



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104470899 B

(45)授权公告日 2017.12.26

(21)申请号 201380023358.X

(22)申请日 2013.03.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 104470899 A

(43)申请公布日 2015.03.25

(30)优先权数据
61/609,022 2012.03.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2014.11.03

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2013/029912 2013.03.08

(87)PCT国际申请的公布数据
W02013/134660 EN 2013.09.12

(73)专利权人 菲布罗根有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 何文彬 赵鸿达 邓少江
丹尼·吴 李·R·莱特 吴敏
周晓提 迈克尔·P·阿兰德
李·A·弗利平

(74)专利代理机构 北京路浩知识产权代理有限公司 11002

代理人 谢顺星 张晶

(51)Int.Cl.
C07D 217/26(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
A61K 31/4725(2006.01)
A61P 21/00(2006.01)
A61P 9/10(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)

(56)对比文件
US 7928120 B2,2011.04.19,
CN 1107144 A,1995.08.23,
CN 102718708 A,2012.10.10,
US 7323475 B2,2008.01.29,
Trevor J. Franklin,等.Approaches to
the design of anti-fibrotic drugs.
《Biochemical Society Transactions》.1991,
第19卷第812-815页.

审查员 府莹

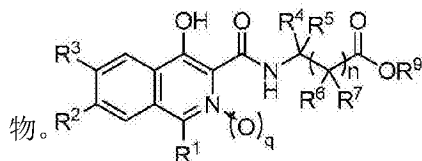
权利要求书8页 说明书132页

(54)发明名称

作为HIF羟化酶抑制剂的4-羟基-异喹啉化
合物

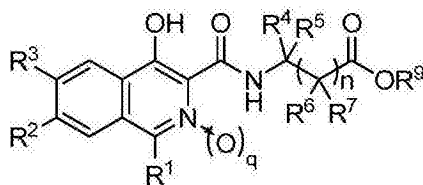
(57)摘要

本发明涉及相比其他同种型例如PHD2和/或
PHD3酶,能够选择性抑制PHD1酶活性的式I的新
化合物和组合物。本发明还涉及用于病症如肌变
性、结肠炎、IBD和某些局部贫血中的式I的化合



(I)

1. 式I的化合物:



I

其中,

n为1、2或3;

q为0或1;

R¹为氢、氰基、被3个卤素任选地取代的C₁-C₄烷基、苯基、被卤素取代的吡啶基,或被甲基和三氟甲基取代的吡啶基;

R²或R³之一是-L-R⁸,另一个为氢;

R⁴和R⁵独立地为氢、被羟基或苯基任选地取代的C₁-C₄烷基、被C₁-C₄烷基、卤素或氰基任选地取代的苯基、或吡啶基;

R⁶和R⁷各自独立地为氢、卤素、羟基、被苯基任选地取代的C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氨基、-NHC(O)-(C₁-C₄)烷基、-NHC(O)O-(C₁-C₄)烷基、-NHC(O)O-苄基、-NR⁴⁹C(O)N(R⁴⁹)₂其中各R⁴⁹独立地是氢或C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、被卤素任选地取代的苯基,或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子一同形成羰基;

或其中R⁴和R⁵连同与其连接的碳原子一起结合形成C₃-C₆环烷基,或被-C(O)O-(C₁-C₄)烷基取代的哌啶基,

R⁴和R⁶或R⁵和R⁷任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成C₃-C₆环烷基,或

R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子一起结合形成C₃-C₆环烷基,单环的C₁-C₁₀杂环基且杂原子为氧,或杂原子为硫,所述硫原子被氧化以提供亚砷或砷衍生物,

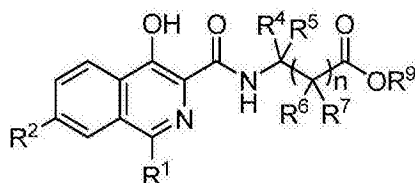
R⁸为C₃-C₆环烷基、被1或2个C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素任选地取代的苯基、吡啶基或萘基;

L为共价键、C₁-C₄亚烷基、-O-、-S-、-SO₂-、-NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-O-C₁-C₃亚烷基、-NH-C₁-C₃亚烷基-,或-NHC(O)NH-C₁-C₃亚烷基;以及

R⁹为氢;

或其药学上可接受的盐。

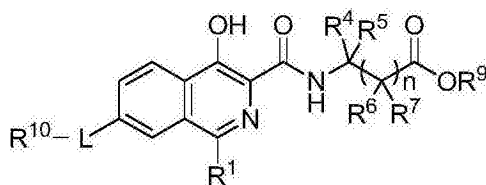
2. 如权利要求1所述的化合物,其中式I的化合物由式II表示:



II

其中n、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁹如权利要求1所定义。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中式I的化合物由式III表示:



III

其中n、L、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁹如权利要求1中所定义,并且

R¹⁰是被1或2个甲基、乙基、甲氧基、氟或氯任选地取代的苯基。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中q为0。

5. 如权利要求1所述的化合物,其中n为1。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中n为2或3。

7. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹为氢。

8. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹为氰基。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中R¹为氢、氰基、被3个氟任选地取代的甲基、被氟取代的吡啶基、苯基、或被甲基和三氟甲基取代的吡啶基。

10. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁴和R⁵独立地为氢、被羟基或苯基任选地取代的甲基、被氯、氟、甲基或氰基任选地取代的苯基、异丙基、乙基、被甲基取代的丙基,或吡啶基;

或者其中R⁴和R⁵连同与其连接的碳原子结合形成环己基、环丁基,或被叔丁氧基羰基取代的哌啶基,

或者R⁴和R⁶或R⁵和R⁷任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环戊基或环己基。

11. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁴和R⁵为氢。

12. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地为氢、被苯基任选地取代的甲基、羟基、氨基、被氯或氟任选地取代的苯基、-NHC(O)-CH₃、-NHC(O)-NH-CH₂CH₃、-NHC(O)-O-CH₃、-NHC(O)-N-(CH₃)₂、-NHC(O)-NH₂、乙基、氟、叔丁氧基羰基氨基、苄氧基羰基氨基、甲氧基、环丙基或被甲基取代的丙基,或者其中R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子一同形成羰基;

或者其中R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子结合形成环丙基、环丁基、环戊基、或环己基,

或者R⁶和R⁴或R⁷和R⁵任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环己基或环戊基。

13. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地氢、氟、羟基、被苯基任选地取代的C₁-C₃烷基、甲氧基、被氟或氯取代的苯基、氨基、乙酰氨基, (C₁-C₄) 烷基氧基羰基氨基, N, N-二甲基氨基羰基氨基、苄氧基羰基氨基、NH₂-C(O)-NH-, 或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子形成羰基。

14. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-、-S-、-SO₂-、-NH-、-NHC(O)-或-NHC(O)-NH-。

15. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-或-S-。

16. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-。

17. 如权利要求1所述的化合物,其中L为-O-; R¹为氢或氰基-; 且R⁸为被1或2个氟、氯、C₁-C₂烷基或甲氧基任选地取代的苯基。

18. 如权利要求3所述的化合物,其中L为-O-; R¹为氢或氰基-; 且R¹⁰为苯基。

19. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为其三氟乙酸盐。

20. 如权利要求1所述的化合物,其中当n为1, 且R⁶和R⁷各自为氢, 则R¹为氰基。

21. 选自下组的化合物:

- 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸，
5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸，
3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸，
2-(S)-羟基-4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸，
4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸，
2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸，
1-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-环丙羧酸，
1-[[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-环丁羧酸，
1-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-环丁羧酸，
4-[[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-四氢-吡喃-4-羧酸，
4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-四氢-吡喃-4-羧酸，
2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-戊酸，
2-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-丙基-戊酸，
1-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-环戊羧酸，
3-[[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
3-[[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-3-甲基-丁酸，
3-[[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
3-[[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸，
3-[[4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸，
1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸，
3-[[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
1-([1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸，
4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1,1-二氧化-六氢-11⁶-噻喃-4-羧酸，
4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-1-氧代-六氢-11⁴-噻喃-4-羧酸，
3-[[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
顺式-2-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)环己羧酸，
顺式-2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环戊羧酸，

3-(4-氯-苯基)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
(S)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-3-羟丁酸],
(1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-环己基)-乙酸,
(R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-4-羟丁酸],
3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸,
3-[[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸,
3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)-异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
(S)-2-氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-丁酸],
4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸,
(S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸,
(R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸,
(S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
(R)-2-氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-丁酸],
(R)-2-乙酰氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
(R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3-乙基脲基)-丁酸,
(R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(甲氧基羰基氨基)-丁酸,
(R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3,3-二甲基脲基)-丁酸,
(R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-脲基-丁酸,
4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸,
2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-甲基)-丁酸,
2-[[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基]-2-甲基-丁酸],
3-[[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙
酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酸,
3-[[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,
3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二氟-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-甲基-己酸,
(S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸,
(R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸,
(2R,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
(2S,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
(2S,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,

(2R,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸,
(S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸,
(2S,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸,
(2R,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-羟基-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丙酸,
4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸,
4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸,
4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸,
2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
2-(S)-氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
2-(S)-苄氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
反式-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己羧酸,
4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸,
{1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己基}-乙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸,
4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸,
5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸,
4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯,
3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸,
5-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸,
3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸,
5-{[7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸,
3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸,
3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸,
2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸,
3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸,
5-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸,
{1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丁基}-乙酸,

(R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸,
3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
3-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
4-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,
5-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,
3-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
4-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,
4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸,
3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
2(S)-羟基-3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
4-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,
4-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
5-[(4-羟基-7-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,
5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸,
3-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
5-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸,
3-[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
4-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,
3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
3-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
4-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,
3-[(7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
3-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[[7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸,
4-[[7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸,
3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸,
3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸,

- 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
5- {[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸，
4- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸，
5- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸，
3- {[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸，
3- {[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸，
3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸，
3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
1- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸，
3-[(1-氰基-4-羟基-6-邻甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
3-(2-羧基-2-甲基丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉2-氧化物，
3-(3-羧丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉2-氧化物，
1- {[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸，
3-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
1- {[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸，
3- {[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸，
(S)-2-[氨基-5-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸，2,2,2-三氟乙酸(1:1)，
3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸，
3-(3-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸，
2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸，
3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸，
3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(2-氟-苯基)-丙酸，
3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-邻甲苯基-丙酸，
3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸，
3-(4-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸，
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸，
3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸，
3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸，
3- {[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸，
3- {[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯，三氟-乙酸盐，
3- {[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸，
3- {[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸，

- 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(4-氟-苯基)-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(2-氟-苯基)-丙酸,
3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-5-甲基-己酸,和
4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;
或其药学上可接受的盐。
22. 药物组合物,其包含一种或多种权利要求1所述的化合物和药学上可接受的赋形剂。
23. 权利要求1的化合物在制备用于抑制PHD1酶的药物中的用途。
24. 如权利要求23所述的用途,其中所述PHD1酶与PHD2和/或PHD3共存。
25. 如权利要求23所述的用途,其中相对PHD2和/或PHD3,所述化合物选择性抑制PHD1酶。
26. 如权利要求23所述的用途,其中PHD2的 IC_{50} 与PHD1的 IC_{50} 的比大于或等于5。
27. 如权利要求23所述的用途,其中PHD2的 IC_{50} 与PHD1的 IC_{50} 的比大于或等于8。
28. 如权利要求23所述的用途,其中PHD2的 IC_{50} 与PHD1的 IC_{50} 的比大于或等于10。

作为HIF羟化酶抑制剂的4-羟基-异喹啉化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请按照35U.S.C.§119(e) 要求2012年3月9日提交的美国临时申请61/609,022的权益,该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 领域

[0005] 本发明涉及相对于其他同种型,例如PHD2和/或PHD3酶,能够选择性地抑制PHD1酶活性的新化合物和组合物。选择性抑制PHD1具有有益的治疗应用。因此,还包括使用化合物和组合物的方法。

[0006] 现有技术状态

[0007] 当细胞被剥夺充足的氧气供应时,会发生缺氧。氧气供应的降低可归因于血液流向器官的限制,并且在许多血管疾病包括中风、心肌梗死和急性肾损伤中的缺血条件下发生。缺氧的结果是细胞功能性损伤和结构组织损伤。人体有很多对抗缺氧状态的天然的细胞防御。这些包括血管生成、红细胞生成、糖酵解和抗氧化酶的诱导。缺氧期间细胞防御机制的激活是由HIF(缺氧诱导因子)蛋白来介导。HIF是响应环境中氧供应变化的异质二聚体核蛋白(HIF α/β)。常氧条件下,HIF亚基为组成型表达,但HIF的 α 亚基是针对由脯氨酰羟基化作用导致的蛋白酶体介导的降解。(Fong and Takeda (2008) Cell Death and Differentiation (细胞死亡和分化).15:635-641;Bernhardt et al. (2007) Methods in Enzymology (酶学方法).435:221-245.) 响应于缺氧条件,由于HIF α 脯氨酰羟基化作用的降低,大部分细胞中HIF α 的水平提高。

[0008] HIF α 的脯氨酰羟基化通过以含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白(PHD1、2和3)、也称为HIF脯氨酰羟化酶(HPH-3、2和1)或EGLN-2、1和3为不同命名的蛋白质家族来实现。PHD蛋白是氧传感器,并以氧气依赖性方式调节HIF的稳定性。三种PHD同种型在其调节HIF中起到不同作用,并且可能具有其他非HIF相关的调节作用。

[0009] 已进行大量研究,以更好地定义每种PHD同种型的作用。许多这类研究使用对每个PHD基因进行基因工程化敲除或敲减(knockdown)的动物,或者使用对单一同种型有特异性的siRNA、shRNA或RNAi以抑制或降低基因表达来进行。对于PHD1,研究已表明,抑制该蛋白对于治疗骨骼肌细胞变性(U.S.专利7,858,593)、对抗缺血肌纤维保护(Aragones et al. (2008) Nat. Genet. 40:170-180)、治疗结肠炎和其它形式的炎性肠道疾病(Tambuwala et al. (2010) Gastroenterology 139:2093-2101)和治疗伴有心脏和肾脏疾病的患者的心脏衰竭和贫血(Bao et al. (2010) J. Cardiovasc. Pharmacol. 56:147-155)是有治疗益处的。

[0010] 已鉴别出PHD蛋白的大量小分子抑制剂(例如,Arend, et al., U.S. 专利号7,323,475;7,629,357;7,863,292;和7,928,120;和Deng, et al., U.S. 专利号7,696,223),然而,很少一些描述为优先于PHD2和PHD3同种型,选择性抑制PHD1。对PHD1有选择性的抑制剂能优选用于上述的治疗用途,以使由PHD2和PHD3的显著抑制可能发生的不期望的副作用减到最小。Murray et al. (J. Comb. Chem. 13:676-686 (2010)) 描述了一些二肽基喹诺酮衍生物被认为针对PHD1和PHD3比针对PHD2更有效约10倍。Bao et al. (同上) 描述对PHD1有选择性

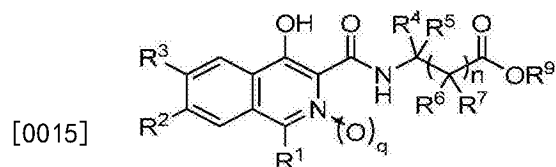
的氟喹诺酮衍生物。

[0011] 鉴于在病症如肌变性、结肠炎、IBD以及某些局部缺血中选择性抑制PHD1的活性的潜在治疗益处,需要能够实现这种选择性抑制的化合物。本文中描述了选择性抑制PHD1的化合物。

[0012] 发明简述

[0013] 本发明涉及相对于其他同种型,例如PHD2和/或PHD3酶,能够选择性地抑制PHD1酶活性的新化合物和组合物。

[0014] 在一个方面,提供了式I的化合物:



I

[0016] 其中,

[0017] n为1、2或3;

[0018] q为0或1;

[0019] R¹为氢、氰基、C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基;

[0020] 其中所述C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基被1、2或3个三氟甲基、C₁-C₄烷基或卤素任选地取代;

[0021] R²或R³之一为-L-R⁸,另一个为氢;

[0022] R⁴和R⁵独立地为氢、卤素、C₁-C₄烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;

[0023] 其中所述C₁-C₄烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被1、2或3个以下基团任选地取代:羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基;

[0024] R⁶和R⁷各自独立地为氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基,或者其中R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子一同形成羰基;

[0025] 其中所述C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被1、2或3个以下基团任选地取代:羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基;

[0026] 或者其中R⁴和R⁵、R⁶和R⁷、R⁴和R⁶,或R⁵和R⁷基团中任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环烷基、芳基、杂环基、或杂芳基,各自被1至4个卤素、氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基或芳基任选地取代;

[0027] R^8 为环烷基、芳基或杂芳基；

[0028] 其中所述环烷基、芳基或杂芳基被1、2或3个 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或卤素任选地取代的；

[0029] L为共价键、 C_1 - C_4 亚烷基、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-O-亚烷基-、-NH-亚烷基-或-NHC(O)NH-亚烷基；以及

[0030] R^9 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0031] 其中所述 C_1 - C_4 烷基被1、2或3个 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地取代；

[0032] 或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0033] 本发明还提供了包含式I的一种或多种化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中，组合物还包含至少一种额外的治疗剂，或与其结合使用。

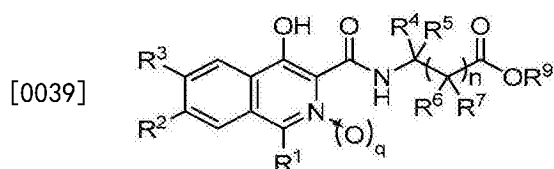
[0034] 本发明还涉及相对于其他同种型，例如PHD2和/或PHD3酶，能够选择性地抑制PHD1酶活性的方法和组合物。选择性抑制PHD1可治疗骨骼肌细胞变性、结肠炎和其他形式的炎症性肠疾病以及伴有心脏和肾脏疾病患者的心脏衰竭是特别有益的。在一个实施方案中，本发明的方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的式I的化合物，或包含一种或多种式I的化合物的药物组合物。

[0035] 发明详述

[0036] 在描述本发明组合物和方法前，应理解本发明并不限于所描述的具体化合物、组合物、方法、流程、细胞系、实验和试剂，因为它们是可以变化的。还应理解本文所使用的术语旨在描述本发明的具体实施方案，决不是为了限制如随附权利要求所述的本发明的范围。

[0037] 1. 化合物

[0038] 本发明针对式I的化合物：



[0040] I

[0041] 其中，

[0042] n为1、2或3；

[0043] q为0或1；

[0044] R^1 为氢、氰基、 C_1 - C_4 烷基、芳基或杂芳基；

[0045] 其中，所述 C_1 - C_4 烷基、芳基或杂芳基被1、2或3个三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基或卤素任选地取代；

[0046] R^2 或 R^3 之一是-L- R^8 ，另一个为氢；

[0047] R^4 和 R^5 独立地为氢、卤素、 C_1 - C_4 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；

[0048] 其中所述 C_1 - C_4 烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被1、2或3个以下基团任选地取代：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基， C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧

基、环烷基、环烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基；

[0049] R^6 和 R^7 各自独立地为氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、取代的氨基、酰氨基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，或者 R^6 和 R^7 连同与其连接的碳原子一同形成羰基；

[0050] 其中所述 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基被1、2或3个以下基团任选地取代：羟基、氰基、卤素、硝基、酰基、氨基、取代的氨基、酰氨基、磺酰基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、环烷基、杂烷氧基、杂环基、杂环氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、芳基、芳氧基、杂芳氧基、烷硫基、环烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、杂环硫基或杂芳基；

[0051] 或者其中 R^4 和 R^5 、 R^6 和 R^7 、 R^4 和 R^6 ，或 R^5 和 R^7 基团中任一项连同与其连接的碳原子一起结合形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基，各自被1至4个卤素、氧基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羧基、羧基酯、甲酰胺、氧基羰基氨基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基或芳基任选地取代；

[0052] R^8 为环烷基、芳基或杂芳基；

[0053] 其中所述环烷基、芳基或杂芳基被1、2或3个 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或卤素任选地取代；

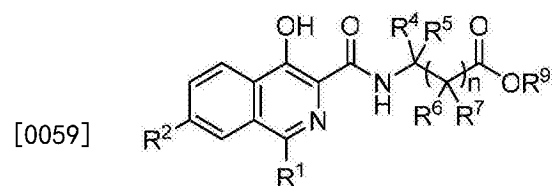
[0054] L为共价键、 C_1 - C_4 亚烷基、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)NH-、-O-亚烷基-、-NH-亚烷基-或-NHC(O)NH-亚烷基；以及

[0055] R^9 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

[0056] 其中所述 C_1 - C_4 烷基被1、2或3个 C_1 - C_4 烷氧基、卤素、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选地取代；

[0057] 或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

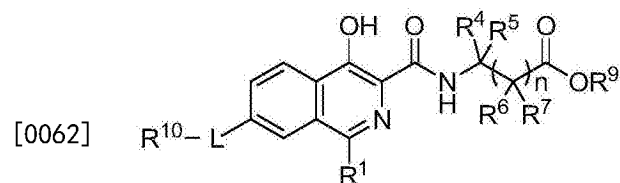
[0058] 在某些实施方案中，式I的化合物由式II表示：



II

[0060] 其中n、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^9 如式I中所定义。

[0061] 在某些实施方案中，式I的化合物由式III表示：



III

- [0063] 其中n、L、R¹、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷和R⁹如权利要求1中所定义,并且
- [0064] R¹⁰是被1、2或3个C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基或卤素任选取代的芳基。
- [0065] 在式I的某些实施方案中,q为0。
- [0066] 在式I、II或III的某些实施方案中,n为1。
- [0067] 在式I、II或III的某些实施方案中,n为2或3。
- [0068] 在式I、II或III的某些实施方案中,R⁹为氢。在式I、II或III的某些实施方案中,R⁹为C₁-C₄烷基。
- [0069] 在式I、II或III的某些实施方案中,R¹为氢或氰基。在一个实施方案中,R¹为氢。在另一实施方案中,R¹为氰基。
- [0070] 在式I、II或III的某些实施方案中,R¹为C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基;其中所述C₁-C₄烷基、芳基或杂芳基被1、2或3个选自三氟甲基、C₁-C₄烷基和卤素的取代基任选地取代。在式I、II或III的一个实施方案中,R¹为C₁-C₄烷基,如甲基。
- [0071] 在式I、II或III的另一实施方案中,R¹为芳基,如苯基。在式I、II或III的又一实施方案中,R¹为杂芳基,如吡啶基。
- [0072] 在式I、II或III的某些实施方案中,R⁴和R⁵独立地为氢、C₁-C₄烷基、或芳基;其中所述C₁-C₄烷基被1、2或3个羟基或芳基任选地取代;或者其中R⁴和R⁵连同与其连接的碳原子结合形成被羧基酯任选地取代的环烷基或杂环基。
- [0073] 在式I、II或III的一个实施方案中,R⁴和R⁵独立地为氢、C₁-C₄烷基或芳基;其中所述C₁-C₄烷基被1、2或3个羟基或芳基任选地取代。
- [0074] 在式I、II或III的另一实施方案中,R⁴和R⁵连同与其连接的碳原子结合形成被羧基酯任选地取代的环烷基或杂环基。
- [0075] 在式I、II或III的某些实施方案中,R⁴和R⁵独立地为氢、甲基或苯基。
- [0076] 在式I、II或III化合物的某些实施方案中,R⁴和R⁵为氢。
- [0077] 在式I、II或III的某些实施方案中,R⁶和R⁷各自独立地为氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、芳基、氨基、酰氨基或氨基羰基氨基,或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子形成羰基;其中所述C₁-C₄烷基或芳基被选自羟基、卤素和芳基的1、2或3个取代基任选地取代;或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子结合形成环烷基或杂环基,其各自被氧基任选地取代。
- [0078] 在式I、II或III的某些实施方案中,R⁶和R⁷各自独立地为氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、芳基、氨基、酰氨基和氨基羰基氨基,或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子形成羰基;其中所述C₁-C₄烷基或芳基被选自羟基、卤素和芳基的1、2或3个取代基任选地取代。
- [0079] 在式I、II或III的一个实施方案中,R⁶和R⁷各自独立地为氢、卤素、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、芳基、氨基、酰氨基或氨基羰基氨基,或者R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子形成羰基。
- [0080] 在式I、II或III的一个实施方案中,R⁶和R⁷各自独立地为氢或C₁-C₄烷基。
- [0081] 在式I、II或III的另一实施方案中,R⁶和R⁷连同与其连接的碳原子结合形成环烷基或杂环基,其各自被氧基任选地取代。
- [0082] 在式I或II的某些实施方案中,R⁸为被选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤素的1、2或3个取代基任选地取代的芳基。
- [0083] 在式I或II的另一实施方案中,R⁸为被选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和卤素的1、2或3

个取代基任选地取代的环烷基。

[0084] 在式I或II的一个实施方案中, R^8 为被选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和卤素的1、2或3个取代基任选地取代的杂芳基。

[0085] 在式I、II或III的某些实施方案中,L为-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-NH-、-C(O)NH-、-NHC(O)-或-NHC(O)NH-。

[0086] 在式I、II或III的一个实施方案中,L为共价键或 C_1 - C_4 亚烷基。

[0087] 在式I、II或III的一个实施方案中,L为-O-亚烷基-、-NH-亚烷基-或-NHC(O)NH-亚烷基。

[0088] 在式I、II或III的一个实施方案中,L为-O-或-S-。在式I、II或III的一个实施方案中,L为-O-。

[0089] 在式II的某些实施方案中,L为-O-或-S-; R^9 为氢; R^1 为氢或氰基;且 R^8 为芳基。

[0090] 在式III的某些实施方案中,L为-O-或-S-; R^9 为氢;且 R^1 为氢或氰基。

[0091] 在式I、II或III的某些实施方案中,相对于其他PHD同种型,如PHD2和/或PHD3酶,化合物能够选择性抑制PHD1酶活性。在式I、II或III的一个实施方案中,相对于PHD2酶,该化合物能够选择性抑制PHD1酶活性。在式I、II或III的另一实施方案中,相对于PHD3酶,该化合物能够选择性抑制PHD1酶活性。在式I、II或III的某些实施方案中,相对于PHD2酶,该化合物在抑制PHD1酶上具有至少5倍高的活性;也就是说,PHD2的IC₅₀与PHD1的IC₅₀的比(即IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1)大于或等于5。在式I、II或III的某些实施方案中,相对于PHD2酶,该化合物在抑制PHD1酶上具有至少8倍高的活性;也就是说,PHD2的IC₅₀与PHD1的IC₅₀的比(即IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1)大于或等于8。在式I、II或III的某些实施方案中,相对于PHD2酶,该化合物在抑制PHD1酶上具有至少10倍高的活性;也就是说,PHD2的IC₅₀与PHD1的IC₅₀的比(即IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1)大于或等于10。在式I、II或III的某些实施方案中,相对于PHD3酶,该化合物在抑制PHD1酶上具有至少5倍高的活性,即IC₅₀PHD3/IC₅₀PHD1大于或等于5。

[0092] 在某些实施方案中,式I、II或III的化合物是其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述盐为其三氟乙酸盐。

[0093] 在式I、II或III的某些实施方案中,当n为1且 R^6 和 R^7 为氢,则 R^1 为氰基。

[0094] 在式I、II或III的某些实施方案中,化合物选自:

[0095] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

[0096] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;

[0097] 2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

[0098] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;

[0099] 5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;

[0100] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;

[0101] 2-(S)-羟基-4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;

[0102] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸;

[0103] 2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

[0104] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

[0105] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;

[0106] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丙羧酸;

- [0107] 1- {[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸;
- [0108] 1- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸;
- [0109] 4- {[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸;
- [0110] 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸;
- [0111] 2- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-戊酸;
- [0112] 2- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸;
- [0113] 1- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸;
- [0114] 3- {[1-氰基-4-羟基-7- (4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0115] 3- {[1-氰基-4-羟基-7- (4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸;
- [0116] 3- {[1-氰基-7- (2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0117] 3- {[7- (4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0118] 3- {[4-羟基-7- (吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;
- [0119] 3- {[4-羟基-7- (吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;
- [0120] 1- ({[1-氰基-7- (2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-甲基)-环丁羧酸;
- [0121] 3- {[1-氰基-4-羟基-7- (吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0122] 1- ({[1-氰基-4-羟基-7- (吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-甲基)-环丁羧酸;
- [0123] 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸;
- [0124] 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸;
- [0125] 3- {[7- (2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0126] 顺式-2- (1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基) 环己羧酸;
- [0127] 顺式-2- [(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环戊羧酸;
- [0128] 3- (4-氯-苯基)-4- [(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;
- [0129] (S)-4- (1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-3-羟丁酸;
- [0130] (1- [(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-环己基)-乙酸;
- [0131] (R)-3- (1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-甲酰胺基)-4-羟丁酸;
- [0132] 3- (7- (2-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸;
- [0133] 3- {[7- (3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0134] 3- {[7- (4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙

酸;

[0135] 3- {[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;

[0136] 3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸;

[0137] 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸;

[0138] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;

[0139] (S)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸;

[0140] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸;

[0141] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;

[0142] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;

[0143] (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;

[0144] (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸;

[0145] (R)-2-乙酰氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;

[0146] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3-乙基脲基)丁酸;

[0147] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸;

[0148] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3,3-二甲脲基)丁酸;

[0149] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-脲基丁酸;

[0150] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸;

[0151] 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)甲基)丁酸;

[0152] 2-([(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-2-甲基-丁酸;

[0153] 3- {[1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;

[0154] 3- {[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;

[0155] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酸;

[0156] 3- {[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;

[0157] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;

[0158] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;

[0159] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二氟-丙酸;

[0160] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-甲基-己酸;

[0161] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸;

[0162] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸;

[0163] (2R,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸;

[0164] (2S,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸;

[0165] (2S,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸;

[0166] (2R,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸;

[0167] (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸;

- [0168] (2S,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸;
- [0169] (2R,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸;
- [0170] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-羟基-丙酸;
- [0171] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0172] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;
- [0173] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丙酸;
- [0174] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;
- [0175] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;
- [0176] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;
- [0177] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸;
- [0178] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸;
- [0179] 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0180] 2-(S)-氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0181] 2-(S)-苄氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0182] 反式-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己羧酸;
- [0183] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸;
- [0184] {1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己基}-乙酸;
- [0185] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸;
- [0186] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸;
- [0187] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸;
- [0188] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸;
- [0189] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸;
- [0190] 4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯;
- [0191] 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;5-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸;3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0192] 5-{[7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸;
- [0193] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0194] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸;
- [0195] 2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;
- [0196] 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸;
- [0197] 5-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸;
- [0198] {1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丁基}-乙酸;

- [0199] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-苯基戊酸;
- [0200] 3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0201] 3-{[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸;
- [0202] 4-{[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸;
- [0203] 5-{[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸;
- [0204] 3-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0205] 4-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;
- [0206] 5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;
- [0207] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸;
- [0208] 3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸;
- [0209] (S)-2-羟基-3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸;
- [0210] 3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸;
- [0211] 4-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸;
- [0212] 4-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸;
- [0213] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0214] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0215] 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0216] 5-[(4-羟基-7-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;
- [0217] 5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸;
- [0218] 3-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0219] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0220] 5-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;
- [0221] 3-[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0222] 3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸;
- [0223] 4-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸;
- [0224] 3-[[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸;
- [0225] 3-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸;
- [0226] 4-[[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸;
- [0227] 3-[(7-环己基磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0228] 3-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0229] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0230] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0231] 3-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0232] 3-[[1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0233] 3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丙酸;
- [0234] 4-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丁酸;

- [0235] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0236] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0237] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0238] 3-[(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0239] 5-{[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸};
- [0240] 4-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸};
- [0241] 5-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸};
- [0242] 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸};
- [0243] 3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸};
- [0244] 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸;
- [0245] 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0246] 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸;
- [0247] 3-[(1-氰基-4-羟基-6-邻甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0248] 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0249] 3-(2-羧基-2-甲基丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉2-氧化物;
- [0250] 3-(3-羧丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉2-氧化物;
- [0251] 1-{[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸;
- [0252] 3-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0253] 1-{[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸;
- [0254] 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸};
- [0255] (S)-2-[氨基-5-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸2,2,2-三氟乙酸(1:1);
- [0256] 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸;
- [0257] 3-(3-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0258] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸;
- [0259] 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0260] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸;
- [0261] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸;
- [0262] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(2-氟-苯基)-丙酸;
- [0263] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-邻甲苯基-丙酸;
- [0264] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸;
- [0265] 3-(4-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸;
- [0266] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸;
- [0267] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸;
- [0268] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸;

[0269] 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸;
[0270] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯,三氟-乙酸盐;
[0271] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸;
[0272] 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸;
[0273] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(4-氟-苯基)-丙酸;
[0274] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(2-氟-苯基)-丙酸;
[0275] 3-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-5-甲基-己酸;或
[0276] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸;
[0277] 或其药学上可接受的盐、单一立体异构体、立体异构体混合物、酯、互变异构体或前药。

[0278] 2. 组合物和方法

[0279] 本发明提供了式I、II或III的化合物在制备用于治疗本文所述的各种病症或紊乱的药物的用途。在一个实施方案中,提供了药物组合物,其包含至少一种式I、II或III的化合物和药学上可接受的赋形剂或载体。

[0280] 在各个实施方案中,药物或药物组合物还可包含至少一种额外的治疗剂,或者与其结合使用。

[0281] 相对于其他同种型,例如PHD2和/或PHD3酶,本发明的化合物或包含该化合物的药物或组合物可用于选择性抑制PHD1的活性。选择性抑制PHD1可治疗骨骼肌细胞变性、结肠炎和其他形式的炎症性肠疾病以及伴有心脏和肾脏疾病患者的心脏衰竭是特别有益的。在一个实施方案中,本发明的方法包括对有需要的患者施用治疗有效量的式I、II或III的化合物,或包含一种或多种式I、II或III的化合物的药物组合物。

[0282] 本发明还涉及抑制PHD1活性的方法。相对于其他PHD同种型,例如PHD2和/或PHD3PHD1酶,PHD1酶被选择性抑制。在一个实施方案中,该方法包括使PHD1与有效量的选自式I、II或III的一种或多种化合物接触。

[0283] 3. 定义

[0284] 需注意的是,除非上下文另有明确说明,本文所用以及在附随权利要求中,单数形式“一个(a/an)”和“该(the)”包括复数个参考项。

[0285] 除非另有限定,本文使用的所有科技术语与本发明所属领域的技术人员通常理解的含义相同。尽管与本文所述的方法和材料相似或等同的任何方法和材料均可用于本发明的实施与试验中,但现在仍对优选的方法、装置和材料进行描述。本文引用的所有出版物的全部内容均以引用方式并入本文,目的在于描述和公开可用于本发明的出版物中报道的方法、试剂和工具。本文概不理解为承认本发明不先于凭借在先发明的这些公开。

[0286] 除非另有说明,本发明的实施将采用本领域技术内的化学、生物化学、分子生物学、细胞生物学、遗传学、免疫学和药学的常规方法。这些技术在文献中有充分的解释。(参见例如,Gennaro,A.R.,ed.(1990)Remington's Pharmaceutical Sciences(雷明顿药物科学),18th ed.,Mack Publishing Co.;Colowick,S.et al.,eds.,Methods In Enzymology(酶学方法),Academic Press,Inc.;D.M.Weir,and C.C.Blackwell,eds.(1986)Handbook

of Experimental Immunology (实验免疫学手册), Vols. I-IV, Blackwell Scientific Publications; Maniatis, T. et al., eds. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual (分子克隆: 实验室手册), 2nd edition, Vols. I-III, Cold Spring Harbor Laboratory Press; Ausubel, F. M. et al., eds. (1999) Short Protocols in Molecular Biology (分子生物学简明方法), 4th edition, John Wiley & Sons; Ream et al., eds. (1998) Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course (分子生物学技术: 精编实验学科), Academic Press; Newton & Graham eds. (1997) PCR (Introduction to Biotechniques Series) (PCR (生物技术系列介绍)), 2nd ed., Springer Verlag)。

[0287] 术语“PHD”、“含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白”、“HIF脯氨酰羟化酶”、“HpH”和“HIF pH”是指由Taylor (2001, Gene 275:125132) 所述、由Aravind和Koonin (2001, Genome Biol 2:RESEARCH 0007)、Epstein等 (2001, Cell 107:43-54) 以及Bruick和McKnight (2001, Science 294:1337-1340) 所表征的Egl-9 (EGLN) 基因家族的成员。术语“PHD1”是指含有脯氨酰羟化酶结构域的蛋白1。该蛋白有时也称为EIT6、HIF-pH1、HIFpH1、HpH-1、EGLN2和HpH-3。PHD1蛋白包括但不限于人PHD1 (基因库登记号NP_444274.1)、人EGLN2同种型1 (基因库登记号CAC42510; Taylor, 同上)、人EGLN2同种型3 (基因库登记号NP_542770)、小鼠EGLN2 (基因库登记号CAC42516) 和大鼠EGLN2 (基因库登记号AA046039)。PHD2 (也称为EGLN-1) 包括但不限于人EGLN1 (基因库登记号AAG33965); Dupuy et al. (2000) Genomics (基因组学) 69: 348-54)、小鼠EGLN1 (基因库登记号CAC42515) 和大鼠EGLN1 (基因库登记号P59722)。PHD3 (也称为EGLN-3) 包括但不限于人EGLN3 (基因库登记号CAC42511; Taylor, 同上)、小鼠EGLN3 (基因库登记号CAC42517) 和大鼠EGLN3 (SM-20) (基因库登记号AAA19321)。在本发明的其他实施方案中, EGLN可包括秀丽隐杆线虫 (*Caenorhabditis elegans*) EGL-9 (基因库登记号AAD56365) 和黑腹果蝇 (*Drosophila melanogaster*) CG1114基因产物 (基因库登记号AAF52050)。与提供的登记号相关的所有基因库序列以其全部内容通过引用并入本文。

[0288] 除了上述提供的PHD1蛋白, 与人PHD1基因相关的其他基因库登记号为NM_053046.3 (mRNA), 其全部内容通过引用并入本文。

[0289] 术语“紊乱 (disorders)”、“疾病 (diseases)”和“病症 (conditions)”在本文中以概括的方式使用并指偏离正常的任何状况。

[0290] 术语“治疗 (treating/treatment)”等在本文中用于指对有需要的患者施用疗法。可以施用疗法, 从而在完全或部分预防病症或其征状或症状方面提供预防效果; 和/或可以使用疗法, 从而为病症和/或病症引起的副作用提供部分或完全治愈。

[0291] 术语“烷基”是指具有1-10个碳原子、更具体为1-5个碳原子、甚至更具体为1-3个碳原子的饱和单价烃基。该术语通过例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、正戊基等基团举例说明。术语“C₁-C₄烷基”是指具有1-4个碳原子的烷基, 包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基等。

[0292] 术语“取代的烷基”是指1-10个碳原子、更具体为1-5个碳原子并具有1-5个取代基、优选1-3个取代基的烷基, 每个取代基独立地选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氨基、氨基硫基羰基氨基、氨基羰基氧基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、芳氧基芳基、取代的芳氧基芳基、氰基、卤素、羟基、硝基、氧基、硫代 (thio)、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、巯基 (thio)、烷硫基、取代

的烷基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、磺酰基、取代的磺酰基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、氧基、羰基、氨基、氧基、羰基、氨基、-OS(O)₂-烷基、-OS(O)₂-取代的烷基、-OS(O)₂-芳基、-OS(O)₂-取代的芳基、-OS(O)₂-杂芳基、-OS(O)₂-取代的杂芳基、-OS(O)₂-杂环基、-OS(O)₂-取代的杂环基和-OSO₂-NR⁴⁰R⁴⁰、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-烷基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-取代的烷基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-取代的芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-杂芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-取代的杂芳基、-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-杂环基、和-NR⁴⁰S(O)₂-NR⁴⁰-取代的杂环基，其中R⁴⁰各自独立地选自氢或烷基。该基团的实例为如三氟甲基、苄基、吡唑-1-基甲基等的基团。

[0293] 术语“芳烷基”是指与亚烷基共价连接的芳基，其中芳基和亚烷基如本文所定义。术语“取代的芳烷基”是指与任选取代的亚烷基共价连接的任选取代的芳基。这类芳烷基的实例有苄基、苯乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基等。

[0294] 术语“次烷基”或“亚烷基”是指优选具有1-5个、更优选1-3个碳原子的直链或支链二价饱和脂肪烃基。该术语的实例有例如亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、正亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、异亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)等。“(C_{u-v})亚烷基”是指具有u至v个碳原子的亚烷基。次烷基或亚烷基包括支链或直链烃基。例如“(C₁₋₆)亚烷基”意思是包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚戊基等。

[0295] 术语“烷基醇”是指“烷基-OH”基团。例如，烷基醇意思是包括甲醇、乙醇、2-丙醇、2-丁醇、正丁醇等。

[0296] 术语“取代的烷基醇”是指“取代的烷基-OH”基团。

[0297] 术语“烷氧基”是指“烷基-O-”基团，其包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基等。

[0298] 术语“取代的烷氧基”是指“取代的烷基-O-”基团。

[0299] 术语“酰基”是指基团H-C(O)-、烷基-C(O)-、取代的烷基-C(O)-、烯基-C(O)-、取代的烯基-C(O)-、炔基-C(O)-、取代的炔基-C(O)-、环烷基-C(O)-、取代的环烷基-C(O)-、芳基-C(O)-、取代的芳基-C(O)-、杂芳基-C(O)-、取代的杂芳基-C(O)-、杂环基-C(O)-和取代的杂环基-C(O)-，条件是杂环基或取代的杂环基的氮原子不与-C(O)-基团连接，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0300] 术语“氨酰基”或“酰胺基”或前缀“氨基甲酰”、“甲酰胺基”、“取代的氨基甲酰”或“取代的甲酰胺基”是指基团-C(O)NR⁴²R⁴²，其中各R⁴²独立地选自：氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基；或者其中各R⁴与氮原子结合形成杂环基或取代的杂环基，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0301] 术语“酰氧基”是指基团：烷基-C(O)O-、取代的烷基-C(O)O-、烯基-C(O)O-、取代的烯基-C(O)O-、炔基-C(O)O-、取代的炔基-C(O)O-、芳基-C(O)O-、取代的芳基-C(O)O-、环烷基-C(O)O-、取代的环烷基-C(O)O-、杂芳基-C(O)O-、取代的杂芳基-C(O)O-、杂环基-C(O)O-和取代的杂环基-C(O)O-，其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环

烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所定义。

[0302] 术语“烯基”是指具有2至6个碳原子、优选2至4个碳原子,并具有至少1个、优选1至2个烯($>C=C<$) 不饱和位置的烯属不饱和一价烃基。这类基团的实例有乙烯基(乙烯-1-基)、烯丙基、丁-3-烯基等。

[0303] 术语“取代的烯基”是指具有1至3个取代基、优选1至2个取代基的烯基,所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨酰基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基。视需要,该术语包括E(反式)和Z(顺式)异构体。其还包括E和Z组分的混合物。

[0304] 术语“炔基”是指具有2至6个碳原子、优选2至3个碳原子,并具有至少1个、优选1至2个炔($-C\equiv C-$) 不饱和位置的炔属不饱和一价烃基。该基团的实例有乙炔-1-基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。

[0305] 术语“取代的炔基”是指具有1至3个取代基、优选1至2个取代基的炔基,所述取代基选自烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨酰基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基。该基团的实例有如苯基乙炔基等的基团。

[0306] 术语“氨基”是指基团 $-NH_2$ 。

[0307] 术语“取代的氨基”是指基团 $-NR^{41}R^{41}$,其中各 R^{41} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、磺酰基和取代的磺酰基,条件是两个 R^{41} 基团均不是氢;或者 R^{41} 基团可与氮原子一起结合形成杂环基或取代的杂环基。该基团的实例有苯基氨基、甲基苯基氨基等。该基团的实例有如(乙酸-2-基)氨基等的基团。

[0308] 术语“酰氨基”是指基团 $-NR^{45}C(O)$ 烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 环烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的环烷基、 $-NR^{45}C(O)$ 烯基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的烯基、 $-NR^{45}C(O)$ 炔基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的炔基、 $-NR^{45}C(O)$ 芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 取代的杂芳基、 $-NR^{45}C(O)$ 杂环基和 $-NR^{45}C(O)$ 取代的杂环基,其中 R^{45} 是氢或烷基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0309] 术语“氧基羰基氨基”是指基团 $-NR^{46}C(O)O$ -烷基、 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的烷基、 $-NR^{46}C(O)O$ -烯基、 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的烯基、 $-NR^{46}C(O)O$ -炔基、 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的炔基、 $-NR^{46}C(O)O$ -环烷基、 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的环烷基、 $-NR^{46}C(O)O$ -芳基、 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的芳基、 $-NR^{46}C(O)O$ -杂芳基、 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的杂芳基、 $-NR^{46}C(O)O$ -杂环基和 $-NR^{46}C(O)O$ -取代的杂环基,其中 R^{46} 为氢或烷基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0310] 术语“氧基硫基羰基氨基”是指基团 $-NR^{46}C(S)O$ -烷基、 $-NR^{46}C(S)O$ -取代的烷基、 $-NR^{46}C(S)O$ -烯基、 $-NR^{46}C(S)O$ -取代的烯基、 $-NR^{46}C(S)O$ -炔基、 $-NR^{46}C(S)O$ -取代的炔基、-

$\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -取代的环烷基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -取代的芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -杂环基和 $-\text{NR}^{46}\text{C}(\text{S})\text{O}$ -取代的杂环基,其中 R^{46} 为氢或烷基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0311] 术语“氨基羰基氧基”或前缀“氨基甲酰氧基”或“取代的氨基甲酰氧基”是指基团 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{47}\text{R}^{47}$,其中各 R^{47} 独立地选自氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基;或者其中各 R^{47} 与氮原子结合形成杂环基或取代的杂环基,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。

[0312] 术语“氨基羰基氨基”是指基团 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{49})_2$,其中各 R^{49} 独立地选自氢和烷基。

[0313] 术语“氨基硫基羰基氨基”是指基团 $-\text{NR}^{49}\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^{49})_2$,其中各 R^{49} 独立地选自氢和烷基。

[0314] 术语“芳基”或“Ar”是指具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)的6至14个碳原子的一价芳香碳环基团,所述稠环可以是或者可以不是芳香的(例如2-苯并恶唑啉酮、2H-1,4-苯并恶嗪-3(4H)-酮-7-基等),条件是连接点为芳基。优选的芳基包括苯基和萘基。

