

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780003599.2

[51] Int. Cl.

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 2 月 25 日

[11] 公开号 CN 101374815A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 7/06 (2006.01)

[22] 申请日 2007.1.26

[21] 申请号 200780003599.2

[30] 优先权

[32] 2006.1.27 [33] US [31] 60/762,780

[86] 国际申请 PCT/US2007/061171 2007.1.26

[87] 国际公布 WO2007/090068 英 2007.8.9

[85] 进入国家阶段日期 2008.7.25

[71] 申请人 菲布罗根有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 迈克尔·P·阿伦 李·A·弗利平

吴 敏 埃里克·D·图尔托

何文彬 邓少江

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 孟 锐

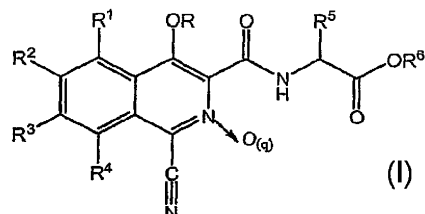
权利要求书 6 页 说明书 80 页

[54] 发明名称

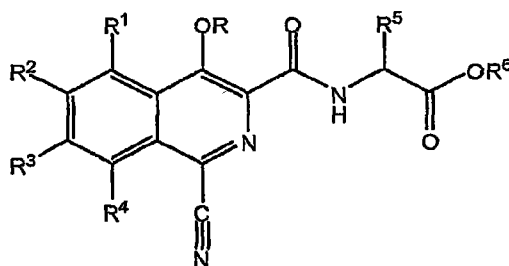
使低氧诱导因子 (HIF) 稳定的氰基异喹啉化合物

[57] 摘要

本发明涉及适用于治疗低氧诱导因子介导和/或与促红细胞生成素相关的病状的氰基异喹啉化合物。本发明的氰基异喹啉化合物具有以上结构。



1. 一种化合物，其由式 I 表示：



I

其中：

R 选自由氢、烷基和经取代烷基组成的群组；

R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立地选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、-OR⁷、-SR⁷、-SOR⁷ 和 -SO₂R⁷ 组成的群组，其中 R⁷ 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组；

R⁵ 和 R⁶ 独立地选自由氢或 C₁₋₃ 烷基组成的群组；

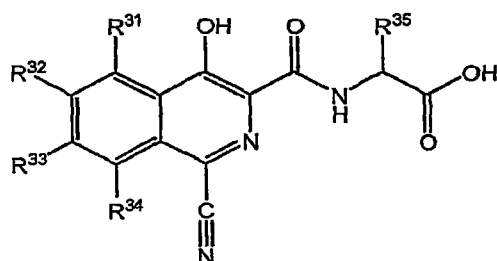
或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 中至少两个为氢。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立地选自由氢、羟基、卤基、经取代烷基、芳基、-OR⁷、-SR⁷ 和 -SO₂R⁷ 组成的群组，其中 R⁷ 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。
4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 选自由氢、卤基、卤烷基、烷基、烷氧基、芳氧基和经取代芳氧基组成的群组。
5. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 独立地选自由以下各基团组成的群组：氢、羟基、苯基、氯、三氟甲基、苯甲基、苯甲氧基、甲氧基、丁氧基、异丙氧基、苯氧基、4-氟苯氧基、2-甲氧基苯氧基、3-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、2-乙基-6-甲基苯氧基、2,4,6-三甲基苯氧基、4-氯-2,6-二甲基苯氧基、4-丙氧基苯氧基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基、2-甲基-苯并噻唑-6-

- 基氧基、2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基、2-吗啉-4-基-苯并噁唑-6-基氧基、2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基、苯硫基、苯磺酰基和环己基氧基。
6. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 选自由氢、氯、甲氧基、三氟甲基、苯氧基和 4-氟苯氧基组成的群组。
 7. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 和 R^4 为氢。
 8. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 、 R^3 和 R^4 都为氢。
 9. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^3 都为氢。
 10. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 和 R^4 都为氢。
 11. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^2 、 R^3 和 R^4 都为氢。
 12. 根据权利要求5所述的化合物，其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为氢。
 13. 根据权利要求11所述的化合物，其中 R^1 选自由苯基、苯氧基和 4-氟苯氧基组成的群组。
 14. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^2 选自由卤基、氰基、羟基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。
 15. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^2 选自由卤基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。
 16. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^2 选自由以下各基团组成的群组：氯、甲氧基、异丙氧基、苯氧基、4-氟苯氧基、4-甲氧基苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、2-乙基-6-甲基苯氧基、2,4,6-三甲基苯氧基、4-氯-2,6-二甲基苯氧基、4-丙氧基苯氧基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基、2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基、2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基、2-吗啉-4-基-苯并噁唑-6-基氧基、2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基、苯磺酰基、苯硫基和环己基氧基。
 17. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^2 为甲氧基、苯氧基或 4-氟苯氧基。
 18. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^3 选自由羟基、卤基、卤烷基、经取代烷基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。
 19. 根据权利要求18所述的化合物，其中 R^3 选自由三氟甲基、氯、羟基、苯甲基、甲

氧基、异丙氧基、丁氧基、苯甲氧基、苯氧基、4-氟苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、4-甲氧基苯氧基、2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基和苯硫基组成的群组。

20. 根据权利要求 18 所述的化合物，其中 R^3 为苯氧基、4-氟苯氧基、三氟甲基或氯。
21. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^4 选自由苯基、苯氧基、2-甲氧基苯氧基、3-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基和 4-氟苯氧基组成的群组。
22. 根据权利要求 21 所述的化合物，其中 R^4 为苯氧基或 4-氟苯氧基。
23. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^5 为氢。
24. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^5 为甲基。
25. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 为氢。
26. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R^6 为甲基。
27. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R 为氢。
28. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 R 为甲基。
29. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述化合物具有式 II:



II

其中:

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、氰基、羟基、卤基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^{37}$ 、 $-SR^{37}$ 、 $-SOR^{37}$ 和 $-SO_2R^{37}$ 组成的群组，其中 R^{37} 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组；

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

30. 根据权利要求 29 所述的化合物，其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 中至少三个为氢。
31. 根据权利要求 29 所述的化合物，其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、卤基、

羟基、烷基、经取代烷基、卤烷基、烷氧基、经取代烷氧基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、环烷氧基、经取代环烷氧基、氨基和经取代氨基组成的群组；且

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

32. 根据权利要求 29 所述的化合物，其中 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、经取代烷基、芳基、芳氧基和经取代芳氧基组成的群组；且

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

33. 一种化合物，其选自由以下组成的群组：

{[1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

2-(S)-[(1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；

{[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

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

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

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

{[1-氰基-4-羟基-7-(三氟甲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

{[1-氰基-4-羟基-7-氯-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

{[1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

{[1-氰基-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

[(1-氰基-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

{[1-氰基-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

{[1-氰基-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

[(1-氰基-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

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

[(1-氰基-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸；

{[1-氰基-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

{[1-氰基-4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

{[1-氰基-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；

[(7-苯甲基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

{[1-氰基-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

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

{[1-氰基-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[1-氰基-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

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

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

[(1-氰基-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(6-苯磺酰基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

{[1-氰基-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[1-氰基-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯;

[(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

(S)-2-[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

(R)-2-[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

{[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[1-氰基-6-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[1-氰基-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[1-氰基-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

{[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸;

[(6-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(7-丁氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(1-氰基-4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(1-氰基-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(1-氰基-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(1-氰基-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(1-氰基-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(1-氰基-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

[(7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; 和

[(1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸;

和其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

34. 一种医药组合物, 其包含一种或一种以上根据权利要求 1 所述的化合物和医药学上可接受的赋形剂。
35. 根据权利要求 34 所述的组合物, 其进一步包含至少一种额外治疗剂。
36. 根据权利要求 35 所述的组合物, 其中所述药剂选自以下组成的群组: 维生素 B12、叶酸、硫酸亚铁、人促红细胞生成素和红细胞生成刺激蛋白 (ESP)。
37. 一种抑制 HIF 羟化酶活性的方法, 所述方法包含使所述 HIF 羟化酶与抑制有效量的根据权利要求 1 所述的化合物接触。
38. 根据权利要求 37 所述的方法, 其中所述 HIF 羟化酶为天冬酰胺酰羟化酶。
39. 根据权利要求 38 所述的方法, 其中所述天冬酰胺酰羟化酶为 HIF 抑制因子。
40. 根据权利要求 37 所述的方法, 其中所述 HIF 羟化酶为脯氨酰羟化酶。
41. 根据权利要求 40 所述的方法, 其中所述脯氨酰羟化酶选自人类 EGLN1、EGLN2 和 EGLN3 组成的群组。
42. 一种治疗、预先治疗与低氧诱导因子 (HIF) 有关的病状或延缓其发作的方法, 所述方法包含对患者投与治疗有效量的根据权利要求 34 所述的组合物。
43. 根据权利要求 42 所述的方法, 其中所述与 HIF 有关的病状为与局部缺血或低氧有关的组织损伤。
44. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述局部缺血为选自以下组成的群组的急性局部缺血事件: 心肌梗塞、肺栓塞、肠梗阻、缺血性中风和缺血再灌注肾损伤。
45. 根据权利要求 43 所述的方法, 其中所述局部缺血为选自以下组成的群组的慢性局部缺血事件: 心源性肝硬化、黄斑变性、慢性肾衰竭和充血性心力衰竭。
46. 一种治疗、预先治疗与促红细胞生成素 (EPO) 有关的病状或延缓其发作的方法, 所述方法包含对患者投与治疗有效量的根据权利要求 34 所述的组合物。
47. 一种治疗、预先治疗贫血或延缓其发作的方法, 所述方法包含对患者投与治疗有效量的根据权利要求 34 所述的组合物。

使低氧诱导因子（HIF）稳定的氰基异喹啉化合物

相关申请案的交叉参考

本申请案根据 35 U.S.C. § 119 (e)主张 2006 年 1 月 27 日申请的美国临时申请案第 60/762,780 号的优先权，所述专利以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

本发明涉及能够降低低氧诱导因子（HIF）羟化酶活性从而增加 HIF 的稳定性和/或活性的方法和化合物。具体来说，所述化合物可离体和/或在活体内增加内源促红细胞生成素。

背景技术

低氧诱导因子（HIF）是一种介导基因表达响应细胞氧浓度改变的改变的基本螺旋-环-螺旋（bHLH）PAS（Per/Arnt/Sim）转录活化因子。HIF 是一种含有氧调控 α 亚单位（HIF α ）和组成性表达的 β 亚单位（HIF β ）的杂二聚体，其也被称为芳基羟受体核转运蛋白（ARNT）。在含氧（常氧）细胞中，HIF α 亚单位经涉及 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制基因（pVHL）E3 连接酶复合物泛素化的机制而迅速降解。在低氧条件下，HIF α 未降解且活性 HIF α/β 复合物积聚于核中并且活化包括糖酵解酶、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）的若干基因的表达。（江（Jiang）等人，(1996) 生物化学杂志（J. Biol. Chem.），271:17771-17778；伊立奥普（Iliopoulos）等人，(1996) 美国国家科学院院刊（Proc. Natl. Acad. Sci. USA），93:10595-10599；麦克斯韦尔（Maxwell）等人，(1999)，自然杂志（Nature），399:271-275；萨特（Sutter）等人，(2000) 美国国家科学院院刊，97:4748-4753；考克曼（Cockman）等人，(2000) 生物化学杂志，275:25733-25741；和谷本光（Tanimoto）等人，(2000) 欧洲分子生物学杂志（EMBO J.）19:4298-4309。）

在大多数细胞中，HIF α 的含量对低氧起反应而升高，并且当动物经历贫血或低氧时将于活体内诱导 HIF α 。HIF α 含量将在低氧发作后数小时内升高，并且诱导多个有益的细胞过程，包括细胞保护作用、红细胞生成增强和对局部缺血或低氧状态的生理适应。诱导 HIF α 对于诸如急性心肌缺血和早期梗塞、肺动脉高压、炎症和贫血等病状可能有益。

HIF α 的含量也因模拟低氧的多种因素而增加，包括诸如去铁胺（desferrioxamine，

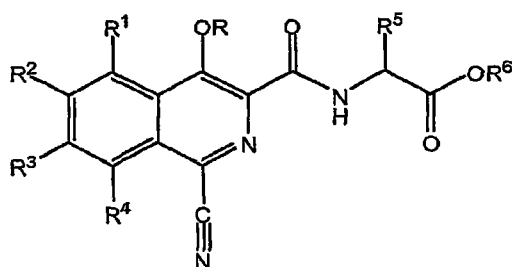
DFO) 等铁螯合剂和诸如 CoCl_2 等二价金属盐。此外, 已发现最初鉴别为前胶原脯氨酰羟化酶抑制剂的化合物能够使 HIF α 稳定。所述化合物的实例可见于例如马加马 (Majamaa) 等人 (1984) 欧洲生物化学杂志 (Eur J Biochem) 138:239-245; 马加马等人 (1985) 生物化学杂志 (Biochem J) 229:127-133; 基弗里克 (Kivirikko) 和马来哈瑞 (Myllyharju) (1998) 基质生物学 (Matrix Biol) 16:357-368; 比克尔 (Bickel) 等人 (1998) 肝脏病 (Hepatology) 28:404-411; 弗雷德曼 (Friedman) 等人 (2000) 美国国家科学学院院刊 97:4736-4741; 富兰克林 (Franklin) (1991) 生物化学协会学报 (Biochem Soc Trans) 19:812-815; 和富兰克林等人 (2001) 生物化学杂志 (Biochem J) 353:333-338。此外, 可使 HIF α 稳定的化合物已描述于例如国际公开案第 WO 03/049686 号、第 WO 02/074981 号、第 WO 03/080566 号、第 WO 2004/108681 号和第 WO 2006/094292 号中。

仍需要可有效预防与 HIF 相关的病症 (包括贫血) 和由例如由动脉粥样硬化、糖尿病和肺病 (诸如肺栓塞) 等引起的局部缺血所引起的组织损伤的化合物。因此, 本文提供调节 HIF 的化合物, 其可用于治疗和预防包括涉及贫血、局部缺血和低氧的病状的 HIF 相关病症。

发明内容

本发明针对用于调节 HIF α 羟基化和/或增加内源促红细胞生成素 (EPO) 的新颖化合物, 和使用所述化合物调节 HIF α 羟基化和/或增加内源促红细胞生成素 (EPO) 的方法。具体来说, 本发明针对在 C-1 位具有氰基的异喹啉化合物, 所述化合物提高内源 EPO 的产量 (例如参看表 1)。

一方面, 本发明提供式 I 的化合物:



I

其中：

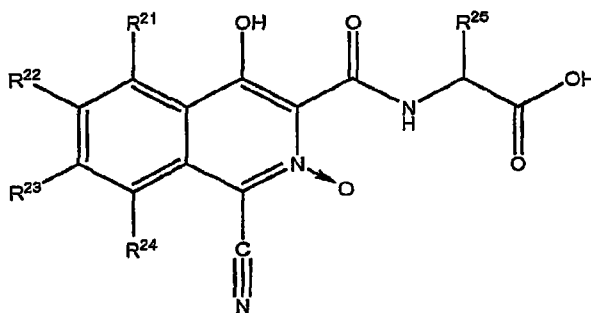
R 选自由氢、烷基和经取代烷基组成的群组；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组；且

R^5 和 R^6 独立地选自由氢或 C_{1-3} 烷基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

在一个实施例中，本发明针对式 Ia 的化合物：



Ia

其中：

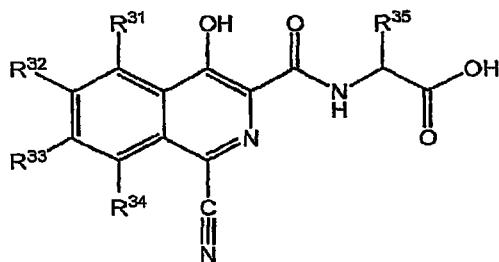
q 为 0 或 1；

R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 独立地选自由氢、卤基、羟基、烷基、经取代烷基、卤烷基、烷氧基、经取代烷氧基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、杂芳基、经取代杂芳基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、杂环基、经取代杂环基、杂环基氧基、氨基和经取代氨基组成的群组，其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 中至少两个为氢；且

R^{25} 选自氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

另一方面，本发明提供式 II 的化合物：



II

其中：

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、卤基、羟基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^{37}$ 、 $-SR^{37}$ 、 $-SOR^{37}$ 和 $-SO_2R^{37}$ 组成的群组，其中 R^{37} 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组；且

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

在一个实施例中，本发明针对式 II 的化合物，其中

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、卤基、羟基、烷基、经取代烷基、卤烷基、烷氧基、经取代烷氧基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、环芳氧基、经取代环芳氧基、氨基和经取代氨基组成的群组；且

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

在一些实施例中，本发明提供 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 中至少三个为氢的式 II 化合物。

本发明还提供包含一种或一种以上式 I 和/或 II 的化合物和医药学上可接受的赋形剂的医药组合物。在一些实施例中，所述组合物另外包含至少一种其它治疗剂。在一些实施例中，所述药剂选自由以下组成的群组：维生素 B12、硫酸亚铁、叶酸和/或促红细胞生成素或红细胞生成刺激蛋白（ESP）。

本发明还针对抑制至少一种 HIF 羟化酶的活性的方法，所述方法包含使 HIF 羟化酶与抑制有效量的本发明化合物接触。在一个实施例中，HIF 羟化酶为天冬酰胺羟化酶，诸如 HIF 抑制因子（FIH）。在另一实施例中，HIF 羟化酶为脯氨羟化酶，包括（但不限于）选自由人类 EGLN1、EGLN2 或 EGLN3 或者来自另一物种的同源酶组成的群组的 HIF 脯氨羟化酶。

本发明还针对治疗、预先治疗与低氧诱导因子（HIF）相关或至少部分由低氧诱导因子（HIF）介导的病状或延缓其发作的方法，所述方法包含对患者投与治疗有效量的式 I 和/或 II 的化合物或由其制备的医药组合物。在一个实施例中，与 HIF 相关或由 HIF 介导的病状为与局部缺血或低氧有关的组织损伤。一方面，局部缺血为急性局部缺血事件，包括（但不限于）选自由心肌梗塞、肺栓塞、肠梗阻、缺血性中风和缺血再灌注肾损伤组成的群组的急性局部缺血事件。另一方面，局部缺血为慢性局部缺血事件，包括（但不限于）选自由心源性肝硬化、黄斑变性、慢性肾衰竭和充血性心力衰竭组成的群组的慢性局部缺血事件。

本发明还针对治疗、预先治疗与促红细胞生成素（EPO）相关或至少部分由促红细胞生成素（EPO）介导的病状或延缓其发作的方法，所述方法包含对患者投与治疗有效量的式 I 和/或 II 的化合物或由其制备的医药组合物。

本发明还针对治疗、预先治疗贫血或延缓其发作的方法，所述方法包含对患者投与治疗有效量的式 I 和/或 II 的化合物或由其制备的医药组合物。

附图说明

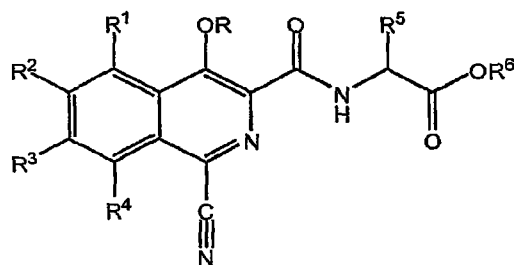
无

具体实施方式

在描述本发明的组合物和方法之前，应了解由于所述特定方法、方案、细胞系、检定和试剂可能变化，故本发明不限于所述的这些内容。还应了解，本文所使用的术语打算描述本发明的特定实施例，且不打算以任何方式限制随附权利要求中所述的本发明的范围。

A. 本发明的化合物

本发明提供由式 I 表示的化合物：



I

其中：

R 选自由氢、烷基和经取代烷基组成的群组；

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由氢、卤基、氰基、羟基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组；且

R^5 和 R^6 独立地选自由氢或 C_{1-3} 烷基组成的群组；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

在一些实施例中，本发明提供 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中至少两个为氢的式 I 化合物。

在一些实施例中，本发明提供异喹啉环中的氮为 N-氧化物的式 I 化合物。

在一些实施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由氢、羟基、卤基、经取代烷基（包括卤烷基和三氟甲基）、芳基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。在特定实施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 选自由以下各基团组成的群组：氢、羟基、苯基、氯、三氟甲基、苯甲基、苯甲氧基、甲氧基、丁氧基、异丙氧基、苯氧基、4-氟苯氧基、2-甲氧基苯氧基、3-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、2-乙基-6-甲基苯氧基、2,4,6-三甲基苯氧基、4-氯-2,6-二甲基苯氧基、4-丙氧基苯氧基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基、2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基、2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基、2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基、2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基、苯硫基、苯磺酰基和环己基氧基。

在一些实施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 选自氢、卤基、卤烷基、烷基、烷氧基、芳氧基和经取代芳氧基。在特定实施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 选自氢、氯、甲氧基、三氟甲基、苯氧基和 4-氟苯氧基。

在某些实施例中， R^1 和 R^2 都为氢。在其它实施例中， R^3 和 R^4 都为氢。在其它实施例中， R^2 和 R^3 都为氢。在其它实施例中， R^1 和 R^4 都为氢。在其它实施例中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 都为氢。

在其它实施例中， R^2 、 R^3 和 R^4 都为氢。在 R^2 、 R^3 和 R^4 都为氢的特定实施例中， R^1 为苯基、苯氧基或 4-氟苯氧基。

在其它实施例中， R^1 、 R^2 和 R^4 都为氢。在一些实施例中， R^3 选自由羟基、卤基、卤烷基、经取代烷基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、

经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。在特定实施例中， R^3 选自由三氟甲基、氯、羟基、苯甲基、甲氧基、异丙氧基、丁氧基、苯甲氧基、苯氧基、4-氟苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、4-甲氧基苯氧基、2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基和苯硫基组成的群组。在 R^1 、 R^2 和 R^4 都为氢的某些实施例中， R^3 为苯氧基、4-氟苯氧基、三氟甲基或氯。

在其它实施例中， R^1 、 R^2 和 R^3 都为氢。在一些实施例中， R^4 选自由苯基、苯氧基、2-甲氧基苯氧基、3-甲氧基苯氧基、4-甲氧基苯氧基和4-氟苯氧基组成的群组。在 R^1 、 R^2 和 R^3 都为氢的某些实施例中， R^4 为苯氧基或4-氟苯氧基。

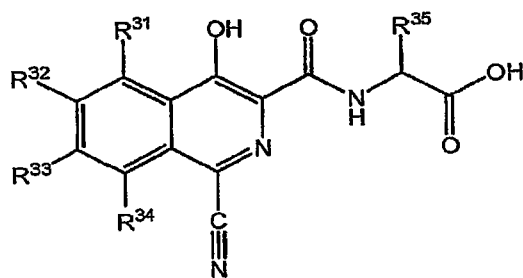
在一些实施例中， R^1 、 R^3 和 R^4 都为氢。在一些实施例中， R^2 选自由卤基、氰基、羟基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。在特定实施例中， R^2 选自由卤基、 $-OR^7$ 、 $-SR^7$ 、 $-SOR^7$ 和 $-SO_2R^7$ 组成的群组，其中 R^7 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组。在某些实施例中， R^2 选自由以下各基团组成的群组：氯、甲氧基、异丙氧基、苯氧基、4-氟苯氧基、4-甲氧基苯氧基、2,6-二甲基苯氧基、2-乙基-6-甲基苯氧基、2,4,6-三甲基苯氧基、4-氯-2,6-二甲基苯氧基、4-丙氧基苯氧基、2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基、2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基、2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基、2-吗啉-4-基-苯并噁唑-6-基氧基、2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基、苯磺酰基、苯硫基和环己基氧基。在 R^1 、 R^3 和 R^4 都为氢的某些实施例中， R^2 为甲氧基、苯氧基或4-氟苯氧基。

在一些实施例中， R^5 为氢。在其它实施例中， R^5 为甲基。

在一些实施例中， R^6 为氢。在其它实施例中， R^6 为甲基。

在一些实施例中， R 为氢。在其它实施例中， R 为甲基。

一方面，本发明提供式II的化合物：



II

其中：

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、氰基、羟基、卤基、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、氨基、经取代氨基、 $-OR^{37}$ 、 $-SR^{37}$ 、 $-SOR^{37}$ 和 $-SO_2R^{37}$ 组成的群组，其中 R^{37} 选自由烷基、经取代烷基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基和经取代杂芳基组成的群组；且

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

在一些实施例中，本发明提供 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 中至少三个为氢的式 II 化合物。

在一个实施例中，本发明针对式 II 的化合物，其中

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、卤基、羟基、烷基、经取代烷基、卤烷基、烷氧基、经取代烷氧基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、环烷氧基、经取代环烷氧基、氨基和经取代氨基组成的群组；且

R^{35} 为氢或甲基；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

在另一实施例中，本发明针对式 II 的化合物，其中

R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 和 R^{34} 独立地选自由氢、经取代烷基、芳基、芳氧基和经取代芳氧基组成的群组；且

R^{35} 为氢；

或其医药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、溶剂化物和/或前药。

本发明的化合物包括（但不限于）以下化合物：{[1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；2-(S)-[(1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；{[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸；2-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；2-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸；{[1-氰基-7-(4-氟苯氧基)-4-

羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-7-(三氟甲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-7-氯-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[1-氰基-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(7-苯甲基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[1-氰基-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-氰基-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(6-苯磺酰基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯; [(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; (S)-2-[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; (R)-2-[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸; {[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-6-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; {[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸; [(6-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-丁氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-7-

异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(1-氰基-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; [(7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸和 [(1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。

对于所属领域技术人员来说将不言而喻, 上述许多实施例并不是相互排斥的且能够组合以提供本发明的其它特定实施例。本文中将明确设想所述特定实施例。类似地, 可依赖于任何前述权利要求提出相关权利要求, 条件是所述实施例并不互相排斥。

B. 定义

必须注意, 除非另作明确指示, 否则如本文和随附权利要求中所使用, 单数形式“一”和“所述”包括多个参考物。

除非另作定义, 否则本文所使用的所有科技术语都具有与本发明所属领域的技术人员通常所了解相同的含义。尽管可将与本文所述的方法和材料类似或等效的任何方法和材料用于本发明的实践或测试中, 但现仅对优选方法、装置和材料加以描述。出于描述和揭示可能结合本发明使用的公开案中所报导的方法、试剂和工具的目的, 本文所引用的所有公开案都是以全文引用的方式并入本文中。本文中无任何内容可解释为承认本发明无权先于根据先前发明之所述公开内容。

除非另作指示, 否则本发明的实践中将使用处于所属技术领域内的化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学和药理学常规方法。所述技术在文献中得到充分解释。(例如参看杰纳罗 (Gennaro, A.R.) 编 (1990) 雷氏药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences), 第 18 版, 迈克出版公司 (Mack Publishing Co.); 克罗维克 (Colowick, S) 等人编, 酶学方法 (Methods In Enzymology), 学院出版公司 (Academic Press, Inc.); 威尔 (D.M. Weir) 和布莱克威尔 (C.C. Blackwell) 编 (1986) 免疫学实验手册 (Handbook of Experimental Immunology), 第 I-IV 卷, 布莱克威尔科技出版社 (Blackwell Scientific Publications); 曼尼提 (Maniatis, T.) 等人编 (1989) 分子克隆实验指南 (Molecular Cloning: A Laboratory Manual), 第 2 版, 第 I-III 卷, 冷泉港实验室出版社 (Cold Spring Harbor Laboratory Press); 阿苏贝尔 (Ausubel, F. M.) 等人编 (1999) 精编分子生物学实验指南 (Short Protocols in Molecular Biology), 第 4 版, 约翰威立国际出版公司 (John Wiley & Sons); 里姆 (Ream) 等人编 (1998) 分子生物学技术: 短期实验课程 (Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course), 学院出版公司 (Academic Press); 牛顿和格拉罕 (Newton & Graham) 编 1997 PCR (生物技术入门丛书 (Introduction to Biotechniques Series)), 第 2 版, 施普林格出版公司 (Springer

Verlag))。

如本文所使用的术语“贫血”是指导致血液中氧含量降低的血红蛋白或红细胞的任何异常。贫血可与红细胞和/或血红蛋白的异常产生、处理或性能相关。术语贫血是指血液中红细胞的数量和/或血红蛋白含量相对于正常血液含量的任何减少。

贫血可由诸如急性或慢性肾病、感染、炎症、癌症、照射、毒素、糖尿病和外科手术等病状引起。感染可能是由(例如)病毒、细菌和/或寄生虫等引起。炎症可能是由感染或自体免疫病症(诸如类风湿性关节炎)等所引起。贫血也可与由例如胃溃疡、十二指肠溃疡、痔疮、胃癌或大肠癌、外伤、损伤、外科手术程序等引起的失血相关。贫血还与放射疗法、化疗和肾透析相关。贫血还与经历以叠氮胸苷(azidothymidine)(齐多夫定(zidovudine))或其它逆转录酶抑制剂进行的治疗的HIV感染患者相关,且可在经历(例如)以含顺铂或不含顺铂的环状化疗剂进行的化疗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为将导致红细胞产量降低的与骨髓衰竭相关的疾病。此外,贫血可由缺陷型或异常血红蛋白或红细胞引起,诸如包括小细胞性贫血、低色素性贫血等的病症。贫血可由铁转运、加工和利用方面的障碍引起,例如参看铁粒幼细胞性贫血等。

术语“病症”、“疾病”和“病状”都是包涵性地使用且指偏离正常情况的任何病状。

术语“贫血病状”和“贫血病症”是指与贫血相关的任何病状、疾病或病症。所述病症包括(但不限于)上文所列的那些病症。贫血病症进一步包括(但不限于)再生障碍性贫血、自体免疫溶血性贫血、骨髓移植、丘-施综合症(Churg-Strauss syndrome)、DB贫血(Diamond Blackfan anemia)、范可尼贫血(Fanconi's anemia)、费尔提综合症(Felty syndrome)、移植物抗宿主疾病、造血干细胞移植、溶血性尿毒综合症、骨髓增生异常综合症、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、骨髓纤维化、全血细胞减少症、纯红细胞再生障碍、许蓝-亨诺紫癜(purpura Schoenlein-Henoch)、铁粒幼细胞性贫血、伴有母细胞过多的难治性贫血、类风湿性关节炎、许旺综合症(Shwachman syndrome)、镰状细胞疾病、重型地中海贫血、轻型地中海贫血、血小板减少性紫癜等。

术语“促红细胞生成素相关病状”是包涵性地使用且指与低于正常、异常或不适当促红细胞生成素调节相关的任何病状。促红细胞生成素相关病状包括EPO含量增加将提供治疗益处的任何病状。与所述病状相关的促红细胞生成素的含量可通过所属领域技术人员可接受和利用的任何测量法测定。促红细胞生成素相关病状包括诸如上文所述的贫血病状。

促红细胞生成素相关病状进一步包括促红细胞生成素可提供神经保护作用的神经

系统障碍和/或损伤,包括中风、外伤、癫痫症、神经退化性疾病等情况。本发明所涵盖的神经退化性疾病包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)、帕金森氏病 (Parkinson's disease)、亨廷顿氏病 (Huntington's disease) 等。

术语“促红细胞生成素”是指任何重组或天然存在的促红细胞生成素或 ESP,例如包括人促红细胞生成素(基因库(GenBank)入藏登记号 AAA52400;林(Lin)等人 (1985) 美国国家科学学院院刊 82:7580-7584)、EPOETIN 人重组促红细胞生成素(安进公司 (Amgen, Inc.), 加州千橡树镇 (Thousand Oaks CA))、ARANESP 人重组促红细胞生成素(安进公司)、PROCRIT 人重组促红细胞生成素(奥托生物技术产品公司(Ortho Biotech Products), 新泽西力登公司 (L.P., Raritan NJ))、糖基化促红细胞生成素(诸如美国专利第 6,930,086 号(其以引用的方式并入)中所述者)等。

术语“HIF α ”是指低氧诱导因子蛋白的 α 亚单位。HIF α 可为任何人类或其它哺乳动物蛋白或其片段,包括人 HIF-1 α (基因库入藏登记号 Q16665)、HIF-2 α (基因库入藏登记号 AAB41495) 和 HIF-3 α (基因库入藏登记号 AAD22668); 鼠科 HIF-1 α (基因库入藏登记号 Q61221)、HIF-2 α (基因库入藏登记号 BAA20130 和 AAB41496) 和 HIF-3 α (基因库入藏登记号 AAC72734); 大鼠 HIF-1 α (基因库入藏登记号 CAA70701)、HIF-2 α (基因库入藏登记号 CAB96612) 和 HIF-3 α (基因库入藏登记号 CAB96611); 和牛 HIF-1 α (基因库入藏登记号 BAA78675)。HIF α 也可为任何非哺乳动物蛋白或其片段,包括非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) HIF-1 α (基因库入藏登记号 CAB96628)、黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) HIF-1 α (基因库入藏登记号 JC4851) 和鸡 HIF-1 α (基因库入藏登记号 BAA34234)。还可通过常规克隆技术,例如通过使用上述全部或部分 HIF α 基因序列作为探针以回收并测定另一物种的 HIF α 基因的序列,来获得 HIF α 基因序列。

HIF α 的片段包括保留 HIF α 的至少一种功能或结构特征的任何片段。HIF α 片段例如包括由人 HIF-1 α 的氨基酸 401 到 603 (黄 (Huang) 等人, 同上文)、氨基酸 531 到 575 (江等人 (1997) 生物化学杂志 272:19253-19260)、氨基酸 556 到 575 (谷本光等人, 同上文)、氨基酸 557 到 571 (斯林瓦斯 (Srinivas) 等人 (1999) 生物化学与生物物理学报 (Biochem Biophys Res. Commun) 260:557-561) 和氨基酸 556 到 575 (伊凡 (Ivan) 和卡林 (Kaelin) (2001) 科学 (Science) 292:464-468) 所界定的区域。另外, HIF α 片段包括含有至少一处基元 LXXLAP 出现的任何片段。(参看基因库入藏登记号 Q16665。)

术语“片段”可指保留蛋白质的至少一种结构或功能特征的序列的任何部分。片段可具有任何长度,但优选为约 5 到 100 个氨基酸长,尤其约 15 到 50 个氨基酸长且更尤

其约 20 个氨基酸长。当“氨基酸序列”用于指天然存在的蛋白质分子的多肽序列时，“氨基酸序列”和类似术语不打算将所述氨基酸序列局限于与所述蛋白质分子相关的完整天然序列。

举例来说，如本文所使用，术语“相关蛋白”是指与 HIF α 脯氨酰羟化酶相关的蛋白质，涵盖其它 2-酮戊二酸双加氧酶，尤其是同样需要 Fe²⁺、2-酮戊二酸和氧以维持羟化酶活性的家族成员。所述酶包括（但不限于）例如前胶原赖氨酰羟化酶、前胶原脯氨酰 4-羟化酶和 HIF 抑制因子（FIH）（即，负责调控 HIF α 的转录活化的天冬酰胺酰羟化酶）。（基因库入藏登记号 AAL27308；马洪（Mahon）等人（2001）基因与发育（Genes Dev）15:2675-2686；兰多（Lando）等人（2002）科学 295:858-861；和兰多等人（2002）基因与发育 16:1466-1471。也参看艾尔金斯（Elkins）等人（2002）生物化学杂志 C200644200 等。）

术语“HIF 羟化酶”是指通过使一个或一个以上氨基酸残基羟基化来修饰 HIF 的 α 亚单位的任何酶。HIF 羟化酶包括 HIF 抑制因子（FIH）（基因库入藏登记号 AAL27308；马洪等人（2001）基因与发育 15:2675-2686；兰多等人（2002）科学 295:858-861；和兰多等人（2002）基因与发育 16:1466-1471），其修饰至少一个 HIF α 内可见的天冬酰胺残基。（也参看艾尔金斯等人（2002）生物化学杂志 C200644200。）HIF 羟化酶还包括修饰 HIF α 内可见的脯氨酸残基的 HIF 脯氨酰羟化酶（HIF PH）。

术语“HIF 脯氨酰羟化酶”和“HIF PH”是指能够使 HIF 蛋白中的脯氨酸残基羟基化的任何酶。经 HIF PH 羟基化的脯氨酸残基优选包括基元 LXXLAP 内可见的脯氨酸。HIF PH 包括泰勒（Taylor）（2001，基因杂志（Gene）275:125-132）所述且由阿凡林（Aravind）与古宁（Koonin）（2001，基因组生物学 2：研究 0007（Genome Biol 2: RESEARCH 0007）、爱泼斯坦（Epstein）等人（2001，细胞杂志（Cell）107:43-54）和布鲁克（Bruick）与麦克奈特（McKnight）（2001，科学 294:1337-1340）表征的 Egl-Nine（EGLN）基因家族的成员。HIF PH 酶的实例包括人 SM-20（EGLN1）（基因库入藏登记号 AAG33965；杜普（Dupuy）等人（2000）基因组学（Genomics）69:348-54）、EGLN2 同功异型物 1（基因库入藏登记号 CAC42510；泰勒，同上文）、EGLN2 同功异型物 2（基因库入藏登记号 NP_060025）和 EGLN3（基因库入藏登记号 CAC42511；泰勒，同上文）、小鼠 EGLN1（基因库入藏登记号 CAC42515）、EGLN2（基因库入藏登记号 CAC42511）和 EGLN3（SM-20）（基因库入藏登记号 CAC42517）以及大鼠 SM-20（基因库入藏登记号 AAA19321）。另外，HIF PH 可包括线虫（*Caenorhabditis elegans*）EGL-9（基因库入藏登记号 AAD56365）和黑腹果蝇（*Drosophila melanogaster*）CG1114 基因产

物（基因库入藏登记号 AAF52050）。HIF PH 还包括保留至少一种结构或功能特征的前述全长蛋白的任何部分。

如本文所使用的术语“赋形剂”意谓用于生产医药产品或其它片剂的惰性或无活性物质，包括（但不限于）用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/封装助剂、乳膏或洗剂、润滑剂、不经肠物质、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括例如卡波姆（carbopol）、聚维酮（povidone）、黄原胶等；包衣包括例如邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精等；压缩/封装助剂包括例如碳酸钙、右旋糖、果糖、蜂蜜、乳糖（脱水物或一水合物；视情况与阿斯巴甜（aspartame）、纤维素或微晶纤维素组合）、淀粉、蔗糖等；崩解剂包括例如交联羧甲基纤维素钠、结冷胶、乙醇酸淀粉钠等；乳膏和洗剂包括例如麦芽糖糊精、角叉菜胶等；润滑剂包括例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等；用于咀嚼片的材料包括例如右旋糖、果糖、乳糖（一水合物，视情况与阿斯巴甜或纤维素组合）等；不经肠物质包括例如甘露糖醇、聚维酮等；增塑剂包括例如癸二酸二丁酯、聚乙烯乙酸邻苯二甲酸酯等；悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、乙醇酸淀粉钠、黄原胶等；甜味剂包括例如阿斯巴甜、右旋糖、果糖、山梨糖醇、蔗糖等；且湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

术语“个体”在本文中以其广义使用。个体可包括经分离原核或真核细胞，或在培养基中生长的组织。在某些实施例中，个体为动物，尤其是选自哺乳动物物种的动物，包括大鼠、兔、牛、绵羊、猪、狗、猫、鼠、马和灵长类动物，尤其是人。

术语“烷基”是指具有 1 到 10 个碳原子、更尤其 1 到 5 个碳原子且甚至更尤其 1 到 3 个碳原子的单价烃基。这一术语是通过诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等基团例示说明。

术语“经取代烷基”是指具有 1 到 10 个碳原子、尤其 1 到 5 个碳原子且具有 1 到 5 个取代基、更尤其 1 到 3 个取代基的烷基，所述取代基各自独立地选自由以下基团组成的群组：烷基、烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、经取代氨基、氨酰基、氨基羰基氨基、氨基硫羰基氨基、氨基羰氧基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基（-CN）、卤素、羟基（-OH）、硝基（-NO₂）、氧代基（=O）、硫代基（=S）、羧基、羧酸酯、环烷基、经取代环烷基、硫醇、烷硫基、经取代烷硫基、芳硫基、经取代芳硫基、环烷基硫基、经取代环烷基硫基、杂芳基硫基、经取代杂芳基硫基、杂环基硫基、经取代杂环基硫基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基、经取代杂环基、环烷氧基、经取代环烷氧基、杂芳氧基、经取代杂芳氧基、杂环基氧基、经取代杂环基氧基、氧基羰基氨基、氧基硫基羰基氨基、-OS(O)₂-烷基、-OS(O)₂-经取代烷基、-OS(O)₂-

芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代芳基、 $\text{OS}(\text{O})_2$ -杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -杂环基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -经取代杂环基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -经取代烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -经取代芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -杂环基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2$ -经取代杂环基、 $-\text{OSO}_2\text{-NR}^{40}\text{R}^{40}$ 、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代烷基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -杂环基和 $-\text{NR}^{40}\text{S}(\text{O})_2\text{-NR}^{40}$ -经取代杂环基，其中各 R^{40} 独立地选自氢或烷基。

术语“卤烷基”是指经 1 到 5 个且尤其 1 到 3 个卤素原子取代的烷基。卤素原子优选为氟或氯。适当的卤烷基部分包括（但不限于） $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 。

术语“烷氧基”是指基团“烷基-O-”，其例如包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

术语“经取代烷氧基”是指基团“经取代烷基-O-”。

术语“酰基”是指基团 $\text{H-C}(\text{O})$ -、烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、经取代烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、烯基- $\text{C}(\text{O})$ -、经取代烯基- $\text{C}(\text{O})$ -、炔基- $\text{C}(\text{O})$ -、经取代炔基- $\text{C}(\text{O})$ -、环烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、经取代环烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、芳基- $\text{C}(\text{O})$ -、经取代芳基- $\text{C}(\text{O})$ -、杂芳基- $\text{C}(\text{O})$ -、经取代杂芳基- $\text{C}(\text{O})$ -、杂环基- $\text{C}(\text{O})$ -和经取代杂环基- $\text{C}(\text{O})$ -，条件是所述杂环基或经取代杂环基的氮原子不与- $\text{C}(\text{O})$ -基团结合，其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基如本文所定义。

术语“氨酰基”和前缀“氨甲酰基”或“羧酰胺”或“经取代氨甲酰基”或“经取代羧酰胺”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{42}\text{R}^{42}$ ，其中各 R^{42} 独立地选自以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、芳基、经取代芳基、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基；或其中各 R^{42} 与氮原子连接形成杂环基或经取代杂环基，其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基如本文所定义。

术语“酰氧基”是指部分-O-酰基，其中氧原子与酰基部分的羰基（- $\text{C}(\text{O})$ ）连接。

术语“烯基”是指具有 2 到 6 个碳原子且优选 2 到 4 个碳原子并且具有至少 1 个且优选 1 到 2 个烯系（ $>\text{C}=\text{C}<$ ）不饱和位点的烯系不饱和单价烃基。所述基团是通过乙烯基（乙烯-1-基）、烯丙基、丁-3-烯基等例示说明。

术语“经取代烯基”是指具有 1 到 3 个取代基且优选 1 到 2 个取代基的烯基，所述取代基选自以下基团组成的群组：烷氧基、经取代烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、

氨基、经取代氨基、氨酰基、芳基、经取代芳基、芳氧基、经取代芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧酸酯、环烷基、经取代环烷基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基。适当时这一术语包括 E（顺式）与 Z（反式）异构体。其也包括 E 与 Z 组分的混合物。

术语“炔基”是指具有 2 到 6 个碳原子且优选 2 到 3 个碳原子并且具有至少 1 个且优选 1 到 2 个炔基（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）不饱和位点的炔基不饱和单价烃基。这一基团是通过乙炔-1-基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等例示说明。

术语“经取代炔基”是指具有 1 到 3 个取代基且优选 1 到 2 个取代基的炔基，所述取代基选自关于经取代烯基所列的基团。

术语“氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。

术语“经取代氨基”是指基团 $-\text{NR}^{41}\text{R}^{41}$ ，其中各 R^{41} 独立地选自以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基、经取代杂环基、 $-\text{SO}_2$ -烷基、 $-\text{SO}_2$ -经取代烷基、 $-\text{SO}_2$ -烯基、 $-\text{SO}_2$ -经取代烯基、 $-\text{SO}_2$ -环烷基、 $-\text{SO}_2$ -经取代环烷基、 $-\text{SO}_2$ -芳基、 $-\text{SO}_2$ -经取代芳基、 $-\text{SO}_2$ -杂芳基、 $-\text{SO}_2$ -经取代杂芳基、 $-\text{SO}_2$ -杂环基、 $-\text{SO}_2$ -经取代杂环基，条件是两个 R^{41} 基团都不为氢；或 R^{41} 基团可与氮原子连接在一起形成杂环或经取代杂环。

术语“酰氨基”是指基团 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 环烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代环烷基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 烯基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代烯基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 炔基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代炔基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 杂环基和 $-\text{NR}^{45}\text{C}(\text{O})$ 经取代杂环基，其中 R^{45} 为氢或烷基，且其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基如本文所定义。

术语“羰基氧基氨基”是指基团 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代烯基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代炔基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 杂环基和 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代杂环基，其中 R^{46} 为氢或烷基，且其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基如本文所定义。应了解，基团“氧基羰基氨基”

是指类似于上述基团的基团，但氧与羰基（ $-\text{C}(=\text{O})-$ ）的连接转变。同样，术语“氧基硫羰基氨基”类似于上述基团；然而，使用硫羰基（ $-\text{C}(=\text{S})-$ ）替代羰基。

术语“氨基羰氧基”或前缀“氮甲酰基氧基”或“经取代氮甲酰基氧基”是指基团 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$ ，其中各 R^{47} 独立地选自由以下基团组成的群组：氢、烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基；或其中各 R^{47} 与氮原子连接形成杂环基或经取代杂环基，且其中烷基、经取代烷基、烯基、经取代烯基、炔基、经取代炔基、环烷基、经取代环烷基、芳基、经取代芳基、杂芳基、经取代杂芳基、杂环基和经取代杂环基如本文所定义。

术语“氨基羰基氨基”是指基团 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{49}-$ ，其中各 R^{49} 独立地选自由氢和烷基组成的群组。术语“氨基硫羰基氨基”是指部分 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{S})\text{R}^{49}-$ ，其中 R^{49} 如上文所定义。

术语“芳基”或“Ar”是指具有单个环（例如苯基）或多个稠环（例如萘基或蒽基）的具有 6 到 14 个碳原子的单价芳香族碳环基团，所述稠环可为芳香族或可不为芳香族（例如，2-苯并噁唑啉酮、2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-7-基等），条件是连接点为芳基。优选芳基包括苯基和萘基。

术语“经取代芳基”是指经 1 到 4 个、优选 1 到 3 个选自关于经取代烷基所列的基团的取代基取代的如本文所定义的芳基，其中例外为所述取代不包括氧代基或硫代基。

术语“芳氧基”是指基团芳基-O-，其例如包括苯氧基、萘氧基等。

术语“经取代芳氧基”是指经取代芳基-O-基团。。

术语“芳氧基芳基”是指基团-芳基-O-芳基。

术语“经取代芳氧基芳基”是指在任一个或两个芳环上经 1 到 3 个如上文关于经取代芳基所定义的取代基取代的芳氧基芳基。

术语“羧基”是指 $-\text{COOH}$ 或其盐。

术语“羧酸酯”或“烷氧羰基”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 芳基和 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 经取代芳基，其中烷基、经取代烷基、芳基和经取代芳基如本文所定义。

术语“环烷基”是指具有单个或多个环状环的具有 3 到 10 个碳原子的环状烷基，其包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基等。

术语“经取代环烷基”是指具有 1 到 5 个选自关于经取代烷基所列的基团的取代基的环烷基。

术语“环烷氧基”是指-O-环烷基。

术语“经取代环烷基氧基”是指-O-经取代环烷基。

术语“卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘且优选为氟或氯。

术语“杂芳基”是指环内具有1到15个碳原子、优选1到10个碳原子和1到4个选自自由氧、氮和硫组成的群组的杂原子的芳香基。所述杂芳基可具有单个环（例如，吡啶基或呋喃基）或多个稠环（例如吲哚基、苯并噻吩基、2-苯并噻唑啉酮、2H-1,4-苯并噻唑-3(4H)-酮-7-基、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、苯并噻唑、苯并噻唑、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基等）。优选杂芳基包括吡啶基、吡咯基、吲哚基、噻吩基和呋喃基。

术语“经取代杂芳基”是指经1到3个选自与关于经取代芳基所定义相同的取代基群组的取代基取代的杂芳基。

术语“杂芳氧基”是指基团-O-杂芳基，且“经取代杂芳氧基”是指基团-O-经取代杂芳基。

术语“杂环”或“杂环基”是指具有单个环或多个稠环、所述环内具有1到10个碳原子和1到4个选自自由氮、硫或氧组成的群组的杂原子的饱和或不饱和基团，其中在稠环系统中，一个或一个以上所述环可为芳基或杂芳基，条件是连接点在杂环处。

术语“经取代杂环基”是指经1到3个与关于经取代环烷基所定义相同的取代基取代的杂环基。

杂环和杂芳基的实例包括（但不限于）吡啶、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹啉、喹啉、噌啉、喋啶、卟啉、卟啉、菲啶、吡啶、菲啉、异噻唑、吩噻唑、异噻唑、吩噻唑、吩噻唑、咪唑烷、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、邻苯二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢-异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻唑、噻唑烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫吗啉基（也称为噻吗啉基）、哌啶基、吡咯烷、四氢呋喃基等。

术语“杂环基氧基”是指基团-O-杂环基，且“经取代杂环基氧基”是指基团-O-经取代杂环基。

术语“硫醇”是指基团-SH。

术语“烷基硫基”是指基团-S-烷基，其中烷基如上文所定义。

术语“经取代烷基硫基”和“经取代烷基硫基”是指基团-S-经取代烷基，其中经取代烷基如上文所定义。

术语“环烷基硫基”是指基团-S-环烷基，其中环烷基如上文所定义。

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

术语“芳硫基”或“芳基硫基”是指基团-S-芳基，且“经取代芳硫基”是指基团-S-经取代芳基，其中芳基和经取代芳基如上文所定义。

术语“杂芳基硫基”是指基团-S-杂芳基，且“经取代杂芳基硫基”是指基团-S-经取代杂芳基，其中杂芳基和经取代杂芳基如上文所定义。

术语“杂环基硫基”是指基团-S-杂环基，且“经取代杂环基硫基”是指基团-S-经取代杂环基，其中杂环基和经取代杂环基如上文所定义。

术语“医药学上可接受的盐”是指化合物的医药学上可接受的盐，所述盐是由所属领域众所周知的多种有机和无机抗衡离子得到，且包括（仅例如）钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等；并且当所述分子含有碱性官能团时为有机或无机酸盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。

