(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112585139 B
(45)授权公告日 2023.12.01

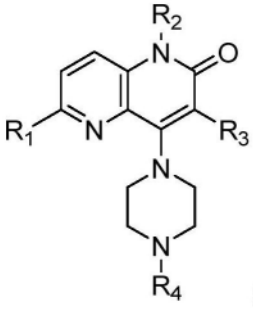
(21)申请号 201980055153.7
(22)申请日 2019.06.26
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112585139 A
(43)申请公布日 2021.03.30
(30)优先权数据
62/690,444 2018.06.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.02.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/039131 2019.06.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/006016 EN 2020.01.02
(73)专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 L·S·丘帕克 丁敏
R·G·詹特尔斯 黄雅忠
S·W·马丁 I·M·麦克唐纳
S·E·默瑟 R·E·奥尔森
U·维拉帕蒂 M·威罗斯基
郑晓帆
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
(56)对比文件
US 2005124604 A1,2005.06.09
US 2005266510 A1,2005.12.01
US 2008139551 A1,2008.06.12
WO 2017177037 A1,2017.10.12
WO 2018073788 A1,2018.04.26
审查员 闫娟娟
权利要求书11页 说明书334页
序列表8页

(54)发明名称

用作T细胞激活剂的萘啶酮化合物

(57)摘要

公开了式(I)的化合物：

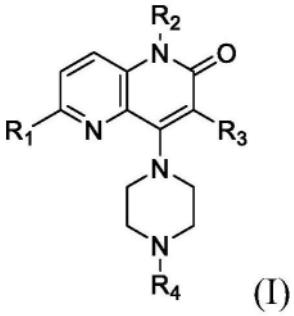


(I)

或其盐，其中：R_1、R_2、R_3、和R_4是本文定义的。还公开了使用此类化合物抑制二酰基甘油激酶α(DGKα)和二酰基甘油激酶ζ(DGKζ)中之一或两者的活性的方法以及包含此类化合物的药物组合物。这些化合物可用于治疗病毒感染和增殖性障碍，诸如癌症。

CN 112585139 B

1.一种式(I)的化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐，其中：

R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷基、-CH＝CH_2、-OCH_3、-C(O)OH、-C(O)OCH_3、-C(O)$N(CH_3)_2$、-NH_2、或-NHC(O)$OC(CH_3)_3$；

R_2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、-$CH_2CH_2CF_3$、-CH_2CH＝CH_2、-CH_2CH_2CH＝CF_2、-CH_2C≡CH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$、-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$、-$CH_2$(环丙基)、或-$CH_2CH_2$(二噁烷基)；

R_3是H、F、Cl、Br、-CN、-CH_3、-CF_3、-NO_2、-C(O)OCH_2CH_3、或-C(O)CF_3；

R_4是：

(a)被独立地选自F、-OH、-OCH_3、和-OCH_2CH＝CH_2的1至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基；或

(b)-CH_2R_y、-$C(CH_3)_2R_y$、-CHR_xR_y、-$CH_2CH(OH)R_x$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、或被氟苯基取代的环丙基；

R_x是C_{1-2}烷基，-$CH(CH_3)_2$，-$C(CH_3)_3$，-$CH_2C(CH_3)_3$，-CH_2OH，-CH_2NH_2，环丙基，环丁基，环己基，或被独立地选自F、Cl、-OH、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基；并且

R_y是1,3-苯并二唑基，吲唑基，吲哚基，乙基吲哚基，二氢吲哚基，萘基，羟基萘基，氧代二氢吲哚基，吡啶基，甲氧基吡啶基，嘧啶基，或被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-OCH_2CH＝CH_2、-OCH_2C≡CH、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-NHS(O)$_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-NHC(O)CH_3、-NHC(O)O($C(CH_3)_3$)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

2.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R_4是-CH_2R_y、-$C(CH_3)_2R_y$、-CHR_xR_y、-$CH_2CH(OH)R_x$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、或被氟苯基取代的环丙基。

3.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R_1是Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷基、-CH＝CH_2、-OCH_3、-C(O)OH、-C(O)OCH_3、或-C(O)$N(CH_3)_2$；

R_2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-CH_2CN、-$CH_2CH_2CH_2CN$、或-$CH_2CH_2CF_3$；

R_3是H、F、Cl、Br、-CN、-CH_3、或-CF_3。

4.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_4是-CH_2R_y、-CHR_xR_y、或-$CH_2CH(OH)R_x$。

5.根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_x是被独立地选自F、Cl、-OH、或-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基;并且

R_y是被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-NHS(O)$_2CH_3$、-N(CH_3)(CH_2CH_3)、-NHC(O)CH_3、-NHC(O)O($C(CH_3)_3$)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

6.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R_4是-CHR_xR_y;

R_x是被独立地选自F、Cl、-OH、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基;并且

R_y是被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-NHS(O)$_2CH_3$、-N(CH_3)(CH_2CH_3)、-NHC(O)CH_3、-NHC(O)O($C(CH_3)_3$)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

7.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R_4是被独立地选自F、Cl、-OH、-OCH_3、和-$OCH_2CH=CH_2$的1至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基。

8.一种化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物是:4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯;

6-溴-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;

6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;6-溴-4-[4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;6-溴-4-{4-[环丙基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;1-甲基-4-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮;6-氯-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧

代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(2-羟基-1-苯基乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(2-羟基-2-苯基乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;(8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯;6-氨基-4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-(2-(二氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-(2-羟基-4-甲基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-(4-氟-2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-(2-羟基-4,6-二甲基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((2-氟-4-甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((2,4-二甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(邻甲苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((3-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-3-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-5-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;5-((2-((4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-3-甲基苯氧基)甲基)烟腈;5-((2-((4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-5-氟苯氧基)甲基)烟腈;4-(4-((2-(烯丙氧基)-6-甲基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-

3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;5-(氰基甲基)-8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(氰基甲基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-(环丙基甲基)-4-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌

嗪-1-基)-6-溴-1-(环丙基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-(环丙基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(丙-2-炔-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮;1-(2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基)-4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;1-烯丙基-4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-丁基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-2-氧代-1,5-萘啶-1(2H)-基)丁腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(4-氧代戊基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(3-(2-甲氧基乙氧基)丙基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(1-(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-(3-(乙基(甲基)氨基)苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(7-(烯丙氧基)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-(5-氟-7-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-(环己基(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺;N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)苯甲酰胺;1-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-3-苯基脲;N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙酰胺;6-氯-4-(4-(二氢吲哚-7-基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;3-溴-4-(4-

(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-溴-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-N,N,5-三甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酰胺;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-3-(三氟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,TFA;3-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,TFA;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-溴-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯;8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸;4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-甲基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮;4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-乙基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮;4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮;2-{4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-1-基}乙腈;2-{4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-1-基}乙酸乙酯;4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-1-丙基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮;4-{4-[环丙基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-[4-(4-甲氧基丁-2-基)哌嗪-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-[4-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)哌嗪-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(2-溴-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-羟基-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;4-{4-[(4-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(4-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-

甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-溴-4-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氯-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-溴-4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-溴-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氟-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氟-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;N-(2-{[4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基甲酸叔丁酯;6-氯-1-甲基-2-氧代-4-(4-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-氟-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3,5-二氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-5-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3,5-二氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(3-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2,4-二氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(5-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-羟基-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-氯-4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(3,5-二氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(1H-吲唑-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氯-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氯-5-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2,3-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(4-氯-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-溴-4-{4-[(1H-吲唑-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氟-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-

[(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-5-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(5-氰基-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[1-(4-氟苯基)环丙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;4-(4-苄基哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氯-5-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-1-甲基-4-{4-[(2-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氟-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(2-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-{[4-羟基-3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(1H-1,3-苯并二唑7-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(1H-1,3-苯并二唑7-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氟-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氯-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(3,5-二氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-甲基-2-氧代-

4-{4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-1-甲基-2-氧代-4-{4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)-3,3-二甲基丁基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氰基-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[环丁基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(3-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-1-甲基-4-{4-[(3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-1-甲基-4-{4-[(4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(2-氯-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;4-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;4-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(嘧啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;5-甲基-8-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;8-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;5-甲基-8-{4-[(4-甲基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;8-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;8-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;8-{4-[(4-氟苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-

1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;8-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;5-甲基-8-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;8-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;

8-{4-[(2-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氯-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)环丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[(4-氰基-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-氯-4-{4-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮;4-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮;6-溴-4-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;6-溴-1-甲基-4-{4-[(4-甲基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈;或8-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈。

9.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐;以及药学上可接受的载体。

10.根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求9所述的药物组合物在制备用于治疗癌症或病毒感染的药物中的用途。

11.根据权利要求10所述的用途,其中所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和黑素瘤。

12.根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求9所述的药物组合物在制备用于抑制选自二酰基甘油激酶α和二酰基甘油激酶ζ的至少一种二酰基甘油激酶的活性的药物中的用途。

用作T细胞激活剂的萘啶酮化合物

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2018年6月27日提交的美国临时申请序列号62/690,444的权益,将所述临时申请以其整体并入本文。

[0003] 说明

[0004] 本发明总体上涉及激活T细胞、促进T细胞增殖和/或展现出抗肿瘤活性的萘啶酮化合物。本文中提供了萘啶酮化合物、包含此类化合物的组合物、及其使用方法。本发明进一步涉及包含根据本发明的至少一种化合物的药物组合物,其可用于治疗增殖性障碍(诸如癌症)和病毒感染。

背景技术

[0005] 人类癌症具有许多的遗传和表观遗传改变,产生了潜在地可被免疫系统识别的新抗原(Sjoblom等人,(2006)Science 314:268-74)。由T淋巴细胞和B淋巴细胞构成的适应性免疫系统具有强大的抗癌潜力,具有广泛的能力和精确的特异性以响应多样的肿瘤抗原。此外,免疫系统展现了相当大的可塑性和记忆组分。成功地利用适应性免疫系统的所有这些属性将使得免疫疗法在所有癌症治疗方式中是独特的。然而,尽管在临床前模型和患者中观察到对癌症的内源性免疫反应,但是这种反应是无效的,并且已确证的癌症被认为是“自身”的并且被免疫系统所耐受。促成这种耐受状态的肿瘤可能利用若干种不同的机制来主动破坏抗肿瘤免疫力。这些机制包括功能异常的T细胞信号传导(Mizoguchi等人,(1992)Science 258:1795-98)、抑制性调节细胞(Facciabene等人,(2012)Cancer Res.72:2162-71)、以及肿瘤收选内源性“免疫检查点”(其用于下调适应性免疫反应的强度并且保护正常组织免受附带损害)以逃避免疫破坏(Topalian等人,(2012)Curr.Opin.Immunol.24:1-6;Mellman等人(2011)Nature 480:480-489)。

[0006] 二酰基甘油激酶(DGK)是介导二酰基甘油向磷脂酸转化从而终止通过TCR信号传导通路传播的T细胞功能的脂质激酶。因此,DGK用作细胞内检查点,并且对DGK的抑制预期增强T细胞信号传导通路和T细胞激活。支持性证据包括显示出高反应性T细胞表型和改善的抗肿瘤免疫活性的DGKα或DGKζ的敲除小鼠模型(Riese M.J.等人,Journal of Biological Chemistry,(2011)7:5254-5265;Zha Y等人,Nature Immunology,(2006)12:1343;Olenchock B.A.等人,(2006)11:1174-81)。此外,观察到从人肾细胞癌患者分离的肿瘤浸润淋巴细胞过表DGKα,所述DGKα导致受抑制的T细胞功能(Prinz,P.U.等人,J Immunology(2012)12:5990-6000)。因此,DGKα和DGKζ被视为癌症免疫疗法的靶标(Riese M.J.等人,Front Cell Dev Biol.(2016)4:108;Chen,S.S.等人,Front Cell Dev Biol.(2016)4:130;Avila-Flores,A.等人,Immunology and Cell Biology(2017)95:549-563;Noessner,E.,Front Cell Dev Biol.(2017)5:16;Krishna,S.,等人,Front Immunology(2013)4:178;Jing,W.等人,Cancer Research(2017)77:5676-5686。

[0007] 仍然需要可用作DGKα和DGKζ中之一或两者的抑制剂的化合物。另外,仍然需要可用作DGKα和DGKζ中之一或两者的抑制剂的化合物,所述化合物具有相对于其他二酰基甘油

激酶、蛋白激酶和/或其他脂质激酶的选择性。

[0008] 因此，在恢复T细胞激活、降低抗原阈值、增强抗肿瘤功能和/或克服一种或多种内源性免疫检查点(诸如PD-1、LAG-3和TGFβ)的抑制作用方面安全且有效的药剂对于治疗患有增殖性障碍(诸如癌症)以及病毒感染的患者而言将是重要的补充。

[0009] 申请人已经发现了具有作为DGKα和DGKζ中之一或两者的抑制剂的活性的化合物。此外，申请人已经发现了具有作为DGKα和DGKζ中之一或两者的抑制剂的活性并且具有相对于其他二酰基甘油激酶、蛋白激酶和/或其他脂质激酶的选择性的化合物。提供的这些化合物可用作具有希望的稳定性、生物利用度、治疗指数和对其可药用性重要的毒性值的药物。

发明内容

[0010] 本发明提供了可用作DGKα、DGKζ、或DGKα和DGKζ两者的抑制剂的式(I)的萘啶酮化合物，包括其盐和前药。

[0011] 本发明还提供了药物组合物，其包含式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐；以及药学上可接受的载体。

[0012] 本发明还提供了一种治疗与DGKα、DGKζ、或DGKα和DGKζ两者的活性相关的疾病或障碍的方法，所述方法包括向哺乳动物患者施用式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐。

[0013] 本发明还提供了用于制造式(I)的化合物和/或其盐的方法和中间体。

[0014] 本发明还提供了一种式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐，其用于疗法。

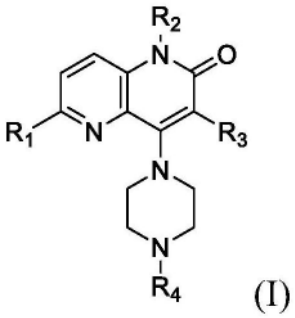
[0015] 本发明还提供了式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐用于制造治疗增殖性障碍(诸如癌症和病毒感染)的药剂的用途。

[0016] 式(I)的化合物和包含式(I)的化合物的组合物可以用于治疗、预防或治愈病毒感染和各种增殖性障碍，诸如癌症。包含这些化合物的药物组合物可用于治疗、预防或减缓多种治疗领域中的疾病或障碍(诸如病毒感染和癌症)的进展。

[0017] 随着本公开文本的继续，本发明的这些和其他特征将以扩展的形式阐述。

具体实施方式

[0018] 本发明的第一方面提供了至少一种式(I)的化合物：

[0019] 

(I)

[0020] 或其盐，其中：

[0021] R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基、C_{1-3}烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、-C(O)NR_aR_a、-NR_aR_a、-$NR_aC(O)O$(C_{1-4}烷基)、或-$NR_aC(O)NR_a$(C_{1-4}烷基)；

[0022] 每个R_a独立地是H或C_{1-2}烷基；

[0023] R_2是C_{1-6}烷基、C_{1-4}氰基烷基、C_{1-4}氟烷基、C_{2-4}烯基、-$(CH_2)_{1-3}CH=CF_2$、C_{3-5}炔基、-$(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}C(O)(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}R_b$、-$(CH_2)_{1-3}OR_b$、或-$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$;

[0024] R_b是C_{3-6}环烷基或二噁烷基,各自被独立地选自F、-CN、-CH_3和-OCH_3的0至2个取代基取代;

[0025] R_3是H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、-NO_2、-C(O)(C_{1-3}烷基)、-C(O)O(C_{1-3}烷基)、或-C(O)(C_{1-3}氟烷基);

[0026] R_4是:

[0027] (a)被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、和-$OCH_2CH=CH_2$的0至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基;或

[0028] (b)-CH_2R_y、-$C(CH_3)_2R_y$、-CHR_xR_y、-$CH_2CH(OH)R_x$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、或被氟苯基取代的C_{3-6}环烷基;

[0029] R_x是C_{1-6}烷基,C_{1-3}羟烷基,C_{1-2}氨基烷基,C_{3-6}环烷基,或被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基;

[0030] R_y是1,3-苯并二唑基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、萘基、氧代二氢吲哚基、吡啶基、嘧啶基、或苯基,各自被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-$NR_aC(O)R_d$、-$NR_aC(O)NR_aR_d$、和R_d的0至3个取代基取代;

[0031] 每个R_c独立地是H或C_{1-2}烷基;和

[0032] R_d是被选自Cl、-CH_3、和-OCH_3的0至1个取代基取代的苯基。

[0033] 在一个实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其盐,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{1-2}烷氧基、-C(O)OH、-C(O)O(C_{1-2}烷基)、-C(O)NR_aR_a、-NR_aR_a、或-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基);R_2是C_{1-4}烷基、C_{1-3}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{2-3}烯基、-$CH_2CH_2CH=CF_2$、C_{3-4}炔基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、-$(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$、-$(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}R_b$、-$(CH_2)_{1-3}OR_b$、或-$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$;$R_b$是$C_{3-6}$环烷基或二噁烷基,各自被选自F、-CN、-$CH_3$、和-$OCH_3$的0至1个取代基取代;$R_3$是H、F、Cl、Br、-CN、$C_{1-2}$烷基、$C_{1-2}$氟烷基、-$NO_2$、-C(O)O($C_{1-2}$烷基)、或-C(O)($C_{1-2}$氟烷基);$R_4$是:(a)被独立地选自F、Cl、-OH、-$CH_3$、-$CF_3$、-$OCH_3$、和-$OCH_2CH=CH_2$的0至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基;或(b)-CH_2R_y、-$C(CH_3)_2R_y$、-CHR_xR_y、-$CH_2CH(OH)R_x$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、或被氟苯基取代的环丙基;R_x是C_{1-5}烷基,C_{1-2}羟烷基,C_{1-2}氨基烷基,C_{3-6}环烷基,或被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-2}烷基、-CHF_2、-OCH_3、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基;并且R_y是1,3-苯并二唑基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、萘基、氧代二氢吲哚基、吡啶基、嘧啶基、或苯基,各自被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NHS(O)_2CH_3$、-$NHC(O)(C_{1-2}$烷基)、-$NHC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代;并且R_a、R_c、和R_d是第一方面中定义的。

[0034] 在一个实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其盐,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷基、-$CH=CH_2$、-OCH_3、-C(O)OH、-C(O)OCH_3、-C(O)$N(CH_3)_2$、-NH_2、或-NHC(O)$OC(CH_3)_3$;R_2是-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-CH_2CN、-$CH_2CH_2CH_2CN$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH=$

CH_2、-$CH_2CH_2CH=CF_2$、-$CH_2C\equiv CH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$、-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$、-$CH_2$(环丙基)、-$CH_2$(甲基异噁唑基)、-$CH_2$(甲基苯基)、-$CH_2$(氰基苯基)、-$CH_2$(氟苯基)、-$CH_2$(甲氧基苯基)、-$CH_2CH_2$(二噁烷基)、-$CH_2$(苯基)、-$CH_2CH_2$(苯基)、-$CH_2CH_2$(甲氧基苯基)、-$CH_2CH_2CH_2O$(苯基)、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2$(苯基)、或苯基;$R_3$是H、F、Cl、Br、-CN、-$CH_3$、-$CF_3$、-$NO_2$、-$C(O)OCH_2CH_3$、或-$C(O)CF_3$;$R_4$是:(a)被独立地选自F、-OH、-$OCH_3$、和-$OCH_2CH=CH_2$的1至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基;或(b)-CH_2R_y、-$C(CH_3)_2R_y$、-CHR_xR_y、-$CH_2CH(OH)R_x$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、或被氟苯基取代的环丙基;R_x是C_{1-2}烷基,-$CH(CH_3)_2$,-$C(CH_3)_3$,-$CH_2C(CH_3)_3$,-CH_2OH,-CH_2NH_2,环丙基,环丁基,环己基,或被独立地选自F、Cl、-OH、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基;并且R_y是1,3-苯并二唑基,吲唑基,吲哚基,乙基吲哚基,二氢吲哚基,萘基,羟基萘基,氧代二氢吲哚基,吡啶基,甲氧基吡啶基,嘧啶基,或被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)O(C(CH_3)_3)$、-$NHC(O)$(苯基)、-$NHC(O)NH$(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

[0035] 在一个实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其盐,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基、C_{1-3}烷氧基、-$C(O)OH$、-$C(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)NR_aR_a$、-NR_aR_a、或-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基);并且R_2、R_3、R_4、和R_a是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{1-2}烷氧基、-$C(O)OH$、-$C(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$C(O)NR_aR_a$、-NR_aR_a、或-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)。此实施方案中还包括这样的化合物,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷基、-$CH=CH_2$、-OCH_3、-$C(O)OH$、-$C(O)OCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-NH_2、或-$NHC(O)OC(CH_3)_3$。

[0036] 在一个实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其盐,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-4}烷基、C_{2-3}烯基、C_{1-3}烷氧基、-$C(O)OH$、-$C(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)NR_aR_a$、-NR_aR_a、或-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基);每个R_a独立地是H或C_{1-2}烷基;并且R_2、R_3、和R_4是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物,其中R_1是H、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{2-3}烯基、C_{1-2}烷氧基、-$C(O)OH$、-$C(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$C(O)NR_aR_a$、-NR_aR_a、或-$NR_aC(O)O(C_{1-4}$烷基)。

[0037] 在一个实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其盐,其中R_2是C_{1-5}烷基、C_{1-4}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{2-4}烯基、-$(CH_2)_{2-3}CH=CF_2$、C_{3-5}炔基、-$(CH_2)_{1-4}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}C(O)(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}R_b$、-$(CH_2)_{1-3}OR_b$、或-$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$;并且$R_1$、$R_3$、$R_4$、和$R_b$是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物,其中R_2是C_{1-4}烷基、C_{1-3}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{2-3}烯基、-$CH_2CH_2CH=CF_2$、C_{3-4}炔基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、-$(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$、-$(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-2}R_b$、-$(CH_2)_{1-3}OR_b$、或-$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$。此实施方案中还包括这样的化合物,其中$R_2$是-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CN$、-$CH_2CH_2CH_2CN$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH=CH_2$、-$CH_2CH_2CH=CF_2$、-$CH_2C\equiv CH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$、-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$、-$CH_2$(环丙基)、或-$CH_2CH_2$(二噁烷基)。

[0038] 在一个实施方案中,提供了一种式(I)的化合物或其盐,其中R_2是C_{1-5}烷基、C_{1-4}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{2-4}烯基、-$(CH_2)_{2-3}CH=CF_2$、C_{3-5}炔基、-$(CH_2)_{1-4}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-4}O(CH_2)_{1-3}O(C_{1-2}$烷基)、-$(CH_2)_{1-3}C(O)(C_{1-2}$烷基)、或-$(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-3}$烷基);并且$R_1$、$R_3$、和$R_4$

是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_2是C_{1-4}烷基、C_{1-3}氰基烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{2-3}烯基、-$CH_2CH_2CH=CF_2$、C_{3-4}炔基、-$(CH_2)_{1-3}OCH_3$、-$(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$、-$(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$、或-$(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$烷基)。此实施方案中还包括这样的化合物，其中$R_2$是-$CH_3$、-$CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH_2CN$、-$CH_2CH_2CH_2CN$、-$CH_2CH_2CF_3$、-$CH_2CH=CH_2$、-$CH_2CH_2CH=CF_2$、-$CH_2C\equiv CH$、-$CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$、-$CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$、或-$CH_2C(O)OCH_2CH_3$。

[0039] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_2是-$(CH_2)_{1-3}R_b$、-$(CH_2)_{1-3}OR_b$、或-$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$；并且R_1、R_3、R_4、和R_b是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_2是-$(CH_2)_{1-2}R_b$、-$(CH_2)_{1-3}OR_b$、或-$(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$；并且R_b是C_{3-6}环烷基或二噁烷基，各自被选自F、-CN、-CH_3、和-OCH_3的0至1个取代基取代。此实施方案中还包括这样的化合物，其中R_2是-CH_2(环丙基)或-CH_2CH_2(二噁烷基)。

[0040] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_3是H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、-NO_2、-$C(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$C(O)(C_{1-2}$烷基)、或-$C(O)(C_{1-3}$氟烷基)；并且R_1、R_2、和R_4是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_3是H、F、Cl、Br、-CN、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基、-NO_2、-$C(O)O(C_{1-2}$烷基)、或-$C(O)(C_{1-2}$氟烷基)。此实施方案中还包括这样的化合物，其中R_3是H、F、Cl、Br、-CN、-CH_3、-CF_3、-NO_2、-$C(O)OCH_2CH_3$、或-$C(O)CF_3$。

[0041] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、和-$OCH_2CH=CH_2$的0至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基；并且R_1、R_2、和R_3是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_4是被独立地选自F、Cl、-OH、-CH_3、-CF_3、-OCH_3、和-$OCH_2CH=CH_2$的0至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基。此实施方案中还包括这样的化合物，其中R_4是被独立地选自F、-OH、-OCH_3、和-$OCH_2CH=CH_2$的1至2个取代基取代的2,3-二氢-1H-茚基。

[0042] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是-CH_2R_y、-$C(CH_3)_2R_y$、-CHR_xR_y、-$CH_2CH(OH)R_x$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$、或被氟苯基取代的C_{3-6}环烷基；并且R_1、R_2、R_3、R_x、和R_y是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_x是C_{1-4}烷基，C_{1-3}羟烷基，C_{1-2}氨基烷基，C_{3-6}环烷基，或被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基；R_y是1,3-苯并二唑基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、萘基、氧代二氢吲哚基、吡啶基、嘧啶基、或苯基，各自被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)(C_{1-2}$烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-2}$烷基)、-$NR_aC(O)R_d$、-$NR_aC(O)NR_aR_d$，和R_d的0至3个取代基取代；并且R_a、R_c、和R_d是第一方面中定义的。此实施方案中还包括这样的化合物，其中R_x是C_{1-5}烷基，C_{1-2}羟烷基，C_{1-2}氨基烷基，C_{3-6}环烷基，或被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-2}烷基、-CHF_2、-OCH_3、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基；并且R_y是1,3-苯并二唑基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、萘基、氧代二氢吲哚基、吡啶基、嘧啶基、或苯基，各自被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NHS(O)_2CH_3$、-$NHC(O)(C_{1-2}$烷基)、-$NHC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代。

[0043] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是-CH_2R_y、-$C(CH_3)$

$_2R_y$、-CHR_xR_y、或-$CH_2CH(OH)R_x$；R_x是C_{1-2}烷基，-$CH(CH_3)_2$，-$C(CH_3)_3$，-$CH_2C(CH_3)_3$，-CH_2OH，-CH_2NH_2，环丙基，环丁基，环己基，或被独立地选自F、Cl、-OH、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基；并且R_y是1,3-苯并二唑基，吲唑基，吲哚基，乙基吲哚基，二氢吲哚基，萘基，羟基萘基，氧代二氢吲哚基，吡啶基，甲氧基吡啶基，嘧啶基，或被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)O(C(CH_3)_3)$、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基；并且R_1、R_2、和R_3是第一方面中定义的。

[0044] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是-CHR_xR_y；并且R_1、R_2、R_3、R_x、和R_y是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_x是被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-2}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基。此实施方案中还包括这样的化合物，其中R_x是被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-2}烷基、-CHF_2、-OCH_3、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基；并且R_y是被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NHS(O)_2CH_3$、-NHC(O)(C_{1-2}烷基)、-$NHC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。此实施方案还包括这样的化合物，其中R_x是被独立地选自F、Cl、-OH、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基；并且R_y是被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)O(C(CH_3)_3)$、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

[0045] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是-CHR_xR_y；R_x是被选自F和-OH的0至1个取代基取代的苯基；R_y是被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)O(C(CH_3)_3)$、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基；并且R_1、R_2、和R_3是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_y是被独立地选自F、-OH、-CH_3、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基。

[0046] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是-CHR_xR_y或-$CH_2CH(OH)R_x$；并且R_1、R_2、R_3、R_x、和R_y是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_x是C_{1-5}烷基，C_{1-3}羟烷基，C_{1-2}氨基烷基，C_{3-6}环烷基，或被独立地选自F、Cl、-OH、C_{1-3}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基；R_y是1,3-苯并二唑基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、萘基、氧代二氢吲哚基、吡啶基、嘧啶基、或苯基，各自被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-3}烷基、C_{1-3}氟烷基、C_{1-3}烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NR_aS(O)_2$(C_{1-3}烷基)、-$NR_aC(O)$(C_{1-2}烷基)、-$NR_aC(O)O(C_{1-3}$烷基)、-$NR_aC(O)R_d$、-$NR_aC(O)NR_aR_d$、和R_d的0至3个取代基取代；并且R_a、R_c、和R_d是第一方面中定义的。此实施方案中还包括这样的化合物，其中R_x是C_{1-5}烷基，C_{1-2}羟烷基，C_{1-2}氨基烷基，C_{3-6}环烷基，或被独立地选自F、-OH、C_{1-2}烷基、-CHF_2、-OCH_3、-$OCH_2CH=CH_2$、和-$OCH_2C\equiv CH$的0至2个取代基取代的苯基；并且R_y是F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NHS(O)_2CH_3$、-NHC(O)(C_{1-2}烷基)、-$NHC(O)O(C_{1-4}$烷基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、或苯基。另外，此实

施方案中包括这样的化合物，其中R_x是C_{1-2}烷基，-$CH(CH_3)_2$，-$C(CH_3)_3$，-$CH_2C(CH_3)_3$，-CH_2OH，-CH_2NH_2，环丙基，环丁基，环己基，或被独立地选自F、Cl、-OH、和-OCH_3的0至2个取代基取代的苯基；并且R_y是被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)O(C(CH_3)_3)$、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

[0047] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中R_4是-CH_2R_y或-$C(CH_3)_2R_y$；并且R_1、R_2、R_3、和R_y是第一方面中定义的。此实施方案中包括这样的化合物，其中R_y是1,3-苯并二唑基、吲唑基、吲哚基、二氢吲哚基、萘基、氧代二氢吲哚基、吡啶基、嘧啶基、或苯基，各自被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、C_{1-4}烷基、C_{1-2}氟烷基、C_{1-2}烷氧基、C_{1-2}氟烷氧基、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NR_cR_c、-$NHS(O)_2CH_3$、-NHC(O)(C_{1-2}烷基)、-NHC(O)O(C_{1-4}烷基)、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代；并且R_c是第一方面中定义的。还包括这样的化合物，其中R_y是1,3-苯并二唑基，吲唑基，吲哚基，乙基吲哚基，二氢吲哚基，萘基，羟基萘基，氧代二氢吲哚基，吡啶基，甲氧基吡啶基，嘧啶基，或被独立地选自F、Cl、Br、-OH、-CN、-CH_3、-$C(CH_3)_3$、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-OCF_3、-$OCH_2CH=CH_2$、-$OCH_2C\equiv CH$、-OCH_2(氰基吡啶基)、-NH_2、-$NHS(O)_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$NHC(O)CH_3$、-$NHC(O)O(C(CH_3)_3)$、-NHC(O)(苯基)、-NHC(O)NH(苯基)、和苯基的0至3个取代基取代的苯基。

[0048] 在一个实施方案中，提供了一种式(I)的化合物或其盐，其中所述化合物是：4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(1)；6-溴-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(2)；4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(3)；6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(5)；6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(5-7)；6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(8-10)；8-{4-[(4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(11)；6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(12-14)；6-溴-4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15-17)；8-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(18-20)；6-溴-4-[4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(21)；6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(22-24)；6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(25-27)；6-溴-4-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(28-30)；6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(31)；8-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(32-34)；6-溴-4-{4-[环丙基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(35)；8-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,

6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(36);8-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(37);1-甲基-4-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮(38);6-氯-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(39);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(40);8-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(41);8-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(42);8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(43-45);8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(46);8-(4-(2-羟基-1-苯基乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(47);8-(4-(2-羟基-2-苯基乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(48);8-(4-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(49-51);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(52);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(53);6-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(54);6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(55);6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(56-58);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(59-61);(8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(62);6-氨基-4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(63);6-溴-4-(4-(2-(二氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(64);6-溴-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(65);6-溴-4-(4-(2-羟基-4-甲基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(66);6-溴-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(67);6-溴-4-(4-(4-氟-2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(68);6-溴-4-(4-(2-羟基-4,6-二甲基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(69);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(70);6-溴-4-(4-((2-氟-4-甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(71);6-溴-4-(4-((2,4-二甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(72);6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(邻甲苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(73);6-溴-4-(4-((3-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(74-76);6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(77-79);6-溴-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(80-82);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-3-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(83-85);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-5-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-

基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(86);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(87);5-((2-((4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-3-甲基苯氧基)甲基)烟腈(88-90);5-((2-((4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-5-氟苯氧基)甲基)烟腈(91-93);4-(4-((2-(烯丙氧基)-6-甲基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(94-96);8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(97-99);8-(4-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(100-102);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(103);4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(104);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(105-107);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(113);6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(114-116);6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(117);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(118);8-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(119-121);8-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(122);8-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(123-125);8-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(126-128);8-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(129-131);8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(132-134);8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(135-137);8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(138);8-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(139-141);8-(4-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(142-144);8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(145);8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(146);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(147);8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(148-150);5-(氰基甲基)-8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(151);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(氰基甲

基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(152);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(153);6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(154);6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(155);6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(156);6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(157);6-溴-1-(环丙基甲基)-4-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(158-160);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(环丙基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(161);6-溴-1-(环丙基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(162-164);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(丙-2-炔-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(165);1-(2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基)-4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(166);1-烯丙基-4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(176);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-丁基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(177);4-(4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-2-氧代-1,5-萘啶-1(2H)-基)丁腈(183);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(185);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(186);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(4-氧代戊基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(187);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(3-(2-甲氧基乙氧基)丙基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(189);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(190);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(191);6-溴-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(192);6-氯-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(193);4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(194);4-(4-(1-(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(195);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(196);6-氯-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(198);6-氯-4-(4-(3-(乙基(甲基)氨基)苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(199);4-(4-(7-(烯丙氧基)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(200);6-氯-4-(4-(5-氟-7-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(201);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(202);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(204);4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(208);6-氯-4-(4-(环己基(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(209);4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(211);N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺(212);N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)苯甲酰胺(213);1-(2-((4-(6-溴-3-

氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-3-苯基脲(214);N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙酰胺(215);6-氯-4-(4-(二氢吲哚-7-基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(216);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(217);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(218);6-氯-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(219);6-氯-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(220);6-氯-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(221);6-氯-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(222);8-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(223);3-溴-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(224);6-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(225);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(226);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(227);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(228);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(229);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-溴-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(230);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-N,N,5-三甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酰胺(231);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-3-(三氟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(232);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(233);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(234);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,TFA(235);3-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(236);6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(237);4-(4-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,TFA(238);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-溴-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(239);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯(240);8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸(241);4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-甲基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮(242);4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-乙基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮(243);4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮(244);2-{4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-1-基}乙腈(245);2-{4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-1-基}乙酸乙酯(246);4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-1-丙基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮(248);4-{4-[环丙基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(250);4-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(251);4-[4-

(4-甲氧基丁-2-基)哌嗪-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(252);4-[4-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)哌嗪-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(253);4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(254);4-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(255);4-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(256);4-{4-[(2-溴-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(258);6-溴-4-{4-[(2-羟基-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(259);8-{4-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(260);4-{4-[(4-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(261);4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(262);8-{4-[(4-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(263);6-氯-4-{4-[(2-羟基-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(264);8-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(265);6-溴-4-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(266);6-氯-4-{4-[(2-氯-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(267);4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(268);8-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(269);6-溴-4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(270);6-溴-4-{4-[(2-溴-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(271);6-氯-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(272);6-氯-4-{4-[(2-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(273);6-氯-4-{4-[(3-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(274);4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(275);4-{4-[(4-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(276);4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(277);6-溴-4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(278);6-氯-4-{4-[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(279);6-氯-4-{4-[(2-氟-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(280);6-氯-4-{4-[(2-氟-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(281);6-溴-4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(282);6-氯-4-{4-[(2-羟基-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(283);N-(2-{[4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基甲酸叔丁酯(284);6-氯-1-甲基-2-氧代-4-(4-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲

腈(285);4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(286);6-氯-4-{4-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(287);6-氯-4-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(288);6-氯-4-{4-[(3-氟-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(289);6-氯-4-{4-[(3-氟-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(290);6-氯-4-{4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(291);6-氯-4-{4-[(2-羟基-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(292);6-氯-4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(293);6-溴-4-{4-[(2-氟-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(294);6-溴-4-{4-[(2-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(295);4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(296);6-溴-4-{4-[(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(297);6-氯-4-{4-[(3,5-二氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(298);6-溴-4-{4-[(2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(299);6-溴-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(300);6-氯-4-{4-[(2-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(301);6-氯-4-{4-[(3-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(302);6-氯-4-{4-[(1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(303);6-溴-4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(304);6-氯-4-{4-[(2-羟基-5-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(305);6-氯-4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(306);6-氯-4-{4-[(3,5-二氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(307);6-氯-4-{4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(308);6-溴-4-{4-[(3-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(309);6-氯-4-{4-[(2,4-二氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(310);6-氯-4-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(311);6-氯-4-{4-[(5-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(312);6-氯-4-(4-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(313);6-溴-4-{4-[(2-羟基-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(314);6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(315-316);8-{4-[(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(317);6-氯-4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(318);6-氯-4-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(319);6-溴-4-{4-[(3,5-二氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-

1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(320);6-氯-4-{4-[(3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(321);6-氯-4-{4-[(1H-吲唑-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(322);6-氯-4-{4-[(4-氯-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(323);6-氯-4-{4-[(3-氯-5-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(324);8-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(325);6-氯-4-{4-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(326);6-氯-4-{4-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(327);6-氯-4-{4-[(3-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(328);4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(329);6-氯-4-{4-[(2,3-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(330);6-氯-4-{4-[(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(331);8-{4-[(4-氯-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(332);6-溴-4-{4-[(1H-吲唑-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(333);4-{4-[(1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(334);6-氯-4-{4-[(2-氟-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(335);6-氯-4-{4-[(2-羟基萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(336);4-{4-[(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(337);6-氯-4-{4-[(3-氟-5-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(338);6-氯-4-{4-[(2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(339);6-氯-4-{4-[(5-氰基-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(340);6-氯-4-{4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(341);8-{4-[1-(4-氟苯基)环丙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(342);4-(4-苄基哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(343);6-溴-4-{4-[(2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(344);6-氯-4-{4-[(3-氯-5-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(345);6-氯-1-甲基-4-{4-[(2-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(346);4-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(347);6-氯-4-{4-[(4-氟-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(348);4-{4-[(2-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(349);6-氯-4-{4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(350);6-氯-4-{4-[(3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(351);4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(352);6-氯-4-{4-[(3-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(353);6-氯-4-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(354);6-氯-4-(4-{[4-羟基-3-(三

氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(355);6-氯-4-{4-[(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(356);6-氯-4-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(357);6-氯-4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(358);4-{4-[(1H-1,3-苯并二唑7-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(359);4-{4-[(1H-1,3-苯并二唑7-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(360);6-氯-4-{4-[(4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(362);8-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(363);6-氯-4-{4-[(2-氟-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(364);6-氯-4-{4-[(2-氯-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(365);6-溴-4-{4-[(3,5-二氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(366);6-溴-4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(367);6-溴-4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(368);6-氯-4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(369);6-氯-4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(370);6-氯-4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(371);6-溴-4-{4-[(2-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(372);6-溴-4-{4-[(1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(373);6-溴-1-甲基-2-氧代-4-{4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(374);6-氯-4-(4-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(375);6-氯-1-甲基-2-氧代-4-{4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(376);6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)-3,3-二甲基丁基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(377-378);6-氯-4-{4-[(4-氰基-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(379);6-溴-4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(380);6-氯-4-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(381);6-氯-4-{4-[环丁基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(382-383);4-{4-[(3-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(384);6-氯-1-甲基-4-{4-[(3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(385);6-氯-1-甲基-4-{4-[(4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(386);6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(387-388);4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(389);6-溴-4-{4-[(2-氯-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(390);6-氯-4-{4-[(2-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(391);8-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)

(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(392);4-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(393);8-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(394);4-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(395);4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(396);4-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(397);4-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(398);8-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(399);8-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(400);4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(嘧啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(401);4-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(402);4-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(403);5-甲基-8-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(404);8-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(405-407);5-甲基-8-{4-[(4-甲基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(408);8-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(409);8-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(410);8-{4-[(4-氟苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(411);4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(412);4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(413);8-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(414);5-甲基-8-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(415);8-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(416);6-氯-4-{4-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(417);8-{4-[(2-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈(418);6-氯-4-{4-[(2-氯-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(419);6-氯-4-{4-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(420);6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)环丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(421);6-氯-4-{4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(422);6-氯-4-{4-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(423);6-氯-4-{4-[(4-氰基-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(424);6-氯-4-{4-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(425);4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

(426)；4-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮(427)；6-溴-4-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(428)；6-溴-4-{4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(429)；6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(430)；6-溴-1-甲基-4-{4-[(4-甲基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(431)；或8-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(432)。

[0049] 本发明可以在不脱离其精神或本质属性的情况下以其他特定形式实施。本发明涵盖本文所述的本发明的方面和/或实施方案的所有组合。应当理解，本发明的任何和所有实施方案可以与任何一个或多个其他实施方案结合来描述另外的实施方案。还应理解，所述实施方案中的每个单独要素意在与来自任何实施方案中的任何和所有其他要素组合来描述另外的实施方案。

[0050] 定义

[0051] 在阅读下面详细描述时，本领域普通技术人员可以更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解，出于清楚的原因，在单独的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可以组合以形成单个实施方案。相反，出于简洁的原因，在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可以被组合以形成其子组合。本文中确定为示例性或优选的实施方案旨在是说明性的而非限制性的。

[0052] 除非本文另有明确说明，否则以单数形式作出的引用也可以包括复数形式。例如，“一个”和“一种”可以指代一个/一种、或者一个/一种或多个/多种。

[0053] 如本文所用，短语“化合物和/或其盐”是指至少一种化合物、所述化合物的至少一种盐、或其组合。例如，式(I)的化合物和/或其盐包括式(I)的化合物；两种式(I)的化合物；式(I)的化合物的盐；式(I)的化合物和式(I)的化合物的一种或多种盐；以及式(I)的化合物的两种或更多种盐。

[0054] 除非另有指示，否则具有不饱和化合价的任何原子被假定为具有足以满足所述化合价的氢原子。

[0055] 本文阐述的定义优先于通过引用并入本文的任何专利、专利申请和/或专利申请出版物中阐述的定义。

[0056] 下文列出了用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义适用于在整个说明书中单独使用或者作为较大基团的一部分使用时的术语(除非它们在特定情况下另有限制)。

[0057] 在整个说明书中，本领域技术人员可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0058] 根据本领域中使用的惯例，在本文的结构式中使用

[0059] 

[0060] 用于本文的结构式中以描绘作为部分或取代基的与核心或骨架结构附接的点的键。

[0061] 如本文所用的术语“卤”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0062] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0063] 术语“氨基”是指基团-NH_2。

[0064] 术语“氧代”是指基团=O。

[0065] 如本文所用的术语“烷基”是指含有例如从1至12个碳原子、从1至6个碳原子和从1至4个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基两者。烷基的例子包括但不限于甲基(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、和叔丁基)、和戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)、正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基、和4-甲基戊基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时,所述下标更具体地定义了特定基团可能含有的碳原子的数目。例如,“C_{1-4}烷基”表示具有1至4个碳原子的直链和支链烷基。

[0066] 如本文所用的术语“氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的支链和直链饱和脂族烃基两者。例如,“C_{1-4}氟烷基”旨在包括被一个或多个氟原子取代的C_1、C_2、C_3、和C_4烷基。氟烷基的代表性例子包括但不限于-CF_3和-CH_2CF_3。

[0067] 术语“氰基烷基”包括被一个或多个氰基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“氰基烷基”包括-CH_2CN、-CH_2CH_2CN、和C_{1-4}氰基烷基。

[0068] 术语“氨基烷基”包括被一个或多个胺基团取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“氨基烷基”包括-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$、和C_{1-4}氨基烷基。

[0069] 术语“羟烷基”包括被一个或多个羟基取代的支链和直链饱和烷基两者。例如,“羟烷基”包括-CH_2OH、-CH_2CH_2OH和C_{1-4}羟烷基。

[0070] 术语“烯基”是指含有从2个至12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃自由基。示例性此类基团包括乙烯基或烯丙基。例如,“C_{2-6}烯基”表示具有2至6个碳原子的直链和支链烯基。

[0071] 术语“炔基”是指含有从2个至12个碳原子和至少一个碳至碳三键的直链或支链烃自由基。示例性此类基团包括乙炔基。例如,“C_{2-6}炔基”表示具有2至6个碳原子的直链和支链炔基。

[0072] 如本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子上除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性例子包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字出现在符号“C”之后的下标中时,下标更具体地定义了特定环烷基可能包含的碳原子的数目。例如,“C_{3-6}环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0073] 如本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的烷基,例如,甲氧基(-OCH_3)。例如,“C_{1-3}烷氧基”表示具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0074] 术语“氟烷氧基”和“-O(氟烷基)”表示通过氧键联(-O-)附接的如上定义的氟烷基。例如,“C_{1-4}氟烷氧基”旨在包括C_1、C_2、C_3、和C_4氟烷氧基。

[0075] 术语“亚烷基(alkalenyl)”是指与核心或骨架结构具有两个附接点的饱和碳链。亚烷基具有结构-$(CH_2)_n$-,其中n是1或更大的整数。亚烷基键的例子包括-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、和-$(CH_2)_{2-4}$-。

[0076] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类或动物的组织接触,而不产生过多毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症,与合理的效益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0077] 式(I)的化合物可以形成盐,其也在本发明的范围内。除非另有指示,否则提及本发明化合物应理解为包括提及其一种或多种盐。术语“一种或多种盐”表示与无机和/或有

机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐。此外，术语“一种或多种盐”可以包括两性离子(内盐)，例如，当为式(I)的化合物时，含有碱性部分如胺或吡啶或咪唑环，以及酸性部分如羧酸。医药上可接受的(即，无毒的，生理学上可接受的)盐是优选的，例如可接受的金属盐和胺盐，其中阳离子对该盐的毒性或生物活性无显著贡献。然而，其他盐可以用于例如制备期间可以采用的分离或纯化步骤中，并且因此考虑在本发明的范围内。式(I)化合物的盐可例如通过以下方式来形成：使式I化合物与一定量(例如等效量)的酸或碱在介质(例如其中盐沉淀的介质)中或在水性介质中反应，之后冻干。

[0078] 示例性酸加成盐包括乙酸盐(诸如与乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘化物、马来酸盐(与马来酸形成)、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐(与甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(诸如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(诸如本文中提到的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(诸如甲苯磺酸盐(tosylate))、十一烷酸盐等。

[0079] 示例性碱性盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐、锂盐和钾盐)；碱土金属盐，诸如钙盐和镁盐；钡盐、锌盐和铝盐；与有机碱(例如有机胺)形成的盐，诸如三烷基胺，诸如三乙胺、普鲁卡因、二苄胺、N-苄基-β-苯乙胺、1-二苯羟甲胺(ephenamine)、N,N’-二苄基乙二胺、脱氢松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、二环己胺或类似的药学上可接受的胺以及与氨基酸形成的盐(诸如精氨酸、赖氨酸等)。碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤化物(例如，甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如，二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯)、长链卤化物(例如，癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如，苄基和苯乙基的溴化物)的试剂季铵化。优选的盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0080] 式(I)的化合物可以作为无定形固体或结晶固体来提供。可以使用冻干来提供呈固体的式(I)的化合物。

[0081] 还应当理解，式(I)的化合物的溶剂化物(例如，水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指式(I)的化合物与一个或多个溶剂分子(无论是有机的还是无机的)的物理缔合物。这种物理缔合物包括氢键。在某些情况下，溶剂化物将能够分离，例如当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离溶剂化物两者。示例性溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化方法在本领域中是已知的。

[0082] 各种形式的前药是本领域熟知的，并且描述于：

[0083] a)The Practice of Medicinal Chemistry,Camille G.Wermuth等人,Ch 31,(Academic Press,1996)；

[0084] b)Design of Prodrugs,H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985)；

[0085] c)A Textbook of Drug Design and Development,P.Krogsgaard-Larson和H.Bundgaard编辑第5章,第113-191页(Harwood Academic Publishers,1991)；和

[0086] d)Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism,Bernard Testa和Joachim M.Mayer,(Wiley-VCH,2003)。

[0087] 此外,可以在式(I)的化合物制备之后将其分离并且纯化以获得含有按重量计等于或大于99%的量的式(I)的化合物(“基本上纯的”)的组合物,然后如本文所述使用或配制所述组合物。此类“基本上纯的”式(I)的化合物在本文中也被考虑作为是本发明的一部分。

[0088] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在指示化合物足够稳健以经受住从反应混合物中分离至有用程度的纯度并且配制成有效的治疗剂。本发明旨在实施稳定的化合物。

[0089] “治疗有效量”旨在包括单独的本发明化合物的量或所要求保护的多种化合物的组合的量或本发明化合物与有效充当DGKα和/或DGKζ抑制剂、或有效治疗或预防病毒感染和增殖性障碍(诸如癌症)的其他活性成分的组合的量。

[0090] 如本文所用,“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”涵盖对哺乳动物、特别是人类的疾病状态的治疗,并且包括:(a)预防哺乳动物发生疾病状态,特别是当此类哺乳动物易患所述疾病状态但尚未被诊断为患有所述疾病状态时;(b)抑制疾病状态,即阻止其发展:和/或(c)缓解疾病状态,即引起疾病状态的消退。

[0091] 本发明的化合物旨在包括在本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括那些原子数相同但质量数不同的原子。通过一般举例而非限制的方式,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括^{13}C和^{14}C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本采用的未经标记的试剂来制备。

[0092] 根据式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐可以通过适合于待治疗病症的任何方式给予,这可以取决于对部位特异性治疗的需要或待递送的式(I)化合物的量。

[0093] 本发明还包括一类药物组合物,其包含式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐;以及一种或多种无毒的药学上可接受的载体和/或稀释剂和/或佐剂(在本文中统称为“载体”材料)以及(如果希望)其他活性成分。式(I)的化合物可以通过任何合适的途径、优选以适于此类途径的药物组合物的形式,并且以对于预期治疗有效的剂量施用。本发明的化合物和组合物可以例如在含有常规药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的剂量单位配制品中口服、粘膜、或亲本地(包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内、和胸骨内)施用。例如,药物载体可以含有甘露醇或乳糖和微晶纤维素的混合物。所述混合物可以含有另外的组分,诸如润滑剂(例如,硬脂酸镁)和崩解剂(诸如交聚维酮)。载体混合物可以填充到明胶胶囊中或压缩成片剂。例如,药物组合物可以作为口服剂型或输注剂施用。

[0094] 对于口服施用,所述药物组合物可以呈例如片剂、胶囊、液体胶囊、悬浮液或液体的形式。所述药物组合物优选地以含有特定量活性成分的剂量单位的形式制造。例如,所述药物组合物可以作为包含在从约0.1至1000mg、优选从约0.25至250mg并且更优选从约0.5至100mg的范围内的量的活性成分的片剂或胶囊来提供。对于人类或其他哺乳动物而言合适的日剂量可以根据患者的状况和其他因素而广泛变化,但是可以使用常规方法确定。

[0095] 本文中考虑的任何药物组合物可以例如经由任何可接受且合适的口服制剂口服递送。示例性的口服制剂包括但不限于例如片剂、锭剂、糖锭剂、水性和油性悬浮液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬和软胶囊剂、液体胶囊剂、糖浆和酏剂。旨在用于口服施用的药物组合

物可以根据本领域已知用于制造旨在用于口服施用的药物组合物的任何方法来制备。为了提供药学上可口的制剂，根据本发明的药物组合物可以含有至少一种选自甜味剂、调味剂、着色剂、缓和剂、抗氧化剂、和防腐剂的试剂。

[0096] 片剂可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与适合于制造片剂的至少一种无毒的药学上可接受的赋形剂混合来制备。赋形剂的例子包括但不限于例如惰性稀释剂，例如像碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙和磷酸钠；制粒剂和崩解剂，例如像微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、玉米淀粉和海藻酸；粘合剂，例如像淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、和阿拉伯胶；以及润滑剂，例如像硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。另外，片剂可以是未包衣的，或通过已知技术包衣以掩蔽令人不快的味道的药物的不良味道或延迟胃肠道中活性成分的崩解和吸收从而维持所述活性成分的作用持续较长时间段的。示例性的水溶性味道掩蔽材料包括但不限于羟丙基甲基纤维素和羟丙基纤维素。示例性的延时材料包括但不限于乙基纤维素和乙酸丁酸纤维素。

[0097] 硬明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种盐与至少一种惰性固体稀释剂(例如像碳酸钙、磷酸钙和高岭土)混合来制备。

[0098] 软明胶胶囊可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种水溶性载体(例如像聚乙二醇)和至少一种油介质(例如像花生油、液体石蜡和橄榄油)混合来制备。

[0099] 水性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与适合于生产水性悬浮液的至少一种赋形剂混合来制备。适合于制造水性悬浮液的示例性的赋形剂包括但不限于例如悬浮剂，例如像羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、海藻酸、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂，例如像天然存在的磷脂，例如卵磷脂；环氧烷与脂肪酸的缩合产物，例如像聚氧乙烯硬脂酸酯；环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物，例如像十七烷乙烯-氧基鲸蜡醇；环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物，例如像聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯；以及环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物，例如像聚乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。水性悬浮液还可以含有至少一种防腐剂，例如像对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯；至少一种着色剂；至少一种调味剂；和/或至少一种甜味剂，包括但不限于例如蔗糖、糖精和阿斯巴甜。

[0100] 油性悬浮液可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐悬浮在植物油(例如像花生油、橄榄油、芝麻油和椰子油)或者悬浮在矿物油(例如像液体石蜡)中来制备。油性悬浮液还可以含有至少一种增稠剂，例如像蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。为了提供可口的油性悬浮液，可以将以上已经描述的至少一种甜味剂和/或至少一种调味剂添加到油性悬浮液中。油性悬浮液可进一步含有至少一种防腐剂，包括但不限于例如抗氧化剂，例如像丁基化羟基茴香醚和α-生育酚。

[0101] 可分散粉末和颗粒可以例如通过将至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐与至少一种分散剂和/或润湿剂、至少一种悬浮剂和/或至少一种防腐剂混合来制备。合适的分散剂、润湿剂和悬浮剂是如上已描述的。示例性的防腐剂包括但不限于例如抗氧化剂，例如抗坏血酸。此外，可分散粉末和颗粒还可以含有至少一种赋形剂，包括但不限于例如甜味剂、调味剂和着色剂。

[0102] 至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐的乳液可以例如制备为水包油乳液。包含式(I)的化合物的乳剂的油相可以已知方式由已知成分构成。油相可以通过但不限于例如植物油(例如像橄榄油和花生油)、矿物油(例如像液体石蜡)及其混合物来提供。虽然所述相可以仅包含乳化剂,但是它可以包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。合适的乳化剂包括但不限于例如天然存在的磷脂,例如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,例如像脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如像聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。优选地,亲水性乳化剂与亲脂性乳化剂一起被包括,所述亲脂性乳化剂用作稳定剂。还优选的是包含油和脂肪两者。一种或多种乳化剂与或不与一种或多种稳定剂一起构成所谓的乳化蜡,并且蜡与油和脂肪一起构成所谓的乳化软膏基质,其形成乳膏配制品的油性分散相。乳液还可以含有甜味剂、调味剂、防腐剂和/或抗氧化剂。适用于本发明配制品的乳化剂和乳液稳定剂包括Tween 60、Span 80、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、十二烷基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯、或本领域熟知的其他材料。

[0103] 式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐还可以例如通过任何药学上可接受的且合适的可注射形式静脉内、皮下和/或肌内递送。示例性的可注射形式包括但不限于例如无菌水溶液,其包含可接受的媒介物和溶剂,例如像水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液;无菌水包油微乳液;以及水性或油性悬浮液。

[0104] 用于肠胃外施用的配制品可以呈水性或非水性等渗无菌注射溶液或悬浮液的形式。这些溶液和悬浮液可以使用提及用于在供口服施用的配制品中使用的一种或多种载体或稀释剂或者通过使用其他合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂由无菌粉末或颗粒制备。可以将化合物溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠、黄蓍胶和/或各种缓冲剂中。其他佐剂和施用方式是制药领域中熟知且众所周知的。活性成分也可以通过作为与合适的载体(包括盐水、右旋糖或水)或与环糊精(即Captisol)、共溶剂增溶(即丙二醇)或胶束增溶(即Tween 80)的组合物注射来给予。

[0105] 无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,常规采用无菌的固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的非挥发性油,包括合成的单甘油酯或二甘油酯。此外,脂肪酸(诸如油酸)可用于制备注射剂。

[0106] 无菌可注射的水包油微乳液可以例如通过以下方式制备:1)将至少一种式(I)的化合物溶解在油相(例如像大豆油和卵磷脂的混合物)中;2)将含有式(I)的油相与水和甘油混合物组合;以及3)加工所述组合以形成微乳液。

[0107] 可以根据本领域已知的方法制备无菌水性或油性悬浮液。例如,可以用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂(例如像1,3-丁二醇)制备无菌水溶液或悬浮液;并且可以用无菌无毒可接受溶剂或悬浮介质(例如像无菌固定油,例如合成的甘油单酯或甘油二酯;和脂肪酸,例如像油酸)制备无菌油性悬浮液。

[0108] 可用于本发明的药物组合物的药学上可接受的载体、佐剂和媒介物包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDDS)(诸如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯),用于药物剂型的表面活性剂(诸如Tween),聚乙氧基化蓖麻油(诸如

CREMOPHOR表面活性剂(BASF)),或其他类似的聚合物递送基质,血清蛋白(诸如人血清白蛋白),缓冲物质(诸如磷酸盐),甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物,水、盐或电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐),胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物,聚乙二醇和羊毛脂。诸如α-、β-和γ-环糊精的环糊精或诸如羟烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基-环糊精)的化学改性的衍生物或其他溶解的衍生物也可以有利地用于增强本文所述的式的化合物的递送。

[0109] 可以根据常规药学方法加工本发明的药物活性化合物,以产生用于施用于患者(包括人类和其他哺乳动物)的药剂。所述药物组合物可以经受诸如灭菌的常规制药操作和/或可以含有常规佐剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。片剂和丸剂可以另外地用肠溶衣制备。此类组合物还可以包含佐剂,诸如润湿剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0110] 所施用的化合物的量和用于用本发明的化合物和/或组合物治疗病状的剂量方案取决于多种因素,包括受试者的年龄、重量、性别、医学状况,疾病类型,疾病的严重程度,施用的途径和频率,以及所采用的具体化合物。因此,剂量方案可以广泛变化,但是可以使用标准方法常规确定。约0.001至100mg/kg体重、优选约0.0025与约50mg/kg体重之间、最优选约0.005至10mg/kg体重之间的日剂量可能是适当的。日剂量可以以每天1至4剂施用。其他给药方案包括每周一剂和每两天一剂的循环。

[0111] 出于治疗目的,本发明的活性化合物通常与适合于所指示的施用途径的一种或多种佐剂组合。如果口服施用,可以将化合物与乳糖、蔗糖、淀粉、烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇混合,并且然后压片或胶囊化以方便施用。此类胶囊或片剂可以含有控释配制品,其可以在活性化合物在羟丙基甲基纤维素中的分散体中提供。

[0112] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)的化合物和/或其至少一种药学上可接受的盐和任选地选自任何药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的另外药剂。本发明的替代组合物包含本文所述的式(I)的化合物或其前药以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0113] 实用性

[0114] 式(I)的化合物可用于治疗癌症。

[0115] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体以及一种或多种另外的治疗剂的组合制剂,其用于在与T细胞中的DGK靶标抑制相关的多种疾病或障碍的治疗和/或预防中同时、分开或顺序地使用。

[0116] 在另一方面,本发明提供了一种治疗患有或易患与T细胞中的DGK靶标抑制相关的医学病症的患者的方法。可以治疗多种医学病症。所述方法包括向患者施用治疗有效量的包含式(I)的化合物和/或其药学上可接受的盐、其立体异构体或其互变异构体的组合物。例如,本文所述的化合物可以用于治疗或预防病毒感染和增殖性疾病,诸如癌症。

[0117] 式(I)的化合物和包含至少一种式(I)的化合物的药物组合物可用于治疗或预防与T细胞中的DGK靶标抑制相关的任何疾病或病症。它们包括病毒感染和其他感染(例如皮肤感染、GI感染、尿路感染、生殖泌尿系统感染、全身感染)和增殖性疾病(例如癌症)。式(I)的化合物和包含至少一种式(I)的化合物的药物组合物可以施用于动物、优选哺乳动物(例如家养动物、猫、狗、小鼠、大鼠)、并且更优选人类。可以使用任何施用方法将化合物或药物

组合物递送至患者。在某些实施方案中，口服施用式(I)的化合物或至少包含式(I)的化合物的药物组合物。在其他实施方案中，肠胃外施用式(I)或至少包含式(I)的化合物的药物组合物。

[0118] 式(I)的化合物可以抑制二酰基甘油激酶α和ζ(DGKα/ζ)的活性。例如，式(I)的化合物可以用于通过施用抑制量的式(I)的化合物或其盐来抑制细胞中或需要调节DGKα和DGKζ的个体中的DGKα和DGKζ的活性。

[0119] 本发明进一步提供了通过向需要这种治疗的个体施用治疗有效量或剂量的式(I)的化合物或其药物组合物来治疗与个体(例如患者)中的DGKα和DGKζ的活性或表达(括异常活性和/或过表达)相关的疾病的方法。疾病的例子可以包括与DGKα和DGKζ酶的表达或活性直接或间接关联的(诸如过表达或异常活性)的任何疾病、障碍或病症。DGKα和DGKζ相关疾病还可以包括可以通过调节DGKα和DGKζ酶活性来预防、改善或治愈的任何疾病、障碍或病症。DGKα和DGKζ相关疾病的例子包括癌症和病毒感染，诸如HIV感染、乙型肝炎和丙型肝炎。

[0120] 在一方面，在施用免疫肿瘤学药剂之前顺序地施用一种或多种式(I)的化合物。在另一方面，与免疫肿瘤学药剂同时施用一种或多种式(I)的化合物。在又另一方面，在施用免疫肿瘤学药剂之后顺序地施用一种或多种式(I)的化合物。

[0121] 在另一方面，可以将式(I)的化合物与免疫肿瘤学药剂共配制。

[0122] 免疫肿瘤学药剂包括例如小分子药物、抗体、或其他生物学或小分子。生物学免疫肿瘤学药剂的例子包括但不限于癌症疫苗、抗体、和细胞因子。在一方面，抗体是单克隆抗体。在另一方面，单克隆抗体是人源化的或人的。

[0123] 在一方面，免疫肿瘤学药剂是(i)刺激(包括共刺激)受体的激动剂，或(ii)T细胞上的抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂，两者均导致抗原特异性T细胞反应(通常称为免疫检查点调节剂)的扩增。

[0124] 某些刺激分子和抑制分子是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。与共刺激受体或共抑制受体结合的膜结合配体的一个重要家族是B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、和B7-H6。与共刺激受体或共抑制受体结合的膜结合配体的另一个家族是与同源TNF受体家族成员结合的分子的TNF家族，其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素α/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、淋巴毒素α1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0125] 在一方面，可以通过式(I)的化合物和以下中的一种或多种的组合刺激T细胞反应：(i)抑制T细胞激活的蛋白质(诸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4)的拮抗剂(例如免疫检查点抑制剂)，和(ii)刺激T细胞激活的蛋白质(诸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H)的激动剂。

[0126] 可以与式(I)的化合物组合用于治疗癌症的其他药剂包括NK细胞上抑制受体的拮抗剂或NK细胞上激活受体的激动剂。例如，可以将式(I)的化合物与KIR的拮抗剂(诸如利瑞

鲁单抗(lirilumab))组合。

[0127] 用于组合疗法的又其他药剂包括抑制或耗尽巨噬细胞或单核细胞的药剂,其包括但不限于CSF-1R拮抗剂,诸如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(WO 11/70024、WO 11/107553、WO 11/131407、WO 13/87699、WO 13/119716、WO 13/132044)或FPA-008(WO 11/140249;WO 13169264;WO 14/036357)。

[0128] 在另一方面,式(I)的化合物可以与以下中的一种或多种一起使用:连接阳性共刺激受体的激动剂,通过抑制性受体减弱信号传导的阻断剂,拮抗剂,以及一种或多种全身性地增加抗肿瘤T细胞的频率的药剂,克服肿瘤微环境中的不同免疫抑制通路(例如,阻断抑制性受体接合(例如,PD-L1/PD-1相互作用)、耗尽或抑制Treg(例如,使用抗CD25单克隆抗体(例如达克珠单抗(daclizumab))或通过离体抗CD25珠粒耗尽)、抑制代谢酶(诸如IDO)、或逆转/预防T细胞无能或衰竭)的药剂以及在肿瘤部位触发先天性免疫激活和/或炎症的药剂。

[0129] 在一方面,免疫肿瘤学药剂是CTLA-4拮抗剂,诸如拮抗性CTLA-4抗体。合适的CTLA-4抗体包括例如YERVOY(易普利姆玛)或曲美木单抗(tremelimumab)。

[0130] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是PD-1拮抗剂,诸如拮抗剂性PD-1抗体。合适的PD-1抗体包括例如OPDIVO(纳武单抗)、KEYTRUDA(派姆单抗)、或MEDI-0680(AMP-514;WO 2012/145493)。免疫肿瘤学药剂也可以包括匹地利珠单抗(pidilizumab)(CT-011),尽管其对PD-1结合的特异性存有疑问。靶向PD-1受体的另一种方法是由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2(B7-DC)的细胞外结构域构成的重组蛋白,称为AMP-224

[0131] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是PD-L1拮抗剂,诸如拮抗剂性PD-L1抗体。合适的PD-L1抗体包括例如MPDL3280A(RG7446;WO 2010/077634)、度伐单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(WO 2007/005874)、和MSB0010718C(WO 2013/79174)。

[0132] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是LAG-3拮抗剂,诸如拮抗性LAG-3抗体。合适的LAG3抗体包括例如BMS-986016(WO 10/19570、WO 14/08218)、或IMP-731或IMP-321(WO 08/132601、WO 09/44273)。

[0133] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是CD137(4-1BB)激动剂,诸如激动性CD137抗体。合适的CD137抗体包括例如乌瑞鲁单抗(urelumab)和PF-05082566(WO 12/32433)。

[0134] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是GITR激动剂,诸如激动性GITR抗体。合适的GITR抗体包括例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021、WO 09/009116)和MK-4166(WO 11/028683)。

[0135] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是IDO拮抗剂。合适的IDO拮抗剂包括例如INCB-024360(WO 2006/122150、WO 07/75598、WO 08/36653、WO08/36642)、吲哚莫德(indoximod)、BMS-986205、或NLG-919(WO 09/73620、WO 09/1156652、WO 11/56652、WO 12/142237)。

[0136] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是OX40激动剂,诸如激动性OX40抗体。合适的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0137] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是OX40L拮抗剂,诸如拮抗性OX40抗体。合适的OX40L拮抗剂s包括例如RG-7888(WO 06/029879)。

[0138] 在另一方面,免疫肿瘤学药剂是CD40激动剂,诸如激动性CD40抗体。在又另一个实

施方案中，免疫肿瘤学药剂是CD40拮抗剂，诸如拮抗性CD40抗体。合适的CD40抗体包括例如鲁图莫单抗(lucatumumab)或达西珠单抗(dacetuzumab)。

[0139] 在另一方面，免疫肿瘤学药剂是CD27激动剂，诸如激动性CD27抗体。合适的CD27抗体包括例如伐立鲁单抗(varlilumab)。

[0140] 在另一方面，免疫肿瘤学药剂是MGA271(针对B7H3)(WO 11/109400)。

[0141] 组合疗法旨在包括以顺序方式施用这些治疗剂(即，其中在不同时间施用每种治疗剂)以及以基本上同时的方式给予这些治疗剂或这些治疗剂中的至少两种。基本上同时施用可以例如通过向受试者施用具有固定比率的每种治疗剂的单一剂型或以各治疗剂的多个单一剂型来完成。顺序或基本上同时施用各治疗剂可以通过任何适当途径来实现，所述适当途径包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径、以及通过粘膜组织直接吸收。所述治疗剂可以通过相同途径或通过不同途径施用。例如，所选组合的第一治疗剂可以通过静脉注射施用，而所述组合的其他治疗药剂可以口服施用。可替代地，例如，可以口服施用所有治疗剂或可以通过静脉注射施用所有治疗剂。组合疗法还可以包括将如上所述的治疗剂进一步与其他生物活性成分和非药物疗法(例如，外科手术或放射治疗)组合施用。在组合疗法进一步包括非药物治疗的情况下，所述非药物治疗可以在任何合适的时间进行，只要从治疗剂与非药物治疗的组合的共同作用实现有益效果即可。例如，在适当的情况下，当非药物治疗暂时从治疗剂的施用中移除时(也许是数天或甚至数周)，仍然实现所述有益效果。

[0142] 如本文所用，术语“细胞”意在是指体外、离体或体内的细胞。在一些实施方案中，离体细胞可以是从生物体(诸如哺乳动物)切离的组织样品的一部分。在一些实施方案中，体外细胞可以是在细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中，体内细胞是生活在生物体(诸如哺乳动物)中的细胞。

[0143] 如本文所用，术语“接触”是指使体外系统或体内系统中的指示部分在一起。例如，使DGKα和DGKζ酶与式(I)的化合物“接触”包括向具有DGKα和DGKζ的个体或患者(诸如人)施用本发明的化合物，以及例如将式(I)的化合物引入含有细胞或纯化制剂的样品中，所述细胞或纯化制剂含有DGKα和DGKζ酶。

[0144] 术语“DGKα和DGKζ抑制剂”是指能够抑制T细胞中的二酰基甘油激酶α和/或二酰基甘油激酶ζ(DGKα和DGKζ)的活性从而导致T细胞刺激的药剂。DGKα和DGKζ抑制剂可以是可逆或不可逆DGKα和DGKζ抑制剂。“可逆DGKα和DGKζ抑制剂”是在催化部位或非催化部位可逆地抑制DGKα和DGKζ酶活性的化合物，并且“不可逆DGKα和DGKζ抑制剂”是通过与酶形成共价键而不可逆地破坏DGKα和DGKζ酶活性的化合物。

[0145] 可以用式(I)的化合物治疗的癌症的类型包括但不限于脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血液癌、肺癌和骨癌。此类癌症类型的例子包括神经母细胞瘤、肠癌(诸如直肠癌、结肠癌、熟悉的腺瘤性息肉癌和遗传性非息肉病性结直肠癌)、食道癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿系癌、黑素瘤、脑肿瘤(诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和周围神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基利淋巴瘤、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性髓样白血病(AML)、慢性髓样白血病

(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底细胞癌、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。

[0146] 一种或多种另外的药剂或治疗方法(例如像抗病毒剂、化疗剂或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、放射、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(例如IL2和GM-CSF)、和/或酪氨酸激酶抑制剂)可以任选地与式(I)的化合物组合用于治疗DGKα和DGKζ相关的疾病、障碍或病症。可以将药剂与本发明化合物组合在单一剂型中,或可以将药剂作为单独的剂型同时或顺序地施用。

[0147] 合适的化疗剂或其他抗癌剂包括例如烷基化剂(包括但不限于氮芥(nitrogen mustard)、亚乙基亚胺衍生物、磺酸烷基酯、亚硝基脲和三氮烯),诸如乌拉莫司汀(uracil mustard)、氮芥(chlormethine)、环磷酰胺(CYTOXAN®)、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基-三聚氰胺、三亚乙基硫代磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪和替莫唑胺。

[0148] 在黑素瘤的治疗中,用于与式(I)的化合物组合使用的合适药剂包括:达卡巴嗪(DTIC),任选地连同其他化疗药物(诸如卡莫司汀(BCNU)和顺铂);由DTIC、BCNU、顺铂和他莫昔芬组成的"达特茅斯(Dartmouth)方案";顺铂、长春碱和DTIC的组合,替莫唑胺或YERVOY™。在黑素瘤的治疗中,也可以将式(I)的化合物与免疫疗法药物组合,所述免疫疗法药物包括细胞因子,诸如干扰素α、白介素2和肿瘤坏死因子(TNF)。

[0149] 也可以将式(I)的化合物与疫苗疗法组合用于治疗黑素瘤。抗黑素瘤疫苗在某些方面类似于用于预防由病毒引起的疾病(脊髓灰质炎、麻疹和腮腺炎)的抗病毒疫苗。可以将减弱的黑素瘤细胞或黑素瘤细胞的一部分(称为抗原)注射到患者体内,以刺激身体的免疫系统以破坏黑素瘤细胞。

[0150] 也可以使用高温隔离肢体灌注技术用包括一种或多种式(I)的化合物的药剂的组合治疗限于手臂或腿的黑素瘤。这种治疗方案暂时将受累肢体的循环与身体的其余部分分开,并且将高剂量的化学疗法注射到向肢体供血的动脉中,从而向肿瘤区域提供高剂量,而不使内脏暴露于在其他方面引起严重副作用的这些剂量。通常,将流体加热至38.9℃至40℃。美法仑是这种化学疗法中最常用的药物。这可以与称为肿瘤坏死因子(TNF)的另一种药剂一起给予。