[0315] 术语“取代的芳基”是指如本文所述的被1至4个、特别是1至3个取代基取代的芳基,所述取代基选自羟基、酰基、酰氨基、酰氧基、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、胍基($-\text{C}(=\text{NH})$ -氨基或取代的氨基)、氨基、取代的氨基、氨基酰基、氨基羰基氧基、氨基羰基氨基、氨基硫基羰基氨基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、环烷氧基、取代的环烷氧基、杂芳氧基、取代的杂芳氧基、杂环氧基、取代的杂环氧基、羧基、羧基酯、氰基、硫基、烷硫基、取代的烷硫基、芳硫基、取代的芳硫基、杂芳硫基、取代的杂芳硫基、环烷硫基、取代的环烷硫基、杂环硫基、取代的杂环硫基、环烷基、取代的环烷基、胍基($-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})$ -氨基或取代的氨基)、卤素、硝基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基、氧基羰基氨基、氧基硫基羰基氨基、磺酰基、取代的磺酰基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -取代的烷基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -取代的芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -取代的杂芳基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -杂环基、 $-\text{OS}(\text{O})_2$ -取代的杂环基和 $-\text{OSO}_2-\text{NR}^{51}\text{R}^{51}$ 、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -取代的烷基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -取代的芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -杂环基、 $-\text{NR}^{51}\text{S}(\text{O})_2$ - NR^{51} -取代的杂环基,其中各 R^{51} 独立地选自氢或烷基,其中各术语如本文所定义。该基团的实例有例如以下基团:4-氟苯基、3-甲氧基苯基、4-叔丁苯基、4-三氟甲基苯基、2-三氟甲氧基苯基、3-三氟甲氧基苯基、4-三氟甲氧基苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-氯-6-氟苯基、2,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、4-苯氧基苯基、4-甲磺酰基苯基、二苯基-4-基等。

[0316] 术语“芳氧基”是指基团芳基-O-,其包括例如苯氧基、萘氧基等。

[0317] 术语“取代的芳氧基”是指取代的芳基-O-基团。

[0318] 术语“芳氧基芳基”是指基团-芳基-O-芳基。

[0319] 术语“取代的芳氧基芳基”是指在任意一个或两个芳环上被如上所述的1至3个取代基取代为取代的芳基的芳氧基芳基。

[0320] 术语“羧基”是指-COOH或其盐。

[0321] 术语“羧基酯”是指基团-C(O)O-烷基、-C(O)O-取代的烷基、-C(O)O-烯基、-C(O)O-取代的烯基、-C(O)O-炔基、-C(O)O-取代的炔基、-C(O)O-环烷基、-C(O)O-取代的环烷基、-C(O)O-芳基、-C(O)O-取代的芳基、-C(O)O-杂芳基、-C(O)O-取代的杂芳基、-C(O)O-杂环基和-C(O)O-取代的杂环基。

[0322] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0323] 术语“环烷基”是指3至10个、3至8个或3至6个碳原子的具有单环或多环包括例如金刚烷基、环丙基、环丁基、环戊基、环辛基、环己烯基等的饱和或不饱和而非芳香的环烷基。

[0324] 术语“取代的环烷基”是指具有1至5个取代基的环烷基，所述取代基选自氧基(=O)、硫代(thioxo)(=S)、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基、酰基、酰氨基、酰氧基、氨基、取代的氨基、氨酰基、芳基、取代的芳基、芳氧基、取代的芳氧基、氰基、卤素、羟基、硝基、羧基、羧基酯、环烷基、取代的环烷基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基。

[0325] 术语“环亚烃基”和“取代的环亚烃基”是指如上所述的二价的环烷基和取代的环烷基。

[0326] 术语“环烷氧基”是指-O-环烷基。

[0327] 术语“取代的环烷氧基”是指-O-取代的环烷基。

[0328] 术语“卤素(halo)”或“卤素(halogen)”是指氟、氯、溴和碘。

[0329] 术语“羟基(hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”是指基团-OH。

[0330] 术语“杂芳基”是指1-15个碳原子、优选1-10个碳原子和在环内的选自氧、氮和硫的1-4个杂原子的芳环。这类杂芳基可具有单环(例如吡啶基、呋喃基或噻吩基)或多个稠环(例如吲哚基或苯丙噻吩基)，条件是连接点是通过含有杂原子的环，且该环是芳香的。氮和/或硫环的原子可任选地被氧化以提供N-氧化物或亚砷和砷衍生物。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、吲哚基、硫苯基、噻吩基和呋喃基。

[0331] 术语“取代的杂芳基”是指被1-3个取代基取代的杂芳基，所述取代基选自为取代的芳基所定义的相同取代基。该基团的实例有例如5-氟-吡啶-3-基、1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基、5-溴-呋喃-2-基、三氟甲基-2H-吡唑-3-基等。

[0332] 术语“杂芳氧基”是指基团-O-杂芳基，“取代的杂芳氧基”是指基团-O-取代的杂芳基。

[0333] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有单环或多个稠环、1-10个碳原子和在环内的选自氮、硫或氧的1-4个杂原子的饱和或不饱和(但非芳香)基团，其中，在稠环体系内，一个或多个环可以是芳基或杂芳基，条件是连接点在杂环上。氮和/或硫环的原子可任选地被氧化以提供N-氧化物或亚砷和砷衍生物。

[0334] 术语“取代的杂环基”或“取代的杂环”是指被1-3个为取代的环烷基定义的相同取代基取代的杂环基团。

[0335] 杂环和杂芳基的实例包括但不限于氮杂环丁烷、吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚、异吲哚、吲哚、二氢吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹

喔啉、喹啉、噌啉、蝶啉、呋啉、呋啉、菲啉、吡啉、菲咯啉、异噻啉、吩嗪、异噻啉、吩噻啉、吩噻啉、咪唑烷、咪唑啉、哌啉、哌啉、二氢吡啶、苯邻二甲酰亚胺、1,2,3,4-四氢异喹啉、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩、噻啉、噻啉烷、噻吩、苯并[b]噻吩、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)(也称为硫代吗啉基(thiamorpholinyl))、哌啉、吡咯烷、四氢呋喃基等。

[0336] 术语“硝基”是指基团-NO₂。

[0337] 术语“氧基”是指(=O)或指原子(-O-)。

[0338] 术语“羰基”是指基团-C(O)-。

[0339] 术语“磺酰基”是指基团-S(O)₂H。术语“取代的磺酰基”是指基团-SO₂-烷基、-SO₂-取代的烷基、-SO₂-烯基、-SO₂-取代的烯基、-SO₂-炔基、-SO₂-取代的炔基、-SO₂-环烷基、-SO₂-取代的环烷基、-SO₂-环烯基、-SO₂-取代的环烯基、-SO₂-芳基、-SO₂-取代的芳基、-SO₂-杂芳基、-SO₂-取代的杂芳基、-SO₂-杂环基、-SO₂-取代的杂环基,其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基和取代的杂环基如本文所述。取代的磺酰基包括如甲基-SO₂-、苯基-SO₂-和4-甲基苯基-SO₂-的基团。

[0340] 术语“杂环氧基”是指基团-O-杂环基,“取代的杂环氧基”是指基团-O-取代的杂环基。

[0341] 术语“巯基(thio)”、“巯基(mercapto)”是指基团-SH。

[0342] 术语“烷硫基(alkylsulfanyl)”、“烷硫基(alkylthio)”或“硫醚(thioether)”是指基团-S-烷基,其中烷基如上面所定义。

[0343] 术语“取代的烷硫基(substituted alkylthio)”、“取代的烷硫基(substituted alkylsulfanyl)”或“取代的烷硫基”是指基团-S-取代的烷基,其中取代的烷基如上面所定义。

[0344] 术语“环烷硫基(cycloalkylthio)”或“环烷硫基(cycloalkylsulfanyl)”是指基团-S-环烷基,其中环烷基如上面所定义。

[0345] 术语“取代的环烷硫基(substituted cycloalkylthio)”是指基团-S-取代的环烷基,其中取代的环烷基如上面所定义。

[0346] 术语“芳硫基(arylthio)”或“芳硫基(arylsulfanyl)”是指基团-S-芳基,“取代的芳硫基”是指基团-S-取代的芳基,其中芳基和取代的芳基如上面所定义。

[0347] 术语“杂芳硫基(heteroarylthio)”或“杂芳硫基(heteroarylsulfanyl)”是指基团-S-杂芳基,“取代的杂芳硫基”是指基团-S-取代的杂芳基,其中杂芳基和取代的杂芳基如上面所定义。

[0348] 术语“杂环硫基(heterocycliethio)”或“杂环硫基(heterocyclicsulfanyl)”是指基团-S-杂环基,“取代的杂环硫基”是指基团-S-取代的杂环基,其中杂环基和取代的杂环基如上面所定义。

[0349] 术语“酯”是指包括基团-COOR⁵⁴的式I、II或III的化合物,其中R⁵⁴为烷基、取代的烷基、芳基或取代的芳基。例如本发明的酯包括其中R⁹为烷基的式I、II或III的化合物。可例如通过使用合适的试剂如酰基卤或酸酐将异喹啉环的C4位置上的羟基酯化和/或当R⁹为氢时通过将羧酸部分酯化提供式I、II或III的酯。这类方法是本领域熟知的。

[0350] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物的药学上可接受的盐,该盐衍生自本领域熟知的各种有机和无机反荷离子,包括,仅以举例的方式:钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等;并且,当分子含有碱性官能团如 -NH_2 ,衍生自有机或无机酸的盐,如盐酸盐、酒石酸盐、磺酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、草酸盐等。例如本发明的药学上可接受的盐可通过当 R^9 是阳离子时的式I、II或III的化合物来提供。类似地,本发明的药学上可接受的盐可通过本领域熟知的方法将式I、II和III的化合物在异喹啉的C4位置上的羟基和/或当 R^9 为氢时在羧酸部分酯化来提供。术语“阳离子”是指带正电荷的有机和无机反荷离子,包括,仅以举例的方式:钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵等。

[0351] 术语“立体异构体”或“立体异构体”指的是一个或多个立构中心手性不同的化合物。立体异构体包括对映异构体(化合物是不可重叠的镜像)和非对映体(具有一个以上彼此是非镜像的手性中心,并且其中所述两种立体异构体之间的一个或多个手性中心不同的化合物)。本发明的化合物可作为立体异构体的混合物或作为单一立体异构体存在。

[0352] 术语“互变异构体”是指质子位置不同的化合物的变化形式,如烯醇、酮基和亚胺烯胺互变异构体,或含有连接环NH部分和环=N部分两者的环原子的杂芳基的互变异构形式,如吡唑、咪唑、苯并咪唑、三唑和四唑。

[0353] 本文所用的术语“前药”是指包括下述化学基团的式I、II或III的化合物,所述化学基团在当式I和II的化合物中 R^9 为氢时在体内可转化成羧酸盐基团,和/或可从酰胺N-原子分离,和/或可从C4羟基分离以提供活性药物、其药学上可接受的盐或其生物活性的代谢产物。合适的基团是现有技术中公知的,并特别包括:对于羧酸部分,选自下述的前药:例如酯,包括但不限于,从烷基醇、取代的烷基醇、羟基取代的芳基和杂芳基等衍生的酯;酰胺,特别是从式 $\text{HNR}^{200}\text{R}^{210}$ 衍生的酰胺,其中 R^{200} 和 R^{210} 独立地为氢、烷基、取代的烷基、芳基、取代的芳基等;羧甲基、醛及其衍生物。

[0354] 本文所用的术语“赋形剂”是指在生产医药产品或其它片剂中使用的惰性或无活性物质,包括但不限于用作粘合剂、崩解剂、包衣、压缩/封装助剂、霜剂或洗剂、润滑剂、注射剂、甜味剂或调味剂、悬浮剂/胶凝剂或湿法制粒剂的任何物质。粘合剂包括,例如聚羧乙烯、聚乙烯吡咯烷酮、黄原胶等;包衣包括,例如邻苯二甲酸醋酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精等;压缩/封装助剂包括,例如碳酸钙、右旋糖、果糖流、蜂蜜流、乳糖(无水或一水合物;任选地与阿司帕坦、纤维素或微晶纤维素结合)、淀粉流、蔗糖等;崩解剂包括,例如羧甲基纤维素钠、结冷胶、羟乙酸淀粉钠等;霜剂或洗剂包括,例如麦芽糖糊精、卡拉胶等;润滑剂包括,例如硬脂酸镁、硬脂酸、硬脂酰富马酸钠等;用于咀嚼片剂的材料包括,例如葡萄糖、果糖流、乳糖(一水合物,其任选地与阿司帕坦或纤维素结合)等;注射剂包括,例如甘露糖醇、聚维酮等;增塑剂包括,例如癸二酸二丁酯、聚乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸等;悬浮剂/胶凝剂包括例如角叉菜胶、淀粉羟乙酸钠、黄原胶等;甜味剂包括,例如阿司帕坦、右旋糖、果糖流、山梨糖醇、蔗糖直流等;湿法制粒剂包括例如碳酸钙、麦芽糖糊精、微晶纤维素等。

[0355] 本文所用的术语“选择性地”相对化合物抑制PHD1酶活性的能力而言意指相对于PHD2和/或PHD3,化合物显示出对PHD1的 IC_{50} 较低。在某些实施方案中,有选择性是指相对于PHD2和/或PHD3酶,化合物在抑制PHD1酶上具有至少5倍高的活性;也就是说,PHD2和/或PHD3的 IC_{50} 与PHD1的 IC_{50} 之比(即 $\text{IC}_{50}\text{PHD2}$ 和/或 $\text{IC}_{50}\text{PHD3}/\text{IC}_{50}\text{PHD1}$)等于或大于5。

[0356] 应理解的是,在上述定义的所有取代的基团中,通过将含另一取代基的取代基定义为自身而构成的聚合物(例如具有取代的芳基作为取代基的取代的芳基,其自身被取代的芳基取代,等等)并不包括在本文中。无穷数量的取代基也未包括在内,无论取代基是相同还是不同的。在这种情况下,这种取代基的最大数目为3。上述各个定义因此受到限定的约束,例如取代的芳基被限定为-取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0357] 类似地,应当理解的是,上述定义不意图包括不允许的取代模式(例如,被5个氟基或羟基 α 取代成烯或炔不饱和性的甲基)。此类不允许的取代模式对于本领域技术人员是熟知的。

[0358] 4. 化合物的制备

[0359] 可通过使用例如以下一般方法和流程从容易获得的原料来制备本发明的化合物。可以理解的是,其中典型或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)已给出,除非另外说明,也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可随特定的反应物或溶剂的使用而变化,但这类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0360] 另外,如对本领域技术人员显而易见的,常规的保护基团可能是必要的,以防止某些官能团发生不希望的反应。用于各种官能团的合适的保护基团以及保护和脱保护特定官能团的合适条件在本领域中是公知的。例如,多种保护基团描述于T.W.Greene and G.M.Wuts(1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis* (有机化学中的保护基团), 3rd Edition, Wiley, New York, 和其中所引用的文献中。

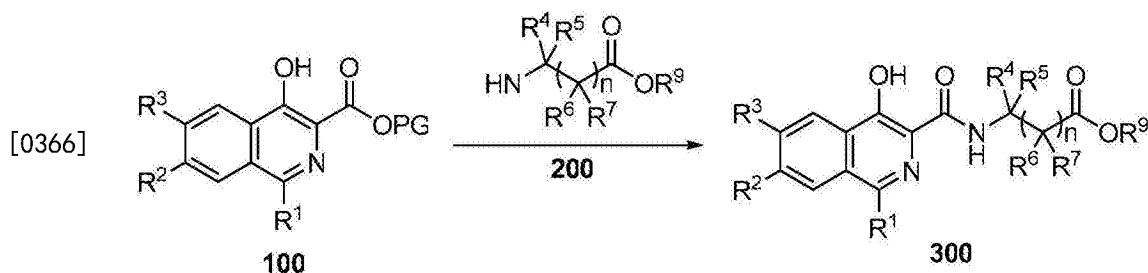
[0361] 此外,本发明的化合物可含有一个或多个手性中心。因此,视需要,这些化合物可制备或分离成纯立体异构体,即单独的对映异构体或非对映异构体,或作为立体异构体富集的混合物。除非另有说明,所有这些立体异构体(及富集混合物)均包括在本发明的范围之内。可使用例如本领域公知的光学活性起始原料或立体选择性试剂来制备纯立体异构体(或富集混合物)。或者,可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等分离这些化合物的外消旋混合物。

[0362] 用于下列反应的起始原料通常是已知的化合物或可通过已知的方法或其明显的修改来制备。例如,许多起始原料可从供应商获得,如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Bachem (Torrance, California, USA)、Emka-Chemce或Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他可通过在标准文献文本中描述的方法或其明显修改来制备,例如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis* (用于有机合成的Fieser和Fieser's试剂), Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds* (Rodd的碳化合物化学), Volumes 1-5以及补充的(Elsevier Science Publishers, 1989), *Organic Reactions* (有机反应), Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's *Advanced Organic Chemistry* (March高级有机化学), (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001), 和Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (Larock综合有机转化) (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0363] 5. 化合物的合成

[0364] 通过反应式1中所示的合成方案可制备本发明的取代的异喹啉300, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 n 和 R^9 如本文所述。

[0365] 反应式1



[0367] 化合物100 (其中PG是指合适的保护基团,如甲基、乙基、丁基等)与至少化学计量且优选过量的合适的胺化合物200反应。该反应通常是在本领域公知的常规偶联条件下进行。在一个实施方案中,在甲醇钠或另一种合适的碱在甲醇或其它合适的溶剂中的存在下,在升高的反应温度下,并通常在回流下进行反应。使反应继续进行直到基本完全,其通常在约1至72小时内发生。或者,该反应可以在升高的温度和微波炉中进行。反应完成后,化合物300可以通过如中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规技术回收。

[0368] 或者,化合物100 (通常作为相应的游离酸)与化合物200 (通常作为酯衍生物)的偶联可通过本领域公知的肽偶联方法进行。通常使用熟知的偶联剂如碳二亚胺、BOP试剂(苯丙三唑-1-基氧基-三(二甲氨基)-磷六氟磷酸盐)等来进行该偶联反应。以举例的方式,合适的碳二亚胺包括二环己基碳二亚胺(DCC)、1-(3-二甲氨基-丙基)-3-乙基碳二亚胺(DEC1)等。视需要,也可以使用聚合物支持形式的碳二亚胺偶联剂,包括例如Tetrahedron Letters, 34 (48), 7685 (1993) 中描述的那些。另外,公知的偶联引发剂如N-羟基琥珀酰亚胺、1-羟基苯并三唑等,可被用来促进偶联反应。通常在惰性稀释剂如二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺等中,通过使化合物100的相应游离酸与约1至约2当量的偶联剂和至少1当量,优选约1至约1.2当量的化合物200的酯接触,来进行该偶联反应。通常,该反应在约0℃至约37℃的温度下进行约12至约24小时。在反应完成后,通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物300的相应的酯,然后通过水解将其转化为化合物300。

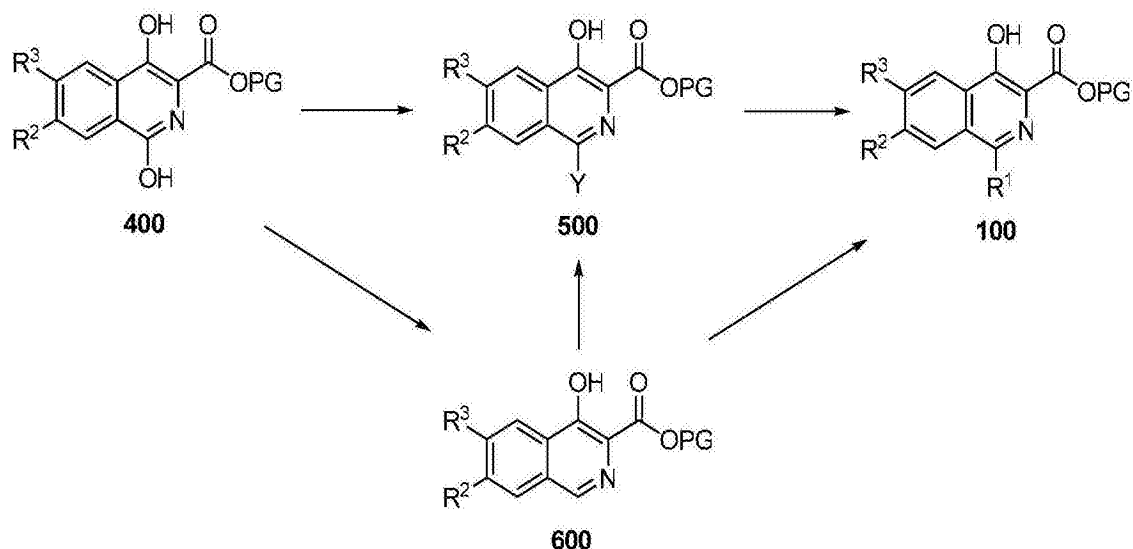
[0369] 或者,可将化合物100 (通常作为相应的游离酸,未示出)转化为酰基卤,该酰基卤与化合物200偶联,以提供化合物300。化合物100的酰基卤可通过在常规条件下使化合物100的游离酸 (通常作为相应的游离酸)与无机酰基卤如亚硫酸氯、三氯化磷、三溴化磷或五氯化磷或特别是与草酰氯接触来制备。通常,使用约1至5摩尔当量无机酰基卤或草酰氯,在无水或惰性溶剂如二氯甲烷或四氯化碳中并在约0℃至约80℃的温度范围内进行该反应约1至约48小时。在该反应中还可以使用催化剂如DMF。

[0370] 然后在惰性稀释剂如二氯甲烷中,并在约-70℃至约40℃的温度范围内使酰基卤 (未示出)与至少1当量、优选约1.1至约1.5当量的化合物200接触约1至约24小时。优选地,该反应在合适的碱的存在下进行,以清除在反应过程中产生的酸。以举例的方式,合适的碱包括叔胺如三乙胺、二异丙基乙胺、N-甲基吗啉等。或者,可以使用碱水溶液例如氢氧化钠等在肖顿-鲍曼型 (Schotten-Baumann-type) 条件下进行该反应。在反应完成后,通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物300的酯。

[0371] 可根据反应式2制备用于上述反应式1的化合物100,其中PG、R¹、R²和R³如本文所述。

[0372] 反应式2

[0373]



[0374] 使用合适的溶剂如乙腈或甲苯,尤其在回流温度下,用氧氯化磷或氧溴化磷处理化合物400,得到化合物500,其中Y分别是Cl或Br。该反应通常在约1至72小时内发生。或者,该反应可以在升高的温度下于微波炉中进行。在反应完成后,通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物500的酯;或者,将其用于下一步中,而无需纯化和/或分离。

[0375] 或者,可以使用常规方法使化合物600卤化,得到化合物500,其中Y是Cl、Br或I。可以在催化量的过氧化苯甲酰、偶氮二异丁腈或另一适当自由基引发剂的存在下,在CCl₄、苯或本领域技术人员已知的另一合适溶剂中,并通常在回流温度或更高温度下使用微波炉,用化学计算量或稍过量的例如N-溴代丁二酰亚胺来进行化合物600的卤化。在反应完成后,通过包括中和、萃取、沉淀、色谱、过滤等常规方法回收化合物500的酯;或者,将其用于下一步中,而无需纯化和/或分离。或者,可通过如上所述将化合物400卤化随后使用常规方法如通过靶碳等还原来获得化合物500。

[0376] 上述方程式中所用的取代的异喹啉羧酸及其酯(即化合物100、400、500和600)的合成在本领域中通常是已知的,并通过例如Weidmann等的美国专利号6,093,730、Arend等的美国专利号7,323,475和Arend等的美国专利号7,928,120描述,上述各文献的全部内容通过引用并入本文。用于上述反应的化合物200可从商业来源获得,或者可通过本领域已知的常规方法获得。

[0377] 得到本发明的化合物的其它改进都在本领域的技术范围内。例如,可通过常规方法将C-4羟基修饰为相应的醚、酰氧基等。另外,通过使用本领域技术人员熟知的方法,异喹啉部分的氮可被氧化以提供式I、II或III的相应的N-氧化物化合物。

[0378] 6. 化合物的用途

[0379] PHD同种型在体内的特殊作用可部分归因于多种不同因素。这些因素包括:针对HIF-1 α 的不同羟化酶活性、PHD蛋白的结构差异、PHD蛋白质的空间和时间表达差异,以及体内HIF α 亚基表达模式的差异。PHD1、PHD2和PHD3均使人脯氨酸564上的HIF-1 α 羟基化,而仅PHD1和PHD2使人脯氨酸402上的HIF-1 α 羟基化。对HIF-2 α 和HIF-3 α 的羟化酶活性尚未确定。PHD的结构差异可解释HIF-1 α 蛋白的两个脯氨酸残基体外的不同特异性以及不同PHD同种型体内的非冗余作用。所有三种PHD在蛋白的C末端部分共有非常保守的羟化酶结构域。

PHD1和PHD2均超过400个氨基酸(分别为407和426个),并具有很大的缺少序列同源性的N-端部分。PHD3为239个氨基酸,并仅具有短段不同的N-端部分。不同的N-端序列的不同功能可提供一种假设,即为何不同PHD蛋白在体内不是功能冗余的。PHD蛋白在不同组织类型中表达也不同。例如,PHD蛋白的RNA表达分析揭示,PHD1是在睾丸中表达的主要同种型,PHD3是在心脏中的主要同种型。

[0380] 然而,蛋白质表达分析显示,PHD2蛋白在所有小鼠器官中是最丰富的。这些研究表明有许多因素贡献于PHD蛋白的体内特异性(Fong and Takeda. (2008) Cell Death and Differentiation (细胞死亡和分化) .15:635-641;Bernhardt et al. (2007) .Methods in Enzymology (酶学方法) .435:221-245;William et al. (2006) J.Mol.Cell.Cardiol.17:503-512.;Takeda et al. (2008) Blood.Vol.111No.6:3229-3235;Epstein et al. (2001) Cell.107:43-54.)。

[0381] 对PHD1有选择性的抑制剂优选用于上述治疗用途将是,以便使因PHD2和PHD3的显著抑制而可能发生的不期望的副作用最小化。

[0382] 7.生物测试

[0383] 使用常规已知的任何方法可以评价本发明化合物的生物活性。合适的试验方法是本领域熟知的。以下试验仅作为实例呈现,并不意图作为限制。

[0384] HIF-PH试验

[0385] 酮戊二酸 α -[1- 14 C]-钠盐、 α -酮戊二酸钠盐和HPLC级纯肽可分别从商业来源获得,例如Perkin-Elmer(Wellesley MA)、Sigma-Aldrich和SynPep Corp. (Dublin CA)。在本试验中使用的肽可以是上述或国际公开W0 2005/118836中所述的HIF α 的片段,所述国际公开通过引用并入本文。HIF-pH,例如PHD1 (EGLN2) 或PHD2 (EGLN1) 可以在例如昆虫Hi5细胞中表达,并通过例如SP离子交换层析柱被部分纯化。通过使用由Kivirikko和Mylllyla (1982, Methods Enzymol. 82:245-304) 所描述的试验捕获 14 CO₂来测定酶活性。试验反应含有50mM HEPES (pH 7.4)、100 μ M α -酮戊二酸钠盐、0.30 μ Ci/mL酮戊二酸 α -[1- 14 C]-钠盐、40 μ M FeSO₄、1mM抗坏血酸盐、1541.8单位/mL过氧化氢酶 (Catalase),并含有或无50 μ M肽底物,以及各种浓度的本发明的化合物。通过加入HIF-PH酶起始反应。测定对于各个酶的化合物的IC₅₀ (抑制50%酶活性的化合物浓度)。

[0386] 通过从存在底物肽的百分比数中减去缺少肽的百分比数计算肽依赖性百分比数。使用给定抑制剂浓度的肽依赖性百分比数来计算抑制百分比和IC₅₀。使用GraFit软件 (Erithacus Software Ltd., Surrey UK) 进行每种抑制剂的IC₅₀值的计算。

[0387] 本发明的化合物是PHD1选择性抑制剂,并相对PHD2抑制显示出对PHD1更加有效的抑制。使用上述试验分析本发明的化合物,表1显示了示例化合物的PHD1和PHD2酶抑制数据 (IC₅₀)。PHD2/PHD1为化合物对于每种酶的IC₅₀之比。

[0388] 表1

[0389]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
1	0.92	10.35	11
2	5.50	46.67	8
3	1.08	15.60	14
4	1.17	7.00	6
5	2.75	61.69	22
6	8.19	191.92	23
7	3.02	52.74	17
8	11.58	118.55	10
9	33.92	>200	6
10	0.24	1.33	5
11	1.37	56.64	41
12	0.17	1.62	9
13	5.51	40.80	7
14	0.31	3.52	11
15	9.71	51.52	5
16	1.89	24.26	13
17	3.39	47.94	14
18	4.43	29.89	7
19	1.73	22.83	13
20	0.35	5.22	15
21	0.24	9.40	39
22	0.93	15.10	16
23	2.77	12.67	5
24	2.31	23.31	10
25	4.57	44.60	10

[0390]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
26	0.70	5.43	8
27	3.27	33.27	10
28	1.30	7.15	5
29	3.76	37.28	9.9
30	25.05	200	8
31	0.53	4.2	8
32	27.95	181.55	6
33	16.87	94.81	6
34	2.55	30.88	12
35	0.23	2.83	12
36	5.93	56.55	10
37	6.67	158.64	24
38	0.24	4.79	20
39	0.18	1.97	11
40	0.30	4.01	13
41	0.55	9.56	17
42	0.36	3.95	11
43	0.22	1.73	8
44	0.28	3.90	14
45	1.41	36.70	26
46	0.94	20.76	22
47	1.28	30.15	24
48	5.42	50.15	9
49	1.66	23.92	14
50	5.19	45.40	9
51	0.28	2.1	7.5

[0391]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
52	1.33	24.7	18.6
53	0.24	1.4	5.8
54	1.81	11	6.1
55	1.1	9.1	8
56	0.26	1.8	7
57	0.54	5.1	9
58	1.1	12.3	11
59	0.13	0.86	6.5
60	(1, 1.08)* 平均 1.04	(3.65, 10.8)* 平均 7.23	(3.6, 10)* 平均 6.8
61	33.32	>200	6
62	0.48	3.06	6
63	2.82	26.85	10
64	0.93	12.59	14
65	0.73	5.99	8
66	(6.23, 4.8)* 平均 5.52	(26.54, 80.5)* 平均 53.52	(4, 17)* 平均 10.5
67	3.43	32.06	9
68	2.27	48.09	21
69	2.43	64.08	26
70	1.86	65.81	35
71	2.77	107.22	39
72	11.78	200	17
73	0.74	3.38	5
74	1.55	7.64	5
75	1.17	18.91	16

[0392]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
76	0.16	2.86	18
77	0.41	9.12	22
78	3.27	96.75	30
79	0.11	1.69	15
80	0.14	0.71	5
81	0.42	4.95	12
82	0.91	20.41	23
83	0.24	2.75	12
84	0.34	2.11	6
85	19.11	112.25	6
86	2.51	51.92	21
87	3.56	27.48	8
88	14.08	93.29	7
89	2.86	13.60	5
90	7.32	56.31	8
91	1.91	11.34	6
92	0.28	3.88	14
93	0.16	2.40	15
94	0.31	2.18	7
95	0.74	3.50	5
96	11.28	157.72	14
97	1.30	7.43	6
98	0.27	3.73	14
99	0.29	5.55	19
100	23.1	200	9
101	0.41	4.65	11

[0393]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
102	0.53	8.50	16
103	0.79	4.78	6
104	3.30	19.52	6
105	2.3	13.4	6
106	7.79	74.45	10
107	(2.46, 2.28)* 平均 2.37	(9.28, 14.4)* 平均 11.84 avg.	(4, 6)* 平均 5
108	29.03	200.00	7
109	6.40	30.39	5
110	3.63	21.32	6
111	10.52	111.99	11
112	23.71	200	8
113	21.21	200	9
114	13.51	86.62	6
115	1.41	14.79	11
116	3.34	29.17	9
117	4.66	51.44	11
118	6.45	112.94	18
119	12.56	72.27	6
120	12.43	200.00	16
121	0.84	8.18	10
122	2.57	29.30	11
123	6.11	183.24	30
124	25.44	200.00	8
125	7.92	158.18	20
126	33.97	200.00	6

[0394]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
127	7.69	63.12	8
128	8.99	65.15	7
129	25.26	179.68	7
130	4.91	39.62	8
131	3.16	77.60	25
132	2.38	27.55	12
133	0.85	6.06	7
134	2.15	13.38	6
135	0.35	2.88	8
136	7.21	200.00	28
137	0.61	3.67	6
138	1.13	24.11	21
139	5.65	200.00	35
140	2.81	33.51	12
141	3.00	37.80	13
142	4.12	56.35	14
143	11.07	88.42	8
144	6.40	31.74	5
145	18.58	101.24	5
146	23.73	180.77	8
147	5.09	76.96	15
148	2.88	24.48	9
149	18.48	86.95	5
150	22.87	113.83	5
151	12.76	111.45	9
152	4.35	55.05	13

[0395]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
153	2.58	30.52	12
154	0.11	1.90	18
155	5.25	42.11	8
156	1.49	23.46	16
157	13.60	200.00	15
158	1.66	20.99	13
159	0.91	7.90	9
160	17.39	200.00	12
161	19.84	200.00	10
162	2.35	24.11	10
163	43.58	>200	5
164	1.35	18.56	14
165	1.51	28.09	19
166	0.42	12.15	29
167	9.57	99.98	10
168	1.79	26.62	15
169	26.55	152.70	6
170	2.76	32.23	12
171	5.26	45.74	9
172	2.83	27.58	10
173	3.97	20.86	5
174	6.75	39.43	6
175	4.51	25.13	6
176	4.08	24.63	6
177	0.75	10.47	14
178	2.65	23.26	9

[0396]

化合物编号	IC ₅₀ (μM) PHD1	IC ₅₀ (μM) PHD2	PHD2/ PHD1
179	0.95	8.54	9
180	4.57	28.86	6
181	1.45	9.45	7
182	1.81	11.93	7
183	1.63	12.57	8
184	1.38	12.60	9

[0397] *对于一些化合物,进行了多个独立的IC₅₀的测定。在表中报道了独立测定以及其平均值。

[0398] 8. 药物制剂和给药途径

[0399] 如本领域已知的,本发明的组合物可直接递送或以与合适载体或赋形剂一起的药物组合物或药物递送。本发明的治疗方法可包括对有需要的个体施用有效量的本发明的化合物。在优选的实施方案中,个体是哺乳动物个体,在最优选的实施方案中,个体是人类个体。

[0400] 该化合物、组合物或药物的有效量可通过常规实验容易地确定,最有效且方便的给药途径和最适当的制剂亦可。各种制剂和药物递送系统是在本领域中可用的(参见例如 Gennaro, A.R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences (雷明顿药物科学), 同上。

[0401] 适合的给药途径可例如包括口服给药、直肠给药、局部给药、经鼻给药、肺部给药、眼部给药、肠道给药和肠胃外给药。肠胃外给药的主要途径包括静脉给药、肌肉给药和皮下给药。次要的给药途径包括腹膜内、动脉内、关节内、心内、脑池内、皮内、病灶内、眼内、胸膜内、鞘内、子宫内和心室内给药。待治疗的适应症以及药物的物理、化学和生物特性指示制剂的类型和待使用的给药途径以及优选局部递送还是全身递送。

[0402] 用于本发明的化合物的药物剂型可以以即释、控释、缓释或靶药物递送系统提供。常用剂型包括例如溶液和悬浮剂、(微)乳剂、软膏剂、凝胶剂和贴剂、脂质体、片剂、糖衣丸剂、软壳或硬壳胶囊剂、栓剂、珠剂(ovule)、植入物、无定形或结晶粉剂、气雾剂和冻干制剂。根据使用的给药途径,可需要专用装置以应用或施用药物,例如注射器和针头、吸入器、泵、注射笔、敷帖器或专用瓶。药物剂型常常由药物、赋形剂和容器/闭包系统组成。可将一种或多种赋形剂(也称为非活性成分)加入本发明的化合物中,以改善或促进药物的制备、稳定性、给药和药物的安全性,并且可以提供获得期望的药物释放特性的手段。因此,待加入药物的赋形剂的类型可取决于各种因素,例如药物的物理和化学性质、给药途径和制备流程。药学上可接受的赋形剂是本领域可用的,并包括各种药典中所列举的那些(参见例如美国药典(USP)、日本药典(JP)、欧洲药典(EP)和英国药典(BP);美国食品药品监督管理局(www.fda.gov)、药物评估研究中心(CEDR)、出版物例如Inactive Ingredient Guide (1996) (非活性成分指南1996); Ash and Ash, Eds. (2002) Handbook of Pharmaceutical Additives (药物添加剂手册), Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY等)。

[0403] 用于本发明的化合物的药物剂型可通过本领域熟知的任何方法制备,例如通过常规的混合、过筛、溶解、熔融、制粒、糖衣丸制作、压片、悬浮、挤出、喷雾干燥、研磨、乳化、(纳米/微)胶囊化、包埋或冻干工艺。如上所记载,用于本发明的组合物可包括一种或多种生理上可接受的非活性成分,其促进将活性分子加工为药用的制剂。

[0404] 合适的制剂取决于期望的给药途径。对于静脉注射,例如,必要时使用生理上兼容的缓冲液,包括例如用于调节制剂的pH的磷酸盐、组氨酸或柠檬酸盐,以及等渗剂如氯化钠或葡萄糖,可将组合物配制成水溶液。对于经粘膜或经鼻给药,可优选可能含有渗透促进剂的半固体、液体制剂或贴剂。这种渗透剂通常是本领域已知的。对于口服给药,可将化合物配制成液体或固体剂型,以及即释或控释/缓释制剂。被个体口服摄入的合适的剂型包括片剂、丸剂、糖衣丸剂、硬壳和软壳胶囊剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、悬浮剂和乳剂。化合物也可配制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如其含有常规栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[0405] 可使用赋形剂获得固体口服剂型,赋形剂可包括填充剂、崩解剂、粘合剂(干型和湿型)、溶解剂、润滑剂、助流剂、抗粘剂(antiadherent)、阳离子交换树脂、润湿剂、抗氧化剂、防腐剂、着色剂和调味剂。这些赋形剂可以是合成的或天然来源的。这类赋形剂的实例包括:纤维素衍生物、柠檬酸、磷酸二钙、明胶、碳酸镁、十二烷基硫酸镁/钠、甘露糖醇、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸盐、硅氧化物、苯甲酸钠、山梨糖醇、淀粉、硬脂酸或其盐、糖类(即右旋糖、蔗糖、乳糖等)、滑石、黄耆胶浆、植物油(氢化)和蜡。乙醇和水可用作制粒助剂。在某些情况下,需要用例如掩味膜、抗胃酸膜或延迟释放膜对片剂包衣。天然与合成的聚合物,与着色剂、糖和有机溶剂或水结合,通常用于为片剂包衣,产生糖衣丸剂。当胶囊剂优选于片剂时,药物粉剂、悬浮剂或其溶液可以以兼容的硬壳或软壳胶囊递送。

[0406] 在一个实施方案中,本发明的化合物可以局部施用,例如通过皮肤贴剂、半固体或液体制剂例如凝胶剂、(微)乳剂,软膏剂、溶液、(纳米/微)悬浮剂或泡沫剂。可调节药物渗透进入皮肤和下层组织,例如,使用渗透增强剂;亲脂性、亲水性和两亲性赋形剂包括水、有机溶剂、蜡、油、合成和天然聚合物、表面活性剂、乳化剂的适当选择和组合;通过调节pH;以及使用络合剂。其它技术如离子电渗疗法,可用于调节本发明的化合物的皮肤渗透。经皮或局部给药将是优选的,例如在需要以最小全身暴露局部递送的情况下。

[0407] 对于通过吸入给药或给药至鼻,将本发明使用的化合物以溶液、悬浮剂、乳剂或来自加压包装或雾化器的半固体气雾剂的形式方便地递送,所述加压包装或雾化器通常使用了抛射剂,例如由甲烷和乙烷、二氧化碳或任何其他合适的气体衍生的卤化碳。对于局部气雾剂,如丁烷、异丁烷和戊烷的烃类是有利的。在加压气雾剂的情况下,可通过提供阀确定适宜的剂量单位以递送计量的量。可配制成在吸入器或吹入器中使用的例如明胶的胶囊和弹药剂(cartridges)。这些通常含有化合物与适合的粉剂基质如乳糖或淀粉的粉剂混合物。

[0408] 用于通过注射进行肠胃外给药而配制的组合物通常是无菌的,并且可以存在于单位剂型例如安瓿、注射器、注射笔中,或存在于多剂量容器中,后者通常含有防腐剂。组合物可采用如悬浮剂、溶液或在油性或水性媒介中的乳剂的形式,并且可含有调配剂,如缓冲剂、张度剂、粘度增强剂、表面活性剂、助悬剂和分散剂、抗氧化剂、生物相容的聚合物、螯合剂和防腐剂。根据注射部位,媒介可含有水、合成油或植物油和/或有机共溶剂。在某些情况

下,例如用冻干产品或浓缩物,在施用前将所述胃肠外制剂重构或稀释。提供控释或缓释本发明化合物的长效制剂可包括纳米/微颗粒或纳米/微晶体或非微粉化晶体的可注射悬浮剂。除了本领域公知的其他控释/缓释基质外,聚合物如聚(乳酸)、聚(乙醇酸)或其共聚物,可以用作控释/缓释基质。其它长效递送系统可以以需要切口的植入物和泵的形式存在。

[0409] 用于静脉内注射本发明化合物的合适载体是本领域熟知的,且包括基于水的溶液,所述溶液含有碱如氢氧化钠,以形成离子化的化合物,还包含蔗糖或氯化钠作为张度剂;和缓冲液,例如包含磷酸盐或组氨酸的缓冲液。可以加入共溶剂,如聚乙二醇。这些基于水的系统有效溶解本发明的化合物,并随着全身给药产生低毒性。溶液体系成分的比例可以进行大幅度变化,而不会破坏溶解性和毒性特征。此外,所述成分的同质性可以不同。例如,可以使用低毒性表面活性剂,如聚山梨酸酯或泊洛沙姆,同样能够使用聚乙二醇或其他共溶剂,可以加入生物相容聚合物如聚乙烯吡咯烷酮,且其他糖和多元醇可以替代右旋糖。

[0410] 可以使用本领域熟知的多种技术初步估计治疗有效量。在动物研究中使用的初始剂量可以基于在细胞培养试验中确立的有效浓度。可例如使用从动物研究和细胞培养试验获得的数据确定对人个体适用的剂量范围。在某些实施方案中,将本发明的化合物配制成用于口服给药。本发明化合物在用于口服给药的药物制剂中的示例性剂量为个体的约0.5至约10mg/kg体重。在一些实施方案中,药物制剂包含个体的约0.7至约5.0mg/kg体重,或可选地为个体的约1.0至约2.5mg/kg体重。口服给药的典型给药方案是以口服给药施用药物制剂,每周三次,每周两次,每周一次或每日服用。

[0411] 药物例如本发明的化合物的有效量或治疗有效量或剂量指的是药物或化合物使得个体症状改善或存活延长的量。此类分子的毒性和治疗功效可在细胞培养或实验动物中通过标准制药流程来确定,例如通过测定LD₅₀ (50%群体致死的剂量) 和ED₅₀ (50%群体治疗有效的剂量)。毒性与治疗效果的剂量比是治疗指数,它可以表示为LD₅₀/ED₅₀之比。表现出高治疗指数的药物是优选的。

[0412] 有效量或治疗有效量是正被研究人员、兽医、医生或其他临床医生探索的化合物或药物组合物将引起组织、系统、动物或人类的生物或医学响应的量。剂量特别落入包括具有很小毒性或无毒性的ED₅₀的循环浓度范围内。剂量可根据采用的剂型和/或利用的给药途径在该范围内变化。确切的制剂、给药途径、剂量和给药间隔应根据本领域已知方法考虑个体的具体状况来选择。

[0413] 剂量与给药间隔可单独调节,以提供足以获得期望效果的活性部分血浆水平,即最小有效浓度(MEC)。MEC对于每种化合物将是变化的,但可以从例如体外数据和动物实验来估算。达到MEC所必要的剂量将取决于个体特征和给药途径。在局部给药或选择性摄入的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。

[0414] 施用的化合物或组合物的量可取决于多种因素,包括治疗个体的性别、年龄和体重,痛苦的严重程度、给药方式和处方医师的判断。

[0415] 视需要,可将本发明组合物可呈现于含有一个或多个单元剂型的包装或分散装置中,所述单元剂型含有活性成分。这种包装或装置可包括例如金属或塑料箔,如泡罩包装,或如在小瓶中的玻璃和橡胶塞。包装或分散装置可附带给药说明。也可以制备配制于相容的药物载体中的包含本发明的化合物的组合物,并将其放置于适合的容器中,且标记为治疗指示的病症。

[0416] 鉴于本文的公开与特别预期的,本发明的这些和其他实施方案对于本领域技术人员而言将是容易进行的。

实施例

[0417] 通过参考以下实施例,进一步理解本发明,该实施例单纯是本发明的示例。本发明并不限于示例性实施方案的范围,其仅旨在说明本发明的单个方面。功能上等同的任何方法均落入本发明的范围内。除本文描述的方法外,根据前述说明和附图,本发明的各种修改对本领域技术人员而言将是显而易见的。这类修改将落入附随的权利要求的范围内。

[0418] 除非另有说明,所有温度为摄氏度(°C),并且,在这些实施例及其他处,缩写具有以下含义:

°C	摄氏度
μL	微升
μM	微摩尔
Å	埃
Ac	醋酸酯
[0419] Aq	液态的
aq.	液态的
atm	大气环境
BOC	叔丁氧羰基
Boc-L-Da	N-α-叔丁氧羰基-N-γ-(9-苄基甲氧基羰

b(Fmoc)-OH	基)-L-2,4-二氨基丁酸
br	宽带
bu	丁基
ca.	约
d	双重峰
DABCO	1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCC	二环己基碳二亚胺
DCM	二氯甲烷
dd	双二重峰
dil.	稀释
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
[0420] DMF	二甲基甲酰胺
DMSO	二甲亚砜
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基亚砜)碳二亚胺
EDTA	乙二胺四乙酸
ESI MS	电喷雾质谱法
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
g	克
Gly	甘氨酸
h	小时
HEPES	4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸
HOBt	1-羟基苯并三唑
Hz	赫兹
J	耦合常数

