

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200880010474.7

[51] Int. Cl.

C07D 215/50 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 221/12 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

[43] 公开日 2010 年 2 月 10 日

[11] 公开号 CN 101646652A

[22] 申请日 2008.3.28

[21] 申请号 200880010474.7

[30] 优先权

[32] 2007.3.30 [33] US [31] 60/921,203

[86] 国际申请 PCT/US2008/058654 2008.3.28

[87] 国际公布 WO2008/121817 英 2008.10.9

[85] 进入国家阶段日期 2009.9.29

[71] 申请人 惠氏公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 尼鲁·凯拉 克里斯廷·玛丽·詹兹

阿德里安·黄

亚历山德罗·法比奥·莫雷托

帕特里夏·沃德·贝达德

[74] 专利代理机构 北京律盟知识产权代理有限公司

代理人 刘国伟

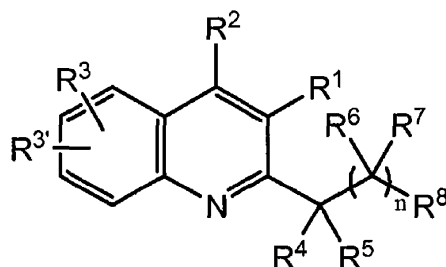
权利要求书 14 页 说明书 105 页

[54] 发明名称

用于选择素抑制的喹啉衍生物和包含喹啉衍生物的医药组合物

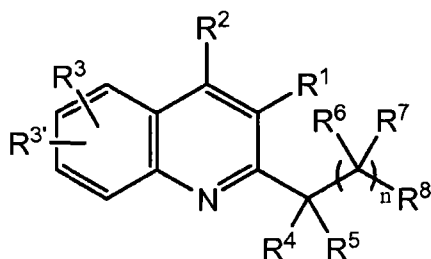
[57] 摘要

本发明涉及新颖的式 I 化合物：其中组成变量如本文所定义。本发明的化合物可充当称为选择素的哺乳动物粘附蛋白的拮抗剂。本发明提供治疗或预防选择素介导的病症的方法，所述方法包括投与治疗有效量的这些化合物。



I

1. 一种式 I 化合物:



I

或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中:

R^1 为 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})R^{10}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$ 或 $-NR^{11}S(O)_mNR^{10}R^{11}$;

R^2 为 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 或羧酸生物电子等排体;

R^3 和 $R^{3'}$ 独立地为 H、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mOR^9$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基, 其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代; 或

R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_{4-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、4-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基, 其中所述 C_{4-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 4-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代;

R^4 和 R^5 独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基, 其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代; 或

R^4 和 R^5 连同其相应的共用碳原子形成 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基, 其中所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代;

R^6 和 R^7 在每次出现时独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷

基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基，其中所述C₁₋₁₀烷基、所述C₂₋₁₀烯基、所述C₂₋₁₀炔基、所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代；或

R⁶和R⁷连同其相应的共用碳原子形成C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基，其中所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代；

条件是R⁴和R⁵与R⁶和R⁷中的至少一者连同其相应的共用碳原子形成C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基，其中所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代；

R⁸为C₆₋₁₄芳基或5-14元杂芳基，其中所述C₆₋₁₄芳基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代；

R⁹在每次出现时独立地为H、-C(O)R¹⁰、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-C(S)R¹⁰、-C(S)NR¹⁰R¹¹、-C(NR¹⁰)R¹⁰、-C(NR¹⁰)NR¹⁰R¹¹、-S(O)_mR¹⁰、i-S(O)_mNR¹⁰R¹¹、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基，其中所述C₁₋₁₀烷基、所述C₂₋₁₀烯基、所述C₂₋₁₀炔基、所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代；

R¹⁰和R¹¹在每次出现时独立地为H、-OH、-SH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-OC₁₋₁₀烷基、-C(O)-C₁₋₁₀烷基、-C(O)-OC₁₋₁₀烷基、-OC₆₋₁₄芳基、-C(O)-C₆₋₁₄芳基、-C(O)-OC₆₋₁₄芳基、-C(S)N(C₁₋₁₀烷基)₂、-C(S)NH-C₁₋₁₀烷基、-C(O)NH-C₁₋₁₀烷基、-C(O)N(C₁₋₁₀烷基)₂、-C(O)NH-C₆₋₁₄芳基、-S(O)_m-C₁₋₁₀烷基、t-S(O)_m-OC₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基，其中所述C₁₋₁₀烷基、所述C₂₋₁₀烯基、所述C₂₋₁₀炔基、所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代；

R¹²在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO₂、氧代、-O-Z-R¹³、-NR¹³-Z-R¹⁴、-N(O)R¹³-Z-R¹⁴、-S(O)_mR¹³、-S(O)_mO-Z-R¹³、-S(O)_mNR¹³-Z-R¹⁴、-C(O)R¹³、-C(O)O-Z-R¹³、-C(O)NR¹³-Z-R¹⁴、n-C(S)NR¹³-Z-R¹⁴、-Si(C₁₋₁₀烷基)₃、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基，其中所述C₁₋₁₀烷基、所述C₂₋₁₀烯基、所述C₂₋₁₀炔基、所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄

芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{15}$ 基团取代；

R^{13} 和 R^{14} 在每次出现时独立地为 H、-OH、-SH、-S(O)₂OH、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-C(S)NH₂、-OC₁₋₁₀ 烷基、-C(O)-C₁₋₁₀ 烷基、-C(O)-OC₁₋₁₀ 烷基、-C(S)N(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-C(S)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-C(O)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-C(O)N(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-S(O)_m-C₁₋₁₀ 烷基、-S(O)_m-OC₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C₁₋₁₀ 烷基、所述 C₂₋₁₀ 烯基、所述 C₂₋₁₀ 炔基、所述 C₃₋₁₄ 环烷基、所述 C₆₋₁₄ 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{15}$ 基团取代；

R^{15} 在每次出现时独立地为卤素、-CN、-NO₂、氧代、-OH、f) -NH₂、-NH(C₁₋₁₀ 烷基)、-N(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-S(O)_mH、-S(O)_m-C₁₋₁₀ 烷基、-S(O)₂OH、-S(O)_m-OC₁₋₁₀ 烷基、-CHO、-C(O)-C₁₋₁₀ 烷基、-C(O)OH、-C(O)-OC₁₋₁₀ 烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-C(O)N(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-C(S)NH₂、-C(S)NH-C₁₋₁₀ 烷基、-C(S)N(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-S(O)_mNH₂、-S(O)_mNH(C₁₋₁₀ 烷基)、-S(O)_mN(C₁₋₁₀ 烷基)₂、-Si(C₁₋₁₀ 烷基)₃、C₁₋₁₀ 烷基、C₂₋₁₀ 烯基、C₂₋₁₀ 炔基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 卤烷基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₆₋₁₄ 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基；

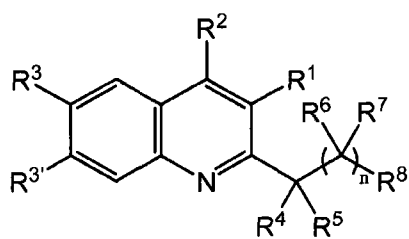
Z 在每次出现时独立地为二价 C₁₋₁₀ 烷基、二价 C₂₋₁₀ 烯基、二价 C₂₋₁₀ 炔基、二价 C₁₋₁₀ 卤烷基或共价键；

m 在每次出现时独立地为 0、1 或 2；且

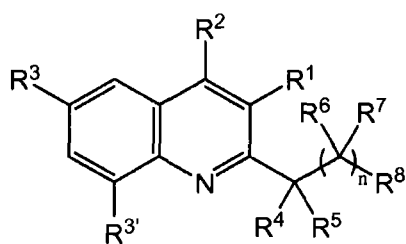
n 为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^1 为 -OR⁹、-OC(O)R¹⁰ 或 -NR¹⁰R¹¹；其中 R⁹、R¹⁰ 和 R¹¹ 如权利要求 1 所定义。
3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^1 为 -OH。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^2 为 -C(O)OH。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中所述化

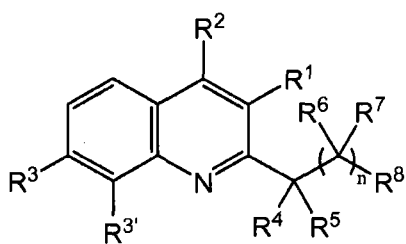
合物具有式 **Ia**、式 **Ib**、式 **Ic**、式 **Id**、式 **Ie** 或式 **If**:



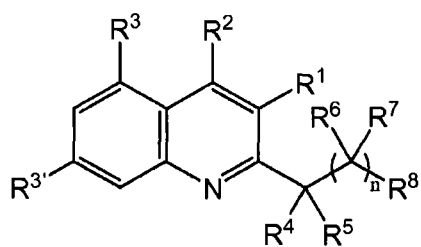
Ia



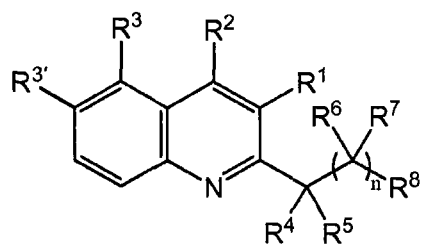
Ib



Ic

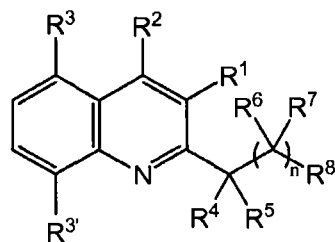


Id



Ie

或

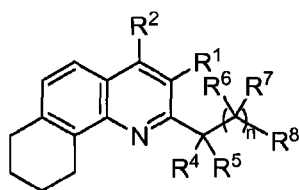


If

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如权利要求 1 所定义。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^3 和 $R^{3'}$ 独立地为 H、卤素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；且 R^9 、 R^{12} 和 Z 如权利要求 1 所定义。
7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^3 和 $R^{3'}$ 独立地为 H、卤素、 $-CF_3$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-14} 环烷基、 $-CO_2H$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OCF_3$ 、 $-C(CF_3)_2OH$ 、苯基或 5-14 元杂芳基。
8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^3 和 $R^{3'}$ 中的一者为 H 且另一者为 $-CF_3$ 。
9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^3 和 $R^{3'}$ 中的一者为 $-C(CF_3)_2OH$ 。
10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_{4-14} 环烷基或 4-14 元环杂烷基，其中所述 C_{4-14} 环烷基和所述 4-14 元环杂烷基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代，且 Z 和 R^{12} 如权利要求 1 所定义。
11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_6 环烷基。

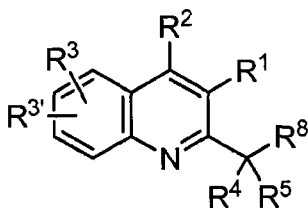
12. 根据权利要求 11 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中所述化合物具有式 **Ig**：



Ig

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如权利要求 1 所定义。

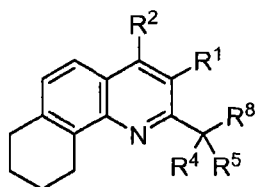
13. 根据权利要求 1 到 12 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^4 和 R^5 与 R^6 和 R^7 中的至少一者连同其相应的共用碳原子形成任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{3-14} 环烷基，且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。
14. 根据权利要求 13 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^4 和 R^5 连同其共用碳原子形成任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{3-14} 环烷基，且 Z 和 R^{12} 如权利要求 1 所定义。
15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 R^4 和 R^5 连同其共用碳原子形成环丙基或环丁基。
16. 根据权利要求 1 到 15 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中 n 为 0。
17. 根据权利要求 1 到 16 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，其中所述化合物具有式 **II**：



II

其中 R^4 和 R^5 连同其共用碳原子形成任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{3-14} 环烷基, 且 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^8 、 R^{12} 和 Z 如权利要求 1 所定义。

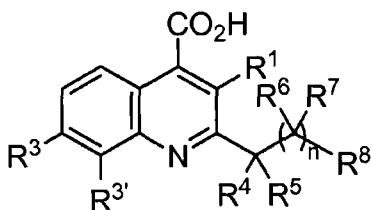
18. 根据权利要求 17 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中所述化合物具有式 **IIg**:



IIg

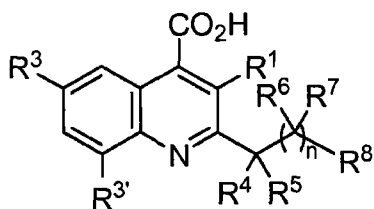
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^8 如权利要求 1 所定义。

19. 根据权利要求 1 到 15 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中 n 为 1。
20. 根据权利要求 1 到 18 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中所述化合物具有式 **IVa** 或式 **IVb**:



IVa

或



IVb

其中 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如权利要求 1 所定义。

21. 根据权利要求 1 到 20 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水

- 合物或酯, 其中 n 为 1 且 R^6 和 R^7 独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代且 Z 和 R^{12} 如权利要求 1 所定义。
22. 根据权利要求 1 到 20 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中 n 为 1 且 R^6 和 R^7 连同其相应的共用碳原子形成任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{3-14} 环烷基, 且 Z 和 R^{12} 如权利要求 1 所定义。
23. 根据权利要求 22 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中 R^6 和 R^7 连同其相应的共用碳原子形成环丙基或环丁基。
24. 根据权利要求 22 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中 R^4 和 R^5 独立地为 H 或任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{1-6} 烷基, 且 Z 和 R^{12} 如权利要求 1 所定义。
25. 根据权利要求 1 到 24 中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中 R^8 为经卤素、 $-O-Z-R^{13}$ 、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 卤烷基取代的 C_{6-14} 芳基, 其中 Z 和 R^{13} 如权利要求 1 所定义。
26. 根据权利要求 25 所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯, 其中 R^8 为经卤素、 $-O-Z-R^{13}$ 、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 卤烷基取代的苯基, 其中 Z 和 R^{13} 如权利要求 1 所定义。
27. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述化合物是选自 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸; 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-乙基-3-羟基喹啉-4-甲酸; 8-仲丁基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸; 8-叔丁基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸; 8-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸; 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基喹啉-4-甲酸; 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-氟-3-羟基喹啉-4-甲酸; 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸; 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸; 8-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸; 和 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸, 或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。

28. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-7-乙基-3-羟基喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7-甲基喹啉-4-甲酸;8-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;8-仲丁基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;7-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-氟-3-羟基喹啉-4-甲酸;6-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲基喹啉-4-甲酸;和2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸,或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
29. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸;6-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3,6-二羟基喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-异丙基喹啉-4-甲酸;7-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;6-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3,6-二羟基喹啉-4-甲酸;和6-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸,或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
30. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自3-羟基-8-甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-6-甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸;和2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸,或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
31. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸;3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-8-苯基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸;8-氯-3-

- 羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸；6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸；8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸；和3-羟基-2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸，或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
32. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是选自3-羟基-2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-溴苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氯苯基)环丁基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-(噻吩-3-基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；和3-羟基-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸，或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
33. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是选自2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-6,8-二甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸；8-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；7-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；6-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；7-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸；和6-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸，或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
34. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是选自2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸；6-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；8-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；7-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；8-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基喹啉-4-甲酸；2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸；和2-(1-(4-氟苯基)

- 环丙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸,或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
35. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸;8-乙基-2-(1-甲基环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸;8-甲基-2-(1-对甲苯基环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸;3-羟基-6,8-二甲基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-8-异丙基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸;8-乙基-3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-8-异丙基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸;7-乙基-3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸;和3-羟基-6-(三氟甲氧基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸,或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
36. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自3-羟基-8-(噻吩-3-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-8-苯基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;6-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-苯基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-乙基-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-乙基-3-羟基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;和2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸,或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。
37. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是选自3-羟基-6-甲基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-6-苯基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;6-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;6-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;3-羟基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6,8-双(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-双-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;6-溴-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸;2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4,8-二甲酸;2-(1-(4-氯-苯基)-环丙基)-8-环丙

基-3-羟基-喹啉-4-甲酸；8-环丙基-3-羟基-2-(1-苯基-环丙基)-喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-苯基-环丙基甲基)-8-三氟甲基-喹啉-4-甲酸；2-(1-苯甲基-环丙基)-3-羟基-8-三氟甲基-喹啉-4-甲酸；和3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-对甲苯基-环丙基)-喹啉-4-甲酸，或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。

38. 一种化合物，其是选自3-羟基-2-(2-苯基丙-2-基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸；3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-异丙基-2-(2-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(2-苯基丙-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸；2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸；2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸；2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-苯基乙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；2-[1-(4-氯苯基)乙基]-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-苯基乙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-异丙基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(1-苯基丙-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-2-(2-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-8-异丙基-2-(2-苯基丙基)喹啉-4-甲酸；3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-苯基丙基)喹啉-4-甲酸；和2-(4-氯苯基)-3-[(吗啉-4-基羰基)氧基]-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸，或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。

39. 一种医药组合物，其包含治疗有效量的根据权利要求1到38中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯，和医药学上可接受的载剂或赋形剂。

40. 一种抑制哺乳动物体内选择素介导的细胞内粘附的方法，其包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的根据权利要求1到38中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。

41. 一种治疗或预防哺乳动物的血栓形成的方法，其包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的根据权利要求1到38中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯形式。
42. 一种治疗或预防哺乳动物的疾病或病症的方法，所述方法包含向所述哺乳动物投与治疗有效量的根据权利要求1到38中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯形式，其中所述疾病或病症是选自动脉粥样硬化、动脉粥样硬化血栓形成、再狭窄、心肌梗塞、缺血再灌注、雷诺氏综合征（Reynauld's syndrome）、发炎性肠病、骨关节炎、急性呼吸窘迫综合症、哮喘、慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）、肺气肿、肺炎、迟发型过敏反应、特发性肺纤维化、囊肿性纤维化、热损伤、中风、实验性变应性脑脊髓炎（experimental allergic encephalomyelitis）、创伤继发性多器官损伤综合症、嗜中性皮肤病（斯威特氏病（Sweet's disease））、肾小球肾炎、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病（Crohn's disease）、坏死性小肠结肠炎、细胞因子诱导的毒性、牙龈炎、牙周炎、溶血性尿毒综合症、牛皮癣、全身性红斑狼疮、自体免疫甲状腺炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、巩膜炎、格雷夫氏病（Grave's disease）、与血液透析或白细胞除去法相关的治疗的免疫介导的副作用、粒细胞输注相关综合症、深静脉血栓形成、血栓形成后综合症、不稳定心绞痛、短暂性缺血性发作、周边血管疾病、与癌症相关的转移、镰状细胞贫血、器官移植排斥反应和充血性心力衰竭。
43. 一种根据权利要求1到38中任一权利要求所述的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯形式的用途，其用于制备供治疗或预防哺乳动物的疾病或病症的药剂，其中所述疾病或病症是选自动脉粥样硬化、动脉粥样硬化血栓形成、再狭窄、心肌梗塞、缺血再灌注、雷诺氏综合征、发炎性肠病、骨关节炎、急性呼吸窘迫综合症、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿、肺炎、迟发型过敏反应、特发性肺纤维化、囊肿性纤维化、热损伤、中风、实验性变应性脑脊髓炎、创伤继发性多器官损伤综合症、嗜中性皮肤病（斯威特氏病）、肾小球肾炎、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、坏死性小肠结肠炎、细胞因子诱导的毒性、牙龈炎、牙周炎、溶血性尿毒综合症、牛皮癣、全身性红斑狼疮、自体免疫甲状腺炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、巩膜炎、格雷夫氏病、与血液透析或白细胞除去法相关的治疗的免疫介导的副作用、粒细胞输注相关综合症、深静脉血栓形成、血栓形成后综合症、不稳定心绞

痛、短暂性缺血性发作、周边血管疾病、与癌症相关的转移、镰状细胞贫血、器官移植排斥反应和充血性心力衰竭。

用于选择素抑制的喹啉衍生物和包含喹啉衍生物的医药组合物

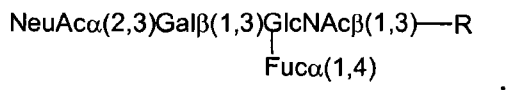
技术领域

本发明涉及充当称为选择素的哺乳动物粘附蛋白的拮抗剂的新颖化合物。

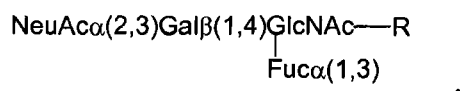
背景技术

在血管发炎的初始阶段期间，流动血液中的白细胞和血小板因粘附于血管内皮并展现滚动行为而降低速度。这种分子拴系事件（molecular tethering event）是由称为选择素的钙依赖性“C型”凝集素家族与白细胞表面上的配体的特异性结合来介导。也存在数种可引起选择素介导的细胞粘附的有害触发的疾病病况，例如自身免疫病症、血栓性病况、寄生虫疾病和肿瘤细胞的转移性扩散。

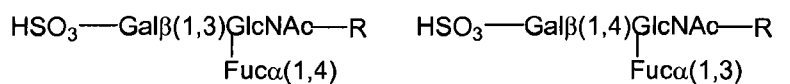
选择素蛋白的细胞外域的特征为N末端凝集素样域、表皮生长因子样域和不同数目的短同源重复序列。已鉴别出三种人类选择素蛋白，包括P-选择素（以前称为PADGEM或GMP-140）、E-选择素（以前称为ELAM-1）和L-选择素（以前称为LAM-1）。E-选择素是由促炎性细胞因子经其转录活化诱导在内皮细胞上表达。L-选择素在白细胞上组成性表达且似乎在淋巴细胞归巢（lymphocyte homing）中起重要作用。P-选择素贮存于血小板的 α 颗粒和内皮细胞的Weibel-Palade小体中且因此可响应促炎刺激在这些细胞类型的表面上快速表达。选择素通过与白细胞表面上的配体分子特异性相互作用而介导粘附。选择素的配体一般至少部分地包含碳水化合物部分。举例来说，E-选择素与具有以下末端结构的碳水化合物结合：



而且也与具有以下末端结构的碳水化合物结合：



其中 R 为碳水化合物链的其余部分。这些碳水化合物是已知的血型抗原，并且通常分别称为唾液酸化路易斯 x (Sialyl Lewis x) 和唾液酸化路易斯 a (Sialyl Lewis a)。唾液酸化路易斯 x 抗原仅存在于内皮细胞表面上可能足以促进与 E-选择素表达细胞结合。E-选择素也与具有以下末端结构的碳水化合物结合：



如同 E-选择素，各选择素似乎可与多种亲和力不同的碳水化合物结合。选择素介导的粘附事件（结合亲和力）的强度也可视细胞表面上选择素的密度和情形而定。

结构不同的糖蛋白配体（包括 GlyCAM-1、CD34、ESL-1 和 PSGL-1）可与具有明显高亲和力的选择素结合。PSGL-1 是一种由几乎所有白细胞亚群表达的粘蛋白样同源二聚糖蛋白，并且由三种选择素中的每一种识别。然而，PSGL-1 看来似乎是独特的，因为它是白细胞上主要的高亲和力 P-选择素配体。高亲和力 P-选择素与 PSGL-1 的结合需要含有 sLex 的 O-聚糖和一个或一个以上硫酸化酪氨酸残基位于 PSGL-1 多肽的阴离子 N 末端中（参见 W.S. 苏默斯 (Somers, W.S.) 等人，细胞 (Cell)，2000, 103: 467-479；D. 三科 (Sako, D.) 等人，细胞 (Cell)，1995, 82(2): 323-331；N. 泊亚尼 (Pouyani, N.) 等人，细胞 (Cell)，1995, 82(2): 333-343；和 P.P. 威尔金斯 (Wilkins, P.P.) 等人，生物化学杂志 (J. Biol. Chem.)，1995, 270(39): 22677-22680)。L-选择素也识别 PSGL-1 的 N 末端区域且具有类似于 P-选择素的硫酸化依赖性结合要求。E-选择素的配体要求看来似乎严格性较小，因为其可与 PSGL-1 的含有 sLex 的聚糖和其它糖蛋白结合。尽管 P-选择素基因剔除小鼠和 P/E 选择素双重基因剔除小鼠显示血液中的嗜中性白细胞含量升高，但是这些小鼠仍显示 DTH 反应异常和巯基乙酸盐诱导的腹膜炎 (TIP) 反应延迟（参见 P.S. 弗雷内 (Frenette, P.S.) 等人，血栓与止血学 (Thromb Haemost)，1997, 78(1): 60-64)。PSGL-1 的可溶性形式（例如 rPSGL-Ig）已在许多动物模型中显示功效（参见 A. 库马尔 (Kumar, A.) 等人，循环 (Circulation)，1999, 99(10): 1363-1369；M. 高田 (Takada, M.) 等人，临床研究杂志 (J. Clin. Invest.)，1997, 99(11): 2682-2690；和 R. 斯卡利亚 (Scalia, R.) 等人，循环研究 (Circ Res.)，1999, 84(1): 93-102)。

另外，已鉴别出 P-选择素配体蛋白质和编码所述蛋白质的基因。参见美国专利第 5,840,679 号。如由 P-选择素/LDLR 缺失小鼠所证实，对 P-选择素的抑制表示适用于治

疗动脉粥样硬化的目标（参见 R.C.约翰逊（Johnson, R.C.）等人，临床研究杂志（*J. Clin. Invest.*），1997, 99: 1037-1043）。已报道在动脉粥样硬化病变部位处 P-选择素的表达增加，且 P-选择素表达的量值看来似乎与病变尺寸有关。由 P-选择素介导的单核细胞粘附很有可能促进动脉粥样硬化斑块的进展（参见 T.J.M.莫林纳（Molenaar, T.J.M.）等人，生化药理学（*Biochem. Pharmacol.*），2003, (66): 859-866）。

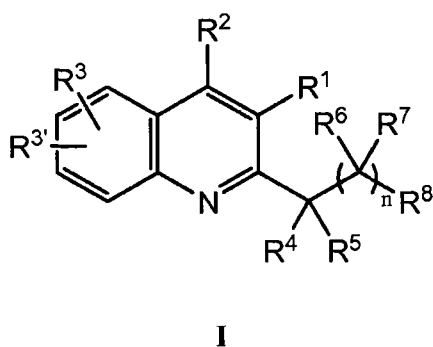
对 P-选择素的抑制也可能表示适用于其它疾病或病状的目标，所述疾病或病状包括例如血栓形成（韦克菲尔德（Wakefield）等人，动脉硬化血栓血管生物学杂志（*Arterioscler Thromb Vasc Biol*） **28**（2008）387-391；迈尔斯（Myers）等人，血栓与止血学（*Thromb Haemost*） **97**（2007）400-407）、动脉粥样硬化血栓形成（富斯特（Fuster）等人，美国心脏学院杂志（*Journal of the American College of Cardiology*） **46**（2005）1209-1218）、再狭窄（比恩维努（Bienvenu）等人，循环（*Circulation*） **103**（2001）1128-1134）、心肌梗塞（弗曼（Furman）等人，美国心脏学院杂志（*Journal of the American College of Cardiology*） **38**（2001）1002-1006）、缺血再灌注、雷诺氏综合征（Reynauld's syndrome）、发炎性肠病、骨关节炎、急性呼吸窘迫综合症、哮喘（罗马诺（Romano），治疗呼吸系统医学（*Treat Respir Med*） **4**（2005）85-94）、慢性阻塞性肺病（罗马诺（Romano），治疗呼吸系统医学（*Treat Respir Med*） **4**（2005）85-94）、肺气肿、肺炎、迟发型过敏反应（斯代特（Staite）等人，血液（*Blood*） **88**（1996）2973-2979）、特发性肺纤维化、囊肿性纤维化、热损伤、中风、实验性变应性脑脊髓炎（experimental allergic encephalomyelitis）、创伤继发性多器官损伤综合症、嗜中性皮肤病（斯威特氏病（Sweet's disease））、肾小球肾炎（吴田富（Tianfu Wu），关节炎与风湿病（*Arthritis & Rheumatism*） **56**（2007）949-959）、溃疡性结肠炎（欧文（Irving）等人，欧洲胃肠病学与肝脏病学杂志（*European Journal of Gastroenterology & Hepatology*） **20**（2008）283-289）、克罗恩氏病（Crohn's disease）、坏死性小肠结肠炎、细胞因子诱导的毒性、牙龈炎（库格鲁格（Krugluger）等人，牙周病研究杂志（*J Periodontal Res*） **28**: 145-151）、牙周炎（库格鲁格（Krugluger）等人，牙周病研究杂志（*J Periodontal Res*） **28**: 145-151）、溶血性尿毒综合症、牛皮癣（弗里德里希（Friedrich）等人，皮肤病学研究文献（*Archives of Dermatological Research*） **297**（2006）345-351）、全身性红斑狼疮、自体免疫甲状腺炎、多发性硬化、类风湿性关节炎（格罗伯（Grober）等人，临床研究杂志（*J. Clin. Invest.*） **91**（1993）2609-2619）、格雷夫氏病（Grave's disease）（哈拉（Hara）等人，内分泌学杂志（*Endocr J.*） **43**（1996）709-713）、与血液透析或白细胞除去法相关的治疗的免疫介导的副作用、粒细胞输注相关综合症、深静脉血栓形成（迈尔斯（Myers）等人，血栓与

止血学 (*Thromb Haemost*) **97** (2007) 400-407)、血栓形成后综合症、不稳定心绞痛、短暂性缺血性发作、周边血管疾病 (例如周边动脉疾病) (范德齐 (van der Zee) 等人, 临床化学 (*Clin Chem*) **52** (2006) 657-664)、与癌症相关的转移 (麦凯维尔 (McEver), 糖结合物杂志 (*Glycoconjugate Journal*) **14** (1997) 585-591)、镰状细胞综合症 (包括 (但不限于) 镰状细胞贫血) (布兰 (Blann) 等人, 血栓形成与血栓溶解杂志 (*Journal of Thrombosis and Thrombolysis*), 10.1007/s11239-007-0177-7 (2007 年 12 月 14 日))、器官排斥反应 (移植物抗宿主) 或充血性心力衰竭。

已知选择素在许多重要的生物过程 (包括发炎和粘附过程) 中起作用, 可见不断需要新的选择素抑制剂。

发明内容

本发明提供式 **I** 化合物:



和其医药学上可接受的盐、水合物和酯, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如本文所定义。

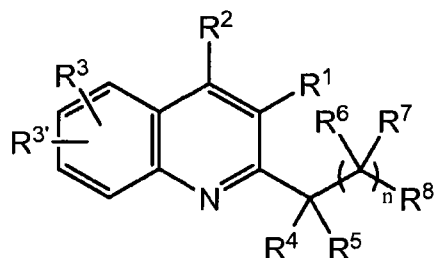
本发明还涉及医药组合物, 其包括医药有效量的一种或一种以上式 **I** 化合物 (或其医药学上可接受的盐、水合物或酯) 和医药学上可接受的载剂或赋形剂。本发明还提供制备和使用式 **I** 化合物和其医药学上可接受的盐、水合物和酯的方法。在一些实施例中, 本发明提供治疗患有特征为选择素介导的细胞间粘附过程的病状的哺乳动物的方法, 例如通过向所述哺乳动物投与有效量的一种或一种以上式 **I** 化合物 (或其医药学上可接受的盐、水合物和酯) 来至少部分地调节哺乳动物体内选择素介导的细胞内粘附。

附图说明

无

具体实施方式

本发明提供式 I 化合物：



I

和其医药学上可接受的盐、水合物和酯，其中：

R^1 为 $-OR^9$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})R^{10}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(O)R^{10}$ 、 $-NR^{11}C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{11}S(O)_mR^{10}$ 或 $-NR^{11}S(O)_mNR^{10}R^{11}$ ；

R^2 为 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 或羧酸生物电子等排体；

R^3 和 $R^{3'}$ 独立地为 H、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、卤素、 $-OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mOR^9$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)OR^9$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；或

或者， R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子可形成 C_{4-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、4-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{4-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 4-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

R^4 和 R^5 独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；或

或者， R^4 和 R^5 连同其相应的共用碳原子形成 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和

所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

R^6 和 R^7 在每次出现时独立地为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；或

或者， R^6 和 R^7 连同其相应的共用碳原子可形成 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

条件是 R^4 和 R^5 与 R^6 和 R^7 中的至少一者连同其相应的共用碳原子形成 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

R^8 为 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{6-14} 芳基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

R^9 在每次出现时独立地为 H、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(NR^{10})R^{10}$ 、 $-C(NR^{10})NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时独立地为 H、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)-OC_{1-10}$ 烷基、 $-OC_{6-14}$ 芳基、 $-C(O)-C_{6-14}$ 芳基、 $-C(O)-OC_{6-14}$ 芳基、 $-C(S)N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(S)NH-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)NH-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(O)NH-C_{6-14}$ 芳基、 $-S(O)_m-C_{1-10}$ 烷基、 $-S(O)_m-OC_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代；

R^{12} 在每次出现时独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、氧代、 $-O-Z-R^{13}$ 、 $-NR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-N(O)R^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-S(O)_mR^{13}$ 、 $-S(O)_mO-Z-R^{13}$ 、 $-S(O)_mNR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)O-Z-R^{13}$ 、 $-C(O)NR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-C(S)NR^{13}-Z-R^{14}$ 、 $-Si(C_{1-10} \text{ 烷基})_3$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所

述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{15}$ 基团取代；

R^{13} 和 R^{14} 在每次出现时独立地为 H、-OH、-SH、 $-S(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)-OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(S)N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(S)NH-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)NH-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_m-C_{1-10}$ 烷基、 $-S(O)_m-OC_{1-10}$ 烷基、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{15}$ 基团取代；

R^{15} 在每次出现时独立地为卤素、-CN、 $-NO_2$ 、氧代、-OH、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $-N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_mH$ 、 $-S(O)_m-C_{1-10}$ 烷基、 $-S(O)_2OH$ 、 $1) -S(O)_m-OC_{1-10}$ 烷基、-CHO、 $-C(O)-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)-OC_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(O)N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-C(S)NH_2$ 、 $-C(S)NH-C_{1-10}$ 烷基、 $-C(S)N(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-S(O)_mNH_2$ 、 $-S(O)_mNH(C_{1-10} \text{ 烷基})$ 、 $-S(O)_mN(C_{1-10} \text{ 烷基})_2$ 、 $-Si(C_{1-10} \text{ 烷基})_3$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{1-10} 卤烷基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基；

Z 在每次出现时独立地为二价 C_{1-10} 烷基、二价 C_{2-10} 烯基、二价 C_{2-10} 炔基、二价 C_{1-10} 卤烷基或共价键；

m 在每次出现时独立地为 0、1 或 2；且

n 为 0、1 或 2。

在一些实施例中， R^1 可为 $-OR^9$ 或 $-NR^{10}R^{11}$ ，其中 R^9 可为 H、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(S)R^{10}$ 、 $-C(S)NR^{10}R^{11}$ 、 $-S(O)_mR^{10}$ 、 $-S(O)_mNR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代，且 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、Z 和 m 如本文所定义。举例来说， R^1 可为 -OH、 $-OC(O)R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-OS(O)_mR^{10}$ 、 $-OS(O)_mNR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^{10}R^{11}$ 。在某些实施例中， R^1 可为 -OH、 $-OC(O)R^{10}$ 或 $-NR^{10}R^{11}$ 。在特定实施例中， R^1 可为 -OH。