[0151] 合适的化疗剂或其他抗癌剂包括例如抗代谢物(包括但不限于叶酸拮抗剂、嘧啶类似物、嘌呤类似物和腺苷脱氨酶抑制剂),诸如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、喷司他丁(pentostatine)以及吉西他滨。

[0152] 合适的化疗剂或其他抗癌剂进一步包括例如某些天然产物及其衍生物(例如,长春花生物碱、抗肿瘤抗生素、酶、淋巴因子和表鬼臼毒素),诸如长春碱、长春新碱、长春地辛、博莱霉素、更生霉素、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、ara-C、紫杉醇(Taxol)、光辉霉素、脱氧柯福霉素(deoxyco-formycin)、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其是IFN-a)、依托泊苷以及替尼泊苷。

[0153] 其他细胞毒性剂包括长春瑞滨(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑、卡培他滨和德洛昔芬(droloxafine)。

[0154] 还合适的是细胞毒性剂,诸如表叶毒素(epidophyllotoxin);抗肿瘤酶;拓扑异构酶抑制剂;甲基苄肼;米托蒽醌;铂配位络合物,诸如顺铂和卡铂;生物反应调节剂;生长抑制剂;抗激素治疗剂;甲酰四氢叶酸;替加氟;以及造血生长因子。

[0155] 一种或多种其他抗癌剂包括抗体治疗剂,诸如曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、针对共刺激分子(诸如CTLA-4、4-1BB和PD-1)的抗体、或针对细胞因子(IL-10或TGF-β)的抗体。

[0156] 其他抗癌剂还包括阻断免疫细胞迁移的那些,诸如趋化因子受体(包括CCR2和CCR4)的拮抗剂。

[0157] 其他抗癌剂还包括增强免疫系统(诸如辅助性或过继性T细胞转移)的那些。

[0158] 抗癌疫苗包括树突细胞、合成肽、DNA疫苗和重组病毒。

[0159] 本发明的药物组合物可以任选地包含至少一种信号转导抑制剂(STI)。"信号转导抑制剂"是这样的药剂,所述药剂选择性地抑制(在癌细胞的正常功能中)信号传导通路中的一个或多个重要步骤,从而导致细胞凋亡。合适的STI包括但不限于:(i)bcr/abl激酶抑制剂,例如像STI 571(GLEEVEC®);(ii)表皮生长因子(EGF)受体抑制剂,例如像激酶抑制剂(IRESSA®,SSI-774)和抗体(Imclone:C225[Goldstein等人,Clin.Cancer Res.,1:1311-1318(1995)]以及Abgenix:ABX-EGF);(iii)her-2/neu受体抑制剂,诸如法呢基转移酶抑制剂(FTI),例如像L-744,832(Kohl等人,Nat.Med.,1(8):792-797(1995));(iv)Akt家族激酶或Akt通路的抑制剂,例如像雷帕霉素(参见例如Sekulic等人,Cancer Res.,60:3504-3513(2000));(v)细胞周期激酶抑制剂,例如像夫拉平度(flavopiridol)和UCN-01(参见例如Sausville,Curr.Med.Chem.Anti-Canc.Agents,3:47-56(2003));和(vi)磷脂酰肌醇激酶抑制剂,例如像LY294002(参见例如Vlahos等人,J.Biol.Chem.,269:5241-5248(1994))。可替代地,至少一种STI和至少一种式(I)的化合物可以在单独的药物组合物中。在本发明的具体实施方案中,可以将至少一种式(I)的化合物和至少一种STI同时或顺序地施用于患者。换句话说,可以首先施用至少一种式(I)的化合物,可以首先施用至少一种STI,或者可以同时施用至少一种式(I)的化合物和至少一种STI。另外,当使用多于一种式(I)的化合物和/或STI时,所述化合物可以以任何顺序施用。

[0160] 本发明进一步提供了一种用于治疗患者的慢性病毒感染的药物组合物,其包含在药学上可接受的载体中的至少一种式(I)的化合物、任选地至少一种化疗药物、和任选地至少一种抗病毒剂。

[0161] 还提供了一种通过施用有效量的以上药物组合物来治疗患者的慢性病毒感染的方法。

[0162] 在本发明的具体实施方案中,可以将至少一种式(I)的化合物和至少一种化疗剂同时或顺序地施用于患者。换句话说,可以首先施用至少一种式(I)的化合物,可以首先施用至少一种化疗剂,或者可以同时施用至少一种式(I)的化合物和至少一种STI。另外,当使用多于一种式(I)的化合物和/或化疗剂时,所述化合物可以以任何顺序施用。类似地,也可以与式(I)的化合物的施用相比在任何点施用任何抗病毒剂或STI。

[0163] 可以使用本发明的组合疗法治疗的慢性病毒感染包括但不限于由以下引起的疾病:丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、爱泼

斯坦-巴尔病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)。值得注意地,寄生生物感染(例如疟疾)也可以通过以上方法来治疗,其中任选地添加已知治疗寄生生物病症的化合物代替抗病毒剂。

[0164] 被考虑用于与式(I)的化合物组合使用的合适的抗病毒剂可以包括核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTI)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、蛋白酶抑制剂和其他抗病毒药物。

[0165] 合适的NRTI的例子包括齐多夫定(AZT);去羟肌苷(ddI);扎西他滨(ddC);司他夫定(d4T);拉米夫定(3TC);阿巴卡韦(1592U89);阿德福韦酯[双(POM)-PMEA];洛布卡韦(BMS-180194);BCH-I0652;恩曲他滨[(-)-FTC];β-L-FD4(又称β-L-D4C并且命名为β-L-2',3'-双脱氧-5-氟-胞苷);DAPD((-)-β-D-2,6,-二氨基-嘌呤二氧戊环);以及洛德腺苷(lodenosine)(FddA)。典型的合适NNRTI包括奈韦拉平(BI-RG-587);地拉韦啶(BHAP,U-90152);依法韦仑(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);以及(+)-胡桐素A(NSC-675451)和B。典型的适合的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(Ro31-8959);利托那韦(ABT-538);茚地那韦(MK-639);奈非那韦(AG-1343);安普那韦(141W94);拉西那韦(BMS-234475);DMP-450;BMS-2322623;ABT-378;和AG-1549。其他抗病毒剂包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、喷他夫西(pentafuside)和Yissum项目编号11607。

[0166] 本发明还包括可用于例如治疗或预防DGKα和DGKζ相关疾病或障碍以及本文提及的其他疾病的药物试剂盒,其包括一个或多个含有药物组合物的容器,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I)的化合物。如果希望,此类试剂盒可以进一步包括以下中的一种或多种:各种常规药物试剂盒部件,例如像具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器,这对于本领域技术人员而言将容易地显而易见的。试剂盒中还可以包括作为插页或作为标签的说明书,指示待施用的组分的量、施用指导、和/或混合组分的指导。

[0167] 组合疗法旨在包括以顺序方式施用这些治疗剂(即,其中在不同时间施用每种治疗剂)以及以基本上同时的方式给予这些治疗剂或这些治疗剂中的至少两种。基本上同时施用可以例如通过向受试者施用具有固定比率的每种治疗剂的单一剂型或以各治疗剂的多个单一剂型来完成。顺序或基本上同时施用各治疗剂可以通过任何适当途径来实现,所述适当途径包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径、以及通过粘膜组织直接吸收。所述治疗剂可以通过相同途径或通过不同途径施用。例如,所选组合的第一治疗剂可以通过静脉注射施用,而所述组合的其他治疗药剂可以口服施用。可替代地,例如,可以口服施用所有治疗剂或可以通过静脉注射施用所有治疗剂。组合疗法还可以包括将如上所述的治疗剂进一步与其他生物活性成分和非药物疗法(例如,外科手术或放射治疗)组合施用。在组合疗法进一步包括非药物治疗的情况下,所述非药物治疗可以在任何合适的时间进行,只要从治疗剂与非药物治疗的组合的共同作用实现有益效果即可。例如,在适当的情况下,当非药物治疗暂时从治疗剂的施用中移除时(也许是数天或甚至数周),仍然实现所述有益效果。

[0168] 本发明还提供了药学上可接受的组合物,其包含与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的治疗有效量的一种或多种式(I)的化合物,以及任选地如上所述的一种或多种另外治疗剂。

[0169] 可以通过任何合适的手段施用本发明的化合物用于本文所述的任何用途，所述合适的手段例如口服，诸如片剂、胶囊(其中每一种包括持续释放配制品或定时释放配制品)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、悬浮液(包括纳米混悬液、微悬浮液、喷雾干燥的分散体)、糖浆和乳液；舌下；经颊；肠胃外，诸如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射或输注技术(例如，作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液)；经鼻，包括施用至鼻膜，诸如通过吸入喷雾；外用，诸如以乳膏或软膏的形式；或经直肠，诸如以栓剂的形式。它们可以单独施用，但通常将与基于所选择的施用途径和标准药学实践而选择的药物载体一起施用。

[0170] 如本文所用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物，诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌、或硬脂酸)、或溶剂包封材料，其参与将主题化合物从身体的一个器官或部分携带或运输到身体的另一个器官或部分。每种载体都必须是在与配制品的其他成分相容并且对患者无害的意义上“可接受的”，所述其他成分包括：即，佐剂、赋形剂或媒介物，诸如稀释剂、防腐剂、填充剂、流动调节剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂、加香剂、抗细菌剂、抗真菌剂、润滑剂和分配剂，取决于施用方式和剂型。

[0171] 术语“药物组合物”意指这样的组合物，所述组合物包含本发明的化合物与至少一种另外的药学上可接受的载体的组合。

[0172] 药学上可接受的载体是根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。它们包括但不限于：所配制的活性剂的类型和性质；有待施用的含有药剂的组合物的受试者；组合物的预期施用途径；以及所针对的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质两者，以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂，此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如，活性剂、粘结剂等的稳定化)被包含在配制品中。合适的药学上可接受的载体的描述以及其选择涉及的因素在多种容易获得的来源中找到，例如像Allen,L.V.Jr.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2卷)，第22版(2012)，Pharmaceutical Press。

[0173] 当然，本发明化合物的给药方案将根据已知因素变化，所述已知因素诸如特定药剂的药效学特征及其施用方式和途径；接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医疗状况、和体重；症状的性质和程度；同时治疗的种类；治疗频率；施用途径、患者的肾和肝功能、和所希望的效果。

[0174] 作为一般指导，当用于所指示的作用时，每种活性成分的每日口服剂量的范围将在约0.001至约5000mg/天之间、优选在约0.01至约1000mg/天之间、并且最优选在约0.1至约250mg/天之间。静脉内地，在恒定速率输注期间，最优选的剂量的范围将为从约0.01至约10mg/kg/分钟。可以将本发明的化合物以单一日剂量施用，或者可以将每日总剂量以每日两次、三次或四次的分剂量给予。

[0175] 所述化合物典型地与合适的药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)混合施用，所述药物稀释剂、赋形剂或载体关于施用的预期形式(例如，口服片剂、胶囊、酏剂和糖浆)适当选择，并且与传统的制药实践一致。

[0176] 适用于施用的剂型(药物组合物)可以含有从约1毫克至约2000毫克活性成分/剂量单位。在这些药物组合物中，活性成分将通常以基于组合物的总重量按重量计约0.1%-95%的量存在。

[0177] 用于口服施用的典型胶囊含有至少一种本发明的化合物(250mg)、乳糖(75mg)和硬脂酸镁(15mg)。将混合物通过60目筛并且包装到L号明胶胶囊中。

[0178] 通过将至少一种本发明的化合物(250mg)无菌放入小瓶中、无菌冷冻干燥和密封来产生典型的可注射制剂。使用时,将小瓶中的内容物与2mL生理盐水混合以产生可注射制剂。

[0179] 本发明在其范围内包括药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的至少一种本发明的化合物(单独的或与药物载体组合)作为活性成分。任选地,本发明化合物可以单独使用,与本发明的其他化合物组合使用,或者与一种或多种其他治疗剂(例如抗癌剂或其他药物活性材料)组合使用。

[0180] 无论选择何种施用途径,可以通过本领域技术人员已知的常规方法将本发明的化合物(其可以以合适的水合形式使用)和/或本发明的药物组合物配制成药学上可接受的剂型。

[0181] 可以改变本发明的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平,以便获得有效实现对于特定患者、组合物和施用方式而言所希望的治疗反应的量的活性成分,而不会对患者造成毒性。

[0182] 所选剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性,施用途径,施用时间,所采用的特定化合物的排泄或代谢速率,吸收速率和程度,治疗的持续时间,与所采用的特定化合物组合使用的其他药物、化合物和/或材料,所治疗的患者的年龄、性别、体重、状况、总体健康状况和先前病史,以及医学领域中熟知的类似因素。

[0183] 具有本领域普通技术的医师或兽医可以容易地确定和开出所需药物组合物的有效量。例如,医师或兽医可以以比实现所希望的治疗效果所需的水平更低的水平来开始在药物组合物中使用的本发明化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直到达到所希望的效果。

[0184] 通常,本发明化合物的合适日剂量将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物量。通常此类有效剂量将取决于以上所述的因素。通常,对于患者而言本发明化合物的口服、静脉内、脑室内和皮下剂量的范围将是从约0.01mg至约50mg/千克体重/天。

[0185] 如果希望,活性化合物的有效日剂量可以作为两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量施用,所述亚剂量在一天中以适当的间隔分开(任选地在单位剂型中)施用。在本发明的某些方面,给药是每天施用一次。

[0186] 虽然有可能单独施用本发明的化合物,但优选的是将所述化合物作为药物配制品(组合物)来施用。

[0187] 以上其他治疗剂在与本发明的化合物组合使用时可以例如以医师案头参考(Physicians' Desk Reference,PDR)中所指示或者如本领域普通技术人员以其他方式确定的那些量来使用。在本发明的方法中,此类一种或多种其他治疗剂可以在施用本发明的化合物之前、同时或之后施用。

[0188] 制备方法

[0189] 本发明化合物可以通过有机化学领域技术人员可用的多种方法来合成。制备本发明的化合物的通用合成方案如下所述。这些方案是说明性的,并且不意在限制本领域技术人员可以用于制备本文所公开化合物的可能技术。制备本发明的化合物的不同方法对于本

领域技术人员而言将是清楚的。通过通用方案中所述的方法制备的本发明化合物的实施例在下文列出的实施例部分中给出。纯手性实施例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术进行。例如，可以通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物或非对映异构体来制备纯手性化合物。可替代地，可以通过已知的方法制备实施例化合物，以给出对映异构体或非对映异构体富集的产物。

[0190] 本部分所述的反应和技术在适合于所用试剂和材料的溶剂中进行，并且适用于所进行的转化。此外，在下面给出的合成方法的描述中，应当理解，所有提出的反应条件(包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序)被选择为对于所述反应为标准的条件，本领域技术人员应该容易认识到这一点。有机合成领域的技术人员应理解，分子的各部分上存在的官能团必须与所提出的试剂和反应相容。对与反应条件相容的取代基的此类限制对于本领域技术人员而言将是清楚的，其中当存在不相容的取代基时需要替代方案。有时，这将需要判断以修改合成步骤的顺序或选择一种而不是另一种特定的过程方案，以便获得所希望的本发明化合物。还将认识到，在此领域中任何合成途径的规划中的另一个主要考虑因素是明智地选择用于保护本发明中所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团。为受过培训的从业者描述许多替代方案的权威解释是Wuts和Greene，Greene's Protective Groups in Organic Synthesis，第四版，Wiley and Sons(2007)。

[0191] 实施例

[0192] 以下实施例说明了本发明的具体和优选实施方案，并且不限制本发明的范围。除非另有指明，否则化学缩写和符号以及科学缩写和符号具有其通常和惯常的含义。以上定义了实施例和本申请中其他地方使用的其他缩写。常用的中间体通常可用于制备多于一个实施例，并且被顺序地鉴定(例如，中间体1、中间体2等)，并且缩写为Int.1或I1、Int.2或I2等。实施例化合物通过制备它们的实施例和步骤来鉴定(例如，“1-A”表示实施例1步骤A)，或者在化合物是实施例的标题化合物的情况下仅通过实施例来鉴定(例如，“1”表示实施例1的标题化合物。在一些情况下，描述了中间体或实施例的替代制备。经常，合成领域的化学技术人员可以基于一种或多种考虑因素设计可能希望的替代制备，所述一种或多种考虑因素诸如较短的反应时间、较低廉的起始材料、易于操作或分离、提高产率、适合于催化、避免毒性试剂、专用仪器的可得性、和减少数量的线性步骤等。描述替代制备的目的是进一步使得能够制备本发明的实施例。在一些情况下，概述的实施例和权利要求中的一些官能团可以用本领域已知的众所周知的生物等排替代方式(例如，用四唑或磷酸酯部分替代羧酸基团)替代。在氘代二甲基亚砜中收集的^{1}H NMR数据在数据处理中使用水抑制。报告的光谱未针对水抑制作用进行校正。与3.35ppm的水抑制频率相邻的质子展现出降低的信号强度。

[0193] 缩写

[0194] Ac乙酰基

[0195] anhyd.无水

[0196] aq.水性

[0197] aza-HOBt 7-氮杂-1-羟基苯并三唑

[0198] Bn苄基

[0199] 1-BOC-哌嗪哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0200] Bu丁基

[0201] CV柱体积

[0202] DCE二氯乙烷

[0203] DCM二氯甲烷

[0204] DEA二乙胺

[0205] DIEA二异丙基乙胺(Hunig碱)

[0206] DIPEA二异丙基乙胺

[0207] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0208] DMF二甲基甲酰胺

[0209] DMSO二甲基亚砜

[0210] EA乙酸乙酯

[0211] EDC 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐Et乙基

[0212] h、hour或hr小时

[0213] HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]

[0214] 吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐)

[0215] HCl盐酸

[0216] HPLC高压液相色谱法

[0217] KHMDS双(三甲基甲硅烷基)氨基钾

[0218] LC液相色谱法

[0219] LCMS液相色谱-质谱法

[0220] M摩尔

[0221] mM毫摩尔

[0222] Me甲基

[0223] MHz兆赫

[0224] min分钟

[0225] M^{+1} $(M+H)^{+}$

[0226] MS质谱法

[0227] n或N正

[0228] NaHMDS双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠

[0229] NBS N-溴代琥珀酰亚胺

[0230] nM纳摩尔

[0231] NMP N-甲基吡咯烷酮

[0232] Ph苯基

[0233] PYBROP溴三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐

[0234] RuPhos预催化剂氯(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-

[0235] (2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)

[0236] RT或Ret时间保留时间

[0237] sat.饱和的t-BuOH叔丁醇

[0238] TEA三乙胺

[0239] TFA三氟乙酸

[0240] THF四氢呋喃

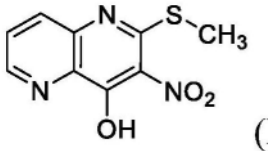
[0241] TLC薄层色谱法

[0242] $POCl_3$三氯氧磷

[0243] 第2代Xphos CAS号1310584-14-5

[0244] 中间体1

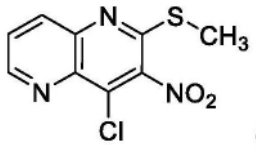
[0245] 2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶-4-醇

[0246] 
(I-1)

[0247] 将3-氨基吡啶甲酸乙酯(1.71g,10.29mmol)和(2-硝基乙烯-1,1-二基)双(甲基硫烷)(1.75g,10.59mmol)在没有溶剂的情况下合并,并且在130℃下熔融在一起。44小时后,将反应混合物冷却至室温,并且与过量的乙醚一起搅拌。在滤纸上收集橙色固体(1.7g,68%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J=4.6Hz,1H),8.53(d,J=8.6Hz,1H),7.99(dd,J=8.4,5.0Hz,1H),2.59(s,3H)。

[0248] 中间体2

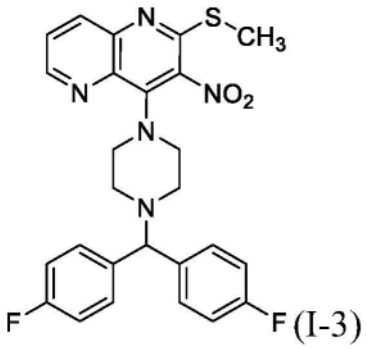
[0249] 4-氯-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶

[0250] 
(I-2)

[0251] 在室温下,将2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶-4-醇(1.5g,6.32mmol)和三氯氧磷(8.84mL,95mmol)合并,并且然后在50℃下在搅拌下加热过夜。将反应混合物冷却至室温,并且缓慢地添加水。在滤纸上收集橙色固体,并且将其在真空下干燥以得到中间体2(1g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.06(d,J=3.9Hz,1H),8.35(d,J=8.3Hz,1H),7.79(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),2.77(s,3H)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex Luna C18,2.0x50mm,3.0μm颗粒;流动相A:5:95甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.7分钟,256,258(M+H)。

[0252] 中间体3

[0253] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶

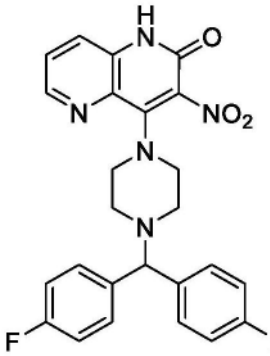
[0254] 
(I-3)

[0255] 向4-氯-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶(0.8g,3.13mmol)在二氯甲烷(15.64mL)中

的溶液中添加1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(0.992g,3.44mmol)和三乙胺(0.436mL,3.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。通过LC/MS分析确定反应完成。通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物通过硅胶色谱法用乙酸乙酯和己烷纯化以得到呈黄色固体的(0.7g,44%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.71(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.15(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.56(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),7.47-7.37(m,4H),7.07-6.96(m,4H),5.32(s,1H),4.34(s,1H),3.73-3.60(m,4H),2.69-2.63(m,7H)。LC/MS分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex Luna C18,2.0x50mm,3.0μm颗粒;流动相A:5:95甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:4.1分钟,508(M+H)。

[0256] 中间体4

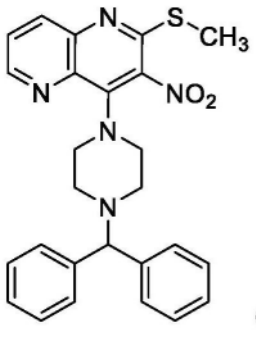
[0257] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0258] 
(I-4)

[0259] 将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶(0.69g,1.359mmol)溶解在乙酸(13.59mL)中以给出黄色悬浮液。顺序地添加过氧化氢(0.166mL,1.631mmol)和钨酸钠二水合物(0.067g,0.204mmol)并且将混合物在室温搅拌过夜。通过旋转蒸发除去乙酸,并且将残余物在硅胶上用在己烷中的0-80%乙酸乙酯进行色谱分析。分离白色固体(400mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.54-8.48(m,1H),7.70-7.60(m,1H),7.50-7.45(m,1H),7.41(dd,J=8.8,5.4Hz,4H),7.02(t,J=8.7Hz,4H),4.34(s,1H),3.72(br.s.,4H),2.65(d,J=4.4Hz,4H)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex Luna C18,2.0x50mm,3.0μm颗粒;流动相A:5:95甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.3分钟,478(M+H)。

[0260] 中间体5

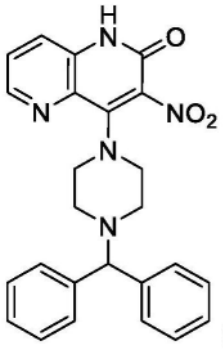
[0261] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶

[0262] 
(I-5)

[0263] 在圆底烧瓶中,将4-氯-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶(1g,3.91mmol)和1-二苯甲基哌嗪(0.987g,3.91mmol)溶解在二氯甲烷(19.56mL)中。添加三乙胺(0.545mL,3.91mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。LC/MS分析显示反应完成。通过旋转蒸发除去溶剂。将残余物通过硅胶色谱法用乙酸乙酯和己烷纯化以给出呈黄色固体的标题化合物(1.5g,3.2mmol,81%产率)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.66(dd,J=4.1,1.6Hz,1H),8.10(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.52(dd,J=8.5,4.0Hz,1H),7.48-7.40(m,4H),7.30-7.25(m,4H),7.20-7.15(m,2H),4.30(s,1H),3.69-3.60(m,4H),2.67-2.61(m,4H),2.59(s,3H)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex Luna C18,2.0x50mm,3.0μm颗粒;流动相A:5:95甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.6分钟,472(M+H)。

[0264] 中间体6

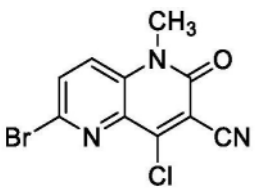
[0265] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0266] 
(I-6)

[0267] 在圆底烧瓶中,将4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-2-(甲硫基)-3-硝基-1,5-萘啶(1.5g,3.18mmol)溶解在乙酸(31.8mL)中以给出黄色悬浮液。添加过氧化氢(0.389mL,3.82mmol),然后添加钨酸钠二水合物(0.157g,0.477mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌过夜,并且然后在30℃下加热72小时。LC/MS显示出与所希望的产物一致的单峰。在高真空下除去挥发性组分以得到标题化合物(1.4g,3.2mmol,78%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J=4.2Hz,1H),7.71-7.66(m,1H),7.60(dd,J=7.9,4.3Hz,1H),7.48(d,J=7.6Hz,4H),7.32(t,J=7.3Hz,4H),7.25-7.17(m,2H),4.42(s,1H),3.51(d,J=4.2Hz,4H),2.58-2.52(m,4H,被残余DMSO隐藏)。分析型LC/MS条件:柱:Waters BEH C18,2.0x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:40℃;梯度:保持在0%B 0.5min,经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.5分钟;流量:1mL/min。分析型LC/MS结果与标题化合物一致:3.5分钟,440(M-H),442(M+H)。

[0268] 中间体7

[0269] 6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

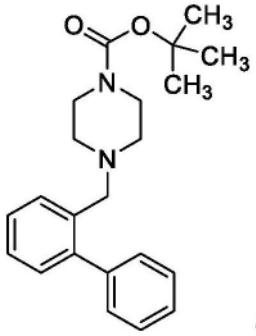
[0270] 
(I-7)

[0271] 在装有在乙腈(89mL)中的6-溴-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(2.50g,8.93mmol)的500mL圆底烧瓶中添加DIEA(9.4mL,53.8mmol)。将反应混合物搅

拌几分钟。添加DIEA后，反应混合物变成均匀溶液。向反应混合物中添加三氯氧磷(3.3mL，35.4mmol)，然后添加苄基三乙基氯化铵(2.68g，11.77mmol)。将反应混合物在氮气下在室温下搅拌过夜以给出深棕色且不均匀的混合物。使用旋转蒸发器/真空泵组合在真空中除去挥发物。向反应残余物中添加冰和1.5M磷酸氢二钾溶液，并且将混合物分配在二氯甲烷和氯仿中。将水性部分用氯仿萃取。将合并的有机萃取物用磷酸氢二钾、1N HCl洗涤，并且然后用磷酸氢二钾和盐水的混合物洗涤。将有机部分经硫酸钠干燥，过滤，并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂以给出棕色固体(约3.1g)。将固体重新溶解在氯仿/二氯甲烷中，并且吸附在9.8g硅胶上。将材料通过色谱法在负载于在二氯甲烷中的2％乙酸乙酯中的83g硅胶浆料上纯化并且用在二氯甲烷中的2％乙酸乙酯洗脱。将含有产物的级分合并，并且在真空下除去溶剂以提供1.922g(72％)标题化合物。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.81(d,J＝8.8Hz,1H)，7.66(d,J＝9.0Hz,1H)，3.75(s,3H)。分析型LC/MS条件：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：含0.05％三氟乙酸的100％水；流动相B：含0.05％三氟乙酸的100％乙腈；温度：40℃；梯度：经1.5分钟2％-98％B，然后保持在98％B 0.5分钟；流量：0.8mL/min；检测：在220nm处的UV。分析型LC/MS结果与标题化合物一致：1.3分钟，298，300(M+H)。

[0272] 中间体8

[0273] 4-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

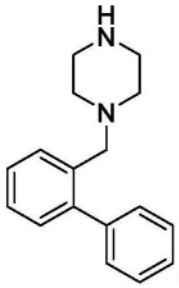
[0274] 

(I-8)

[0275] 将2-苯基苄基溴化物(2.264g，9.16mmol)溶解在DMF(70mL)中。接下来，添加1-BOC-哌嗪(1.717g，9.22mmol)，然后添加碳酸钾(1.272g，9.20mmol)。将反应容器加盖。将反应混合物在室温下搅拌过夜(21小时)。使用旋转蒸发器在真空中从反应混合物中除去挥发物。将反应混合物分配在乙酸乙酯与水之间。将水相用乙酸乙酯萃取(1x)。将有机萃取液合并，并且用盐水洗涤，并且经硫酸镁干燥。滤出干燥剂，并且使用旋转蒸发器在真空中从滤液中除去溶剂以得到呈澄清油状物的中间体8。LCMS：柱：Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：10:90乙腈:含0.1％TFA的水；流动相B：90:10乙腈:含0.1％TFA的水；温度：40℃；经2分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 1min的梯度；流量：1mL/min；检测：MS和UV(220nm)。注射体积：1μL。保留时间＝1.24min；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：353.3。^{1}H NMR(乙腈-d_3)δ7.51(dd,J＝7.1,1.6Hz,1H)，7.28-7.45(m,7H)，7.21-7.28(m,1H)，3.37(s,2H)，3.24-3.32(m,4H)，2.18-2.26(m,4H)，1.39(s,9H)。

[0276] 中间体9

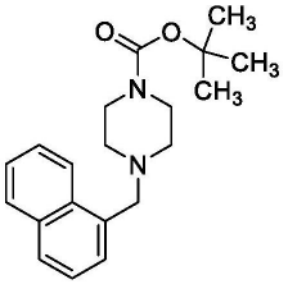
[0277] 1-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪，TFA

[0278] 
(I-9)

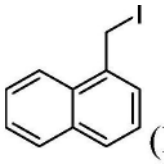
[0279] 将4-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.219g,9.13mmol)溶解在二氯甲烷(25mL)中,然后添加TFA(50.0mL)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌2小时。使用旋转蒸发器在真空中从反应混合物中除去挥发物。将甲苯添加到反应产物中,并且在真空中除去挥发物以帮助除去过量的TFA。重复溶解在甲苯中和除去挥发物。为了将油产物转化为固体,添加乙酸乙酯、己烷和乙醚,得到半固体无色沉淀物。除去溶剂并且在室温下在真空中干燥产物产生呈无色固体的中间体9。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=0.92min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:253.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.65(br.s.,2H),7.52-7.62(m,1H),7.34-7.51(m,7H),7.20-7.32(m,1H),3.67(br.s.,2H),3.08(br.s.,4H),2.52-2.71(m,4H)。

[0280] 中间体10

[0281] 4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0282] 
(I-10)

[0283] 中间体I-10A:1-(碘甲基)萘

[0284] 
(I-10A)

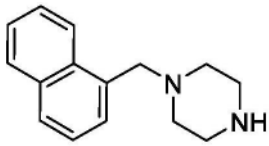
[0285] 将1-(氯甲基)萘(1.5g,8.49mmol)溶解在丙酮(54mL)中。将碘化钠(1.52g,10.14mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物加热至回流持续1.25h。将反应混合物冷却并且通过硅藻土塞过滤。使用旋转蒸发器从滤液中除去溶剂。将反应产物溶解在乙醚中,并且通过另一个硅藻土塞过滤以除去剩余的盐。再次使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂以产生2.25g呈琥珀色固体的1-(碘甲基)萘。由NMR估计的纯度是80%-85%。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.16-8.13(m,1.0H),7.99(d,J=8.2Hz,1.0H),7.91(d,J=8.4Hz,1.0H),7.74-7.71(m,1.2H),7.70-7.66(m,1.2H),7.56(ddd,J=8.1,6.9,1.1Hz,1.1H),7.42(dd,J=8.1,7.2Hz,1.0H),5.13(s,2.0H)。

[0286] 中间体10：

[0287] 将1-(碘甲基)萘(2.248g,8.39mmol)溶解在DMF(70mL)和1-BOC-哌嗪(1.586g,8.52mmol)中。添加碳酸钾(1.164g,8.42mmol)。将反应容器加盖。将反应混合物在室温下搅拌2小时。使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂,并且将反应残余物分配在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间。将有机萃取物顺序地用水和盐水的混合物洗涤,并且然后仅用盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥。滤出干燥剂,并且在真空中除去溶剂以得到橙色油状物。将橙色油状物使用硅胶色谱柱用乙酸乙酯在二氯甲烷中0％至10％的梯度洗脱进行纯化。将纯化的产物级分合并以产生2.46g呈无色油状物的4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。LCMS;柱:Waters Acquity BEH C18 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05％TFA的100％水;流动相B:含0.05％TFA的100％乙腈;温度:40℃;经1.5分钟2％B至98％B,然后保持在98％B0.5min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。保留时间＝0.88min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:327.2。^{1}H NMR(乙腈-d_3)δ8.28-8.35(m,1H),7.87-7.92(m,1H),7.80-7.85(m,1H),7.48-7.57(m,2H),7.41-7.47(m,2H),3.90(s,2H),3.25-3.40(m,4H),2.34-2.48(m,4H),1.42(s,9H)。

[0288] 中间体11

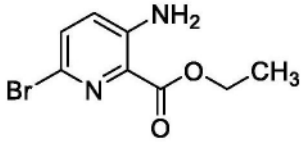
[0289] 1-(萘-1-基甲基)哌嗪

[0290] 
(I-11)

[0291] 将4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.41g,7.38mmol)溶解在二氯甲烷(37mL)中。接下来,添加TFA(37.0mL)。将反应容器在氮气气氛下加盖。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将甲苯(70mL)添加到反应混合物中,并且在真空中除去挥发物。将二氯甲烷和甲苯添加到混合物中。在真空中除去挥发物以帮助除去过量的TFA。获得呈奶油米色的固体的产物。LCMS:柱:Waters Acquity BEH C18 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05％TFA的100％水;流动相B:含0.05％TFA的100％乙腈;温度:40℃;经1.5分钟2％B至98％B,然后保持在98％B 0.5min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。保留时间＝0.68min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:227.1。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.73(br.s.,2H),8.28(d,J＝8.2Hz,1H),7.87-8.06(m,2H),7.39-7.69(m,4H),4.26(br.s.,2H),3.17(br.s.,4H),2.91(br.s.,3H)。

[0292] 中间体12

[0293] 3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯

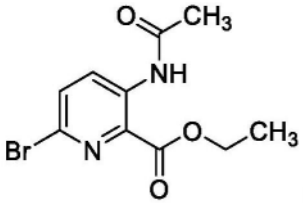
[0294] 
(I-12)

[0295] 将3-氨基吡啶甲酸乙酯(8.0g,48.1mmol)悬浮在配备有机械搅拌器、加料漏斗和热电偶温度探针的250mL三颈圆底烧瓶中的水(66mL)中。在将烧瓶浸入室温水浴中以控制温度的同时,缓慢添加硫酸(1.7mL,31.9mmol)和乙酸(3.31mL,57.8mmol)。在剧烈搅拌下经15分钟在环境温度下向反应混合物中添加溴(2.5mL,48.5mmol)在乙酸(17.5mL,306mmol)

中的溶液，同时将反应混合物的内部温度保持在低于23℃。移除水浴，并且将反应混合物在环境温度下搅拌2小时。将反应悬浮液过滤并且用少量水冲洗，并且然后在室温下在真空中干燥以产生9.305g呈黄色固体的中间体12。LCMS：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：含0.05％三氟乙酸的100％水；流动相B：含0.05％三氟乙酸的100％乙腈；温度：40℃；梯度：经1.5分钟2％-98％B，然后保持在98％B 0.5分钟；流量：0.8mL/min；检测：在220nm处的UV。保留时间＝0.94min；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：245.0。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.44(d,J＝8.8Hz,1H),7.21(d,J＝8.7Hz,1H),6.88(br.s.,2H),4.29(q,J＝7.1Hz,2H),1.31(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0296] 中间体13

[0297] 3-乙酰胺基-6-溴吡啶甲酸乙酯

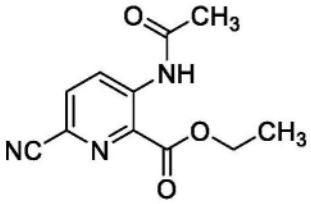
[0298] 

(I-13)

[0299] 将3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯(1.31g,5.35mmol)溶解在THF(6mL)中，然后添加乙酸酐(1.6mL,16.96mmol)。反应混合物是悬浮液/部分溶液。将反应混合物置于氮气气氛下并且加热至回流。反应混合物在15分钟内变得均匀。将反应混合物回流4h。使用旋转蒸发器在真空中除去反应挥发物。向反应残余物中添加少量乙酸乙酯，并且滤出几乎无色的固体并且将其在真空中干燥以产生787mg中间体13。LCMS：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：含0.05％三氟乙酸的100％水；流动相B：含0.05％三氟乙酸的100％乙腈；温度：40℃；梯度：经1.5分钟2％-98％B，然后保持在98％B 0.5分钟；流量：0.8mL/min；检测：在220nm处的UV。保留时间＝0.98min；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：287.0。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.40(s,1H),8.32(d,J＝8.7Hz,1H),7.83(d,J＝8.8Hz,1H),4.33(q,J＝7.1Hz,2H),2.12(s,3H),1.32(t,J＝7.2Hz,3H)。从滤液中除去溶剂提供另外695mg产物(87％纯)。

[0300] 中间体14

[0301] 3-乙酰胺基-6-氰基吡啶甲酸乙酯

[0302] 

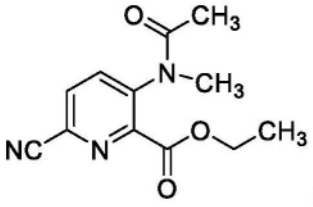
(I-14)

[0303] 向2.5mL Biotage微波小瓶中装入氰化铜(I)(86mg,0.960mmol)和3-乙酰胺基-6-溴吡啶甲酸乙酯(200mg,0.697mmol)、N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)。添加磁力搅拌棒，并且将小瓶在氮气下加盖。在设置为正常吸附的Biotage Initiator微波中将反应混合物加热至200℃持续8分钟。将反应混合物转移到圆底烧瓶中，并且使用真空泵/旋转蒸发器组合在真空中除去溶剂。将棕色残余物与含有DCM的乙酸乙酯(25mL)一起研磨，并且将所得悬浮液通过硅藻土塞过滤。从滤液中除去溶剂以得到102mg呈黄色固体的粗产物。将粗产物在

Biotage Isolera One系统上使用4g Isco RediSep硅胶筒柱使用1%乙酸乙酯至10%乙酸乙酯在二氯甲烷中的梯度纯化。将纯级分合并,并且在真空中除去溶剂以给出84mg呈无色固体的纯产物。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.92min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:234.1。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),8.58(d,J=8.7Hz,1H),8.19(d,J=8.7Hz,1H),4.36(q,J=7.1Hz,2H),2.17(s,3H),1.33(t,J=7.1Hz,3H)。

[0304] 中间体15

[0305] 6-氰基-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯

[0306] 

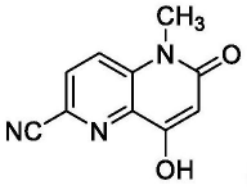
(I-15)

[0307] 将3-乙酰胺基-6-氰基吡啶甲酸乙酯(20mg,0.086mmol)溶解在DMF(0.85mL)中。接下来,添加碳酸铯(39.1mg,0.120mmol),然后添加甲基碘(9μL,0.144mmol)。将反应容器加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用2.8mL乙腈稀释,并且通过0.45μm注射筒过滤器过滤。从滤液中除去挥发物,然后与DCM/乙酸乙酯一起研磨,并且再次通过0.45μm注射筒过滤器以除去盐。使用旋转蒸发器在真空中除去挥发物以得到呈琥珀色油状物的粗产物。将油状物溶解在氘化氯仿中,以进行质子NMR。质子NMR展现出旋转受限制的特征(旋转子):^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.65-8.01(m,2H),4.32-4.56(m,2H),3.43(br.s.,1H),3.22(s,2H),2.26(br.s.,1H),1.82(s,2H),1.34-1.50(m,3H)。^{13}C DEPT光谱与信号在37ppm处的N-甲基化一致。

[0308] 通过使用旋转蒸发器在真空中除去挥发物来回收NMR样品,并且将样品溶解在1mL DMF/乙腈的1:1混合物中。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟0-30%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为17.9mg,并且通过LCMS分析估计的其纯度为99%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。结果:保留时间=1.11min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:248.0。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.01min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:248.0

[0309] 中间体16

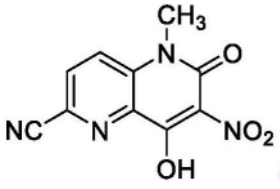
[0310] 8-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0311] 
(I-16)

[0312] 向25mL圆底烧瓶中添加在甲苯中的0.5M双(三甲基甲硅烷基)氨基钾(KHMDS)(3.0mL,1.500mmol)。将烧瓶置于氮气下并且冷却至-78℃。经大约23分钟通过套管向KHMDS的溶液中添加6-氰基-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(333mg,1.347mmol)在THF(13.5mL)中的溶液。在-78℃下20分钟后,移除干冰浴,并且将反应混合物经1.25小时温热至室温。将乙酸乙酯和水添加到反应混合物中。将反应混合物转移到分液漏斗中,并且添加另外的乙酸乙酯。将反应混合物轻轻摇动并且然后分配,将水相收集在小锥形瓶中。将水相(约20mL)用1.6mL 1N盐酸酸化。滤出细的黄色沉淀物,并且用约2mL去离子水冲洗,并且在室温下在真空中干燥,产生229mg呈黄色固体的中间体16。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.68min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:202.1。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ11.51(br.s.,1H),8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),6.16(s,1H),3.54(s,3H)。

[0313] 中间体17

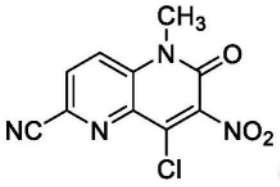
[0314] 8-羟基-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0315] 
(I-17)

[0316] 在含有8-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(227mg,1.128mmol)的2打兰小瓶中添加乙酸(2.8mL),搅拌并且缓慢地添加硝酸(0.151mL,3.39mmol)。允许将混合物搅拌大约1分钟,然后加盖并且加热至100℃持续18分钟。在100℃下大约3分钟后,反应混合物变得均匀。将混合物冷却,然后置于冰浴中,并且随后过滤出黄色沉淀物并且用2x0.5mL冷乙醇冲洗。将产物在室温下在真空中干燥以产生202mg呈黄色固体的标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.67min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:247.1。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.30-8.38(m,1H),8.19-8.28(m,1H),3.59(s,3H)。

[0317] 中间体18

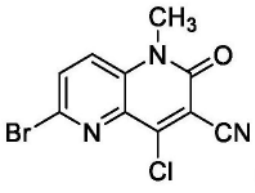
[0318] 8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0319] 
(I-18)

[0320] 在含有8-羟基-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(192mg,0.780mmol)的2打兰小瓶中添加磁力搅拌棒和乙腈(3.1mL)。接下来,将DIEA(0.272mL,1.560mmol)添加到悬浮液中。将反应混合物搅拌1-2分钟直到反应混合物变为均匀的黄色溶液。向反应混合物中添加三氯氧磷(0.131mL,1.404mmol)。将小瓶在氮气下加盖,并且通向油起泡器。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时,然后将苄基三乙基氯化铵(200mg,0.878mmol)添加到反应混合物中。将小瓶在氮气气氛下加盖,并且浸入油浴(65℃)中并且加热1小时。将反应混合物冷却,并且使用旋转蒸发器在真空中除去反应挥发物。反应残余物溶解在乙酸乙酯中,倒入含有冰(约10mL)的烧杯中,并且然后转移到分液漏斗中。将水相用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并,并且顺序地用1.5M K_2HPO_4、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中除去溶剂以给出204mg棕色结晶固体。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.01min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:265.0(弱电离)。^{1}H NMR(氯仿-d)δ 8.03(d,J=8.8Hz,1H),7.89-7.97(m,1H),3.82(s,3H)。

[0321] 中间体19

[0322] 6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

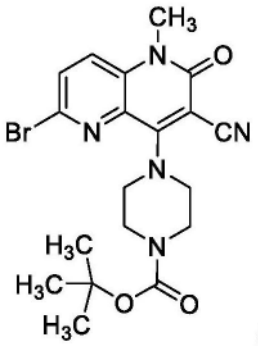
[0323] 
(I-19)

[0324] 将6-溴-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(2.50g,8.93mmol)悬浮在乙腈(89mL)中。接下来,添加DIEA(9.4mL,53.8mmol)并且将混合物搅拌几分钟。将三氯氧磷($POCl_3$)(3.3mL,35.4mmol)添加到反应混合物中,然后添加苄基三乙基氯化铵(2.68g,11.77mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌18小时。使用旋转蒸发器和真空泵组合在真空中除去反应混合物的挥发性组分。将冰添加到反应残余物中,然后添加1.5M磷酸氢二钾溶液。接下来,添加二氯甲烷和氯仿。将混合物转移到分液漏斗中以进行混合并且将水相和有机相分离。将水相用氯仿萃取。将有机萃取物合并,并且顺序地用1.5M磷酸氢二钾、1N盐酸以及磷酸氢二钾和盐水的混合物洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,然后过滤,并且在真空中从滤液中除去溶剂以得到棕色固体。使用硅胶柱色谱法用在二氯甲烷中的2%乙酸乙酯洗脱将产物纯化。将通过TLC分析得到的纯级分合并,并且在真空中除去溶剂以给出1.684g呈黄色固体的标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/

min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.29min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:298.1。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.66(d,J=9.0Hz,1H),3.75(s,3H)。

[0325] 中间体20

[0326] 4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

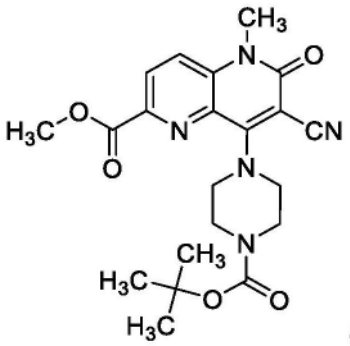
[0327] 

(I-20)

[0328] 将6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(545mg,1.826mmol)溶解在DMF(18mL)中。接下来,添加1-BOC-哌嗪(354mg,1.901mmol)和碳酸钾(381mg,2.76mmol)。将反应混合物在室温下在氮气下搅拌。大约1h后,反应混合物不均匀并且变成浆料。将浆料搅拌5.5小时。HPLC分析表明反应完成了99%。将DMF(9mL)添加到反应混合物中并且将混合物搅拌过夜。接下来,添加乙酸乙酯和1.0M磷酸氢二钾(pH约4.5)。添加THF。将混合物置于分液漏斗中,并且排走一下水相,将剩余的混合物通过布氏漏斗过滤,并且将所得滤饼用去离子水洗涤。将产物在室温下在真空中干燥以得到307mg呈黄色固体的标题化合物。从滤液中回收另外的产物。将乙酸乙酯和THF添加到滤液中以重新溶解材料,在真空中通过减少溶剂沉淀出所述材料。将有机相用盐水洗涤并且经硫酸镁干燥。滤出干燥剂,并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂以给出另外的492mg产物。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.94-8.00(m,1H),7.89-7.94(m,1H),3.74-3.84(m,J=4.4Hz,4H),3.54-3.62(m,J=4.3Hz,4H),3.52(s,3H),1.44(s,9H)。

[0329] 中间体21

[0330] 8-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯

[0331] 

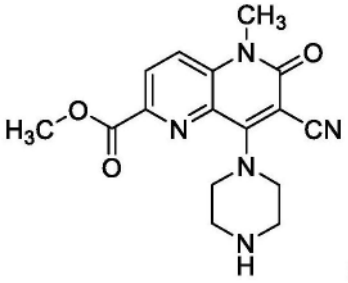
(I-21)

[0332] 向装配有隔垫盖的两打兰小瓶中装入乙酸钯(II)(1.502mg,6.69μmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(7.42mg,0.013mmol)和4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.067mmol)。向小瓶中添加DMF(1.1mL)(用氮气

鼓泡30min)。将小瓶排空,并且通过针头和3通阀从气球(10x)中回填一氧化碳,然后添加甲醇(0.46mL)。将反应混合物在60℃下加热1小时。接下来,添加三乙胺(0.020mL,0.143mmol)。将反应混合物在60℃下在一氧化碳(1atm)下继续加热过夜。将反应混合物冷却并且通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经25分钟20%-60%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.9%;观察到的质量:428.11;保留时间:1.65min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.13;保留时间:1.69min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度可能受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.25(d,J=8.8Hz,1H),8.09(d,J=8.8Hz,1H),3.93(s,3H),3.85-3.92(m,J=4.8Hz,4H),3.60-3.70(m,J=3.7Hz,4H),3.56(s,3H),1.45(s,9H)。

[0333] 中间体22

[0334] 7-氰基-5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯,HCl

[0335] 

(I-22)

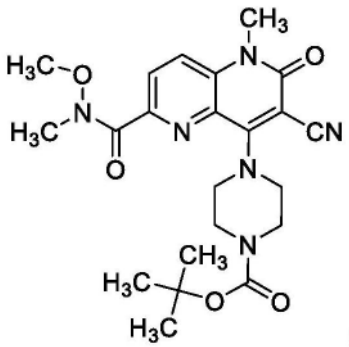
[0336] 在含有8-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯(109mg,0.255mmol)的2打兰小瓶中添加二噁烷(1.5mL)。将混合物加热以溶解固体。接下来,将混合物冷却以提供沉淀,然后添加3mL在二噁烷中的4N HCl。将小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌1.45小时。通过HPLC监测反应表明反应完成。将反应混合物转移到圆底烧瓶中。使用旋转蒸发器在真空中除去挥发物。将材料在室温下在真空中干燥以给出94mg呈淡粉色固体的产物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=0.812min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:328.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ9.22-9.43(m,2H),8.30(d,J=9.0Hz,1H),8.16(d,J=9.0Hz,1H),4.01-4.15(m,4H),3.93(s,3H),3.58(s,3H),3.42(br.s.,4H)。

[0337] 中间体23

[0338] 4-(3-氰基-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

4-

[0339] 基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

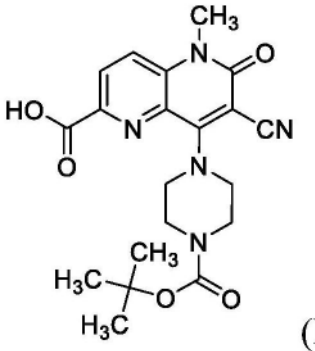
[0340] 

(I-23)

[0341] 向装配有隔垫盖的两打兰小瓶中装入乙酸钯(II)(1.5mg,6.68μmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(3.9mg,6.74μmol)、4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(30mg,0.067mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(10.2mg,0.105mmol)。添加DMF(1.0mL)(用氮气鼓泡30min),并且将小瓶排空,并且通过针头和3通阀从气球(10x)中回填一氧化碳。接下来,将三乙胺(30μL,0.215mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在油浴(60℃)中加热并且在1atm的一氧化碳(气球压力)下搅拌18小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟20%-60%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:457.12;保留时间:1.48min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:457.15;保留时间:1.59min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且在此测量中未校正。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ 8.08(d,J=8.8Hz,1H),7.90(d,J=8.4Hz,1H),3.79-3.88(m,J=4.8Hz,4H),3.61(s,2H),3.53-3.59(m,6H),3.31(s,2H),1.45(s,9H)。

[0342] 中间体24

[0343] 8-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸

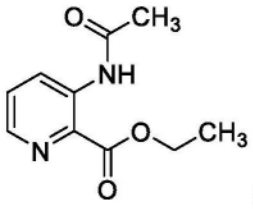
[0344] 

(I-24)

[0345] 分离出中间体24,作为以上产物4-(3-氰基-6-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的反应的副产物。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟20%-60%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;RT:1.5;观察到的加合物:[M+Na];观察到的质量:436.05。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.21(d,J=8.8Hz,1H),8.04(d,J=9.2Hz,1H),3.87(br s,4H),3.62(br s,2H),3.54(s,1H),1.43(s,9H)。

[0346] 中间体25

[0347] 3-乙酰胺基吡啶甲酸乙酯

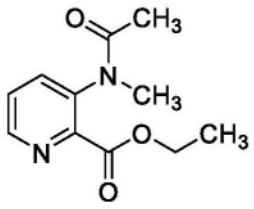
[0348] 

(I-25)

[0349] 在加热下将3-氨基吡啶甲酸乙酯(5.0g,30.1mmol)溶解在THF(35mL)中。接下来,将乙酸酐(13mL,138mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物置于氮气气氛下并且加热至回流持续3小时。将反应混合物冷却并且使用旋转蒸发器在真空中除去挥发物。将无色产物在室温下在真空中干燥以产生6.228g标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.85min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:209.1。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.35(br.s.,1H),8.33-8.40(m,2H),7.59(dd,J=8.4,4.5Hz,1H),4.32(q,J=7.1Hz,2H),2.11(s,3H),1.32(t,J=7.2Hz,3H)。

[0350] 中间体26

[0351] 3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯

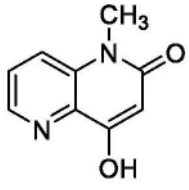
[0352] 

(I-26)

[0353] 将3-乙酰胺基吡啶甲酸乙酯(1.0g,4.80mmol)溶解在DMF(48.0mL)中。添加碳酸铯(2.191g,6.72mmol),然后添加甲基碘(0.480mL,7.68mmol)。将反应小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌2.25小时。使用旋转蒸发器/真空泵组合在真空中除去挥发物。将残余物分配在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间。将水相用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并,并且顺序地用饱和碳酸氢钠水溶液、然后用盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂。获得呈淡棕色固体的标题化合物(891mg)。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.80min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:223.1。^{1}H NMR(乙腈-d_3)δ8.47-8.70(m,1H),7.66-7.88(m,1H),7.50-7.65(m,1H),4.24-4.41(m,2H),3.04-3.38(m,3H),1.69(s,2H),1.32(t,J=7.0Hz,3H)。

[0354] 中间体27

[0355] 4-羟基-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

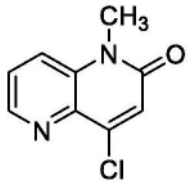
[0356] 

(I-27)

[0357] 在100mL圆底烧瓶中,将KHMDS(4.1mL,4.10mmol)在THF(1.0M)中的溶液置于氮气下并且冷却至-78℃。接下来,经26分钟添加3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(805mg,3.62mmol)在THF(36.5mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。将烧瓶从干冰浴中移除。将反应混合物在搅拌下温热至室温持续1.5小时。将乙酸乙酯和30mL去离子水添加到反应混合物中,然后将其转移到分液漏斗中并且轻轻摇动。将水相分配到锥形瓶中,通过添加1N盐酸(4.1mL,4.10mmol)酸化,并且在室温下搅拌。形成沉淀物,并且使用布氏漏斗过滤。通过pH指示条测量滤液的pH,并且发现为大约4。将无色沉淀物在室温下在真空中干燥以产生531mg呈无色固体的标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.56min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:177.0。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.97(br.s.,1H),8.51(dd,J=4.3,1.0Hz,1H),7.96(dd,J=8.5,1.0Hz,1H),7.68(dd,J=8.5,4.5Hz,1H),6.06(s,1H),3.53(s,3H)。

[0358] 中间体28

[0359] 4-氯-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0360] 

(I-28)

[0361] 制备在乙腈(2.8mL)中含有4-羟基-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(100mg,0.568mmol)的悬浮液。将三氯氧磷(0.423mL,4.54mmol)添加到悬浮液中。将反应容器在氮气气氛下加盖,并且在80℃下加热4小时。将反应混合物冷却并且通过HPLC进行分析。将另外的三氯氧磷(0.2mL,2.146mmol)添加到反应混合物中,并且将反应容器在氮气气氛下加盖,并且加热至80℃持续2小时。将反应混合物冷却并且使用旋转蒸发器在真空中除去挥发物。将反应残余物分配在乙酸乙酯与1.5M K_2HPO_4水溶液之间。通过添加饱和碳酸氢钠水溶液使水相(pH约7,pH指示条)碱性更大,并且然后用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并,并且顺序地用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中除去溶剂以产生138mg产物。LCMS:柱:Phenomenex LUNA C18,2mm x 50,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.69min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:194.9。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.64(dd,J=4.4,1.3Hz,1H),8.10(dd,J=8.7,1.3Hz,1H),7.76(dd,J=8.6,4.3Hz,1H),7.23(s,1H),3.63(s,3H)。

[0362] 中间体29

[0363] 3-溴-4-羟基-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

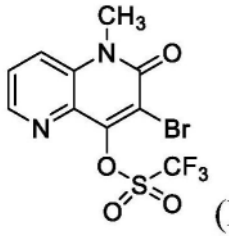
[0364] 

(I-29)

[0365] 将4-羟基-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(500mg,2.84mmol)溶解在DMF(8mL)中,然后添加NBS(535mg,3.01mmol)。将反应容器在氮气气氛下加盖。将反应混合物在室温下搅拌2小时。使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂,并且将8mL去离子水添加到粗反应产物中。将悬浮液打旋并且超声处理(5-10秒脉冲),然后通过布氏漏斗过滤,并且用去离子水(8-10mL,以三份)冲洗。将无色产物在真空中干燥以给出681mg呈无色固体的标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity BEH C18 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%TFA的100%水;流动相B:含0.05%TFA的100%乙腈;温度:40℃;经1.5分钟2%B至98%B,然后保持在98%B 0.5min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。结果:保留时间=0.64min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:254.9。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ11.86(br.s.,1H),8.57(d,J=3.5Hz,1H),8.06(d,J=8.5Hz,1H),7.76(dd,J=8.5,4.4Hz,1H),3.65(s,3H)。

[0366] 中间体30

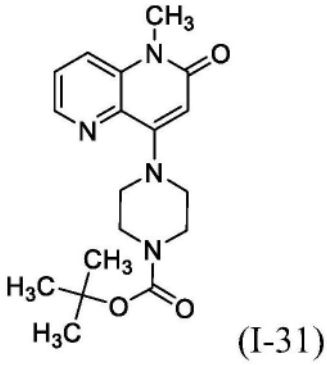
[0367] 3-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸盐

[0368] 
(I-30)

[0369] 在室温下将3-溴-4-羟基-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(200mg,0.784mmol)溶解在含DIEA(0.548mL,3.14mmol)的乙腈(5mL)中。将反应混合物置于氮气气氛下并且冷却至0℃。用注射筒(逐滴)将在乙腈(2mL)中的三乙酸酐(0.265mL,1.568mmol)缓慢地添加到反应混合物中。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后经40分钟温热至室温,并且在室温下搅拌30分钟。使用旋转蒸发器从反应混合物中除去挥发物,并且将粗反应混合物分配在乙酸乙酯与1.5M磷酸氢二钾之间。将水相用乙酸乙酯萃取,并且将有机萃取物合并,并且顺序地用1.5M磷酸氢二钾和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,然后过滤,并且使用旋转蒸发器从滤液中除去挥发物以给出呈深棕色无定形固体的粗产物。通过LCMS估计粗产物是大约78%纯的(通过在220nm处的UV)。所述粗产物不经进一步纯化而使用。LCMS;柱:Waters Acquity BEH C18 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%TFA的100%水;流动相B:含0.05%TFA的100%乙腈;温度:40℃;经1.5分钟2%B至98%B,然后保持在98%B 0.5min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。结果:保留时间=1.01min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:386.9。

[0370] 中间体31

[0371] 4-(1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

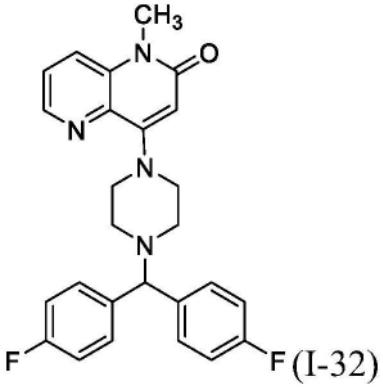
[0372] 
(I-31)

[0373] 通过将4-氯-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(15mg,0.077mmol)溶解在DMF(0.7mL)中来制备溶液。接下来,添加1-BOC-哌嗪(27.7mg,0.149mmol),并且在搅拌下溶解,然后添加碳酸钾(19.2mg,0.139mmol)。将反应容器在氮气气氛下加盖。将反应混合物在85℃下加热16.5h。对反应混合物的LCMS分析表明45%转化为产物。将反应混合物再次置于氮气气氛下并且加热至85℃持续71小时。将反应混合物用1mL乙腈稀释,并且通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟25%-65%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在

100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:99.1%;RT:1.61;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:345.18)。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:99.2%;RT:1.48;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:345.18)。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ8.49(dd,J=4.2,1.3Hz,1H),7.86-8.04(m,1H),7.61(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),6.04(s,1H),3.53(s,4H),1.42(s,9H)。

[0374] 中间体32

[0375] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0376] 

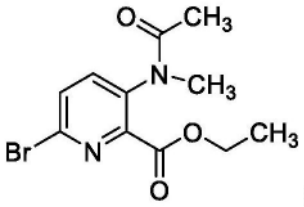
(I-32)

[0377] 通过将4-氯-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(12.3mg,0.063mmol)溶解在DMF(632μL)中来制备溶液。接下来,添加1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(22.9mg,0.079mmol)和碳酸钾(18.7mg,0.135mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在80℃下加热18小时。HPLC分析表明大约50%转化为产物。向反应混合物中添加碳酸钾(8.2mg,0.059mmol)。将反应混合物在氮气下加盖并且在85℃下加热19小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为21.1mg,并且通过LCMS分析估计的其纯度为100%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.42min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:447.1。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM

乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=2.25min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:447.1。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ 8.42(d,J=2.9Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.48(dd,J=8.6,5.7Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),5.98(s,1H),4.47(s,1H),3.51(s,2H)。

[0378] 中间体33

[0379] 6-溴-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯

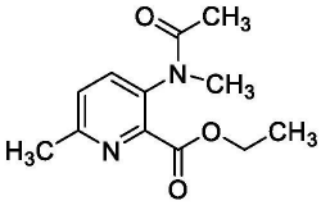
[0380] 

(I-33)

[0381] 通过将3-乙酰胺基-6-溴吡啶甲酸乙酯(5g,17.41mmol)溶解在DMF(100mL)中来制备溶液。接下来,添加碳酸铯(8.15g,25.01mmol)和甲基碘(1.75mL,28.0mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌2小时和40分钟。使用旋转蒸发器/真空泵组合在真空中除去溶剂。将乙酸乙酯和DCM以及氯仿和甲苯添加到反应残余物中。将混合物通过硅藻土垫过滤以除去盐。再次使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂。将反应残余物再次溶解在氯仿和甲苯中并且通过硅藻土床过滤以除去仍然存在的痕量不溶物。在真空中除去溶剂产生5.35g呈橙色油状物的产物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.07min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:301.1。质子NMR显示出旋转受限制的特征(旋转子);^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.72(d,J=8.4Hz,0.8H),7.66(d,J=8.4Hz,0.2H),7.51(d,J=8.4Hz,0.8H),7.45(d,J=8.4Hz,0.2H),4.50-4.36(m,2.0H),3.37(s,0.6H),3.19(s,2.4H),2.24(s,0.6H),1.82(s,2.5H),1.43-1.36(m,3.1H)。

[0382] 中间体34

[0383] 6-甲基-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯

[0384] 

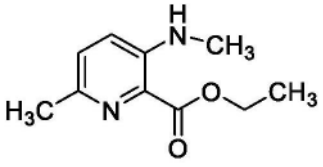
(I-34)

[0385] 将6-溴-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(3.01g,10.00mmol)溶解在THF(100mL)中。将溶液用氮气鼓泡20min,然后添加四(三苯基膦)钯(0)(235mg,0.203mmol)。将反应顶部空间用氮气冲洗并且通过注射筒添加二甲基锌(12mL,12.00mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在70℃下加热2小时。将反应混合物冷却并且转移到含有磁力搅拌棒的500mL锥形瓶中。添加乙酸乙酯,并且在搅拌下缓慢添加碳酸氢钠饱和溶液。将有机相与水相分离,然后用盐水洗涤,并且经硫酸镁干燥。从有机萃取物中过滤出干燥剂,并且使用旋转蒸

发器在真空中除去溶剂以给出2.23g呈黄色油状物的产物。将粗产物在80g Isco Redi-sep硅胶筒柱上用20%-50%乙酸乙酯在二氯甲烷中的梯度洗脱进行纯化。将通过TLC分析含有产物的级分合并,并且在真空中除去溶剂以给出1.937g呈浅黄色油状物的标题化合物。此产物的HPLC纯度是大约92%(通过在220nm处的UV)。将分析纯样品通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟5%-45%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:237.17;保留时间:1.05min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:237.18;保留时间:1.01min。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.87(d,J=8.1Hz,0.8H),7.68(d,J=8.1Hz,0.2H),7.56(d,J=8.1Hz,0.8H),7.49(d,J=8.3Hz,0.2H),4.31(q,J=7.1Hz,1.6H),4.24(q,J=7.1Hz,0.4H),3.29(s,0.6H),3.04(s,2.4H),2.55(s,2.4H),2.12(s,0.6H),1.66(s,2.4H),1.27(t,J=7.1Hz,3.0H)。

[0386] 中间体35

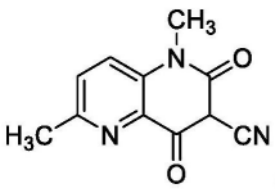
[0387] 6-甲基-3-(甲基氨基)吡啶甲酸乙酯

[0388] 
(I-35)

[0389] 向6-甲基-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(1g,3.68mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中添加HCl(1.841mL,22.09mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌6h。在真空下除去溶剂,将获得的残余物溶解在水(10mL)中,用10%$NaHCO_3$(20mL)使其呈碱性,并且用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层用10%$NaHCO_3$(20mL)、水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机部分经硫酸钠干燥并且浓缩以得到粗产物(0.8g)。将粗产物通过色谱法在12g硅胶柱上用在石油醚中的40%乙酸乙酯进行纯化以分离出希望的产物(0.5g,2.55mmol,69.2%产率)。^{1}H NMR(乙腈-d_3)δ7.38(br s,1H),7.23(d,J=8.7Hz,1H),7.11(d,J=8.7Hz,1H),4.32(q,J=7.1Hz,2H),2.87(d,J=5.2Hz,3H),2.36(s,3H),1.34(t,J=7.1Hz,3H)。

[0390] 中间体36

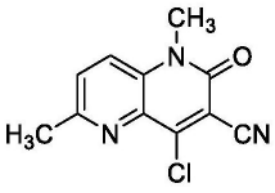
[0391] 1,6-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0392] 
(I-36)

[0393] 向6-甲基-3-(甲基氨基)吡啶甲酸乙酯(3.0g,15.45mmol)、2-氰基乙酸(1.445g,16.99mmol)和PYBROP(7.20g,15.45mmol)在二氯甲烷(77mL)中的溶液中添加三乙胺(5.40mL,30.9mmol)。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤(30mL),然后用盐水(30mL)洗涤,并且将有机层干燥(硫酸钠),过滤,并且蒸发以获得粗产物。将粗产物溶解在最少量的二氯甲烷中,并且通过快速硅胶色谱法纯化。将色谱柱用1%TEA/5%EA/94%己烷94:5:1(v/v)己烷/乙酸乙酯和1%TEA预调理,并且按照20%-100%乙酸乙酯/己烷/1%TEA以及然后在含1%TEA的二氯甲烷中的0-20%(v/v)甲醇的阶式梯度将纯化合物洗脱。将产物的纯级分合并,在旋转蒸发器上浓缩,并且在高真空下干燥以获得浅黄色固体(6g)。将固体重新溶解在DCM中,并且用1N NaOH洗涤。摇动后,从混合物中沉淀出白色固体。从混合物中过滤出固体并且在真空下干燥以给出1,6-二甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(3.1g,14.40mmol,93%产率)。LCMS:方法S1;RT 1.027,M^{+1} 216。^{1}H NMR(500MHz,甲醇s-d_4)δ7.87-7.73(m,1H),7.47(d,J=8.7Hz,1H),3.56(s,3H),2.61(s,3H)。

[0394] 中间体37

[0395] 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0396] 

(I-37)

[0397] 将4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(600mg,2.79mmol)的悬浮液溶解在$POCl_3$(2.86mL,30.7mmol)中。将反应混合物在120℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并且倒入1N NaOH(20mL)的冰冷溶液中。将分离的固体过滤并且用醚洗涤,并且在真空下干燥过夜以得到4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(400mg,1.712mmol,61.4%产率)。LCMS:方法S1;RT 1.274,M^{+1} 262。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.25-8.04(m,1H),7.77(d,J=8.7Hz,1H),3.64(s,3H),2.63(s,3H)。

[0398] 中间体38

[0399] 4-羟基-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0400] 

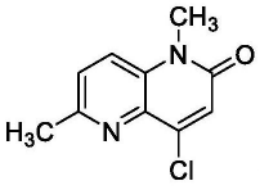
(I-38)

[0401] 在-78℃下在氮气气氛下,在磁力搅拌下经50分钟经由套管向NaHMDS(9mL,9.00mmol)的1.0M THF溶液中逐滴添加6-甲基-3-(N-甲基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(1.825g,7.51mmol)在THF(60mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌另外70分钟,然后移除冷浴,并且将反应混合物经30分钟温热至室温。将乙酸乙酯添加到反应混合物中,然后添加45mL去离子水。将混合物转移到分液漏斗中,搅拌,并且将水层分配到锥形瓶中。通过添加1.0N盐酸(9.0mL,9.00mmol),在搅拌下将水层酸化。将水溶液搅拌几分钟以允许从通过pH条测量的pH为4的水性混合物中沉淀出呈橙色固体的产物。使用布氏漏斗用非常少量

的去离子水冲洗滤出橙色产物。将产物在室温下在真空中干燥以给出840mg呈橙色固体的标题化合物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.12min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:191.2。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ10.67(br.s.,1H),7.86(d,J=8.7Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),6.03(s,1H),3.51(s,3H),2.57(s,3H)。

[0402] 中间体39

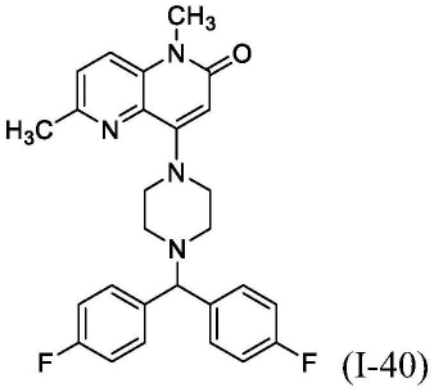
[0403] 4-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0404] 
(I-39)

[0405] 在装配有压力帽的2打兰压力小瓶中,将4-羟基-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(54.5mg,0.287mmol)悬浮在乙腈(1.3mL)中。接下来,添加$POCl_3$(0.3mL,3.22mmol)和磁力搅拌棒。将小瓶在氮气气氛下加盖,并且将反应混合物在80℃下加热3小时。通过LCMS分析反应表明大约40%的转化。将反应混合物在氮气下在80℃下加热另外2小时。通过添加冰并且然后添加乙酸乙酯淬灭反应。将混合物转移到分液漏斗中,添加另外的乙酸乙酯,并且用1.5M磷酸氢二钾洗涤。将水层用乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并,并且顺序地用少量1.5M磷酸氢二钾和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,然后滤出干燥剂,并且使用旋转蒸发器在真空中从滤液中除去溶剂以得到51mg呈米色固体的标题化合物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=0.99min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:209.3。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.64(d,J=8.7Hz,1H),7.43(d,J=8.7Hz,1H),7.13(s,1H),3.69(s,3H),2.71(s,3H)。

[0406] 中间体40

[0407] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

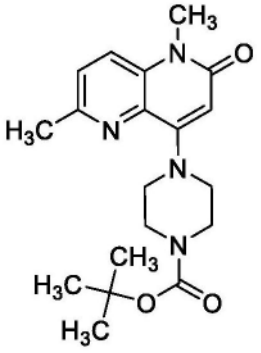
[0408] 
(I-40)

[0409] 在装有第2代RuPhos预催化剂(27.9mg,0.036mmol)、4-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(150mg,0.719mmol)、1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(249mg,0.863mmol)和碳酸铯

(703mg,2.157mmol)的20mL压力小瓶中添加7.1mL溶剂(DMA/t-BuOH;1:4)。将反应小瓶在氮气气氛下加盖,并且浸入在70℃下的油浴中。将浴温度升高至90℃。将反应混合物在90℃下加热18小时。使用旋转蒸发器/真空泵组合在真空中从反应混合物中除去挥发物。将氯仿和二氯甲烷添加到反应混合物中,并且将混合物在涡旋混合下加热,然后通过具有硅藻土预过滤器塞的0.45μm Whatman autovial过滤器过滤。从滤液中除去溶剂得到呈橙色油状物的粗产物。使用硅胶柱色谱法用在二氯甲烷中的15%乙酸乙酯洗脱将粗产物纯化。将如通过TLC分析的纯级分合并,并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂给出290mg呈橙色油状物的产物。在真空中除去溶剂提供了呈浅黄色泡沫的产物(217mg)。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.18min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:461.3。LCMS;柱:Phenomenex Luna C18,2mm x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:40℃;经4分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。保留时间=3.61min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:461.2。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.56(d,J=8.7Hz,1H),7.38-7.43(m,4H),7.29(d,J=8.7Hz,1H),6.97-7.03(m,4H),6.16(s,1H),4.31(s,1H),3.62(s,3H),3.57(br.s.,4H),2.63(t,J=4.8Hz,4H),2.57(s,3H)。

