



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I744264 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：105140365

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 12 月 07 日

(51)Int. Cl.：

C07D215/36 (2006.01)**C07D401/10 (2006.01)****C07D401/12 (2006.01)****A61K31/47 (2006.01)****A61K31/4709(2006.01)****A61P19/06 (2006.01)**

(30)優先權：2015/12/07

中國大陸

201510896887.1

(71)申請人：中國商海創藥業股份有限公司 (中國大陸) HINOVA PHARMACEUTICALS INC.

(CN)

中國大陸

(72)發明人：樊磊 (CN)；杜武 (CN)；李 興海 (US)；陳 元偉 (US)；胥珂馨 (CN)；陳鏗

(CN)；張少華 (CN)；羅潼川 (CN)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

CN 103068801A

WO 2014/18355A1

Jiri Srog et al., "Bio-organometallic Organosulfur Chemistry.

Transition Metal-Catalyzed Cross-Coupling Using Coenzyme M or

Thioglycolic Acid as the Leaving Group", J. Am. Chem. Soc. 1999,

121, 9449-9450

NAKAZAWA,T et al., "An Efficient Synthesis of Naphthyl Alkyl and

Aryl Sulfides by the Reaction of Naphthols with Alkane and

Arenethiols", Synthesis, 1989(12):955-957

Alexander R. Surrey, "Basic Esters and Amides of 4-

Quinolylmercaptoacetic Acid Derivatives", J. Am. Chem. Soc. 1948,

70, 6, 2190-2193

Jocelyne Levillain et al., "New and Facile Synthesis of Mono- and

Bifunctional N-Substituted 4-Alkylidenequinolines by an

Eschenmoser Approach", Synthesis 1995; 1995(1): 56-62

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：8 項 圖式數：0 共 55 頁

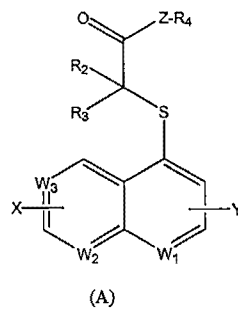
(54)名稱

喹啉類化合物及其製備方法和作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途

(57)摘要

本發明提供一種喹啉類化合物及其製備方法和作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途。本發明提供的各種化合物及其鹽類、水合物或溶劑合物，是一種選擇性尿酸再吸收抑制劑，可以通過促進尿酸從體內排泄並減少血清尿酸來治療高尿酸血症和痛風，具有在動物體內和人體內具有降低尿酸的效果。

特徵化學式：



I744264

發明摘要

※ 申請案號：105140365

※ 申請日：105/12/07

※IPC 分類：

C07D 215/36 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 19/06 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

喹啉類化合物及其製備方法和作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途

【中文】

本發明提供一種喹啉類化合物及其製備方法和作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途。本發明提供的各種化合物及其鹽類、水合物或溶劑合物，是一種選擇性尿酸再吸收抑制劑，可以通過促進尿酸從體內排泄並減少血清尿酸來治療高尿酸血症和痛風，具有在動物體內和人體內具有降低尿酸的效果。

【英文】

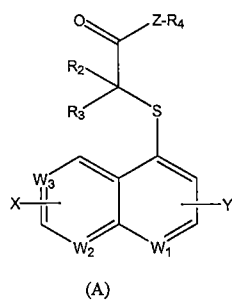
無。

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 (中文/英文)

喹啉類化合物及其製備方法和作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途

【技術領域】

【0001】本發明涉及喹啉類化合物及其製備方法和作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途。

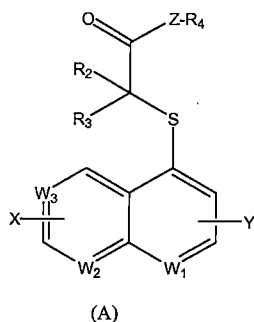
【先前技術】

【0002】尿酸鹽轉運體 (URAT1) 抑制劑類藥物以用於治療高尿酸血症、痛風等疾病。

【發明內容】

【0003】本發明提供了一類喹啉類化合物，以及它們作為尿酸鹽轉運體抑制劑類藥物的用途。

【0004】本發明提供了式 (A) 所示的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，



其中：

Z 選自 O，S 或 -NH-；

W_1 選自 N 或 CR^a ； W_2 選自 N 或 CR^b ； W_3 選自 N 或 CR^c ；

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝

基、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_mR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $NR^eC(O)R^f$ ，其中所述的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基分別獨立地任選進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、硝基、氧代基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_mR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $NR^eC(O)R^f$ 的取代基所取代；

R^d 選自氫、鹵素、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基分別獨立地任選進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、氧代基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羧基、羧酸酯基、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $NR^eC(O)R^f$ 的取代基所取代；

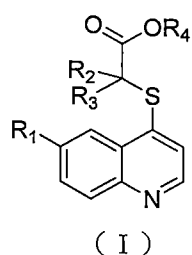
R^e 、 R^f 分別獨立選自氫、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中所述的烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基分別獨立地任選進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、硝基、羥基、氧代基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、羧基、羧酸酯基的取代基所取代；且 m 為 0、1 或 2；

X 、 Y 分別獨立地選自氫、鹵素、氰基、硝基、烷基、烷基、鹵代烷基或羥烷基；

當 Z 選自 O 或 S 時， R_4 選自氫或烷基或環烷基；當 Z 選自 $-NH-$ 時， R_4 選自氫、芳基或雜芳基，優選吡啶基。

【0005】 進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或

其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，所述化合物具有如式 (I) 所示的結構：



其中， R_1 選自氫、鹵素、三氟甲基、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_mR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $NR^eC(O)R^f$ ，其中所述的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基分別獨立地任選進一步被一個或多個選自鹵素、氰基、硝基、氧代基、烷基、鹵代烷基、羥烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-OR^d$ 、 $-S(O)_mR^d$ 、 $-C(O)R^d$ 、 $C(O)OR^d$ 、 $-C(O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eR^f$ 或 $NR^eC(O)R^f$ 的取代基所取代；

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 m 均具有式 (A) 所述的含義。

【0006】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中：

R_1 選自鹵素、取代或未被取代的烷基、三氟甲基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的雜芳基、取代或未被取代的環烷基；

R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素、取代或未被取代的烷基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的雜芳基、取代或未被取代的環烷基；

R_4 選自氫或 $C_1 \sim C_6$ 的烷基或 $C_3 \sim C_6$ 的環烷基。

【0007】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中，當 Z 選自 O 時，R₄ 選自氫。

【0008】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中，R₁ 選自鹵素、三氟甲基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、取代或未被取代的呋喃基，取代或未被取代的噻吩基，取代或未被取代的噁唑基，取代或未被取代的噻唑基，取代或未被取代的噁二唑基，取代或未被取代的噻二唑基或 C₃~C₆ 的環烷基。

【0009】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中，R₁ 選自 F、Br、Cl、三氟甲基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或環丙基，其中所述的苯基任選進一步被一個或多個選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代。

【0010】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中，R₂、R₃ 分別獨立地選自氫、鹵素或 C₁~C₆ 的烷基。

【0011】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中，

R₂ 選自氫且 R₃ 選自甲基；

或，R₂ 選自氫且 R₃ 選自乙基；

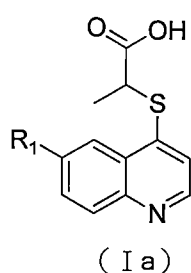
或， R_2 選自氫且 R_3 選自異丙基；

或， R_2 和 R_3 均選自甲基；

或， R_2 和 R_3 均選自乙基；

或， R_2 和 R_3 均選自正丙基。

【0012】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，所述化合物具有如式 (Ia) 所示的結構：



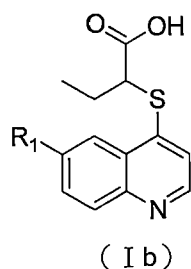
其中， R_1 具有申請專利範圍第 2 項中所述的含義。

【0013】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自鹵素、三氟甲基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、取代或未被取代的呋喃基，取代或未被取代的噻吩基，取代或未被取代的噁唑基，取代或未被取代的噻唑基，取代或未被取代的噁二唑基，取代或未被取代的噻二唑基或 $C_3 \sim C_6$ 的環烷基。

【0014】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自 F、Br、Cl、三氟甲基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或環丙基，其中所述的苯基任選進一步被一個或多

個選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代。

【0015】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽，所述化合物具有如式 (Ib) 所示的結構：

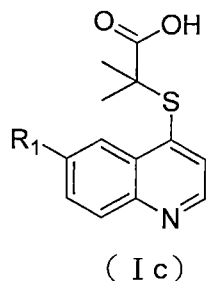


其中， R_1 具有申請專利範圍第 2 項中所述的含義。

【0016】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自鹵素、三氟甲基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、取代或未被取代的呋喃基，取代或未被取代的噻吩基，取代或未被取代的噁唑基，取代或未被取代的噻唑基，取代或未被取代的噁二唑基，取代或未被取代的噻二唑基或 $C_3 \sim C_6$ 的環烷基。

【0017】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自 F、Br、Cl、三氟甲基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或環丙基，其中所述的苯基任選進一步被一個或多個選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代。

【0018】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，所述化合物具有如式（Ic）所示的結構：



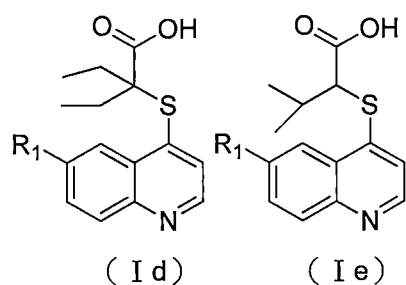
其中， R_1 具有申請專利範圍第 2 項中所述的含義。

【0019】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自鹵素、三氟甲基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、取代或未被取代的呋喃基，取代或未被取代的噻吩基，取代或未被取代的噁唑基，取代或未被取代的噻唑基，取代或未被取代的噁二唑基，取代或未被取代的噻二唑基或 $C_3 \sim C_6$ 的環烷基。

【0020】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自 F、Br、Cl、三氟甲基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或環丙基，其中所述的苯基任選進一步被一個或多個選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代。

【0021】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，所述化

合物具有如式 (Id) 或 (Ie) 所示的結構：



其中， R_1 具有申請專利範圍第 2 項中所述的含義。

【0022】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自鹵素、三氟甲基、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、取代或未被取代的呋喃基，取代或未被取代的噻吩基，取代或未被取代的噁唑基，取代或未被取代的噻唑基，取代或未被取代的噁二唑基，取代或未被取代的噻二唑基或 $C_3 \sim C_6$ 的環烷基。

【0023】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自 F、Br、Cl、三氟甲基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或環丙基，其中所述的苯基任選進一步被一個或多個選自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代。

【0024】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自環丙基； R_2 和 R_3 均具有式 (A) 中所述的含義。

【0025】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或

其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素或 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

【0026】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自吡啶基； R_2 和 R_3 均具有式 (A) 中所述的含義。

【0027】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素或 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

【0028】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自被一個或兩個甲氧基取代的苯基； R_2 和 R_3 均具有式 (A) 中所述的含義。

【0029】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素或 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

【0030】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自 Br； R_2 和 R_3 均具有式 (A) 中所述的含義。

【0031】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素或 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