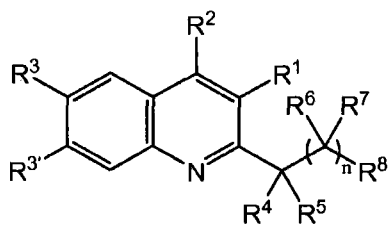
在一些实施例中， R^2 可为 $-C(O)OR^9$ ，其中 R^9 如本文所定义。在某些实施例中， R^9 可为 H、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{2-10} 烯基、所述 C_{2-10} 炔基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各独立地且任选地经 1-4

个-Z-R¹²基团取代, 且Z和R¹²如本文所定义。举例来说, R²可为-C(O)OH。

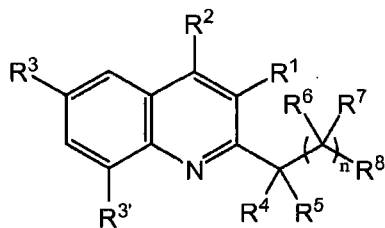
在其它实施例中, R²可为-C(O)NR¹⁰R¹¹, 其中R¹⁰和R¹¹如本文所定义。举例来说, R¹⁰和R¹¹可独立地为H、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基, 其中所述C₁₋₁₀烷基、所述C₂₋₁₀烯基、所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代。在特定实施例中, R²可为-C(O)NH₂或-C(O)NHR¹⁰, 其中R¹⁰可为C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₄环烷基、C₆₋₁₄芳基、3-14元环杂烷基或5-14元杂芳基, 其中所述C₁₋₁₀烷基、所述C₂₋₁₀烯基、所述C₃₋₁₄环烷基、所述C₆₋₁₄芳基、所述3-14元环杂烷基和所述5-14元杂芳基各任选地经1-4个-Z-R¹²基团取代。

在其它实施例中, R²可为羧酸生物电子等排体, 例如(但不限于)酰胺、磺酰胺、磺酸、3-羟基-4H-吡喃-4-酮、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、三唑、噁二唑、噻二唑或四唑, 各可任选地经取代(例如经C₁₋₁₀烷基、OH等取代)。

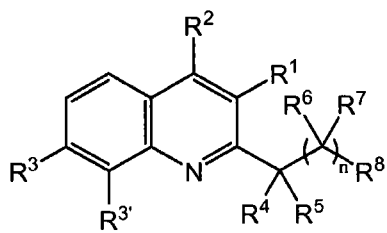
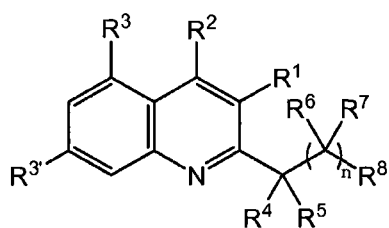
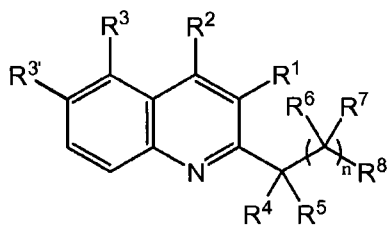
在一些实施例中, 本发明的化合物可由式Ia、式Ib、式Ic、式Id、式Ie或式If表示:



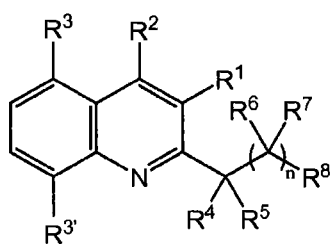
Ia



Ib

**Ic****Id****Ie**

或

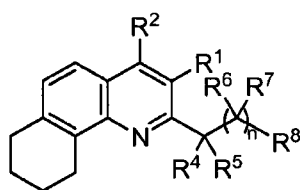
**If**

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如本文所定义。

在由式 **I**、式 **Ia**、式 **Ib**、式 **Ic**、式 **Id**、式 **Ie** 或式 **If** 表示的化合物的一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 可独立地为 H、卤素、 $-OR^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基或 5-14 元杂芳基，其中所述 C_{1-10} 烷基、所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基和所述 5-14 元

杂芳基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在某些实施例中, R^3 和 $R^{3'}$ 可独立地为 H、F、Cl、Br、-OH、-O(C_{1-6} 烷基)、-COOH、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、苯基或 5-10 元杂芳基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、所述 C_{3-10} 环烷基、所述苯基和所述 5-10 元杂芳基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。举例来说, R^3 和 $R^{3'}$ 可独立地为 -O(C_{1-6} 烷基), 其中所述 C_{1-6} 烷基可任选地经取代 (例如, -OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂、-OCH₂CH₂CH₃、-OC(CH₃)₃ 和 -OCF₃), 可为任选地经取代的直链或支链 C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、-CF₃、-C(CH₃)₂OH、-C(CF₃)(CH₃)OH 和 -C(CF₃)₂OH) 或任选地经取代的 C_{3-14} 环烷基 (例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基)。在一些实施例中, R^3 和 $R^{3'}$ 可独立地为 H、-C(CH₃)₂OH、-C(CF₃)(CH₃)OH 或 -C(CF₃)₂OH。在一些实施例中, R^3 可为 H 且 $R^{3'}$ 可为 -C(CF₃)₂OH。在其它实施例中, R^3 可为 -C(CF₃)₂OH 且 $R^{3'}$ 可为 H。在其它实施例中, R^3 和 $R^{3'}$ 可同时为 H。在某些实施例中, R^3 或 $R^{3'}$ 可为苯基或噻吩基, 各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。

在其它实施例中, R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子可形成 C_{4-14} 环烷基或 4-14 元环杂烷基, 其中所述 C_{4-14} 环烷基和所述 4-14 元环杂烷基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。环烷基和环杂烷基的实例包括 (但不限于) 环己基和哌啶基, 各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。举例来说, R^3 和 $R^{3'}$ 连同其所连接的碳原子可形成环己基。在一些实施例中, 本发明的化合物具有式 Ig:



Ig

其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如本文所定义。

在一些实施例中, R^4 和 R^5 可独立地为 H 或任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在其它实施例中, R^4 和 R^5 连同其共用碳原子可形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元环杂烷基, 其中所述 C_{3-14} 环烷基和所述 3-14 元环杂烷基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在某些实施例中, R^4 和 R^5 连

同其共用碳原子可形成任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{3-14} 烷基, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。 C_{3-14} 环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基, 各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在特定实施例中, R^4 和 R^5 连同其共用碳原子可形成环丙基或环丁基。

在一些实施例中, R^6 和 R^7 在每次出现时可独立地为 H 或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在其它实施例中, R^6 和 R^7 连同其共用碳原子可形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元环杂烷基, 所述环烷基或所述环杂烷基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。举例来说, C_{3-14} 环烷基可为环丙基。

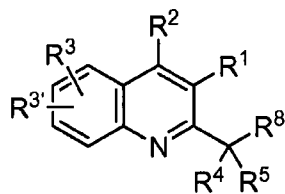
在一些实施例中, R^4 和 R^5 与 R^6 和 R^7 中的至少一者连同其相应的共用碳原子可形成 C_{3-14} 环烷基、 C_{6-14} 芳基、3-14 元环杂烷基或 5-14 元杂芳基, 其中所述 C_{3-14} 环烷基、所述 C_{6-14} 芳基、所述 3-14 元环杂烷基和所述 5-14 元杂芳基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在某些实施例中, 当 R^4 和 R^5 形成 C_{3-14} 环烷基且 n 为 1 时, R^6 和 R^7 可独立地为 H 或任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在其它实施例中, 当 R^4 和 R^5 可独立地为 H 或任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{1-6} 烷基且 n 为 1 时, R^6 和 R^7 可形成 C_{3-14} 环烷基, 其中 Z 和 R^{12} 如本文所定义。

在一些实施例中, R^8 可为任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{6-14} 芳基, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在某些实施例中, R^8 可为任选地经卤素、 $-O-Z-R^{13}$ 、 C_{1-10} 烷基或 C_{1-10} 卤烷基取代的 C_{6-14} 芳基, 其中 Z 和 R^{13} 如本文所定义。举例来说, R^8 可为任选地经 F 、 Cl 、 Br 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 和 $-OCF_3$ 取代的苯基。

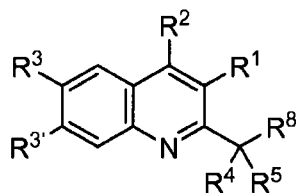
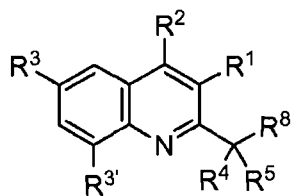
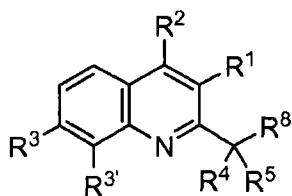
在一些实施例中, R^8 可为任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 5-14 元杂芳基, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在某些实施例中, R^8 可为任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的噻吩基, 且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在特定实施例中, R^8 可为未经取代的噻吩基。

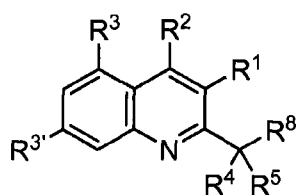
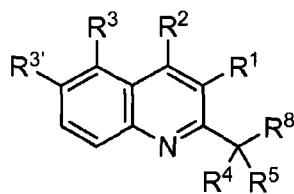
在本发明的化合物的一些实施例中, n 可为 0。在其它实施例中, n 可为 1。

对于 n 为 0 的实施例来说, 本发明的化合物可由式 II 表示:

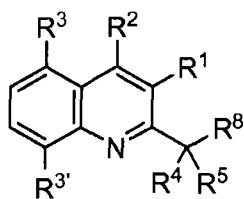
**II**

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 和 R^8 如本文所定义。这些实施例的某些化合物可进一步由式 **IIa**、式 **IIb**、式 **IIc**、式 **IId**、式 **Ile** 或式 **IIf** 表示：

**IIa****IIb****IIc**

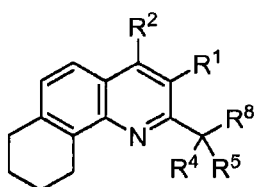
**IIId****IIe**

或

**IIIf**

其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 和 R^8 如本文所定义。

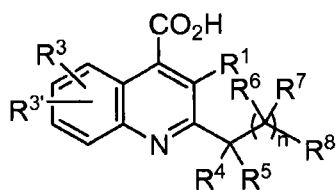
在由式 **II**、式 **IIa**、式 **IIb**、式 **IIc**、式 **IIId**、式 **IIe** 或式 **IIf** 表示的化合物的一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_{4-14} 环烷基或 4-14 元环杂烷基，其中所述 C_{4-14} 环烷基和所述 4-14 元环杂烷基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代，且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_6 环烷基。举例来说，本发明的化合物可具有式 **IIg** 的结构：

**IIg**

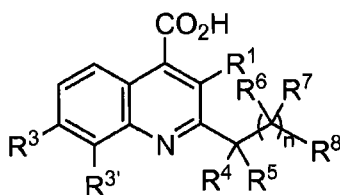
其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 和 R^8 如本文所定义。

在由式 II、式 IIa、式 IIb、式 IIc、式 IId、式 IIe、式 IIIf 或式 IIg 表示的化合物的一些实施例中， R^4 和 R^5 连同其共用碳原子可形成 C_{3-14} 环烷基或 3-14 元环杂烷基，其中所述 C_{3-14} 环烷基和所述 3-14 元环杂烷基各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代，且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在某些实施例中， R^4 和 R^5 连同其共用碳原子可形成任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代的 C_{3-14} 烷基，且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。 C_{3-14} 环烷基的实例包括（但不限于）环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基，各可任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代，且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在特定实施例中， R^4 和 R^5 连同其共用碳原子可形成环丙基或环丁基。

在本发明的化合物的一些实施例中， R^2 可为 $C(O)OH$ 且这些实施例的化合物可由式 III、式 IIIa 或式 IIIb 表示：

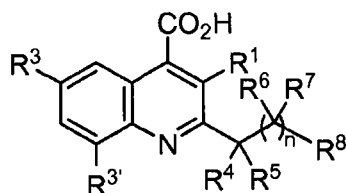


III



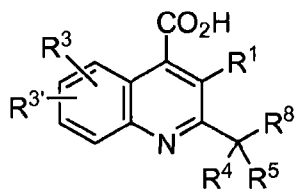
IIIa

或

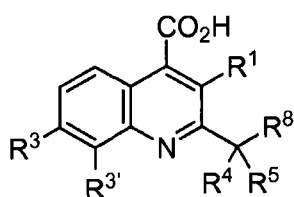


IIIb

其中 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如本文所定义。在某些实施例中， n 可为 0，且这些实施例的化合物可进一步由式 IV、式 IVa 或式 IVb 表示：

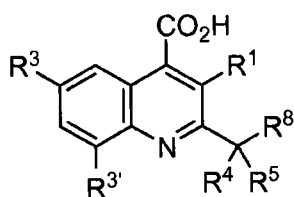


IV



IVa

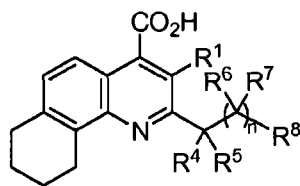
或



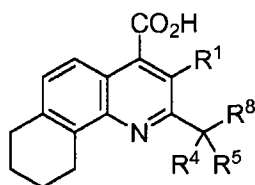
IVb

其中 R^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 和 R^8 如本文所定义。

在由式 III、式 IIIa、式 IIIb、式 IV、式 IVa 或式 IVb 表示的化合物的一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_{4-14} 环烷基或 4-14 元环杂烷基，其中所述 C_{4-14} 环烷基和所述 4-14 元环杂烷基各任选地经 1-4 个 $-Z-R^{12}$ 基团取代，且 Z 和 R^{12} 如本文所定义。在一些实施例中， R^3 和 $R^{3'}$ 连同各自所连接的碳原子形成 C_6 环烷基。举例来说，本发明的化合物可具有式 IIIc 或 IVc 的结构：



IIIc



IVc

其中 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 n 如本文所定义。

贯穿将组合物描述为具有、包括或包含特定组分，或将工艺描述为具有、包括或包含特定工艺步骤的描述，预期本发明的组合物也基本上由所述组分组成或由所述组分组成，且本发明的工艺也基本上由所述加工步骤组成或由所述加工步骤组成。

在本申请案中，当认为元素或组分包括在所陈述元素或组分的清单中和/或选自所述清单时，应了解所述元素或组分可以是所陈述元素或组分中的任一种且可选自由两种或两种以上所陈述元素或组分组成的群组。

除非另外特别规定，否则本文中单数形式的使用包括复数形式（且复数形式的使用也包括单数形式）。另外，当在数值之前使用术语“约”时，除非另外特别规定，否则本发明也包括特定数值本身。

应了解，步骤的顺序或执行某些动作的顺序并不重要，只要本发明仍然切实可行即可。此外，两个或两个以上步骤或动作可同时进行。

如本文中所使用，“卤基”或“卤素”是指氟基、氯基、溴基和碘基。

如本文中所使用，“氧代”是指双键结合氧（即， $=O$ ）。

如本文中所使用，“烷基”是指直链或支链饱和烃基。烷基的实例包括甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（例如，正丙基和异丙基）、丁基（例如，正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基）、戊基（例如，正戊基、异戊基、新戊基）等。在一些实施例中，烷基可经多达四个独立地选自 $-Z-R^{12}$ 基团和 $-Z-R^{15}$ 基团的取代基取代，其中 Z 、 R^{12} 和 R^{15} 如本文所述。低碳烷基通常具有多达 6 个碳原子。低碳烷基的实例包括甲基、乙基、丙基（例如，正丙基和异丙基）和丁基（例如，正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基）。

如本文中所使用,“烯基”是指具有一个或一个以上碳-碳双键的直链或支链烷基。烯基的实例包括(但不限于)乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。所述一个或一个以上碳-碳双键可位于内部(例如 2-丁烯)或末端(例如 1-丁烯)。在一些实施例中,烯基可经多达四个独立地选自 $-Z-R^{12}$ 基团和 $-Z-R^{15}$ 基团的取代基取代,其中 Z、 R^{12} 和 R^{15} 如本文所述。

如本文中所使用,“炔基”是指具有一个或一个以上碳-碳三键的直链或支链烷基。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。所述一个或一个以上碳-碳三键可位于内部(例如 2-丁炔)或末端(例如 1-丁炔)。在一些实施例中,炔基可经多达四个独立地选自 $-Z-R^{12}$ 基团和 $-Z-R^{15}$ 基团的取代基取代,其中 Z、 R^{12} 和 R^{15} 如本文所述。

如本文中所使用,“烷氧基”是指-O-烷基。烷氧基的实例包括(但不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如,正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施例中,-O-烷基中的烷基可经多达四个独立地选自 $-Z-R^{12}$ 基团和 $-Z-R^{15}$ 基团的取代基取代,其中 Z、 R^{12} 和 R^{15} 如本文所述。

如本文中所使用,“烷硫基”是指-S-烷基。烷硫基的实例包括(但不限于)甲硫基、乙硫基、丙硫基(例如,正丙硫基和异丙硫基)、叔丁硫基等。在一些实施例中,-S-烷基中的烷基可经多达四个独立地选自 $-Z-R^{12}$ 基团和 $-Z-R^{15}$ 基团的取代基取代,其中 Z、 R^{12} 和 R^{15} 如本文所述。

如本文中所使用,“卤烷基”是指具有一个或一个以上卤素取代基的烷基。卤烷基的实例包括(但不限于) CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 CH_2Cl 、 C_2Cl_5 等。“卤烷基”的定义中包括全卤烷基,即所有氢原子都由卤素原子置换的烷基(例如, CF_3 和 C_2F_5)。

如本文中所使用,“环烷基”是指非芳香族碳环基,包括环化烷基、烯基和炔基,例如具有 3 到 14 个环碳原子且任选地含有一个或一个以上(例如,1、2 或 3 个)双键或三键。环烷基可为单环基团(例如,环己基)或多环基团(例如,含有稠环、桥环和/或螺环系统),其中碳原子位于所述环系统的内部或外部。环烷基的任何合适的环位置都可与限定的化学结构共价连接。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丙基甲基、环丁基、环戊基、环己基、环己基甲基、环己基乙基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降冰片基、降蒎基、降薅基、金刚烷基和螺[4.5]癸基,以及其同系物、异构体等。在一些实施例中,环烷基可经多达四个独立地选自 $-Z-R^{12}$ 基团和 $-Z-R^{15}$ 基团的取代基取代,其中 Z、 R^{12} 和 R^{15} 如本文所述。在一些实施例中,环烷基可

经一个或一个以上氧代基取代。

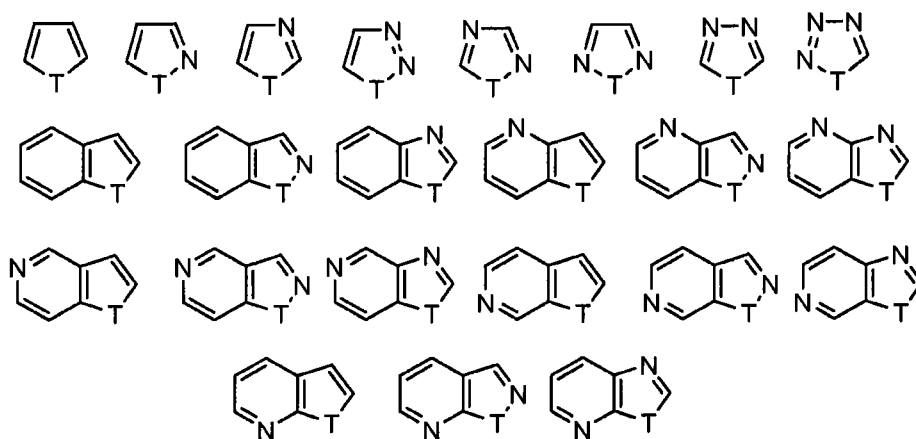
如本文中所使用,“杂原子”是指除碳或氢以外任何元素的原子且包括例如氮(N)、氧(O)、硫(S)、磷(P)和硒(Se)。

如本文中所使用,“环杂烷基”是指具有 3-24 个环原子的非芳香族环烷基,其含有至少一个(例如,1-5 个)选自 O、N 和 S 的环杂原子且任选地含有一个或一个以上(例如,1、2 或 3 个)双键或三键。环杂烷基可在任何杂原子或碳原子处连接限定的化学结构,从而产生稳定的结构。环杂烷基环中的一个或一个以上 N 或 S 原子可经氧化(例如,吗啉 N-氧化物、硫代吗啉 S-氧化物、硫代吗啉 S,S-二氧化物)。在一些实施例中,环杂烷基的氮原子可带有取代基,例如-Z-R¹²基团和-Z-R¹⁵基团,其中 Z、R¹²和 R¹⁵如本文所述。环杂烷基也可含有一个或一个以上氧代基,例如邻苯二甲酰亚胺、哌啶酮、噁唑烷酮、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、吡啶-2(1H)-酮等。环杂烷基的实例包括吗啉、硫代吗啉、吡喃、咪唑烷、咪唑啉、噁唑烷、吡唑烷、吡唑啉、吡咯烷、吡咯啉、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪等。在一些实施例中,环杂烷基可任选地经多达四个独立地选自-Z-R¹²基团和-Z-R¹⁵基团的取代基取代,其中 Z、R¹²和 R¹⁵如本文所述。

如本文中所使用,“芳基”是指芳香族单环烃环系统,或由芳香族单环烃环与至少一个其它芳香族烃环及/或非芳香族碳环或杂环稠合而成的多环系统。在一些实施例中,单环芳基可具有 6 到 14 个碳原子且多环芳基可具有 8 到 14 个碳原子。芳基的任何合适的环位置都可与限定的化学结构共价连接。在一些实施例中,芳基可仅具有芳香族碳环,例如苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基、菲基等。在其它实施例中,芳基可为至少一个芳香族碳环与一个或一个以上环烷基或环杂烷基环稠合(即,具有共用的键)的多环系统。所述芳基的实例包括环戊烷的苯并衍生物(即二氢茚基,其为 5,6-双环环烷基/芳香环系统)、环己烷的苯并衍生物(即四氢萘基,其为 6,6-双环环烷基/芳香环系统)、咪唑啉的苯并衍生物(即苯并咪唑啉基,其为 5,6-双环环杂烷基/芳香环系统)和吡喃的苯并衍生物(即苯并吡喃基,其为 6,6-双环环杂烷基/芳香环系统)。芳基的其它实例包括(但不限于)苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氢吡喃基、吲哚啉基等。在一些实施例中,芳基可任选地含有多达四个独立地选自-Z-R¹²基团和-Z-R¹⁵基团的取代基,其中 Z、R¹²和 R¹⁵如本文所述。

如本文中所使用,“杂芳基”是指含有至少 1 个选自氧(O)、氮(N)和硫(S)的环杂原子的芳香族单环系统,或环系统中存在的至少一个环为芳香环且含有至少 1 个环杂原子的多环系统。总的来说,杂芳基可具有例如 5 到 14 个环原子且含有 1-5 个环杂原子。杂芳基包括与一个或一个以上芳香族碳环、非芳香族碳环和非芳香族环杂烷基环稠

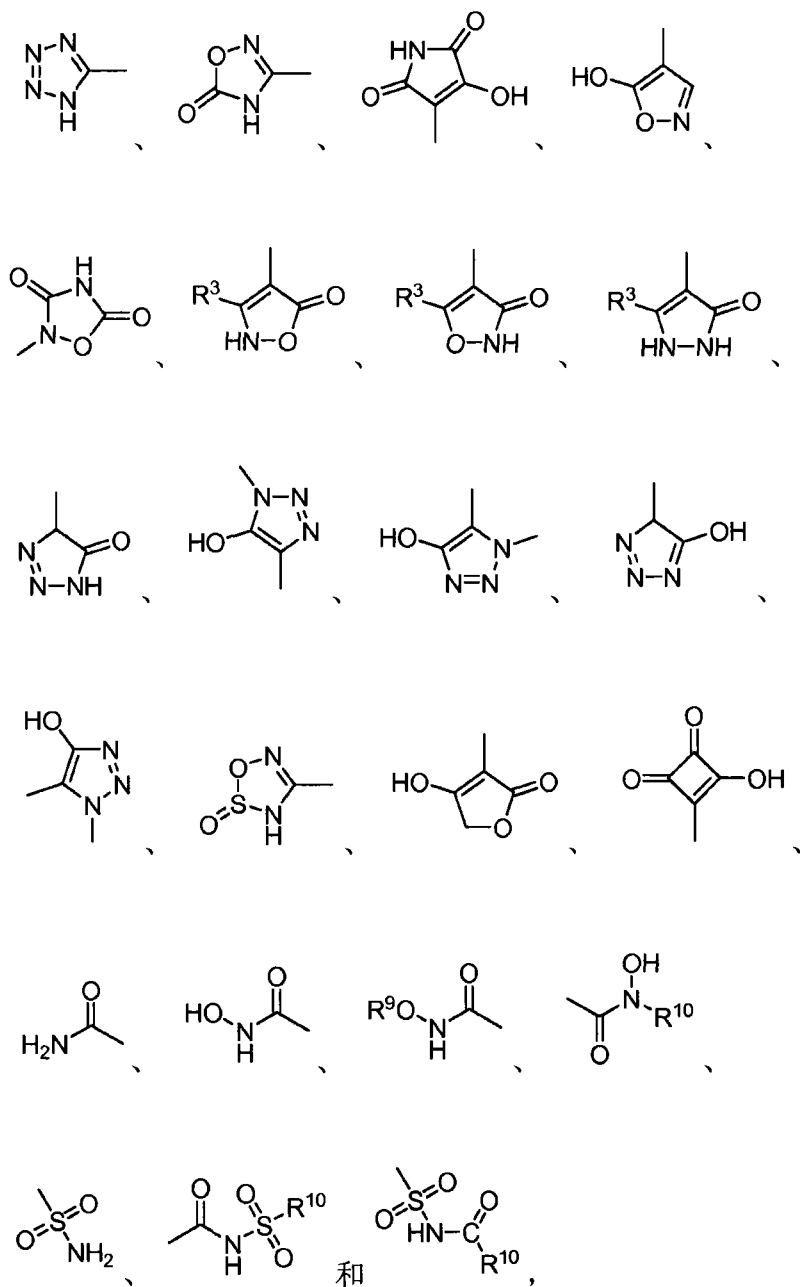
合的单环杂芳基环。所述杂芳基可在任何杂原子或碳原子处连接限定的化学结构，从而产生稳定的结构。杂芳基环一般不含 O-O、S-S 或 S-O 键。然而，杂芳基中的一个或一个以上 N 或 S 原子可经氧化（例如，吡啶 N-氧化物、噻吩 S-氧化物、噻吩 S,S-二氧化物）。杂芳基的实例包括例如下文所示的 5 元单环系统和 5-6 双环系统：



其中 T 为 O、S、NH、N-Z-R¹² 或 N-Z-R¹⁵，且 Z、R¹² 和 R¹⁵ 如本文所述加以定义。所述杂芳基环的实例包括（但不限于）吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、2-甲基喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、苯并三唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、噌啉基、1H-吡啶基、2H-吡啶基、吡嗪基、异苯并呋喃基、萘啶基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、噻唑并吡啶基、噻唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、呋喃并吡啶基、噻吩并吡啶基、吡啶并嘧啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基等。杂芳基的其它实例包括（但不限于）4,5,6,7-四氢吡啶基、四氢喹啉基、苯并噻吩并吡啶基、苯并呋喃并吡啶基等。在一些实施例中，杂芳基可经多达四个独立地选自 -Z-R¹² 基团和 -Z-R¹⁵ 基团的取代基取代，其中 Z、R¹² 和 R¹⁵ 如本文所述。

如本文中所使用，“羧酸生物电子等排体”是指具有类似于羧酸部分的化学或物理性质且产生大致类似于羧酸部分的生物性质的取代基或基团。一般参见，R. B. 西尔弗曼（R. B. Silverman），药物设计与药物行为的有机化学（*The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*）（学术出版社（Academic Press），1992）。羧酸生物电子等排体的实例包括（但不限于）酰胺、磺酰胺、磺酸、膦酰胺酸（phosphonamidic acid）、膦酸

烷酯、N-氰基乙酰胺、3-羟基-4H-吡喃-4-酮、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、三唑、噁二唑、噻二唑或四唑，各可任选地经取代（例如，经 C_{1-10} 烷基、OH 等取代）。羧酸生物电子等排体的其它实例可包括（但不限于）-OH 和下文所示各物：



其中 R^3 、 R^9 和 R^{10} 如本文所定义。

本发明的化合物可包括本文中定义为能够与两个其它部分形成共价键的连接基团的“二价基团”。举例来说，本文所述的化合物可包括二价 C_{1-10} 烷基，例如亚甲基。

在本说明书中的多处地方，化合物的取代基是以群组或范围的形式揭示。具体地打

算,描述内容包括所述群组和范围的成员的每一个个别的亚组合。举例来说,术语“C₁₋₁₀烷基”具体地打算个别地揭示 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁-C₁₀、C₁-C₉、C₁-C₈、C₁-C₇、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₁₀、C₂-C₉、C₂-C₈、C₂-C₇、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₁₀、C₃-C₉、C₃-C₈、C₃-C₇、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₁₀、C₄-C₉、C₄-C₈、C₄-C₇、C₄-C₆、C₄-C₅、C₅-C₁₀、C₅-C₉、C₅-C₈、C₅-C₇、C₅-C₆、C₆-C₁₀、C₆-C₉、C₆-C₈、C₆-C₇、C₇-C₁₀、C₇-C₉、C₇-C₈、C₈-C₁₀、C₈-C₉和 C₉-C₁₀ 烷基。另举一例,术语“5-14 元杂芳基”具体地打算个别地揭示具有 5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、5-14、5-13、5-12、5-11、5-10、5-9、5-8、5-7、5-6、6-14、6-13、6-12、6-11、6-10、6-9、6-8、6-7、7-14、7-13、7-12、7-11、7-10、7-9、7-8、8-14、8-13、8-12、8-11、8-10、8-9、9-14、9-13、9-12、9-11、9-10、10-14、10-13、10-12、10-11、11-14、11-13、11-12、12-14、12-13 或 13-14 个环原子的杂芳基。

本文所述的化合物可含有不对称原子(又称为手性中心),且一些化合物可含有一个或一个以上不对称原子或中心,由此可产生光学异构体(对映异构体)和非对映异构体。本文所揭示的本发明和化合物包括所述光学异构体(对映异构体)和非对映异构体(几何异构体),以及外消旋和拆分的对映异构纯的 R 和 S 立体异构体,以及 R 和 S 立体异构体的其它混合物和其医药学上可接受的盐。光学异构体可通过所属领域的技术人员已知的标准程序以纯形式获得,所述程序包括(但不限于)非对映异构性盐形成、动力学拆分和不对称合成。本发明还涵盖含有烯基部分的化合物(例如,烯烃和亚胺)的顺式和反式异构体。还应了解,本发明涵盖所有可能的位置异构体和其混合物,其可通过所属领域的技术人员已知的标准分离程序以纯形式获得,且所述程序包括(但不限于)柱色谱法、薄层色谱法和高效液体色谱法。

贯穿整个说明书,结构可能以化学名称呈现或可能不以化学名称呈现。当出现关于命名法的任何问题时,结构最有说服力。

本发明还提供本文所揭示的化合物的前药。如本文中所使用,“前药”是指当向哺乳动物个体投与时会产生、生成或释放本发明的化合物的部分。可利用母体化合物通过以特定方式修饰化合物中所存在的官能团来制备前药,所述方式使得能通过常规操作或在活体内裂解所述修饰。前药的实例包括如本文所述的化合物,其含有附接到所述化合物的羟基、氨基、氢硫基或羧基上的一个或一个以上分子部分,并且当向哺乳动物个体投与时,其会在活体内裂解以分别形成游离羟基、氨基、氢硫基或羧基。前药的实例可包括(但不限于)本发明的化合物中的醇和胺官能团的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物。前药的制备和使用在樋口 T. (T. Higuchi) 和斯特拉 V. (V. Stella), “作为新颖传递

系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems), " A.C.S.讨论会系列 (A.C.S. Symposium Series) 的第 14 卷, 和药物设计中的生物可逆载剂 (*Bioreversible Carriers in Drug Design*), 爱德华 B.罗奇 (Edward B. Roche) 编, 美国药学协会与培格曼出版社 (American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 1987 中加以论述, 所述文献的整个揭示内容出于所有目的以引用的方式并入本文中。

本发明的化合物的酯形式包括所属领域中已知的医药学上可接受的酯, 其可在哺乳动物体内代谢为游离酸形式, 例如游离羧酸形式。合适的酯的实例包括 (但不限于) 烷酯 (例如, 1 到 10 个碳原子的烷基)、环烷酯 (例如, 3-10 个碳原子)、芳酯 (例如, 6-14 个碳原子, 包括 6-10 个碳原子) 和其杂环类似物 (例如, 3-14 个环原子, 其中 1-3 个可选自氧、氮和硫杂原子), 并且醇残基可带有其它取代基。在一些实施例中, 本文所揭示的化合物的酯可为 C_{1-10} 烷酯, 例如甲酯、乙酯、丙酯、异丙酯、丁酯、异丁酯、叔丁酯、戊酯、异戊酯、新戊酯和己酯; C_{3-10} 环烷酯, 例如环丙酯、环丙基甲酯、环丁酯、环戊酯和环己酯; 或芳酯, 例如苯酯、苯甲酯和甲苯酯。

本发明化合物的可具有酸性部分的医药学上可接受的盐可使用有机碱和无机碱形成。视可用于去质子化的酸性氢的数目而定, 预期单阴离子盐与多阴离子盐。与碱形成的合适的盐包括金属盐, 例如碱金属或碱土金属盐, 例如钠盐、钾盐或镁盐; 氨盐和有机胺盐, 例如与吗啉、硫代吗啉、哌啶、吡咯烷、单低碳烷基胺、二低碳烷基胺或三低碳烷基胺 (例如, 乙基-叔丁胺、二乙胺、二异丙胺、三乙胺、三丁胺或二甲基丙胺) 或单羟基低碳烷基胺、二羟基低碳烷基胺或三羟基低碳烷基胺 (例如, 单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺) 形成的盐。无机碱的特定非限制性实例包括 $NaHCO_3$ 、 Na_2CO_3 、 $KHCO_3$ 、 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 $LiOH$ 、 $NaOH$ 、 KOH 、 NaH_2PO_4 、 Na_2HPO_4 和 Na_3PO_4 。也可形成内盐。类似地, 当本文所揭示的化合物含有碱性部分时, 可使用有机酸和无机酸形成盐。举例来说, 可由以下酸形成盐: 乙酸、丙酸、乳酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、二氯乙酸、乙烯基磺酸、甲酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、萘磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、磷酸、邻苯二甲酸、丙酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、甲苯磺酸和樟脑磺酸以及其它已知的医药学上可接受的酸。

本发明还提供包括至少一种本文所述的化合物和一种或一种以上医药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂的医药组合物。所述载剂的实例为所属领域的技术人员所熟知且可根据可接受的医药程序来制备, 例如雷明登氏制药科学 (*Remington's Pharmaceutical Sciences*), 第 17 版, 阿尔福诺索 R.格纳罗 (Alfonoso R. Gennaro) 编, 马克出版社 (Mack