[0410] 中间体41

[0411] 4-(1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0412] 

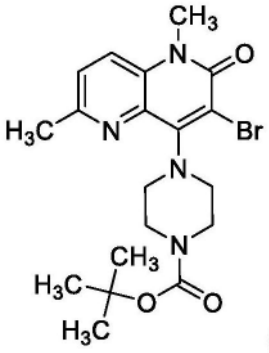
(I-41)

[0413] 在装有第2代RuPhos预催化剂(46.5mg,0.060mmol)、1-BOC-哌嗪(268mg,1.438mmol)和4-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(250mg,1.198mmol)的30mL小瓶中添加碳酸铯(1171mg,3.59mmol)和磁力搅拌棒。向反应混合物中添加12mL叔丁醇/二甲基乙酰胺的4/1混合物。将小瓶在氮气气氛下加盖,并且浸入油浴(75℃)中。将浴温度升高至90℃。将反应混合物在90℃下加热19小时。将反应混合物冷却并且通过硅藻土塞过滤以除去盐并且用二氯甲烷冲洗。使用旋转蒸发器在真空中从滤液中除去挥发物以得到呈橙色固体的粗产物。使粗反应混合物经受硅胶色谱法,用在二氯甲烷中的70%乙酸乙酯洗脱。基于TLC分析将产物级分合并,并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂以得到呈橙色固体的304mg。色谱分析的产物的LCMS分析指示70%的纯度。使用制备型LC/MS用以下条件进行进一步纯化来制备分析纯样品:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟0-65%B,然后保持在100%

B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.69min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:359.2。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.68min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:359.2。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.84(d,J=8.8Hz,1H),7.47(d,J=8.4Hz,1H),5.99(s,1H),3.48-3.57(m,4H),3.41-3.47(m,1H),2.54(s,3H),1.43(s,9H)。在所述阶段使产物混合物的剩余部分经受溴化并且纯化。

[0414] 中间体42

[0415] 4-(3-溴-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

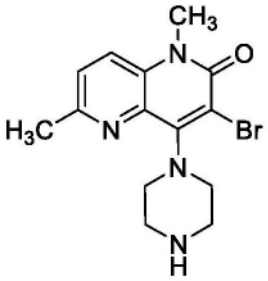
[0416] 

(I-42)

[0417] 通过将4-(1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(575mg,1.364mmol)溶解在DMF(12mL)中制备溶液。在氮气气氛下将反应混合物冷却至0℃,添加NBS(270mg,1.517mmol),并且将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将少量饱和碳酸氢钠溶液添加到反应混合物中,并且将混合物搅拌几分钟,然后使用旋转蒸发器/真空泵组合除去溶剂/挥发物。将反应残余物分配在乙酸乙酯与1.5M磷酸氢二钾之间。将有机萃取物顺序地用1.5M磷酸氢二钾溶液和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,并且使用旋转蒸发器从滤液中除去溶剂。将粗产物在硅胶柱上用在二氯甲烷中的15%乙酸乙酯洗脱进行纯化。将通过TLC分析的纯产物级分合并,并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂,提供611mg呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经1.5分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.5min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.44min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:437.2。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.57(d,J=8.7Hz,1H),7.33(d,J=8.7Hz,1H),3.73(s,3H),3.64-3.70(m,4H),3.60(br s,4H),2.62(s,3H),1.52(s,9H)。

[0418] 中间体43

[0419] 3-溴-1,6-二甲基-4-(哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮,TFA

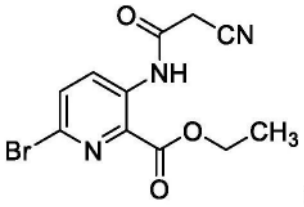
[0420] 

(I-43)

[0421] 通过将4-(3-溴-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(572mg,1.308mmol)溶解在二氯甲烷(6mL)中并且然后添加TFA(6.00mL)来制备溶液。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌1.5小时。使用旋转蒸发器除去挥发物。将反应产物重新溶解在DCM中,并且在真空中除去挥发物几次以除去过量的TFA。获得呈橙色油状物的产物(1.086g),其具有指示4.4当量TFA的质量。LCMS;柱:Phenomenex Luna C18,2mm x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:40℃;经4分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。保留时间=1.88min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:337.0。

[0422] 中间体44

[0423] 6-溴-3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯

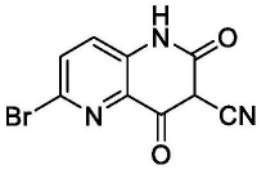
[0424] 

(I-44)

[0425] 在装有3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯(1.0g,4.08mmol)和氰基乙酸(0.417g,4.90mmol)的25mL圆底烧瓶中添加DCM(14mL)和N,N-二甲基苯胺(0.622mL,5.30mmol)。将烧瓶加盖并且冷却至0℃,然后添加EDC(1.172g,6.11mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后温热至室温并且搅拌2.5小时。将反应混合物转移到分液漏斗中,用二氯甲烷稀释,并且顺序地用1.0N盐酸(3x)和盐水(1x)洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤,并且使用旋转蒸发器从滤液中除去溶剂以给出1.177g呈米色固体的标题化合物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH C18 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%TFA的100%水;流动相B:含0.05%TFA的100%乙腈;温度:40℃;经1.5分钟2%B至98%B,然后保持在98%B 0.5min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。结果:保留时间=0.95min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:312.0。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),8.23(d,J=8.7Hz,1H),7.89(d,J=8.7Hz,1H),4.34(q,J=7.1Hz,2H),4.06(s,2H),1.33(t,J=7.2Hz,3H)。

[0426] 中间体45

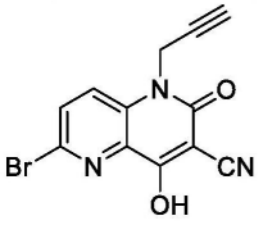
[0427] 6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0428] 
(I-45)

[0429] 通过将6-溴-3-(2-氰基乙酰胺基)吡啶甲酸乙酯(1.091g,3.50mmol)溶解在无水四氢呋喃(35.0mL)中来制备溶液。反应溶液略微不均匀。在室温下向反应溶液中添加KHMDS(3.7mL,3.70mmol)在THF(1.0M)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。接下来,添加KHMDS(0.2mL,0.200mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌几分钟。添加盐酸(4.2mL,4.20mmol)以从pH条导致在7-8范围内的pH,然后添加2mL 1N HCl。将混合物打旋并且使用旋转蒸发器/真空泵组合在真空中除去挥发物。将固体粗材料悬浮在20mL去离子水中,并且在冰浴中冷却,然后使用布氏漏斗滤出沉淀物。将材料用冷水冲洗,将其通过滤饼缓慢渗滤。将产物在室温下在真空中干燥。在DMSO-d_6中的质子NMR与产物一致,但显示存在氯化铵。将材料重新悬浮在20mL 1N盐酸中并且通过布氏漏斗过滤。将滤饼用1N盐酸和水冲洗。将产物干燥以得到773mg呈淡米色固体的标题化合物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=0.62min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:266.0。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ11.90(br.s.,1H),7.84(d,J=8.7Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,1H)。

[0430] 中间体46

[0431] 6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

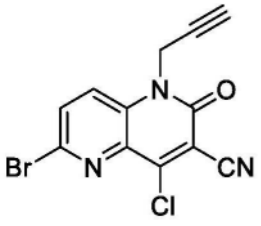
[0432] 
(I-46)

[0433] 在氮气气氛下将通过将6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(704mg,2.65mmol)溶解在DMF(24mL)中而制备的溶液冷却至0℃。一次性添加氢化钠(在矿物油中60%wt)(270mg,6.75mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且搅拌10分钟,然后从冰浴中除去,并且允许经35分钟温热至室温。添加溴丙炔(在甲苯中80%)(0.737mL,6.62mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。添加乙酸(0.8mL,13.97mmol)并且使用旋转蒸发器从反应混合物中除去挥发物。将粗反应产物在室温下在真空中干燥大约2小时以得到棕色油性残余物。向粗反应残余物中添加12mL 1N盐酸,并且将混合物打旋并且短暂地超声处理。将混合物在冰浴中冷却,然后使用布氏漏斗过滤产物,并且用12mL 1N盐酸冲洗。将产物在室温下在真空中干燥,给出879mg呈黄褐色固体的标题化合物。质子NMR与所希望的产物一致。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=0.91min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:304.0。LCMS;柱:

Phenomenex Luna C18,2mm x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:40℃;经4分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:5μL。保留时间=1.48min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:303.8。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.94-8.02(m,2H),5.00(d,J=2.4Hz,2H),3.33(t,J=2.4Hz,1H)。

[0434] 中间体47

[0435] 6-溴-4-氯-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

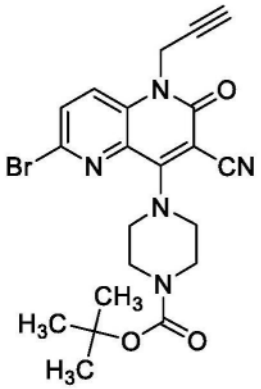
[0436] 

(I-47)

[0437] 通过将6-溴-4-羟基-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(874mg,2.87mmol)添加到乙腈(29mL)中来制备悬浮液。接下来,添加DIEA(3.1mL,17.75mmol),并且将反应混合物搅拌几分钟以确保溶解。将三氯氧磷($POCl_3$)(1.1mL,11.80mmol)和苄基三乙基氯化铵(790mg,3.47mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在氮气气氛下加盖并且在室温下搅拌19小时。使用旋转蒸发器在真空中从反应混合物中除去挥发物。将冰添加到反应残余物中,然后添加二氯甲烷,并且将混合物转移到分液漏斗中。添加1.5M磷酸氢二钾的水溶液,分离各相,并且将有机萃取物用1.5M磷酸氢二钾洗涤。将水性洗涤液合并,并且用二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物顺序地用1.5M磷酸氢二钾和盐水洗涤。将有机萃取物经硫酸钠干燥,并且滤出干燥剂。使用旋转蒸发器在真空中从滤液中除去挥发物以得到粘稠的棕色固体。将粗产物使用正相硅胶色谱法纯化,将混合物用二氯甲烷洗脱。将通过TLC的纯产物级分合并,并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂以给出652mg呈浅黄色固体的标题化合物。LCMS;柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.30min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:321.95。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.76-7.89(m,2H),5.08(d,J=2.5Hz,2H),2.39(t,J=2.5Hz,1H)。

[0438] 中间体48

[0439] 4-(6-溴-3-氰基-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

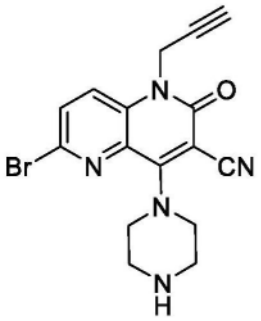
[0440] 

(I-48)

[0441] 通过将6-溴-4-氯-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(502mg,1.556mmol)溶解在DMF(15mL)中来制备溶液。接下来,添加1-BOC-哌嗪(296mg,1.588mmol),然后添加碳酸钾(323mg,2.335mmol)。将反应混合物在室温下在氮气气氛下搅拌2小时。使用旋转蒸发器和真空泵组合在真空中除去DMF。将反应残余物分配在乙酸乙酯与水之间。添加THF以改善溶解度。添加1.5M磷酸氢二钾的水溶液以进行更好的相分离。将有机萃取物顺序地用1.5M磷酸氢二钾和盐水洗涤。将有机相经硫酸镁干燥并且过滤。使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂。将产物在室温下在真空中干燥以给出呈黄绿色固体的标题化合物。LCMS;柱:Phenomenex LUNA C18,2mm x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=3.10min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:471.9。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.64-7.77(m,2H),5.01(d,J=2.4Hz,2H),3.93(br.s.,4H),3.6.

[0442] 中间体49

[0443] 6-溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0444] 

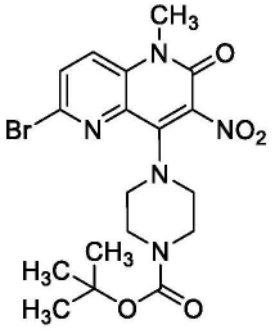
(I-49)

[0445] 通过将4-(6-溴-3-氰基-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯和四氢呋喃(25mg,0.052mmol)溶解在DCM(260μl)中来制备溶液。接下来,添加TFA(260μl)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌1.5小时。使用旋转蒸发器在真空中从反应混合物中除去挥发物。将粗反应混合物溶解在DMF/乙腈中。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟10%-50%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:

含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0％;观察到的质量:371.98;保留时间:1.09min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0％;观察到的质量:371.97;保留时间:1.04min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.85-8.05(m,2H),4.99(d,J＝2.6Hz,2H),3.73-3.84(m,4H),3.17-3.26(m,1H),2.90-3.01(m,4H)。

[0446] 中间体50

[0447] 4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

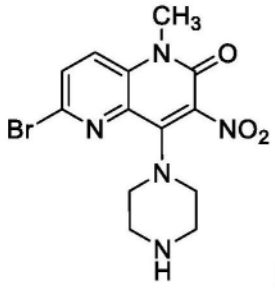
[0448] 

(I-50)

[0449] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.063mmol)的DMF(1mL)中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(11.70mg,0.063mmol)和DIPEA(0.033mL,0.188mmol)。将反应混合物在35℃下加热过夜。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40％-80％B,然后保持在100％B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100％;观察到的质量:468.0;保留时间:2.1分钟。注射2结果:纯度:99.1％;观察到的质量:468.0;保留时间:2.1分钟。分离出标题化合物(11.7mg),产率为39.7％。

[0450] 中间体51

[0451] 6-溴-1-甲基-3-硝基-4-(哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

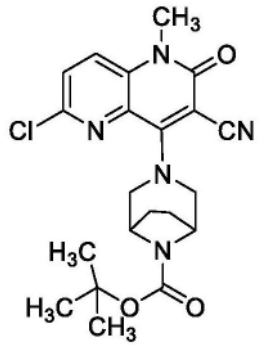
[0452] 

(I-51)

[0453] 向4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10.43mg,0.022mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中添加三氟乙酸(1.716μL,0.022mmol),并且将溶液在室温下搅拌2小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟5%-40%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:367.9;保留时间:1.0分钟。注射2结果:纯度:98.8%;观察到的质量:367.9;保留时间:0.9分钟。分离出标题化合物(5.2mg),产率为64.2%。

[0454] 中间体52

[0455] (1R,5S)-叔丁基3-(6-氯-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯

[0456] 

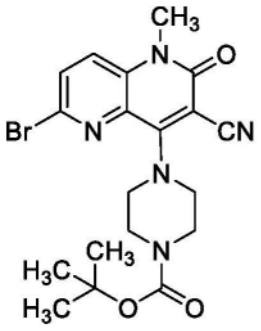
(I-52)

[0457] 将(1R,5S)-叔丁基3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(137mg,0.645mmol)添加到4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(164mg,0.645mmol)和三乙胺(0.270mL,1.936mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。LC/MS分析表明转化为产物,并且观察到的质量对应于产物减去叔丁基部分的质量。将粗反应混合物在减压下蒸发,并且将残余物溶解在二氯甲烷中并且然后吸附到硅胶上,并且使用100%乙酸乙酯作为洗脱剂和硅胶作为固定相进行快速色谱法。将均匀的级分合并,并且在真空中蒸发以给出200mg黄色固体。分析型LC/MS条件:注射体积1:8;3μL,起始%B;2,最

终%B;98,梯度时间;1.5min,流速;0.8mL/min,波长;220nm,溶剂对;水/乙腈/TFA,溶剂A;100%水/0.05%TFA,溶剂B;100%乙腈/0.05%TFA,柱;Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温;40];R_T:0.794min。$(M+H-boc)^+$;329。纯度估计为77%。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=9.1Hz,1H),7.84(d,J=9.0Hz,1H),4.25(br.s.,2H),4.12(s,2H),3.61-3.47(m,4H),2.22(d,J=7.6Hz,2H),1.88-1.80(m,2H),1.46(s,9H)。接下来,将10mg此材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经15分钟35%-75%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100.0%;2.04分钟;[M+Na];452.06注射2结果:纯度:100.0%;2.14分钟;[M+Na];452.05。

[0458] 中间体53

[0459] 4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

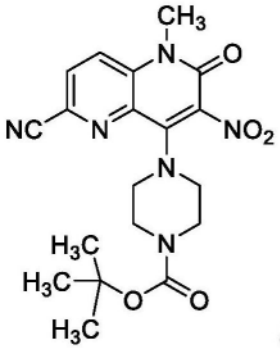
[0460] 

(I-53)

[0461] 将哌嗪-1-甲酸叔丁酯(62.4mg,0.335mmol)添加到6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(100mg,0.335mmol)和三乙胺(0.047mL,0.335mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下在氮气下搅拌过夜。然后在真空下除去DMF。将残余物溶解在二氯甲烷中,并且将所得溶液依次用水(1x)和盐水洗涤。然后将有机层经硫酸镁干燥,过滤,并且在减压下蒸发以给出呈黄色/橙色固体的产物(125mg,79%)。分析型LC/MS条件:注射体积;3μL,起始%B;2,最终%B;98,梯度时间;1.5min,流速;0.8mL/min,波长;220nm,溶剂对;水/乙腈/TFA,溶剂A;100%水/0.05%TFA,溶剂B;100%乙腈/0.05%TFA,柱;Waters Aquity BEH C182.1X50mm 1.7U MW1,箱温;40。LC/MS结果;1.207min。$(M-tBu)^+$;391.85。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05-7.85(m,2H),3.81(br.s.,4H),3.67-3.44(m,7H),1.45(s,9H)。

[0462] 中间体55

[0463] 4-(6-氰基-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

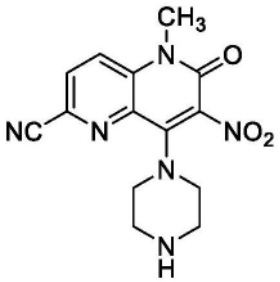
[0464] 

(I-55)

[0465] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(270mg,1.020mmol)的DMF(3mL)溶液中添加Hunig碱(0.535mL,3.06mmol),然后添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(209mg,1.122mmol)。将反应混合物在室温下摇动2h。LC/MS表明反应完成。在真空下除去溶剂。将残余物通过从40g硅胶柱用1:1己烷:乙酸乙酯纯化。将含有标题化合物的级分合并以给出黄色固体(320mg,76%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,50x 2,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。分析型LC/MS结果与标题化合物一致:1.8分钟,475(M+H),473(M-H)。

[0466] 中间体56

[0467] 5-甲基-7-硝基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

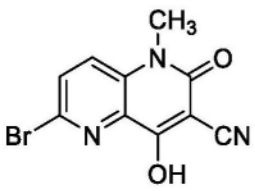
[0468] 

(I-56)

[0469] 向4-(6-氰基-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(320mg,0.772mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中添加TFA(0.059mL,0.772mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌2h。LC/MS分析显示反应完成。将反应混合物在真空下浓缩以给出黄色固体(240mg,73%产率),其不经进一步纯化而使用。分析型LC/MS条件:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。分析型LC/MS结果与标题化合物一致:1.0分钟,315(M+H)。

[0470] 中间体57

[0471] 6-溴-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈

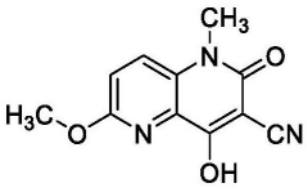
[0472] 

(I-57)

[0473] 向6-溴-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(250mg,0.940mmol)在DMF(5mL)中的溶液中以多份添加在矿物油中的60％氢化钠(113mg,2.82mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。添加碘甲烷(0.176mL,2.82mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC/MS分析显示出未反应的起始材料。添加一当量的氢化钠和碘甲烷。将反应混合物在室温下搅拌4小时。然后通过添加水将反应淬灭。将反应混合物用1N盐酸溶液酸化至pH约3。收集灰白色固体作为最终产物(163mg,61.9％产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,50x 2,3μm颗粒;流动相A:5％乙腈:95％水:10mM乙酸铵;流动相B:95％乙腈:5％水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100％B,然后保持在100％B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。分析型LC/MS结果与标题化合物一致:1.9分钟,280,282(M+H)。

[0474] 中间体58

[0475] 6-甲氧基-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈

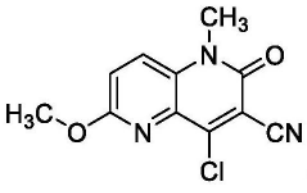
[0476] 

(I-58)

[0477] 将在DMF(1mL)溶液中的6-溴-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(100mg,0.357mmol)与甲醇钠(在甲醇中0.5N)(2.142mL,1.071mmol)合并,并且将混合物在微波反应器中在85℃下加热5小时,然后在100℃下加热2小时。LC/MS分析表明反应完成。通过过滤收集固体产物(40mg,50％产率)。

[0478] 中间体59

[0479] 4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

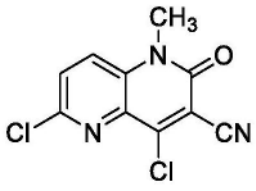
[0480] 

(I-59)

[0481] 向含有6-甲氧基-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(70mg,0.245mmol)的乙腈(1.5mL)溶液中添加DIPEA(0.427mL,2.447mmol),然后添加三氯氧磷(0.160mL,1.713mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。LC/MS分析表明形成了与完全反应一致的新峰。在真空下除去挥发性组分。将残余物重新溶解在乙酸乙酯中并且用水和盐水洗涤并且经硫酸镁干燥。在真空下除去溶剂以给出淡黄色固体(40mg,74％产率)。

[0482] 中间体60

[0483] 4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

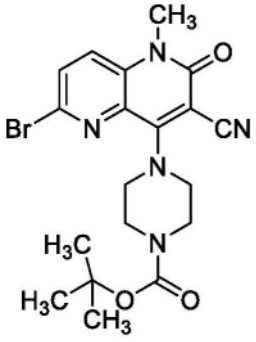
[0484] 

(I-60)

[0485] 将HCl(20mL,80mmol)在二噁烷中的4M溶液添加到6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(1g,3.35mmol)中。将反应混合物在密封管中在85℃下加热4天。将反应混合物浓缩并且与甲醇一起研磨。通过过滤收集固体以给出呈黄色固体的标题化合物的盐酸盐(810mg,83%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.9min,253.9$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.80-7.76(m,1H),7.71-7.68(m,1H),3.77(s,3H)。

[0486] 中间体61

[0487] 4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

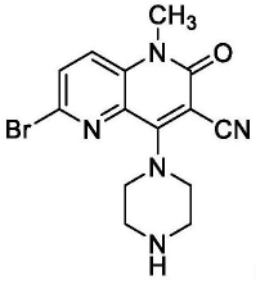
[0488] 

(I-61)

[0489] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(1.2g,4.02mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.824g,4.42mmol)和三乙胺(1.681mL,12.06mmol)。通过添加1N HCl溶液将反应淬灭。从溶液中分离出黄色固体,并且通过过滤收集以给出标题化合物(1.775g,98%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:4.0min,448.0$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.67(d,J=9.0Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),3.93(br s,4H),3.79-3.69(m,4H),3.64(s,3H),1.52(s,9H)。

[0490] 中间体62

[0491] 6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0492] 

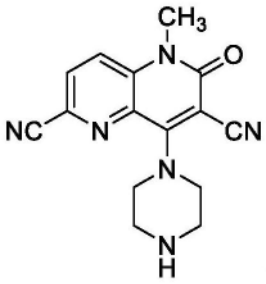
(I-62)

[0493] 将三氟乙酸(3mL,38.9mmol)添加到4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(700mg,1.561mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2h,此后将其在真空下浓缩以给出呈棕色固体的标题化合物的双-TFA盐(858mg,1.489mmol,95%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,

2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:1.7min,348.0(MH^+)。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.99(d,J=9.0Hz,1H),7.88(d,J=9.0Hz,1H),4.27-4.07(m,4H),3.67(s,3H),3.59-3.46(m,4H)。

[0494] 中间体63

[0495] 5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

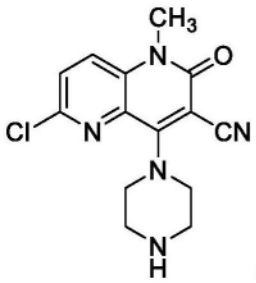
[0496] 

(I-63)

[0497] 将4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100mg,0.223mmol)、锌(2.92mg,0.045mmol)、氰化锌(15.72mg,0.134mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(18.22mg,0.022mmol)添加到密封小瓶中。将容器顺序地排空并且用氮气冲洗三次。添加NMP(2mL),并且将混合物在75℃下加热1小时。添加甲醇,并且将所得悬浮液过滤,并且将滤液通过反相制备型HPLC使用甲醇-H_2O-TFA作为洗脱剂纯化。将均匀的级分合并,并且然后在真空中浓缩过夜以给出淡黄色固体。将此材料溶解在二氯甲烷(3mL)中,并且添加TFA(3mL,38.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h并且然后在减压下蒸发以给出呈微红固体的标题化合物的双-TFA盐(53mg,45.5%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x 2,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:1.8min,295.1$(M+H)^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=8.8Hz,1H),8.13(d,J=9.2Hz,1H),3.87-3.75(m,4H),3.55(s,3H),3.08-2.92(m,4H)。

[0498] 中间体64

[0499] 6-氯-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0500] 

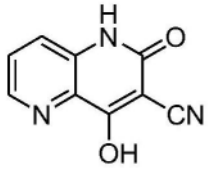
(I-64)

[0501] 向4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(115mg,0.453mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(84mg,0.453mmol)和三乙胺(0.189mL,1.358mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过添加水将反应淬灭。从溶液中分离出米色固体并且通过过滤收集。然后将此材料溶解在二氯甲烷(5mL)中,并且添加HCl在醚(2.263mL,4.53mmol)中的2M溶液。将所得混合物在室温下搅拌2天,并且然后在真空中浓缩

以给出呈米色固体的标题化合物的三盐酸盐(133mg,71.1%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:1.8min,304.0$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30(br.s.,2H),8.13(d,J=9.0Hz,1H),7.86(d,J=9.0Hz,1H),4.10-3.89(m,4H),3.57(s,3H),3.36(br.s.,4H)。

[0502] 中间体65

[0503] 2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈

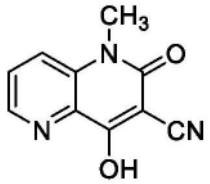
[0504] 

(I-65)

[0505] 通过将2-氰基乙酸(1.388g,16.32mmol)在含有几滴DMF的二氯甲烷(10mL)中的溶液用2M草酰氯在二氯甲烷中的混合物(10.83mL,21.66mmol)处理,将2-氰基乙酸转化为相关的酰基氯。将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后将混合物浓缩并且使残余物经受真空过夜。将此材料溶解在二氯甲烷(10mL)中并且逐滴添加到3-氨基吡啶甲酸乙酯(1.5g,9.03mmol)在含有DIPEA(6.31mL,36.1mmol)的二氯甲烷(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌经过周末,并且然后通过添加水淬灭。将所得混合物用二氯甲烷萃取。然后将水层用1N HCl溶液酸化至pH约2,由此形成沉淀物,通过过滤将其收集以提供呈棕色固体的标题化合物的盐酸盐(689mg,40.8%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:0.44min,188.1(MH^+)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.56(br s,1H),8.51(dd,J=4.9,1.2Hz,1H),7.96(dd,J=8.4,1.1Hz,1H),7.85(dd,J=8.6,4.9Hz,1H)。

[0506] 中间体66

[0507] 1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈

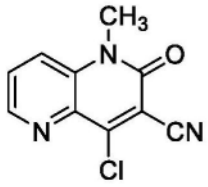
[0508] 

(I-66)

[0509] 在矿物油中的氢化钠(60%,278mg,6.95mmol)以多份添加到2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(650mg,3.47mmol)在DMF(8mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌30min。然后添加碘甲烷(0.651mL,10.42mmol),并且继续搅拌过夜。然后通过添加水将反应淬灭。通过逐滴添加1N HCl溶液将混合物的pH调节至约3。从混合物中分离出固体,并且通过过滤收集,以提供呈固体粉末的标题化合物的盐酸盐(403mg,57.7%)。

[0510] 中间体67

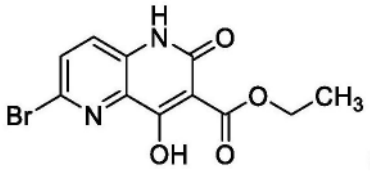
[0511] 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0512] 
(I-67)

[0513] 在密封管中，将1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(250mg，1.243mmol)和三氯氧磷(2mL，21.46mmol)在95℃下加热5小时。然后将反应混合物在减压下浓缩，将残余物倒入冰水中，并且然后通过添加固体$NaHCO_3$进行中和。将所得混合物用二氯甲烷(2x20mL)萃取，并且将有机层合并，经$MgSO_4$干燥，并且过滤。将滤液在真空中浓缩以给出呈棕色固体的标题化合物(105mg，38.5％产率)。分析型LC/MS条件：柱：Phenomenex LUNA C18，2.0X50mm，3μm颗粒；流动相A：10:90甲醇:含0.1％TFA的水；流动相B：90:10甲醇:含0.1％TFA的水；梯度：经4分钟0-100％B，然后保持在100％B 1分钟；流量：0.8mL/min；检测：在220nm处的UV。LC/MS结果：2.3min，220.0(MH^+)。^1H NMR(400MHz，氯仿-d)δ8.80(dd，J＝4.4，1.2Hz，1H)，7.83(dd，J＝8.8，1.2Hz，1H)，7.72(dd，J＝8.6，4.4Hz，1H)，3.78(s，3H)。

[0514] 中间体71

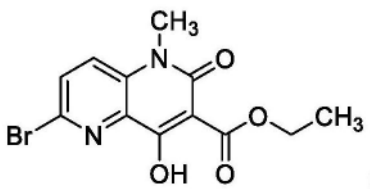
[0515] 6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯

[0516] 
(I-71)

[0517] 在0℃下向3-氨基-6-溴吡啶甲酸乙酯(500mg，2.040mmol)和DIPEA(1.069mL，6.12mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中逐滴添加3-氯-3-氧代丙酸乙酯(0.313mL，2.448mmol)。然后将反应混合物温热至室温并且搅拌1小时。然后逐滴添加在乙醇中的21wt％乙醇钠(0.914mL，2.448mmol)，并且将反应混合物在室温下搅拌3小时。然后通过添加水将反应淬灭。使用1N HCl溶液将反应混合物酸化至pH约4。从溶液中分离出固体材料，并且通过过滤收集以给出呈棕色固体的标题化合物(400mg，62.6％产率)。分析型LC/MS条件：Phenomenex LUNA C18，50x2，3μm颗粒；流动相A：5％乙腈:95％水:10mM乙酸铵；流动相B：95％乙腈:5％水:10mM乙酸铵；温度：40℃；梯度：经4分钟0-100％B，然后保持在100％B 1分钟；流量：0.8mL/min；检测：在220nm处的UV。LC/MS结果：1.5min，312.9$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz，甲醇-d_4)δ7.81(d，J＝8.8Hz，1H)，7.64(d，J＝8.8Hz，1H)，4.45(d，J＝7.1Hz，2H)，1.42(t，J＝7.2Hz，3H)。

[0518] 中间体72

[0519] 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯

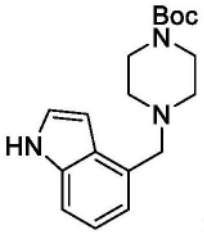
[0520] 
(I-72)

[0521] 向6-溴-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(400mg，1.278mmol)在DMF(5mL)中的溶液中以多份添加在矿物油中的60％氢化钠(128mg，3.19mmol)。将反应混合

物在室温下搅拌30min,此后添加碘甲烷(0.200mL,3.19mmol)。将混合物在室温下搅拌另外1小时。通过添加水将反应淬灭。通过添加1N HCl溶液至pH约3将反应混合物酸化至pH约3。将溶液用乙酸乙酯(2x40mL)萃取,并且将有机层合并,干燥($MgSO_4$),并且在真空中浓缩以给出橙色油状物。使用反相制备型HPLC使用CH_3OH-H_2O-TFA作为洗脱剂将材料纯化。将均匀的级分合并,用饱和$NaHCO_3$溶液中和并且在减压下浓缩以除去乙腈。将所得混合物用乙酸乙酯(2x40mL)萃取,并且将有机层合并,干燥($MgSO_4$)并且在真空中浓缩以给出呈黄色固体的标题化合物(190mg,45.5%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.1min,326.8$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.60(d,J=8.8Hz,1H),4.54(q,J=7.2Hz,2H),3.68(s,3H),1.49(t,J=7.1Hz,3H)。

[0522] 中间体73

[0523] 4-((1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

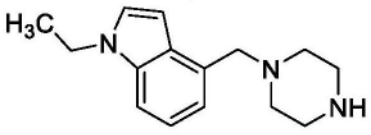
[0524] 

(I-73)

[0525] 将1H-吲哚-4-甲醛(1.5g,10.33mmol)添加到哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.89g,15.50mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h,并且添加氰基硼氢化钠(1.948g,31.0mmol)并且将混合物在室温下搅拌7天。然后添加水,并且分离固体材料,将其通过过滤收集。使用快速色谱法在硅胶上使用作为洗脱剂的在己烷中的35%乙酸乙酯将粗产物分级。将均匀的级分合并,并且蒸发以给出作为白色固体的标题化合物(405mg,12.43%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18柱,50x2,3μm颗粒,流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.9min,316$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.23(br.s.,1H),7.35(d,J=8.1Hz,1H),7.23(br.s.,1H),7.18(t,J=7.7Hz,1H),7.13-7.05(m,1H),6.76(br.s.,1H),3.83(s,2H),3.51-3.40(m,4H),2.53-2.40(m,4H),1.48(s,9H)。

[0526] 中间体74

[0527] 1-乙基-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚双(2,2,2-三氟乙酸盐)

[0528] 

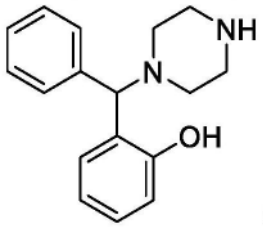
(I-74)

[0529] 在0℃下将氢化钠(0.061g,1.522mmol,在矿物油中60%)以多份添加到4-((1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.4g,1.268mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。然后将反应混合物温热至室温并且搅拌30min。然后添加乙基碘(0.205mL,2.54mmol),并且将反应混合

物在室温下搅拌10min,然后通过添加水淬灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。将萃取物合并,干燥($MgSO_4$),过滤并且在真空中浓缩以给出橙色油状物。使用制备型HPLC使用乙腈-水-TFA作为洗脱剂将材料分级。将均匀的级分合并,并且在减压下浓缩以给出深棕色浓稠油状物。将此材料溶解在二氯甲烷(3mL)中,并且添加TFA(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将其在真空下浓缩以给出深紫色油状物。通过反相制备型HPLC使用乙腈-水-TFA作为洗脱剂,将此材料分级。将均匀的级分合并,并且在真空中浓缩为呈粘性紫色油状物的标题化合物(373mg,62.4%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:1.9min,244$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.43(d,J=1.0Hz,1H),7.35-7.15(m,2H),6.74(d,J=2.7Hz,1H),4.68(s,2H),4.29(q,J=7.1Hz,2H),3.68-3.43(m,8H),1.45(t,J=7.2Hz,3H)。

[0530] 中间体75

[0531] 2-(苯基(哌嗪-1-基)甲基)苯酚

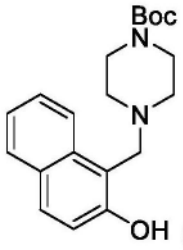
[0532] 

(I-75)

[0533] 在圆底烧瓶中,将苯基硼酸(1.309g,10.74mmol)、水杨醛(1.311g,10.74mmol)和哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2g,10.74mmol)溶解在DMF(12mL)中。将反应混合物在油浴中在120℃下加热经过周末。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并且顺序地用水和盐水洗涤。然后将有机层干燥($MgSO_4$),过滤,并且在真空中浓缩为黄色粘性油状物。使此油状物经受使用硅胶和在己烷中的20%乙酸乙酯作为洗脱剂的快速色谱法。将均匀的级分合并,并且在真空下浓缩以给出呈黄色油状物的受保护的衍生物。将此材料溶解在二氯甲烷(10mL)中,并且添加TFA(5mL)。将反应混合物在室温下搅拌4天,并且在减压下浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中。将此混合物用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,并且将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并且在真空下蒸发至干。将所得残余物与在己烷中的25%乙酸乙酯一起研磨,并且通过过滤收集固体以给出呈灰白色粉末的标题化合物(0.506g,17.56%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.5min,267.3$(M-H^-)$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.55-7.43(m,2H),7.36-7.27(m,3H),7.27-7.20(m,1H),7.08(td,J=7.7,1.5Hz,1H),6.86-6.66(m,2H),4.85(s,1H),3.28(t,J=5.3Hz,4H),2.84-2.61(m,4H)。

[0534] 中间体78

[0535] 4-((2-羟基萘-1-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

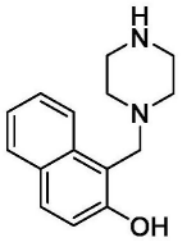
[0536] 

(I-78)

[0537] 将2-羟基-1-萘甲醛(600mg,3.48mmol)添加到哌嗪-1-甲酸叔丁酯(779mg,4.18mmol)在DMF(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。添加氰基硼氢化钠(657mg,10.45mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌6天。通过添加水将反应淬灭。将混合物用乙酸乙酯(2x40mL)萃取。将有机层合并,干燥($MgSO_4$),过滤并且在真空中浓缩以给出橙色油状物。使用反相制备型HPLC使用乙腈-水-TFA作为洗脱剂,将此材料分级。收集均匀的级分,用饱和$NaHCO_3$溶液中和,并且然后在减压下浓缩以除去乙腈。分离出米色固体,并且通过过滤收集,其在干燥时给出呈粉末的标题化合物(498mg,41.7%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18柱,50x2,3μm颗粒,流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水。10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.6min,343.2$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.96(d,J=8.6Hz,1H),7.82-7.62(m,2H),7.45(td,J=7.7,1.2Hz,1H),7.29(t,J=7.5Hz,1H),7.06(d,J=9.0Hz,1H),4.17(s,2H),3.60-3.43(m,4H),2.63(t,J=5.0Hz,4H),1.48(s,9H)。

[0538] 中间体79

[0539] 1-(哌嗪-1-基甲基)萘-2-醇双(2,2,2-三氟乙酸盐)

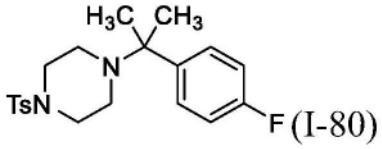
[0540] 

2. CF_3CO_2H
(I-79)

[0541] 将TFA(2mL,26.0mmol)添加到4-((2-羟基萘-1-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(494mg,1.443mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且然后在减压下浓缩以给出呈紫色固体的标题化合物(670mg,99%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.1min,243.0$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.03(d,J=8.6Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=8.1Hz,1H),7.64-7.54(m,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),4.84(s,2H),3.67-3.56(m,4H),3.55-3.45(m,4H)。

[0542] 中间体80

[0543] 1-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-4-甲苯磺酰基哌嗪

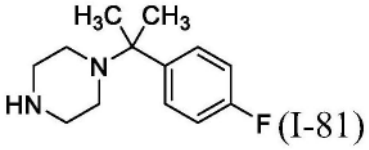
[0544] 

(I-80)

[0545] 将2-(4-氟苯基)丙-2-胺盐酸盐(0.5g,2.64mmol)、N,N-双(2-氯乙基)-4-甲基苯磺酰胺(0.820g,2.77mmol)和DIPEA(1.381mL,7.91mmol)的混合物在微波辐射下在125℃下加热20h。添加水,并且使用二氯甲烷(2x30mL)萃取混合物。将有机层合并,干燥($MgSO_4$),过滤并且在减压下浓缩以给出黄色油状物。将油状物与在己烷中的25%乙酸乙酯一起研磨,并且分离出灰白色固体,将其通过过滤收集以给出标题化合物(505mg,50.9%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x2,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.7min,377.1$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J=8.1Hz,2H),7.47(d,J=8.1Hz,2H),7.40(dd,J=8.6,5.9Hz,2H),7.07(t,J=8.8Hz,2H),2.83(br s,4H),2.44(s,7H),1.25(s,6H)。

[0546] 中间体81

[0547] 1-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)哌嗪

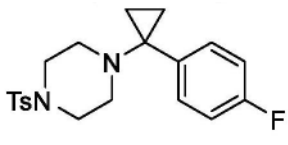
[0548] 

(I-81)

[0549] 将溴化氢(6mL,33.1mmol,33wt.%)在乙酸中的溶液添加到1-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)-4-甲苯磺酰基哌嗪(495mg,1.315mmol)和4-羟基苯甲酸(545mg,3.94mmol)的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌经过周末。然后缓慢地添加水并且将所得混合物搅拌2h。形成白色沉淀物,将其通过过滤收集。将沉淀物顺序地用冷水以及然后甲苯洗涤。然后将水性滤液和洗涤液在冰浴中冷却,并且用NaOH球粒碱化至pH>10。将此混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取,并且将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),过滤并且在减压下浓缩以给出呈灰白色固体的标题化合物(195mg,66.7%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x2,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:1.8min,223.1$(M+H)^+$。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.51(dd,J=8.6,5.6Hz,2H),6.99(t,J=8.7Hz,2H),2.96-2.73(m,4H),2.52-2.36(m,4H),1.34(s,6H)。

[0550] 中间体82

[0551] 1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-4-甲苯磺酰基哌嗪

[0552] 

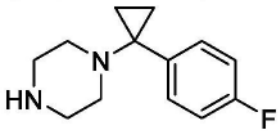
(I-82)

[0553] 根据用于合成1-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)哌嗪的通用程序,但使用1-(4-氟苯基)环丙-1-胺盐酸盐(0.5g,2.66mmol)来制备中间体82。合成呈淡黄色固体的标题化合物(651mg,65.2%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x2,3μm颗粒;流动相A:

5％乙腈:95％水:10mM乙酸铵;流动相B:95％乙腈:5％水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100％B,然后保持在100％B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.6min,375.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.61(d,J＝8.3Hz,2H),7.31(d,J＝8.3Hz,2H),7.20(dd,J＝8.4,5.5Hz,2H),7.01(t,J＝8.6Hz,2H),3.15-2.78(m,4H),2.58(br m,4H),2.44(s,3H),0.90-0.72(m,4H)。

[0554] 中间体83

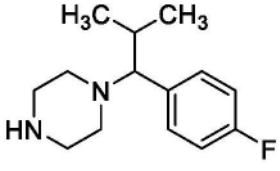
[0555] 1-(1-(4-氟苯基)环丙基)哌嗪

[0556]  (I-83)

[0557] 根据用于合成1-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)哌嗪的通用程序但使用1-(1-(4-氟苯基)环丙基)-4-甲苯磺酰基哌嗪(600mg,1.602mmol)制备中间体83,以得到棕色固体(235mg,66.6％产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x2,3μm颗粒;流动相A:5％乙腈:95％水:10mM乙酸铵;流动相B:95％乙腈:5％水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100％B,然后保持在100％B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:1.8min,221.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.34(br s,2H),7.06(br d,J＝2.0Hz,2H),3.01-2.13(m,8H),1.20-0.37(m,4H)。

[0558] 中间体84

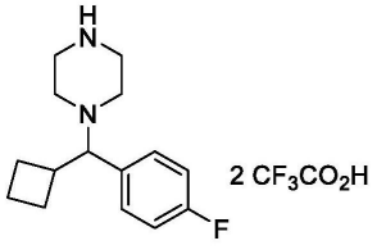
[0559] 1-(1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)哌嗪双(2,2,2-三氟乙酸盐)

[0560]  (I-84)

[0561] 将氯化钛(IV)(在二氯甲烷中1.0N)(1.956mL,1.956mmol)添加到1-(4-氟苯基)-2-甲基丙-1-酮(250mg,1.504mmol)在THF(4mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌0.5h。添加在THF(4mL)中的哌嗪-1-甲酸叔丁酯(336mg,1.805mmol)。反应混合物的颜色从绿色变成黄色。将反应混合物搅拌1h,并且然后添加氰基硼氢化钠(123mg,1.956mmol),并且继续搅拌另外3天。添加乙酸以终止反应。添加乙酸乙酯以稀释混合物。将所得溶液用盐水洗涤,并且将有机层分离,干燥($MgSO_4$),过滤并且在减压下蒸发以给出粘性黄色油状物。将粗产物溶解在二氯甲烷(4mL)中,并且添加TFA(2mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌过夜,然后在减压下浓缩至干。使用反相制备型HPLC使用乙腈-水-TFA作为洗脱剂,将残余物分级。将均匀的级分合并,并且在真空中浓缩以给出作为白色固体的标题化合物(103mg,14.74％产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x2,3μm颗粒;流动相A:5％乙腈:95％水:10mM乙酸铵;流动相B:95％乙腈:5％水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100％B,然后保持在100％B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.3min,237.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.28(dd,J＝8.6,5.4Hz,2H),7.19-7.01(m,2H),3.33-3.17(m,5H),2.78-2.60(br m,4H),2.36(dt,J＝9.5,6.6Hz,1H),1.07(d,J＝6.6Hz,3H),0.76(d,J＝6.6Hz,3H)。

[0562] 中间体85

[0563] 1-(环丁基(4-氟苯基)甲基)哌嗪双(2,2,2-三氟乙酸盐)

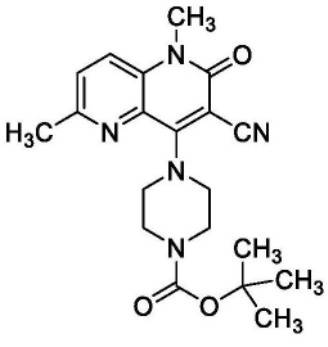
[0564] 

(I-85)

[0565] 根据用于合成1-(2-(4-氟苯基)丙-2-基)哌嗪的通用程序但使用环丁基(4-氟苯基)甲酮(300mg,1.683mmol)制备中间体85。合成呈白色固体的标题化合物(40.2mg,5.01%产率)。分析型LC/MS条件:Phenomenex LUNA C18,50x2,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.3min,249.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.48(dd,J=8.6,5.4Hz,2H),7.20(t,J=8.6Hz,2H),4.22(d,J=10.5Hz,1H),3.54-3.43(m,4H),3.41-3.28(m,2H),3.27-3.11(m,3H),2.55-2.29(m,1H),2.16(五重峰,J=9.8Hz,1H),2.06-1.88(m,1H),1.86-1.72(m,1H),1.71-1.61(m,1H),1.60-1.46(m,1H)。

[0566] 中间体86

[0567] 4-(3-氰基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

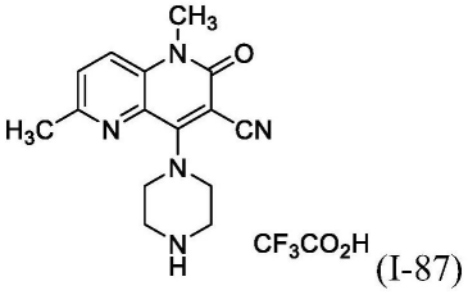
[0568] 

(I-86)

[0569] 针对中间体55和61所述的通用方法来制备中间体86。LCMS.[注射体积=3μL,起始%B=2,最终%B=98,梯度时间=1.5min,流速=0.8mL/min,波长=220nm,溶剂对=水/乙腈/TFA,溶剂A=100%水/0.05%TFA,溶剂B=100%乙腈/0.05%TFA,柱=Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温=40]R_T=1.170min。(M+H)$^+$=384.05

[0570] 中间体87

[0571] 1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐

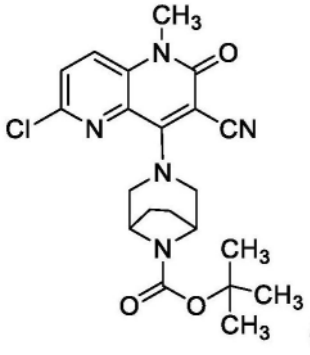
[0572] 

(I-87)

[0573] 将4-(3-氰基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(26mg,0.068mmol)溶解在DCM(1mL)中,并且添加三氟乙酸(1.045mL,13.56mmol)。将混合物在室温下搅拌约1h。在真空下除去溶剂和过量的酸以得到呈油状物的产物。LCMS.[注射体积=3μL,起始%B=2,最终%B=98,梯度时间=1.5min,流速=0.8mL/min,波长=220nm,溶剂对=水/乙腈/TFA,溶剂A=100%水/0.05%TFA,溶剂B=100%乙腈/0.05%TFA,柱=Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温=40]R_T=0.799min。$(M+H)^+$=284.05(游离碱)。

[0574] 中间体88

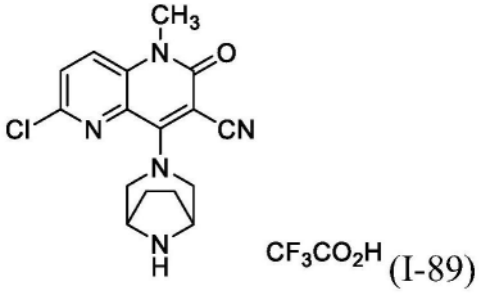
[0575] (1R,5S)-3-(6-氯-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁酯

[0576] 
(I-88)

[0577] 将(1R,5S)-叔丁基3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(137mg,0.645mmol)添加到4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(164mg,0.645mmol)和三乙胺(0.270mL,1.936mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗反应混合物吸附到硅胶上,并且经受使用EtOAc作为洗脱剂的快速色谱法。将均匀的级分合并,并且在真空中蒸发以给出呈黄色固体的产物(200mg)。LCMS.[注射体积=3μL,起始%B=2,最终%B=98,梯度时间=1.5min,流速=0.8mL/min,波长=220nm,溶剂对=水/乙腈/TFA,溶剂A=100%水/0.05%TFA,溶剂B=100%乙腈/0.05%TFA,柱=Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温=40]R_T=1.260min。$(M-tBu+H)^+$=373.95。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=9.1Hz,1H),7.84(d,J=9.0Hz,1H),4.25(br.s.,2H),4.12(s,2H),3.61-3.47(m,4H),2.22(d,J=7.6Hz,2H),1.88-1.80(m,2H),1.46(s,9H)。

[0578] 中间体89

[0579] 4-((1R,5S)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐

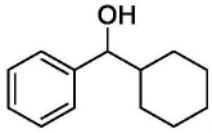
[0580] 
(I-89)

[0581] 将三氟乙酸(0.717mL,9.30mmol)用DCM(0.8mL)稀释,并且将所得混合物添加到含有(1R,5S)-叔丁基3-(6-氯-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)-3,8-二氮

杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸酯(200mg,0.465mmol)的烧瓶中。将黄色溶液在室温下搅拌30min,此后将其在真空下蒸发以给出呈棕色油状物的标题化合物。LCMS.[注射体积＝3μL,起始%B＝2,最终%B＝98,梯度时间＝1.5min,流速＝0.8mL/min,波长＝220nm,溶剂对＝水/乙腈/TFA,溶剂A＝100%水/0.05%TFA,溶剂B＝100%乙腈/0.05%TFA,柱＝Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温＝40]RT＝0.756min,$(M+H)^+$＝331.00。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ8.14(d,J＝9.0Hz,1H),7.87(d,J＝8.8Hz,1H),4.23(br d,J＝11.2Hz,4H),3.84(br d,J＝13.0Hz,2H),3.57(s,3H),2.42(br d,J＝7.8Hz,2H),1.84-2.03(m,2H)。

[0582] 中间体90

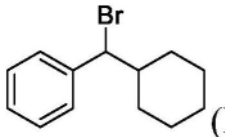
[0583] 环己基(苯基)甲醇

[0584] 
(I-90)

[0585] 将硼氢化钠(0.201g,5.31mmol)添加到环己基(苯基)甲酮(1g,5.31mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中,并且将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在真空下蒸发。将残余物溶解在DCM中,并且顺序地用水和盐水洗涤。然后将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并且在减压下蒸发以给出呈无色油状物的产物(1.01g)。LCMS.[注射体积＝3μL,起始%B＝2,最终%B＝98,梯度时间＝1.5min,流速＝0.8mL/min,波长＝220nm,溶剂对＝水/乙腈/TFA,溶剂A＝100%水/0.05%TFA,溶剂B＝100%乙腈/0.05%TFA,柱＝Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温＝40]RT＝1.255min。未观察到质量为MWt<200。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ7.34-7.17(m,5H),5.01(d,J＝4.4Hz,1H),4.23(dd,J＝6.4,4.6Hz,1H),1.89-0.85(m,11H)。

[0586] 中间体91

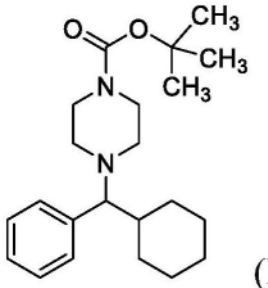
[0587] 溴(环己基)甲基)苯

[0588] 
(I-91)

[0589] 在室温下向五溴磷烷(3.43g,7.96mmol)在20mL DCM中的混合物中缓慢添加环己基(苯基)甲醇(1.01g,5.31mmol)在10mL DCM中的溶液。1h后,将反应混合物用水(1×30mL)、10%$NaHSO_3$溶液(1×25mL)和水(1×30mL)洗涤。将材料经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下蒸发以给出呈无色油状物的产物(1.32g)。LCMS.[注射体积＝3μL,起始%B＝2,最终%B＝98,梯度时间＝1.5min,流速＝0.8mL/min,波长＝220nm,溶剂对＝水/乙腈/TFA,溶剂A＝100%水/0.05%TFA,溶剂B＝100%乙腈/0.05%TFA,柱＝Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温＝40]RT＝1.609min。在所使用的电离条件下未观察到质量。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ7.52-7.18(m,5H),5.03(d,J＝9.3Hz,1H),2.26-0.75(m,11H)。

[0590] 中间体92

[0591] 4-(环己基(苯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

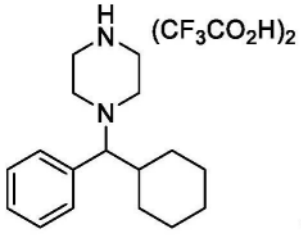
[0592] 

(I-92)

[0593] 将碳酸钾(218mg,1.580mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(147mg,0.790mmol)和(溴(环己基)甲基)苯(200mg,0.790mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在氮气下在回流下加热过夜。添加NaI(约2mg),并且将混合物在回流下加热另外24h。将反应混合物过滤并且将滤液蒸发至干。将残余物溶解于在己烷中的30%EtOAc中,并且将混合物通过硅胶塞过滤。将洗脱的材料在减压下蒸发,并且将残余物置于高真空下1h以给出标题化合物(223mg)。LCMS.[注射体积=3μL,起始%B=2,最终%B=98,梯度时间=1.5min,流速=0.8mL/min,波长=220nm,溶剂对=水/乙腈/TFA,溶剂A=100%水/0.05%TFA,溶剂B=100%乙腈/0.05%TFA,柱=Waters Aquity BEH C182.1X50mm 1.7U MW1,箱温=40]RT=0.857min。$(M\text{-}Boc+AcOH+ACN)^+$=403.25。

[0594] 中间体93

[0595] 1-(环己基(苯基)甲基)哌嗪双(2,2,2-三氟乙酸盐)

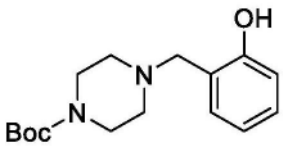
[0596] 

(I-93)

[0597] 将三氟乙酸(0.479mL,6.22mmol)添加到4-(环己基(苯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(223mg,0.622mmol)在DCM(0.5mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物蒸发至干。LCMS.[注射体积=3μL,起始%B=2,最终%B=98,梯度时间=1.5min,流速=0.8mL/min,波长=220nm,溶剂对=水/乙腈/TFA,溶剂A=100%水/0.05%TFA,溶剂B=100%乙腈/0.05%TFA,柱=Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温=40]RT=0.850min。$(M+H)^+$=259.1(游离碱)。

[0598] 中间体94

[0599] 4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0600] 

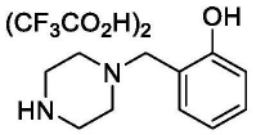
(I-94)

[0601] 将乙酸(0.307mL,5.37mmol)经4μm分子筛添加到哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g,5.37mmol)和2-羟基苯甲醛(0.656g,5.37mmol)在DCE中的溶液中。将混合物在室温下搅拌1h,并且添加三乙酰氧基硼氢化钠(0.993mL,5.37mmol)。搅拌反应混合物经过周末后,通过添加MeOH(10mL)将反应淬灭。将反应混合物搅拌30min并且过滤。将滤液在真空中浓缩。将

粗残余物通过柱色谱法使用在己烷中的5%-50%EtOAc作为洗脱剂纯化。将均匀的级分合并，并且在减压下浓缩以给出呈浅黄色油状物的标题化合物(684mg)。LCMS.[注射体积＝3μL，起始%B＝2，最终%B＝98，梯度时间＝1.5min，流速＝0.8mL/min，波长＝220nm，溶剂对＝水/乙腈/TFA，溶剂A＝100%水/0.05%TFA，溶剂B＝100%乙腈/0.05%TFA，柱＝Waters Aquity BEH C182.1X50mm 1.7U MW1，箱温＝40]RT＝0.810min。$(M+H)^+$＝293.40。^1H NMR (400MHz,DMSO-d_6) δ10.11-9.89(s,1H)，7.20-7.01(m,2H)，6.85-6.69(m,2H)，3.60(s,2H)，3.41-3.27(m,4H)，2.39(t,J＝4.9Hz,4H)，1.48-1.34(m,9H)。

[0602] 中间体95

[0603] 2-(哌嗪-1-基甲基)苯酚双(2,2,2-三氟乙酸盐)

[0604] 

(I-95)

[0605] 将三氟乙酸(1.792mL，23.26mmol)添加到4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(680mg，2.326mmol)在DCM(2mL)中的溶液中并且将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物在真空下浓缩以给出呈红色油状物的产物，其在静置时缓慢结晶。LCMS.[注射体积＝3μL，起始%B＝2，最终%B＝98，梯度时间＝1.5min，流速＝0.8mL/min，波长＝220nm，溶剂对＝水/乙腈/TFA，溶剂A＝100%水/0.05%TFA，溶剂B＝100%乙腈/0.05%TFA，柱＝Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1，箱温＝40]RT＝0.599min。

[0606] 中间体96

[0607] 8-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

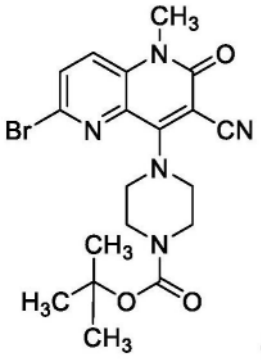
[0608] 

(I-96)

[0609] 在装配有回流冷凝器的圆底烧瓶中，将8-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(1g，4.97mmol)悬浮在乙腈(25mL)中。向此溶液中添加$POCl_3$(6.02mL，64.6mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在85℃下加热3.5小时。向反应中添加冰，然后添加5N氢氧化钠水溶液和饱和碳酸氢钠，直到CO_2气体逸出停止。将水性部分用氯仿萃取。将有机部分合并，并且顺序地用1.5M K_2HPO_4和盐水洗涤。将有机部分经硫酸钠干燥后，从提取物中滤出干燥剂并且使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂。分离出呈黄绿色固体的标题化合物(958mg，72%产率)。LC/MS分析与所希望的产物一致：梯度时间＝4min，流速＝0.8mL/min，波长＝220，溶剂对＝ACN:水:乙酸铵，溶剂A＝5%ACN:95%水:10mM乙酸铵，溶剂B＝95%ACN:5%水:10mM乙酸铵，柱Phenomenex LUNA C18，50x2，3u，箱温＝40。LC/MS结果：1.9min，220.0$(M+H)^+$。

[0610] 中间体97

[0611] 4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

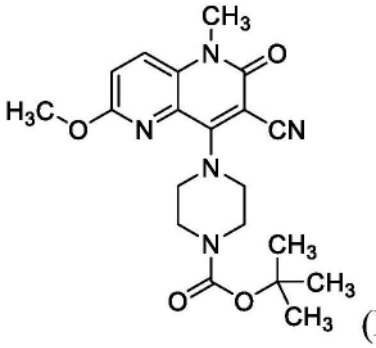
[0612] 

(I-97)

[0613] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(5g,16.75mmol)的二甲基甲酰胺(20mL)溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.12g,16.75mmol)和Hunig碱(5.85mL,33.5mmol)。立即形成大量沉淀物。LC/MS分析表明反应完成。收集沉淀物并且将其用醚、EtOAC和DCM洗涤以得到标题化合物(6.2g,83%产率)。使用LC/MS分析来确定身份和纯度。注射条件:柱:Waters Aquity BEH C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:40℃;梯度:经1.5min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射结果:纯度:>90%;观察到的质量:448.1;保留时间:1.4min。

[0614] 中间体98

[0615] 4-(3-氰基-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0616] 

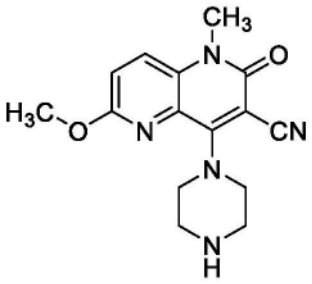
(I-98)

[0617] 在密封反应小瓶中,将4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.115mmol)、乙酸钯(II)(12.52mg,0.056mmol)、碳酸铯(363mg,1.115mmol)和5-[二(1-金刚烷基)膦基]-1',3',5'-三苯基-1'h-[1,4']联吡唑(73.9mg,0.112mmol)置于真空和密封氮气下。添加甲醇(0.2mL)和乙腈(4mL),并且将反应在80℃下加热过夜。LC/MS分析表明反应完成。将混合物用乙酸乙酯稀释,过滤,浓缩,并且将残余物使用硅胶色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯,40g二氧化硅柱,30%至100%EtOAc)。分离的黄色固体是标题化合物(360mg,81%产率)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:400.05;保留时间:1.69min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含

10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:400.06;保留时间:1.72min。

[0618] 中间体99

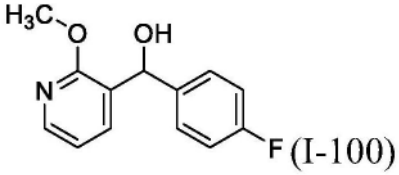
[0619] 6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0620] 
(I-99)

[0621] 向4-(3-氰基-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(350mg,0.876mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加三氟乙酸(0.675mL,8.76mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC/MS分析表明反应完成。除去溶剂并且将粗残余物用乙酸乙酯稀释。将此溶液用碳酸氢钠和盐水洗涤,并且经硫酸钠干燥以得到黄色固体(250mg,90%产率)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:300.11;保留时间:0.95min。注射2条件:柱:Waters Bridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:94.8%;观察到的质量:300.09;保留时间:0.81min。

[0622] 中间体100

[0623] (4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲醇

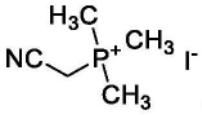
[0624] 
(I-100)

[0625] 在500mL圆底烧瓶中,将2-甲氧基烟碱醛(2.5g,18.23mmol)溶解在THF(36.5mL)中并且在冰浴上冷却。5分钟后,通过注射筒添加在乙醚中的(4-氟苯基)溴化镁(10.94mL,21.88mmol),并且将反应混合物搅拌50分钟。移除冷却浴并且将反应混合物搅拌10分钟。通过顺序地添加1mL饱和氯化铵水溶液和50mL乙酸乙酯将反应淬灭。通过倾析除去固体。通过旋转蒸发除去溶剂,并且将粗残余物在硅胶上用在乙酸乙酯中的5%-15%甲醇进行色谱分析。将含有产物的级分合并。除去溶剂以得到呈黄色固体的(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(3g,12.22mmol,67.0%产率)。NMR分析显示此材料是>95%纯的。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.12(d,J=4.9Hz,1H),7.54(d,J=7.1Hz,1H),7.37(dd,J=8.3,5.6Hz,2H),7.05(t,J=8.6Hz,2H),6.91(dd,J=7.3,5.1Hz,1H),5.98(d,J=4.6Hz,1H),3.98(s,3H),2.92

(d,J＝4.6Hz,1H)。

[0626] 中间体101

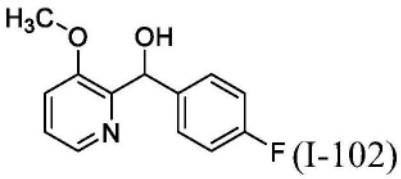
[0627] (氰基甲基)三甲基碘化鏻

[0628] 
(I-101)

[0629] 根据Zaragoza和Stephensen(J.Org.Chem.2001,66,2518-2521)的方法制备标题化合物。在1L圆底烧瓶中,将在甲苯中的三甲基磷烷(80mL,80mmol)用THF(40mL)和甲苯(40mL)稀释,并且在冰浴上冷却。将反应混合物剧烈搅拌,同时逐滴添加(氰基甲基)三甲基碘化鏻以产物黄褐色沉淀物。移除冷却浴并且将反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物置于超声仪中以破碎任何结块的固体,并且将反应混合物搅拌另外4小时。通过过滤收集固体并且在真空下干燥以得到标题化合物(17.1g,88%)。NMR与纯的希望产物一致。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.03(d,J＝16.4Hz,2H),2.05(d,J＝15.4Hz,9H)。

[0630] 中间体102

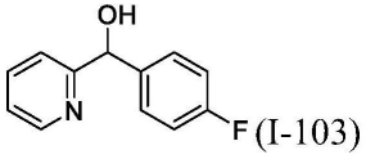
[0631] (4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲醇

[0632] 
(I-102)

[0633] 根据在中间体100中所述的通用程序从适当的起始材料制备中间体102。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.21(dd,J＝4.8,1.1Hz,1H),7.39-7.32(m,2H),7.25(dd,J＝8.3,4.8Hz,1H),7.15(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),7.01-6.94(m,2H),5.94(d,J＝6.9Hz,1H),5.50(d,J＝7.0Hz,1H),3.79(s,3H)。

[0634] 中间体103

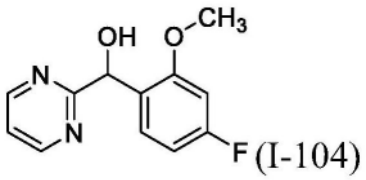
[0635] (4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲醇

[0636] 
(I-103)

[0637] 根据在中间体100中所述的通用程序从适当的起始材料制备中间体103。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.59(d,J＝4.9Hz,1H),7.65(td,J＝7.6,1.7Hz,1H),7.36(dd,J＝8.6,5.4Hz,2H),7.23(dd,J＝7.2,5.0Hz,1H),7.14(d,J＝7.8Hz,1H),7.04(t,J＝8.7Hz,2H),5.75(d,J＝2.0Hz,1H),5.43-5.14(m,1H)。

[0638] 中间体104

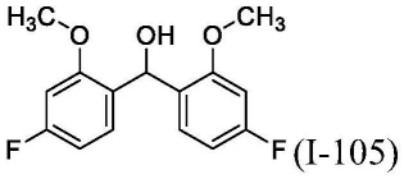
[0639] (4-氟-2-甲氧基苯基)(嘧啶-2-基)甲醇

[0640] 
(I-104)

[0641] 根据在中间体100中所述的通用程序从适当的起始材料制备中间体104。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.77(d,J=4.9Hz,2H),7.24(t,J=4.9Hz,1H),7.18(dd,J=8.9,6.7Hz,1H),6.69-6.61(m,2H),6.15(d,J=5.4Hz,1H),4.77(d,J=5.6Hz,1H),3.79(s,3H)。

[0642] 中间体105

[0643] 双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲醇

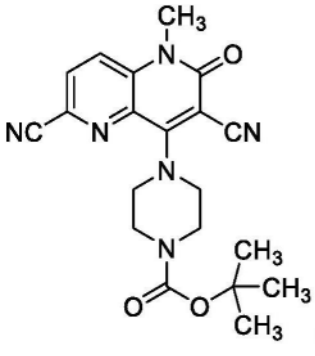
[0644] 

(I-105)

[0645] 根据在中间体100中所述的通用程序从适当的起始材料制备中间体105。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.17(dd,J=8.9,7.0Hz,2H),6.72-6.58(m,4H),6.26(d,J=3.2Hz,1H),3.83(s,6H),3.26(br d,J=4.4Hz,1H)。

[0646] 中间体106

[0647] 4-(3,6-二氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

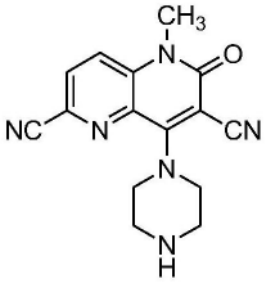
[0648] 

(I-106)

[0649] 在密封反应小瓶中,将4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(150mg,0.335mmol)、锌(2.92mg,0.045mmol)、氰化锌(15.72mg,0.134mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(54.6mg,0.067mmol)合并。将反应混合物置于真空下并且在氮气下密封。将固体悬浮在来自新的未打开的瓶的NMP(2mL)中。将反应小瓶在80℃下加热2.5小时。LC/MS分析显示反应完成。通过制备型HPLC(MeOH/水)使用TFA作为缓冲剂将粗品纯化以获得呈黄色固体的所希望的产物(95mg,67%)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.1%;观察到的质量:395.12;保留时间:1.66min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:395.15;保留时间:1.66min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=8.9Hz,1H),8.16(d,J=8.8Hz,1H),3.83(br s,4H),3.69-3.36(m,3H),1.44(s,9H)。

[0650] 中间体107

[0651] 5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

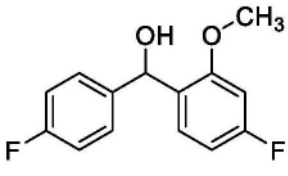
[0652] 

(I-107)

[0653] 根据在中间体99中所述的通用程序从4-(3,6-二氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯制备中间体107。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射条件:柱:Waters Aquity BEH C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:40℃;梯度:经1.5min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射结果:纯度:91%;观察到的质量:294.8,保留时间:0.87min。

[0654] 中间体108

[0655] (4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲醇

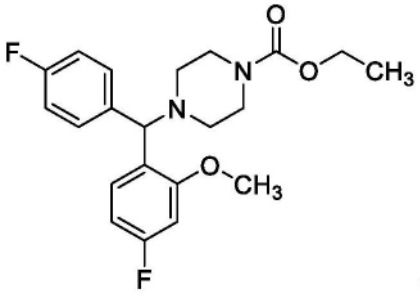
[0656] 

(I-108)

[0657] 根据在中间体100中所述的通用程序从适当的起始材料制备中间体108。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.35(dd,J=8.3,5.6Hz,2H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.03(t,J=8.7Hz,2H),6.71-6.58(m,2H),6.03(d,J=4.6Hz,1H),3.83(s,3H),2.78(d,J=4.9Hz,1H,OH)。

[0658] 中间体109

[0659] 4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯

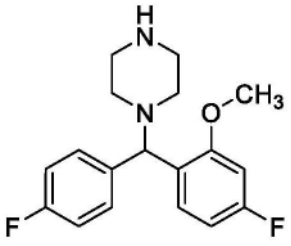
[0660] 

(I-109)

[0661] 根据在中间体100中所述的通用程序从适当的起始材料制备中间体109。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.58-7.46(m,1H),7.36(dd,J=8.3,5.6Hz,2H),6.96(t,J=8.6Hz,2H),6.67(td,J=8.3,2.2Hz,1H),6.56(dd,J=10.8,2.2Hz,1H),4.74(s,1H),4.19-4.08(m,2H),3.79(s,3H),3.47(br t,J=4.6Hz,4H),2.46-2.24(m,4H),1.26(t,J=7.1Hz,3H)。

[0662] 中间体110和111

[0663] 1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪

[0664]  (I-110和I-111)

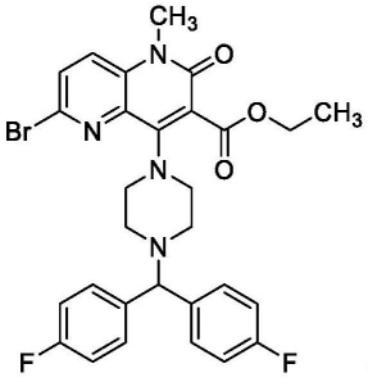
[0665] 在500mL圆底烧瓶中，将4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-甲酸乙酯(3.6g,9.22mmol)与水(23.05mL)和甲醇(69.2mL)合并。接下来，添加氢氧化钾(7.76g,138mmol)。将反应混合物在回流下加热并且通过LC\MS分析监测。在回流下7天后，反应显现完成。将反应混合物用乙醚萃取5x30mL。将合并的有机部分浓缩，重新溶解在乙醚中并且经硫酸镁干燥。除去溶剂，给出2.9g浅黄色油状物，将其在高真空下干燥过夜。LC\MS和NMR分析与所希望的外消旋产物一致。H NMR的脂族区域中存在四个额外的氢。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.54(t,J＝7.8Hz,1H),7.36(dd,J＝8.2,5.6Hz,2H),6.95(t,J＝8.5Hz,2H),6.66(td,J＝8.3,2.3Hz,1H),6.55(dd,J＝10.9,2.4Hz,1H),4.71(s,1H),3.79(d,J＝1.1Hz,3H),2.90(t,J＝4.8Hz,4H),2.50-2.25(m,4H),1.68(br s,3H)。通过手性色谱法在以下条件下分离出对映异构体：柱：Chiralpak AD-H,30x250mm,5μm,流动相：10％MeOH w/0.2％DEA/90％CO_2,压力：150巴，温度：30℃，流速：100mL/min,UV：275nm,注射：0.5mL(在EtOH:$CHCl_3$(约9:1)中约75mg/mL)，级分收集：没有补充流量的斜率和水平，第一洗脱对映异构体：4.00’-6.00’，第二洗脱对映异构体：5.30’-10.00’。

