

I298327

公告本

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：093125196

※ 申請日期：93.8.20

※IPC 分類：  
C07D 487/04, 471/04, 498/04 (2006.01)  
A61K 31/4375, 31/5365, A61P 25/18 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於治療精神分裂症之〔1,8〕噻啉-2-酮及相關化合物

〔1,8〕NAPHTHYRIDIN-2-ONES AND RELATED COMPOUNDS FOR THE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商華納蘭茂公司

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

J 翠佛 盧

LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐及塞州摩理士白蘭市德卜路201號

201 TABOR ROAD, MORRIS PLAINS, NEW JERSEY 07950, U.S.A.

國 籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 13 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 傑瑞 克拉克  
CLARK, JERRY
2. 傑米 戴維司  
DAVIS, JAMIE
3. 大衛 福佛  
FAVOR, DAVID
4. 羅利恩 費  
FAY, LORRAINE
5. 羅依德 富蘭克林  
FRANKLIN, LLOYD
6. 凱文 漢各  
HENEGAR, KEVIN
7. 道格拉司 傑森  
JOHNSON, DOUGLAS
8. 布萊恩 尼爾森  
NICHELSON, BRIAN
9. 熬林果  
OU, LIGONG
10. 約瑟夫 湯馬士 璃派  
REPINE, JOSEPH THOMAS
11. 麥可 渥特司  
WALTERS, MICHAEL
12. 安佐 大衛 懷特  
WHITE, ANDREW DAVID
13. 周利恩  
ZHU, ZHIJIAN

國 籍：(中文/英文)

- 1.-3.、5.-8.、10.-11.、13均美國 U.S.A.
4. 愛爾蘭 IRELAND
9. 中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA
12. 英國 UNITED KINGDOM

#### 四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項  第一款或  第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國；2003年08月22日；60/497,370

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明有關[1,8]噻啉-2-酮及相關化合物、製造該等化合物之方法、含該化合物之醫藥組合物及其用以治療精神分裂症及其他中樞神經系統(CNS)之用途。

本發明之[1,8]噻啉-2-酮及相關化合物可結合至多巴胺D<sub>2</sub>受體。有些展現為D<sub>2</sub>受體之部分激動劑活性，而其他則展現為此受體之拮抗劑活性。

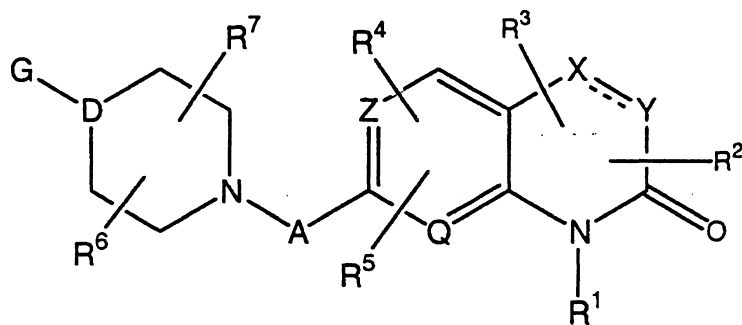
### 【先前技術】

可用於治療精神分裂症之其他雜環衍生物見於1994年9月27日發證之美國專利號5,350,747及2000年10月3日發證之美國專利號6,127,357。該等專利案全文併入本文供參考。

已陳述可用作為抗精神病藥劑之其他雜環衍生物為1993年3月18日公開之PCT專利公報WO 93/04684及1990年12月19日公開之歐洲專利申請號EP 402644A。該等專利申請案全文併入本文供參考。

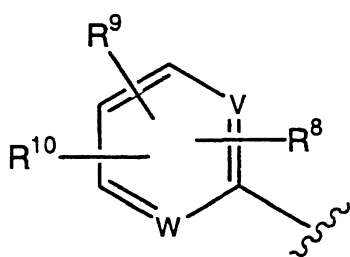
### 【發明內容】

本發明有關式1之化合物：



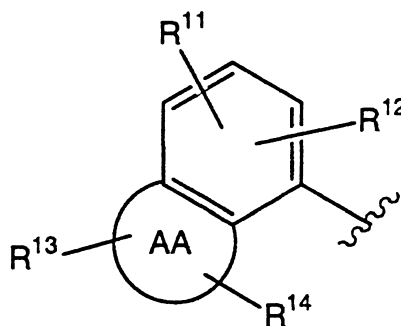
1

其中 G 為



(i)

或



(ii)

A 為  $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$  或  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ ，其中  $m$  為 2 至 5 之整數且其中該  $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$  及  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$  之一或兩個碳或氮原子可視情況且獨立經一或兩個獨立選自氟及甲基之取代基取代、或鍵結至相同碳原子之兩個取代基與其所鍵結之碳原子一起形成螺環丙基或螺環丁基環；

D 為 N、C 或 CH，但當 D 為 N 時，共價鍵結至 D 之各碳原子係經由單鍵鍵結；

Z 及 Q 獨立為 N、C 或 CH，但 Z 及 Q 之至少一個為 N；

$-X \text{ --- } Y-$  為  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ，其中  $-X \text{ --- } Y-$  在任何可提供之鍵結位置可視情況經 1 至 4 個取代基  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^{2'}$ 、

$R^3$ 及 $R^{3'}$ 取代；

V及W獨立為N、C或CH；

環AA為飽和或不飽和5-、6-或7-員碳環狀環，其中環AA中未與基(ii)之苯并環共用之1、2或3個碳原子可視情況且獨立經氮、氧或硫原子置換；

$R^1$ 為氫、 $-C(=O)CH_3$ 或 $(C_1-C_3)$ 烷基；

$R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 及 $R^{3'}$ 獨立選自氫、鹵基、氰基、氧代基、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中該 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及 $-C(=O)CH_3$ 基之烷基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

$R^4$ 及 $R^5$ 獨立選自氫、鹵基、氰基、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中該 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及 $-C(=O)CH_3$ 基之烷基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

$R^6$ 及 $R^7$ 獨立選自氫及甲基；

$R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 及 $R^{12}$ 獨立選自氫、鹵基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基、芳基及芳氧基，其中該 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及 $-C(=O)CH_3$ 基之烷基部分及該芳基及芳氧基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

$R^{13}$ 及 $R^{14}$ 獨立選自氫、鹵基、氰基、氧代基、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中該 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及 $-C(=O)CH_3$ 基之烷基部分可視情況經1至3個氟

原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

及此化合物之醫藥可接受性鹽。

本發明又有關一種醫藥組合物，包括治療有效量之式1化合物或其醫藥可接受性鹽以及醫藥可接受性載劑。

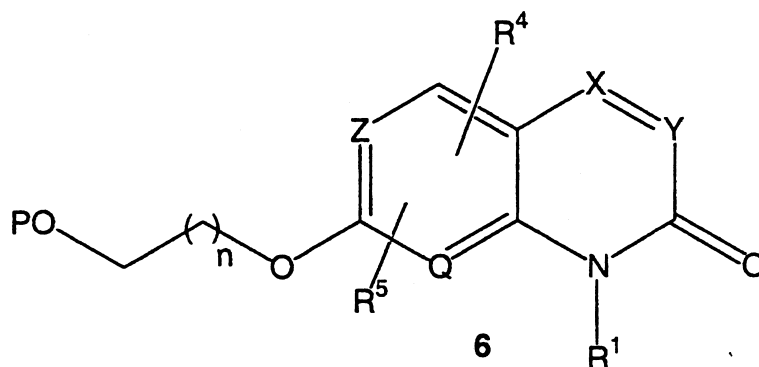
式1化合物具有有用之醫藥及藥理性質。

本發明又有關一種治療包含人類之哺乳類患有選自下列所成組群之障礙或病況之方法：單次偶發性或復發性重度憂鬱障礙、憂鬱症、憂鬱神經症及神經性憂鬱、灰鬱症包含厭食症、體重減輕、失眠、早醒或運動神經遲滯；非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)包含食慾增加、嗜睡症、運動神經激動或易怒、季節性情感障礙及小兒性憂鬱症；躁鬱症或躁狂憂鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環人格障礙；品行失常；分裂性行為障礙；注意力缺乏過動障礙(ADHD)；與情緒遲滯有關之行為干擾、自閉症及品行失常；焦慮障礙如廣場或非廣場驚恐障礙、無驚恐障礙病史之廣場驚恐症、特定恐懼症例如特定動物恐懼症、社會焦慮症、社會恐懼症、強迫症、壓力障礙包含外傷後壓力障礙及急性壓力障礙、及一般焦慮障礙；邊緣性人格障礙；精神分裂症及其他精神障礙，例如精神分裂症樣障礙、分裂情感障礙、妄想障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、具有妄想或幻覺之精神障礙、焦慮之精神事件、與精神病有關之焦慮、精神病情緒障礙如嚴重重度憂鬱症障礙；與精神病障礙有關之情緒障礙如急性躁狂症及與兩極性障礙有關之憂鬱症；與精神分裂症有關之情緒障礙；妄

想癡呆症、痴呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏(Parkinson's)疾病(PD)、亨丁頓氏(Huntington's)疾病(HD)、阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、執行功能喪失、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏(Pick's)疾病、克雷非特-賈伯(Creutzfeldt-Jakob)疾病或由於多發性病因而引起者；運動障礙如失動症、運動困難症、家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困難症及藥物誘發之姿勢性顫抖；化學品倚賴性及上癮(如對酒精、海洛因、古柯鹼、苯并二吡啶類、尼古丁或吩巴比妥之倚賴性或上癮)及行為上癮如嗜賭；及眼睛障礙如青光眼及絕血性視網膜病變，該方法包括對有此需要之哺乳類投予可有效治療此障礙或病況之量之式1化合物或其醫藥可接受性鹽。

本發明又有關用以治療上文剛述及之任何障礙或病況之醫藥組合物，其包括可有效治療此障礙或病況之量之式1化合物或其醫藥可接受性鹽，以及醫藥可接受性載劑。

本發明又有關一種製造下式6之化合物之方法。式6化合物適用於作為合成式1化合物時之中間物：



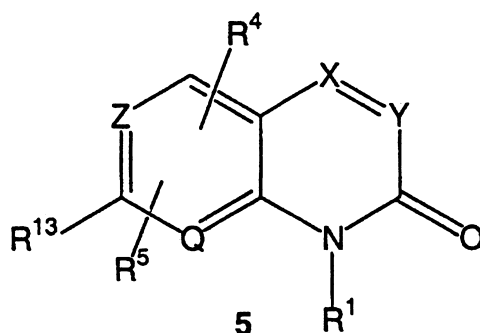
其中：

P為H、苄基、對-甲氧基苄基、第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基；

n為1至4之整數；

Q、Z、-X====Y-、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如上述式1之相同定義。

製造式6化合物之方法包括使式5之化合物：



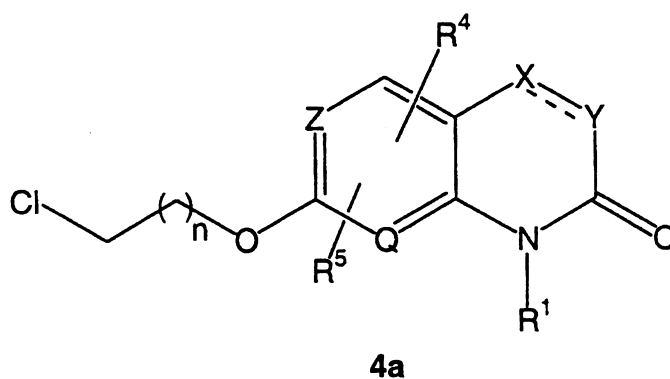
其中：

Q、Z、X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如上述式1之相同定義；且R<sup>13</sup>為Cl、F、Br、S(O)Me或SO<sub>2</sub>Me，

與式PO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>OH之化合物在鹼及相轉移觸媒存在下反應。

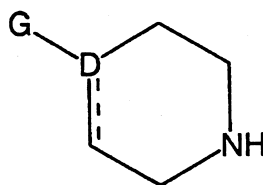
本發明又有關製造其中A為-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-且m為2至5之式1化

合物之方法，該方法包括使式4a之化合物：

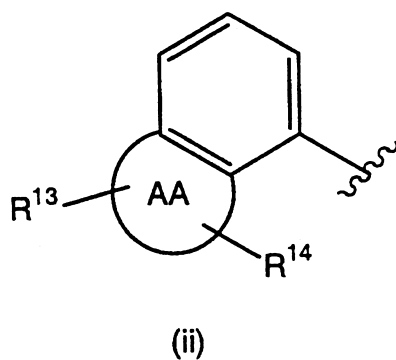


其中Q、Z、-X = Y-、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如上述式1之相同定義且n為1至4之整數，

與下式之化合物在鹼存在下反應：



其中G如上述式1之定義。此方法中，較好G為下式之結構：



其中AA為6-員飽和或不飽和碳環；及

R<sup>13</sup>及R<sup>14</sup>獨立選自氫、鹵基、氰基、氧代基、羥基、-C(=O)CH<sub>3</sub>、

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基。

除非另有說明，否則本文所用之"烷基"包含具有直鏈、分支或環狀基團或其組合之飽和單價烴基。"烷基"實例包含(但不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、戊基、己基、庚基、3-乙基丁基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、原冰片基等。

除非另有說明，否則本文所用之"烷氧基"意指"烷基-O-"，其中"烷基"如上述定義。"烷氧基"實例包含(但不限於)甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基及戊氧基。

除非另有說明，否則本文所用之"芳基"代表5-或6-員碳環狀環，其中環之一個碳共價鍵結至化合物之另一次單元。

本文所用之"芳氧基"代表其中芳族環之一個碳經由-O-、氧基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基共價鍵結至化合物另一次單元之芳基。

本文所用之"一或多個取代基"代表等於一個至基於可提供之鍵結位置之最大可能取代基數目之取代基數。

除非另有說明，否則本文所用之"鹵基"及"鹵素"包含氟、氯、溴及碘。

本文所用之"治療"代表逆轉、舒緩、抑制所應用之障礙或病況之過程或預防該障礙或病況、或預防此障礙或病況之一或多種病徵。

本文所用之"治療作用"代表治療之動作，與上述剛定義

之"治療"同義。

式1化合物及該等化合物之醫藥可接受性鹽在本文統稱為"本發明之新穎化合物"及"本發明之活性化合物"。

### 【實施方式】

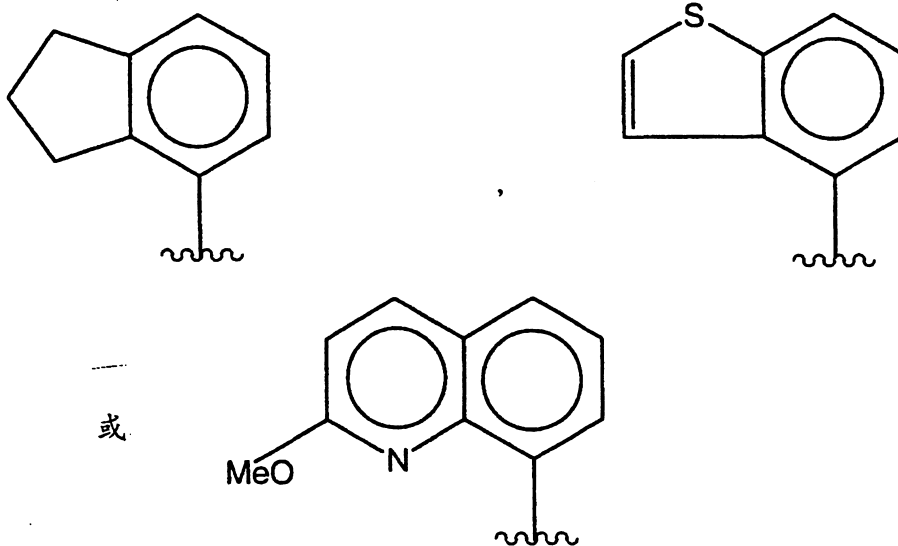
本發明較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中G為式ii之基且環AA為苯并環。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中-X ---- Y-為-CH<sub>2</sub>-NH-。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中G為噻基，且R<sup>13</sup>及R<sup>14</sup>獨立為氫或氟。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中R<sup>13</sup>或R<sup>14</sup>之至少一個為氟或甲氧基。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中G為選自下式之基：



本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受

性鹽，其中G為噻基，且 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 獨立為氫或氟。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中G為2,3-二氯苯基。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中W及V為C或CH。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中D為N，Q為N，Z為CH， $-X \text{ --- } Y-$ 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ，且 $R^1$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 為氫。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中W及V為C或CH，或其中W或V僅有一個為N。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中Q及Z均為N。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中 $R^4$ 及 $R^5$ 為氫。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中D為N。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中A為 $-(\text{CH}_2)_4\text{O}-$ 。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中Q為N且Z為C或CH。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中Q為N且Z為N。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中 $-X \text{ --- } Y-$ 為 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中R<sup>1</sup>為氫。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中Q為C或CH且Z為N。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中-X  $\equiv$  Y-為-O-CH<sub>2</sub>-。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中-X  $\equiv$  Y-為-CH<sub>2</sub>-O-。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中A為-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-其中m為3或4。

本發明其他較佳具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中G為式(i)之基且W與V均為N，或W為N且V為C或CH。

本發明一組特定具體例有關式1化合物及其醫藥可接受性鹽，其中碳環狀環AA之所有原子為碳原子。該等具體例包含下列化合物及其醫藥可接受性鹽。合成各該等化合物之程序說明於下列實例段落。

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-

1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-

1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-

1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-

二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-

1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-聯苯-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-

[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,5-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H

-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-4-氟-5-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氯-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二

氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H

-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲基-2-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氯-2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-異丁氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-

二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-乙醯基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-鄰-甲苯基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(4-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,4-二氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-  
3,4-二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-吡啶-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-  
[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6-乙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-  
二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(4-甲基-嘧啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]  
萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-  
二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧  
基}-3,4-二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧  
基}-3,4-二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-

基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-羥基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5,5-二氟-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氧代-節滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-節滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(6-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(4-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(6,7-二氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-甲氧基-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-  
[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-  
[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(6-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-  
[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-

[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(6-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(4-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

8-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁  
基]-哌啶-1-基}-萘-2-甲腈；

N-(8-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁  
基]-哌啶-1-基}-萘-2-基)-乙醯胺；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶  
啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-4-氯-5-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-4-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5-氯-2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]

萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-異丁氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]

萘啶-2-酮；

7-[4-(4-鄰-甲苯基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8] 萘啶-2-

酮；

7-{4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-

酮；

7-{4-[4-(3-氯-4-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]

萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]

萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]

萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-

1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲基-2-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-聯苯-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-噻啶-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(4-甲氧基-噻啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}

基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-羥基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧

基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧

基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5,5-二氟-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁

氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-

酮；

7-{4-[4-(6-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶

啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶

啉-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶

啉-2-酮；

7-{4-[4-(5-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶

啉-2-酮；

7-{4-[4-(4-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶

啖-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘

啖-2-酮；

7-{4-[4-(2-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘

啖-2-酮；

7-{4-[4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]

萘啖-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘

啖-2-酮；

7-{4-[4-(6-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘

啖-2-酮；

7-{4-[4-(5-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘

啖-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘

啖-2-酮；

7-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啖-2-酮；

7-{4-[4-(6-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啖-2-酮；

7-{4-[4-(7-乙氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啖-2-酮；

7-{4-[4-(6-乙氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啖-2-酮；

7-{4-[4-(5-乙氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(4-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-萘-2-甲腈；

1-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{3-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丙氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[3-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[3-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-1-甲基-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[1-甲基-4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-1,1-二甲基-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[1,1-二甲基-4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二

氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[5-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-戊基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(6-乙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(4,6-二甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-1H-[1,8]茶啉-2-

酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-3,4-二氯-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4-甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3-甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基-3,4-二氯-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-氟-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

3-氟-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,3-二

甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,3-二

甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-羥基-3,3-

二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

4,4-二甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二

氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二甲

基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

4,4-二甲基-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-

丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4,4-二甲基-3,4-

二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二

甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-氯-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二

甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-

二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二甲

基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-異丁氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二

甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二

甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-甲基-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-氟-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-溴-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-溴-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

5-甲基-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

5-甲基-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}

基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-5-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

8-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-萘-2-甲脞；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

3-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡

啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4,4-二甲基-1,4-二氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-{5-[4-(5,6,7,8-四氢-萘-1-基)-哌啶-1-基]-戊基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-[4-(4-茚满-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

6-{4-[4-(5,6,7,8-四氢-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2-异丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-茚满-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]

嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

6-氟-4-甲基-2-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(6-異丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(6-乙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

4-甲基-2-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

4-甲基-2-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-

[1,6] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

7-[4-[4-萘-1-基-哌啶-1-基]-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

8-溴-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

8-溴-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

8-氯-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

8-氯-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6] 萘啶-8-羧酸甲酯；

8-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6] 萘

啉-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]萘啉-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,6]萘啉-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,6]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁胺基}-1H-[1,6]萘啉-2-酮；及

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]嘔啶-2-酮。

此相同組群之特定具體例又包含下列化合物及其醫藥可接受性鹽：

7-{4-[4-(7-三氟甲基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-三氟甲基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-羥基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-胺基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧

基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-二甲胺基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-羥基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-甲氧基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-胺基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[7-(2-二甲胺基-乙氧基)-萘-1-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-氯-3-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,8-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7,8-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6,8-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6,8-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二

氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-三氟甲基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-三氟甲基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-3-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-3-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-3-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-3-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-3,4-

二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

6-氟-7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

6-氟-7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

6-氟-7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

6-氟-7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啉-2-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5,8-二氫-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5,8-二氫-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-

吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-5,8-二氫-6H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-氟-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

6-氟-2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

6-氟-2-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

4,4-二甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1,4-二氫-吡啶并[2,3-d][1,3]嘧啶-2-酮；

6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-酮；

6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1,4-二氫-2H-吡啶并[2,3-b]吡啶-3-酮；

7-{3-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丙氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{3-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丙氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；及

7-[5-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-戊氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮。

本發明另一組特定具體例係有關式1化合物及其醫藥可

接受性鹽，其中碳環AA之未與(ii)基之苯并環共用之至少一個碳原子獨立經氮、氧或硫原子所置換。該等具體例包含下列化合物及其醫藥可接受性鹽。合成各該等化合物之程序說明於下文實例段落中。

7-{4-[4-(2-氧代-2,3-二氫-苯并呋唑-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呔喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(1,3-二氫-異苯并呔喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-異色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-異色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并呋喃-7-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噁二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-三氟甲基-3H-苯并咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-乙基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-異喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-異喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-二甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氧代-1,2-二氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1,3-二氫-異苯并呋喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-異色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-異色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶  
啉-2-酮；

7-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶  
啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]  
茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并呋喃-7-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]  
茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-乙酰基-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-  
丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-乙基-1,2,3,4-四氢-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-二甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]  
茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-氟-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8] 茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氧代-1,2-二氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噁二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-三氟甲基-3H-苯并咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

4,4-二甲基-7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

4,4-二甲基-7-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

4,4-二甲基-7-{4-[4-(2-氧代-1,2-二氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-苯并呋喃-7-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-異喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

6-{4-[4-(2-甲基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡啶-3-酮；

6-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡啶-3-酮；

6-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡啶-3-酮；

6-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡啶-3-酮；

6-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁吡啶-3-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2-甲基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-苯并呋喃-7-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

2-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

4-甲基-2-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

4-甲基-2-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二噁二烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,6]茶啶-2-酮；及

7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啶-2-酮。

此相同群之特定具體例又包含下列化合物及其醫藥可接受性鹽：

7-(4-{4-[2-(2-羥基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-胺基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-羥基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-甲氧基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-胺基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-(4-{4-[2-(2-二甲胺基-乙氧基)-喹啉-8-基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-羥基甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-胺基甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-羥基-2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-3-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-羥基甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-胺基甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-羥基-2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,2-二甲基-3-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-羥基甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-胺基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

5-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-色滿-3-甲腈；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(4-甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-羥基甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3-胺基甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

5-{4-[4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-色滿-3-甲脞；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(3,3-二甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(4-甲基-色滿-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[3-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[3-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(1,2,3,4-四氫-異喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-乙基-2,3-二氫-1H-異吲哚-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

8-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-喹啉-2-甲脞；

8-{4-[4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-喹啉-2-甲脞；

7-{4-[4-(3-甲氧基-異喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(3-甲氧基-異喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

5-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-喹啉-3-甲脞；

5-{4-[4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-喹啉-3-甲脞；

7-{4-[4-(3-氯-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；及

7-{4-[4-(3-氯-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮。

下列化合物及其醫藥可接受性鹽為式1化合物之較佳具體例：

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-萘-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-萘-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-吡啶-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]  
 萘啶-2-酮；

4-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘  
 啶-2-酮；

4,4-二甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
 氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

5-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]  
 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-3,4-  
 二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-  
 [1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
 氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-  
 二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-  
 [1,8]萘啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并  
 [2,3-d]嘧啶-2-酮；

3-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
 氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮；

2-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并  
 [2,3-d]嘧啶-7-酮；及

6-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并  
 [3,2-b][1,4]喹啶-3-酮。

下列化合物及其醫藥可接受性鹽為式1化合物之特佳具  
 體例：

7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]  
 茶啶-2-酮；

7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啶-2-  
 酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶  
 啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶  
 啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-茶-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-萘-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮；及

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮。

式1化合物可含對掌性中心且因此可存在不同對映異構物及非對映異構物。本發明有關式1化合物之所有光學異構物及所有立體異構物，均可為此化合物之消旋混合物及個別對映異構物及非對映異構物、及其混合物，及有關分別含有或利用該等化合物之所有醫藥組合物及上述定義之治療方法。個別異構物可藉已知方法獲得，如在製備終產物或其中間物時，藉光學解析、分段結晶、光學選擇性反應或層析分離。在治療各種障礙或病況時，與該等化合物之消旋混合物相較，式1化合物之個別對映異構物可能具有優勢。

當式1化合物為鹼性化合物時，其均可與各種無機及有機酸形成各種不同之鹽。雖然此鹽對動物投藥必須為醫藥可接受性，但在實務上經常較好先自反應混合物以醫藥不可接受性鹽單離該鹼化合物且接著藉鹼性試劑處理簡單轉化成游離鹼化合物且隨後將游離鹼轉化成醫藥可接受性酸加成鹽。本發明之該鹼化合物之酸加成鹽易藉由以實質等量之所選用之無機或有機酸於水性溶劑或於適宜有機溶劑如甲醇或乙醇中處理該鹼化合物而製備。小心蒸發溶劑後，易獲得所需固體鹽。用以製備本發明前述鹼化合物之醫藥可接受性酸加成鹽之酸為可形成非毒性酸加成鹽者，

亦即含醫藥可接受性陰離子之鹽，如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽、磷酸鹽或酸性磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽或酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽或酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡萄糖酸鹽、糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲烷磺酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對-甲苯磺酸鹽及雙羥萘甲酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。

本發明亦包含同位素標記之化合物，其與式1相同，但一或多個原子經具有原子量或原子序不同於天然所見之原子量或原子序之原子置換。可併入本發明化合物中之同位素實例包含氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 及 $^{36}\text{Cl}$ 。含有前述同位素及/或其他原子之其他同位素之本發明化合物、其前藥及該化合物或該前藥之醫藥可接受性鹽在本發明範圍內。本發明某些同位素標記之化合物，例如併入有放射活性同位素如 $^3\text{H}$ 及 $^{14}\text{C}$ 之化合物可用於藥物及/或受質組織分佈分析中。氚化亦即 $^3\text{H}$ 及碳-14亦即 $^{14}\text{C}$ 同位素對易於製備及偵測性而言為特佳。再者，以較重同位素如氘亦即 $^2\text{H}$ 取代可獲得源自較大代謝安定性之某種治療優點，例如體內半生期增加或減少劑量需求，且因此在某些環境下較佳。式1之同位素標記之化合物及其前藥一般可藉由進行下列反應圖及/或實例所揭示之程序，藉由易獲得之同位素標記試劑替代非同位素標記之試劑而製備。

本發明之治療障礙或病況之方法之一特定具體例中，欲治療之障礙或病況係選自重度憂鬱症、單次偶發性憂鬱症或復發性憂鬱症、小兒性濫用藥物誘發之憂鬱症、產後憂鬱症、低落性憂鬱症、循環人格障礙及兩極性障礙。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自精神分裂症、分裂情感障礙、妄想障礙、物質誘發之精神性障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、由於一般醫學病況之精神性障礙及精神分裂症樣障礙。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自自閉症、發展障礙疾病、演說遲滯如口吃及注意力缺乏過動障礙。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自一般焦慮障礙、驚恐障礙、強迫症、外傷後壓力障礙、及恐懼症包含社會恐懼症及特定恐懼症。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自運動障礙如失動症、運動困難症包含家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；及錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困

難症及藥物誘發之姿勢性顫抖。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自妄想癡呆症、癡呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏疾病(PD)、亨丁頓氏疾病(HD)、阿茲海莫氏疾病、老年癡呆、阿茲海莫氏型癡呆、記憶障礙、血管性癡呆及其他癡呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏疾病、克雷非特-賈伯疾病或由於多發性病因而引起者。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中該式1化合物係對人類投藥用以治療選自上述任何方法中所述之該等障礙及病況之任兩種或多種合併性障礙或病況。

對於治療憂鬱症、焦慮、精神分裂症或任何描述上述方法及醫藥組合物中所稱之其他障礙及病況而言，本發明之新穎化合物可與一或多種其他抗憂鬱症或抗焦慮藥物組合使用。可與本發明活性化合物組合使用之抗憂鬱症藥物類實例包含去甲腎上腺素再吸收抑制劑、選擇性血清素再吸收抑制劑(SSRIs)、NK-1受體拮抗劑、單胺氧化酶抑制劑(MAOIs)、單胺氧化酶之可逆抑制劑(RIMAs)、血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑(SNRIs)、皮質營養素(corticotropin)釋出因子(CRF)拮抗劑、 $\alpha$ -腎上腺素受體拮抗劑及非典型抗憂鬱劑。適宜之去甲腎上腺素再吸收抑制劑包含三級胺三環物及二級胺三環物。適宜之三級胺三環物及二級胺三環物包含阿米替林(amitriptyline)、羅米普胺(clomipramine)、多喹平(doxepin)、愛米普胺(imipramine)、

崔米普胺(trimipramine)、多賽平(dothiepin)、普崔比林(butripyline)、愛普吶啉(iprindole)、絡非普胺(lofepramine)、諾崔替林(nortriptyline)、普崔替林(protriptyline)、安莫沙平(amoxapine)、代希普胺(desipramine)及馬普替林(maprotiline)。適宜之選擇性血清素再吸收抑制劑包含氟哌汀(fluxetine)、氟哌胺(flvoxamine)、帕哌汀(paroxetine)及舍曲林(sertraline)。單胺氧化酶抑制劑實例包含異卡哌奇(isocarboxazid)、苯吡(phenelzine)及催寧環普胺(tranlylcyclopramine)。適宜之單胺氧化酶可逆抑制劑包含莫羅麥(moclobemide)。用於本發明之適宜血清素及去甲腎上腺素再吸收抑制劑包含凡拉法辛(venlafaxine)。適宜之CRF拮抗劑包含描述於國際專利申請號WO 94/13643、WO 94/13644、WO 94/13661、WO 94/13676及WO 94/13677所述之化合物。適宜之非典型抗憂鬱劑包含佈普潘(bupropion)、鋰、耐法唑酮(nefazodone)、查唑酮(trazodone)及偉哌吡(viloxazine)。適宜之NK-1受體拮抗劑包含世界專利公報WO 01/77100所述者。

可與本發明活性化合物組合使用之適宜抗抑鬱劑類包含苯并二吡啶庚因類及血清素1A(5-HT<sub>1A</sub>)促效劑或拮抗劑，尤其是5-HT<sub>1A</sub>部分促效劑，即皮質營養素釋放因子(CRF)拮抗劑。適宜之苯并二吡啶庚因類包含阿普唑藍(alprazolam)、氯二氮雜環氧化物(chlordiazepoxide)、羅納潘(clonazepam)、羅拉其潘(chlorazepate)、安定(diazepam)、鹵查潘(halazepam)、羅查潘(lorazepam)、哌查潘(oxazepam)及普查

潘 (prazepam)。適宜之 5-HT<sub>1A</sub> 受體促效劑或拮抗劑包含普螺酮 (buspirone)、氟辛諾 (flesinoxan)、葛比酮 (gepirone) 及愛沙比酮 (ipsapirone)。

本發明又有關一種治療包含人類之哺乳類選自下列之障礙或病況之方法：單次偶發性或復發性重度憂鬱障礙、憂鬱症、憂鬱神經症及神經性憂鬱、灰鬱症包含厭食症、體重減輕、失眠、早醒或運動神經遲滯；非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)包含食慾增加、嗜睡症、運動神經激動或易怒、季節性情感障礙及小兒性憂鬱症；躁鬱症或躁狂憂鬱症，例如 I 型躁鬱症、II 型躁鬱症及循環人格障礙；品行失常；分裂性行為障礙；注意力缺乏過動障礙 (ADHD)；與情緒遲滯有關之行為干擾、自閉症及品行失常；焦慮障礙如廣場或非廣場驚恐障礙、無驚恐障礙病史之廣場驚恐症、特定恐懼症例如特定動物恐懼症、社會焦慮症、社會恐懼症、強迫症、壓力障礙包含外傷後壓力障礙及急性壓力障礙及一般焦慮障礙；邊緣性人格障礙；精神分裂症及其他精神障礙，例如精神分裂症樣障礙、分裂情感障礙、妄想障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、具有妄想或幻覺之精神障礙、焦慮之精神事件、與精神病有關之焦慮、精神病情緒障礙如嚴重重度憂鬱症障礙；與精神病障礙有關之情緒障礙如急性躁狂症及與兩極性障礙有關之憂鬱症；與精神分裂症有關之情緒障礙；妄想癡呆症、痴呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏 (Parkinson's) 疾病 (PD)、亨丁頓氏 (Huntington's) 疾病

(HD)、阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、記憶障礙、執行功能喪失、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏(Pick's)疾病、克雷非特-賈伯(Creutzfeldt-Jakob)疾病或由於多發性病因而引起者；運動障礙如失動症、運動困難症包含家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困難症及藥物誘發之姿勢性顫抖；化學品倚賴性及上癮(如對酒精、海洛因、古柯鹼、苯并二吡啶類、尼古丁或吩巴比妥之倚賴性或上癮)及行為上癮如嗜賭；及眼睛障礙如青光眼及絕血性視網膜病變，該方法包括對有此需要之哺乳類包含人類投予下列：

(a) 式1化合物或其醫藥可接受性鹽；及

(b) 為抗憂鬱劑或抗焦慮劑之其他醫藥活性化合物或其醫藥可接受性鹽；

其中活性化合物"a"及"b"存在之量為可賦予該組合物有效治療此障礙或病況之量。

本發明之一特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之障礙或病況係選自重度憂鬱症、單次偶發性憂鬱症或復發性憂鬱症、小兒性濫用藥物誘發之憂鬱症、產後憂鬱症、

低落性憂鬱症、循環人格障礙及兩極性障礙。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自精神分裂症、分裂情感障礙、妄想障礙、物質誘發之精神性障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、由於一般醫學病況之精神性障礙及精神分裂症樣障礙。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自自閉症、發展障礙疾病及注意力缺乏過動障礙(ADHD)。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自一般焦慮障礙、驚恐障礙、強迫症、外傷後壓力障礙、及恐懼症包含社會恐懼症及特定恐懼症。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自運動障礙如失動症、運動困難症包含家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；及錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困難症及藥物誘發之姿勢性顫抖。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中欲治療之該障礙或病況係選自妄想癡呆症、痴呆及失憶症及其他

認知或神經退化障礙，如帕金森氏疾病(PD)、亨丁頓氏疾病(HD)、阿茲海莫氏疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、記憶障礙、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏疾病、克雷非特-賈伯疾病或由於多發性病因而引起者。

本發明其他更特定具體例係有關上述方法，其中該式1化合物及其他抗抑鬱劑或抗焦慮劑係對人類投藥用以治療選自上述任何方法中所述之該等障礙及病況之任兩種或多種合併性障礙或病況。

本發明又有關一種治療包含人類之哺乳類選自下列之障礙或病況之醫藥組合物：單次偶發性或復發性重度憂鬱障礙、憂鬱症、憂鬱神經症及神經性憂鬱、灰鬱症包含厭食症、體重減輕、失眠、早醒或運動神經遲滯；非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)包含食慾增加、嗜睡症、運動神經激動或易怒、季節性情感障礙及小兒性憂鬱症；躁鬱症或躁狂憂鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環人格障礙；品行失常；分裂性行為障礙；注意力缺乏過動障礙(ADHD)；與情緒遲滯有關之行為干擾、自閉症及品行失常；焦慮障礙如廣場或非廣場驚恐障礙、無驚恐障礙病史之廣場驚恐症、特定恐懼症例如特定動物恐懼症、社會焦慮症、社會恐懼症、強迫症、壓力障礙包含外傷後壓力障礙及急性壓力障礙及一般焦慮障礙；邊緣性人格障礙；精神分裂症及其他精神障礙，例如精神分裂症樣障礙、分裂情感障礙、妄想障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障

礙、具有妄想或幻覺之精神障礙、焦慮之精神事件、與精神病有關之焦慮、精神病情緒障礙如嚴重重度憂鬱症障礙；與精神病障礙有關之情緒障礙如急性躁狂症及與兩極性障礙有關之憂鬱症；與精神分裂症有關之情緒障礙；妄想癡呆症、痴呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏 (Parkinson's) 疾病 (PD)、亨丁頓氏 (Huntington's) 疾病 (HD)、阿茲海莫氏 (Alzheimer's) 疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、記憶障礙、執行功能喪失、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於 HIV 疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏 (Pick's) 疾病、克雷非特-賈伯 (Creutzfeldt-Jakob) 疾病或由於多發性病因而引起者；運動障礙如失動症、運動困難症包含家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏 (Tourette's) 徵候群、史谷脫 (Scott) 徵候群、PALSYS 及失動-僵硬症徵候群；錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困難症及藥物誘發之姿勢性顫抖；化學品倚賴性及上癮 (如對酒精、海洛因、古柯鹼、苯并二吡啶因類、尼古丁或吩巴比妥之倚賴性或上癮) 及行為上癮如嗜賭；及眼睛障礙如青光眼及絕血性視網膜病變，該醫藥組合物包括下列：

- (a) 式 1 化合物或其醫藥可接受性鹽；
- (b) 為抗憂鬱劑或抗焦慮劑之其他醫藥活性化合物或其

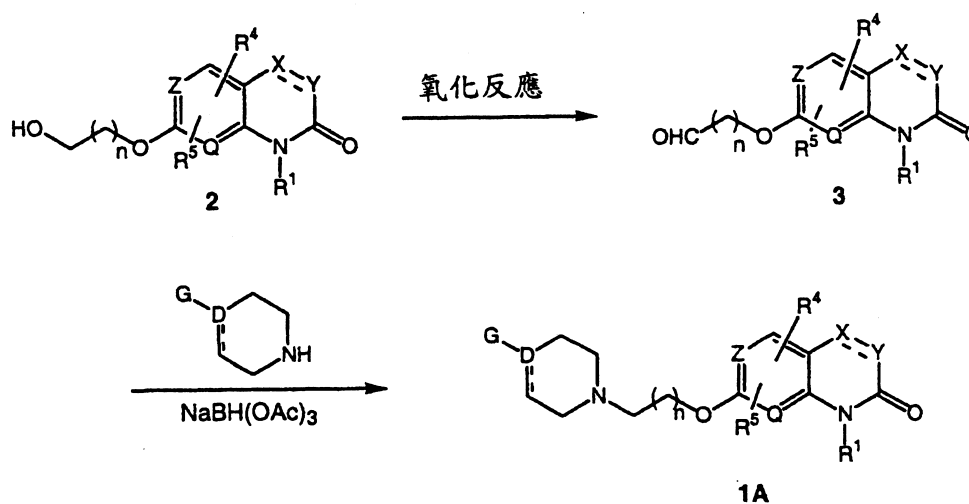
醫藥可接受性鹽；及

(c) 醫藥可接受性載劑；

其中活性化合物 "a" 及 "b" 存在之量為可賦予該組合物有效治療此障礙或病況之量。

本發明之活性化合物可如下文所述製備。除非另有說明，否則在下文反應圖及討論中，A、Z、D、W、Q、環AA、G、X、Y、R<sup>1</sup>至R<sup>14</sup>、式1、連接X及Y之虛線及式(i)及(ii)之基如前述定義。

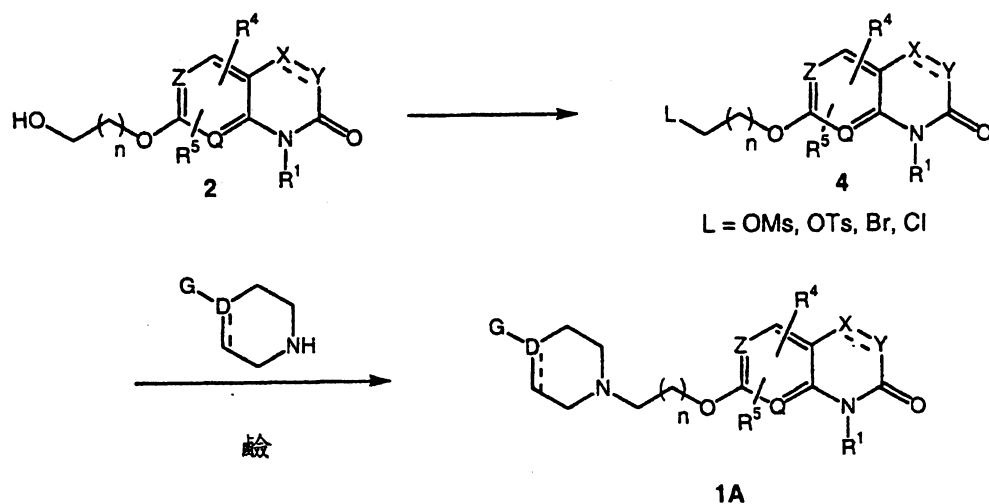
### 反應圖 A



反應圖A說明製備式1化合物之方法，其中A為 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、如上式1定義所示般視情況經取代(亦稱為式1A化合物)。此方法包含以Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)或其他適宜氧化劑如IBX(鄰-碘氧苯甲酸)、草醯氯於二甲基亞砷(DMSO)中(Swern氧化反應)或以PCC(氯鉻酸吡啶鎊鹽)使式2化合物氧化，形成式3之對應醛。此反應可在二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、四氫呋喃

(THF)、二甲基亞砜(DMSO)或該等溶劑之兩或多種組合中進行。如反應圖A所示，使用本技藝悉知方法，以式3化合物進行G-取代之哌啶或哌啉之還原性胺化，獲得式1A之對應化合物。該還原性胺化可例如利用催化氫化方法或使用氫化物還原劑如三乙醯氧基硼氫化鈉或氰基硼氫化鈉進行。該反應溶劑可為1,2-二氯乙烷、四氫呋喃、乙腈、二甲基甲醯胺或該等溶劑之兩或多種組合，且視情況添加1-10當量之乙酸。當使用哌啉或哌啶鹽酸鹽或氫溴酸鹽時，一般添加鹼如三乙胺。

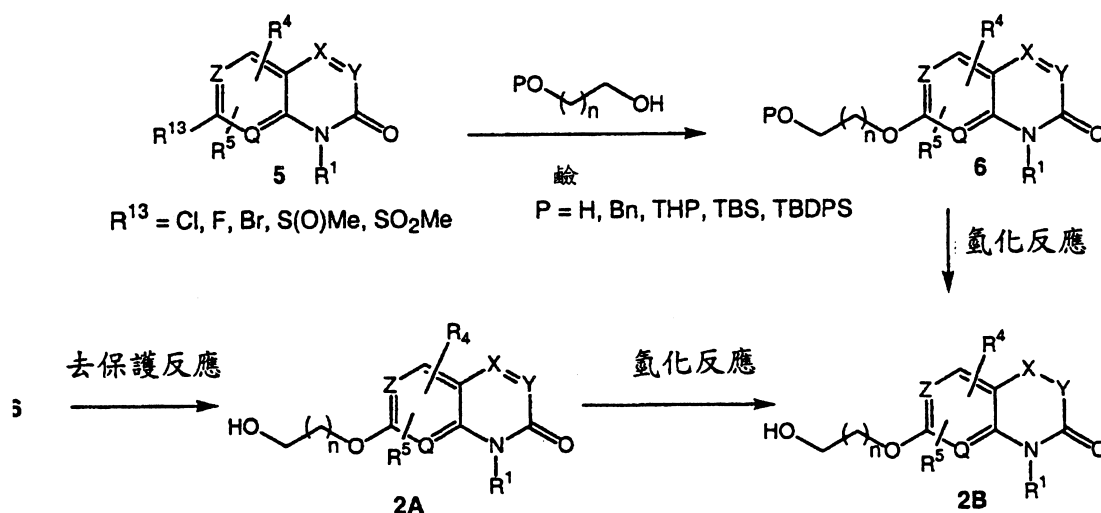
反應圖B



或者，式1A化合物可依據反應圖B製備。式2化合物之羥基使用習知方法轉換成離去基(L)，獲得其中L為甲烷磺酸酯(OMs)、甲苯磺酸酯(OTs)或鹵素如溴、碘或氯之式4對應化合物。L較好為氯。所得式4化合物接著如反應圖B所示，與G-取代之哌啉或哌啶反應，獲得所需式1A化合物。此反應較好在鹼如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈹、三乙胺

或二異丙基乙胺存在下進行。所用溶劑可為乙腈、水、四氫呋喃、二噁烷、丙酮、甲基異丁基酮、苯或甲苯或該等溶劑之兩或多種組合。此反應中可使用無機鹽如碘化鈉或碘化鉀作為觸媒。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。該反應亦可在微波照射下進行。

反應圖 C



反應圖 C 說明製備式 2A (其中 X 與 Y 為雙鍵鍵結) 及 2B (其中 X 與 Y 為單鍵鍵結) 之化合物之方法。於其中 R<sup>13</sup> 為氯、氟、溴、S(O)CH<sub>3</sub> 或 SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 之式 5 化合物中添加 2 至 20 當量之式 HOCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH 之二醇 (其中 n 為 1 至 4 之整數) 或 1 至 4 當量之式 POCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH 之適宜單保護之二醇 (其中 n 為 1 至 4 之整數且 P 為四氫吡喃基 (THP)、苄基 (Bn)、對-甲氧基苄基、第三丁基二甲基矽烷基 (TBS) 或第三丁基二苯基矽烷基 (TBDPS))，獲得式 6 之對應化合物 (或當使用未經保護之二醇反應物時，為 2A)。R<sup>13</sup> 最好為氯。此反應係在鹼如第三丁氧基鉀、第三丁氧基鈉、氫化鈉、氫化鉀、二異丙

基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉或雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下進行。此反應所用之適宜溶劑包含四氫呋喃(THF)、二噁烷、乙二醇二甲醚、二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)或二甲基亞砜(DMSO)或該等溶劑之兩或多種組合。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。

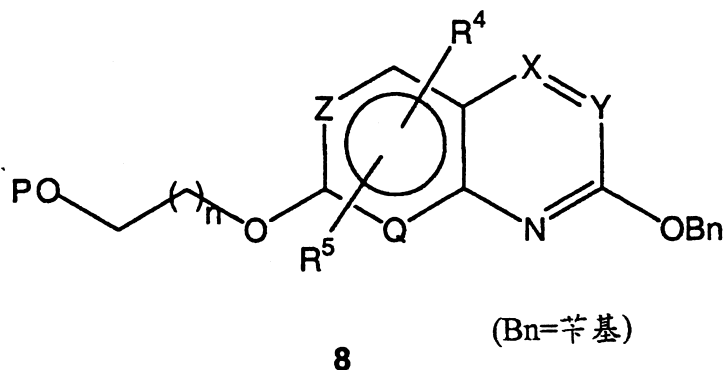
上述之式5化合物與2至20當量之式 $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 之二醇(其中n為1至4之整數)或1至4當量之式 $\text{POCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 之適宜單保護之二醇反應獲得式6化合物之反應，較好在催化量之相轉移觸媒如氯化或溴化四丁基銨存在下進行。使用相轉移觸媒有助於偶合速率並使該反應在比未使用觸媒時可能使用之溫度更低之溫度進行。使用相轉移觸媒亦明顯地減少二聚副產物之形成。

其中P為四氫吡喃基(THP)之式6化合物可使用習知方法去保護，如以PPTS(對-甲苯磺酸吡啶鎊鹽)或對-甲苯磺酸在乙醇中處理，獲得對應之式2A化合物。其中P為第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基之式6化合物可使用習知方法去保護，如以氯化四丁基銨在四氫呋喃中處理，獲得式2A之化合物。

式2A化合物或其中P為H或苄基之式6化合物可使用催化氫化方法還原，獲得對應之式2B化合物。例如，氫化可使用5至20%鈀/活性碳在溶劑如甲醇、乙醇、四氫呋喃、乙酸、二甲基甲醯胺或該等溶劑之兩或多種組合中，在自約1至約5大氣壓下，較好約1大氣壓下，進行約5小時至約48

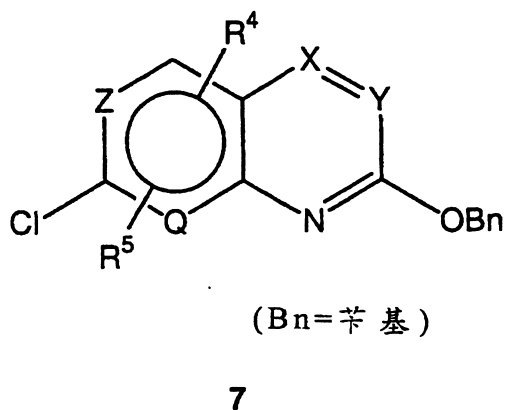
小時，較好約24小時。

或者，式2B化合物可使用本技藝悉知方法例如上述方法，藉由使下式8化合物氫化而製備，



其與式6相同，其中P為苄基，但其中兩個氧代基取代基經苄氧基取代基置換。

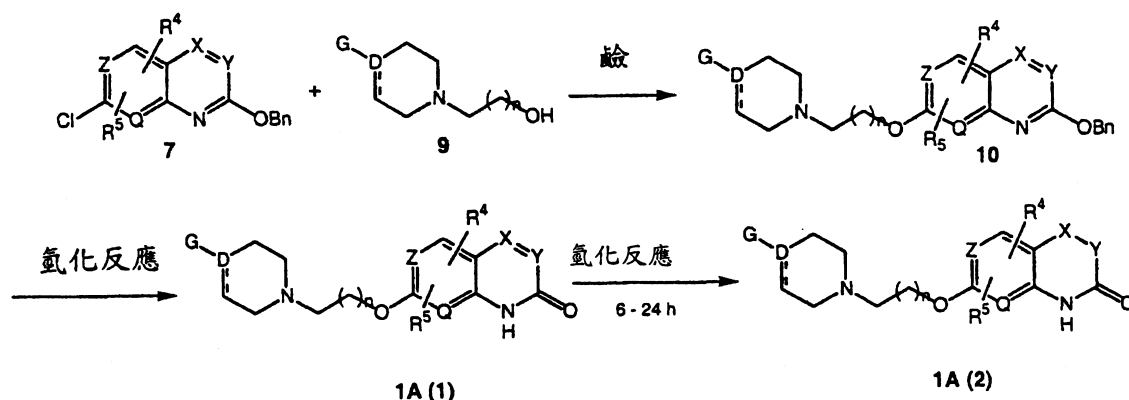
或者，式2B化合物之製備可先使式8之對應化合物使用本技藝已知技術如上述方法予以去保護接著氫化。式8化合物可藉反應圖C中用以製備式6化合物之類似方法製備，但其中式5之反應物被下式7化合物替代。



式7化合物可藉使其中R<sup>13</sup>為氯之式5A之對應化合物與苄基溴及碳酸銀在回流甲苯中反應而製備。或者，其中Z為

CR<sup>5</sup>之式7化合物之製備可藉由使2,7-二氯-[1,8]萘啶與一當量苄醇在鹼如第三丁氧基鉀、第三丁氧基鈉、氫化鈉、氫化鉀、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)矽胺鉀或雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下反應。此反應之適宜溶劑包含四氫呋喃(THF)、二噁烷、乙二醇二甲醚、二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)或二甲基亞砷(DMSO)或該等溶劑之兩或多種組合。反應溫度可自約-20°C至周圍溫度間變化。

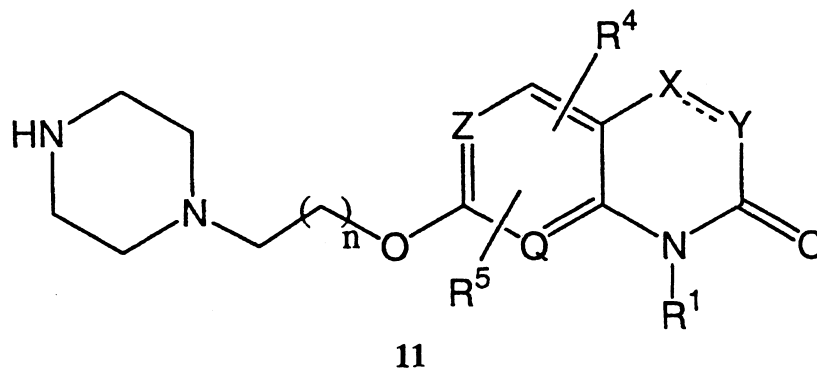
### 反應圖 D



反應圖D說明製備式1A化合物之另一種方法。式9化合物添加至式7化合物中，獲得式10之對應化合物。此反應一般在鹼如第三丁氧基鉀、第三丁氧基鈉、氫化鈉、氫化鉀、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)矽胺鉀或雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下反應。此反應之適宜溶劑包含THF、二噁烷、乙二醇二甲醚、DMF、NMP及DMSO或該等溶劑之兩或多種組合。反應溫

度可自約-78°C至周圍溫度間變化，且較好自約-20°C至約0°C。式10化合物可使用溫和催化氫化方法去苄基化，獲得式1A(1)之對應化合物。例如，氫化反應可使用5%鈀/活性碳在溶劑如甲醇、乙醇或THF或該等溶劑之兩或多種組合中進行約1小時時間。式10或1A(當G可與氫化條件相容時)化合物之更進一步催化性氫化獲得式1A(2)化合物。例如，該氫化可使用5至20%鈀/活性碳在溶劑如甲醇、乙醇、THF、乙酸或DMF或該等溶劑之兩或多種組合中進行約5小時至約48小時時間，較好約12至24小時。

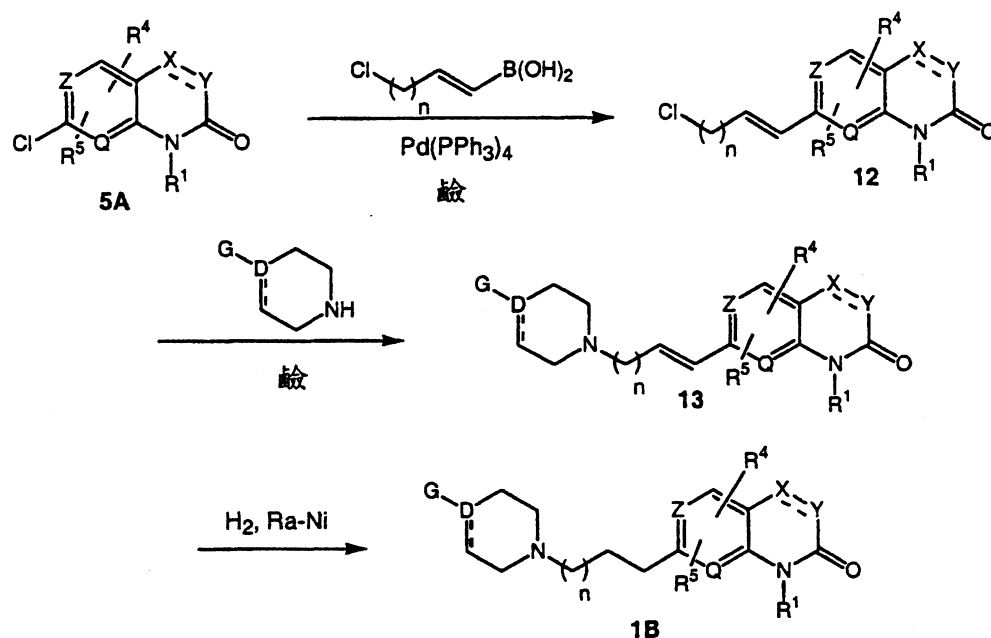
其中D為N之式1A化合物之製備，亦可藉由使下式11之化合物：



其中n為1至4之整數，與式G-L<sup>2</sup>之化合物(其中L<sup>2</sup>為溴、碘、氯或三氟甲烷磺酸根(OTf))在Buchwald鈀催化之胺化條件下反應，如述於有機化學期刊，2000，65，1158者。例如該偶合可使用催化量之乙酸鈀(Pd(OAc)<sub>2</sub>)或參(二亞苄基丙酮根)二鈀(0)(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)及磷配位基如2-二環己基膦醯基-2'(N,N-二甲基胺基)聯苯、2-(二環己基膦醯基)聯苯、2-(二-第三丁基膦醯基)聯苯或2,2'-雙(二苄基膦醯基)-1,1'-聯萘(BINAP)在鹼如碳酸鈉、第三丁氧化鈉或磷酸鉀

( $K_3PO_4$ )存在下，在溶劑如甲苯、二噁烷或乙二醇二甲醚(DME)中進行。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。

反應圖 E



反應圖 E 說明製備製備式 1 化合物之方法，其中 A 為  $-(CH_2)_mCH_2-$ 、如上式 1 定義所示般視情況經取代(亦稱為式 1B 化合物)。參見反應圖 E，式 5 化合物可與式  $Cl(CH_2)_nCH=CHB(OH)_2$  之氯烯基硼酸(其中  $n$  為 1 至 4 之整數)，在鈀催化之 Suzuki 交叉偶合條件下(Chem. Rev. 1995, 95, 2457)反應，獲得式 12 之對應化合物。例如，該偶合可使用催化量之肆(三苯膦)鈀(0)在鹼如碳酸鈉、氫氧化鈉或乙氧化鈉水溶液存在下，於溶劑如 THF、二噁烷、乙二醇二甲醚、乙醇(EtOH)或苯中進行。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。如反應圖 E 所示，所得式 12 之化合物接著與 G-取代之哌啶或哌啶反應，獲得對

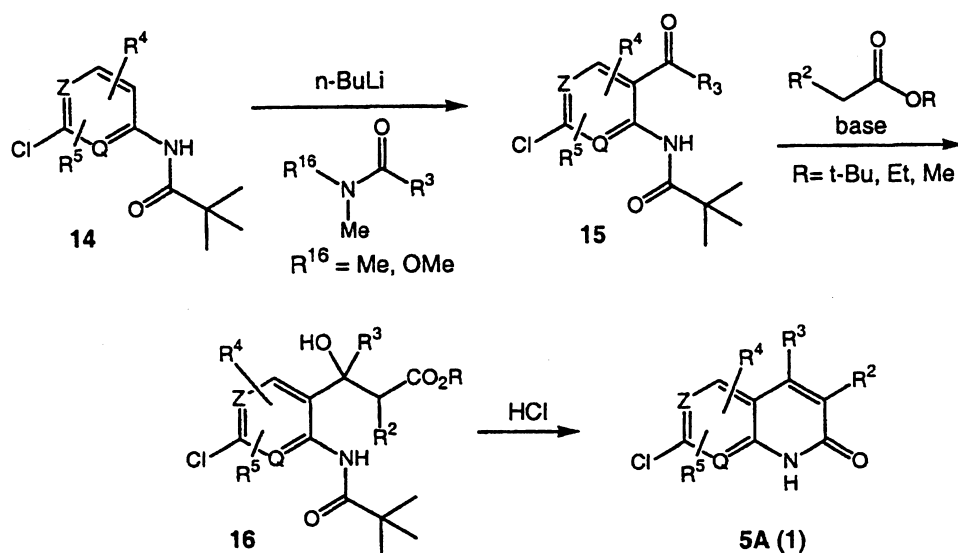
應之式13化合物。此反應一般在鹼如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸銨、三乙胺或二異丙基乙胺存在下進行。典型溶劑包含乙腈、水、THF、二噁烷、丙酮、甲基異丁基酮、苯或甲苯或該等溶劑之兩或多種組合。此反應中可使用無機鹽如碘化鈉或碘化鉀作為觸媒。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。反應亦可在微波照射下進行。式13化合物使用本技藝已知方法氫化，獲得所需式1B化合物。例如，該氫化反應可使用催化之阮尼鎳在溶劑如乙醇、甲醇或THF或該等溶劑之兩或多種組合中，在自約1大氣壓至約5大氣壓，較好約1大氣壓之氫氣中進行。

