



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101983384 A

(43) 申请公布日 2011. 03. 02

(21) 申请号 200880125915. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 11. 26

G06F 19/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/991, 279 2007. 11. 30 US

61/023, 937 2008. 01. 28 US

61/023, 913 2008. 01. 28 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/084791 2008. 11. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02009/073497 EN 2009. 06. 11

(71) 申请人 葛兰素史密斯科莱有限责任公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 马里拉·科伦 杜克·M·菲奇

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 孔宪静

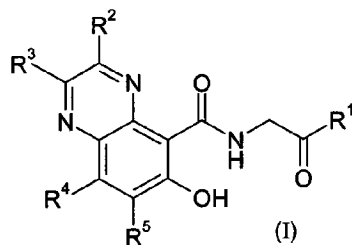
权利要求书 7 页 说明书 141 页

(54) 发明名称

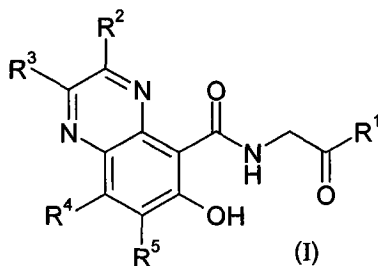
脯氨酰羟化酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及某些式 (I) 的喹啉-5-甲酰胺衍生物, 其为 HIF 脯氨酰羟化酶的拮抗剂, 并用于治疗受益于抑制这种酶的疾病, 一个实例是贫血。



1. 式 (I) 化合物或其可药用盐或溶剂合物：



其中：

R^1 为 $-NR^6R^7$ 或 $-OR^8$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自：氢、硝基、氰基、卤素、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)N^9R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基和杂芳基；

R^6 和 R^7 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^8 为氢或阳离子或 C_1-C_4 烷基；

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 杂环烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_{10} 烷基-杂芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)和 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基-杂芳基；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐或溶剂合物，其中：

R^1 为 $-OR^8$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自：氢、氰基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^8 为氢或阳离子；

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)和 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

3. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐或溶剂合物，其中：

R^1 为 $-OR^8$ ；

R^4 为氢；

R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自：氢、氰基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^8 为氢或阳离子；

R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

4. 根据权利要求 1 的化合物或其可药用盐，所述化合物为：

N-[(6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-3-甲基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(2-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-2-(苯基氨基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-2-(苯氧基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-2-(1-哌啶基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(7-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(7-(2-氯苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-7-(1-甲基乙基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(6-羟基-2,3-二甲基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N-[(7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸；

N- {[7- 溴 -3-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7- 溴 -3-(2,4- 二氟苯基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7- 溴 -3-(1,1- 二甲基乙基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7- 溴 -3-(4- 环己基苯基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7- 溴 -3-(4- 氟苯基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(2- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1,3- 噻唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- [(6- 羟基 -7- 苯基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1- 甲基 -1H- 咪唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -3- 苯基 -7-(2- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(3- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[3-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基 -7-(2- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -3- 苯基 -7-(1,3- 噻唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[3-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基 -7-(1,3- 噻唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- [(7- 丁基 -6- 羟基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(4- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(5- 噻吩基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(2- 吡嗪基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(4- 甲基 -1,3- 噻唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7-(2- 呋喃基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(2- 噻吩基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(2- 噻唑基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(5- 甲基 -1,3- 噻唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1,3- 噻唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- [(6- 羟基 -8- 苯基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1H- 咪唑 -3- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1H- 吡咯 -3- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- [(6- 羟基 -2- 苯基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1H- 咪唑 -2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- [(6- 羟基 -2- 甲基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 ;
N- {[3-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基 -7-(2- 噻吩基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -2- 苯基 -7-(2- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7-(1- 环己烯 -1- 基)-3-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[7-(1,3- 苯并噻唑 -2- 基)-6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- {[6- 羟基 -7-(1,3- 噻唑 -5- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基 } 甘氨酸 ;
N- [(7- 氟 -6- 羟基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 ;

N- {[7- 环己基 -3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -7-(3- 噻吩基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -7-(1,3- 噻唑 -4- 基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[7-(1- 苯并噻吩 -2- 基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[7-(1- 苯并噻吩 -3- 基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- [(6- 羟基 -3,7- 二苯基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- [(8- 溴 -6- 羟基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- ({3-(3,4- 二氟苯基) -7-[4-(1,1- 二甲基乙基) 苯基] -6- 羟基 -5- 喹喔啉基} 羰基) 甘氨酸；
N- {[3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -7- 苯基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[3-(3,4- 二氟苯基) -7-(4- 氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- [(3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -7-{3-[(1- 甲基乙基) 氧基] 苯基} -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- [(3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -7-{4-[(1- 甲基乙基) 氧基] 苯基} -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- {[3-(3,4- 二氟苯基) -7-(3- 氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- [(6- 羟基 -2,3- 二苯基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- {[2-(3- 氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -8-(3- 吡啶基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- [(6- 羟基 -2,7- 二苯基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -2- 苯基 -7-(2- 噻吩基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -8-(3- 噻吩基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- [(6- 羟基 -2,7- 二 -2- 噻吩基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -8-(2- 吡啶基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -8-(2- 噻吩基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- [(6- 羟基 -2,7- 二 -1,3- 噻唑 -2- 基 -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- {[8-(2- 呋喃基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -8-(1,3- 噻唑 -5- 基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -8-(1,3- 噻唑 -4- 基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -2-(3- 吡啶基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- ({6- 羟基 -2-[3-(甲氧基) 苯基] -5- 喹喔啉基} 羰基) 甘氨酸；
N- {[6- 羟基 -2-(2- 羟基苯基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- ({6- 羟基 -2-[4-(甲氧基) 苯基] -5- 喹喔啉基} 羰基) 甘氨酸；
N- [(6- 羟基 -2-{3-[(1- 甲基乙基) 氧基] 苯基} -5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸；
N- {[8-(1- 苯并噻吩 -2- 基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[8-(1- 环己烯 -1- 基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- ({8-[2- 氟 -4-(三氟甲基) 苯基] -6- 羟基 -5- 喹喔啉基} 羰基) 甘氨酸；
N- {[8-(3- 溴 -5- 氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；
N- {[8-(4- 溴 -2- 氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸；

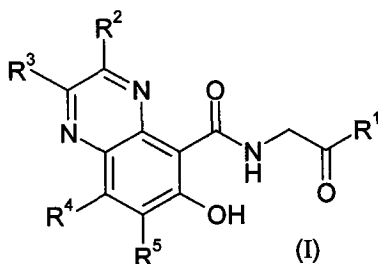
N-{[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[8-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(4-羟基苯基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-[4-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-[2,4-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(4-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-[3-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-[2-(甲氧基)苯基]-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-{2-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-8-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[8-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-8-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(3-羟基苯基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-[2,3-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-[3,5-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[8-(3-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-8-(3-硝基苯基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-8-(2-硝基苯基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(2-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-[3,4-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(3-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；
N-{[2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸；

N-([2-(1,3- 苯并噻唑-2-基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-[3-(1,1- 二甲基乙基) 苯基]-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-[4-(1,1- 二甲基乙基) 苯基]-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7-(4- 溴-2- 氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7-(3- 溴-5- 氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([6- 羟基-3- 苯基-2-(1,3- 噻唑-2-基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7- 氯-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-[2-(二甲基氨基) 苯基]-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基-2-(2- 噻吩基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-[2-(1,1- 二甲基乙基) 苯基]-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([6- 羟基-2-[4-(甲基氨基) 苯基]-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([6- 羟基-2-[3-(甲基氨基) 苯基]-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7- 乙烯基-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-(3,4- 二氟苯基)-7-(3- 氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-[3,5- 双(三氟甲基) 苯基]-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([3,7- 双(3- 氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([6- 羟基-2-(5- 嘧啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7- 溴-6- 羟基-2-(2- 噻吩基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2,7- 双(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7- 溴-6- 羟基-2-(1,3- 噻唑-2-基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7-(3- 氟苯基)-6- 羟基-2-(1,3- 噻唑-2-基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7- 溴-6- 羟基-2- 氧代-3- 苯基-1,2- 二氢-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([7-(3- 氟苯基)-3-(4- 氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([6- 羟基-2-[2-(甲基氨基) 苯基]-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([2-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基-7-(1,3- 噻唑-2-基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸;
 N-([6- 羟基-2-(2- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基) 甘氨酸。

5. 治疗哺乳动物中的贫血的方法,该方法包括向患有可以通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶治疗的贫血的哺乳动物给药有效量的权利要求 1 的式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物。

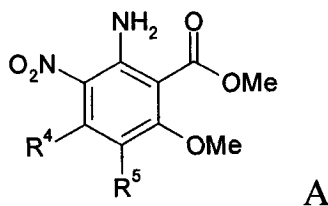
6. 药物组合物,其含有根据权利要求 1 的式 (I) 化合物或其盐、溶剂合物以及一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂。

7. 制备式 (I) 化合物的方法:

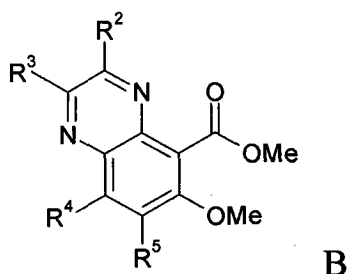


在式 (I) 中, R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 的定义与上面的式 (I) 中的定义相同,该方法包括在氢

气氛下,在合适的溶剂如乙酸乙酯中,使用合适的催化剂如钯 / 碳处理式 A 化合物,或者在合适的溶剂如含有或不含有乙腈的乙醇中,使用合适的还原剂如二氯化锡 (II) 二水合物处理式 A 化合物,



在式 A 中, R^4 和 R^5 的定义与式 (I) 中的那些基团的定义相同,随后加入在合适的溶剂如乙腈 / 水或甲醇中的适当取代的 1,2- 二羰基化合物或其水合物如苯甲酰甲醛单水合物、丙酮醛、乙二醛、乙醛酸乙酯、2,3- 丁二酮、3,4- 二氟苯甲酰甲醛水合物、2,4- 二氟苯甲酰甲醛水合物、叔丁基乙二醛、4- 环己基苯甲酰甲醛水合物或 4- 氟苯甲酰甲醛水合物,在常规的加热条件下加热或通过微波辐射加热,形成式 B 化合物:



在式 B 中, R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式 (I) 中的那些基团的定义相同,该式 B 化合物与合适的试剂如三溴化硼,在合适的溶剂如二氯甲烷中进行醚裂解 / 酯水解,然后与合适的甘氨酸酯如甘氨酸乙酯盐酸盐和合适的碱如三乙胺或二异丙基乙基胺以及合适的偶联剂如 HATU 或 PyBOP,在合适的溶剂如 N,N- 二甲基甲酰胺或二氯甲烷中发生偶联,接着用合适的碱如氢氧化钠,在合适的溶剂如乙醇或四氢呋喃 / 甲醇中进行酯水解,形成其中 R^1 为 -OH 的式 (I) 化合物。

脯氨酰羟化酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及某些喹啉-5-甲酰胺衍生物,其为 HIF 脯氨酰羟化酶的抑制剂,并且因此具有在治疗受益于抑制这种酶的疾病(贫血是一个实例)中的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 当红细胞降低或异常时,其导致血液中氧含量降低,从而发生贫血。贫血通常出现在癌症患者、特别是那些接受化疗的患者中。贫血通常可在中年以上人群、患有肾病的患者以及与慢性病相关的广泛的疾病中观察到。

[0004] 通常,贫血是由于红细胞生成素(Epo)生成的降低,从而妨碍了红细胞生成(红细胞的成熟)而造成的。Epo 生成可通过抑制调节低氧诱导因子(HIF)的脯氨酰羟化酶来增加。

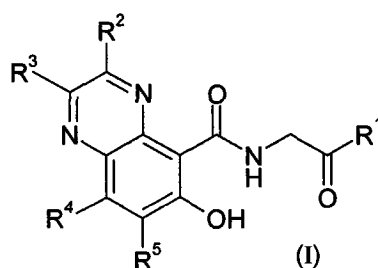
[0005] 一种增加红细胞生成素(Epo)生成的策略为稳定并由此增加 HIF 的转录活性。在含氧量正常的情况下,HIF- α 亚单位(HIF-1 α 、HIF-2 α 和 HIF-3 α),通过脯氨酰羟化酶(EGLN1,2,3)对脯氨酸残基的羟基化作用,被蛋白体快速地降解。脯氨酸羟基化作用使得与 Von Hippel Lindau(VHL)蛋白(E3 泛素连接酶的成分)相互作用。这导致了 HIF- α 的泛素化作用,以及随后的降解作用。在含氧量低的情况下,脯氨酰羟化酶的抑制活性被抑制,因此 HIF- α 亚单位被稳定,且 HIF- 响应基因,包括 Epo 被转录。因此,抑制脯氨酰羟化酶导致 HIF- α 水平增加,从而增加了 Epo 的生成。

[0006] 本发明的化合物提供了一种抑制这些羟化酶、增加 Epo 生成从而治疗贫血的方法。局部缺血、中风和细胞保护作用也受益于给药这些化合物。

[0007] 发明概述

[0008] 在第一方面,本发明涉及式(I)化合物或其可药用盐或溶剂合物:

[0009]



[0010] 其中:

[0011] R^1 为 $-NR^6R^7$ 或 $-OR^8$;

[0012] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自:氢、硝基、氰基、卤素、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)N^9R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^{11})_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_1 - C_{10} 烷基、 C_2 - C_{10} 烯基、 C_2 - C_{10} 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_3 - C_8 杂环烷基、 C_5 - C_8 环烯基、芳基和杂芳基;

[0013] R^6 和 R^7 各自独立地选自:氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基;

[0014] R^8 为氢或阳离子或 C_1 - C_4 烷基;

[0015] R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_1-C_{10} 烷基- C_3-C_8 杂环烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、杂芳基、 C_1-C_{10} 烷基-杂芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)和 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

[0016] 每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、芳基、 C_1-C_{10} 烷基-芳基、杂芳基和 C_1-C_{10} 烷基-杂芳基；

[0017] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、硝基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

[0018] 在本发明的第二方面，提供了用于哺乳动物治疗例如治疗贫血的式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物。这种治疗方法的一个实例是由通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶增加红细胞生成素 (Epo) 的生成来治疗贫血的方法，该方法包括向有此需要的患者给药足够量的纯的式 (I) 化合物或者与可药用赋形剂混合的式 (I) 化合物从而增加 Epo 的生成。

[0019] 在本发明的第三方面，提供了含有式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物或类似物以及一种或多种可药用载体、稀释剂和赋形剂的药物组合物。

[0020] 在第四方面，提供了式 (I) 化合物或其盐或溶剂合物在制备用于治疗由抑制 HIF 脯氨酰羟化酶受益的疾病如贫血的药物中的用途，该疾病可以通过抑制 HIF 脯氨酰羟化酶而治疗。

[0021] 发明详述

[0022] 为了避免歧义，除非另有说明，术语“被取代”是指被一个或多个指定基团所取代。在当基团可选自许多可选择的基团的情况下，该选择的基团可相同或不同。

[0023] 术语“独立地”是指当多于一个取代基选自许多可能的取代基时，这些取代基可相同或不同。

[0024] “有效量”是指由研究人员或临床医师寻求的引起组织、系统、动物或人的生理或医学响应的药物或药剂的量。此外，术语“治疗有效量”是指，与还没有接受此量的相应患者相比，导致改善的治疗、痊愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低疾病或病症的发展速度的任何量。在其范围内该术语也包括有效提高正常生理学功能的量。

[0025] 在此使用的术语“烷基”是指具有指定碳原子数的直链或支链烃基，因此例如，在此使用的术语“ C_1-C_4 烷基”和“ C_1-C_{10} 烷基”是指分别具有至少 1 个且至多 4 个或 10 个碳原子的烷基。本发明中所使用的此类支链或直链烷基的实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基，和正癸基，和后面 5 个正烷烃的支链类似物。

[0026] 当使用术语“烯基”（或“亚烯基”）时，其指的是含有指定数目碳原子和至少 1 个至多 5 个碳-碳双键的直链或支链烃链。实例包括乙烯基（或亚乙烯基）和丙烯基（或亚

丙烯基)。

[0027] 当使用术语“炔基”(或“亚炔基”)时,其指的是含有指定数目碳原子和至少1个至多5个碳-碳叁键的直链或支链烃链。实例包括乙炔基(或亚乙炔基)和丙炔基(或亚丙炔基)。

[0028] 当使用“环烷基”时,其指的是含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的、环状的烃环。因此,例如,术语“C₃-C₈环烷基”是指具有3-8个碳原子的非芳香的环状的烃环。在本发明中所用的示例性的“C₃-C₈环烷基”基团包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0029] 术语“C₅-C₈环烯基”是指具有指定数目碳原子和至多3个碳-碳双键的非芳香的单环碳环。示例性的“环烯基”包括环戊烯基和环己烯基。

[0030] 当使用“C₃-C₈杂环烷基”时,其是指含有指定数目环原子的非芳香杂环,其为饱和的或具有一个或多个不饱和度,且含有一个或多个选自O、S和/或N的杂原子。此类环可任选稠合至一个或多个其它“杂环”或环烷基环上。“杂环”基团的实例包括,但不限于,氮杂环丙烷、硫杂环丙烷、氧杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷(oxetane)、硫杂环丁烷(thietane)、四氢呋喃、吡喃、1,4-二噁烷、1,4-二噻烷、1,3-二噁烷、1,3-二氧戊环、哌啶、哌嗪、2,4-哌嗪二酮、吡咯烷、2-咪唑啉、咪唑烷、吡唑烷、吡唑啉、吗啉、硫代吗啉、四氢噻喃、四氢噻吩等。

[0031] “芳基”是指任选取代的单环和多碳环的未稠合的或稠合的基团,且其具有6至14个碳原子以及至少1个符合Hückel规则的芳环。芳基的实例为苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基等。

[0032] “杂芳基”是指任选取代的芳香的单环或多碳环稠合的环体系,其中至少1个环符合Hückel规则,且其具有指定数目的环原子,以及该环含有至少1个选自N、O和/或S的杂原子。“杂芳基”的实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、氧代-吡啶基(oxo-pyridyl)、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、1,5-二氮杂萘基(naphthyridinyl)、1,6-二氮杂萘基、1,7-二氮杂萘基、1,8-二氮杂萘基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噻唑基(benzthiazolyl)、中氮茛、吲哚基、异吲哚基和吲唑基。

[0033] 术语“任选”是指随后描述的一个或多个事件可能或不可能发生,并且既包括一个或多个事件均发生,也包括一个或多个事件不发生。

[0034] 术语“溶剂合物”指的是由溶质和溶剂形成的可变的化学计量的复合物。用于本发明目的的此类溶剂不可干扰溶质的生物活性。合适的溶剂的实例包括,但不限于,水、甲醇、乙醇和乙酸。优选使用的溶剂为可药用溶剂。合适的可药用溶剂的实例包括,但不限于,水、乙醇和乙酸。最优选使用的溶剂为水。

[0035] 此处,术语“可药用盐”指的是保留主题化合物所需的生物学活性并显示最小的不希望毒性作用的盐。这些可药用盐可以在化合物的最后分离和纯化期间原位制备,或通过单独地将其游离酸或游离碱的形式的纯化的化合物分别与合适的碱或酸反应来制备。

[0036] 在某些实施方案中,根据式I的化合物可含有足以形成盐的酸性官能团。代表性的盐包括可药用金属盐如钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌盐;可药用金属阳离子如钠、钾、锂、钙、

镁、铝和锌的碳酸盐和碳酸氢盐；可药用有机伯胺、仲胺和叔胺，包括脂肪胺、芳香胺、脂肪二胺和羟基烷基胺，如甲胺、乙胺、2-羟基乙基胺、二乙胺、三乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和环己基胺。

[0037] 在某些实施方案中，根据式 (I) 的化合物可含有碱性官能团，并因此通过用合适的酸处理能够形成可药用酸加成盐。合适的酸包括可药用无机酸和可药用有机酸。代表性的可药用酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、甲基硝酸盐 (methylnitrate)、硫酸盐、硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、苯基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙烯酸盐、富马酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、对氨基水杨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、庚酸盐、邻苯二甲酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、扁桃酸盐、单宁酸盐、甲酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、丙酮酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate)、丙二酸盐、月桂酸盐、戊二酸盐、谷氨酸盐、依托酸盐 (estolate)、甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、苯磺酸盐、对氨基苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和萘-2-磺酸盐。

[0038] 特别有意义的化合物包括下述化合物，其中：

[0039] R^1 为 $-NR^6R^7$ 或 $-OR^8$ ；

[0040] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自：氢、氰基、卤素、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^{10}$ 、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基和杂芳基；

[0041] R^6 和 R^7 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0042] R^8 为氢或阳离子或 C_1-C_4 烷基；

[0043] R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基) 和 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

[0044] 每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0045] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

[0046] 其它有意义的化合物为下述化合物，其中：

[0047] R^1 为 $-OR^8$ ；

[0048] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自：氢、氰基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0049] R^8 为氢或阳离子；

[0050] R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基、杂芳基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)和 $-SO_2(C_1-C_4$ 烷基)；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

[0051] 每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO$ (芳基)、 $-CO$ (杂芳基)、 $-CO(C_3-C_6$ 环烷基)、 $-CO(C_3-C_6$ 杂环烷基)、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0052] R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

[0053] 其它有意义的化合物为下述化合物，其中：

[0054] R^1 为 $-OR^8$ ；

[0055] R^4 为氢；

[0056] R^2 、 R^3 和 R^5 各自独立地选自：氢、氰基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0057] R^8 为氢或阳离子；

[0058] R^9 和 R^{10} 各自独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；或者， R^9 和 R^{10} 与它们所连接的氮一起形成 5- 或 6- 或 7- 员饱和环，所述环任选含有另一个选自氧、氮或硫的杂原子；

[0059] 每个 R^{11} 独立地选自：氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、芳基和杂芳基；

[0060] R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} 中的任一碳或杂原子是未被取代的，或者如有可能，被一个或多个独立地选自以下的取代基所取代： C_1-C_6 烷基、芳基、杂芳基、卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、氰基、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^9)C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-N(R^9)SO_2R^{11}$ 、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_6 杂环烷基、 C_5-C_8 环烯基、芳基或杂芳基，其中 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 的定义与上述定义相同。

[0061] 具体的示例性化合物为：

[0062] 1) $N-[(6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0063] 2) $N-[(6-羟基-3-甲基-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0064] 3) $N-[(6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0065] 4) $N-[(2-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0066] 5) $N-[(6-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0067] 6) $N-[(6-羟基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0068] 7) $N-[(6-羟基-2-(苯基氨基)-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0069] 8) $N-[(6-羟基-2-(苯氧基)-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

[0070] 9) $N-[(6-羟基-2-(1-哌啶基)-5-喹喔啉基)羰基]$ 甘氨酸；

- [0071] 10)N-〔7-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0072] 11)N-〔7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0073] 12)N-〔7-(2-氯苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0074] 13)N-〔6-羟基-7-(1-甲基乙基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0075] 14)N-〔6-羟基-2,3-二甲基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0076] 15)N-〔7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0077] 16)N-〔7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0078] 17)N-〔7-溴-3-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0079] 18)N-〔7-溴-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0080] 19)N-〔7-溴-3-(4-环己基苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0081] 20)N-〔7-溴-3-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0082] 21)N-〔6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0083] 22)N-〔6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0084] 23)N-〔6-羟基-7-苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0085] 24)N-〔6-羟基-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0086] 25)N-〔6-羟基-3-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0087] 26)N-〔6-羟基-7-(3-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0088] 27)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0089] 28)N-〔6-羟基-3-苯基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0090] 29)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0091] 30)N-〔7-丁基-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；
- [0092] 31)N-〔6-羟基-7-(4-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸；和
- [0093] 32)N-〔6-羟基-7-(5-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸。
- [0094] 33)N-〔6-羟基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0095] 34)N-〔6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0096] 35)N-〔6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0097] 36)N-〔7-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0098] 37)N-〔6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0099] 38)N-〔6-羟基-7-(2-噻唑基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0100] 39)N-〔6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0101] 40)N-〔6-羟基-7-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0102] 41)N-〔6-羟基-8-苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0103] 42)N-〔6-羟基-7-(1H-吡咯-3-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0104] 43)N-〔6-羟基-7-(1H-吡咯-3-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0105] 44)N-〔6-羟基-2-苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0106] 45)N-〔6-羟基-7-(1H-吡咯-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0107] 46)N-〔6-羟基-2-甲基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸

- [0108] 47)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0109] 48)N-〔6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0110] 49)N-〔7-(1-环己烯-1-基)-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0111] 50)N-〔7-(1,3-苯并噻唑-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0112] 51)N-〔6-羟基-7-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0113] 52)N-〔7-氟-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0114] 53)N-〔7-环己基-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0115] 54)N-〔6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0116] 55)N-〔6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0117] 56)N-〔7-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0118] 57)N-〔7-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0119] 58)N-〔6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0120] 59)N-〔8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0121] 60)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-7-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0122] 61)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0123] 62)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-7-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0124] 63)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-{3-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0125] 64)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0126] 65)N-〔3-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0127] 66)N-〔6-羟基-2,3-二苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0128] 67)N-〔2-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0129] 68)N-〔6-羟基-8-(3-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0130] 69)N-〔6-羟基-2,7-二苯基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0131] 70)N-〔6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0132] 71)N-〔6-羟基-8-(3-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0133] 72)N-〔6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0134] 73)N-〔6-羟基-8-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0135] 74)N-〔6-羟基-8-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0136] 75)N-〔6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0137] 76)N-〔8-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0138] 77)N-〔6-羟基-8-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0139] 78)N-〔6-羟基-8-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸

- [0140] 79)N-〔6-羟基-2-(3-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0141] 80)N-〔6-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0142] 81)N-〔6-羟基-2-(2-羟基苯基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0143] 82)N-〔6-羟基-2-[4-(甲氧基)苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0144] 83)N-〔6-羟基-2-[3-[(1-甲基乙基)氧基]苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0145] 84)N-〔8-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0146] 85)N-〔8-(1-环己烯-1-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0147] 86)N-〔8-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0148] 87)N-〔8-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0149] 88)N-〔8-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0150] 89)N-〔2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0151] 90)N-〔8-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0152] 91)N-〔2-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0153] 92)N-〔6-羟基-2-(4-羟基苯基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0154] 93)N-〔2-[4-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0155] 94)N-〔2-[2,4-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0156] 95)N-〔2-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0157] 96)N-〔6-羟基-2-[4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0158] 97)N-〔6-羟基-2-(4-吡啶基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0159] 98)N-〔2-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0160] 99)N-〔2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0161] 100)N-〔6-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0162] 101)N-〔2-[3-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0163] 102)N-〔6-羟基-2-[2-(甲氧基)苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0164] 103)N-〔6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0165] 104)N-〔6-羟基-2-[2-[(1-甲基乙基)氧基]苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0166] 105)N-〔6-羟基-8-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0167] 106)N-〔8-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0168] 107)N-〔6-羟基-8-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0169] 108)N-〔6-羟基-2-(3-羟基苯基)-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0170] 109)N-〔2-[2,3-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0171] 110)N-〔2-[3,5-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0172] 111)N-〔2-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0173] 112)N-〔6-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸
- [0174] 113)N-〔2-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基〕羰基〕甘氨酸

- [0175] 114)N-[8-(3-呋喃基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0176] 115)N-[6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0177] 116)N-[6-羟基-8-(3-硝基苯基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0178] 117)N-[6-羟基-8-(2-硝基苯基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0179] 118)N-[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0180] 119)N-([7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0181] 120)N-[6-羟基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0182] 121)N-[2-(2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0183] 122)N-([6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0184] 123)N-[6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0185] 124)N-([2-[3,4-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0186] 125)N-[6-羟基-2-(3-噻吩基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0187] 126)N-[6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0188] 127)N-[2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0189] 128)N-[2-(1,3-苯并噻唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0190] 129)N-([2-[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0191] 130)N-([2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0192] 131)N-[7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0193] 132)N-[7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0194] 133)N-[6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0195] 134)N-([7-氯-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0196] 135)N-([2-[2-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0197] 136)N-[7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0198] 137)N-([2-[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0199] 138)N-([6-羟基-2-[4-(甲基氨基)苯基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0200] 139)N-([6-羟基-2-[3-(甲基氨基)苯基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0201] 140)N-([7-乙烯基-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0202] 141)N-[2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0203] 142)N-([2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸
- [0204] 143)N-[3,7-双(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0205] 144)N-[6-羟基-2-(5-噻唑基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0206] 145)N-[7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0207] 146)N-[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0208] 147)N-[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0209] 148)N-[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸
- [0210] 149)N-([7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

酸

[0211] 150) N- {[7-(3- 氟苯基)-3-(4- 氟苯基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸

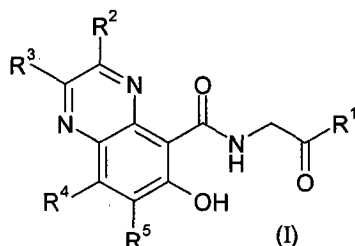
[0212] 151) N- ({6- 羟基-2-[2-(甲基氨基) 苯基]-5- 喹喔啉基} 羰基) 甘氨酸

[0213] 152) N- {[2-(3,4- 二氟苯基)-6- 羟基-7-(1,3- 噻唑-2- 基)-5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸, 和

[0214] 153) N- {[6- 羟基-2-(2- 吡啶基)-5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸。

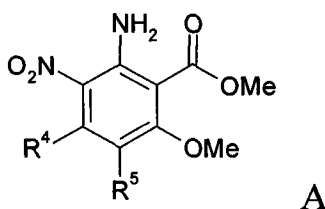
[0215] 本发明的范围还包括制备式 (I) 化合物的方法。为了说明, 制备式 (I) 化合物的方法

[0216]



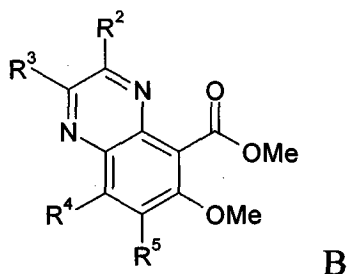
[0217] 在式 (I) 中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与上面的式 (I) 中的定义相同, 该方法包括在氢气氛下, 在合适的溶剂如乙酸乙酯中, 使用合适的催化剂如钯 / 碳处理式 A 化合物, 或者在合适的溶剂如含有或不含有乙腈的乙醇中, 使用合适的还原剂如二氯化锡 (II) 二水合物处理式 A 化合物,

[0218]



[0219] 在式 A 中, R^4 和 R^5 的定义与式 (I) 中的那些基团的定义相同, 随后加入在合适的溶剂如乙腈 / 水或甲醇中的适当取代的 1,2- 二羰基化合物或其水合物如苯甲酰甲醛单水合物、丙酮醛、乙二醛、乙醛酸乙酯、2,3- 丁二酮、3,4- 二氟苯甲酰甲醛水合物、2,4- 二氟苯甲酰甲醛水合物、叔丁基乙二醛、4- 环己基苯甲酰甲醛水合物或 4- 氟苯甲酰甲醛水合物, 在常规的加热条件下加热或通过微波辐射加热, 形成式 B 化合物:

[0220]



[0221] 在式 B 中, R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 的定义与式 (I) 中的那些基团的定义相同, 该式 B 化合物与合适的试剂如三溴化硼, 在合适的溶剂如二氯甲烷中进行醚裂解 / 酯水解, 然后与合适的甘氨酸酯如甘氨酸乙酯盐酸盐和合适的碱如三乙胺或二异丙基乙基胺以及合适的偶联剂如 HATU 或 PyBOP, 在合适的溶剂如 N,N- 二甲基甲酰胺或二氯甲烷中发生偶联, 接着用

合适的碱如氢氧化钠,在合适的溶剂如乙醇或四氢呋喃 / 甲醇中进行酯水解,形成其中 R¹ 为 -OH 的式 (I) 化合物。

[0222] 式 (I) 化合物可以以结晶或非结晶形式制备,如果为结晶形式,可任选被溶剂化,例如成为水合物。本发明在其范围内包括化学计量的溶剂合物(例如水合物)以及含有可变量的溶剂(例如水)的化合物。

[0223] 此处描述的某些化合物可能含有一个或多个手性原子,或者可能以两个对映异构体存在。下面所要求保护的化合物包括对映异构体的混合物,以及纯的对映异构体,或富含对映异构体的混合物。也包括在本发明范围内的由式 (I) 表示的或下面要求保护的化合物的单个异构体,以及其完全或部分平衡的混合物。本发明也包括所要求保护的化合物的各个异构体,其为与其中一个或多个手性中心反转的异构体的混合物的形式。同样地,应当理解,所要求保护的化合物的任一互变异构体以及互变异构体的混合物也包括在上文所公开的或下文要求保护的式 (I) 化合物的范围内。

[0224] 当存在不同的异构体形式时,它们彼此之间可通过常规方法分离或拆分,或任何给定的异构体可通过常规合成方法或通过立体定向合成或不对称合成来得到。

[0225] 对于在治疗中使用,式 (I) 化合物和其盐、溶剂合物等作为纯制剂(即不含其它载体)给药也是可能的,但更常规的实践是活性成分与载体或稀释剂混合而存在。因此,本发明还提供药物组合物,其包含式 (I) 化合物和其盐,溶剂合物等,以及一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂。该式 (I) 化合物和其盐、溶剂合物等如上所描述。该一种或多种载体、稀释剂或赋形剂必须是在与制剂的其它成分相容的意义上是可接受的,并且对其受治疗者无害。根据本发明另一方面,还提供制备药物制剂的方法,该方法包括将式 (I) 化合物、或其盐、溶剂合物等与一种或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂混合。

[0226] 对于本领域中技术人员会理解的是,式 (I) 化合物的某些保护的衍生物,其可在最终的脱保护基阶段前得到,其可以不具有药理学活性,但是一些的情况下,其可口服给药或肠胃外给药,然后在体内代谢形成药理学活性的本发明的化合物。因此,此类衍生物可称为“前药”。此外,本发明的某些化合物可作为本发明其它化合物的前药。本发明化合物的所有保护的衍生物和前药都包括在本发明的范围内。本发明化合物的适宜的前药的实例描述于 *Drugs of Today*, Volume 19, Number 9, 1983, pp 499-538 和 *Topics in Chemistry*, 第 31 章, pp 306-316 以及 H. Bundgaard, Elsevier, “Design of Prodrugs”, 1985, 第 1 章(将其中公开的论文在此引入作为参考)。本领域中技术人员还可以理解的是,本领域技术人员已知为“前-基团 (pro-moieties)”(例如描述于 H. Bundgaard 的 “Design of Prodrugs”(将其在此引入作为参考))的某些基团可以置于合适的官能团 (functionalities) 上,当此类官能团存在于本发明的化合物内时。本发明化合物的优选的前药包括:酯、碳酸酯、半酯、磷酸酯、硝酸酯、硫酸酯、亚砷、酰胺、氨基甲酸酯、偶氮化合物、磷酰胺、糖苷、醚、缩醛和缩酮。

[0227] 药物组合物可以以每单位剂量 (per unit dose) 含有预定量的活性成分的单位剂型存在。此类单位剂量可含有,例如,0.5mg 至 1g, 优选 1mg 至 700mg, 更优选 5mg 至 100mg 的式 (I) 化合物,其取决于正在治疗的病症、给药途径和患者的年龄、体重和情况,或药物组合物可以以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂型存在。优选的单位剂量组合物为那些含有如上所述的日剂量或亚剂量的活性成分,或其合适的功能部分的活性成分的组合物。此外,此类药物组合物可以通过药学领域中任何已知的方法制备。

[0228] 药物组合物可适于通过任何合适的途径给药,例如通过口服(包括口含或舌下)、直肠、鼻内、局部(包括口含、舌下或透皮)、阴道内或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或透皮)途径给药。此类组合物可通过药学领域中任何已知的方法来制备,例如通过将式(I)化合物与一种或多种载体或赋形剂一起混合来制备。

[0229] 适于口服给药的药物组合物可以以独立的单位存在,如胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在含水或非水液体中的溶液或悬浮液;可食用泡沫状物(edible foams)或泡沫(whips);或水包油液体乳剂或油包水液体乳剂。

[0230] 胶囊可通过制备如上所述的粉末混合物并填充至成型的明胶壳中来制备。可以将助流剂和润滑剂如胶态二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加至粉末混合物中,然后进行填充操作。也可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,从而当摄取胶囊时以改善药物的可利用率。

[0231] 此外,当需要或必须时,也可以将合适的粘结剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺入到该混合物中。合适的粘结剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄芪胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

[0232] 崩解剂包括,但不限于,淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原酸胶等。片剂例如通过制备粉末混合物、造粒或预压片、加入润滑剂和崩解剂,以及压制成片来制备。粉末混合物通过将适宜粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合,以及任选与粘结剂如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯基吡咯烷酮,溶液延缓剂(solution retardant)如石蜡,吸收加速剂(resorption accelerator)如季盐和/或吸收剂(absorption agent)如膨润土、高岭土或磷酸氢钙(dicalcium phosphate)混合制备。该粉末混合物可使用片剂成型模具通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来造粒。然后将经润滑的混合物压制成片。本发明的化合物也可与自由流动的惰性载体混合,并直接压片而不用通过造粒或预压片步骤。也可提供由虫胶的隔离层,糖或聚合物材料的包衣,和石蜡的抛光层组成的透明或不透明保护包衣。可以向这些包衣中加入染料以区别不同的单位剂量。

[0233] 口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以以单位剂型制备,从而使得给定量含有预定量的式(I)化合物。糖浆可通过将化合物溶于合适的调味水溶液来制备,而酏剂可通过使用无毒的含酒精的载体来制备。悬浮液可通过将化合物分散在无毒的载体中来配制。也可加入助溶剂和乳化剂如乙氧基化的异硬脂醇和聚环氧乙烷山梨糖醇醚、防腐剂、调味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它的人工甜味剂等。

[0234] 当需要时,用于口服给药的计量单位的药物组合物可以包入微胶囊。该制剂也可例如通过将颗粒物质包衣或包埋入聚合物、蜡等中来制备以达到延长或持续释放。

[0235] 适于直肠给药的药物组合物可以以栓剂或灌肠剂存在。

[0236] 适于阴道内给药的药物组合物可以以阴道栓剂、棉塞、乳剂、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾制剂存在。

[0237] 适于肠胃外给药的药物制剂包括含水和非水无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得组合物与预期的受治疗者的血液等渗的溶质;以及含水和非水无菌悬浮液,其可包含悬浮剂和增稠剂。该药物组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器,例如密封的安瓿和小瓶中,并且可在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前即刻加入无

菌液体载体,例如注射用水。临时配制的注射液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂来制备。

[0238] 应当理解的是,除了上面特别提到的成分,该药物组合物可包括考虑到所涉及的制剂的类型在本领域中常规的其它添加剂,例如那些适于口服给药制剂可包括调味剂。

[0239] 本发明化合物的治疗有效量取决于许多因素,其包括,例如,预期接受者的年龄和体重,需要治疗的精确病症和其严重度,制剂的性质,和给药途径,并且最终由主治医师慎重决定其量。然而,用于治疗贫血的式(I)化合物的有效量通常为 0.1-100mg/kg 受治疗者体重/天,且更通常为 1-10mg/kg 体重/天。因此,对于 70kg 的成年哺乳动物,每天的实际用量通常为 70-700mg,并且该量可以每天单个剂量给药或更通常以每天多个(如 2、3、4、5 或 6 个)小剂量给药,这样使得每日总的剂量是相同的。有效量的盐或溶剂合物等,可以按照有效量的式(I)化合物本身的比例来确定。可以预计对于上面提到的其它病症的治疗相同的剂量也会是合适的。

[0240] 定义:

[0241] MgSO_4 -硫酸镁,

[0242] Na_2SO_4 -硫酸钠,

[0243] Pd/C-钯/碳,

[0244] PyBOP-苯并三唑-1-基-氧基三(吡咯烷基)磷六氟磷酸盐,

[0245] HATU-2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓六氟磷酸盐,

[0246] HPLC-高效液相色谱法。

[0247] 化学背景:

[0248] 本发明的化合物可通过许多方法包括标准化学方法来制备。除非另有说明,任何前面所定义的变量仍然具有前面的定义。示例性的一般合成方法在下面阐明,然后如在实施例中给出制备的本发明的具体化合物。

[0249] 通式(I)化合物可以通过下面合成方案部分阐明的有机合成领域中已知的方法来制备。在下面描述的所有的方案中,应当理解,当根据化学一般原理需要时,对于敏感性或活性基团,可以使用保护基团。可以根据有机合成的标准方法使用保护基团(T. W. Green and P. G. M. Wuts(1991)Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons)。这些基团在化合物合成的适宜的阶段,使用对于本领域技术人员显而易见的方法来除去。方法的选择以及反应条件和它们实行的顺序应当与式(I)化合物的制备相一致。本领域的技术人员会认识到立体中心是否存在于式(I)化合物中。因此,本发明包括所有的立体异构体,并且不仅包括外消旋化合物,也包括各个对映异构体。当需要单个对映异构体的化合物时,其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何适宜的中间体来获得。最终产物、中间体或起始物料的拆分可以通过本领域中已知的任何合适的方法来实现。参见,例如, Stereochemistry of Organic Compounds, E. L. Eliel, S. H. Wilen, 和 L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