[0666] 分离出作为第一洗脱对映异构体的中间体110(1.1g,75％产率)。分离出作为第二洗脱对映异构体的中间体111(1.1g,75％产率)。

[0667] 实施例1

[0668] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[0669] 甲酸乙酯

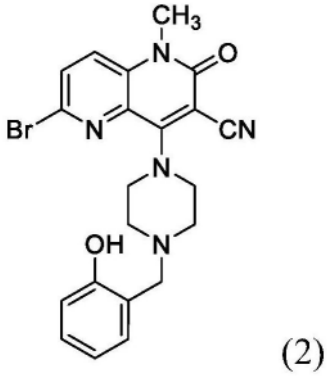
[0670]  (1)

[0671] 将1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基)磺酰基甲磺酰胺(82mg,0.229mmol)添加到6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(25mg,0.076mmol)和DIPEA(0.053mL,0.306mmol)在THF(3mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌过夜。添加1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(22.04mg,0.076mmol)和DIPEA(0.053mL,0.306mmol)，并且将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后将反应混合物在真空中浓缩，并且将粗材料通过制备型HPLC使用乙腈-水-乙酸铵作为洗脱剂进行纯化。将均匀的级分合并，并且在真空下蒸发以给出

标题化合物(4.4mg,9.2%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:2.6min,597.0(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.79(d,J=9.2Hz,1H),7.49(dd,J=8.3,5.7Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),4.51(s,1H),4.27(q,J=7.3Hz,2H),3.52(s,3H),3.42(br s,4H),2.51(br s,4H),1.28(t,J=7.0Hz,3H)。

[0672] 实施例2

[0673] 6-溴-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

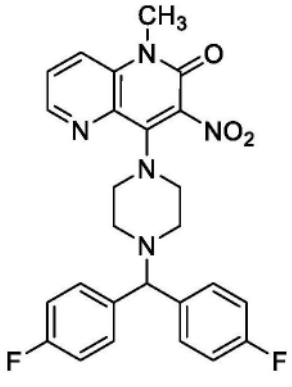
[0674] 

(2)

[0675] 将2-羟基苯甲醛(7.95mg,0.065mmol)添加到6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酸盐(25mg,0.043mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h。添加氰基硼氢化钠(8.18mg,0.130mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌另外2h。添加甲醇,并且将所得混合物过滤,并且然后使用制备型LC/MS在以下条件下分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟60%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将均匀的级分合并,并且在离心蒸发下蒸发为标题化合物(9.3mg,44.8%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:1.9min,454.0(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.94(m,1H),7.93-7.88(m,1H),7.19(br d,J=7.7Hz,1H),7.13(br t,J=7.5Hz,1H),6.89-6.66(m,2H),3.88(br s,4H),3.70(br s,2H),3.52(s,3H),2.71(br s,4H)。

[0676] 实施例3

[0677] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

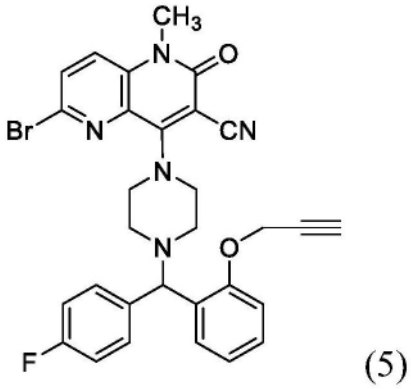
[0678] 
(3)

[0679] 在圆底烧瓶中,将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(400mg,0.838mmol)和碳酸钾(463mg,3.35mmol)合并在DMF(4189μl)中。添加碘甲烷(119mg,0.838mmol),并且将反应混合物在50℃下加热过夜。将反应混合物冷却并且用水稀释。通过过滤收集黄色固体(0.26g,63%),并且在高真空下干燥。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.57(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),8.04(dd,J=8.8,1.2Hz,1H),7.72(dd,J=8.7,4.3Hz,1H),7.49(dd,J=8.6,5.6Hz,4H),7.15(t,J=8.8Hz,4H),4.51(s,1H),3.58(s,3H),3.49(br.s.,4H)。^{13}C NMR(101MHz,氯仿-d)δ163.2,160.7,155.8,148.3,143.2,137.9,137.8,136.3,134.6,132.3,129.3,129.2,125.8,122.4,115.7,115.5,74.5,51.9,50.9,29.3.分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex Luna C18,2.0x50mm,3.0μm颗粒;流动相A:5:95甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5甲醇:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.2分钟,492(M+H)。

[0680] 实施例5至7

[0681] 6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-

[0682] 氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0683] 
(5)

[0684] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(25mg,0.084mmol)的DMF(1mL)溶液中添加碳酸钾(23.15mg,0.167mmol)和1-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪,2TFA(55.1mg,0.126mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟35%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分

钟。将含有产物的级分合并，并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0-100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1.0mL/分钟；检测：在220nm处的UV。注射2条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0-100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1.0mL/分钟；检测：在220nm处的UV。注射2结果：纯度：100.0％；保留时间：1.7；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：585.97。注射1结果：纯度：100.0％；保留时间：2.4；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：585.99。分离出标题化合物(29.2mg)，产率为59.3％。使用SFC-手性色谱法纯化外消旋化合物。

[0685] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例6(第一洗脱异构体)和实施例7(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0686] 注射1条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1mL/分钟；检测：MS和UV(220nm)。

[0687] 注射2条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1mL/分钟；检测：MS和UV(220nm)。

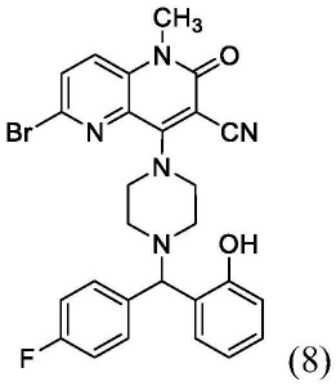
[0688] 实施例6：注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：585.99；保留时间：2.32分钟。注射2结果：纯度：100.0％；观察到的质量：585.94；保留时间：1.66分钟。注射1结果：纯度：100.0％；保留时间：2.32；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：585.99。分离出实施例6(7.4mg)，产率为15％。

[0689] 实施例7：注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：585.97；保留时间：2.32分钟。注射2结果：纯度：100.0％；观察到的质量：585.96；保留时间：1.66分钟。分离出实施例7(7.3mg)，产率为14.8％。

[0690] 实施例8至10

[0691] 6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-

[0692] 1,5-萘啶-3-甲腈

[0693] 

(8)

[0694] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(50mg，0.167mmol)的DMF溶液(1mL)中添加碳酸钾(93mg，0.670mmol)和2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚，

2TFA(86mg,0.167mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟60%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.05;保留时间:2.24min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.05;保留时间:1.47。分离出标题外消旋化合物(25.8mg),产率为28%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0695] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例9(第一洗脱异构体)和实施例10(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0696] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。

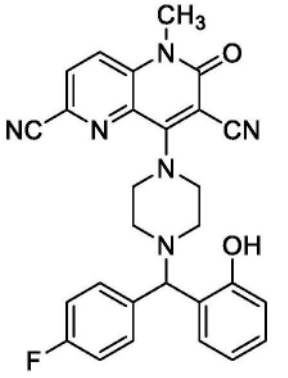
[0697] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。

[0698] 实施例9:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.11;保留时间:1.78min。注射2结果:纯度:94.5%;观察到的质量:548.08;保留时间:2.66min。分离出实施例9(11.1mg),纯度为94%。

[0699] 实施例10:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.08;保留时间:1.78min。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.08;保留时间:2.66min。分离出实施例10(11.8mg),纯度为100%。

[0700] 实施例11

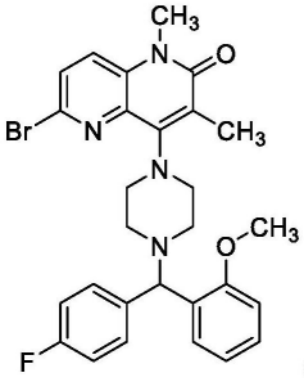
[0701] 8-{4-[(4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[0702] 
(11)

[0703] 将5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,TFA(20mg,0.049mmol)、(4-氟苯基)硼酸(6.85mg,0.049mmol)和2-羟基苯甲醛(5.98mg,0.049mmol)的DMF溶液(1mL)密封在微波管中并且在150℃下加热2小时。LC/MS分析表明形成一些产物,但仍保留起始材料(5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,TFA)。添加更多2-羟基苯甲醛(5.98mg,0.049mmol)和(4-氟苯基)硼酸(6.85mg,0.049mmol)并且将反应混合物在150℃下加热2小时。LC/MS分析表明大约20%转化为所希望的产物。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟38%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:495.14;保留时间:1.41分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.6%;观察到的质量:495.14;保留时间:2.06分钟。分离出标题化合物(1.5mg),产率为6.2%。

[0704] 实施例12至14

[0705] 6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0706] 
(12)

[0707] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(50mg,0.167mmol)的

DMF溶液(1.5mL)中添加Hunig碱(0.15mL,0.84mmol),然后添加1-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪,2TFA(89mg,0.167mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:562.12;保留时间:2.46分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:562.12;保留时间:1.59分钟。分离出外消旋标题化合物(50.4mg),产率为53.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0708] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例13(第一洗脱异构体)和实施例14(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0709] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

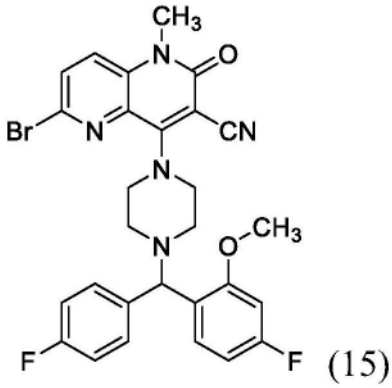
[0710] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0711] 实施例13:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:561.99;保留时间:2.4分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:562;保留时间:1.55分钟。分离出实施例13(15.2mg),产率为16.2%。

[0712] 实施例14:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:562;保留时间:2.4分钟。注射2结果:纯度:99.1%;观察到的质量:562;保留时间:1.55分钟。分离出实施例14(15.3mg),产率为16.3%。

[0713] 实施例15至17

[0714] 6-溴-4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0715] 

(15)

[0716] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(50mg,0.167mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加碳酸钾(93mg,0.670mmol),然后添加1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪,2TFA(92mg,0.167mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。形成沉淀物。添加DMF(2mL),然后添加乙酸乙酯,并且用水和盐水洗涤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.6%;观察到的质量:580.12;保留时间:2.49分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:580.05;保留时间:1.7分钟。分离出外消旋标题化合物(22.7mg),产率为23.4%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0717] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例16(第一洗脱异构体)和实施例17(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0718] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0719] 实施例16:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:580.07;保留时间:2.49分钟。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:580.09;保留时间:1.66分钟。分离出实施例16(7.5mg),产率为7.7%。

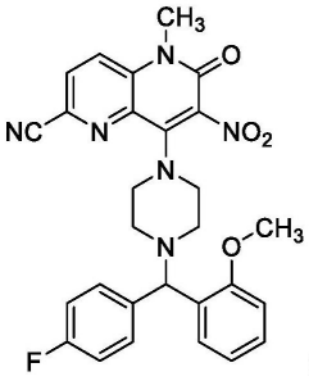
[0720] 实施例17:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:580.1;保留时间:2.49分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:580.1;保留时间:1.66分钟。分离出实施例17

(7.4mg),产率为7.6%。

[0721] 实施例18至20

[0722] 8-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-

[0723] 二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0724] 

(18)

[0725] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(30mg,0.113mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.099mL,0.567mmol),然后添加1-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪,2TFA(59.9mg,0.113mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟47%-87%B,然后保持在100%B4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.17;保留时间:2.38分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.15;保留时间:1.62分钟。分离出外消旋标题化合物(42.4mg),产率为70%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0726] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例19(第一洗脱异构体)和实施例20(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0727] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0728] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

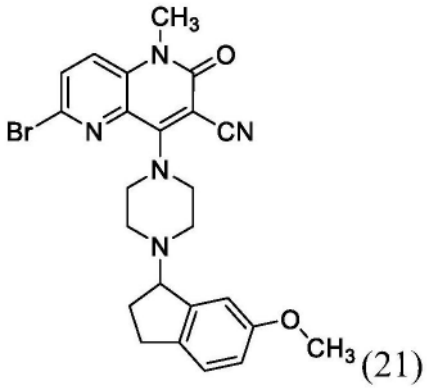
[0729] 实施例19:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.16;保留时间:2.38分

钟。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:529.18;保留时间:1.62分钟。分离出实施例19(9mg),产率为29%。

[0730] 实施例20:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.17;保留时间:2.38分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.15;保留时间:1.62分钟。分离出实施例20(9.9mg),产率为33%。

[0731] 实施例21

[0732] 6-溴-4-[4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0733] 

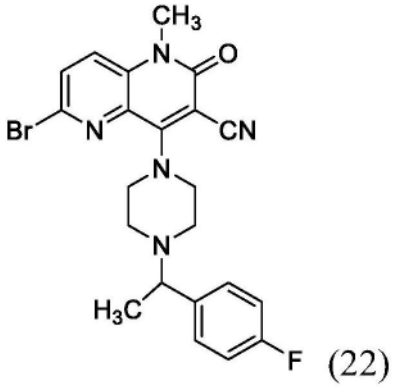
(21)

[0734] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(50mg,0.167mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加碳酸钾(93mg,0.670mmol),然后添加1-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪2TFA(77mg,0.167mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟40%-80%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.0%;观察到的质量:494.06;保留时间:1.35分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.9%;观察到的质量:494.08;保留时间:2.09分钟。分离出标题化合物(19.7mg),产率为59.5%。

[0735] 实施例22-24

[0736] 6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[0737] 甲腈



(22)

[0738] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.067mmol)和1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪(27.9mg,0.134mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.035mL,0.201mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟42%-82%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:470.05;保留时间:2.11分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:470.05;保留时间:1.3分钟。分离出标题化合物(19.8mg),产率为62.8%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0739] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例23(第一洗脱异构体)和实施例24(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0740] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0741] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

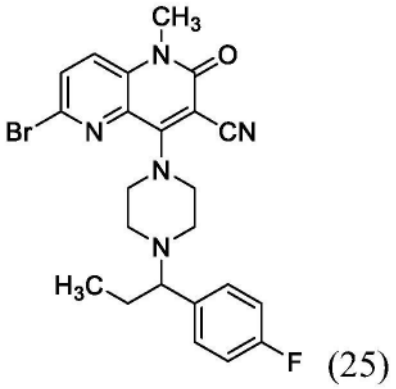
[0742] 实施例23:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:470.06;保留时间:2.11分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:470.05;保留时间:1.26分钟。分离出实施例23(6.2mg),产率为19.7%。

[0743] 实施例24:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:470.03;保留时间:2.11分钟。注射2结果:纯度:98.5%;观察到的质量:470.04;保留时间:1.26分钟。分离出实施例24

(6.3mg),产率为20%。

[0744] 实施例25至27

[0745] 6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0746] 

(25)

[0747] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.050mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.026mL,0.151mmol)和1-(1-(4-氟苯基)丙基)哌嗪(22.34mg,0.100mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟41%-81%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:484.1;保留时间:1.4分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:484.06;保留时间:2.26分钟。分离出外消旋标题化合物(20.4mg),产率为84.2%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0748] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例26(第一洗脱异构体)和实施例27(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0749] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0750] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0751] 实施例26:注射1结果:纯度:96.7%;观察到的质量:483.96;保留时间:1.53分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:483.97;保留时间:2.19分钟。分离出实施例26

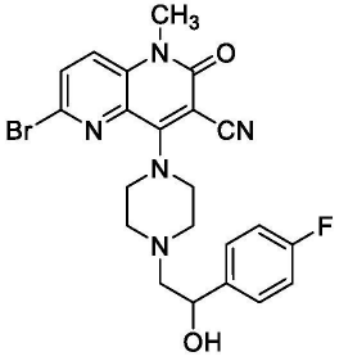
(7.6mg),产率为31.4%。

[0752] 实施例27:注射1结果:纯度:97.3%;观察到的质量:483.96;保留时间:1.34分钟。注射2结果:纯度:97.7%;观察到的质量:483.97;保留时间:

[0753] 2.19分钟。分离出实施例27(7.4mg),产率为30.6%。

[0754] 实施例28至30

[0755] 6-溴-4-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0756] 

(28)

[0757] 向6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.050mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.026mL,0.151mmol)以及1-(4-氟苯基)-2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇TFA和2-(4-氟苯基)-2-(哌嗪-1-基)乙醇TFA(34.0mg,0.100mmol)的混合物。通过在室温下摇动1小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟25%-70%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有仲醇异构体的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:98.9%;保留时间:1.16;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:485.91。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:1.61;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:485.93。分离出外消旋标题化合物(15.4mg),产率为62%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。还分离出异构体6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈。

[0758] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例29(第一洗脱异构体)和实施例30(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0759] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

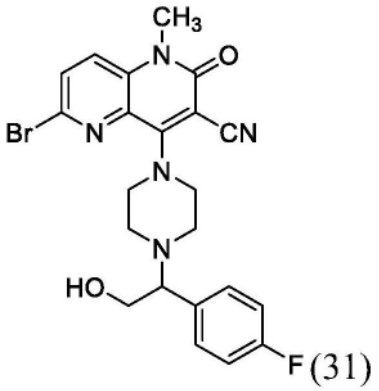
[0760] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0761] 实施例29:注射1结果:纯度:98.3%;观察到的质量:486.06;保留时间:1.65分钟。注射2结果:纯度:98.0%;观察到的质量:486.05;保留时间:1.21分钟。分离出实施例29(6.2mg),产率为25.5%。

[0762] 实施例30:注射1结果:纯度:98.2%;观察到的质量:486.06;保留时间:1.65分钟。注射2结果:纯度:97.9%;观察到的质量:486.03;保留时间:1.21分钟。分离出实施例30(5.3mg),产率为21.8%。

[0763] 实施例31

[0764] 6-溴-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0765] 

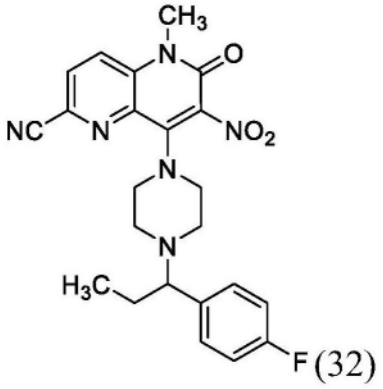
(31)

[0766] 将含有伯醇异构体的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:94.2%;保留时间:1.2;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:485.93。注射1结果:纯度:95.2%;保留时间:1.72;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:485.95。分离出标题化合物(3.5mg),产率为14.4%。

[0767] 实施例32至34

[0768] 8-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[0769] 2-甲腈

[0770] 

[0771] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.076mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-(1-(4-氟苯基)丙基)哌嗪(18.48mg,0.083mmol)),然后添加Hunig碱(0.040mL,0.227mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40%-80%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mmx50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.14;保留时间:1.33分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.15;保留时间:2.17分钟。分离出外消旋标题化合物(27.3mg),产率为79.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0772] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例33(第一洗脱异构体)和实施例34(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

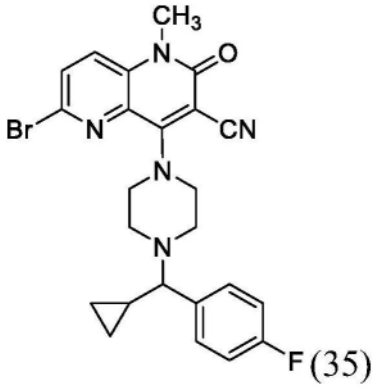
[0773] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0774] 实施例33:注射1结果:纯度:98.9%;观察到的质量:451.11;保留时间:1.33分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.15;保留时间:2.17分钟。分离出实施例33(7.7mg),产率为22.5%。

[0775] 实施例34:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.13;保留时间:1.33分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.14;保留时间:2.17分钟。分离出实施例34(8.4mg),产率为24.5%。

[0776] 实施例35

[0777] 6-溴-4-{4-[环丙基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0778] 

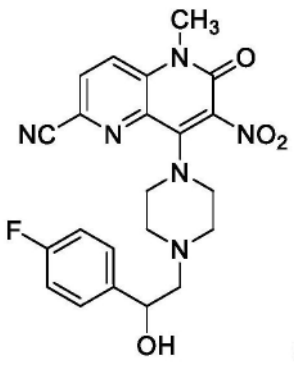
(35)

[0779] 向1-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪,TFA(23.34mg,0.067mmol)和6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.067mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.012mL,0.067mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟43%-83%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:496.13;保留时间:2.25分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:496.07;保留时间:1.39分钟。分离出标题化合物(5.1mg),产率为15.3%。

[0780] 实施例36

[0781] 8-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-

[0782] 萘啶-2-甲腈

[0783] 

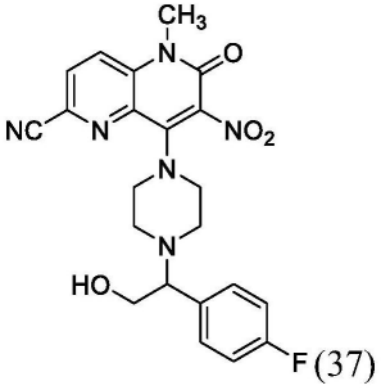
(36)

[0784] 将5-甲基-7-硝基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.064mmol)和2-(4-氟苯基)环氧乙烷(26.4mg,0.191mmol)的乙醇(2mL)混合物在回流下加热过夜。添加DMF(2mL)并且将反应混合物在微波中在110℃下加热45分钟。LC/MS分析表明大约50%的转化。将反应混合物在微波中在120℃下加热1h。LC/MS分析表明形成大约80%的所希望的产物。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟20%-80%B,然后保持在100%B4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:453.11;保留时间:1.2分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.6%;观察到的质量:453.13;保留时间:1.74分钟。分离出标题化合物(3.2mg),产率为11.1%。

[0785] 实施例37

[0786] 8-{4-[1-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-

[0787] 萘啶-2-甲腈

[0788] 

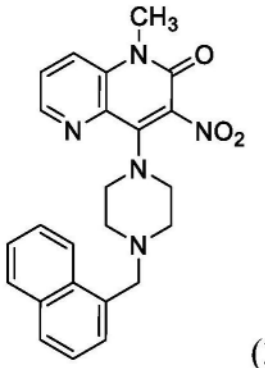
(37)

[0789] 在8-{4-[2-(4-氟苯基)-2-羟乙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈的合成中分离出第二异构体,并且通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟20%-80%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.8%;观察到的质量:453.16;保留时间:1.16分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;

流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:453.1;保留时间:1.61分钟。分离出标题化合物(1.2mg),产率为4.1%。

[0790] 实施例38

[0791] 1-甲基-4-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮

[0792] 

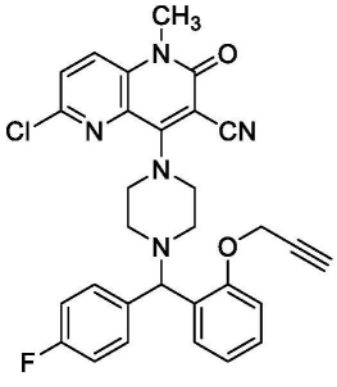
(38)

[0793] 向4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.048mmol)的DMF(1mL)溶液中添加氢化钠(2.311mg,0.096mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。添加碘甲烷(6.02μL,0.096mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟35%-75%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:430.0;保留时间:2.5分钟。注射2结果:纯度:94.7%;观察到的质量:430.0;保留时间:1.5分钟。分离出标题化合物(5.4mg),产率为26.2%。

[0794] 实施例39

[0795] 6-氯-4-{4-[(4-氟苯基)[2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基]甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-

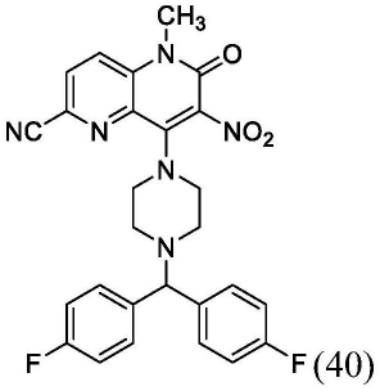
[0796] 氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0797] 
(39)

[0798] 向4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(32mg,0.126mmol)的DMF(1mL)溶液中添加DIPEA(0.066mL,0.378mmol),然后添加1-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪,TFA(60.7mg,0.139mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合,并且LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:542.05;保留时间:1.54分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:542.05;保留时间:2.32分钟。分离出标题化合物(33.8mg),产率为49.5%。

[0799] 实施例40

[0800] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0801] 
(40)

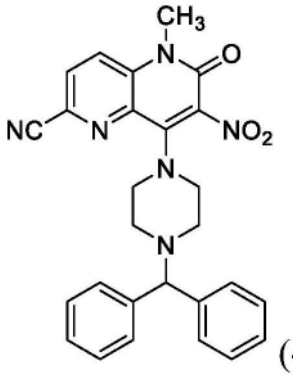
[0802] 将DMF用氮气鼓泡1小时。在1打兰小瓶中装入锌(0.95mg,0.015mmol)、溴(三叔丁基膦)钯(I)二聚体(9.96mg,0.013mmol)和4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(21.38mg,0.037mmol)。添加经鼓泡的DMF(0.3mL)并且将混合物在氮气下加盖并且浸入50℃油浴中15分钟。添加二氰基锌(2.86mg,0.024mmol)。将

反应混合物在氮气下加盖并且浸入50℃油浴中3小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出标题化合物(11.4mg),产率为59.7%。

[0803] 可替代的合成:将8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(750mg,2.83mmol)的DMF(6mL)溶液与1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(899mg,3.12mmol))组合,然后添加Hunig碱(0.990mL,5.67mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料过滤并且通过制备型HPLC使用含乙酸铵的乙腈水溶液作为缓冲液进行纯化以得到1.02g黄色固体。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:517.0;保留时间:2.4分钟。注射2结果:纯度:98.4%;观察到的质量:517.0;保留时间:1.7分钟。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.88(d,J=8.7Hz,1H),7.76(d,J=8.9Hz,1H),7.40(dd,J=8.5,5.5Hz,4H),7.02(t,J=8.7Hz,4H),4.34(s,1H),3.68(s,3H),3.62-3.55(m,4H),2.64(br s,4H)。^{13}C NMR(126MHz,氯仿-d)δ163.0,161.0,155.4,147.0,138.0,137.7,137.7,135.9,132.4,129.5,129.2,129.2,126.0,123.1,116.5,115.8,115.6,74.3,51.6,51.2,29.7。

[0804] 实施例41

[0805] 8-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0806] 

(41)

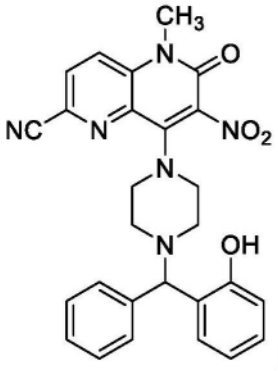
[0807] 将DMF用氮气鼓泡1小时。在1打兰小瓶中装入锌(1.2mg,0.018mmol)、溴(三叔丁基膦)钯(i)二聚体(16mg,0.021mmol)和4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(22.82mg,0.043mmol)。添加经鼓泡的DMF(0.3mL)并且将混合物在氮气下加盖。将小瓶浸入50℃油浴中15分钟。添加二氰基锌(3.7mg,0.032mmol)。将小瓶在氮气下密封并且浸入50℃油浴中3小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在

100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:481.0;保留时间:2.4分钟。注射2结果:纯度:100%;观察到的质量:481.0;保留时间:1.6分钟。分离出标题化合物(13mg),产率为62.9%。

[0808] 实施例42

[0809] 8-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-

[0810] 萘啶-2-甲腈

[0811] 

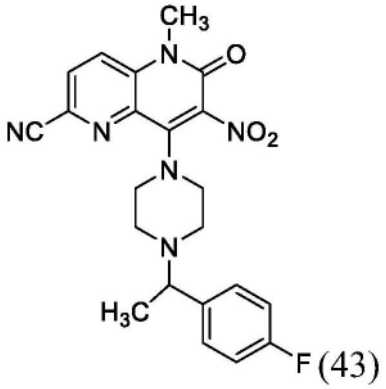
(42)

[0812] 将DMF用氮气鼓泡1小时。将锌(0.95mg,0.015mmol)、溴(三叔丁基膦)钯(I)二聚体(9.96mg,0.013mmol)和6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(22.02mg,0.040mmol)合并在1打兰小瓶中。添加DMF(0.3mL)。将小瓶在氮气下加盖,并且浸入50℃油浴中15分钟。添加二氰基锌(2.86mg,0.024mmol)。将小瓶在氮气下密封,并且浸入50℃油浴中3小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:95.4%;观察到的质量:550.0;保留时间:2.3分钟。注射2结果:纯度:96.0%;观察到的质量:550.0;保留时间:1.6分钟。分离出标题化合物(5mg),产率为25.2%。

[0813] 实施例43至45

[0814] 8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[0815] 2-甲腈

[0816] 

(43)

[0817] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.060mmol)和1-(1-苯基乙基)哌嗪(50.6mg,0.121mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.032mL,0.181mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟37-77%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:437.11;保留时间:2.05分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:437.11;保留时间:1.23分钟。分离出外消旋标题化合物(18mg),产率为68.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0818] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例44(第一洗脱异构体)和实施例45(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0819] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0820] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

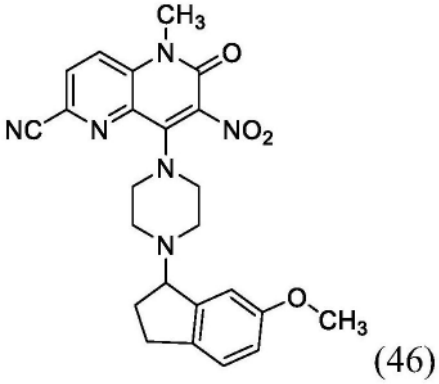
[0821] 实施例44:注射1结果:纯度:97.5%;观察到的质量:437.14;保留时间:1.24分钟。注射2结果:纯度:98.4%;观察到的质量:437.11;保留时间:2.06分钟。分离出实施例44

(6.7mg),产率为25.6%。

[0822] 实施例45:注射1结果:纯度:97.5%;观察到的质量:437.14;保留时间:1.24分钟。注射2结果:纯度:98.4%;观察到的质量:437.11;保留时间:2.06分钟。分离出实施例45(7.2mg),产率为27.5%。

[0823] 实施例46

[0824] 8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[0825] 

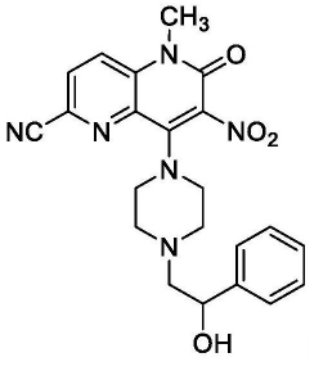
(46)

[0826] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.060mmol)和1-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪(55.7mg,0.121mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.032mL,0.181mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟41%-81%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.3%;观察到的质量:461.15;保留时间:2.03分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:461.15;保留时间:1.29分钟。分离出标题化合物(16.1mg),产率为58.3%。

[0827] 实施例47

[0828] 8-(4-(2-羟基-1-苯基乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶

[0829] -2-甲腈

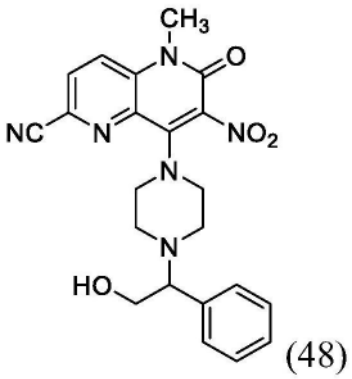
[0830] 
(47)

[0831] 向5-甲基-7-硝基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.064mmol)的乙醇(2mL)混合物中添加2-苯基环氧乙烷(15.29mg,0.127mmol)。将反应混合物在回流下加热过夜。LC/MS分析表明存在所希望的产物。添加DMF(2mL)并且将反应混合物在微波中在100℃下加热30分钟。LC/MS分析表明大约50%的转化。将反应混合物在120℃下加热45分钟。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经25分钟25%-75%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:435.14;保留时间:1.68分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:435.16;保留时间:1.16分钟。分离出标题化合物(7.1mg),产率为25.5%。

[0832] 实施例48

[0833] 8-(4-(2-羟基-2-苯基乙基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶

[0834] -2-甲腈

[0835] 
(48)

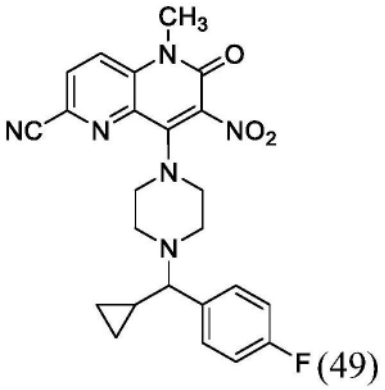
[0836] 从8-[4-(2-羟基-2-苯基乙基)哌嗪-1-基]-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈的合成中分离出第二异构体。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的

水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:435.12;保留时间:1.56分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:435.12;保留时间:1.13分钟。分离出标题化合物(2.2mg),产率为8%。

[0837] 实施例49至51

[0838] 8-(4-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-

[0839] 萘啶-2-甲腈

[0840] 

(49)

[0841] 向1-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪TFA(26.3mg,0.076mmol)和8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.076mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.013mL,0.076mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟41%-81%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。将材料进一步通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经25分钟32%-72%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:463.12;保留时间:1.35分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:463.12;保留时间:2.18分钟。分离出外消旋标题化合物(13.7mg),产率为39%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0842] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例50(第一洗脱异构体)和实施例51(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[0843] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

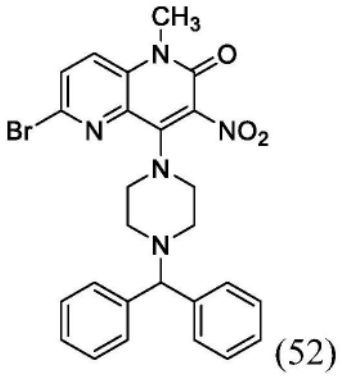
[0844] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[0845] 实施例50:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:463.03;保留时间:1.35分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:463.03;保留时间:2.15分钟。分离出实施例50(6.7mg),产率为19.1%。

[0846] 实施例51:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:463.02;保留时间:1.35分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:463.02;保留时间:2.16分钟。分离出实施例51(6.5mg),产率为18.5%。

[0847] 实施例52

[0848] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

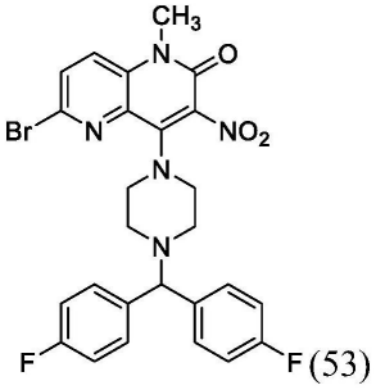
[0849] 

(52)

[0850] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.063mmol)的DMF(1mL)溶液中添加DIPEA(0.033mL,0.188mmol)和1-二苯甲基哌嗪(15.85mg,0.063mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将澄清的黄色溶液通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:534.0;保留时间:2.6分钟。注射2结果:纯度:83.0%;观察到的质量:534.0;保留时间:1.6分钟。分离出标题化合物(9.8mg),产率为29.1%。

[0851] 实施例53

[0852] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

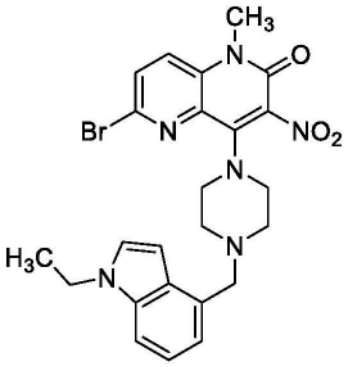
[0853] 

(53)

[0854] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.063mmol)的DMF(1mL)溶液中添加DIPEA(0.033mL,0.188mmol)和1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(18.11mg,0.063mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将澄清的黄色溶液通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟55%-95%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:570.0;保留时间:2.6分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:570.0;保留时间:1.8分钟。分离出标题化合物(16.4mg),产率为45.6%。

[0855] 实施例54

[0856] 6-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0857] 

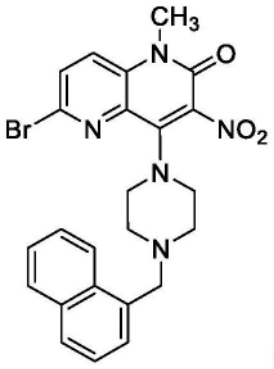
(54)

[0858] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.063mmol)的DMF(1mL)

溶液中添加DIPEA(0.033mL,0.188mmol)和1-乙基-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚,2TFA(29.6mg,0.063mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。使用用于纯化的反相HPLC将澄清的黄色溶液纯化。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:524.9;保留时间:2.3分钟。注射2结果:纯度:99.1%;观察到的质量:524.9;保留时间:1.5分钟。分离出标题化合物(14.9mg),产率为45%。

[0859] 实施例55

[0860] 6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0861] 

(55)

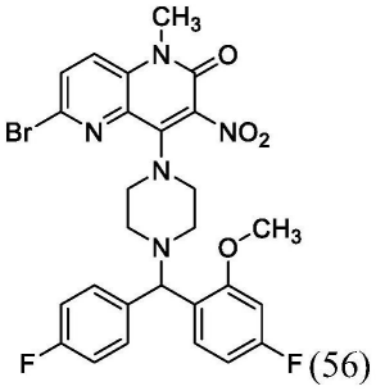
[0862] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.063mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-(萘-1-基甲基)哌嗪(17.05mg,0.075mmol),然后添加DIPEA(0.033mL,0.188mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟55%-95%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100%;观察到的质量:508.0;保留时间:2.5分钟。注射2结果:纯度:100%;观察到的质量:508.0;保

留时间:1.5分钟。分离出标题化合物(18.3mg),产率为57.1%。

[0863] 实施例56至58

[0864] 6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-

[0865] 萘啶-2(1H)-酮

[0866] 

[0867] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(50mg,0.157mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪TFA(102mg,0.235mmol)和DIPEA(0.082mL,0.471mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟18%-58%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:99.0%;保留时间:2.57;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:599.97。注射2结果:纯度:95.5%;保留时间:1.69;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:600。分离出外消旋标题化合物(52.5mg),产率为55.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0868] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例57(第一洗脱异构体)和实施例58(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0869] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0870] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处

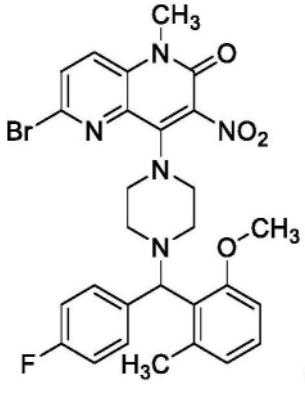
的UV。

[0871] 实施例57:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.71;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:599.95。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.76;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:599.98。分离出实施例57(13.2mg),产率为14%。

[0872] 实施例58:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.71;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:599.96。注射2结果:纯度:99.1%;保留时间:1.75;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:599.98。分离出实施例58(13.7mg),产率为14.5%。

[0873] 实施例59至61

[0874] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0875] 

(59)

[0876] 向6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(30mg,0.052mmol)的DMF(2mL)溶液中添加碳酸铯(50.3mg,0.155mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟并且添加甲基碘(9.66μL,0.155mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟55%-95%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.67;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:595.95。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.73;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:595.96。分离出外消旋标题化合物(17.1mg),产率为55.1%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0877] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例60(第一洗脱异构体)和实施例61(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0878] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:

5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

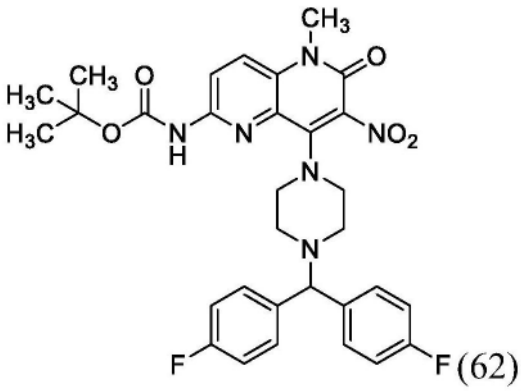
[0879] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0880] 实施例60:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.65;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:595.97。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.67;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:595.96。分离出实施例60(5.4mg),产率为17.4%。

[0881] 实施例61:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.65;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:595.96。分离出实施例61(5.1mg),产率为16.4%。

[0882] 实施例62

[0883] (8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0884] 

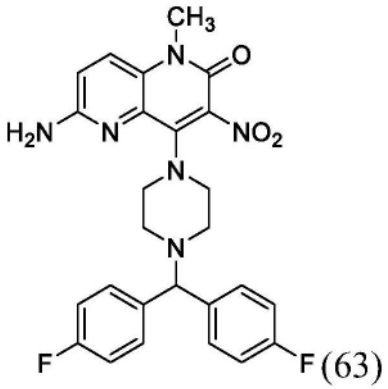
(62)

[0885] 将三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(9.38mg,10.24μmol)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽(17.77mg,0.031mmol)、氨基甲酸叔丁酯(39.0mg,0.333mmol)、碳酸铯(125mg,0.384mmol)和4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(146mg,0.256mmol)的混合物置于氩气下。添加二噁烷(2560μl)和H_2O(5.53μL,0.307mmol)。将反应混合物在氩气下密封并且在100℃下加热过夜。LC/MS表明反应完成。除去溶剂。将残余物通过Biotage™ MPLC系统用1:1己烷:乙酸乙酯;24g二氧化硅柱)进行纯化。收集级分以得到160mg与标题化合物一致的淡黄色胶片。将10mg样品通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟60%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流

量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:98.7%;保留时间:2.55;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:607.03。注射2结果:纯度:97.0%;保留时间:1.79;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:607.04。分离出标题化合物(3.2mg),产率为32%。

[0886] 实施例63

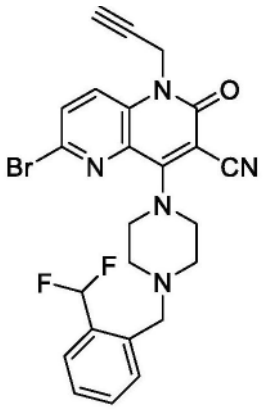
[0887] 6-氨基-4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0888] 

[0889] 将(8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(150mg,0.247mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液与TFA(0.5mL,6.49mmol)合并。将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC/MS表明反应完成。除去溶剂以得到黄色固体。将6mg样品通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟35%-75%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:98.8%;保留时间:2.16;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:507.1。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:507.08。分离出标题化合物(3.4mg),产率为55.9%。

[0890] 实施例64

[0891] 6-溴-4-(4-(2-(二氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0892] 

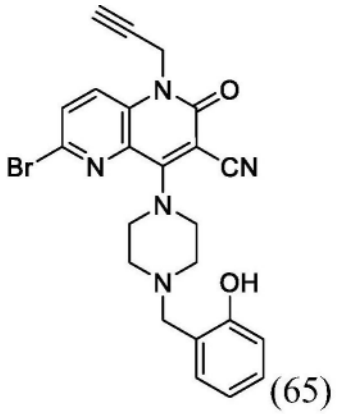
(64)

[0893] 将聚合物N,N,N-三甲基-1-(对甲苯基)甲铵氰基硼氢化物(4.1mmol/g)(35mg,0.144mmol)添加到2-(二氟甲基)苯甲醛(16.05mg,0.103mmol)中。添加6-溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(25mg,0.051mmol)在二氯甲烷(2mL)和乙酸(0.250mL)中的混合物。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经18分钟45%-85%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:512.04;保留时间:2.39分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:512.05;保留时间:1.68分钟。分离出标题化合物(16.6mg),产率为63.5%。

[0894] 实施例65

[0895] 6-溴-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[0896] 3-甲腈

[0897] 

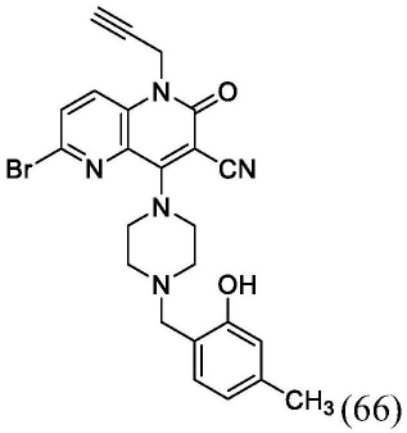
(65)

[0898] 通过在室温下摇动过夜将2-羟基苯甲醛(22.60mg,0.185mmol)、6-溴-2-氧代-4-

(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(60mg,0.123mmol)和氰基硼氢化钠(15.51mg,0.247mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液混合。LC/MS分析表明大约30%的转化。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟38%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:477.99;保留时间:1.97分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:477.98;保留时间:1.18分钟。分离出标题化合物(16.7mg),产率为28.4%。

[0899] 实施例66

[0900] 6-溴-4-(4-(2-羟基-4-甲基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0901] 

(66)

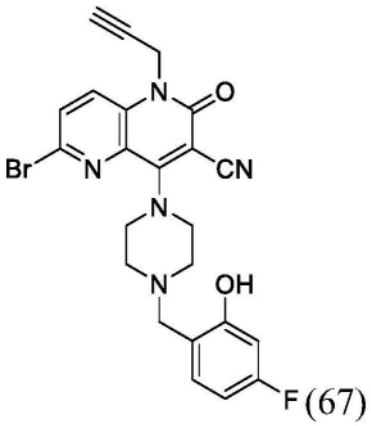
[0902] 通过在室温下摇动1小时将2-羟基-4-甲基苯甲醛(7.56mg,0.056mmol)和6-溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(18mg,0.037mmol)的DMF(2mL)溶液混合。添加氰基硼氢化钠(4.65mg,0.074mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟47%-87%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:492.02;保留时间:2.19分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至

100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0％;观察到的质量:492.05;保留时间:1.33分钟。分离出标题化合物(8mg),产率为43.9％。

[0903] 实施例67

[0904] 6-溴-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-

[0905] 萘啶-3-甲腈

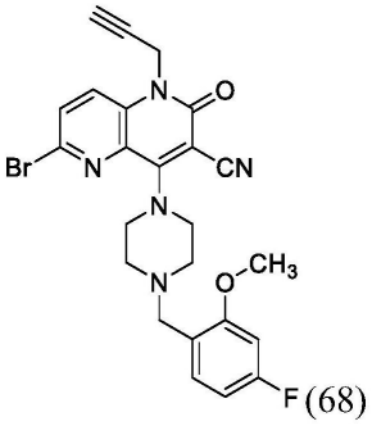
[0906] 

(67)

[0907] 通过在室温下摇动1小时将4-氟-2-羟基苯甲醛(7.78mg,0.056mmol)和6-溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(18mg,0.037mmol)的DMF(2mL)溶液混合。添加氰基硼氢化钠(4.65mg,0.074mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟42％-82％B,然后保持在100％B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0％;观察到的质量:496.05;保留时间:1.28分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0％;观察到的质量:496.04;保留时间:2.11分钟。分离出标题化合物(9.8mg),产率为53.4％。

[0908] 实施例68

[0909] 6-溴-4-(4-(4-氟-2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

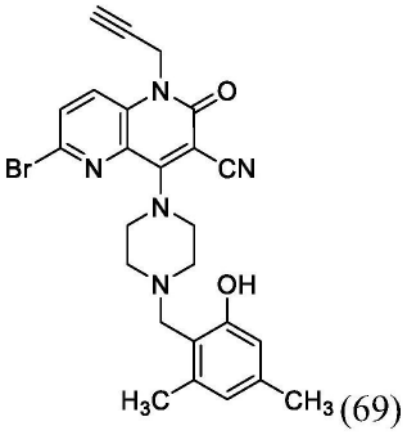
[0910] 

(68)

[0911] 通过在室温下摇动1小时将4-氟-2-甲氧基苯甲醛(8.56mg,0.056mmol)和6-溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(18mg,0.037mmol)的DMF(2mL)溶液混合。添加氰基硼氢化钠(4.65mg,0.074mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟42%-82%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.09;保留时间:2.11分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.07;保留时间:1.41分钟。分离出标题化合物(4.9mg),产率为25.9%。

[0912] 实施例69

[0913] 6-溴-4-(4-(2-羟基-4,6-二甲基苄基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[0914] 

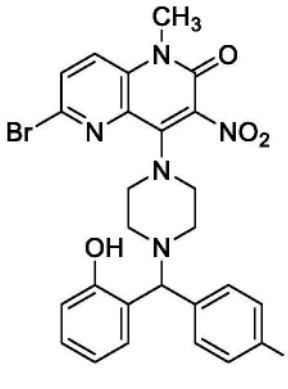
(69)

[0915] 通过在室温下摇动1小时将2-羟基-4,6-二甲基苯甲醛(11.58mg,0.077mmol)和6-

溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(25mg,0.051mmol)的DMF(2mL)溶液混合。添加氰基硼氢化钠(6.46mg,0.103mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟35%-83%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:506.04;保留时间:2.27分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:506.08;保留时间:1.46分钟。分离出标题化合物(9.9mg),产率为38.3%。

[0916] 实施例70

[0917] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0918] 

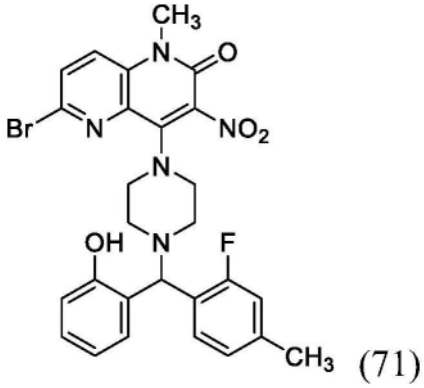
(70)

[0919] 向微波小瓶中装入(4-氟苯基)硼酸(13.99mg,0.100mmol)、水杨醛(12.21mg,0.100mmol)和6-溴-1-甲基-3-硝基-4-(哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(36.8mg,0.1mmol)。将反应容器密封,并且在Biotage™ Initiator微波炉中经受在150℃下的微波辐照2小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-85%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟

0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:98.0%;保留时间:1.59;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:567.99。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.42;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:568.02。分离出标题化合物(3mg),产率为5.3%。

[0920] 实施例71

[0921] 6-溴-4-(4-((2-氟-4-甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

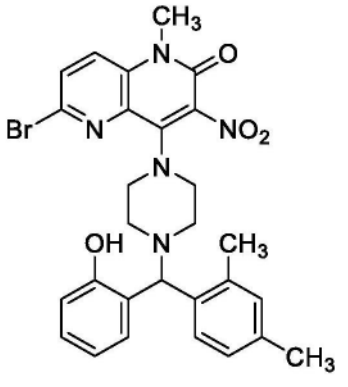
[0922] 

(71)

[0923] 向微波小瓶中装入(2-氟-4-甲基苯基)硼酸(15.39mg,0.100mmol)、水杨醛(12.21mg,0.100mmol)和6-溴-1-甲基-3-硝基-4-(哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(36.8mg,0.1mmol)。将反应容器密封并且在Biotage™ Initiator微波炉中经受在150℃下的微波辐照2h。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.69,1.72;观察到的加合物:[M+H],观察到的质量:582,582。注射1结果:纯度:98.1%;保留时间:2.51,2.56;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:582。分离出标题化合物(2.1mg),产率为3.6%。

[0924] 实施例72

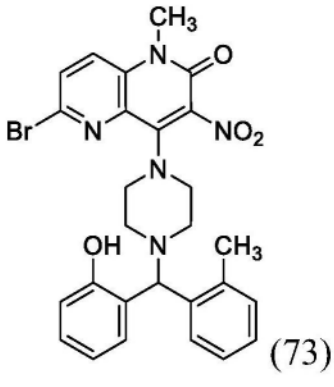
[0925] 6-溴-4-(4-((2,4-二甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0926] 
(72)

[0927] 根据用于合成6-溴-4-{4-[(2-氟-4-甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮的通用方法制备实施例72。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.59;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:577.98。注射2结果:纯度:98.3%;保留时间:1.72;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:577.99。分离出标题化合物(2.1mg),产率为3.6%。

[0928] 实施例73

[0929] 6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(邻甲苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

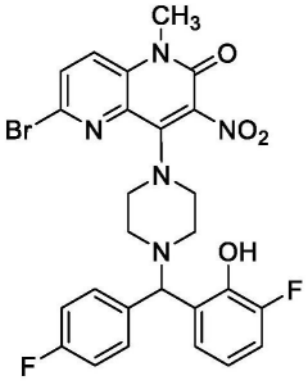
[0930] 
(73)

[0931] 根据用于合成6-溴-4-{4-[(2-氟-4-甲基苯基)(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮的通用方法制备实施例73。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使

用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.48;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:564.01。注射2结果:纯度:95.2%;保留时间:1.59;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:564.01。分离出标题化合物(6.2mg),产率为15%。

[0932] 实施例74至76

[0933] 6-溴-4-(4-((3-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0934] 

(74)

[0935] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(50mg,0.157mmol)的DMF(1mL)溶液中添加2-氟-6-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚TFA(99mg,0.235mmol)和DIPEA(0.082mL,0.471mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:92.2%;保留时间:1.73;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.98。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.42;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.95。分离出标题化合物(60.7mg),产率为65.9%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0936] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例75(第一洗脱异构体)和实施例76

(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0937] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0938] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

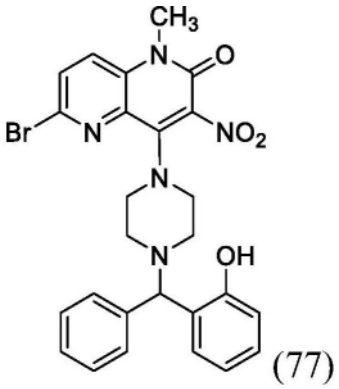
[0939] 实施例75:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.31;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.97。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.98。分离出实施例75(21mg),产率为22.8%。

[0940] 实施例76:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.31;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.97。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.67,1.7;观察到的加合物:[M+H],[M+H];观察到的质量:585.98,585.98。分离出实施例76(21.8mg),产率为23.7%。

[0941] 实施例77至79

[0942] 6-溴-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-

[0943] 酮

[0944] 

(77)

[0945] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(50mg,0.157mmol)的DMF(1mL)溶液中添加2-(苯基(哌嗪-1-基)甲基)苯酚TFA(90mg,0.235mmol)和DIPEA(0.082mL,0.471mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-95%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果(乙腈TFA)-2:纯

度:96.3%;保留时间:1.65;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:550。LC/MS结果(乙腈乙酸铵)-2:纯度:100.0%;保留时间:2.34;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:550。分离出外消旋标题化合物(27mg),产率为31%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0946] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例78(第一洗脱异构体)和实施例79(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0947] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

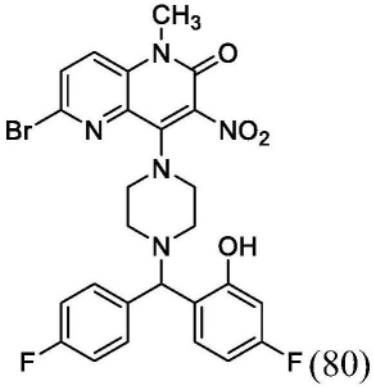
[0948] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0949] 实施例78:LC/MS结果(乙腈TFA)-2:纯度:96.3%;保留时间:1.65;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:550)LC/MS结果(乙腈乙酸铵)-2:纯度:100.0%;保留时间:2.34;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:550。分离出实施例78(11.4mg),产率为13.2%。

[0950] 实施例79:LC/MS结果(乙腈TFA)-2:纯度:95.4%;保留时间:1.63;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:550.04)LC/MS结果(乙腈乙酸铵)-2:纯度:96.2%;保留时间:2.35;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:550.01。分离出实施例79(11.3mg),产率为13.1%。

[0951] 实施例80至82

[0952] 6-溴-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0953] 

(80)

[0954] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(50mg,0.157mmol)的DMF(1mL)溶液中添加5-氟-2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚TFA(99mg,0.235mmol)和DIPEA(0.082mL,0.471mmol)。通过在35℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-85%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters

Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:93.2%;保留时间:2.43;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.96。注射2结果:纯度:91.7%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.95。分离出外消旋标题化合物(17mg),产率为19%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0955] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例81(第一洗脱异构体)和实施例82(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0956] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0957] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

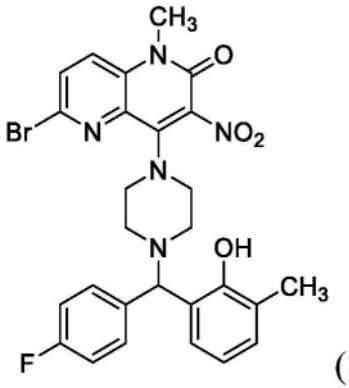
[0958] 实施例81:注射1结果:纯度:93.2%;保留时间:2.43;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.96。注射2结果:纯度:91.7%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.95。分离出实施例81(7.2mg),产率为7.8%。

[0959] 实施例82:注射1结果:纯度:90.8%;保留时间:2.43;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.92。注射2结果:纯度:95.9%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:585.9。分离出实施例82(5.3mg),产率为5.8%。

[0960] 实施例83至85

[0961] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-3-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-

[0962] 萘啶-2(1H)-酮

[0963] 

(83)

[0964] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(50mg,0.157mmol)的DMF(1mL)溶液中添加2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)-6-甲基苯酚(70.7mg,0.235mmol),然后添加

DIPEA(0.027mL,0.157mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:96.0%;保留时间:1.85;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:582。注射1结果:纯度:97.8%;保留时间:2.53,2.6;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:581.98。分离出外消旋标题化合物(15.7mg),产率为17.2%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0965] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例84(第一洗脱异构体)和实施例85(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0966] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0967] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

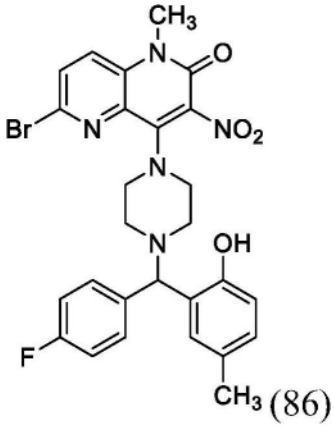
[0968] 实施例84:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.53;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:581.96。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.84;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:581.97。分离出实施例84(5.1mg),产率为5.6%。

[0969] 实施例85:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.53;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:581.95。注射2结果:纯度:99.0%;保留时间:1.83;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:581.97。分离出实施例85(5.3mg),产率为5.8%。

[0970] 实施例86

[0971] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-5-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-

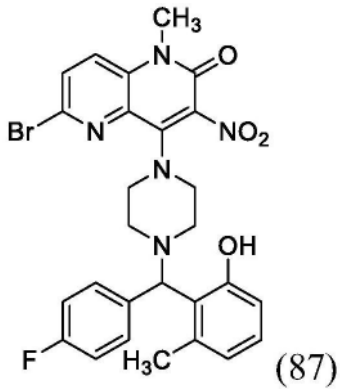
[0972] 萘啶-2(1H)-酮

[0973] 
(86)

[0974] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(50mg,0.157mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)-4-甲基苯酚(70.7mg,0.235mmol),然后添加DIPEA(0.082mL,0.471mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:70℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 2.0分钟;流量:0.75mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters CSH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:70℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B2.0分钟;流量:0.75mL/分钟;检测:在220nm处的UV。纯度:100.0%;保留时间:2.5;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:582.08。注射2结果:纯度:97.4%;保留时间:1.82;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:581.86。分离出标题化合物(5.3mg),产率为5.8%。

[0975] 实施例87

[0976] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

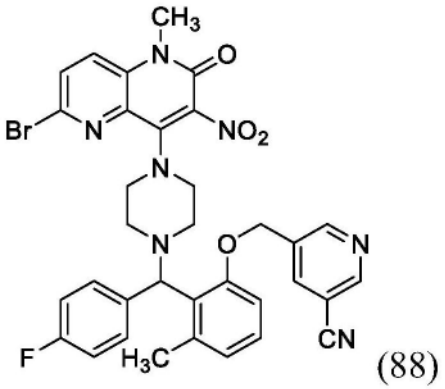
[0977] 
(87)

[0978] 向6-溴-4-氯-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(100mg,0.314mmol)的DMF(2mL)溶液中添加2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)-3-甲基苯酚(141mg,0.471mmol),然后添加DIPEA(0.165mL,0.942mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表

明反应完成。将粗材料用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，并且经硫酸镁干燥。将残余物通过Biotage™ MPLC系统用1:1己烷:乙酸乙酯;40g二氧化硅柱进行纯化。将含有产物的级分合并以得到所希望的黄色产物。分离出标题化合物(100mg)，产率为54.7％。将所述黄色固体的大约三分之一通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化：柱：XBridge C18，19x200mm，5μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；梯度：经20分钟30％-70％B，然后保持在100％B 5分钟；流量：20mL/分钟。将含有产物的级分合并，并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0-100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1.0mL/分钟；检测：在220nm处的UV。注射2条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0-100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1.0mL/分钟；检测：在220nm处的UV。注射1结果：纯度：100.0％；保留时间：2.4；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：582。注射2结果：纯度：97.2％；保留时间：1.7；观察到的加合物：[M+H]；观察到的质量：581.94。分离出标题化合物(33.4mg)。

[0979] 实施例88至90

[0980] 5-((2-((4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-3-甲基苯氧基)甲基)烟腈

[0981] 

(88)

[0982] 向6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(30mg，0.052mmol)的DMF(2mL)溶液中添加碳酸铯(50.3mg，0.155mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟。添加5-(氯甲基)烟腈(23.58mg，0.155mmol)，并且将反应混合物在75℃下加热3小时。LC/MS分析表明大约40％的转化。通过在75℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明大约75％的转化。通过在75℃下摇动另外24小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应几乎完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化：柱：Waters CSH C18，19x200mm，5μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；梯度：经28分钟18％-58％B，然后保持在100％B 5分钟；流量：20mL/分钟。将含有产物的级分合并，并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters Acquity UPLC BEH C18，2.1x50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙

腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果(乙腈TFA)-3:纯度:98.7%;保留时间:1.72;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:697.92)LC/MS结果(乙腈乙酸铵)-3:纯度:96.6%;保留时间:2.49;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:697.9。分离出外消旋标题化合物(21.7mg),产率为59.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0983] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例89(第一洗脱异构体)和实施例90(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0984] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

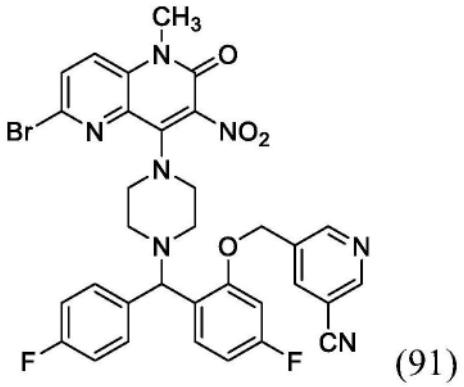
[0985] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0986] 实施例89:注射1结果:纯度:98.3%;保留时间:2.51;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:697.93。注射2结果:纯度:99.0%;保留时间:1.68;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:697.93。分离出实施例89(5.4mg),产率为14.9%。

[0987] 实施例90:注射1结果:纯度:99.2%;保留时间:2.51;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:697.9。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.69;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:697.92。分离出实施例90(5.9mg),产率为16.2%。

[0988] 实施例91至93

[0989] 5-((2-((4-(6-溴-1-甲基-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)(4-氟苯基)甲基)-5-氟苯氧基)甲基)烟腈

[0990] 

(91)

[0991] 向6-溴-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.034mmol)的DMF(1.6mL)溶液中添加碳酸铯(33.3mg,0.102mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟。添加5-(氯甲基)烟腈(15.61mg,0.102mmol),并且将反应混合物在75℃下加热过夜。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通

过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:Waters CSH C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经25分钟15%-55%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果(乙腈TFA)-2:纯度:99.0%;保留时间:1.74;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:701.88;LC/MS结果(乙腈乙酸铵)-2:纯度:98.8%;保留时间:2.4;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:701.91。分离出外消旋标题化合物(5.2mg),产率为21.8%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[0992] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例92(第一洗脱异构体)和实施例93(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[0993] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

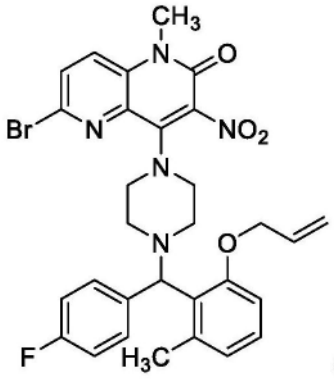
[0994] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[0995] 实施例92:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.4;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:701.91。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:701.81。分离出实施例92(1.4mg),产率为5.9%。

[0996] 实施例93:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.4;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:701.92。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:701.94。分离出实施例93(1.5mg),产率为6.3%。

[0997] 实施例94至96

[0998] 4-(4-((2-(烯丙氧基)-6-甲基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[0999] 

(94)

[1000] 向6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基-6-甲基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.034mmol)的DMF(1.6mL)溶液中添加碳酸铯(33.6mg,0.103mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟。添加烯丙基溴(8.91μL,0.103mmol)并且将反应混合物在60℃下搅拌过夜。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。将材料进一步通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经25分钟7%-47%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。纯度:100.0%;保留时间:1.59;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:621.9。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.4;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:621.92。分离出外消旋标题化合物(16.9mg),产率为79.9%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[1001] 使用SFC-手性色谱法从外消旋体分离出实施例95(第一洗脱异构体)和实施例96(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[1002] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[1003] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

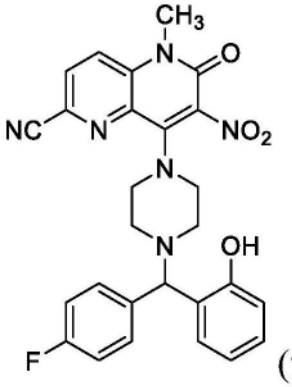
[1004] 实施例95:注射1结果:纯度:97.8%;保留时间:2.77;观察到的加合物:[M+H];观

察到的质量:621.94。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.83;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:621.96。分离出实施例95(5.3mg),产率为25%。

[1005] 实施例96:注射1结果:纯度:98.4%;保留时间:2.77;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:621.94。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.83;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:621.93。分离出实施例96(5.3mg),产率为25%。

[1006] 实施例97至99

[1007] 8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1008] 

(97)

[1009] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(300mg,1.134mmol)的DMF(3mL)溶液中添加2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚(390mg,1.360mmol),然后添加碳酸钾(313mg,2.267mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料用乙酸乙酯稀释,用盐水洗涤,并且经硫酸镁干燥。将残余物通过Biotage™ MPLC系统用1:1己烷:乙酸乙酯至100%乙酸乙酯的梯度;24g二氧化硅柱进行纯化。收集级分以得到呈淡黄色固体的所希望的产物。将此材料进一步通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟43-83%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.17;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:514.99。注射2结果:纯度:98.1%;保留时间:1.51;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:515.01。分离出外消旋标题化合物(220mg),产率为37.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[1010] 将30mg部分的外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例98(第一洗脱异构体)和实施例99(第二洗脱异构体)。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。

[1011] 注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。

[1012] 注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/分钟;检测:在220nm处的UV。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.55;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:515.03。

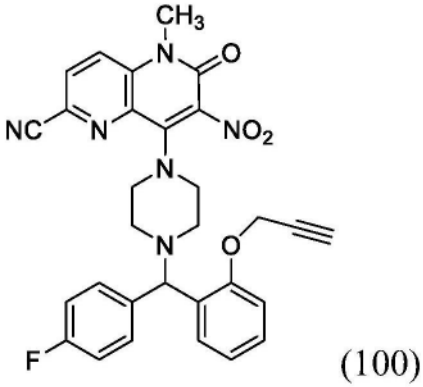
[1013] 实施例98:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.2;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:515.03。分离出实施例98(3.3mg),产率为11%。

[1014] 实施例99:注射1结果:纯度:100.0%;保留时间:2.17;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:515.01。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.5;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:515.01。分离出实施例99(4.2mg),产率为14%。

[1015] 实施例100

[1016] 8-(4-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-

[1017] 氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1018] 

(100)

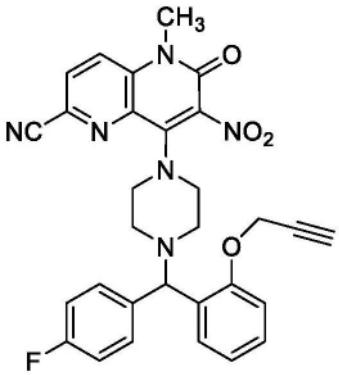
[1019] 向8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(40mg,0.078mmol)的DMF(1mL)溶液中添加碳酸钾(32.2mg,0.233mmol),然后添加溴丙炔(在甲苯中80wt%)(0.026mL,0.233mmol)。通过在75℃下摇动经过周末将反应混合物混合。LC/MS分析表明大约40%的起始材料转化为所希望的产物。添加另外的溴丙炔(在甲苯中80wt%)(0.026mL,0.233mmol),同时添加碳酸铯(38.0mg,0.117mmol)。通过在75℃下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明起始材料完全被消耗。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40%-85%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质

量:553.08;保留时间:1.61分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.07;保留时间:2.41分钟。分离出外消旋标题化合物(13.5mg),产率为31.3%。

[1020] 将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[1021] 实施例101

[1022] 8-(4-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(第一洗脱异构体)

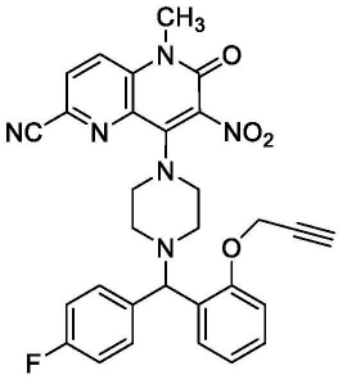
[1023] 

(101)

[1024] 将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.08;保留时间:1.66分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.12;保留时间:2.33分钟。分离出标题化合物(4mg),产率为9.3%。

[1025] 实施例102

[1026] 8-(4-((4-氟苯基)(2-(丙-2-炔-1-基氧基)苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(第二洗脱异构体)

[1027] 

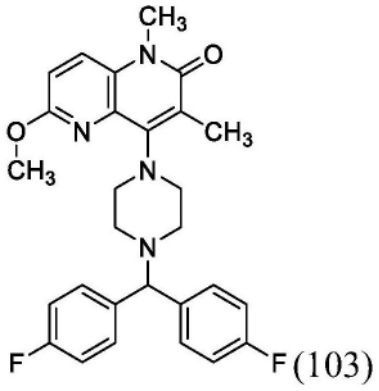
(102)

[1028] 将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化。将粗材料通过制备型LC/MS

用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40%-85%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.07;保留时间:2.33分钟。分离出标题化合物(3.7mg),产率为8.6%。

[1029] 实施例103

[1030] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

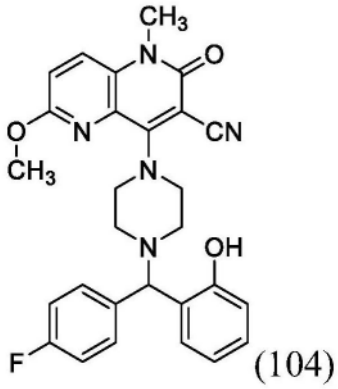
[1031] 

(103)

[1032] 向4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.080mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.014mL,0.080mmol),然后添加1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(23.10mg,0.080mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-85%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.0%;观察到的质量:502.09;保留时间:1.5分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:502.09;保留时间:2.25分钟。分离出标题化合物(3.4mg),产率为8.5%。

[1033] 实施例104

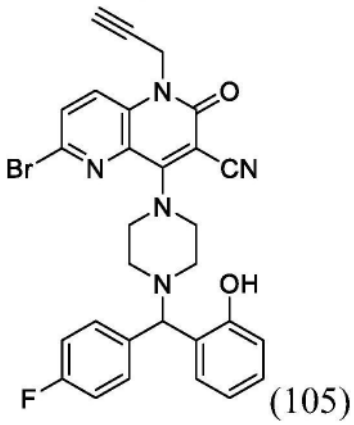
[1034] 4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1035] 
(104)

[1036] 向4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.080mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.014mL,0.080mmol),然后添加2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚,2TFA(41.2mg,0.080mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经15分钟17%-57%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:500.09;保留时间:2.1分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:500.09;保留时间:1.4分钟。分离出标题化合物(2.2mg),产率为5.5%。

[1037] 实施例105至107

[1038] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1039] 
(105)

[1040] 将2-羟基苯甲醛(15.07mg,0.123mmol)、6-溴-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈TFA(60mg,0.123mmol)和(4-氟苯基)硼酸(17.27mg,0.123mmol)的DMF(1mL)溶液在微波中在150℃下加热2小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗

