.31(t, J = 5.1Hz, 1H), 8.51(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.23(dd, J = 9.1, 2.3Hz, 1H), 7.98(d, J = 8.3Hz, 1H), 7.89(d, J = 3.7Hz, 1H), 7.72(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.60(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.37(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.25(t, J = 7.5Hz, 1H), 6.87(d, J = 3.2Hz, 1H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.56(s, 3H)。

[0376] 实施例 8 2-(4-羟基-1-甲基-7-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0377]



[0378] 步骤1) 4-羟基-1-甲基-7-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0379] 氮气保护下, 向两口圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、2-萘酚 (0.55g, 3.80mmol)、碳酸铯 (2.60g, 8.00mmol)、碘化亚铜 (0.12g, 0.63mmol)、(1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基-1,2-环己二胺 (182 μL, 1.15mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL), 加热至 150℃ 搅拌 6 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 用 2M 的稀盐酸酸化至 pH = 3, 用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (20mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得黄色固体 (180mg, 15.0%)。

[0380] MS(ESI, pos. ion)m/z:376.9(M+1).

[0381] 步骤2) 2-(4-羟基-1-甲基-7-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

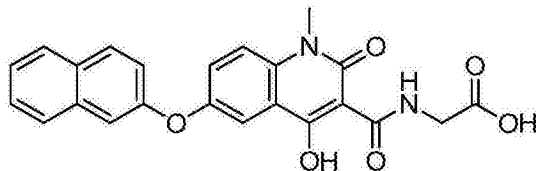
[0382] 将 4-羟基-1-甲基-7-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (200mg, 0.533mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中, 加入甘氨酸钠 (100mg, 1.033mmol), 氮气保护下, 加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 用 1M 的盐酸调至 pH = 1, 乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取。合并有机相, 饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (200mg, 89.7%)。

[0383] MS(ESI, pos. ion)m/z:419.8(M+1);

[0384]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.47 (s, 1H), 8.07 (dd,  $J = 15.9, 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.98 (d,  $J = 7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.40 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (d,  $J = 2.9\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (s, 3H).

[0385] 实施例 9 2-(4-羟基-1-甲基-6-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0386]



[0387] 步骤 1) 4-羟基-1-甲基-6-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0388] 氮气保护下, 向两口圆底烧瓶中依次加入 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.50g, 4.80mmol)、2-萘酚 (0.83g, 5.80mmol)、碳酸铯 (3.90g, 12.0mmol)、碘化亚铜 (0.18g, 0.95mmol)、(1R, 2R)- $N^1, N^2$ -二甲基-1,2-环己二胺 (300  $\mu\text{L}$ , 1.90mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL), 加热至 150 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 5 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 用 2M 的稀盐酸酸化至 pH = 3, 用乙酸乙酯 (40mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (20mL $\times$ 2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得黄色固体 (200mg, 11.0%)。

[0389] MS (ESI, pos. ion) m/z: 377.2 (M+1).

[0390] 步骤 2) 2-(4-羟基-1-甲基-6-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

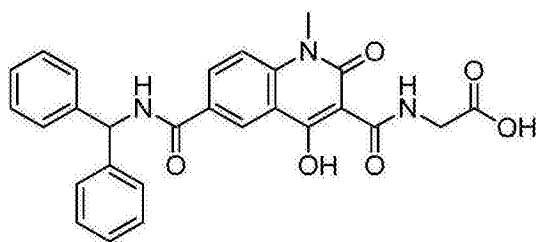
[0391] 将 4-羟基-1-甲基-6-(萘-2-基氧基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (200mg, 0.533mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中, 加入甘氨酸钠 (103mg, 1.06mmol), 氮气保护下, 加热至 130 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 用 1M 的盐酸调至 pH = 1, 乙酸乙酯 (20mL $\times$ 2) 萃取。合并有机相, 依次用水 (10mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得黄色固体 (90mg, 40.4%)。

[0392] MS (ESI, pos. ion) m/z: 419.15 (M+1);

[0393]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.59 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J = 9.2, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (d,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (dd,  $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (s, 3H).

[0394] 实施例 10 2-(6-(二苯甲基氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0395]



[0396] 步骤 1) 4-硝基苯基-1,3-二甲酸

[0397] 将 2,4-二甲基硝基苯 (15.0g, 99.2mmol) 溶于水 (500mL) 中, 缓慢加入高锰酸钾 (78.5g, 497mmol), 加热至 100℃ 搅拌 30 小时。冷却至室温, 用硅藻土过滤, 收集滤液, 用 2M 的稀盐酸调至 pH = 4, 有固体析出, 过滤, 滤饼用水洗涤, 真空干燥, 得白色固体 (11.2g, 53.5%)。

[0398] MS(ESI, neg. ion)m/z:421.1(2M-1).

[0399] 步骤 2) 4-硝基间苯二甲酸二甲酯

[0400] 将 4-硝基苯基-1,3-二甲酸 (10.0g, 47.4mmol) 溶于甲醇 (60mL) 中, 在 0℃ 下, 缓慢滴加浓硫酸 (10mL), 滴加完毕后, 升温至 90℃ 搅拌 8 小时。冷至室温, 将反应液倒入冰水中, 析出固体, 过滤, 滤饼用甲醇洗涤, 真空干燥, 得白色固体 (7.52g, 66.4%)。

[0401] MS(ESI, pos. ion)m/z:240.0(M+1).

[0402] 步骤 3) 3-(甲氧基甲酰基)-4-硝基苯甲酸

[0403] 将 4-硝基间苯二甲酸二甲酯 (500mg, 2.09mmol) 溶于甲醇 (20.0mL) 中, 加入氢氧化钠 (130mg, 3.25mmol) 的水 (3mL) 溶液。在 25℃ 下搅拌 30 分钟后, 用浓盐酸调至 pH = 4。减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (v/v) = 10/1), 得白色固体 (410mg, 87.1%)。

[0404] MS(ESI, neg. ion)m/z:223.90(M-1).

[0405] 步骤 4) 5-(二苯甲基氨基甲酰基)-2-硝基苯甲酸甲酯

[0406] 将 3-(甲氧基甲酰基)-4-硝基苯甲酸 (3.00g, 13.3mmol) 溶于氯化亚砷 (10.0mL) 中, 加热至 85℃ 搅拌 2 小时。减压蒸去溶剂后溶于二氯甲烷 (30.0mL) 中, 降温至 0℃, 依次加入二苯甲胺 (2.40g, 13.1mmol) 和三乙胺 (4.00mL, 30mmol), 升温至 25℃ 搅拌 4 小时。加入水 (50mL), 有固体析出, 过滤, 滤饼用水洗涤, 真空干燥, 得白色固体 (3.58g, 68.8%)。

[0407] MS(ESI, pos. ion)m/z:390.90(M+1).

[0408] 步骤 5) 2-氨基-5-(二苯甲基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

[0409] 将 5-(二苯甲基氨基甲酰基)-2-硝基苯甲酸甲酯 (3.58g, 9.17mmol) 溶于乙醇 (150mL) 中, 加入 10% 钯碳 (0.97g), 在氢气氛围下室温搅拌 24 小时。硅藻土过滤, 浓缩滤液, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得白色固体 (2.01g, 61.0%)。

[0410] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.25(M+1);

[0411] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):9.03(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.37(d, J = 2.1Hz, 1H), 7.87(dd, J = 8.8, 2.1Hz, 1H), 7.34(d, J = 4.3Hz, 8H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.07(s, 2H), 6.80(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.39(d, J = 8.7Hz, 1H), 3.82(s, 3H).

[0412] 步骤 6) 2-氨基-5-(二苯甲基氨基甲酰基)苯甲酸

[0413] 将 2-氨基-5-(二苯甲基氨基甲酰基)苯甲酸甲酯 (2.00g, 5.50mmol) 溶于甲醇 (100mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.890g, 22.3mmol) 的水 (5mL) 溶液, 加热至 80℃ 搅拌 4 小时。

冷却室温,用 2M 的稀盐酸调至 pH = 4,减压蒸去部分溶剂,过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥,得白色固体 (1.72g, 89.0%)。

[0414] MS(ESI, pos. ion)m/z:346.95(M+1).

[0415] 步骤 7)N-二苯甲基-2,4-二氧化代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-甲酰胺

[0416] 将 2-氨基-5-(二苯甲基氨基甲酰基)苯甲酸 (1.16g, 3.35mmol) 溶于四氢呋喃 (40mL) 中,加入三光气 (0.497g, 1.67mmol),然后加热至 70℃ 搅拌 24 小时。冷至室温,加入水 (40mL) 淬灭反应,用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得黄色固体 (1.19g, 95.4%)。

[0417] MS(ESI, pos. ion)m/z:373.20(M+1).

[0418] 步骤 8)5-(二苯甲基氨基甲酰基)-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯

[0419] 向三口烧瓶中依次加入碳酸钾 (0.290g, 2.10mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5.00mL),降温至 0℃,加入 N-二苯甲基-2,4-二氧化代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-甲酰胺 (100mg, 0.269mmol),室温下搅拌 1 小时,加入碘甲烷 (20.0 μL, 0.321mmol),继续搅拌 24 小时。加入水 (20mL),有固体析出,过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥,得白色固体 (40.0mg, 39.8%)。

[0420] MS(ESI, pos. ion)m/z:374.95(M+1);

[0421] <sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):9.09(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.46(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.05(dd, J = 8.9, 2.0Hz, 1H), 7.90(d, J = 4.9Hz, 1H), 7.35(d, J = 4.3Hz, 8H), 7.27(dd, J = 8.3, 4.5Hz, 2H), 6.77(d, J = 9.0Hz, 1H), 6.41(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.91(d, J = 5.0Hz, 3H).

[0422] 步骤 9)5-(二苯甲基氨基甲酰基)-2-(甲基氨基)苯甲酸

[0423] 将 5-(二苯甲基氨基甲酰基)-2-(甲基氨基)苯甲酸甲酯 (40.0mg, 0.107mmol) 溶于甲醇 (10mL) 中,加入氢氧化锂 (100mg, 4.18mmol) 的水 (1mL) 溶液,加热至 70℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温,用 2M 的稀盐酸调至 pH = 4,有固体析出,过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥,得黄色固体 (35.0mg, 90.9%)。

[0424] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.25(M+1).

[0425] 步骤 10)N-二苯甲基-1-甲基-2,4-二氧化代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-甲酰胺

[0426] 将 5-(二苯甲基氨基甲酰基)-2-(甲基氨基)苯甲酸 (0.720g, 1.98mmol) 溶于四氢呋喃 (30mL) 中,加入三光气 (0.420g, 1.40mmol),加热至 75℃ 搅拌 10 小时。冷却至室温,将反应液倒入冰水中,有固体析出,过滤,滤饼用甲醇洗涤,真空干燥,得白色固体 (0.720g, 93.5%)。

[0427] MS(ESI, pos. ion)m/z:386.9(M+1).