Publishing Company), 宾夕法尼亚州伊斯顿 (Easton, PA) (1985) 中所述的程序, 所述文献的整个揭示内容出于所有目的以引用的方式并入本文中。如本文中所使用, “医药学上可接受” 是指从毒理学观点来说可容许用于医药应用且不会与活性成分不利地相互作用的物质。因此, 医药学上可接受的载剂是与调配物中的其它成分可相容的载剂且是生物学上可接受的。补充性活性成分也可并入医药组合物中。

本发明的化合物可口服或肠外以纯形式投与或与常规医药载剂组合投与。适用的固体载剂可包括一种或一种以上也可充当调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂或囊封物质的物质。所述化合物可以常规方式, 例如以类似于用于已知消炎剂的方式进行调配。含有本文所揭示的化合物的口服调配物可包含任何常用的口服形式, 包括片剂、胶囊、颊形式、糖锭 (troche)、口含锭 (lozenge) 和口服液体、悬浮液或溶液。在散剂情况下, 载剂可为细粉状固体, 其是与细粉状化合物形成的混合物。在片剂情况下, 可使本文所揭示的化合物与具有必需压缩性质的载剂以合适的比例混合且以所需形状和尺寸压实。所述散剂和片剂可含有多达 99% 的所述化合物。

胶囊可含有一种或一种以上本文所揭示的化合物与惰性填充剂和/或稀释剂的混合物, 所述惰性填充剂和/或稀释剂例如医药学上可接受的淀粉 (例如, 玉米、马铃薯或木薯淀粉)、糖类、人造甜味剂、粉末状纤维素 (例如, 结晶和微晶纤维素)、面粉、明胶、树胶等。

适用的片剂调配物可通过常规压缩、湿式粒化或干式粒化方法来制备且利用医药学上可接受的稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、表面改性剂 (包括表面活性剂)、悬浮剂或稳定剂, 包括 (但不限于) 硬脂酸镁、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石粉、糖类、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素、羧基甲基纤维素钠、羧基甲基纤维素钙、聚乙烯吡咯烷、褐藻酸、阿拉伯树胶、黄原胶、柠檬酸钠、复合硅酸盐、碳酸钙、甘氨酸、蔗糖、山梨糖醇、磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、低熔点蜡和离子交换树脂。表面改性剂包括非离子和阴离子表面改性剂。表面改性剂的代表性实例包括 (但不限于) 泊洛沙姆 (poloxamer) 188、氯化苯甲烃铵 (benzalkonium chloride)、硬脂酸钙、鲸蜡硬脂醇 (cetostearyl alcohol)、聚西托醇 (cetomacrogol) 乳化蜡、脱水山梨糖醇酯 (sorbitan ester)、胶态二氧化硅、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、硅酸镁铝 (magnesium aluminum silicate) 和三乙醇胺。本文中的口服调配物可利用标准的延迟或延时释放调配物来改变化合物的吸收。口服配方也可由投与按需要含有适当增溶剂或乳化剂的水或果汁中的本文所揭示的化合物组成。

可使用液体载剂来制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酏剂和进行吸入式传递。本发明的化合物可以溶解或悬浮于医药学上可接受的液体载剂（例如水、有机溶剂或两者的混合物）或医药学上可接受的油类或脂肪中。所述液体载剂可含有其它合适的医药添加剂，例如增溶剂、乳化剂、缓冲液、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂和渗透调节剂。用于口服和肠外投药的液体载剂的实例包括（但不限于）水（尤其含有如本文所述的添加剂，例如纤维素衍生物，例如羧基甲基纤维素钠溶液）、醇类（包括一元醇和多元醇，例如二醇类）和其衍生物和油类（例如，分馏椰子油和花生油）。对于肠外投药来说，载剂可为油性酯，例如油酸乙酯和十四烷酸异丙酯。无菌液体载剂是用于供肠外投药的无菌液体形式组合物中。用于加压组合物的液体载剂可为卤代烃或其它医药学上可接受的推进剂。

呈无菌溶液或悬浮液形式的液体医药组合物可通过例如肌肉内、腹膜内或皮下注射加以利用。无菌溶液也可经静脉内投与。用于口服投药的组合物可呈液体或固体形式。

医药组合物优选地呈单位剂型，例如片剂、胶囊、散剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒或栓剂形式。在所述形式下，可将医药组合物再分为含有适量化合物的单位剂量。所述单位剂型可为包装组合物，例如包装散剂、小瓶、安瓿、预填充注射器或含有液体的药囊。或者，单位剂型可为胶囊或片剂本身，或者其可为适当数目的呈包装形式的任何所述组合物。所述单位剂型可含有约 1 mg/kg 的化合物到约 500 mg/kg 的化合物，且可以单剂量或两个或两个以上剂量给与。所述剂量可以任何适用于将化合物引导到接受者血流中的方式来投与，所述方式包括口服、通过植入物、肠外（包括静脉内、腹膜内和皮下注射）、经直肠、经阴道和透皮。

当为治疗或抑制特定疾病病况或病症而投药时，应了解有效剂量可视所用的特定化合物、投药模式和所治疗病状的严重程度，以及与所治疗个体有关的多种身体因素而变化。在治疗性应用中，可对已罹患疾病的患者提供足以治愈或至少部分改善所述疾病和其并发症的症状的量的本发明的化合物。欲用于治疗特定个体的剂量通常必须由主治医生主观确定。所涉及的变量包括特定病状和其病况以及患者的体型、年龄和反应类型。

在一些情况下，例如在肺是靶向器官的情况下，可能需要使用例如（但不限于）以下等装置直接将化合物投与患者气管中：定剂量吸入器、呼吸操纵吸入器（breath-operated inhaler）、多剂量干粉吸入器、泵、挤压致动雾化喷雾分配器（squeeze-actuated nebulized spray dispenser）、气溶胶分配器和气溶胶雾化器。对于通过鼻内或支气管内吸入投药来说，可将本发明的化合物调配成液体组合物、固体组合物或气溶胶组合物。液体组合物可包括（举例说明）一种或一种以上溶解、部分溶解或悬浮于一种或一种以上医药学上

可接受的溶剂中的本发明的化合物且可通过例如泵或挤压致动雾化喷雾分配器来投与。所述溶剂可为例如等渗生理盐水或抑菌水。固体组合物可为（举例说明）包括一种或一种以上本发明的化合物与乳糖或可为支气管内使用所接受的其它惰性粉末的混合物的粉末制剂，且可通过例如气溶胶分配器或破坏或刺穿包住所述固体组合物的胶囊并传递固体组合物以供吸入的装置来投与。气溶胶组合物可包括（举例说明）一种或一种以上本发明的化合物、推进剂、表面活性剂和共溶剂，且可通过例如计量装置来投与。所述推进剂可为氯氟化碳（CFC）、氢氟烷（HFA）或生理学上可接受的其它推进剂。

本文所述的化合物可肠外或经腹膜内投与。这些化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯的溶液或悬浮液可用适当地与表面活性剂（例如羟基-丙基纤维素）混合的水制备。分散液也可用甘油、液体聚乙二醇和其混合物的油溶液制备。在普通贮藏和使用条件下，这些制剂通常含有用于抑制微生物生长的防腐剂。

适于注射的医药形式可包括无菌水溶液或水性分散液和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在一些实施例中，所述形式可为无菌的且其粘度使其流过注射器。所述形式优选地在制造和贮藏条件下稳定且可得到保护免受微生物（例如细菌和真菌）的污染作用。载剂可为含有例如水、乙醇、多元醇（例如，甘油、丙二醇和液体聚乙二醇）、其合适的混合物和植物油的溶剂或分散介质。

本文所述的化合物可透皮投与，即穿过身体表面和身体通路的内壁表层（包括上皮和粘膜组织）投与。所述投药可使用洗剂、乳膏、泡沫、贴片、悬浮液、溶液和栓剂（直肠和阴道用）中的本发明的化合物（包括其医药学上可接受的盐、水合物或酯）来进行。通过表皮传递本发明的化合物的局部调配物可适用于局部治疗炎症、牛皮癣和关节炎。

透皮投药可通过使用含有化合物（例如本文所揭示的化合物）和可对于所述化合物呈惰性、可对于皮肤无毒且可允许传递所述化合物以通过皮肤全身性吸收到血流中的载剂的透皮贴片来完成。所述载剂可采用多种形式，例如乳膏和软膏、糊剂、凝胶和堵塞装置。乳膏和软膏可为水包油或油包水型粘性液体或半固体乳液。包含分散于含有化合物的石油或亲水性石油中的吸收性粉末的糊剂也可合适的。各种堵塞装置可用于将化合物释放到血流中，例如覆盖含有化合物且有或无载剂的储集囊或含有化合物的基质的半透膜。其它堵塞装置在文献中为已知的。

本文所述的化合物可以常规栓剂的形式经直肠或经阴道投与。栓剂调配物可由包括可可脂（添加或不添加用于改变栓剂熔点的蜡）和甘油的传统物质制备。也可使用水溶性栓剂基质，例如各种分子量的聚乙二醇。

脂质调配物或纳米胶囊可用于将本发明的化合物活体外或活体内引入宿主细胞中。

脂质调配物和纳米胶囊可通过所属领域中已知的方法来制备。

为增加本发明的化合物的有效性，可能需要将化合物与有效治疗目标疾病的其它药剂组合。举例来说，可将有效治疗目标疾病的其它活性化合物（即，其它活性成分或药剂）与本发明的化合物一起投与。所述其它药剂可与本文所揭示的化合物同时或在不同时间投与。

本发明的化合物可适用于治疗、抑制或预防哺乳动物（例如人类）的病理学病状或病症。因此，本发明提供治疗或抑制病理学病状或病症的方法，其通过对哺乳动物提供本发明的化合物（或其医药学上可接受的盐、水合物或酯）或包括一种或一种以上本发明的化合物以及医药学上可接受的载剂的医药组合物来进行。本发明的化合物可单独投与或与用于治疗或抑制病理学病状或病症的其它治疗有效化合物或疗法组合投与。如本文中所使用，“治疗有效”是指引起所需生物活性或效应的物质或量。如本文中所使用，“治疗”是指部分或完全减轻、抑制及/或改善病状。

本发明进一步包括使用本文所揭示的化合物和其医药学上可接受的盐、水合物和酯作为活性治疗性物质以治疗、抑制或预防哺乳动物的病理学病状或病症。在一些实施例中，所述病理学病状或病症可与选择素介导的细胞内粘附相关。因此，本发明进一步提供使用本文所述的化合物来治疗或预防这些病理学病状和病症的方法。

在一些实施例中，本发明提供抑制哺乳动物体内选择素介导的细胞内粘附的方法，其包括向所述哺乳动物投与有效量的本发明的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。在某些实施例中，本发明提供抑制哺乳动物体内与疾病、病症、病状或不当过程相关的选择素介导的细胞内粘附的方法，其包括向所述哺乳动物投与治疗有效量的本文所揭示的化合物。

在一些实施例中，所述疾病、病症、病状或不当过程可为感染、转移、不当免疫过程、不当血栓形成过程或具有发炎性组分的疾病或病状（例如，心血管疾病、糖尿病或类风湿性关节炎）。在一些实施例中，所述疾病、病症、病状或不当过程可以是动脉粥样硬化、动脉粥样硬化血栓形成、再狭窄、心肌梗塞、缺血再灌注、雷诺氏综合征、发炎性肠病、骨关节炎、急性呼吸窘迫综合症、哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺气肿、肺炎、迟发型过敏反应、特发性肺纤维化、囊肿性纤维化、热损伤、中风、实验性变应性脑脊髓炎、创伤继发性多器官损伤综合症、嗜中性皮肤病（斯威特氏病）、肾小球肾炎、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、坏死性小肠结肠炎、细胞因子诱导的毒性、牙龈炎、牙周炎、溶血性尿毒综合症、牛皮癣、全身性红斑狼疮、自体免疫甲状腺炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、格雷夫氏病、与血液透析或白细胞除去法相关的治疗的免疫介导

的副作用、粒细胞输注相关综合症、深静脉血栓形成、血栓形成后综合症、不稳定心绞痛、短暂性缺血性发作、周边血管疾病（例如周边动脉疾病）、与癌症相关的转移、镰状细胞综合症（包括（但不限于）镰状细胞贫血）、器官排斥反应（移植物抗宿主）或充血性心力衰竭。

在一些实施例中，疾病、病症、病状或不当过程可为由细菌、病毒或寄生虫介导的不当感染过程，例如牙龈炎、牙周炎、溶血性尿毒综合症或粒细胞输注相关综合症。

在一些实施例中，疾病、病症、病状或不当过程可为与癌症相关的转移。在其它实施例中，疾病、病症、病状或不当过程可为与不当免疫过程相关的疾病或病症，例如牛皮癣、全身性红斑狼疮、自体免疫甲状腺炎、多发性硬化、类风湿性关节炎、格雷夫氏病和与血液透析或白细胞除去法相关的治疗的免疫介导的副作用。在某些实施例中，疾病、病症、病状或不当过程可为与不当血栓形成过程相关的病状，例如深静脉血栓形成、不稳定心绞痛、短暂性缺血性发作、周边血管疾病、血栓形成后综合症、静脉血栓栓塞或充血性心力衰竭。

在一些实施例中，本发明提供改善移植器官（例如，肾移植物的不当免疫过程的方法，其包括向所述器官投与本发明的化合物或其医药学上可接受的盐、水合物或酯。在一些实施例中，本发明提供治疗或改善镰状细胞综合症（例如镰状细胞贫血）的症状的方法，其包括向有需要的患者投与本发明的化合物。在一些实施例中，所述方法可包括鉴别具有涉及选择素介导的细胞内粘附的疾病或病症的生物标记的人类、哺乳动物或动物，和向所述人类、哺乳动物或动物投与治疗有效量的本文所述的化合物。在一些实施例中，所述生物标记可为可溶性 P-选择素、CD40、CD 40 配体、MAC-1、TGF β 、ICAM、VCAM、IL-1、IL-6、IL-8、嗜酸性粒细胞趋化因子（Eotaxin）、RANTES、MCP-1、PIGF、CRP、SAA 和血小板单核细胞聚集体中的一者或一者以上。

本发明的化合物可根据以下流程中所概述的程序，通过利用所属领域的技术人员已知的标准合成方法和程序，由市售起始物质、文献中已知的化合物或容易制备的中间物来制备。用于有机分子制备和官能团转化和操纵的标准合成方法和程序可容易从相关科学文献或从所属领域的标准教科书中获得。应了解，虽然给出典型或优选工艺条件（即，反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等），但除非另有规定，否则也可使用其它工艺条件。最佳反应条件可随所使用的特定反应物或溶剂而变化，但所述条件可通过常规优化程序由所属领域的技术人员来确定。有机合成领域的技术人员将认识到，出于优化本文所述的化合物的形成的目的，可改变所呈现的合成步骤的性质和顺序。

本文所述的过程可根据所属领域中已知的任何合适方法来监测。举例来说，可通过

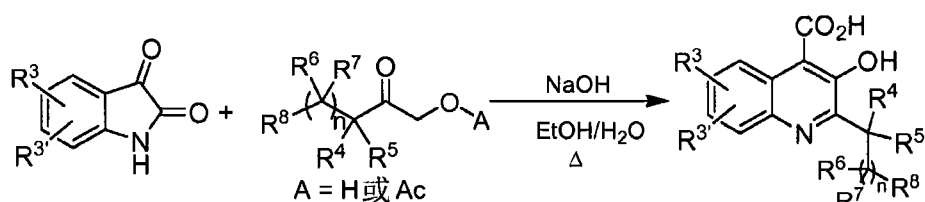
例如核磁共振光谱法（例如， ^1H 或 ^{13}C ）、红外光谱法、分光光度测定法（例如，UV-可见光）、质谱法等光谱法，或通过例如高压液相色谱法（HPLC）、气相色谱法（GC）、凝胶渗透色谱法（GPC）或薄层色谱法（TLC）等色谱法来监测产物形成。

化合物的制备可能涉及多种化学基团的保护和去保护。对保护和去保护的需要和对适当保护基的选择可容易地由所属领域的技术人员来确定。保护基的化学性质可例如见于格林（Greene）等人，有机合成中的保护基（*Protective Groups in Organic Synthesis*），第2版（威利父子出版社（Wiley & Sons），1991）中，所述文献的整个揭示内容出于所有目的以引用的方式并入本文中。

本文所述的反应或过程可在合适的溶剂中进行，所述溶剂可容易地由有机合成领域的技术人员选择。合适的溶剂通常实质上在进行反应的温度（即，可在溶剂的冷冻温度到溶剂的沸点温度的范围内的温度）下不与反应物、中间物和/或产物反应。既定反应可在一种溶剂中或在一种以上溶剂的混合物中进行。视特定反应步骤而定，可选择适于特定反应步骤的溶剂。

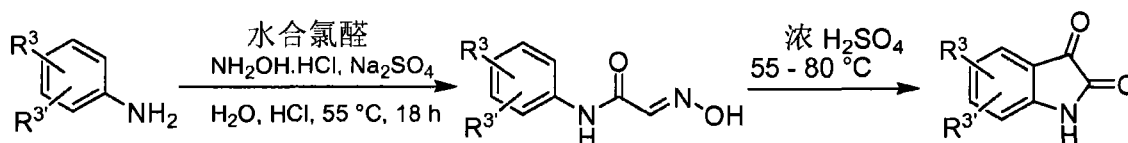
本发明的化合物一般可根据流程 1-6 来合成。

流程 1



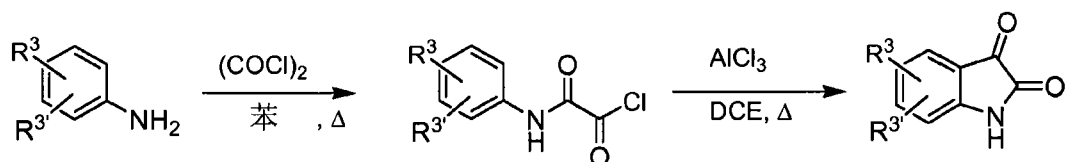
如以上流程 1 所示，本发明的化合物可通过在例如 NaOH 等碱存在下使任选地经取代的吲哚啉-2,3-二酮与任选地经取代的乙酸 2-氧代-丙酯或相应醇反应来制备，其中 n、 R^3 、 $\text{R}^{3'}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如本文所定义。

流程 2



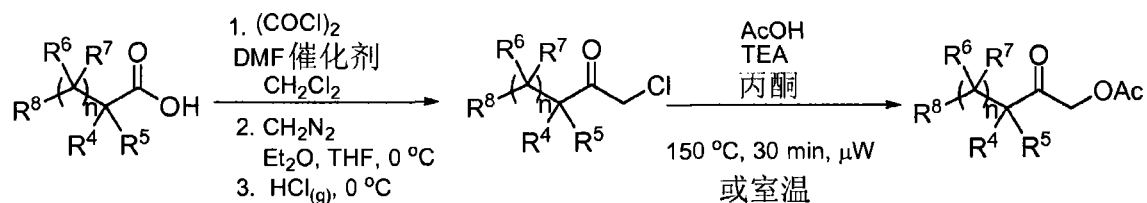
如以上流程 2 所示, 经取代的吡啶-2,3-二酮可由适当经取代的苯胺制备, 其中 R^3 和 $R^{3'}$ 如本文所定义。

流程 3



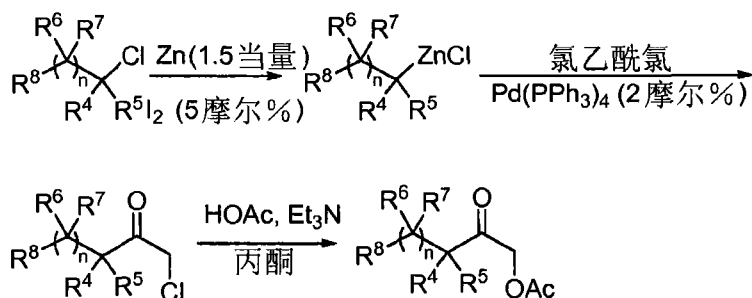
或者, 如以上流程 3 所示, 经取代的吡啶-2,3-二酮可由适当经取代的苯胺制备, 其中 R^3 和 $R^{3'}$ 如本文所定义。

流程 4



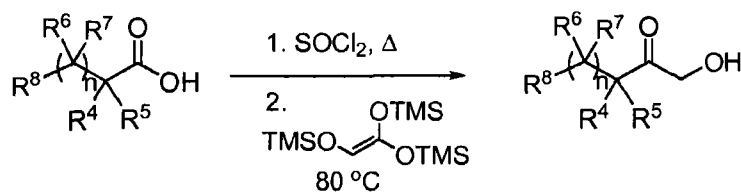
如以上流程 4 所示, 经取代的乙酸 2-氧代-丙酯可由适当经取代的羧酸制备, 其中 n 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如本文所定义。

流程 5



或者, 如以上流程 5 所示, 经取代的乙酸 2-氧代-丙酯可由适当经取代的卤化物制备, 其中 n 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如本文所定义。

流程 6



或者，如以上流程 6 所示，经取代的乙酸 2-氧代-丙酯的相应醇可由适当经取代的羧酸制备，其中 n 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 如本文所定义。

实例

仅呈现以下非限制性实例来说明本发明。所属领域的技术人员应了解，存在许多未示范但仍形成本发明的一部分的等效物和变化。

制备中间物

制备中间物 1：1-氯-3-甲基-3-苯基丁-2-酮

在氮气气氛下，向 250 mL 圆底烧瓶中添加 2-甲基-2-苯基丙酸（5.0 g，30.9 mmol，1.0 当量）和 100 mL 二氯甲烷。向所得搅拌溶液中添加乙二酰氯（3.2 mL，37.04 mmol，1.2 当量）和 3 滴二甲基甲酰胺（DMF）。在室温下搅拌混合物直到所有气体都停止析出。在真空中移除所有挥发性物质以产生油性固体。在 0℃ 下，使这一物质再溶解于 50 mL 无水四氢呋喃（THF）中且逐滴添加到 100 mL 重氮甲烷的醚溶液中。使所得溶液缓慢升温到室温且再搅拌 12 小时。使溶液冷却到 0℃ 且使氯化氢（HCl）气体在溶液中鼓泡达 5 分钟。将碎冰添加到混合物中且继续搅拌 15 分钟。分离各层且用两份 50 mL 乙醚萃取水层。用三份 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、三份 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥溶液，过滤且在真空中移除溶剂以产生呈无色油状物的中间物 1（5.73 g，94% 产率）。 ^1H NMR（400 MHz, CDCl_3 ） δ 1.55 (s, 6 H), 4.03 (s, 2 H), 6.57-7.64 (m, 5 H)。

制备中间物 2：乙酸 3-甲基-2-氧代-3-苯基丁酯

向 20 mL 微波反应瓶中添加中间物 1（1-氯-3-甲基-3-苯基丁-2-酮，5.73 g，29.16 mmol，1.0 当量）和 15 mL 丙酮。向所得溶液中添加乙酸（2.2 mL，37.9 mmol，1.3 当量）和三乙胺（5.3 mL，37.9 mmol，1.3 当量）。密封所述瓶且在微波反应器中加热到 150℃ 持续 30 分钟。将所得悬浮液倒入 200 mL 水中且用三份 100 mL 乙酸乙酯萃取。用三份 250 mL 水和 250 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层，过滤且移除溶剂以产生棕色油状物。通过硅胶色谱法（Biotage Flash 40，0-10% 乙酸乙

酯/己烷)来纯化这一油状物以产生呈白色固体的中间物 **2** (4.75 g, 74%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (s, 6 H), 2.10 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 6.58-7.98 (m, 5 H)。

制备中间物 3: 6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吡啶-2,3-二酮

使用由杨 (Yang) 等人 (参见美国化学会志 (*J. Am. Chem. Soc.*), 1996, 118: 9557) 所述的靛红合成。将水合氯醛 (3.28 g, 19.8 mmol)、盐酸羟胺 (4.13 g, 59.4 mmol) 和硫酸钠 (23 g, 165 mmol) 放入 500 mL 圆底烧瓶中, 且添加 120 mL 水。在 N₂ 气球下将悬浮液加热到 55℃ 直到所有固体都溶解, 且添加 5,6,7,8-四氢-萘-1-基胺 (奥尔德里奇公司 (Aldrich), 2.43 g, 16.5 mmol) 于 2 M 盐酸水溶液中的乳液。继续加热整夜。18 小时后, 使反应混合物冷却到室温。通过过滤收集棕色块状沉淀物, 用水洗涤, 且干燥整夜以生成异亚硝基乙酰替苯胺 (3.4 g)。在 65℃ 下, 在搅拌下, 将异亚硝基乙酰替苯胺 (3.4 g) 分成小份添加到圆底烧瓶中的 12.4 mL 浓硫酸中。在已添加所有的异亚硝基乙酰替苯胺后, 在 85℃ 下将紫黑色溶液搅拌 10 分钟, 且倒入烧杯中的碎冰上。再添加冰, 直到触摸烧杯外部会感到冷。通过过滤收集橙棕色沉淀物且干燥整夜以生成靛红 **3**, 通过萃取进行纯化。用三份 400 mL 热乙酸乙酯萃取中间物 **3** (5.7 g) 且丢弃不溶性固体。蒸发乙酸乙酯产生 3.83 g 纯物质。¹H NMR (400 MHz, 二甲亚砜-*d*₆ ("DMSO-*d*₆")) δ 1.74 (m, 4 H), 2.50 (m, 2 H), 2.74 (t, *J*=5.81 Hz, 2 H), 6.79 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 7.23 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 10.95 (s, 1 H)。

制备中间物 4: 6,7-二甲基-1H-吡啶-2,3-二酮

使用由雷卡斯特 (Rewcastle) 等人 (参见医药化学杂志 (*J. Med. Chem.*), 1991, 34: 217) 所述的靛红合成。将水合氯醛 (45 g, 0.27 mol)、盐酸羟胺 (205 g, 1.25 mol) 和硫酸钠 (226.5 g, 1.6 mol) 放入 2 L 圆底烧瓶中, 且添加 750 mL 水。向这一悬浮液中添加 250 mL 含有浓盐酸 (HCl, 25 mL) 的水中的 2,3-二甲基苯胺 (29.05 g, 0.24 mol)。在 N₂ 下, 在 45℃ 下加热悬浮液 90 分钟, 随后经 45 分钟加热到 52℃, 且在 75℃ 下加热 60 分钟。使反应混合物冷却到室温。通过过滤收集沉淀物, 用水和石油醚洗涤, 且在真空干燥器中干燥整夜以生成粗 *N*-(2,3-二甲基-苯基)-2-羟基亚氨基-乙酰胺 (40.1 g, 87%)。

在 70℃-80℃ 下, 在 1 小时内, 在搅拌下将 *N*-(2,3-二甲基-苯基)-2-羟基亚氨基-乙酰胺 (20 g, 0.1 mol) 分成小份添加到 80 mL CH₃SO₃H 中。完成添加后, 使其在相同温度下保持 15 分钟且倒入烧杯中的碎冰上。再添加冰直到触摸烧杯外部会感到冷。收集沉淀物且溶解于 1 N NaOH 水溶液中。用乙酸中和通过过滤移除的沉淀杂质且酸化 (HCl) 滤液, 产生呈固体的中间物 **4** (12.8 g, 70%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.09

(s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 6.89 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 7.25 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 11.02 (s, 1 H)。

制备中间物 5: 7-异丙基吡啶-2,3-二酮

按照用于中间物 3 的程序来制备呈棕色粉末的中间物 5 (46%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.18 (d, $J=6.8$ Hz, 6 H), 3.04 (七重峰, 1 H), 7.06 (t, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.54 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 11.09 (s, 1 H)。MS (电喷雾) 188 (M-H) $^-$ 。

制备中间物 7: 2-氯-1-(1-苯基环丙基)乙酮

在氮气气氛下, 向 250 mL 圆底烧瓶中添加 1-苯基环丙烷甲酸 (5.0 g, 30.9 mmol, 1.0 当量) 和 100 mL 二氯甲烷。向所得搅拌溶液中添加乙二酰氯 (3.2 mL, 37.04 mmol, 1.2 当量) 和 3 滴 DMF。在室温下搅拌混合物直到所有气体都停止析出。在真空中移除所有挥发性物质以生成油性固体。使这一物质再溶解于 50 mL 无水 THF 中且逐滴添加到冷却到 0°C 的 100 mL 重氮甲烷的醚溶液中。使所得溶液缓慢升温到室温且搅拌 12 小时。使溶液再次冷却到 0°C 且使 HCl 气体在溶液中鼓泡达 5 分钟。将碎冰添加到混合物中且继续搅拌 15 分钟。分离各层且用两份 50 mL 乙醚萃取水层。用三份 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、三份 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥溶液, 过滤且在真空中移除溶剂以生成呈无色油状物的中间物 7 (3.71 g, 61%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (q, $J=3.79$ Hz, 2 H), 1.73 (q, $J=3.37$ Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 6.58-7.80 (m, 5 H)。

制备中间物 8: 乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯

向 20 mL 微波反应瓶中添加中间物 7 (2-氯-1-(1-苯基环丙基)乙酮, 3.71 g, 19.07 mmol, 1.0 当量) 和 15 mL 丙酮。向所得溶液中添加乙酸 (1.41 mL, 24.8 mmol, 1.3 当量) 和三乙胺 (3.5 mL, 24.8 mmol, 1.3 当量)。密封所述瓶且在微波反应器中加热到 150°C 持续 30 分钟。将所得悬浮液倒入 200 mL 水中且用三份 100 mL 乙酸乙酯萃取。用三份 250 mL 水和 250 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层, 过滤且移除溶剂以生成棕色油状物, 通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 0-10% 乙酸乙酯/己烷) 来纯化所述油状物以生成呈白色固体的所需产物 (中间物 8, 1.51 g, 36%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.24 (q, $J=3.54$ Hz, 2 H), 1.69 (q, $J=3.54$ Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.57 (s, 2 H), 6.35-8.47 (m, 5 H)。

制备中间物 9: 2-(羟基亚氨基)-N-(2-碘苯基)乙酰胺

按照以上对于中间物 3 所述的程序, 使 2-碘苯胺 (10 g, 46 mmol) 与水合氯醛 (9.1 g, 55 mmol)、盐酸羟胺 (11.4 g, 0.165 mol) 和硫酸钠 (52 g, 0.366 mol) 反应以生成

呈米色固体的 2-(羟基亚氨基)-*N*-(2-碘苯基)乙酰胺 (11.0 g, 83%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.99 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.76 (dd, *J*=8.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.90 (dd, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1 H), 9.38 (s, 1 H), 12.42 (s, 1 H)。

制备中间物 10: 7-碘吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 3 所述的程序, 加热 30 mL 浓硫酸中的 2-(羟基亚氨基)-*N*-(2-碘苯基)乙酰胺 (11.0 g, 38.0 mmol) 以生成暗红色粉末 (中间物 10, 8.30 g, 80%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.89 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.50 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 11.01 (s, 1 H)。

制备中间物 11: 7-苯基吡啶-2,3-二酮。

按照由利索斯基 (Lisowski) 等人 (参见有机化学杂志 (*J. Org. Chem.*), 2000, 65: 4193) 所述的程序。向装备有回流冷凝器的 1 L 3 颈圆底烧瓶中添加 7-碘吡啶-2,3-二酮 (中间物 10, 2.0 g, 7.33 mmol) 和四[三苯基膦]钯 (0.424 g, 0.367 mmol), 随后添加 225 mL 1,2-二甲氧基乙烷。通过与真空连通, 随后与氮气正压连通三次, 使反应容器中的气氛呈惰性。添加苯基硼酸 (奥尔德里奇公司 (Aldrich), 0.983 g, 8.06 mmol) 和碳酸氢钠 (1.23 g, 14.7 mmol) 于 225 mL 水中的溶液, 且再次重复排气/氮气净化程序。在回流温度下加热反应混合物直到薄层色谱法 (t.l.c) (二氯甲烷中的 10% 乙酸乙酯) 显示 7-碘吡啶-2,3-二酮完全消失 (1-2 小时)。冷却到室温后, 在减压下移除 1,2-二甲氧基乙烷。用 1 M 盐酸水溶液稀释残余物且在乙酸乙酯中萃取。用盐水洗涤有机层, 经由无水硫酸镁干燥且过滤。在减压下移除乙酸乙酯以生成粗 7-苯基吡啶-2,3-二酮。

再重复这一程序 8 次。通过硅胶快速色谱法 (1% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液) 来纯化合并的粗产物以生成呈橙色针状晶体的纯 7-苯基吡啶-2,3-二酮 (10.94 g, 74%产率, 由 18 g 7-碘吡啶-2,3-二酮得到)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.18 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.48 (m, 6 H), 7.59 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 10.91 (s, 1 H)。

制备中间物 12: 2-(羟基亚氨基)-*N*-(2-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺。

按照用于中间物 3 的程序来制备中间物 12 (85%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.31 (m, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.97 (dd, *J*=7.8, 1.3 Hz, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 12.39 (s, 1 H)。

制备中间物 13: 7-(三氟甲氧基)吡啶-2,3-二酮。

按照由马维尔 (Marvel) 等人 (参见有机合成累积卷 (*Org. Synth. Coll.*) 卷 I, 327) 所述的程序。在 55°C 下, 将中间物 12 (11.9 g, 48.5 mmol) 分成小份添加到 250 mL 锥形烧瓶 (Erlenmeyer flask) 中的 35 mL 浓硫酸中。使溶液温度保持在 70°C 以下直到已添

加所有乙酰胺，且使其升高到 80℃持续 10 分钟。使深色溶液冷却到室温且倒入 175 mL 碎冰上。静置 30 分钟后，通过过滤收集沉淀物，用水洗涤三次，且在真空下干燥以生成具有足以用于下一步骤中的纯度的吡啶啉-2,3-二酮（中间物 **13**，8.32 g，70%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 11.71 (s, 1 H)。

制备中间物 14: *N*-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

向 250 mL 圆底烧瓶中添加 2-(4-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (2.0 g, 7.72 mmol, 1.0 当量)、水合氯醛 (1.53 g, 9.27 mmol, 1.2 当量)、盐酸羟胺 (1.9 g, 27.02 mmol, 3.5 当量)、硫酸钠 (10.97 g, 77.22 mmol, 10.0 当量)、50 mL 水和 12 mL 1.2 N HCl。将所得混合物加热到 55℃且搅拌 15 小时。使所得悬浮液冷却到室温且通过过滤获得沉淀的肪中间物 **14**。

制备中间物 15: 5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶啉-2,3-二酮

将粗中间物 **14** 添加到 20 mL 浓硫酸中且加热到 80℃持续 10 分钟。将 200 mL 碎冰添加到这一红色/棕色混合物中且搅拌所得悬浮液 30 分钟。通过过滤收集固体且通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 25%乙酸乙酯/己烷) 纯化以生成呈黄色固体的所需产物 (中间物 **15**, 1.25 g, 52%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.08 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.52-7.70 (m, 2 H), 7.77-7.93 (m, 1 H), 8.93 (s, 1 H)。