其中 $R^{15}$ 為氯、氟或溴且X與Y之鍵結為雙鍵之式5化合物之製備，可藉亞硝酸鈉使其中 $R^{13}$ 經胺基置換之類似化合物重氫化，接著就地以鹵素源如氟化氫、溴化氫、四氟硼酸( $\text{HBF}_4$ )、氯化氫、氯化銅(I)、溴化氫或溴化銅(I)就地捕捉該重氫鎗離子。例如，形成其中 $R^{13}$ 為氯之式5化合物之反應可在濃鹽酸中視情況添加氯化銅(I)在約 $-20^\circ\text{C}$ 至約周圍溫度之溫度下進行。在去胺化氫化反應之例中，該反應可利用鹼如吡啶促進，如Tetrahedron, 1996, 52, 23所述。其中 $R^{13}$ 為氯、氟或溴且X與Y之鍵結為單鍵之式5化合物之製備，可使用其中上述胺化之起始物使用本技藝已知方法例如使用5至20%鈀/活性碳於溶劑如乙酸、1 N至6 N鹽酸或DMF中先進行氫化反應約12小時至約24小時之類似方法。

其中 $R^1$ 不為氫之式5化合物可自其中 $R^1$ 為氫之類似化合

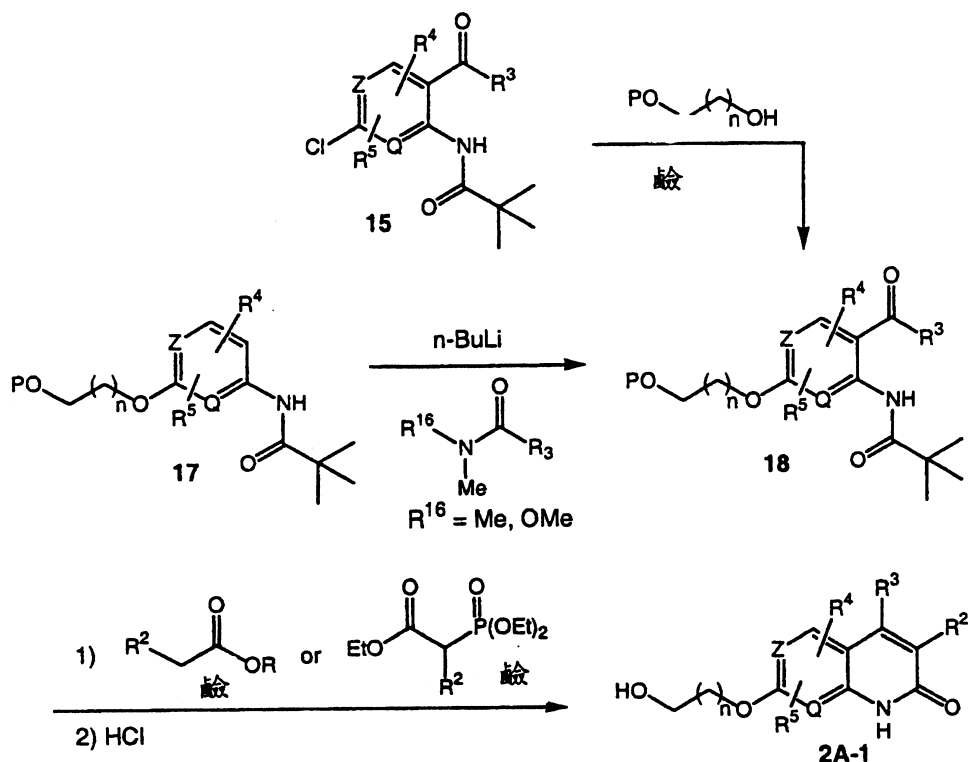
物藉使此類似化合物與式  $R^1Br$  之化合物在鹼如第三丁氧化鉀、氫化鈉、二異丙基醯胺鋰或雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰存在下，在溶劑如 THF、二噁烷、乙二醇二甲醚、DMF 或 DMSO 或該等溶劑之兩或多種組合中反應。此反應之適宜溫度範圍自約  $0^\circ C$  至約溶劑之回流溫度。

反應圖 F



反應圖 F 說明製備式 5A(1) 化合物之另一方法 (有機化學期刊, 1990, 55, 4744)。 (式 5A(1) 化合物為其中 X 為  $\text{CR}^3$ , Y 為  $\text{CR}^2$  且 X 與 Y 之間為雙鍵之式 5 化合物)。式 14 化合物之鄰位金屬化且隨後以反應圖 F 所示之化學式之親電子試劑處理, 獲得式 15 化合物。式 15 化合物與反應圖 F 所示之化學式之烷基酯之烯醇酯縮合, 獲得式 16 之對應化合物。式 16 化合物視情況使用輔溶劑如二噁烷在含水酸如 3 N 鹽酸中回流, 獲得式 5A(1) 之對應化合物。

## 反應圖 G



反應圖 G 說明製備式 2A-1 化合物之另一方法。於式 17 化合物中添加適宜之單保護二醇(其中 *n* 為 1 至 4 之整數且 P 為四氫吡喃 (THP)、苄基或第三丁基二甲基矽烷基)，獲得式 18 化合物。此反應在鹼如第三丁氧基鉀、第三丁氧基鈉、氫化鈉、氫化鉀、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下進行。所用溶劑可為 THF、二噁烷、乙二醇二甲醚、DMF、NMP 或 DMSO 或該等溶劑之兩或多種組合。反應溫度可在約 0°C 至約所用溶劑之回流溫度間變化。

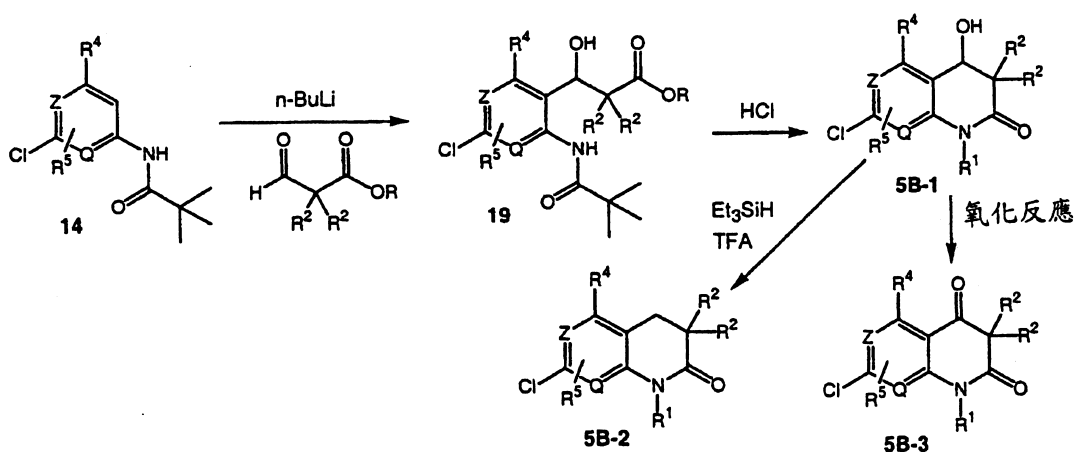
或者，式 18 化合物可依據反應圖 F 對製備式 15 所述之方法，自式 17 化合物製備。

式 18 化合物與具有反應圖 G 所示化學式之酯之烯醇酯縮

合，獲得 $\alpha$ -羥基酯中間物，其以含水酸如3 N鹽酸，視情況使用輔溶劑如二噁烷，在自約周圍溫度至約所用溶劑回流溫度變化之溫度下處理，獲得式2A-1之化合物。

或者，式18化合物與反應圖G所示之化學式之酮基磷酸酯，在鹼如氫化鈉、乙氧基鈉或丁基鋰存在下，在溶劑如THF、DMSO、二噁烷、乙二醇二甲醚、乙醇或苯或該等溶劑之兩或多種組合中，進行Horner-Wadsworth-Emmons反應，獲得對應之中間物 $\alpha, \beta$ -不飽和酯。此反應亦可使用氯化鋰及鹼如DBU(1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯)或三乙胺，在溶劑如乙腈或THF中進行。中間物 $\alpha, \beta$ -不飽和酯接著以含水鹽酸視情況使用輔溶劑如二噁烷處理，獲得所需式2A-1化合物。此反應之溫度可自約周圍溫度至約溶劑回流溫度之間變化。

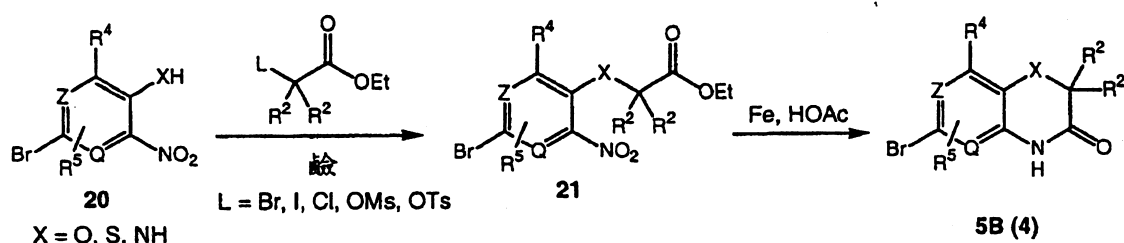
### 反應圖H



反應圖H說明式5B-1、5B-2及5B-3化合物之方法。如反應圖F所示，式14化合物之鄰位金屬化且隨後以如上述反應圖H所示之化學式之3-氧代丙酸酯處理，獲得對應之式

19化合物。此反應可在溶劑如四氫呋喃中，在約-78°C至約周圍溫度，較好約-78°C至約-20°C進行。式19化合物視情況使用輔溶劑如二噁烷，在含水酸如3 N鹽酸中回流，產生式5B-1之對應化合物。式5B-2化合物可藉由以三乙基矽烷在三氟乙酸中在約室溫至溶劑回流溫度間之溫度處理式5B-1之對應化合物而製備。式5B-3化合物之製備，可以氧化劑如Dess Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮、IBX或PCC在約周圍溫度於溶劑如二氯甲烷、二氯乙烷、THF或DMSO或該等溶劑之兩或多種組合中處理式5B-1化合物。

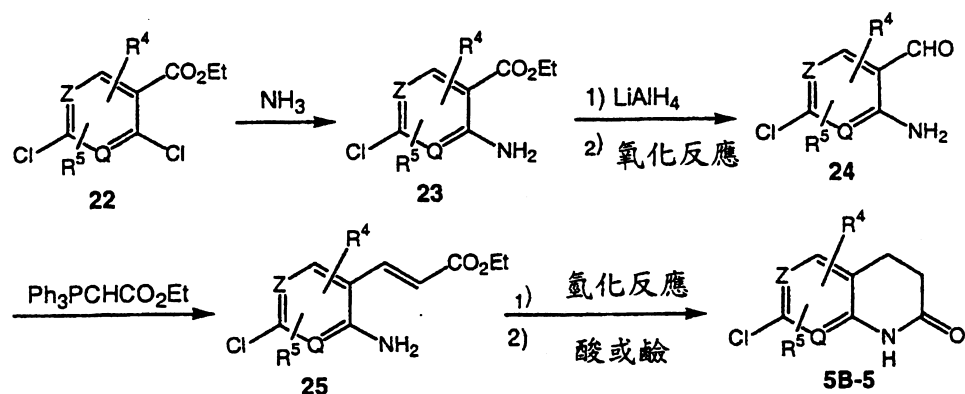
### 反應圖 I



反應圖 I 說明製備式 5B(4) 化合物之方法 (參見 PCT 專利申請號 WO 02/056882)。式 20 化合物以反應圖 I 所示化學式之酯 (L=Br、I、Cl、OMs、OTs) 烷化，獲得式 21 之化合物。此反應一般在鹼如碳酸鉀或氫化鈉存在下，在溶劑如乙腈、THF、二噁烷、丙酮、甲基異丁基酮、苯、甲苯或 DMF 或該等溶劑之兩或多種組合中進行。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。式 21 化合物之硝基可藉鐵粉及乙酸，添加或不添加溶劑如甲醇或水之下，在約室溫至約所用溶劑混合物之回流溫度之間之溫度

還原。該等條件亦導致閉環獲得式 5B(4) 之化合物。

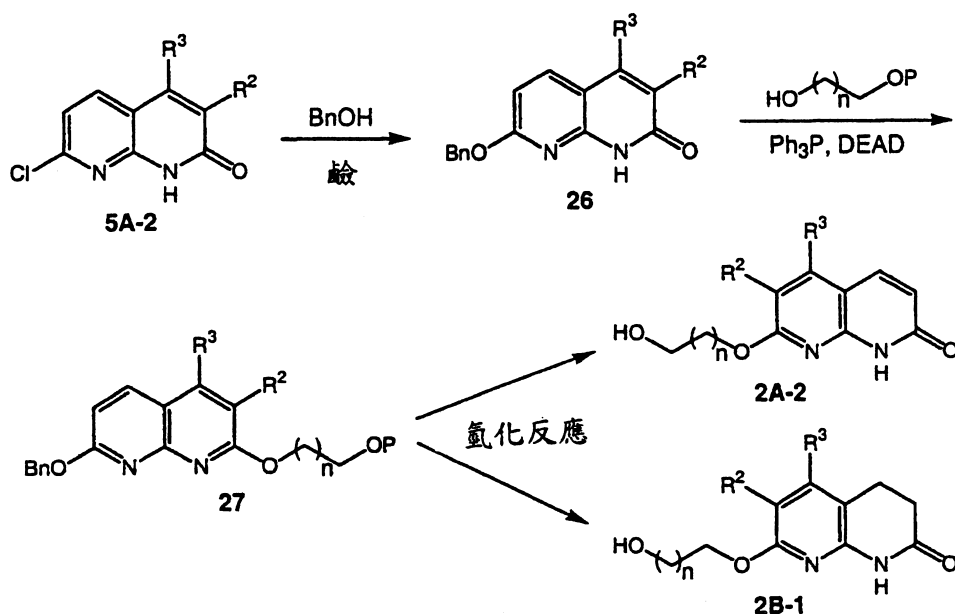
### 反應圖 K



反應圖 K 說明式 5B-5 化合物之製備方法。式 22 化合物可以液體氨在密封之反應容器內，在約 40°C 至約 100°C 之溫度，於溶劑如 THF 中加熱，獲得式 23 之化合物。化合物 23 之酯使用氫化鋰鋁在本技藝已知之習知條件下還原，接著以氧化劑如錳酸銀、二氧化錳、IBX、Dess Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮或 PCC，在溶劑如二氯甲烷、THF 或 DMSO 或該等溶劑之兩或多種組合中，使該醇氧化，獲得式 24 之對應醛。式 24 化合物接著可與(碳乙氧基亞甲基)三苯基磷烷或類似 Wittig 試劑於溶劑如二氯甲烷、氯仿、THF、苯或甲苯中，在約室溫至約溶劑回流溫度間之溫度反應，獲得式 25 之對應化合物。錳酸銀之例中，該氧化反應及 Wittig 反應可使用單槽程序進行(有機化學期刊 1998, 63, 4489)。式 25 化合物使用本技藝熟知方法，例如上述方法，較好使用鈮/硫酸銀，於溶劑如 THF 中氫化，獲得對應之胺基酯。所得胺基酯可藉由在約

50°C 至溶劑回流溫度之溫度，在溶劑如乙醇、甲醇或異丙醇中，較好添加催化量之酸(如 TsOH)或鹼(如 DBU)經環化獲得式 5B(5) 化合物。

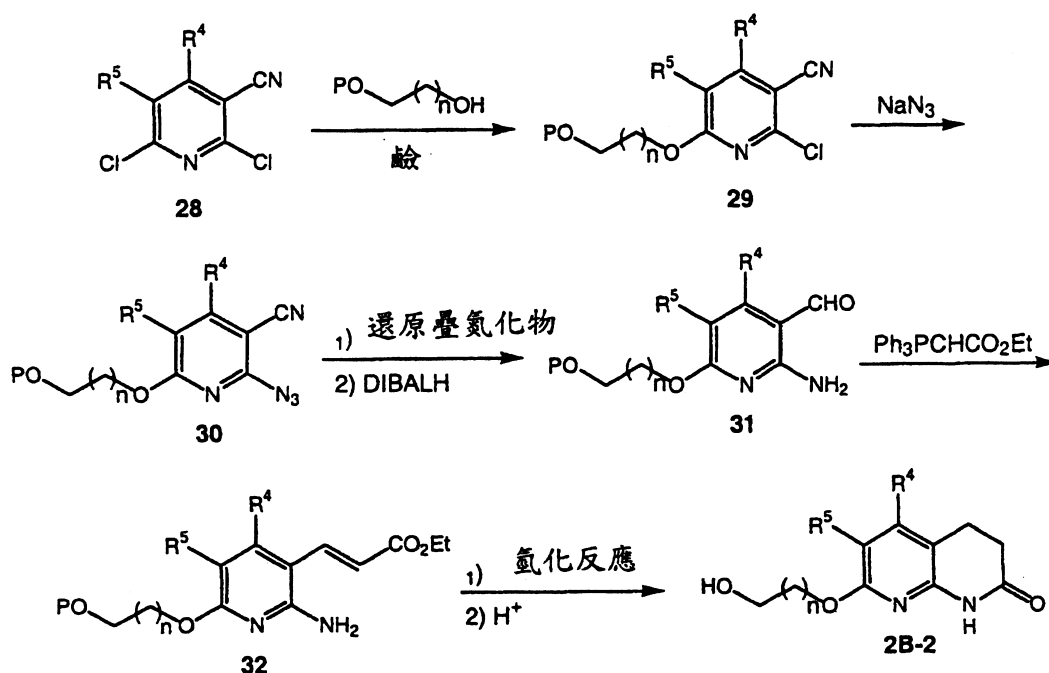
反應圖 L



反應圖 L 說明製備式 2A-2 及 2B-1 化合物之另一方法。式 26 化合物可藉由使式 5A-2 與苄基醇在鹼如第三丁氧化鉀、第三丁氧化鈉、氫化鈉、氫化鉀、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鉀或雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下反應而製備。所用溶劑可為四氫呋喃、二噁烷、乙二醇二甲醚、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲基亞砷或該等溶劑之兩或多種組合。反應溫度可在約周圍溫度至約所用溶劑之回流溫度間變化。式 26 化合物可與適宜之單保護二醇(較好 P=Bn)在 Mitsunobo 條件下反應，獲得式 27 化合物。一般反應條件利用重氮二碳酸二乙酯(DEAD)及三苯膦在溶劑如四氫呋喃中進行。

式27化合物可依循反應圖C對式8化合物氫化所述之方法予以氫化獲得式2A-2及2B-1之化合物。

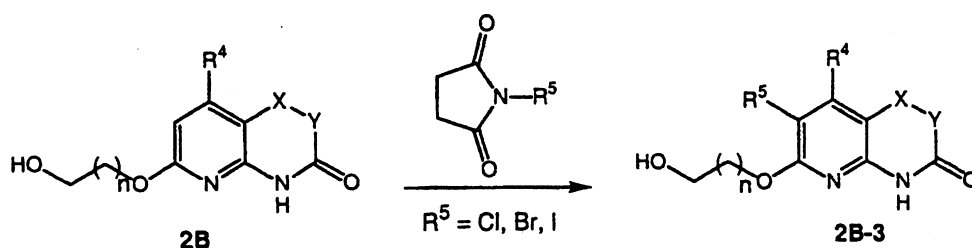
### 反應圖M



反應圖M說明式2B-2化合物之另一方法。於式28化合物中添加適宜單保護之二醇(其中n為1至4之整數且P為四氫吡喃基(THP)、苄基或第三丁基二甲基矽烷基(TBS))，獲得式29之對應化合物。此反應一般在鹼如第三丁氧化鉀、第三丁氧化鈉、氫化鈉、氫化鉀、二異丙基醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基矽烷基)矽胺鉀或雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉存在下，在溶劑如THF、二噁烷或乙二醇二甲醚，較好在THF中進行。反應溫度可自約-78°C至約室溫間變化。式29化合物可在溶劑如DMF、NMP或DMSO或該等溶劑之兩或多種組合中，與疊氮化鈉反應，獲得式30之化合物。反應溫度可自約室溫至溶劑回流溫度之間變化，且較好約70°C。式30之疊氮化物化合物可使用本技藝

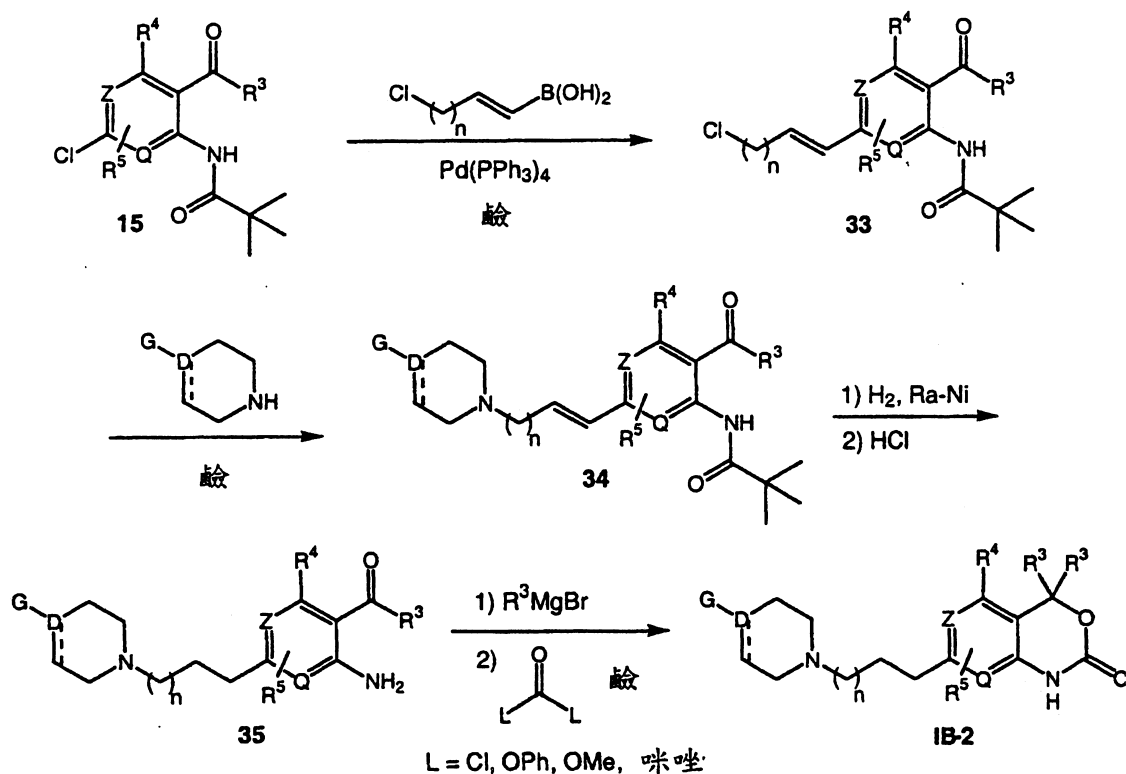
悉知之習知還原劑，較好使用六甲基二矽硫烷 $[(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{S}]$ 在溶劑如甲醇或乙醇中還原成胺。隨後使用氫化二異丁基鋁於溶劑如 THF 中，在約  $0^\circ\text{C}$  使氰基還原成醛，獲得式 31 化合物。式 31 化合物可與(碳乙氧基亞甲基)三苯基磷烷或類似 Wittig 試劑在溶劑如二氯甲烷、氯仿、THF、苯或甲苯或該等溶劑之兩或多種組合中，在約室溫至約溶劑之回流溫度下反應，獲得式 32 化合物。式 32 化合物可使用本技藝已知方法使用例如鈀/活性碳、鈀/硫酸鋇或阮尼鎳，於溶劑如甲醇、乙醇、THF 或前述溶劑之兩種組合中氫化。所得胺基酯可藉由在約  $50^\circ\text{C}$  至約溶劑回流溫度，在溶劑如乙醇、甲醇或異丙醇或該等溶劑之兩種或多種之混合物中環化，獲得對應之式 2B-2 化合物。較好使用催化量之酸(亦即 TsOH)或鹼(亦即 DBU)。

反應圖 N



反應圖 N 說明式 2B(3) 化合物之製備方法。式 2B 之對應化合物以 N-溴琥珀醯亞胺、N-氯琥珀醯亞胺或 N-碘琥珀醯亞胺於 DMF 中，在約室溫至約  $80^\circ\text{C}$  之溫度立體選擇性地鹵化，獲得式 2B-3 化合物(醫藥化學期刊, 2003, 46, 702)。

反應圖 O



反應圖O說明式IB-2化合物之製備方法。式15化合物可與氯烯基硼酸( $n=1$ 至3)在如反應圖E所述之鈀催化之Suzuki交叉偶聯條件下反應獲得式33化合物。隨後依據反應圖E所述方法，與反應圖O所示化學式之G-取代哌啶或哌啶反應，獲得式34化合物。式34化合物可在觸媒如阮尼鎳存在下，於溶劑如乙醇、甲醇、四氫呋喃或前述溶劑之兩種組合中予以氫化。隨後在酸性條件下，較好以3 N鹽酸水溶液在約室溫至約溶劑回流溫度下，移除三甲基乙醯基，獲得式35化合物。式35化合物可與格林納(Grignard)試劑如溴化烷基鎂在溶劑如四氫呋喃、二乙醚、甲苯或前述溶劑之兩種組合中，在約 $-78^\circ\text{C}$ 至室溫之溫度下反應，獲得對應醇類。隨後以試劑如碳醯氯、羰基二咪唑(CDI)、氯甲酸4-硝基苯基酯、氯甲酸甲酯或氯甲酸苯酯，添加或不添

加鹼如三乙胺、吡啶、碳酸氫鉀或碳酸鉀在溶劑如四氫呋喃、甲基第三丁基醚(MTBE)、水、甲苯、己烷、庚烷或前述溶劑之兩種組合中處理，獲得式IB-2之化合物(有機化學期刊, 1998, 63, 8536)。

未特別描述於前述實驗段落中之其他式1化合物之製備對熟知本技藝者可使用上述反應之組合完成。

上述討論或說明之各反應中，壓力並未特別限制，除非特別說明。一般壓力自約0.5大氣壓至約5大氣壓為可接受，且周圍壓力亦即約1大氣壓因為較便利而較佳。

式1化合物及上述反應圖中所示之中間物可藉習知程序如再結晶或層析分離法單離及純化。

式1化合物及其醫藥可接受性鹽可經由口服、非經腸道(如皮下、靜脈內、肌肉內、胸骨內及灌注技術)、直腸、頰內或鼻內路徑對哺乳類投藥。通常該等化合物最宜以每天約3毫克至約600毫克之劑量，以單次或分為多次投藥(亦即每天1至4次投藥)，但依據欲治療病換之物種、體重及病況及病患對該醫藥之個別反應以及依據所選之醫藥調配物之類型及時間長短及此投藥進行之間隔等而須有變化。然而，最好利用在每天約10毫克至約100毫克範圍之劑量。有些例中，低於上述範圍下限之劑量可能更適宜，而在其他例中仍可能利用不引起任何有害副作用之更高劑量，但條件為此較高劑量先分成數次小劑量供整天投藥。

本發明之新穎化合物可單獨投藥或與醫藥可接受性載劑或稀釋劑組合藉任何前述路徑投藥，且此投藥可以單一或

多次劑量進行。更尤其是，本發明之新穎治療劑可以廣泛種類之不同劑型投藥，亦即其可與各種醫藥可接受性情性載劑組合製成錠劑、膠囊、錠片、糖錠、硬糖果劑、栓劑、果膠、凝膠、糊膏、軟膏、水性懸浮液、可注射溶液、甘草劑、糖漿等劑型。此載劑包含固體稀釋劑或填充劑、殺菌水性介質及各種非毒性有機溶劑等。再者，口服醫藥組合物可適宜地增甜及/或矯味。通常，本發明新穎化合物對醫藥可接受性載劑之重量比將在在約1:6至約2:1之範圍，且較好約1:4至約1:1之範圍。

對口服投藥而言，含各種賦型劑如微晶纖維素、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸二鈣及甘胺酸可與各種崩解劑如澱粉（且較好為玉米澱粉、馬鈴薯澱粉或樹薯澱粉）、褐藻酸及某種錯合矽酸鹽與造粒黏合劑如聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖、明膠及阿拉伯膠一起利用。此外，潤滑劑如硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉及滑石經常極有用於製錠目的。類似類型之固體組合物亦可在明膠膠囊中使用作為填充劑；就此而論之較佳物質亦包含乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇。當口服投藥時需要水性懸浮液及/或甘草劑時，該活性成分可與各種甜味劑或矯味劑、著色物質或染料、及若需要之乳化劑及/或懸浮劑以及與例如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各種類似組合之稀釋劑組合。

對非經腸道而言，可利用本發明化合物於芝麻油或花生油或於水性丙二醇中之溶液。該水溶液若需要應適當緩衝（較好pH大於8）且液體稀釋劑首先賦予等張。該等水溶液

適合於靜脈內注射目的。該油性溶液適合於動脈內、肌肉內及皮下注射目的。所有該等溶液在無菌條件下製備易藉由本技藝熟知之標準醫藥技術完成。

本發明有關治療本發明方法說明中所稱之焦慮、憂鬱症、精神分裂症及其他障礙之方法，其中本發明之新穎化合物及一或多種上述所稱之其他活性劑(如NK1受體拮抗劑、三環化物抗憂鬱劑、5HT1D受體拮抗劑或血清素再吸收抑制劑)作為相同醫藥組合物之一部分一起投藥，以及有關此活性劑作為設計成獲得組合療法效益之適當投藥療程之一部分分別投藥。適當投藥療程、投藥之活性劑各劑量及各活性成分投藥間之特定間隔將隨欲治療之個體、投藥之特定活性劑及欲治療之特定障礙或病況之性質及嚴重性而定。通常，本發明新穎化合物當使用作為單一活性劑或與其他活性劑組合時，將以每天約3毫克至約300毫克以單次或多次投藥方式對成人投藥，較好每天約10至約100毫克。此化合物可以每天達6次之療程投藥，較好每天1至4次，尤其每天2次且最好每天1次。視欲治療動物物種及其對該醫藥之個別反應以及視所選之醫藥調配物類型及時間長短及此投藥進行之間隔而可做變化。有些例中，低於前述範圍下限之劑量可能更適宜，但其他例中，仍可能利用不引起任何有害副作用之更高劑量，但條件為此較高劑量先分成數次小劑量供整天投藥。

本發明組合方法及組合物中，對平均成人治療上述病況之口服、非經腸道或頰內投藥之5HT再吸收抑制劑較好為

舍曲林 (sertraline) 之提議日劑量自每單位劑量約 0.1 毫克至約 2000 毫克，較好約 1 毫克至約 200 毫克之 5HT 再吸收抑制劑，其可以例如每天 1 至 4 次投藥。本發明組合方法及組合物中，對平均成人治療上述病況之口服、非經腸道或頰內投藥之 5HT<sub>1D</sub> 受體拮抗劑之提議日劑量自每單位劑量約 0.01 毫克至約 2000 毫克，較好約 0.1 毫克至約 200 毫克之 5HT<sub>1D</sub> 受體拮抗劑，其可以例如每天 1 至 4 次投藥。

對鼻內投藥或藉由吸入投藥而言，本發明之新穎化合物宜以溶液或懸浮液狀態，自可由病患壓出或泵出之泵噴霧容器遞送或自加壓容器或噴霧器，使用適宜推進劑如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適宜氣體以氣溶膠噴霧呈現。加壓氣溶膠之例中，劑量單位可藉提供閥以遞送計量之量而決定。加壓容器或噴霧器可含有活性化合物之溶液或懸浮液。用於吸入器或吹入器之膠囊及藥匣 (例如由明膠製得) 可調配含有本發明化合物與適宜粉末基劑如乳糖或澱粉之粉末混合物。用以對平均成人治療上述病況本發明活性化合物之調配物較好配置成使得氣溶膠之各計量劑量或 "每次吹出" 含 20 微克至 1000 微克之活性化合物。氣溶膠之總日劑量將在 100 微克至 10 毫克之範圍內。投藥可每日數次，例如 2、3、4 或 8 次，例如各次投予 1、2 或 3 個劑量。

本發明新穎化合物結合至多巴胺 D<sub>2</sub> 受體之能力可使用習知放射配位體受體結合分析測定。所有受體可不同種地表現於細胞株中並使用下列程序自該細胞株於膜製劑中進行

實驗。藉由於特異結合之濃度-依存減少之非線性回歸可測定 $IC_{50}$ 濃度。該 Cheng-Prussoff 程式可用以將 $IC_{50}$ 轉換成 $K_i$ 濃度。

#### 多巴胺 $D_2$ 受體結合分析：

$[^3H]$ 史拜酮(Spiperone)結合至得自 CHO-h $D_2$ L 細胞之膜製劑係於 250 微升之 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (含 100 mM NaCl、1 mM  $MgCl_2$  及 1% DMSO 在 pH7.4) 中進行。含 (依序添加) 試驗化合物、0.4 nM  $[^3H]$ 史拜酮及約 12 微克蛋白質之同樣兩份樣品在室溫培育 120 分鐘。藉通過預先以 0.3% 聚伸乙基亞胺處理之 Whatman GF/B 玻璃纖維濾紙減壓快速過濾而分離結合之放射配位體。留在濾紙上之放射活性藉液體閃爍分光計測定。

下列實例之化合物使用上述分析試驗，其中在 1 mM 鹵派多醇(haloperidol)存在下測定之特異結合為 95%。所有標題化合物呈現 $K_i$ 值小於或等於 75 nM (參見下表 1 及 2)。本發明化合物之較佳具體例較好展現 $K_i$ 值不大於 100 nM，更好不大於 50 nM，甚至更好不大於 25 nM，最好不大於 10 nM。

下列實例標題化合物之 $D_2$ 固有活性使用下述之 $[^3H]$ 胸咁吸收分析測定。

#### 對 $D_2$ 固有活性之 $[^3H]$ 胸咁吸收分析

細胞藉以 200 微升不含血清之培養基除去血清。於各洞中添加 90 微升無血清之培養基。培養盤培育 2 至 3 小時。於各洞中添加 10 微升含血清之培養基 (作為正對照組)、載劑

(無血清培養基)、負對照組(拮抗劑)或含試驗化合物及標準物(10微升之10  $\mu\text{M}$ 溶液，對終濃度1  $\mu\text{M}$ 而言)於無血清之培養基。培養盤置回培育機。18小時後，添加 $[^3\text{H}]$ 胸咁(0.5  $\mu\text{ci}/$ 洞，於10微升無血清培養基中)且該等盤置回培育機。4小時後，添加胰蛋白酶(0.25%)(100微升/洞)。該等盤再度置回培育機。1小時後，藉快速經由Whatman GF/C玻璃濾紙過濾而終止該分析。濾液以500毫升50 mM Tris-HCl pH7.0緩衝液例如使用Brandel MLR-96T細胞收取機洗滌4次。以例如Wallac 1205 Betaplate液體閃爍計數器估算留在濾紙上之放射活性(50%效率)。固有活性定義為總吸收(1  $\mu\text{M}$ 醌吡咯(Quinpirole))減去無血清培養基(無吸收)。試驗化合物與1  $\mu\text{M}$ 醌吡咯完全DA促效劑(其歸類為100%固有活性)相較。所有分析較好進行三次，而每盤各藥物佔據一完整列(8洞)。

本發明化合物較好展現至少1%至高達90%固有活性，更好至少10%至高達90%活性，更好至少10%至高達80%活性，更好至少20%至高達60%固有活性，甚至更好至少30%至高達50%固有活性。

下例實例中所述般製造之標題化合物各使用上述分析亦進行試驗。此分析中試驗之所有標題化合物展現介於2至83%之間之固有活性。自各試驗化合物所得之結果參見下表1及2。

表 1

實例	D <sub>2</sub> Ki (nM)	D <sub>2</sub> 固有活性(%)
A1	1.0	30
A2	1.0	29
A3	3.0	35
A4	2.5	28
A5	2.5	29
A6	1.0	31
A7	1.0	15
A8	10.0	7
A9	5.5	9
A10	5.7	31
A11	6.5	6
A12	2.0	11
A13	11.4	21
A14	5.5	7
A15	4.5	4
A16	3.5	16
A17	1.0	15
A18	7.7	未試驗
A19	19.5	10
A20	0.7	19
A21	6.7	未試驗
A22	4.5	36
A23	14.9	未試驗
A24	16.5	40
A25	1.0	27
A26	1.0	33
A27	1.4	38
A28	3.5	2
A29	2.5	20
A30	15.5	11
A31	2.0	26
A32	2.0	7
A33	15.5	31
A34	0.5	8
A35	0.3	24
A36	5.0	38
A37	2.2	46

A38	6.0	23
A39	7.9	56
A40	12.0	32
A41	9.1	28
A42	4.9	28
A43	52.0	75
A44	22.2	51
A45	2.8	34
A46	2.0	41
A47	75.9	未試驗
A48	0.8	34
A49	1.4	21
A50	0.8	14
A51	0.4	20
A52	2.0	32
A53	5.3	未試驗
A54	0.6	未試驗
A55	0.2	未試驗
A56	2.5	29
A57	9.4	未試驗
A58	30.4	48
A59	4.5	30
A60	1.0	18
A61	2.2	未試驗
A62	0.9	27
A63	35.0	4
A64	3.5	36
A65	1.0	36
A66	2.0	49
A67	1.0	19
A68	6.0	17
A69	2.0	10
A70	1.1	14
A71	1.6	3
A72	3.5	未試驗
A73	1.0	23
A74	4.0	37
A75	23.8	36
A76	8.7	16
A77	10.8	36
A78	1.4	24
A79	15.0	24

A80	23.5	30
A81	24.7	4
A82	28.1	27
A83	2.5	36
A84	3.0	11
B1	1.0	19
B2	2.5	22
B3	3.9	8
B4	1.4	22
B5	3.0	2
B6	1.0	16
B7	5.0	28
B8	2.0	17
B9	1.7	23
B10	1.2	34
B11	1.4	31
B12	4.9	38
B13	11.2	45
B14	6.5	37
B15	2.5	17
B16	2.5	41
B17	1.7	43
B18	3.0	32
B19	4.6	未試驗
B20	13.0	未試驗
B21	6.7	未試驗
B22	1.0	36
B23	2.5	15
B24	4.6	10
B25	2.2	43
B26	11.5	23
B27	9.8	47
B28	1.4	31
B29	1.0	32
B30	28.0	83
B31	69.5	76
B32	<2	19
B33	2.0	26
B34	0.7	14
B35	0.4	20
B36	3.0	39
B37	4.0	未試驗

B38	0.6	未試驗
B39	1.0	未試驗
B40	1.4	36
B41	4.2	未試驗
B42	8.5	37
B43	3.0	18
B44	0.7	27
B45	0.6	未試驗
B46	1.0	29
B47	0.3	44
B48	1.0	19
B49	0.9	50
B50	1.0	51
B51	3.5	36
B52	3.5	17
B53	1.1	26
B54	2.8	15
B55	1.0	未試驗
B56	2.0	28
B57	4.1	21
B58	12.5	42
B59	5.1	37
B60	1.6	28
B61	23.9	18
B62	1.0	21
B63	47.9	18
B64	17.0	27
B65	9.2	10
B66	29.2	33
B67	2.5	39
B68	4.5	17
C1	6.6	43
C2	4.7	24
C3	6.8	22
C4	54.1	2
C5	1.4	40
C6	2.0	44
C7	2.0	46
C8	1.4	33
C9	2.6	34
C10	7.0	5
C11	16.4	7

C12	13.5	12
C13	2.0	14
C14	65.5	10
C15	32.0	8
C16	46.7	34
C17	20.5	21
C18	7.1	34
C19	10.4	13
C20	2.0	33
D1	1.0	31
D2a	2.9	20
D2b	2.0	24
D3	4.5	15
D4	2.0	16
D5	1.8	15
D6a	2.5	17
D6b	3.0	24
D7	3.0	15
D8	2.2	8
D9	1.0	15
D10	0.9	22
D11	1.4	30
D12	5.0	3
D13	2.8	19
D14	0.4	3
D15	0.6	25
D16	3.0	31
D17	3.9	29
D18	4.7	37
D19	3.2	39
D20	2.0	44
D21	12.5	24
D22	5.2	42
D23	6.9	33
D24	13.4	32
D25	1.6	31
E1	2.0	32
E2	1.3	22
E3	1.0	31
E4	2.2	38
E5	2.0	21
E6	3.5	32
E7	6.3	19

E8	1.4	26
E9	1.4	34
E10	1.0	31
E11	1.0	19
E12	1.0	39
E13	5.0	11
E14	28.5	36
E15	39.8	20
F1	0.6	8
F2	1.0	30
F3	0.8	15
F4	1.4	23
F5	1.0	32
F6	0.6	37
F7	0.5	11
F8	1.0	15
F9	3.9	11
G1	7.5	27
G2	3.9	6
G3	1.4	25
G4	0.7	未試驗
G5	0.6	未試驗
G6	66.7	未試驗
G7	0.8	未試驗
G8	1.0	未試驗
H1	1.0	28
H2	1.0	22
H3	1.8	25
H4	4.9	38
H5	3.0	34
H6	1.0	42
H7	8.8	46
H8	1.3	未試驗
H9	1.0	未試驗
H10	3.0	44
H11	0.4	23
H12	1.0	34
H13	15.4	36
H14	9.3	33
I1	5.0	17
I2	9.0	37
I3	14.5	33

I4	未試驗	未試驗
I5	13.9	23
I6	1.0	24
I7	7.4	37
I8	5.9	25
I9	4.5	19
I10	9.5	21
I11	8.7	19
I12	未試驗	未試驗
I13	2.0	19
I14	3.5	24
I15	2.5	20
I16	2.1	27
I17	1.0	32
I18	1.6	54
I19	7.5	22

表 12

實例	D <sub>2</sub> Ki (nM)	D <sub>2</sub> 固有活性(%)
A1'	0.4	73
A2'	1.4	21
A3'	1.0	37
A4'	1.0	18
A5'	2.2	31
A6'	2.0	42
A7'	4.0	34
A8'	1.4	30
A9'	1.0	30
A10'	0.4	未試驗
A11'	3.0	17
A12'	2.8	未試驗
A13'	0.7	14
A14'	3.0	未試驗
A15'	未試驗	未試驗
A16'	2.5	15
A17'	1.0	15
A18'	1.4	13
A19'	1.4	40
A20'	65.1	未試驗
A21'	1.0	24
A22'	0.7	未試驗

A23'	1.1	39
A24'	2.0	6
A25'	1.4	36
A26'	12.5	12
A27'	0.5	21
A28'	0.3	21
A29'	7.4	33
A30'	8.9	41
A31'	0.6	未試驗
A32'	28.0	27
A33'	17.3	18
A34'	1.0	38
A35'	1.4	20
A36'	0.6	62
A37'	1.6	45
A38'	1.0	20
A39'	0.4	未試驗
A40'	1.0	30
A41'	1.0	32
A42'	0.7	未試驗
A43'	25.2	32
A44'	18.6	29
A45'	4.2	未試驗
A46'	3.2	未試驗
A47'	15.9	32
A48'	7.4	34
A49'	7.5	38
B1'	1.0	22
B2'	1.0	33
B3'	2.0	50
B4'	1.0	28
B5'	0.3	未試驗
B6'	1.0	33
B7'	1.0	48
B8'	1.0	21
B9'	1.0	40
B10'	1.0	22
B11'	1.0	21
B12'	2.0	24
B13'	2.0	33
B14'	2.0	未試驗
B15'	9.4	未試驗

B16'	1.1	4
B17'	1.4	未試驗
B18'	1.4	未試驗
B19'	1.0	未試驗
B20'	1.0	16
B21'	1.0	18
B22'	1.0	12
B23'	5.5	21
B24'	0.8	42
B25'	1.0	21
B26'	1.2	26
B27'	17.9	34
B28'	7.5	44
B29'	31.9	26
B30'	1.0	42
B31'	0.6	未試驗
B32'	1.4	未試驗
B33'	4.2	未試驗
B34'	0.7	35
B35'	0.4	未試驗
B36'	12.9	36
B37'	3.2	39
B38'	3.0	46
B39'	5.7	29
B40'	3.9	49
B41'	0.8	未試驗
C1'	6.2	38
C2'	1.9	22
C3'	7.0	19
C4'	18.4	21
C5'	3.0	23
C6'	1.4	24
D1'	2.0	24
D2'	5.0	40
E1'	1.0	12
E2'	0.5	9
E3'	0.7	8
E4'	0.4	26
F1'	0.7	未試驗
F2'	2.4	未試驗
F3'	10.1	未試驗

F4'	1.0	未試驗
F5'	0.8	未試驗
G1'	10.0	20
G2'	3.5	21
G3'	17.6	28
G4'	9.0	13
G5'	8.5	7
G6'	0.7	17
G7'	1.4	38
G8'	2.5	32
G9'	5.5	21
G10'	1.0	18
G11'	2.0	39
G12'	3.0	36
G13'	2.5	未試驗
G14'	15.0	44
G15'	3.4	41
H1'	4.9	22
H2'	6.9	15
H3'	2.0	22
H4'	0.6	21
H5'	5.5	14
H6'	6.5	21
H7'	3.9	17
H8'	3.5	32
H9'	0.6	31

下列實例說明本發明數種化合物之製備。熔點未校正。NMR數據以每百萬份表示並參考自樣品溶液中之氬鎖住訊號。下列實例中有關"標題化合物"代表特定實例標題中所稱之化合物。

### 實例

實例 A1-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌咩-1-基]-丁氧基}-

3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製造第一中間化合物 2-苄氧基-7-氯-[1,8]萘啶。於苄基醇(5.0毫升, 48.0毫莫耳)之 THF(50毫升)冷卻至 0°C 之

溶液中，添加 KO<sup>t</sup>Bu(1M於 THF 中，46 毫升，46.0 毫莫耳)。溶液在 0°C 攪拌 20 分鐘接著經由套管添加至冷卻至 0°C 之含 2,7-二氯-[1,8]萘啶(10.0 克，50.2 毫莫耳，有機化學期刊，1981，46，833)之 DMF(50 毫升)及 THF(50 毫升)中。橘色懸浮液在 0°C 攪拌 15 分鐘並在 RT 攪拌 30 分鐘。反應以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及 H<sub>2</sub>O 終止。混合物以 EtOAc 萃取。經矽藻土過濾有機層以移除有機似黏土之沉澱物。有機層以 H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌，並濃縮獲得橘色固體。固體吸附至 SiO<sub>2</sub> 上並藉液體層析(2%EtOAc/48%己烷/50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體之第一中間化合物(6.37 克，23.5 毫莫耳，51%)：MS:APCI:M+1: 271.0(確實質量：270.06)。

如下製備第二中間物 2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-[1,8]萘啶。於 4-苄基-1-丁醇(4.9 毫升，28.2 毫莫耳，1.2 當量)之 THF(20 毫升)冷卻至 0°C 之溶液中，添加 KO<sup>t</sup>Bu(1M於 THF，27 毫升，27 毫莫耳，1.15 當量)。溶液在 0°C 攪拌 20 分鐘且接著經套管添加至含上述製得之 2-苄氧基-7-氯-[1,8]萘啶(6.35 克，23.5 毫莫耳)THF(70 毫升)並冷卻至 0°C 之溶液中。反應變為均質。在 0°C 歷時 30 分鐘後，添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及 H<sub>2</sub>O 以終止反應。混合物以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮。粗產物吸附至 SiO<sub>2</sub> 上並藉液體層析(10-15% EtOAc/己烷)純化，獲得黃色油之第二中間化合物(4.64 克，11.19 毫莫耳，48%)；MS:APCI:M+1: 415.2(確實質量：414.19)。

如下製備第三中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氯-

1H-[1,8] 萘啶-2-酮。於 2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-[1,8] 萘啶 (4.64 克, 11.19 毫莫耳) 之 MeOH (100 毫升) 溶液中, 添加 20% Pd/C (1.5 克) 且混合物氫化 22 小時。過濾反應, 濃縮並藉液體層析 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化, 獲得白色固體之標題化合物 (2.44 克, 10.33 毫莫耳, 92%)。MS:APCI:M+1: 237.1 (確實質量: 236.12)。

第三中間化合物亦可藉 7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8] 萘啶-2-酮 (下列實例 B1 之中間物) 之氫化製備。

使用 Dess-Martin 氧化反應或 Swern 氧化反應如下述般製造第四中間化合物 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8] 萘啶-2-基氧基)-丁醛。

Dess-Martin 氧化反應: 於 Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮 (periodinane) (2.80 克, 6.60 毫莫耳, 1.5 當量) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 毫升) 之渾濁溶液中, 經由套管添加 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮 (1.04 克, 4.40 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 毫升) 溶液。反應在 RT 攪拌 5 小時並在冰櫃中儲存隔夜。添加飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 之 1:1 混合物 (50 毫升) 接著添加 Et<sub>2</sub>O。混合物攪拌 10 分鐘接著以 Et<sub>2</sub>O/EtOAc (2:1) 萃取。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮獲得淺黃色油之第四中間化合物 (1.06 克, 於下一反應中使用粗產物)。MS:APCI:M+1:235.1 (確實質量: 234.10)。

Swern 氧化反應: 草醯氯 (9.97 毫升, 112 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液冷卻至 -70°C 並小心添加 DMSO (15.6 毫升, 220

毫莫耳)。溶液在  $-60^{\circ}\text{C}$  攪拌 10 分鐘接著在  $-50$  至  $-60^{\circ}\text{C}$  滴加 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (23 克, 97.5 毫莫耳) 之 DMSO (70 毫升) 溶液。反應混合物在  $-60^{\circ}\text{C}$  攪拌 20 分鐘接著滴加三乙胺 (72 毫升, 0.513 毫莫耳)。反應溫至室溫並攪拌 30 分鐘。混合物倒入冰-水中並分離有機相。水相以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取, 與有機相混合, 以食鹽水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並真空濃縮, 獲得粗產物。藉管柱層析 (己烷: 乙酸乙酯 2:1) 純化接著再結晶, 獲得第四中間化合物 (12.7 克, 54.3 毫莫耳, 56%)。

此合成反應之最終步驟中, 如下製備標題化合物 7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮。於 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛 (1.06 克, 得自前述反應之粗產物) 中, 添加 2,3-二氯苯基哌啶 (1.02 克, 4.40 毫莫耳) 之二氯乙烷 (5 毫升) 溶液。溶液攪拌 15 分鐘並添加粉末之  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1.21 克, 5.72 毫莫耳, 1.3 當量)。反應在 RT 攪拌 3 小時並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  及  $\text{H}_2\text{O}$  終止反應。混合物以 EtOAc 萃取。有機層以飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  及食鹽水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮, 獲得黃色泡沫/油。藉液體層析 (4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 純化, 獲得白色泡沫之標題化合物 (1.20 克, 2.67 毫莫耳, 2 步驟合計 61%)。藉由將標題化合物 (800 毫克, 1.78 毫莫耳) 溶於  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 毫升) 及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 毫升) 接著添加 1N HCl 之  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.75 毫升) 而形成 HCl 鹽。過濾收集所得白色沉澱, 以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌並乾燥, 獲得白色固體 (801 毫克)。MS:APCI:

M+1:449.1(確實質量：448.14)。

變化此相同方法用以製造下列實例所述之其他化合物，其中其他化合物在合成程序之最終步驟中替代2,3-二氯苯基哌啶。

**實例 A2-7-{4-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依據實例 A1 所述類似方法，製造 7-{4-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮，但合成程序之最終步驟中，於 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(約 1.9 毫莫耳)之二氯乙烷(10 毫升)溶液中添加 2-氯-3-甲基苯基哌啶鹽酸鹽(506 毫克，2.05 毫莫耳)，接著添加 Et<sub>3</sub>N(0.53 毫升，3.76 毫莫耳，2 當量)。添加粉末之 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(557 毫克，2.63 毫莫耳，1.4 當量)。反應在室溫(約 25°C)攪拌 4 小時並如實例 A1 般操作。

藉液體層析(3-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色泡沫之標題化合物(430 毫克，1.00 毫莫耳，自醇計算為 53%)。該泡沫溶於 Et<sub>2</sub>O 並結晶出白色固體(337 毫克)。

MS:APCI:M+1:429.2(確實質量：428.20)。

**實例 A3-7-{4-[4-(3-氯-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 A1 之還原性胺化程序，但該程序最終步驟中，以 2-氯-3-甲基苯基哌啶替代 2,3-二氯苯基哌啶。

藉液體層析(3-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色泡沫之標題化合物(558 毫克，1.30 毫莫耳)。該泡沫溶於 Et<sub>2</sub>O 並添

加 1 N HCl 之 Et<sub>2</sub>O (1.3 毫升)。所得白色沉澱物藉過濾收集，以 Et<sub>2</sub>O 洗滌並乾燥獲得白色固體 (538 毫克)。  
MS:APCI:M+1:429.2(確實質量：428.20)。

**實例 A4-7-{4-[4-(2,3-二甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(2,3-二甲基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:409.2(確實質量：408.25)。

**實例 A5-7-{4-[4-(2-氯-3-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(2-氯-3-氟-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物 (296 毫克，53%)。  
MS:APCI:M+1:433.2(確實質量：432.17)。

**實例 A6-7-{4-[4-(3-氯-2-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(3-氯-2-氟-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:433.2(確實質量：432.17)。

**實例 A7-7-{4-[4-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備中間物 1-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌啶。於三氟甲烷磺酸 2-氯-3-三氟甲基-苯基酯 (5.0 克，15.20 毫莫耳) 之甲苯 (50 毫升) 在室溫攪拌之溶液中，添加 1-boc-哌啶 (3.39 克，18.20 毫莫耳)、參-(二亞苄基丙酮基)二-鈹 (0)

(Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)(3.49克，38.10毫莫耳)、2,2'-雙(二苯基)膦醯基-1,1'-聯萘(BINAP)(4.27克，68.60毫莫耳)及第三丁氧化鈉(2.04克，21.30毫莫耳)。混合物除氣，充入N<sub>2</sub>，除氣並在80°C加熱1.5小時。混合物以乙酸乙酯稀釋，添加矽藻土且混合物在室溫攪拌15分鐘。經矽膠墊過濾且該墊以額外量之乙酸乙酯洗滌。合併之溶劑真空移除且殘留物在矽膠管柱上使用己烷-乙酸乙酯(5:1)作為溶離液純化，獲得油狀4-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯(2.30克，42%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35(m, 2H), 7.22(d, 1H), 3.62(br s, 4H), 3.05(br s, 4H), 1.55(s, 9H)。

於4-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯(2.0克，5.49毫莫耳)之二氯甲烷(15毫升)之冷卻至0°C之攪拌溶液中，添加三氟乙酸(6.26克，54.90毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌隔夜且真空移除溶劑。於殘留物中添加乙醚且過濾所形成之固體獲得上述所稱之該中間化合物(1.1克，55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.85 (br s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.25 (s, 4H), 7.20 (s, 4H)。

使用1-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-吡啶(此中間化合物)，依循實例A1之還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.65克，71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 3H), 6.40 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.70 (br s, 4H), 2.45 (t, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。MS ES: m/z 483.01 (M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 482.17)。

實例A8-7-{4-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧

**基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:467.1(確實質量：466.13)。

**實例 A9-7-{4-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-****3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:433.2(確實質量：432.17)。

**實例 A10-7-{4-[4-(2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二****氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(2-氯-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:415.2(確實質量：414.18)。

**實例 A11-7-[4-(4-聯苯-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二****氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-聯苯-2-基-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:457.3(確實質量：456.25)。

**實例 A12-7-{4-[4-(2,5-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-****3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用 1-(2,5-二氯-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.399克，82%)。MS:APCI:M+1:449.1(確實質量：448.14)。

**實例 A13-7-{4-[4-(2-氯-4-氟-5-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2-氯-4-氟-5-甲基-苯基)-哌啶鹽酸鹽，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.277 克，57%)。MS:APCI:M+1:447.2(確實質量：446.19)。

**實例 A14-7-{4-[4-(5-氯-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(5-氯-2-甲基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.358 克，77%)。MS:APCI:M+1:429.2(確實質量：428.20)。

**實例 A15-7-{4-[4-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-哌啶鹽酸鹽，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.463 克，96%)。MS:APCI:M+1:447.2(確實質量：446.19)。

**實例 A16-7-{4-[4-(3-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(3-乙基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:409.2(確實質量：408.25)。

**實例 A17-7-{4-[4-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(3-氯-2-甲氧基-苯基)哌啶。2,6-二氯苯甲醚(1.55 毫升，11.30 毫莫耳)之無水甲苯(40 毫升)

溶液藉於溶液中吹入氮氣而除氣。此溶液接著經套管添加至在氮氣下之含Boc-哌啶(3.16克, 16.90毫莫耳)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (5.15克, 15.80毫莫耳)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (414毫克, 0.452毫莫耳, 4莫耳%)及2-二環己基膦醯基-2'-(N,N-二甲基胺基)聯苯(356毫克, 0.904毫莫耳, 8莫耳%)之反應瓶中。反應混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加熱隔夜(16小時)。MS顯示小的產物峰及大的Boc-哌啶峰。TLC(10% EtOAc/己烷)顯示產物點。使此反應冷卻至RT並添加 $\text{Et}_2\text{O}$ 。混合物經矽藻土過濾並以 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗滌。濾液以0.5 M檸檬酸洗滌3次(以移除過量Boc-哌啶)並以食鹽水洗滌1次, 以 $\text{MgSO}_4$ 脫水及濃縮獲得棕色油。藉 $\text{SiO}_2$ 層析(10% EtOAc/己烷)純化, 獲得淺黃色固體之4-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(278毫克, 8%)。

於4-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(273毫克, 0.835毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4毫升)溶液中, 在RT添加TFA(4毫升)。反應在RT攪拌1小時並濃縮獲得紅棕色油。藉 $\text{SiO}_2$ 層析(10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 含1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ )純化, 獲得淺黃色固體/油之1-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶(137毫克, 0.604毫莫耳, 72%)。MS:APCI:M+1:227.1(確實質量: 226.09)。

使用1-(3-氯-2-甲氧基-苯基)-哌啶, 依循實例A1之還原性胺化程序, 獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:445.2(確實質量: 444.19)。

實例A18-7-{4-[4-(3-甲基-2-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁

**氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(3-甲基-2-苯氧基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:487.2(確實質量：486.26)。

**實例 A19-7-{4-[4-(2,3-二甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2,3-二甲氧基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:441.6(確實質量：440.24)。

**實例 A20-7-{4-[4-(2-乙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2-乙氧基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物(475 毫克，87%)。MS:APCI:+1:425.2(確實質量：424.25)。

**實例 A21-7-{4-[4-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間物 2-氯-3-乙氧基-硝基-苯。2-氯-3-硝基苯酚(5 克，28.8 毫莫耳)、碳酸鉀(4.0 克，28.8 毫莫耳)及碘乙烷(4.8 毫升，60 毫莫耳)之乙腈(100 毫升)之漿料回流加熱 6 小時。冷卻後，過濾移除鹽且濾液濃縮成固體。固體以二乙醚(100 毫升)分散。分散物濃縮獲得第一中間化合物(6.5 克)。質子 NMR 顯示光譜與該化合物結構一致。

如下製備第二中間化合物 2-氯-3-乙氧基-苯胺。於 2-氯-3-乙氧基-硝基-苯(6.5 克，28.8 毫莫耳)、水(50 毫升)及冰醋

酸(16.5毫升)之甲醇(200毫升)之溶液中，添加Fe粉(16.1克，28.8毫莫耳)。該漿料回流加熱90分鐘，冷卻並過濾。濾液真空濃縮成固體，其於水(約100毫升)中分散獲得所需產物之乙酸鹽。僅略溶於水之此鹽以 $\text{NaHCO}_3$ 轉化成游離鹼並萃取至 $\text{CHCl}_3$ 中，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮，獲得第二中間化合物(5克)。MS:APCI:M+1:171.9(確實質量：171.05)。

如下製備第三中間物1-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶。2-氯-3-乙氧基-苯胺(3.0克，17.5毫莫耳)及雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(3.12克，17.5毫莫耳)之混合物於氯苯(20毫升)中回流加熱48小時。於冷卻溶液中添加二乙醚(200毫升)獲得碎固體，其藉過濾收集。此物質之水溶液以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 處理，萃取至 $\text{CHCl}_3$ 中，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮成油，其藉層析(MPLC，以15% MeOH之 $\text{CHCl}_3$ 溶離)，獲得油狀第三中間化合物(3.5克，14.6毫莫耳，83%)。MS:APCI:M+1:241.1(確實質量：240.10)。

最後，4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.4克，1.17毫莫耳)及1-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶(0.445克，1.85毫莫耳)之1,2-二氯乙烷(30毫升)之溶液攪拌15分鐘後，添加粉末之 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.46克，2.17毫莫耳)。反應在RT攪拌18小時並以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及 $\text{H}_2\text{O}$ 終止反應。此混合物以 $\text{CHCl}_3$ 萃取。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 及食鹽水洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮獲得油。藉液體層析(1% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )純化，獲得白色泡沫之產物。此泡沫以少量二乙醚分散獲得白色結晶之標題化合物(300毫克，0.655