[0428] 步骤 11)6-(二苯甲基氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0429] 将 N-二苯甲基-1-甲基-2,4-二氧化代-2,4-二氢-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-6-甲酰胺 (386mg, 0.999mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中,加入叔丁醇钠 (192mg, 2.00mmol) 和丙二酸二甲酯 (230 μL, 2.01mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 溶

液,加热至 100℃ 搅拌 3 小时。加入水 (20mL),用 2M 的稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取。合并有机相,依次用水 (20mL×2)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得白色固体 (320mg, 72.39%)。

[0430] MS(ESI, pos. ion)m/z:443.25(M+1).

[0431] 步骤 12) 2-(6-(二苯甲基氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)氨基乙酸

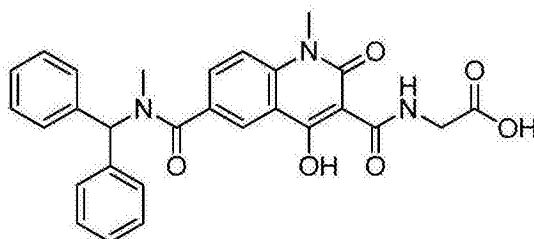
[0432] 将 6-(二苯甲基氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (300mg, 0.678mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.197g, 2.03mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (15mL) 中,加热至回流搅拌 3 小时。冷至室温,过滤,将滤饼溶于水 (10mL) 中,用 2M 的稀盐酸调至 pH = 4,过滤,滤饼用水洗涤,干燥得白色固体 (150mg, 45.6%)。

[0433] MS(ESI, pos. ion)m/z:485.8(M+1);

[0434] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.50(d, J = 5.4Hz, 1H), 9.58(d, J = 8.7Hz, 1H), 8.73(d, J = 1.7Hz, 1H), 8.34(dd, J = 8.9, 1.9Hz, 1H), 7.71(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.42-7.33(m, 8H), 7.28(t, J = 6.4Hz, 2H), 6.46(d, J = 8.6Hz, 1H), 4.15(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.67(s, 3H).

[0435] 实施例 11 2-(6-(二苯甲基(甲基)氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0436]



[0437] 步骤 1) 6-(二苯甲基(甲基)氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0438] 氮气保护下,向双口瓶中加入 6-(二苯甲基氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (350mg, 0.791mmol), N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 和氢氧化钠 (75mg, 3.1mmol), 室温搅拌 1 小时,往溶液中滴加碘甲烷 (100 μL, 1.61mmol), 滴加完毕,室温下继续搅拌 24 小时。向反应液中加水 (10mL) 淬灭,析出白色沉淀,过滤,滤饼真空干燥,得白色固体 (210mg, 58.2%)。

[0439] MS(ESI, pos. ion)m/z:457.3(M+1).

[0440] 步骤 2) 2-(6-(二苯甲基(甲基)氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

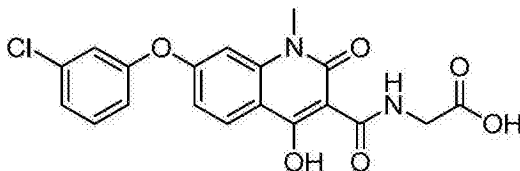
[0441] 在单口瓶中加入 6-(二苯甲基(甲基)氨基甲酰基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (200mg, 0.438mmol), 甘氨酸单钠盐 (130mg, 1.34mmol) 和乙二醇单甲醚 (10mL), 在氮气保护下加热至 130℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温,抽滤,滤饼加水 (20mL) 溶解,用 2M 稀盐酸调至 pH = 4,过滤,滤饼真空干燥,得灰白色固体 (130mg, 59.4%)。

[0442] MS(ESI, neg. ion)m/z:498.25(M-1);

[0443]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.49 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (dt,  $J = 38.7, 7.4\text{Hz}$ , 6H), 7.21 (s, 5H), 4.14 (d,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.65 (s, 3H), 2.76 (s, 3H).

[0444] 实施例 12 2-(7-(3-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0445]



[0446] 步骤 1) 7-(3-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0447] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、3-氯苯酚 (0.536g, 4.17mmol)、碘化亚铜 (0.123g, 0.646mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.100g, 0.970mmol)、碳酸铯 (2.61g, 8.01mmol) 和二甲亚砜 (20mL),加热至 140 $^{\circ}\text{C}$  搅拌 20 小时。冷至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL $\times$ 2)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (70.99g, 85.9%)。

[0448] MS (ESI, pos. ion) m/z: 359.8 (M+1).

[0449] 步骤 2) 2-(7-(3-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

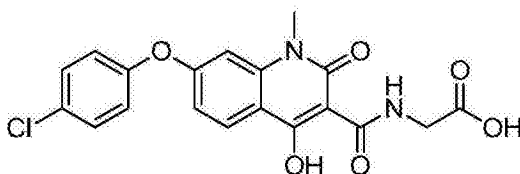
[0450] 将 7-(3-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.99g, 2.75mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.534g, 5.50mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (50mL) 中,加热至回流搅拌 1 小时。冷至室温,减压蒸去溶剂,加水 (20mL),用 1M 的稀盐酸调至 pH = 3,过滤,滤饼用水洗涤,干燥,重结晶 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/3),得白色固体 (0.750g, 67.7%)。

[0451] MS (ESI, pos. ion) m/z: 402.8 (M+1);

[0452]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.47 (s, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (d,  $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (dd,  $J = 8.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94 (dd,  $J = 8.9, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.03 (d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.56 (s, 3H).

[0453] 实施例 13 2-(7-(4-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0454]



[0455] 步骤 1) 7-(4-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0456] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.268g, 2.08mmol)、4-氯苯酚 (0.268g, 2.08mmol)、碘化亚铜 (0.062g, 0.33mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.050g, 0.48mmol)、碳酸铯 (1.30g, 3.99mmol) 和二甲基亚砜 (20mL),加热至 140℃ 搅拌 18 小时。冷至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (50mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (0.250g, 43.4%)。

[0457] 步骤 2) 2-(7-(4-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

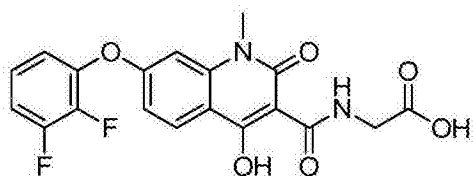
[0458] 将 7-(4-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.250g, 0.695mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.134g, 1.38mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中,加热至回流搅拌 2 小时。冷至室温,减压蒸去溶剂,加水 (20mL),用 1M 的稀盐酸调至 pH = 3,过滤,滤饼用水洗涤,干燥后重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3),得白色固体 (0.120g, 42.9%)。

[0459] MS(ESI, pos. ion)m/z:403.2(M+1);

[0460] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.48(s, 1H), 8.08(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.52(d, J = 8.6Hz, 2H), 7.31 - 7.07(m, 3H), 6.91(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.89(d, J = 4.6Hz, 2H), 3.54(s, 3H).

[0461] 实施例 14 2-(7-(2,3-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0462]



[0463] 步骤 1) 7-(2,3-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0464] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、2,3-二氟苯酚 (271mg, 2.08mmol)、碘化亚铜 (61mg, 0.320mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (50mg, 0.485mmol)、碳酸铯 (1.30g, 3.99mmol) 和二甲基亚砜 (20mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL×2)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 2/1),得白色固体 (310mg, 53.6%)。

[0465] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.9(M+1).

[0466] 步骤 2) 2-(7-(2,3-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

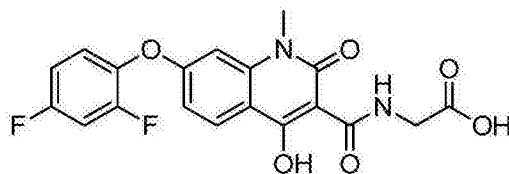
[0467] 将 7-(2,3-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (310mg, 0.858mmol) 和甘氨酸单钠盐 (170mg, 1.75mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (30mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温, 减压蒸馏去除溶剂, 剩余固体加水 (30mL) 溶解, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (30mL×2)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 制备色谱纯化, 得白色固体 (22mg, 6.09%)。

[0468] MS(ESI, pos. ion)m/z:404.8(M+1);

[0469] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.47(s, 1H), 8.10(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.46 - 7.25(m, 3H), 7.19(t, J = 7.7Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.9, 2.0Hz, 1H), 4.12(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.57(s, 3H).

[0470] 实施例 15 2-(7-(2,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0471]



[0472] 步骤 1) 7-(2,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0473] 氮气保护下, 向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.00g, 6.41mmol)、2,4-二氟苯酚 (1.25g, 9.61mmol)、碘化亚铜 (0.245g, 1.29mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.200g, 1.94mmol)、碳酸铯 (5.22g, 16.0mmol) 和二甲基亚砜 (40mL), 加热至 140℃ 搅拌 30 小时。冷至室温, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (50mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2), 得白色固体 (0.570g, 24.6%)。

[0474] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.8(M+1).

[0475] 步骤 2) 2-(7-(2,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

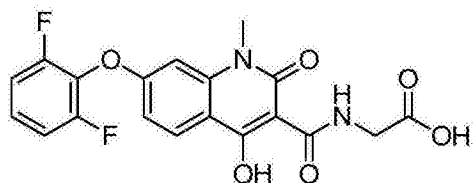
[0476] 将 7-(2,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.570g, 1.58mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.306g, 3.15mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加热至回流搅拌 1 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 加水 (20mL), 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 3, 过滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 用乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v = 1/3) 重结晶, 得白色固体 (0.330g, 51.7%)。

[0477] MS(ESI, neg. ion)m/z:403.1(M-1);

[0478] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):12.91(s, 1H), 10.45(t, J = 5.5Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.61 - 7.53(m, 1H), 7.48(td, J = 9.2, 5.7Hz, 1H), 7.22(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.17(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.86(dd, J = 8.9, 1.9Hz, 1H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.55(s, 3H).

[0479] 实施例 16 2-(7-(2,6-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0480]



[0481] 步骤 1) 2,6-二氟苯酚

[0482] 将 2,6-二氟苯甲醚 (4.00mL, 33.9mmol) 和碘化钠 (15.0g, 100mmol) 溶于乙腈 (50mL) 中, 加入三甲基氯硅烷 (8.80mL, 102mmol), 加热至 100℃ 反应 5 小时。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 加入水 (40mL), 用二氯甲烷 (30mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (40mL)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 6/1), 得黄色油状物 (2.2g, 50%)。

[0483]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.90 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.80 (m, 1H), 5.82 (s, 1H).

[0484] 步骤 2) 7-(2,6-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0485] 氮气保护下, 向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (4.00g, 12.8mmol)、2,6-二氟苯酚 (2.20g, 16.9mmol)、碘化亚铜 (1.00g, 5.25mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (900mg, 8.73mmol)、碳酸铯 (10.5g, 32.2mmol) 和二甲基亚砜 (100mL), 加热至 150℃ 搅拌 35 小时。冷却至室温, 用 1M 稀盐酸调至  $\text{pH} = 4$ , 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (50mL×2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 3/1) 得粗产品, 再经制备色谱纯化, 得白色固体 (440mg, 9.50%)。

[0486] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 361.9 (M+1).