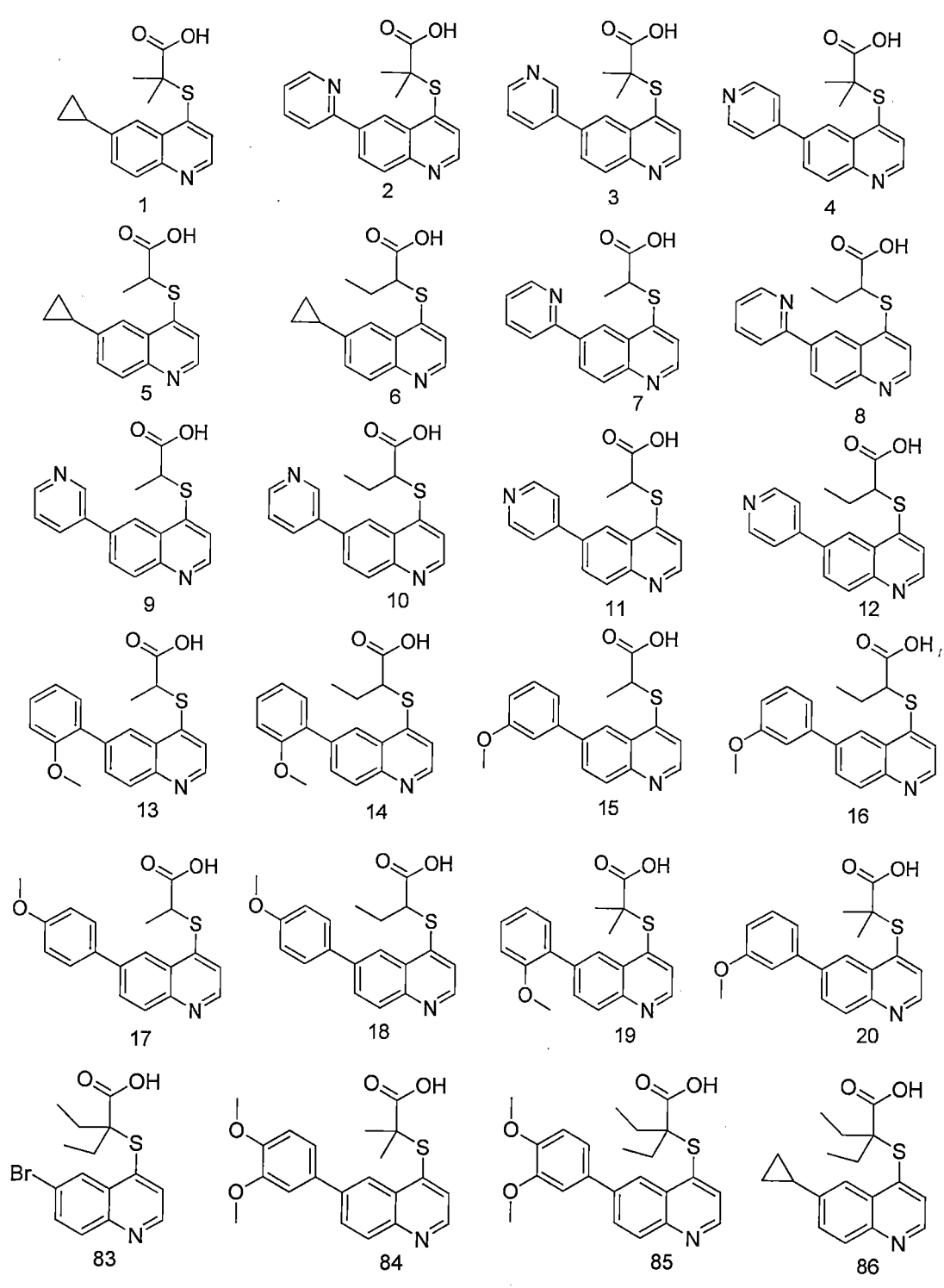
【0032】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自氟苯基； R_2 和 R_3 均具有式 (A) 中所述的含義。

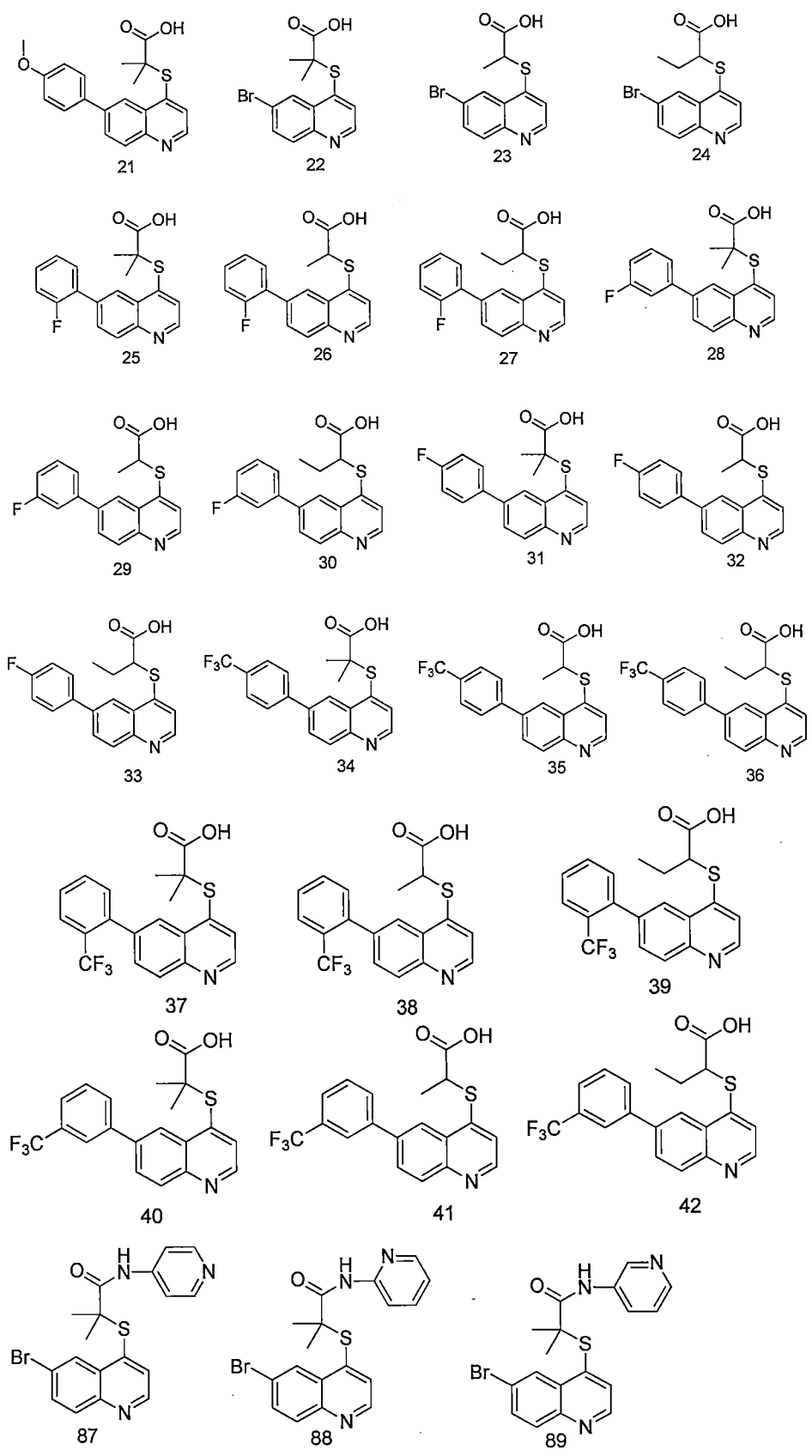
【0033】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素或 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

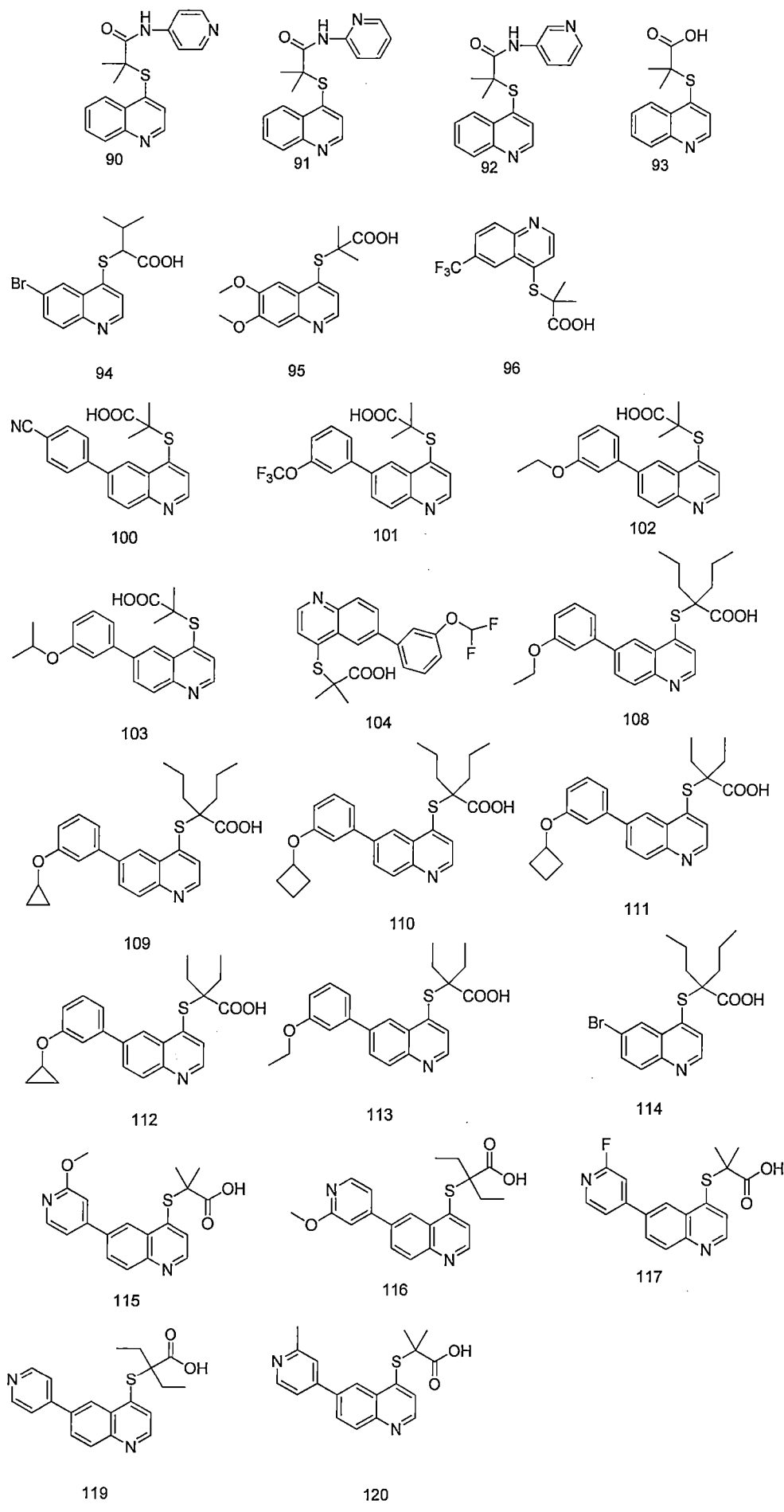
【0034】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_1 選自三氟甲基苯基； R_2 和 R_3 均具有式 (A) 中所述的含義。