毫莫耳，56%)。mp 110-112°C。MS:APCI:M+1:459.2 (確實質量：458.21)。

**實例 A22-7-{4-[4-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依據實例 A21 製造 1-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶之程序製造 1-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶。

依循實例 A21 之還原性胺化程序，以 1-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物 MS: APCI: M+1:445.6(確實質量：444.19)。

**實例 A23-7-{4-[4-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依據實例 A21 製造 1-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶之程序製造 1-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶。

依循實例 A21 之還原性胺化程序，以 1-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物 MS:APCI:M+1:473.2(確實質量：472.22)。

**實例 A24-7-{4-[4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS: APCI: M+1:425.2(確實質量：424.25)。

**實例 A25-7-{4-[4-(5-氯-2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

於 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛

(0.241克，1.02毫莫耳，1當量)及1-(5-氯-2-異丙氧基-苯基)-哌啶(0.382克，1.13毫莫耳，1.1當量)之二氯乙烷(5毫升)懸浮液中，添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.583克，2.75毫莫耳，2.67當量)。使漿料在室溫攪拌隔夜(18小時)。藉HPLC分析顯示反應幾乎完全。混合物以EtOAc稀釋並以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。有機相接著以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空蒸發。藉矽膠層析(100% EtOAc)純化接著使用1 N HCl於乙醚中形成HCl鹽獲得標題化合物(0.219克，25%)。MS: APCI: M+1:473.2(確實質量：472.22)。

**實例 A26-7-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用1-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶如實例A25中之上述還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.152克，32%)。CHN實測質：C,67.72; H,7.81; N,12.55。此係對C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>加上0.13 H<sub>2</sub>O(殘留溶劑)計算出者。

**實例 A27-7-{4-[4-(2-異丁氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用1-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶如實例A25中之上述還原性胺化程序，獲得標題化合物(0.177克，37%)。CHN實測質：C,63.22; H,7.65; N,11.19。此係對C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>×1.05 HCl計算出者。

**實例 A28-7-{4-[4-(2-乙醯基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物1-(2-氯-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮：

於250毫升反應瓶中，添加哌啶(72克，0.834莫耳)及1-(2-氯-6-氟-苯基)-乙酮(24克，0.139莫耳)接著加熱至120℃歷時2小時。接著在真空下自反應瓶蒸發過量哌啶，獲得固化之棕色油。此油(10克)藉矽膠層析(二氯甲烷/甲醇98:2)純化，獲得中間化合物(4.89克)。

類似上述其他實例之方式，1-(2-氯-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮藉還原性胺化偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛接著進行一般操作及純化，獲得標題化合物，mp 115℃。MS:APCI:M+1:457.2(確實質量：456.19)。

**實例 A29-7-{4-[4-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物1-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶鹽酸鹽：於1-(2-氯-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮(2.45克，10.3毫莫耳)中添加三氟乙酸(18克)及三乙基矽烷(18克)，接著加熱回流5小時。冷卻後，蒸發溶液且殘留物懸浮於水中。藉添加4 N NaOH調整pH至13接著以二乙醚萃取。有機層以硫酸鎂脫水並蒸發，獲得黃色油，其經蒸餾及藉添加乙醚HCl自乙醚溶液結晶為鹽酸鹽。

類似上述其他實例之方式，1-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶鹽酸鹽藉還原性胺化偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛接著進行一般操作及純化，獲得標題化合物。MS: APCI: M+1:443.2(確實質量：442.21)。

**實例 A30-7-{4-[4-(2-乙氧基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧**

**基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物4-(2-乙醯基-3-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於乙腈(100毫升)中添加**boc-哌啶**(28.63克，0.153莫耳)、2,6-二氟苯乙酮(24克，0.154莫耳)、碳酸鉀(53克，0.384莫耳)及氟化鉀(8.93克，0.154莫耳)接著加熱至100°C歷時24小時。溶液於真空中濃縮，獲得固體混合物，其藉過濾單離。藉由自乙酸乙酯再結晶獲得此第一中間化合物，mp 88°C。

如下製備第二中間化合物1-(2-氟-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮：於二氯甲烷(10毫升)中添加4-(2-乙醯基-3-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯獲得溶液。添加三氟乙酸(2.12克)接著在25°C攪拌3小時。蒸發此混合物且殘留物置入二乙醚及水中。接著藉添加4 N NaOH調整pH至13並傾析該乙醚相。該乙醚相以硫酸鎂脫水，過濾並真空濃縮獲得白色固體之標題化合物(1.09克)，mp 64°C。

類似上述其他實例之方式，1-(2-氟-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮藉還原性胺化偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛接著進行一般操作及純化，獲得標題化合物。MS: APCI: M+1:441.3(確實質量：440.22)。

**實例 A31-7-{4-[4-(2-乙基-3-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧****基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物1-(2-乙基-3-氟-苯基)-哌啶：於4-(2-乙醯基-3-氟-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.0克，6.2毫莫耳)中添加三氟乙酸(10.6克)及三乙基矽烷(7.2克)，接著

回流加熱5小時。冷卻後，蒸發溶液且殘留物懸浮於水中。藉添加4 N NaOH調整pH至13接著以二乙醚分散。該有機相以硫酸鎂脫水並蒸發獲得黃色油，其經蒸餾並藉添加乙醚HCl自乙醚溶液結晶獲得鹽酸鹽，獲得中間化合物(0.907克)。

類似上述其他實例之方式，1-(2-乙基-3-氯-苯基)-吡啶鹽酸鹽藉還原性胺化偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛接著進行一般操作及純化，獲得標題化合物。MS: APCI: M+1:427.2(確實質量：426.24)。

**實例 A32-7-{4-[4-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物1-(3-胺基-2-氯-苯基)-乙酮：於THF(400毫升)中添加1-(2-氯-3-硝基-苯基)-乙酮(13.1克，0.656莫耳，歐洲醫藥化學期刊，1989，24，479-84)接著添加阮尼鎳(2.0克)並以氫氣加壓至25 psi歷時24小時。過濾混合物並蒸發成油。該油再懸浮於水及二乙醚中，過濾並傾析有機相。添加己烷獲得結晶固體，其經過濾並真空乾燥獲得固體之第一中間化合物(9.3克)。

如下製備第二中間化合物4-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯：類似製備1-(6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基)-吡啶之方式，使1-(3-胺基-2-氯-苯基)-乙酮轉化成粗製1-(2-氯-3-吡啶-1-基-苯基)-乙酮(8.51克，35.6毫莫耳)，於其中添加氧碳酸二-第三丁酯(7.78克，35.6毫莫耳)之二氯甲烷(40毫升)溶液。2小時後，混合物濃縮並藉由在

矽膠上層析以二氯甲烷及乙酸乙酯溶離純化，獲得油狀之第二中間化合物(4.96克)。

如下製備第三中間化合物1-(2-氯-3-哌啶-1-基-苯基)-乙酮三氟乙酸鹽：於二氯甲烷(10毫升)中添加4-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.01克，2.98毫莫耳)接著添加三氟乙酸(0.5毫升)。混合物在25℃攪拌2小時，且蒸發移除溶劑獲得油狀之第三中間化合物。

類似上述其他實例之方式，1-(2-氯-3-哌啶-1-基-苯基)-乙酮三氟乙酸鹽藉還原性胺化偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛接著進行一般操作及純化，獲得標題化合物，mp 138-139℃。MS:APCI:M+1:457.2(確實質量：456.19)。

**實例 A33-7-{4-[4-(3-乙醯基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用1-(3-哌啶-1-基-苯基)-乙酮，依循實例A1之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:423.2(確實質量：422.23)。

**實例 A34-7-{4-[4-(2-乙醯基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用1-(2-哌啶-1-基-苯基)-乙酮，依循實例A1之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:423.3(確實質量：422.23)。

**實例 A35-7-{4-[4-(2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-  
二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2-乙基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:409.2(確實質量：408.25)。

**實例 A36-7-[4-(4-鄰-甲苯基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2-甲基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:395.2(確實質量：394.24)。

**實例 A37-7-{4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2-三氟甲基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:449.2(確實質量：448.21)。

**實例 A38-7-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(3-三氟甲基-苯基)-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:449.3(確實質量：448.21)。

**實例 A39-7-[4-(4-苯基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-苯基-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:381.1(確實質量：380.22)。

**實例 A40-7-{4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(4-氟-苯基)-吡啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:399.4(確實質量：398.21)。

**實例 A41-7-{4-[4-(2,4-二氟-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(2,4-二氟-苯基)-吡啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:417.2(確實質量：416.20)。

**實例 A42-7-(4-{4-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-吡啶-1-基}-  
丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 1-溴-2-(1,1-二氟-乙基)-苯：1-(2-溴-苯基)-乙酮(3.98克，20毫莫耳)之 DAST(5.3毫升，40毫莫耳)之溶液在 55°C 加熱 48 小時，冷卻至 RT，以 CCl<sub>4</sub>(20毫升)稀釋並倒入冰(100克)中。混合物以 CCl<sub>4</sub>(2×40毫升)萃取。合併之有機相經脫水，濃縮並在矽膠上層析純化，獲得第一中間化合物(2.2克，50%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60(m, 2H), 7.45(t, 1H), 7.20(m, 1H), 2.05(t, 3H)。

如下製備第二中間化合物 1-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-吡啶：於 1-溴-2-(1,1-二氟-乙基)-苯(1.3克，5.91毫莫耳)、吡啶(0.64克，7.39毫莫耳)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(1.30克，1.42毫莫耳)、BINAP(0.82克，2.63毫莫耳)、NaOtBu(0.80克，8.30毫莫耳)之甲苯(40毫升)混合物中，通入 N<sub>2</sub> 氣體 10 分鐘。混合物接著在 110°C 加熱 2 小時，冷卻至 RT，以 EtOAc(300毫升)稀釋，經矽藻土墊過濾並濃縮。殘留物以 1 N HCl 處理

至 pH=2 並以乙醚 (2x50 毫升) 洗滌。水相以  $K_2CO_3$  鹼化至 pH=11 並以  $CH_2Cl_2$  (3x50 毫升) 萃取。合併之有機相經脫水並濃縮獲得第二中間化合物 (0.80 克, 60%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.60 (m, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.38 (m, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 3.00 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.10 (t, 3H)。

使用 1-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物 (0.48 克, 91%)。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.40 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.35 (m, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.20 (s, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30-3.00 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.10 (t, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。

**實例 A43-7-[4-(4-吡啶-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-吡啶-2-基-哌啶，依循實例 A1 之還原性胺化程序，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:382.1(確實質量: 381.22)。

**實例 A44-7-{4-[4-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

於 1-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶雙鹽酸鹽 (0.77 克, 3.08 毫莫耳) 之二氯甲烷 (10 毫升) 懸浮液中，添加  $Et_3N$  (1.0 毫升, 7.17 毫莫耳) 且混合物攪拌 30 分鐘。4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛 (0.85 克, 3.63 毫莫耳) 以二氯甲烷 (3 毫升) 溶液添加且混合物在 RT 攪拌 15 分鐘。添加  $NaBH(OAc)_3$  固體 (1.1 克, 5.2 毫莫耳) 且混合物在 RT 攪拌 3

小時。反應倒入EtOAc中並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物分配於EtOAc及pH4.5之檸檬酸水溶液之間。產物比雜質更具選擇性地進入水層。水層以固體NaHCO<sub>3</sub>中和至pH8並以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得黏稠泡沫之標題化合物(0.77克)。泡沫溶於Et<sub>2</sub>O並以無水HCl氣體處理獲得白色沉澱物。過濾混合物，以Et<sub>2</sub>O及己烷洗滌並脫水獲得白色固體(616毫克)。MS:APCI:M+1:396.1(確實質量：395.23)。

**實例 A45-7-{4-[4-(6-乙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

於1-(6-乙基-吡啶-2-基)-哌啶(0.41克，2.13毫莫耳)之二氯乙烷(15毫升)溶液中，添加Et<sub>3</sub>N(0.22克，2.13毫莫耳)且混合物攪拌5分鐘。4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.50克，2.13毫莫耳)以二氯甲烷(3毫升)溶液添加且混合物在RT攪拌15分鐘。添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>固體(0.63克，3.00毫莫耳)且混合物在RT攪拌2小時。反應以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止並以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析(Biotage 40 M，以100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至99% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH梯度溶離)獲得黏稠白色泡沫之標題化合物(413毫克，1.01毫莫耳，47%)。此泡沫溶於Et<sub>2</sub>O並以無水HCl氣體處理獲得白色沉澱物。過濾混合物並乾燥獲得白色粉末(287毫克)。MS:APCI:M+1:410.3 (確實質量：409.25)。

**實例 A46-7-{4-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧**

**基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛(0.47克, 2.0毫莫耳)及1-(6-環丙基-吡啉-2-基)-哌啶(0.41克, 2.0毫莫耳)之二氯乙烷(12毫升)混合物攪拌20分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.55克, 2.6毫莫耳)。反應在RT攪拌2.5小時。反應以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止並以Et<sub>2</sub>O萃取。有機層以食鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析(Biotage 12 M, 以CHCl<sub>3</sub>溶離)獲得油狀標題化合物。此油溶於Et<sub>2</sub>O並以無水HCl氣體處理獲得沉澱物。過濾混合物, 以Et<sub>2</sub>O及己烷洗滌並乾燥獲得白色固體(121毫克)。MS:APCI:M+1:422.3(確實質量: 421.25)。

**實例 A47-7-{4-[4-(4-甲基-嘓啉-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧**

**基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式, 藉還原性胺化使4-甲基-2-哌啶-1-基-嘓啉鹽酸鹽(US 6,303,603)偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛, 接著依循一般操作及純化, 獲得標題化合物。MS:APCI: M+1:397.2(確實質量: 396.23)。

**實例 A48-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-**

**1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

使用1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽, 依循實例A1之程序。藉液體層析(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 獲得白色泡沫之標題化合物(595毫克, 1.38毫莫耳)。此泡沫溶於Et<sub>2</sub>O並添加1 N HCl之Et<sub>2</sub>O(1.4毫升)。所得白色沉澱物藉過濾收集, 以

Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得白色固體(600毫克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, d<sub>6</sub>-dmsO) δ 10.69 (bs, 1 H), 10.26 (s, 1 H), δ.10 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.14 (d, 1 H), 6.34 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 1.87 (bm, 2H), 1.75 (m, 2H)。MS:APCI: M+1:431.2。(確實質量: 430.24)。

**實例 A49-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，依循實例 A1 之程序。藉液體層析(0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色泡沫之標題化合物(668毫克，1.53毫莫耳)。此泡沫溶於CH<sub>3</sub>CN且固體碎片析出，其藉過濾收集，以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得白色固體(657毫克，1.51毫莫耳，52%)。MS:APCI:M+1:435.2(確實質量: 434.27)。

**實例 A50-7-{4-[4-(3-氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

使用 1-(3-氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，依循實例 A1 之程序獲得標題化合物(0.461克，72%)。MS:APCI:M+1:453.3(確實質量: 452.26)。

**實例 A51-7-{4-[4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 8-羥基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮：萘-1,8-二醇(1.00克，6.24毫莫耳，有機化學期刊 2002, 67, 5190)之乙醇(100毫升)溶液以 10% Pd/C(濕，0.342克)處

理，接著在 50 psi H<sub>2</sub> 中氫化 3 小時。混合物經矽藻土墊過濾且該墊以乙醇清洗。濾液真空濃縮，獲得棕色油。油藉管柱層析(己烷/乙酸乙酯，7:1)純化，獲得黃色液體之中間化合物(0.760克，78%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.44 (s, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 2.90 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物三氟甲烷磺酸 8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基酯：8-羥基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮(0.76克，4.68毫莫耳)之二氯甲烷(25毫升)冰冷卻之棕色溶液以氯化鋰(0.20克，4.72毫莫耳)處理接著以三乙胺(0.65毫升，4.66毫莫耳)處理。於混合物中滴加三氟甲烷磺酸酐(0.8毫升，4.76毫莫耳)。放熱反應停止後，所得混合物在 0°C 攪拌 1 小時，接著以水終止反應並以二氯甲烷萃取。萃取液以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色油。油藉管柱層析(己烷/乙酸乙酯，4:1)純化，獲得黃色液體之第二中間化合物(1.164克，84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 3.04 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H)。

如下製備第三中間物 4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：四氫呋喃(20毫升)以氮氣除氣 15 分鐘，接著以 2-(二-第三丁基磷醯基)聯苯(0.304克，1.02毫莫耳)處理並又除氣 5 分鐘。於此混合物中添加 8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基酯(3.00克，10.20毫莫耳)、Boc-哌啶(2.279克，12.20毫莫耳)及磷酸鉀(3.03克，14.27毫莫耳)接

著添加乙酸鈮(0.228克, 1.02毫莫耳)且所得混合物以氮氣除氣5分鐘。棕色懸浮液在80°C加熱3天, 接著冷卻至室溫並以乙酸乙酯稀釋。懸浮液經矽藻土墊過濾且該墊以乙酸乙酯清洗。濾液真空濃縮, 獲得棕色油。此油藉管柱層析(己烷/乙酸乙酯, 7:1至3:1梯度)純化, 獲得棕色油之第三中間化合物(1.237克, 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (t, 1 H), 6.86 (t, 2H), 3.70-3.62 (m, 4H), 3.06-2.96 (m, 4H), 2.94 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

如下製備第四中間化合物8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮: 4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.089克, 3.30毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)之棕色溶液以三氟乙酸(5毫升, 64.9毫莫耳)處理。所得混合物在室溫攪拌1.5小時。暗棕色溶液真空濃縮獲得棕色油之第四中間化合物(1.03克, 定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.69 (br s, 2H), 7.43 (t, 1 H), 6.96 (d, 2H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.16-3.11 (m, 4H), 2.91 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 1.99-1.91 (m, 2H)。

使用8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮, 依循實例A1之還原性胺化程序, 獲得標題化合物(0.411克, 61%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.81 (d, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 4.22 (d, 2H), 3.14-3.05 (m, 4H), 2.92 (d, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.75-2.67 (m, 4H), 2.67-2.59 (m, 4H), 2.49 (t,

2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 2H)。MS ES:449.26(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 448.25)。

**實例 A52-7-{4-[4-(7,7-二甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物4-(7,7-二甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯: 於化合物4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.25克, 4.1毫莫耳)之無水THF(20毫升)攪拌溶液中, 添加MeI(2.33克, 16.4毫莫耳, 4.0當量)。反應混合物冷卻至0°C並添加第三丁氧基鉀(1.4克, 12.3毫莫耳, 3.0當量)。反應混合物溫至室溫並攪拌30分鐘。TLC顯示反應未完全。添加過量MeI(1.0毫升)並在室溫持續攪拌又1小時。反應混合物以水終止反應並以乙酸乙酯萃取。萃取液以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得暗黃色黏稠油之第一中間化合物(1.20克, 88%), 其未進一步純化用於下一步驟。<sup>1</sup>HNMR: δ (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.30 (t, 1H), 6.90 (m, 2H), 3.70 (m, 4H), 3.00 (br s, 4H), 3.95 (t, 2H), 1.90 (t, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.20 (s, 6H); ESMS: 359.23(確實質量: 358.23)。

如下製備第二中間化合物2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮: 4-(7,7-二甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.60克, 1.8毫莫耳)之二氯甲烷(10.0毫升)之冰冷卻溶液以TFA(5.0毫升)處理並在室溫攪拌2小時。減壓移除溶劑並藉管柱層析以5%甲醇之二氯甲烷溶離, 獲得黃色固體之第二中間化合物(0.50克,

77%)。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 9.80 (br s, 2H), 7.30 (t, 1 H), 6.90 (m, 2H), 3.50 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 3.00 (t, 2H), 1.90 (t, 3H), 1.20 (s, 6H); ESMS:259.14(確實質量: 258.17)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮，獲得標題化合物(0.20克，60%)。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.80 (br s, 1H), 7.40-7.20 (m, 2H), 6.90 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.40 (d, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 3.00-2.80 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 6H), 2.50 (t, 2H), 1.90-1.60 (m, 6H), 1.15-1.05 (m, 6H); ESMS: 477.25(確實質量: 476.28)。

**實例 A53-7-{4-[4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 1-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶: 2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮(0.60克，1.8毫莫耳)置入 BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub>(6.0毫升)中並添加三乙基矽烷(1.8毫升，10.8毫莫耳，6.0當量)。反應混合物於密封管中在 90°C 加熱 6 小時。密封管冷卻並於反應混合物中添加過量乙醚。形成白色沉澱物，過濾收集。此第一中間化合物產物(0.40克，定量)未經純化用於下一步驟。<sup>1</sup>H-NMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.60 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.65 (s, 2H), 1.60 (t, 2H)。ESMS:245.17(確實質量: 244.19)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$

(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 7.80 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.90 (m, 2H), 6.40 (d, 1 H), 4.15 (t, 2H), 2.95-2.45 (m, 16H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.50 (t, 2H), 1.25 (t, 2H), 1.00 (s, 6H)。  
ESMS:463.28(確實質量：462.30)。

**實例 A54-7-{4-[4-(7,7-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-  
哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 4-(7,7-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：1 M LiHMDS 之 THF(38.5 毫升，38.5 毫莫耳)冷卻至 -78°C 並滴加 4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(3.64 克，11 毫莫耳)之 THF(8 毫升)。反應混合物在 0°C 攪拌 2.5 小時並再冷卻至 -78°C。滴加 N-氟苯磺醯亞胺(12.14 克，38.5 毫莫耳)之 THF(25 毫升)且反應在室溫攪拌隔夜。添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液且混合物以 Et<sub>2</sub>O 萃取。橘色油狀物質經管柱層析，以 EtOAc:己烷(2:8)且接著改變至(2.5:7.5)溶離獲得黏稠橘色油之第一中間化合物(0.42 克)，以及標題化合物與單氟化合物之混合物(1.69 克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.42 (t, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 3.72 (m, 4H), 3.16 (t, 2H), 3.11-2.96 (br s, 4H), 2.56-2.42 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物 2,2-二氟-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮：於 4-(7,7-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.42 克，1.14 毫莫耳)之甲醇(10 毫升)溶液中，滴加乙醯氯(0.8 毫升，11.46 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌隔夜。真空蒸發溶劑並以二乙醚分散獲

得黃色固體之第二中間化合物(0.31克，定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.58 (t, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 7.03 (d, 1 H), 3.34 (m, 6H), 3.21 (m, 4H), 3.11 (m, 2H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 2,2-二氟-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1 H), 7.61 (t, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.22 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.413.03 (m, 11), 2.78 (t, 2H), 2.62-2.42 (m, 4H), 1.98-1.74 (m, 4H)。

**實例 A55-7-{4-[4-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 4-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.720克，2.20毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)冰冷卻溶液以雙(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(1毫升，5.40毫莫耳)處理。暗棕色溶液溫至室溫並攪拌隔夜。混合物小心以水稀釋並以二氯甲烷萃取。萃取液以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色油。此油藉管柱層析(己烷/乙酸乙酯，10:1)純化，獲得白色固體之第一中間化合物(0.172克，22%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.19 (t, 1 H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 4H), 3.24 (t 2H), 3.02 (t, 2H), 2.88-2.74 (m, 4H), 2.28-2.14 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物 1-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶：甲醇(3毫升)之冰冷卻溶液以乙醯氯(0.6毫升)處

理接著在 0°C 攪拌 15 分鐘。添加 4-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.172 克, 0.49 毫莫耳)獲得透明黃色溶液, 其隨時間緩慢變濁。在室溫攪拌 1.5 小時後, 懸浮液以二乙醚稀釋並藉真空過濾收集白色固體之第二中間化合物(0.141 克, 定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.04 (br s, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.02-6.97 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 6H), 3.06-2.92 (m, 6H), 2.30-2.14 (m, 2H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序, 使用 1-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物(0.271 克, 92%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57(br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.00 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 4.23 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.95-2.83 (m, 6H), 2.70-2.58 (m, 6H), 2.49 (t, 2H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H). ES MS: 471.26 (M+1)<sup>+</sup>(確實質量: 470.25)。

#### 實例 A56-7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-(7-甲氧基-5,8-二氫-萘-1-基)-哌啶: 於 3-頸 125 毫升圓底瓶中在 -78°C 收集氦(30 毫升)。於其中依序添加異丙醇(7 毫升)、1-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶(3.0 克, 8.43 毫莫耳)及四氫呋喃(7 毫升)。於此暗棕色溶液中以 10 分鐘逐次添加金屬鈉(795 毫克, 35 毫莫耳)。此藍色溶液在 -78°C 攪拌 1 小時, 接著以 2 小時溫至室溫。添加水(150 毫升)且混合物攪拌 10 分鐘並濾除灰色沉澱物並以水(2x20 毫升)清洗, 獲得灰色固體之第一中間化合

物 (1.47 克, 71%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.22 (t, 1 H), 6.80-6.65 (m, 2H), 4.63 (t, 1 H), 3.55 (s, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 3H), 2.86 (t, 4H), 2.70 (t, 4H)。

如下製備第二中間化合物 7-{4-[4-(7-甲氧基-5,8-二氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮: 1-(7-甲氧基-5,8-二氫-茶-1-基)-哌啶 (329 毫克, 1.35 毫莫耳) 及 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛 (300 毫克, 1.28 毫莫耳) 溶於二氯乙烷 (10 毫升)。添加三乙胺 (329 毫克, 3.85 毫莫耳) 且混合物攪拌 10 分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (285 毫克, 1.35 毫莫耳) 且混合物攪拌 1 小時。混合物以水 (20 毫升) 終止反應並以二氯甲烷 (20 毫升) 萃取。有機層以食鹽水 (20 毫升) 洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 過濾並蒸發。粗製固體藉管柱層析 (5:95 甲醇/乙酸乙酯) 純化, 獲得白色泡沫之第二中間化合物 (330 毫克, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.17 (t, 1 H), 7.00-6.85 (m, 2H), 6.38 (d, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.70-2.50 (m, 6H), 2.50-2.40 (m, 2H), 1.85-1.55 (m, 4H)。

7-{4-[4-(7-甲氧基-5,8-二氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮 (325 毫克, 0.704 毫莫耳) 溶於乙醇 (5 毫升) 及 10% HCl (1 毫升)。混合物在室溫攪拌 2 小時接著以飽和碳酸氫鈉 (10 毫升) 終止反應並以乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取。有機層以食鹽水 (20 毫升) 洗滌, 以無水硫酸鈉

脫水，過濾並蒸發。粗製固體藉管柱層析(2:98甲醇/乙酸乙酯)純化，獲得白色泡沫之標題化合物(180毫克，57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.02-106.96 (m, 2H), 6.36 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.06 (t, 2H), 3.00-2.80 (m, 6H), 2.80-2.40 (m, 10 H), 1.80-1.60 (4H); MS ES+ 449.06 (M+H)<sup>+</sup>(確實質量：448.25)。

**實例 A57-7-{4-[4-(7-羥基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

於7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.24克，0.54毫莫耳)之甲醇(5毫升)溶液中，逐次添加NaBH<sub>4</sub>(0.081克，2.14毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌30分鐘並以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液終止反應，且化合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x20毫升)萃取。有機層以食鹽水(20毫升)洗滌，以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並蒸發。粗產物藉管柱層析(10%甲醇之乙酸乙酯)純化，獲得白色固體之標題化合物(0.16克，67%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (s, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.35 (d, 1 H), 4.23 (t, 2H), 4.14-4.09 (m, 1 H), 3.20-3.19 (m, 1 H), 3.02-2.83 (m, 8H), 2.66-2.47 (m 10H), 1.83-1.67 (m, 6H)。ES MS:451.27(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：450.26)。

**實例 A58-7-{4-[4-(5-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物5-胺基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮：  
5-硝基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮(Chem. Pharm. Bull. 1988, 36,

481) 溶於 THF(400 毫升) 及添加 RaNi(3 克)，接著以氫氣加壓反應容器至 100 psi。完成後，溶液於真空中蒸發，獲得固體，其自二氯甲烷/己烷結晶，獲得第一中間化合物(16.54 克)，mp 118-120°C。

如下製備第二中間化合物 3-[2-(5-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基胺基)-乙基]-喹啉-2-酮：依據文獻(四面體通訊 1994, 35, 7331) 所述之方法，於乙腈(300 毫升) 中，在氫氣下添加 5-胺基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮(10 克)、碳酸鈹(30.0 克) 及甲苯-4-磺酸 2-(2-氧代-喹啉-3-基)-乙基酯(34 克)，接著在 100°C 加熱 48 小時。真空移除溶劑且殘留物置入二氯甲烷中並以食鹽水稀釋。二氯甲烷相以硫酸鈉及活性碳脫水。濾液蒸發獲得油(17.7 克)，其靜置後結晶。以二乙醚重複分散選擇性移除過量試劑及雜質。剩餘固體溶於二氯甲烷並在矽膠上層析(以梯度二氯甲烷至 4% 甲醇)。自二乙醚/二氯甲烷結晶該第二中間化合物(8.8 克)。

如下製備第三中間化合物 5-哌咩-1-基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮：3-[2-(5-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基胺基)-乙基]-喹啉-2-酮(8.6 克) 溶於 200 毫升二氯甲烷。溶液中充以無水 HBr 氣體，沉澱黃綠色油。溶液蒸發成黃色易脆泡沫。該泡沫藉油浴加熱至 175°C 歷時 1.5 小時。該泡沫融化並以無氣體再度膨脹為易碎泡沫。此泡沫再度融化並固化。殘留物置入 200 毫升 50:50 水:二氯甲烷混合物中。過濾溶液，攪動並傾析二氯甲烷相。水相之 pH 以 4 N NaOH 調整至 14 且混合物以二氯甲烷萃取。二氯甲烷溶液以硫酸鈉脫水並經

矽膠短柱過濾。濾液蒸發獲得油狀物(7.7克)。此懸浮於二乙醚中，過濾移除微量不溶物並吹入無水HCl氣體，獲得固體沉澱物。過濾懸浮液，以乙醚洗滌並真空乾燥獲得鹽酸鹽之第三中間化合物(5.55克，66%)。

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化使5-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛，接著依循一般處理及純化，獲得標題化合物，mp 169-170°C。MS:APCI:M+1:449.2(確實質譜:448.25)。

#### 實例 A59-7-{4-[4-(5,5-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物5-溴-1,1-二氟-1,2,3,4-四氫-萘：5-溴-3,4-二氫-2H-萘-1-酮(4.02克，17.86毫莫耳)及雙-(2-甲氧基乙基)胺基三氟化硫(6.5毫升，35.25毫莫耳)之溶液於密封塑膠瓶中，在65°C加熱隔夜。棕色溶液以二氯甲烷稀釋並以飽和碳酸氫鈉溶液洗滌。有機萃取液以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮成棕色油。該油藉管柱層析(己烷)純化，獲得黃色液體之第一中間化合物(1.749克，40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, 1 H), 7.68-7.60 (m, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物1-(5,5-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶：5-溴-1,1-二氟-1,2,3,4-四氫-萘(1.024克，4.14毫莫耳)之甲苯(20毫升)黃色溶液以氮氣除氣30分鐘。該溶液

以2-(二環己基膦醯基)聯苯(0.145克, 0.41毫莫耳)處理, 接著以哌啶(0.393克, 4.56毫莫耳)、第三丁氧基鈉(0.600克, 6.22毫莫耳)及乙酸鈣(0.093克, 0.41毫莫耳)處理。所得棕色溶液以氮氣除氣10分鐘, 接著在110°C加熱1.5小時。混合物冷卻至室溫, 接著經矽藻土墊過濾。該墊以二氯甲烷清洗且濾液真空濃縮成棕色液體。該液體以3 N HCl稀釋至pH1接著以二氯甲烷萃取。丟棄有機層且水層以2 N KOH溶液鹼化至pH12。水層以二氯甲烷萃取且萃取液以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮獲得棕色油之第二中間化合物(0.310克, 30%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 3.06-2.97 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 6H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H)。

依循實例A1之還原性胺化程序, 使用1-(5,5-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物(0.310克, 60%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 (br s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 2.92 (t, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.70-2.52 (m, 6H), 2.48 (t, 2H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H)。ES MS:471.12(M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 470.25)。

#### 實例A60-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依循實例A1之程序, 使用1-節滿-4-基-哌啶。藉液體層析(0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 獲得白色泡沫之標題化合物

(545 毫克，1.29 毫莫耳，48%)。該泡沫溶於 Et<sub>2</sub>O 並添加 1 N HCl 之 Et<sub>2</sub>O (1.3 毫升)。過濾收集所得白色沉澱，以 Et<sub>2</sub>O 洗滌並乾燥獲得白色固體 (563 毫克)。  
MS:APCI:M+1:421.5 (確實質量：420.25)。

**實例 A61-7-{4-[4-(2-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 4'-溴-1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧環戊烷-2,2'-茛]：於 4-溴-茛滿-2-酮 (2.20 克，10.40 毫莫耳) 之苯 (60 毫升) 攪拌溶液中，添加乙二醇及對-甲苯磺酸單水合物 (200 毫克)。所得混合物在 110°C 使用 Dean-Stark 裝置加熱 40 小時。真空移除溶劑，添加乙酸乙酯且溶液以飽和碳酸氫鈉溶液、水及食鹽水洗滌。經脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 並真空移除溶劑，獲得液體之標題化合物 (2.40 克，90%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.22 (d, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.95 (m, 1 H) 3.95 (s, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.15 (s, 2H)。

如下製備第二中間化合物 4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧環戊烷-2,2'-茛]-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯：於 4'-溴-1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧環戊烷-2,2'-茛] (2.12 克，8.35 毫莫耳) 之甲苯 (40 毫升) 在室溫攪拌之溶液中，添加 1-boc-哌啶 (1.86 克，10.0 毫莫耳)、參-(二亞苄基丙酮基)二-鈀 (0) (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>，1.91 克，2.08 毫莫耳)、2,2'-雙(二苯基)膦醯基-1,1'-聯萘 (BINAP，2.34 克，3.76 毫莫耳) 及碳酸鈾 (4.08 克，12.52 毫莫耳)。所得混合物除氣，充入 N<sub>2</sub>，除氣並在 100°C 加熱隔夜。混合物以乙酸乙酯稀釋並經矽藻土墊過

濾。濾液濃縮且殘留物藉矽膠層析(4:1己烷-乙酸乙酯)純化，獲得油狀之第二中間化合物(1.60克，40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.18 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 4.05 (s, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.95 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物4-哌啶-1-基-節滿-2-酮：三氟乙酸-水(9:1，50毫升)添加至冷卻至0°C之4-(1',3'-二氫-螺[[1,3]二氧環戊烷-2,2'-節]-4-基)哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.65克，4.58毫莫耳)。所得混合物在0°C攪拌3小時並真空移除溶劑。於殘留物中添加乙醚且過濾所形成之固體獲得第三中間化合物(1.20克，75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 3.58 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.20 (m, 4H)。

依循實例A1之還原性胺化程序，使用4-哌啶-1-基-節滿-2-酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.55 (br s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.25 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (m, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。MS ES:m/z 435.19(M+1)<sup>+</sup>(確實質量：434.23)

#### 實例 A62-7-{4-[4-(2,2-二氟-節滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物4-溴-2,2-二氟-節滿：於4-溴-節滿-2-酮(5.0克，23.70毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)於0°C攪拌溶液中，添加(二乙胺基)三氟化硫(DAST)(9.55克，

59.30毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌隔夜，以額外二氯甲烷(50毫升)稀釋並以冰水終止反應。分離有機層，以飽和碳酸氫鈉溶液、水、食鹽水洗滌並脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。真空移除溶劑且殘留物在矽膠管柱上使用己烷作為溶離液純化，獲得油狀第一中間化合物(2.54克，46%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.40 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 3.49 (m, 4H)。

如下製備第二中間化合物4-(2,2-二氟-茛滿-4-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於4-溴-2,2-二氟-茛滿(2.41克，10.34毫莫耳)之甲苯(65毫升)在室溫攪拌之溶液中，添加1-boc-哌啶(2.31克，12.42毫莫耳)、參-(二亞苄基丙酮基)二-鈮(0) [ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ](2.37克，2.58毫莫耳)、2,2'-雙(二苯基)膦醯基-1,1'-聯萘(BINAP)(2.90克，4.66毫莫耳)及碳酸鈹(4.77克，14.63毫莫耳)。混合物除氣，充入 $\text{N}_2$ ，除氣並在 $80^\circ\text{C}$ 加熱24小時。混合物以乙酸乙酯稀釋並經矽藻土墊過濾且該墊以額外量之乙酸乙酯洗滌。合併之溶劑經真空移除且殘留物藉矽膠管柱層析使用己烷-乙酸乙酯(4:1)純化，獲得油狀之標題化合物(1.40克，40%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 7.25 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 3.60 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.95 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物1-(2,2-二氟-茛滿-4-基)-哌啶：4-(2,2-二氟-茛滿-4-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.10克，0.29毫莫耳)之甲醇(30毫升)溶液添加至乙醯氯(0.35克，4.44毫莫耳)之甲醇(50毫升)冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 之溶液中。所

得混合物在室溫攪拌隔夜並真空移除溶劑。於殘留物中添加二乙醚且所得固體經過濾獲得標題化合物(0.07克, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ: 7.50 (t, 1 H), 7.15 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 3.45 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.15 (m, 4H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序, 使用 1-(2,2-二氟-茚滿-4-基)-哌啶, 獲得標題化合物(0.360 克, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 7.60 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 4.26 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.15 (br s, 4H), 2.85 5 (m, 4H), 2.65 (m, 6H), 2.45 (m, 2H), 1.85 (m, 1 H), 1.65 (m, 1 H)。MS ES: m/z 457.10(M+1)<sup>+</sup>(確實質量: 456.23)。

#### 實例 A63-7-{4-[4-(6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-硝基-5,6,7,8-四氫-苯并環庚烯-5-酮: 於 250 克(1.56 毫莫耳)之 1-苯并環庚烯酮之配有氮氣入口、機械攪拌器及熱偶合計之 5000-毫升 4-頸圓底瓶中, 添加 1560 毫升氯仿及 125 克(1.56 毫莫耳)硝酸銨。溶液冷卻至 -15°C 後, 滴加 780 毫升(1160 克, 5.52 毫莫耳)之三氟乙酸酐並維持溫度低於 -15°C。形成白色懸浮液。反應在 -15°C 攪拌 1 小時接著溫至室溫並攪拌 16 小時。透明橘色溶液倒至 7.8 升水上並以兩份 4000-毫升部分之二氯甲烷萃取。合併之有機層以 4000 毫升飽和碳酸氫鈉水溶液及 4000 毫升食鹽水洗滌, 脫水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)並真空濃縮, 獲得 C-8 硝化/C-6 硝化/起始物 -3:1:1 之混合物。此物質與 64-克之物質

混合且250-克容量置入約2.5升庚烷中並使其幾近回流。固體產物加熱後變為油狀。添加足夠乙酸乙酯使該油進入溶液中。溶液冷卻至室溫並靜置隔夜。在瓶外部形成之結晶測定主要為C-8異構物。分離母液並真空濃縮，獲得C-8硝化/C-6硝化/起始物-1:1:0.7。殘留固體在3000克矽膠上快速管柱層析純化(負載二氯甲烷並以15%乙酸乙酯-庚烷分離)，獲得82.9克產物。此物質以庚烷-乙酸乙酯再結晶(恰足夠之乙酸乙酯以維持產物油溶出)獲得51.0克淺黃色針晶之標題化合物。自母液所得之物質接著再結晶獲得7.1克黃色針晶之標題化合物。

如下製備第二中間化合物6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基胺：TFA(10毫升)添加至50毫升瓶中並於CO<sub>2</sub>/丙酮浴中冷卻。添加1-硝基-6,7,8,9-四氫-苯并環庚烯-5-酮(1.8克)接著添加三乙基矽烷(10毫升)。混合物溫至55°C。5小時後，混合物在高真空中於70°C蒸發獲得殘留物。殘留物置入己烷中，過濾並以2 N HCl洗滌。己烷層以食鹽水洗滌，以硫酸鈉脫水並蒸發成油(2.7克)，其含產物之混合物。此物質溶於甲醇並添加10% Pd/C(0.6克)。混合物以氫氣加壓至50 psi歷時2小時，隨後過濾混合物並蒸發成油(2.46克)。此由在矽膠上層析(100%己烷至60%乙酸乙酯梯度)獲得油狀第二中間化合物，其自乙醚結晶(0.66克)，mp 107-111°C。

如下製備第三中間化合物1-(6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基)-吡啶：6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基胺(0.617

克)及雙-二氯乙基胺HCl(1.3克)添加至可密封管中。添加氯苯(3毫升)、己醇(1毫升)及二異丙基乙胺(2毫升)。溶液溫至45°C歷時3小時，接著溫至95°C隔夜。混合物蒸發獲得漿液，其置入二氯甲烷中並以水洗滌2次。二氯甲烷層以硫酸鈉脫水並蒸發成油(0.88克)。此由在矽膠上層析並自二氯甲烷及乙醚再結晶，獲得標題化合物(0.183克)。

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化使6,7,8,9-四氫-5H-苯并環庚烯-1-基胺(0.178克)偶合至4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛，接著依一般操作及純化，獲得鹽酸鹽之標題化合物(0.109克)。MS:APCI:M+1:449.3(確實質量:448.26)。

**實例 A64-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依據類似實例A1所述方法，使用4-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽製備7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮。藉液體層析純化(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>含0.8% NH<sub>4</sub>OH)，獲得白色泡沫之標題化合物(474毫克，1.10毫莫耳)。此泡沫溶於Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>並添加1 N HCl之Et<sub>2</sub>O(1.1毫升)。過濾收集所得白色沉澱物，以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得白色固體(466毫克)。MS:APCI:M+1:430.4(確實質量:429.24)。

**實例 A65-7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物三氟甲烷磺酸7-氟-3,4-二氫-

萘-1-基酯：7-氟-1-萘滿酮(1.0克，6.10毫莫耳，依據美國化學協會期刊1967, 89, 386)溶於四氫呋喃(20毫升)接著冷卻至-78°C。於此溶液中歷時5分鐘添加六甲基二矽烷胺鋰(7.32毫升，7.32毫莫耳，1.0 M於四氫呋喃中)。混合物在-78°C攪拌1小時，接著一次添加N-苄基三氟甲烷磺醯胺(2.62克，7.32毫莫耳)。使混合物溫至室溫並攪拌2小時。混合物蒸發，溶於乙酸乙酯(20毫升)並以1 N氫氧化鈉(20毫升)、水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水，過濾並真空蒸發。粗製油經短矽膠柱過濾，以9:1己烷/乙酸乙酯溶離，獲得黃色油之第一中間化合物(2.06克粗製，定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.10 (m, 1H), 7.04 (d, 1 H), 6.98-6.90 (m, 1 H), 6.05 (d, 1 H), 2.82 (t, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物三氟甲烷磺酸7-氟-萘-1-基酯：三氟甲烷磺酸7-氟-3,4-二氫-萘-1-基酯(2.06克，6.96毫莫耳)溶於二噁烷(20毫升)並添加2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌(2.37克，10.44毫莫耳)。混合物回流36小時，接著冷卻至室溫。混合物真空蒸發成固體並藉管柱層析(己烷)純化，獲得紅色固體之標題化合物(1.48克，72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98-7.82 (m, 2H), 7.66 (d, 1 H), 7.56-7.40 (m, 3H)。

如下製備第三中間物4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：三氟甲烷磺酸7-氟-萘-1-基酯(1.48克，5.03毫莫耳)及1-Boc-哌啶(1.13克，6.04毫莫耳)溶於甲苯(10毫升)且混

合物除氣30分鐘。於其中添加2-(二環己基膦醯基)-聯苯(176毫克, 0.50毫莫耳)、乙酸鈹(113毫克, 0.50毫莫耳)及第三丁氧化鈉(677毫克, 7.04毫莫耳)。混合物在80°C攪拌16小時接著冷卻至室溫。混合物以水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮。粗製油經矽膠短柱過濾, 以3:1己烷/乙酸乙酯溶離, 獲得棕色油之標題化合物(900毫克, 54%)。

如下製備第四中間化合物1-(7-氟-萘-1-基)-哌啶: 4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(900毫克, 2.73毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)及三氟乙酸(2毫升)中。混合物在室溫攪拌3小時, 接著以二乙醚稀釋。濾除固體並以二乙醚(2x20毫升)洗滌, 獲得灰色粉末之TFA鹽之標題化合物(415毫克, 1.21毫莫耳, 44%)。<sup>1</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 68.80 (s, 1 H), 8.04 (t, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.44 (t, 2H), 7.24 (d, 1 H), 3.40-3.30 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 4H)。

依循實例A1之還原性胺化程序, 使用1-(7-氟-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.25 (s, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.80-7.60 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.06-2.90 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.8-2.60 (m, 4H), 2.50-2.40 (m, 4H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), MS ES+449.31(M+1)<sup>+</sup>(確實質量: 448.23)。

**實例A66-7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物8-溴-萘-1-基胺: 8-溴-萘-1-羧

酸(10.0克, 39.8毫莫耳)置入 $\text{CHCl}_3$ (60毫升)中並添加濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ (20毫升)。混合物在 $45^\circ\text{C}$ 攪拌直至所有化合物溶解。接著分次添加 $\text{NaN}_3$ (15.52克, 240.0毫莫耳, 6.0當量), 各依序部分係在前一次添加所引起之發泡消退後再繼續添加。混合物在 $45^\circ\text{C}$ 攪拌2小時並添加至水(100毫升)中。混合物以氨水調成鹼性並以二氯甲烷(4x30毫升)萃取。合併之有機萃取液以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並蒸發, 獲得暗色結晶固體之標題化合物(8.5克, 96%)。 $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.30 (d, 2H), 7.05 (t, 1 H), 6.65 (m, 1 H), 5.20 (br s, 2H)。MS (ES+): 221.99 (M+), 223.99 (M+<sup>2</sup>)。

如下製備第二中間化合物1-溴-8-氟-萘: 於8-溴-萘-1-基胺(8.0克, 36.0毫莫耳)之THF(10毫升)冷卻溶液中, 在 $0^\circ\text{C}$ 添加48%  $\text{HBF}_4$ (50毫升)且混合物攪拌10分鐘。添加 $\text{NaNO}_2$ (7.5克, 108.1毫莫耳, 3.0當量)之水(20毫升)溶液並在 $0^\circ\text{C}$ 繼續攪拌1小時, 接著添加 $\text{NaBF}_4$ (20.0克, 180.0毫莫耳, 5.0當量)。使混合物溫至室溫並攪拌1小時。反應經過濾且固體以乙醚洗滌並在高真空中乾燥獲得灰色固體。此固體置入氯苯(30毫升)中並回流3小時。減壓移除溶劑且暗色殘留物以己烷分散。傾析黃色己烷層並重複以己烷分散數次, 直至己烷層變無色。合併之己烷部分經濃縮, 獲得暗黃色油之第二中間化合物(5.6克, 69%)。  $^1\text{HNMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.78 (m, 2H), 7.60 (d, 1 H), 7.35-7.15 (m, 3H)。

如下製備第三中間物1-(8-氟-萘-1-基)-吡啶:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

(0.25克，1.11毫莫耳，0.1當量)及二環己基膦醯基-聯苯(0.39克，1.11毫莫耳，0.1當量)之甲苯(20毫升)之溶液藉通入N<sub>2</sub>氣體1小時而除氣。添加1-溴-8-氟-萘(2.5克，11.1毫莫耳)之甲苯(10毫升)及1-Boc-哌啶(2.5克，13.3毫莫耳，1.2當量)接著添加NaO<sup>t</sup>Bu(1.6克，16.66毫莫耳，1.5當量)。混合物在80°C攪拌18小時。減壓移除溶劑且殘留物置入二氯甲烷中並經矽藻土墊過濾。矽藻土墊以二氯甲烷清洗且合併之濾液經濃縮。殘留物藉矽膠層析(20%乙酸乙酯之己烷)溶離，獲得暗色油之4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.4克，38%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (d, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (d, 1 H), 4.50-4.00 (br s, 2H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 2H), 1.50 (s, 9H)。MS (ES<sup>+</sup>): 331.08 (M+H)<sup>+</sup>。

4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.4克，4.2毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)並在0°C添加TFA(10毫升)。使混合物溫至室溫並攪拌1小時。減壓移除溶劑且殘留物藉矽膠層析(5%甲醇之二氯甲烷)純化，獲得TFA鹽之第三中間化合物(1.3克，89%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.65-7.58 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 6H), 3.40-3.20 (m, 2H)。MS (ES<sup>+</sup>): 231.11 (M+H)<sup>+</sup>。

依循實例A1之還原性胺化程序，使用1-(8-氟-萘-1-基)-哌啶。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 1 H), 7.40 (m, 3H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.28 (d, 1 H), 4.25 (t, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 6H), 2.65 (t, 2H), 2.60-2.40 (m, 4H),

1.80-1.60 (m, 4H) MS (ES<sup>+</sup>): 449.19 (M+H)<sup>+</sup>。(確實質量: 448.23)。

實例 A67-7-{4-[4-(6-氟-茶-1-基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-

### 3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物6-氟-1-茶滿酮: 6-氨基-3,4-二氫-2H-茶-1-酮(6.45克, 40.1毫莫耳)溶於鹽酸(9毫升)及水(6毫升)之混合物中, 並冷卻至0°C。於混合物中滴加亞硝酸鈉(2.90克, 42.0毫莫耳)之水(4毫升)溶液並添加四氟硼酸(8.0克, 44.0毫莫耳, 5.71毫升, 48%於水中)。使混合物在0°C靜置30分鐘且接著冷卻至-30°C。濾除沉澱物並以冷卻甲醇(10毫升)洗滌且接著以冷卻二乙醚(10毫升)洗滌, 獲得棕色固體之重氮鎘鹽(6.0克, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 3.10 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H)。

該重氮鎘鹽(6.0克, 23.3毫莫耳)於真空中乾燥隔夜, 接著懸浮於甲苯(60毫升)中並在110°C攪拌1小時。混合物冷卻至室溫且液體自不溶焦炭中傾析。有機混合物以水(20毫升)、1 N氫氧化鈉(20毫升)及水(20毫升)洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮。粗製油藉管柱層析(8:1己烷/乙酸乙酯)純化, 獲得淡紅色油之第一中間化合物(2.87克, 76%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (t, 1 H), 7.00-6.84 (m, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物三氟甲烷磺酸6-氟-3,4-二氫-茶-1-基酯: 6-氟-1-茶滿酮(1.00克, 6.10毫莫耳)溶於四氫

呋喃(20毫升)並冷卻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。滴加六甲基二矽烷胺鋰(7.32毫莫耳, 7.32毫升, 1.0 M於四氫呋喃之溶液)且混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時。添加N-苯基三氟甲烷磺醯胺(2.62克, 7.32毫莫耳)之四氫呋喃(5毫升)且使混合物溫至室溫歷時1.5小時接著倒入水(20毫升)中。混合物以乙酸乙酯(20毫升)萃取且有機層以水(2x20毫升)、1 N氫氧化鈉(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌。有機層以無水硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮。粗製油經短矽膠柱過濾, 以己烷溶離, 獲得淡棕色油之第二中間化合物(1.69克, 94%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.28 (m, 1H), 7.00-6.84 (m, 2H), 5.99 (t, 1H), 2.84 (t, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H)。

如下製備第三中間化合物三氟甲烷磺酸6-氟-萘-1-基酯: 三氟甲烷磺酸6-氟-3,4-二氫-萘-1-基酯(1.69克, 5.72毫莫耳)溶於二噁烷(20毫升)及添加2,3-二氟-5,6-二氫基-1,4-苯醌(1.95克, 8.57毫莫耳)。混合物回流加熱36小時且接著又添加2,3-二氟-5,6-二氫基-1,4-苯醌(649毫克, 2.86毫莫耳)且混合物又回流6小時。混合物冷卻至室溫, 蒸發成固體並負載至矽膠短柱上, 以己烷溶離獲得黃色半固體之第三中間物(1.24克, 74%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10-8.05 (m, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.60-7.45 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H)。

如下製備第四中間物1-(6-氟-萘-1-基)-哌啶: 三氟甲烷磺酸6-氟-萘-1-基酯(1.24克, 4.23毫莫耳)及1-Boc-哌啶(946毫克, 5.08毫莫耳)溶於甲苯(15毫升)且混合物除氣30

分鐘。於其中添加 2-(二環己基膦醯基)-聯苯(148 毫克, 0.42 毫莫耳)、乙酸鈮(95 毫克, 0.42 毫莫耳)及第三丁氧化鈉(569 毫克, 5.92 毫莫耳)。混合物在 80°C 攪拌 30 分鐘。接著冷卻至室溫, 以水(20 毫升)及食鹽水(20 毫升)洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 過濾並真空濃縮。粗製油經矽膠短柱過濾, 以 3:1 己烷/乙酸乙酯溶離, 獲得棕色油之粗製 4-(6-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯。此粗製油溶於二氯甲烷(5 毫升)及三氟乙酸(5 毫升)之混合物中, 並在室溫攪拌 4 小時。混合物在真空中蒸發並添加二乙醚(30 毫升)。濾除灰色沉澱物並以二乙醚(20 毫升)清洗, 獲得灰色固體之 TFA 鹽之第四中間化合物(755 毫克, 52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.80 (s, 1 H), 8.24-8.18 (m, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 3.40-3.10 (m, 8H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序, 使用 1-(6-氟-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.20 (s, 1 H), 8.22-7.98 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.44 (t, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.24 (t, 2H), 3.70-3.10 (m, 10H), 2.80 (t, 2H), 2.44 (t, 2H), 1.95-1.76 (m, 4H), MS ES+ 449.25(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 448.23)。

**實例 A68-7-{4-[4-(5-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 5-溴-萘-1-羧酸: 於萘-1-羧酸(20.14 克, 0.12 毫莫耳)之 HOAc(100 毫升)懸浮液中, 添加

Br<sub>2</sub>(6.60毫升，0.13毫莫耳)。混合勿在110°C加熱48小時並冷卻至室溫。過濾，且該墊以己烷洗滌並乾燥獲得62%之灰色固體第一中間化合物(18.0克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13.40 (br s, 1 H), 8.90 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.42 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.60 (m, 1 H)。

如下製備第二中間化合物5-溴-萘-1-基胺：於5-溴-萘-1-羧酸(10克，40毫莫耳)之t-BuOH(150毫升)溶液中，依序添加Et<sub>3</sub>N(13.6毫升，80毫莫耳)及DPPA(10.5毫升，48毫莫耳)。混合勿在室溫攪拌1小時後，回流16小時。接著移除溶劑且殘留物藉矽膠層析純化，獲得白色固體之(5-溴-萘-1-基)-胺基甲酸第三丁基酯(8.4克，65%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.20 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.10 (t, J = 6.3 Hz, 1 H)。

此最後步驟中獲得之物質溶於二氯甲烷(150毫升)並添加三氟乙酸(15毫升)。所得混合物回流攪拌2小時。移除溶劑。殘留物以己烷洗滌獲得白色固體，其懸浮於二氯甲烷(150毫升)並以KOH水溶液(50毫升，含15克KOH)處理。混合物在室溫攪拌30分鐘。分離有機層且水層以二氯甲烷(2x50毫升)萃取。合併之有機相以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得紫色固體之第二中間化合物(5.13克，85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.80 (m, 2H), 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 6.2 Hz, 1

H)。

如下製備第三中間化合物：1-溴-5-氟-萘：於5-溴-萘-1-基胺(1.0克，4.52毫莫耳)之THF(1毫升)冷卻(0°C)溶液中，添加48% HBF<sub>4</sub>(10毫升)接著添加NaNO<sub>2</sub>(0.49克，13.58毫莫耳，3當量)之水(2毫升)溶液。添加完成後，混合物維持在0°C攪拌1小時且添加NaBF<sub>4</sub>(2.49克，22.6毫莫耳，5當量)。使混合物溫至室溫並過濾。固體以乙醚洗滌並在高度真空下乾燥隔夜，獲得綠色固體，其懸浮於二甲苯(5毫升)並回流1小時。所得混合物進行矽膠層析，獲得黃色固體之第三中間化合物(480毫克)，兩步驟產率為47%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1 H), 7.40 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H)。

如下製備第四中間化合物1-(5-氟-萘-1-基)-哌咻：Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.31毫克，1.38毫莫耳)及二環己基磷-聯苯(0.48毫克，1.38毫莫耳)之溶液藉通入N<sub>2</sub>歷時20分鐘而除氣。添加1-溴-5-氟-萘(3.10克，13.8毫莫耳)及1-Boc-哌咻(3.08克，16.6毫莫耳)接著添加NaOt-Bu(1.86克，19.3毫莫耳)。混合物溫至80°C並在此溫度維持16小時。減壓移除溶劑且殘留物溶於6 N HCl(60毫升)並以乙醚(3x50毫升)洗滌。水相以固體KOH鹼化至pH=11，其接著以EtOAc(3x100毫升)萃取。合併之有機相以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得棕色油之第四中間化合物(2.10克，66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.45 (m, 1

H), 7.40 (m, 1 H), 7.10 (m, 2H), 3.40 - 3.10 (m, 8H)。

依循實例 A1 之還原性胺化，使用 1-(5-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.60 (br s, 1 H), 7.55 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.42 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.40 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.90 - 2.40 (m, 10H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。元素分析：對 C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O 計算值：C, 68.27; H, 6.35; N, 12.25。實測值：C, 68.22; H, 6.50; N, 11.85。

#### 實例 A69-7-{4-[4-(4-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

#### 3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-(4-氟-萘-1-基)-哌啶：二環己基膦醯基聯苯 (0.155 克，0.444 毫莫耳，0.1 當量) 及乙酸鈣 (0.099 克，0.444 毫莫耳，0.1 當量) 於無水甲苯 (15 毫升) 之混合物中通入 N<sub>2</sub> 歷時 2 小時。於所得成透明溶液中添加 1-溴-4-氟萘 (1.0 克，4.44 毫莫耳，1.0 當量) 接著添加 1-Boc-哌啶 (1.0 克，5.33 毫莫耳，1.2 當量)。於此混合物中添加 NaO<sup>t</sup>Bu (0.600 克，6.22 毫莫耳，1.4 當量) 且反應混合物在 80°C 攪拌隔夜。反應混合物冷卻至室溫且減壓移除溶劑。殘留物置入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，經矽藻土床過濾，且接著以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 清洗。合併之濾液予以濃縮並藉矽膠管柱層析純化 (20% EtOAc 之己烷)。獲得暗色黏稠液體之 4-(4-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.4 克，不純)，其未進一步純化即用於下一步驟。H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (m, 1H), 8.05

(m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.05-6.80 (m, 2H), 4.00 (br s, 4H), 3.00 (br s, 4H), 1.45(s, 9H)。MS: ES+331.13 (M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 330.17)。

於4-(4-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.1克, 3.33毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)溶液中, 在0°C添加TFA(10毫升)。反應混合物溫至室溫並藉矽膠管柱層析純化(10% MeOH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得淺棕色結晶固體之第一中間化合物(0.90克, 78%)。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.0 (br s, 2H), 8.28 (m, 1 H), 8.08 (m, 1 H), 7.65 (m, 2H), 7.30 (m, 1 H), 7.08 (m, 1 H), 3.45 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H)。MS: ES+231.09(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 230.12)。

依循實例A1之還原性胺化程序, 使用1-(4-氟-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (d, 1 H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.35 (d, 1 H), 4.25 (t, 2H), 3.10-3.00 (br s, 4H), 2.90-2.40 (m, 1 OH), 1.85-1.55 (m, 4H)。MS: ES+449.18(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 448.23)。

實例A70-7-{4-[4-(3-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

### 3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物3-氟-萘-1-羧酸甲酯: 3-胺基-萘-1-羧酸甲酯(1.76克, 8.75毫莫耳)之四氫呋喃(2毫升)之冰冷卻混合物以48%四氟硼酸(20毫升)處理, 接著以亞硝酸鈉(1.81克, 26.20毫莫耳)之水(4毫升)溶液處理。懸浮液在0°C攪拌1小時, 接著添加四氟硼酸(4.80克, 43.70毫莫

耳)。懸浮液溫至室溫並攪拌30分鐘。真空過濾收集綠色重氮鎘鹽，以二乙醚清洗並在高真空下乾燥隔夜。該固體以氯苯(10毫升)稀釋接著回流1小時。棕色溶液冷卻至室溫，以水終止反應並以二氯甲烷萃取。萃取液以無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色油。該油藉管柱層析純化(5:1，己烷/乙酸乙酯)，獲得黃色液體之第一中間化合物(0.892克，50%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.89 (d, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1 H), 7.60-7.52 (m, 2H), 4.00 (s, 3H)。