[0250] 本发明所描述的化合物可以从市购的原料制备或者使用已知的有机、无机和/或酶催化方法制备。

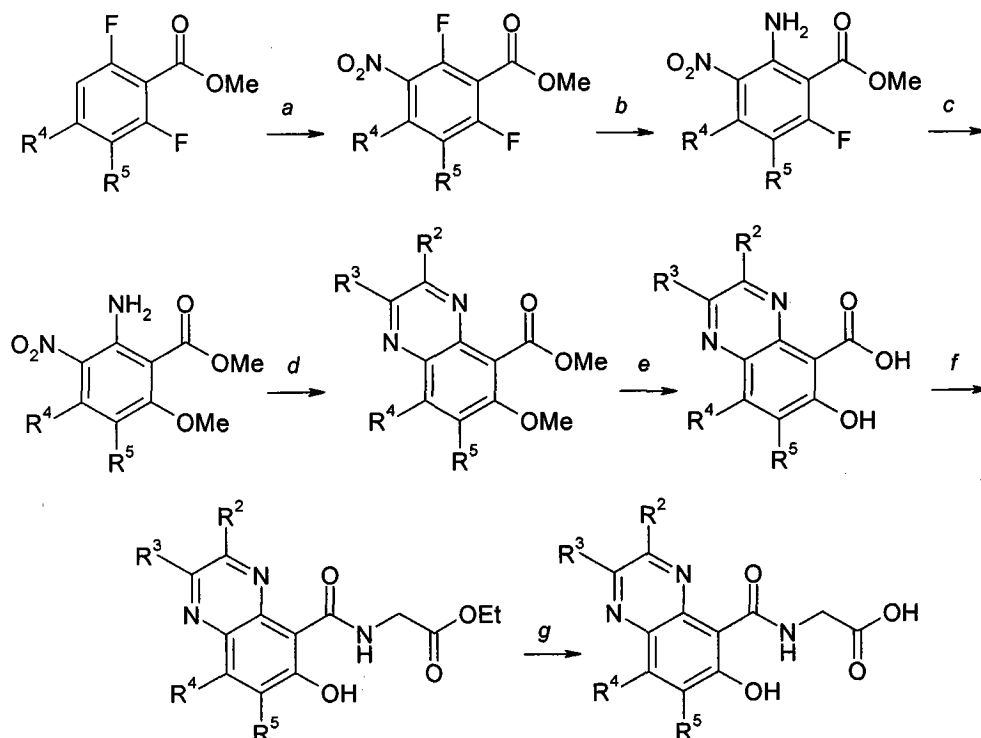
[0251] 示例性的制备方法

[0252] 方案

[0253] 包括在本发明内的是根据方案 1-5 合成化合物的方法：

[0254] 方案 1

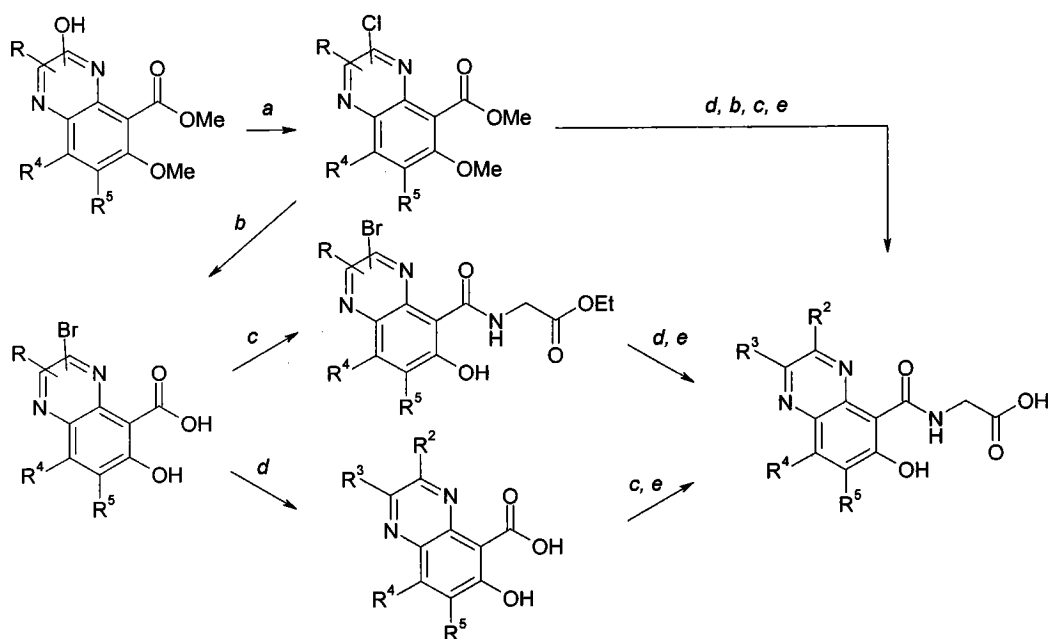
[0255]



[0256] a) 发烟硝酸, 浓硫酸, 加热; b) 氨水 (ammonium hydroxide), 乙醇; c) 氢化钠或甲氧基钠, 甲醇; d) H_2 , Pd/C, 乙酸乙酯, 或者 i. 溴, 乙酸或二氯甲烷, ii. 二氯化锡 (II) 二水合物, 乙醇, 乙腈, 或 H_2 , Pd/C, 乙酸乙酯, 然后 $R^2C(O)C(O)R^3$, 乙腈 / 水或甲醇, 加热或微波辐射; e) 三溴化硼, 二氯甲烷; f) 甘氨酸乙酯盐酸盐, 三乙胺或二异丙基乙基胺, HATU 或 PyBOP, N, N'-二甲基甲酰胺或二氯甲烷; g) NaOH, 乙醇或四氢呋喃 / 甲醇。

[0257] 方案 2

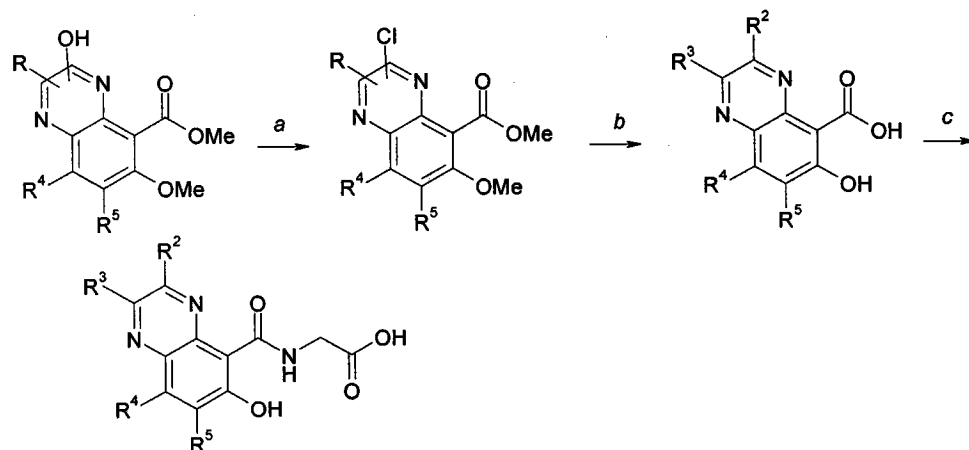
[0258]



[0259] a) 三氯氧磷, 加热; b) 三溴化硼, 二氯甲烷; c) 甘氨酸乙酯盐酸盐, 三乙胺或二异丙基乙基胺, HATU 或 PyBOP, N, N- 二甲基甲酰胺或二氯甲烷; d) $\text{RB}(\text{OH})_2$ 或 RSnBu_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 碳酸钾, 二噁烷 / 水, 加热, 微波辐射; e) NaOH , 乙醇或四氢呋喃 / 甲醇。

[0260] 方案 3

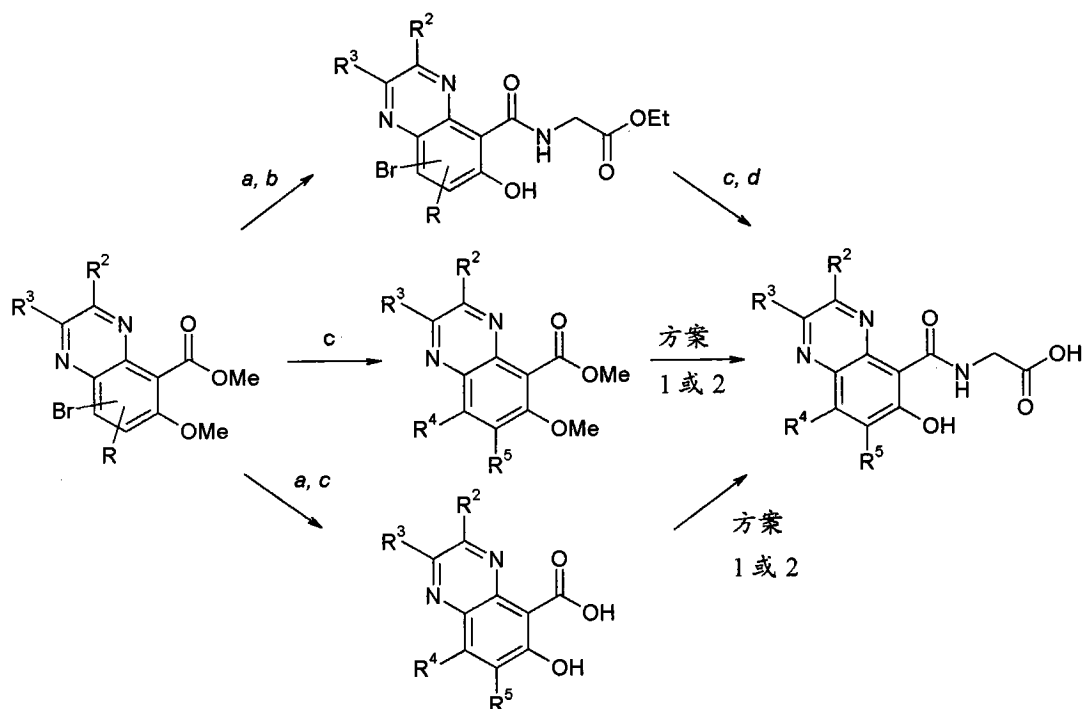
[0261]



[0262] a) 三氯氧磷, 加热; b) ROH 或 RNH_2 , 碳酸铯, N, N- 二甲基甲酰胺或四氢呋喃, 加热; 然后三溴化硼, 二氯甲烷; c) 按照方案 1。

[0263] 方案 4

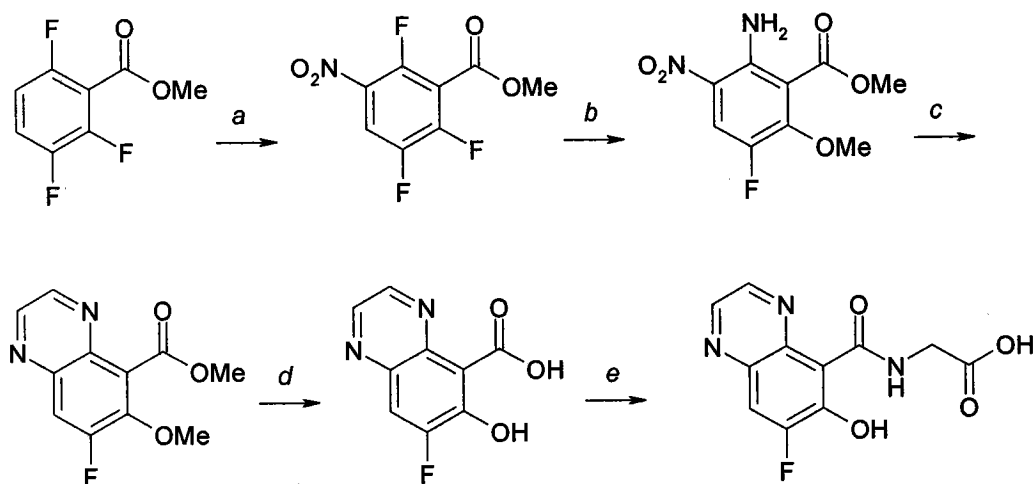
[0264]



[0265] a) 三溴化硼, 二氯甲烷; b) 甘氨酸乙酯盐酸盐, 三乙胺或二异丙基乙基胺, HATU 或 PyBOP, N, N- 二甲基甲酰胺或二氯甲烷; c) $\text{RB}(\text{OH})_2$ 或 RSnBu_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{Pd}(\text{PBu}^t_3)_2$, 碳酸钾, 二噁烷 / 水, 加热, 微波辐射; d) NaOH , 乙醇或四氢呋喃 / 甲醇。

[0266] 方案 5

[0267]

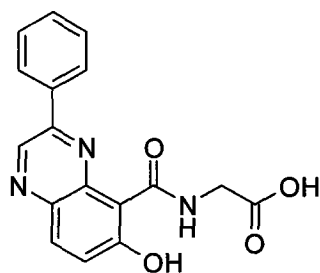


[0268] a) 发烟硝酸, 浓硫酸, 加热; b) 甲氧基钠, 甲醇; 然后氨水 (ammoniumhydroxide); c) H_2 , Pd/C, 甲醇, 然后乙二醛, 甲醇, 回流; d) 三溴化硼, 二氯甲烷; e) 甘氨酸乙酯盐酸盐, 三乙胺, PyBOP, N, N-二甲基甲酰胺; 然后 NaOH, 甲醇。

实施例

[0269] 实施例 1

[0270]



[0271] N-[(6-羟基-3-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0272] 1a) 2-氨基-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[0273] 在 0°C 下, 向发烟硝酸 (3.87mL, 86.6mmol) 中缓慢地加入浓硫酸 (7.27mL, 136.4mmol)。搅拌 5 分钟后, 加入 2,6-二氟苯甲酸甲酯 (3.90mL, 29.0mmol), 并将反应混合物温热至环境温度。30 分钟后, 将反应混合物倒入到冰-水中, 并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机部分用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到无色油状物。MS (ES+) m/e 218 [M+H]⁺。静置后, 该油状物固化为白色固体, 将其溶于乙醇 (50.0mL) 中, 并在环境温度下用氨水 (1.0mL, 29% 的水溶液) 处理。4 小时后, 加入另外的氨水 (0.8mL, 29% 的水溶液), 并将反应混合物搅拌过夜。将该溶液浓缩, 并将残余的固体用异丙醇洗涤, 过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (5.69g, 92%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.33 (dd, J = 9.5, 5.7Hz, 1H) 8.11 (br. s., 2H) 6.62 (t, J = 9.9Hz, 1H) 3.89 (s, 3H)。MS (ES+) m/e 215 [M+H]⁺。

[0274] 1b) 2-氨基-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[0275] 在 0°C 下, 向甲醇 (20.0mL) 中加入氢化钠 (1.31g, 32.7mmol, 60% 矿物油中的悬浮液), 随后加入实施例 1a) 的化合物 (5.69g, 26.6mmol)。用 1 小时的时间, 将该混合物温热至环境温度, 并用 1N 盐酸水溶液 (25.0mL) 终止。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干

燥,得到标题化合物 (3.20g, 53%), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.32 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H). MS (ES+) m/e 227 [M+H]⁺。

[0276] 1c) 6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0277] 向实施例 1b) 的化合物 (0.330g, 1.46mmol) 的乙酸乙酯 (25.0mL) 溶液中加入 10% 钨 / 碳 (0.078g, 0.073mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。该还原反应使用 Parr 振荡器在 50psi 氢气下过夜来实现。将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的黄色油状物在水 (15.0mL) 和乙腈 (2.5mL) 中的悬浮液用苯甲酰甲醛单水合物 (0.220g, 1.46mmol) 处理, 并于 60°C 加热 1 小时。冷却后, 将反应混合物用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (20-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.280g, 65%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.21 (s, 1H) 8.14-8.21 (m, 2H) 8.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H) 7.42-7.56 (m, 4H) 4.09 (s, 3H) 4.00 (s, 3H). MS (ES+) m/e 295 [M+H]⁺。

[0278] 1d) 6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹喔啉甲酸

[0279] 向实施例 1c) 的化合物 (0.280g, 0.951mmol) 的甲醇 (5.0mL) 溶液中加入 6N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL)。将反应混合物于 60°C 加热 2 小时。冷却后, 将白色固体过滤, 将滤液用 6N 盐酸水溶液酸化, 并然后用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将该水层真空浓缩, 用甲醇处理, 过滤, 并真空浓缩。将从两相中得到的物质合并, 得到标题化合物 (0.200g, 75%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.38 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.10-8.19 (m, 2H), 7.75 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 3H), 4.24 (s, 3H). MS (ES+) m/e 281 [M+H]⁺。

[0280] 1e) 6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉甲酸

[0281] 向实施例 1d) 的化合物 (0.200g, 0.714mmol) 的二氯甲烷 (20.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.86mL, 2.86mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.120g, 63%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 16.3 (s, 1H), 13.4 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.02-8.14 (m, 2H), 7.62-7.69 (m, 3H), 7.57 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H). MS (ES+) m/e 267 [M+H]⁺。

[0282] 1f) N-[(6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸乙酯

[0283] 向实施例 1e) 的化合物 (0.120g, 0.451mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.252g, 1.80mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (10.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.376mL, 2.71mmol) 和 HATU (0.376g, 0.992mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物用乙醚浆化, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.043g, 27%), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.16-8.23 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS (ES+) m/e 352 [M+H]⁺。

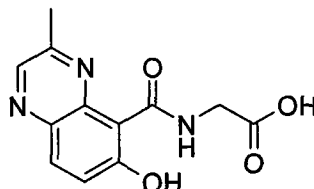
[0284] 1g) N-[(6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸

[0285] 向实施例 1f) 的化合物 (0.043g, 0.123mmol) 的乙醇 (2.0mL) 溶液中加入 1N 氢

氧化钠水溶液 (1.0mL)。在环境温度下搅拌 20 分钟后,旋转蒸发除去乙醇,并将该溶液用 1N 盐酸水溶液酸化。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.024g, 60%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.4 (br. s., 1H), 11.5 (t, J = 5.3Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.21 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.59-7.70 (m, 3H), 7.53 (d, J = 9.1Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.3Hz, 2H). MS (ES+) m/e 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0286] 实施例 2

[0287]



[0288] N-[(6-羟基-3-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0289] 2a) 3-甲基-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0290] 向实施例 1b) 的化合物 (0.307g, 1.36mmol) 的乙酸乙酯 (25.0mL) 溶液中加入 10% 钨 / 碳 (0.072g, 0.068mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。该还原反应使用 Parr 振荡器在 50psi 氢气下过夜来实现。将反应混合物通过 Celite® 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的黄色油状物在水 (15.0mL) 和乙腈 (5.0mL) 中的悬浮液用甲基乙二醛 (40wt% 的水溶液) (0.245g, 1.36mmol) 处理, 并于 60°C 加热 1 小时。冷却后, 将反应混合物用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.273g, 87%), 为橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.62 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.3Hz, 1H) 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). MS (ES+) m/e 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0291] 2b) 6-羟基-3-甲基-5-喹啉甲酸

[0292] 向实施例 2a) 的化合物 (0.273g, 1.18mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (3.62mL, 3.62mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.200g, 83%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.25 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.1Hz, 1H) 2.80 (s, 3H). MS (ES+) m/e 205 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

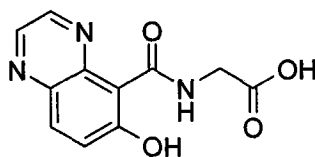
[0293] 2c) N-[(6-羟基-3-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0294] 向实施例 2b) 的化合物 (0.200g, 0.980mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.547g, 3.92mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (10.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.819mL, 5.88mmol) 和 HATU (0.821g, 2.16mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物用乙醚洗涤, 过滤, 并真空干燥。将生成的固体在乙醇 (3.0mL) 中的溶液用 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 20 分钟后, 旋转蒸发除去乙醇, 并将该溶液用 1N 盐酸水溶液酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.031g, 12%), 为暗红色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.2 (s, 1H) 11.7 (t, J = 5.1Hz, 1H) 8.81 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9.1Hz, 1H) 4.25 (d, J = 5.1Hz, 2H) 2.80 (s, 3H)。

MS (ES+) m/e 262 [M+H]⁺。

[0295] 实施例 3

[0296]



[0297] N-[(6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0298] 3a) 6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0299] 向实施例 1b) 的化合物 (0.315g, 1.40mmol) 的乙酸乙酯 (20.0mL) 溶液中加入 10% 钨 / 碳 (0.074g, 0.070mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。该还原反应使用 Parr 振荡器在 50psi 氢气下过夜来实现。将反应混合物通过 Celite® 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的黄色油状物在水 (10.0mL) 和乙腈 (2.0mL) 中的悬浮液用乙二醛 (40wt% 的水溶液) (0.200g, 1.40mmol) 处理, 并于 60°C 加热 1 小时。冷却后, 将反应混合物用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (40-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.097g, 32%), 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.84 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05 (s, 3H). MS (ES+) m/e 219 [M+H]⁺。

[0300] 3b) 6-羟基-5-喹啉甲酸

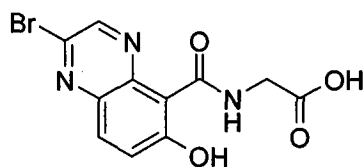
[0301] 向实施例 3a) 的化合物 (0.097g, 0.445mmol) 的二氯甲烷 (3.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.78mL, 1.78mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.067g, 80%), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.01 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.6Hz, 1H). MS (ES+) m/e 191 [M+H]⁺。

[0302] 3c) N-[(6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0303] 向实施例 3b) 的化合物 (0.067g, 0.352mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.196g, 1.41mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.294mL, 2.11mmol) 和 HATU (0.290g, 0.774mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物用乙醚洗涤, 过滤, 并真空干燥。将生成的固体在乙醇 (2.0mL) 中的溶液用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 20 分钟后, 旋转蒸发除去乙醇, 并将该溶液用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥。将滤液进一步用乙酸乙酯萃取两次, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 用水洗涤, 真空干燥, 并与上述物质合并, 得到标题化合物 (0.025g, 29%), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.4 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 248 [M+H]⁺。

[0304] 实施例 4

[0305]



[0306] N-[(2-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0307] 4a) 2,3-二氨基-6-(甲氧基)苯甲酸甲酯

[0308] 向实施例 1b) 的化合物 (0.530g, 2.34mmol) 的乙酸乙酯 (50.0mL) 溶液中加入 10% 钨 / 碳 (0.125g, 0.117mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。该还原反应使用 Parr 振荡器在 50psi 氢气下过夜来实现。将反应混合物通过 Celite® 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩, 得到所需的化合物, 为深色粘稠油状物 (0.460g, 100%)。该物质不需进一步纯化而使用。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) ppm 6.76 (d, J = 8.3Hz, 1H) 6.19 (d, J = 8.6Hz, 1H) 3.91 (s, 3H) 3.78 (s, 3H). MS (ES+) m/e 197 [M+H]⁺。

[0309] 4b) 6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[0310] 向实施例 4a) 的化合物 (0.460g, 2.34mmol) 在乙腈 (15.0mL) 中的悬浮液中加入乙醛酸乙酯 (50% 的甲苯溶液) (0.465mL, 2.35mmol), 随后在环境温度下搅拌 15 分钟。将生成的沉淀过滤, 用乙腈和乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.280g, 51%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) ppm 12.4 (br. s., 1H), 8.19 (s, 1H), 7.46 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.1Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+) m/e 235 [M+H]⁺。

[0311] 4c) 2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0312] 向实施例 4b) 的化合物 (0.280g, 1.20mmol) 的溶液中加入磷酸氯 (2.41mL, 25.53mmol)。将反应混合物加热回流过夜, 通过倒入到冰水中来终止, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.262g, 86%), 为深黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H). MS (ES+) m/e 253 [M+H]⁺。

[0313] 4d) 2-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸

[0314] 向实施例 4c) 的化合物 (0.262g, 1.04mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (4.16mL, 4.16mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.215g, 77%), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.8 (br. s., 1H), 9.04 (s, 1H), 8.09 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.3Hz, 1H). MS (ES+) m/e 269/271 [M+H]⁺。

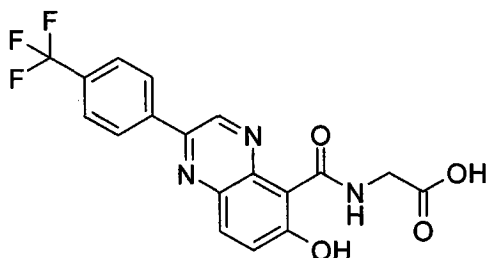
[0315] 4e) N-[(2-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0316] 向实施例 4d) 的化合物 (0.215g, 0.799mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.448g, 3.20mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (10.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.668mL, 4.79mmol) 和 HATU (0.669g, 1.76mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并过滤。将生成的固体在乙醇 (5.0mL) 中的溶液用 6N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 20 分钟后, 旋转蒸发除去乙醇, 并将该溶液用 1N 盐酸水溶液 (3.0mL) 酸化。将混合物真空浓缩, 并加入水。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.008g, 3%), 为紫色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.2 (br. s., 1H), 10.9 (t, J = 5.6Hz,

¹H), 9.03 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.22 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 326/328 [M+H]⁺.

[0317] 实施例 5

[0318]



[0319] N-((6-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基)羰基)甘氨酸

[0320] 5a) N-[(2-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

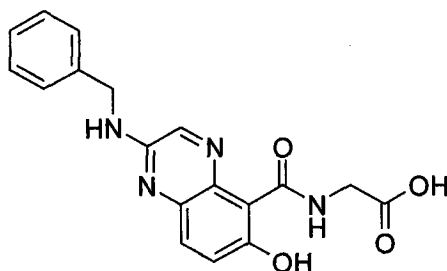
[0321] 向 2-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸 (按照实施例 4d 制备得到) (0.181g, 0.673mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.380g, 2.69mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.560mL, 4.04mmol) 和 HATU (0.560g, 1.48mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.070g, 29%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.1 (s, 1H), 11.0 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 354/356 [M+H]⁺.

[0322] 5b) N-((6-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基)羰基)甘氨酸

[0323] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将实施例 5a) 的化合物 (0.051g, 0.144mmol)、4-三氟甲基苯硼酸 (0.027mL, 0.143mmol)、碳酸钾 (0.059g, 0.429mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.004g, 0.004mmol) 在 1,4-二噁烷/水 (3/1 溶液) (1.0mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物在乙醇中的溶液用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 20 分钟后, 将反应混合物用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化, 真空浓缩, 用水洗涤, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.048g, 86%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.4 (s, 1H), 12.9 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.1Hz, 2H), 8.26 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.60 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 392 [M+H]⁺.

[0324] 实施例 6

[0325]



[0326] N-((6-羟基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基)羰基)甘氨酸

[0327] 6a) 6-(甲氧基)-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸甲酯

[0328] 在 Biotage **Initiator**[®]微波合成器中,将 2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯(按照实施例 4c 制备得到)(0.115g,0.455mmol)和苄胺(0.186mL,1.70mmol)在四氢呋喃(3.0mL)中的溶液于 180℃加热 45 分钟。冷却后,将反应混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液处理,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法(60-80%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.111g,76%),为琥珀色油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.22(s,1H),7.75(d,J=9.3Hz,1H),7.30-7.40(m,5H),7.24-7.31(m,1H),5.40(br. s.,1H),4.69(d,J=5.6Hz,2H),4.02(s,3H),3.94(s,3H). MS(ES+)m/e 324[M+H]⁺。

[0329] 6b)6-羟基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸

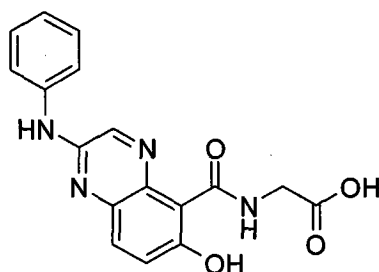
[0330] 向实施例 6a) 的化合物(0.111g,0.343mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液)(1.37mL,1.37mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物用乙醚洗涤,过滤,并真空干燥,得到标题化合物(0.067g,66%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.2(br. s,1H),8.45(s,1H),8.27(t,J=5.7Hz,1H),7.80(d,J=9.3Hz,1H),7.40-7.45(m,5H),7.23-7.30(m,1H),4.62(d,J=5.3Hz,2H). MS(ES+)m/e 296[M+H]⁺。

[0331] 6c)N-({6-羟基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[0332] 向实施例 6b) 的化合物(0.067g,0.227mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.126g,0.908mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5.0mL)溶液中加入三乙胺(0.189mL,1.36mmol)和 HATU(0.189g,0.499mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,并真空浓缩。将残余物用二氯甲烷洗涤,并过滤。将滤液通过快速柱色谱法(60-80%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到橙色固体,将其溶于乙醇(1.0mL)中,并在环境温度下用 1N 氢氧化钠水溶液(2.0mL)处理 20 分钟,旋转蒸发除去乙醇,并将该溶液用 1N 盐酸水溶液(3.0mL)酸化。将混合物真空浓缩,并加入水。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到标题化合物(0.052g,65%),为亮黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 14.3(br. s,1H),11.3(t,J=5.6Hz,1H),8.43(s,1H),8.07(br. s,1H),7.71(d,J=9.1Hz,1H),7.39-7.45(m,2H),7.31-7.39(m,2H),7.21-7.30(m,2H),4.61(s,2H),4.18(d,J=5.6Hz,2H). MS(ES+)m/e 353[M+H]⁺。

[0333] 实施例 7

[0334]



[0335] N-({6-羟基-2-(苯基氨基)-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[0336] 7a)6-(甲氧基)-2-(苯基氨基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0337] 在 Biotage **Initiator**[®]微波合成器中,将 2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

(按照实施例 4c 制备得到) (0.143g, 0.566mmol) 和苯胺 (0.207mL, 2.26mmol) 在四氢呋喃 (3.0mL) 中的溶液于 180℃ 加热 45 分钟。冷却后, 将反应混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液处理, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (60–80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.094g, 54%), 为橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.42 (s, 1H), 7.92 (t, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.88–7.91 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.43 (m, 2H), 6.97–7.09 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). MS (ES+) m/e 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0338] 7b) 6-羟基-2-(苯基氨基)-5-喹喔啉甲酸

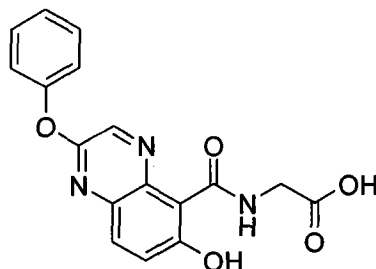
[0339] 向实施例 7a) 的化合物 (0.094g, 0.304mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.21mL, 1.21mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物用乙醚洗涤, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.041g, 48%), 为红色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.4 (br. s, 1H), 12.7 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J = 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H). MS (ES+) m/e 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0340] 7c) N-{[6-羟基-2-(苯基氨基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0341] 向实施例 7b) 的化合物 (0.041g, 0.146mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.081g, 0.584mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.122mL, 0.876mmol) 和 HATU (0.122g, 0.321mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将生成的残余物在乙醇 (2.0mL) 中的溶液在环境温度下用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理 15 分钟。将该混合物真空浓缩, 溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.015g, 30%), 为深橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.5 (s, 1H), 12.9 (br. s, 1H), 11.3 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.88 (d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.36–7.40 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.02 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0342] 实施例 8

[0343]



[0344] N-([6-羟基-2-(苯氧基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[0345] 8a) 6-(甲氧基)-2-(苯氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0346] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将 2-氯-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (按照实施例 4c 制备得到) (0.100g, 0.396mmol)、苯酚 (0.038g, 0.416mmol) 和碳酸铯 (0.463g, 1.42mmol) 在 N, N-二甲基甲酰胺 (3.0mL) 中的溶液于 150℃ 加热 30 分钟。冷

却后,将反应混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液处理,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法(80-90%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(0.101g,82%),为黄色油状物。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.70(s,1H),7.82(d, J = 9.1Hz,1H),7.38-7.56(m,3H),7.28-7.32(m,1H),7.22-7.27(m,2H),4.07(s,3H),3.99(s,3H). MS(ES+) m/e 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0347] 8b) 6-羟基-2-(苯氧基)-5-喹喔啉甲酸

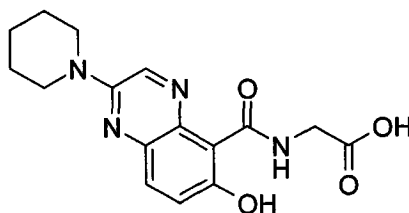
[0348] 向实施例 8a) 的化合物(0.101g,0.326mmol)的二氯甲烷(15.0mL)溶液中加入三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(1.30mL,1.30mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(0.082g,90%)。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 15.4(s,1H),12.9(s,1H),8.63(s,1H),7.90(d, J = 9.6Hz,1H),7.44-7.58(m,3H),7.30-7.36(m,1H),7.28-7.29(m,1H),7.26(d, J = 1.0Hz,1H). MS(ES+) m/e 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0349] 8c) N-{[6-羟基-2-(苯氧基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸

[0350] 向实施例 8b) 的化合物(0.082g,0.292mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.163g,1.17mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)溶液中加入三乙胺(0.244mL,1.75mmol)和HATU(0.244g,0.642mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物用二氯甲烷洗涤,并过滤。将滤液真空浓缩,溶于乙醇(1.0mL)中,并在环境温度下用1N氢氧化钠水溶液(1.0mL)处理15分钟。将该溶液真空浓缩,溶于水中,并用1N盐酸水溶液(2.0mL)酸化。将生成的沉淀过滤,用甲醇洗涤,并真空干燥,得到标题化合物(0.027g,27%),为褐色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.8(s,1H),12.9(s,1H),11.2(t, J = 5.6Hz,1H),8.87(s,1H),7.84(d, J = 9.3Hz,1H),7.47-7.54(m,2H),7.44(d, J = 9.3Hz,1H),7.27-7.37(m,3H),4.24(d, J = 5.6Hz,2H). MS(ES+) m/e 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0351] 实施例 9

[0352]



[0353] N-{[6-(1-哌啶基)-2-(1-羟基-2-氧基乙基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸

[0354] 9a) 6-(甲氧基)-2-(1-哌啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0355] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,将2-氯-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯(按照实施例 4c 制备得到)(0.088g,0.349mmol)和哌啶(0.138mL,1.40mmol)在四氢呋喃(2.0mL)中的溶液于180℃加热45分钟。冷却后,将反应混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液处理,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(0.083g,79%),为橙色油状物。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.60(s,1H),7.71(d, J = 9.1Hz,1H),7.34(d, J = 9.3Hz,1H),4.04(s,3H),3.95(s,3H),3.64-3.77(m,4H),1.58-1.78(m,6H). MS(ES+) m/e 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0356] 9b) 6-羟基-2-(1-哌啶基)-5-喹啉甲酸

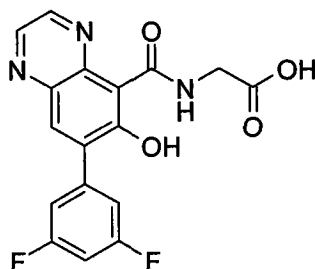
[0357] 向实施例 9a) 的化合物 (0.083g, 0.275mmol) 的二氯甲烷 (3.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.10mL, 1.10mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.058g, 77%), 为红色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.77 (m, 4H), 1.69-1.82 (m, 6H). MS (ES+) m/e 273 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0358] 9c) N-{[6-羟基-2-(1-哌啶基)-5-喹啉基]羧基}甘氨酸

[0359] 向实施例 9b) 的化合物 (0.058g, 0.213mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.119g, 0.852mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.178mL, 1.28mmol) 和 HATU (0.178g, 0.469mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化。将生成的橙色固体溶于乙醇 (1.0mL) 中, 并在环境温度下用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理 15 分钟。将该溶液真空浓缩, 溶于水中, 用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 用乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.007g, 10%), 为橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.4 (s, 1H), 11.3 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.73-3.75 (m, 5H), 1.50-1.74 (m, 5H). MS (ES+) m/e 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0360] 实施例 10

[0361]

**[0362] N-{[7-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羧基}甘氨酸****[0363] 10a) 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯**

[0364] 向实施例 1b) 的化合物 (1.07g, 4.73mmol) 的乙酸 (20.0mL) 溶液中加入溴 (0.316mL, 6.15mmol)。在环境温度下搅拌 2 小时后, 将反应混合物冷却至 0°C , 过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (1.01g, 70%), 为亮黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.52 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+) m/e 305/307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0365] 10b) 7-溴-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0366] 向实施例 10a) 的化合物 (1.01g, 3.31mmol) 在乙醇 (54.0mL) 和乙腈 (54.0mL) 中的溶液中加入二氯化锡 (II) 二水合物 (8.01g, 35.7mmol)。在回流下搅拌 3 小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 倒入水中, 用 6N 氢氧化钠水溶液碱化, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将生成的橙色油状物用乙腈 (5.0mL) 和

水 (20.0mL) 的混合物稀释。将该溶液用乙二醛 (40wt% 的水溶液) (0.370g, 2.55mmol) 处理, 并于 60℃ 加热 1 小时。冷却后, 将反应混合物用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.334g, 48%), 为深色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 8.87 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.09 (s, 3H). MS (ES+) m/e 297/299 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0367] 10c) 7-溴-6-羟基-5-喹喔啉甲酸

[0368] 向实施例 10b) 的化合物 (0.334g, 1.12mmol) 的二氯甲烷 (20.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (4.48mL, 4.48mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.271g, 90%), 为深黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.4 (br, s., 1H), 9.00 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H). MS (ES+) m/e 269/271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0369] 10d) 7-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉甲酸

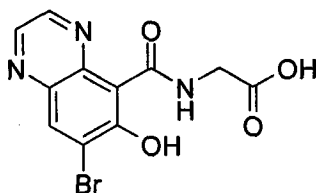
[0370] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将实施例 10c) 的化合物 (0.074g, 0.275mmol)、3,5-二氟苯硼酸 (0.043g, 0.275mmol)、碳酸钾 (0.114g, 0.825mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.009g, 0.008mmol) 在 1,4-二噁烷/水 (3/1 溶液) (2.0mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用水处理, 用 1N 盐酸水溶液 (~ 2.0mL) 酸化, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.079g, 95%), 为深色油状物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.2 (br. s., 1H), 9.05 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.39 (tt, J = 9.4, 2.5, 2.4Hz, 1H). MS (ES+) m/e 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0371] 10e) N-[[7-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0372] 向实施例 10d) 的化合物 (0.079g, 0.261mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.146g, 1.04mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (1.5mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 (0.202mL, 1.56mmol) 和 PyBOP (0.297g, 0.570mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化。将生成的白色固体溶于乙醇 (1.0mL) 中, 并在环境温度下用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理 15 分钟。将该溶液真空浓缩, 溶于水中, 用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.004g, 4%), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.6 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 9.6, 2.0Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.36 (tt, J = 9.4, 2.4Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0373] 实施例 11

[0374]

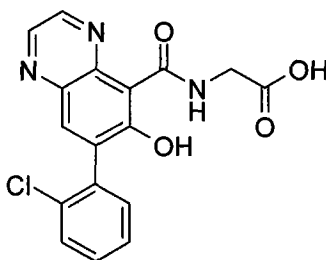


[0375] N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0376] 向 7-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸（按照实施例 10c 制备得到）（0.100g, 0.372mmol）和甘氨酸乙酯盐酸盐（0.208g, 1.487mmol）的二氯甲烷（5.0mL）溶液中加入三乙胺（0.311mL, 2.230mmol）和 PyBOP（0.387g, 0.743mmol）。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜，用水终止，并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥，过滤，并真空浓缩。将生成的黄色固体溶于乙醇（5.0mL）中，并在环境温度下用 1N 氢氧化钠水溶液（2.0mL）处理 1 小时。将该溶液真空浓缩，溶于水中，用 1N 盐酸水溶液（4.0mL）酸化，过滤，用水洗涤，并真空干燥，得到标题化合物（0.072g, 59%），为褐色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.5 (s, 1H), 11.5 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.93 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.65 (s, 1H), 4.26 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 326/328 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0377] 实施例 12

[0378]



[0379] N-[[7-(2-氯苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0380] 12a) 7-(2-氯苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

[0381] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中，将 7-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸（按照实施例 10c 制备得到）（0.068g, 0.253mmol）、2-氯苯硼酸（0.040g, 0.253mmol）、碳酸钾（0.104g, 0.750mmol）和四（三苯基膦）合钯（0）（0.009g, 0.008mmol）在 1,4-二噁烷/水（3/1 溶液）（1.0mL）中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后，将反应混合物用水处理，用 1N 盐酸水溶液（~ 2.0mL）酸化，并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥，过滤，真空浓缩，并通过快速柱色谱法（0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液）纯化，得到标题化合物（0.043g, 57%），为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 9.02 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H). MS (ES+) m/e 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

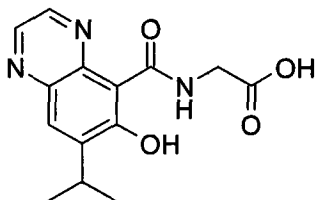
[0382] 12b) N-[[7-(2-氯苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0383] 向实施例 12a) 的化合物（0.043g, 0.143mmol）和甘氨酸乙酯盐酸盐（0.080g, 0.573mmol）的 N, N-二甲基甲酰胺（2.0mL）溶液中加入二异丙基乙基胺（0.149mL, 0.858mmol）和 PyBOP（0.163g, 0.315mmol）。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜，用水终止，并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥，过滤，真空浓缩，并通过快速柱色谱法（0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液）纯化。将生成的黄色油状物溶于乙醇（2.0mL）

中,并在环境温度下用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理 20 分钟。将该溶液真空浓缩,溶于水,用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化,过滤,用甲醇洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.017g, 33%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.9 (br. s., 1H), 11.5 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.56-7.67 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 3H), 4.24 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 358 [M+H]⁺。

[0384] 实施例 13

[0385]



[0386] N-[(6-羟基-7-(1-甲基乙基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[0387] 13a) 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[0388] 向 2-氨基-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 1b 制备得到) (0.420g, 1.857mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入溴 (0.100mL, 1.940mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将反应混合物真空浓缩,用己烷洗涤,过滤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.520g, 92%), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.35 (s, 1H), 7.52 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+) m/e 305/307 [M+H]⁺。

[0389] 13b) 2-氨基-5-(1-甲基乙烯基)-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[0390] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中,将实施例 13a) 的化合物 (0.515g, 1.688mmol)、异丙烯基硼酸频哪醇酯 (0.476mL, 2.53mmol)、碳酸钾 (0.467g, 3.38mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.098g, 0.084mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液于 120℃ 加热 1 小时。冷却后,将反应混合物用水处理,用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (10-30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到标题化合物 (0.398g, 89%), 为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.38 (br. s., 2H), 5.20 (t, J = 1.8Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 1.9, 0.9Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.04 (d, J = 0.5Hz, 3H). MS (ES+) m/e 267 [M+H]⁺。

[0391] 13c) 7-(1-甲基乙基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0392] 向实施例 13b) 的化合物 (0.391g, 1.47mmol) 的乙酸乙酯 (5.0mL) 溶液中加入 10% 钯/碳 (0.078g, 0.073mmol), 随后抽空反应器,并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌 4 小时后,将反应混合物通过 Celite[®] 过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将生成的残余物溶于乙腈 (1.0mL) 和水 (5.0mL) 中,用乙二醛 (40% 的水溶液) (0.185mL, 1.615mmol) 处理,并于 60℃ 加热 2 小时。冷却后,将反应混合物用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到标题化合物 (0.210g, 55%), 为透明的黄色油状物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.90 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.38 (qq, J = 6.8Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.8Hz, 6H). MS (ES+) m/e 261 [M+H]⁺。

[0393] 13d) 6-羟基-7-(1-甲基乙基)-5-喹喔啉甲酸

[0394] 向实施例 13c) 的化合物 (0.201g, 0.772mmol) 的二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (3.10mL, 3.10mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (30-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.105g, 59%), 为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.3 (s, 1H), 14.7 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 3.44 (qq, $J = 7.1, 6.9\text{Hz}$, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). MS (ES+) m/e 233 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0395] 13e) N-[[6-羟基-7-(1-甲基乙基)-5-喹喔啉基]羧基]甘氨酸乙酯

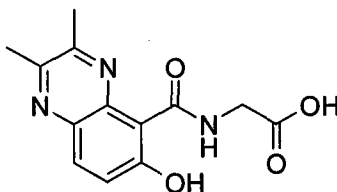
[0396] 向实施例 13d) 的化合物 (0.100g, 0.431mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.240g, 1.722mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.360mL, 2.58mmol) 和 PyBOP (0.493g, 0.947mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.125g, 91%), 为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.0 (s, 1H), 11.6 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.88 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.18 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 3.42 (qq, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.31 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H), 1.23 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0397] 13f) N-[[6-羟基-7-(1-甲基乙基)-5-喹喔啉基]羧基]甘氨酸

[0398] 向实施例 13e) 的化合物 (0.121g, 0.381mmol) 在四氢呋喃 (1.0mL) 和甲醇 (1.0mL) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.00mmol)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.096g, 87%), 为灰白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.1 (s, 1H), 12.9 (br. s., 1H), 11.5 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.88 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.87 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 3.43 (qq, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 1.32 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H). MS (ES+) m/e 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0399] 实施例 14

[0400]

**[0401] N-[(6-羟基-2,3-二甲基-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸****[0402] 14a) 2,3-二甲基-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯**