[0487] 步骤 3) 2-(7-(2,6-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

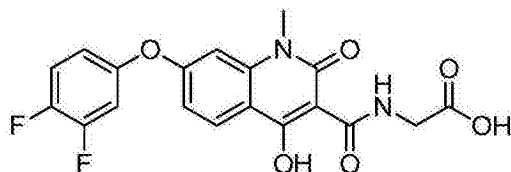
[0488] 将 7-(2,6-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (440mg, 1.22mmol) 和甘氨酸单钠盐 (240mg, 2.47mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (50mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 将滤饼溶于水 (20mL) 中, 用 1M 的稀盐酸调至  $\text{pH} = 4$ , 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得白色固体 (330mg, 67.02%)。

[0489] MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 404.8 (M+1);

[0490]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.46 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52 - 7.33 (m, 3H), 7.24 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (dd,  $J = 8.9, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 4.13 (d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.57 (s, 3H).

[0491] 实施例 17 2-(7-(3,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0492]



[0493] 步骤 1) 7-(3,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0494] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、3,4-二氟苯酚 (0.542g, 4.17mmol)、碘化亚铜 (0.123g, 0.646mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.100g, 0.970mmol)、碳酸铯 (2.61g, 8.01mmol) 和二甲基亚砷 (20mL),加热至 140℃ 搅拌 18 小时。冷却至室温,用 1M 稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (50mL×2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (0.544g, 47.0%)。

[0495] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.8(M+1).

[0496] 步骤 2) 2-(7-(3,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

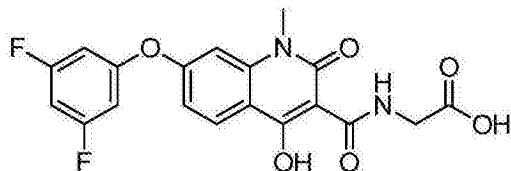
[0497] 将 7-(3,4-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.544g, 1.51mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.294g, 3.03mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中,加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温,减压蒸去溶剂,加入水 (20mL),用 1M 稀盐酸调至 pH = 3,过滤,滤饼用水洗涤,干燥后重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3),得白色固体 (0.110g, 18.1%)。

[0498] MS(ESI, pos. ion)m/z:404.8(M+1);

[0499]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 19.3, 9.4Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 1.6Hz, 1H), 4.12 (d, J = 5.4Hz, 2H), 3.55 (s, 3H).

[0500] 实施例 18 2-(7-(3,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0501]



[0502] 步骤 1) 7-(3,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0503] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、3,5-二氟苯酚 (271mg, 2.08mmol)、碘化亚铜 (61mg, 0.32mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (50mg, 0.485mmol)、碳酸铯 (1.30g, 4.00mmol) 和二甲基亚砷 (20mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷至室温,用 1M 稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (50mL×2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠

干燥。过滤，减压蒸馏去除溶剂，粗产品经柱层析纯化（石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 2/1），得白色固体 (350mg, 60.45%)。

[0504] MS(ESI, pos. ion)m/z:361.9(M+1).

[0505] 步骤2) 2-(7-(3,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

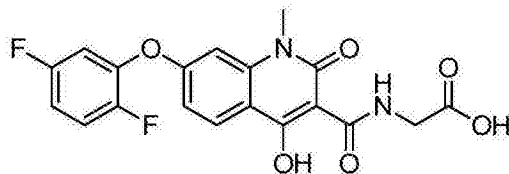
[0506] 将 7-(3,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (350mg, 0.969mmol) 和甘氨酸单钠盐 (200mg, 2.06mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (30mL) 中，加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温，减压蒸馏去除溶剂，加水 (30mL)，用 1M 稀盐酸调至 pH = 4，用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并有机相，依次用水 (50mL)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，减压蒸去溶剂，得白色固体 (172mg, 43.9%)。

[0507] MS(ESI, pos. ion)m/z:404.8(M+1) ;

[0508] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.48(t, J = 5.2Hz, 1H), 8.13(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.32(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.13(tt, J = 9.3, 2.2Hz, 1H), 7.05(dd, J = 8.8, 2.1Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.2, 2.0Hz, 2H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.58(s, 3H).

[0509] 实施例 19 2-(7-(2,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0510]



[0511] 步骤 1) 7-(2,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0512] 在氮气氛围下，向三口烧瓶中依次加入 2,5-二氟苯酚 (1.25g, 9.61mmol)、7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.00g, 6.41mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.20g, 1.94mmol)、碘化亚铜 (0.245g, 1.29mmol)、碳酸铯 (5.22g, 16.0mmol) 和二甲基亚砜 (40mL)，加热至 140℃ 搅拌 30 小时。冷却至室温，用 1M 盐酸调酸 pH = 3，加入水 (60mL)，用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相，依次用水 (30mL×2) 和饱和食盐水 (50mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，减压蒸馏去除溶剂，粗产品经柱层析纯化（石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2），得白色固体 (500mg, 21.6%)。

[0513] MS(ESI, pos. ion)m/z:362.1(M+1).

[0514] 步骤 2) 2-(7-(2,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

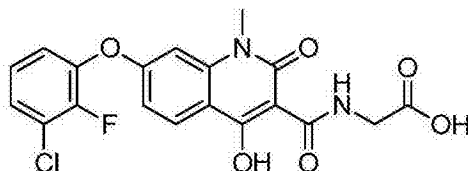
[0515] 向 7-(2,5-二氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.500g, 1.38mmol) 的乙二醇单甲醚 (20mL) 溶液中加入甘氨酸单钠盐 (0.268g, 2.76mmol)，加热至 130℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温，减压蒸馏去除溶剂，加入水 (20mL) 溶解，用 1M 稀盐酸酸化至 pH = 3。过滤，滤饼用水洗涤，干燥后重结晶（乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3），得白色固体 (200mg, 40.0%)。

[0516] MS(ESI, neg. ion)m/z:403.15(M-1).

[0517]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.47(s, 1H), 8.10(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.60 - 7.48(m,  $J = 9.8, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 - 7.31(m, 1H), 7.27 - 7.15(m, 2H), 6.95(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.12(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.57(s, 3H).

[0518] 实施例 20 2-(7-(3-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0519]



[0520] 步骤 1) 7-(3-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0521] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(2.00g, 6.41mmol)、3-氯-2-氟苯酚(1.50g, 10.2mmol)、碘化亚铜(490mg, 2.57mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(400mg, 3.88mmol)、碳酸铯(5.2g, 16.0mmol)和二甲基亚砜(50mL),加热至 150°C 搅拌 30 小时。冷却至室温,加入水(50mL),用 1M 的稀盐酸调至  $\text{pH} = 4$ ,用乙酸乙酯(30mL $\times$ 3)萃取,合并有机相,依次用水(20mL $\times$ 2)、饱和食盐水(40mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v) = 4/1)后,再经制备色谱纯化,得白色固体(550mg, 22.7%)。

[0522] MS(ESI, pos. ion)m/z: 378.1(M+1).

[0523] 步骤 2) 2-(7-(3-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

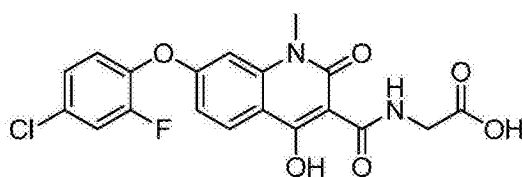
[0524] 将 7-(3-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(550mg, 1.46mmol)和甘氨酸单钠盐(290mg, 2.99mmol)溶于乙二醇单甲醚(20mL)中,加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,将滤饼溶于水(20mL)中,用 1M 的稀盐酸调至  $\text{pH} = 4$ 。过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,干燥,得白色固体(350mg, 57.1%)。

[0525] MS(ESI, pos. ion)m/z: 420.8(M+1);

[0526]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.92(s, 1H), 10.47(t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 8.09(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.58 - 7.49(m, 1H), 7.40 - 7.26(m, 3H), 6.94(dd,  $J = 8.9, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 4.13(d,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.57(s, 3H).

[0527] 实施例 21 2-(7-(4-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0528]



[0529] 步骤 1) 7-(4-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0530] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、4-氯-2-氟苯酚 (353mg, 2.41mmol)、碘化亚铜 (61mg, 0.32mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (67mg, 0.65mmol)、碳酸铯 (1.3g, 4.0mmol) 和二甲基亚砷 (15mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷却至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/1),得淡黄色固体 (130mg, 21.5%)。

[0531] MS(ESI, pos. ion)m/z:378.1(M+1).

[0532] 步骤 2) 2-(7-(4-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

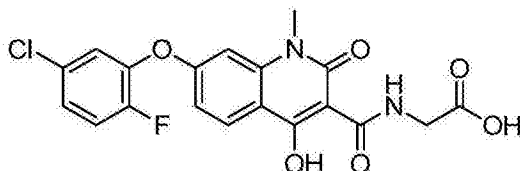
[0533] 将 7-(4-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (132mg, 0.349mmol) 和甘氨酸单钠盐 (102mg, 1.05mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (25mL) 中,加热至回流搅拌 3 小时。冷至室温,减压蒸馏去除溶剂,加水 (10mL) 溶解,用 1M 稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,得淡黄色固体 (40mg, 27.2%)。

[0534] MS(ESI, pos. ion)m/z:421.2(M+1);

[0535] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.90 (s, 1H), 10.46 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.22 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.94 - 6.85 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.56 (s, 3H).

[0536] 实施例 22 2-(7-(5-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0537]



[0538] 步骤 1) 7-(5-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0539] 氮气保护下,向圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.0g, 6.4mmol)、5-氯-2-氟苯酚 (1.00mL, 9.61mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (200mg, 1.94mmol)、碘化亚铜 (250mg, 1.31mmol)、碳酸铯 (5.20g, 16.0mmol) 和二甲基亚砷 (100mL),加热至 140℃ 热搅拌 30 小时。冷却至室温,加入水 (50mL),用 1M 盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯萃取 (50mL×3),依次用水 (50mL)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1),得白色固体 (400mg, 17.0%)。

[0540] MS(ESI, pos. ion)m/z:378.1(M+1).

[0541] 步骤 2) 2-(7-(5-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0542] 将 7-(5-氯-2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸

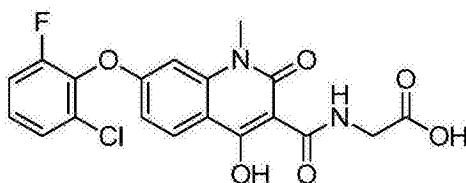
甲酯 (400mg, 1.06mmol) 和甘氨酸单钠盐 (210mg, 2.16mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 将滤饼溶于水 (20mL) 中, 用 1M 稀盐酸调至 pH = 4。过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得白色固体 (290mg, 65.1%)。

[0543] MS(ESI, pos. ion)m/z:420.8(M+1);

[0544]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.96 (s, 1H), 10.47 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.27 (d, J = 1.9Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 1.9Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0545] 实施例 23 2-(7-(2-氯-6-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0546]



[0547] 步骤 1) 7-(2-氯-6-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0548] 氮气保护下, 向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (4.00g, 12.8mmol)、2-氯-6-氟苯酚 (2.50g, 17.1mmol)、碘化亚铜 (1.00g, 5.25mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (900mg, 8.73mmol)、碳酸铯 (10.5g, 32.2mmol) 和二甲基亚砜 (20mL), 加热至 150°C 搅拌 35 小时。冷却至室温, 加入水 (60mL), 用 1M 稀盐酸调至 pH = 4, 用乙酸乙酯 (50mL  $\times$  3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (50mL  $\times$  2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品依次经柱层析 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 4/1)、制备色谱纯化, 得白色固体 (100mg, 2.07%)。

[0549] MS(ESI, pos. ion)m/z:378.1(M+1).

