



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107074773 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201580060830.6

U.穆恩斯特 B.奥勒尼克

(22)申请日 2015.09.07

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30)优先权数据

代理人 张华 万雪松

14184040.5 2014.09.09 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2017.05.09

C07D 215/52(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 215/60(2006.01)

PCT/EP2015/070318 2015.09.07

C07D 401/12(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

A61K 31/47(2006.01)

W02016/037954 DE 2016.03.17

A61K 31/4709(2006.01)

(71)申请人 拜耳制药股份公司

A61P 11/00(2006.01)

地址 德国柏林

A61P 29/00(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

A61P 27/02(2006.01)

(72)发明人 H. 贝克 T.塔勒 R.卡斯特

D.梅博姆 M.梅宁格豪斯

C.特荣格 M.德贝克 K.鲁斯蒂格

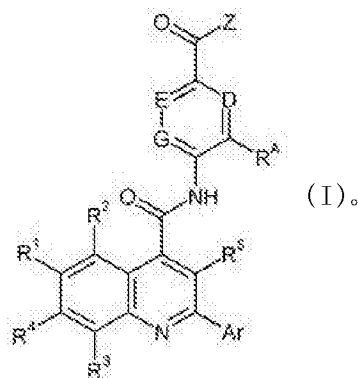
权利要求书5页 说明书163页

(54)发明名称

取代的N,2-二芳基喹啉-4-甲酰胺及其用途

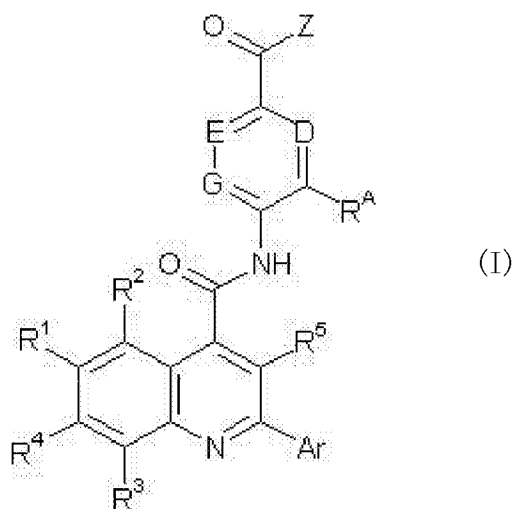
(57)摘要

本申请涉及新颖的取代的N,2-二芳基喹啉-4-甲酰胺衍生物,涉及用于制备它们的方法,涉及它们单独或组合地用于治疗 and/或预防疾病的用途,以及涉及它们用于生产用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途,特别是用于治疗 and/或预防纤维化和炎症疾病的药物的用途。



(I)。

1. 式 (I) 化合物及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐和所述N-氧化物和盐的溶剂合物



其中

R^A 是氢、卤素、五氟硫烷基、氰基、硝基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨基或下式的一个基团： $-NH-C(=O)-R^6$ 、 $-NH-C(=O)-NH-R^6$ 或 $-S(=O)_n-R^7$ ，

其中 (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基可被氟最多三取代，

并且其中

R^6 是氢或 (C_1-C_4) -烷基，其可被氟最多三取代，

R^7 是 (C_1-C_4) -烷基，其可被羟基、甲氧基或乙氧基取代，或可被氟最多三取代，

和

n 表示 0、1 或 2 的数字，

D 是 $C-R^D$ 或 N ，

E 是 $C-R^E$ 或 N ，

G 是 $C-R^G$ 或 N ，

其中环成员 D 、 E 和 G 中最多两个同时为 N ，

并且其中

R^D 和 R^E 彼此独立地表示氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

和

R^G 表示氢、氟、氯、溴、甲基或三氟甲基，

Z 是 OH 或下式的一个基团： $-NH-R^8$ 、 $-NH-SO_2-R^9$ 或 $-NH-SO_2-NR^{10A}R^{10B}$ ，其中

R^8 是氢或 (C_1-C_4) -烷基，其可被氟最多三取代，

R^9 是 (C_1-C_4) -烷基，其可被氟最多三取代，或是苯基，

和

R^{10A} 和 R^{10B} 彼此独立地表示氢或 (C_1-C_4) -烷基，其可被氟最多三取代，

R^1 是卤素、三氟甲氧基、(三氟甲基)硫烷基、五氟硫烷基、 (C_1-C_4) -烷基、三甲基甲硅烷基、环丙基或环丁基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可被氟最多三取代

和

环丙基和环丁基可被氟最多二取代，

R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地表示氢、氟、氯、甲基或三氟甲基，

R^5 是(C₁-C₄)-烷基，其可被氟最多三取代，或是氟、氯、甲氧基或环丙基，

和

Ar是苯基，其可以被氟和氯相同或不同地单取代或二取代，或是吡啶基或噻吩基。

2. 根据权利要求1的式(I)化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

R^A 是氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或下式的一个基团： $-S(=O)_n-R^7$ ，其中

R^7 是甲基或三氟甲基，

和

n是0或2的数字，

D是C- R^D 或N，其中

R^D 是氢或氟，

E是C-H，

G是C- R^G 或N，其中

R^G 是氢、氟或氯，

Z是OH，

R^1 是氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟甲氧基、(三氟甲基)硫烷基、五氟硫烷基或三甲基甲硅烷基，

R^2 和 R^3 各自是氢，

R^4 是氢、氟或氯，

R^5 是甲基、氯或环丙基，

和

Ar是苯基，其可以被氟单取代，或是吡啶基。

3. 根据权利要求1或2的式(I)化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

R^A 是氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或者下式的一个基团： $-S(=O)_n-R^7$ ，其中

R^7 是甲基或三氟甲基，

和

n是0或2的数字，

D是C-H，

E是C-H，

G是C- R^G 或N，其中

R^G 是氢、氟或氯，

Z是OH，

R^1 是氯、溴、甲基、三氟甲基或三甲基甲硅烷基，

R^2 和 R^3 各自是氢，

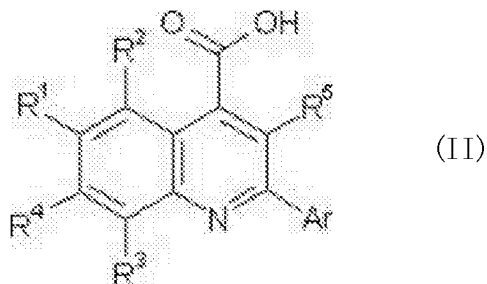
R^4 是氢或氯，

R^5 是甲基，

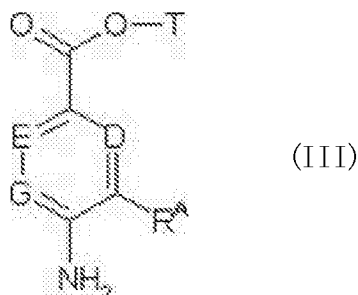
和

Ar是苯基,其可以被氟单取代,或是4-吡啶基。

4. 制备如权利要求1-3中定义的化合物的方法,其特征在于,使式 (II) 的化合物



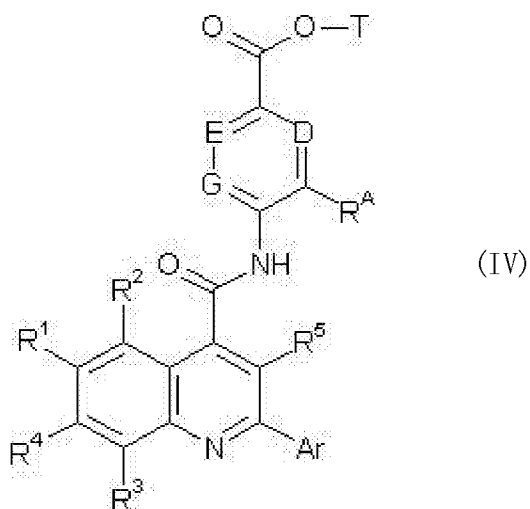
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 Ar 具有权利要求1至3中给出的含义,
在羧酸官能团的活化下与式 (III) 的胺化合物偶联,



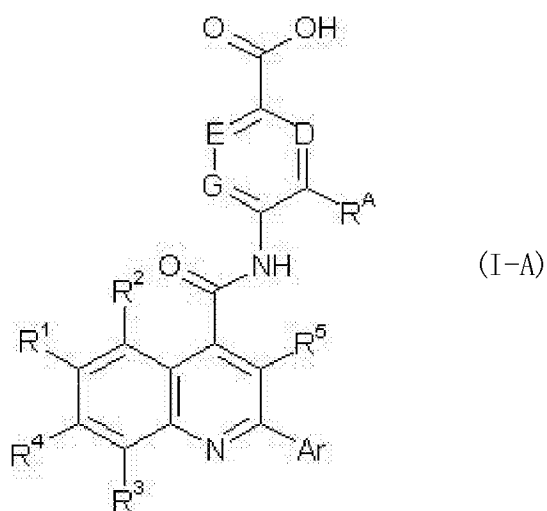
其中 R^4 、D、E 和 G 具有权利要求1至3中给出的含义,
和

T 是 (C₁-C₄)-烷基或苄基,

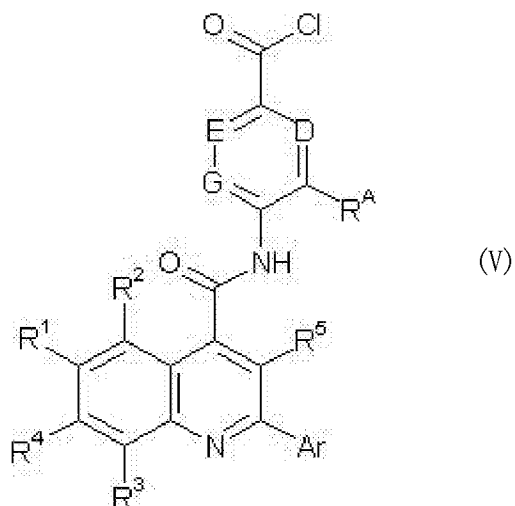
生成式 (IV) 的化合物



其中 R^4 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Ar 和 T 具有上文中给出的含义,
然后使酯基 T 裂解成本发明的式 (I-A) 的羧酸,



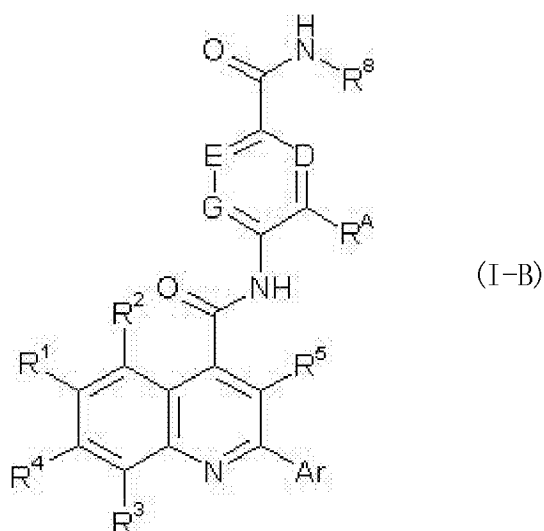
其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 Ar 具有权利要求 1 至 3 中给出的含义，并且任选将羧酸 (I-A) 转化成相应的式 (V) 的酰氯，



其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 Ar 具有权利要求 1 至 3 中给出的含义，其随后与式 (VI) 的化合物反应，



其中 R^8 具有权利要求 1 中给出的含义
生成本发明的式 (I-B) 的羧酰胺，



其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和Ar具有上文中给出的含义，

由此获得的式(I-A)和(I-B)的化合物任选地用适当的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸转化
成其溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

5. 如权利要求1至3任一项中所定义的化合物，其用于治疗 and/或预防疾病。

6. 如权利要求1至3任一项中所定义的化合物，其用于治疗 and/或预防特发性肺纤维化、
肺动脉高压、闭塞性细支气管炎综合征、炎性和纤维化皮肤病和眼病以及内脏器官的纤维
化疾病的方法中。

7. 如权利要求1至3任一项中所定义的化合物在制备用于治疗 and/或预防下述疾病的药
物中的用途：特发性肺纤维化、肺动脉高压、闭塞性细支气管炎综合征、炎性和纤维化皮肤
病和眼病和内脏器官的纤维化疾病。

8. 药物，其包含如权利要求1至3任一项中所定义的化合物，与一种或多种惰性、无毒的
药学上合适的赋形剂组合。

9. 药物，其包含如权利要求1至3任一项中所定义的化合物，与一种或多种另外的活性
成分组合，所述活性成分选自：PDE 5抑制剂、sGC活化剂、sGC刺激剂、前列环素类似物、IP受
体激动剂、内皮素拮抗剂、抑制信号转导级联的化合物和吡非尼酮。

10. 根据权利要求8或9所述的药物，其用于治疗 and/或预防特发性肺纤维化、肺动脉高
压、闭塞性细支气管炎综合征、炎性和纤维化皮肤病和眼病和内脏器官的纤维化疾病。

11. 通过施用有效量的至少一种如权利要求1至3任一项中所定义的化合物或如权利要
求8-10任一项中所定义的药物用于治疗 and/或预防人和动物的下述疾病的方法：特发性肺
纤维化、肺动脉高压、闭塞性细支气管炎综合征、炎性和纤维化皮肤病和眼病和内脏器官的
纤维化疾病。

取代的N,2-二芳基喹啉-4-甲酰胺及其用途

[0001] 本申请涉及新颖的取代的N,2-二芳基喹啉-4-甲酰胺衍生物,涉及用于制备它们的方法,涉及它们单独或组合地用于治疗 and/或预防疾病的用途,以及涉及它们用于制备用于治疗 and/或预防疾病的药物的用途,特别是用于治疗 and/或预防纤维化和炎症疾病的药物的用途。

[0002] 前列腺素 F2 α (PGF2 α) 属于生物活性前列腺素家族,它们是花生四烯酸的衍生物。在通过A2磷脂酶由膜磷脂释放后,花生四烯酸被环氧合酶氧化成前列腺素H2 (PGH2),其被PGF合酶进一步转化成PGF2 α 。PGF2 α 也可以由其它前列腺素如PGE2或PGD2以小得多的比例酶促形成[Watanabe等人, *J. Biol. Chem.* 1985, 260:7035-7041]。PGF2 α 不被储存,而是在合成后立即释放,由此其在局部发挥其作用。PGF2 α 是一种不稳定的分子($t_{1/2}$ < 1 分钟),其在肺、肝和肾中被快速地酶促重排为非活性代谢物,15-酮二氢-PGF2 α [Basu等人, *Acta Chem. Scand.* 1992, 46:108-110]。在生理和病理生理条件下,15-酮二氢-PGF2 α 可以以较大的量在血浆中以及稍后在尿液中检测到。

[0003] PGF2 α 的生物学作用是通过膜上的受体、PGF2 α 受体或者所谓的FP受体的结合和活化来实现的。FP受体属于以7个跨膜结构域为特征的G蛋白偶联受体。除了人FP受体外,还可以克隆小鼠和大鼠的FP受体[Abramovitz等人, *J. Biol. Chem.* 1994, 269:2632-2636; Sugimoto等人, *J. Biol. Chem.* 1994, 269:1356-1360; Kitanaka等人, *Prostaglandins* 1994, 48:31-41]。在人类中存在FP受体的两种同工型,FPA和FPB。FP受体是前列腺素类受体中选择性最小的,因为除了PGF2 α 外还有PGD2和PGE2以纳摩尔的亲合力与其结合[Woodward等人, *Pharmacol. Rev.* 2011, 63:471-538]。FP受体的刺激主要导致磷脂酶C的Gq依赖性活化,这导致钙的释放和二酰基甘油依赖性蛋白激酶C(PKC)的活化。升高的细胞内钙水平导致钙调蛋白介导的肌球蛋白轻链激酶(MLCK)的刺激。除了与G蛋白Gq的偶联之外,FP受体通过G12 / G13也可活化Rho/Rho激酶信号转导级联,以及通过Gi偶联可以可选地刺激Raf/MEK/MAP信号通路[Woodward等人, *Pharmacol. Rev.* 2011, 63:471-538]。

[0004] PGF2 α 参与许多生理功能的调节,例如卵巢功能、胚胎发育、子宫内膜变化、子宫收缩和黄体溶解以及诱导宫缩和分娩。PGF2 α 也在子宫内膜中在上皮细胞中合成,在那里它刺激细胞增殖[Woodward等人, *Pharmacol. Rev.* 2011, 63:471-538]。此外,PGF2 α 是平滑肌收缩、血管收缩和支气管收缩的有力刺激物,并且涉及到急性和慢性炎症过程中[Basu, *Mol. Cells* 2010, 30:383-391]。在肾脏中,PGF2 α 参与吸水、尿钠排泄和利尿。在眼中,PGF2 α 调节眼内压。PGF2 α 在骨代谢中也起重要作用:前列腺素刺激使无机磷酸盐进入到成骨细胞中的钠依赖性转运,其提升成骨细胞中白细胞介素-6和血管内皮生长因子(VEGF)的释放;此外,PGF2 α 是成骨细胞的强有丝分裂原和存活因子[Agas等人, *J. Cell Physiol.* 2013, 228:25-29]。此外,已经能够证明,PGF2 α -FP受体活化涉及到各种心血管功能障碍,例如心肌梗死和高血压[Zhang等人, *Frontiers in Pharmacol.* 2010, 1:1-7]。已经开发了更稳定的PGF2 α 类似物用于发情同步化和用于影响人的生殖功能,以及用于降低眼内压以治疗青光眼[Basu, *Mol. Cells* 2010, 30:383-391]。

[0005] 在具有特发性肺纤维化(IPF)的患者中,已经能够证明,稳定的PGF2 α 代谢物15-酮二氢-PGF2 α 在血浆中明显升高,并且15-酮二氢-PGF2 α 的水平与功能参数相关,所述功能参数例如为强制肺活量(FVC)、一氧化碳在肺中的扩散距离(DLCO)和6-分钟步行试验。此外,已经能够确定升高的血浆-15-酮二氢-PGF2 α 与患者的死亡率之间的关系[Aihara等人, *PLoS One* 2013, 8:1-6]。与此相一致地也已经证明,用天然存在的二氧化硅粉尘刺激人肺成纤维细胞造成PGF2 α -合成的非常高的上调,二氧化硅粉尘在人类中在慢性吸入的情况下可导致矽肺并因此导致肺纤维化[O'Reilly等人, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005, 288: L1010-L1016]。在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化中,与野生型小鼠相比,通过敲减(FP - / -)消除FP受体导致明显减少的肺纤维化[Oga等人, *Nat. Med.* 2009, 15:1426-1430]。在FP - / - 小鼠中,在给予博来霉素后,可观察到肺组织中羟脯氨酸含量的明显降低和促纤维化(profibrotisch)基因的诱导减少。此外,与野生型小鼠相比,FP - / - 小鼠中的肺功能明显改善。在人肺成纤维细胞中,PGF2 α 通过FP受体刺激增殖和胶原蛋白产生。由于这独立于促纤维化介质TGF β 进行,因此PGF2 α /FP受体信号级联构成在肺纤维化发病的情况中的独立途径[Oga等人, *Nat. Med.* 2009, 15:1426-1430]。这些发现表明,FP受体是治疗IPF的治疗靶蛋白[Olman, *Nat. Med.* 2009, 15:1360-1361]。PGF2 α 对诱导纤维化病变的参与也已经能够在小鼠心脏成纤维细胞(kardialen Maus-Fibroblasten)中[Ding等人, *Int. J. Biochem. & Cell Biol.* 2012, 44: 1031-1039]、在硬皮病动物模型中[Kanno等人, *Arthritis Rheum.* 2013, 65: 492-502]和在具有膝关节病的患者的滑膜细胞中[Bastiaansen等人 *Arthritis Rheum.* 2013, 65: 2070-2080]得到证实。

[0006] 因此假设,FP受体在其发病和/或进展与炎性事件和/或增生和纤维增生的组织-和血管重构相关的许多疾病、损伤和病理改变中起重要作用。这些尤其可以是肺、心血管系统或肾脏的疾病和/或损伤,或者在此可以是血液疾病、肿瘤疾病或是其它的炎性疾病。

[0007] 在本文中可提及的肺的疾病和损害特别是特发性肺纤维化、肺动脉高压、闭塞性细支气管炎综合征(BOS)、慢性阻塞性肺病(COPD)、哮喘和囊性纤维化。涉及FP受体的心血管系统的疾病和损害例如是心肌梗塞后和与心力衰竭有关的组织病变。肾脏疾病例如是肾功能不全和肾衰竭。血液疾病例如是镰状细胞性贫血。在肿瘤过程中的组织降解和重构的实例是癌细胞侵入健康组织(转移形成)和新生供血血管形成(Neuausbildung von versorgenden Blutgefäßen)(新生血管生成)。FP受体起作用的其它炎性疾病例如是关节病和多发性硬化。

[0008] 特发性纤维化或特发性肺纤维化(IPF)是一种进行性肺疾病,未经治疗,其在确诊后平均2.5至3.5年内导致死亡。在确诊时,患者大都超过60岁,并且男性比女性较常患病。IPF的发病是不知不觉恶化的,其特征是渐重的呼吸困难和刺激性干咳。IPF属于特发性间质性肺炎(IIP),一组异质性肺病,其特征在于纤维化和不同程度的炎症,可借助临床、成像和精细组织标准来区分。在这组内,特发性肺纤维化由于其常见性和侵袭性进程而具有特别的意义[Ley等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 183, 431-440 (2011)]。IPF可以是偶发的,或者是遗传的。迄今为止,原因不明。然而,近年来已经发现了许多迹象表明,肺泡上皮的慢性损伤导致促纤维细胞因子/介质的释放,随后增加成纤维细胞增殖和增加胶原纤维形成,由此导致肺的斑块状纤维化和典型的蜂窝状结构[Strieter等人, *Chest* 136,

1364-1370 (2009)]。纤维化的临床后果是肺组织的弹性降低,弥散量降低和严重缺氧的发展。肺功能可相应发现强制肺活量(FVC)和弥散量(DLCO)的恶化。IPF的主要的和预后重要的合并症是急性加重和肺动脉高压[Beck等人, *Pneumologie* 10, 105-111 (2013)]。肺动脉高压在间质性肺病中的发生率为10-40% [Lettieri等人, *Chest* 129, 746-752 (2006); Behr等人, *Eur. Respir. J.* 31, 1357-1367 (2008)]。目前,除肺移植外,对IPF没有有效的治疗方法。

[0009] 肺动脉高压(PH)是一种进行性肺疾病,未经治疗,其在确诊后平均2.8年内导致死亡。根据定义,在慢性肺动脉高压的情况下,肺动脉平均压(mPAP)在静息状态 > 25 mmHg或在负荷时 > 30 mmHg(正常值 < 20 mmHg)。肺动脉高压的病理生理学的特点是肺血管的血管收缩和重构。在慢性PH中,发生原非肌化的肺血管的新生肌化(Neomuskularisierung),并且已经肌化的血管的血管肌肉的周长增加。由于肺循环的日益闭塞导致右心脏的进行性负荷,这导致右心脏的输出量减少,并最终导致右心力衰竭告终[M. Humbert等人, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, 43, 13S-24S]。特发性(或原发性)肺动脉高压(IPAH)是一种非常罕见的疾病,而继发性肺动脉高压(非PAH PH, NPAHPH)却是很常见的,并且现在认为,PH是冠心病和全身性高血压后第三常见的心血管疾病组[Naeije, 在:A. J. Peacock等人(编辑), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 第三版, Hodder Arnold Publ., 2011, 第3页中]。自2008年以来,根据各自的病因,按照Dana Point分类将肺动脉高压分为不同的组[D. Montana和G. Simonneau, 在:A. J. Peacock等人(编辑), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 第三版, Hodder Arnold Publ., 2011, 第197-206页中]。

[0010] 尽管在PH的治疗方面取得了所有的这些进步,但迄今为止尚无治愈这种严重疾病的前景。市场上存在的疗法(例如前列环素类似物、内皮素受体拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂)能够改善患者的生活质量、运动耐量和预后。这些涉及全身性施用的、主要起血液动力学作用的治疗原理,其影响血管张力。这些药物的适用性受限于有时严重的副作用和/或复杂的给药形式。通过特异性单一疗法可以稳定或改善患者的临床状况的时间是有限的(例如由于耐受性的发展)。最后,治疗升级,并因此进行必须同时给予多种药物的组合疗法。目前,这些标准疗法仅被允许用于治疗肺动脉高压(PAH)。在PH的继发性形式,例如PH-COPD的情况下,这些治疗原则(例如西地那非,波生坦)在临床研究中失败,因为由于非选择性血管舒张,它们导致患者的动脉氧含量减少(去饱和)。对此的原因可能是由于非选择性血管扩张剂的全身性给药,在异质性肺病的情况下,肺内通气灌注适应的不利影响[I. Blanco等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 181, 270-278; D. Stolz等人, *Eur. Respir. J.* 2008, 32, 619-628]。

[0011] 新型组合疗法是治疗肺动脉高压的最有发展前景的未来的治疗选择。在这方面,发现用于治疗PH的新的药理学机理是特别令人感兴趣的[Ghofrani等人, *Herz* 2005, 30, 296-302; E. B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, 11, 609-619; T. Ito等人, *Curr. Med. Chem.* 2007, 14, 719-733]。尤其是可以与已经存在于市场上的治疗理念相结合的那些新型治疗方法可以是更有效治疗的基础,因此为患者带来大的优点。

[0012] 在本发明范围内,术语肺动脉高压包括原发性和继发性(NPAHPH)子形式,如其按照Dana Point分类根据其各自的病因学定义的[D. Montana和G. Simonneau, 在:A. J.

Peacock等人(编辑), *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*, 第三版, Hodder Arnold Publ., 2011, 第197-206页; Hoeper等人, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, 54 (1), Suppl. S, 第85页-第96页]。组1中特别包括肺动脉高压(PAH), 其中尤其包括特发性和遗传性形式(IPAH和FPAH)。此外, PAH还包括新生儿中持续性肺动脉高压以及与下述疾病相关的相关性肺动脉高压(APAH): 胶原性疾病、先天性体-肺分流病变(Shuntvitien)、门静脉高压、HIV感染、某些药物和药剂(例如食欲抑制剂)的摄入、具有明显的静脉/毛细血管参与的疾病, 例如肺静脉闭塞性疾病和肺毛细血管血管瘤病, 或其他疾病, 如甲状腺疾病、糖原贮积病、高雪氏病、遗传性毛细血管扩张、血红蛋白病、骨髓增生性疾病和脾切除术。在Dana Point分类的组2中包括了具有致病性左心脏病, 如心室、心房或瓣膜疾病的PH患者。组3包括与肺病有关的肺动脉高压形式, 所述肺病例如为慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺病(ILD)、肺纤维化(IPF)和/或低氧血症(例如睡眠呼吸暂停综合征、肺泡通气不足、慢性高原病、遗传性畸形)。组4包括具有慢性血栓形成性和/或栓塞性疾病的PH患者, 例如在近端和远端肺动脉的血栓栓塞阻塞(CTEPH)的情况中或在非血栓性栓塞(例如由于肿瘤疾病、寄生虫、异物)的情况中。肺动脉高压的罕见形式, 例如对于患有结节病, 组织细胞增生症X或淋巴管瘤病的患者, 汇总在组5中。

[0013] 闭塞性细支气管炎综合征(BOS)是成功肺移植后的慢性排斥反应。在肺移植后的第一个五年内, 所有患者中的约50-60%受到影响, 而在第一个9年内90%以上的患者受到影响[Estenne等人, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 166, 440-444 (2003)]。该病的原因不明。尽管移植患者的治疗有了很多进步, 但BOS病例数在近些年几乎没有变化。BOS是肺移植中最重要的长期并发症, 被认为是存活率仍然明显低于其他器官移植的主要原因。BOS是伴随主要影响小呼吸道的肺组织的变化而出现的炎性事件。由于上皮细胞和异常组织修复的无效再生, 小呼吸道的上皮细胞和上皮结构的损伤和炎症变化引起过度的纤维增生。在小呼吸道和肺泡中发生细支气管的结疤和最终破坏以及肉芽组织的堵塞, 偶尔伴有血管介入。确诊以肺功能为依据。在BOS中, 与术后测量的两个最佳值的平均值相比, 发生FEV1的恶化。目前, 没有有效治疗BOS的疗法。部分患者在强化免疫抑制下得到改善; 对此没有起反应的患者发生持续的恶化, 因此表明需要重新移植。

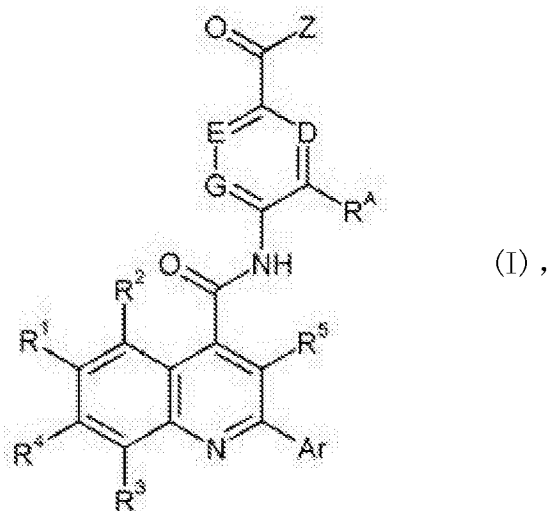
[0014] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是慢性进行性肺病, 其特征在于由肺气肿和/或慢性支气管炎引起的呼吸道阻塞。该病的第一个症状通常自四十至五十岁起表现出来。在生命的随后的多年中, 呼吸急促通常变差, 并表现为咳嗽, 结合以大量的并且有时脓性的痰液和狭窄呼吸直至呼吸困难。COPD主要是吸烟者的疾病: 吸烟对所有COPD病例中的90%负有责任, 对所有COPD死亡病例中的80-90%负有责任。COPD是一个很大的医疗问题, 构成全球第六大死因。45岁以上的人中约有4-6%受到影响。尽管呼吸道阻塞可能只是部分和暂时的, 但COPD无法治愈。因此, 治疗目的是改善生活质量、缓解症状、预防急性恶化和减缓肺功能的进行性损害。现有的药物治疗在过去二三十年中几乎没有变化, 是使用支气管扩张剂来打开阻塞的呼吸道, 并且在某些情况下, 使用皮质类固醇, 以阻止肺部炎症[P. J. Barnes, *N. Engl. J. Med.* 343, 269-280 (2000)]。由香烟烟雾或其他刺激物引起的肺部慢性炎症是疾病发展的驱动力。基本机制包括免疫细胞, 其在肺的炎症反应期间释放引起肺气肿和支气管重构的蛋白酶和各种细胞因子。

[0015] 本发明的目的是识别和提供新物质, 其是FP受体的有效的、化学和代谢稳定的非

前列腺素类拮抗剂,并且适合作为用于治疗 and/或预防特别是纤维化和炎性疾病的那些。

[0016] 尤其由WO 95/32948-A1、WO 96/02509-A1和WO 97/19926-A1已知2-芳基喹啉-4-甲酰胺 作为NK₃-或双重NK₂/NK₃ 拮抗剂,其适用于治疗肺和中枢神经系统的疾病。WO 2004/045614-A1中描述了特定的喹啉甲酰胺作为用于治疗糖尿病的葡萄糖激酶配体。WO 2006/094237-A2中公开了喹啉衍生物作为可用于治疗各种疾病的Sirtuin调节剂。WO 2011/009540-A2中描述了具有杀虫作用的双环甲酰胺。WO 2011/153553-A2中要求保护作为激酶抑制剂用于治疗特别是肿瘤疾病的各种双环杂芳基化合物。EP 2 415 755-A1中尤其描述了喹啉衍生物,其适用于治疗与纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的活性相关的疾病。WO 2013/074059-A2中详细描述了各种喹啉-4-甲酰胺衍生物,其可用作胞嘧啶脱氨酶的抑制剂,用于促进细胞的DNA转染。WO 2013/164326-A1中公开了作为EP2前列腺素受体的激动剂的N,3-二苯基萘-1-甲酰胺,其用于治疗呼吸道疾病。WO 2014/117090-A1中描述了作为金属酶的抑制剂的各种2-芳基喹啉衍生物。同时,在WO 2015/094912-A1中尤其公开了取代的N,2-二苯基喹啉-4-甲酰胺衍生物,其适合作为前列腺素EP4受体的拮抗剂,用于治疗关节炎和与此相关联的疼痛状态。

[0017] 本发明提供通式 (I) 的化合物及其N-氧化物、盐、溶剂合物、所述N-氧化物的盐和所述N-氧化物和盐的溶剂合物,



其中

R^A是氢、卤素、五氟烷基、氰基、硝基、(C₁-C₄)-烷基、羟基、(C₁-C₄)-烷氧基、氨基或下式的一个基团: -NH-C(=O)-R⁶、-NH-C(=O)-NH-R⁶或-S(=O)_n-R⁷,

其中 (C₁-C₄)-烷基和 (C₁-C₄)-烷氧基可被氟最多三取代,

并且其中

R⁶是氢或 (C₁-C₄)-烷基,其可被氟最多三取代,

R⁷是 (C₁-C₄)-烷基,其可被羟基、甲氧基或乙氧基取代,或可被氟最多三取代,

并且

n 表示0、1或2的数字,

D是C-R^D或N,

E是C-R^E或N,

G是C-R^G或N,

其中环成员D、E和G中最多两个同时为N，
并且其中
 R^D 和 R^E 彼此独立地表示氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，
和
 R^G 表示氢、氟、氯、溴、甲基或三氟甲基，
Z是OH或下式的一个基团： $-\text{NH}-R^8$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-R^9$ 或 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10A}R^{10B}$ ，其中
 R^8 是氢或(C₁-C₄)-烷基，其可被氟最多三取代，
 R^9 是(C₁-C₄)-烷基，其可被氟最多三取代，或是苯基，
并且
 R^{10A} 和 R^{10B} 彼此独立地表示氢或(C₁-C₄)-烷基，其可被氟最多三取代，
 R^1 是卤素、三氟甲氧基、(三氟甲基)硫烷基、五氟硫烷基、(C₁-C₄)-烷基、三甲基甲硅烷基、环丙基或环丁基，
其中(C₁-C₄)-烷基可被氟最多三取代
和
环丙基和环丁基可被氟最多二取代，
 R^2 、 R^3 和 R^4 彼此独立地表示氢、氟、氯、甲基或三氟甲基，
 R^5 是(C₁-C₄)-烷基，其可被氟最多三取代，或是氟、氯、甲氧基或环丙基，
并且
Ar是苯基，其可以被氟和氯相同或不同地单取代或二取代，或是吡啶基或噻吩基。

[0018] 本发明的化合物是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，被式(I)包括的下述式的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，以及被式(I)包括的在下面作为实施例提及的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，只要被式(I)包括的在下面提及的化合物尚不是盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0019] 本发明的化合物同样是式(I)化合物的N-氧化物及其盐，溶剂合物和所述盐的溶剂合物。

[0020] 作为盐，在本发明范围中优选的是根据本发明的化合物的生理学上可接受的盐。还包括其本身不适于药学应用，但可以例如用于分离、纯化或储存本发明化合物的盐。

[0021] 根据本发明的化合物的生理学上可接受的盐尤其包括由常规碱衍生的盐，例如且优选的是碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)、锌盐以及从氨或具有1-16个碳原子的有机胺衍生出的铵盐，所述有机胺例如且优选的是乙胺、二乙胺、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲基氨基乙醇、二乙基氨基乙醇、三(羟基甲基)氨基甲烷、胆碱、普鲁卡因、二环己基胺、二苄胺、N-甲基吗啉、N-甲基哌啶、精氨酸、赖氨酸和1,2-乙二胺。

[0022] 此外，根据本发明的化合物的生理学上可接受的盐也包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、萘二磺酸、蚁酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡萄糖酸、苯甲酸和扑酸的盐。

[0023] 作为溶剂合物，在本发明范围内指的是通过与溶剂分子配位而以固体或液体状态形成复合物的根据本发明的化合物的那些形式。水合物是溶剂合物的一种具体形式，其中

与水进行配位。作为溶剂合物,在本发明范围内优选水合物。

[0024] 取决于它们的结构,根据本发明的化合物可以以不同的立体异构形式存在,即,以构型异构体的形式,或者任选地也作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括在阻转异构体的那些)。因此,本发明包括对映异构体和非对映异构体及其各自的混合物。可以以已知的方式从对映异构体和/或非对映异构体的这样的混合物中分离立体异构相同的组分。为此优选使用色谱方法,尤其是在非手性或手性分离相上的HPLC色谱法。在羧酸作为中间体或最终产物的情况下,也可以替代地借助手性胺碱经由非对映体盐进行分离。

[0025] 只要根据本发明的化合物可以以互变异构的形式存在,则本发明包括所有的互变异构形式。

[0026] 本发明也包括本发明的化合物的所有合适的同位素变体。本发明的化合物的同位素变体在这里被理解是指这样的化合物:其中在本发明的化合物内至少一个原子已经被替换为相同原子序数的另一原子,但是该另一原子的原子质量不同于在自然界中通常存在或优势存在的原子质量。可以掺入本发明的化合物中的同位素的例子是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,诸如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本发明的化合物的某些同位素变体(如特别是其中已经掺入一种或多种放射性同位素的那些)可能是有用的,例如,用于检查在体内的作用机理或活性物质在体内的分布;由于比较而言容易的可制备性和可检测性,用 ^3H -或 ^{14}C -同位素标记的特殊化合物适用于该目的。另外,由于化合物的更大代谢稳定性,同位素(例如氘)的掺入可以产生一定的治疗益处,例如体内半衰期的延长或必需的活性剂量的降低;因此,本发明的化合物的这种改性也可以任选构成本发明的优选实施方式。通过本领域技术人员已知的方法,例如根据在下面进一步描述的方法和在工作实施例中描述的方法,通过使用各自的反应试剂和/或起始化合物的相应的同位素改性,可以制备本发明的化合物的同位素变体。

[0027] 此外,本发明也包括本发明化合物的前药。术语“前药”在此指的是这样的化合物:其本身可以是生物学活性的或无活性的,但是其在体内停留期间例如通过代谢或水解被转化为根据本发明的化合物。

[0028] 本发明特别地包含根据本发明的式(I)羧酸的可水解的酯衍生物作为前药[其中 $Z = \text{OH}$]。这理解为这样的酯,其可以在生理性介质中,在进一步描述的生物试验中的条件下和特别是在活体内,通过酶或者化学途径水解成游离的羧酸,作为主要生物活性的化合物。 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基酯,其中烷基基团可以是直链或者支链的,优选作为这样的酯。特别优选甲酯、乙酯或者叔丁基酯。

[0029] 在本发明范围内,除非另外指出,所述取代基具有下述含义:

在本发明范围内, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基代表具有1-4个碳原子的直链的或支链的烷基残基。示例性且优选地可以提及:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0030] 在本发明范围内, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基是直链的或支链的具有1-4个碳原子的烷氧基。示例性且优选地可以提及:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0031] 在本发明范围内,卤素包括氟、氯、溴和碘。优选的是氯、氟或溴,特别优选氟或氯。

[0032] 在本发明范围内,对于所有多次出现的残基,其意义都彼此独立。如果在根据本发

明的化合物中的残基被取代,则除非另有说明,所述残基可以被单取代或多取代。优选用1个或2个相同或不同的取代基进行的取代。特别优选用1个取代基进行的取代。

[0033] 本发明的一个具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^A 是氢、氟、氯、溴、氰基、硝基、甲基、三氟甲基、羟基、甲氧基、三氟甲氧基或下式的一个基团: $-S(=O)_n-R^7$,其中

R^7 表示甲基或三氟甲基,

且

n 表示0或2的数字,

D 是C- R^D 或N,其中

R^D 是氢或氟,

E 是C-H

和

G 是C- R^G 或N,其中

R^G 是氢、氟或氯。

[0034] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^A 是氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或下式的一个基团: $-S(=O)_n-R^7$,其中

R^7 是甲基或三氟甲基,

且

n 表示0、1或2的数字,

D 是C-H,

E 是C-H,

和

G 是C- R^G 或N,其中

R^G 是氢、氟或氯。

[0035] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

Z 是OH。

[0036] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^1 是氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟甲氧基、(三氟甲基)硫烷基、五氟硫烷基或三甲基甲硅烷基,

R^2 和 R^3 各自是氢

和

R^4 是氢、氟或氯。

[0037] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^1 是溴

和

R^2 、 R^3 和 R^4 各自是氢。

[0038] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^1 和 R^4 各自是氯

和

R^2 和 R^3 各自是氢。

[0039] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^5 是甲基。

[0040] 本发明的另一具体实施方式包括式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

Ar是苯基,其可以被氟单取代,或是吡啶基。

[0041] 在本发明范围内,优选的是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^A 是氢、氟、氯、溴、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或下式的一个基团: $-S(=O)_n-R^7$ 其中

R^7 是甲基或三氟甲基,

和

n 是0或2的数字,

D是C- R^D 或N,其中

R^D 是氢或氟,

E是C-H,

G是C- R^G 或N,其中

R^G 是氢、氟或氯,

Z是OH,

R^1 是氯、溴、碘、甲基、乙基、异丙基、三氟甲基、三氟甲氧基、(三氟甲基)硫烷基、五氟硫烷基或三甲基甲硅烷基,

R^2 和 R^3 各自是氢,

R^4 是氢、氟或氯,

R^5 是甲基、氯或环丙基,

和

Ar是苯基,其可以被氟单取代,或是吡啶基。

[0042] 在本发明范围内,特别优选的是式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

R^A 是氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、甲氧基、三氟甲氧基或下式的一个基团: $-S(=O)_n-R^7$, 其中

R^7 是甲基或三氟甲基,

和

n 是0或2的数字,

D是C-H,

E是C-H,

G是C-R⁶或N,其中

R⁶是氢、氟或氯,

Z是OH,

R¹是氯、溴、甲基、三氟甲基或三甲基甲硅烷基,

R²和R³各自是氢,

R⁴是氢或氯,

R⁵是甲基,

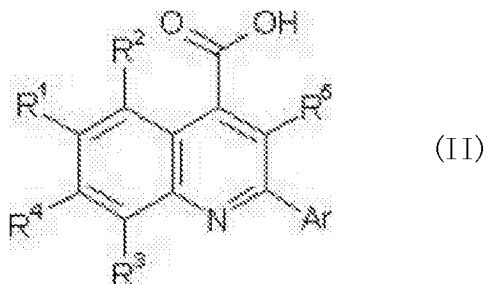
和

Ar是苯基,其可以被氟单取代,或是4-吡啶基。

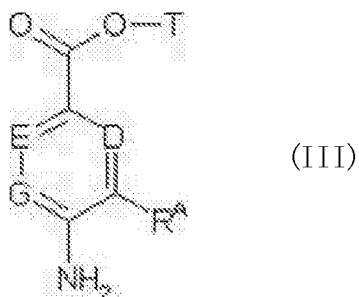
[0043] 不取决于各自给出的残基的组合,在残基的各自组合或优选组合中单独给出的残基定义也被其它组合的残基定义任意替换。

[0044] 非常特别优选的是上述优选范围中的两个或更多个的组合。

[0045] 本发明还提供了制备根据本发明的化合物的方法,其特征在于,在羧酸官能团的活化下,使式 (II) 的化合物

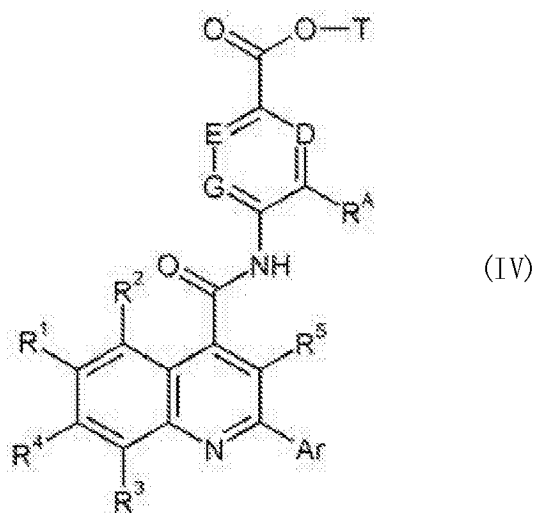


其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和Ar具有上文中给出的含义,
与式 (III) 的胺化合物偶联,

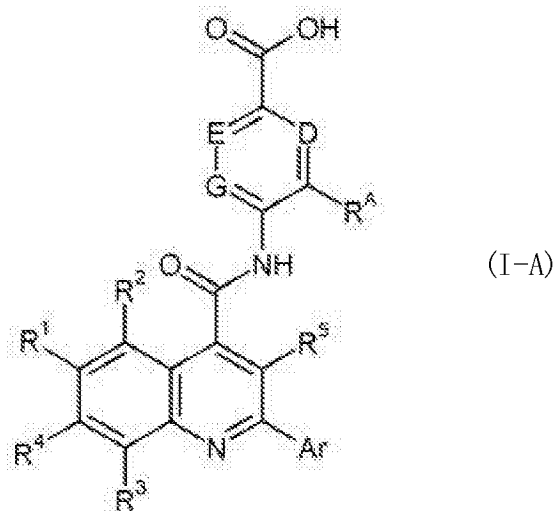


其中 R⁴、D、E和G具有上文中给出的含义,
并且

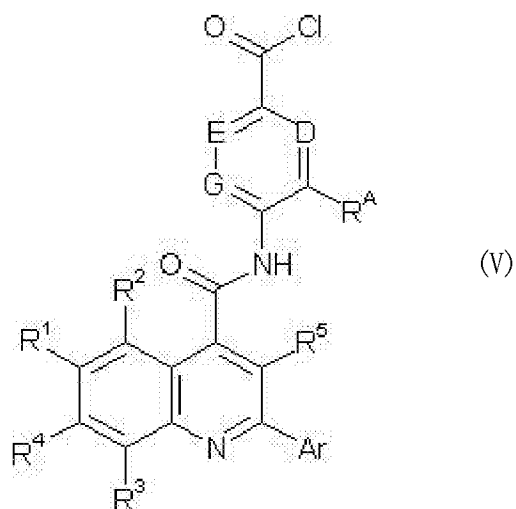
T是 (C₁-C₄) -烷基或苄基
生成式 (IV) 的化合物



其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Ar和T 具有上文中给出的含义，
然后裂解酯基T，生成本发明的式 (I-A) 的羧酸，



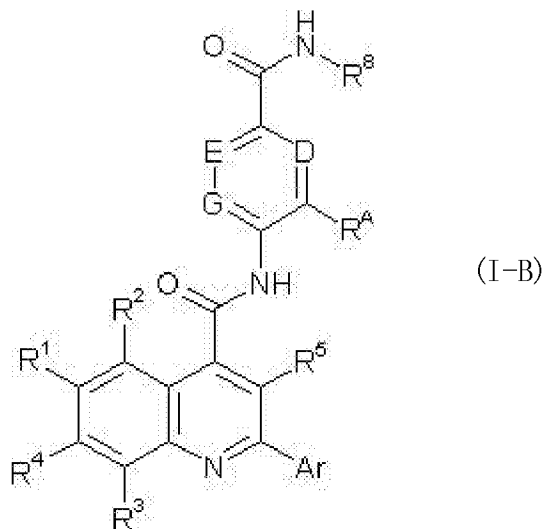
其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和Ar具有上文中给出的含义，
并且任选将羧酸 (I-A) 转化为相应的式 (V) 的酰氯，



其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和Ar具有上文中给出的含义，
其随后与式 (VI) 的化合物反应，



其中 R^8 具有上文中给出的含义，
生成本发明的式 (I-B) 的羧酰胺，



其中 R^A 、D、E、G、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 和 Ar 具有上文中给出的含义，

并将如此得到的式 (I-A) 和 (I-B) 的化合物任选地用合适的 (i) 溶剂和/或 (ii) 碱或酸转化成为其溶剂合物、盐和/或所述盐的溶剂合物。

[0046] 偶联反应 (II) + (III) $\rightarrow$ (IV) [酰胺形成] 可以以直接途径借助缩合剂或活化剂或通过可由 (II) 得到的羧酰氯或羧酰咪唑 (Carbonsäureimidazolid) 的中间步骤来实现。

[0047] 作为这种缩合剂或活化剂合适的是，例如，碳二亚胺类诸如 *N,N'*-二乙基-、*N,N'*-二丙基-、*N,N'*-二异丙基-、*N,N'*-二环己基碳二亚胺 (DCC) 或 *N*-(3-二甲基氨基丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC)，光气衍生物诸如 *N,N'*-羰基二咪唑 (CDI) 或氯甲酸异丁酯，1,2-噁唑鎓化合物诸如 2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓-3-硫酸盐或 2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐，酰氨基化合物诸如 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉， α -氯烯胺诸如 1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺，1,3,5-三嗪衍生物，如 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓盐酸盐，磷化合物诸如正丙烷膦酸酐 (PPA)、氰基膦酸二乙酯、二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA)、双-(2-氧代-3-噁唑烷基) 磷酰氯、苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐或苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基 (pyrrolidino)) 磷六氟磷酸盐 (PyBOP)，或脲鎓化合物诸如 *O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TBTU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU)、*O*-(1*H*-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TCTU)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU) 或 2-(2-氧代-1-(2*H*)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TPTU)，其任选地与其它助剂相组合，所述助剂如 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 或 *N*-羟基琥珀酰亚胺 (HOSu)，以及作为碱，合适的是碱金属碳酸盐，例如碳酸钠或碳酸钾，或叔胺碱诸如三乙胺、*N*-甲基吗啉 (NMM)、*N*-甲基哌啶 (NMP)、*N,N*-二异丙基乙胺、吡啶或 4-*N,N*-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。作为缩合剂或活化剂，优选使用与吡啶结合的 1-氯-*N,N*,2-甲基丙-1-烯-1-胺或与 *N,N*-二异丙基乙胺组合的 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟

磷酸盐 (HATU)。

[0048] 在经由可从 (II) 得到的羧酰氯或羧酰咪唑的两阶段反应方案的情况下,在常规碱的存在下进行与胺组分 (III) 的偶联,所述常规碱例如碳酸钠或碳酸钾、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、*N*-甲基吗啉 (NMM)、*N*-甲基哌啶 (NMP)、吡啶、2,6-二甲基吡啶、4-*N,N*-二甲基氨基吡啶 (DMAP)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)、甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾、叔丁醇钠或叔丁醇钾、或氢化钠或氢化钾。在羧酰氯的情况下,作为碱,优选使用吡啶用于偶联,在羧酰咪唑的情况下,作为碱,优选使用叔丁醇钾或氢化钠。

[0049] 用于所提及的偶合反应的惰性溶剂是-根据所使用的方法-例如醚,如乙醚、异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或双-(2-甲氧基乙基)醚,烃类如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷或环己烷,卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯,或极性非质子溶剂如丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙腈、丁腈、吡啶,二甲基亚砷 (DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N'*-二甲基丙撑脲 (DMPU) 或 *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)。也可以使用这些溶剂的混合物。优选使用二氯甲烷、四氢呋喃、*N,N*-二甲基甲酰胺或这些溶剂的混合物。该偶合通常在-20℃至+ 60℃,优选0℃至+ 40℃的温度范围内进行。

[0050] 优选的偶合方法是衍生自 (II) 的羧酰咪唑与胺化合物 (III) 的反应。

[0051] 羧酰咪唑本身可以根据已知方法,在升高的温度(+ 60℃至+ 150℃)下,在相应较高沸点的溶剂如*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 中,通过 (II) 与 *N,N'*-羰基二咪唑 (CDI) 的反应得到。羧酰氯的制备以常规方式,通过在惰性溶剂如二氯甲烷中,用亚硫酰氯或草酰氯处理 (II) 来完成。

[0052] 在方法步骤 (IV) → (I-A) 中的酯基 T 的裂解根据常规方法进行,其中在惰性溶剂中用酸或碱处理酯,其中在后一种变体中,将首先产生的羧酸的盐通过随后的用酸处理转化成游离的羧酸。在叔丁基酯的情况下,酯裂解优选用酸进行。甲酯和乙酯优选借助碱来裂解。苄基酯也可以替代地在合适的催化剂例如活性炭载钯的存在下通过氢化(氢解)来裂解。

[0053] 作为惰性溶剂,适合用于这些反应的是水和用于酯裂解的通常的有机溶剂。这些特别包括醇,如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇或者叔丁醇,醚,如乙醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷或者1,2-二甲氧基乙烷,或者其它的溶剂,如二氯甲烷、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺或二甲亚砷。同样可以使用所述溶剂的混合物。在碱性酯水解的情况中,优选使用水与四氢呋喃、1,4-二噁烷、甲醇和/或乙醇的混合物。在与三氟乙酸反应的情况中,优选使用二氯甲烷,和在与氯化氢反应的情况中,优选使用1,4-二噁烷,各自在无水的条件下。

[0054] 适合于水解反应的碱是常见的无机碱。这些特别地包括碱金属-或者碱土金属氢氧化物,例如氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾或者氢氧化钡,或者碱金属-或碱土金属碳酸盐,例如碳酸钠、碳酸钾或者碳酸钙。优选氢氧化锂或氢氧化钠。

[0055] 对于酯裂解合适的酸通常是硫酸、氯化氢/盐酸、溴化氢/氢溴酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、甲苯磺酸、甲磺酸或者三氟甲磺酸或其混合物,任选地添加水。优选使用氯化氢或者三氟乙酸。

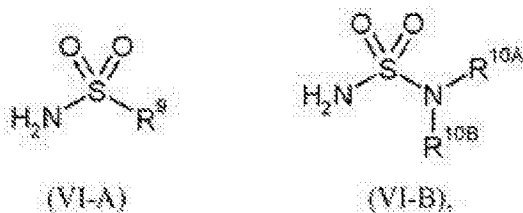
[0056] 所述酯裂解通常在-20℃到+100℃、优选在0℃到+80℃的温度范围内进行。

[0057] 酰氯 (V) 的制备以常规方式, 通过在惰性溶剂如二氯甲烷、三氯甲烷或 1,2-二氯乙烷中, 用草酰氯或亚硫酸氯处理羧酸 (I-A), 任选地使用少量的 *N,N*-二甲基甲酰胺作为催化剂来进行。该反应通常在 0℃ 至 + 30℃ 的温度下进行。

[0058] 工艺步骤 (V) + (VI) → (I-B) 中的随后的酰胺形成通常在较大过量的胺组分 (VI) 的存在下进行。或者, 也可以使用常见的叔胺碱作为辅助碱, 例如三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、*N*-甲基吗啉 (NMM)、*N*-甲基哌啶 (NMP)、吡啶、2,6-二甲基吡啶或 4-*N,N*-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。