制备中间物 16: 7-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶啉-2,3-二酮

向 500 mL 圆底烧瓶中添加 2-(2-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇 (9.0 g, 34.75 mmol, 1.0 当量)、水合氯醛 (6.9 g, 41.69 mmol, 1.2 当量)、盐酸羟胺 (8.45 g, 122.0 mmol, 3.5 当量)、硫酸钠 (49.34 g, 347.0 mmol, 10.0 当量)、225 mL 水和 55 mL 1.2 N HCl。将所得混合物加热到 55℃且搅拌 15 小时。使所得悬浮液冷却到室温且通过过滤获得沉淀的肪中间物。将这一白色固体添加到 20 mL 浓硫酸中且加热到 80℃持续 10 分钟。将碎冰 (200 mL) 添加到这一红色/棕色混合物中且搅拌所得悬浮液 30 分钟。通过过滤收集固体且通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 25%乙酸乙酯/己烷) 纯化以生成呈黄色固体的所需产物 (中间物 **16**, 5.64 g, 52%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, *J*=8.34, 7.33 Hz, 1 H), 7.69 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J*=7.33, 1.26 Hz, 1 H)。

制备中间物 17: 2-氯-1-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)乙酮

在氮气气氛下，向 25 mL 圆底烧瓶中添加 1-(4-甲氧基苯基)环丙烷甲酸 (0.96 g, 5.0 mmol, 1.0 当量) 和 5 mL 二氯甲烷。添加乙二酰氯 (0.6 mL, 6.5 mmol, 1.3 当量) 和 1 滴 DMF，且搅拌混合物直到所有气体都停止析出。在真空中移除所有挥发物且使所

得残余物再溶解于 5 mL THF 中。将这一溶液逐滴添加到冷却到 0℃ 的 20 mL 重氮甲烷的醚溶液中。使所得溶液缓慢升温到室温且搅拌 12 小时。使溶液冷却到 0℃ 且使 HCl 气体在其中鼓泡达 3 分钟。将碎冰添加到混合物中且继续搅拌 15 分钟。分离各层且用两份 50 mL 乙醚萃取水层。用三份 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、三份 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥溶液，过滤且在真空中移除溶剂以生成呈无色油状物的中间物 **17** (0.327 g, 30% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (q, *J*=3.54 Hz, 2 H), 1.66 (q, *J*=3.37 Hz, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.32 (s, 2 H), 6.89 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H)。

制备中间物 18: 乙酸 2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-2-氧代乙酯

向 20 mL 微波反应瓶中添加中间物 **17** (2-氯-1-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)乙酮, 0.327 g, 1.48 mmol, 1.0 当量) 和 5 mL 丙酮。向所得溶液中添加乙酸 (0.11 mL, 1.92 mmol, 1.3 当量) 和三乙胺 (0.27 mL, 1.92 mmol, 1.3 当量)。密封所述瓶且在微波反应器中在 150℃ 下加热 30 分钟。将所得悬浮液倒入 50 mL 水中且用三份 25 mL 乙酸乙酯萃取。用三份 75 mL 水和 75 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层，过滤且移除溶剂以生成棕色油状物。通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 0-10% 乙酸乙酯/己烷) 来纯化这一油状物以生成呈白色固体的所需产物 (中间物 **18**, 0.144 g, 40% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (q, *J*=3.54 Hz, 2 H), 1.66 (q, *J*=3.37 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 4.58 (s, 2 H), 6.89 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 7.34 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H)。

制备中间物 19: 1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲腈

按照由约恩齐克 (Jonczyk) 等人 (参见国际有机制备程序 (*Org. Prep. Proc. Int.*), 1995, 27(3): 355-359) 所述的程序来制备这种化合物。向配备有冷凝器的 25 mL 圆底烧瓶中添加 2-(4-(三氟甲基)苯基)乙腈 (0.75 g, 4.05 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.50 mL, 6.08 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.018 g, 0.08 mmol, 0.02 当量)。将所得混合物加热到 50℃ 且逐滴添加氢氧化钠 (0.97 g, 24.0 mmol, 6.0 当量, 溶解于 1.0 mL 水中)。使混合物在 50℃ 下搅拌 16 小时。使其冷却到室温且倒入 50 mL 水中。用三份 25 mL 二氯甲烷萃取这一悬浮液且用三份 50 mL 1.2 N HCl 水溶液、三份 50 mL 水和 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层，过滤且在真空中移除溶剂。通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 10% 乙酸乙酯/己烷) 来纯化粗物质以生成呈淡黄色油状物的所需产物 (中间物 **19**, 0.74 g, 86% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41-1.53 (m, 2 H), 1.78-1.87 (m, 2 H), 7.40 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.62 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H)。

制备中间物 20: 1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲酸

向配备有冷凝器的 50 mL 圆底烧瓶中添加中间物 **19** (1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲腈, 0.55 g, 2.5 mmol, 1.0 当量) 和 20 mL 4.0 N LiOH 水溶液。在回流温度下加热这一悬浮液且搅拌 15 小时。使所得混合物冷却到室温且倒入 250 mL 1.2 N HCl 溶液中。用三份 75 mL 乙酸乙酯萃取这一悬浮液且用三份 200 mL 水和 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层, 过滤且在真空中移除溶剂。获得呈白色固体的所需产物 (中间物 **20**, 0.564 g, 95% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (q, *J*=3.87 Hz, 2 H), 1.72 (q, *J*=3.87 Hz, 2 H), 7.46 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H)。

制备中间物 21: 2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮

向配备有冷凝器的 50 mL 圆底烧瓶中添加中间物 **20** (1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲酸, 0.270 g, 1.18 mmol, 1.0 当量) 和 25 mL 亚硫酸氯。在回流温度下加热这一混合物且搅拌 4 小时。使其冷却到室温且在真空中移除所有挥发物。向所得黄色油状物中添加三(三甲基硅氧基)乙烯 (0.757 g, 2.59 mmol, 2.2 当量) 且将混合物加热到 80°C, 并搅拌 12 小时。向这一混合物中添加 15 mL 1.2 N HCl 溶液、10 mL 水和 35 mL 二噁烷的溶液。在回流温度下加热这一混合物且搅拌 1 小时。在冷却后, 随即用三份 50 mL 乙酸乙酯萃取混合物且用三份 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、三份 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层, 过滤且在真空中移除溶剂。通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 10-25% 乙酸乙酯/己烷) 来纯化粗油状物以生成呈无色油状物的所需产物 (中间物 **21**, 0.149 g, 52% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (q, *J*=3.96 Hz, 2 H), 1.79 (q, *J*=3.79 Hz, 2 H), 4.05 (s, 2 H), 7.51 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 7.64 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H)。

制备中间物 22: 1-(4-溴苯基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 **19** 的方法, 使用 2-(4-溴苯基)乙腈 (0.79 g, 4.05 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.50 mL, 6.08 mmol, 1.5 当量)、氯化三乙基苯甲基铵 (0.018 g, 0.08 mmol, 0.02 当量) 和氢氧化钠 (0.97 g, 24.0 mmol, 6.0 当量, 溶解于 1.0 mL 水中) 作为起始物质来合成中间物 **22**。获得呈白色固体的所需产物 (中间物 **22**, 0.55 g, 61% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.68-1.79 (m, 2 H), 7.16 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H)。

制备中间物 23: 1-(4-溴苯基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 **20** 的方法, 使用 1-(4-溴苯基)环丙烷甲腈 (0.548 g, 2.5 mmol, 1.0

当量)作为起始物质来合成中间物 **23**。获得呈白色固体的所需产物(中间物 **23**, 0.56 g, 95%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (q, $J=3.96$ Hz, 2 H), 1.58-1.71 (m, 2 H), 7.21 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)。

制备中间物 24: 1-(1-(4-溴苯基)环丙基)-2-氯乙酮

向配备有冷凝器的 50 mL 圆底烧瓶中添加中间物 **23** (1-(4-溴苯基)环丙烷甲酸, 0.255 g, 1.06 mmol, 1.0 当量)和 25 mL 亚硫酸氯。在回流温度下加热所得溶液且搅拌 4 小时。在冷却到室温后, 随即在真空中移除所有挥发物。使所得棕色油状物再溶解于 10 mL THF 中且逐滴添加到冷却到 0°C 的 100 mL 重氮甲烷的醚溶液中。使这一混合物缓慢升温到室温且搅拌 12 小时。使溶液冷却到 0°C 且使 HCl 气体在其中鼓泡达 3 分钟。将碎冰添加到混合物中且继续搅拌 15 分钟。分离各层且用两份 50 mL 乙醚萃取水层。用三份 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、三份 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥溶液, 过滤且在真空中移除溶剂以生成呈无色油状物的中间物 **24** (0.287 g, 100%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (q, $J=3.96$ Hz, 2 H), 1.74 (q, $J=3.62$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 7.28 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H), 7.52 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)。

制备中间物 25: 乙酸 2-(1-(4-溴苯基)环丙基)-2-氧代乙酯

通过用于中间物 **18** 的方法, 使用中间物 **24** (1-(1-(4-溴苯基)环丙基)-2-氯乙酮, 0.287 g, 1.06 mmol, 1.0 当量)、乙酸 (0.08 mL, 1.4 mmol, 1.3 当量)和三乙胺 (0.3 mL, 1.3 mmol, 1.3 当量)作为起始物质来合成中间物 **25**。获得呈白色固体的所需产物(中间物 **25**, 0.091 g, 30%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (q, $J=3.87$ Hz, 2 H), 1.69 (q, $J=3.79$ Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.55 (s, 2 H), 7.31 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H), 7.51 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H)。

制备中间物 26: 1-(3-氯苯基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 **19** 的方法, 使用 2-(3-氯苯基)乙腈 (1.0 g, 6.6 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.82 mL, 9.9 mmol, 1.5 当量)和氯化三乙基苯甲基铵 (0.030 g, 0.13 mmol, 0.02 当量)作为起始物质来合成中间物 **26**。获得呈黄色油状物的所需产物(中间物 **26**, 1.2 g, 100%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36-1.45 (m, 2 H), 1.69-1.81 (m, 2 H), 6.38-7.94 (m, 5 H)。

制备中间物 27: 1-(3-氯苯基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 **20** 的方法, 使用中间物 **26** (1-(3-氯苯基)环丙烷甲腈, 1.2 g, 6.6 mmol, 1.0 当量)作为起始物质来合成中间物 **27**, 且获得呈白色固体的中间物 **27** (0.81 g, 62%产率)。将这一物质转化为中间物 **28** 而无需其它分析。

制备中间物 28: 1-(1-(3-氯苯基)环丙基)-2-羟基乙酮

通过用于中间物 21 的方法, 使用中间物 27 (1-(3-氯苯基)环丙烷甲酸, 0.81 g, 4.08 mmol, 1.0 当量)、亚硫酰氯 (20 mL, 大量过量) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (2.64 g, 9.0 mmol, 2.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 28, 且获得呈无色油状物的中间物 28 (0.396 g, 46%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (q, *J*=3.79 Hz, 2 H), 1.74 (q, *J*=3.62 Hz, 2 H), 3.16 (t, *J*=4.67 Hz, 1 H), 4.08 (d, *J*=4.80 Hz, 2 H), 5.97-8.14 (m, 4 H)。

制备中间物 29: 1-(2-氯苯基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 19 的方法, 使用 2-(2-氯苯基)乙腈 (1.0 g, 6.6 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.82 mL, 9.9 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.030 g, 0.13 mmol, 0.02 当量) 作为起始物质来合成中间物 29, 且获得呈黄色油状物的中间物 29 (1.2 g, 100%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31-1.38 (m, 2 H), 1.71-1.79 (m, 2 H), 6.55-7.78 (m, 4 H)。

制备中间物 30: 1-(2-氯苯基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 20 的方法, 使用中间物 26 (1-(3-氯苯基)环丙烷甲腈, 1.2 g, 6.6 mmol, 1.0 当量) 作为起始物质来合成中间物 30, 且获得呈白色固体的中间物 30 (1.045 g, 90%产率)。将这一物质转化为中间物 31 而无需其它分析。

制备中间物 31: 2-氯-1-(1-(2-氯苯基)环丙基)乙酮

通过用于中间物 24 的方法, 使用中间物 30 (1-(2-氯苯基)环丙烷甲酸, 1.05 g, 6.6 mmol, 1.0 当量)、亚硫酰氯 (20 mL, 过量) 和重氮甲烷 (100 mL 醚溶液, 过量) 作为起始物质来合成中间物 31, 且获得呈黄色油状物的中间物 31 (1.03 g, 68%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, *J*=3.79 Hz, 2 H), 1.86 (d, *J*=3.79 Hz, 2 H), 4.11 (s, 2 H), 6.78-7.81 (m, 4 H)。

制备中间物 32: 乙酸 2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-2-氯代乙酯

通过用于中间物 25 的方法, 使用中间物 31 (2-氯-1-(1-(2-氯苯基)环丙基)乙酮, 1.03 g, 4.5 mmol, 1.0 当量)、乙酸 (0.34 mL, 5.85 mmol, 1.3 当量) 和三乙胺 (0.81 mL, 5.85 mmol, 1.3 当量) 作为起始物质来合成中间物 32, 且获得呈棕褐色固体的中间物 32 (0.36 g, 32%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (d, *J*=3.79 Hz, 2 H), 1.82 (d, *J*=3.79 Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.59 (s, 2 H), 7.28-7.35 (m, 2 H), 7.39-7.53 (m, 2 H)。

制备中间物 33: 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 19 的方法, 使用 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)乙腈 (1.0 g, 4.97 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.62 mL, 7.5 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.023

g, 0.10 mmol, 0.02 当量) 作为起始物质来合成中间物 **33**, 且获得呈黄色油状物的中间物 **33**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.49 (m, 2 H), 1.66-1.85 (m, 2 H), 7.20 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 7.33 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H)。

制备中间物 34: 1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 **20** 的方法, 使用中间物 **26** (1-(3-氯苯基)环丙烷甲腈, 1.14 g, 4.97 mmol, 1.0 当量) 作为起始物质来合成中间物 **34**, 且获得呈白色固体的中间物 **34** (0.895 g, 73%产率, 经 2 个步骤)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20-1.30 (m, 2 H), 1.55-1.77 (m, 2 H), 7.14 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 7.36 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H)。

制备中间物 35: 2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙基)乙酮

通过用于中间物 **21** 的方法, 使用中间物 **34** (1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙烷甲酸, 0.895 g, 3.64 mmol, 1.0 当量)、亚硫酸氯 (20 mL, 大量过量) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (2.34 g, 8.0 mmol, 2.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 **35**, 且获得呈无色油状物的中间物 **35** (0.527 g, 56%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (q, *J*=3.71 Hz, 2 H), 1.76 (q, *J*=3.62 Hz, 2 H), 3.16 (t, *J*=4.29 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J*=4.29 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J*=7.83 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H)。

制备中间物 36: 1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 **19** 的方法, 使用 2-(3-(三氟甲基)苯基)乙腈 (1.0 g, 5.4 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.67 mL, 8.1 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.024 g, 0.11 mmol, 0.02 当量) 作为起始物质来合成中间物 **36**, 且获得呈黄色油状物的中间物 **36**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.49 (m, 2 H), 1.77-1.86 (m, 2 H), 7.40-7.62 (m, 4 H)。

制备中间物 37: 1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 **20** 的方法, 使用中间物 **36** (1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲腈, 1.15 g, 5.4 mmol, 1.0 当量) 作为起始物质来合成中间物 **37**, 且获得呈白色固体的中间物 **37** (1.03 g, 82%产率, 经 2 个步骤)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.32 (m, 2 H), 1.64-1.77 (m, 2 H), 7.42 (t, *J*=7.71 Hz, 1 H), 7.49-7.57 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H)。

制备中间物 38: 2-羟基-1-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮

通过用于中间物 **21** 的方法, 使用中间物 **37** (1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲酸, 1.03 g, 4.5 mmol, 1.0 当量)、亚硫酸氯 (20 mL, 大量过量) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (2.88 g, 9.85 mmol, 2.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 **38**, 且获得呈无色油状物的中间物 **38** (0.687 g, 62%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (q, *J*=3.87 Hz, 2 H),

1.80 (q, $J=3.62$ Hz, 2 H), 3.17 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 7.40-7.70 (m, 4 H)。

制备中间物 39: 1-氯-3-苯基丁-2-酮

通过用于中间物 1 的方法, 使用 2-苯基丙酸 (3.29 g, 21.91 mmol, 1.0 当量) 和乙二酰氯 (2.3 mL, 26.3 mmol, 1.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 39, 且获得呈无色油状物的中间物 39 (3.80 g, 95%产率)。将这一物质转化为中间物 40 而无需其它分析。

制备中间物 40: 乙酸 2-氧代-3-苯基丁酯

通过用于中间物 2 的方法, 使用中间物 39 (1-氯-3-苯基丁-2-酮, 3.80 g, 20.8 mmol, 1.0 当量)、乙酸 (1.6 mL, 27.0 mmol, 1.3 当量) 和三乙胺 (3.8 mL, 27.0 mmol, 1.3 当量) 作为起始物质来合成中间物 40, 且获得呈蜡状棕褐色固体的中间物 40 (3.4 g, 79%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H), 2.12 (s, 3H), 3.81 (q, $J=7.07$ Hz, 1 H), 4.52 (d, $J=16.67$ Hz, 1 H), 4.69 (d, $J=16.67$ Hz, 1 H), 7.17-7.41 (m, 5 H)。

或者, 可通过以下程序合成中间物 40。在惰性气氛下, 将 0.5 M 溴化(1-苯基乙基)锌(II)的 THF 溶液 (25 mL, 12.5 mmol) 放入火焰干燥的 100 mL 2 颈圆底烧瓶中。使反应混合物冷却到 0°C, 且添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.288 g, 0.25 mmol), 随后经由注射器逐滴添加 6 mL THF 中的氯乙酰氯 (1.5 mL, 18.8 mmol)。在室温下将棕色悬浮液搅拌整夜。为进行反应, 添加 12 mL 1 M 盐酸且用四份 12 mL 乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 经由无水 MgSO_4 干燥, 过滤且浓缩。按照用于中间物 21 的程序将这一粗物质转化为中间物 40。

制备中间物 41: 2-氯-1-(1-(4-氯苯基)环丁基)乙酮

通过用于中间物 1 的方法, 使用 1-(4-氯苯基)环丁烷甲酸 (2.0 g, 9.50 mmol, 1.0 当量) 和乙二酰氯 (1.0 mL, 11.40 mmol, 1.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 41, 且获得呈无色油状物的中间物 41 (2.30 g, 100%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.70-2.09 (m, 2 H), 2.34-2.51 (m, 2 H), 2.66-3.00 (m, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 7.18 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.36 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H)。

制备中间物 42: 乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丁基)-2-氧代乙酯

通过用于中间物 2 的方法, 使用中间物 41 (2-氯-1-(1-(4-氯苯基)环丁基)乙酮, 2.3 g, 9.5 mmol, 1.0 当量)、乙酸 (0.71 mL, 12.35 mmol, 1.3 当量) 和三乙胺 (1.72 mL, 12.35 mmol, 1.3 当量) 作为起始物质来合成中间物 42, 且获得呈蜡状棕褐色固体的中间物 42 (1.69 g, 67%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.74-2.04 (m, 2 H), 2.12 (s, 3

H), 2.33-2.49 (m, 2 H), 2.68-2.97 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 7.18 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H)。

制备中间物 43: 1-(噻吩-3-基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 19 的方法, 使用 2-(噻吩-3-基)乙腈 (1.0 g, 8.12 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (1.0 mL, 12.18 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.037 g, 0.16 mmol, 0.02 当量) 作为起始物质来合成中间物 43, 且获得呈无色油状物的中间物 43 (0.34 g, 28% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.41 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 2 H), 6.91 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J=3.03, 1.52$ Hz, 1 H), 7.31 (dd, $J=5.05, 3.03$ Hz, 1 H)。

制备中间物 44: 1-(噻吩-3-基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 20 的方法, 使用中间物 43 (1-(噻吩-3-基)环丙烷甲腈, 0.34 g, 2.27 mmol, 1.0 当量) 作为起始物质来合成中间物 44, 且获得呈白色固体的中间物 44 (0.356 g, 93% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17-1.31 (m, 2 H), 1.62-1.70 (m, 2 H), 7.09 (dd, $J=5.05, 1.01$ Hz, 1 H), 7.16 (dd, $J=3.03, 1.26$ Hz, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H)。

制备中间物 45: 2-羟基-1-(1-(噻吩-3-基)环丙基)乙酮

通过用于中间物 21 的方法, 使用中间物 44 (1-(噻吩-3-基)环丙烷甲酸, 0.356 g, 2.12 mmol, 1.0 当量) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (1.54 mL, 4.66 mmol, 2.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 45, 且获得呈无色油状物的中间物 45 (0.062 g, 16% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (q, $J=3.54$ Hz, 2 H), 1.69 (q, $J=3.54$ Hz, 2 H), 3.15 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 4.15 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 7.05 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1 H), 7.23 (dd, $J=3.03, 1.52$ Hz, 1 H), 7.34 (dd, $J=4.93, 2.91$ Hz, 1 H)。

制备中间物 46: 1-(噻吩-2-基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 19 的方法, 使用 2-(噻吩-2-基)乙腈 (1.0 g, 8.12 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (1.0 mL, 12.18 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.037 g, 0.16 mmol, 0.02 当量) 作为起始物质来合成中间物 46。获得呈无色油状物的所需产物 (中间物 46, 1.20 g, 100% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37-1.49 (m, 2 H), 1.67-1.82 (m, 2 H), 6.94 (dd, $J=5.18, 3.66$ Hz, 1 H), 7.06 (dd, $J=3.54, 1.26$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1 H)。

制备中间物 47: 1-(噻吩-2-基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 20 的方法, 使用中间物 46 (1-(噻吩-2-基)环丙烷甲腈, 1.20 g, 8.12 mmol, 1.0 当量) 作为起始物质来合成中间物 47。获得呈白色固体的所需产物 (中间物

47, 1.16 g, 85%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (q, $J=3.96$ Hz, 2 H), 1.77 (q, $J=3.87$ Hz, 2 H), 6.90-6.93 (m, 1 H), 6.96 (dd, $J=3.54, 1.26$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1 H)。

制备中间物 48: 2-羟基-1-(1-(噻吩-2-基)环丙基)乙酮

通过用于中间物 **21** 的方法, 使用中间物 **47** (1-(噻吩-2-基)环丙烷甲酸, 1.16 g, 6.9 mmol, 1.0 当量) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (5.0 mL, 15.2 mmol, 2.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 **48**。获得呈无色油状物的所需产物 (中间物 **48**, 0.387 g, 31%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (q, $J=3.79$ Hz, 2 H), 1.80 (q, $J=3.54$ Hz, 2 H), 3.12 (t, $J=4.80$ Hz, 1 H), 4.28 (d, $J=4.80$ Hz, 2 H), 6.99 (dd, $J=5.31, 3.54$ Hz, 1 H), 7.04 (dd, $J=3.54, 1.26$ Hz, 1 H), 7.28 (dd, $J=5.31, 1.26$ Hz, 1 H)。

制备中间物 49: 1-(4-氟苯基)环丙烷甲腈

通过用于中间物 **19** 的方法 (其中稍作修改, 即在 50°C 下搅拌反应混合物 5 天), 使用 2-(4-氟苯基)乙腈 (2.0 g, 14.8 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (2.45 mL, 29.6 mmol, 2.0 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.067 g, 0.3 mmol, 0.02 当量) 作为起始物质来合成中间物 **49**。获得呈无色油状物的所需产物 (中间物 **49**, 1.52 g, 63%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.42 (m, 2 H), 1.56-1.80 (m, 2 H), 6.94-7.10 (m, 2 H), 7.19-7.40 (m, 2 H)。

制备中间物 50: 1-(4-氟苯基)环丙烷甲酸

通过用于中间物 **20** 的方法, 使用中间物 **49** (1-(4-氟苯基)环丙烷甲腈, 1.52 g, 9.32 mmol, 1.0 当量) 作为起始物质来合成中间物 **50**, 且获得呈白色固体的中间物 **50** (1.64 g, 98%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (q, $J=4.04$ Hz, 2 H), 1.66 (q, $J=4.04$ Hz, 2 H), 6.91-7.04 (m, 2 H), 7.21-7.38 (m, 2 H)。

制备中间物 51: 1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮

通过用于中间物 **21** 的方法, 使用中间物 **50** (1-(4-氟苯基)环丙烷甲酸, 1.64 g, 9.11 mmol, 1.0 当量) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (6.6 mL, 20.0 mmol, 2.2 当量) 作为起始物质来合成中间物 **51**, 且获得呈无色油状物的中间物 **51** (0.824 g, 47%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (q, $J=3.79$ Hz, 2 H), 1.74 (q, $J=3.71$ Hz, 2 H), 3.18 (t, $J=4.67$ Hz, 1 H), 4.04 (d, $J=4.55$ Hz, 2 H), 6.93-7.17 (m, 2 H), 7.27-7.46 (m, 2 H)。

制备中间物 52: 1-氯-3-(4-氯苯基)丁-2-酮

在 25°C 下, 向 50 mL THF 中的 2-(4-氯苯基)丙酸 (2.4 g, 13.0 mmol) 中添加乙二酰氯 (1.23 mL, 14.3 mmol) 和 2 滴 DMF。搅拌所得混合物 1.5 小时且浓缩以生成呈淡

黄色油状物的酰基氯。将所述淡黄色油状物溶解于 20 mL THF 中且在 0℃ 下逐滴添加到 250 mL 锥形烧瓶中的 40 mL 重氮甲烷的乙醚溶液(根据有机合成累积卷(*Org. Syn. Coll.*), 1943, 2: 165 中所述的方法制备)中。用一片铝箔松松地覆盖所述烧瓶。在 25℃ 下轻柔地搅拌混合物整夜。在 0℃ 下, 使 HCl 气体在反应混合物中鼓泡达 5 分钟。在 0℃ 下搅拌所得溶液 1 小时且浓缩以生成油性残余物, 将所述残余物转移到装有硅胶的过滤漏斗中并用 150 mL 乙酸乙酯/己烷 (1:4) 的混合物洗提。浓缩滤液以生成呈淡黄色油状物的 1-氯-3-(4-氯苯基)丁-2-酮, 中间物 **52**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 4.04 (q, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.10-7.52 (m, 4 H)。

制备中间物 53: 乙酸 3-(4-氯苯基)-2-氧代丁酯

使上述油状物溶解于 50 mL 丙酮中且冷却到 0℃。添加乙酸 (0.89 mL, 15.6 mmol) 和三乙胺 (2.17 mL, 15.6 mmol)。使所得混合物升温到 25℃ 且搅拌 2 天。经由过滤移除白色沉淀物。浓缩滤液以生成油性残余物, 通过柱色谱法(硅胶, 乙酸乙酯:己烷=1:5)来纯化所述残余物, 得到呈淡黄色油状物的所需产物(中间物 **53**, 1.7 g, 54%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 3.81 (q, *J*=7.3 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J*=17.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 2 H)。

制备中间物 54: 7-(噻吩-3-基)吡啶-2,3-二酮

按照对于中间物 **11** 的合成所述的程序, 使 7-碘吡啶-2,3-二酮 (**10**, 2.0 g, 7.33 mmol) 与四[三苯基膦]钯 (0.424 g, 0.367 mmol)、随后与 3-噻吩硼酸(奥尔德里奇公司(Aldrich), 1.03 g, 8.06 mmol) 反应。通过硅胶快速色谱法(二氯甲烷中的 3%乙酸乙酯)来纯化粗物质 **54** 以生成鲜红色结晶物质(54%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.15 (t, 1 H), 7.36 (dd, *J*=4.9, 1.4 Hz, 1 H), 7.50 (dt, *J*=7.3, 1.0 Hz, 1 H), 7.68 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.75 (dd, *J*=2.9, 1.4 Hz, 1 H), 10.86 (s, 1 H)。

制备中间物 55: 乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯

按照用于中间物 **40** 的程序来合成中间物 **55**, 其中使 1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸 (2.4 g, 12.2 mmol) 与乙二酰氯 (1.15 mL, 13.4 mmol) 反应以生成 2-氯-1-(1-(4-氯苯基)环丙基)乙酮, 使生成物质与乙酸 (1.78 mL, 31.2 mmol) 和三乙胺 (4.34 mL, 31.2 mmol) 反应以生成呈淡黄色油状物的所需产物 (1.4 g, 46%产率)。

2-氯-1-(1-(4-氯苯基)环丙基)乙酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (dd, *J*=7.1, 3.4 Hz, 2 H), 1.74 (dd, *J*=7.1, 3.4 Hz, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 7.34-7.36 (m, 4 H)。

乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯(中间物 **55**)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 1.21 (dd, $J=6.6, 3.4$ Hz, 2 H), 1.70 (dd, $J=6.6, 3.4$ Hz, 2 H), 2.11 (s, 3 H), 4.54 (s, 2 H), 7.33-7.40 (m, 4 H)。

制备中间物 56: 乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯

按照用于中间物 40 的程序来合成中间物 56, 其中使 2-(4-氯苯基)-2-甲基丙酸 (5.9 g, 29.8 mmol) 与乙二酰氯 (2.6 mL, 32.8 mmol) 反应以生成 1-氯-3-(4-氯苯基)-3-甲基丁-2-酮, 使生成物质与乙酸 (2.67 mL, 46.8 mmol) 和三乙胺 (6.51 mL, 46.8 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.7 g, 9.2%产率)。

1-氯-3-(4-氯苯基)-3-甲基丁-2-酮。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (s, 6 H), 4.02 (s, 2 H), 7.27 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H)。

乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯 (中间物 56)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (s, 6 H), 2.11 (s, 3 H), 4.56 (s, 2 H), 7.20-7.37 (m, 4 H)。

制备中间物 57: 1-羟基-3-苯基戊-2-酮

在 115°C 下, 将 2-苯基丁酸 (2.0 g, 12.2 mmol) 与 7 mL 亚硫酰氯于 15 mL 甲苯中的混合物加热 16 小时。浓缩反应混合物, 产生油性残余物。向这一残余物中添加 10 mL 甲苯且浓缩所得混合物以生成黄色油状物。将 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (8.0 mL, 24.4 mmol) 添加到所述黄色油状物中。在氮气气氛下, 在 100°C 下加热反应混合物 16 小时。在 50°C 下, 添加 10 mL 二噁烷和 2 mL 1 N HCl。在 80°C 下搅拌所得混合物 2 小时。浓缩混合物, 产生黄色油性残余物。添加 10 mL 水和 15 mL 乙醚。用各 5 mL 的饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层, 且经由硫酸镁干燥。经由过滤移除固体。浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的所需产物 (中间物 57, 1.74 g, 80%产率), 所述产物无需进一步纯化即可用于下一步骤中。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.77-1.88 (m, 1 H), 2.09-2.17 (m, 1 H), 3.52 (t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 4.21 (d, $J=4.9$ Hz, 2 H), 7.18-7.37 (m, 5 H)。

制备中间物 58: 1-(1,2-二氢环丁烯并苯次甲-1-基)-2-羟基乙酮

按照用于中间物 57 的程序来合成中间物 58, 其中使 1-苯并环丁烯甲酸 (1.0 g, 6.76 mmol) 与 3.5 mL 亚硫酰氯和 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (4.4 mL, 13.34 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.55 g, 65%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.82-2.98 (m, 1 H), 3.05-3.20 (m, 1 H), 3.46-3.51 (m, 1 H), 4.44-4.47 (m, 2 H), 7.05-7.81 (m, 4 H)。

制备中间物 59: 1-羟基-4-甲基-3-苯基戊-2-酮

按照用于中间物 57 的程序来合成中间物 59, 其中使 3-甲基-2-苯基丁酸 (1.0 g, 5.60

mmol) 与 3.5 mL 亚硫酸氯和 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (3.7 mL, 11.2 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.65 g, 60%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.71 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.98 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 2.43-2.55 (m, 1 H), 3.26 (d, *J*=10.7 Hz, 1 H), 4.18 (d, *J*=19.2 Hz, 1 H), 4.27 (d, *J*=19.2 Hz, 1 H), 7.21-7.34 (m, 5 H)。

制备中间物 60: 1-羟基-3-甲基-4-苯基丁-2-酮

按照用于中间物 57 的程序来合成中间物 60, 其中使 2-甲基-3-苯基丙酸 (1.0 g, 6.1 mmol) 与 3.5 mL 亚硫酸氯和 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (4.0 mL, 12.2 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.70 g, 64%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.68 (dd, *J*=13.3, 7.0 Hz, 1 H), 2.76-2.89 (m, 1 H), 2.99 (dd, *J*=13.3, 7.6 Hz, 1 H), 3.94 (dd, *J*=19.3, 4.2 Hz, 1 H), 4.24 (dd, *J*=19.3, 4.2 Hz, 1 H), 7.18-7.32 (m, 5 H)。

制备中间物 61: 羟基-4-苯基戊-2-酮

按照用于中间物 44 的程序来合成中间物 61, 其中使 3-苯基丁酸 (1.0 g, 6.1 mmol) 与 3.5 mL 亚硫酸氯和 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (4.0 mL, 12.2 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.80 g, 74%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.64 (dd, *J*=15.7, 7.1 Hz, 1 H), 2.73 (dd, *J*=15.7, 7.1 Hz, 1 H), 3.01 (t, *J*=4.4 Hz, 1 H), 3.30-3.42 (m, 1 H), 4.01 (dd, *J*=19.2, 4.4 Hz, 1 H), 4.14 (dd, *J*=19.2, 4.4 Hz, 1 H), 7.17-7.34 (m, 5 H)。

制备中间物 62: N-(2-乙基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 使 2-乙基苯胺 (2.0 mL, 2.0 g, 16.5 mmol) 与水合氯醛 (3.28 g, 19.8 mmol)、盐酸羟胺 (4.13 g, 59.4 mmol) 和硫酸钠 (23 g, 165 mmol) 反应以生成块状棕色沉淀物。

制备中间物 63: 7-乙基吡啶-2,3-二酮

按照由杨 (Yang) 等人 (参见美国化学会志 (*J. Am. Chem. Soc.*), 1996, 118: 9557) 所述的程序。将中间物 62 磨成粉且在搅拌下分成小份添加到 50 mL 锥形烧瓶中已加热到 90°C 的 15 mL 浓硫酸中。缓慢添加乙酰胺以使反应混合物的温度保持在 105°C 以下。完成添加后, 在 90°C 下将紫黑色溶液搅拌 15 分钟, 冷却到 60°C, 且倒入烧杯中的 15 g 碎冰上。再添加冰直到触摸烧杯外部会感到冷。通过过滤收集橙棕色沉淀物且在真空下干燥整夜以生成具有足以用于下一步骤中的纯度的吡啶-2,3-二酮 (中间物 63, 0.77 g, 27%产率)。也可使中间物 63 在乙醇中再结晶以生成呈橙红色针状物的纯产物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 2.56 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.03 (t, *J*=7.5 Hz,

1 H), 7.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H)。

制备中间物 64: *N*-(2-仲丁基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 使 2-仲丁基苯胺 (10.4 mL, 10 g, 67 mmol) 与水合氯醛 (13.3 g, 80.4 mmol)、盐酸羟胺 (16.8 g, 0.241 mol) 和硫酸钠 (76 g, 0.54 mol) 反应。产物并不以固体形式沉淀, 因此用三份乙酸乙酯萃取冷却的反应混合物, 且用盐水洗涤乙酸乙酯溶液, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤且在减压下浓缩以生成具有足以用于环化步骤中的纯度并呈粘性深棕色油状物的中间物 64。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.75 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.51 (m, 2 H), 2.86 (m, 1 H), 7.24 (m, 4 H), 7.68 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 12.16 (s, 1 H)。