[0550] 步骤 2) 2-(7-(2-氯-6-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

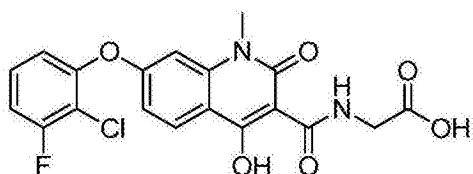
[0551] 将 7-(2-氯-6-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (100mg, 0.26mmol) 和甘氨酸单钠盐 (50mg, 0.51mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 将滤饼溶于水 (20mL) 中, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得白色固体 (60mg, 53.9%)。

[0552] MS(ESI, pos. ion)m/z:420.8(M+1);

[0553]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.92 (s, 1H), 10.46 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.63 - 7.41 (m, 3H), 7.23 (d, J = 2.1Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.9, 2.0Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0554] 实施例 24 2-(7-(2-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0555]



[0556] 步骤1) 7-(2-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0557] 在氮气氛围下,向三口烧瓶中依次加入 2-氯-3-氟苯酚 (1.41g, 9.62mmol)、7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.00g, 6.41mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (400mg, 3.88mmol)、碘化亚铜 (490mg, 2.57mmol)、碳酸铯 (5.22g, 16.0mmol) 和二甲基亚砜 (15mL),加热至 140℃ 搅拌 24 小时。冷却至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 3,用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL×2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得红色固体 (240mg, 10.0%)。

[0558] 步骤2) 2-(7-(2-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

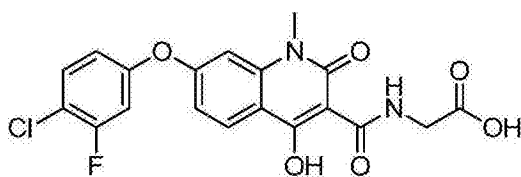
[0559] 向 7-(2-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (240mg, 0.635mmol) 的乙二醇单甲醚 (25mL) 溶液中加入甘氨酸单钠盐 (320mg, 3.30mmol),加热至 130℃ 搅拌 3 小时。减压蒸去溶剂,加入水 (15mL) 溶解,用 1M 稀盐酸酸化至 pH = 3。用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水 (45mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,得粉红色固体 (250.6mg, 93.8%)。

[0560] MS (ESI, pos. ion) m/z: 420.8 (M+1);

[0561] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.46 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 1H), 7.38 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.93 - 6.80 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.57 (s, 3H).

[0562] 实施例 25 2-(7-(4-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0563]



[0564] 步骤1) 7-(4-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0565] 氮气保护下,向三口烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、4-氯-3-氟苯酚 (305mg, 2.08mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (50mg, 0.485mmol)、碘化亚铜 (61mg, 0.320mmol)、碳酸铯 (1.30g, 3.99mmol) 和二甲基亚砜 (20mL),加热至 140℃ 反应 20 小时。冷却至室温,向反应液中加入水 (20mL),混合液用乙酸乙酯萃取 (20mL×3),合并有机相,依次用水 (30mL)、饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) =

2/1), 得白色固体 (400mg, 66.2%)。

[0566] MS(ESI, pos. ion)m/z:378.1(M+1).

[0567] 步骤 2) 2-(7-(4-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

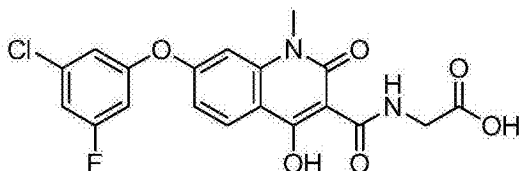
[0568] 将 7-(4-氯-3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (400mg, 1.06mmol) 溶解于乙二醇单甲醚 (30mL) 中, 加入甘氨酸钠 (200mg, 2.06mmol), 加热至回流反应 2 小时。冷却至室温, 减压蒸馏去除溶剂, 剩余部分溶解于水 (30mL) 中, 水相用乙酸乙酯 (50mL×2) 洗涤, 用 1M 盐酸酸化至 pH = 4, 过滤, 滤饼用水洗涤, 烘干, 得白色固体 (15mg, 3.37%)。

[0569] MS(ESI, pos. ion)m/z:420.8(M+1);

[0570] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):12.93(s, 1H), 10.47(s, 1H), 8.10(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.67(t, J = 8.7Hz, 1H), 7.37(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.04(dd, J = 21.6, 8.5Hz, 2H), 4.13(d, J = 5.4Hz, 2H), 3.57(s, 3H).

[0571] 实施例 26 2-(7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0572]



[0573] 步骤 1) 7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0574] 氮气保护下, 依次向双口瓶中加入 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.80g, 5.77mmol)、碳酸铯 (3.80g, 12.0mmol)、碘化亚铜 (440mg, 2.30mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (360mg, 3.50mmol)、3-氯-5-氟苯酚 (850mg, 5.80mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL), 加热至 140℃ 搅拌 38 小时。反应液冷却至室温, 加水 (30mL) 稀释, 用 2M 盐酸调节 pH = 5, 用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 粗产物经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 3/1), 得红色油状物 (650mg, 29.8%)。

[0575] MS(ESI, pos. ion)m/z:378.2(M+1).

[0576] 步骤 2) 2-(7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0577] 在单口瓶中加入 7-(3-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.397mmol)、甘氨酸单钠盐 (192mg, 1.98mmol) 和乙二醇单甲醚 (10mL), 在氮气保护下加热至 130℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温, 抽滤, 滤饼用水 (30mL) 溶解, 再用 2M 盐酸酸化至 pH = 4, 过滤, 滤饼真空干燥, 得灰白色固体 (95mg, 56.9%)。

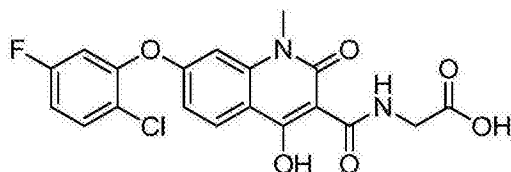
[0578] MS(ESI, neg. ion)m/z:419.10(M-1);

[0579] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.48(s, 1H), 8.12(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.39 - 7.25(m, 2H), 7.20 - 7.08(m, 2H), 7.04(dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 4.13(d, J =

5. 5Hz, 2H), 3. 58 (s, 3H).

[0580] 实施例 27 2-(7-(2-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0581]



[0582] 步骤 1) 7-(2-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0583] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.00g, 6.41mmol)、2-氯-5-氟苯酚 (1.41g, 9.61mmol)、碘化亚铜 (0.245g, 1.29mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.20g, 1.94mmol)、碳酸铯 (5.22g, 16.0mmol) 和二甲基亚砜 (40mL),加热至 140℃ 搅拌 30 小时。冷却至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (20mL×2)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (190mg, 7.85%)。

[0584] MS (ESI, pos. ion) m/z: 362.1 (M+1).

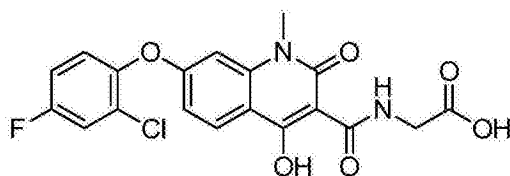
[0585] 步骤 2) 2-(7-(2-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0586] 将 7-(2-氯-5-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.190g, 0.503mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.100g, 1.03mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中,加热至回流搅拌 1 小时。冷却至室温,减压蒸去溶剂,加水 (20mL),用 1M 的稀盐酸调至 pH = 3,过滤,滤饼用水洗涤,干燥后重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3),得白色固体 (200mg, 40.0%)。

[0587] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.92 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.9, 5.9Hz, 1H), 7.31 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 12.6, 3.9Hz, 2H), 6.88 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.4Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0588] 实施例 28 2-(7-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0589]



[0590] 步骤 1) 7-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0591] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、2-氯-4-氟苯酚 (0.60mL, 5.50mmol)、碘化亚铜

(130mg, 0.683mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(100mg, 0.970mmol)、碳酸铯(2.60g, 7.98mmol)和二甲基亚砜(100mL),加热至140℃搅拌20小时。冷却至室温,用1M稀盐酸调至pH=4,用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机相,依次用水(50mL×2)、饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=4/1),得白色固体(730mg, 60.3%)。

[0592] MS(ESI, pos. ion)m/z:377.8(M+1).

[0593] 步骤2)2-(7-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

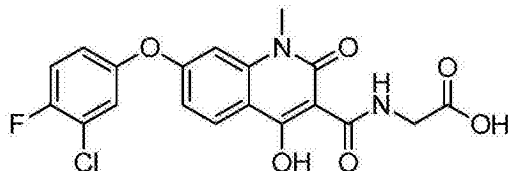
[0594] 将7-(2-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(730mg, 1.93mmol)和甘氨酸单钠盐(380mg, 3.92mmol)溶于乙二醇单甲醚(20mL)中,加热至回流搅拌2小时。冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,将滤饼溶于水(20mL)中,用1M的稀盐酸调至pH=4。过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤,干燥,得白色固体(325mg, 39.97%)。

[0595] MS(ESI, pos. ion)m/z:420.8(M+1);

[0596] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm):12.91(s, 1H), 10.46(t, J=5.5Hz, 1H), 8.07(d, J=8.9Hz, 1H), 7.72(dd, J=8.4, 2.9Hz, 1H), 7.44(dd, J=9.0, 5.3Hz, 1H), 7.36(td, J=8.6, 3.0Hz, 1H), 7.18(d, J=2.1Hz, 1H), 6.80(dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 4.13(d, J=5.6Hz, 2H), 3.56(s, 3H)。

[0597] 实施例29 2-(7-(3-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0598]



[0599] 步骤1)7-(3-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0600] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(500mg, 1.60mmol)、3-氯-4-氟苯酚(353mg, 2.41mmol)、碘化亚铜(61mg, 0.320mmol)、N,N-二甲基甘氨酸(67mg, 0.650mmol)、碳酸铯(1.3g, 4.0mmol)和二甲基亚砜(15mL),加热至140℃搅拌过夜。冷至室温,用1M稀盐酸调至pH=3,用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。合并有机相,依次用水(40mL×2)、饱和食盐水(50mL)洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯(v/v)=1/1),得淡黄色固体(320mg, 52.87%)。

[0601] MS(ESI, pos. ion)m/z:378.1(M+1).

[0602] 步骤2)2-(7-(3-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0603] 将7-(3-氯-4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯(320mg, 0.847mmol)和甘氨酸单钠盐(250mg, 2.58mmol)溶于乙二醇单甲醚(25mL)中,加热至回流搅拌3小时。冷至室温,减压蒸馏去除溶剂,加水(10mL)溶解,用1M稀盐酸

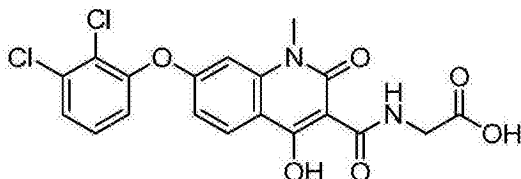
调至 pH = 3, 用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (30mL×2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 得淡黄色固体 (94.5mg, 26.5%)。

[0604] MS(ESI, pos. ion)m/z: 421.1 (M+1);

[0605] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.90 (s, 1H), 10.47 (d, J = 5.0Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.56 (s, 3H).