[0403] 向 2-氨基-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 1b 制备得到) (0.500g, 2.211mmol) 的乙酸乙酯 (10.0mL) 溶液中加入 10% 钯 / 碳 (0.118g, 0.111mmol), 随后抽空反应器, 并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌 4 小时后, 将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将生成的残余物溶于甲醇 (2.0mL) 中, 用 2,3-丁二酮 (0.210mL, 2.403mmol) 处理, 并于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (20-60% 乙酸乙酯的己烷溶

液) 纯化, 得到标题化合物 (0.403g, 74%), 为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.00(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.43(d, J = 9.1Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 3.99(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.67(s, 3H). MS(ES+) m/e 247[M+H]⁺。

[0404] 14b) 6-羟基-2,3-二甲基-5-喹喔啉甲酸

[0405] 向实施例 14a) 的化合物 (0.403g, 1.636mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (6.50mL, 6.50mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.286g, 80%), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 16.2(s, 1H), 13.1(s, 1H), 8.10(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.47(d, J = 9.3Hz, 1H), 2.81(s, 3H), 2.77(s, 3H). MS(ES+) m/e 219[M+H]⁺。

[0406] 14c) N-[(6-羟基-2,3-二甲基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯

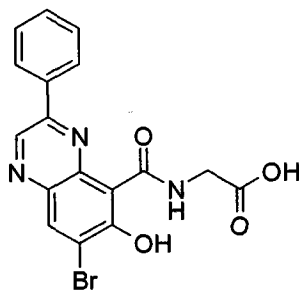
[0407] 向实施例 14b) 的化合物 (0.286g, 1.31mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.366g, 2.62mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.550mL, 3.95mmol) 和 PyBOP (0.750g, 1.44mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.372g, 94%), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 14.8(s, 1H), 12.0(t, J = 4.5Hz, 1H), 8.03(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.38(d, J = 9.3Hz, 1H), 4.36(d, J = 4.5Hz, 2H), 4.32(q, J = 7.1Hz, 2H), 2.83(s, 3H), 2.74(s, 3H), 1.36(t, J = 7.1Hz, 3H). MS(ES+) m/e 304[M+H]⁺。

[0408] 14d) N-[(6-羟基-2,3-二甲基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸

[0409] 向实施例 14c) 的化合物 (0.372g, 1.23mmol) 在甲醇 (2.0mL) 和四氢呋喃 (2.0mL) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.00mmol)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.306g, 91%), 为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.0(s, 1H), 13.1(br. s., 1H), 11.7(t, J = 4.8Hz, 1H), 8.02(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.37(d, J = 9.3Hz, 1H), 4.24(d, J = 4.8Hz, 2H), 2.77(s, 3H), 2.64(s, 3H). MS(ES+) m/e 276[M+H]⁺。

[0410] 实施例 15

[0411]



[0412] N-[(7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸

[0413] 15a) 7-溴-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0414] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 13a 制备得到) (1.33g, 4.36mmol) 在乙醇 (60.0mL)、乙腈 (60.0mL) 和水 (2.0mL) 中的溶液中加入二氯化锡 (II) 二水合物 (10.62g, 47.1mmol)。在回流下搅拌 3 小时后, 将反应混合物冷却至环境温

度,倒入水中,用6N氢氧化钠水溶液碱化,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩。将一部分生成的残余物(0.132g,0.480mmol)溶于乙腈(5.0mL)和水(2.0mL)的混合物中。将该溶液用苯甲酰甲醛单水合物(0.073g,0.480mmol)处理,并于80℃加热3小时。冷却后,将反应混合物倒入水中,用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法(20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化。然后将产物用乙醚洗涤,过滤,并真空干燥,得到标题化合物(0.166g,93%),为橙色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 9.30(s,1H),8.43(s,1H),8.15-8.23(m,2H),7.44-7.60(m,3H),4.12(s,3H),4.10(s,3H). MS(ES+)m/e 373/375[M+H]⁺。

[0415] 15b) 7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉甲酸

[0416] 向实施例 15a) 的化合物(0.152g,0.408mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(1.22mL,1.22mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,并真空浓缩,得到标题化合物(0.113g,80%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 16.4(s,1H),14.2(s,1H),9.33(s,1H),8.61(s,1H),8.04-8.11(m,2H),7.50-7.77(m,3H). MS(ES+)m/e 345/347[M+H]⁺。

[0417] 15c) N-[(7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

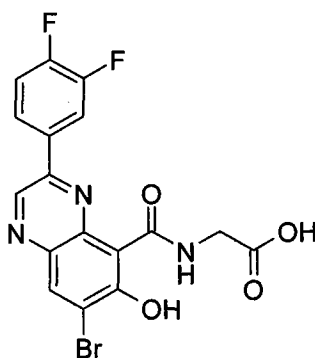
[0418] 向实施例 15b) 的化合物(0.113g,0.327mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.183g,1.31mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入二异丙基乙基胺(0.342mL,1.96mmol)和PyBOP(0.374g,0.719mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,并用甲醇洗涤,得到标题化合物(0.060g,43%),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 16.3(s,1H),11.6(t, J = 5.6Hz,1H),9.54(s,1H),8.68(s,1H),8.44(m,2H),7.53-7.70(m,3H),4.48(d, J = 5.6Hz,2H),4.21(q, J = 7.1Hz,2H),1.23(t, J = 7.1Hz,3H). MS(ES+)m/e 430/432[M+H]⁺。

[0419] 15d) N-[(7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0420] 向实施例 15c) 的化合物(0.060g,0.140mmol)的乙醇(1.0mL)溶液中加入1N氢氧化钠水溶液(1.0mL)。在环境温度下搅拌15分钟后,过滤收集沉淀物,并用乙醇洗涤。将该固体溶于水中,并用1N盐酸水溶液(2.0mL)酸化。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到标题化合物(0.022g,39%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 16.4(s,1H),13.2(br. s.,1H),11.5(t, J = 5.3Hz,1H),9.49(s,1H),8.61(s,1H),8.17-8.50(m,2H),7.45-7.77(m,3H),4.37(d, J = 5.3Hz,2H). MS(ES+)m/e 402/404[M+H]⁺。

[0421] 实施例 16

[0422]



[0423] N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0424] 16a) 7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0425] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 13a 制备得到) (0.280g, 0.918mmol) 的乙醇 (15.0mL) 溶液中加入二氯化锡 (II) 二水合物 (0.758g, 3.36mmol)。回流下搅拌 2 小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 并倒入水中, 使用 5% 碳酸氢钠水溶液调节至 pH ~ 8, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将生成的琥珀色油状物用甲醇 (2.0mL) 稀释, 用 3,4-二氟苯甲酰甲醛水合物 (0.173g, 0.918mmol) 处理, 并于 100 °C 加热 20 分钟。冷却后, 过滤收集沉淀物, 用甲醇和己烷洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.181g, 48%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98-8.11 (m, 1H), 7.89-7.96 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.10 (s, 3H). MS (ES+) m/e 409/411 [M+H]⁺。

[0426] 16b) 7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

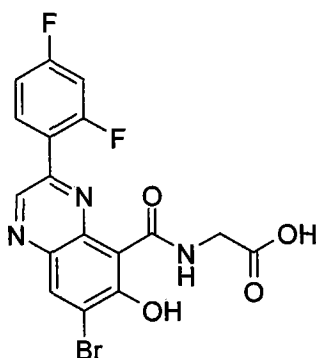
[0427] 向实施例 16a) 的化合物 (0.181g, 0.442mmol) 的二氯甲烷 (10.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.33mL, 1.33mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物用二氯甲烷洗涤, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.050g, 30%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.31-8.42 (m, 1H), 8.04-8.15 (m, 1H), 7.67-7.90 (m, 1H). MS (ES+) m/e 381/383 [M+H]⁺。

[0428] 16c) N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0429] 向实施例 16b) 的化合物 (0.050g, 0.131mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.027g, 0.197mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.045mL, 0.327mmol) 和 PyBOP (0.075g, 0.144mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并用水和乙醚洗涤。将生成的白色固体溶于乙醇 (2.0mL) 中, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将反应混合物真空浓缩, 溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.006g, 10%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3 (s, 1H), 11.6 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.53-7.70 (m, 3H), 4.48 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 438/440 [M+H]⁺。

[0430] 实施例 17

[0431]



[0432] N-([7-溴-3-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0433] 17a) 7-溴-3-(2,4-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0434] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 13a 制备得到) (0.241g, 0.789mmol) 的乙醇 (10.0mL) 溶液中加入二氯化锡 (II) 二水合物 (0.650g, 2.87mmol)。回流下搅拌 2 小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 并倒入水中, 使用 5% 碳酸氢钠水溶液调节至 pH ~ 8, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将生成的琥珀色油状物用甲醇 (2.0mL) 稀释, 用 2,4-二氟苯甲酰甲醛水合物 (0.134g, 0.789mmol) 处理, 并于 100 °C 加热 20 分钟。冷却后, 过滤收集沉淀物, 用甲醇和己烷洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.201g, 62%), 为粉红色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.28 (d, J = 2.8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01-8.21 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 6.96-7.04 (m, 1H), 4.10 (s, 6H). MS (ES+) m/e 409/411 [M+H]⁺。

[0435] 17b) 7-溴-3-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

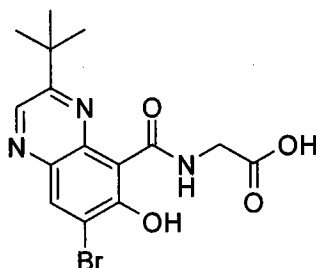
[0436] 向实施例 17a) 的化合物 (0.201g, 0.491mmol) 的二氯甲烷 (10.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.47mL, 1.47mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取三次。通过过滤合并的有机层收集标题化合物, 并真空干燥。将滤液经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并与上述物质合并, 得到标题化合物 (0.064g, 35%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.43 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22-8.27 (m, 1H), 7.62-7.67 (m, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H). MS (ES+) m/e 381/383 [M+H]⁺。

[0437] 17c) N-([7-溴-3-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0438] 向实施例 17b) 的化合物 (0.064g, 0.168mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.094g, 0.672mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (1.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.140mL, 1.01mmol) 和 HATU (0.141g, 0.370mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并用水洗涤。将生成的白色固体用乙醇 (2.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.013g, 18%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.4 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.27 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13-8.32 (m, 1H), 7.48-7.62 (m, 1H), 7.24-7.43 (m, 1H), 4.27 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 438/440 [M+H]⁺。

[0439] 实施例 18

[0440]



[0441] N-([7-溴-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0442] 18a) 2,3-二氨基-5-溴-6-(甲氧基)苯甲酸甲酯

[0443] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 13a 制备得到) (1.13g, 3.70mmol) 的乙醇 (25.0mL) 溶液中加入二氯化锡 (II) 二水合物 (3.06g, 13.56mmol)。回流下搅拌 2 小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 并倒入水中, 使用 5% 碳酸氢钠水溶液调节至 pH ~ 8, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.99g, 97%), 为琥珀色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.53 (s, 1H) 3.97 (s, 3H) 3.86 (s, 3H) MS (ES+) m/e 275/277 [M+H]⁺。

[0444] 18b) 7-溴-3-(1,1-二甲基乙基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0445] 将甲醇 (0.200mL)、水 (0.010mL) 和二氧化硒 (0.22g, 1.983mmol) 的混合物在回流下搅拌, 直至所有的二氧化硒溶解。快速加入频哪酮 (0.251mL, 1.818mmol), 并将该溶液在回流下剧烈搅拌 6 小时。冷却后, 将黑色残余物过滤, 并将黄色滤液用乙腈 (5.0mL) 稀释, 并用实施例 18a) 的化合物 (0.500g, 1.818mmol) 处理。将该溶液在环境温度下搅拌过夜, 并然后过滤。将暗红色滤液用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.082g, 13%), 为琥珀色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.91 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 4.06 (s, 3H) 4.06 (s, 3H) 1.46 (s, 9H)。MS (ES+) m/e 353/355 [M+H]⁺。

[0446] 18c) 7-溴-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

[0447] 向实施例 18b) 的化合物 (0.082g, 0.232mmol) 的二氯甲烷 (4.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (0.722mL, 0.722mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.060g, 77%), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 14.1 (s, 1H) 9.01 (s, 1H) 8.55 (s, 1H) 1.57 (s, 9H)。MS (ES+) m/e 325/327 [M+H]⁺。

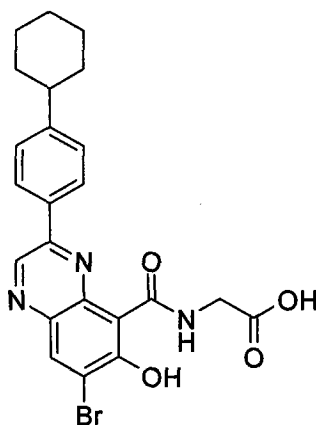
[0448] 18d) N-([7-溴-3-(1,1-二甲基乙基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0449] 向实施例 18c) 的化合物 (0.060g, 0.185mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.103g, 0.738mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (3.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.154mL, 1.107mmol) 和 PyBOP (0.211g, 0.406mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将生成的黄色油状物用乙醇 (3.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (5.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将生成的残余物溶于水中, 并用乙酸乙酯萃取。将该水层用 1N 盐酸水溶液酸化, 用乙酸乙酯萃取, 经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.0085g, 12%), 为黄色固

体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 15.9(s, 1H) 11.9(t, J = 5.6Hz, 1H) 8.91(s, 1H) 8.48(s, 1H) 4.49(d, J = 5.6Hz, 2H) 1.55(s, 9H). MS(ES+) m/e 382/384[M+H]⁺。

[0450] 实施例 19

[0451]



[0452] N-([7-溴-3-(4-环己基苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0453] 19a) 7-溴-3-(4-环己基苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0454] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 2,3-二氨基-5-溴-6-(甲氧基)苯甲酸甲酯(按照实施例 18a 制备得到)(0.261g, 0.949mmol) 和 4-环己基苯甲酰甲醛水合物(0.222g, 0.949mmol) 在甲醇(3.0mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法(0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到标题化合物(0.146g, 34%), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.28(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.12(d, J = 8.3Hz, 2H), 7.41(d, J = 8.1Hz, 2H), 4.13(s, 3H), 4.10(s, 3H), 2.47-2.71(m, 1H), 1.86-2.00(m, 4H), 1.75-1.85(m, 1H), 1.40-1.58(m, 4H), 1.27-1.39(m, 1H). MS(ES+) m/e 455/457[M+H]⁺。

[0455] 19b) 7-溴-3-(4-环己基苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

[0456] 向实施例 19a) 的化合物(0.146g, 0.321mmol) 的二氯甲烷(10.0mL) 溶液中加入三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液)(0.963mL, 0.963mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物(0.082g, 60%), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 14.2(s, 1H) 9.31(s, 1H) 8.58(s, 1H) 8.01-8.04(m, 1H) 7.99-8.01(m, 1H) 7.49-7.51(m, 1H) 7.46-7.48(m, 1H) 2.52-2.72(m, 1H) 1.85-2.01(m, 4H) 1.81(dd, J = 13.8, 3.2Hz, 1H) 1.37-1.53(m, 5H). MS(ES+) m/e 427/429[M+H]⁺。

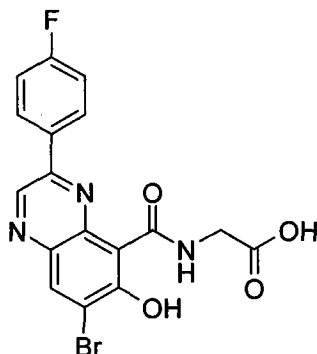
[0457] 19c) N-([7-溴-3-(4-环己基苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0458] 向实施例 19b) 的化合物(0.082g, 0.192mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.107g, 0.768mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL) 溶液中加入三乙胺(0.160mL, 1.151mmol) 和 PyBOP(0.220g, 0.422mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并用水洗涤。将生成的固体用乙醇(10.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液(2.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将生成的残余物溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液处理。将该溶液过滤, 并将生成的固体用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物(0.066g, 71%), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.5(t, J =

5.3Hz, 1H) 9.49 (s, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.31 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H) 7.46 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H) 4.38 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H) 2.57-2.75 (m, 1H) 1.78-1.92 (m, 4H) 1.65-1.78 (m, 1H) 1.34-1.56 (m, 4H) 1.14-1.35 (m, 1H). MS (ES+) m/e 484/486 $[M+H]^+$.

[0459] 实施例 20

[0460]



[0461] N-([7-溴-3-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0462] 20a) 7-溴-3-(4-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0463] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 2,3-二氨基-5-溴-6-(甲氧基)苯甲酸甲酯 (按照实施例 18a 制备得到) (0.414g, 1.50mmol) 和 4-氟苯甲酰甲醛水合物 (0.228g, 1.50mmol) 在甲醇 (3.0mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (40-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.105g, 18%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16-8.22 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09 (s, 3H). MS (ES+) m/e 391/393 $[M+H]^+$.

[0464] 20b) 7-溴-3-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

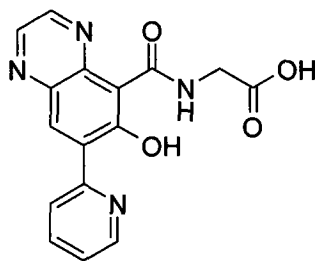
[0465] 向实施例 20a) 的化合物 (0.105g, 0.268mmol) 的二氯甲烷 (10.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (0.805mL, 0.805mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.038g, 39%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.31 (s, 1H) 8.62 (s, 1H) 7.99-8.18 (m, 2H) 7.31-7.44 (m, 2H). MS (ES+) m/e 363/365 $[M+H]^+$.

[0466] 20c) N-([7-溴-3-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0467] 向实施例 20b) 的化合物 (0.038g, 0.105mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.029g, 0.209mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.088mL, 0.628mmol) 和 PyBOP (0.218g, 0.419mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并用水洗涤。将生成的固体用乙醇 (5.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将生成的残余物溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液处理。将该溶液过滤, 并将生成的固体用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.010g, 23%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.47 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.43 (dd, $J = 9.0, 5.4\text{Hz}$, 2H) 7.40 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H) 4.34 (s, 2H). MS (ES+) m/e 420/422 $[M+H]^+$.

[0468] 实施例 21

[0469]



[0470] N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0471] 21a) 6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉甲酸

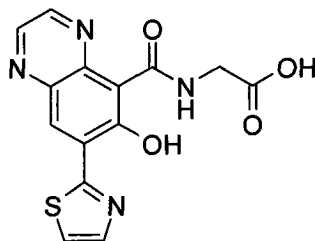
[0472] 将 7-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸 (按照实施例 10c 制备得到) (0.036g, 0.134mmol)、溴化亚铜(I)-二甲基硫醚络合物 (0.0028g, 0.013mmol)、四(三苯基膦)合钨(0) (0.0077g, 0.0067mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (0.044mL, 0.134mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的溶液在密封管中于 100℃ 加热 2 小时。冷却后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 通过 **Celite**® 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的残余物用乙醚洗涤, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.015g, 42%), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.5 (br. s., 1H), 14.2 (br. s., 1H), 8.81-9.04 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.39-8.65 (m, 1H), 7.99-8.22 (m, 1H), 7.38-7.78 (m, 2H). MS (ES+) m/e 268 [M+H]⁺.

[0473] 21b) N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0474] 向实施例 21a) 的化合物 (0.015g, 0.056mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.031g, 0.225mmol) 的二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.047mL, 0.337mmol) 和 PyBOP (0.058g, 0.112mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物溶于乙醇 (2.0mL) 中, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.056mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将残余物溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液酸化。将生成的沉淀过滤, 用水和乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.009g, 49%), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.9 (br. s., 1H), 11.5 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.78 (d, J = 4.0Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 1H), 4.27 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 325 [M+H]⁺.

[0475] 实施例 22

[0476]



[0477] N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0478] 22a) N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0479] 向 7-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸 (按照实施例 10c 制备得到) (0.306g, 1.137mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.635g, 4.55mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.951mL, 6.82mmol) 和 PyBOP (1.184g, 2.275mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过

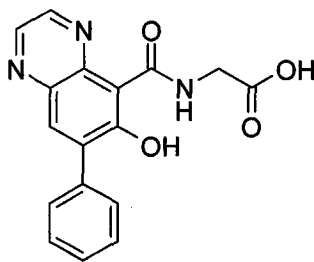
夜,用水终止,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经 MgSO_4 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化,得到标题化合物 (0.220g, 55%), 为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.27 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 354/356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0480] 22b) N-([6-羟基-7-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹喔啉基]羧基)甘氨酸

[0481] 向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸乙酯 (按照实施例 22a 制备得到) (0.030g, 0.085mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.0mL) 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基噁唑 (0.027mL, 0.085mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.0049g, 0.0042mmol), 随后在密封管中于 100°C 加热过夜。冷却后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过 Celite[®] 过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将残余物用甲醇洗涤,过滤,并然后溶于乙醇 (1.0mL) 中,并用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后,将反应混合物真空浓缩,并将残余物溶于水中,并用 1N 盐酸水溶液 (1.0mL) 中和。将生成的沉淀过滤,用水和乙醚洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.0065g, 23%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.0 (br. s., 1H), 11.6 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.16 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.31 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0482] 实施例 23

[0483]

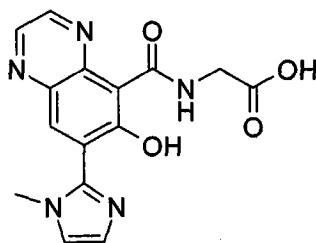


[0484] N-[(6-羟基-7-苯基-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸

[0485] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中,将 N-[(6-羟基-7-溴-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸 (按照实施例 11 制备得到) (0.020g, 0.061mmol)、苯基硼酸 (0.0075g, 0.061mmol)、碳酸钾 (0.025g, 0.184mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.0021g, 0.0018mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.0mL) 和水 (0.330mL) 中的溶液于 100°C 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物通过 Celite[®] 过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将残余物溶于水中,并用 1N 盐酸水溶液酸化。将生成的沉淀过滤,用水和甲醇洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.017g, 86%), 为深黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 16.2 (br. s., 1H), 11.6 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.95 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.93 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.41-7.49 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0486] 实施例 24

[0487]

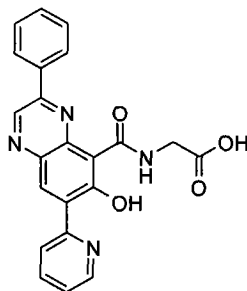


[0488] N-[[6-羟基-7-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0489] 向实施例 22a) 的化合物 (0.044g, 0.124mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0.00072g, 0.0062mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 1-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)-1H-咪唑 (0.046g, 0.124mmol), 随后在密封管中于 100℃ 加热 2 小时。冷却后, 将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 通过 **Celite**® 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将残余物溶于乙醇 (1.0mL) 中, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.242mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将残余物溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液酸化。将反应混合物真空浓缩, 并通过 C-18 反相快速柱色谱法 (0-100% 乙腈的水溶液) 纯化, 得到标题化合物 (0.0084g, 21%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.5 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.94 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.20 (d, J = 5.6Hz, 2H), 3.64 (s, 3H). MS (ES+) m/e 328 [M+H]⁺.

[0490] 实施例 25

[0491]



[0492] N-[[6-羟基-3-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0493] 25a) 7-溴-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹啉甲酸甲酯

[0494] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 13a 制备得到) (0.675g, 2.213mmol) 的乙酸乙酯 (10.0mL) 溶液中加入 10% 钯/碳 (0.165g, 0.155mmol), 随后抽空反应器, 并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌 2 小时后, 将反应混合物通过 **Celite**® 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。在 Biotage **Initiator**® 微波合成器中, 将生成的残余物溶于甲醇 (2.0mL) 中, 用苯甲酰甲醛水合物 (0.370g, 2.434mmol) 处理, 并于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物过滤, 用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.511g, 62%), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.30 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15-8.23 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.10 (s, 3H). MS (ES+) m/e 373/375 [M+H]⁺.

[0495] 25b) 7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹啉甲酸

[0496] 向实施例 25a) 的化合物 (0.506g, 1.356mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (5.0mL, 5.00mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用

水终止,过滤,用乙醚洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.442g, 94%), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.8 (br. s., 1H), 9.65 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20-8.28 (m, 2H), 7.64-7.76 (m, 3H). MS (ES+) m/e 345/347 [M+H]⁺.

[0497] 25c) N-[(7-溴-6-羟基-3-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0498] 向实施例 25b) 的化合物 (0.436g, 1.263mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.353g, 2.53mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.530mL, 3.80mmol) 和 PyBOP (0.723g, 1.390mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,用水和乙酸乙酯洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.422g, 78%), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3 (s, 1H), 11.6 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31-8.38 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 3H), 4.48 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 430/432 [M+H]⁺.

[0499] 25d) N-{[6-羟基-3-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯

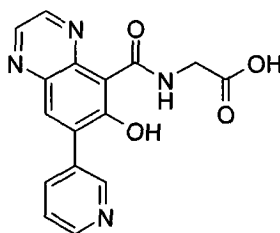
[0500] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中,向实施例 25c) 的化合物 (0.160g, 0.372mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (0.140mL, 0.426mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.020g, 0.017mmol),随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (20-80% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到标题化合物 (0.143g, 90%), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.2 (s, 1H), 11.4 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.79 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 6.7, 3.2Hz, 2H), 8.21 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.98 (dt, J = 7.8, 1.9Hz, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.50 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.0Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 429 [M+H]⁺.

[0501] 25e) N-{[6-羟基-3-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0502] 向实施例 25d) 的化合物 (0.140g, 0.327mmol) 在甲醇 (2.0mL) 和四氢呋喃 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.00mL, 1.00mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用甲醇洗涤,并真空干燥,得到标题化合物 (0.114g, 87%), 为淡橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.5 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.37-8.44 (m, 2H), 8.30 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.26 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.74 (t, J = 5.8Hz, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 4.38 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 401 [M+H]⁺.

[0503] 实施例 26

[0504]



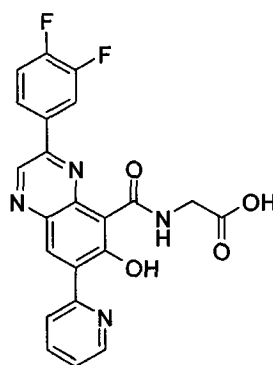
[0505] N-{[6-羟基-7-(3-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0506] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中,将 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (按照实施例 22a 制备得到) (0.044g, 0.124mmol)、3-吡啶基硼酸

(0.015g, 0.124mmol)、碳酸钾 (0.052g, 0.373mmol) 和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (0.0043g, 0.0037mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.0mL) 和水 (0.330mL) 中的溶液中于 100 °C 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将残余物溶于乙醇 (3.0mL) 中, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.242mL) 处理。在环境温度下搅拌 1 小时后, 将反应混合物真空浓缩, 并将残余物溶于水中, 并用 1N 盐酸水溶液 (2.0mL) 酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.012g, 30%), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3 (s, 1H), 13.0 (br. s., 1H), 11.6 (t, J = 5.1Hz, 1H), 8.97 (d, J = 8.3Hz, 2H), 8.90 (br. s., 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 4.28 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 325 [M+H]⁺。

[0507] 实施例 27

[0508]



[0509] N-([3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0510] 27a) 7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0511] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (按照实施例 13a 制备得到) (0.675g, 2.213mmol) 的乙酸乙酯 (10.0mL) 溶液中加入 10% 钯 / 碳 (0.165g, 0.155mmol), 随后抽空反应器, 并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌 2 小时后, 将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将生成的残余物溶于甲醇 (2.0mL) 中, 用 3,4-二氟苯甲酰甲醛水合物 (0.458g, 2.434mmol) 处理, 并于 100 °C 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物过滤, 用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.561g, 62%), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (ddd, J = 11.9, 7.9, 2.1Hz, 1H), 8.15-8.22 (m, 1H), 7.71 (dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 3H). MS (ES+) m/e 409/411 [M+H]⁺。

[0512] 27b) 7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

[0513] 向实施例 27a) 的化合物 (0.555g, 1.356mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (5.0mL, 5.00mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 用乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.465g, 90%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.6 (br. s., 1H), 9.60 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (ddd, J = 11.8, 7.8, 2.1Hz, 1H), 8.09-8.15 (m, 1H), 7.78 (dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H). MS (ES+) m/e 381/383 [M+H]⁺。

[0514] 27c) N-([7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[0515] 向实施例 27b) 的化合物 (0.460g, 1.207mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.505g,

3.62mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.680mL, 4.88mmol) 和 PyBOP (1.260g, 2.421mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 用水和乙酸乙酯洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.522g, 93%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 16.4 (s, 1H), 11.6 (t, J = 5.0Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (ddd, J = 11.1, 7.6, 2.3Hz, 1H), 7.90-8.01 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 9.6, 8.4Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.0Hz, 2H), 4.34 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 466/468 [M+H]⁺。

[0516] 27d) N-([3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯

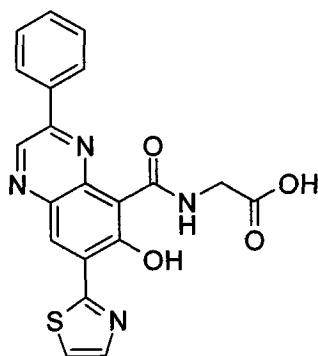
[0517] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向实施例 27c) 的化合物 (0.150g, 0.322mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基) 吡啶 (0.120mL, 0.365mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.010g, 8.65 μ mol), 随后于 150 °C 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物过滤, 用甲醇和二氯甲烷洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.126g, 84%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.2 (s, 1H), 11.0 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.50 (ddd, J = 11.8, 7.8, 2.1Hz, 1H), 8.23-8.32 (m, 2H), 8.01 (dt, J = 7.8, 1.9Hz, 1H), 7.71 (dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.0Hz, 1H), 4.42 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 465 [M+H]⁺。

[0518] 27e) N-([3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[0519] 向实施例 27d) 的化合物 (0.121g, 0.261mmol) 在甲醇 (2.0mL) 和四氢呋喃 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.00mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.104g, 91%), 为淡橙色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d/ 甲醇-d₄) δ ppm 9.16 (s, 1H), 8.86 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (ddd, J = 11.1, 7.6, 2.3Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.12 (dt, J = 7.8, 1.9Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 1H), 7.79 (dt, J = 9.6, 8.4Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 7.6, 4.8, 1.0Hz, 1H), 4.33 (s, 2H). MS (ES+) m/e 437 [M+H]⁺。

[0520] 实施例 28

[0521]



[0522] N-([6-羟基-3-苯基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[0523] 28a) N-([6-羟基-3-苯基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙

酯

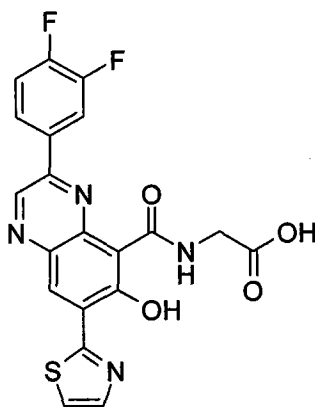
[0524] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向实施例 25c) 的化合物 (0.150g, 0.349mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基噻唑 (0.120mL, 0.382mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.020g, 0.017mmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 随后用二氯甲烷研磨, 得到标题化合物 (0.061g, 40%), 为淡橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.7 (t, J = 5.6Hz, 1H), 11.5 (br. s., 1H), 9.57 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32-8.38 (m, 2H), 8.15 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.62-7.68 (m, 3H), 4.50 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 435 [M+H]⁺。

[0525] 28b) N-{[6-羟基-3-苯基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0526] 向实施例 28a) 的化合物 (0.061g, 0.140mmol) 在甲醇 (2.0mL) 和四氢呋喃 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.055g, 96%), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.2 (br. s., 1H), 11.6 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.30-8.43 (m, 2H), 8.12 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.01 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.54-7.67 (m, 3H), 4.39 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 407 [M+H]⁺。

[0527] 实施例 29

[0528]



[0529] N-{[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0530] 29a) N-{[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯

[0531] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向实施例 27c) 的化合物 (0.150g, 0.322mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基噻唑 (0.120mL, 0.382mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.010g, 8.65 μmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 用二氯甲烷研磨, 过滤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.116g, 77%), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.8 (s, 1H), 11.5 (t, J = 5.0Hz, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.48 (ddd, J = 11.1, 7.6, 2.3Hz, 1H), 8.23-8.29 (m,

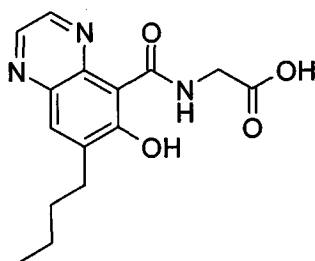
1H), 8.16 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dt, $J = 9.6, 8.4\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J = 5.0\text{Hz}$, 2H), 4.24 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 471 $[M+H]^+$.

[0532] 29b) N-[[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0533] 向实施例 29a) 的化合物 (0.112g, 0.238mmol) 在甲醇 (1.0mL) 和四氢呋喃 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.102g, 97%), 为淡橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13.3 (br. s., 1H), 11.2 (t, $J = 4.8\text{Hz}$, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.41 (ddd, $J = 11.7, 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.16-8.26 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 7.61 (dt, $J = 10.3, 8.6\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J = 4.8\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 443 $[M+H]^+$.

[0534] 实施例 30

[0535]

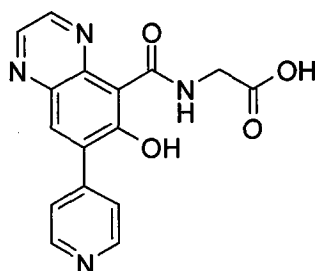


[0536] N-[(7-丁基-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0537] 在密封管中将 J = [(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (按照实施例 22a 制备得到) (0.116g, 0.328mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噁唑 (0.123g, 0.342mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.017g, 0.015mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 中的溶液于 100℃ 加热过夜。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (80-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化。将生成的琥珀色油状物溶于乙醇 (2.0mL) 中, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (1.638mL) 处理。在环境温度下搅拌 20 分钟后, 将反应混合物用 1N 盐酸水溶液酸化。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到标题化合物 (0.010g, 10%), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.9 (br. s., 1H), 11.5 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.88 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.86 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.82 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 1.58-1.75 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 304 $[M+H]^+$.

[0538] 实施例 31

[0539]

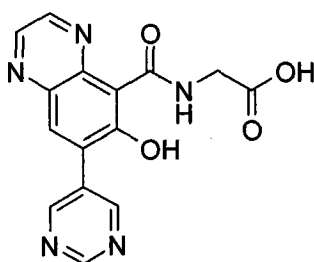


[0540] N-{{[6-羟基-7-(4-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸}

[0541] 在密封管中,将N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(按照实施例22a制备得到)(0.088g,0.248mmol)、4-吡啶基硼酸(0.032g,0.260mmol)、碳酸钾(0.103g,0.745mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.013g,0.011mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.667mL)中的溶液于100℃加热过夜。冷却后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将该水层用1N盐酸水溶液酸化,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到标题化合物(0.026g,32%),为深灰色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3(s, 1H), 11.6(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.01(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.98(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.74(d, J = 5.6Hz, 2H), 8.35(s, 1H), 7.79(d, J = 5.6Hz, 2H), 4.28(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+)m/e 325[M+H]⁺。

[0542] 实施例 32

[0543]

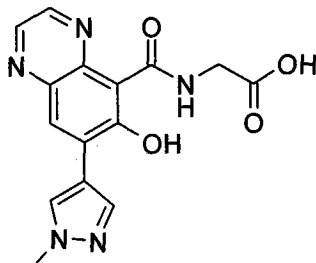


[0544] N-{{[6-羟基-7-(5-嘧啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸}

[0545] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,将N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(按照实施例22a制备得到)(0.090g,0.254mmol)、5-嘧啶基硼酸(0.031g,0.254mmol)、碳酸钾(0.105g,0.762mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.0088g,0.0076mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.667mL)中的溶液于150℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,溶于水中,并用1N盐酸水溶液酸化。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到标题化合物(0.030g,36%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.6(t, J = 5.3Hz, 1H), 9.27(s, 1H), 9.17(br. s., 2H), 9.00(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.98(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 4.27(d, J = 5.3Hz, 2H). MS(ES+)m/e 326[M+H]⁺。

[0546] 实施例 33

[0547]



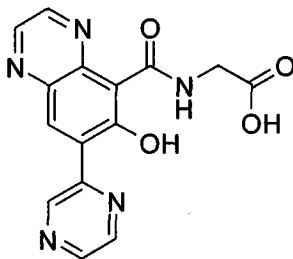
[0548] N-{{[6-羟基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸}

[0549] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,将N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(实施例22(a),0.03g,0.085mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(0.018g,0.085mmol)、碳酸钾(0.035g,0.254mmol)和四(三苯

基磷)合钯(0)(3.00mg, 2.60 μ mol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)和水(1.000mL)中的溶液于100℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过Celite®过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将残余物用1N盐酸水溶液酸化,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到N-[[6-羟基-7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸(0.018g, 0.055mmol, 64.9%产率),为深褐色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.62(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.88(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.86(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.25(s, 1H), 4.27(d, J = 5.6Hz, 2H), 3.93(s, 3H). MS(ES+) m/e 328[M+H]⁺。

[0550] 实施例 34

[0551]



[0552] N-[[6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0553] 34(a) N-[[6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯

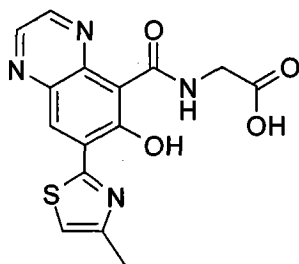
[0554] 在Biotage Initiator®微波合成器中,向N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(0.06g, 0.169mmol)的1,4-二噁烷(1.5mL)溶液中加入2-(三丁基甲锡烷基)吡嗪(0.063g, 0.169mmol)和四(三苯基磷)合钯(0)(10mg, 8.65 μ mol),随后于150℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法(0-10%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,得到N-[[6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯(0.022g, 0.062mmol, 36.8%产率),为淡橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.40(s, 1H), 11.62(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.34(d, J = 1.3Hz, 1H), 9.02(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.99(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.87(dd, J = 2.4, 1.6Hz, 1H), 8.74(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 4.37(d, J = 5.6Hz, 2H), 4.19(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.25(t, J = 7.2Hz, 3H). MS(ES+) m/e 354[M+H]⁺。

[0555] 34(b) N-[[6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0556] 向N-[[6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯(0.022g, 0.062mmol)在乙醇(1.0mL)中的悬浮液中加入1N氢氧化钠水溶液(1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,将该反应用1N盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到N-[[6-羟基-7-(2-吡嗪基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸(0.011g, 0.034mmol, 54.3%产率),为粉红色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.56(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.32(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.99(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.96(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.86(dd, J = 2.4, 1.6Hz, 1H), 8.72(d, J = 2.5Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 4.28(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+) m/e 326[M+H]⁺。

[0557] 实施例 35

[0558]



[0559] N-([6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0560] 35(a) N-([6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

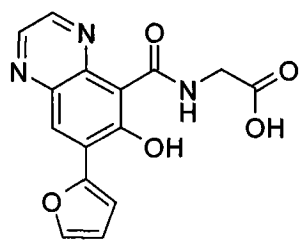
[0561] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.06g, 0.169mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入 4-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.066g, 0.169mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (9.79mg, 8.47 μmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的乙酸乙酯溶液) 纯化, 得到 N-([6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.012g, 0.032mmol, 19.02% 产率), 为深黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.62 (t, J = 5.7Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.99 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.37 (d, J = 5.1Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 373 [M+H]⁺

[0562] 35(b) N-([6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0563] 向 N-([6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.012g, 0.032mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0ml, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([6-羟基-7-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (0.006g, 0.017mmol, 54.1% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.56 (t, J = 4.8Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.29 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.52 (s, 3H). MS (ES+) m/e 345 [M+H]⁺。

[0564] 实施例 36

[0565]



[0566] N-([7-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0567] 36(a) N-([7-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[0568] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.051g, 0.144mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入三丁基(2-呋喃基)甲锡烷 (0.052g, 0.145mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (8.0mg, 6.92 μmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的

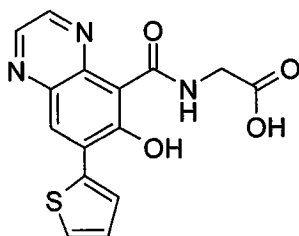
二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 N-[[7-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.03g, 0.088mmol, 61.0% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.41 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.1Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 342 [M+H]⁺.

[0569] 36(b) N-[[7-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸

[0570] 向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.03g, 0.088mmol) 在乙醇 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[7-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸 (0.024g, 0.077mmol, 87% 产率), 为深黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.61 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 1.8, 0.5Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.0Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 3.3, 1.8Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.6Hz, 1H). MS (ES+) m/e 314 [M+H]⁺.

[0571] 实施例 37

[0572]



[0573] N-[[6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸

[0574] 37(a) N-[[6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯

[0575] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.05g, 0.141mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入三丁基 (2-噻吩基) 甲锡烷 (0.061g, 0.162mmol) 和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (10mg, 8.65 μmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 N-[[6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.038g, 0.106mmol, 75% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.65 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 3.8, 0.8Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.2, 0.9Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 358 [M+H]⁺.

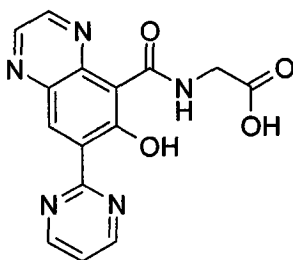
[0576] 37(b) N-[[6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸

[0577] 向 N-[[6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.038g, 0.106mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸 (0.024g, 0.073mmol, 68.5% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.96 (br. s., 1H), 11.61 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 3.7, 1.1Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.2, 3.7Hz, 1H),

4. 28 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

[0578] 实施例 38

[0579]



[0580] N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0581] 38(a) N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

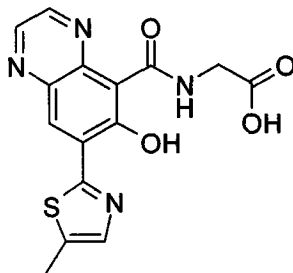
[0582] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.120g, 0.339mmol) (按照 N2843-54-A1 中所述的制备) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (0.138g, 0.374mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.020g, 0.017mmol), 随后于 150℃ 加热 60 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.083g, 0.235mmol, 69.3% 产率), 为淡橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.90 (s, 1H), 10.12 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.23 (d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.18 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 354 $[M+H]^+$.

[0583] 38(b) N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0584] 向 N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.083g, 0.235mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([6-羟基-7-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (0.051g, 0.157mmol, 66.7% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.28 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.05 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 2H), 8.96 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 326 $[M+H]^+$.