术语“前药”是指包括具有以下特性的化学基团的本发明的式 I 和/或 II 化合物：在活体内可转化成所述化合物的氨基酸侧链上的羧酸基，和/或可转化成酰胺羰基，和/或可从酰胺 N 原子分离，和/或可从异喹啉 4-O 原子分离，和/或可转化成 1-氰基，和/或可从异喹啉环的 N 原子分离，从而提供活性药物、其医药学上可接受的盐或其生物学活性代谢物。适当基团已为所属领域众所周知且尤其包括：对于甘氨酸或丙氨酸取代基上的羧酸部分来说选自例如以下物质的前药：酯，包括（但不限于）由烷基醇、经取代烷基醇、经羟基取代的芳基和杂芳基等得到的酯；酰胺、尤其由式 $\text{HNR}^{20}\text{R}^{21}$ 的胺得到的酰胺，其中 R^{20} 和 R^{21} 独立地为氢、烷基、经取代烷基、芳基、经取代芳基等；羟甲基、醛和其衍生物；和对于异喹啉 N 原子来说选自例如 N-氧化物和 N-烷基衍生物的前药。

术语“溶剂化物”是指通过将溶剂分子与溶质分子或离子组合而形成的复合物。溶剂可为有机化合物、无机化合物或两者的混合物。溶剂的一些实例包括（但不限于）甲醇、N,N-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜和水。

术语“互变异构体”是指质子位置不同的分子的替代形式，诸如烯醇-酮醇和亚胺-烯胺互变异构体，或含有与环-NH-部分和环=N-部分连接的环原子的杂芳基（诸如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑）的互变异构体形式。

应了解，在上文所定义的所有经取代基团中，本文不打算包括通过定义本身又具有取代基的取代基（例如，经取代芳基具有经取代芳基作为取代基，而所述作为取代基的经取代芳基本身又由经取代芳基取代等）而获得的聚合物。在所述情形下，所述取代基的最大数目为 3。也就是说，每一上述定义都受例如经取代芳基限于-经取代芳基-(经取代芳基)-经取代芳基这一限定的限制。

类似地，应了解上述定义不打算包括不允许的取代模式（例如，经 5 个氟基取代的

甲基或在烯系或炔系不饱和的 α 位的羟基)。所述不允许的取代模式为所属领域技术人员众所周知。

C. 本发明的组合物和方法

本发明提供式 I 和/或 II 的化合物于制造用于治疗如本文所述的各种病状或病症的药物的用途。在一个实施例中，提供一种医药组合物，其包含医药学上可接受的赋形剂或载剂和治疗有效量的至少一种式 I 和/或 II 的化合物。

所述药物或组合物可另外包含至少一种选自包括（但不限于）以下物质的群组的其它治疗剂：维生素 B₁₂、硫酸亚铁、叶酸和/或重组促红细胞生成素或红细胞生成刺激蛋白（ESP）。

本发明的化合物或者包含所述化合物的药物或组合物可用于调节 HIF 的稳定性和/或活性，且由此活化 HIF 调控的基因表达。可将所述化合物或者其组合物或药物用于治疗、预先治疗与 HIF 相关的病状（包括（但不限于）贫血、局部缺血和低氧病状）或延缓其进展或发作的方法中。在各个实施例中，在引起急性局部缺血的病状后立即投与所述化合物，所述病状例如为心肌梗塞、肺栓塞、肠梗阻、缺血性中风和肾脏缺血-再灌注损伤。在另一实施例中，将所述化合物或者其组合物或药物投与经诊断患有与慢性局部缺血发展相关的病状的患者，所述病状例如为心源性肝硬化、黄斑变性、肺栓塞、急性呼吸衰竭、新生儿呼吸窘迫综合症和充血性心力衰竭。在另一实施例中，在外伤或损伤后立即投与所述化合物或者其组合物或药物。在其它实施例中，可将所述化合物或者其组合物或药物投与有患某些病状倾向的个体，所述病状例如为高血压、糖尿病、动脉闭塞疾病、慢性静脉功能不全、雷诺病（Raynaud's disease）、慢性皮肤溃疡、肝硬化、充血性心力衰竭和系统性硬皮病。在其它实施例中，可投与化合物以对个体进行预先治疗从而降低或防止与局部缺血或低氧相关的组织损伤的发展。

本发明的化合物或者其组合物或药物还可用于增加内源性促红细胞生成素（EPO）。可投与所述化合物或者其组合物或药物以预防、预先治疗或治疗 EPO 相关病状，包括例如与贫血和神经系统障碍相关的病状。与贫血相关的病状包括诸如以下等病症：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。贫血病状可另外包括与例如包括放射疗法、化疗、透析和外科手术的程序或治疗相关的那些病状。与贫血相关的病症另外包括血红蛋白和/或红细胞异常，诸如见于诸如小细胞性贫血、低色素性贫血、再生障碍性贫血等病症中的情形。

所述化合物可用于增加经历预防性或同时特殊治疗或程序的个体体内的内源性 EPO，例如正经叠氮胸苷（齐多夫定）或其它逆转录酶抑制剂治疗的感染 HIV 的贫血患

者、接收含顺铂或不含顺铂的环状化疗剂的贫血癌症患者或已确定外科手术时间的贫血或非贫血患者。此外，所述化合物可用于增加已确定外科手术时间的贫血或非贫血患者体内的内源性 EPO 含量，从而减少对于异体输血的需求或促进外科手术前血液的富集。

本发明还针对化合物或者其组合物或药物的用途，其是用于治疗、预先治疗与选自由以下病症组成的群组的病症有关的病状或延缓其发作：贫血症；神经系统障碍和/或损伤，包括中风、外伤、癫痫症和神经退化性疾病的情形；心肌缺血，包括（但不限于）心肌梗塞和充血性心力衰竭；肝脏缺血，包括（但不限于）心源性肝硬化；肾脏缺血，包括（但不限于）急性肾衰竭和慢性肾衰竭；外周血管病症、溃疡、烧伤和慢性创伤；肺栓塞；和缺血-再灌注损伤。

本发明还针对一种抑制至少一种修饰低氧诱导因子 α 亚单位的羟化酶的活性的方法。HIF 羟化酶可为天冬酰胺酰羟化酶，诸如 HIF 抑制因子 (FIH)；和/或脯氨酰羟化酶，包括（但不限于）由 EGLN1、EGLN2 和 EGLN3 组成的群组。所述方法包含使所述酶与抑制有效量的一种或一种以上选自包含式 I 和/或 II 化合物的群组的化合物接触。

D. 本发明化合物的合成

可使用以下通用方法和程序由易于获得的原材料制备本发明的化合物。应了解，当给定典型或优选处理条件（即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等）时，除非另作说明，否则也可使用其它处理条件。最佳反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂变化，但所述条件可由所属领域技术人员根据常规优化程序确定。

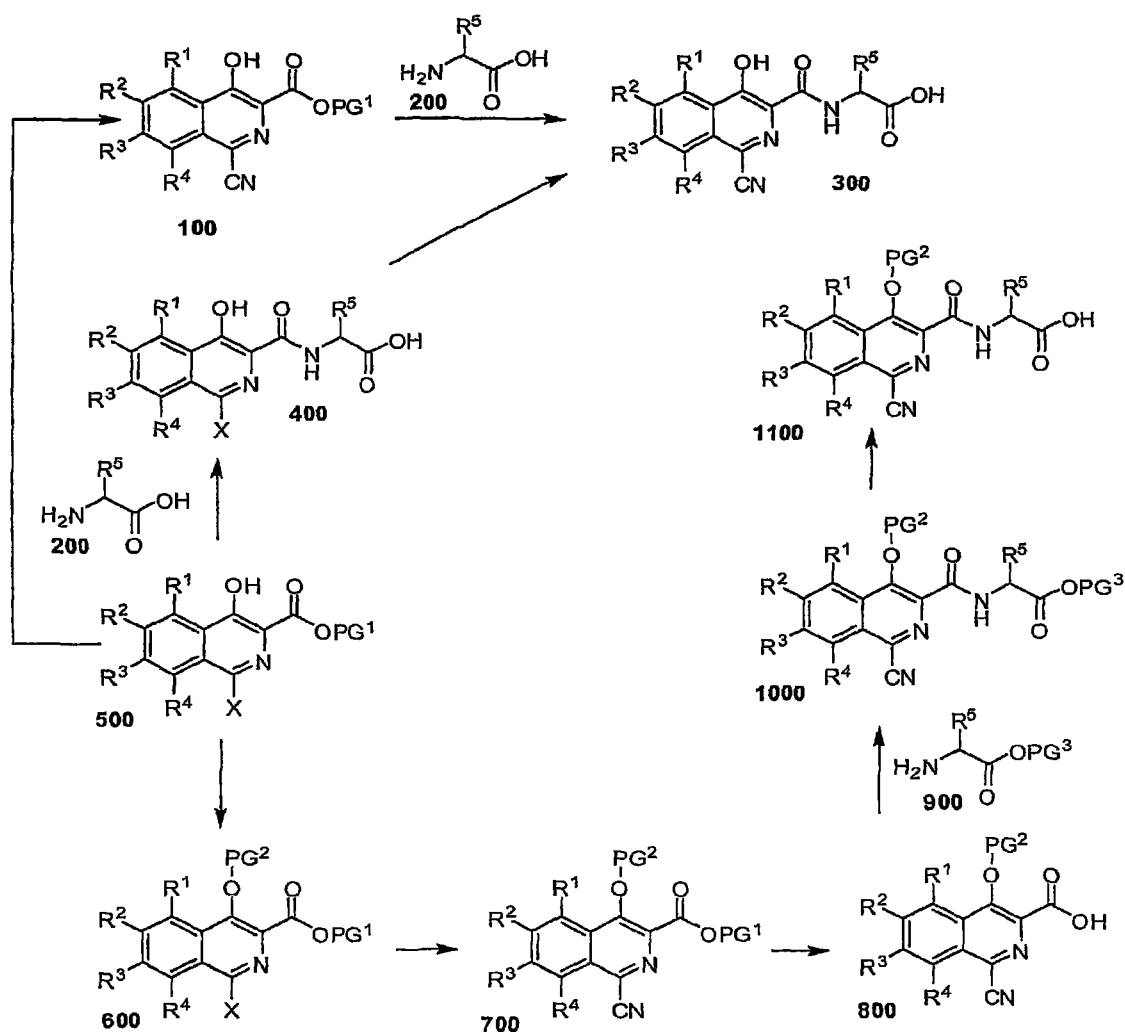
另外，如所属领域技术人员将了解，常规保护基可为防止某些官能团遭受不合需要的反应所必需。所属领域中众所周知用于各种官能团的适当保护基以及用于对特定官能团进行保护和去保护的适当条件。举例来说，多种保护基已描述于格林 (T. W. Greene) 和瓦兹 (G. M. Wuts)，*有机合成中的保护基 (Protecting Groups in Organic Synthesis)*，第 3 版，约翰威立出版公司 (Wiley)，纽约，1999 和其中所引用的参考文献中。

此外，本发明的化合物可含有一个或一个以上手性中心。因此，视需要，所述化合物可经制备或分离成为纯立体异构体，即个别对映异构体或非对映异构体，或为立体异构体富集的混合物。除非另作说明，否则所有所述立体异构体（和立体异构体富集的混合物）都包括在本发明的范围内。可使用（例如）所属领域中众所周知的光学活性原材料或立体选择性试剂制备纯立体异构体（或立体异构体富集的混合物）。或者，可使用（例如）手性柱色谱法、手性拆分剂等分离所述化合物的外消旋混合物。

用于以下反应的原材料为通常已知的化合物或可通过已知程序或对已知程序的明显修改来制备。举例来说，多种原材料可购自诸如奥德里奇化学公司 (Aldrich Chemical

Co.) (美国威斯康辛州密尔沃基 (Milwaukee, Wisconsin, USA))、巴亨公司 (Bachem) (美国加州托兰斯 (Torrance, California, USA))、Emka-Chemce 或西格马公司 (Sigma) (美国密苏里州圣路易斯 (St. Louis, Missouri, USA)) 等商业供应商。其它原材料可通过描述于诸如以下等标准参考文献文本中的程序或对所述程序的明显修改来制备: 费歇尔和费歇尔 (Fieser and Fieser) 的有机合成试剂 (Reagents for Organic Synthesis), 第 1-15 卷 (约翰威立国际出版公司 (John Wiley and Sons), 1991)、罗德 (Rodd) 的碳化合物化学 (Chemistry of Carbon Compounds), 第 1-5 卷和增补 (爱思维尔科学出版社 (Elsevier Science Publishers), 1989)、有机反应 (Organic Reactions), 第 1-40 卷 (约翰威立国际出版公司, 1991)、马奇 (March) 的高等有机化学 (Advanced Organic Chemistry) (约翰威立国际出版公司, 第 5 版, 2001) 和拉洛克 (Larock) 的综合性有机转化 (Comprehensive Organic Transformations) (VCH 出版公司 (VCH Publishers Inc.), 1989)。

可通过方案 1 中所述的合成方案制备本发明的异喹啉 300、1000 和 1100。



方案 1

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如本文所定义。使化合物 **100**（其中 PG^1 是指适当的保护基，诸如甲基、乙基、丁基等）与至少化学计量的量且优选过量的适当 α -氨基酸化合物 **200**（尤其（但不限于）甘氨酸）反应。反应是在所属领域众所周知的常规偶合条件下进行。在一个实施例中，反应是在存在甲醇钠或另一适当碱的情况下在甲醇或另一适当溶剂中于高反应温度且尤其回流下进行。持续反应直到反应实质上完成，这通常会在约 1 到 72 小时内发生。或者，可在微波烘箱中于高温下进行反应。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **300**。

或者，可经由所属领域众所周知的常规肽偶合程序进行化合物 **100**（通常为相应游离酸的形式）与化合物 **200**（通常为酯衍生物的形式）的偶合。这一偶合反应通常是使用诸如碳化二亚胺、BOP 试剂（六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)-磷）等众所周知的偶合试剂进行。适当的碳化二亚胺例如包括二环己基碳化二亚胺（DCC）、1-(3-二甲基氨基-丙基)-3-乙基碳化二亚胺（DECI）等。需要时，还可使用聚合物支撑形式的碳化二亚胺偶合试剂，例如包括 *四面体通讯*（*Tetrahedron Letters*），34(48), 7685 (1993) 中所述的试剂。此外，诸如 N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑等众所周知的偶合促进剂可用于促进偶合反应。通常通过使化合物 **100** 的相应游离酸与约 1 到约 2 当量偶合试剂以及至少 1 当量、优选约 1 到约 1.2 当量化合物 **200** 的酯在诸如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等惰性稀释剂中接触来进行此偶合反应。一般来说，这一反应是在约 0°C 到约 37°C 范围内的温度下进行约 12 小时到约 24 小时。反应完成后，通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等的常规方法回收化合物 **300** 的相应酯，且随后通过水解将其转化成化合物 **300**。

或者，可将化合物 **100**（通常为相应游离酸形式）转化成酰基卤且将所述酰基卤与化合物 **200** 的酯偶合以提供化合物 **300** 的酯。可通过在常规条件下，使化合物 **100**（通常为相应游离酸的形式）与诸如亚硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷或者尤其草酰氯等无机酰基卤接触来制备化合物 **100** 的酰基卤。通常，在约 0°C 到约 80°C 范围内的温度下，使用约 1 到 5 摩尔当量的纯的或在诸如二氯甲烷或四氯化碳等惰性溶剂中的无机酰基卤或草酰氯进行此反应达约 1 小时到约 48 小时。还可在此反应中使用催化剂，诸如 DMF。

随后在约 -70°C 到约 40°C 范围内的温度下，使酰基卤（未图示）与至少 1 当量、优选约 1.1 到约 1.5 当量化合物 **200** 的酯在诸如二氯甲烷等惰性稀释剂中接触约 1 小时到

约 24 小时。此反应优选是在存在适当碱的情况下进行以清除反应过程中产生的酸。适当的碱例如包括叔胺，诸如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基-吗啉等。或者，可在萧藤-鲍曼型 (Schotten-Baumann-type) 条件下使用诸如氢氧化钠等碱性水溶液进行所述反应。反应完成后，通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等的常规方法回收化合物 **300** 的酯，且随后通过水解将其转化成化合物 **300**。

可通过用适当氰化物源 (诸如 CuCN 、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 等) 使化合物 **500** (其中 X 为 Cl、Br 或 I; 且 PG^1 是指适当保护基，诸如甲基、乙基、丁基等) 氰化来获得化合物 **100**。氰化反应可在存在适当催化剂 (诸如钯催化剂，诸如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)，例如参看桑德梅尔 (Sundermeier) 等人 (2003) 欧洲无机化学杂志 (Eur. J. Inorg. Chem) 2003(19):3513-3526) 和/或添加剂的情况下使用适当溶剂 (诸如 DMF 或 N,N-二甲基乙酰胺) 发生。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **100**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。可通过修饰化合物 **100** 的 R^1 、 R^2 、 R^3 和/或 R^4 部分 (例如，如果 R^3 为 OCH_2Ph ，那么可使用常规还原技术 (尤其通过碳载钯所催化的氢化作用等) 将 R^3 部分转化成 OH) 来进一步改变由本方法获得的化合物 **100**。

或者，可使化合物 **400** (其中 X 选自 Cl、Br 或 I) 与适当氰化物源 (诸如 CuCN 、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 等) 反应以得到化合物 **300**。氰化反应可如上文所述进行。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **300**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。可通过使化合物 **500** (其中 X 选自 Cl、Br 或 I; 且 PG^1 是指适当保护基，诸如甲基、乙基、丁基等) 与化合物 **200** 以类似于化合物 **100** 与化合物 **200** 之间的相应反应 (方案 1; 也参看美国专利第 6,093,730 号和美国专利申请公开案第 2006/217416 号，其以引用的方式并入本文中) 的方式反应来获得化合物 **400**。

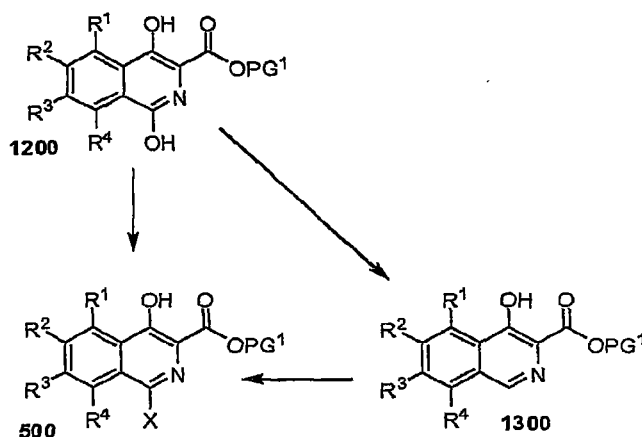
或者，可用诸如烷基卤化物、硫酸烷基酯、苯甲基卤化物、重氮化合物等适当试剂使化合物 **500** 的 4-羟基烷基化。烷基化反应可在存在适当碱 (诸如 Cs_2CO_3) 和/或添加剂的情况下使用适当溶剂 (诸如 DMF) 发生以得到化合物 **600** (其中 PG^2 优选 (但不限于) 甲基)。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **600**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。

可使化合物 **600** (其中 X 选自 Cl、Br 或 I) 与适当氰化物源 (诸如 CuCN 、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 等) 反应以得到化合物 **700**。可如上文所述进行氰化反应。使用常规标准条件水解化合物 **700** 将提供化合物 **800**。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **800**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。

可经由所属领域众所周知且如上文所述的常规肽偶合程序进行化合物 **800** 与化合物 **900**（其中 PG^3 是指适当保护基，诸如甲基、乙基、丁基等；通过添加适当碱由其盐在原位预形成或产生）的偶合。通常通过使化合物 **800** 与约 1 到约 2 当量偶合试剂以及至少 1 当量、优选约 1 到约 1.2 当量化合物 **900** 在诸如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等惰性稀释剂中且视需要在存在适当碱的情况下接触来进行偶合反应。一般来说，这一反应是在约 0°C 到约 37°C 范围内的温度下进行约 12 小时到约 24 小时。反应完成后，通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等的常规方法回收化合物 **1000**，且随后可通过水解将其转化成化合物 **1100**。

或者，可将化合物 **800** 转化成酰基卤且使所述酰基卤与化合物 **900** 偶合以提供化合物 **1000**。可通过在常规条件下（例如，如上文所述）使化合物 **800** 与无机酰基卤或草酰氯接触来制备化合物 **800** 的酰基卤。随后在约 -70°C 到约 40°C 范围内的温度下，使酰基卤（未图示）与至少 1 当量、优选约 1.1 到约 1.5 当量化合物 **900** 在诸如二氯甲烷等惰性稀释剂中接触约 1 小时到约 24 小时。此反应优选是在存在适当碱的情况下进行以清除反应过程中所产生的酸。适当的碱包括叔胺，诸如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等。或者，可在萧滕-鲍曼型条件下使用诸如氢氧化钠等碱性水溶液进行所述反应。反应完成后，通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等的常规方法回收化合物 **1000**，且随后可通过水解将其转化成化合物 **1100**（方案 1）。

可根据如方案 2 中所述的合成途径来制备用于上述反应中的化合物 **500**。



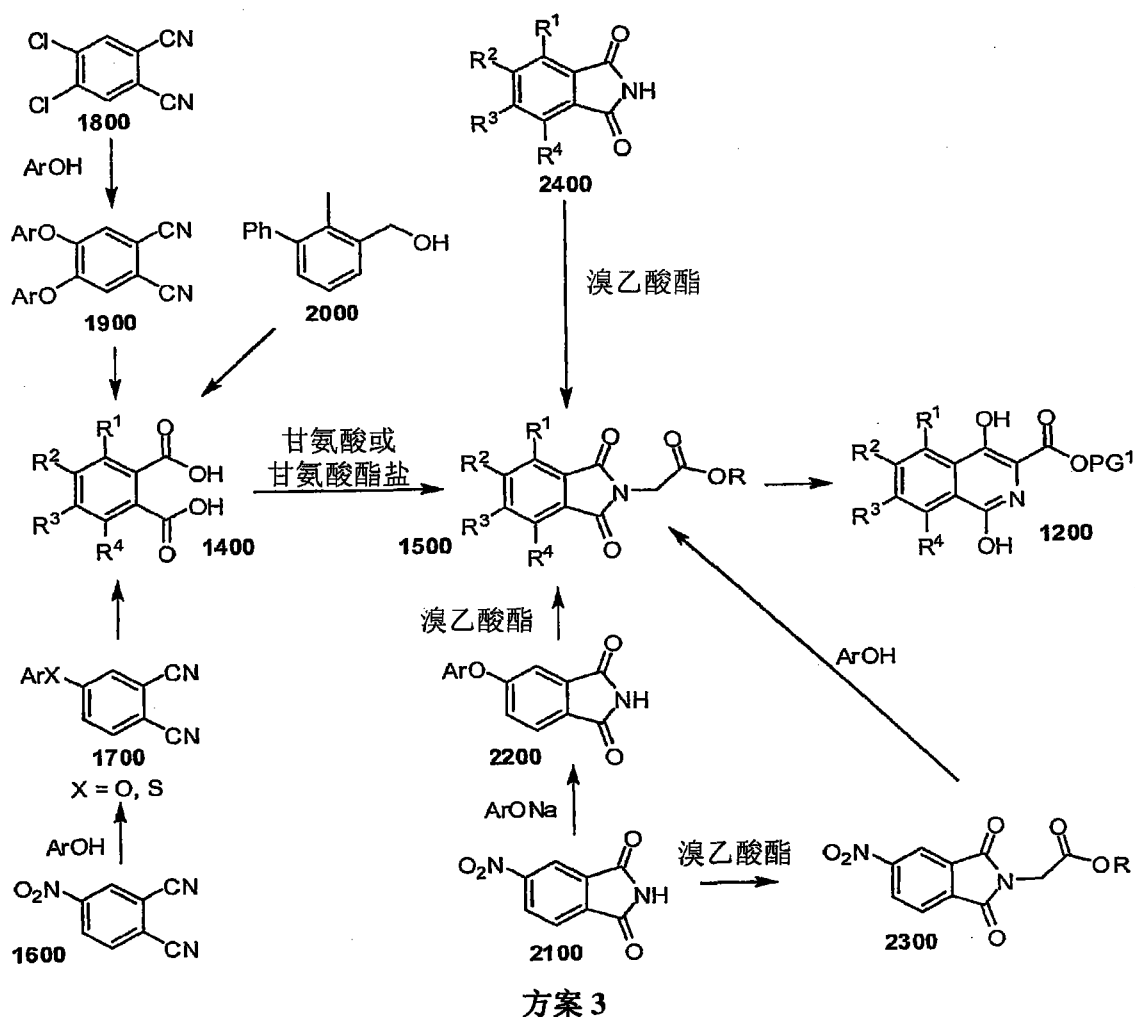
方案 2

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。使用诸如乙腈或甲苯等适当溶剂，尤其在回流温度下用氧氯化磷或氧溴化磷处理化合物 **1200** 得到化合物 **500**，其中 X 分别为 Cl 或 Br 。