[0606] 实施例 30 2-(7-(2,3-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0607]



[0608] 步骤 1) 7-(2,3-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0609] 在双口瓶中加入 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.00g, 6.40mmol)、碳酸铯 (4.20g, 13.0mmol)、碘化亚铜 (0.49g, 2.60mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.40g, 3.90mmol)、2,3-二氯苯酚 (1.60g, 9.80mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL), 在氮气保护下加热至 140℃ 搅拌 28 小时。反应冷却至室温, 加水 (30mL) 淬灭, 用 2M 的盐酸调节 pH = 5, 乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产物经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得到粉红色固体 (600mg, 23.8%)。

[0610] MS(ESI, pos. ion)m/z: 394.10 (M+1).

[0611] 步骤 2) 2-(7-(2,3-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

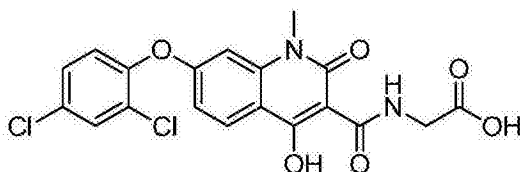
[0612] 在单口瓶中加入 7-(2,3-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸甲酯 (600mg, 1.52mmol)、甘氨酸单钠盐 (0.44g, 4.5mmol) 和乙二醇单甲醚 (15mL), 在氮气保护下加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温, 抽滤, 滤饼用水溶解, 再用 2M 的盐酸酸化至 pH = 4, 过滤, 滤饼真空干燥, 得粉红色固体 (410mg, 61.6%)。

[0613] MS(ESI, pos. ion)m/z: 436.70 (M+1);

[0614] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.46 (d, J = 5.4Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.7, 5.0Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.9, 1.9Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0615] 实施例 31 2-(7-(2,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0616]



[0617] 步骤 1) 7-(2,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0618] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、2,4-二氯苯酚 (353mg, 2.17mmol)、碘化亚铜 (61mg, 0.320mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (67mg, 0.650mmol)、碳酸铯 (1.30g, 4.00mmol) 和二甲基亚砜 (15mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷却至室温,用 1M 稀盐酸调至 pH = 3,用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (50mL×2)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/1),得淡黄色固体 (150mg, 23.8%)。

[0619] MS(ESI, pos. ion)m/z:394.1(M+1).

[0620] 步骤 2) 2-(7-(2,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

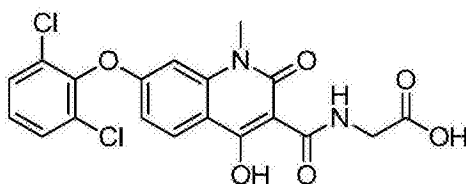
[0621] 向 7-(2,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (78mg, 0.198mmol) 的乙二醇单甲醚 (20mL) 溶液中加入甘氨酸单钠盐 (100mg, 1.03mmol),加热至 130℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温,减压蒸馏去除溶剂,加入水 (20mL),用 1M 盐酸酸化至 pH = 3。用乙酸乙酯萃取 (15mL×3),合并有机相,用饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,得淡黄色固体 (35mg, 40.5%)。

[0622] MS(ESI, pos. ion)m/z:437.1(M+1);

[0623] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):12.92(s, 1H), 10.44(s, 1H), 7.94(d, J = 83.7Hz, 2H), 7.62-7.08(m, 3H), 6.83(s, 1H), 4.12(s, 2H), 3.54(s, 3H).

[0624] 实施例 32 2-(7-(2,6-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0625]



[0626] 步骤 1) 7-(2,6-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0627] 氮气保护下,向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (5.00g, 16.0mmol)、2,6-二氯苯酚 (3.50g, 21.5mmol)、碘化亚铜 (1.30g, 6.83mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (1.10g, 10.7mmol)、碳酸铯 (13.5g, 41.4mmol) 和二甲基亚砜 (200mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷至室温,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,用二氯甲烷 (100mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (100mL×2)、饱和食盐水 (100mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经制备色谱纯化,得白色固体 (73mg, 1.16%)。

[0628] MS(ESI, pos. ion)m/z:393.8(M+1).

[0629] 步骤2) 2-(7-(2,6-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

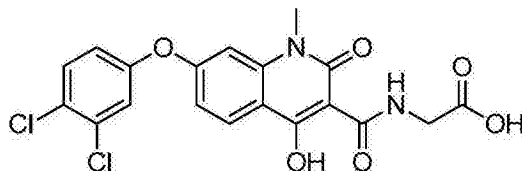
[0630] 将 7-(2,6-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (73mg, 0.185mmol) 和甘氨酸单钠盐 (40mg, 0.412mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温, 减压蒸馏去除溶剂, 加水 (10mL), 用 1M 稀盐酸调至 pH = 4, 过滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得黄色固体 (30mg, 37.05%)。

[0631] MS(ESI, pos. ion)m/z:437.2(M+1);

[0632] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.46(t, J = 5.3Hz, 1H), 8.07(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.45(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.21(d, J = 1.9Hz, 1H), 6.66(dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.58(s, 3H).

[0633] 实施例 33 2-(7-(3,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0634]



[0635] 步骤 1) 7-(3,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0636] 氮气保护下, 向两口瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.500g, 1.60mmol)、3,4-二氯苯酚 (0.340g, 2.09mmol)、碘化亚铜 (0.061g, 0.32mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.050g, 0.48mmol)、碳酸铯 (1.30g, 3.99mmol) 和二甲基亚砜 (10mL), 加热至 140℃ 搅拌 18 小时。冷至室温, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4, 用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取。合并有机相, 依次用水 (50mL)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2), 得白色固体 (262mg, 41.5%)。

[0637] MS(ESI, pos. ion)m/z:394.2(M+1).

[0638] 步骤2) 2-(7-(3,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

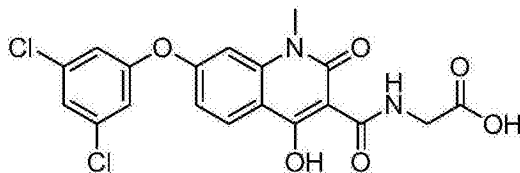
[0639] 将 7-(3,4-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.262g, 0.665mmol) 和甘氨酸单钠盐 (0.130g, 1.34mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷至室温, 过滤, 将滤饼溶于水 (20mL) 中, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 3, 过滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3), 得白色固体 (250mg, 86.0%)。

[0640] MS(ESI, pos. ion)m/z:437.2(M+1);

[0641] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.48(s, 1H), 8.12(d, J = 8.5Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.01(d, J = 9.3Hz, 1H), 4.07(d, J = 4.5Hz, 2H), 3.57(s, 3H).

[0642] 实施例 34 2-(7-(3,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0643]



[0644] 步骤 1) 7-(3,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0645] 在氮气氛围下,向三口烧瓶中依次加入 3,5-二氯苯酚 (800mg, 4.91mmol)、7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (100mg, 0.970mmol)、碘化亚铜 (130mg, 0.683mmol)、碳酸铯 (2.60g, 7.98mmol) 和二甲基亚砜 (50mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷却至室温,用 1M 盐酸调酸 pH = 3,加入水 (20mL),用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (30mL×2) 和饱和食盐水 (50mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 4/1),得白色固体 (166mg, 13.1%)。

[0646] MS(ESI, pos. ion)m/z:393.8(M+1).

[0647] 步骤 2) 2-(7-(3,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

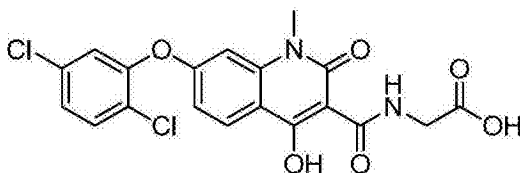
[0648] 向 7-(3,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (166mg, 0.421mmol) 的乙二醇单甲醚 (20mL) 溶液中加入甘氨酸单钠盐 (80mg, 0.824mmol),加热至 130℃ 搅拌 2 小时。冷却至室温,减压蒸馏去除溶剂,加入水 (15mL),用 1M 稀盐酸酸化至 pH = 4。用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取,合并有机相,用饱和食盐水 (45mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,得白色固体 (100mg, 54.3%)。

[0649] MS(ESI, pos. ion)m/z:437.1(M+1);

[0650] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.93 (s, 1H), 10.47 (t, J = 5.3Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.03 (dd, J = 8.8, 1.7Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0651] 实施例 35 2-(7-(2,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0652]



[0653] 步骤 1) 7-(2,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0654] 在氮气氛围下,向三口烧瓶中依次加入 2,5-二氯苯酚 (1.60g, 9.80mmol)、7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (2.00g, 6.41mmol)、N,N-二

甲基甘氨酸 (270mg, 2.62mmol)、碘化亚铜 (245mg, 1.29mmol)、碳酸铯 (5.30g, 16.0mmol) 和二甲亚砜 (50mL), 加热至 140℃ 搅拌 36 小时。用 1M 盐酸调至 pH = 3, 加入水 (20mL), 用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (30mL×3) 和饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得红色固体 (700mg, 27.7%)。

[0655] MS(ESI, pos. ion)m/z: 394.1 (M+1).

[0656] 步骤 2) 2-(7-(2,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

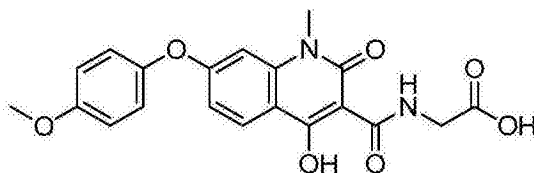
[0657] 向 7-(2,5-二氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (240mg, 0.609mmol) 的乙二醇单甲醚 (25mL) 溶液中加入甘氨酸单钠盐 (300mg, 3.09mmol), 加热至 130℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温, 减压蒸去溶剂, 加入水 (15mL), 用 1M 稀盐酸酸化至 pH = 3, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (45mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 得淡黄色固体 (130mg, 48.8%)。

[0658] MS(ESI, pos. ion)m/z: 436.7 (M+1);

[0659] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.93 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.58 (s, 3H).

[0660] 实施例 36 2-(4-羟基-7-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0661]



[0662] 步骤 1) 4-羟基-7-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0663] 氮气保护下, 向三口烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、碘化亚铜 (61.0mg, 0.320mmol)、(1R,2R)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-二甲基环己基-1,2-二胺 (101 μL, 0.640mmol)、4-甲氧基苯酚 (0.298g, 2.40mmol)、碳酸铯 (1.30g, 4.00mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL), 加热至 130℃ 反应 12 小时。冷却至室温, 加入水 (40mL) 淬灭, 用 2M 稀盐酸调至 pH = 3, 用乙酸乙酯 (100mL×2) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (20mL)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 2/1), 得白色固体 (275mg, 48.3%)。

[0664] MS(ESI, pos. ion)m/z: 355.9 (M+1).