[0585] 实施例 39

[0586]



[0587] N-([6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0588] 39(a) N-([6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

乙酯

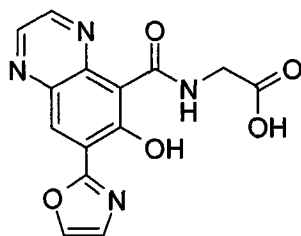
[0589] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.075g, 0.212mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0ml) 溶液中加入 5-甲基-2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.082g, 0.212mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.012g, 10.59 μ mol), 随后于 150℃ 加热 45 分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 N-[[6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.03g, 0.081mmol, 38.0% 产率), 为淡橙色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ ppm 9.05 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.30 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.61 (d, J = 1.0Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 373 [M+H]⁺。

[0590] 39(b) N-[[6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0591] 向 N-[[6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.03g, 0.081mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入氢氧化钠 (1N 的水溶液) (2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌过夜后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[[6-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸 (0.021g, 0.061mmol, 76% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (br. s., 1H), 11.58 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.98 (d, J = 2.0Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.0Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.56 (d, J = 0.8Hz, 3H). MS (ES+) m/e 345 [M+H]⁺。

[0592] 实施例 40

[0593]



[0594] N-[[6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0595] 40(a) 6-(甲氧基)-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0596] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 7-溴-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (实施例 10(b), 0.480g, 1.616mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.0ml) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.338ml, 1.616mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.093g, 0.081mmol), 随后于 150℃ 加热 1.0 小时。冷却后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 6-(甲氧基)-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.124g, 0.435mmol, 26.9% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03 (d, J = 1.8Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.43 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.8Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). MS (ES+) m/e 286 [M+H]⁺。

[0597] 40(b) 6-羰基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸

[0598] 在室温下,将 6-(甲氧基)-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**甲酸甲酯 (0.124g, 0.435mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.173mL, 2.173mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到 6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**甲酸 (0.03g, 0.117mmol, 26.8% 产率),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.41 (br. s., 1H), 13.06 (br. s., 1H), 8.95-9.02 (m, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.0Hz, 1H). MS (ES+) m/e 258 [M+H]⁺。

[0599] 40(c) N-[[6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**基]羰基]甘氨酸乙酯

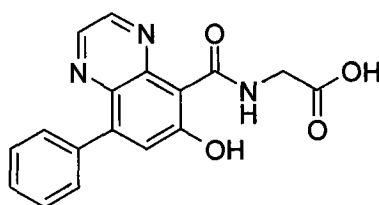
[0600] 向 6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**甲酸 (0.03g, 0.117mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.065g, 0.467mmol) 的二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.098mL, 0.700mmol) 和 PyBOP (0.134g, 0.257mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 N-[[6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.027g, 0.079mmol, 67.6% 产率),为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.41 (t, J = 5.4Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.41 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.55 (d, J = 0.8Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.6Hz, 1H), 4.20 (q, J = 6.6Hz, 2H), 1.24 (t, J = 3.5Hz, 3H). MS (ES+) m/e 343 [M+H]⁺。

[0601] 40(d) N-[[6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**基]羰基]甘氨酸

[0602] 向 N-[[6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.027g, 0.079mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 1 小时后,将反应混合物真空浓缩,并将残余物溶于水中,并用 1N 盐酸水溶液酸化。将反应混合物真空浓缩,并通过 C-18 反相快速柱色谱法 (0-100% 乙腈的水溶液) 纯化,得到 N-[[6-羟基-7-(1,3-**噁唑**-2-基)-5-**喹啉**基]羰基]甘氨酸 (0.004g, 0.013mmol, 16.14% 产率),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.19 (br. s., 1H), 11.41 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.5Hz, 1H), 7.54 (d, J = 0.8Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 315 [M+H]⁺。

[0603] 实施例 41

[0604]



[0605] N-[(6-羟基-8-苯基-5-**喹啉**基)羰基]甘氨酸

[0606] 41(a) 4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯

[0607] 向 4-溴-2,6-二氟苯甲酸 (5.0g, 21.10mmol) 在二氯甲烷 (32.0mL) 和甲醇 (8.0mL) 中的溶液中通过加料漏斗缓慢地滴加 (三甲基甲硅烷基) 重氮甲烷 (2.0M 的乙

醚溶液) (15.0mL, 30.0mmol)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将反应混合物真空浓缩, 得到 4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (5.30g, 21.11mmol, 100%产率), 为透明的淡橙色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.17(dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 2H), 3.95(s, 3H). MS(ES+) m/e 251/253[M+H]⁺。

[0608] 41(b) 4-溴-2,6-二氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[0609] 在 0℃ 下, 向发烟硝酸 (3.0mL, 67.1mmol) 中通过加料漏斗滴加浓硫酸 (5.6mL, 105mmol)。于 0℃ 搅拌 5 分钟后, 分批加入 4-溴-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (5.25g, 20.91mmol)。除去冰浴后, 将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 并然后倒入冰水中。将生成的沉淀过滤收集, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 4-溴-2,6-二氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (5.81g, 19.63mmol, 94%产率), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.37(dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.00(s, 3H). MS(ES+) m/e 296/298[M+H]⁺。

[0610] 41(c) 2-氨基-4-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[0611] 向 4-溴-2,6-二氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.00g, 3.38mmol) 的甲醇 (7.0mL) 溶液中加入氨水 (29%的水溶液) (0.460mL, 3.43mmol)。在环境温度下搅拌过夜后, 将反应混合物真空浓缩, 用甲醇研磨, 过滤, 并真空干燥, 得到 2-氨基-4-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (0.705g, 2.406mmol, 71.2%产率), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.12(br. s., 2H), 7.03(d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.85(s, 3H). MS(ES+) m/e 293/295[M+H]⁺。

[0612] 41(d) 2-氨基-4-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[0613] 在 0℃ 下, 向甲氧基钠 (25%的 MeOH 溶液) (0.380mL, 1.662mmol) 的甲醇 (5.0mL) 溶液中加入 2-氨基-4-溴-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (0.400g, 1.365mmol)。除去冰浴后, 将反应混合物在环境温度下搅拌 3 小时, 并然后用 1N 盐酸水溶液终止。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 2-氨基-4-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (0.340g, 1.114mmol, 82%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.74(s, 1H), 6.31(br. s., 2H), 3.81(s, 3H), 3.79(s, 3H). MS(ES+) m/e 305/307[M+H]⁺。

[0614] 41(e) 3-氨基-5-(甲氧基)-2-硝基-4-联苯甲酸甲酯

[0615] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 2-氨基-4-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (0.305g, 1.000mmol)、苯基硼酸 (0.146g, 1.200mmol)、碳酸钾 (0.276g, 1.999mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.023g, 0.020mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将反应混合物用水处理, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 3-氨基-5-(甲氧基)-2-硝基-4-联苯甲酸甲酯 (0.279g, 0.923mmol, 92%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.39-7.47(m, 3H), 7.33(dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 6.34(s, 3H), 3.85(s, 3H), 3.83(s, 3H). MS(ES+) m/e 303[M+H]⁺。

[0616] 41(f) 6-羟基-8-苯基-5-喹啉甲酸

[0617] 向 3-氨基-5-(甲氧基)-2-硝基-4-联苯甲酸甲酯 (0.240g, 0.794mmol) 的乙酸乙酯 (3.0mL) 溶液中加入 10% 钯/碳 (0.084g, 0.079mmol), 随后抽空反应器, 并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌 24 小时后, 将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将生成的残余物溶于乙腈 (2.0mL)

中,用乙二醛(40%的水溶液)(0.100mL,0.872mmol)处理,并于120℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,用二氯甲烷(5.0mL)稀释,并用三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(3.00mL,3.00mmol)处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法(0-4%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到6-羟基-8-苯基-5-喹啉甲酸(0.086g,0.323mmol,40.7%产率),为米色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.9(br. s., 1H), 13.2(br. s., 1H), 9.01(s, 2H), 7.70(dd, J = 7.8, 1.8Hz, 2H), 7.66(s, 1H), 7.48-7.56(m, 3H). MS(ES+) m/e 267[M+H]⁺。

[0618] 41(g) N-[(6-羟基-8-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

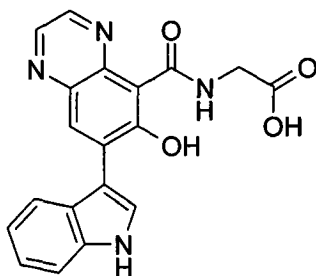
[0619] 向6-羟基-8-苯基-5-喹啉甲酸(0.081g,0.304mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.085g,0.608mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)溶液中加入三乙胺(0.130mL,0.933mmol)和PyBOP(0.174g,0.335mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法(20-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到N-[(6-羟基-8-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯(0.095g,0.270mmol,89%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.3(s, 1H), 11.5(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.96(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.90(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J = 8.0, 1.6Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.45-7.53(m, 3H), 4.33(d, J = 5.6Hz, 2H), 4.19(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24(t, J = 7.1Hz, 3H). MS(ES+) m/e 352[M+H]⁺。

[0620] 41(h) N-[(6-羟基-8-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0621] 向N-[(6-羟基-8-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯(0.090g,0.256mmol)在甲醇(2.0mL)和四氢呋喃(2.0mL)中的悬浮液中加入1N氢氧化钠水溶液(1.0mL,1.000mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,将该反应用1N盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到N-[(6-羟基-8-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸(0.077g,0.238mmol,93%产率),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.4(br. s., 1H), 12.9(br. s., 1H), 11.5(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.97(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.89(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J = 7.8, 1.5Hz, 2H), 7.54(s, 1H), 7.46-7.53(m, 3H), 4.26(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+) m/e 324[M+H]⁺。

[0622] 实施例 42

[0623]



[0624] N-[(6-羟基-7-(1H-吡啶-3-基)-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0625] 42(a) N-[(6-羟基-7-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0626] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,将N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]

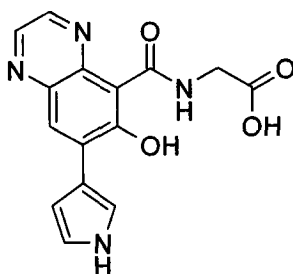
甘氨酸乙酯 (0.063g, 0.178mmol)、1-(苯基磺酰基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊环-2-基)-1H-吡啶 (0.068g, 0.178mmol)、碳酸钾 (0.074g, 0.534mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (6.0mg, 5.19 μ mol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.63 (br. s., 1H), 8.21-8.54 (m, 2H), 8.11 (d, J = 7.8Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.64 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.39-7.50 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 1H), 4.35 (dd, J = 10.6, 4.3Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 531 [M+H]⁺.

[0627] 42(b) N-[[6-羟基-7-(1H-吡啶-3-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0628] 向 N-((6-羟基-7-[1-(苯基磺酰基)-1H-吡啶-3-基]-5-喹啉基)羰基)甘氨酸乙酯 (0.033g, 0.062mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌过夜后, 将该反应回流 1 小时, 然后冷却至环境温度, 并用 1N 盐酸水溶液终止。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[6-羟基-7-(1H-吡啶-3-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (11mg, 0.030mmol, 48.8% 产率), 为红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.68 (t, J = 5.3Hz, 1H), 11.67 (br. s., 1H), 8.90 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.86-7.91 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.21 (td, J = 7.5, 1.4Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.4, 1.1Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 363 [M+H]⁺.

[0629] 实施例 43

[0630]



[0631] N-[[6-羟基-7-(1H-吡咯-3-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0632] 43(a) N-[(6-羟基-7-{1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1H-吡咯-3-基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0633] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.085g, 0.240mmol)、1-(三异丙基甲硅烷基)吡咯-3-硼酸 (0.064g, 0.240mmol)、碳酸钾 (0.100g, 0.720mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (12mg, 10.38 μ mol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100℃ 加热 1 小时。将反应混合物用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取三次。将有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 N-[(6-羟基-7-{1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1H-吡咯-3-基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (0.05g, 0.107mmol, 44.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79-7.84 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 2.9, 1.4Hz, 1H),

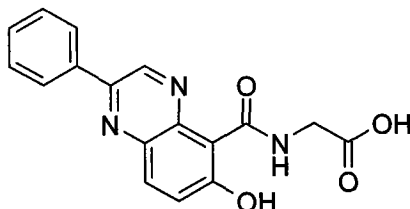
6.93-6.99(m, 1H), 4.26(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 1.44-1.64(m, 3H), 1.10(s, 9H), 1.08(s, 9H). MS(ES+) m/e 469 $[M+H]^+$.

[0634] 43(b) N-[(6-羟基-7-(1H-吡咯-3-基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0635] 向 N-[(6-羟基-7-{1-[三(1-甲基乙基)甲硅烷基]-1H-吡咯-3-基}-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (0.05g, 0.107mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-7-(1H-吡咯-3-基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (27mg, 0.086mmol, 81% 产率), 为深黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 16.49(s, 1H), 12.93(br. s., 1H), 11.68(t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 11.20(br. s., 1H), 8.84(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.81(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.33(s, 1H), 7.63-7.75(m, 1H), 6.90(q, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 6.78-6.85(m, 1H), 4.27(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS(ES+) m/e 313 $[M+H]^+$.

[0636] 实施例 44

[0637]



[0638] N-[(6-羟基-2-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0639] 44(a) 6-(甲氧基)-2-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0640] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 2-氯-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (实施例 4(c), 0.250g, 0.989mmol)、苯基硼酸 (0.145g, 1.187mmol)、碳酸钾 (0.274g, 1.979mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.023g, 0.020mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液于 120°C 加热 30 分钟。冷却后, 将反应混合物用水处理, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-2-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.267g, 0.907mmol, 92% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 9.32(s, 1H), 8.22(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 8.15(dd, $J = 8.2, 1.4\text{Hz}$, 2H), 7.59(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.60(m, 3H), 4.10(s, 3H), 4.06(s, 3H). MS(ES+) m/e 295 $[M+H]^+$.

[0641] 44(b) 6-羟基-2-苯基-5-喹喔啉甲酸

[0642] 向 6-(甲氧基)-2-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.260g, 0.883mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (3.00mL, 3.00mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 6-羟基-2-苯基-5-喹喔啉甲酸 (0.230g, 0.864mmol, 98% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.6(br. s., 1H), 12.7(br. s., 1H), 9.62(s, 1H), 8.31(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 8.30(dd, $J = 8.2, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.68(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.65(m, 3H). MS(ES+) m/e 267 $[M+H]^+$.

[0643] 44(c) N-[(6-羟基-2-苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0644] 向 6-羟基-2-苯基-5-喹喔啉甲酸 (0.200g, 0.751mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.315g, 2.254mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.420mL,

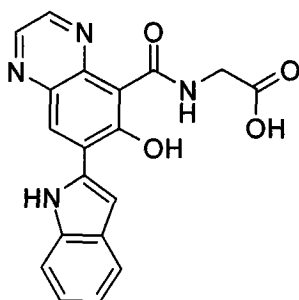
3.01mmol) 和 PyBOP (0.586g, 1.127mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 N-[(6-羟基-2-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.223g, 0.635mmol, 84% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.1 (s, 1H), 11.4 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.31 (dd, $J = 8.1$, 1.5Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 4.35 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.19 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0645] 44(d) N-[(6-羟基-2-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0646] 向 N-[(6-羟基-2-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.076g, 0.216mmol) 在甲醇 (1.0mL) 和四氢呋喃 (1.0mL) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.00mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 15 分钟后,将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用甲醇洗涤,并真空干燥,得到 N-[(6-羟基-2-苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (0.066g, 0.204mmol, 94% 产率), 为亮浅黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.2 (s, 1H), 13.0 (br. s., 1H), 11.4 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 8.22 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 4.27 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0647] 实施例 45

[0648]



[0649] N-[(6-羟基-7-(1H-吡啶-2-基)-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0650] 45(a) 2-[8-([2-(乙氧基)-2-氧代乙基]氨基)羰基]-7-羟基-6-喹啉基]-1H-吡啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙基酯

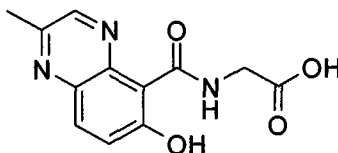
[0651] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,将 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.086g, 0.243mmol)、1-(叔丁氧基羰基)吡啶-2-硼酸 (0.063g, 0.243mmol)、碳酸钾 (0.101g, 0.728mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (8.42mg, 7.28 μmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100 $^{\circ}\text{C}$ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物通过 Celite[®] 过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化,得到 2-[8-([2-(乙氧基)-2-氧代乙基]氨基)羰基]-7-羟基-6-喹啉基]-1H-吡啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.08g, 0.139mmol, 57.1% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 15.76 (s, 1H), 11.74 (t, $J = 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.44 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.38 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 4.30 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0652] 45(b) N-[[6-羟基-7-(1H-吡啶-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0653] 向 2-[8-([2-(乙氧基)-2-氧代乙基]氨基)羰基]-7-羟基-6-喹啉基]-1H-吡啶-1-甲酸 1,1-二甲基乙基酯 (0.08g, 0.163mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应于 78℃ 回流 30 分钟, 然后冷却至环境温度, 并用 1N 盐酸水溶液终止。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[6-羟基-7-(1H-吡啶-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (0.012g, 0.033mmol, 20.31% 产率), 为红色块状固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.75 (br. s., 1H), 11.67 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.94 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.1, 0.8Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 363 [M+H]⁺。

[0654] 实施例 46

[0655]



[0656] N-[(6-羟基-2-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0657] 46(a) 2-甲基-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0658] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (实施例 4(c), 0.140g, 0.554mmol)、三甲基环硼氧烷 (0.080mL, 0.575mmol)、碳酸钾 (0.153g, 1.108mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.013g, 0.011mmol) 在 1,4-二噁烷 (1.5mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将反应混合物用水处理, 用盐水稀释, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (20-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 2-甲基-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.121g, 0.521mmol, 94% 产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.72 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.53 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.74 (s, 3H). MS (ES+) m/e 233 [M+H]⁺。

[0659] 46(b) 6-羟基-2-甲基-5-喹啉甲酸

[0660] 向 2-甲基-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.121g, 0.521mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.50mL, 1.500mmol)。将反应混合物在环境温度下过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (20-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-羟基-2-甲基-5-喹啉甲酸 (0.092g, 0.451mmol, 86% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.7 (br. s., 1H), 12.8 (br. s., 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.3Hz, 1H), 2.73 (s, 3H). MS (ES+) m/e 205 [M+H]⁺。

[0661] 46(c) N-[(6-羟基-2-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0662] 向 6-羟基-2-甲基-5-喹啉甲酸 (0.088g, 0.431mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.180g, 1.293mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.240mL,

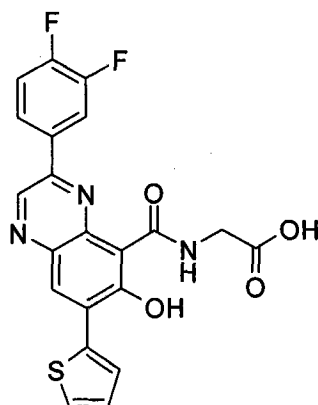
1.724mmol) 和 PyBOP (0.336g, 0.646mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用 EtOAc 萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (20-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 N-[(6-羟基-2-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.110g, 0.380mmol, 88% 产率),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 15.0 (s, 1H), 11.5 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.36 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 4.30 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0663] 46(d) N-[(6-羟基-2-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0664] 向 N-[(6-羟基-2-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.110g, 0.380mmol) 在甲醇 (1.0mL) 和四氢呋喃 (1.0mL) 中的溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.00mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 15 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[(6-羟基-2-甲基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (0.088g, 0.337mmol, 89% 产率),为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.1 (s, 1H), 12.9 (br. s., 1H), 11.4 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H), 2.70 (s, 3H). MS (ES+) m/e 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0665] 实施例 47

[0666]



[0667] N-[[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0668] 47(a) N-[[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯

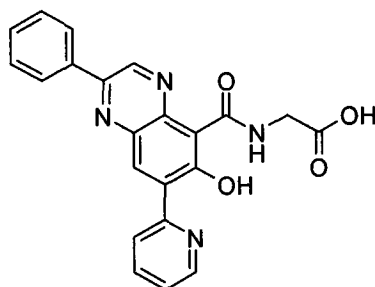
[0669] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (实施例 27(c), 0.057g, 0.122mmol) 的二噁烷 (2.0mL) 溶液中加入 2-三丁基甲锡烷基噻吩 (0.050mL, 0.157mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.004g, 3.46 μmol),随后于 150 $^{\circ}\text{C}$ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,用二氯甲烷研磨,过滤,并真空干燥,得到 N-[[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.045g, 0.096mmol, 78% 产率),为芥末色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.5 (t, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (ddd, $J = 11.8, 7.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dt, $J = 9.6, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (dd, $J = 4.7, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H), 4.23 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.25 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0670] 47(b) N-{[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0671] 向 N-{[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯 (0.043g, 0.092mmol) 在甲醇 (1.0mL) 和四氢呋喃 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-{[3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸 (0.036g, 0.082mmol, 89% 产率), 为淡橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.3 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 5.0Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 11.7, 7.8, 2.0Hz, 1H), 8.18-8.27 (m, 1H), 8.05 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.64 (dt, J = 10.2, 8.5Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.0Hz, 2H). MS (ES+) m/e 442 [M+H]⁺

[0672] 实施例 48

[0673]



[0674] N-{[6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0675] 48(a) 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0676] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (实施例 13(a), 1.08 g, 3.54mmol) 的乙酸乙酯 (10.0mL) 溶液中加入 10% 钨 / 碳 (0.264 g, 0.248mmol), 随后抽空反应器, 并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌 2 小时后, 将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的残余物溶于乙腈 (10.00mL) 中, 用乙醛酸乙酯 (~50% 的甲苯溶液) (0.795g, 3.89mmol) 处理, 并在室温下搅拌过夜。将生成的沉淀过滤, 用乙腈洗涤, 并真空干燥, 得到 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.729g, 2.328mmol, 65.8% 产率), 为淡粉红色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.56 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ES+) m/e 313/315 [M+H]⁺.

[0677] 48(b) 6-(甲氧基)-2-氧代-7-(2-吡啶基)-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0678] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.729g, 2.328mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)吡啶 (0.981g, 2.67mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.126g, 0.109mmol), 随后于 150℃ 加热 120 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-2-氧代-7-(2-吡啶基)-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.483 g, 1.552mmol, 66.6% 产率), 为淡绿色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.61 (br. s., 1H), 8.76 (dt, J = 3.0, 1.5Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.50 (s, 3H). MS (ES+) m/e 312 [M+H]⁺.

[0679] 48(c) 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0680] 向 6-(甲氧基)-2-氧代-7-(2-吡啶基)-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.483g, 1.552mmol) 的溶液中加入磷酰氯 (1.446ml, 15.52mmol)。加热回流 4 小时后, 将反应混合物小心地用冰水处理。将水相使用饱和的碳酸氢钠水溶液碱化, 并然后将其用乙酸乙酯萃取 5 次。将有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.08g, 0.243mmol, 15.64% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.79 (dq, $J = 4.9, 0.9$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (dt, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.69 (s, 3H). MS (ES+) m/e 330 [M+H]⁺。

[0681] 48(d) 6-(甲氧基)-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0682] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.08g, 0.243mmol)、苯基硼酸 (0.030g, 0.243mmol)、碳酸钾 (0.101g, 0.728mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (8.41mg, 7.28 μ mol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100°C 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (81mg, 0.218mmol, 90% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.35 (s, 1H), 8.82 (dq, $J = 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.17 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.95 (dt, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.72 (s, 3H). MS (ES+) m/e 324 [M+H]⁺。

[0683] 48(e) 6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸

[0684] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.081g, 0.218mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (0.654mL, 0.654mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中, 并过滤。将含水母液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并与最初过滤的固体合并, 得到 6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸 (0.063g, 0.183mmol, 84% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.24 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 8.14-8.25 (m, 3H), 7.96 (td, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 1H). MS (ES+) m/e 344 [M+H]⁺。

[0685] 48(f) N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[0686] 将 6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉甲酸 (0.063g, 0.183mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (5mL) 溶液用甘氨酸乙酯盐酸盐 (ethyl glycine hydrochloride) (0.051g, 0.367mmol)、三乙胺 (0.077mL, 0.550mmol) 和 PyBOP (0.105g, 0.202mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 并过滤。将获得的母液进一步用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并与先前过滤的固体合并, 得到 N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.045g, 0.105mmol, 57.2% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.18 (s, 1H), 11.36 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.79 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30-8.37 (m, 2H), 8.20 (td, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.98 (dt, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56-7.67 (m, 3H), 7.51 (ddd, $J = 7.6, 5.1, 1.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

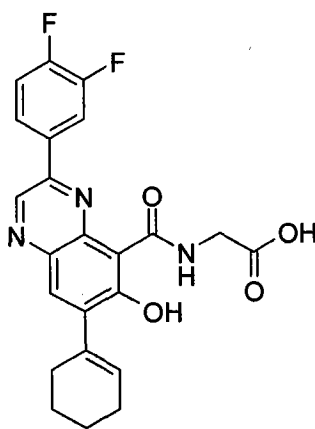
MS (ES+) m/e 429 [M+H]⁺。

[0687] 48 (g) N- {[6- 羟基 -2- 苯基 -7-(2- 吡啶基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸

[0688] 向 N- {[6- 羟基 -2- 苯基 -7-(2- 吡啶基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸乙酯 (0.045g, 0.105mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N- {[6- 羟基 -2- 苯基 -7-(2- 吡啶基) -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸 (0.032g, 0.080mmol, 76% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.40 (t, J = 5.7Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.82 (ddd, J = 4.9, 1.7, 1.0Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.21 (td, J = 7.8, 1.0Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.52-7.68 (m, 4H), 4.30 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 401 [M+H]⁺。

[0689] 实施例 49

[0690]

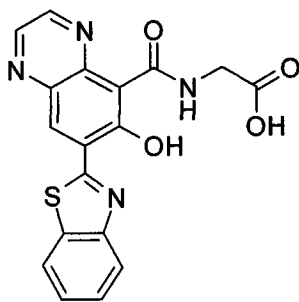


[0691] N- {[7-(1- 环己烯 -1- 基) -3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸

[0692] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向 N- {[7- 溴 -3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸乙酯 (0.075g, 0.161mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 2-(1- 环己烯 -1- 基) -4,4,5,5- 四甲基 -1,3,2- 二氧硼杂戊环 (dioxaborolane) (0.040mL, 0.177mmol)、碳酸钾 (0.044g, 0.322mmol) 和四 (三苯基磷) 合钼 (0) (0.004g, 3.46 μmol), 随后于 120℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol) 处理。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 用盐水稀释, 并用 EtOAc 萃取三次。将合并的有机层经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (1-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 N- {[7-(1- 环己烯 -1- 基) -3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹喔啉基] 羰基} 甘氨酸 (0.051g, 0.116mmol, 72.2% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.1 (s, 1H), 13.2 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.45 (ddd, J = 11.9, 7.9, 2.1Hz, 1H), 8.17-8.27 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H), 6.06 (ddd, J = 3.5, 2.0, 1.8Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.1Hz, 2H), 2.41-2.47 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H). MS (ES+) m/e 440 [M+H]⁺。

[0693] 实施例 50

[0694]



[0695] N-([7-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0696] 50(a) N-([7-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

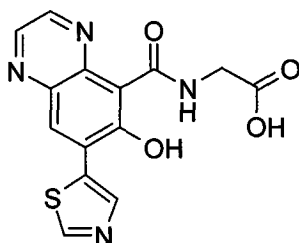
[0697] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中,向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.085g, 0.240mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-苯并噁唑 (0.102g, 0.240mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.028g, 0.024mmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟, 然后于 200℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 N-([7-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.015g, 0.037mmol, 15.30% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.80 (s, 1H), 11.58 (t, J = 5.8Hz, 1H), 9.02-9.07 (m, 1H), 9.02 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 15.3, 8.2Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 1H), 4.35 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 409 [M+H]⁺.

[0698] 50(b) N-([7-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0699] 向 N-([7-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.015g, 0.037mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0ml, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([7-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (0.008g, 0.021mmol, 57.3% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.58 (br. s., 1H), 9.21 (s, 1H), 9.03 (br. s., 1H), 9.01 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.23 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.62 (dt, J = 7.6, 1.1Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.1, 1.0Hz, 1H), 4.31 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

[0700] 实施例 51

[0701]



[0702] N-([6-羟基-7-(1,3-噁唑-5-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0703] 51(a) N-([6-羟基-7-(1,3-噁唑-5-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[0704] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中,向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.11g, 0.311mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入 5-(三丁基甲锡烷基)

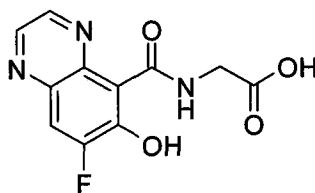
基)-1,3-噻唑(0.116g,0.311mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.036g,0.031mmol),随后于150℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法(0-10%甲醇的乙酸乙酯溶液)纯化,得到N-{[6-羟基-7-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯(0.033g,0.092mmol,29.6%产率),为橙色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.63(br. s.,1H),9.27(s,1H),8.97(s,1H),8.95(s,1H),8.82(s,1H),8.76(s,1H),4.36(d, J = 5.3Hz,2H),4.19(q, J = 7.1Hz,2H),1.24(t, J = 7.1Hz,3H). MS(ES+)m/e 359[M+H]⁺。

[0705] 51(b) N-{[6-羟基-7-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0706] 向N-{[6-羟基-7-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯(0.033g,0.092mmol)在乙醇(1.0mL)中的悬浮液中加入1N氢氧化钠水溶液(1.0mL,1.000mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,将该反应用1N盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到N-{[6-羟基-7-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸(0.026g,0.079mmol,85%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 13.00(br. s.,1H),11.58(t, J = 5.4Hz,1H),9.27(s,1H),8.96(d, J = 1.8Hz,1H),8.94(d, J = 2.0Hz,1H),8.81(s,1H),8.74(s,1H),4.28(d, J = 5.6Hz,2H). MS(ES+)m/e 331[M+H]⁺。

[0707] 实施例 52

[0708]



[0709] N-[(7-氟-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0710] 52(a) 2,3,6-三氟-5-硝基苯甲酸甲酯

[0711] 在250mL圆底烧瓶中,将发烟硝酸(5.29mL,118mmol)在0℃下冷却。缓慢地加入浓硫酸(12.62mL,237mmol)。将该混合物搅拌10分钟后,加入2,3,6-三氟苯甲酸甲酯(4.5g,23.67mmol),并将该混合物升温至环境温度。将该反应搅拌过夜,并用冰水终止。将该混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取物经MgSO₄干燥,真空浓缩,并通过快速色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到2,3,6-三氟-5-硝基苯甲酸甲酯(4.0g,17.01mmol,71.9%产率),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.10(td, J = 8.1,7.2Hz,1H),4.02(s,3H). MS(ES+)m/e 236[M+H]⁺。

[0712] 52(b) 2-氨基-5-氟-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯

[0713] 在50mL圆底烧瓶中,将2,3,6-三氟-5-硝基苯甲酸甲酯(1g,4.25mmol)溶于甲醇(20mL)中得到黄色溶液。加入甲氧基钠的甲醇溶液(4.37M,0.973mL,4.25mmol)。将该反应在环境温度下搅拌1小时。加入氨的甲醇溶液(7.0N,0.608mL,4.25mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜,浓缩,并通过快速色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到2-氨基-5-氟-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯(310mg,1.270mmol,29.8%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.10(d, J = 12.6Hz,1H),7.35(s,2H),3.96(d, J = 3.0Hz,3H),3.88(s,3H). MS(ES+)m/e 245[M+H]⁺。

[0714] 52(c) 7-氟-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0715] 向 500mL 氢化烧瓶中装入在甲醇 (25ml) 中的 2-氨基-5-氟-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (310mg, 1.270mmol) 和 5% 钯 / 碳 (135mg, 0.065mmol), 得到黑色悬浮液。将该混合物在氢气球下氢化 3 小时, 然后过滤。加入乙二醛 (40% 的水溶液) (161mg, 1.270mmol)。将该反应回流 2 小时, 浓缩, 并通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 7-氟-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (160mg, 0.677mmol, 53.4% 产率), 为褐色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 13.05 (br. s., 1H), 8.93 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.83 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.89 (d, J = 11.4Hz, 1H), 4.13 (d, J = 2.3Hz, 3H), 4.07 (s, 3H). MS (ES+) m/e 237 [M+H]⁺。

[0716] 52(d) 7-氟-6-羟基-5-喹啉甲酸

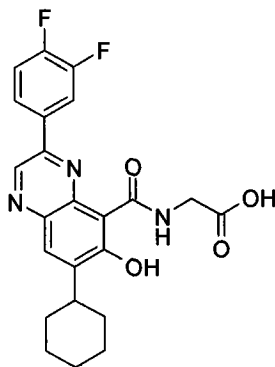
[0717] 向 100mL 圆底烧瓶中装入在二氯甲烷 (25ml) 中的 7-氟-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (150mg, 0.635mmol), 得到黄色溶液。加入三溴化硼 (50% 的甲苯溶液) (0.480ml, 2.54mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜。将该反应用水终止, 并用二氯甲烷萃取。将萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 7-氟-6-羟基-5-喹啉甲酸 (100mg, 0.480mmol, 76% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.98 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.5Hz, 1H), 8.16 (d, J = 10.9Hz, 1H). MS (ES+) m/e 209 [M+H]⁺。

[0718] 52(e) N-[(7-氟-6-羟基-5-喹啉基)羧基]甘氨酸

[0719] 向 100mL 圆底烧瓶中装入在 N, N-二甲基甲酰胺 (10ml) 中的 7-氟-6-羟基-5-喹啉甲酸 (100mg, 0.480mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (74mg, 0.528mmol), 得到黄色溶液。加入三乙胺 (0.201ml, 1.441mmol) 和 PyBOP (275mg, 0.528mmol)。将该混合物搅拌过夜, 然后真空浓缩。将残余物溶于甲醇 (10.00mL) 中, 并加入氢氧化钠 (6M, 0.080ml, 0.480mmol)。将该混合物搅拌半小时。将沉淀物收集, 用 1N HCl 酸化, 用水洗涤, 并干燥, 得到 N-[(7-氟-6-羟基-5-喹啉基)羧基]甘氨酸 (30mg, 0.113mmol, 23.55% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.65 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.26 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.53 (d, J = 4.5Hz, 2H). MS (ES+) m/e 266 [M+H]⁺。

[0720] 实施例 53

[0721]



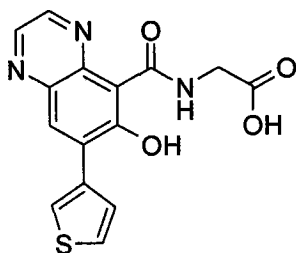
[0722] N-[(7-环己基-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基)羧基]甘氨酸

[0723] 向 N-[(7-(1-环己烯-1-基)-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基)羧基]甘氨酸 (0.034g, 0.077mmol) 在四氢呋喃 (3.0mL) 和甲醇 (3.0mL) 中的溶液中加入 10% 钯 / 碳 (4.0mg, 3.76 μ mol), 随后抽空反应器, 并用 1 大气压氢气吹扫。在环境温度下搅

拌 24 小时后,加入另外的 10% 钨 / 碳 (4.0mg, 3.76 μ mol)。在环境温度下,在 1 大气压氢气下搅拌另外 24 小时后,将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤,用甲醇洗涤,真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (1-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化,得到 N-[[7- 环己基 -3-(3,4- 二氟苯基) -6- 羟基 -5- 喹啉基] 羰基] 甘氨酸 (0.028g, 0.063mmol, 82% 产率), 为亮浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.2 (s, 1H), 13.2 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.45 (ddd, J = 11.7, 7.8, 2.3Hz, 1H), 8.15-8.28 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 10.2, 8.6Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.1Hz, 2H), 3.05-3.14 (m, 1H), 1.91-1.97 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.72-1.79 (m, 1H), 1.40-1.56 (m, 4H), 1.27-1.38 (m, 1H). MS (ES+) m/e 442 [M+H]⁺。

[0724] 实施例 54

[0725]



[0726] N-[[6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹啉基] 羰基] 甘氨酸

[0727] 54(a) N-[[6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯

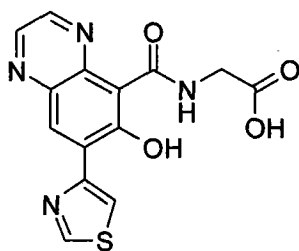
[0728] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中,将 N-[(7- 溴 -6- 羟基 -5- 喹啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.110g, 0.311mmol)、3- 噻吩基硼酸 (0.040g, 0.311mmol)、碳酸钾 (0.129g, 0.932mmol) 和四 (三苯基膦) 合钨 (0) (11mg, 9.52 μ mol) 在 1,4- 二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤,通过用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。该粗物质包括所需产物 (M⁺358) 和水解的酯 (M⁺330) 的混合物。将生成的固体用乙醚洗涤,过滤,并真空干燥,得到 N-[[6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.048g, 0.134mmol, 43.2% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.38 (s, 1H), 11.66 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 2.8, 1.3Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.2, 1.4Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.1, 3.0Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 358 [M+H]⁺。

[0729] 54(b) N-[[6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹啉基] 羰基] 甘氨酸

[0730] 向 N-[[6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.048g, 0.134mmol) 在乙醇 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (3.0mL, 3.00mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[[6-羟基-7-(3-噻吩基)-5-喹啉基] 羰基] 甘氨酸 (0.026g, 0.079mmol, 58.8% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.95 (b r. s., 1H), 11.63 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 3.0, 1.3Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.1, 1.3Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 5.2, 2.9Hz, 1H), 4.28 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 330 [M+H]⁺。

[0731] 实施例 55

[0732]

[0733] N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸[0734] 55(a) N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯

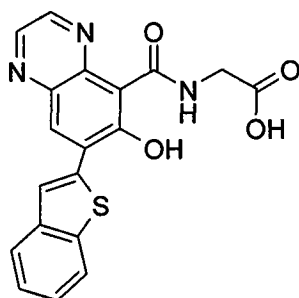
[0735] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 向 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.110g, 0.311mmol) 的 1,4-二噁烷 (2.0ml) 溶液中加入 4-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.116g, 0.311mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.108g, 0.093mmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物通过 **Celite**[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将获得的固体用乙醚洗涤, 过滤, 并真空干燥, 得到 N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.059g, 0.165mmol, 53.0% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.69 (t, J = 5.7Hz, 1H), 9.32 (d, J = 2.0Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 359 [M+H]⁺.

[0736] 55(b) N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[0737] 向 N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.059g, 0.165mmol) 在乙醇 (3.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([6-羟基-7-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸 (0.045g, 0.136mmol, 83% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.97 (br. s., 1H), 11.65 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.32 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.63 (d, J = 2.0Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 331 [M+H]⁺.

[0738] 实施例 56

[0739]

[0740] N-([7-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸[0741] 56(a) N-([7-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯[0742] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

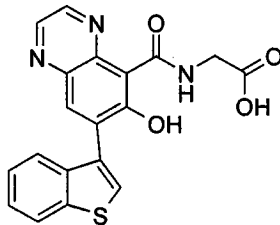
基] 甘氨酸乙酯 (0.110g, 0.311mmol)、1- 苯并噻吩-2- 基硼酸 (0.055g, 0.311mmol)、碳酸钾 (0.129g, 0.932mmol) 和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (10.77mg, 9.32 μ mol) 在 1,4- 二噁烷 (2.0ml) 和水 (0.667ml) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物溶于水中, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 N-[[7-(1- 苯并噻吩-2- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.074g, 0.182mmol, 58.5% 产率), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.67 (t, J = 5.2Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.96 (d, J = 1.6Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 4.9, 4.2Hz, 1H), 7.91-8.00 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 4.38 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 408 [M+H]⁺.

[0743] 56(b) N-[[7-(1- 苯并噻吩-2- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸

[0744] 向 N-[[7-(1- 苯并噻吩-2- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.074g, 0.182mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (4.0ml, 4.00mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[7-(1- 苯并噻吩-2- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸 (0.045g, 0.119mmol, 65.3% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.00 (br. s., 1H), 11.63 (t, J = 5.3Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 1H), 7.91-8.01 (m, 1H), 7.36-7.51 (m, 2H), 4.30 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

[0745] 实施例 57

[0746]



[0747] N-[[7-(1- 苯并噻吩-3- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸

[0748] 57(a) N-[[7-(1- 苯并噻吩-3- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯

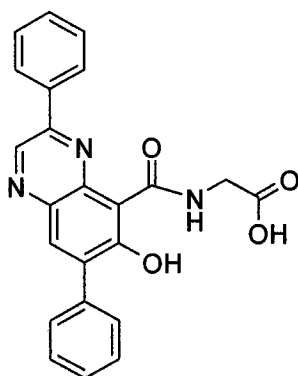
[0749] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将 N-[(7- 溴-6- 羟基-5- 喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.120g, 0.339mmol)、1- 苯并噻吩-3- 基硼酸 (0.066g, 0.373mmol)、碳酸钾 (0.140g, 1.017mmol) 和四 (三苯基膦) 合钯 (0) (0.078g, 0.068mmol) 在 1,4- 二噁烷 (2.0ml) 和水 (0.667ml) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物溶于水中, 并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 N-[[7-(1- 苯并噻吩-3- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.056g, 0.137mmol, 40.6% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.95 (s, 1H), 11.65 (t, J = 5.4Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 7.1, 1.5Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 4.36 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 408 [M+H]⁺.

[0750] 57(b) N-[[7-(1- 苯并噻吩-3- 基)-6- 羟基-5- 喹喔啉基] 羰基] 甘氨酸

[0751] 向 N-[[7-(1-苯并噁吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.056g, 0.137mmol) 在乙醇 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[7-(1-苯并噁吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸 (0.026g, 0.069mmol, 49.9% 产率), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.23 (br. s., 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.9, 1.6Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.1, 1.8Hz, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 3.74 (d, J = 4.3Hz, 2H). MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

[0752] 实施例 58

[0753]



[0754] N-[(6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0755] 58(a) 6-(甲氧基)-3,7-二苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0756] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将 7-溴-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (实施例 15(a), 0.170g, 0.456mmol)、苯基硼酸 (0.056g, 0.456mmol)、碳酸钾 (0.189g, 1.367mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.105g, 0.091mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物溶于水, 用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-3,7-二苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.100g, 0.270mmol, 59.3% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 8.33-8.35 (m, 1H), 8.31 (t, J = 2.3Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.8Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.56 (s, 3H). MS (ES+) m/e 371 [M+H]⁺.

[0757] 58(b) 6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉甲酸

[0758] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-3,7-二苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.100g, 0.270mmol) 的二氯甲烷 (3.00mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (0.810mL, 0.810mmol) 处理过夜。将反应混合物用水处理, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉甲酸 (0.09g, 0.263mmol, 97% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.94 (br. s., 1H), 9.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H), 7.68-7.78 (m, 5H), 7.50-7.59 (m, 3H). MS (ES+) m/e 343 [M+H]⁺.