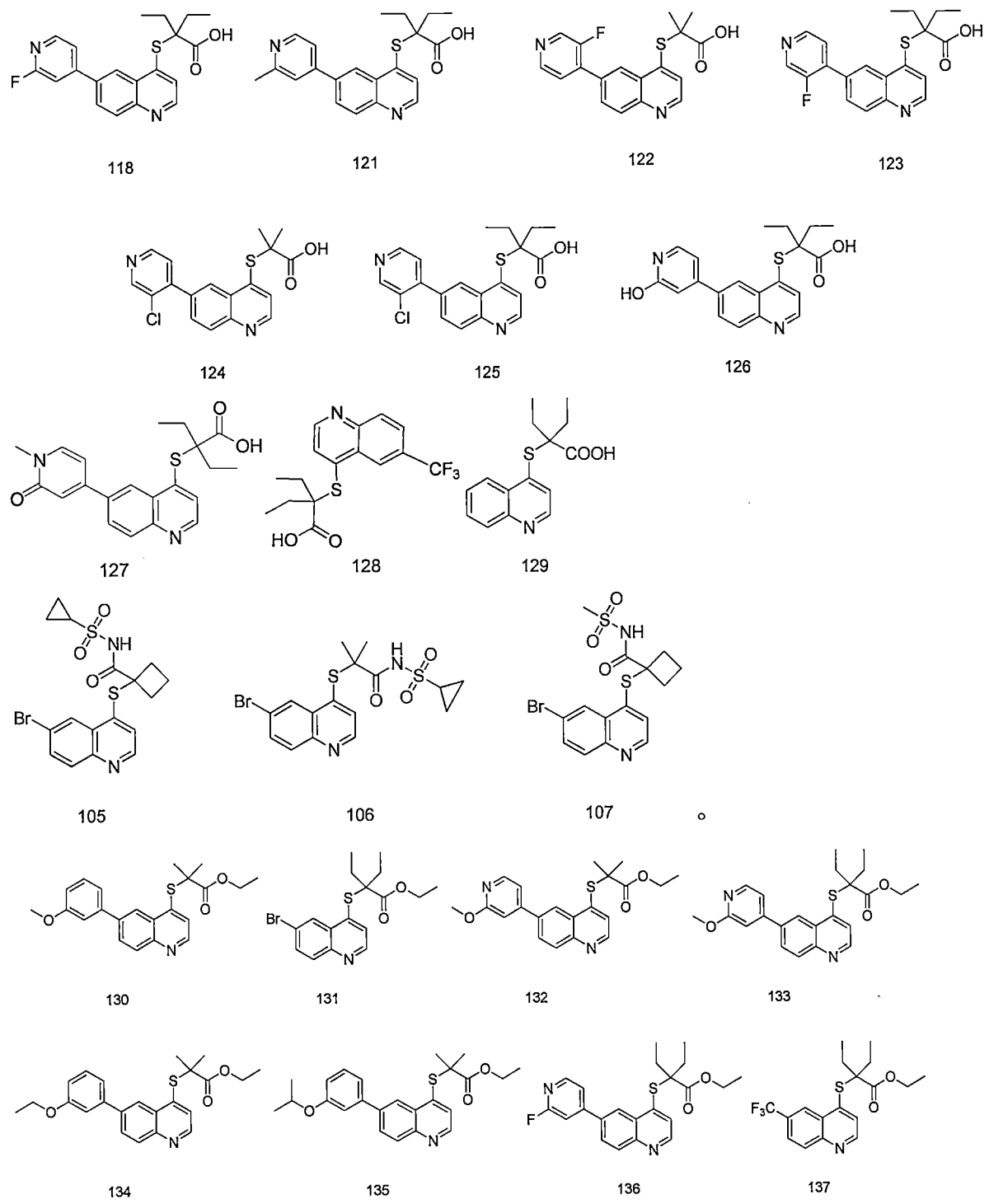
【0035】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，其中， R_2 、 R_3 分別獨立地選自氫、鹵素或 $C_1\sim C_6$ 的烷基。

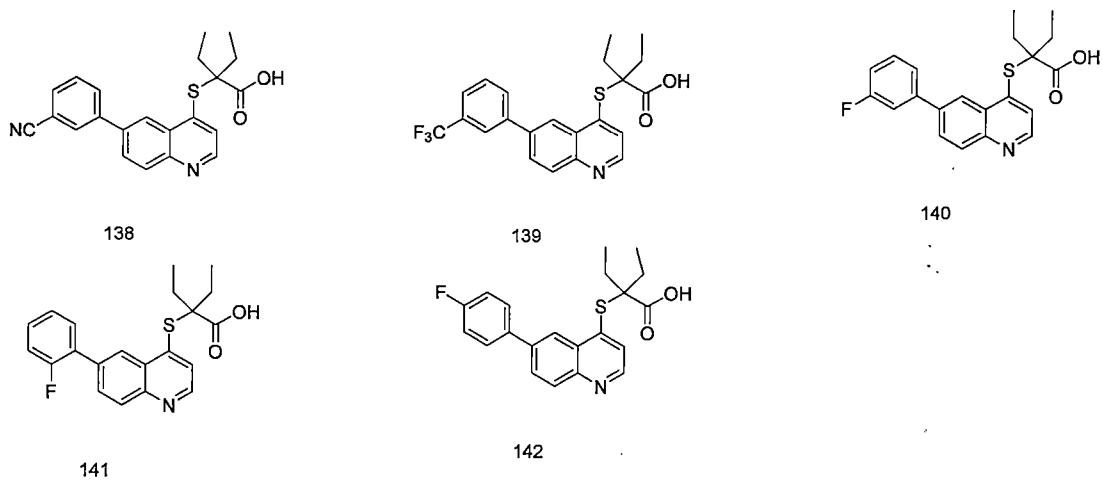
【0036】進一步地，所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，所述化合物為如下化合物之一：



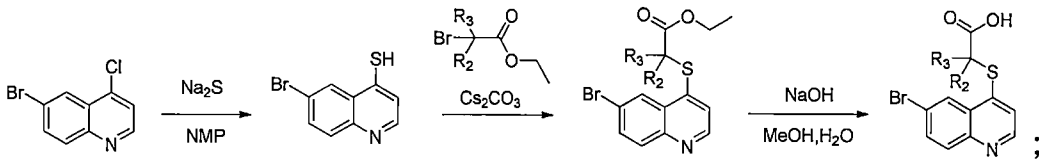




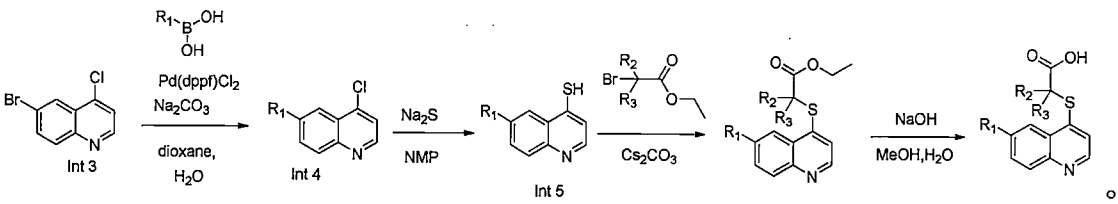




【0037】 本發明還提供了所述化合物的製備方法，包括按照下述路線進行的步驟：



或者，包括按照下述路線進行的步驟：



【0038】 本發明還提供了所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物在製備 URAT1 抑制劑類藥物中的用途。

【0039】 進一步地，所述是藥物是預防和/或治療痛風、復發性痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠心病、萊-蔡二氏綜合症、凱-賽二氏綜合症、腎病、腎結石、腎衰竭、關節炎症、關節炎、尿石症、鉛中毒、甲狀腺功能亢進、銀屑病、結節病或次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶缺乏症的藥物，優選預防和/或治療痛風或高尿酸血症

的藥物。

【0040】本發明還提供了一種藥物組合物，它是以權利要所述的化合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物為活性成分，加上藥學上可接受的輔料製備而成的製劑。

【0041】本發明還提供了所述的藥物組合物在製備 URAT1 抑制劑類藥物中的用途。

【0042】進一步地，所述藥物是預防和/或治療痛風、復發性痛風發作、痛風性關節炎、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、冠心病、萊-蔡二氏綜合症、凱-賽二氏綜合症、腎病、腎結石、腎衰竭、關節炎症、關節炎、尿石症、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、銀屑病、結節病或次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶缺乏症的藥物，優選預防和/或治療痛風或高尿酸血症的藥物。

【0043】本發明提供的各種化合物及其鹽類、水合物、或其光學異構體、或其溶劑合物、或其藥學上可接受的鹽、或其前體藥物，是一種選擇性尿酸再吸收抑制劑，可以通過促進尿酸從體內排泄並減少血清尿酸來治療高尿酸血症和痛風，具有在動物體內和人體內具有降低尿酸的效果。

【0044】此外，對於本發明的化合物而言，其同位素取代物，如氘代、氚代、 ^{14}C 代以及 ^{15}N 代也具有相同的活性和用途。例如，同位素取代物可以將氫置換為氘和/或氚。同樣的，天然豐度的 ^{12}C 可被 ^{13}C 或 ^{14}C 置換、天然豐度的 ^{14}N 可被 ^{15}N 置換，天然豐度的 ^{16}O 被 ^{17}O 或 ^{18}O 置換等或任何組合。

【0045】本發明中，所述 $C_1 \sim C_6$ 的烷基是指 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 的烷基，即具有 1~6 個碳原子的直鏈或支鏈的烷基，例如甲基、乙基、丙基、丁基，戊基，己基，異丙基、異丁基、叔丁基、仲丁基，叔丁基甲基，等等。

【0046】本發明中，所述 $C_3 \sim C_6$ 的環烷基是指 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 的環烷基，即具有 3~6 個碳原子的環烷基，例如環丙基、環丁基，環戊基，環己基，環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基等等。

【0047】本發明中，“藥學上可接受的”是指某載體、運載物、稀釋劑、輔料，和/或所形成的鹽通常在化學上或物理上與構成某藥物劑型的其它成分相相容，並在生理上與受體相相容。

【0048】本發明中，“鹽”是將化合物或其立體異構體，與無機和/或有機酸和鹼形成的酸式和/或鹼式鹽，也包括兩性離子鹽（內鹽），還包括季銨鹽，例如烷基銨鹽。這些鹽可以是在化合物的最後分離和純化中直接得到。也可以是通過將化合物，或其立體異構體，與一定數量的酸或鹼適當（例如等當量）進行混合而得到。這些鹽可能在溶液中形成沉澱而以過濾方法收集，或在溶劑蒸發後回收而得到，或在水介質中反應後冷凍乾燥制得。本發明中所述鹽可以是化合物的鹽酸鹽、硫酸鹽、枸橼酸鹽、苯磺酸鹽、氫溴酸鹽、氫氟酸鹽、磷酸鹽、乙酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、草酸鹽、蘋果酸鹽、琥珀酸鹽、富馬酸鹽、馬來酸鹽、酒石酸鹽或三氟乙酸鹽，也可以是化合物的鹼金屬離子鹽如鈉鹽，鉀鹽。

【0049】顯然，根據本發明的上述內容，按照本領域的普通技術知識和慣用手段，在不脫離本發明上述基本技術思想前提下，還可以做出其它多種形式的修改、替換或變更。

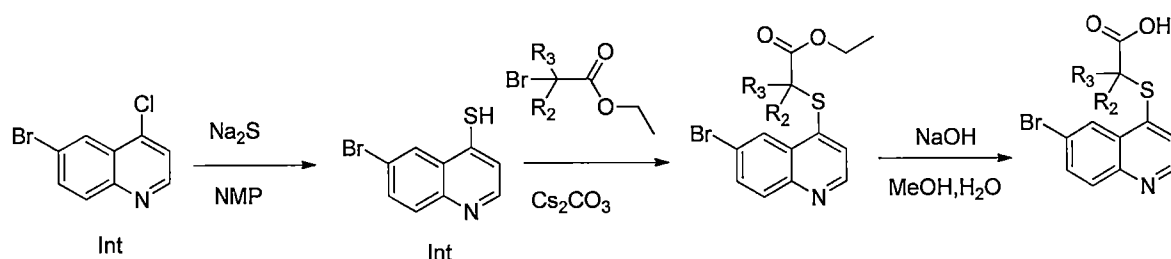
【0050】以下通過實施例形式的具體實施方式，對本發明的上述內容再作進一步的詳細說明。但不應將此理解為本發明上述主題的範圍僅限於以下的實例。凡基於本發明上述內容所實現的技術均屬於本發明的範圍。