反应通常会在约 1 到 72 小时内发生。或者，可在微波烘箱中在高温下进行反应。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **500**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。

或者，可使用常规方法使化合物 **1300** 卤化以得到化合物 **500**，其中 X 为 Cl、Br 或 I。可使用微波烘箱通常在回流温度或更高温度下，在 CCl₄、苯或所属领域技术人员已知的另一适当溶剂中，在存在催化量的过氧化苯甲酰、偶氮双异丁腈或另一适当自由基引发剂的情况下，用化学计量的量或轻微过量的例如 N-溴代琥珀酰亚胺进行化合物 **1300** 的卤化。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **500**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。或者，可通过如上文所述使化合物 **1200** 卤化，随后使用诸如用碳载钯催化的氢化等常规方法还原来获得化合物 **1300**。

经取代异喹啉甲酸的合成一般已为所属领域中已知且例如描述于韦德曼 (Weidmann) 等人的美国专利第 6,093,730 号中，所述专利以全文引用的方式并入本文中。可使用方案 3 中略述的方法获得用于上述反应中的化合物 **1200** (参看 US2006/217416，其以引用的方式并入本文中)。

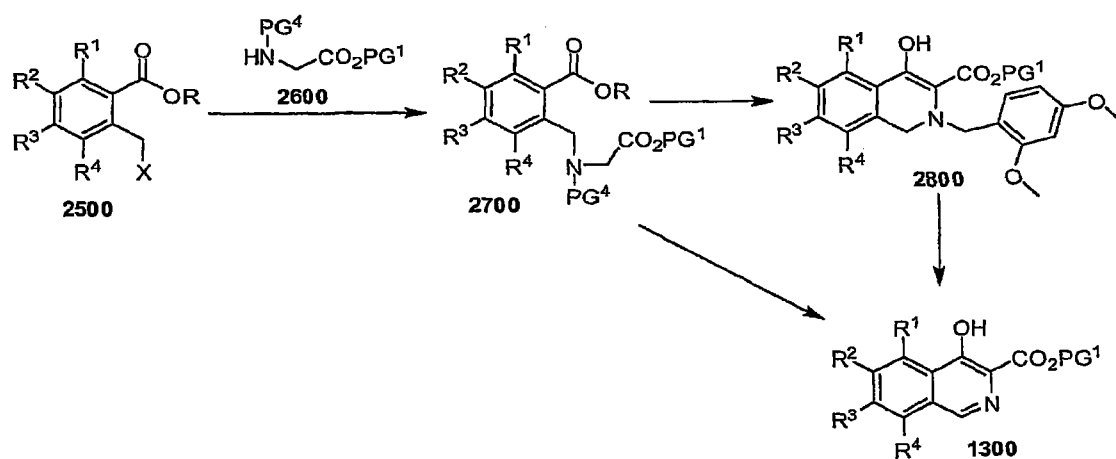


R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。可通过在约 95-100°C 的高温下用 2 当量钠于适当醇（诸如正丁醇）中的溶液进行加布雷尔-科曼重排（Gabriel-Colman rearrangement）达约 1 到 4 小时而由化合物 **1500**（尤其其中 R 为甲基、乙基或丁基）获得化合物 **1200**。化合物 **1500** 为市售品、或者通过通常在 150 到 250°C 下使邻苯二甲酸化合物 **1400** 或其衍生物（尤其相应酸酐）与等摩尔量的纯甘氨酸或甘氨酸酯的盐（尤其甘氨酸甲酯、乙酯或丁酯的盐酸盐）反应 15 到 90 分钟直到没有水释放来容易地获得化合物 **1500**。如果使用甘氨酸，那么使用常规方法（例如通过在存在浓硫酸的情况下于适当醇（诸如甲醇或乙醇）中回流等）来酯化产物（ $R = H$ ）。化合物 **1400** 和其衍生物（例如，相应酸酐）为市售品、或者通过在存在诸如过量碳酸钾等碱的情况下使化合物 **1600** 与过量酚 ArOH 在诸如 DMF 等适当溶剂中反应来容易地获得。易于通过使所得化合物 **1700** 在 KOH 于水/甲醇中的溶液中回流（通常 1 到 3 天）来将其水解以得到化合物 **1400**。

或者，可通过类似方法由化合物 **1800** 获得化合物 **1400**。化合物 **1800** 与酚 ArOH 之

间的反应提供化合物 **1900**，其可容易地水解成为相应的邻苯二甲酸化合物 **1400**。可通过在存在相转移催化剂的情况下用高锰酸钾氧化化合物 **2000** 来获得联苯-2,3-二甲酸。或者，可通过使化合物 **2100** 与过量的酚盐（例如苯酚钠 ArONa ）通常通过在 DMF 中加热来反应而获得化合物 **1500**。可通过使用诸如在存在适当碱（诸如碳酸钾）的情况下在适当溶剂（诸如丙酮）中回流等常规方法，用过量的卤乙酸酯（诸如，溴乙酸甲酯或乙酯）进行 N-烷基化来将所得邻苯二甲酰亚胺化合物 **2200** 转化成化合物 **1500**。可类似地通过使市售邻苯二甲酰亚胺化合物 **2400** N-烷基化来获得化合物 **1500**。或者，可通过使用如上文所述的方法使化合物 **2100** N-烷基化来获得化合物 **1500**。可通过在 105°C 下在存在适当碱（诸如碳酸钾）的情况下使所得化合物 **2300** 与酚 ArOH 在适当溶剂（诸如二甲基乙酰胺）中反应来将所述化合物转化成化合物 **1500**。或者，可通过使用常规方法（诸如，在存在碱的情况下与诸如碘甲烷（ MeI ）、碘异丙烷（ iPrI ）、碘丁烷（ BuI ）等亲电试剂回流）进行 O-烷基化、或者通过使用三信反应（Mitsunobu reaction）的变化形式用诸如环己醇等醇使酚羟基烷基化，来将具有酚羟基的化合物 **1500** 转化成相应的酚醚。

可使用方案 4 中略述的方法获得用于上述反应中的化合物 **1300**（也参看 US2006/217416）。



方案 4

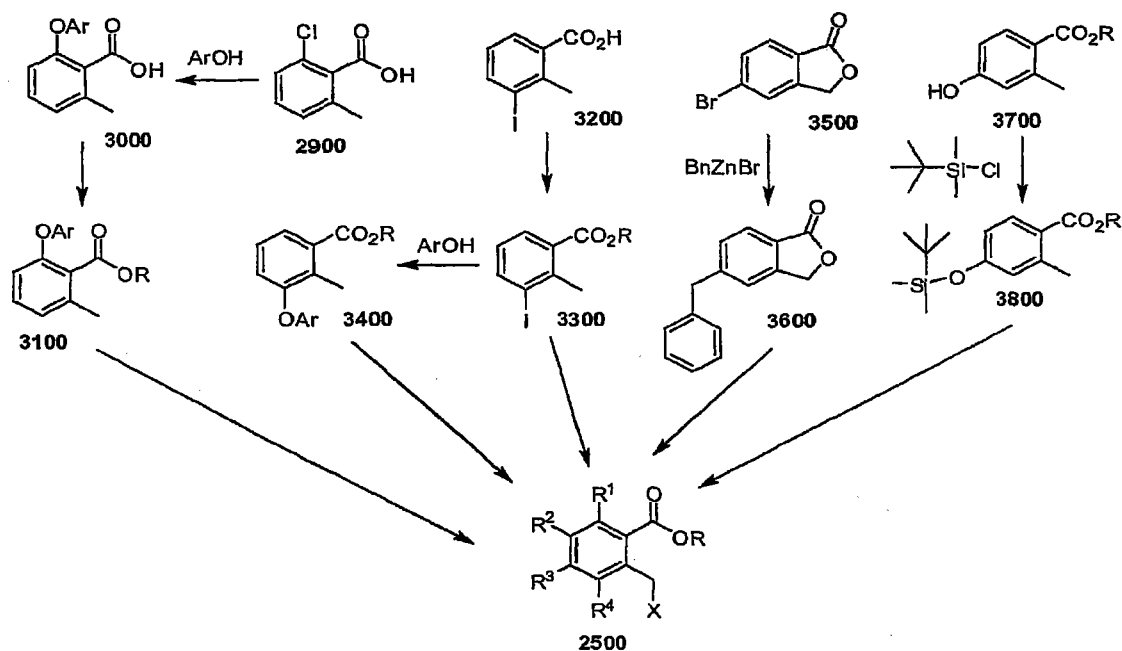
R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。在例如室温下，在存在适当碱（诸如碳酸钾）的情况下，视情况在存在碘化钠的情况下，在适当溶剂（诸如 DMF）中使化合物 **2500**（尤其其中 R 为甲基或乙基，且 X 为 Cl、Br 或 I；通过使用碘化钠的阴离子交换在原位预形成或产生）与经保护甘氨酸酯化合物 **2600**（尤其其中 PG^1 为甲基或乙基且 PG^4 为甲苯

-4-磺酰基或 2,4-二甲氧基苯甲基) 反应约 2 到 24 小时。反应完成后, 可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收所得化合物 **2700**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。或者, 可通过使用常规方法(诸如, 在存在碱的情况下, 与诸如苯甲基溴等亲电试剂一起回流) 进行 O-烷基化来将具有酚羟基的化合物 **2700** 转化成相应酚醚。

可通过在 0°C 下在 THF 中用适当碱(诸如 2 当量叔丁醇钾) 处理约 1 小时且随后在室温下处理约 3 小时来将化合物 **2700** (其中 PG⁴ 例如为 2,4-二甲氧基苯甲基) 环化成化合物 **2800**。反应完成后, 可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收所得化合物 **2800**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。随后, 在 0°C 下在适当溶剂(诸如二氯甲烷) 中用例如约 1.5 当量的亚硫酸氯处理化合物 **2800** 约 1 小时, 且随后在室温下处理约 3 小时。反应完成后, 可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收所得化合物 **1300**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。或者, 可通过在室温下在甲醇中用适当碱(诸如, 3 到 4 当量的甲醇钠) 处理 3 小时到 3 天来将化合物 **2700** (其中 PG⁴ 例如为甲苯-4-磺酰基) 环化。反应完成后, 可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收所得化合物 **1300**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。

可通过修饰化合物 **1300** 的 R¹、R²、R³ 和/或 R⁴ 部分来将其进一步改变。举例来说, 如果 R² 为 SPh, 那么可使用常规氧化技术(诸如在室温下于二氯甲烷中用间氯过氧化苯甲酸处理) 来将 R² 部分转化成 SO₂Ph。或者, 如果 R⁴ 例如为碘, 那么可通过在回流温度下, 在存在适当碱(诸如, 5 当量碳酸铯) 和适当催化剂(诸如, 1 当量 CuCl 和 0.4 当量 2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮) 的情况下, 使碘-异喹啉与例如 5 当量 ArOH 在适当溶剂(诸如 DMF) 中反应约 15 分钟来用酚 ArOH(诸如, 邻-、间-和对-甲氧基苯酚) 取代碘原子以得到相应 8-芳氧基异喹啉。反应完成后, 可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收所得化合物 **1300**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。

可使用方案 5 中略述的方法获得用于上述反应中的化合物 **2500** (也参看 US2006/217416)。



方案 5

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如本文所定义。例如可通过在例如回流温度下，在存在催化量的过氧化苯甲酰、偶氮双异丁腈或另一适当自由基引发剂的情况下，于 CCl_4 、苯或另一适当溶剂中添加化学计量的量或轻微过量的 N-溴代琥珀酰亚胺来将化合物 **2500**、尤其诸如 **3100**、**3300**、**3400** 或 **3800** 等邻甲苯甲酸酯（其中 R 例如为甲基或乙基）卤化。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **2500**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。

通常可通过在例如回流温度下使化合物 **2900** 的钠盐、轻微过量的苯酚钠 $ArONa$ 、催化量的青铜与 1,2-二氯苯的混合物反应约 2 小时来得到化合物 **3100**。反应完成后，可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **3000**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。使用常规方法（诸如在存在浓硫酸的情况下在适当醇（诸如甲醇或乙醇）中回流，或者在存在诸如碳酸钾等碱的情况下与烷基化试剂（诸如硫酸二甲酯）一起在适当溶剂（诸如二乙酮）中回流）来容易地将化合物 **3000** 和 **3200** 分别转化成相应酯化合物 **3100** 和 **3300**。可通过在室温下，将化合物 **3300**、过量的酚、过量的碳酸铯和过量的 1-萘甲酸、分子筛、催化量的乙酸乙酯和适当溶剂（诸如无水甲苯）添加到催化量的三氟甲烷磺酸铜(I)-苯复合物中来获得化合物 **3400**。使混合物在氮气下回流约 2 天，随后将其冷却到室温并过滤。可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **3400**，或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。或者，

可在 100 到 150℃ 下, 将化合物 **3300**、过量的经适当取代的酚、过量的碳酸铯、过量的 2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮与氯化铜(I)于 N-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热 1-5 天, 冷却到室温并且用水中止反应。随后可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **3400**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。可易于通过用叔丁基-二甲基硅烷基氯处理 **3700** 而得到化合物 **3800**。

或者, 可通过在 130 到 140℃ 下, 在存在适当催化剂(诸如硼酸和三苯基膦氧化物)的情况下, 使经适当取代的苯酐(诸如化合物 **3600**)与适当卤化试剂(诸如, 1.3 当量亚硫酸氯)反应约 18 小时, 随后用适当醇(诸如甲醇)处理来获得化合物 **2500**。可通过诸如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收化合物 **2500**, 或者不经纯化和/或分离即将其用于下一步骤中。易于通过使用根岸偶合(Negishi coupling)的变化形式使 **3500** 与溴化苯甲基锌反应而获得化合物 **3600**。

E. 化合物测试

可使用任何常规已知方法评定本发明化合物的生物学活性。所属领域众所周知适当的检定方法。以下检定仅作为实例呈现且不打算限制本发明。本发明的化合物在至少一种以下检定中具有活性。

预期由于在异喹啉化合物的 C-1 位处存在氰基取代, 故本发明化合物展现令人意外且超出预期的优于在 C-1 位不具有氰基的可比较化合物的改进功效。举例来说, 当将在异喹啉环 C-1 位具有氰基的化合物与例如具有氢、甲基或卤素的相应化合物相比较时, C-1 位处具氰基的化合物在增加循环促红细胞生成素含量方面具有大于 2 倍、更尤其大于 4 倍、甚至更尤其大于 10 倍或 50 倍以上的效用。有关此情况的实例将于实例 54 中更为彻底地讨论。

a. 基于细胞的 HIF α 稳定化检定

将得自各种组织的人类细胞单独接种到 35 mm 培养皿中, 并且使其在 37℃、20% O₂、5% CO₂ 下于标准培养基(例如 DMEM、10% FBS)中生长。当细胞层长满时, 用 OPTI-MEM 培养基(英杰生命技术公司(Invitrogen Life Technologies), 加州卡斯贝(Carlsbad CA))替换所述培养基, 并且在 37℃ 下于 20% O₂、5% CO₂ 中培育细胞层约 24 小时。随后将化合物或 0.013% DMSO 添加到现存培养基中并持续培育整夜。

培育后, 将培养基移除, 离心并储存以供分析(参看下文的 VEGF 和 EPO 检定)。在冷的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中洗涤细胞 2 次, 且随后在冰上将其溶解于 1 ml 10 mM Tris (pH 7.4)、1 mM EDTA、150 mM NaCl、0.5% IGEPAL(西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich), 密苏里州圣路易斯(St. Louis MO))和蛋白酶抑制剂混合物(罗氏分

子生物化学品公司 (Roche Molecular Biochemicals)) 中达 15 分钟。在 4℃ 下以 3,000 ×g 离心细胞溶解产物达 5 分钟且收集胞质部分 (上清液)。将核 (小球) 再悬浮并溶解于 100 μL 20 mM HEPES (pH 7.2)、400 mM NaCl、1 mM EDTA、1 mM 二硫苏糖醇和蛋白酶混合物 (罗氏分子生物化学品公司) 中, 在 4℃ 下以 13,000 ×g 离心 5 分钟, 并且收集核蛋白部分 (上清液)。

根据制造商的说明书, 使用 QUANTIKINE 免疫检定 (安迪生物 (R&D Systems, Inc.), 明尼苏达州明尼阿波利斯 (Minneapolis MN)) 分析核部分中的 HIF-1α。

b. 基于细胞的 VEGF 和 EPO ELISA 检定

根据制造商的说明书, 使用适当的 QUANTIKINE 免疫检定 (安迪生物) 分析从如上文所述的细胞培养物中收集的条件培养基中血管内皮生长因子 (VEGF) 和/或促红细胞生成素 (EPO) 的表达。

c. HIF-PH 检定

可分别从例如珀金埃尔默公司 (Perkin-Elmer) (马萨诸塞州威尔斯利 (Wellesley MA))、西格玛奥德里奇公司和美国欣泰有限公司 (SynPep Corp.) (加州都柏林 (Dublin CA)) 等商业来源获得酮戊二酸 α-[1-¹⁴C]-钠盐、酮戊二酸[1-¹⁴C]-钠盐、α-酮戊二酸钠盐和经 HPLC 纯化的肽。检定中使用的肽可为如上文所述或如国际公开案 WO 2005/118836 (以引用方式并入本文中) 中所揭示的 HIFα 片段。HIF-PH (例如, HIF-PH2 (EGLN1)) 可在例如昆虫 Hi5 细胞中表达, 且例如通过 SP 离子交换色谱柱部分纯化。使用基弗里克和马来拉 (Myllyla) (1982, 酶学方法 (Methods Enzymol) 82:245-304) 所述的检定通过捕获 ¹⁴CO₂ 测定酶活性。检定反应含有 50 mM HEPES (pH 7.4)、100 μM α-酮戊二酸钠盐、0.30 μCi/mL 酮戊二酸 α-[1-¹⁴C]-钠盐、40 μM FeSO₄、1 mM 抗坏血酸盐、1541.8 单位/毫升过氧化氢酶 (含有或不含 50 μM 肽底物) 和各种浓度的本发明的化合物。通过加入 HIF-PH 酶来起始反应。

通过在存在底物肽的情况下的周转百分比减去不存在肽的情况下的周转百分比来计算肽依赖性周转百分比。在指定抑制剂浓度下, 使用肽依赖性周转百分比计算抑制百分比和 IC₅₀。各抑制剂的 IC₅₀ 值的计算是例如使用 GraFit 软件 (Erithacus 软件有限公司, 英国萨里 (Surrey UK)) 进行。

当在检定中测试本发明的化合物时, 如下表 1 中所示, 其展现较无氰基化合物改进的活性。表 1 可见于实例 54 中。

F. 医药调配物和投药途径

如所属领域众所周知, 本发明的化合物可直接传递或以与适当载剂或赋形剂的医药

组合物的形式传递。本文中具体阐述的各种治疗方法可包含向有需要的个体（例如患有慢性肾衰竭、糖尿病、癌症、AIDS、放射疗法、化疗、肾透析或外科手术引起的贫血或有患所述贫血风险的个体）投与有效量的本发明的化合物。在优选实施例中，所述个体为哺乳动物个体，且在最优选实施例中，所述个体为人类个体。

可易于通过常规实验确定化合物的有效量，也易于通过常规实验确定最有效和方便的投药途径和最适当的调配物。所属领域中的各种调配物和药物传递系统都可用。例如参看杰纳罗, A.R.、编 (1995) 雷氏药学大全，同上文。

适当投药途径可例如包括经口、经直肠、透粘膜、经鼻或经肠投药，和不经肠传递，包括肌肉内、皮下、髓内注射以及鞘内、直接心室内、静脉内、腹膜内、鼻内或眼内注射。化合物或其组合物可以局部方式而非全身方式投与。举例来说，化合物或其组合物可经由注射或在靶药物传递系统（诸如储积式或持续释放调配物）中传递。

可通过诸如常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封入胶囊、包埋或冻干方法等所属领域众所周知的任何方法制造本发明的医药组合物。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可接受的载剂（诸如赋形剂）和有助于将活性分子加工成医药用途制剂的助剂。

适当调配物将视所选投药途径而定。举例来说，对于注射，可优选在诸如汉克斯溶液（Hanks' solution）、林格氏溶液（Ringer's solution）或生理盐水缓冲液等生理学可相容的缓冲液中将组合物调配成水溶液。对于透粘膜或经鼻投药，在调配物中使用适于渗透障壁的渗透剂。所属领域一般已知所述渗透剂。在本发明的优选实施例中，将本发明的化合物制备成预期用于经口投药的调配物。对于经口投药，可易于通过将活性化合物与所属领域中众所周知的医药学上可接受的载剂组合来调配所述化合物。所述载剂使得能够将本发明的化合物调配成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等以供个体经口摄取。化合物也可调配成例如含有常规栓剂基质（诸如可可脂或其它甘油酯）的直肠组合物（诸如栓剂或保留灌肠剂）。

可在视需要加入适当助剂后视情况研磨所得混合物并处理颗粒混合物以获得片剂或糖衣丸核心，从而获得固体赋形剂形式的口服使用的医药制剂。具体来说，适当赋形剂为填充剂，诸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇；纤维素制剂，诸如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；和/或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。需要时，可添加崩解剂，诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或褐藻酸或其盐（诸如褐藻酸钠）。另外，可包括润湿剂，诸如十二烷基硫酸钠。

糖衣核具有适当包衣。为此，可使用浓糖溶液，其可视情况含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液（lacquer solution）和适当的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以供鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

用于经口投与的医药制剂包括由明胶制成的推入配合（push-fit）胶囊以及由明胶和增塑剂（诸如甘油或山梨醇）制成的软质密封胶囊。推入配合胶囊可含有与填充剂（诸如乳糖）、粘合剂（诸如淀粉）和/或润滑剂（诸如滑石或硬脂酸镁）以及可选稳定剂混合的活性成分。在软质胶囊中，可将活性化合物溶解或悬浮于适当液体（诸如，脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇）中。此外，可添加稳定剂。用于经口投与的所有调配物应为适于所述投药的剂量。

在一个实施例中，可透皮（诸如通过皮肤贴片）或局部投与本发明的化合物。一方面，本发明的透皮或局部调配物可另外包含一种或多种渗透增强剂或其它效应剂，包括增强所传递化合物的迁移的试剂。举例来说，在需要局部特定传递的情况下可优选透皮或局部投药。

对于通过吸入投药，可使用例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或任何其它适当气体等适当推进剂便利地从加压包装或喷雾器以气雾剂喷雾呈现的形式传递根据本发明使用的化合物。在加压气雾剂的情况下，可通过提供阀以传递定量来确定适当的剂量单位。可调配例如明胶胶囊和药筒以用于吸入器或吹入器中。这些剂型通常含有化合物与适当粉末基质（诸如乳糖或淀粉）的粉末混合物。

经调配以通过注射（例如，团注或连续输注）不经肠投与的组合物可在例如添加有防腐剂的安瓿或多剂量容器中以单位剂型呈现。组合物可采用诸如于油性或水性媒剂中的悬浮液、溶液或乳液等形式，并且可含有调配剂，诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。不经肠投与的调配物包括水溶液或可溶于水的形式的其它组合物。

还可将活性化合物的悬浮液制备为适当的油性注射悬浮液。适当亲脂溶剂或媒剂包括脂肪油（诸如芝麻油）和合成脂肪酸酯（诸如油酸乙酯或甘油三酯）或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质，诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。视情况，悬浮液还可含有适当稳定剂或增加化合物溶解性以允许制备高浓度溶液的试剂。或者，活性成分可为在使用前用适当媒剂（例如，无菌无热原水）复水的粉末形式。

如上文所提及，还可将本发明的组合物调配为储槽式制剂。所述长效调配物可通过植入（例如，经皮下或经肌肉内）或肌肉内注射投与。因此，举例来说，可将本发明化合物与适当聚合或疏水性材料（例如，以可接受的油中的乳液形式）或离子交换树脂一

起调配，或调配成微溶衍生物（例如，微溶盐）的形式。

所属领域中众所周知本发明的疏水性分子的适当载剂且其包括例如包含苯甲醇、非极性表面活性剂、不与水混溶的有机聚合物和水相的共溶剂系统。共溶剂系统可为 VPD 共溶剂系统。VPD 为 3% w/v 苯甲醇、8% w/v 非极性表面活性剂聚山梨醇酯 80 和 65% w/v 聚乙二醇 300 且剩余体积为无水乙醇的溶液。VPD 共溶剂系统（VPD:5W）是由用水溶液形式的 5% 右旋糖以 1:1 稀释的 VPD 组成。此共溶剂系统可有效溶解疏水化合物并且在全身投药后产生低毒性。当然，共溶剂系统中的比例可在不破坏其溶解性和毒性特征的情况下显著变化。此外，共溶剂组分的身份也可变化。举例来说，可使用其它低毒性非极性表面活性剂来替代聚山梨醇酯 80；可改变聚乙二醇的分率大小；可用其它生物可相容聚合物（例如，聚乙烯吡咯烷酮）替换聚乙二醇；且可用其它糖或多糖替代右旋糖。