[0059] 用于该反应的惰性溶剂例如是: 醚, 诸如乙醚、异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷, 1,2-二甲氧基乙烷或双-(2-甲氧基乙基) 醚, 烃类如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷或环己烷, 卤代烃如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯, 极性非质子溶剂如丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙腈、丁腈、吡啶、二甲基亚砷 (DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N'*-二甲基丙撑脲 (DMPU) 或 *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP), 或者水。也可以使用这些溶剂的混合物。优选使用水或水与四氢呋喃、1,4-二噁烷, 1,2-二甲氧基乙烷或丙酮的混合物。该反应通常在 0℃ 至 + 40℃ 的温度下进行。

[0060] 根据本发明的式 (I) 的化合物, 其中 Z 表示下式的基团: $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}^9$ 或 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^{10\text{A}}\text{R}^{10\text{B}}$, 可以类似于上述的酰胺形成 (V) + (VI) → (I-B), 通过碱介导的酰氯 (V) 与式 (VI-A) 或 (VI-B) 的化合物的反应得到,

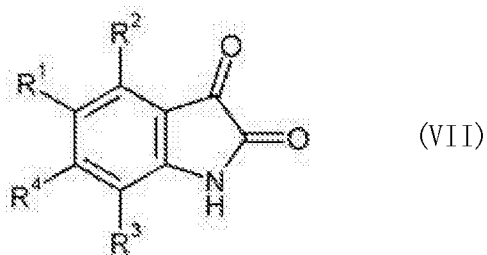


其中 R^9 、 $\text{R}^{10\text{A}}$ 和 $\text{R}^{10\text{B}}$ 具有上文中给出的含义。该反应优选使用氢化钠作为碱, 在作为惰性溶剂的四氢呋喃或 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 在 0℃ 至 + 50℃ 的温度下进行。

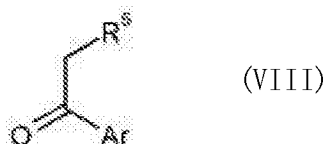
[0061] 另外的根据本发明的式 (I) 的化合物, 如果合适, 也可以通过转化个别基团或取代基的官能团, 特别是在 R^{A} 、 R^1 和 R^5 下列的那些来制备, 其中由其它的按照上述方法获得的式 (I) 化合物或其前体出发。这些转化根据本领域技术人员熟悉的常规方法进行, 并且包括例如下述反应, 如: 亲核或亲电取代反应, 过渡金属介导的偶合反应, 金属有机化合物的制备-和加成反应 (例如 Grignard 化合物或锂有机化合物), 氧化和还原反应, 氢化, 卤化 (例如氟化, 溴化), 脱卤化, 胺化, 烷基化和酰化, 羧酸酯、羧酰胺和磺酰胺的形成, 酯裂解和酯水解, 以及引入和除去临时保护基团。

[0062] 取决于各自的取代模式, 式 (II) 的化合物可以通过类似于文献已知的方法如下来制备:

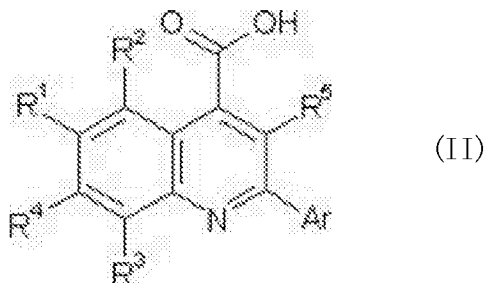
[A] 使式 (VII) 的靛红衍生物



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 具有上文中给出的含义，
在酸或碱介导的缩合反应中与式 (VIII) 的酮亚甲基化合物反应，

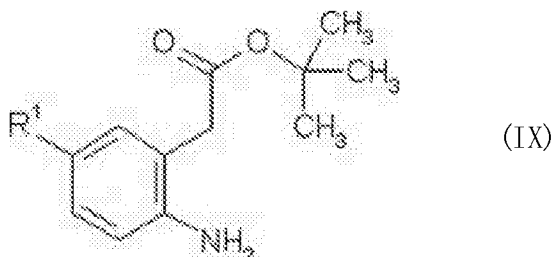


其中 R^5 和 Ar 具有上文中给出的含义，
生成式 (II) 的化合物

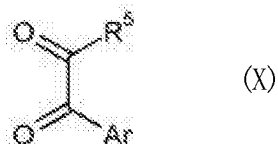


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 Ar 具有上文中给出的含义，
或者

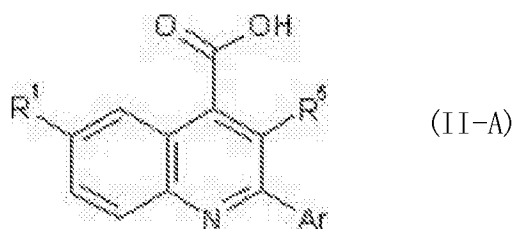
[B]使式 (IX) 的邻氨基苯基乙酸酯



其中 R^1 具有上文中给出的含义，
在酸诱导的缩合反应中与式 (X) 的二酮化合物反应



其中 R^5 和 Ar 具有上文中给出的含义，
生成式 (II-A) 的化合物

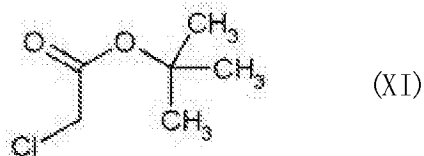


其中 R^1 、 R^5 和 Ar 具有上文中给出的含义。

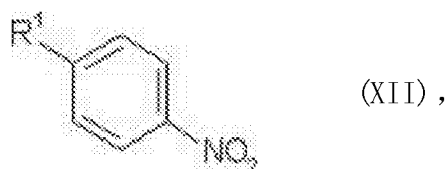
[0063] 变体 [A] 中的靛红衍生物 (VII) 与酮亚甲基化合物 (VIII) 生成喹啉-4-甲酸 (II) 的缩合可以在含水酸如硫酸或浓盐酸的存在下,或在含水碱如氢氧化钠水溶液或氢氧化钾水溶液的存在下,通过加热反应物获得。在使用酸的情况下,对于给反应,优选使用乙酸作为溶剂;在碱性反应方案的情况下,优选使用醇溶剂如甲醇或乙醇。该缩合通常在 + 70°C 至 + 120°C 的温度范围内进行 [参见,例如, K. Lackey 和 D. D. Sternbach, *Synthesis*, 993-997 (1993); A. N. Boa 等人, *Bioorg. Med. Chem.* 13 (6), 1945-1967 (2005)]。

[0064] 根据变体 [B] 生成喹啉-4-甲酸 (II-A) 的缩合反应以类似的方式,用含水酸,特别是浓盐酸,通过加热邻氨基苯基乙酸酯 (IX) 和二酮 (X) 来进行。作为用于此反应的惰性溶剂,在此也优选使用乙酸。

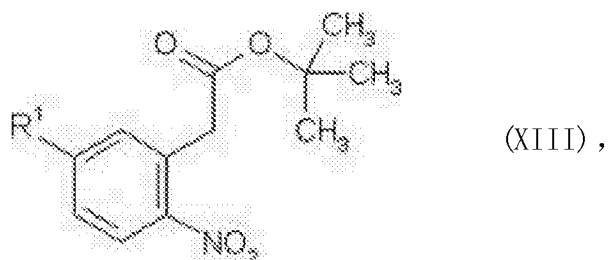
[0065] 邻氨基苯基乙酸酯 (IX) 本身可以借助于文献中描述的方法如下来得到:通过碱介导的 α -氯乙酸酯 (XI)



与硝基苯基衍生物 (XII) 的反应



其中 R^1 具有上文中给出的含义,
生成邻硝基苯基乙酸酯 (XIII)



其中 R^1 具有上文中给出的含义,

随后还原硝基,例如通过催化氢化 [参见 P. Beier 等人, *J. Org. Chem.* 76, 4781-4786 (2011)]。

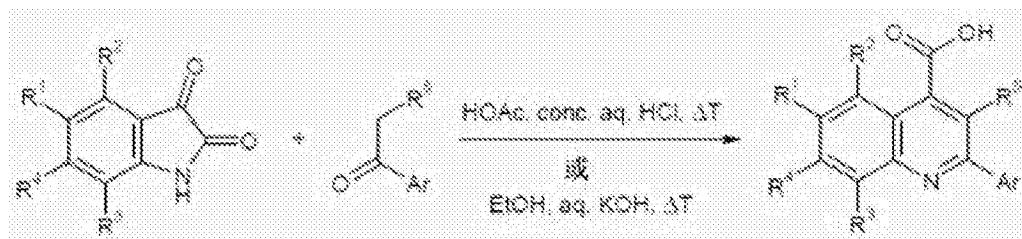
[0066] 式 (III) 的化合物是商购可得的,或者其制备记载在文献中,或者它们可以由另外的商购可得的化合物出发,根据本领域技术人员熟悉的文献已知的方法来制备。下面的反应方案中显示了对此的实例。详细的程序和进一步的文献说明也可以在实验部分中,在起

始化合物和中间体的制备部分中找到。

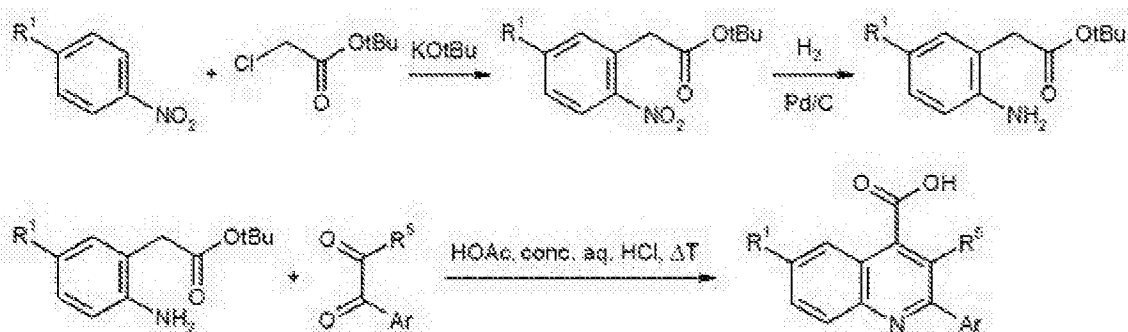
[0067] 式(VI)、(VI-A)、(VI-B)、(VII)、(VIII)、(X)、(XI)和(XII)的化合物同样是商购可得的或者作为在文献中描述的那些,或者可以从其它商购可得的化合物出发,以简单的方式类似于文献已知的方法来制备。

[0068] 本发明化合物的制备可通过以下反应方案示例性地来说明:

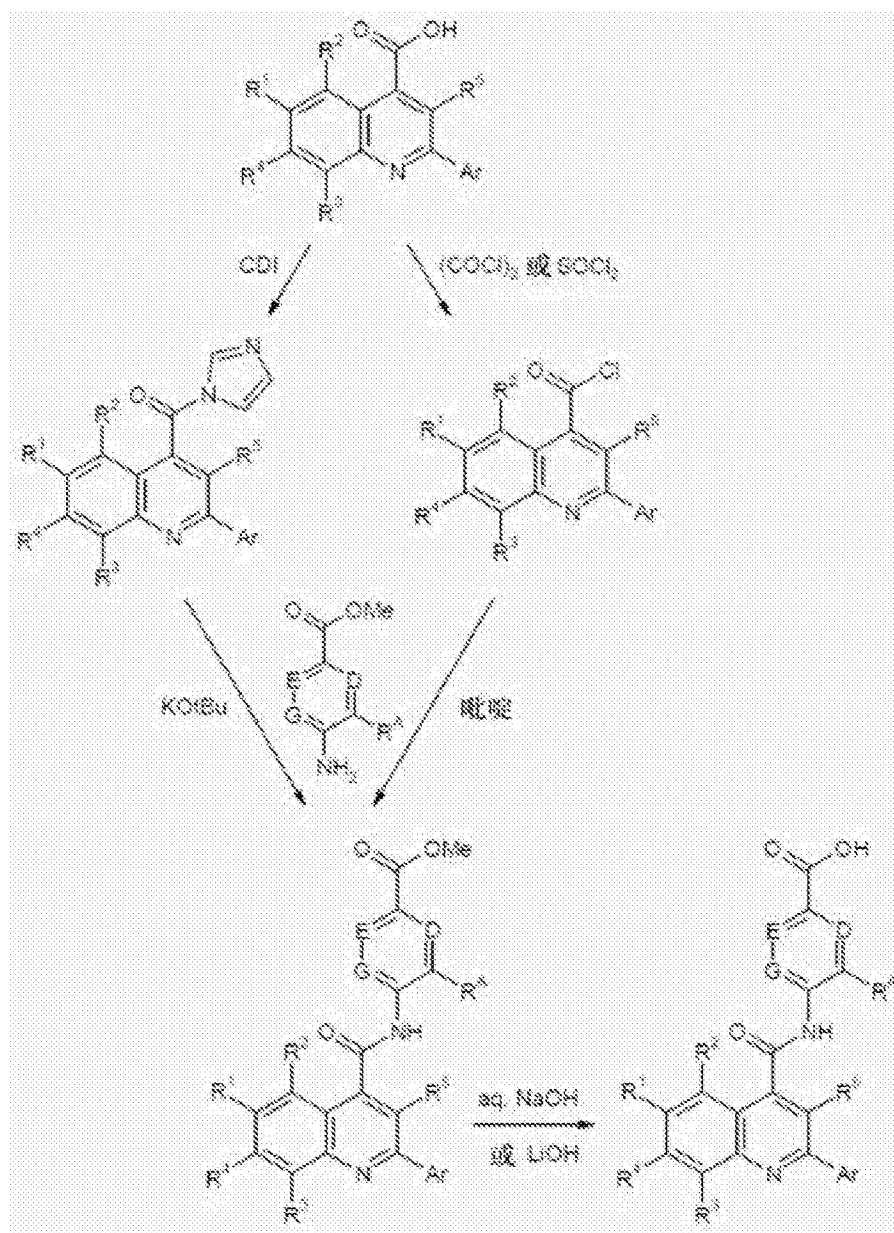
方案1



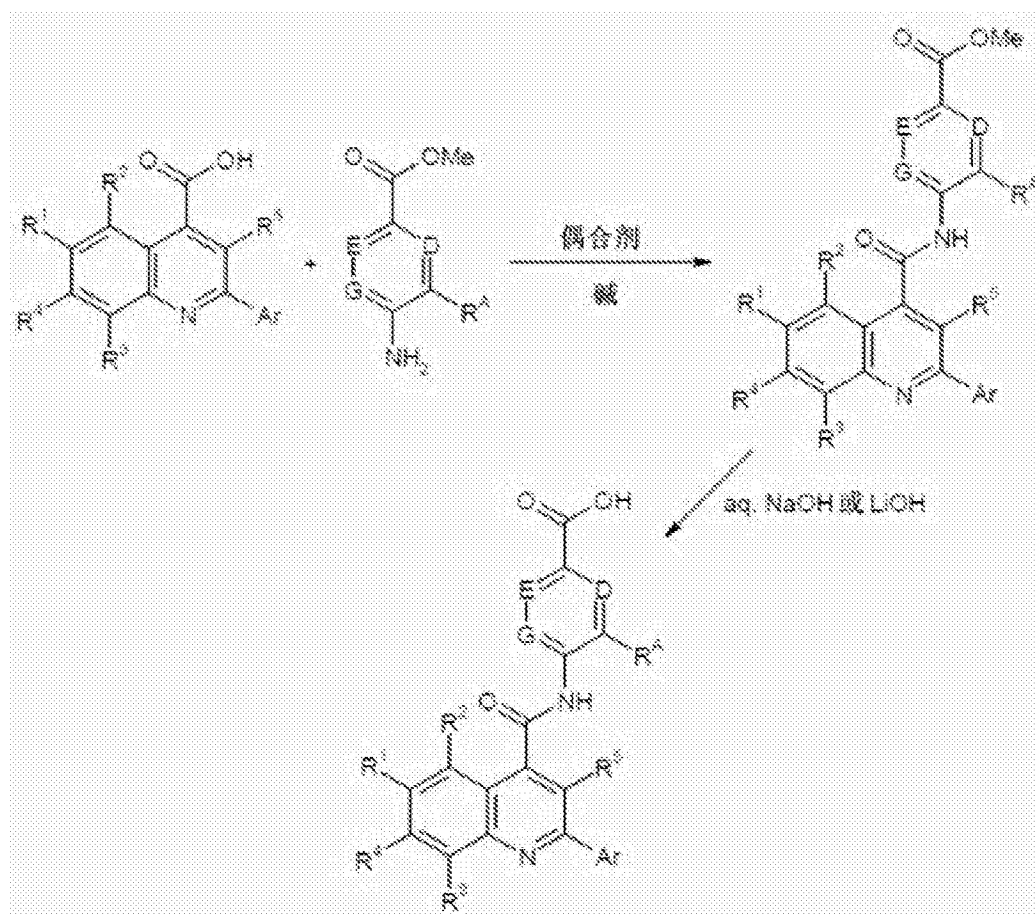
方案2



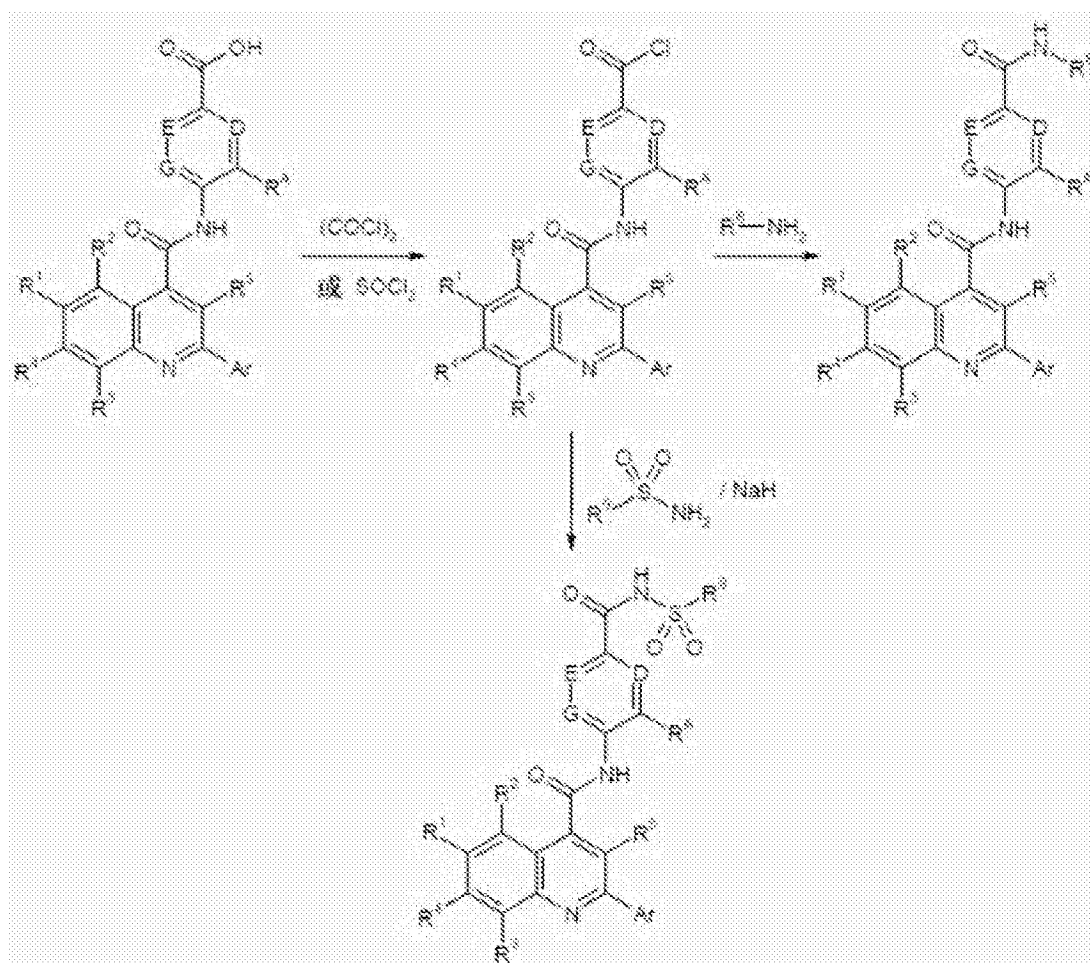
方案3a



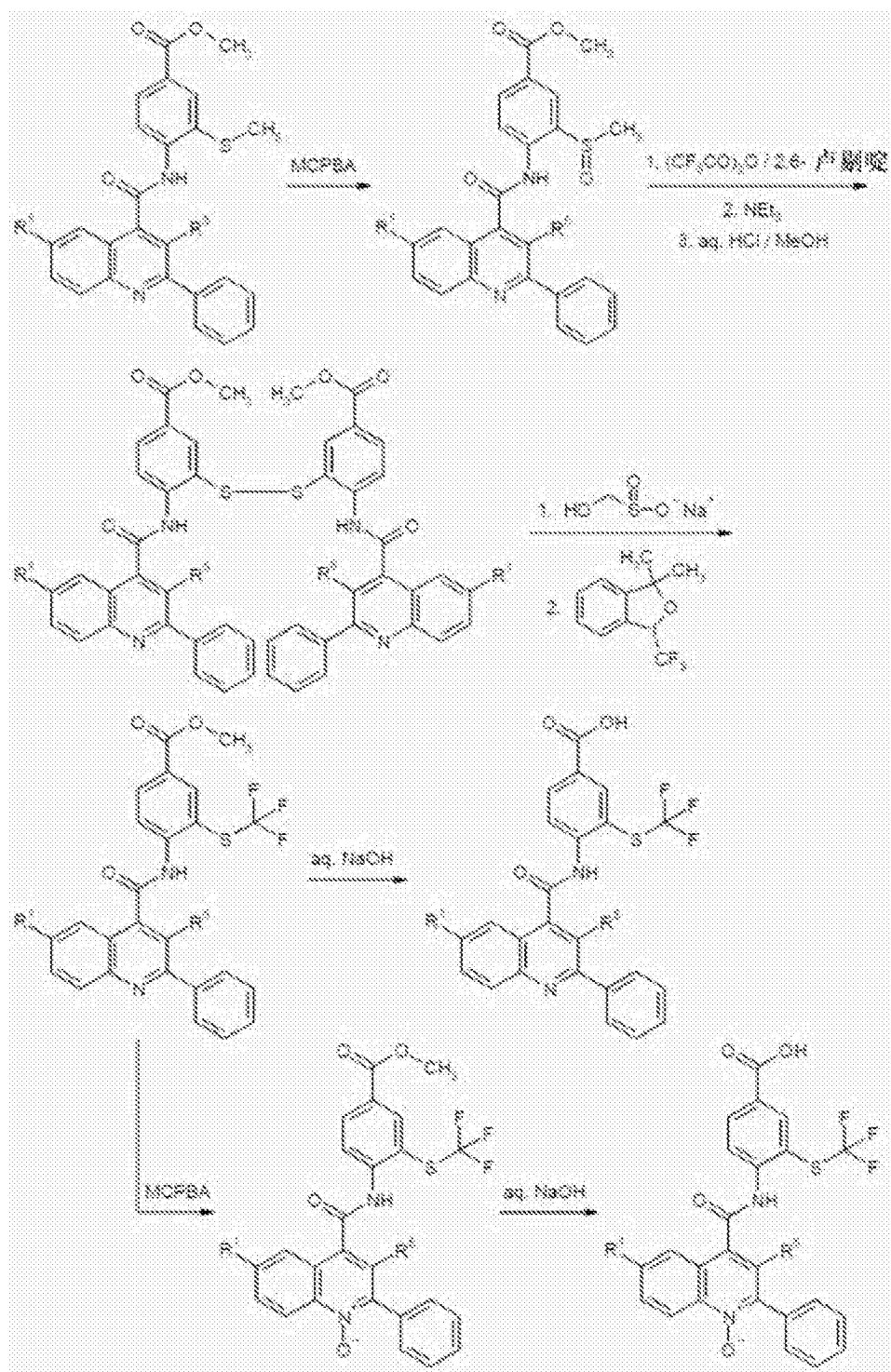
方案3b



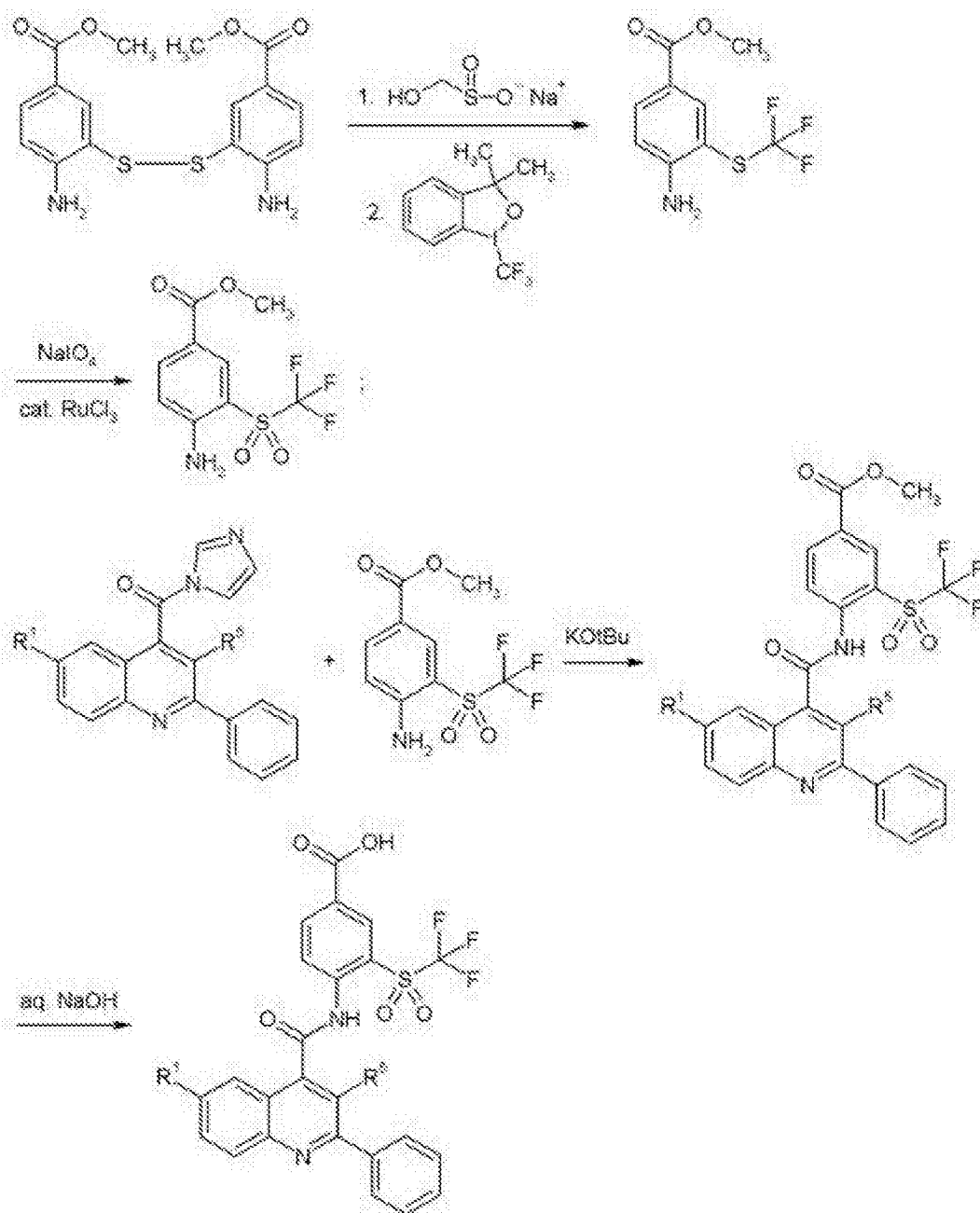
方案4



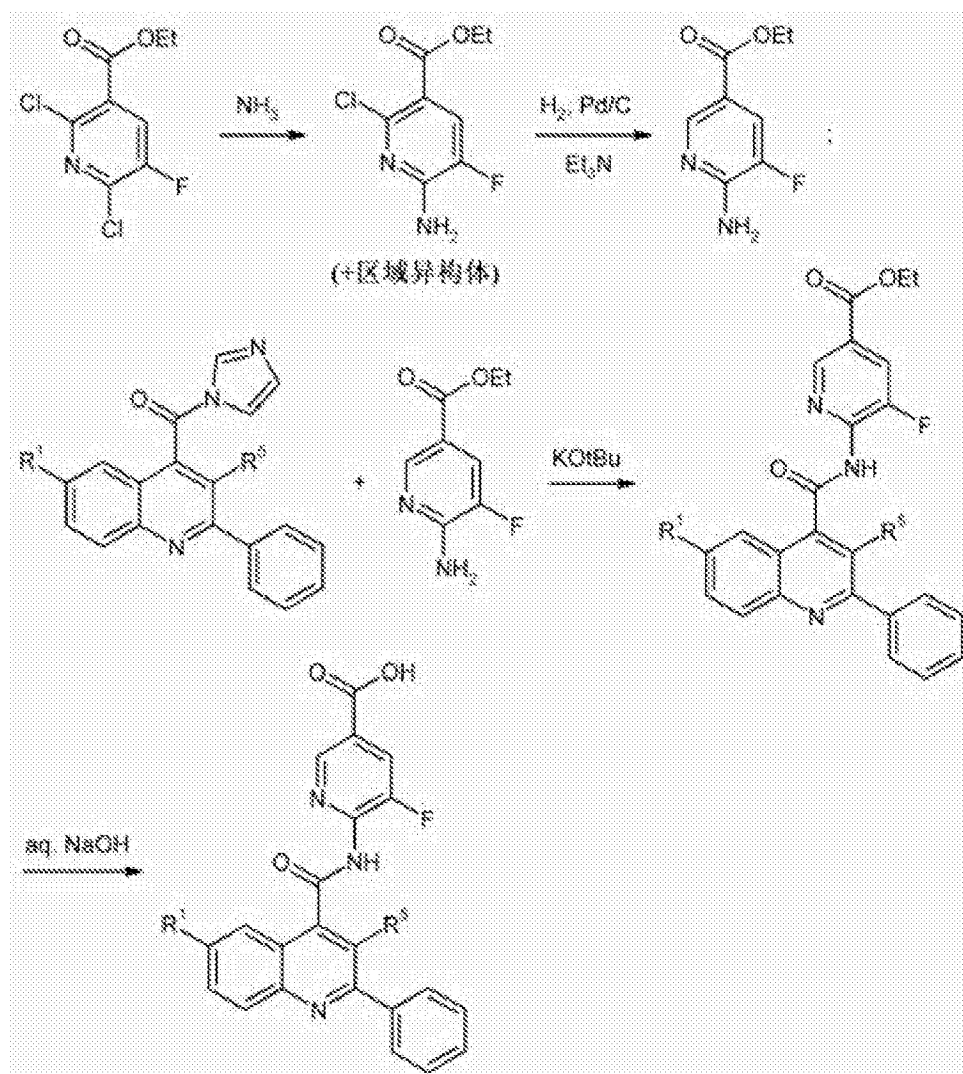
方案5a



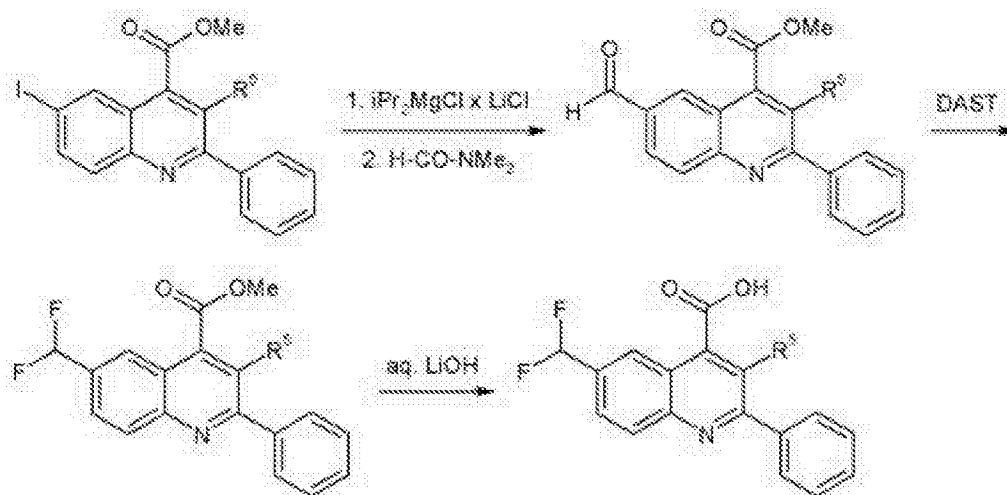
方案5b



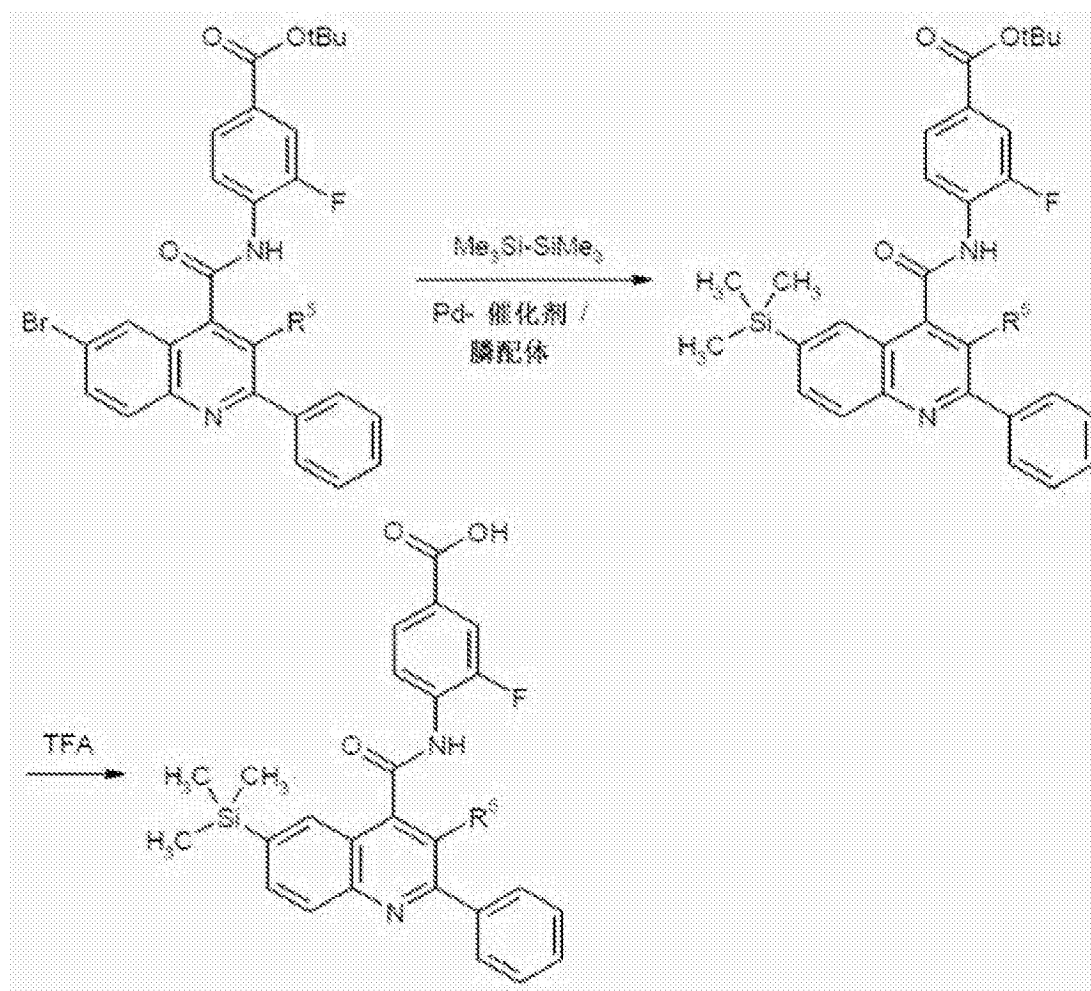
方案6



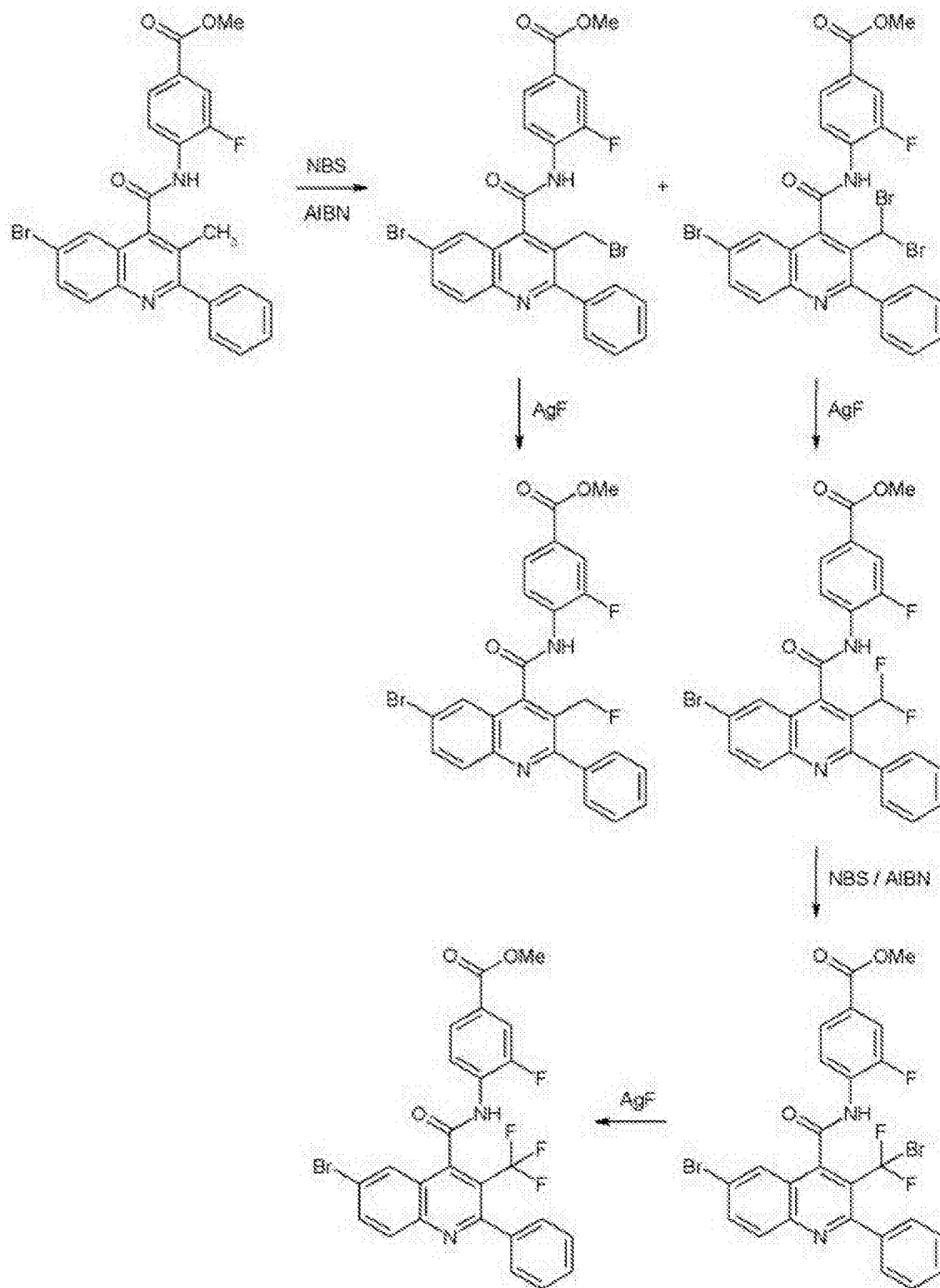
方案7



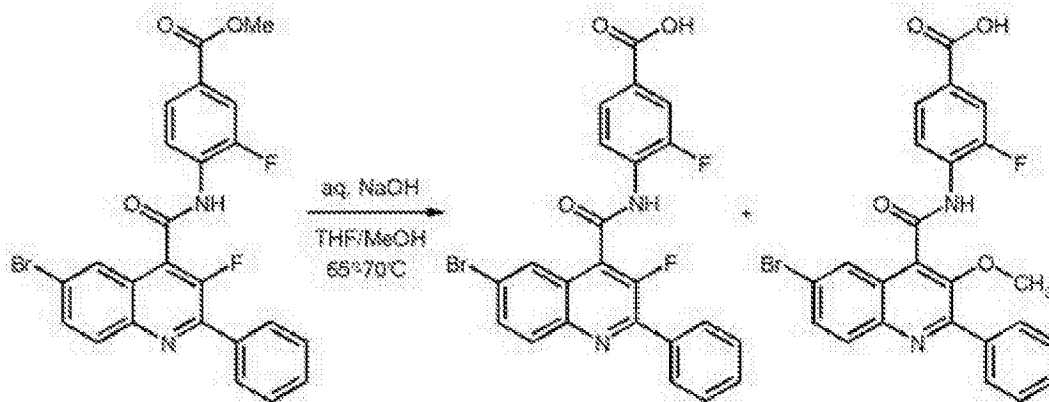
方案8



方案9



方案10



本发明的化合物具有有价值的药理学性质，并可用于预防和治疗人和动物的疾病。

[0069] 本发明的化合物是FP受体的有效的化学和代谢稳定的拮抗剂，因此适合用于治疗/或预防疾病和病理过程，特别是在炎症事件和/或组织或血管重构的过程FP受体参与了的那些。

[0070] 在本发明范围内，这些特别包括诸如间质性特发性肺炎的组的疾病，其包括特发性肺纤维化（IPF），急性间质性肺炎，非特异性间质性肺炎，淋巴间质性肺炎，伴随间质性肺病的呼吸性细支气管炎，隐源性机化性肺炎，脱屑性间质性肺炎和不可分类的特发性间质性肺炎，此外肉芽肿性间质性肺病，已知病因的间质性肺病和其他病因不明的间质性肺疾病，肺动脉高压（PAH）和其他形式的肺动脉高压（PH），闭塞性细支气管炎综合征（BOS），慢性阻塞性肺病（COPD），肺结节病，急性呼吸窘迫综合征（ARDS），急性肺损伤（ALI）， α -1 - 抗胰蛋白酶缺乏症（AATD），肺气肿（例如香烟烟雾引起的肺气肿），囊性纤维化（CF），肾脏的炎症和纤维化疾病，慢性肠炎（IBD），克罗恩病，溃疡性结肠炎），腹膜炎，腹膜纤维化，类风湿性疾病，多发性硬化，炎症和纤维化的皮肤病，镰状细胞性贫血以及炎症和纤维化的眼病。

[0071] 本发明的化合物还可用于治疗/或预防具有间歇性或持续性进程的不同严重程度的哮喘病（难治性哮喘，支气管哮喘，过敏性哮喘，内因性哮喘，外因性哮喘，药物或粉尘诱发的哮喘），治疗和/或预防各种形式的支气管炎（慢性支气管炎，感染性支气管炎，嗜酸粒细胞性支气管炎），支气管扩张，肺炎，农民肺和相关疾病，咳嗽和感冒（慢性炎症性咳嗽，医源性咳嗽），鼻粘膜炎症（包括药物性鼻炎，血管舒缩性鼻炎和季节依赖性变应性鼻炎，例如花粉过敏）和息肉。

[0072] 此外，本发明的化合物可用于治疗和/或预防心血管疾病，例如高血压，心力衰竭，冠心病，稳定和不稳定型心绞痛，肾性高血压，外周和心脏血管疾病，心律失常，房性和室性心律失常以及传导失常，例如房室传导阻滞I-III，室上性快速性心律失常，房颤，心房扑动，心室纤维性颤动，心室扑动，室性快速性心律失常，尖端扭转性室性心动过速，房性和室性期外收缩，AV交接区性期前收缩，病态窦房结综合征，晕厥，AV结折返性心动过速，Wolff-Parkinson-White综合征，急性冠脉综合征（ACS），自身免疫性心脏病（心包炎，心内膜炎，心瓣膜炎（Valvulitis），主动脉炎，心肌病），拳击手心肌病，动脉瘤，休克如心源性休克，脓毒性休克和过敏性休克，此外用于治疗/或预防血栓栓塞性疾病和缺血如心肌缺血，心肌梗塞，中风，心脏肥大，短暂性和缺血性发作，先兆子痫，炎症性心血管疾病，冠状动脉和外周动脉的痉挛，水肿形成，例如肺水肿，脑水肿，肾水肿或由心力衰竭引起的水肿，外周循环障

碍,再灌注损伤,动脉和静脉血栓形成,微量白蛋白尿,心肌功能不全,内皮功能障碍,微血管和大血管损伤(血管炎)),以及防止再狭窄,例如在溶栓治疗后,经皮腔内血管成形术(PTA),经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA),心脏移植和旁路手术。

[0073] 在本发明范围内,术语心力衰竭包括心力衰竭的急性和慢性表现形式,及其特异性或相关疾病类型,例如急性失代偿性心力衰竭,右心衰竭,左心衰竭,全身性衰竭,缺血性心肌病,扩张型心肌病,肥厚性心肌病,特发性心肌病,糖尿病性心肌病,先天性心脏缺损,心脏瓣膜缺损,与心脏瓣膜缺陷相关的心力衰竭,二尖瓣狭窄,二尖瓣关闭不全,主动脉瓣狭窄,主动脉瓣关闭不全,三尖瓣狭窄,三尖瓣功能不全,肺动脉瓣狭窄,肺动脉瓣功能不全,联合心脏瓣膜缺损,心肌炎症(心肌炎),慢性心肌炎,急性心肌炎,病毒性心肌炎,糖尿病性心力衰竭,酒精性心肌病,心脏贮积病以及舒张期和收缩期心力衰竭。

[0074] 本发明的化合物此外适用于治疗和/或预防肾脏疾病,特别是肾功能不全和肾衰竭。在本发明范围内,术语肾功能不全和肾衰竭包括其急性和慢性表现形式,也包括潜在的或相关的肾脏疾病,如肾低灌注,透析相关性低血压,阻塞性尿路病,肾小球病,肾小球性肾炎,急性肾小球肾炎,肾小球硬化症,肾小管间质性疾病,肾病,如原发性和先天性肾病,肾炎,免疫性肾病如肾脏移植排斥反应和免疫复合物诱发的肾病,由有毒物质诱发的肾病,造影剂诱发的肾病,糖尿病和非糖尿病性肾病,肾盂肾炎,肾囊肿,肾硬化,高血压性肾硬化和肾病综合征,这可以例如通过异常降低的肌酐和/或水分排泄,尿素、氮、钾和/或肌酐的异常升高的血液浓度,肾酶例如谷氨酰合成酶的活性改变,改变的尿渗透压或尿量,升高的微量白蛋白尿,大量白蛋白尿,肾小球和小动脉的损伤,管状扩张,高磷酸盐血症和/或透析需要来诊断表征。本发明还包括本发明的化合物用于治疗和/或预防肾功能不全的后遗症的用途,所述后遗症例如高血压,肺水肿,心力衰竭,尿毒症,贫血,电解质紊乱(例如高钾血症,低钠血症)和骨骼和碳水化合物代谢中的紊乱。

[0075] 此外,本发明的化合物适用于治疗和/或预防泌尿生殖系统的疾病,例如良性前列腺综合征(BPS),良性前列腺增生症(BPH),良性前列腺增大(BPE),膀胱出口梗阻(BOO),下尿路综合征(LUTS),神经源性膀胱过度活动症(OAB),尿失禁,例如混合性尿失禁,急迫性尿失禁,压力性尿失禁或充盈性尿失禁(MUI,UUI,SUI,OUI),盆腔疼痛,以及勃起功能障碍和女性性功能障碍。

[0076] 本发明的化合物还可用于治疗女性生殖系统的疾病,如子宫肌瘤,子宫内膜异位症,痛经和期前收缩。此外,它们适用于预防或治疗多毛症(Hirsutismus)和多毛症(Hypertrichose)。

[0077] 此外,本发明的化合物具有抗炎作用,因此可用作抗炎剂,用于治疗和/或预防败血症(SIRS),多器官功能衰竭(MODS,MOF),肾脏的炎性疾病,慢性肠炎(IBM,克罗恩病,溃疡性结肠炎),胰腺炎,腹膜炎,膀胱炎,尿道炎,前列腺炎,Epididymitis,卵巢炎,输卵管炎,外阴阴道炎,类风湿性疾病,关节炎,中枢神经系统的炎性疾病,多发性硬化,炎性皮肤病和炎性眼病。

[0078] 本发明的化合物也适用于治疗和/或预防内脏器官的纤维化疾病,例如肺,心脏,肾脏,骨髓和特别是肝脏,以及皮肤纤维化和眼的纤维化疾病。在本发明范围内,术语纤维化疾病尤其包括肝纤维化,肝硬化,肺纤维化,心内膜心肌纤维化,肾病,肾小球性肾炎,间质性肾纤维化,糖尿病引起的纤维化损伤,骨髓纤维化,腹膜纤维化和类似的纤维化疾病,

硬皮病,硬斑病,瘢痕疙瘩,肥厚性瘢痕形成,痣,糖尿病性视网膜病变,增殖性玻璃体视网膜病变和结缔组织的疾病(例如结节病)。本发明的化合物同样可用于促进伤口愈合,用于防治术后瘢痕形成,例如在青光眼手术后,和对老化或角质化皮肤用于化妆目的。

[0079] 本发明的化合物也可用于治疗 and/或预防贫血,如溶血性贫血,尤其是血红蛋白病,如镰状细胞性贫血和地中海贫血,巨幼细胞贫血,缺铁性贫血,由于急性失血引起的贫血,骨髓浸润性贫血(Verdrängungsanämien)和再生障碍性贫血。

[0080] 此外,本发明的化合物适用于治疗癌症,例如皮肤癌,脑肿瘤,乳癌,骨髓瘤,白血病,脂肪肉瘤,胃肠道、肝脏、胰腺、肺、肾、输尿管、前列腺和生殖道的癌以及淋巴组织增生系统的恶性肿瘤,例如霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤。

[0081] 此外,本发明的化合物可用于治疗和/或预防动脉硬化,脂质代谢紊乱和血脂异常(低脂蛋白血症,高甘油三酯血症,高脂血症,联合高脂血症,高胆固醇血症,无 β 脂蛋白血症,谷固醇血症),黄瘤病,丹吉尔病,肥胖症(Adipositas),肥胖症(Obesitas),代谢性疾病(代谢综合征,高血糖症,胰岛素依赖性糖尿病,非胰岛素依赖性糖尿病,妊娠糖尿病,高胰岛素血症,胰岛素耐受性,葡萄糖耐受不良和糖尿病后遗症,如视网膜病变,肾病和神经病变),胃肠道和腹部疾病(舌炎,牙龈炎,牙周炎,食管炎,嗜酸细胞性胃肠炎,肥大细胞增多症,克罗恩病,结肠炎,直肠炎,肛门瘙痒症,腹泻,乳糜泻,肝炎,肝纤维化,肝硬化,胰腺炎和胆囊炎),中枢神经系统疾病和神经退行性紊乱(中风,阿尔茨海默病,帕金森病,痴呆,癫痫,抑郁症,多发性硬化),免疫疾病,甲状腺疾病(甲状腺机能亢进),皮肤病(银屑病,痤疮,湿疹,神经性皮炎,各种形式的皮炎,例如abacribus皮炎,光化性皮炎,过敏性皮炎,氨性皮炎,人工性皮炎,自发性皮炎,异位性皮炎,热激性皮炎,灼伤性皮炎,冻伤性皮炎,化妆品性皮炎,焦痂性皮炎,剥脱性皮肤炎,gangraenose皮炎,淤积性皮炎,疱疹样皮炎,苔藓样皮炎,线状皮炎,恶性皮炎,药疹性皮炎,掌跖皮炎(Dermatitis palmaris et plantaris),寄生性皮炎,光应性接触性皮炎,光毒性皮炎,脓疱性皮炎,脂溢性皮炎,晒伤,中毒性皮炎,梅莱尼溃疡,veneata皮炎,感染性皮炎,化脓性皮炎,酒渣样皮炎,以及角膜炎,大疱生成,血管炎,蜂窝组织炎,脂膜炎,红斑狼疮,红斑,淋巴瘤,皮肤癌,Sweet综合征,韦伯-克里斯汀综合征,瘢痕形成,疣形成,冻疮),炎性眼病(结节病,睑炎,结膜炎,虹膜炎,葡萄膜炎,绒膜炎,眼炎),病毒性疾病(由流感,腺病毒和冠状病毒,例如HPV,HCMV,HIV,SARS引起的),骨骼骨和关节以及骨骼肌的疾病(多种形式的关节炎,例如尿黑酸尿关节炎,强直性(ankylosans)关节炎,痢疾性关节炎,渗出性关节炎,真菌性关节炎,淋病性关节炎,变异性关节炎,银屑病关节炎,化脓性关节炎,风湿性关节炎,浆膜性关节炎,梅毒性关节炎,结核性关节炎,urica关节炎,villonodularis pigmentosa关节炎,非典型性关节炎,血友病性关节炎,少年期慢性关节炎,类风湿性关节炎和转移性关节炎,还有Still综合征,Felty综合征,Sjörgen综合征,Clutton综合征,Poncet综合征,Pott综合征和Reiter综合征,多种形式的关节病,例如畸形关节病,神经病性关节病,绝经期关节病,银屑病性关节病和tabica关节病,系统性硬化,多种形式的炎性肌病,例如传染性肌病,fibrosa肌病,肌纤维肌病,骨化性肌病,骨化性神经性病(ossificans neurotica)肌病,进行性多发性骨化性肌病,化脓性(purulenta)肌病,风湿性肌病,旋毛虫病肌病,tropica肌病和typhosa肌病,以及Günther综合征和Münchmeyer综合征),炎性动脉病变(多种形式的动脉炎,例如动脉内膜炎,动脉中层炎,动脉外膜炎,全动脉炎,风湿性动脉炎,变形性动脉炎,颞动脉炎,颅动脉炎,巨

细胞(gigantocellularis)动脉炎和肉芽肿性动脉炎,以及霍顿综合征,Churg-Strauss综合征和Takayasu动脉炎),Muckle-Well综合征,菊池病,多软骨炎,硬皮病以及其他具有炎症或免疫学因素的疾病,例如白内障,恶病质,骨质疏松症,痛风,失禁,麻风病,Sezary综合征和副肿瘤综合征,用于器官移植后的排斥反应和用于特别是在慢性伤口的情况下的伤口愈合和血管新生。