材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经18分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.3%;观察到的质量:572.05;保留时间:1.85分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.4%;观察到的质量:572.1;保留时间:2.75分钟。分离出外消旋标题化合物(15.3mg),产率为21.7%。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法进一步纯化以给出异构体。

[1041] 将实施例105的外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例106(第一洗脱异构体)和实施例107(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1042] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

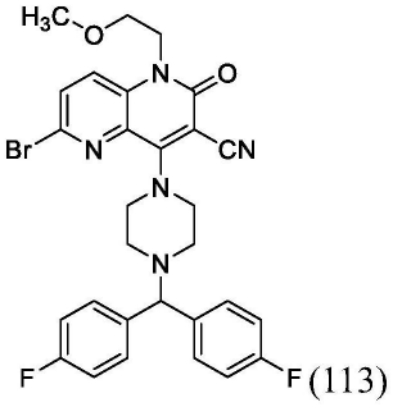
[1043] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1044] 实施例106:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:572.1;保留时间:1.91分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:572.08;保留时间:2.72分钟。分离出实施例106(6.8mg),产率为9.7%。

[1045] 实施例107:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:572.06;保留时间:1.91分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:572.09;保留时间:2.72分钟。分离出实施例107(7.4mg),产率为10.5%。

[1046] 实施例113

[1047] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

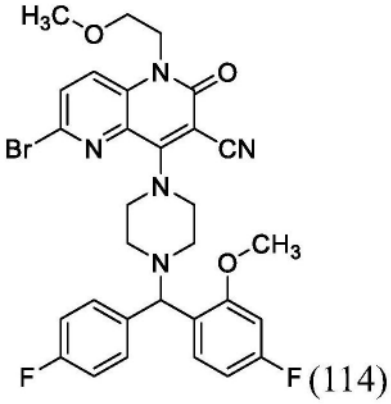
[1048] 

(113)

[1049] 向三乙胺(0.017mL,0.123mmol)、1-甲基哌啶(0.015mL,0.123mmol)和6-溴-4-羟基-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.062mmol)在乙腈(1mL)中的溶液中添加4-甲基苯-1-磺酰基氯化物(23.53mg,0.123mmol)。将反应混合物混合通过在室温下摇动30分钟。然后添加1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(35.6mg,0.123mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明起始材料被全部消耗。检测到作为小峰的所希望的产物,并且使用用于纯化的反相HPLC将其纯化。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。将材料进一步通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟25%-65%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:594.09;保留时间:1.78分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:594.1;保留时间:2.56分钟。分离出标题化合物(1.8mg),产率为4.9%。

[1050] 实施例114至116

[1051] 6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1052] 

(114)

[1053] 向6-溴-4-氯-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.058mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.051mL,0.292mmol)和1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪,2TFA(31.9mg,0.058mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟60%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:

20mL/分钟。将含有产物的级分合并，并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1mL/分钟；检测：MS和UV(220nm)。注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：624.06；保留时间：1.76分钟。注射2条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1mL/分钟；检测：MS和UV(220nm)。注射2结果：纯度：100.0％；观察到的质量：624.07；保留时间：2.59分钟。分离出外消旋化合物实施例114(19.7mg)，产率为54.4％。

[1054] 将实施例114进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例115(第一洗脱异构体)和实施例116(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1055] 注射1条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1mL/分钟；检测：MS和UV(220nm)。

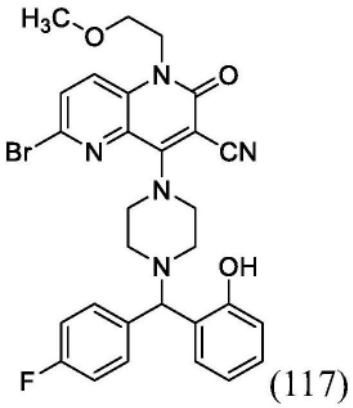
[1056] 注射2条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3分钟0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75分钟；流量：1mL/分钟；检测：MS和UV(220nm)。

[1057] 实施例115：注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：624.05；保留时间：1.76分钟。注射2结果：纯度：100.0％；观察到的质量：624.06；保留时间：2.58分钟。分离出实施例115(4.5mg)，产率为12.4％。

[1058] 实施例116：注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：624.05；保留时间：1.76分钟。注射2结果：纯度：100.0％；观察到的质量：624.07；保留时间：2.58分钟。分离出实施例116(4.2mg)，产率为11.6％。

[1059] 实施例117

[1060] 6-溴-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1061] 

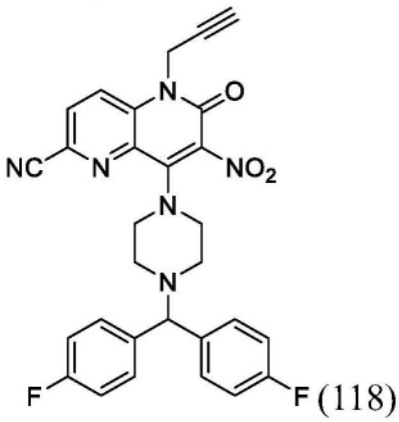
(117)

[1062] 向6-溴-4-氯-1-(2-甲氧基乙基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg，0.058mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.041mL，0.234mmol)和2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚(16.72mg，0.058mmol)。通过在室温下摇动1小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化：柱：XBridge C18，

19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:592.04;保留时间:2.29分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:592.03;保留时间:1.54分钟。分离出标题化合物(6.4mg),产率为18.6%。

[1063] 实施例118

[1064] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

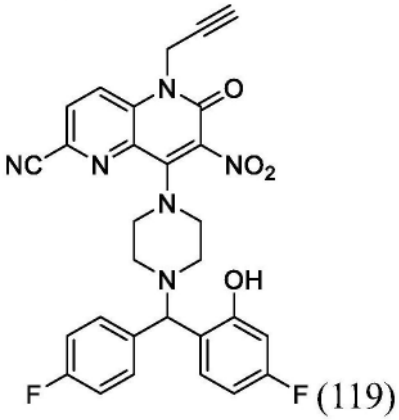
[1065] 

(118)

[1066] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(25mg,0.087mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(24.97mg,0.087mmol),然后添加Hunig碱(0.08mL,0.43mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:541.08;保留时间:1.74分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:541.09;保留时间:2.38分钟。分离出标题化合物(32.4mg),产率为68.9%。

[1067] 实施例119至121

[1068] 8-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1069] 

(119)

[1070] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(25mg,0.087mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.076mL,0.433mmol),然后添加5-氟-2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚,TFA(36.2mg,0.087mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明获得了2个主要的峰。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:557.11;保留时间:2.31分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:557.11;保留时间:1.69分钟。分离出标题化合物(10.5mg),产率为21.7%。

[1071] 将8.37mg部分的外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例120(第一洗脱异构体)和实施例121(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1072] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1073] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1074] 实施例120:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:557.13;保留时间:1.7分钟。注射2结果:纯度:98.6%;观察到的质量:557.17;保留时间:2.32分钟。分离出实施例120(3.5mg),产率为41.9%。

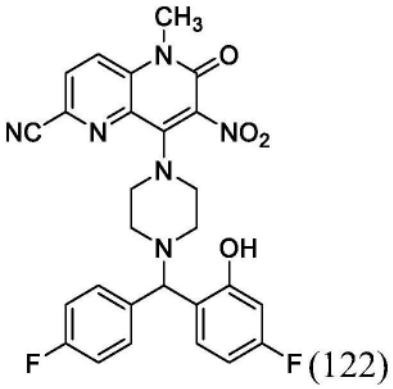
[1075] 实施例121:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:557.16;保留时间:1.7分

钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:557.12;保留时间:2.32分钟。分离出实施例121(3.2mg),产率为38.3%。

[1076] 实施例122

[1077] 8-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-

[1078] 二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

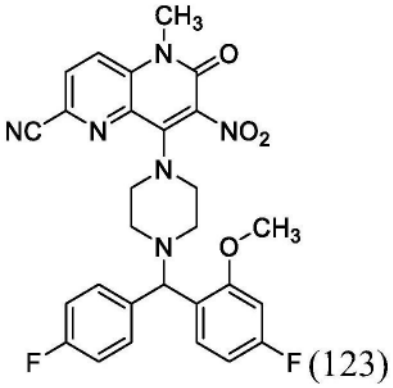
[1079] 

(122)

[1080] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(15mg,0.057mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加碳酸钾(23.50mg,0.170mmol),然后添加5-氟-2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚TFA(23.71mg,0.057mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明获得了2个主要的峰。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经27分钟10%-80%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.2%;观察到的质量:533.11;保留时间:1.53分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.8%;观察到的质量:533.09;保留时间:2.17分钟。分离出标题化合物(3.4mg),产率为11.2%。

[1081] 实施例123至125

[1082] 8-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1083] 

(123)

[1084] 向8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(30mg,0.113mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.099mL,0.567mmol),然后添加1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪,2TFA(61.9mg,0.113mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟48%-88%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:547.16;保留时间:2.41分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:547.15;保留时间:1.67分钟。分离出外消旋标题化合物(18mg),产率为29.1%。

[1085] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例124(第一洗脱异构体)和实施例125(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1086] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1087] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:547.14;保留时间:2.41分钟。

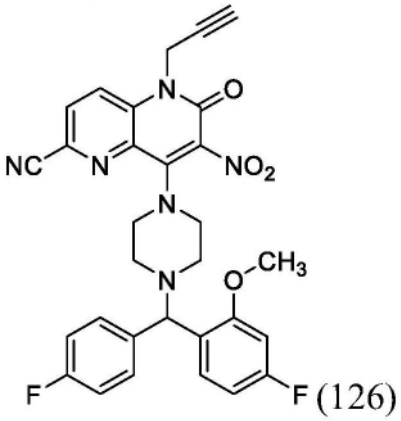
[1088] 实施例124:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:547.15;保留时间:1.66分钟。注射2结果:纯度:100.0%;保留时间:1.66;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:547.15)。分离出实施例124(8.1mg),产率为13.1%。

[1089] 实施例125:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:547.21;保留时间:1.66分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:547.14;保留时间:2.41分钟。分离出实施例125(8.1mg),产率为13.1%。

[1090] 实施例126至128

[1091] 8-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-

[1092] 炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1093] 

(126)

[1094] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(25mg,0.087mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪,2TFA(47.3mg,0.087mmol),然后添加Hunig碱(0.08mL,0.43mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:571.14;保留时间:2.47分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:571.17;保留时间:1.73分钟。分离出外消旋标题化合物(21.3mg),产率为42.9%。

[1095] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例127(第一洗脱异构体)和实施例128(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1096] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1097] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1098] 实施例127:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:571.12;保留时间:1.75分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:571.16;保留时间:2.48分钟。分离出实施例

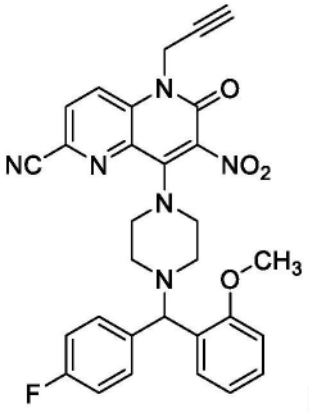
127(7.7mg),产率为15.5%。

[1099] 实施例128:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:571.15;保留时间:1.74分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:571.16;保留时间:2.48分钟。分离出实施例128(7.5mg),产率为15.1%。

[1100] 实施例129至131

[1101] 8-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-

[1102] 基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1103] 

(129)

[1104] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(25mg,0.087mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加1-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪,2TFA(45.8mg,0.087mmol),然后添加Hunig碱(0.08mL,0.43mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-95%B,然后保持在100%B4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.15;保留时间:1.67分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.15;保留时间:2.45分钟。分离出外消旋标题化合物(27.3mg),产率为56.8%。

[1105] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例130(第一洗脱异构体)和实施例131(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1106] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1107] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经

3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

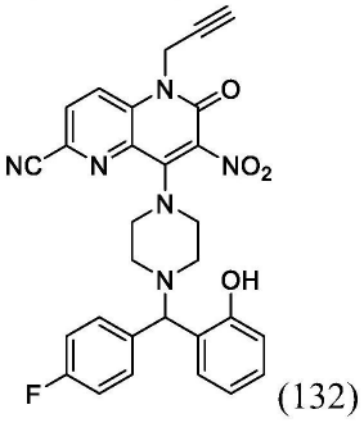
[1108] 实施例130:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.15;保留时间:2.45分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.13;保留时间:1.68分钟。分离出实施例130(8mg),产率为16.6%。

[1109] 实施例131:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.14;保留时间:2.45分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:553.17;保留时间:1.71分钟。分离出实施例131(2.3mg),产率为4.8%。

[1110] 实施例132至134

[1111] 8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-

[1112] 基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1113] 

(132)

[1114] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(25mg,0.087mmol)的DMF(1.5mL)溶液中添加2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚,2TFA(44.6mg,0.087mmol),然后添加Hunig碱(0.08mL,0.43mmol)。通过在室温下摇动1小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridgeC18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.13;保留时间:2.26分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.14;保留时间:1.62分钟。分离出外消旋标题化合物(9.7mg),产率为20.7%。

[1115] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例133(第一洗脱异构体)和实施例134(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1116] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙

腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1117] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

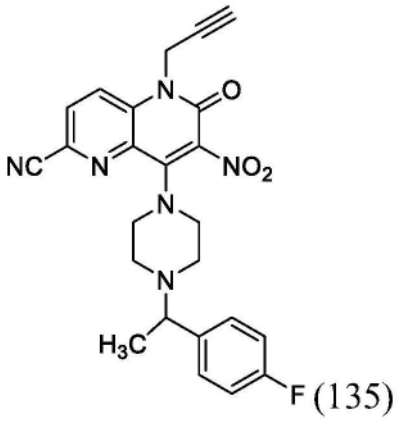
[1118] 实施例133:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.17;保留时间:2.25分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.15;保留时间:1.61分钟。分离出实施例133(4.3mg),产率为9.2%。

[1119] 实施例134:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.12;保留时间:2.25min。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.19;保留时间:1.6min。分离出实施例134(2.8mg),产率为6%。

[1120] 实施例135至137

[1121] 8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-

[1122] 1,5-萘啶-2-甲腈

[1123] 

(135)

[1124] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.055mmol)和1-(1-苯基乙基)哌嗪(46.4mg,0.111mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.029mL,0.166mmol)和1-(1-苯基乙基)哌嗪(46.4mg,0.111mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟13%-53%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:461.16;保留时间:1.33分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:461.11;保留时间:2.15分钟。分离出外消旋标题化合物(20.5mg),

产率为80.9%。

[1125] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例136(第一洗脱异构体)和实施例137(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1126] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1127] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

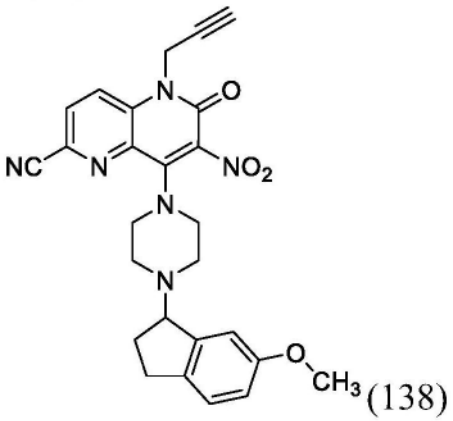
[1128] 实施例136:注射1结果:纯度:99.0%;观察到的质量:461.12;保留时间:1.35分钟。注射2结果:纯度:98.8%;观察到的质量:461.12;保留时间:2.15分钟。分离出实施例136(6.1mg),产率为24.1%。

[1129] 实施例137:注射1结果:纯度:98.6%;观察到的质量:461.14;保留时间:1.35分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:461.13;保留时间:2.15分钟。分离出实施例137(5.7mg),产率为22.5%。

[1130] 实施例138

[1131] 8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-

[1132] 基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1133] 

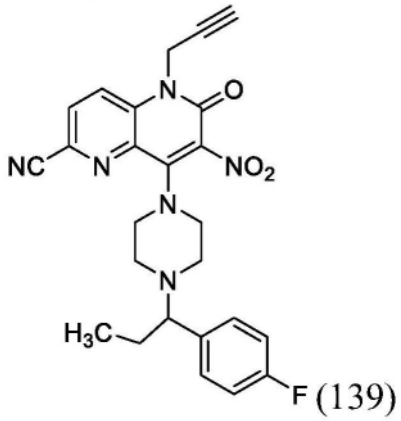
(138)

[1134] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.055mmol)和Hunig碱(0.029mL,0.166mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪(51.0mg,0.111mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟15%-55%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:485.18;保留时间:2.13分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge

C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:485.16;保留时间:1.4分钟。分离出标题化合物(24mg),产率为90.1%。

[1135] 实施例139至141

[1136] 8-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1137] 

(139)

[1138] 向8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.055mmol)和1-(1-苯基丙基)哌嗪,2TFA(35.9mg,0.083mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.048mL,0.277mmol)和1-(1-苯基丙基)哌嗪,2TFA(35.9mg,0.083mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-85%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:475.16;保留时间:1.45分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:475.16;保留时间:2.29分钟。分离出外消旋标题化合物(15.3mg),产率为58.6%。

[1139] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例140(第一洗脱异构体)和实施例141(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1140] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经

3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

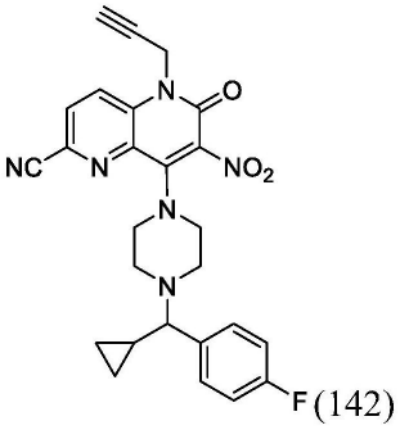
[1141] 实施例140:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:475.19;保留时间:2.28分钟。注射2结果:纯度:97.3%;观察到的质量:475.19;保留时间:1.47分钟。分离出实施例140(6.9mg),产率为26.4%。

[1142] 实施例141:注射1结果:纯度:98.2%;观察到的质量:475.17;保留时间:2.28分钟。注射2结果:纯度:98.5%;观察到的质量:475.18;保留时间:1.47分钟。分离出实施例141(6.4mg),产率为24.5%。

[1143] 实施例142至144

[1144] 8-(4-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-

[1145] 二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1146] 

(142)

[1147] 向1-(环丙基(4-氟苯基)甲基)哌嗪,TFA(24.14mg,0.069mmol)和8-氯-7-硝基-6-氧代-5-(丙-2-炔-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(20mg,0.069mmol)的DMF(1mL)溶液中添加Hunig碱(0.036mL,0.208mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-85%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。

[1148] 将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例143(第一洗脱异构体)和实施例144(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1149] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1150] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

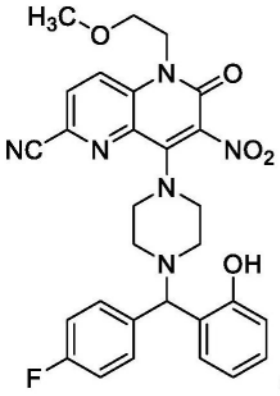
[1151] 实施例143:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.02;保留时间:1.56分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.02;保留时间:2.23分钟。分离出实施例143(3.8mg),产率为11.3%。

[1152] 实施例144:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.03;保留时间:1.41分

钟。注射2结果:纯度:99.1%;观察到的质量:487.03;保留时间:2.23分钟。分离出实施例144(4mg),产率为11.9%。

[1153] 实施例145

[1154] 8-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1155] 

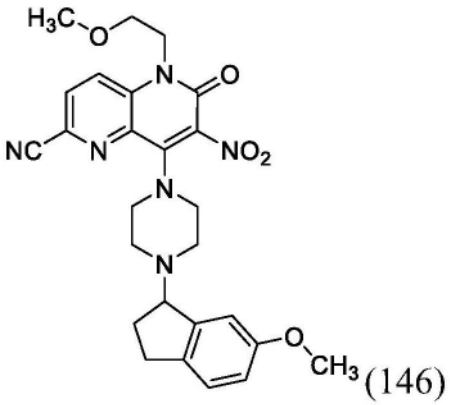
(145)

[1156] 向8-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(5mg,0.016mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(8.49μL,0.049mmol)和2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚(9.28mg,0.032mmol)。通过在室温下摇动1小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟38%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:559.23;保留时间:1.6分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:559.19;保留时间:2.27分钟。分离出标题化合物(1.5mg),产率为16.8%。

[1157] 实施例146

[1158] 8-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-

[1159] 氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

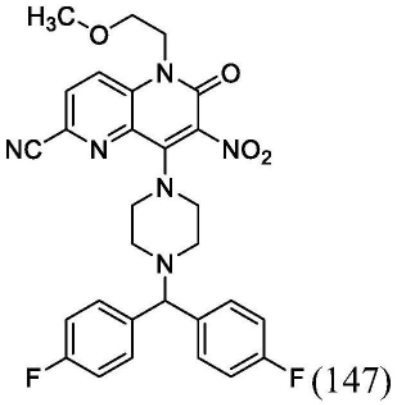
[1160] 
(146)

[1161] 向8-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(15mg,0.049mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.025mL,0.146mmol)和1-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪(16.93mg,0.073mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40%-80%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:505.21;保留时间:1.41分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:505.2;保留时间:2.13分钟。分离出标题化合物(12.5mg),产率为50.6%。

[1162] 实施例147

[1163] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢

[1164] -1,5-萘啶-2-甲腈

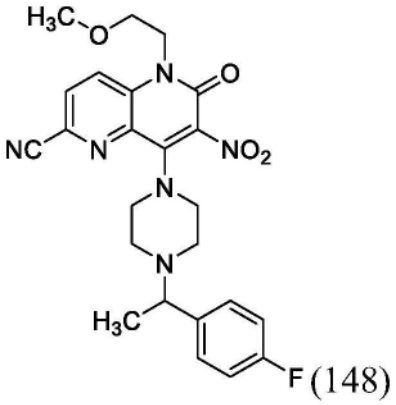
[1165] 
(147)

[1166] 向8-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(15mg,0.049mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.025mL,0.146mmol)和1-(双(4-氟苯基)甲

基)哌嗪(21.02mg,0.073mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟46%-86%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:561.17;保留时间:1.79分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:561.17;保留时间:2.46分钟。分离出标题化合物(13.5mg),产率为49.1%。

[1167] 实施例148至150

[1168] 8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1169] 

(148)

[1170] 向8-氯-5-(2-甲氧基乙基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(15mg,0.049mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.051mL,0.292mmol)和1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪2水盐酸(20.50mg,0.073mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟38%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:481.19;保留时间:1.36分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:

481.17;保留时间:2.16分钟。分离出外消旋标题化合物(11.5mg),产率为48.8%。

[1171] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例149(第一洗脱异构体)和实施例150(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1172] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1173] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

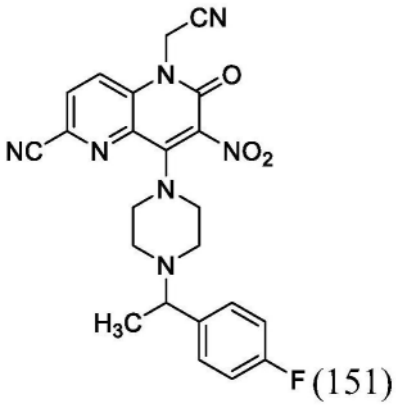
[1174] 实施例149:注射1结果:纯度:97.1%;观察到的质量:481.18;保留时间:2.17分钟。注射2结果:纯度:97.4%;观察到的质量:481.16;保留时间:1.36分钟。分离出实施例149(3.7mg),产率为15.7%。

[1175] 实施例150:注射1结果:纯度:97.1%;观察到的质量:481.2;保留时间:2.17分钟。注射2结果:纯度:97.3%;观察到的质量:481.18;保留时间:1.36分钟。分离出实施例150(3.6mg),产率为15.3%。

[1176] 实施例151

[1177] 5-(氰基甲基)-8-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-

[1178] 萘啶-2-甲腈

[1179] 

(151)

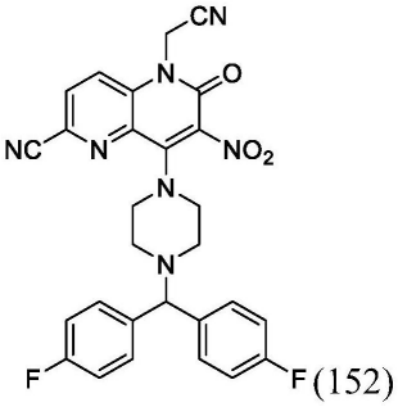
[1180] 向8-氯-5-(氰基甲基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(15mg,0.052mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.027mL,0.155mmol)和1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪(16.18mg,0.078mmol)。将反应混合物混合通过在室温下摇动1h。LC/MS分析表明反应完成大约80%。将反应混合物混合通过在室温下摇动另外3小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟28%-68%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:462.14;保留时间:

1.28分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:462.15;保留时间:2.07分钟。分离出标题化合物(6.6mg),产率为27.5%。

[1181] 实施例152

[1182] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-(氰基甲基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-

[1183] 萘啶-2-甲腈

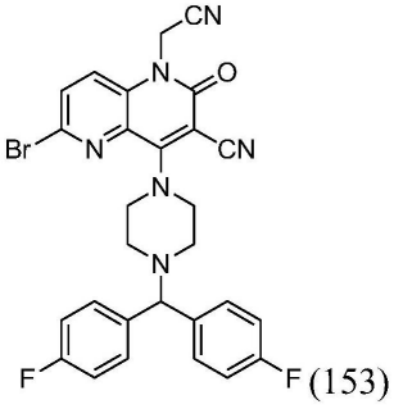
[1184] 

(152)

[1185] 向8-氯-5-(氰基甲基)-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(15mg,0.052mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.027mL,0.155mmol)和1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(22.40mg,0.078mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经23分钟41%-81%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:542.09;保留时间:1.71分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:542.11;保留时间:2.32分钟。分离出标题化合物(5.3mg),产率为18.8%。

[1186] 实施例153

[1187] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

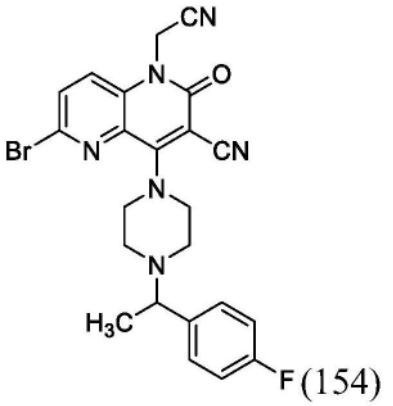
[1188] 

(153)

[1189] 向6-溴-4-氯-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.046mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.024mL,0.139mmol)和1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪(20.05mg,0.070mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟43%-83%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.1%;观察到的质量:577.13;保留时间:2.39分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.7%;观察到的质量:575.07;保留时间:1.74分钟。分离出标题化合物(6.3mg),产率为23.8%。

[1190] 实施例154

[1191] 6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1192] 

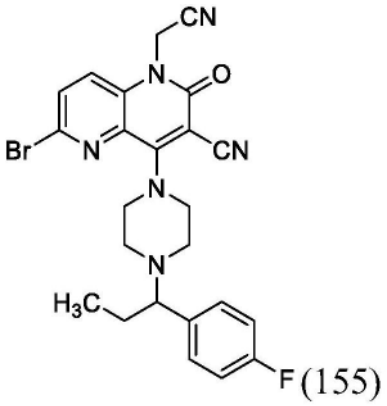
(154)

[1193] 向6-溴-4-氯-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.046mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.024mL,0.139mmol)和1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪(14.48mg,0.070mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明

反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟38%-78%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.97;保留时间:2.05分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.95;保留时间:1.26分钟。分离出标题化合物(6.6mg),产率为29%。

[1194] 实施例155

[1195] 6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)丙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

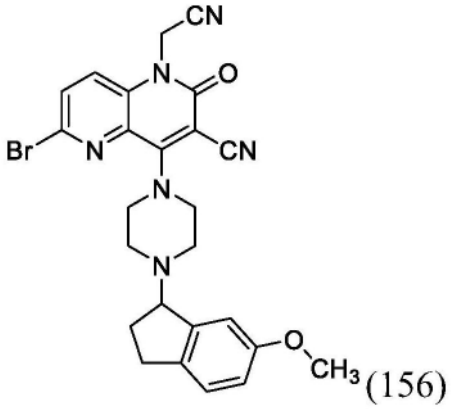
[1196] 

(155)

[1197] 向6-溴-4-氯-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.046mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.024mL,0.139mmol)和1-(1-(4-氟苯基)丙基)哌嗪(15.46mg,0.070mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经25分钟38%-78%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:509.07;保留时间:1.43分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:509.1;保留时间:2.26分钟。分离出标题化合物(6.8mg),产率为29%。

[1198] 实施例156

[1199] 6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

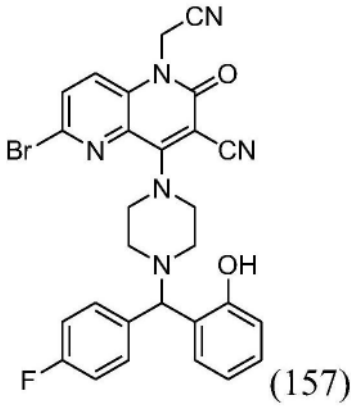
[1200] 

(156)

[1201] 向6-溴-4-氯-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.046mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.024mL,0.139mmol)和1-(6-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪(16.16mg,0.070mmol)。通过在室温下摇动过夜将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟32%-72%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.0%;观察到的质量:519.08;保留时间:2.06分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.6%;观察到的质量:519.04;保留时间:1.36分钟。分离出标题化合物(2.8mg),产率为11.7%。

[1202] 实施例157

[1203] 6-溴-1-(氰基甲基)-4-(4-((4-氟苯基)(2-羟基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

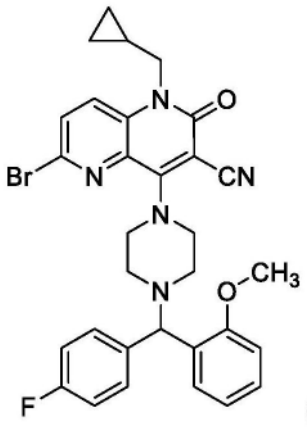
[1204] 

(157)

[1205] 向6-溴-4-氯-1-(氰基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(25mg,0.077mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加Hunig碱(0.040mL,0.232mmol)和2-((4-氟苯基)(哌嗪-1-基)甲基)苯酚,TFA(37.1mg,0.093mmol)。通过在室温下摇动1小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明检测到所希望的产物。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟36%-76%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:573.08;保留时间:2.26分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:573.1;保留时间:1.58分钟。分离出标题化合物(4.5mg),产率为10.2%。

[1206] 实施例158至160

[1207] 6-溴-1-(环丙基甲基)-4-(4-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1208] 

(158)

[1209] 向6-溴-4-氯-1-(环丙基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.044mmol)的DMF(1mL)溶液中添加1-((4-氟苯基)(2-甲氧基苯基)甲基)哌嗪,TFA(18.36mg,0.044mmol)),然后添加Hunig碱(0.023mL,0.133mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:602.08;保留时间:1.78分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵

的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:602.13;保留时间:2.68分钟。分离出外消旋标题化合物(16.8mg),产率为63.4%。

[1210] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例159(第一洗脱异构体)和实施例160(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1211] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1212] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

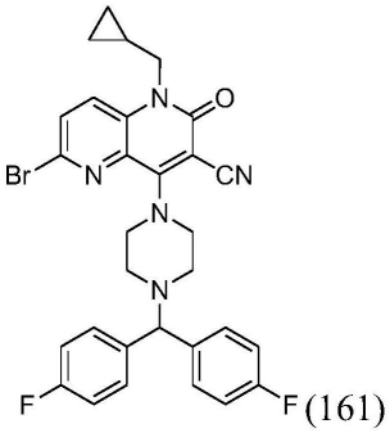
[1213] 实施例159:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:602.08;保留时间:1.78分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:602.09;保留时间:2.68分钟。分离出实施例159(6.6mg),产率为24.9%。

[1214] 实施例160:注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:602.08;保留时间:1.78分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:602.11;保留时间:2.68分钟。分离出实施例160(5.2mg),产率为19.6%。

[1215] 实施例161

[1216] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-(环丙基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1217] 萘啶-3-甲腈

[1218] 

(161)

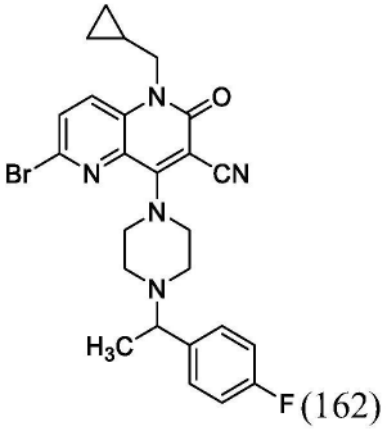
[1219] 向6-溴-4-氯-1-(环丙基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.044mmol)的DMF(15mL)溶液中添加1-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪,TFA(17.83mg,0.044mmol)),然后添加Hunig碱(0.023mL,0.133mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟55%-100%B,然后保持在100%B 6分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含

10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:590.11;保留时间:2.66分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:590.1;保留时间:1.9分钟。分离出标题化合物(14.5mg),产率为55.8%。

[1220] 实施例162至164

[1221] 6-溴-1-(环丙基甲基)-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1222] 萘啶-3-甲腈

[1223] 

(162)

[1224] 向6-溴-4-氯-1-(环丙基甲基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.044mmol)的DMF(15mL)溶液中添加1-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪,TFA(14.28mg,0.044mmol)),然后添加Hunig碱(0.023mL,0.133mmol)。通过在室温下摇动2小时将反应混合物混合。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B4分钟;流量:20mL/分钟。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.07;保留时间:1.49分钟。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.09;保留时间:2.38分钟。分离出外消旋标题化合物(14.8mg),产率为65.9%。

[1225] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例163(第一洗脱异构体)和实施例164(第二洗脱异构体)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。

[1226] 注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟

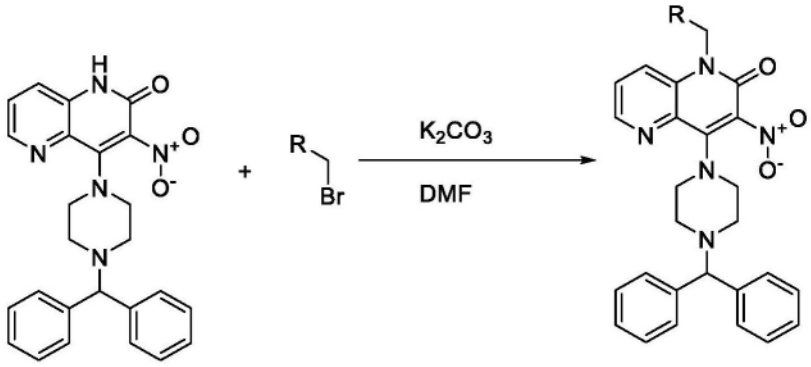
0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1227] 注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/分钟;检测:MS和UV(220nm)。

[1228] 实施例163:注射1结果:纯度:97.5%;观察到的质量:510.13;保留时间:2.37分钟。注射2结果:纯度:98.3%;观察到的质量:510.11;保留时间:1.51分钟。分离出实施例163(3.5mg),产率为15.6%。

[1229] 实施例164:注射1结果:纯度:99.0%;观察到的质量:510.13;保留时间:2.37分钟。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.11;保留时间:1.51分钟。分离出实施例164(4.5mg),产率为20%。

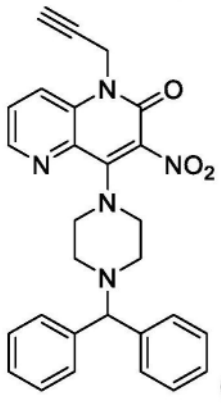
[1230] 用于制备实施例204和4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-烷基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮类似物的通用方法:

[1231] 

[1232] 制备4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮的DMF(15.5mL)溶液。向称入16x 100mm螺纹小瓶中的各烷基卤中添加0.500mL 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮溶液、碳酸钾(25mg,0.18mmol)和搅拌棒。将小瓶加盖并且允许在室温下摇动4小时,然后在搅拌下加热至50℃过夜。将混合物转移到空的6mL SPE柱筒中进行过滤,收集到16x 48mm螺纹小瓶中。将反应小瓶各自用0.5mL DMF冲洗。将冲洗液转移到过滤柱筒中。通过制备型HPLC使用针对各实施例所述的条件将粗混合物纯化。

[1233] 实施例165

[1234] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(丙-2-炔-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1235] 

(165)

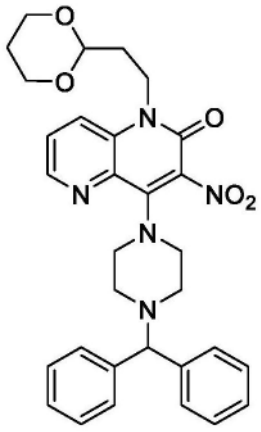
[1236] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯

度:经20分钟55%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为54.7%(11.8mg)。

[1237] 实施例166

[1238] 1-(2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基)-4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-

[1239] 酮

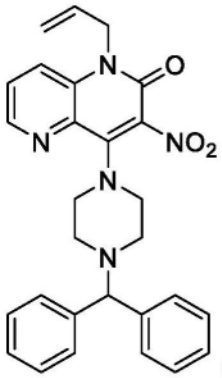
[1240] 

(166)

[1241] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟70%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为36%(9mg)。

[1242] 实施例176

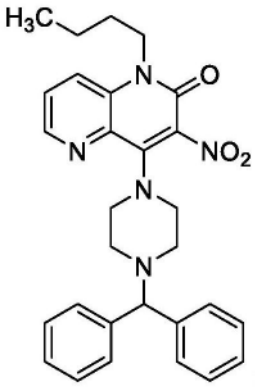
[1243] 1-烯丙基-4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1244] 
(176)

[1245] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟70%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为37.4%(8.1mg)。

[1246] 实施例177

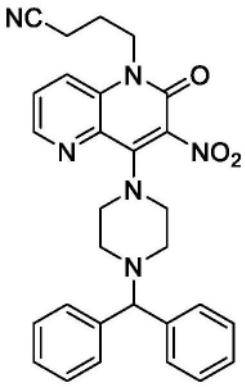
[1247] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-丁基-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1248] 
(177)

[1249] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟70%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为26.3%(5.9mg)。

[1250] 实施例183

[1251] 4-(4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-2-氧代-1,5-萘啶-1(2H)-基)丁腈

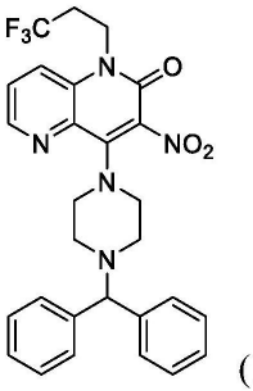
[1252] 

(183)

[1253] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为36.3%(8.3mg)。

[1254] 实施例185

[1255] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(3,3,3-三氟丙基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1256] 

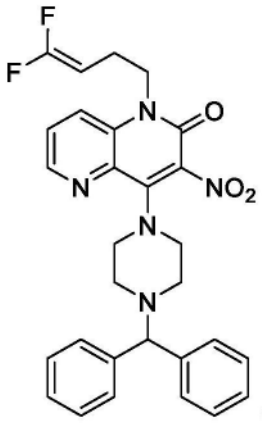
(185)

[1257] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟70%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x

50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为22.7%(5.5mg)。

[1258] 实施例186

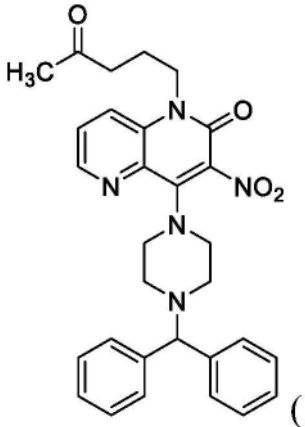
[1259] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(4,4-二氟丁-3-烯-1-基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1260] 
(186)

[1261] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟70%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为32.6%(7.8mg)。

[1262] 实施例187

[1263] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-3-硝基-1-(4-氧代戊基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1264] 
(187)

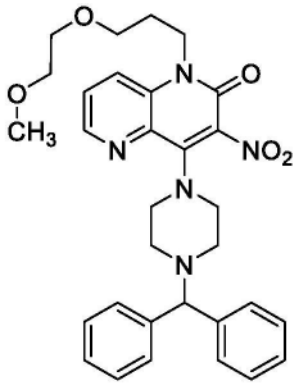
[1265] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯

度:经15分钟70%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为22%(5.2mg)。

[1266] 实施例189

[1267] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(3-(2-甲氧基乙氧基)丙基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-

[1268] 酮

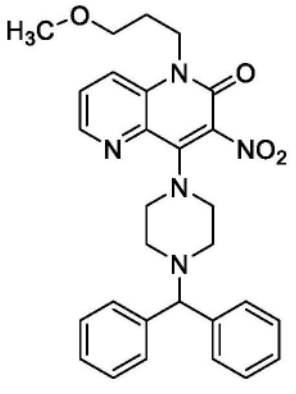
[1269] 

(189)

[1270] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟65%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为32.3%(8.1mg)。

[1271] 实施例190

[1272] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-(3-甲氧基丙基)-3-硝基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

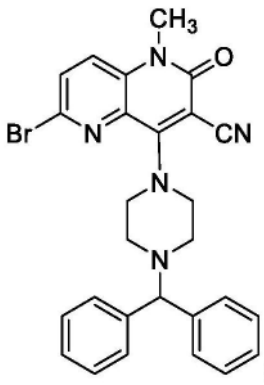
[1273] 

(190)

[1274] 将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟65%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters BEH C18,2.0x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:0%B,经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。分离出标题化合物,产率为32.9%(7.6mg)。

[1275] 实施例191

[1276] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

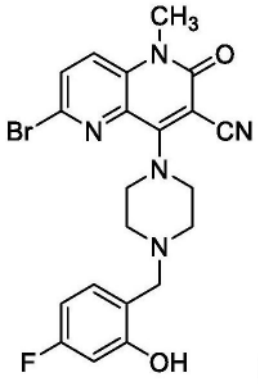
[1277] 

(191)

[1278] 在氮气下将1-二苯甲基哌嗪(85mg,0.335mmol)一次性添加到6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(100mg,0.335mmol)和Hunig碱(0.117mL,0.670mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。通过HPLC监测反应。2h后,反应完成。然后将反应混合物用氯仿稀释并且用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤(2x)。然后将有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在减压下蒸发过夜以得到呈灰白色固体的产物(132mg,77%)。LC/MS条件:注射体积;3μL,起始%B;2,最终%B;98,梯度时间;1.5min,流速;0.8mL/min,波长;220nm,溶剂对;水/乙腈/TFA,溶剂A;100%水/0.05%TFA,溶剂B;100%乙腈/0.05%TFA,柱;Waters Aquity BEH C18 2.1X50mm 1.7U MW1,箱温;40。LC/MS结果:0.990min。$(M+H)^+$;514。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.53-7.46(m,5H),7.32(t,J=7.6Hz,4H),7.25-7.20(m,2H),4.35(s,1H),4.08-3.95(m,4H),3.61(s,3H)。

[1279] 实施例192

[1280] 6-溴-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

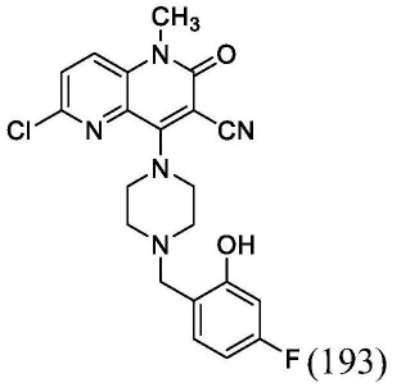
[1281] 

(192)

[1282] 将5-氟-2-(哌嗪-1-基甲基)苯酚2,2,2-三氟乙酸盐(109mg,0.335mmol)添加到6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(100mg,0.335mmol)和三乙胺(0.140mL,1.005mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌经过周末。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经23分钟10%-60%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为9.1mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为96%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm下的UV。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.95-7.92(m,1H),7.88-7.85(m,1H),7.20(t,J=8.1Hz,1H),6.63-6.57(m,2H),3.91-3.85(m,4H),3.67(s,2H),3.53(s,3H),2.74-2.69(m,4H)。

[1283] 实施例193

[1284] 6-氯-4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

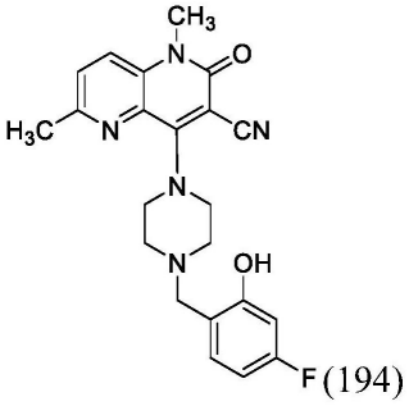
[1285] 

(193)

[1286] 将5-氟-2-(哌嗪-1-基甲基)苯酚(8.28mg,0.039mmol)添加到4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(10mg,0.039mmol)和三乙胺(0.016mL,0.118mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟35%-75%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。将材料进一步通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟0-40%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2结果:1.32分钟,[M+H]:428.05注射1结果2.04分钟,[M+H];428.04。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=8Hz,1H),7.82(d,J=8Hz,1H),7.42(br.s.,1H),6.74(d,J=9.5Hz,2H),4.25(br.s.,2H),4.14-3.91(m,2H),3.57(s,3H),2.55(s,2H)。

[1287] 实施例194

[1288] 4-(4-(4-氟-2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1289] 

(194)

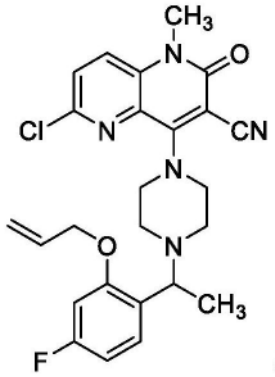
[1290] 将Hunig碱(10.48μL,0.060mmol)添加到5-氟-2-(哌嗪-1-基甲基)苯酚2,2,2-三氟乙酸盐(19.46mg,0.060mmol)和4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(14.02mg,0.06mmol)在DMF(2mL)中的溶液中,并且在氮气下将所得混合物在室温下搅拌过夜。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5um颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟30%-70%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为6.6mg(27%),并且通过LC/MS分析估计的其纯度为99%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μ

m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.8%;观察到的质量:408.01;保留时间:1.21min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.02;保留时间:1.8min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.20(t,J=7.5Hz,1H),6.64-6.58(m,2H),3.91(br.s.,J=3.3Hz,4H),3.66(s,2H),2.70(br.s.,4H),2.54(s,3H)。

[1291] 实施例195

[1292] 4-(4-(1-(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢

[1293] -1,5-萘啶-3-甲腈

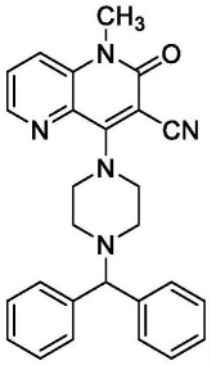
[1294] 

(195)

[1295] 将碳酸钾(82mg,0.590mmol)悬浮在DMF水溶液(4mL)中。然后添加4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(50mg,0.197mmol)和1-(1-(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)乙基)哌嗪(52.0mg,0.197mmol),并且将所得混合物在室温下在氮气下搅拌过夜。过滤混合物并在高真空下浓缩。将残余物溶解在DMF中并且将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟42%-82%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为6.5mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100%。使用分析型LC/MS确定纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:482.08;保留时间:1.54min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=9.2Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.43(s,1H),6.89(dd,J=11.6,2.4Hz,1H),6.79(s,1H),6.15-5.95(m,1H),5.44(s,1H),5.28(d,J=10.6Hz,1H),4.61(br.s.,2H),4.02-3.92(m,1H),3.83(br.s.,4H),2.69-2.55(m,4H),1.29(d,J=6.6Hz,3H)。The N-CH_3由于在光谱采集中使用的水抑制,未清楚地观察到共振。

[1296] 实施例196

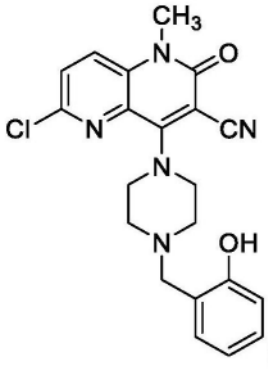
[1297] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1298] 
(196)

[1299] 将4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.039mmol)悬浮在THF(2mL)中。然后添加二乙基锌(0.093mL,0.093mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(4.49mg,3.89μmol),并且将反应混合物在密封管中在70℃下加热过夜。在初始加热中,悬浮液变成黄色溶液,所述黄色溶液在加热过夜时变深。然后将混合物冷却,过滤,并且蒸发至干,并且将残余物溶解在2mL DMF中。将粗溶液通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为5.2mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为99%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.3%;观察到的质量:436.17;保留时间:1.34min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:436.15;保留时间:2.17min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J=2.9Hz,1H),7.97(d,J=8.8Hz,1H),7.68(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.50(d,J=7.3Hz,4H),7.33(t,J=7.7Hz,4H),7.25-7.12(m,2H),4.40(s,1H)。

[1300] 实施例198

[1301] 6-氯-4-(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

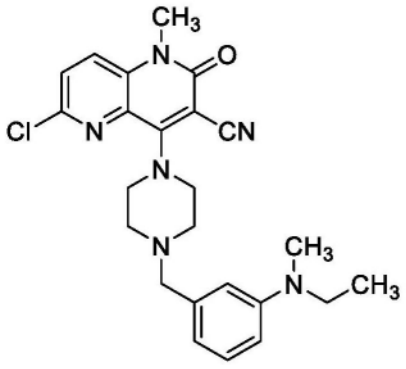
[1302] 

(198)

[1303] 将2-(哌嗪-1-基甲基)苯酚-2,2,2,-三氟乙酸盐(27.7mg,0.091mmol)添加到三乙胺(0.050mL,0.362mmol)和4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(23mg,0.091mmol)在DMF(4mL)中的溶液中,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物蒸发至干并且然后溶解在2mL DMF中,并且通过制备型LC/MS用以下条件将其分级:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟10%-60%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为10.6mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为95%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:410.04;保留时间:1.36min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.1%;观察到的质量:410.09;保留时间:1.9min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=9.2Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.38(d,J=7.3Hz,1H),7.29(t,J=7.5Hz,1H),6.96(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),4.29(br.s.,2H),4.05(br.s.,2H),3.57(s,3H),2.55(s,2H)。4由于水抑制峰,哌嗪的H'S缺失。

[1304] 实施例199

[1305] 6-氯-4-(4-(3-(乙基(甲基)氨基)苄基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

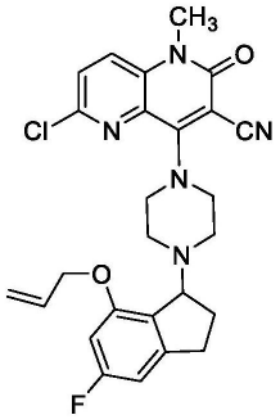
[1306] 

(199)

[1307] 将4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.079mmol)和Hunig碱(0.030mL,0.173mmol)溶解在DMF(2mL)中。然后添加N-乙基-N-甲基-3-(哌嗪-1-基甲基)苯胺2,2,2-三氟乙酸盐(27.3mg,0.079mmol),并且将反应混合物在室温下在氮气下搅拌。4h后,反应进行完全。将粗反应产物通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟38%-78%B,然后保持在100%B4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为2.2mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.13;保留时间:1.02min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:451.11;保留时间:2.19min。在产物光谱采集中使用的水抑制技术防止进行完全分配,并且仅描述了芳族信号。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.09(br d,J=8.8Hz,1H),7.83(br d,J=8.8Hz,1H),7.05-7.28(m,1H),6.57-6.87(m,3H)。分离出标题化合物2.2,产率为6.2%。

[1308] 实施例200

[1309] 4-(4-(7-(烯丙氧基)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1310] 

(200)

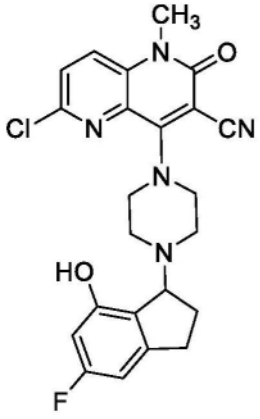
[1311] 将4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(54mg,0.213mmol)、1-(7-(烯丙氧基)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪(58.7mg,0.213mmol)和三乙胺(0.059mL,0.425mmol)在DMF(5mL)中的溶液在氮气下搅拌经过周末。然后在真空下除去溶剂,并且将残余物溶解在二氯甲烷中。将有机层用1.5M磷酸钾缓冲液(2x)洗涤并且然后经$MgSO_4$干燥,过滤,并且在真空中浓缩以给出159mg粗产物。使用快速色谱法、在二氯甲烷中的1%-5%甲醇作为洗脱剂、和Biotage 24g硅胶柱,将127mg此材料分级。将均匀的级分合并,并且在减压下蒸发以给出73mg呈棕色油状物的产物(87%)。将32mg以上粗反应产物通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-

90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为9.8mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.05;保留时间:1.41min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.05;保留时间:2.22min。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.64(d,J=8.8Hz,1H),7.51(d,J=9.0Hz,1H),6.56(d,J=7.8Hz,1H),6.44(d,J=11.0Hz,1H),6.13-6.00(m,1H),5.52-5.41(m,1H),5.29(d,J=10.5Hz,1H),4.62-4.50(m,2H),4.37(d,J=7.1Hz,1H),4.03-3.86(m,4H),3.81-3.68(m,1H),3.61(s,3H),3.03(dt,J=16.4,8.3Hz,1H),2.85-2.69(m,5H),2.31-2.06(m,2H)。

[1312] 实施例201

[1313] 6-氯-4-(4-(5-氟-7-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1314]



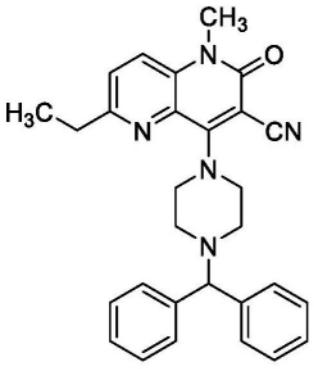
(201)

[1315] 在氮气下向4-(4-(7-(烯丙氧基)-5-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(75mg,0.152mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加催化量的四(三苯基膦)钯(0)(3.51mg,3.04μmol)。将微棕色溶液搅拌5min,此后将硼氢化钠(8.62mg,0.228mmol)和反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物转移至制备型硅胶TLC板,将其使用在己烷中的30%丙酮洗脱。从板上洗脱两个级分并且将下部R_f材料进一步通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟40%-80%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为3.4mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为94%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:95.6%;观察到的质量:453.97;保留时间:2.09min。注射2条件:

柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:94.2%;观察到的质量:453.95;保留时间:1.27min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),6.53(d,J=8.8Hz,1H),6.41(d,J=10.6Hz,1H),4.46(s,1H),3.84(br.s.,2H),3.58(br.s.,1H),3.09-3.01(m,1H),2.88(br.s.,1H),2.83-2.68(m,2H),2.65-2.55(m,2H),2.15-1.97(m,2H)。

[1316] 实施例202

[1317] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-乙基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

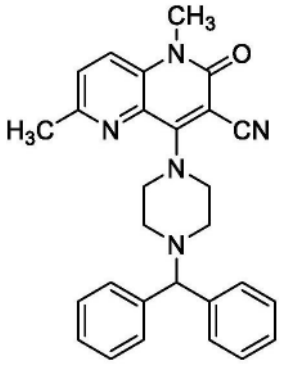
[1318] 

(202)

[1319] 将4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg,0.039mmol)悬浮在THF(2mL)中。然后添加二乙基锌(0.093mL,0.093mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(4.49mg,3.89μmol),并且将反应混合物在密封管中在70℃下加热过夜。在初始加热时,悬浮液变成黄色溶液。然后将反应混合物冷却,过滤并且蒸发至干。将残余物溶解在2mL DMF中,并且将此溶液通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟45%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为7.3mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:464.16;保留时间:1.52min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:464.14;保留时间:2.4min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.50(d,J=7.3Hz,4H),7.33(t,J=7.7Hz,4H),7.24-7.18(m,2H),4.42(s,1H),3.95(br.s.,2H),3.50(s,3H*),3.43(br.s.,2H),2.80(q,J=7.5Hz,2H),2.60-2.53(m,4H),1.20(t,J=7.5Hz,3H)。

[1320] 实施例204

[1321] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1322] 

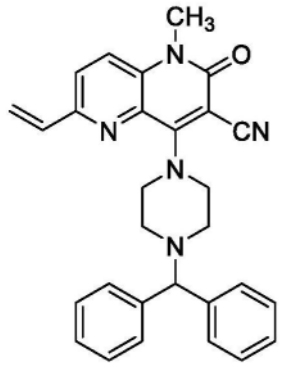
(204)

[1323] 将(溴亚甲基)二苯(16.17mg,0.065mmol)添加到1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈2,2,2-三氟乙酸盐(26mg,0.065mmol)和三乙胺(0.027mL,0.196mmol)在DMF(2mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下在氮气下搅拌过夜。将另外当量的(溴亚甲基)二苯(16.17mg,0.065mmol)与另外1当量的三乙胺一起添加,并且将反应混合物在室温下搅拌另外48h。然后通过制备型LC/MS用以下条件将粗反应混合物分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为3.3mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:450.14;保留时间:2.35min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:450.12;保留时间:1.53min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),7.51(d,J=7.7Hz,4H),7.33(t,J=7.5Hz,4H),7.25-7.19(m,2H),4.45(s,1H),3.96(br.s.,4H),3.51(s,3H),2.60(br.s.,4H),2.51(s,3H)。

[1324] 实施例208

[1325] 4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-6-乙烯基-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1326] 甲腈

[1327] 

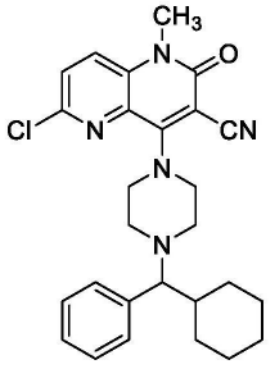
(208)

[1328] 将4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(30mg,0.058mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(9.37mg,0.070mmol)和$PdCl_2$(dppf)(4.27mg,5.83μmol)的混合物置于干微波小瓶中,然后将其密封。添加BuOH(2mL)和TEA(0.012mL,0.087mmol),并且将小瓶排空,并且用氮气(3x)填充。将反应混合物在微波中在110℃下加热2h,然后允许冷却并且在真空中蒸发至干。然后将残余材料溶解在DMF(2mL)中,并且通过制备型LC/MS用以下条件将此溶液分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为15.7mg,并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:462.17,462.17,462.17;保留时间:2.34,2.42,2.49min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:462.19;保留时间:1.5min。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.81(d,J=8.8Hz,1H),7.49(d,J=7.7Hz,4H),7.32(t,J=7.7Hz,4H),7.14-7.25(m,2H),6.75-6.85(m,1H),6.13(d,J=18.0Hz,1H),5.50(d,J=11.7Hz,1H),4.40(s,1H)。由于在产物光谱采集中使用的水抑制技术,哌嗪和N-Me质子的检测被掩盖。

[1329] 实施例209

[1330] 6-氯-4-(4-(环己基(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1331] 甲腈

[1332] 

(209)

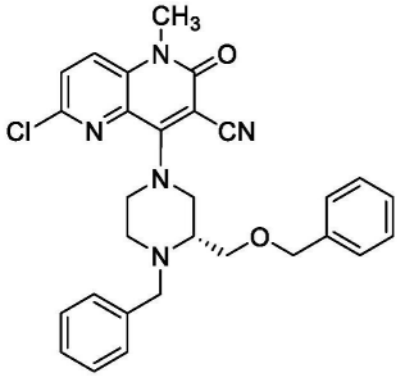
[1333] 将三乙胺(0.016mL,0.118mmol)添加到1-(环己基(苯基)甲基)哌嗪2,2,2-三氟乙酸盐(16.12mg,0.043mmol)和4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(10mg,0.039mmol)在DMF(1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后通过制备型LC/MS用以下条件将粗反应混合物分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟60%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经

由离心蒸发干燥。产物的产率为3.7mg，并且通过LC/MS分析估计的其纯度为98％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3min 0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75min；流量：1mL/min；检测：MS和UV(220nm)。注射1结果：纯度：98.5％；观察到的质量：476.1；保留时间：1.72min。注射2条件：柱：Waters XBridgeC18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3min 0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75min；流量：1mL/min；检测：MS和UV(220nm)。注射2结果：纯度：99.2％；观察到的质量：476.11；保留时间：2.81min。由于测试样品的浓度太稀，因此无法完全解释NMR数据。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.00(d,J＝9.2Hz,1H),7.72(d,J＝8.8Hz,1H),7.30-7.38(m,2H),7.21(br d,J＝7.3Hz,3H),3.83(br t,J＝5.0Hz,4H),3.50(s,3H)。

[1334] 实施例210

[1335] (R)-4-(4-苄基-3-((苄氧基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1336] 萘啶-3-甲腈

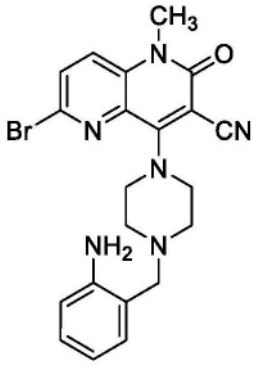
[1337] 

(210)

[1338] 将4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(20mg，0.079mmol)溶解在干DMF(2mL)和碳酸钾(32.6mg，0.236mmol)中。添加(R)-1-苄基-2-((苄氧基)甲基)哌嗪(25.7mg，0.087mmol)，并且将反应混合物在密封小瓶中在60℃下搅拌经过周末。允许将反应混合物冷却，并且然后过滤，并且通过制备型LC/MS用以下条件将粗产物分级：柱：XBridge C18，19x200mm，5μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；梯度：经20分钟60％-100％B，然后保持在100％B 5分钟；流量：20mL/min。将含有产物的级分合并，并且经由离心蒸发干燥。产物的产率为1.2mg，并且通过LC/MS分析估计的其纯度为100％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B：95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3min0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75min；流量：1mL/min；检测：MS和UV(220nm)。注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：514；保留时间：1.8min。注射2条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm，1.7μm颗粒；流动相A：5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3min 0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75min；流量：1mL/min；检测：MS和UV(220nm)。注射2结果：纯度：100.0％；观察到的质量：514.04；保留时间：2.8min。

[1339] 实施例211

[1340] 4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

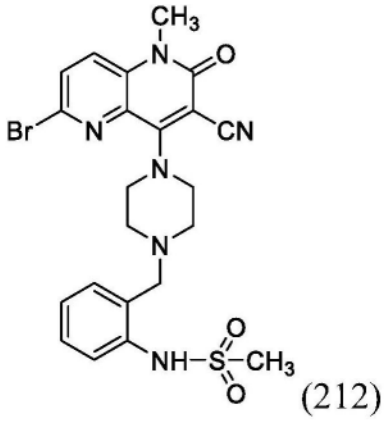
[1341] 

(211)

[1342] 将(2-甲酰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(92mg,0.416mmol)添加到6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酸盐)(200mg,0.347mmol)在DMF(5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h,此后添加氰基硼氢化钠(65.4mg,1.041mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加甲醇,并且将所得混合物过滤,并且使用反相制备型HPLC使用CH_3OH-H_2O-TFA作为洗脱剂将滤液分级。将均匀的级分合并,并且在真空中浓缩以给出呈黄色固体的(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。将材料溶解在二氯甲烷(5mL)中,并且添加TFA(3mL,38.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并且然后在真空下浓缩以给出橙色油状物。将此材料进一步通过使用反相制备型HPLC使用CH_3OH-H_2O-TFA作为洗脱剂进行纯化。将均匀的级分合并,并且在真空中浓缩以给出呈淡黄色固体的标题化合物的TFA盐(70mg,29.6%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:2.3min,453.0$(M+H)^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 7.96-7.90(m,1H),7.88-7.83(m,1H),7.10-6.86(m,2H),6.67(d,J=7.7Hz,1H),6.54(t,J=7.5Hz,1H),3.88-3.81(m,4H),3.52(s,3H),3.0(s,2H),2.56-2.64(m,4H)。

[1343] 实施例212

[1344] N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)甲磺酰胺

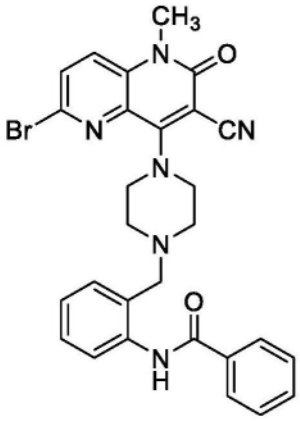
[1345] 

(212)

[1346] 将甲磺酰氯(2.74μL,0.035mmol)添加到4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酸盐)(12mg,0.018mmol)和三乙胺(0.012mL,0.088mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,此后将其浓缩,并且将残余物溶解在DMF-甲醇混合物中。通过反相制备型LC/MS在以下条件下将此溶液分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟36%-76%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的均匀级分合并,并且通过离心蒸发干燥以给出标题化合物(1.8mg,18.3%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:1.8min,531.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 7.99-7.92(m,1H),7.91-7.82(m,1H),7.43(br d,J=7.7Hz,1H),7.39-7.28(m,2H),7.15(br d,J=6.2Hz,1H),3.95-3.70(m,6H),3.54(s,3H),3.12(s,3H),2.81-2.65(m,4H)。

[1347] 实施例213

[1348] N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)苯甲酰胺

[1349] 

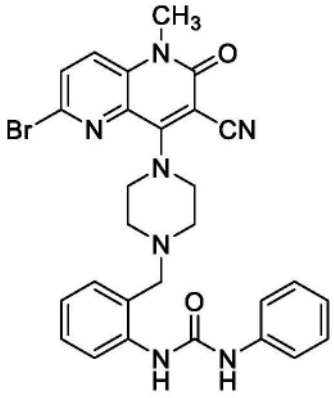
(213)

[1350] 将苯甲酰氯(4.34μL,0.037mmol)添加到4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酰胺)(17mg,0.025mmol)和三乙胺(0.017mL,0.125mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h,此后将其在真空下浓缩,并且将残余物溶解在DMF-甲醇中,并且使用制备型LC/MS在以下条件下将此溶液分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经23分钟40%-80%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的均匀级分合并,并且通过离心蒸发干燥以给出标题化合物(7.5mg,51.2%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:2.5min,557.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 11.20(br s,1H),8.31(br d,J=8.1Hz,1H),8.01(br d,J=7.0Hz,2H),7.97-7.91(m,1H),7.90-7.83(m,1H),7.69-7.50(m,3H),7.44-7.26(m,2H),7.12(br t,J=7.3Hz,1H),3.85

(br m,6H),3.53(s,3H),2.74(br s,4H)。

[1351] 实施例214

[1352] 1-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-3-苯基脲

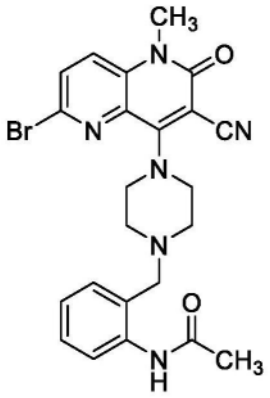
[1353] 

(214)

[1354] 将异氰酸苯酯(4.09μL,0.037mmol)添加到4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酰胺)(17mg,0.025mmol)和三乙胺(0.017mL,0.125mmol)在THF(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h,此后将其在真空下浓缩。将残余物溶解在DMF和甲醇的混合物中。使用制备型LC/MS在以下条件下将此溶液分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟37%-77%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的均匀级分合并,并且通过离心蒸发干燥以给出标题化合物(6.8mg,45.2%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:2.4min,572.2$(M+H)^+$。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 9.07(s,1H),8.81(br s,1H),7.98-7.90(m,2H),7.89-7.80(m,1H),7.50(d,J=7.7Hz,2H),7.37-7.18(m,4H),7.07-6.84(m,2H),3.91(br s,4H),3.65(br s,2H),3.52(s,3H),2.65(br s,4H)。

[1355] 实施例215

[1356] N-(2-((4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙酰胺

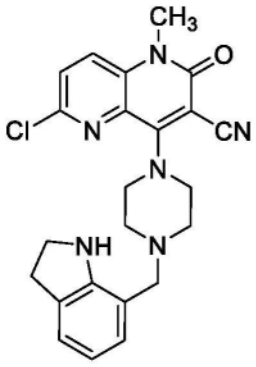
[1357] 

(215)

[1358] 将乙酰氯(1.878μL,0.026mmol)添加到4-(4-(2-氨基苄基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酰胺)和三乙胺(0.012mL,0.088mmol)(12mg,0.018mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌过夜,此后将其在真空下浓缩,并且将残余物溶解在DMF和甲醇的混合物中。使用制备型LC/MS在以下条件下将此溶液分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟26%-76%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的均匀级分合并,并且通过离心蒸发干燥以给出标题化合物(4.2mg,45.7%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:2.1min,495.1$(M+H)^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.15(br s,1H),7.97-7.89(m,2H),7.88-7.81(m,1H),7.38-7.19(m,2H),7.07(t,J=7.5Hz,1H),3.90(br s,4H),3.67(s,2H),3.52(s,3H),2.61-2.71(br m,4H),2.13(s,3H)。

[1359] 实施例216

[1360] 6-氯-4-(4-(二氢吲哚-7-基甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1361] 

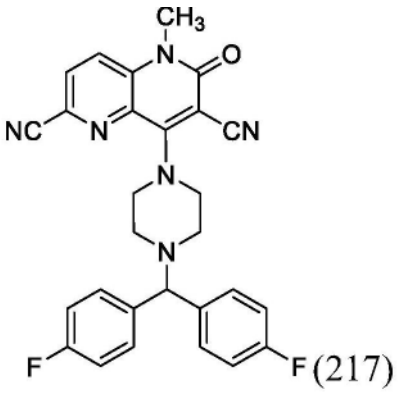
(216)

[1362] 将7-甲酰基二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯(13.95mg,0.056mmol)添加到6-氯-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈双(2,2,2-三氟乙酸盐)(20mg,0.038mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h。添加氰基硼氢化钠(7.09mg,0.113mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后添加甲醇,并且将所得混合物过滤,并且通过反相制备型HPLC使用CH_3OH-H_2O-TFA作为洗脱剂将滤液分级。收集均匀的级分,并且在减压下浓缩过夜以得到呈黄色固体的7-((4-(6-氯-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基)甲基)二氢吲哚-1-甲酸叔丁酯。将此材料溶解在二氯甲烷(2mL)中,并且添加TFA(1mL,12.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并且然后在减压下浓缩。然后使用制备型LC/MS在以下条件下将残余物分级:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经19分钟38%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将均匀的级分合并,并且在真空中蒸发以给出标题化合物(5.0mg,29%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。LC/MS结果:1.9min,435.0(M

+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=9.2Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),6.98(d,J=6.6Hz,1H),6.87(d,J=7.3Hz,1H),6.53(t,J=7.3Hz,1H),4.00-3.75(m,4H),3.56-3.47(m,4H),3.45(s,3H),2.99-2.90(m,2H),2.58-2.66(br m,4H)。

[1363] 实施例217

[1364] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[1365] 

(217)

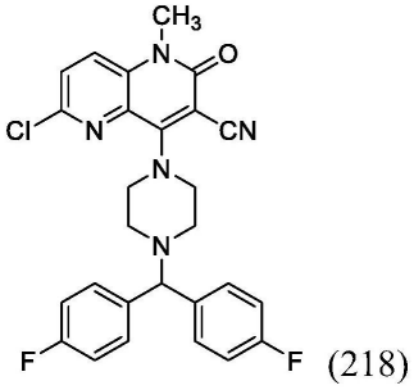
[1366] 在微波管中添加4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(30mg,0.059mmol)、锌(0.775mg,0.012mmol)、氰化锌(4.18mg,0.036mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(4.84mg,5.93μmol)。将容器密封,顺序地排空并且用氮气冲洗三次。添加NMP(2mL),并且将反应混合物在75℃下加热1h。然后将反应混合物冷却,添加乙腈,并且将所得混合物过滤。使用反相制备型HPLC使用乙腈-水-乙酸铵作为洗脱剂将滤液分级。将均匀的级分合并,并且在真空下浓缩过夜以给出呈淡黄色固体的标题化合物(22.3mg,72.0%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:3.3min,497.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.22(m,1H),8.17-8.12(m,1H),7.53(dd,J=8.6,5.6Hz,4H),7.16(t,J=8.8Hz,4H),4.54(s,1H),3.91(br.s.,4H),2.56(br.s.,4H)。

[1367] 使用与已经描述的方法类似的方法从适当的起始材料制备以下实施例。

[1368] 实施例218

[1369] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

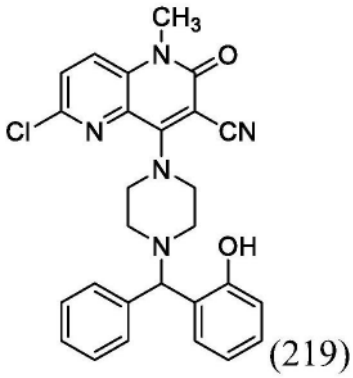
[1370] 甲腈

[1371] 
(218)