【圖式簡單說明】

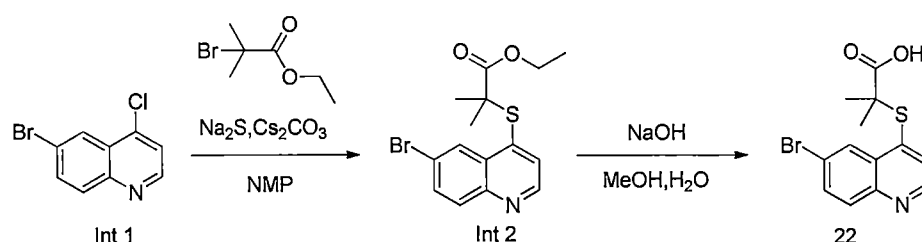
無。

【實施方式】

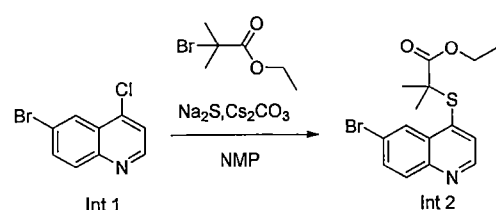
【0051】反應通式如下：



【0052】實施例 1

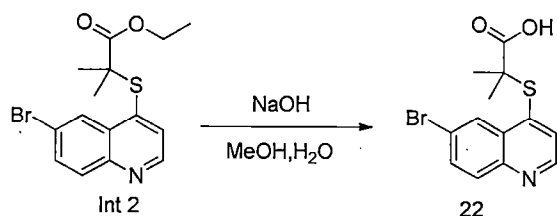


【0053】2-(6-溴喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸乙酯（中間體 2）的合成



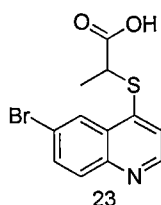
【0054】向 100mL 的反應瓶中加入 6-溴-4-氯喹啉 (2.42g, 10mmol), 硫化鈉 (1.17g, 15mmol), N-甲基吡咯烷酮 (30mL), 加熱到 120℃ 攪拌反應 2 個小時, 然後向反應瓶中加入碳酸鉀 (6.52g, 20mmol) 和 2-溴異丁酸乙酯 (2.15g, 11mmol), 繼續在 100℃ 反應 2 個小時, 反應完畢後, 加入水 (150mL), 用乙酸乙酯萃取三次 (3×100mL), 有機層合併, 飽和食鹽水洗, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 旋蒸後過柱得中間體 2 (2.1g), 收率 60%。MS: 354, 356 ($M+H^+$)。

【0055】2-(6-溴喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸 (22) 的合成

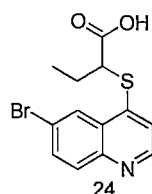


【0056】向 100 mL 的反應瓶中加入中間體 2 (354mg, 1 mmol), 甲醇 (5mL), 水 (5mL), 室溫反應 16 個小時。反應完畢後, 在冰水浴條件下, 用 2N 鹽酸中和至 PH 為 5 左右, 然後過濾, 濾餅用 10mL 水洗, 濾餅烘乾得化合物 22 (228mg), 收率 70%。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 13.09 (*s*, 1H), 8.89 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.51 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.96 (*m*, 2H), 7.64 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.55 (*s*, 6H). 質譜: 326.1, 328.1 ($M+H^+$)。

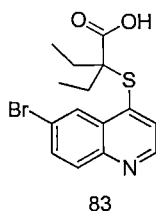
【0057】目標產物 23, 24, 83, 93, 94, 95, 96, 114, 128, 129 用同樣的方法, 用與之相對應的試劑合成。



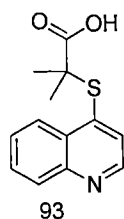
【0058】產物 23 (2-(6-溴喹啉-4-硫)-丙酸) : 312.0 , 314.0 (M+H⁺) 。



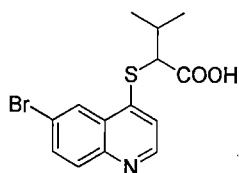
【0059】產物 24(2-(6-溴喹啉-4-硫)-丁酸): ¹H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.22 (*s*, 1H), 8.81 (*d*, J=4.8 Hz, 1H), 8.28 (*d*, J=1.2 Hz, 1H), 7.99-7.94 (*m*, 2H), 7.65 (*d*, J=4.8 Hz, 1H), 4.29 (*t*, J=7.2 Hz, 1H), 2.01-1.90 (*m*, 2H), 1.06 (*t*, J=7.2 Hz, 3H) ; 質譜 : 325.9, 327.9 (M+H⁺) 。



【0060】產物 83 (2-(6-溴喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): ¹H NMR (DMSO, 400MHz) : δ (ppm) 13.09 (*s*, 1H), 8.87(*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.56 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 7.96 (*m*, 2H), 7.61 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 1.84-1.77 (*m*, 4H), 0.92 (*t*, 6H). 質譜 : 354.0, 356.0 (M+H⁺) 。

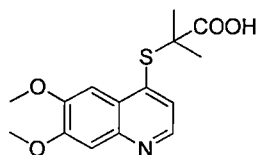


【0061】產物 93 (2-(喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸) : ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) : δ (ppm) 8.60 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.35 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.07 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.65 (*m*, 2H), 7.51 (*t*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.81 (*t*, 6H). 質譜 : 324.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。



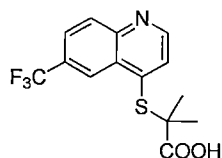
94

【0062】產物 94 (2-(6-溴喹啉-4-硫)-3-甲基丁酸) : ^1H NMR (DMSO , 400MHz) : δ (ppm) 13.10 (*s*, 1H), 8.79 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.29 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.96 (*m*, 2H), 7.61 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.13 (*d*, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.27-2.24 (*m*, 1H), 1.14-1.10 (*t*, 6H). 質譜 : 340.0, 342.0 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。



95

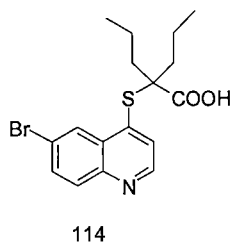
【0063】產物 95 (2-(6,7-二甲氧基喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸) : ^1H NMR (DMSO , 400MHz) : δ (ppm) 8.62 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.67 (*s*, 1H), 7.45 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (1H, *s*), 3.94 (6H, *s*), 1.51 (6H, *s*) ; 質譜 : 308.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) 。



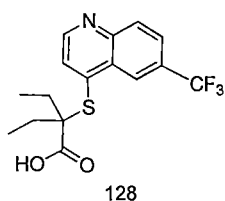
96

【0064】產物 96 (2-(6-三氟甲基喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸) : ^1H NMR (DMSO , 400MHz) : δ (ppm) 13.10 (*s*, 1H), 8.96 (*d*, $J =$

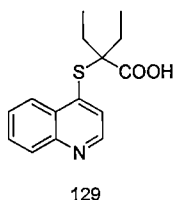
8.0 Hz, 1H), 8.28 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.05 (*m*, 2H), 7.40 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.5 (*s*, 6H); 質譜: 316.0 ($M+H^+$)。



【0065】產物 114 (2-(6-溴喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm): 8.84 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.94 (*m*, 2H), 7.61 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.78-1.65 (*m*, 4H), 1.46-1.29 (*m*, 4H), 0.89-0.82 (*m*, 6H); 質譜: 381.9, 383.9 ($M+H^+$)。

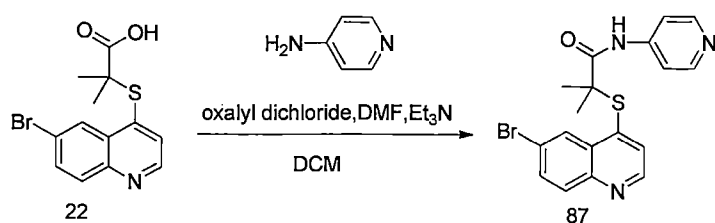


【0066】產物 128 (2-(6-三氟甲基-喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm): 13.01 (*s*, 1H), 8.81 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.47 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.94 (*m*, 2H), 7.59 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.77-1.62 (*m*, 4H), 1.45-1.27 (*m*, 4H), 0.87-0.80 (*m*, 6H); 質譜: 344.1 ($M+H^+$)。



【0067】產物 129 (2-喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): 質譜: 276.1 ($M+H^+$)。

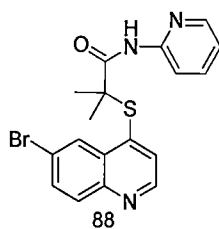
【0068】實施例 2



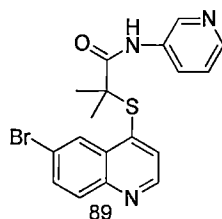
【0069】（產物 87）的合成

【0070】 向 100mL 的反應瓶中加入中間體 2 (325mg, 1mmol)，二氯甲烷(10mL)，DMF (20mg)，然後加入草醯氯(1g，8mmol)加熱到 40 度反應 1 個小時，濃縮至幹，然後用加入二氯甲烷(10mL)，加入三乙胺(500mg, 5mmol)，最後加入 4-氨基吡啶(190mg, 2mmol)，加熱到 40 度反應 1 個小時。反應完畢後，加入水(50mL)，用乙酸乙酯萃取三次(3×50ml)，有機層合併，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋蒸後過柱得化合物 87 (160mg) 收率 40%。MS: 401.0, 403.0 (M+H⁺)。

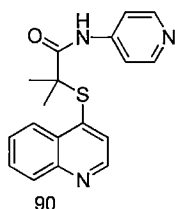
【0071】 目標產物 88，89，90，91，92 用同樣的方法，用與之相對應的試劑合成。



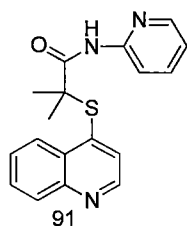
【0072】 產物 88 (2-(6-溴喹啉-4-硫)-2-甲基丙醯-(2-氨基吡啶))：質譜：401.0, 403.0 (M+H⁺)。



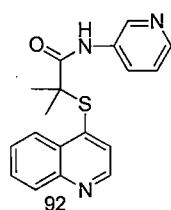
【0073】 產物 89 (2-(6-溴喹啉-4-硫)-2-甲基丙醯-(3-氨基吡啶))：質譜：401.0, 403.0 (M+H⁺)。



【0074】產物 90 (2-(喹啉-4-硫)-2-甲基丙醯-(4-氨基吡啶))：質譜：324.1 ($M+H^+$)。

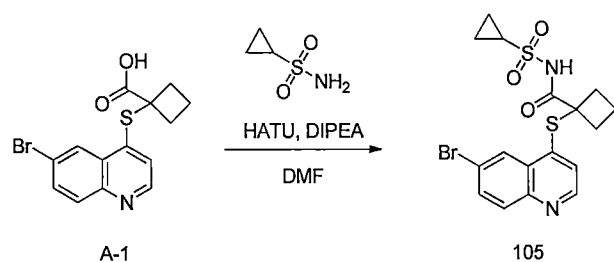


【0075】產物 91 (2-(喹啉-4-硫)-2-甲基丙醯-(2-氨基吡啶))：質譜：324.1 ($M+H^+$)。



【0076】產物 92 (2-(喹啉-4-硫)-2-甲基丙醯-(3-氨基吡啶))：質譜：324.1 ($M+H^+$)。

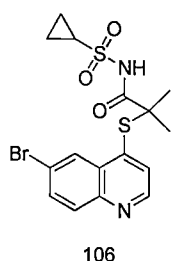
【0077】實施例 3



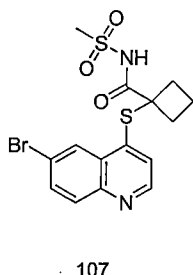
【0078】向 50mL 的反應瓶中加入中間體 A-1 (112mg, 0.33mmol)，環丙基磺醯胺 (52mg, 0.43mmol)，HATU (163mg, 0.43mmol)，DIPEA (129mg, 1mmol)，DMF (3mL)，反應液在室溫下攪拌 16 個小時。反應完畢後，加入 20mL 水，然後用 EA 萃取 (15mL×3)，乾燥，旋幹後的粗品用 prep-HPLC