或者，可使用用于疏水分子的其它传递系统。脂质体和乳液为众所周知的用于疏水性药物的传递媒剂或载剂的实例。已在上述基因传递系统的内容中讨论脂质体传递系统。还可使用诸如二甲亚砜等特定有机溶剂，但通常以较高毒性为代价。此外，可使用持续释放系统（诸如，含有有效量欲投与的组合物的固体疏水性聚合物的半透性基质）传递化合物。已确定多种持续释放材料并为所属领域技术人员所用。持续释放胶囊可视其化学性质而在数周到超过 100 天内释放化合物。视治疗试剂的化学性质和生物稳定性而定，可使用蛋白质稳定的其它策略。

对于本文具体阐述的各种治疗方法中所使用的任何组合物，最初可使用所属领域中众所周知的多种技术估测治疗有效剂量。举例来说，在细胞培养检定中，可在动物模型中调配剂量以达到循环浓度范围，其包括如在细胞培养中所测定的 IC_{50} 。适于人类个体的剂量范围可例如使用从细胞培养检定和其它动物研究获得的数据予以确定。

化合物的治疗有效剂量是指使个体症状改善或存活期延长的化合物的量。所述分子的毒性和治疗功效可通过于细胞培养物或实验动物中进行的标准医药程序予以测定，例如通过测定 LD_{50} （导致 50% 群体死亡的剂量）和 ED_{50} （对于 50% 群体治疗有效的剂量）来测定。毒性与治疗作用的剂量比率为治疗指数，其可以比率 LD_{50}/ED_{50} 表示。优选展现高治疗指数的化合物。

剂量优选在具有极低毒性或无毒性的包括 ED_{50} 的循环浓度范围内。剂量可视所使用的剂型和/或所利用的投药途径而在这一范围内变化。确切调配物、投药途径和剂量应根据所属领域已知的方法考虑个体病状的详细情况来加以选择。

可独立地调节剂量和给药间隔以提供足以调节所需参数（例如内源促红细胞生成素血浆含量，即最小有效浓度（MEC））的活性部分的血浆含量。各化合物的 MEC 将变化，

但可例如由活体外数据对其进行估测。获得 MEC 所需的剂量将视个体特征和投药途径而定。可使用在治疗持续时间的约 10-90%、优选治疗持续时间的约 30-90%且最优选介于 50-90%内保持高于 MEC 的血浆含量的方案来投与化合物或其组合物。在局部投药或选择性吸收的情况下，药物的有效局部浓度可能与血浆浓度无关。或者，可通过以下方式达到对所需参数的调节（例如，刺激内源促红细胞生成素）：1）投与装载剂量，随后投与维持剂量；2）投与诱导剂量以使所需参数（例如，促红细胞生成素含量）迅速达到靶范围内，随后投与较低维持剂量以将例如红细胞比容维持在所需靶范围内；或 3）反复间歇给药。

当然，所投与的化合物或组合物的量可视多种因素而定，包括所治疗的个体的性别、年龄和体重、病痛的严重程度、投药方式和开具处方的医师的判断。

本发明的组合物可视需要于含有一个或一个以上含有活性成分的单位剂型的包装或分配装置中呈现。所述包装或装置可例如包含金属或塑料箔（诸如发泡包装）。所述包装或分配装置可具有投药说明。也可制备包含于可相容医药载剂中调配的本发明化合物的组合物，将其放入适当容器中且针对指定病状的治疗加注标记。标签上指示的适当情况可包括贫血为主要适应症的病状、病症或疾病的治疗。

鉴于本文的揭示内容，所属领域技术人员将易于了解本发明的这些和其它实施例，且所述实施例特别涵盖于本文中。

实例

参考以下实例将进一步了解本发明，所述实例仅打算作为对本发明的示范说明。所述例示性实施例将不会限制本发明的范围，其仅打算作为对本发明单一方面的说明。功能相当的任何方法都在本发明的范围内。所属领域技术人员将根据前述说明和随附图式了解除本文所述内容之外的本发明的各种修改。所述修改都在随附权利要求的范围内。

除非另作说明，否则所有温度都以摄氏度为单位。同样，在这些实例中和本文别处，缩写具有以下含义：

bs	=	宽单重峰
DMSO	=	二甲亚砜
d	=	双重峰
dd	=	双重双重峰
dppf		1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁
DMF	=	二甲基甲酰胺
DMEM	=	杜贝卡氏经修饰依格氏培养基 (Dulbecco's Modified

Eagle Medium)

EtOAc	=	乙酸乙酯
EDTA	=	乙二胺四乙酸
FBS	=	胎牛血清
g	=	克
h	=	小时
HPLC	=	高效液相色谱
Hz	=	赫兹
MS	=	质谱
MeONa	=	甲醇钠
MeOH	=	甲醇
MHz	=	兆赫兹
μM	=	微摩尔浓度
μL	=	微升
mg	=	毫克
mL	=	毫升
mM	=	毫摩尔浓度
mm	=	毫米
mmol	=	毫摩尔
min	=	分钟
M	=	摩尔浓度
mol	=	摩尔
m	=	多重峰
N	=	正常
NMR	=	核磁共振
Pd/C	=	碳载钯
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	=	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
q	=	四重峰
s	=	单重峰
Ts	=	甲苯-4-磺酰基
t	=	三重峰

实例 1

[(1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在搅拌下，在氮气下使 1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯（1.621 g, 5 mmol；如方案 2 所示根据 US 2004/0254215 A1 制备；¹H NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 11.89 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 4.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、CuCN (905 mg, 10 mmol) 与二甲基甲酰胺 (20 mL) 的混合物回流 5 分钟。冷却到周围温度后，用水 (300 mL) 稀释混合物。随后添加乙酸乙酯 (150 mL) 且将混合物充分振荡 5 分钟，接着使其滤过硅藻土垫。将滤液的有机相分离，且通过 MgSO₄ 干燥，随后添加硅胶。在真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的短柱顶部。用二氯甲烷洗提得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (627 mg)；MS(-)-离子：M-1 = 269.2。

b. [(1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

搅拌下，使 1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (89 mg, 0.33 mmol)、甘氨酸 (375 mg, 5 mmol) 与 MeONa 于 MeOH 中的 0.5 N 溶液 (8 mL, 4 mmol) 的混合物回流 48 小时，随后在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (20 mL) 中。用乙醚洗涤溶液，随后通过添加 6 N HCl 水溶液将其 pH 值调节到 2 到 3。用乙酸乙酯 (1×30 mL) 萃取所得悬浮液。用 MgSO₄ 干燥有机相且在真空中浓缩得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (72 mg)；MS(-)-离子：M-1 = 270.2。

实例 2

2-(S)-[(1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

搅拌下，在微波烘箱中于 120°C 下将 1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (135 mg, 0.5 mmol，参看实例 1(a))、(S)-丙氨酸 (225 mg, 2.5 mmol) 与 MeONa 于甲醇中的 0.5 N 溶液 (5 mL, 2.5 mmol) 的混合物加热 40 分钟，随后在真空中浓缩所述混合物。向残余物中添加水 (10 mL) 且用乙醚 (4 × 40 mL) 洗涤混合物。通过添加 6 N HCl 水溶液来将经纯化溶液的 pH 值调节到约 2。用乙酸乙酯 (1×40 mL) 萃取所得悬浮液。用 MgSO₄ 干燥有机相且在真空中浓缩得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (101 mg)；MS(-)-离子：M-1 = 284.1。

实例 3

[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

搅拌下,在氮气下使 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (624 mg, 1.5 mmol; 如方案 2 所示且根据 US 2004/0254215 A1 制备; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.89$ (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.08 到 7.52 (m, 6 H), 4.47 (t, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H))、 CuCN (271 mg, 3 mmol) 与二甲基甲酰胺 (6 mL) 的混合物回流 15 分钟。冷却到周围温度后,用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释混合物。使所得悬浮液滤过硅藻土垫。用水 (2×250 mL) 稀释滤液且用 MgSO_4 干燥,随后添加硅胶。接着在真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的短柱顶部。用二氯甲烷洗提得到呈白色固体状的标题化合物 (313 mg); $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 361.2$ 。

b. [(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1(b)类似的方式,由 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 362.0$ 。

实例 4

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

以与实例 2 类似的方式,由 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (参看实例 3a) 和(S)-丙氨酸获得标题化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 376.0$ 。

实例 5

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

以与实例 2 类似的方式,由 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (参看实例 3a) 和(R)-丙氨酸获得标题化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 376.1$ 。

实例 6

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

a. 1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3(a)类似的方式,由 1-溴-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (如方案 2 所示根据 US 2004/0254215 A1 制备, $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 11.89$ (s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 到 7.50 (m, 1 H), 7.08 到 7.16 (m, 4 H), 4.47 (t, 2 H), 1.78 到 1.93 (m, 2 H), 1.38 到 1.58 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)) 和 CuCN 合成本化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 379.2$ 。

b. [[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

以与实例 1b) 类似的方式,由 1-氰基 7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 380.0$ 。

实例 7

[(1-氰基-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**a. 1-氰基-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯**

以与实例 1(a)类似的方式, 由 1-溴-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (如方案 2 所示根据 US 2004/0254215 A1 制备; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.96$ (s, 1 H), 8.52 到 8.56 (m, 2 H), 7.99 (dd, 1 H), 4.51 (t, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H)) 和 CuCN 合成本化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 337.1$ 。

b. [(1-氰基-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1(b)类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-7-三氟甲基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 338.0$ 。

实例 8**[(7-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸****a. 7-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯**

以与实例 1(a)类似的方式, 由 1-溴-7-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (如方案 2 所示根据 US 2004/0254215 A1 制备; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11.92$ (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 4.49 (t, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.00 (t, 3 H)) 和 CuCN 合成本化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 303.2$ 。

b. [(7-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1(b)类似的方式, 由 7-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; $\text{MS}(-)$ -离子: $M-1 = 303.9$ 。

实例 9**[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸****a. 3-碘-2-甲基-苯甲酸乙酯**

0°C 下, 向经搅拌的 3-碘-2-甲基-苯甲酸 (30 g, 0.11 mol) 于乙醇 (425 mL) 中的溶液中添加亚硫酸氯 (42 mL, 0.57 mol)。使所述混合物回流 4.5 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。使残余物在乙醚与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且在真空中浓缩得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (32.28 g); $^1\text{H NMR}$. (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.94$ (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

b. 2-甲基-3-苯氧基-苯甲酸乙酯

室温下, 向 3-碘-2-甲基-苯甲酸乙酯 (30.04 g, 0.10 mol)、酚 (14.62 g, 0.16 mol)、碳酸铯 (50.6 g, 0.16 mol)、1-萘甲酸 (26.7 g, 0.16 mol)、分子筛 (25.6 g, 4 埃 (angstrom),

4-8 目)、乙酸乙酯 (505 μL , 5 mmol) 与无水甲苯 (108 mL) 的混合物中添加三氟甲烷磺酸铜(I)-苯复合物 (5.21 g, 0.01 mol)。在氮气下使混合物回流 43 小时, 随后将其冷却到室温并过滤。将滤饼悬浮于乙酸乙酯 (250 mL) 中并将浆液搅拌 0.5 小时。随后通过过滤分离固体组分并丢弃。将滤液合并, 用水、0.5 N 氢氧化钠水溶液 (2 $\times$) 和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物。汇集含有标题化合物与原材料 3-碘-2-甲基-苯甲酸乙酯的洗提部分且在真空中浓缩得到黄色油状物 (15.9 g); 汇集只含有标题化合物的洗提部分并在真空中浓缩得到黄色油状物 (5.25 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7.63 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

c. 2-溴甲基-3-苯氧基-苯甲酸乙酯

使 2-甲基-3-苯氧基-苯甲酸乙酯 (5.23 g, 0.02 mol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (3.82 g, 0.02 mol) 和过氧化苯甲酰 (247.5 mg, 1.1 mmol) 于四氯化碳 (80 mL) 中的混合物回流 4 小时, 随后将其冷却到室温并过滤。将滤液用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 随后将其用无水硫酸钠干燥且在真空中浓缩得到呈黄色油状物的标题化合物 (7.08 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7.66 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.03 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 5.09 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

d. 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-3-苯氧基-苯甲酸乙酯

在室温下, 将 2-溴甲基-3-苯氧基-苯甲酸乙酯 (6.83 g, 0.02 mol)、(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯 (4.97 g, 0.02 mol)、碘化钠 (4.59 g, 0.03 mol)、碳酸钾 (4.24 g, 0.03 mol) 与无水二甲基甲酰胺 (50 mL) 的混合物搅拌 4 小时, 随后将其用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层分离并用水和盐水洗涤。随后将其用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈黄色油状物的标题化合物 (5.10 g): MS: (+) m/z 497.8 ($M+1$)。

e. 4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向经搅拌的 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-3-苯氧基-苯甲酸乙酯 (5.07 g, 0.01 mol) 于无水甲醇 (22 mL) 中的溶液中逐滴添加甲醇钠溶液 (30 重量%, 5.6 mL) 与无水甲醇 (4 mL) 的混合物。在 0 $^{\circ}\text{C}$ 将混合物搅拌 10 分钟且随后在室温下再搅拌 3 小时, 随后在真空中浓缩。添加水且用 1 N HCl 水溶液将浆液的 pH 值调节到 pH = 10。通过过滤分离所形成的沉淀, 用水、饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤, 随后在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (2.21 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 11.73 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H),

7.13 (m, 4H), 4.10 (s, 3H)。

f. 1-溴-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

使 4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (103 mg, 0.35 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (65 mg, 0.37 mmol)、过氧化苯甲酰 (4.2 mg, 0.02 mmol) 与四氯化碳 (2.5 mL) 的混合物回流 4 小时, 随后将其冷却到室温并过滤。用水、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤滤液, 随后将其用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物 (128 mg): MS: (+) m/z 374.0, 376.0 (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$), MS: (-) m/z 372.1, 374.1 (M-1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

g. 1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

使 1-溴-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1.22 g, 3.3 mmol)、氰化铜(I) (585 mg, 6.6 mmol) 与无水二甲基甲酰胺 (16 mL) 的混合物回流 10 分钟, 随后将其冷却到室温并用水稀释。向所得浆液中添加氯仿/异丙醇混合物 (3:1, 150 mL)。搅拌 10 分钟后, 通过过滤分离固体组分并丢弃。用水和盐水洗涤滤液的有机层, 随后将其用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用甲醇和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (574 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 12.26 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.17 (m, 4H), 4.12 (s, 3H)。

h. [(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (322 mg, 1.0 mmol)、甘氨酸 (1.51 g, 20.1 mol) 与 0.5 M 甲醇钠的甲醇溶液 (38.2 mL) 的混合物回流 31 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。添加水 (75 mL) 且用 1 N HCl 水溶液将黄色悬浮液的 pH 值调节到 10。超声波处理 5 分钟后获得澄清黄色溶液。用二氯甲烷 (2 × 50 mL) 洗涤溶液。用 1 N HCl 水溶液将剩余水层酸化到 pH = 3。通过过滤分离所形成的白色沉淀, 用水洗涤并在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (354 mg): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ = 12.86 (bs, 1H), 9.56 (t, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.88 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.21 (m, 4H), 4.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H)。

实例 10

{[1-氰基-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a. 3-(4-氟-苯氧基)-2-甲基-苯甲酸乙酯

在 130°C 下, 将 3-碘-2-甲基-苯甲酸乙酯 (6.29 g, 0.02 mol)、对氟苯酚 (4.86 g, 0.04 mol)、碳酸铯 (14.14 g, 0.04 mol)、2,2,6,6-四甲基庚烷-3,5-二酮 (447 μL , 2 mmol) 与氯化铜(I) (1.07 g, 0.01 mol) 于无水 N-甲基-2-吡咯烷酮 (38 mL) 中的混合物加热 3

天, 随后将其冷却到室温, 用水中止反应并过滤。用乙酸乙酯萃取滤液。将有机层用 0.5 N 氢氧化钠、盐水洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈浅绿色油状物的标题化合物 (2.99 g):

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7.63 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.37 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

b. 2-溴甲基-3-(4-氟-苯氧基)-苯甲酸乙酯

使 3-(4-氟-苯氧基)-2-甲基-苯甲酸乙酯 (2.63 g, 9.60 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1.79 g, 10.08 mmol) 与过氧化苯甲酰 (116 mg, 0.48 mmol) 于四氯化碳 (35 mL) 中的混合物回流 4 小时, 随后将其冷却到室温并使其在二氯甲烷与水之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥且在真空中浓缩得到呈黄色油状物的标题化合物 (3.44 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7.67 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.01 (m, 4H), 5.09 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

c. 3-(4-氟-苯氧基)-2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯

在室温下, 将 2-溴甲基-3-(4-氟-苯氧基)-苯甲酸乙酯 (3.37 g, 9.57 mmol)、(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯 (2.33 g, 9.57 mmol)、碘化钠 (2.15 g, 14.36 mmol) 和碳酸钾 (1.98 g, 14.36 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (22 mL) 中的混合物搅拌 24 小时, 随后将其用水中止反应并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈黄色油状物的标题化合物 (2.67 g): MS: (+) m/z 538.13 ($M+\text{Na}^1$)。

d. 8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

0°C 下, 向经搅拌的 3-(4-氟-苯氧基)-2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (2.66 g, 5.17 mmol) 于无水甲醇 (8 mL) 中的溶液中逐滴添加甲醇钠 (30 重量%, 2.8 mL) 与甲醇 (2 mL) 的溶液。在 0°C 将混合物搅拌 10 分钟且随后在室温下搅拌 3 小时, 随后在真空中浓缩。添加水且用 1 N HCl 将浆液的 pH 值调节到 pH = 10。通过过滤收集所得沉淀, 用水、饱和碳酸氢钠和水洗涤且在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (1.51 g): MS: (+) m/z 314.07 ($M+1$)。

e. 1-溴-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

使 8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1.21 g, 3.87 mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺 (723 mg, 4.06 mmol) 与过氧化苯甲酰 (47 mg, 0.19 mmol) 于四氯化碳 (20 mL) 中的混合物回流 4 小时, 随后将其冷却到室温并使其在二氯甲烷与水之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 且用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用

二氯甲烷和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (843 mg): MS: (+) m/z 392.00, 393.93 ($M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

f. 1-氰基-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

使 1-溴-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (400 mg, 1.02 mmol) 和氰化铜 (I) (183 mg, 2.04 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的混合物回流 10 分钟, 随后将其冷却到室温并用水中止反应。将浆液与氯仿/异丙醇 (3:1, 70 mL) 和水一起搅拌 10 分钟并过滤。将有机层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用甲醇和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (158 mg): MS: (+) m/z 339.07 ($M+1$)。

g. {[1-氰基-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-8-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (112 mg, 0.33 mmol)、甘氨酸 (496 mg, 6.6 mmol) 与 0.5 M 甲醇钠的甲醇溶液 (12.5 mL, 6.25 mmol) 的混合物回流 39 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。添加水 (75 mL) 且用 1 N HCl 将黄色悬浮液的 pH 值调节到 pH = 10。用二氯甲烷 (2 × 50 mL) 洗涤悬浮液。用 1 N HCl 将剩余水层酸化到 pH = 3。通过过滤收集所得白色沉淀, 用水洗涤并在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (109 mg): ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 200 MHz): δ = 12.85 (bs, 1H), 9.57 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.27 (m, 5H), 4.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H); MS: (+) m/z 382.00 ($M+1$)。

实例 11

[(1-氰基-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 1-溴-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

使 1,4-二羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (1.53 g, 5.26 mmol, 根据 US 2004/0254215 A1 或方案 2 制备)、氧溴化磷 (6.04 g, 21.05 mmol) 与乙腈 (40 mL) 的混合物回流 16 小时, 随后将其冷却到室温并使其在二氯甲烷与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配达 20 分钟。随后将混合物过滤。分离出滤液的有机层, 用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈黄色固体状的标题化合物 (290 mg): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 11.84 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0 Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz)。

b. 1-氰基-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

使 1-溴-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (290 mg, 0.82 mmol) 和氰化铜 (I) (147

mg, 1.64 mmol) 于无水二甲基甲酰胺 (4 mL) 中的混合物回流 10 分钟, 随后将其冷却到室温并用水中止反应。将所得浆液与氯仿/异丙醇 (3:1, 40 mL) 和水一起搅拌 10 分钟且随后过滤。分离出滤液的有机层, 用水和盐水洗涤, 随后将其用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用甲醇和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (120 mg): MS: (+) m/z 301.01 (M+1)。

c. [(1-氰基-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-6-甲氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (104 mg, 0.35 mmol)、甘氨酸 (523 mg, 6.97 mol) 与 0.5 M 甲醇钠的甲醇溶液 (13.2 mL, 6.6 mmol) 的混合物回流 3 天, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (30 mL) 中且用甲基叔丁基醚 (2 × 25 mL) 萃取溶液。用 1 N HCl (10 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。通过过滤收集所得白色沉淀, 用水洗涤并在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (82 mg): ¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 9.53 (t, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 4.02 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H); MS: (+) m/z 302.00 (M+1)。

实例 12

[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式由 1-溴-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (根据 US 2004/0254215 A1 或方案 2 制备, ¹H NMR (CDCl₃): δ = 11.76 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.10 到 7.55 (m, 6 H), 4.46 (t, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H)) 和 CuCN 合成; MS-(-)-离子: M-1 = 361.3。

b. [(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; MS-(-)-离子: M-1 = 362.1。

实例 13

{[1-氰基-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a. 1-溴-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在搅拌下, 使 6-(4-氟-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (7.43 g, 20 mmol, 根据 US 2004/0254215 A1 或方案制备)、POBr₃ (17.38 g, 60 mmol) 与无水乙腈 (140 mL) 的混合物回流 60 分钟, 随后在真空中浓缩。在搅拌下, 向残余物中添加乙酸乙酯 (400 mL)、NaHCO₃ (60 g) 且随后分数小份添加水 (400 mL)。在室温下搅拌 30 分钟后, 使混合物滤过硅藻土垫。分离出滤液的有机相, 且通过 MgSO₄ 干燥。随后添加硅胶且在

真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的短柱顶部。使用 CH_2Cl_2 作为溶剂洗提得到呈灰白色固体状的标题化合物 (930 mg); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 11.76 (s, 1 H), 8.22 (d, J = 9.4 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.10 到 7.13 (m, 4 H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

b. 1-氰基-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 合成; MS(-)-离子: $M-1$ = 379.2。

c. {[1-氰基-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-6-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; MS(-)-离子: $M-1$ = 380.0。

实例 14

{[1-氰基-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a. 1-溴-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在搅拌下, 向 4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (1.837 g, 5 mmol; 有关制备参看实例 28b) 与 N -溴代琥珀酰亚胺 (1.079 g, 6 mmol) 的混合物中添加无水 MeCN 。约 10 分钟后, 添加另一份 MeCN (3 mL) 且持续搅拌 20 分钟。随后使混合物在水 (100 mL) 与 CCl_4 (100 mL) 之间分配。将有机相分离, 用 MgSO_4 干燥且在真空中浓缩。将残余物从 EtOAc 再结晶得到呈白色针状的标题化合物 (1.345 g); MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ = 445.8 和 447.8。

b. 1-氰基-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1$ = 392.9。

c. {[1-氰基-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-6-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物; MS(-)-离子: $M-1$ = 391.9。

实例 15

{[1-氰基-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a. 1-氰基-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (如方案 2 所示根据 US 2004/0254215 A1 制备) 和 CuCN 合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1$ =

378.9。

b. [(1-氰基-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式，由 1-氰基-4-羟基-6-苯硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物；MS-(-)-离子：M-1 = 377.9。

实例 16

[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式，由 1-溴-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯（如方案 2 所示根据 US 2004/0254215 A1 制备）和 CuCN 合成标题化合物；MS-(+)-离子：M+1 = 378.9。

b. [(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式，由 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物；MS-(-)-离子：M-1 = 378.0。

实例 17

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

a. 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈

搅拌下，于氮气下在 60℃ 下将 4-硝基-邻苯二甲腈（1 eq）、2,6-二甲基苯酚（1.2 eq）、K₂CO₃（2 eq）与 DMF（每毫摩尔 4-硝基-邻苯二甲腈 1 毫升）的混合物加热 3 小时。冷却到周围温度后，在搅拌下将混合物倒入水（6 mL/mL DMF）。用 EtOAc 萃取混合物 2 次。将合并的有机相用 MgSO₄ 干燥且在真空中浓缩。将残余物从 EtOH 再结晶得到呈棕褐色固体状的标题化合物（产率：87%）：¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.70 (d, 1 H), 7.05 到 7.16 (m, 5 H), 2.08 (s, 6 H)。

b. 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸

在搅拌下，使 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈、KOH 水溶液（45 重量% KOH；0.5 mL/mmol）与 MeOH（0.5 mL/mmol）的混合物回流 4 天，随后将其用水（5 mL/mmol）稀释并通过添加浓盐酸进行酸化。用 EtOAc 萃取所得混合物。将有机相用 MgSO₄ 干燥，且在真空中浓缩得到呈棕褐色固体状的标题化合物（产率：99%）；MS-(-)-离子：M-1 = 285.5。

c. [5-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸

在研钵中充分研磨 4-(2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸和等摩尔量的甘氨酸。随后在真空中在油浴中于 220 到 240℃ 下加热混合物直到水形成停止（约 30 分钟），得到呈深