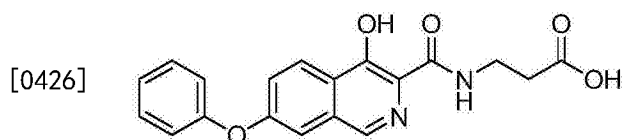
	L	升
	LC	液相色谱
	LDA	二异丙基氨基锂
	M	摩尔
	m	多重峰
	m/e	质谱峰
	m/z	质荷比
	M+1	质量加 1
	M-1	质量减 1
	mCPBA	间氯过氧苯甲酸
	Me	甲基
	mg	毫克
	MHz	兆赫兹
[0421]	min	分钟
	mL	毫升
	mM	毫克分子的
	mmol	毫摩尔
	mol	摩尔
	MPLC	中压液相色谱
	MS	质谱
	N	正常
	NBS	N-溴代丁二酰亚胺
	NIS	N-碘代丁二酰亚胺
	NMP	N-甲基吡咯烷酮
	NMR	核磁共振
	Pd ₂ (dpa) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯(0)
	Ph	苯基

ppm	每百万份
q	四重峰
rt / r.t.	室温
s	单重峰
sat'd	饱和的
t	三重峰
[0422] TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TMHD	2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮
ts	甲苯磺酰基
xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲氧杂蒽
δ	化学位移(ppm)

[0423] 化合物编号指的是描述合成的实施例编号,即化合物1描述于实施例1中。

[0424] 实施例1

[0425] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[0427] a) 5-苯氧基-3H-异苯并呋喃-1-酮

[0428] 将5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(75.9g, 0.36mol) (Sigma-Aldrich)、苯酚(67.1g, 0.713mol)、CuCl (17.6g, 0.178mol)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮(TMHD, 7.33mL) 和碳酸铯(232.3g, 0.713mol) 在NMP (200mL) 中的混合物在130℃下加热64h(小时)。冷却后,将反应混合物倒入冰/2M HCl混合物(1L)中。然后将混合物回流1h。冷却后,收集固体,用水润洗,并在真空中干燥,得到标题化合物(72.22g, 0.32mol)。¹H NMR, 于DMSO-d₆中, δ , 以ppm为单位: 7.82 (dd, 1H, J=1.6Hz, 7.6Hz), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.3-7.1 (m, 5H), 5.31 (s, 2H)。

[0429] b) 2-氯甲基-4-苯氧基-苯甲酸甲酯

[0430] 向5-苯氧基-3H-异苯并呋喃-1-酮(65.54g, 0.29mol)、硼酸(538mg, 8.7mmol) 和三苯基氧化膦(2.42g, 8.7mmol) 的固体混合物中加入亚硫酸氯(42.3mL)。将所得混合物回流过夜。冷却后,将甲醇(300mL) 缓慢加入反应混合物。然后回流1h并浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃溶液间分离。用盐水(brine)洗涤有机层,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈油状的标题化合物(87.02g, 0.31mol)。将其直接用于下一步反应,而无需进一步纯化。¹H NMR, 于CDCl₃中, δ 以ppm为单位: 7.91 (d, 1H, 8.6Hz), 7.5-6.9 (m, 7H), 5.06 (s, 2H), 3.83 (s,

3H)。

[0431] c) 2-{[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-4-苯氧基-苯甲酸甲酯

[0432] 向2-氯甲基-4-苯氧基-苯甲酸甲酯(17.8g, 64.3mmol)在DMF(100mL)中的混合物中加入(甲苯-4-磺酰基氨基)-乙酸甲酯(15.65g, 64.3mmol)、K₂CO₃(17.78g, 128.6mmol), 然后加入NaI(964mg, 6.43mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌过夜。冷却后, 使反应混合物在EtOAc和水间分离。用水(2×)和盐水洗涤有机层。用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗制残余物, 得到标题化合物(14.34g, 29.8mmol)。¹H NMR, 在CDCl₃中, δ以ppm为单位: 7.86(d, 1H, 8.8Hz), 7.70(d, 2H, J=8.4Hz), 7.38-6.8(m, 9H), 4.88(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.82(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.41(s, 3H)。

[0433] d) 4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

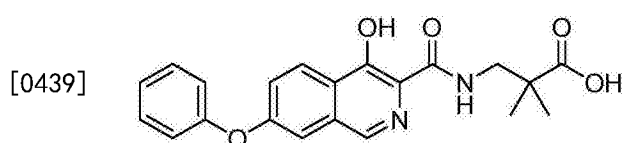
[0434] 向2-{[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-4-苯氧基-苯甲酸甲酯(14.0g, 28.1mmol)在DMSO(56mL)的混合物中缓慢加入在MeOH(15.3mL, 84.3mmol)中的30% NaOMe。在室温下搅拌所得混合物30min(分钟), 并将其倒入200mL冰和水中。通过浓HCl水溶液(10mL)将其缓慢酸化, 然后用EtOAc萃取。用3%NaHCO₃溶液、水和盐水洗涤有机层, 并用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 得到6.05g标题化合物(20.5mmol), 产率为72.9%。¹H NMR在CDCl₃中, δ以ppm为单位: 11.7(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.36(d, 1H, J=9.2Hz), 7.55-7.1(m, 7H), 4.07(s, 3H)。

[0435] e) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0436] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(185mg, 0.55mmol)、β-丙氨酸(489mg, 5.5mmol)在0.5M NaOMe的MeOH溶液(8.8mL, 4.4mmol)中的混合物回流过夜。冷却后, 浓缩反应混合物, 并将残余物溶于水(80mL)中。通过1N HCl溶液将其酸化至pH约为3-4。通过过滤收集所得粘性固体, 用水润洗, 然后将其溶于EtOAc中。用MgSO₄干燥有机溶液, 过滤并浓缩, 得到呈类白色固体的标题化合物(173mg, 0.49mmol), 产率为89%。LC-MS ESI-: 351.14 (M-1)⁻。

[0437] 实施例2

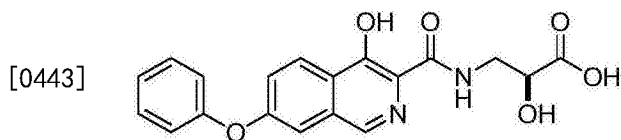
[0438] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[0440] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(68mg, 0.23mmol)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸(81mg, 0.69mmol)(ChemBridge)在0.5N NaOMe的MeOH溶液(0.92mL, 0.46mmol)中的混合物在120℃下微波1h。用水(50mL)稀释反应混合物, 并通过1N HCl溶液酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 用水润洗, 并在真空中干燥, 得到呈类白色固体的标题化合物(71mg, 0.19mmol), 产率为81%。LC-MS ESI-: 379.04 (M-1)⁻。

[0441] 实施例3

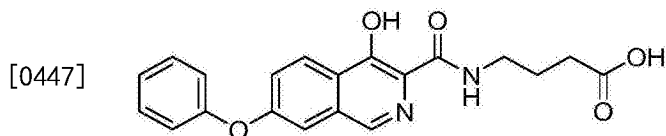
[0442] 2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[0444] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(90mg, 0.31mmol)和2-(S)-羟基-3-氨基-丙酸(Sigma-Aldrich)(96mg, 0.92mmol)在0.5N NaOMe的MeOH溶液(1.22mL, 0.61mmol)中的混合物在120℃下微波1h, 并浓缩。将残余物溶于水(70mL)中, 并通过1N HCl溶液酸化至pH=3-4。用EtOAc萃取, 用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物(105mg, 0.29mmol), 产率为92%。LC-MS ESI⁻: 366.99 (M-1)⁻。

[0445] 实施例4

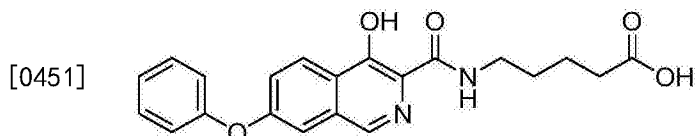
[0446] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0448] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.34mmol)和4-氨基丁酸(525mg, 5.1mmol)在MeOH溶液(6.8mL, 3.4mmol)的0.5N NaOMe中的混合物加热回流过夜。用水稀释反应混合物(100mL), 并通过1N HCl溶液酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 并用水润洗。在真空中干燥, 得到标题化合物(117mg, 0.32mmol), 产率为94%。LC-MS ESI⁻: 365.05 (M-1)⁻。

[0449] 实施例5

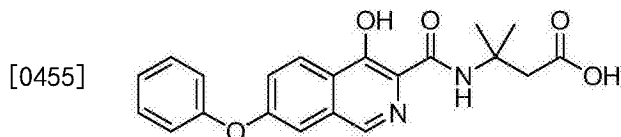
[0450] 5-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸



[0452] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.34mmol)和5-氨基-戊酸(597mg, 5.1mmol)在0.5N NaOMe的MeOH溶液(6.8mL, 3.4mmol)中的混合物加热回流过夜。用水稀释反应混合物(100mL), 并通过1N HCl溶液酸化至pH=3-4。收集沉淀物并用水润洗。在真空中干燥, 得到标题化合物(102mg, 0.27mmol), 产率为80%。LC-MS ESI⁻: 379.07 (M-1)⁻。

[0453] 实施例6

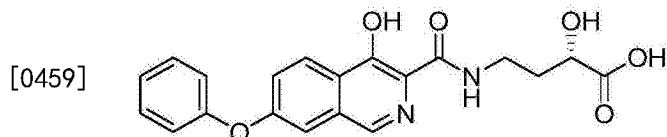
[0454] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸



[0456] 向4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.34mmol)和3-氨基-3-甲基-丁酸(Oakwood)(199mg, 1.7mmol)在DMF(3mL)中的混合物中加入甲醇钠固体(73mg, 1.36mmol)。将混合物缓慢回流2h。冷却后, 用水(100mL)稀释, 并通过1N HCl水溶液酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 并在真空中干燥。通过硅胶层析纯化粗产物, 用20%-100%EtOAc-己烷洗脱, 得到标题化合物(42mg, 0.11mmol), 产率为33%。LC-MS ESI⁻: 379.04 (M-1)⁻。

[0457] 实施例7

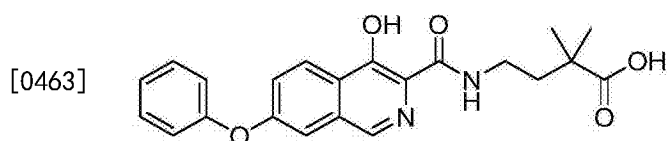
[0458] 2-(S)-羟基-4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0460] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.34mmol)和(S)-(-)-4-氨基-2-羟丁酸(122mg, 1.02mmol)在0.5N NaOMe的MeOH溶液(1.4mL, 0.7mmol)中的混合物在120℃下微波1h。用水(100mL)稀释反应混合物,通过1N HCl水溶液酸化至pH=3-4,并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用Mg₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(120mg, 0.31mmol),产率为92.4%。LC-MS ESI⁻:381.05 (M-1)⁻。

[0461] 实施例8

[0462] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸



[0464] a) 2,2-二甲基-4-(三苯甲基-氨基)-丁酸甲酯

[0465] 在-78℃下,向4-(三苯甲基-氨基)-丁酸甲酯(2.0g, 5.57mmol)(根据在J.Org.Chem.1969,34(3),576-580中描述的流程制备)在THF(11mL)中的冷的混合物中缓慢加入LDA(1.8M,于庚烷/THF/乙苯中)(6.8mL,12.25mL)。在-78℃下搅拌混合物30min,然后加入碘甲烷(3.16g,22.28mmol)。在-78℃下搅拌所得混合物30min,然后使其升至室温。用饱和NH₄Cl水溶液(60mL)淬灭,并用EtOAc(150mL)萃取。用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤有机层,并用MgSO₄干燥。过滤并浓缩。为确保二甲基化反应的完全,再对分离的残余物重复上述流程。通过硅胶层析纯化所得粗产物,用5-50%EtOAc的己烷洗脱,得到0.91g呈无色油状的标题化合物(2.35mmol),产率为42%。¹H NMR,在CDCl₃中,δppm:7.44-7.15(m,15H),3.56(s,3H),2.09(m,2H),1.73(m,2H),1.09(s,6H)。

[0466] b) 4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯,三氟乙酸盐

[0467] 将2,2-二甲基-4-(三苯甲基-氨基)-丁酸甲酯(0.9g,2.32mmol)在TFA/CH₂Cl₂(1/2)(9mL)中的混合物在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物,并用水(120mL)处理。过滤掉不溶固体,并浓缩滤液,得到534mg标题化合物(2.06mmol),产率为88.8%。¹H NMR,在DMSO-d₆中,δppm:7.71(br s,3H),3.61(s,3H),2.75(m,2H),1.75(m,2H),1.14(s,6H)。

[0468] c) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯

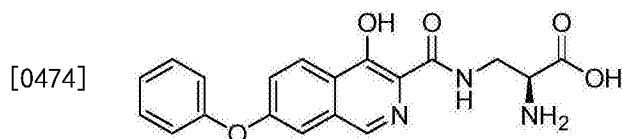
[0469] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(80mg,0.27mmol)和4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯,三氟乙酸盐(210mg,0.81mmol)在0.5M NaOMe/MeOH溶液(1.62mL,0.81mmol)的混合物在130℃下微波3h。用水(50mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH=3-4,然后用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化残余物,用5-50%EtOAc/己烷洗脱,得到26mg标题化合物(0.063mmol),产率为23.6%。¹H NMR,在CDCl₃中,δppm:13.23(s,1H),8.40(s,1H),8.32(d,J=8.8Hz,1H),7.97(br t,1H),7.42(m,4H),7.12(m,3H),3.64(s,3H),3.52(m,2H),1.95(dd,J=9.1,5.9Hz,2H),1.27(s,6H)。

[0470] d) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸

[0471] 将4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯(25mg, 0.064mmol)和(1/1) 1N NaOH水溶液/MeOH(2mL)的混合物在室温下搅拌2天。用水(50mL)稀释,通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,并在真空中干燥,得到6.5mg标题产物(0.016mmol),产率为26%。LC-MS ESI-:393.10 (M-1)⁻。

[0472] 实施例9

[0473] 2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[0475] a) 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

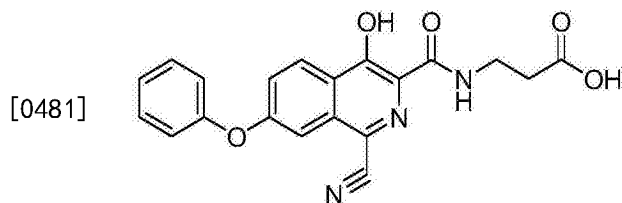
[0476] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.34mmol)和3-(S)-氨基-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸(346mg, 1.69mmol) (Bachem Americas, Torrance CA)在0.5M NaOMe/MeOH溶液(2.7mL, 1.36mmol)中的混合物回流30h。用水(75mL)稀释,通过1N HCl酸化至pH=5。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到140mg标题化合物(0.30mmol),产率为88%。LC-MS ESI-:466.10 (M-1)⁻。

[0477] b) 2-(S)-氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0478] 将TFA(0.4mL)加入2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸(99mg, 0.21mmol)在CH₂Cl₂(2mL)的混合物中。在室温下搅拌所得混合物3h,并浓缩。用水(100mL)接受残余物,并通过1N NaOH水溶液将pH调节至9-10,通过1N HCl酸化至pH=5。收集沉淀物,用水润洗,并在真空中干燥,得到58mg标题化合物(0.158mmol),产率为75%。LC-MS ESI-:366.10 (M-1)⁻。

[0479] 实施例10

[0480] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[0482] a) 1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0483] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(6.0g, 20.32mmol)、N-溴代丁二酰亚胺(3.80g, 21.33mmol)和过氧化苯甲酰(246mg, 1.01mmol)在CCl₄的混合物回流1h。通过硅胶塞过滤掉固体。浓缩滤液,并通过硅胶层析,用EtOAc洗脱。合并含有所需产物的所有部分,并浓缩。将残余物悬浮于150mL的(3/1) MeOH/EtOAc中,并回流1h。冷却后,收集固体,用MeOH润洗,并在真空下干燥,得到4.42g呈白色固体的标题化合物(11.8mmol),产率为58%。¹H NMR,在CDCl₃中,δppm:11.7(s, 1H), 8.36(d, 1H, J=9.2Hz), 7.63(d, 1H, J=2.4Hz), 7.55-7.10(m, 6H), 4.06(s, 3H)。

[0484] b) 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0485] 将1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(2.0g, 5.34mmol)在16.2mL的N-甲

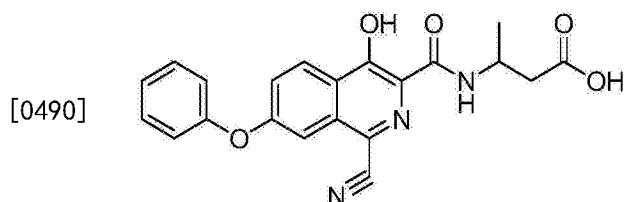
基吡咯烷酮中的混合物在130℃油浴中加热2h。冷却后,将反应混合物倒入100mL水(含有5%浓NH₄OH)和EtOAc(100mL)的混合物中。在室温下剧烈搅拌30min,然后通过浓HCl溶液酸化,直到两相变清澈。用水、盐水洗涤有机层,并用MgSO₄干燥。过滤并浓缩。用MeOH研磨粗产物,并收集白色固体,得到1.20g标题化合物(3.75mmol),产率为70%。LC-MS ESI+:321.31 (M+1)⁺。

[0486] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0487] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(88mg,0.27mmol)和β-丙氨酸(122mg,1.38mmol)在2.2mL的0.5M NaOMe/MeOH溶液中的混合物在120℃下微波10min。浓缩反应混合物。将残余物溶于水(80mL)中,并用EtOAc萃取,弃去EtOAc。通过1N HCl酸化水层至pH=3-4,并用EtOAc萃取。用MgSO₄干燥有机层,过滤并浓缩。用热MeOH研磨粗产物,然后用CH₂Cl₂研磨。收集固体并干燥,得到24mg标题化合物(0.064mmol),产率为24%。

[0488] 实施例11

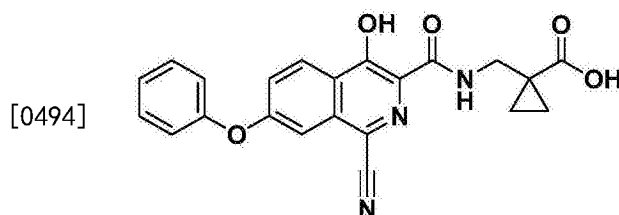
[0489] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0491] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(110mg,0.34mmol)和3-氨基-丁酸(354mg,3.4mmol)(Sigma-Aldrich Corp.,St.Louis MO)在0.5M NaOMe/MeOH溶液(5.4mL<2.72mmol)的混合物回流过夜,然后在120℃下微波2h。浓缩反应混合物。并将残余物溶于水(60mL)中。通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化粗产物,用5-100%EtOAc(具有0.075%乙酸)/己烷(用0.1%乙酸)洗脱。从含有所需产物的部分使白色固体结晶。收集固体,用EtOAc润洗,并在真空中干燥,得到5.1mg标题化合物(0.013mmol),产率为3.8%。LC-MS ESI-:390.01 (M-1)⁻。

[0492] 实施例12

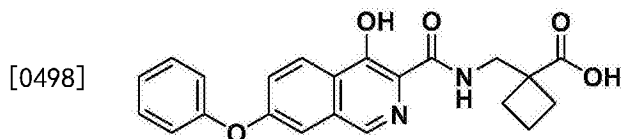
[0493] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丙羧酸



[0495] 在将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(101mg,0.318mmol)、1-氨基-环丙羧酸(110mg,0.955mmol,根据文献:Ohno,Mitsuru et al Synlett 1991,919-920制备)和NaOMe在MeOH(1.6mL,0.5M溶液)中的混合物在120℃下微波1h后,冷却反应混合物,用水稀释并用2M HCl水溶液酸化,通过过滤收集所得固体,水洗并用空气干燥得到固体,用柱色谱纯化得到所需产物(33mg)。LC MS ESI+:404 (M+1)⁺。

[0496] 实施例13

[0497] 1-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸



[0499] a) 1-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸甲酯

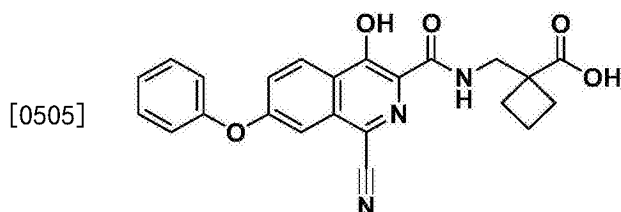
[0500] 将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(110mg, 0.37mmol)和1-氨基甲基-环丁羧酸甲酯(159mg, 1.11mmol, 获自Ukrorgsyntez Ltd)在MeOH(2mL)中的混合物在150℃下微波500min;冷却,浓缩,在EtOAc和稀HCl溶液之间分离残余物,用水和稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用色谱柱纯化,得到产物(76mg)。LC MS ESI+:407 (M+1)⁺。

[0501] b) 1-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸

[0502] 将前一步骤的产物(76mg)溶于THF/MeOH/水的混合物(9mL, 体积比1:1:1)中,然后用LiOH溶液(0.75mL, 1M溶液)在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,将残余物再次溶于水中,用2M HCl酸化,通过过滤收集固体,水洗,空气干燥,得到所需产物(67mg)。LC MS ESI+:393 (M+1)⁺。

[0503] 实施例14

[0504] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸



[0506] a) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸甲酯

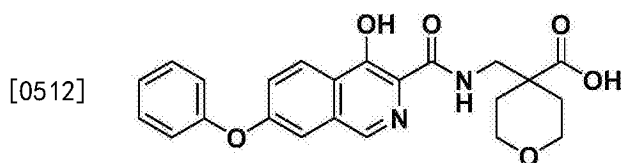
[0507] 在将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(129mg, 0.401mmol)、1-氨基甲基-环丁羧酸甲酯(115mg, 0.803mmol)在MeOH中的混合物在150℃下微波500min;冷却,浓缩,在EtOAc和稀HCl溶液之间分离残余物,用水和稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用色谱柱纯化,得到产物(172mg)。LC MS ESI+:432 (M+1)⁺。

[0508] b) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸

[0509] 将前一步骤的产物(172mg)溶于THF/MeOH/水的混合物(9mL, 体积比1:1:1)中,然后用LiOH溶液(1.6mL, 1M溶液)在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,将残余物再次溶于水中,用2M HCl酸化,通过过滤收集固体,水洗,空气干燥,得到所需产物(130mg)。LC MS ESI+:418 (M+1)⁺。

[0510] 实施例15

[0511] 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-四氢-吡喃-4-羧酸



[0513] a) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯

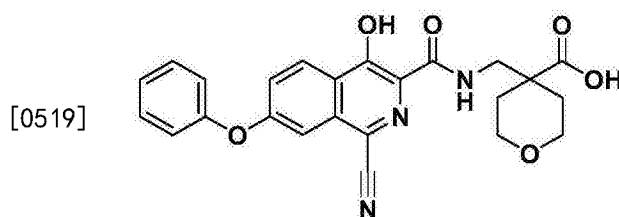
[0514] 在将4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(121mg)、4-氨基-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯(177mg;商购)在MeOH(3mL)的混合物在150℃下微波650min;冷却,浓缩,在EtOAc和稀HCl溶液之间分离残余物,用水和稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并过柱纯化,得到产物(48mg)。LC MS ESI+:437 (M+1)⁺。

[0515] b) 4-{[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸

[0516] 将前一步骤的产物(48mg)溶于THF/MeOH/水的混合物(9mL,体积比1:1:1)中,然后用LiOH溶液(0.44mL,1M溶液)在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,将残余物再次溶于水中,用2M HCl酸化,通过过滤收集固体,水洗,空气干燥,得到所需产物(13mg)。LC MS ESI+:423 (M+1)⁺。

[0517] 实施例16

[0518] 4-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸



[0520] a) 4-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯

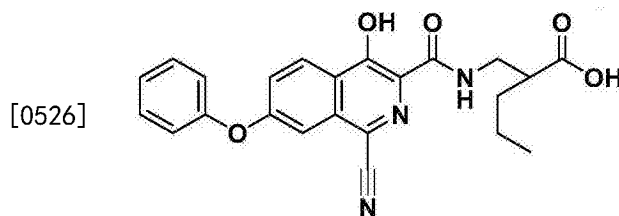
[0521] 在将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(151mg)、4-氨基-四氢-吡喃-4-羧酸甲酯(205mg;商购)在MeOH(2mL)中的混合物在150℃下微波500min;冷却,浓缩,在EtOAc和稀HCl溶液之间分离残余物,用水和稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并过柱纯化,得到产物(154mg)。LC MS ESI+:462 (M+1)⁺。

[0522] b) 4-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基}-四氢-吡喃-4-羧酸

[0523] 将前一步骤的产物(154mg)溶于THF/MeOH/水的混合物(9mL,体积比1:1:1)中,然后用LiOH溶液(1mL,1M溶液)在室温下搅拌过夜。浓缩混合物,将残余物再次溶于水中,用2M HCl酸化,通过过滤收集固体,水洗,空气干燥,得到所需产物(119mg)。LC MS ESI+:448 (M+1)⁺。

[0524] 实施例17

[0525] 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基}-戊酸



[0527] a) 2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯和2-氰基-戊酸叔丁酯

[0528] 在室温下,将DBU缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯(6.03g)在DMF(100mL)中的溶液,随后加入1-碘丙烷(9.58mL);之后在油浴(浴温=80℃)中搅拌反应混合物过夜。使反应冷却,用

EtOAc稀释,然后用冷水、稀NaCl溶液洗涤;用无水硫酸钠干燥EtOAc相,过滤,浓缩,并过柱纯化残余物,得到2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯(6.87g)和2-氰基-戊酸叔丁酯(420mg)。2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯(^1H NMR,在 CDCl_3 中, δ ,以ppm为单位)1.502(s,9H),1.9-1.2(m,8H),0.96(t,6H, $J=7.0\text{Hz}$)。2-氰基-戊酸叔丁酯(^1H NMR,在 CDCl_3 中, δ ,以ppm为单位)3.39(t,1H, $J=7.0\text{Hz}$),1.95-1.83(m,2H),1.6-1.55(m,2H),1.51(s,9H),0.98(t,3H, $J=7.2\text{Hz}$)。

[0529] b) 2-氨基-戊酸叔丁酯HCl盐

[0530] 将2-氰基-戊酸叔丁酯(420mg)和雷尼Ni(0.5mL,于水中)在MeOH(10mL)中的混合物在室温下于 H_2 环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液;将残余物再次溶于醚,然后加入2mL 2M HCl的二氧己环;然后浓缩混合物,用醚研磨,通过过滤收集白色固体,并用醚洗涤,空气干燥,得到标题化合物(222mg)。2-氨基-戊酸叔丁酯HCl盐(^1H NMR在DMSO- d_6 中, δ 以ppm为单位)8.0(br,3H),3.0-2.6(m,3H),1.42(s,9H),1.6-1.2(m,4H),0.88(t,3H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0531] c) 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-戊酸叔丁酯

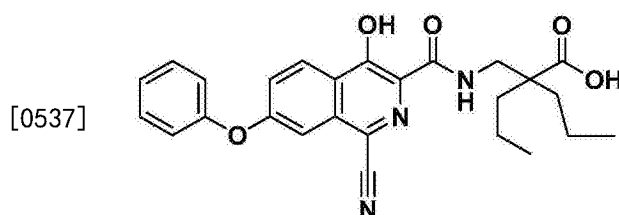
[0532] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(138mg)、2-氨基-戊酸叔丁酯HCl盐(96mg)和在MeOH(0.85mL,0.5M溶液)中的NaOMe在MeOH(1mL)中的混合物在 150°C 下微波2h。冷却混合物,用HOAc(0.1mL)浓缩,残余物直接过柱纯化,得到所需产物(44mg)。LC MS ESI+:476(M+1) $^+$ 。

[0533] d) 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-戊酸

[0534] 将2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-戊酸叔丁酯(44mg)、TFA(2mL)和DCM(2mL)的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(27mg)。LC MS ESI+:420(M+1) $^+$ 。

[0535] 实施例18

[0536] 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸



[0538] a) 2-氨基-2-丙基-戊酸叔丁酯:

[0539] 将2-氰基-2-丙基-戊酸叔丁酯(6.87g)和雷尼Ni(4mL,于水中)在MeOH(200mL)中的混合物在室温下于 H_2 环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物(4.92g)。 ^1H NMR在 CDCl_3 中, δ 以ppm为单位:2.76(s,2H),1.44(s,9H),1.5-1.1(m,8H),0.91(t,6H, $J=7.0\text{Hz}$)。

[0540] b) 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸叔丁酯

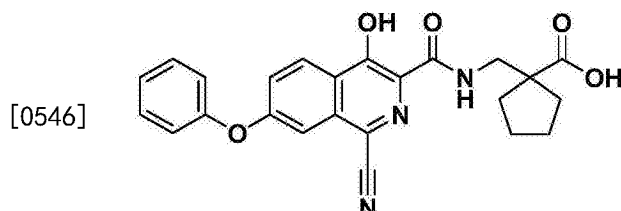
[0541] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(135mg)和2-氨基-2-丙基-戊酸叔丁酯(193mg)在MeOH(2mL)中的混合物在 120°C 下微波2h。冷却混合物,用HOAc(0.02mL)浓缩,残余物直接过柱纯化,得到所需产物(180mg)。LC MS ESI+:518(M+1) $^+$ 。

[0542] c) 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸

[0543] 将2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-丙基-戊酸叔丁酯(180mg)、TFA(5mL)和DCM(5mL)的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(150mg)。LC MS ESI+:462 (M+1)⁺。

[0544] 实施例19

[0545] 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸



[0547] a) 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸叔丁酯

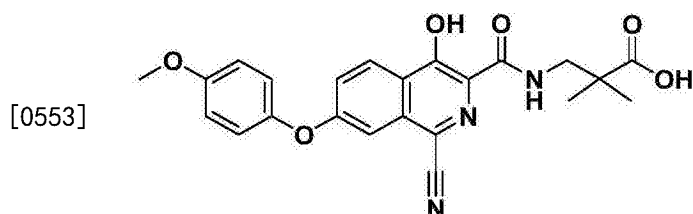
[0548] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(200mg)和1-氨基甲基-环戊羧酸叔丁酯(250mg,商购自J&W PharmLab LLC,Levittown PA)在MeOH(3mL)中的混合物在油浴中于100℃下加热24h。冷却混合物,浓缩,并将残余物过柱纯化,得到所需产物(164mg)。LC MS ESI+:488 (M+1)⁺。

[0549] b) 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸

[0550] 将1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环戊羧酸叔丁酯(164mg)、TFA(5mL)和DCM(5mL)的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(143mg)。LC MS ESI+:432 (M+1)⁺。

[0551] 实施例20

[0552] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0554] a) 氰基-二甲基-乙酸叔丁酯

[0555] 在室温下,将DBU(22.2mL)缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯(9.1g)在DMF(150mL)中的溶液,随后加入1-碘甲烷(10.03mL);然后在油浴(浴温=100℃)中搅拌反应混合物过夜。使反应冷却,用EtOAc稀释,然后用冷水、稀NaCl溶液洗涤;用无水硫酸钠干燥EtOAc相,过滤,浓缩;并过柱纯化残余物,得到标题化合物(5.328g)。¹H NMR,在CDCl₃中,δ以ppm为单位:1.56(s,6H),1.50(s,9H)。

[0556] b) 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0557] 将氰基-二甲基-乙酸叔丁酯(5.3g)和雷尼Ni(2mL,在水中)在MeOH(400mL)中的混

合物在室温下于H₂环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物(5g)。¹H NMR,在CDCl₃中,δ以ppm为单位:2.8(br,2H),1.45(s,9H),1.17(s,6H)。

[0558] c) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

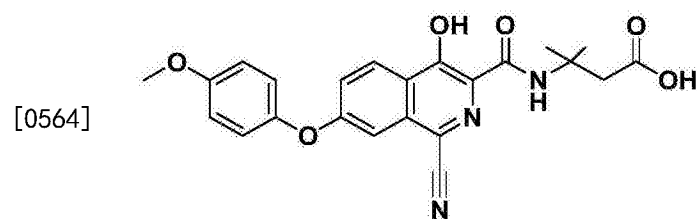
[0559] 将1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(91mg)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(90mg)在MeOH(3mL)中的混合物于100℃下在油浴中加热48h。冷却混合物,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物(84mg)。LC MS ESI+:492(M+1)⁺。

[0560] d) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0561] 将3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(84mg)、TFA(5mL)和DCM(5mL)的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物。LC MS ESI+:436(M+1)⁺。

[0562] 实施例21

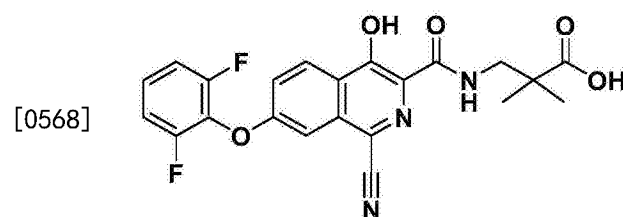
[0563] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸



[0565] 将1-氰基-4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg)和3-氨基-3-甲基-丁酸(100mg)和NaOMe(45mg)在DMA(1.5mL)中的混合物在150℃下微波3h。冷却混合物,用水稀释,用2M HCl溶液酸化,通过过滤收集固体,用水洗涤,空气干燥,然后另外使残余物过柱纯化,得到所需产物(27mg)。LC MS ESI+:436(M+1)⁺。

[0566] 实施例22

[0567] 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0569] a) 4-溴-2-{[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[0570] 将4-溴-2-溴甲基-苯甲酸乙酯(34.3g,通过Zhong,Min and Li,Leping PCT Int.Appl.,2010065674,10Jun 2010制备)、(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-乙酸乙酯(32.4g)、NaI(1.6g)、DIPEA(27.8mL)在DMF中的混合物在室温下搅拌过夜。然后用EtOAc稀释反应混合物,用水、稀NaCl洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩并过柱纯化,得到所需产物(36.14g)。LC MS ESI+:495(M+1)⁺。

[0571] b) 4-(2,6-二氟-苯氧基)-2-{[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[0572] 将4-溴-2-{[(2,4-二甲氧基-苯氧基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯(3.144g)、2,6-二氟苯酚(1.24g)、CuCl (252mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮(TMHD, 0.19mL)、碳酸铯(3.11g)在NMP(6mL)中的混合物在130℃下加热24h。冷却,用EtOAc稀释,过滤掉固体,用水、稀NaCl溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,过滤掉,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物(1.093g)。LC MS ESI+:544 (M+1)⁺。

[0573] c) 7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0574] 向冰水浴冷却的4-(2,6-二氟-苯氧基)-2-{[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯(1.09g)在THF(10mL)中的溶液中加入叔戊醇钾溶液(1.77mL, 1.7M, 在甲苯中);添加后,在室温下搅拌混合物30min;然后用2M HCl(0.9mL)淬灭,用EtOAc和水稀释,分离EtOAc相,并用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤掉,浓缩,得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于DCM(20mL),用亚硫酰氯(0.15mL)处理过夜。然后浓缩反应混合物;将残余物溶于EtOAc,用水、稀NaCl溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物(449mg)。LC MS ESI:346 (M+1)⁺。

[0575] d) 1-溴-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0576] 将7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(210mg)和NBS(133mg)在MeCN(5mL)中的混合物在冰/水浴中搅拌2h;然后浓缩,残余物过柱纯化,得到所需产物(156mg)。LC MS ESI:424 (M+1)⁺。

[0577] e) 1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0578] 将1-溴-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(156mg)和CuCN(66mg)在NMP中的混合物在150℃下搅拌1h;然后冷却,用DCM稀释,过滤,然后用水、稀NaCl溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,残余物过柱纯化,得到所需产物(100mg)。LC MS ESI:371 (M+1)⁺。

[0579] f) 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

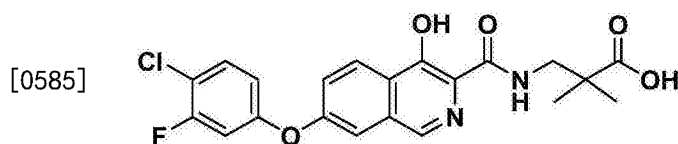
[0580] 将1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(26mg)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(26mg)在EtOH(0.5mL)中的混合物在140℃下微波1h。冷却混合物,浓缩,残余物过柱纯化,得到所需产物(36mg)。LC MS ESI+:498 (M+1)⁺。

[0581] g) 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0582] 将3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(36mg)、TFA(1mL)和DCM(2mL)的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入2MHCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(21mg)。LC MS ESI+:442 (M+1)⁺。

[0583] 实施例23

[0584] 3-{[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0586] a) 4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯

[0587] 将4-溴-2-[[(2,4-二甲氧基-苯氧基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (3.271g)、4-氯-3-氟-苯酚 (1.94g)、CuCl (328mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.26mL)、碳酸铯 (4.31g) 在NMP (6mL) 中的混合物在130℃下加热24h。冷却, 用EtOAc稀释, 过滤掉固体, 用水、稀NaCl溶液洗涤滤液, 用硫酸钠干燥, 将其过滤掉, 浓缩, 残余物过柱纯化, 得到所需产物 (2.529g)。LC MS ESI+: 561 (M+1)⁺。

[0588] b) 7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0589] 向冰水浴冷却的4-(4-氯-3-氟-苯氧基)-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (2.529g) 在THF (20mL) 中的溶液中加入叔戊醇钾溶液 (4.5mL, 1.7M, 于甲苯中); 添加后, 在室温下搅拌混合物60min; 然后用2M HCl淬灭, 用EtOAc和水稀释, 分离EtOAc相, 并用水、稀NaCl溶液洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 将其过滤掉, 浓缩, 得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于DCM (30mL), 用亚硫酰氯 (0.63mL) 处理过夜。然后浓缩, 将残余物溶于EtOAc, 用水、稀NaCl溶液洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (580mg)。LC MS ESI: 362 (M+1)⁺。

[0590] c) 3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

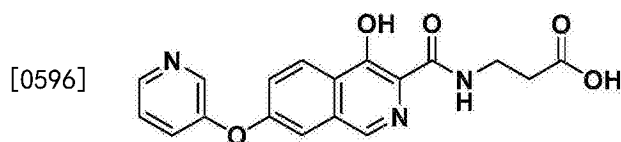
[0591] 将7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (45mg) 和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (65mg) 在EtOH (0.5mL) 中的混合物在145℃下微波3h。冷却混合物, 浓缩, 使残余物过柱纯化, 得到所需产物 (36mg)。LC MS ESI+: 489 (M+1)⁺。

[0592] d) 3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0593] 将3-[[7-(4-氯-3-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (36mg)、TFA (1mL) 和DCM (3mL) 的混合物在室温下搅拌过夜; 然后浓缩, 将残余物溶于水, 并加入2M HCl溶液, 通过过滤收集固体, 用水洗涤并空气干燥, 得到所需产物 (20mg)。LC MS ESI+: 433 (M+1)⁺。

[0594] 实施例24

[0595] 3-[[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸



[0597] a) 2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0598] 将4-溴-2-[[(2,4-二甲氧基-苯氧基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (3.292g)、吡啶-3-醇 (887mg)、CuCl (330mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD,

0.26mL)、碳酸铯(3.26g)在NMP(6mL)中的混合物在130℃下加热24h。然后使反应冷却,用EtOAc稀释,过滤掉固体,用水、稀NaCl溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩;使残余物过柱纯化,得到所需产物(1.71g)。LC MS ESI+:509 (M+1)⁺。

[0599] b) 4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

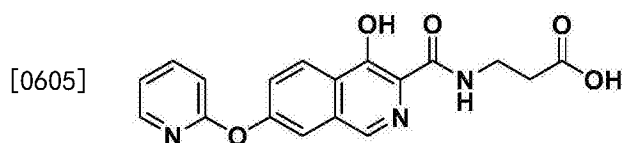
[0600] 向冰水浴冷却的2-{[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-4-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸乙酯(1.71g)在THF(30mL)中的溶液中加入叔戊醇钾(3.36mL, 1.7M,在甲苯中)溶液;添加后,在室温下搅拌混合物60min;然后用2M HCl淬灭,用EtOAc和水稀释,分离EtOAc相,并用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于DCM(30mL),用亚硫酸氯(0.47mL)处理过夜。然后浓缩,将残余物溶于EtOAc,用水、稀NaCl溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物(673mg)。LC MS ESI:311 (M+1)⁺。

[0601] c) 3-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[0602] 将4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(26mg)、3-氨基-丙酸(30mg)和NaOMe(0.50mL,0.5M在MeOH中的溶液)的混合物在130℃下微波1h;然后冷却,浓缩,使残余物溶于水,用2M HCl酸化;通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(25mg)。LC MS ESI:354 (M+1)⁺。

[0603] 实施例25

[0604] 3-{[4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸



[0606] a) 2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0607] 将4-羟基-2-甲基-苯甲酸乙酯(400mg)、2-碘-吡啶(0.29mL)、CuCl(110mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮(TMHD,0.087mL)、碳酸铯(940mg)在NMP(2mL)中的混合物在120℃下加热20h。然后使反应冷却,用EtOAc稀释,过滤掉固体,用水、稀NaCl溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物(531mg)。LC MS ESI+:258 (M+1)⁺。

[0608] b) 2-溴甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0609] 将2-甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯(529mg)、NBS(440mg)和BzOOBz(25mg)在CCl₄(10mL)中的混合物回流6h;然后冷却,过滤掉固体,浓缩滤液,得到粗产物(855mg)。¹H NMR,在CDCl₃中,δ以ppm为单位:8.2-7.6(m,4H),7.1-6.95(m,3H),4.94(s,2H),4.39(q,2H,J=7.0Hz),1.41(t,3H,J=7.0Hz)。

[0610] c) 2-{[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基}-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯

[0611] 将2-溴甲基-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯(855mg,从前述步骤粗制)、Ts-Gly-OMe(502mg)、碳酸钾(425mg)和KI(32mg)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。然后用EtOAc稀释反应混合物,用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到产物(745mg)。LC MS ESI+:499 (M+1)⁺。

[0612] d) 4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

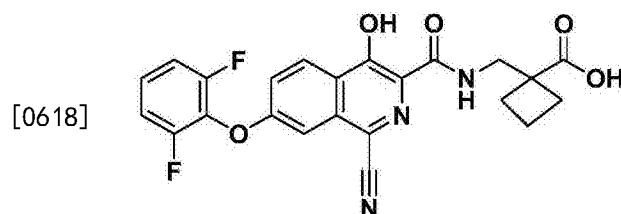
[0613] 将2-[[甲氧基羰基甲基-(甲苯-4-磺酰基)-氨基]-甲基]-4-(吡啶-2-基氧基)-苯甲酸乙酯(745mg)和NaOMe(0.702mL,0.5M在HOMe溶液)在DMF(5mL)中的混合物用冰/水浴冷却搅拌4h。加入H₂OAc(相对于NaOMe,2.5当量),用冰/水稀释;然后通过过滤收集固体,并用水洗涤,得到产物(247mg)。用EtOAc反提滤液;用水、稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩并过柱纯化,得到更多产物(135mg)。LC MS ESI+:297 (M+1)⁺。

[0614] e) 3-[[4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[0615] 将4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(24mg),3-氨基-丙酸(29mg)和NaOMe(0.48mL,0.5M在MeOH的溶液)的混合物在130℃下微波1h;然后冷却,浓缩,将残余物溶于水,用2M HCl酸化;通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(22mg)。LC MS ESI:354 (M+1)⁺。

[0616] 实施例26

[0617] 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸



[0619] a) 1-氰基-环丁羧酸叔丁酯

[0620] 在室温下,将DBU缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯(8.84g)在DMF(100mL)中的溶液,随后加入1,3-二溴丙烷(13.9g);然后在油浴中(浴温=80℃)搅拌反应混合物过夜。使反应冷却,用EtOAc稀释,然后用冷水、稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥EtOAc相,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到标题化合物(6.58g)。¹H NMR,在CDCl₃,δ以ppm为单位:2.8-2.5(m,4H),2.4-2.2(m,2H),1.51(s,9H)。

[0621] b) 1-氨基-环丁羧酸叔丁酯

[0622] 将1-氰基-环丁羧酸叔丁酯(6.58g)和雷尼Ni(10mL,在水中)在MeOH(250mL)中的混合物在室温下于H₂环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物(5.59g)。¹H NMR,在CDCl₃,δ以ppm为单位:2.94(s,2H),2.4-2.2(m,2H),2.0-1.8(m,4H),1.46(s,9H)。

[0623] c) 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸叔丁酯

[0624] 将1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(11mg)和1-氨基-环丁羧酸叔丁酯(11mg)在EtOH(0.3mL)中的混合物在140℃下微波1h。冷却混合物,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物(13mg)。LC MS ESI+:510 (M+1)⁺。

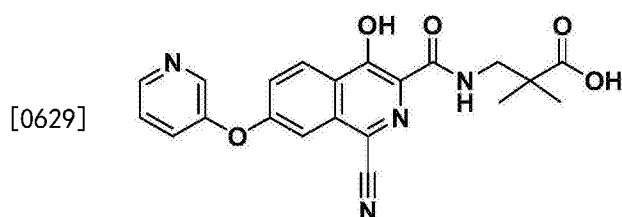
[0625] d) 1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸

[0626] 将1-([1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基)-甲基)-环丁羧酸叔丁酯(13mg)、TFA(0.3mL)和DCM(1mL)的混合物在室温下搅拌1h;然后浓缩,用水处理残余物,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物

(10mg)。LC MS ESI+:454 (M+1)⁺。

[0627] 实施例27

[0628] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0630] a) 4-羟基-1-碘-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0631] 将4-羟基-7-(吡啶-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (204mg) 和NIS (177mg) 在DCM中的混合物回流24h;然后浓缩,使所得残余物过柱纯化,得到产物 (215mg)。LCMS ESI+:437 (M+1)⁺。

[0632] b) 1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0633] 将4-羟基-1-碘-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (215mg) 和CuCN (89mg) 在NMP (2mL) 中的混合物在120℃下加热2h;然后冷却反应,用DCM稀释,在室温下搅拌过夜;然后加入稀HCl溶液,搅拌1h;过滤掉固体,分离DCM相,用水和稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到产物 (53mg)。LCMS ESI+:336 (M+1)⁺。

[0634] c) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

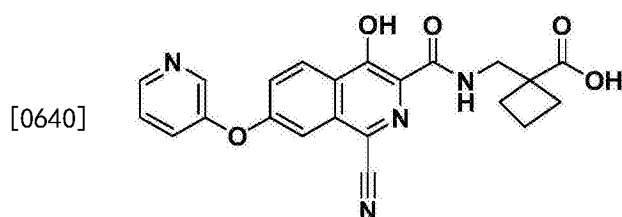
[0635] 将1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯 (19mg) 和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (25mg) 在EtOH (0.3mL) 中的混合物在140℃下微波1h。冷却混合物,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物 (21mg)。LC MS ESI+:463 (M+1)⁺。