[0665] 步骤 2) 2-(4-羟基-7-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0666] 将 4-羟基-7-(4-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (275mg, 0.774mmol) 溶解于乙二醇单甲醚 (10mL) 中, 加入甘氨酸钠 (0.150g, 1.55mmol), 加热至回流反应 3 小时。冷却至室温, 减压蒸馏去除溶剂, 剩余部分溶解于水 (20mL) 中, 用

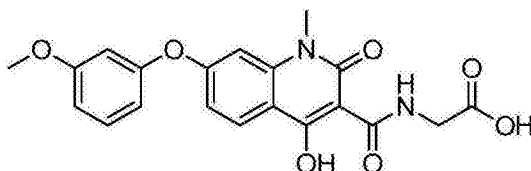
1M 稀盐酸调至 pH = 4, 过滤, 滤饼用水洗涤, 烘干, 得白色固体 (220mg, 71.3%)。

[0667] MS(ESI, neg. ion)m/z:397.05(M-1);

[0668] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.46(t, J = 5.5Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.16(d, J = 9.0Hz, 2H), 7.06(dd, J = 17.4, 5.5Hz, 3H), 6.82(dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.12(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 3.53(s, 3H).

[0669] 实施例 37 2-(4-羟基-7-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0670]



[0671] 步骤 1) 4-羟基-7-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0672] 氮气保护下, 向两口圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、3-甲氧基苯酚 (300mg, 2.42mmol)、碳酸铯 (1.31g, 4.00mmol)、碘化亚铜 (62.0mg, 0.326mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (70mg, 0.679mmol) 和二甲亚砜 (15mL), 加热至 140℃ 搅拌过夜。冷至室温, 用 2M 稀盐酸酸化至 pH = 3, 用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取。合并有机相, 依次用水 (20mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 1/1), 得红色固体 (341mg, 59.9%)。

[0673] MS(ESI, pos. ion)m/z:355.9(M+1).

[0674] 步骤 2) 2-(4-羟基-7-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

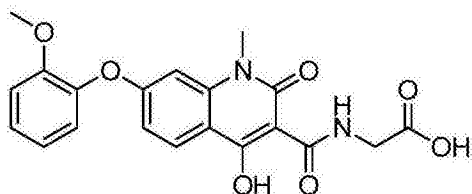
[0675] 将 4-羟基-7-(3-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (341mg, 0.960mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (30mL) 中, 加入甘氨酸单钠盐 (200mg, 2.061mmol), 氮气保护下, 加热至 130℃ 搅拌 3 小时。冷至室温, 减压蒸去溶剂, 加入水 (25mL), 用乙酸乙酯 (15mL×3) 洗涤, 水相用 1M 的盐酸调至 pH = 4, 乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水 (30mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 得黄色固体 (370mg, 96.8%)。

[0676] MS(ESI, pos. ion)m/z:399.2(M+1);

[0677] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):12.88(s, 1H), 10.46(t, J = 5.3Hz, 1H), 8.05(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.38(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 6.94-6.80(m, 2H), 6.80-6.68(m, 2H), 4.13(d, J = 5.4Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.54(s, 3H).

[0678] 实施例 38 2-(4-羟基-7-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0679]



[0680] 步骤 1) 4-羟基-7-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0681] 氮气保护下,向两口圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (500mg, 1.60mmol)、愈创木酚 (0.298g, 2.40mmol)、碳酸铯 (1.30g, 4.00mmol)、碘化亚铜 (61.0mg, 0.320mmol)、反-N,N'-二甲基-1,2-环戊二胺 (28mg, 0.27mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL), 加热至 130℃ 搅拌 24 小时。冷却至室温,用 2M 的稀盐酸酸化至 pH = 3,用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取。合并有机相,依次用水 (20mL×2)、饱和食盐水 (40mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 2/1),得黄色固体 (150mg, 26.4%)。

[0682] MS(ESI, pos. ion)m/z: 356. 25 (M+1).

[0683] 步骤 2) 2-(4-羟基-7-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

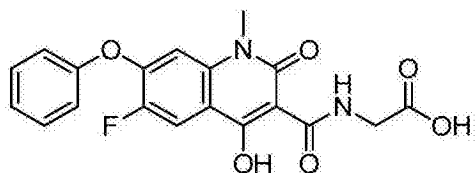
[0684] 将 4-羟基-7-(2-甲氧基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (150mg, 0.422mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (10mL) 中,加入甘氨酸单钠盐 (81.0mg, 0.835mmol),氮气保护下,加热至 130℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温,减压蒸馏去除溶剂,加入水 (25mL),用乙酸乙酯 (15mL×3) 洗涤,水相用 1M 的盐酸调至 pH = 4,用乙酸乙酯 (25mL×3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水 (30mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,得米白色固体 (25.0mg, 14.9%)。

[0685] MS(ESI, pos. ion)m/z: 398. 85 (M+1);

[0686]  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.48 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 4.13 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.54 (s, 3H).

[0687] 实施例 39 2-(6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0688]



[0689] 步骤 1) 2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸

[0690] 将 2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸甲酯 (6.20g, 25.0mmol) 和氢氧化钠 (5.00g, 125mmol) 溶于四氢呋喃 / 甲醇 / 水 (100mL, v/v/v = 1/1/1) 的混合溶液中,在室温下搅拌过夜。减压蒸除溶剂,剩余物溶于水 (50mL) 中,用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4,过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥,得白色固体 (5.75g, 98.3%)。

[0691] MS(ESI, pos. ion)m/z: 234. 1 (M+1).

[0692] 步骤 2) 7-溴-6-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0693] 将 2-氨基-4-溴-5-氟苯甲酸 (2.70g, 12.0mmol) 溶于四氢呋喃 (10mL) 中, 加入三光气 (2.00g, 6.74mmol), 加热至回流搅拌过夜。冷至室温, 加入水 (10mL), 析出固体, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 烘干, 得白色固体 (2.90g, 97.0%)。

[0694] MS(ESI, pos. ion)m/z: 259.8(M+1).

[0695] 步骤 3) 7-溴-6-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0696] 向两口瓶中加入氢氧化钠 (600mg, 15.0mmol)、N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 和 7-溴-6-氟-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (2.90g, 11.0mmol), 室温搅拌 30 分钟, 加入碘甲烷 (0.80mL, 13.0mmol), 室温继续搅拌 18 小时。加入水 (50mL), 析出固体, 过滤, 滤饼依次用水 (20mL)、甲基叔丁基醚 (10mL) 洗涤, 真空干燥, 得白色固体 (2.00g, 65.0%)。

[0697] MS(ESI, pos. ion)m/z: 273.8(M+1).

[0698] 步骤 4) 7-溴-6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0699] 将 7-溴-6-氟-1-甲基-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (1.57g, 4.76mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, 加入丙二酸二甲酯 (1.30mL, 11.4mmol) 和叔丁醇钠 (1.15g, 11.6mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液, 加热至 95°C 搅拌 1 小时。冷却至室温, 用 2M 的稀盐酸调至 pH = 4, 加入水 (20mL), 有固体析出, 过滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得淡黄色固体 (1.57g, 84.1%)。

[0700] MS(ESI, pos. ion)m/z: 329.8(M+1).

[0701] 步骤 5) 6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0702] 氮气保护下, 向两口瓶中依次加入 7-溴-6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.57g, 4.76mmol)、苯酚 (0.60mL, 6.80mmol)、碘化亚铜 (190mg, 0.99mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (200mg, 1.94mmol)、碳酸铯 (3.88g, 11.9mmol) 和二甲基亚砜 (50mL), 加热至 140°C 搅拌 20 小时。冷却至室温, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4, 用二氯甲烷 (50mL×2) 萃取。合并有机相, 依次用水 (50mL)、饱和食盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经制备色谱纯化, 得白色固体 (124mg, 7.59%)。

[0703] MS(ESI, pos. ion)m/z: 344.2(M+1).

[0704] 步骤 6) 2-(6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

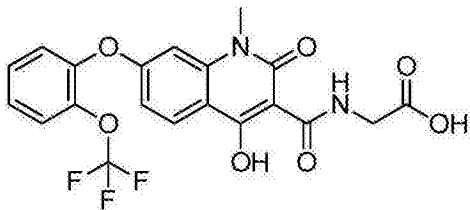
[0705] 将 6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (124mg, 0.361mmol) 和甘氨酸单钠盐 (70mg, 0.721mmol) 溶于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加热至回流搅拌 2 小时。冷却至室温, 过滤, 将滤饼溶于水 (20mL) 中, 用 1M 的稀盐酸调至 pH = 4, 过滤, 滤饼用水洗涤, 干燥, 得白色固体 (75mg, 53.8%)。

[0706] MS(ESI, pos. ion)m/z: 387.2(M+1);

[0707] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.48 (s, 1H), 7.95 (d, J = 10.8Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, J = 8.1Hz, 2H), 4.14 (d, J = 5.4Hz, 2H), 3.49 (s, 3H).

[0708] 实施例 40 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0709]



[0710] 步骤 1) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0711] 在氮气保护下,向三口烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.03g, 3.30mmol)、2-(三氟甲氧基)苯酚 (0.92g, 5.16mmol)、碳酸铯 (2.10g, 6.45mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.13g, 1.26mmol)、碘化亚铜 (0.125g, 0.656mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL),加热至 140℃ 搅拌 20 小时。冷却至室温,过滤,滤饼用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤,收集滤液,减压蒸馏去除溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯 (v/v) = 3/1),得黄色固体 (0.95g, 70.0%)。

[0712] MS(ESI, pos. ion)m/z:410.2(M+1).

[0713] 步骤 2) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

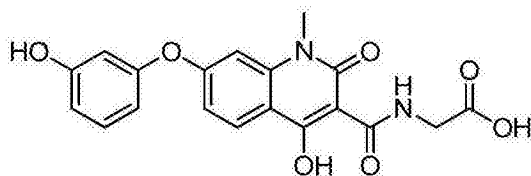
[0714] 将 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(2-(三氟甲氧基)苯氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.95g, 2.30mmol) 溶于甲基叔丁基醚 (50mL) 中,加入甘氨酸单钠盐 (0.51g, 5.3mmol),加热至 130℃ 搅拌 5 小时。趁热过滤,滤饼用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤,滤饼用水 (20mL) 溶解,乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取,有机层用无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸馏去除溶剂,得白色固体 (0.56g, 53.0%)。

[0715] MS(ESI, pos. ion)m/z:453.2(M+1);

[0716]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12.95 (s, 1H), 10.47 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.57 (s, 3H)。

[0717] 实施例 41 2-(4-羟基-7-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0718]



[0719] 步骤 1) 4-羟基-7-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0720] 在氮气保护下,向 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.02g, 3.27mmol)、间苯二酚 (1.07g, 9.72mmol)、碳酸铯 (2.12g, 6.51mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.135g, 1.30mmol) 和碘化亚铜 (0.12g, 0.63mmol) 的混合物中,加入 N,N-二

甲基甲酰胺 (50mL), 然后加热至 140℃ 搅拌 20 小时。过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (50mL) 洗涤, 收集滤液, 旋干, 残渣经柱层析纯化 (二氯甲烷 / 甲醇 (v/v) = 20/1), 得黄色固体 (0.91g, 82.0%)。

[0721] MS(ESI, pos. ion)m/z:341.9(M+1).