[0759] 58(c) N-[(6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

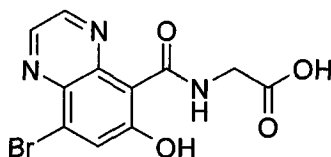
[0760] 将 6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉甲酸 (0.09g, 0.263mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.073g, 0.526mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.110mL, 0.789mmol) 和 PyBOP (0.150g, 0.289mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.093g, 0.218mmol, 83% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.05 (s, 1H), 11.74 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.5Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.62-7.67 (m, 3H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 1H), 4.48 (d, J = 5.3Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 428 [M+H]⁺。

[0761] 58(d) N-[(6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0762] 向 N-[(6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.093g, 0.218mmol) 在乙醇 (2.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-3,7-二苯基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (0.078g, 0.196mmol, 90% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.22 (s, 1H), 13.17 (br. s., 1H), 11.65 (t, J = 5.2Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.38-8.41 (m, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.8Hz, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.53 (tt, J = 7.1, 1.5Hz, 2H), 7.47 (tt, J = 7.3, 1.3Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 400 [M+H]⁺。

[0763] 实施例 59

[0764]



[0765] N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0766] 59(a) 8-溴-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0767] 向 100mL 圆底烧瓶中装入在甲醇 (25mL) 中的 2-氨基-4-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (实施例 41(d), 850mg, 2.79mmol), 得到黄色悬浮液。加入钯/碳 (29.7mg, 0.279mmol), 并将混合物在氢气球下氢化两小时, 然后过滤。加入乙二醛 (40% 的水溶液) (354mg, 2.79mmol)。将该反应回流两小时, 真空浓缩, 并通过快速色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 8-溴-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (60mg, 0.202mmol, 7.25% 产率), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.96 (d, J = 3.0Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.90 (s, 3H). MS (ES+) m/e 299 [M+H]⁺。

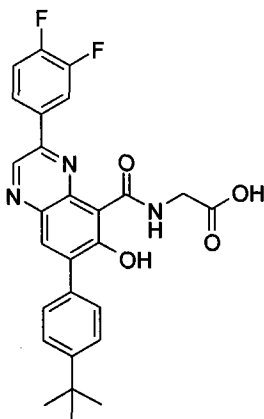
[0768] 59(b) N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0769] 向 25mL 圆底烧瓶中装入在二氯甲烷 (5mL) 中的三溴化硼 (50% 的甲苯溶液) (0.051mL, 0.269mmol), 得到黄色溶液。加入 8-溴-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.020g, 0.067mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜, 用冰水终止, 并用二氯甲烷萃取。将萃取物经 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将生成的黄色固体溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5.00mL) 中, 加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (10.33mg, 0.074mmol)、三乙胺 (0.028mL, 0.202mmol)

和 PyBOP (38.5mg, 0.074mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后真空浓缩。将生成的黄色油状物溶于甲醇 (5.00mL) 中, 并加入氢氧化钠 (6.0N 的水溶液) (0.011mL, 0.067mmol)。将该反应搅拌半小时, 并通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (7.0mg, 0.021mmol, 31.9% 产率), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.48 (br. s., 1H), 11.29 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.99 (q, J = 2.0Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 4.23 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 327 [M+H]⁺。

[0770] 实施例 60

[0771]

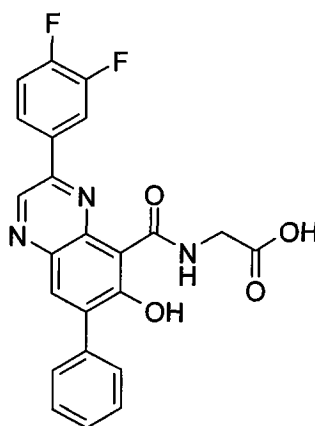


[0772] N-({3-(3,4-二氟苯基)-7-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[0773] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 向 N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.100g, 0.214mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 4-叔丁基苯基硼酸 (0.042g, 0.236mmol)、碳酸钾 (0.059g, 0.429mmol) 和四(三苯基膦)合钨 (0) (0.006g, 5.19 μmol), 随后于 120℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol) 处理。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-({3-(3,4-二氟苯基)-7-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基}羰基)甘氨酸 (0.093g, 0.189mmol, 88% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.2 (s, 1H), 13.2 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 11.7, 7.9, 2.1Hz, 1H), 8.20-8.27 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3Hz, 2H), 4.37 (d, J = 5.1Hz, 2H), 1.35 (s, 9H). MS (ES+) m/e 492 [M+H]⁺。

[0774] 实施例 61

[0775]

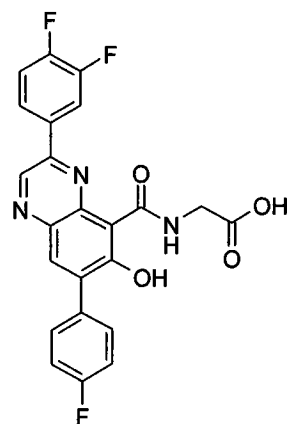


[0776] N-([3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-苯基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0777] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 向 N-([7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.100g, 0.214mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入苯基硼酸 (0.029g, 0.236mmol)、碳酸钾 (0.059g, 0.429mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.006g, 5.19 μmol), 随后于 120℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol) 处理。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-苯基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (0.085g, 0.195mmol, 91% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.2 (s, 1H), 13.2 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.46 (ddd, J = 11.7, 7.9, 1.9Hz, 1H), 8.21-8.27 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.8Hz, 2H), 7.65 (dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.2Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.1Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 436 [M+H]⁺.

[0778] 实施例 62

[0779]



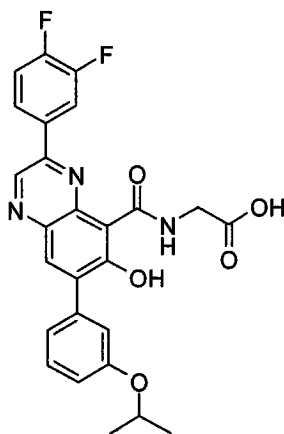
[0780] N-([3-(3,4-二氟苯基)-7-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0781] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 向 N-([7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.100g, 0.214mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 4-氟苯基硼酸 (0.033g, 0.236mmol)、碳酸钾 (0.059g, 0.429mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.006g, 5.19 μmol), 随后于 120℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释, 并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol) 处理。在环境温

度下搅拌 15 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[[3-(3,4-二氟苯基)-7-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (0.086g, 0.190mmol, 88% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3(s, 1H), 13.2(br. s., 1H), 11.4(t, J = 5.1Hz, 1H), 9.50(s, 1H), 8.46(ddd, J = 11.8, 7.9, 2.0Hz, 1H), 8.21-8.26(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.77(dt, J = 6.1, 2.8Hz, 2H), 7.65(dt, J = 10.3, 8.5Hz, 1H), 7.35(t, J = 9.0Hz, 2H), 4.37(d, J = 5.1Hz, 2H). MS(ES+)m/e 454[M+H]⁺.

[0782] 实施例 63

[0783]

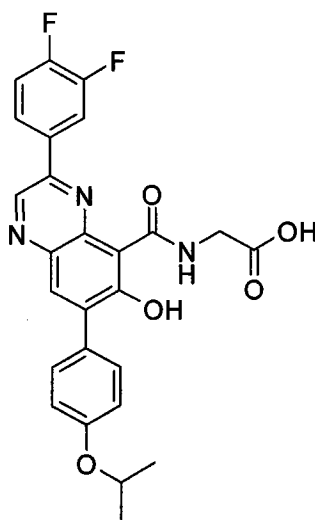


[0784] N-[(3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-{3-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0785] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.100g, 0.214mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 3-异丙氧基苯基硼酸 (0.042g, 0.236mmol)、碳酸钾 (0.059g, 0.429mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.006g, 5.19 μmol), 随后于 120℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释,并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol) 处理。在环境温度下搅拌 15 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[(3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-{3-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (0.080g, 0.162mmol, 76% 产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.2(s, 1H), 13.2(br. s., 1H), 11.4(t, J = 4.8Hz, 1H), 9.50(s, 1H), 8.46(ddd, J = 11.6, 7.8, 2.3Hz, 1H), 8.21-8.27(m, 1H), 8.18(s, 1H), 7.66(dt, J = 10.3, 8.5Hz, 1H), 7.40(t, J = 8.1Hz, 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.01(ddd, J = 8.3, 2.3, 1.0Hz, 1H), 4.70(qq, J = 6.1Hz, 1H), 4.37(d, J = 4.8Hz, 2H), 1.31(d, J = 6.1Hz, 6H). MS(ES+)m/e 494[M+H]⁺.

[0786] 实施例 64

[0787]

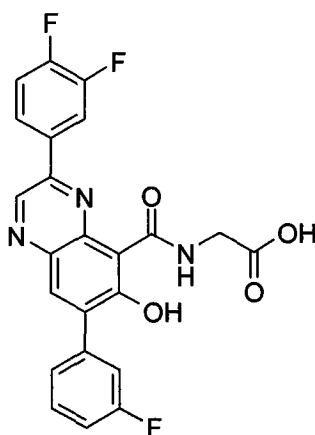


[0788] N-[(3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0789] 在 Biotage **Initiator**[®]微波合成器中,向 N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.100g, 0.214mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 4-异丙氧基苯基硼酸 (0.042g, 0.236mmol)、碳酸钾 (0.059g, 0.429mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.006g, 5.19 μmol), 随后于 120℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物用甲醇 (1.0mL) 稀释,并用 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol) 处理。在环境温度下搅拌 15 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[(3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (0.091g, 0.184mmol, 86% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.3 (s, 1H), 13.2 (br. s., 1H), 11.4 (t, J = 4.8Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.44 (ddd, J = 11.8, 7.8, 2.1Hz, 1H), 8.18-8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.64 (dt, J = 10.3, 8.4Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8Hz, 2H), 4.71 (qq, J = 6.1Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.8Hz, 2H), 1.32 (d, J = 6.1Hz, 6H). MS (ES+) m/e 494 [M+H]⁺.

[0790] 实施例 65

[0791]



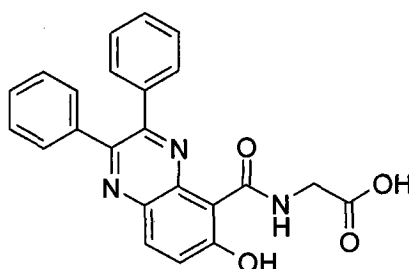
[0792] N-[[3-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0793] 在 Biotage **Initiator**[®]微波合成器中,向 N-[[7-溴-3-(3,4-二氟苯基)-6-羟基

基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸乙酯(0.100g,0.214mmol)在二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的悬浮液中加入3-氟苯基硼酸(0.033g,0.236mmol)、碳酸钾(0.059g,0.429mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.006g,5.19 μ mol),随后于120℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物用甲醇(1.0mL)稀释,并用1N氢氧化钠水溶液(0.500mL,0.500mmol)处理。在环境温度下搅拌15分钟后,将该反应用1N盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到N-{[3-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸(0.082g,0.181mmol,84%产率),为淡橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.2(t, J = 4.5Hz, 1H), 9.44(s, 1H), 8.53(ddd, J = 11.7, 7.9, 1.9Hz, 1H), 8.34-8.40(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.59(dt, J = 10.4, 8.6Hz, 1H), 7.51-7.56(m, 3H), 7.29(ddd, J = 11.9, 5.4, 3.4Hz, 1H), 4.15(d, J = 4.5Hz, 2H). MS(ES+) m/e 454[M+H]⁺。

[0794] 实施例 66

[0795]



[0796] N-[(6-羟基-2,3-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0797] 66(a) 6-(甲氧基)-2,3-二苯基-5-喹啉甲酸甲酯

[0798] 向2-氨基-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯(实施例1(b),0.500g,2.211mmol)的乙酸乙酯(10.0mL)溶液中加入10%钯/碳(0.235g,0.221mmol),随后抽空反应器,并用1大气压氢气吹扫。在环境温度下搅拌过夜后,将反应混合物通过Celite®过滤,并用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。在Biotage Initiator®微波合成器中,将生成的残余物溶于甲醇(2.0mL)中,用偶苯酰(0.500g,2.378mmol)处理,并于100℃加热20分钟。冷却后,将反应混合物过滤,用甲醇洗涤,并真空干燥,得到6-(甲氧基)-2,3-二苯基-5-喹啉甲酸甲酯(0.628g,1.695mmol,77%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.22(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.56(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.48-7.55(m, 4H), 7.28-7.38(m, 6H), 4.07(s, 3H), 4.07(s, 3H). MS(ES+) m/e 371[M+H]⁺。

[0799] 66(b) 6-羟基-2,3-二苯基-5-喹啉甲酸

[0800] 向6-(甲氧基)-2,3-二苯基-5-喹啉甲酸甲酯(0.628g,1.695mmol)的二氯甲烷(6.0mL)溶液中加入三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(6.00mL,6.00mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,用盐水稀释,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩,用乙酸乙酯研磨,过滤,并真空干燥,得到6-羟基-2,3-二苯基-5-喹啉甲酸(0.512g,1.496mmol,88%产率),为米色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.8(br. s., 1H), 12.7(br. s., 1H), 8.36(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.70(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.36-7.53(m, 10H). MS(ES+) m/e 343[M+H]⁺。

[0801] 66(c) N-[(6-羟基-2,3-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0802] 向6-羟基-2,3-二苯基-5-喹啉甲酸(0.506g,1.478mmol)和甘氨酸乙酯盐

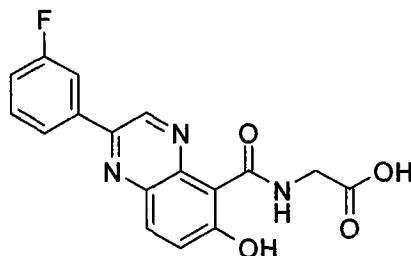
酸盐 (0.620g, 4.44mmol) 的二氯甲烷 (5.0mL) 溶液中加入三乙胺 (0.820mL, 5.88mmol) 和 PyBOP (1.15g, 2.210mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用盐水稀释, 并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (10-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 N-[(6-羟基-2,3-二苯基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.528g, 1.235mmol, 84% 产率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR 分析表明在 $\text{DMSO}-d_6$ 中为 ~1 : 1 比例的旋转异构体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.1 (s, 1H), 11.4 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 9.03 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.32-7.50 (m, 18H), 6.72 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 4.05 (dq, $J = 7.1, 1.5\text{Hz}$, 2H), 3.91 (d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 1.19 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.12 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0803] 66 (d) N-[(6-羟基-2,3-二苯基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸

[0804] 向 N-[(6-羟基-2,3-二苯基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.150g, 0.351mmol) 在甲醇 (1.0mL) 和四氢呋喃 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (0.500mL, 0.500mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-2,3-二苯基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸 (0.130g, 0.325mmol, 93% 产率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 15.3 (s, 1H), 13.1 (br. s., 1H), 11.4 (t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.45 (m, 6H), 4.28 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H). MS (ES+) m/e 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0805] 实施例 67

[0806]



[0807] N-[(2-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸

[0808] 67 (a) N-[(2-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯

[0809] 向 N-[(2-溴-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (实施例 5(a), 0.500g, 1.41mmol)、3-氟苯基硼酸 (0.237g, 1.69mmol) 和碳酸钾 (0.390g, 2.82mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.016g, 0.014mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。然后将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc (10mL) 和水 (20mL) 稀释, 并将水相用 EtOAc (10mL*3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.600g, 114.94% 产率, 粗产物), 为黄色固体, MS (ES+) m/e 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

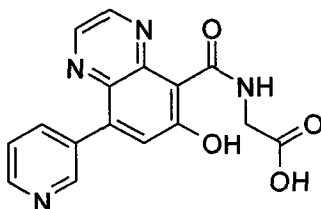
[0810] 67 (b) N-[(2-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸

[0811] 向 N-[(2-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基) 羰基] 甘氨酸乙酯 (0.600g,

1.62mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 8.0mL)、甲醇 (8.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 20 分钟,并用 1N 盐酸终止。将沉淀物过滤收集,用甲醇 (10.0mL) 和 EtOAc (15.0mL) 洗涤,真空干燥,得到标题化合物 (0.062g, 11.2% 产率),为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.26 (s, 1H, br), 12.92 (s, 1H, br), 11.31 (t, 1H, br, J = 5.1Hz), 9.50 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 9.3Hz), 8.13 (d, 1H, J = 7.8Hz), 8.08 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.37 (m, 1H), 4.25 (d, 2H, J = 5.7Hz). MS (ES+) m/e 342 [M+H]⁺.

[0812] 实施例 68

[0813]



[0814] N-([6-羟基-8-(3-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0815] 68(a) 8-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸

[0816] 向 100mL 圆底烧瓶中装入在二氯甲烷 (20mL) 中的 8-溴-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (实施例 59(a), 600mg, 2.019mmol), 得到黄色溶液。加入三溴化硼 (1.0M 的二氯甲烷溶液) (6.06mL, 6.06mmol)。将该反应在环境温度下搅拌过夜,并用水终止。收集沉淀物,用水洗涤,并真空干燥,得到 8-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸 (480mg, 1.784mmol, 88% 产率),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.66 (br. s., 1H), 9.03 (d, J = 2.3Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.3Hz, 1H), 8.06 (s, 1H). MS (ES+) m/e 269 [M+H]⁺.

[0817] 68(b) N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0818] 向 100mL 圆底烧瓶中装入在 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中的 8-溴-6-羟基-5-喹啉甲酸 (480mg, 1.784mmol)、三乙胺 (0.746mL, 5.35mmol)、甘氨酸乙酯盐酸盐 (498mg, 3.57mmol), 得到黄色溶液。加入 PyBOP (1021mg, 1.962mmol)。将该反应在环境温度下搅拌 2 小时,并真空浓缩。将沉淀物收集,用水和乙酸乙酯洗涤,并在高真空下干燥,得到 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (350mg, 0.988mmol, 55.4% 产率),为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.34 (s, 1H), 11.32 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.99 (d, J = 5.1Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 4.30 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.17 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 356 [M+H]⁺.

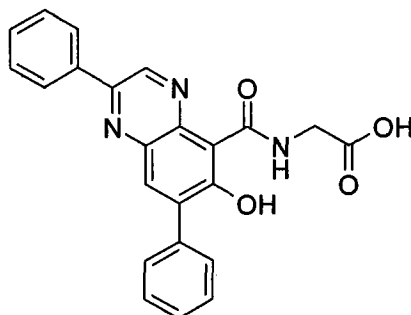
[0819] 68(c) N-([6-羟基-8-(3-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0820] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.000mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、3-吡啶基硼酸 (15.27mg, 0.124mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0) (3.26mg, 2.82 μ mol) 和碳酸钾 (31.2mg, 0.226mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120°C 加热 30 分钟,并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.452mL, 0.452mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时,并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化,得到 N-([6-羟基-8-(3-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (20mg, 0.046mmol, 40.4% 产率),为黄色固

体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.44(s, 1H), 12.93(br. s., 1H), 11.45(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.01(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 8.93(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.76(d, J = 4.0Hz, 1H), 8.32(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.72(d, J = 2.8Hz, 1H), 4.27(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+) m/e 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0821] 实施例 69

[0822]



[0823] N-[(6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉基)羧基]甘氨酸

[0824] 69(a) 7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0825] 向 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (1.22g, 3.90mmol) 的溶液中加入磷酰氯 (3.0ml, 32.2mmol)。加热回流 2 小时后, 将反应混合物小心地用冰水处理。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空浓缩, 得到 7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.897g, 2.435mmol, 62.5% 产率), 为淡灰色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.04(s, 1H), 8.57(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.97(s, 3H). MS(ES+) m/e 331/333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0826] 69(b) 6-(甲氧基)-2,7-二苯基-5-喹啉甲酸甲酯

[0827] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.255g, 0.769mmol)、苯基硼酸 (0.206g, 1.692mmol)、碳酸钾 (0.319g, 2.307mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.027g, 0.023mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟, 并然后在常规加热下于 106℃ 加热两天。冷却后, 将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-2,7-二苯基-5-喹啉甲酸甲酯 (0.266g, 0.718mmol, 93% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.60(s, 1H), 8.34(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.32(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.74(t, J = 1.8Hz, 1H), 7.70-7.73(m, 1H), 7.53-7.66(m, 5H), 7.47-7.53(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.54(s, 3H). MS(ES+) m/e 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0828] 69(c) 6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉甲酸

[0829] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-2,7-二苯基-5-喹啉甲酸甲酯 (0.266g, 0.718mmol) 的二氯甲烷 (3.0mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.154mL, 2.154mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止, 并分离各层。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将生成的固体用乙醚洗涤, 并真空干燥, 得到 6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉甲酸 (0.201g, 0.587mmol, 82% 产率), 为橙色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.25(br. s., 1H), 9.62(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.31(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.29(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.76(t, J = 1.8Hz, 1H), 7.73-7.75(m, 1H), 7.57-7.66(m, 3H),

7.46-7.58(m, 3H). MS(ES+)m/e 343[M+H]⁺.

[0830] 69(d) N-[(6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

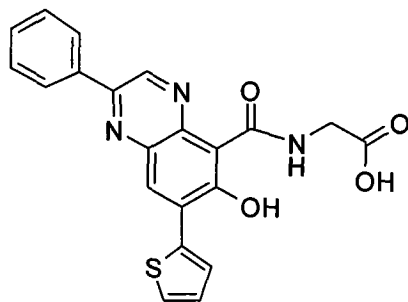
[0831] 将 6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉甲酸 (0.201g, 0.587mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.164g, 1.174mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.250mL, 1.794mmol) 和 PyBOP (0.336g, 0.646mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.206g, 0.482mmol, 82% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.00(s, 1H), 11.64(t, J = 5.7Hz, 1H), 9.55(s, 1H), 8.34(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.32(d, J = 1.3Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 7.74(t, J = 1.8Hz, 1H), 7.73(t, J = 1.4Hz, 1H), 7.56-7.65(m, 3H), 7.47-7.56(m, 3H), 4.39(d, J = 5.6Hz, 2H), 4.20(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.26(t, J = 7.1Hz, 3H). MS(ES+)m/e 428[M+H]⁺.

[0832] 69(e) N-[(6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0833] 向 N-[(6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.206g, 0.482mmol) 在乙醇 (3.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (3.00mL, 3.00mmol)。在环境温度下搅拌过夜后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-2,7-二苯基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (0.134g, 0.336mmol, 69.6% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.09(s, 1H), 12.98(br. s., 1H), 11.57(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.51(s, 1H), 8.31(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.29(br. s., 1H), 8.17(s, 1H), 7.73(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.0Hz, 1H), 7.56-7.64(m, 3H), 7.45-7.55(m, 3H), 4.29(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+)m/e 400[M+H]⁺.

[0834] 实施例 70

[0835]



[0836] N-[(6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0837] 70(a) 6-(甲氧基)-2-氧代-7-(2-噻吩基)-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[0838] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 向 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (1.23g, 3.93mmol) 的 1,4-二噁烷 (5.0mL) 溶液中加入三丁基(2-噻吩基)甲锡烷 (1.466g, 3.93mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.272g, 0.236mmol), 随后于 150℃ 加热 40 分钟。冷却后, 将反应混合物通过 celite 过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将获得的残余物通过快速柱色谱法 (50-70% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-2-氧代-7-(2-噻吩基)-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (1.17g, 3.70mmol, 94% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.50(br. s., 1H), 8.18(s, 1H), 7.78(dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.63(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.24(dd, J = 5.2, 3.7Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 3.65(s, 3H). MS(ES+)m/e 317[M+H]⁺.

[0839] 70(b) 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0840] 向 6-(甲氧基)-2-氧代-7-(2-噻吩基)-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (1.17g, 3.70mmol) 的溶液中加入磷酰氯 (3.0mL, 32.2mmol)。加热回流 3 小时后, 将反应混合物小心地用冰水处理。将生成的深色沉淀物过滤, 并用水洗涤。将母液用乙酸乙酯萃取几次, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。将生成的深色浆料通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.379g, 1.132mmol, 30.6% 产率), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 3.8, 1.3Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (ES+) m/e 335 [M+H]⁺。

[0841] 70(c) 6-(甲氧基)-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0842] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.220g, 0.657mmol) 在二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的悬浮液中加入苯基硼酸 (0.080g, 0.657mmol)、碳酸钾 (0.272g, 1.971mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.023g, 0.020mmol), 随后于 120°C 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物倒入水中, 用乙酸乙酯萃取三次, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.245g, 0.651mmol, 99% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 3.7, 1.1Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (ES+) m/e 377 [M+H]⁺。

[0843] 70(d) 6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸

[0844] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.245g, 0.651mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.60mL, 2.60mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸 (0.176g, 0.505mmol, 78% 产率), 为深橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.78 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.27 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.17 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.55-7.67 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H). MS (ES+) m/e 349 [M+H]⁺。

[0845] 70(e) N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[0846] 将 6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸 (0.176g, 0.505mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.141g, 1.010mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.211mL, 1.516mmol) 和 PyBOP (0.289g, 0.556mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 用乙酸乙酯萃取三次, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。当出现沉淀物时, 将深紫色残余物倒入水中。将该沉淀物过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.08g, 0.185mmol, 36.5% 产率), 为深红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.66 (t, J = 5.7Hz, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35 (br. s., 1H), 8.33 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 3.9, 1.1Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.1, 1.3Hz, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 5.3, 3.8Hz, 1H), 4.40 (d, J

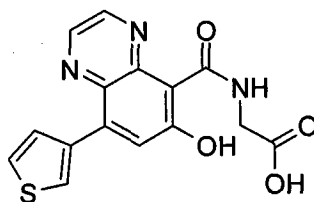
= 5.3Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 434 [M+H]⁺.

[0847] 70(f) N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0848] 向 N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.08g, 0.185mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (0.185mL, 0.185mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[6-羟基-2-苯基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (0.024g, 0.059mmol, 32.1% 产率), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.01 (br. s., 1H), 9.51 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (t, J = 1.8Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.3Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 3.8, 1.3Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 406 [M+H]⁺.

[0849] 实施例 71

[0850]

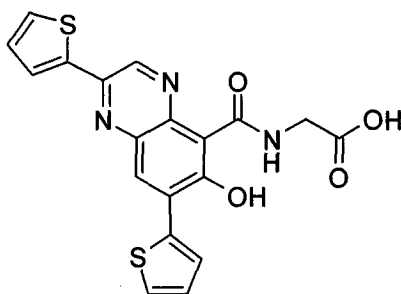


[0851] N-[[6-羟基-8-(3-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0852] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 将 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (20mg, 0.056mmol)、3-噻吩基硼酸 (7.22mg, 0.056mmol)、碳酸钾 (14.19mg, 0.103mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (2.97mg, 2.57 μmol) 在 1,4-二噁烷 (3mL) 和水 (1.000mL) 中的溶液于 120℃ 加热 30 分钟。将该反应用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.205mL, 0.205mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-[[6-羟基-8-(3-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (9.0mg, 0.020mmol, 39.5% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.36 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 11.44 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 5.1, 3.0Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 330 [M+H]⁺.

[0853] 实施例 72

[0854]



[0855] N-[(6-羟基-2,7-二(2-噻吩基)-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0856] 72(a) 6-(甲氧基)-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉甲酸甲酯

[0857] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.264g, 0.796mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入三丁基(2-噻吩基)甲锡烷 (0.654g, 1.752mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.028g, 0.024mmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物通过 celite 过滤,用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将获得的残余物通过快速柱色谱法 (0-40% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 6-(甲氧基)-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.280g, 0.732mmol, 92% 产率), 为淡黄褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.89 (dd, J = .9, 1.1Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.2, 3.7Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 3H). MS (ES+) m/e 383 [M+H]⁺.

[0858] 72(b) 6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉甲酸

[0859] 在室温下,将 6-(甲氧基)-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.280g, 0.732mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.2mL, 2.200mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止,并分离各层。将水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。将生成的固体用乙醚洗涤,并真空干燥,得到 6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉甲酸 (0.180g, 0.508mmol, 69.4% 产率), 为红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.05 (br. s., 1H), 9.49 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 3.8, 1.3Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.1, 1.3Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.3, 3.8Hz, 1H). MS (ES+) m/e 355 [M+H]⁺.

[0860] 72(c) N-[(6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0861] 将 6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉甲酸 (0.180g, 0.508mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.142g, 1.016mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.212mL, 1.524mmol) 和 PyBOP (0.291g, 0.559mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,并真空干燥,得到 N-[(6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.170g, 0.387mmol, 76% 产率), 为深橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.60 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.39 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 440 [M+H]⁺.

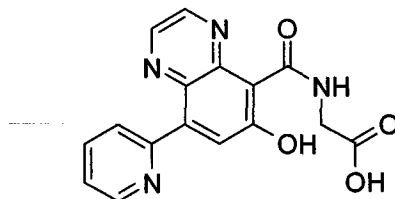
[0862] 72(d) N-[(6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0863] 向 N-[(6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.170g, 0.387mmol) 在乙醇 (5.0mL) 中的悬浮液中加入氢氧化钠 (1N 的水溶液) (3.00ml, 3.00mmol)。在环境温度下搅拌过夜后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[(6-羟基-2,7-二-2-噻吩基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (0.118g, 0.287mmol, 74.1% 产率), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.02 (br. s., 1H), 11.52 (t, J = 5.4Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 3.7, 1.1Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.78 (dd, J =

5. 1, 1. 0Hz, 1H), 7. 29(dd, J = 5. 1, 3. 8Hz, 1H), 7. 24(dd, J = 5. 3, 3. 8Hz, 1H), 4. 29(d, J = 5. 6Hz, 2H). MS(ES+)m/e 412[M+H]⁺.

[0864] 实施例 73

[0865]

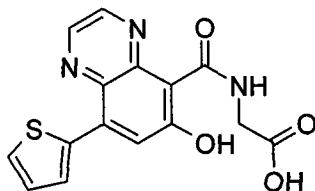


[0866] N-([6-羟基-8-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0867] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (4. 0ml) 中的 2-(三丁基甲锡烷基) 吡啶 (22. 87mg, 0. 062mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (3. 26mg, 2. 82 μmol) 和 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (20mg, 0. 056mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 150℃ 加热 60 分钟, 并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1. 0N 的水溶液) (0. 452ml, 0. 452mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5ml 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0. 1% TFA 的水溶液和 0. 1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-([6-羟基-8-(2-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (10mg, 0. 023mmol, 40. 4% 产率), 为黄色固体。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15. 36(br. s., 1H), 11. 46(t, J = 5. 4Hz, 1H), 9. 01(d, J = 1. 8Hz, 1H), 8. 94(d, J = 1. 5Hz, 1H), 8. 81(d, J = 4. 5Hz, 1H), 8. 09-8. 16(m, 1H), 8. 04(t, J = 7. 7Hz, 1H), 7. 86(s, 1H), 7. 58(d, J = 5. 3Hz, 1H), 4. 27(d, J = 5. 6Hz, 2H). MS(ES+)m/e 325[M+H]⁺

[0868] 实施例 74

[0869]



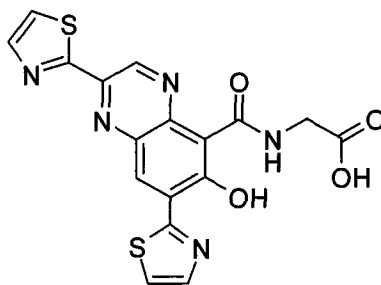
[0870] N-([6-羟基-8-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0871] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3. 0mL) 和水 (1. 0ml) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (实施例 68(b), 20mg, 0. 056mmol)、2-噻吩基硼酸 (7. 95mg, 0. 062mmol) 和碳酸钾 (15. 61mg, 0. 113mmol), 得到黄色悬浮液。加入四(三苯基膦)合钯(0) (6. 53mg, 5. 65 μmol)。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1. 0N 的水溶液) (0. 226ml, 0. 226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5ml 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0. 1% TFA 的水溶液和 0. 1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-([6-羟基-8-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (5mg, 0. 011mmol, 19. 97% 产率), 为黄色固体。1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15. 40(br. s., 1H), 11. 35(t, J = 5. 3Hz, 1H), 8. 88-9. 16(m, 2H), 8. 16(d, J = 3. 8Hz, 1H), 8. 04(s, 1H), 7. 87(dd, J = 5. 1, 1. 0Hz, 1H), 7. 25(dd, J = 5. 1, 3. 8Hz, 1H), 4. 21(d, J = 5. 6Hz, 2H).

MS (ES+) m/e 330 [M+H]⁺

[0872] 实施例 75

[0873]



[0874] N-[(6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0875] 75(a) 6-(甲氧基)-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉甲酸甲酯

[0876] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.330g, 0.995mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5mL) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.819g, 2.190mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.035g, 0.030mmol), 随后于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物通过 celite 过滤,用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将生成的固体通过快速柱色谱法 (20-60% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 6-(甲氧基)-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉甲酸甲酯 (0.227g, 0.590mmol, 59.3% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.17 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 3H). MS (ES+) m/e 385 [M+H]⁺.

[0877] 75(b) 6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉甲酸

[0878] 在室温下,将 6-(甲氧基)-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉甲酸甲酯 (0.227g, 0.590mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.0mL, 2.000mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止,并过滤。将该固体用水洗涤,并真空干燥,得到 6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉甲酸 (0.170g, 0.477mmol, 81% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.19 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.16 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.8Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.0Hz, 1H). MS (ES+) m/e 357 [M+H]⁺.

[0879] 75(c) N-[(6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0880] 将 6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉甲酸 (0.170g, 0.477mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.133g, 0.954mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.199mL, 1.431mmol) 和 PyBOP (0.273g, 0.525mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,并真空干燥,得到 N-[(6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.116g, 0.263mmol, 55.1% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.32-11.66 (m, 1H), 9.62 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.18 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.39 (d, J = 6.6Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 442 [M+H]⁺.

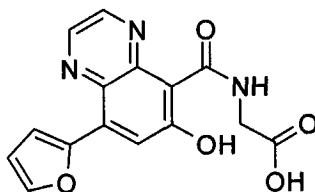
[0881] 75(d) N-[(6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0882] 向 N-[(6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

(0.116g, 0.263mmol) 在乙醇 (3.00ml) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (3.00ml, 3.00mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[(6-羟基-2,7-二-1,3-噻唑-2-基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (0.109g, 0.264mmol, 100% 产率), 为亮橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.60 (br. s., 1H), 9.06 (br. s., 1H), 8.18 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.06 (d, J = 3.3Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.3Hz, 2H). MS (ES+) m/e 414 [M+H]⁺.

[0883] 实施例 76

[0884]

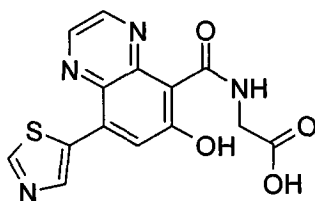


[0885] N-[(8-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0886] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.000mL) 中的 2-呋喃基硼酸 (7.58mg, 0.068mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (3.26mg, 2.82 μmol)、碳酸钾 (15.61mg, 0.113mmol) 和 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (20mg, 0.056mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.056mL, 0.056mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-[(8-(2-呋喃基)-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (5.5mg, 0.018mmol, 31.1% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.36 (s, 1H), 12.91 (s, 1H), 11.37 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.81-9.11 (m, 2H), 7.99 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.89 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 3.4, 1.9Hz, 1H), 4.24 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 314 [M+H]⁺.

[0887] 实施例 77

[0888]



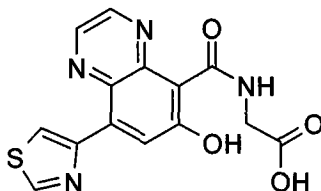
[0889] N-[(6-羟基-8-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[0890] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (13.05mg, 0.011mmol) 和 5-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (42.3mg, 0.113mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 150℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.113mL, 0.113mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的沉淀收集, 用水洗涤, 并在高真空下干燥, 得到 N-[(6-羟基-8-(1,3-噻唑-5-基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸 (26mg, 0.071mmol,

62.8%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.38(s, 1H), 12.93(br. s., 1H), 11.36(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.31(s, 1H), 9.03(d, J = 2.0Hz, 1H), 9.00(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.20(s, 1H), 4.25(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+) m/e 331 [M+H]⁺

[0891] 实施例 78

[0892]

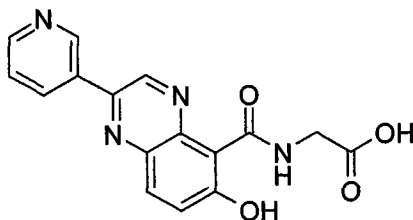


[0893] N-[(6-羟基-8-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[0894] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、4-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (46.5mg, 0.124mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (13.05mg, 0.011mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 150℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.113mL, 0.113mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的沉淀收集, 用水洗涤, 并在高真空下干燥, 得到 N-[(6-羟基-8-(1,3-噻唑-4-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸 (26mg, 0.071mmol, 62.8%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.33(s, 1H), 12.93(br. s., 1H), 11.42(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.32(d, J = 2.0Hz, 1H), 9.09(d, J = 2.0Hz, 1H), 9.02(s, 2H), 8.29(s, 1H), 4.25(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES+) m/e 331 [M+H]⁺

[0895] 实施例 79

[0896]



[0897] N-[(6-羟基-2-(3-吡啶基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[0898] 79(a) N-[(6-羟基-2-(3-吡啶基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸乙酯

[0899] 向 N-[(2-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (实施例 5(a), 0.500g, 1.41mmol)、吡啶-3-基硼酸 (0.208g, 1.69mmol) 和碳酸钾 (0.390g, 2.82mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.016g, 0.014mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc (10.0mL) 和水 (20.0mL) 稀释, 并将水相用 EtOAc 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.650g, 130.5%产率, 粗产物), 为黄色固体, MS(ES+) m/e 353 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

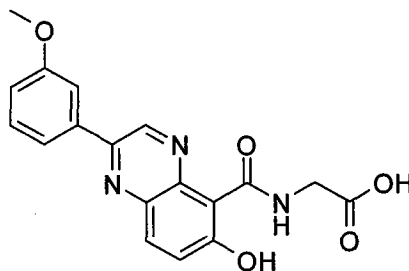
[0900] 79(b) N-[(6-羟基-2-(3-吡啶基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[0901] 向上述粗的酯 (0.650g, 1.85mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 8.0mL)、甲醇 (10.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 20 分钟, 并用 1N 盐酸终止。

将沉淀物过滤收集,用 DMSO(15.0mL) 和 DMF(5.0mL) 重结晶,得到纯的 2-(6-羟基-2-(吡啶-3-基)喹啉-5-甲酰氨基)乙酸(0.093g, 15.6%产率),为黄色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.32(s, 1H, br), 12.94(s, 1H, br), 11.35(t, 1H, br, J = 5.4Hz), 9.60(d, 1H, J = 3.0Hz), 9.47(s, 1H), 8.75(m, 1H), 8.65(m, 1H), 8.26(m, 1H), 7.61(m, 2H), 4.28(d, 2H, J = 5.4Hz). MS (ES+)m/e 325[M+H]⁺。

[0902] 实施例 80

[0903]



[0904] N-({6-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[0905] 80(a) N-({6-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸乙酯

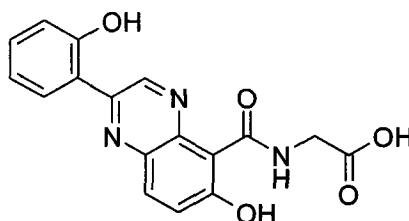
[0906] 向实施例 5(a) 的化合物(0.500g, 1.41mmol)、3-甲氧基苯基硼酸(0.257g, 1.69mmol) 和碳酸钾(0.390g, 2.82mmol) 在 1,4-二噁烷(2.5mL) 和水(1.5mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.032g, 0.028mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc(10.0mL) 和水(20.0mL) 稀释, 并将水相用 EtOAc(10.0mL*3) 萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄), 并真空浓缩, 得到标题化合物(0.421g, 78.3%产率), 为褐色固体, MS (ES+)m/e 382[M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[0907] 80(b) N-({6-羟基-2-[3-(甲氧基)苯基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[0908] 向上述粗的酯(0.42[g, 1.02mmol) 中加入氢氧化钠水溶液(1N, 6.0mL) 和四氢呋喃(8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物(0.295g, 75.6%产率), 为淡黄色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.24(s, 1H, br), 12.94(s, 1H, br), 11.39(t, 1H, br, J = 7.2Hz), 9.54(s, 1H), 8.23(d, 1H, J = 12.4Hz), 7.87(d, 1H, J = 8.4Hz), 7.84(d, 1H, J = 2.4Hz), 7.57(d, 1H, J = 12.8Hz), 7.51(t, 1H, J = 10.4Hz), 7.13(m, 1H), 4.27(d, 2H, J = 6.8Hz), 3.89(s, 1H). MS (ES+)m/e 354[M+H]⁺。

[0909] 实施例 81

[0910]



[0911] N-({6-羟基-2-(2-羟基苯基)-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[0912] 81(a) N-([6-羟基-2-(2-羟基苯基)-5-喹喔啉基]羧基)甘氨酸乙酯

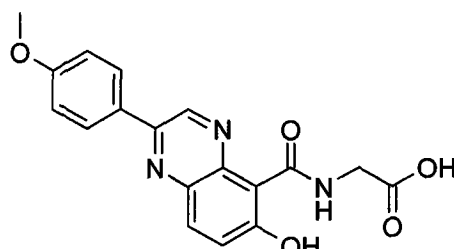
[0913] 向 N-[(2-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羧基]甘氨酸乙酯 (0.500g, 1.41mmol)、2-羟基苯基硼酸 (0.233g, 1.69mmol) 和碳酸钾 (0.390g, 2.82mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.5mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.032g, 0.028mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc (10.0mL) 和水 (20.0mL) 稀释, 并将水相用 EtOAc (10.0mL*3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.376g, 72.6% 产率), 为褐色固体, MS (ES+) m/e 368 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[0914] 81(b) N-([6-羟基-2-(2-羟基苯基)-5-喹喔啉基]羧基)甘氨酸

[0915] 向上述粗的酯 (0.376g, 1.02mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (0.261g, 75.2% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.20 (s, 1H, br), 12.91 (s, 1H, br), 11.38 (t, 2H, br, J = 8Hz), 9.62 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 12.4Hz), 8.10 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 12.4Hz), 7.40 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 4.26 (d, 2H, J = 7.2Hz). MS (ES+) m/e 340 [M+H]⁺。

[0916] 实施例 82

[0917]

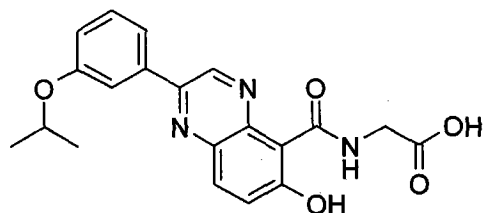


[0918] N-([6-羟基-2-[4-(甲氧基)苯基]-5-喹喔啉基]羧基)甘氨酸

[0919] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、4-甲氧基苯基硼酸 (0.154g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 加入四氢呋喃 (6.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇 (15.0mL) 洗涤, 得到标题化合物 (0.281g, 94.1% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.15 (s, 1H, br), 12.93 (s, 1H, br), 11.39 (t, 1H, J = 5.4Hz), 9.49 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.19 (d, 1H, J = 9.3Hz), 7.55 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.15 (m, 2H), 4.27 (d, 2H, J = 5.7Hz), 3.86 (s, 3H). MS (ES+) m/e 354 [M+H]⁺。

[0920] 实施例 83

[0921]



[0922] N-[(6-羟基-2-{3-[(1-甲基乙氧基)苯基]-5-喹啉基)羰基}甘氨酸

[0923] 83(a) N-[(6-羟基-2-{3-[(1-甲基乙氧基)苯基]-5-喹啉基)羰基}甘氨酸乙酯

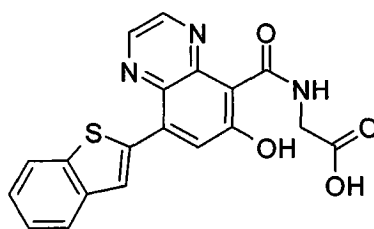
[0924] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3-异丙氧基苯基硼酸 (0.183g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc (10.0mL) 和水 (20.0mL) 稀释, 并将水相用 EtOAc (10.0mL X3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.183g, 52.7% 产率), 为褐色固体, MS (ES+) m/e 410 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[0925] 83(b) N-[(6-羟基-2-{3-[(1-甲基乙氧基)苯基]-5-喹啉基)羰基}甘氨酸

[0926] 向上述粗的酯 (0.183g, 0.45mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过 Pre-HPLC 纯化, 得到标题化合物 (0.067g, 39.4% 产率), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.24 (s, 1H, br), 12.96 (s, 1H, br), 11.38 (t, 1H, br, J = 8Hz), 9.52 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 12.4Hz), 7.83 (m, 2H), 7.56 (d, 1H, J = 12.8Hz), 7.48 (t, 1H, J = 10Hz), 7.11 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.26 (d, 1H, J = 7.2Hz), 1.33 (d, 6H). MS (ES+) m/e 382 [M+H]⁺。

[0927] 实施例 84

[0928]



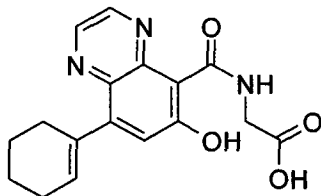
[0929] N-[(8-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0930] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、1-苯并噻吩-2-基(三丁基)甲锡烷 (47.8mg, 0.113mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (13.05mg, 0.011mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 150℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的沉淀收集, 用水洗涤, 并在高真空下干燥, 得到 N-[(8-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (28mg, 0.074mmol,

65.3%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 15.28(br. s., 1H), 12.97(br. s., 1H), 11.33(t, J = 5.4Hz, 1H), 9.08(s, 2H), 8.54(s, 1H), 8.22(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.16(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.60(dd, J = 15.2, 1.3Hz, 1H), 7.52(t, J = 7.1Hz, 1H), 4.25(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES⁺)m/e 381[M+H]⁺

[0931] 实施例 85

[0932]

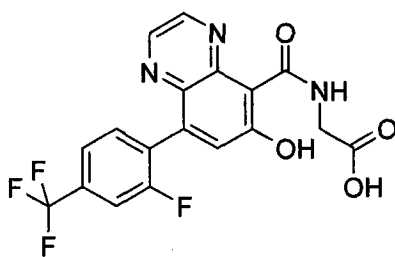


[0933] N-([8-(1-环己烯-1-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0934] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (6.53mg, 5.65 μmol)、2-(1-环己烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊环 (23.50mg, 0.113mmol) 和碳酸钾 (31.2mg, 0.226mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的沉淀收集, 用水、二氯甲烷洗涤, 并干燥, 得到 N-([8-(1-环己烯-1-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (28mg, 0.086mmol, 76% 产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 15.30(s, 1H), 12.90(br. s., 1H), 11.39(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.92(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.89(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 6.01(ddd, J = 3.5, 2.0, 1.8Hz, 1H), 4.23(d, J = 5.8Hz, 2H), 2.53-2.57(m, 2H), 2.16-2.27(m, 1H), 1.64-1.81(m, 4H). MS(ES⁺)m/e 328[M+H]⁺

[0935] 实施例 86

[0936]



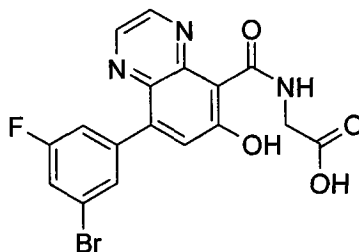
[0937] N-([8-(2-氟-4-(三氟甲基)苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0938] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (13.05mg, 0.011mmol)、碳酸钾 (46.8mg, 0.339mmol) 和 [2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (25.8mg, 0.124mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 60 分钟, 然后冷却, 并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA

的乙腈溶液)纯化,得到 N-{{[6-羟基-8-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸 (5mg, 0.011mmol, 19.97%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 15.11(br. s., 1H), 11.67(t, J = 4.8Hz, 1H), 8.81(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.76(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.57-7.65(m, 2H), 7.47-7.55(m, 2H), 4.44(d, J = 5.3Hz, 2H). MS(ES+) m/e 410[M+H]⁺

[0939] 实施例 87

[0940]

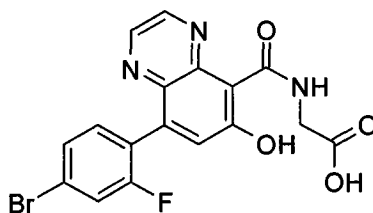


[0941] N-{{[8-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0942] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、(3-溴-5-氟苯基)硼酸 (24.71mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (13.05mg, 0.011mmol) 和碳酸钾 (31.2mg, 0.226mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 60 分钟, 然后冷却, 并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1N 的水溶液) (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-{{[8-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸 (34mg, 0.060mmol, 53.5%产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.40(s, 1H), 12.96(br. s., 1H), 11.45(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.99(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.93(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.70(dt, J = 8.5, 2.1Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.61(dd, J = 9.6, 1.3Hz, 1H), 4.26(d, J = 5.8Hz, 2H). MS(ES+) m/e 420[M+H]⁺

[0943] 实施例 88

[0944]



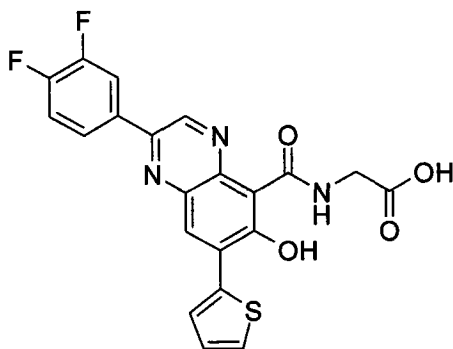
[0945] N-{{[8-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[0946] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯(0) (13.05mg, 0.011mmol)、(4-溴-2-氟苯基)硼酸 (24.71mg, 0.113mmol) 和碳酸钾 (31.2mg, 0.226mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得

到 N-[[8-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (8.5mg, 0.016mmol, 14.09% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.64 (br. s., 1H), 8.78 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.72 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (ddd, J = 14.9, 8.6, 1.8Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.7Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 420 [M+H]⁺

[0947] 实施例 89

[0948]



[0949] N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[0950] 89(a) 2-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯

[0951] 向 2-氯-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯 (实施例 70(b), 0.180g, 0.538mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.00mL) 和水 (1.000mL) 中的溶液中加入 3,4-二氟苯基) 硼酸 (0.093g, 0.591mmol)、碳酸钾 (0.223g, 1.613mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.019g, 0.016mmol), 随后在油浴中于 105℃ 加热过夜。冷却后, 将反应混合物通过 celite 过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的残余物用水洗涤, 并真空干燥, 得到 2-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.187g, 0.453mmol, 84% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.57 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34-8.45 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 3.7, 1.1Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.67-7.76 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ES+) m/e 413 [M+H]⁺.