如下製備第二中間化合物(3-氟-萘-1-基)-胺基甲酸第三丁酯：3-氟-萘-1-羧酸甲酯(4.47克，21.90毫莫耳)之2 N KOH(15毫升，30毫莫耳)及甲醇(60毫升)之混合物回流2小時。冷卻溶液，接著減壓濃縮。殘留物以水稀釋並以3 N HCl酸化至pH1。溶液中沉澱出固體且懸浮液以乙酸乙酯稀釋。分離有機層且水層以乙酸乙酯萃取。合併之萃取液以無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並真空濃縮，獲得黃色固體之羧酸(4.08克，98%)。

3-氟-萘-1-羧酸(3.98克，21毫莫耳)之無水第三丁醇(80毫升)之混合物以三乙胺(6.2毫升，44毫莫耳)處理，接著藉二苯基磷醯疊氮化物(5.60毫升，26毫莫耳)處理。黃色溶液回流隔夜，接著冷卻並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(7:1，己烷/乙酸乙酯)，獲得黃色固體之第二中間化合物(4.78克，87%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.87 (m, 1 H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.21 (d, 1 H),

7.03 (br s, 1 H), 1.48 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物1-(3-氟-萘-1-基)-哌啶：(3-氟-萘-1-基)-胺基甲酸第三丁酯(4.78克，18.30毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)及三氟乙酸(10毫升)之溶液回流2小時。混合物以二乙醚稀釋且沉澱出之固體藉真空過濾收集獲得TFA鹽(2.137克)。濾液以2 N KOH中和並以二氯甲烷萃取。萃取液以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮成棕色殘留物。殘留物藉管柱層析純化(5:1，己烷/乙酸乙酯)獲得3-氟-萘-1-基胺(0.967克，33%)。該TFA鹽(2.137克)在2 N KOH(10毫升)之二氯甲烷(20毫升)不均勻溶液中攪拌。分離有機層且水層以二氯甲烷萃取。合併之萃取液以無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮獲得額外量之3-氟-萘-1-基胺(1.193克，40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78-7.64 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1 H), 7.41-7.34 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 4.30 (br s, 2H)。

3-氟-萘-1-基胺(1.00克，6.20毫莫耳)、碘化鈉(0.465克，3.10毫莫耳)、二異丙基乙胺(0.30毫升，3.10毫莫耳)及雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(1.218克，6.82毫莫耳)之氯苯(10毫升)及1-己醇(1毫升)溶液在150°C加熱隔夜。藉真空蒸餾自棕色溶液移除溶劑且殘留物冷卻至室溫。殘留物以己烷/二乙醚(1:1)稀釋接著傾析溶劑。重複此步驟，接著固體藉真空過濾收集。該棕色固體以甲醇/氯仿稀釋並吸附至SiO<sub>2</sub>上，接著負載至管柱上層析(甲醇/氫氧化銨/氯仿8:1:91)獲得棕色油。此油以二乙醚分散獲得棕色固體之第

三中間化合物(0.173克, 12%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.20 (br s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.60-7.41 (m, 2H), 7.02 (d, 1 H), 3.20 (br s, 4H), 3.05 (br s, 4H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序, 使用 1-(3-氟-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H) 7.37 (d, 1 H), 7.14 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.36 (d, 1 H), 4.24 (t, 2H), 3.16 (br s, 4H), 2.87 (t, 2H), 2.75 (br s, 4H), 2.64 (t 2H), 2.54 (t, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 2H); ES MS : 449.12(M+H)<sup>+</sup> (確實質量 : 448.23)。

實例 A71-7-{4-[4-(2-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

### 3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-溴-萘-2-基胺 : 於萘-2-基胺 (1.03 克, 7.2 毫莫耳) 之 DMF 溶液中, 添加 NBS (1.54 克, 8.6 毫莫耳, 1.2 當量)。混合物在 110°C 加熱 2 小時, 冷卻至室溫, 置入 EtOAc (150 毫升) 中並以水 (3x50 毫升) 洗滌。有機相以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮。殘留物藉矽膠層析純化, 獲得紅色固體之第一中間化合物 (1.12 克, 70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.05 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.65 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.00 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.40 (br s, 2H)。

如下製備第二中間化合物 1-溴-2-氟-萘 : 於 1-溴-萘-2-基胺 (1.0 克, 4.52 毫莫耳) 之 THF (1 毫升) 冷卻 (0°C) 溶液中, 添加 48% HBF<sub>4</sub> (10 毫升) 接著添加 NaNO<sub>2</sub> (0.49 克, 13.58 毫莫

耳，3當量)之水(2毫升)溶液。添加完畢後，混合物在0°C攪拌1小時並添加NaBF<sub>4</sub>(2.49克，22.6毫莫耳，5當量)。使混合物溫至室溫並過濾。固體以乙醚洗滌並在高度真空下乾燥隔夜，獲得綠色固體之重氮鎘鹽，其使用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 8.50 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 8.20 (t, J = 6.7 Hz, 1 H), 8.10 (t, J = 6.3 Hz, 1 H)。

最後步驟所得之物質懸浮於甲苯(5毫升)並回流1小時。所得混合物進行矽膠層析，獲得黃色固體之第二中間化合物(480毫克，47%)，計兩步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (t, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1 H)。

如下製備第三中間化合物1-(2-氟-萘-1-基)-哌啶：  
Pd(OAc)<sub>2</sub>(44.8毫克，0.2毫莫耳)及2-(二環己基膦醯基)聯苯(70.0毫克，0.2毫莫耳)藉通入N<sub>2</sub>除氣20分鐘。添加1-溴-2-氟-萘(0.448克，2毫莫耳)及1-Boc-哌啶(0.446克，2.4毫莫耳)接著添加NaO<sup>t</sup>Bu(0.27克，2.8毫莫耳)。混合物溫至達80°C並在此溫度保持16小時。減壓移除溶劑且殘留物藉矽膠層析純化，獲得4-(2-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.24克，40%)。

4-(2-氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.05克，2.83毫莫耳)及TFA(1毫升)之二氯甲烷(10毫升)混合物回流2小時。減壓移除溶劑獲得黑色固體(1.05克)，其溶於二氯甲

烷(2毫升)並添加乙醚沉澱出TFA鹽之第三中間化合物(0.36克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.75 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.90 (m, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.42 (t, J = 6.6 Hz, 1 H), 3.60-3.10 (m, 8H)。

依循實例A1之還原性胺化程序，使用1-(2-氟-萘-1-基)-吡啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.40 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.60 (m, 1 H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 1 H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 6.35 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.10 (m, 1 H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

實例A72-7-{4-[4-(6,7-二氟-萘-1-基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物三氟甲烷磺酸6,7-二氟-3,4-二氫-萘-1-基酯：於6,7-二氟-3,4-二氫-萘-1-酮(3.64克，20毫莫耳，四面體通訊2003, 44, 4007)之THF(40毫升)之冷卻(-78°C)溶液中，以10分鐘添加LiHMDS(24毫升，24毫莫耳)。所得混合物在-78°C攪拌1小時且添加N-苄基三氟甲烷磺醯亞胺(8.59克，24毫莫耳)之THF(20毫升)溶液。混合物在-78°C又攪拌3小時，以H<sub>2</sub>O終止反應並以EtOAc (3x50毫升)萃取。合併之有機相乾燥並濃縮，獲得第一中間化合物(6.28克，100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20 (m, 1H), 7.00 (m, 1 H), 6.05 (t, 1 H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物三氟甲烷磺酸6,7-二氟-萘-1-基酯：三氟甲烷磺酸6,7-二氟-3,4-二氫-萘-1-基酯(6.28克，20毫莫耳)及DDQ(9.08克，40毫莫耳)之二噁烷(60毫升)之混合物回流24小時接著冷卻至RT。反應混合物分配於己烷與水之間。有機層以水洗滌，脫水並濃縮。殘留物通過矽藻土墊，以己烷溶離，獲得黃色固體之第二中間化合物(4.38克，70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (m, 2H), 7.70 (m, 1 H), 7.50 (m, 2H)。

如下製備第三中間化合物1-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶：氮氣通入三氟甲烷磺酸6,7-二氟-萘-1-基酯(4.38克，14.04毫莫耳)、1-Boc-哌啶(3.18克，16.85毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.31克，1.4毫莫耳)及2-二環己基膦醯基聯苯(0.49克，1.4毫莫耳)之甲苯(40毫升)溶液中歷時10分鐘。添加NaO<sup>t</sup>Bu(1.89克，19.66毫莫耳)。所得混合物在80°C加熱2小時，以EtOAc(40毫升)稀釋並經矽藻土墊過濾。濾液濃縮且殘留物藉矽膠層析純化，獲得4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯。

於4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.15克)之MeOH(10毫升)溶液中，添加濃HCl(4毫升)。所得混合物在RT攪拌16小時並真空濃縮。所得固體以小量MeOH及乙醚洗滌並乾燥，獲得第三中間化合物(0.43克，兩步驟計11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.30 (br s, 2H), 8.10 (m, 2H), 7.70 (d, 1 H), 7.50 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 3.40 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.25 克，75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (br s, 2H), 8.05 (m, 2H), 7.70 (d, 1 H), 7.50 (m, 2H), 7.26 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.22 (t, 2H), 3.60 - 3.10 (m, 10H), 2.80 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。

實例 A73-7-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：4-(7-羥基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.0 克，6.10 毫莫耳) 溶於二甲基亞砷 (7 毫升) 並添加氫氧化鈉 (366 毫克，9.14 毫莫耳)。混合物攪拌 5 分鐘接著添加甲基碘 (1.73 克，0.76 毫升，12.20 毫莫耳)。反應在室溫攪拌 3 小時，以水 (20 毫升) 終止反應且以乙酸乙酯 (20 毫升) 萃取。有機層以水 (2x20 毫升) 及食鹽水 (20 毫升) 洗滌，以無水硫酸鈉脫水，過濾並真空濃縮，獲得黃色油之第一中間化合物 (1.91 克，92%)。MS: ES+ 343.20(M+1)<sup>+</sup>。

如下製備第二中間化合物 1-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶：4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.70 克，4.97 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (10 毫升) 及三氟乙酸 (2 毫升) 中。混合物在室溫攪拌 24 小時接著以己烷 (50 毫升) 稀釋。真空過濾收集固體並以己烷 (2x30 毫升) 清洗獲得紫色粉末之第二中間化合物 (2.18 克，定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (s, 2H), 7.80 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.40 (s,

1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.20-7.10 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.80-3.40 (m, 8H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.22 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 7.40 (s, 1 H), 7.26 (t, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.80-2.55 (m, 6H), 2.44-2.40 (m, 4H), 1.80-1.50 (m, 4H), MS ES+ 461.22 (M+1)<sup>+</sup>。

**實例 A74-7-{4-[4-(7-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物三氟甲烷磺酸 7-氯-3,4-二氫-萘-1-基酯：於 7-氯-1-萘滿酮 (6 克，33.33 毫莫耳) 之無水 THF (140 毫升) 之 -78°C 攪拌溶液中，以 5 分鐘內於 N<sub>2</sub> 中添加 1 M 之雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰之 THF (40 毫升，40 毫莫耳)。反應混合物攪拌 1 小時並以一次添加 N-苯基三氟甲烷磺醯胺 (14.44 克，40 毫莫耳)。反應混合物溫至室溫並攪拌 2 小時。真空移除溶劑且殘留物溶於 EtOAc (200 毫升) 並依序以 2 M NaOH、H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並真空蒸發，獲得棕色油。藉矽膠層析純化 (10% EtOAc: 己烷) 獲得油狀第一中間化合物 (9.78 克，95%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 (d, 1 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.06 (t, 1 H), 2.84 (t, 2H), 2.53 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物三氟甲烷磺酸 7-氯-萘-1-基酯：於三氟甲烷磺酸 7-氯-3,4-二氫-萘-1-基酯 (9.0 克，28.8

毫莫耳)之二呋烷(150毫升)攪拌溶液中，添加2,3-二氯-5,6-二氫基-1,4-苯醌(13.0克，57.7毫莫耳)。反應混合物回流24小時，且真空移除溶劑。添加EtOAc(250毫升)，混合物以H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，並以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水。真空蒸發且所得暗棕色油在矽膠管柱上層析以己烷溶離，獲得油狀之第二中間化合物(6.2克，55%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, 1 H), 7.83 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H)。

如下製備第三中間物4-(7-氯-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於烘箱中乾燥之瓶中，添加1-boc-哌啶(3.48克，19.34毫莫耳)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.78克，22.56毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.361克，1.61毫莫耳)、2-(二-第三丁基膦醯基)聯苯(0.64克，1.61毫莫耳)、THF(40毫升)及三氯甲烷磺酸7-氯-萘-1-基酯(5克，16.12毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌時，移除瓶內之空氣並充入N<sub>2</sub>。此方法重複3次。反應在80°C加熱16小時。在室溫添加二乙醚且混合物經矽膠墊過濾。棕色油在矽膠上層析以己烷:氯仿(1:1)溶離，接著改變為氯仿(100%)，獲得棕色油之第三中間化合物(3.65克，63%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.16 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.52 (t, 1 H), 7.21 (d, 1 H), 3.61 (s, 4H), 2.98 (s, 4H), 1.42 (s, 9H)。

如下製備第四中間化合物1-(7-氯-萘-1-基)-哌啶：於4-(7-氯-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.4克，6.89毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)在0°C溶液中，滴加三氟乙酸(5.24毫升，68.96毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌2小時且蒸發溶

劑。添加 Et<sub>2</sub>O 獲得白色非晶形 TFA 鹽之第四中間化合物 (1.8 克, 73%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.82 (s, 2H), 8.19 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.73 (d, 1 H), 7.57 (m, 2H), 7.24 (d, 1 H), 3.54-3.11 (m, 8H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(7-氯-萘-1-基)-吡啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 2H), 8.12 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.28 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.24 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.50-3.14 (m, 8H), 2.78 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.96-1.75 (m, 4H)。

實例 A75-7-{4-[4-(5-氯-萘-1-基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 5-氯-萘-1-醇：於 5-氨基-萘-1-醇之濃 HCl(100 毫升)及 H<sub>2</sub>O(100 毫升)之 0°C 冷卻溶液中，滴加 NaNO<sub>2</sub>(12.36 克, 190 毫莫耳)之 H<sub>2</sub>O(20 毫升)溶液。新鮮製備之 CuCl(17.75 克, 190 毫莫耳)溶於濃 HCl(20 毫升)並添加至反應混合物中。反應混合物變為在反應混合物上端留有極稠且黑色泡沫狀物質。添加 CH<sub>3</sub>CN(50 毫升)使反應混合物均質化。使反應回至室溫並在 65°C 攪拌 20 分鐘。添加乙酸乙酯(500 毫升)且分離有機層並以 H<sub>2</sub>O(3x100 毫升)、食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並真空蒸發。暗黑色在矽膠管柱上層析，以 CHCl<sub>3</sub> 溶離接著改變為 CHCl<sub>3</sub>:MeOH (98:2)，獲得油狀第一中間化合物(4.16 克, 19%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.42-

7.37 (m, 2H), 6.86 (d, 1 H), 5.96 (s, 1 H)。

如下製備第二中間化合物三氟甲烷磺酸5-氯-萘-1-基酯：5-氯-萘-1-醇(3.7克，20.78毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (50毫升)在 $0^\circ\text{C}$ 冷卻溶液中，滴加 $\text{Et}_3\text{N}$ (5.78毫升，41.6毫莫耳)，接著三氟甲烷磺酸酐(5.24毫升，31.2毫莫耳)。反應混合物在 $0-5^\circ\text{C}$ 攪拌30分鐘並添加飽和 $\text{NaHCO}_3$ (50毫升)。分離有機層並以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液、食鹽水洗滌及以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水。真空蒸發並藉矽膠層析純化(3:1  $\text{Et}_2\text{O}$ /己烷)，獲得無色油之第二中間化合物(5.5克，85%)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.38 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.71 (d, 1 H), 7.60 (m, 2H), 7.58 (d, 1 H)。

如下製備第三中間化合物4-(5-氯-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於烘箱乾燥後之瓶中，添加1-boc-哌啶(2.95克，15.87毫莫耳)、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ (3.92克，18.5毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.296克，1.32毫莫耳)、2-(二-第三丁基膦醯基)聯萘(0.525克，1.32毫莫耳)、THF(40毫升)及三氟甲烷磺酸5-氯-萘-1-基酯(4.1克，13.22毫莫耳)。在室溫攪拌反應混合物之同時，移除瓶內空氣並充入 $\text{N}_2$ 。此方法重複三次。反應溫度到達 $80^\circ\text{C}$ 並攪拌18小時。在室溫添加二乙醚且混合物經矽膠墊過濾。棕色油狀物質藉矽膠管柱層析純化，以己烷:氯仿(1:1)溶離接著改變為氯仿(100%)，獲得棕色油之第三中間化合物(1.75克，41%)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.18 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.68 (d, 1 H), 7.58 (t, 1 H), 7.53 (t, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 3.61 (s, 4H), 2.97 (s,

如下製備第四中間化合物 1-(5-氯-萘-1-基)-哌啶：於 4-(5-氯-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.85 克，5.35 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 在  $0^\circ\text{C}$  之溶液中，滴加三氟甲烷磺酸 (4.1 毫升，53.5 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 2 小時並真空蒸發溶劑。添加  $\text{Et}_2\text{O}$  獲得白色非晶型之第四中間化合物 (1.5 克，80%)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.84 (s, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 3.54-3.11 (m, 8H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.76 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.36 (d, 1H), 6.37 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.52-3.13 (m, 10H), 2.78 (t, 2H), 1.98-1.68 (m, 4H)。10.76 (s, 1H)。

#### 實例 A76-7-{4-[4-(6-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}- 3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-(6-氯-萘-1-基)-哌啶：依據上述實例 A75 之路徑，自 6-胺基-萘-1-醇製備此中間化合物。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.91 (s, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 3.41 (s, 4H), 3.21 (s, 4H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(6-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.50 克，60%)，mp.  $215-216^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.66 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.51-3.09 (m,

10H), 2.78 (t, 2H), 1.98-1.72 (m, 4H)。

實例 A77-7-{4-[4-(8-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-

### 3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 8-溴-萘-1-基胺：疊氮化鈉 (7.81 克，120 毫莫耳) 逐次添加至 8-溴-萘-1-羧酸 (5 克，19.92 毫莫耳) 之濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (17.5 毫升) 及  $\text{CHCl}_3$  (17.5 毫升) 在  $45^\circ\text{C}$  之懸浮液中。反應混合物攪拌 1.5 小時並在室溫添加水 (150 毫升)。混合物以氫氧化銨調成鹼性並以  $\text{CHCl}_3$  萃取。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並蒸發獲得棕色油之第一中間化合物 (4.48 克，99%)。 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68 (dd, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (t, 1 H), 6.74 (q, 1 H), 5.20 (s, 2H)。

如下製備第二中間化合物 1-溴-8-氯-萘：於 8-溴-萘-1-基胺 (4.48 克，20 毫莫耳) 之濃  $\text{HCl}$  (30 毫升) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (25 毫升) 在  $0^\circ\text{C}$  之溶液中，滴加  $\text{NaNO}_2$  (3.45 克，50 毫莫耳) 之  $\text{H}_2\text{O}$  (10 毫升) 溶液。新鮮製備之  $\text{CuCl}$  (13.86 克，140 毫莫耳) 溶於濃  $\text{HCl}$  (15 毫升) 並添加至反應混合物中。使反應回至室溫並在  $65^\circ\text{C}$  攪拌 30 分鐘。添加乙酸乙酯 (250 毫升) 且分離有機層並以  $\text{H}_2\text{O}$  (3x100 毫升)、食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並真空蒸發。暗黑色在矽膠管柱上層析，以  $\text{CHCl}_3$  溶離接著改變為  $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$  (98:2)，獲得油狀第二中間化合物 (2.95 克，72%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92 (dd, 1 H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.65 (dd, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.26 (q, 1 H)。

如下製備第三中間化合物 1-(8-氯-萘-1-基)-哌啶：於烘

箱乾燥之瓶中，添加 1-boc-哌啶 (1.2 克，6.47 毫莫耳)、NaOtBu (0.724 克，7.54 毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.12 克，0.539 毫莫耳)、2-(二-環己基膦醯基)聯苯 (0.12 克，0.539 毫莫耳)、甲苯 (15 毫升) 及 1-溴-8-氯-萘 (1.3 克，5.39 毫莫耳)。在室溫攪拌反應混合物之同時，移除瓶內空氣並充入 N<sub>2</sub>。此方法重複三次。反應溫度在 80-90°C 攪拌 3 小時。在室溫添加二乙醚且混合物經矽膠墊過濾。棕色油狀物質藉矽膠管柱層析純化，以己烷:氯仿 (1:1) 溶離接著改變為氯仿 (100%)，獲得油狀之 4-(8-氯-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.35 克，72%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (dd, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.52 (dd, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.34 (t, 1 H), 7.18 (dd, 1 H), 4.16 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

於 4-(8-氯-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.34 克，3.87 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 在 0°C 之溶液中，滴加三氟乙酸 (2.94 毫升，38.7 毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌 1.5 小時並真空蒸除溶劑。添加 Et<sub>2</sub>O 獲得白色非晶型固體之第三中間化合物 (1.03 克，74%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.92 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.33 (dd, 1 H), 3.44-3.27 (m, 4H), 3.20-2.91 (m, 4H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(8-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.303 克，48%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.31 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.94 (dd, 1 H),

7.76 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 (m, 2H), 7.46 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.38 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.44-3.22 (m, 8H), 3.08 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 4H)。

**實例 A78-7-{4-[4-(7-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物4-(7-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：4-(7-羥基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.00克，6.09毫莫耳)溶於二氯甲烷(30毫升)並添加三乙胺(1.23克，1.70毫升，12.2毫莫耳)。混合物冷卻至0°C並滴加三氟甲烷磺酸酐(2.58克，1.54毫升，9.15毫莫耳)。混合物在0°C攪拌30分鐘並添加水(20毫升)。有機層以飽和碳酸氫鈉(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾並真空濃縮。粗製油藉管柱層析純化(5:1，己烷/乙酸乙酯)，獲得橘色油且隨後固化之第一中間化合物(2.50克，89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.20-8.10 (m, 2H), 7.78 (d, 1 H), 7.65-7.50 (m, 2H), 7.30 (d, 1 H), 3.80-3.40 (m, 4H), 3.05-2.90 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物1-(8-哌啶-1-基-萘-2-基)-乙酮：4-(7-三氟甲烷磺醯氧基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.50克，5.44毫莫耳)溶於二甲基甲醯胺(15毫升)且溶液除氣30分鐘。依序添加三乙胺(1.10克，1.52毫升，10.87毫莫耳)、丁基乙烯基醚(2.72克，3.50毫升，27.17毫莫耳)、乙酸鈣(61毫克，0.27毫莫耳)及1,3-雙(二苯基膦醯基)-丙烷(112毫克，0.27毫莫耳)且混合物加熱至80°C並在

此溫度攪拌3小時，接著降低至40°C並又攪拌15小時，接著冷卻至室溫。混合物以二氯甲烷(30毫升)萃取，且有機層以水(3x30毫升)及食鹽水(30毫升)洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾並真空濃縮。粗製油經短矽膠柱過濾，以3:1己烷/乙酸乙酯溶離，獲得4-[7-(1-丁氧基-乙烯基)-萘-1-基]-吡啶-1-羧酸第三丁酯及4-(7-乙醯基-萘-1-基)-吡啶-1-羧酸第三丁酯之混合物(2.14克)。

此混合物(2.14克)溶於二氯甲烷(4毫升)、三氟乙酸(3毫升)及水(1毫升)之混合物中並在室溫攪拌4小時。混合物真空蒸發並添加己烷(30毫升)。濾除沉澱物並以己烷(20毫升)洗滌，獲得橘色固體之第二中間化合物(2.1克，定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05-7.98 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.75 (s, 3H)。

依循實例A1之還原性胺化程序，使用1-(8-吡啶-1-基-萘-2-基)-乙酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.25-3.10 (m, 4H), 2.86 (t, 2H), 2.85-2.76 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.64 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H), MS ES+ 473.24 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 實例A79-7-{4-[4-(6-乙醯基-萘-1-基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物1-(5-吡啶-1-基-萘-2-基)-乙酮：依據實例A78所述路徑自4-(6-羥基-萘-1-基)-吡啶-1-羧酸第

三丁酯，製備此中間化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (s, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 3.60-3.18 (m, 8H), 2.70 (s, 3H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-哌啶-1-基-萘-2-基)-乙酮，獲得標題化合物 (366 毫克，83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO -d<sub>6</sub>) δ 10.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.20 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.80-3.60 (m, 6H), 3.40 (t, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.96-1.70 (m, 4H), MS ES+ 473.19(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：472.25)。

**實例 A80-7-{4-[4-(5-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(5-哌啶-1-基-萘-1-基)-乙酮：依據實例 A78 所述路徑自 4-(5-羥基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，製備此中間化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.80 (br s, 2H), 8.42 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.60 - 3.10 (m, 8H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-哌啶-1-基-萘-1-基)-乙酮，獲得標題化合物 (0.41 克，76%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.05 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.70 - 7.50 (m, 3H), 7.30 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1 H),

4.30 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.60 - 3.20 (m, 8H), 2.80 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 4H)。

**實例 A81-7-{4-[4-(4-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(4-哌啶-1-基-萘-1-基)-乙酮：依據實例 A78 所述路徑自 4-(4-溴-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，製備此中間化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 2H), 8.80 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 1 H), 3.45 (s, 4H), 3.25 (s, 4H), 2.65 (s, 3H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(4-哌啶-1-基-萘-2-基)-乙酮，獲得標題化合物 (0.40 克，80%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 10.40 (s, 1 H), 10.25 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.20 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.23 (m, 2H), 3.80 - 3.20, 10H), 2.80 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 4H)。

**實例 A82-7-{4-[4-(2-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(1-哌啶-1-基-萘-2-基)-乙酮：依據實例 A78 所述路徑自 4-(2-羥基-萘-1-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯，製備此中間化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 8.35 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.60 (m, 3H), 3.40 - 3.20 (m, 8H), 2.70 (s, 3H)。

依循實例 A1 之還原性胺化程序，使用 1-(1-哌啶-1-基-

萘-2-基)-乙酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ:12.90 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.90 (m, 2H), 7.80 (m, 1 H), 7.70 - 7.50 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 6.40 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.40 - 4.10 (m, 4H), 3.70 (m, 2H), 3.40 - 3.00 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 2.67 (m, 5H), 2.40 - 1.90 (m, 4H)。

**實例 A83-8-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-萘-2-羧腈之合成**

如下製備第一中間化合物(7-氟基-萘-1-基)-胺基甲酸苄酯：參(二亞苄基丙酮基)二鈹(0)-氟仿加成物(0.24克，0.23毫莫耳)、1,1'-雙(二苯基膦醯基)-苄(1.04克，1.87毫莫耳)、KCN(3.05克，47.0毫莫耳)、三氟甲烷磺酸8-苄氧基羰基胺基-萘-2-基酯(10克，23.52毫莫耳)及NMP(20毫升)依序混合並在室溫攪拌20分鐘，直至形成黃色反應錯合物。反應混合物在80°C攪拌1小時，接著冷卻至室溫。暗棕色反應混合物藉矽膠層析純化，以己烷:EtOAc(8.5:1.5)溶離接著改變為己烷:EtOAc(8:2)溶離，獲得棕色油之第一中間化合物(5.81克，82%)，其在室溫靜置後固化。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.70 (d, 1 H), 7.62 (m, 2H), 7.46-7.32 (m, 5H), 5.24 (s, 2H)。

如下製備第二中間化合物8-胺基-萘-2-羧腈：於(7-氟基-萘-1-基)-胺基甲酸苄酯(5.81克，19.23毫莫耳)中添加33% HBr之HOAc(35毫升)且混合物在室溫攪拌6小時。添加Et<sub>2</sub>O且產物結晶成黃色固體。此固體以Et<sub>2</sub>O洗滌三次，獲

得黃色固體之第二中間化合物(4.22克, 88%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.68 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (t, 1 H), 7.49 (d, 1 H)。

如下製備第三中間化合物8-哌啶-1-基-萘-2-羧腈: 8-氨基-萘-2-羧腈(1克, 4.03毫莫耳)、雙-(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(0.778克, 4.4毫莫耳)、NaI(0.299克, 2.01毫莫耳)及1-己醇(1毫升)之氯苯混合物在140°C加熱20小時。反應混合物經濃縮且殘留物以Et<sub>2</sub>O:己烷(1:1)攪拌, 並傾析溶劑。棕色物質藉矽膠層析純化, 以MeOH:CHCl<sub>3</sub>(3:97)溶離, 接著改變為MeOH:CHCl<sub>3</sub>:NH<sub>3</sub>(10:89:1)溶離, 獲得淡黃色油之第三中間化合物(0.75克, 79%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 3.62 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 4H)。

依循實例A1之還原性胺化程序, 使用8-哌啶-1-基-萘-2-羧腈, 獲得標題化合物(0.245克, 37%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.21 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.69 (t, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.22 (t, 2H), 3.82-3.15 (m, 12H), 2.79 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 4H)。

#### 實例A84-N-(8-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁基]-哌啶-1-基}-萘-2-基)-乙醯胺之合成

依循實例A1之還原性胺化程序, 使用N-(8-哌啶-1-基-萘-2-基)-乙醯胺, 獲得標題化合物。MS APCI: M+1: 488.2

(確實質量：487.26)。

實例 A85-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之磷酸鹽之合成

依據下述概述之反應製備第一中間化合物7-(4-苄氧基丁氧基)-[1,8]萘啶-2-酮。7-氟-1H-[1,8]萘啶-2-酮(210克，1.28莫耳)、溴化四丁基銨(20克，0.064莫耳)、4-苄氧基丁醇(235.8毫升，1.34莫耳)及THF(2.5升)饋入配備有機械攪拌器、添加漏斗及氮(氣體)入口之12升三頸圓底瓶中。懸浮液在25°C攪拌30分鐘。使用冰浴冷卻該反應混合物並經添加漏斗以維持內溫低於30°C之速率，添加1 M第三丁氧基化鉀之THF(2.87升，2.87莫耳)。添加完成後，黏稠漿液變成溶液並在25°C攪拌4小時或直至藉LC/MS分析反應已完全。緩慢添加1 N HCl(1.6升，1.6莫耳)使反應溫度維持低於30°C並攪拌30分鐘。使用旋轉蒸發器移除THF並添加7升乙酸乙酯形成雙相混合物。混合物移至分離漏斗中，在該處收集水層並再以1升乙酸乙酯萃取。合併乙酸乙酯層，經矽藻土墊過濾，以水洗滌，接著以食鹽水洗滌，並收集。添加MgSO<sub>4</sub>，接著過濾且產物藉真空濃縮成黃色固體(405克，1.25莫耳，97.8%)。MS:APCI:M+1:325.1(確實質量：324.15)。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)。

依據下列概述之反應製備第二中間化合物7-(4-羥基丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮。第一中間化合物7-(4-苄氧基丁氧基)-[1,8]萘啶-2-酮(132.4克，0.408莫耳)及MeOH(1.3升)與20%鈣/碳(20.0克，50%水-濕狀態)一起饋

入壓力反應器中並在45°C及50psi氫化48小時。反應藉質量分光計或HPLC追蹤。完成後，過濾鈀觸媒且濾液濃縮成灰白色固體。產量=96.3克，定量。MS:APCI:M+1:237.1。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)。

依據下列概述之反應製備第三中間化合物7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮。第二中間化合物7-(4-羥基丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(121克，0.515莫耳)與THF(1.2升)於配備添加漏斗、熱偶及氮氣入口之3升圓底瓶中攪拌。添加甲烷磺醯氯(48毫升，0.618莫耳)且反應以丙酮/冰浴冷卻至-11°C。經添加漏斗以維持內溫低於0°C之速率，添加三乙胺(100毫升，0.721莫耳)。添加完成後，反應溫至周圍溫度。TLC(50% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-乙酸乙酯)顯示反應完全。於反應懸浮液中添加LiCl(43.6克，1.03莫耳)並回流12小時。TLC顯示反應完全。經真空蒸餾移除THF並添加乙酸乙酯(1.2升)。有機層以水(500毫升)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(500毫升)及食鹽水洗滌。使用MgSO<sub>4</sub>使有機溶液脫水，其過濾，濃縮並乾燥成固體，其緊密黏附至瓶壁上。產量=120克，92%。MS:APCI:M+1:255.0。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)。

最後，如下述依據下列反應製備7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮。第三中間化合物7-(4-氯丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(119克，0.469莫耳)、1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽(110.7克，0.446莫耳)及碳酸鉀(185克，1.339莫耳)饋入配備有機械攪拌及冷凝管之2升

圓底瓶中。添加水(1.2升)且反應在氮氣下回流12小時。反應冷卻至周圍溫度並傾析水，留下褐色固體團。添加乙酸乙酯(1.2升)以及水(500毫升)，且固體攪拌30分鐘形成兩層。於乙酸乙酯層中添加水(500毫升)進行另一次洗滌，接著以食鹽水(500毫升)洗滌。添加MgSO<sub>4</sub>至乙酸乙酯中，接著過濾並濃縮成棕色固體。產量=164克，85%。MS:APCI:M+1:431.2。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)。

所得產物藉由在乙腈中之漿液加熱至60°C而自乙腈(7毫升/克)再結晶。溶液接著以-3°C/小時之速率冷卻至周圍溫度。該再結晶漿液以冰浴冷卻至0°C，冷卻過濾並乾燥獲得大於97% HPLC純度之純化物質(294 nm)。再結晶產率=80-85%。

**實例 B1-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 2-苄氧基-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-[1,8]茶啉：於4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-1-丁醇(3.27克，18.8毫莫耳，1.2當量)之THF(20毫升)冷卻至0°C之溶液中，添加KO<sup>t</sup>Bu(1 M於THF中，18毫升，18毫莫耳，1.15當量)。溶液在0°C攪拌20分鐘接著經套管添加至2-苄氧基-7-氯-[1,8]茶啉(4.24克，15.66毫莫耳)之THF(50毫升)冷卻至0°C之懸浮液中。反應變為橘色且變為均勻。在0°C歷時30分鐘後，添加飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O以終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。粗產物吸附至SiO<sub>2</sub>上並藉

液體層析(20-30% EtOAc/己烷)純化，獲得淺黃色油之第一中間化合物(3.71克，9.08毫莫耳，58%)。MS:APCI: M+1:409.2(確實質量：408.20)。

如下製備第二中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮：2-苄氧基-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-[1,8]萘啶(620毫克，1.52毫莫耳)使用5% Pd/C於MeOH氫化40分鐘。過濾反應並濃縮。殘留物溶於EtOH(5毫升)並添加PPTS(25毫克，0.10毫莫耳)。混合物在60°C加熱隔夜。反應經濃縮並藉液體層析(6%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體之第二中間化合物(282毫克，1.20毫莫耳，79%)。MS:APCI: M+1:235.1(確實質量：234.10)。

此中間物亦可使用下列程序製備：

於60% NaH(83.6克，2.09莫耳)之NMP(1升)懸浮液中，滴加無水1,4-丁二醇(300毫升，3.39莫耳，自甲苯濃縮)以控制發泡。反應溫度增高至50°C且混合物在60°C攪拌15分鐘。攪拌下添加7-氯-1H-[1,8]萘啶-2-酮(146克，0.813莫耳)且反應在68°C加熱20小時。添加CH<sub>3</sub>CN(5升)且混合物經過濾且濾餅以CH<sub>3</sub>CN(500毫升)及THF(500毫升)洗滌。濾餅以THF(3升)再漿化並添加3 N HCl之MeOH(290毫升，0.870莫耳)。混合物在60°C加熱1小時接著經矽藻土過濾以THF(1升)洗滌。濾液濃縮至體積500毫升並添加THF(1.5升)、Darco(10克)及鎂溶膠(magnesol)(100毫升)。混合物在40°C攪拌30分鐘且接著過濾及以THF(500毫升)洗滌。濾液濃縮至500毫升，添加CH<sub>3</sub>CN且混合物濃縮至1升。過濾

所得固體，以 $\text{CH}_3\text{CN}$ (200毫升)及 $\text{Et}_2\text{O}$ (300毫升)洗滌並在 $50^\circ\text{C}$ 乾燥，獲得標題化合物(101克，53%)。濾液靜置後獲得額外結晶，其藉過濾收集，如前述洗滌及乾燥獲得額外標題化合物(17克，總產率62%)。

如下製備第三中間化合物4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：使用Swern氧化反應：於草醯氯(0.12毫升，1.32毫莫耳，1.1當量)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.5毫升)冷卻至 $-78^\circ\text{C}$ 溶液中，添加DMSO(0.18毫升，2.6毫莫耳)。反應攪拌5分鐘接著以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.5毫升)及DMSO(1.2毫升)中之溶液，經套管以5分鐘添加7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(282毫克，1.20毫莫耳)溶液。溶解該醇時DMSO為必要。反應攪拌15分鐘並添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.83毫升，6.0毫莫耳，5當量)。反應轉為渾濁。使反應在 $-78^\circ\text{C}$ 攪拌10分鐘接著溫至RT。在RT歷時30分鐘後，添加 $\text{H}_2\text{O}$ 且混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。有機層以食鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水並濃縮，獲得淡棕色油之第三中間化合物(340毫克)，其使用於下一反應。MS:APCI:M+1:223.1(確實質量：232.08)。

使用IBX氧化反應：於7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(223毫克，0.952毫莫耳)之DMSO(3毫升)溶液中，添加IBX(400毫克，1.43毫莫耳)之DMSO(4.8毫升，0.3 M)溶液。反應在RT攪拌6小時，冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 並以5%  $\text{NaHCO}_3$ 終止反應。混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x)萃取。有機層以5%  $\text{NaHCO}_3$ 洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水並濃縮，獲得淺黃色固體之標題化合物(175毫克，0.754毫莫耳，79%)。MS:APCI:M+1:233.1(確

實質量：232.08)。

於4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(自前一反應之粗產物)之二氯甲烷(6毫升)溶液中，添加2,3-二氯苯基哌啶鹽酸鹽(321毫克，1.20毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(0.34毫升，2.40毫莫耳，2當量)。所得懸浮液攪拌5分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(356毫克，1.68毫莫耳，1.4當量)粉末。混合物在RT攪拌2小時。反應以飽和NaHCO<sub>3</sub>及H<sub>2</sub>O終止且混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析(4-5% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色泡沫之標題化合物(378毫克，0.845毫莫耳，2步驟合計70%)。此泡沫溶於Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>並添加1 N HCl之Et<sub>2</sub>O(0.82毫升)。所得白色沉澱物藉過濾收集，以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得白色固體(355毫克)。MS:APCI:M+1:447.1(確實質量：446.13)。

**實例 B2-7-{4-[4-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例B1之還原性胺化程序，使用1-(2-氯-3-三氟甲基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物(0.55克，60%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.45 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.35 (m, 3H), 6.60 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.75 (m, 2H). MS ES: m/z 480.93 (M+H)<sup>+</sup>。MS ES: m/z 480.93(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：480.15)。

**實例 B3-7-{4-[4-(2-乙酰基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧**

**基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使1-(2-氯-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:455.2(確實質量：454.18)。

**實例 B4-7-{4-[4-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-****1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使1-(3-氯-2-乙基-苯基)-哌啶鹽酸鹽偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:441.2(確實質量：440.20)。

**實例 B5-7-{4-[4-(2-乙醯基-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧****基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使1-(2-氯-6-哌啶-1-基-苯基)-乙酮偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:439.2(確實質量：438.21)。

**實例 B6-7-{4-[4-(3-乙醯基-2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧****基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使1-(2-氯-3-哌啶-1-基-苯基)-乙酮三氟乙酸鹽偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物，mp 108-110°C。MS:APCI:M+1:455.2(確實質量：454.18)。

**實例 B7-7-{4-[4-(2-氯-4-氯-5-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-4-氯-5-甲基-苯基)-哌啶鹽酸鹽，獲得標題化合物(0.246 克，51%)。MS:APCI:M+1:445.2(確實質量：444.17)。

**實例 B8-7-{4-[4-(2-氯-4-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-4-氯-3-甲基-苯基)-哌啶鹽酸鹽，獲得標題化合物(0.223 克，46%)。MS:APCI:M+1:445.2(確實質量：444.17)。

**實例 B9-7-{4-[4-(5-氯-2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

於 4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛(0.206 克，0.887 毫莫耳，1 當量)及 1-(5-氯-2-異丙氧基-苯基)-哌啶(0.328 克，0.977 毫莫耳，1.1 當量)之二氯甲烷(5 毫升)懸浮液中，添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.535 克，2.524 毫莫耳，2.84 當量)。該漿液在室溫攪拌(18 小時)。藉 HPLC 分析顯示反應幾乎完全。混合物以乙酸乙酯稀釋並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  終止反應。有機相以食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水，過濾並真空蒸發。藉矽膠層析(2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )純化，接著使用 1 N  $\text{HCl}$  於乙醚中形成  $\text{HCl}$  鹽，獲得標題化合物(0.164 克，39%)。MS:APCI:M+1:471.2(確實質量：470.21)。

**實例 B10-7-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

上述還原性胺化程序使用1-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:437.3(確實質量：436.25)。

**實例 B11-7-{4-[4-(2-異丁氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

上述還原性胺化程序使用1-(2-異丁氧基-苯基)-哌啶獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:451.2(確實質量：450.26)。

**實例 B12-7-[4-(4-鄰-甲苯基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用1-鄰-甲苯基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:393.2(確實質量：392.22)。

**實例 B13-7-{4-[4-(4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用1-(4-氟-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:397.1(確實質量：396.20)。

**實例 B14-7-{4-[4-(3-氟-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用1-(3-氟-4-氟-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:431.2(確實質量：430.16)。

**實例 B15-7-{4-[4-(3-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用1-(3-三氟甲基-苯

基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:447.2(確實質量：446.19)。

**實例 B16-7-{4-[4-(2-三氟甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-三氟甲基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:447.2(確實質量：446.19)。

**實例 B17-7-(4-{4-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-哌啶-1-基}-丁氧基)-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-[2-(1,1-二氟-乙基)-苯基]-哌啶，獲得標題化合物(0.45 克，79%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (s, 1 H), 10.65 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m 1 H), 7.30 (m 1 H), 6.70 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30 - 3.00 (m, 8H), 2.10 (t, 3H), 2.00-1.70 (m, 4H)。

**實例 B18-7-{4-[4-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-3-甲氧基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:443.3(確實質量：442.18)。

**實例 B19-7-{4-[4-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:457.2(確實

質量：456.19)。

**實例 B20-7-{4-[4-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-3-異丙氧基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:471.2(確實質量：470.21)。

**實例 B21-7-{4-[4-(3-甲基-2-苯氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(3-甲基-2-苯氧基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:485.2(確實質量：484.25)。

**實例 B22-7-{4-[4-(3-氯-2-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(3-氯-2-氟-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:431.2(確實質量：430.16)。

**實例 B23-7-{4-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:431.2(確實質量：430.16)。

**實例 B24-7-{4-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧  
基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氯-4-氟-

苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:465.1(確實質量：464.12)。

**實例 B25-7-{4-[4-(2-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-**

**[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:413.1(確實質量：412.17)。

**實例 B26-7-[4-(4-聯苯-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-**

**[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-聯苯-2-基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:455.0(確實質量：454.24)。

**實例 B27-7-{4-[4-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-丁**

**氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(3-甲氧基-2-甲基-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:423.2(確實質量：422.23)。

**實例 B28-7-{4-[4-(2-氯-3-氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氯-3-氯-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:431.2(確實質量：430.16)。

**實例 B29-7-{4-[4-(6-氯-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-**

**丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例B1之還原性胺化程序，使用1-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:420.2(確實質量：419.23)。

**實例B30-7-[4-(4-嘧啶-2-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-**

**[1,8]茶啶-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使2-哌啶-1-基-嘧啶氫溴酸鹽偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:381.1(確實質量：380.20)。

**實例B31-7-{4-[4-(4-甲氧基-嘧啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧**

**基}-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使4-甲氧基-2-哌啶-1-基-嘧啶鹽酸鹽(US 6,303,603)偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:411.2(確實質量：410.21)。

**實例B32-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-**

**[1,8]茶啶-2-酮之合成**

依循實例B1之還原性胺化程序，使用1-節滿-4-基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:419.2(確實質量：418.24)。

**實例B33-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁**

**氧基}-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

依循實例B1之還原性胺化程序，使用1-(5,6,7,8-四氫-

萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:433.3(確實質量：432.25)。

**實例 B34-7-{4-[4-(3-氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(3-氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.364 克，54%)。MS:APCI:M+1:451.3(確實質量：450.24)。

**實例 B35-7-{4-[4-(8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮，獲得標題化合物 (0.391 克，59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.89 (br s, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.33 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.51 (d, 1 H), 4.38 (t, 2H), 3.16-3.04 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.78-2.68 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H)。MS ES: 447.26(M+H)<sup>+</sup> (確實質量：446.23)。

**實例 B36-7-{4-[4-(7,7-二甲基-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 2,2-二甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.15 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.30 (m, 2H), 6.65 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.50

(br s, 2H), 1.90 (t, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)。ESMS: 475.26(確實質量: 474.26)。

**實例 B37-7-{4-[4-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(7,7-二甲基-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.30 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 2.95-2.40 (m, 14H), 1.90(m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.00 (s, 6H)。ESMS: 461.29(確實質量: 460.28)。

**實例 B38-7-{4-[4-(7,7-二氟-8-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 2,2-二氟-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.03 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 6.64 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.98-3.03 (m, 13), 1.98-1.78 (m, 4H)。

**實例 B39-7-{4-[4-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(7,7-二氟-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.329 克，78%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (br s, 1 H), 7.72 (d,

1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.39 (t, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.95-2.84 (m, 4H), 2.74-2.56 (m, 4H), 2.54-2.46 (m, 2H), 2.28-2.13 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 2H)。ES MS: 469.27(確實質量: 468.23)。

**實例 B40-7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 7-{4-[4-(7-甲氧基-5,8-二氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮:

1-(7-甲氧基-5,8-二氫-萘-1-基)-哌啶(578毫克, 2.37毫莫耳)及 4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(500毫克, 2.16毫莫耳)溶於二氯甲烷(10毫升)。添加三乙胺(655毫克, 6.47毫莫耳)且混合物攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(548毫克, 2.59毫莫耳)且混合物攪拌1.5小時。混合物以水(20毫升)終止反應, 並以二氯甲烷(20毫升)萃取。有機層以食鹽水(20毫升)洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 過濾並蒸發。粗製固體藉管柱層析純化(5:95三乙胺/乙酸乙酯)獲得白色泡沫中間化合物(589毫克, 59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.18 (t, 1 H), 7.00-6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H), 4.80 (t, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.95 (t, 4H), 2.80-2.50 (m, 4H), 2.44 (t, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H)。

7-{4-[4-(7-甲氧基-5,8-二氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧

基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮(360毫克, 0.78毫莫耳)溶於乙醇(6毫升)及四氫呋喃(2毫升)之混合物中。於其中添加10%鹽酸(1.5毫升)且混合物在室溫攪拌15分鐘, 接著以飽和碳酸氫鈉(10毫升)終止反應。混合物以乙酸乙酯(20毫升)萃取且有機層以食鹽水(20毫升)洗滌, 以無水硫酸鈉脫水, 過濾並蒸發。粗製固體藉管柱層析純化(6:94三乙胺/乙酸乙酯)獲得白色泡沫之標題化合物(263毫克, 75%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.15 (s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.20 (t, 1 H), 7.00-6.95 (m, 2H), 6.60 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.80-2.40 (m, 8H), 1.90-1.60 (m, 4H), MS ES+ 447.05(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 446.23)。

**實例 B41-7-{4-[4-(7-羥基-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

於7-{4-[4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮(1.20克, 2.69毫莫耳)之甲醇(10毫升)溶液中, 逐次添加 $\text{NaBH}_4$ (0.41克, 10.76毫莫耳)。反應混合物在室溫攪拌30分鐘並以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2x20毫升)萃取。有機層以食鹽水(20毫升)洗滌, 以無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水, 過濾並蒸發。粗製產物藉管柱層析純化(10%甲醇之乙酸乙酯)獲得白色固體之標題化合物(0.60克, 50%)。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.25 (s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.23 (t, 2H), 4.13-4.08 (m, 1 H),

3.25-3.20 (m, 1 H), 3.02-2.83 (m, 6H), 2.61-2.47 (m 6H), 1.88-1.71 (m, 6H). ES MS: 449.26 (M+1)<sup>+</sup>. ES MS: 449.26(M+1)<sup>+</sup> (確實質量 : 448.25)。

**實例 B42-7-{4-[4-(5-氧代-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化，使5-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-萘-1-酮偶合至4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛後，依循一般操作及純化，獲得標題化合物，mp 158-160°C。MS:APCI:M+1:447.3(確實質量 : 446.23)。

**實例 B43-7-{4-[4-(5,5-二氫-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(5,5-二氫-5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.227 克，37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (br s, 1H), 7.72 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.30 (t, 1 H), 7.12 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 2.98-2.88 (m, 4H), 2.82-2.76 (m, 2H), 2.70-2.54 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.36-2.22 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H)。ESMS: 469.03(M+H)<sup>+</sup>(確實質量 : 468.23)。

**實例 B44-7-{4-[4-(3-氧代-茛滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 7-哌啶-1-基-茛滿-1-酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.92

(br s, 1 H), 7.72 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.45 (t, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.38 (t, 2H), 3.32-3.16 (m, 4H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 2H), 2.58-2.46 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.80-1.66 (m, 2H)。ES MS: 432.94 (M+1)<sup>+</sup>。(確實質量：432.22)。

**實例 B45-7-{4-[4-(2-氧代-節滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 4-哌啶-1-基-節滿-2-酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9.20 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.05 (br s, 4H), 2.70 (br s, 4H), 2.45 (t, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。MS ES: m/z 433.21(M+1)<sup>+</sup>(確實質量：432.22)。

**實例 B46-7-{4-[4-(2,2-二氟-節滿-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二氟-節滿-4-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.208 克，40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ: 9.15 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.25 (t, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.85 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.05 (br s, 4H), 2.75 (br s, 4H), 2.50 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。MS ES: m/z 455.11(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：454.22)。

**實例 B47-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

於 4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛 (175 毫克, 0.754 毫莫耳) 及 1-茶-1-基-哌啶鹽酸鹽 (206 毫克, 0.829 毫莫耳) 之 DCE (4 毫升) 混合物中, 添加 Et<sub>3</sub>N (0.23 毫升, 1.66 毫莫耳)。混合物攪拌 10 分鐘並添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub> 粉末 (224 毫克, 1.06 毫莫耳)。反應在 RT 攪拌 2 小時接著以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 終止反應。混合物以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮獲得白色泡沫。藉液體層析純化 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 獲得白色泡沫之標題化合物 (260 毫克, 0.607 毫莫耳, 80%)。此泡沫溶於少量 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 並添加 Et<sub>2</sub>O。添加 1 M HCl 之 Et<sub>2</sub>O (0.6 毫升) 並形成白色沉澱物。過濾收集此固體, 以 Et<sub>2</sub>O 洗滌並乾燥獲得白色絮狀固體 (257 毫克)。MS: APCI: M+1: 429.2 (確實質量: 428.22)。

**實例 B48-7-{4-[4-(6-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序, 使用 1-(6-氟-茶-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物 (195 毫克, 72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 8.20-8.15 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76-7.60 (m, 2H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.70-3.20 (m, 10H), 2.00-1.80 (m, 4H), MS ES+ 447.18 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 446.21)。

**實例 B49-7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序, 使用 1-(7-氟-茶-1-基)-

哌啶，獲得標題化合物(250毫克，85%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.02 (s, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.75 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.36 (t, 1 H), 7.30-7.20 (m, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.56 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 1.96-1.70 (m, 4H)。MS ES+ 447.17(M+1)<sup>+</sup>(確實質量：446.21)。

**實例 B50-7-{4-[4-(8-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(8-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.32克，42%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.20 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, 1 H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.60 (d, 1 H), 6.48 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.40-3.25 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 4H), 2.60-2.40 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 4H)。MS ES+ 447.17(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：446.21)。

**實例 B51-7-{4-[4-(5-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (m, 1 H), 7.22 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.68 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 6.70 Hz, 1 H), 4.40 (t, J = 3.5 Hz, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.70 (s, 4H), 2.50 (br s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H)。

**實例 B52-7-{4-[4-(4-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(4-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.20 (br s, 1 H), 8.25 (m, 1 H), 8.10 (m, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.58 (dd, 2H), 7.10-6.95 (m, 2H), 6.60 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.22-3.00 (br s, 4H), 2.85-2.60 (br s, 4H), 2.55 (m, 2H), 1.95-1.65 (m, 4H)。MS:ES+ 447.23(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 446.21)。

**實例 B53-7-{4-[4-(3-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(3-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (br s, 1 H), 8.12 (d, 1 H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, 1 H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.14 (dd, 1 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.52 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.76 (br s, 4H), 2.56 (t, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H)。MS(ES<sup>+</sup>): 447.05(M+H)<sup>+</sup>(確實質量: 446.21)。

**實例 B54-7-{4-[4-(2-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(2-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(175 毫克，43%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ :12.00 (s, 1 H), 8.30 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 7.97 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.60 - 7.30 (m, 3H), 6.65 (d, J =

8.2 Hz, 1 H), 6.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H), 4.40 (m, 2H), 4.00 (br s, 4H), 3.40 - 3.10 (m, 6H), 2.00 - 1.77 (m, 4H)。

**實例 B55-7-{4-[4-(6,7-二氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(6,7-二氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.25 克，70%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12.30 (s, 1 H), 10.55 (br s, 1 H), 8.03 (m, 3H), 7.80 (d, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (t, 1 H), 7.22 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.70 - 3.10 (m, 10H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。

**實例 B56-7-{4-[4-(7-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(7-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.373 克，45%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.01 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.12 (d, 1 H), 8.01 (t, 2H), 7.85 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.28 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.48-3.19 (m, 8H), 1.98-1.81 (m, 4H)。

**實例 B57-7-{4-[4-(6-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(6-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.403 克，48%)。mp. 208-209°C。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.01 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.64 (d, 1 H), 7.55 (m, 2H), 7.22 (d, 1 H), 6.64

(d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.53-3.09 (m, 8H), 1.98-1.73 (m, 4H)。

**實例 B58-7-{4-[4-(5-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.01 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.77 (d, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.48-3.15 (m, 8H), 1.98-1.81 (m, 4H)

**實例 B59-7-{4-[4-(8-氯-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(8-氯-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.257 克，41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.04 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92 (dd, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 (t, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.32 (dd, 1 H), 6.66 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.38 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.55-3.24 (m, 6H), 3.12 (m, 2H), 1.96-1.78 (m, 4H)。

**實例 B60-7-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1 H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.62 (d, 1 H), 7.60-7.40 (m, 2H),

7.26-7.24 (m, 1 H), 7.18-7.06 (m, 2H), 6.60 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.30-2.80 (m, 8H), 2.60 (t, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H)。MS ES+459.21(M+1)<sup>+</sup>(確實質量：458.23)。

**實例 B61-7-{4-[4-(6-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(6-甲氧基-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.90 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.38 (t, 1 H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.98 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.20-2.80 (m, 8H), 2.58 (t, 2H), 1.90-1.65 (m, 4H)。MS ES+ 459.20(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：458.23)。

**實例 B62-7-{4-[4-(7-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(8-哌啶-1-基-萘-2-基)-乙酮，獲得標題化合物(400 毫克，83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.85 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H) 3.70-3.60 (m, 2H), 3.60-3.20 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H)，MS ES+ 471.23(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：470.23)。

**實例 B63-7-{4-[4-(6-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-哌啶-1-基-萘-

2-基)-乙酮，獲得標題化合物(300毫克，85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20 (d, 1 H), 8.05-7.95 (m, 2H), 7.90-7.80 (m, 2H), 7.60 (t, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 6.64 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50-3.32 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H)，MS ES+471.17(M+H)<sup>+</sup>(確實質量：470.23)。

**實例 B64-7-{4-[4-(5-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(5-哌啶-1-基-萘-1-基)-乙酮，獲得標題化合物(0.39克，77%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 8.30 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.75 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 6.70 (m, 2H), 4.50 (t, J = 3.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.60 (m, 4H), 3.40 - 3.10 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.00 (m, 4H)。

**實例 B65-7-{4-[4-(4-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循實例 B1 之還原性胺化程序，使用 1-(4-哌啶-1-基-萘-1-基)-乙酮，獲得標題化合物(0.42克，69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.00 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H), 8.80 (d, 1 H), 8.15 (m, 2H), 8.00 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.60 (m, 2H), 7.20 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 6.40 (d, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.80 - 3.20 (m, 10H), 2.70 (s, 3H), 2.00 - 1.80 (m, 4H)。

**實例 B66-7-{4-[4-(2-乙醯基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

### 基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

依循實例B1之還原性胺化程序，使用1-(1-哌啶-1-基-茶-2-基)-乙酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.00 (s, 1 H), 8.37 (m, 1 H), 7.80 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 10H), 2.66 (s, 3H), 1.90 (m, 4H)。

### 實例B67-7-{4-[4-(7氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-哌啶-1-基]-茶-2-羧腈之合成

依循實例B1之還原性胺化程序，使用(8-哌啶-1-基-茶-2-羧腈，獲得標題化合物(0.341克，24%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.03 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1 H), 8.13 (d, 1 H), 8.20 (d, 1 H), 7.83 (m, 2H), 7.70 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.40 (t, 2H), 3.68-3.21 (m, 16H), 2.40-1.90 (m, 4H)。

### 實例B68-1-甲基-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備中間化合物7-氯-1-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮：於7-氯-1H-[1,8]茶啉-2-酮(1.17克，6.49毫莫耳)之THF(32毫升)冷卻至0°C之懸浮液中，添加第三丁氧基鉀(1 M於THF，9.7毫升，9.7毫莫耳)。攪拌15分鐘後，添加MeI(0.81毫升，13.0毫莫耳)。反應在0°C攪拌1小時並在RT攪拌5小時。反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止。混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(Analogix，RS-

120, 10-50% EtOAc/己烷), 獲得白色固體之中間化合物 (0.88克, 4.52毫莫耳, 70%)。MS:APCI:M+1:195.0(確實質量: 194.02)。

於4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁-1-醇(422毫克, 1.48毫莫耳)之THF(5毫升)冷卻至0°C溶液中, 經套管添加7-氯-1-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(303毫克, 1.56毫莫耳)之THF(9毫升)溶液。反應在0°C攪拌約2小時。反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl終止且混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉LC純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得白色泡沫之標題化合物(507毫克, 1.15毫莫耳, 77%)。部分標題化合物(243毫克, 0.549毫莫耳)溶於Et<sub>2</sub>O並添加1 N HCl之Et<sub>2</sub>O(0.55毫升)。所得白色沉澱物藉過濾收集, 以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥, 獲得白色固體(248毫克)。MS:APCI:M+1:443.3(確實質量: 442.24)。

#### 實例 C1-7-{3-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丙氧基}- 1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物2-苄氧基-7-{3-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丙氧基}-[1,8]萘啶: 於3-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丙-1-醇鹽酸鹽(400毫克, 1.23毫莫耳)之THF(5毫升)冷卻至-40°C之懸浮液中, 添加KO<sup>t</sup>Bu(1 M於THF, 2.3毫升, 2.3毫莫耳, 1.9當量)。混合物變成渾濁溶液。在-40°C攪拌20分鐘後, 經套管添加2-苄氧基-7-氯-[1,8]萘啶(333毫克, 1.23毫莫耳)之THF(8毫升)溶液。反應以1小時緩慢回至0°C。反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止並以EtOAc

萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得透明油/泡沫之標題化合物(367毫克，0.701毫莫耳，57%)。MS: APCI:M+1:523.0(確實質量：522.16)。

2-苄氧基-7-{3-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丙氧基}-[1,8]萘啶(367毫克，0.701毫莫耳)使用5% Pd/C(0.1克)於MeOH(50毫升)中氫化1小時。反應經過濾並濃縮。藉液體層析純化(4-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得白色泡沫之標題化合物(181毫克，0.418毫莫耳，60%)。MS: APCI:M+1:433.1(確實質量：432.11)。

#### 實例 C1-7-[3-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物4-(3-羥基-丙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：配備機械攪拌器、溫度計、氮氣入口及添加漏斗之12升4-頸RB瓶內，饋入N-boc-哌啶(600克，3.225莫耳)之DMF(3.9升)接著添加無水碳酸鉀(666克，4.82莫耳)接著添加碘化鈉(72.5克，1.25莫耳)。反應混合物在約80℃攪拌16小時，冷卻至室溫，過濾，以DMF(2x200毫升)洗滌並蒸發成稠狀物質，其在約5℃放置一天。過濾固體，以己烷(3x300毫升)洗滌並在真空中於約50℃乾燥獲得438克粗製之白色粉末。此粗製化合物溶於10%甲醇之乙醚(2.5升)中並通過小的矽膠管柱(預先以含2%三乙胺之乙醚洗滌)。濾液蒸發成稠狀液體並添加至己烷-乙醚(2:1，2.5升)之混合物中，同時在約5℃繼續攪拌12小時，過濾，