純化，乾燥得到化合物 105(50mg)，收率 34%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70(d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.23(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.01(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 6.95(d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.18-3.10(m, 2H), 2.83-2.73(m, 2H), 2.42(dd, J = 11.2 Hz, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.18-1.12(m, 2H), 0.91-0.84(m, 2H). 質譜：440.8, 442.8 (M+H⁺)。

【0079】化合物 106，107 採用相應的原料和與 105 相同的製備方式制得。

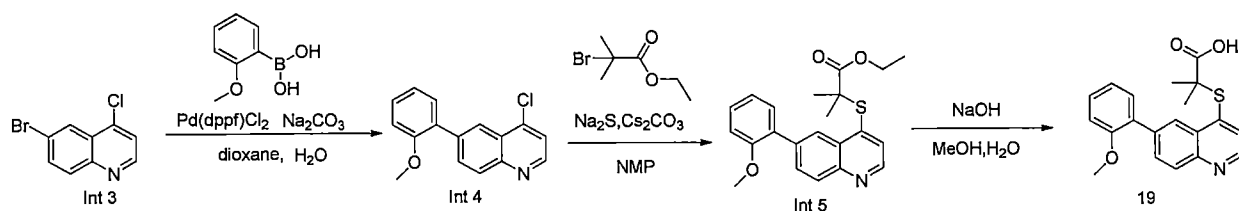


【0080】產物 106 2-(6-溴喹啉-4-硫)-N-(環丙基磺醯基)-2-甲基丙醯胺：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.41(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02(d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.33(d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.98-2.90(m, 2H), 1.73(s, 6H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.38-1.31 (m, 2H); 質譜：428.8, 430.8 (M+H⁺)。

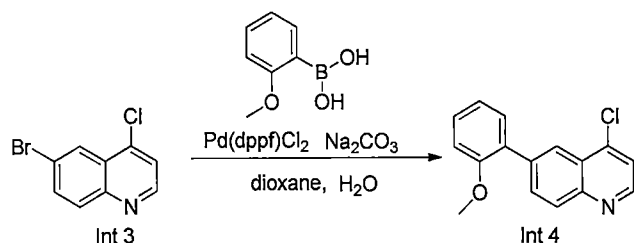


【0081】產物 107 1-(6-溴喹啉-4-硫)-N-(甲基磺醯基)環丁基甲醯胺：質譜：414.8, 416.8 (M+H⁺)。

【0082】實施例 4

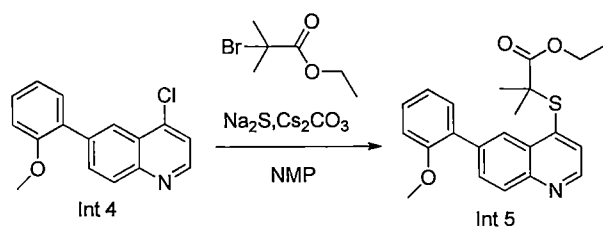


【0083】（中間體 4）的合成



【0084】向 50mL 的反應瓶中加入中間體 3 (241mg, 1mmol)，2-甲氧基苯硼酸 (152mg, 1mmol)，碳酸鈉 (212mg, 2mmol)，雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈀 (37mg, 0.05mmol)，二氧六環 (6mL)，水 (3mL)，然後氮氣置換，在氮氣保護條件下加熱到 110℃ 反應 2 個小時，反應完畢後，加入水 (50mL)，用乙酸乙酯萃取三次 (3×50ml)，有機層合併，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋蒸後過柱得中間體 4 (190mg)，收率 50%。質譜：270.0, 272.0 (M+H⁺)。

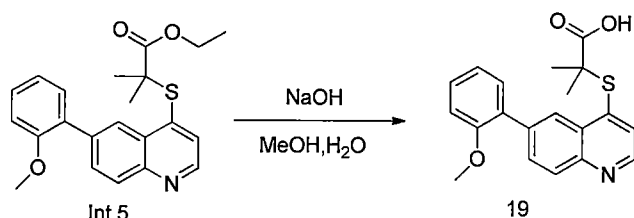
【0085】（中間體 5）的合成



【0086】向 100mL 的反應瓶中加入中間體 4 (2.69g, 10 mmol)，硫化鈉 (1.17 g, 15 mmol)，N-甲基吡咯烷酮 (30 mL)，加熱攪拌到 120℃ 反應 2 個小時，然後向反應瓶中加入碳酸鉀 (6.52 g, 20 mmol) 和 2-溴異丁酸乙酯 (2.15 g, 11 mmol)，繼續在 100℃ 反應 2 個小時，反應完畢後，加入水 (150 mL)，用乙酸

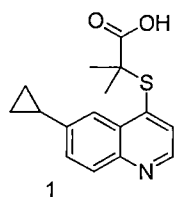
乙酯萃取三次 (3×100 ml)，有機層合併，飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥，過濾，旋蒸後過柱得中間體 5 (2.1 g)，收率 60%。質譜：382.0 (M+H⁺)。

【0087】 (19) 的合成



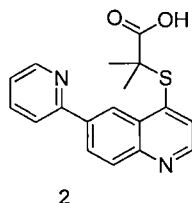
【0088】向 100mL 的反應瓶中加入中間體 5 (381 mg, 1 mmol)，甲醇(5 mL)，水(5 mL)，室溫反應 16 個小時。反應完畢後，在冰水浴條件下，用 2N 鹽酸中和至 PH 為 5 左右，然後過濾，濾餅用 10 mL 水洗，濾餅烘乾得產物 19 (247mg)，收率 70%。質譜：354.1 (M+H⁺)。

【0089】化合物 1；2；3；4；5；6；7；8；9；10；11；12；13；14；15；16；17；18；20；21；25；26；27；28；29；30；31；32；33；34；35；36；37；38；39；40；41；42；84；85；86；100；101；102；103；104；108；109；110；111；112；113；115；116；117；118；119；120；121；122；123；124；125；126；127；138；139；140；141；142 都按照同樣的方法，用與之對應的試劑去合成。

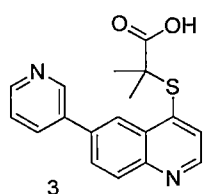


【0090】產物 1 (2-(6-環丙基喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸)：¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.97 (s, 1H), 8.72 (d, J=4.0

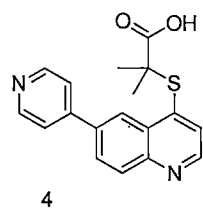
Hz, 1H), 8.03 (*d*, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.93 (*d*, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.52-7.47 (*m*, 2H), 2.20-2.09 (*m*, 1H), 1.55 (*s*, 6H), 1.10-1.02(*m*, 2H), 0.83-0.75 (*m*, 2H). 質譜 : 288.1 ($M+H^+$)。



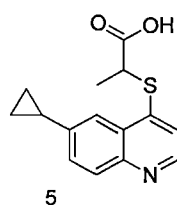
【0091】產物 2 (2-(6-(2-吡啶)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜 : 325.1 ($M+H^+$)。



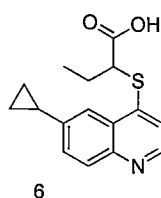
【0092】產物 3 (2-(6-(3-吡啶)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 12.94 (*s*, 1H), 9.04 (*d*, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.88 (*m*, 1H), 8.66-8.62 (*m*, 2H), 8.22-8.16 (*m*, 3H), 7.66 (*d*, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.58 (*m*, 1H), 1.58 (*s*, 6H). 質譜 : 325.1 ($M+H^+$)。



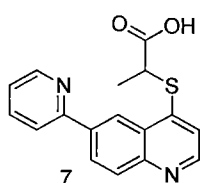
【0093】產物 4 (2-(6-(4-吡啶)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm) 13.00 (*s*, 1H), 8.90 (*d*, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.74-8.70 (*m*, 3H), 8.22-8.20 (*m*, 2H), 7.86 (*m*, 2H), 7.67 (*d*, $J=4.0$ Hz, 1H), 1.58 (*s*, 6H). 質譜 : 325.1 ($M+H^+$)。



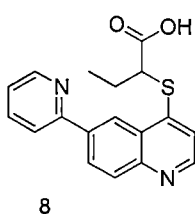
【0094】產物 5 (2-(6-環丙基喹啉-4-硫)-丙酸): 質譜: 274.1
($M+H^+$)。



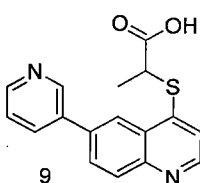
【0095】產物 6 (2-(6-環丙基喹啉-4-硫)-丙酸): 質譜: 288.1
($M+H^+$)。



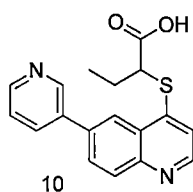
【0096】產物 7 (2-(6-(2-吡啶)-喹啉-4-硫)-丙酸): 質譜:
311.1 ($M+H^+$)。



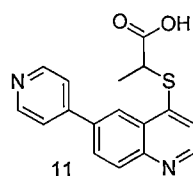
【0097】產物 8 (2-(6-(2-吡啶)-喹啉-4-硫)-丁酸): 質譜:
325.1 ($M+H^+$)。



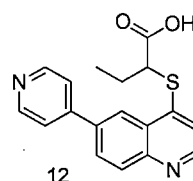
【0098】產物 9 (2-(6-(3-吡啶)-喹啉-4-硫)-丙酸): 質譜:
311.1 ($M+H^+$)。



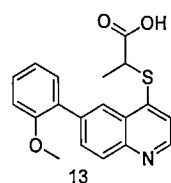
【0099】產物 10 (2-(6-(3-吡啶)-喹啉-4-硫)-丁酸)：質譜：
325.1 ($M+H^+$)。



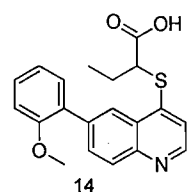
【0100】產物 11 (2-(6-(4-吡啶)-喹啉-4-硫)-丙酸)：質譜：
311.1 ($M+H^+$)。



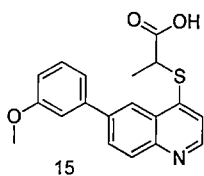
【0101】產物 12 (2-(6-(4-吡啶)-喹啉-4-硫)-丁酸)：質譜：
325.1 ($M+H^+$)。



【0102】產物 13 (2-(6-(2-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸)：
質譜：340.1 ($M+H^+$)。

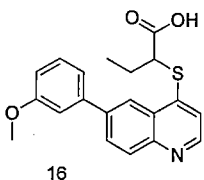


【0103】產物 14 (2-(6-(2-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸)：
質譜：354.1 ($M+H^+$)。



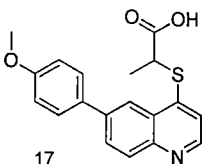
【0104】產物 15 (2-(6-(3-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸)：

質譜：340.1 ($M+H^+$)。



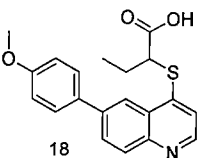
【0105】產物 16 (2-(6-(3-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸)：