[0082] 由于其生物化学和药理学性质特征,本发明的化合物特别适合于用于治疗和/或预防间质性肺病,特别是特发性肺纤维化(IPF)以及肺动脉高压(PH),闭塞性细支气管炎综合征(BOS),炎性和纤维化的皮肤病和眼病和内脏器官的纤维化疾病。

[0083] 上述的良好表征的人的疾病也可以在其他哺乳动物中具有可比较的病因,并且在那里同样可以用本发明的化合物来治疗。

[0084] 在本发明范围内,术语“治疗”包括抑制、延迟、阻止、缓解、减弱、限制、降低、遏止、逆转或治愈疾病(Krankheit)、疾病(Leiden)、疾病(Erkrankung)、损伤或健康紊乱,此类状态和/或此类状态的征状的发展、进程或进展。在此,术语“疗法”被理解为与术语“治疗”同义。

[0085] 在本发明范围内,术语“防治”、“预防”或“预防措施”同义使用并且是指避免或降低患上、感染、罹患或具有疾病(Krankheit)、疾病(Leiden)、疾病(Erkrankung)、损伤或健康紊乱、此类状态和/或此类状态的征状的发展或进展的危险。

[0086] 疾病(Krankheit)、疾病(Leiden)、疾病(Erkrankung)、损伤或健康紊乱的治疗或预防可以部分或完全实现。

[0087] 因此,本发明还提供了根据本发明的化合物用于治疗 and/或预防疾病、特别是上述疾病的用途。

[0088] 本发明还提供了根据本发明的化合物用于制备用于治疗 and/或预防疾病、特别是上述疾病的药物的用途。

[0089] 本发明还提供了包含至少一种根据本发明化合物的药物,其用于治疗 and/或预防疾病,特别是上述疾病。

[0090] 本发明还提供了根据本发明的化合物在治疗 and/或预防疾病、特别是上述疾病的方法中的用途。

[0091] 本发明还提供了使用有效量的至少一种根据本发明的化合物用于治疗 and/或预防疾病、特别是上述疾病的方法。

[0092] 根据本发明的化合物可单独使用,或者在需要时与一种或多种其它药理学有效的物质结合使用,只要这种组合没有引起不希望的和不可接受的副作用。本发明因此进一步提供尤其是用于治疗 and/或预防上述疾病的药物,所述药物包含至少一种根据本发明的化合物和一种或多种另外的活性物质。作为适合于此的组合活性物质,示例性并优选地可提及:

- 有机硝酸盐/酯和NO-供体,例如硝普钠、硝化甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1,以及吸入性NO;

- 抑制环磷酸鸟苷(cGMP)和/或环磷酸腺苷(cAMP)的降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE) 1、2、3、4和/或5的抑制剂,特别是PDE 5抑制剂,如西地那非、伐地那非、他达拉非,乌地那非,达生他非,阿伐那非,米罗那非或洛德那非(Lodenafil);

·不依赖于NO和血红素的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的活化剂,诸如特别是在WO01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462和WO 02/070510中描述的化合物;

·不依赖于NO、但是依赖于血红素的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的刺激剂,诸如特别是利奥西呱(Riociguat)、Nelociguat和维利西呱(Vericiguat)以及在WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301、WO 03/095451、WO 2011/147809、WO 2012/004258、WO 2012/028647和WO 2012/059549中描述的化合物;

·前列环素类似物和IP受体激动剂,例如且优选是伊洛前列素,贝前列素,曲前列素,依前列醇或塞必利肽;

·内皮素受体拮抗剂,例如且优选是波生坦、达卢生坦、安倍生坦或西他生坦(Sitaxsentan)

·抑制人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(HNE)的化合物,例如且优选是西维来司他或DX-890(Reltran);

·抑制信号转导级联的化合物,例如且优选是地选自激酶抑制剂,特别是选自酪氨酸激酶抑制剂和/或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,例如且优选是的尼达尼布,达沙替尼,尼罗替尼,博苏替尼,瑞格非尼,索拉非尼,舒尼替尼,西地尼布,阿西替尼,替拉替尼,伊马替尼,布立尼布,帕唑帕尼,瓦他拉尼,吉非替尼,厄洛替尼,拉帕替尼,卡奈替尼,来他替尼,培利替尼, Semaxanib或坦度替尼;

·抑制细胞外基质的降解和重构的化合物,例如且优选是基质金属蛋白酶(MMPs)的抑制剂,特别是基质溶解素,胶原酶,明胶酶和聚集蛋白聚糖酶(在此尤其是MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11和MMP-13)以及金属弹性蛋白酶(MMP-12)的抑制剂;

·阻断血清素与其受体结合的化合物,例如且优选是5-HT_{2B}受体的拮抗剂,如PRX-08066;

·生长因子、细胞因子和趋化因子的拮抗剂,例如且优选是TGF- β 、CTGF、IL-1、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13和整合素的拮抗剂;

·抑制Rho激酶的化合物,例如且优选是法舒地尔、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095或BA-1049;

·抑制可溶性环氧化物水解酶(sEH)的化合物,例如N,N'-二环己基脲,12-(3-金刚烷-1-基脲基)十二烷酸或1-金刚烷-1-基-3-[5-[2-(2-乙氧基乙氧基)乙氧基]戊基]脲;

·影响心脏能量代谢的化合物,例如且优选依托莫司,二氯乙酸盐,雷诺嗪或曲美他嗪;

·抗阻塞剂,如其例如用于治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)或支气管哮喘,例如且优选选自吸入或全身施用的 β -肾上腺素能受体激动剂(β -模拟物),和吸入施用的抗毒蕈碱能性(anti-muscarinergic)物质;

·抗炎、免疫调节、免疫抑制和/或细胞毒性剂,例如且优选选自全身或吸入性施用的皮质类固醇以及乙酰半胱氨酸,孟鲁司特,硫唑嘌呤,环磷酰胺,羟基脲,阿奇霉素,吡非尼酮或依那西普;

·抗纤维化剂,例如且优选腺苷A_{2b}受体拮抗剂,鞘氨醇-1-磷酸受体3(S1P₃)拮抗剂,自毒素抑制剂,溶血磷脂酸受体1(LPA-1)拮抗剂和溶血磷脂酸受体2(LPA-2)拮抗剂,赖氨酰氧化酶(LOX)抑制剂,赖氨酰氧化酶样2抑制剂,CTGF抑制剂,IL-4拮抗剂,IL-13拮抗剂, α_v

β_6 -整合素拮抗剂, TGF- β 拮抗剂, Wnt信号通路抑制剂或CCR2拮抗剂;

·抗血栓剂, 例如且优选是选自血小板聚集抑制剂, 抗凝血剂和纤维蛋白溶解物质;

·降低血压的活性成分, 例如且优选是选自钙拮抗剂, 血管紧张素AII拮抗剂, ACE抑制剂, 血管肽酶抑制剂, 内皮素拮抗剂, 肾素抑制剂, α 受体阻断剂, β -受体阻断剂, 盐皮质激素受体拮抗剂以及利尿剂;

·脂质代谢改变剂, 例如且优选是选自甲状腺受体激动剂, 胆固醇合成抑制剂, 例如且优选是HMG-CoA还原酶或角鲨烯合成抑制剂, ACAT抑制剂, CETP抑制剂, MTP抑制剂, PPAR- α , PPAR- γ 和/或PPAR- δ 激动剂, 胆固醇吸收抑制剂, 脂肪酶抑制剂, 聚合胆汁酸吸附剂, 胆汁酸重吸收抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂; 和/或

·化疗剂, 如其用于治疗肺或其他器官中的肿瘤。

[0093] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与 β -肾上腺素能受体激动剂组合施用, 所述 β -肾上腺素能受体激动剂例如且优选是沙丁胺醇(Albuterol), 异丙肾上腺素, 奥西那林, 特布他林, 非诺特罗, 福莫特罗, 瑞普特罗, 舒喘灵(Salbutamol)或沙美特罗。

[0094] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与抗毒蕈碱能性物质组合施用, 所述抗毒蕈碱能性物质例如且优选是异丙托溴铵, 噻托溴铵或氧托溴铵。

[0095] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与皮质类固醇组合施用, 所述皮质类固醇例如且优选是泼尼松, 泼尼松龙, 甲基泼尼松龙, 曲安奈德, 地塞米松, 倍氯米松, 倍他米松, 氟尼缩松, 布地奈德或氟替卡松。

[0096] 将抗血栓形成剂优选理解为是指选自血小板聚集抑制剂, 抗凝血剂和纤维蛋白溶解物质的化合物。

[0097] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与血小板聚集抑制剂组合施用, 所述血小板聚集抑制剂例如且优选是阿司匹林, 氯吡格雷, 噻氯匹定或双嘧达莫。

[0098] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与凝血酶抑制剂组合施用, 所述凝血酶抑制剂例如且优选是西美加群, 美拉加群, 达比加群, 比伐卢定或克赛。

[0099] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与组合GPIIb/IIIa拮抗剂施用, 所述GPIIb/IIIa拮抗剂例如且优选是替罗非班或阿昔单抗。

[0100] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与因子Xa抑制剂组合施用, 所述因子Xa抑制剂例如且优选是利伐沙班、阿派沙班、非德沙班(Fidexaban)、雷扎沙班、磺达肝素、依达肝素(Idraparinux)、DU-176b、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512或SSR-128428。

[0101] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与肝素或具有小分子量的肝素(LMW)衍生物组合施用。

[0102] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与维生素K拮抗剂组合施用, 所述维生素K拮抗剂例如且优选是香豆素。

[0103] 将降血压剂优选理解为是指选自钙拮抗剂, 血管紧张素AII拮抗剂, ACE抑制剂, 内皮素拮抗剂, 肾素抑制剂, α -受体阻断剂, β -受体阻断剂, 盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂的化合物。

[0104] 在本发明的一个优选实施方案中, 根据本发明的化合物与钙拮抗剂组合施用, 所

述钙拮抗剂例如且优选是硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫卓。

[0105] 在本发明的一个优选实施方案中,根据本发明的化合物与 α_1 -受体阻断剂组合施用,所述 α_1 -受体阻断剂例如且优选是哌唑嗪。

[0106] 在本发明的一个优选实施方案中,根据本发明的化合物与 β -受体阻断剂组合施用,所述 β -受体阻断剂例如且优选是普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、阿普洛尔(Alprenolol)、氧烯洛尔、喷布洛尔、布洛洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲吲洛尔、卡拉洛尔(Carazalol)、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、阿达洛尔、兰地洛尔、奈必洛尔、依泮洛尔或布新洛尔。

[0107] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与血管紧张素AII-拮抗剂联合施用,所述血管紧张素AII-拮抗剂例如且优选是氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦。

[0108] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与ACE-抑制剂联合施用,所述ACE-抑制剂例如且优选是依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、喹那普利(Quinopril)、培哚普利或川多普利(Trandopril)。

[0109] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与内皮素-拮抗剂联合施用,所述内皮素-拮抗剂例如且优选是波生坦、达卢生坦、安倍生坦或西他生坦(Sitaxsentan)。

[0110] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与肾素-抑制剂联合施用,所述肾素-抑制剂例如且优选是阿利吉仑、SPP-600或SPP-800。

[0111] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与盐皮质激素-受体-拮抗剂联合施用,所述盐皮质激素-受体-拮抗剂例如且优选是螺内酯、依普利酮或Finerenon。

[0112] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与利尿剂联合施用,所述利尿剂例如且优选是呋塞米、布美他尼、托拉塞米、苄氟噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、喹乙宗(Quinethazon)、乙酰唑胺、双氯非那胺、醋甲唑胺、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利或氨苯蝶啶。

[0113] 改变脂类代谢的药剂优选理解为是指选自下述的化合物:CETP-抑制剂、甲状腺受体-激动剂、胆固醇合成-抑制剂如HMG-CoA-还原酶-抑制剂或角鲨烯合成-抑制剂、ACAT-抑制剂、MTP-抑制剂、PPAR- α -、PPAR- γ -和/或PPAR- δ -激动剂、胆固醇-吸收抑制剂、聚合的胆汁酸吸附剂、胆汁酸-重吸收抑制剂、脂肪酶-抑制剂和脂蛋白(a)-拮抗剂。

[0114] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与CETP-抑制剂联合施用,所述CETP-抑制剂例如且优选是托彻普(CP-529 414)、JJT-705或CETP-疫苗(Avant)。

[0115] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与甲状腺受体-激动剂联合施用,所述甲状腺受体-激动剂例如且优选是D-甲状腺素、3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425或阿昔替罗(CGS 26214)。

[0116] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与选自他汀类的HMG-CoA-还原酶-抑制剂联合施用,所述HMG-CoA-还原酶-抑制剂例如且优选是洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗舒伐他汀或匹伐他汀。

[0117] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与角鲨烯合成-抑制剂联合施用,所述角鲨烯合成-抑制剂例如且优选是BMS-188494或TAK-475。

[0118] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与ACAT-抑制剂联合施用,所述ACAT-抑制剂例如且优选是阿伐麦布、甲亚油脂酰胺、帕替麦布、Eflucimibe或SMP-797。

[0119] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与MTP-抑制剂联合施用,所述MTP-抑制剂例如且优选是英普他派(Implitapide)、BMS-201038、R-103757或JTT-130。

[0120] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与PPAR- γ -激动剂联合施用,所述PPAR- γ -激动剂例如且优选是吡格列酮或罗格列酮。

[0121] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与PPAR- δ -激动剂联合施用,所述PPAR- δ -激动剂例如且优选是GW-501516或BAY 68-5042。

[0122] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与胆固醇-吸收抑制剂联合施用,所述胆固醇-吸收抑制剂例如且优选是依折麦布、替奎安或帕马昔。

[0123] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与脂肪酶-抑制剂联合施用,所述脂肪酶-抑制剂例如且优选是奥利司他。

[0124] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与聚合的胆汁酸吸附剂联合施用,所述吸附剂例如且优选是考来烯胺、考来替泊、Colesolvam、考来胶或Colestimide。

[0125] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与胆汁酸-重吸收抑制剂联合施用,所述胆汁酸-重吸收抑制剂例如且优选是ASBT (= IBAT)-抑制剂,例如AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435或SC-635。

[0126] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与脂蛋白(a)-拮抗剂联合施用,所述脂蛋白(a)-拮抗剂例如且优选是吉卡宾(Gemcabene)钙(CI-1027)或烟酸。

[0127] 特别优选的是本发明化合物与一种或多种选自下述的其它活性成分的组合:PDE5抑制剂,sGC活化剂,sGC刺激剂,前列环素类似物,IP受体激动剂,内皮素拮抗剂,抑制信号的转导级联的化合物和吡非尼酮。

[0128] 本发明进一步提供包含至少一种根据本发明的化合物的药物,其通常与一种或多种惰性、无毒、药物上适合的赋形剂一起,及其用于上面所述目的用途。

[0129] 根据本发明的化合物可全身和/或局部作用。为此目的,它们可以以适合的方式给药,例如口服给药、肠胃外给药、经肺给药、经鼻给药、舌下给药、经舌给药、经颊给药、直肠给药、真皮给药、经皮给药、结膜给药、耳道给药或作为植入物或支架给药。

[0130] 对于这些给药途径,根据本发明的化合物可以适合的给药方式给药。

[0131] 就口服给药而言,这样的给药形式是合适的:所述给药形式根据现有技术起作用的,快速地 and/或缓和地释放根据本发明的化合物,其含有结晶形式和/或无定形化形式和/或溶解形式的根据本发明的化合物,例如片剂(无包衣的或包衣的片剂,例如具有胃液抗性的或延迟溶解的或不溶性的包衣,所述包衣剂控制根据本发明的化合物的释放)、在口腔中快速崩解的片剂或膜/淀粉纸、膜/冻干粉剂、胶囊剂(例如硬或软明胶胶囊剂)、糖衣药丸、颗粒、丸剂、散剂、乳剂、混悬液、气雾剂或溶液。

[0132] 绕开吸收步骤(例如静脉内的、动脉内的、心内的、脊柱内或腰内的给药),或包括吸收(例如吸入、肌肉内的、皮下的、皮内的、经皮的或腹膜内的给药),可以实现肠胃外给药。适合肠胃外给药的给药形式包括以溶液、混悬液、乳剂、冻干粉剂或无菌粉末形式的注

射制剂和输注制剂。

[0133] 就其它给药途径而言,合适的是,例如吸入药形式(尤其是粉末吸入器、喷雾器和计量气溶胶)、滴鼻剂、-溶液或-喷剂、用于舌、舌下或经颊给药的片剂、膜剂/淀粉纸剂或胶囊剂,栓剂、耳-或眼用制剂、阴道胶囊剂、水性混悬液(洗剂、振摇混合物)、亲脂混悬液、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗体系(例如膏药)、乳状液、糊剂、泡沫、扑粉、植入物或支架。

[0134] 优选口服或肠胃外给药,尤其是口服、静脉内给药和肺内给药(吸入)。

[0135] 可以根据本发明的化合物转化成所述的给药形式。这可以以本身已知的方式,通过与惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂相混合来实现。这些赋形剂尤其包括载体物质(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨醇酐油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成的和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料例如铁氧化物)以及口味-和/或气味矫正剂。

[0136] 一般而言,已经证实有利的是,在肠胃外给药时施用约0.001-1mg/kg、优选大约0.01-0.5 mg/kg体重的量实现了有效的结果。在口服给药的情况下,所述剂量为大约0.01-100 mg/kg,优选大约0.01-20 mg/kg和非常特别优选0.1-10 mg/kg体重。在肺内给药的情况下,每次吸入的量通常为约0.1-50mg。

[0137] 尽管如此,任选地可能会需要偏离所述量,更确切地说,取决于体重、给药途径、个体对活性物质的应答、制剂的类型和进行给药的时间点或间隔。因而,在有些情况下,少于前述最小量可能足以应付,而在另一些情况下,必须超过所述上限。在施用更大量的情况下,可能值得推荐的是,将这些量分成在一天中多次的单独给药。

[0138] 下面的工作实施例说明了本发明。本发明不限于所述实施例。

[0139] A. 实施例

缩写和首字母简略词:

abs.	绝对的
Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮双-(2-甲基丙腈),偶氮二异丁腈
aq.	含水的,水溶液
br.	宽信号(在NMR中)
Bsp.	实施例
Bu	丁基
c	浓度
ca.	大约
cat.	催化的
CDI	<i>N,N'</i> -羰基二咪唑
CI	化学电离(在MS中)
d	双峰(在NMR中)
d	天
DAST	<i>N,N</i> -二乙基氨基三氟化硫
DC	薄层色谱法

DCI	直接化学电离(在MS中)
dd	双二重峰(在NMR中)
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
dt	双三重峰(在NMR中)
Δ T	加热,升温(在反应方案中)
d. Th.	理论值的(在化学产率中)
EI	电子碰撞电离(在MS中)
eq.	当量
ESI	电喷射电离(在MS中)
Et	乙基
h	小时
HATU	<i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOAc	乙酸
HPLC	高压、高效液相色谱法
iPr	异丙基
konz.	浓缩的(在溶液中)
LC	液相色谱法
LC/MS	液相色谱法质谱法联用
lit.	文献(参考)
m	多重峰(在NMR中)
MCPBA	间氯过苯甲酸,3-氯过苯甲酸
Me	甲基
min	分钟
MS	质谱法
NBS	<i>N</i> -溴琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振光谱法
Pd/C	活性炭载钯
Pr	丙基
q (或quart)	四重峰(在NMR中)
qd	四二重峰(在NMR中)
quant.	定量的(在化学产率中)
quint	五重峰(在NMR中)
R _f	保留指数(在DC中)
RP	反相(在HPLC中)
RT	室温
R _t	保留时间(在HPLC、LC/MS中)
s	单峰(在NMR中)

sept	七重峰(在NMR中)
t	三重峰(在NMR中)
tBu	叔丁基
td	三二重峰(在NMR中)
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
UV	紫外光谱法
v/v	(溶液的) 体积与体积比
zus.	一起。

[0140] HPLC和LC-MS方法:

方法1 (LC/MS):

仪器:Waters Acquity SQD UPLC 系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 1 mm; 洗脱液A: 1 l水+ 0.25 ml 99%甲酸, 洗脱液B: 1 l 乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸; 梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A; 恒温箱:50 $^{\circ}$ C; 流速:0.40 ml/min; UV检测: 208-400 nm。

[0141] 方法 2 (LC/MS):

MS 仪器:Waters Micromass QM; HPLC 仪器:Agilent 1100 series; 柱:Agilent ZORBAX Extend-C18 3.0 mm x 50 mm 3.5 μ ; 洗脱液A: 1 l水+ 0.01 mol 碳酸铵, 洗脱液B: 1 l 乙腈; 梯度:0.0 min 98% A $\rightarrow$ 0.2 min 98% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A; 恒温箱:40 $^{\circ}$ C; 流速:1.75 ml/min; UV检测: 210 nm。

[0142] 方法 3 (LC/MS):

MS 仪器:Agilent MS Quad 6150; HPLC 仪器:Agilent 1290; 柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 x 2.1 mm; 洗脱液A: 1 l水+ 0.25 ml 99%甲酸, 洗脱液B: 1 l 乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸; 梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.3 min 90% A $\rightarrow$ 1.7 min 5% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A; 恒温箱:50 $^{\circ}$ C; 流速:1.20 ml/min; UV检测: 205-305 nm。

[0143] 方法 4 (LC/MS):

MS 仪器:Agilent 6130; HPLC 仪器:Agilent 1200; UV DAD; 柱:Waters XBridge BEH XP 2.5 μ m, 2.1 x 50 mm; 洗脱液A: 乙酸铵(10 mM) + 水/甲醇/乙腈 (9.0:0.6:0.4), 洗脱液B: 乙酸铵(10 mM) + 水/甲醇/乙腈 (1.0:5.4:3.6); 梯度A/B: 80/20 (0.0 min) $\rightarrow$ 80/20 (1.5 min) $\rightarrow$ 0/100 (2.5 min); 流速:0.6 ml/min; 温度:35 $^{\circ}$ C; UV检测: 215和238 nm。

[0144] 方法 5 (制备型HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 梯度:0-5.00 min 10:90, 样品注射在3.00 min, 5.00-23.00 min至95:5, 23.00-30.00 min 95:5, 30.00-30.50 min至10:90, 30.50-31.20 min 10:90。

[0145] 方法 6 (制备型HPLC):

柱:Chromatorex C18, 125 x 40 mm; 洗脱液A:水+ 0.05% TFA, 洗脱液B: 乙腈; 梯度:0.0 min 20% B $\rightarrow$ 4.0 min 20% B $\rightarrow$ 30 min 95% B $\rightarrow$ 35 min 95% B $\rightarrow$ 36 min 20% B; 流速:50 ml/min。

[0146] 方法 7 (制备型HPLC):

柱:Chromatorex C18, 250 x 30 mm; 洗脱液A:水,洗脱液B: 乙腈; 梯度:0.0 min 60% B → 4.5 min 80% B → 11.5 min 100% B → 12 min 100% B → 14.75 min 60% B; 流速:50 ml/min。

[0147] 方法 8 (制备型HPLC):

柱:Chromatorex C18, 250 x 30 mm; 洗脱液A:水,洗脱液B: 乙腈; 梯度:0.0 min 40% B → 4.5 min 60% B → 11.5 min 80% B → 12 min 100% B → 14.75 min 40% B; 流速:50 ml/min。

[0148] 方法 9 (制备型HPLC):

柱:Chromatorex C18, 250 x 30 mm; 洗脱液A:水+ 0.1% TFA, 洗脱液B: 乙腈; 梯度:0.0 min 40% B → 4.5 min 60% B → 11.5 min 80% B → 12 min 100% B → 14.75 min 40% B; 流速:50 ml/min。

[0149] 方法 10 (制备型HPLC):

柱:Reposil C18, 10 μ m, 250 x 30 mm; 流速:50 ml/min; 运行时间:18 min; 检测: 210 nm; 洗脱液:水+ 0.1%甲酸/甲醇; 梯度:20% 甲醇 (4.25 min) → 40% 甲醇 (4.5 min) → 60% 甲醇 (11.5 min) → 100% 甲醇 (12 min) → 100% 甲醇 (14.5 min) → 20% 甲醇 (14.75 min) → 20% 甲醇 (18 min)。

[0150] 方法 11 (制备型HPLC):

柱:GromSil C18, 250 x 30 mm, 10 μ m; 流速:50 ml/min; 洗脱液A:水,洗脱液B: 乙腈; 梯度:0 min 30% B → 4.25 min 30% B → 4.5 min 50% B → 11.5 min 70% B → 12 min 100% B → 14.5 min 100% B → 14.75 min 30% B → 18 min 30% B; 检测: 210 nm。

[0151] 方法 12 (制备型HPLC):

柱:Reposil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 梯度:0-5.00 min 10:90, 样品注射在3.00 min, 5.00-23.00 min至95:5, 23.00-30.00 min 95:5, 30.00-30.50 min至10:90, 30.50-31.20 min 10:90。

[0152] 方法 13 (制备型HPLC):

柱:Chromatorex C18, 250 x 30 mm; 洗脱液A:水,洗脱液B: 乙腈; 梯度:0.0 min 30% B → 4.5 min 50% B → 11.5 min 70% B → 12 min 100% B → 14.75 min 30% B; 流速:50 ml/min。

[0153] 方法 14 (制备型HPLC):

柱:Kinetex 5 μ m C18 100 A, 150 x 21.2 mm; 洗脱液A:水+ 0.2%甲酸, 洗脱液B: 乙腈; 梯度:70% A, 30% B, 等度; 流速:25 ml/min。

[0154] 方法 15 (制备型HPLC):

柱:Chromatorex C18, 125 x 30 mm; 洗脱液A:水+ 0.05% TFA, 洗脱液B: 乙腈; 梯度:0.0 min 20% B → 3.2 min 20% B → 18 min 95% B → 23 min 95% B → 24 min 20% B; 流速:50 ml/min。

[0155] 方法 16 (制备型HPLC):

柱:Reposil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 梯度:0-

6.00 min 5:95, 样品注射在3.00 min; 6.00–27.00 min至35:65; 27.00–30.00 min 95:5, 30.00–33.00 min至5:95。

[0156] 方法 17 (制备型HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 μ m, 250 x 30 mm; 流速:50 ml/min; 运行时间:18 min; 检测: 210 nm; 洗脱液:水+ 0.1%甲酸/甲醇; 梯度:20% 甲醇 (4.25 min) $\rightarrow$ 40% 甲醇 (4.5 min) $\rightarrow$ 60% 甲醇 (11.5 min) $\rightarrow$ 100% 甲醇 (12 min) $\rightarrow$ 100% 甲醇 (14.5 min) $\rightarrow$ 20% 甲醇 (14.75 min) $\rightarrow$ 20% 甲醇 (18 min)。

[0157] 方法 18 (制备型HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 流速:75 ml/min; 梯度:0–5.50 min 10:90, 样品注射在3.00 min, 5.50–17.65 min至95:5, 17.65–19.48 min 95:5, 19.48–19.66 min至10:90, 19.66–20.72 min 10:90。

[0158] 方法 19 (制备型HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 梯度:0–6.00 min 35:65, 样品注射在3.00 min; 6.00–27.00 min至80:20; 27.00–30.00 min 95:5, 30.00–33.00 min至35:65。

[0159] 方法 20 (制备型HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 μ m, 125 x 30 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 梯度:0–6.00 min 35:65, 样品注射在3.00 min; 6.00–27.00 min至80:20; 27.00–51.00 min 95:5, 51.00–53.00 min至35:65。

[0160] 方法 21 (LC/MS):

仪器:Agilent MS Quad 6150具有HPLC Agilent 1290; 柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 mm x 2.1 mm; 洗脱液A: 1 l水+ 0.25 ml 99%甲酸, 洗脱液B: 1 l 乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸; 梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.3 min 90% A $\rightarrow$ 1.7 min 5% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A; 流速:1.20 ml/min; 温度:50°C; UV检测: 205–305 nm。

[0161] 方法 22 (LC/MS):

仪器:Micromass Quattro Premier具有Waters UPLC Acquity; 柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ m 50 x 1 mm; 洗脱液A: 1 l水+ 0.5 ml 50%甲酸, 洗脱液B: 1 l 乙腈 + 0.5 ml 50%甲酸; 梯度:0.0 min 97% A $\rightarrow$ 0.5 min 97% A $\rightarrow$ 3.2 min 5% A $\rightarrow$ 4.0 min 5% A; 恒温箱:50°C; 流速:0.30 ml/min; UV检测: 210 nm。

[0162] 方法 23 (LC/MS):

仪器:Waters Acquity SQD UPLC 系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ m 50 x 1 mm; 洗脱液A: 1 l水+ 0.25 ml 99%甲酸, 洗脱液B: 1 l 乙腈 + 0.25 ml 99%甲酸; 梯度:0.0 min 95% A $\rightarrow$ 6.0 min 5% A $\rightarrow$ 7.5 min 5% A; 恒温箱:50°C; 流速:0.35 ml/min; UV检测: 210–400 nm。

[0163] 方法 24 (制备型HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 μ m, 250 x 40 mm; 洗脱液:乙腈/水,含0.1% TFA; 梯度:0–6.00 min 10:90, 样品注射在3.00 min, 6.00–27.00 min至95:5, 27.00–38.00 min 95:5, 38.00–39.00 min至10:90, 39.00–40.20 min 10:90。

[0164] 其他说明:

除非另有说明,下文中的实施例和试验描述中的百分比数据为重量百分比;部分是重量份。液体/液体溶液的溶剂比率、稀释比率和浓度数据均各自基于体积计。

[0165] 纯度数据通常基于LC/MS色谱图中相应的峰积分,但也可以额外地借助¹H NMR-谱来确定。如果没有给出纯度,其通常是根据LC/MS色谱图中的自动峰积分,纯度为100%,或者纯度未明确确定。

[0166] 只要给出的纯度<100%,以理论值的%给出的收率通常是做了纯度校正的。在含溶剂或受污染的批次中,收率可能在形式上“> 100%”;在这些情况下,收率没有做溶剂校正或纯度校正。

[0167] ¹H NMR信号的耦合模式的以下描述在某些情况下直接取自ACD SpecManager (ACD / Labs Release 12.00,产品版本12.5)的建议,并且不必严格审查。在某些情况下,要手动调整SpecManager的建议。手动调整或分配的描述通常针对所涉及的信号的光学外观,并且不一定对应于严格的物理上正确的解释。通常,化学位移的数据是指所涉及的信号的中心。在宽的多重峰的情况下,给出间距。被溶剂或水遮蔽的信号被尝试分配或未列出。明显变宽的信号 - 例如由于分子部分的快速旋转或由于交换的质子造成的 - 同样被尝试分配(通常被称为宽的多重峰或宽单峰)或者没有列出。

[0168] 熔点和熔点范围,如果给出,是未修正的。

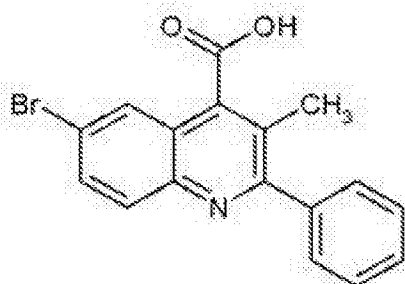
[0169] 对于其制备在下文中没有明确描述的所有反应物或试剂适用的是,其从通常可获得的来源商购可得。对于其制备同样在下文中没有描述并且不是商购可得的或者是从并非通常可获得的来源获得的所有其他反应物或试剂,给出了已出版的文献的参考,其中描述了它们的制备。

[0170] 在下面描述的本发明的合成中间体和工作实施例,如果以相应的碱或酸的盐的形式给出化合物,则这样的盐的精确化学计量组成(如通过各自的制备和/或纯化方法获得)通常是未知的。因此,除非更详细地指定,否则对名称和结构式的添加,例如“盐酸盐”、“甲酸盐”、“乙酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x HCOOH”、“x CH₃COOH”、“x CF₃COOH”, “x Na⁺” 就此类盐而言不理解为化学计量的,而是仅具有关于其中包含的成盐组分的描述性特征。

[0171] 起始化合物和中间体:

实施例 1A

6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



向100.0 g (398.16 mmol, 90%纯度)的5-溴-1H-吡啶-2,3-二酮和59.4 g (442.41 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮中加入1.2升的乙酸,并在75℃下搅拌20 min。随后,将400 ml的浓盐酸加入到该反应混合物中,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。然后,在搅拌下,将该反应溶液加入到10升的1 N 盐酸、9.2升的水和840 ml的浓盐酸的混合物中。将1升的冰

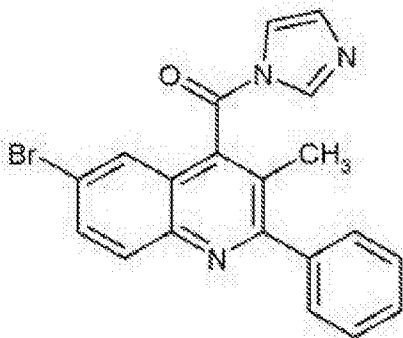
水加入到该混合物中,并借助玻璃料滤出沉淀。过滤残余物用500ml水洗涤两次,然后用每次150 ml的叔丁基甲基醚和丙酮的3:1混合物搅拌2次,并重新过滤。残余物还用每次100 ml叔丁基甲基醚搅拌三次,重新过滤,最后在真空中干燥。得到117.96 g (理论值的78%, 100%纯度)的标题化合物。

[0172] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 14.39 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.76 min, m/z = 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0173] 实施例 2A

(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)(1H-咪唑-1-基)甲酮



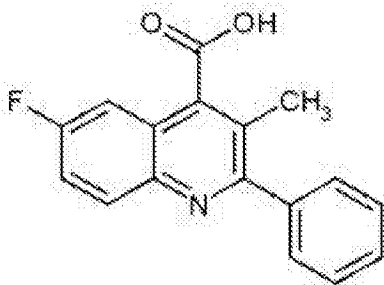
将100.0 g (292.23 mmol)的得自实施例1A的化合物悬浮在1.5升的DMF中,并在室温下加入95.0 g (584.45 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑。将该反应混合物首先在60℃下搅拌4 h,然后在室温下搅拌过夜。在冰浴冷却下,缓慢加入1.5升的冰水,然后将该混合物在冰箱中静置3天。用玻璃料滤出沉淀的固体,用250ml水洗涤三次,并在真空中干燥。得到103.41 g (理论值的85%, 94%纯度)的标题化合物。

[0174] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.6-8.0 (br. m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.0-7.5 (br. m, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 392/394 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0175] 实施例 3A

6-氟-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸

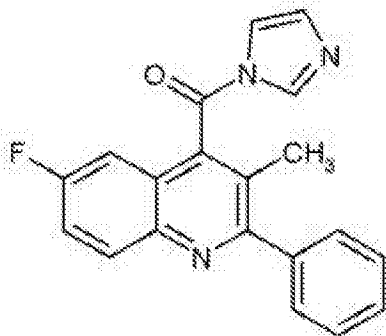


将1.00 g (6.06 mmol)的5-氟-1H-吡啶-2,3-二酮预先置入到16.5 ml的乙酸中,并加入813 mg (6.06 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。将该反应混合物在75℃下搅拌5分钟。随后,加入5.5ml浓盐酸,并将该混合物在105℃下继续搅拌3小时。冷却至室温后,将反应混合物加入到200ml的1M盐酸中,并将沉淀的固体物抽吸滤出。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到670 mg (35%纯度,理论值的14%)的标题化合物。

[0176] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.64$ min, $m/z = 282$ $[M+H]^+$.

[0177] 实施例 4A

(6-氟-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) (1H-咪唑-1-基) 甲酮



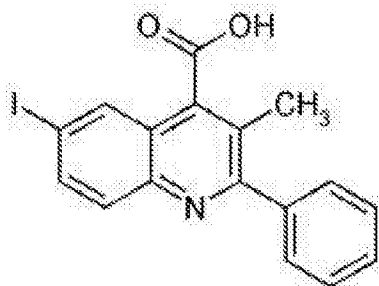
在室温下,向1.50 g (5.33 mmol)的得自实施例3A的化合物在23 ml的DMF中的溶液中加入951 mg (5.87 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌3 h。随后,加入另外300mg (1.07mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌另外15 h。冷却至室温后,在搅拌下,将该混合物引入到100ml水中,并加入一点冰。滤出形成的固体并在真空中干燥。得到1.57 g (理论值的89%,100%纯度)的标题化合物。

[0178] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.5–8.0 (br. m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.0–7.5 (br. m, 1H), 7.76 (td, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.59–7.47 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.21 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.05$ min, $m/z = 332$ $[M+H]^+$.

[0179] 实施例 5A

6-碘-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



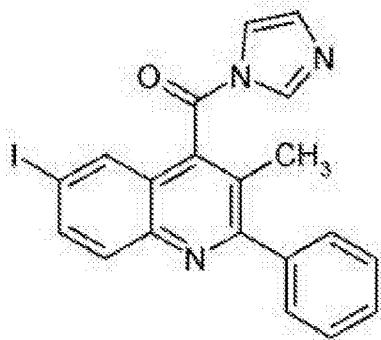
将20.0 g (73.25 mmol)的5-碘-1H-吡啶-2,3-二酮预先置入到200 ml的乙酸中,加入9.83 g (73.25 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入66 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。随后,在搅拌下将该反应溶液小心地引入水中。滤出形成的沉淀,用水洗涤两次,并用少量叔丁基甲基醚洗涤两次。在真空中过夜干燥后,得到11.10 g (理论值的32%,82%纯度)的标题化合物。

[0180] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 14.36 (br. s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66–7.57 (m, 2H), 7.57–7.41 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.78$ min, $m/z = 390$ $[M+H]^+$.

[0181] 实施例 6A

(1H-咪唑-1-基) (6-碘-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 甲酮



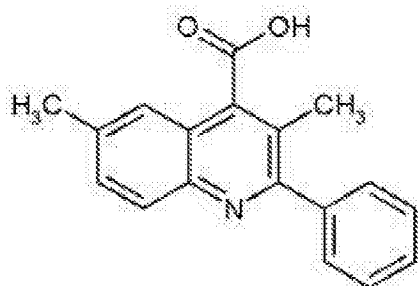
将600 mg (1.23 mmol, 80%纯度)的得自实施例5A的化合物溶解在5.5 ml的DMF中,在室温下加入 400 mg (2.47 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑。将该反应混合物在60℃搅拌过夜,然后在冷却至室温后,加入水和乙酸乙酯。分离相,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(80 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 5:1, Biotage)。在真空中除去溶剂后,残留物在真空中干燥过夜。得到568 mg (理论值的98%,94%纯度)的标题化合物。

[0182] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 9.50–6.00 (br. m, 2H), 8.10 (dd, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.60–7.42 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.13 min, m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0183] 实施例 7A

3,6-二甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸

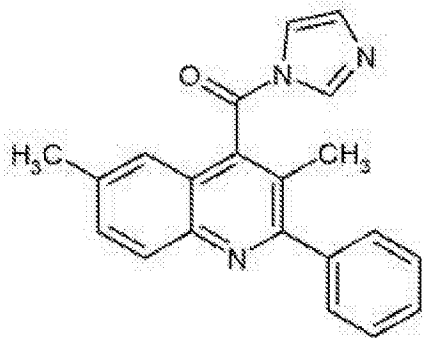


将2.00 g (12.41 mmol)的5-甲基-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到33.7 ml的乙酸中,并加入1.66 g (12.41 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入11.3 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到400 ml的1 M 盐酸中,并将该混合物在室温下静置3天。滤出沉淀的固体,用水洗涤并在真空中干燥。得到700 mg (理论值的20%,100%纯度)的标题化合物。

[0184] LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.53 min, m/z = 278 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0185] 实施例 8A

(3,6-二甲基-2-苯基喹啉-4-基)(1*H*-咪唑-1-基)甲酮



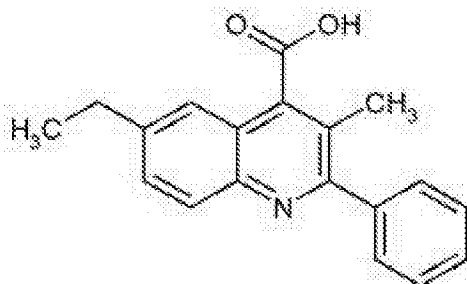
在室温下,向464 mg (1.68 mmol)的得自实施例7A的化合物在7 ml的DMF中的溶液中加入299 mg (1.84 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在60℃下搅拌4 h。随后,加入另外30 mg (0.18 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌另外1小时。冷却至室温后,加入水,并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩并在真空中干燥。得到505 mg (理论值的92%,100%纯度)的标题化合物。

[0186] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.5–8.0 (br. m, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.0–7.5 (br. m, 1H), 7.98–7.59 (m, 3H), 7.57–7.45 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.26–7.09 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.05 min, m/z = 328 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0187] 实施例 9A

6-乙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸

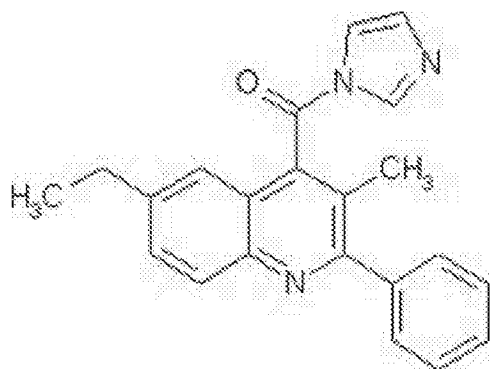


将1.00 g (5.71 mmol)的5-乙基-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到15.5 ml的乙酸中,并加入766 mg (5.71 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入5.2 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到780 mg (理论值的46%,99%纯度)的标题化合物。

[0188] LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.63 min, m/z = 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0189] 实施例 10A

(6-乙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)(1*H*-咪唑-1-基)甲酮



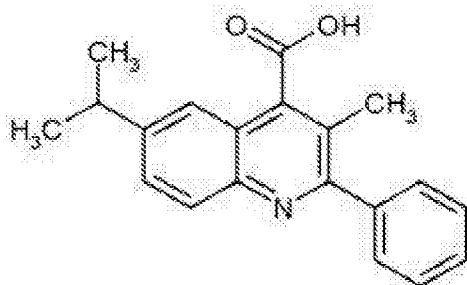
在室温下,向640 mg (2.20 mmol)的得自实施例 9A的化合物在10 ml的DMF中的溶液中加入392 mg (2.42 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在60℃下搅拌3.5 h。随后,将该混合物冷却至室温,加入水,并用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,在真空中干燥残余物。残余物借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到362 mg (理论值的46%,95%纯度)的标题化合物。

[0190] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 8.5–8.0 (br. m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.0–7.5 (br. m, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.70–7.65 (m, 2H), 7.57–7.47 (m, 3H), 7.32 (br. s, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 2.76 (q, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.19 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.18 min, m/z = 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0191] 实施例 11A

6-异丙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸

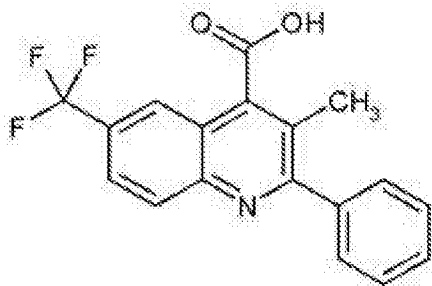


向2.50 g (13.21 mmol)的5-异丙基-1*H*-吡啶-2,3-二酮中加入36 ml的乙酸和1.77 g (13.21 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮,并将该反应混合物在75℃下搅拌5 min。然后,加入12 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到500 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到2.04 g (理论值的31%,62%纯度)的标题化合物。

[0192] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.66 min, m/z = 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0193] 实施例 12A

3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

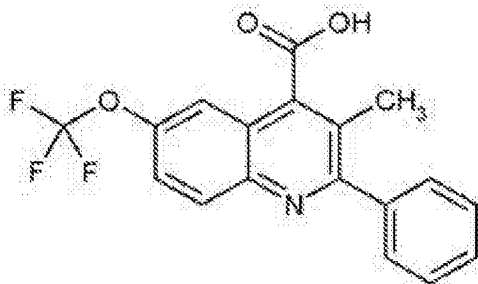


向1.00 g (4.65 mmol)的5-(三氟甲基)-1*H*-吡啶-2,3-二酮中加入12.6 ml的乙酸和624 mg (4.65 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮,并将反应混合物在75℃下搅拌5 min。然后,加入4.2 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到1.17 g (理论值的75%,100%纯度)的标题化合物。

[0194] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.91$ min, $m/z = 332$ $[M+H]^+$ 。

[0195] 实施例 13A

3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸



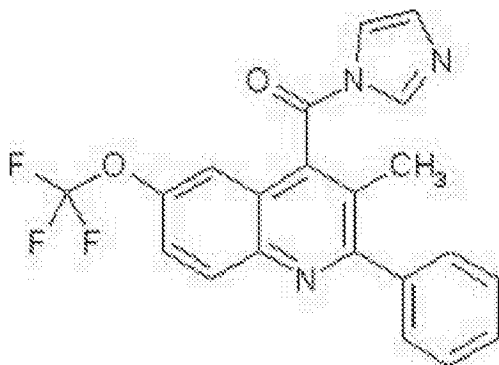
向2.5 g (10.82 mmol)的5-(三氟甲氧基)-1*H*-吡啶-2,3-二酮在25 ml的乙酸中的混合物中加入1.45 g (10.82 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。在75℃下搅拌5 min后,加入8 ml的浓盐酸,并在110℃下继续搅拌该混合物5小时。冷却至室温并静置过夜后,在搅拌下将该混合物引入到500ml的1M盐酸中。几分钟后,滤出形成的固体,用水洗涤两次,在真空中干燥。得到3.16 g (理论值的77%,92%纯度)的标题化合物。

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 14.41 (br. s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 3H), 2.41 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.97$ min, $m/z = 348$ $[M+H]^+$ 。

[0197] 实施例 14A

(1*H*-咪唑-1-基)[3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]甲酮



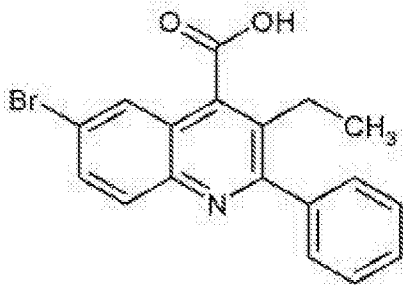
在室温下,向1.50 g (3.97 mmol, 92%纯度)的得自实施例13A的化合物在15 ml的DMF中的溶液中加入709 mg (4.37 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在60℃下搅拌3 h。随后,加入另外709 mg (4.37 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在60℃下搅拌另外4 h。在室温下静置过夜后,首先在80℃下搅拌另外1小时。随后,再次加入709 mg (4.37 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在100℃下搅拌另外4 h。在室温下静置过夜后,在搅拌下将该混合物引入冰水中,并借助10%的柠檬酸水溶液调节至pH 4。随后,用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。借助柱色谱法预纯化残余物(100 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。将如此得到的产物在戊烷中搅拌,并滤出存在的固体,在真空中干燥。得到1.28 g (理论值的81%,100%纯度)的标题化合物。

[0198] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.5–8.0 (br. m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.0–7.5 (br. m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.72–7.66 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 4H), 7.21 (br. s, 1H), 2.26 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0199] 实施例 15A

6-溴-3-乙基-2-苯基喹啉-4-甲酸

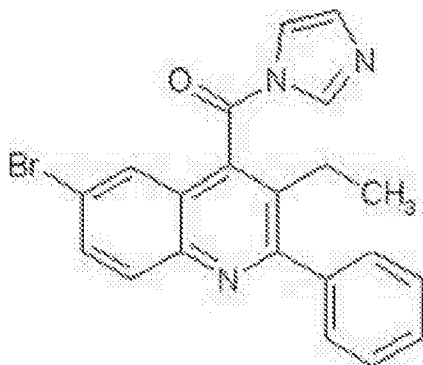


将1.00 g (4.42 mmol)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到12.0 ml的乙酸中,并加入656 mg (4.42 mmol)的1-苯基丁烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入4.0 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并抽吸滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到1.20 g (理论值的55%,72%纯度)的标题化合物。

[0200] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0201] 实施例 16A

(6-溴-3-乙基-2-苯基喹啉-4-基)(1*H*-咪唑-1-基)甲酮



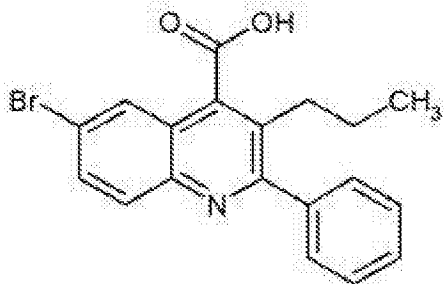
在室温下,向500 mg (1.40 mmol)的得自实施例15A的化合物在6 ml的DMF中的溶液中加入250 mg (1.54 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在 60℃浴温下搅拌5 h。随后,向该混合物中加入各100 ml水和乙酸乙酯。相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到259 mg (理论值的45%,100%纯度)的标题化合物。

[0202] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 8.5–7.5 (br. m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.59–7.47 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.82–2.69 (m, 1H), 2.53–2.44 (m, 1H, 部分被掩蔽), 0.81 (t, 3H)。

[0203] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 406/408 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0204] 实施例 17A

6-溴-2-苯基-3-丙基喹啉-4-甲酸

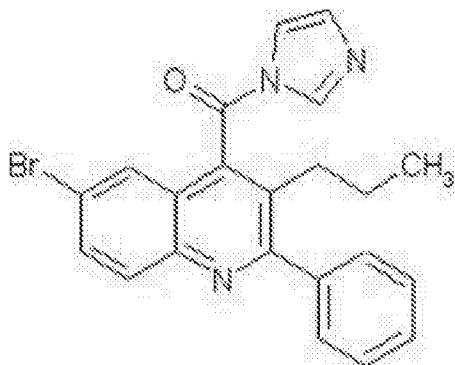


将300 mg (1.33 mmol)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到3.6 ml的乙酸中,并加入237 mg (1.46 mmol)的1-苯基戊烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入1.2 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并抽吸滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到246 mg (理论值的35%,70%纯度)的标题化合物。

[0205] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0206] 实施例 18A

(6-溴-2-苯基-3-丙基喹啉-4-基)(1*H*-咪唑-1-基)甲酮



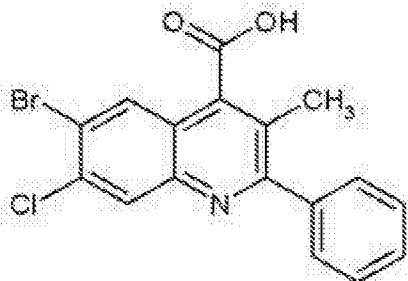
在室温下,向500 mg (1.35 mmol)的得自实施例17A的化合物在6 ml的DMF中的溶液中加入241 mg (1.49 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃浴温下搅拌5 h。随后,向该混合物中加入各100 ml水和乙酸乙酯。相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到355 mg (理论值的62%,100%纯度)的标题化合物。

[0207] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.5–7.5 (br. m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.58–7.48 (m, 3H), 7.22 (br. s, 1H), 2.81–2.70 (m, 1H), 2.47–2.36 (m, 1H), 1.30–1.08 (m, 2H), 0.55 (t, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 420/422 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0208] 实施例 19A

6-溴-7-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



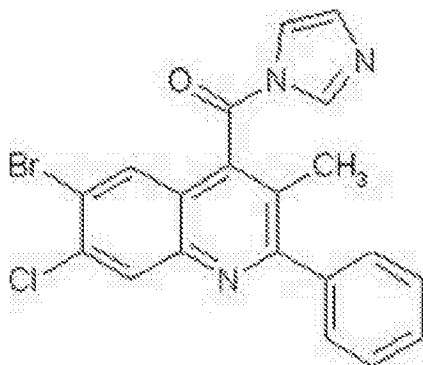
向521 mg (2.00 mmol)的5-溴-6-氯-1*H*-吡啶-2,3-二酮在4.5 ml的乙酸中的混合物中加入268 mg (2.00 mmol)的苯丙酮。在75℃下搅拌5 min后,加入1.5 ml的浓盐酸,并将该混合物在110℃下继续搅拌6h。冷却至室温并静置过夜后,将该混合物在110℃下搅拌另外6 h。随后,在搅拌下,将该混合物引入100ml的1*N*盐酸中。几分钟后,滤出形成的固体,用水洗涤两次,在真空中干燥。得到612 mg (理论值的58%,71%纯度)的标题化合物。

[0209] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 14.45 (br. s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64–7.58 (m, 2H), 7.57–7.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 376/378 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0210] 实施例 20A

(6-溴-7-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)(1*H*-咪唑-1-基)甲酮



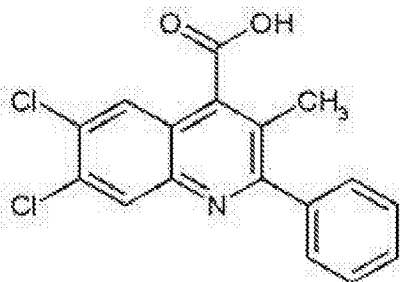
在室温下,向608 mg (1.15 mmol, 71%纯度)的得自实施例 19A的化合物在3 ml的DMF中的溶液中加入204 mg (1.26 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌8 h。然后,将各100 ml的水和乙酸乙酯加入到该混合物中。相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到446 mg (理论值的86%,94%纯度)的标题化合物。

[0211] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 8.5–7.7 (br. m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 7.21 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.21 min, m/z = 426/428 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0212] 实施例 21A

6,7-二氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



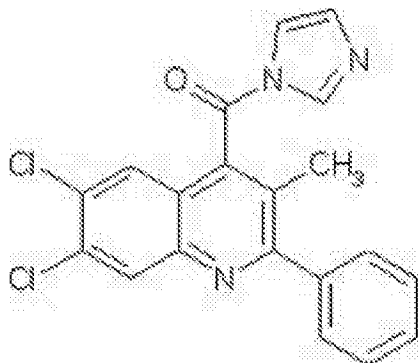
将10.0 g (46.29 mmol)由4,5-二氯-1H-吡啶-2,3-二酮和5,6-二氯-1H-吡啶-2,3-二酮构成的区域异构体混合物[大约1:1,制备描述在*J. Med. Chem.* 2004, 47 (4), 935–946]预先置入到136 ml的乙酸中,并加入6.21 g (46.29 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。然后,加入42 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。随后,在搅拌下将该反应溶液小心地引入到水中。滤出形成的沉淀,并借助柱色谱法预纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/甲醇 10:1)。将如此获得的产物混合物在加热下溶于120 ml的乙腈/甲醇/水/三氟乙酸 混合物中,并借助制备型HPLC分离成区域异构体[柱: Kinetix C18, 5 μm , 100 x 21.2 mm; 流速:25 ml/min;检测: 210 nm; 注射体积:1.0 ml; 温度:35℃; 洗脱液:45% 水/50% 乙腈/5%甲酸 (1%在水中), 等度; 运行时间:4.3 min]。得到380 mg (理论值的2.2%,90%纯度)的标题化合物和300 mg (理论值的1.9%,100%纯度)的实施例 23A的区域异构体化合物。

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 14.54 (br. s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68–7.58 (m, 2H), 7.58–7.47 (m, 3H), 2.40 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.99$ min, $m/z = 332$ $[M+H]^+$.