[0722] 步骤 2) 2-(4-羟基-7-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

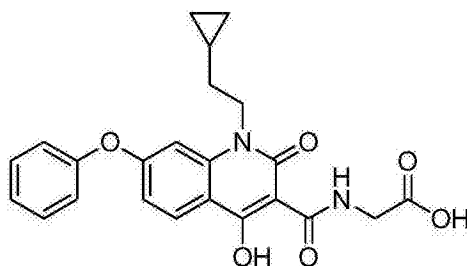
[0723] 将 4-羟基-7-(3-羟基苯氧基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸甲酯 (0.91g, 2.70mmol) 溶于甲基叔丁基醚 (50mL) 中, 加入甘氨酸单钠盐 (0.578g, 5.96mmol), 加热至 130℃ 搅拌 5 小时。趁热过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10mL) 洗涤, 烘干得白色固体 (0.23g, 22.0%)。

[0724] MS(ESI, pos. ion)m/z:384.8(M+1);

[0725] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 12.89 (s, 1H), 10.47 (t, J = 5.5Hz, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.2, 1.5Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 6.53 (t, J = 2.2Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.56 (s, 3H).

[0726] 实施例 42 2-(1-(2-环丙基乙基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0727]



[0728] 步骤 1) 7-溴-1-(2-环丙基乙基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮

[0729] 向三口瓶中依次加入 7-溴-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (2.00g, 8.26mmol)、2-环丙基乙醇 (0.870g, 10.1mmol)、三苯基膦 (3.25g, 12.4mmol) 和四氢呋喃 (60mL), 冷却至 0℃, 缓慢滴加偶氮二甲酸二异丙酯 (2.50mL, 12.7mmol), 滴加完毕, 升至室温搅拌 4 小时。减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 二氯甲烷 (v/v) = 10/1), 得白色固体 (2.54g, 99.11%)。

[0730] MS(ESI, pos. ion)m/z:310.2(M+1).

[0731] 步骤 2) 7-溴-1-(2-环丙基乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0732] 将丙二酸二甲酯 (2.38g, 18.0mmol) 溶解于 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 加入叔丁醇钠 (1.73g, 18.0mmol), 搅拌 30 分钟后, 加入至 7-溴-1-(2-环丙基乙基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮 (2.79g, 9.00mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 的溶液中, 加热至 110℃ 反应 2 小时。将反应液冷却至 0℃, 加入水 (100mL), 用 1M 稀盐酸调至 pH = 4, 混合液用乙酸乙酯 (60mL×3) 萃取, 有机相依次用水 (20mL×3)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (乙酸乙酯), 得白色固体

(1.78g, 54.0%)

[0733] MS(ESI, pos. ion)m/z:366.2(M+1).

[0734] 步骤3) 1-(2-(2-环丙基乙基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0735] 向三口瓶中依次加入 7-溴-1-(2-环丙基乙基)-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.78g, 4.86mmol)、苯酚 (0.731g, 7.77mmol)、碳酸铯 (3.17g, 9.72mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.200g, 1.94mmol)、碘化亚铜 (0.185g, 0.971mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (15mL), 加热至 140℃ 反应过夜。过滤, 收集滤液, 减压蒸馏去除溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2), 得白色固体 (1.21g, 76.5%)。

[0736] MS(ESI, pos. ion)m/z:380.4(M+1).

[0737] 步骤4) 2-(1-(2-环丙基乙基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

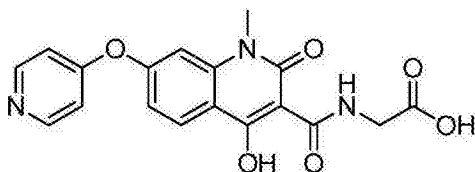
[0738] 将 1-(2-(2-环丙基乙基)-4-羟基-2-氧代-7-苯氧基-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.21g, 3.19mmol) 溶解于乙二醇单甲醚 (20mL) 中, 加入甘氨酸钠 (0.495g, 5.10mmol), 加热至回流反应 3 小时。冷却至室温, 减压蒸馏去除溶剂, 加入水 (20mL) 溶解, 水层用乙醚 (10mL×2) 洗涤, 用 1M 稀盐酸调至 pH = 4, 过滤, 滤饼用水洗涤, 烘干, 得白色固体 (0.550g, 40.8%)。

[0739] MS(ESI, pos. ion)m/z:423.2(M+1);

[0740] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.60 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.9Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 1.9Hz, 1H), 4.31 (t, 2H), 4.25 (d, J = 5.5Hz, 2H), 1.58 (dd, J = 14.9, 7.2Hz, 2H), 0.87 - 0.74 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 2H), 0.07 - 0.00 (m, J = 5.0Hz, 2H).

[0741] 实施例 43 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(吡啶-4-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0742]



[0743] 步骤1) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(吡啶-4-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0744] 氮气保护下, 向三口烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.2mmol)、吡啶-4-醇 (0.432g, 4.54mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.088g, 0.85mmol)、碘化亚铜 (0.082g, 0.43mmol)、碳酸铯 (2.50g, 7.67mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL), 加热至 140℃ 反应 12 小时。冷却至室温, 加入冰水 (40mL), 用 1M 稀盐酸调至 pH = 6, 过滤, 滤饼烘干得白色固体 (1.05g, 100%)。MS(ESI, pos. ion)m/z:327.3(M+1).

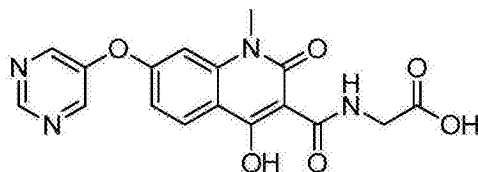
[0745] 步骤2) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(吡啶-4-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0746] 将 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(吡啶-4-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.26g, 3.86mmol) 溶解于乙二醇单甲醚 (50mL) 中, 加入甘氨酸钠 (0.749g, 7.72mmol), 加热至回流反应 4 小时。冷却至室温, 过滤, 滤饼溶解于水 (30mL) 中, 用 1M 稀盐酸调至 pH = 6, 过滤, 滤饼烘干得白色固体 (0.620g, 43.5%)。MS (ESI, pos. ion) m/z: 370.1 (M+1);

[0747]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm): 7.70 (d, J = 41.5Hz, 3H), 6.81 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).

[0748] 实施例 44 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(咪啶-5-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0749]



[0750] 步骤 1) 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(咪啶-5-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0751] 氮气保护下, 向三口烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、咪啶-5-醇乙酸盐 (0.800g, 5.12mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.091g, 0.88mmol)、碘化亚铜 (0.092g, 0.48mmol)、碳酸铯 (2.50g, 7.67mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL), 加热至 140°C 反应 12 小时。冷却至室温, 加入冰水 (40mL), 用 1M 稀盐酸调至 pH = 6, 过滤, 滤饼烘干得白色固体 (0.420g, 40.1%)。

[0752] MS (ESI, pos. ion) m/z: 328.3 (M+1).

[0753] 步骤 2) 2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(咪啶-5-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

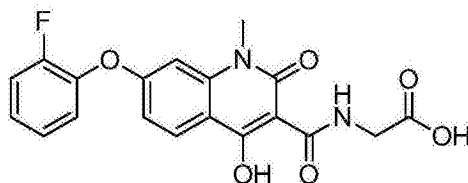
[0754] 向三口烧瓶中依次加入 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(咪啶-5-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.420g, 1.28mmol)、甘氨酸钠 (0.250g, 2.58mmol) 和乙二醇单甲醚 (15mL), 加热至回流反应 4 小时。冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 烘干后溶解于水 (30mL) 中, 用 1M 稀盐酸调至 pH = 4, 过滤, 滤饼烘干得白色固体 (0.050g, 11.0%)。

[0755] MS (ESI, pos. ion) m/z: 371.3 (M+1);

[0756]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 10.46 (t, J = 5.4Hz, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.9Hz, 2H), 7.35 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.14 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.57 (s, 3H).

[0757] 实施例 45 2-(7-(2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0758]



[0759] 步骤 1) 7-(2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

## 酯

[0760] 氮气保护下,向圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、2-氟苯酚 (0.467g, 4.17mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.100g, 0.970mmol)、碘化亚铜 (0.123g, 0.646mmol)、碳酸铯 (2.61g, 8.01mmol) 和二甲基亚砷 (20mL),加热至 140℃反应 18 小时。冷却至室温,加入水 (30mL),乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取,合并有机相,依次用水 (20mL×3)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (0.640g, 58.2%)。

[0761] MS(ESI, pos. ion)m/z:343.9(M+1).

[0762] 步骤 2) 2-(7-(2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

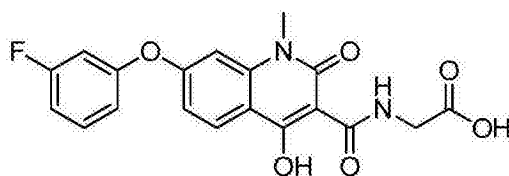
[0763] 向圆底烧瓶中依次加入 7-(2-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.500g, 1.46mmol)、甘氨酸钠 (0.282g, 2.91mmol) 和乙二醇单甲醚 (50mL),氮气保护下加热至回流反应 1 小时。冷却至室温,加入水 (80mL),用乙酸乙酯 (20mL×3) 洗涤,水层用 1M 稀盐酸调至 pH = 3,过滤,滤饼真空干燥,重结晶 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/3),得白色固体 (0.550g, 97.8%)。

[0764] MS(ESI, pos. ion)m/z:386.9(M+1);

[0765] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 10.46 (t, J = 5.5Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.29 (m, 3H), 7.20 (d, J = 2.0Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.9, 2.0Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.5Hz, 2H), 3.56 (s, 3H).

[0766] 实施例 46 2-(7-(3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0767]



[0768] 步骤 1) 7-(3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0769] 氮气保护下,向圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、3-氟苯酚 (0.467g, 4.17mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.100g, 0.970mmol)、碘化亚铜 (0.123g, 0.646mmol)、碳酸铯 (2.61g, 8.01mmol) 和二甲基亚砷 (20mL),加热至 140℃反应 18 小时。冷却至室温,加入水 (30mL),乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取,合并有机相,依次用水 (20mL×3)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (0.400g, 36.4%)。

[0770] MS(ESI, pos. ion)m/z:344.0(M+1).

[0771] 步骤 2) 2-(7-(3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

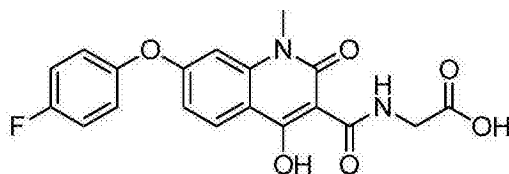
[0772] 向圆底烧瓶中依次加入 7-(3-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.400g, 1.17mmol)、甘氨酸钠 (0.227g, 2.34mmol) 和乙二醇单甲醚 (20mL), 氮气保护下加热至回流反应 1 小时。冷却至室温, 减压蒸去溶剂, 加入水 (20mL), 用乙酸乙酯 (20mL×3) 洗涤, 水层用 1M 稀盐酸调至 pH = 3, 过滤, 滤饼真空干燥, 重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3), 得白色固体 (0.20g, 40.0%)。

[0773] MS(ESI, pos. ion)m/z:386.9(M+1);

[0774] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.47(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.10(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.51(dd, J = 15.6, 8.5Hz, 1H), 7.25(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.15-7.08(m, 2H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.97(dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.56(s, 3H).