[0636] d) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0637] 将3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (21mg)、TFA (1.6mL) 和DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物 (14mg)。LC MS ESI+:407 (M+1)⁺。

[0638] 实施例28

[0639] 1-({[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-甲基)-环丁羧酸



[0641] a) 1-({[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-甲基)-环丁羧酸叔丁酯

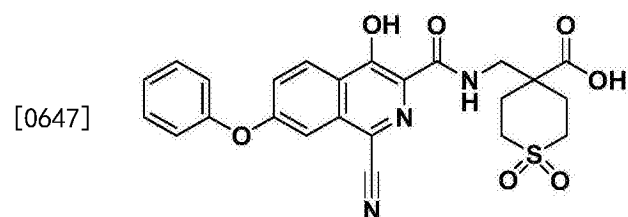
[0642] 将1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(12mg)和1-氨基-环丁羧酸叔丁酯(17mg)在EtOH(0.3mL)中的混合物在140℃下微波1h。冷却混合物,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物(14mg)。LC MS ESI+:475 (M+1)⁺。

[0643] b) 1-({[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-甲基)-环丁羧酸

[0644] 将1-({[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-甲基)-环丁羧酸叔丁酯(14mg)、TFA(1mL)和DCM(2mL)的混合物在室温下搅拌3h;然后浓缩,用水处理残余物,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥得到所需产物(6.6mg)。LC MS ESI+:419 (M+1)⁺。

[0645] 实施例29

[0646] 4-{{[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸



[0648] a) 4-氰基-四氢-噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0649] 将2-(2-羟基-乙硫基)-乙醇(13.17g)、亚硫酸氯(24mL)在DCM(250mL)中的混合物在冰/水浴中搅拌过夜。然后浓缩反应混合物,得到粗产物1-氯-2-(2-氯-乙硫基)-乙烷(100%),其直接用于下一步。在室温下,将DBU(42.04mL)缓慢加入氰基-乙酸叔丁酯(13.23g)和1-氯-2-(2-氯-乙硫基)-乙烷(所有均从前述步骤粗制)在DMF(200mL)中的溶液,然后在油浴中(浴温=80℃)搅拌反应混合物过夜。使反应冷却,用EtOAc稀释,然后用冷水、稀NaCl溶液洗涤;用无水硫酸钠干燥EtOAc相,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到标题化合物(7.961g)。¹H NMR,在CDCl₃中,δ以ppm为单位:3.1-2.9(m, 2H), 2.7-2.5(m, 2H), 2.45-2.35(m, 2H), 2.2-2.1(m, 2H), 1.51(s, 9H)。

[0650] b) 4-氰基-1,1-二氧化-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0651] 将4-氰基-四氢-噻喃-4-羧酸叔丁酯(192mg)和mCPBA(578mg)在DCM(5mL)中的混合物在室温下搅拌过夜;然后用DCM稀释反应,分别用稀Na₂SO₃溶液、稀NaHCO₃和稀NaCl溶液洗涤;用无水硫酸钠干燥DCM相,过滤,浓缩,并过柱纯化,得到所需产物(208mg)。¹H NMR,在CDCl₃中,δ以ppm为单位:3.4-2.1(m, 4H), 2.75-2.45(m, 4H), 1.54(s, 9H)。

[0652] c) 4-{{[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0653] 将4-氰基-1,1-二氧化-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸叔丁酯(208mg)和雷尼Ni(0.5mL, 于水中)在MeOH(20mL)中的混合物在室温和H₂环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物4-氨基-1,1-二氧化-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸叔丁酯(212mg),其用于下一步。将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(24mg)和4-氨基-1,1-二氧化-六氢-1λ⁶-噻喃-4-羧酸叔丁酯(45mg)在EtOH(1mL)中的混合物在140℃下微波2h。冷却混合物,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物(5mg)。LC MS ESI+:552

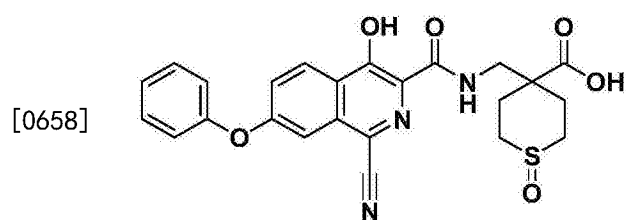
(M+1)⁺。

[0654] d) 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸

[0655] 将4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1,1-二氧化-六氢-1 λ^6 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (5mg)、TFA (5mL) 和DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌3h;然后浓缩,用水处理残余物,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物 (5mg)。LC MS ESI+: 496 (M+1)⁺。

[0656] 实施例30

[0657] 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸



[0659] a) 4-氰基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯

[0660] 将4-氰基-四氢-噻喃-4-羧酸叔丁酯 (206mg) 和NaIO₄ (217mg) 在MeCN/水 (3mL/3mL) 中的混合物在0℃和室温之间搅拌过夜;然后用EtOAc稀释反应,分别用稀Na₂SO₃溶液、水和稀NaCl溶液洗涤;用无水硫酸钠干燥EtOAc相,过滤,浓缩,并过柱纯化,得到所需产物 (193mg)。¹H NMR,在CDCl₃中, δ 以ppm为单位:3.2-2.6 (m, 6H), 2.4-2.1 (m, 2H), and 1.52 (s, 9H)。

[0661] b) 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯

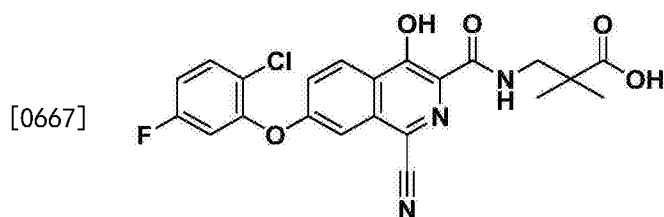
[0662] 将4-氰基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (193mg) 和雷尼Ni (0.5mL, 于水中) 在MeOH (30mL) 中的混合物搅拌在室温和H₂环境(球)下搅拌过夜。然后用硅藻土垫过滤反应混合物,浓缩滤液,得到所需产物4-氨基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (195mg),其用于下一步。将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (35mg) 和4-氨基-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (52mg) 在EtOH (1.5mL) 中的混合物回流过夜。冷却混合物,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物 (23mg)。LC MS ESI+: 536 (M+1)⁺。

[0663] c) 4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸

[0664] 将4- {[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-1-氧代-六氢-1 λ^4 -噻喃-4-羧酸叔丁酯 (23mg)、TFA (5mL) 和DCM (5mL) 的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,用水处理残余物,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物 (20mg)。LC MS ESI+: 480 (M+1)⁺。

[0665] 实施例31

[0666] 3- {[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0668] a) 4-(2-氯-5-氟-苯氧基)-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯

[0669] 将4-溴-2-[[(2,4-二甲氧基-苯氧基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (3.37g)、2-氯-5-氟-苯酚 (1.5g)、CuCl (337mg)、2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (TMHD, 0.27mL)、碳酸铯 (3.33g) 在NMP (6mL) 中的混合物在130℃下加热24h。使反应冷却,用EtOAc稀释,过滤掉固体,用水、稀NaCl溶液洗涤滤液,用硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物 (1.59g)。LC MS ESI+:561 (M+1)⁺。

[0670] b) 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0671] 向冰水浴冷却的4-(2-氯-5-氟-苯氧基)-2-[[(2,4-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯 (1.59g) 在THF (20mL) 中的溶液加入叔戊醇钾 (2.83mL, 1.7M, 在甲苯中) 溶液,添加后,在室温下搅拌混合物2h,然后用2M HCl使混合物淬灭,用EtOAc和水洗涤,分离EtOAc相,并用水、稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,将其过滤掉,浓缩得到所需环化中间体。然后将该中间体溶于DCM (20mL) 中,并用亚硫酰氯 (0.42mL) 处理过夜。然后浓缩,将残余物溶于EtOAc,用水、稀NaCl溶液洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,使残余物过柱纯化,得到所需产物 (530mg)。LC MS ESI:362 (M+1)⁺。

[0672] c) 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0673] 将7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (459mg) 和NIS (343mg) 在DCM (13mL) 中的混合物回流过夜;然后浓缩,残余物过柱纯化,得到所需产物 (184mg)。LC MS ESI:488 (M+1)⁺。

[0674] d) 7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[0675] 将7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯 (180mg) 和CuCN (66mg) 在NMP (2mL) 中的混合物在130℃下搅拌1h;然后冷却,用DCM稀释,过滤,然后用水、稀NaCl溶液洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,浓缩,将残余物过柱纯化,得到所需产物 (120mg)。LC MS ESI:387 (M+1)⁺。

[0676] e) 3-[[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[0677] 将7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (15mg) 和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (19mg) 在EtOH (0.7mL) 中的混合物在150℃下微波2h。冷却混合物,浓缩,并使残余物过柱纯化,得到所需产物 (19mg)。LC MS ESI+:514 (M+1)⁺。

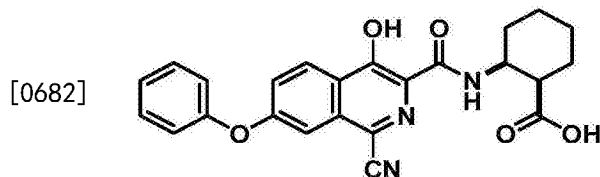
[0678] f) 3-[[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0679] 将3-[[7-(2-氯-5-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (19mg)、TFA (1mL) 和DCM (2mL) 的混合物在室温下搅拌过夜;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需

产物 (17mg)。LC MS ESI+: 458 (M+1)⁺。

[0680] 实施例32

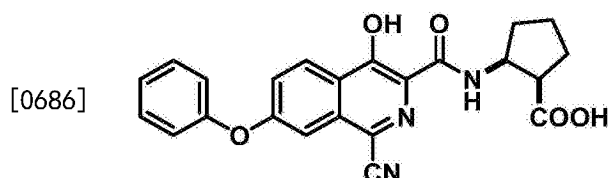
[0681] 顺式-2-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)环己羧酸



[0683] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (30mg, 0.09mmol)、顺式-2-氨基-环己羧酸 (67mg, 0.47mmol, Acros) 和甲醇钠 (20mg, 0.37mmol) 悬浮于2-甲氧基乙醇 (3mL) 中。将反应混合物加热回流3小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL) 中。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷) 纯化得到34mg标题化合物。MS: (-) m/z 429.99 (M-1)。

[0684] 实施例33

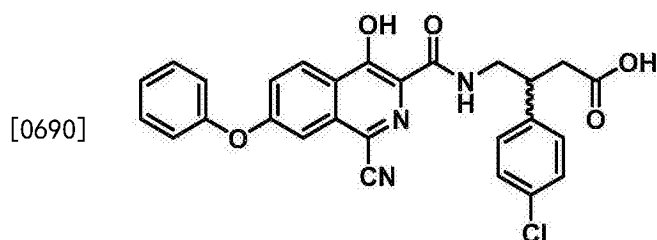
[0685] 顺式-2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环戊羧酸



[0687] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (30mg, 0.09mmol)、顺式-2-氨基-环戊羧酸盐半水化合物 (82mg, 0.47mmol, Acros) 和甲醇钠 (48mg, 0.89mmol) 悬浮于2-甲氧基乙醇 (3mL) 中。将反应混合物加热回流3小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL) 中。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷) 纯化得到14mg标题化合物。MS: (-) m/z 415.92 (M-1)。

[0688] 实施例34

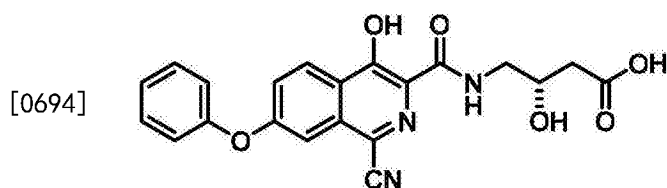
[0689] 3-(4-氯-苯基)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0691] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (70mg, 0.22mmol)、(±)-巴氯芬 (134mg, 1.10mmol, Sigma-Aldrich) 和甲醇钠 (53mg, 0.98mmol) 悬浮于2-甲氧基乙醇 (7mL) 中。将反应混合物加热回流3小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于H₂O (20mL) 和EtOAc (20mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷) 纯化, 得到28mg标题化合物。MS: (-) m/z 499.95 (M-1)。

[0692] 实施例35

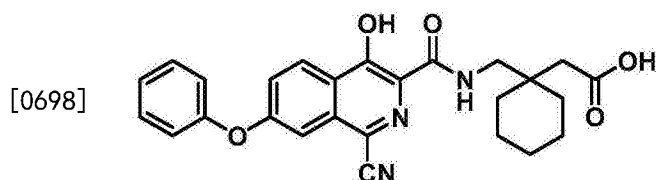
[0693] (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-3-羟丁酸



[0695] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(30mg, 0.09mmol)、(S)-4-氨基-3-羟丁酸(67mg, 0.56mmol, Sigma-Aldrich)和甲醇钠(28mg, 0.53mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)中。将反应混合物加热回流3小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷)纯化, 得到27mg标题化合物。MS: (-)m/z 406.00 (M-1)。

[0696] 实施例36

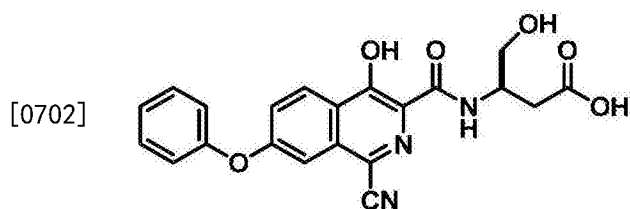
[0697] (1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基)-环己基)-乙酸



[0699] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(30mg, 0.09mmol)、加巴喷丁(96mg, 0.56mmol, TCI)和甲醇钠(28mg, 0.53mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)。将反应混合物加热回流3小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/己烷)纯化得到11mg标题化合物。MS: (-)m/z 458.00 (M-1)。

[0700] 实施例37

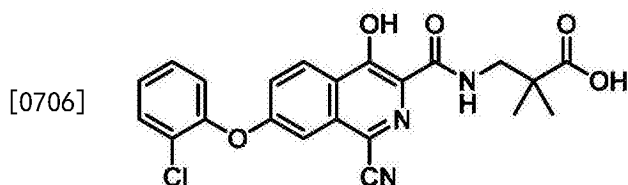
[0701] (R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-羟丁酸



[0703] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(30mg, 0.09mmol)、(R)-3-氨基-4-羟丁酸(67mg, 0.56mmol, PepTech)和甲醇钠(28mg, 0.53mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)。将反应混合物加热回流3小时, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化, 得到12mg标题化合物。MS: (-)m/z 405.97 (M-1)。

[0704] 实施例38

[0705] 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸



[0707] a) 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯

[0708] 向雷尼-Ni (1.6g, 50% 在H₂O中, 使用前用EtOH润洗3次) 在EtOH (78mL) 的浆液中加入2-氰基-2-甲基丙酸乙酯 (5g, 35mmol)。将反应混合物在氢气环境和室温下搅拌20小时。然后将液体小心移入另一烧瓶, 用EtOH洗涤金属两次。在真空中浓缩合并的EtOH溶液, 得到4.5g标题化合物, 其用于下一步, 而无需进一步纯化。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 4.13 (q, 2H, J = 7.0Hz), 2.74 (s, 2H), 1.26 (t, 3H, J = 7.0Hz), 1.17 (s, 6H)。

[0709] b) 7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-羧酸甲酯

[0710] 将7-(2-氯苯氧基)-4-羟基-1-碘代异喹啉-3-羧酸甲酯 (0.2g, 0.44mmol)、CuCN (79mg, 0.88mmol) 悬浮于DMF (1.8mL)。在120℃下加热所得混合物7分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂ (30mL), 然后在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土过滤所得悬浮液, 并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化, 得到150mg标题化合物。MS: (-) m/z 353.24 (M-1)。

[0711] c) 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯

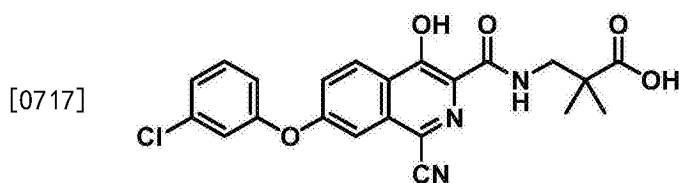
[0712] 将在EtOH (3mL) 中的7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-羧酸甲酯 (20mg, 0.06mmol) 和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (33mg, 0.23mmol) 在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化残余油, 得到30mg标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 8.41 (d, 1H, J = 8.5Hz), 8.30 (t, 1H, J = 6.6Hz), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42-7.17 (m, 4H), 4.23 (q, 2H, J = 7.0Hz), 3.60 (d, 2H, J = 6.6Hz), 1.35 (t, 3H, J = 7.0Hz), 1.28 (s, 6H)。

[0713] d) 3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0714] 将3-(7-(2-氯苯氧基)-1-氰基-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯 (30mg, 0.06mmol) 溶于MeOH (4mL) 和2N NaOH (4mL)。在室温下搅拌5小时后, 加入H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化, 得到19mg标题化合物。MS: (-) m/z 437.95 (M-1)。

[0715] 实施例39

[0716] 3-{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0718] a) 7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0719] 将7-(3-氯-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯(120mg, 0.26mmol)和CuCN(47mg, 0.53mmol)悬浮于DMF(1.1mL)。在120℃下加热反应混合物7分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化,得到62mg标题化合物。MS: (-) m/z 353.25 (M-1)。

[0720] b) 3-{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

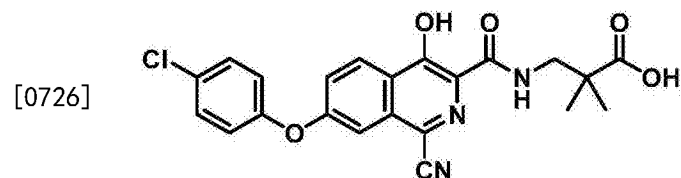
[0721] 将在EtOH(3mL)中的7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(25mg, 0.07mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(41mg, 0.28mmol)在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油,得到26mg标题化合物。MS: (-) m/z 466.42 (M-1)。

[0722] c) 3-{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0723] 将3-{[7-(3-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯(26mg, 0.06mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌5小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到18mg标题化合物。MS: (-) m/z 437.93 (M-1)。

[0724] 实施例40

[0725] 3-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0727] a) 7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0728] 将-(4-氯-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.22mmol)和CuCN(39mg, 0.44mmol)悬浮于DMF(1.0mL)。在120℃下加热反应混合物7分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂(30mL)并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到65mg标题化合物。MS: (-) m/z 353.25 (M-1)。

[0729] b) 3-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

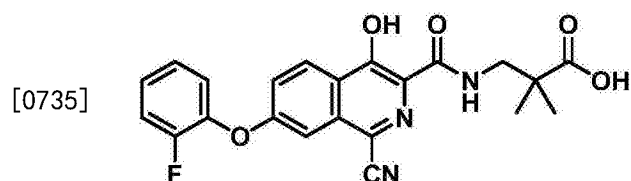
[0730] 将在EtOH(3mL)中的7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(21mg, 0.06mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(34mg, 0.24mmol)在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油,得到20mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=8.41(d, 1H, J=9.0Hz), 8.32(t, 1H, J=6.6Hz), 7.60-7.39(m, 4H), 7.12-7.06(m, 2H), 4.24(q, 2H, J=7.0Hz), 3.61(d, 2H, J=6.6Hz), 1.37(t, 3H, J=7.0Hz), 1.30(s, 6H)。

[0731] c) 3-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0732] 将3-{[7-(4-氯-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯(20mg, 0.04mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌5小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到11mg标题化合物。MS: (-) m/z 437.95 (M-1)。

[0733] 实施例41

[0734] 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0736] a) 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸

[0737] 将3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(180mg, 1.24mmol)溶于MeOH(3mL)和2N NaOH(3mL)。然后在室温下搅拌反应混合物6小时。向反应粗品中加入1N盐酸直到pH为6。在真空中除去挥发物,并将残余物直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0738] b) 1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

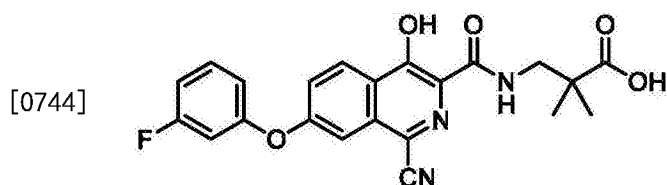
[0739] 将7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.23mmol)和CuCN(41mg, 0.46mmol)悬浮于DMF(1.0mL)。在120℃下加热反应混合物7分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化得到标题化合物75mg。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=12.27(s, 1H), 8.45(d, 1H, J=9.0Hz), 7.63-7.57(m, 1H), 7.50-7.48(m, 1H), 7.29-7.20(m, 4H), 4.11(s, 3H)。

[0740] c) 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0741] 将在EtOH(3mL)中的1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg, 0.06mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸(62mg, 0.4mmol)和NaOMe(19mg, 0.36mmol)在150℃下于微波中加热2小时。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-25%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到标题化合物6mg。MS: (-) m/z 421.98 (M-1)。

[0742] 实施例42

[0743] 3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸



[0745] a) 1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-羧酸甲酯

[0746] 7-(3-氟苯氧基)-4-羟基-1-碘代异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.23mmol) 和 CuCN (41mg, 0.46mmol) 悬浮于 DMF (1.0mL)。在 120℃ 下加热所得反应混合物 7 分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂ (30mL), 并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 得到标题化合物 67mg。MS: (-) m/z 337.25 (M-1)。

[0747] b) 3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯

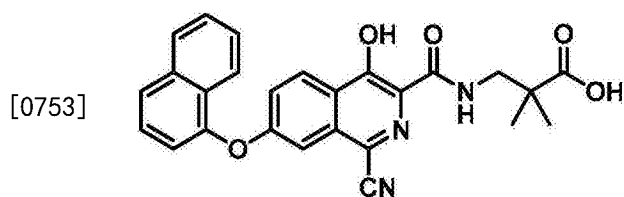
[0748] 将在 EtOH (3mL) 中的 1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-羧酸甲酯 (18mg, 0.05mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (31mg, 0.21mmol) 在 150℃ 下于微波中加热 1.5 小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析纯化残余油 (0-50% EtOAc/己烷) 得到标题化合物 22mg。MS: (-) m/z 450.30 (M-1)。

[0749] c) 3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0750] 3-(1-氰基-7-(3-氟苯氧基)-4-羟基异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯 (22mg, 0.05mmol) 溶于 MeOH (4mL) 和 2N NaOH (4mL)。在室温下搅拌 5 小时后, 加入 H₂O (15mL) 和 EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入 1N 盐酸直到 pH 为 1。使层分离, 并用 EtOAc 萃取水层两次。用 MgSO₄ 干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 得到标题化合物 15mg。MS: (-) m/z 421.91 (M-1)。

[0751] 实施例 43

[0752] 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸



[0754] a) 1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[0755] 4-羟基-1-碘-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (130mg, 0.28mmol) 和 CuCN (49mg, 0.55mmol) 悬浮于 DMF (1.1mL)。在 120℃ 下加热反应混合物 7 分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入 CH₂Cl₂ (30mL), 并在室温下剧烈搅拌 10 分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用 H₂O 和盐水依次洗涤滤液。用 MgSO₄ 干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化得到标题化合物 87mg。MS: (-) m/z 369.31 (M-1)。

[0756] b) 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯

[0757] 将在 EtOH (3mL) 中的 1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-羧酸甲酯 (15mg, 0.04mmol) 和 3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (24mg, 0.16mmol) 在 150℃ 下于微波中加热 1.5 小

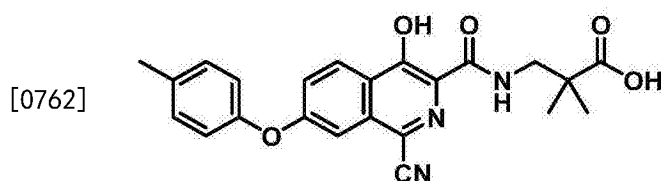
时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50%EtOAc/己烷)纯化残余油,得到标题化合物16mg。MS: (-)m/z 482.30 (M-1)。

[0758] c) 3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[0759] 将3-(1-氰基-4-羟基-7-(萘-1-基氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸乙酯(16mg, 0.03mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌5小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到13mg标题化合物。MS: (-)m/z 454.03 (M-1)。

[0760] 实施例44

[0761] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[0763] a) 1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[0764] 将1-溴-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯(130mg, 0.30mmol)和CuCN(54mg, 0.61mmol)悬浮于DMF(1.2mL)。将所得反应混合物加热回流40分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%EtOAc/己烷)纯化得到65mg标题化合物。MS: (-)m/z 375.29 (M-1)。

[0765] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

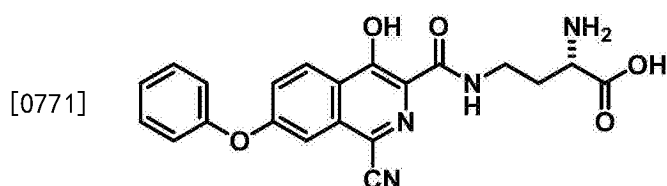
[0766] 将在EtOH(3mL)中的1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯(19mg, 0.05mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(29mg, 0.20mmol)在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50%EtOAc/己烷)纯化残余油得到标题化合物18mg。MS: (-)m/z 446.33 (M-1)。

[0767] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0768] 将3-[(1-氰基-4-羟基-7-对甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯(18mg, 0.04mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌5小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到9mg标题化合物。MS: (-)m/z 417.99 (M-1)。

[0769] 实施例45

[0770] (S)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸



[0772] a) (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸

[0773] 将Boc-L-Dab (Fmoc) -OH (132mg, 0.3mmol, PepTech) 和哌啶 (0.2mL, 2.02mmol) 溶于DMF (1mL)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。在真空中除去挥发物,并将残余物直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0774] b) (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

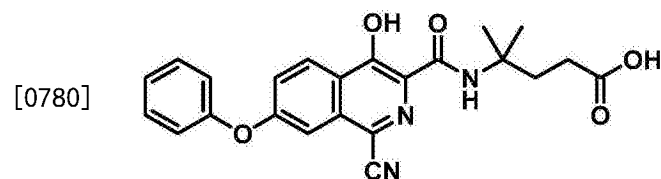
[0775] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (15mg, 0.05mmol)、(S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (粗制, 0.28mmol) 和甲醇钠 (15mg, 0.28mmol) 悬浮于2-甲氧基乙醇 (3mL)。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (含有0.5%甲酸的0-20%EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化得到20mg标题化合物。¹H NMR (CD₃OD, 200MHz): δ = 8.37 (d, 1H, J = 9.0Hz), 7.64-7.46 (m, 3H), 7.38-7.18 (m, 4H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.56 (t, 2H, J = 6.6Hz), 2.32-1.82 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

[0776] c) (S)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0777] 将(S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸 (20mg, 0.03mmol) 溶于TFA (2mL) 和CH₂Cl₂ (2mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去挥发物,再次将残余物溶于CH₂Cl₂ (2mL)。在真空中再次除去挥发物,得到14mg作为其TFA盐的标题化合物。MS: (-) m/z 404.91 (M-1)。

[0778] 实施例46

[0779] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸



[0781] a) 4-氨基-4-甲基戊酸甲酯

[0782] 4-甲基-4-硝基戊酸甲酯 (0.8g, 4.57mmol) (Moffett (1963) Org. Syn. Coll. 4:652) 和Pd/C (1g, 10% 重量) 悬浮于AcOH (15mL)。在氢气环境和室温下搅拌反应混合物16小时。然后通过硅藻土过滤反应混合物。浓缩滤液,并将粗品用于下一步,而无需进一步纯化。MS: (+) m/z 146.12.91 (M+1)。

[0783] b) 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸

[0784] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (500mg, 1.56mmol) 和NaOH (375mg, 9.38mmol) 溶于H₂O (13mL)、THF (13mL) 和MeOH (13mL)。在室温下搅拌2小时后,加入H₂O (30mL) 和EtOAc (30mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为3。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩得到300mg标题化合物。MS: (-) m/z 305.26 (M-1)。

[0785] c) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯

[0786] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸 (47mg, 0.15mmol)、N-乙基吗啉 (27 μ L, 0.21mmol)、4-氨基-4-甲基戊酸甲酯 (作为其乙酸盐粗制, 41mg, 0.20mmol)、DCC (41mg, 0.20mmol) 和HOBT (56mg, 0.41mmol) 悬浮于CH₂Cl₂ (1mL)。将所得混合物在室温下搅拌20小

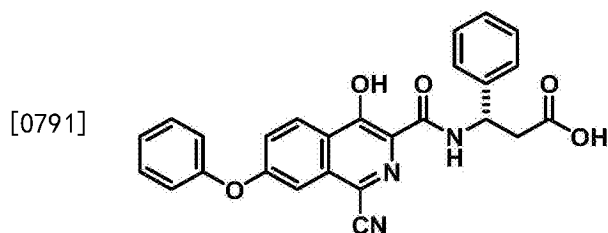
时。通过硅藻土垫过滤反应粗品,并用饱和NaHCO₃溶液和H₂O洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-40%EtOAc/己烷)纯化得到12mg标题化合物。MS: (-) m/z 432.22 (M-1)。

[0787] d) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸

[0788] 将4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-4-甲基戊酸甲酯(16mg, 0.04mmol)溶于MeOH(4mL)和2N NaOH(4mL)。在室温下搅拌4小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到14mg标题化合物。MS: (-) m/z 417.99 (M-1)。

[0789] 实施例47

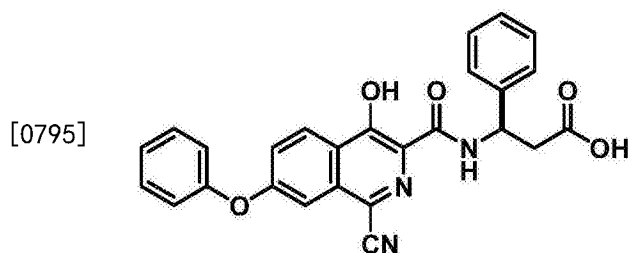
[0790] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸



[0792] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg, 0.06mmol)、(S)-3-氨基-3-苯基-丙酸(62mg, 0.38mmol) (PepTech Corp., Burlington MA)和甲醇钠(19mg, 0.35mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到15mg标题化合物。MS: (-) m/z 452.00 (M-1)。

[0793] 实施例48

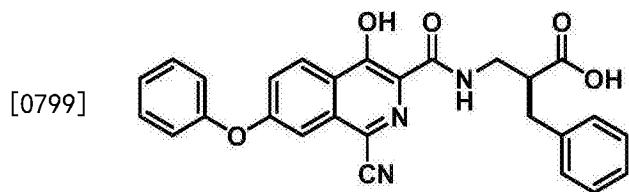
[0794] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸



[0796] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg, 0.06mmol)、(R)-3-氨基-3-苯基-丙酸(62mg, 0.38mmol, PepTech)和甲醇钠(19mg, 0.35mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到标题化合物17mg。MS: (-) m/z 451.93 (M-1)。

[0797] 实施例49

[0798] (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[0800] a) (S)-3-氨基-2-苄基-丙酸

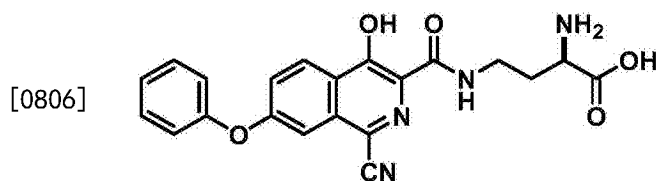
[0801] 将Boc-(S)-3-氨基-2-苄基丙酸(105mg, 0.38mmol, PepTech)溶于TFA(4mL)和CH₂Cl₂(4mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去挥发物,并将残余物再次溶于CH₂Cl₂(4mL)。在真空中再次除去挥发物,得到作为其TFA盐的标题化合物,其用于下一步,而无需进一步纯化。

[0802] b) (S)-2-苄基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[0803] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg, 0.06mmol)、(S)-3-氨基-2-苄基-丙酸(作为TFA盐的粗品, 0.38mmol)和甲醇钠(40mg, 0.74mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(3mL)。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-50%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到17mg标题化合物。MS: (-) m/z 465.96 (M-1)。

[0804] 实施例50

[0805] (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸



[0807] a) (R)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸

[0808] 将Boc-D-Dab(Fmoc)-OH(206mg, 0.5mmol, Oakwood Products)和哌啶(0.3mL, 3.03mmol)溶于DMF(1.6mL)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。在真空中除去挥发物,并将残余物直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0809] b) (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0810] 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(25mg, 0.08mmol)、(R)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸(粗制, 0.47mmol)和甲醇钠(24mg, 0.44mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(5mL)。将反应混合物加热回流2小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-20%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到20mg标题化合物。MS: (-) m/z 505.35 (M-1)。

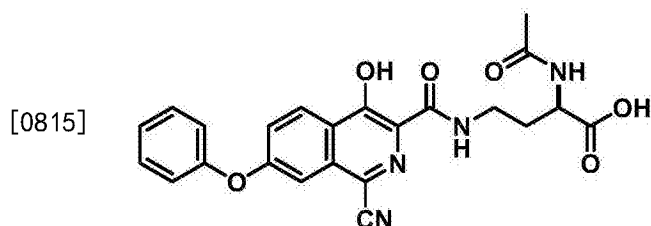
[0811] c) (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸

[0812] 将(R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸(40mg, 0.06mmol)溶于TFA(4mL)和CH₂Cl₂(4mL)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。在真空中除去挥发物,并将残余物再次溶于CH₂Cl₂(4mL)。在真空中再次除去挥发物,得到

19mg作为其TFA盐的标题化合物。MS: (-) m/z 405.27 (M-1)。

[0813] 实施例51

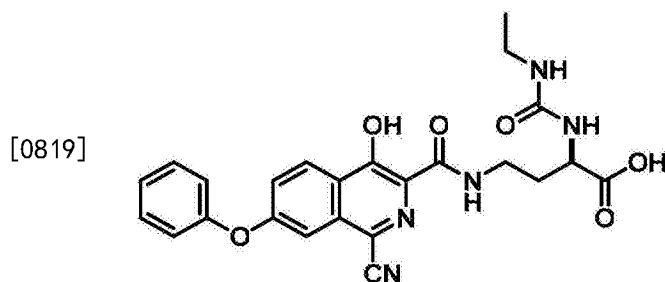
[0814] (R)-2-乙酰氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0816] 将在CH₂Cl₂ (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 丁酸 (15mg, 0.03mmol) 冷却至0℃。向该溶液中加入三乙胺 (0.03mL, 0.21mmol) 和乙酸酐 (4μL, 0.05mmol)。在0℃下搅拌5分钟后, 加入H₂O (10mL) 和EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸 (1mL)。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有0.5%甲酸的0-20% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到10mg标题化合物。MS: (-) m/z 447.21 (M-1)。

[0817] 实施例52

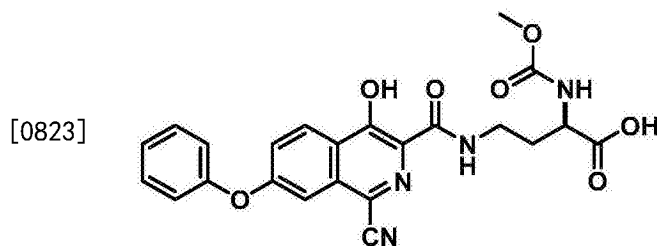
[0818] (R)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3-乙基脲基) 丁酸



[0820] 将在CH₂Cl₂ (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 丁酸 (15mg, 0.03mmol) 冷却至0℃。向该溶液中加入三乙胺 (0.03mL, 0.21mmol) 和异氰酸乙酯 (5μL, 0.06mmol)。在0℃下搅拌40分钟后, 加入H₂O (10mL) 和EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸 (1mL)。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (含有0.5%甲酸的0-20% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到13mg标题化合物。MS: (-) m/z 476.25 (M-1)。

[0821] 实施例53

[0822] (R)-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(甲氧基羰基氨基) 丁酸

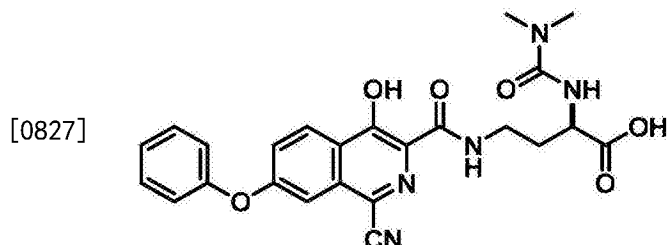


[0824] 将在CH₂Cl₂ (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 丁酸 (15mg, 0.03mmol) 冷却至0℃。向该溶液中加入三乙胺 (0.03mL, 0.21mmol) 和氯甲酸

甲酯 (4 μ L, 0.05mmol)。在0℃下搅拌5分钟后,加入H₂O (10mL) 和EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸(1mL)。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-20%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到5mg标题化合物。MS: (-)m/z 463.21 (M-1)。

[0825] 实施例54

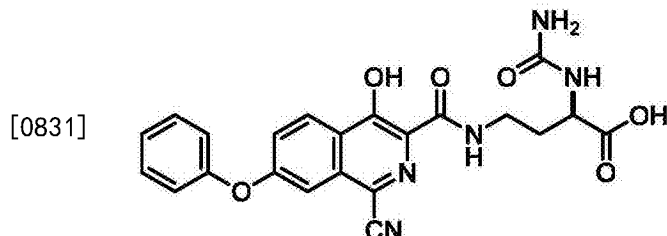
[0826] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-(3,3-二甲基脒基)丁酸



[0828] 将在CH₂Cl₂ (1mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸 (16mg, 0.03mmol) 冷却至0℃。向该溶液中加入三乙胺 (0.05mL, 0.31mmol) 和二甲基氨基甲酰氯 (4 μ L, 0.05mmol)。在室温下搅拌16小时后,加入H₂O (10mL) 和EtOAc (10mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸(1mL)。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-20%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到9mg标题化合物。MS: (-)m/z 476.25 (M-1)。

[0829] 实施例55

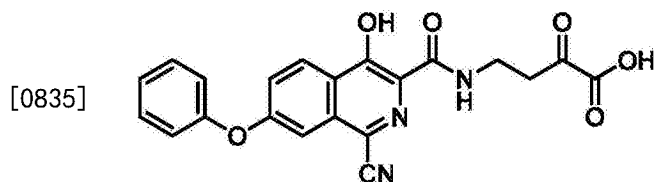
[0830] (R)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-脒基丁酸



[0832] 将在CH₂Cl₂ (1.5mL) 中的 (R)-2-氨基-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)丁酸 (21mg, 0.04mmol) 冷却至0℃。向该溶液中加入三乙胺 (0.05mL, 0.32mmol) 和(三甲基硅烷)异氰酸酯 (0.02mL, 0.16mmol)。在室温下搅拌16小时后,加入H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸(1mL)。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-20%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到5mg标题化合物。MS: (-)m/z 448.29 (M-1)。

[0833] 实施例56

[0834] 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸



[0836] a) (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟丁酸

[0837] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯(200mg, 0.63mmol)、(S)-4-氨基-2-羟丁酸(372mg, 3.13mmol, Sigma-Aldrich)和甲醇钠(155mg, 2.87mmol)悬浮于2-甲氧基乙醇(7mL)。将反应混合物加热回流3小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(20mL)和EtOAc(20mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(含有0.5%甲酸的0-20%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到180mg标题化合物。MS: (-) m/z 406.28 (M-1)。

[0838] b) (S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基丁酸甲酯

[0839] 向(S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基丁酸(73mg, 0.18mmol)在无水MeOH(25mL)中的溶液中加入浓H₂SO₄(3滴)。将反应混合物加热回流20小时。在真空中除去挥发物,并通过急骤层析(0-30%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到54mg标题化合物。MS: (-) m/z 420.26 (M-1)。

[0840] c) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸甲酯

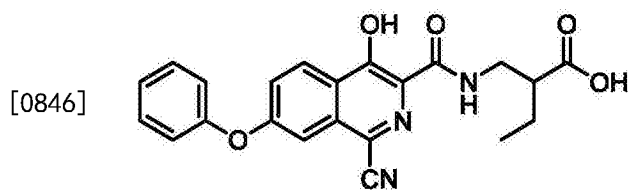
[0841] 向(S)-4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基丁酸甲酯(54mg, 0.13mmol)在无水CH₂Cl₂(5mL)中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(65mg, 0.15mmol)。在室温下搅拌1小时后,加入2%Na₂S₂O₃(6mL),并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。使层分离,并用H₂O洗涤有机层。用MgSO₄干燥,浓缩,并通过急骤层析(0-20%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到34mg标题化合物。MS: (-) m/z 418.24 (M-1)。

[0842] d) 4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸

[0843] 将4-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-氧代丁酸甲酯(34mg, 0.08mmol)溶于MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)。在室温下搅拌2小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-20%MeOH/CH₂Cl₂)得到标题化合物20mg。MS: (-) m/z 404.14 (M-1)。

[0844] 实施例57

[0845] 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)甲基)丁酸



[0847] a) 2-氰丁酸甲酯

[0848] 在0℃下,向2-氰乙酸甲酯(2.0mL, 22.61mmol, Acros)和DBU(3.4mL, 22.61mmol)在DMF(22mL)的溶液中逐滴加入碘乙烷(2.0mL, 24.90mmol)。将反应混合物加热至70℃,进行20小时。冷却至室温后,加入H₂O(150mL)和EtOAc(150mL)。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%EtOAc/己烷)纯化得到300mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=3.82(s, 3H), 3.48(dd, 1H, J=5.9Hz与6.8Hz), 2.08-1.92(m, 2H), 1.12(t, 3H, J=7.3Hz)。

[0849] b) 2-氨基基-丁酸甲酯

[0850] 向雷尼-Ni(1.9g, 50%, 于H₂O中,使用前用EtOH润洗3次)在EtOH(20mL)中的浆液中加入2-氰丁酸甲酯(200mg, 1.57mmol)。在氢气环境和室温下搅拌反应混合物20小时。然

后将液体小心移入另一烧瓶,并用EtOH洗涤金属两次。在真空中浓缩合并的EtOH溶液,得到200mg标题化合物,其用于下一步,而无需进一步纯化。

[0851] c) 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-丁酸甲酯

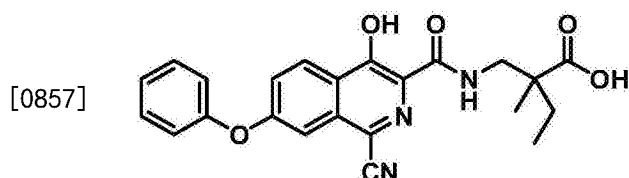
[0852] 将在MeOH (3mL) 中的1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (60mg, 0.19mmol) 和2-氨基-甲基-丁酸甲酯(粗制, 1.57mmol) 在150℃下于微波中加热3小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析 (0-50%EtOAc/己烷) 纯化残余油,得到55mg标题化合物。MS: (-) m/z 418.14 (M-1)。

[0853] d) 2-((1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基) 甲基) 丁酸

[0854] 将2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-丁酸甲酯 (55mg, 0.13mmol) 溶于MeOH (3mL) 和2N NaOH (3mL)。在室温下搅拌16小时后,去除部分溶剂(直至剩余3-4mL)。加入H₂O (15mL) 和1N盐酸直到pH为1。过滤所得悬浮液。用H₂O洗涤固体,并干燥,得到35mg标题化合物。MS: (-) m/z 404.32 (M-1)。

[0855] 实施例58

[0856] 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-2-甲基-丁酸



[0858] a) 2-氰基-丁酸叔丁酯

[0859] 在0℃下,向氰乙酸叔丁酯 (10.0mL, 69.99mmol) (TCI America, Portland OR) 和 DBU (10.5mL, 69.99mmol) 在DMF (70mL) 的溶液中逐滴加入碘乙烷 (6.8mL, 84.00mmol)。将反应混合物加热至70℃,进行20小时。冷却至室温后,加入H₂O (350mL) 和EtOAc (350mL)。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/己烷) 纯化得到5g标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 3.36 (dd, 1H, J = 6.3Hz and 6.3Hz), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.11 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0860] b) 2-氰基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0861] 在0℃下,向2-氰基-丁酸叔丁酯 (810mg, 4.79mmol) 和DBU (1.4mL, 9.58mmol) 在DMF (5mL) 的溶液中逐滴加入碘甲烷 (1.2mL, 19.20mmol)。将反应混合物加热至40℃,进行24小时。冷却至室温后,加入H₂O (50mL) 和EtOAc (50mL)。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0-30% EtOAc/己烷) 纯化得到650mg标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 2.05-1.6 (m, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.07 (t, 3H, J = 7.3Hz)。

[0862] c) 2-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0863] 向雷尼-Ni (2.9g, 50%, 在H₂O中,使用前用EtOH润洗3次) 在EtOH (40mL) 中的浆液中加入2-氰基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (650mg, 3.55mmol)。在氢气环境和室温下搅拌反应混合物16小时。然后将液体小心移入另一烧瓶,并用EtOH洗涤金属两次。在真空中浓缩合并的EtOH溶液,得到600mg标题化合物,其直接用于下一步,而无需进一步纯化。

[0864] d) 2-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-2-甲基-丁酸叔丁酯

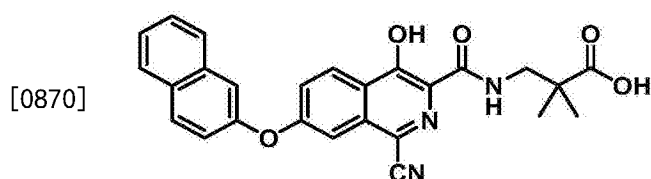
[0865] 将在MeOH (3mL) 中的1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-羧酸甲酯 (55mg, 0.17mmol) 和2-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (88mg粗品, 0.47mmol) 在140℃下于微波中加热1小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化残余油得到标题化合物 60mg。MS: (-) m/z 474.24 (M-1)。

[0866] e) 2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-甲基-丁酸

[0867] 将2-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-2-甲基-丁酸叔丁酯 (45mg, 0.10mmol) 溶于TFA (1.7mL) 和CH₂Cl₂ (1.7mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。在真空中除去挥发物, 并将残余物再次溶于CH₂Cl₂ (4mL)。在真空中再次除去挥发物, 得到36mg标题化合物。MS: (-) m/z 418.14 (M-1)。