[0952] 89(b) 2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸

[0953] 在室温下, 将 2-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.187g, 0.453mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.267mL, 2.267mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止, 过滤, 并用更多的水洗涤。将该固体真空干燥, 得到 2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸 (0.119g, 0.310mmol, 68.3% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.48 (br. s., 1H), 9.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26-8.38 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.66-7.78 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H). MS (ES+) m/e 385 [M+H]⁺.

[0954] 89(c) N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[0955] 将 2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸 (0.119g, 0.310mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.086g, 0.619mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.129mL, 0.929mmol) 和 PyBOP (0.177g, 0.341mmol) 处理。将反应

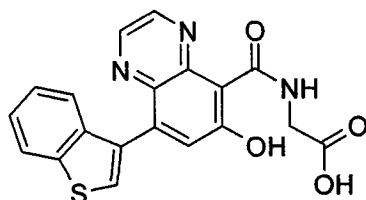
混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将油状残余物倒入水中,过滤,并真空干燥,得到 N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.121g, 0.258mmol, 83% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.61 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34-8.48 (m, 1H), 8.16-8.30 (m, 1H), 8.08 (dd, J = 3.7, 0.9Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 5.2, 1.1Hz, 1H), 7.63-7.77 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.40 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 470 [M+H]⁺.

[0956] 89(d) N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0957] 向 N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.121g, 0.258mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.00mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸 (0.03g, 0.068mmol, 26.4% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.53 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31-8.45 (m, 1H), 8.17-8.25 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.62-7.74 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 5.2, 3.7Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 442 [M+H]⁺.

[0958] 实施例 90

[0959]

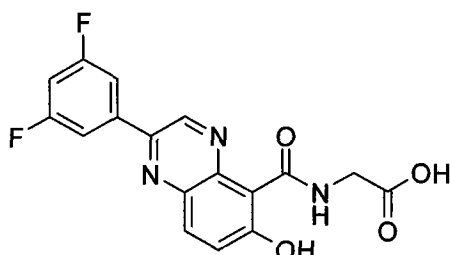


[0960] N-[[8-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[0961] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯 (0) (6.53mg, 5.65 μmol)、1-苯并噻吩-3-基硼酸 (20.11mg, 0.113mmol) 和碳酸钾 (31.2mg, 0.226mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 60 分钟, 然后冷却, 并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将沉淀物收集, 用水和二氯甲烷洗涤, 并干燥, 得到 N-[[8-(1-苯并噻吩-3-基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸 (32mg, 0.084mmol, 74.7% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.43 (s, 1H), 12.94 (br. s., 1H), 11.49 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.27-7.36 (m, 1H), 4.28 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

[0962] 实施例 91

[0963]

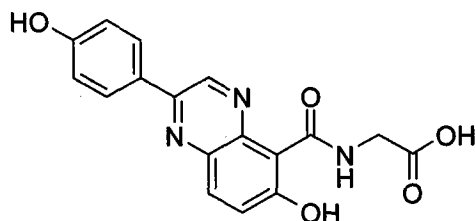


[0964] N-([2-(3,5-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0965] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3,5-二氟苯基硼酸 (0.160g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 加入四氢呋喃 (6.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC 纯化, 得到标题化合物 (0.141g, 46.5% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.36 (s, 1H, br), 12.97 (s, 1H, br), 11.33 (t, 1H, J = 5.1Hz), 9.61 (s, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 9.6Hz), 8.07 (d, 2H, J = 6.6Hz), 7.60 (d, 1H, J = 9.3Hz), 7.47 (t, 1H, J = 9.0Hz), 4.29 (d, 2H, J = 5.4Hz). MS (ES+) m/e 360 [M+H]⁺。

[0966] 实施例 92

[0967]

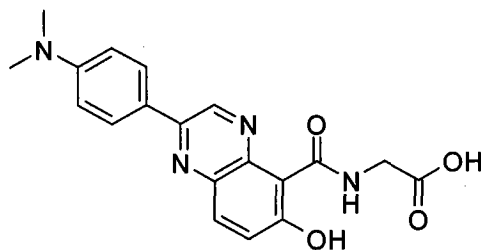


[0968] N-([6-羟基-2-(4-羟基苯基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0969] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、4-羟基苯基硼酸 (0.151g, 1.11mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇洗涤, 得到标题化合物 (0.200g, 63.0% 产率), 为绿色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.11 (s, 1H, br), 12.92 (s, 1H, br), 11.38 (t, 1H, J = 5.4Hz), 10.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.51 (d, 1H, J = 9.0Hz), 6.95 (d, 2H, J = 8.4Hz), 4.25 (d, 2H, J = 5.4Hz). MS (ES+) m/e 370 [M+H]⁺。

[0970] 实施例 93

[0971]

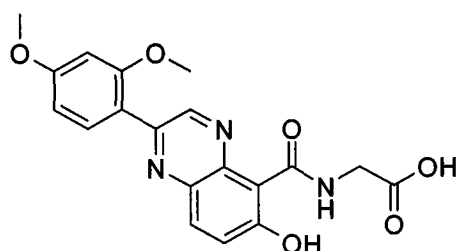


[0972] N-((2-[[4-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0973] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、4-二甲基氨基苯基硼酸 (0.167g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 将该混合物用盐水和 EtOAc 稀释, 并用 EtOAc 萃取两次。将萃取物真空蒸发, 得到粗的酯。将四氢呋喃 (15.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL) 加入到该化合物中。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.226g, 72.9% 产率), 为淡红色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.30 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.08 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 9.6Hz), 6.83 (d, 2H, J = 9.0Hz), 3.98 (d, 2H, J = 5.1Hz), 3.00 (s, 6H). MS (ES⁺) m/e 367 [M+H]⁺.

[0974] 实施例 94

[0975]

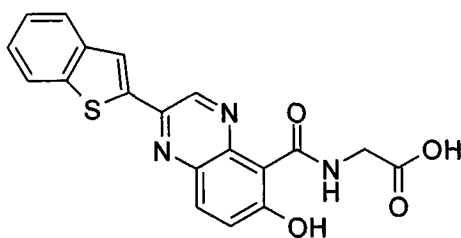


[0976] N-((2-[[2,4-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0977] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2,4-二甲氧基苯基硼酸 (0.185g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 加入四氢呋喃 (6.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇 (10.0mL) 洗涤, 得到标题化合物 (0.062g, 19.1% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.17 (s, 1H, br), 12.87 (s, 1H, br), 11.42 (t, 1H, J = 5.7Hz), 9.34 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.89 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.53 (d, 1H, J = 9.6Hz), 6.77 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.1Hz), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H). MS (ES⁺) m/e 384 [M+H]⁺.

[0978] 实施例 95

[0979]

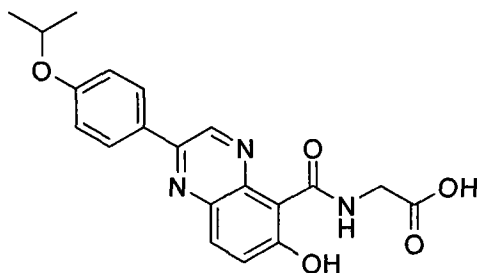


[0980] N-[(2-(1-苯并噻吩-2-基)-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0981] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、1-苯并噻吩-2-基硼酸 (0.181g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈/水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.278g, 86.7% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.98 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.91 (t, 1H, J = 2.7Hz), 7.43 (m, 3H), 3.73 (d, 2H, J = 3.9Hz). MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺。

[0982] 实施例 96

[0983]



[0984] N-[(6-羟基-2-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0985] 96(a) N-[(6-羟基-2-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯

[0986] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、4-异丙氧基苯基硼酸 (0.183g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc (10.0mL) 和水 (20.0mL) 稀释, 并用 EtOAc (10.0mL X3) 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 并真空浓缩, 得到标题化合物 (0.256g, 73.8% 产率), 为黄色固体, MS (ES+) m/e 410 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

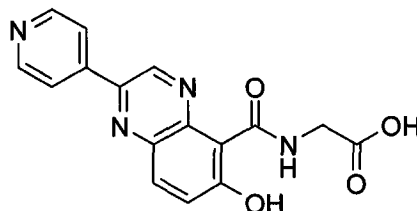
[0987] 96(b) N-[(6-羟基-2-{4-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[0988] 向上述酯 (0.256g, 0.63mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈/水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.161g, 67.6% 产率), 为亮黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm

15.15 (s, 1H, br), 12.92 (s, 1H, br), 11.39 (t, 1H, br, $J = 6.3\text{Hz}$), 9.48 (s, 1H), 8.21 (m, 3H), 7.54 (d, 1H, $J = 9.9\text{Hz}$), 7.11 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.26 (d, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 1.32 (d, 6H, $J = 6.3\text{Hz}$). MS (ES+) m/e 382 $[M+H]^+$.

[0989] 实施例 97

[0990]

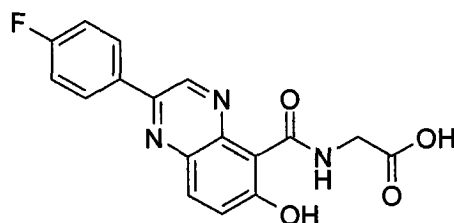


[0991] N-([6-羟基-2-(4-吡啶基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0992] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.500g, 1.41mmol)、吡啶-4-基硼酸 (0.268g, 2.19mmol) 和碳酸钾 (0.392g, 2.84mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.033g, 0.028mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 将该混合物用盐水和 EtOAc 稀释, 并将有机相用 EtOAc 萃取两次, 真空干燥, 得到中间体 2-(6-羟基-2-(吡啶-4-基)喹啉-5-甲酰氨基)乙酸乙酯, 并将四氢呋喃 (15.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL) 加入到该化合物中。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈/水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.070g, 14.0% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.41 (s, 1H, br), 12.89 (s, 1H, br), 11.36 (t, 1H, $J = 5.2\text{Hz}$), 9.62 (s, 1H), 8.80 (d, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.28 (m, 3H), 7.62 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 4.27 (d, 2H, $J = 5.7\text{Hz}$). MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

[0993] 实施例 98

[0994]



[0995] N-([2-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0996] 98(a) N-([2-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

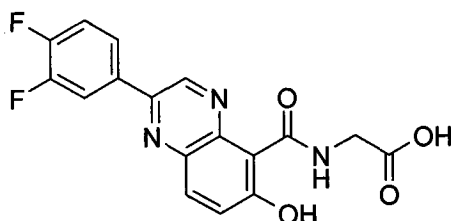
[0997] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、4-氟苯基硼酸 (0.142g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将该混合物用 EtOAc (10.0mL) 稀释, 并真空浓缩。将生成的固体溶于四氢呋喃中, 并浓缩, 得到标题化合物 (0.313g, 100.0% 产率, 粗产物), 为黄色固体, MS (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[0998] 98(b) N-([2-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[0999] 向上述粗的酯 (0.313g, 0.85mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗的产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.161g, 55.7% 产率), 为灰色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.24 (s, 1H, br), 12.94 (s, 1H, br), 11.37 (t, 1H, J = 5.1Hz), 9.53 (s, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.22 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.58 (d, 1H, J = 9.3Hz), 7.43 (t, 2H, J = 9.0Hz), 4.26 (d, 2H, J = 5.4Hz). MS (ES+) m/e 342 [M+H]⁺。

[1000] 实施例 99

[1001]

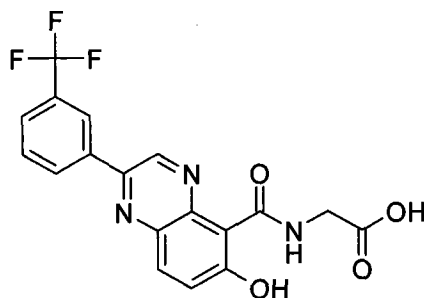


[1002] N-([2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1003] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3,4-二氟苯基硼酸 (0.160g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120°C 加热 30 分钟, 冷却后, 将该混合物用盐水和 EtOAc 稀释, 并将有机相用 EtOAc 萃取两次, 真空干燥, 并通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到中间体酯。将四氢呋喃 (15.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL) 加入到该化合物中。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.138g, 75.0% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.84 (s, 1H), 12.92 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.27 (m, 3H), 7.56 (m, 2H), 4.27 (s, 2H). MS (ES+) m/e 330 [M+H]⁺。

[1004] 实施例 100

[1005]



[1006] N-([6-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1007] 100(a) N-([6-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[1008] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3-(三氟甲基)苯基硼酸 (0.193g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反

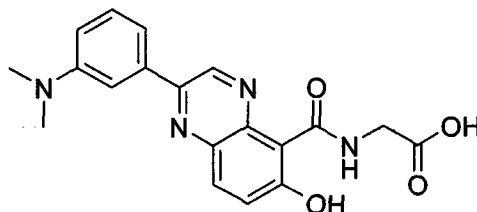
应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物过滤, 并通过用四氢呋喃洗涤。将有机相真空浓缩, 得到标题化合物 (0.257g, 72.4% 产率), 为黄色固体, MS (ES⁺) m/e 420 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1009] 100(b) N-({6-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[1010] 向上述粗的酯 (0.257g, 0.61mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.106g, 44.2% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.32 (s, 1H, br), 12.96 (s, 1H, br), 11.37 (t, 1H, br, J = 5.7Hz), 9.65 (s, 1H), 8.62 (d, 2H, J = 6.0Hz), 8.28 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.92 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.84 (m, 1H), 7.60 (d, 1H, J = 9.6Hz), 4.28 (d, 2H, J = 5.7Hz). MS (ES⁺) m/e 392 [M+H]⁺。

[1011] 实施例 101

[1012]

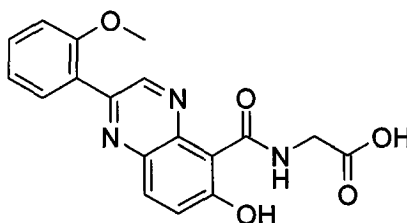


[1013] N-({2-[3-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[1014] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3-(二甲基氨基)苯基硼酸 (0.168g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过用甲醇 (20.0mL) 洗涤, 得到标题化合物 (0.158g, 51.0% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.20 (s, 1H, br), 12.92 (s, 1H, br), 11.41 (t, 1H, J = 4.8Hz), 9.50 (s, 1H), 7.55 (d, 3H, J = 9.3Hz), 7.39 (t, 1H, J = 8.1Hz), 6.92 (m, 1H), 4.26 (d, 2H, J = 5.1Hz), 3.02 (s, 6H). MS (ES⁺) m/e 367 [M+H]⁺。

[1015] 实施例 102

[1016]



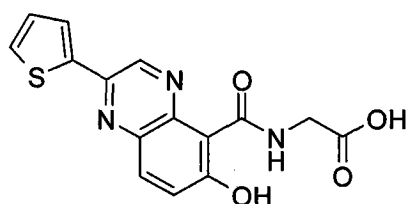
[1017] N-({6-羟基-2-[2-(甲氧基)苯基]-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[1018] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2-甲氧基苯基硼酸 (0.154g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (4.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合

物中加入四(三苯基膦)合钯(0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃(5.0mL)、甲醇(5.0mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(8.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化, 得到标题化合物(0.050g, 16.8%产率), 为黄色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.24(s, 1H, br), 11.41(t, 1H, J = 5.4Hz), 9.35(s, 1H), 8.22(d, 1H, J = 9.6Hz), 7.88(d, 1H, J = 6.3Hz), 7.54(t, 2H, J = 9.0Hz), 7.15(m, 2H), 4.26(d, 2H, J = 5.4Hz), 3.92(s, 3H). MS(ES+) m/e 354[M+H]⁺。

[1019] 实施例 103

[1020]

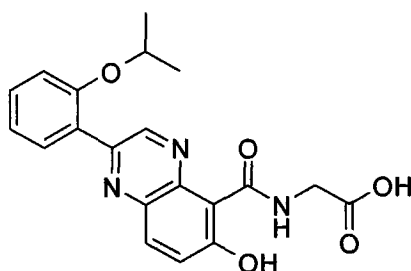


[1021] N-[(6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[1022] 向实施例 5(a) 的化合物(0.300g, 0.85mmol)、噻吩-2-基硼酸(0.130g, 1.02mmol)和碳酸钾(0.235g, 1.70mmol)在 1,4-二噁烷(2.0mL)和水(1.0mL)中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 冷却后, 将该混合物用盐水和 EtOAc 稀释, 并将有机相用 EtOAc 萃取两次, 真空干燥, 得到中间体酯。将四氢呋喃(15.0mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(10.0mL)加入到该化合物中。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化, 得到标题化合物(0.060g, 21.8%产率), 为黄色固体。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.60(s, 1H), 11.12(s, 1H), 9.37(s, 1H), 7.99(m, 2H), 7.73(s, 1H), 7.28(m, 2H), 3.88(s, 2H). MS(ES+) m/e 330[M+H]⁺。

[1023] 实施例 104

[1024]



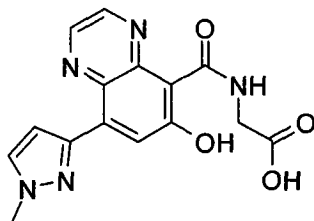
[1025] N-[(6-羟基-2-{2-[(1-甲基乙基)氧基]苯基}-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[1026] 向实施例 5(a) 的化合物(0.300g, 0.85mmol)、2-异丙氧基苯基硼酸(0.183g, 1.02mmol)和碳酸钾(0.234g, 1.69mmol)在 1,4-二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃(5.0mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(8.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混

合物用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化,得到标题化合物(0.163g,50.5%产率),为黄色固体。 ^1H NMR(300MHz,DMSO- d_6) δ ppm 15.23(s,1H, br),12.90(s,1H, br),11.41(t,1H, $J = 6.0\text{Hz}$),9.39(s,1H),7.88(m,1H),7.52(m,2H),7.27(d,1H, $J = 8.7\text{Hz}$),7.15(t,1H, $J = 7.5\text{Hz}$),4.80(m,1H),4.26(d,2H, $J = 6.0\text{Hz}$),1.33(s,3H),1.31(s,3H). MS(ES+) m/e 382[M+H] $^+$ 。

[1027] 实施例 105

[1028]

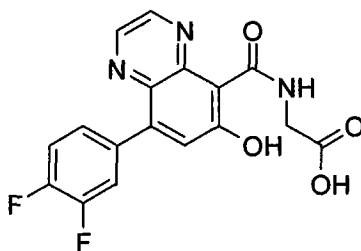


[1029] N-([6-羟基-8-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-噁唑啉基]羰基)甘氨酸

[1030] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-噁唑啉基)羰基]甘氨酸乙酯(40mg,0.113mmol)、四(三苯基磷)合钨(0)(6.53mg,5.65 μmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂戊环-2-基)-1H-吡唑(25.8mg,0.124mmol)和碳酸钾(31.2mg,0.226mmol),得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 60 分钟,然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠(1.0N 的水溶液)(0.226mL,0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时,并用 5mL 盐酸(1N 的水溶液)终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC(YMC 75X30mm 柱,0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液)纯化,得到 N-([6-羟基-8-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-噁唑啉基]羰基)甘氨酸(13mg,0.029mmol,26.1%产率),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 15.32(br. s.,1H),11.38(t, $J = 5.3\text{Hz}$,1H),8.95(d, $J = 4.5\text{Hz}$,2H),8.74(s,1H),8.35(s,1H),7.79(s,1H),4.23(d, $J = 5.6\text{Hz}$,2H),3.95(s,3H). MS(ES+) m/e 328[M+H] $^+$

[1031] 实施例 106

[1032]



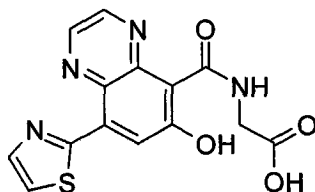
[1033] N-([8-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噁唑啉基]羰基)甘氨酸

[1034] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-噁唑啉基)羰基]甘氨酸乙酯(40mg,0.113mmol)、四(三苯基磷)合钨(0)(6.53mg,5.65 μmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(19.62mg,0.124mmol)和碳酸钾(31.2mg,0.226mmol),得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 60 分钟,然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠(1.0N 的水溶液)(0.113mL,0.113mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时,并用 5mL 盐酸(1N 的水溶液)终止。将

生成的溶液通过制备型 HPLC(YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-[[8-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (10mg, 0.021mmol, 18.71% 产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.40(s, 1H), 12.93(br. s., 1H), 11.45(t, J = 5.7Hz, 1H), 8.99(d, J = 1.8Hz, 1H), 8.93(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.83(dd, J = 10.5, 8.2Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.54-7.62(m, 2H), 4.26(d, J = 5.8Hz, 2H). MS(ES⁺) m/e 360 [M+H]⁺

[1035] 实施例 107

[1036]

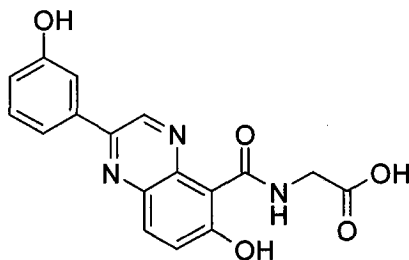


[1037] N-[[6-羟基-8-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[1038] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的 N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (85mg, 0.226mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (19.58mg, 0.017mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 150℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.113mL, 0.113mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1.0N 的水溶液) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC(YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 N-[[6-羟基-8-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (8.0mg, 0.018mmol, 15.94% 产率), 为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.33(br. s., 1H), 12.81(br. s., 1H), 11.35(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.08(d, J = 1.8Hz, 2H), 8.40(s, 1H), 8.16(d, J = 3.3Hz, 1H), 8.09(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.13(br. s., 2H), 4.25(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES⁺) m/e 331 [M+H]⁺。

[1039] 实施例 108

[1040]



[1041] N-[[6-羟基-2-(3-羟基苯基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[1042] 108(a) N-[[6-羟基-2-(3-羟基苯基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[1043] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3-羟基苯基硼酸 (0.140g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物过滤, 并通过用四氢呋喃洗涤。将有机相真空浓缩, 得到标题化合物 (0.251g, 80.7% 产率), 为褐色

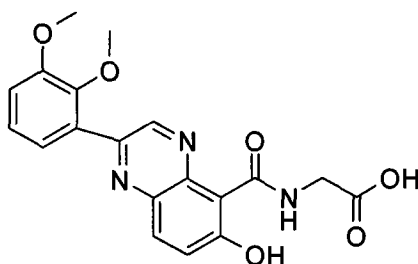
固体, MS (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1044] 108(b) N-([6-羟基-2-(3-羟基苯基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1045] 向上述粗的酯 (0.251g, 0.68mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈/水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.227g, 97.8% 产率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.25 (s, 1H, br), 11.40 (t, 1H, br, $J = 4.8$ Hz), 9.46 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.73 (m, 2H), 7.58 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.41 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.96 (m, 1H), 4.28 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz). MS (ES+) m/e 340 $[M+H]^+$ 。

[1046] 实施例 109

[1047]

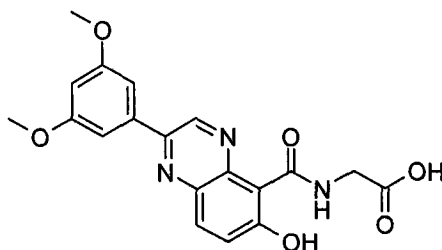


[1048] N-([2-(2,3-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1049] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2,3-二甲氧基苯基硼酸 (0.201g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过用甲醇 (20.0mL) 洗涤, 得到标题化合物 (0.221g, 68.1% 产率), 为绿色固体。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.27 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 11.38 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 9.26 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.42 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 3.90 (s, 3H), 3.74 (s, 3H). MS (ES+) m/e 384 $[M+H]^+$ 。

[1050] 实施例 110

[1051]



[1052] N-([2-(3,5-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1053] 110(a) N-([2-(3,5-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[1054] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3,5-二甲氧基苯基硼酸 (0.185g,

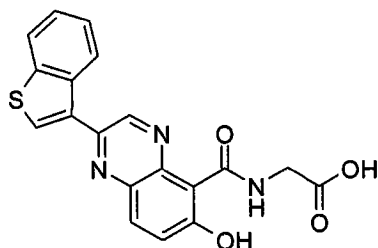
1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.5mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物过滤, 并用四氢呋喃洗涤。将混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.323g, 92.8% 产率), 为褐色固体, MS(ES+) m/e 412 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1055] 110(b) N-({2-[3,5-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[1056] 向上述粗的酯 (0.323g, 0.79mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.165g, 54.8% 产率), 为灰白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.25 (s, 1H, br), 12.97 (s, 1H, br), 11.39 (t, 1H, br, J = 5.4Hz), 9.54 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J = 9.3Hz), 7.56 (d, 1H, J = 9.3Hz), 7.44 (m, 2H), 6.68 (m, 1H), 4.27 (d, 2H, J = 5.4Hz). MS(ES+) m/e 384 [M+H]⁺。

[1057] 实施例 111

[1058]

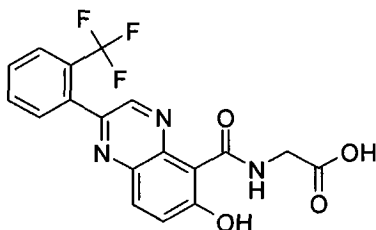


[1059] N-({2-[1-苯并噻吩-3-基]-6-羟基-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[1060] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、苯并[b]噻吩-3-基硼酸 (0.181g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用甲醇 (25.0mL) 洗涤, 得到标题化合物 (0.162g, 50.5% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.20 (s, 1H), 12.98 (s, 1H), 11.40 (t, 1H, J = 5.4Hz), 9.54 (s, 1H), 9.04 (d, 1H, J = 8.7Hz), 8.87 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 9.0Hz), 8.14 (t, 1H, J = 7.2Hz), 7.54 (m, 3H), 4.28 (d, 2H, J = 5.4Hz). MS(ES+) m/e 380 [M+H]⁺。

[1061] 实施例 112

[1062]



[1063] N-({6-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[1064] 112(a) N-({6-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基}羧基)甘氨酸乙酯

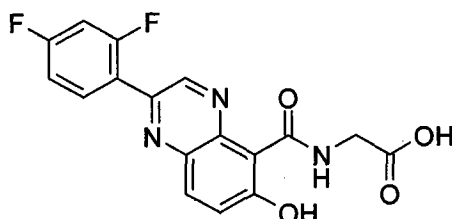
[1065] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2-(三氟甲基)苯基硼酸 (0.193g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物过滤, 并通过用四氢呋喃洗涤。将有机相真空浓缩, 得到标题化合物 (0.265g, 74.6% 产率), 为绿色固体, MS(ES⁺)m/e 420[M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1066] 112(b) N-({6-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-5-喹啉基}羧基)甘氨酸

[1067] 向上述粗的酯 (0.265g, 0.63mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈/水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.137g, 55.5% 产率), 为白色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.39 (s, 1H, br), 12.94 (s, 1H, br), 11.32 (t, 1H, br, J = 5.7Hz), 9.08 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.99 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.63 (d, 1H, J = 9.9Hz), 4.26 (d, 2H, J = 5.4Hz). MS(ES⁺)m/e 392[M+H]⁺。

[1068] 实施例 113

[1069]

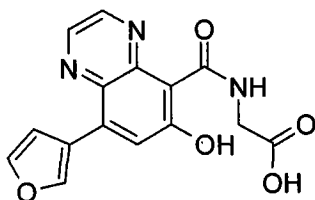


[1070] N-([2-(2,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羧基)甘氨酸

[1071] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2,4-二氟苯基硼酸 (0.160g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈/水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.160g, 52.6% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.36 (s, 1H), 12.94 (s, 1H), 11.34 (t, 1H, J = 5.7Hz), 9.28 (d, 1H, J = 3.3Hz), 8.24 (d, 1H, J = 9.6Hz), 8.16 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.25 (d, 2H, J = 5.7Hz). MS(ES⁺)m/e 360[M+H]⁺。

[1072] 实施例 114

[1073]

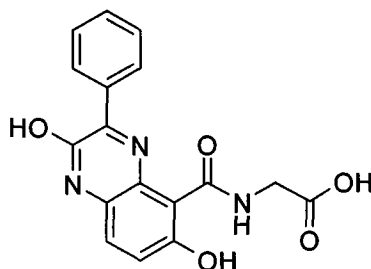


[1074] N-([8-(3-呋喃基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1075] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的 N-[8-溴-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钨(0) (13.05mg, 0.011mmol)、3-呋喃基硼酸 (13.90mg, 0.124mmol) 和碳酸钾 (31.2mg, 0.226mmol), 得到黄色悬浮液。将该混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 60 分钟, 然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时, 并用 5mL 盐酸 (1N 的水溶液) 终止。将沉淀物收集, 用水和二氯甲烷洗涤, 并干燥, 得到 N-([8-(3-呋喃基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (25mg, 0.080mmol, 70.7% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.36 (s, 1H), 12.89 (br. s., 1H), 11.40 (t, J = 5.4Hz, 1H), 8.97 (d, J = 9.1Hz, 2H), 8.84 (s, 1H), 7.86 (t, J = 1.6Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.24 (d, J = 5.6Hz, 3H). MS (ES+) m/e 314 [M+H]⁺.

[1076] 实施例 115

[1077]



[1078] N-([6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1079] 115(a) 6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1080] 向 2-氨基-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (实施例 1(b), 4.0g, 17.68mmol) 的乙酸乙酯 (25mL) 溶液中加入 10% 钯/碳 (0.941g, 0.884mmol), 随后抽空反应器, 并用 50psi 的氢气吹扫。在 Parr 振荡器中氢化过夜后, 将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤, 并真空浓缩。将生成的残余物溶于乙腈 (25.00mL) 中, 用氧代(苯基)乙酸乙酯 (3.47g, 19.45mmol) 处理, 并在室温下搅拌过夜。将生成的固体过滤, 并真空干燥, 得到 6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (2.21g, 7.12mmol, 40.3% 产率), 为亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.58 (br. s., 1H), 8.30 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.45 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.1Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H). MS (ES+) m/e 311 [M+H]⁺.

[1081] 115(b) 6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸

[1082] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (0.120g, 0.387mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.934mL, 1.934mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸

(0.08g, 0.283mmol, 73.3%产率), 为橙色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.79(s, 1H), 11.24(s, 1H), 8.25(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.60(m, 3H), 7.44(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H). MS(ES+) m/e 283[M+H] $^+$ 。

[1083] 115(c) N-[(6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯

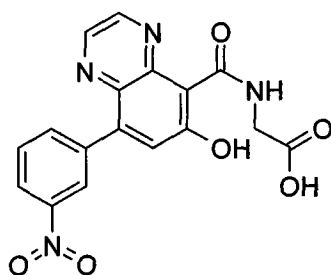
[1084] 将6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸(0.08g, 0.283mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.079g, 0.567mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL)溶液用三乙胺(0.119mL, 0.850mmol)和PyBOP(0.162g, 0.312mmol)处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,并真空干燥。将生成的固体通过快速柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到N-[(6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(0.076g, 0.207mmol, 73.0%产率),为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.72(s, 1H), 12.86(br. s., 1H), 11.06(t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.29(s, 1H), 8.27(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.69(m, 4H), 7.27(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 4.33(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 4.16(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 1.19(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H). MS(ES+) m/e 368[M+H] $^+$ 。

[1085] 115(d) N-[(6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[1086] 向N-[(6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(0.076g, 0.207mmol)在乙醇(2.0mL)中的悬浮液中加入1N氢氧化钠水溶液(3.00mL, 3.00mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,将该反应用1N盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥。将残余物使用C-18反相柱(0-100%乙腈的水溶液)纯化,得到N-[(6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸(0.038g, 0.112mmol, 54.1%产率),为深黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.90(s, 1H), 12.94(s, 1H), 10.99(t, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.29(s, 1H), 8.27(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.61(m, 4H), 7.24(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 4.24(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 2H). MS(ES+) m/e 340[M+H] $^+$ 。

[1087] 实施例 116

[1088]



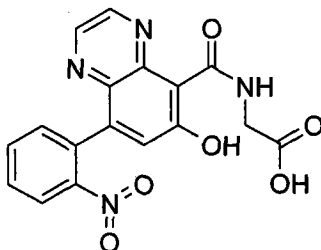
[1089] N-[(6-羟基-8-(3-硝基苯基)-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸

[1090] 向10mL微波管形瓶中装入在1,4-二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的N-[(8-溴-6-羟基-5-喹喔啉基)羰基]甘氨酸乙酯(40mg, 0.113mmol)、四(三苯基膦)合钯(0)(13.05mg, 0.011mmol)、(3-硝基苯基)硼酸(20.74mg, 0.124mmol)和碳酸钾(31.2mg, 0.226mmol),得到黄色悬浮液。将该混合物在Biotage Initiator[®]微波合成器中于120℃加热60分钟,然后冷却并用甲醇稀释。加入氢氧化钠(1.0N的水溶液)(0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时,并用5mL盐酸(1N的水溶液)终止。将沉淀物收集,用水和二氯甲烷洗涤,并干燥,得到N-[(6-羟基-8-(3-硝基苯基)-5-喹

啶基]羧基}甘氨酸(26mg,0.071mmol,62.5%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.44(br. s., 1H), 12.97(br. s., 1H), 11.45(t, J = 5.6Hz, 1H), 9.00(d, J = 1.5Hz, 1H), 8.92(d, J = 1.3Hz, 1H), 8.54(s, 1H), 8.36(dd, J = 8.1, 2.3Hz, 1H), 8.16(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.83(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 4.27(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES⁺)m/e 369[M+H]⁺.

[1091] 实施例 117

[1092]

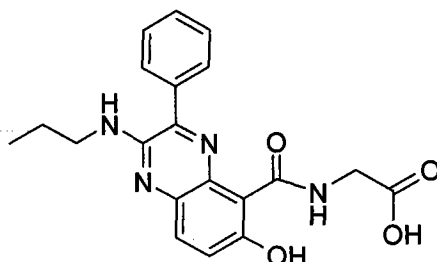


[1093] N-([6-羟基-8-(2-硝基苯基)-5-喹啉基]羧基}甘氨酸

[1094] 向10mL微波管形瓶中装入在1,4-二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的N-[(8-溴-6-羟基-5-喹啉基)羧基]甘氨酸乙酯(40mg,0.113mmol)、四(三苯基磷)合钨(0)(13.05mg,0.011mmol)、(2-硝基苯基)硼酸(20.74mg,0.124mmol)和碳酸钾(31.2mg,0.226mmol),得到黄色悬浮液。将该混合物在Biotage Initiator[®]微波合成器中于120℃加热60分钟,然后冷却,并用甲醇稀释。加入氢氧化钠(1.0N的水溶液)(0.226mL, 0.226mmol)。将该反应在环境温度下搅拌半小时,并用5mL盐酸(1N的水溶液)终止。将沉淀物收集,用水和二氯甲烷洗涤,并干燥,得到N-([6-羟基-8-(2-硝基苯基)-5-喹啉基]羧基}甘氨酸(18mg,0.049mmol,43.3%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.49(s, 1H), 12.93(br. s., 1H), 11.37(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.95(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.73(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.21(d, J = 1.0Hz, 1H), 7.91(t, J = 6.9Hz, 1H), 7.79(dd, J = 15.5, 1.4Hz, 1H), 7.72(dd, J = 7.6, 1.3Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 4.27(d, J = 5.6Hz, 2H). MS(ES⁺)m/e 369[M+H]⁺.

[1095] 实施例 118

[1096]



[1097] N-([6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹啉基]羧基}甘氨酸

[1098] 118(a) 2-氯-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹啉甲酸甲酯

[1099] 向6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯(0.320g, 1.031mmol)的溶液中加入磷酰氯(3.00mL, 32.2mmol)。加热回流4小时后,将反应混合物小心地用冰水处理。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空浓缩,得到2-氯-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹啉甲酸甲酯(0.225g,0.684mmol,66.4%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 8.22(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.92(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.76-7.85(m, 2H), 7.51-7.60(m, 3H), 4.03(s, 3H), 3.86(s, 3H). MS(ES+) m/e 329/331 $[M+H]^+$.

[1100] 118(b) 6-(甲氧基)-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1101] 将 2-氯-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.225g, 0.684mmol)、正丙基胺 (1.0ml, 12.01mmol) 和三乙胺 (0.286ml, 2.053mmol) 的四氢呋喃 (3.0ml) 中的溶液在油浴中于 100℃ 加热过夜, 冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.160g, 0.455mmol, 66.5% 产率), 为橙色油状物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.66-7.74(m, 2H), 7.70(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.53-7.59(m, 3H), 6.57(t, J = 5.6Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.82(s, 3H), 3.34-3.41(m, 2H), 1.52-1.82(m, 2H), 0.91(t, J = 7.5Hz, 3H). MS(ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

[1102] 118(c) 6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉甲酸

[1103] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.160g, 0.455mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.3mL, 2.300mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉甲酸 (0.108g, 0.334mmol, 73.4% 产率), 为红色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.22(br. s., 1H), 7.88(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.60-7.68(m, 3H), 7.40(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.95(t, J = 5.6Hz, 1H), 3.26-3.47(m, 2H), 1.50-1.72(m, 2H), 0.92(t, J = 7.5Hz, 3H). MS(ES+) m/e 324 $[M+H]^+$.