[0214] 实施例 22A

(6,7-二氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) (1H-咪唑-1-基) 甲酮



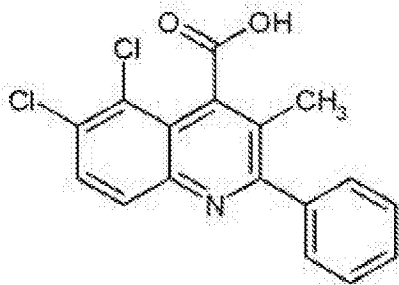
在室温下,向328 mg (0.99 mmol)的得自实施例的化合物 21A在4.4 ml的DMF中的溶液中加入320 mg (1.98 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在下60℃搅拌过夜。然后,将水和乙酸乙酯加入到该混合物中。相分离后,用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(80 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 2:1, Biotage)。由此得到295 mg (理论值的70%,90%纯度)的标题化合物。

[0215] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 9.25–6.25 (br. m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.75–7.63 (m, 2H), 7.63–7.38 (m, 3H), 7.21 (br. s, 1H), 2.24 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.19$ min, $m/z = 382$ $[M+H]^+$.

[0216] 实施例 23A

5,6-二氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



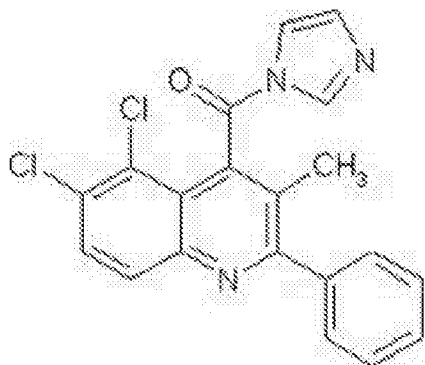
如实施例21A下所描述的,由10.0 g (46.29 mmol)区域异构体混合物得到300 mg (理论值的1.9%,100%纯度)的标题化合物,该区域异构体混合物由4,5-二氯-1H-吡啶-2,3-二酮和5,6-二氯-1H-吡啶-2,3-二酮 (大约1:1) 构成。

[0217] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 7.92 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.58–7.43 (m, 5H), 2.29 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.95$ min, $m/z = 332$ $[M+H]^+$.

[0218] 实施例 24A

(5,6-二氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) (1H-咪唑-1-基) 甲酮



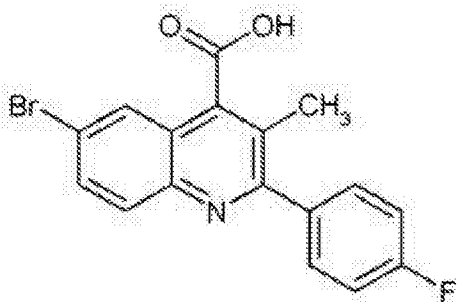
在室温下,向274 mg (0.83 mmol)的得自实施例23A的化合物在3.7 ml的DMF中的溶液中加入268 mg (1.65 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌过夜。然后,将该混合物在微波装置中在150℃下搅拌3 h。在加入另外268 mg (1.65 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑后,将该混合物在微波装置中在150℃下再次搅拌1 h。在冷却至室温后,将水和乙酸乙酯加入到该混合物中,相分离后,用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(80 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 2:1 $\rightarrow$ 乙酸乙酯/甲醇 10:1, Biotage)。得到108 mg (理论值的32%,94%纯度)的标题化合物。

[0219] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 9.0–7.0 (br. m, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 3H), 7.28 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.17 min, m/z = 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0220] 实施例 25A

6-溴-2-(4-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-甲酸

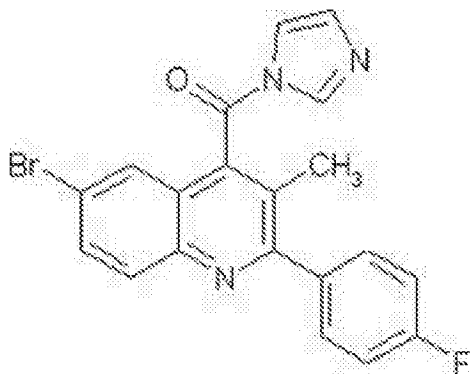


将1.00 g (4.42 mmol)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到12.0 ml的乙酸中,并加入673 mg (4.42 mmol)的1-(4-氟苯基)丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入4.0 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到1.29 g (理论值的73%,90%纯度)的标题化合物。

[0221] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.88 min, m/z = 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0222] 实施例 26A

[6-溴-2-(4-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基] (1*H*-咪唑-1-基) 甲酮



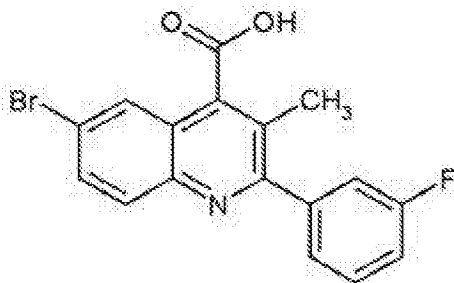
在室温下,向500 mg (1.39 mmol)的得自实施例25A的化合物在6 ml的DMF中的溶液中加入248 mg (1.53 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物首先在 60℃的浴温下搅拌5 h,然后在室温下搅拌14 h。随后,加入另外124 mg (0.76 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并在60℃浴温下搅拌另外7 h。随后,将各100 ml水和乙酸乙酯加入到该混合物中,相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到402 mg (理论值的71%,100%纯度)的标题化合物。

[0223] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.5–7.5 (br. m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.82 (br. s, 1H), 7.79–7.72 (m, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.21 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.13 min, m/z = 410/412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0224] 实施例 27A

6-溴-2-(3-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-甲酸

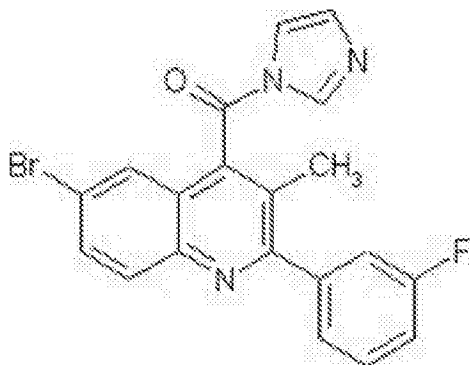


将1.00 g (4.42 mmol)的5-溴-1*H*-咪唑-2,3-二酮预先置入到12.0 ml的乙酸中,并加入673 mg (4.42 mmol)的1-(3-氟苯基)丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入4.0 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到1.20 g (理论值的63%,83%纯度)的标题化合物。

[0225] LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.94 min, m/z = 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0226] 实施例 28A

[6-溴-2-(3-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基](1*H*-咪唑-1-基)甲酮



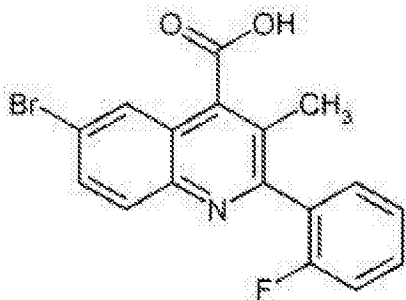
在室温下,向500 mg (1.39 mmol)的得自实施例27A的化合物在6 ml的DMF中的溶液中加入248 mg (1.53 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃浴温下搅拌7 h。随后,将各100 ml水和乙酸乙酯加入到该混合物中,相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到344 mg (60理论值的%,100%纯度)的标题化合物。

[0227] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.5–8.0 (br. m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.0–7.5 (br. m, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.84 (br. s, 1H), 7.64–7.49 (m, 3H), 7.41–7.32 (m, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 2.27–2.22 (m, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.16 min, m/z = 410/412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0228] 实施例 29A

6-溴-2-(2-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-甲酸

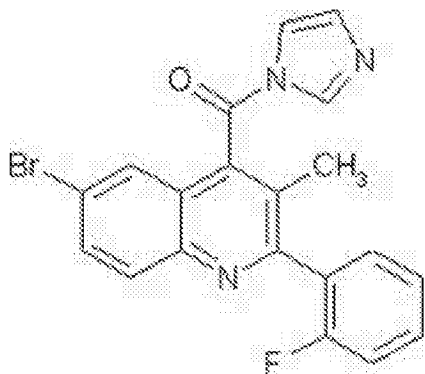


将1.00 g (4.42 mmol)的5-溴-1*H*-吡咯-2,3-二酮预先置入到12.0 ml的乙酸中,并加入673 mg (4.42 mmol)的1-(2-氟苯基)丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入4.0 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。固体用水洗涤,在真空中干燥,然后用二氯甲烷搅拌。抽吸出溶剂,在真空中干燥残余物。得到649 mg (理论值的37%,90%纯度)的标题化合物。

[0229] LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.90 min, m/z = 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0230] 实施例 30A

[6-溴-2-(2-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基](1*H*-咪唑-1-基)甲酮



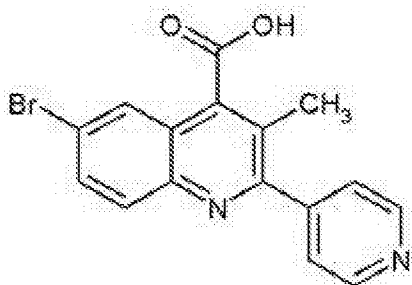
在室温下,向500 mg (1.39 mmol)的得自实施例29A的化合物在6 ml的DMF中溶液中的加入248 mg (1.53 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑。将该混合物在60℃的浴温下搅拌5 h,然后在室温下静置14 h。随后,加入另外124 mg (0.77 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在80℃的浴温下搅拌8 h,然后在室温下静置14 h。随后,再次加入162 mg (1.00 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在100℃的浴温下搅拌另外7 h,然后在室温下静置14 h。随后,又加入162 mg (1.00 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在145℃的浴温下搅拌另外7 h,然后在室温下静置14 h。随后,重新加入162 mg (1.00 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在145℃的浴温下搅拌另外7 h,然后在室温下静置14 h。随后,再一次加入162 mg (1.00 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在145℃的浴温下搅拌另外7 h,然后在室温下静置14 h。随后,最后向该混合物中加入各25ml乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液,相分离后,用每次50ml的乙酸乙酯萃取水相两次。合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(100 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到405 mg (理论值的71%,100%纯度)的标题化合物。

[0231] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 8.5–7.5 (br. m, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.67–7.56 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.21 (br. s, 1H), 2.14 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.10 min, m/z = 410/412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0232] 实施例 31A

6-溴-3-甲基-2-(吡啶-4-基)喹啉-4-甲酸



方法 A:

将1.00 g (4.42 mmol)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到12.0 ml的乙酸中,并加入598 mg (4.42 mmol)的1-(吡啶-4-基)丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入4.0 ml的浓盐酸,将该反应混合物在105℃下搅拌16 h。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml 水中,并滤出沉淀的固体。在真空中浓缩滤液并借助制备型HPLC提纯残余物(方法 17)。得到200 mg (理论值的13%,100%纯度)的标题化合物。

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 14.56 (br. s, 1H), 8.79–8.70 (m, 2H), 8.08–8.01 (m, 1H), 7.98–7.92 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 2.40 (s, 3H).

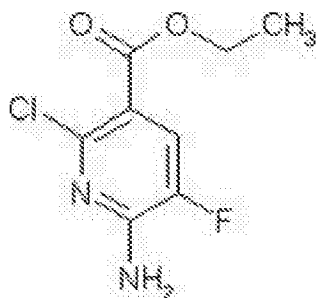
LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.45 min, m/z = 343/345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0234] 方法 B (通用实验程序):

向相应的靛红 (1*H*-吡咯-2,3-二酮) 在乙醇 (浓度在 0.5–0.75 M 之间) 中的溶液中滴加 6 当量的 8.5 M 氢氧化钾水溶液。随后, 加入 1 当量的 1-(吡啶-4-基) 丙烷-1-酮, 并将该混合物在回流下搅拌过夜。冷却至室温并在真空中除去溶剂后, 将残余物溶于水, 并用乙酸乙酯萃取水相。随后, 通过加入盐酸将水相调节至 pH 4–5。滤出形成的固体, 用少量的水和乙酸乙酯洗涤, 并在真空中干燥。得到有关的目标化合物, 产率为理论值的 35–70%。

[0235] 实施例 32A

6-氨基-2-氯-5-氟烟酸乙酯



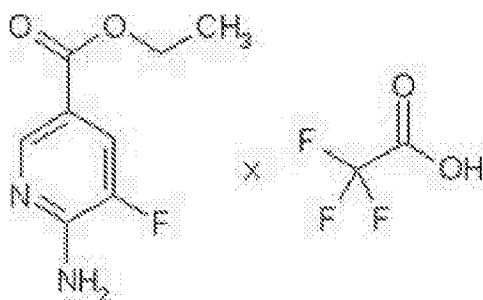
将 5.00 g (21.00 mmol) 的 2,6-二氯-5-氟烟酸乙酯 [记载在 US 2008/ 0171732, 实施例 44 (b) 中] 和 105 ml (210 mmol) 的 2 M 氨在乙醇中的溶液的混合物分配在 5 个微波容器中, 并在微波装置中在 120°C 加热 1.5 h。冷却至室温后, 除去溶剂, 并将乙酸乙酯加入到残余物中。用水洗涤一次, 然后用乙酸乙酯萃取该水相 1 次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次, 用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。将由此获得的粗产物与类似地进行的实验的粗产物合并 [2,6-二氯-5-氟烟酸乙酯的用量: 1.00 g (4.20 mmol)]。然后借助制备型 HPLC 纯化该材料 [柱: Daicel C18 Bio Spring Column, 10 μm , 300 x 100 mm; 流速: 250 ml/min; 检测: 210 nm; 注射体积: 20 ml; 温度: 22°C; 洗脱液: 乙腈/水梯度]。得到 2.60 g 标题化合物 (100% 纯度, 理论值的 47%, 基于总共 6.0 g 2,6-二氯-5-氟烟酸乙酯计)。此外, 得到 290 mg 异构体化合物 2-氨基-6-氯-5-氟烟酸乙酯 (100% 纯度, 理论值的 5%, 基于总共 6.0 g 2,6-二氯-5-氟烟酸乙酯计)。

[0236] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 7.80 (d, 1H), 7.49 (br. s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.82 min, m/z = 219 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0237] 实施例 33A

6-氨基-5-氟烟酸乙酯-三氟乙酸盐



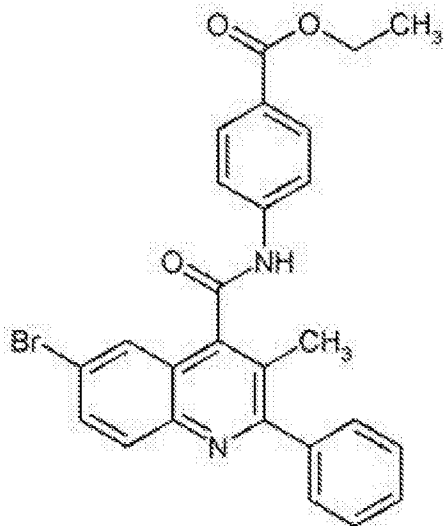
在室温下,在常压下,将置于氩气下的由500mg (2.29mmol) 得自实施例32A的化合物、100 mg (94 mmol) 活性炭载钯(10% Pd)和324 mg (3.20 mmol) 的三乙胺在20 ml的乙醇中的混合物氢化6 h。随后,加入另外100 mg (94 mmol) 的活性炭载钯(10% Pd)和324 mg (3.20 mmol) 三乙胺,并在室温下,在常压下,氢化另外16 h。随后,再次加入100 mg (94 mmol) 活性炭载钯(10% Pd)和324 mg (3.20 mmol) 三乙胺,并在室温下,在常压下,重新氢化6 h。随后,将该混合物用硅藻土过滤,并用乙醇和乙酸乙酯洗涤过滤残余物。将滤液浓缩,并将残余物与水一起搅拌。滤出存在的固体,用水洗涤并在真空中干燥。得到的粗产物借助制备型HPLC纯化(方法 16)。将合并的产物级分浓缩,将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,最后在真空中干燥。得到555 mg (理论值的81%,100%纯度)的标题化合物。

[0238] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.37–8.35 (m, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.4–5.5 (br. m, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.29 (t, 3H)。

LC/MS (方法 2, ESIPos): R_t = 1.83 min, m/z = 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0239] 实施例 34A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基] 苯甲酸乙酯

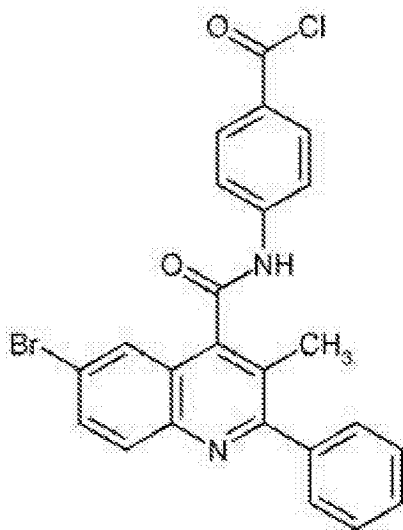


向300 mg (0.88 mmol) 的得自实施例1A的化合物中加入16 ml的二氯甲烷,然后加入0.19 ml (1.40 mmol) 的1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺。将该混合物在室温下搅拌30 min,然后加入0.21 ml (2.63 mmol) 的吡啶和溶解在4 ml的二氯甲烷中的145 mg (0.88 mmol) 的4-氨基苯甲酸乙酯。然后,将该反应混合物在50℃下搅拌30 min,然后在70℃搅拌90 min。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂,并不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化残余物(方法 7)。得到177 mg (理论值的41%,100%纯度)的标题化合物。

[0240] LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.31 min, m/z = 489/491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0241] 实施例 35A

4- {[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基} 苯甲酰氯

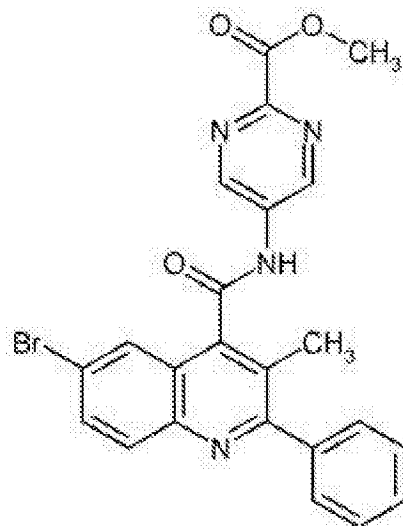


向200 mg (0.43 mmol)的得自实施例 1的化合物在5 ml的二氯甲烷中的悬浮液中依次加入1滴DMF和缓慢地加入110 mg (0.87 mmol)的草酰氯。在室温下搅拌1h后,加入另外59 mg (0.46 mmol)的草酰氯,并将该混合物在室温下搅拌另外30 min。随后,浓缩该混合物并在真空中干燥残余物。以根据LC/MS 98%的纯度得到标题化合物 (用甲醇淬灭分析样品)。

[0242] LC/MS (方法 3, ESIpos): $R_t = 1.52$ min, $m/z = 475/477$ $[M-Cl+OCH_3+H]^+$ 。

[0243] 实施例 36A

5- {[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基} 嘧啶-2-甲酸甲酯



将150 mg (0.38 mmol)得自实施例 2A的化合物和59 mg (0.38 mmol) 5-氨基嘧啶-2-甲酸甲酯溶解在3 ml的DMF中。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,加入64 mg (0.57 mmol)的叔丁醇钾,并将该反应混合物在室温下继续搅拌过夜。随后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 6)该混合物。在除去溶剂-水混合物之后,将残余物在真空中干燥过夜。得到23 mg (理论值的12%, 95%纯度)的标题化合物。

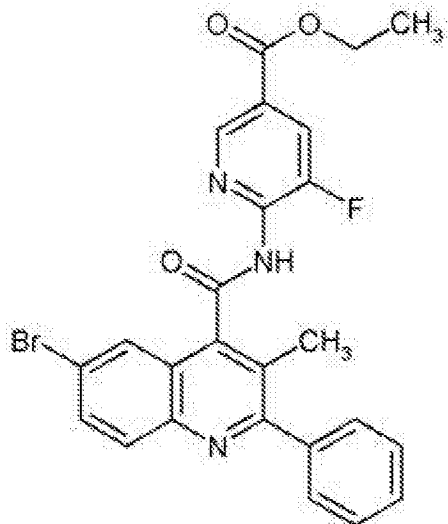
[0244] 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 11.63 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.11

(d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.70–7.59 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.05$ min, $m/z = 477/479$ $[M+H]^+$.

[0245] 实施例 37A

6-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-5-氟烟酸乙酯



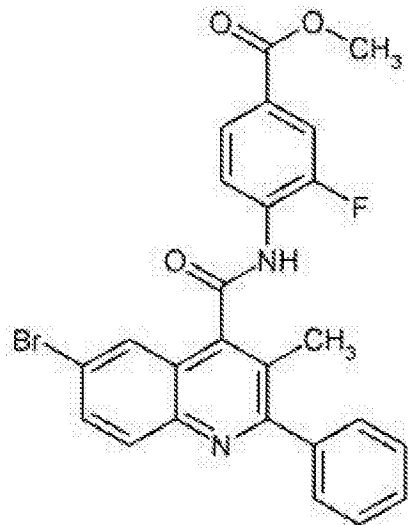
在室温下,向200 mg (0.51 mmol)的得自实施例2A的化合物和152 mg (0.51 mmol)的得自实施例33A的化合物在2 ml的DMF中的溶液中分小份加入114 mg (1.02 mmol)的叔丁醇钾。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外29 mg (0.26 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 5)。得到195 mg (理论值的74%,99%纯度)的标题化合物。

[0246] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.66 (s, 1H), 8.89 (br. s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.09–7.91 (m, 3H), 7.67–7.49 (m, 5H), 4.39 (q, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.36 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.18$ min, $m/z = 508/510$ $[M+H]^+$.

[0247] 实施例 38A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸甲酯



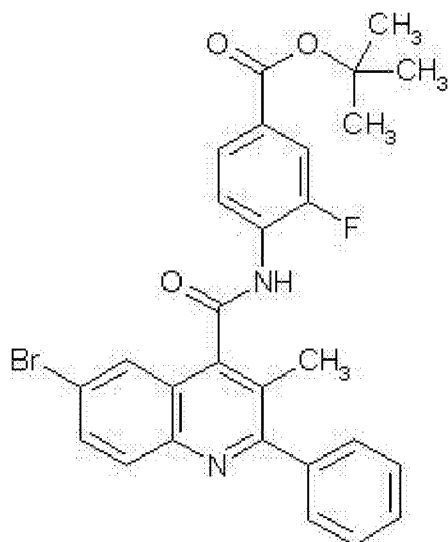
将1.00 g (2.55 mmol)的得自实施例2A的化合物溶解在10 ml的DMF中。向该溶液中加入474 mg (2.80 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯和429 mg (3.82 mmol)的叔丁醇钾。将该反应混合物在室温下搅拌1 h,然后搅入由50 ml的冰水、50 ml的氯化铵溶液和100 ml的乙酸乙酯构成的混合物中。分离有机相,用水洗涤两次,并用饱和氯化钠溶液洗涤1次,并用硫酸镁干燥。在真空中除去溶剂,残余物借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:5% 乙酸乙酯/95% 环己烷 → 15% 乙酸乙酯/85% 环己烷 → 45% 乙酸乙酯/55% 环己烷, Biotage)。将含产物的级分浓缩,并在10ml叔丁基甲基醚中搅拌残余物。滤出固体,用5 ml的叔丁基甲基醚洗涤2次,然后在4ml乙酸乙酯中搅拌3天。然后,将固体再次滤出,并在真空中干燥。得到810 mg (理论值的64%,99%纯度)的标题化合物。

[0248] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.10 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95–7.90 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.64–7.62 (m, 2H), 7.58–7.51 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.27 min, m/z = 493/495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0249] 实施例 39A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸叔丁基酯



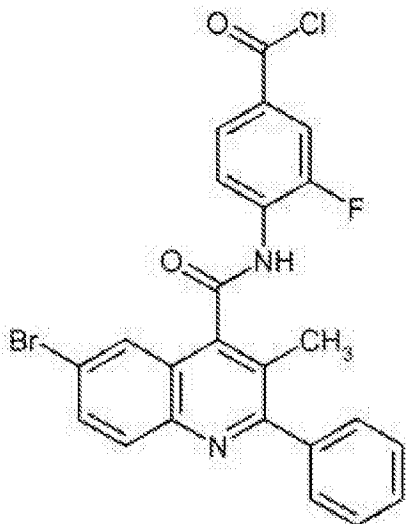
向1.00 g (2.09 mmol)的得自实施例7的化合物在50 ml的THF 中的混合物中加入912 mg (4.17 mmol)的三氯乙酰亚胺酸(acetimidat)叔丁基酯和59 mg (0.42 mmol)的三氟化硼-乙醚 配合物,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,加入另外912 mg (4.17 mmol)的三氯乙酰亚胺酸叔丁基酯,并将该混合物在室温下再次搅拌1 h。在加入二氯甲烷后,用水洗涤该混合物,并用二氯甲烷萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage)。得到939 mg (理论值的84%,100%纯度)的标题化合物。

[0250] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57 (s, 9H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.41 min, m/z = 535/537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0251] 实施例 40A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酰氯

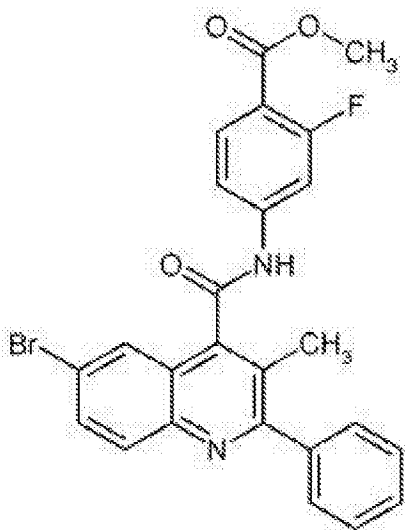


向250 mg (0.52 mmol)的得自实施例7的化合物在2.5 ml的二氯甲烷中的悬浮液中依次加入1滴DMF 和缓慢加入110 mg (0.87 mmol)的草酰氯。在用另外2.5 ml的二氯甲烷稀释 并在室温下搅拌 1 h后,将该混合物浓缩,并在真空中干燥残余物。以根据LC/MS的94%的纯度得到标题化合物(用甲醇淬灭分析样品)。

[0252] LC/MS (方法 3, ESIPos): $R_t = 1.55$ min, $m/z = 493/495$ $[M-Cl+OCH_3+H]^+$ 。

[0253] 实施例 41A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-2-氟苯甲酸甲酯

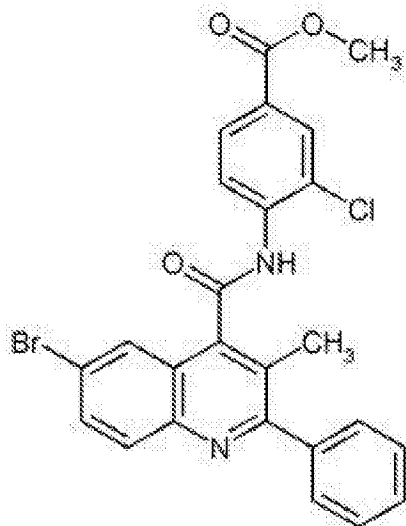


向300 mg (0.88 mmol)的得自实施例 1A 的化合物中加入3 ml的二氯甲烷,然后加入0.19 ml (1.40 mmol)的1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺。将该混合物在室温下搅拌30 min,然后加入0.21 ml (2.63 mmol)的吡啶和148 mg (0.88 mmol)的4-氨基-2-氟苯甲酸甲酯。随后,将该反应混合物在70℃下搅拌3 h。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂,并不经进一步的后处理,借助制备型HPLC纯化残余物(方法 7)。得到124 mg (理论值的23%,81%纯度)的标题化合物。

[0254] LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 1.27$ min, $m/z = 493/495$ $[M+H]^+$ 。

[0255] 实施例 42A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氯苯甲酸甲酯



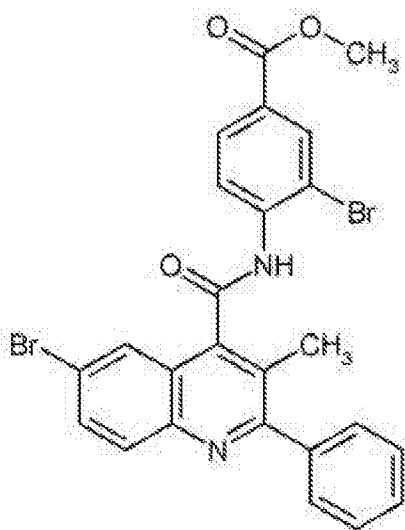
在室温下,向1.50 g (3.82 mmol)的得自实施例2A的化合物和710 mg (3.82 mmol)的4-氨基-3-氯苯甲酸甲酯在15 ml的DMF中的溶液中分小份加入430 mg (3.82 mmol)的叔丁醇钾。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份再次加入215 mg (1.91 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外2 h。随后,在搅拌下将该混合物引入到40 ml 10%的柠檬酸水溶液中,由此固体沉淀。在水稀释后,滤出固体,用水洗涤并在真空中干燥。由此获得的粗产物借助柱色谱法纯化(100 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage)。得到1.60 g (理论值的80%,98%纯度)的标题化合物。

[0256] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.96 (s, 1H), 8.14–8.08 (m, 3H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.32 min, m/z = 509/511 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0257] 实施例 43A

3-溴-4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]苯甲酸甲酯



在室温下,向200 mg (0.51 mmol)的得自实施例2A的化合物和129 mg (0.56 mmol)的4-氨基-3-溴苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中的溶液中分小份加入57 mg (0.51 mmol)的叔丁醇

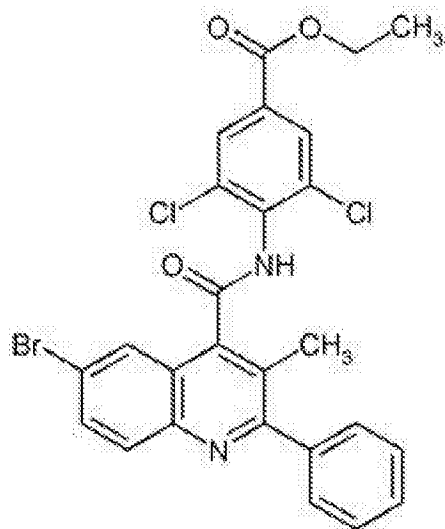
钾。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份再次加入29 mg (0.26 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助柱色谱法预纯化残余物(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage),然后借助制备型HPLC(方法 5)进一步纯化。得到145 mg (理论值的51%,100%纯度)的标题化合物。

[0258] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.91 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.33 min, m/z = 553/555/557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0259] 实施例 44A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3,5-二氯苯甲酸乙酯



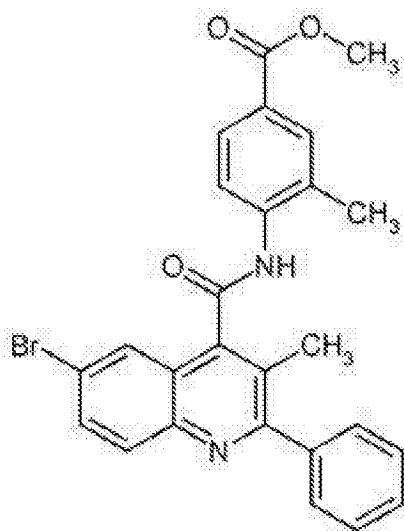
在室温下,向200 mg (0.51 mmol)的得自实施例2A的化合物和119 mg (0.51 mmol)的4-氨基-3,5-二氯苯甲酸乙酯在2 ml的DMF中的溶液中分小份加入57 mg (0.51 mmol)的叔丁醇钾。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份再次加入29 mg (0.26 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,将该混合物借助制备型HPLC(方法5)直接纯化。合并的含有产物的级分用饱和碳酸氢钠溶液中和,并将水相浓缩至残余体积。滤出形成的固体,用水洗涤两次,在真空中干燥。得到76 mg (理论值的24%,90%纯度)的标题化合物。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.43–8.37 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09–8.02 (m, 1H), 7.99–7.92 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68–7.48 (m, 5H), 4.38 (q, 2H), 2.58 (s, 3H, 部分被掩蔽), 1.36 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.41 min, m/z = 557/559/561 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0261] 实施例 45A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-甲基苯甲酸甲酯

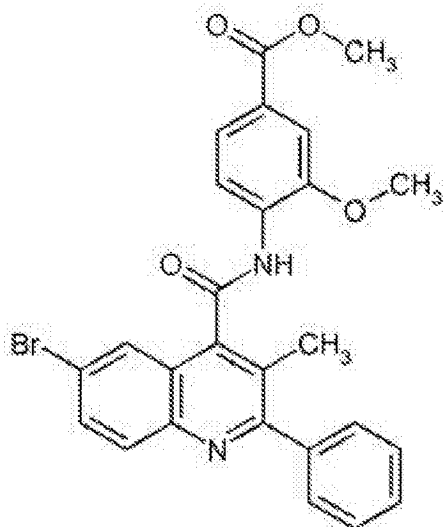


向300 mg (0.88 mmol)的得自实施例 1A 的化合物中加入3 ml的二氯甲烷,然后加入0.19 ml (1.40 mmol)的1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺。将该混合物在室温下搅拌30 min,然后加入0.21 ml (2.63 mmol)的吡啶和145 mg (0.88 mmol)的4-氨基-3-甲基苯甲酸甲酯。随后,将该反应混合物在70℃下搅拌3 h。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂,并不经进一步的后处理,借助制备型HPLC纯化残余物(方法 7)。得到128 mg (理论值的25%, 84%纯度)的标题化合物。

[0262] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.27$ min, $m/z = 489/491$ $[M+H]^+$ 。

[0263] 实施例 46A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-甲氧基苯甲酸甲酯



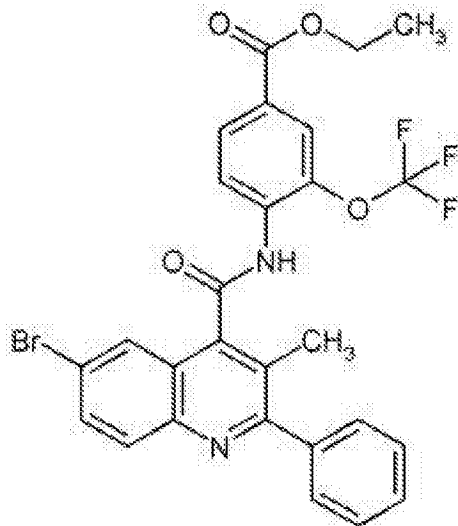
在室温下,向820 mg (2.09 mmol)的得自实施例2A的化合物和379 mg (2.09 mmol)的4-氨基-3-甲氧基苯甲酸甲酯在8 ml的DMF中的溶液中分小份加入235 mg (2.09 mmol)的叔丁醇钾。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份再次加入117 mg (1.05 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外2 h。随后,在搅拌下将该混合物引入到20 ml 10%的柠檬酸水溶液中,由此固体沉淀。在水稀释后,滤出固体,用水洗涤并在真空中干燥。由此获得的粗产物借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage)。得到709 mg (理论值的67%, 100%纯度)的标题化合物。

[0264] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.53 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06–8.00 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.65–7.60 (m, 3H), 7.59–7.47 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.25 min, m/z = 505/507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0265] 实施例 47A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯

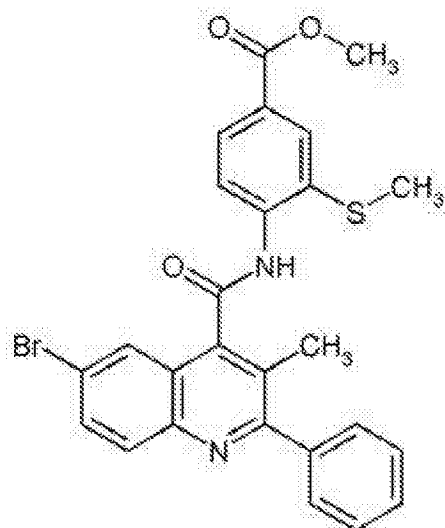


将150 mg (0.38 mmol)的得自实施例2A的化合物和95 mg (0.38 mmol)的4-氨基-3-(三氟甲氧基)苯甲酸乙酯溶解在3 ml的DMF中。加入86 mg (0.76 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,缓慢加入另外22 mg (0.19 mmol)的叔丁醇钾。将该反应混合物在室温下继续搅拌过夜,然后不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法6)。在除去溶剂-水混合物之后,将残余物在真空中干燥过夜。得到75 mg (理论值的34%, 100%纯度)的标题化合物。

[0266] LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.38 min, m/z = 573/575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0267] 实施例 48A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-(甲基硫烷基)苯甲酸甲酯



在室温下,向500 mg (1.28 mmol)的得自实施例2A的化合物和267 mg (1.28 mmol,

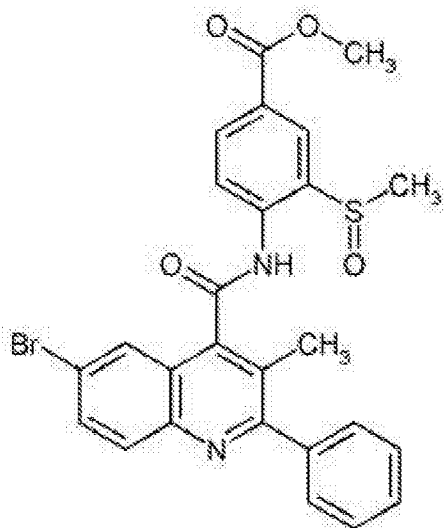
94%纯度)的4-氨基-3-(甲基硫烷基)苯甲酸甲酯[记载在*Org. Prep. Proced. Int.* 2003, 35 (5), 520-524中]在5 ml的DMF中的溶液中分小份加入144 mg (1.28 mmol)的叔丁醇钾。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外72 mg (0.64 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,将该混合物与10 ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage)。得到418 mg (理论值的61%, 96%纯度)的标题化合物。

[0268] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.73 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.52-2.50 (m, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.27 min, m/z = 521/523 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0269] 实施例 49A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-(甲基亚磺酰基)苯甲酸甲酯



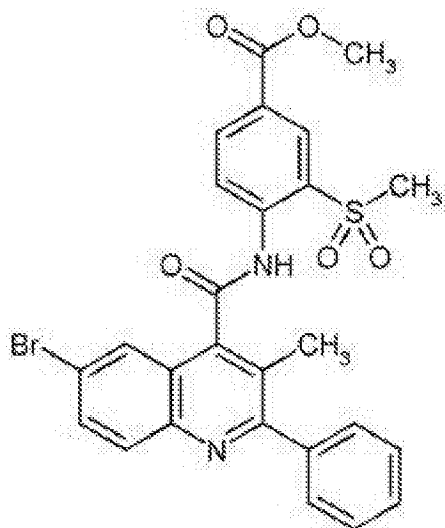
向150 mg (0.29 mmol)的得自实施例48A的化合物在3 ml的二氯甲烷中的溶液中加入71 mg (0.29 mmol, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸,并将该混合物在室温下搅拌5 min。随后,加入另外20 mg (0.08 mmol)的3-氯过苯甲酸,并将该混合物在室温下搅拌另外5 min。随后,重新加入20 mg (0.08 mmol)的3-氯过苯甲酸,并将该混合物在室温下再次搅拌5 min。随后,除去溶剂。将残余物溶解在乙腈中,并借助制备型HPLC (方法 5)纯化。浓缩合并的含有产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,然后在真空中干燥。得到150 mg (理论值的97%, 100%纯度)的标题化合物。

[0270] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.24 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.09-8.04 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.13 min, m/z = 537/539 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0271] 实施例 50A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯



方法 A:

向150 mg (0.29 mmol)的得自实施例48A的化合物在3 ml的二氯甲烷中的溶液中加入141 mg (0.58 mmol, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸。将该混合物在室温下搅拌30 min。随后,将该混合物与5ml的1M氢氧化钠水溶液混合,用水稀释,并用二氯甲烷萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到106 mg (理论值的61%,92%纯度)的标题化合物。

[0272] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.76 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42–8.32 (m, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.50–2.48 (m, 3H, 被掩蔽)。

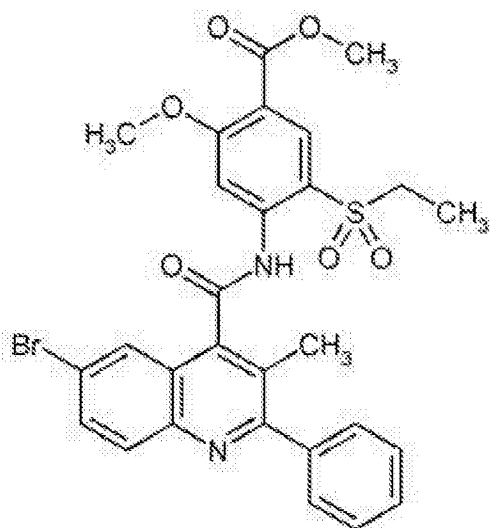
LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.23 min, m/z = 553/555 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0273] 方法 B:

向1.00 g (1.86 mmol)的得自实施例49A的化合物在20 ml的二氯甲烷中的溶液中加入917 mg (3.72 mmol, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸。将该混合物在室温下搅拌2 h。随后,将该混合物与35ml的1M氢氧化钠水溶液混合,用水稀释,并用二氯甲烷萃取三次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到881 mg (理论值的67%,78%纯度)的标题化合物。

[0274] 实施例 51A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯



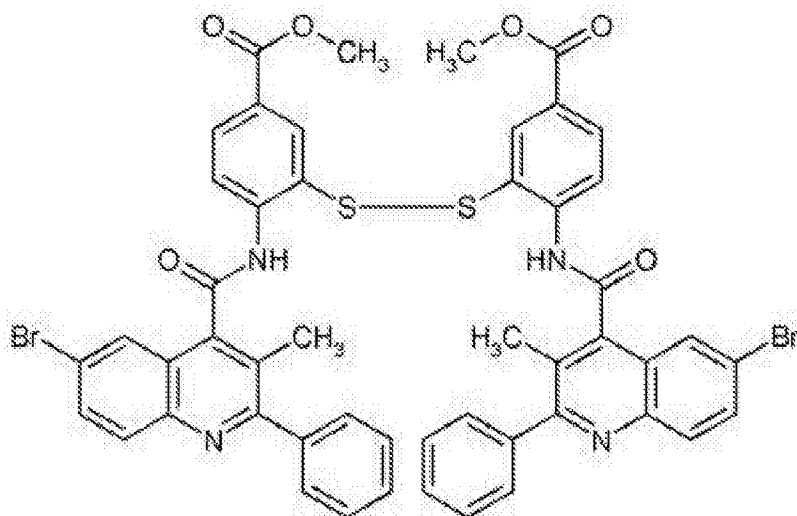
在室温下,向200 mg (0.51 mmol)的得自实施例2A的化合物和139 mg (0.51 mmol)的4-氨基-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中的溶液中分小份加入57 mg (0.51 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外29 mg (0.26 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下再次搅拌15 min。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。合并的含有产物的级分用饱和碳酸氢钠溶液中和并将水相浓缩至残余体积。滤出形成的固体,用水洗涤两次,在真空中干燥。得到235 mg (理论值的77%,100%纯度)的标题化合物。

[0275] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.61 (s, 1H), 8.25 (br. s, 2H), 8.18 (br. s, 1H), 8.08–8.01 (m, 1H), 7.98–7.90 (m, 1H), 7.68–7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (q, 2H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽), 1.14 (t, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.32 min, m/z = 597/599 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0276] 实施例 52A

二甲基-3,3'-二硫烷二基双-(4-[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸酯)



在 -20°C ,向2.24 g (4.17 mmol)的得自实施例49A的化合物和1.38 g (12.92 mmol)

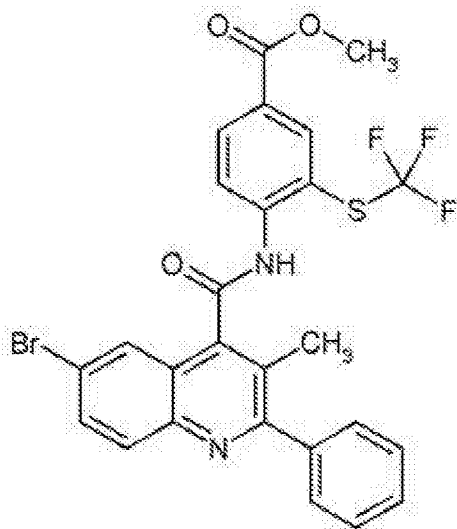
的2,6-二甲基吡啶在18.5 ml的乙腈中的混合物中滴加2.63 g (12.50 mmol)的三氟醋酸酐。将该混合物在-10℃至0℃下搅拌1 h。随后,将该混合物在真空中浓缩,并将残余物在0℃与14 ml冷却至0℃并脱气的由甲醇和三乙胺 (1:1) 构成的混合物混合。随后,在室温下搅拌30 min,然后在真空中除去挥发性成分。将残余物与4 ml的由甲醇和6 M 盐酸构成的混合物混合,并在50℃搅拌20 min。随后,浓缩,残余物用乙酸乙酯溶解,并将该混合物用水洗涤一次。用乙酸乙酯反萃取水相1次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于二氯甲烷中,施加在10g中性氧化铝上并借助柱色谱法纯化(硅胶,环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage, 带有预柱)。得到包含标题化合物的级分,以及其它级分,其包含作为反应副产物的作为实施例72A说明的化合物。将包含标题化合物的级分浓缩,并将残余物在乙腈中搅拌。滤出存在的固体,并在真空中干燥。如此得到608 mg (理论值的13%,大约90%纯度)的标题化合物。

[0277] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.59$ min, $m/z = 1011/1013/1015$ $[M+H]^+$ 。

[0278] 将包含作为实施例72A说明的化合物的级分浓缩,并借助制备型HPLC进一步纯化(柱:Sunfire C18, 5 μ m, 100 mm x 30 mm; 洗脱液:水/乙腈/2%甲酸在水中; 梯度:50:30:20 $\rightarrow$ 5:90:5, 10 min; 注射体积:1.0 ml; 流速:75 ml/min; 温度:40℃; 检测: 210 nm)。得到210 mg (理论值的9%,100%纯度)的副产物(分析参见实施例 72A)。

[0279] 实施例 53A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基]-3-[(三氟甲基) 硫烷基] 苯甲酸甲酯



向300 mg (0.30 mmol, 90%纯度)的得自实施例52A的化合物在3 ml的DMF中的混合物中加入105 mg (0.89 mmol)的羟基甲烷磺酸钠(Rongalit[™]),并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,加入196 mg (0.59 mmol)的3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧杂戊环(benziodoxol),并在室温下搅拌另外30 min。随后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 5)。得到140 mg (理论值的91%,100%纯度)的标题化合物。

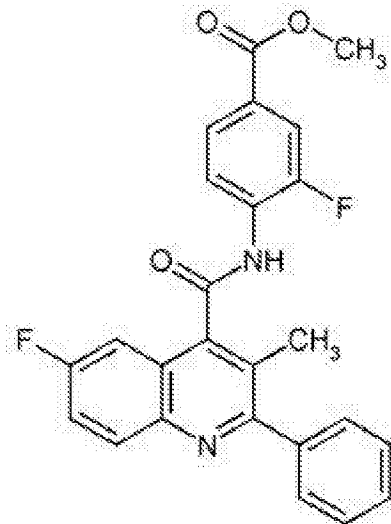
[0280] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.40$ min, $m/z = 575/577$ $[M+H]^+$ 。

由类似地进行的实验得到标题化合物的以下¹H NMR(实施例52A的化合物的使用量: 100mg (0.10mmol)):

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.37 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00–7.92 (m, 2H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)。

[0281] 实施例 54A

3-氟-4-[[(6-氟-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基] 苯甲酸甲酯



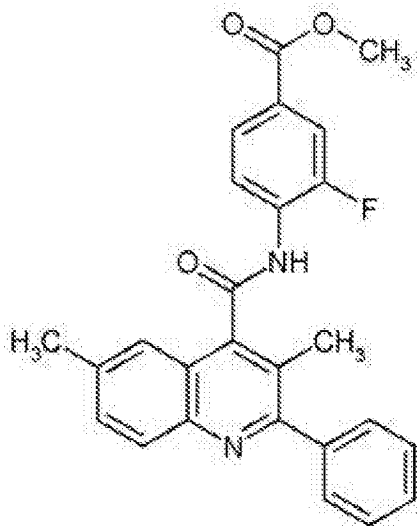
在室温下,向200 mg (0.60 mmol)的得自实施例4A的化合物和102 mg (0.60 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2.5 ml的DMF中的溶液中分小份加入68 mg (0.60 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外34 mg (0.31 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage)。得到198 mg (理论值的76%,100%纯度)的标题化合物。

[0282] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.07 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.59–7.47 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0283] 实施例 55A

4-[[(3,6-二甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基] -3-氟苯甲酸甲酯



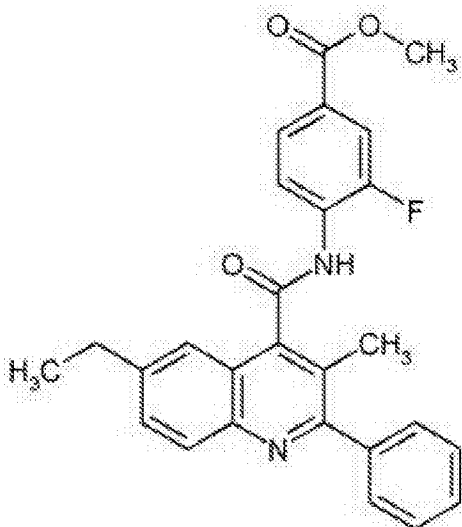
在室温下,向200 mg (0.61 mmol)的得自实施例8A的化合物和103 mg (0.61 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2.4 ml的DMF中的溶液中分小份加入69 mg (0.61 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外34 mg (0.30 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,加入21 mg (0.12 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯和14 mg (0.12 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下再次搅拌30 min。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,然后在真空中干燥。得到134 mg (理论值的47%,92%纯度)的标题化合物。

[0284] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.65–7.60 (m, 3H), 7.59–7.48 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.16 min, m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0285] 实施例 56A

4-[[(6-乙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸甲酯



在室温下,向200 mg (0.59 mmol)的得自实施例10A的化合物和99 mg (0.59 mmol)的

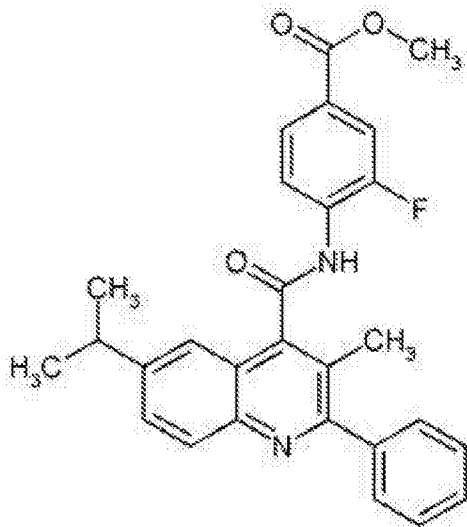
4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中的溶液中分小份加入66 mg (0.59 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外29 mg (0.26 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,加入40 mg (0.12 mmol)的得自实施例10A的化合物和20 mg (0.12 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯,并将该混合物在室温下再次搅拌30 min。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,然后在真空中干燥。得到195 mg (理论值的69%,91%纯度)的标题化合物。

[0286] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.06 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 3H), 7.59-7.48 (m, 3H), 3.92-3.87 (m, 3H), 2.84 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (t, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0287] 实施例 57A

3-氟-4-[[(6-异丙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基] 苯甲酸甲酯

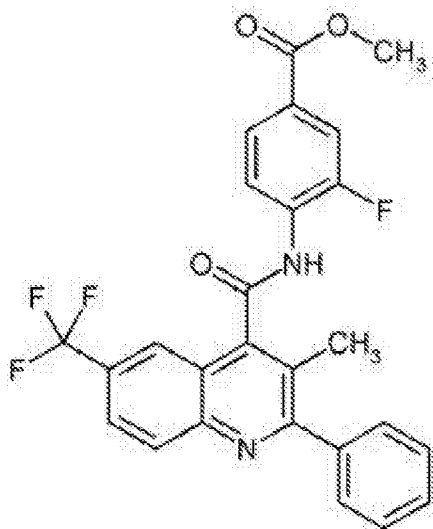


向670 mg (2.19 mmol)的得自实施例11A的化合物中加入3 ml的二氯甲烷,然后加入0.46 ml (3.51 mmol)的1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺。将该混合物在室温下搅拌30 min,然后加入0.53 ml (6.55 mmol)的吡啶和371 mg (2.19 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯。将该反应混合物在60℃下搅拌10 h。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂,并不经进一步的后处理,借助制备型HPLC纯化残余物(方法 8)。得到108 mg (理论值的10%,96%纯度)的标题化合物。

[0288] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.32 min, m/z = 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0289] 实施例 58A

3-氟-4-([(3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲基)喹啉-4-基] 羰基] 氨基) 苯甲酸甲酯