[0868] 实施例59

[0869] 3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[0871] a) 1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0872] 将4-羟基-1-碘-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (130mg, 0.28mmol) 和CuCN (49mg, 0.55mmol) 悬浮于DMF (1.1mL)。在120℃下加热反应混合物7分钟, 然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂ (30mL), 并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液, 并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化得到75mg标题化合物。MS: (-) m/z 369.24 (M-1)。

[0873] b) 3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

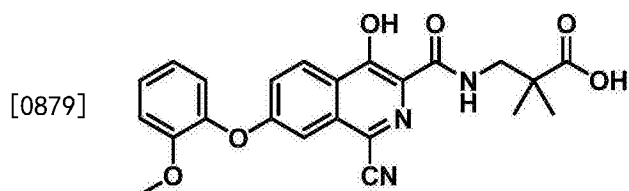
[0874] 将在EtOH (3mL) 中的1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯 (15mg, 0.04mmol) 和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯 (24mg, 0.16mmol) 在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂, 通过急骤层析 (0-50% EtOAc/己烷) 纯化残余油, 得到18mg标题化合物。MS: (-) m/z 482.36 (M-1)。

[0875] c) 3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0876] 将3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(萘-2-基氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (18mg, 0.04mmol) 溶于MeOH (3mL) 和2N NaOH (3mL)。在室温下搅拌4小时后, 加入H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离, 并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层, 浓缩, 并通过急骤层析 (0-30% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到10mg标题化合物。MS: (-) m/z 453.90 (M-1)。

[0877] 实施例60

[0878] 3-{[(1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[0880] a) 1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0881] 将4-羟基-1-碘-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(150mg, 0.33mmol)和CuCN(60mg, 0.67mmol)悬浮于DMF(1.3mL)。在120℃下加热反应混合物7分钟,然后冷却至室温。将反应粗品倒入CH₂Cl₂(30mL),并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化得到100mg标题化合物。MS: (-) m/z 349.28 (M-1)。

[0882] b) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

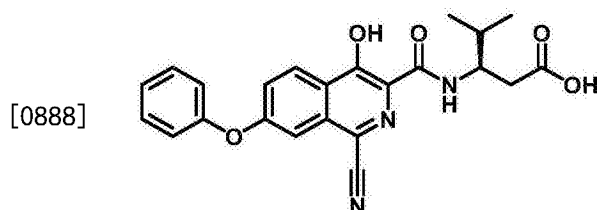
[0883] 将在EtOH(3mL)中的1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(23mg, 0.07mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙酸乙酯(38mg, 0.26mmol)在150℃下于微波中加热1.5小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油,得到20mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=8.36(d, 1H, J=9.0Hz), 8.29(t, 1H, J=6.2Hz), 7.55-7.47(m, 1H), 7.42-7.39(m, 1H), 7.33-7.22(m, 1H), 7.20-6.98(m, 3H), 4.23(q, 2H, J=7.0Hz), 3.80(s, 3H), 3.60(d, 2H, J=6.2Hz), 1.36(t, 3H, J=7.0Hz), 1.29(s, 6H)。

[0884] c) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0885] 将3-{[1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯(20mg, 0.04mmol)溶于MeOH(3mL)和2N NaOH(3mL)。在室温下搅拌4小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到12mg标题化合物。MS: (-) m/z 434.01 (M-1)。

[0886] 实施例61

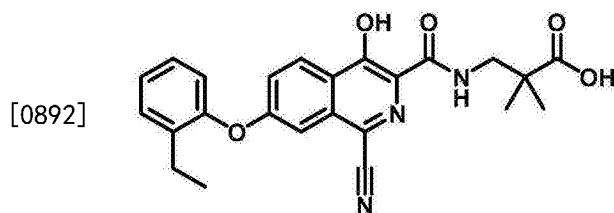
[0887] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-甲基-戊酸



[0889] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.16毫摩尔)、(R)-3-氨基-4-甲基戊酸盐(52mg, 0.31毫摩尔)(Chem-Impex International Inc., Wood Dale IL)和甲醇钠(25mg, 0.46毫摩尔)在2-甲氧基乙醇中的混合物在130℃下搅拌2小时,冷却至室温,并用1N HCl酸化。在二氯甲烷和水之间分离混合物。用无水硫酸钠干燥有机层,并在真空中浓缩。通过具有1%乙酸、乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶急骤柱层析纯化残余物,得到呈黄色固体的标题化合物(9mg): MS: (+) m/z 420.06 (M+1), (-) m/z 418.02 (M-1)。

[0890] 实施例62

[0891] 3- {[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[0893] a) 1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[0894] 将7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸甲酯(1.5g, 3.34毫摩尔)和氰化铜(598ml, 6.68毫摩尔)在无水二甲基甲酰胺(13ml)中的混合物回流5分钟, 将其冷却至室温, 加入二氯甲烷并搅拌5分钟。过滤悬浮液。用0.1N HCl洗涤滤液, 用水、盐水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空中浓缩。用乙腈使残余物重结晶。过滤晶体并干燥, 得到呈白色固体的标题化合物(902mg): MS: (+) m/z 349.08 (M+1), (-) m/z 347.10 (M-1)。

[0895] b) 3- {[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

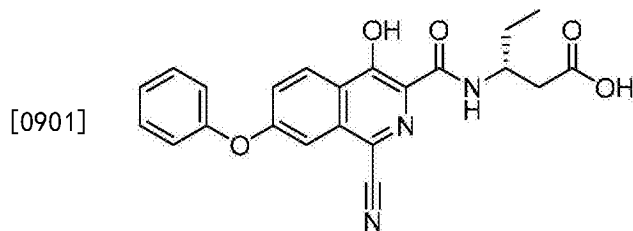
[0896] 将1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.14毫摩尔)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯(41mg, 0.43毫摩尔)在无水乙醇(0.7ml)中的混合物在130℃下搅拌2小时, 在150℃下搅拌1小时, 之后将其冷却至室温, 浓缩并通过具有乙酸乙酯和己烷梯度的硅胶急骤柱层析, 得到呈无色油状的标题化合物(20.3mg): MS: (+) m/z 462.22 (M+1), (-) m/z 460.10 (M-1)。

[0897] c) 3- {[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[0898] 将3- {[1-氰基-7-(2-乙基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯(20.3mg, 0.04毫摩尔)和1N NaOH(0.4ml, 0.4毫摩尔)的混合物在四氢呋喃(0.5ml)和甲醇(1ml)的混合物在室温下搅拌三天, 浓缩并用1N HCl酸化至pH=3。过滤沉淀物, 干燥, 得到呈白色固体的标题化合物(15mg): MS: (+) m/z 434.21 (M+1), (-) m/z 432.15 (M-1)。

[0899] 实施例63

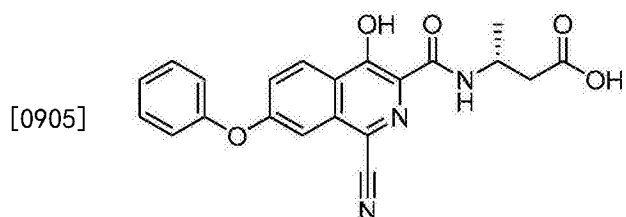
[0900] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸



[0902] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(75mg, 0.234mmol)和3-(R)-氨基-戊酸(82mg, 0.7mmol)放置于CEM 10mL微波容器内, 通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液(0.5M; 1.4mL, 0.7mmol)。将容器密封, 并在CEM微波仪中加热至130℃, 进行150分钟。用水稀释反应混合物, 用1N盐水处理。通过MPLC(二氯甲烷-乙酸乙酯)纯化粗制沉淀物, 得到类白色固体的标题化合物, 产率为73%。MS ESI (-) m/e: 403.9928 (M-1)。

[0903] 实施例64

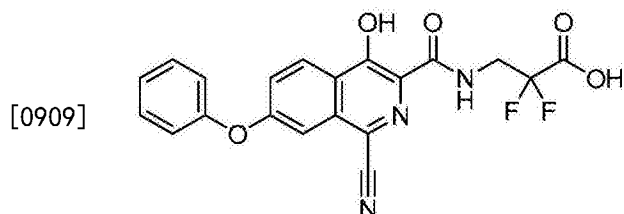
[0904] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0906] 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-(R)-氨基-丁酸 (103mg, 1.0mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 并溶于无水 N,N-二甲基甲酰胺 (2mL)。将甲醇钠 (54mg, 1.0mmol) 加入该溶液, 并密封该容器。在 CEM 微波仪中将反应加热至 140℃, 进行 4 小时。完成后, 用水稀释反应混合物, 并用 1N 盐酸处理。将沉淀物溶于二氯甲烷, 并用无水硫酸钠干燥。通过 MPLC (二氯甲烷-乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到呈浅黄色固体的标题化合物, 产率为 75%。MS ESI (-) m/e: 390.091 (M-1)。

[0907] 实施例65

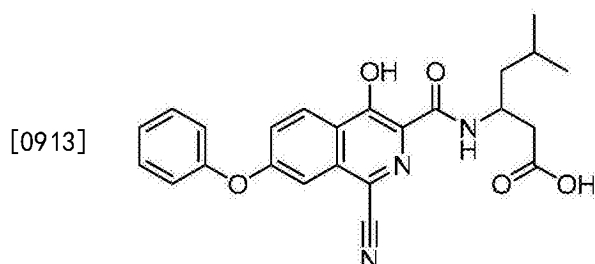
[0908] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二氟-丙酸



[0910] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-氨基-2,2-二氟-丙酸盐盐酸盐 (122mg, 0.75mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液 (0.5M; 3mL, 1.5mmol)。将容器密封, 并在 CEM 微波仪中加热至 130℃, 进行 150 分钟。用水稀释反应混合物, 用 1N 盐酸处理, 用乙酸乙酯萃取三次, 然后用硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂, 得到呈橘黄色固体的标题化合物, 产率为 51%。MS ESI (-) m/e: 412.1027 (M-1)。

[0911] 实施例66

[0912] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-甲基-己酸

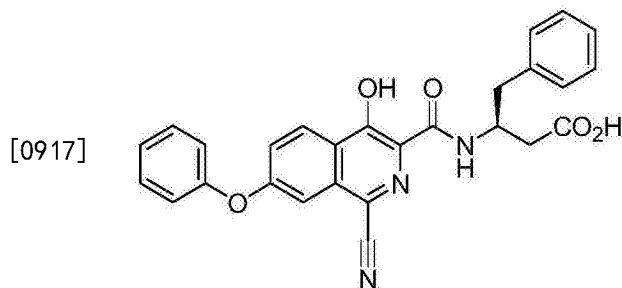


[0914] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (75mg, 0.234mmol) 和 3-氨基-5-甲基-己酸 (175mg, 1.2mmol) 放置于 CEM 10mL 微波容器内, 通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液 (0.5M; 2.4mL, 1.2mmol)。将容器密封, 并在 CEM 微波仪中加热至 130℃, 进行 4.5h。用水稀释反应混合物, 用 1N 盐酸处理, 用乙酸乙酯萃取三次, 然后用硫酸钠干燥。通过 MPLC (二氯甲烷-甲醇) 纯化粗产物, 得到呈类白色固体的标题化合物, 产率为 41%。MS ESI (-) m/e:

432.1062 (M-1)。

[0915] 实施例67

[0916] (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸



[0918] a) (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸叔丁酯

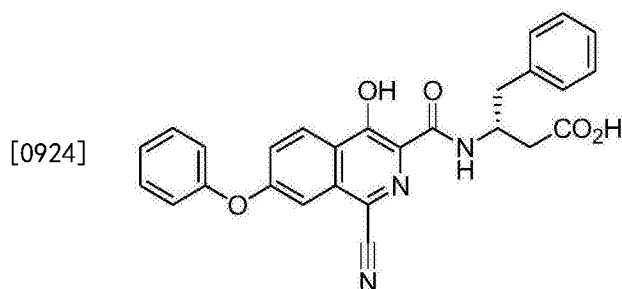
[0919] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(40mg,0.125mmol)和(S)-3-氨基-4-苯基-丁酸叔丁酯(88mg,0.375mmol)(Acros Organics,Thermo Fisher Scientific,Morris Plains NJ)在2-甲氧基乙醇(10mL)的混合物回流1.5h。在真空中浓缩反应混合物,并通过柱色谱(0-40%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到50mg标题化合物。MS:(-)m/z 522.25 (M-1)。

[0920] b) (S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸

[0921] 将(S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸叔丁酯(50mg,0.096mmol)溶于CH₂Cl₂(4mL),并在冰浴中冷却。加入三氟乙酸(4mL),在室温下搅拌混合物2h。在真空中蒸发溶剂,并在饱和NaHCO₃和EtOAc间分离残余物。在剧烈搅拌下加入盐酸(1M)直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。首先用柱色谱(0-40%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物,然后通过制备型TLC(60%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化,得到20mg呈淡褐色固体的标题化合物。MS:(+)m/z 468.14 (M+1)。

[0922] 实施例68

[0923] (R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-4-苯基-丁酸

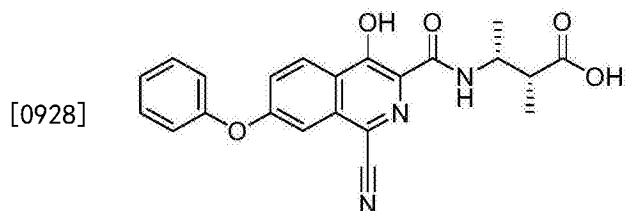


[0925] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(40mg,0.125mmol)、(R)-3-氨基-4-苯基-丁酸HCl盐(270mg,1.25mmol)(PepTech Corporation)和NaOMe(101mg,1.88mmol)在2-甲氧基乙醇(10mL)中的混合物回流1.5h。在真空中浓缩反应混合物,并在EtOAc和水间分离残余物。在剧烈搅拌下加入盐酸(1M)直到pH约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(5-40%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物。然后将分离的化合物溶于MeOH(2mL),并用2M NaOH(2mL)处理2h。加入盐酸(1M)酸化混合物,并用EtOAc萃取混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。通过柱色谱(5-40%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化残余物,得到33mg

标题化合物。MS: (+) m/z 468.06 (M+1)。

[0926] 实施例69

[0927] (2R,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸



[0929] a) (2R,3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

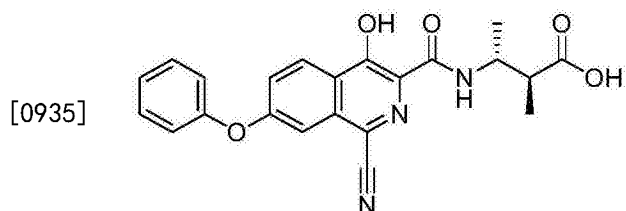
[0930] 将(2R,3R, α R)-3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯(220mg, 0.599mmol) (Davies and Walters (1994) J.Chem.Soc.Perkins Trans.1:1129-1139)和在碳(100mg)上的20%Pd(OH)₂在EtOH(10mL)中的混合物在H₂环境(1atm(大气压))下搅拌48h,然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,得到71mg标题化合物,将其用于下一步,而无需纯化。¹H NMR(CDCl₃,200MHz): δ =3.50-3.70(m,1H), 2.65-2.85(m,1H), 1.46(s,9H), 1.39(d,3H, J=7.0Hz), 1.28(d,3H, J=7.0Hz)。

[0931] b) (2R,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0932] 将(2R,3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯(20mg,0.117mmol)、1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(25mg,0.078mmol)和三乙胺(0.050mL)在EtOH(2mL)中的混合物在微波反应器中于140℃下加热6h。将反应混合物浓缩至干燥,并将残余物再次溶于CH₂Cl₂,并使其通过硅胶塞。在蒸发溶剂后,将残余物溶于CH₂Cl₂(3mL),并用三氟乙酸(2mL)处理2h。在真空中浓缩混合物,将所得残余物溶于饱和NaHCO₃,并用醚洗涤数次。将水层酸化至pH约2,并用EtOAc萃取。用MgSO₄干燥有机层,并浓缩,得到9.4mg呈浅粉色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 404.32 (M-1)。

[0933] 实施例70

[0934] (2S,3R)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸



[0936] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸

[0937] 在室温下,将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(140mg,0.44mmol)、2M NaOH(3mL)、MeOH(3mL)和THF(3mL)的混合物搅拌5h。将反应混合物浓缩至大约其原体积的三分之一,然后放置于冰浴中。加入盐酸(1M)直至pH约2,并用EtOAc萃取混合物。用MgSO₄干燥有机层,并浓缩得到132mg呈白色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 305.26 (M-1)。

[0938] b) (2S,3R)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0939] 将(2S,3R, α R)-3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯(360mg, 0.981mmol)和碳(150mg)上的20%Pd(OH)₂在EtOH(10mL)中的混合物在H₂环境(1atm)下搅拌48h,然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,得到117mg标题化合物,将其用于下一步,而无需纯

化。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ = 3.05-3.25 (m, 1H) , 2.18-2.34 (m, 1H) , 1.45 (s, 9H) , 1.10 (d, 3H, J=7.0Hz) , 1.09 (d, 3H, J=6.6Hz) 。

[0940] c) (2S, 3R) -3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基) -氨基] -2-甲基-丁酸叔丁酯

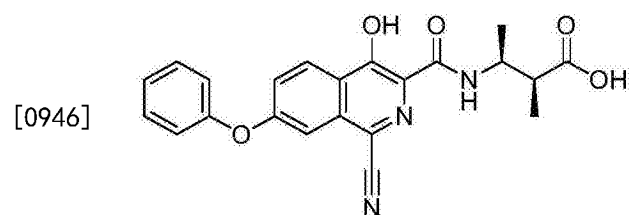
[0941] 向烧瓶中盛入1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸 (40mg, 0.13mmol) 、HOBt (18mg, 0.13mmol) 和CH₂Cl₂ (2mL) 。加入EDC (35mg, 0.18mmol) , 并搅拌混合物10min。然后加入 (2S, 3R) -3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (22mg, 0.13mmol) 和Hunig' s碱 (0.050mL, 0.26mmol) , 在室温下搅拌所得混合物16h。加入盐酸 (0.1M) 以酸化混合物, 用EtOAc萃取混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-10% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到32mg呈白色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 460.31 (M-1) 。

[0942] d) (2S, 3R) -3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基) -氨基] -2-甲基-丁酸

[0943] 在0℃下, 向 (2S, 3R) -3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基) -氨基] -2-甲基-丁酸叔丁酯 (32mg, 0.069mmol) 在CH₂Cl₂ (3mL) 的溶液中加入三氟乙酸 (2mL) , 在室温下搅拌混合物2h。在真空中浓缩混合物, 将所得残余物溶于饱和NaHCO₃, 用醚洗涤数次。用4M HCl将水层酸化至pH约2, 通过过滤分离所得沉淀物, 得到24mg呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 404.32 (M-1) 。

[0944] 实施例71

[0945] (2S, 3S) -3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基) -氨基] -2-甲基-丁酸



[0947] a) (2S, 3S) -3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

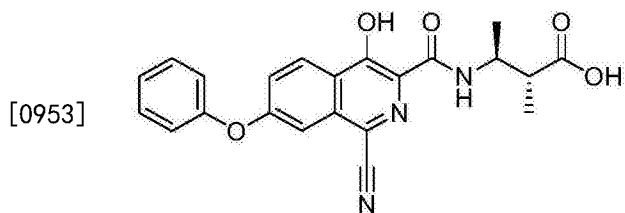
[0948] 将在EtOH (10mL) 中的 (2S, 3S, α S) -3-(N-苄基-N- α -甲基苄基氨基) -2-甲基-丁酸叔丁酯 (245mg, 0.668mmol) 和在碳 (100mg) 上的20% Pd (OH)₂ 的混合物在H₂环境 (1atm) 下搅拌48h, 然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液, 得到86mg标题化合物, 将其用于下一步而无需纯化。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz) : δ = 5.5 (broad) 、3.45-3.65 (m, 1H) , 2.60-2.75 (m, 1H) , 1.46 (s, 9H) , 1.36 (d, 3H, J=6.6Hz) , 1.26 (d, 3H, J=7.0Hz) 。

[0949] b) (2S, 3S) -3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基) -氨基] -2-甲基-丁酸

[0950] 将 (2S, 3S) -3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯 (20mg, 0.12mmol) 、1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (25mg, 0.078mmol) 和三乙胺 (0.050mL) 在EtOH (2mL) 中的混合物于微波反应器中在140℃加热6h。将反应混合物浓缩至干燥, 并将残余物再次溶于CH₂Cl₂, 并使其通过硅胶塞。蒸发溶剂后, 将残余物溶于CH₂Cl₂ (3mL) , 并用三氟乙酸 (2mL) 处理2h。在真空中浓缩混合物, 并将所得残余物加入饱和NaHCO₃, 并用醚洗涤数次。将水层酸化至pH约2并用EtOAc萃取。用MgSO₄干燥有机层, 并浓缩得到11.1mg呈白色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 404.32 (M-1) 。

[0951] 实施例72

[0952] (2R, 3S) -3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基) -氨基] -2-甲基-丁酸



[0954] a) (2R,3S)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯

[0955] 将(2R,3S,αS)-3-(N-苄基-N-α-甲基苄基氨基)-2-甲基-丁酸叔丁酯(458mg, 1.25mmol)和碳(200mg)上的20%Pd(OH)₂在EtOH(10mL)中的混合物在H₂环境下(1atm)搅拌48h,然后通过硅藻土垫过滤。浓缩滤液,得到172mg标题化合物,将其用于下一步而无需纯化。¹H NMR(CDCl₃,200MHz):δ=8.4(broad)、3.45-3.65(m,1H),2.70-2.80(m,1H),1.46(s,9H),1.42(d,3H,J=7.0Hz),1.29(d,3H,J=7.0Hz)。

[0956] b) (2R,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸叔丁酯

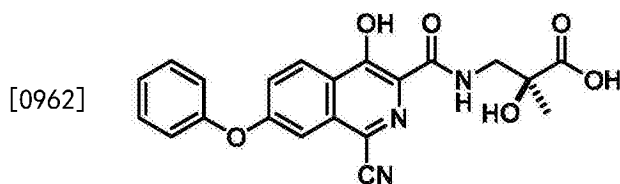
[0957] 向烧瓶中盛入1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸(40mg,0.13mmol)、HOBt(18mg,0.13mmol)和CH₂Cl₂(2mL)。加入EDC(35mg,0.18mmol),并搅拌混合物10min。然后加入(2R,3S)-3-氨基-2-甲基-丁酸叔丁酯(22mg,0.13mmol)和Hunig's碱(0.050mL,0.26mmol),在室温下搅拌反应混合物3天。加入盐酸(0.1M)以酸化混合物,并用EtOAc萃取混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-10%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物得到30mg呈白色固体的标题化合物。MS:(-)m/z 460.31(M-1)。

[0958] c) (2R,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸

[0959] 在0℃下,向(αR,3S)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-甲基-丁酸叔丁酯(30mg,0.065mmol)在CH₂Cl₂(3mL)的溶液中加入三氟乙酸(2mL),并在室温下搅拌混合物2h。在真空中浓缩混合物,并将所得残余物溶于饱和NaHCO₃,用醚洗涤数次。用4M HCl将水层酸化至pH约2,通过过滤分离所得沉淀物,得到20mg呈淡粉色固体的标题化合物。MS:(-)m/z 404.32(M-1)。

[0960] 实施例73

[0961] (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸



[0963] a) (S)-3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酸盐盐酸盐

[0964] 在密封管中将((2S,4S)-2-叔丁基-4-甲基-5-氧代-1,3-二氧戊环-4-基)甲氨基甲酸甲酯(310mg,1.27mmol)(Huang et al.(2006)Tetrahedron:Asymmetry 17(22):3152-3157)悬浮于6N HCl(12.7mL)。将反应混合物在110-120℃下加热16小时,然后冷却至室温。用H₂O(12mL)稀释反应粗品,然后用EtOAc萃取两次。浓缩水层,得到187mg标题化合物,将其直接用于下一步而无需纯化。

[0965] b) (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸甲酯

[0966] 将1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg, 0.06mmol)、(S)-3-氨基-2-羟基-2-甲基丙酸盐(20mg, 0.13mmol)和NaOMe(14mg, 0.25mmol)在MeOH(2mL)的混合物在140℃下于微波中加热2小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-50% EtOAc/己烷)纯化残余油,得到9mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ =13.78(s, 1H), 8.39(d, 1H, J=9.8Hz), 8.20(t, 1H, J=5.9Hz), 7.60-7.42(m, 4H), 7.32-7.24(m, 1H), 7.18-7.12(m, 2H), 4.11-3.93(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.61-3.51(m, 2H), 1.50(s, 3H)。

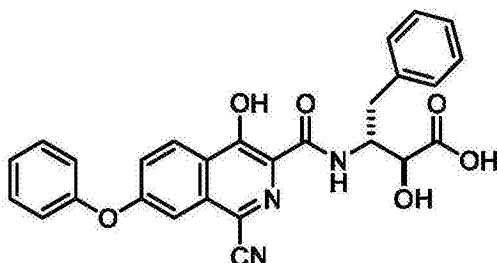
[0967] c) (S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸

[0968] 将(S)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-2-甲基丙酸甲酯(9mg, 0.02mmol)溶于MeOH(0.4mL)和2N NaOH(0.4mL)。在室温下搅拌16小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到6mg标题化合物。MS: (-) m/z 406.13 (M-1)。

[0969] 实施例74

[0970] (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0971]



[0972] a) (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯

[0973] 将1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(15mg, 0.05mmol)、(2S, 3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酸盐(40mg, 0.17mmol) (Yuan et al. (1993) J Med Chem 36:211-220)和NaOMe(18mg, 0.33mmol)在MeOH(2mL)中的混合物在140℃下于微波中加热2小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-10% EtOAc/CH₂Cl₂)纯化残余油,得到4mg标题化合物。MS: (-) m/z 496.14 (M-1)。

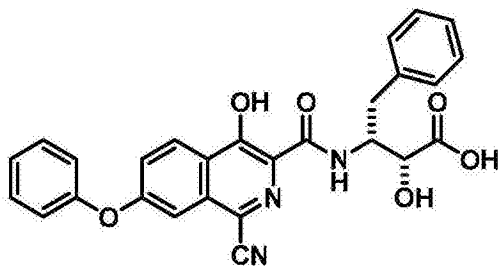
[0974] b) (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0975] (2S, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯(4mg, 0.01mmol)溶于MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)。在室温下搅拌6小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30% MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到3mg标题化合物。MS: (-) m/z 482.30 (M-1)。

[0976] 实施例75

[0977] (2R, 3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0978]



[0979] a) (2R,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯

[0980] 将1-氰基-4-羟基-7-(2-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg,0.06mmol)、(2R,3R)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯(43mg,0.13mmol)和Et₃N(0.04mL,0.27mmol)在MeOH(2mL)中的混合物在150℃下于微波中加热3小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-10%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化残余油,得到7mg标题化合物。MS:(-)m/z 496.34(M-1)。

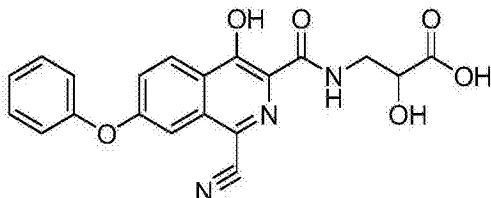
[0981] b) (2R,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸

[0982] (2R,3R)-3-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉-3-甲酰胺基)-2-羟基-4-苯基丁酸甲酯(4mg,0.01mmol)溶于MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)。搅拌6小时后在室温下,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到3mg标题化合物。MS:(-)m/z482.17(M-1)。

[0983] 实施例76

[0984] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-羟基-丙酸

[0985]

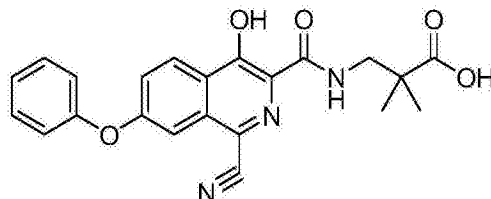


[0986] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和3-氨基-2-羟基-丙酸(164mg,1.56mmol)(Aldrich)在0.5M NaOMe/MeOH(2.5mL,1.25mmol)中的混合物在120℃下微波40min。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水(70mL)中。通过1N HCl酸化至pH=3-4然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到121mg(0.3mmol)标题化合物,产率为98%。LC-MS ESI-:392.00(M-1)。

[0987] 实施例77

[0988] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[0989]

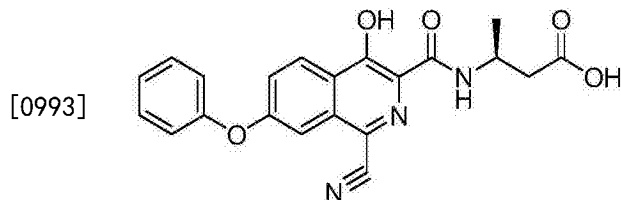


[0990] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(82mg,0.26mmol)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸(90mg,0.77mmol)(ChemBridge)在0.5M NaOMe/MeOH(1.0mL,0.5mmol)中的

混合物在120℃下微波40min。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水中(70mL)。通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并干燥。用MeOH(2mL)研磨粗产物。收集固体并干燥,得到54.4mg(0.13mmol)标题化合物,产率为51%。LC-MS ESI-:404.03(M-1)⁻。

[0991] 实施例78

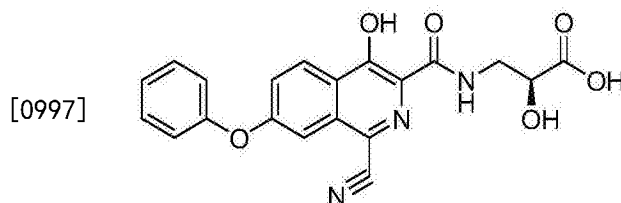
[0992] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[0994] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(110mg,0.34mmol)和3-(S)-氨基-丁酸HCl盐(475mg,3.4mmol)(Oakwood Products)在2-甲氧基乙醇(10mL)中的混合物中加入NaOMe固体(330mg,6.12mmol)。将所得混合物回流7h。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水中(100mL)。通过1N HCl酸化至pH=3-4,然后用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤有机层,并用MgSO₄干燥。过滤并浓缩。用(1/1)EtOAc/己烷研磨粗产物。收集固体并在真空中干燥,得到52mg(0.13mmol)标题化合物,产率为39%。LC-MS ESI-:390.02(M-1)⁻。

[0995] 实施例79

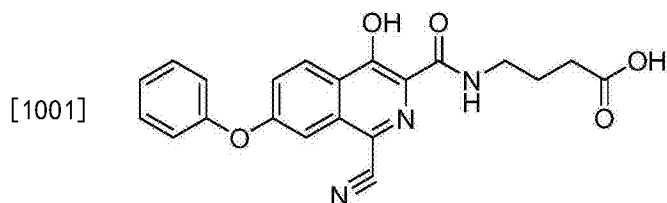
[0996] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丙酸



[0998] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和3-氨基-2-(S)-羟基-丙酸(99mg,0.94mmol)(Sigma-Aldrich)在0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL,0.63mmol)中的混合物在120℃下微波1h。浓缩反应混合物,并将残余物溶于水中(70mL)。通过1N HCl酸化至pH=3-4,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到113mg(0.29mmol)标题化合物,产率为93%。LC-MS ESI-:391.98(M-1)⁻。

[0999] 实施例80

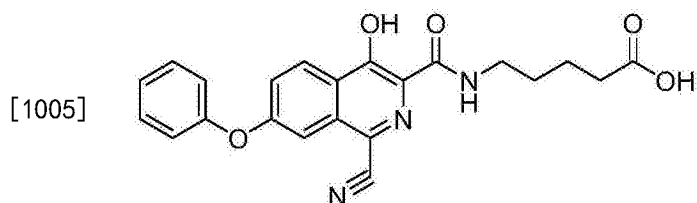
[1000] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[1002] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和4-氨基丁酸(97mg,0.94mmol)(Aldrich)在0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL,0.63mmol)中的混合物在120℃下微波1h。用水(60mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到109mg(0.28mmol)标题化合物,产率为89%。LC-MS ESI-:390.04(M-1)⁻。

[1003] 实施例81

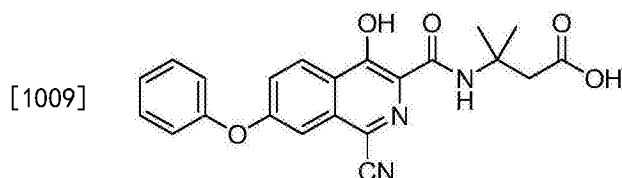
[1004] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸



[1006] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和5-氨基-戊酸(110mg, 0.94mmol) (Aldrich) 在0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL, 0.63mmol) 中的混合物在120℃下微波1h。用水(60mL) 稀释反应混合物, 通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物并干燥。用MeOH(2mL) 研磨粗产物。收集固体并在真空中干燥, 得到65mg (0.16mmol) 标题化合物, 产率为52%。LC-MS ESI⁻: 404.03 (M-1)⁻。

[1007] 实施例82

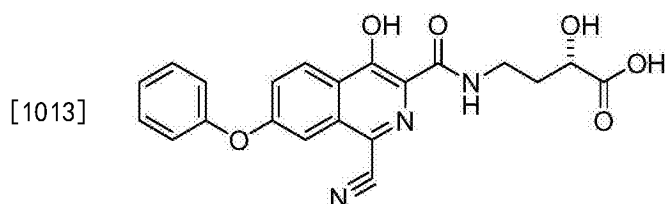
[1008] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸



[1010] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和3-氨基-3-甲基-丁酸((97mg, 0.94mmol) (Oakwood) 在DMF(3mL) 的混合物中加入NaOMe固体(68mg, 1.25mmol)。将所得混合物在150-160℃油浴中加热3h。用水(100mL) 稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物并干燥。通过硅胶层析纯化粗制残余物, 用10-50% EtOAc/CH₂Cl₂洗脱。收集含有产物的部分并浓缩。用MeOH(2mL) 研磨。收集固体并在真空中干燥, 得到51mg (0.13mmol) 标题化合物, 产率为41%。LC-MS ESI⁻: 404.06 (M-1)⁻。

[1011] 实施例83

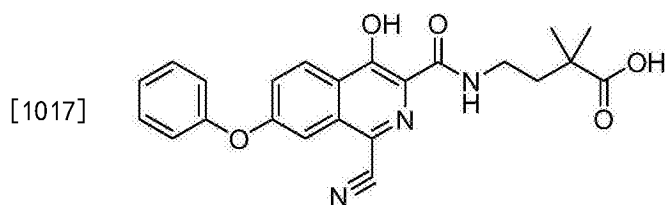
[1012] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸



[1014] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和4-氨基-2-(S)-羟基-丁酸(112mg, 0.94mmol) (Aldrich) 在0.5M NaOMe/MeOH(1.25mL, 0.63mmol) 中的混合物在120℃下微波1h。用水(60mL) 稀释反应混合物, 通过1N HCl酸化至pH=3-4, 并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到119mg (0.29mmol) 标题化合物, 产率为93%。LC-MS ESI⁻: 406.00 (M-1)⁻。

[1015] 实施例84

[1016] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸



[1018] a) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯

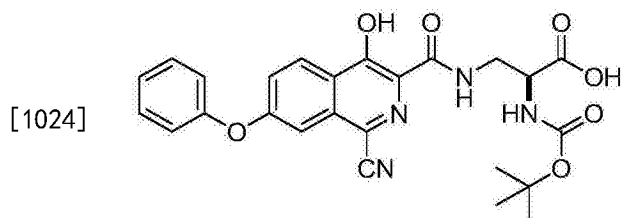
[1019] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(90mg, 0.28mmol)和4-氨基-2,2-二甲基-丁酸甲酯、三氟乙酸盐(290mg, 1.12mmol)在MeOH(0.5mL)的混合物中加入0.5M NaOMe/MeOH溶液(加入1.24mL, 0.61mmol),直到混合物的pH达到8。将所得混合物回流过夜。用水(50mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH=4,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化残余物,用5-50%EtOAc/己烷洗脱。收集含有所需产物的部分,并浓缩。用MeOH(2mL)研磨所得固体。收集固体并在真空中干燥,得到23mg(0.053mmol)标题化合物,产率为19%。LC-MS ESI⁻:432.13(M-1)⁻。

[1020] b) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸

[1021] 将4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丁酸甲酯(23mg, 0.05mmol)在3mL的(1/1/1) 1N NaOH/THF/MeOH溶液中的混合物在室温下搅拌过夜。用水(50mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到11.5mg(0.027mmol)标题化合物,产率为55%。LC-MS ESI⁻:418.08(M-1)⁻。

[1022] 实施例85

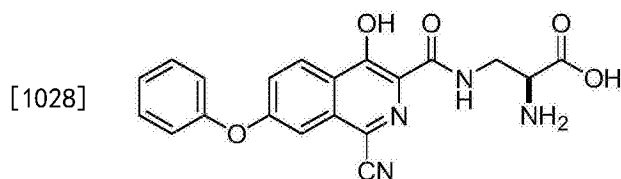
[1023] 2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1025] 向20-mL闪烁管盛入1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)、3-氨基-2-叔丁氧基羰基氨基-丙酸(319mg, 1.56mmol)(Bachem)和0.5M NaOMe/MeOH溶液(2.5mL, 1.25mmol)。将管盖紧,在90-100℃油浴中加热2天。用水(70mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到108mg(0.22mmol)标题化合物,产率为71%。LC-MS ESI⁻:491.16(M-1)⁻。

[1026] 实施例86

[1027] 2-(S)-氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

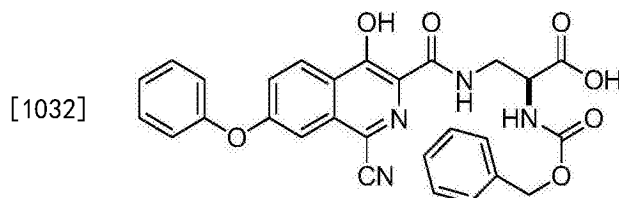


[1029] 向2-(S)-叔丁氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸(90mg, 0.18mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的混合物中加入TFA(0.5mL)。在室温下搅拌所

得混合物4h。浓缩反应混合物,并用水(80mL)处理残余物。通过1N NaOH水溶液将pH值调节至9-10。然后通过1N HCl将其酸化至pH=4-5。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到57mg (0.15mmol) 标题化合物,产率为81%。LC-MS ESI⁻:391.08 (M-1)⁻。

[1030] 实施例87

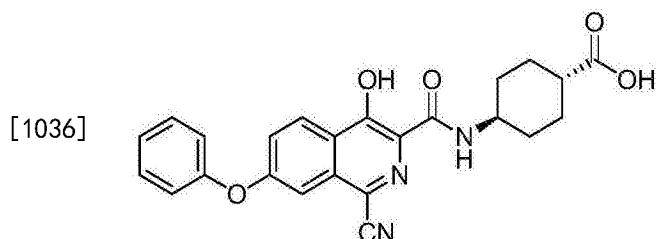
[1031] 2-(S)-苄氧基羰基氨基-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1033] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(200mg,0.63mmol)和3-氨基-2-(S)-苄氧基羰基氨基-丙酸(745mg,3.12mmol) (Bachem) 在2-甲氧基乙醇(10mL)的混合物中加入NaOMe固体(135mg,2.5mmol)。将所得混合物回流过夜。浓缩反应混合物。将残余物溶于水(100mL),并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化,用10-100% EtOAc (含0.075% 乙酸)/CH₂Cl₂ (含0.01% 乙酸)洗脱,得到91mg (0.17mmol) 标题化合物,产率为28%。LC-MS ESI⁻:525.05 (M-1)⁻。

[1034] 实施例88

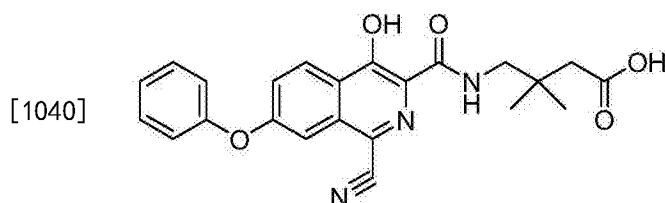
[1035] 反式-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己羧酸



[1037] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(60mg,0.19mmol)和反式-4-氨基-环己羧酸(107mg,0.75mmol)在3mL 2-甲氧基乙醇的混合物中加入NaOMe固体(30mg,0.56mmol)。将所得混合物在140℃下微波1h。浓缩反应混合物并将残余物溶于水(60mL)中。通过1N HCl将其酸化至pH=3-4。收集沉淀物,并用水和MeOH润洗。干燥固体,得到40mg (0.093mmol) 标题化合物,产率为49%。LC-MS ESI⁻:430.00 (M-1)⁻。

[1038] 实施例89

[1039] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3,3-二甲基-丁酸

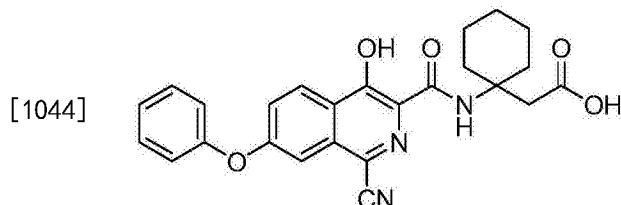


[1041] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(70mg,0.22mmol)和4-氨基-3,3-二甲基-丁酸HCl盐(110mg,0.66mmol) (Oakwood Products) 在0.5M NaOMe/MeOH(2.62mL,1.31mmol)中的混合物在120℃下微波1h。浓缩反应混合物并将残余物溶于水(50mL)中。通

过1N HCl将其酸化至pH=3-4,并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过层析纯化粗产物,用50-100% EtOAc/己烷洗脱,得到7.2mg标题化合物(0.017mmol),产率为7.8%。LC-MS ESI-:417.95 (M-1)⁻。

[1042] 实施例90

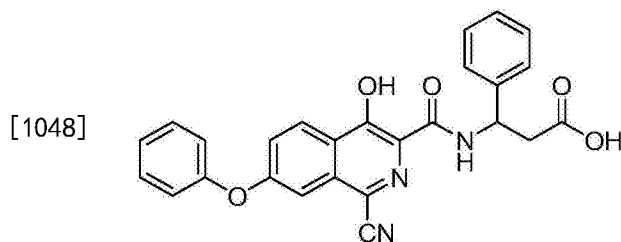
[1043] {1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环己基}-乙酸



[1045] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和(1-氨基-环己基)-乙酸(245mg,1.56mmol) (Matrix Scientific,Columbia SC)在3mL DMF的混合物中加入NaOMe固体(67mg,1.25mmol)。将所得混合物在150℃油浴中加热7h。用水(100mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,干燥,并通过硅胶层析纯化,用10-70%EtOAc/己烷洗脱,得到27mg(0.06mmol)标题化合物,产率为19%。LC-MS ESI-:443.95 (M-1)⁻。

[1046] 实施例91

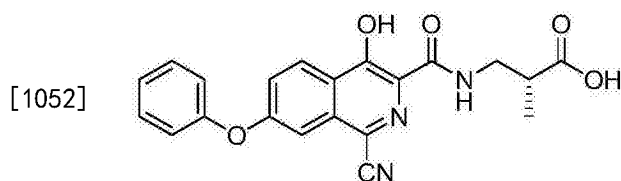
[1047] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-苯基-丙酸



[1049] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和3-氨基-3-苯基-丙酸(257mg,1.56mmol) (Sigma-Aldrich)在3mL的DMF的混合物中加入NaOMe固体(67mg,1.25mmol)。将所得混合物在150℃油浴中加热3h。冷却后,过滤掉不溶物。用水(100mL)稀释滤液。通过加入1N NaOH(pH=约10)使该悬浮混合物变清澈。然后通过1N HCl将其酸化至pH=3-4并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到103mg(0.227mmol)标题化合物,产率为73%。LC-MS ESI-:451.95 (M-1)⁻。

[1050] 实施例92

[1051] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸



[1053] a) 3-氨基-2-(R)-甲基-丙酸,三氟乙酸盐

[1054] 将3-叔丁氧基羰基氨基-2-(R)-甲基-丙酸(250mg,1.23mmol) (Sigma-Aldrich)在(1/2) TFA/CH₂Cl₂ (3mL)中的混合物在室温下搅拌4h,将浓的残余物冻干失水,得到313mg标

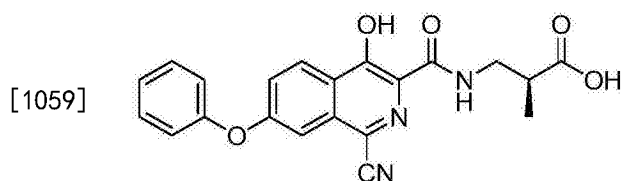
题化合物。将该化合物直接用于下一步反应,而无需进一步纯化。

[1055] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(R)-甲基-丙酸

[1056] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.16mmol)和3-氨基-2-(R)-甲基-丙酸,三氟乙酸盐(32mg, 0.32mmol)的混合物中加入0.5M NaOMe/MeOH溶液(1.52mL)(使混合物的pH为8)。将所得混合物在130℃下微波1h。用水(80mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用5-100%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱,得到8.6mg(0.022mmol)标题化合物,产率为14%。LC-MS ESI⁺:390.12(M+1)⁺。

[1057] 实施例93

[1058] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸



[1060] a) 3-氨基-2-(S)-甲基-丙酸,三氟乙酸盐

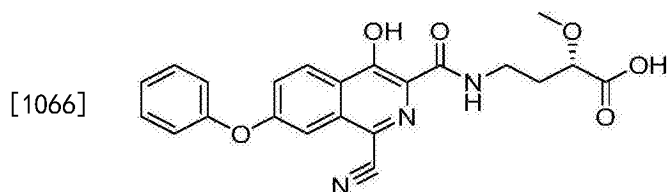
[1061] 将3-叔丁氧基羰基氨基-2-(R)-甲基-丙酸(250mg, 1.23mmol)(Sigma-Aldrich)在(1/2) TFA/CH₂Cl₂(3mL)的混合物在室温下搅拌4h,并将浓的残余物加入甲苯,并再次浓缩,得到330mg标题化合物。将该化合物直接用于下一步反应,而无需进一步纯化。

[1062] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲基-丙酸

[1063] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.16mmol)和3-氨基-2-(S)-甲基-丙酸,三氟乙酸盐(48mg, 0.47mmol)在EtOH(2mL)中的混合物中加入NaOMe固体(60mg)(将混合物的pH调节至8-9所需的量)。将所得混合物在140℃下微波1h。用水稀释反应混合物(60mL),并通过1N HCl酸化至pH=3-4。用EtOAc萃取。用MgSO₄干燥有机层,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用5-100%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱,得到16.8mg(0.043mmol)标题化合物,产率为28%。¹H NMR(200MHz) in DMSO-d₆, δppm:14.78(s, 1H), 12.37(s, 1H), 9.29(br s, 1H), 8.41(d, J=9.2Hz, 1H), 7.73(br d, J=10.6Hz, 1H), 7.54(m, 2H), 7.30(m, 4H), 3.58(m, 1H), 3.43(m, 1H), 2.81(m, 1H), 1.10(d, J=7.0Hz, 3H)。