[1104] 118(d) N-{[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸乙酯

[1105] 将 6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉甲酸 (0.108g, 0.334mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.093g, 0.668mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.140mL, 1.002mmol) 和 PyBOP (0.195g, 0.375mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥, 得到 N-{[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸乙酯 (0.085g, 0.208mmol, 62.3% 产率), 为橙色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.20(s, 1H), 11.35(t, J = 5.4Hz, 1H), 7.87(dd, J = 3.3, 1.0Hz, 1H), 7.86(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.77(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.58(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.57-7.62(m, 2H), 7.28(d, J = 9.1Hz, 1H), 6.70(t, J = 5.6Hz, 1H), 4.27(d, J = 5.4Hz, 2H), 4.12(q, J = 7.2Hz, 2H), 3.34-3.41(m, 2H), 1.55-1.71(m, 2H), 1.17(t, J = 7.1Hz, 3H), 0.92(t, J = 7.3Hz, 3H). MS(ES+) m/e 409 $[M+H]^+$.

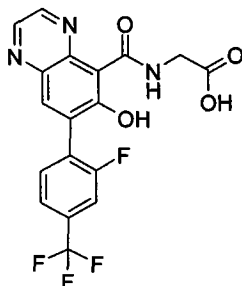
[1106] 118(e) N-{[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸

[1107] 向 N-{[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸乙酯 (0.085g, 0.208mmol) 在乙醇 (2.0ml) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应应用 1N 盐酸水溶液终止, 并使用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 N-{[6-羟基-3-苯基-2-(丙基氨基)-5-喹喔啉基]羧基}甘氨酸 (0.079g, 0.208mmol, 100% 产率), 为亮黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 14.34(br. s., 1H), 11.26(t, J = 5.3Hz, 1H), 7.87(dd, J = 6.6, 3.0Hz, 2H), 7.77(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.54-7.62(m, 3H), 7.28(d, J =

9.1Hz, 1H), 6.72 (br. s., 1H), 4.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.32-3.43 (m, 2H), 1.57-1.72 (m, 2H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS (ES+) m/e 381 $[M+H]^+$.

[1108] 实施例 119

[1109]

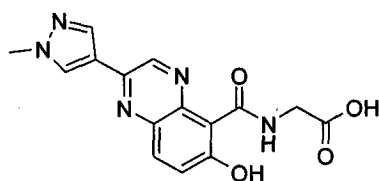


[1110] N-((7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基)羰基)甘氨酸

[1111] 在 Biotage **Initiator**[®]微波合成器中,将 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.140g, 0.395mmol)、[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]硼酸 (0.082g, 0.395mmol)、碳酸钾 (0.164g, 1.186mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (10mg, 8.65 μ mol) 在 1,4-二噁烷 (2.0ml) 和水 (0.667ml) 中的溶液于 100℃ 加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物用水处理,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将残余物使用 C-18 反相快速柱色谱法纯化,得到 N-((7-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基)羰基)甘氨酸 (0.015g, 0.037mmol, 9.27% 产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.95 (br. s., 1H), 11.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80-7.91 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H). MS (ES+) m/e 410 $[M+H]^+$.

[1112] 实施例 120

[1113]

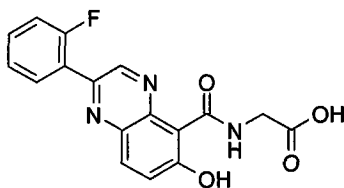


[1114] N-([6-羟基-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1115] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-基硼酸 (0.128g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器,并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®]微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟,得到中间体酯,冷却后,加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后,将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用甲醇 (15.0mL) 洗涤,得到标题化合物 (0.239g, 86.5% 产率),为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.09 (s, 1H), 12.97 (s, 1H), 11.35 (t, 1H, $J = 4.8$ Hz), 9.24 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.06 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 4.25 (d, 2H, $J = 5.4$ Hz), 3.95 (s, 3H). MS (ES+) m/e 328 $[M+H]^+$.

[1116] 实施例 121

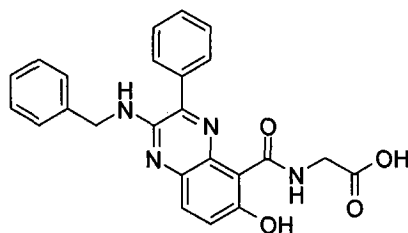
[1117]

[1118] N-([2-(2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1119] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2-氟苯基硼酸 (0.142g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120 $^{\circ}$ C 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈/水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.098g, 33.8% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.36 (s, 1H), 12.94 (s, 1H), 11.36 (t, 1H, J = 5.4Hz), 9.31 (d, 1H, J = 2.4Hz), 8.25 (d, 1H, J = 9.0Hz), 8.11 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 4.25 (d, 2H, J = 5.7Hz). MS (ES+) m/e 342 [M+H]⁺.

[1120] 实施例 122

[1121]

[1122] N-([6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸[1123] 122(a) 6-(甲氧基)-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸甲酯

[1124] 将 2-氯-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹啉甲酸甲酯 (实施例 118(a), 0.208g, 0.633mmol)、苄胺 (2.0ml, 18.29mmol) 和三乙胺 (1.0ml, 7.17mmol) 在四氢呋喃 (3.0ml) 和甲醇 (3.00ml) 中的溶液在油浴中于 100 $^{\circ}$ C 加热过夜。冷却后, 将反应混合物浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 6-(甲氧基)-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸甲酯 (0.138g, 0.345mmol, 54.6% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.70-7.77 (m, 2H), 7.65 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 3H), 7.49 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.16-7.23 (m, 2H), 4.63 (d, J = 6.1Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). MS (ES+) m/e 400 [M+H]⁺.

[1125] 122(b) 6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸

[1126] 在室温下, 将 6-(甲氧基)-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸甲酯 (0.138g, 0.345mmol) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液通过滴加三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.727ml, 1.727mmol) 来处理。将该溶液在室温下搅拌过夜。然后将其用水终止, 并用二氯甲烷萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸。

基]-5-喹啉甲酸 (0.104g, 0.280mmol, 81% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.22 (br. s., 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.58 (t, J = 6.1Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.39 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.20 (tt, J = 7.3, 1.8Hz, 1H), 4.65 (d, J = 6.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 372 [M+H]⁺.

[1127] 122(c) N-({6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸乙酯

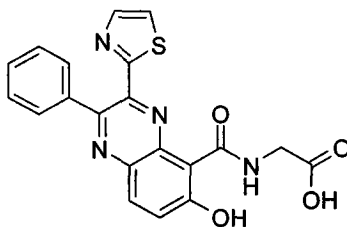
[1128] 将 6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉甲酸 (0.104g, 0.280mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.078g, 0.560mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.117mL, 0.840mmol) 和 PyBOP (0.160g, 0.308mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥, 得到 N-({6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸乙酯 (0.120g, 0.263mmol, 94% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.23 (s, 1H), 11.34 (t, J = 5.6Hz, 1H), 7.90-7.92 (m, 1H), 7.89 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.3Hz, 1H), 7.41 (d, J = 0.5Hz, 1H), 7.29-7.37 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.20 (tt, J = 7.3, 1.3Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.8Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.3Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 457 [M+H]⁺.

[1129] 122(d) N-({6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[1130] 向 N-({6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸乙酯 (0.120g, 0.263mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.00mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌过夜后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-({6-羟基-3-苯基-2-[(苯基甲基)氨基]-5-喹啉基}羰基)甘氨酸 (0.0997g, 0.209mmol, 80% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.37 (s, 1H), 11.27 (t, J = 5.3Hz, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.90 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (d, J = 0.5Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H), 7.27 (d, J = 9.1Hz, 1H), 7.20 (tt, J = 7.3, 1.3Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.1Hz, 2H), 4.19 (d, J = 5.3Hz, 2H). MS (ES+) m/e 429 [M+H]⁺.

[1131] 实施例 123

[1132]



[1133] N-({6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[1134] 123(a) 6-(甲氧基)-3-氧代-2-苯基-3,4-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1135] 向 2-氨基-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (1.0g, 4.42mmol) 的乙酸乙酯 (10.0mL) 溶液中加入 10% 钯/碳 (0.235g, 0.221mmol), 随后抽空反应器, 并用 50psi 氢气吹扫。在 Parr 振荡器中氢化过夜后, 将反应混合物通过 Celite[®] 过滤, 通过用乙酸乙酯洗涤,

并真空浓缩。将生成的残余物溶于乙腈 (10.00mL) 中,用氧代 (苯基) 乙酸乙酯 (0.867g, 4.86mmol) 处理,并在回流下搅拌过夜。冷却后,将反应混合物过滤,并用乙腈洗涤,得到 6-(甲氧基)-3-氧代-2-苯基-3,4-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.703g, 2.266mmol, 51.2%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.04(br. s., 1H), 8.28(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.23-8.27(m, 1H), 7.96(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.45-7.54(m, 3H), 7.19(d, J = 9.1Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.88(s, 3H). MS(ES+)m/e 311[M+H]⁺。

[1136] 123(b) 3-氯-6-(甲氧基)-2-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1137] 向 6-(甲氧基)-3-氧代-2-苯基-3,4-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.355g, 1.144mmol) 的溶液中加入磷酰氯 (1.066ml, 11.44mmol)。加热回流 2 小时后,将反应混合物小心地用冰水处理。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空浓缩,得到 3-氯-6-(甲氧基)-2-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.353g, 1.074mmol, 94%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.28(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.91(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.78-7.84(m, 2H), 7.51-7.60(m, 3H), 4.04(s, 3H), 3.93(s, 3H). MS(ES+)m/e 329/331[M+H]⁺。

[1138] 123(c) 6-(甲氧基)-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1139] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 3-氯-6-(甲氧基)-2-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.123g, 0.374mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.168g, 0.449mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.013g, 0.011mmol),随后于 150℃ 加热 100 分钟。冷却后,将反应混合物通过 celite 填料 (pad) 过滤,用乙酸乙酯洗涤,并真空浓缩。将残余物通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 6-(甲氧基)-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.110g, 0.291mmol, 78%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.25(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.91(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.91(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.78(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.55(d, J = 1.3Hz, 1H), 7.53(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.37-7.45(m, 3H), 4.03(s, 3H), 3.96(s, 3H). MS(ES+)m/e 378[M+H]⁺。

[1140] 123(d) 6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸

[1141] 在室温下,将 6-(甲氧基)-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.110g, 0.291mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.166mL, 1.166mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到 6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸 (0.157g, 0.449mmol, 154%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.25(d, J = 9.3Hz, 1H), 8.00(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.93(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.68(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.56(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.44-7.50(m, 3H). MS(ES+)m/e 350[M+H]⁺。

[1142] 123(e) N-[[6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[1143] 将 6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸 (0.157g, 0.449mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.125g, 0.899mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.188mL, 1.348mmol) 和 PyBOP (0.257g, 0.494mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,并真空干燥,得到 N-[[6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (0.06g, 0.138mmol, 30.7%产率),为黄色固

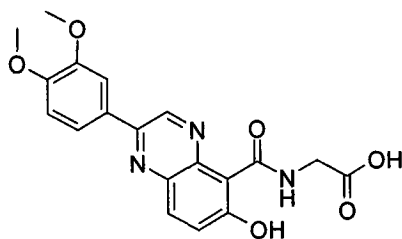
体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.04(br. s., 1H), 11.14(t, J = 6.1Hz, 1H), 8.25(d, J = 9.6Hz, 1H), 8.03(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.89(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.63(d, J = 9.6Hz, 1H), 7.58(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.56(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.36-7.49(m, 3H), 4.41(d, J = 6.1Hz, 2H), 4.18(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.22(t, J = 7.1Hz, 3H). MS(ES+) m/e 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1144] 123(f) N-([6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1145] 向 N-([6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯(0.06g, 0.138mmol) 在乙醇(1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(2.0ml, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([6-羟基-2-苯基-3-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸(0.039g, 0.096mmol, 69.5% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.21(br. s., 1H), 11.08(t, J = 5.8Hz, 1H), 8.24(d, J = 9.3Hz, 1H), 8.02(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.88(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.62(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.57(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.55(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.38-7.49(m, 3H), 4.32(d, J = 5.8Hz, 2H). MS(ES+) m/e 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1146] 实施例 124

[1147]

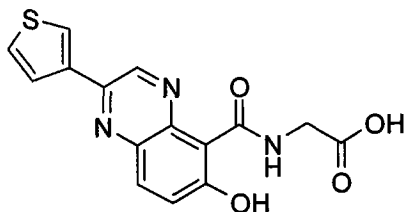


[1148] N-([2-(3,4-双(甲氧基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1149] 向实施例 5(a) 的化合物(0.300g, 0.85mmol)、3,4-二甲氧基苯基硼酸(0.201g, 1.11mmol) 和碳酸钾(0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷(3.0mL) 和水(1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120 $^{\circ}\text{C}$ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃(8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液(10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC(乙腈/水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物(0.125g, 38.4% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.15(s, 1H), 12.95(s, 1H), 11.41(t, 1H, J = 5.2Hz), 9.53(s, 1H), 8.19(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.89(m, 2H), 7.54(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.16(d, 1H, J = 8.0Hz), 4.27(d, 2H, J = 5.6Hz), 3.91(s, 3H), 3.86(s, 3H). MS(ES+) m/e 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1150] 实施例 125

[1151]



[1152] N-{[6-羟基-2-(3-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[1153] 125(a) N-{[6-羟基-2-(3-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯

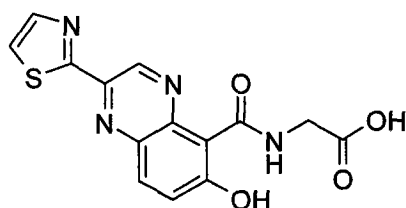
[1154] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、噻吩-3-基硼酸 (0.130g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物过滤, 并用四氢呋喃洗涤。将混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.367g, 121.1% 产率, 粗产物), 为橙色固体, MS(ES+) m/e 358 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1155] 125(b) N-{[6-羟基-2-(3-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[1156] 向上述粗的酯 (0.367g, 1.03mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤, 用己烷洗涤, 干燥, 得到标题化合物 (0.217g, 64.2% 产率), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.71 (s, 1H, br), 12.95 (s, 1H, br), 11.36 (t, 1H, br, J = 5.2Hz), 9.47 (s, 1H), 8.56 (t, 1H, J = 1.2Hz), 8.15 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.95 (d, 1H, J = 5.2Hz), 7.78 (m, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 9.2Hz), 4.27 (d, 2H, J = 5.6Hz). MS(ES+) m/e 330 [M+H]⁺。

[1157] 实施例 126

[1158]



[1159] N-{[6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[1160] 126(a) N-{[6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯

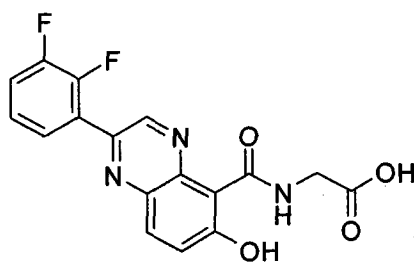
[1161] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (0.479g, 1.28mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.046g, 0.040mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.304g, 100.0% 产率), MS(ES+) m/e 359 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1162] 126(b) N-{[6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[1163] 向上述酯 (0.304g, 0.85mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 10.0mL) 和四氢呋喃 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸终止, 并将生成的沉淀过滤, 并通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.091g, 32.5% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.142 (s, 1H), 9.502 (s, 1H), 8.095-8.000 (m, 4H), 7.522 (s, 1H), 3.941 (s, 3H). MS(ES+) m/e 331 [M+H]⁺。

[1164] 实施例 127

[1165]



[1166] N-([2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1167] 127(a) N-([2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

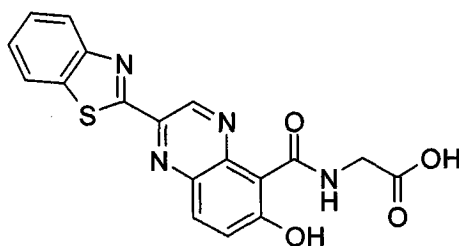
[1168] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2,3-二氟苯基硼酸 (0.161g, 1.02mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.70mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.020g, 0.017mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟。将反应混合物过滤, 并用四氢呋喃洗涤。将混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.353g, 107.6% 产率), 为黄色固体, MS(ES⁺)m/e 358[M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1169] 127(b) N-([2-(2,3-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1170] 向上述粗的酯 (0.353g, 0.91mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.231g, 70.6% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.38(s, 1H, br), 11.32(t, 1H, br, J = 5.4Hz), 9.30(m, 1H, J = 2.4Hz), 8.23(d, 1H, J = 9.6Hz), 7.89(t, 1H, J = 7.6Hz), 7.65(m, 2H), 7.46(m, 1H), 4.26(d, 2H, J = 5.2Hz). MS(ES⁺)m/e 330[M+H]⁺。

[1171] 实施例 128

[1172]



[1173] N-([2-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1174] 128(a) N-([2-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[1175] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.200g, 0.56mmol) 和 2-(三丁基甲锡烷基)苯并[d]噁唑 (0.356g, 0.84mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.035g, 0.030mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.228g, 100.0% 产率), MS(ES⁺)m/e 409[M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

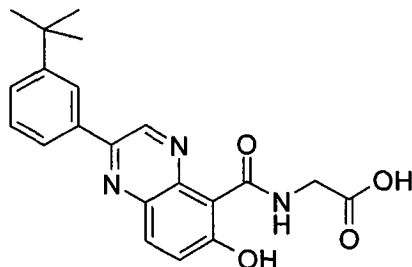
[1176] 128(b) N-([2-(1,3-苯并噁唑-2-基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1177] 向上述酯 (0.228g, 0.56mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 10.0mL) 和四氢呋喃 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸终止, 并将生成的沉淀过

滤,并通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化,得到标题化合物(0.060g,28.0%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.585-11.115(d, 1H, J = 188Hz), 9.624-9.422(d, 1H, J = 80.8Hz), 8.170-8.119(d, 3H, J = 20.4Hz), 7.788-7.135(m, 4H), 4.142-4.003(m, 3H). MS(ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

[1178] 实施例 129

[1179]

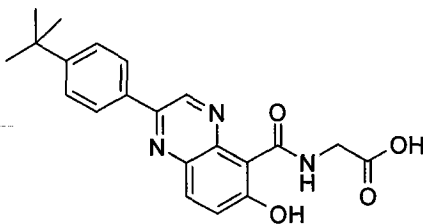


[1180] N-((2-[[3-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1181] 向实施例 5(a) 的化合物(0.300g, 0.85mmol)、3-叔丁基苯基硼酸频哪醇酯(0.288g, 1.11mmol)和碳酸钾(0.234g, 1.69mmol)在 1,4-二噁烷(3.0mL)和水(1.0mL)中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.010g, 8.47 μmol),随后抽空反应器,并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 30 分钟,得到中间体酯,冷却后,加入四氢呋喃(8.0mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后,将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化,得到标题化合物(0.115g, 35.7%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.23(s, 1H), 12.94(s, 1H), 11.43(t, 1H, J = 5.2Hz), 9.56(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.25(d, 1H, J = 9.2Hz), 8.11(d, 1H, J = 7.6Hz), 7.56(m, 3H), 4.28(d, 2H, J = 5.2Hz), 1.39(s, 9H). MS(ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

[1182] 实施例 130

[1183]



[1184] N-((2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1185] 130(a) N-((2-[[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

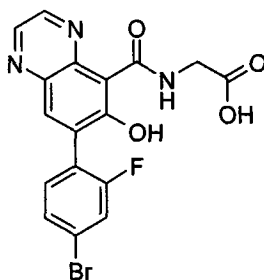
[1186] 向实施例 5(a) 的化合物(0.300g, 0.85mmol)、4-叔丁基苯基硼酸(0.154g, 1.02mmol)和碳酸钾(0.234g, 1.70mmol)在 1,4-二噁烷(2.5mL)和水(1.0mL)中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.020g, 0.017mmol),随后抽空反应器,并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 30 分钟。将反应混合物过滤,并用四氢呋喃洗涤。将混合物真空浓缩,得到标题化合物(0.270g, 78.3%产率),为褐色固体, MS(ES+) m/e 408 [M+H]⁺, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1187] 130(b) N-({2-[4-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[1188] 向上述酯 (0.270g, 0.66mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 +0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.107g, 53.2% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.21 (s, 1H, br), 12.93 (s, 1H, br), 11.40 (t, 1H, br, J = 5.4Hz), 9.51 (s, 1H), 8.23 (m, 3H), 7.62 (d, 2H, J = 8.4Hz), 7.56 (d, 1H, 9.2Hz), 4.27 (d, 2H, J = 5.6Hz), 1.35 (s, 9H). MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺。

[1189] 实施例 131

[1190]



[1191] N-([7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1192] 131(a) N-([7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

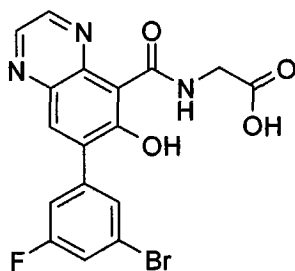
[1193] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 将 N-([7-(4-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.120g, 0.339mmol)、(4-溴-2-氟苯基)硼酸 (0.082g, 0.373mmol)、碳酸钾 (0.140g, 1.017mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.018g, 0.015mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液于 100℃ 加热 60 分钟。冷却后, 将反应混合物用水稀释。将生成的固体过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.05g, 0.081mmol, 24.03% 产率), 为米色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.91 (s, 1H), 11.57 (t, J = 5.4Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.7, 1.4Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 4.34 (d, J = 5.4Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 448/450 [M+H]⁺。

[1194] 131(b) N-([7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1195] 向 N-([7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.05g, 0.112mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 真空干燥, 并通过 Gilson (10-95% 乙腈 / 水的 TFA 溶液) 纯化, 得到 N-([7-(4-溴-2-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (0.032g, 0.076mmol, 68.3% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.03 (s, 1H), 12.96 (br. s., 1H), 11.53 (t, J = 5.7Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.5, 1.6Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.3, 1.8Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.8Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.3Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.7Hz, 2H). MS (ES+) m/e 420/422 [M+H]⁺。

[1196] 实施例 132

[1197]

[1198] N-([7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸[1199] 132(a) N-([7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

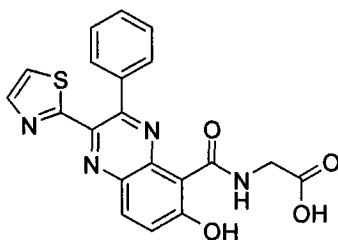
[1200] 在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中, 将 N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (0.135g, 0.381mmol)、(3-溴-5-氟苯基)硼酸 (0.092g, 0.419mmol)、碳酸钾 (0.158g, 1.144mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (0.020g, 0.017mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.6mL) 中的溶液于 100℃ 加热 60 分钟。冷却后, 将反应混合物用水稀释, 将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥。将该固体通过快速色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 N-([7-(3'-溴-5,5'-二氟-3-联苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 MS (ES⁺) m/e 542/544 [M+H]⁺ 和 N-([7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯的混合物 (0.167g, 0.298mmol, 78% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.16 (br. s., 1H), 11.62 (t, J = 6.6Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.0Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (t, J = 1.5Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.2, 1.9Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.18 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES⁺) m/e 448/450 [M+H]⁺.

[1201] 132(b) N-([7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1202] 向 N-([7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (0.167g, 0.373mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥。将生成的固体通过反相 HPLC (10-95% 乙腈 / 水的 TFA 溶液) 纯化, 得到 N-([7-(3-溴-5-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸 (0.005g, 0.012mmol, 3.19% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.55 (br. s., 1H), 8.97 (br. s., 1H), 8.95 (br. s., 1H), 8.28 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (dt, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.9, 1.3Hz, 1H), 4.24 (br. s., 2H). MS (ES⁺) m/e 420/422 [M+H]⁺.

[1203] 实施例 133

[1204]

[1205] N-([6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸[1206] 133(a) 6-(甲氧基)-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸甲酯

[1207] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 2-氯-6-(甲氧基)-3-苯基-5-喹喔啉甲酸甲酯(实施例 118(a),0.104g,0.316mmol)的 1,4-二噁烷(1.5ml)溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(0.130g,0.348mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(0.016g,0.014mmol),随后于 150℃加热 20 分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,通过用乙醚洗涤并过滤,得到 6-(甲氧基)-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯(0.066g,0.175mmol,55.3%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.30(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.94(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.92(d, J = 9.4Hz, 1H), 7.79(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.52(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.50(t, J = 2.0Hz, 1H), 7.36-7.47(m, 3H), 4.05(s, 3H), 3.89(s, 3H). MS(ES+)m/e 378[M+H]⁺。

[1208] 133(b) 6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸

[1209] 在室温下,将 6-(甲氧基)-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯(0.066g,0.175mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液用三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(0.874mL,0.874mmol)处理过夜。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到 6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸(0.06g,0.163mmol,93%产率),为橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.25(br. s., 1H), 12.64(br. s., 1H), 8.34(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.97(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.82(d, J = 3.3Hz, 1H), 7.71(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.61(t, J = 1.6Hz, 1H), 7.60(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.45-7.54(m, 3H). MS(ES+)m/e 350[H]⁺。

[1210] 133(c) N-{[6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯

[1211] 将 6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸(0.066g,0.189mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(0.053g,0.378mmol)的 N, N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL)溶液用三乙胺(0.079mL,0.567mmol)和 PyBOP(0.108g,0.208mmol)处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,真空干燥,并通过快速柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到 N-{[6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯(0.021g,0.044mmol,23.03%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.26(s, 1H), 11.26(t, J = 5.6Hz, 1H), 8.28(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.96(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.81(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.68(t, J = 1.5Hz, 1H), 7.67(t, J = 1.5Hz, 1H), 7.62(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.48(dt, J = 7.1, 1.8Hz, 1H), 7.45(dt, J = 7.3, 2.3Hz, 1H), 7.39-7.43(m, 1H), 4.34(d, J = 5.6Hz, 1H), 4.15(q, J = 7.1Hz, 2H), 1.19(t, J = 7.1Hz, 3H). MS(ES+)m/e 435[M+H]⁺。

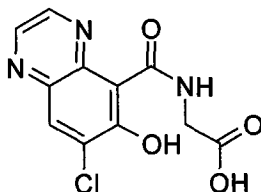
[1212] 133(d) N-{[6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[1213] 向 N-{[6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯(0.021g,0.048mmol)在乙醇(1.0mL)中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(2.0ml,2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-{[6-羟基-3-苯基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸(0.012g,0.030mmol,61.1%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.44(br. s., 1H), 13.08(br. s., 1H), 11.20(t, J = 5.2Hz, 1H), 8.27(d, J = 9.3Hz, 1H), 7.95(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.80(d, J = 3.0Hz, 1H), 7.69(t, J = 1.4Hz,

1H), 7.67 (t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.47 (td, $J = 7.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.45 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 407 $[M+H]^+$.

[1214] 实施例 134

[1215]



[1216] N-[(7-氯-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[1217] 134(a) 2-氨基-5-氯-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯

[1218] 将发烟硝酸 (8.44ml, 189mmol) 在 100mL 圆底烧瓶中冷却至 0℃, 并缓慢地加入浓硫酸 (15.77ml, 296mmol)。5 分钟后, 将 3-氯-2,6-二氟苯甲酸甲酯 (6.5g, 31.5mmol) 加入到该反应物中。将该反应搅拌过夜, 并用水终止。将该黄色的沉淀物收集, 用水洗涤, 减压干燥, 并溶于甲醇 (20ml) 中, 得到黄色溶液。将氨水 (30%, 1.362ml, 24.0mmol) 加入到该黄色溶液中。将该反应搅拌过夜, 并用 1N HCl (10mL) 终止。将生成的溶液通过制备型 HPLC (YMC 75X30mm 柱, 0.1% TFA 的水溶液和 0.1% TFA 的乙腈溶液) 纯化, 得到 2-氨基-5-氯-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (2.3g, 9.25mmol, 29.4% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.47 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 8.38 (br. s., 2H), 3.99 (s, 3H). MS (ES+) m/e 249 $[M+H]^+$.

[1219] 134(b) 7-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[1220] 向 100mL 圆底烧瓶中装入在甲醇 (50mL) 中的 2-氨基-5-氯-6-氟-3-硝基苯甲酸甲酯 (2.3g, 9.25mmol), 得到黄色溶液。加入甲氧基钠的甲醇溶液 (25%, 2.055mL, 9.25mmol)。将该混合物搅拌过夜, 用水终止, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层收集, 经 MgSO_4 干燥, 并真空浓缩。将生成的黄色油状物溶于乙醇 (50.0mL) 中, 加入阮内镍 (0.054g, 0.925mmol)。将该混合物在氢气球下氢化过夜。过滤后, 将乙二醛 (40% 的水溶液) (1.175g, 9.25mmol) 加入到该滤液中。将该混合物搅拌 3 小时, 真空浓缩, 并通过快速色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 7-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (300mg, 1.187mmol, 12.83% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.86 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.10 (s, 3H). MS (ES+) m/e 253 $[M+H]^+$.

[1221] 134(c) 7-氯-6-羟基-5-喹啉甲酸

[1222] 向 50mL 圆底烧瓶中装入在二氯甲烷 (10mL) 中的 7-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (0.3g, 1.187mmol), 得到黄色溶液。加入三溴化硼 (4.75mL, 4.75mmol)。将该混合物搅拌过夜, 并用冰水终止。将沉淀物收集并真空干燥, 得到 7-氯-6-羟基-5-喹啉甲酸 (190mg, 0.846mmol, 71.2% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.38 (br. s., 1H), 9.01 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.90 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 8.53 (s, 1H). MS (ES+) m/e 225 $[M+H]^+$.

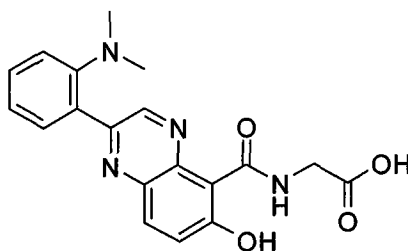
[1223] 134(d) N-[(7-氯-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[1224] 向 100mL 圆底烧瓶中装入 N, N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的 7-氯-6-羟基-5-喹

喹啉甲酸 (190mg, 0.846mmol)、三乙胺 (0.354mL, 2.54mmol) 和 PyBOP (484mg, 0.931mmol), 得到黄色溶液。加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (236mg, 1.692mmol)。将该反应在环境温度下搅拌 3 小时, 并真空浓缩。将生成的油状物溶于甲醇 (20.00mL) 中, 加入氢氧化钠 (1.0N 的水溶液) (3.38mL, 3.38mmol)。将该混合物在环境温度下搅拌半小时, 并用 1N HCl (20mL) 终止。将沉淀物收集, 用乙醚洗涤, 并干燥, 得到 N-[(7-氯-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (150mg, 0.533mmol, 63.0% 产率), 为褐色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.36 (s, 1H), 12.99 (br. s., 1H), 11.48 (br. s., 1H), 8.95 (d, J = 8.6Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 4.26 (d, J = 5.6Hz, 2H). MS (ES⁺) m/e 282 [M+H]⁺

[1225] 实施例 135

[1226]

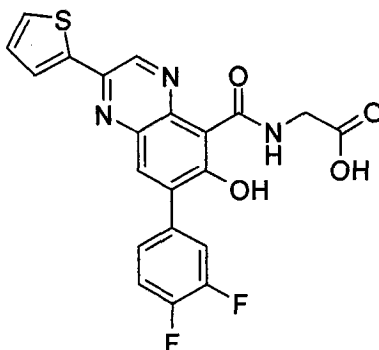


[1227] N-({2-[2-(二甲基氨基)苯基]-6-羟基-5-喹啉基}羰基)甘氨酸

[1228] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.137g, 0.39mmol)、2-(二甲基氨基)苯基硼酸 (0.064g, 0.39mmol) 和碳酸钾 (0.107g, 0.78mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.005g, 3.88 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (5.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 蒸发有机溶剂, 并将生成的沉淀过滤, 得到标题化合物 (0.082g, 57.6% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.21 (s, 1H), 11.40 (t, 1H, J = 5.4Hz), 9.33 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 9.3Hz), 7.63 (dd, 1H, J₁ = 7.5Hz, J₂ = 1.8Hz), 7.54 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.45 (m, 1H), 7.27 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.18 (m, 1H), 4.24 (d, 2H, J = 5.7Hz), 2.560 (s, 6H). MS (ES⁺) m/e 367 [M+H]⁺.

[1229] 实施例 136

[1230]



[1231] N-([7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1232] 136(a) 7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1233] 将 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (实施例 48(a)),

0.546g, 1.744mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸 (0.275g, 1.744mmol)、碳酸钾 (0.723g, 5.23mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (0.060g, 0.052mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0ml) 和水 (0.667ml) 中的溶液在油浴中于 105℃加热过夜。冷却后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到残余物。将残余物使用乙醚研磨,并将该固体过滤,并真空干燥,得到 7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (0.130g, 0.375mmol, 21.53%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.60(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.70(ddd, J = 11.6, 7.8, 2.0Hz, 1H), 7.60(ddd, J = 10.7, 8.6, 2.3Hz, 1H), 7.39-7.48(m, 1H), 7.31(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.40(s, 3H). MS(ES+)m/e 347[M+H]⁺。

[1234] 136(b) 2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1235] 向 7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹喔啉甲酸甲酯 (130mg, 0.375mmol) 的溶液中加入磷酸氯 (35.0 μl, 0.375mmol)。加热回流 2 小时后,将反应混合物小心地用冰水处理。将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (128mg, 0.351mmol, 93%产率),为深褐色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.03(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.81(ddd, J = 11.9, 7.8, 2.3Hz, 1H), 7.62(ddd, J = 10.5, 8.4, 2.3Hz, 1H), 7.52-7.58(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.59(s, 3H). MS(ES+)m/e 365[M+H]⁺。

[1236] 136(c) 7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1237] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中,向 2-氯-7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (128mg, 0.351mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5ml) 溶液中加入三丁基(2-噻吩基)甲锡烷 (131mg, 0.351mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (18.25mg, 0.016mmol), 随后于 120℃加热 30 分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化,得到 7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (110mg, 0.267mmol, 76%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.59(s, 1H), 8.22(dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.88(dd, J = 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.81-7.87(m, 1H), 7.60(dd, J = 4.9, 1.5Hz, 1H), 7.57-7.63(m, 1H), 7.31(dd, J = 4.9, 3.8Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.57(s, 3H). MS(ES+)m/e 413[M+H]⁺。

[1238] 136(d) 7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸

[1239] 在室温下,将 7-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (110mg, 0.267mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.334mL, 1.334mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到 7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸 (119mg, 0.310mmol, 116%产率),为亮橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.63(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.18(dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.88(dd, J = 4.9, 1.1Hz, 1H), 7.85-7.93(m, 1H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.55-7.62(m, 1H), 7.32(dd, J = 4.9, 3.7Hz, 1H). MS(ES+)m/e 385[M+H]⁺。

[1240] 136(e) N-[[7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[1241] 将 7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉甲酸 (0.119g,

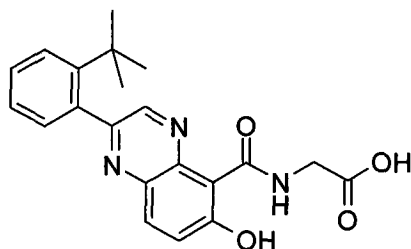
0.310mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.086g, 0.619mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.129mL, 0.929mmol) 和 PyBOP (0.177g, 0.341mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥。将生成的橙色固体通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到亮黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.00 (br. s., 1H), 11.55 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 3.7, 0.9Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 0.9Hz, 1H), 7.86 (td, J = 8.6, 2.0Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.37 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.1Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.1Hz, 3H). MS (ES+) m/e 470 [M+H]⁺.

[1242] 136(f) N-([7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1243] 向 N-([7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (80mg, 0.170mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (0.170mL, 0.170mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([7-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸 (15mg, 0.034mmol, 19.94% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.13 (s, 1H), 13.00 (br. s., 1H), 11.50 (t, J = 5.7Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 3.7, 0.9Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.1, 0.9Hz, 1H), 7.82-7.90 (m, 1H), 7.45-7.67 (m, 2H), 7.30 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.7Hz, 2H). MS (ES+) m/e 442 [M+H]⁺.

[1244] 实施例 137

[1245]

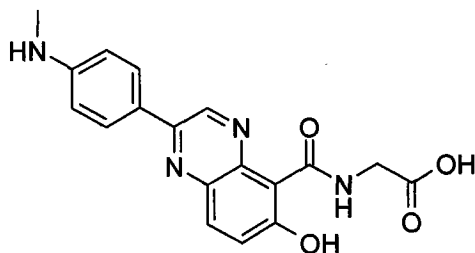


[1246] N-([2-([2-(1,1-二甲基乙基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1247] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、2-叔丁基苯基硼酸 (0.197g, 1.11mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120°C 加热 1 小时, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 然后用 EtOAc 和四氢呋喃的混合物 (3 : 1, v/v) 萃取, 干燥, 真空浓缩, 并通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.032g, 10.1% 产率), 为淡黄色固体。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.27 (s, 1H), 12.89 (s, 1H), 11.35 (t, 1H, J = 5.2Hz), 8.95 (s, 1H), 7.66 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.60 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.48 (m, 1H), 7.34 (t, 1H, J = 7.2Hz), 7.25 (m, 1H), 4.25 (d, 2H, J = 5.6Hz), 1.15 (s, 9H). MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

[1248] 实施例 138

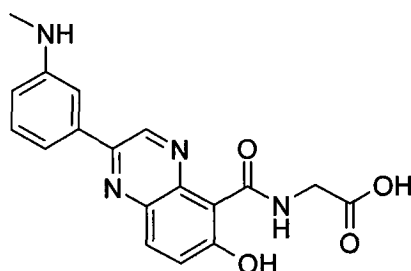
[1249]

[1250] N-((6-羟基-2-[4-(甲基氨基)苯基]-5-喹啉基)羰基)甘氨酸

[1251] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、4-(甲基氨基)苯基硼酸频哪醇酯 (0.258g, 1.11mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 10 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.175g, 58.7% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.27 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.06 (m, 3H), 7.45 (d, 1H, J = 9.2Hz), 6.69 (d, 2H, J = 8.8Hz), 6.28 (d, 1H, J = 4.4Hz), 3.91 (d, 2H, J = 4.0Hz), 2.76 (d, 3H, J = 4.8Hz). MS (ES+) m/e 353 [M+H]⁺。

[1252] 实施例 139

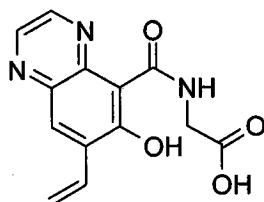
[1253]

[1254] N-((6-羟基-2-[3-(甲基氨基)苯基]-5-喹啉基)羰基)甘氨酸

[1255] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.300g, 0.85mmol)、3-(甲基氨基)苯基硼酸频哪醇酯 (0.258g, 1.11mmol) 和碳酸钾 (0.234g, 1.69mmol) 在 1,4-二噁烷 (3.0mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0) (0.010g, 8.47 μ mol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage **Initiator**[®] 微波合成器中于 120℃ 加热 30 分钟, 得到中间体酯, 冷却后, 加入四氢呋喃 (8.0mL) 和 1N 氢氧化钠水溶液 (10.0mL)。在环境温度下搅拌 15 分钟后, 将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.233g, 78.3% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.21 (s, 1H), 11.41 (t, 1H, J = 5.6Hz), 9.45 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 9.2Hz), 7.56 (d, 1H, J = 9.6Hz), 7.51 (d, 2H, J = 8.0Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.2Hz), 6.79 (d, 1H, J = 8.0Hz), 4.27 (d, 2H, J = 5.6Hz), 2.81 (s, 3H). MS (ES+) m/e 353 [M+H]⁺。

[1256] 实施例 140

[1257]

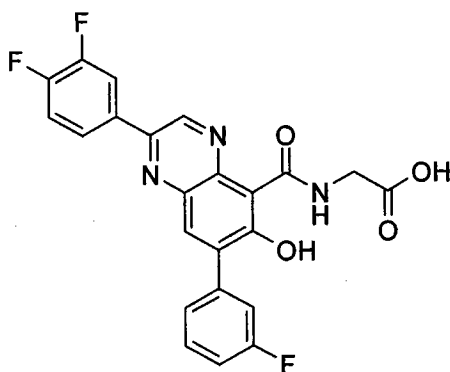


[1258] N-[(7-乙烯基-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[1259] 向 10mL 微波管形瓶中装入在 1,4-二噁烷 (3mL) 中的三丁基(乙烯基)甲锡烷 (98mg, 0.311mmol)、N-[(7-溴-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (实施例 22(a), 100mg, 0.282mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0) (32.6mg, 0.028mmol), 得到黄色悬浮液。将该反应于 100℃ 加热 1 小时, 并用水终止。将该混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 并通过快速色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到中间体酯, 为黄色固体。将该中间体溶于甲醇 (5mL) 和四氢呋喃 (THF) (5.00mL) 中。加入氢氧化钠 (6.0N 的水溶液) (0.094mL, 0.565mmol)。将该混合物搅拌半小时, 并用 1N HCl (10mL) 终止。将沉淀物收集, 用水洗涤, 并干燥, 得到 N-[(7-乙烯基-6-羟基-5-喹啉基)羰基]甘氨酸 (8mg, 0.029mmol, 10.37% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.15 (s, 1H), 12.93 (br. s., 1H), 11.52 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.90 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 17.7, 11.1\text{Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 17.9\text{Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1260] 实施例 141

[1261]



[1262] N-{[2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[1263] 141(a) 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1264] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 向 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (实施例 48(a), 0.290g, 0.926mmol) 和 (3-氟苯基) 硼酸 (0.130g, 0.926mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.0mL) 和水 (0.667mL) 中的溶液中加入四(三苯基膦)合钯(0) (palladium tetrakis) (0.048g, 0.042mmol) 和碳酸钾 (0.384g, 2.78mmol), 随后于 120℃ 加热 30 分钟, 然后在油浴中加热至 105℃。冷却至室温后, 将反应混合物通过快速柱色谱法 (0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (0.160g, 0.487mmol, 52.6% 产率), 为淡粉红色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.60 (br. s., 1H), 8.24 (s, 1H), 7.58 (td, $J = 8.1, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.47 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.39 (s, 3H). MS (ES+) m/e 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1265] 141(b) 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-5-喹啉甲酸甲酯

[1266] 在0℃下,向7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯(160mg, 0.487mmol)和三乙胺(0.190mL, 1.365mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中滴加三氟甲磺酸酐(0.115mL, 0.682mmol)。于0℃下搅拌2小时后,将反应混合物小心地用冰水处理,分离各层,并将该水层进一步用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-5-喹啉甲酸甲酯(0.220g, 0.478mmol, 98%产率),为深褐色油状物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.48-7.65(m, 3H), 7.29-7.41(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.60(s, 3H). MS(ES+)m/e 461[M+H]⁺。

[1267] 141(c) 2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[1268] 将7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-5-喹啉甲酸甲酯(0.137g, 0.298mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(0.047g, 0.298mmol)、碳酸钾(0.123g, 0.893mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(10.32mg, 8.93 μmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.667mL)中的溶液在Biotage Initiator[®]微波合成器中于105℃加热2小时。冷却后,将反应混合物用水稀释,并然后用乙酸乙酯萃取两次。将有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到残余物,将其通过快速柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯(109mg, 0.257mmol, 86%产率),为米色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.63(s, 1H), 8.40(ddd, J = 12.1, 8.1, 2.3Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 8.19-8.28(m, 1H), 7.71(ddd, J = 10.5, 8.5Hz, 1H), 7.54-7.62(m, 3H), 7.30-7.40(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.59(s, 3H). MS(ES+)m/e 425[M+H]⁺。

[1269] 141(d) 2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

[1270] 在室温下,将2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯(109mg, 0.257mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液用三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(1.027mL, 1.027mmol)处理过夜。将反应混合物用水终止,并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸(67mg, 0.169mmol, 65.8%产率),为黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 14.21(br. s., 1H), 9.65(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.37(ddd, J = 12.1, 7.8, 2.3Hz, 1H), 8.12-8.25(m, 1H), 7.73(ddd, J = 10.4, 8.6, 1.8Hz, 1H), 7.57-7.65(m, 3H), 7.29-7.42(m, 1H). MS(ES+)m/e 397[M+H]⁺。

[1271] 141(e) N-[[2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯

[1272] 将2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸(67mg, 0.169mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(47.2mg, 0.338mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL)溶液用三乙胺(0.071mL, 0.507mmol)和PyBOP(97mg, 0.186mmol)处理。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时,用水终止,过滤,并真空干燥,得到N-[[2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯(45mg, 0.093mmol, 55.3%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.11(s, 1H), 11.58(t, J = 5.4Hz, 1H), 9.59(s, 1H), 8.40(ddd, J = 12.1, 8.1, 1.8Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.18-8.26(m, 1H), 7.70(ddd, J = 10.4,

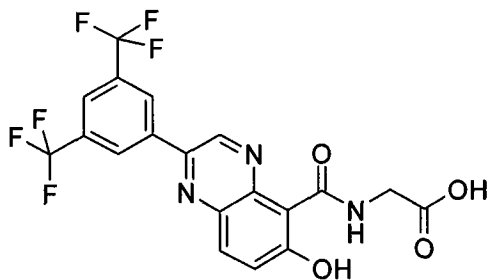
8.6, 1.8Hz, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.23-7.38 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS (ES+) m/e 482 $[M+H]^+$.