以己烷洗滌並使產物脫水，獲得白色結晶固體之標題化合物(308克，39%)。

如下製備第二中間化合物4-[3-(7-苄氧基-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯：配備機械攪拌器、溫度計、氮氣入口及添加漏斗之5升4-頸瓶中，饋入4-(3-羥基-丙基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(129克，0.528莫耳)之無水THF(1.6升)並冷卻至 $-40^{\circ}\text{C}$ 之溶液。於1小時內於其中滴加第三丁氧化鉀溶液(580毫升，1 M於THF，0.58莫耳)，且又攪拌30分鐘。於反應混合物中在1小時內於 $-40^{\circ}\text{C}$ 逐次添加2-苄氧基-7-氯-[1,8]萘啶(130克，0.48莫耳)。反應攪拌4小時使其回至 $0^{\circ}\text{C}$ ，接著以飽和氯化銨溶液(1.5升)終止反應並以乙酸乙酯(2升及1升)萃取。合併之有機萃取液以食鹽水(1升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水並濃縮，獲得暗棕色稠相之粗產物。此粗產物藉矽膠層析使用20-25%乙酸乙酯之己烷溶離，獲得幾近無色稠相之第二中間化合物(126克，49.8%)。

如下製備第三中間化合物4-[3-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於4-[3-(7-苄氧基-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(62克，0.129莫耳)之甲醇(600毫升)及THF(150毫升)溶液中，添加10% Pd/C(6克)且混合物在大氣壓下於室溫氫化20小時。過濾反應混合物，以甲醇洗滌，濃縮並在約 $50^{\circ}\text{C}$ 真空乾燥，獲得淺黃色稠膠狀固體之第三中間化合物(48.8克，94%)。

如下製備第四中間化合物 7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮：配備機械攪拌器及氮氣入口之 2 升 3-頸 RB 瓶中，饋入 4-[3-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (43.4 克，0.111 莫耳) 之二氯甲烷 (500 毫升) 溶液，接著在室溫添加三氟乙酸 (187 毫升)。反應混合物在室溫攪拌並藉偶爾藉真空使瓶內排空。藉 TLC (10% 甲醇之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 確信起始物不存在後，與甲苯 (3x) 共同蒸餾移除溶劑。殘留物以乙醚分散獲得 62 克 TFA 鹽之粗產物。此粗製 TFA 鹽懸浮於水 (50 毫升) 中，以 4 N NaOH (100 毫升) 鹼化，攪拌，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌並通過預先以甲醇洗滌接著以水洗滌之 HP-20 (300 毫升) 管柱。管柱以水充分洗滌以除去任何鹼性雜質並以甲醇溶離。所得甲醇溶液蒸發且殘留物藉乙醚分散獲得灰白色粉末之第四中間化合物 (33 克，100%)，m.p. 192-195°C。

7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (1.5 克，4.2 毫莫耳) 置入含 15 毫升甲苯之 25 毫升瓶內並共沸至乾。混合物冷卻至 25°C 並添加 1-溴-萘 (4.45 克，21.5 毫莫耳)。於另一瓶中， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.073 克，0.325 毫莫耳) 及 2-二環己基膦鹽基聯苯 (0.180 克，0.514 毫莫耳) 溶於除氣之無水甲苯 (3 毫升)。此溶液接著經針筒添加至該兩反應物之懸浮液中。添加第三丁氧基鈉 (0.8 克，8.32 毫莫耳)，其攪拌後獲得懸浮液。混合物加熱回流隔夜後，混合物蒸發且殘留物置入二氯甲烷及水中。以 1 N 檸檬酸調整 pH 至 4.5 接著分離水相。有機相以水洗滌並藉添加 1 N 氫氧化鈉及食鹽水調整

pH至12。分離有機相，以硫酸鈉脫水，過濾並蒸發獲得含懸浮固體之油。殘留物藉矽膠層析純化，以二氯甲烷溶離，接著梯度至20%甲醇之乙酸乙酯。回收結晶固體之標題化合物(0.262克)。MS:APCI:M+1:415.5(確實質量：414.21)。

**實例 C3-7-[3-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丙氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物4-[3-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於4-[3-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(62克，0.129莫耳)之甲醇(600毫升)及THF(150毫升)溶液中，添加10% Pd/C(6克)且混合物在大氣壓及室溫下氫化20小時。反應混合物經過濾，以甲醇洗滌，濃縮並在約50°C真空中乾燥，獲得43克淺黃色稠膠狀固體。再度藉溶解於DMF-二噁烷-乙醇(0.3升：1升：0.2升)並添加新鮮Pd/C(8克)而氫化。類似操作後，獲得稠狀膠之第一中間化合物(37克，73.5%)。

如下製備第二中間化合物：7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮：於配備有機械攪拌器及氮氣入口之2升3-頸RB瓶中饋入4-[3-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丙基]-哌啶-1-羧酸第三丁酯(35克，0.089莫耳)之二氯甲烷(500毫升)溶液，接著在室溫添加三氟乙酸(150毫升)。反應混合物在室溫攪拌並偶爾以真空使瓶內排空。藉TLC(10%甲醇之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)確信起始物不存在後，與

甲苯(3x)共同蒸餾移除溶劑，獲得粗製TFA鹽之淺棕色稠糊膏。粗物質懸浮於水(50毫升)中，以4 N NaOH(100毫升)鹼化，攪拌，過濾，以水中充分洗滌接著以乙醚洗滌並在真空下以P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>在約50°C乾燥，獲得灰白色粉末之第二中間化合物(24.4克，93%)，m.p. 142-46°C。

類似上述實例所示方式，使7-(3-哌啶-1-基-丙氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮偶合至1-溴-茶，獲得標題化合物(0.189克)。MS:APCI:M+1:417.2(確實質量：416.22)。

**實例 C4-7-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-  
1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物2-苄氧基-7-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-[1,8]茶啶-2-酮：於2-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-乙醇(1.0克，3.63毫莫耳)之THF(6毫升)冷卻至-20°C溶液中，添加1 M KO<sup>t</sup>Bu之THF(3.6毫升，3.6毫莫耳)。15分鐘後，經套管快速添加2-苄氧基-7-氯-[1,8]茶啶(1.18克，4.35毫莫耳，1.2當量)之THF(25毫升)溶液。反應混合物變為棕色溶液。反應以90分鐘緩慢溫至0°C接著以飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得含某些較低R<sub>f</sub>雜質之產物。藉液體層析進一步純化(75%EtOAc/己烷)獲得透明油/白色泡沫之此中間化合物(1.36克，2.67毫莫耳，74%)。MS:APCI:M+1:509.0(確實質量：508.14)。

2-苄氧基-7-{2-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-乙氧基}-

[1,8]茶啉-2-酮(1.30克, 2.55毫莫耳)使用5% Pd/C(0.4克)於MeOH(100毫升)氫化40分鐘。過濾反應並濃縮。藉液體層析(2-3%MeOH/含1% NH<sub>4</sub>OH之EtOAc)純化, 獲得白色泡沫之標題化合物(600毫克, 1.43毫莫耳, 56%)。使用1 N HCl於Et<sub>2</sub>O中製備HCl鹽。MS:APCI:M+1:419.1(確實質量: 418.10)。

**實例 C5-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-1-甲基-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物2-苄氧基-7-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-甲基-丁氧基]-[1,8]茶啉: 於5-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)-戊-2-醇(1.61克, 7.39毫莫耳, 四面體通訊1979, 99)之THF(7毫升)冷卻至-30°C之溶液中, 添加1 M KO<sup>t</sup>Bu之THF(7.4毫升, 7.4毫莫耳)。溶液攪拌15分鐘且添加2-苄氧基-7-氯-[1,8]茶啉(2.0克, 7.39毫莫耳)之THF(40毫升)溶液。使反應混合物以6小時溫至RT。反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止反應並以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析(5% EtOAc/己烷)純化, 獲得透明油之第一中間化合物(1.77克, 3.91毫莫耳, 53%)。MS:APCI:M+1:453.2(確實質量: 452.25)。

如下製備第二中間化合物4-(7-苄氧基-[1,8]茶啉-2-基氧基)-戊-1-醇: 於2-苄氧基-7-[4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-甲基-丁氧基]-[1,8]茶啉(1.77克, 3.91毫莫耳)之THF(8毫升)溶液中添加1 M TBAF之THF溶液(7.8毫升, 7.8

毫莫耳)。反應立即變為紫色。反應在RT攪拌1小時。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>且混合物以EtOAc萃取。有機層以H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得淺棕色油。藉液體層析純化(35-40%EtOAc/己烷)獲得透明油之第二中間化合物(1.29克，3.81毫莫耳，97%)。

如下製備第三中間化合物7-(4-羥基-1-甲基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：4-(7-苄氧基-[1,8]萘啶-2-基氧基)-戊-1-醇(1.29克，3.81毫莫耳)使用20% Pd/C(0.35克)於MeOH(50毫升)中氫化18小時。過濾反應並濃縮。藉液體層析(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得透明油之第三中間化合物(0.898克，3.59毫莫耳，94%)。

如下製備第四中間化合物4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-戊醛：於Dess-Martin試劑(2.28克，5.38毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)渾濁溶液中，添加7-(4-羥基-1-甲基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.895克，3.59毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)溶液。反應變為透明接著變為淺黃色。反應在RT攪拌6小時。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1:1)且混合物攪拌10分鐘。混合物以EtOAc/Et<sub>2</sub>O萃取(2x)。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得棕色油(901毫克，使用粗產物於隨後之還原性胺化反應)。MS:APCI:M+1:249.1(確實質量：248.12)。

於4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-戊醛(450毫克，粗製)之DCE(10毫升)溶液中，添加2,3-二氯苯基-哌

吡啶鹽酸鹽(495毫克, 1.85毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(0.55毫升, 3.96毫莫耳)。混合物攪拌10分鐘接著添加粉末NaBH(OAc)<sub>3</sub>(534毫克, 2.52毫莫耳)。反應在RT攪拌2小時接著以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。混合物以EtOAc萃取(2x)。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得泡沫。藉液體層析純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得白色泡沫之標題化合物(507毫克, 1.09毫莫耳, 61%)。MS:APCI:M+1:463.1(確實質量: 462.16)。藉對掌性HPLC(Chiracel OD)分離對映異構物。

**實例 C6-7-[1-甲基-4-(4-茶-1-基-吡啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啞-2-酮之合成**

依循上述程序, 使用1-茶-1-基-吡啶鹽酸鹽(460毫克, 1.85毫莫耳)。藉液體層析純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得白色泡沫之標題化合物(539毫克, 1.21毫莫耳, 67%)。MS:APCI:M+1:445.2(確實質量: 444.25)。

藉對掌性HPLC(Chiracel OD)分離對映異構物。

**實例 C7-7-{4-[4-(2,3-二氯-苄基)-吡啶-1-基]-1,1-二甲基-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啞-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物2-苄氧基-7-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1,1-二甲基-丁氧基]-[1,8]茶啞: 於5-(第三丁基-二甲基矽烷基氧基)-2-甲基-戊-2-醇(3.0克, 12.91毫莫耳, 有機化學期刊1997, 62, 3153及四面體通訊1979, 99)及2-苄氧基-7-氯-[1,8]-茶啞(3.49克, 12.91毫莫耳)之THF(100毫升)冷卻至0°C之混合物中, 添加KHMDs(0.5 M

於甲苯中，25.8毫升，12.91毫莫耳)。反應變為暗綠色。在0°C歷時30分鐘後，移除冰浴且反應在RT攪拌2小時。添加飽和NH<sub>4</sub>Cl且混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(2x)。有機層以飽和NH<sub>4</sub>Cl洗滌並濃縮獲得暗綠色油。藉液體層析(5% EtOAc/己烷)純化，獲得透明油之第一中間化合物(1.64克，3.51毫莫耳，27%)。MS:APCI:M+1:467.1，片段:253.1(確實質量:466.27)。

如下製備第二中間化合物7-(4-羥基-1,1-二甲基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮:2-苄氧基-7-[4-(第三丁基-二甲基-矽烷基氧基)-1,1-二甲基-丁氧基]-[1,8]萘啶(1.64克，3.51毫莫耳)使用20% Pd/C(0.5克)於MeOH(50毫升)中氫化22小時。在反應條件下移除TBS基。該反應經過濾並濃縮。殘留物溶於EtOAc並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌。有機物濃縮並藉液體層析純化(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得透明油之第二中間化合物，其在真空下固化，獲得白色固體(648毫克，2.45毫莫耳，70%)。MS:APCI:M+1:265.1(確實質量:264.15)。

如下製備第三中間化合物4-甲基-4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-戊醛:於Dess-Martin試劑(1.66克，3.92毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)渾濁溶液中，添加7-(4-羥基-1,1-二甲基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(648毫克，2.45毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)溶液。反應在RT攪拌5小時。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1:1)且混合物攪拌10分鐘。混合物以EtOAc/Et<sub>2</sub>O萃取(2x)。有機層以飽和

NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得黃色固體/油(679毫克，使用粗產物於隨後之還原性胺化反應)。MS:APCI:M+1:263.1(確實質量：262.13)。

於4-甲基-4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-戊醛(335毫克，粗製)之DCE(6毫升)溶液中，添加2,3-二氯苯基-哌啶鹽酸鹽(335毫克，1.25毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(0.35毫升，2.50毫莫耳)。混合物攪拌10分鐘接著添加粉末NaBH(OAc)<sub>3</sub>(365毫克，1.72毫莫耳)。反應在RT攪拌2小時接著以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。混合物以EtOAc萃取(2x)。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得白色泡沫之標題化合物(395毫克，0.827毫莫耳，2步驟合計67%)。該泡沫溶於Et<sub>2</sub>O並添加1 N HCl之Et<sub>2</sub>O(0.85毫升)。所得白色沉澱物藉過濾收集，以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥，獲得白色固體(386毫克)。MS:APCI:M+1:477.1(確實質量：476.17)。

**實例 C8-7-[1,1-二甲基-4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循上述程序，使用1-茶-1-基-哌啶鹽酸鹽(311毫克，1.25毫莫耳)。藉液體層析純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得白色泡沫之標題化合物(384毫克，0.837毫莫耳，2步驟計68%)。如上述製備HCl鹽獲得白色固體(385毫克)。MS:APCI:M+1:459.2(確實質量：458.27)。

**實例 C9-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-**

## 二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物7-胺基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-胺基-1H-[1,8]萘啶-2-醇·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(36.0克，139毫莫耳，有機化學期刊1981, 46, 833)之6 N HCl(600毫升)溶液使用20% Pd/C氫化2天。反應經過濾接著冷卻至-50°C。形成厚重白色沉澱，經過濾並以Et<sub>2</sub>O洗滌。所得固體以Et<sub>2</sub>O漿料化，過濾並乾燥獲得鹽酸鹽之第一中間化合物(21.5克，108毫莫耳，78%)。MS:APCI:M+1:164.0(確實質量：163.07)。

如下製備第二中間化合物7-氯-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於冷卻至-5°C並以HCl氣體飽和之濃HCl(80毫升)中添加7-胺基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(9.0克，55.0毫莫耳)獲得溶液。經針筒泵以20分鐘於液面下添加NaNO<sub>2</sub>(9.6克，137.0毫莫耳)之H<sub>2</sub>O(15毫升)溶液。溫度介於-5至-7°C之間。添加期間混合物為黃橘色懸浮液並在添加後轉變為暗綠色。反應在10°C倒入飽和NaHCO<sub>3</sub>(500毫升)中並又添加固體NaHCO<sub>3</sub>使pH為7。混合物以EtOAc萃取。有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物溶於溫EtOAc(125毫升)中並濾除不溶物質。濾液以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮成較小體積。過濾所得固體並乾燥獲得第二中間化合物(4.4克，24.2毫莫耳，44%)。MS:APCI:M+1:183.0(確實質量：182.02)。

如下製備第三中間化合物7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於7-氯-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮

(9.0克，49.0毫莫耳)之二甲氧基乙烷(160毫升)溶液中，添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.60克，1.48毫莫耳)接著添加5-氯-1-戊烯基硼酸(10.97克，74.0毫莫耳)之二甲氧基乙烷(20毫升)漿液。添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(10.7克)之H<sub>2</sub>O(50毫升)溶液且混合物在85°C加熱隔夜。添加更多Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.44克)且反應在104°C加熱隔夜。反應完全。反應冷卻至RT且分離有機層。有機層冷卻至-10°C且形成沉澱物。濾除固體且濾液濃縮獲得棕色油。此油溶於Et<sub>2</sub>O，以2 N NaOH及食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得固體。添加Et<sub>2</sub>O(450毫升)且濾除不溶物留下黃色固體。濾液以活性碳處理並濃縮獲得固體。此固體以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥，獲得白色固體之第三中間化合物(7.97克，49.0毫莫耳，71%)，mp 70-73°C。MS:APCI:M+1:251.1(確實質量：250.09)。

如下製備第四中間化合物7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於2,3-二氯苯基吡啶(2.2克，9.52毫莫耳)及7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(2.15克，8.58毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN(20毫升)混合物中，添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.5克，18.1毫莫耳)之H<sub>2</sub>O(10毫升)溶液中，接著添加KI(0.1克)。反應在78°C加熱3天。反應約完成50%因而在120°C微波爐中加熱90分鐘。使反應液冷卻至RT且沉澱出固體。混合物於冷凍櫃中冷卻。過濾收集固體且以H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌。固體溶於EtOAc，以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌並以MgSO<sub>4</sub>脫水。溶液濃縮至減少體積且所得白色沉澱物經過濾並以Et<sub>2</sub>O洗滌獲得白色固

體。自  $\text{CH}_3\text{CN}$  再結晶獲得白色固體之第四中間化合物 (2.08 克, 4.57 毫莫耳, 54%)。MS:APCI:M+1:445.1 (確實質量: 444.15)。

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (1.85 克, 4.16 毫莫耳) 使用 Ra-Ni (1 克) 於 EtOH/THF (50 毫升) 中氫化 1.4 小時。過濾反應並濃縮獲得固體。自熱  $\text{CH}_3\text{CN}$  再結晶獲得白色固體之標題化合物 (1.58 克, 3.54 毫莫耳, 85%)。MS:APCI:M+1:447.1 (確實質量: 446.16)。

**實例 C10-7-{5-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 7-{5-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.28 克, 2.6 毫莫耳) 之  $\text{H}_2\text{O}$  (2 毫升) 溶液中添加 2-氯-3-甲基苯基哌啶鹽酸鹽 (0.311 克, 1.26 毫莫耳) 及 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (0.30 克, 1.20 毫莫耳) 接著添加催化量 NaI。混合物在  $95^\circ\text{C}$  加熱隔夜。冷卻至 RT 後, 固體以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌並以  $\text{N}_2$  氣流乾燥。藉液體層析純化 ( $\text{SiO}_2$ , 5% EtOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  至 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 獲得此中間化合物 (471 毫克, 1.11 毫莫耳, 92%)。MS:APCI:M+1:425.2 (確實質量: 424.20)。

7-{5-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (0.322 克, 0.758 毫莫耳) 使用 Ra-Ni (0.5 克) 於 1:1 EtOH/THF (50 毫升) 中氫化 21 小時。過濾反

應並濃縮。藉液體層析純化( $\text{SiO}_2$ , 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至7%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )獲得淡黃色泡沫之標題化合物(282毫克, 0.660毫莫耳, 87%)。MS:APCI:M+1:427.3(確實質量: 426.22)。

實例 C11-7-{5-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物7-{5-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(500毫克, 1.99毫莫耳)及4-氟-2,3-二氯苯基吡啶雙鹽酸鹽(805毫克, 2.50毫莫耳, 1.25當量)之 $\text{CH}_3\text{CN}$ (10毫升)混合物中, 添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.10克, 7.98毫莫耳, 4當量)接著添加 $\text{KI}$ (66毫克, 0.40毫莫耳, 0.2當量)。反應回流2天。添加 $\text{H}_2\text{O}$ 以溶解該鹽且混合物以 $\text{EtOAc}$ 萃取。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及食鹽水洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮。藉液體層析純化(4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )獲得白色泡沫之此中間化合物(768毫克, 1.66毫莫耳, 83%)。MS:APCI:M+1:463.1(確實質量: 462.14)。

7-{5-[4-(2,3-二氯-4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(633毫克, 1.37毫莫耳)使用 $\text{Ra-Ni}$ (0.65克)於1:1 $\text{EtOH}/\text{THF}$ (50毫升)中氫化21小時。過濾反應並濃縮。藉液體層析純化(4%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )獲得白色泡沫(425毫克)。此泡沫溶於 $\text{CH}_3\text{CN}$ 且化合物結晶。過濾收集固體, 以 $\text{Et}_2\text{O}$ 洗滌並乾燥獲得白色固體之標題化合物(366毫克, 0.786毫莫耳, 57%)。MS:APCI:M+1:465.1(確實質

量：464.15)。

實例 C12-7-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-吡啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-吡啶：於含 5,6,7,8-四氫-萘-1-基胺(10.0克，67.9毫莫耳)之氯苯(10毫升)之反應瓶內，添加雙-(2-氯-乙基)-胺鹽酸鹽(12.12克，67.92毫莫耳)。反應回流14小時。冷卻反應且過濾沉澱。濾液分配於乙酸乙酯及水之間。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。在矽膠上層析純化(0-40% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得灰白色固體之第一中間化合物(8.25克，56%)。MS:APCI:M+1:217.2(確實質量：216.16)。

如下製備第二中間化合物 7-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-吡啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於含 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.330克，1.19毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN(8毫升)之瓶內，添加 1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-吡啶(0.388克，1.79毫莫耳)接著添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.328克，2.38毫莫耳)及KI(0.039克，0.238毫莫耳)。反應回流18小時。反應冷卻至室溫並分配於EtOAc及NaHCO<sub>3</sub>水溶液之間。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得油。藉矽膠層析純化(0-10% MeOH/EtOAc)獲得白色泡沫之第二中間化合物(0.308克，60%)。小部份(81毫克)接著溶於Et<sub>2</sub>O並添加1 M HCl之Et<sub>2</sub>O(1當量)。形成沉澱並過濾。產物為白色固體(90毫克)。MS:APCI:M+1:431.3(確實質量：430.27)。

7-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.225克, 0.523毫莫耳)使用 Ra-Ni (0.25克)於 THF 中氫化 16 小時。過濾反應並濃縮獲得泡沫。此溶於 Et<sub>2</sub>O 並添加 1 M HCl 之 Et<sub>2</sub>O (1 當量)。過濾沉澱且乾燥獲得白色固體之標題化合物 (0.157 克, 70%)。MS:APCI:M+1:433.4(確實質量: 432.29)。

### 實例 C13-7-[5-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-戊基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物 7-[5-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-戊-1-烯基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮與 1-萘-1-基-哌啶依據實例 C9 之程序反應, 獲得中間化合物 (0.340 克, 0.80 毫莫耳, 50%)。MS:APCI:M+1:427.2(確實質量: 426.24)。

7-[5-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-戊-1-烯基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮依據實例 C9 之程序氫化, 獲得標題化合物 (0.250 克, 0.48 毫莫耳, 75%)。MS:APCI:M+1:429.3(確實質量: 428.26)。

### 實例 C14-7-{5-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物 7-{5-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於含 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (0.300 克, 1.19 毫莫耳) 之 CH<sub>3</sub>CN (8 毫升) 及 H<sub>2</sub>O (3 毫升) 溶液之瓶內, 添加 1-(2-氯-4-氟-苯基)-哌啶 (0.516 克, 1.79 毫莫耳) 接著添加

$K_2CO_3$ (0.493 克，3.57 毫莫耳)及  $KI$ (0.027 克，0.238 毫莫耳)。反應回流 12 小時。反應冷卻至室溫，以  $EtOAc$  稀釋並以  $NaHCO_3$  及食鹽水洗滌。有機層以  $Na_2SO_4$  脫水並濃縮或獲得油。藉液體層析純化(0-10%  $MeOH/EtOAc$ )獲得白色泡沫之此中間化合物(0.363 克，71%)。小部份(93 毫克)接著溶於  $Et_2O$  及添加 1 M  $HCl$  之  $Et_2O$ (1 當量)。過濾所形成之沉澱物並乾燥獲得白色固體(97 毫克)。MS:APCI:M+1:429.2 (確實質量：428.18)。

7-{5-[4-(2-氯-4-氟-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.268 克，0.623 毫莫耳)使用  $Ra-Ni$ (0.2 克)於  $THF$  中氫化 13 小時。過濾反應並濃縮獲得油。添加  $Et_2O$  並使產物碎裂化。過濾混合物並乾燥獲得白色固體之標題化合物(0.214 克，80%)。MS:APCI:M+1:431.3 (確實質量：430.19)。

#### 實例 C15-7-{5-[4-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-吡啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物 7-{5-[4-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於  $Na_2CO_3$ (93 毫克，0.88 毫莫耳)之  $H_2O$ (2 毫升)溶液中添加 2-氯-4-氟-3-甲基苯基吡啶鹽酸鹽(106 毫克，0.40 毫莫耳)及 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(100 毫克，0.40 毫莫耳)接著添加催化量  $NaI$ 。混合物在  $95^\circ C$  加熱隔夜。冷卻至 RT 後，固體以  $H_2O$  洗滌並以  $N_2$  氣流乾燥。藉液體層析純化( $SiO_2$ ，5%  $EtOH/CH_2Cl_2$  至 5%  $MeOH/CH_2Cl_2$ )，獲

得此中間化合物(134毫克, 0.303毫莫耳, 76%)。MS:APCI:M+1:443.2(確實質量: 442.19)。

7-{5-[4-(2-氯-4-氟-3-甲基-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.382克, 0.862毫莫耳)使用Ra-Ni(0.5克)於1:1 EtOH/THF(50毫升)中氫化12小時。過濾反應並濃縮。藉液體層析純化(SiO<sub>2</sub>, 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至7% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得淡黃色泡沫之標題化合物(342毫克, 0.769毫莫耳, 89%)。MS:APCI:M+1:445.2(確實質量: 444.21)。

**實例 C16-7-{5-[4-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物7-{5-[4-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.16克, 8.38毫莫耳)之H<sub>2</sub>O(3毫升)溶液中, 添加CH<sub>3</sub>CN(9毫升)、1-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶(0.84克, 3.35毫莫耳)及7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.70克, 2.80毫莫耳)接著添加催化量之KI(8毫克)。混合物攪拌15分鐘接著於120°C微波爐(300 w)中加熱150分鐘。冷卻至RT後, 添加飽和NaHCO<sub>3</sub>且混合物以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色油。藉液體層析純化(40 M Biotage SiO<sub>2</sub>管柱, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得泡沫之此中間化合物(426毫克, 1.09毫莫耳, 39%)。MS:APCI:M+1:392.1(確實質量: 391.24)。

7-{5-[4-(6-甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-

二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.343克, 0.876毫莫耳)使用20% Pd/C於EtOH中氫化103小時。反應過濾並濃縮。藉液體層析純化(Biotage 12 SiO<sub>2</sub>管柱, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)接著自Et<sub>2</sub>O再結晶獲得白色粉末之標題化合物(42毫克, 0.01毫莫耳, 12%)。MS:APCI:M+1:394.2(確實質量: 393.25)。

實例 C17-7-{5-[4-(6-乙基-吡啉-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備中間化合物7-{5-[4-(6-乙基-吡啉-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮: 於K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.16克, 8.38毫莫耳)之H<sub>2</sub>O(3毫升)溶液中, 添加CH<sub>3</sub>CN(9毫升)、1-(6-乙基-吡啉-2-基)-哌啶(0.64克, 3.36毫莫耳)及7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.70克, 2.80毫莫耳)接著添加催化量之KI(8毫克)。混合物攪拌15分鐘接著於120°C微波爐(300 W)中加熱150分鐘。冷卻至RT後, 添加飽和NaHCO<sub>3</sub>且混合物以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色油。藉液體層析純化(40 M Biotage SiO<sub>2</sub>管柱, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得泡沫之此中間化合物(845毫克, 2.08毫莫耳, 74%)。MS:APCI:M+1:406.3(確實質量: 405.25)。

7-{5-[4-(6-乙基-吡啉-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.515克, 1.27毫莫耳)使用20% Pd/C於EtOH中氫化103小時。反應過濾並濃縮。藉液體層析純化(Biotage 12 SiO<sub>2</sub>管柱, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至1% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)接著自Et<sub>2</sub>O再結晶, 獲得固體之標題化合物(50毫克,

0.012毫莫耳，10%)。MS:APCI:M+1:408.2(確實質量：407.27)。

**實例 C18-7-{5-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物7-{5-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.16克，8.38毫莫耳)之H<sub>2</sub>O(6毫升)溶液中，添加CH<sub>3</sub>CN(9毫升)、1-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶(0.68克，3.35毫莫耳)及7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.70克，2.80毫莫耳)。混合物攪拌15分鐘接著於120℃微波爐(300 W)中加熱150分鐘。冷卻至RT後，添加飽和NaHCO<sub>3</sub>且混合物以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色油/泡沫。藉液體層析純化(40 M Biotage SiO<sub>2</sub>管柱，CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得黃色油/泡沫之此中間化合物(443毫克，1.06毫莫耳，38%)。MS:APCI:M+1:418.3(確實質量：417.25)。

7-{5-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.347克，0.831毫莫耳)使用20% Pd/C於THF中氫化15小時。反應過濾並濃縮。自熱CH<sub>3</sub>CN再結晶獲得白色粉末之標題化合物(288毫克，0.686毫莫耳，83%)。MS:APCI:M+1:420.3(確實質量：419.27)。

**實例 C19-7-{5-[4-(4,6-二甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物7-{5-[4-(4,6-二甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於

$K_2CO_3$  (1.16克, 8.38毫莫耳)之 $H_2O$ (3毫升)溶液中, 添加 $CH_3CN$ (9毫升)、1-(4,6-二甲基-吡啶-2-基)-哌啶(0.909克, 3.34毫莫耳)及7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.70克, 2.80毫莫耳)接著添加催化量之KI(8毫克)。混合物攪拌15分鐘接著於 $120^\circ C$ 微波爐(300 W)中加熱150分鐘。冷卻至RT後, 添加飽和 $NaHCO_3$ 且混合物以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌, 以 $MgSO_4$ 脫水並濃縮獲得黃色油/泡沫。藉液體層析純化(40 M Biotage  $SiO_2$ 管柱,  $CHCl_3$ 至1% MeOH/ $CHCl_3$ )獲得泡沫之此中間化合物(540毫克, 1.33毫莫耳, 48%)。MS:APCI:M+1:406.2(確實質量: 405.25)。

7-{5-[4-(4,6-二甲基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.54克, 1.33毫莫耳)使用20% Pd/C於EtOH中氫化58小時。反應過濾並濃縮。藉液體層析純化(Biotage 12  $SiO_2$ 管柱,  $CHCl_3$ 至1% MeOH/ $CHCl_3$ )接著自 $Et_2O$ /己烷再結晶, 獲得灰白色固體之標題化合物(313毫克, 0.761毫莫耳, 57%)。MS:APCI:M+1:408.2(確實質量: 407.27)。

**實例 C20-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物7-氯-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於六甲基二矽烷胺鋰(26.3毫莫耳, 1.0 M於THF中)之THF(10毫升)在 $-78^\circ C$ 攪拌溶液中, 滴加乙酸第三丁酯(3.53毫升, 26.3毫莫耳)。混合物在 $-78^\circ C$ 攪拌30分鐘並滴加N-(6-氯-3-

甲醯基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(3.00克, 12.5毫莫耳)之THF(20毫升)。形成黃色沉澱物且混合物在-78°C攪拌30分鐘並以3小時溫至室溫。添加H<sub>2</sub>O(10毫升), 混合物攪拌5分鐘接著以乙酸乙酯(20毫升)及食鹽水(10毫升)稀釋。分離有機層, 以食鹽水(20毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並於真空濃縮。化合物自乙酸乙酯及己烷再結晶, 獲得3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-丙酸第三丁酯(3.52克, 79%); mp 130-132°C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (br s, 1 H), 7.76 (d, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 5.05-4.98 (m, 1 H), 4.08 (d, 1 H), 2.80 (dd, 1 H), 2.70 (dd, 1 H), 1.41 (s, 9H), 1.36 (s, 9H); MS ES+ 357.03 (M+H)<sup>+</sup>。

3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-丙酸第三丁酯(15.43克, 43.3毫莫耳)溶於二噁烷(60毫升)並添加3 N HCl(60毫升)。混合物回流4小時, 冷卻至室溫, 並倒入冰上。過濾所得沉澱物, 以H<sub>2</sub>O(2x20毫升)洗滌並脫水獲得第一中間化合物(7.80克, >99%); mp 258-259°C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.38 (br s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 6.54 (d, 1 H); MS ES+180.76(M<sup>+</sup>)(確實質量: 180.01)。

如下製備第二中間化合物7-(5-氯-戊-1-烯基)-1H-[1,8]茶啶-2-酮: 7-氯-1H-[1,8]茶啶-2-酮(0.10克, 0.56毫莫耳)溶於二噁烷(4毫升)並添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(19毫克, 0.02毫莫耳)。溶液在RT攪拌5分鐘並添加5-氯-1-戊烯基硼酸(0.13克,

0.84毫莫耳)接著立即添加 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(2毫升, 2 M)。混合物在 $100^\circ\text{C}$ 加熱18小時。混合物冷卻至RT, 經矽藻土過濾並以乙酸乙酯(10毫升)稀釋。有機層以食鹽水(10毫升)洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水, 過濾並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(乙酸乙酯)獲得第二中間化合物(45毫克, 33%); mp  $125\text{-}127^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.35 (br s, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.70 (dt, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 6.55 (d, 1 H), 3.60 (t, 2H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H)。MS ES+ 248.79( $\text{M}^+$ )(確實質量: 248.07)。

如下製備第三中間化合物7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 碘化鈉(2.18克, 14.52毫莫耳)添加至7-(5-氯-戊-1-烯基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(1.8克, 7.26毫莫耳)之 $\text{CH}_3\text{CN}$ (40毫升)攪拌溶液中。混合物回流1小時並冷卻至室溫。添加三乙胺(2.20克, 21.78毫莫耳)及1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(2.91克, 10.9毫莫耳)且混合物回流5小時並冷卻至RT。過濾混合物且固體以乙酸乙酯(10毫升)洗滌。濾液以乙酸乙酯(20毫升)稀釋, 以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (20毫升)、飽和 $\text{NaHCO}_3$ (20毫升)、水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌。有機層以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水, 過濾並真空濃縮。粗製固體藉管柱層析純化(三乙胺/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; 5:95)獲得橘色固體之第三中間化合物(700毫克, 22%), mp  $176\text{-}178^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.20-7.10 (m, 3H), 7.00-6.85 (m, 2H), 6.62 (d, 1 H), 6.53 (d, 1H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.76-2.60 (m,

4H), 2.50 (t, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 2H)。MS ES+443.06(M<sup>+</sup>)(確實質量：442.13)。

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-1H-[1,8] 萘啶-2-酮(160毫克, 0.361毫莫耳)使用阮尼鎳(0.2克)於 MeOH中氫化42小時。過濾反應並濃縮。藉液體層析純化(5% MeOH/含1% NH<sub>4</sub>OH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得白色泡沫之標題化合物(109毫克, 0.245毫莫耳, 68%)，其又藉HPLC純化移除小量過度還原之副產物。MS:APCI:M-1:443.1(確實質量：444.15)。

**實例 D1-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-4-  
甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物7-氯-4-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮：乙酸第三丁酯(0.6毫升, 4.45毫莫耳)在-78°C滴加至雙(三甲基矽烷基)醯胺鋰(1.0 M於THF, 4.2毫升, 4.2毫莫耳)之THF(5毫升)。黃色溶液攪拌1小時且於該混合物中滴加N-(3-乙醯基-6-氯-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(0.503克, 1.97毫莫耳)之THF(5毫升)。黃色懸浮液在-78°C攪拌30分鐘並溫至RT。懸浮液澄清為黃色溶液且混合物在RT攪拌1.5小時。混合物以水終止反應並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有機萃取液以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮成棕色液體。此液體藉管柱層析純化(2:1己烷/乙酸乙酯)獲得黃色油之3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-丁酸第三丁酯(0.548克, 75%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10.40 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 6.98 (d, 1

H), 5.61 (s, 1 H), 3.03 (d, 1 H), 2.67 (d, 1 H), 1.56 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.32 (s, 9H)。MS ES:  $m/z$  = 370.86, 372.56。

3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-丁酸第三丁酯(0.473克, 1.28毫莫耳)之3 N HCl(10毫升)及二噁烷(10毫升)之淺黃色溶液回流1小時。黃色混合物冷卻至RT並以Et<sub>2</sub>O萃取。分離水層並以Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和。白色固體與溶液分離且固體藉過濾收集獲得白色固體之第一中間化合物(0.232克, 94%)。mp 238-239°C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12.20 (br s, 1H), 8.14 (d, 1 H), 7.31 (d, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 2.39 (d, 3H)。MS ES:  $m/z$  = 194.74, 196.62。

如下製備第二中間化合物2-苄氧基-7-氯-4-甲基-[1,8]萘啶: 7-氯-4-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.208克, 1.07毫莫耳)、碳酸銀(0.176克, 0.64毫莫耳)及苄基溴(0.15毫升, 1.26毫莫耳)之甲苯(5毫升)混合物在70°C加熱隔夜。經矽藻土過濾灰色懸浮液且黃色濾液以真空濃縮成黃色固體。此固體藉管柱層析純化(3:1己烷/乙酸乙酯)獲得灰白色固體之第二中間化合物(0.196克, 64%)。mp 150-151°C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.19 (d, 1 H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 4H), 6.92-6.90 (s, 1 H), 5.61 (s, 2H), 2.67 (s, 3H)。MS ES:  $m/z$  = 285.02, 287.03。

如下製備第三中間化合物2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-4-甲基-[1,8]萘啶: 4-苄氧基-1-丁醇(1.40毫升, 7.96毫莫耳)之THF(20毫升)混合物以第三丁氧化鉀(0.892克, 7.95毫莫耳)處理。黃色溶液在RT攪拌15分鐘。在-40°C於

該混合物中添加2-苄氧基-7-氯-4-甲基-[1,8]萘啶(1.84克, 6.46毫莫耳)之THF(20毫升)。暗紅/棕色混合物溫至RT並攪拌10分鐘。混合物以飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(20毫升)終止反應並以乙酸乙酯(3x30毫升)萃取。有機萃取液以食鹽水(30毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮成棕色殘留物。此殘留物藉管柱層析純化(5:1己烷/乙酸乙酯)獲得黃色液體之第三中間化合物(1.146克, 41%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8.08 (d, 1 H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 8H), 6.84 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 5.60 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H)。MS ES: m/z= 428.92 (MH<sup>+</sup>)。

如下製備第四中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 氫氣(35 psi)施加至含2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-4-甲基-[1,8]萘啶(1.188克, 2.77毫莫耳)、10% Pd/C(濕, 0.364克)及甲醇(160毫升)之混合物之Parr瓶內並攪動4.5小時。經矽藻土墊濾除觸媒且該墊以甲醇洗滌。濾液真空濃縮獲得白色固體之第四中間化合物(0.580克, 84%)。mp 172-173°C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11.79 (br s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.25 (s, 1 H), 4.47 (t, 1 H), 4.33 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H)。

或者, 1,4-丁二醇(0.177克, 1.96毫莫耳)之THF(2毫升)混合物置入密封玻璃管內。混合物以第三丁氧化鉀(0.252克, 2.25毫莫耳)處理且渾濁之白色懸浮液在RT攪拌15分

鐘。懸浮液以 7-氯-4-甲基-1H-[1,8]-茶啉-2-酮(0.100 克，0.51 毫莫耳)之 THF(2 毫升)處理。密封該壓力管並在 100°C 加熱 16 小時。混合物冷卻至 RT 並以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液(10 毫升)稀釋並以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x30 毫升)萃取。有機萃取液以食鹽水(20 毫升)洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮成白色殘留物。殘留物藉管柱層析純化(5:95 甲醇/氯仿)獲得白色固體之第四中間化合物(0.081 克，63%)。mp 172-173°C。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11.79 (br s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 25 6.25 (s, 1 H), 4.47 (t, 1 H), 4.33 (t, 2H), 3.45 (q, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H)。MS ES: m/z= 248.90 (MH<sup>+</sup>)。

如下製備第五中間化合物 4-(5-甲基-7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛：Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(1.764 克，4.16 毫莫耳)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30 毫升)之混合物以 7-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.798 克，3.21 毫莫耳)於 THF(10 毫升)中在 RT 處理。略渾濁之黃色溶液攪拌 2 小時，以 Et<sub>2</sub>O 稀釋並倒入含硫代硫酸鈉(3.8 克，24.0 毫莫耳)之飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液(20 毫升)中。不混溶之溶液攪拌 5 分鐘且分離有機層。水層以 Et<sub>2</sub>O 萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮成白色固體。粗製醛未經純化直接用於下一步驟。

得自前一步驟之粗製 4-(5-甲基-7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛於 1,2-二氯乙烷(30 毫升)之溶液以 1-

(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(1.144克, 4.20毫莫耳)處理, 接著以三乙胺(0.90毫升, 6.46毫莫耳)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.955克, 4.50毫莫耳)處理。渾濁之黃色溶液在RT攪拌1小時。混合物以H<sub>2</sub>O及飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液終止反應並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有機萃取液以食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮成黃色油。此油藉管柱層析純化(5:95甲醇/乙酸乙酯)獲得白色固體之標題化合物(0.97克, 2步驟計63%)。mp 181-182 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.57 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.23 (t, 2H), 3.16-3.00 (m, 5H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.75-2.56 (m, 1 H), 2.52-2.36 (m, 3H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.28 (d, 3H)。MS ES: m/z= 460.70, 462.58。

**實例 D2a及 D2b-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 氫氣(40 psi)施加至含7-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.640克, 2.58毫莫耳)、10% Pd/C(濕, 0.310克)及甲醇(160毫升)之混合物之Parr瓶內並攪動隔夜。經矽藻土墊濾除觸媒且該墊以甲醇洗滌。濾液真空濃縮獲得無色半固體。此半固體藉管柱層析純化(5:95甲醇/氯仿)獲得白色固體之第一中間化合物(0.510克, 79%)。mp 99-100 °C。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.60 (br s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 4.24 (t, 2H),

3.77-3.68 (m, 2H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 1.50 (br s, 1 H), 1.24 (d, 3H)。MS ES:  $m/z=250.89$  ( $MH^+$ )。

如下製備第二中間化合物 4-(5-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮 (periodinane) (1.511 克，3.56 毫莫耳) 之  $CH_2Cl_2$  (30 毫升) 之混合物以 7-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (0.742 克，2.96 毫莫耳) 於 THF (10 毫升) 中在 RT 處理。略渾濁之黃色溶液攪拌 2 小時，以  $Et_2O$  稀釋並倒入含硫代硫酸鈉 (3.5 克，21.1 毫莫耳) 之飽和  $NaHCO_3$  水溶液 (20 毫升) 中。不混溶之溶液攪拌 5 分鐘且分離有機層。水層以  $Et_2O$  萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，以  $Na_2SO_4$  脫水，過濾並真空濃縮成黃色固體。粗製醛未經純化直接用於下一步驟。

該粗製之 4-(5-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛於 1,2-二氯乙烷 (50 毫升) 之溶液以 1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽 (1.104 克，4.13 毫莫耳) 處理，接著以三乙胺 (0.80 毫升，5.69 毫莫耳) 及三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.911 克，4.30 毫莫耳) 處理。渾濁之黃色溶液在 RT 攪拌 1 小時。混合物以水及飽和  $NaHCO_3$  溶液終止反應並以  $CH_2Cl_2$  萃取。有機萃取液以食鹽水洗滌，以  $Na_2SO_4$  脫水，過濾並真空濃縮成黃色油。此油藉管柱層析純化 (5:95 甲醇/乙酸乙酯) 獲得白色固體之標題化合物 (1.08 克，2 步驟計 79%)。mp 53-54°C。 $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8.94 (br s, 1 H),

7.83 (d, 1 H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 4.38 (t, 2H), 3.16-3.02 (m, 4H), 2.76-2.60 (m, 4H), 2.55-2.46 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H)。

MS ES:  $m/z$  = 462.72, 464.58。

藉對掌性HPLC(Chiralcel OD)分離對映異構物獲得對映異構物D2a及D2b。

**實例 D3-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物7-(5-氯-戊-1-烯基)-4-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮：於7-氯-4-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮(1.01克，5.20毫莫耳)之二噁烷溶液中，添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(234毫克，0.20毫莫耳)接著添加5-氯-1-戊烯基硼酸(1.21克，8.10毫莫耳)。添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.21克，11.40毫莫耳)及水(2毫升)且所得混合物回流隔夜。橘色不均勻混合物冷卻至RT且自溶液濾除有些沉澱結晶。混合物過濾且濾液分配於EtOAc與水之間。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色固體。自EtOAc/己烷再結晶，獲得金色固體之第一中間化合物(815毫克，60%)。mp 137-138°C；<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.00 (br s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.13 (d, 1 H), 6.94-6.82 (m, 1 H), 6.58-6.46 (m, 2H), 3.61 (t, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.45 (d, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H); MS ES:  $m/z$  = 263.02, 265.00。

如下製備第二中間化合物7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-4-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮：7-(5-氯-戊-1-烯基)-4-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮(500毫克，1.90毫莫耳)

及KI(316毫克, 1.90毫莫耳)之混合物回流30分鐘。混合物冷卻至RT接著以1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(630毫克, 2.40毫莫耳)處理接著以K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(611毫克, 4.40毫莫耳)處理。黃色懸浮液回流2天接著以水終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色油。藉管柱層析純化(5% MeOH/EtOAc)獲得黃色固體之第二中間化合物(371毫克, 42%)。mp 198-199°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.03 (br s, 1 H), 7.84 (d, 1 H), 7.18-7.12 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.59-6.46 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 4H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.54-2.47 (m, 2H), 2.45 (d, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 2H); MS ES:m/z = 457.40, 459.35。

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-4-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(880毫克, 1.92毫莫耳)溶於THF(50毫升)並添加至含阮尼鎳(1.5毫升之水中沉降懸浮液)之EtOH(50毫升)懸浮液之Parr瓶內。混合物在45 psi氫化5.5小時。反應未完全因此又添加阮尼鎳(1毫升之水中懸浮液)且混合物在45 psi氫化2.5小時。經矽藻土床過濾反應混合物且以EtOH洗滌。濾液濃縮, 獲得白色固體。藉管柱層析純化(10% MeOH/EtOAc)獲得白色固體之標題化合物(780毫克, 88%)。mp 195-196°C; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.16 (br s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.06 (d, 1 H), 7.00-6.92 (m, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 3.14-3.00 (m, 4H), 2.85 (t, 2H), 2.72-2.54 (m, 4H), 2.46 (d, 3H), 2.42 (t, 2H), 1.85-

1.72 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 2H); MS ES:  
m/z= 459.08, 461.03。

**實例 D4-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-  
甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 7-氯-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮：二異丙基胺(於鈉上新鮮蒸餾，12.8毫升，91.4毫莫耳，2.2當量)溶於Et<sub>2</sub>O(40毫升)並冷卻至-78°C。在氮氣下緩慢添加丁基鋰(2.5 M於己烷之溶液，37.0毫升，91.4毫莫耳，2.2當量)。混合物攪拌15分鐘並添加丙酸第三丁酯(13.8毫升，91.4毫莫耳，2.2當量)之無水THF(20毫升)溶液。反應混合物攪拌30分鐘並添加含N-(6-氯-3-甲醯基-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(10.0克，42.0毫莫耳，1.0當量)之最小量無水THF(35毫升)溶液。10分鐘內形成淺黃色沉澱物且攪拌變得困難。使反應溫至RT。反應混合物轉為暗紅色且倒入飽和NH<sub>4</sub>Cl(100毫升)中。分離有機層且水層以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。獲得黃稠漿液之3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-2-甲基-丙酸第三丁酯，其在高度真空中乾燥變成泡沫狀固體(20.0克，粗製)。此產物未進一步純化用於下一步驟。

3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-2-甲基-丙酸第三丁酯(20.0克)溶於二噁烷(100毫升)並添加3 N HCl(100毫升)。混合物回流條件下攪拌。30分鐘後，添加更多二噁烷(15毫升)，此反應混合物中有些許沉澱物且所

得透明溶液回流隔夜。反應混合物於冷水浴中冷卻，以20毫升水稀釋並以飽和 $K_2CO_3$ (80毫升)中和。形成淺黃色沉澱物，其藉過濾分離。沉澱物以水充分洗滌並在真空下乾燥，獲得淺黃色光亮固體之第一中間化合物(7.43克，38.18毫莫耳，2步驟計93%)。mp 259-261°C；MS:ES+194.78, 196.64(確實質量：194.02)。

如下製備第二中間化合物2-苄氧基-7-氯-3-甲基-[1,8]茶啉：於7-氯-3-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.30克，1.54毫莫耳，1.0當量)及碳酸銀(0.30克，1.08毫莫耳，0.7當量)之甲苯(10毫升)混合物中，添加苄基溴(257微升，2.156毫莫耳，1.4當量)。反應在60°C攪拌隔夜。TLC(50% EtOAc於己烷)顯示反應完全。反應混合物經矽藻土過濾並以甲苯及 $CH_2Cl_2$ 充分洗滌。合併之濾液減壓濃縮並於殘留物中添加己烷(20-30毫升)。過濾收集所形成之沉澱物並以己烷洗滌直至洗去所有黃色。獲得白色固體之第二中間化合物(0.24克，56%)。mp 133°C；MS:ES+284.90, 286.56(確實質量：284.07)。

如下製備第三中間化合物2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲基-[1,8]茶啉：4-苄氧基-1-丁醇(0.254克，1.4毫莫耳，2.0當量)之無水THF(5.0毫升)冷卻至-40°C溶液中，添加第三丁氧基鉀(0.158克，1.4毫莫耳，2.0當量)且混合物攪拌10分鐘。添加2-苄氧基-7-氯-3-甲基-[1,8]茶啉(0.20克，0.70毫莫耳，1.0當量)之無水THF(5.0毫升)溶液且反應混合物溫至RT。反應混合物在RT攪拌10分鐘並以水(5.0

毫升)終止反應。分離有機相且水相以乙酸乙酯(2x10毫升)萃取。合併之有機萃取液以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並真空濃縮，獲得黃色油狀殘留物，其藉管柱層析純化(矽膠，己烷:EtOAc，8:1)獲得淺黃色油之第三中間化合物(0.160克，55%)。MS:ES+428.98(確實質量：428.21)。

如下製備第四中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲基-[1,8]萘啶(1.0克，4.2毫莫耳)之甲醇(200毫升)及THF(20毫升)溶液中，添加5% Pd/C(0.3克)且混合物在35 psi氫化4小時。漿料經矽藻土墊過濾，以甲醇清洗且濾液真空濃縮，獲得白色固體之第四中間化合物(0.58克，98%)。 $^1\text{H}$  NMR極乾淨因此產物未進一步純化即用於下一步驟。MS: ES+249.03 (確實質量：248.12)。

如下製備第五中間化合物4-(6-甲基-7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：氯甲酸吡啶鎊鹽(PCC)(1.195克，5.5毫莫耳，2.5當量)及中性氧化鋁(4.2克，3.5克/1.0克PCC)於無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20毫升)混合物在RT攪拌30分鐘。於反應混合物中添加7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.55克，2.22毫莫耳，1.0當量)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20毫升)及THF(5毫升)之溶液並攪拌2小時。反應混合物經矽膠墊過濾並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗滌接著以5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 洗滌。合併之濾液真空濃縮，獲得暗棕色油之第五中間化合物(0.65克)，其未經純化用於下一步驟。

於粗製4-(6-甲基-7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-

丁醛(0.65克, 2.24毫莫耳, 1.0當量)於無水甲醇(40毫升)冷卻至0°C之溶液中, 添加2,3-二氯苯基哌啶(1.2克, 4.0毫莫耳, 2.0當量)。混合物攪拌5分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(2.3克, 11.2毫莫耳, 5.0當量)。反應混合物回至RT並攪拌隔夜。反應以水終止並濃縮完全移除甲醇。所得淺綠色殘留物溶於乙酸乙酯並以0.5 N HCl(1x10毫升)、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(1x10毫升)及食鹽水洗滌。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化(矽膠, 2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得白色泡沫狀固體之標題化合物(0.2克, 30%)。MS: ES+ 461.03, 463.03 (確實質量: 460.14)。

**實例 D5-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物7-(5-氯-戊-1-烯基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於化合物7-氯-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.75克, 4.11毫莫耳, 1.0當量)之無水二噁烷(60毫升)溶液中, 添加5-氯-1-戊烯基硼酸(0.92克, 6.17毫莫耳, 1.5當量)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.70克, 41.1毫莫耳, 10.0當量)接著添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.19克, 0.16毫莫耳, 0.04當量)。混合物回流48小時, 冷卻並經小矽藻土床過濾。濾液濃縮獲得淺黃色殘留物。藉管柱層析純化(EtOAc:己烷:MeOH, 1:1:0.2), 獲得淺黃色固體之第一中間化合物(0.70克, 79%)。mp: 128-129°C; <sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 9.22 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.90-6.80 (m, 1 H), 6.55 (dd, 1 H), 3.60 (t, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10-1.90 (m,

2H); MS:ES+263.05(M+H)<sup>+</sup>, 265.06(確實質量: 262.09)。

如下製備第二中間化合物 7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮: KI(0.30克, 1.79毫莫耳, 1.0當量)添加至 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.47克, 1.79毫莫耳, 1.0當量)之 CH<sub>3</sub>CN(25毫升)攪拌溶液中並攪拌1小時。添加三乙胺(1毫升)、1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(0.47克, 1.79毫莫耳, 1.0當量)及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.0克, 7.16毫莫耳, 4.0當量)且混合物回流48小時。反應混合物冷卻至RT並過濾。固體以 EtOAc(5毫升)洗滌。濾液以 EtOAc(20毫升)稀釋並以水(20毫升)、飽和 NaHCO<sub>3</sub>(10毫升)及食鹽水洗滌。有機層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉矽膠管柱層析純化(EtOAc:己烷:MeOH, 4:4:0.5至1:1:0.5)獲得淺黃色固體之第二中間化合物(0.28克, 34%)。mp: 82-84°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.40 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.20-7.10 (m, 3H), 6.90-6.88 (m, 2H), 6.50 (dd, 1 H), 3.10 (br s, 4H), 2.75 (br s, 4H), 2.52-2.50 (m, 2H), 2.32-2.28 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.72-1.68 (m, 2H); MS:ES+:457.01 (M+H)<sup>+</sup>, 459.00。(確實質量: 456.15)。

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.43克, 0.94毫莫耳)之 THF 溶液添加至阮尼鎳之 EtOH 中。混合物在 40 psi 氫化 4 小時。反應混合物經小矽藻土床過濾且以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及 MeOH 洗滌。濾液濃縮並藉管柱層析純化(10% MeOH/EtOAc), 獲得淺黃色固體

之標題化合物(0.22克, 51.4%)。mp: 157-158 °C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (br s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.15 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.42-2.38 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H); MS: ES+: 459.01 (M+H)<sup>+</sup>, 460.97。 (確實質量: 458.16)。

**實例 D6a及 D6b-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下備第一中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲基-[1,8]萘啶(1.8克, 4.2毫莫耳)及5% Pd/C(0.5克)之甲醇(250毫升)混合物在35 psi氫化隔夜。漿液經矽藻土墊過濾以甲醇洗滌且濾液真空濃縮獲得7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮及7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮之混合物, 為無色黏稠物質(0.9克)。產物藉管柱層析純化(矽膠, 5% 甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得黏稠物質之第一中間化合物(0.45克, 1.80毫莫耳, 43%)及7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.28克)。混合產率為73%。MS:ES+ 251.15 (確實質量: 250.13)。

如下製備第二中間化合物4-(6-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛: 氯甲酸吡啶鎊鹽(PCC)(0.13克, 0.6毫莫耳, 2.5當量)及中性氧化鋁(0.45克, 3.5克/1.0克 PCC)於無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5.0毫升)混合物在RT攪拌30分鐘。於反應混合物中添加7-(4-羥基-丁氧基)-3-甲基-3,4-二氫-

1H-[1,8] 茶啖 -2- 酮 (0.06 克, 0.24 毫莫耳, 1.0 當量) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.0 毫升) 及 THF (2.0 毫升) 之溶液並攪拌 2.0 小時。反應混合物經矽膠墊過濾並以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌。合併之濾液真空濃縮, 獲得淺黃色油之第二中間化合物。此粗產物 (0.05 克) 未經純化用於下一步驟。

於粗製 4-(6-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啖-2-基氧基)-丁醛 (0.5 克, 2.0 毫莫耳, 1.0 當量) 於無水甲醇 (40 毫升) 冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之溶液中, 添加 2,3-二氯苯基哌啶 (1.1 克, 4.0 毫莫耳, 2.0 當量)。混合物攪拌 5 分鐘並添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (2.14 克, 10.0 毫莫耳, 5.0 當量)。反應混合物回至 RT 並攪拌隔夜。TLC 顯示仍留有微量醛。添加更多  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  並繼續攪拌 1 小時。TLC 顯示反應完全。反應混合物濃縮至乾。所得淺綠色殘留物溶於乙酸乙酯並以 0.5 N HCl (1x10 毫升)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (1x10 毫升) 及食鹽水洗滌。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化 (矽膠, 2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 獲得無色黏稠物質之標題化合物 (0.63 克, 2 步驟計 75%)。藉對掌性 HPLC (Chiralpak AD, 40:60 己烷/EtOH) 分離對映異構物, 獲得對映異構物 D6a 及 D6b。MS: APCI:M+1: 463.1 (確實質量: 462.16)。

**實例 D7-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

### **3,4-二甲基-1H-[1,8]茶啖-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 7-氯-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啖-2-酮: 於二異丙基胺 (0.60 克, 0.83 毫升, 5.9 毫莫耳) 之  $\text{Et}_2\text{O}$  (15 毫升) 之  $-78^\circ\text{C}$  攪拌溶液中, 添加正丁基鋰 (2.4 毫

升，2.5 M於己烷，5.9毫莫耳)。混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌30分鐘並滴加丙酸第三丁酯(0.77克，0.89毫升，5.9毫莫耳)。混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌30分鐘並添加N-(3-乙醯基-6-氯-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(0.50克，1.9毫莫耳)之 $\text{Et}_2\text{O}$ (3毫升)溶液。形成黃色沉澱物且混合物在 $-78^{\circ}\text{C}$ 攪拌30分鐘並以3小時溫至室溫。添加水(10毫升)，混合物攪拌5分鐘接著以乙酸乙酯(20毫升)及食鹽水(10毫升)稀釋。分離有機層，以食鹽水(2x20毫升)洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並真空蒸發。粗製油自己烷再結晶獲得3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-2-甲基-丁酸第三丁酯(0.48克，64%)。mp  $146-148^{\circ}\text{C}$ ， $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50 (br s, 1H), 7.50 (d, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 3.10 (q, 1 H), 1.48 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (s, 9H), 1.22 (d, 3H), MS ES+ 384.82 ( $\text{M}^+$ )。

3 N HCl水溶液(20毫升)添加至3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-2-甲基-丁酸第三丁酯(4.5克，15.8毫莫耳)之二噁烷(20毫升)中。混合物回流4小時，冷卻至RT並倒至冰上。過濾所得沉澱物，以水(2x20毫升)洗滌並乾燥獲得第一中間化合物(2.4克，96%)。mp  $239-241^{\circ}\text{C}$ ， $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.0 (br s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.20 (d, 1 H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), MS ES+ 208.99( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ (確實質量：208.04)。

如下製備第二中間化合物2-苄氧基-7-氯-3,4-二甲基-[1,8]萘啶：於7-氯-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.20

克，0.96毫莫耳)之甲苯(10毫升)以碳酸銀(0.20克，0.73毫莫耳)處理接著以苄基溴(0.25克，0.17毫升，1.4毫莫耳)處理。混合物在60°C攪拌16小時。混合物冷卻至RT，過濾並真空濃縮。粗製油自己烷再結晶，獲得第二中間化合物(87毫克，30%)。mp 140-141 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.42-7.30 (m, 5 H), 5.62 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), MS ES+ 299.04(M+H) $^+$ (確實質量：298.09)。