制备中间物 65: 7-仲丁基吡啶-2,3-二酮

为进行环化, 将 50 mL 浓硫酸添加到含有中间物 64 的圆底烧瓶中, 且在搅拌下在与空气连通的情况下将混合物加热到 80°C 持续 30 分钟。使所得混合物冷却到室温, 倒入 250 mL 碎冰上, 且使其静置 30 分钟。通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤三次, 且在真空下干燥以生成具有足以用于下一步骤中的纯度的吡啶-2,3-二酮 (中间物 65, 7.03 g, 52% 产率, 由 2-仲丁基苯胺得到)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.81 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.55 (m, 2 H), 2.83 (m, 1 H), 7.06 (t, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.36 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 11.09 (s, 1 H)。

制备中间物 66: *N*-(2-叔丁基苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 使 2-叔丁基苯胺 (10.4 mL, 10.0 g, 67.0 mmol) 与水合氯醛 (13.3 g, 80.4 mmol)、盐酸羟胺 (16.8 g, 0.241 mol) 和硫酸钠 (114 g, 0.804 mol) 反应。用乙酸乙酯萃取冷却的反应混合物并蒸发, 产生具有足以用于下一步骤中的纯度的粗乙酰胺 (中间物 66, 13.6 g, 92% 产率)。

制备中间物 67: 7-叔丁基吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 65 所述的程序, 将中间物 66 与 45 mL 浓硫酸一起加热。获得具有足以用于下一步骤中的纯度的吡啶-2,3-二酮 (中间物 67, 6.92 g, 55% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (s, 9 H), 7.04 (t, 1 H), 7.39 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=7.8, 1.3$ Hz, 1 H), 10.76 (s, 1 H)。

制备中间物 68: *N*-(2-氟苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺。

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 在硫酸钠 (128 g, 0.900 mol) 存在下使 2-氟苯胺 (8.7 mL, 10 g, 90 mmol) 与水合氯醛 (17.9 g, 0.108 mol) 和盐酸羟胺 (22.5 g, 0.324 mol) 反应。通过过滤收集纯中间物 68 且在真空下干燥 (11.7 g, 71% 产率)。

率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.20 (m, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 9.81 (s, 1 H), 12.30 (s, 1 H)。

制备中间物 69: 7-氟吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 63 所述的程序, 加热 60 mL 浓硫酸中的中间物 68 (11.7 g)。获得的吡啶-2,3-二酮具有足以直接用于下一步骤中的纯度 (中间物 69, 6.87 g, 65% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.08 (ddd, 1 H), 7.38 (dt, *J*=7.5, 0.8 Hz, 1 H), 7.54 (ddd, *J*=10.4, 8.3, 1.0 Hz, 1 H), 11.56 (s, 1H)。

制备中间物 70: *N*-(2-溴苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺。

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 在硫酸钠 (99 g, 0.70 mol) 存在下使 2-溴苯胺 (10 g, 58 mmol) 与水合氯醛 (11.5 g, 69.7 mmol) 和盐酸羟胺 (14.5 g, 0.209 mol) 反应。通过过滤收集块状棕色沉淀物, 并在真空下干燥 (中间物 70, 11.98 g, 85% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.16 (t, 1 H), 7.41 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 12.45 (s, 1 H)。

制备中间物 71: 7-溴吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 13 所述的程序, 加热 10 mL 浓硫酸中的中间物 70 (3.11 g, 12.8 mmol) 以生成红褐色粉末 (中间物 71, 2.22 g, 77% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.02 (t, *J*=7.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 11.32 (s, 1 H)。

制备中间物 72: 2-(羟基亚氨基)-*N*-(2-甲基苯基)乙酰胺

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 在硫酸钠 (133 g, 0.933 mol) 存在下使邻甲苯胺 (10 mL, 10 g, 93 mmol) 与水合氯醛 (19 g, 0.11 mol) 和盐酸羟胺 (23 g, 0.34 mol) 反应以生成呈绒毛状灰白色粉末的中间物 72 (10.9 g, 65% 产率)。

制备中间物 73: 7-甲基吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 13 所述的程序, 加热 45 mL 浓硫酸中的中间物 72 以生成橙色粉末 (中间物 73, 5.96 g, 61% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.19 (s, 3 H), 6.99 (t, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.34 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 11.09 (s, 1 H)。

制备中间物 74: 2-(羟基亚氨基)-*N*-(3-甲基苯基)乙酰胺

按照以上对于中间物 3 的第一步骤所述的程序, 在硫酸钠 (133 g, 0.933 mol) 存在下使间甲苯胺 (10 mL, 10 g, 93 mmol) 与水合氯醛 (19 g, 0.11 mol) 和盐酸羟胺 (23 g, 0.34 mol) 反应以生成中间物 74 (14.4 g, 87% 产率)。

制备中间物 75 和 76: 6-甲基吡啶-2,3-二酮/4-甲基吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 13 所述的程序, 加热 60 mL 浓硫酸中的中间物 74 以生成呈橙

色粉末的 6-甲基靛红与 4-甲基靛红的不可分混合物(中间物 **75** 和 **76**, 3.44 g, 26%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.35 (s, 1.5 H), 2.44 (s, 1.5 H), 6.71 (m, 1 H), 6.87 (t, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 10.99 (s, 1 H)。

制备中间物 77: 2-羟基-1-(1-对甲苯基-环丙基)-乙酮

按照用于中间物 **51** 的程序, 使用 1-对甲苯基-环丙烷甲酸作为起始物质来制备中间物 **77**。将粗混合物送到下一步骤。

制备中间物 78: 1-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-羟基乙酮

在 1 L 圆底烧瓶中, 使 1-(4-氯苯基)环丙烷甲酸 (20 g, 0.10 mol) 溶解于 175 mL 甲苯中。添加亚硫酸氯 (75 mL, 122 g, 1.0 mol) 且在氮气下在回流温度下加热溶液整夜。冷却后, 通过蒸发移除甲苯和过量亚硫酸氯, 且使其与另外三份 100 mL 甲苯共沸。在氮气下, 在 100℃下将所述酰基氯与三(三甲基硅氧基)乙烯 (67 mL, 59 g, 0.20 mol) 一起加热整夜。随后使反应混合物冷却到 50℃且用 100 mL 1,4-二噁烷和 20 mL 1 M 盐酸稀释。在 80℃下加热所得混合物 2 小时。在减压下移除有机溶剂且用 150 mL 水稀释剩余混合物, 并用三份乙醚萃取。用两份 5%碳酸钠溶液洗涤合并的有机层, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤且浓缩以生成黄色油状物 (中间物 **78**, 17.9 g, 83%产率)。可进一步通过硅胶快速色谱法(己烷中的 6-50%乙酸乙酯)来纯化这一油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (q, *J*=4.0 Hz, 2 H), 1.74 (q, *J*=3.5 Hz, 2 H), 3.16 (t, *J*=4.7 Hz, 1 H), 4.05 (d, *J*=4.8 Hz, 2 H), 7.29-7.32 (m, 2 H), 7.33-7.37 (m, 2 H)。

制备中间物 79: 碘-7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照由 C.拉马斯 (C. Lamas)、J.巴鲁安格 (J. Barluenga) 等人 (参见有机化学杂志 (*J. Org. Chem.*), 1996, 61: 5804) 所述的碘化方法。使中间物 **6** (8.79 g, 40.9 mmol) 溶解于 500 mL 圆底烧瓶中的 105 mL 无水二氯甲烷中。添加双(吡啶)碘(I)四氟化硼 (23 g, 61 mmol), 随后添加三氟甲烷磺酸 (10.8 mL, 18.4 g, 0.123 mol)。在室温下搅拌混合物 40 分钟, 直到 LC-MS 分析显示起始物质完全消失。用 105 mL 水处理溶液且用两份 45 mL 二氯甲烷萃取。用 5%硫代硫酸钠水溶液洗涤合并的有机层, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤且浓缩以生成纯产物 (中间物 **79**, 12.0 g, 87%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03 (s, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 11.55 (s, 1 H)。

制备中间物 80: 5-甲基-7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照由利索斯基 (Lisowski) 等人 (参见有机化学杂志 (*J. Org. Chem.*), 2000, 65: 4193) 所述的程序。使中间物 **79** (1.12 g, 3.28 mmol) 和四(三苯基膦)钯 (190 mg, 0.16 mmol) 溶解于 500 mL 圆底烧瓶中的 100 mL 乙二醇二甲醚中。通过与真空连通, 随后

用氮气回填来净化这一溶液三次。添加甲基硼酸 (390 mg, 6.6 mmol), 随后添加碳酸氢钠 (0.55 g, 6.6 mmol) 于 100 mL 水中的溶液, 且再次重复排气/氮气回填程序。在回流温度下加热混合物且通过 LC-MS 分析监测产物外观/起始物质消失。1.5 小时后, 再添加 190 mg (0.16 mmol) 钯催化剂且使反应物在回流温度下加热整夜。移除有机溶剂且使剩余水性混合物在各 100 mL 的 2 M 盐酸与乙酸乙酯之间分溶。再用乙酸乙酯萃取水层且用盐水洗涤合并的有机层, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤且浓缩以生成粗产物, 通过硅胶快速色谱法 (二氯甲烷中的 0-6% 乙酸乙酯) 来纯化所述粗产物以生成具有足够纯度的中间物 **80** (所述产物含有约 20% 的脱碘副产物 7-(三氟甲基) 靛红)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.33 (s, 3 H), 7.62 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 11.35 (s, 1 H)。

制备中间物 81: N-(4-氯-2-(三氟甲基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺

使用由 L.凯柏尔 (L. Kuyper) 等人 (参见医药化学杂志 (*J. Med. Chem.*) 2001, 44: 4339) 报道的方法。在 1 L 圆底烧瓶中, 在搅拌下使无水硫酸钠 (85 g) 溶解于 230 mL 沸水中。添加热的 4-氯-2-(三氟甲基)苯胺 (6.5 g, 33 mmol) 于 50 mL 1 M 盐酸、2 mL 浓盐酸和 30 mL 乙醇中的溶液。再添加 60 mL 乙醇。添加水合氯醛 (6.6 g, 40 mmol), 随后添加 30 mL 水中的盐酸羟胺 (7.6 g, 0.11 mol)。在回流温度下加热混合物且添加乙醇直到苯胺再次溶解。继续加热 3 小时。利用与大气连通的烧瓶, 在回流温度下加热反应混合物整夜。使反应混合物冷却到 0°C 且通过过滤收集灰白色沉淀物。使这一含有大量硫酸钠的沉淀物溶解于 300 mL 水中, 在室温下搅拌 1 小时, 过滤, 溶解于 200 mL 水中, 搅拌 30 分钟, 过滤且在真空下干燥以生成灰白色粉末 (中间物 **81**, 2.65 g, 30% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.66 (s, 1 H), 7.76-7.86 (m, 3 H), 9.63 (s, 1 H), 12.44 (s, 1 H)。

制备中间物 82: 5-氯-7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照 M.寇玛 (M. Kollmar) 等人 (参见有机合成 (*Org. Synth.*), "2-氨基-3-氟苯甲酸 (2-Amino-3-fluorobenzoic acid)") 的程序。在 50 mL 锥形烧瓶中, 在搅拌下将 4 mL 浓硫酸加热到 70°C。逐步添加中间物 **81**, 同时使温度维持在 90°C 以下。在 90°C 下再加热反应混合物 1 小时。使其快速冷却到 20°C, 倒入剧烈搅拌的 35 mL 冰水与 7 mL 乙酸乙酯的混合物中。在所有冰都已融化后, 分离各层, 且再用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤且浓缩以生成棕黑色固体, 通过硅胶快速色谱法 (二氯甲烷中的 0-6% 乙酸乙酯) 来纯化所述固体以生成具有足够纯度的中间物 **82** (0.633 g, 42% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 11.58 (s, 1 H)。

制备中间物 83: 5-苯基-7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **80** 的合成所述的程序, 在四(三苯基膦)钯(339 mg, 0.29 mmol) 和碳酸氢钠(0.98 g, 12 mmol) 存在下使中间物 **77** (2.0 g, 5.9 mmol) 与苯基硼酸(0.79 g, 6.5 mmol) 反应。1 小时后, LC-MS 分析显示起始物质完全消失。2 小时后, 使反应混合物冷却到室温且如上文所述进行处理以生成纯产物(中间物 **83**, 0.98 g, 57%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.41 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.49 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.75 (ddd, *J*=7.6, 2.2, 1.9 Hz, 2 H), 8.06 (d, *J*=4.6 Hz, 2 H), 11.56 (s, 1H)。

制备中间物 84: 4-(三氟甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯

在 250 mL 圆底烧瓶中, 使 4-(三氟甲基)苯胺(7.7 mL, 10 g, 62 mmol) 和二碳酸二叔丁酯(13.6 g, 62.1 mmol) 溶解于 60 mL 无水四氢呋喃中且在回流温度下加热整夜。冷却到室温后, 移除溶剂且使残余物溶解于 250 mL 乙酸乙酯中。用三份 125 mL 0.5 M 柠檬酸和 125 mL 盐水洗涤这一溶液, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤且浓缩。通过硅胶快速色谱法(己烷中的 2-20% 乙酸乙酯) 来纯化呈白色固体的粗产物以生成绒毛状白色固体(中间物 **84**, 14.4 g, 89%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.49 (s, 9 H), 7.59-7.63 (m, 2 H), 7.64-7.68 (m, 2 H), 9.79 (s, 1 H)。

制备中间物 85: 2-(2-叔丁氧基羰基氨基)-5-(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙酸乙酯

按照由赫瓦瓦森(Hewawasam)等人(参见四面体快报(*Tetrahedron Lett.*) 1994, 35: 7303)所述的程序。将中间物 **84** (9.62 g, 36.8 mmol) 放入 500 mL 圆底烧瓶中, 与己烷共沸, 且在真空下干燥整夜。随后在氮气气氛下, 通过注射器添加 55 mL 无水四氢呋喃且使溶液冷却到-78°C (干冰/丙酮)。经由注射器以快速液滴形式添加仲丁基锂的环己烷溶液(1.4 M, 63 mL, 88 mmol)。使反应混合物升温到-40°C (干冰/乙腈) 持续 2 小时。在使所得混合物冷却到-78°C 后, 通过注射器快速地整份添加乙二酸二乙酯(6.0 mL, 6.5 g, 49 mmol)。在-78°C 下将反应混合物搅拌 45 分钟, 且用 15 mL 1 M 盐酸中止反应。再添加盐酸直到混合物呈酸性, 且用两份乙醚萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的乙醚层, 经由无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩且通过硅胶快速色谱法(己烷中的 1-10% 乙酸乙酯) 纯化以生成粘性淡黄色油状物(中间物 **85**, 4.46 g, 34%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 1.44 (s, 9 H), 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 7.92-7.96 (m, 1 H), 10.18 (s, 1 H)。

制备中间物 86: 5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照由赫瓦瓦森(Hewawasam)等人(参见四面体快报(*Tetrahedron Lett.*), 1994, 35: 7303)所述的程序。使中间物 **85** 溶解于各 90 mL 的四氢呋喃和 3 M 盐酸中, 且在回流

温度下加热溶液整夜，直到 LC-MS 和 t.l.c.分析（二氯甲烷中的 5%乙酸乙酯）显示完全转化为产物。在移除有机溶剂后，产物随即从溶液中沉淀出来。通过过滤收集固体，用水洗涤，且在真空下干燥以生成绒毛状嫩黄色晶体（中间物 **86**，2.22 g，85%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.08 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.90-7.95 (m, 1H), 11.39 (s, 1 H)。

制备中间物 87: 7-碘-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **77** 所述的程序，在三氟甲烷磺酸（2.7 mL，4.6 g，31 mmol）存在下使中间物 **86**（2.22 g，10.3 mmol）与双（吡啶）碘(I) 四氟化硼（5.75 g，15.5 mmol）反应以生成呈嫩黄色粉末的纯产物（中间物 **87**，3.27 g，93%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (s, 1 H), 8.28 (dd, *J*=1.8, 0.8 Hz, 1 H), 11.38 (s, 1 H)。

制备中间物 88: 7-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **80** 所述的程序，在四（三苯基膦）钯（127 mg，0.110 mmol）和碳酸氢钠（0.37 g，4.4 mmol）存在下使中间物 **87**（0.746 g，2.19 mmol）与甲基硼酸（0.26 g，4.4 mmol）反应。在回流温度下加热反应混合物整夜，随后添加钯催化剂的其它等分试样（127 mg，0.110 mmol），且在回流温度下再加热反应混合物 5 小时。如上文所述对其进行处理且纯化，以生成具有足够纯度的产物（中间物 **88**，0.259 g，52%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.27 (s, 3 H), 7.63 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 11.44 (s, 1 H)。

制备中间物 89: 5-乙基-7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **80** 所述的程序，在二氯[1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁]钯(II) 二氯甲烷加合物（176 mg，0.215 mmol）和碳酸铯（4.20 g，12.9 mmol）存在下使中间物 **77**（1.47 g，4.30 mmol）与三乙基硼烷的四氢呋喃溶液（1.0 M，8.6 mL，8.6 mmol）反应。硅胶快速色谱法（二氯甲烷中的 0-6%乙酸乙酯）产生具有足够纯度的产物（中间物 **89**，0.417 g，40%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.17 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 2.65 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 11.35 (s, 1 H)。

制备中间物 90: 7-乙基-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **80** 所述的程序，在二氯[1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁]钯(II) 二氯甲烷加合物（192 mg，0.235 mmol）和碳酸铯（4.58 g，14.1 mmol）存在下使中间物 **87**（1.60 g，4.70 mmol）与三乙基硼烷的四氢呋喃溶液（1.0 M，9.4 mL，9.4 mmol）反应。通过硅胶快速色谱法（二氯甲烷中的 1-10%乙酸乙酯）来纯化粗产物以生成黄橙色固体（中间物 **90**，0.439 g，38%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 2.64 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.80 (d, *J*=0.8 Hz, 1 H), 11.45 (s, 1 H)。

制备中间物 91: 8-苯基-5-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **80** 所述的程序, 在四(三苯基膦)钯 (272 mg, 0.235 mmol) 和碳酸氢钠 (0.79 g, 9.4 mmol) 存在下使中间物 **87** (1.60 g, 4.70 mmol) 与苯基硼酸 (0.63 g, 5.2 mmol) 反应。通过硅胶快速色谱法 (二氯甲烷中的 0-6% 乙酸乙酯) 来纯化粗产物以生成黄橙色固体 (0.585 g, 43% 产率): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45-7.55 (m, 5 H), 7.84 (dd, $J=11.2, 1.4$ Hz, 2 H), 11.28 (s, 1 H)。

制备中间物 92: 1-(1-苯基环丙基)-2-羟基乙酮

按照以上对于中间物 **78** 所述的程序, 使 1-苯基环丙烷甲酸 (20 g, 0.12 mol) 依次与亚硫酸氯 (90 mL, 150 g, 1.2 mol) 和三(三甲基硅氧基)乙烯 (70 mL, 62 g, 0.21 mol) 反应。通过硅胶快速色谱法 (己烷中的 2-20% 乙酸乙酯) 来纯化粗产物以生成几乎无色的油状物 (中间物 **92**, 9.44 g, 44% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (q, $J=3.7$ Hz, 2 H), 1.74 (q, $J=3.6$ Hz, 2 H), 3.18 (t, $J=4.9$ Hz, 1 H), 4.06 (d, $J=5.1$ Hz, 2 H), 7.33-7.38 (m, 5 H)。

制备中间物 93: 5-溴-7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

使中间物 **6** (4.56 g, 21.2 mmol) 溶解于 250 mL 圆底烧瓶中的 45 mL 乙酸中且添加溴 (5.4 mL, 17 g, 0.11 mol)。在室温下搅拌溶液整夜。LC-MS 分析显示未完全转化为产物。再添加溴 (1.1 mL, 3.4 g, 21 mmol) 且再搅拌所得混合物 5 小时。将反应混合物倒入碎冰上且使其静置直到冰融化。通过过滤收集沉淀物, 用水反复洗涤, 且在真空下干燥以生成精细鲜橙色晶体 (中间物 **93**, 5.12 g, 82% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 8.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H), 11.59 (s, 1 H)。

制备中间物 94: 2,4-双(三氟甲基)苯基氨基甲酸叔丁酯

在装备有冷凝器的 100 mL 2 颈圆底烧瓶中, 使 2,4-双(三氟甲基)苯胺 (5.33 g, 23.3 mmol) 溶解于 25 mL 无水四氢呋喃中。使溶液冷却到 0°C 且添加矿物油中的氢化钠 (1.03 g, 60 wt%, 0.615 g NaH, 25.6 mmol)。在 0°C 下搅拌混合物 30 分钟且添加二碳酸二叔丁酯 (10.2 g, 46.6 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1.5 小时且在回流温度下加热整夜。硅胶快速色谱法 (己烷中的 0-4% 乙酸乙酯) 产生纯物质 (中间物 **94**, 3.14 g, 41% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.46 (s, 9 H), 7.82 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.04 (dd, $J=8.5, 1.6$ Hz, 1 H), 8.98 (s, 1 H)。

制备中间物 95: 2-(2-(叔丁氧基羰基氨基)-3,5-双(三氟甲基)苯基)-2-氧代乙酸乙酯

按照以上对于中间物 **85** 所述的程序, 使中间物 **94** (3.14 g, 9.54 mmol) 与仲丁基锂的环己烷溶液 (1.4 M, 16.3 mL, 22.9 mmol) 和乙二酸二乙酯 (1.6 mL, 1.7 g, 11 mmol)

反应。硅胶快速色谱法（己烷中的 2-20%乙酸乙酯）产生纯产物（中间物 **95**, 1.91 g, 47%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.29 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 4.32 (q, *J*=7.1 Hz, 2 H), 8.26 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 9.69 (s, 1 H)。

制备中间物 96: 5,7-双(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮

按照以上对于中间物 **86** 所述的程序：水解中间物 **95** (1.83 g, 4.27 mmol)，产生嫩黄色粉末（中间物 **96**, 0.931 g, 77%产率）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 11.86 (s, 1 H)。

制备中间物 97: (1-苯基-环丙基)-乙酸

根据由威尔特 (Wilt) 等人（参见有机化学杂志 (*J. Org.Chem.*), 1966, 31: 3018) 所述的程序来制备中间物 **97**。

制备中间物 98: 1-羟基-3-(1-苯基-环丙基)-丙-2-酮

按照用于中间物 **51** 的程序来合成中间物 **98**，其中使(1-苯基-环丙基)-乙酸（中间物 **97**, 0.3 g, 1.70 mmol）与 3 mL 亚硫酸氯和 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (1.2 mL, 3.40 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.2 g, 62%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91-0.97 (m, 2 H), 1.21-1.28 (m, 2 H), 2.63 (s, 2 H), 4.42 (s, 2 H), 7.23-7.39 (m, 5 H)。

制备中间物 99: 1-苯甲基-环丙烷甲酸

根据由巴沙 (Bartha) 等人（参见 *Revue Roumaine de Chimie* (罗马尼亚化学杂志), 1986, 31:519) 所述的程序来制备中间物 **99**。搅拌锌粉 (5.67 g, 86.6 mmol) 与氯化亚铜 (8.6 g, 86.6 mmol) 于 100 mL 乙醚中的混合物且在氮气下在回流温度下加热 30 分钟。快速添加 2-苯甲基-丙烯酸甲酯 (3.85 g, 21.9 mmol) 和二碘甲烷 (2.3 mL, 28.1 mmol, 其中溶解有 100 mg 碘)。在回流温度下搅拌反应混合物 6 小时。在室温下添加饱和氯化铵 (30 mL)。经由过滤移除固体。分离有机层且用两份 30 mL 乙醚萃取水层。浓缩合并的有机层以生成淡黄色油状物，用甲醇中的氢氧化钾使所述油状物皂化。经由柱色谱法（硅胶，乙酸乙酯:己烷= 1:5）来纯化中间物 **99**。获得呈淡黄色油状物的中间物 **99** (0.9 g, 23%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.90 (m, 2 H), 1.33-1.37 (m, 2 H), 3.62 (s, 2 H), 7.14-7.34 (m, 5 H)。

制备中间物 100: 1-(1-苯甲基-环丙基)-2-羟基-乙酮

按照用于中间物 **51** 的程序来合成中间物 **100**，其中使 1-苯甲基-环丙烷甲酸（中间物 **99**, 0.9 g, 5.1 mmol）与 5 mL 亚硫酸氯和 1,1,2-三(三甲基硅氧基)乙烷 (3.7 mL, 10.2 mmol) 反应以生成呈无色油状物的所需产物 (0.8 g, 82%产率)。¹H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ 0.87-0.90 (m, 2 H), 1.34-1.38 (m, 2 H), 3.55 (s, 2 H), 3.70-3.71 (s, 2 H), 7.15-7.31 (m, 5 H)。

制备中间物 101: 1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲腈

按照由约恩齐克 (Jonczyk) 等人 (参见国际有机制备程序 (*Org. Prep. Proc. Int.*), 1995, 27(3): 355-359) 所述的程序来制备这一化合物。向配备有冷凝器的 25 mL 圆底烧瓶中添加 2-(2-(三氟甲基)苯基)乙腈 (1.0 g, 5.4 mmol, 1.0 当量)、1-溴-2-氯乙烷 (0.67 mL, 8.1 mmol, 1.5 当量) 和氯化三乙基苯甲基铵 (0.024 g, 0.11 mmol, 0.02 当量)。将所得混合物加热到 50°C 且逐滴添加氢氧化钠 (1.3 g, 32.4 mmol, 6.0 当量, 溶解于 1.0 mL 水中)。在 50°C 下搅拌混合物 16 小时, 冷却到室温且倒入 50 mL 水中。用三份 25 mL 二氯甲烷萃取这一悬浮液, 且用三份 50 mL 1.2 N HCl 溶液、三份 50 mL 水和 50 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层, 过滤且在真空中移除溶剂。通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 10% 乙酸乙酯/己烷) 来纯化粗物质以生成呈淡黄色油状物的所需产物 (中间物 101, 0.92 g, 81% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30-1.52 (m, 2 H), 1.65-1.86 (m, 2 H), 7.42-7.52 (m, 1 H), 7.53-7.60 (m, 2 H), 7.71 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H)。

制备中间物 102: 1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲酸

向配备有冷凝器的 50 mL 圆底烧瓶中添加中间物 101 (1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙烷甲腈, 0.92 g, 4.4 mmol, 1.0 当量) 和 20 mL 4.0 N LiOH 溶液。在回流温度下加热这一悬浮液且搅拌 3 天。使所得混合物冷却到室温且倒入 250 mL 1.2 N HCl 中。用三份 75 mL 乙酸乙酯萃取这一悬浮液且用三份 200 mL 水和 200 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层, 过滤且在真空中移除溶剂。获得呈白色固体的所需产物 (中间物 102, 0.87 g, 86% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.18-1.45 (m, 2 H), 1.58-1.94 (m, $J=81.09$ Hz, 2 H), 7.31-7.42 (m, 1 H), 7.43-7.54 (m, 2 H), 7.64 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H)。

制备中间物 103: 2-氯-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮

向配备有冷凝器的 50 mL 圆底烧瓶中添加中间物 102 (1-(2-(三氟甲基)环丙烷)甲酸, 0.83 g, 3.61 mmol, 1.0 当量) 和 25 mL 亚硫酸氯。在回流温度下加热所得溶液且搅拌 4 小时。冷却到室温后, 随即在真空中移除所有挥发物。使所得棕色油状物再溶解于 10 mL THF 中且逐滴添加到冷却到 0°C 的 100 mL 重氮甲烷的醚溶液中。使这一混合物缓慢升温到室温且搅拌 12 小时。使溶液冷却回到 0°C 且使 HCl 气体在其中鼓泡达 3 分钟。将碎冰添加到混合物中且继续搅拌 15 分钟。分离各层且用两份 50 mL 乙醚萃取水层。用

三份 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液、三份 100 mL 水和 100 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥溶液，过滤且在真空中移除溶剂以生成呈无色油状物的中间物 **103** (0.339 g, 36% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.85-1.83 (m, 4 H), 3.98 (d, *J*=6.32 Hz, 2 H), 7.42-7.55 (m, 1 H), 7.56-7.65 (m, 2 H), 7.74 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H)。

制备中间物 104: 乙酸 2-氧代-2-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酯

向 5 mL 微波反应瓶中添加中间物 **103** (2-氯-1-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.339 g, 1.35 mmol, 1.0 当量) 和 2 mL 丙酮。向所得溶液中添加乙酸 (0.1 mL, 1.76 mmol, 1.3 当量) 和三乙胺 (0.25 mL, 1.76 mmol, 1.3 当量)。密封所述瓶且在微波反应器中加热到 150°C 持续 30 分钟。将所得悬浮液倒入 50 mL 水中且用三份 25 mL 乙酸乙酯萃取。用三份 75 mL 水和 75 mL 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层，过滤且移除溶剂以生成棕色油状物。通过硅胶色谱法 (Biotage Flash 40, 0-10% 乙酸乙酯/己烷) 来纯化这一油状物以生成呈白色固体的所需产物 (中间物 **104**, 0.235 g, 64% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30-1.42 (m, *J*=12.88 Hz, 2 H), 1.44-1.63 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 4.23-4.42 (m, 1 H), 4.53-4.72 (m, 1 H), 7.45-7.53 (m, 1 H), 7.56-7.67 (m, 2 H), 7.73 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

制备中间物 105: 5-异丙基吡啶-2,3-二酮

通过用于中间物 **63** 的方法，使用 4-异丙基苯胺作为起始物质，以 75% 产率合成中间物 **105**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.17 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 2.81-2.93 (m, 1 H), 6.84 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.38 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.49 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1 H), 10.94 (br s, 1H)。

制备示范性化合物

化合物 1: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸

使中间物 **13** (1.00 g, 4.32 mmol) 溶解于 1 mL 乙醇和 3.4 mL 10 M 氢氧化钠中且在回流温度下加热所得混合物 20 分钟。经由注射器逐滴添加中间物 **55** 于 7 mL 乙醇中的溶液且加热所得混合物整夜。使其冷却到室温且在减压下移除乙醇。用水稀释残余物，通过缓慢添加 1 M 盐酸而酸化到 pH 1 且用乙酸乙酯萃取。浓缩合并的乙酸乙酯层以产生深色物质，通过制备型 HPLC (水/乙腈和 0.1% 三乙胺) 来纯化所述物质。使纯化的三乙基铵盐溶解于 20% 乙腈水溶液中且用浓盐酸酸化。收集从溶液中沉淀出的呈灰白色粉末的纯产物以生成化合物 **1** (83 mg, 4.5% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35-1.39 (m, 2 H), 1.49-1.54 (m, 2 H), 7.16 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.57 (d, 1 H), 7.62 (t, 1 H), 8.69 (d, *J*=7.3 Hz, 1 H)。

化合物 2: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-乙基-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序, 使中间物 **63** (0.38 g, 2.2 mmol) 与中间物 **55** (0.71 g, 2.8 mmol) 反应。酸化纯化的产物并未产生固体沉淀物且用乙酸乙酯萃取含水的乙腈混合物。浓缩合并的乙酸乙酯层且冻干以生成绒毛状嫩黄色固体 (化合物 2, 140 mg, 18% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.36-1.42 (m, 2 H), 1.50-1.61 (m, 2 H), 3.23 (q, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.19 (d, 2 H), 7.29 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.45 (d, 1 H), 7.51 (t, 1 H), 8.35 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)。

化合物 3: 8-仲丁基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 2 的制备所述的程序, 使用中间物 **65** (0.44 g, 2.2 mmol) 和中间物 **55** (0.71 g, 2.8 mmol) 作为起始物质来制备呈绒毛状嫩黄色固体的化合物 3 (81 mg, 9.5% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.82 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.35-1.44 (m, 2 H), 1.46-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.85 (m, 2 H), 4.10 (q, 1 H), 7.19 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.29 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.44 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 8.32 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)。

化合物 4: 8-叔丁基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 2 的制备所述的程序, 使用中间物 **67** (0.44 g, 2.2 mmol) 和中间物 **55** (0.71 g, 2.8 mmol) 作为起始物质来制备呈绒毛状淡棕色固体的化合物 4 (59 mg, 3.4% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36-1.42 (m, 2 H), 1.48-1.54 (m, 2 H), 1.65 (s, 9 H), 7.22 (d, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 8.26 (dd, *J*=7.5, 2.2 Hz, 1 H)。

化合物 5: 8-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 2 的制备所述的程序, 使用 7-氯吲哚啉-2,3-二酮 (高级合成 (Advanced Synthesis), 0.39 g, 2.2 mmol) 和中间物 **55** (0.71 g, 2.8 mmol) 作为起始物质来制备呈绒毛状嫩黄色固体的化合物 5 (93 mg, 11% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32-1.38 (m, 2 H), 1.51-1.58 (m, 2 H), 7.15 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.64 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=8.3 Hz, 1H)。

化合物 6: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序, 使用中间物 **11** (7-苯基吲哚啉-2,3-二酮, 0.48 g, 2.2 mmol) 和中间物 **55** (0.71 g, 2.8 mmol) 作为起始物质来制备化合物 6。过滤冷却的反应混合物以移除由铃木偶合 (Suzuki coupling) 步骤留下的 Pd 黑, 用 1 M 盐酸酸化且用乙酸乙酯萃取。通过如上文所述的制备型 HPLC 来纯化粗产物且酸化纯化的三乙基铵盐的乙腈水溶液以生成嫩黄色粉末, 通过过滤收集所述粉末且在真空下干燥以生成

化合物 5 (249 mg, 28%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26-1.31 (m, 2 H), 1.46-1.52 (m, 2 H), 7.06 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.58-7.70 (m, 4 H), 8.54 (dd, *J*=8.6, 1.3 Hz, 1 H)。

化合物 7: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-氟-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序, 使用中间物 69 (495 mg, 3.00 mmol) 和中间物 55 (0.99 g, 3.9 mmol) 作为起始物质来制备化合物 7。用 2 M 盐酸酸化冷却的反应混合物且用乙酸乙酯萃取。通过制备型 HPLC (水/乙腈和 0.1%三乙胺) 来纯化粗产物。合并含有化合物 7 的洗提份, 浓缩以移除乙腈, 在冰水浴中冷却且用浓盐酸酸化。通过过滤收集白色沉淀物, 用水洗涤且在真空下干燥以生成化合物 7 (300 mg, 28%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35-1.45 (m, 2 H), 1.45-1.55 (m, 2 H), 7.16 (dt, *J*=9.0, 2.8 Hz, 2 H), 7.28 (dt, *J*=9.1, 2.5 Hz, 2 H), 7.39 (ddd, 1 H), 7.57 (dt, *J*=8.2, 5.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H)。

化合物 8: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序, 使吡啶啉-2,3-二酮 (奥尔德里奇公司 (Aldrich), 441 mg, 3.00 mmol) 与中间物 55 (0.99 g, 3.9 mmol) 反应。用浓盐酸酸化冷却的反应混合物以生成嫩黄色沉淀物, 通过过滤收集所述沉淀物, 用水洗涤, 在真空下干燥且从乙腈/乙醇中再结晶。获得呈精细嫩黄色结晶物质的化合物 8 (272 mg, 27%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37-1.44 (m, 2 H), 1.50-1.57 (m, 2 H), 7.19 (dt, 2 H), 7.29 (dt, *J*=9.1, 2.7 Hz, 2 H), 7.56-7.67 (m, 2 H), 7.99-8.04 (m, 1 H), 8.72 (s, 1 H)。