[1372] 分析型LC/MS条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.4min,506.0(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=9.2Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.52(dd,J=8.6,5.7Hz,4H),7.16(t,J=8.8Hz,4H),4.51(s,1H),3.88(br.s.,4H),3.51(s,3H),2.56-2.53(m,4H)。

[1373] 实施例219

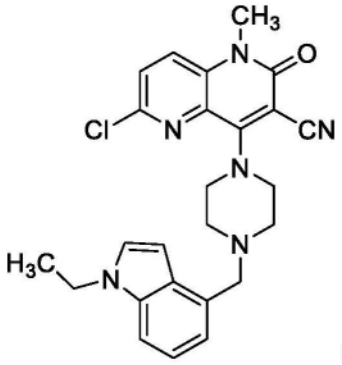
[1374] 6-氯-4-(4-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1375] 
(219)

[1376] LC/MS(方法LC-2):2.1min,486.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.79(d,J=9.2Hz,1H),7.54-7.46(m,2H),7.42-7.35(m,1H),7.33(t,J=7.7Hz,2H),7.26-7.17(m,1H),7.10-6.97(m,1H),6.84-6.73(m,2H),4.78(s,1H),3.90(br.s,4H),3.52(s,3H),2.69-2.56(m,4H)。

[1377] 实施例220

[1378] 6-氯-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

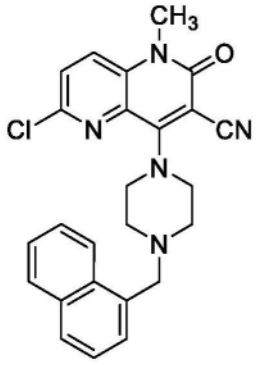
[1379] 

(220)

[1380] 分析型LC/MS条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.1min,461.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=9.2Hz,1H),7.79(d,J=9.2Hz,1H),7.45-7.33(m,2H),7.12(t,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=7.3Hz,1H),6.65(d,J=2.6Hz,1H),4.21(q,J=7.1Hz,2H),3.90-3.74(m,6H),3.52(s,3H),2.68(br.s.,4H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

[1381] 实施例221

[1382] 6-氯-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

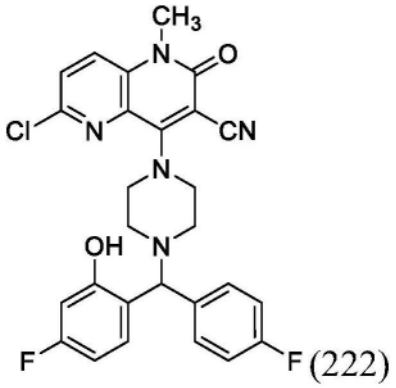
[1383] 

(221)

[1384] 分析型LC/MS条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.3min,444.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.36(d,J=8.8Hz,1H),8.06(d,J=8.8Hz,1H),7.94(d,J=8.4Hz,1H),7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.62-7.44(m,4H),4.00(s,2H),3.83(br.s.,4H),3.53(s,3H),2.72(br.s.,4H)。

[1385] 实施例222

[1386] 6-氯-4-(4-((4-氟-2-羟基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

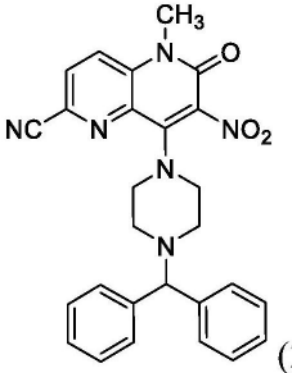
[1387] 

(222)

[1388] 分析型LC/MS条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:2.4min,522.1(M+H)$^+$。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=9.2Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.49(dd,J=8.6,5.7Hz,2H),7.43-7.34(m,1H),7.16(t,J=8.8Hz,2H),6.72-6.53(m,2H),4.79(s,1H),3.89(br.s.,4H),3.52(s,3H),2.62(br.s.,2H),2.57-2.51(m,2H)。

[1389] 实施例223

[1390] 8-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[1391] 

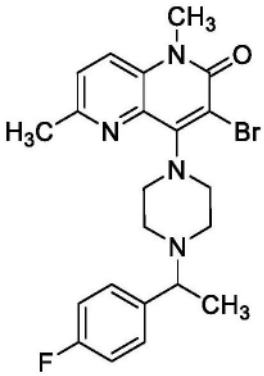
(223)

[1392] 通过将8-氯-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈,0.22乙酸乙酯(94mg,0.331mmol)溶解在DMF(3.3mL)中制备溶液。向溶液中添加磁力搅拌棒、1-(二苯基甲基)哌嗪(89mg,0.353mmol)以及然后碳酸钾(91mg,0.662mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下,并且在室温下搅拌经过周末。从无机盐中移出反应溶液。添加几滴水和TFA(0.076mL,0.993mmol),并且使用DMF将混合物稀释至6mL并且通过0.45μm注射筒过滤器过滤到三个2mL样品小瓶中。通过反相HPLC在以下条件下将样品纯化:使用发现软件的Shimadzu制备型HPLC系统:柱:Waters Sunfire C18,19mm x 150mm;流速:25mL/min;溶剂%A:10%乙腈-90%水-0.1%TFA;溶剂%B:90%乙腈-10%水-0.1%TFA;检测:在220nm处的UV;经20分钟20%B至100%B,保持在100%B 5分钟的梯度。产物的保留时间=6.48分钟至7.31分钟。收集产物,并且在真空中除去溶剂以给出156mg呈黄色固体的标题化合物。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%三氟乙酸的100%水;流动相B:含0.05%三氟乙酸的100%乙腈;温度:40℃;梯度:经1.5分钟2%-98%B,然后保持在98%B 0.5分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=0.96min;观察到的

加合物:[M+H];观察到的质量:481.2。^{1}H NMR(乙腈-d_3)δ8.00-8.04(m,1H),7.94-8.00(m,1H),7.69(d,J=7.6Hz,4H),7.40-7.47(m,4H),7.32-7.39(m,2H),5.08(br.s.,1H),3.71(t,J=4.5Hz,4H),3.60(s,3H),3.15(br.s.,4H)。

[1393] 实施例224

[1394] 3-溴-4-(4-(1-(4-氟苯基)乙基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

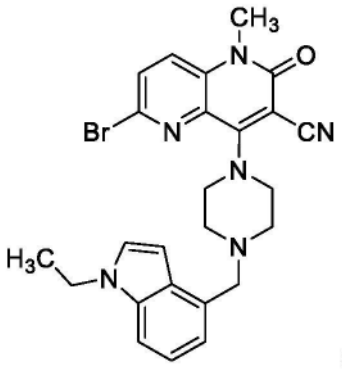
[1395] 

(224)

[1396] 在含有1-(1-溴乙基)-4-氟苯(21mg,0.103mmol)、DMF(0.7mL)和3-溴-1,6-二甲基-4-(哌嗪-1-基)-1,5-萘啶-2(1H)-酮(30.6mg,0.091mmol)的1打兰小瓶中添加然后添加碳酸钾(25.6mg,0.185mmol)。将反应混合物在加盖的小瓶中在室温下搅拌4.5小时。HPLC分析表明反应进行完全。使用旋转蒸发器在真空中从反应中除去挥发物。将粗反应产物分配在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠之间。将有机萃取物用盐水洗涤并且经硫酸镁干燥。通过过滤除去干燥剂。从滤液中除去溶剂以得到31mg呈琥珀色油状物的粗产物。硅胶板上的产物的Rf是在氯仿中的20%乙酸乙酯中约0.26。将样品溶解在DMF/乙腈中并且将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟30%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。据告的NMR数据未针对水抑制作用进行校正。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.83(d,J=8.9Hz,1H),7.37(br dd,J=8.2,5.8Hz,2H),7.13(br t,J=8.9Hz,2H),3.58(s,2H),3.51(br t,J=4.4Hz,3H),2.59(br s,2H),2.51(br s,4H),1.32(br d,J=6.7Hz,3H)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.4%;观察到的质量:458.92;保留时间:1.91min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.3%;观察到的质量:459.04;保留时间:1.19min。

[1397] 实施例225

[1398] 6-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

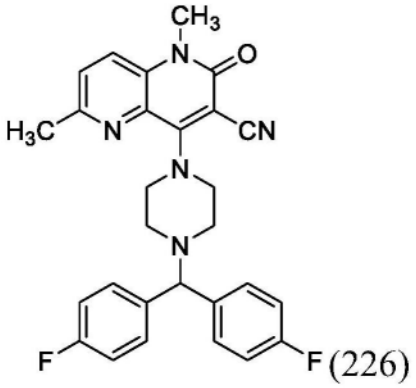
[1399] 

(225)

[1400] 通过将6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.050mmol)溶解在DMF(0.5mL)中制备溶液。接下来,添加1-乙基-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚,2HCl(16.5mg,0.052mmol),然后添加碳酸钾(31mg,0.224mmol)。将反应混合物置于氮气下在室温下1.75小时。将乙酸(20μL,0.349mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物使用乙腈稀释至1.2mL并且通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经18分钟45%-85%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.89-7.95(m,1H),7.81-7.88(m,1H),7.30-7.41(m,2H),7.07-7.15(m,1H),7.03(d,J=6.6Hz,1H),6.66(d,J=2.6Hz,1H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),3.74-3.95(m,6H),3.51(s,3H),2.69(br.s.,2H),1.39(t,J=7.0Hz,3H)。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:505.01;保留时间:2.16min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:505.02;保留时间:1.50min。质子NMR:与水抑制频率相邻,信号强度降低(积分)。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.89-7.95(m,1H),7.81-7.88(m,1H),7.30-7.41(m,2H),7.07-7.15(m,1H),7.03(d,J=6.6Hz,1H),6.66(d,J=2.6Hz,1H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),3.74-3.95(m,6H),3.51(s,3H),2.69(br.s.,2H),1.39(t,J=7.0Hz,3H)。

[1401] 实施例226

[1402] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1403] 

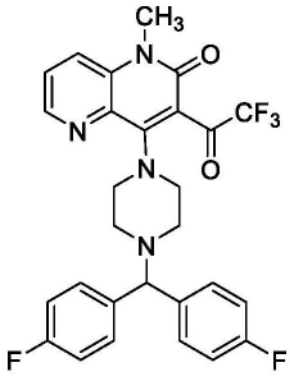
(226)

[1404] 通过将4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(6.5mg,0.028mmol)和1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(8.8mg,0.031mmol)溶解在DMF(0.3mL)中制备溶液。接下来,添加碳酸钾(8mg,0.058mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过LCMS的分析表明大约80%的转化。将另外的1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(2.3mg,7.98μmol)添加到反应混合物中。将反应容器加盖。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙腈稀释并且通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟48%-88%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:486.13;保留时间:2.36min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:486.16;保留时间:1.59min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.86(d,J=8.8Hz,1H),7.44-7.58(m,5H),7.09-7.18(m,4H),4.52(s,1H),3.90-3.97(m,4H),3.50(s,2H),2.53-2.60(m,4H)。

[1405] 实施例227

[1406] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,5-萘啶-

[1407] 2(1H)-酮

[1408] 

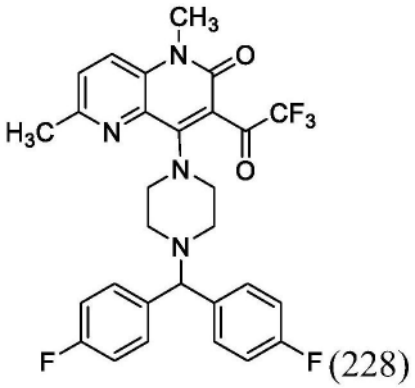
(227)

[1409] 通过将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(25mg,0.056mmol)溶解在二噁烷(0.5mL)中制备溶液。接下来,添加吡啶(0.023mL,0.280mmol),然后添加三氟乙酸酐(0.016mL,0.112mmol)。将反应混合物置于氮气下并且在室温下搅拌4小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经18分钟60%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:95.0%;RT:2.54;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:543.07)注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:100.0%;RT:1.7;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:543.24)。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.54(d,J=4.0Hz,1H),8.01(d,J=8.8Hz,1H),7.70(dd,J=8.8,4.0Hz,1H),7.49(dd,J=8.3,5.7Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),4.48(s,1H),3.52(s,3H)。

[1410] 实施例228

[1411] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,5-萘啶

[1412] -2(1H)-酮

[1413] 

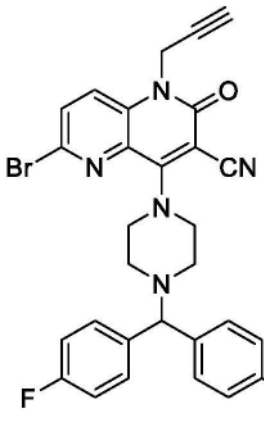
(228)

[1414] 通过将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(25mg,0.054mmol)溶解在二噁烷(0.5mL)中制备溶液。接下来,添加吡啶(0.022mL,0.271mmol),然后添加三氟乙酸酐(0.015mL,0.109mmol)。将反应混合物置于氮气下并且在室温下搅拌5.5小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经18分钟60%-100%B,然后保持在100%B 7分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:93.9%;观察到的质量:557.14;保留时间:2.63min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:91.9%;观察到的质量:557.14;保留时间:1.79min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.54(d,J=8.8Hz,1H),7.47(dd,J=8.6,5.7Hz,4H),7.12(t,J=8.8Hz,4H),4.48(s,1H),3.49(s,2H),3.29(s,3H),2.51-2.54(m,4H)。

[1415] 实施例229

[1416] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-

[1417] 1,5-萘啶-3-甲腈

[1418] 

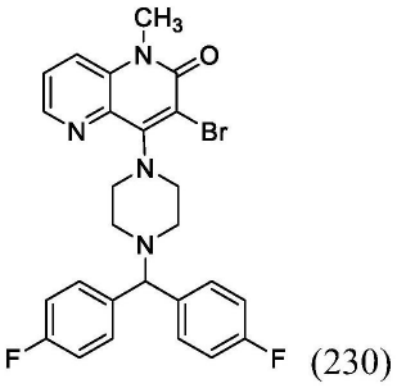
(229)

[1419] 通过将6-溴-4-氯-2-氧代-1-(丙-2-炔-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(16mg,0.050mmol)溶解在DMF(0.5mL)中来制备溶液。接下来,添加1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(14.6mg,0.051mmol),然后添加碳酸钾(13.9mg,0.101mmol)。将反应混合物置于氮气下并且在室温下搅拌3.5小时。将乙酸(10μL,0.175mmol)添加到反应混合物中。然后将反应混合物使用乙腈稀释至1mL并且过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟55%-95%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%

三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:573.96;保留时间:1.9min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:573.96;保留时间:2.55min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.86-8.00(m,2H),7.50(dd,J=8.4,5.9Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),5.00(d,J=1.8Hz,2H),4.53(s,1H),3.91(br.s.,4H),2.56(br.s.,4H)。

[1420] 实施例230

[1421] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-溴-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1422] 

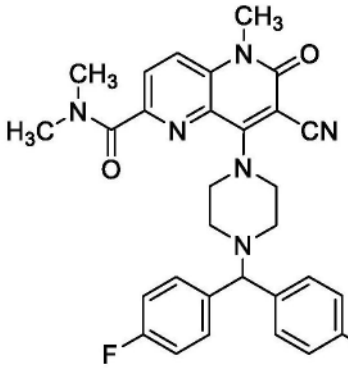
(230)

[1423] 通过将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(26.5mg,0.059mmol)溶解DMF(0.2mL)中,然后添加NBS(12.6mg,0.071mmol)来制备溶液。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物使用乙腈稀释至1mL并且然后通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:98.8%;RT:2.61;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:524.99)。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:100.0%;RT:1.44;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:525.02)。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.54(d,J=4.4Hz,1H),7.98(d,J=8.8Hz,1H),7.63(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),7.51(dd,J=8.4,5.5Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),4.46(s,1H),3.63(s,3H),3.56(t,J=5.0Hz,4H)。

[1424] 实施例231

[1425] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-N,N,5-三甲基-6-氧代-5,6-二

氢-1,5-萘啶-2-甲酰胺

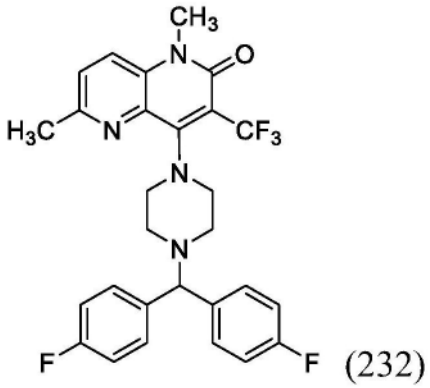
[1426]  (231)

[1427] 通过将8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸(15mg,0.029mmol)和aza-HOBt(5.0mg,0.037mmol)溶解在DMF(0.3mL)中制备溶液。向反应混合物中添加DIEA(5.4μL,0.031mmol),然后添加EDC(9.1mg,0.047mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟,并且然后添加二甲胺(29.1μL,0.058mmol)。将反应容器加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加乙酸(7μL,0.122mmol),并且将反应混合物用乙腈稀释。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟38%-78%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:543.18;保留时间:1.41min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:543.24;保留时间:2.01min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.04(d,J=9.2Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.49(dd,J=8.6,5.7Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),4.55(s,1H),3.84-3.95(m,4H),3.54(s,3H),3.00(br s,2H),2.91(br s,2H),2.52-2.57(m,4H)。

[1428] 实施例232

[1429] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-3-(三氟甲基)-1,5-萘啶-2(1H)-

[1430] 酮

[1431] 

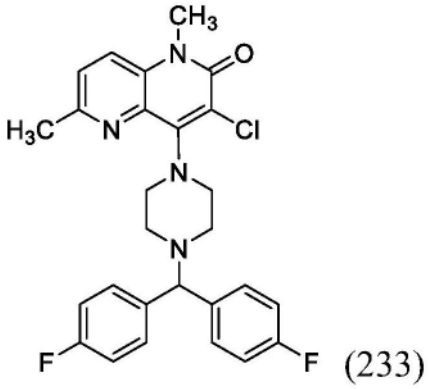
(232)

[1432] 参考文献:Togni等人J.Fluorine Chem.131(2010)951-957。观察到开始>135℃;Haller,J.Org.Process Res.Dev.,2013,17(3),第318-319页。

[1433] 在含有新的特氟龙磁力搅拌棒的1打兰压力小瓶中添加4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(15mg,0.033mmol)和氯三(三甲基甲硅烷基)硅烷(16.2mg,0.057mmol),并且溶解在乙腈(0.35mL)中。接下来,添加1-三氟甲基-3,3-二甲基-1,2-苯并碘氧杂戊环(21.5mg,0.065mmol)。将小瓶用压力帽封闭,并且在油浴中加热,预平衡至80℃,在防爆屏蔽后面24小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟60%-100%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.16;保留时间:2.67min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.22;保留时间:1.71min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.50(dt,J=8.5,5.6Hz,5H),7.13(t,J=8.8Hz,4H),4.49(s,1H),3.67(br s,4H),3.50(s,3H),2.52-2.58(m,4H)。

[1434] 实施例233

[1435] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

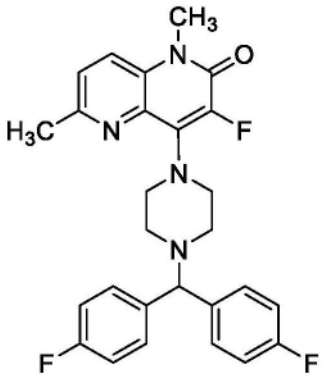
[1436] 

(233)

[1437] 通过将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(15mg,0.033mmol)溶解在DMF(0.33mL)中制备溶液。将溶液冷却至0℃并且然后添加n-氯代琥珀酰亚胺(5.0mg,0.037mmol)。将反应混合物置于氮气下,在0℃下搅拌1小时,然后从冰浴中除去,温热至室温,并且搅拌另外小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟50%-100%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:495.1;保留时间:1.53min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:495.09;保留时间:2.49min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.40-7.54(m,5H),7.13(t,J=8.8Hz,4H),4.48(s,1H),3.54-3.64(m,6H),2.54(s,3H)。

[1438] 实施例234

[1439] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1440] 
(234)

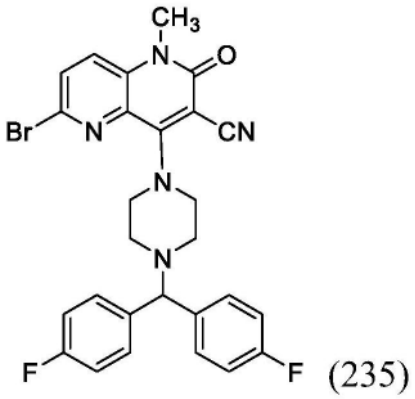
[1441] 通过将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(20mg,0.043mmol)溶解在乙腈(0.4mL)中制备溶液。将溶液冷却至0℃并且添加溶解在水(0.15mL)和THF(0.15mL)中的1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(15.39mg,0.043mmol)。将反应混合物置于氮气下,在0℃下搅拌,经1.5小时温热至室温,并且然后搅拌3小时。对反应的HPLC分析显示大约25%转化为产物。将反应混合物冷却至0℃并且添加另外的在0.2mL水中的1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(16.3mg,0.046mmol)。将反应容器加盖,并且将反应混合物在0℃下搅拌25分钟。从冰浴中移除反应容器。将反应混合物搅拌35分钟,温热至室温。HPLC分析表明大约50%转化为产物。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经23分钟45%-85%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合

并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.4%;观察到的质量:479.2;保留时间:2.42min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:96.3%;观察到的质量:479.2;保留时间:1.48min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.81(d,J=8.4Hz,1H),7.48(dd,J=8.6,5.7Hz,4H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.12(t,J=8.8Hz,4H),4.48(s,1H),3.58(br s,3H),3.56(s,3H)。

[1442] 实施例235

[1443] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1444] 甲腈,TFA

[1445] 

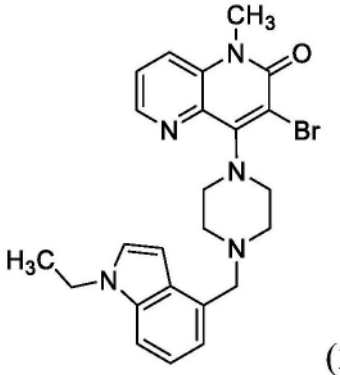
(235)

[1446] 在装有在乙腈(1.4mL)中的6-溴-1-甲基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-1,5-萘啶-3-甲腈(39.7mg,0.142mmol)的1打兰小瓶中添加DIEA(0.149mL,0.850mmol)。将反应混合物搅拌几分钟,并且添加甲苯磺酰氯(81mg,0.425mmol)。将反应混合物在氮气气氛下加盖并且在室温下搅拌20小时。将以上反应体积(反应混合物是均匀的并且是琥珀色的)的一半添加到含有1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(26.6mg,0.092mmol)、乙腈(0.2mL)和1-甲基哌啶(0.011mL,0.092mmol)的1打兰小瓶中。将反应混合物在氮气气氛下加盖并且在室温下搅拌3小时。HPLC分析后,将1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(20.47mg,0.071mmol)添加到反应混合物中。将反应容器加盖。将反应混合物在室温下搅拌另外1.5小时。将乙酸(0.020mL,0.355mmol)与DMF一起添加到反应混合物中并且通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经20分钟15%-55%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/

min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.4%;观察到的质量:549.94;保留时间:2.5min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:549.95;保留时间:1.8min。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.89-7.96(m,1H),7.81-7.88(m,1H),7.54(dd,J=8.3,5.7Hz,4H),7.17(t,J=8.8Hz,4H),4.73(br.s.,1H),3.91(br.s.,4H),3.51(s,3H),2.68(br.s.,4H)。

[1447] 实施例236

[1448] 3-溴-4-(4-((1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1449] 

(236)

[1450] 在含有3-溴-4-羟基-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(16.4mg,0.064mmol)的1打兰小瓶中添加乙腈(0.5mL),然后添加DIEA(44.9μL,0.257mmol)。向反应混合物中添加三乙酸酐(13.04μL,0.077mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌55分钟。对反应的HPLC分析表明大约60%转化为产物。将反应混合物在室温下在氮气气氛下搅拌过夜。第二天早晨的HPLC分析显示反应组成没有显著变化。将三乙酸酐(5.5μL,0.033mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在氮气气氛下搅拌45分钟。随后的HPLC分析估计91%转化为产物。使用旋转蒸发器在真空中从反应中除去挥发物。将粗产物分配在乙酸乙酯与1.5M磷酸氢二钾之间。将有机萃取物顺序地用1.5M磷酸氢二钾和盐水洗涤,并且经硫酸镁干燥。通过过滤除去干燥剂。使用旋转蒸发器在真空中除去溶剂以得到呈棕色膜的中间体产物三氟甲磺酸3-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基酯(26mg)。LCMS;柱:Waters Acquity BEH C18 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:含0.05%TFA的100%水;流动相B:含0.05%TFA的100%乙腈;温度:40℃;经1.5分钟2%B至98%B,然后保持在98%B 0.5min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。保留时间=1.01min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:386.85。

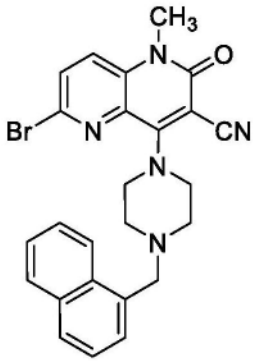
[1451] 将3-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基三氟甲磺酸盐(26mg,0.067mmol)在DCM(0.45mL)中的溶液添加到含有1-乙基-4-(哌嗪-1-基甲基)-1H-吲哚,2TFA(44.3mg,0.094mmol)和DIEA(0.059mL,0.336mmol)的1打兰小瓶中。将小瓶加盖,并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。使用旋转蒸发器在真空中从反应混合物中除去挥发物。粗反应产物溶解在DMF/乙腈(1:1,1mL)中。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟40%-80%B,然后保持在100%B 5分钟;流

量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。

[1452] 使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:100.0%;RT:1.88;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:480.04)。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。(纯度:100.0%;RT:1.29;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:480.04)。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.53(d,J=2.9Hz,1H),7.99(d,J=7.7Hz,1H),7.63(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),7.32-7.44(m,2H),7.11(t,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=5.9Hz,1H),6.65(br.s.,1H),4.20(q,J=7.3Hz,2H),3.79(br.s.,1H),3.64(s,3H),3.53(br.s.,2H),2.63(br.s.,2H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

[1453] 实施例237

[1454] 6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

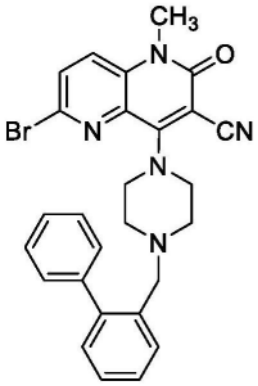
[1455] 

(237)

[1456] 通过将6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.050mmol)溶解在DMF(0.5mL)中制备溶液。接下来,添加1-(萘-1-基甲基)哌嗪,3TFA(28.6mg,0.050mmol),然后添加碳酸钾(34.7mg,0.251mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在室温下搅拌2小时。将反应混合物用乙腈稀释,并且添加15μl乙酸。将反应混合物搅拌,并且然后通过注射筒过滤器过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.9;保留时间:1.35min。^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ8.36(d,J=9.2Hz,1H),7.92(d,J=9.2Hz,2H),7.82-7.88(m,2H),7.43-7.62(m,4H),4.00(s,2H),3.83(d,J=4.8Hz,4H),3.52(s,3H),2.67-2.77(m,4H)。

[1457] 实施例238

[1458] 4-(4-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,TFA

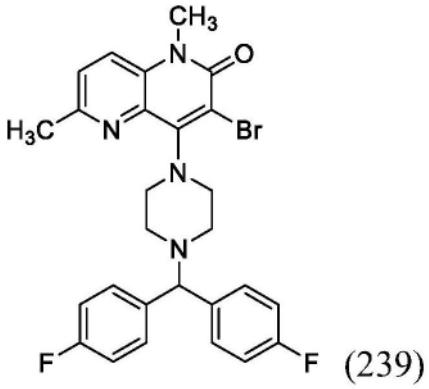
[1459] 

(238)

[1460] 通过将6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.050mmol)溶解在DMF(0.5mL)中制备溶液。接下来,添加1-([1,1'-联苯基]-2-基甲基)哌嗪,2TFA(24.14mg,0.050mmol),然后添加碳酸钾(29mg,0.210mmol)。将反应混合物在氮气气氛下加盖并且在室温下搅拌2小时。将反应混合物稀释在DMF和乙腈中,并且添加两滴水和30μL乙酸。将反应混合物加热以溶解固体并且通过注射筒过滤器过滤。冷却后,沉淀出非常少量或材料,并且添加15μL TFA以帮助溶解。将溶液通过注射筒过滤器重新过滤。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:经18分钟15%-55%B,然后保持在100%B 4分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:513.93;保留时间:2.42min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:514.18;保留时间:1.46min。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ7.90-7.97(m,1H),7.83-7.89(m,1H),7.71(d,J=7.3Hz,1H),7.48(t,J=7.3Hz,4H),7.35-7.43(m,3H),7.28-7.34(m,1H),4.08(br.s.,1H),3.89(br.s.,3H),3.51(s,2H),2.93(br.s.,1H)。

[1461] 实施例239

[1462] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-溴-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

[1463] 

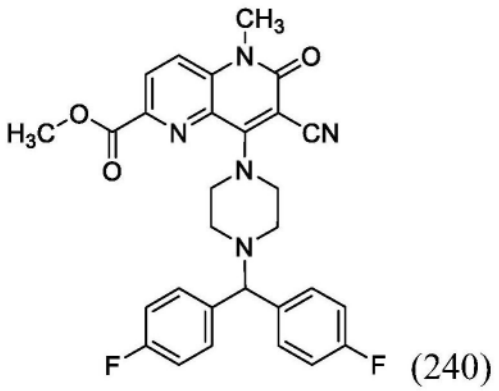
(239)

[1464] 通过将4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(25mg,0.054mmol)溶解在DMF(0.25mL)中制备溶液。接下来,添加NBS(12.3mg,0.069mmol)。将反应混合物加盖并且在室温下搅拌1.5小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经20分钟55%-95%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.07;保留时间:2.58min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:539.06;保留时间:1.65min。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.55(d,J=8.7Hz,1H),7.39-7.47(m,4H),7.30(d,J=8.7Hz,1H),6.96-7.05(m,4H),4.32(s,1H),3.71(s,3H),3.65-3.70(m,4H),2.56-2.64(m,7H)。

[1465] 实施例240

[1466] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[1467] 2-甲酸甲酯

[1468] 

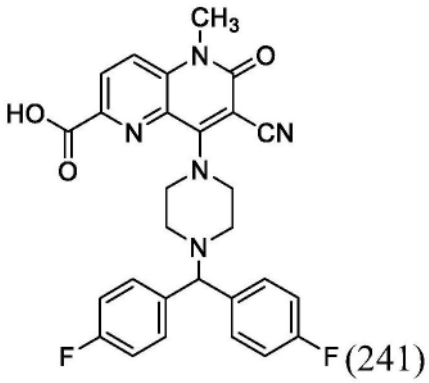
(240)

[1469] 在含有7-氰基-5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯,HCl(52mg,0.143mmol)的2打兰小瓶中添加1.5mL DCM和1.5mL 1.0M碳酸钠。接下来,添

加4,4'-(溴亚甲基)双(氟苯)(59.5mg,0.210mmol)。将反应容器加盖。将反应混合物在室温下搅拌2天。将反应混合物进一步用DCM和盐水稀释。将产物萃取到乙酸乙酯中。将有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中除去溶剂以得到粗产物。使用硅胶色谱法,首先用DCM洗脱以除去非极性杂质并且然后用在DCM中的15%乙酸乙酯将粗混合物纯化。将纯产物级分(TLC)合并,并且在真空中除去溶剂以得到呈米色固体的产物。LCMS:柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。保留时间=1.90min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:530.20。LCMS:柱:Phenomenex Luna C18,2mm x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:40℃;经4分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:0.8mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:3μL。保留时间=3.43min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:530.21。

[1470] 实施例241

[1471] 8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸

[1472] 

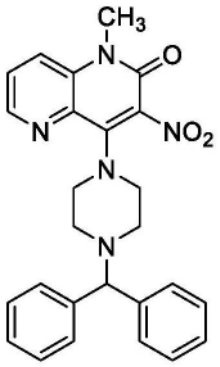
(241)

[1473] 在含有8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲酸甲酯(50mg,0.094mmol)的1打兰小瓶中添加0.5mL THF,导致形成悬浮液。接下来,添加0.5mL DCM以帮助溶解。添加另外THF(0.45mL),从溶液中沉淀出更多起始材料。以0.1mL增量添加DCM以溶解起始材料。另外0.4mL DCM后,实现了增溶。反应溶液组成是0.9mL DCM和0.95mL THF。将三甲基硅醇钾(15.7mg,0.122mmol)添加到反应混合物中并且将反应混合物加盖并且在室温下搅拌4小时。将盐酸(1M,0.123mL,0.123mmol)添加到反应混合物中并且将反应混合物搅拌几分钟。添加氯仿。将反应混合物转移到分液漏斗中,并且添加另外的氯仿以及一些水。混合后,将有机相分配,并且将水相用氯仿萃取。将有机萃取液合并,并且用盐水洗涤,并且经硫酸镁干燥。滤出干燥剂,并且使用旋转蒸发器在真空中从滤液中除去溶剂。通过制备型反相HPLC使用乙腈/水/0.1%TFA溶剂体系用在220nm处的UV检测,将粗材料纯化。通过LCMS分析级分,并且使用旋转蒸发器在真空中从产物级分中除去溶剂以得到呈灰白色固体的产物。LCMS:柱:Waters Acquity BEH 2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;温度:40℃;经2分钟0%B至100%B,然后保持在100%B 1min的梯度;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射体积:1μL。结果:保留时间=1.70min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质

量:516.20。^{1}H NMR(乙腈-d_3)δ8.25(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=9.0Hz,1H),7.64-7.78(m,4H),7.17(t,J=8.7Hz,4H),5.05(br.s.,1H),4.16(br.s.,4H),3.57(s,3H),3.15(br.s.,4H)。

[1474] 实施例242

[1475] 4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-甲基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮

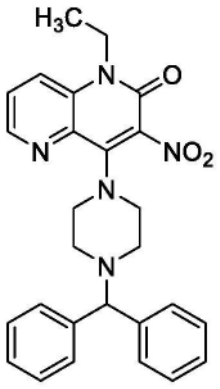
[1476] 

(242)

[1477] 根据用于制备实施例165的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(1.8mg),产率为0.9%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1478] 实施例243

[1479] 4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-乙基-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮

[1480] 

(243)

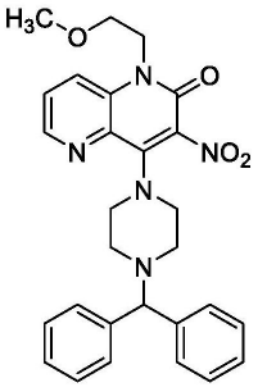
[1481] 根据用于制备实施例165的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5mg),产率为23.7%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;

流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1482] 实施例244

[1483] 4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-(2-甲氧基乙基)-3-硝基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-

[1484] 酮

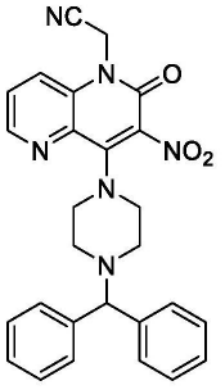
[1485] 

(244)

[1486] 根据用于制备实施例165的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(10.1mg),产率为35.5%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1487] 实施例245

[1488] 2-{4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-1-基}乙腈

[1489] 

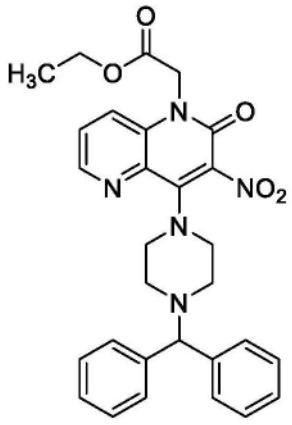
(245)

[1490] 根据用于制备实施例165的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.9mg),产率为21.5%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:

含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1491] 实施例246

[1492] 2-{4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-1-基}乙酸乙酯

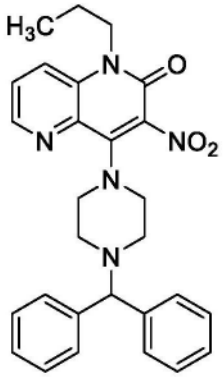
[1493] 

(246)

[1494] 根据用于制备实施例165的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.5mg),产率为50.8％。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1495] 实施例248

[1496] 4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-3-硝基-1-丙基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮

[1497] 

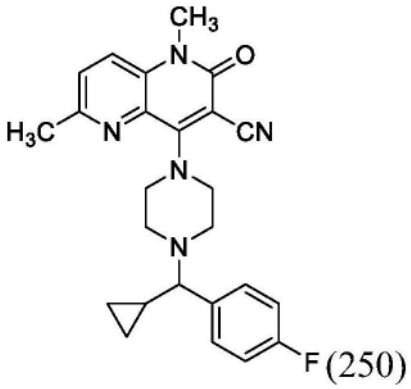
(248)

[1498] 根据用于制备实施例165的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.5mg),产率为27.9％。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:

含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100％B,然后保持在100％B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1499] 实施例250

[1500] 4-{4-[环丙基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

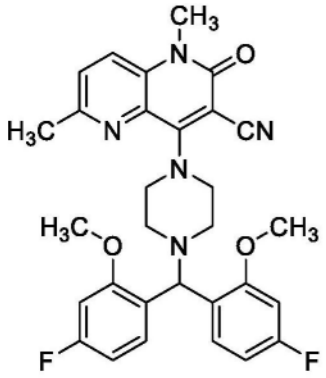
[1501] 

(250)

[1502] 在2打兰密封反应容器中,将1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,TFA(20mg,0.050mmol)、环丙基(4-氟苯基)甲醇(11.71mg,0.070mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(24.46mg,0.101mmol)合并在丙腈(252μl)中。添加Hunig碱(75μL,0.429mmol),并且将反应混合物在110℃下加热4小时。LC\MS分析显示起始材料被消耗。将反应混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,并且用水萃取3x。将有机部分在氮气流下浓缩。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:保持在30％B 0分钟,经23分钟30％-70％B,然后保持在100％B 5分钟;流速:20mL/min;柱温:25℃。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出化合物(1.8mg),产率为8.3％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.0％;观察到的质量:432.16;保留时间:1.42min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.4％;观察到的质量:432.2;保留时间:2.03min。

[1503] 实施例251

[1504] 4-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

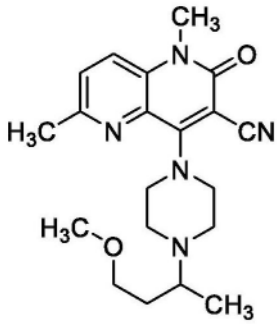
[1505] 

(251)

[1506] 根据用于制备实施例250的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(23.2mg),产率为42.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.1%;观察到的质量:546.16;保留时间:2.31min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:546.19;保留时间:1.51min。

[1507] 实施例252

[1508] 4-[4-(4-甲氧基丁-2-基)哌嗪-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1509] 

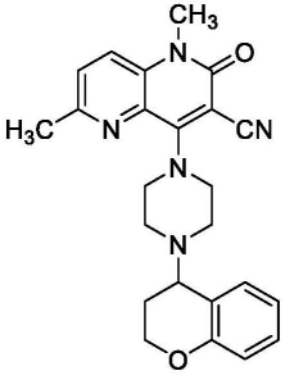
(252)

[1510] 根据用于制备实施例250的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(1.7mg),产率为9.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:92.7%;观察到的质量:370.2;保留时间:1.02min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.3%;观察到的质量:370.21;保留时间:1.37min。

[1511] 实施例253

[1512] 4-[4-(3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基)哌嗪-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二

氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1513] 

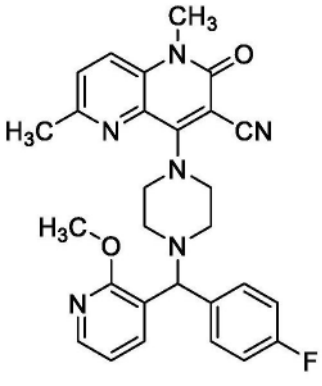
(253)

[1514] 根据用于制备实施例250的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(2.1mg),产率为10.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:416.16;保留时间:1.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:416.14;保留时间:2.04min。

[1515] 实施例254

[1516] 4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-

[1517] 二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1518] 

(254)

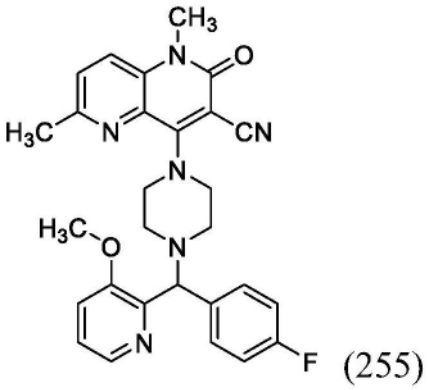
[1519] 根据用于制备实施例250的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(0.8mg),产率为3.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.5%;观察到的质量:499.22;保留时间:1.44min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注

射2结果:纯度:97.3%;观察到的质量:499.19;保留时间:2.2min。

[1520] 实施例255

[1521] 4-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-

[1522] 二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

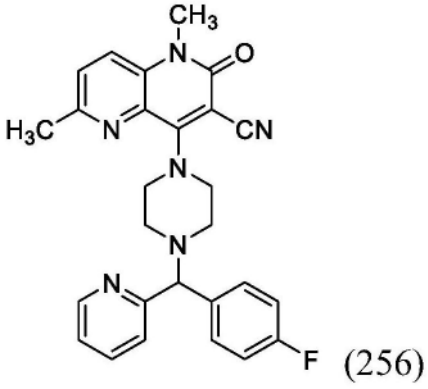
[1523]  (255)

[1524] 根据用于制备实施例250的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.5mg),产率为19.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.3%;观察到的质量:499.2;保留时间:1.93min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.6%;观察到的质量:499.2;保留时间:1.37min。

[1525] 实施例256

[1526] 4-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1527] 萘啶-3-甲腈

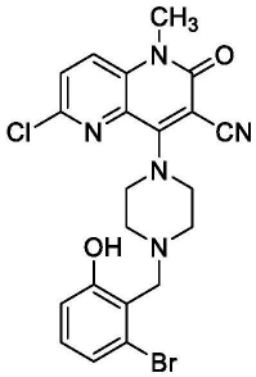
[1528]  (256)

[1529] 根据用于制备实施例250的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(17.2mg),产率为36.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:

1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.6%;观察到的质量:469.18;保留时间:1.89min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:469.19;保留时间:1.33min。

[1530] 实施例258

[1531] 4-{4-[(2-溴-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

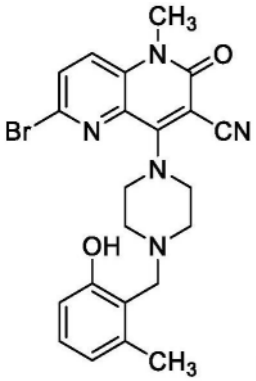
[1532] 

(258)

[1533] 根据用于制备实施例257的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(13mg),产率为70%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.93;保留时间:1.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.92;保留时间:1.81min。

[1534] 实施例259

[1535] 6-溴-4-{4-[(2-羟基-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1536] 

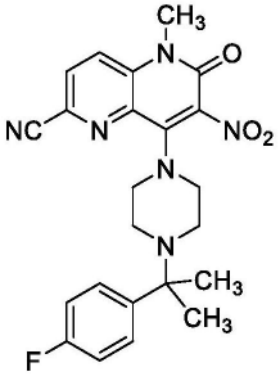
(259)

[1537] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(4.9mg),产率为20.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x

50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:467.99;保留时间:1.18min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:467.99;保留时间:1.71min。

[1538] 实施例260

[1539] 8-{4-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

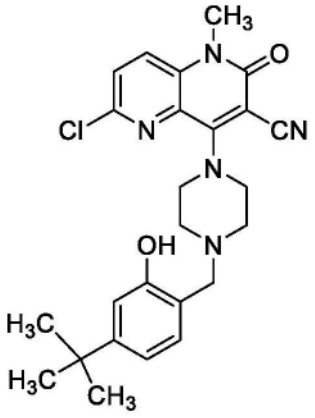
[1540] 

(260)

[1541] 根据用于制备实施例18的通用方法使用中间体81制备标题化合物。分离出化合物(18.3mg),产率为71.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.4%;观察到的质量:451.22;保留时间:2.23min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.3%;观察到的质量:451.21;保留时间:1.14min。

[1542] 实施例261

[1543] 4-{4-[(4-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

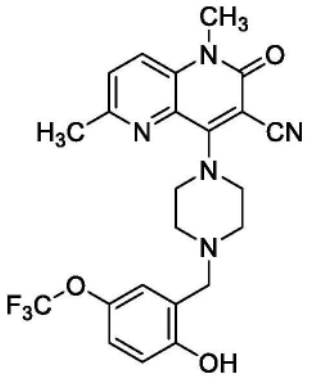
[1544] 

(261)

[1545] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(8.4mg),产率为47.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:466.15;保留时间:1.51min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:466.17;保留时间:2.39min。

[1546] 实施例262

[1547] 4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1548] 

(262)

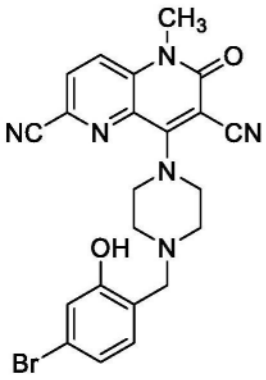
[1549] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备标题化合物。分离出化合物(9.4mg),产率为37.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:474.14;保留时间:2.5min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:

100.0%;观察到的质量:474.14;保留时间:1.59min。

[1550] 实施例263

[1551] 8-{4-[(4-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[1552] 2,7-二甲腈

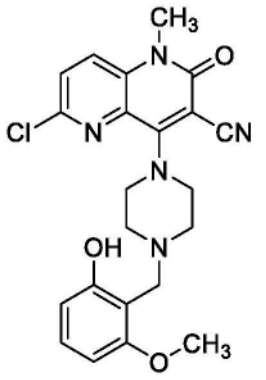
[1553] 

(263)

[1554] 根据用于制备实施例216的通用方法从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,2TFA制备标题化合物。分离出化合物(6.6mg),产率为36.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:95.0%;观察到的质量:478.91;保留时间:1.18min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.4%;观察到的质量:478.94;保留时间:1.89min。

[1555] 实施例264

[1556] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1557] 

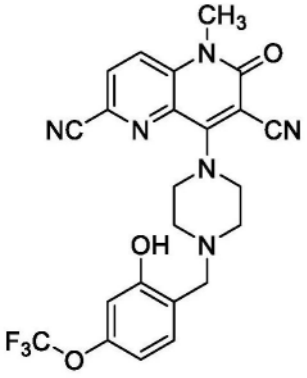
(264)

[1558] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.9mg),产率为35.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B

0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.12;保留时间:1.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.12;保留时间:1.88min。

[1559] 实施例265

[1560] 8-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

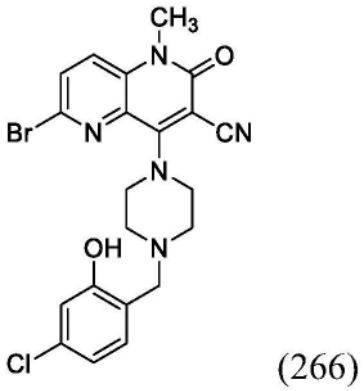
[1561] 

(265)

[1562] 根据用于制备实施例216的通用方法从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,2TFA制备标题化合物。分离出化合物(5mg),产率为18.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.4%;观察到的质量:485.01;保留时间:1.99min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:485.01;保留时间:1.3min。

[1563] 实施例266

[1564] 6-溴-4-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1565] 

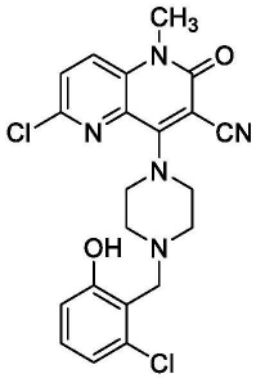
(266)

[1566] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.9mg),产率

为37.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.93;保留时间:1.26min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:487.97;保留时间:2.15min。

[1567] 实施例267

[1568] 6-氯-4-{4-[(2-氯-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

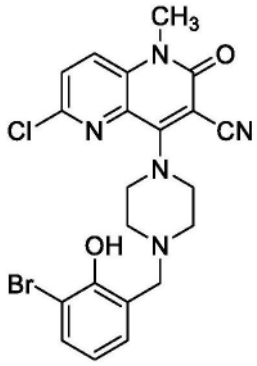
[1569] 

(267)

[1570] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(11.7mg),产率为69.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:443.96;保留时间:1.77min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:443.96;保留时间:1.18min。

[1571] 实施例268

[1572] 4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

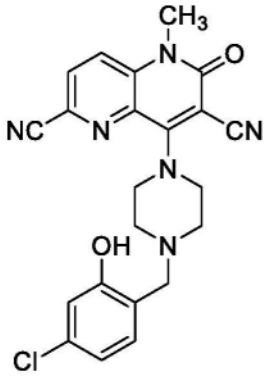
[1573] 

(268)

[1574] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(13.8mg),产率为74.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.2%;观察到的质量:488.04;保留时间:2.49min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.1%;观察到的质量:487.98;保留时间:1.5min。

[1575] 实施例269

[1576] 8-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[1577] 

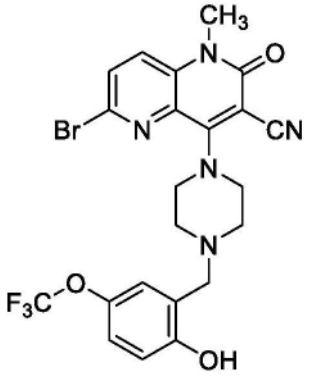
(269)

[1578] 根据用于制备实施例216的通用程序从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,2TFA制备标题化合物。分离出化合物(6.5mg),产率为39.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.4%;观察到的质量:434.97;保留时间:1.86min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.9%;观察到的质量:434.96;保留时间:1.15min。

[1579] 实施例270

[1580] 6-溴-4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-

[1581] 二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

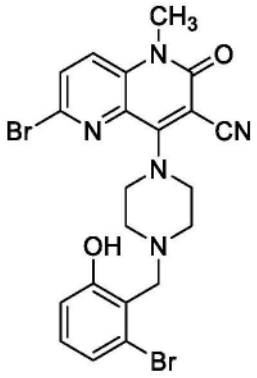
[1582] 

(270)

[1583] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(4.8mg),产率为20.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.6%;观察到的质量:538.04;保留时间:2.63min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:538.03;保留时间:1.67min。

[1584] 实施例271

[1585] 6-溴-4-{4-[(2-溴-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1586] 

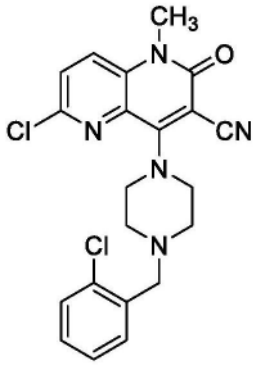
(271)

[1587] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(2.7mg),产率为14.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:531.89;保留时间:1.21min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:

5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:531.93;保留时间:1.84min。

[1588] 实施例272

[1589] 6-氯-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1590] 

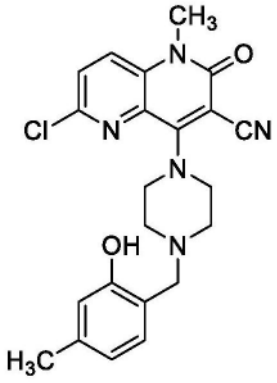
(272)

[1591] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.7mg),产率为47.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.07;保留时间:2.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.05;保留时间:1.25min。

[1592] 实施例273

[1593] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1594] 萘啶-3-甲腈

[1595] 

(273)

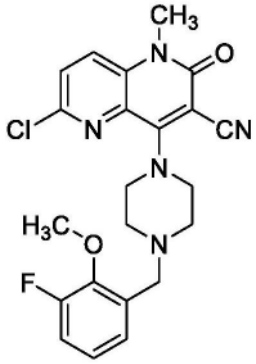
[1596] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(8.1mg),产率为68.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸

铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424;保留时间:1.71min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:423.99;保留时间:1.16min。

[1597] 实施例274

[1598] 6-氯-4-{4-[(3-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1599] 萘啶-3-甲腈

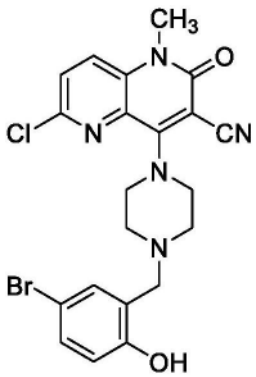
[1600] 

(274)

[1601] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.7mg),产率为41.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:442.12;保留时间:1.29min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:442.12;保留时间:2.04min。

[1602] 实施例275

[1603] 4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

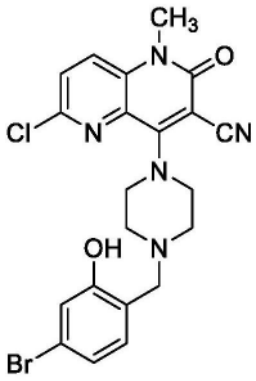
[1604] 

(275)

[1605] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(14.7mg),产率为79.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488.02;保留时间:1.52min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.3%;观察到的质量:487.99;保留时间:2.51min。

[1606] 实施例276

[1607] 4-{4-[(4-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

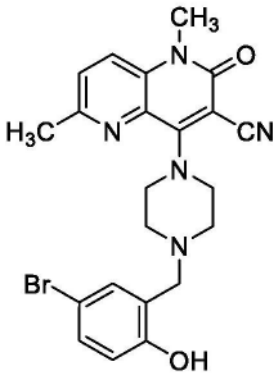
[1608] 

(276)

[1609] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6.3mg),产率为46%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488;保留时间:1.28min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488.02;保留时间:2.17min。

[1610] 实施例277

[1611] 4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

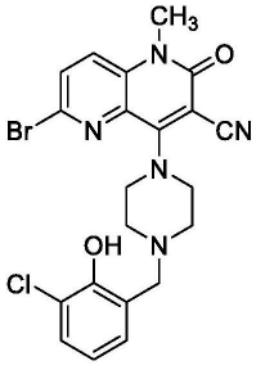
[1612] 

(277)

[1613] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备标题化合物。分离出化合物(14.4mg),产率为78.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:468;保留时间:1.2min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:468.02;保留时间:2.01min。

[1614] 实施例278

[1615] 6-溴-4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1616] 

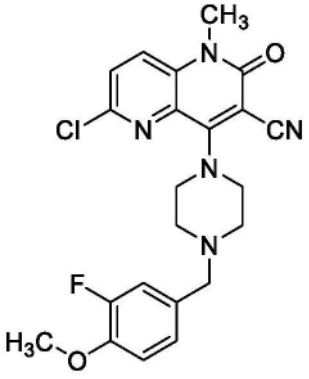
(278)

[1617] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.6mg),产率为26.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488.05;保留时间:2.48min。注射3条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射3结果:纯度:99.3%;观察到的质量:488.01;保留时间:1.48min。

[1618] 实施例279

[1619] 6-氯-4-{4-[(3-氟-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1620] 萘啶-3-甲腈

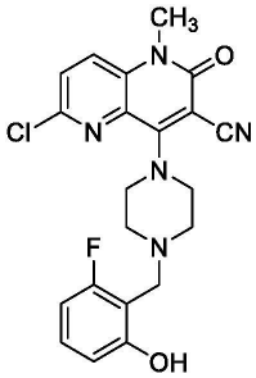
[1621] 

(279)

[1622] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6mg),产率为35.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:442.09;保留时间:1.91min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:442.13;保留时间:1.22min。

[1623] 实施例280

[1624] 6-氯-4-{4-[(2-氟-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1625] 

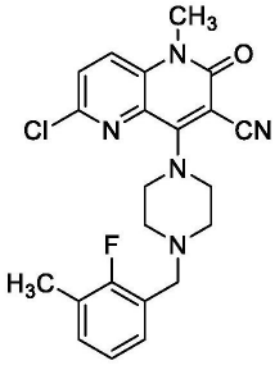
(280)

[1626] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6.2mg),产率为38.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.01;保留时间:1.11min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗

粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.01;保留时间:1.86min。

[1627] 实施例281

[1628] 6-氯-4-{4-[(2-氟-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

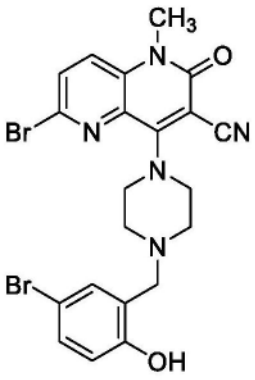
[1629] 

(281)

[1630] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(10.8mg),产率为47.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:425.97;保留时间:1.25min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:425.97;保留时间:2.02min。

[1631] 实施例282

[1632] 6-溴-4-{4-[(5-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1633] 

(282)

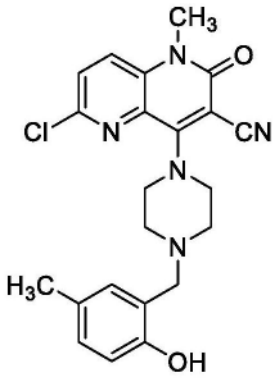
[1634] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.4mg),产率为32.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/

min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:531.96;保留时间:2.6min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:531.98;保留时间:1.55min。

[1635] 实施例283

[1636] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1637] 萘啶-3-甲腈

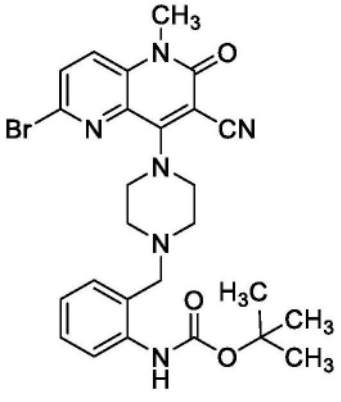
[1638] 

(283)

[1639] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.5mg),产率为46.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.11;保留时间:2.03min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.11;保留时间:1.21min。

[1640] 实施例284

[1641] N-(2-{[4-(6-溴-3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-4-基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)氨基甲酸叔丁酯

[1642] 

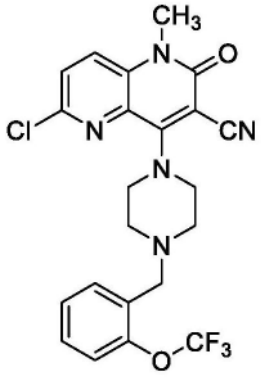
(284)

[1643] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(8.1mg),产率

为34％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0％;观察到的质量:553.06;保留时间:2.48min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0％;观察到的质量:553.07;保留时间:1.43min。

[1644] 实施例285

[1645] 6-氯-1-甲基-2-氧代-4-(4-{[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

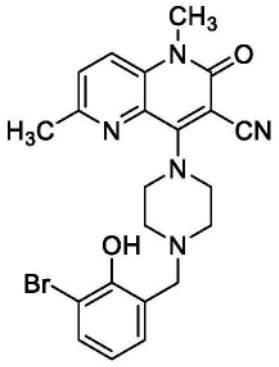
[1646] 

(285)

[1647] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.8mg),产率为38.7％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0％;观察到的质量:478.13;保留时间:2.28min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0％;观察到的质量:478.12;保留时间:1.4min。

[1648] 实施例286

[1649] 4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1650] 

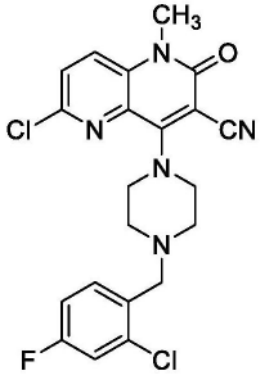
(286)

[1651] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备标题化合物。分离出化合物(4.3mg),产率为23.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:468.01;保留时间:1.97min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:467.99;保留时间:1.16min。

[1652] 实施例287

[1653] 6-氯-4-{4-[(2-氯-4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1654] 3-甲腈

[1655] 

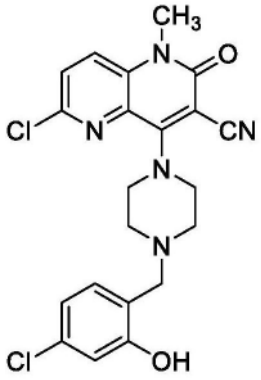
(287)

[1656] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.6mg),产率为40.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:445.92;保留时间:1.26min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和

UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:445.91;保留时间:2.17min。

[1657] 实施例288

[1658] 6-氯-4-{4-[(4-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

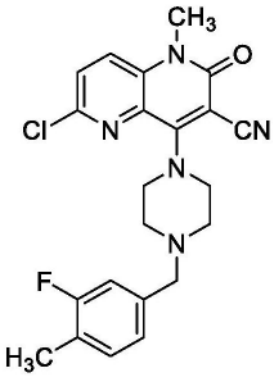
[1659] 

(288)

[1660] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.6mg),产率为77.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:443.96;保留时间:1.78min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:443.95;保留时间:1.18min。

[1661] 实施例289

[1662] 6-氯-4-{4-[(3-氟-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1663] 

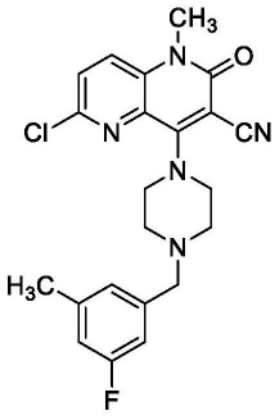
(289)

[1664] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.3mg),产率为23.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.9%;观察到的质量:426.11;保留时间:2.15min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:

95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.2%;观察到的质量:426.08;保留时间:1.32min。

[1665] 实施例290

[1666] 6-氯-4-{4-[(3-氟-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1667] 

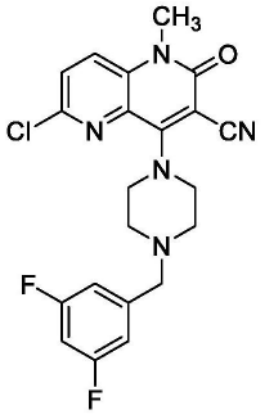
(290)

[1668] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(4.5mg),产率为37.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:426;保留时间:1.28min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:426;保留时间:2.09min。

[1669] 实施例291

[1670] 6-氯-4-{4-[(3,5-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1671] 3-甲腈

[1672] 

(291)

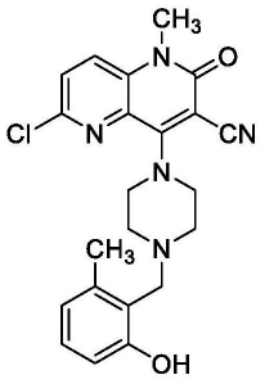
[1673] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.3mg),产

率为44.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.11;保留时间:1.26min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.07;保留时间:2.11min。

[1674] 实施例292

[1675] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1676] 萘啶-3-甲腈

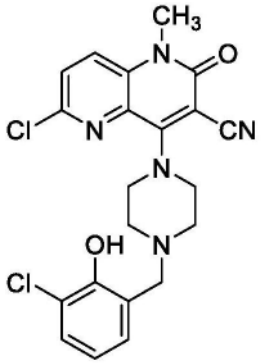
[1677] 

(292)

[1678] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(11.2mg),产率为45.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.02;保留时间:1.16min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.7%;观察到的质量:424.01;保留时间:1.69min。

[1679] 实施例293

[1680] 6-氯-4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

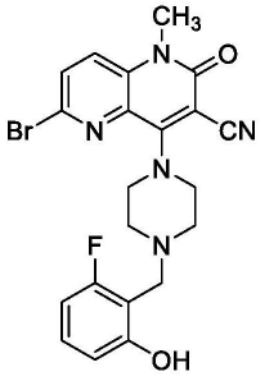
[1681] 

(293)

[1682] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(12.9mg),产率为76.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.09;保留时间:1.42min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.08;保留时间:2.46min。

[1683] 实施例294

[1684] 6-溴-4-{4-[(2-氟-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

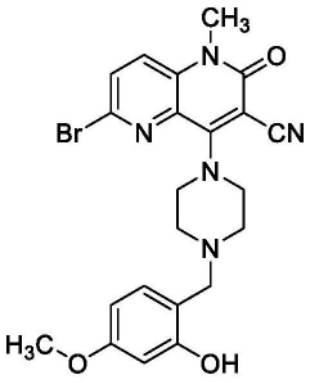
[1685] 

(294)

[1686] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(10.5mg),产率为63.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:471.93;保留时间:1.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:471.92;保留时间:1.9min。

[1687] 实施例295

[1688] 6-溴-4-{4-[(2-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

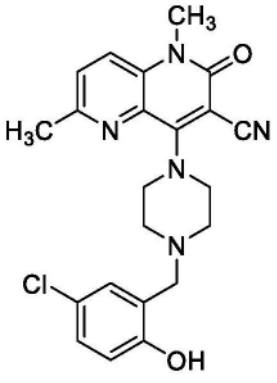
[1689] 

(295)

[1690] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(12.5mg),产率为60%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.3%;观察到的质量:483.97;保留时间:1.81min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.1%;观察到的质量:483.96;保留时间:1.14min。

[1691] 实施例296

[1692] 4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1693] 

(296)

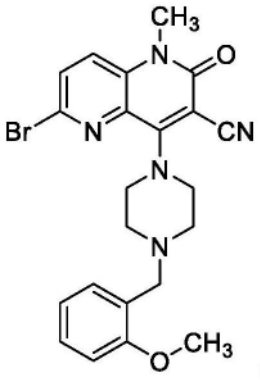
[1694] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备标题化合物。分离出化合物(10.5mg),产率为46.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.09;保留时间:2.4min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,

然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.11;保留时间:1.43min。

[1695] 实施例297

[1696] 6-溴-4-{4-[(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1697] 3-甲腈

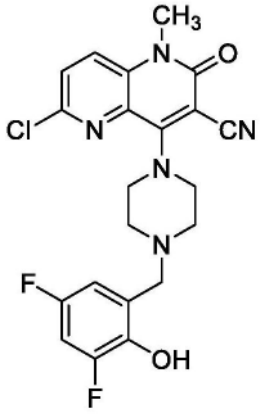
[1698] 

(297)

[1699] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.2mg),产率为31.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:95.8%;观察到的质量:468;保留时间:1.22min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.2%;观察到的质量:468;保留时间:1.8min。

[1700] 实施例298

[1701] 6-氯-4-{4-[(3,5-二氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1702] 

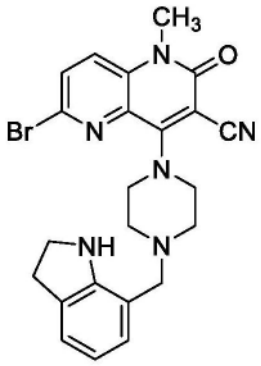
(298)

[1703] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(11.6mg),产率为68.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙

酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.6%;观察到的质量:446.07;保留时间:2.32min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.9%;观察到的质量:446.1;保留时间:1.4min。

[1704] 实施例299

[1705] 6-溴-4-{4-[(2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

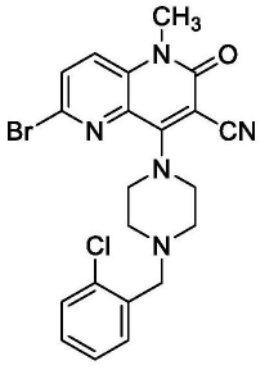
[1706] 

(299)

[1707] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.4mg),产率为26.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.98;保留时间:1.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.99;保留时间:1.94min。

[1708] 实施例300

[1709] 6-溴-4-{4-[(2-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1710] 

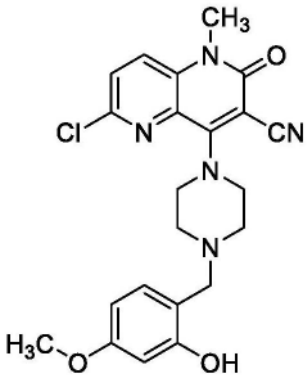
(300)

[1711] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.3mg),产率

为44.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:472;保留时间:2.23min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:471.99;保留时间:1.3min。

[1712] 实施例301

[1713] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

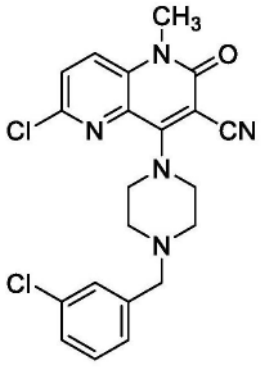
[1714] 

(301)

[1715] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6.9mg),产率为56%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.01;保留时间:1.58min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:439.98;保留时间:1.13min。

[1716] 实施例302

[1717] 6-氯-4-{4-[(3-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

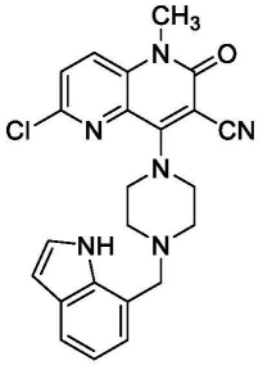
[1718] 

(302)

[1719] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(14.3mg),产率为69.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.05;保留时间:1.3min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.07;保留时间:2.17min。

[1720] 实施例303

[1721] 6-氯-4-{4-[(1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

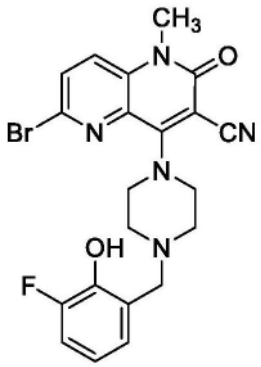
[1722] 

(303)

[1723] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6.3mg),产率为38.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:433.02;保留时间:2.03min。注射3条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射3结果:纯度:100.0%;观察到的质量:432.99;保留时间:1.25min。

[1724] 实施例304

[1725] 6-溴-4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

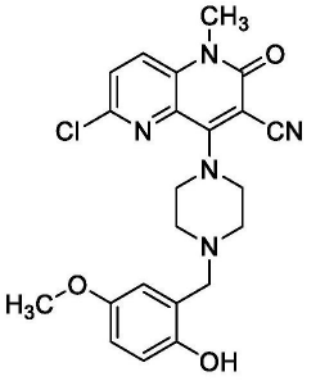
[1726] 

(304)

[1727] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6.6mg),产率为32.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.2%;观察到的质量:472.04;保留时间:2.33min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:472.06;保留时间:1.37min。

[1728] 实施例305

[1729] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-5-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1730] 

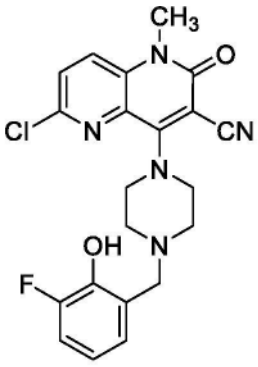
(305)

[1731] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(8.7mg),产率为52%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.13;保留时间:1.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注

射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.12;保留时间:1.8min。

[1732] 实施例306

[1733] 6-氯-4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

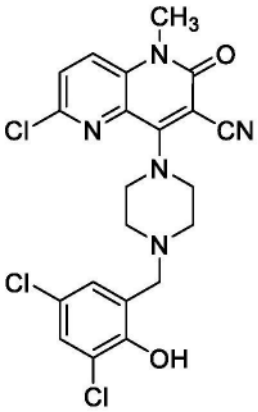
[1734] 

(306)

[1735] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(11.6mg),产率为71.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.09;保留时间:1.32min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.1;保留时间:2.28min。

[1736] 实施例307

[1737] 6-氯-4-{4-[(3,5-二氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1738] 

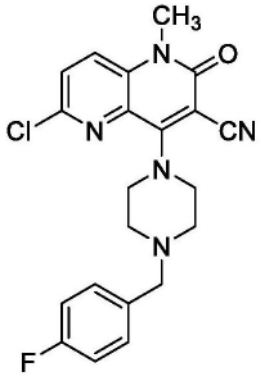
(307)

[1739] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.9mg),产率为43.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.02;保留时间:1.65min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗

粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.03;保留时间:2.66min。

[1740] 实施例308

[1741] 6-氯-4-{4-[(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

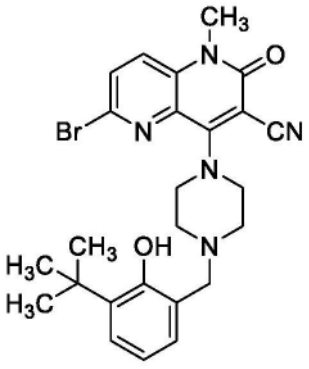
[1742] 

(308)

[1743] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(12.2mg),产率为61.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:412.1;保留时间:1.97min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:91.9%;观察到的质量:412.07;保留时间:1.21min。

[1744] 实施例309

[1745] 6-溴-4-{4-[(3-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1746] 

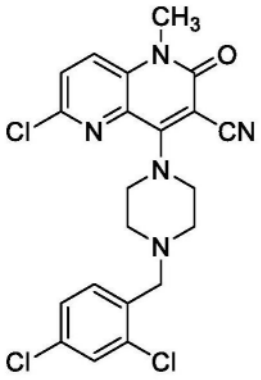
(309)