如下製備第三中間化合物2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-3,4-二甲基-[1,8]萘啶：於4-苄氧基-1-丁醇(500毫克，0.49毫升，2.77毫莫耳)之THF(6毫升)在-45°C攪拌溶液中，添加第三丁氧基鉀(311毫克，2.77毫莫耳)。混合物在-45°C攪拌10分鐘接著添加2-苄氧基-7-氯-3,4-二甲基-[1,8]萘啶(661毫克，2.31毫莫耳)之THF(5毫升)。溶液轉變為紅色並以2小時內使其溫至RT。添加飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (3毫升)且溶液以乙酸乙酯(20毫升)稀釋並以水(20毫升)、食鹽水(20毫升)洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並真空濃縮。粗製油藉管柱層析純化(2:1己烷/ $\text{Et}_2\text{O}$ )，獲得透明油之第三中間化合物(580毫克，57%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d, 1 H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 8H), 6.80 (d, 1 H), 5.60 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 4H), MS ES+ 442.93(M $^+$ )(確實質量：442.23)。

如下製備第四中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二甲

基-1H-[1,8]茶啉-2-酮：於2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-3,4-二甲基-[1,8]茶啉(500毫克，1.1毫莫耳)之MeOH(20毫升)溶液中，添加10% Pd/C(200毫克)且混合物在45 psi H<sub>2</sub>中搖晃3小時。混合物經矽藻土過濾並真空濃縮，獲得白色固體之第四中間化合物(272毫克，92%)。mp 172-174°C，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.80 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.42 (t, 1 H), 4.34 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H), MS ES+ 263.06(M+H)<sup>+</sup> (確實質量：262.13)。

如下製備第五中間化合物4-(5,6-二甲基-7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛：於Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(178毫克，0.42毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10毫升)在RT攪拌溶液中，添加7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮(100毫克，0.38毫莫耳)之THF(6毫升)。所得混合物攪拌1小時接著添加Et<sub>2</sub>O(10毫升)。所得懸浮液倒入飽和NaHCO<sub>3</sub>(10毫升)及Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(464毫克，2.94毫莫耳)之混合物中並攪拌10分鐘。分離有機層，以飽和NaHCO<sub>3</sub>(10毫升)及食鹽水(10毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮。粗製醛未經純化用於下一步驟。

該粗製4-(5,6-二甲基-7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛(100毫克，0.38毫莫耳)溶於二氯乙烷(7毫升)及1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(112毫克，0.42毫莫耳)，接著添加三乙胺(39毫克，0.05毫升，1.14毫莫耳)。混合物

攪拌5分鐘並添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (81毫克, 0.38毫莫耳)。混合物在RT攪拌1小時並添加水(5毫升)。分離有機層, 以食鹽水(10毫升)洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水, 過濾並真空濃縮。粗製固體藉管柱層析純化(1:9甲醇/乙酸乙酯)獲得白色固體之標題化合物(123毫克, 68%)。mp 161-163°C。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (br s, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.20-7.10 (m, 2 H), 7.00-6.90 (m, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.20 (t, 2H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.75-2.60 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 4H), MS ES+ 474.76(M) $^+$  (確實質量: 474.16)。

**實例 D8-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊基}-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於 7-氯-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(2.0克, 9.6毫莫耳)之二噁烷(20毫升)溶液中, 添加  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (334毫克, 0.29毫莫耳)且混合物攪拌5分鐘。添加 5-氯-1-戊烯基硼酸(2.140克, 14.42毫莫耳)接著添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(2 M, 20毫升)且混合物在100°C加熱18小時。混合物冷卻至室溫並以水(20毫升)及乙酸乙酯(30毫升)稀釋。分離有機層並以食鹽水(20毫升)洗滌, 以無水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 過濾並蒸發。粗製固體自 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /己烷再結晶, 獲得淺黃色固體之第一中間化合物(1.12克, 42%)。mp 152-153°C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 6.82 (dt, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 3.60 (t, 2H),

2.46-2.40 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), MS ES+ 277.06 (M+H)<sup>+</sup>。

如下製備第二中間化合物 7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (500 毫克，1.81 毫莫耳) 之 CH<sub>3</sub>CN (20 毫升) 攪拌溶液中，添加 1-(2,3-二氯苯基)吡啶單鹽酸鹽 (581 毫克，2.17 毫莫耳)、KI (361 毫克，2.17 毫莫耳) 及 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.25 克，9.05 毫莫耳)。混合物回流 48 小時，冷卻至室溫並以水 (10 毫升) 及 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 毫升) 稀釋。分離有機層，以水 (10 毫升) 及食鹽水 (10 毫升) 洗滌，以無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空蒸發。粗製固體藉管柱層析純化 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得黃色固體之第二中間化合物 (416 毫克，49%)。mp 92-97°C，<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.00 (br s, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.98-6.80 (m, 2H), 6.56 (d, 1 H), 3.10-3.00 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.82-1.70 (m, 2H), MS ES+471.02(M+H)<sup>+</sup> (確實質量：470.16)。

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (80 毫克，0.17 毫莫耳) 溶於少量 THF (2 毫升) 且溶液以乙醇 (10 毫升) 稀釋。溶液以阮尼鎳 (0.5 毫升水中漿液) 處理並在 45 psi H<sub>2</sub> 中搖晃 3 小時。混合物經矽藻土過濾。矽藻土以 THF (2x10 毫升) 洗滌，且濾液真空蒸發。粗製固體藉管柱層析純化 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 獲

得白色固體之標題化合物(64毫克, 80%)。mp 202-203°C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.98 (br s, 1 H) 7.84 (d, 1 H), 7.20-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.82-1.75 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), MS ES+473.00(M+H) $^+$  (確實質量: 472.18)。

**實例 D9-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-  
氯-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 N-{3-甲醯基-6-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺: 於 2,2-二甲基-N-{6-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-丙醯胺(7.0克, 20毫莫耳)之 THF 冷卻(-78°C)溶液中, 添加 n-BuLi(20毫升, 2.5 M於己烷中, 50毫莫耳)。混合物在 0°C 攪拌 3.5 小時接著回至 -78°C。激烈攪拌下添加 DMF(4.6 毫升, 60毫莫耳)。移開冷卻浴且使反應溫至 0°C。反應以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液(20毫升)終止並以 EtOAc(300毫升)萃取。有機層以水(2x20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮獲得油, 其藉管柱層析(20%EtOAc/己烷)純化, 獲得淺黃色油之第一中間化合物(5.8克, 77%)。 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz,  $\delta$  ppm): 11.50 (br s, 1 H), 9.85 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 4.55 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 10H), 1.40 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物 3-氯-7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮: 於 N-{3-甲醯基-6-[4-(四氫吡喃-2-基氧

基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(4.10克, 10.85毫莫耳)、三乙基-2-氟-2-膦醯基乙酸酯(5.30克, 21.70毫莫耳, 2當量)及LiCl(0.91克, 21.70毫莫耳, 2當量)之CH<sub>3</sub>CN混合物中, 以維持混合物溫度不超過30°C之速率滴加DBU(3.30克, 21.70毫莫耳, 2當量)。混合物在RT攪拌隔夜並以飽和NH<sub>4</sub>Cl(30毫升)終止反應。混合物以EtOAc(200毫升)萃取。有機層以水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮, 獲得順式-及反式- $\alpha, \beta$ -不飽和酯之混合物。此混合物溶於二噁烷(40毫升)及3 N HCl(20毫升)並回流2小時。反應於冰浴中冷卻並以K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和(pH8)。混合物以THF(250毫升)萃取。有機層以食鹽水(30毫升)洗滌, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得淺黃色固體之第二中間化合物(700毫克, 26%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\delta$  ppm): 7.90 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H)。

於Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(1.09克, 2.56毫莫耳, 1.2當量)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30毫升)懸浮液中, 添加3-氟-7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.538克, 2.13毫莫耳)之THF(10毫升)/DMSO(2毫升)溶液。混合物在RT攪拌1.5小時。反應混合物以Et<sub>2</sub>O(100毫升)稀釋並以含Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2.36克, 14.91毫莫耳, 7當量)之NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30毫升)終止反應。以

Et<sub>2</sub>O(3x50毫升)萃取後，合併之有機萃取液以食鹽水(20毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，並濃縮獲得淺黃色固體之粗製醛。於含該醛之1,2-二氯乙烷(40毫升)溶液中，添加1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(0.803克，3.0毫莫耳，1.4當量)，Et<sub>3</sub>N(0.54毫升，4.00毫莫耳，1.9當量)及NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.631克，3.0毫莫耳，1.4當量)。混合物在RT攪拌1小時接著以水及飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50毫升)萃取後，合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化(3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得標題化合物(900毫克，2步驟計91%)。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, δ ppm): 12.60 (brs, 1 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 1 H), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.40 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (brs, 4H), 2.50 (brs, 4H), 2.40 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); <sup>19</sup>FNMR:-140 ppm; MS: 465 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 464.12)。

#### 實例 D10-3-氟-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-

#### [1,8]萘啶-2-酮之合成

於 Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮 (periodinane)(0.79克，1.86毫莫耳，1.2當量)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)懸浮液中，添加3-氟-7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.39克，1.5毫莫耳)之THF(6毫升)/DMSO(2毫升)溶液。混合物在RT攪拌1.5小時。反應混合物以Et<sub>2</sub>O(100毫升)稀釋並以含Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1.66克，10.5毫莫耳，7當量)之NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20毫升)終止反應。以

Et<sub>2</sub>O(3x40毫升)萃取後，合併之有機萃取液以食鹽水(20毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，並濃縮獲得淺黃色固體之粗製醛。於含該醛之1,2-二氯乙烷(20毫升)溶液中，添加1-茶-1-基-哌啶單鹽酸鹽(0.522克，2.1毫莫耳，1.4當量)、Et<sub>3</sub>N(0.38毫升，2.85毫莫耳，1.9當量)及NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.445克，2.1毫莫耳，1.4當量)。混合物在RT攪拌1小時接著以水及飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50毫升)萃取後，合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化(3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得標題化合物(430毫克，2步驟計62%)。<sup>1</sup>HNMR(400 MHz, δ ppm): 12.60 (br s, 1 H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.85 (m, 2H), 7.60 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.75 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.35 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.00 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.40 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 2H); <sup>19</sup>FNMR:-140 ppm; MS:447(M+H)+(確實質量: 446.21)。

**實例 D11-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-[1,8]茶啶-2-酮：於LiHMDS冷卻(-78℃)溶液(47.6毫升，1 M於THF)中，滴加4,4,4-三氟丁酸乙酯(8.10克，47.6毫莫耳)且混合物攪拌1小時。添加N-{3-甲醯基-6-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲

基-丙醯胺(3.0克, 7.93毫莫耳)之THF(15毫升)溶液。移開冷卻浴並使反應逐漸溫至0°C。反應以NH<sub>4</sub>Cl(30毫升)終止反應且混合物以EtOAc萃取。有機層以水及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮, 獲得縮合產物, 其未進一步純化用於下一步驟。

最後步驟所得之此粗製物質溶於二噁烷(30毫升)及3 N HCl (15毫升)。所得溶液回流隔夜且以K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和(pH8)同時以冰浴冷卻。混合物以EtOAc(3x50毫升)萃取。合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮, 獲得所需產物7-(4-羥基-丁氧基)-3-(2,2,2-三氟-乙基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮與副產物2-[2-胺基-6-(4-羥基丁氧基)-吡啶-3-基亞甲基]-4,4,4-三氟丁酸乙酯之混合物。此粗製混合物溶於MeOH(20毫升)及水(10毫升)中並添加KOH(1.07克)。所得混合物在RT攪拌隔夜。混合物濃縮且殘留物以EtOAc(3x50毫升)萃取。合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮, 獲得油, 其在矽膠上層析純化(3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 獲得黃色固體之中間化合物(260毫克, 三步驟計10%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, δ ppm): 9.78 (br s, 1H), 7.75 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 5.6 Hz), 4.70 (t, J = 3.4 Hz), 4.50 (t, J = 3.6 Hz), 3.80 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.60-2.00 (m, 4H)。<sup>19</sup>F NMR: -65 ppm, MS: 317 (M<sup>+</sup>)。

於Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(0.419克, 0.99毫莫耳, 1.2當量)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)懸浮液中, 添加7-(4-羥基-丁氧基)-3-

(2,2,2-三氟-乙基)-1H-[1,8]茶啉-2-酮(0.26克, 0.82毫莫耳)之THF(8毫升)。混合物在RT攪拌1小時。反應混合物中添加Et<sub>2</sub>O(100毫升)稀釋。反應以含Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(0.91克, 5.74毫莫耳, 7當量)之NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20毫升)終止反應。以Et<sub>2</sub>O(3x50毫升)萃取後, 合併之有機萃取液以食鹽水(20毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得淺黃色固體之粗製醛。於含該醛之1,2-二氯乙烷(20毫升)溶液中, 添加1-茶-1-基-哌啶單鹽酸鹽(0.286克, 1.15毫莫耳, 1.4當量)、Et<sub>3</sub>N(0.21毫升, 1.56毫莫耳, 1.9當量)及NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.241克, 1.15毫莫耳, 1.4當量)。混合物在RT攪拌1小時。反應以水及飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50毫升)萃取後, 合併之有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化(2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得標題化合物(200毫克, 2步驟計50%)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, δ ppm): 9.05 (br s, 1 H), 8.20 (d, J = 6.2 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.75 (m, 2H), 7.58 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.40 (d, J = 6.5 Hz, 1 H), 4.40 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.80 (br s, 4H), 2.60 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.72 (m, 2H). <sup>19</sup>FNMR: -65.6 ppm. MS: 511 (M<sup>+</sup>)。元素分析對C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>計算值: C, 65.88; H, 5.69; N, 10.98。實測值: C, 66.08; H, 5.89; N, 10.67。

實例 D12-7-{5-[4-(2,3-二氯苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸甲酯：於草醯氯 (11.0 克，87.0 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (180 毫升) 在  $-60^\circ\text{C}$  攪拌之溶液中，以快速滴加 DMSO (12.9 毫升，182 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 溶液。所得溶液攪拌 5 分鐘，接著以 10 分鐘滴加 2,2-二甲基-3-羥基丙酸甲酯 (10.0 克，75.6 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 毫升) 溶液。渾濁混合物接著攪拌 15 分鐘，此時滴加三乙胺 (52 毫升，380 毫莫耳)，同時溫度維持低於  $-50^\circ\text{C}$ 。攪拌 5 分鐘後，使混合物溫至 RT 接著添加水 (200 毫升)。分離層且水曾以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $2 \times 100$  毫升) 萃取。合併之有機層依序以 1 M HCl (100 毫升)、水 (100 毫升)、飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (100 毫升)、水 (100 毫升) 及食鹽水 (100 毫升) 洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水，過濾並真空濃縮，直至僅留有小體積之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ，以使揮發產物之損失最小。粗產物藉真中蒸餾純化，獲得所需產物 2,2-二甲基-3-氧代丙酸甲酯 (8.1 克，83%， $89^\circ\text{C}$  約 80 mmHg)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.67 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.36 (s, 6H)。

於 N-(6-氯-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺 (12.0 克，56.6 毫莫耳) 之 THF (180 毫升) 在  $-78^\circ\text{C}$  之溶液中，滴加正丁基鋰 (95.0 毫升，153 毫莫耳，1.6 M 於己烷)。添加完成後，混合物溫至  $-20^\circ\text{C}$  並再此溫度攪拌 3 小時。反應混合物接著冷卻至  $-78^\circ\text{C}$  並經套管添加至 2,2-二甲基-3-氧代丙酸甲酯 (14.7 克，130 毫莫耳) 之 THF (50 毫升) 於  $-78^\circ\text{C}$  攪拌之溶液中。攪拌 2 小時後，反應藉添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液終止，以乙

酸乙酯(50毫升)稀釋並溫至RT。移除有機層並以水(50毫升)、飽和NaHCO<sub>3</sub>(50毫升)、水(50毫升)及食鹽水(50毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮。粗產物藉矽膠層析純化(90:10至50:50己烷/乙酸乙酯)，獲得淺黃色固體之第一中間化合物(10.7克，55%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (br s, 1 H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 5.06 (d, J = 3.8 Hz, 1 H), 3.70 (s, 3H), 3.61 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 1.33 (s, 9H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 343 [C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>。

如下製備第二中間化合物7-氯-4-羥基-3,3-二甲基-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮：3-[6-氯-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基]-3-羥基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(2.0克，5.8毫莫耳)部分溶於3 M HCl及二噁烷之混合物(1:1，120毫升)中。混合物回流90分鐘，冷卻至RT並真空濃縮。殘留物分配於乙酸乙酯(100毫升)及飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100毫升)之間。移除水層並以乙酸乙酯(2x30毫升)萃取。合併之有機層以食鹽水(50毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮。粗產物藉矽膠層析純化(80:20至40:60己烷/乙酸乙酯)，獲得淺黃色泡沫固體之第二中間化合物(0.85克，65%)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (br s, 1 H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.04 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 2.12 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H); MS (ESI) m/z 227 [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>；元素分析對C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>計算值：C, 52.99; H, 4.89; N, 12.36; Cl, 15.64。實測值：C, 53.17;

H, 4.88; N, 12.27; Cl, 15.63。

如下製備第三中間化合物 7-氯-3,3-二甲基-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮：於 7-氯-4-羥基-3,3-二甲基-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮 (0.71 克, 3.14 毫莫耳) 之 TFA (10 毫升) 溶液中, 添加三乙基矽烷 (1.5 毫升, 9.7 毫莫耳, 3.1 當量)。混合物回流加熱 2 小時。反應冷卻至 RT 且濃縮。殘留物溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 以飽和  $\text{NaHCO}_3$  及食鹽水洗滌, 並濃縮獲得固體。固體以己烷分散並過濾獲得第三中間化合物 (520 毫克, 80%)。MS:ESI: m/z : 210.98 (確實質量 : 210.06)。

如下製備第四中間化合物 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮：100 毫升圓底瓶中饋入 7-氯-3,3-二甲基-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮 (520 毫克, 2.47 毫莫耳)、5-氯-戊-1-烯基-硼酸 (769 毫克, 5.2 毫莫耳)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.14 克, 0.12 毫莫耳, 5 莫耳%) 及  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (262 毫克, 2.47 毫莫耳)。添加 DME (20 毫升) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (5 毫升) 且反應回流加熱 11 小時。反應冷卻至 RT 並攪拌隔夜。蒸發溶劑且殘留物分配於 EtOAc (50 毫升) 及  $\text{H}_2\text{O}$  (50 毫升) 之間。有機層以  $\text{H}_2\text{O}$ 、飽和  $\text{NaHCO}_3$  及食鹽水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。藉液體層析純化 ( $\text{SiO}_2$ , 5 至 35% EtOAc/己烷), 獲得第四中間化合物 (560 毫克, 82%)。MS:ESI:m/z 279.12 (確實質量 : 278.12)。

如下製備第五中間化合物 7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-[1,8]萘啶-

2-酮(0.55克, 1.98毫莫耳)之 $\text{CH}_3\text{CN}$ (50毫升)溶液中, 添加1-(2,3-二氯苯基)哌啶(0.63克, 2.37毫莫耳)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (0.87克, 6.34毫莫耳)及 $\text{NaI}$ (0.35克, 2.37毫莫耳)。混合物回流加熱3天。反應混合物倒入 $\text{H}_2\text{O}$ 中並以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取。有機層以食鹽水洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮。藉液體層析純化(Biotage 25 M,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )獲得被小部分起始之氯化物污染之產物。藉液體層析純化(Biotage 25 M,  $\text{EtOAc}$ 至5%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ )獲得純的第五中間化合物(640毫克, 68%)。MS:ESI:m/z 473.34(確實質量: 472.18)。

Parr搖晃器內在 $\text{N}_2$ 下饋入 $\text{PtO}_2$ (0.12克)及 $\text{EtOAc}$ (25毫升)。觸媒在 $\text{H}_2$ 氣壓下(50psi)搖晃10分鐘並添加7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.54克, 1.15毫莫耳)之 $\text{EtOAc}$ (125毫升)懸浮液。混合物在 $\text{H}_2$ (50 psi)下搖晃1.5小時。反應經矽藻土過濾並以 $\text{MeOH}$ 洗滌且濾液濃縮獲得油狀殘留物。添加己烷且混合物濃縮獲得白色固體之標題化合物(0.54克, 99%)。MS:ESI:m/z 475.32(確實質量: 474.20)。

**實例 D13-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物7-氯-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮: 於Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(5.61克, 13.23毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25毫升)懸浮液中, 經套管添加7-氯-4-羥基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(2.0克, 8.82毫莫耳)之

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF(40毫升/10毫升)懸浮液。反應在RT攪拌2小時。完成後，添加飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>及飽和NaHCO<sub>3</sub>之1:1混合物(75毫升)，接著添加Et<sub>2</sub>O。混合物攪拌20分鐘，且接著以EtOAc/Et<sub>2</sub>O(1:2)混合物萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得淺黃色固體之第一中間化合物(1.96克，98%)。MS:APCI:M+1:255.1(確實質量：224.04)。

如下製備第二中間化合物7-(4-苄氧基-丁氧基)-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮：於4-苄氧基-丁-1-醇(4.7毫升，26.70毫莫耳)之無水THF溶液中，添加KO<sup>t</sup>Bu(1 M於THF中，25.3毫升，25.34毫莫耳)。混合物攪拌20分鐘且接著添加至7-氯-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮(1.5克，6.67毫莫耳)之無水THF溶液中。反應在RT攪拌1小時。反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl終止並分配於水與EtOAc之間。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。在矽膠上藉液體層析純化(10-40% EtOAc/己烷)，獲得無色油之第二中間化合物(2.25克，91%)。MS:APCI:M+1: 369.5(確實質量：368.17)。

如下製備第三中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-(4-苄氧基-丁氧基)-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮(2.26克，6.13毫莫耳)使用20% Pd/C(0.25克)於THF中氫化1小時。獲得標題化合物與4-羥基-7-(4-羥基-丁氧基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之混合物。過濾混合物並濃縮獲得油。在矽膠上藉

液體層析純化(50-100% EtOAc/己烷)，獲得第三中間化合物(0.321克，19%)。MS:APCI:M+1: 265.1(確實質量：264.15)。

如下製備第五中間化合物4-(6,6-二甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：於Dess Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(0.693克，1.63毫莫耳)之無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)溶液中，經套管添加7-(4-羥基-丁氧基)-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.287克，1.08毫莫耳)之無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)溶液。反應在RT攪拌7小時。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>之1:1混合物(30毫升)，接著添加Et<sub>2</sub>O。混合物攪拌15分鐘接著以Et<sub>2</sub>O/EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得白色固體之第四中間化合物(0.268克，1.02毫莫耳，94%)。MS:APCI:M-1: 261.0(確實質量：262.13)。

於4-(6,6-二甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.250克，0.953毫莫耳)之DCE(6毫升)溶液中，添加1-(2,3-二氯苯基)哌啶鹽酸鹽(0.255克，0.953毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(0.27毫升，1.90毫莫耳)。混合物在RT攪拌20分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.282克，1.33毫莫耳)。反應攪拌2.5小時並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及水終止反應。混合物以EtOAc萃取且有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。在矽膠上藉液體層析純化(0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得泡沫(0.214克，0.443毫莫耳，

46%)。此泡沫溶於Et<sub>2</sub>O並以丙二酸處理，獲得白色固體。  
MS:APCI:M+1:477.1(確實質量：476.17)。

**實例 D14-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮之合成**

如下製備第一中間化合物3,3-二甲基-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮：於4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁-1-醇(1.93克，11.07毫莫耳)之無水THF(4毫升)溶液中，添加KO<sup>t</sup>Bu(1 M於THF中，10.5毫升，10.5毫莫耳)。混合物攪拌20分鐘接著添加至7-氯-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮(0.621克，2.76毫莫耳)之無水THF(5毫升)溶液中。反應再RT攪拌1小時。反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl終止且分配於水與EtOAc之間。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。在矽膠上藉液體層析純化(10-40% EtOAc/己烷)，獲得橘色油之第一中間化合物(0.89克，2.40毫莫耳，88%)。MS:APCI:M+1:363.1(確實質量：362.18)。

如下製備第二中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮：於3,3-二甲基-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮(1.22克，3.37毫莫耳)之EtOH(15毫升)溶液中，加PPTS。反應加熱至60°C歷時3小時。反應冷卻並濃縮獲得油。在矽膠上藉液體層析純化(30-70% EtOAc/己烷)，獲得白色固體之第二中間化合物(0.373克，40%)。MS:APCI:M+1:279.1(確實質量：278.13)。

如下製備第三中間化合物 4-(6,6-二甲基-5,7-二氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：於 Dess Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮 (periodinane)(2.256克，5.31毫莫耳)之無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)懸浮液中，經套管添加 7-(4-羥基-丁氧基)-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮(0.37克，1.30毫莫耳)之無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)溶液。反應在 RT 攪拌 4 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$  及飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  之 1:1 混合物(40 毫升)接著添加  $\text{Et}_2\text{O}$ 。混合物攪拌 15 分鐘接著以  $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$  萃取。有機層以飽和  $\text{NaHCO}_3$  及食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮，獲得黃色薄膜之第三中間化合物(0.52克，1.22毫莫耳，65%)。MS:APCI:M+1:277.1(確實質量：276.11)。

於 4-(6,6-二甲基-5,7-二氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.520克，1.88毫莫耳)之 DCE(6 毫升)溶液中，添加 1-(2,3-二氯苯基)哌啶鹽酸鹽(0.503克，1.88毫莫耳)，接著添加  $\text{Et}_3\text{N}$ (0.53 毫升，3.76毫莫耳)。混合物在 RT 攪拌 20 分鐘並添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.56克，2.60毫莫耳)。反應攪拌 2.5 小時並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  及水終止反應。混合物以  $\text{EtOAc}$  萃取且有機層以飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、水及食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。在矽膠上藉液體層析純化(0-5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )，獲得白色固體(0.277克，0.564毫莫耳，30%)。MS:APCI:M+1:491.1(確實質量：490.15)。

**實例 D15-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-羥基-3,3-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

於 7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,3-二甲基-1H-[1,8]萘啶-2,4-二酮 (0.132 克, 0.268 毫莫耳) 之 THF (2 毫升) 冷卻至 0°C 之溶液中, 添加 NaBH<sub>4</sub> (0.013 克, 0.335 毫莫耳)。反應溫至 RT 並攪拌 3 小時。反應以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 終止反應, 並分配於 EtOAc 及水之間。有機層以食鹽水洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮, 獲得白色固體之標題化合物 (0.095 克, 0.192 毫莫耳, 57%)。MS: APCI: M+1: 493.1 (確實質量: 492.17)。

**實例 D16-4,4-二甲基-7-[5-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 3-甲基-丁-3-烯酸 (6-胺基-吡啶-2-基)-醯胺: 於配備有機械攪拌器、N<sub>2</sub> 管線及 500 毫升添加漏斗之 5 升 4-頸瓶中, 使 2,5-二胺基吡啶 (70 克, 0.641 毫莫耳) 溶於 2100 毫升 THF。於反應瓶中添加 Et<sub>3</sub>N (447 毫升, 5 當量)。3,3-二甲基丙烯醯氯 (76 克, 0.641 毫莫耳) 以 700 毫升 THF 稀釋且此溶液滴加至反應瓶中。所觀察之適度放熱以冰/水浴控制以維持溫度 < 15°C。添加完成後, 使反應溫至室溫並在 N<sub>2</sub> 攪拌 1.5 小時。反應混合物濃縮並添加 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液以 H<sub>2</sub>O 洗滌且水層以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 反萃取。合併有機層且以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水, 過濾並濃縮成油。粗產物藉管柱層析純化使用 10%-30% EtOAc 之己烷梯度移動相。收集含所需產物之所有溶離份並濃縮成油。產物之 NMR 分析顯示產物為兩種異構物之 1:1 混合物, 該  $\alpha$   $\beta$  不飽和及  $\beta$   $\gamma$  不飽和異構物產生第一中間化合物 (90.0 克, 0.47 毫莫耳)。

耳)。MS:APCI:M+1:192.0(確實質量：191.11)。

如下製備第二中間化合物 7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於配備有機械攪拌器、125毫升添加漏斗及熱偶之1000毫升3-頸瓶中，使3-甲基-丁-3-烯酸(6-胺基-吡啶-2-基)-醯胺(49.2克，0.26莫耳)溶於500毫升CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。攪拌下，於瓶中滴加MeSO<sub>3</sub>H(50毫升，0.78莫耳)。添加時之放熱藉冰/水浴控制成溫度<20°C。使混合物攪拌15分鐘。於配備機械攪拌器、1000毫升添加漏斗、N<sub>2</sub>管線及熱偶之5升4-頸瓶中，。AlCl<sub>3</sub>(274克，2.08莫耳)懸浮於1500毫升CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中。於此懸浮液中，滴加醯胺溶液。添加時之放熱再度以冰/水浴控制至溫度<20°C。使反應溫至室溫並攪拌隔夜。反應確認所有均為βγ不飽和異構物且確實完全。反應混合物緩慢添加至冰中作為逆終止反應。終止反應之混合物以2 N KOH調整至pH8-10。溶液中沉澱出鹽並使水相飽和。懸浮液移至分液漏斗並以100:8:1之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: EtOH:NH<sub>4</sub>OH萃取2次。合併有機層，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並濃縮成粗製固體。固體以EtOAc分散並過濾。所得固體為純的第二中間化合物(22.4克，0.117莫耳，46%)。MS:APCI:M+1:192.2 (確實質量：191.11)。

如下製備第三中間化合物 7-氟-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：HF-吡啶(100毫升)於1000毫升HDPE瓶內以CH<sub>3</sub>CN乾冰浴冷卻至-42°C。激烈攪拌下，逐次添加7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(24.6克，0.129

莫耳)以控制放熱。添加後，逐次添加  $\text{NaNO}_2$  (8.9 克，0.1291 莫耳)。兩次添加均明顯觀察到放熱。接著使反應混合物溫至  $0^\circ\text{C}$  並攪拌 2 小時。反應混合物於充滿冰之 4 升 HDPE 瓶中終止反應。水性漿液接著使用 2 N KOH 中和。所得水溶液以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 3 次。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ，過濾並濃縮至乾。以庚烷共沸移除過量吡啶。產物真空下乾燥 (2 mm Hg) 3 小時。單離獲得白色粉末之第三中間化合物 (23.06 克，0.119 莫耳，92%)。MS:APCI:M+1:195.1 (確實質量：194.09)。

7-氟-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (247 毫克，1.272 毫莫耳)、4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁-1-醇 (365 毫克，1.285 毫莫耳) 及第三丁氧化鈉 (367 毫克，3.82 毫莫耳) 在  $\text{N}_2$  下於乾燥 3 頸瓶中混合。添加 NMP 且溶液於油浴中加熱至  $70^\circ\text{C}$  歷時 4 小時。反應冷卻至室溫並倒入冰水中。收集之固體於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  及乙酸乙酯中漿液化並藉液體層析純化 (MPLC，100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  至 100% 乙酸乙酯梯度溶離)，獲得泡沫之標題化合物 (280 毫克，0.610 毫莫耳，48%)。MS:APCI:M+1:459.2 (確實質量：458.27)。

**實例 D17-7-{4-[4-(2,3-二氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-氟-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (5.09 克，26.2 毫莫耳) 及丁烷-1,4-二醇 (11.81 克，131.0 毫莫耳) 於  $\text{N}_2$  下於乾燥之 2-頸瓶內混合。

添加NMP(50毫升)且溶液於油浴中加熱至70°C隔夜。反應冷卻至RT並倒入冰水中。收集所形成之固體並於乙腈中分散，獲得褐色粉末之標題化合物(1.72克)。母液以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並藉MPLC純化(100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至100%乙酸乙酯梯度)純化。單離化合物為與二醇副產物之混合物。於乙腈中再結晶後，形成透明結晶之標題化合物(1.09克)且自第二次再結晶又獲得340毫克產物。合併產物獲得總計3.15克之第一中間化合物(11.9毫莫耳，45.5%)。MS:APCI:M+1:265.1(確實質量：264.15)。

如下製備第三中間化合物4-(5,5-二甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：7-(4-羥基-丁氧基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(1.72克，6.51毫莫耳)溶於乙酸乙酯(50毫升，0.14 M溶液)及添加IBX(13克，46.4毫莫耳)。懸浮液浸入設定為80°C之油浴中並藉冷凝器激烈攪拌。1.5小時後，反應混合物冷卻至室溫並過濾。濾液濃縮獲得褐色固體之第二中間化合物(1.62克，6.18毫莫耳，95%)。MS:APCI:M+1:263.1(確實質量：262.13)。

實例D17-D25之萘啶酮藉適當哌啶起始物與4-(5,5-二甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛還原性胺化以組合方式合成，依循實例H7所述程序。最終產物藉飽和HCl之MeOH溶液處理而作成鹽酸鹽。

單離標題化合物(182毫克，0.381毫莫耳，63.5%)。MS:APCI:M+1:477.1(確實質量：476.17)。

**實例D18-4,4-二甲基-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌**

**吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

標題化合物單離為吸濕泡沫(149毫克, 0.322毫莫耳, 53.6%)。MS:APCI:M+1:463.2(確實質量: 462.30)。

**實例 D19-7-[4-(4-節滿-4-基-吡啶-1-基)-丁氧基]-4,4-二****甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

標題化合物單離為泡沫(158毫克, 0.352毫莫耳, 58.7%)。MS:APCI:M+1:449.2(確實質量: 448.28)。

**實例 D20-7-{4-[4-(2-氯-3-甲基-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧****基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

標題化合物單離為吸濕泡沫(159毫克, 0.349毫莫耳, 58.1%)。MS:APCI:M+1:457.2(確實質量: 456.23)。

**實例 D21-7-{4-[4-(3-氯-2-甲基-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧****基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

標題化合物單離為吸濕泡沫(144毫克, 0.315毫莫耳, 52.5%)。MS:APCI:M+1:457.2(確實質量: 456.23)。

**實例 D22-7-{4-[4-(6-環丙基-吡啶-2-基)-吡啶-1-基]-丁氧****基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

標題化合物單離為泡沫(143毫克, 0.318毫莫耳, 53.0%)。MS:APCI:M+1:450.2(確實質量: 449.28)。

**實例 D23-7-{4-[4-(2-乙基-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-4,4-****二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

標題化合物單離為固體(144毫克, 0.330毫莫耳, 55%)。MS:APCI:M+1:437.2(確實質量: 436.28)。

**實例 D24-7-{4-[4-(2-異丁氧基-苯基)-吡啶-1-基]-丁氧**

**基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

標題化合物單離為鹽酸鹽 (237 毫克, 0.458 毫莫耳, 60.1%)。MS:APCI:M+1:481.2(確實質量: 480.31)。

**實例 D25-7-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧**

**基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

標題化合物單離為鹽酸鹽 (213 毫克, 0.423 毫莫耳, 55.5%)。MS:APCI:M+1:467.3(確實質量: 466.29)。

**實例 E1-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-**

**甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 7-苄氧基-3-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮: 於苄基醇 (4.3 毫升, 41.4 毫莫耳, 2.3 當量) 之 DMF (15 毫升) 溶液中, 逐次添加 NaH (1.5 克, 54.0 毫莫耳, 3.0 當量)。釋出 H<sub>2</sub> 氣體且所得漿液在 RT 攪拌 30 分鐘。以針筒緩慢添加 7-氯-3-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮 (3.5 克, 18.0 毫莫耳, 1.0 當量) 之 DMF (40 毫升) 於反應混合物中。反應混合物在 100°C 攪拌隔夜, 冷卻並添加水直至所有固體沉澱出。過濾收集沉澱物並乾燥, 獲得淺黃色固體之第一中間化合物 (3.75 克, 78%)。mp: 220-221°C; <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.55 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45-7.35 (m, 6H), 6.65 (d, 1H), 5.40 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。MS: ES+ 267.02 (M+H)<sup>+</sup>, 確實質量: 266.11。

如下製備第二中間化合物 7-苄氧基-2-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲基-1H-[1,8]茶啉: 於 7-苄氧基-3-甲基-1H-[1,8]茶啉-2-酮 (2.5 克, 9.4 毫莫耳, 1.0 當量)、三苯膦 (7.4 克, 28.2 毫莫耳, 3.0 當量) 及 4-苄氧基丁醇 (4.9 毫升, 28.2 毫莫

耳，3.0當量)之THF(250毫升)攪拌混合物中，在氮氣下滴加DEAD(4.5毫升，28.2毫莫耳，3.0當量)。反應混合物攪拌2小時並以MeOH(10毫升)終止反應。蒸發溶劑且殘留物藉管柱層析純化(25% EtOAc/己烷)，獲得淺黃色黏稠油之第二中間化合物(1.27克，32%)。<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50-7.25 (m, 10H), 6.85 (d, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.58 (t, 2H), 2.30 (s, 3H)。MS: ES+ 429.07 (M+H)<sup>+</sup>，確實質量：428.21。

如下製備第三中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-6-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於7-苄氧基-2-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲基-1H-[1,8]萘啶(1.25克，2.92毫莫耳)之THF(20毫升)及MeOH(100毫升)溶液中，添加10% Pd-C(1.0克)且混合物在40 psi氫化48小時。反應混合物經矽藻土床過濾並以MeOH及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>清洗。濾液濃縮且殘留物藉管柱層析純化(10% MeOH/EtOAc)獲得白色亮色固體之第三中間化合物(0.55克，76%)，mp: 118-119°C；<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65 (br s, 1H), 7.20 (s, 1 H), 4.30 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H)。MS: ES+ 251.02 (M+H)<sup>+</sup>，確實質量：250.13。

於Dess-Martin試劑(0.90克，2.12毫莫耳，1.3當量)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40毫升)透明溶液中，添加7-(4-羥基-丁氧基)-6-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(0.40克，1.6毫莫耳，1.0當量)且混合物在RT攪拌3小時。TLC顯示存在有微量起始物

且因此添加 Dess-Martin 試劑 (0.1 克) 且反應又攪拌 1 小時。反應混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋並倒入含  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2.0 克) 之飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中。分離層且水層以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x20 毫升) 萃取。合併之有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。粗製醛溶於 DCE 並添加 1-(2,3-二氯苯基) 哌啶鹽酸鹽、 $\text{Et}_3\text{N}$  及  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 。反應混合物攪拌 1 小時，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  及食鹽水洗滌。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化 (10%  $\text{MeOH}/\text{EtOAc}$ ) 獲得白色固體之標題化合物 (0.51 克, 54%)。mp: 138-139°C  $^1\text{H}$ NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (br s, 1 H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.95 (m, 1 H), 4.25 (t, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 4H). MS: ES+ 463.11 (M+H)+, 確實質量: 462.16。

#### 實例 E2-6-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

於 Dess-Martin 試劑 (1.40 克, 3.3 毫莫耳, 1.3 當量) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 毫升) 透明溶液中, 添加 7-(4-羥基-丁氧基)-6-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (0.55 克, 2.2 毫莫耳, 1.0 當量) 且混合物在 RT 攪拌 4 小時。TLC 確認反應完全。反應混合物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  稀釋並倒入含  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (3.0 克) 之飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液中。混合物攪拌且分離有機層。水層以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x30 毫升) 萃取且合併之有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水並濃縮。粗製醛溶於 DCE 並添加 1-萘-1-基-哌啶單鹽酸鹽 (0.76 克, 3.08 毫莫耳, 1.4 當量)、 $\text{Et}_3\text{N}$  (0.5 毫升, 1.7 當量) 及

NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.65克，3.08毫莫耳，1.4當量)。反應混合物攪拌1小時，以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀釋並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物藉管柱層析純化(5% MeOH/EtOAc)獲得白色固體之標題化合物(0.40克，41%)。mp: 76-78°C；<sup>1</sup>HNMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.58-7.38 (m, 5H), 7.25 (s, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.25 (t, 2H), 3.30-3.10 (br s, 4H), 2.82-2.65 (m, 4H), 2.65-2.45 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.88-1.35 (m, 6H)。MS: ES+ 445.41 (M+H)<sup>+</sup>，確實質量：444.25。

實例E3-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-6-  
氯-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-氯-5-  
氯-萘啶：於4-苄氧基-1-丁醇(19.44克，108毫莫耳)之  
THF(200毫升)冷卻至-40°C之溶液中，添加1 M KO<sup>t</sup>Bu之  
THF(108毫升，108毫莫耳)。混合物在-10°C攪拌5分鐘接  
著以25分鐘添加至2,6-二氯-5-氯-萘啶(20.0克，105毫莫  
耳)之THF(300毫升)冷卻至-70°C之溶液中。混合物轉變為  
棕黃色有些許渾濁。使反應以2小時溫至室溫。蒸發THF  
且殘留物以Et<sub>2</sub>O稀釋。混合物以水、食鹽水、1 N檸檬  
酸、水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮成油。油溶於  
Et<sub>2</sub>O/己烷並於冷凍櫃中冷卻隔夜。過濾收集所形成之結  
晶固體，以己烷洗滌並乾燥獲得白色固體之第一中間化  
合物(17.0克)。濾液濃縮並藉矽膠層析純化(Biotage 40 L, 0-  
6% EtOAc/己烷)獲得白色固體之額外第一中間化合物(總

計 26.9 克，80.4 毫莫耳，77%)。MS:APCI:M+1:335.1(確實質量：334.09)。

如下製備第二中間化合物 2-疊氮基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼腈：於 6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-氯-5-氟-菸鹼腈(20.0 克，60.0 毫莫耳)之 DMF(40 毫升)溶液中，添加疊氮化鈉(4.27 克，65.7 毫莫耳)且混合物在 70°C 加熱隔夜。混合物倒入 Et<sub>2</sub>O 中並以水及食鹽水洗滌。Et<sub>2</sub>O 溶液通過矽膠 Biotage 12 M 管柱，以 MgSO<sub>4</sub> 及活性碳脫水並濃縮，獲得油(19.67 克)。自 Et<sub>2</sub>O/MeOH 再結晶，獲得固體之第二中間化合物(17.24 克，50.5 毫莫耳，84%)。MS:APCI:M+1:(確實質量：341.13)。

如下製備第三中間化合物 2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼腈：於 2-疊氮基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼腈(17.2 克，50.4 毫莫耳)之 MeOH(450 毫升)溶液中，添加六甲基二矽硫烷(hexamethyldisilthiane)(19.0 克，106.5 毫莫耳)。反應逸出氣體且 15 分鐘後形成沉澱物。反應在 RT 攪拌隔夜接著過濾移除沉澱之硫。混合物濃縮接著再溶於 Et<sub>2</sub>O。混合物再度過濾以移除額外沉澱之硫。濾液濃縮並自 MeOH/己烷再結晶。過濾收集固體，以己烷/MeOH 洗滌並乾燥，獲得第三中間化合物(13.74 克，43.57 毫莫耳，86%)。MS:APCI:M+1:316.4(確實質量：315.14)。

如下製備第四中間化合物 2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-羧醛：於 2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼腈(7.25 克，23.0 毫莫耳)之 THF(40 毫升)冷卻至 0°C 溶液

中，添加 DIBALH(1 M 於 THF，69 毫升，69 毫莫耳)。5 分鐘後反應完全。極緩慢地添加冷凍之 2 N HCl(強烈放熱)以使反應驟冷。混合物形成紅色膠凝物質。添加 Et<sub>2</sub>O 且分離層。有機層以食鹽水及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 洗滌且接著經矽藻土過濾。可能仍留有些許鋁錯合之產物，因此有機溶液以 2 N HCl、食鹽水、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水再度洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水並濃縮，獲得橘色油之粗製第四中間化合物(5.23 克，16.4 毫莫耳，71%)。MS:APCI:M+1:319.2(確實質量：318.14)。

如下製備第五中間化合物 3-[2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-基]-丙烯酸乙酯：於 2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-羧醛(5.23 克，16.4 毫莫耳，自前一反應之粗產物)之 THF(50 毫升)溶液中，添加(碳乙氧基亞甲基)三苯基磷烷(5.72 克，16.43 毫莫耳)且溶液在 67°C 加熱隔夜。反應濃縮且殘留物藉液體層析純化(Biotage 65 M，0-10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得黃色固體之第五化合物(73%)。MS:APCI:M+1:389.4(確實質量：388.18)。

如下製備第六中間化合物 7-(4-苄氧基-丁氧基)-6-氟-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：3-[2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-基]-丙烯酸乙酯(7.18 克，18.5 毫莫耳)在 H<sub>2</sub> 氣壓(4300 psi)中使用 Ra-Ni(2 克)於 MeOH(100 毫升)中氫化。過濾反應並濃縮。MS 顯示雙鍵已還原且有些物質已環化。此物質懸浮於 <sup>i</sup>PrOH 中並添加對-甲苯磺酸水合物(0.41 克)。混合物在 80°C 攪拌 30 分鐘。添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 且濃縮

混合物。殘留物分配於Et<sub>2</sub>O及水之間。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色油，其接著固化。自Et<sub>2</sub>O/己烷再結晶獲得淺黃色固體之第六中間化合物。MS:APCI:M+1:345.1(確實質量：344.15)。

如下製備第七中間化合物6-氟-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-(4-苄氧基-丁氧基)-6-氟-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(4.79克，13.9毫莫耳)在H<sub>2</sub>中使用20% Pd/C(1.0克)於EtOH(100毫升)中氫化。過濾反應並濃縮獲得漿料。添加Et<sub>2</sub>O且過濾固體。濾液經濃縮且重複使過程獲得固體之第七中間化合物(3.2克，13.0毫莫耳，91%)。MS:APCI:M+1:255.1(確實質量：254.11)。

如下製備第八中間化合物4-(3-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：於草醯氯(1.78克，14.0毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25毫升)冷卻至-70°C之溶液中，以4分鐘添加DMSO(2.15克，27.6毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5毫升)溶液。混合物攪拌5分鐘並以5分鐘添加6-氟-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(3.1克，12.0毫莫耳)之DMSO(4.5毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(44毫升)冷卻至-50°C之溶液。混合物在-70°C攪拌10分鐘並固化。反應溫至-30°C並添加三乙胺(8.9毫升，63.8毫莫耳)獲得可攪拌之懸浮液。反應以30分鐘溫至RT。混合物添加至水中並分離層。有機層以水及稀食鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得油。殘留物分配於Et<sub>2</sub>O及檸檬酸水溶液(pH4.5)之間。有機層以稀NaHCO<sub>3</sub>水溶液及

食鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水並濃縮獲得黃色油之第八中間化合物(1.89克)，其直接用於下一反應。  
MS:APCI:M+1:253.2(確實質量：252.09)。

於1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶鹽酸鹽(0.80克，3.0毫莫耳)之1,2-二氯乙烷(10毫升)之懸浮液中，添加三乙胺(0.61毫升，6.0毫莫耳)。混合物在RT攪拌30分鐘並添加4-(3-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.76克，3.0毫莫耳)之1,2-二氯乙烷(5毫升)懸浮液。混合物攪拌30分鐘並添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.89克，4.2毫莫耳)固體。反應在RT攪拌4小時。混合物倒入EtOAc/二氯乙烷中並以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及食鹽水洗滌。有機層以檸檬酸水溶液(pH4.5)及食鹽水洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮成漿液。添加 $\text{Et}_2\text{O}$ 且過濾收集固體。藉液體層析純化(Biotage 40 S,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至10% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ 梯度)，獲得白色固體之標題化合物(738毫克，1.58毫莫耳，53%)。MS:APCI:M+1:467.3(確實質量：466.13)。

#### 實例 E4-6-氟-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依據上述程序，以1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽使4-(3-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛進行還原性胺化反應，製備標題化合物。MS:APCI:M+1:449.1(確實質量：448.23)。

#### 實例 E5-6-氟-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依據上述程序，以1-節滿-4-基-哌吡使4-(3-氯-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛進行還原性胺化反應，製備標題化合物。MS:APCI:M+1:439.2(確實質量：438.24)。

**實例 E6-6-氯-7-[4-(4-氯-1-基-哌吡-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物6-氯-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-[1,8]茶啉-2-酮：於7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-[1,8]茶啉-2-酮(2.0克，8.46毫莫耳)之DMF(17毫升)溶液中，添加NCS(1.24克，9.31毫莫耳)。溶液在RT攪拌1小時。期間並無反應因此混合物加熱至80°C歷時5小時。添加水且混合物以EtOAc萃取。有機層以水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得灰白色固體之第一中間化合物(0.71克，2.62毫莫耳，由層析出問題而為低產率)。MS:APCI:M+1:271.0(確實質量：270.08)。

如下製備第二中間化合物4-(3-氯-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛：Dess-Martin試劑(1.67克，3.93毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6毫升)懸浮液攪拌30分鐘且經套管添加6-氯-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-[1,8]茶啉-2-酮(0.71克，2.62毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)/THF(15毫升)溶液。反應混合物變為均勻且轉變為黃色。反應在RT攪拌6小時。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>及飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>之1:1混合物且混合物攪拌15分鐘。混合物以EtOAc(2x)萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食

鹽水洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得黃色固體(0.74克，約80%純度，粗產物用於次一反應)。MS:APCI:M+1:269.0(確實質量：268.06)。

於4-(3-氯-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(400毫克，約1.49毫莫耳，自前一步驟之粗產物)之DCE(7毫升)溶液中，添加1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽(370毫克，1.49毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(0.42毫升，2.98毫莫耳)。溶液攪拌15分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(410毫克，1.94毫莫耳)粉末。反應在RT攪拌2小時並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及H<sub>2</sub>O終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(0-3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得灰白色泡沫之標題化合物(324毫克，0.697毫莫耳，47%)。添加Et<sub>2</sub>O且5分鐘攪拌後泡沫轉變成白色固體。過濾收集固體，以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得白色固體。MS:APCI:M+1:465.2(確實質量：464.20)。

#### 實例E7-6-溴-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物6-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮：於7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮(2.0克，8.46毫莫耳)之DMF(18毫升)溶液中，添加NBS(1.70克，9.30毫莫耳)。反應在RT攪拌隔夜。2小時內，反應轉變為紫色。添加水且混合物以EtOAc萃取。有機層以水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得棕色油。藉液體層析純化(0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得灰白色固

體之第一中間化合物(2.13克, 6.76毫莫耳, 80%)。MS: APCI:M+1:315.0, 317.0(確實質量: 314.03)。

如下製備第二中間化合物4-(3-溴-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛: Dess-Martin試劑(3.28克, 7.74毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15毫升)懸浮液攪拌30分鐘且經套管添加6-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-[1,8]萘啶-2-酮(1.524克, 4.84毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5毫升)/THF(20毫升)溶液。反應混合物變為均勻且轉變為黃色。反應在RT攪拌6小時且接著於冷凍櫃中儲存隔夜。添加飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 之1:1混合物且混合物攪拌15分鐘。混合物以EtOAc(2x)萃取。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及食鹽水洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮, 獲得黃色固體/油(1.51克, 粗產物用於次一反應)。MS: APCI:M+1:313.0, 315.0(確實質量: 312.01)。

於4-(3-溴-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.43克, 約1.37毫莫耳, 自前一步驟之粗產物)之DCE(6毫升)溶液中, 添加1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶鹽酸鹽(367毫克, 1.37毫莫耳)接著添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.38毫升, 2.75毫莫耳)。溶液攪拌15分鐘並添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (407毫克, 1.92毫莫耳)粉末。反應在RT攪拌2小時並以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及 $\text{H}_2\text{O}$ 終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$ 及食鹽水洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮。藉液體層析純化(4% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )獲得白色泡沫之標題化合物(497毫克, 0.941毫莫耳, 69%)。MS: APCI:M+1:527.0, 529.0, 531.0(確實質量: 526.05)。

**實例 E8-6-溴-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

於4-(3-溴-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(1.11克, 約3.54毫莫耳, 粗產物)之DCE(17毫升)溶液中, 添加1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽(0.882克, 3.54毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(1.0毫升, 7.1毫莫耳)。溶液攪拌15分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(1.05克, 4.96毫莫耳)粉末。反應在RT攪拌2小時並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及H<sub>2</sub>O終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉液體層析純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得灰白色泡沫之標題化合物(1.37克, 2.69毫莫耳, 76%)。藉使標題化合物(138毫克, 0.27毫莫耳)溶於Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中接著添加1 N HCl之Et<sub>2</sub>O(0.3毫升)溶液而形成HCl鹽。所得白色沉澱物藉過濾收集, 以Et<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得白色固體。MS:APCI:M+1:509.1, 511.1(確實質量: 508.15)。

**實例 E9-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-  
甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物N-(7-羥基-5-甲基-[1,8]萘啶-2-基)-乙醯胺: 7-胺基-4-甲基-[1,8]萘啶-2-醇(25.6克, 146毫莫耳)之乙酸酐(375毫升)懸浮液回流加熱4.5小時。混合物熱過濾並以乙酸酐及Et<sub>2</sub>O洗滌。所得固體乾燥獲得第一中間化合物(28.8克, 132.6毫莫耳, 91%, >95%純度)。對C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>計算值: C 60.82, H 5.10, N 19.34: 實測值: C

60.88, H 5.03, N 19.39。

如下製備第二中間化合物 N-(7-氯-5-甲基-[1,8]茶啉-2-基)-乙醯胺：N-(7-羥基-5-甲基-[1,8]茶啉-2-基)-乙醯胺 (28.5克，131.2毫莫耳)懸浮於  $\text{POCl}_3$  (280毫升) 中並回流加熱 90 分鐘，獲得暗色溶液。反應藉緩慢添加至含冰且具機械攪拌器之 3 升瓶內 (總體積 1 升) 而終止。冷卻混合物並使用 15% 至 50%  $\text{NaOH}$  中和至 pH 6.5，獲得沉澱物。混合物過濾隔夜，以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌並乾燥獲得淡棕色固體 (36 克，含產物及去乙醯化化合物)。固體懸浮於回流甲苯中且熱過濾該混合物。不溶固體大部分為更具極性之副產物。濾液冷卻獲得沉澱物，其藉過濾收集並以甲苯洗滌獲得富含所需產物之物質。此固體懸浮於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中並藉過濾收集不溶物，獲得純的第二中間化合物。收集數次額外收量 (總計 18.5 克，78.5 毫莫耳，60%)。MS:APCI:M+1:236.1, 238.1 (確實質量：235.05)。

如下製備第三中間化合物 7-氯-5-甲基-[1,8]茶啉-2-基胺：N-(7-氯-5-甲基-[1,8]茶啉-2-基)-乙醯胺 (11.5 克，48.8 毫莫耳) 懸浮於 10%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (180 毫升)。混合物在  $110^\circ\text{C}$  加熱 2 小時並熱過濾移除微量不溶物。於濾液中添加  $\text{H}_2\text{O}$  (180 毫升) 且形成沉澱物。混合物再度加熱獲得溶液。移開加熱並在快速攪拌下添加濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  直至混合物 pH 為 10。混合物冷卻並過濾收集沉澱物，以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌並乾燥獲得淺黃色固體之第三中間化合物 (9.24 克，47.7 毫莫耳，98%)。mp  $264-266^\circ\text{C}$ 。MS:APCI:M+1:194.0, 196.0 (確實質量：193.04)。

如下製備第四中間化合物 7-氯-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於 7-氯-5-甲基-[1,8]萘啶-2-基胺(13.7克，70.7毫莫耳)之濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (55毫升)冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之混合物中，滴加  $\text{NaNO}_2$ (6.3克，92.0毫莫耳)之  $\text{H}_2\text{O}$ (25毫升)。添加額外  $\text{H}_2\text{O}$  且混合物在  $20^\circ\text{C}$  攪拌 1 小時。混合物倒入冰上。過濾所得沉澱物，以  $\text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{EtOH}$  及  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌並乾燥獲得粉末之第四中間化合物(13.45克，69.1毫莫耳，98%)。

如下製備第五中間化合物 7-(4-苄氧基-丁氧基)-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於 60% $\text{NaH}$ (5.7克，144毫莫耳，以  $\text{THF}$  洗滌以移除油)之  $\text{DMF}$ (80毫升)懸浮液中，緩慢添加 4-苄氧基-1-丁醇(25.0克，137毫莫耳)。混合物溫至  $70^\circ\text{C}$  接著冷卻至  $\text{RT}$ 。混合物添加至 7-氯-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(12.7克，65.3毫莫耳)之  $\text{DMF}$ (40毫升)懸浮液中獲得棕色溶液。混合物在  $90^\circ\text{C}$  加熱 30 分鐘並在  $120^\circ\text{C}$  加熱 2 小時。使反應冷卻至  $\text{RT}$  並攪拌隔夜。反應倒入分液漏斗中並添加  $\text{Et}_2\text{O}$  接著添加少量  $\text{H}_2\text{O}$ 。醚相含過量 4-苄氧基-1-丁醇。 $\text{DMF}$ /水層之  $\text{pH}$  藉添加 1 N 檸檬酸調整至 11.5 並形成沉澱物。過濾沉澱並以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌。固體懸浮於  $\text{H}_2\text{O}$ (100毫升)並添加  $\text{EtOH}$ (200毫升)以溶解固體。混合物經矽藻土過濾移除不溶固體。濾液以  $\text{H}_2\text{O}$ (700毫升)稀釋且沉澱出淺黃色固體。固體藉過濾收集，以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌並乾燥獲得固體之第五中間化合物(7.38克，21.8毫莫耳，33%)。MS:APCI:M+1:339.2 (確實質量：338.16)。

如下製備第六中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-5-甲基-3,4-

二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-(4-苄氧基-丁氧基)-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(7.31克，21.6毫莫耳)使用20% Pd/C(1.0克)於EtOH(100毫升)中氫化。雙鍵被還原前，產物自溶液沉澱出。添加DMF(75毫升)且混合物加熱以溶解固體。添加更多20% Pd/C(1.0克)並繼續氫化，但雙鍵在該等條件下持續被氫化。過濾反應混合物且濃縮溶劑獲得漿液。添加Et<sub>2</sub>O並過濾收集固體且乾燥，獲得7-(4-羥基-丁氧基)-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(4.37克，17.6毫莫耳，81%)。

7-(4-羥基-丁氧基)-5-甲基-1H-[1,8]萘啶-2-酮(3.0克，12.08毫莫耳)使用20% Pd/C於乙酸(x毫升)中氫化x小時。過濾反應混合物並濃縮獲得第六中間化合物與對應乙醯化合物之混合物。該混合物懸浮於MeOH(30毫升)及H<sub>2</sub>O(10毫升)中且pH藉添加50% NaOH水溶液調整至14。混合物溫至45°C。添加冰醋酸使pH達7.5並在減壓下移除MeOH。過濾所得固體，以H<sub>2</sub>O洗滌並乾燥獲得固體之第六中間化合物(2.78克，11.1毫莫耳，92%)。MS:APCI:M+1:251.1(確實質量：250.13)。

如下製備第七中間化合物4-(4-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：於草醯氯(1.57克，12.4毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)在-70°C之溶液中，以4分鐘添加DMSO(1.90克，24.38毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4毫升)溶液。混合物攪拌5分鐘且以5分鐘添加7-(4-羥基-丁氧基)-5-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(2.70克，11.0毫莫耳)之DMSO(8毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40毫升)溶液。反應在-70°C攪拌10分鐘且固

體沉澱出。混合物溫至 $-50^{\circ}\text{C}$ 歷時5分鐘並冷卻至 $-70^{\circ}\text{C}$ 。添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (7.9毫升, 56.4毫莫耳)且混合物溫至RT歷時30分鐘。反應混合物添加至 $\text{H}_2\text{O}$ 中並分離層。有機層以 $\text{H}_2\text{O}$ 、1 N檸檬酸(2x)及飽和 $\text{NaHCO}_3$ 洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮成漿液。添加 $\text{Et}_2\text{O}$ 且過濾收集固體獲得第七中間化合物(2.38克, 9.59毫莫耳, 89%)。MS:APCI:M+1: 249.2 (確實質量: 248.12)。

於1-(2,3-二氯苯基)哌啶鹽酸鹽(0.93克, 3.48毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)懸浮液中, 添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.96毫升, 6.92毫莫耳)。混合物攪拌15分鐘並添加4-(4-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.86克, 3.46毫莫耳)之二氯乙烷(5毫升)懸浮液。在RT歷時20分鐘後, 添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.03克, 4.85毫莫耳)且反應在RT攪拌4小時。反應混合物倒入 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中並以 $\text{H}_2\text{O}$ 、1 N檸檬酸、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及食鹽水洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮成油。添加 $\text{Et}_2\text{O}$ 且有機層自不溶膠體傾析。濾液產生結晶固體, 藉過濾收集並乾燥。藉液體層析純化(梯度溶離100%  $\text{CHCl}_3$ 至2%  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ , Biotage 40 m管柱), 獲得白色固體之標題化合物(1.12克, 2.44毫莫耳, 70%)。MS:APCI:M+1:463.1 (確實質量: 462.16)。

#### 實例 E10-5-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-

#### 3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依據上述程序, 以1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽使4-(4-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛進行還原性胺

化反應，製備標題化合物。MS:APCI:M+1:445.2(確實質量：444.25)。

**實例 E11-5-甲基-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依據上述程序，以1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶使4-(4-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛進行還原性胺化反應，製備標題化合物。MS:APCI:M+1:450.0(確實質量：448.28)。

**實例 E12-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-5-甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依據上述程序，以1-節滿-4-基-哌啶使4-(4-甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛進行還原性胺化反應，製備標題化合物。MS:APCI:M+1:435.6(確實質量：434.27)。