質譜：354.1 ($M+H^+$)。



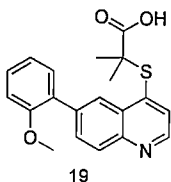
【0106】產物 17 (2-(6-(4-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸)：

質譜：340.1 ($M+H^+$)。



【0107】產物 18 (2-(6-(4-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸)：

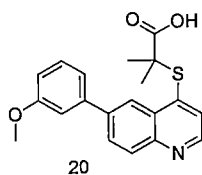
質譜：354.1 ($M+H^+$)。



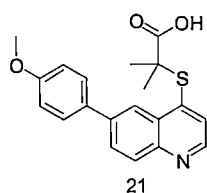
【0108】產物 19 (2-(6-(2-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基

丙酸)： ^1H NMR (DMSO, 400MHz)： δ (ppm) 12.98 (*s*, 1H), 8.84 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.43 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.06 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.95 (*m*, 1H), 7.58 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44-7.41 (*m*, 2H),

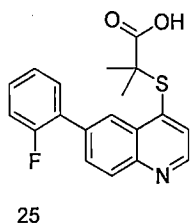
7.19 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.13-7.09 (*m*, 1H), 3.87 (*s*, 3H), 1.56 (*s*, 6H); 質譜 : 354.1 ($M+H^+$)。



【0109】產物 20 (2-(6-(3-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 8.92 (*d*, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.55 (*d*, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.22 (*dt*, $J = 22.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.67 (*d*, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.49 (*t*, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (*m*, 2H), 7.05 (*dd*, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.87 (*s*, 3H), 1.64 (*s*, 6H); 質譜 : 354.1 ($M+H^+$)。

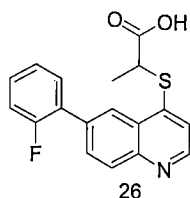


【0110】產物 21 (2-(6-(4-甲氧基苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 12.99 (*s*, 1H), 8.81 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.51 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.10 (*m*, 2H), 7.77 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.60 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.11 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.84 (*s*, 3H), 1.57 (*s*, 6H); 質譜 : 354.1 ($M+H^+$)。

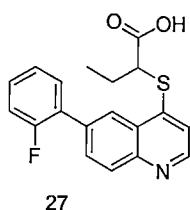


【0111】產物 25 (2-(6-(2-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.02 (*s*, 1H), 8.88 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.52 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.15 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H),

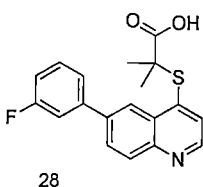
8.02-8.0 (*m*, 1H), 8.00-7.99 (*m*, 1H), 7.72 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (*m*, 1H), 7.43-7.38 (*m*, 2H), 1.57 (*s*, 6H); 質譜 : 342.0 ($M+H^+$)。



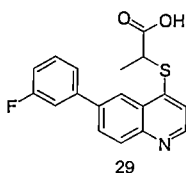
【0112】產物 26 (2-(6-(2-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸):質譜 : 328.0 ($M+H^+$)。



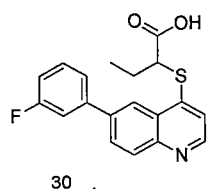
【0113】產物 27 (2-(6-(2-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸):質譜 : 342.0 ($M+H^+$)。



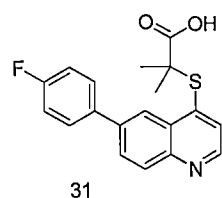
【0114】產物 28 (2-(6-(3-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸):
 ^1H NMR (DMSO, 400MHz) : δ (ppm) 12.97 (*s*, 1H), 8.87 (*d*, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.59 (*s*, 1H), 8.18-8.13 (*m*, 2H), 7.69-7.60 (*m*, 4H), 7.32-7.27 (*m*, 1H), 1.58 (*s*, 6H); 質譜 : 342.0 ($M+H^+$)。



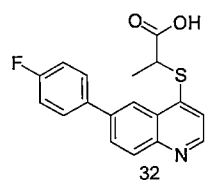
【0115】產物 29 (2-(6-(3-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸):質譜 : 328.0 ($M+H^+$)。



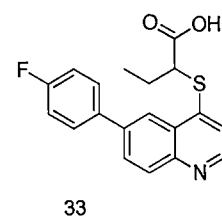
【0116】產物 30 (2-(6-(3-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸):質譜 : 342.0 ($M+H^+$)。



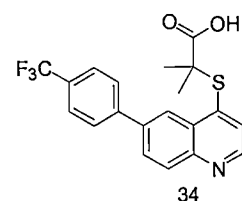
【0117】產物 31 (2-(6-(4-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸):質譜 : 342.0 ($M+H^+$)。



【0118】產物 32 (2-(6-(4-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸):質譜 : 328.0 ($M+H^+$)。

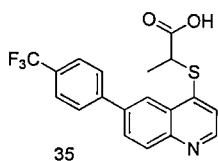


【0119】產物 33 (2-(6-(4-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸):質譜 : 342.0 ($M+H^+$)。

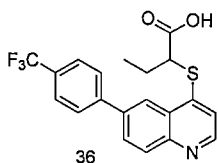


【0120】產物 34 (2-(6-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 12.98 (*s*, 1H), 8.89 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.64 (*s*, 1H), 8.19 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 2H), 8.06

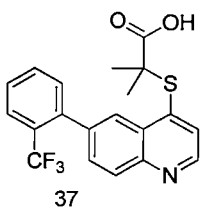
(*d*, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.91 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.66 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.57 (*s*, 6H); 質譜 : 392.0 ($M+H^+$)。



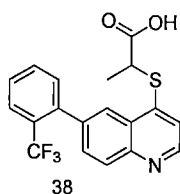
【0121】產物 35 (2-(6-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸):質譜 : 378.0 ($M+H^+$)。



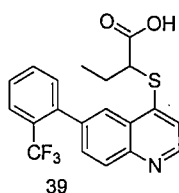
【0122】產物 36 (2-(6-(4-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸):質譜 : 392.0 ($M+H^+$)。



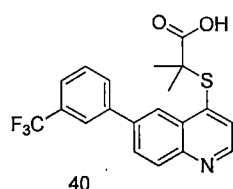
【0123】產物 37 (2-(6-(2-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm) 13.02 (*s*, 1H), 8.89 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.25 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.12 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (*d*, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.78-7.70 (*m*, 3H), 7.61-7.55 (*m*, 2H), 1.53 (*s*, 6H); 質譜 : 392.0 ($M+H^+$)。



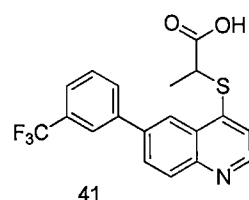
【0124】產物 38 (2-(6-(2-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸):質譜 : 378.0 ($M+H^+$)。



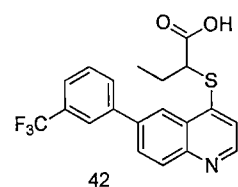
【0125】產物 39 (2-(6-(2-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸):質譜: 392.0 ($M+H^+$)。



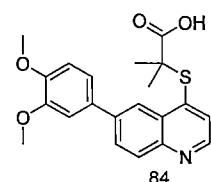
【0126】產物 40 (2-(6-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸):質譜: 392.0 ($M+H^+$)。



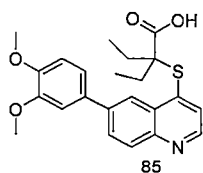
【0127】產物 41 (2-(6-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-丙酸):質譜: 378.0 ($M+H^+$)。



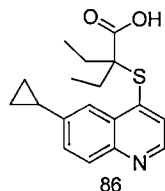
【0128】產物 42 (2-(6-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-丁酸):質譜: 392.0 ($M+H^+$)。



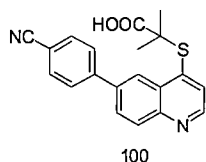
【0129】產物 84 (2-(6-(3,4-二甲氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 384.0 ($M+H^+$)。



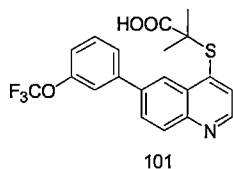
【0130】產物 85 (2-(6-(3,4-二甲氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 412.0 ($M+H^+$)。



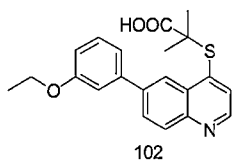
【0131】產物 86 (2-(6-環丙基喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 316.0 ($M+H^+$)。



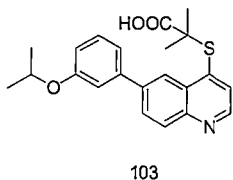
【0132】產物 100 (2-(6-(4-氰基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 349.0 ($M+H^+$)。



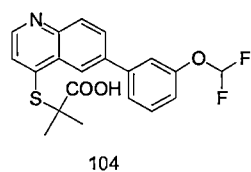
【0133】產物 101 (2-(6-(3-三氟甲氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 408.0 ($M+H^+$)。



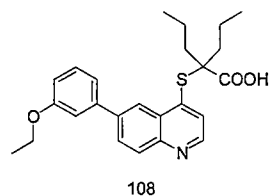
【0134】產物 102 (2-(6-(3-乙氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 368.0 ($M+H^+$)。



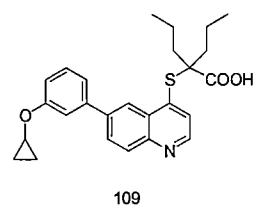
【0135】產物 103 (2-(6-(3-異丙氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 382.0 ($M+H^+$)。



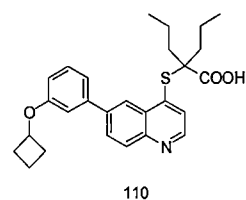
【0136】產物 104 (2-(6-(3-二氟甲氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 390.0 ($M+H^+$)。



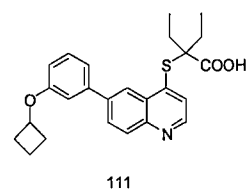
【0137】產物 108 (2-(6-(3-乙氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): 質譜: 424.1 ($M+H^+$)。



【0138】產物 109 (2-(6-(3-環丙基氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): 質譜: 436.1 ($M+H^+$)。

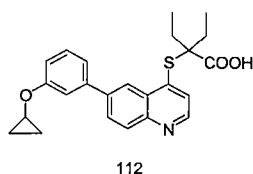


【0139】產物 110 (2-(6-(3-環丁基氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): 質譜: 450.1 ($M+H^+$)。

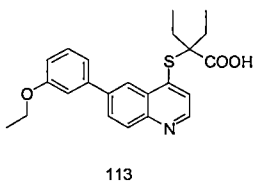


【0140】產物 111 (2-(6-(3-環丁基氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-丙基戊酸): 質譜: 450.1 ($M+H^+$)。

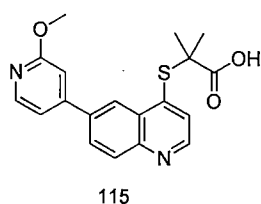
硫)-2-乙基丁酸): 質譜 : 422.1 ($M+H^+$)。



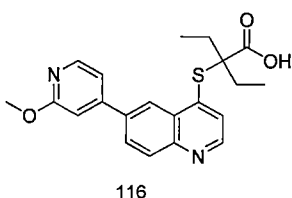
【0141】產物 112 (2-(6-(3-環丙基氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜 : 408.1 ($M+H^+$)。



【0142】產物 113 (2-(6-(3-乙氧基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜 : 396.1 ($M+H^+$)。

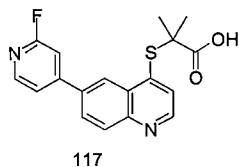


【0143】產物 115 (2-(6-(2-甲氧基吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm): 13.02 (*s*, 1H), 8.95 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.77 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.36 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.20 (*m*, 2H), 7.66 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.47 (*m*, 1H), 7.24 (*s*, 1H), 3.94 (*s*, 3H), 0.95-0.85 (*m*, 6H); 質譜 : 355.1 ($M+H^+$)。