[1747] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(3.6mg),产率为16.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/

min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.09;保留时间:3.04min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:510.12;保留时间:1.96min。

[1748] 实施例310

[1749] 6-氯-4-{4-[(2,4-二氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

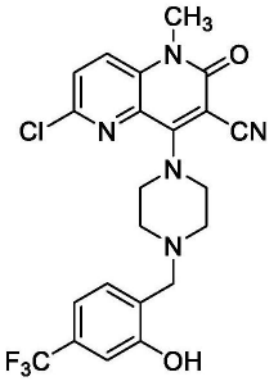
[1750] 

(310)

[1751] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(3.1mg),产率为12.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:462.03;保留时间:2.46min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:462.07;保留时间:1.43min。

[1752] 实施例311

[1753] 6-氯-4-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1754] 

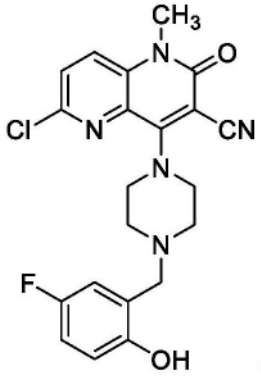
(311)

[1755] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(4.8mg),产率为26.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm

x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.07;保留时间:2.18min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.11;保留时间:1.34min。

[1756] 实施例312

[1757] 6-氯-4-{4-[(5-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

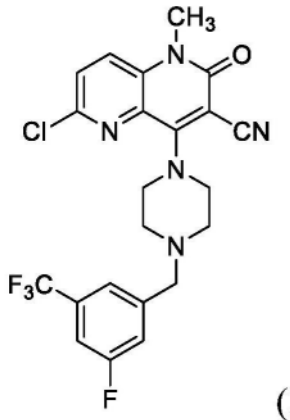
[1758] 

(312)

[1759] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(8.6mg),产率为52.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.12;保留时间:1.92min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.1;保留时间:1.14min。

[1760] 实施例313

[1761] 6-氯-4-(4-{[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

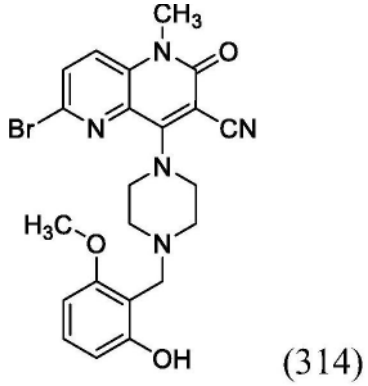
[1762] 

(313)

[1763] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.4mg),产率为40.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:480.09;保留时间:1.44min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:480.09;保留时间:2.3min。

[1764] 实施例314

[1765] 6-溴-4-{4-[(2-羟基-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1766] 

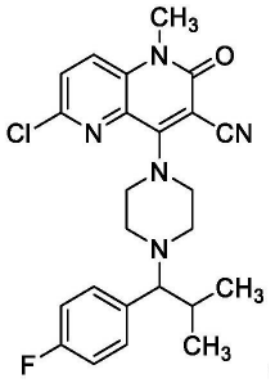
(314)

[1767] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(7.4mg),产率为43.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:483.98;保留时间:1.17min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:483.98;保留时间:1.79min。

[1768] 实施例315和316

[1769] 6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1770] 萘啶-3-甲腈

[1771] 

(315-316)

[1772] 根据用于制备实施例193的通用方法制备标题化合物。分离出外消旋化合物(17.5mg),产率为55.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:454.17;保留时间:2.46min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:454.14;保留时间:1.39min。将外消旋混合物分离为实施例315(异构体1)和实施例316(异构体2)。

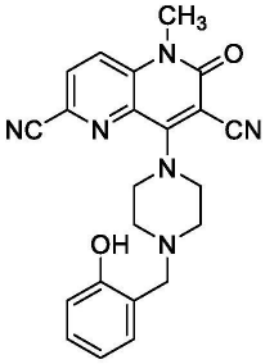
[1773] 分离出实施例315(4.3mg),产率为27.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:454.42;保留时间:2.61min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:454.15;保留时间:1.34min。

[1774] 分离出实施例316(4.2mg),产率为26.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:454.1;保留时间:2.62min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:

454.26;保留时间:1.35min。

[1775] 实施例317

[1776] 8-{4-[(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[1777] 

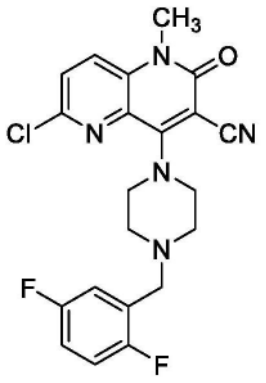
(317)

[1778] 根据用于制备实施例216的通用方法从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,2TFA制备标题化合物。分离出化合物(6mg),产率为39.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.1%;观察到的质量:400.98;保留时间:1.02min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.8%;观察到的质量:400.99;保留时间:1.62min。

[1779] 实施例318

[1780] 6-氯-4-{4-[(2,5-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1781] 3-甲腈

[1782] 

(318)

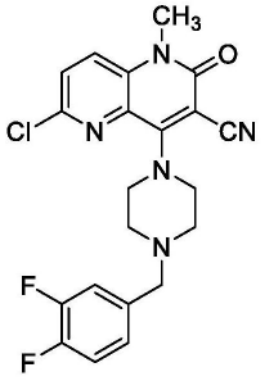
[1783] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(13.2mg),产率为64%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/

min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.05;保留时间:2min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.08;保留时间:1.2min。

[1784] 实施例319

[1785] 6-氯-4-{4-[(3,4-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1786] 3-甲腈

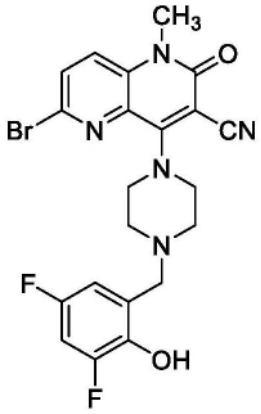
[1787] 

(319)

[1788] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(3.9mg),产率为32.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.07;保留时间:1.25min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.09;保留时间:2.07min。

[1789] 实施例320

[1790] 6-溴-4-{4-[(3,5-二氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

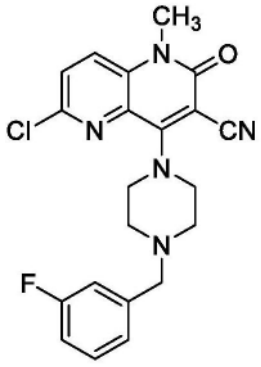
[1791] 

(320)

[1792] 根据用于制备实施例2的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(9.8mg),产率为46.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.9%;观察到的质量:490.02;保留时间:2.39min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.9%;观察到的质量:489.98;保留时间:1.42min。

[1793] 实施例321

[1794] 6-氯-4-{4-[(3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1795] 

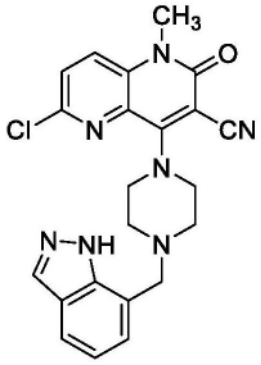
(321)

[1796] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(4.5mg),产率为39%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:412.07;保留时间:1.2min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:412.13;保留时间:2.02min。

[1797] 实施例322

[1798] 6-氯-4-{4-[(1H-吲唑-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1799] 3-甲腈

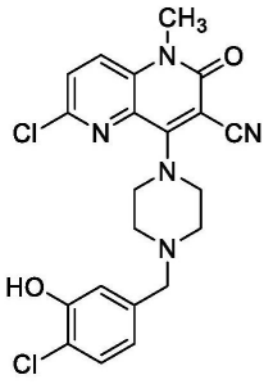
[1800] 

(322)

[1801] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(3mg),产率为24.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:434.11;保留时间:1.8min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:434.07;保留时间:1.11min。

[1802] 实施例323

[1803] 6-氯-4-{4-[(4-氯-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

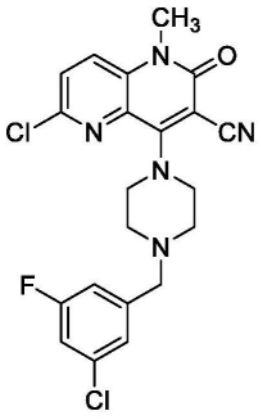
[1804] 

(323)

[1805] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5mg),产率为40.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.08;保留时间:1.77min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.06;保留时间:1.19min。

[1806] 实施例324

[1807] 6-氯-4-{4-[(3-氯-5-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

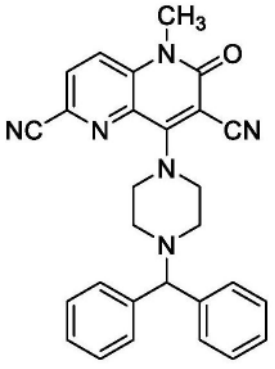
[1808] 

(324)

[1809] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(4.3mg),产率为25.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:446.05;保留时间:2.27min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:446.04;保留时间:1.34min。

[1810] 实施例325

[1811] 8-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[1812] 

(325)

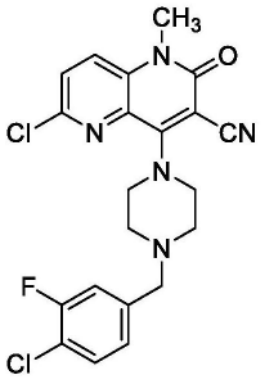
[1813] 在微波小瓶中添加锌(0.696mg,10.64μmol)、溴(三叔丁基膦)钯(i)二聚体(8.27mg,10.64μmol)、二氰基锌(1.999mg,0.017mmol)和4-(4-二苯甲基哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(10mg,0.021mmol)。将小瓶密封,置于真空下并且用氮气填充。添加DMF(0.5mL),并且将反应混合物在50℃下加热2小时。LC/MS分析表明反应完成。将反应混合物用CH_3CN稀释,过滤,并且将滤液通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流

量:20mL/min。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出化合物(4mg),产率为41.4%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1814] 实施例326

[1815] 6-氯-4-{4-[(4-氯-3-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1816] 3-甲腈

[1817] 

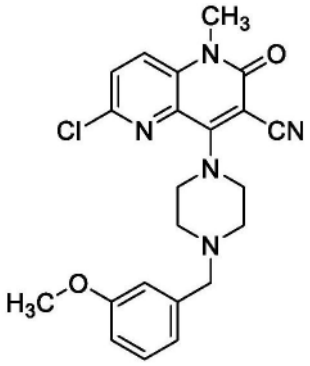
(326)

[1818] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.6mg),产率为33%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:446.09;保留时间:1.36min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:446.08;保留时间:2.22min。

[1819] 实施例327

[1820] 6-氯-4-{4-[(3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1821] 3-甲腈

[1822] 

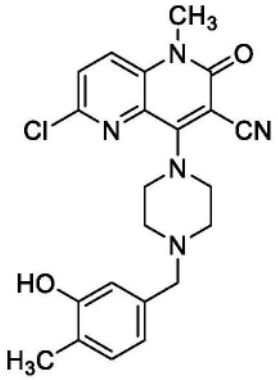
(327)

[1823] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(5.3mg),产率为31.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.1;保留时间:1.91min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.09;保留时间:1.24min。

[1824] 实施例328

[1825] 6-氯-4-{4-[(3-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1826] 萘啶-3-甲腈

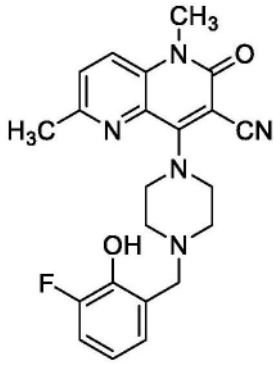
[1827] 

(328)

[1828] 根据用于制备实施例216的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(6.3mg),产率为53.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.1;保留时间:1.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.08;保留时间:1.72min。

[1829] 实施例329

[1830] 4-{4-[(3-氟-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1831] 

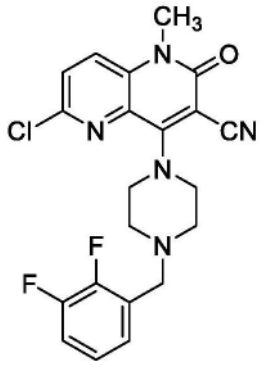
(329)

[1832] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备标题化合物。分离出化合物(9.6mg),产率为44.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.16;保留时间:1.27min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.16;保留时间:2.11min。

[1833] 实施例330

[1834] 6-氯-4-{4-[(2,3-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1835] 3-甲腈

[1836] 

(330)

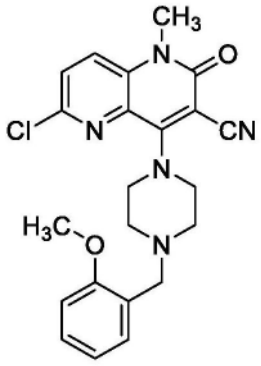
[1837] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例330。分离出化合物(6.1mg),产率为26.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.1%;观察到的质量:429.94;保留时间:

1.94min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.3%;观察到的质量:429.94;保留时间:1.19min。

[1838] 实施例331

[1839] 6-氯-4-{4-[(2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1840] 3-甲腈

[1841] 

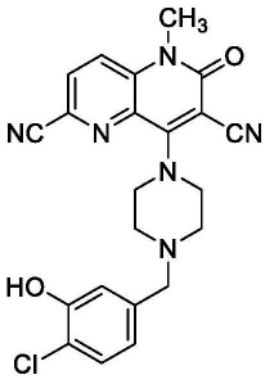
(331)

[1842] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例331。分离出化合物(2.9mg),产率为18%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.03;保留时间:1.2min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.02;保留时间:1.76min。

[1843] 实施例332

[1844] 8-{4-[(4-氯-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[1845] 2,7-二甲腈

[1846] 

(332)

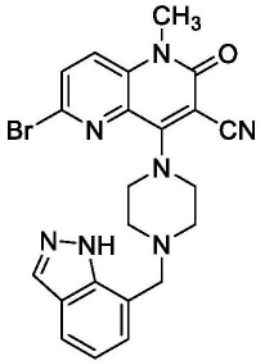
[1847] 根据用于制备实施例216的通用方法从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二

氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,2TFA制备实施例332。分离出化合物(14mg),产率为84.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.9%;观察到的质量:434.94;保留时间:1.54min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.8%;观察到的质量:434.96;保留时间:1.1min。

[1848] 实施例333

[1849] 6-溴-4-{4-[(1H-吲唑-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1850] 3-甲腈

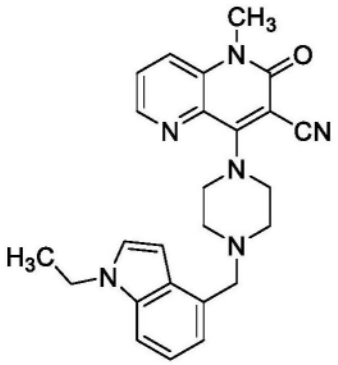
[1851] 

(333)

[1852] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例333。分离出化合物(3.5mg),产率为20.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.5%;观察到的质量:478.04;保留时间:1.14min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.6%;观察到的质量:478.08;保留时间:1.84min。

[1853] 实施例334

[1854] 4-{4-[(1-乙基-1H-吲哚-4-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

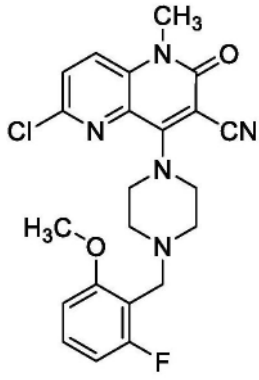
[1855] 

(334)

[1856] 根据用于制备实施例66的通用方法制备实施例334。分离出化合物(21.3mg),产率为73.4%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1857] 实施例335

[1858] 6-氯-4-{4-[(2-氟-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1859] 

(335)

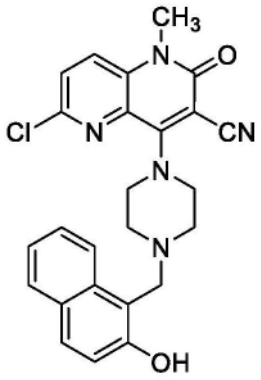
[1860] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例335。分离出化合物(8.7mg),产率为37.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:442.13;保留时间:1.89min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:442.1;保留时间:1.25min。

[1861] 实施例336

[1862] 6-氯-4-{4-[(2-羟基萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

萘啶-

[1863] 3-甲腈

[1864] 

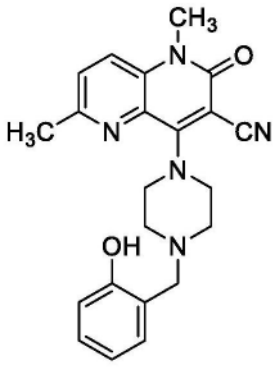
(336)

[1865] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例336。分离出化合物(10.4mg),产率为19.2%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1866] 实施例337

[1867] 4-{4-[(2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1868] 甲腈

[1869] 

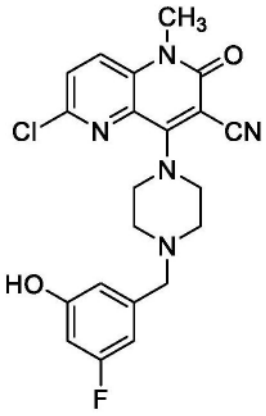
(337)

[1870] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例337。分离出化合物(5.9mg),产率为28.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:390.16;保留时间:2.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至

100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.3%;观察到的质量:390.15;保留时间:1.27min。

[1871] 实施例338

[1872] 6-氯-4-{4-[(3-氟-5-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

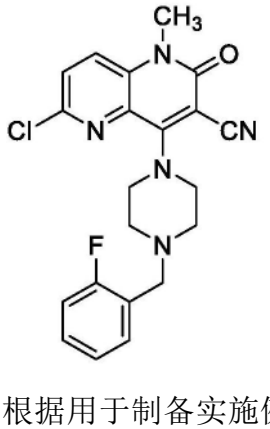
[1873] 

(338)

[1874] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例338。分离出化合物(4.9mg),产率为40.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.9%;观察到的质量:428.07;保留时间:1.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.2%;观察到的质量:428.07;保留时间:1.68min。

[1875] 实施例339

[1876] 6-氯-4-{4-[(2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1877] 

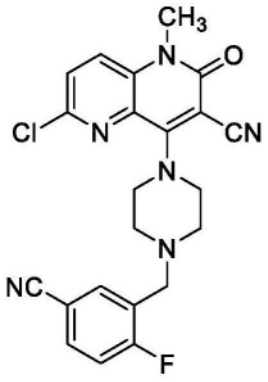
(339)

[1878] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例339。分离出化合物(5.9mg),产率为51.2%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分

钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1879] 实施例340

[1880] 6-氯-4-{4-[(5-氰基-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1881] 

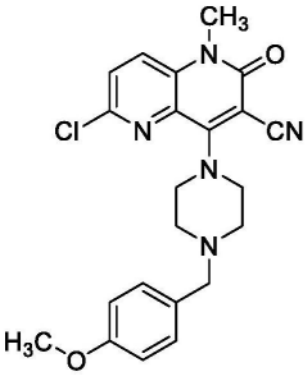
(340)

[1882] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例340。分离出化合物(7.4mg),产率为32%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.2%;观察到的质量:437.09;保留时间:1.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.2%;观察到的质量:437.07;保留时间:1.83min。

[1883] 实施例341

[1884] 6-氯-4-{4-[(4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1885] 3-甲腈

[1886] 

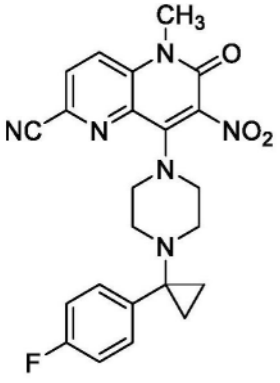
(341)

[1887] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例341。分离出化合物(5.2mg),产率为30.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x

50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.1;保留时间:1.86min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.11;保留时间:1.22min。

[1888] 实施例342

[1889] 8-{4-[1-(4-氟苯基)环丙基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

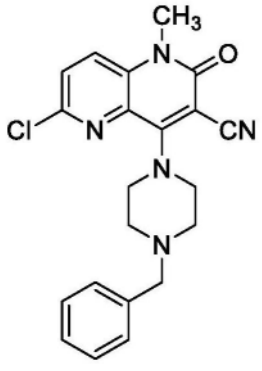
[1890] 

(342)

[1891] 根据用于制备实施例221的通用方法制备实施例342。分离出化合物(14.8mg),产率为57.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:449.23;保留时间:1.27min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:449.1;保留时间:2.14min。

[1892] 实施例343

[1893] 4-(4-苄基哌嗪-1-基)-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1894] 

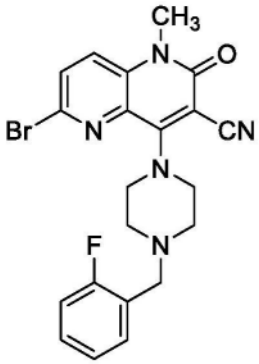
(343)

[1895] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例343。分离出化合物(6.9mg),产率

为46.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:394.1;保留时间:1.19min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:394.1;保留时间:1.95min。

[1896] 实施例344

[1897] 6-溴-4-{4-[(2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

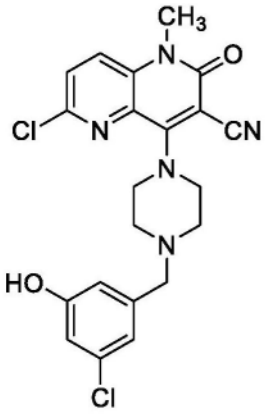
[1898] 

(344)

[1899] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例344。分离出化合物(8.6mg),产率为53.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:455.96;保留时间:1.91min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:455.96;保留时间:1.17min。

[1900] 实施例345

[1901] 6-氯-4-{4-[(3-氯-5-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1902] 

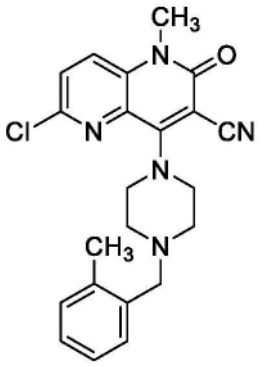
(345)

[1903] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例345。分离出化合物(4.4mg),产率为35.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.3%;观察到的质量:444.09;保留时间:1.82min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.0%;观察到的质量:444.1;保留时间:1.22min。

[1904] 实施例346

[1905] 6-氯-1-甲基-4-{4-[(2-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1906] 甲腈

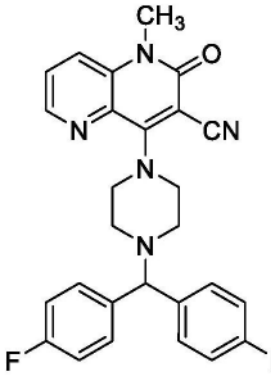
[1907] 

(346)

[1908] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例346。分离出化合物(7.4mg),产率为64.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.11;保留时间:1.26min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.12;保留时间:2.22min。

[1909] 实施例347

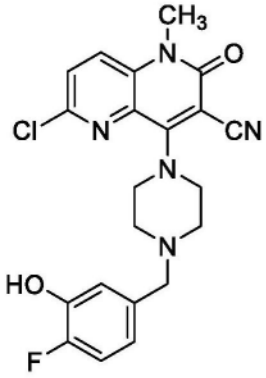
[1910] 4-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1911] 
(347)

[1912] 根据用于制备实施例66的通用方法制备实施例347。分离出化合物(23.1mg),产率为72%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1913] 实施例348

[1914] 6-氯-4-{4-[(4-氟-3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1915] 
(348)

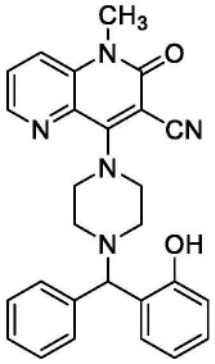
[1916] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例348。分离出化合物(6.7mg),产率为41.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.08;保留时间:1.09min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注

射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.1;保留时间:1.62min。

[1917] 实施例349

[1918] 4-{4-[(2-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1919] 3-甲腈

[1920] 

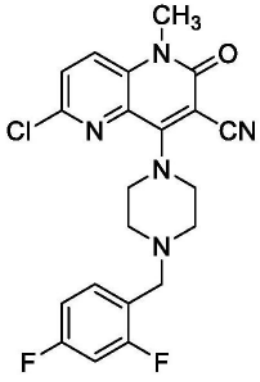
(349)

[1921] 根据用于制备实施例66的通用方法制备实施例349。分离出化合物(22.2mg),产率为72.3%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1922] 实施例350

[1923] 6-氯-4-{4-[(2,4-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[1924] 3-甲腈

[1925] 

(350)

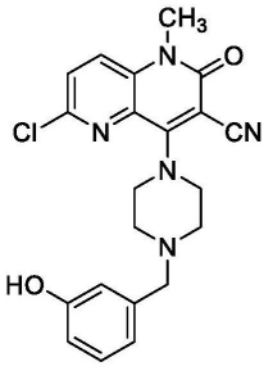
[1926] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例350。分离出化合物(5.9mg),产率为34.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.07;保留时间:

2min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:430.06;保留时间:1.23min。

[1927] 实施例351

[1928] 6-氯-4-{4-[(3-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1929] 甲腈

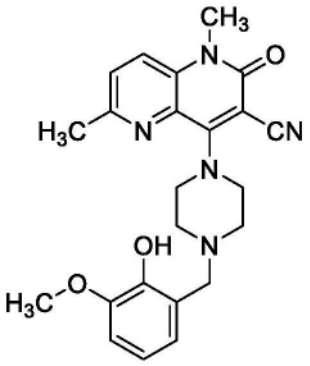
[1930] 

(351)

[1931] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例351。分离出化合物(4.5mg),产率为39.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:410.11;保留时间:1.56min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:410.06;保留时间:1.06min。

[1932] 实施例352

[1933] 4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1934] 

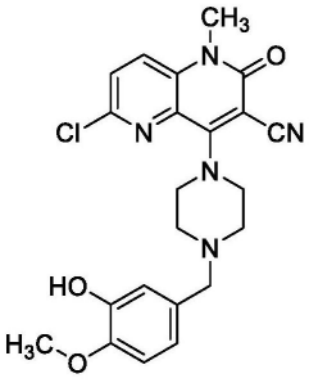
(352)

[1935] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例352。分离出化合物(6.6mg),产率为29.7%。使用分析型

LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.14;保留时间:1.41min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.15;保留时间:2.04min。

[1936] 实施例353

[1937] 6-氯-4-{4-[(3-羟基-4-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

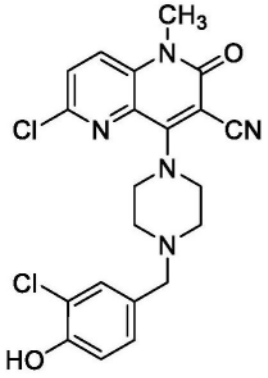
[1938] 

(353)

[1939] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例353。分离出化合物(6.8mg),产率为40.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:95.8%;观察到的质量:440.08;保留时间:1.55min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.9%;观察到的质量:440.12;保留时间:1.08min。

[1940] 实施例354

[1941] 6-氯-4-{4-[(3-氯-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

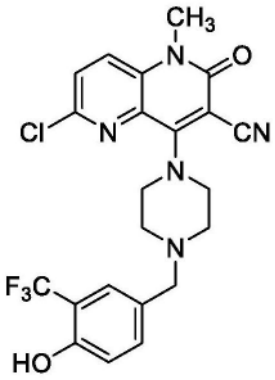
[1942] 

(354)

[1943] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例354。分离出化合物(6.5mg),产率为36.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.09;保留时间:1.66min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.09;保留时间:1.14min。

[1944] 实施例355

[1945] 6-氯-4-(4-{[4-羟基-3-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

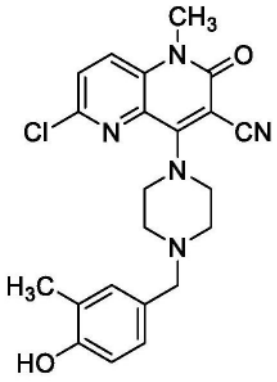
[1946] 

(355)

[1947] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例355。分离出化合物(5.4mg),产率为21.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.3%;观察到的质量:478.11;保留时间:1.27min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:478.13;保留时间:1.79min。

[1948] 实施例356

[1949] 6-氯-4-{4-[(4-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

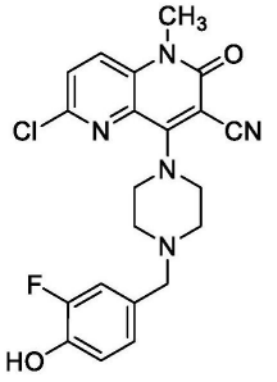
[1950] 

(356)

[1951] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例356。分离出化合物(8.7mg),产率为38.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:423.99;保留时间:1.49min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424;保留时间:1.09min。

[1952] 实施例357

[1953] 6-氯-4-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1954] 

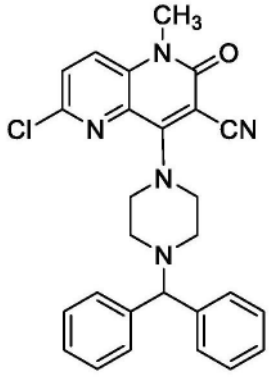
(357)

[1955] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例357。分离出化合物(5.9mg),产率为49.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.07;保留时间:1.06min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注

射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:428.07;保留时间:1.56min。

[1956] 实施例358

[1957] 6-氯-4-[4-(二苯基甲基)哌嗪-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

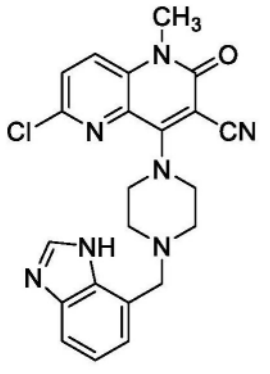
[1958] 

(358)

[1959] 根据用于制备实施例191的通用方法制备实施例358。分离出化合物(4.2mg),产率为15.1%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[1960] 实施例359

[1961] 4-{4-[(1H-1,3-苯并二唑7-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1962] 

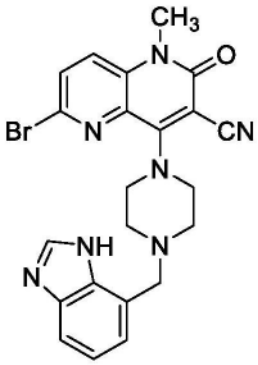
(359)

[1963] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例359。分离出化合物(4.5mg),产率为27.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.2%;观察到的质量:434.09;保留时间:0.94min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经

3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.4%;观察到的质量:434.1;保留时间:1.47min。

[1964] 实施例360

[1965] 4-{4-[(1H-1,3-苯并二唑7-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1966] 

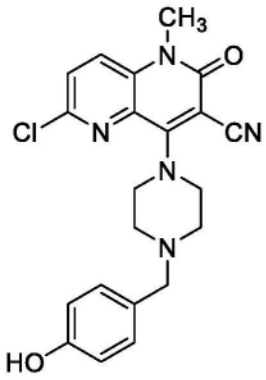
(360)

[1967] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例360。分离出化合物(3.6mg),产率为21.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.01;保留时间:1.5min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:478.04;保留时间:0.95min。

[1968] 实施例362

[1969] 6-氯-4-{4-[(4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[1970] 甲腈

[1971] 

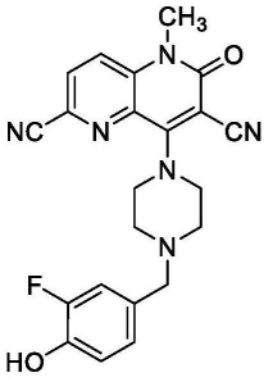
(362)

[1972] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例362。分离出化合物(5.7mg),产率为36.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/

min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:410.12;保留时间:1.46min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:410.12;保留时间:1.03min。

[1973] 实施例363

[1974] 8-{4-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

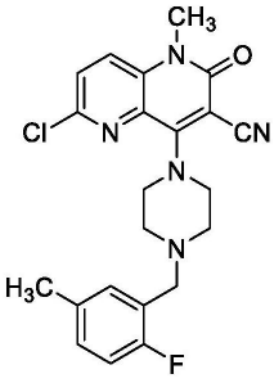
[1975] 

(363)

[1976] 根据用于制备实施例216的通用方法从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈,2TFA制备实施例363。分离出化合物(7.4mg),产率为30.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:419.01;保留时间:0.95min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:419.01;保留时间:1.32min。

[1977] 实施例364

[1978] 6-氯-4-{4-[(2-氟-5-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1979] 

(364)

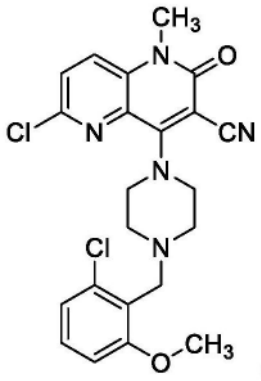
[1980] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例364。分离出化合物(9.1mg),产率

为40.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.4%;观察到的质量:426.14;保留时间:1.29min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:426.11;保留时间:2.1min。

[1981] 实施例365

[1982] 6-氯-4-{4-[(2-氯-6-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[1983] 萘啶-3-甲腈

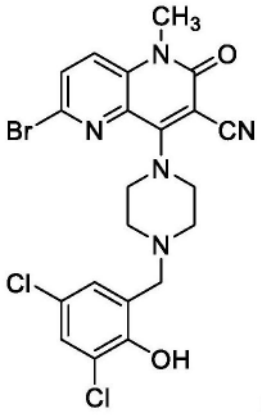
[1984] 

(365)

[1985] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例365。分离出化合物(10.1mg),产率为41.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.2%;观察到的质量:458.09;保留时间:2.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.2%;观察到的质量:458.06;保留时间:1.34min。

[1986] 实施例366

[1987] 6-溴-4-{4-[(3,5-二氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

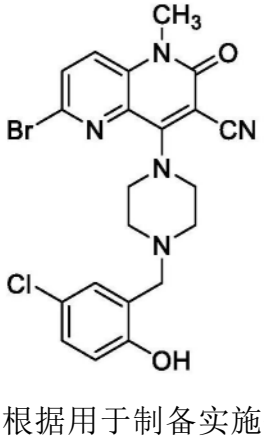
[1988] 

(366)

[1989] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例366。分离出化合物(8.3mg),产率为36.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.3%;观察到的质量:521.97;保留时间:2.76min。

[1990] 实施例367

[1991] 6-溴-4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

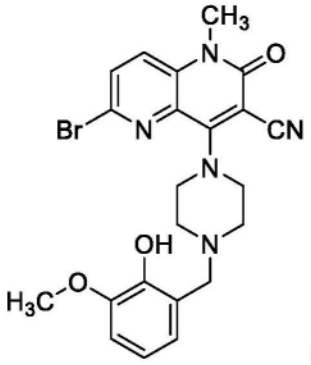
[1992] 

(367)

[1993] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例367。分离出化合物(11.1mg),产率为52.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488;保留时间:2.56min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488;保留时间:1.5min。

[1994] 实施例368

[1995] 6-溴-4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[1996] 

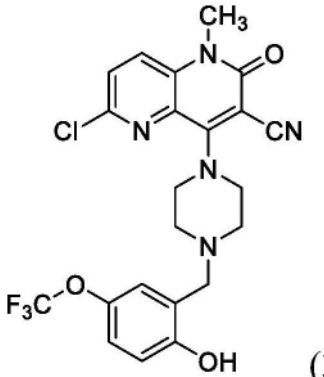
(368)

[1997] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例368。分离出化合物(14mg),产率为67.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.6%;观察到的质量:484.05;保留时间:1.41min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.2%;观察到的质量:484.09;保留时间:2.18min。

[1998] 实施例369

[1999] 6-氯-4-(4-{[2-羟基-5-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-

[2000] 二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

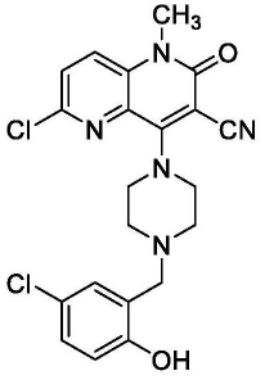
[2001] 

(369)

[2002] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例369。分离出化合物(12.5mg),产率为66.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.05;保留时间:1.64min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.0%;观察到的质量:494.08;保留时间:2.6min。

[2003] 实施例370

[2004] 6-氯-4-{4-[(5-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

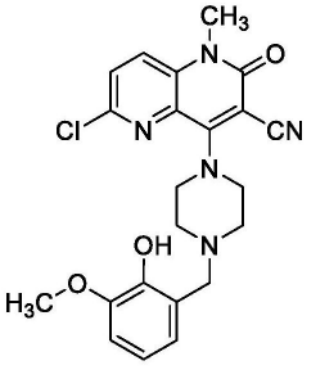
[2005] 

(370)

[2006] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例370。分离出化合物(11.7mg),产率为69.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.1;保留时间:2.5min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:444.07;保留时间:1.48min。

[2007] 实施例371

[2008] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2009] 

(371)

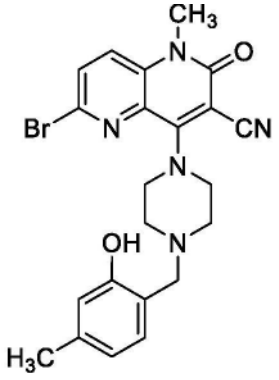
[2010] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例371。分离出化合物(9.4mg),产率为56.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.11;保留时间:1.37min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经

3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:440.11;保留时间:2.13min。

[2011] 实施例372

[2012] 6-溴-4-{4-[(2-羟基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[2013] 萘啶-3-甲腈

[2014] 

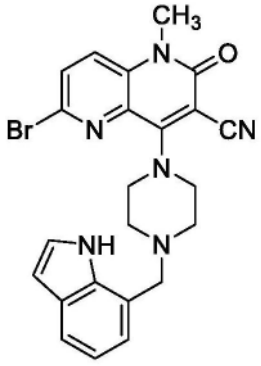
(372)

[2015] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例372。分离出化合物(10.1mg),产率为50.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:468.07;保留时间:1.22min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:468.05;保留时间:2.07min。

[2016] 实施例373

[2017] 6-溴-4-{4-[(1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[2018] 3-甲腈

[2019] 

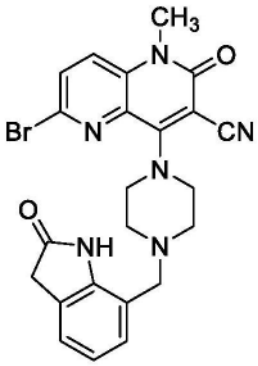
(373)

[2020] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例373。分离出化合物(11.3mg),产率为55.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸

铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.8%;观察到的质量:477.08;保留时间:2.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:477.08;保留时间:1.31min。

[2021] 实施例374

[2022] 6-溴-1-甲基-2-氧代-4-{4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

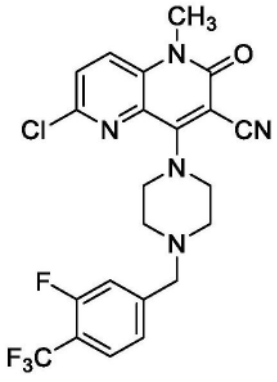
[2023] 

(374)

[2024] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例374。分离出化合物(5.8mg),产率为27.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:493.37;保留时间:0.91min。

[2025] 实施例375

[2026] 6-氯-4-(4-{[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2027] 

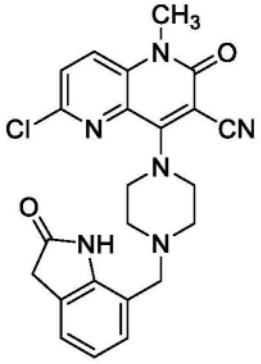
(375)

[2028] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例375。分离出化合物(8.1mg),产率为44.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流

量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:480.1;保留时间:1.47min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:480.1;保留时间:2.27min。

[2029] 实施例376

[2030] 6-氯-1-甲基-2-氧代-4-{4-[(2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-7-基)甲基]哌嗪-1-基}-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

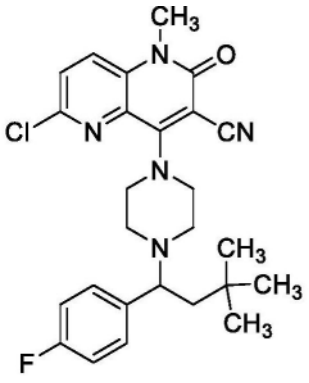
[2031] 

(376)

[2032] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例376。分离出化合物(4mg),产率为31.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:448.98;保留时间:1.44min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:449;保留时间:1.07min。

[2033] 实施例377和378

[2034] 6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)-3,3-二甲基丁基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2035] 

(377-378)

[2036] 根据用于制备实施例68的通用方法制备实施例3 377-378。分离出外消旋化合物(25mg),产率为60.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge

C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.1%;观察到的质量:482.32;保留时间:2.52min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.4%;观察到的质量:482.06;保留时间:1.69min。

[2037] 将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例377(第一洗脱异构体)和实施例378(第二洗脱异构体)。

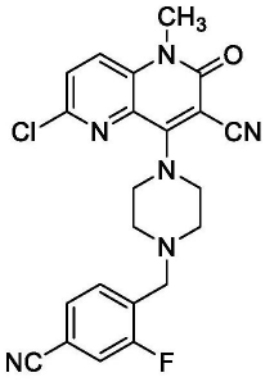
[2038] 实施例377:分离出化合物(9.4mg),产率为22.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.0%;观察到的质量:482.31;保留时间:2.51min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:482.36;保留时间:1.56min。

[2039] 实施例378:分离出化合物(9.5mg),产率为22.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.1%;观察到的质量:482.32;保留时间:2.51min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.3%;观察到的质量:482.31;保留时间:1.56min。

[2040] 实施例379

[2041] 6-氯-4-{4-[(4-氰基-2-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2042]

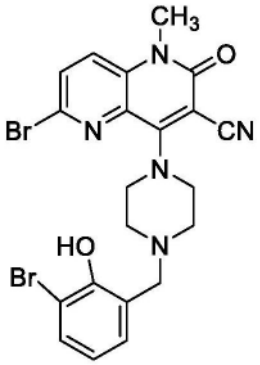


(379)

[2043] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例379。分离出化合物(1.8mg),产率为7.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.1%;观察到的质量:436.92;保留时间:1.13min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.7%;观察到的质量:436.93;保留时间:1.8min。

[2044] 实施例380

[2045] 6-溴-4-{4-[(3-溴-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2046] 

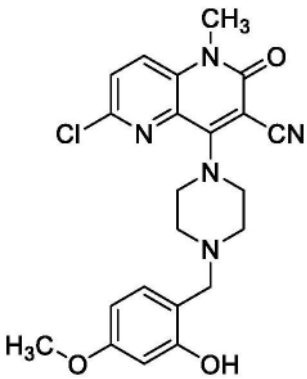
(380)

[2047] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例380。分离出化合物(2.3mg),产率为10%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.2%;观察到的质量:531.93;保留时间:1.52min。

[2048] 实施例381

[2049] 6-氯-4-(4-{[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]甲基}哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-

[2050] 二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

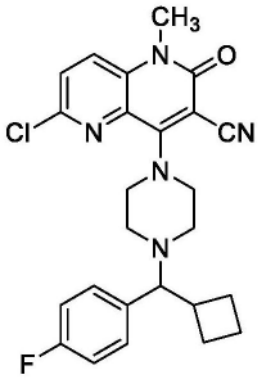
[2051] 

(381)

[2052] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例381。分离出化合物(4.3mg),产率为22.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.1;保留时间:2.23min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:494.09;保留时间:1.4min。

[2053] 实施例382A、382和383

[2054] 6-氯-4-{4-[环丁基(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2055] 

(382A、382-383)

[2056] 根据用于制备实施例68的通用方法制备实施例382A。分离出化合物(24.6mg),产率为63.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:466.12;保留时间:2.39min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:466.08;保留时间:1.38min。将外消旋材料通过使用SFC-手性色谱法分离以得到实施例382(第一洗脱异构体)和实施例383(第二洗脱异构体)。

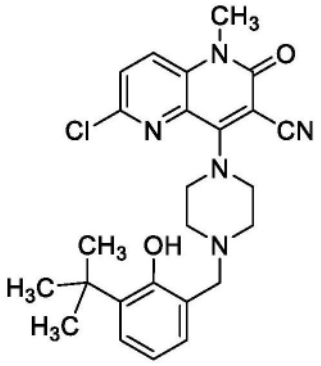
[2057] 实施例382:分离出化合物(7.7mg),产率为19.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:95.5%;观察到的质量:466.06;保留时间:2.63min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B

0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:95.4%;观察到的质量:466.08;保留时间:1.55min。

[2058] 实施例383:分离出化合物(7.7mg),产率为19.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.7%;观察到的质量:466.04;保留时间:2.63min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:96.2%;观察到的质量:466.08;保留时间:1.55min。

[2059] 实施例384

[2060] 4-{4-[(3-叔丁基-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2061] 

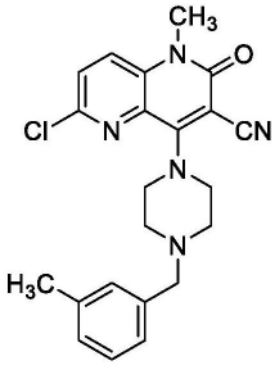
(384)

[2062] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例384。分离出化合物(1.3mg),产率为7.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:466.17;保留时间:1.86min。

[2063] 实施例385

[2064] 6-氯-1-甲基-4-{4-[(3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[2065] 甲腈

[2066] 

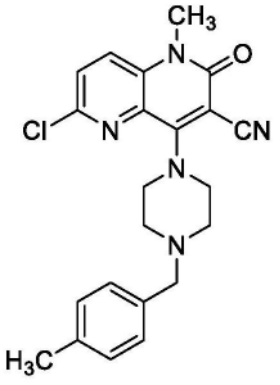
(385)

[2067] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例385。分离出化合物(9.5mg),产率为48.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.12;保留时间:1.3min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:408.13;保留时间:2.08min。

[2068] 实施例386

[2069] 6-氯-1-甲基-4-{4-[(4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[2070] 甲腈

[2071] 

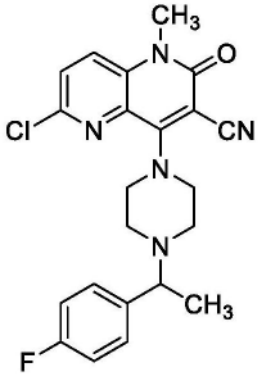
(386)

[2072] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例386。分离出化合物(18.8mg),产率为29%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。

[2073] 实施例387A、387和388

[2074] 6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)乙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[2075] 甲腈

[2076] 

(387A、387-388)

[2077] 根据用于制备实施例68的通用方法制备实施例387A。分离出化合物(16.5mg),产率为56.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:425.97;保留时间:1.37min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:425.98;保留时间:2min。将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例387(第一洗脱异构体)和实施例388(第二洗脱异构体)。

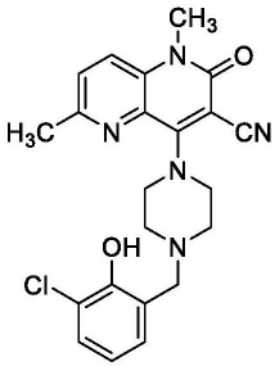
[2078] 实施例387:分离出化合物(4.4mg),产率为15.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.4%;观察到的质量:426.18;保留时间:2.05min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.7%;观察到的质量:426.21;保留时间:1.15min。

[2079] 实施例388:分离出化合物(1.7mg),产率为6.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.1%;观察到的质量:426.16;保留时间:2.05min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B

0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.8%;观察到的质量:426.2;保留时间:1.15min。

[2080] 实施例389

[2081] 4-{4-[(3-氯-2-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

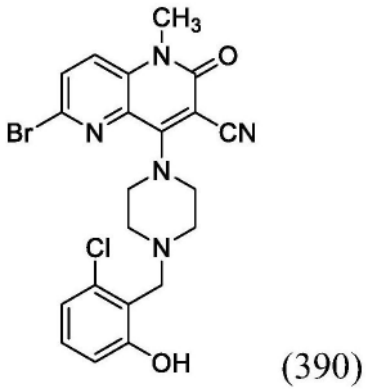
[2082] 

(389)

[2083] 根据用于制备实施例216的通用方法从1,6-二甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例389。分离出化合物(4.4mg),产率为10.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.14;保留时间:1.51min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.11;保留时间:2.39min。

[2084] 实施例390

[2085] 6-溴-4-{4-[(2-氯-6-羟基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2086] 

(390)

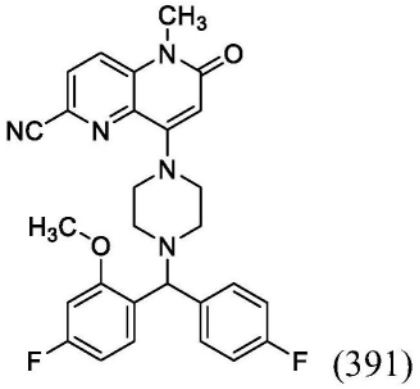
[2087] 根据用于制备实施例2的通用方法制备实施例390。分离出化合物(0.8mg),产率为4.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流

量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488;保留时间:1.25min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:488;保留时间:2.14min。

[2088] 实施例391

[2089] 6-氯-4-{4-[(2-羟基-3-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[2090] 萘啶-3-甲腈

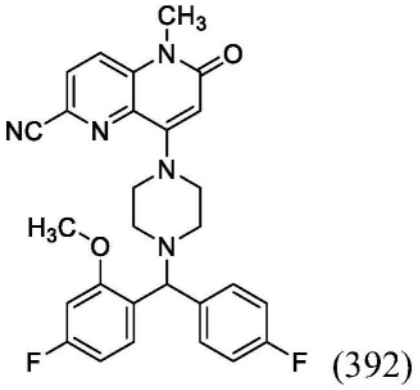
[2091] 

(391)

[2092] 根据用于制备实施例216的通用方法制备实施例391。分离出化合物(5.6mg),产率为34.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.08;保留时间:2.12min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:424.08;保留时间:1.23min。

[2093] 实施例392

[2094] 8-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[2095] 

(392)

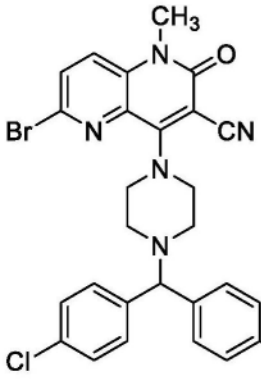
[2096] 在1打兰小瓶中,将8-氯-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(19.8mg,

0.090mmol)悬浮在DMF(0.9mL)中。向此混合物中添加1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪,2HCl(42.3mg,0.108mmol)和碳酸钾(62.3mg,0.451mmol)。将反应混合物在氮气下密封并且浸入120℃油浴中6h。LC/MS分析显示出新的峰,其分子量是所希望的产物的。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:保持在27%B 0分钟,经25分钟27%-77%B,然后保持在100%B 4分钟;流速:20mL/min;柱温:25℃。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出化合物(12.7mg),产率为28.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:502.19;保留时间:1.47min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:502.19;保留时间:2.27min。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.21-8.12(m,1.0H),8.10-8.03(m,1.0H),7.60(br t,J=7.6Hz,1.0H),7.45-7.38(m,2.1H),7.13(br t,J=8.7Hz,2.1H),6.87(br d,J=11.3Hz,1.0H),6.81(br t,J=8.2Hz,1.1H),6.09(s,1.0H),4.76(s,1.0H),3.80(s,2.9H),3.53(s,1.9H),3.47(br s,0.9H),2.60-2.53(m,2.0H),2.47-2.39(m,2.0H)。

[2097] 实施例393

[2098] 4-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[2099] 甲腈

[2100] 

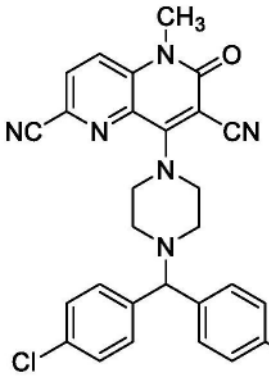
(393)

[2101] 根据用于制备实施例191的通用方法制备标题化合物。分离出化合物(35.8mg),产率为61.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:582.01;保留时间:2.01min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:

50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:581.98;保留时间:2.72min。

[2102] 实施例394

[2103] 8-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

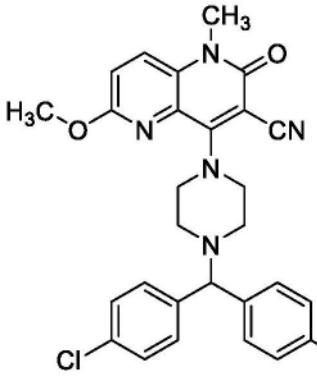
[2104] 

(394)

[2105] 根据用于制备实施例325的通用方法制备实施例394。分离出化合物(8.4mg),产率为58.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:529.13;保留时间:2.52min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.9%;观察到的质量:529.11;保留时间:1.89min。

[2106] 实施例395

[2107] 4-{4-[双(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2108] 

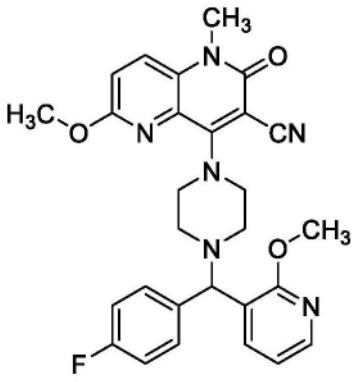
(395)

[2109] 向微波小瓶中添加4-(4-(双(4-氯苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(15mg,0.026mmol)、乙酸钯(II)(0.577mg,2.57μmol)、碳酸铯(8.38mg,0.026mmol)和5-[二(1-金刚烷基)膦基]-1',3',5'-三苯基-1'h-[1,4']联吡唑(3.41mg,5.14μmol)。将小瓶置于真空下,再填充氮气,并且密封。添加甲醇(0.1mL)和乙腈(2mL)并且将反应混合物在80℃下加热过夜。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备

型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;梯度:保持在28%B 0分钟,经20分钟28%-68%B,然后保持在100%B 5分钟;流速:20mL/min;柱温:25℃。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出标题化合物(13.5mg),产率为97.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:534.17;保留时间:2.59min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:534.17;保留时间:1.87min。

[2110] 实施例396

[2111] 4-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2112] 

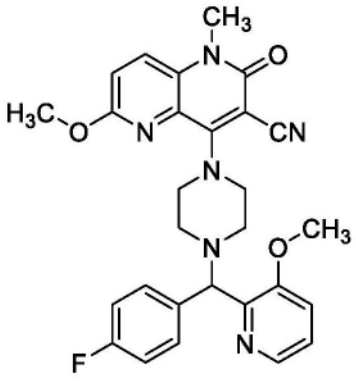
(396)

[2113] 在2mL密封小瓶中,将6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈(30mg,0.100mmol)、(4-氟苯基)(2-甲氧基吡啶-3-基)甲醇(28.1mg,0.120mmol)、(氰基甲基)三甲基碘化鏻(48.7mg,0.200mmol)合并在丙腈(0.8mL)中。添加Hunig碱(0.053mL,0.301mmol)并且将反应混合物密封并且在微波反应器中在110℃下加热4小时。LC/MS分析表明反应完成。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:保持在32%B 0分钟,经25分钟32%-72%B,然后保持在100%B 4分钟;流速:20mL/min;柱温:25℃。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出化合物(11.4mg),产率为22.2%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.2%;观察到的质量:515.2;保留时间:2.14min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,

然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.2％;观察到的质量:515.22;保留时间:1.41min。

[2114] 实施例397

[2115] 4-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2116] 

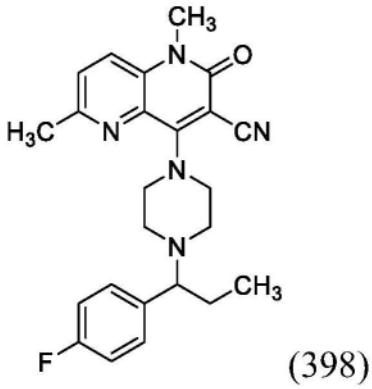
(397)

[2117] 根据用于制备实施例396的通用方法制备实施例397。分离出化合物(4.8mg),产率为9.3％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.1％;观察到的质量:515.13;保留时间:1.86min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.9％;观察到的质量:515.13;保留时间:1.36min。

[2118] 实施例398、398A和398B

[2119] 4-{4-[1-(4-氟苯基)丙基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-

[2120] 甲腈

[2121] 

(398)

[2122] 根据用于制备实施例226的通用方法制备实施例398。分离出化合物(28.8mg),产率为64.2％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:

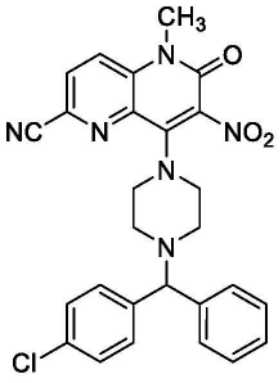
1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.18;保留时间:2.08min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.9%;观察到的质量:420.18;保留时间:1.37min。将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例398A(第一洗脱异构体)和实施例398B(第二洗脱异构体)。

[2123] 分离出实施例398A(9.5mg),产率为33.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.11;保留时间:2.21min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.31;保留时间:1.23min。

[2124] 分离出实施例398B(10.2mg),产率为36.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.1;保留时间:2.21min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:420.29;保留时间:1.23min。

[2125] 实施例399

[2126] 8-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[2127] 

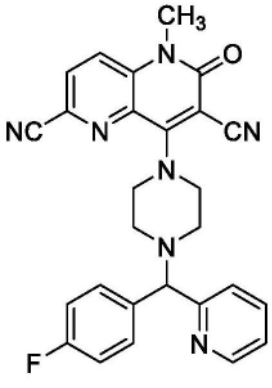
(399)

[2128] 根据用于制备实施例18的通用方法制备实施例399。分离出化合物(8.5mg),产率为43.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x

50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:515.14;保留时间:2.5min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:515.17;保留时间:1.72min。

[2129] 实施例400

[2130] 8-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

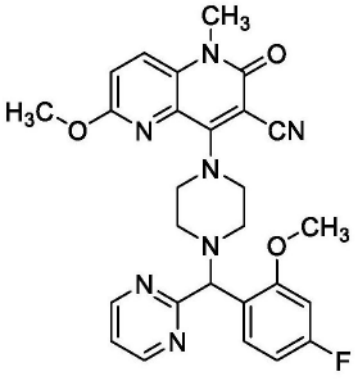
[2131] 

(400)

[2132] 根据用于制备实施例396的通用程序从5-甲基-6-氧代-8-(哌嗪-1-基)-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈制备实施例400。分离出化合物(5.5mg),产率为23.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.9%;观察到的质量:480.16;保留时间:1.81min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.1%;观察到的质量:480.16;保留时间:1.29min。

[2133] 实施例401

[2134] 4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(嘧啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

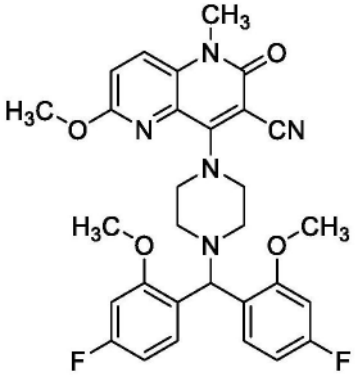
[2135] 

(401)

[2136] 根据用于制备实施例396的通用方法制备实施例401。分离出化合物(12.6mg),产率为24.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.1%;观察到的质量:516.21;保留时间:1.64min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:96.8%;观察到的质量:516.2;保留时间:1.22min。

[2137] 实施例402

[2138] 4-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

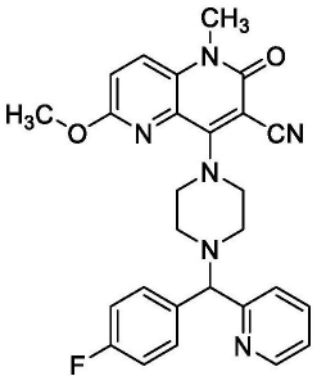
[2139] 

(402)

[2140] 根据用于制备实施例396的通用方法制备实施例402。分离出化合物(33.9mg),产率为60.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:562.2;保留时间:1.56min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:562.19;保留时间:2.31min。

[2141] 实施例403

[2142] 4-{4-[(4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

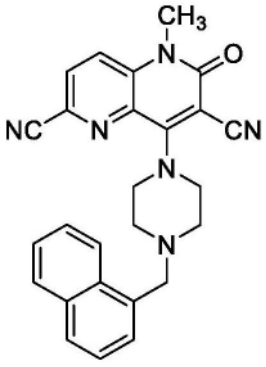
[2143] 

(403)

[2144] 根据用于制备实施例396的通用方法制备实施例403。分离出化合物(10.8mg),产率为22.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:WatersXBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.6%;观察到的质量:485.17;保留时间:1.85min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.9%;观察到的质量:485.18;保留时间:1.32min。

[2145] 实施例404

[2146] 5-甲基-8-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[2147] 

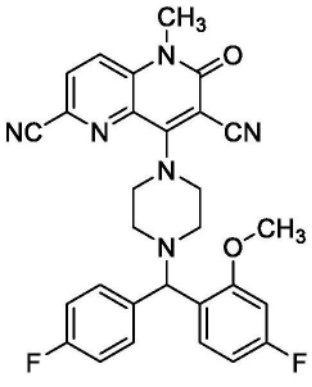
(404)

[2148] 根据用于制备实施例52的通用方法从6-溴-1-甲基-4-(4-(萘-1-基甲基)哌嗪-1-基)-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例404。分离出化合物(3.7mg),产率为8.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:90.2%;观察到的质量:435.14;保留时间:1.27min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经

3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:90.1%;观察到的质量:435.16;保留时间:2.07min。

[2149] 实施例405-407

[2150] 8-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[2151] 

(405-407)

[2152] 根据用于制备实施例52的通用方法从6-溴-4-(4-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例405-407。分离出化合物(12.1mg),产率为33.3%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.8%;观察到的质量:527.16;保留时间:1.65min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:96.1%;观察到的质量:527.17;保留时间:2.24min。将外消旋材料进一步通过使用SFC-手性色谱法纯化以得到实施例406(第一洗脱异构体)和实施例407(第二洗脱异构体)。

[2153] 实施例406::分离出标题化合物(3.5mg),产率为31.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:95.2%;观察到的质量:527.08;保留时间:2.15min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.9%;观察到的质量:526.97;保留时间:2.06min。

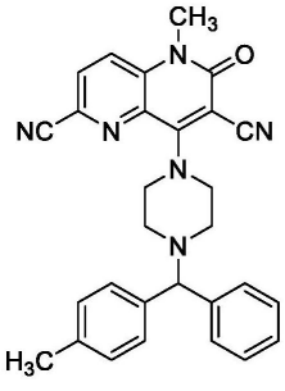
[2154] 实施例407::分离出标题化合物(27.8mg),产率为61.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。

注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:527.14;保留时间:1.5min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:527.14;保留时间:2.25min。

[2155] 实施例408

[2156] 5-甲基-8-{4-[(4-甲基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[2157] 2,7-二甲腈

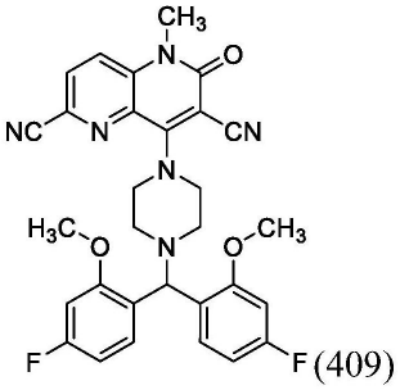
[2158] 

(408)

[2159] 根据用于制备实施例52的通用方法制备实施例408。分离出化合物(2.6mg),产率为45.7%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:475.25;保留时间:1.52min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.1%;观察到的质量:475.24;保留时间:2.32min。

[2160] 实施例409

[2161] 8-{4-[双(4-氟-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[2162] 

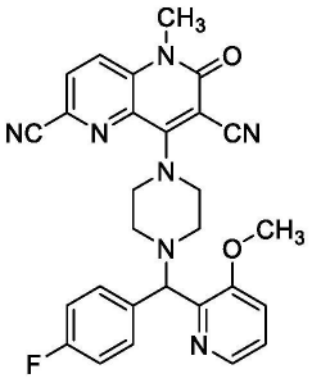
(409)

[2163] 根据用于制备实施例396的通用方法制备实施例409。分离出化合物(0.8mg),产率

为2.9%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.0%;观察到的质量:557.21;保留时间:1.56min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:557.17;保留时间:2.24min。

[2164] 实施例410

[2165] 8-{4-[(4-氟苯基)(3-甲氧基吡啶-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-二甲腈

[2166] 

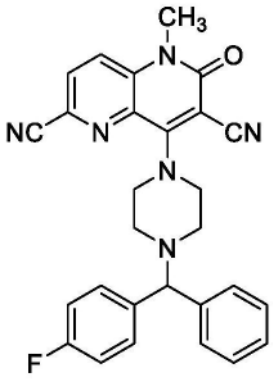
(410)

[2167] 根据用于制备实施例396的通用方法制备实施例410。分离出化合物(1.9mg),产率为7.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.7%;观察到的质量:510.22;保留时间:1.83min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:98.4%;观察到的质量:510.19;保留时间:1.36min。

[2168] 实施例411

[2169] 8-{4-[(4-氟苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2,7-

[2170] 二甲腈

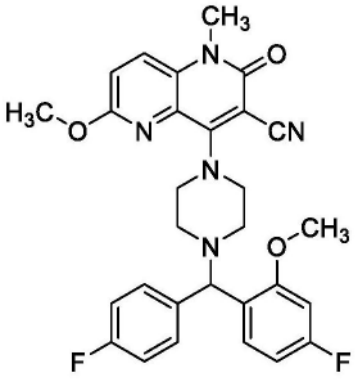
[2171] 

(411)

[2172] 根据用于制备实施例52的通用方法制备实施例411。分离出化合物(11.6mg),产率为48.5%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:97.9%;观察到的质量:479.2;保留时间:1.48min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:479.21;保留时间:2.22min。

[2173] 实施例412

[2174] 4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

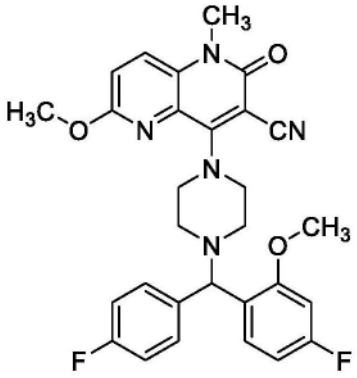
[2175] 

(412)

[2176] 根据用于制备实施例395的通用方法从外消旋1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪制备实施例412。分离出化合物(8.4mg),产率为19.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:532.2;保留时间:1.54min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:532.18;保留时间:2.3min。

[2177] 实施例413

[2178] 4-{4-[(4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2179] 

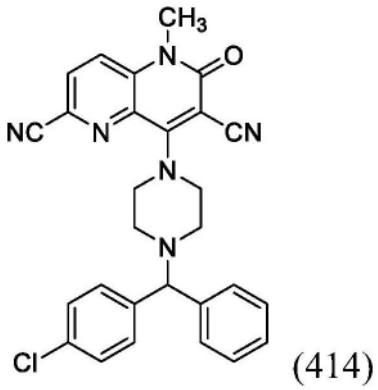
(413)

[2180] 根据用于制备实施例395的通用方法从纯手性1-((4-氟-2-甲氧基苯基)(4-氟苯基)甲基)哌嗪(中间体110)制备实施例413。分离出化合物(13.8mg),产率为60.4%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:532.18;保留时间:2.32min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:532.19;保留时间:1.53min。

[2181] 实施例414

[2182] 8-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[2183] 2,7-二甲腈

[2184] 

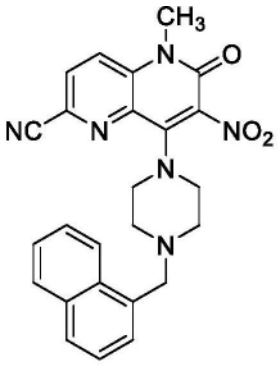
(414)

[2185] 根据用于制备实施例52的通用方法制备实施例414。分离出化合物(10mg),产率为63.1%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:96.9%;观察到的质量:495.12;保留时间:

2.33min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.4%;观察到的质量:495.14;保留时间:1.62min。

[2186] 实施例415

[2187] 5-甲基-8-{4-[(萘-1-基)甲基]哌嗪-1-基}-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

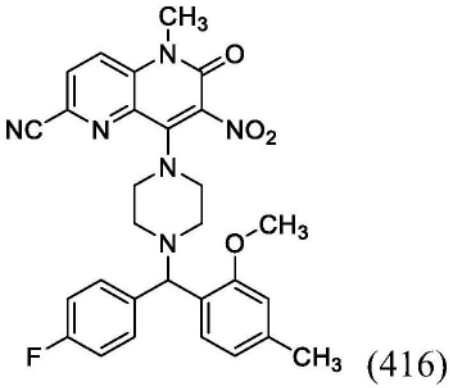
[2188] 

(415)

[2189] 根据用于制备实施例18的通用方法制备实施例415。分离出化合物(10.1mg),产率为39%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:99.0%;观察到的质量:455.13;保留时间:1.34min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:99.0%;观察到的质量:455.13;保留时间:2.31min。

[2190] 实施例416

[2191] 8-{4-[(4-氟苯基)(2-甲氧基-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-7-硝基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[2192] 

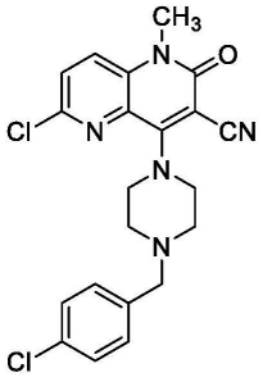
(416)

[2193] 根据用于制备实施例18的通用方法制备实施例416。分离出化合物(21.7mg),产率为52.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸

铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:543.2;保留时间:2.48min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:543.22;保留时间:1.64min。

[2194] 实施例417

[2195] 6-氯-4-{4-[(4-氯苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2196] 

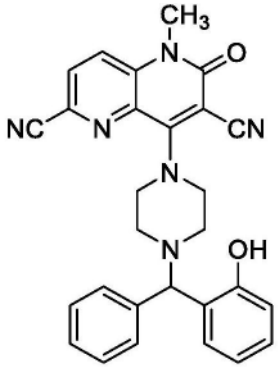
(417)

[2197] 向6-氯-1-甲基-2-氧代-4-(哌嗪-1-基)-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈,2HCl(15mg,0.040mmol)在DMF(1.5mL)中的溶液中添加4-氯苯甲醛(8.40mg,0.060mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。添加氰基硼氢化钠(7.51mg,0.119mmol)并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用甲醇稀释,过滤,并且获得作为最终产物的淡黄色固体(2.6mg,5.77μmol,14.5%产率)。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=2.6min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:427.9。分析型HPLC条件:柱:XTERRA 3.0x 50mm s7;流动相A:10:90乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10乙腈:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 2分钟;流量:5mL/min;检测:在220nm处的UV。HPLC结果:100%纯。

[2198] 实施例418

[2199] 8-{4-[(2-羟基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-

[2200] 2,7-二甲腈

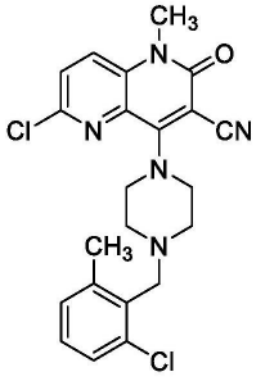
[2201] 

(418)

[2202] 根据用于制备实施例52的通用方法制备实施例418。分离出化合物(1.2mg),产率为12%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=3.2min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:477.1

[2203] 实施例419

[2204] 6-氯-4-{4-[(2-氯-6-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2205] 

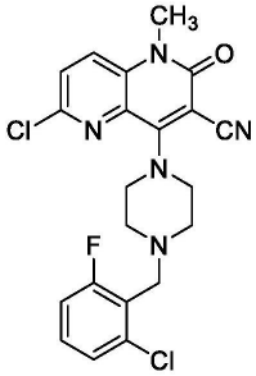
(419)

[2206] 根据用于制备实施例417的通用方法制备实施例419。分离出化合物(6.8mg),产率为28%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2x 50mm,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=3.7min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:442.0。

[2207] 实施例420

[2208] 6-氯-4-{4-[(2-氯-6-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[2209] 3-甲腈

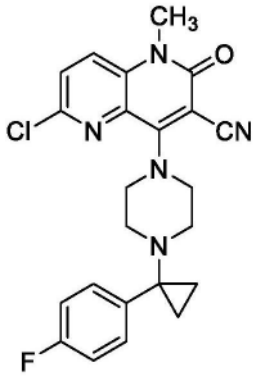
[2210] 

(420)

[2211] 根据用于制备实施例417的通用方法制备实施例420。分离出化合物(10.1mg),产率为42.7%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=2.4min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:445.9。

[2212] 实施例421

[2213] 6-氯-4-{4-[1-(4-氟苯基)环丙基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