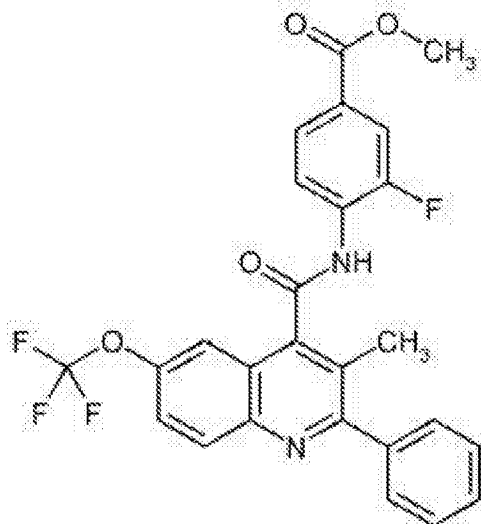


向300 mg (0.91 mmol)的得自实施例12A的化合物中加入2 ml的二氯甲烷,然后加入0.19 ml (1.45 mmol)的1-氯-*N,N*,2-三甲基丙-1-烯-1-胺。将该混合物在室温下搅拌30 min,然后加入0.22 ml (2.72 mmol)的吡啶和153 mg (0.91 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯。将该反应混合物在60℃下搅拌4 h。在冷却至室温后,在真空中除去溶剂,并不经进一步的后处理,借助制备型HPLC纯化残余物(方法 7)。得到105 mg (理论值的20%,83%纯度)的标题化合物。

[0290] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.91$ min, $m/z = 483$ $[M+H]^+$ 。

[0291] 实施例 59A

3-氟-4-([3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]羰基)氨基)苯甲酸甲酯



在室温下,向200 mg (0.50 mmol)的得自实施例14A的化合物和85 mg (0.50 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中的溶液中分小份加入56 mg (0.50 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外28 mg (0.26 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下搅拌另外15 min。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 85:15, Biotage)。浓缩合并的含有产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,然后在真

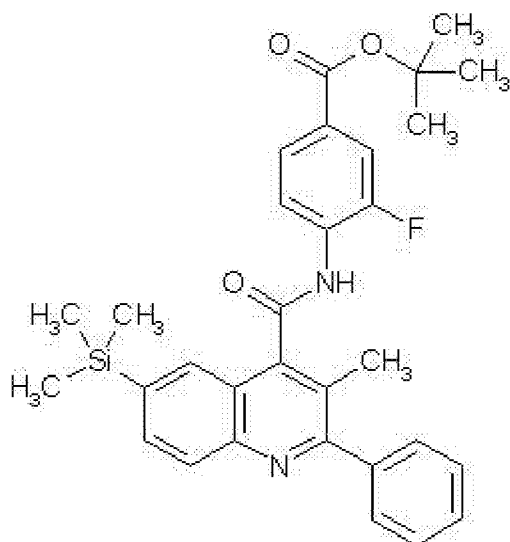
空中干燥。得到166 mg (理论值的60%,91%纯度)的标题化合物。

[0292] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.27–8.17 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.75–7.73 (m, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.44 (m, 4H), 6.77 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.26 min, m/z = 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0293] 实施例 60A

3-氟-4-({[3-甲基-2-苯基-6-(三甲基甲硅烷基)喹啉-4-基]羰基}氨基)苯甲酸叔丁基酯



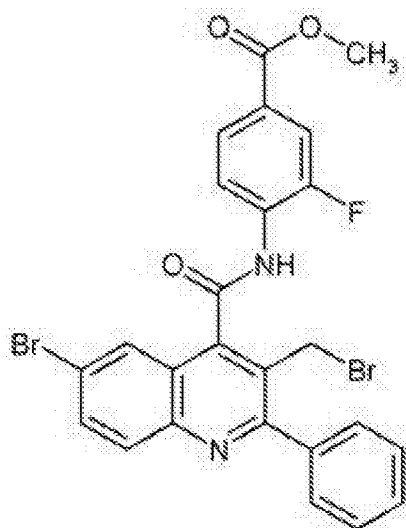
向214 mg (0.40 mmol)的得自实施例39A的化合物和64 mg (0.44 mmol)的六甲基二硅烷在由1 ml的甲苯和1 ml水构成的混合物中的混合物中加入7 mg (0.02 mmol)的烯丙基氯化钡二聚体、11 mg (0.04 mmol)的(2-羟基苯基)二苯基膦、19 mg (0.48 mmol)的氢氧化钠和14 mg (0.044 mmol)的溴化四丁基铵。将该混合物在100℃下搅拌5 h,然后在室温下静置14 h。随后,加入另外64 mg (0.44 mmol)的六甲基二硅烷、7 mg (0.02 mmol)的烯丙基氯化钡二聚体和11 mg (0.04 mmol)的(2-羟基苯基)二苯基膦,并将该混合物在100℃下再次搅拌7 h。在随后的在室温下静置3天后,用乙酸乙酯稀释该混合物,并用水洗涤。水相用乙酸乙酯反萃1次,并将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,然后在真空中干燥。由此得到39 mg (理论值的18%,100%纯度)的标题化合物。

[0294] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.03 (s, 1H), 8.10–7.99 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 0.32 (s, 9H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.51 min, m/z = 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0295] 实施例 61A

4-({[6-溴-3-(溴甲基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



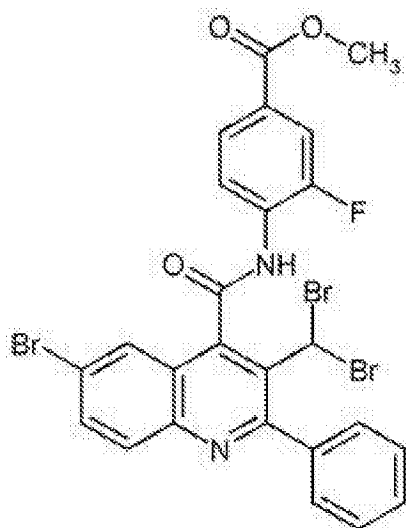
在室温下,向1.07 g (2.17 mmol)的得自实施例38A的化合物在氩气下在10 ml的乙腈中的溶液中加入463 mg (2.60 mmol)的*N*-溴琥珀酰亚胺 (NBS)和36 mg (0.22 mmol)的2,2'-氮杂双-(2-甲基丙腈) (AIBN),并将该混合物加热到 80℃的浴温。然后,加入10 ml的四氯化碳,并将该混合物在80℃的浴温下搅拌1 h。随后,加入另外232 mg (1.30 mmol)的*N*-溴琥珀酰亚胺 (NBS)和21 mg (0.13 mmol)的2,2'-氮杂双-(2-甲基丙腈) (AIBN),并在80℃的浴温下搅拌另外8 h。冷却至室温后,滤出存在的固体并用2 ml的乙腈洗涤2次。在将固体在真空中干燥后,得到656 mg (理论值的44%,84%纯度)的第一批次的标题化合物。浓缩滤液,并将残余物与由前述实验类似获得的残余物[实施例 38A的化合物的用量:100 mg (0.20 mmol)]一起借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1)。由此获得260 mg第二批次的标题化合物(90%纯度,理论值的17%,基于总共1.17 g (2.37 mmol)的实施例 38A的化合物的用量计)。此外,作为该反应的副产物,得到194mg (理论值的10%,70%纯度)的实施例62A的化合物(参见该处)。

[0296] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.23 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.10–8.01 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.72–7.66 (m, 2H), 7.64–7.56 (m, 3H), 4.73 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.27 min, m/z = 571/573/575 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0297] 实施例 62A

4-([6-溴-3-(二溴甲基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



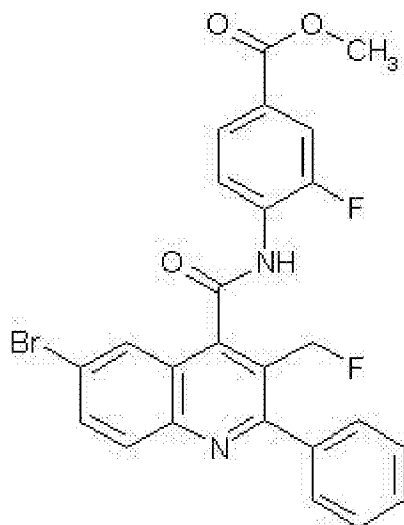
该标题化合物 (194 mg, 70%纯度) 作为记载在实施例61A中的反应的副产物获得。

[0298] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.26 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.14–8.07 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.65–7.59 (m, 5H), 7.03 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.32 min, m/z = 649/651/653/655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0299] 实施例 63A

4-([6-溴-3-(氟甲基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



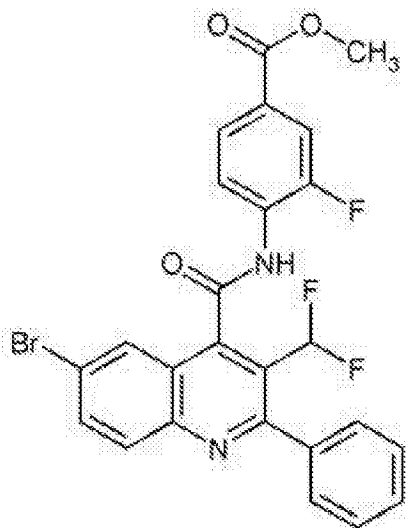
向232 mg (0.37 mmol, 90%纯度)的得自实施例61A的化合物在氩气下在18 ml的乙腈中的混合物中加入130 mg (1.02 mmol)的氟化银,并将该混合物在80℃的浴温下加热1.5 h。冷却至室温后,将该混合物与各100ml的乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液混合。相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1, Biotage)。由此得到77 mg (理论值的41%, 100%纯度)的标题化合物。

[0300] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.19 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.15–8.10 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.62–7.54 (m, 3H), 5.63 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.89 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 1.22$ min, $m/z = 511/513$ $[M+H]^+$.

[0301] 实施例 64A

4-([6-溴-3-(二氟甲基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



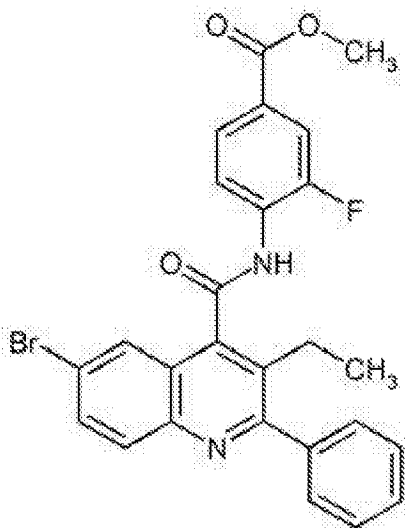
向170 mg (0.18 mmol, 70%纯度)的得自实施例62A的化合物在6 ml的乙腈中在氩气下的混合物中加入93 mg (0.73 mmol)的氟化银,并将该混合物在80℃的浴温下加热1 h。冷却至室温后,将该混合物与各50ml的乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液混合。相分离后,水相用50 ml的乙酸乙酯萃取1次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1, Biotage)。由此得到28 mg (理论值的27%, 95%纯度)的标题化合物。

[0302] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.16 (s, 1H), 8.34–8.28 (m, 1H), 8.17–8.11 (m, 3H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65–7.55 (m, 5H), 7.08 (t, 1H), 3.89 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 1.22$ min, $m/z = 529/531$ $[M+H]^+$.

[0303] 实施例 65A

4-[(6-溴-3-乙基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



向238 mg (0.59 mmol)的得自实施例16A的化合物和99 mg (0.59 mmol)的4-氨基-3-

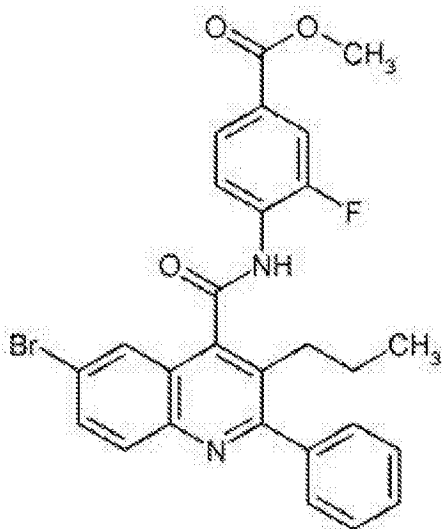
氟苯甲酸甲酯在2.3 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.88 ml (0.88 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用各20 ml的乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用40 ml的饱和氯化钠溶液洗涤1次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 4:1, Biotage)。得到206 mg (理论值的69%, 100%纯度)的标题化合物。

[0304] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.13 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.06–7.89 (m, 4H), 7.85 (dd, 1H), 7.60–7.49 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.91–2.76 (m, 2H), 0.98 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.27 min, m/z = 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0305] 实施例 66A

4-[[(6-溴-2-苯基-3-丙基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸甲酯



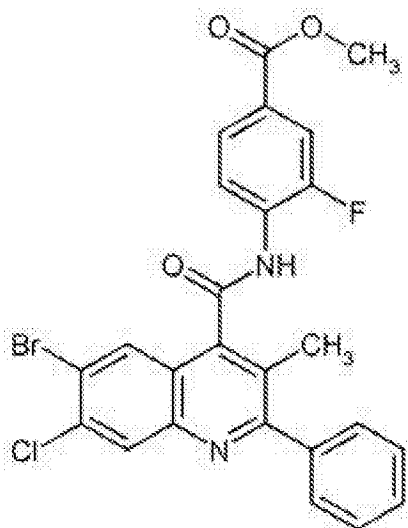
向170 mg (0.40 mmol)的得自实施例18A的化合物和68 mg (0.40 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.61 ml (0.61 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用各20 ml的乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用40 ml的饱和氯化钠溶液洗涤1次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1, Biotage)。得到151 mg (理论值的72%, 100%纯度)的标题化合物。

[0306] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.18 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.59–7.50 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 2.79 (t, 2H), 1.47–1.30 (m, 2H), 0.67 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.31 min, m/z = 521/523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0307] 实施例 67A

4-[[(6-溴-7-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸甲酯



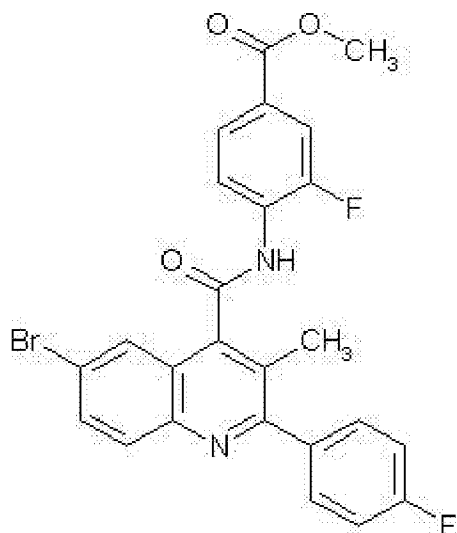
在室温下,向200 mg (0.47 mmol)的得自实施例20A的化合物和87 mg (0.52 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在1 ml的DMF中在氩气下的溶液中分小份加入53 mg (0.47 mmol)的叔丁醇钾,并将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,分小份加入另外26 mg (0.24 mmol)的叔丁醇钾,并在室温下再次搅拌15 min。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,并用6 ml的水稀释。滤出形成的固体,用水洗涤两次,在真空中干燥。然后将固体溶于二氯甲烷中,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1, Biotage)。得到74 mg (理论值的30%,100%纯度)的标题化合物。

[0308] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.11 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.32 min, m/z = 527/529 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0309] 实施例 68A

4-([6-溴-2-(4-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



向200 mg (0.49 mmol)的得自实施例26A的化合物和82 mg (0.49 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.73 ml (0.73 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸

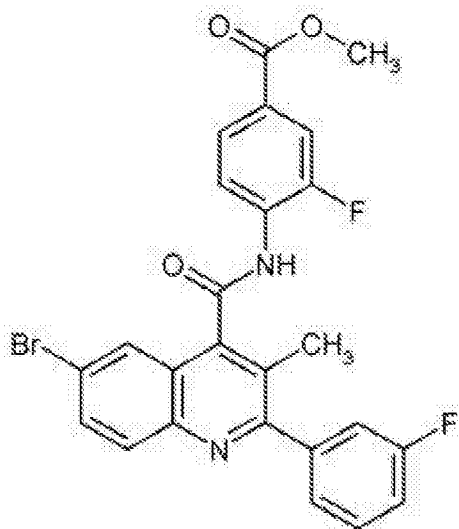
水溶液混合,用水稀释,并用各20 ml的乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用40 ml的饱和氯化钠溶液洗涤1次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(50 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 4:1, Biotage)。得到193 mg (理论值的77%, 100%纯度)的标题化合物。

[0310] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.08 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00–7.97 (m, 1H), 7.96–7.88 (m, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7.73–7.65 (m, 2H), 7.38 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0311] 实施例 69A

4-([6-溴-2-(3-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基]羰基)氨基-3-氟苯甲酸甲酯



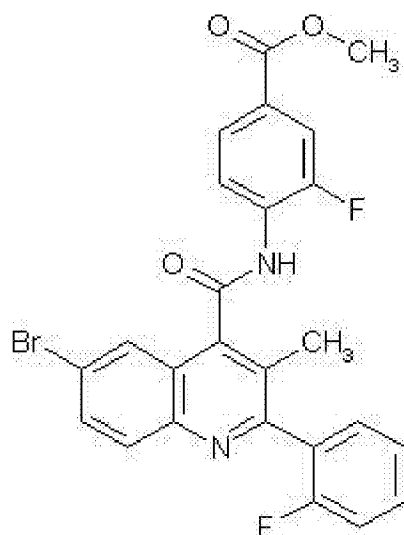
向170 mg (0.41 mmol)的得自实施例28A的化合物和70 mg (0.41 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.62 ml (0.62 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用各20 ml的乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1, Biotage)。得到108 mg (51理论值的%, 100%纯度)的标题化合物。

[0312] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.09 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01–7.90 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.66–7.55 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.41–7.33 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0313] 实施例 70A

4-([6-溴-2-(2-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基]羰基)氨基-3-氟苯甲酸甲酯



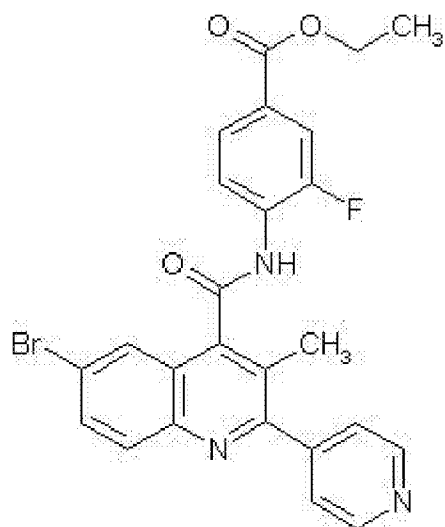
向200 mg (0.49 mmol)的得自实施例30A的化合物和82 mg (0.49 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2.4 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.73 ml (0.73 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物与4ml 10%的柠檬酸水溶液混合,用水稀释,并用各20 ml的乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物与4 ml的乙腈混合,并将该混合物在超声波浴中进行处理,由此固体沉淀。滤出固体,用4 ml的乙腈洗涤,在真空中干燥。得到164 mg (理论值的63%,96%纯度)的标题化合物。

[0314] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.18 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.09–8.04 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.99–7.94 (m, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.66–7.57 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 1H), 7.45–7.37 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

LC/MS (方法 3, ESIpos): R_t = 1.54 min, m/z = 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0315] 实施例 71A

4-([6-溴-3-甲基-2-(吡啶-4-基)喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸乙酯

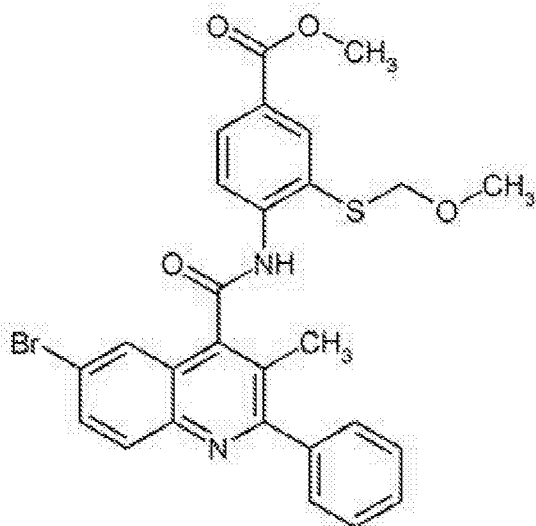


向500 mg (1.46 mmol)的得自实施例31A的化合物在50 ml的二氯甲烷中的悬浮液中加入几滴DMF,然后加入0.57 ml (6.56 mmol)的草酰氯。在室温下搅拌15 min后,除去溶

剂,并用15 ml的吡啶溶解残余物。随后,加入321 mg (1.75 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸乙酯,并在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,在真空中除去溶剂,并用25 ml的二氯甲烷溶解残余物。用水洗涤该溶液,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:二氯甲烷/甲醇 97:3)。得到90 mg (理论值的12%)的标题化合物,将其直接用于后续阶段。

[0316] 实施例 72A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-[(甲氧基甲基)硫烷基]苯甲酸甲酯



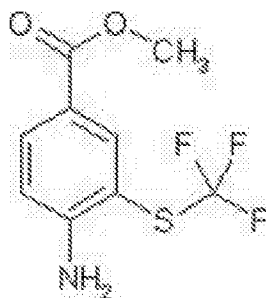
标题化合物在得自实施例52A的化合物的制备中作为副产物获得(描述参见该处)。

[0317] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 10.78 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (td, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.51 (m, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 21, ESIPos): R_t = 1.40 min, m/z = 551/553 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0318] 实施例 73A

4-氨基-3-[(三氟甲基)硫烷基]苯甲酸甲酯



向400 mg (1.10 mmol)的3,3'-二硫烷二基双-(4-氨基苯甲酸甲酯)[记载在*Org. Prep. Proc. Int.* 2003, 35 (5), 520–524中]在10 ml的DMF中的混合物中加入389 mg (3.29 mmol)的羟基甲烷磺酸钠(RongalitTM),并将该反应混合物在室温下搅拌15 min。随后,加入725 mg (2.20 mmol)的3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧杂戊环。在室温下搅拌30 min后,将该混合物借助制备型HPLC(方法5)直接纯化。浓缩合并的含有产物的级分,在真空中干燥。将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩该溶液,并将残余物再次在真空中

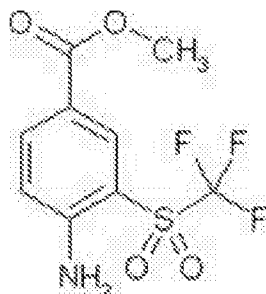
干燥。得到185 mg (理论值的67%,100%纯度)的标题化合物。

[0319] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 7.94 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (s, 2H), 3.77 (s, 3H).

LC/MS (方法 22, ESIPos): R_t = 2.16 min, m/z = 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0320] 实施例 74A

4-氨基-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯甲酸甲酯



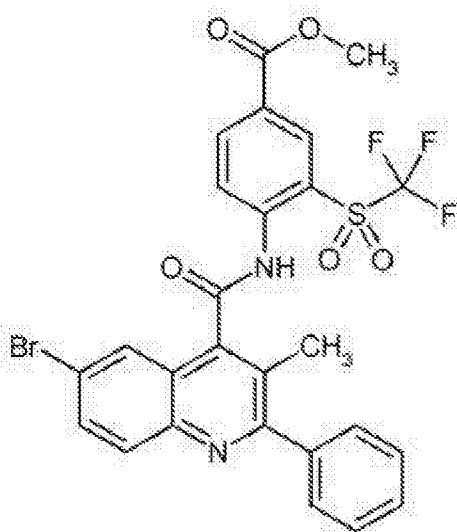
在0℃下,向200 mg (0.80 mmol)的得自实施例73A的化合物在5 ml的乙腈中的混合物中加入3.3 mg (0.016 mmol)的氯化钨(III)和511 mg (2.39 mmol)的高碘酸钠。随后,加入5 ml预冷却至0℃的水,并将该混合物在0℃下搅拌15 min,然后在室温下过夜。随后,加入另外3.3 mg (0.016 mmol)的氯化钨(III)和511 mg (2.39 mmol)的高碘酸钠,并将该混合物在室温下再次搅拌2 h。然后,将该混合物与乙酸乙酯混合,并用水洗涤1次。用乙酸乙酯反萃取水相1次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 18)。浓缩合并的含有产物的级分,并在真空中干燥。将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩该溶液,并将残余物再次在真空中干燥。得到50 mg (理论值的21%,96%纯度)的标题化合物。

[0321] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 8.11 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.34 (br. s, 2H), 7.03 (d, 1H), 3.81 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.94 min, m/z = 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0322] 实施例 75A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯甲酸甲酯



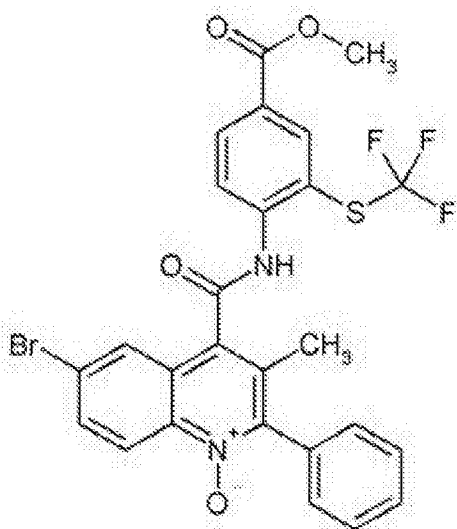
向62 mg (0.16 mmol)的得自实施例2A的化合物和45 mg (0.16 mmol)的得自实施例74A的化合物在0.65 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.24 ml (0.24 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液。将该混合物在室温下搅拌30 min。随后,用0.018 ml (0.24 mmol)的TFA稀释该混合物,并借助制备型HPLC直接纯化(方法 18)。得到45 mg (理论值的46%,96%纯度)的标题化合物。

[0323] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.03 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09–8.02 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.42 min, m/z = 607/609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0324] 实施例 76A

4-[[(6-溴-3-甲基-1-氧-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-[(三氟甲基) 硫烷基] 苯甲酸甲酯



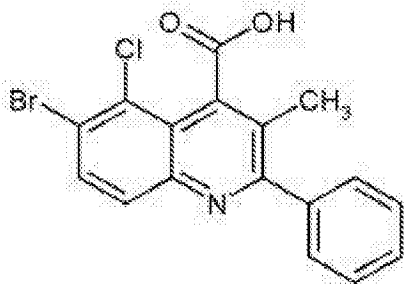
向90 mg (0.16 mmol)的得自实施例53A的化合物在5 ml的二氯甲烷中的溶液中加入58 mg (0.24 ml, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸,并将该混合物在室温下搅拌3 h。随后,加入另外39 mg (0.16 mmol, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸,并将该混合物在室温下搅拌另外2.5 h。随后,加入另外20 mg (0.08 mmol, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸,并将该混合物在室温下再次搅拌1 h。随后,将该混合物与5 ml饱和碳酸氢钠水溶液混合,并搅拌几分钟,然后加入1 ml的10% 硫代硫酸钠溶液。在室温下静置大约80 h后,用二氯甲烷和水稀释该混合物,并且在相分离之后,用二氯甲烷萃取水相1次。合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 5)。在真空中干燥后,得到48 mg (理论值的52%,纯度 100%)的标题化合物。

[0325] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.28 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62–7.56 (m, 2H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.21 min, m/z = 591/593 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0326] 实施例 77A

6-溴-5-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



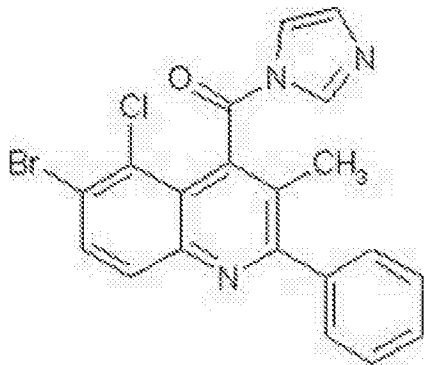
将2.50 g (9.60 mmol)的5-溴-4-氯-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到21.6 ml的乙酸中,并加入1.29 g (9.60 mmol)的1-苯基丙烷-1-酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入7.2 ml的浓盐酸,并在105℃下搅拌28 h。冷却至室温后,将该反应混合物加入到100 ml的1 M 盐酸中,并滤出沉淀的固体。固体用水洗涤两次,悬浮在乙酸乙酯中,并用75 ml的1 M 氢氧化钠水溶液萃取该悬浮液3次。然后用浓盐酸将合并的氢氧化钠水溶液相调节至pH4。滤出沉淀的固体,用水洗涤两次,在真空中干燥中获得目标化合物的第一批中间批次。事先得到的乙酸乙酯相用水萃取两次,并用浓盐酸将两个水相调至pH1,并用100ml乙酸乙酯萃取两次。合并的乙酸乙酯相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物干燥,得到目标化合物的第二中间批次。然后将两个中间批次合并,重新溶在100ml的1M氢氧化钠水溶液中,并用50ml乙酸乙酯萃取两次。水相用浓盐酸调节至pH 4,并滤出形成的固体,用10 ml水洗涤2次,并在真空中干燥。由此获得2.23 g (理论值的53%,86%纯度)的标题化合物得到。

[0327] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 14.17 (br. s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 3H), 2.39 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 376/378 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0328] 实施例 78A

(6-溴-5-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) (1*H*-咪唑-1-基) 甲酮



在室温下,向2.20 g (5.02 mmol, 86%纯度)的得自实施例77A的化合物在12 ml的DMF中的溶液中加入1.42 g (8.74 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在120℃的浴温下搅拌6 h。随后,加入另外552 mg (3.40 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在120℃的浴温下搅拌另外4 h。随后,再次加入552 mg (3.40 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在140℃的浴温下搅拌另外5 h。随后,将各100 ml的水和乙酸乙酯加入到该混合物中,相分离后,用乙酸乙酯萃取水相一次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用二氯甲烷溶解,并借助柱色谱法纯化(100 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3, Biotage)。得到362 mg (理论值的17%,100%纯度)的标题化合物。

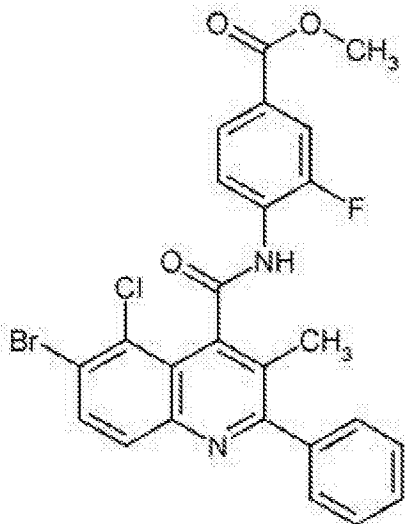
[0329] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 8.5–7.5 (br. m, 2H), 8.18 (d,

1H), 8.09 (d, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.27 (br. s, 1H), 2.25 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 1.25$ min, $m/z = 426/428$ $[M+H]^+$.

[0330] 实施例 79A

4-[[(6-溴-5-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基]-3-氟苯甲酸甲酯

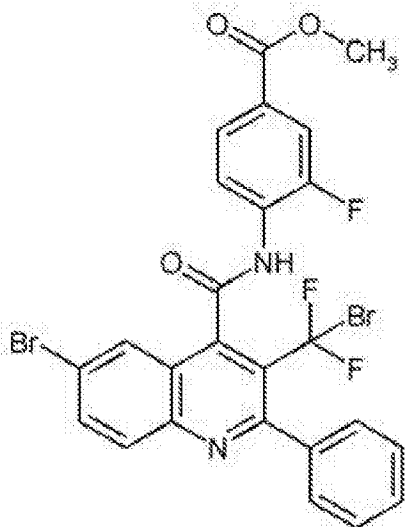


向357 mg (0.84 mmol)的得自实施例78A的化合物和156 mg (0.92 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在1.0 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入 0.84 ml (0.84 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液。将该混合物在室温下搅拌2.5 h。随后,重新加入0.84 ml (0.84 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,并在室温下继续搅拌该混合物过夜。然后,该混合物与30 ml的10%的柠檬酸水溶液和30 ml的水混合。滤出形成的沉淀,用10ml水洗涤两次,并在真空中干燥。得到289mg产物批次,其中根据LC/MS-分析,包含最高4%纯度 (理论值的3%)的标题化合物。该材料不经进一步纯化地用于随后的反应中。

[0331] LC/MS (方法 23, ESIPos): $R_t = 4.16$ min, $m/z = 527/529$ $[M+H]^+$.

[0332] 实施例 80A

4-[[(6-溴-3-[溴(二氟)甲基]-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基]-3-氟苯甲酸甲酯



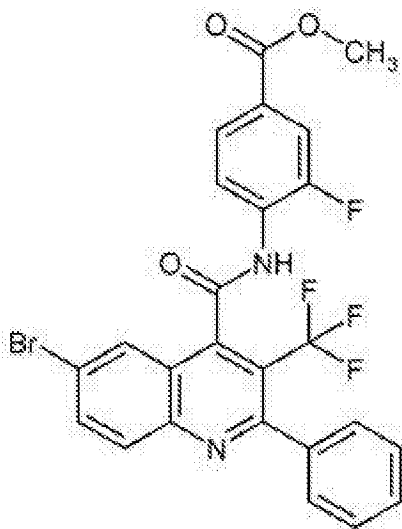
向133 mg (0.25 mmol)的得自实施例64A的化合物在4 ml的四氯甲烷中的混合物中加

入103 mg (0.58 mmol)的*N*-溴琥珀酰亚胺和2.1 mg (0.013 mmol)的2,2'-氮杂双-2-甲基丙腈。将该混合物用UV灯在300W下照射24小时,由此内部温度升至80°-90℃。该时间之后,重新加入103 mg (0.58 mmol)的*N*-溴琥珀酰亚胺和2.1 mg (0.013 mmol)的2,2'-氮杂双-2-甲基丙腈,将混合物用UV灯在300W下和80°-90℃的内部温度照射另外48小时。随后,再次加入103 mg (0.58 mmol)的*N*-溴琥珀酰亚胺和2.1 mg (0.013 mmol)的2,2'-氮杂双-2-甲基丙腈,将混合物重新用UV灯在300W下和80°-90℃的内部温度照射24小时。此后,除去溶剂并借助制备型HPLC提纯残余物(方法 20)。得到35 mg (理论值的18%,76%纯度)的标题化合物。

[0333] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.31 \text{ min}$, $m/z = 607/609/611 [M+H]^+$ 。

[0334] 实施例 81A

4-([6-溴-2-苯基-3-(三氟甲基)喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸甲酯

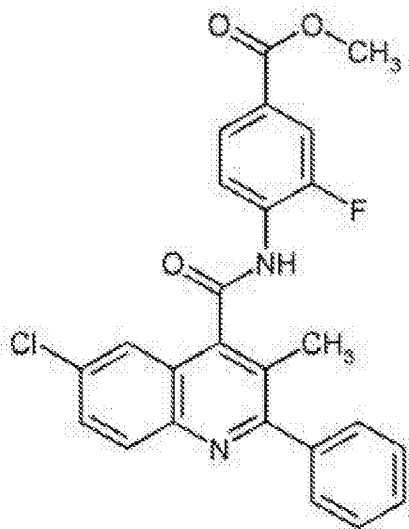


向32 mg (0.04 mmol, 76%纯度)的得自实施例80A的化合物在1.6 ml的乙腈中在氩气下的溶液中加入27 mg (0.21 mmol)的氟化银(I),并在80℃下搅拌30 min。冷却至室温后,滤出固体成分,并将滤液借助制备型HPLC纯化(方法 19)。得到4.5 mg (理论值的18%,90%纯度)的标题化合物。

[0335] LC/MS (方法 23, ESIpos): $R_t = 4.22 \text{ min}$, $m/z = 547/549 [M+H]^+$ 。

[0336] 实施例 82A

4-[(6-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基)-3-氟苯甲酸甲酯



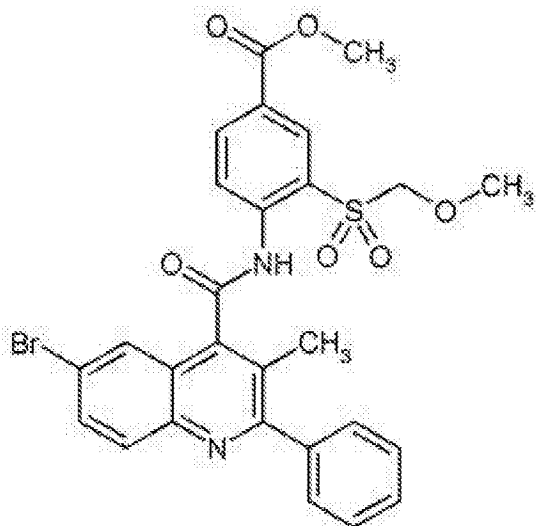
在室温下,向210 mg (0.71 mmol)的6-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸在5 ml的DMF中的溶液中加入 239 mg (1.41 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯、402 mg (1.06 mmol)的HATU和182 mg (1.41 mmol)的*N,N*-二异丙基乙胺。将该混合物在60℃下搅拌1 h。冷却至室温后,将该混合物引入到10%的柠檬酸水溶液中,并滤出形成的沉淀,用水洗涤3次,并在真空中干燥。将由此获得的材料悬浮在4.5ml的DMF中,在室温下加入117 mg (0.69 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯和0.94 ml (0.94 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并在室温下搅拌30 min。随后,将该混合物引入到30 ml 10%的柠檬酸水溶液中,并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在DMSO、水和乙腈的混合物中,并在滤除一些飘浮物后,借助制备型HPLC纯化(方法 19)。浓缩合并的含有产物的级分直至水相的残余体积,并将该含水残余物用乙酸乙酯萃取2次。合并的乙酸乙酯相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物在真空中干燥。得到78 mg (理论值的25%,100%纯度)的标题化合物。

[0337] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.10 (s, 1H), 8.28 (t, 1H), 8.15–8.07 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.88–7.79 (m, 3H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0338] 实施例 83A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基]-3-[(甲氧基甲基)磺酰基]苯甲酸甲酯



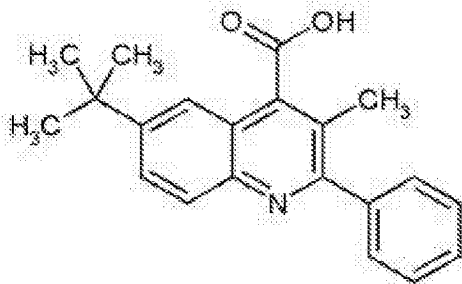
向134 mg (0.24 mmol)的得自实施例72A的化合物在3.5 ml的二氯甲烷中的溶液中加入120 mg (0.49 mmol, 70%纯度)的3-氯过苯甲酸。将该混合物在室温下搅拌15 min。随后,用二氯甲烷稀释该混合物,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。水相用二氯甲烷反萃1次,并将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 18)。在真空中干燥后得到77 mg (理论值的54%,纯度 100%)的标题化合物。

[0339] LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 1.24$ min, $m/z = 583/585$ $[M+H]^+$.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.63 (s, 1H), 8.51–8.46 (m, 2H), 8.43 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67–7.62 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.41 (s, 3H)。

[0340] 实施例 84A

6-叔丁基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



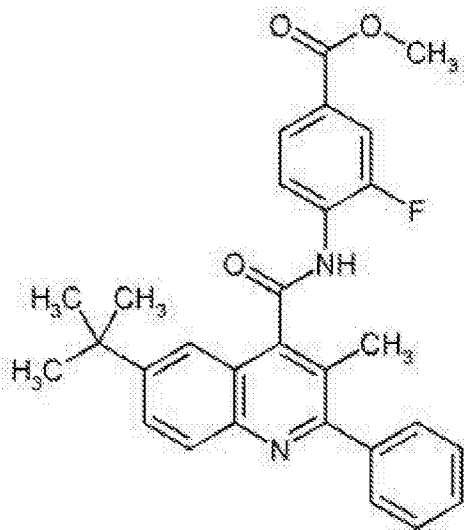
将5.00 g (24.60 mmol)的5-叔丁基-1H-吡啶-2,3-二酮预先置入到50 ml的乙酸中,并加入3.30 g (24.60 mmol)的1-苯基-1-丙酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入18 ml的浓盐酸,并将反应混合物在105℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到1升的1 M 盐酸中并滤出沉淀的固体。固体用水洗涤,在空气中干燥,然后与50毫升的乙腈一起搅拌。将固体再次滤出,并在空气中中和最后在真空中干燥。得到4.85 g (理论值的61%,99%纯度)的标题化合物。

[0341] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 14.09 (br. s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.55–7.45 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.39 (s, 9H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 0.69$ min, $m/z = 320$ $[M+H]^+$ 。

[0342] 实施例 85A

4-[[(6-叔丁基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基]-3-氟苯甲酸甲酯

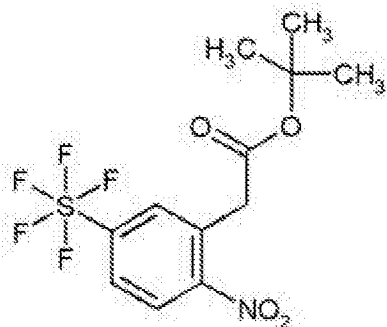


向200 mg (0.63 mmol)的得自实施例84A的化合物和127 mg (0.75 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在5.0 ml的DMF中在氩气下的溶液中加入357 mg (0.94 mmol)的HATU和162 mg (1.25 mmol)的*N,N*-二异丙基乙胺。将该混合物在60℃搅拌过夜。随后,重新加入127 mg (0.51 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯,并将该混合物在60℃下搅拌另外7.5 h,然后在室温下静置大约80 h。随后,加入0.94 ml (0.94 mmol)的1 M叔丁醇钾在THF中的溶液,搅拌一段时间后,将该混合物在室温下静置另外一夜。重新加入0.94 ml (0.94 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物首先在室温下搅拌8 h,然后在室温下静置另外一夜。此后,将该混合物引入到大约40 ml 5% 的柠檬酸水溶液中,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 18)。浓缩合并的含有产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷中,再次浓缩,然后在真空中干燥。得到86 mg (理论值的28%,98%纯度)的标题化合物。

[0343] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.07 (s, 1H), 8.10 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.28 min, m/z = 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0344] 实施例 86A

[2-硝基-5-(五氟- λ^6 -硫烷基) 苯基] 乙酸叔丁基酯

在氩气下,将24.90 g (99.94 mmol)的1-硝基-4-(五氟- λ^6 -硫烷基) 苯预先置入到200

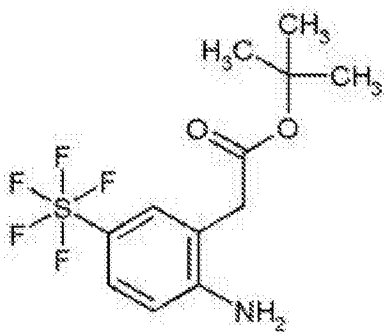
ml的无水DMF中。将溶液冷却至-30℃,并加入15.05 g (14.30 ml, 99.94 mmol)的氯乙酸叔丁基酯。然后,缓慢滴加44.86 g (339.74 mmol)的叔丁醇钾在400 ml的无水DMF中的溶液。形成深蓝色的溶液。将该反应混合物搅拌过夜,在这个过程中,其缓慢温热至室温。随后,将该反应溶液在搅拌下小心地加入到叔丁基甲基醚/水-混合物中。分离相,并将有机相用水洗涤1次,并用硫酸钠干燥。除去溶剂,残余物借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 20:1)。除去溶剂后,将残留物在戊烷中搅拌。滤出固体,并在真空中干燥。得到13.67 g (理论值的38%, > 99%纯度)的标题化合物。

[0345] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 8.28 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.14 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.39 (s, 9H)。

LC/MS (方法 22, ESIneg): R_t = 2.64 min, m/z = 362 $[\text{M-H}]^-$ 。

[0346] 实施例 87A

[2-氨基-5-(五氟- λ^6 -硫烷基)苯基]乙酸叔丁基酯



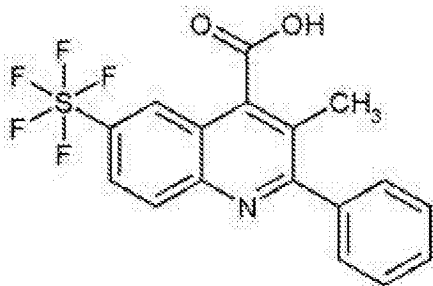
将13.67 g (37.63 mmol)的得自实施例86A的化合物与1.98 g (1.88 mmol)的活性炭载钯(10%)一起预先置入到500 ml的乙醇中。将该反应混合物在室温下在常压下氢化3 h。反应结束后,通过Celite过滤出钯催化剂,并浓缩滤液。残余物与戊烷/叔丁基甲基醚混合物一起搅拌,滤出固体,并在真空中干燥。得到10 g (理论值的80%, > 99%纯度)的标题化合物。

[0347] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 7.49-7.36 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 5.75 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 1.40 (s, 9H)。

LC/MS (方法 22, ESIPos): R_t = 2.53 min, m/z = 278 $[\text{M-C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ 。

[0348] 实施例 88A

3-甲基-6-(五氟- λ^6 -硫烷基)-2-苯基喹啉-4-甲酸



将4.79 g (14.38 mmol)的得自实施例87A的化合物预先置入到71.4 ml的乙酸中。加入2.13 g (1.94 ml, 14.38 mmol)的1-苯基丙烷-1,2-二酮,将反应混合物在75℃下搅拌5 min。然后,加入23.8 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。然后,在搅拌下,

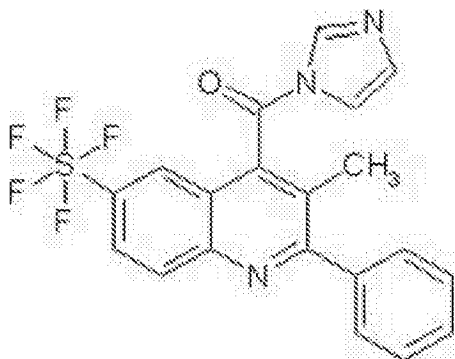
将该反应混合物小心地加入到乙酸乙酯/水混合物中。分离相,并用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用硫酸钠干燥并除去溶剂。残余物与戊烷/叔丁基甲基醚混合物一起搅拌。滤出固体,然后借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液:乙酸乙酯/甲醇 10:1)。除去溶剂后,在真空中干燥固体。得到980 mg (理论值的17%,99%纯度)的标题化合物。

[0349] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 15.02 (br. s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.26–8.14 (m, 2H), 7.67–7.58 (m, 2H), 7.58–7.48 (m, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.00 min, m/z = 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0350] 实施例 89A

1H-咪唑-1-基[3-甲基-6-(五氟- λ^6 -硫烷基)-2-苯基喹啉-4-基]甲酮



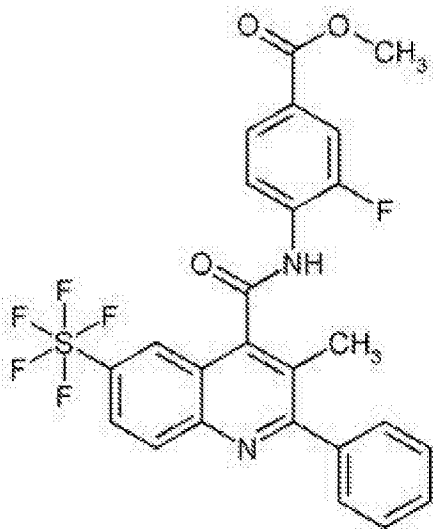
将838 mg (2.15 mmol)的得自实施例88A的化合物溶解在5 ml的DMF中,并在室温下加入698 mg (4.30 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑。将该反应混合物在60°C搅拌过夜。随后,加入另外174 mg (1.08 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并将该混合物在60°C下搅拌另外1小时。再次加入349 mg (2.15 mmol)的 N,N' -羰基二咪唑,并在60°C重新搅拌3 h。然后,将该反应混合物与水与叔丁基甲基醚混合。分离相,水相用叔丁基甲基醚萃取三次。合并的有机相用硫酸钠干燥。除去溶剂后,将残余物在真空中干燥过夜。得到520 mg (理论值的52%,95%纯度)的标题化合物。

[0351] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 8.90–7.37 (br. m, 2H), 8.36 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.04 (br. s, 1H), 7.78–7.67 (m, 2H), 7.63–7.49 (m, 3H), 7.23 (br. s, 1H), 2.28 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.18 min, m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0352] 实施例 90A

3-氟-4-([3-甲基-6-(五氟- λ^6 -硫烷基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)苯甲酸甲酯



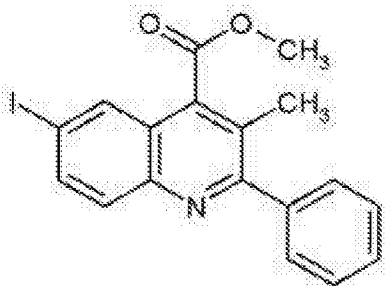
将100 mg (0.23 mmol)的得自实施例89A的化合物和39 mg (0.23 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯溶解在2 ml的DMF中。加入0.57 ml (0.57 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后加入乙酸乙酯和水。分离相,并用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物在戊烷/叔丁基甲基醚混合物中搅拌。滤出固体,并在真空中干燥。得到117 mg (理论值的87%,91%纯度)的标题化合物。

[0353] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.17 (s, 1H), 8.35–8.22 (m, 3H), 8.15 (t, 1H), 7.96–7.84 (m, 2H), 7.71–7.63 (m, 2H), 7.63–7.44 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.33 min, m/z = 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0354] 实施例 91A

6-碘-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸甲酯



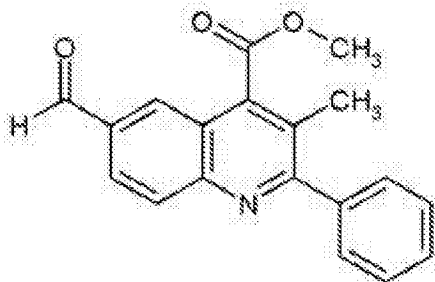
在氩气下,将22.4 g (57.5 mmol)的得自实施例5A的化合物与28.1 g (86.23 mmol)的碳酸铯一起预先置入到224 ml的乙腈中。在室温下加入3.6 ml (57.5 mmol)的碘甲烷。将该反应混合物加热至40℃并搅拌1小时。随后,加入另外3.6 ml (57.5 mmol)的碘甲烷,并在40℃下再次搅拌2 h。然后将反应混合物冷却至室温,并加入乙酸乙酯和水。分离相,并将有机相用饱和碳酸钠溶液洗涤一次。形成沉淀,将其用硅藻土过滤。滤液用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液环己烷/乙酸乙酯 10:1)。在真空中干燥后得到12.7 g (理论值的55%,96%纯度)的标题化合物。

[0355] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 8.12 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.57–7.47 (m, 3H), 4.07 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.26$ min, $m/z = 404$ $[M+H]^+$.

[0356] 实施例 92A

6-甲酰基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸甲酯



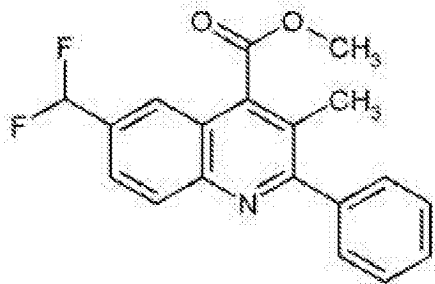
在氩气下,将5.0 g (12.4 mmol)的得自实施例91A的化合物溶解在98 ml的无水THF中,并将该混合物冷却到 -50°C 。随后,依次缓慢地滴加35.4 ml (37.2 mmol) 1.05 M的异丙基氯化镁/氯化锂配合物在THF中的溶液和3.2 ml (37.2 mmol)的1,4-二噁烷。将该反应混合物在 -50°C 搅拌1 h,然后冷却到 -78°C 。然后,滴加9.5 ml (124 mmol)的绝对DMF。让该反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入乙酸乙酯和水。分离相,并将有机相用水洗涤一次,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。在尝试借助柱色谱法纯化残余物(硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 6:1)时,产物在柱上沉淀出来。因此停止色谱纯化,并将该硅胶与乙酸乙酯一起搅拌。过滤后,浓缩滤液。残余物在甲醇中搅拌,并滤出固体,在真空中干燥。得到2.29 g (理论值的59%,98%纯度)的标题化合物。

[0357] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 10.24 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.06$ min, $m/z = 306$ $[M+H]^+$.

[0358] 实施例 93A

6-(二氟甲基)-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸甲酯



将1.0 g (3.2 mmol)的得自实施例92A的化合物溶解在40 ml的二氯甲烷中。将该混合物冷却至 -78°C ,并缓慢加入1.4 g (7.86 mmol, 90%纯度)的N-乙基-N-(三氟- λ^4 -硫烷基)乙胺 (DAST)。将该反应混合物搅拌过夜,由此温热至室温,然后加入饱和碳酸氢钠水溶液。分离相,并用乙酸乙酯萃取水相三次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物借助柱色谱法纯化(硅胶,洗脱液环己烷/乙酸乙酯 5:1)。除去溶剂后,残余物在真空中干燥。得到737 mg (理论值的69%, > 99%纯度)的标题化合物。

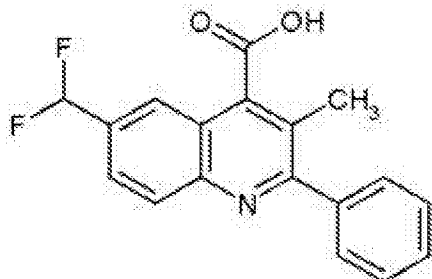
[0359] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 8.21 (d, 1H), 8.02 (br. s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 4.09 (s,

3H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 1.15$ min, $m/z = 328$ $[M+H]^+$.

[0360] 实施例 94A

6-(二氟甲基)-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



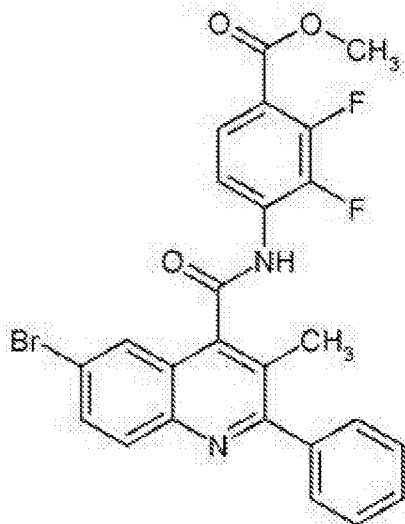
将100 mg (0.31 mmol)的得自实施例93A的化合物溶解在5 ml的THF/甲醇混合物 (5:1) 中,并加入1.53 ml (1.53 mmol)的1 M 的氢氧化锂在水中的溶液。将该反应混合物在50℃搅拌7 h,然后冷却至室温,并加入乙酸乙酯和水。分离相,并用1 M 盐酸将水相调节至pH 1-2,并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机萃取物用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物在戊烷/叔丁基甲基醚混合物中搅拌,并滤出固体,并在真空中干燥。得到61 mg (理论值的96%, 99%纯度)的标题化合物。

[0361] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 14.37 (br. s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 3H), 7.33 (t, 1H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 0.72$ min, $m/z = 314$ $[M+H]^+$.