**實例 E13-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-氟-4-三氟甲基-菸鹼腈：2,6-二氟-4-(三氟甲基)菸鹼腈(20克，83毫莫耳)之THF(200毫升)溶液冷卻至-70°C。另外，使4-苄氧基-1-丁醇(15.41克，85.5毫莫耳)之THF(150毫升)溶液冷卻至-40°C並滴加1 M第三丁氧基鉀之THF(85.5毫升)且溫度於15分鐘內達到10°C。所製備之溶液在-70°C下以2小時添加至2,6-二氟-4-(三氟甲基)菸鹼腈溶液中，接著溫至25°C歷時16小時。真空移除THF且殘留物分配於乙醚及水

之間。醚相以1 N檸檬酸、食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水並過濾。濾液蒸發成油，其足夠純而可用於下一步驟。

如下製備第二中間化合物2-疊氮基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-菸鹼腈：於DMF(60毫升)中添加6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-氟-4-三氟甲基-菸鹼腈(32克，83.1毫莫耳)及疊氮化鈉(5.9克，91毫莫耳)接著在70°C加熱16小時。混合物分配於水及乙醚之間。乙醚相以食鹽水洗滌，以硫酸鎂脫水，過濾並蒸發獲得油狀之第二中間化合物(30.7克)，其足夠純而可用於下一步驟。

如下製備第三中間化合物2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-菸鹼腈：於2-疊氮基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-菸鹼腈(30.7克，78.5毫莫耳)之甲醇(150毫升)冷卻至0°C之溶液中，添加1,1,1,3,3,3-六甲基二矽硫烷(28.02克，157毫莫耳)。反應放熱且3小時內出現逸出氣體。濾除微量沉澱物且濾液冰凍獲得固體沉澱物。過濾固體，以己烷洗滌並乾燥成重19.7克。固體藉矽膠層析純化，以二氯甲烷溶離，獲得固體之第三中間化合物(6.08克)，mp 94-96°C。

如下製備第四中間化合物2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-吡啶-3-羧醛：於2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-菸鹼腈(8.76克，24毫莫耳)之THF(40毫升)冷卻至0°C溶液中，添加1 M DIBAL於THF(96毫升)。溫至25°C歷時1小時後，混合物藉添加冷卻之2 N HCl(200毫升)以使混合物驟冷。攪拌並溫至25°C後，混合物藉添加碳酸鉀

中和至 pH7 且混合物以二乙醚萃取。醚相洗液以硫酸鎂脫水，過濾並蒸發獲得油狀第四中間化合物(7.5克)。

如下製備第五中間化合物 3-[2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-丙烯酸乙酯：於 2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-吡啶-3-羧醛(4.66克，10.6毫莫耳)之甲醇(100毫升)溶液中，添加(三苯基亞磷烷基)乙酸乙酯(7.09克，20.4毫莫耳)。混合物加熱至 67°C 歷時 16 小時並蒸發成油。在矽膠上層析純化，以己烷/乙酸乙酯溶離，獲得油狀第五中間化合物(4.66克)。

如下製備第六中間化合物 7-(4-苄氧基-丁氧基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於 3-[2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-4-三氟甲基-吡啶-3-基]-丙烯酸乙酯(7.5克，20毫莫耳)之 THF(70毫升)溶液中，添加阮尼鎳(1.5克)。反應以氫氣加壓至 50 psi 歷時 16 小時。過濾混合物，蒸發成油，再溶於異丙醇(20毫升)中並添加對-甲苯磺酸(0.24克)。混合物回流加熱 45 分鐘。混合物倒入飽和碳酸鈉及二乙醚之混合物中且分離醚相。乙醚層以食鹽水洗滌，以無水硫酸鎂脫水，過濾並蒸發獲得油狀第六中間化合物(3.29克)。

如下製備第七中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於 THF/ 甲醇(50毫升)之 50:50 混合物中，添加 7-(4-苄氧基-丁氧基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(3.29克，8.3毫莫耳)接著添加 20% Pd/ 活性碳(2.0克)。反應以氫氣加壓至 50 psi 歷時 48 小時。過濾混合物並蒸發獲得固體之第七中間化合物(3.29

克)。

如下製備第八中間化合物4-(7-氧代-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：於草酰氯(1.1克，8.77毫莫耳)及DMSO(1.35克，17.2毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)冷卻至-70°C之溶液中，以10分鐘添加7-(4-羥基-丁氧基)-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(2.32克，7.62毫莫耳)之DMSO溶液。於混合物中添加三乙胺(4.0克，40毫莫耳)且反應以45分鐘溫至25°C。混合物依序以1 N檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及食鹽水洗滌，接著有機相以硫酸鎂脫水並過濾。濾液蒸發獲得固體之第八中間化合物(2.28克)。

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化使1-節滿-4-基-哌啶鹽酸鹽偶合至4-(7-氧代-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:489.4(確實質量：488.24)。

#### 實例 E14-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

類似上述其他實例之方式，藉還原性胺化使1-萘-1-基-哌啶鹽酸鹽偶合至4-(7-氧代-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:499.1(確實質量：489.22)。

#### 實例 E15-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-三氟甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

類似上述其他實例之方式，使1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶偶合至4-(7-氧代-4-三氟甲基-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-

2-基氧基)-丁醛，依循一般操作及純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:503.1(確實質量：502.26)。

實例 F1-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 N-{3-羥基甲基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺：N-{3-甲醯基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(2.20克，5.80毫莫耳)之甲醇(20毫升)冰冷卻溶液以 NaBH<sub>4</sub>(0.394克，10.40毫莫耳)逐次處理。自混合物逸出氣泡。混合物溫至 RT 並攪拌 1 小時。無色溶液以水終止反應並真空濃縮。殘留物以 EtOAc 稀釋。分離有機層且水層以 EtOAc 萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮，獲得黃色油之第一中間化合物(2.21克，定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, 1 H), 7.68 (br s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.62-4.58 (m, 1 H), 4.38 (d, 2H), 4.26 (t, 2H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.63-1.48 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。MS ES: m/z = 381.10。

如下製備第二中間化合物 N-{3-疊氮基甲基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺：N-{3-羥基甲基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(1.00克，2.60毫莫耳)及二苯基磷醯疊氮化物(1.44克，4.20毫莫耳)之甲苯之冰冷卻混合物，以 DBU(7.27克，4.78毫莫耳)處理。反應混合物溫至

RT並攪拌1小時。棕色混合物真空濃縮並以EtOAc及水稀釋。分離有機層且水層以EtOAc萃取。合併之有機萃取液以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(3:1 己烷/EtOAc)獲得淡黃色油之第二中間化合物(0.800克，75%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63 (d, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 6.62 (d, 1 H), 4.62-4.59 (m, 1 H), 4.30 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.54-3.42 (m, 2H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.63-1.46 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。MS ES: m/z = 406.10。

如下製備第三中間化合物N-[3-疊氮基甲基-6-(4-羥基-丁氧基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺：N-{3-疊氮基甲基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(0.730克，1.80毫莫耳)、吡啶鎗對-甲苯磺酸(0.100克，0.40毫莫耳)之EtOH(50毫升)混合物回流1小時。溶液真空濃縮，接著以水及EtOAc稀釋。分離有機層且水層以EtOAc萃取。合併之有機萃取物以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮，獲得黃色油之第三中間化合物(0.570克，99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70-7.62 (br s, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 6.63 (d, 1 H), 4.31 (s, 2H), 4.29 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 3H), 1.35 (s, 9H)。MS ES: m/z = 322.20。

如下製備第四中間化合物N-[3-疊氮基甲基-6-(4-氧代-丁氧基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺：Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(0.982克，2.20毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)溶液，以N-[3-疊

氨基甲基-6-(4-羥基-丁氧基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(0.470克, 1.46毫莫耳)於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5毫升)中在RT處理。黃色混合物攪拌1.5小時, 接著以Et<sub>2</sub>O稀釋並倒入含Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(2.50克, 15.80毫莫耳)之飽和NaHCO<sub>3</sub>中。混合物攪拌10分鐘且分離有機層。水層以Et<sub>2</sub>O萃取且合併之有機萃取液以食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮, 獲得粗製醛, 其未經進一步純化用於下一反應。

如下製備第五中間化合物N-(3-疊氮基甲基-6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺: 於N-[3-疊氮基甲基-6-(4-氧代-丁氧基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺之DCE(50毫升)溶液中, 添加1-(2,3-二氯苯基)哌啶(0.553克, 2.10毫莫耳)、Et<sub>3</sub>N(0.295克, 2.90毫莫耳)及NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.433克, 2.00毫莫耳)。混合物在RT攪拌1小時, 接著以水及飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取且合併之有機萃取液以食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(10% MeOH/EtOAc), 獲得黃色油之第五中間化合物(0.455克, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, 1 H), 7.61-7.55 (br s, 1 H), 7.20-7.14 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 1 H), 6.61 (d, 1 H), 4.33 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.18-3.00 (m, 4H), 2.78-2.58 (m, 4H), 2.47-2.41 (m, 2H), 1.89-1.62 (m, 4H), 1.36 (s, 9H). MS ES: m/z = 534.09, 536.04。

如下製備第六中間化合物[6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基甲

基]-胺基甲酸第三丁酯：N-(3-疊氮基甲基-6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(0.808克，1.51毫莫耳)及二碳酸二-第三丁酯(0.326克，1.54毫莫耳)之EtOH(40毫升)混合物以阮尼鎳(2毫升於水中之懸浮液)處理。混合物在45psi H<sub>2</sub>中搖晃3小時。此懸浮液經矽藻土過濾且此矽藻土墊以EtOH洗滌。濾液真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(10% MeOH/EtOAc)，獲得白色固體之第六中間化合物(0.619克，67%)。mp 143-144°C；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12-8.04 (br s, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 1 H), 6.58 (d, 1 H), 5.64-5.50 (br s, 1 H), 4.24 (t, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.15-3.01 (m, 4H), 2.70-2.59 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 9H)。MS ES: m/z = 608.22, 610.17。

如下製備第七中間化合物3-胺基甲基-6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-吡啶-2-基胺：[6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基甲基]-胺基甲酸第三丁酯(0.557克，0.91毫莫耳)之2 N KOH水溶液(5毫升)及EtOH(20毫升)混合物回流5小時。反應未完全(以<sup>1</sup>H NMR判斷)，因此又添加額外量之2 N KOH(5毫升)且所得混合物回流隔夜。混合物冷卻至RT，接著以水稀釋並以EtOAc萃取。有機萃取液以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色油，其未進一步純化用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.20-7.10 (m, 3H), 7.00-6.92 (m, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 5.17-5.00 (br s, 2H), 4.82-4.71

(br s, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.14 (d, 2H), 3.19-2.97 (m, 4H), 2.78-2.50 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 1.85-1.62 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

於粗製(2-氨基-6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-吡啶-3-基甲基)-氨基甲酸第三丁酯之二噁烷(15毫升)溶液中，添加3 N HCl(15毫升)。所得混合物回流2小時，冷卻至RT，接著以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和。中和之溶液以EtOAc萃取且有機萃取液以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色油之標題化合物(0.367克，兩步驟計94%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21-7.10 (m, 3H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 5.40-5.21 (br s, 2H), 4.12 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.19-2.98 (m, 4H), 2.81-2.55 (m, 4H), 2.50 (t, 2H), 1.91-1.43 (m, 4H)。MS ES: m/z = 424.00, 425.99。

3-氨基甲基-6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-吡啶-2-基胺(0.260克，0.61毫莫耳)之THF(10毫升)混合物以氯甲酸4-硝基苯基酯(0.160克，0.79毫莫耳)處理。混合物在RT攪拌30分鐘，接著冷卻至0°C並以LDA(0.9毫升，3.8毫莫耳，2.0 M於庚烷/THF/乙基苯)處理。棕色混合物在RT攪拌1小時，接著以水終止反應並以EtOAc萃取。有機萃取液以水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮。殘留物藉製備性薄層層析純化(10% MeOH/EtOAc)，獲得淺黃色固體之標題化合物(0.071克，25%)。mp 166-167°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25 (s, 1 H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.14-7.09 (br s, 1 H), 6.99-6.94 (m, 1 H), 6.32 (d, 1 H), 5.57-5.51 (br s, 1 H), 4.45 (s, 2H), 4.24 (t, 2H),

3.16-3.02 (m, 4H), 2.75-2.58 (m, 4H), 2.49 (t, 2H), 1.84-1.64 (m, 4H)。MS ES:  $m/z = 450.03, 452.02$ 。

**實例 F2-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 N-{3-疊氮基甲基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺：於 N-[3-疊氮基甲基-6-(4-氧代-丁氧基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺之 DCE(250 毫升) 溶液中，添加 1-萘-1-基-哌啶單鹽酸鹽(2.81 克，11.30 毫莫耳)、Et<sub>3</sub>N(2.00 克，19.80 毫莫耳)及 NaBH(OAc)<sub>3</sub>(2.38 克，11.20 毫莫耳)。混合物在 RT 攪拌 1 小時，接著以水及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 驟冷。混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取且合併之萃取液以食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(1:19, Et<sub>3</sub>N/EtOAc)，獲得棕色油之第一中間化合物(2.36 克，59%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26-8.17 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.25-3.05 (m, 4H), 2.90-2.62 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 1.90-1.68 (m, 4H), 1.35 (s, 9H)。MS ES:  $m/z = 516.20$ 。

如下製備第二中間化合物 {2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-3-基甲基}-胺基甲酸第三丁酯：N-{3-疊氮基甲基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(2.36 克，4.60 毫莫耳)及二碳酸二-第三丁酯(1.035 克，4.74 毫莫耳)之

EtOH(80毫升)混合物以鈀/活性碳(10%濕, 1.254克)處理。混合物在45 psi H<sub>2</sub>中搖晃3.5小時。此懸浮液經矽藻土過濾且此矽藻土墊以EtOH洗滌。濾液真空濃縮獲得白色固體之第二中間化合物(2.64克, 97%)。mp 80-82°C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24-8.16 (m, 1 H), 8.00 (br s, 1 H), 7.86-7.80 (m, 1 H), 7.66 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40 (t, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 5.45 (br-s, 1 H), 4.28 (t, 2H), 4.09 (d, 2H), 3.25-3.05 (m, 4H), 2.85-2.60 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.35 (s, 9H)。MS ES: m/z = 590.33。

如下製備第三中間化合物{2-胺基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-3-基甲基}-胺基甲酸第三丁酯: {2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-3-基甲基}-胺基甲酸第三丁酯(2.64克, 4.48毫莫耳)之2 N KOH水溶液(40毫升)及EtOH(40毫升)之混合物回流隔夜。混合物冷卻至RT, 接著以水稀釋並以EtOAc萃取。有機萃取液以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(2.5% Et<sub>3</sub>N/EtOAc), 獲得白色固體之第三中間化合物(1.30克, 58%)。mp 67-68°C <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.42-8.30 (m, 1H), 7.85-7.60 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.39 (t, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.00 (d, 1 H), 5.13-5.00 (br s, 2H), 4.85-4.70 (br s, 25 1 H), 4.20 (t, 2H), 4.14 (d, 2H), 3.28-3.04 (m, 4H), 2.90-2.62 (m, 4H), 2.54 (t, 2H), 1.88-1.66 (m, 4H), 1.54 (s, 9H)。MS ES: m/z = 506.19。

如下製備第四中間化合物3-胺基甲基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-2-基胺：於{2-胺基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-3-基甲基}-胺基甲酸第三丁酯(1.17克，2.31毫莫耳)之二噁烷(10毫升)溶液中，添加3 N HCl(10毫升)。所得混合物回流1小時，冷卻至RT，接著以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和。中和之溶液以EtOAc萃取且有機萃取液以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色油之第四中間化合物(0.92克，98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22-8.15 (m, 1 H), 7.85-7.78 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.40 (t, 1 H), 7.18 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.00 (d, 1 H), 5.30 (br s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.28 -3.06 (m, 4H), 2.96-2.64 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 1.88-1.68 (m, 4H)。MS ES: m/z = 406.10。

3-胺基甲基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-2-基胺(0.92克，2.27毫莫耳)之THF(25毫升)混合物以氯甲酸苯基酯(0.40毫升，3.18毫莫耳)處理，接著以Et<sub>3</sub>N(0.46克，4.54毫莫耳)處理。混合物在RT攪拌1小時，接著冷卻至0°C並以LDA(5.6毫升，11.20毫莫耳，2.0 M於庚烷/THF/乙基苯)處理。棕色混合物在RT攪拌1小時，接著以水終止反應並以EtOAc萃取。有機萃取液以水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮。殘留物藉管柱層析純化(2.5% Et<sub>3</sub>N/EtOAc)，獲得淺黃色固體之標題化合物(0.204克，21%)。mp 136-138°C；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24-8.16 (m, 1 H), 7.85-7.78 (m, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.50-7.42

(m, 2H), 7.40 (t, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.34 (d, 1 H), 5.05 (br s, 1 H), 4.48 (s, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.30-2.05 (m, 4H), 2.93-2.60 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H)。MS ES:  $m/z = 432.11$ 。

實例 F3-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 2-胺基-6-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-3-羧醛：N-{3-甲醯基-6-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(9.8克，25.9毫莫耳)、2 N KOH(35毫升)及 EtOH(40毫升)之混合物在 80°C 加熱 2 小時。減壓移除乙醇且殘留物以 EtOAc(3x100 毫升)萃取。合併之有機相以 H<sub>2</sub>O(40 毫升)及食鹽水(40 毫升)洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮獲得油狀第一中間化合物，其未經進一步純化用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.70 (s, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 6.17 (d, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.00 -1.50 (m, 10H)。

如下製備第二中間化合物 7-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-酮：於最後一步驟所得之 2-胺基-6-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-3-羧醛之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)溶液中，滴加異氰酸三氯乙醯酯(5.85 克，31.08 毫莫耳)。添加完成後，混合物在 RT 攪拌 1 小時。於此混合物中依序添加 MeOH(50 毫升)及 1 N NaOH(40 毫升)。所得混合物在 RT 攪拌 1 小時。接著減壓移除溶劑且殘

留物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 毫升) 萃取。合併之有機相以食鹽水洗滌，脫水並濃縮。殘留物自乙醚結晶，獲得淺黃色固體之第二中間化合物 (6.6 克，兩步驟計 79%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.00 (s, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 6.60 (d, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.90 - 1.30 (m, 10H)。

如下製備第三中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-1H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-酮：7-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-1H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-酮 (4.9 克，15 毫莫耳)、MeOH (30 毫升)、THF (15 毫升) 及 3 N HCl (7.5 毫升) 之混合物在 RT 攪拌 1 小時。混合物減壓濃縮。殘留物溶於  $\text{H}_2\text{O}$  (30 毫升) 並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  小心中和。混合物以 THF (5x100 毫升) 萃取。合併之有機相以食鹽水洗滌，脫水並濃縮獲得第三中間化合物 (3.3 克，90%)，其未進一步純化用於下一步驟。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.03 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 6.67 (d, 1 H), 4.50 (m, 1 H), 4.40 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)

如下製備第四中間化合物 4-(2-氧代-1,2-二氫-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-基氧基)-丁醛：7-(4-羥基-丁氧基)-1H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-酮 (0.512 克，2.18 毫莫耳) 及 IBX (1.9 克，6.6 毫莫耳) 之  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 毫升) 之混合物在  $87^\circ\text{C}$  加熱 7 小時。冷卻至 RT，以 EtOAc (80 毫升) 稀釋並過濾。墊以 EtOAc 充分洗滌。合併之濾液濃縮獲得固體之第四中間化合物，其被些許反應副產物污染。此固體未進一步純化用於下一步

驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.18 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.20 (d, 1 H), 6.70 (d, 1 H), 4.40 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

於4-(2-氧代-1,2-二氫-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-基氧基)-丁醛、1-節滿-4-基-哌啶(0.581克, 2.44毫莫耳)、Et<sub>3</sub>N(1.70毫升, 12.2毫莫耳)之1-甲基-2-吡咯烷酮(20毫升)之混合物中, 以20分鐘逐次添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.65克, 3.05毫莫耳)。添加完成後, 混合物攪拌隔夜。以H<sub>2</sub>O(50毫升)終止反應後, 反應混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x100毫升)萃取。合併之有機相以食鹽水(100毫升)洗滌, 脫水並濃縮。殘留物藉矽膠層析純化獲得膠體(350毫克)。於此膠體之THF(6毫升)及MeOH(2毫升)溶液中, 逐次添加NaBH<sub>4</sub>(63毫克)。添加完成後, 混合物攪拌隔夜。反應以H<sub>2</sub>O終止。混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(3x50毫升)。合併之有機相以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。殘留物在矽膠上層析純化獲得半固體, 其藉1當量之1 N HCl於THF及Et<sub>2</sub>O之混合溶劑中處理而轉化成其HCl鹽, 獲得白色固體之標題化合物(176毫克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.2 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.10 (t, 1 H), 6.95 (m, 2H), 6.77 (d, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.25 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.30 - 3.00 (m, 6H), 2.80 (m, 4H), 2.00 - 1.70 (m, 6H)。

**實例 F4-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-2-酮之合成**

依循實例 F3 之程序, 使用 1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌

吡啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 7.40 (d, 1 H), 7.10 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.85 (m 2H), 6.30 (d, 1 H), 4.30 (m, 4H), 3.70 - 3.00 (m, 10H), 2.80 - 2.60 (m, 4H), 1.90 - 1.60 (m, 8H)。

**實例 F5-7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮之合成**

依循實例 F3 之程序，使用 1-(7-氟-萘-1-基)-吡啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.25 (s, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.75 (m, 1 H), 7.40 (m, 3H), 7.20 (d, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.23 (m, 4H), 3.70 - 3.10 (m, 10 H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。

**實例 F6-8-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基氧基)-丁基]-吡啶-1-基}-萘-2-羧酸之合成**

依循實例 F3 之程序，使用 8-吡啶-1-基-萘-2-羧酸，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.25 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.45-7.30 (m, 2H), 6.90 (s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.25 (m, 4H), 3.80 - 3.10 (m, 10H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。

**實例 F7-7-{4-[4-(2,3-二氯-苄基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 N-[6-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲醯基-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺：於 4-苄氧基-1-丁醇 (300 毫克，1.66 毫莫耳) 之 DMF (5 毫升) 在 0°C 攪拌之溶液中，添加 NaH (50 毫克，2.08 毫莫耳)。所得灰色漿料在 0°C 攪拌 15 分鐘並逐次添加 N-(6-氯-3-甲醯基-吡啶-2-基)-2,2-

二甲基-丙醯胺(200毫克, 0.83毫莫耳)。混合物變為氮橘色並逸出氣泡。橘色混合物以1小時溫至RT。添加水(10毫升)且混合物以EtOAc(20毫升)稀釋。分離有機層, 以水(2x10毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮。殘留油藉管柱層析純化(3:1, 己烷/EtOAc)獲得透明油之第一中間化合物(266毫克, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.55 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.44 (d, 1H), 4.60-4.44 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 1.95-1.70 (m, 4H), 1.36 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物N-[6-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲胺基甲基-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺: 於N-[6-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲醯基-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(1.40克, 3.65毫莫耳)之EtOH(20毫升)在RT攪拌之溶液中, 添加甲基胺單鹽酸鹽(295毫克, 4.37毫莫耳)及Et<sub>3</sub>N(443毫克, 0.61毫升, 4.37毫莫耳)。混合物攪拌24小時接著冷卻至0°C。添加NaBH<sub>4</sub>(138毫克, 3.65毫莫耳)且混合物以1小時溫至RT, 接著在50°C加熱3小時。混合物冷卻至RT, 添加水(20毫升)且混合物以EtOAc(30毫升)萃取。分離有機層, 以水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮。不純油藉管柱層析純化(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得透明油之第二中間化合物(1.22克, 84%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.55 (s, 1 H), 7.38-7.22 (m, 6 H), 6.39 (d, 1 H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.90-1.75 (m, 4H), 1.58 (br s, 1 H),

1.36 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物 N-[6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯：N-[6-(4-苄氧基-丁氧基)-3-甲胺基甲基-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(1.22克，3.06毫莫耳)溶於MeOH(20毫升)並添加二碳酸二-第三丁酯(701毫克，3.21毫莫耳)。混合物在RT攪拌隔夜並添加水(10毫升)。混合物以EtOAc(20毫升)萃取。有機層以水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮，獲得透明油之第三中間化合物(1.48克，97%)。<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.55 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.40-7.20 (m, 5H), 6.72 (d, 1 H), 4.48 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.50 (t, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (s, 9H)。

如下製備第四中間化合物 [2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-(4-羥基-丁氧基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯：N-[6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.48克，2.96毫莫耳)溶於MeOH(20毫升)並以10%鈣/碳(400毫克)處理。混合物在H<sub>2</sub>氣壓下(45 psi)搖晃3小時，經矽藻土過濾且矽藻土以EtOAc(2x20毫升)洗滌。濾液真空濃縮，獲得透明油之第四中間化合物(1.21克，99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.60 (s, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 6.68 (d, 1 H), 4.42 (t, 1 H), 4.21 (t, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.80-

1.70 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

如下製備第五中間化合物[6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯：於Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮(periodinane)(926毫克，2.18毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20毫升)之攪拌溶液中，添加[2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-(4-羥基-丁氧基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯(746毫克，1.82毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3毫升)溶液。混合物在RT攪拌3.5小時，接著倒入含 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2.01克，12.7毫莫耳)之飽和 $\text{NaHCO}_3$ (20毫升)。兩相混合物激烈攪拌15分鐘並分離有機層。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$  (20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並真空濃縮獲得粗製醛(920毫克，99%)。此醛(920毫克，1.82毫莫耳)溶於1,2-二氯乙烷(20毫升)並添加1-(2,3-二氯苯基)哌啶單鹽酸鹽(536毫克，2.00毫莫耳)， $\text{Et}_3\text{N}$ (553毫克，0.76毫升，5.46毫莫耳)及 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (540毫克，2.55毫莫耳)。混合物在RT攪拌3小時並添加水(10毫升)。有機層以水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並真空濃縮。粗製油藉管柱層析純化(5%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )獲得泡沫之第五中間化合物(686毫克，61%)。mp 57-59°C； $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.56 (s, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.38-7.25 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 4.24 (t, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.60-2.56 (m, 4H), 2.39 (t, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.63-

1.55 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

如下製備第六中間化合物 6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基氨基甲基-吡啶-2-基胺：[6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-氨基甲酸第三丁酯(686毫克，1.11毫莫耳)溶於二噁烷(4毫升)並添加 3 N HCl(4毫升)。溶液在 60°C 加熱 15 小時。溶液冷卻至 RT 並以飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 中和。混合物以水(20毫升)及 EtOAc(20毫升)稀釋。有機層以水(2x20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮，獲得棕色粉末之第六中間化合物(458毫克，95%)，mp 119-121°C；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.03 (m, 3H), 7.00-6.95 (m, 1 H), 5.97 (d, 1 H), 5.20 (br s, 2H), 4.18 (t, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.25 (br s, 1 H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.80-2.58 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.83-1.63 (m, 4H)。

於 6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3-甲基氨基甲基-吡啶-2-基胺(203毫克，0.47毫莫耳)之 THF(10毫升)在 0°C 之攪拌溶液中，添加氯甲酸 4-硝基苄基酯(105毫克，0.49毫莫耳)。混合物在 0°C 攪拌 45 分鐘並滴加 LDA(1.16毫升，2.32毫莫耳，2.0 M 於庚烷/THF/乙基苯之溶液)。混合物在 0°C 攪拌 1.5 小時接著倒入冰上。添加 EtOAc(30毫升)以使混合物終止反應且分離有機層。有機層以水(20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並真空濃縮。粗製油藉製備性 TLC 純化(6%

MeOH/EtOAc) 獲得淡橘色泡沫之標題化合物 (66 毫克, 31%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 (d, 1H), 7.19-7.10 (m, 2H), 7.00-6.92 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 6.34 (d, 1 H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.14-3.00 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.77-2.58 (m, 4H), 2.44 (t, 2H), 1.83-1.60 (m, 4H)。

**實例 F8-3-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 {2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-3-基甲基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯：於 Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮 (periodinane) (3.10 克, 7.32 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 毫升) 之攪拌溶液中, 添加 [2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-(4-羥基-丁氧基)-吡啶-3-基甲基]-甲基-胺基甲酸第三丁酯 (2.00 克, 4.88 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 毫升) 溶液。混合物在 RT 攪拌 3.5 小時, 接著倒入含 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5.40 克, 34.2 毫莫耳) 之飽和 NaHCO<sub>3</sub> (40 毫升)。兩相混合物激烈攪拌 20 分鐘並分離有機層, 以飽和 NaHCO<sub>3</sub> (30 毫升) 及食鹽水 (30 毫升) 洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水, 過濾並真空濃縮獲得粗製醛 (1.95 克, 99%)。此醛 (1.95 克, 4.88 毫莫耳) 溶於 1,2-二氯乙烷 (40 毫升) 並添加 1-萘-1-基-哌啶單鹽酸鹽 (1.34 克, 5.39 毫莫耳), Et<sub>3</sub>N (1.49 克, 2.05 毫升, 5.46 毫莫耳) 及 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (1.45 克, 6.86 毫莫耳)。混合物在 RT 攪拌 3 小時並添加水 (20 毫升)。有機層以水 (30 毫升) 及食鹽水 (30 毫升) 洗滌, 以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水, 過濾並真空濃縮。粗製油藉管

柱層析純化(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得泡沫之第一中間化合物(1.39克, 47%)。mp 69-71°C; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.58 (s, 1 H), 8.15 (d, 1 H), 7.85 (d, 1 H), 7.60 (d, 1 H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.10 (d, 1 H), 6.77 (d, 1 H), 4.22 (t, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.08-2.98 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 4H), 2.45 (t, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物3-甲胺基甲基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-2-基胺: {2-(2,2-二甲基-丙醯胺基)-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-3-基甲基}-甲基-胺基甲酸第三丁酯(1.39克, 3.31毫莫耳)溶於二噁烷(6毫升)並添加3 N HCl(6毫升)。溶液在60°C加熱8小時。溶液冷卻至RT並以飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>中和。混合物以水(30毫升)及EtOAc(30毫升)稀釋。有機層以水(2x30毫升)及食鹽水(30毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 過濾並真空濃縮, 獲得棕色油之第二中間化合物(709毫克, 73%), <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.20 (d, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.00 (d, 1 H), 5.40 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.24-3.00 (m, 4H), 2.90-2.60 (m, 4H), 2.57 (t, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.85-1.65 (m, 4H), 1.44 (s, 1 H)。

3-甲胺基甲基-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-吡啶-2-基胺(709毫克, 1.69毫莫耳)溶於THF(10毫升)並冷卻至0°C。滴加氯甲酸苯基酯(291毫克, 0.23毫升, 1.86毫莫耳)接著添加Et<sub>3</sub>N(342毫克, 0.47毫升, 3.38毫莫耳)。使混合

物在0°C攪拌45分鐘。添加水(20毫升)及EtOAc(20毫升)。分離有機層，以水(2x20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮獲得黃色泡沫(850毫克，93%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23-8.18 (m, 1H), 7.81 (d, 1 H), 7.60-7.04 (m, 11 H), 6.02 (d, 1 H), 5.24 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.20 (t, 2H), 3.24-3.00 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.95-2.64 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 4H)。

此泡沫(850毫克，1.57毫莫耳)溶於THF(20毫升)且溶液冷卻至0°C。滴加LDA (3.94毫升，7.89毫莫耳，2.0 M於庚烷/THF/乙基苯之溶液)且混合物變為暗橘色。使混合化合物於1小時溫至RT並添加水(10毫升)及EtOAc(20毫升)。分離有機層，以水(2x20毫升)及食鹽水(20毫升)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並真空濃縮。殘留藉管柱層析純化(6% MeOH/EtOAc)，獲得淺黃色粉末之標題化合物(308毫克，41%)。mp 180-182°C；<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (d, 1 H), 7.82 (d, 1 H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.23-7.20 (m, 1 H), 7.10 (d, 1 H), 6.75 (s, 1 H), 6.30 (d, 1 H), 4.39 (s, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.84-2.60 (m, 4H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.85-1.64 (m, 4H)。

**實例 F9-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基]-4,4-二甲基-1,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d][1,3]嘓啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物N-[3-乙醯基-6-(5-氯-戊-1-烯基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺：於N-(3-乙醯基-6-氯-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(7.0克，27.5毫莫耳)之

DME(110 毫升)以氮氣充入並除氣之溶液中，添加 Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (953 毫克，0.83 毫莫耳，3 莫耳%，Strem)。添加 5-氯-1-戊烯基硼酸(6.12 克，41.2 毫莫耳，1.5 當量)接著添加 2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(6.12 克，57.8 毫莫耳於 28 毫升 H<sub>2</sub>O 中)。混合物回流隔夜。反應濃縮接著以 THF(100 毫升)稀釋並聲振 3 分鐘。形成白色黏稠沉澱物。混合物經過濾並以 THF 洗滌。濾液濃縮並吸附至 SiO<sub>2</sub> 上。藉液體層析純化(20-25% EtOAc/己烷)獲得黃色固體。自 Et<sub>2</sub>O/己烷再結晶獲得淺黃色結晶固體之第一中間化合物(6.49 克，20.1 毫莫耳，73%)。MS:APCI:M+1:323.2(確實質量：322.14)。

如下製備第二中間化合物 N-(3-乙醯基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺：於 N-[3-乙醯基-6-(5-氯-戊-1-烯基)-吡啶-2-基]-2,2-二甲基-丙醯胺(6.34 克，19.7 毫莫耳)及 2,3-二氯苯基哌啶鹽酸鹽(6.35 克，23.75 毫莫耳，1.2 當量)之 CH<sub>3</sub>CN(100 毫升)添加 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(8.2 克，59.4 毫莫耳，3 當量)接著添加 KI(332 毫克，2 毫莫耳，0.1 當量)。混合物回流 2 天。添加 H<sub>2</sub>O 以溶解該鹽且混合物以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮獲得暗棕色油。藉液體層析純化(5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 至 4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得淺棕色泡沫(5.0 克)。自 CH<sub>3</sub>CN 再結晶獲得淡褐色固體之第二中間化合物(2.45 克，4.73 毫莫耳，24%)。濾液濃縮並藉液體層析純化(3-4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得黃色泡沫之額外產物(1.27 克，2.45 毫莫耳，12%)。

MS:APCI:M+1:517.1(確實質量：516.21)。

如下製備第三中間化合物N-(3-乙醯基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺：N-(3-乙醯基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(2.40克，4.62毫莫耳)使用Ra-Ni(0.3克)於1:1 EtOH/THF(50毫升)中氫化2小時。反應過濾並濃縮。藉液體層析純化(4% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得黃色油之第三中間化合物(2.09克，4.02毫莫耳，87%)。MS:APCI:M+1:519.2(確實質量：518.22)。

如下製備第四中間化合物1-(2-胺基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-3-基)-乙酮：N-(3-乙醯基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-2-基)-2,2-二甲基-丙醯胺(2.08克，4.00毫莫耳)之3 N HCl(50毫升)溶液回流隔夜。反應冷卻至RT並形成沉澱物。過濾收集固體，以H<sub>2</sub>O洗滌及脫水獲得黃色固體之標題化合物(HCl鹽，1.15克，2.44毫莫耳，61%)。濾液以6 N NaOH調成鹼性並以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4x)萃取。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得額外之第四中間化合物(582毫克，1.34毫莫耳，33%)，其藉NMR觀看仍屬乾淨且未經純化用於下一步驟。MS:APCI:M+1:435.2(確實質量：434.16)。

如下製備第五中間化合物1-(2-胺基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-3-基)-丙-2-醇：於1-(2-胺基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-3-基)-乙酮(575毫克，1.32毫莫耳)之THF(8毫升)冷卻至0°C之溶液

中，緩慢添加 MeMgBr(3 M 於 Et<sub>2</sub>O，2.2 毫升，6.60 毫莫耳，5 當量)。反應為放熱並轉為橘色接著形成沉澱物。反應在 0°C 攪拌 15 分鐘並在 RT 攪拌 2 小時。反應小心添加飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及 H<sub>2</sub>O 而終止。混合物以 EtOAc 萃取。有機層以 H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮。藉液體層析純化(6% MeOH/含 1% NH<sub>4</sub>OH 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 獲得白色結晶固體(490 毫克，1.09 毫莫耳，82%)。MS:APCI:M+1:451.2(確實質量：450.20)。

於 1-(2-胺基-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-吡啶-3-基)-丙-2-醇(442 毫克，0.98 毫莫耳)之 THF(4 毫升)及甲苯(1 毫升)溶液中，添加 Et<sub>3</sub>N(0.30 毫升，2.15 毫莫耳，2.2 當量)。混合物冷卻至 0°C 並添加碳醯氯(20% 於甲苯中，0.65 毫升，1.3 毫莫耳)。形成沉澱物。反應在 0°C 攪拌 15 分鐘並在 RT 攪拌 2 小時。添加 MeOH 以終止過量之碳醯氯。添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及 H<sub>2</sub>O 且混合物以 EtOAc 萃取。有機層以 H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水並濃縮。藉液體層析純化(3.5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 獲得白色泡沫之標題化合物(411 毫克，0.861 毫莫耳，88%)。此泡沫溶於 Et<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 並添加 1 M HCl 之 Et<sub>2</sub>O(0.86 毫升)。所得沉澱藉過濾收集，以 Et<sub>2</sub>O 洗滌並乾燥獲得絮狀白色固體(400 毫克)。MS:APCI:M+1:477.1(確實質量：476.17)。

**實例 G1-6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 6-(5-氯-戊-1-烯基)-4H-吡啶并

[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：於6-溴-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(2.0克，8.73毫莫耳，WO 02/056882)之DME(45毫升)溶液中，添加5-氯-戊-1-烯基-硼酸(1.94克，13.09毫莫耳)，接著添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.252克，0.218毫莫耳)及2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.885克於8.7毫升H<sub>2</sub>O)。反應回流14小時。反應冷卻且分配於乙酸乙酯及水之間。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水及濃縮。在矽膠上層析純化(0-40% EtOAc/己烷)，獲得白色固體之第一中間化合物(1.935克，88%)。MS:APCI:M+1:253.1(確實質量：252.07)。

如下製備第二中間化合物6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：於6-(5-氯-戊-1-烯基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(0.710克，2.80毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN(10毫升)溶液中，添加1-(2,3-二氯-苯基)-吡啶(0.974克，4.21毫莫耳)接著添加碳酸鉀(0.77克，5.6毫莫耳)及碘化鉀(0.092克，0.56毫莫耳)。反應回流14小時。反應冷卻至RT並分配於EtOAc及H<sub>2</sub>O之間。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得油。藉矽膠層析純化(0-7% MeOH/EtOAc)獲得白色固體之第二中間化合物(0.903克，72%)。MS:APCI:M+1:447.1(確實質量：446.13)。

6-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊-1-烯基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(0.774克，1.73毫莫耳)使用Ra-Ni(0.25克)於THF中氫化16小時。反應過濾並濃縮成油。添加乙酸乙酯並使產物碎化。過濾沉澱物並乾燥獲得白色

固體之標題化合物(0.645克，83%)。MS:APCI:M+1:449.1(確實質量：448.14)。

**實例 G2-6-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-戊基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

如下製備中間化合物6-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：於6-(5-氯-戊-1-烯基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(0.408克，1.61毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN(7毫升)溶液中添加1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)哌啶(0.523克，2.41毫莫耳)，接著添加碳酸鉀(0.445克)及碘化鉀(0.053克，0.322毫莫耳)。反應回流14小時。反應冷卻至RT且分配於EtOAc及H<sub>2</sub>O之間。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得油。藉矽膠層析純化(0-5% MeOH/EtOAc)獲得黃色固體之第一中間化合物(0.172克，72%)。MS:APCI:M+1:433.2(確實質量：432.25)。

6-{5-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(0.098克，0.226毫莫耳)使用Ra-Ni於THF中氫化16小時。反應過濾並濃縮成油。藉矽膠層析純化(0-5% MeOH/EtOAc)獲得薄膜之標題化合物(0.059克，61%)。其溶於Et<sub>2</sub>O中並添加1 M HCl之Et<sub>2</sub>O(1當量)。過濾所得沉澱並乾燥獲得白色固體。MS:APCI:M+1:435.5(確實質量：434.27)。

**實例 G3-6-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 6-胺基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：6-硝基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(34.23 克，0.1755 莫耳)、20% Pd-C(3.0 克，50% H<sub>2</sub>O)及 DMF(1 升)之混合物在 20 psi H<sub>2</sub> 壓力下氫化。2 小時後，H<sub>2</sub> 吸收停止已吸收 141 psi H<sub>2</sub>。反應混合物經矽藻土墊過濾，乙 DMF(500 毫升)洗滌。濾液以冷 H<sub>2</sub>O(2 升)稀釋獲得固體。收集固體，以 H<sub>2</sub>O 洗滌，於 EtOH(150 毫升)漿料化，收集，以庚烷洗滌並乾燥獲得灰褐色固體之第一中間化合物(23.60 克，81%)。

如下製備第二中間化合物 6-氟-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：一加崙 Nalgene 罐(上端有供 N<sub>2</sub> 入口及添加固體之開口)於冰/鹽浴中冷卻並添加氟化氫-吡啶(500 克)。磁攪拌且在 N<sub>2</sub> 氣流下，緩慢逐次添加 6-胺基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(88.48 克，0.5362 莫耳，1.0 當量)。添加完成時，紅棕色混合物攪拌 0.25 小時以確保完全溶液。以 0.5 小時小心逐次添加亞硝酸鈉(44.40 克，0.6435 莫耳，1.2 當量)。各次添加為放熱且伴隨有 HF 及 N<sub>2</sub> 逸出。添加完成時，反應混合物於冰/鹽浴中攪拌 1 小時。反應藉緩慢小心地添加冰冷之 H<sub>2</sub>O(2 升)終止。收集所得固體，以 H<sub>2</sub>O 洗滌，在懸浮於 H<sub>2</sub>O(3x1 升)，收集，以 H<sub>2</sub>O 洗滌並在濾紙上乾燥 1 小時。固體以庚烷洗滌並在 N<sub>2</sub> 氣流下乾燥 2 小時。真空烘箱中在約 40°C 最終乾燥 24 小時，獲得橘棕色固體之第二中間化合物(69.03 克，76%)，mp 179.9-181.2°C。

如下製備第三中間化合物 6-(4-苄氧基-丁氧基)-4H-吡啶

并 [3,2-b][1,4] 喹 啉 -3- 酮：製 備 4- 苄 氧 基 - 丁 -1- 醇 (34.31 克，33.37 毫 升，190.3 毫 莫 耳) 及 第 三 丁 氧 化 鉀 (1 M 溶 液，181 毫 升) 於 THF 之 溶 液 (60 毫 升) 並 在 室 溫 攪 拌 20 分 鐘。製 備 6- 氟 -4H- 吡 啶 并 [3,2-b][1,4] 喹 啉 -3- 酮 (8 克，48 毫 莫 耳) 之 THF (100 毫 升) 懸 浮 液 且 經 套 管 添 加 該 醇 / 鹼 溶 液 至 此 溶 液 中。反 應 回 流 加 熱 25 小 時。反 應 以 飽 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  及 水 終 止。溶 液 調 成 pH8 並 以 乙 酸 乙 酯 萃 取。有 機 層 以 食 鹽 水 洗 滌 並 濃 縮 獲 得 固 體。藉  $\text{SiO}_2$  層 析 純 化 (0-70% EtOAc/ 己 烷) 獲 得 白 色 固 體 之 第 三 中 間 化 合 物 (6.6 克，42%)。MS:APCI:M+1:329.2 (確 實 質 量：328.14)。

如 下 製 備 第 四 中 間 化 合 物 6-(4- 羥 基 - 丁 氧 基) -4H- 吡 啶 并 [3,2-b][1,4] 喹 啉 -3- 酮：於 6-(4- 苄 氧 基 - 丁 氧 基) -4H- 吡 啶 并 [3,2-b][1,4] 喹 啉 -3- 酮 (6.4 克，19 毫 莫 耳) 之 MeOH/THF (100 毫 升) 溶 液 中，添 加 20% Pd/C (1.5 克) 且 混 合 物 氫 化 12 小 時。反 應 過 濾，濃 縮 並 藉 液 體 層 析 純 化 (0-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 獲 得 白 色 固 體 之 第 四 中 間 化 合 物 (4.3 克，18 毫 莫 耳，93%)。MS:APCI:M+1:239.1 (確 實 質 量：238.10)。

如 下 製 備 第 五 中 間 化 合 物 4-(3- 氧 代 -3,4- 二 氫 -2H- 吡 啶 并 [3,2-b][1,4] 喹 啉 -6- 基 氧 基) - 丁 醛：於 6-(4- 羥 基 - 丁 氧 基) -4H- 吡 啶 并 [3,2-b][1,4] 喹 啉 -3- 酮 (4.3 克，18.02 毫 莫 耳) 之 二 氯 乙 烷 (30 毫 升) 懸 浮 液 中，添 加 IBX (15 克，54 毫 莫 耳)。此 混 合 物 在  $80^\circ\text{C}$  加 熱 5 小 時。反 應 冷 卻 並 攪 拌 接 著 過 濾。濾 餅 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗 滌 直 至 移 除 產 物。濾 液 濃 縮 獲 得 紅 色 油，其 藉  $\text{SiO}_2$  層 析 純 化 (0-7% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 獲 得 紅 色 油 之 第 五 中

間化合物(3.90克，16.5毫莫耳，92%)。MS:APCI:M+1:237.1(確實質量：236.08)。

4-(3-氧代-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-基氧基)-丁醛(0.325克，1.37毫莫耳)之二氯乙烷(6毫升)溶液中，經套管添加1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶(0.318克，1.37毫莫耳)之二氯甲烷(3毫升)溶液。混合物在RT攪拌20分鐘並添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.377克，1.78毫莫耳)。反應攪拌2.5小時並以飽和NaHCO<sub>3</sub>及水終止。混合物以EtOAc萃取且有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮。藉矽膠層析純化(0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得泡沫。添加Et<sub>2</sub>O並產生產物。過濾沉澱物並乾燥獲得白色固體之標題化合物(0.386克，0.854毫莫耳，63%)。MS:APCI:M+1:451.1(確實質量：450.12)。

#### 實例 G4-6-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成

依循實例G3之還原性胺化程序，使用1-節滿-4-基哌啶，獲得標題化合物(0.24克，69%)。MS:APCI:M+1:423.3 (確實質量：422.23)。

#### 實例 G5-6-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成

依循實例G3之還原性胺化程序，使用1-萘-1-基哌啶，獲得標題化合物(0.24克，56%)。MS:APCI:M+1:433.1 (確實質量：432.22)。

#### 實例 G6-6-{4-[4-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧

**基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

依循實例 G3 之還原性胺化程序，使用 1-(6-甲氧基-吡啶-2-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.21 克，62%)。MS:APCI:M+1:414.2 (確實質量：413.21)。

**實例 G7-6-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

依循實例 G3 之還原性胺化程序，使用 1-(7-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.31 克，64%)。MS:APCI:M+1:451.3 (確實質量：450.21)。

**實例 G8-6-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

依循實例 G3 之還原性胺化程序，使用 1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.23 克，65%)。MS:APCI:M+1:437.3 (確實質量：436.25)

**實例 H1-2-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 2-甲烷亞磺醯基-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮：於含 2-甲基硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮(5.0 克，25.9 毫莫耳)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (100 毫升)、 $\text{CHCl}_3$ (50 毫升)及 MeOH(10 毫升，起始物質仍未溶解)之懸浮液中添加固體氮雜氧雜環丙烷(8.11 克，31.05 毫莫耳，1.2 當量)。3 小時後反應混合物變均勻，且在 RT 下攪拌隔夜。濃縮反應且添加  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 以溶解殘留物。大部分固體並未溶解，因此使混合物過濾，獲得灰白色固體第一中間化合物

(2.31克，11.04毫莫耳，43%)。MS:APCI:M+1:210.1 (確實質量：209.03)。

如下製備第二中間化合物2-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：於冷卻至0°C之含4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-1-丁醇(4.45克，25.3毫莫耳，2.5當量)之THF(20毫升)溶液中添加含1 M KOtBu之THF(25毫升，25毫莫耳)。使溶液在0°C攪拌20分鐘，接著在RT下添加於含2-甲氧基亞磺基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.12克，10.13毫莫耳)之DMF(30毫升)懸浮液中。反應變均勻且在RT下攪拌1小時。添加飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以液體層析(70%EtOAc/己烷至100%EtOAc)純化，獲得白色固體第二中間化合物(1.95克，6.11毫莫耳，60%)。MS:APCI:M+1:320.2 (確實質量：319.15)。

如下製備第三中間化合物2-(4-羥基-丁氧基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：於含2-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.95克，6.11毫莫耳)之EtOH(30毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升，添加以協助起始物質溶解)之懸浮液中添加PPTS(151毫克，0.6毫莫耳)。溶液在RT下攪拌隔夜，接著於60°C加熱5小時。濃縮反應獲得白色固體。以液體層析(6%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體第三中間化合物(1.22克，5.19毫莫耳，85%)。MS:APCI:M+1:236.1 (確實質量：235.10)。

如下製備第四中間化合物4-(7-氧代-7,8-二氫-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛：於含2-(4-羥基-丁氧基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(251毫克，1.07毫莫耳)之DMSO(3毫升)溶液中添加含IBX(597毫克，2.13毫莫耳)之DMSO(7毫升，0.3 M)溶液。使反應在RT下攪拌90分鐘，冷卻至0℃且以5%NaHCO<sub>3</sub>終止反應。混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4x)萃取。有機層以5%NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮，獲得白色固體第四中間化合物(171毫克，0.733毫莫耳，69%)。MS:APCI:M+1:234.1(確實質量：233.08)。

於含4-(7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛(235毫克，1.01毫莫耳)之二氯乙烷(5毫升)懸浮液中添加1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶鹽酸鹽(270毫克，1.01毫莫耳)，接著添加Et<sub>3</sub>N(0.28毫升，2.0毫莫耳，2當量)。在RT下10分鐘後，添加粉末狀NaBH(OAc)<sub>3</sub>(297毫克，1.4毫莫耳)。反應在RT下攪拌2小時，且以飽和NaHCO<sub>3</sub>及H<sub>2</sub>O終止反應。混合物以EtOAc(含少許MeOH以協助固體溶解)萃取。有機層以食鹽水洗滌且濃縮。以液體層析(5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，含1%NH<sub>4</sub>OH)純化，獲得白色固體標題化合物(375毫克，0.836毫莫耳，83%)。MS:APCI:M+1:448.1(確實質量：447.12)。

實例H2及H3之嘧啶係使用實例H1中所列程序，以4-(7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛，藉由適當哌啶起始物質進行還原性胺化，依組合方式合成。

**實例H2-2-{4-[4-(2-異丙氧基-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出白色固體標題化合物(223毫克，0.510毫莫耳，59.4%)。MS:APCI:M+1:438.1(確實質量：437.24)。

**實例H3-2-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出白色固體標題化合物(270毫克，0.643毫莫耳，75.1%)。MS:APCI:M+1:420.3(確實質量：419.23)。

**實例H4-2-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

依循實例H12相同之程序，且自2-甲烷磺醯基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300毫克，1.332毫莫耳，US 6,498,163)及4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁-1-醇(416毫克，1.465毫莫耳)起始，製備固體標題化合物(300毫克，0.683毫莫耳，51.3%)。MS:APCI:M+1:430.2(確實質量：429.22)。

**實例H5-6-氟-4-甲基-2-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

依循實例H12相同之程序，且自6-氟-2-甲烷磺醯基-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(300毫克，1.166毫莫耳，US 6,498,163)及4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁-1-醇(331毫克，1.166毫莫耳)起始，製備固體標題化合物(323毫克，0.684毫莫耳，58.7%)。MS:APCI:M+1:462.1(確實質量：461.22)。

**實例H6-2-{4-[4-(6-異丙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

如下製備第一中間化合物2-甲烷磺醯基-4-甲基-8H-吡啶

并[2,3-d]嘧啶-7-酮：含4-甲基-2-甲基硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(24克，0.1158莫耳，US 6,498,163)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.9升)及甲醇(300毫升)混合物之溶液在室溫下以間-氯過苯甲酸(103克，60%，0.345莫耳)逐步處理。使混合物攪拌24小時，冷卻至-5°C且以飽和碳酸氫鈉溶液終止反應。過濾固體，以水充分洗滌，接著以乙醚洗滌，且真空乾燥，獲得固體第一化合物(10克，0.042莫耳，36%)。MS:APCI:M+1:240.0(確實質量：239.04)。

如下製備第二中間化合物4-甲基-2-{4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：在15分鐘內，於含4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁-1-醇(27.3克，0.1567莫耳)之無水THF(125毫升)經冰浴冷卻之溶液中滴加含KO<sub>t</sub>Bu(1 M，155毫升，0.155莫耳)之THF溶液。再使混合物於0°C攪拌2小時。在RT下，於15分鐘內於該混合物中添加含2-甲磺醯基-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(15克，0.0627莫耳)之DMF(225毫升)懸浮液。使橘紅色反應混合物於RT下攪拌1.5小時，冷卻且以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(150毫升)及水(2升)終止反應。混合物以乙酸乙酯(2x0.75升)，且以食鹽水(300毫升)洗滌有機層，以無水硫酸鈉脫水，經以5%甲醇/乙酸乙酯(750毫升)溶離之小矽膠墊過濾且濃縮。殘留物再以己烷分散，經過濾且乾燥，獲得白色固體第二中間化合物(16.5克，0.0495莫耳，78%)。MS:APCI:M+1:334.0(確實質量：333.17)。

如下製備第三中間化合物2-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-8H-

吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：使含4-甲基-2-{4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(16.5克，0.049莫耳)及PPTS(1.24克，0.0049莫耳)之乙醇(250毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)混合物在室溫下攪拌16小時，接著在回流(約90°C)下加熱3小時。真空蒸發霧濁之混合物，使殘留物分散於己烷-乙酸乙酯(150毫升，1:1)中，且經脫水獲得黃色粉末狀第三中間化合物(12.5克，0.049莫耳，100%)。MS:APCI:M+1:250.0 (確實質量：249.11)。

如下製備第四中間化合物4-(4-甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛：含IBX(26克，0.092莫耳)之DMSO(220毫升)攪拌溶液以2-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(11克，0.0467莫耳)逐步處理，且在RT下攪拌30分鐘，接著使反應在RT再攪拌2小時。使混合物冷卻且以飽和NaHCO<sub>3</sub>(150毫升)處理且以氯仿(4x0.5升)萃取。合併之有機層以食鹽水/冰(2x)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，經過濾且濃縮。殘留物與乙醚攪拌，經過濾且以乙醚洗滌且乾燥，獲得6克顯示為混合物之粗產物。醚氣液殘留物亦顯示相同產物，但大部分為起始物質。使濾液及粗產物之殘留物(11克)如上述般，使用含新鮮IBX(15.5克，0.055莫耳)之DMSO(150毫升)再氧化，但在30°C攪拌3小時。如上述般操作，獲得灰白色粉末狀第四中間化合物(8.3克，0.057莫耳，66.8%)。MS:APCI:M+1:248.0 (確實質量：247.10)。

於二氯甲烷中合併4-(4-甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并

[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛(74.2克, 0.3毫莫耳)及1-(6-異丙基-吡啶-2-基)-哌啶(62.8毫克, 0.306毫莫耳), 且在藥瓶中於篩網上攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(89毫克, 0.42毫莫耳), 且使反應隔夜。反應藉由緩慢添加水終止反應, 接著過濾混合物。殘留物分配在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及水中, 且濃縮有機層。以液體層析(MPLC, 100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至100%之10%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液之梯度)純化, 獲得低熔點固體標題化合物(55毫克, 0.126毫莫耳, 42%)。MS:APCI:M+1:437.3 (確實質量: 436.26)。

實例H6-H11係依循實例H7中所列程序, 藉由以4-(4-甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)丁醛使適當之哌啶起始物質還原性胺化, 以組合方式合成。

**實例H7-2-{4-[4-(6-乙基-吡啶-2-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出低熔點固體標題化合物(87毫克, 0.206毫莫耳, 68.6%)。MS:APCI:M+1:423.3 (確實質量: 422.24)。

**實例H8-2-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出白色粉末狀標題化合物(66毫克, 0.152毫莫耳, 50.74%)。MS:APCI:M+1:434.2 (確實質量: 433.25)。

**實例H9-4-甲基-2-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出白色粉末狀標題化合物(75毫克, 0.167毫莫耳, 55.86%)。MS:APCI:M+1:448.3 (確實質量: 447.26)。

**實例 H10-2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-  
甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出固體標題化合物 (61 毫克, 0.132 毫莫耳, 44.06%)。MS:APCI:M+1:462.2 (確實質量: 461.22)。

**實例 H11-2-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-  
甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

分離出固體標題化合物 (43 毫克, 0.09 毫莫耳, 30.3%)。MS:APCI:M+1:474.3 (確實質量: 473.24)。

**實例 H12-2-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基-8H-吡啶并  
[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

於藥瓶中合併 2-甲硫磺基-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮 (300 毫克, 1.245 毫莫耳, US 6,498,163)、4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁-1-醇 (392 毫克, 1.379 毫莫耳) 及第三丁氧基鈉 (362 毫克, 3.76 毫莫耳), 添加二噁烷 (10 毫升), 且使溶液攪拌 1 小時。濃縮反應混合物, 接著分配於乙酸乙酯及水中。有機層以水洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水, 經過濾且濃縮。以液體層析 (MPLC, 100%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  至 100% 之 100:8:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOH: $\text{NH}_4\text{OH}$  溶液梯度) 純化獲得固體之標題化合物 (220 毫克, 0.485 毫莫耳, 38%)。MS:APCI:M+1:444.2 (確實質量: 443.23)。

**實例 H13-2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 2-甲硫磺基-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮: 含 4,8-二甲基-2-甲基硫基-8-氫

吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(48.0克, 0.216莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.8升)及甲醇(410毫升)混合物之溶液在室溫下以間氯過苯甲酸(100克, 57-86%)逐步處理。使混合物攪拌24小時, 經過濾且濃縮濾液。殘留物溶於氯仿中, 以飽和 $\text{NaHCO}_3$ (2x300毫升)洗滌, 以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水, 經過濾且濃縮, 獲得粗產物, 以管柱層析(EtOAc/己烷)純化後, 獲得白色固體第一中間化合物(38克, 0.150莫耳, 69%)。MS:APCI:M+1:254.0 (確實質量: 253.05)。

如下製備第二中間化合物4,8-二甲基-2-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮: 在1小時內, 於冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 之含4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁-1-純(82.3克, 0.472莫耳)之無水THF(450毫升)溶液中滴加含 $\text{KO}^t\text{Bu}$ (THF中1 M, 473毫升, 0.472莫耳)。使混合物在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌1小時, 接著在RT下15分鐘內添加含2-甲氧磺基-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(38克, 0.15莫耳)之DMF(475毫升)溶液, 使混合物在RT攪拌1小時, 經冷卻且以飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (300毫升)接著以水(2升)終止反應, 且以EtOAc(3x1升)萃取。有機層以食鹽水(3x500毫升)洗滌, 以 $\text{MgSO}_4$ 脫水, 經過濾且濃縮。殘留物以管柱層析(EtOAc/己烷, 70-100%)純化, 獲得油狀第二中間化合物(24.6克, 0.071莫耳, 47.2%)。MS:APCI:M+1:348.0 (確實質量: 347.18)。

如下製備第三中間化合物2-(4-羥基-丁氧基)-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮: 使含4,8-二甲基-2-[4-(四

氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(24克, 0.069莫耳)及PPTS(1.9克, 0.0075莫耳)之乙醇(200毫升)混合物在約65°C加熱隔夜。真空蒸發混合物。殘留物溶於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(500毫升)中, 以水(3x100毫升)、NaHCO<sub>3</sub>溶液(2x100毫升)洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水, 經過濾且真空蒸發。所得殘留物於乙醚中攪拌, 過濾, 以乙醚洗滌且脫水, 獲得灰白色固體第三中間化合物(9.5克, 0.361莫耳, 52.5%)。MS:APCI:M+1:264.0 (確實質量: 263.13)。

如下製備第四中間化合物4-(4,8-二甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛: 含2-(4-羥基-丁氧基)-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(9.26克, 0.0351莫耳)之DMSO(180毫升)攪拌溶液以IBX(19.7克, 0.070莫耳)處理, 且使混合物在RT下攪拌1.5小時。使混合物冷卻至0°C, 以飽和NaHCO<sub>3</sub>(400毫升)處理, 且以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4x200毫升)萃取。合併之有機層以15%NaHCO<sub>3</sub>、食鹽水/冰(2x100毫升)洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水, 經過濾且濃縮。所得殘留物與乙醚攪拌, 經過濾且以乙醚洗滌且乾燥, 獲得乳白色固體第四中間化合物(6.9克, 0.026莫耳, 75.2%)。MS:APCI:M+1:262.0 (確實質量: 261.11)。