[1064] 实施例94

[1065] 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸



[1067] a) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸甲酯

[1068] 向4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-羟基-丁酸(250mg, 0.61mmol)在3mL的MeOH的混合物中缓慢加入亚硫酸氯(219mg, 1.83mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在水和EtOAc间分离反应混合物。用盐水洗涤有机层,用干燥

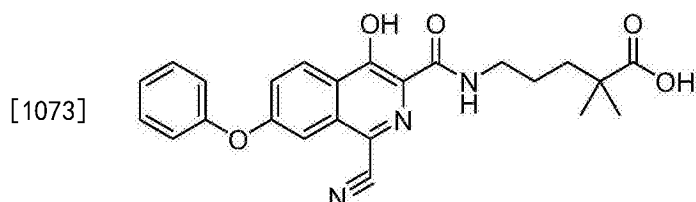
MgSO₄, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用5-90% EtOAc/己烷洗脱, 得到180mg (0.43mmol) 标题化合物, 产率为70%。¹H NMR (200MHz) in DMSO-d₆, δppm: 14.91 (s, 1H), 9.33 (br t, 1H), 8.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 5.60 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.07-1.63 (m, 2H)。

[1069] b) 4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸

[1070] 在0℃下, 向4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(S)-甲氧基-丁酸甲酯(180mg, 0.43mmol)在DMF (2mL)的混合物中加入NaH (60%) (60mg, 1.5mmol)。在0℃下搅拌3min, 然后加入碘甲烷 (152mg, 1.07mmol)。在0℃至室温下将所得混合物搅拌过夜。向反应混合物中加入3mL 1N NaOH水溶液, 使其在室温下搅拌4h。用水稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=3-4。用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使残余物从醚/己烷中重结晶, 得到73mg (0.17mmol) 标题化合物, 产率为43%。LC-MS ESI-: 420.13 (M-1)⁻。

[1071] 实施例95

[1072] 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸



[1074] a) 5-氨基-2,2-二甲基-戊酸甲酯, 三氟-乙酸盐

[1075] 将2,2-二甲基-5-(三苯甲基-氨基)-戊酸甲酯(1.13g, 2.8mmol) (根据Mizota et al. (2011) Tetrahedron Lett. 52 (41), 5388-5391制备)在(1/2) TFA/CH₂Cl₂ (10.5mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将其浓缩, 将残余物加入100mL水中。过滤掉不溶物。浓缩滤液, 得到1.02g标题化合物, 将其直接用于下一步反应, 而无需进一步纯化。

[1076] b) 5-氨基-2,2-二甲基-戊酸HCl盐

[1077] 将5-氨基-2,2-二甲基-戊酸甲酯, 三氟-乙酸盐(1.0g)在14mL 6N HCl溶液的混合物回流7h。浓缩反应混合物, 并在EtOAc (100mL)中研磨残余物。收集固体并干燥, 得到0.39g (2.1mmol) 标题化合物(两步中的产率为76%)。¹H NMR (200MHz) in DMSO-d₆, δppm: 12.19 (s, 1H), 7.82 (br s, 2H), 2.72 (br m, 2H), 1.48 (br s, 4H), 1.09 (s, 6H)。

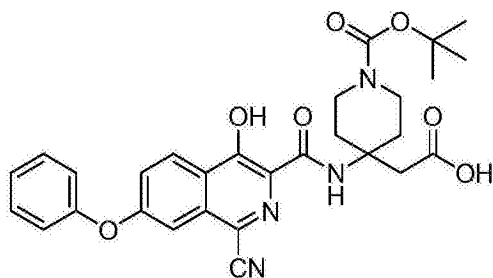
[1078] c) 5-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-戊酸

[1079] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(80mg, 0.25mmol)和5-氨基-2,2-二甲基-戊酸HCl盐(136mg, 0.75mmol)在0.5M NaOMe/MeOH (2.5mL, 5mmol)的混合物在120℃下微波2.5h。用水(100mL)稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=3-4。用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用10-100% EtOAc/己烷洗脱, 得到17mg (0.04mmol) 标题化合物, 产率为16%。LC-MS ESI-: 431.94 (M-1)⁻。

[1080] 实施例96

[1081] 4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1082]



[1083] a) 4-氨基-4-羧甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1084] 将4-氧代-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (3.5g, 17.55mmol) (Sigma-Aldrich)、丙二酸 (2.0g, 19.30mmol) 和醋酸铵 (3.1g, 40.36mmol) 在正-BuOH中的混合物回流3h。冷却后, 收集白色固体, 用EtOAc润洗, 并在真空中干燥, 得到1.61g (6.2mmol) 标题化合物, 产率为36%。¹H NMR (200MHz) in D₂O, δppm: 3.66 (br m, 2H), 3.10 (br m, 2H), 2.45 (s, 2H), 1.69 (br m, 4H), 1.28 (s, 9H)。

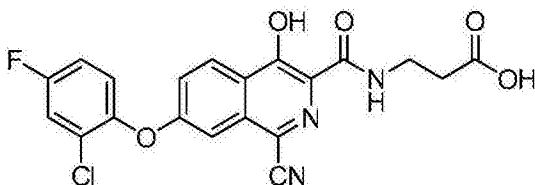
[1085] b) 4-羧甲基-4-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1086] 向20-mL闪烁管中盛入1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (100mg, 0.31mmol)、4-氨基-4-羧甲基-哌啶-1-羧酸叔丁酯 (322mg, 1.25mmol)、NaOMe (59mg, 1.09mmol) 和二甲基乙酰胺 (3mL)。将其盖紧, 并在150℃油浴中加热4h。用水 (70mL) 稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=4-5。收集沉淀物, 用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化粗产物, 用10-100%EtOAc/己烷洗脱, 得到92mg (0.16mmol) 标题化合物, 产率为54%。LC-MS ESI⁻: 545.08 (M-1)⁻。

[1087] 实施例97

[1088] 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1089]



[1090] a) 4-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-{[(2,5-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯

[1091] 向4-溴-2-{[(2,5-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基}-苯甲酸乙酯 (3.44g, 6.96mmol) 和2-氯-4-氟苯酚 (2.04g, 13.9mmol) 在NMP (6.8mL) 的混合物中加入Cs₂CO₃ (4.53g, 13.9mmol)。使所得混合物脱气, 并用N₂重新填充, 之后加入2,2,6,6-四甲基-庚烷-3,5-二酮 (128mg, 0.70mmol) 和Cu(I)Cl (344mg, 3.48mmol)。对其脱气, 并用N₂气体再次填充。将所得混合物在130℃油浴中加热24h。通过硅藻土垫过滤反应混合物, 并用EtOAc洗涤, 直到从滤液中未检测到UV活性点。用1N HCl (100mL和50mL)、水和盐水洗涤滤液。用MgSO₄将其干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用CH₂Cl₂洗脱, 得到2.07g (3.70mmol) 标题化合物, 产率为44%。¹H NMR (200MHz), 在CDCl₃, δppm: 7.80 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.73 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 6.38 (m, 2H), 4.29 (q, J=7.2Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.11 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s,

3H)、3.70 (s, 2H)、3.28 (s, 2H), 1.4-1.2 (m, 6H)。

[1092] b) 7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

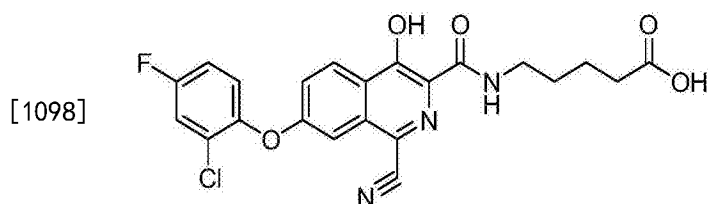
[1093] 将4-(2-氯-4-氟-苯氧基)-2-[[(2,5-二甲氧基-苄基)-乙氧基羰基甲基-氨基]-甲基]-苯甲酸乙酯(2.07g, 3.70mmol)溶于THF (30mL)并冷却至-78℃。然后向冷混合物中缓慢加入叔戊醇钾(1.7M, 于甲苯中)的溶液。将所得混合物-78℃下搅拌20min, 然后在室温下搅拌2h。用150mL的(2/1)饱和NH₄Cl水溶液/冰淬灭, 并用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶于CH₂Cl₂ (31mL), 然后缓慢加入亚硫酸氯(875mg, 7.4mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。通过100g冰将反应混合物淬灭, 并搅拌10min。用饱和NaHCO₃将其中和至pH=7-8, 并用EtOAc和CH₂Cl₂萃取。用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。通过层析纯化粗产物, 用5-70%EtOAc/己烷洗脱, 得到0.71g (1.97mmol) 标题化合物, 产率为53%。LC-MS ESI+: 361.99 (M+1)⁺。

[1094] c) 3-[[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1095] 将4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(40mg, 0.11mmol)和β-丙氨酸(30mg, 0.33mmol)在0.5M NaOMe/MeOH(0.44mL, 0.22mmol)的混合物在120℃下微波1h。用水(50mL)稀释反应混合物, 通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到31mg (0.077mmol) 标题化合物, 产率为70%。LC-MS ESI-: 402.85 (M-1)⁻。

[1096] 实施例98

[1097] 5-[[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸



[1099] a) 1-溴-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1100] 将4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(610mg, 1.69mmol)和NBS(331mg, 1.86mmol)在CH₂Cl₂ (17mL)中的混合物回流3h, 然后浓缩。用丙酮(15mL)研磨残余物。收集固体并干燥, 得到540mg (1.22mmol) 标题化合物, 产率为73%。¹H NMR (200MHz), 在CDCl₃, δppm: 11.90 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.15 (m, 3H), 4.54 (br q, J=7.3Hz, 2H), 1.49 (br t, J=7.3Hz, 3H)。

[1101] b) 1-氰基-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1102] 向20-mL闪烁管盛入1-溴-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(340mg, 0.77mmol)、CuCN(138mg, 1.54mmol)和NMP(1.8mL)。填充N₂气体, 并盖紧。在130℃油浴中搅拌3h。用CH₂Cl₂ (100mL) 稀释反应混合物, 并在室温下搅拌3天。向混合物中加入100mL的0.5N HCl水溶液。剧烈搅拌3min。使两相分离。用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物, 用5-50%EtOAc/己烷洗脱, 得到231mg (0.60mmol) 标题化合物, 产率为78%。¹H NMR (200MHz), 在CDCl₃, δppm: 12.42 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.54 (dd, J=9.2, 2.6Hz, 1H), 7.40-7.10 (m, 4H), 4.58 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.51 (t, J=7.0Hz, 3H)。

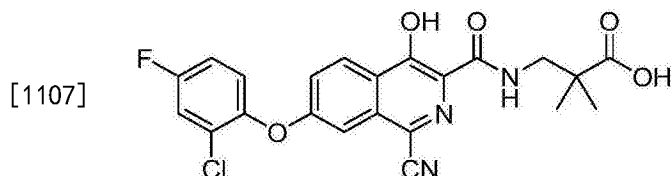
[1103] c) 5-[[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸

[1104] 将1-氰基-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(50mg, 0.13mmol)

和5-氨基-戊酸(45mg, 0.39mmol)在0.5M NaOMe/MeOH溶液的混合物在130℃下微波1h。用水(60mL)稀释反应混合物并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物并干燥。然后通过硅胶层析纯化粗产物,用5-70%EtOAc/己烷洗脱,得到27mg (0.06mmol) 标题化合物,产率为45%。LC-MS ESI⁻:455.89 (M-1)⁻。

[1105] 实施例99

[1106] 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1108] a) 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

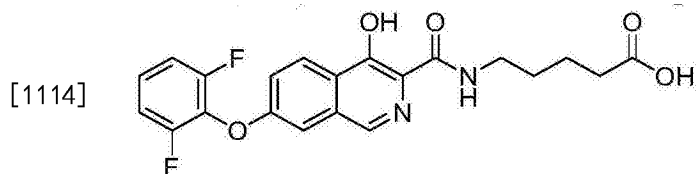
[1109] 将1-氰基-4-羟基-7-(4-氟-2-氯-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(40mg, 0.10mmol)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(43mg, 0.25mmol)在1mL MeOH的混合物在130℃下微波1h。用乙酸(0.3mmol)使反应混合物淬灭,然后浓缩。通过硅胶层析残余物纯化,用5-60%EtOAc/己烷洗脱,得到41mg (0.08mmol) 标题化合物,产率为80%。¹H NMR (200MHz), 在CDCl₃, δppm: 14.07 (s, 1H), 8.41 (d, J=9.2Hz, 1H), 8.32 (br t, 1H), 7.50 (dd J=9.1, 2.6Hz, 1H), 7.38-7.10 (m, 4H), 3.55 (d, J=6.8, 2H), 1.23 (s, 6H)。

[1110] b) 3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1111] 将3-{[7-(2-氯-4-氟-苯氧基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(40mg, 0.08)在(1/2) TFA/CH₂Cl₂ (3mL)的混合物在室温下搅拌4h。浓缩反应混合物。将残余物溶于水中(30mL),通过1N NaOH将pH调节至10。然后通过1N HCl将其酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到24mg (0.053mmol) 标题化合物,产率为66%。LC-MS ESI⁻:456.05 (M-1)⁻。

[1112] 实施例100

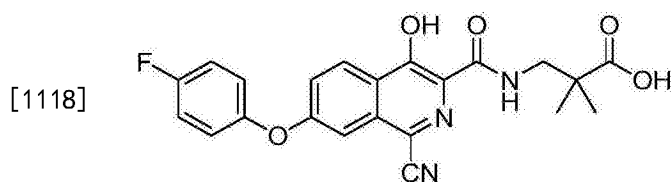
[1113] 5-{[7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸



[1115] 将7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(40mg, 0.12mmol)和戊酸(203mg, 1.74mmol)在0.5M NaOMe/MeOH(2.4mL, 1.2mmol)的混合物在120℃下微波1h。用水(80mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用10-100%EtOAc/己烷洗脱,然后用EtOAc(含0.1%乙酸)洗脱,得到26mg (0.063mmol) 呈白色固体的标题化合物,产率为52%。LC-MS ESI⁻:415.09 (M-1)⁻。

[1116] 实施例101

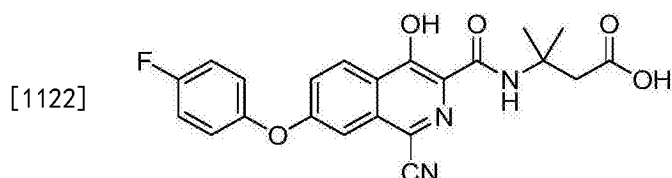
[1117] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1119] 将1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(80mg, 0.21mmol) (根据US专利号7,928,120制备)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(71mg, 0.41mmol)在MeOH(1.5mL)中的混合物在120℃下微波1h。用水(80mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。然后用3mL (1/2) TFA/CH₂Cl₂处理残余物。在室温下搅拌所得混合物5h,并浓缩,得到90mg (0.21mmol) 标题化合物,产率为100%。LC-MS ESI⁻:422.07 (M-1)⁻。

[1120] 实施例102

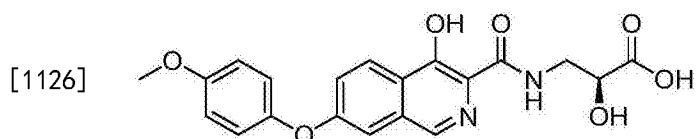
[1121] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-3-甲基-丁酸



[1123] 向1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(60mg, 0.16mmol)和3-氨基-3-甲基-丁酸(92mg, 0.79mmol)在DMF(1.5mL)中的混合物中加入NaOMe固体(34mg, 0.63mmol)。将所得混合物在150-160℃油浴中搅拌4h。用水(60mL)稀释反应混合物,通过1N NaOH碱化至pH=10。用EtOAc(30mL)萃取,将EtOAc弃去。通过1N HCl将水层酸化至pH=3-4。收集沉淀物并干燥。然后用MeOH(4mL)研磨粗产物。收集固体,并在真空中干燥,得到24mg (0.057mmol) 标题化合物,产率为35%。LC-MS ESI⁻:422.07 (M-1)⁻。

[1124] 实施例103

[1125] 2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸



[1127] a) 4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1128] 向4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸丁酯(根据美国专利号7,928,120制备)(20mg, 0.054mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物中加入0.5M NaOMe/MeOH(0.32mL, 0.16mmol)。将所得混合物在80℃下微波1.5h。用水(70mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=4。收集沉淀物,并在真空中干燥,得到15mg (0.046mmol) 标题化合物,产率为85%。LC-MS ESI⁺:326.10 (M+1)⁺。

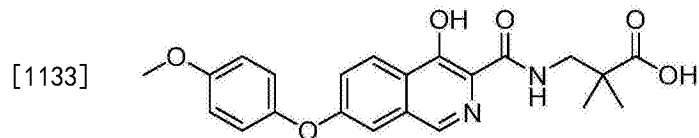
[1129] b) 2-(S)-羟基-3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1130] 将4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和3-氨基-2-(S)-羟基-丙酸(97mg, 0.92mmol)在0.5M NaOMe/MeOH溶液(1.23mL, 0.62mmol)中的混

合物在120℃下微波2h。冷却后,收集固体沉淀物,用冷MeOH(1mL)润洗。将固体溶于水(40mL),通过1N HCl酸化至pH=3-4,并用EtOAc萃取。用MgSO₄干燥有机层,过滤并浓缩,得到54mg(0.14mmol)标题化合物,产率为15%。LC-MS ESI⁻:397.02 (M-1)⁻。

[1131] 实施例104

[1132] 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1134] a) 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸甲酯

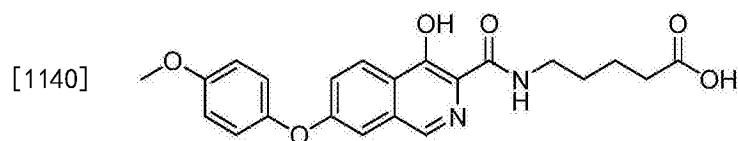
[1135] 将4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯HCl盐(103mg,0.62mmol)(Key Organics Ltd,Cornwall UK)在0.5M NaOMe/MeOH(1.23mL,0.62mmol)的混合物在120℃下微波3h。将额外的1当量的3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯HCl盐加入反应混合物,将其再次微波又一3h。用水(70mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH=3-4,并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用10-70%EtOAc/己烷洗脱,得到63mg(0.15mmol)呈粘性油产物的标题化合物,产率为49%。LC-MS ESI⁺:425.15 (M+1)⁺。

[1136] b) 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1137] 将3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸甲酯(61mg,0.14mmol)和LiOH·H₂O(91mg,2.16mmol)在(1.5/1)MeOH/H₂O(7mL)的混合物在室温下搅拌过夜。用水(75mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到39mg(0.095mmol)标题化合物,产率为68%。LC-MS ESI⁻:409.06 (M-1)⁻。

[1138] 实施例105

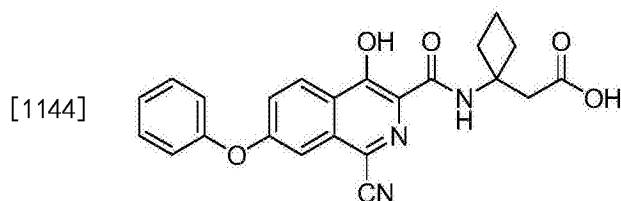
[1139] 5-{[4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸



[1141] 将4-羟基-7-(4-甲氧基-苯氧基)-异喹啉-3-羧酸甲酯(100mg,0.31mmol)和戊酸(180mg,1.54mmol)在0.5M NaOMe/MeOH(2.5mL,1.23mmol)中的混合物在120℃下微波1h。用水(100mL)稀释反应混合物,并通过硅藻土垫过滤。通过1N HCl将滤液酸化,并用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用10-90%EtOAc/己烷洗脱,得到49mg(0.12mmol)标题化合物,产率为39%。LC-MS ESI⁻:409.11 (M-1)⁻。

[1142] 实施例106

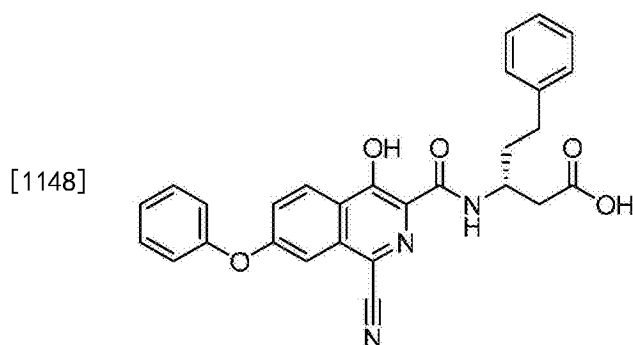
[1143] {1-[1-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-环丁基}-乙酸



[1145] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(45mg, 0.14mmol)和(1-氨基-环丁基)-乙酸(91mg, 0.70mmol) (APAC Pharmaceuticals LLC, Columbia MD)在DMA (2mL) 中的混合物中加入NaOMe固体(38mg, 0.70mmol)。将所得混合物在150℃油浴中加热3h。用水稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到54mg (0.13mmol) 标题化合物, 产率为92%。LC-MS ESI⁻: 416.17 (M-1)⁻。

[1146] 实施例107

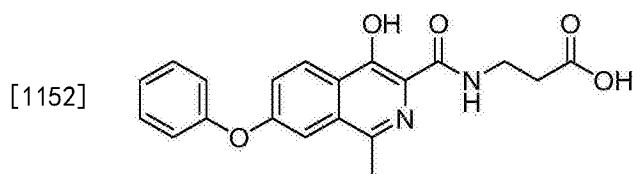
[1147] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-5-苯基-戊酸



[1149] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(75mg, 0.234mmol)和3-(R)-氨基-5-苯基-戊酸(193mg, 1.0mmol)放置于CEM 10mL微波容器中, 并通过注射器加入甲醇钠-甲醇溶液(0.5M; 2.0mL, 1.0mmol)。密封该容器, 并在CEM微波仪中加热至130℃, 进行4.5小时。用水稀释反应混合物, 用1N盐酸处理, 并用乙酸乙酯萃取3次, 然后用硫酸钠干燥。通过MPLC(二氯甲烷-甲醇)纯化粗产物, 得到呈类白色固体的标题化合物, 产率为43%。MS ESI⁻(-)/m/e: 480.1305 (M-1)。

[1150] 实施例108

[1151] 3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1153] a) 4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1154] 向1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(500mg, 1.34mmol)在N-甲基吡咯烷酮(NMP) (7mL) 的混合物中加入SnMe₄ (358mg, 2.0mmol) 和树脂粘接-Pd(PPh₃)₂Cl₂ (Sigma-Aldrich) (1-2mmol/g) (40mg, 约0.03mmol)。将所得混合物在130℃油浴中搅拌3h。过滤反应混合物, 并用NMP (1mL) 润洗。将滤液倒入水(120mL), 并在室温下搅拌, 直到沉淀形成良好。收集固体, 并用水(100mL) 润洗, 然后用己烷(50mL) 润洗。干燥固体, 并通过硅胶层析纯化, 用2-50% EtOAc/己烷洗脱, 得到240mg (0.78mmol) 标题化合物, 产率为58%。¹H NMR (200MHz) CDCl₃, δ以ppm为单位: 11.68 (s, 1H), 8.37 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.48-7.08 (m, 7H),

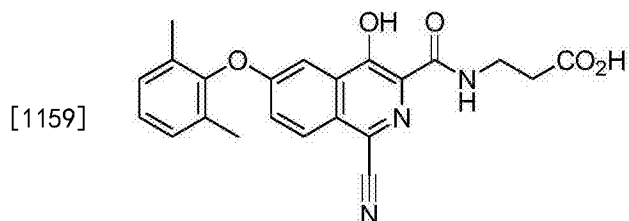
4.07 (s, 3H), 2.75 (s, 3H)。

[1155] b) 3-[(4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1156] 将4-羟基-1-甲基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(120mg, 0.39mmol)和β-丙氨酸(242mg, 2.72mmol)在0.5M NaOMe/MeOH溶液(4.5mL, 2.25mmol)中的混合物在120℃下微波30min。浓缩反应混合物,并溶于水(100mL)。通过1N HCl将其酸化至pH=3-4。通过过滤收集粘性沉淀物,并将其溶于EtOAc。用MgSO₄将其干燥,过滤并浓缩,得到116mg (0.32mmol) 标题化合物,产率为81%。LC-MS ESI⁻:365.16 (M-1)⁻。

[1157] 实施例109

[1158] 3-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸



[1160] a) 1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

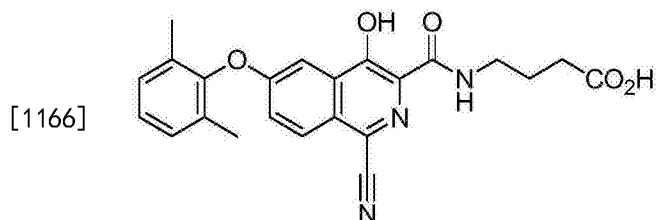
[1161] 将1-溴-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(2g, 4.5mmol) (根据US专利号7,928,120制备)和CuCN(0.81g, 9.0mmol)在DMF(30mL)中的混合物回流1.5h。将反应混合物倒入水(200mL)和CH₂Cl₂(200mL)的混合物中。在剧烈搅拌下加入4M HCl直到观察不到固体。用额外的CH₂Cl₂萃取水层,合并有机层,用MgSO₄干燥并浓缩。用柱色谱(10-80%CH₂Cl₂/己烷)纯化粗产物,得到1.44g呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 391.34 (M+1)。

[1162] b) 3-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1163] 将1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(80mg, 0.20mmol)、β-丙氨酸(365mg, 4.10mmol)和NaOMe(166mg, 3.07mmol)在2-甲氧基乙醇(10mL)的混合物回流2h。在将混合物冷却至室温后,将溶剂蒸发。在EtOAc(50mL)和水(50mL)间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-60%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物,得到47mg标题化合物。MS: (+) m/z 406.21 (M+1)。

[1164] 实施例110

[1165] 4-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸

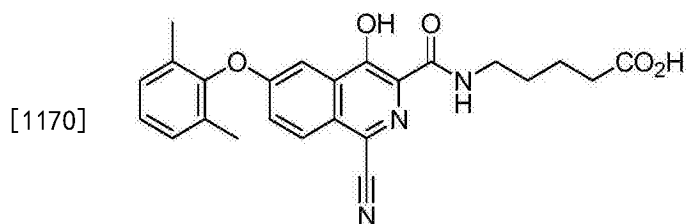


[1167] 将1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(80mg, 0.20mmol), 4-氨基丁酸(423mg, 4.10mmol)和NaOMe(166mg, 3.07mmol)在2-甲氧基乙醇(10mL)中的混合物回流2h。在将混合物冷却至室温后,将溶剂蒸发。在EtOAc(50mL)和水(50mL)间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。

用柱色谱 (0-60% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到75mg 呈粉色固体的标题化合物。
MS: (+) m/z 420.23 (M+1)。

[1168] 实施例111

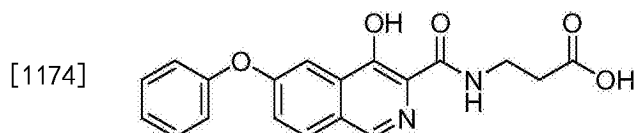
[1169] 5-[[1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸



[1171] 将1-氰基-6-(2,6-二甲基-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (80mg, 0.20mmol)、5-氨基戊酸 (480mg, 4.10mmol) 和 NaOMe (166mg, 3.07mmol) 在2-甲氧基乙醇 (10mL) 中的混合物回流2h。在将混合物冷却至室温后, 将溶剂蒸发。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 67mg 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 434.18 (M+1)。

[1172] 实施例112

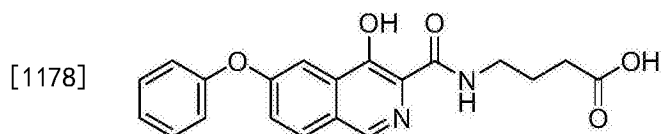
[1173] 3-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1175] 将4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (200mg, 0.59mmol) (根据美国专利号 7, 629, 357 制备) 和 β-丙氨酸 (792mg, 8.9mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH 溶液中的混合物回流过夜。浓缩反应混合物, 并将残余物溶于水 (150mL) 中。通过 1N HCl 酸化至 pH=3-4。收集沉淀物, 用水润洗, 并在真空中干燥, 得到 196mg (0.56mmol) 标题化合物, 产率为 94%。LC-MS ESI-: 351.05 (M-1)⁻。

[1176] 实施例113

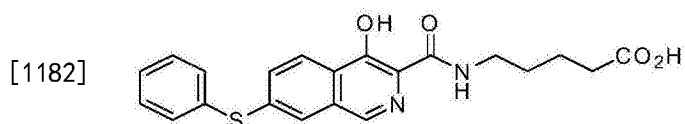
[1177] 4-[(4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸



[1179] 将4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (150mg, 0.45mmol) 和 4-氨基-丁酸 (688mg, 6.68mmol) 在 0.5M NaOMe/MeOH (8.9mL, 4.45mmol) 中的混合物回流过夜。浓缩反应混合物, 并将残余物溶于水中 (150mL)。通过 1N HCl 酸化至 pH=3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到 151mg (0.41mmol) 标题化合物, 产率为 92%。LC-MS ESI-: 365.08 (M-1)⁻。

[1180] 实施例114

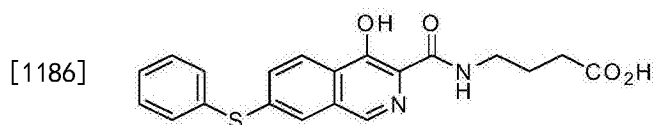
[1181] 5-[(4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸



[1183] 将4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯(50mg, 0.14mmol) (根据WO 2004108681 制备)、5-氨基戊酸(830mg, 7.08mmol) 和NaOMe (11mL, 5.31mmol, 0.5M, 于MeOH中) 的混合物回流3天。将溶剂蒸发, 并在EtOAc和水间分离残余物。搅拌下加入1M HCl直到pH为约1。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-60% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到40mg标题化合物。MS: (+) m/z 397.11 (M+1)。

[1184] 实施例115

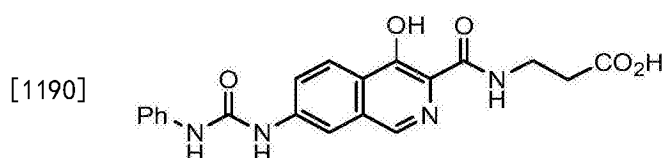
[1185] 4-[[4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸



[1187] 将4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯(50mg, 0.14mmol) (根据WO 2004108681 制备)、4-氨基丁酸(730mg, 7.08mmol) 和NaOMe (11mL, 5.31mmol, 0.5M在MeOH中) 的混合物回流3天, 然后在EtOAc和水间分离。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约1。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-60% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到49mg标题化合物。MS: (+) m/z 383.09 (M+1)。

[1188] 实施例116

[1189] 3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸



[1191] a) 4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1192] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(250mg, 0.8443mmol) 合并在有苯基脲(138mg, 1.013mmol)、碳酸铯(550mg, 1.69mmol)、XantPhos(49mg, 0.0844mmol) 和三(二苄叉丙酮) 二钯(0) (25mg, 0.0422mmol) 的烘干的瓶中。用干燥的氮气冲洗该瓶, 盛入二氧己环(5mL), 并使溶液回流。44h后, 使反应冷却, 在等体积的乙酸乙酯和盐水之间使溶液分离, 导致沉淀。过滤固体, 随后真空干燥, 得到所需脲产物, 产率为84%。MS ESI (+) m/e: 352.0330 (M+1)。

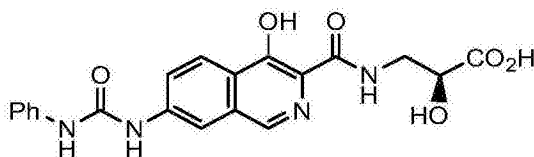
[1193] b) 3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1194] 在干燥的烧瓶中合并4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(75mg, 0.2135mmol) 和B-丙氨酸(191mg, 2.135mmol)。在搅拌下加入在甲醇(4.2mL, 2.135mmol) 中的0.5M甲醇钠, 使溶液回流, 并保持24h。冷却混合物, 在真空下浓缩, 并将残余物溶于水。用1M盐酸将溶液酸化至pH 3, 通过过滤分离沉淀物。通过用最小体积的甲醇研磨来纯化粗产物, 得到标题化合物, 产率为57%。MS ESI (+) m/e: 395.1345 (M+1)。

[1195] 实施例117

[1196] (S)-2-羟基-3-[[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1197]

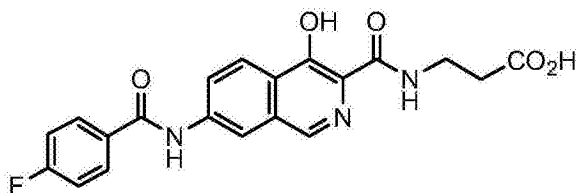


[1198] 使用(S)-异丝氨酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯制备(S)-2-羟基-3-{{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸。MS ESI(+) m/e :411.0449(M+1)。

[1199] 实施例118

[1200] 3-{{[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

[1201]



[1202] a) 7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1203] 使用4-氟苯甲酰胺在类似于实施例116(a)的条件下,从7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。 ^1H NMR(200MHz, CDCl_3): δ_{ppm} =11.87(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.36(d, 1H), 8.12(br s, 1H), 7.95(m, 2H), 7.74(d, 1H), 7.15-7.24(m, 3H), 4.56(q, 2H), 1.51(t, 3H)。

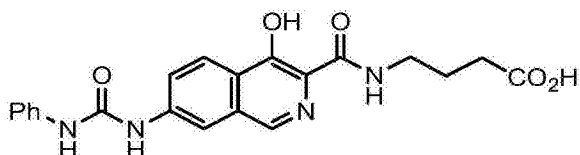
[1204] b) 3-{{[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

[1205] 使用 β -丙氨酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-{{[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸。MS ESI(-) m/e :395.9953(M-1)。

[1206] 实施例119

[1207] 4-{{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丁酸

[1208]

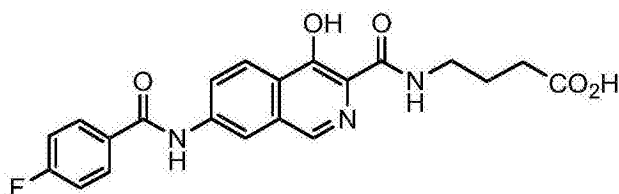


[1209] 使用3-氨基丁酸,在类似于实施例116(b)的条件下从4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯制备4-{{[4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丁酸。MS ESI(-) m/e :406.9654(M-1)。

[1210] 实施例120

[1211] 4-{{[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丁酸

[1212]

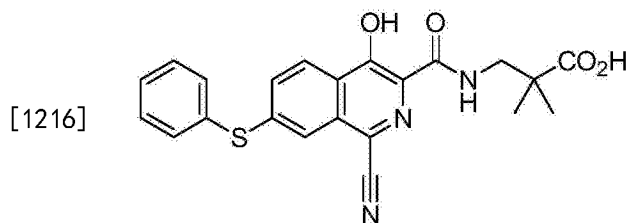


[1213] 使用3-氨基丁酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-

羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备4-[[7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丁酸。MS ESI (-) m/z : 409.9897 (M-1)。

[1214] 实施例121

[1215] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1217] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1218] 将4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (300mg, 0.85mmol) (根据WO 2004108681 制备) 和二(2,4,6-三甲基吡啶) 碘(I) 六氟磷酸盐 (1.09g, 2.12mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的混合物在室温下搅拌16h, 然后用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释。用5% 硫代硫酸钠和1M HCl洗涤所得混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。向残余物中加入CuCN (152mg, 1.70mmol) 和无水DMF (10mL), 并使所得混合物回流20min。将反应混合物倒入CH₂Cl₂和水的混合物。在剧烈搅拌下加入4M HCl, 直到观察不到固体。用额外的CH₂Cl₂萃取水层, 并合并有机层, 用MgSO₄干燥并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/己烷) 纯化粗产物, 得到274mg呈白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 379.09 (M+1)。

[1219] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯

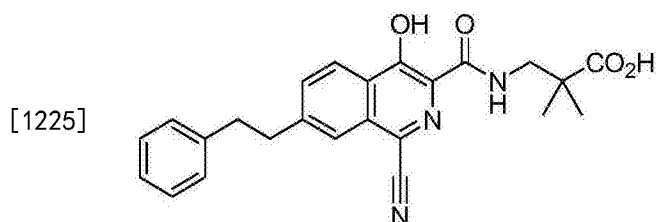
[1220] 将1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (50mg, 0.13mmol) 和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (52mg, 0.40mmol) 在MeOH (2mL) 中的混合物在150℃下于微波反应器中加热3h。蒸发溶剂, 并通过柱色谱 (0-40% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化残余物, 得到46mg标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ ppm = 14.0 (s, 1H), 8.20-8.35 (m, 2H), 7.87 (d, 1H, J = 1.2Hz), 6.40-6.70 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (d, 2H, J = 7.0Hz), 1.30 (s, 6H)。

[1221] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1222] 将3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯 (46mg, 0.11mmol)、2M NaOH (2mL) 和MeOH (2mL) 的混合物在室温下搅拌3h。加入1M HCl直到pH为约2, 并用EtOAc萃取所得悬浮液。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-25% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到29mg标题化合物。MS: (-) m/z 420.09 (M-1)。

[1223] 实施例122

[1224] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1226] a) 4-羟基-7-苯乙炔基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1227] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (500mg, 1.77mmol)、三丁基(苯乙炔基)锡 (0.8mL, 2.13mmol) 和PdCl₂(PPh₃)₂ (249mg, 0.35mmol) 在DMF (18mL) 中的混合物在120℃和N₂

环境下加热2h。在将混合物冷却至室温后,加入水和EtOAc。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用额外的EtOAc萃取水层,合并有机层,用水洗涤,用MgSO₄干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱(0-40%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到560mg呈黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 304.10 (M+1)。

[1228] b) 4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1229] 将4-羟基-7-苯乙炔基-异喹啉-3-羧酸甲酯(60mg, 0.20mmol)、10%Pd/C(200mg)、EtOH(10mL)和EtOAc(20mL)的混合物在H₂环境下搅拌48h。过滤反应混合物,浓缩滤液。通过柱色谱(0-40%EtOAc/己烷)纯化残余物得到350mg标题化合物。MS: (+) m/z 308.26 (M+1)。

[1230] c) 1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1231] 将4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯(250mg, 0.81mmol)和二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐(1.05g, 2.04mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的混合物在室温下搅拌16h,然后用CH₂Cl₂稀释。用5%硫代硫酸钠和1M HCl洗涤反应混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。向残余物中加入CuCN(150mg, 1.62mmol)和无水DMF(8mL),并使反应混合物回流20min。冷却至室温后,将反应混合物倒入CH₂Cl₂(50mL)和水(50mL)的混合物。在剧烈搅拌下加入4M HCl直到观察不到固体。用额外的CH₂Cl₂萃取水层,合并有机层,用MgSO₄干燥并浓缩。用柱色谱(20-100%CH₂Cl₂/己烷)纯化粗产物,得到200mg呈浅黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 333.28 (M+1)。

[1232] d) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯

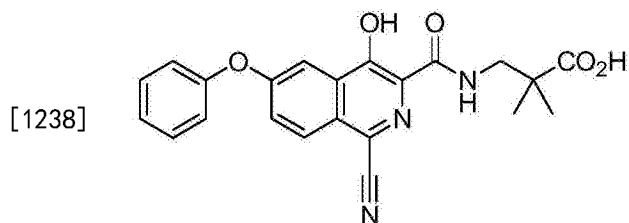
[1233] 将1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.15mmol)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(99mg, 0.75mmol)在EtOH(2mL)中的混合物在150℃下于微波反应器中加热3h。蒸发溶剂,并通过柱色谱(0-25%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到55mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=14.0(s, 1H), 8.20-8.40(m, 2H), 7.98(d, 1H, J=0.8Hz), 7.64(dd, 1H, J=8.6Hz, 1.6Hz), 7.10-7.40(m, 5H), 3.79(s, 3H), 3.63(d, 2H, J=6.6Hz), 3.00-3.30(m, 4H), 1.31(s, 6H)。

[1234] e) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1235] 将3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯乙基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(55mg, 0.13mmol)、2M NaOH(2mL)和MeOH(2mL)的混合物在室温下搅拌3h。加入1M HCl直到pH为约2,并用EtOAc萃取所得悬浮液。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-30%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物,得到38mg标题化合物。MS: (-) m/z 416.14 (M-1)。

[1236] 实施例123

[1237] 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1239] a) 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[1240] 将1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯(50mg, 0.14mmol)(根据US专利号7,928,120制备)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(90mg, 0.70mmol)在EtOH(2mL)中的混

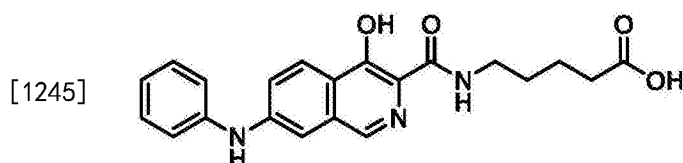
合物在150℃下于微波反应器中加热3h。蒸发溶剂,并通过柱色谱(0-30%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到38mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δppm=13.9(s, 1H), 8.20-8.40(m, 2H), 7.10-7.70(m, 7H), 3.79(s, 3H), 3.62(d, 2H, J=7.0Hz), 1.30(s, 6H)。

[1241] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1242] 将3-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸甲酯(38mg, 0.091mmol)、2M NaOH(2mL)和MeOH(2mL)的混合物在室温下搅拌3h。加入1M HCl直到pH为约2,并用EtOAc萃取所得悬浮液。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-25%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物,得到20mg标题化合物。MS: (-) m/z 404.11 (M-1)。

[1243] 实施例124

[1244] 5-[(4-羟基-7-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸



[1246] a) 4-羟基-7-(苯基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯

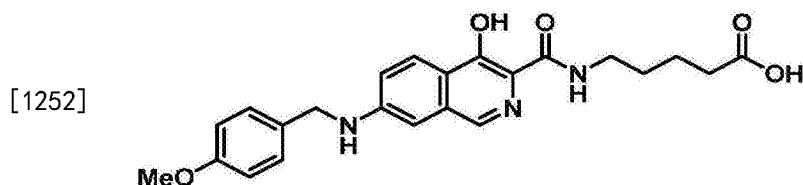
[1247] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(141.0mg, 0.50mmol)、XantPhos(28.9mg, 0.05mmol, Strem)、Pd₂(dba)₃(22.9mg, 0.03mmol, Sigma-Aldrich)、Cs₂CO₃(488.7mg, 1.5mmol)和苯胺(0.1mL, 1mmol)在DMF(5mL)中的混合物在135℃和氮气环境下搅拌16小时。冷却至室温后,用CH₂Cl₂(50mL)和H₂O(50mL)稀释混合物。使层分离,并用CH₂Cl₂萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到62.4mg标题化合物。MS: (-) m/z 293.04 (M-1)。

[1248] b) 5-[(4-羟基-7-苯基氨基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸

[1249] 将4-羟基-7-(苯基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯(30.0mg, 0.09mmol)、5-氨基戊酸(216.3mg, 1.9mmol, Sigma-Aldrich)和NaOMe在MeOH(2.8mL, 1.4mmol, 0.5M溶液, Sigma-Aldrich)中的混合物加热回流20小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(10mL)和EtOAc(10mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到27mg标题化合物。MS: (+) m/z 380.11 (M+1)。

[1250] 实施例125

[1251] 5-[[4-羟基-7-(4-甲氧基-苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基]-戊酸



[1253] a) 4-(苄氧基)-7-溴异喹啉-3-羧酸甲酯

[1254] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(955.0mg, 3.4mmol)、K₂CO₃(1.2g, 8.5mmol)、KI(56.2mg, 0.3mmol)和BnBr(0.6mL, 4.7mmol)在DMF(17mL)中的混合物在60℃下搅拌16小时。冷却至室温后,用EtOAc(100mL)和H₂O(100mL)稀释混合物。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-20%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化得到

标题化合物1.1g。MS: (+) m/z 372.20 (M+1)。

[1255] b) 4-(苄氧基)-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[1256] 将4-(苄氧基)-7-溴异喹啉-3-羧酸甲酯(372.0mg, 1.0mmol)、4-甲氧基苄胺(0.2mL, 1.5mmol, TCI)、CuI(19.0mg, 0.1mmol)、脯氨酸(23.0mg, 0.2mmol)和K₂CO₃(276.4mg, 2.0mmol)在DMSO(0.6mL)的混合物在80℃和氮气环境下搅拌24小时。冷却至室温后,用CH₂Cl₂(50mL)和H₂O(50mL)稀释混合物。使层分离,并用CH₂Cl₂萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,得到137.0mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=8.82(s, 1H), 7.96(d, 1H, J=9.0Hz), 7.54(d, 2H, J=6.6Hz), 7.42-7.27(m, 5H), 7.05(d, 1H, J=9.0Hz), 6.93-6.87(m, 3H), 5.18(s, 2H), 4.38(d, 2H, J=5.0Hz), 4.00(s, 3H)、3.82(s, 3H)。

[1257] c) 4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯

[1258] 向4-(苄氧基)-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯(200.0mg, 0.47mmol)在EtOAc(21mL)的溶液中加入Pd/C(171.3mg, 0.16mmol, 10%重量)在EtOH(21mL)中的悬浮液。将所得混合物在室温和氢气环境下搅拌16小时。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液。在真空中浓缩滤液,然后通过急骤层析(0-30%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化,得到120.0mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=11.63(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.13(d, 1H, J=9.0Hz), 7.30(d, 2H, J=6.6Hz), 7.06(d, 1H, J=9.0Hz), 6.94-6.82(m, 3H), 4.39(s, 2H), 4.04(s, 3H)、3.80(s, 3H)。

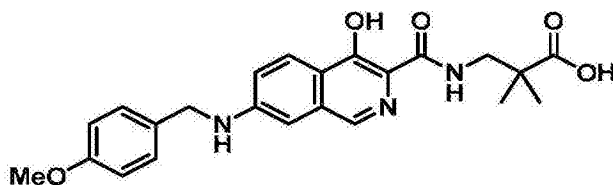
[1259] d) 5-{[4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸

[1260] 将4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯(21.0mg, 0.06mmol)、5-氨基戊酸(269.3mg, 2.3mmol, Sigma-Aldrich)和NaOMe在MeOH(3.0mL, 1.5mmol, 0.5M溶液, Sigma-Aldrich)中的混合物加热回流20小时,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O(10mL)和EtOAc(10mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-30%MeOH/CH₂Cl₂)纯化得到14mg标题化合物。MS: (-) m/z 422.13 (M-1)。

[1261] 实施例126

[1262] 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1263]



[1264] a) 3-(4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯

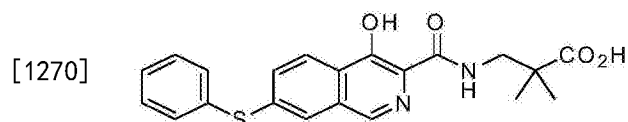
[1265] 将在MeOH(3mL)中的4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-羧酸甲酯(49.0mg, 0.14mmol)和3-氨基-2,2-二甲基丙酸甲酯(114.0mg, 0.87mmol)在150℃下于微波中加热4小时。在真空中除去溶剂,通过急骤层析(0-10%EtOAc/CH₂Cl₂)纯化残余油,得到15mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ=13.10(s, 1H), 8.40-8.28(m, 2H), 8.10(d, 1H, J=9.0Hz), 7.30(d, 2H, J=6.6Hz), 7.05(d, 1H, J=9.0Hz), 6.92-6.80(m, 3H), 5.14(s, 1H), 4.38(s, 2H)、3.81(s, 3H)、3.68(s, 3H)、3.59(d, 2H, J=6.6Hz), 1.28(s, 6H)。

[1266] b) 3-{[4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1267] 将3-(4-羟基-7-(4-甲氧基苄基氨基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸甲酯(15mg, 0.03mmol)溶于MeOH(2mL)和2N NaOH(2mL)。在室温下搅拌5小时后,加入H₂O(15mL)和EtOAc(15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析(0-20% MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到13mg标题化合物。MS: (-) m/z 422.13 (M-1)。

[1268] 实施例127

[1269] 3-[(4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1271] a) 氰基-二甲基-乙酸甲酯

[1272] 将氰基-乙酸甲酯(11g, 111mmol)、Cs₂CO₃(108g, 333mmol)和碘甲烷(35mL, 556mmol)在无水DMF(300mL)中的混合物在室温下搅拌3天。加入盐水(100mL)和醚(250mL),并用额外的醚(250mL)萃取水层。合并有机层,用水(4×200mL)洗涤,并用MgSO₄干燥。蒸发溶剂,得到11g呈黄色油状的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ ppm = 3.83 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)。

[1273] b) 3-叔丁氧基羰基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯

[1274] 在冰浴中冷却氰基-二甲基-乙酸甲酯(5g, 39.4mmol)、Boc酸酐(17.2g, 78.7mmol)和NiCl₂(0.51g, 3.94mmol)在MeOH(200mL)中的混合物。0℃下在1h内缓慢加入NaBH₄(10.4g, 276mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16h。然后加入二亚乙基三胺(4.3mL, 39.4mmol),并搅拌混合物30min。蒸发溶剂,并在EtOAc(200mL)和饱和NaHCO₃(400mL)间分离残余物。用额外的EtOAc萃取水层,合并有机层,用MgSO₄干燥,并浓缩。用柱色谱(0-40% EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到2.5g呈清油状的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ ppm = 4.95 (br s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (d, 2H, J = 6.6Hz), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 6H)。

[1275] c) 3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐

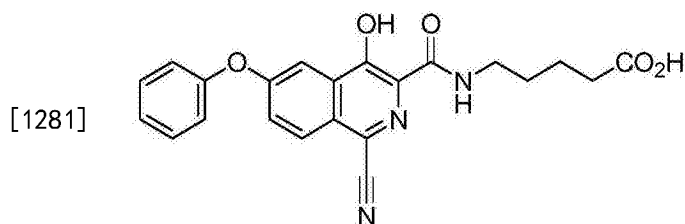
[1276] 向3-叔丁氧基羰基氨基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(2.5g, 10.8mmol)的MeOH(30mL)中加入1M NaOH(27mL, 27mmol)的溶液,并将所得混合物在室温下搅拌16h。加入1M HCl直到pH为约3,并用EtOAc萃取混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。将所得残余物溶于CH₂Cl₂(10mL),加入TFA(7mL)。将所得混合物在室温下搅拌3天,然后浓缩至干燥,得到2.1g呈灰色固体的标题化合物。¹H NMR (DMSO-d₆, 200MHz): δ ppm = 7.8 (br s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。

[1277] d) 3-[(4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1278] 将4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸丁酯(60mg, 0.17mmol)(根据W0 2004108681制备)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐(157mg, 0.68mmol)和NaOMe(73mg, 1.36mmol)在EtOH(2mL)中的混合物在150℃下于微波反应器中加热6h。蒸发溶剂,在水和EtOAc间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-30% EtOAc/己烷+2% AcOH),纯化粗产物得到18mg呈黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 397.11 (M+1)。

[1279] 实施例128

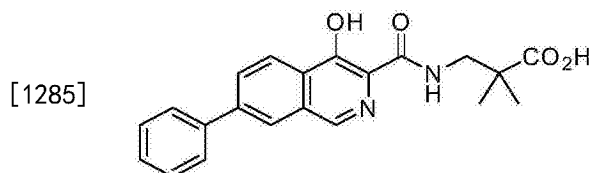
[1280] 5-[(1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸



[1282] 将1-氰基-4-羟基-6-苯氧基-异喹啉-3-羧酸丁酯(60mg, 0.17mmol) (根据US专利号7,928,120制备)、5-氨基戊酸(970mg, 8.28mmol)和NaOMe(360mg, 6.62mmol)在2-甲氧基乙醇(15mL)中的混合物回流1.5h。蒸发溶剂,并在EtOAc和水间分离残余物。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。通过制备型TLC(40%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物,得到33mg标题化合物。MS: (+)m/z 406.13 (M+1)。

[1283] 实施例129

[1284] 3-[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1286] a) 4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯

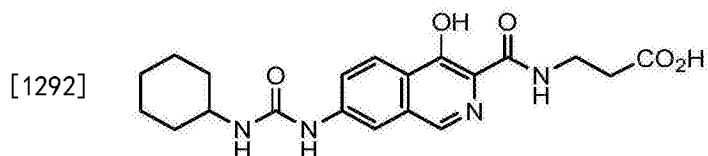
[1287] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(400mg, 1.42mmol)、三丁基苯基锡(0.6mL, 1.70mmol)和PdCl₂(PPh₃)₂(200mg, 0.28mmol)在DMF(14mL)的混合物在120℃和N₂环境下加热2h。将混合物冷却至室温后,加入盐水(10mL)和EtOAc(30mL)。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约3。用额外的EtOAc萃取水层,合并有机层,用水洗涤,并用MgSO₄干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱(0-40%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到300mg标题化合物。¹H NMR(CDCl₃, 200MHz): δ ppm=11.7 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=8.6Hz), 8.15 (d, 1H, J=1.4Hz), 8.04 (dd, 1H, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.65-7.80 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 3H), 4.12 (s, 3H)。

[1288] b) 3-[(4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1289] 将4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯(60mg, 0.22mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐(200mg, 0.86mmol)和NaOMe(93mg, 1.72mmol)在EtOH(2.2mL)中的混合物在150℃下于微波反应器中加热6h。蒸发溶剂,在水和EtOAc间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-30%EtOAc/己烷+2%AcOH)纯化粗产物得到38mg标题化合物。MS: (+)m/z 365.11 (M+1)。

[1290] 实施例130

[1291] 3-[[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸



[1293] a) 7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1294] 使用环己基脲,在类似于实施例116(a)的条件下,从7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸

乙酯制备7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δppm=11.79 (br s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 4.53 (q, 2H), 3.71-3.63 (m, 1H), 1.98 (br d, 2H), 1.68-1.07 (m, 19H)。

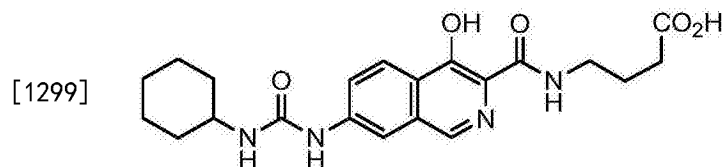
[1295] b) 3-{[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

[1296] 使用β-丙氨酸,在类似于实施例116 (b) 的条件下,从7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-{[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸。

MS ESI (-) m/e: 399.1460 (M-1)。

[1297] 实施例131

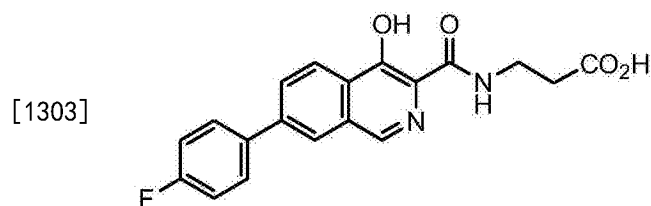
[1298] 4-{[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丁酸



[1300] 使用3-氨基丁酸,在类似于实施例116 (b) 的条件下,从7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备4-{[7-(3-环己基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丁酸。MS ESI (-) m/e: 413.1448 (M-1)。

[1301] 实施例132

[1302] 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸



[1304] a) 7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1305] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (250mg, 0.8443mmol) 溶于干燥的DMF, 并加入4Å 分子筛以保持干燥。依次加入4-氟苯基-三-正丁基锡烷 (392mg, 1.013mmol) 和二(三苯基膦) 二氯化钯 (II) (71mg, 0.1013mmol), 并在油浴中将反应加热至120℃。完成后, 使反应冷却, 并用乙酸乙酯稀释。用水洗涤溶液, 然后用盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥有机相。通过中压液相层析 (15至45% 乙酸乙酯, 于己烷中) 纯化粗制物质, 得到呈深黄色 (thick yellow) 油状的所需物质, 产率为55%。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δppm=11.88 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.18 (t, 2H), 4.57 (q, 2H), 1.52 (t, 3H)。

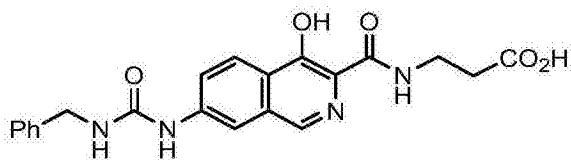
[1306] b) 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

[1307] 使用β-丙氨酸,在类似于实施例116 (b) 的条件下,从7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸。MS ESI (-) m/e: 353.1196 (M-1)。

[1308] 实施例133

[1309] 3-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-丙酸

[1310]



[1311] a) 7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1312] 使用苄基脲,在类似于实施例116(a)的条件下,从7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。将粗产物用于以下步骤,而无需纯化。

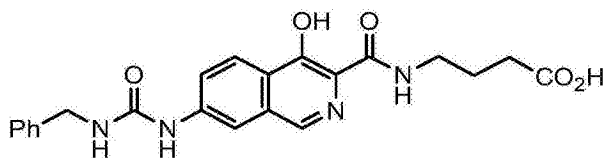
[1313] b) 3-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸

[1314] 使用β-丙氨酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸。MS ESI (-) m/e: 407.0882 (M-1)。

[1315] 实施例134

[1316] 4-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸

[1317]

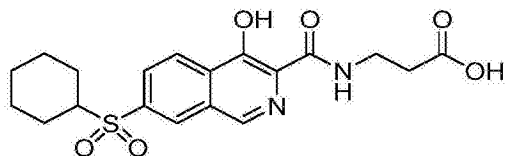


[1318] 使用3-氨基丁酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备4-{[7-(3-苄基-脲基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸。MS ESI (-) m/e: 421.1142 (M-1)。

[1319] 实施例135

[1320] 3-[(7-环己磺酰基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-丙酸

[1321]

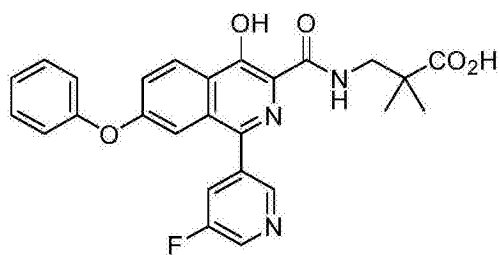


[1322] 将7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(20mg, 0.05mmol) (根据美国专利号7,629,357制备)和β-丙氨酸(45mg, 0.5mmol)在0.5M NaOMe/MeOH(0.8mL, 0.4mmol)的混合物在120℃下微波30min。用水(50mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥,得到9.4mg(0.023mmol)标题化合物,产率为46%。LC-MS ESI-: 405.05 (M-1)⁻。

[1323] 实施例136

[1324] 3-{[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1325]



[1326] a) 1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1327] 将1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(150mg, 0.40mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸(70mg, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄(46mg, 0.040mmol)和Cs₂CO₃(261mg, 0.80mmol)在DMF(4mL)中的混合物在100℃和N₂环境下加热16h。将混合物冷却至室温后,加入盐水(10mL)和EtOAc(40mL)。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约4。用额外的EtOAc萃取水层,合并有机层,用水洗涤,并用MgSO₄干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱(0-35%EtOAc/己烷)纯化粗产物,得到51mg标题化合物。MS: (+) m/z 391.09 (M+1)。

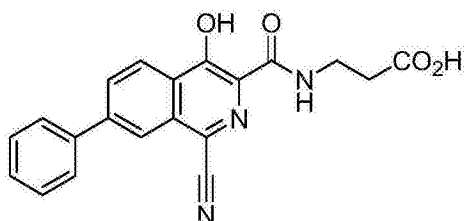
[1328] b) 3-{[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1329] 将1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(51mg, 0.13mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐(121mg, 0.52mmol)和NaOMe(56mg, 1.05mmol)在EtOH(3mL)中的混合物在150℃下于微波反应器中加热6h。蒸发溶剂,在水(20mL)和EtOAc(20mL)间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约3。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(0-35%EtOAc/己烷+2% AcOH)纯化粗产物,得到30mg呈黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 476.14 (M+1)。

[1330] 实施例137

[1331] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1332]



[1333] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1334] 将4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯(170mg, 0.61mmol)和二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐(783mg, 1.52mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的混合物在室温下搅拌16h,然后用CH₂Cl₂(50mL)稀释。用5%硫代硫酸钠和1M HCl洗涤反应混合物。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。向残余物加入CuCN(102mg, 1.14mmol)和无水DMF(6mL),并使反应混合物回流20min。冷却至室温后,将反应混合物倒入CH₂Cl₂(100mL)和水(100mL)的混合物。在剧烈搅拌下加入4M HCl直到观察不到固体。用额外的CH₂Cl₂萃取水层,并合并有机层,用MgSO₄干燥并浓缩。用柱色谱(20-100%CH₂Cl₂/己烷)纯化粗产物,得到93mg呈浅棕色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 305.06 (M+1)。

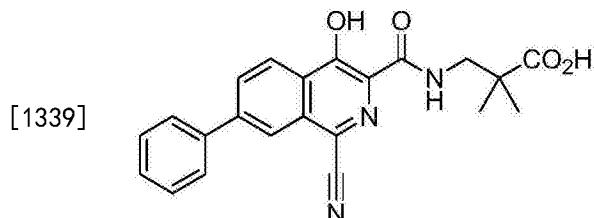
[1335] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1336] 将1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯(46mg, 0.15mmol)、β-丙氨酸

(674mg, 7.57mmol) 和 NaOMe (327mg, 6.05mmol) 在 2-甲氧基乙醇 (12mL) 中的混合物回流 1.5h。在将混合物冷却至室温后, 将溶剂蒸发。在 EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-60% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 30mg 呈淡粉色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 360.07 (M-1)。

[1337] 实施例 138

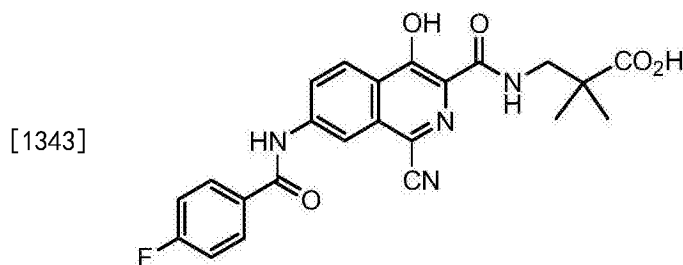
[1338] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1340] 将 1-氰基-4-羟基-7-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (47mg, 0.15mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸 TFA 盐 (143mg, 0.62mmol) 和 NaOMe (67mg, 1.24mmol) 在 EtOH (3mL) 中的混合物在 150℃ 下于微波反应器中加热 2h。蒸发溶剂, 并在水 (30mL) 和 EtOAc (30mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入 1M HCl 直到 pH 为约 2。用 MgSO₄ 干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-25% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物, 得到 36mg 呈浅棕色固体的标题化合物。MS: (-) m/z 388.13 (M-1)。

[1341] 实施例 139

[1342] 3-[[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1344] a) 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1345] 将 7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 3.37mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (30mL) 并将作为固体的二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (3.5g, 6.754mmol) 一次加入。使溶液避光, 并使其在室温下搅拌过夜。完成后, 通过加入硫代硫酸钠水溶液 (2.0g, 于 50mL 水中) 淬灭。使层分离, 并用 1M 盐酸、盐水洗涤有机相, 用无水硫酸钠干燥。通过硅胶层析 (3-15% 乙酸乙酯, 在己烷中) 纯化粗物质, 得到碘代-异喹啉, 产率为 77%, 将其立即用于下一步。

[1346] b) 7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1347] 将 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 2.37mmol) 溶于无水 NMP 并将固体的氰化亚铜 (255mg, 2.844mmol) 一次加入。在油浴中将溶液加热至 120℃。完成后, 使反应冷却, 用 15 体积的二氯甲烷稀释, 并搅拌过夜。在第二天用 1M 盐酸、水洗涤溶液, 然后用盐水洗涤溶液, 用硫酸钠干燥。通过中压液相层析 (20 至 75% 乙酸乙酯, 于己烷中) 纯化粗物质,

得到呈棕褐色固体的所需物质,产率为85%。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ ppm=12.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 4.59 (q, 2H), 1.53 (t, 3H.)。

[1348] c) 1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1349] 使用4-氟苯甲酰胺,在类似于实施例116 (a) 的条件下,从7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。¹H NMR (200MHz, DMSO): δ ppm=10.85 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.11 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 4.49 (q, 2H), 1.41 (t, 3H.)。

[1350] d) 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

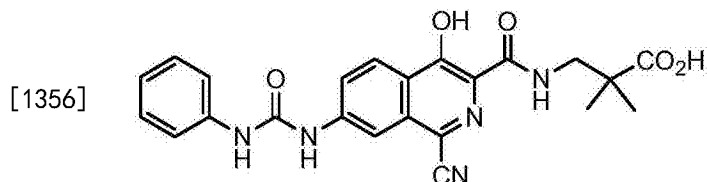
[1351] 将1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (70mg, 0.2636mmol) 溶解/悬浮于乙醇 (4mL) 并通过注射器加入3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (115mg, 0.791mmol)。使反应回流,并保持70h。使反应冷却,浓缩,并通过中压液相层析 (15至50%乙酸乙酯,在己烷中) 纯化,得到呈白色固体的产物,将其立即用于以下反应。

[1352] e) 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1353] 通过注射器加入在甲醇 (7mL) 中的3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯甲酰氨基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (60mg, 0.125mmol) 和氢氧化钠水溶液 (7mL, 2M)。使反应在室温下搅拌过夜。完成后,浓缩反应,用水稀释,并用1M盐酸酸化至pH 3。通过过滤分离所得沉淀物,并干燥,得到呈白色固体的标题化合物,产率为50%。MS ESI (-) m/e: 449.1046 (M-1), MS ESI (+) m/e: 451.0812 (M+1)。

[1354] 实施例140

[1355] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1357] a) 7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1358] 将7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 3.37mmol) 溶于干燥的二氯甲烷 (30mL) 并将固体的二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐 (3.5g, 6.754mmol) 一次加入。使溶液避光,并使其在室温下搅拌过夜。完成后,通过加入硫代硫酸钠水溶液 (2.0g, 于50mL水中) 淬灭。使层分离,并用1M盐酸、盐水洗涤有机相,用无水硫酸钠干燥。通过硅胶层析 (3-15%乙酸乙酯,于己烷中) 纯化粗制物质,得到碘代-异喹啉,产率为77%,将其立即用于下一步。

[1359] b) 7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1360] 将7-溴-4-羟基-1-碘-异喹啉-3-羧酸乙酯 (1.0g, 2.37mmol) 溶于无水NMP并将固体的氰化亚铜 (255mg, 2.844mmol) 一次加入。在油浴中将溶液加热至120℃。完成后,使反应冷却,用15体积的二氯甲烷稀释,并搅拌过夜。在第二天用1M盐酸、水、然后用盐水洗涤溶液,用硫酸钠干燥。通过中压液相层析 (20至75%乙酸乙酯,于己烷中) 纯化粗制物质,得到

呈棕褐色固体的所需物质,产率为85%。¹H NMR (200MHz,CDCl₃): δ ppm=12.48 (s,1H),8.46 (s,1H),8.32 (d,1H),7.94 (d,1H),4.59 (q,2H),1.53 (t,3H)。

[1361] c) 1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1362] 使用苯基脲,在类似于实施例116 (a) 的条件下,从实施例140 (b) 制备1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯。MS ESI (-) m/e:375.0860 (M-1),MS ESI (+) m/e:377.1258 (M+1)。

[1363] d) 3-([1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯

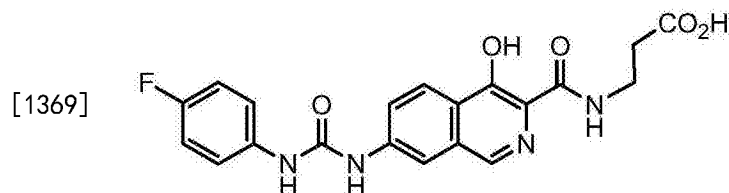
[1364] 将1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(40mg,0.106mmol)溶解/悬浮于乙醇(3mL),并通过注射器加入3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯(46mg,0.318mmol)。使反应回流,并保持50h。使反应冷却,浓缩,并通过中压液相层析(15至60%乙酸乙酯,在己烷中)纯化,得到呈白色固体的产物,将其立即用于以下反应。

[1365] e) 3-([1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸

[1366] 通过注射器加入在甲醇(5mL)中的3-([1-氰基-4-羟基-7-(3-苯基-脲基)-异喹啉-3-羧基]-氨基)-2,2-二甲基-丙酸乙酯(35mg,0.0736mmol)和氢氧化钠水溶液(5mL,2M)。使反应在室温下搅拌过夜。完成后,浓缩反应,用水稀释,并用1M盐酸酸化至pH 3。通过过滤分离所得沉淀物,并干燥,得到呈白色固体的标题化合物,产率为73%。MS ESI (-) m/e:446.0440 (M-1),MS ESI (+) m/e:448.1482 (M+1)。

[1367] 实施例141

[1368] 3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧基}-氨基)-丙酸



[1370] a) 7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

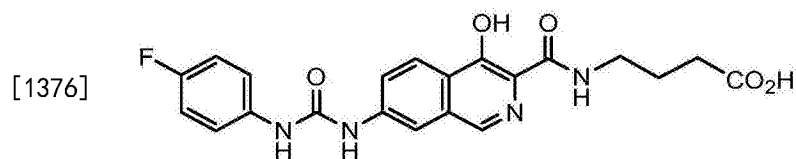
[1371] 使用4-氟苯脲,在类似于实施例116 (a) 的条件下,从7-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。MS ESI (+) m/e:370.0130 (M+1)。

[1372] b) 3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧基}-氨基)-丙酸

[1373] 使用β-丙氨酸,在类似于实施例116 (b) 的条件下,从7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧基}-氨基)-丙酸。MS ESI (-) m/e:411.1046 (M-1),MS ESI (+) m/e:413.0810 (M+1)。

[1374] 实施例142

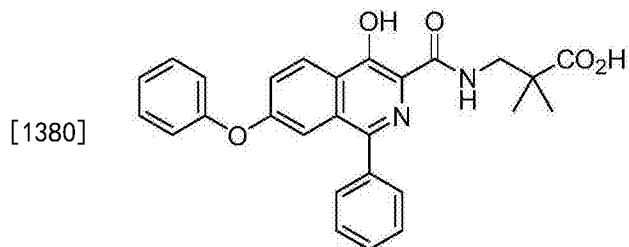
[1375] 4-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧基}-氨基)-丁酸



[1377] 使用3-氨基丁酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备4-({7-[3-(4-氟-苯基)-脲基]-4-羟基-异喹啉-3-羰基}-氨基)-丁酸。MS ESI (+) m/e : 427.1712 (M+1)。

[1378] 实施例143

[1379] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1381] a) 4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯

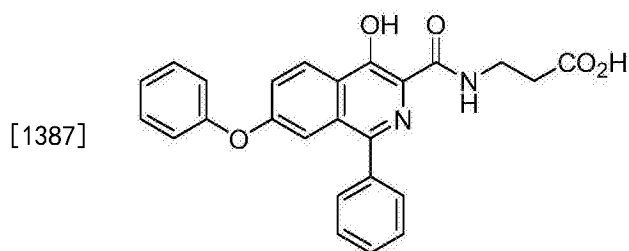
[1382] 将1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.40mmol)、苯硼酸 (60mg, 0.48mmol)、Pd(PPh₃)₄ (46mg, 0.040mmol) 和Cs₂CO₃ (261mg, 0.80mmol) 在DMF (4mL) 中的混合物在100℃和N₂环境下加热16h。将混合物冷却至室温后,加入盐水 (20mL) 和EtOAc (50mL)。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用额外的EtOAc萃取水层,合并有机层,用水洗涤,并用MgSO₄干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱 (0-25% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物,得到98mg呈白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 372.09 (M+1)。

[1383] b) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1384] 将4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.13mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐 (125mg, 0.54mmol) 和NaOMe (58mg, 1.08mmol) 在EtOH (2mL) 中的混合物在150℃下于微波反应器中加热6h。蒸发溶剂,并在水 (30mL) 和EtOAc (30mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物,得到44mg呈黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 457.26 (M+1)。

[1385] 实施例144

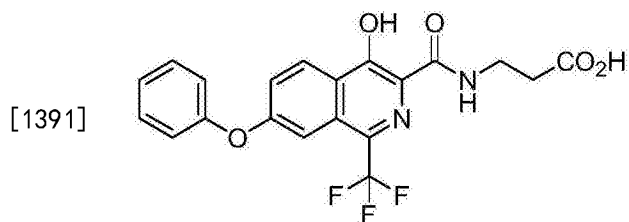
[1386] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1388] 将4-羟基-7-苯氧基-1-苯基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (46mg, 0.12mmol)、β-丙氨酸 (552mg, 6.2mmol) 和NaOMe (9.3mL, 4.65mmol, 0.5M, 于MeOH中) 的混合物回流16h。冷却至室温后,蒸发溶剂。在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-35% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物,得到47mg呈浅黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 429.13 (M+1)。

[1389] 实施例145

[1390] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1392] a) 4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯

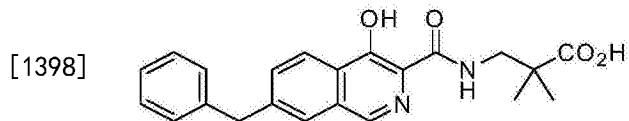
[1393] 将1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (200mg, 0.53mmol)、二氟-氟代磺酰基-乙酸甲酯 (0.2mL, 1.60mmol) 和CuI (306mg, 1.60mmol) 在DMF (5.3mL) 中的混合物在80℃和N₂环境下加热16h。将混合物冷却至室温后,加入盐水 (20mL) 和EtOAc (50mL)。用额外的EtOAc萃取水层,合并有机层,用水洗涤,并用MgSO₄干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱 (0-20% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物,得到137mg呈白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 364.01 (M+1)。

[1394] b) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

[1395] 将4-羟基-7-苯氧基-1-三氟甲基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (41mg, 0.11mmol)、β-丙氨酸 (503mg, 5.65mmol) 和NaOMe (8.5mL, 4.24mmol, 0.5M, 于MeOH中) 的混合物回流16h。在冷却至室温后,蒸发溶剂。在EtOAc (50mL) 和水 (50mL) 间分离残余物。在搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-35% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物,得到40mg呈白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 421.06 (M+1)。

[1396] 实施例146

[1397] 3-[(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1399] a) 7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

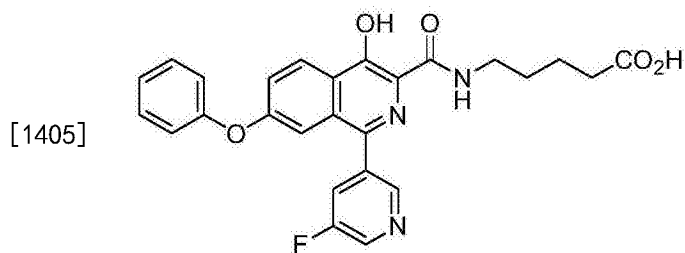
[1400] 向4-苄氧基-7-溴-异喹啉-3-羧酸甲酯 (150mg, 0.40mmol)、Pd(PPh₃)₄ (47mg, 0.040mmol) 和THF (4mL) 的混合物中加入苄基溴化锌 (2mL, 1.0mmol, 0.5M, 在THF中), 并在氮气环境下将反应混合物回流16h。将混合物冷却至室温后,加入饱和NH₄Cl (50mL) 和CH₂Cl₂ (50mL)。用额外的CH₂Cl₂萃取水层,合并有机层,并用MgSO₄干燥。蒸发溶剂后,用柱色谱 (0-35% EtOAc/己烷) 纯化粗产物,得到19mg呈黄色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 294.05 (M+1)。

[1401] b) 3-[(7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1402] 将7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (19mg, 0.065mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐 (60mg, 0.26mmol) 和NaOMe (28mg, 0.52mmol) 在EtOH (2mL) 中的混合物在150℃下于微波反应器中加热6h。蒸发溶剂,并在水 (30mL) 和EtOAc (30mL) 间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱 (0-30% EtOAc/己烷+2% AcOH) 纯化粗产物,得到9.5mg标题化合物。MS: (+) m/z 379.17 (M+1)。

[1403] 实施例147

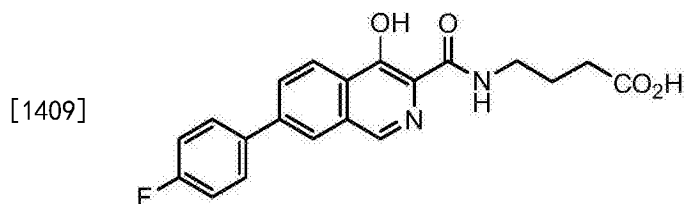
[1404] 5-[[1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基]-氨基]-戊酸



[1406] 将1-(5-氟-吡啶-3-基)-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.13mmol)、5-氨基戊酸(751mg, 6.41mmol)和NaOMe(10mL, 5.13mmol, 0.5M, 于MeOH中)的混合物回流16h。将混合物冷却至室温后,蒸发溶剂。在水和EtOAc间分离残余物。在剧烈搅拌下加入1M HCl直到pH为约2。用MgSO₄干燥有机层并浓缩。用柱色谱(5-50% EtOAc/己烷+2% AcOH)纯化粗产物,得到33mg呈类白色固体的标题化合物。MS: (+) m/z 476.12 (M+1)。

[1407] 实施例148

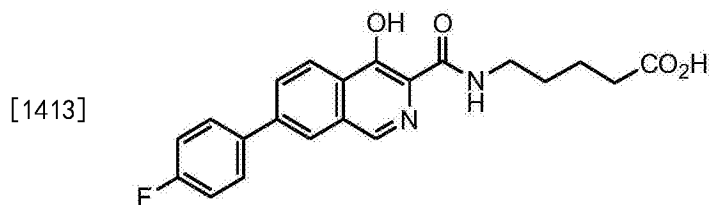
[1408] 4-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸



[1410] 使用3-氨基丁酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备4-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丁酸。MS ESI (-) m/e: 367.0542 (M-1), MS ESI (+) m/e: 369.0940 (M+1)。

[1411] 实施例149

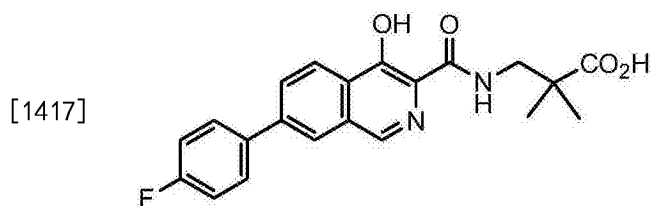
[1412] 5-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸



[1414] 使用4-氨基戊酸,在类似于实施例116(b)的条件下,从7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备5-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-戊酸。MS ESI (-) m/e: 381.0781 (M-1), MS ESI (+) m/e: 383.1180 (M+1)。

[1415] 实施例150

[1416] 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1418] a) 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1419] 在类似于实施例139(d)的条件下,从7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

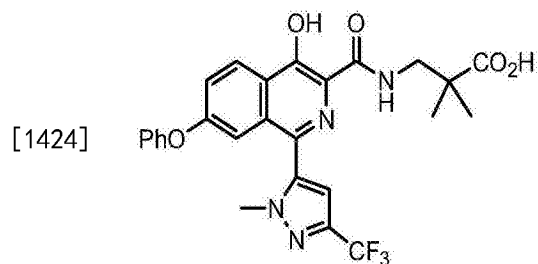
制备3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ ppm=13.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (br t, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.16 (t, 2H), 4.21 (q, 2H), 3.61 (d, 2H), 1.3 (m, 9H)。

[1420] b) 3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1421] 在类似于实施例139 (e) 的条件下, 从3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备3-{[7-(4-氟-苯基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI (-) m/e: 381.0781 (M-1), MS ESI (+) m/e: 383.1180 (M+1)。

[1422] 实施例151

[1423] 3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1425] a) 4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1426] 使用1-甲基-5-三丁基锡烷基-3-三氟甲基-1H-吡唑, 在类似于实施例132 (a) 的条件下, 从1-溴-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯制备4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯。MS ESI (-) m/e: 442.0128 (M-1)。

[1427] b) 3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

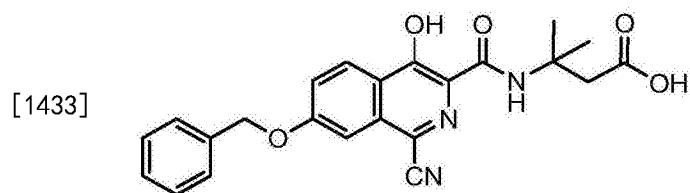
[1428] 在类似于实施例139 (d) 的条件下, 从4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯制备3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯。将分离的产物立即用于以下反应中。

[1429] c) 3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1430] 在类似于实施例139 (e) 的条件下, 从3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备3-{[4-羟基-1-(2-甲基-5-三氟甲基-2H-吡唑-3-基)-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI (-) m/e: 527.0135 (M-1)。

[1431] 实施例152

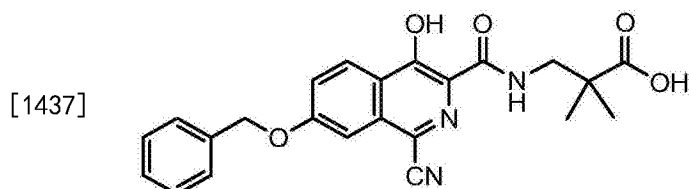
[1432] 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸



[1434] 将7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(US专利公开号2007/627906)(40mg, 0.115mmol)溶于无水DMF(2mL)。依次加入3-氨基-2,2-二甲基-丙酸(68mg, 0.5742mmol)和固体甲醇钠(25mg, 0.459mmol), 在油浴中将混合物加热至140℃, 进行3.5h。完成后, 冷却反应混合物, 并用水稀释。用1M盐酸将溶液酸化至pH 3, 使产物沉淀。通过过滤分离游离酸, 并干燥, 得到呈棕褐色固体的标题化合物, 产率为92%。MS ESI (-) m/e: 417.9596 (M-1), MS ESI (+) m/e: 419.9934 (M+1)。

[1435] 实施例153

[1436] 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1438] a) 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

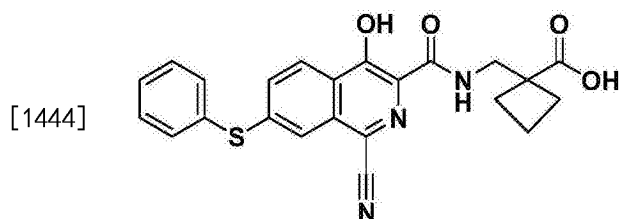
[1439] 在类似于实施例139(d)的条件下, 从7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯。¹H NMR (200MHz, CDCl₃): δ ppm = 8.29 (m, 2H), 7.42 (m, 7H), 5.25 (d, 2H), 4.24 (q, 2H), 3.60 (d, 2H), 1.41-1.28 (m, 9H)。

[1440] b) 3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1441] 在类似于实施例139(e)的条件下, 从3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备3-[(7-苄氧基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI (-) m/e: 417.9833 (M-1), MS ESI (+) m/e: 419.9543 (M+1)。

[1442] 实施例154

[1443] 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基-环丁羧酸



[1445] a) 1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1446] 将1-溴-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸甲酯(0.91g, 根据Arend et al. WO2004108681制备)和CuCN(436mg)在DMF(5mL)中的混合物回流1h; 然后冷却, 用DCM稀释, 过滤, 然后用水、稀NaCl溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 将残余物过柱纯化, 得到所需产物(195mg)。LC MS ESI: 337 (M+1)⁺。

[1447] b) 1-[(1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基-环丁羧酸叔丁酯

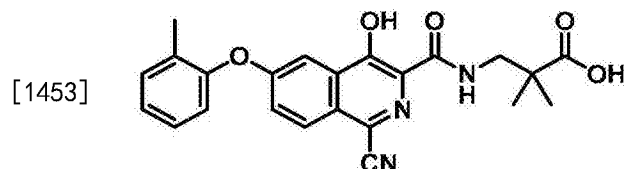
[1448] 将1-氰基-4-羟基-7-苯硫基-异喹啉-3-羧酸甲酯(43mg)和1-氨基-环丁羧酸叔丁酯(48mg)在EtOH(0.5mL)中的混合物在140℃下微波1h。冷却混合物, 浓缩, 并使残余物过柱纯化, 得到所需产物(58mg)。LC MS ESI+: 490 (M+1)⁺。

[1449] c) 1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸

[1450] 将1-{[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基}-环丁羧酸叔丁酯(58mg)、TFA(2mL)和DCM(6mL)的混合物在室温下搅拌1h;然后浓缩,将残余物溶于水中,并加入2M HCl溶液,通过过滤收集固体,用水洗涤并空气干燥,得到所需产物(50mg)。LC MS ESI+: 434 (M+1)⁺。

[1451] 实施例155

[1452] 3-[(1-氰基-4-羟基-6-邻甲苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1454] a) 4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲腈

[1455] 将4-硝基邻苯二甲腈(10.6g, 60.0mmol)、邻甲苯酚(7.9g, 72.0mmol)和K₂CO₃(16.6g, 120.0mmol)在DMF(70mL)中的混合物在氮环境下加热至60℃,进行3小时。然后将粗反应物倒入H₂O(300mL)中。用EtOAc萃取反应混合物两次。用饱和NaHCO₃溶液洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,并在真空下浓缩。然后将残余物溶于EtOH(60mL)。在室温下储存5小时后,通过过滤收集沉淀物,并用冷EtOH洗涤滤饼,得到8.9g标题化合物。MS: (+) m/z 235.46 (M+1)。

[1456] b) 4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲酸

[1457] 将4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲腈(8.9g, 37.8mmol)和KOH(19mL, 220.9mmol, 45重量%溶液)在MeOH(19mL)中的混合物加热回流3天。冷却至室温后,将反应混合物溶于H₂O(500mL)。向溶液中加入浓HCl直到pH为小于1。然后用EtOAc(100mL)萃取反应混合物。然后用MgSO₄干燥有机相,并在真空下浓缩,得到9.8g标题化合物。MS: (-) m/z 271.41 (M-1)。

[1458] c) 2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸

[1459] 在研钵中彻底研磨4-(邻甲苯氧基)邻苯二甲酸(9.5g, 35.0mmol)和甘氨酸(2.6g, 35.0mmol)的混合物。然后将粉末转移到烧瓶中,并在高真空下加热至220-240℃,进行30分钟。将粗反应物冷却至室温,得到10.2g标题化合物。¹H NMR (DMSO, 200MHz): δ=7.89 (d, 1H, J=8.0Hz), 7.42-7.08 (m, 6H), 4.27 (s, 2H), 2.14 (s, 3H)。

[1460] d) 2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸甲酯

[1461] 将2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸(10.1g, 32.5mmol)和浓H₂SO₄(2.0mL)在MeOH(41mL)中的混合物在搅拌下加热回流18小时。冷却至室温后,在真空中除去溶剂。向残余物中加入饱和NaHCO₃溶液(100mL)和EtOAc(100mL)。使层分离,并用MgSO₄干燥有机层,然后在真空下浓缩,得到10.0g呈白色固体的标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ=7.78 (d, 1H, J=9.0Hz), 7.31-7.13 (m, 5H), 6.98 (d, 1H, J=7.4Hz), 4.40 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。

[1462] e) 1,4-二羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯

[1463] 在95℃下,向搅拌的2-(1,3-二氧代-5-(邻甲苯氧基)异二氢吡啶-2-基)乙酸甲酯(10.0g, 30.8mmol)在正丁醇(206mL)溶液中加入1N正丁醇钠溶液(62.0mL, 62.0mmol)。将所得混合物在95℃下搅拌2小时,然后冷却至室温。去除部分溶剂,并用EtOAc(200mL)和2N

HCl (40mL) 稀释残余物。在室温下剧烈搅拌反应混合物15分钟,并通过过滤收集沉淀。用H₂O洗涤滤饼,然后在70℃下于真空中干燥,得到黄色固体。将所得固体再悬浮于EtOAc (300mL),并使浆液在搅拌下加热回流2小时。冷却至室温后,通过过滤收集沉淀物,然后在真空下干燥得到1.6g标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 10.38 (s, 1H), 8.42–8.32 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.34–7.10 (m, 3H), 7.02 (d, 1H, J = 7.6Hz), 4.39 (t, 2H, J = 6.6Hz), 2.20 (s, 3H), 1.84–1.38 (m, 4H), 0.99 (t, 3H, J = 7.2Hz)。

[1464] f) 1-溴-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯

[1465] 将1,4-二羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯 (1.5g, 4.2mmol) 和POBr₃ (4.9g, 16.8mmol) 在乙腈 (32mL) 中的混合物加热回流90分钟。冷却至室温后,在真空中除去溶剂。将残余物溶于CHCl₃ (200mL),并向溶液中加入NaHCO₃ (10g) 和H₂O (13mL)。在室温下剧烈搅拌反应混合物30分钟,然后用MgSO₄干燥。然后过滤混合物,并在真空中浓缩滤液,然后通过急骤层析 (0–10% EtOAc/CH₂Cl₂) 纯化,得到0.9g标题化合物。¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ = 11.74 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.52–7.44 (m, 2H), 7.34–7.15 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, J = 8.8Hz), 4.46 (t, 2H, J = 7.2Hz), 2.20 (s, 3H), 1.92–1.77 (m, 2H), 1.56–1.38 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J = 7.2Hz)。

[1466] g) 1-氰基-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯

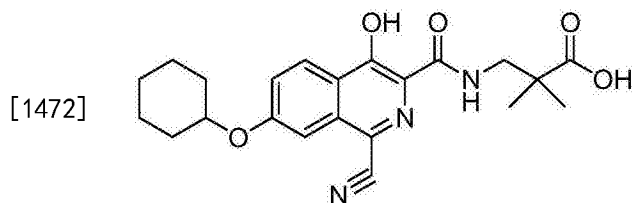
[1467] 将1-溴-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯 (130mg, 0.30mmol) 和CuCN (54mg, 0.61mmol) 悬浮于DMF (1.2mL)。将反应混合物加热回流40分钟,然后冷却至室温。将粗反应物倒入CH₂Cl₂ (30mL),并在室温下剧烈搅拌10分钟。通过硅藻土垫过滤所得悬浮液,并用H₂O和盐水依次洗涤滤液。用MgSO₄干燥有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0–30% EtOAc/己烷) 纯化得到65mg标题化合物。MS: (–) m/z 375.29 (M–1)。

[1468] h) 3-(1-氰基-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-甲酰胺基)-2,2-二甲基丙酸

[1469] 将在EtOH (3mL) 中的1-氰基-4-羟基-6-(邻甲苯氧基)异喹啉-3-羧酸丁酯 (11mg, 0.03mmol)、3-氨基-2,2-二甲基-丙酸TFA盐 (27.1mg, 0.12mmol) 和NaOMe (12.3mg, 0.23mmol) 在150℃下于微波中加热90分钟。在真空中除去溶剂,并将残余物溶于H₂O (15mL) 和EtOAc (15mL)。向搅拌的混合物中加入1N盐酸直到pH为1。使层分离,并用EtOAc萃取水层两次。用MgSO₄干燥合并的有机层,浓缩,并通过急骤层析 (0–25% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化得到7mg标题化合物。MS: (–) m/z 417.94 (M–1)。

[1470] 实施例156

[1471] 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1473] a) 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

[1474] 将1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯 (45mg, 0.12mmol) (根据美国专利号7,629,357制备) 和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯 (50mg, 0.29mmol) 在乙醇中的混

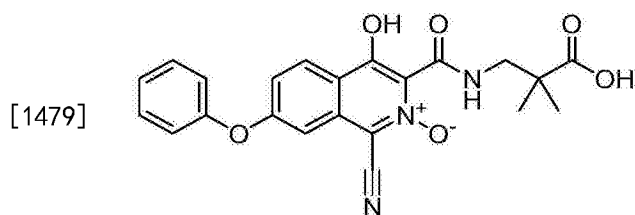
合物在140℃下微波1h。用乙酸(3当量)使反应混合物淬灭并浓缩。通过硅胶层析纯化残余物,用5-50%EtOAc/己烷洗脱,得到55mg(0.118mmol)标题化合物,产率为98%。¹H NMR (200MHz) CDCl₃, δ,以ppm为单位:13.92(s, 1H), 8.29(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(m, 2H), 4.56(br s, 1H), 3.55(d, J=6.2Hz, 2H), 2.04(br m, 2H), 1.83(br m, 2H), 1.56-1.24(m, 21H)。