[0362] 实施例 95A

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-2,3-二氟苯甲酸甲酯



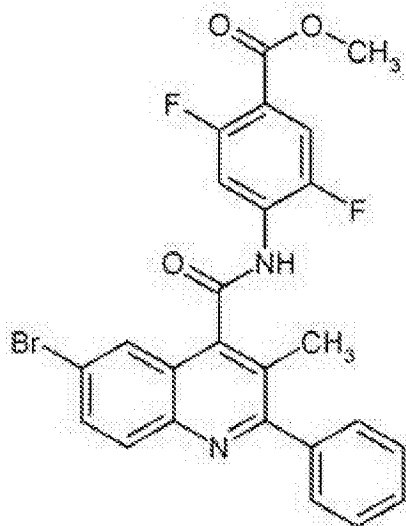
将150 mg (0.38 mmol)的得自实施例2A的化合物和72 mg (0.38 mmol)的4-氨基-2,3-二氟苯甲酸甲酯溶解在3.4 ml的DMF中。加入0.96 ml (0.96 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后加入乙酸乙酯和水。分离相,并用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥,并在旋转蒸发仪上除去溶剂。残余物在真空中干燥。得到110 mg (理论值的50%, 89%纯度)的标题化合物。

[0363] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.29 (s, 1H), 8.12–8.00 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.87–7.77 (m, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.60–7.48 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (方法 23, ESIPos): R_t = 4.00 min, m/z = 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0364] 实施例 96A

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-2,5-二氟苯甲酸甲酯



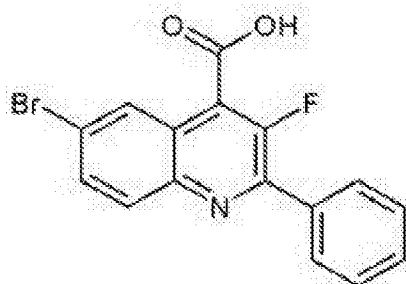
将150 mg (0.38 mmol)的得自实施例2A的化合物和72 mg (0.38 mmol)的4-氨基-2,5-二氟苯甲酸甲酯溶解在3.4 ml的DMF中。加入0.96 ml (0.96 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后加入乙酸乙酯和水。分离相,并用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用水洗涤,用硫酸钠干燥,并除去溶剂。残余物借助柱色谱法纯化(25 g的硅胶,洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 4:1, Biotage Isolera[™] One)。除去溶剂后,残余物在真空中干燥。得到102 mg (理论值的44%, 85%纯度)的标题化合物。

[0365] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65–7.59 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.23 min, m/z = 511/513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0366] 实施例 97A

6-溴-3-氟-2-苯基喹啉-4-甲酸



将1.75 g (6.97 mmol, 90%纯度)的5-溴-1*H*-吡咯-2,3-二酮预先置入到15 ml的乙酸中,并加入0.96 g (6.97 mmol)的2-氟-1-苯基乙酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入5 ml的浓盐酸,将该混合物在115℃下继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合

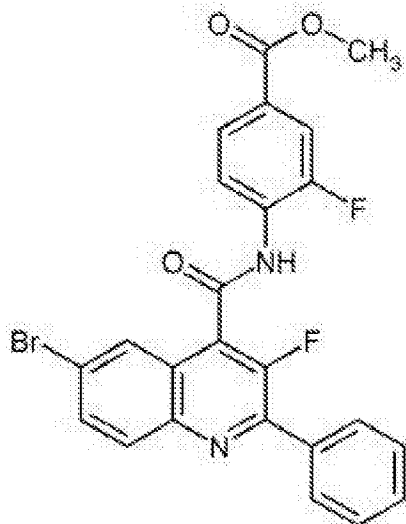
物加入到100 ml的1 M 盐酸中。滤出沉淀的固体,用10 ml水洗涤2次,并在真空中干燥。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 18)。得到501 mg (理论值的20%,98%纯度)的标题化合物。

[0367] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.04–7.96 (m, 3H), 7.62–7.56 (m, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.98 min, m/z = 346/348 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0368] 实施例 98A

4-{[(6-溴-3-氟-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸甲酯



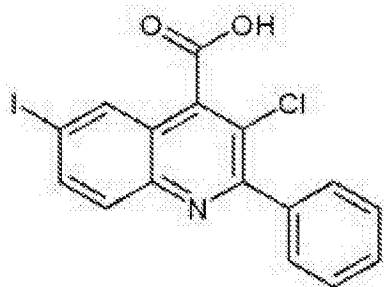
在室温下,向200 mg (0.58 mmol)的得自实施例97A的化合物在4.1 ml的DMF中的溶液中加入195 mg (1.16 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯、330 mg (0.87 mmol)的HATU和149 mg (1.16 mmol)的*N,N*-二异丙基乙胺。将该混合物首先在60°C搅拌4.5 h,然后在室温下静置2天。随后,将该混合物引入到10%的柠檬酸水溶液中,并用30 ml的乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用60 ml的饱和氯化钠溶液洗涤1次,用硫酸钠干燥并浓缩。残余物用3 ml的DMSO和3 ml的乙腈溶解,并借助制备型HPLC纯化(方法 18)。得到51 mg (理论值的16%,91%纯度)的标题化合物。

[0369] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.17–8.12 (m, 2H), 8.09–8.03 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.65–7.57 (m, 3H), 3.89 (s, 3H)。

LC/MS (方法 23, ESIpos): R_t = 4.30 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0370] 实施例 99A

3-氯-6-碘-2-苯基喹啉-4-甲酸



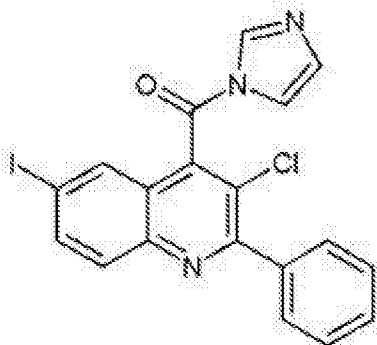
将10.00 g (36.63 mmol)的5-碘-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到100 ml的乙酸中,并

加入5.66 g (36.63 mmol)的2-氯-1-苯基乙酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入5 ml的浓盐酸,并在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中。滤出沉淀的固体,用水洗涤两次,并在真空中干燥。然后将固体在50ml乙腈中搅拌,再次滤出,并再在真空中干燥。得到4.45 g (理论值的16%,54%纯度)的标题化合物。

[0371] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.94$ min, $m/z = 409$ $[M+H]^+$ 。

[0372] 实施例 100A

(3-氯-6-碘-2-苯基喹啉-4-基) (1*H*-咪唑-1-基) 甲酮

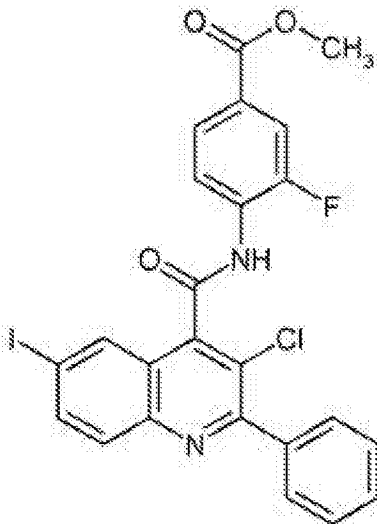


在室温下,向700 mg (0.92 mmol, 54%纯度)的得自实施例99A的化合物在6 ml的DMF中的溶液中加入165 mg (1.02 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌2 h。随后,加入另外165 mg (1.02 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下再次搅拌4 h。冷却至室温后,在搅拌下将该混合物引入到50 ml的水中。滤出形成的固体,用每次2 ml的水洗涤2次,并在真空中干燥。得到699 mg (理论值的“> 100%”,仍包含溶剂,81%纯度,根据LC/MS)的标题化合物。

[0373] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.17$ min, $m/z = 460$ $[M+H]^+$ 。

[0374] 实施例 101A

4-[[(3-氯-6-碘-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸甲酯



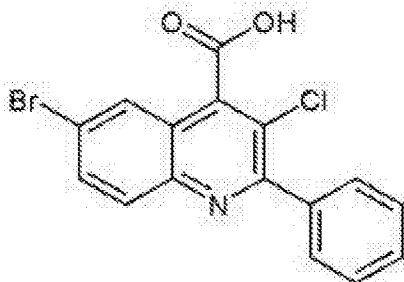
向110 mg (0.23 mmol)的得自实施例100A的化合物和61 mg (0.36 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中的溶液中加入 0.36 ml (0.36 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物借助制备型HPLC直接纯化

(方法 24)。得到46 mg (理论值的31%,90%纯度)的标题化合物。

[0375] LC/MS (方法 23, ESIpos): $R_t = 4.26$ min, $m/z = 561$ $[M+H]^+$ 。

[0376] 实施例 102A

6-溴-3-氯-2-苯基喹啉-4-甲酸

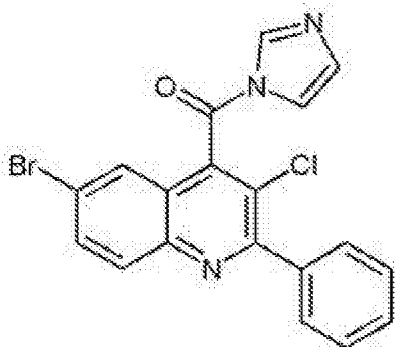


将10.00 g (44.24 mmol)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到120 ml的乙酸中,并加入6.84 g (44.24 mmol)的2-氯-1-苯基乙酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入5 ml的浓盐酸,并将该混合物在105℃下将该混合物继续搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中。滤出沉淀的固体,用水洗涤两次,并在真空中干燥。然后将固体在50ml乙腈中搅拌,重新过滤并再次在真空中干燥。得到5.60 g (理论值的29%,82%纯度)的标题化合物。

[0377] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.88$ min, $m/z = 362/364$ $[M+H]^+$ 。

[0378] 实施例 103A

(6-溴-3-氯-2-苯基喹啉-4-基)(1*H*-咪唑-1-基)甲酮

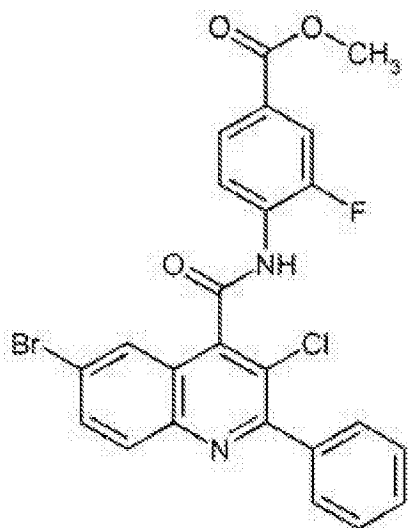


在室温下,向500 mg (1.13 mmol, 82%纯度)的得自实施例102A的化合物在5 ml的DMF中的溶液中加入202 mg (1.24 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下搅拌2 h。随后,加入另外202 mg (1.24 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑,并将该混合物在60℃下再次搅拌4 h。冷却至室温后,将该混合物与50 ml的柠檬酸水溶液混合。滤出形成的固体,用每次2ml水洗涤2次,并在真空中干燥。得到553 mg (理论值的95%,80%纯度)的标题化合物。

[0379] LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.14$ min, $m/z = 412/414$ $[M+H]^+$ 。

[0380] 实施例 104A

4-[[(6-溴-3-氯-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基]-3-氟苯甲酸甲酯

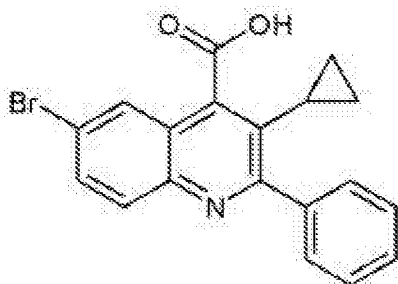


向80 mg (0.19 mmol)的得自实施例103A的化合物和49 mg (0.29 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯在2 ml的DMF中的混合物中加入 0.29 ml (0.29 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌1 h。随后,将该混合物借助制备型HPLC直接纯化(方法 24)。得到45 mg (理论值的38%,85%纯度)的标题化合物。

[0381] LC/MS (方法 23, ESIpos): $R_t = 4.19$ min, $m/z = 513/515$ $[M+H]^+$ 。

[0382] 实施例 105A

6-溴-3-环丙基-2-苯基喹啉-4-甲酸



方法 A:

将1.75 g (6.97 mmol, 90%纯度)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮预先置入到15 ml的乙酸中,并加入1.12 g (6.97 mmol)的2-环丙基-1-苯基乙酮[制备记载在W0 2009/143049-A1, 第182页, 化合物99A中]。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入5 ml的浓盐酸,并将该混合物在110℃下继续搅拌 2.5 h,然后在室温下继续搅拌过夜。然后,将该反应混合物加到100 ml的1 M 盐酸中。滤出沉淀的固体,用10 ml水洗涤2次,在真空中干燥。得到2.23 g粗产物。将200 mg该粗产物借助制备型HPLC纯化(方法 4)。由此获得43mg (理论值的1.5%,基于6.97mmol反应物计,93%纯度)的标题化合物。

[0383] 方法 B:

在室温下,向2.03 g (8.12 mmol, 90%纯度)的5-溴-1*H*-吡啶-2,3-二酮在20 ml的乙醇中的溶液中加入1.95 g (12.18 mmol)的2-环丙基-1-苯基乙酮 [制备记载在W0 2009/143049-A1, 第182页, 化合物99A中]和2.05 g (36.56 mmol)的氢氧化钾。将该反应混合物在100℃的浴温下搅拌1 h。冷却至室温后,将该混合物与300 ml水混合,并用浓盐酸调节至pH 2。该混合物用每次20 ml的乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤

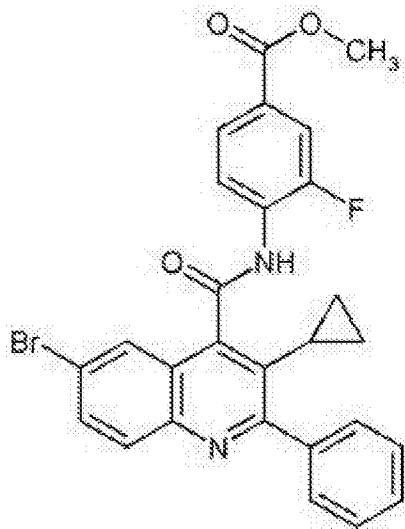
并浓缩。将残余物悬浮在30 ml的DMSO和10 ml的乙腈的混合物中,并滤出剩余的固体,在真空中干燥。由此得到107 mg (理论值的4%,纯度 100%) 第一批次的标题化合物。浓缩滤液,并借助制备型HPLC纯化残余物(方法 3),由此得到750 mg (理论值的25%,100%纯度) 第二批次的标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 14.22 (br. s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 0.76-0.66 (m, 2H), 0.33-0.25 (m, 2H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.91 min, m/z = 368/370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0384] 实施例 106A

4-{[(6-溴-3-环丙基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基}-3-氟苯甲酸甲酯



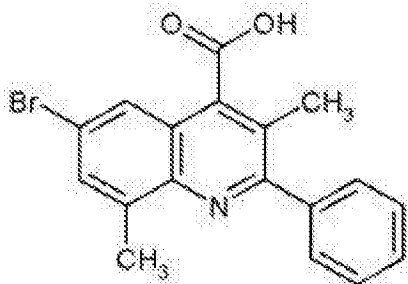
在室温下,向400 mg (1.09 mmol)的得自实施例105A的化合物在6 ml的DMF中的溶液中加入367 mg (2.17 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯、620 mg (1.63 mmol)的HATU和281 mg (2.17 mmol)的 N,N -二异丙基乙胺。将该混合物在60℃搅拌5 h。随后,加入另外140 mg (1.09 mmol)的 N,N -二异丙基乙胺,并在60℃下再次搅拌2 h。冷却至室温后,加入2.17 ml (2.17 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌18 h。随后,重新加入2.17 ml (2.17 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下再次搅拌2 h。随后,将该混合物引入到80 ml 10%的柠檬酸水溶液中,并用每次50 ml的乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。残余物用DMSO和水的混合物溶解,并借助制备型HPLC纯化(方法 18)。得到3.4 mg (理论值的0.6%,100%纯度)的第一批次的标题化合物和33 mg (理论值的5%,77%纯度)的第二批次的标题化合物。

[0385] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.04 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.56-7.48 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.43-2.32 (m, 1H), 0.68 (d, 2H), 0.32 (d, 2H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.31 min, m/z = 519/521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0386] 实施例 107A

6-溴-3,8-二甲基-2-苯基喹啉-4-甲酸



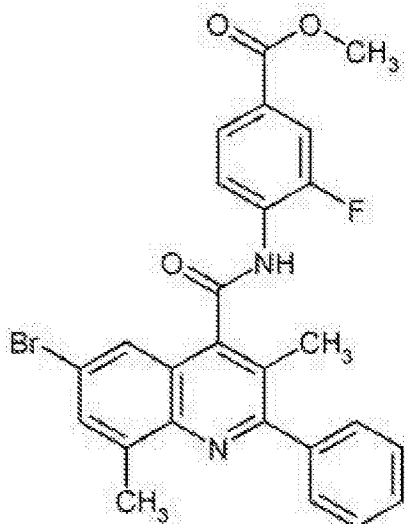
将3.00 g (12.50 mmol)的5-溴-7-甲基-1*H*-吲哚-2,3-二酮预先置入到34 ml的乙酸中,并加入1.68 g (12.50 mmol)的1-苯基-1-丙酮。将反应混合物在75℃下搅拌5 min。随后,加入11 ml的浓盐酸,将该反应混合物在115℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将该反应混合物加入到200 ml的1 M 盐酸中。滤出沉淀的固体,用10 ml水洗涤2次,在真空中干燥。得到3.02 g (理论值的64%,94%纯度)的标题化合物。

[0387] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 14.31 (br. s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.63 (m, 3H), 7.57-7.49 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 356/358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0388] 实施例 108A

4-[[(6-溴-3,8-二甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸甲酯



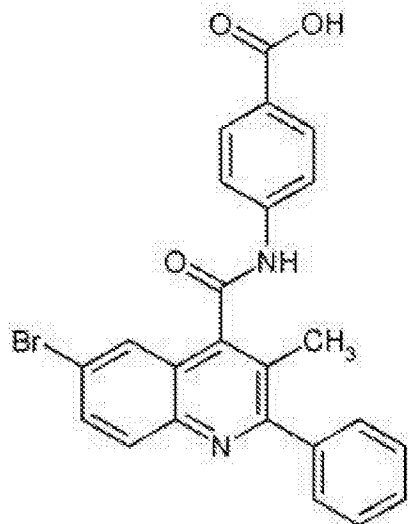
在室温下,向500 mg (1.32 mmol, 94%纯度)的得自实施例107A的化合物在9 ml的DMF中的溶液中加入448 mg (2.65 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯、755 mg (1.98 mmol)的HATU 和342 mg (2.65 mmol)的*N,N*-二异丙基乙胺。将该混合物在60℃搅拌2 h。随后,加入另外171 mg (1.32 mmol)的*N,N*-二异丙基乙胺,并将该混合物在60℃下搅拌另外7 h。冷却至室温后,加入2.65 ml (2.65 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌2 h。随后,重新加入2.65 ml (2.65 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液,并将该混合物在室温下继续搅拌2天。随后,将该混合物引入到200 ml 10%的柠檬酸水溶液中。滤出形成的沉淀,在真空中干燥。得到651 mg (理论值的78%,80%纯度)的标题化合物。

[0389] LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.35 min, m/z = 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0390] 工作实施例:

实施例 1

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基] 苯甲酸



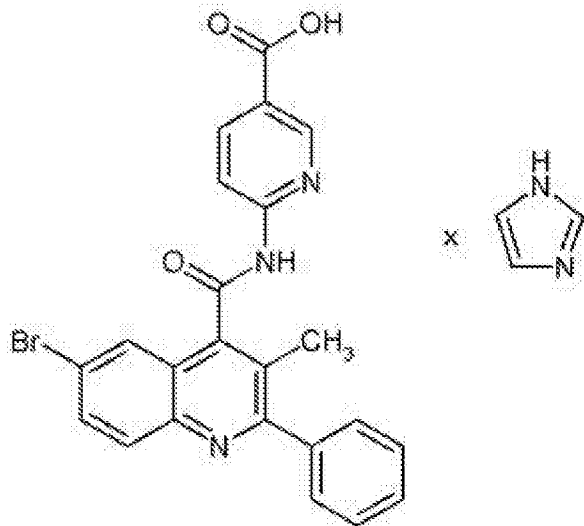
向177 mg (0.36 mmol)的得自实施例 34A的化合物中首先加入4.5 ml的THF,然后加入13 mg (0.54 mmol)的氢氧化锂在1.5 ml水中的溶液。将该反应混合物在室温下搅拌8天,然后用2 M 盐酸调节至pH 1-2。滤出沉淀的固体,用水洗涤,在真空中在60℃干燥过夜。得到109 mg (理论值的65%,100%纯度)的标题化合物。

[0391] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.25 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01-7.99 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 3H), 2.41 (s, 3H) .

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 461/463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0392] 实施例 2

6-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基] 烟酸-咪唑盐



向100 mg (0.26 mmol)的得自实施例2A的化合物中依次加入2 ml的THF、47 mg (0.31 mmol)的6-氨基烟酸甲酯和22 mg (0.56 mmol)的氢化钠(60%在矿物油中)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,然后不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 8)。得到15 mg (理论值的11%,100%纯度)的标题化合物。

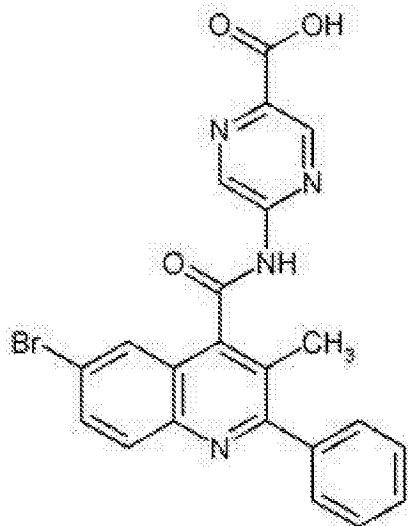
[0393] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 12.54 (br. s, 1H), 11.65 (s, 1H),

8.85 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.93–7.90 (m, 2H), 7.64–7.61 (m, 4H), 7.58–7.49 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.07$ min, $m/z = 462/464$ $[M+H]^+$.

[0394] 实施例 3

5-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]吡嗪-2-甲酸



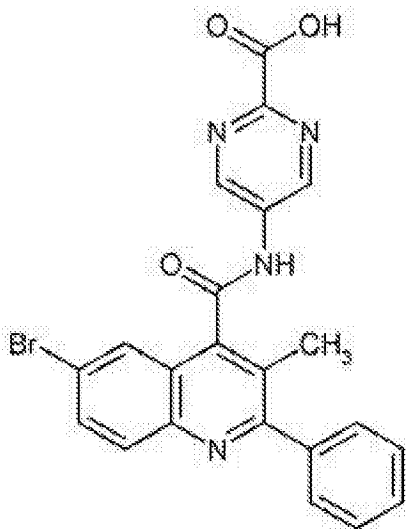
将100 mg (0.26 mmol)的得自实施例2A的化合物和43 mg (0.26 mmol)的5-氨基吡嗪-2-甲酸乙酯溶解在2 ml的DMF中。向该溶液中分份加入72 mg (0.64 mmol)的叔丁醇钾。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入1.3 ml (1.3 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液。在80℃下搅拌1小时并冷却至室温后,用1 M 盐酸将该混合物调节至pH 1–2。用乙酸乙酯萃取该混合物,分离有机相,并用饱和氯化钠溶液洗涤。在用硫酸钠干燥有机相并在旋转蒸发仪上除去溶剂后,用少许DMF溶解残余物,并借助制备型HPLC纯化(方法 6)。在除去溶剂-水混合物之后,将残余物溶解在少许乙腈中,加入水,然后冻干该混合物。由于仍然存在溶剂残余物,将冻干物重新溶解在二氯甲烷和乙酸乙酯中,再加入水并重新冻干。将得到的冻干物再次重新溶于二氯甲烷和叔丁醇中,并在加入水后又冻干。将如此得到的冻干物在100℃下在高真空中干燥总共9 h。以此方式得到39 mg (理论值的29%,90%纯度)的标题化合物。

[0395] $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 13.54 (br. s, 1H), 12.03 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.96$ min, $m/z = 463/465$ $[M+H]^+$.

[0396] 实施例 4

5-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]嘧啶-2-甲酸



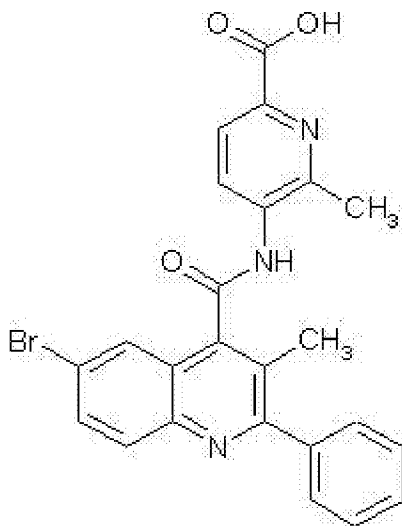
将23 mg (0.05 mmol)的得自实施例36A的化合物在0.7 ml THF/甲醇-混合物 (5:1) 中的溶液与0.24 ml (0.24 mmol) 1 M的氢氧化钠水溶液混合,并在回流下搅拌1 h。冷却至室温后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 15)。在旋蒸仪上除去乙腈-水混合物,并将残余物在真空中干燥过夜。得到10 mg (理论值的22%,98%纯度)的标题化合物。

[0397] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): [ppm] = 9.41 (br. s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.71–7.51 (m, 5H), 2.50 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.90 min, m/z = 463/465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0398] 实施例 5

5-[[6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基]羰基]氨基}-6-甲基吡啶-2-甲酸



向250 mg (0.64 mmol)的得自实施例2A的化合物中加入10 ml的THF、127 mg (0.77 mmol)的5-氨基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯和56 mg (1.40 mmol)的氢化钠(60%在矿物油中)。将该反应混合物在室温下搅拌2天,然后加入水,并用盐酸酸化该混合物,用乙酸乙酯萃取。分离出有机相并在旋转蒸发仪上除去溶剂。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 11)。得到41 mg (理论值的13%,100%纯度)的标题化合物。

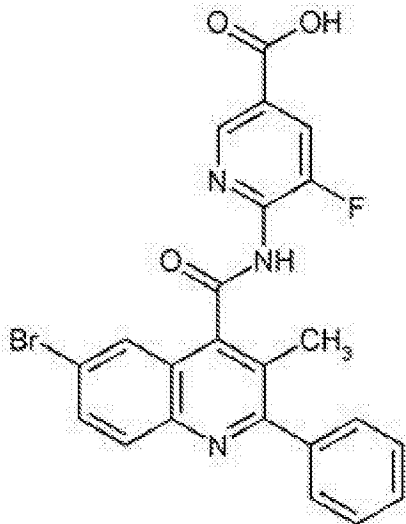
[0399] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 10.76 (s, 1H), 8.43 (d, 1H),

8.07–8.02 (m, 3H), 7.97–7.94 (m, 1H), 7.66–7.64 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.96$ min, $m/z = 476/478$ $[M+H]^+$.

[0400] 实施例 6

6-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-5-氟烟酸



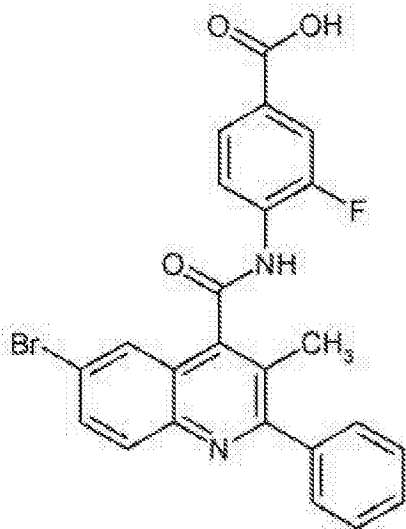
在室温下,向156 mg (0.31 mmol)的得自实施例37A的化合物在3.9 ml的THF和0.8 ml的甲醇中的溶液中加入1.54 ml (1.54 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。剩余的残余物用水稀释,并将该混合物在搅拌下用 1 M 盐酸酸化。滤出形成的固体并用水洗涤两次。在真空中干燥后得到131 mg (理论值的89%,纯度 100%)的标题化合物。

[0401] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.67 (br. s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.86 (br. s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10–7.89 (m, 3H), 7.67–7.60 (m, 2H), 7.58–7.49 (m, 3H), 2.47 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 0.99$ min, $m/z = 480/482$ $[M+H]^+$.

[0402] 实施例 7

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸



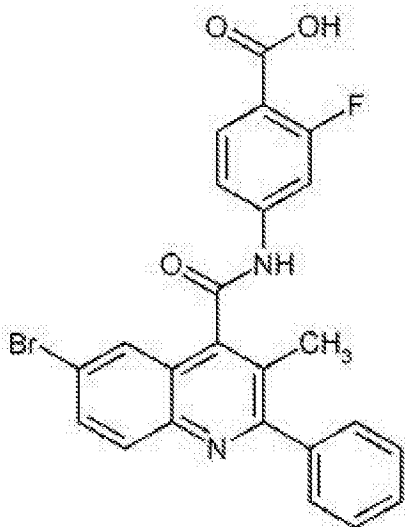
将100 mg (0.20 mmol)的得自实施例38A的化合物溶解在2.5 ml的THF和0.5 ml的甲醇中。将0.61 ml (0.61 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液加入到该溶液中。将该反应混合物在回流下搅拌1 h。然后在旋转蒸发仪上减少该溶液的体积,并用0.6 ml的1 M 盐酸将浓缩的溶液调节至pH 3。用5 ml的水稀释该混合物,并滤出沉淀的固体。用水洗涤固体并在真空中干燥。得到94 mg (理论值的97%,100%纯度)的标题化合物。

[0403] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.27 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0404] 实施例 8

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-2-氟苯甲酸



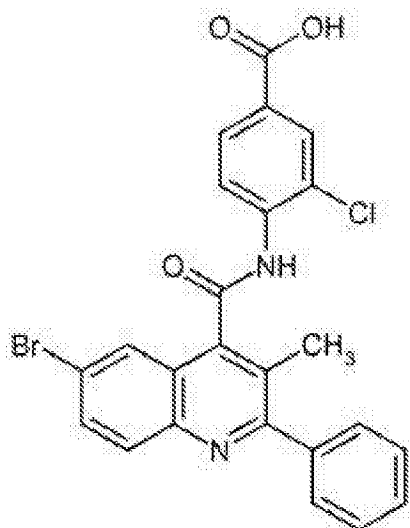
向95 mg (0.19 mmol)的得自实施例41A的化合物中加入2 ml的THF和1.9 ml的4 M 氢氧化钠水溶液。将该反应混合物在80℃搅拌过夜。随后,分离有机相,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化 (方法 9)。得到16 mg (理论值的17%,100%纯度)的标题化合物。

[0405] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.38 (s, 1H), 8.07–8.04 (m, 1H), 7.96–7.92 (m, 3H), 7.85 (dd, 1H), 7.65–7.62 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0406] 实施例 9

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氯苯甲酸



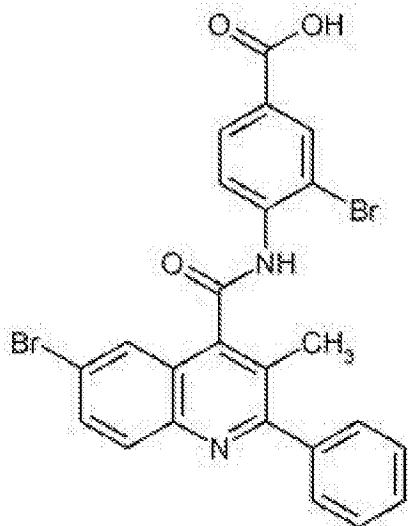
在室温下,向1.53 g (3.00 mmol)的得自实施例42A的化合物在38 ml的THF和8 ml的甲醇中的溶液中加入15 ml (15 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。剩余的残余物用水稀释,并将该混合物在搅拌下用1 M 盐酸酸化。滤出存在的固体,并用水洗涤两次,用叔丁基甲基醚洗涤1次。在真空中干燥后得到1.40 g (理论值的94%,100%纯度)的标题化合物。

[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.34 (br. s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.13–7.99 (m, 5H), 7.94 (dd, 1H), 7.68–7.60 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.48 (s, 3H, 部分被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 495/497 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0408] 实施例 10

3-溴-4-[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸



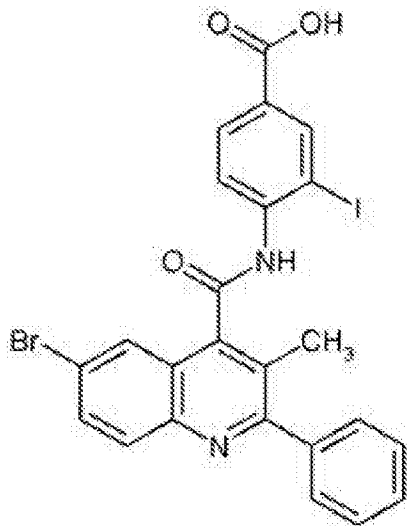
在室温下,向120 mg (0.22 mmol)的得自实施例43A的化合物在2.5 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入1.0 ml (1.0 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物引入到30 ml 水中,然后在搅拌下用1 M 盐酸酸化。滤出存在的固体,并用水洗涤两次,用叔丁基甲基醚洗涤1次。在真空中干燥后得到113 mg (理论值的95%,纯度 98%)的标题化合物。

[0409] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.35 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.09–8.02 (m, 2H), 8.01–7.97 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.13 min, m/z = 539/541/543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0410] 实施例 11

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-碘苯甲酸



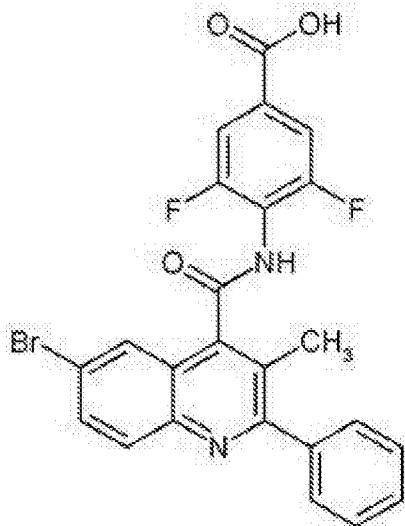
将100 mg (0.26 mmol)的得自实施例2A的化合物和71 mg (0.26 mmol)的4-氨基-3-碘苯甲酸甲酯溶解在2 ml的DMF中。随后,分份加入72 mg (0.64 mmol)的叔丁醇钾,并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。随后,将该混合物与1.3 ml (1.3 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液混合,并在80℃搅拌1 h。冷却至室温后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 6)。在除去溶剂-水混合物之后,使该残余物在真空中干燥过夜。得到81 mg (理论值的53%,99%纯度)的标题化合物。

[0411] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.30 (br. s, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.10–8.01 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68–7.60 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 2.53 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 586/588 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0412] 实施例 12

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3,5-二氟苯甲酸



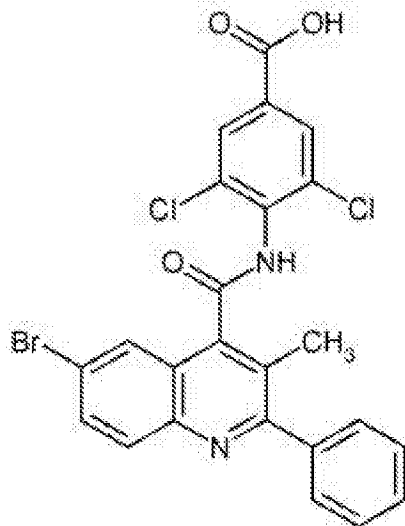
将500 mg (1.28 mmol)的得自实施例2A的化合物和286 mg (1.53 mmol)的4-氨基-3,5-二氟苯甲酸甲酯溶解在10 ml的THF中,并在室温下加入112 mg (2.80 mmol)的氢化钠(60%,在矿物油中)。搅拌过夜后,在旋蒸仪上除去溶剂。将残余物不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 13)。将如此得到的产物用乙腈搅拌,并滤出所得固体,并用乙腈洗涤。在真空中干燥后得到124 mg (理论值的18%,纯度 94%)的标题化合物。

[0413] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.69 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.06–8.03 (d, 1H), 7.96–7.94 (dd, 1H), 7.65–7.63 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 5H), 2.48 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0414] 实施例 13

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3,5-二氯苯甲酸



在室温下,向62 mg (0.11 mmol)的得自实施例44A的化合物在1.4 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的溶液中加入0.56 ml (0.56 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。剩余的残余物用水稀释,并将该混合物在搅拌下用 1 M 盐酸酸化。滤出形成的固体并用水洗涤两次。在空气下干燥后,将固体溶于DMSO中,并借助制备型HPLC (方法 5) 纯化。浓缩合并的含有产物的级分,残余物溶于二氯

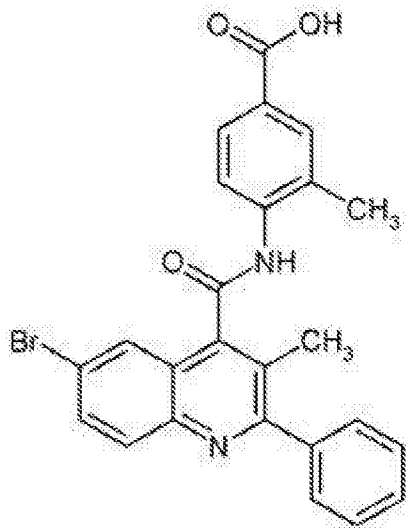
甲烷/甲醇中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到20 mg (理论值的34%,100%纯度)的标题化合物。

[0415] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.68 (br. s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.16–8.01 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 3H), 2.58 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.10 min, m/z = 529/531/533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0416] 实施例 14

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-甲基苯甲酸



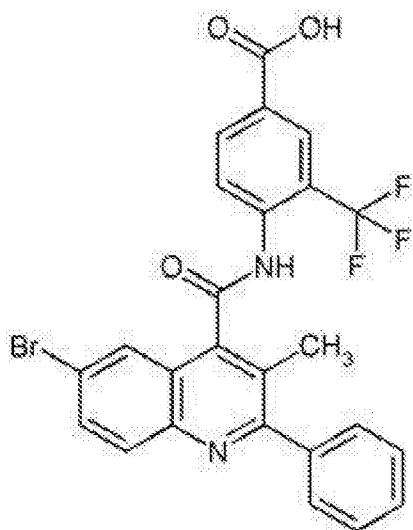
向128 mg (0.26 mmol)的得自实施例45A的化合物中加入3.3 ml的THF,然后加入9 mg (0.39 mmol)的氢氧化锂在1.1 ml的水中的溶液。将反应混合物首先在室温下搅拌2天,然后加入2.6 ml的4 M 氢氧化钠水溶液,并在室温下搅拌另外24 h。随后,将反应混合物加热至100℃保持3 h。冷却至室温后,用盐酸将反应混合物调节至pH 1–2。抽吸滤出沉淀的固体,用水洗涤并在真空中干燥。得到70 mg (理论值的56%,99%纯度)的标题化合物。

[0417] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.57 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.92–7.87 (m, 3H), 7.66–7.64 (m, 2H), 7.59–7.51 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.09 min, m/z = 475/477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0418] 实施例 15

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-(三氟甲基)苯甲酸



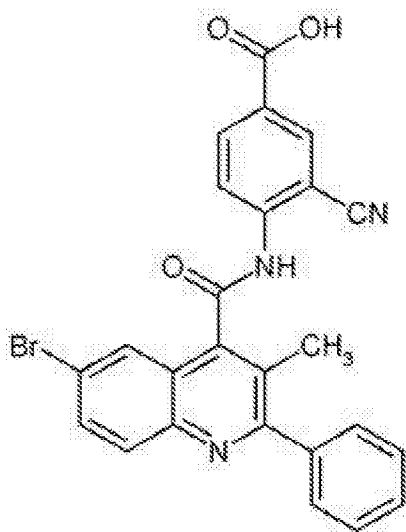
在室温下,向300 mg (0.87 mmol)的得自实施例1A的化合物在3 ml的DMF中的溶液中加入267 mg (0.96 mmol)的4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓盐酸盐和211 mg (0.96 mmol)的4-氨基-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯。将该混合物在室温下搅拌20 h。随后,缓慢地分份加入大约100 mg (大约2.63 mmol)的氢化钠(60%,悬浮在矿物油中),并将反应混合物首先在室温下搅拌1 h,然后在室温下静置2天。随后,用乙酸乙酯稀释该混合物,并用水洗涤。水相用乙酸乙酯萃取1次,并将合并的有机相用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分直至水相的残余体积,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相再次用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。残余物用甲醇/二氯甲烷混合物溶解,再次浓缩,最后在真空中干燥。得到153 mg (理论值的33%,100%纯度)的标题化合物。

[0419] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.54 (br. s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.31–8.29 (m, 1H), 8.08–8.00 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.17 min, m/z = 529/531 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0420] 实施例 16

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氰基苯甲酸



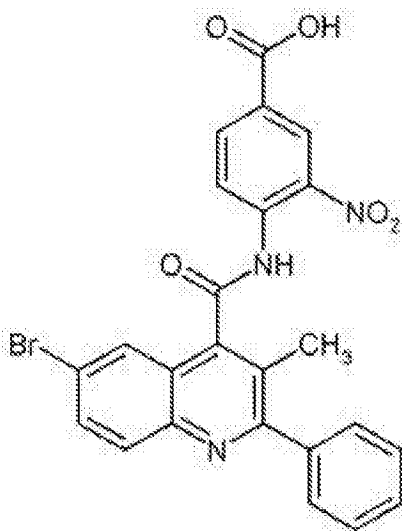
向250 mg (0.64 mmol)的得自实施例2A的化合物和133 mg (0.70 mmol)的4-氨基-3-氰基苯甲酸乙酯中加入2 ml的THF和56 mg (1.40 mmol)的氢化钠(60%,在矿物油中)。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。然后,将该混合物与水混合,用2 M 盐酸酸化,用乙酸乙酯萃取。分离有机相,并用饱和氯化钠溶液洗涤。在用硫酸钠干燥有机相并除去溶剂后,将残余物与乙腈搅拌。滤出固体,用乙腈洗涤,然后借助制备型HPLC纯化(方法 8)。得到102 mg (理论值的31%,96%纯度)的标题化合物。

[0421] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.54 (br. s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 2.49 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 486/488 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0422] 实施例 17

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-硝基苯甲酸



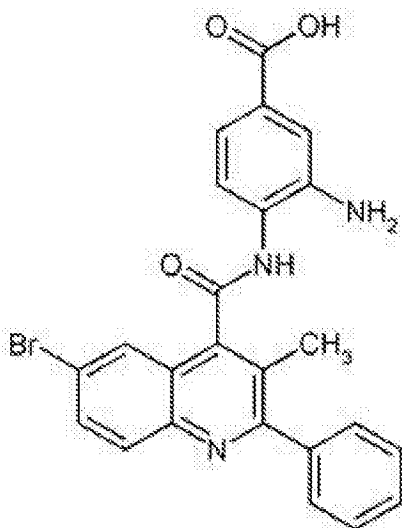
向100 mg (0.26 mmol)的得自实施例2A的化合物和60 mg (0.31 mmol)的4-氨基-3-硝基苯甲酸甲酯中加入2 ml的THF。然后,在室温下,加入22 mg (0.56 mmol)的氢化钠(60%,在矿物油中)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物与几滴水混合,并未经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 8)。得到110 mg (理论值的85%,100%纯度)的标题化合物。

[0423] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.62 (br. s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.32-8.29 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 3H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0424] 实施例 18

3-氨基-4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]苯甲酸



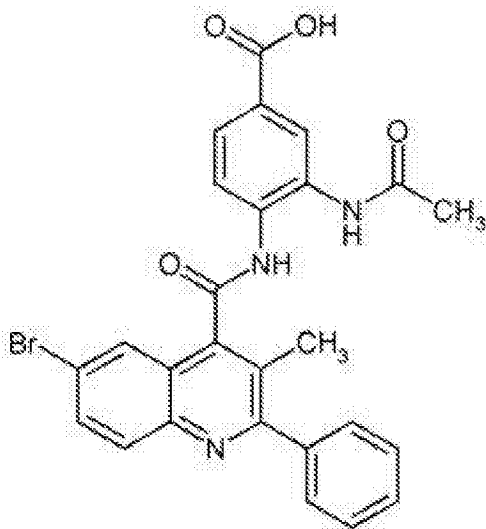
向282 mg (0.56 mmol)的得自实施例 17的化合物中加入1.6 ml的乙酸、2.5 ml的乙醇、2.5 ml 水和628 mg (2.79 mmol)的氯化锡(II)。将该反应混合物在80℃搅拌3 h,然后不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 13)。得到211 mg (理论值的80%,100%纯度)的标题化合物。

[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 12.69 (br. s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.65–7.63 (m, 2H), 7.58–7.50 (m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 5.25 (br. s, 2H), 2.46 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 476/478 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0426] 实施例 19

3-乙酰氨基-4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸



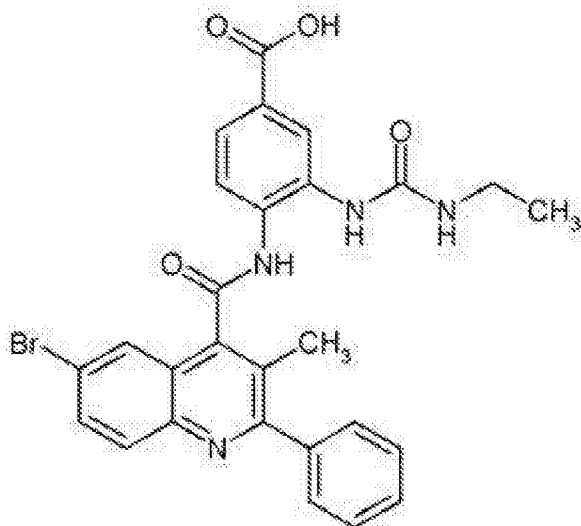
向100 mg (0.21 mmol)的得自实施例 18的化合物中加入1 ml的DMF和0.12 ml (0.84 mmol)的三乙胺。在0℃下,滴加0.02 ml (0.25 mmol)的乙酰氯。5分钟后,移除冰浴,并将该反应混合物在室温下搅拌过夜。然后将该混合物不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 8)。在旋蒸仪上除去乙腈-水混合物,并且所得残余物通过再次的制备型HPLC进一步纯化(方法 13)。得到14 mg (理论值的13%,100%纯度)的标题化合物。

[0427] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.07 (br. s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.04–7.99 (m, 4H), 7.93 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.63–7.61 (m, 2H), 7.57–7.50 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.99 min, m/z = 518/520 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0428] 实施例 20

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-[(乙基氨基甲酰基) 氨基]苯甲酸



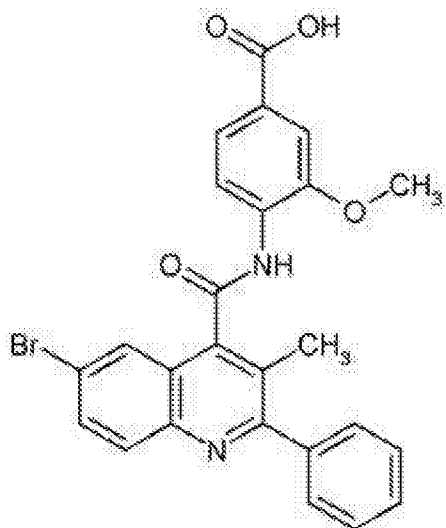
向100 mg (0.21 mmol)的得自实施例18的化合物中加入1 ml的DMF和0.12 ml (0.84 mmol)的三乙胺。在0℃下,滴加0.02 ml (0.25 mmol)的异氰酸乙酯。5分钟后,移除冰浴,并将该反应混合物在室温下搅拌3 h。然后,滤出沉淀的固体,用乙腈洗涤,在真空中干燥,然后借助制备型HPLC纯化(方法 14)。得到38 mg (理论值的33%,100%纯度)的标题化合物。

[0429] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.72 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.06–8.01 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.63–7.61 (m, 2H), 7.58–7.45 (m, 3H), 6.76 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.98 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 547/549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0430] 实施例 21

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-甲氧基苯甲酸



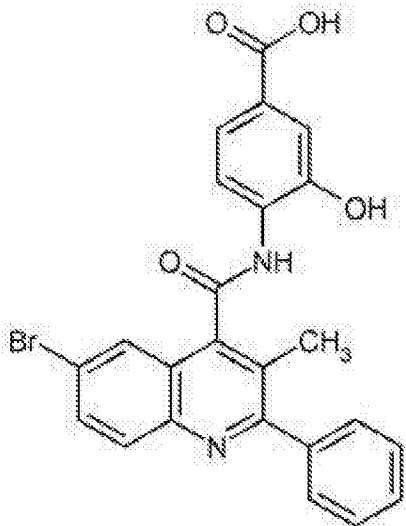
在室温下,向660 mg (1.31 mmol)的得自实施例46A的化合物在16.5 ml的THF和3.5 ml的甲醇中的溶液中加入6.6 ml (6.6 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。剩余的残余物用水稀释,并将该混合物在搅拌下用 1 M 盐酸酸化。滤出存在的固体,并用水洗涤两次,用叔丁基甲基醚洗涤1次。在真空中干燥后得到599 mg (理论值的93%,纯度 100%)的标题化合物。

[0431] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 13.02 (br. s, 1H), 10.50 (br. s, 1H), 8.17–7.84 (m, 4H), 7.75–7.43 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 2.43 (s, 3H, 部分被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.09 min, m/z = 491/493 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0432] 实施例 22

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-羟基苯甲酸



在0℃下,向90 mg (0.18 mmol)的得自实施例21的化合物在2 ml的二氯甲烷中的悬浮液中加入0.55 ml (0.55 mmol)的1 M的三溴化硼在二氯甲烷中的溶液。将该混合物在室温下搅拌2 h。然后,将如此得到的反应混合物与由前述实验中类似得到的反应混合物合并[得自实施例 21的化合物用量:10 mg (0.02 mmol)]。除去溶剂后,将残余物溶于DMSO中,并借助制备型HPLC (方法 5)纯化。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷

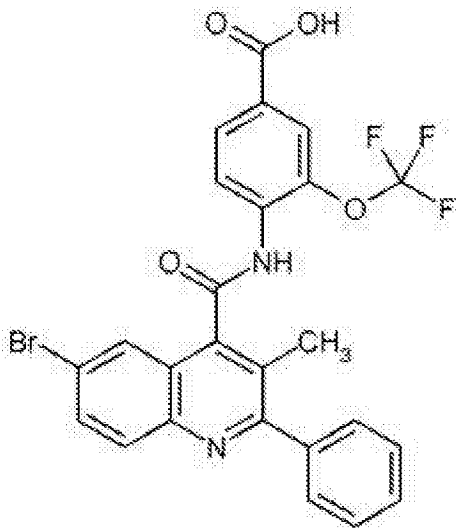
中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥后,得到86 mg (100%纯度, 理论值的89%,基于总共100 mg (0.20 mmol)的得自实施例21的化合物计)的标题化合物。

[0433] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 12.79 (br. s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.09–7.99 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.66–7.59 (m, 2H), 7.59–7.46 (m, 5H), 2.43 (s, 3H) .

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.99 min, m/z = 477/479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0434] 实施例 23

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-(三氟甲氧基)苯甲酸



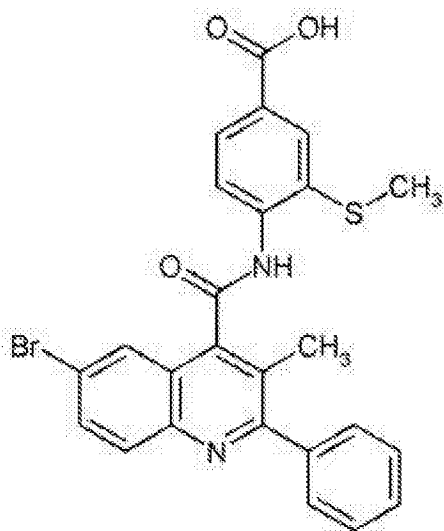
将75 mg (0.13 mmol)的得自实施例47A的化合物在2 ml THF/甲醇混合物 (5:1) 中的溶液与0.65 ml (0.65 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液混合,并在回流下搅拌1 h。冷却至室温后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 6)。在旋蒸仪上除去乙腈-水混合物,并将残余物在真空中干燥过夜。得到49 mg (理论值的69%,100%纯度)的标题化合物。

[0435] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.42 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.12–8.01 (m, 2H), 7.98–7.91 (m, 3H), 7.68–7.60 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 2.43 (s, 3H) .