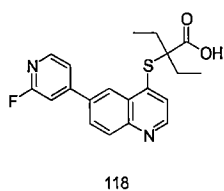


【0144】產物 116 (2-(6-(2-甲氧基吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm): 12.96 (*s*, 1H),

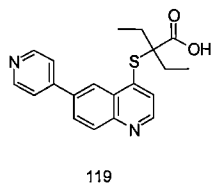
8.87 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.74 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.33 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.18 (*m*, 2H), 7.64 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (*m*, 1H), 7.24 (*s*, 1H), 3.94 (*s*, 3H), 1.91-1.82 (*m*, 4H), 0.95-0.85 (*m*, 6H); 質譜: 383.2 ($M+H^+$)。



【0145】產物 117 (2-(6-(2-氟吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm): 13.02 (*s*, 1H), 8.95 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.77 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.36 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.20 (*m*, 2H), 7.66 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.47 (*m*, 1H), 7.24 (*s*, 1H), 0.93 (*m*, 6H); 質譜: 343.0 ($M+H^+$)。

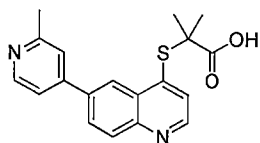


【0146】產物 118 (2-(6-(2-氟吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz): δ (ppm): 12.96 (*s*, 1H), 8.87 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.74 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.33 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.18 (*m*, 2H), 7.64 (*d*, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.44 (*m*, 1H), 7.24 (*s*, 1H), 3.94 (*s*, 3H), 1.89 (*m*, 4H), 0.91 (*m*, 6H); 質譜: 371.0 ($M+H^+$)。



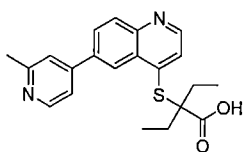
【0147】產物 119 (2-(6-(吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸):

^1H NMR (DMSO, 400MHz) : δ (ppm): 13.00 (*s*, 1H), 8.90 (*d*, J = 8.0 Hz, 1H), 8.72 (*m*, 3H), 8.21 (*m*, 2H), 7.86 (*m*, 2H), 7.67 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 1.93 (*m*, 4H), 1.58 (*m*, 6H); 質譜 : 353.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



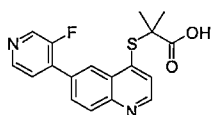
120

【0148】產物 120 (2-(6-(2-甲基吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 13.03 (*s*, 1H), 8.87 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.74 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.33 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.18 (*m*, 2H), 7.64 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (*m*, 1H), 7.24 (*s*, 1H), 2.71 (*s*, 3H), 1.52 (*m*, 6H); 質譜 : 339.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



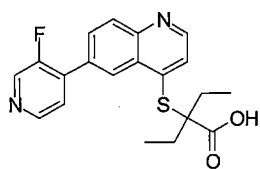
121

【0149】產物 121 (2-(6-(2-甲基吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): ^1H NMR (DMSO, 400MHz) : δ (ppm): 12.99 (*s*, 1H), 8.85 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.77 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.35 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (*m*, 2H), 7.69 (*d*, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (*m*, 1H), 7.26 (*s*, 1H), 3.94 (*s*, 3H), 1.92 (*m*, 4H), 0.9 (*m*, 6H); 質譜 : 367.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



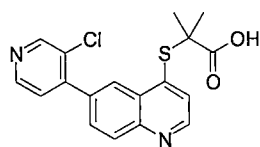
122

【0150】產物 122 (2-(6-(3-氟吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜 : 343.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。



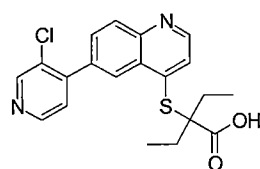
123

【0151】產物 123 (2-(6-(3-氟吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 371.1 ($M+H^+$)。



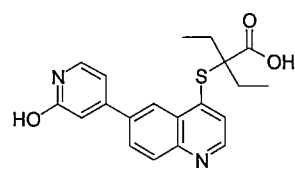
124

【0152】產物 124 (2-(6-(3-氯吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-甲基丙酸): 質譜: 359.0 ($M+H^+$)。



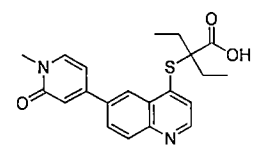
125

【0153】產物 125 (2-(6-(3-氯吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 387.0 ($M+H^+$)。



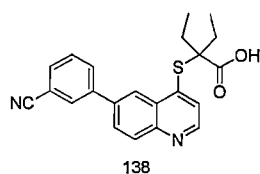
126

【0154】產物 126 (2-(6-(2-羟基吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 369.0 ($M+H^+$)。

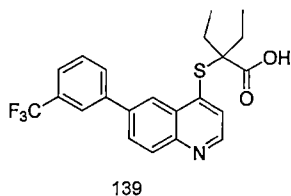


127

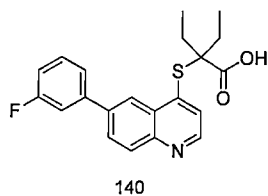
【0155】產物 127 (2-(6-(1-甲基-2-氧-1,2-二氫吡啶-4-)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 383.0 ($M+H^+$)。



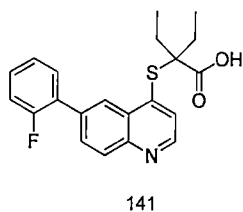
【0156】產物 138 (2-(6-(3-氰基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 377.1 ($M+H^+$)。



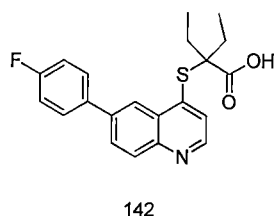
【0157】產物 139 (2-(6-(3-三氟甲基-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 420.1 ($M+H^+$)。



【0158】產物 140 (2-(6-(3-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 370.1 ($M+H^+$)。



【0159】產物 141 (2-(6-(2-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 370.1 ($M+H^+$)。



【0160】產物 142 (2-(6-(4-氟-苯基)-喹啉-4-硫)-2-乙基丁酸): 質譜: 370.1 ($M+H^+$)。

【0161】 實施例 2 本發明化合物的生物學測定

測試例：本發明化合物對 URAT1 抑制活性的測定

【0162】 實驗材料：

FBS (Invitrogen, Cat. No. 10099141)

Trypsin (Invitrogen, Cat. No. 25200056)

DPBS (Invitrogen, Cat. No. 14190250)

DMEM (Invitrogen, Cat. No. 10564)

Penicillin-Streptomycin (Invitrogen, Cat. No. 15070-063)

TransIT-293 Transfection Reagent (MIRUS BIO, Cat. No. MIR2706)

Opti-MEM® I Reduced Serum Medium (Invitrogen, Cat. No. 31985-070)

URAT1 plasmid (Genecopoeia, Cat. No. EX-T4563-M03)

Uric acid [8-14C] (ARC, Cat. No. ARC0513-250UCI)

Ultima Gold™ XR (PerkinElmer, Cat. No. 6013111)

Benzbromarone (百靈威科技, Cat. No. 3562-84-3)

D-Gluconic acid sodium salt (阿拉丁, Cat. No. 527-07-1)

Potassium D-gluconate (阿拉丁, Cat. No. 299-27-4)

Calcium gluconate (阿拉丁, Cat. No. 299-28-5)

DMSO (Sigma, Cat. No. D2650)

Tube, 15 ml (Greiner, Cat. No. 07030115)

Tube, 50 ml (BD Falcon, Cat. No. 352098)

Poly-D-lysine 96-well microplates (BD, Cat. No. 356461)

Isoplate-96 Microplate (PERKIN ELMER, Cat. No.

6005040)

【0163】 實驗方法：

緩衝液配製

Cl ⁻ free HBSS 緩衝液	細胞裂解液
125 mM Sodium gluconate	100 mM NaOH
4.8 mM Potassium gluconate	
1.3 mM Calcium gluconate	
1.2 mM KH ₂ PO ₄	
1.2 mM MgSO ₄	
5.6 mM Glucose	
25 mM HEPES (pH7.4)	

【0164】 細胞培養：

1.將穩定表達 hURAT1 的 HEK-293T 細胞培養於 10% FBS 和 1% P/S 的 DMEM 培養基中，在 5%二氧化碳的 37 度培養箱中培養過夜。

2.將培養基去掉後用 PBS 清洗一次，然後加入胰酶消化 2 分鐘，待細胞於培養皿分離後加入 10 毫升培養基終止消化。

3.把細胞放入離心機 1000 轉離心 2 分鐘，加入新的 10 毫升培養基來重懸細胞，並計算細胞個數。將細胞個數調整為 4×10^5 個細胞每毫升。

4.將上述計數好的細胞接種到 96 孔板中，每孔 100 微升。

5.將接種好細胞的 96 孔板放置於 37 度細胞培養箱中培養過夜。

【0165】 同位素碳 14 標記的尿酸吸收實驗：

1.在 15 毫升離心管中加入 5 毫升 Cl⁻ free HBSS 緩衝液，然後加入碳 14 標記的尿酸，使尿酸的濃度達到 2uCi/ml.

2.將之前培養過夜的 96 孔板中的培養基吸乾淨，加入 100 毫升預熱過的 Cl- free HBSS 緩衝液清洗三次。

3.將清洗好後的 96 孔板中的所以緩衝液吸乾淨。

4.清洗好的 96 孔板上每孔中加入 50 微升含有碳 14 標記的尿酸的 Cl- free HBSS 緩衝液，然後加入需要測試的化合物的 DMSO 溶液。

5.把上述 96 孔板在室溫下靜置 5 分鐘後，將裡面所有的液體吸幹。

6.加入 100 毫升預冷的 Cl- free HBSS 緩衝液清洗三次。把板裡殘留的液體吸乾淨後，于每孔中加入 50 微升的細胞裂解液，在混勻器上以每分鐘 600 轉的速度振盪 10 分鐘。

7.加入 50 微升 Ultima Gold™ XR scintillation cocktail 閃爍液後，繼續振盪 10 分鐘。

8.將振盪好的板用封板膜貼好後，於 MicroBeta Trilux 上讀數。

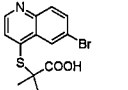
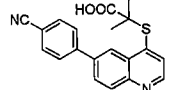
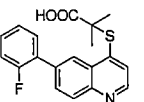
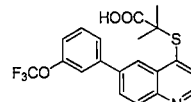
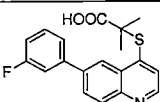
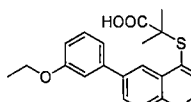
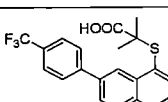
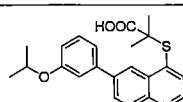
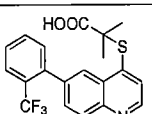
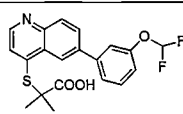
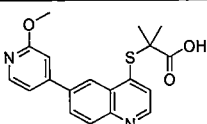
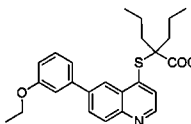
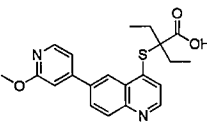
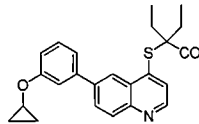
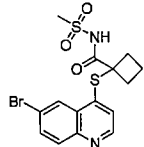
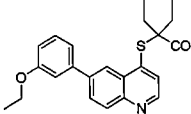
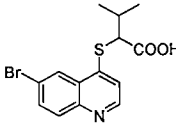
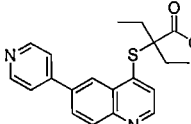
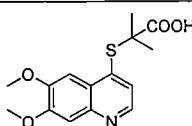
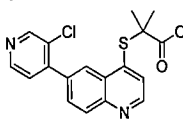
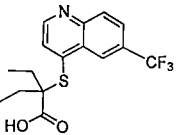
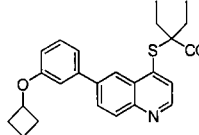
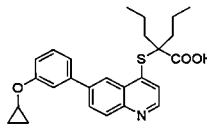
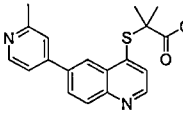
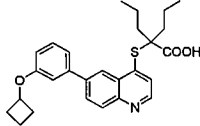
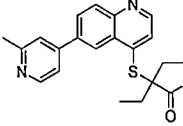
9.將測試化合物溶解在 DMSO 中，然後將相同濃度的 DMSO 加入不包含測試化合物的 HEK293/hURAT1 細胞孔中。將各測試濃度下的細胞的尿酸攝取表示為相對 DMSO 對照的平均百分比抑制率。將對包含 DMSO 的孔得到的放射性值視為細胞的 100%攝取。化合物的 IC50 值可通過不同濃度下的抑制率計算得出。