化合物 9: 8-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序, 使中间物 71 (678 mg, 3.00 mmol) 与中间物 55 (0.99 g, 3.9 mmol) 反应。用冰乙酸将冷却的反应混合物酸化到 pH 4 且用乙酸乙酯萃取。浓缩合并的乙酸乙酯层以生成粗产物, 通过制备型 HPLC (水/乙腈和 0.1%三乙胺) 来纯化所述产物。合并含有化合物 9 的洗提份, 浓缩以移除乙腈, 用浓盐酸酸化且用乙酸乙酯萃取。冻干合并的乙酸乙酯层以生成嫩黄色粉末 (化合物 9, 303 mg, 24%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36-1.47 (m, 2 H), 1.54-1.65 (m, 2 H), 7.17 (dt, *J*=9.0, 2.8 Hz, 2 H), 7.29 (dt, *J*=9.1, 2.5 Hz, 2 H), 7.49 (dd, *J*=8.6, 7.3 Hz, 1 H), 7.95 (dd, *J*=7.5, 1.1 Hz, 1 H), 8.58 (dd, *J*=8.6, 1.3 Hz, 1 H)。

化合物 10: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序, 使 5,7-二甲基吡啶啉-2,3-二酮 (兰卡斯特公司 (Lancaster), 526 mg, 3.00 mmol) 与中间物 55 (0.99 g, 3.9 mmol) 反应。用浓盐

酸酸化冷却的反应混合物以生成嫩黄色沉淀物,通过过滤收集所述沉淀物,在真空下干燥且通过制备型 HPLC (水/乙腈和 0.1%三乙胺)纯化。合并含有化合物 10 的洗提份,浓缩以移除乙腈,用浓盐酸酸化且用乙酸乙酯萃取。冻干合并的乙酸乙酯层以生成嫩黄色粉末(化合物 10, 298 mg, 27%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.42 (m, 2 H), 1.47-1.57 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.15 (dt, *J*=9.0, 2.8 Hz, 2 H), 7.27 (dt, *J*=9.1, 2.77 Hz, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H)。

化合物 11: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 10 的制备所述的程序,使用中间物 73 (7-甲基吲哚啉-2,3-二酮, 313 mg, 1.94 mmol) 和中间物 55 (0.64 g, 2.5 mmol) 作为起始物质来制备呈黄色粉末的化合物 11 (247 mg, 36%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36-1.43 (m, 2 H), 1.50-1.58 (m, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 7.16 (dt, *J*=9.0, 2.8 Hz, 2 H), 7.28 (dt, *J*=9.0, 2.5 Hz, 2 H), 7.43-7.51 (m, 2 H), 8.36 (dd, *J*=8.2, 1.4 Hz, 1H)。

化合物 12: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-7-乙基-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照用于化合物 10 的程序,使用 4-乙基吲哚啉-2,3-二酮(高级合成(Advanced Synthesis), 924 mg, 5.27 mmol) 和中间物 55 作为起始物质来制备呈绒毛状黄色固体的化合物 12 (5.3 mg, 0.3%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 1.35-1.42 (m, 2 H), 1.48-1.54 (m, 2 H), 2.78 (q, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.20 (d, 2 H), 7.28 (d, 2 H), 7.49 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.73 (s, 1 H)。

化合物 13: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7-甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 1 的制备所述的程序,使中间物 75 与 76 的混合物(3.34, 20.1 mmol) 与中间物 55 (6.80 g, 26.9 mmol) 反应。用 1 M 盐酸酸化冷却的反应混合物以生成嫩黄色沉淀物,通过过滤收集所述沉淀物,用水洗涤,在真空下干燥且用沸腾的乙腈/乙醇湿磨以生成化合物 14 (1.64 g, 22%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36-1.42 (m, 2 H), 1.49-1.54 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 7.16-7.23 (m, 2 H), 7.26-7.32 (m, 2 H), 7.46 (d, *J*=9.9 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H)。

化合物 14: 8-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

用 10.0 N 氢氧化钠水溶液(9.0 当量)处理中间物 63 (0.38 g, 2.2 mmol) 的乙醇溶液且在回流温度下加热混合物。经 60 分钟向这一溶液中添加中间物 8 (0.6 g, 2.8 mmol) 的乙醇溶液。将所得混合物在回流温度下再搅拌 3 小时。冷却到室温后,随即在减压下移除乙醇。用 1 M HCl 将混合物酸化到 pH 1 且倒入水中。通过反相 HPLC (水/乙腈/0.1%三乙胺)来纯化所获得的粗固体。合并含有化合物 14 的洗提份且冻干以生成所需产物

(0.146 g, 20%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.34-1.41 (m, 2 H), 1.46-1.54 (m, 2 H), 3.23 (q, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.09-7.29 (m, 5 H), 7.39-7.55 (m, 2 H), 8.37 (dd, *J*=8.5, 1.39 Hz, 1 H)。

化合物 15: 8-仲丁基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **65** (0.373 g, 1.8 mmol) 与中间物 **8** (0.5 g, 2.3 mmol) 反应以生成化合物 15 (0.116 g, 18%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.82 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.32 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 1.34-1.41 (m, 2 H), 1.42-1.55 (m, 2 H), 1.61-1.90 (m, 2 H), 3.06 - 3.13 (m, 1 H), 7.07-7.27 (m, 5 H), 7.41 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.47-7.60 (m, 1 H), 8.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)。

化合物 16: 7-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 6-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.182 g, 1 mmol) 与中间物 **55** (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 16 (0.06 g, 19%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.44 (m, 2 H), 1.44-1.58 (m, 2 H), 7.17 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=9.2, 2.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 8.75 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H)。

化合物 17: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-氟-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-氟吲哚啉-2,3-二酮 (0.165 g, 1 mmol) 与中间物 **55** (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 17 (0.1 g, 28%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30-1.41 (m, 2 H), 1.43-1.55 (m, 2 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 7.23-7.31 (m, 2 H), 7.37-7.50 (m, 1 H), 8.02 (dd, *J*=9.1, 6.1 Hz, 1 H), 8.58 (d, *J*=12.6 Hz, 1 H)。

化合物 18: 6-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-溴吲哚啉-2,3-二酮 (0.226 g, 1 mmol) 与中间物 **55** (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 18 (0.12 g, 29%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.29-1.38 (m, 2 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 7.11-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.32 (m, 2 H), 7.60 (dd, *J*=8.84, 2.27 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 9.17 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H)。

化合物 19: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-甲基吲哚啉-2,3-二酮 (0.161 g, 1 mmol) 与中间物 **55** (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 19 (0.10 g, 28%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.34-1.44 (m, 2 H), 1.46-1.61 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.24-7.34 (m, 2 H), 7.34-7.48 (m, 1 H), 7.89 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 8.57 (br s,

1 H)。

化合物 20: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-甲氧基吲哚啉-2,3-二酮 (0.177 g, 1 mmol) 与中间物 55 (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 20 (0.07 g, 19%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.39 (s, 2 H), 1.43-1.57 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.06-7.37 (m, 5 H), 7.92 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.35 (br s, 1H)。

化合物 21: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-(三氟甲氧基)吲哚啉-2,3-二酮 (0.231 g, 1 mmol) 与中间物 55 (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 22 (0.148 g, 35%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.41 (m, 2 H), 1.41-1.60 (m, 2 H), 7.09-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.34 (m, 2 H), 7.43 (d, *J*=11.4 Hz, 1 H), 8.02 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.99 (s, 1 H)。

化合物 22: 6-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.182 g, 1 mmol) 与中间物 55 (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 22 (0.101 g, 27%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30-1.43 (m, 2 H), 1.43-1.58 (m, 2 H), 7.07-7.22 (m, 2 H), 7.23-7.37 (m, 2 H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.98 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.85 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H)。

化合物 23: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3,6-二羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-羟基吲哚啉-2,3-二酮 (0.163 g, 1 mmol) 与中间物 55 (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 23 (0.09 g, 25%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.40 (s, 2 H), 1.47-1.56 (m, 2 H), 7.13 (dd, *J*=9.0, 2.7 Hz, 1 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 7.25-7.33 (m, 2 H), 7.84-7.92 (m, 1 H), 8.24 (br s, 1 H), 10.20 (br s, 1 H)。

化合物 24: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使 5-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮 (0.215 g, 1 mmol) 与中间物 55 (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 24 (0.041 g, 10%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.45 (m, 2 H), 1.47-1.67 (m, 2 H), 7.10-7.23 (m, 2 H), 7.24-7.38 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 8.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H)。

化合物 25: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-异丙基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 105 (5-异丙基吲哚啉-2,3-二酮, 0.189 g, 1 mmol) 与中间物 55 (0.316 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 25 (0.06 g,

16%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (d, *J*=6.8 Hz, 6 H), 1.40 (s, 2 H), 1.46-1.58 (m, 2 H), 2.86-3.17 (m, 1 H), 7.11-7.22 (m, 2 H), 7.22-7.32 (m, 2 H), 7.53 (dd, *J*=8.6, 1.77 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 8.62 (br s, 1 H)。

化合物 26: 7-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使 6-氯吲哚啉-2,3-二酮(0.156 g, 0.86 mmol)与中间物 8 (0.234 g, 1.1 mmol) 反应以生成化合物 26 (0.07 g, 20%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31-1.43 (m, 2 H), 1.44-1.55 (m, 2 H), 6.99-7.32 (m, 5 H), 7.61 (dd, *J*=9.5, 2.2 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H), 8.78 (d, *J*=9.4 Hz, 1 H)。

化合物 27: 6-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使 5-乙基吲哚啉-2,3-二酮(0.1 g, 0.57 mmol)与中间物 8 (0.156 g, 0.72 mmol) 反应以生成化合物 27 (0.066 g, 18%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.26 (t, *J*=1.6 Hz, 3 H), 1.50 (s, 2 H), 2.66-2.93 (m, 2 H), 7.06-7.33 (m, 5 H), 7.48 (dd, *J*=8.6, 1.52 Hz, 1 H), 7.94 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H)。

化合物 28: 7-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使 6-乙基吲哚啉-2,3-二酮(0.175 g, 1 mmol)与中间物 8 (0.273 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 28 (0.07 g, 21%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.35-1.44 (m, 2 H), 1.47-1.53 (m, 2 H), 2.79 (q, *J*=7.5 Hz, 2 H), 7.07-7.31 (m, 5 H), 7.50 (d, *J*=1.0 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.69 (s, 1 H)。

化合物 29: 3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使 5-(三氟甲氧基)吲哚啉-2,3-二酮(0.231 g, 1 mmol)与中间物 8 (0.273 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 29 (0.11 g, 26%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.27-1.43 (m, 2 H), 1.42-1.54 (m, 2 H), 7.01-7.31 (m, 5 H), 7.46 (dd, *J*=9.1, 2.1 Hz, 1 H), 8.05 (d, *J*=9.1 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H)。

化合物 30: 6-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使 5-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.182 g, 1 mmol)与中间物 8 (0.273 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 30 (0.09 g, 27%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.25-1.44 (m, 2 H), 1.43-1.58 (m, 2 H), 6.98-7.32 (m, 5 H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 2.3 Hz, 1 H), 8.00 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 8.86 (s, 1 H)。

化合物 31: 3-羟基-8-甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 73 (7-甲基吲哚啉-2,3-二酮, 0.161

g, 1 mmol) 与中间物 **8** (0.273 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 **31** (0.064 g, 20%产率)。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.32-1.37 (m, 2 H), 1.49-1.61 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 7.04-7.16 (m, 1 H), 7.15-7.31 (m, 4 H), 7.31-7.48 (m, 2 H), 8.74 (dd, $J=7.6, 2.3$ Hz, 1 H)。

化合物 32: 3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使 5-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮 (0.215 g, 1 mmol) 与中间物 **8** (0.273 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 **32** (0.041 g, 11%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.36 (m, 2 H), 1.38-1.53 (m, 2 H), 6.94-7.32 (m, 4 H), 7.59 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 8.87 (br s, 1 H), 9.72 (s, 1 H)。

化合物 33: 3-羟基-6-甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使 5-甲基吲哚啉-2,3-二酮 (0.161 g, 1 mmol) 与中间物 **8** (0.273 g, 1.25 mmol) 反应以生成化合物 **33** (0.13 g, 40%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.42 (m, 2 H), 1.48-1.52 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 7.07-7.36 (m, 5 H), 7.44 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 8.60 (s, 1 H)。

化合物 34: 3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **6** (7-三氟甲基-1H-吲哚-2,3-二酮, 0.40 g, 1.86 mmol) 与中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 0.45 g, 2.05 mmol) 反应以生成呈淡黄色固体的化合物 **34** (0.20 g, 29%产率)。¹H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ 1.68 (dd, $J=7.0, 4.7$ Hz, 2 H), 7.46 (dd, $J=7.0, 4.7$ Hz, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.66 (dd, $J=8.6, 7.3$ Hz, 2 H), 7.87 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 9.91 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)。

化合物 35: 3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **54** (7-(噻吩-3-基)吲哚啉-2,3-二酮, 0.30 g, 1.30 mmol) 与中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 0.31 g, 1.40 mmol) 反应以生成呈淡黄色固体的化合物 **35** (0.12 g, 24%产率)。¹H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ 1.52 (dd, $J=7.1, 4.0$ Hz, 2 H), 1.73-1.78 (dd, $J=7.1, 4.0$ Hz, 2 H), 7.25-7.34 (m, 1 H), 7.35-7.43 (m, 1 H), 7.43-7.50 (m, 1 H), 7.62-7.72 (m, 2 H), 7.83-7.87 (m, 2 H), 7.88-7.93 (m, 2 H), 8.13-8.18 (m, 1 H), 9.41-9.47 (m, 1 H)。

化合物 36: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **3** (0.16 g, 0.80 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.22 g, 0.88 mmol) 反应以生成呈黄色固体的化合物 **36** (33.3 mg, 10.6%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.22-1.32 (m,

2 H), 1.40-1.48 (m, 2 H), 1.72-1.91 (m, 4 H), 2.75-2.87 (m, 2 H), 3.17-3.26 (m, 2 H), 7.13-7.18 (m, 3 H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 2 H), 7.37-7.48 (m, 1 H), 8.85-9.08 (m, 2 H)。

化合物 37: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **54** (0.19 g, 0.83 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.23 g, 0.91 mmol) 反应以生成呈黄色固体的化合物 37 (110 mg, 31.4%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.62 (dd, $J=6.8, 4.7$ Hz, 2 H), 2.38-2.65 (m, 2 H), 7.16 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H), 7.22 (d, $J=8.9$ Hz, 2 H), 7.37 (dd, $J=5.1, 3.1$ Hz, 1 H), 7.49 (dd, $J=8.6, 7.2$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=7.2, 1.5$ Hz, 1 H), 7.70 (dd, $J=5.1, 1.2$ Hz, 1 H), 7.97 (dd, $J=3.1, 1.2$ Hz, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.6, 1.5$ Hz, 1 H)。

化合物 38: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.41 g, 1.91 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.53 g, 2.10 mmol) 反应以生成呈黄色固体的化合物 38 (190 mg, 24.4%产率)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ 1.58 (dd, $J=7.5, 4.6$ Hz, 2 H), 1.82 (dd, $J=7.5, 4.6$ Hz, 2 H), 7.44 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.53 (d, $J=8.7$ Hz, 2 H), 7.87 (dd, $J=8.7, 7.6$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 9.29 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H)。

化合物 39: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **5** (7-异丙基吡啶-2,3-二酮, 0.16 g, 0.83 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.19 g, 0.91 mmol) 反应以生成呈黄色固体的化合物 39 (134 mg, 42.3%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (dd, $J=6.9, 4.6$ Hz, 2 H), 1.37 (d, $J=6.9$ Hz, 6 H), 1.60 (dd, $J=6.9, 4.6$ Hz, 2 H), 4.37 (七重峰, $J=6.9$ Hz, 1 H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.33 (dd, $J=7.3, 1.2$ Hz, 1 H), 7.41 (dd, $J=8.5, 7.3$ Hz, 1 H), 9.00 (dd, $J=8.5$ Hz, 1 H)。

化合物 40: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **4** (6,7-二甲基吡啶-2,3-二酮, 70 mg, 0.39 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 108 mg, 0.43 mmol) 反应以生成呈黄色固体的化合物 40 (42.5 mg, 29.7%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (dd, $J=7.2, 4.0$ Hz, 2 H), 1.62 (dd, $J=7.2, 4.0$ Hz, 2 H), 2.43-2.47 (s, 3 H), 2.74-2.78 (s, 3 H), 7.15 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.20 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1 H)。

化合物 41: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉

-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **16** (7-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)咪唑啉-2,3-二酮, 240 mg, 0.77 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 212 mg, 0.85 mmol) 反应以生成呈白色固体的化合物 41 (28.5 mg, 7.3%产率)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ 1.67-1.74 (m, 4 H), 7.49 (dd, $J=9.7$ Hz, 2 H), 7.57 (d, $J=9.7$ Hz, 2 H), 7.92 (dd, $J=8.4, 8.4$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 9.27 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H)。

化合物 42: 3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (5.0 mL, 48.6 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **3** (6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]咪唑-2,3-二酮, 1.34 g, 5.4 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 1.51 g, 6.93 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 42 (0.2799 g, 14%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.29-1.39 (m, 2 H), 1.44-1.56 (m, 2 H), 1.74-1.91 (m, 4 H), 2.84 (t, $J=5.43$ Hz, 2 H), 3.26 (t, $J=6.06$ Hz, 2 H), 7.10-7.17 (m, 3 H), 7.18-7.23 (m, 2 H), 7.28 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.36 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H)。

化合物 43: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (5.1 mL, 51.4 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 1.65 g, 7.4 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **4** (6,7-二甲基咪唑啉-2,3-二酮, 1.0 g, 5.71 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 43 (0.732 g, 39%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.29-1.41 (m, 2 H), 1.46-1.62 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.71 (s, 3 H), 7.10-7.16 (m, 3 H), 7.18-7.26 (m, 2 H), 7.41 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

化合物 44: 3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (4.8 mL, 47.6 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 0.80 g, 3.6 mmol, 0.7 当量) 与中间物 **5** (7-异丙基咪唑啉-2,3-二酮, 1.0 g, 5.29 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 44 (0.724 g, 40%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35 (d, $J=7.07$ Hz, 6 H), 1.36-1.40 (m, 2 H), 1.43-1.53 (m, 2 H), 3.53-5.07 (h, $J=8.59$ Hz, 1 H), 7.00-7.30 (m, 5 H), 7.40-7.48 (m, 1 H), 7.48-7.59 (m, 1 H), 8.37 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

化合物 45: 3-羟基-8-苯基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.47 mL, 4.2

mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基) 乙酯, 0.133 g, 0.61 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **11** (7-苯基吲哚啉-2,3-二酮, 0.105 g, 0.47 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **45** (0.032 g, 18% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22-1.32 (m, 2 H), 1.37-1.50 (m, 2 H), 6.98-7.06 (m, 1 H), 7.07-7.13 (m, 1 H), 7.14-7.24 (m, 2 H), 7.33-7.42 (m, 1 H), 7.48 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 7.53-7.59 (m, 1 H), 7.60-7.70 (m, 4 H), 8.64 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H)。

化合物 46: 3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲氧基) 喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (1.17 mL, 11.68 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基) 乙酯, 0.368 g, 1.69 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **13** (7-(三氟甲氧基) 吲哚啉-2,3-二酮, 0.300 g, 1.30 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **46** (0.076 g, 15% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30-1.39 (m, 2 H), 1.42-1.53 (m, 2 H), 6.99-7.18 (m, 3 H), 7.18-7.27 (m, 2 H), 7.46-7.73 (m, 2 H), 8.74 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H)。

化合物 47: 8-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基) 喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (2.48 mL, 24.78 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基) 乙酯, 0.780 g, 3.58 mmol, 1.3 当量) 与 7-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.500 g, 2.75 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **47** (0.308 g, 33% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.40 (m, 2 H), 1.48-1.59 (m, 2 H), 6.88-7.36 (m, 5 H), 7.53 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J*=7.45, 1.14 Hz, 1 H), 8.64 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 48: 6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-苯基环丙基) 喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (1.4 mL, 14.4 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **15** (5-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 吲哚啉-2,3-二酮, 0.50 g, 1.6 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基) 乙酯, 0.383 g, 1.76 mmol, 1.1 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **48** (0.103 g, 14% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35-1.42 (m, 2 H), 1.46-1.54 (m, 2 H), 7.01-7.30 (m, 5 H), 7.73-7.86 (m, 1 H), 8.10 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 9.34 (s, 1 H)。

化合物 49: 8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-苯基环丙基) 喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (16.22 mL, 162.0

mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **16** (7-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-2,3-二酮, 5.64 g, 18.02 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 5.11 g, 23.42 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **49** (2.52 g, 30%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.40 (m, 2 H), 1.40-1.49 (m, 2 H), 7.13-7.30 (m, 5 H), 7.65-7.71 (m, 1 H), 7.72-7.79 (m, 1 H), 9.06 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H)。

化合物 50: 3-羟基-2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.5 mL, 5.4 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.100 g, 0.45 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **18** (乙酸 2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.144 g, 0.59 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **50** (0.041 g, 17%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.18-1.32 (m, 2 H), 1.37-1.50 (m, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 6.80 (d, *J*=9.09 Hz, 2 H), 7.17 (d, *J*=8.84 Hz, 2 H), 7.66 (dd, *J*=8.59, 6.82 Hz, 2 H), 7.91 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H), 9.00 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 51: 3-羟基-2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (1.4 mL, 14.1 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **18** (乙酸 2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.500 g, 2.04 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **3** (6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吡啶-2,3-二酮, 0.396 g, 1.57 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **51** (0.057 g, 9.2%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.19-1.30 (m, 2 H), 1.39-1.47 (m, 4 H), 1.75-1.96 (m, 4 H), 2.84 (t, *J*=5.94 Hz, 2 H), 3.27 (t, *J*=6.06 Hz, 2 H), 3.68 (s, 3 H), 6.78 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.14 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 52: 3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.4 mL, 4.23 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.149 g, 0.6 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.101 g, 0.47 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **52** (0.086 g, 33%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39-1.51 (m, 2 H), 1.57-1.65 (m, 2 H), 7.34 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H), 7.60 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H), 7.65-7.78 (m, 1 H), 7.95 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H), 8.99 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 53: 2-(1-(4-溴苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.2 mL, 2.13 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **25** (乙酸 2-(1-(4-溴苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.091

g, 0.31 mmol, 1.3 当量)与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.051 g, 0.24 mmol, 1.0 当量)反应。获得呈黄色粉末的化合物 **53** (0.033 g, 24%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.38 (m, 2 H), 1.45-1.54 (m, 2 H), 7.12 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.41 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.63 (t, *J*=8.59 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H), 9.18 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 54: 2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.84 mL, 8.4 mmol, 9.0 当量)存在下使中间物 **28** (1-(1-(3-氯苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.255 g, 1.21 mmol, 1.3 当量)与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.200 g, 0.93 mmol, 1.0 当量)反应。获得呈黄色粉末的化合物 **54** (0.058 g, 15%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32-1.42 (m, 2 H), 1.44-1.54 (m, 2 H), 6.95-7.37 (m, 4 H), 7.63 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H), 9.19 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 55: 2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.84 mL, 8.4 mmol, 9.0 当量)存在下使中间物 **32** (乙酸 2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-2-氧代乙酯, 0.306 g, 1.21 mmol, 1.3 当量)与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.200 g, 0.93 mmol, 1.0 当量)反应。获得呈黄色粉末的化合物 **55** (0.029 g, 8%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.14-1.23 (m, 2 H), 1.77-1.89 (m, 2 H), 7.14-7.22 (m, 1 H), 7.23-7.33 (m, 2 H), 7.38-7.50 (m, 1 H), 7.61 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 7.72 (dd, *J*=7.71, 1.64 Hz, 1 H), 9.61 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)。

化合物 56: 3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.84 mL, 8.4 mmol, 9.0 当量)存在下使中间物 **35** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙基)乙酮, 0.315 g, 0.93 mmol, 1.3 当量)与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.200 g, 0.93 mmol, 1.0 当量)反应。获得呈黄色粉末的化合物 **56** (0.142 g, 33%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.47-1.58 (m, 2 H), 7.19-7.25 (m, 2 H), 7.25-7.31 (m, 2 H), 7.60-7.76 (m, 1 H), 7.92 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 9.03 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H)。

化合物 57: 3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (1.9 mL, 19.5 mmol, 9.0 当量)存在下使中间物 **38** (2-羟基-1-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮,

0.687 g, 2.82 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.466 g, 2.17 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **57** (0.369 g, 30%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.39-1.48 (m, 2 H), 1.52-1.62 (m, 2 H), 7.37-7.58 (m, 4 H), 7.67 (t, *J*=8.34 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 9.05 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H)。

化合物 58: 2-(1-(4-氯苯基)环丁基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠 (1.3 mL, 12.6 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **42** (乙酸 2-(1-(4-氯苯基)环丁基)-2-氧代乙酯, 0.476 g, 1.80 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.300 g, 1.40 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈白色粉末的化合物 **58** (0.293 g, 50%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.73-2.06 (m, 2 H), 2.55-2.78 (m, 2 H), 2.95-3.25 (m, 2 H), 7.35 (q, *J*=8.34 Hz, 4 H), 7.69 (t, *J*=7.96 Hz, 1 H), 7.97 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H), 8.92 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 59: 3-羟基-2-(1-(噻吩-3-基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠 (0.24 mL, 2.36 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **45** (2-羟基-1-(1-(噻吩-3-基)环丙基)乙酮, 0.062 g, 0.34 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.056 g, 0.26 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **59** (0.033 g, 26%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.27-1.36 (m, 2 H), 1.39-1.55 (m, 2 H), 6.86 (dd, *J*=4.93, 1.39 Hz, 1 H), 6.98 (dd, *J*=2.91, 1.39 Hz, 1 H), 7.36 (dd, *J*=5.05, 3.03 Hz, 1 H), 7.58-7.69 (m, 1 H), 7.87 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 9.15 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 60: 3-羟基-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠 (1.5 mL, 14.72 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **48** (2-羟基-1-(1-(噻吩-2-基)环丙基)乙酮, 0.387 g, 2.13 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.352 g, 1.64 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 **60** (0.251 g, 31%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.43 (m, 2 H), 1.49-1.63 (m, 2 H), 6.82-6.85 (m, 1 H), 6.86-6.89 (m, 1 H), 7.24 (dd, *J*=5.05, 1.26 Hz, 1 H), 7.61-7.74 (m, 1 H), 7.92 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 9.01 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 61: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠 (2.1 mL, 21.1 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.590 g, 3.05 mmol, 1.3 当量) 与中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.504 g, 2.34 mmol, 1.0 当量)

反应。获得呈黄色粉末的化合物 61 (0.132 g, 14%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.24-1.35 (m, 2 H), 1.40-1.51 (m, 2 H), 6.93-7.12 (m, 2 H), 7.17-7.34 (m, 2 H), 7.62 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H), 9.17 (d, *J*=9.60 Hz, 1 H)。

化合物 62: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠 (0.8 mL, 7.95 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 51 (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.223 g, 1.15 mmol, 1.3 当量) 与中间物 5 (7-异丙基吡啶-2,3-二酮, 0.167 g, 0.88 mmol, 1.0 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 62 (0.126 g, 39%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.39 (m, 8 H), 1.43-1.53 (m, 2 H), 4.15-4.34 (m, 1 H), 6.94-7.12 (m, 2 H), 7.19-7.29 (m, 2 H), 7.41-7.47 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.48-7.56 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H), 8.40 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)。

化合物 63: 3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (5.6 mL, 5.7 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 6 (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 0.136 g, 0.63 mmol, 1.0 当量) 与中间物 104 (乙酸 2-氧代-2-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酯, 0.235 g, 0.82 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 63 (0.043 g, 15%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32-1.45 (m, 2 H), 1.92-2.06 (m, 2 H), 7.44 (t, *J*=7.71 Hz, 1 H), 7.51-7.68 (m, 3 H), 7.80 (d, *J*=7.07 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H), 9.08 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 64: 3-羟基-6,8-二甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (2.5 mL, 25.7 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5,7-二甲基吡啶-2,3-二酮 (0.50 g, 2.86 mmol, 1.0 当量) 与中间物 8 (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基环丙基)乙酯, 0.81 g, 3.71 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 64 (0.492 g, 52%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.39 (m, 2 H), 1.45-1.59 (m, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 7.05-7.17 (m, 3 H), 7.17-7.25 (m, 2 H), 7.29 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H)。

化合物 65: 8-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 63 (7-乙基吡啶-2,3-二酮, 0.139 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 51 (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 65 (0.055 g, 20%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

δ 1.24-1.38 (m, 5 H), 1.42-1.54 (m, 2 H), 3.22 (q, $J=7.33$ Hz, 2 H), 6.92-7.12 (m, 2 H), 7.19-7.31 (m, 2 H), 7.39-7.42 (m, 1 H), 7.44-7.50 (m, 1 H), 8.45 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)。

化合物 66: 7-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 6-乙基吲哚啉-2,3-二酮 (0.139 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 66 (0.050 g, 18% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.28 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H), 1.36 (t, $J=5.05$ Hz, 2 H), 1.43-1.54 (m, 2 H), 2.78 (q, $J=7.66$ Hz, 2 H), 7.05 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.27 (dd, $J=8.34, 5.56$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H)。

化合物 67: 6-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.145 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 67 (0.130 g, 45% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 4 H), 1.45 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 4 H), 7.04 (dd, $J=8.84, 5.56$ Hz, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.84, 5.56$ Hz, 2 H), 7.49 (dd, $J=8.84, 2.53$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 9.01 (s, 1 H)。

化合物 68: 7-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 6-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.145 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 68 (0.109 g, 38% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 1.45 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 6.97-7.10 (m, 2 H), 7.15-7.34 (m, 2 H), 7.57 (dd, $J=9.09, 2.27$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H), 8.87 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H)。

化合物 69: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮 (0.140 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 69 (0.147 g, 52% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 1.49 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.69 (s, 3

H), 7.04 (t, $J=8.59$ Hz, 2 H), 7.20 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H)。

化合物 70: 6-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5-乙基吲哚啉-2,3-二酮 (0.100 g, 0.6 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.8 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 70 (0.099 g, 47%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25 (t, $J=7.58$ Hz, 3 H), 1.33-1.42 (m, 2 H), 1.44-1.54 (m, 2 H), 2.78 (q, $J=7.49$ Hz, 2 H), 7.05 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.26 (dd, $J=8.21, 5.68$ Hz, 2 H), 7.46 (dd, $J=8.72, 1.64$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H)。

化合物 71: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **54** (7-(噻吩-3-基)吲哚啉-2,3-二酮, 0.183 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 71 (0.157 g, 48%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 1.52 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 7.57-7.66 (m, 2 H), 7.72 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=6.57$ Hz, 1 H), 8.08 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 8.49 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

化合物 72: 6-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5-溴吲哚啉-2,3-二酮 (0.181 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 72 (0.145 g, 45%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 1.46 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.72, 5.43$ Hz, 2 H), 7.63 (dd, $J=8.84, 2.02$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 9.10 (d, $J=1.26$ Hz, 1 H)。

化合物 73: 8-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 7-氯吲哚啉-2,3-二酮 (0.145 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 73 (0.045 g, 16%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.34 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 1.53 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J=8.97$ Hz, 2 H), 7.21 (dd,

$J=8.72, 5.43$ Hz, 2 H), 7.51 (t, $J=8.21$ Hz, 1 H), 7.69 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

化合物 74: 7-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 6-溴吲哚啉-2,3-二酮 (0.181 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 74 (0.142 g, 44% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 1.45 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J=8.97$ Hz, 2 H), 7.24 (dd, $J=8.84, 5.56$ Hz, 2 H), 7.68 (dd, $J=9.35, 2.27$ Hz, 1 H), 8.13 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H), 8.78 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H)。

化合物 75: 8-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **71** (7-溴吲哚啉-2,3-二酮, 0.181 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 75 (0.160 g, 50% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 4 H), 1.53 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 7.04 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H), 7.21 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H), 7.40 (t, $J=8.00$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J=7.45, 1.14$ Hz, 1 H), 8.86 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

化合物 76: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **16** (7-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吲哚啉-2,3-二酮, 0.250 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 76 (0.152 g, 39% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39 (d, $J=4.29$ Hz, 4 H), 7.09 (t, $J=8.72$ Hz, 2 H), 7.29 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H), 7.67 (t, $J=7.60$ Hz, 1 H), 7.70-7.80 (m, 1 H), 9.11 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)。

化合物 77: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **11** (7-苯基吲哚啉-2,3-二酮, 0.178 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **51** (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当

量)反应。获得呈黄色粉末的化合物 77(0.132 g, 41%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.25 (dd, *J*=8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.45 (dd, *J*=8.00, 4.00 Hz, 2 H), 7.01 (t, *J*=8.97 Hz, 2 H), 7.11 (dd, *J*=8.72, 5.43 Hz, 2 H), 7.39 (t, *J*=7.33 Hz, 1 H), 7.48 (t, *J*=7.45 Hz, 2 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.65 (t, *J*=7.71 Hz, 3 H), 8.58 (dd, *J*=8.46, 1.14 Hz, 1 H)。

化合物 78: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 73 (7-甲基吲哚啉-2,3-二酮, 0.129 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 51 (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 78(0.122 g, 45%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.34 (dd, *J*=4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.51 (dd, *J*=4.00, 2.00 Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 7.04 (t, *J*=8.97 Hz, 2 H), 7.22 (dd, *J*=8.72, 5.43 Hz, 2 H), 7.35-7.66 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H)。

化合物 79: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5-甲氧基吲哚啉-2,3-二酮 (0.142 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 51 (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 79 (0.053 g, 19%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36 (s, 2 H), 1.47 (s, 2 H), 7.05 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H), 7.22 (dd, *J*=9.22, 2.65 Hz, 2 H), 7.28 (dd, *J*=7.33, 5.05 Hz, 1 H), 7.92 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H), 8.42 (s, 1 H)。

化合物 80: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 3 (6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-2,3-二酮, 0.202 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 51 (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 80 (0.034 g, 11%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (dd, *J*=4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.48 (dd, *J*=4.00, 2.00 Hz, 2 H), 1.73-1.92 (m, 4 H), 2.84 (t, *J*=5.68 Hz, 2 H), 3.26 (t, *J*=5.68 Hz, 2 H), 7.04 (t, *J*=8.84 Hz, 2 H), 7.22 (dd, *J*=8.72, 5.43 Hz, 2 H), 7.28 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H), 8.34 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H)。

化合物 81: 2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 4 (6,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮, 0.140 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 51 (1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.200 g, 1.03 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 81 (0.105 g, 37%产率)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 1.34 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 1.51 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 7.04 (t, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.21 (dd, $J=8.59, 5.56$ Hz, 2 H), 7.40 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H), 8.31 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H)。

化合物 82: 8-乙基-2-(1-对甲苯基环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **63** (7-乙基吲哚啉-2,3-二酮, 0.140 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **77** (1-(1-(4-甲基苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.297 g, 1.03 mmol, 1.3 当量, 66%纯度) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 82 (0.129 g, 46%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.23-1.36 (m, 5 H), 1.40-1.60 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 3.23 (q, $J=7.49$ Hz, 2 H), 6.89-7.14 (m, 4 H), 7.40-7.44 (m, 1 H), 7.48 (t, $J=7.60$ Hz, 1 H), 8.40 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H)。