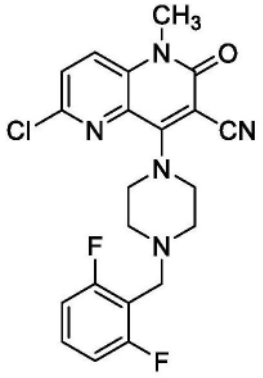
[2214] 

(421)

[2215] 根据用于制备实施例193的通用方法从4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例421。分离出化合物(14.1mg),产率为54.5%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2mm x 50,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=3.5min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:438.0。

[2216] 实施例422

[2217] 6-氯-4-{4-[(2,6-二氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

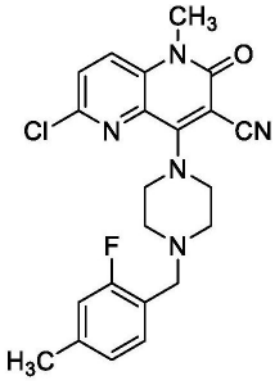
[2218] 

(422)

[2219] 根据用于制备实施例417的通用方法制备实施例422。分离出化合物(7.3mg),产率为30%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=2.2min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:429.9。

[2220] 实施例423

[2221] 6-氯-4-{4-[(2-氟-4-甲基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

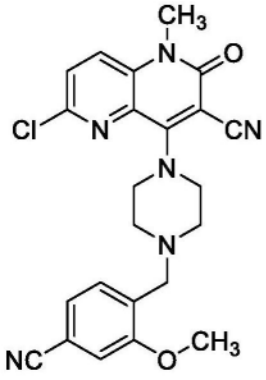
[2222] 

(423)

[2223] 根据用于制备实施例417的通用方法制备实施例423。分离出化合物(9.4mg),产率为40.3%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2mm x 50,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=3.2min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:426.1。

[2224] 实施例424

[2225] 6-氯-4-{4-[(4-氰基-2-甲氧基苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2226] 

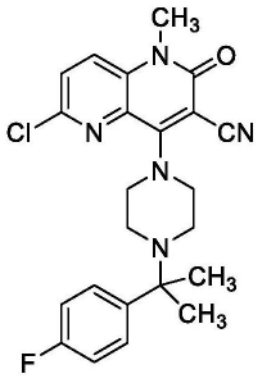
(424)

[2227] 根据用于制备实施例417的通用方法制备实施例424。分离出化合物(10.2mg),产率为41.5%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2mm x 50,3μm颗粒;流动相A:5%乙腈:95%水:10mM乙酸铵;流动相B:95%乙腈:5%水:10mM乙酸铵;温度:40℃;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=2.9min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:449.1。

[2228] 实施例425

[2229] 6-氯-4-{4-[2-(4-氟苯基)丙-2-基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-

[2230] 3-甲腈

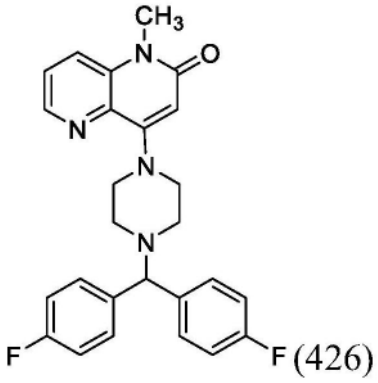
[2231] 

(425)

[2232] 根据用于制备实施例193的通用方法从4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈制备实施例425。分离出化合物(11.8mg),产率为52.0%。分析型LC/MS条件:柱:Phenomenex LUNA C18,2.0X50mm,3μm颗粒;流动相A:10:90甲醇:含0.1%TFA的水;流动相B:90:10甲醇:含0.1%TFA的水;梯度:经4分钟0-100%B,然后保持在100%B 1分钟;流量:0.8mL/min;检测:在220nm处的UV。LC/MS结果:保留时间=3.0min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:439.9。

[2233] 实施例426

[2234] 4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮

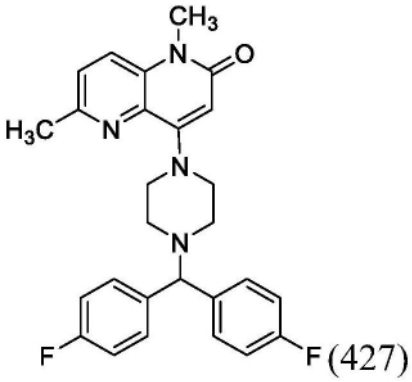
[2235] 

(426)

[2236] 通过将4-氯-1-甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(12.3mg,0.063mmol)溶解在DMF(632μL)中来制备溶液。接下来,添加1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(22.9mg,0.079mmol)和碳酸钾(18.7mg,0.135mmol)。将反应混合物置于氮气气氛下并且在80℃下加热18小时。HPLC分析表明大约50%转化为产物。向反应混合物中添加碳酸钾(8.2mg,0.059mmol)。将反应混合物在氮气下加盖并且在85℃下加热19小时。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,19x200mm,5μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:经15分钟50%-90%B,然后保持在100%B 5分钟;流量:20mL/min。将含有所希望的产物的级分合并,并且通过离心蒸发干燥。产物的产率为21.1mg,并且通过LCMS分析估计的其纯度为100%。使用两次分析型LC/MS注射以确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。注射2条件:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=1.42min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:447.1。LCMS:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后保持在100%B 0.75分钟;流量:1.0mL/min;检测:在220nm处的UV。保留时间=2.25min;观察到的加合物:[M+H];观察到的质量:447.1。接近水抑制频率的质子NMR信号强度受到影响并且未校正:^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ 8.42(d,J=2.9Hz,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.57(dd,J=8.8,4.4Hz,1H),7.48(dd,J=8.6,5.7Hz,4H),7.14(t,J=8.8Hz,4H),5.98(s,1H),4.47(s,1H),3.51(s,2H)。

[2237] 实施例427

[2238] 4-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1,6-二甲基-1,2-二氢-1,5-萘啶-2-酮

[2239] 

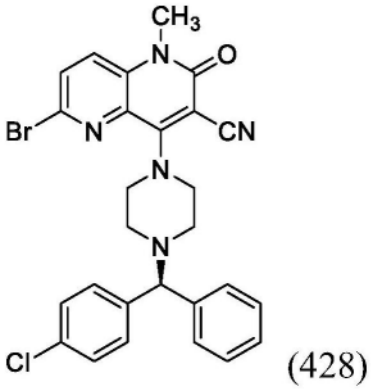
(427)

[2240] 在20mL小瓶中，将第2代RuPhos预催化剂(CAS号1375325-68-0，27.9mg，0.036mmol)、4-氯-1,6-二甲基-1,5-萘啶-2(1H)-酮(150mg，0.719mmol)、1-(4,4'-二氟二苯甲基)哌嗪(249mg，0.863mmol)和碳酸铯(703mg，2.157mmol)合并在7.1mL溶剂(DMA/t-BuOH;1:4)中。将混合物在氮气气氛下加盖并且在90℃下加热72小时。LC/MS分析显示反应完成。使用旋转蒸发器/真空泵组合在真空中除去挥发物。将残余物悬浮在DCM和$CHCl_3$中，并且通过硅藻土塞过滤。将混合物吸附在1.3g硅胶上并且在负载于在二氯甲烷中的15％乙酸乙酯中的13.6g硅胶浆料上进行色谱分析，用在二氯甲烷中的15％乙酸乙酯洗脱。在真空下干燥后，分离出标题化合物(217mg)，产率为62.3％。^{1}H NMR(氯仿-d)δ7.56(d,J＝8.7Hz,1H),7.38-7.43(m,4H),7.29(d,J＝8.7Hz,1H),6.97-7.03(m,4H),6.16(s,1H),4.31(s,1H),3.62(s,3H),3.57(br.s.,4H),2.63(t,J＝4.8Hz,4H),2.57(s,3H)。

[2241] 实施例428

[2242] 6-溴-4-{4-[(S)-(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[2243] 萘啶-3-甲腈

[2244] 

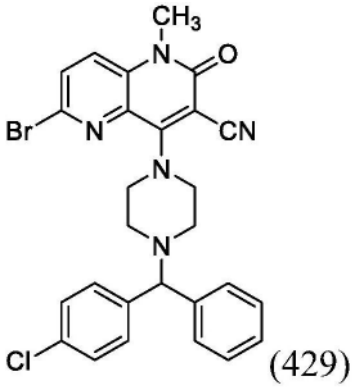
(428)

[2245] 根据用于制备实施例393的通用方法从(S)-1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪制备实施例428。分离出化合物(23mg)，产率为41.9％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件：柱：Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒；流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水；流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水；温度：50℃；梯度：经3min 0％B至100％B，然后保持在100％B 0.75min；流量：1mL/min；检测：MS和UV(220nm)。注射1结果：纯度：100.0％；观察到的质量：548.07；保留时间：2.59min。注射2条件：柱：Waters XBridge C18，2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒；流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水；温度：50℃；梯度：经3min 0％B至100％B，然后保持在100％

B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.06;保留时间:1.72min。

[2246] 实施例429

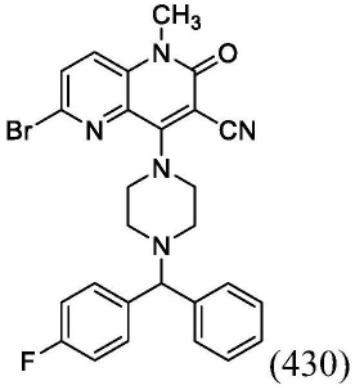
[2247] 6-溴-4-{4-[(4-氯苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2248] 
(429)

[2249] 根据用于制备实施例393的通用方法从外消旋1-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪制备实施例429。分离出化合物(29mg),产率为52.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.09;保留时间:1.73min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0%;观察到的质量:548.06;保留时间:2.56min。

[2250] 实施例430

[2251] 6-溴-4-{4-[(4-氟苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-甲腈

[2252] 
(430)

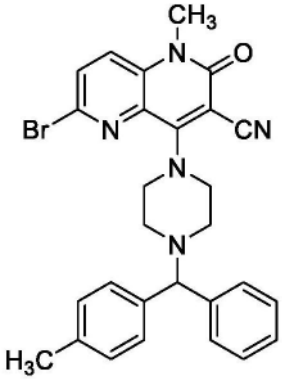
[2253] 根据用于制备实施例393的通用方法从外消旋1-((4-氟苯基)(苯基)甲基)哌嗪制备实施例430。分离出化合物(30.8mg),产率为57.8%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至

100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:100.0％;观察到的质量:532.08;保留时间:2.41min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:100.0％;观察到的质量:532.09;保留时间:1.58min。

[2254] 实施例431

[2255] 6-溴-1-甲基-4-{4-[(4-甲基苯基)(苯基)甲基]哌嗪-1-基}-2-氧代-1,2-二氢-1,5-

[2256] 萘啶-3-甲腈

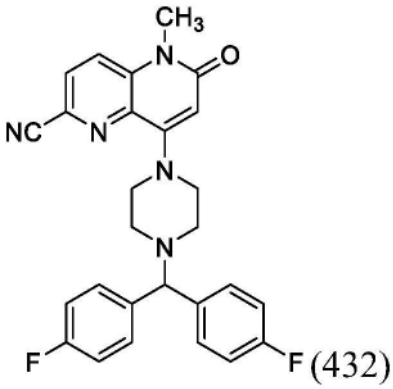
[2257] 

(431)

[2258] 根据用于制备实施例393的通用方法制备实施例431。分离出化合物(12.1mg),产率为22.9％。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1％三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:94.8％;观察到的质量:528.15;保留时间:1.6min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0％B至100％B,然后保持在100％B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:94.9％;观察到的质量:528.09;保留时间:2.54min。

[2259] 实施例432

[2260] 8-{4-[双(4-氟苯基)甲基]哌嗪-1-基}-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈

[2261] 

(432)

[2262] 在(4-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-6-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-1,5-萘啶-3-基)硼酸的尝试合成中分离出作为主要产物的实施例432。向8-(4-(双(4-氟苯基)甲基)哌嗪-1-基)-7-溴-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-1,5-萘啶-2-甲腈(0.065g,0.118mmol)在THF(1.181mL)中的-78℃溶液中逐滴添加正丁基锂(0.052mL,0.130mmol)的2.5M溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时,然后添加硼酸三甲酯(0.020mL,0.177mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌30min并且然后在室温下搅拌16小时。LC/MS分析示出了加氢脱卤产物。将粗材料通过制备型LC/MS用以下条件进行纯化:柱:XBridge C18,200mm x 19mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;梯度:保持在37%B 0分钟,经22分钟37%-77%B,然后保持在100%B 5分钟;流速:20mL/min;柱温:25℃。通过MS和UV信号触发级分收集。将含有产物的级分合并,并且经由离心蒸发干燥。分离出化合物(22.6mg),产率为40.6%。使用分析型LC/MS确定最终纯度。注射1条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%三氟乙酸的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射1结果:纯度:98.6%;观察到的质量:472.18;保留时间:1.46min。注射2条件:柱:Waters XBridge C18,2.1mm x 50mm,1.7μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3min 0%B至100%B,然后保持在100%B 0.75min;流量:1mL/min;检测:MS和UV(220nm)。注射2结果:纯度:97.3%;观察到的质量:472.19;保留时间:2.23min。

[2263] 生物测定

[2264] 本发明化合物的药理特性可以通过许多生物测定来确认。已经用本发明的化合物进行以下示例的生物测定。

[2265] 1.体外DGK抑制测定

[2266] 使用挤出脂质体(DGKα和DGKζLIPGLO测定)或洗涤剂/脂质胶束底物(DGKα和DGKζ测定)进行DGKα和DGKζ反应。在50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、10mM $MgCl_2$、1μM $CaCl_2$,和1mM DTT(测定缓冲液)中进行反应。使用洗涤剂/脂质胶束底物的反应还含有50mM辛基B-D-吡喃葡萄糖苷。对于洗涤剂/脂质胶束反应,脂质底物浓度为11mM PS和1mM DAG。对于挤出脂质体反应,脂质底物浓度为2mM PS、0.25mM DAG和2.75mM PC。在150μM ATP中进行反应。对于DGKα和DGKζ的酶浓度为5nM。

[2267] 如下进行化合物抑制研究:将溶解于DMSO中的每种测试化合物的50nL液滴(对于每种化合物,最高浓度10mM,11个点连续3倍稀释倍数)转移至白色1536孔板(Corning 3725)的孔中。通过将2.5mL 4x酶溶液(在测定缓冲液中的20nM DGKα或DGKζ(如下所述制备))和2.5mL 4x脂质体或4x洗涤剂/脂质胶束溶液(组成在以下所述)合并来制备5mL酶/底物溶液(2x最终反应浓度)并且将其在室温下孵育10分钟。接下来,将1μL 2x酶/底物溶液添加到含有测试化合物的孔中并且通过添加1μL 300uM ATP开始反应。允许反应进行1h,此后添加2μL Glo试剂(Promega V9101)并且孵育40分钟。接下来,添加4μL激酶检测试剂并且孵育30分钟。使用EnVision酶标仪记录发光。从由无酶对照反应产生的ATP转化(100%抑制)和由纯载体反应产生的ATP转化(0%抑制)计算出抑制百分比。以11种浓度评估化合物以确定IC_{50}。

[2268] 4x洗涤剂/脂质胶束的制备

[2269] 通过以下方式制备洗涤剂/脂质胶束:将15g磷脂酰丝氨酸(Avanti840035P)和1g二酰基甘油(8008110)合并,并且溶解在2L圆底烧瓶中的150mL氯仿中。通过旋转蒸发在高真空下除去氯仿。通过剧烈混合将所得的无色胶粘性油状物重新悬浮在400mL 50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、20mM NaF、10mM $MgCl_2$、1μM $CaCl_2$、1mM DTT和200mM辛基葡糖苷中。将脂质/洗涤剂溶液分成5mL等分试样并且储存在-80℃。

[2270] 4x脂质体制备

[2271] 脂质组成是5mol%DAG(Avanti 8008110)、40mol%PS(Avanti 840035P)和55mol%PC(Avanti 850457),对于4x脂质体溶液的总脂质浓度为15.2mg/mL。将PC、DAG和PS溶解在氯仿中,合并,并且在真空中干燥成薄膜。将脂质水合至在50mM MOPS pH 7.5、100mM NaCl、5mM $MgCl_2$中20mM,并且冻融五次。将脂质悬浮液通过100nm聚碳酸酯过滤器挤出11次。进行动态光散射以确认脂质体的尺寸(半径为50-60nm)。将脂质体制剂储存在4℃下长达4周。

[2272] 人DGKα和DGKζ的杆状病毒表达

[2273] 根据制造商的方案使用Bac-至-Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen)产生人DGK-α-TVMV-His-pFBgate和人DGK-ζ-转录变体-2-TVMV-His-pFBgate杆状病毒样品。用于表达DGK-α和DGK-ζ的DNA分别具有SEQ ID NO:1和3。以1:1500的病毒/细胞比使用受感染的Sf9细胞实现杆状病毒扩增,并且在转染后在27℃下生长65小时。

[2274] 在来自GE Healthcare Bioscience的Cellbag 50L WAVE-Bioreactor系统20/50中进行每种蛋白质的表达放大。将12L 2×10^6个细胞/mL的在ESF921昆虫媒介(Expression System)中生长的Sf9细胞(Expression System,戴维斯(Davis),加利福尼亚州)用病毒储备物以1:200的病毒/细胞比感染,并且在感染后在27℃下生长66-68小时。通过在SORVALL®RC12BP离心机中在4℃下以2000rpm离心20min来收获受感染的细胞培养物。将细胞沉淀储存在-70℃直到纯化。

[2275] 人DGK-α和DGK-ζ的纯化

[2276] 从受Sf9杆状病毒感染的昆虫细胞糊纯化全长人DGKα和DGKζ(各自是含有TVMV-可切割的C末端Hexa-His标签序列(分别为SEQ ID NO:2和4)表达的并且如上所述产生)。通过氮气空化方法用氮气弹(Parr Instruments)裂解细胞,并且通过离心使裂解物澄清。在ÄKTAPurifier Plus系统上使用三个连续的柱色谱步骤将澄清的裂解物纯化至约90%均匀度。这三步柱色谱法包括镍亲和树脂捕获(即HisTrap FF粗品,GE Healthcare),然后是尺寸排阻色谱法(即对于DGK-α为HiLoad 26/600Superdex 200制备级,GE Healthcare,并且对于DGK-ζ为HiPrep 26/600Sephacryl S 300_HR,GE Healthcare)。第三步是离子交换色谱法,并且对于两种同种型有所不同。使用Q-Sepharose阴离子交换色谱法(GE Healthcare)精制DGKα。使用SP Sepharose阳离子交换色谱法(GE Healthcare)精制DGKζ。蛋白质以≥2mg/mL的浓度递送。两种蛋白质的配制缓冲液相同:50mM Hepes,pH 7.2,500mM NaCl、10%v/v甘油,1mM TCEP,和0.5mM EDTA。

[2277] 2.Raji CD4T细胞IL2测定

[2278] 使用预激活的CD4T细胞和Raji细胞在4μl体积中进行1536孔IL-2测定。在测定之前,通过用分别1.5μg/mL、1μg/mL和10μg/mL的α-CD3、α-CD28和PHA的处理将CD4T细胞预激

活。将Raji细胞用10,000ng/mL的葡萄球菌肠毒素B(SEB)处理。首先将连续稀释的化合物转移至1536孔测定板(Corning,#3727),然后添加2μl预激活的CD4T细胞(最终密度为6000个细胞/孔)和2μl经SEB处理的Raji细胞(2000个细胞/孔)。在37℃/5%CO_2培养箱中培养24小时后,将4μl IL-2检测试剂添加到测定板(Cisbio,#64IL2PEC)中。在Envision阅读器上读取测定板。为了评价化合物的细胞毒性,将Raji或CD4T细胞与连续稀释的化合物一起孵育。孵育24小时后,添加4μl Cell Titer Glo(Promega,#G7572),并且在Envision阅读器上读取板。使用四参数逻辑斯谛公式y=A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))计算50%有效浓度(IC_{50}),其中A和B分别表示最小和最大激活或抑制%,C是IC_{50},D是山坡并且x代表化合物浓度。

[2279] 3.CellTiter-Glo CD8 T细胞增殖测定

[2280] 将冷冻的幼稚人CD8 T细胞在RPMI+10%FBS中解冻,在37℃下孵育2h,并且计数。将384孔组织培养板在4℃下用20μl在普通RPMI中0.1μg/mL的抗人CD3包被过夜,将其从板上移除,然后将20k/40μl CD8 T细胞(具有0.5μg/mL可溶性抗人CD28)添加到每个孔中。在细胞铺板后立即将化合物用echo仪器添加(echoed)到细胞板。在37℃的培养箱中培养72h后,将10μl CellTiter-glo试剂(Promega目录号G7570)添加到每个孔中。将板剧烈摇动5min,在室温下再孵育15min,并且在Envision上读取CD8 T细胞增殖。在分析中,0.1μg/mL抗CD3和0.5μg/mL抗CD28刺激的CD8 T细胞信号为背景。使用3μM的实施例40设置100%范围,并且EC_{50}在绝对50%处以归一化数据。

[2281] 4.DGK AP1-报告基因测定

[2282] 使用来自SABiosciences的Cignal Lenti AP1Reporter报告基因(luc)试剂盒(CLS-011L)生成Jurkat AP1-荧光素酶报告基因。

[2283] 使用Echo550仪器将化合物从Echo LDV板转移至384孔板(白色,实心底部,不透明的PE CulturPlate 6007768)的单独的孔。样品量为30nl/孔;并且每个源板一个目标板。通过将40mL细胞(2x 20mL)转移至干净的50mL锥形管中来制备细胞悬液。通过离心(1200rpm;5min;环境温度)浓缩细胞。除去上清液,并且将所有细胞悬浮在RPMI(Gibco 11875)+10%FBS中,以使浓度为1.35x 10^6个细胞/mL。使用多通道移液器手动将细胞(30μl细胞悬浮液/孔)添加到含有化合物的384孔TC板中,4.0x 10^4个细胞/孔。将细胞板在37℃和5%CO_2下孵育20分钟。

[2284] 在孵育过程中,通过将3μl aCD3(1.3mg/mL)与10mL培养基混合[最终浓度=0.4μg/mL]来制备抗CD3抗体(αCD3)溶液。接下来,将1.5μl aCD3(1.3mg/mL)与0.5mL培养基混合[最终浓度=4μg/mL]。20分钟后,将10μl培养基添加到第1列的所有孔(孔A至M)中,并且向第1列(行N至P)中添加每孔10μlαCD3(4ug/mL)用于参考。然后使用多通道移液器每孔添加10μlαCD3(0.4ug/mL)。将αCD3刺激的+/-化合物处理的细胞在37℃5%CO_2下孵育6小时。

[2285] 在此孵育期间,将Steady-Glo(Promega E2520)试剂缓慢解冻至环境温度。接下来,使用多滴Combi-dispenser添加20μl Steady-Glo试剂/孔。通过离心(2000rpm,环境温度,10秒)除去气泡。将细胞在室温下孵育5分钟。通过使用Envision读板仪根据发光方案测量相对光单位(RLU)来表征样品。使用实施例40的化合物分析数据以归一化100%抑制。

[2286] 5.鼠细胞毒性T淋巴细胞测定

[2287] 开发了抗原特异性细胞溶解T细胞(CTL)测定,以功能评估DGKα和DGKζ抑制剂增强效应T细胞介导的肿瘤细胞杀伤活性的能力。从OT-1转基因小鼠分离的CD8+T细胞识别抗原

呈递细胞MC38,其呈递卵清蛋白来源的肽SIINFEKL。同源抗原的识别启动了OT-1抗原特异性CD8+T细胞的细胞溶解活性。

[2288] 如下产生功能性CTL细胞:从8-12周龄小鼠分离OT-1脾细胞,并且在1μg/mL的SIINFEKL肽和10U/mL的mIL2的存在下扩增。三天后,添加具有mIL2U/mL的新鲜培养基。在扩增的第5天,分离出CD8+T细胞并且准备使用。激活的CTL细胞可以冷冻储存6个月。单独地,将一百万个MC38肿瘤细胞用1μg/mL的SIINFEKL-OVA肽在37℃下脉冲3小时。将细胞用新鲜培养基洗涤(3X)以除去过量的肽。最后,将在96孔U底板中用DGK抑制剂预处理1小时的CTL细胞与负载抗原的MC38肿瘤细胞以1:10的比率合并。然后将细胞以700rpm旋转5min,并且置于37℃培养箱中过夜。24小时后,收集上清液以通过购自Perkin Elmer的AlphaLisa分析IFN-γ细胞因子水平。

[2289] 6.PHA增殖测定

[2290] 将来自冷冻储备物的植物血凝素(PHA)刺激的胚细胞在补充有10%胎牛血清(Sigma Aldrich,圣路易斯,密苏里州)的RPMI培养基(Gibco,ThermoFisher Scientific,沃尔瑟姆,马萨诸塞州)中孵育1小时,然后添加到384孔板的单独孔(10,000个细胞/孔)中。将化合物转移至384孔板的单独孔中,并且将经处理的细胞在含有人IL2(20ng/mL)的培养基中在37℃5%CO_2下保持72h,然后根据制造商的说明(Promega,麦迪逊,威斯康星州)使用MTS试剂[3-(4,5-二甲基-2-基)-5-(3-羧甲氧基苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑鎓]测量生长。在IL2刺激(0%抑制)与未刺激对照(100%抑制)之间比较值来计算抑制百分比。基于对IL2刺激与未刺激处理之间的倍数诱导的50%抑制来计算抑制浓度(IC_{50})的确定。

[2291] 7.人CD8 T细胞IFN-γ测定

[2292] 将冷冻的幼稚人CD8 T细胞在AIM-V培养基中解冻,在37℃下孵育2h,并且计数。将384孔组织培养板在4℃下用20μl在PBS中0.05μg/mL的抗人CD3包被过夜,将其从板上移除,然后将40,000个细胞/40微升CD8 T细胞(具有0.1μg/mL可溶性抗人CD28)添加到每个孔中。细胞铺板后,立即使用Echo液体处理器将化合物转移到细胞板上。在37℃培养箱中孵育20h后,将3微升/孔的上清液转移到新的384孔白色测定板中,以进行细胞因子测量。

[2293] 使用AlphLISA试剂盒(目录号AL217)如制造商手册(Perkin Elmer)所述定量干扰素-γ(IFN-γ)。将来自每个孔的计数转换为IFN-γ浓度(pg/mL)。通过将0.05μg/mL抗CD3加0.1μg/mL抗CD28设置为基线并且将3μM实施例40与抗CD3加抗CD28的共刺激设置为100%激活来确定化合物EC_{50}值。

[2294] 8.人CD8 T细胞pERK测定

[2295] 将冷冻的幼稚人CD8 T细胞在AIM-V培养基中解冻,在37℃下孵育2h,并且计数。将CD8阳性T细胞以在AIM-V培养基中20,000个细胞/孔添加到384孔组织培养板中。将一种化合物添加到每个孔中,然后以0.3μg/mL的最终浓度添加珠结合的抗人CD3和抗CD28 mAb。将细胞在37℃下孵育10分钟。通过添加来自AlphaLISA Surefire试剂盒的裂解缓冲液终止反应。(Perkin Elmer,目录号ALSU-PERK-A)。将裂解物(5μL/孔)转移到新的384孔白色测定板中进行pERK激活测量。

[2296] 如将抗CD3加抗CD28设置为基线并且将3μM实施例40与抗CD3加抗CD28的共刺激设置为100%激活来确定化合物EC_{50}。

[2297] 9.人全血IFN-γ测定

[2298] 将从健康供体获得的人静脉全血(22.5μL/孔)在湿润的95％空气/5％CO_2培养箱中在37℃下用化合物预处理一小时。将血液用2.5μL抗人CD3和抗CD28 mAb各自以1μg/mL的最终浓度在37℃下刺激24小时。使用AlphLISA试剂盒(目录号AL217)测量上清液中的IFN-γ。

[2299] 如将抗CD3加抗CD28设置为基线并且将3μM实施例40与抗CD3加抗CD28的共刺激设置为100％激活来确定化合物EC_{50}。

[2300] 表1

[2301] 体外DGK抑制IC_{50}活性值

[2302]

实施例编号	DGKα LIPGLO IC_{50}（μM）	DGKζ LIPGLO IC_{50}（μM）	DGKα IC_{50}（μM）	DGKζ IC_{50}（μM）
2	-	-	0.049	>240
3	3.8	2.3	2.1	>240
6	-	-	6.5	>240
7	-	-	0.5	120
8	0.41	5.4	0.16	20
9	-	-	3.8	>240
10	0.31	3.9	0.12	23
11	1.8	1.8	0.45	4
12	-	-	1	>81
13	5.4	-	9.5	>240
14	4.7	3.2	1.2	>240
15	-	-	0.55	58
16	4.3	27	6.4	>240
17	3.5	9.4	0.93	180
18	-	-	0.96	2.5
19	-	-	13	19
20	-	-	3.3	4.3
21	-	-	22	94
22	-	-	0.07	>81
23	1.9	13	0.61	>240
24	0.15	90	0.034	>240
25	-	-	0.041	>81
26	6.7	18	4.3	85

	27	0.11	>240	0.11	>240
	28	-	-	1.3	>81
	29	-	-	0.57	>240
	30	-	-	1.8	140
	31	-	-	1.2	>240
	32	-	-	0.19	9.4
	33	1.7	1.7	0.75	7.6
	34	0.29	3.4	0.18	23
	35	0.99	81	0.14	>240
	36	6.8	18	1.4	68
	37	-	-	1.8	38
	39	-	-	50	>240
	40	3.4	0.21	1.9	1.3
	43	-	-	0.037	6.3
	44	0.37	1.3	0.23	8.9
	45	0.39	6.8	0.1	36
	46	-	-	8.5	2.7
	47	-	-	1.8	>81
	48	3.9	4.5	>240	>240
	49	-	-	0.18	>240
	50	2.1	5.7	0.99	39
[2303]	51	0.33	4.7	0.18	56
	52	-	-	7.8	150
	53	-	-	1.5	16
	54	3.1	1.3	0.82	7.3
	55	0.19	1.8	-	-
	57	-	-	1.6	110
	58	-	-	0.25	19
	60	-	-	32	>240
	61	-	-	4.4	2.2
	64	-	-	2.7	14
	65	0.51	3.7	0.29	20
	66	0.23	1.7	0.084	13
	67	4.8	12	0.13	13
	68	-	-	4	23
	69	-	-	1.3	13
	70	-	-	0.13	3.3
	73	-	-	0.9	2.1
	75	-	-	2.6	130
	76	-	-	5.5	2.5
	78	-	-	12	>240
	79	-	-	81	>81
	85	-	-	7.6	0.77

	89	-	-	41	>240
	90	>240	15	82	190
	95	-	-	>240	>240
	96	-	-	87	53
	98	-	-	6.7	4.4
	99	0.72	0.04	0.41	0.67
	101	-	-	15	27
	103	6.1	0.99	-	-
	104	0.74	0.78	-	-
	105	-	-	0.58	2.5
	106	-	-	0.96	2
	114	-	-	120	100
	115	-	-	220	>240
	116	-	-	>240	>240
	117	-	-	46	21
	118	1.3	0.061	4.2	0.23
	119	-	-	0.97	0.19
	120	-	-	18	0.>81
	121	6.4	0.055	1.9	0.18
	122	-	-	1	0.72
	123	-	-	2.3	3
[2304]	124	0.75	0.16	0.75	0.9
	125	11	2.3	4.3	7.9
	126	-	-	6.1	0.33
	127	2.9	0.03	4.2	0.25
	128	18	0.048	21	1.5
	129	-	-	4.2	0.18
	130	-	0.31	30	1.9
	131	-	-	11	0.37
	132	-	-	3.3	0.15
	133	-	-	3.3	0.14
	134	-	-	31	4.2
	135	-	-	0.18	1.3
	136	0.79	0.21	0.21	0.87
	137	1.5	0.85	0.28	4.8
	138	-	-	32	0.73
	139	-	-	0.41	0.91
	140	2.7	0.13	0.64	0.6
	141	0.58	1.4	0.27	8.9
	143	3.4	1.1	1.3	4.2
	144	-	-	0.53	7.9
	145	-	-	30	2.3
	146	-	-	>240	36

[2305]

147	-	-	76	3.6
148	-	-	15	28
149	-	-	47	86
150	-	-	73	88
151	7.3	3.1	38	27
152	-	-	150	3.9
153	-	-	180	76
154	81	72	45	>240
155	71	63	24	230
156	-	-	170	140
157	-	-	53	26
158	-	-	>240	>240
159	-	-	120	>240
160	-	-	180	160
161	-	-	>240	>81
162	-	-	160	>240
163	110	110	>240	>240
164	81	59	>240	>240
165	2.8	4.1	3.4	92
166	210	230	-	-
176	>240	27	-	-
177	>240	9.7	-	-
183	>240	21	52	>240
186	-	-	>240	>240
189	-	-	130	>240
190	-	-	58	>240
192	0.048	8.1	0.084	>240
193	0.089	6.5	0.22	>240
194	0.18	8.3	0.076	62
195	1.7	98	0.22	>240
196	2.7	43	4	>240
198	-	-	0.074	150
199	-	-	0.48	>240
200	-	-	24	>240
202	-	-	31	12
211	-	-	0.25	>240
212	-	-	2.2	>240
213	-	-	3.1	>240
214	-	-	3.1	>81
215	-	-	4.1	>81
216	1.2	4.8	1.4	54
217	1.3	1.4	2.3	4.5
218	1.5	5.1	0.69	>81

220	-	-	1.7	89
221	3.4	18	0.74	>240
222	-	-	0.083	-
223	9.9	0.62	1.9	3.2
224	0.14	20	0.54	>240
225	0.82	1.3	0.39	14
226	3.9	10	1.6	70
227	230	11	>240	>240
228	>240	9.7	-	>240
229	>240	11	14	14
230	-	-	8.8	>240
231	-	-	170	>240
232	-	-	150	>240
233	3	6.6	8.4	>240
234	-	-	16	-
239	9.9	51	11	>240
244	-	-	32	>81
250	5.1	>240	-	-
251	>240	9	-	-
252	>240	200	-	-
253	40	7.4	-	-
[2306] 254	1.7	16	-	-
255	1.4	21	-	-
256	2.7	10	-	-
258	1.6	5.3	0.43	26
259	0.49	4	0.42	55
260	1.6	5.3	0.35	-
261	0.71	10	0.43	>240
262	-	-	0.52	>240
263	0.22	5.2	0.084	14
264	-	-	0.62	>240
265	-	-	0.034	36
266	0.022	11	0.027	>240
267	-	-	0.31	>240
268	-	-	0.68	120
269	0.21	2.8	0.052	26
270	-	-	0.19	>240
271	-	-	1.1	110
272	2.3	10	1.5	>240
273	0.082	7.8	0.018	69
274	1.6	5.4	0.67	30
275	0.77	10	0.3	58
276	-	-	0.012	>240

[2307]

277	1.7	13	0.75	45
278	-	-	0.35	>81
279	0.81	5.8	0.38	56
280	-	-	0.076	>240
281	2	9.9	0.39	49
282	-	-	0.22	>240
283	0.21	3	0.12	27
284	-	-	1	>240
285	-	-	0.91	>240
286	-	-	1.2	140
287	18	29	2.1	>240
288	0.033	2.3	0.037	>240
289	-	-	0.25	>81
290	-	-	2.2	>240
291	-	-	0.33	>81
292	0.48	2.4	0.27	25
293	0.6	6	0.27	58
294	-	-	0.11	>240
295	0.16	6.9	0.13	55
296	-	-	0.98	150
297	-	-	0.89	>240
298	-	-	0.83	27
299	-	-	0.57	>240
300	24	98	2	>240
301	-	-	0.068	>240
302	-	-	0.61	>81
303	-	-	0.9	>240
304	0.61	5.8	0.33	68
305	0.49	7.5	0.13	62
306	-	-	0.2	>240
307	-	-	1.8	>81
308	0.95	13	0.19	-
310	-	-	0.97	>240
312	0.22	16	0.12	>240
313	17	62	1.5	>81
314	-	-	0.17	82
315	-	-	1.1	>240
315	>240	1.6	>240	>240
316	0.25	>240	0.4	>240
317	-	-	0.16	34
318	-	-	0.85	140
319	-	-	0.55	220
320	-	-	0.89	>240

	321	0.34	12	0.16	>240
	322	-	-	2.8	>240
	323	1.2	27	0.14	11
	324	-	-	0.19	>240
	326	-	-	1.9	>240
	327	-	-	0.66	140
	328	-	-	1	120
	329	5.6	49	0.56	30
	330	-	-	3.7	>240
	331	-	-	0.49	>240
	332	2.5	6.5	1.1	67
	333	-	-	5	230
	334	1.7	27	-	-
	335	1.9	18	2.7	>240
	337	-	-	0.065	>81
	338	5.1	66	1.1	>240
	339	-	-	0.57	>240
	340	3.4	17	4.2	>240
	341	-	-	0.32	>240
	342	-	-	28	>240
	343	-	-	0.068	>81
[2308]	344	-	-	0.4	>240
	345	-	-	4.6	>240
	346	-	-	5.3	>240
	347	2.6	-	-	-
	348	-	-	0.22	140
	349	1.3	32	-	-
	350	-	-	1.2	>81
	351	-	-	0.36	190
	352	-	-	0.7	>81
	353	-	-	0.065	>240
	354	-	-	0.11	>240
	355	-	-	7.1	>240
	356	-	-	0.3	>240
	357	0.085	47	0.028	>240
	358	>240	>240	-	-
	359	-	-	19	>240
	360	-	-	48	>240
	362	-	-	0.069	>240
	363	-	-	0.15	>240
	364	-	-	1.1	>240
	365	-	-	3.5	190
	366	-	-	1.3	160

	367	-	-	0.22	>240
	368	-	-	0.4	>240
	369	-	-	0.16	>240
	370	-	-	0.17	>240
	371	-	-	0.23	170
	372	0.078	8.8	0.033	60
	373	-	-	2.5	100
	375	-	-	1.6	>240
	377	>240	130	-	-
	378	2.2	>240	-	-
	379	-	-	0.38	>240
	380	-	-	0.83	>240
	381	0.073	27	0.018	>240
	382	0.76	>240	-	-
	383	0.22	>240	-	-
	385	-	-	0.35	150
	386	0.26	6.7	0.15	190
	387	-	-	0.0041	>240
	387	0.27	1.6	0.46	>240
	388	0.051	130	0.053	>240
	389	1.4	9.4	0.85	130
[2309]	390	-	-	0.87	>240
	391	1.8	2.1	0.26	36
	392	>240	2.3	-	-
	393	9	>240	-	-
	394	3.9	1.2	-	-
	395	14	3	-	-
	396	21	5.8	-	-
	397	16	13	-	-
	398	0.097	-	-	-
	398	0.21	>240	-	-
	398	1.7	49	-	-
	399	6.4	0.16	-	-
	400	5.4	2.1	-	-
	401	81	7.6	-	-
	402	160	3.5	-	-
	403	26	5.7	-	-
	404	4.9	3.9	-	63
	405	0.56	0.86	-	-
	406	13	3.1	-	-
	407	0.96	0.45	-	-
	408	9	1.1	-	-
	409	>240	0.95	-	-

410	5.4	2.2	-	-
411	4.9	1.4	-	-
412	1.8	0.6	-	-
413	3.3	0.97	-	-
414	9	1.5	-	-
415	0.65	0.66	-	-
416	4.8	0.91	-	-
417	-	-	0.25	>240
419	49	15	81	>81
421	-	-	69	>240
422	-	-	1.4	>240
423	2.2	33	1.4	>81
424	1.4	27	0.77	>240
425	20	>240	1.8	>240
426	170	>240	-	-
427	-	-	150	>240
428	10	5.2	-	-
429	1.8	9.4	-	-
430	1.9	3	-	-
431	9	9	-	-
432	>240	5.4	-	-

[2310]

[2311] 表2Raji CD4T细胞IL2IC_{50}活性值

实施例编号	RAJI IC_{50}（μM）		实施例编号	RAJI IC_{50}（μM）
2	0.20		233	0.48
3	0.31		234	0.13
6	0.82		239	3.6
7	0.075		244	0.69
8	0.091		258	0.0053
9	>100		259	0.016
10	0.0030		260	0.018
13	>100		261	0.021
14	0.026		262	0.028
16	0.021		263	0.035
18	0.023		264	0.036
19	>100		265	0.039
20	>100		266	0.041
21	0.41		267	0.048

[2312]

[2313]

23	0.041		268	0.051
24	0.012		269	0.057
26	0.14		270	0.059
27	0.057		271	0.061
29	2.3		272	0.064
30	1.1		273	0.064
31	1.8		275	0.073
33	0.018		276	0.079
34	0.035		277	0.079
35	0.21		278	0.087
39	0.64		279	0.092
40	0.037		280	0.092
45	0.062		281	0.093
46	0.13		282	0.094
47	>100		283	0.094
50	0.039		284	0.098
51	0.0052		285	0.10
52	0.056		286	0.10
53	0.043		287	0.10
54	0.063		288	0.10
55	0.038		289	0.11
57	0.14		290	0.11
58	0.028		291	0.11
60	1.6		292	0.11
61	0.056		293	0.11
64	55		294	0.14
65	0.0055		295	0.14
66	0.048		296	0.15
67	0.0066		297	0.16
68	0.052		298	0.16
69	>100		299	0.16
70	0.0089		300	0.16
73	0.026		301	0.17
75	0.14		302	0.18
76	0.067		303	0.18
78	>100		304	0.19
79	0.067		305	0.21

	85	0.1		306	0.21
	89	2.8		307	0.21
	90	0.63		308	0.21
	95	1.1		310	0.22
	96	0.36		312	0.24
	98	0.13		313	0.25
	99	0.0094		314	0.25
	101	0.19		315	0.25
	103	0.40		316	0.41
	104	0.44		317	0.29
	106	0.0024		318	0.29
	115	3.8		319	0.30
	116	0.17		320	0.30
	117	0.77		321	0.31
	118	0.018		322	0.32
	122	0.011		323	0.34
	125	0.023		324	0.35
	127	0.0064		326	0.38
[2314]	128	0.10		327	0.43
	130	0.019		328	0.44
	138	>100		329	0.47
	140	0.006		330	0.50
	144	0.02		331	0.52
	146	>100		332	0.53
	147	0.30		333	0.54
	149	0.064		334	0.54
	150	0.51		335	0.54
	151	0.88		337	0.55
	152	0.15		338	0.58
	153	0.71		339	0.65
	154	0.88		340	0.69
	155	1.6		341	0.73
	156	>100		342	0.79
	157	0.22		343	0.81
	159	2.0		344	0.82
	160	2.9		345	0.99
	161	5.7		346	1.1

163	2.1		347	1.2
164	2.6		348	1.3
163	0.22		349	1.4
166	3.8		350	1.5
176	3.0		351	1.5
183	3.2		352	1.6
186	3.0		353	1.9
189	7.3		354	2.5
190	4.2		355	2.8
192	0.20		356	3.0
193	0.13		357	5.0
194	0.44		358	6.5
195	0.12		359	8.0
196	2.1		360	9.6
198	0.50		362	>100
199	0.38		363	>100
200	1.6		364	>100
201	22		365	>100
202	0.40		366	>100
213	0.71		367	>100
214	0.55		368	>100
215	0.48		369	>100
216	0.064		370	>100
217	0.067		371	>100
218	0.093		372	>100
220	0.063		373	>100
221	0.33		375	>100
222	0.068		417	0.15
223	0.042		421	2.8
225	0.07		422	>100
226	0.084		423	>100
227	1.5		424	>100
228	0.11		425	>100
229	0.12		274	0.072
230	3.6		419	0.29
231	3.0		426	20
232	1.1		427	2.4

[2315]

[2316] 表3AP1-荧光素酶报告基因IC_{50}值

[2317]

实施例编号	AP1-荧光素酶报告基因 IC_{50}（μM）		实施例编号	AP1-荧光素酶报告基因 IC_{50}（μM）
11	0.08		136	0.23
12	0.58		137	0.19
13	1.3		138	0.66
15	1.82		139	0.13
17	0.35		141	0.24
19	0.83		145	0.57
20	0.4		146	1.87
22	1.53		148	0.87
25	1.15		156	10
28	4.45		158	4.59
32	0.36		162	4.81
36	1.6		188	10
37	2.83		211	0.52
43	0.4		212	1.14
44	0.35		362	8.37
47	2.55		363	10
48	2.16		364	1.57
69	0.51		365	2.22
78	0.14		372	0.14
113	0.58		373	0.26
114	4.12		374	7.93
120	1.3		376	10
121	0.34		379	7.84
123	0		381	0.19
124	0.1		384	0.18
126	0		385	0.06
129	0		386	0.05
131	0.5		389	0.65
132	0.08		390	0.8
133	0.28		391	0.07
134	0.6		422	3.49
135	0.34		423	1.88
136	0.23		424	10

[2318] 表4DGKAP1荧光素酶报告基因IC_{50}值

[2319]

实施例	DGKAP1		实施例	DGKAP1

[2320]

编号	荧光素酶报告基因 IC_{50}（μM）		编号	荧光素酶报告基因 IC_{50}（μM）
17	1.33		364	10
49	1.7		365	10
124	0.57		377	10
129	0.87		378	10
143	1.28		382	10
156	10		383	10
158	10		387A	10
162	10		387	3.33
177	10		388	3.33
224	10		415	0.42
315	10		-	-

[2321] 表5CD8GLO归一化的EC_{50}活性值

[2322]

实施例编号	CD8 GLO 归一化的 EC_{50}（μM）		实施例编号	CD8 GLO 归一化的 EC_{50}（μM）
32	0.18		377	10
49	0.17		378	1.74
124	0.02		382	1.79
129	0.06		383	0.06
141	0.01		387A	10
143	0.01		387	0.18
156	0.14		388	0.48
158	0.92		405	0.02
162	10		412	0.3
177	10		415	0.02
224	4.28		425	0.19
315	1.26		-	-

[2323] 表6HuCD8INFG归一化的EC_{50}活性值

[2324]

实施例编号	HuCD8 INFG 归一化的 EC_{50}（μM）		实施例编号	HuCD8 INFG 归一化的 EC_{50}（μM）
13	10		398B	5.97
17	0.52		398B	0.6
44	0.18		399	0.02
124	0.01		400	0.05

[2325]

137	0.04		401	10
141	0.03		402	1.78
143	0.09		403	1.49
251	0.58		406	0.41
252	10		407	0.12
253	2.51		408	0
256	0.24		410	0.09
381	0.07		411	0.02
386	0.96		414	0.16
392	0.23		416	0.03
393	0.17		423	0.46
394	0.01		413	0.04
395	0.09		428	0.03
396	2.66		429	0.08
397	4.47		430	0.3
398	1.21		432	0.06

[2326] 表7

[2327] HuCD8 pERK IC_{50}活性值

[2328]

实施例编号	HuCD8 pERK IC_{50}(μM)
124	0.36
143	0.06

[2329] 表8

[2330] INF-γ全血激动剂EC_{50}活性值

[2331]

实施例编号	INF-γ全血激动剂EC_{50}(uM)
17	0.67
124	0.14
145	1.33

[2332] 表9

[2333] INF-γ全血归一化的激动剂EC_{50}活性值

[2334]

实施例编号	INF-γ 全血 归一化的 激动剂 EC_{50}（μM）		实施例编号	INF-γ 全血 归一化的 激动剂 EC_{50}（μM）
13	5		372	5
17	1.15		386	1.24
44	0.9		391	3.5
121	0.55		406	2.19

[2335]

124	0.1		407	0.78
136	1.16		412	3.01
137	5		423	10
145	1.87		425	10

[2336] 表10INF-γ全血归一化的激动剂EC_{50}活性值

[2337]

实施例编号	msCTL INF-γ IC_{50}（μM）		实施例编号	msCTL INF-γ IC_{50}（μM）
13	0.64		378	10
17	0.19		381	0.7
36	10		383	10
44	0.13		385	4.09
48	10		386	0.59
121	0.05		389	5.05
124	0.04		391	0.73
133	0.06		392	1.85
134	1.14		399	0.41
136	0.09		404	9.84
137	0.23		406	0.16
141	0.29		407	0.04
143	1.41		412	0.36
145	0.46		415	10
177	10		423	0.7
224	10		424	10
362	10		425	2.98
372	2.55		428	0.59

[2338] 表1列出了在DGKα和DGKζ脂质体(LIPGLO)和洗涤剂/脂质胶束测定中测量的体外DGK抑制IC_{50}活性值。如在实施例2-3、6-37、39-40、43-55、57-58、60-61、64-70、73、75-76、78-79、85、89-90、95-96、98-99、101、103-106、114-115、117-141、143-157、159-160、162-166、176-177、183、189-190、192-200、202、211-218、220-234、239、244、250-256、258-308、310、312-324、326-335、337-357、359-360、362-373、375、377-383、385-417、419、和421-432中例举的本发明化合物在DGKα和DGKζLIPGLO测定和DGKα和DGKζ测定中的一个或多个中具有小于<240μM的IC_{50}值，表明对DGKα和DGKζ酶中之一或两者的抑制。

[2339] 本发明的化合物具有作为DGKα和DGKζ酶中之一或两者的一种或多种抑制剂的活性，并且因此可以用于治疗与抑制DGKα和DGKζ活性相关的疾病。

[2340] 编码hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His的核苷酸序列：

[2341]

```
   1    ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
  51    AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
 101    TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
 151    GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
 201    CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
 251    TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
 301    TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
 351    CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
 401    AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
 451    TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
 501    TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
 551    GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
 601    AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
 651    CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
 701    GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
 751    CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
 801    CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
 851    GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
 901    GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
 951    TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001    TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051    AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101    GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151    AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201    TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
1251    GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301    GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351    CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
```

```
1401   GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA

1451   AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG

1501   TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC

1551   CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG

1601   CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC

1651   AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT

1701   CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG

1751   GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA

1801   AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
```

[2342]

```
1851   ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA

1901   AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT

1951   GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA

2001   AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG

2051   AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA

2101   CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT

2151   GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT

2201   TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC

2251   CACTGA
```

[2343] (SEQ ID NO:1)

[2344] hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His的氨基酸序列：

```
0001 MAKERGLISP SDFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAIGY EGFQQFLKIY 0060

0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS CYFSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120

0121 LYDTDRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QEMMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180

0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFPRPVYCN LCESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240

0241 TVHDQCAMKA LPCEVSTYAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300

0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPDRKNSKT SQKTMDDLNL 0360

0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFQYI LNPRQVFNLL KDGPEIGLRL 0420

0421 FKDVPDSRIL VCGGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNDLARC LRWGGGYEGQ 0480

0481 NLAKILKDLE MSKVVHMDRW SVEVIPQQTE EKSDPVPFQI INNYFSIGVD ASIAHRFHIM 0540

0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDLS NLSLEGIAVL 0600
```

0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRPHG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660

[2345] 0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHTT KTLPMQIDGE PWMQTPCTIK ITHKNQMPML 0720

0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHHH H 0751

[2346] (SEQ ID NO:2)

[2347] 编码hDGKζ-(M1-A928)-转录变体-2Ct-TVMV-His的核苷酸序列：

```
   1  ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
  51  GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
 101  ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
 151  TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
 201  CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
 251  GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
 301  TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
 351  TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
 401  GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
 451  TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
 501  GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
 551  AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
[2348]
 601  AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
 651  CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
 701  GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
 751  AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
 801  CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
 851  TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
 901  GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
 951  CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001  CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051  GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101  GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151  GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201  CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
```

1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG

1301 ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC

1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC

1401 TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT

1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC

1501 CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA

1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT

1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT

1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT

1701 GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC

1751 AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG

1801 GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG

1851 CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC

1901 TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT

1951 CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT

[2349] 2001 CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG

2051 ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT

2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG

2151 CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC

2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC

2251 CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC

2301 CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC

2351 AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG

2401 AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT

2451 CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA

2501 CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG

2551 ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC

2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT

2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG

2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA

2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA

[2350] 2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA

[2351] (SEQ ID NO:3)

[2352] hDGKζ-(M1-A928)-转录变体-2Ct-TVMV-His的氨基酸序列：

```
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
0121 MLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH                0945
```

[2353] (SEQ ID NO:4)

[0001] 序列表

[0002] <110> 百时美施贵宝公司

[0003] <120> 用作T细胞激活剂的萘啶酮化合物

[0004] <130> 13176-WO-PCT

[0005] <160> 4

[0006] <170> PatentIn version 3.5

[0007] <210> 1

[0008] <211> 2256

[0009] <212> DNA

[0010] <213> 智人

[0011] <400> 1

[0012] atggccaagg agaggggcct aataagcccc agtgattttg cccagctgca aaaatacatg 60

[0013] gaatactcca ccaaaaaggt cagtgatgtc ctaaagctct tcgaggatgg cgagatggct 120

[0014] aaatatgtcc aaggagatgc cattgggtac gagggattcc agcaattcct gaaaatctat 180

[0015] ctcgaagtgg ataatgttcc cagacaccta agcctggcac tgtttcaatc ctttgagact 240

[0016] ggtcactgct taaatgagac aaatgtgaca aaagatgtgg tgtgtctcaa tgatgtttcc 300

[0017] tgctactttt cccttctgga gggtggtcgg ccagaagaca agttagaatt caccttcaag 360

[0018] ctgtacgaca cggacagaaa tgggatcctg gacagctcag aagtggacaa aattatccta 420

[0019] cagatgatgc gagtggctga atacctggat tgggatgtgt ctgagctgag gccgattctt 480

[0020] caggagatga tgaaagagat tgactatgat ggcagtggct ctgtctctca agctgagtgg 540

[0021] gtccgggctg gggccaccac cgtgccactg ctagtgctgc tgggtctgga gatgactctg 600

[0022] aaggacgacg gacagcacat gtggaggccc aagaggttcc ccagaccagt ctactgcaat 660

[0023] ctgtgcgagt caagcattgg tcttggcaaa cagggactga gctgtaacct ctgtaagtac 720

[0024] actgttcacg accagtgtgc catgaaagcc ctgccttgtg aagtcagcac ctatgccaag 780

[0025] tctcggaagg acattggtgt ccaatcacat gtgtgggtgc gaggaggctg tgagtccggg 840

[0026] cgctgcgacc gctgtcagaa aaagatccgg atctaccaca gtctgaccgg gctgcattgt 900

[0027] gtatggtgcc acctagagat ccacgatgac tgcctgcaag cggtgggcca tgagtgtgac 960

[0028] tgtgggctgc tccgggatca catcctgcct ccatcttcca tctatcccag tgtcctggcc 1020

[0029] tctggaccgg atcgtaaaaa tagcaaaaca agccagaaga ccatggatga tttaaatttg 1080

[0030] agcacctctg aggctctgcg gattgaccct gttcctaaca cccacccact tctcgtcttt 1140

[0031] gtcaatccta agagtggcgg gaagcagggg cagagggtgc tctggaagtt ccagtatata 1200

[0032] ttaaaccctc gacaggtgtt caacctccta aaggatggtc ctgagatagg gctccgatta 1260

[0033] ttcaaggatg ttcctgatag ccggattttg gtgtgtggtg gagacggcac agtaggctgg 1320

[0034] attctagaga ccattgacaa agctaacttg ccagttttgc ctcctgttgc tgtgttgccc 1380

[0035] ctgggtactg gaaatgatct ggctcgatgc ctaagatggg gaggaggtta tgaaggacag 1440

[0036] aatctggcaa agatcctcaa ggatttagag atgagtaaag tggtacatat ggatcgatgg 1500

[0037] tctgtggagg tgatacctca acaaactgaa gaaaaaagtg acccagtccc ctttcaaatc 1560

[0038] atcaataact acttctctat tggcgtggat gcctctattg ctcatcgatt ccacatcatg 1620

[0039] cgagagaaat atccggagaa gttcaacagc agaatgaaga acaagctatg gtacttcgaa 1680

[0040] tttgccacat ctgaatccat cttctcaaca tgcaaaaagc tggaggagtc tttgacagtt 1740

[0041] gagatctgtg ggaaaccgct ggatctgagc aacctgtccc tagaaggcat cgcagtgcta 1800

[0042] aacatcccta gcatgcatgg tggctccaac ctctggggtg ataccaggag accccatggg 1860
[0043] gatatctatg ggatcaacca ggccttaggt gctacagcta aagtcatcac cgaccctgat 1920
[0044] atcctgaaaa cctgtgtacc agacctaagt gacaagagac tggaagtggt tgggctggag 1980
[0045] ggtgcaattg agatgggcca aatctatacc aagctcaaga atgctggacg tcggctggcc 2040
[0046] aagtgctctg agatcacctt ccacaccaca aaaacccttc ccatgcaaat tgacggagaa 2100
[0047] ccctggatgc agacgccctg tacaatcaag atcacccaca agaaccagat gcccatgctc 2160
[0048] atgggcccac ccccccgctc caccaatttc tttggcttct tgagcggatc ctcggagaca 2220
[0049] gtgcggtttc agggacacca ccaccatcac cactga 2256
[0050] <210> 2
[0051] <211> 751
[0052] <212> PRT
[0053] <213> 智人
[0054] <400> 2
[0055] Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu
[0056] 1 5 10 15
[0057] Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys
[0058] 20 25 30
[0059] Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile
[0060] 35 40 45
[0061] Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp
[0062] 50 55 60
[0063] Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr
[0064] 65 70 75 80
[0065] Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu
[0066] 85 90 95
[0067] Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu
[0068] 100 105 110
[0069] Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly
[0070] 115 120 125
[0071] Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg
[0072] 130 135 140
[0073] Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu
[0074] 145 150 155 160
[0075] Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser
[0076] 165 170 175
[0077] Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val
[0078] 180 185 190
[0079] Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp
[0080] 195 200 205
[0081] Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser
[0082] 210 215 220
[0083] Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr

[0084] 225 230 235 240
[0085] Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser
[0086] 245 250 255
[0087] Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp
[0088] 260 265 270
[0089] Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys
[0090] 275 280 285
[0091] Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His
[0092] 290 295 300
[0093] Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp
[0094] 305 310 315 320
[0095] Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro
[0096] 325 330 335
[0097] Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln
[0098] 340 345 350
[0099] Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile
[0100] 355 360 365
[0101] Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
[0102] 370 375 380
[0103] Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile
[0104] 385 390 395 400
[0105] Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile
[0106] 405 410 415
[0107] Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys
[0108] 420 425 430
[0109] Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala
[0110] 435 440 445
[0111] Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly
[0112] 450 455 460
[0113] Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln
[0114] 465 470 475 480
[0115] Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His
[0116] 485 490 495
[0117] Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys
[0118] 500 505 510
[0119] Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly
[0120] 515 520 525
[0121] Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr
[0122] 530 535 540
[0123] Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu
[0124] 545 550 555 560
[0125] Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu

[0126] 565 570 575

[0127] Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu

[0128] 580 585 590

[0129] Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly

[0130] 595 600 605

[0131] Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly

[0132] 610 615 620

[0133] Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp

[0134] 625 630 635 640

[0135] Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val

[0136] 645 650 655

[0137] Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu

[0138] 660 665 670

[0139] Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His

[0140] 675 680 685

[0141] Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln

[0142] 690 695 700

[0143] Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu

[0144] 705 710 715 720

[0145] Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu Ser Gly

[0146] 725 730 735

[0147] Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His His

[0148] 740 745 750

[0149] <210> 3

[0150] <211> 2838

[0151] <212> DNA

[0152] <213> 智人

[0153] <400> 3

[0154] atggagccgc gggacggtag ccccgaggcc cggagcagcg actccgagtc ggcttccgcc 60

[0155] tcgtccagcg gctccgagcg cgacgccggt cccgagccgg acaaggcgcc gcggcgactc 120

[0156] aacaagcggc gcttcccggg gctgcggctc ttcgggcaca ggaaagccat cacgaagtcg 180

[0157] ggcctccagc acctggcccc ccctccgccc acccctgggg ccccgtgcag cgagtcagag 240

[0158] cggcagatcc ggagtacagt ggactggagc gagtcagcga catatgggga gcacatctgg 300

[0159] ttcgagacca acgtgtccgg ggacttctgc tacgttgggg agcagtactg tgtagccagg 360

[0160] atgctgcaga agtcagtgtc tcgaagaaag tgcgcagcct gcaagattgt ggtgcacacg 420

[0161] ccctgcatcg agcagctgga gaagataaat ttccgctgta agccgtcctt ccgtgaatca 480

[0162] ggctccagga atgtccgcga gccaaccttt gtacggcacc actgggtaca cagacgacgc 540

[0163] caggacggca agtgtcggca ctgtgggaag ggattccagc agaagttcac cttccacagc 600

[0164] aaggagattg tggccatcag ctgctcgtgg tgcaagcagg cataccacag caaggtgtcc 660

[0165] tgcttcatgc tgcagcagat cgaggagccg tgctcgctgg gggtccacgc agccgtggtc 720

[0166] atcccgccca cctggatcct ccgcgcccgg aggccccaga atactctgaa agcaagcaag 780

[0167] aagaagaaga gggcatcctt caagaggaag tccagcaaga aagggcctga ggagggccgc 840

[0168] tggagaccct tcatcatcag gcccaccccc tccccgctca tgaagcccct gctggtgttt 900

[0169] gtgaacccca agagtggggg caaccagggt gcaaagatca tccagtcttt cctctggtat 960

[0170] ctcaatcccc gacaagtctt cgacctgagc cagggagggc ccaaggaggc gctggagatg 1020

[0171] taccgcaaag tgcacaacct gcggatcctg gcgtgcgggg gcgacggcac ggtgggctgg 1080

[0172] atcctctcca ccctggacca gctacgcctg aagccgccac cccctgttgc catcctgccc 1140

[0173] ctgggtactg gcaacgactt ggcccgaacc ctcaactggg gtgggggcta cacagatgag 1200

[0174] cctgtgtcca agatcctctc ccacgtggag gaggggaacg tggtacagct ggaccgctgg 1260

[0175] gacctccacg ctgagcccaa ccccgaggca gggcctgagg accgagatga aggcgccacc 1320

[0176] gaccggttgc ccctggatgt cttcaacaac tacttcagcc tgggctttga cgcccacgtc 1380

[0177] accctggagt tccacgagtc tcgagaggcc aacccagaga aattcaacag ccgctttcgg 1440

[0178] aataagatgt tctacgccgg gacagctttc tctgacttcc tgatgggcag ctccaaggac 1500

[0179] ctggccaagc acatccgagt ggtgtgtgat ggaatggact tgactcccaa gatccaggac 1560

[0180] ctgaaacccc agtgtgttgt tttcctgaac atccccaggt actgtgcggg caccatgccc 1620

[0181] tggggccacc ctggggagca ccacgacttt gagccccagc ggcatgacga cggctacctc 1680

[0182] gaggtcattg gcttcaccat gacgtcgttg gccgcgctgc aggtgggcgg acacggcgag 1740

[0183] cggctgacgc agtgtcgcga ggtggtgctc accacatcca aggccatccc ggtgcaggtg 1800

[0184] gatggcgagc cctgcaagct tgcagcctca cgcatccgca tcgccctgcg caaccaggcc 1860

[0185] accatggtgc agaaggccaa gcggcggagc gccgcccccc tgcacagcga ccagcagccg 1920

[0186] gtgccagagc agttgcgcat ccaggtgagt cgcgtcagca tgcacgacta tgaggccctg 1980

[0187] cactacgaca aggagcagct caaggaggcc tctgtgccgc tgggcactgt ggtggtccca 2040

[0188] ggagacagtg acctagagct ctgccgtgcc cacattgaga gactccagca ggagcccgat 2100

[0189] ggtgctggag ccaagtcccc gacatgccag aaactgtccc ccaagtggtg cttcctggac 2160

[0190] gccaccactg ccagccgctt ctacaggatc gaccgagccc aggagcacct caactatgtg 2220

[0191] actgagatcg cacaggatga gatttatatc ctggaccctg agctgctggg ggcatcggcc 2280

[0192] cggcctgacc tcccaacccc cacttccccc ctccccacct caccctgctc acccacgccc 2340

[0193] cggtcactgc aaggggatgc tgcacccccc caaggtgaag agctgattga ggctgccaag 2400

[0194] aggaacgact tctgtaagct ccaggagctg caccgagctg ggggcgacct catgcaccga 2460

[0195] gacgagcaga gtcgcacgct cctgcaccac gcagtcagca ctggcagcaa ggatgtggtc 2520

[0196] cgctacctgc tggaccacgc ccccccagag atccttgatg cggtggagga aaacggggag 2580

[0197] acctgtttgc accaagcagc ggccctgggc cagcgcacca tctgccacta catcgtggag 2640

[0198] gccggggcct cgctcatgaa gacagaccag cagggcgaca ctccccggca gcgggctgag 2700

[0199] aaggctcagg acaccgagct ggccgcctac ctggagaacc ggcagcacta ccagatgatc 2760

[0200] cagcgggagg accaggagac ggctgtggga tcctcggaga cagtgcggtt tcagggacac 2820

[0201] caccaccatc accactga 2838

[0202] <210> 4

[0203] <211> 945

[0204] <212> PRT

[0205] <213> 智人

[0206] <400> 4

[0207] Met Glu Pro Arg Asp Gly Ser Pro Glu Ala Arg Ser Ser Asp Ser Glu

[0208] 1 5 10 15

[0209] Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ser Gly Ser Glu Arg Asp Ala Gly Pro Glu

[0210] 20 25 30

[0211] Pro Asp Lys Ala Pro Arg Arg Leu Asn Lys Arg Arg Phe Pro Gly Leu

[0212] 35 40 45

[0213] Arg Leu Phe Gly His Arg Lys Ala Ile Thr Lys Ser Gly Leu Gln His

[0214] 50 55 60

[0215] Leu Ala Pro Pro Pro Pro Thr Pro Gly Ala Pro Cys Ser Glu Ser Glu

[0216] 65 70 75 80

[0217] Arg Gln Ile Arg Ser Thr Val Asp Trp Ser Glu Ser Ala Thr Tyr Gly

[0218] 85 90 95

[0219] Glu His Ile Trp Phe Glu Thr Asn Val Ser Gly Asp Phe Cys Tyr Val

[0220] 100 105 110

[0221] Gly Glu Gln Tyr Cys Val Ala Arg Met Leu Gln Lys Ser Val Ser Arg

[0222] 115 120 125

[0223] Arg Lys Cys Ala Ala Cys Lys Ile Val Val His Thr Pro Cys Ile Glu

[0224] 130 135 140

[0225] Gln Leu Glu Lys Ile Asn Phe Arg Cys Lys Pro Ser Phe Arg Glu Ser

[0226] 145 150 155 160

[0227] Gly Ser Arg Asn Val Arg Glu Pro Thr Phe Val Arg His His Trp Val

[0228] 165 170 175

[0229] His Arg Arg Arg Gln Asp Gly Lys Cys Arg His Cys Gly Lys Gly Phe

[0230] 180 185 190

[0231] Gln Gln Lys Phe Thr Phe His Ser Lys Glu Ile Val Ala Ile Ser Cys

[0232] 195 200 205

[0233] Ser Trp Cys Lys Gln Ala Tyr His Ser Lys Val Ser Cys Phe Met Leu

[0234] 210 215 220

[0235] Gln Gln Ile Glu Glu Pro Cys Ser Leu Gly Val His Ala Ala Val Val

[0236] 225 230 235 240

[0237] Ile Pro Pro Thr Trp Ile Leu Arg Ala Arg Arg Pro Gln Asn Thr Leu

[0238] 245 250 255

[0239] Lys Ala Ser Lys Lys Lys Lys Arg Ala Ser Phe Lys Arg Lys Ser Ser

[0240] 260 265 270

[0241] Lys Lys Gly Pro Glu Glu Gly Arg Trp Arg Pro Phe Ile Ile Arg Pro

[0242] 275 280 285

[0243] Thr Pro Ser Pro Leu Met Lys Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys

[0244] 290 295 300

[0245] Ser Gly Gly Asn Gln Gly Ala Lys Ile Ile Gln Ser Phe Leu Trp Tyr

[0246] 305 310 315 320

[0247] Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asp Leu Ser Gln Gly Gly Pro Lys Glu

[0248] 325 330 335

[0249] Ala Leu Glu Met Tyr Arg Lys Val His Asn Leu Arg Ile Leu Ala Cys

[0250] 340 345 350

[0251] Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Ser Thr Leu Asp Gln Leu

[0252] 355 360 365

[0253] Arg Leu Lys Pro Pro Pro Pro Val Ala Ile Leu Pro Leu Gly Thr Gly

[0254] 370 375 380

[0255] Asn Asp Leu Ala Arg Thr Leu Asn Trp Gly Gly Gly Tyr Thr Asp Glu

[0256] 385 390 395 400

[0257] Pro Val Ser Lys Ile Leu Ser His Val Glu Glu Gly Asn Val Val Gln

[0258] 405 410 415

[0259] Leu Asp Arg Trp Asp Leu His Ala Glu Pro Asn Pro Glu Ala Gly Pro

[0260] 420 425 430

[0261] Glu Asp Arg Asp Glu Gly Ala Thr Asp Arg Leu Pro Leu Asp Val Phe

[0262] 435 440 445

[0263] Asn Asn Tyr Phe Ser Leu Gly Phe Asp Ala His Val Thr Leu Glu Phe

[0264] 450 455 460

[0265] His Glu Ser Arg Glu Ala Asn Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Phe Arg

[0266] 465 470 475 480

[0267] Asn Lys Met Phe Tyr Ala Gly Thr Ala Phe Ser Asp Phe Leu Met Gly

[0268] 485 490 495

[0269] Ser Ser Lys Asp Leu Ala Lys His Ile Arg Val Val Cys Asp Gly Met

[0270] 500 505 510

[0271] Asp Leu Thr Pro Lys Ile Gln Asp Leu Lys Pro Gln Cys Val Val Phe

[0272] 515 520 525

[0273] Leu Asn Ile Pro Arg Tyr Cys Ala Gly Thr Met Pro Trp Gly His Pro

[0274] 530 535 540

[0275] Gly Glu His His Asp Phe Glu Pro Gln Arg His Asp Asp Gly Tyr Leu

[0276] 545 550 555 560

[0277] Glu Val Ile Gly Phe Thr Met Thr Ser Leu Ala Ala Leu Gln Val Gly

[0278] 565 570 575

[0279] Gly His Gly Glu Arg Leu Thr Gln Cys Arg Glu Val Val Leu Thr Thr

[0280] 580 585 590

[0281] Ser Lys Ala Ile Pro Val Gln Val Asp Gly Glu Pro Cys Lys Leu Ala

[0282] 595 600 605

[0283] Ala Ser Arg Ile Arg Ile Ala Leu Arg Asn Gln Ala Thr Met Val Gln

[0284] 610 615 620

[0285] Lys Ala Lys Arg Arg Ser Ala Ala Pro Leu His Ser Asp Gln Gln Pro

[0286] 625 630 635 640

[0287] Val Pro Glu Gln Leu Arg Ile Gln Val Ser Arg Val Ser Met His Asp

[0288] 645 650 655

[0289] Tyr Glu Ala Leu His Tyr Asp Lys Glu Gln Leu Lys Glu Ala Ser Val

[0290] 660 665 670

[0291] Pro Leu Gly Thr Val Val Val Pro Gly Asp Ser Asp Leu Glu Leu Cys

[0292] 675 680 685

[0293] Arg Ala His Ile Glu Arg Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Gly Ala

[0294] 690 695 700

[0295] Lys Ser Pro Thr Cys Gln Lys Leu Ser Pro Lys Trp Cys Phe Leu Asp

[0296] 705 710 715 720

[0297] Ala Thr Thr Ala Ser Arg Phe Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Gln Glu His

[0298] 725 730 735

[0299] Leu Asn Tyr Val Thr Glu Ile Ala Gln Asp Glu Ile Tyr Ile Leu Asp

[0300] 740 745 750

[0301] Pro Glu Leu Leu Gly Ala Ser Ala Arg Pro Asp Leu Pro Thr Pro Thr

[0302] 755 760 765

[0303] Ser Pro Leu Pro Thr Ser Pro Cys Ser Pro Thr Pro Arg Ser Leu Gln

[0304] 770 775 780

[0305] Gly Asp Ala Ala Pro Pro Gln Gly Glu Glu Leu Ile Glu Ala Ala Lys

[0306] 785 790 795 800

[0307] Arg Asn Asp Phe Cys Lys Leu Gln Glu Leu His Arg Ala Gly Gly Asp

[0308] 805 810 815

[0309] Leu Met His Arg Asp Glu Gln Ser Arg Thr Leu Leu His His Ala Val

[0310] 820 825 830

[0311] Ser Thr Gly Ser Lys Asp Val Val Arg Tyr Leu Leu Asp His Ala Pro

[0312] 835 840 845

[0313] Pro Glu Ile Leu Asp Ala Val Glu Glu Asn Gly Glu Thr Cys Leu His

[0314] 850 855 860

[0315] Gln Ala Ala Ala Leu Gly Gln Arg Thr Ile Cys His Tyr Ile Val Glu

[0316] 865 870 875 880

[0317] Ala Gly Ala Ser Leu Met Lys Thr Asp Gln Gln Gly Asp Thr Pro Arg

[0318] 885 890 895

[0319] Gln Arg Ala Glu Lys Ala Gln Asp Thr Glu Leu Ala Ala Tyr Leu Glu

[0320] 900 905 910

[0321] Asn Arg Gln His Tyr Gln Met Ile Gln Arg Glu Asp Gln Glu Thr Ala

[0322] 915 920 925

[0323] Val Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His

[0324] 930 935 940

[0325] His

[0326] 945