[0775] 实施例 47 2-(7-(4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0776]



[0777] 步骤 1) 7-(4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0778] 氮气保护下, 向圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、4-氟苯酚 (0.467g, 4.17mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.100g, 0.970mmol)、碘化亚铜 (0.123g, 0.646mmol)、碳酸铯 (2.61g, 8.01mmol) 和二甲基亚砜 (20mL), 加热至 140℃ 反应 18 小时。冷却至室温, 加入水 (30mL), 乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 依次用水 (20mL×3)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 减压蒸去溶剂, 粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2), 得白色固体 (0.548g, 49.8%)。

[0779] MS(ESI, pos. ion)m/z:343.9(M+1).

[0780] 步骤 2) 2-(7-(4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0781] 向圆底烧瓶中依次加入 7-(4-氟苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.500g, 1.46mmol)、甘氨酸钠 (0.282g, 2.91mmol) 和乙二醇单甲醚 (50mL), 氮气保护下加热至回流反应 1 小时。冷却至室温, 加入水 (80mL), 用乙酸乙酯 (20mL×3) 洗涤, 水层用 1M 稀盐酸调至 pH = 3, 过滤, 滤饼真空干燥, 重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3), 得白色固体 (0.148g, 26.3%)。

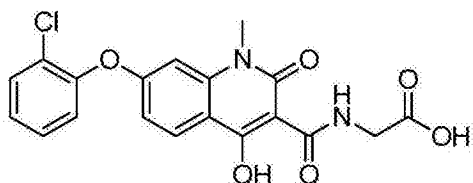
[0782] MS(ESI, pos. ion)m/z:386.9(M+1);

[0783] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.46(t, J = 5.5Hz, 1H), 8.06(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.36-7.29(m, J = 11.8, 5.7Hz, 2H), 7.29-7.22(m, 2H), 7.14(d, J = 2.0Hz, 1H), 6.87(dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.54(s, 3H).

[0784] 实施例 48 2-(7-(2-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲

酰氨基)乙酸

[0785]



[0786] 步骤 1) 7-(2-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯

[0787] 氮气保护下,向圆底烧瓶中依次加入 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (1.00g, 3.20mmol)、2-氯苯酚 (0.536g, 4.23mmol)、N,N-二甲基甘氨酸 (0.100g, 0.970mmol)、碘化亚铜 (0.123g, 0.646mmol)、碳酸铯 (2.61g, 8.01mmol) 和二甲基亚砜 (20mL),加热至 140℃ 反应 18 小时。冷却至室温,加入水 (30mL),乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取,合并有机相,依次用水 (20mL×3)、饱和食盐水 (20mL) 洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,减压蒸去溶剂,粗产品经柱层析纯化 (石油醚 / 乙酸乙酯 (v/v) = 1/2),得白色固体 (0.450g, 39.0%)。

[0788] MS(ESI, pos. ion)m/z:359.8(M+1).

[0789] 步骤 2) 2-(7-(2-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸

[0790] 向圆底烧瓶中依次加入 7-(2-氯苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酸甲酯 (0.450g, 1.25mmol)、甘氨酸钠 (0.243g, 2.50mmol) 和乙二醇单甲醚 (10mL),氮气保护下加热至回流反应 2 小时。冷却至室温,减压蒸去溶剂,加入水 (20mL),用乙酸乙酯 (20mL×3) 洗涤,水层用 1M 稀盐酸调至 pH = 3,过滤,滤饼真空干燥,重结晶 (乙酸乙酯 / 石油醚 (v/v) = 1/3),得白色固体 (0.250g, 49.6%)。

[0791] MS(ESI, pos. ion)m/z:402.8(M+1);

[0792] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):10.46(t, J = 5.4Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.68(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.52-7.43(m, 1H), 7.35(t, J = 7.5Hz, 2H), 7.20(d, J = 1.9Hz, 1H), 6.78(dd, J = 8.9, 2.1Hz, 1H), 4.13(d, J = 5.5Hz, 2H), 3.56(s, 3H).

[0793] 实施例 49-56

[0794] 参照合成方案 3 或实施例 1 所描述的方法,使用合适的原料制备得到实施例 49-50 的化合物;

[0795] 参照合成方案 3 或实施例 3 所描述的方法,使用合适的原料制备得到实施例 51 的化合物;

[0796] 参照合成方案 4 或实施例 7 所描述的方法,使用合适的原料制备得到实施例 52-55 的化合物;

[0797] 参照合成方案 7 或实施例 10 所描述的方法,使用合适的原料制备得到实施例 56 的化合物。

[0798]

编号	化合物	MS [M-1] <sup>+</sup>
实施例 49	2-(7-(4-氨基甲酰基苯氧基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	410.2
实施例 50	2-(6-((2,3-二氢-1 <i>H</i> -茚-2-基)甲基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	405.2
实施例 51	2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-(6-氧代-3-苯基四氢嘧啶-1(2 <i>H</i> )-基)-1,2-二氢喹啉-3-	449.2

[0799]

	甲酰氨基)乙酸	
实施例 52	2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-(苯磺酰基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	415.2
实施例 53	2-(4-羟基-1-甲基-6-(萘-1-基磺酰基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	465.1
实施例 54	2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-((2-氧代咪唑啉-1-基)磺酰基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	470.2
实施例 55	2-(4-羟基-1-甲基-2-氧代-6-((2-氧代吡咯烷-1-基)磺酰基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	422.2
实施例 56	2-(5-(2-(二苯甲基氨基)-2-氧代乙基)-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰氨基)乙酸	498.2

[0800] 生物活性检测

[0801] 实施例 A 本发明化合物的体外促红细胞生成素 (EPO) 诱导活性实验

[0802] 使用来自人肝癌的细胞株 Hep3B(ATCC:American type culture collection, Manassas, VA), 对本发明化合物的体外促红细胞生成素 (EPO) 诱导活性进行评价。将 Hep3B 细胞在 37°C, 10% 胎牛血清 (FBS) 的存在下, 在 DMEM 培养基 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) 中培养过夜 (96-孔板、 $2.5 \times 10^4$  细胞/孔)。第二日吸弃培养基上清, 加入含有系列浓度的本发明化合物 (0.31 ~ 160.00  $\mu$ M) 的新鲜 DMEM (含 0.5% 二甲基亚砜, 0.5% 胎牛血清) 或溶剂对照 (含 0.5% 二甲基亚砜, 0.5% 胎牛血清的 DMEM), 将细胞在 37°C 下培养 24 小时。回收培养上清后, 使用人 EPO ELISA 试剂盒 (Abcam) 对培养上清中的 EPO 浓度进行定量。各化合物的 EPO 诱导活性表示为半数最大效应浓度 ( $EC_{50}$ )。

[0803] 表 2 本发明化合物的体外促红细胞生成素 (EPO) 诱导活性

[0804]

编号	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)	编号	$EC_{50}$ ( $\mu$ M)
实施例 1	5.35	实施例 26	13.5
实施例 2	5.00	实施例 27	6.85
实施例 5	4.00	实施例 28	1.51

实施例 7	6.83	实施例 29	10.19
实施例 8	1.63	实施例 30	1.97
实施例 9	2.52	实施例 31	4.15
实施例 11	10.23	实施例 32	3.63
实施例 12	4.24	实施例 33	2.56
实施例 13	7.10	实施例 34	20.2
实施例 14	10.25	实施例 35	2.25

[0805]

实施例 15	6.92	实施例 36	2.95
实施例 16	8.83	实施例 37	6.26
实施例 17	3.16	实施例 38	8.85
实施例 18	6.28	实施例 39	4.89
实施例 19	2.26	实施例 40	4.06
实施例 20	3.75	实施例 42	3.34
实施例 21	5.75	实施例 43	28.9
实施例 22	4.18	实施例 45	6.02
实施例 23	9.23	实施例 46	3.61
实施例 24	9.53	实施例 47	3.92
实施例 25	10.15	实施例 48	6.60

[0806] 实验结论：

[0807] 由表 2 数据可见,本发明的化合物具有良好的 EPO 诱导活性。

[0808] 实施例 B 本发明化合物的药代动力学实验

[0809] 待测化合物溶液的配制:待测化合物用 5%二甲亚砜、5% Solutol HS 15 和 90% 生理盐水配制成溶液,用于口服和静脉注射给药。

[0810] 取 190-250g 雄性 SD 大鼠,随机分为两组,每组 3 只,一组静脉注射待测化合物,剂量为 1.0mg/kg,另一组口服给予待测化合物,剂量为 5.0mg/kg;给药后按时间点 0.0833, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 7.0 和 24 小时采血。根据样品浓度建立合适范围的标准曲线,使用 AB SCIEX API4000 型 LC-MS/MS,在 MRM 模式下测定血浆样品中待测化合物的浓

度。根据药物浓度-时间曲线,采用 WinNonLin 6.3 软件非房室模型法计算药动力学参数。

[0811] 表 3 本发明化合物的药代动力学参数

[0812]

化合物 编号	给药 途径	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	V <sub>ss</sub> (L/kg)	Cl (mL/min/kg)	F (%)
实施例 1	iv	1	9340	8910	7.79	0.083	0.234	1.77	81.5
	po	5	38400	18400	4.2	0.667	N/A	N/A	
实施例 2	iv	1	20200	7190	3.74	0.222	0.159	0.833	100.4
	po	5	101000	13200	3.99	2.17	N/A	N/A	
实施例 13	iv	1	13100	8480	0.959	0.083	0.107	1.32	94.6
	po	5	57000	12300	4.23	1.17	N/A	N/A	

[0813]

实施例 19	iv	1	8260	6080	1.09	0.083	0.164	2.06	98.7
	po	5	41000	9560	1.4	0.50	N/A	N/A	
实施例 22	iv	1	10800	10100	0.959	0.083	0.146	1.56	108.6
	po	5	58700	10700	2.79	0.833	N/A	N/A	
实施例 28	iv	1	6200	4170	0.99	0.083	0.217	2.67	107.8
	po	5	33300	11700	1.76	0.917	N/A	N/A	
实施例 47	iv	1	10200	6400	1.06	0.083	0.144	1.66	90.7
	po	5	46200	11500	2.64	0.5	N/A	N/A	

[0814] 注:iv 为静脉注射给药;po 为口服给药;N/A 表示“无”。

[0815] 实验结论:

[0816] 由表 3 数据可见,本发明化合物具有较好的体内药代动力学性质,有较好的吸收和暴露量,生物利用度较高。

[0817] 在本说明书的描述中,参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中,对上述术语的示意性表述不必针对的是相同的实施例或示例。而且,描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外,在不相互矛盾的情况下,本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

[0818] 尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例,可以理解的是,上述实施例是示例性的,不能理解为对本发明的限制,本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述

实施例进行变化、修改、替换和变型。