化合物 83: 8-甲基-2-(1-对甲苯基环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **73** (7-甲基吲哚啉-2,3-二酮, 0.129 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **77** (1-(1-(4-甲基苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.297 g, 1.03 mmol, 1.3 当量, 66%纯度) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 83 (0.138 g, 52%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 1.49 (dd, $J=8.00, 4.00$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 6.85-7.13 (m, 4 H), 7.35-7.53 (m, 2 H), 8.39 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H)。

化合物 84: 3-羟基-6,8-二甲基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮 (0.140 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **77** (1-(1-(4-甲基苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.297 g, 1.03 mmol, 1.3 当量, 66%纯度) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 84 (0.154 g, 55%产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 1.46 (dd, $J=4.00, 2.00$ Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 6.83-7.09 (m, 4 H), 7.27 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H)。

化合物 85: 8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **16** (7-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吲哚啉-2,3-二酮, 0.250 g, 0.8 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **77** (1-(1-(4-甲基苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.297 g, 1.03 mmol, 1.3 当量, 66%纯度) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 85 (0.118 g,

30%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32 (d, *J*=8.00 Hz, 2 H), 1.37 (d, *J*=8.00 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 6.96-7.08 (m, 2 H), 7.09-7.15 (m, 2 H), 7.66 (t, *J*=7.60 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J*=7.60 Hz, 1 H), 9.15 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H)。

化合物 86: 3-羟基-8-异丙基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.93 mL, 9.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **5** (7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮, 0.1787 g, 0.946 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **77** (1-(1-(4-甲基苯基)环丙基)-2-羟基乙酮, 0.297 g, 1.03 mmol, 1.3 当量, 66%纯度) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 86。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.31 (dd, *J*=8.00, 4.00 Hz, 2 H), 1.34 (d, *J*=7.07 Hz, 6 H), 1.45 (dd, *J*=8.00, 4.00 Hz, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 4.12-4.35 (m, 1 H), 7.02 (d, *J*=7.90 Hz, 2 H), 7.08 (d, *J*=7.90 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=6.32 Hz, 1 H), 7.50 (t, *J*=7.63 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H)。

化合物 87: 8-乙基-3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (1.026 mL, 10.26 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **63** (7-乙基吲哚啉-2,3-二酮, 0.200 g, 1.14 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.3624 g, 1.484 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 87 (0.0613 g, 13.4%产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18-1.29 (m, 2H), 1.36 (t, *J*=7.20 Hz, 3H), 1.40-1.47 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.46-7.54 (m, 4H), 8.58 (d, *J*=8.45 Hz 1H)。

化合物 88: 3-羟基-8-异丙基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (0.85 mL, 8.5 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **5** (7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮, 0.1787 g, 0.946 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.300 g, 1.23 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 88 (0.0320 g, 8.14%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.34 (d, *J*=7.07 Hz, 6H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.57-1.64 (m, 2H), 4.20-4.31 (m, 1H), 7.33 (d, *J*=8.08 Hz, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.52-7.62 (m, 3H), 8.36 (d, *J*=8.59 Hz, 1H)。

化合物 89: 7-乙基-3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (0.90 mL, 9.00 mmol, 9.0 当量) 存在下使 6-乙基吲哚啉-2,3-二酮 (0.1752 g, 1.0 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.3175 g, 1.30 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 89 (0.0314 g, 7.82%产率)。¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ 1.28 (t, $J=7.58$ Hz, 3H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 2.79 (q, $J=7.49$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J=8.84, 1.52$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.69 (d, 1H)。

化合物 90: 3-羟基-6-(三氟甲氧基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (0.90 mL, 9.0 mmol, 9.0 当量) 存在下使 5-(三氟甲氧基)吲哚啉-2,3-二酮 (0.1893 g, 0.819 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.260 g, 1.06 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 90 (0.0637 g, 17.0% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.43-1.52 (m, 2H), 1.56-1.64 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.50-7.62 (m, 3H), 8.11 (d, $J=9.09$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=1.52$ Hz, 1H)。

化合物 91: 3-羟基-8-(噻吩-3-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (0.90 mL, 9.0 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **54** (7-(噻吩-3-基)吲哚啉-2,3-二酮, 0.18775 g, 0.819 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.260 g, 1.06 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 91 (0.0835 g, 22.38% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.47 (m, 2H), 1.59-1.67 (m, 2H), 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.69 (dd, $J=5.05, 1.26$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=7.33, 1.26$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J=3.03, 1.26$ Hz, 1H), 8.54 (d, 2H)。

化合物 92: 3-羟基-8-苯基-2-(1-(4-三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (0.13 mL, 1.3 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **11** (7-苯基吲哚啉-2,3-二酮, 0.033 g, 0.142 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.045 g, 0.184 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 92 (0.016 g, 25.07% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.32-1.38 (m, 2H), 1.48-1.59 (m, 2H), 7.21 (d, $J=8.08$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.45$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J=7.58$ Hz, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 8.78 (d, $J=8.08$ Hz, 1H)。

化合物 93: 3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在 10.0 M 氢氧化钠水溶液 (1.01 mL, 10.1 mmol, 9.0 当量) 存在下使中间物 **3** (6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吲哚-2,3-二酮, 0.2269 g, 1.127 mmol, 1.0 当量) 与中间物 **21** (2-羟基-1-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)乙酮, 0.358

g, 1.466 mmol, 1.3 当量) 反应。获得呈黄色粉末的化合物 93 (0.014 g, 5%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.18-1.27 (m, 2H), 1.39-1.45 (m, 2H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 4H), 7.25 (d, *J*=8.84 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=7.83 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.34 Hz, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 8.54 (d, *J*=9.35 Hz, 1H)。

化合物 94: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 在氢氧化钠溶液存在下使中间物 80 与中间物 78 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 94。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.35-1.39 (m, 2 H), 1.50-1.54 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 7.18 (dt, *J*=8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.29 (dt, *J*=8.8, 2.5 Hz, 2 H), 7.83 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H)。

化合物 95: 6-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 82 (0.63 g, 2.5 mmol) 与中间物 78 (0.70 g, 3.3 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 95 (28 mg, 2.5%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.37 (m, 2 H), 1.48-1.52 (m, 2 H), 7.18 (ddd, 2 H), 7.28 (ddd, *J*=8.8, 2.5, 2.3 Hz, 2 H), 7.90 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 9.20 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)。

化合物 96: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-苯基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 83 (0.89 g, 3.1 mmol) 与中间物 78 (0.84 g, 4.0 mmol) 反应。获得呈绒毛状嫩黄色固体的化合物 96 (95 mg, 6.4%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.37-1.41 (m, 2 H), 1.53-1.57 (m, 2 H), 7.20 (ddd, *J*=8.9, 2.7, 2.3 Hz, 2 H), 7.28-7.32 (m, 2 H), 7.45-7.50 (m, 1 H), 7.56 (t, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.77-7.81 (m, 2 H), 8.17 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 9.20 (d, *J*=1.8 Hz, 1H)。

化合物 97: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 88 (0.259 g, 1.13 mmol) 与中间物 78 (0.31 g, 1.5 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 97 (31.6 mg, 6.6%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36-1.41 (m, 2 H), 1.55-1.59 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.28 (ddd, *J*=8.9, 2.5, 2.2 Hz, 2 H), 7.69 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H)。

化合物 98: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-乙基-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 89 (0.271 g, 1.11 mmol) 与中间物 78 (0.31 g, 1.5 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 98 (66 mg, 14%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.27 (t, *J*=7.6 Hz, 3 H), 1.33-1.39 (m, 2 H), 1.48-1.54 (m, 2 H), 2.85 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H), 7.14-7.20 (m, 2 H), 7.25-7.32 (m, 2 H), 7.85 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)。

化合物 99: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-乙基-3-羟基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **90** (0.377 g, 1.55 mmol) 与中间物 **78** (0.39 g, 1.9 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 **99** (106 mg, 16% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.36-1.41 (m, 2 H), 1.52-1.57 (m, 2 H), 3.28 (q, *J*=7.4 Hz, 2 H), 7.17-7.22 (m, 2 H), 7.26-7.31 (m, 2 H), 7.64 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H)。

化合物 100: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **91** (0.521 g, 1.79 mmol) 与中间物 **78** (0.45 g, 2.2 mmol) 反应。获得呈绒毛状黄色固体的化合物 **100** (196 mg, 23% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.33 (m, 2 H), 1.49-1.55 (m, 2 H), 7.08 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.25 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.45 (t, *J*=7.3 Hz, 1 H), 7.52 (t, *J*=7.3 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 7.77 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H)。

化合物 101: 3-羟基-6-甲基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **80** (0.415 g, 1.81 mmol) 与中间物 **92** (0.42 g, 2.4 mmol) 反应。获得呈绒毛状黄色固体的化合物 **101** (70 mg, 10% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.39 (m, 2 H), 1.45-1.52 (m, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 7.11-7.20 (m, 3 H), 7.21-7.27 (m, 2 H), 7.83 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 8.61 (s, 1 H)。

化合物 102: 3-羟基-6-苯基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **83** (0.504 g, 1.73 mmol) 与中间物 **92** (0.40 g, 2.3 mmol) 反应。获得呈绒毛状嫩黄色固体的化合物 **102** (75 mg, 9.7% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.36-1.42 (m, 2 H), 1.50-1.55 (m, 2 H), 7.13-7.21 (m, 3 H), 7.22-7.28 (m, 2 H), 7.48 (t, *J*=7.2 Hz, 1 H), 7.57 (t, *J*=7.7 Hz, 2 H), 7.79 (d, *J*=7.1 Hz, 2 H), 8.18 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 9.20 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H)。

化合物 103: 6-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **93** (0.438 g, 1.49 mmol) 与中间物 **78** (0.41 g, 1.9 mmol) 反应。获得呈绒毛状黄色固体的化合物 **103** (26 mg, 3.5% 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32-1.37 (m, 2 H), 1.48-1.52 (m, 2 H), 7.18 (ddd, *J*=8.9, 2.5, 2.2 Hz, 2 H), 7.28 (ddd, *J*=8.8, 2.4, 2.2 Hz, 2 H), 7.96 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 9.41 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)。

化合物 104: 6-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序,使中间物 **89** (0.417 g, 1.71 mmol) 与中间

物 **92** (0.39 g, 2.2 mmol) 反应。获得呈绒毛状黄色固体的化合物 **104** (26 mg, 3.8%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.27 (t, *J*=1.5 Hz, 3 H), 1.32-1.38 (m, 2 H), 1.46-1.51 (m, 2 H), 2.85 (q, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.11-7.18 (m, 3 H), 7.20-7.26 (m, 2 H), 7.84 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 8.67 (s, 1 H)。

化合物 105: 3-羟基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6,8-双(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **96** (0.431 g, 1.52 mmol) 与中间物 **78** (0.349 g, 1.98 mmol) 反应。获得呈绒毛状黄色固体的化合物 **105** (13 mg, 1.9%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.33-1.38 (m, 2 H), 1.47-1.52 (m, 2 H), 7.11-7.17 (m, 1 H), 7.17-7.26 (m, 4 H), 8.00 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 9.77 (s, 1 H)。

化合物 106: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-双(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **96** (0.431 g, 1.52 mmol) 与中间物 **92** (0.417 g, 1.98 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 **106** (6.5 mg, 0.9%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.32-1.36 (m, 2 H), 1.49-1.53 (m, 2 H), 7.19 (ddd, *J*=8.9, 2.7, 2.3 Hz, 2 H), 7.28 (ddd, *J*=9.0, 2.5, 2.4 Hz, 2 H), 7.94 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 9.91 (s, 1 H)。

化合物 107: 6-溴-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **93** (0.400 g, 1.36 mmol) 与中间物 **92** (0.31 g, 1.8 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 **107** (5.5 mg, 0.9%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.28-1.33 (m, 2 H), 1.42-1.46 (m, 2 H), 7.09-7.15 (m, 1 H), 7.15-7.24 (m, 4 H), 7.87 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H), 9.63 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H)。

化合物 108: 2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4,8-二甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使 2,3-二氧代吡啶啉-7-甲酸 (0.502 g, 2.63 mmol) 与中间物 **78** (0.72 g, 3.4 mmol) 反应。获得呈绒毛状浅黄色固体的化合物 **108** (8.4 mg, 0.8%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.41-1.47 (m, 2 H), 1.51-1.56 (m, 2 H), 7.23-7.28 (m, 2 H), 7.28-7.34 (m, 2 H), 7.71 (dd, *J*=8.6, 7.3 Hz, 1 H), 8.26 (dd, *J*=7.2, 1.4 Hz, 1 H), 9.23 (d, *J*=8.1 Hz, 1H)。

化合物 109: 2-[1-(4-氯-苯基)-环丙基]-8-环丙基-3-羟基-喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 **14** 的制备所述的程序, 使中间物 **94** (7-环丙基-1H-吡啶-2,3-二酮, 100 mg, 0.53 mmol) 与中间物 **55** (乙酸 2-[1-(4-氯-苯基)-环丙基]-2-氧代-乙酯, 130 mg, 0.52 mmol) 反应。获得呈黄色固体的化合物 **109** (30 mg, 15.2%产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.81-0.86 (m, 2 H), 1.07-1.14 (m, 2 H), 1.34-1.39 (dd, *J*=6.57, 4.55 Hz, 2 H),

1.53-1.57 (dd, $J=6.57, 4.04$ Hz, 2 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 7.00 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.27 (d, $J=8.84$ Hz, 2 H), 7.44 (dd, $J=7.33, 7.07$ Hz, 1 H), 8.37 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H)。

化合物 110: 8-环丙基-3-羟基-2-(1-苯基-环丙基)-喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **94** (7-环丙基-1H-吡啶-2,3-二酮, 100 mg, 0.53 mmol) 与中间物 **8** (乙酸 2-氧代-2-(1-苯基-环丙基)-乙酯, 116 mg, 0.53 mmol) 反应。获得呈黄色固体的化合物 110 (13.0 mg, 7.1% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.82-0.87 (m, 2 H), 1.08-1.14 (m, 2 H), 1.36 (dd, $J=6.82, 4.55$ Hz, 2 H), 1.53 (dd, $J=6.82, 5.05$ Hz, 2 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 7.00 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H), 7.12-7.17 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 7.45 (dd, $J=8.34, 7.07$ Hz, 1 H), 8.32-8.39 (d, $J=7.07$ Hz, 1 H)。

化合物 111: 3-羟基-2-(1-苯基-环丙基甲基)-8-三氟甲基-喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 35 mg, 0.16 mmol) 与中间物 **98** (1-羟基-3-(1-苯基-环丙基)-丙-2-酮, 30 mg, 0.16 mmol) 反应。获得呈米色固体的化合物 111 (5.0 mg, 8.0% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0.77 (dd, $J=6.06, 4.29$ Hz, 2 H), 0.97 (dd, $J=5.81, 4.29$ Hz, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 6.91-7.04 (m, 3 H), 7.10-7.14 (m, 2 H), 7.51 (dd, $J=8.84, 7.33$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 8.94 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

化合物 112: 2-(1-苯甲基-环丙基)-3-羟基-8-三氟甲基-喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **6** (7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮, 310 mg, 1.44 mmol) 与中间物 **100** (1-(1-苯甲基-环丙基)-2-羟基-乙酮, 273 mg, 1.44 mmol) 反应。获得呈黄色固体的化合物 112 (19.0 mg, 3.4% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.14-1.18 (m, 2 H), 1.48-1.53 (m, 2 H), 2.24 (s, 2 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 8.05 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 9.24 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

化合物 113: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-对甲苯基-环丙基)-喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 14 的制备所述的程序, 使中间物 **4** (6,7-二甲基-1H-吡啶-2,3-二酮, 263 mg, 1.5 mmol) 与中间物 **77** (2-羟基-1-(1-对甲苯基-环丙基)-乙酮, 357 mg, 1.88 mmol) 反应。获得呈黄色固体的化合物 113 (165 mg, 31.7% 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.14-1.18 (m, 2 H), 1.48-1.53 (m, 2 H), 2.24 (s, 2 H), 7.21-7.25 (m, 1 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.42-7.47 (m, 2 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 8.05 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H), 9.24 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H)。

可充当选择素（例如 P-选择素）的抑制剂的其它化合物可根据以下程序来合成。

化合物 114: 3-羟基-2-(2-苯基丙-2-基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

向配备有冷凝器的 100 mL 圆底烧瓶中添加中间物 **3**（即 6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吡啶-2,3-二酮）（1.76 g, 7.0 mmol, 1.0 当量）和 40 mL 乙醇。向这一溶液中添加 10.0 N 氢氧化钠水溶液（6.3 mL, 63.0 mmol, 9.0 当量）且在油浴中将混合物加热到回流。在回流下继续搅拌 30 分钟，此时经 20 分钟逐滴添加中间物 **2**（即乙酸 3-甲基-2-氧代-3-苯基丁酯）（2.0 g, 9.09 mmol, 1.3 当量）于 10 mL 乙醇中的溶液。将所得混合物在回流下再搅拌 12 小时。冷却到室温后，随即用过量冰乙酸酸化混合物且倒入 200 mL 水中。用三份 100 mL 乙酸乙酯萃取悬浮液，且用三份 200 mL 水和 250 mL 饱和碳酸氢钠溶液洗涤合并的有机层。经由硫酸镁干燥有机层，过滤且在真空中移除溶剂以生成暗黄色油状物。通过反相 HPLC（基础方法 3）来纯化这一油状物且冻干以生成呈黄色冻干粉末的所需产物（0.0315 g, 1.3%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.79 (s, 6 H) 1.81 - 1.98 (m, 4 H) 2.74 - 2.94 (m, 2 H) 3.22 - 3.46 (m, 2 H) 7.08 - 7.16 (m, 3 H) 7.18 - 7.26 (m, 2 H) 7.29 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=9.09 Hz, 1 H)。

化合物 115: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序，用中间物 **4**（即 6,7-二甲基吡啶-2,3-二酮）（1.0 g, 5.71 mmol, 1.0 当量）和 10.0 N 氢氧化钠水溶液（5.1 mL, 51.4 mmol, 9.0 当量）处理中间物 **2**（即乙酸 3-甲基-2-氧代-3-苯基丁酯）（1.65 g, 7.4 mmol, 1.3 当量）。分离出呈黄色冻干粉末的所需产物（0.190 g, 10%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.81 (s, 6 H) 2.44 (s, 3 H) 2.75 (s, 3 H) 7.09 - 7.16 (m, 3 H) 7.19 - 7.27 (m, 2 H) 7.41 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H) 8.36 (d, *J*=8.84 Hz, 1 H)。

化合物 116: 3-羟基-8-异丙基-2-(2-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序，用中间物 **5**（即 7-异丙基吡啶-2,3-二酮）（1.0 g, 5.29 mmol, 1.0 当量）和 10.0 N 氢氧化钠水溶液（4.8 mL, 47.6 mmol, 9.0 当量）处理中间物 **2**（即乙酸 3-甲基-2-氧代-3-苯基丁酯）（0.80 g, 3.6 mmol, 0.7 当量）。分离出呈黄色冻干粉末的所需产物（0.068 g, 4%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.39 (d, *J*=7.07 Hz, 6 H) 1.81 (s, 6 H) 3.56 - 4.87 (h, *J*=7.07 Hz, 1 H) 7.04 - 7.18 (m, 3 H) 7.19 - 7.28 (m, 2 H) 7.47 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H) 7.53 (t, *J*=8.34 Hz, 1 H) 8.41 (d, *J*=8.34 Hz, 1 H)。

化合物 117: 3-羟基-2-(2-苯基丙-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序，用中间物 **6**（即 7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮）（1.5 g, 6.98 mmol, 1.0 当量）和 10.0 N 氢氧化钠水溶液（6.2 mL, 62.8 mmol,

9.0 当量) 处理中间物 **2** (即乙酸 3-甲基-2-氧代-3-苯基丁酯) (2.01 g, 9.07 mmol, 1.3 当量)。分离出呈黄色冻干粉末的所需产物 (0.486 g, 19%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.78 (s, 6 H) 6.96 - 7.19 (m, 3 H) 7.19 - 7.30 (m, 2 H) 7.69 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=6.82 Hz, 1 H) 8.98 (d, *J*=8.08 Hz, 1 H)。

化合物 118: 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯(中间物 **56**, 99 mg, 0.39 mmol) 处理中间物 **5** (即 7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮) (74 mg, 0.39 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (9.8 mg, 6.6%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 1.63 (d, *J*=7.1 Hz, 6 H), 2.04 - 2.10 (s, 6 H), 4.61 (七重峰, *J*=7.1 Hz, 1 H), 7.37 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 7.66 - 7.76 (m, 2 H), 8.82 (dd, *J*=8.6, 1.5 Hz, 1 H)。

化合物 119: 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯(中间物 **56**, 99 mg, 0.39 mmol) 处理中间物 **6** (即 7-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮) (85 mg, 0.39 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (15.0 mg, 9.4%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 2.01-2.10 (s, 6 H), 7.36 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.86 (dd, *J*=8.6, 7.7 Hz, 1 H), 8.15 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 9.25 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H)。

化合物 120: 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯(中间物 **56**, 99 mg, 0.39 mmol) 处理中间物 **3** (80 mg, 0.39 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (6.2 mg, 4.0%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 2.03 - 2.07 (s, 6 H), 2.08 - 2.24 (m, 4 H), 3.09 - 3.17 (m, 2 H), 3.57 - 3.62 (m, 2 H), 7.36 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=9.0 Hz, 2 H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 8.77 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H)。

化合物 121: 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯(中间物 **56**, 99 mg, 0.39 mmol) 处理中间物 **4** (即 6,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮) (70 mg, 0.39 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (11.9 mg, 8.3%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 2.04 - 2.09 (s, 6 H), 2.66 - 2.72 (s, 3 H), 2.98 - 3.05 (s, 3 H), 7.36 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 2 H), 7.57 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H), 8.78 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H)。

化合物 122: 2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序,用乙酸 3-(4-氯苯基)-3-甲基-2-氧代丁酯(中间物 **56**, 99 mg, 0.39 mmol) 处理中间物 **16** (即 7-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)吡啶-2,3-二酮) (130 mg, 0.39 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (14.0 mg, 7.1%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 2.04 - 2.10 (m, 3 H), 2.24 - 2.29 (m, 3 H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 2 H), 7.96 (dd, $J=9.3, 8.3$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 9.19 (d, $J=9.3$ Hz, 1 H)。

化合物 123: 3-羟基-2-(1-苯基乙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序,用中间物 **6** (即 7-(三氟甲基)吡啶-2,3-二酮) (0.740 g, 3.44 mmol, 1.0 当量) 和 10.0 N 氢氧化钠 (2.8 mL, 27.5 mmol, 8.0 当量) 处理中间物 **40** (即乙酸 2-氧代-3-苯基丁酯) (0.922 g, 4.47 mmol, 1.3 当量) 以生成呈橙色冻干粉末的所需产物 (0.450 g, 36%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.68 (d, $J=7.07$ Hz, 3 H) 4.87 (q, $J=7.07$ Hz, 1 H) 6.90 - 7.41 (m, 5 H) 7.69 (t, $J=6.82$ Hz, 1 H) 7.97 (d, $J=6.82$ Hz, 1 H) 8.84 (d, $J=8.34$ Hz, 1H)。

化合物 124: 2-(1-(4-氯苯基)乙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

按照由克雷格 (Cragoe) 等人 (有机化学杂志 (*J. Org. Chem.*), 1953, 18, 561) 所述的程序,在 100°C 下经 0.5 小时时期向中间物 **3** (0.16 g, 0.8 mmol) 于 0.5 mL EtOH 和 1 mL 6 M KOH 水溶液中的混合物中以小份添加温热的于 0.5 mL EtOH 中的乙酸 3-(4-氯苯基)-2-氧代丁酯 (中间物 **53**, 0.21 g, 0.9 mmol)。完成添加后,使反应混合物再回流一定时间直到 LC/MS 指示反应完成。移除溶剂后,使所得黄色胶状物溶解于 1 mL DMSO 中。在碱性条件 (三乙胺) 下对所得 DMSO 溶液进行 HPLC, 得到呈三乙基铵盐的所需产物。随后使所述盐溶解于 1 mL 乙腈中且在 0°C 下用浓盐酸酸化到 pH 值约为 1。添加水 (20 mL) 且在 0°C 下剧烈搅拌所得悬浮液 1 小时。经过过滤收集黄色固体,用水洗涤且在真空下干燥以生成所需产物 (17 mg, 5.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1.69 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.80 - 1.97 (m, 4 H), 2.79 - 2.88 (m, 2 H), 3.25 - 3.35 (m, 2 H), 4.81 (q, $J=7.0$ Hz, 1 H), 7.12 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2 H), 8.80 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H)。

化合物 125: 3-羟基-2-(1-苯基乙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸

向配备有冷凝器的 25 mL 圆底烧瓶中添加中间物 **3** (即 6,7,8,9-四氢-1H-苯并[g]吡啶-2,3-二酮) (0.176 g, 0.7 mmol, 1.0 当量) 和 4 mL 乙醇。向这一溶液中添加 10.0 N 氢氧化钠水溶液 (0.63 mL, 6.3 mmol, 9.0 当量) 且在油浴中将混合物加热到回流。经 60 分钟向这一溶液中添加中间物 **40** (即乙酸 2-氧代-3-苯基丁酯) (0.187 g, 0.91 mmol, 1.3

当量)于 1.0 mL 乙醇中的溶液。将所得混合物在回流下再搅拌 3 小时。冷却到室温后,且随即在减压下移除乙醇。用 1 M HCl 将混合物酸化到 pH 1 且倒入水中。通过反相 HPLC (水/乙腈/0.1%三乙胺)来纯化所获得的粗固体且冻干以生成呈黄色冻干粉末的所需产物 (0.102 g, 42%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.68 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H) 1.75-1.96 (m, 4 H) 2.84 (t, *J*=6.7 Hz, 2 H) 3.30 (t, *J*=6.8 Hz, 1 H) 4.71 -4.93 (m, 1 H) 7.14 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H) 7.20 - 7.29 (m, 3 H) 7.33 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H) 8.14 - 8.38 (m, 1 H)。

化合物 126: 3-羟基-2-(1-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序,用 1-羟基-3-苯基戊-2-酮(中间物 57, 180 mg, 1.00 mmol)处理中间物 6(即 7-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮)(200 mg, 0.93 mmol)以生成呈淡黄色固体的所需产物(100.7 mg, 28.7%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 1.11 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 2.30 - 2.42 (m, 1 H), 2.64 - 2.77 (m, 1 H), 4.85 (t, *J*=8.2 Hz, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.40 - 7.48 (m, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.85 (dd, *J*=8.3, 7.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 9.29 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H)。

化合物 127: 3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序,用 1-羟基-3-苯基戊-2-酮(中间物 57, 130 mg, 0.73 mmol)处理中间物 5(即 7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮)(124.7 mg, 0.66 mmol)以生成呈黄色固体的所需产物(30.8 mg, 13.4%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 1.14 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H), 1.63 (d, *J*=6.7 Hz, 6 H), 2.28 - 2.45 (m, 1 H), 2.64 - 2.81 (m, 1 H), 4.54 - 4.70 (七重峰, *J*=6.7 Hz, 1 H), 4.86 (t, *J*=7.5 Hz, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J*=6.7, 6.7 Hz, 2 H), 7.61 (d, *J*=7.6 Hz, 2 H), 7.64 - 7.77 (m, 2 H), 8.86 (d, *J*=8.4 Hz, 1 H)。

化合物 128: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序,用 1-羟基-3-苯基戊-2-酮(中间物 57, 130 mg, 0.74 mmol)处理中间物 4(即 6,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮)(130.0 mg, 0.66 mmol)以生成呈白色固体的所需产物(39.0 mg, 15.7%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-*D*₄) δ ppm 1.14 (t, *J*=7.7 Hz, 3 H), 2.31 - 2.47 (m, 1 H), 2.63 -2.78 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 3.00 (s, 3 H), 4.83 (t, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.31-7.33 (m, 1 H), 7.42-7.44 (m, 2 H), 7.55 (d, *J*=8.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, *J*=8.2 Hz, 2 H), 8.75 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H)。

化合物 129: 3-羟基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序,用 1-羟基-4-甲基-3-苯基戊-2-酮(中间物 59, 147 mg, 0.76 mmol)处理中间物 6(即 7-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮)(150 mg,

0.70 mmol) 以生成呈白色固体的所需产物 (43.7 mg, 16.0%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=10.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 1 H), 7.41 (dd, *J*=7.2, 7.1 Hz, 2 H), 7.69 (d, *J*=7.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, *J*=8.3 Hz, 2 H), 7.99 (d, *J*=7.1 Hz, 1 H), 9.75 (d, *J*=8.9 Hz, 1H)。

化合物 130: 3-羟基-8-异丙基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-4-甲基-3-苯基戊-2-酮 (中间物 59, 130 mg, 0.68 mmol) 处理中间物 5 (即 7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮) (119 mg, 0.63 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (8.1 mg, 3.5%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J*=6.5 Hz, 3 H), 1.64 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.66 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 4.60 (d, *J*=10.5 Hz, 1 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.64 - 7.74 (m, 4 H), 8.80 - 8.88 (m, 1 H)。

化合物 131: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-4-甲基-3-苯基戊-2-酮 (中间物 59, 126 mg, 0.66 mmol) 处理中间物 4 (即 6,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮) (105 mg, 0.60 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (12.5 mg, 6.0%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1.08 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 1.15 (d, *J*=6.7 Hz, 3 H), 2.69 (s, 3 H), 3.04 (s, 3 H), 3.15 - 3.28 (m, 1 H), 4.57 (d, *J*=10.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.36 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.54 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H), 7.68 - 7.74 (m, 2 H), 8.76 (d, *J*=8.9 Hz, 1 H)。

化合物 132: 3-羟基-2-(1-苯基丙-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-3-甲基-4-苯基丁-2-酮 (中间物 60, 136 mg, 0.76 mmol) 处理中间物 6 (即 7-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮) (150 mg, 0.70 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (51.6 mg, 19.6%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1.50 (s, 3 H), 3.07 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H), 3.57 (dd, *J*=13.4, 7.4 Hz, 1 H), 4.10 - 4.23 (m, 1 H), 7.25 - 7.42 (m, 5 H), 7.80 (dd, *J*=8.5, 8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, *J*=7.4 Hz, 1 H), 9.35 (d, *J*=8.5 Hz, 1 H)。

化合物 133: 3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-3-甲基-4-苯基丁-2-酮 (中间物 60, 136 mg, 0.76 mmol) 处理中间物 5 (即 7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮) (130 mg, 0.70 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (14.0 mg, 5.7%)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-D₄) δ ppm 1.54 - 1.62 (m, 9 H), 3.11 (dd, *J*=13.4, 7.6 Hz, 1 H), 3.54 - 3.59 (dd, *J*=13.4, 6.9 Hz, 1 H), 4.12 - 4.22 (m, 1 H), 4.52 - 4.62 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 4 H), 7.62

- 7.72 (m, 2 H), 8.82 (dd, dd, $J=8.3, 1.8$ Hz, 1 H)。

化合物 134: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-3-甲基-4-苯基丁-2-酮 (中间物 60, 136 mg, 0.76 mmol) 处理中间物 4 (即 6,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮) (126 mg, 0.70 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (13.0 mg, 5.5%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1.55 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 2.67 (s, 3 H), 2.96 (s, 3 H), 3.09 (dd, $J=12.8, 7.2$ Hz, 1 H), 3.59 (dd, $J=12.8, 7.2$ Hz, 1 H), 4.06 - 4.20 (m, 1 H), 7.27 - 7.35 (m, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 4 H), 7.55 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.73 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H)。

化合物 135: 3-羟基-2-(2-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-4-苯基戊-2-酮 (中间物 61, 136 mg, 0.76 mmol) 处理中间物 6 (即 7-(三氟甲基)吲哚啉-2,3-二酮) (150 mg, 0.70 mmol) 以生成呈白色固体的所需产物 (46.1 mg, 17.6%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1.56 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 3.47 (dd, $J=14.7, 8.4$ Hz, 1 H), 3.64 (dd, $J=14.7, 6.7$ Hz, 1 H), 3.85 - 3.96 (m, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 1 H), 7.43 (dd, $J=7.6, 7.6$ Hz, 2 H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 2 H), 7.82 (dd, $J=8.4, 7.6$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 9.26 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H)。

化合物 136: 3-羟基-8-异丙基-2-(2-苯基丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-4-苯基戊-2-酮 (中间物 61, 136 mg, 0.76 mmol) 处理中间物 5 (即 7-异丙基吲哚啉-2,3-二酮) (130 mg, 0.70 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (22.4 mg, 9.2%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1.32 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.36 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 1.42 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 3.37 - 3.40 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.63 - 3.72 (m, 1 H), 4.24 - 4.36 (m, 1 H), 7.13 - 7.19 (m, 1 H), 7.22 - 7.35 (m, 4 H), 7.42 - 7.55 (m, 2 H), 8.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H)。

化合物 137: 3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-苯基丙基)喹啉-4-甲酸

按照对于化合物 114 的制备所述的程序, 用 1-羟基-4-苯基戊-2-酮 (中间物 61, 136 mg, 0.76 mmol) 处理中间物 4 (即 6,7-二甲基吲哚啉-2,3-二酮) (126 mg, 0.70 mmol) 以生成呈黄色固体的所需产物 (27.7 mg, 11.8%)。 ^1H NMR (400 MHz, MeOH- D_4) δ ppm 1.61 (d, $J=7.2$ Hz, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 3.57 - 3.66 (m, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 1 H), 7.29 - 7.37 (m, 1 H), 7.40 - 7.50 (m, 4 H), 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 8.80 - 8.95 (m, 1 H)。

化合物 138: 2-(4-氯苯甲基)-3-[(吗啉-4-基羰基)氧基]-7,8,9,10-四氢苯并[*h*]喹啉-4-甲酸

在 25℃下, 将 2-(4-氯苯甲基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸 (0.124 g, 0.338 mmol) (如医药化学杂志 (J.Med.Chem.) 2007, 50, 40 中所述而制备)、4-吗啉碳酰氯 (42 μL, 0.37 mmol)、三乙胺 (52 μL, 0.37 mmol) 和 1.0 mL THF/1.0 mL 吡啶的混合物搅拌 16 小时。浓缩反应混合物, 产生油性残余物。在碱性条件下对残余物进行 HPLC 纯化得到白色固体, 在 0℃下用 1 N HCl 水溶液酸化到 pH 值约为 1。通过过滤收集沉淀物, 用水洗涤且在真空下干燥以生成呈白色固体的产物 (12.5 mg, 7.7%)。¹H NMR (400 MHz, MeOD-D₆): δ 1.85 - 1.98 (m, 4 H), 2.87 - 2.97 (m, 2 H), 3.23 - 3.30 (m, 2 H), 3.48 - 3.67 (m, 4 H), 3.69 - 3.79 (m, 4 H), 4.21 - 4.29 (m, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 4 H), 7.71 - 7.80 (m, 2 H)。HRMS (ESI+) C₂₆H₂₅ClN₂O₅ (MH⁺) 计算值 481.15248, 实验值 481.1521。

生物测试

拜克尔 (Biacore) P-选择素/PSGL-1 抑制测定

在 25℃下, 在拜克尔 3000 仪器 (拜克尔公司 (Biacore Inc.), 新泽西州皮斯卡塔 (Piscataway, NJ)) 上以 30 微升/分钟的流速执行表面等离子体共振测定, 且各测定是由 60 秒平衡、60 μL 样品注射 (kinject) 和 300 秒解离组成。