色玻璃状物的标题化合物（产率：99%）；MS-(-)-离子：M-1 = 324.5。

d. [5-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸甲酯

向[5-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸于 MeOH（1 mL/mmol）中的溶液中添加浓硫酸（35 μ L/mmol），且在搅拌下使混合物回流 16 小时，随后将其用水（6.5 mL/mmol）稀释并用 EtOAc 萃取 2 次。将合并的有机相用饱和 NaHCO₃ 溶液洗涤，用 MgSO₄ 干燥，且在真空中浓缩得到呈棕褐色固体状的标题化合物（产率：96%）；MS-(+)-离子：M+1 = 340.5。

e. 6-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

搅拌下，在 70℃ 下将钠（1 eq）溶解于正丁醇（1.6 mL/mmol）中。随后将温度升高到 95℃，接着在搅拌下一一次性添加[5-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基]-乙酸甲酯（0.5 eq）于热的正丁醇（2.3 mL/mmol）中的溶液。在 95℃ 下持续搅拌 3 小时，随后在真空中浓缩混合物。向残余物中添加 2 N 盐酸（1.3 eq）和 EtOAc（约 4 倍体积）且将混合物强力搅拌 45 分钟。随后，吸出固体组分，用水洗涤且在真空中干燥，接着将其悬浮于 EtOAc（约 20 mL/g）中并在搅拌下使混合物回流 2 小时。冷却到周围温度后，将固体组分吸出，用 EtOAc 洗涤且在真空中干燥得到呈灰白色固体状的标题化合物（产率：43%）；MS-(+)-离子：M+1 = 382.5。

f. 1-溴-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在搅拌下，使 6-(2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯（4 mmol，1.53 g）、POBr₃（16 mmol，4.63 g）、MeCN（30 mL）的混合物轻微回流，随后在真空中浓缩。将残余物溶解于 CH₂Cl₂（100 mL）中。在搅拌下向溶液中添加 NaHCO₃（20 g）且随后分数小份添加水（100 mL）。在周围温度下，将混合物搅拌 1 小时，随后将有机相分离并用 MgSO₄ 干燥。浓缩且通过使用 CH₂Cl₂ 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈浅黄色油状物的标题化合物（640 mg）；MS-(+)-离子：M+1, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br = 443.9 和 445.9。

g. 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式，由 1-溴-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 合成标题化合物；MS-(+)-离子：M+1 = 390.9。

h. {[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式，由 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物；MS-(-)-离子：M-1 = 390.0。

实例 18

[(1-氰基-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**a. 2-甲基-6-苯氧基-苯甲酸**

将 2-氯-6-甲基-苯甲酸 (30 mmol, 5.22 g) 和苯酚 (40 mmol, 3.8 g) 溶解于 NaOMe (30 重量%) 于 MeOH (约 66 mmol, 12 mL) 中的溶液中。向溶液中添加青铜 (3 mmol, 193 mg), 随后在真空中浓缩。接着, 添加 1,2-二氯苯 (24 mL) 且在搅拌下于氮气下使混合物回流 2 小时。冷却到周围温度后, 添加水 (200 mL) 和 Et₂O (150 mL) 且将混合物强力搅拌 30 分钟, 随后将有机相分离并丢弃。将水相用 Et₂O (150 mL) 洗涤, 随后通过添加 5 N 盐酸进行酸化。用乙酸乙酯 (1×100 mL) 萃取所得混合物。将有机相用 MgSO₄ 干燥且在真空中浓缩。将残余物从己烷/甲苯再结晶得到呈棕褐色固体状的标题化合物 (4.55 g); MS(-)-离子: M-1 = 226.8。

b. 2-甲基-6-苯氧基-苯甲酸甲酯

搅拌下, 使 2-甲基-6-苯氧基-苯甲酸 (19.9 mmol, 4.54 g)、甲醇 (20 mL) 与浓硫酸 (1.5 mL) 的混合物回流 18 小时, 随后在真空中浓缩。向残余物中添加水 (50 mL) 且通过在搅拌下添加数小份 NaHCO₃ 来中和混合物。随后用乙酸乙酯 (1×50 mL) 萃取混合物。将有机相用 MgSO₄ 干燥且在真空中浓缩。通过使用己烷 : 乙酸乙酯 = 7 : 3 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (2.16 g); MS-(+)-离子: M+1 = 242.8。

c. 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-6-苯氧基-苯甲酸甲酯

搅拌下, 使 2-甲基-6-苯氧基-苯甲酸甲酯 (8.9 mmol, 2.15 g)、N-溴代琥珀酰亚胺 (9.1 mmol, 1.64 g)、过氧化苯甲酰 (0.44 mmol, 110 mg) 与 CCl₄ (35 mL) 的混合物回流 6 小时。冷却到周围温度后, 过滤混合物并在真空中浓缩滤液得到浅黄色油状物 (3.01 g)。将油状物 (3.00 g) 溶解于无水 DMF (8 mL) 中。添加 NaI (2.42 g)、K₂CO₃ (2.21 g) 和(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯 (2.04 g) 并在周围温度下将混合物搅拌 18 小时, 随后在搅拌下添加水。随后从所形成的油状沉淀中倾析出水相。将油状物溶解于乙酸乙酯 (70 mL) 中且用浓 NaHCO₃ 水溶液洗涤溶液, 随后将其用 MgSO₄ 干燥且在真空中浓缩得到呈深色油状物的标题化合物 (3.87 g)。不经进一步纯化即将粗产物用于下一步骤中; MS-(+)-离子: M+23 = 506.0。

d. 4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下, 向 2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-6-苯氧基-苯甲酸甲酯 (3.87 g) 粗品于甲醇 (24 mL) 中的溶液中添加 NaOMe (30 重量%) 于甲醇 (4 mL) 中的溶液。在周围温度下搅拌 3 天后, 在真空中浓缩混合物。向残余物中添加 1 N 盐酸 (20

mL) 且用乙酸乙酯 (1×100 mL) 萃取混合物。随后将有机相用浓 NaHCO_3 水溶液 (3×100 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将残余物从乙酸乙酯再结晶得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (630 mg); MS-(+)-离子: $M+1 = 295.8$ 。

e. 1-溴-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下, 使 4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1.55 mmol, 458 mg)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1.7 mmol, 306 mg)、过氧化苯甲酰 (0.08 mmol, 19 mg) 与 CCl_4 (10 mL) 的混合物回流 2 小时。冷却到周围温度后, 过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过使用己烷: 乙酸乙酯 = 9:1 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈灰白色固体状的标题化合物 (225 mg); MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 373.9$ 和 375.8。

f. 1-氰基-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 320.8$ 。

g. [(1-氰基-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-5-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 363.9$ 。

实例 19

{[(1-氰基-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 3-碘-2-甲基-苯甲酸甲酯

搅拌下, 使 3-碘-2-甲基-苯甲酸 (90 mmol, 23.6 g)、甲醇 (250 mL) 与浓硫酸 (13 mL) 的混合物回流 40 小时, 随后在真空中浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯中, 并通过在搅拌下添加数小份饱和 NaHCO_3 水溶液来中和混合物。用 MgSO_4 干燥有机相且在真空中浓缩得到呈浅黄色油状物的标题化合物 (24.3 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.96$ (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 6.91 (t, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 2.66 (s, 3 H)。

b. 3-碘-2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯

搅拌下, 使 3-碘-2-甲基-苯甲酸甲酯 (75 mmol, 20.7 g)、N-溴代琥珀酰亚胺 (76.6 mmol, 13.8 g)、过氧化苯甲酰 (890 mg) 与 CCl_4 (300 mL) 的混合物回流 15 小时。冷却到周围温度后, 过滤混合物并在真空中浓缩滤液得到呈棕褐色油状物的标题化合物。将油状物 (26.3 g) 溶解于无水 DMF (75 mL) 中。添加 NaI (22.4 g)、 K_2CO_3 (20.5 g) 和(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯 (19 g) 并在周围温度下将混合物搅拌 24 小时, 随后将其倒入水 (900 mL) 中。用乙酸乙酯 (2×250 mL) 萃取混合物。将合并的有机相用焦亚硫酸钠 (20 g) 于水 (300 mL) 中的溶液和水 (2×300 mL) 洗涤, 随后将其用 MgSO_4

干燥并在真空中浓缩得到呈深色胶状物的标题化合物 (38.1 g)。不经进一步纯化即将粗产物用于下一步骤中; MS-(+)-离子: $M+23 = 539.9$ 。

c. 4-羟基-8-碘-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下,向 3-碘-2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯(37.8 g)粗品于甲醇(220 mL)中的溶液中添加 NaOMe (30 重量%)于甲醇(40 mL)中的溶液。在周围温度下搅拌 18 小时后,在真空中浓缩混合物。向残余物中添加 1 N 盐酸(200 mL)且用热乙酸乙酯(1×300 mL)萃取混合物。随后将有机相用浓 NaHCO_3 水溶液(3×200 mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。将残余物从乙酸乙酯再结晶得到呈棕褐色固体状的标题化合物(10.1 g); MS-(+)-离子: $M+1 = 329.8$ 。

d. 4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下,在氮气下使 4-羟基-8-碘-异喹啉-3-甲酸甲酯(7 mmol, 2.3 g)、4-甲氧基-苯酚(35 mmol, 4.39 g)、 Cs_2CO_3 (35 mmol, 11.42 g)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮(2.8 mmol, 0.59 mL)、 CuCl (7 mmol, 0.70 g)与无水 DMF(42 mL)的混合物回流 15 分钟,随后将其倒入乙酸乙酯(700 mL)中。添加水(700 mL)和 5 N 盐酸(5 mL)且将混合物搅拌 15 分钟。随后将有机相分离且用水(2×700 mL)洗涤,随后将其用 MgSO_4 干燥并在真空中浓缩。通过使用己烷:EtOAc= 75:25 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈棕褐色固体状的标题化合物(234 mg); MS-(+)-离子: $M+1 = 326.4$ 。

e. 1-溴-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下,使 4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯(1.17 mmol, 381 mg)、N-溴代琥珀酰亚胺(1.3 mmol, 234 mg)、过氧化苯甲酰(0.06 mmol, 15 mg)与 CCl_4 (8 mL)的混合物回流 2.5 小时。冷却到周围温度后,添加硅胶且在真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的色谱柱顶部。用 CH_2Cl_2 洗提得到呈棕褐色固体状的标题化合物(403 mg); MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 404.3$ 和 406.3。

f. 1-氰基-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 3a 类似的方式,由 1-溴-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 351.4$ 。

g. [[1-氰基-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式,由 1-氰基-4-羟基-8-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 392.4$ 。

实例 20

[[1-氰基-4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

a. 4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 19d 类似的方式, 由 4-羟基-8-碘-异喹啉-3-甲酸甲酯和 3-甲氧基-苯酚合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 326.4$ 。

b. 1-溴-4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下, 使 4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1.75 mmol, 569 mg)、N-溴代琥珀酰亚胺 (2 mmol, 360 mg)、过氧化苯甲酰 (0.09 mmol, 22 mg) 与 CCl_4 (12 mL) 的混合物回流 4 小时。冷却到周围温度后, 过滤混合物, 将硅胶添加到滤液中且在真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的色谱柱顶部。用 CH_2Cl_2 洗提得到浅黄色固体 (435 mg)。搅拌下, 在氮气下使此固体 (283 mg)、CuCN (127 mg) 与无水 DMF (2.8 mL) 的混合物回流 15 分钟。冷却到周围温度后, 用乙酸乙酯 (200 mL) 稀释混合物。将所得混合物搅拌 15 分钟且随后使其滤过硅藻土垫。将滤液用 0.1 N 盐酸 (1×300 mL) 和水 (2×300 mL) 洗涤且用 MgSO_4 干燥。随后, 在真空中浓缩混合物得到棕褐色固体 (178 mg)。在氢气氛 (周围压力) 下, 将此固体 (175 mg)、乙酸钠 (49 mg)、Pd/C (10 重量% Pd、50 重量%水; 100 mg)、甲醇 (10 mL) 与乙酸乙酯 (20 mL) 的混合物搅拌 18 小时, 随后使其滤过硅藻土垫。在真空中浓缩滤液。向残余物中添加饱和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 且用乙酸乙酯 (1×40 mL) 萃取混合物。将有机相用 MgSO_4 干燥且在真空中浓缩。通过使用 CH_2Cl_2 : 乙酸乙酯 = 98 : 2 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈灰白色固体状的标题化合物 (101 mg); MS-(-)-离子: $M-1 = 349.4$ 。

c. {[1-氰基-4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-8-(3-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 392.4$ 。

实例 21**{[1-氰基-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸****a. 4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯**

以与实例 19d 类似的方式, 由 4-羟基-8-碘-异喹啉-3-甲酸甲酯和 2-甲氧基-苯酚合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 326.4$ 。

b. 1-溴-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 19e 类似的方式, 由 4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯和 N-溴代琥珀酰亚胺合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 404.3$ 和 406.3。

c. 1-氰基-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯和

CuCN 合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 351.4$ 。

d. {[1-氰基-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-8-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸甲酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 392.5$ 。

实例 22

[(7-苯甲基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a. 5-苯甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮

搅拌下, 在氮气下使 5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮 (14 mmol, 3.04 g)、溴化苯甲基锌溶液 (0.5 M 于 THF 中, 28 mmol, 56 mL)、[1,1'双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)与 CH_2Cl_2 的 1:1 复合物 (0.07 mmol, 57 mg) 与无水 1,4-二噁烷 (70 mL) 的混合物回流 40 小时。冷却到周围温度后, 添加硅胶且在真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的色谱柱顶部。用己烷:乙酸乙酯=9:1 洗提得到黄色固体。通过从乙酸乙酯/己烷再结晶来进一步纯化得到呈白色针状的标题化合物 (1.37 g); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.83$ (d, 1 H), 7.16 到 7.39 (m, 7 H), 5.26 (s, 2 H), 4.11 (s, 2 H)。

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

搅拌下, 使 5-苯甲基-3H-异苯并呋喃-1-酮 (6 mmol, 1.35 g)、硼酸 (0.18 mmol, 11 mg)、三苯基膦氧化物 (0.18 mmol, 51 mg) 与亚硫酸氯 (7.8 mmol, 0.59 mL) 的混合物在油浴 (浴温 130 到 140°C) 中回流 18 小时。随后, 添加甲醇 (6 mL) 且将混合物搅拌 15 分钟, 随后在真空中浓缩。将残余物溶解于乙酸乙酯 (40 mL) 中。将溶液用饱和 NaHCO_3 水溶液 (2×20 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥且在真空中浓缩得到浅黄色油状物 (1.51 g)。将油状物 (906 mg) 溶解于无水 DMF (5 mL) 中。添加 NaI (1.0 g)、 K_2CO_3 (912 mg) 和(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯 (803 mg) 并在周围温度下将混合物搅拌 15 小时, 随后将其倒入水 (50 mL) 中。通过添加少量焦亚硫酸钠, 随后用乙酸乙酯 (1×50 mL) 萃取混合物来去除痕量的碘。随后将有机相用水 (1×50 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥且在真空中浓缩得到呈深色胶状物的粗标题化合物 (1.58 g), 不经进一步纯化即将其用于下一步骤中; MS-(+)-离子: $M+1 = 481.8$ 。

c. 7-苯甲基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

搅拌下, 向 4-苯甲基-2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯 (1.54 g) 粗品于甲醇 (1.75 mL) 中的溶液中添加 NaOMe (30 重量%) 于甲醇 (1.75 mL) 中的溶液。在周围温度下搅拌 5 小时后, 在真空中浓缩混合物并添加水 (20 mL)。通过添加 6N 盐酸将混合物的 pH 值调节到 7 到 8, 随后用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取混合物。

随后将合并的有机相用 MgSO_4 干燥且在真空中浓缩。通过使用己烷 : 乙酸乙酯 = 7 : 3 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈灰白色固体状的标题化合物 (451 mg); MS-(+)-离子: $M+1 = 294.0$ 。

d. 7-苯甲基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

在周围温度下将 7-苯甲基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1 mmol, 293 mg)、N-溴代琥珀酰亚胺 (1.2 mmol, 214 mg) 与无水 MeCN (10 mL) 的混合物搅拌 4 天, 随后添加硅胶并在真空中浓缩混合物。将残余物添加到填充有硅胶的色谱柱顶部。用己烷:乙酸乙酯=75 : 25 洗提得到呈灰白色固体状的标题化合物 (48 mg); MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 372.4$ 和 374.4。

e. 7-苯甲基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 7-苯甲基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 317.4$ 。

f. [(7-苯甲基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 7-苯甲基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 360.5$ 。

实例 23

[[1-氰基-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

a. 2-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-苯甲酸

以与实例 18a 类似的方式, 由 2-氯-6-甲基-苯甲酸和 4-氟苯酚合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 245.5$ 。

b. 2-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-苯甲酸甲酯

搅拌下, 使 2-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-苯甲酸 (21.6 mmol, 5.32 g)、硫酸二甲酯 (43.2 mmol, 4.2 mL)、 K_2CO_3 (43.2 mmol, 6 g) 与二乙基酮 (80 mL) 的混合物回流 18 小时, 随后在真空中浓缩。向残余物中添加水 (50 mL) 且用乙酸乙酯 (1×100 mL) 萃取混合物。用 MgSO_4 干燥有机相且在真空中浓缩得到呈棕褐色油状物的标题化合物 (5.5 g); ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.20$ (t, 1 H), 6.92 到 7.04 (m, 5 H), 6.66 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 2.35 (s, 3 H)。

c. 2-(4-氟-苯氧基)-6-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯

以与实例 18c 类似的方式, 由 2-(4-氟-苯氧基)-6-甲基-苯甲酸甲酯、N-溴代琥珀酰亚胺和(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯合成粗标题化合物, 且不经进一步纯化即将其用于后续步骤中; MS-(+)-离子: $M+23 = 524.4$ 。

d. 5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 18d 类似的方式, 由 2-(4-氟-苯氧基)-6-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-苯甲酸甲酯粗品合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 314.4$ 。

e. 1-溴-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 18c 类似的方式, 由 5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯和 N-溴代琥珀酰亚胺合成标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 392.4$ 和 394.3 。

f. 1-氰基-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 337.4$ 。

g. [[1-氰基-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-5-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸甲酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 380.4$ 。

实例 24**[[1-氰基-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸****a. 1-氰基-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯**

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (有关合成, 参看 2004/0254215 A1) 和 CuCN 合成; MS-(-)-离子: $M-1 = 389.5$ 。

b. [[1-氰基-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-7-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 390.5$ 。

实例 25**[[1-氰基-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸****a. 4-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈**

以与实例 17a 类似的方式, 由 4-硝基-邻苯二甲腈和 2-乙基-6-甲基-苯酚获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 263.5$ 。

b. 4-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸

以与实例 17b 类似的方式, 由 4-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 299.4$ 。

c. [5-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸

以与实例 17c 类似的方式, 由 4-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸和甘氨酸获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 338.4$ 。

d. [5-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

以与实例 17d 类似的方式, 由[5-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸和甲醇获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 354.4$ 。

e. 6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

搅拌下, 在 95℃下向[5-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯(22 mmol, 7.77 g)于无水正丁醇(150 mL)中的溶液中一次性添加钠于正丁醇中的 1 N 溶液(45 mmol, 45 mL)。在 95℃下持续搅拌 3 小时, 随后在真空中浓缩混合物。向残余物中添加 2 N 盐酸(60 mmol, 30 mL)和 EtOAc(150 mL)且将混合物强力搅拌 45 分钟。随后, 将固体组分吸出, 用水洗涤且在真空中干燥得到呈棕褐色固体状的标题化合物(623 mg); MS-(+)-离子: $M+1 = 396.5$ 。

f. 1-溴-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在搅拌下, 使 6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯(2.83 mmol, 1.12 g)、POBr₃(11 mmol, 3.19 g)、MeCN(20 mL)的混合物轻微回流 1 小时, 随后在真空中浓缩。将残余物溶解于 CHCl₃(50 mL)中。搅拌下, 添加水(10 mL)且随后分数小份添加 NaHCO₃(6 g)。在周围温度下将混合物搅拌 30 分钟, 随后使其滤过硅藻土垫。用 MgSO₄ 干燥滤液。浓缩且通过使用 CH₂Cl₂ 作为洗提剂的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈棕褐色油状物的标题化合物(450 mg); MS-(+)-离子: $M+1$, ⁷⁹Br/ ⁸¹Br = 458.4 和 460.6。

g. 1-氰基-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 403.5$ 。

h. {[1-氰基-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-6-(2-乙基-6-甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 404.4$ 。

实例 26**{[1-氰基-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸****a. 4-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈**

以与实例 17a 类似的方式, 由 4-硝基-邻苯二甲腈和 2,4,6-三甲基苯酚获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 261.5$ 。

b. 4-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸

以与实例 17b 类似的方式, 由 4-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈获得标题化合物;

MS-(-)-离子: $M-1 = 299.4$ 。

c. [1,3-二氧代-5-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸

以与实例 17c 类似的方式, 由 4-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸和甘氨酸获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 338.4$ 。

d. [1,3-二氧代-5-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

以与实例 17d 类似的方式, 由[1,3-二氧代-5-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸和甲醇获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 354.4$ 。

e. 1,4-二羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 25e 类似的方式, 由[1,3-二氧代-5-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 396.4$ 。

f. 1-溴-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 25f 类似的方式, 由 1,4-二羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 POBr_3 获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 458.4$ 和 460.4 。

g. 1-氰基-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 403.4$ 。

h. {[1-氰基-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 1b 类似的方式, 由 1-氰基-4-羟基-6-(2,4,6-三甲基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 404.4$ 。

实例 27

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

a. 4-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈

以与实例 17a 类似的方式, 由 4-硝基-邻苯二甲腈和 4-氯-2,6-二甲基-苯酚获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 283.4$ 。

b. 4-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸

以与实例 17b 类似的方式, 由 4-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲腈获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 319.4$ 。

c. [5-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸

以与实例 17c 类似的方式, 由 4-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-邻苯二甲酸和甘氨酸获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 358.4$ 。

d. [5-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯

以与实例 17d 类似的方式, 由[5-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸和甲醇获得标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 372.4$ 。

e. 6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 25e 类似的方式, 由[5-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸甲酯获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1 = 416.4$ 。

f. 1-溴-6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 25f 类似的方式, 由 6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 POBr_3 获得标题化合物; MS-(+)-离子: $M+1$, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 478.3$ 和 480.3 。

g. 6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 3a 类似的方式, 由 1-溴-6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 423.4$ 。

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

以与实例 1b 类似的方式, 由 6-(4-氯-2,6-二甲基-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸合成标题化合物; MS-(-)-离子: $M-1 = 424.3$ 。

实例 28

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

a) 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

将 POCl_3 (1.2 g, 7.8 mmol) 添加到 6-和 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (参看美国专利申请公开案第 2004/0254215 号) (3.0 g, 7.8 mmol) 于无水甲苯 (40 mL) 中的混合物中。在 130°C 用微波处理所得混合物 15 分钟 (匀变时间 20 分钟)。浓缩反应混合物且小心地用饱和 NaHCO_3 溶液 (150 mL) 中止反应。在室温下搅拌 10 分钟后, 用 EtOAc (2×200 mL) 对其进行萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩得到标题化合物的混合物 (2.4 g)。MS-(+)-离子: $M+1 = 402.25$ 。

b) 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

向 6-与 7-(4-甲氧基-苯氧基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯的混合物 (10 g, 24.9 mmol) 于 EtOAc (160 mL) 中的溶液中添加 10% Pd/C (50%湿润) (3.7 g) 且随后添加甲酸铵 (15.7 g, 249 mmol)。使所得混合物回流 4 小时。冷却后, 将其用 EtOAc (100 mL) 稀释且随后过滤。浓缩滤液且通过硅胶色谱 (用己烷中的 20% - 80% 乙酸乙酯洗提) 纯化残余物提供标题化合物 (3.2 g); MS-(+)-离子: $M+1 = 368.16$ 。此外, 还分离出 6-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (5.04 g)。MS-(+)-离子: $M+1 = 368.17$ 。

c) 1-溴-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

向用冰浴冷却的 7-(4-甲氧基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (305 mg, 0.83 mmol) 与 N-溴代琥珀酰亚胺 (162 mg, 0.91 mmol) 的固体混合物中添加乙腈 (6 mL)。0°C 下将所得混合物搅拌 1.5 小时并浓缩。通过硅胶色谱 (用己烷中的 10% - 40% 乙酸乙酯洗提) 纯化残余物提供标题化合物 (217 mg)。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 11.88 (s, 1 H), 8.32 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 9.4 Hz, 2 H), 6.95 (d, J = 9.8 Hz, 2 H), 4.46 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 1.85 (m, 2 H), 1.47 (m, 2 H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3 H)。

d) 1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 130°C 下, 将 1-溴-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (190 mg, 0.43 mmol)、氰化铜(I) (76.3 mg, 0.85 mmol) 与 N-甲基-吡咯烷酮 (3 mL) 的混合物加热 1 小时。冷却后, 使反应混合物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶色谱 (用二氯甲烷中的 2% - 25% 乙酸乙酯洗提) 纯化粗产物得到标题化合物 (129 mg)。MS-(+)-离子: M+1 = 392.80。

e) [(1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (110 mg, 0.28 mmol) 与甘氨酸 (275 mg, 2.82 mmol) 于甲醇钠溶液 (0.5 M 于甲醇中, 5.7 mL) 中的混合物回流整夜。浓缩反应混合物且将其溶解于水 (50 mL) 中。将其用乙酸乙酯 (10 mL) 洗涤。通过 1 N HCl 将水层酸化到 pH = 3-4 且用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。用甲醇 (3 mL) 湿磨粗产物且收集固体并干燥得到标题化合物 (72 mg)。MS-(+)-离子: M+1 = 394.32。