[1273] 141 (f) N-([2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1274] 向 N-([2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯 (45mg, 0.093mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-([2-(3,4-二氟苯基)-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸 (34mg, 0.075mmol, 80% 产率), 为淡黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 16.22 (s, 1H), 11.52 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.39 (ddd, $J = 12.1, 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 7.69 (ddd, $J = 10.4, 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.52-7.63 (m, 3H), 7.26-7.38 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H). MS (ES+) m/e 454 $[M+H]^+$.

[1275] 实施例 142

[1276]



[1277] N-([2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1278] 142 (a) N-([2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸乙酯

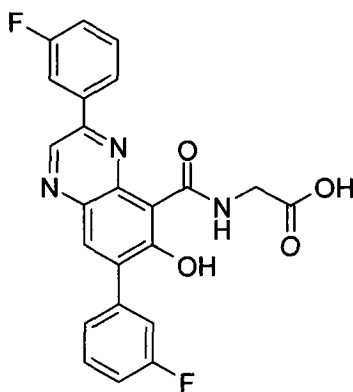
[1279] 向实施例 5 (a) 的化合物 (0.400g, 1.13mmol)、3,5-双(三氟甲基)苯基硼酸 (0.350g, 1.36mmol) 和碳酸钾 (0.312g, 2.26mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钨 (0.065g, 0.056mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃ 加热 90 分钟。将反应混合物过滤, 并用四氢呋喃洗涤。将混合物真空浓缩, 得到标题化合物 (0.380g, 73.2% 产率), 为黄色固体, MS (ES+) m/e 488 $[M+H]^+$, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1280] 142 (b) N-([2-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基)甘氨酸

[1281] 向上述粗的酯 (0.380g, 0.78mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.098g, 27.4% 产率), 为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.39 (s, 1H, br), 13.00 (s, 1H, br), 11.36 (t, 1H, br, $J = 5.1$ Hz), 9.80 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.31 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.29 (d, 2H, $J = 5.2$ Hz). MS (ES+) m/e 460 $[M+H]^+$.

[1282] 实施例 143

[1283]

[1284] N-([3,7-双(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸[1285] 143(a) 7-溴-6-(甲氧基)-3-氧代-3,4-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1286] 向 2,3-二氨基-5-溴-6-甲氧基苯甲酸甲酯 (实施例 18(a), 16.0g, 51.1mmol) 的甲醇 (200mL) 溶液中加入乙醛酸乙酯 (50% w/w 的甲苯溶液, 13.8mL, 61.3mmol), 并将该混合物于 80℃ 回流 2 小时。冷却后, 将该混合物浓缩, 并通过硅胶柱色谱法 (SGC, MeOH 的二氯甲烷溶液, 由 0% 至 10%) 纯化, 得到标题化合物 (7.5g, 41.2% 产率), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.24 (s, 1H, br), 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). MS (ES⁺) m/e 313/315 [M+H]⁺.

[1287] 143(b) 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-3-氧代-3,4-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1288] 在氮气下, 向 7-溴-6-(甲氧基)-3-氧代-3,4-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (3.10g, 9.9mmol)、3-氟苯基硼酸 (1.66g, 11.9mmol) 和碳酸钾 (2.73g, 19.8mmol) 在 1,4-二噁烷 (35mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0) (572mg, 0.5mmol)。将反应混合物于 110℃ 下回流 3 小时。冷却后, 随后除去溶剂, 将残余物溶于四氢呋喃中, 通过硅胶 (silica) 过滤, 并浓缩, 得到标题化合物 (2.31g, 71.1% 产率), 为黄色固体。MS (ES⁺) m/e 329 [M+H]⁺.

[1289] 143(c) 3-氯-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯

[1290] 将 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-3-氧代-3,4-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (2.31g, 7.0mmol) 和三氯氧磷 (6.58mL, 70.4mmol) 的混合物于 115℃ 下回流 2 小时。冷却后, 蒸发残余的三氯氧磷, 并向残余物中加入冰水。将生成的沉淀过滤, 用冰-乙醚彻底洗涤, 得到粗的标题化合物 (2.10g, 86.1% 产率), 为褐色固体。MS (ES⁺) m/e 347 [M+H]⁺.

[1291] 143(d) 3-溴-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸

[1292] 在 0℃ 下, 向 3-氯-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯 (2.11g, 6.1mmol) 的无水二氯甲烷 (25mL) 溶液中小心地滴加三溴化硼 (7.63g, 30.5mmol)。将该混合物温热至环境温度, 并搅拌过夜, 然后蒸发。向该残余物中加入冰-水, 然后将该固体过滤, 用冰-乙醚彻底洗涤, 得到标题化合物 (1.75g, 79.5% 产率), 为褐色固体。通过硅胶色谱法 (四氢呋喃的己烷溶液, 由 50% 至 100%) 进一步纯化, 得到标题化合物。MS (ES⁺) m/e 363/365 [M+H]⁺.

[1293] 143(e) N-([3-溴-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[1294] 向 3-溴-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸 (0.603g, 1.66mmol) 和二氯甲烷 (10mL) 的混合物中加入 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.478g, 2.50mmol) 和三乙胺 (0.336g, 3.32mmol)。搅拌 10 分钟后, 加入甘氨酸乙酯盐酸盐 (0.305g,

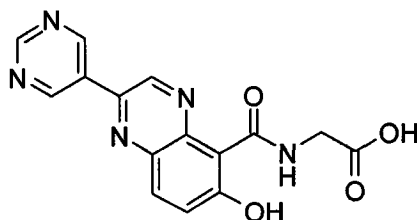
2.50mmol), 并将混合物搅拌过夜。减压除去挥发物, 并将残余物用 1M 乙酸并然后用 1M 碳酸氢钠 (NaHCO_3) 研磨。将该固体过滤, 并用甲醇洗涤, 得到固体的标题化合物 (0.450g, 60.5% 产率)。MS (ES+) m/e 448/450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1295] 143(f) N-{[3,7-双(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[1296] 在氮气下, 向 N-{[3-溴-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸乙酯 (0.400g, 0.89mmol)、3-氟苯基硼酸 (0.150g, 1.07mmol) 和碳酸钾 (0.271g, 1.96mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0) (0.052g, 0.05mmol)。将该混合物在 Biotage Initiator 微波合成器中于 120°C 加热 1 小时。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过反相 HPLC (C18 柱, MeCN 的水溶液 [0.01% TFA], 由 20% 至 85%, 25 分钟) 纯化, 得到标题化合物 (51mg, 13.1% 产率), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.31 (d, 1H, $J = 3.6\text{Hz}$), 9.41 (s, 1H), 8.16 (m, 3H), 7.55 (m, 4H), 7.39 (t, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.27 (t, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 4.25 (d, 2H, $J = 4.4\text{Hz}$)。MS (ES+) m/e 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1297] 实施例 144

[1298]



[1299] N-{[6-羟基-2-(5-嘧啶基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[1300] 144(a) N-{[6-羟基-2-(5-嘧啶基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸乙酯

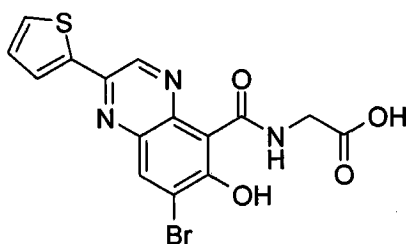
[1301] 向实施例 5(a) 的化合物 (0.400g, 1.13mmol), 嘧啶-5-基硼酸 (0.168g, 1.36mmol) 和碳酸钾 (0.312g, 2.26mmol) 在 1,4-二噁烷 (2.5mL) 和水 (1.0mL) 中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯 (0.065g, 0.056mmol), 随后抽空反应器, 并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中于 120°C 加热 90 分钟。将反应混合物过滤, 并用四氢呋喃洗涤。将有机相真空浓缩, 得到标题化合物 (0.413g, 112.5% 产率), 为褐色固体, MS (ES+) m/e 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 其不需进一步纯化用于下一步骤。

[1302] 144(b) N-{[6-羟基-2-(5-嘧啶基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[1303] 向上述粗的酯 (0.413g, 1.17mmol) 中加入氢氧化钠水溶液 (1N, 6.0mL) 和四氢呋喃 (8.0mL)。将该混合物在环境温度下搅拌 10 分钟, 并真空除去四氢呋喃。加入 1N 盐酸以调节 pH 至 3。将沉淀物过滤收集, 得到粗产物, 将其通过反相 HPLC (乙腈 / 水 + 0.1% 三氟乙酸) 纯化, 得到标题化合物 (0.055g, 14.5% 产率), 为灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.38 (s, 1H, br), 11.30 (s, 1H), 9.63 (s, 3H), 9.35 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 7.60 (d, 1H, $J = 9.2\text{Hz}$), 4.27 (d, 2H, $J = 4.8\text{Hz}$)。MS (ES+) m/e 326 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1304] 实施例 145

[1305]



[1306] N-([7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1307] 145(a) 7-溴-6-(甲氧基)-2-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-5-喹啉甲酸甲酯

[1308] 在 0℃ 下, 向 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯 (500mg, 1.597mmol) 和三乙胺 (0.623mL, 4.47mmol) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中滴加三氟甲磺酸酐 (0.378mL, 2.236mmol)。于 0℃ 搅拌 2 小时后, 将反应混合物小心地用冰水处理, 分离各层, 并将该水层进一步用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 7-溴-6-(甲氧基)-2-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-5-喹啉甲酸甲酯 (812mg, 1.605mmol, 101% 产率), 为粘稠的褐色油状物。(将该物质直接使用而不需进一步纯化)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H). MS (ES+) m/e 445/447 [M+H]⁺。

[1309] 145(b) 7-溴-6-(甲氧基)-2-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯

[1310] 在 Biotage Initiator[®] 微波合成器中, 向 7-溴-6-(甲氧基)-2-[(三氟甲基)磺酰基]氧基-5-喹啉甲酸甲酯 (300mg, 0.674mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5mL) 溶液中加入三丁基(2-噻吩基)甲锡烷 (251mg, 0.674mmol) 和四(三苯基膦)合钯 (0) (779mg, 0.674mmol), 随后于 120℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 7-溴-6-(甲氧基)-2-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯 (140mg, 0.369mmol, 54.8% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H). MS (ES+) m/e 379/381 [M+H]⁺。

[1311] 145(c) 7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸

[1312] 在室温下, 将 7-溴-6-(甲氧基)-2-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸甲酯 (139mg, 0.367mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (1.100mL, 1.100mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸 (35mg, 0.100mmol, 27.2% 产率), 为亮橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.59 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 3.8, 1.0Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.1, 1.0Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.1, 3.8Hz, 1H). MS (ES+) m/e 351/353 [M+H]⁺。

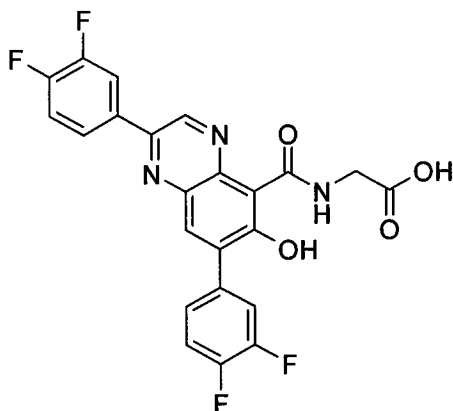
[1313] 145(d) N-([7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1314] 将 7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉甲酸 (35mg, 0.100mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (27.8mg, 0.199mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.042mL, 0.299mmol) 和 PyBOP (57.1mg, 0.110mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 真空干燥, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到黄色固体。将该固体溶于乙醇 (3.00mL) 中, 并用氢氧化钠 (1.0mL, 1.000mmol) 处理。将该溶液在室温下搅拌 30 分钟, 然后用水终止并过滤, 得到 N-([7-溴-6-羟基-2-(2-噻吩基)-5-喹啉基]羰基)甘氨酸。

基-2-(2-噻吩基)-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸(10.0mg,0.024mmol,24.58%产率),为橙色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 16.24(s,1H),11.42(t,J=5.6Hz,1H),9.54(s,1H),8.56(s,1H),8.21(dd,J=3.8,1.0Hz,1H),7.85(dd,J=5.1,1.0Hz,1H),7.29(dd,J=5.1,3.8Hz,1H),4.28(d,J=5.6Hz,2H).MS(ES+)m/e408/410[M+H]⁺

[1315] 实施例 146

[1316]



[1317] N-{[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸

[1318] 146(a) 2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1319] 将 7-溴-6-(甲氧基)-2-{[(三氟甲基)磺酰基]氧基}-5-喹喔啉甲酸甲酯(200mg,0.449mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(142mg,0.899mmol)、碳酸钾(186mg,1.348mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(15.57mg,0.013mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)和水(0.667mL)中的溶液在油浴中于105℃加热过夜。冷却后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。将有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将生成的残余物通过快速柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯(71mg,0.098mmol,21.79%产率),为琥珀色油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ ppm 8.44(s,1H),8.13(s,1H),7.98-8.10(m,2H),7.80-7.95(m,2H),7.53-7.66(m,1H),7.41-7.50(m,1H),4.13(s,3H),3.67(s,3H).MS(ES+)m/e443[M+H]⁺。

[1320] 146(b) 2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉甲酸

[1321] 在室温下,将2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯(71mg,0.161mmol)的二氯甲烷(5.0mL)溶液用三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(0.482mL,0.482mmol)处理过夜。将反应混合物用水终止,并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过快速柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉甲酸(29mg,0.070mmol,43.6%产率),为黄色固体。MS(ES+)m/e415[M+H]⁺。

[1322] 146(c) N-{[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基}甘氨酸乙酯

[1323] 将2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉甲酸(29mg,0.070mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(19.54mg,0.140mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL)溶液用三乙胺(0.029mL,0.210mmol)和PyBOP(40.1mg,0.077mmol)处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,并真空干燥,得到N-{[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔

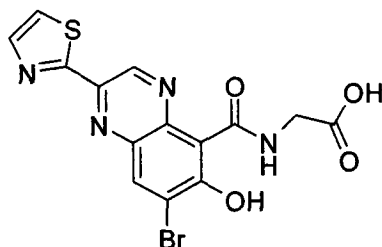
啉基]羰基}甘氨酸乙酯(15mg,0.030mmol,42.9%产率),为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.15(s,1H),11.57(t, J = 5.3Hz,1H),9.60(s,1H),8.36-8.47(m,1H), 8.32(s,1H),8.17-8.27(m,1H),7.81-7.90(m,1H),7.66-7.77(m,1H),7.56-7.63(m,2H), 4.39(d, J = 5.3Hz,1H),4.20(q, J = 7.1Hz,2H),1.25(t, J = 7.1Hz,3H). MS(ES+)m/e 500[M+H]⁺。

[1324] 146(d) N-{[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[1325] 向N-{[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸乙酯(15mg, 0.030mmol)在乙醇(1.0mL)中的悬浮液中加入1N氢氧化钠水溶液(1.0mL,1.000mmol)。在环境温度下搅拌30分钟后,将该反应用1N盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到N-{[2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基}甘氨酸(3.0mg,6.36 μmol,21.19%产率),为淡黄色固体。MS(ES+)m/e 472[M+H]⁺。

[1326] 实施例 147

[1327]



[1328] N-{[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸

[1329] 147(a) 7-溴-6-(甲氧基)-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸甲酯

[1330] 在Biotage **Initiator**[®]微波合成器中,向7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-喹啉甲酸甲酯(实施例69(a),200mg,0.603mmol)的1,4-二噁烷(1.5mL)溶液中加入2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(226mg,0.603mmol)和四(三苯基膦)合钯(0)(31.4mg,0.027mmol),随后于120℃加热60分钟。冷却后,将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到7-溴-6-(甲氧基)-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸甲酯(164mg,0.173mmol,28.6%产率),为淡黄色固体。MS(ES+)m/e 380/382[M+H]⁺。

[1331] 147(b) 7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸

[1332] 在室温下,将7-溴-6-(甲氧基)-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸甲酯(164mg,0.431mmol)的二氯甲烷(3.00mL)溶液用三溴化硼(1M的二氯甲烷溶液)(1.725mL,1.725mmol)处理过夜。将反应混合物用水终止,并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过快速柱色谱法(0-10%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸(76mg,0.216mmol,50.0%产率),为淡橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.59(s,1H),8.75(s,1H), 8.16(d, J = 3.0Hz,1H),8.07(d, J = 3.0Hz,1H). MS(ES+)m/e 352/354[M+H]⁺。

[1333] 147(c) N-{[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉基]羰基}甘氨酸乙酯

[1334] 将7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹啉甲酸(38mg,0.108mmol)和甘氨酸乙酯盐酸盐(30.1mg,0.216mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL)溶液用三乙胺

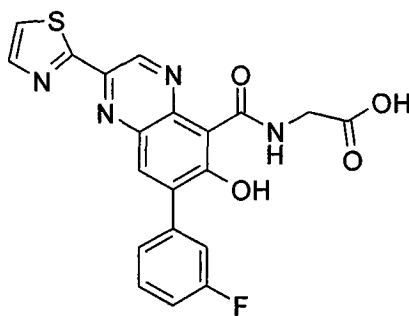
(0.045mL, 0.324mmol) 和 PyBOP (61.8mg, 0.119mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥, 得到 N-[[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (20mg, 0.046mmol, 42.4% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.46 (t, J = 5.6Hz, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.0Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.0Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.6Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.2Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H). MS (ES+) m/e 437/439 [M+H]⁺.

[1335] 147 (d) N-[[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[1336] 向 N-[[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (20mg, 0.046mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[7-溴-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸 (11.0mg, 0.027mmol, 58.8% 产率), 为橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.43 (t, J = 5.1Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.3Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 409/411 [M+H]⁺.

[1337] 实施例 148

[1338]



[1339] N-[[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[1340] 148 (a) 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯

[1341] 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中, 向 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-[[[(三氟甲基)磺酰基]氧基]-5-喹喔啉甲酸甲酯 (实施例 141 (b), 0.128g, 0.278mmol) 的 1,4-二噁烷 (1.5mL) 溶液中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑 (0.104g, 0.278mmol) 和四(三苯基磷)合钼 (0) (0.014g, 0.013mmol), 随后于 120°C 加热 20 分钟, 然后在油浴中于 105°C 加热过夜。冷却后, 将反应混合物真空浓缩, 并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到 2-丁基-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯和 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯的混合物 (45mg, 0.024mmol, 8.60% 产率), 为淡橙色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.10 (d, J = 3.0Hz, 1H), 7.49-7.66 (m, 2H), 7.24-7.44 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.59 (s, 3H). MS (ES+) m/e 396 [M+H]⁺.

[1342] 148 (b) 7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸

[1343] 在室温下, 将 2-丁基-7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (41.9mg, 0.114mmol) 和 7-(3-氟苯基)-6-(甲氧基)-2-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉甲酸甲酯 (45mg, 0.114mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的混合物用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液)

(0.569mL, 0.569mmol) 处理过夜。将反应混合物用水终止,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到 2-丁基-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸 MS (ES+) m/e 341 [M+H]⁺ 和 7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉甲酸的混合物 (30mg, 0.026mmol, 22.96% 产率), 为绿色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.51-7.60 (m, 2H). MS (ES+) m/e 368 [M+H]⁺

[1344] 148(c) N-[[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯

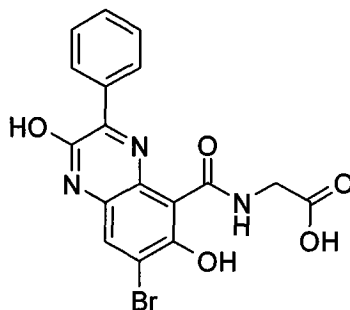
[1345] 将 7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉甲酸 (30mg, 0.082mmol) 和 2-丁基-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉甲酸 (27.8mg, 0.082mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (22.80mg, 0.163mmol) 的混合物在 N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 中的溶液用三乙胺 (0.034mL, 0.245mmol) 和 PyBOP (46.7mg, 0.090mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,使用乙酸乙酯萃取,经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到 N-[[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (10mg, 0.022mmol, 27.1% 产率)。MS (ES+) m/e 453 [M+H]⁺。

[1346] 148(d) N-[[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸

[1347] 向 N-[[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸乙酯 (10mg, 0.022mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (1.0mL, 1.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[[7-(3-氟苯基)-6-羟基-2-(1,3-噁唑-2-基)-5-喹啉基]羰基]甘氨酸 (1.0mg, 2.356 μmol, 10.66% 产率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.50 (t, J = 6.1Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 3.3Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.59-7.63 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 1H), 4.28 (d, J = 6.1Hz, 2H). MS (ES+) m/e 425 [M+H]⁺。

[1348] 实施例 149

[1349]



[1350] N-[(7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉基)羰基]甘氨酸

[1351] 149(a) 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉甲酸甲酯

[1352] 向 2-氨基-5-溴-6-(甲氧基)-3-硝基苯甲酸甲酯 (2.04g, 6.69mmol) 的乙醇 (100mL) 溶液中加入二氯化锡 (II) 水合物 (5.52g, 24.47mmol)。在回流下搅拌 3 小时后,将反应混合物冷却至环境温度,倒入水中,用 5% 碳酸氢钠水溶液碱化,并用乙酸乙酯萃

取三次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并真空浓缩。将生成的橙色油状物用乙腈 (100mL) 稀释,并用氧代 (苯基) 乙酸乙酯 (1.311g, 7.36mmol) 处理,并在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法 (0-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化,得到深黄色固体。将该固体进一步使用反相 HPLC (乙腈、水、TFA) 纯化,得到 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉甲酸甲酯 (0.8616g, 2.214mmol, 33.1% 产率),为黄色的固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.70 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.27 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). MS (ES+) m/e 389/391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1353] 149(b) 7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉甲酸

[1354] 在室温下,将 7-溴-6-(甲氧基)-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉甲酸甲酯 (200mg, 0.514mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液用三溴化硼 (1M 的二氯甲烷溶液) (2.57mL, 2.57mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中,并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩,得到 7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉甲酸 (127mg, 0.352mmol, 68.4% 产率),为亮橙色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 15.26 (br. s., 1H), 12.88 (s, 1H), 11.84 (br. s., 1H), 8.25 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H). MS (ES+) m/e 361/363 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1355] 149(c) N-[(7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉基)羰基]甘氨酸乙酯

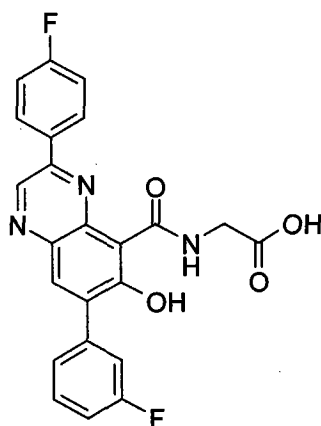
[1356] 将 7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉甲酸 (127mg, 0.352mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐 (98mg, 0.703mmol) 的 N, N-二甲基甲酰胺 (DMF) (3.0mL) 溶液用三乙胺 (0.147mL, 1.055mmol) 和 PyBOP (201mg, 0.387mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜,用水终止,过滤,并真空干燥。将生成的固体用二氯甲烷洗涤,并真空干燥,得到 N-[(7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (10mg, 0.022mmol, 6.37% 产率),为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.71 (br. s., 1H), 12.85 (br. s., 1H), 11.17 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.27 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 4.36 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 4.16 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.20 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H). MS (ES+) m/e 446/448 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1357] 149(d) N-[(7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉基)羰基]甘氨酸

[1358] 向 N-[(7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉基)羰基]甘氨酸乙酯 (10mg, 0.022mmol) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液 (2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后,将该反应用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,用水洗涤,并真空干燥,得到 N-[(7-溴-6-羟基-2-氧代-3-苯基-1,2-二氢-5-喹啉啉基)羰基]甘氨酸 (9.0mg, 0.022mmol, 96% 产率),为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.99 (t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 8.11 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 5.4\text{Hz}$, 2H). MS (ES+) m/e 418/420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1359] 实施例 150

[1360]

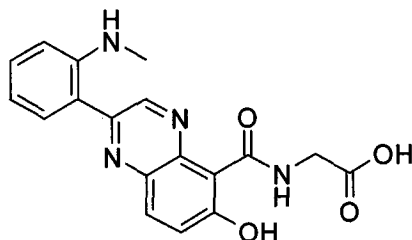


[1361] N-([7-(3-氟苯基)-3-(4-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1362] 在氮气保护下,向 N-([3-溴-7-(3-氟苯基)-6-羟基-5-喹啉基]羰基)甘氨酸乙酯(实施例 143(e), 0.220g, 0.49mmol)、4-氟苯基硼酸(0.083g, 0.59mmol)和碳酸钾(0.149g, 1.08mmol)在 1,4-二噁烷(2.5mL)和水(1mL)中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0)(0.025g, 0.022mmol)。将该混合物在 Biotage Initiator 微波合成器中于 120℃下加热 1 小时。冷却后,将反应混合物用 1N 氢氧化钠水溶液(8mL)的四氢呋喃(6mL)溶液处理 10 分钟,并随后真空浓缩,并通过反相 HPLC(C18 柱, MeCN 的水溶液 [0.01% TFA], 由 20% 至 85%, 25 分钟)纯化,得到标题化合物(38mg, 17.8% 产率),为褐色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 16.30(s, 1H, br), 11.54(t, 1H, br), 9.53(s, 1H), 8.47(t, 2H, J = 3.6Hz), 8.26(s, 1H), 7.61(t, 3H, J = 6.4Hz), 7.47(t, 2H, J = 8.8Hz), 7.36(m, 1H), 4.20(d, 2H, J = 5.2Hz). MS(ES+)m/e 436[M+H]⁺。

[1363] 实施例 151

[1364]

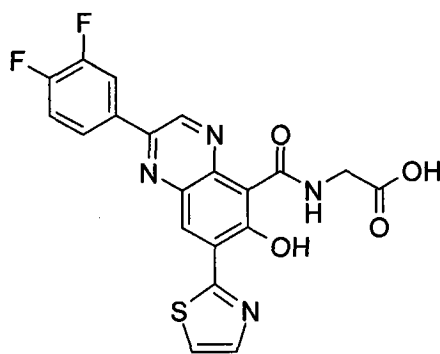


[1365] N-([6-羟基-2-[2-(甲基氨基)苯基]-5-喹啉基]羰基)甘氨酸

[1366] 向实施例 5(a) 的化合物(0.091g, 0.26mmol)、2-(甲基氨基)苯基硼酸频哪醇酯(0.060g, 0.257mmol)和碳酸钾(0.071g, 0.514mmol)在 1,4-二噁烷(3.5mL)中的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(0.019g, 0.016mmol),随后抽空反应器,并用氮气吹洗。将反应混合物在 Biotage Initiator[®]微波合成器中于 120℃加热 20 分钟,得到中间体酯,冷却后,加入四氢呋喃(5.0mL)和 1N 氢氧化钠水溶液(5.0mL)。在环境温度下搅拌 5 分钟后,将该混合物用 1N 盐酸水溶液终止,并将生成的沉淀过滤,通过反相 HPLC(乙腈/水+0.1%三氟乙酸)纯化,得到标题化合物(0.038g, 41.5% 产率),为橙色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 15.09(s, 1H), 12.93(s, 1H), 11.37(t, 1H, J = 6.0Hz), 9.44(s, 1H), 8.32(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.972(m, 1H), 7.57(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.36(m, 1H), 6.78(m, 2H), 4.26(d, 2H, J = 5.6Hz), 2.92(s, 3H). MS(ES+)m/e 353[M+H]⁺。

[1367] 实施例 152

[1368]



[1369] N-([2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-噻啉基]羰基)甘氨酸

[1370] 152(a) 7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-噻啉甲酸甲酯

[1371] 将 7-溴-2-氯-6-(甲氧基)-5-噻啉甲酸甲酯(实施例 69(a), 550mg, 1.659mmol)、(3,4-二氟苯基)硼酸(262mg, 1.659mmol)、碳酸钾(688mg, 4.98mmol) 和四(三苯基磷)合钨(0)(57.5mg, 0.050mmol) 在 1,4-二噁烷(2.0mL) 和水(0.667mL) 中的溶液在油浴中于 100℃加热 3 小时。冷却后, 将反应混合物用水稀释, 使用乙酸乙酯萃取, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。将生成的残余物通过快速色谱法(0-10% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到 7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-噻啉甲酸甲酯(237mg, 0.578mmol, 34.8% 产率), ¹H NMR(400MHz, 氯仿-d₃) δ ppm 9.27(s, 1H), 8.46(s, 1H), 8.00-8.10(m, 1H), 7.83-7.95(m, 1H), 7.31-7.43(m, 1H), 4.11(s, 3H), 4.09(s, 3H), MS(ES+) m/e 409/411[M+H]⁺ 和 2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-噻啉甲酸甲酯(69mg, 0.156mmol, 9.40% 产率) MS(ES+) m/e 443[M+H]⁺ 的混合物, 为白色固体。

[1372] 152(b) 7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉甲酸

[1373] 在室温下, 将 2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-噻啉甲酸甲酯(69mg, 0.156mmol) 和 7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-(甲氧基)-5-噻啉甲酸甲酯(237mg, 0.579mmol) 的混合物在二氯甲烷(25mL) 中的溶液用三溴化硼(1M 的二氯甲烷溶液)(5.0mL, 5.00mmol) 处理过夜。将反应混合物倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机部分经硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉甲酸(0.518g 粗产物), ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.58(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.31(ddd, J = 12.1, 7.8, 2.3Hz, 1H), 8.09-8.17(m, 1H), 7.71(ddd, J = 12.1, 7.8, 2.3Hz, 1H), MS(ES+) m/e 381/383[M+H]⁺ 和 2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉甲酸, MS(ES+) m/e 415[M+H]⁺ 的混合物。

[1374] 152(c) N-([7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉基]羰基)甘氨酸乙酯

[1375] 将 2,7-双(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉甲酸(563mg, 1.359mmol) 和 7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉甲酸(518mg, 1.359mmol) 和甘氨酸乙酯盐酸盐(379mg, 2.72mmol) 的混合物在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3.0mL) 中的溶液用三乙胺(0.568mL, 4.08mmol) 和 PyBOP(778mg, 1.495mmol) 处理。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 用水终止, 过滤, 并真空干燥, 得到固体, 将其通过反相 HPLC(0.1% TFA, 乙腈和水) 纯化, 得到 N-([7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-噻啉基]羰基)甘氨酸乙酯

(60mg, 0.129mmol, 9.47%产率), 为淡黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 16.17(br. s., 1H), 11.64(br. s., 1H), 9.24(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.06(ddd, $J = 11.4, 7.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.86-7.94(m, 1H), 7.36(q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.39(d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.32(q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.36(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS(ES+) m/e 466/468[M+H]⁺.

[1376] 152(d) N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯

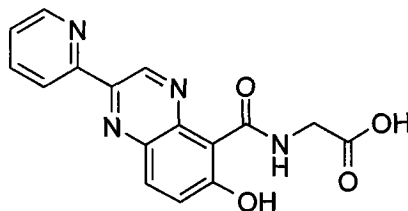
[1377] 将 N-[[7-溴-2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯(60mg, 0.129mmol) 在 1,4-二噁烷(1.5ml) 中的浆液用四(三苯基膦)合钯(0)(6.69mg, 5.79 μ mol) 处理, 并使用氩气除气。然后, 在 Biotage Initiator[®]微波合成器中加入 2-(三丁基甲锡烷基)-1,3-噻唑(100mg, 0.267mmol), 并于 150℃ 加热 20 分钟。冷却后, 将反应混合物通过硅胶过滤, 并将残余物真空浓缩。将生成的固体用乙醚洗涤, 并然后过滤, 得到 N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯(20mg, 0.043mmol, 33.0%产率), 为绿色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.73(t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 9.30(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.08(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.05-8.11(m, 1H), 7.90-7.99(m, 1H), 7.62(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.37(q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.42(d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.33(q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.37(t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS(ES+) m/e 471[M+H]⁺.

[1378] 152(e) N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[1379] 向 N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸乙酯(20mg, 0.043mmol) 在乙醇(1.0mL) 中的悬浮液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(2.0mL, 2.000mmol)。在环境温度下搅拌 30 分钟后, 将该反应用 1N 盐酸水溶液终止, 并将生成的沉淀过滤, 用水洗涤, 并真空干燥, 得到 N-[[2-(3,4-二氟苯基)-6-羟基-7-(1,3-噻唑-2-基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸(18mg, 0.041mmol, 96%产率), 为绿色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.95(br. s., 1H), 9.50(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.30-8.44(m, 1H), 8.15-8.23(m, 1H), 8.12(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.97(d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.58-7.73(m, 1H), 4.12(d, $J = 5.1$ Hz, 2H). MS(ES+) m/e 443[M+H]⁺.

[1380] 实施例 153

[1381]



[1382] N-[[6-羟基-2-(2-吡啶基)-5-喹喔啉基]羰基]甘氨酸

[1383] 在微波反应器中, 将实施例 5(a) 化合物(354mg, 1.0mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(736mg, 2.0mmol) 和四(三苯基膦)合钯(0)(115mg, 0.1mmol) 的 N-甲基吡咯烷酮(12mL) 溶液用氩气除气 10 分钟, 然后于 150℃ 加热 30 分钟。冷却后, 将 30mL 水加入到该混合物中, 并过滤固体, 得到 320mg 的粗产物。将该粗的酯(320mg) 的四氢呋喃(10mL) 溶液加入到 2M 氢氧化钠水溶液(10mL) 中, 并将混合物在室温下搅拌 0.5 小时。TLC 显示该反

应完成。加入 1M 盐酸水溶液以调节 pH 至 6-7。将粗的沉淀物 (500mg) 过滤,然后通过反相 HPLC 纯化,得到所需的固体产物 (33.5mg, 10.3%)。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 15.37(s, 1H), 12.92(b, 1H), 11.43(t, 1H, J = 5.2Hz), 9.82(s, 1H), 8.81(d, 1H, J = 4.4Hz), 8.50(d, 1H, J = 8.0Hz), 8.26(d, 1H, J = 89.2Hz), 8.07(dt, 1H, J₁ = 8.0Hz, J₂ = 1.6Hz), 7.60(d, 1H, J = 9.2Hz), 7.58(m, 1H), 4.26(d, 2H, J = 9.2Hz). MS(ES⁺) m/e 325 [M+H]⁺。

[1384] 生物学背景技术:

[1385] 下面的参考文献给出了关于目标酶, HIF 脯氨酰羟化酶, 以及通过小分子测量其抑制的方法和材料的信息。

[1386] M. **Hirsilä**, P. Koivunen, V. Günzler, K. I. Kivirikko 和 J. Myllyharju “Characterization of the Human Prolyl 4-Hydroxylases That Modify the Hypoxia-inducible Factor” J. Biol. Chem., 2003, 278, 30772-30780。

[1387] C. Willam, L. G. Nicholls, P. J. Ratcliffe, C. W. Pugh, P. H. Maxwell “The prolyl hydroxylase enzymes that act as oxygen sensors regulating destruction of hypoxia-inducible factor α ” Advan. Enzyme Regul., 2004, 44, 75-92。

[1388] M. S. Wiesener, J. S. Jürgensen, C. Rosenberger, C. K. Scholze, J. H. **Hörstrup**, C. Warnecke, S. Mandriota, I. Bechmann, U. A. Frei, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe, S. Bachmann, P. H. Maxwell 和 K. -U. Eckardt “Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs” FASEB J., 2003, 17, 271-273。

[1389] S. J. Klaus, C. J. Molineaux, T. B. Nefi, V. Guenzler-Pukall, I. Lansetmo Parobok, T. W. Seeley, R. C. Stephenson “Use of hypoxia-inducible factor α (HIF α) stabilizers for enhancing erythropoiesis” PCT Int. Appl. (2004), W02004108121 A1。

[1390] C. Warnecke, Z. Zaborowska, J. Kurreck, V. A. Erdmann, U. Frei, M. Wiesener 和 K. -U. Eckardt “Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1) by the use of RNA interference; erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B and Kelly cells” FASEB J., 2004, 18, 1462-1464。

[1391] 对于 EGLN3 的表达参见:

[1392] R. K. Bruick 和 S. L. McKnight “A Conserved Family of Prolyl-4-Hydroxylases That Modify HIF” Science, 2001, 294, 1337-1340。

[1393] 对于 HIF2 α CDD 的表达参见:

[1394] a) P. Jaakkola, D. R. Mole, Y. -M. Tian, M. I. Wilson, J. Gielbert, S. J. Gaskell, A. von Kriegsheim, H. F. Hebestreit, M. Mukherji, C. J. Schofield, P. H. Maxwell, C. W. Pugh, P. J. Ratcliffe “Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau Ubiquitylation Complex by O₂-Regulated Prolyl Hydroxylation” Science, 2001, 292, 468-472。

[1395] b) M. Ivan, K. Kondo, H. Yang, W. Kim, J. Valiando, M. Ohh, A. Salic, J. M. Asara, W. S. Lane, W. G. Kaelin Jr. “HIF α Targeted for VHL-Mediated Destruction by Proline Hydroxylation: Implications for O₂ Sensing” Science, 2001, 292, 464-468。

[1396] 对于 VHL, 伸蛋白 b (elongin b) 和伸蛋白 c (elongin c) 的表达参见:

[1397] A. Pause, S. Lee, R. A. Worrell, D. Y. T. Chen, W. H. Burgess, W. M. Linehan, R. D. Klausner "The von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene product forms a stable complex with human CUL-2, a member of the Cdc53 family of proteins" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 2156-2161.

[1398] 生物试验

[1399] EGLN3 试验

[1400] 材料:

[1401] His-MBP-EGLN3 (6HisMBPAttB1EGLN3(1-239)) 在大肠杆菌 (E. Coli) 中表达, 并由淀粉酶亲和性柱纯化。生物素-VBC[6HisSumoCysVHL(2-213), 6HisSumoElonginB(1-118) 和 6HisSumoElonginC(1-112)] 和 His-GB1-HIF2 α -CDD(6HisGB1tevHIF2A(467-572)) 在大肠杆菌 (E. Coli) 中表达。

[1402] 方法:

[1403] 使用 Cy5- 标记的 HIF2 α CDD 和生物素标记的 VBC 复合体来确定 EGLN3 抑制。Cy5CDD 底物的 EGLN3 羟基化作用导致了其被生物素-VBC 识别。铈/链霉抗生物素蛋白 (Eu/SA) 螯合物的添加使得产物中 Eu 接近于 Cy5, 使得可通过能量转移来进行检测。Cy5 与 Eu 放射的比例 (LANCE 比) 为最终的读数, 这是因为该标准化的参数比仅 Cy5 放射的变化显著减小。

[1404] 然后将 50nL 的于 DMSO 中的抑制剂 (或 DMSO 对照) 点样 (stampe) 于 384- 孔小体积 CorningNBS 板中, 接着添加 2.5 μ L 的酶 [50mL 缓冲液 (50mMHEPES/50mM KCl)+1mL 的 10mg/mL BSA 于缓冲液中的溶液 +6.25 μ L 的 10mg/mL FeCl₂ 水溶液 +100 μ L 的 200mM 抗坏血酸的水溶液 +15.63 μ L EGLN3] 或对照 [50mL 缓冲液 +1mL 的 10mg/mL BSA 于缓冲液中的溶液 +6.25 μ L 的 10mg/mL FeCl₂ 水溶液 +100 μ L 的 200mM 抗坏血酸的水溶液]。培养 3 分钟后, 添加 2.5 μ L 的底物 [50mL 缓冲液 +68.6 μ L 生物素-VBC+70.4 μ L Eu (710 μ g/mL 储备液) +91.6 μ L Cy5CDD+50 μ L 的 20mM 2- 氧代戊二酸的水溶液 +0.3mM CHAPS], 并培养 30 分钟。将板装进 PerkinElmer Viewlux 中用于成像。对于剂量响应实验, 通过 ABASE/XC50 使用方程 $y = a + (b - a) / (1 + (10^x / 10^c)^d)$ 对归一化的数据进行拟合, 其中 a 为最小%活性, b 为最大%活性, c 为 pIC₅₀, 且 d 为 Hill 斜率。

[1405] 在 EGLN3 试验中, 实施例的化合物的 IC₅₀ 范围为约 1-13000 纳摩尔浓度。该范围代表在提出该最初申请时积累的数据。后面的测试可能显示 IC₅₀ 数据变化, 这是由于上面给出的数据所使用的方法中的试剂、条件和变量的变化所造成的。因此, 该范围应当看做示例性的而非绝对性的数值。

[1406] 使用 ELISA 方法测量由 Hep3B 细胞系产生的 Epo 蛋白

[1407] 将由美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, ATCC) 得到的 Hep3B 细胞以 2×10^4 细胞 / 孔接种于 96- 孔板中的 Dulbecco 改性的 Eagle 培养基 (DMEM)+10% FBS 中。将细胞在 37°C / 5% CO₂ / 90% 湿度 (标准细胞培养物培育条件) 下培养。贴壁过夜后, 除去培养基, 并用不含血清的含有测试化合物的 DMEM 或 DMSO 阴性对照来代替。培养 48 小时后, 收集细胞培养基, 并通过 ELISA 试验以定量 Epo 蛋白。

[1408] 在 Hep3B ELISA 试验中, 使用上述的试剂和在其条件下, 实施例的化合物的 EC₅₀ 的范围为约 0.1 至大于 100 微摩尔浓度。该范围代表在提出该最初申请时积累的数据。后面

的测定可能显示 EC_{50} 数据变化,这是由于上面给出的数据所使用的方法中的试剂、条件和变量的变化所造成的。因此,该范围应当看做示例性的而非绝对性的数值。

[1409] 当按照许可的治疗方案使用时,相信这些化合物可用于如上所述的治疗中,并且没有不可接受的或不适当的作用。

[1410] 前述实施例和试验用于示例性地说明本发明,而不是对其进行限制。发明人所要求的权利通过参考权利要求书来确定。