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.15 min, m/z = 545/547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0436] 实施例 24

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-(甲基硫烷基)苯甲酸



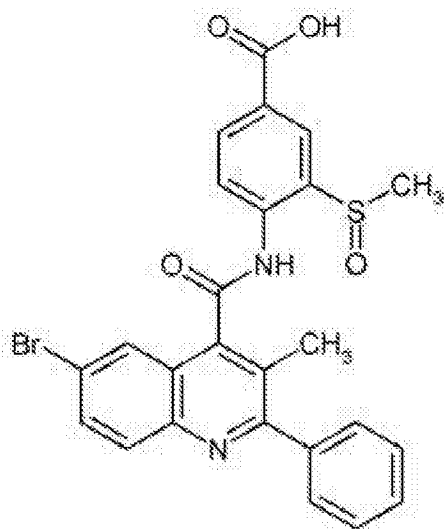
在室温下,向100 mg (0.19 mmol)的得自实施例48A的化合物在2.5 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.50 ml (0.50 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。剩余的残余物用水稀释,并将该混合物在搅拌下用 1 M 盐酸酸化。搅拌几分钟后,滤出存在的固体并用水洗涤2次。在真空中干燥后得到88 mg (理论值的86%,纯度 95%)的标题化合物。

[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.17 (br. s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.86 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.56 (s, 3H, 部分被掩蔽), 2.50 (s, 3H, 部分被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0438] 实施例 25

4-[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基]-3-(甲基亚磺酰基)苯甲酸



在室温下,向140 mg (0.26 mmol)的得自实施例49A的化合物在3.5 ml的THF和0.7 ml的甲醇中的溶液中加入1.31 ml (1.31 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,加入0.10 ml (1.31 mmol)的三氟乙酸。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷中,并将该

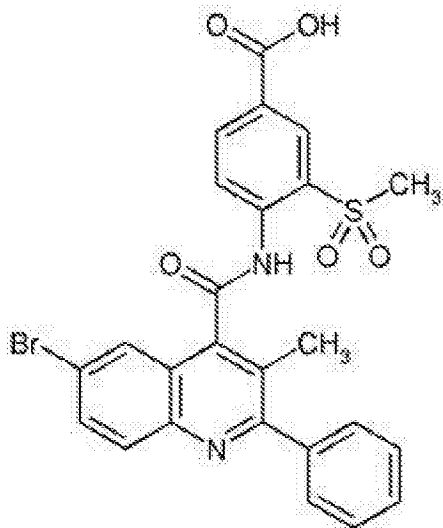
混合物重新浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到126 mg (理论值的93%,100%纯度)的标题化合物。

[0439] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.39 (br. s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 0.97 min, m/z = 523/525 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0440] 实施例 26

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-(甲基磺酰基)苯甲酸



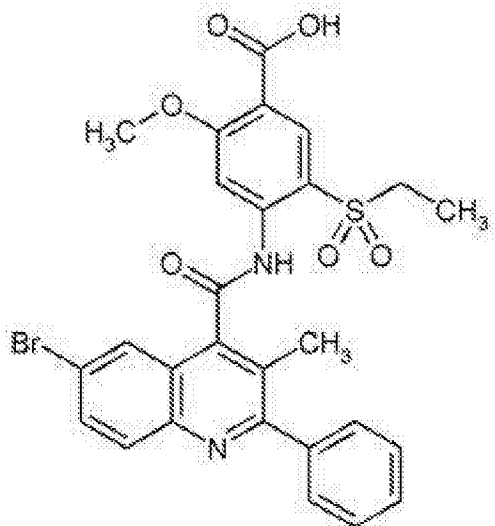
在室温下,向100 mg (0.18 mmol)的得自实施例50A的化合物在2.5 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.91 ml (0.91 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,加入0.07 ml (0.91 mmol)的三氟乙酸。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到83 mg (理论值的85%,100%纯度)的标题化合物。

[0441] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.55 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.32-8.24 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 539/541 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0442] 实施例 27

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-5-(乙基磺酰基)-2-甲氧基苯甲酸



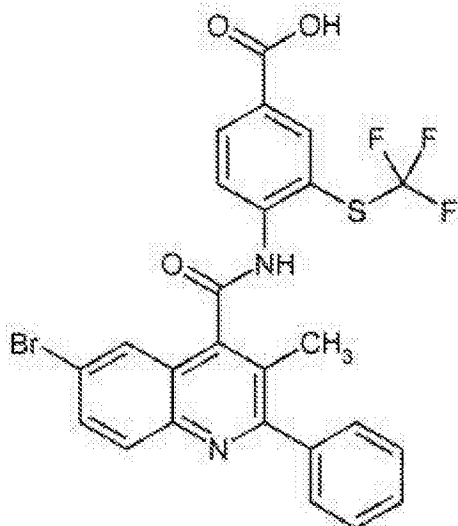
在室温下,向221 mg (0.37 mmol)的得自实施例51A的化合物在4.7 ml的THF和1.0 ml的甲醇中的溶液中加入1.86 ml (1.86 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。剩余的残余物用水稀释,并将该混合物在搅拌下用 1 M 盐酸酸化。滤出形成的固体并用水洗涤两次。在真空中干燥后得到180 mg (理论值的84%,纯度 100%)的标题化合物。

[0443] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.03 (br. s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.27–8.22 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.08–8.01 (m, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.68–7.61 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.47–3.36 (m, 2H, 部分被掩蔽), 2.49 (s, 3H, 被掩蔽), 1.14 (t, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.12 min, m/z = 583/585 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0444] 实施例 28

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-[(三氟甲基)硫烷基]苯甲酸



将50 mg (0.09 mmol)的得自实施例53A的化合物在1.6 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的混合物与0.32 ml (0.32 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液混合,然后在回流下搅拌1 h。冷却至室温后,用大约0.03 ml的三氟乙酸将该混合物调节至pH 4,并不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 5)。在除去溶剂-水混合物之后,将残余物溶于二氯甲烷中,将混合

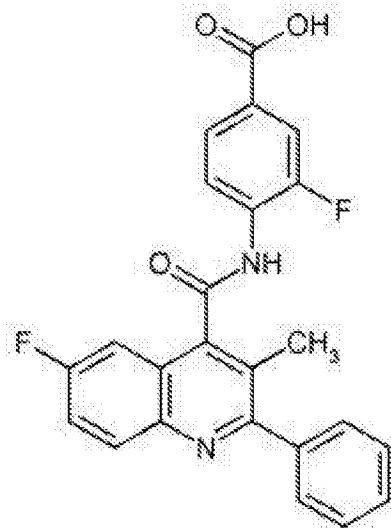
物再次浓缩,在真空中干燥残余物。得到35 mg (理论值的72%,100%纯度)的标题化合物。

[0445] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.46 (br. s, 1H), 11.34 (br. s, 1H), 8.50–7.80 (m, 6H), 7.73–7.33 (m, 5H), 2.47 (s, 3H, 部分被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.19 min, m/z = 561/563 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0446] 实施例 29

3-氟-4-{[(6-氟-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸



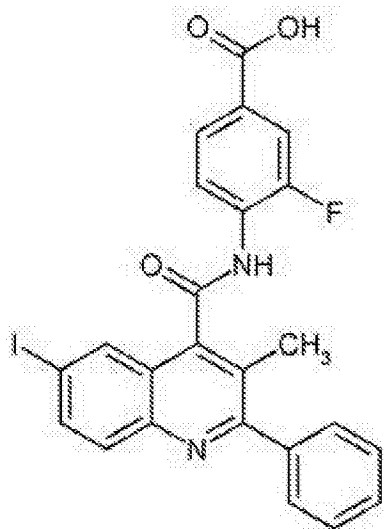
在室温下,向184 mg (0.43 mmol)的得自实施例54A的化合物在5.5 ml的THF和1.1 ml的甲醇中的溶液中加入2.14 ml (2.14 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,除去有机溶剂。将残留的水溶液在搅拌下引入到20 ml的1 M 盐酸中。搅拌几分钟后,滤出形成的固体,并用水洗涤两次,用戊烷洗涤1次。在真空中干燥后得到148 mg (理论值的83%,纯度 100%)的标题化合物。

[0447] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 4H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.99 min, m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0448] 实施例 30

3-氟-4-{[(6-碘-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸



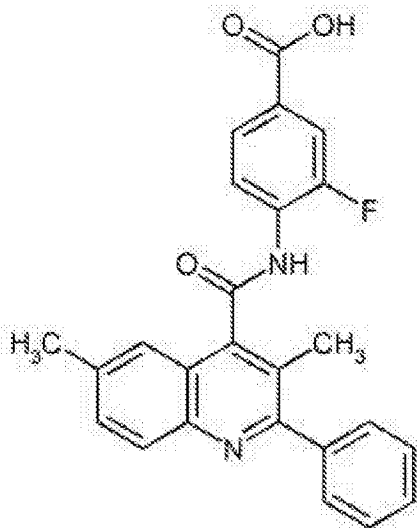
将100 mg (0.23 mmol)的得自实施例6A的化合物和39 mg (0.23 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯溶解在1.7 ml的DMF中。将64 mg (0.57 mmol)的叔丁醇钾分份加入到该溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌1 h,然后加入1.3 ml (1.3 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液。然后,将该混合物在80℃搅拌1 h。冷却至室温后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 6)。在去除溶剂-水混合物和在真空中干燥残余物后,得到76 mg (理论值的62%,98%纯度)的标题化合物。

[0449] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 2.42 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0450] 实施例 31

4-{[(3,6-二甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



在室温下,向124 mg (0.27 mmol, 93%纯度)的得自实施例55A的化合物在3.5 ml的THF和0.7 ml的甲醇中的溶液中加入1.35 ml (1.35 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,加入0.10 ml (1.35 mmol)的三氟乙酸。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲

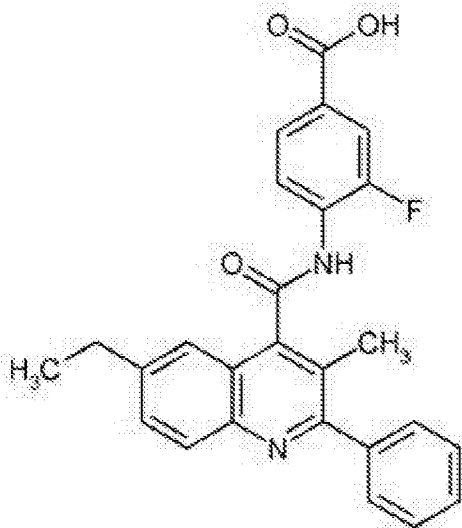
烷中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥后得到83 mg (理论值的75%,纯度 100%)的标题化合物。

[0451] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.17 (br. s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.68–7.58 (m, 4H), 7.58–7.47 (m, 3H), 2.53 (s, 3H, 部分被掩蔽), 2.40 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.01 min, m/z = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0452] 实施例 32

4-{[(6-乙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



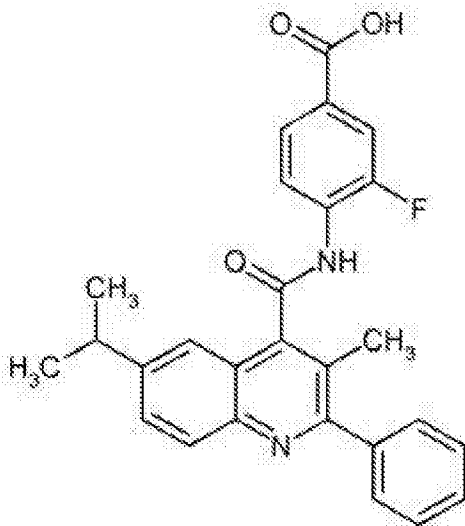
在室温下,向186 mg (0.38 mmol, 91%纯度)的得自实施例56A的化合物在5.0 ml的THF和1.0 ml的甲醇中的溶液中加入1.92 ml (1.92 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,加入0.15 ml (2.00 mmol)的三氟乙酸。静置过夜后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥后得到139 mg (理论值的85%,纯度 100%)的标题化合物。

[0453] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.30 (br. s, 1H), 11.25–10.78 (m, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66–7.60 (m, 3H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.84 (q, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0454] 实施例 33

3-氟-4-{[(6-异丙基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸



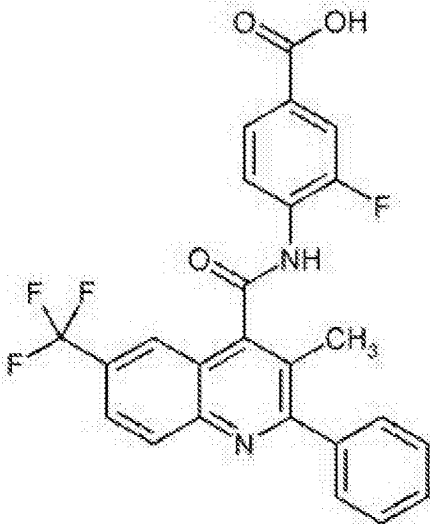
向108 mg (0.24 mmol)的得自实施例 57A的化合物中加入2.4 ml的THF和2.4 ml的4 M 氢氧化钠水溶液。将该反应混合物在60℃下搅拌10 h。随后,分离有机相,并不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 9)。在旋蒸仪上除去乙腈-水混合物,并将残余物与乙腈搅拌。滤出固体,并在真空中干燥。得到45 mg (理论值的43%,100%纯度)的标题化合物。

[0455] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.26 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.14 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92–7.71 (m, 3H), 7.67–7.44 (m, 6H), 3.20–3.04 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0456] 实施例 34

3-氟-4-({[3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲基)喹啉-4-基]羰基}氨基)苯甲酸



向105 mg (0.22 mol)的得自实施例 58A的化合物中加入2.2 ml的THF和2.2 ml的4 M 氢氧化钠水溶液。将该反应混合物在60℃搅拌过夜。随后,分离有机相,并不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 9)。在除去溶剂-水混合物之后,将残余物在60℃在真空中干燥过夜。得到97 mg (理论值的95%,100%纯度)的标题化合物。

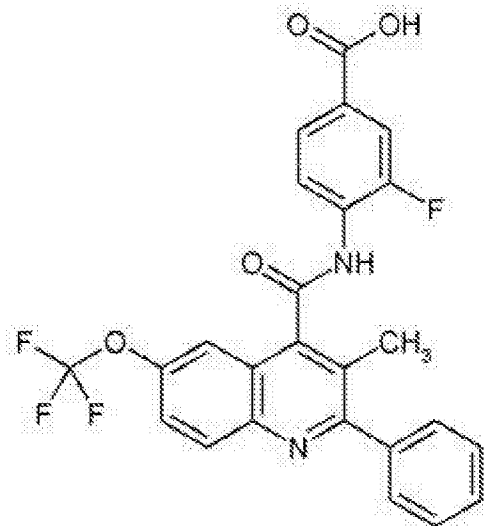
[0457] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.30 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H),

8.32 (d, 1H), 8.18-8.14 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 2.48 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.13$ min, $m/z = 469$ $[M+H]^+$.

[0458] 实施例 35

3-氟-4-({[3-甲基-2-苯基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-基]羰基}氨基)苯甲酸



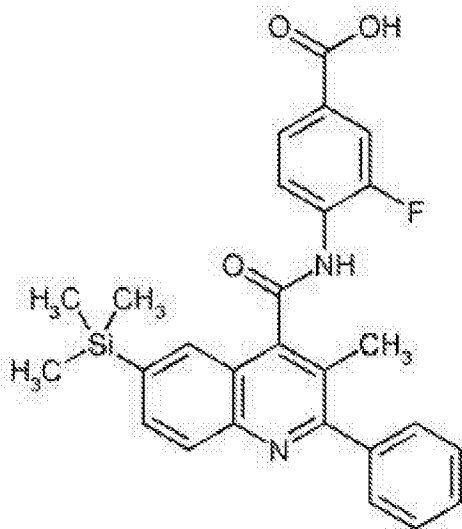
在室温下,向150 mg (0.27 mmol, 91%纯度)的得自实施例59A的化合物在3.5 ml的THF和0.7 ml的甲醇中的溶液中加入1.38 ml (1.38 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,加入0.11 ml (1.38 mmol)的三氟乙酸。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥后得到115 mg (理论值的87%,纯度 100%)的标题化合物。

[0459] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.16 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.08$ min, $m/z = 485$ $[M+H]^+$.

[0460] 实施例 36

3-氟-4-({[3-甲基-2-苯基-6-(三甲基甲硅烷基)喹啉-4-基]羰基}氨基)苯甲酸



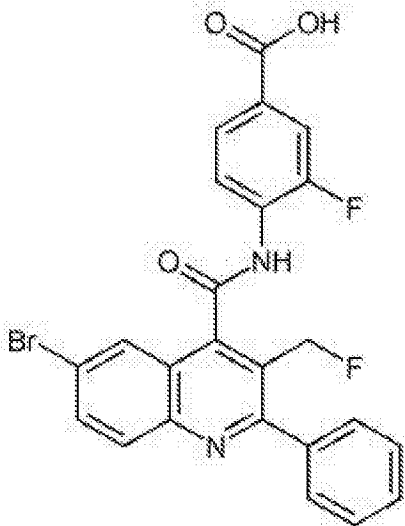
向34 mg (0.06 mmol)的得自实施例60A的化合物在1 ml的二氯甲烷中的混合物中加入 0.5 ml (6.49 mmol)的三氟乙酸,并在室温下搅拌1 h。然后,浓缩该混合物。将残余物溶于DMSO中,并借助制备型HPLC (方法 5)纯化。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥后得到25 mg (理论值的81%,纯度100%)的标题化合物。

[0461] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.19 (br. s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.11–7.99 (m, 3H), 7.97–7.87 (m, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.60–7.47 (m, 3H), 2.44 (s, 3H), 0.32 (s, 9H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0462] 实施例 37

4-({[6-溴-3-(氟甲基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸



在室温下,向60 mg (0.12 mmol)的得自实施例63A的化合物在1.5 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的溶液中加入0.59 ml (0.59 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 30 min。冷却至室温后,加入0.05 ml (0.60 mmol)的三氟乙酸。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 12)。得到39 mg (理论值的66%,100%纯度)的标题化合物。

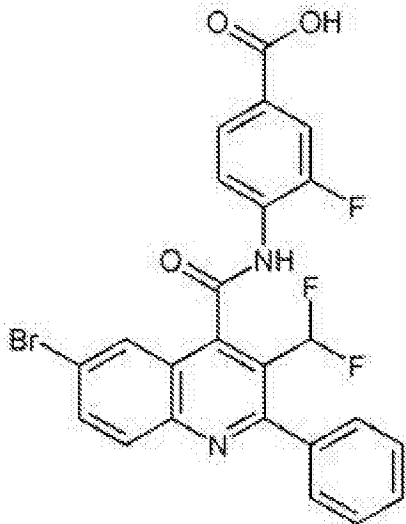
[0463] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.23 (br. s, 1H), 11.16 (s, 1H),

8.23 (t, 1H), 8.15–8.10 (m, 2H), 8.07 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 3H), 5.57 (dd, 2H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.05$ min, $m/z = 497/499$ $[M+H]^+$.

[0464] 实施例 38

4-([6-溴-3-(二氟甲基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



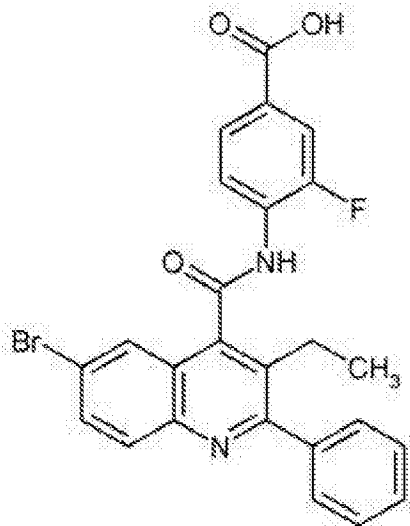
在室温下,向20 mg (0.04 mmol)的得自实施例64A的化合物在0.6 ml的THF和0.13 ml的甲醇中的溶液中加入0.19 ml (0.19 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 30 min。冷却至室温后,加入0.015 ml (0.19 mmol)的三氟乙酸。随后,该混合物借助制备型HPLC纯化(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥后得到11 mg (理论值的54%,纯度 100%)的标题化合物。

[0465] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.18–8.09 (m, 3H), 7.90 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65–7.54 (m, 5H), 7.09 (t, 1H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.05$ min, $m/z = 515/517$ $[M+H]^+$.

[0466] 实施例 39

4-([6-溴-3-乙基-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



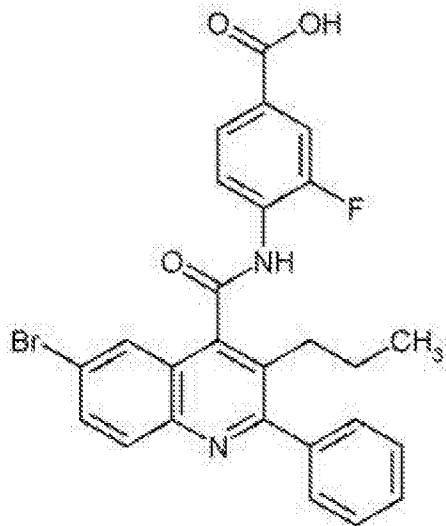
在室温下,向187 mg (0.37 mmol)的得自实施例65A的化合物在5.8 ml的THF和1.2 ml的甲醇中的溶液中加入1.86 ml (1.86 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 30 min。冷却至室温后,借助蒸馏除去有机溶剂,并向残留的水相中加入0.14 ml (1.86 mmol)的三氟乙酸。滤出形成的固体,用1ml水洗涤2次,在真空中干燥。得到178 mg (理论值的98%,100%纯度)的标题化合物。

[0467] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): [ppm] = 10.99 (s, 1H), 8.05–7.97 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.60–7.48 (m, 5H), 2.83 (d, 2H), 0.99 (t, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 493/495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0468] 实施例 40

4-[(6-溴-2-苯基-3-丙基喹啉-4-基)羰基]氨基-3-氟苯甲酸



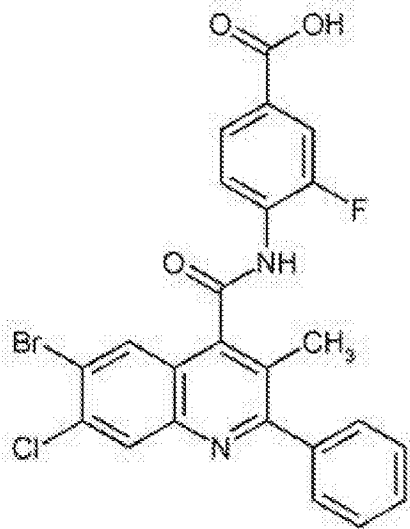
在室温下,向139 mg (0.27 mmol)的得自实施例66A的化合物在4.2 ml的THF和0.9 ml的甲醇中的溶液中加入1.34 ml (1.34 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 3 h。冷却至室温后,借助蒸馏除去有机溶剂,并向残留的水相中加入0.10 ml (1.34 mmol)的三氟乙酸。滤出形成的固体,用1ml水洗涤2次,在真空中干燥。得到86 mg (理论值的64%,100%纯度)的标题化合物。

[0469] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.74 (s, 1H), 8.04–7.99 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.70–7.62 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 5H), 2.88–2.74 (m, 2H), 1.40 (br. s, 2H), 0.69 (t, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.14 min, m/z = 507/509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0470] 实施例 41

4-[[(6-溴-7-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸



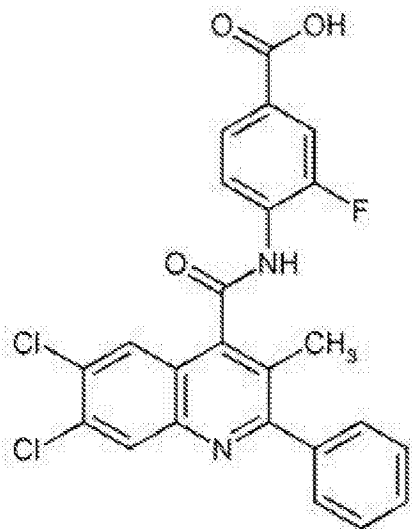
在室温下,向52 mg (0.10 mmol)的得自实施例67A的化合物在1.3 ml的THF和0.25 ml的甲醇中的溶液中加入0.49 ml (0.49 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 30 min。冷却至室温后,加入0.04 ml (0.50 mmol)的三氟乙酸。滤出形成的固体,并用1ml的THF洗涤2次。在真空中干燥后,得到13 mg (理论值的26%,100%纯度)的第一批次的标题化合物。浓缩滤液,并将残余物溶于DMSO、THF和水的混合物中,并借助制备型HPLC纯化 (方法 12)。由此得到30 mg (理论值的60%,100%纯度)的第二批次的标题化合物。

[0471] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.16 min, m/z = 513/515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0472] 实施例 42

4-[[(6,7-二氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸



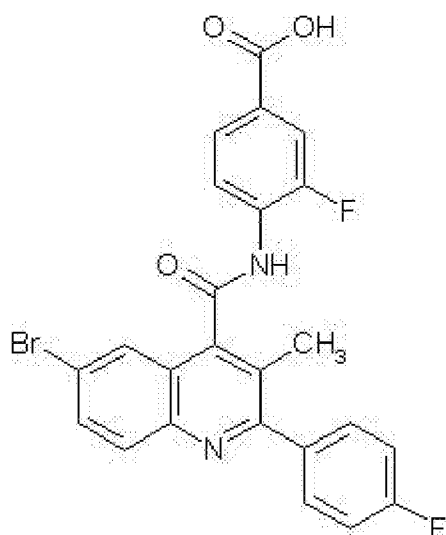
将100 mg (0.26 mmol)的得自实施例22A的化合物和44.4 mg (0.26 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯溶解在2 ml的DMF中。将73 mg (0.65 mmol)的叔丁醇钾中分份加入到该溶液中。将该反应混合物在室温下搅拌1 h,然后加入1.3 ml (1.3 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液。然后,将该混合物在80℃搅拌1 h。冷却至室温后,不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化该混合物(方法 6)。在去除溶剂-水混合物和在真空中干燥残余物后,得到78 mg (理论值的59%,93%纯度)的标题化合物。

[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (t, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.69–7.60 (m, 2H), 7.60–7.48 (m, 3H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 469/471 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0474] 实施例 43

4-([6-溴-2-(4-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



在室温下,向173 mg (0.34 mmol)的得自实施例68A的化合物在5.4 ml的THF和1.1 ml的甲醇中的溶液中加入1.71 ml (1.71 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 30 min。冷却至室温后,借助蒸馏除去有机溶剂,并将0.13 ml (1.71 mmol)的三氟乙酸加入到残留的水相中。滤出形成的固体,用1ml水洗涤2次,在真空中干燥。得到166

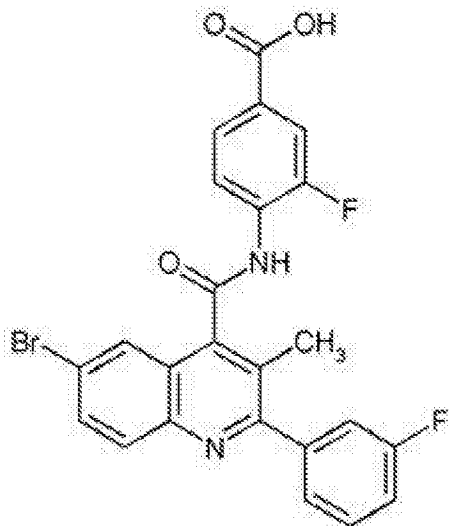
mg (理论值的99%,100%纯度)的标题化合物。

[0475] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.20 (br. s, 1H), 11.04 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73-7.65 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0476] 实施例 44

4-([6-溴-2-(3-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



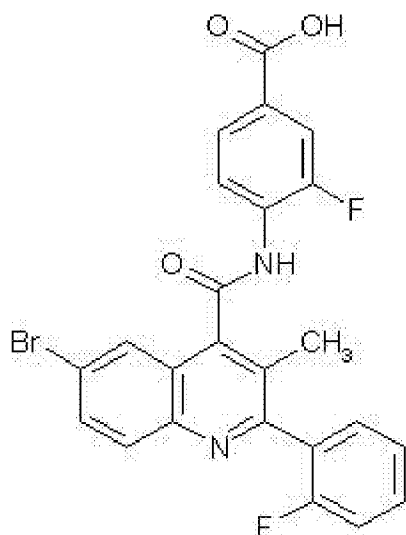
在室温下,向96 mg (0.19 mmol)的得自实施例69A的化合物在3.0 ml的THF和0.6 ml的甲醇中的溶液中加入0.95 ml (0.95 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 3 h。冷却至室温后,借助蒸馏除去有机溶剂,并将0.07 ml (0.95 mmol)的三氟乙酸加入到残留的水相中。滤出形成的固体,用1ml水洗涤2次,在真空中干燥。随后,将固体溶于DMSO中,并借助制备型HPLC纯化 (方法 12)。得到68 mg (理论值的72%,100%纯度)的标题化合物。

[0477] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.25 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.21 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 1H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0478] 实施例 45

4-([6-溴-2-(2-氟苯基)-3-甲基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



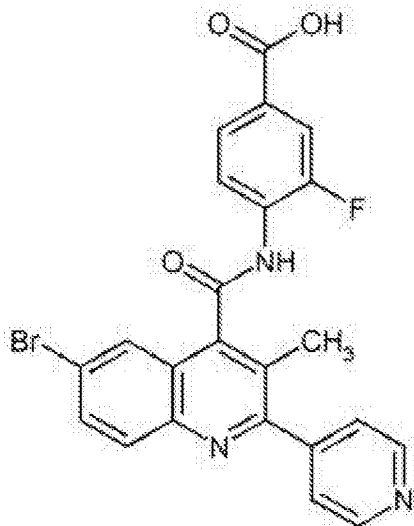
在室温下,向95 mg (0.19 mmol)的得自实施例70A的化合物在3 ml的THF和0.6 ml的甲醇中的溶液中加入0.94 ml (0.94 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 3 h。冷却至室温后,借助蒸馏除去有机溶剂,并将0.07 ml (0.94 mmol)的三氟乙酸加入到残留的水相。滤出形成的固体,用1ml水洗涤2次,在真空中干燥。得到83 mg (理论值的86%,96%纯度)的标题化合物。

[0479] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.65–7.50 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 2.32 (s, 3H) .

LC/MS (方法 3, ES/pos): R_t = 1.34 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0480] 实施例 46

4-({[6-溴-3-甲基-2-(吡啶-4-基)喹啉-4-基]羰基}氨基)-3-氟苯甲酸



将90 mg (0.18 mmol)的得自实施例71A 的化合物在1 ml (1 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液、1 ml的甲醇和1 ml的THF中的混合物在室温下搅拌过夜。随后,通过添加几滴1 M 盐酸,将该混合物调节至pH 7,并在真空中除去溶剂。残余物借助制备型RP-HPLC来纯化(洗脱液:梯度 乙腈/10 mM aq. 碳酸铵)。得到55 mg (理论值的63%)的标题化合物。

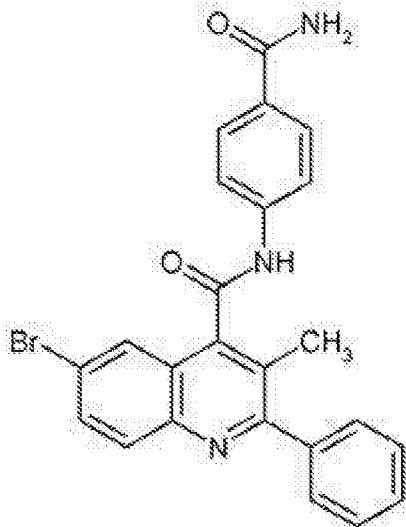
[0481] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 8.79 (d, 2H), 8.14 (m, 2H), 8.05 (d,

1H), 7.92 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 2.55 (s, 3H).

LC/MS (方法 4, ESIPos): $R_t = 1.36$ min, $m/z = 479/481$ $[M+H]^+$.

[0482] 实施例 47

6-溴-N-(4-氨基甲酰基苯基)-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺



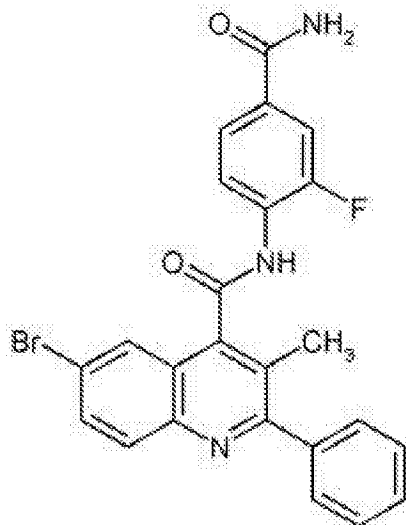
向208 mg (0.43 mmol)的得自实施例35A的化合物中缓慢加入3.5 ml (30 mmol)的氨溶液 (33%,在水中),并在室温下搅拌1 h。随后,用水稀释该混合物,并滤出形成的固体,用水洗涤两次,并在空气中干燥。借助制备型HPLC纯化粗产物(方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分,将残余物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物中,并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到113 mg (理论值的57%,100%纯度)的标题化合物。

[0483] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.10 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97–7.89 (m, 5H), 7.84 (d, 2H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.59–7.47 (m, 3H), 7.31 (br. s, 1H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): $R_t = 0.92$ min, $m/z = 460/462$ $[M+H]^+$.

[0484] 实施例 48

6-溴-N-(4-氨基甲酰基-2-氟苯基)-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺



向260 mg (0.52 mmol)的得自实施例40A的化合物中缓慢加入4.0 ml (33.9 mmol)的

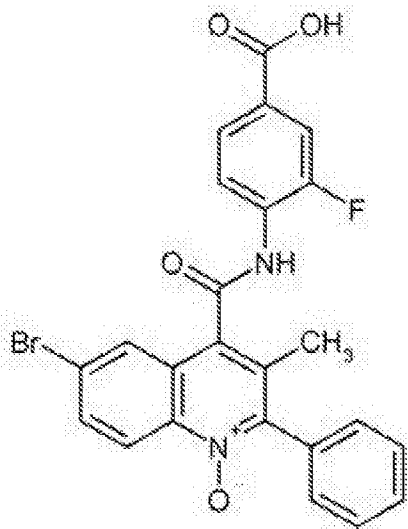
氨溶液 (33%, 在水中), 并将该混合物在室温下搅拌 30 min。随后, 滤出形成的固体, 用水洗涤两次, 并在空气中干燥。借助制备型 HPLC 纯化粗产物 (方法 5)。浓缩合并的含有产物的级分, 将残余物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物中, 并将该混合物重新浓缩。在真空中干燥残余物之后, 得到 181 mg (理论值的 73%, 100% 纯度) 的标题化合物。

[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.96 (s, 1H), 8.12–8.02 (m, 3H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.87–7.80 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.48 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.98 min, m/z = 478/480 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0486] 实施例 49

4-{[(6-溴-3-甲基-1-氧-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



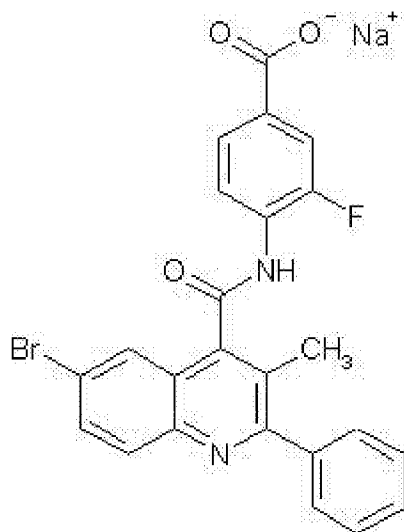
在室温下, 向 100 mg (0.21 mmol) 的得自实施例 7 的化合物在 3 ml 的二氯甲烷中的悬浮液中加入 113 mg (0.46 mmol, 含量 70%, 其余为水) 的 3-氯过苯甲酸, 悬浮在 1 ml 的二氯甲烷中。将该混合物在室温下搅拌 2 h。随后, 加入 0.5 ml 的 THF, 并将该混合物在室温下静置 3 天。随后, 再次加入 113 mg (0.46 mmol, 含量 70%) 的 3-氯过苯甲酸, 悬浮在 1 ml 的二氯甲烷中, 并将该混合物在室温下搅拌另外 1 天。随后, 加入另外 57 mg (0.23 mmol, 含量 70%) 的 3-氯过苯甲酸, 悬浮在 0.5 ml 的二氯甲烷中, 并在室温下再搅拌 1 天。然后, 将该混合物与各 20 ml 饱和碳酸氢钠水溶液和二氯甲烷混合, 相分离后, 用 20 ml 的二氯甲烷萃取水相 1 次。通过加入浓盐酸将水相调节至 pH 1, 并还用每次 30 ml 二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于 DMSO, 并借助制备型 HPLC 纯化 (方法 12)。由此得到 67 mg (理论值的 65%, 100% 纯度) 的标题化合物。

[0487] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.63–7.48 (m, 3H), 7.43 (d, 2H), 2.16 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 0.87 min, m/z = 495/497 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0488] 实施例 50

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸钠

方法 A:

将50 mg (0.10 mmol)的得自实施例7的化合物溶解在1.5 ml的THF中,并滴加1 M 氢氧化钠水溶液,直到达到pH 8。然后,将该混合物在旋蒸仪上浓缩至干燥。将残余物溶于少许乙腈和甲醇中,并冻干过夜。得到50 mg (理论值的95%,99%纯度)的标题化合物。

[0489] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 10.73 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.93-7.91 (d, 1H), 7.71 (s, 2H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.57-7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)。

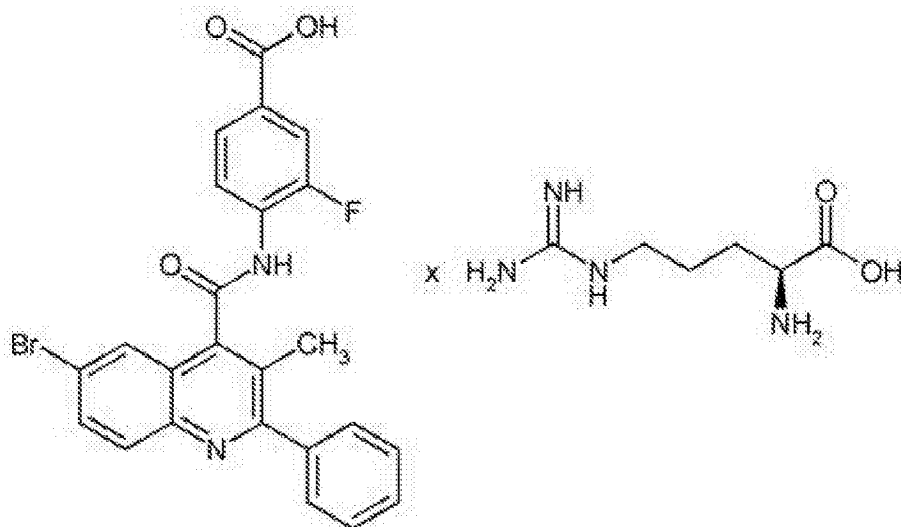
LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

方法 B:

向2.0 g (4.18 mmol)的得自实施例7的化合物中加入100 ml的1,4-二噁烷,并将该混合物短暂加热至沸腾。向该热溶液中加入167 mg (4.18 mmol)的氢氧化钠在20 ml的水中的溶液。冷却至室温后,将混合物在室温下静置在空气中,直到溶剂蒸发。在倾析后,得到2.3 g标题化合物(定量的, 100%纯度, 仍含有水)。

实施例 51

4-[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸 1-精氨酸盐



向1.1 g (2.30 mmol)的得自实施例7的化合物中加入200 ml的甲醇和5 ml的DMF,并

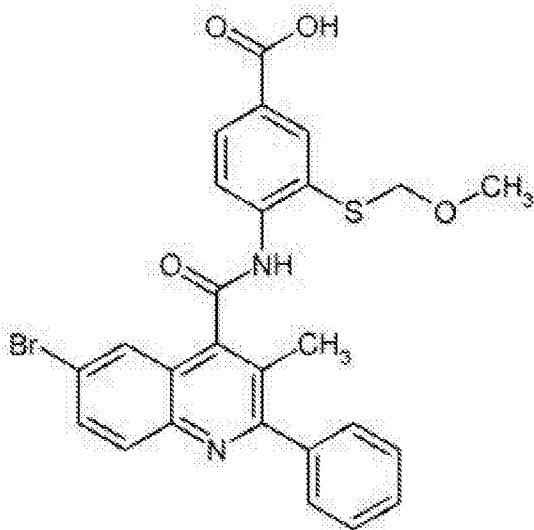
将该混合物短暂加热至沸腾。向该热溶液中加入401 mg (2.30 mmol)的L-(+)-精氨酸在30 ml的水中的溶液。冷却至室温后,将混合物在室温下静置在空气中,直到溶剂蒸发。将剩余的残余物悬浮在40ml水中,并在室温下搅拌一天。随后,过滤悬浮液并将固体在室温下在空气中干燥。得到1.0 g (理论值的73%,100%纯度)的标题化合物。

[0492] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.76 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.0-7.7 (br. m, ~2H), 7.93 (dd, 1H), 7.89-7.82 (m, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.55 (d, 3H), 3.30-3.03 (m, 2H, 部分被掩蔽), 2.44 (s, 3H), 1.81-1.53 (m, 4H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0493] 实施例 52

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-[(甲氧基甲基) 硫烷基] 苯甲酸



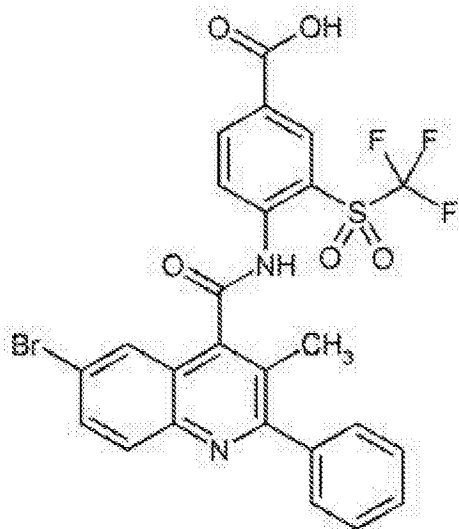
在室温下,向50 mg (0.09 mmol)的得自实施例72A的化合物在1.5 ml的THF和0.4 ml的甲醇中的溶液中加入0.46 ml (0.46 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物与0.035 ml (0.46 mmol)的三氟乙酸混合,并借助制备型HPLC纯化 (方法 18)。除去溶剂后,将残余物溶于二氯甲烷/甲醇混合物中,并将溶液重新浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到42 mg (理论值的87%,100%纯度)的标题化合物。

[0494] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.14 (br. s, 1H), 10.75 (s, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 5.09 (s, 2H), 3.34 (s, 3H, 被掩蔽), 2.50 (s, 3H, 被掩蔽)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.12 min, m/z = 537/539 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0495] 实施例 53

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯甲酸



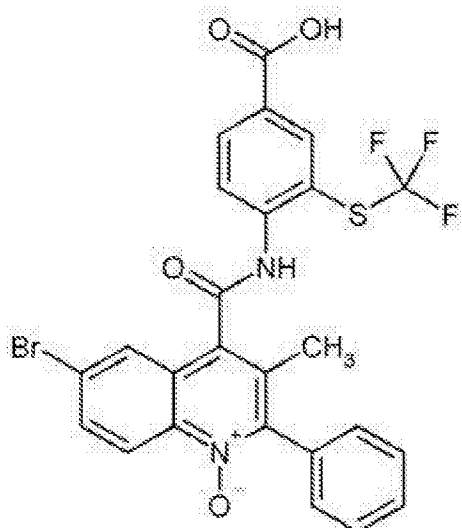
在室温下,向45 mg (0.07 mmol)的得自实施例75A的化合物在1.2 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的溶液中加入0.37 ml (0.37 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 2 h。冷却至室温后,将该混合物与0.029 ml (0.37 mmol)的三氟乙酸混合,并借助制备型HPLC纯化(方法 18)。除去溶剂后,将残余物溶于二氯甲烷/甲醇混合物中,并将该溶液再次浓缩。在真空中干燥残余物之后,得到41 mg (理论值的94%,100%纯度)的标题化合物。

[0496] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.91 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.58–8.55 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07–8.04 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 2.48 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.25 min, m/z = 593/595 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0497] 实施例 54

4-{[(6-溴-3-甲基-1-氧-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-[(三氟甲基)硫烷基]苯甲酸



在室温下,向43 mg (0.07 mmol)的得自实施例76A的化合物在1.5 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的溶液中加入0.37 ml (0.37 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物与0.028 ml (0.37 mmol)的三氟乙酸混合,并借

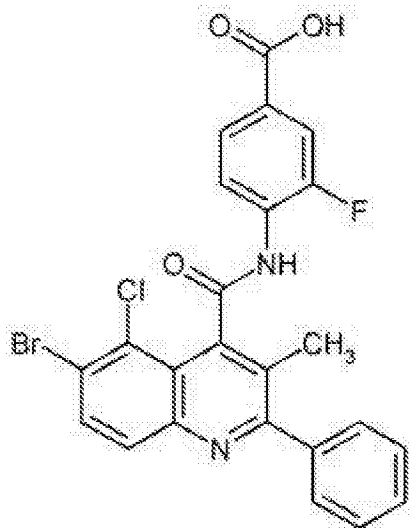
助制备型HPLC (方法 5) 纯化。除去溶剂后, 残余物用二氯甲烷溶解, 并将该溶液再次浓缩。在真空中干燥残余物之后, 得到33 mg (理论值的78%, 100%纯度) 的标题化合物。

[0498] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.45 (br. s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25–8.21 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.56–7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 2.19 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 577/579 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0499] 实施例 55

4-{[(6-溴-5-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



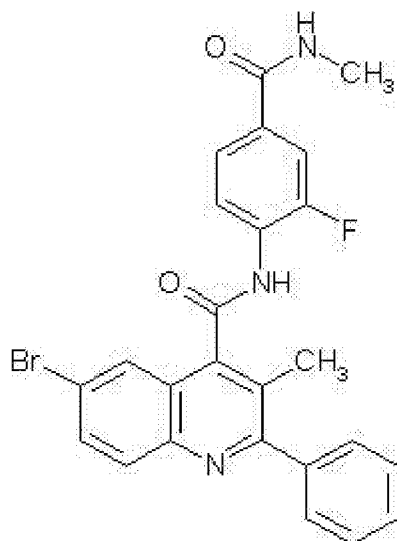
在室温下, 向285 mg (0.02 mmol, 4%纯度) 的得自实施例79A的化合物在7 ml的THF和1.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.09 ml (0.09 mmol) 的1 M 氢氧化钠水溶液, 并将该混合物在回流下搅拌 2 h。冷却至室温后, 将该混合物与0.008 ml (0.11 mmol) 的三氟乙酸混合, 并在室温下静置大约80 h。随后, 滤出形成的沉淀, 并用0.5 ml的THF洗涤2次。滤液中重新形成的沉淀物同样被滤出。浓缩滤液, 并借助制备型HPLC预纯化得到的残余物 (方法 19)。将如此得到的产物再一次借助制备型HPLC纯化 [柱: Sunfire C18, 5 μm , 100 mm x 30 mm; 流速: 75 ml/min; 检测: 210 nm; 注射体积: 2.0 ml; 温度: 40°C; 洗脱液: 水/乙腈/(乙腈/2%甲酸在水中80:20); 梯度: 70:10:20 $\rightarrow$ 5:90:5, 10 min]。由此得到6.1 mg (理论值的55%, 100%纯度) 的标题化合物。

[0500] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.16 (br. s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.53 (m, 3H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 513/515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0501] 实施例 56

6-溴-N-[2-氟-4-(甲基氨基甲酰基)苯基]-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺



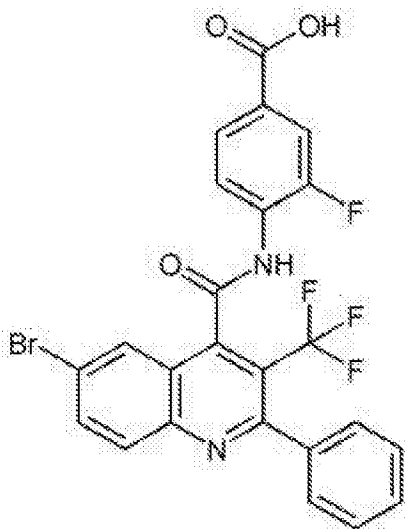
在0℃下,向在3 ml的THF中的298 mg (0.60 mmol)的得自实施例40A的化合物中缓慢加入1.90 ml (3.80 mmol) 2 M的甲胺在THF中的溶液,并将该混合物在室温下搅拌2 h。随后,加入另外3 ml的THF和1 ml (1.90 mmol)的甲胺溶液,并将该混合物在微波装置中加热到70℃保持30 min。冷却至室温后,重新加入1 ml (1.90 mmol)的甲胺溶液,并将该混合物在微波装置中在100℃加热另外15 min。冷却至室温后,将该混合物与饱和氯化钠溶液、水和1 M 盐酸混合,并用乙酸乙酯萃取2次。合并的有机相用1 M 氢氧化钠水溶液洗涤1次,用硫酸镁干燥并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(方法 12)。得到43 mg (理论值的15%, 100%纯度)的标题化合物。

[0502] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.96 (s, 1H), 8.55 (q, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.82–7.76 (m, 2H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 3H), 2.81 (d, 3H), 2.44 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.00 min, m/z = 492/494 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0503] 实施例 57

4-([6-溴-2-苯基-3-(三氟甲基)喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



在室温下,向4.5 mg (0.008 mmol)的得自实施例81A的化合物在1 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.03 ml (0.03 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回

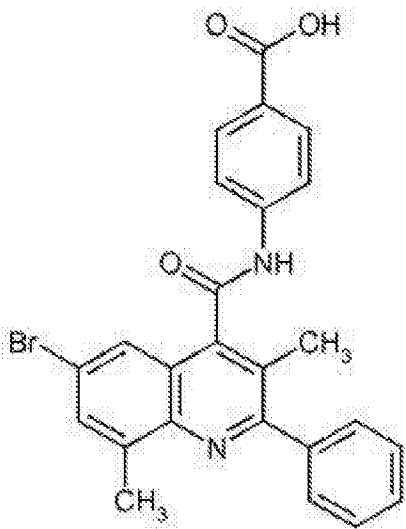
流下搅拌 14 h。冷却至室温后,将该混合物与0.003 ml (0.035 mmol)的三氟乙酸混合并浓缩。借助制备型HPLC纯化残余物(柱:Phenomenex Luna C18, 5 μ m, 100 mm x 21.2 mm; 流速:25 ml/min; 洗脱液:水含有1%甲酸/乙腈; 梯度:95:5 $\rightarrow$ 5:95, 16 min)。由此得到4.5 mg (理论值的92%,90%纯度)的标题化合物。此外,分离出0.5 mg (理论值的9%,92%纯度)作为实施例 62说明的化合物(分析参见该处)作为次要组分。

[0504] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.27 (s, 1H), 8.28-8.10 (m, 4H), 7.91 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.56-7.54 (m, 5H)。

LC/MS (方法 23, ESIpos): R_t = 3.54 min, m/z = 533/535 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0505] 实施例 58

4-[(6-溴-3,8-二甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸



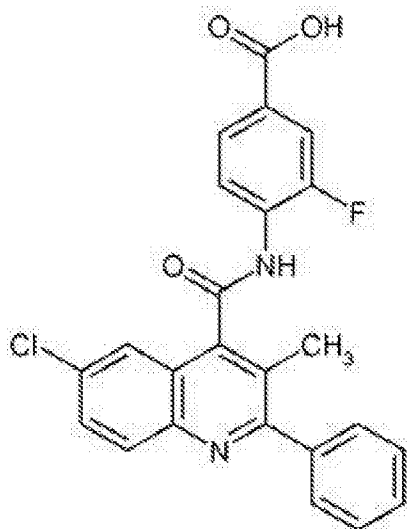
在室温下,向42 mg (0.08 mmol, 96%纯度)的4-[(6-溴-3,8-二甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}苯甲酸甲酯(商购可得)在1.5 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的溶液中加入0.4 ml (0.4 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物与0.03 ml (0.4 mmol)的三氟乙酸混合,并借助制备型HPLC (方法 5)纯化。由此得到30 mg (理论值的78%,100%纯度)的标题化合物。

[0506] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 12.83 (br. s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.89 (d, 2H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.60-7.49 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.23 min, m/z = 475/477 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0507] 实施例 59

4-[(6-氯-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



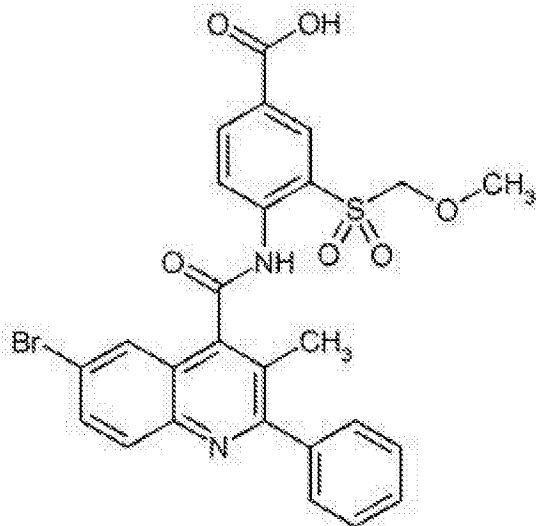
在室温下,向60 mg (0.13 mmol)的得自实施例82A的化合物在2.7 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.39 ml (0.39 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物与0.045 ml (0.59 mmol)的三氟乙酸混合,用2 ml的DMSO稀释,然后借助制备型HPLC纯化(方法 18)。得到51 mg (理论值的88%,100%纯度)的标题化合物。

[0508] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.22 (br. s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.15–8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.86–7.78 (m, 3H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0509] 实施例 60

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基] 氨基]-3-[(甲氧基甲基) 磺酰基] 苯甲酸



在室温下,向70 mg (0.12 mmol)的得自实施例83A的化合物在2.6 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.60 ml (0.60 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物与0.047 ml (0.61 mmol)的三氟乙酸混合,并借助制备型HPLC纯化(方法 18)。得到64 mg (理论值的91%,98%纯度)的标题化合物。

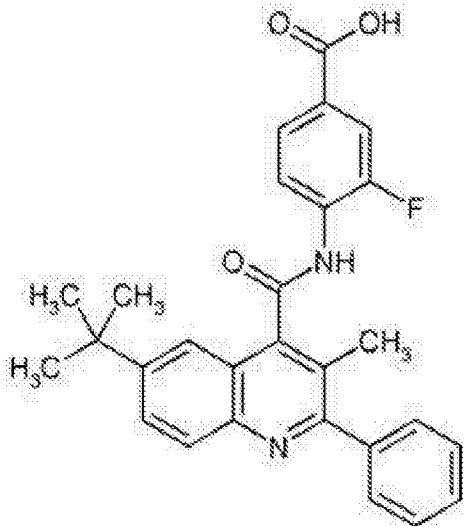
[0510] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.50 (br. s, 1H), 10.62 (s, 1H),

8.49 (d, 1H), 8.46–8.37 (m, 2H), 8.21 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 7.59–7.50 (m, 3H), 5.02 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.15$ min, $m/z = 569/571$ $[M+H]^+$.