【0166】本發明化合物對 hURAT1 的活性抑制的 IC50 (nM)，結果如表 1 所示。其中，參比化合物 1 按照專利 WO 2011/159839 A2 中所述方法合成。參比化合物 2 和參比化合物

3 按照專利 WO 2014/183555 A1 中所述方法合成，並分別與化合物 83 和 129 在同等條件下頭對頭地測試。參比化合物 2 和 83 的 IC50 為多次頭對頭對比試驗的平均值。參比化合物 3 和 129 的 IC50 為兩次對比試驗的平均值。

【0167】表 1

化合物編號	化合物結構	IC50 (nM)	化合物編號	化合物結構	IC50 (nM)
參比化合物 1 (RDEA3170)		153.8	96		772
參比化合物 2		137.7	83		70.6
參比化合物 3		794	129		201
1		486	93		2400
3		514	114		203
4		127	117		272
19		472	118		36
20		21	105		1779
21		1896	106		235
24		6000	37		325

22		159	100		8140
25		812	101		710
28		351	102		32
34		4600	103		37
37		325	104		238
115		79	108		523
116		98	112		147
107		336	113		109
94		4300	119		133
95		>30000	123		1400
128		74	111		267
109		722	120		1235
110		2858	121		360

【0168】 由上表可以發現，本發明的化合物對於尿酸轉運

體 URAT1 具有明顯的抑制作用。

【0169】參比化合物 1 和 2 是已知的高活性尿酸轉運體 URAT1 抑制劑。化合物 83 比參比化合物 1 展示了更好的尿酸轉運體抑制活性。同時，化合物 83 與參照化合物 2 的多次頭對頭活性測定資料的統計分析如表 2 所示，結果證明化合物 83 的活性與參照化合物 2 的活性資料具有顯著性差異。結合化合物 129 與參照化合物 3 的結構與活性對比，顯然，本發明將該類化合物在特定位置的環烷基取代改為開環的烷基取代後，尤其是雙乙基取代，顯著提高了該類化合物的尿酸轉運體 URAT1 抑制活性。

【0170】表 2

	參比化合物 2(nM)	化合物 83 (nM)
多次測定資料	72.9，185，172，164， 144，127，99	42.5，117，89，93，56， 58，38.9
平均	137.7	70.6
SD	29.3	26.6
p 值 (參比化合物 2)		0.00008

【0171】本發明提供的各種化合物及其鹽類、水合物或溶劑合物，是一種比本領域代表化合物生物活性更高的選擇性尿酸再吸收抑制劑，可以通過促進尿酸從體內排泄並減少血清尿酸來治療或預防以尿酸水準異常為特徵的病症。其中所述病症選自痛風、復發性痛風發作、高尿酸血症、心血管疾病、萊-蔡二氏綜合症、凱-賽二氏綜合症、腎病、關節炎、尿石症、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、銀屑病、結節病或次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶缺乏症，具有在動物體內和人體內具有降

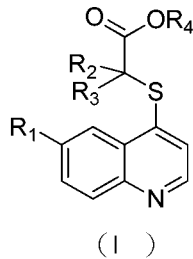
低尿酸的效果。

【符號說明】

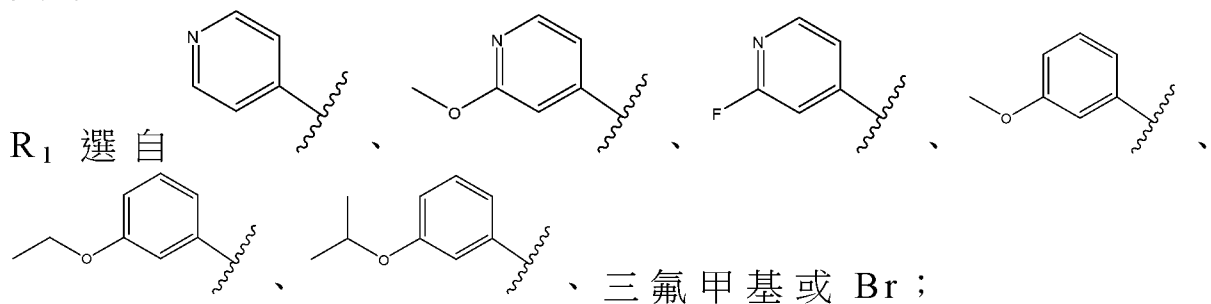
無。

申請專利範圍

1. 一種如式 (I) 所示的化合物、或其光學異構體、或其藥學上可接受的鹽，



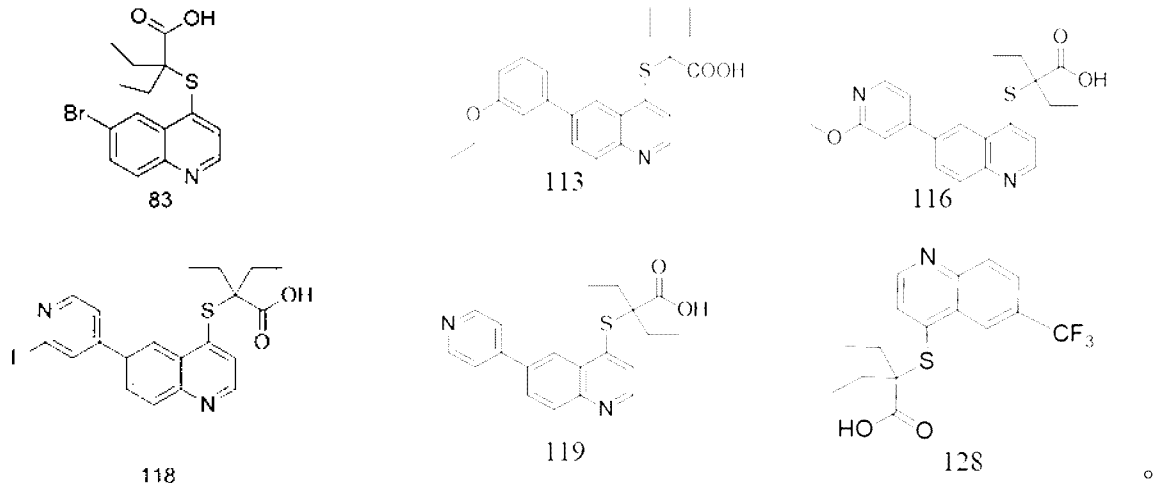
其中：



R₂ 和 R₃ 均為乙基；

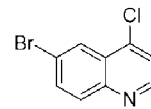
且 R₄ 為 H。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、或其光學異構體、或其藥學上可接受的鹽，其中其藥學上可接受的鹽包括和鹼形成的鹽；且更包括和藥學上可接受的酸形成的鹽。
3. 如申請專利範圍第 2 項所述的化合物、或其光學異構體、或其藥學上可接受的鹽，其特徵在於：其藥學上可接受的鹽為鈉鹽。
4. 如申請專利範圍第 1 項所述的化合物、或其光學異構體、或其藥學上可接受的鹽，所述化合物為如下化合物之一：



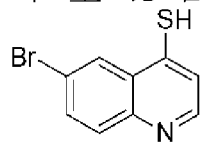
5. 一種如申請專利範圍第 1-4 項中任一項所述化合物的製備方法，其特徵在於：包括下述的步驟：

(A1) 在 N-甲基吡咯烷酮存在下，使



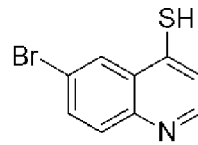
與硫化鈉反

應，以產生



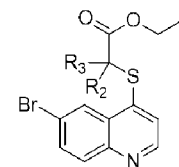
；

(A2) 在碳酸鉀存在下，使



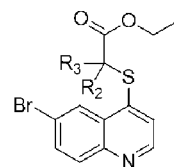
與 2-溴異丁酸乙酯反

應，以產生

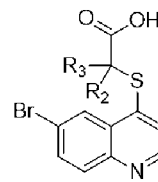


；以及

(A3) 以氫氧化鈉水解



，以產生

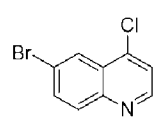


；

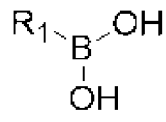
或者，包括下述的步驟：

(B1) 在碳酸鈉、雙二苯基膦二茂鐵二氯化鈾與二氧六環存

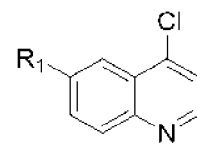
在下，使



與

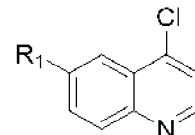


反應，以產生



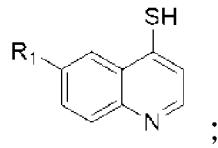
；

(B2) 在 N-甲基吡咯烷酮存在下，使

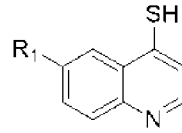


與硫化鈉反

應，以產生

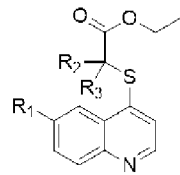


(B3) 在碳酸鉀存在下，使

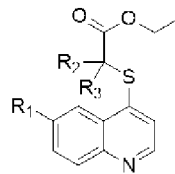


與 2-溴異丁酸乙酯反

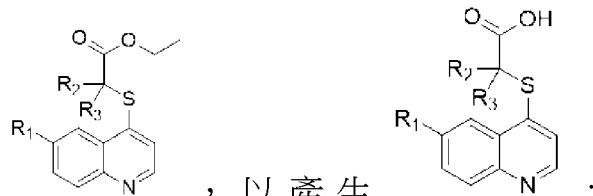
應，以產生



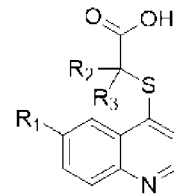
；以及



(B4) 以氫氧化鈉水解



，以產生



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 如申請專利範圍第 1 項所定義。

6. 一種如申請專利範圍第 1-4 項中任一項所述的化合物、或其光學異構體、或其藥學上可接受的鹽在製備 URAT1 抑制劑類藥物中的用途。
7. 如申請專利範圍第 6 項所述的用途，所述藥物是預防和/或治療痛風、高尿酸血症、高血壓、心血管疾病、萊-蔡二氏綜合症、凱-賽二氏綜合症、腎病、關節炎症、尿石症、鉛中毒、甲狀旁腺功能亢進、銀屑病、結節病或次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶缺乏症的藥物。
8. 如申請專利範圍第 7 項所述的用途，所述藥物是預防和/或治療復發性痛風發作、痛風性關節炎、冠心病、腎結石、腎衰竭或關節炎的藥物。