实例 29

[(1-氰基-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-氰基-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 130°C 下将 1-溴-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (参看美国专利申请公开案第 2004/0254215 号; 350 mg, 0.83 mmol)、CuCN (149 mg, 1.66 mmol) 与 N-甲基-吡咯烷酮 (2.5 mL) 的混合物加热 2 小时。冷却后, 在搅拌下将反应混合物倒入水 (50 mL) 中。收集沉淀且用水冲洗。使所得固体在乙酸乙酯与 10% NH₄OH 水溶液 (50 mL) 之间分配且强力搅拌 15 分钟。用浓 HCl 水溶液且随后用 1 N HCl 溶液将混合物酸化到 pH = 4。分离有机相且用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤且浓缩得到标题产物 (234 mg)。MS-(+)-离子: M+1 = 369.43。

b) [(1-氰基-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 28c 类似的方式, 由 1-氰基-6-环己基氧基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸制备 (94%产率)。MS-(+)-离子: $M+1 = 370.32$ 。

实例 30

[(6-苯磺酰基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 6-苯磺酰基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

向 6-苯磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (100 mg, 0.26 mmol; 参看美国专利申请公开案第 2004/0254215 号) 与苯 (4.5 mL) 的混合物中添加过氧化苯甲酰 (6.3 mg, 0.026 mmol)。使所得混合物回流 15 分钟, 随后添加 N-溴代琥珀酰亚胺 (51 mg, 0.29 mmol)。使反应混合物回流整夜。将其浓缩且通过硅胶色谱 (用 20% - 80% 乙酸乙酯/己烷洗提) 纯化粗产物提供标题化合物 (91 mg)。MS-(+)-离子: $M+1 = 466.18$ 、 464.14 。

b) 6-苯磺酰基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 29a 类似的方式, 由 6-苯磺酰基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 制备。通过硅胶色谱 (二氯甲烷中的 2% - 20% 乙酸乙酯) 纯化粗产物得到标题化合物 (49%产率)。MS-(+)-离子: $M+1 = 411.30$ 。

c) [(6-苯磺酰基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

以与实例 28e 类似的方式, 由 6-苯磺酰基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸制备 (56%产率)。MS-(+)-离子: $M+1 = 412.26$ 。

实例 31

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

a) 4-(4-苯甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲腈

使 4-苯甲氧基苯酚 (14.53 g, 72.6 mmol)、4-硝基邻苯二甲腈 (10.47 g, 60.5 mmol)、碳酸钾 (16.69 g, 120.9 mmol) 与丙酮 (170 mL) 的混合物回流整夜; 将反应混合物冷却, 且滤出固体并用 EtOAc 冲洗。合并所有液体且在真空中浓缩。在 500 mL 分液漏斗中使所得残余物在 EtOAc 与 2 M NaOH 溶液之间分配。随后将有机相用 1 M HCl、饱和 NaCl 溶液洗涤, 用硫酸钠干燥且在真空中浓缩得到粗标题化合物 (22.1 g), 不经进一步纯化即将其用于下一步骤中。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.7-6.6 (m, 12 H), 5.08 (s, 2 H)。

b) 4-(4-苯甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸

使 4-(4-苯甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲腈 (22.1 g)、KOH (50 mL, 45 重量%于水中) 与 MeOH (50 mL) 的混合物回流 3 天。接着添加水且用 6 M HCl 将所得溶液酸化到 pH 3-4。通过过滤收集所形成的沉淀, 用水洗涤且随后在真空中干燥得到固体状粗标题化

物 (23.5 g), 不经进一步纯化即将其用于下一步骤中。 ^1H NMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) - 7.7-6.6 (m, 12 H), 5.10 (s, 2 H)。

c) [5-(4-苯甲氧基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯和[5-(4-羟基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

用加热套使 4-(4-苯甲氧基-苯氧基)-邻苯二甲酸 (23.5 g, 60.47 mmol) 与甘氨酸乙酯盐酸盐 (8.44 g, 60.47 mmol) 的混合物熔融且搅拌 30 分钟。随后趁混合物热时, 添加二氯甲烷得到溶液。冷却后, 使溶液通过硅胶塞。持续用 EtOAc 与二氯甲烷 (1:1, v/v) 的混合物洗提。在真空中浓缩合并的洗提部分得到褐色油状物, 通过柱色谱纯化得到两种标题化合物: [5-(4-苯甲氧基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯 (9.41 g) 和 [5-(4-羟基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯 (8.6 g)。[5-(4-苯甲氧基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.9-7.2 (m, 12 H), 5.07 (s, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.21 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 1.27 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz); [5-(4-羟基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯: ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.9-7.2 (m, 12 H), 4.40 (s, 2 H), 4.21 (q, 2 H, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.2$ Hz)。

d) [1,3-二氧代-5-(4-丙氧基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

使 [5-(4-羟基-苯氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯 (2.479 g, 7.26 mmol)、1-溴丙烷 (1.32 mL, 14.52 mmol)、碳酸钾 (2.01 g, 14.52 mmol) 与丙酮 (25 mL) 的混合物回流整夜。冷却到周围温度后, 在真空中浓缩混合物且使残余物在 EtOAc 与水之间分配。将有机相用饱和 NaCl 洗涤, 用无水硫酸钠干燥且在真空中浓缩得到标题化合物 (2.485 g)。 ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 (q, 1 H, $J = 8.1$ Hz), 7.3-6.8 (m, 6 H), 4.38 (s, 2 H), 4.20 (q, 2 H, $J = 7.0$ Hz), 3.93 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz), 1.82 (q, 2 H, 6.6 Hz), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.06 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz)。

e) 4-羟基-1-氧代-6-(4-丙氧基-苯氧基)-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 90°C 到 100°C 下, 将 [1,3-二氧代-5-(4-丙氧基-苯氧基)-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯 (2.485 g, 6.48 mmol)、丁醇钠与丁醇 (14.3 mmol, 27 mL 丁醇) 的混合物加热 2 小时。随后使反应混合物冷却到周围温度, 用 2 M HCl 酸化到 pH 3-4, 且用 EtOAc 萃取。接着将有机相用水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物得到标题化合物 (722 mg)。ESI MS (m/z): 412 ($M+H$) $^+$ 。

f) 1-溴-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

110°C 下将 4-羟基-1-氧代-6-(4-丙氧基-苯氧基)-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯 (495

mg, 1.20 mmol)、POBr₃ (379 mg, 1.32 mmol) 与甲苯的混合物用微波处理 25 分钟。随后将混合物用 EtOAc 稀释, 用 NaHCO₃ 水溶液和饱和 NaCl 溶液洗涤, 接着用无水硫酸钠干燥且在真空中浓缩得到粗标题产物 (509 mg), 不经进一步纯化即将其用于下一步骤中。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 11.74 (s, 1 H), 8.19 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 7.60-7.46 (m, 2 H), 7.07-6.92 (m, 4 H), 4.46 (t, 2 H, =7.1 Hz), 3.94 (t, 2H, J= 6.6 Hz), 1.83 (m, 4 H), 1.45 (m, 2 H), 1.10-0.94 (m, 6 H)。

g) 1-氰基-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

120℃下, 将 1-溴-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (315 mg, 0.664 mmol)、CuCN (66 mg, 0.730 mmol) 与 N-甲基-吡咯烷酮 (2 mL) 的混合物搅拌 4 小时。冷却到室温后, 将混合物倒入 EtOAc (20 mL) 中且添加饱和氢氧化铵溶液 (约 1 mL)。将混合物迅速搅拌 2 分钟。随后将其用浓 HCl 酸化, 用水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 接着将其用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物得到标题化合物 (206 mg)。ESI MS (m/z): 421 (M+H⁺)。

h) {[1-氰基-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-6-(4-丙氧基-苯氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (200 mg, 0.422 mmol)、甘氨酸 (633 mg, 8.43 mmol) 与 NaOMe/MeOH 溶液 (12.7 mL, 6.33 mmol) 的混合物回流整夜。随后在真空中浓缩混合物且将残余物溶解于水中。用 2 M HCl 将溶液酸化到 pH = 3~4。通过过滤收集所得沉淀, 用水洗涤且冷冻干燥得到呈粉末状的标题化合物 (209 mg); ESI MS (m/z): 422 (M+H)⁺。

实例 32

{[7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-邻苯二甲腈

以与实例 31a 类似的方式由苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-醇制备。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.8-6.5 (m, 8 H)。

b) 4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-邻苯二甲酸

以与实例 31b 类似的方式由 4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-邻苯二甲腈制备。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 7.95 (d, 1 H, 8.7 Hz), 7.3-6.5 (m, 7 Hz)。

c) [5-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

以与实例 31c 类似的方式由 4-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-邻苯二甲酸制备。¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 7.78 (d, 1 H, J = 7.4 Hz), 7.29-7.21 (m, 2 H), 6.81 (d,

1 H, $J = 6.4$ Hz), 6.60-6.52 (m, 2 H), 4.39 (s, 2 H), 4.21 (q, 2 H, $J = 6.8$ Hz), 1.28 (t, 3 H, $J = 6.8$ Hz)。

d) 7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯和 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31e 类似的方式由[5-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯制备。7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯: $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.56 (br, s, 1 H), 8.30 (br, s, 1 H), 8.2-6.5 (m, 6 H), 6.01 (s, 2 H), 4.39 (t, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 0.99 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz); 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯: $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.4 (br, s, 1 H), 8.4-6.5 (m, 7 H), 6.02 (s, 2 H), 4.40 (t, 2 H, $J = 6.6$ Hz), 1.85-1.40 (m, 4 H), 0.99 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz)。

e) 7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31f 类似的方式由 7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯和 POCl_3 制备。 $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 11.89 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.57 (d, 1 H, $J = 1.9$ Hz), 7.50 (m, 1 H), 6.83 (d, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 6.65-6.56 (m, 2 H), 6.03 (s, 2 H), 4.47 (t, 2 H, $J = 7.1$ Hz), 1.9-1.4 (m, 4 H), 0.99 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz)。

f) 7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 120°C 下, 将 7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (118 mg, 0.284 mmol)、氰化锌 (20 mg, 0.17 mmol)、锌 (2.2 mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (13 mg, 0.0142 mmol)、dppf (15.7 mg, 0.0284 mmol) 与二甲基乙酰胺 (1 mL) 的混合物搅拌 90 分钟。冷却到周围温度后, 将反应混合物用 EtOAc 稀释, 用水和饱和 NaCl 溶液洗涤, 接着将其用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过柱色谱纯化残余物得到标题化合物 (50 mg)。ESI MS (m/z): 407 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

g) {[7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 31h 类似的方式由 7-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸制备。ESI MS (m/z): 406 ($\text{M}+\text{H}$) $^-$ 。

实例 33

{[6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a) 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31f 类似的方式由 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-

二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯和 POBr_3 制备。ESI MS (m/z): 460 ($M+H$)⁺。

b) 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31g 类似的方式由 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 CuCN 制备。ESI MS (m/z): 407 ($M+H$)⁺。

c) {[6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 31h 类似的方式由 6-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸制备。ESI MS (m/z): 408 ($M+H$)⁺。

实例 34

{[1-氰基-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a) 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-邻苯二甲腈

以与实例 31a 类似的方式由 2,3-二氢-苯并呋喃-5-醇制备。¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.7-6.7 (m, 6 H), 4.65 (t, 2 H, $J = 7.8$ Hz), 3.25 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz)。

b) 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-邻苯二甲酸

以与实例 31b 类似的方式由 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-邻苯二甲腈制备。¹H NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) = 14-13 (br, 2 H), 7.78-6.77 (m, 6 H), 4.55 (m, 2 H), 3.19 (m, 2 H)。

c) [5-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

以与实例 31c 类似的方式由 4-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-邻苯二甲酸制备。¹H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 7.8-6.8 (m, 6 H), 4.63 (m, 2 H), 4.38 (s, 2 H), 4.20 (m, 2 H), 3.24 (t, 2 H, $J = 4.4$ Hz), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.1$ Hz)。

d) 7-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯和 6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31e 类似的方式由[5-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯制备。7-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯: ESI MS (m/z) 396 ($M+H$)⁺; 6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯: ESI MS (m/z): 396 ($M+H$)⁺。

e) 1-溴-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31f 类似的方式由 6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-1-氧代-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸丁酯和 POBr_3 制备。ESI MS (m/z): 458 ($M+H$)⁺。

f) 1-氰基-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

以与实例 31g 类似的方式由 1-溴-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-

甲酸丁酯和 CuCN 制备。ESI MS (m/z): 405 (M+H)⁺。

g) {[1-氰基-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

以与实例 31h 类似的方式由 1-氰基-6-(2,3-二氢-苯并呋喃-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和甘氨酸制备。ESI MS (m/z): 404 (M+H)⁺。

实例 35

[(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯

a) 1-溴-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

在 45℃ 下将 1-溴-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1.89 g, 5.07 mmol)、碘甲烷 (632 μL, 10.13 mmol)、碳酸铯 (3.3 g, 10.13 mmol) 与二甲基甲酰胺 (15 mL) 的混合物搅拌 16 小时, 随后用水中止反应, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (1.03 g): MS: (+) m/z 387.64, 389.75 (M+1, ⁷⁹Br/⁸¹Br)。

b) 1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯

使 1-溴-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (1.02 g, 2.63 mmol)、氰化铜(I) (470 mg, 5.25 mmol) 与无水二甲基甲酰胺 (8.8 mL) 的混合物回流 10 分钟, 随后将其冷却到室温并用水和乙酸乙酯中止反应。过滤浆液。将有机层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (727 mg): MS: (+) m/z 334.83 (M+1)。

c) 1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸

室温下, 向 1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯 (727 mg, 2.18 mmol) 与甲醇/四氢呋喃 (12.5 mL, 1:1.5) 的混合物中添加 2N 氢氧化钠 (5.4 mL, 10.89 mmol)。在所述温度下将黄色溶液搅拌 70 分钟, 随后浓缩。添加水 (20 mL) 并用 1 N HCl (13 mL) 将混合物调节到 pH = 2。随后用二氯甲烷和乙酸乙酯萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物 (647 mg): MS: (+) m/z 320.80 (M+1)。

d) [(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯

0℃ 下, 向 1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸 (483 mg, 1.51 mmol)、三乙胺 (466 μL, 3.32 mmol) 与二氯甲烷 (12 mL) 的混合物中添加氯甲酸异丁酯 (211 μL, 1.62 mmol)。在 0℃ 下将混合物搅拌 25 分钟, 随后添加甘氨酸甲酯盐酸盐 (208 mg, 1.66 mmol)。在 0℃ 下将混合物搅拌 25 分钟且在室温下搅拌 5.5 小时, 随后浓缩。使残余物

在乙酸乙酯与 1 N HCl 之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物（343 mg）：MS: (+) m/z 391.95 (M+1)。

实例 36

[(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

室温下，向[(1-氰基-4-甲氧基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸甲酯（21 mg, 0.05 mmol）与甲醇/四氢呋喃（0.9 mL, 1:3.5）的混合物中添加 2N 氢氧化钠（29.2 μ L, 0.06 mmol）。在所述温度下将黄色溶液搅拌 55 分钟，随后将其用 1 N HCl（69.1 μ L）酸化到 pH = 3 并在真空中浓缩。使残余物在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥，在真空中浓缩并通过使用甲醇、二氯甲烷和乙酸（0.1%）梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物，得到呈浅褐色固体状的标题化合物（15 mg）：MS: (+) m/z 378.00 (M+1)。

实例 37

(S)-2-[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

使 1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯（101 mg, 0.31 mmol）与 L-丙氨酸（561 mg, 6.29 mmol）于 0.5 M 甲醇钠/甲醇（12 mL）中的混合物回流 4 天，随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水（20 mL）中且用甲基叔丁基醚（2 $\times$ 30 mL）萃取。用 1 N HCl（8 mL）将剩余水层酸化到 pH = 3。将所得白色悬浮液用乙酸乙酯（30 mL）萃取，干燥并在真空中浓缩得到呈白色固体状的标题化合物（117 mg）：¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.52 (bs, 1H), 10.11 (br s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 4.83 (q, 1H), 1.68 (d, J = 7.4 Hz); MS: (+) m/z 378.29 (M+1)。

实例 38

(R)-2-[(1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

使 1-氰基-4-羟基-8-苯氧基-异喹啉-3-甲酸甲酯（95 mg, 0.30 mmol）、D-丙氨酸（529 mg, 5.94 mmol）与 0.5 M 甲醇钠/甲醇（11.3 mL）的混合物回流 3 天，随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水（25 mL）中且用二氯甲烷（3 $\times$ 30 mL）萃取。用 1 N HCl（8 mL）将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯（30 mL）和二氯甲烷（30 mL）萃取白色悬浮液。将合并的有机层用盐水洗涤，用 MgSO₄ 干燥并在真空中浓缩得到呈白色固体状的标题化合物（90 mg）：¹H NMR (DMSO-d₆, 200 MHz): δ = 13.52 (bs, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (m, 3H), 4.83 (q, 1H), 1.68 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS: (+) m/z 378.29 (M+1)。

实例 39**[[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-乙酸****a) 2-甲基-苯并噻唑-6-醇**

在 105℃ 下, 将 6-甲氧基-2-甲基-苯并噻唑 (19.71 g, 0.11 mol)、溴化四丁基磷 (3.73 g, 0.01 mol) 与 48% HBr (120 mL) 的混合物搅拌 28 小时, 随后将其冷却到室温, 用 10 N NaOH (90 mL) 和 1 N NaOH (45 mL) 中和到 pH = 4。过滤所得沉淀, 用水 (3 × 100 mL) 洗涤, 在真空中干燥得到呈浅褐色固体状的标题化合物 (14.81 g): ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.77 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.79 (s, 3H)。

b) 5-硝基-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯

使 4-硝基邻苯二甲酰亚胺 (82.54 g, 0.43 mol)、溴乙酸乙酯 (78.92 g, 0.47 mol)、碳酸钾 (130.6 g, 0.94 mol) 与丙酮 (1.5 l) 的混合物回流 18 小时, 随后将其冷却到室温, 过滤并在真空中浓缩。使残余物在二氯甲烷与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥, 且在真空中浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物 (107.39 g): MS: (+) m/z 279.25 (M+1)。

c) [5-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

在 105℃ 下将 2-甲基-苯并噻唑-6-醇 (2.30 g, 13.92 mmol)、5-硝基-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯 (4.26 g, 15.31 mmol)、碳酸钾 (2.3 g, 16.64 mmol) 与二甲基乙酰胺 (30 mL) 的混合物搅拌 20 小时, 随后将其冷却到室温并使其在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (2.35 g): MS: (+) m/z 397.19 (M+1)。

d) 1,4-二羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

将钠 (1.56 g, 0.07 mol) 溶解于无水 1-丁醇 (70 mL) 中且在 80℃ 下搅拌 1 小时。将所得溶液添加到 [5-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯 (12.79 g, 0.03 mol) 于无水 1-丁醇 (90 mL) 中的溶液中。在 105℃ 下将混合物搅拌 2 小时, 随后将其冷却到室温, 用 5N HCl (13.5 mL) 酸化到 pH = 5。将沉淀过滤, 用水洗涤, 在真空中干燥得到呈黄色固体状的标题化合物的 6,7-异构体混合物 (9.9 g): MS: (+) m/z 425.33 (M+1)。

e) 1-氯-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 CEM 微波设备中, 在 120℃ 下将上文所获得的 1,4-二羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-

基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯/1,4-二羟基-7-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯的区位异构体混合物 (3 g, 7.08 mmol) 与氧氯化磷 (791 μ L, 8.49 mmol) 于二氯乙烷 (35 mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。重复所述程序 3 次。将合并的反应混合物过滤, 添加饱和碳酸氢钠溶液且将混合物搅拌 1 小时。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到黄色固体 (7.05 g)。将其从乙酸乙酯 (230 mL) 再结晶得到呈黄色固体状的标题化合物 (3.42 g): MS: (+) m/z 443.24 (M+1)。

f) 1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 120°C 下将 1-氯-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (369 mg, 0.84 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (38 mg, 0.04 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (46 mg, 0.08 mmol)、氰化锌 (59 mg, 0.50 mmol)、锌 (6 mg, 0.10 mmol) 与二甲基乙酰胺 (2 mL) 的混合物搅拌 2 小时 20 分钟, 随后将其冷却到室温, 使其在乙酸乙酯与水之间分配并过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (245 mg): MS: (+) m/z 434.30 (M+1)。

g) {[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (113 mg, 0.26 mmol) 与甘氨酸 (390 mg, 5.20 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (9.9 mL) 中的混合物回流 45 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (35 mL) 中且用甲基叔丁基醚 (2 $\times$ 25 mL) 萃取。用 1 N HCl (7.4 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将白色沉淀过滤, 用水洗涤且在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (92 mg): MS: (+) m/z 434.93 (M+1), (-) m/z 432.87 (M-1)。

实例 40

[[1-氰基-6-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-乙酸

a) 2-氨基-4-甲氧基-苯酚

在周围压力和温度下, 将 4-甲氧基-2-硝基苯酚 (30.2 g, 0.18 mol)、10% Pd/C、乙醇 (200 mL) 与乙酸乙酯 (200 mL) 的混合物氢化 3 天, 随后过滤并在真空中浓缩得到呈深褐色固体状的标题化合物 (20.78 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 6.64 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.71 (s, 3H)。

b) 5-甲氧基-苯并噻唑-2-硫醇

使 2-氨基-4-甲氧基-苯酚 (20.7 g, 0.15 mol)、O-乙基黄原酸钾 (26.2 g, 0.16 mol)

与无水吡啶的混合物回流 2 小时,随后将其冷却到室温并添加冰冷的 1 N HCl(600 mL)。过滤沉淀,用水洗涤且在真空中干燥得到呈浅红色固体状的标题化合物 (22.36 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.20$ (m, 1H), 6.78 (m, 2H), 3.82 (s, 3H)。

c) 2-氯-5-甲氧基-苯并噁唑

向 5-甲氧基-苯并噁唑-2-硫醇 (12.14 g, 0.07 mol) 与亚硫酸氯的混合物中添加 2 滴 DMF。在 68°C 下将混合物搅拌 40 分钟且气体形成终止。将混合物用二氯甲烷稀释,浓缩且在真空中干燥得到呈绿色固体状的标题化合物 (14.31 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.36$ (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H)。

d) (5-甲氧基-苯并噁唑-2-基)-二甲基-胺

使 2-氯-5-甲氧基-苯并噁唑 (1.52 g, 8.31 mmol) 与二甲胺的 40% 水溶液 (15 mL) 的混合物回流 2 小时,随后将其冷却到室温并使其在乙酸乙酯与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥,且在真空中浓缩得到呈黑色油状物的标题化合物 (1.14 g): MS: (+) m/z 397.19 (M+1)。

c) 2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-醇

在 105°C 下将 (5-甲氧基-苯并噁唑-2-基)-二甲基-胺 (6.41 g, 0.03 mol)、溴化四丁基磷 (1.13 g, 3.34 mmol) 与 48% HBr (40 mL) 的混合物搅拌 25 小时,随后将其冷却到室温,用 10 N NaOH (30 mL) 中和到 pH = 8。将所得沉淀过滤,用水洗涤且在真空中干燥得到呈浅褐色固体状的标题化合物 (4.94 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 7.05$ (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.19 (s, 6H)。

f) [5-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

在 105°C 下将 2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-醇 (4.82 g, 0.03 mmol)、5-硝基-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯 (8.66 g, 0.03 mmol)、碳酸钾 (4.49 g, 0.03 mmol) 与二甲基乙酰胺 (30 mL) 的混合物搅拌 22 小时,随后将其冷却到室温并使其在氯仿与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥,在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化,得到呈橙色固体状的标题化合物 (4.24 g): MS: (+) m/z 410.2 (M+1)。

g) 6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 7-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 85°C 下将钠 (475 mg, 20.65 mmol) 溶解于无水 1-丁醇 (24 mL) 中。将所得新鲜制备的溶液添加到 [5-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚

-2-基]-乙酸乙酯 (4.23 g, 0.01 mol) 于无水 1-丁醇 (30 mL) 中的溶液中。在 105℃ 下将混合物搅拌 1 小时 45 分钟, 随后将其冷却到室温, 用 2N HCl (10 mL) 酸化到 pH = 5。将沉淀过滤, 用水洗涤, 在真空中干燥得到呈黄色固体状的标题化合物的区位异构体混合物 (1.2 g): MS: (+) m/z 438.2 (M+1)。用乙酸乙酯萃取滤液。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物。收集与纯 7-区位异构体对应的洗提部分并浓缩得到黄色固体 (452 mg): MS: (+) m/z 438.2 (M+1)。

h) 1-氯-6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 CEM 微波设备中, 在 120℃ 下将如上文所述获得的 6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯和 7-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯的区位异构体混合物 (1.05 g, 2.41 mmol) 与氧氯化磷 (286 μ L, 3.13 mmol) 于二氯乙烷 (18 mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。将混合物与饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌 20 分钟。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化得到固体 (463 mg)。从乙酸乙酯 (190 mL) 再结晶得到呈黄色固体状的标题化合物 (219 mg): MS: (+) m/z 456.31 (M+1)。

i) 1-氰基-6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 120℃ 下将 1-氯-6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (115 mg, 0.25 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (12 mg, 0.01 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (14 mg, 0.02 mmol)、氰化锌 (18 mg, 0.15 mmol)、锌 (2 mg, 0.03 mmol) 与二甲基乙酰胺 (0.6 mL) 的混合物搅拌 2 小时, 随后将其冷却到室温, 使其在乙酸乙酯与水之间分配, 过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (53 mg): MS: (+) m/z 447.00 (M+1); (-) m/z 445.20 (M-1)。

j) {[1-氰基-6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-6-(2-二甲基氨基-苯并噁唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (55 mg, 0.12 mmol)、甘氨酸 (186 mg, 2.47 mmol) 与 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (4.7 mL) 的混合物回流 25 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (35 mL) 中且用二氯甲烷 (2 $\times$ 25 mL) 洗涤。用 1 N HCl (3.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将白色沉淀过滤, 用水洗涤且在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (44 mg): MS: (+) m/z 448.27 (M+1)。