[0511] 实施例 61

4-{[(6-叔丁基-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



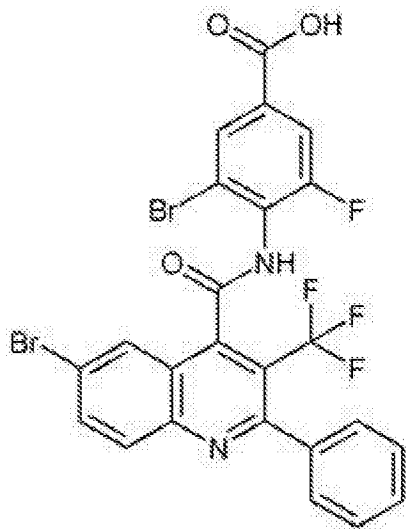
在室温下,向80 mg (0.17 mmol)的得自实施例85A的化合物在3.5 ml的THF和0.7 ml的甲醇中的溶液中加入0.86 ml (0.86 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1 h。冷却至室温后,将该混合物与0.066 ml (0.86 mmol)的三氟乙酸混合,并借助制备型HPLC (方法 5)纯化。得到61 mg (理论值的77%,98%纯度)的标题化合物。

[0512] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.07–8.00 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): $R_t = 1.09$ min, $m/z = 457$ $[M+H]^+$.

[0513] 实施例 62

3-溴-4-({[6-溴-2-苯基-3-(三氟甲基)喹啉-4-基]羰基}氨基)-5-氟苯甲酸



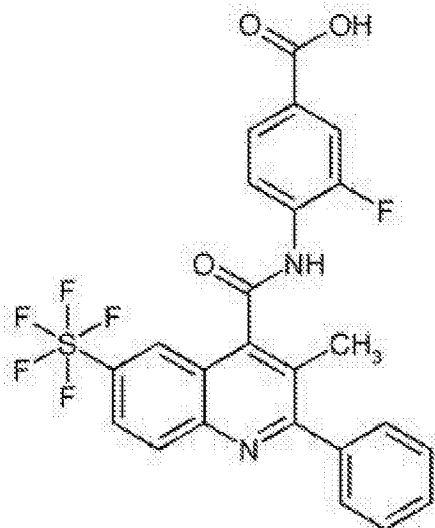
标题化合物在得自实施例57的化合物的制备和纯化中作为次要成分获得(描述参见该处)。

[0514] $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.28 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.13–8.10 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.57–7.52 (m, 5H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 611/613/615 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0515] 实施例 63

3-氟-4-([3-甲基-6-(五氟- λ^6 -硫烷基)-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)苯甲酸



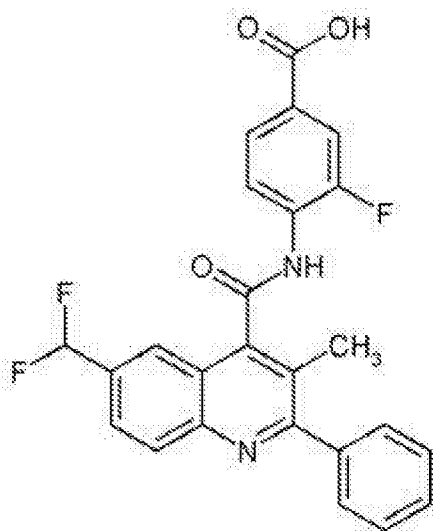
将110 mg (0.20 mmol)的得自实施例90A的化合物溶解在4 ml THF/甲醇混合物 (5:1) 中,并加入1.02 ml (1.02 mmol)的1 M的氢氧化锂在水中的溶液。将该反应混合物在50 °C搅拌3 h。随后,将该混合物冷却至室温,用4 M 盐酸调节至pH 1-2,并未经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 6)。浓缩产物级分,并在真空中干燥残余物。得到85 mg (理论值的79%,100%纯度)的标题化合物。

[0516] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.28 (br. s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.35–8.22 (m, 3H), 8.09 (t, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.73–7.63 (m, 2H), 7.63–7.50 (m, 3H), 2.49 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0517] 实施例 64

4-([6-(二氟甲基)-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基]羰基)氨基)-3-氟苯甲酸



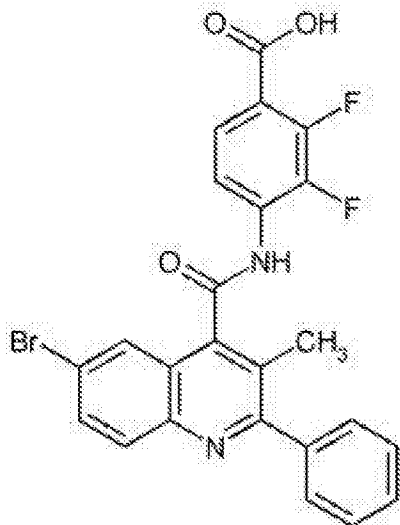
在氩气下,将55 mg (0.18 mmol)的得自实施例94A 的化合物溶解在2 ml的DMF中,并在室温下加入57 mg (0.35 mmol)的*N,N'*-羰基二咪唑。将该反应混合物在60℃搅拌过夜,然后加入水和乙酸乙酯。分离相,并用乙酸乙酯萃取水相三次。合并的有机相用硫酸钠干燥并浓缩。将残余物溶解在1.55 ml的二氯甲烷中,并加入29.8 mg (0.26 mmol)的4-氨基-3-氟苯甲酸甲酯。随后,加入0.44 ml (0.44 mmol)的1 M的叔丁醇钾在THF中的溶液。将该反应混合物在室温下搅拌过夜,然后加入0.88 ml (0.88 mmol) 1 M的氢氧化锂在水中的溶液。然后,将该反应混合物在50℃下搅拌3 h。然后,将该混合物冷却至室温,用4 M 盐酸调节至pH 1-2,并不经进一步后处理地借助制备型HPLC纯化(方法 6)。浓缩产物级分,在真空中干燥残余物。由此得到20 mg (理论值的23%,90%纯度)的标题化合物。

[0518] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.35-8.17 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.98-7.87 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 3H), 7.31 (t, 1H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.03 min, m/z = 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0519] 实施例 65

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-2,3-二氟苯甲酸



将105 mg (0.21 mmol)的得自实施例95A的化合物溶解在5 ml THF/甲醇混合物 (5:

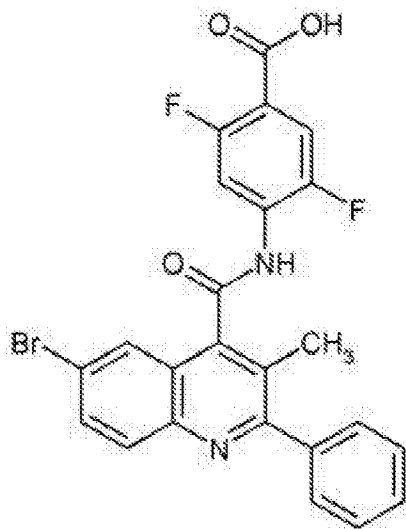
1) 中, 并加入 1.03 ml (1.03 mmol) 1 M 的氢氧化锂在水中的溶液。将该反应混合物在 50°C 搅拌 3 h, 然后冷却至室温并用 4 M 盐酸调节至 pH 1-2。随后, 不经进一步后处理地借助制备型 HPLC 纯化该混合物 (方法 6)。浓缩产物级分, 并将残余物冻干, 然后从水中重结晶出来。在真空中干燥后得到 69 mg (理论值的 68%, 纯度 100%) 的标题化合物。

[0520] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.51 (br. s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.43 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.03 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0521] 实施例 66

4-[[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-2,5-二氟苯甲酸



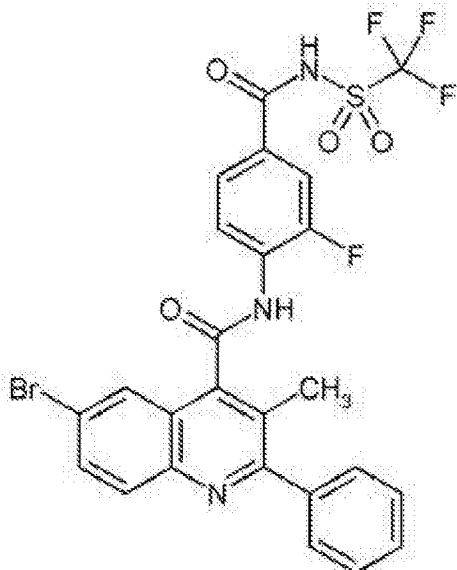
将 99 mg (0.17 mmol, 85% 纯度) 的得自实施例 96A 的化合物溶解在 5 ml 的 THF/甲醇混合物 (5:1) 中, 并加入 0.82 ml (0.82 mmol) 的 1 M 的氢氧化锂在水中的溶液。将该反应混合物在 50°C 搅拌 3 h, 然后冷却至室温并用 4 M 盐酸调节至 pH 1-2。随后, 不经进一步后处理地借助制备型 HPLC 纯化该混合物 (方法 6)。浓缩产物级分, 在真空中干燥残余物。得到 81 mg (理论值的 99%, > 99% 纯度) 的标题化合物。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.47 (br. s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 3H), 2.41 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIPos): R_t = 1.07 min, m/z = 497/499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0523] 实施例 67

6-溴-N-(2-氟-4-[[(三氟甲基) 磺酰基]氨基甲酰基]苯基)-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺



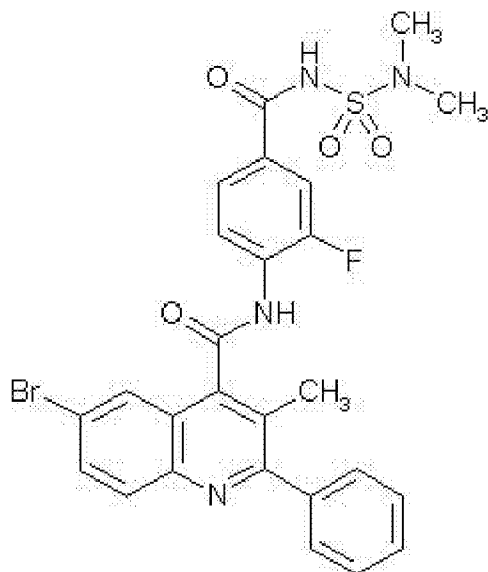
向20 mg (0.50 mmol)的氢化钠(60%,在矿物油中)在2.5 ml的THF中的悬浮液中加入75 mg (0.50 mmol)的三氟甲磺酰胺,并将该混合物在室温下搅拌30 min。随后,加入124 mg (0.25 mmol)的得自实施例40A的化合物,并在室温下搅拌另外30 min。然后,浓缩该混合物。将残余物溶于DMSO中,并借助制备型HPLC纯化(方法 18)。浓缩含产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物中,再次浓缩,然后在真空中干燥。得到77 mg (理论值的50%,100%纯度)的标题化合物。

[0524] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.90 (s, 1H), 8.07–7.98 (m, 3H), 7.95 (dd, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.60–7.50 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.10 min, m/z = 610/612 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0525] 实施例 68

6-溴-*N*-{4-[(二甲基氨磺酰)氨基甲酰基]-2-氟苯基}-3-甲基-2-苯基喹啉-4-甲酰胺



向20 mg (0.50 mmol)的氢化钠(60%,在矿物油中)在2.5 ml的THF中的悬浮液中加入62 mg (0.50 mmol)的*N,N*-二甲基磺酰二胺,并将该混合物在室温下搅拌30 min。随后,加

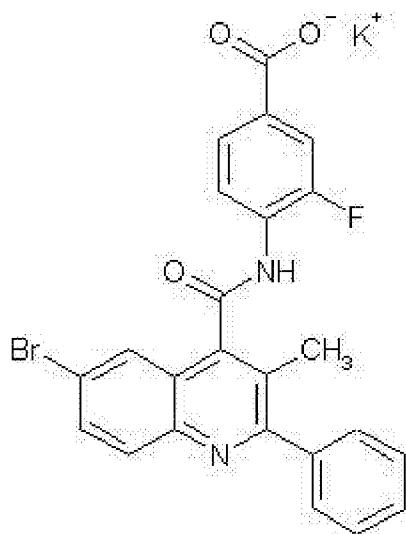
入1 ml的DMF,并将该混合物在50℃搅拌2 h。冷却至室温后,加入124 mg (0.25 mmol)的得自实施例40A的化合物,并将该混合物在室温下搅拌另外30 min。然后,浓缩该混合物。将残余物溶于DMSO,并借助制备型HPLC纯化(方法 18)。浓缩含产物的级分,并将残余物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物中,再次浓缩,然后在真空中干燥。得到40 mg (理论值的27%,100%纯度)的标题化合物。

[0526] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 11.92 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.94–7.87 (m, 2H), 7.66–7.61 (m, 2H), 7.59–7.48 (m, 3H), 2.91 (s, 6H), 2.43 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 585/587 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0527] 实施例 69

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸钾



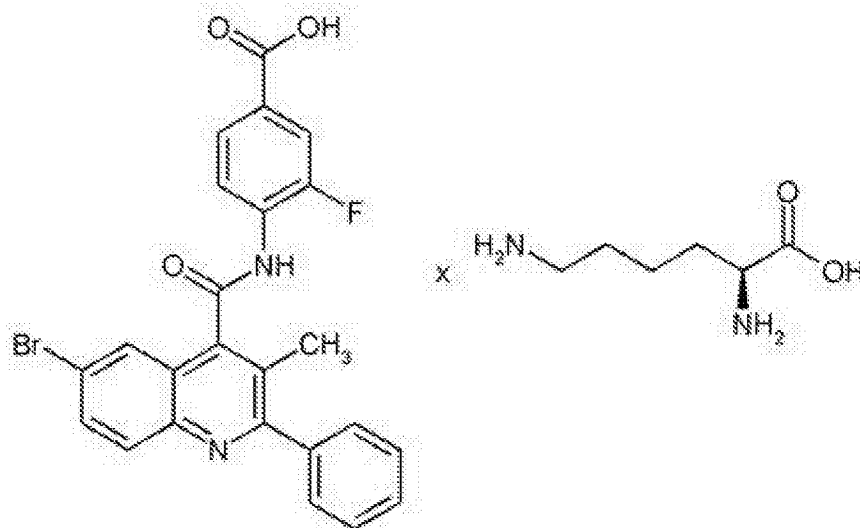
向1.10 g (2.30 mmol)的得自实施例7的化合物中加入200 ml的甲醇和5 ml的DMF,并将该混合物短暂加热至沸腾。向该热溶液中加入129 mg (2.30 mmol)的氢氧化钾在30 ml的水中的溶液。冷却至室温后,将混合物在室温下静置在空气中,直到溶剂蒸发。部分残余物在200℃下经受热处理1–1.5 h。冷却至室温并倾析后,由其得到0.50 g (理论值的42%,100%纯度)的标题化合物。

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.72 (br. s, 1H), 8.05–8.00 (m, 2H), 7.95–7.90 (m, 1H), 7.76–7.68 (m, 2H), 7.67–7.60 (m, 3H), 7.59–7.49 (m, 3H), 2.45 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.05 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0529] 实施例 70

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸 1-赖氨酸盐



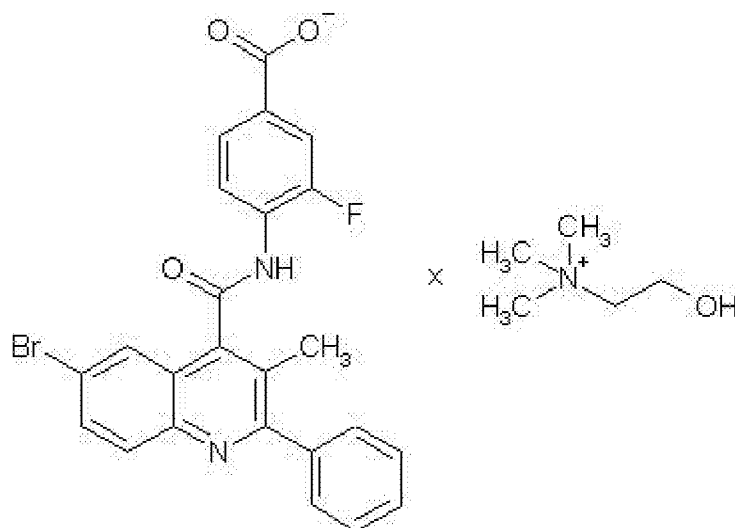
向2.0 g (4.18 mmol)的得自实施例7的化合物中加入100 ml的1,4-二噁烷,并将该混合物短暂加热至沸腾。向该热溶液中加入610 mg (4.18 mmol)的L-赖氨酸在20 ml的水中的溶液。冷却至室温后,将混合物在室温下静置在空气中,直到溶剂蒸发。将残余物悬浮在20 ml的乙醇/水混合物 (1:1) 中,并在室温下搅拌1周。随后,滤出固体,并在室温下在空气中干燥。得到2.2 g 标题化合物(理论值的84%,100%纯度,仍含有溶剂)。

[0530] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 10.70 (br. s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.65–7.60 (m, 2H), 7.59–7.49 (m, 3H), 3.16 (t, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.79–1.29 (m, 6H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.05 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0531] 实施例 71

4-[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基-3-氟苯甲酸-2-羟基-*N,N,N*-三甲基乙铵



向2.0 g (4.18 mmol)的得自实施例7的化合物中加入100 ml的1,4-二噁烷,并将该混合物短暂加热至沸腾。向该热溶液中加入 1.23 g (5.09 mmol)的50重量%的2-羟基-*N,N,N*-三甲基乙铵氢氧化物(氢氧化胆碱)的水溶液和20 ml水的混合物。冷却至室温后,将混合

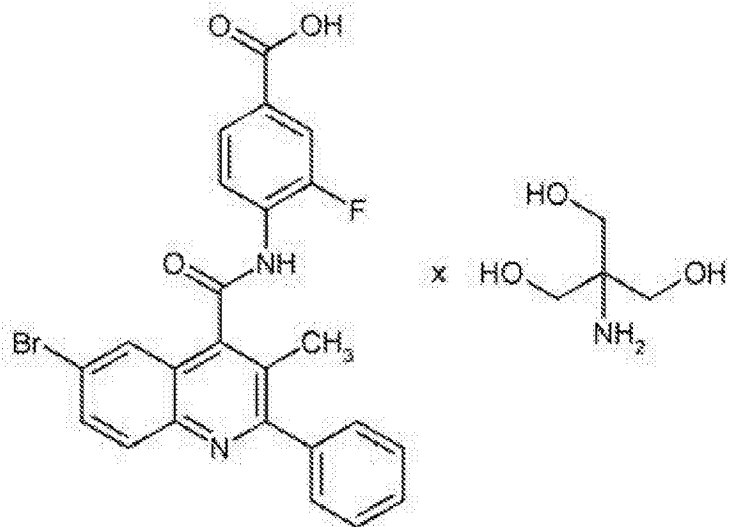
物在室温下静置在空气中,直到溶剂蒸发。得到2.5 g标题化合物(定量的, 100%纯度, 仍含有水)。

[0532] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.62 (br. s, 1H), 8.07–7.98 (m, 2H), 7.96–7.87 (m, 1H), 7.74–7.65 (m, 2H), 7.65–7.59 (m, 3H), 7.59–7.47 (m, 3H), 3.87–3.82 (m, 2H), 3.43–3.38 (m, 2H), 3.11 (s, 9H), 2.44 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.06 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0533] 实施例 72

4-{[(6-溴-3-甲基-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸-2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇盐



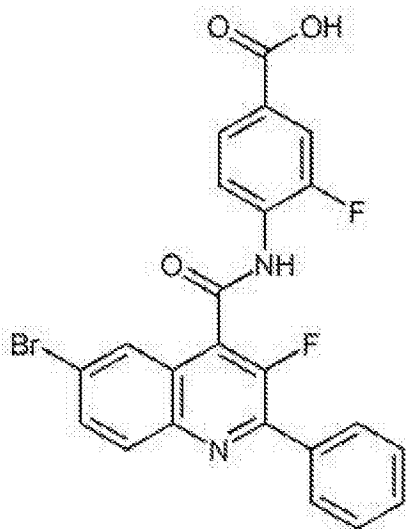
向2.0 g (4.18 mmol)的得自实施例7的化合物中加入100 ml的1,4-二噁烷,并将该混合物短暂加热至沸腾。向该热溶液中加入507 mg (4.18 mmol)的2-氨基-2-(羟基甲基)丙烷-1,3-二醇 (TRIS)在20 ml的水中的溶液。冷却至室温后,将混合物在室温下静置在空气中,直到溶剂蒸发。在倾析后,得到2.5 g标题化合物(定量的,100%纯度, 仍含有水)。

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 10.89 (br. s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97–7.90 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.66–7.60 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 3.44 (s, 6H), 2.45 (s, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.07 min, m/z = 479/481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0535] 实施例 73

4-{[(6-溴-3-氟-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



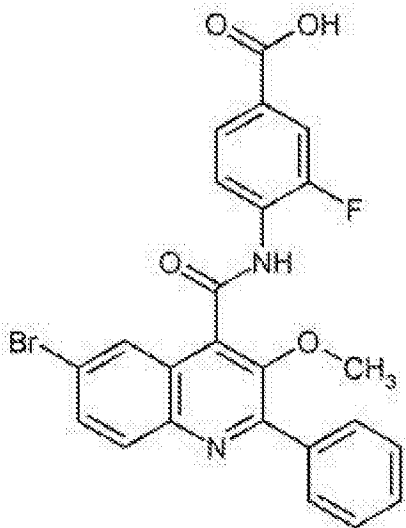
在室温下,向45 mg (0.06 mmol, 69%纯度)的得自实施例98A的化合物在1.0 ml的THF和0.2 ml的甲醇中的溶液中加入0.31 ml (0.31 mmol)的1 M 的氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1.5 h。冷却至室温后,加入0.03 ml (0.37 mmol)的三氟乙酸。随后,将该混合物借助制备型HPLC直接纯化(方法 18)。得到5 mg (理论值的16%,94%纯度)的标题化合物。

[0536] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.22 (br. s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.33 (t, 1H), 8.17–8.12 (m, 2H), 8.09–8.04 (m, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.65–7.57 (m, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.14 min, m/z = 483/485 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0537] 实施例 74

4-[[(6-溴-3-甲氧基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸



标题化合物作为记载在实施例73中的反应的另一产物获得。在根据方法 18通过制备型HPLC提纯该反应混合物时(参见实施例 73),制得另一产物级分,通过再次的制备型HPLC将其进一步纯化[柱:Kinetix C18, 5 μm , 100 x 21.2 mm; 流速:60 ml/min;检测: 210 nm; 注射体积:1.0 ml; 温度:40°C; 洗脱液:梯度95% 水/0% 乙腈/5% (乙腈/水80:20 + 2%甲酸) $\rightarrow$ 30% 水/65% 乙腈/5% (乙腈/水80:20 + 2%甲酸); 运行时间:10.8 min]。由

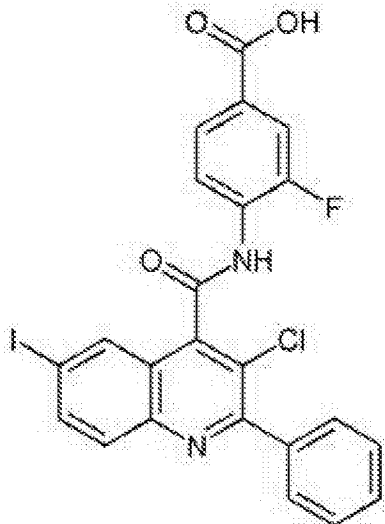
此得到9 mg (理论值的29%,100%纯度)的标题化合物。

[0538] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 11.03 (s, 1H), 8.23 (t, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02–7.98 (m, 3H), 7.91 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61–7.53 (m, 3H), 3.65 (s, 3H) .

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.08 min, m/z = 495/497 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0539] 实施例 75

4-{[(3-氯-6-碘-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



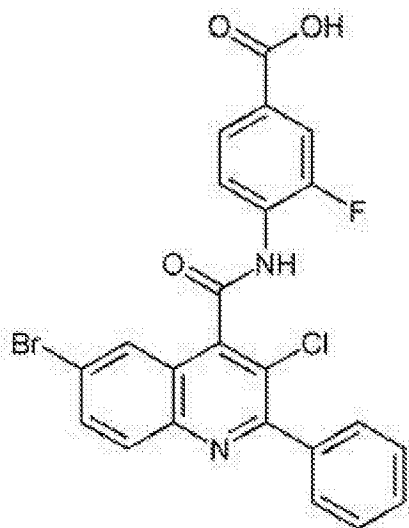
在室温下,向46 mg (0.07 mmol, 90%纯度)的得自实施例101A的化合物在2.3 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.44 ml (0.44 mmol) 1 M的氢氧化钠水溶液,并在室温下搅拌20 h。随后,用三氟乙酸将该混合物酸化至pH 3,并借助制备型HPLC纯化 (方法18)。得到32 mg (理论值的77%,98%纯度)的标题化合物。

[0540] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.31 (t, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 7.61–7.52 (m, 3H) .

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.11 min, m/z = 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0541] 实施例 76

4-{[(6-溴-3-氯-2-苯基喹啉-4-基)羰基]氨基}-3-氟苯甲酸



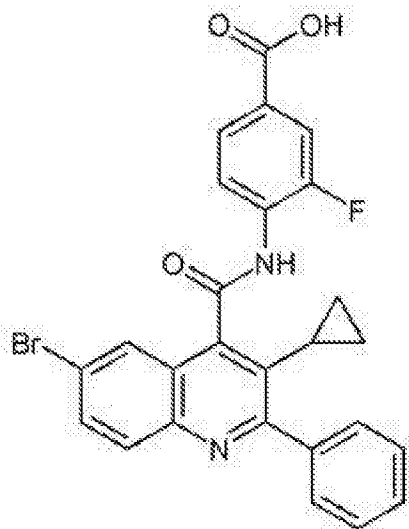
在室温下,向45 mg (0.07 mmol, 85%纯度)的得自实施例104A的化合物在2.3 ml的THF和0.5 ml的甲醇中的溶液中加入0.44 ml (0.44 mmol)的1 M 的氢氧化钠水溶液,并将该混合物在室温下搅拌20 h。随后,用三氟乙酸将该混合物酸化至pH 3,并借助制备型HPLC预纯化该混合物(方法 18)。将如此得到的产物在加热下溶于10 ml乙腈/甲醇/DMSO/甲酸混合物中,并通过再次的制备型HPLC进一步纯化[柱:Kinetix C18, 5 μ m, 100 x 21.2 mm; 流速:25 ml/min;检测: 210 nm; 注射体积:2.75 ml; 温度:35 $^{\circ}$ C; 洗脱液:梯度50%水/45% 乙腈/5%甲酸 (1%,在水中) $\rightarrow$ 20% 水/75% 乙腈/5%甲酸 (1%,在水中); 运行时间:6.0 min]。由此得到22 mg (理论值的56%,95%纯度)的标题化合物。

[0542] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.14–8.09 (m, 1H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.92–7.87 (m, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.78–7.73 (m, 2H), 7.61–7.54 (m, 3H).

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.09 min, m/z = 499/501 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0543] 实施例 77

4-[[(6-溴-3-环丙基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸



在室温下,向33 mg (0.05 mmol, 77%纯度)的得自实施例106A的化合物在1.5 ml的THF和0.3 ml的甲醇中的溶液中加入0.073 ml (0.073 mmol)的1 M 的氢氧化钠水溶液,并

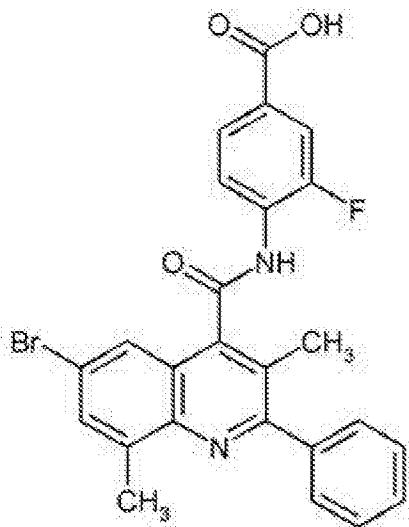
将该混合物在室温下静置2 h。随后,将该混合物在60℃下搅拌5 h,然后再次在室温下静置2天。添加另外0.15 ml (0.15 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液后,将混合物再次在60℃下搅拌一天。随后用三氟乙酸将该混合物酸化至pH 3,并借助制备型HPLC纯化该混合物(方法18)。得到19 mg (理论值的75%,100%纯度)的标题化合物。

[0544] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.24 (br. s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.57–7.46 (m, 3H), 2.46–2.30 (m, 1H), 0.68 (d, 2H), 0.33 (d, 2H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.15 min, m/z = 505/507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0545] 实施例 78

4-[[(6-溴-3,8-二甲基-2-苯基喹啉-4-基) 羰基]氨基]-3-氟苯甲酸



在室温下,向649 mg (1.02 mmol, 80%纯度)的得自实施例108A的化合物在13 ml的THF和2.6 ml的甲醇中的溶液中加入4.3 ml (4.3 mmol)的1 M 氢氧化钠水溶液,并将该混合物在回流下搅拌 1.5 h。冷却至室温后,用三氟乙酸将该混合物酸化至pH 3,然后借助制备型HPLC纯化 [柱:Kinetix C18, 5 μm , 100 x 21.2 mm; 流速:60 ml/min;检测: 210 nm; 注射体积:1.0 ml; 温度:40℃; 洗脱液:梯度50% 水/30% 乙腈/20% (乙腈/水80:20 + 2%甲酸) $\rightarrow$ 30% 水/65% 乙腈/5% (乙腈/水80:20 + 2%甲酸); 运行时间:5.7 min]。得到419 mg (理论值的83%,100%纯度)的标题化合物。

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): [ppm] = 13.25 (br. s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.86–7.83 (m, 1H), 7.81 (td, 2H), 7.70–7.64 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.45 (s, 3H)。

LC/MS (方法 1, ESIpos): R_t = 1.19 min, m/z = 493/495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0547] B. 药理学活性的评价

本发明化合物的药理学活性可以通过如本领域技术人员已知的体外和体内研究来证明。下文中的应用实施例描述了本发明化合物的生物作用,而不将本发明限于这些实施例。

[0548] 缩写和首字母缩略词:

BSA

牛血清白蛋白

CRTH2	在T辅助2型细胞上表达的化学引诱物受体同源分子
DMEM	Dulbecco氏的改良Eagle培养基
DMSO	二甲亚砜
DP	PGD2受体
EC ₅₀	半最大有效浓度
Em.	发射
EP	PGE2受体
Ex.	激发
Fa.	公司(货源)
FCS	胎牛血清
FP	PGF2 α 受体
HEPES	2-[4-(2-羟基乙基) 哌嗪-1-基] 乙磺酸
IC ₅₀	半最大抑制浓度
IP	PGI2受体
MES	2-(N-吗啉代) 乙磺酸
Pen/Strep	青霉素/链霉素
PGD2	前列腺素D2
PGE2	前列腺素E2
PGF2 α	前列腺素F2 α
PGI2	前列腺素I2
TC	组织培养
TP	血栓素A2受体
Tris	三(羟基甲基) 氨基甲烷
v/v	体积比(溶液的)
w/w	重量比(溶液的)

[0549] B-1. 抑制人FP受体活性的体外试验

方案B-1A:

为了针对FP拮抗作用来表征测试物质,使用在表达FP的CHEM1细胞(Millipore, HTS093C)中的PGF2 α 诱导的钙通量。

[0550] 将在25 μ l完全培养基[DMEM F12, 10%FCS, 1.35mM丙酮酸钠, 20mM HEPES, 4mM GlutaMAX™, 2%碳酸氢钠, 1% Pen/Strep, 1% 100x非必需氨基酸]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底)的每一孔中,并在37℃/5% CO₂下温育24小时。在测量之前,用30 μ l Fluo-8AM上样缓冲液[不含钙的Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4), 2 mM CaCl₂, 1x SmartBlock (来自CANDOR Bioscience GmbH), 4.5mM 丙磺舒(Probenecid), 5 μ M Fluo-8 AM, 0.016% Pluronic®, 0.04% 亮黑(Brilliant black)]代替培养基,并在37℃/5% CO₂下温育30分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度10mM, 稀释因子3.16),并以1:50用无钙Tyrode/2 mM CaCl₂预稀释。将10 μ l预稀释的物质溶液加入到负载有Fluo-8的细胞中,并在37℃/5% CO₂下温育10分钟。通过添加20 μ l的在无钙Tyrode/2

mM CaCl₂/0.04%亮黑中的3nM(终浓度)PGF₂ α 来激活FP受体,并且通过在荧光测量仪 (FLIPR Tetra[®], Molecular Devices) 中在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。

[0551] 下表1A中列出了对于本发明的各个工作实施例而言,得自该试验的IC₅₀值(部分为来自多个独立的单独测量的平均值):

表1A

实施例编号	FP 受体活性 IC ₅₀ [μ mol/l]	实施例编号	FP 受体活性 IC ₅₀ [μ mol/l]
1	0.166	10	0.041
2	0.148	11	0.053
3	0.170	12	0.022
4	0.880	13	0.150
5	0.903	14	0.617
6	0.079	15	0.045
7	0.020	16	0.278
8	0.795	17	0.060
9	0.065	18	0.335

实施例编号	FP 受体活性 IC ₅₀ [μmol/l]
19	0.650
20	0.530
21	0.204
22	0.290
23	0.057
24	0.124
25	0.720
26	0.086
27	0.097
28	0.017
29	0.890
30	0.006
31	0.165
32	0.245
33	0.272
34	0.093
35	0.290
36	0.078
37	0.039
38	0.265
39	0.190
40	0.560
41	0.025
42	0.033
43	0.052
44	0.033
45	0.205
46	0.140
47	0.197
48	0.102

实施例编号	FP 受体活性 IC ₅₀ [μmol/l]
49	0.120
50	0.037
51	0.091
52	0.017
53	0.031
54	0.102
55	0.049
56	0.285
57	0.437
58	0.557
59	0.203
60	0.027
61	0.131
62	0.301
63	0.246
64	0.362
65	0.105
66	0.282
67	0.239
68	0.318
69	0.104
70	0.089
71	0.090
72	0.079
74	0.220
75	0.009
76	0.017
77	0.027
78	0.154

[0552] 方案 B-1B:

为了针对FP拮抗作用来表征测试物质,使用在重组表达FP的CHO细胞中的PGF2α-诱导

的钙通量,该CHO细胞此外表达Ca²⁺传感蛋白GCaMP6。

[0553] 将在25μl完全培养基[DMEM F12,10%FCS,1.35mM丙酮酸钠,20mM HEPES,4mM GlutaMAX™,2%碳酸氢钠,1% Pen/Strep,1%100x非必需氨基酸]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner,TC板,黑色具有透明底)的每一孔中,并在37℃/5% CO₂下温育24小时。在测量之前,用30μl缓冲液[不含钙的Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4), 2 mM CaCl₂, 0.01% BSA]代替培养基,并在37℃/5% CO₂下温育30分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度10mM,稀释因子3.16),并以1:50用无钙Tyrode/2 mM CaCl₂/0.01% BSA预稀释。将10μl预稀释的物质溶液加入细胞中,并在37℃/5% CO₂下温育10分钟。通过添加20μl的在无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中的3nM(终浓度)PGF2α来激活FP受体,并且通过在荧光测量仪(FLIPR Tetra®, Molecular Devices)中在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。

[0554] 下表1B中列出了对于本发明的各个工作实施例而言,得自该试验的IC₅₀值(部分为来自多个独立的单独测量的平均值):

表1B

实施例编号	FP受体活性 IC ₅₀ [μmol/l]	实施例编号	FP受体活性 IC ₅₀ [μmol/l]
7	0.034	68	0.182
50	0.044	69	0.059
51	0.038	70	0.053
52	0.006	71	0.047
61	0.079	72	0.043
65	0.060	73	0.098
67	0.134		

[0555] B-2. 体外FP受体结合抑制试验

对于FP受体结合试验,使用在HEK293细胞中表达的人重组前列腺素FP受体,在改良的MES缓冲液中,pH6.0。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268510)。将80μg膜用1 nM [³H]-PGF2α在25℃下温育60分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在1μM氯前列醇(Cloprostenol)的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定[³H]-PGF2α的特异性结合。在10 μM的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Abramovitz等人, *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (4): 2632]。

[0556] B-3. 体外CRTH2受体结合抑制试验

对于此试验,使用在CHO-K1细胞中表达的人重组前列腺素CRTH2受体,在改良的Tris-HCl缓冲液中,pH7.4。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268030)。将4μg膜用1 nM [³H]-PGD2在25℃下温育120分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在

需要时进行调整。在1 μM PGD2的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定 $[^3\text{H}]$ -PGD2的特异性结合。在10 μM 的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Sugimoto等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305 (1): 347]。

[0557] B-4. 体外DP受体结合抑制试验

对于此试验,使用在Chem-1细胞中表达的人重组前列腺素DP受体,在改良的HEPES缓冲液中,pH7.4。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268060)。将10 μg 膜用2 nM $[^3\text{H}]$ -PGD2在25 $^{\circ}\text{C}$ 下温育120分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在1 μM PGD2的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定 $[^3\text{H}]$ -PGD2的特异性结合。在10 μM 的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Wright等人, *Br. J. Pharmacol.* 1998, 123 (7): 1317; Sharif等人, *Br. J. Pharmacol.* 2000, 131 (6): 1025]。

[0558] B-5. 体外EP1受体结合抑制试验

对于此试验,使用在HEK293细胞中表达的人重组前列腺素EP1受体,在改良的MES缓冲液中,pH6.0。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268110)。将14 μg 膜用1 nM $[^3\text{H}]$ -PGE2在25 $^{\circ}\text{C}$ 下温育60分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在10 μM PGE2的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定 $[^3\text{H}]$ -PGE2的特异性结合。在10 μM 的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Abramovitz等人, *Biochim. Biophys. Acta* 2000, 1483 (2): 285; Funk等人, *J. Biol. Chem.* 1993, 268 (35): 26767]。

[0559] B-6. 体外EP2受体结合抑制试验

对于此试验,使用在HEK293细胞中表达的人重组前列腺素EP2受体,在改良的MES/KOH缓冲液中,pH6.0。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268200)。将25 mg/ml膜用4 nM $[^3\text{H}]$ -PGE2在25 $^{\circ}\text{C}$ 下温育120分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在10 μM PGE2的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定 $[^3\text{H}]$ -PGE2的特异性结合。在10 μM 的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Bastien等人, *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 11873; Boie等人, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 340 (2-3): 227]。

[0560] B-7. 体外EP3受体结合抑制试验

对于此试验,使用在HEK293细胞中表达的人重组前列腺素EP3受体,在改良的MES缓冲液中,pH6.0。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268310)。将3 μg 膜用0.5 nM $[^3\text{H}]$ -PGE2在25 $^{\circ}\text{C}$ 下温育120分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在10 μM PGE2的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定 $[^3\text{H}]$ -PGE2的特异性结合。在10 μM 的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Schmidt等人, *Eur. J. Biochem.* 1995, 228 (1): 23]。

[0561] B-8. 体外EP4受体结合抑制试验

对于此试验,使用在Chem-1细胞中表达的人重组前列腺素EP4受体,在改良的MES缓冲液中,pH6.0。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268420)。将3 μg 膜用1 nM $[^3\text{H}]$ -PGE2在25 $^{\circ}\text{C}$ 下温育120分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在10 μM PGE2的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定

[³H]-PGE2的特异性结合。在10 μM的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Davis等人, *Br. J. Pharmacol.* 2000, 130 (8): 1919]。

[0562] B-9. 体外IP受体结合抑制试验

对于此试验,使用在HEK293细胞中表达的人重组前列腺素IP受体,在改良的HEPES缓冲液中,pH6.0。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号268600)。将15μg膜用5 nM [³H]-伊洛前列素(iloprost)在25℃下温育60分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在10 μM 伊洛前列素的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定[³H]-伊洛前列素的特异性结合。在10 μM的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Armstrong等人, *Br. J. Pharmacol.* 1989, 97 (3): 657; Boie等人, *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (16): 12173]。

[0563] B-10. 体外TP受体结合抑制试验

对于此试验,使用在HEK-293 EBNA细胞中表达的人重组前列腺素TP受体,在改良的Tris/HCl缓冲液中,pH7.4。该试验的进行是商业提供的(在Eurofins Panlabs,目录号285510)。将18.4μg膜用5 nM [³H]-SQ-29,548在25℃下温育30分钟。膜蛋白的量可以随批次而变化,并且在需要时进行调整。在1 μM SQ-29,548的存在下测定非特异性结合。将膜过滤,洗涤,然后测量,以确定[³H]-SQ-29,548的特异性结合。在10 μM的浓度下或以剂量-效应曲线的形式针对抑制活性来测试物质[文献:Saussy Jr.等人, *J. Biol. Chem.* 1986, 261: 3025; Hedberg等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988, 245: 786]。

[0564] B-11. 对DP激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对DP激动作用和拮抗作用来表征测试物质,使用了在表达DP的CHEM1细胞(Millipore, HTS091C)中的PGD2-诱导的钙通量:将在25μl完全培养基[DMEM, 4.5 g/l 葡萄糖, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml 遗传霉素(G418), 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner, TC板,黑色具有透明底)的每一孔中,并在37℃/5% CO₂下温育24小时。在测量之前,用30μl 钙-染料-上样缓冲液(FLIPR钙检测, Molecular Devices)代替培养基,并在37℃/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度10mM,稀释因子3.16),并以1:50用例如无钙Tyrode(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4)/2 mM CaCl₂预稀释。为测量DP激动作用,在荧光测量仪(FLIPR Tetra®, Molecular Devices)中,将10μl预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中,并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后,将所述细胞在37℃/5% CO₂下温育10分钟。为测量DP拮抗作用,在FLIPR Tetra®中,通过将20 μl ~76 nM (2 x EC₅₀, 终浓度) PGD2添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化DP受体,并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献:T. Matsuoka等人 (2000) *Science* 287: 2013-2017; S. Narumiya和G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30]。

[0565] B-12. 对EP1激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对EP1激动作用和拮抗作用来表征测试物质,使用了在表达EP1的CHEM1细胞(Millipore, HTS099C)中的PGE2-诱导的钙通量:将在25μl完全培养基[DMEM, 4.5 g/l 葡萄糖, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml 遗传霉素

(G418), 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底)的每一孔中, 并在37℃/5% CO₂下温育24小时。在测量之前, 用30μl 钙-染料-上样缓冲液(FLIPR钙检测, Molecular Devices)代替培养基, 并在37℃/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度10mM, 稀释因子3.16), 并以1:50用例如无钙Tyrode(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4)/2 mM CaCl₂预稀释。为测量EP1激动作用, 在荧光测量仪(FLIPR Tetra[®], Molecular Devices)中, 将10μl预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后, 将所述细胞在37℃/5% CO₂下温育10分钟。为测量EP1拮抗作用, 在FLIPR Tetra[®]中, 通过将20 μl ~6 nM (2 x EC₅₀, 终浓度) PGE₂添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化EPI受体, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献: Y. Matsuoka等人 (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 16066-16071; S. Narumiya和G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; K. Watanabe等人 (1999) *Cancer Res.* 59: 5093-5096]。

[0566] B-13. 对EP2激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对EP2激动作用和拮抗作用来表征测试物质, 使用了在表达EP2的CHEM9细胞(Millipore, HTS185C)中的PGE₂-诱导的钙通量: 将在25μl平板培养基[DMEM, 4.5 g/l 葡萄糖, 4 mM谷氨酰胺, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底)的每一孔中, 并在37℃/5% CO₂下温育24小时。在测量之前, 用30μl 钙-染料-上样缓冲液(FLIPR钙检测, Molecular Devices)代替培养基, 并在37℃/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度10mM, 稀释因子3.16), 并以1:50用例如无钙Tyrode(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4)/2 mM CaCl₂预稀释。为测量EP2激动作用, 在荧光测量仪(FLIPR Tetra[®], Molecular Devices)中, 将10μl预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后, 将所述细胞在37℃/5% CO₂下温育10分钟。为测量EP2拮抗作用, 在FLIPR Tetra[®]中, 通过将20 μl ~22nM (2 x EC₅₀, 终浓度) PGE₂添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化EP2受体, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献: C. R. Kennedy等人 (1999) *Nat. Med.* 5: 217-220; S. Narumiya和G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; N. Yang等人 (2003) *J. Clin. Invest.* 111: 727-735]。

[0567] B-14. 对EP3激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对EP3激动作用和拮抗作用来表征测试物质, 使用了在表达EP3(剪接变体6)的CHEM1细胞(Millipore, HTS092C)中的PGE₂-诱导的钙通量: 将在25μl平板培养基[DMEM, 4.5 g/l 葡萄糖, 4 mM谷氨酰胺, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底)的每一孔中, 并在37℃/5% CO₂下温育24小时。在测量之前, 用30μl 钙-染料-上样缓冲液(FLIPR钙检测, Molecular Devices)代替培养基, 并在37℃/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度

10mM, 稀释因子3.16), 并以1:50用例如无钙Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂预稀释。为测量EP3激动作用, 在荧光测量仪 (FLIPR Tetra[®], Molecular Devices) 中, 将10 μ l预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后, 将所述细胞在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育10分钟。为测量EP3拮抗作用, 在FLIPR Tetra[®]中, 通过将20 μ l ~2nM (2 x EC₅₀, 终浓度) PGE₂添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化EP3受体, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献:M. Kotani等人 (1995) *Mol. Pharmacol.* 48: 869-879; M. Kotani等人 (1997) *Genomics* 40: 425-434; T. Kunikata等人 (2005) *Nat. Immunol.* 6: 524-531; S. Narumiya和G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; F. Ushikubi等人 (1998) *Nature* 395: 281-284]。

[0568] B-15. 对EP4激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对EP4激动作用和拮抗作用来表征测试物质, 使用了在表达EP4的CHEM1细胞 (Millipore, HTS142C) 中的PGE₂-诱导的钙通量: 将在25 μ l平板培养基[DMEM, 4.5 g/l 葡萄糖, 4 mM谷氨酰胺, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板 (来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底) 的每一孔中, 并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育24小时。在测量之前, 用30 μ l钙-染料-上样缓冲液 (FLIPR钙检测, Molecular Devices) 代替培养基, 并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备 (起始浓度10mM, 稀释因子3.16), 并以1:50用例如无钙Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂预稀释。为测量EP4激动作用, 在荧光测量仪 (FLIPR Tetra[®], Molecular Devices) 中, 将10 μ l预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后, 将所述细胞在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育10分钟。为测量EP4拮抗作用, 在FLIPR Tetra[®]中, 通过将20 μ l ~26nM (2 x EC₅₀, 终浓度) PGE₂添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化EP4受体, 并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献:S. Narumiya和G. A. Fitzgerald (2001) *J. Clin. Invest.* 108: 25-30; M. Nguyen等人 (1997) *Nature* 390: 78-81; K. Yoshida等人 (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99: 4580-4585]。

[0569] B-16. 对IP激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对IP激动作用和拮抗作用来表征测试物质, 使用了在表达IP的CHEM1细胞 (Millipore, HTS131C) 中的伊洛前列素-诱导的钙通量: 将在25 μ l平板培养基[DMEM, 4.5 g/l 葡萄糖, 4 mM谷氨酰胺, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板 (来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底) 的每一孔中, 并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育24小时。在测量之前, 用30 μ l钙-染料-上样缓冲液 (FLIPR钙检测, Molecular Devices) 代替培养基, 并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备 (起始浓度10mM, 稀释因子3.16), 并以1:50用例如无钙Tyrode (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4) / 2 mM CaCl₂预稀释。为测量IP激动作用, 在荧光测量仪

(FLIPR Tetra[®], Molecular Devices) 中,将10 μ l预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中,并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后,将所述细胞在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育10分钟。为测量IP拮抗作用,在FLIPR Tetra[®]中,通过将20 μ l ~106nM (2 x EC₅₀, 终浓度) 伊洛前列素添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化IP受体,并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献:S. Narumiya等人 (1999) *Physiol. Rev.* 79: 1193-1226; T. Murata等人 (1997) *Nature* 388: 678-682; Y. Cheng等人 (2002) *Science* 296: 539-541; C. H. Xiao等人 (2001) *Circulation* 104: 2210-2215; G. A. Fitzgerald (2004) *N. Engl. J. Med.* 351: 1709-1711]。

[0570] B-17. 对TP激动作用和拮抗作用的体外试验

为了针对TP激动作用和拮抗作用来表征测试物质,使用了在表达TP的CHEM1细胞(Millipore, HTS081C)中的U46619-诱导的钙通量:将在25 μ l平板培养基[DMEM, 10% 热灭活的FCS, 1% 100x 非必需氨基酸, 10 mM HEPES, 0.25 mg/ml 遗传霉素 (G418), 100 U/ml 青霉素和链霉素]中的3000个细胞播种在384-多滴定板(来自Greiner, TC板, 黑色具有透明底)的每一孔中,并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育24小时。在测量之前,用30 μ l钙-染料-上样缓冲液(FLIPR钙检测, Molecular Devices)代替培养基,并在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育60分钟。测试物质在DMSO中以作为剂量-效应曲线的不同的浓度来准备(起始浓度10mM, 稀释因子3.16),并以1:50用例如无钙Tyrode(130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4)/2 mM CaCl₂预稀释。为测量TP激动作用,在荧光测量仪(FLIPR Tetra[®], Molecular Devices)中,将10 μ l预稀释的物质溶液加入到负载有钙-染料的细胞中,并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量。然后,将所述细胞在37 $^{\circ}$ C/5% CO₂下温育10分钟。为测量TP拮抗作用,在FLIPR Tetra[®]中,通过将20 μ l ~88nM (2 x EC₅₀, 终浓度) U46619添加到例如无钙Tyrode/2 mM CaCl₂中来活化TP受体,并且通过在Ex. 470 nm/Em. 525 nm下测量荧光120秒来确定钙通量[文献:S. Ali等人 (1993) *J. Biol. Chem.* 268: 17397-17403; K. Hanasaki等人 (1989) *Biochem. Pharmacol.* 38: 2967-2976; M. Hirata等人 (1991) *Nature* 349: 617-620]。

[0571] B-18. 博来霉素诱导的肺纤维化动物模型

博来霉素诱导的小鼠或大鼠中的肺纤维化是广泛使用的肺纤维化动物模型。博来霉素是在肿瘤学中用于治疗睾丸肿瘤、霍奇金肿瘤和非霍奇金肿瘤的糖肽类抗生素。它被肾脏消除,具有约3小时的半衰期,并且作为细胞抑制剂影响分裂周期的各个阶段[Lazo等人, *Cancer Chemother. Biol. Response Modif.* 15, 44-50 (1994)]。其抗肿瘤作用基于对DNA的氧化损伤作用[Hay等人, *Arch. Toxicol.* 65, 81-94 (1991)]。面对博来霉素,肺组织以特殊的方式受到危害,因为在这里,所谓的半胱氨酸水解酶仅以少量存在,半胱氨酸水解酶在其他组织中导致博来霉素失活。在给予博来霉素后,动物发生“急性呼吸窘迫综合征(ARDS)”,随后发展为肺纤维化。

[0572] 博来霉素的给药可以是单次或多次的气管内、吸入、静脉内或腹膜内给药。从第一次给药博来霉素的当天或治疗3-14天后开始,用测试物质治疗动物(通过管饲法,通过加入到饲料或饮水中,通过微渗泵(osmotische Minipumpe),通过皮下或腹膜内注射或通过吸入),并延续2-6周的时间。在研究结束时,进行支气管肺泡灌洗,以确定细胞含量和促

炎症和促纤维化标志物以及进行肺纤维化的组织学评价。

[0573] B-19. DQ12石英诱导的肺纤维化动物模型

DQ12石英诱导的小鼠和大鼠的肺纤维是广泛使用的肺纤维化动物模型[Shimbori等人, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]。DQ12石英是由于断裂或研磨而具有高活性的石英。在小鼠和大鼠中,气管内或吸入性施用DQ12石英导致肺泡蛋白沉积症,随后是间质性肺纤维化。动物接受单次或多次的DQ12石英的气管内或吸入滴注。从第一次滴注硅酸盐的当天或治疗3-14天后开始,用测试物质治疗动物(通过管饲法,通过加入到饲料或饮水水中,通过微渗泵,通过皮下或腹膜内注射或通过吸入),并延续3-12周的时间。在研究结束时,进行支气管肺泡灌洗,以确定细胞含量和促炎症和促纤维化标志物以及进行肺纤维化的组织学评价。

[0574] B-20. DQ12石英或FITC诱导的肺部炎症的动物模型

在小鼠和大鼠中,气管内给入DQ12石英或异硫氰酸荧光素(FITC)导致肺部中的炎症[Shimbori等人, *Exp. Lung Res.* 36, 292-301 (2010)]。在滴注DQ12石英或FITC的当天,或在持续24小时至最多7天的一天之后,用测试物质治疗动物(通过管饲法,通过加入到饲料或饮水水中,通过使用微渗泵,通过皮下或腹膜内注射或通过吸入)。在实验结束时,进行支气管肺泡灌洗,以确定细胞含量和促炎症和促纤维化标志物。

[0575] C. 药物组合物的实施例

本发明的化合物可以以下列方式转化成药物制品:

片剂:

组成:

100 mg根据本发明的化合物,50 mg乳糖(一水合物),50 mg玉米淀粉(天然的),10 mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(得自BASF,Ludwigshafen,德国),和2 mg硬脂酸镁。

[0576] 片剂重量212毫克,直径8毫米,曲率半径12毫米。

[0577] 生产:

使用5%的PVPs在水中的溶液(m/m),将根据本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物造粒。干燥后将该颗粒与硬脂酸镁混合5分钟。用常规压片机压制该混合物(关于片剂的形式,参见上面)。用于压制的标准值使用15 kN的压力。

[0578] 可口服的混悬剂:

组成:

1000 mg根据本发明的化合物,1000 mg乙醇(96%),400 mg Rhodigel®(黄原胶,得自FMC,Pennsylvania,USA),和99 g水。

[0579] 10 ml口服混悬液相当于100 mg根据本发明的化合物的单次剂量。

[0580] 生产:

将Rhodigel悬浮于乙醇中,将根据本发明的化合物加入所述悬浮液中。在搅拌下,加入水。将所述混合物搅拌约6 h,直到Rhodigel溶胀结束。

[0581] 可口服的溶液:

组成:

500 mg根据本发明的化合物,2.5 g聚山梨酯和97 g聚乙二醇400。20 g口服液相当于100 mg根据本发明的化合物的单次剂量。

[0582] 生产:

在搅拌下,将根据本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨酯的混合物中。搅拌过程持续至根据本发明的化合物已经完全溶解。

[0583] i.v.溶液:

以低于在生理上耐受的溶剂(例如等渗盐水、5% 葡萄糖溶液和/或30% PEG 400溶液)中的饱和溶解度的浓度,溶解根据本发明的化合物。将所述溶液无菌过滤,并填充于无菌的且无热原的注射容器中。