[1475] b) 3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1476] 将3-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(55mg, 0.118mmol)在(1/2) TFA/CH₂Cl₂ (3mL)的混合物在室温下搅拌3h,并浓缩。将残余物加入30mL水,通过1N NaOH将所得悬浮液碱化至pH=9-10。然后通过1N HCl将澄清的溶液酸化至pH=3-4。收集沉淀物并干燥。用MeOH (3mL) 研磨粗产物。收集固体,并在真空中干燥,得到8.6mg (0.02mmol) 标题化合物,产率为18%。LC-MS ESI⁻:410.00 (M-1)⁻。

[1477] 实施例157

[1478] 3-(2-羧基-2-甲基丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉2-氧化物



[1480] a) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1481] 在室温下,向3-氨基-2,2-二甲基-丙酸乙酯(598mg, 4.12mmol)在EtOH (9.1mL)的溶液中加入4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(811mg, 2.75mmol),得到悬浮溶液,使反应混合物回流18h。冷却至室温后,在真空中蒸发溶剂,通过硅胶层析纯化粗产物,得到300mg呈黄色油状的标题化合物:MS (m/z) 409.0 (M+1)⁺。

[1482] b) 3-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1483] 在室温下,向3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯(300mg, 0.73mmol)在二氯甲烷(3.65mL)中的溶液中加入mCPBA (345mg, 1.54mmol),得到悬浮溶液,在室温下搅拌反应混合物。24小时后,过滤混合物,通过NaHCO₃溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液(MgSO₄),并通过硅胶层析纯化,用15-50%EtOAc/己烷洗脱,得到棕色油状产物(112.4mg):MS (m/z) 425.0 (M+1)⁺。

[1484] c) 3-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1485] 向3-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯(95mg, 0.22mmol)在二氯甲烷(2.2mL)的溶液中加入二(2,4,6-三甲基吡啶)碘(I)六氟磷酸盐(230mg, 0.44mmol)。在室温下搅拌反应混合物。20h后,过滤混合物,并用CH₂Cl₂洗涤。在真空中浓缩滤液,并在硅胶上通过硅胶层析纯化,用0-20%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱,得到呈黄色固体的产物(57.2mg):¹H NMR (CDCl₃, 200MHz): δ=11.74(br, 1H), 8.25(d, 1H, J=8.2Hz), 7.1-7.45(m, 7H), 4.20(q, 2H, J=7.0Hz), 3.65(d, 2H, J=5.8Hz), 1.30-1.35(m, 9H)。

[1486] d) 3-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯

[1487] 在室温下,向3-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-

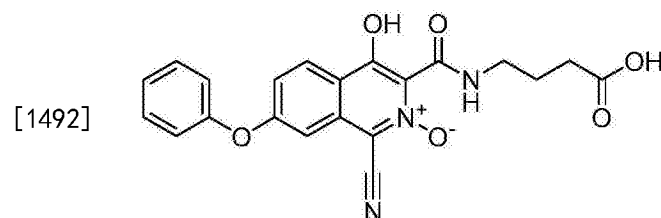
二甲基-丙酸乙酯 (57.2mg, 0.1mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中加入CuCN (18.6mg, 0.2mmol)。将反应在160℃和N₂环境下搅拌6min后, 将混合物冷却至室温, 并用二氯甲烷稀释。又搅拌混合物15min, 过滤, 并通过0.1N HCl溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液(MgSO₄), 得到35.4mg呈黄色固体的标题化合物: MS (m/z) 448.0 (M-1)⁺。

[1488] e) 3-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1489] 向3-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸乙酯 (35.4mg, 0.078mmol) 在THF (0.44mL) 和EtOH (0.78mL) 中的溶液中加入2N NaOH (0.16mL, 0.31mmol), 并在室温下搅拌反应。18h后, 在真空中浓缩溶剂, 得到固体残余物。将固体溶于水 (5mL), 通过1N HCl溶液酸化水溶液, 过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到26.5mg呈白色固体的标题化合物: MS (m/z) 420.0 (M-1)⁺。

[1490] 实施例158

[1491] 3-(3-羧丙基氨基甲酰基)-1-氰基-4-羟基-7-苯氧基异喹啉2-氧化物



[1493] a) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1494] 在烧瓶中的4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (1.08g, 3.66mmol) 溶液中加入4-氨基-丁酸 (3.77g, 36.6mmol) 和NaOMe (58mL, 29.28mmol, 0.5M溶液, 于MeOH中)。使反应混合物回流。24h后, 将混合物冷却至室温, 并在真空下浓缩得到固体残余物。将固体溶于水 (50mL), 用CH₂Cl₂ (2×20mL) 萃取。通过1N HCl溶液酸化水溶液, 过滤, 用水洗涤, 干燥, 得到1.32g呈白色固体的标题化合物: MS (m/z) 367.0 (M+1)⁺。

[1495] b) 4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1496] 向4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸 (1.32g, 3.6mmol) 在MeOH (7.2mL) 中的溶液中加入10%硫酸。在回流下搅拌反应混合物20小时。冷却至室温后, 在真空中浓缩呈油状的溶剂, 并在硅胶上通过硅胶层析纯化, 用15-75% EtOAc/己烷洗脱, 得到呈无色油状的产物 (900mg): MS (m/z) 381.0 (M+1)⁺。

[1497] c) 4-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1498] 在室温下, 向4-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯 (900mg, 2.36mmol) 在二氯甲烷 (11.8mL) 中的溶液加入mCPBA (1.11g, 4.97mmol), 得到悬浮溶液, 在室温下搅拌反应混合物。在24小时后, 过滤混合物, 并通过NaHCO₃溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液 (MgSO₄), 并在硅胶上通过硅胶层析纯化, 用15-50% EtOAc/CH₂Cl₂洗脱, 得到呈棕色油状的产物 (112.4mg): MS (m/z) 397.0 (M+1)⁺。

[1499] d) 4-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

[1500] 向4-[(4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯 (406mg, 1.02mmol) 在二氯甲烷 (10.3mL) 中溶液加入二 (2,4,6-三甲基吡啶) 碘 (I) 六氟磷酸盐 (1.05g, 2.04mmol)。在室温下搅拌反应混合物。20h后, 过滤混合物, 并用CH₂Cl₂洗涤。在真空

中浓缩滤液,并在硅胶上通过硅胶层析纯化,用0-20%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱,得到214mg呈黄色固体的标题化合物:MS (m/z) 523.0 (M+1)⁺。

[1501] e) 4-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯

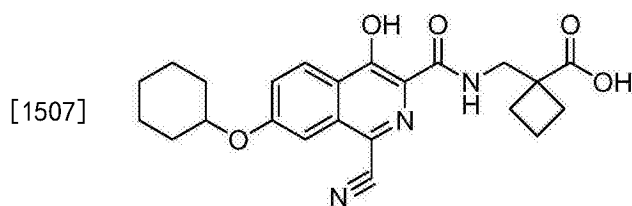
[1502] 在室温下,向4-[(4-羟基-1-碘-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯(46mg,0.088mmol)在DMF(0.44mL)中的溶液中加入CuCN(15.8mg,0.176mmol)。将反应在160℃和N₂环境下搅拌6min后,将混合物冷却至室温,并用二氯甲烷稀释。又搅拌混合物15min,过滤,并通过0.1N HCl溶液和水洗涤滤液。在真空中浓缩干燥的溶液(MgSO₄),得到37mg呈黄色固体的标题化合物:MS (m/z) 420.1 (M-1)⁺。

[1503] f) 4-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸

[1504] 向4-[(1-氰基-4-羟基-2-氧基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸甲酯(37mg,0.087mmol)在THF(0.49mL)和EtOH(0.87mL)中的溶液中加入2N NaOH(0.17mL,0.35mmol),并在室温下搅拌反应。18h后,在真空中浓缩溶剂,得到固体残余物。将固体溶于水(5mL),通过1N HCl溶液酸化水溶液,过滤,用水洗涤,干燥,得到28.9mg呈白色固体的标题化合物:MS (m/z) 406.0 (M-1)⁺。

[1505] 实施例159

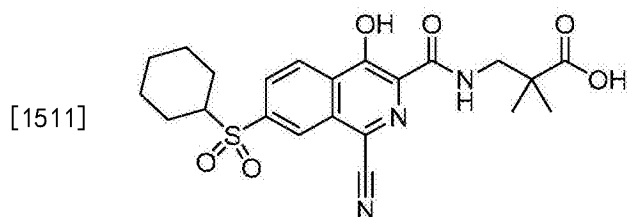
[1506] 1-[(1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-甲基-环丁羧酸



[1508] 将1-氰基-7-环己氧基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(20mg,0.054mmol)和1-氨基甲基-环丁羧酸(37mg,0.22mmol)在0.5M NaOMe/MeOH溶液(0.84mL,0.42mmol)中的混合物在120℃下微波2h。用水(50mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并干燥。通过硅胶层析纯化粗产物,用10-100%EtOAc/己烷洗脱,得到8mg(0.019mmol)标题化合物,产率为35%。LC-MS ESI⁻:422.03 (M-1)⁻。

[1509] 实施例160

[1510] 3-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1512] a) 7-环己基硫烷基-1,4-二羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1513] 通过硅胶层析分离6-和7-环己基硫烷基-1,4-二羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(7.0g)的区域异构混合物(根据美国专利号7,629,357制备),用0-30%EtOAc/CH₂Cl₂洗脱,得到3.01g标题化合物。¹H NMR(200MHz)CDCl₃,δ,以ppm为单位:10.45(br s,1H),8.30(s,1H),8.02(d,J=8.4Hz,1H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),4.4(t,J=6.6Hz,2H),3.42(br s,1H),2.04(m,2H),1.8-1.3(m,12H),1.00(t,J=7.2Hz,3H)。

[1514] b) 1-溴-7-环己基硫烷基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1515] 向7-环己基硫烷基-1,4-二羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(2.95g, 7.87mmol)在甲苯(40mL)中的混合物中加入POBr₃(3.38g, 11.8mmol),回流3h。将反应混合物冷却至0℃,并用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)淬灭。搅拌15min,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到2.55g(5.82mmol)标题化合物,将其直接用于下一步反应,而无需进一步纯化。¹H NMR(200MHz)CDCl₃, δ,以ppm为单位:11.85(s, 1H), 8.23(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.65(d, J=8.5Hz, 1H), 4.47(t, J=7.0Hz, 2H), 3.46(br s, 1H), 2.10(br m, 2H), 1.85-1.42(m, 12H), 0.99(t, J=7.1Hz, 3H)。

[1516] c) 1-氰基-7-环己基硫烷基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

[1517] 将1-溴-7-环己基硫烷基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(686mg, 1.57mmol)和CuCN(279mg, 3.13mmol)在3.6mL的NMP的混合物在130-135℃油浴中加热3h。用CH₂Cl₂(120mL)稀释反应混合物并在室温下搅拌过夜。然后加入100mL的0.5N HCl水溶液,并将所得混合物剧烈搅拌30min。使两相分离,并用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗制残余物,用5-60%EtOAc/己烷洗脱,得到470mg(1.22mmol)标题化合物,产率为78%。¹H NMR(200MHz)CDCl₃, δ,以ppm为单位:12.36(s, 1H), 8.27(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 1H), 4.50(t, J=6.8Hz, 2H), 3.50(br m, 1H), 2.10(m, 2H), 1.87-1.39(m, 12H), 1.00(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1518] d) 1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯

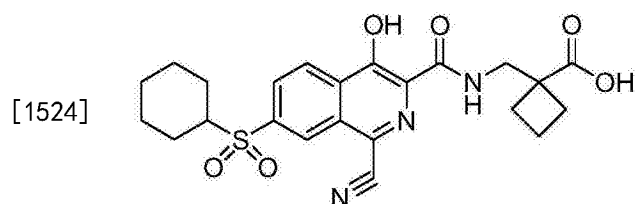
[1519] 将1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(325mg, 0.85mmol)和mCPBA(526mg, 3.05mmol)在CH₂Cl₂中的混合物在室温下搅拌过夜。通过加入Na₂S₂O₃(3.6当量)使反应淬灭。然后过滤,并用CH₂Cl₂润洗。浓缩滤液,并通过硅胶层析纯化,用10-100%EtOAc/己烷洗脱,得到297mg(0.71mmol)标题化合物,产率为84%。LC-MS ESI⁺:414.99(M-1)。

[1520] e) 3-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1521] 将1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(40mg, 0.096mmol)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(50mg, 0.29mmol)在0.5M NaOMe/MeOH溶液中的混合物在130℃下微波1h。加入乙酸(50微升),然后浓缩。通过硅胶层析纯化残余物,用5-80%EtOAc/己烷洗脱,得到32mg中间体。然后用(1/2)TFA/CH₂Cl₂(3mL)处理该中间体。在室温下搅拌所得混合物5h,然后浓缩。用水(60mL)处理残余物,并通过1N NaOH碱化至pH=9-10。搅拌至均匀,然后通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,并在真空中干燥,得到19.1mg(0.04mmol)标题化合物,产率为43%。LC-MS ESI⁺:458.11(M-1)。

[1522] 实施例161

[1523] 1-[(1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基-环丁羧酸

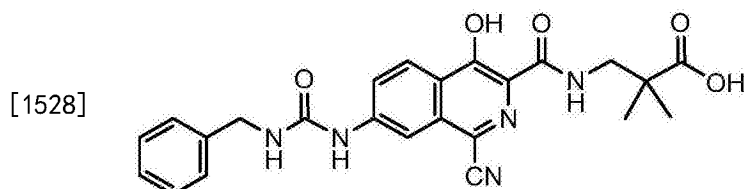


[1525] 向1-氰基-7-环己磺酰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸丁酯(30mg, 0.072mmol)和1-氨

甲基-环丁羧酸(48mg, 0.29mmol) (获自Ukrorgsyntez Ltd) 在乙醇(0.7mL) 中的混合物中加入NaOMe固体(16mg, 0.29mmol)。将所得混合物在140℃下微波1h。然后用1mL的3N NaOH水溶液处理反应混合物, 并在室温下搅拌3h。用水(60mL) 稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 并通过硅胶层析纯化, 用0-10% MeOH/CH₂Cl₂洗脱, 得到6.4mg (0.014mmol) 标题化合物, 产率为19%。LC-MS ESI⁻: 470.12 (M-1)⁻。

[1526] 实施例162

[1527] 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸



[1529] a) 7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯

[1530] 使用苄基脲, 在类似于实施例116(a) 的条件下, 从7-溴-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯。MS ESI(+) m/e: 391.0935 (M+1)。

[1531] b) 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯

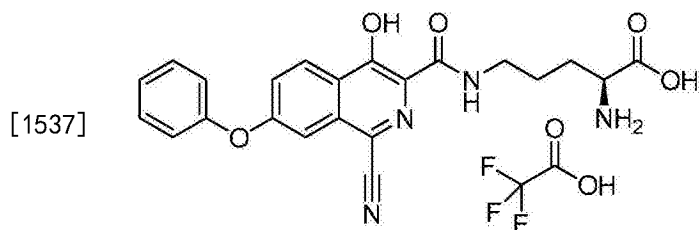
[1532] 在类似于实施例139(d) 的条件下, 从7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯制备3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯。将分离的产物立即用于以下反应。

[1533] c) 3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸

[1534] 在类似于实施例139(e) 的条件下, 从3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸乙酯制备3-{[7-(3-苄基-脲基)-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2,2-二甲基-丙酸。MS ESI(-) m/e: 460.1889 (M-1), MS ESI(+) m/e: 462.2043 (M+1)。

[1535] 实施例163

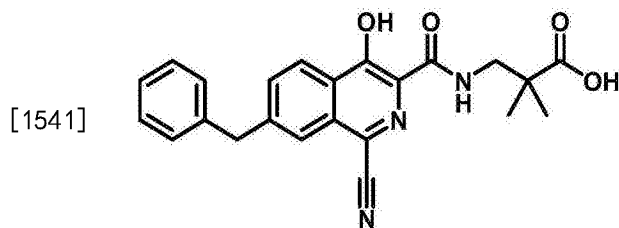
[1536] (S)-2-[氨基-5-(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-戊酸2,2,2-三氟乙酸(1:1)



[1538] 根据本文公开的流程使用适当的起始原料制备标题化合物。

[1539] 实施例164

[1540] 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸



[1542] a) 7-苄基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1543] 将7-苄基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(302mg, 1.03毫摩尔, 根据US专利7928120B2的实施例22c的流程制备)和N-溴代丁二酰亚胺(202mg, 1.13毫摩尔)在无水二氯甲烷(5ml)中的混合物在室温下搅拌20小时, 然后用水淬灭, 用二氯甲烷萃取, 用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并在硅胶上用乙酸乙酯和己烷的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(259mg)。LC-MS ESI+: 372, 374 ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) ($\text{M}+1$)⁺; ESI-: 370, 372 ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) ($\text{M}-1$)⁻。

[1544] b) 7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯

[1545] 将7-苄基-1-溴-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(209mg, 0.56毫摩尔)和氰化铜(101mg, 1.12毫摩尔)在无水二甲基甲酰胺(2.2ml)的混合物在160℃下搅拌20分钟, 然后将其冷却至室温, 加入二氯甲烷, 并搅拌10分钟, 然后过滤悬浮液, 用0.5N盐酸、盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 并在硅胶上用乙酸乙酯和己烷的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(132mg)。LC-MS ESI+: 319 ($\text{M}+1$)⁺; ESI-: 317 ($\text{M}-1$)⁻。

[1546] c) 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯

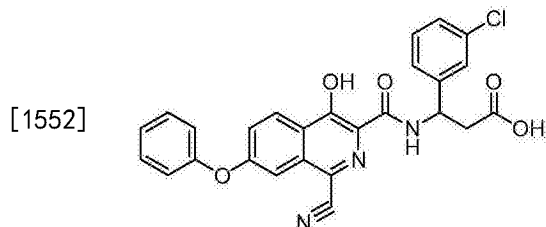
[1547] 将7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(20mg, 0.06毫摩尔)和3-氨基-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(22mg, 0.12毫摩尔)在无水乙醇(0.6ml)中的混合物在130℃下于CEM微波合成器中搅拌1小时, 然后冷却至室温, 浓缩, 并在硅胶上用乙酸乙酯和己烷的梯度通过急骤柱层析纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(22mg)。LC-MS ESI+: 460 ($\text{M}+1$)⁺; ESI-: 458 ($\text{M}-1$)⁻。

[1548] d) 3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸

[1549] 将3-[(7-苄基-1-氰基-4-羟基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-2,2-二甲基-丙酸叔丁酯(22mg, 0.05毫摩尔)在三氟乙酸(3ml)和二氯甲烷(1ml)的混合物中的混合物在室温下搅拌80分钟, 将其浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物(13mg)。LC-MS ESI-: 402 ($\text{M}-1$)⁻。

[1550] 实施例165

[1551] 3-(3-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-丙酸

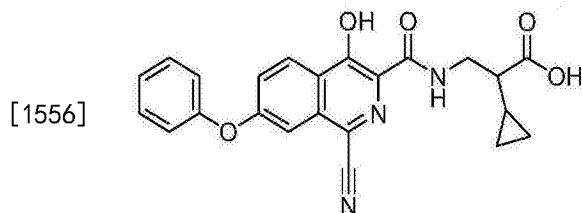


[1553] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.16mmol)和3-氨基-3-(3-氯-苯基)-丙酸(156mg, 0.78mmol) (商购自Alfa Aesar L19797)在N,N-二甲基乙酰胺(DMA) (2mL)的混合物中加入甲醇钠(34mg, 0.62mmol)。将所得悬浮混合物在150℃油浴中加

热4h。冷却后,用水(50mL)稀释反应混合物,通过1N HCl酸化至pH=3-4,然后用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过硅胶层析纯化粗产物,用EtOAc/己烷(10%-100%)洗脱,得到20mg(0.04mmol)标题化合物,产率为26%。LC-MS ESI⁻:486 (M-1)⁻。

[1554] 实施例166

[1555] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸



[1557] a) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯

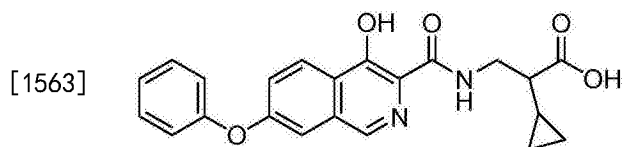
[1558] 向干燥的冰/丙酮浴冷却的环丙基-乙腈(1.46g)和Boc酸酐(4.32g)在THF(18mL)中的溶液中缓慢加入在THF中的LDA(18mL, 2M溶液),在冷水浴中搅拌反应2h。然后将反应升温至室温,并用稀柠檬酸溶液淬灭,用EtOAc萃取;用稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到所需产物氰基-环丙基-乙酸叔丁酯(1g),在MeOH(50mL)中,将其与雷尼镍(5mL, 50%水)混合,并于室温在氢气球下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物,并浓缩,得到粗产物胺(1g)。将该粗制的胺(84mg)、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(58mg)和DBU(0.041mL)在DMA(1mL)的混合物在油浴中(140℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液间使反应混合物分离,分离EtOAc相,并用水、稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥溶液,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物(65mg)。LC-MS ESI⁺:474 (M+1)⁺。

[1559] b) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸

[1560] 将3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-环丙基-丙酸叔丁酯(65mg)和TFA(2mL)在DCM(2mL)中的混合物在室温下搅拌2h。随后浓缩混合物,并将所得残余物溶于EtOAc,用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并用热DCM/己烷(1:1, 体积比)处理固体;通过过滤收集冷却后的固体,空气干燥后得到呈白色固体的所需产物(40mg)。LC-MS ESI⁺:418 (M+1)⁺。

[1561] 实施例167

[1562] 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸



[1564] a) 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯

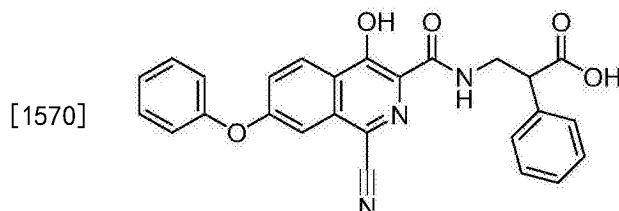
[1565] 将3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯(66mg)、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(35mg)和DBU(0.027mL)在DMA(1mL)的混合物在油浴中(150℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液之间分离反应混合物,分离EtOAc相,用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物(52mg)。LC-MS ESI⁺:449 (M+1)⁺。

[1566] b) 2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

[1567] 将2-环丙基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸叔丁酯(52mg)和TFA(2mL)在DCM(2mL)中的混合物在室温下搅拌3h;然后浓缩混合物,并用水处理所得残余物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到呈白色固体的所需产物(37mg)。LC-MS ESI+: 393 (M+1)⁺。

[1568] 实施例168

[1569] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸



[1571] a) 氰基-苯基-乙酸叔丁酯

[1572] 向干燥的冰/丙酮浴冷却的苯基-乙腈(2.64g)和Boc酸酐(5.5g)在THF(35mL)的溶液中缓慢加入LDA(30mL, 1.5M溶液)在环己烷中的溶液,在冷水浴中搅拌溶液2h;然后将反应加温至室温,并用稀柠檬酸溶液淬灭,用EtOAc萃取;用稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到所需产物(4.52g)。¹H NMR,在CDCl₃, δ以ppm为单位: 7.42 (m, 5H), 4.61 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。

[1573] b) 3-氨基-2-苯基-丙酸叔丁酯

[1574] 在MeOH(100mL)中将氰基-苯基-乙酸叔丁酯(4.52g)与雷尼镍(5mL, 50%水)混合,并在氢气球下于室温下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物,并浓缩,得到粗产物(4.36g)。¹H NMR,在CDCl₃, δ以ppm为单位: 7.4-7.2 (m, 5H), 3.54 (m, 1H), 3.3-2.9 (br, 2H), 1.41 (s, 9H)。

[1575] c) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯

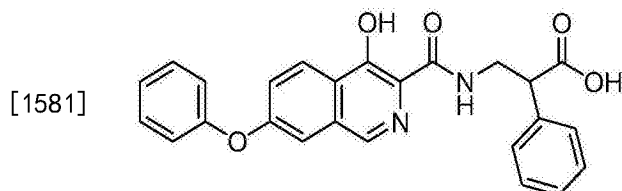
[1576] 将3-氨基-2-苯基-丙酸叔丁酯(108mg)、1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(52mg)和DBU(0.036mL)在DMA(0.5mL)中的混合物在油浴(150℃)中加热1.5h。冷却后,在EtOAc和稀HCl溶液间分离反应混合物;分离EtOAc相,分别用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物(60mg)。LC-MS ESI+: 510 (M+1)⁺。

[1577] d) 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸

[1578] 将3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯(60mg)和TFA(2mL)在DCM(2mL)中的混合物在室温下搅拌3h。浓缩混合物,并用水处理所得残余物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到所需产物(50mg)。LC-MS ESI+: 454 (M+1)⁺。

[1579] 实施例169

[1580] 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸



[1582] a) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯

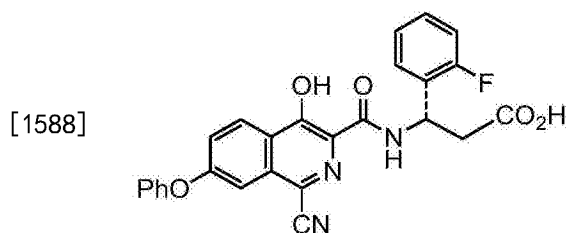
[1583] 将3-氨基-2-苯基-丙酸叔丁酯(90mg)、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(40mg)和DBU(0.030mL)在DMA(1mL)中的混合物在油浴中(150℃)加热1.5h。然后在EtOAc和稀HCl溶液之间分离反应混合物,分离EtOAc相,用水、稀NaCl溶液洗涤,并用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物(50mg)。LC-MS ESI+: 485 (M+1)⁺。

[1584] b) 3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸

[1585] 将3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-苯基-丙酸叔丁酯(50mg)和TFA(2mL)在DCM(2mL)中的混合物在室温下搅拌3h;然后浓缩混合物,并用水处理所得残余物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到呈白色固体的所需产物(35mg)。LC-MS ESI+: 429 (M+1)⁺。

[1586] 实施例170

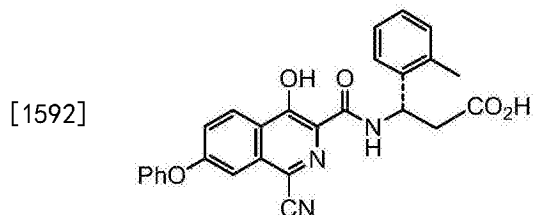
[1587] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(2-氟-苯基)-丙酸



[1589] 在烘干瓶中将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg,0.156mmol)与3-(S)-氨基-3-(2-氟-苯基)-丙酸(86mg,0.468mmol)(商购自Combi-Blocks SS-1800)合并,并在搅拌下加入N,N-二甲基乙酰胺(1.5mL)。加入固体甲醇钠(25mg,0.468mmol),并在油浴中将反应加热至150℃,进行约5小时。使反应冷却,并用5体积水稀释溶液。用1M盐酸将溶液酸化至pH 3,以产生沉淀。过滤固体,随后真空干燥,得到所需产物,产率为91%。LC-MS ESI+: 472 (M+1)⁺;ESI-: 470 (M-1)⁻。

[1590] 实施例171

[1591] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-邻甲苯基-丙酸

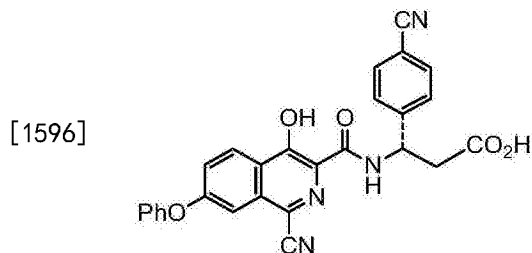


[1593] 在烘干瓶中将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg,0.156mmol)与3-(S)-氨基-3-邻甲苯基-丙酸(84mg,0.468mmol)(商购自Combi-Blocks SS-1801)合并,

并在搅拌下加入N,N-二甲基乙酰胺(1.5mL)。加入固体甲醇钠(25mg,0.468mmol),并在油浴中将反应加热至150℃,进行约5小时。使反应冷却,并用5体积水稀释溶液。用1M盐酸将溶液酸化至pH 3,以产生沉淀。过滤固体,随后真空干燥,得到所需产物,产率为90%。LC-MS ESI⁻:466 (M-1)⁻。

[1594] 实施例172

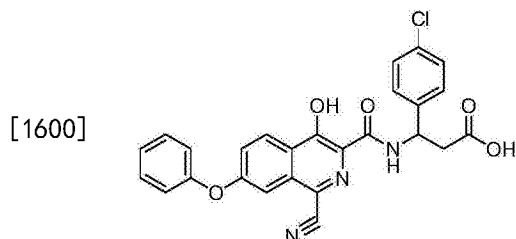
[1595] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸



[1597] 在烘瓶中 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg,0.156mmol)与3-(S)-氨基-3-(4-氰基-苯基)-丙酸(92mg,0.468mmol)(商购自Combi-Blocks SS-1849)合并,并在搅拌下加入N,N-二甲基乙酰胺(1.5mL)。加入固体甲醇钠(25mg,0.468mmol),并在油浴中将反应加热至150℃,进行约5小时。使反应冷却,并用5体积水稀释溶液。用1M盐酸将溶液酸化至pH 3,以产生沉淀。过滤固体,随后真空干燥,得到所需产物,产率为90%。LC-MS ESI⁻:477 (M-1)⁻。

[1598] 实施例173

[1599] 3-(4-氯-苯基)-3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸

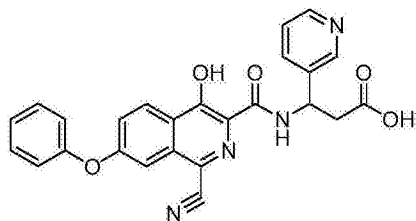


[1601] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg,0.16mmol)和3-氨基-3-(4-氯-苯基)-丙酸(94mg,0.47mmol)(商购自Alfa Aesar L19798)在DMA(2mL)中的混合物中加入甲醇钠(25mg,0.47mmol)。在150℃油浴中加热所得悬浮混合物2h。冷却后,用水(50mL)稀释反应混合物,并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物,用水润洗并在真空中干燥。通过硅胶层析纯化粗产物,用EtOAc/己烷(5%-100%)洗脱。收集含有产物的部分,浓缩,并从热的乙腈(2mL)中重结晶,得到14mg(0.029mmol)标题化合物,产率为18%。LC-MS ESI⁻:486 (M-1)⁻。

[1602] 实施例174

[1603] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1604]

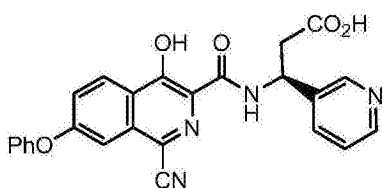


[1605] 向1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.16mmol) 和3-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸 (52mg, 0.31mmol) (商购自Combi-Blocks SS-4195) 在DMA (2mL) 中的混合物中加入甲醇钠 (17mg, 0.31mmol)。在150℃油浴中加热所得悬浮混合物2h。冷却后, 用水 (75mL) 稀释反应混合物, 并通过1N HCl酸化至pH=3-4。收集沉淀物, 用水润洗并在真空中干燥, 得到30mg (0.066mmol) 标题化合物, 产率为42%。LC-MS ESI-: 453 (M-1)⁻。

[1606] 实施例175

[1607] 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1608]



[1609] a) 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯

[1610] 在CEM微波管 (10mL) 中将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg, 0.156mmol) 与 (S)-3-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯二盐酸盐 (134mg, 0.5mmol) (商购自AstaTech 46247) 合并, 并在搅拌下加入甲醇钠在甲醇 (2mL, 0.5M, 1mmol) 中的溶液。在CEM微波仪中将反应加热至140℃, 进行约90分钟。使反应冷却, 在真空下浓缩, 并通过硅土过滤, 得到41mg所得产物, 使用该产物, 而无需额外纯化。

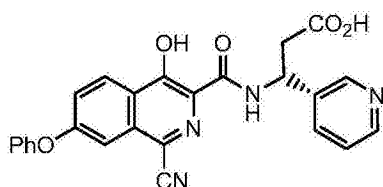
[1611] b) 3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1612] 将3-(S)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯 (25mg, 0.0533mmol) 溶于甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (2mL)。加入氢氧化钠溶液 (2mL, 2M), 使反应在室温下搅拌过夜。18小时后, 将pH调节至4, 并使反应冻干。通过HPLC纯化粗产物, 得到标题化合物, 产率为68%。LC-MS ESI+: 455 (M+1)⁺; ESI-: 453 (M-1)⁻。

[1613] 实施例176

[1614] 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸

[1615]



[1616] a) 3-(R)-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯

[1617] 在CEM微波管 (10mL) 中将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (50mg,

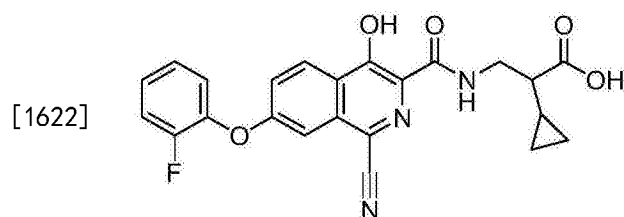
0.156mmol) 与 (R)-3-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸乙酯二盐酸盐 (134mg, 0.5mmol) (商购自 AstaTech 46345) 合并, 并在搅拌下加入甲醇钠在甲醇 (2mL, 0.5M, 1mmol) 中的溶液。在 CEM 微波仪中将反应加热至 140℃, 进行约 90 分钟。使反应冷却, 在真空下浓缩, 并通过硅土过滤, 得到 49mg 所得产物, 使用该产物, 而无需额外纯化。

[1618] b) 3-(R)-[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸

[1619] 将 3-(R)-[1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基]-氨基-3-吡啶-3-基-丙酸甲酯 (25mg, 0.0533mmol) 溶于甲醇 (2mL) 和四氢呋喃 (2mL)。加入氢氧化钠溶液 (2mL, 2M), 使反应在室温下搅拌过夜。18 小时后, 将 pH 调节至 4, 并使反应冻干。通过 HPLC 纯化粗产物, 得到标题化合物, 产率为 80%。LC-MS ESI+: 455 (M+1)⁺; ESI-: 453 (M-1)⁻。

[1620] 实施例 177

[1621] 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸



[1623] a) 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯

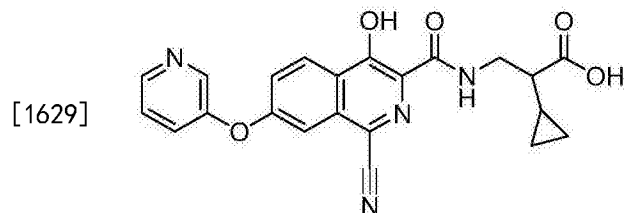
[1624] 将 3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (15mg)、1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯 (11mg) 和 DBU (0.0074mL) 在 DMA (0.5mL) 中的混合物在油浴中 (150℃) 加热 1h。然后在 EtOAc 和稀 HCl 溶液间分离反应混合物, 分离 EtOAc 相, 并用水、稀 NaCl 溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到所需产物 (10mg)。LC-MS ESI+: 492 (M+1)⁺。

[1625] b) 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸

[1626] 将 3-{[1-氰基-7-(2-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯 (10mg) 和 TFA (2mL) 在 DCM (2mL) 中的混合物在室温下搅拌 3h; 然后浓缩混合物, 并用水处理所得残余物; 通过过滤收集固体, 并空气干燥, 得到所需产物 (9mg)。LC-MS ESI+: 436 (M+1)⁺。

[1627] 实施例 178

[1628] 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯, 三氟-乙酸盐



[1630] a) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-

丙酸叔丁酯

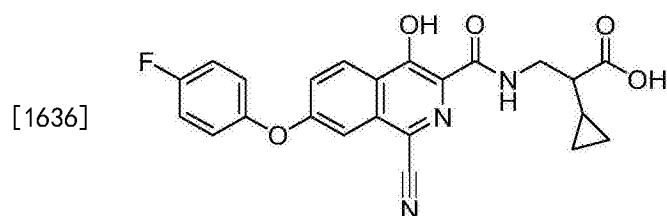
[1631] 将3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯(39mg), 1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧酸乙酯(28mg)和DBU(0.019mL)在DMA(0.5mL)中的混合物在油浴中(150℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液间使反应混合物分离, 分离EtOAc相, 并用水、稀NaCl溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到所需产物(21mg)。LC-MS ESI+: 475 (M+1)⁺。

[1632] b) 3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯, 三氟-乙酸盐

[1633] 将3-{[1-氰基-4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯(21mg)和TFA(2mL)在DCM(2mL)中的混合物在室温下搅拌3h; 然后浓缩混合物; 用水处理所得残余物, 冰冻干燥, 得到所需产物(25mg)。LC-MS ESI+: 419 (M+1)⁺。

[1634] 实施例179

[1635] 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸



[1637] a) 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯

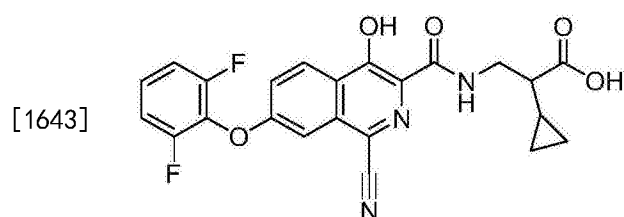
[1638] 将3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯(20mg)、1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸甲酯(15mg)和DBU(10mg)在DMA(0.3mL)的混合物在油浴中(150℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液间使反应混合物分离, 分离EtOAc相, 并用水、稀NaCl溶液洗涤, 用无水硫酸钠溶液干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱纯化, 得到呈棕色固体的所需产物(10mg)。LC-MS ESI+: 492 (M+1)⁺。

[1639] b) 3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸

[1640] 将3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯(10mg)和TFA(1mL)在DCM(1mL)中的混合物在室温下搅拌3h; 然后浓缩混合物; 用水处理所得残余物; 通过过滤收集固体, 空气干燥得到所需产物(11mg)。LC-MS ESI+: 436 (M+1)⁺。

[1641] 实施例180

[1642] 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧基]-氨基}-2-环丙基-丙酸



[1644] a) 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯

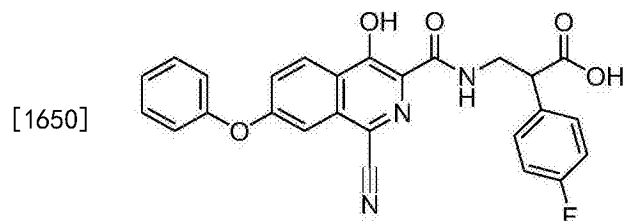
[1645] 将3-氨基-2-环丙基-丙酸叔丁酯(20mg)、1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羧酸乙酯(16mg)和DBU(10mg)在DMA(0.3mL)中的混合物在油浴中(150℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液间分离反应混合物,分离EtOAc相,并用水、稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到呈棕色固体的所需产物(10mg)。LC-MS ESI+:510 (M+1)⁺。

[1646] b) 3-{[1-氰基-7-(2,6-二氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸

[1647] 将3-{[1-氰基-7-(4-氟-苯氧基)-4-羟基-异喹啉-3-羰基]-氨基}-2-环丙基-丙酸叔丁酯(10mg)和TFA(1mL)在DCM(1mL)中的混合物在室温下搅拌3h;然后浓缩混合物;用水处理所得残余物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到所需产物(9mg)。LC-MS ESI+:454 (M+1)⁺。

[1648] 实施例181

[1649] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(4-氟-苯基)-丙酸



[1651] 向干燥的冰/丙酮浴冷却的(4-氟-苯基)-乙腈(3.04g)和Boc酸酐(5.9g)在THF(20mL)中的溶液中缓慢加入LDA(30mL,1.5M溶液)在环己烷中的溶液,并在冷水浴中将该溶液搅拌2h;然后将反应加温至室温,并用稀柠檬酸溶液淬灭,用EtOAc萃取;用稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到氰基-(4-氟-苯基)-乙酸叔丁酯(3.78g)。

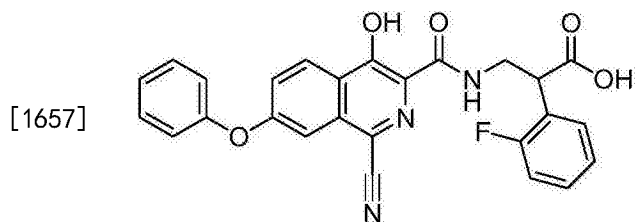
[1652] 在MeOH(100mL)中将氰基-(4-氟-苯基)-乙酸叔丁酯(3.78g)与雷尼镍(5mL,50%水)混合,并于室温在氢气球下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物,并浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱将其纯化,得到3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸叔丁酯(1.3g)。

[1653] 将3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸叔丁酯(1.3g)和TFA(10mL)在DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌1.5h。然后浓缩,加入HCl水溶液(50mL,2M);然后加入乙腈,并浓缩;然后加入醚,通过过滤收集固体,并空气干燥,得到3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸的HCl盐(1.21g)。

[1654] 将3-氨基-2-(4-氟-苯基)-丙酸(82mg)HCl盐、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(40mg)和NaOMe(41mg)在DMA(1mL)中的混合物在油浴中(150℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液间使反应混合物分离,分离EtOAc相,用水、稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱过柱纯化,得到所需产物(19mg)。LC-MS ESI+:472 (M+1)⁺。

[1655] 实施例182

[1656] 3-[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-2-(2-氟-苯基)-丙酸



[1658] 向干燥的冰/丙酮浴冷却的(2-氟-苯基)-乙腈(2.99g)和Boc酸酐(5.55g)在THF(20mL)中的溶液中缓慢加入LDA(25mL, 1.5M溶液)在环己烷中的溶液,并在冷水浴将溶液搅拌2h;然后将反应加温至室温,并用稀柠檬酸溶液淬灭,用EtOAc萃取;用稀NaCl溶液洗涤EtOAc相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到氰基-(2-氟-苯基)-乙酸叔丁酯(4.55g)。

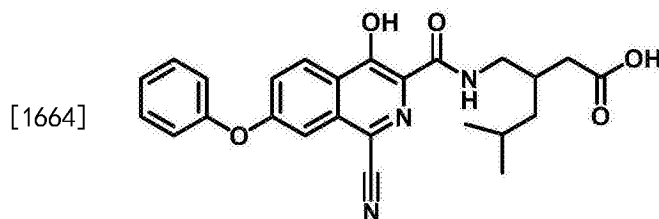
[1659] 在MeOH(100mL)中,将氰基-(2-氟-苯基)-乙酸叔丁酯(4.55g)与雷尼镍(3mL, 50%水)混合,并于室温在氢气球下搅拌过夜。然后通过硅藻土过滤混合物,并浓缩,得到粗产物,通过硅胶柱将其纯化,得到3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸叔丁酯(1.4g)。

[1660] 将3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸叔丁酯(1.4g)和TFA(10mL)在DCM(10mL)中的混合物在室温下搅拌1.5h,然后将其浓缩,分别用HCl水溶液(50mL, 2M)和乙腈共同蒸发。将醚加入反应混合物;通过过滤收集固体,并空气干燥,得到3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸的HCl盐(1.25g)。

[1661] 将3-氨基-2-(2-氟-苯基)-丙酸(82mg)HCl盐、4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(40mg)和DBU(0.112mL)在DMA(1mL)中的混合物在油浴中(150℃)加热1h。然后在EtOAc和稀HCl溶液使反应混合物分离,分离EtOAc相,并用水、稀NaCl溶液洗涤,用无水硫酸钠溶液干燥,过滤,浓缩,并通过硅胶柱纯化,得到所需产物(40mg)。LC-MS ESI+:472 (M+1)⁺。

[1662] 实施例183

[1663] 3-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-甲基]-5-甲基-己酸

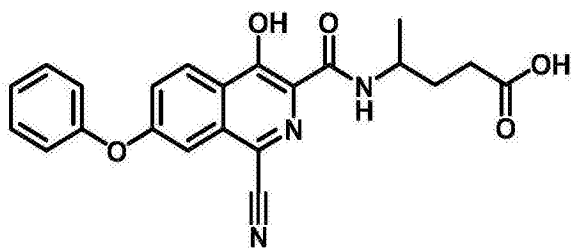


[1665] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.16毫摩尔)和3-(氨基)-5-甲基己酸(249mg, 1.6毫摩尔, AK Scientific)在0.5M甲醇钠的甲醇(2.5ml)中的混合物回流2天,然后将其冷却至室温,浓缩,并溶于水,用二氯甲烷萃取。用1N盐酸酸化剩余水层,用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,浓缩,并在硅胶上用二氯甲烷和乙酸乙酯的梯度通过急骤柱层析纯化,得到呈白色固体的标题化合物(35mg)。LC-MS ESI+:448 (M+1)⁺;ESI-:446 (M-1)⁻。

[1666] 实施例184

[1667] 4-[[(1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧基)-氨基]-戊酸

[1668]



[1669] 将1-氰基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羧酸甲酯(50mg, 0.16毫摩尔)和4-氨基-戊酸(通过在6N HCl中,回流两天,5-甲基-2-吡咯烷酮水解,随后冻干来制备,274mg, 2.4毫摩尔)在0.5M甲醇钠的甲醇(4.6ml)中的混合物回流20小时,然后将其冷却至室温,浓缩,并溶于水,用二氯甲烷萃取。用1N盐酸酸化剩余水层,用二氯甲烷和甲醇的混合物萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,浓缩,并通过在硅胶上用二氯甲烷和甲醇的梯度通过急骤柱层析纯化,得到呈白色固体的标题化合物(43mg)。LC-MS ESI⁻: 404 (M-1)⁻。

[1670] 实施例185:比较数据

[1671] 在HIF-PH试验(上述)中测试了下表2中所示的化合物。将本发明的化合物与一些先前所述的HIF脯氨酰羟化酶抑制剂化合物进行比较。先前的化合物以相似的效力抑制PHD1和PHD2,而本发明的化合物至少以至少且高达大于40的IC₅₀PHD2/IC₅₀PHD1,相对于PHD2选择性地抑制PHD1。

[1672] 表2

[1673]

化合物	名称	PHD2/PHD1
U.S. 专利 7,928,120; 实施例3	2-[(1-氟基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸	0.4
10	3-[(1-氟基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	5
11	3-[(1-氟基-4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丁酸	41
U.S. 专利 7,323,475; 实施例D-7	2-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-乙酸	1.5
1	3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	11
6	3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-3-甲基-丁酸	23
3	2-(S)-羟基-3-[(4-羟基-7-苯氧基-异喹啉-3-羰基)-氨基]-丙酸	14
U.S. 专利 7,323,475; 实施例D-67	2-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-乙酸	3
24	3-{[4-羟基-7-(吡啶-3-基氧基)-异喹啉-3-羰基]-氨基}-丙酸	10