实例 41

{[1-氰基-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸**a) 1-氯-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯**

在 CEM 微波设备中, 在 120℃ 下将 7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-1,4-二羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (364 mg, 0.83 mmol)、氧氯化磷 (92 μ L, 1.00 mmol) 与二氯乙烷 (4.5 mL) 的混合物搅拌 30 分钟。随后在周围温度下将混合物与饱和碳酸氢钠一起搅拌 15 分钟。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (220 mg): MS: (+) m/z 456.32 (M+1)。

b) 1-氰基-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 120℃ 下将 1-氯-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (92 mg, 0.20 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (9 mg, 0.01 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (11 mg, 0.02 mmol)、氰化锌 (14 mg, 0.12 mmol)、锌 (2 mg, 0.02 mmol) 与二甲基乙酰胺 (0.5 mL) 的混合物搅拌 2 小时, 随后将其冷却到室温, 使其在乙酸乙酯与水之间分配并过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (32 mg): MS: (+) m/z 447.00 (M+1); (-) m/z 445.20 (M-1)。

c) {[1-氰基-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-7-(2-二甲基氨基-苯并噻唑-5-基氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (37 mg, 0.08 mmol)、甘氨酸 (126 mg, 1.68 mmol) 与 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (3.2 mL) 的混合物回流 25 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (20 mL) 中且用二氯甲烷 (2 $\times$ 25 mL) 萃取。用 1 N HCl (2.4 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将白色沉淀过滤, 用水洗涤且在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (24 mg): MS: (+) m/z 448.27 (M+1)。

实例 42**{[1-氰基-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸****a) 2-氯-6-甲氧基-苯并噻唑**

室温下, 经 40 分钟时间向亚硝酸异戊酯 (17.55 g, 0.15 mol)、氯化铜(II) (16.1 g, 0.12 mol) 与无水乙腈 (400 mL) 的混合物中添加 2-氨基-6-甲氧基苯并噻唑 (18 g, 0.10 mol)。在 65℃ 下将混合物搅拌 3 小时, 用 4N HCl (400 mL) 中止反应并用乙醚 (2 $\times$ 300 mL) 萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和己烷梯度

的硅胶快速柱色谱纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物（9.97 g）：¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.80 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)。

b) 6-甲氧基-2-吗啉-4-基-苯并噻唑

使 2-氯-6-甲氧基-苯并噻唑（9.96 g, 0.05 mol）、吗啉（10.86 mL, 0.12 mol）与三乙胺（13.9 mL, 0.10 mol）于乙醇（75 mL）中的混合物回流 21 小时，随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。使残余物在二氯甲烷与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥，且在真空中浓缩得到呈浅黄色固体状的标题化合物（12.23 g）：MS: (+) m/z 251 (M+1)。

c) 2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-醇

在 100°C 下，将 6-甲氧基-2-吗啉-4-基-苯并噻唑（12.20 g, 48.7 mmol）、溴化四丁基磷（1.65 g, 4.87 mmol）与 48% HBr（80 mL）的混合物搅拌 20 小时，随后将其冷却到室温，用 10 N NaOH（60 mL）中和到 pH = 5-6。用二氯甲烷萃取混合物。将有机层用无水硫酸钠干燥，在真空中浓缩得到呈白色固体状的标题化合物（10.69 g）：¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 4H)。

d) [5-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

在 105°C 下将 2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-醇（238 mg, 1.01 mmol）、5-硝基-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯（294 mg, 1.06 mmol）、碳酸钾（167 mg, 1.21 mmol）与二甲基乙酰胺（6 mL）的混合物搅拌 22 小时，随后将其冷却到室温并使其在氯仿与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥，在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物，得到呈黄色固体状的标题化合物（259 mg）：MS: (+) m/z 468.21 (M+1)。

e) 1,4-二羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 85°C 下将钠（703 mg, 30.6 mmol）溶解于无水 1-丁醇（35 mL）中。将所得新鲜制备的溶液添加到 [5-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯（7.14 g, 15.3 mmol）于无水 1-丁醇（55 mL）中的溶液中。在 110°C 下将混合物搅拌 90 分钟，随后将其冷却到室温，用 4 N HCl（8 mL）酸化到 pH = 5。将所得沉淀过滤，用水洗涤，在真空中干燥得到呈黄色固体状的标题化合物的区异构体混合物（6.13 g）：MS: (+) m/z 496.19 (M+1)。

f) 1-氯-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 CEM 微波设备中，在 120°C 下将如上文所述合成的 1,4-二羟基-6-(2-吗啉-4-基-

苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯的区位异构体混合物 (1.51 g, 3.04 mmol) 与氧氯化磷 (417 μ L, 4.56 mmol) 于二氯乙烷 (23 mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。随后在周围温度下将混合物与饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌 1 小时。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到固体 (1.05 g)。将其从乙酸乙酯再结晶得到呈白色固体状的标题化合物 (484 mg): MS: (+) m/z 514.17 (M+1)。

g) 1-氰基-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 120°C 下将 1-氯-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (200 mg, 0.39 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (18 mg, 0.02 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (22 mg, 0.04 mmol)、氰化锌 (27 mg, 0.23 mmol)、锌 (3 mg, 0.05 mmol) 与二甲基乙酰胺 (0.93 mL) 的混合物搅拌 2 小时, 随后将其冷却到室温, 使其在乙酸乙酯与水之间分配, 过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (137 mg): MS: (+) m/z 505.31 (M+1); (-) m/z 503.31 (M-1)。

h) {[1-氰基-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-6-(2-吗啉-4-基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (137 mg, 0.27 mmol)、甘氨酸 (408 mg, 5.43 mmol) 与 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (10.3 mL) 的混合物回流 26 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (40 mL) 中且用二氯甲烷 (2 $\times$ 35 mL) 萃取。用 1 N HCl (7.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将白色沉淀过滤, 用水洗涤且在真空中干燥得到呈白色固体状的标题化合物 (119 mg): MS: (+) m/z 506.26 (M+1), (-) m/z 504.24 (M-1)。

实例 43

{[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噻唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

a) 1-(2,4-二羟基-苯基)-乙酮脞

在室温下将 2,4-二羟基苯乙酮 (25 g, 0.16 mol)、羟胺盐酸盐 (14.8 g, 0.21 mol)、乙酸钠 (20 g, 0.24 mol) 与水/二噁烷 (300 mL, 1:1) 的混合物搅拌 3 天, 随后使混合物在氯仿与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (11.67 g): ^1H NMR (CD_3OD , 200 MHz): δ = 7.26 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.29 (m, 1H), 2.24 (s, 3H)。

b) 2-甲基-苯并噁唑-6-醇

经 15 分钟时间向由水浴 (20-25℃) 冷却的 1-(2,4-二羟基-苯基)-乙酮肟 (4.2 g, 25 mmol) 与乙腈/二甲基乙酰胺 (20 mL, 3:1) 的混合物中逐滴添加氯化磷 (2.4 mL, 26.2 mmol)。将混合物再搅拌 30 分钟, 随后将其倒入含有乙酸钠 (6 g) 的冰水中。将混合物搅拌 10 分钟, 过滤且用水洗涤滤饼并在真空中干燥得到呈黄色固体状的标题化合物 (3.15 g): $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7.45 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 2.60 (s, 3H)。

c) [5-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯

在 105℃ 下将 2-甲基-苯并噁唑-6-醇 (8.41 g, 56 mmol)、5-硝基-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-乙酸乙酯 (17.23 g, 62 mmol)、碳酸钾 (9.36 g, 67.7 mmol) 与二甲基乙酰胺 (120 mL) 的混合物搅拌 20 小时, 随后将其冷却到室温并使其在氯仿与水之间分配。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (9.18 g): MS: (+) m/z 381.27 (M+1)。

d) 1,4-二羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 90℃ 下将钠 (1.11 g, 48.2 mmol) 溶解于无水 1-丁醇 (60 mL) 中。将所得新鲜制备的溶液添加到 [5-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基]-乙酸乙酯 (9.16 g, 24.1 mmol) 于无水 1-丁醇 (70 mL) 中的溶液中。在 110℃ 下将混合物搅拌 2 小时, 随后将其冷却到室温, 用 2 N HCl (24 mL) 酸化到 pH = 4。将沉淀过滤, 用水洗涤, 在真空中干燥得到呈黄色固体状的标题化合物的 6,7-异构体混合物 (6.63 g): MS: (+) m/z 409.34 (M+1)。

e) 1-氯-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 CEM 微波设备中, 在 120℃ 下将如上文所述合成的 1,4-二羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯和 1,4-二羟基-7-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯的区位异构体混合物 (2.5 g, 6.12 mmol) 与氧氯化磷 (685 μL , 7.35 mmol) 于二氯乙烷 (30 mL) 中的溶液搅拌 30 分钟。随后在周围温度下将混合物与饱和碳酸氢钠溶液一起搅拌 30 分钟。将有机层用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到固体 (1.72 g)。将其从乙酸乙酯 (130 mL) 再结晶得到呈白色固体状的标题化合物 (844 mg): MS: (+) m/z 427.16 (M+1)。

f) 1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯

在 120℃下将 1-氯-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (199 mg, 0.47 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (21 mg, 0.02 mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (26 mg, 0.04 mmol)、氰化锌 (33 mg, 0.28 mmol)、锌 (4 mg, 0.06 mmol) 与二甲基乙酰胺 (1.1 mL) 的混合物搅拌 2 小时, 随后将其冷却到室温, 使其在乙酸乙酯与水之间分配, 过滤。将滤液用水和盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物得到呈白色固体状的标题化合物 (80 mg): MS: (+) m/z 418.38 (M+1)。

g) {[1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸

使 1-氰基-4-羟基-6-(2-甲基-苯并噁唑-6-基氧基)-异喹啉-3-甲酸丁酯 (81 mg, 0.19 mmol)、甘氨酸 (292 mg, 3.89 mmol) 与 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (7.4 mL) 的混合物回流 26 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (25 mL) 中且用二氯甲烷 (2 × 35 mL) 萃取。用 1 N HCl (5.5 mL) 将剩余水层酸化到 pH = 3。将沉淀过滤, 用水洗涤且在真空中干燥得到呈褐色固体状的标题化合物 (72 mg): MS: (+) m/z 419.30 (M+1), (-) m/z 417.28 (M-1)。

实例 44**[(6-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸****a) 6-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯**

使 1-溴-6-氯-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (509 mg, 1.43 mmol; 根据 US 2004/0254215 A1 制备)、氰化铜(I) (255 mg, 2.85 mmol) 与无水二甲基甲酰胺 (6 mL) 的混合物回流 25 分钟, 随后将其冷却到室温并用水中止反应。添加氯仿/2-丙醇 (75 mL, 3:1) 且将混合物搅拌 10 分钟, 随后过滤。将有机层用水、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 在真空中浓缩并通过使用乙酸乙酯和二氯甲烷梯度的硅胶快速柱色谱纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (280 mg): MS: (-) m/z 303.20 (M-1)。

b) [(6-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

使 6-氯-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸丁酯 (99 mg, 0.33 mmol) 与甘氨酸 (1.84 g, 24.49 mmol) 于 0.5 M 甲醇钠/甲醇 (32.6 mL) 中的混合物回流 21 小时, 随后将其冷却到室温并在真空中浓缩。将残余物溶解于水 (40 mL) 中且用二氯甲烷 (3 × 50 mL) 洗涤溶液。用 1N HCl 将剩余水层酸化到 pH = 3。用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取悬浮液。将有机层用无水硫酸钠干燥, 且在真空中浓缩得到呈白色固体状的标题化合物 (84 mg): MS: (+) m/z 306.27 (M+1); (-) m/z 304.26 (M-1)。

实例 45**[(7-丁氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**

通过将 135 mg (0.383 mmol) [(7-丁氧基-1-氯-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (根据 US6093730 制备)、18 mg (0.02 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、22.2 mg (0.04 mmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、3 mg (0.04 mmol) 锌粉和 27 mg (0.23 mmol) 氰化锌添加到 0.80 mL N,N-二甲基乙酰胺中来制备[(7-丁氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。在氮气氛下, 在 115℃下将所得混合物加热 3 小时, 且随后将其冷却到室温。将混合物用乙酸乙酯稀释且用碳酸氢钠水溶液萃取 3 次。用浓 HCl 酸化水性萃取物, 且收集所得白色沉淀: 28 mg 标题化合物; MS (ESI⁻): m/z 342.0 (M-1)。

实例 46**[(1-氰基-4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**

通过将 76 mg (0.164 mmol) [(1-氯-4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (根据 US 2006/0217416 制备)、7.3 mg (0.008 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、9.0 mg (0.016 mmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、1.3 mg (0.020 mmol) 锌粉和 12 mg (0.10 mmol) 氰化锌添加到 0.35 mL N,N-二甲基乙酰胺中来制备[(1-氰基-4-羟基-6,7-二苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。在氮气氛下, 在 115℃下将所得混合物加热 3 小时, 且随后将其冷却到室温。将混合物用乙酸乙酯稀释且用碳酸氢钠水溶液萃取 3 次并用 1 N NaOH 溶液萃取 2 次。将碱性水性萃取物用浓 HCl 酸化且用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机萃取物用硫酸钠干燥并浓缩得到 29 mg 呈白色固体状的标题化合物; MS (ESI⁻): m/z 454.0 (M-1)。

实例 47**[(1-氰基-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**

通过将 159 mg (0.511 mmol) [(1-氯-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸 (根据 US6093730 制备)、24 mg (0.025 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、28 mg (0.051 mmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、4 mg (0.06 mmol) 锌粉和 36 mg (0.306 mmol) 氰化锌添加到 1.0 mL N,N-二甲基乙酰胺中来制备[(1-氰基-4-羟基-7-甲氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。在氮气氛下, 在 115℃下将所得混合物加热 3 小时, 且随后将其冷却到室温。将混合物用乙酸乙酯和半饱和碳酸氢钠水溶液稀释并使其滤过硅藻土垫。分离两相混合物, 且将碱性水性萃取物用浓 HCl 酸化并用乙酸乙酯萃取 3 次。将有机萃取物用硫酸钠干燥并浓缩得到 107 mg 呈白色固体状的标题化合物; (ESI⁺): m/z 302.3 (M+1)。

实例 48**[(1-氰基-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸**

在类似于实例 47a 的条件下, 由[(1-氯-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(根据 US6093730 制备)制备[(1-氰基-4-羟基-7-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; MS (ESI +): m/z 330.3 (M+1)。

实例 49

[(1-氰基-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 47a 的条件下, 由[(1-氯-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(根据 US2006/217416 制备)制备[(1-氰基-4-羟基-6-异丙氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; MS (ESI +): m/z 330.3 (M+1)。

实例 50

[(1-氰基-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 47a 的条件下, 由[(1-氯-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(根据 US2006/217416 制备)制备[(1-氰基-4-羟基-5-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; MS (ESI +): m/z 348.3 (M+1)。

实例 51

[(1-氰基-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

在类似于实例 47a 的条件下, 由[(1-氯-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸(根据 US2006/217416 制备)制备[(1-氰基-4-羟基-8-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸; MS (ESI +): m/z 348.3 (M+1)。

实例 52

[(7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) (2,4-二甲氧基-苯甲基氨基)-乙酸乙酯

将 2,4-二甲氧基-苯甲醛 (50 g, 0.30 mol)、甘氨酸乙酯盐酸盐 (44 g, 0.32 mol) 与三乙胺 (43.9 mL, 0.32 mol) 于二氯乙烷中的混合物搅拌 1 小时, 随后分四份添加三乙氧基硼氢化钠 (100 g, 0.47 mol)。将混合物搅拌 3 天, 随后用饱和碳酸氢钠中止反应。用 3N HCl (2 × 400 mL, 2.4 mol) 萃取有机层。将水层合并, 用固体氢氧化钠 (97.68 g, 2.4 mol) 调节到 pH = 8 并用乙酸乙酯 (500 mL) 萃取。将乙酸乙酯萃取物用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过使用甲醇和二氯甲烷梯度的硅胶 (120 g) 快速柱色谱纯化残余物得到呈黄色油状物的标题化合物 (42.77 g): ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 7.11 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.37 (s, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

b) 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯甲酸乙酯

在室温下,将 18 g (100 mmol) 4-羟基-2-甲基-苯甲酸乙酯(根据森(Sen)等人 (1987), 印度化学杂志 B 辑 (Indian J. Chem. Sec B), 26: 679-682 制备)、10.2 g (150 mmol) 咪唑与 17.2 g (115 mmol) 氯化叔丁基二甲基硅烷于 110 mL 无水 DMF 中的混合物搅拌 24 小时。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机部分用水、0.1 N HCl 和盐水洗涤, 随后用无水硫酸镁干燥并浓缩得到 28.8 g 标题化合物; MS (ESI +): m/z 295.5 (M+1)。

b) N-(2,4-二甲氧基-苯甲基),N-(2-乙氧羰基-5-羟基-苯甲基)甘氨酸乙酯

在回流温度下将 20 g (68 mmol) 4-(叔丁基-二甲基-硅烷氧基)-2-甲基-苯甲酸乙酯、12.1 g (68 mmol) N-溴代琥珀酰亚胺、1.5 g (6.8 mmol) 过氧化苯甲酰于 230 mL 四氯化碳中的混合物加热 5 小时。将所得混合物冷却, 使其滤过硅胶塞且在减压下浓缩。向残余物 (12.2 g) 中添加 8.0 g (28.7 mmol) N-(2,4-二甲氧基-苯甲基)甘氨酸乙酯、3.96 g (28.7 mmol) 碳酸钾和 65 mL 无水 DMF 并将混合物搅拌 6.5 小时。随后将混合物分配到水-乙酸乙酯两相混合物中且用盐水洗涤经分离的有机层, 用无水硫酸镁干燥并浓缩。通过用己烷中的 10-90% 乙酸乙酯梯度从硅胶洗提所需产物的快速色谱纯化残余物。分离出 5.33 g 标题化合物 (黄色油状物); MS (ESI +): 432.2 (M+1)。

d) N-(2,4-二甲氧基-苯甲基),N-(5-苯甲氧基-2-乙氧羰基-苯甲基)甘氨酸乙酯

将 5.3 g (12.3 mmol) N-(2,4-二甲氧基-苯甲基),N-(2-乙氧羰基-5-羟基-苯甲基)甘氨酸乙酯、1.8 mL (15.4 mmol) 苯甲基溴和 4.4 g (13.5 mmol) 碳酸铯于 35 mL 无水 DMF 中的溶液搅拌 18 小时。使反应混合物在乙醚与水之间分配, 且将有机部分用饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 滤过硅胶垫并在减压下浓缩得到 6.4 g 标题化合物。MS: (ESI +) 522.5 e/z (M+1)。

e) 7-苯甲氧基-2-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-4-羟基-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸乙酯

在冰浴中冷却 6.4 g (12.3 mmol) N-(2,4-二甲氧基-苯甲基),N-(5-苯甲氧基-2-乙氧羰基-苯甲基)甘氨酸乙酯于 140 mL 无水 THF 中的溶液。将 24.6 mL 于 THF 中的 1 N 叔丁醇钾缓慢添加到搅拌中的冷溶液中。在 0℃ 下将反应混合物搅拌 1 小时且随后使其升温到室温并搅拌 4 小时。将混合物倒入乙酸乙酯与饱和氯化铵水溶液的两相混合物中。将有机部分用盐水洗涤 2 次, 用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到 5.7 g 标题化合物; MS (ESI +): 476.3 e/z (M+1)。

f) 7-苯甲氧基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯

将二氯甲烷 (100 mL) 冷却到 0℃ 且添加 5.7 g (12 mmol) 7-苯甲氧基-2-(2,4-二甲氧基-苯甲基)-4-羟基-1,2-二氢-异喹啉-3-甲酸乙酯和 1.31 mL (18 mmol) 亚硫酸氯。将反应搅拌 1 小时且随后使其升温到室温并再搅拌 3 小时。将 60 mL 己烷添加到所得浆液

中并通过滤过中型玻璃制过滤器来收集白色固体。使固体在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠溶液之间分配并将有机相用盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并浓缩得到标题化合物（2.7 g，白色固体）；MS (ESI +): 324.3 e/z (M+1)。

g) 7-苯甲氧基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯

将 2.48 g (7.67 mmol) 7-苯甲氧基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯和 1.43 g (8.0 mmol) N-溴代琥珀酰亚胺于 25 mL 乙腈中的悬浮液加热到 70°C 达 10 分钟。将反应冷却且溶液中沉淀析出白色固体。通过滤过中型玻璃制过滤器来收集固体并用冷乙腈洗涤，得到 2.3 g 标题化合物；MS (ESI +): 402.2, 404.2 e/z (M+1, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$)。

h) 7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯

通过在 115°C 下将 1.76 g (4.4 mmol) 7-苯甲氧基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯、201 mg (0.20 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、243 mg (0.44 mmol) 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁、34 mg (0.53 mmol) 锌粉、309 mg (2.64 mmol) 氰化锌与 9.0 mL N,N-二甲基乙酰胺的混合物加热 3 小时来制备 7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯。将所得混合物用乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液稀释并使其滤过硅藻土垫。将有机部分用饱和氯化铵、水、盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。通过用己烷中的 10 到 90% 乙酸乙酯梯度从硅胶洗提的快速色谱纯化残余物，得到 1.18 g 标题化合物；MS (ESI +): 349.3 e/z (M+1)。

i) [(7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

通过在回流温度下将 110 mg (0.316 mmol) 7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯和 210 mg (2.8 mmol) 甘氨酸于甲醇中的 5 mL 0.5 N NaOMe 中的溶液加热 28 小时来制备[(7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。将反应混合物冷却并用 3 mL 1 N HCl 酸化。在中型玻璃制过滤器上收集白色固体以提供 115 mg 标题化合物；MS (ESI +): 378.2 e/z (M+1)。

实例 53

[(1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

a) 1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯

通过在回流温度下将 175 mg (0.50 mmol) 7-苯甲氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯（实例 52h）、630 mg (10 mmol) 甲酸铵和 40 mg 10% Pd/C 于 3 mL 1:1 的 EtOAc 和 EtOH 中的混合物加热 40 分钟来制备 1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯。将所得混合物冷却，使其滤过硅藻土垫以去除固体并浓缩成粗固体。将固体用热乙醇湿磨，干燥后得到 56 mg 灰白色固体；MS (ESI +): 259.3 e/z (M+1)。

b) [(1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸

通过在回流温度下将 42 mg (0.162 mmol) 1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-甲酸乙酯和 97 mg (1.29 mmol) 甘氨酸于甲醇中的 2.25 mL 0.5 N NaOMe 中的混合物加热 26 小时来制备[(1-氰基-4,7-二羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸。将反应混合物冷却并用 3 mL 1N HCl 和水酸化。在中型玻璃制过滤器上收集白色固体以提供 40 mg 标题化合物; MS (ESI +): 288.2 e/z (M+1)。

实例 54

在 C-1 位以氯、溴、氢或甲基替代氰基的化合物的比较检定

使用以下检定测试化合物的活性。将化合物溶解于含有两倍（摩尔比）于化合物和作为张力剂的右旋糖的氢氧化钠的水溶液中。通过尾静脉注射所述化合物对雄性 Swiss Webster 小鼠给药，并且在静脉内给药后 4 小时将血样收集于 EDTA 和肝素中。根据制造商的说明书，使用小鼠促红细胞生成素 QUANTIKINE ELISA 试剂盒（安迪生物，明尼苏达州明尼阿波利斯）分析样品。本发明化合物展现血浆促红细胞生成素含量的可测量的增加。另外，在指定剂量下，如上文所述在 C-1 位含有氰基取代的化合物意外地产生比在 C-1 位含有氢、氯、溴或甲基的可比较的化合物高（例如，高至少 2 倍）的血浆促红细胞生成素含量。下表 1 说明在相同条件和相同浓度下所测试，由本发明化合物达到的促红细胞生成素含量与由具有相同结构但 C-1 位氰基如下文所示经置换的化合物达到的促红细胞生成素含量之间的差异倍数（即，改进程度）。

表 1

实例	比较取代基	差异倍数
1	-Cl	4.7×
3	-CH ₃	2.5×
6	-Cl	31×
9	-CH ₃	2.4×
12	-Cl	449×
12	-Br	362×
39	-CH ₃	178×
40	-H	81×
20	-H	23×
22	-H	26×
23	-H	277×