经由胺化学反应 (磺酸基-NHS-LC-生物素 (Sulfo-NHS-LC-Biotin), 皮尔士 (Pierce)) 对含有所有必需的 P-选择素结合决定子的人类 PSGL-1 的纯化过的单体截短形式“19ek” (参见戈茨 (Goetz) 等人, 细胞生物学杂志 (*J Cell Biol*), 1997, 137: 509-519; 和三科 (Sako) 等人, 细胞 (*Cell*), 1995, 83: 323-331) 的唯一 C 末端赖氨酸残基进行生物素标记 (参见苏默斯 (Somers) 等人, 细胞 (*Cell*), 2000, 103: 467-479), 且使用 HBS-EP 缓冲液 (拜克尔公司 (Biacore Inc.)) 和目标 600-700 RU 固定到拜克尔 SA 传感器芯片 (拜克尔公司 (Biacore Inc.)) 上。用 HBS-P 缓冲液 (拜克尔公司 (Biacore Inc.)) 使涂布过的芯片达到再平衡, 所述缓冲液中添加有 1 mM CaCl₂ 和 1 mM MgCl₂ (两者都来自费雪公司 (Fisher)) 以确保对于受体与配体之间的钙依赖性相互作用来说存在充足的钙。

将测试化合物在 1.1×拜克尔测定缓冲液中培育 1 小时。经由 0.2 μm 过滤器, 使用 96 孔板格式 (密理博公司 (Millipore)) 离心各溶液。以与上述相同的方式制备甘草甜素三钠盐 (TCI), 作为与测试化合物平行的阳性对照。已显示甘草甜素 (已证实的 P-选择素拮抗剂) (参见 J.T.巴顿 (Patton, J.T.), 糖技术公司 (GlycoTech Corporation), 书面通信, 2000 年 5 月) 在这一测定中以 1 mM 的 IC₅₀ 抑制 P-选择素/PSGL-1 相互作用。

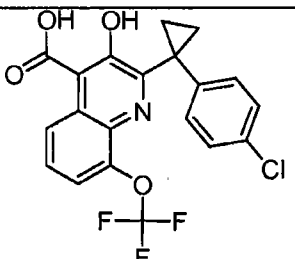
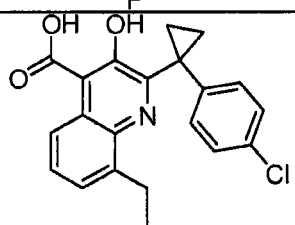
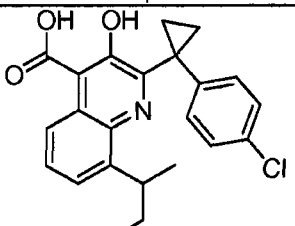
将人类 P-选择素的可溶性重组截短形式 P-LE (包含在 CHO 细胞中表达的凝集素样域和表皮生长因子样 (EGF) 域) (参见苏默斯 (Somers) 等人, 细胞 (*Cell*), 2000, 103:

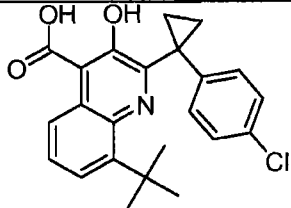
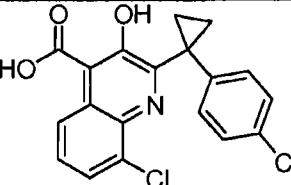
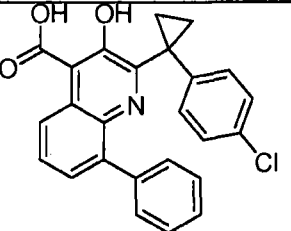
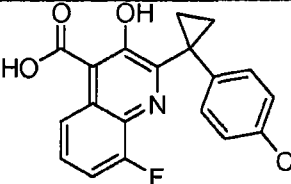
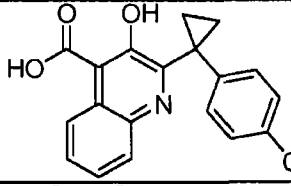
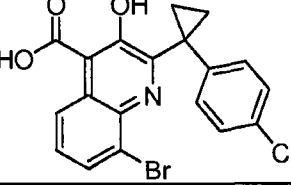
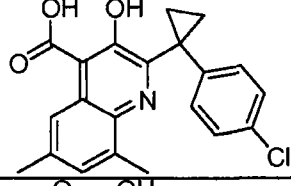
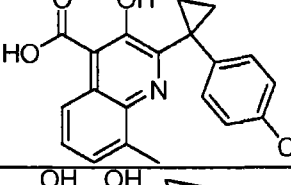
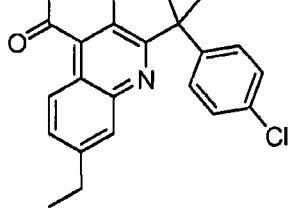
467-479) 添加到各个经过滤的测试化合物溶液中。试剂的最终浓度是 500 nM P.LE、250 或 500 μ M 测试化合物 (视结构而定) 或 1 mM 甘草甜素、10% DMSO 和 1 $\times$ 拜克尔缓冲液 (100 mM HEPES、150 mM NaCl、1 mM CaCl_2 和 1 mM MgCl_2 (所有试剂都来自费雪公司 (Fisher)), pH 值是 7.4。对在 250 μ M 下具有活性的化合物进行滴定以进一步确定活性。向拜克尔仪器的 96 孔板提供测试样品。

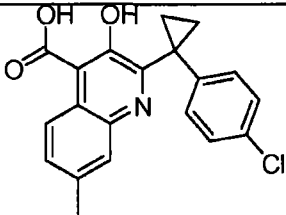
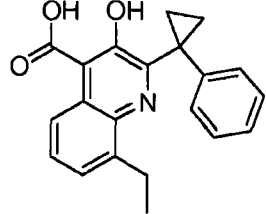
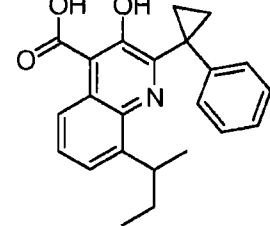
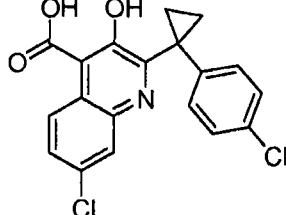
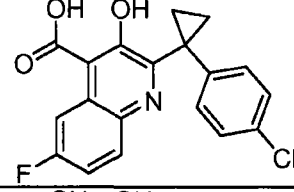
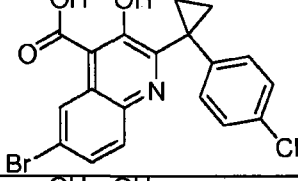
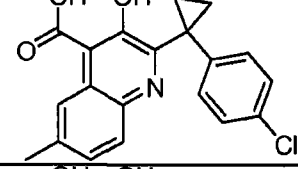
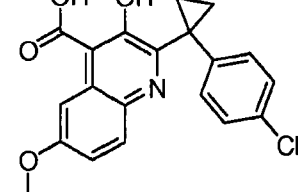
将拜克尔原始数据文件以文本文件形式输出到 Excel 电子制表软件中, 在所述软件中对各拜克尔仪器流槽 (Fc) 计算缓冲液空白 (与样品同样进行实验) 的平均值, 且从平均未受抑制的 P.LE 样品中和从所有其它样品中减去所述平均值。随后, 将来自 Fc1 (未涂布) 的参考信号从其关于各注射的相应活性 (涂布) 信号中减去, 这一过程被称为双重参考 (参见米兹卡 (Myszka), 分子识别杂志 (*J Mol. Recognit.*), 1999, 12(5): 279-284)。通过将减去参考值的抑制信号除以减去参考值的未抑制信号, 由 1 减去这一值且将所得值乘以 100 来计算结合的抑制百分比。计算平行测定的抑制百分比值的平均值且表示为平均值 $\pm$ 标准偏差。在拜克尔测定中所计算的抑制百分比的实验间标准偏差是 ± 5 。

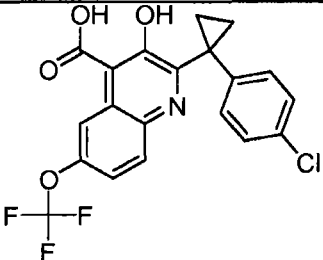
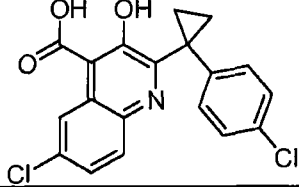
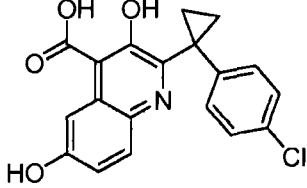
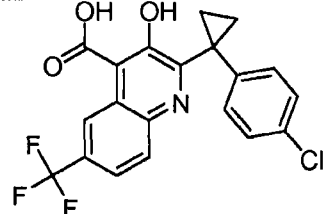
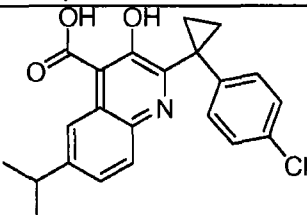
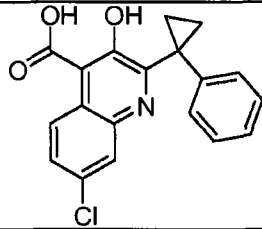
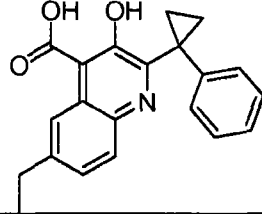
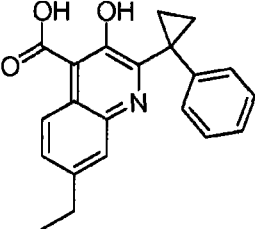
下表 1 中包括本发明的代表性化合物的测定结果。

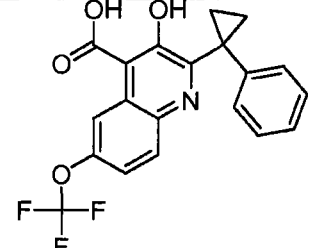
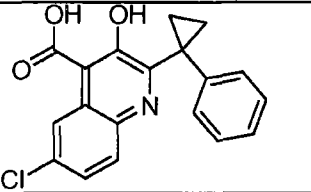
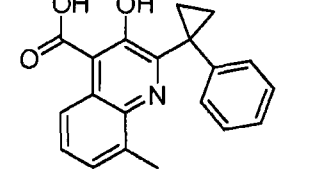
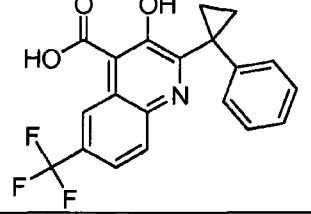
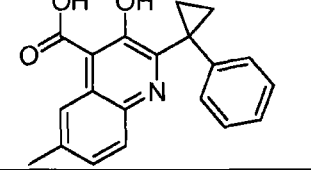
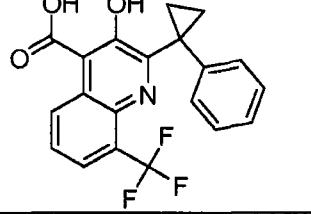
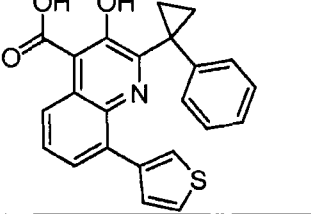
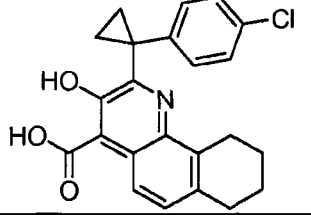
表 1

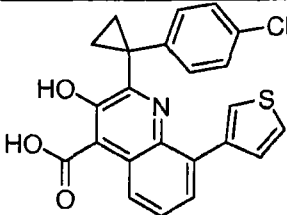
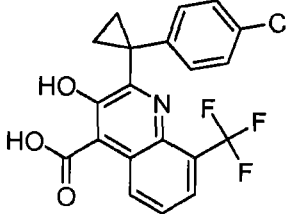
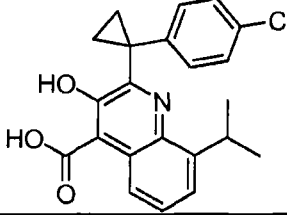
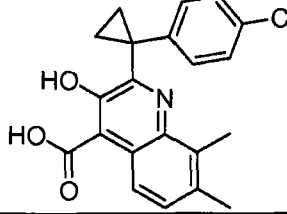
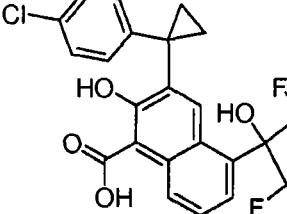
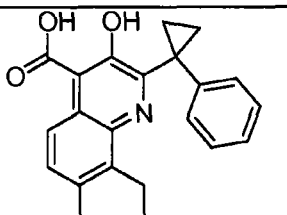
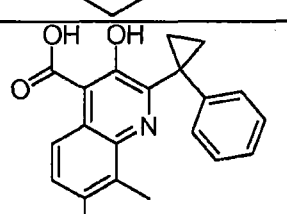
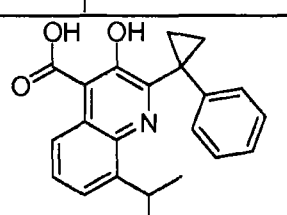
化合物	名称	结构	在 250 μ M 下的抑制%
1	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸		37
2	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-乙基-3-羟基喹啉-4-甲酸		67
3	8-仲丁基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		18

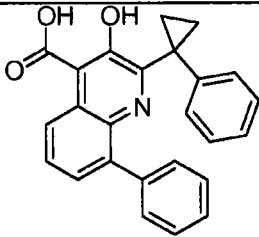
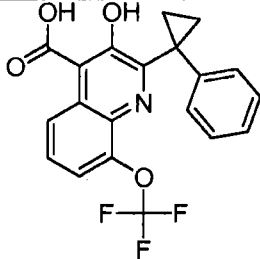
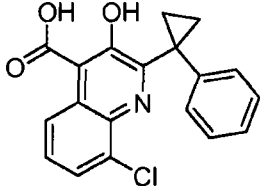
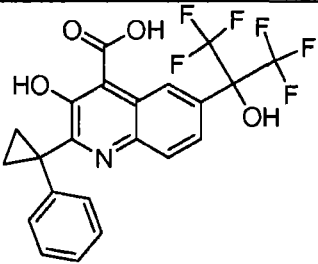
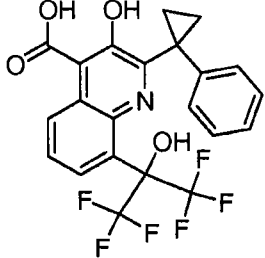
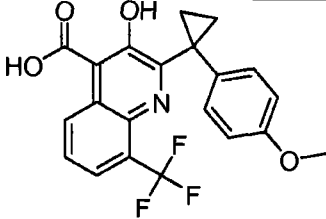
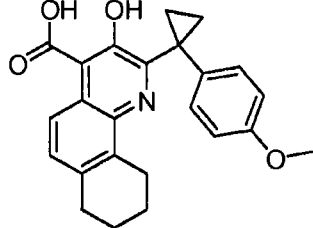
4	8-叔丁基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
5	8-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		93
6	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基喹啉-4-甲酸		98
7	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-氟-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
8	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
9	8-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		46
10	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸		47
11	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基喹啉-4-甲酸		43
12	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-7-乙基-3-羟基喹啉-4-甲酸		13

13	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7-甲基喹啉-4-甲酸		≤10
14	8-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		23
15	8-仲丁基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		63
16	7-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		28
17	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-氟-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
18	6-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		28
19	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲基喹啉-4-甲酸		≤10
20	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸		≤10

21	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸		28
22	6-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		26
23	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3,6-二羟基喹啉-4-甲酸		≤10
24	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		34
25	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-异丙基喹啉-4-甲酸		14
26	7-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
27	6-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
28	7-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10

29	3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸		10
30	6-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
31	3-羟基-8-甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
32	3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
33	3-羟基-6-甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
34	3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		44
35	3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸		70
36	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		67

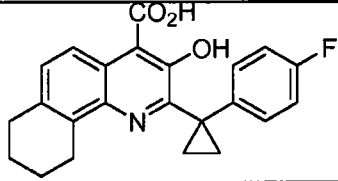
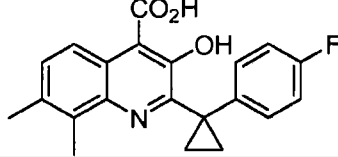
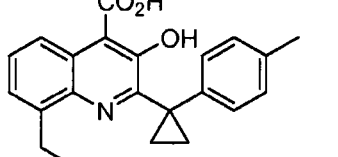
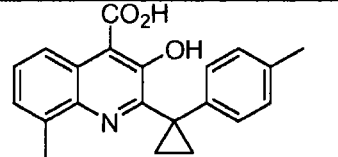
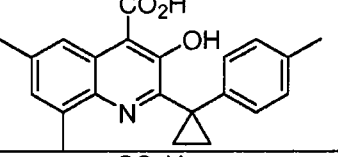
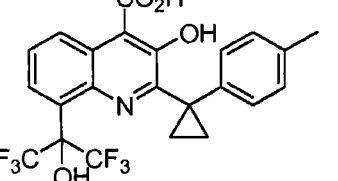
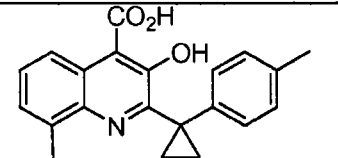
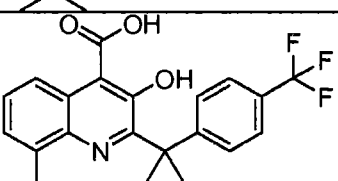
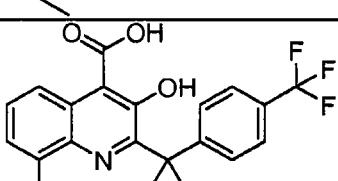
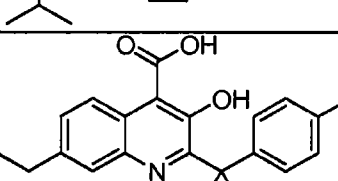
37	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸		78
38	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		52
39	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸		66
40	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸		53
41	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
42	3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		52
43	3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		18
44	3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		63

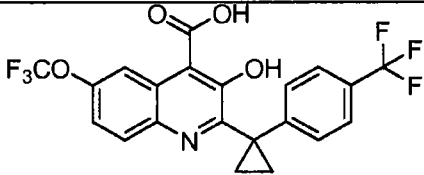
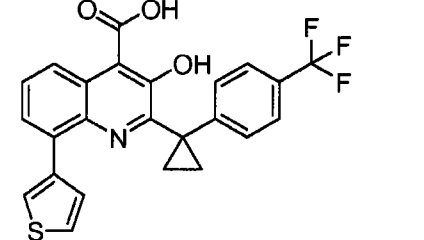
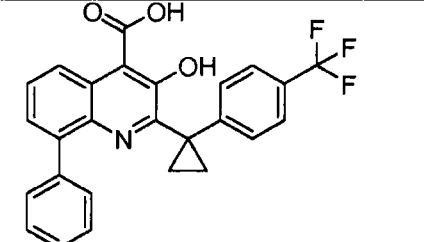
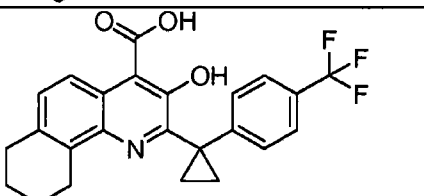
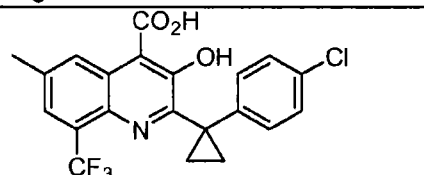
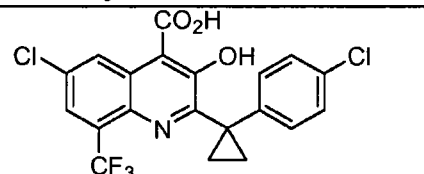
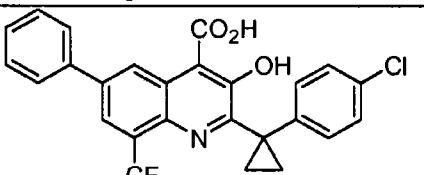
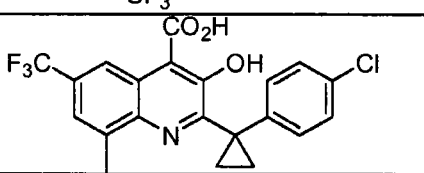
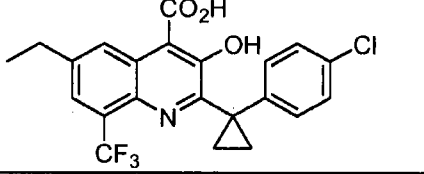
45	3-羟基-8-苯基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		37
46	3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲氧基)喹啉-4-甲酸		≤10
47	8-氯-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
48	6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
49	8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		58
50	3-羟基-2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		36
51	3-羟基-2-(1-(4-甲氧基苯基)环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		38

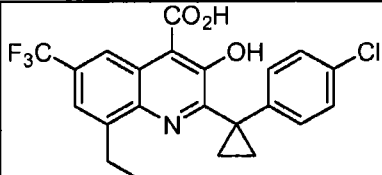
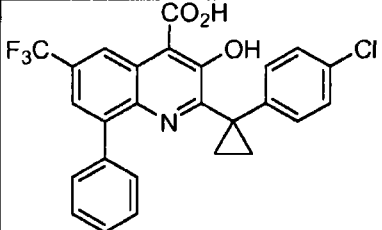
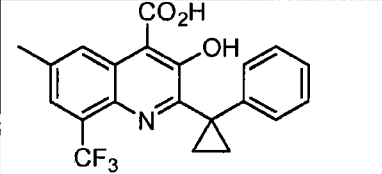
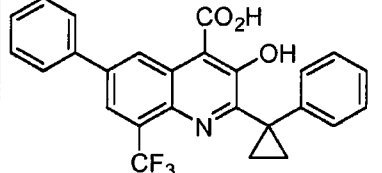
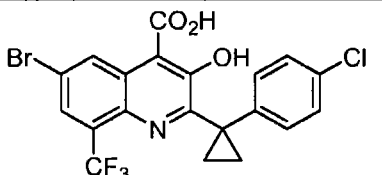
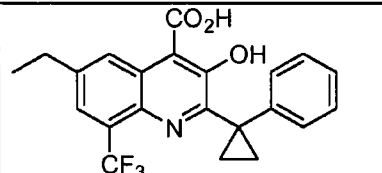
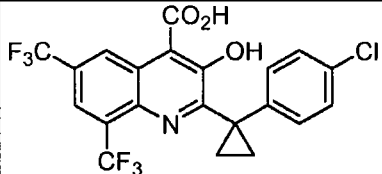
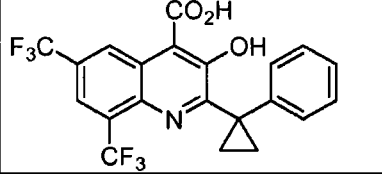
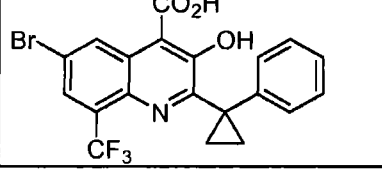
52	3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		47
53	2-(1-(4-溴苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		64
54	2-(1-(3-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		66
55	2-(1-(2-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		57
56	3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		29
57	3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(3-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		42
58	2-(1-(4-氯苯基)环丁基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
59	3-羟基-2-(1-(噻吩-3-基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10

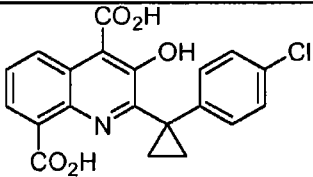
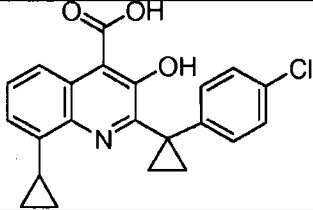
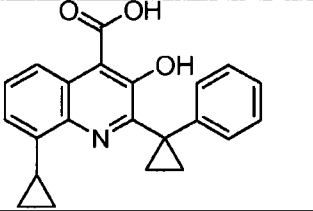
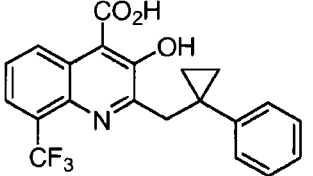
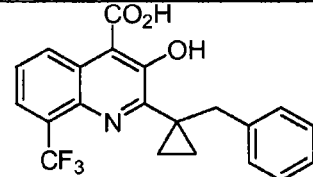
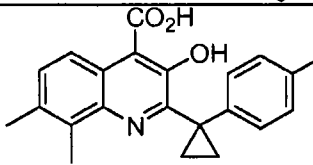
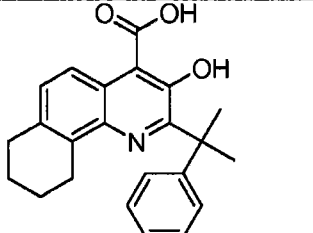
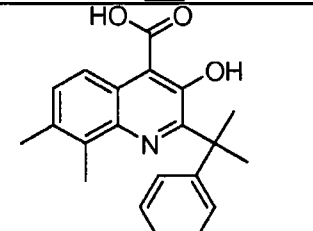
60	3-羟基-2-(1-(噻吩-2-基)环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		15
61	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		56
62	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸		67
63	3-羟基-8-(三氟甲基)-2-(1-(2-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		17
64	3-羟基-6,8-二甲基-2-(1-苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		20
65	8-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		31
66	7-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
67	6-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
68	7-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
69	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-二甲基喹啉-4-甲酸		11

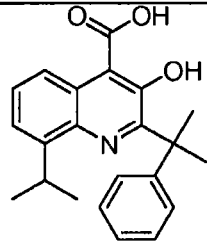
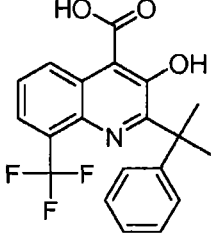
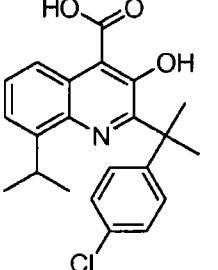
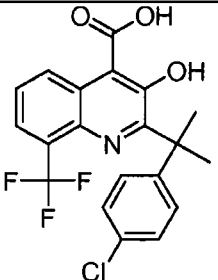
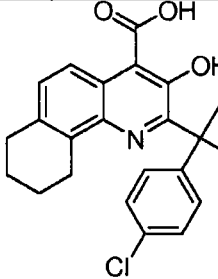
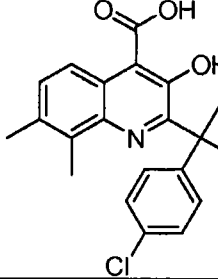
70	6-乙基-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		10
71	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-(噻吩-3-基)喹啉-4-甲酸		64
72	6-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		12
73	8-氯-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
74	7-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		10
75	8-溴-2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
76	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		43
77	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基喹啉-4-甲酸		37
78	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基喹啉-4-甲酸		10
79	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲氧基喹啉-4-甲酸		≤10

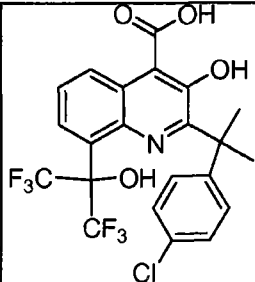
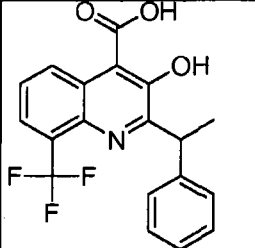
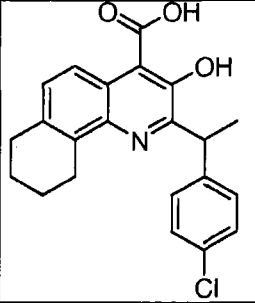
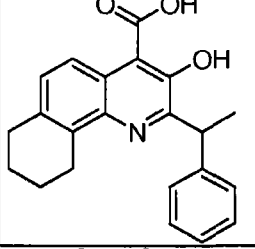
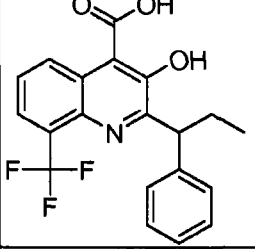
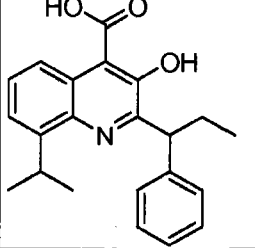
80	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		59
81	2-(1-(4-氟苯基)环丙基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸		23
82	8-乙基-2-(1-甲基环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		38
83	8-甲基-2-(1-对甲苯基环丙基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		12
84	3-羟基-6,8-二甲基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		11
85	8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		59
86	3-羟基-8-异丙基-2-(1-对甲苯基环丙基)喹啉-4-甲酸		54
87	8-乙基-3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		61
88	3-羟基-8-异丙基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		34
89	7-乙基-3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		10

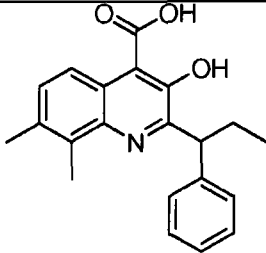
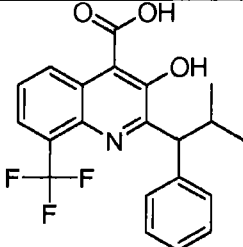
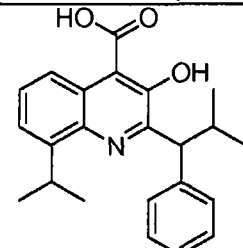
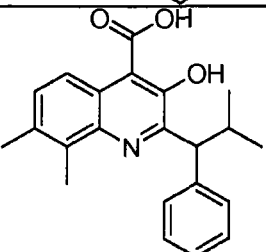
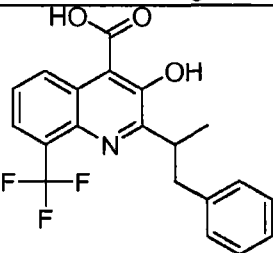
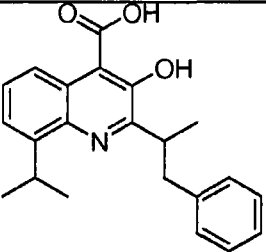
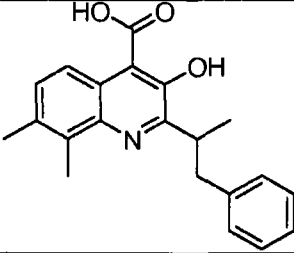
90	3-羟基-6-(三氟甲氧基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		47
91	3-羟基-8-(噻吩-3-基)-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
92	3-羟基-8-苯基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)喹啉-4-甲酸		≤10
93	3-羟基-2-(1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		33
94	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-甲基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		65
95	6-氯-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
96	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-6-苯基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
97	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-甲基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		40
98	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6-乙基-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10

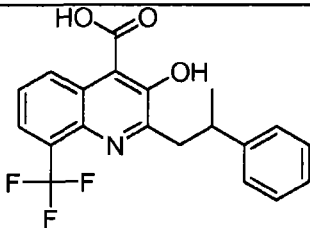
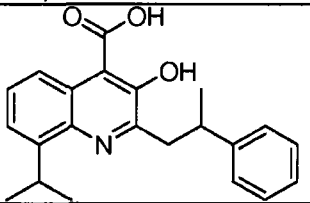
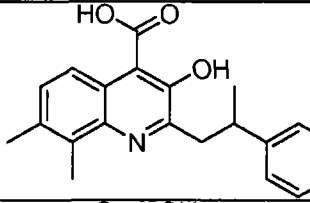
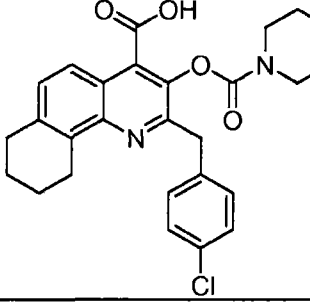
99	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-8-乙基-3-羟基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
100	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-苯基-6-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
101	3-羟基-6-甲基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		40
102	3-羟基-6-苯基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
103	6-溴-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
104	6-乙基-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		40
105	3-羟基-2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-6,8-双(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
106	2-(1-(4-苯基)环丙基)-3-羟基-6,8-双(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		41
107	6-溴-3-羟基-2-(1-苯基环丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		41

108	2-(1-(4-氯苯基)环丙基)-3-羟基喹啉-4,8-二甲酸		12
109	2-(1-(4-氯-苯基)-环丙基)-8-环丙基-3-羟基-喹啉-4-甲酸		57
110	8-环丙基-3-羟基-2-(1-苯基-环丙基)-喹啉-4-甲酸		13
111	3-羟基-2-(1-苯基-环丙基甲基)-8-三氟甲基-喹啉-4-甲酸		46
112	2-(1-苯甲基-环丙基)-3-羟基-8-三氟甲基-喹啉-4-甲酸		43
113	3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-对甲苯基-环丙基)-喹啉-4-甲酸		24
114	3-羟基-2-(2-苯基丙-2-基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		69
115	3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸		60

116	3-羟基-8-异丙基-2-(2-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸		68
117	3-羟基-2-(2-苯基丙-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		55
118	2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-8-异丙基喹啉-4-甲酸		≤10
119	2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		≤10
120	2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		≤10
121	2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-3-羟基-7,8-二甲基喹啉-4-甲酸		56

122	2-(2-(4-氯苯基)丙-2-基)-8-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-3-羟基喹啉-4-甲酸		≤10
123	3-羟基-2-(1-苯基乙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		49
124	2-[1-(4-氯苯基)乙基]-3-羟基-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		≤10
125	3-羟基-2-(1-苯基乙基)-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		90
126	3-羟基-2-(1-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		61
127	3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸		65

128	3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸		64
129	3-羟基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		60
130	3-羟基-8-异丙基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸		40
131	3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-甲基-1-苯基丙基)喹啉-4-甲酸		90
132	3-羟基-2-(1-苯基丙-2-基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		49
133	3-羟基-8-异丙基-2-(1-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸		64
134	3-羟基-7,8-二甲基-2-(1-苯基丙-2-基)喹啉-4-甲酸		49

135	3-羟基-2-(2-苯基丙基)-8-(三氟甲基)喹啉-4-甲酸		46
136	3-羟基-8-异丙基-2-(2-苯基丙基)喹啉-4-甲酸		64
137	3-羟基-7,8-二甲基-2-(2-苯基丙基)喹啉-4-甲酸		31
138	2-(4-氯苯甲基)-3-[(吗啉-4-基羰基)氧基]-7,8,9,10-四氢苯并[h]喹啉-4-甲酸		16

所属领域的技术人员应了解，在不脱离本发明的精神的情况下可对本发明的上述实施例作出许多变化和修改。希望所有所述变化都在本发明的范围内。