於二氯甲烷中合併4-(4,8-二甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛(78.4毫克, 0.30毫莫耳)及1-(7-氟-萘-1-基)-哌啶三氟乙酸(105毫克, 0.306毫莫耳), 且添加三乙胺(63毫克, 0.63毫莫耳)。使混合物在篩網上於安瓶中攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(89毫克,

0.420毫莫耳)，且使反應隔夜。反應藉由緩慢添加水終止反應，且過濾混合物。殘留物分配在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 及水中。有機層以水洗滌且濃縮。以液體層析(MPLC, 100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 至100%之10%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液之梯度)純化，獲得白色發泡狀標題化合物(89毫克, 0.187毫莫耳, 62.4%)。MS:APCI:M+1:476.2 (確實質量: 475.24)。

**實例H14-2-{4-[4-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4,8-二甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮之合成**

如上述般使用1-(7-甲氧基-萘-1-基)-哌啶製備標題化合物，獲得淡黃色泡沫(91毫克, 0.186毫莫耳, 62.2%)。MS:APCI:M+1:488.2 (確實質量: 487.26)。

**實例I1-7-{5-[4-(2,3-二氯-苄基)-哌啶-1-基]-戊基}-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-甲醇：經由套管，於含 $\text{LiAlH}_4$ (2.20克, 58毫莫耳)之THF(100毫升)懸浮液中添加含4-胺基-6-氯-菸鹼酸乙酯(8.0克, 36.2毫莫耳)溶液。90分鐘後，緩慢添加 $\text{H}_2\text{O}$ (2.2毫升)，且使混合物攪拌20分鐘。添加3 M NaOH(2.2毫升)，接著添加 $\text{H}_2\text{O}$ (6.6毫升)，且使混合物攪拌1小時。過濾沉澱物。有機層以飽和 $\text{NaHCO}_3$ 及食鹽水洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水且濃縮，獲得黃色固體第一中間化合物(6.39克, 69%)。MS:APCI:M+1:159.1 (確實質量: 158.03)。

如下製備第二中間化合物：3-(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-丙烯酸乙酯：於含(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-甲醇(6.39克，

40.29 毫莫耳)之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  懸浮液中添加錳酸鋇(17.55 克, 68.49 毫莫耳), 接著添加(碳乙氧基亞甲基)三苯基磷烷(19.71 克, 52.37 毫莫耳)。使反應混合物回流 5 小時, 接著在 RT 下攪拌 14 小時。反應經矽澡土過濾, 以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  洗滌且濃縮濾液。添加  $\text{Et}_2\text{O}$  且使混合物攪拌 14 小時。過濾掉沉澱物( $\text{Ph}_3\text{PO}$ ), 且濃縮濾液。以液體層析(30-50% $\text{EtOAc}$ /己烷)純化, 獲得白色固體第二中間化合物(5.85 克, 64%)。MS:APCI:M+1:227.2 (確實質量: 226.05)。

如下製備第三中間化合物 3-(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-丙酸乙酯: 使用含 5%Pd/ $\text{BaSO}_4$  之 THF(100 毫升)將 3-(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-丙烯酸乙酯(2.51 克, 11.0 毫莫耳)氫化 28 小時。反應經過濾且濃縮, 獲得黃色油狀物。以液體層析(20-40% $\text{EtOAc}$ /己烷)純化, 獲得無色油狀第三中間化合物(1.191 克, 48%)。MS:APCI:M+1:229.0 (確實質量: 228.05)。

如下製備第四中間化合物 7-氯-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮: 於含 3-(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-丙酸乙酯(1.034 克, 4.53 毫莫耳)之乙醇溶液中添加 DBU。反應加熱至  $70^\circ\text{C}$ , 且攪拌 20 小時。反應經冷卻且濃縮。以液體層析(20-50% $\text{EtOAc}$ /己烷)純化, 獲得白色固體第四中間化合物(0.794 克, 96%)。MS:APCI:M+1:183.0 (確實質量: 182.02)。

如下製備第五中間化合物 7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮: 於含 7-氯-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮(0.908 克, 4.97 毫莫耳)之 DME(20 毫升)溶液中添加 5-氯-戊-

1-烯基-硼酸(1.475克, 9.94毫莫耳), 接著添加Pd(PPh<sub>3</sub>)(0.144克, 0.124毫莫耳)及2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.053克於5.0毫升H<sub>2</sub>O)。使反應回流14小時。反應經冷卻且分配在EtOAc及水中。有機層以食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。在矽膠(0-40%EtOAc/己烷)上以層析純化, 獲得白色固體第五中間化合物(0.763克, 61%)。MS:APCI:M+1:253.1 (確實質量: 252.10)。

如下製備第六中間化合物7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮: 於含7-(5-氯-戊-1-烯基)-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮(0.72克, 2.87毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN(10毫升)溶液中添加1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶(0.994克, 4.30毫莫耳), 接著添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.793克, 5.74毫莫耳)及KI(0.095克, 0.574毫莫耳)。使反應回流14小時。反應冷卻至RT且分配在EtOAc及H<sub>2</sub>O中。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮, 獲得油狀物。在矽膠(10-40%MeOH/EtOAc)上層析純化, 獲得白色固體第六中間化合物(0.903克, 72%)。MS:APCI:M+1:445.1 (確實質量: 444.15)。

7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-戊-1-烯基}-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮(0.417克, 0.937毫莫耳)使用含Ra-Ni(0.25克)之THF氫化2小時。過濾且濃縮反應, 獲得白色固體。添加EtOAc且將產物粉碎。沉澱物經過濾且乾燥, 獲得白色固體標題化合物(0.391克, 93%)。MS:APCI:M+1:447.2 (確實質量: 446.16)。

實例 I2-7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-吡啶-1-基]-戊基}-3,4-二  
氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 3-(4,6-二氨基-吡啶-3-基)-丙烯酸乙酯：使含(碳乙氧基亞甲基)三苯基磷烷(436克，1.25莫耳)及4,6-二氨基吡啶-3-甲醛(131.8克，0.96莫耳)之1,4-二噁烷(2.0升)混合物回流2.0小時。使混合物冷卻且經以0-10%MeOH/EtOAc溶離之矽膠(800克)過濾。濃縮濾液，殘留物(約580克)不須經進一步純化用於下一步驟中。

如下製備第二中間化合物 7-氨基-1H-[1,6]茶啉-2-酮：使上述程序製備之殘留物於濃HCl(1.5升)中回流1.5小時。混合物經冷卻且以水(2.5升)稀釋。在35-40℃下，以EtOAc(3x)洗滌混合物。水層以50%NaOH鹼化成pH>10，且以冷水浴冷卻。以過濾收集所得固體，以水、甲醇洗滌，且經烘箱乾燥，獲得灰白色結晶狀第二中間化合物(106克，二步驟計68%)。

如下製備第三中間化合物 7-氟-1H-[1,6]茶啉-2-酮：在30-40分鐘內，於含HF-吡啶(660克)及7-氨基-1H-[1,6]茶啉-2-酮(58克，0.36莫耳)之塑膠瓶中以小部分方式添加NaNO<sub>2</sub>(39.7克，0.57莫耳)，且以冷卻(約10℃)水浴冷卻，以維持內溫約為RT。添加後，使混合物於RT再攪拌20分鐘，接著倒入水(2.6升)中，且攪拌3.0小時。以過濾收集所得固體，以水(2x)、EtOAc-庚烷(1:1, 2x)洗滌且經烘箱乾燥，獲得灰白色固體第三中間化合物(48.6克，82%)。

如下製備第四中間化合物 7-(4-苄氧基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啉-2-酮：製備含 4-苄氧基-1-醇(35.98克，199.6毫莫耳)及第三丁氧化鉀(21克，188毫莫耳)之 THF(60毫升)溶液，且在室溫攪拌 20分鐘。製備含 7-氟-1H-[1,6]茶啉-2-酮(8.1克，49毫莫耳)之 THF(100毫升)懸浮液，且將醇溶液經套管添加於該溶液中。反應在 80°C 攪拌隔夜。MS 顯示大部分產物。因此反應以飽和 NH<sub>4</sub>Cl 及水終止反應。使溶液之 pH 成為 8，且以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗滌且濃縮，獲得絮狀固體。添加 EtOAc 且過濾混合物，獲得米色固體。NMR 顯示其為產物，且使其自乙腈再結晶，獲得透明產物(9.70克)。濃縮濾液且過濾，獲得更多沉澱物(0.788克)。濃縮濾液且以層析(0-70%EtOAc/己烷)醇化，獲得米色固體額外產物(2.716克)。(全部產物：13.21克，82%)。MS:APCI:M+1:325.2 (確實質量：324.15)。

如下製備第五中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮：於含 7-(4-苄氧基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啉-2-酮(7.92克，24.4毫莫耳)之 MeOH/THF(100毫升)溶液中添加 20%Pd/C(1.5克)，且使混合物氫化 59小時。反應經過過濾，濃縮且以液體層析(0-10%，MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體第五中間化合物(4.11克，17.4毫莫耳，71%)。MS:APCI:M+1:237.1 (確實質量：236.12)。

如下製備第六中間化合物 4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啉-7-基氧基)-丁醛：於含 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮(2.0克，8.5毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)懸浮

液中添加 IBX(7克, 25毫莫耳)。使之在 80°C 下加熱 5 小時。反應經冷卻再過濾。濾餅以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌, 直到移除產物為止。濃縮濾液, 獲得黃色固體(1.88克, 下一反應中所用之粗產物)。MS:APCI:M+1:235.1 (確實質量: 234.10)。

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序, 使用 1-(5,6,7,8-四氫-萘-1-基)-哌啶, 獲得標題化合物(0.33克, 56%)。MS:APCI:M+1:435.2 (確實質量: 434.27)。

**實例 I3-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序, 使用 1-萘-1-基-哌啶, 獲得標題化合物(0.480克, 87%)。MS:APCI:M+1:431.2 (確實質量: 430.24)。

**實例 I4-7-{4-[4-(2,3-二氫-苄基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序, 使用 1-(2,3-二氫-苄基)-哌啶, 獲得標題化合物(0.48克, 81%)。MS:APCI:M+1:449.1 (確實質量: 448.14)。

**實例 I5-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序, 使用 1-節滿-4-基-哌啶, 獲得標題化合物(0.36克, 66%)。MS: APCI: M+1: 421.2 (確實質量: 420.25)。

**實例 I6-7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序，使用 1-(7-氟-茶-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.31 克，68%)。MS:APCI:M+1:449.3 (確實質量：448.23)。

#### 實例 I7-8-溴-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 8-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮：於含 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮(1.1 克，4.7 毫莫耳)之 DMF(10 毫升)溶液中添加 NBS(0.91 克，5.1 毫莫耳)。溶液在室溫下攪拌 2.5 小時。反應變成較深黃色。添加 H<sub>2</sub>O 且以 EtOAc 萃取混合物。有機層以 H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水且濃縮。以 SiO<sub>2</sub> 層析(0-7%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得灰白色固體第一中間化合物(1.16 克，3.69 毫莫耳，79%)。MS:APCI:M+1:315.0 (確實質量：314.03)。

如下製備第二中間化合物 4-(8-溴-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啶-7-基氧基)-丁醛：於含 8-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啶-2-酮(1.1 克，3.5 毫莫耳)之二氯乙烷(20 毫升)懸浮液中添加 IBX(3 克，10 毫莫耳)。使之在 80℃ 加熱 5 小時。反應經冷卻再過濾。濾餅以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌直到移除產物為止。濃縮濾液，獲得黃色油狀物。以 SiO<sub>2</sub> 層析(0-7%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得黃色固體第二中間化合物(1.01 克)。MS:APCI:M+1:313.1 (確實質量：312.01)。

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序，使用 1-茶-1-基-哌啶，獲得標題化合物(0.62 克，76%)。MS:APCI:M+1:509.4

(確實質量：508.15)。

**實例 I8-8-溴-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.43 克，51%)。MS:APCI:M+1:527.0 (確實質量：526.05)。

**實例 I9-8-氯-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 8-氯-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮：於含 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮 (2.0 克，8.46 毫莫耳) 之 DMF (23 毫升) 溶液中添加 NCS (1.2 克，9.3 毫莫耳)。溶液在室溫下攪拌 2 小時，期間沒有反應。將反應加熱至 80°C 隔夜，由無色溶液變成深棕色溶液。將反應冷卻再加水。混合物以 EtOAc (3 ×) 萃取。有機層以 H<sub>2</sub>O 及食鹽水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水且濃縮，獲得棕色油狀物。以 SiO<sub>2</sub> 層析 (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化，獲得黃色固體第一中間化合物 (1.10 克，48%)。MS:APCI:M+1:271.0 (確實質量：270.08)。

如下製備第二中間化合物 4-(8-氯-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啉-7-基氧基)-丁醛：於含 8-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮 (1.05 克，3.88 毫莫耳) 之 DCE (25 毫升) 溶液中添加 IBX (3.0 克，12 毫莫耳)。使之在 80°C 加熱 4.5 小時。反應經冷卻且過濾。濾餅以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗滌直到移除所有產物為止。濃縮濾液，獲得黃色油狀物，

其於泵浦中固化。以SiO<sub>2</sub>層析(0-10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得斑點狀混合物。以低產率獲得第二中間化合物(0.128克，12%)。MS:APCI:M+1:269.0 (確實質量：268.06)。

依循與實例A1類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:483.1 (確實質量：482.10)。

#### 實例I10-8-氯-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成

依循與實例A1類似之還原性胺化程序，使用1-萘-1-基-哌啶，獲得標題化合物(0.041克，38%)。MS:APCI:M+1:465.2 (確實質量：464.20)。

#### 實例I11-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]萘啶-2-羧酸甲酯之合成

如下製備第一中間化合物8-溴-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮：於含8-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]萘啶-2-酮(1.24克，3.93毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中添加二氫吡喃(0.49克，5.9毫莫耳)，接著添加對-甲苯磺酸吡啶(0.099克，0.39毫莫耳)。反應在室溫下攪拌2天。將反應混合物分配在乙醚及食鹽水中。有機層以MgSO<sub>4</sub>脫水且濃縮。殘留物於冷凍庫中固化，獲得白色固體第一中間化合物(1.57克)。MS:APCI:M+1:399.1 (確實質量：398.08)。

如下製備第二中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]萘啶-8-羧酸甲酯：於300毫升高壓反應

槽中加入 8-溴-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮(0.70克, 1.75毫莫耳)、DPPF(0.149克, 0.175毫莫耳, 0.1當量)、Et<sub>3</sub>N(0.29毫升, 2.10毫莫耳, 1.2當量)及MeOH(100毫升)。該槽以CO沖洗且加入至400 psi。反應經加熱且在100°C攪拌60小時。混合物經過濾且濃縮, 獲得粉紅色固體。以SiO<sub>2</sub>層析(0-20%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 獲得第二中間化合物(0.381克, 74%)。MS:APCI:M+1:295.1 (確實質量: 294.12)。

如下製備第三中間化合物2-氧代-7-(4-氧代-丁氧基)-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啉-8-羧酸甲酯: 於含7-(4-羥基-丁氧基)-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啉-8-羧酸甲酯(0.340克, 1.15毫莫耳)之二氯乙烷(6毫升)懸浮液中添加IBX(1.0克, 3毫莫耳)。使之在80°C加熱5小時。反應經冷卻且攪拌, 接著過濾。氣餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌直到移除產物為止。濃縮濾液, 獲得黃色固體第三中間化合物(0.327克, 97%)。MS:APCI:M+1:293.0 (確實質量: 292.11)。

依循與實例A1類似之還原性胺化程序, 使用1-茶-1-基-哌啶, 獲得標題化合物(0.219克, 40%)。MS:APCI:M+1:489.1 (確實質量: 488.24)。

#### 實例I12-8-甲基-7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-羧酸之合成

如下製備第一中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-8-甲基-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮: 於含8-溴-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮(0.1克, 0.3毫莫耳)之DME(5毫升)

溶液中添加甲基硼酸(28毫克, 0.48毫莫耳), 接著添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(9毫克, 2.5毫莫耳%)及2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。反應在90°C攪拌2天。反應經冷卻且以EtOAc(3x)萃取, 以MgSO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以SiO<sub>2</sub>層析(0-20%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 獲得第一中間化合物(0.036克, 23%)。MS:APCI:M+1:251.1 (確實質量: 250.13)。

如下製備第二中間化合物4-(8-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啞-7-基氧基)-丁醛: 於含7-(4-羥基-丁氧基)-8-甲基-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啞-2-酮(60毫克, 18.02毫莫耳)之二氯乙烷(6毫升)懸浮液中添加IBX(15克, 54毫莫耳)。使之在80°C加熱5小時。反應經冷卻且攪拌接著過濾。濾餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌, 直到移除產物為止。濃縮濾液, 獲得紅色油狀物。以SiO<sub>2</sub>層析(0-7%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 獲得黃色固體第二中間化合物(50毫克, 84%)。MS:APCI:M+1:249.1 (確實質量: 248.12)。

依循與實例A1類似之還原性胺化程序, 使用1-茶-1-基-哌啶, 獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:445.3 (確實質量: 444.25)。

#### 實例I13-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}- 1H-[1,6]茶啞-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啞-2-酮: 將丁烷-1,4-二醇(8.24克, 8.12毫升, 91.3毫莫耳)添加於固體KO<sub>t</sub>Bu(6克, 55毫莫耳)中。將極黏稠混合物攪拌15分鐘, 接著添加7-氟-1H-[1,6]茶啞-2-酮(3克, 18

毫莫耳)。接著添加NMP(60毫升)，且使反應在70°C加熱隔夜。反應經冷卻且倒入冰水中。未形成沉澱，因此以EtOAc萃取混合物。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以SiO<sub>2</sub>層析(0-50%EtOAc/己烷)純化，獲得第一中間化合物(2.36克，55%)。MS:APCI:M+1:235.0 (確實質量：234.10)。

如下製備第二中間化合物4-(2-氧代-1,2-二氫-[1,6]茶啶-7-基氧基)-丁醛：於含7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啶-2-酮(2.33克，9.95毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)懸浮液中添加IBX(8克，30毫莫耳)。使混合物在80°C加熱5小時。反應經冷卻且攪拌接著過濾。濾餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌，直到移除產物為止。濃縮濾液，獲得黃色固體第二中間化合物(2.45克)。MS:APCI:M+1:233.1 (確實質量：232.08)。

依循與實例A1類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氯-苯基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:447.1 (確實質量：446.13)。

#### 實例I14-7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啶-2-酮之合成

依循與實例A1類似之還原性胺化程序，使用1-(5,6,7,8-四氫-茶-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.37克，66%)。MS:APCI:M+1:433.3 (確實質量：432.25)。

#### 實例I15-7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,6]茶啶-2-酮之合成

依循與實例A1類似之還原性胺化程序，使用1-節滿-4-

基-哌啶，獲得標題化合物(0.206克，57%)。MS:APCI:M+1:419.2 (確實質量：418.24)。

**實例 I16-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,6]萘  
啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序，使用 1-萘-1-基-哌啶，獲得標題化合物(0.18克，56%)。MS:APCI:M+1:429.2 (確實質量：428.22)。

**實例 I17-7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
[1,6]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1 類似之還原性胺化程序，使用 1-(7-氟-萘-1-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.31克，65%)。MS:APCI:M+1:447.3 (確實質量：446.21)。

**實例 I18-7-{4-[4-(2,3-二氟-苯基)-哌啶-1-基]-丁基胺基}-  
1H-[1,6]萘啶-2-酮之合成**

於含 4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁基胺(1.00克，3.31毫莫耳)及 7-氟-1H-[1,6]萘啶-2-酮(517毫克，3.15毫莫耳)之二甲苯(6毫升)混合物中添加 Et<sub>3</sub>N(0.7毫升，4.8毫莫耳)。混合物在 140°C 加熱 2 天。將反應分配在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 及水中。化合物在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中之溶解度不良，因此添加部份 MeOH。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水且濃縮。以液體層析(6-8%含 1%NH<sub>4</sub>OH 之 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得淡黃色固體標題化合物(252毫克，0.565毫莫耳，18%)。MS:APCI:M+1:446.1 (確實質量：445.14)。

**實例 I19-7-{5-[4-(2,3-二氟-苯基)-哌啶-1-基]-戊基}-4,4-**

## 二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]嘔啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物4-胺基-6-氯-菸鹼酸乙酯：於含4,6-二氯-菸鹼酸乙酯(15.0克，68.2毫莫耳)之THF溶液中添加液態NH<sub>3</sub>。密封球形反應器，且在65°C加熱隔夜。濃縮反應且分配在EtOAc及水中。水層以EtOAc萃取。合併之有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮，獲得固體。自EtOAc/己烷再結晶，獲得灰白色固體(1克)(非為產物)。濃縮濾液，吸收於SiO<sub>2</sub>上且以液體層析(20-50 %EtOAc/己烷)純化，獲得白色結晶固體第一中間化合物(10.20克，50.8毫莫耳，75%)。該結構以NMR及質譜儀確認。MS:APCI:M+1:201.0 (確實質量：200.04)。

如下製備第二中間化合物2-(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-丙-2-醇：以套管將含4-胺基-6-氯菸鹼酸乙酯(2.50克，12.5毫莫耳)之Et<sub>2</sub>O(20毫升)及THF(10毫升)溶液添加於冷卻至0°C之含MeMgBr(Et<sub>2</sub>O中3 M，20毫升，60毫莫耳)之Et<sub>2</sub>O(10毫升)溶液中。使反應升溫至RT且攪拌隔夜。在反應瓶底部形成黏稠綠色沉澱物。緩慢加水及1 N HCl終止反應。使沉澱物溶解且綠色消失。混合物以Et<sub>2</sub>O萃取。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮，獲得白色固體第二中間化合物(2.13克，11.41毫莫耳，91%)。結構以NMR及質譜儀確定。MS:APCI:M+1:187.0 (確實質量：186.06)。

如下製備第三中間化合物7-氯-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]嘔啉-2-酮：於含2-(4-胺基-6-氯-吡啶-3-基)-丙-2-醇(500毫克，2.68毫莫耳)之甲苯(2毫升)及THF(4

毫升)溶液中添加三乙胺(0.82毫升, 5.90毫莫耳)。使反應冷卻至0°C, 且添加含20%碳醯氯之甲苯(1.5毫升, 3.21毫莫耳)。使反應升溫至RT且攪拌4小時。添加MeOH使過量之碳醯氯終止反應。添加稀NaHCO<sub>3</sub>水溶液且以EtOAc萃取混合物。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以液體層析(30-35%EtOAc/己烷)純化, 獲得白色固體第三中間化合物(0.43克, 2.02毫莫耳, 75%)。該結構以NMR及質譜儀確定。MS:APCI:M+1:213.0 (確實質量: 212.04)。

如下製備第四中間化合物7-(5-氯-戊-1-烯基)-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]嘔啉-2-酮: 於含7-氯-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]嘔啉-2-酮(444毫克, 2.09毫莫耳)之二甲氧基乙烷(10毫升)溶液中添加Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(72毫克, 0.063毫莫耳, 3莫耳%)。以移液管添加含5-氯-1-戊烯基硼酸(700毫克, 4.72毫莫耳)之DME(2毫升)漿料, 接著添加2 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(465毫克/2.2毫升H<sub>2</sub>O, 4.39毫莫耳)。使反應回流隔夜。濃縮反應且添加THF。混合物經超音波2分鐘, 且使所得懸浮液經矽藻土過濾。濃縮濾液, 且以液體層析(50-60%EtOAc/己烷)純化, 獲得白色固體第四中間化合物(440毫克, 1.57毫莫耳, 75%)。該結構以NMR及質譜儀確定。MS:APCI:M+1:281.0 (確實質量: 280.10)。

如下製備第五中間化合物7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-嘔啉-1-基]-戊-1-烯基}-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-

d][1,3]喹啉-2-酮：以套管於含7-(5-氯-戊-1-烯基)-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]喹啉-2-酮(435毫克，1.55毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN混合物中添加含1-(2,3-二氯-苯基)-哌啉(620毫克，2.68毫莫耳)之CH<sub>3</sub>CN(5毫升)溶液。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(428毫克，3.1毫莫耳)及KI(52毫克，0.31毫莫耳)，且使反應回流40小時。過濾混合物且以CH<sub>3</sub>CN洗滌。濃縮濾液且分配在EtOAc及水中。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以液體層析(5%含0.5%NH<sub>4</sub>OH之MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得粉白色發泡狀第四中間化合物(558毫克，1.17毫莫耳，76%)。MS:APCI:M+1:475.1 (確實質量：474.16)。

在EtOH/THF中使用Ra-Ni將7-{5-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啉-1-基]-戊-1-烯基}-4,4-二甲基-1,4-二氫-吡啶并[4,3-d][1,3]喹啉-2-酮(452毫克，0.95毫莫耳)氫化。反應經過濾且濃縮。以液體層析(5%含0.5%NH<sub>4</sub>OH之MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色泡沫(385毫克，純度85%)。將該泡沫溶於最小量EtOAc中，靜置後形成白色沉澱物。過濾該沉澱物且以Et<sub>2</sub>O洗滌，獲得白色固體標題化合物(200毫克，0.42毫莫耳，44%)。MS:APCI:M+1:477.1 (確實質量：476.17)。

### 實例組別3

**實例A1'-7-{4-[4-(2-氧代-2,3-二氫-苯并喹啉-7-基)-哌啉-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物2-苄氧基-7-氯-[1,8]萘啶：於冷卻至0°C之含苄基醇(5.0毫升，48.0毫莫耳)之THF(50毫

升)溶液中添加  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1 M於 THF 中，46 毫升，46.0 毫莫耳)。使該溶液在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 20 分鐘，接著經由套管添加於冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之含 2,7-二氯-[1,8]茶啉 (10.0 克，50.2 毫莫耳，*J. Org. Chem.* 1981, 46, 833) 之 DMF (50 毫升) 及 THF (50 毫升) 懸浮液中。橘色懸浮液在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 15 分鐘，且在 RT 攪拌 30 分鐘。反應以飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  及  $\text{H}_2\text{O}$  終止反應。混合物以 EtOAc 萃取。有機層經矽藻土過濾，移除橘色似黏土狀沉澱物。有機層以  $\text{H}_2\text{O}$  及食鹽水洗滌，且濃縮獲得橘色固體。使固體吸收於  $\text{SiO}_2$  上，且以液體層析 (2% EtOAc/48% 己烷/50%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 純化，獲得白色固體第一中間化合物 (6.37 克，23.5 毫莫耳，51%)。MS: APCI: M+1: 271.0 (確實質量: 270.06)。

如下製備第二中間化合物 2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-[1,8]茶啉：於冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之含 4-苄氧基-1-丁醇 (4.9 毫升，28.2 毫莫耳，1.2 當量) 之 THF (20 毫升) 溶液中添加  $\text{KO}^t\text{Bu}$  (1 M於 THF 中，27 毫升，27 毫莫耳，1.15 當量)。溶液在  $0^\circ\text{C}$  攪拌 20 分鐘，接著經套管添加於冷卻至  $0^\circ\text{C}$  之含 2-苄氧基-7-氯-[1,8]茶啉 (6.35 克，23.5 毫莫耳) 之 THF (70 毫升) 懸浮液中。反應變均勻。在  $0^\circ\text{C}$  歷時 30 分鐘後，添加飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  及  $\text{H}_2\text{O}$  終止反應。混合物以 EtOAc 萃取。有機層以飽和  $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  及食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且濃縮。粗產物吸收於  $\text{SiO}_2$  上，且以液體層析 (10-15% EtOAc/己烷) 純化，獲得黃色油狀第二中間化合物 (4.64 克，11.19 毫莫耳，48%)。MS: APCI: M+1: 415.2 (確實質量: 414.19)。

如下製備第三中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於含 2-苄氧基-7-(4-苄氧基-丁氧基)-[1,8]萘啶 (4.64 克，11.19 毫莫耳) 之 MeOH (100 毫升) 溶液中添加 20% Pd/C (1.5 克)，且使混合物氫化 22 小時。反應經過濾、濃縮且以液體層析 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化，獲得白色固體第三中間化合物 (2.44 克，10.33 毫莫耳，92%)。MS: APCI: M+1: 237.1 (確實質量：236.12)。

7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮係藉由使 7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (實例 B1 之中間物) 氫化製備。

使用如下之 Dess-Martin 氧化反應或 Swern 氧化反應，使第三中間化合物氧化，製備第四中間化合物 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：

Des-Martin 氧化：以套管於含 Dess-Martin 1,1,1-三乙醯基-1,1-二氫-1,2-苯并碘氧-3(1H)-酮 (periodinane) (2.80 克，6.60 毫莫耳，1.5 當量) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13 毫升) 霧濁溶液中添加含 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (1.04 克，4.40 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 毫升) 溶液。反應在室溫下攪拌 5 小時，且儲存在冷凍庫中隔夜，添加飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 及飽和 NaHCO<sub>3</sub> 之 1:1 混合物 (50 毫升)，接著添加 Et<sub>2</sub>O。使混合物攪拌 10 分鐘，再以 Et<sub>2</sub>O/EtOAc (2:1) 萃取。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水且濃縮，獲得淡黃色油狀第四中間化合物 (1.06 克，粗產物用於下一反應中)。MS: APCI: M+1: 235.1 (確實質量：234.10)。

Swern 氧化：將含草醯氯 (9.97 毫升，112 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液冷卻至  $-70^\circ\text{C}$ ，且小心添加 DMSO (15.6 毫升，220 毫莫耳)。溶液在  $-60^\circ\text{C}$  攪拌 10 分鐘，接著在  $-50$  至  $-60^\circ\text{C}$  滴加含 7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (23 克，97.5 毫莫耳) 之 DMSO (70 毫升) 溶液。反應混合物在  $-60^\circ\text{C}$  攪拌 20 分鐘，接著滴加三乙胺 (72 毫升，0.513 莫耳)。反應升溫至室溫，且攪拌 30 分鐘。將反應倒入冰-水中，且分離有機相。水項以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取，與有機相合併，以食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且真空濃縮，獲得粗產物。以管柱層析 (己烷：乙酸乙酯 2：1) 純化，接著再結晶，獲得第四中間化合物 (12.7 克，54.3 毫莫耳，56%)。

於含 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛 (300 毫克，1.28 毫莫耳) 之 DCE (6 毫升) 溶液中添加 7-哌啶-1-基-3H-苯并呋啶-2-酮 (309 毫克，1.41 毫莫耳，依據 EP 0189612 及 / 或 EP 0138280；醫藥展望 (Drugs of the Future), 2001, 26, 128 製備)。哌啶並未溶解，因此添加 DMF (1 毫升)。使反應攪拌 10 分鐘，且添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (380 毫克，1.79 毫莫耳)。反應在 RT 下攪拌 2 小時。添加飽和  $\text{NaHCO}_3$ ，且以 EtOAc (伴隨少許 MeOH) 萃取。有機層以  $\text{H}_2\text{O}$  及食鹽水洗滌且濃縮，獲得淡棕色固體。將固體溶於  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  中，吸附於  $\text{SiO}_2$  上且以液體層析 (AnaLogix, RS-40, 0-5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 純化，獲得白色固體。添加  $\text{Et}_2\text{O}$  且以過濾收集固體且乾燥，獲得白色固體產物 (360 毫克，0.823 毫莫耳，64%)。MS:APCI:M+1:438.2 (確實質

量：437.21)。

使用該相同方法之變化，製備以下實例中所述之其他化合物，其中其他化合物係取代合成程序最終步驟中之7-哌啶-1-基-3H-苯并呋啶-2-酮。

**實例 A2'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-  
丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：含雙-(二亞苄基丙酮基)鈦(0)(4.92克，0.16莫耳)及甲苯(2500毫升)之溶液以氮氣除氣15分鐘。(注意：在各添加過程中持續除氣。添加之時間為15分鐘)。接著添加三-鄰-甲苯基磷(4.92克，0.16莫耳)，再添加第三丁氧化鈉(53.8克，0.56莫耳)，接著添加Boc-哌啶(86.8克，0.47莫耳)，再添加含7-溴-2,3-二氫-苯并呋喃(79.6克，0.40莫耳，依據Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2219製備)之甲苯(100毫升)溶液。反應混合物回流攪拌16小時。以TLC確定所有物質均已消耗掉。經冷卻之反應混合物以矽藻土墊過濾。減壓濃縮濾液，殘留物分散於乙酸乙酯/庚烷(50%)中。過濾掉不溶物質，且減壓濃縮濾液。粗殘留物以使用乙酸乙酯/庚烷(50%)之快速管柱層析純化，獲得46.4克(38%產率)褐色固體第一中間化合物。

如下製備第二中間化合物1-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶二鹽酸鹽：使含4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(42.3克，0.139莫耳)之乙酸乙酯(420毫升)溶液於0°C冰浴中冷卻。滴加HCl/乙酸乙酯(3 M，1.05莫耳，350

毫升)。反應混合物在0°C攪拌1小時，在周圍溫度下攪拌6小時，在50°C攪拌2小時，在周圍溫度攪拌16小時，且在50°C攪拌2小時。使所得懸浮液冷卻，收集所得固體且以乙酸乙酯洗滌，再於70°C真空烘箱中乾燥，獲得32.76克(產率79%，二鹽酸鹽)褐色固體第二中間化合物。mp：在200°C分解。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶二鹽酸鹽，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:423.2(確實質量：422.23)。

**實例A3'-7-{4-[4-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基胺：於含2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-羧酸(Maybridge, 6.15克, 32.0毫莫耳)之無水第三丁醇(100毫升)混合物中添加Et<sub>3</sub>N(8.9毫升, 64.0毫莫耳)，混合物變均勻。添加DPPA(8.3毫升, 38.4毫莫耳)，且使反應回流隔夜。濃縮反應且以EtOAc萃取。有機層以水(2x)及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以SiO<sub>2</sub>層析(AnaLogix RS-120, 2-25%, EtOAc/己烷)純化，獲得透明油狀(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-胺基甲酸第三丁酯(6.33克, 24.0毫莫耳, 75%)。

於含(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-胺基甲酸第三丁酯(6.33克, 24.0毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30毫升)溶液中添加TFA(25毫升)。反應冒泡約5分鐘，且在RT下攪拌1小時。

濃縮反應。粗物質分配在EtOAc及NaHCO<sub>3</sub>水溶液中。有機層以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。獲得淡棕色液體之第一中間化合物(3.83克，23.5毫莫耳，97%)。MS:APCI:M+1:164.1 (確實質量：163.10)。

如下製備第二中間化合物1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶：使含2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基胺(3.83克，23.5毫莫耳)、雙-(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(4.61克，25.8毫莫耳)、NaI(1.76克，11.7毫莫耳)及己醇(3毫升)之氯苯(60毫升)混合物在140°C加熱隔夜。濃縮混合物且使殘留物以50% Et<sub>2</sub>O/己烷攪拌2次。傾析掉溶劑，且於瓶中留下淡棕色固體。殘留物溶於MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，且吸收於SiO<sub>2</sub>上。以SiO<sub>2</sub>層析(8% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，含1%NH<sub>4</sub>OH)純化，獲得淡棕色油狀第二中間化合物，其於泵中部分固化(5.05克，21.7毫莫耳，93%)。以乙醚分散膠黏狀固體，過濾、以乙醚洗滌且乾燥，獲得灰白色固體。MS:APCI:M+1:233.2 (確實質量：232.16)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:451.2 (確實質量：450.26)。

#### 實例A4'-7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物4-色滿-8-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯：反應依以下規模以二批次進行：含Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.48克，0.53毫莫耳)之甲苯(500毫升)懸浮液以N<sub>2</sub>(直接加到溶

液中)沖洗/除氣。於其中加入 rac-BINAP(0.99克, 1.6毫莫耳)、第三丁氧化鈉(28.4克, 0.30莫耳)、Boc-哌啶(46克, 0.247莫耳), 最後添加 8-溴-色滿(45克, 0.21莫耳, 依據 Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2219 製備), 隨後移開沖洗管線, 且在 N<sub>2</sub> 中持續進行反應。反應加熱至 80-85°C 歷時約 16 小時(以 TLC 追蹤, 9:1 庚烷:EtOAc, UV, I<sub>2</sub>)。冷卻後, 該二批次經矽藻土過濾, 合並且蒸發溶劑。層析(3:1 庚烷:EtOAc)且分散所得固體, 獲得二批 98.6 克(74%)之第一中間化合物。

如下製備第二中間化合物 1-色滿-8-基-哌啶二鹽酸鹽: 使含 4-色滿-8-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(75.0克, 0.236莫耳)及乙酸乙酯(590毫升)之溶液在冰浴中冷卻至 0°C。滴加含 HCl 之乙酸乙酯(3 M; 1.77莫耳, 590毫升)。使反應混合物在 0°C 攪拌 1 小時, 在周圍溫度下攪拌 20 小時, 且在 50°C 攪拌 6 小時(以 LCMS 追蹤)。所得懸浮液經冷卻且收集固體, 以乙酸乙酯洗滌, 再於 70°C 真空烘箱中乾燥, 獲得 67.41 克(產率 94%之二鹽酸鹽)白色固體第二中間化合物。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序, 使用 1-色滿-8-基-哌啶二鹽酸鹽, 獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:437.2 (確實質量: 436.25)。

#### 實例 A5'-7-{4-[4-(2,2-二甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 1-溴-2-(1,1-二甲基-丙-2-炔基氧基)-苯: 在 20 分鐘內, 於冷卻至 0°C 之含 2-甲基-3-丁炔-

2-醇(4.47克, 53.2毫莫耳)之 $\text{CH}_3\text{CN}$ (30毫升)溶液中添加DBU(10.4毫升, 1.5當量)接著滴加三氟乙酸酐(7.5毫升, 53.2毫莫耳)。所得黃色溶液在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌40分鐘。另一瓶中, 以DBU(9.0毫升, 1.3當量)處理冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 之含2-溴酚(8.00克, 46.2毫莫耳)之 $\text{CH}_3\text{CN}$ (30毫升)溶液, 接著以 $\text{CuCl}_2$ (17毫克)處理。以套管及20分鐘內, 在 $0^\circ\text{C}$ 下於該綠色溶液中添加上述2-甲基-3-丁炔-2-醇三氟乙酸鹽溶液。反應在 $0^\circ\text{C}$ 攪拌2小時, 接著儲存於冷凍庫中隔夜。濃縮反應在分配於己烷及水中。水層以己烷萃取。合併之有機層以1 N HCl、1 N NaOH(2x)及食鹽水洗滌, 以 $\text{MgSO}_4$ 脫水且濃縮, 獲得透明油狀第一中間化合物(8.25克, 34.5毫莫耳, 75%)。粗產物由NMR顯示乾淨。

如下製備第二中間化合物8-溴-2,2-二甲基-2H-色烯: 在氮氣中及 $180^\circ\text{C}$ 下, 以注射於20毫升N,N-二乙基苯胺中添加1-溴-2-(1,1-二甲基-丙-2-炔基氧基)-苯(8.0克, 33.5毫莫耳)。溶液在 $190^\circ\text{C}$ 加熱隔夜(22小時)。反應物亦以TLC追蹤。使反應冷卻, 接著倒入己烷及1 N HCl混合物中。有機層以1 N HCl(2x)及食鹽水洗滌, 以 $\text{MgSO}_4$ 脫水且濃縮, 獲得黃色液態第二中間化合物(7.40克, 30.9毫莫耳, 92%)。粗產物之NMR乾淨。

如下製備第三中間化合物4-(2,2-二甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯: 藉由於溶液中充入氮氣使含8-溴-2,2-二甲基-2H-色烯(7.22克, 30.2毫莫耳)之無水甲苯(60毫升)溶液除氣10分鐘。該溶液再於氮氣中經套管添加於

含  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (360 毫克, 0.393 毫莫耳, Pd 2.5 莫耳%)、二-第三丁基膦醯基聯苯 (451 毫克, 1.51 毫莫耳, 5 莫耳%)、 $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (4.06 克, 42.3 毫莫耳) 及 Boc-哌啶 (6.75 克, 36.2 毫莫耳) 之瓶中。反應混合物在  $80^\circ\text{C}$  加熱隔夜 (17 小時)。MS 顯示大的產物峰。使反應冷卻至 RT 且添加  $\text{Et}_2\text{O}$ 。混合物經過以  $\text{Et}_2\text{O}$  洗滌之矽藻土過濾。濾液以 0.5 M 檸檬酸 (3x, 移除過量之 Boc-哌啶), 且以食鹽水洗滌一次, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且濃縮, 獲得深紅色油狀物 (約 10 克)。以  $\text{SiO}_2$  層析 (10%  $\text{EtOAc}$ /己烷) 純化, 獲得在真空中部分固化之黃色油狀第三中間化合物 (4.94 克, 14.3 毫莫耳, 48%)。MS:APCI:M+1:345.2 (確實質量: 344.21)。

如下製備第四中間化合物 1-(2,2-二甲基-2H-色滿-8-基)-哌啶: 於含 4-(2,2-二甲基-2H-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.43 克, 7.05 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 毫升) 溶液中添加 TFA (12 毫升)。反應變成棕色, 且在 RT 下攪拌 2 小時。反應自  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  濃縮 2 次。將殘留物置於 5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (含 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 中, 混合物冒菸。濃縮溶液獲得棕色油狀物。以  $\text{SiO}_2$  層析 (8%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 含 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 純化, 獲得淡棕色油狀第四中間化合物, 經固化獲得褐色固體 (1.19 克, 4.87 毫莫耳, 69%)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序, 使用 1-(2,2-二甲基-2H-色滿-8-基)-哌啶, 獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:463.2 (確實質量: 462.26)。

實例 A6'-7-{4-[4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁

### 氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：使用含 10%Pd/C(1.0克)之 MeOH(50 毫升)，使 4-(2,2-二甲基-2H-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (2.50 克，7.26 毫莫耳) 於 HPL 中氫化 1.5 小時。反應經過濾且濃縮，獲得黃色油狀物。粗油狀物吸收於 SiO<sub>2</sub> 上，且以層析 (10%EtOAc/己烷) 純化，獲得透明油狀第一中間化合物，經固化獲得白色固體 (1.92 克，5.54 毫莫耳，76%)。MS:APCI:M+1:347.1 (確實質量：346.23)。

如下製備第二中間化合物 1-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶：使含 4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.90 克，5.48 毫莫耳) 之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 毫升) 溶液冷卻至 0°C，且添加 TFA(10 毫升)。移開冰浴，且使溶液在 RT 下攪拌 1 小時。反應自 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 濃縮 2 次，獲得淡棕色油狀物，於泵中固化獲得白色固體標題化合物之參-TFA 鹽 (3.12 克，5.30 毫莫耳，97%)。MS:APCI:M+1:247.2 (確實質量：246.17)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:465.2 (確實質量：464.28)。

### 實例 A7'-7-{4-[4-(螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備中間化合物 1-螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基哌啶：依循實例 A5' 之程序，自 1-乙炔基-環戊醇起始，獲得中間化合物。MS:APCI:M+1:271.0 (確實質量：270.17)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-螺[色滿-2,1'-環戊烷]-8-基哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:489.3 (確實質量：488.28)。

**實例 A8'-7-{4-[4-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)哌啶：依循實例 A6' 之程序，獲得中間化合物。MS:APCI:M+1:273.1 (確實質量：272.19)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:491.3 (確實質量：490.29)。

**實例 A9'-7-{4-[4-(2-甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(2-甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶：依循實例 A5' 之程序，自丁-3-炔-2-醇起始，獲得中間化合物。MS:APCI:M+1:231.1 (確實質量：230.14)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2-甲基-2H-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:449.3 (確實質量：448.25)。

**實例 A10'-7-{4-[4-(2-甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(2-甲基-色滿-8-基)-哌啶：依循實例 A6' 之程序，獲得中間化合物。MS:APCI:M+1:233.1 (確實質量：232.16)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2-甲基-2H-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI: M+1: 451.3 (確實質量：450.26)。

**實例 A11'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 1-(2,3-二氫-苯并呋喃-4-基)-哌啶：於裝置機械攪拌器、溫度計及氮氣入口之 1 升 3 頸瓶中加入含 2,3-二氫-苯并呋喃-4-基胺 (12.5 克，0.092 莫耳，雜環化學期刊 (*J. Heterocyclic Chem*). 1980, 17, 1333) 之氯苯 (220 毫升) 及 1-己醇 (10 毫升) 溶液。混合物以二異丙基乙胺 (8.2 克，0.063 莫耳) 處理，攪拌 10 分鐘，接著添加 NaI (4.4 克，0.029 莫耳)，再添加雙-(2-氯乙基) 胺鹽酸鹽 (16.9 克，0.094 莫耳)。使混合物在外溫 140°C 回流 16 小時。反應混合物冷卻至室溫，真空蒸發且將深色黏稠液體溶於含數滴氨之氯仿-甲醇 (9:1) 中，吸附於矽膠上，且以使用 5% 甲醇/氯仿溶離之矽膠層析純化。蒸發主要餾份後獲得黏稠糊狀物，將其分散於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中，獲得白色粉末狀中間化合物 (8.0 克，38%)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氫-苯并呋喃-4-基) 哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:(確實質量：422.23)。

**實例 A12'-7-{4-[4-(1,3-二氫-異苯并呋喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 1,2-雙-溴甲基-3-硝基-苯：在

惰性氣體中，於含1,2-二甲基-3-硝基-苯(17.00克，112.4毫莫耳，1當量)之70毫升CCl<sub>4</sub>之乾燥瓶中添加NBS(43.06克，241.9毫莫耳，2.1當量)及苄醯基過氧化物(0.274克，1.131毫莫耳，0.01當量)。橘色懸浮液回流2小時，接著添加額外1.074克苄醯基過氧化物。反應回流2小時，接著冷卻至室溫。反應混合物經過濾且以CCl<sub>4</sub>洗滌，以移除白色固體。濃縮黃色濾液，獲得粗油狀第一中間化合物(30.954克，89%)。

如下製備第二中間化合物4-硝基-1,3-二氫-異苯并吡喃：於含1,2-雙-溴甲基-3-硝基-苯(1.129克，3.655毫莫耳，1當量)之瓶中添加氧化鋁(15克，147毫莫耳，40當量)及甲苯(10毫升)，且使混合物在120°C加熱2小時。過濾反應混合物，移除氧化鋁，且以乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液獲得黃色固體，在矽膠(0-10%EtOAc/己烷)上層析純化，獲得第二中間化合物(0.546克，90%)。MS:APCI:M-1: 164.9 (確實質量：165.04)。

如下製備第三中間化合物1,3-二氫-異苯并吡喃-4-基胺：使用Ra-Ni使含4-硝基-1,3-二氫-異苯并吡喃(5.976克，36.19毫莫耳)之100毫升THF溶液氫化。反應經過濾再濃縮，獲得第三中間化合物(4.996克，100%)。MS:APCI:M+1:136.2 (確實質量：135.07)。

如下製備第四中間化合物1-(1,3-二氫-異苯并吡喃-4-基)-吡啶：於含1,3-二氫-異苯并吡喃-4-基胺(0.488克，3.610毫莫耳，1當量)之氯苯(6毫升)溶液之反應瓶中添加雙-(2-氯-

乙基)-胺鹽酸鹽(0.907克，4.260毫莫耳，1.18當量)及二異丙基乙胺(0.297克，2.30毫莫耳，0.64當量)。反應回流14小時。反應經冷卻且濃縮。在矽膠(0-40% MeOH/NH<sub>4</sub>OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)上層析純化，獲得第四中間化合物(0.400克，54%)。MS:APCI:M+1:205.1 (確實質量：204.13)。

於含4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.278克，1.186毫莫耳，1.1當量)及1-(1,3-二氫-異苯并呋喃-4-基)-哌啶(0.217克，1.064毫莫耳，1當量)之二氯甲烷(5毫升)懸浮液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.469克，4.425毫莫耳，3.73當量)。使漿料在室溫下攪拌隔夜(18小時)。混合物以EtOAc稀釋，且以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。有機相再以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，經過濾且真空蒸發。以矽膠層析(2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，接著使用含1 N HCl之乙醚形成HCl鹽，獲得標題化合物(0.143克，26%)。CHN 實測值：C, 64.37; H, 6.54; N, 12.13。此係針對C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> x 1.00 HCl之計算。

#### 實例A13'--7-[4-(4-色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物3-硝基-2-乙烯基-酚：於含2-溴-3-硝基-酚(3.00克，13.8毫莫耳)及三丁基乙烯基錫(4.4毫升，15.1毫莫耳)之甲苯(70毫升)除氣溶液中添加肆(三苯基膦)鈀(0)(1.59克，1.38毫莫耳，10莫耳%)。反應回流隔夜。混合物經過以EtOAc洗滌之矽藻土過濾。移除溶劑，殘留物以SiO<sub>2</sub>層析(AnaLogix RS-120，10-30%EtOAc/

己烷)純化，獲得黃橘色固體第一中間化合物(1.00克，6.06毫莫耳，44%)。MS:APCI:M-1:163.9(確實質量：165.04)。

如下製備第二中間化合物1-烯丙基氧基-3-硝基-2-乙烯基-苯：於含3-硝基-2-乙烯基-酚(1.0克，6.1毫莫耳)之丙酮(20毫升)溶液中添加烯丙基溴(1.05毫升，12.1毫莫耳，2當量)，接著添加 $K_2CO_3$ (1.67克，12.1毫莫耳，2當量)。混合物回流30分鐘，且在RT下攪拌隔夜。反應混合物經過濾，以丙酮洗滌再濃縮。以 $SiO_2$ 層析(AnaLogix RS-40，2-5% EtOAc/己烷)純化，獲得橘色油狀第二中間化合物(1.00克，4.87毫莫耳，80%)。

如下製備第三中間化合物5-硝基-2H-色烯：於含1-烯丙基氧基-3-硝基-2-乙烯基-苯(1.0克，4.9毫莫耳)之 $CH_2Cl_2$ (25毫升)溶液中添加第2代Grubbs觸媒(207毫克，5毫莫耳%)。反應在RT下攪拌3小時。濃縮混合物且以 $SiO_2$ 層析(AnaLogix RS-40，2-5% EtOAc/己烷)純化，獲得黃色固體第三中間化合物(852毫克，4.81毫莫耳，98%)。MS:APCI:M-1: 175.9 (確實質量：177.04)。

如下製備第四中間化合物色滿-5-基胺：使用含10% Pd/C之MeOH(50毫升)氫化5-硝基-2H-色烯(800毫克，4.52毫莫耳)4.6小時。黃色溶液變成透明。濃縮反應混合物，獲得淡棕色油狀第四中間化合物，其以NMR及TLC顯示為純化合物(679毫克，定量)。MS:APCI:M+1:150.3 (確實質量：149.08)。

如下製備第五中間化合物1-色滿-5-基-哌啶：於含色滿-5-基胺(679毫克，4.55毫莫耳)之氯苯(12毫升)及己醇(0.6毫升)溶液中添加雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(894毫克，5.01毫莫耳)、NaI(341毫克，2.28毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.44毫升，2.50毫莫耳)。反應在140°C回流20小時。形成褐色沉澱物。使反應冷卻至RT且添加己烷。過濾混合物且以己烷洗滌。使固體溶於MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，且吸收於SiO<sub>2</sub>上。以SiO<sub>2</sub>層析(8-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，含1% NH<sub>4</sub>OH)純化，獲得淡棕色固體第五中間化合物(548毫克，2.51毫莫耳，55%)。MS:APCI:M+1:219.1 (確實質量：218.14)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-色滿-5-基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:437.3 (確實質量：436.25)。

#### 實例A14'-7-[4-(4-異色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物1-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)-乙基]-苯：在0°C下，於含2-(2-溴-苯基)-乙醇(7.8克，38.8毫莫耳)及二異丙基乙胺(8.02克，62毫莫耳)之50毫升無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液中滴加MEM氯化物(6.26克，50.4毫莫耳)。所得混合物在相同溫度下攪拌2小時，且以1 N HCl及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>處理。有機層以H<sub>2</sub>O洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，真空濃縮。殘留物以層析(25% EtOAc/己烷)純化，獲得第一中間化合物(9.0克，80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (dd, J = 1.5 Hz, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.29-7.23 (m, 2 H), 7.09-

7.05 (m, 1 H), 4.71 (s, 2 H), 3.80 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 3.62-3.60 (m, 2 H), 3.51-3.49 (m, 2 H), 3.37 (s, 3 H), 3.04 (t,  $J = 7.8$  Hz, 4 H)。

如下製備第二中間化合物5-溴-異色滿：在 $0^{\circ}\text{C}$ 下，於含1-溴-2-[2-(2-甲氧基-乙氧基甲氧基)-乙基]-苯(4.5克，15.56毫莫耳)之100毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液中滴加含 $\text{TiCl}_4$ 之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液。所得混合物在相同溫度下攪拌1小時，且以 $\text{H}_2\text{O}$ 及 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 處理。有機層以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水且真空濃縮。殘留物以層析(25% EtOAc/己烷)純化，獲得第二中間化合物(2.7克，82%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 7.05 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.95 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.00 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.82 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H)。

如下製備第三中間化合物1-異色滿-5-基-哌啶：在室溫下，於含5-溴-異色滿(1克，4.69毫莫耳)、1-boc-哌啶(1.05克，5.6毫莫耳)、2-二環己基膦鹽基聯苯(0.066克，0.19毫莫耳)及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.42克，0.19毫莫耳)之10毫升無水除氣 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$ 混合物中添加 $\text{NaO}^t\text{Bu}$ (0.63克，6.6毫莫耳)。所得混合物在 $80-90^{\circ}\text{C}$ 攪拌1小時，經冷卻且通過矽藻土墊過濾，真空濃縮濾液。殘留物以層析(25-50% EtOAc/己烷)純化，獲得4-異色滿-5-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.89克，60%)。MS (ES)  $m/z$ : 319.19  $[\text{M}+1]$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 3.94 (t,  $J = 5.9$

Hz, 2 H), 3.55 (br s, 4 H), 2.86-2.80 (m, 4 H), 1.49 (s, 9 H)。

在 0°C 下，於含 4-異色滿-5-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.5 克，1.57 毫莫耳) 之無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶液中滴加 3 毫升 TFA。所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。蒸發溶劑獲得第三中間化合物 (0.52 克，定量)。MS (ES) m/z : 219.12 [M+1]。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (br s, 1 H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.82 (s, 2 H), 3.98 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 3.54 (br s, 4 H), 3.21-3.19 (m, 4 H), 2.80 (t, J = 5.4 Hz, 2 H)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-異色滿-5-基-哌啶，獲得標題化合物 (0.40 克，58%)。MS (ES) m/z : 437.26 [M+1] (確實質量 : 436.25)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (br s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.36 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.93 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 2.95 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 2.88-2.80 (m, 4 H), 2.67-2.63 (m, 4 H), 2.47 (t, J = 7., 2 Hz, 4 H), 1.82-1.78 (m, 2 H), 1.72-1.69 (m, 2 H)。

#### 實例 A15'-7-[4-(4-異色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 8-溴-異色滿及 6-溴-異色滿：  
在 0°C 下，於含 1-溴-3-[2-(2-甲氧基-以氧基甲氧基)-乙基]-

苯 (2.8 克, 9.7 毫莫耳) 之 50 毫升  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中滴加含  $\text{TiCl}_4$  (14.5 毫莫耳) 之  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液。所得混合物在相同溫度下攪拌 1 小時, 且以  $\text{H}_2\text{O}$  及  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  處理。有機層以  $\text{H}_2\text{O}$  洗滌, 以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且真空濃縮。殘留物以層析 (25%  $\text{EtOAc}$ /己烷) 純化, 獲得 1.8 克第一中間化合物 8-溴-異色滿及 6-溴-異色滿之混合物 (HPLC 約 1:4), 產率 90%。

如下製備第二中間化合物 4-異色滿-8-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯: 在室溫下, 於含 8-溴-異色滿及 6-溴-異色滿 (1.8 克, 8.4 毫莫耳)、1-boc-哌啶 (1.9 克, 10.15 毫莫耳)、2-二環己基膦醯基聯苯 (0.12 克, 0.34 毫莫耳) 及  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.076 克, 0.34 毫莫耳) 之 15 毫升無水除氣甲苯混合物中添加  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (1.13 克, 11.8 毫莫耳)。所得混合物在 80-90°C 攪拌 1 小時, 經冷卻且通過矽藻土墊過濾, 且真空濃縮濾液。殘留物進行層析 (10%  $\text{EtOAc}$ /己烷) 純化, 獲得 0.2 克第二中間化合物 4-異色滿-8-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯及 0.8 克立體異構物 4-異色滿-6-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯, 產率 37%。

第二中間化合物:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.17 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 3.96 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 3.53 (br s, 4 H), 2.87 (t,  $J = 5.8$  Hz, 4 H), 2.80 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4 H), 1.48 (s, 9 H). MS (ES)  $m/z$ . 319.19 [M+1] (確實質量: 318.19)

如下製備第三中間化合物 1-異色滿-8-基-哌啶: 在 0°C 下, 於含 4-異色滿-8-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.9 克, 2.8 毫莫耳) 之 30 毫升無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中滴加 5 毫升 TFA。所得

混合物在室溫下攪拌2小時。蒸發溶劑獲得0.92克第三中間化合物，產率98%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (br s, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.89 (s, 2 H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.46 (br s, 4 H), 3.18-3.15 (m, 4 H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2 H)。MS (ES) m/z: 219.13 [M+1] (確實質量：218.14)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-異色滿-8-基-哌啶，獲得標題化合物(0.6克，65%)。MS (ES) m/z: 437.26 [M+1] (確實質量：436.25)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69(br s, 1 H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.88 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.22 (t, J = 6.3 Hz, 2 H), 3.94 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 2.93 (t, J = 4.9 Hz, 4 H), 2.88-2.84 (m, 4 H), 2.70-2.62 (m, 6 H), 2.55 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 1.82-1.77 (m, 2 H), 1.75-1.72(m, 2 H)。

**實例A16'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶(WO 97/03067)，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:439.3 (確實質量：438.23)。

**實例A17'-7-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二喹庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依與上述其他實例類似之方式，藉由還原性胺化使1-

(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二喹庚因-6-基)-哌啶鹽酸鹽 (*J. Med. Chem.* 1988, 31,1934-1940)與4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛偶合，接著進行一般操作且純化，獲得中間化合物。MS:APCI:M+1:453.6 (確實質量：452.55)。

實例 A18'-7-{4-[4-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶：在0°C下，於含2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基胺(8.9克，40毫莫耳)及雙-(2-氟-乙基)-胺基甲酸第三丁酯(14.5克，60毫莫耳)之DMF(200毫升)混合物中添加NaH(3.2克，60%油分散液，80毫莫耳)，且使所得混合物在相同溫度下攪拌1.0小時。以TLC未發現反應。混合物在RT下進一步攪拌4.0小時，直到LCMS顯示起始物消失為止。反應以NH<sub>4</sub>Cl水溶液終止反應，以EtOAc萃取，以食鹽水洗滌，經脫水且濃縮。殘留物以快速層析(Et<sub>3</sub>N:EtOAc:庚烷/1:10:100)純化，獲得無色結晶狀4-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(5.2克，33%)。

含4-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(12.5克，0.0319莫耳)之1,4-二喹庚烷(150毫升)溶液以含4 N HCl之1,4-二喹庚烷(100毫升)處理，且使混合物在RT攪拌16小時，接著在35°C攪拌2.0小

時，直到LCMS顯示反應完全為止。過濾收集所得固體，以1,4-二噁烷、乙醚洗滌且經烘箱乾燥，獲得灰白色粉末狀標題化合物之鹽酸鹽(8.9克，85%)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶鹽酸鹽，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:511.1 (確實質量：510.19)。

#### 實例A19'-7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶：在0°C下，於含2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基胺(27克，0.156莫耳)及雙-(2-氟-乙基)-胺基甲酸第三丁酯(75.5克，0.31莫耳)之DMF(500毫升)混合物中添加NaH(15.6克，60%油分散液，0.39莫耳)，且使所得混合物在RT下攪拌24小時，直到LCMS顯示起始物直消失為止。反應以NH<sub>4</sub>Cl水溶液終止反應，以EtOAc萃取，以食鹽水洗滌，經脫水且濃縮。殘留物以快速層析(Et<sub>3</sub>N:EtOAc:庚烷/1:10:100)純化，獲得無色結晶狀4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(12.0克，22%)。

含4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(9.9克，0.029莫耳)之1,4-二噁烷(100毫升)溶液以含4 N HCl之1,4-二噁烷(75毫升)處理，且使混合物在RT攪拌20小時，接著在35-40°C攪拌2.0小時，直到LCMS顯示反應完全為止。以過濾收集所得固體，以乙醚洗滌且經烘箱

乾燥，獲得白色粉末狀中間化合物之鹽酸鹽(7.8克，97%)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶鹽酸鹽，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:461.2 (確實質量：460.19)。

#### 實例 A20'-7-{4-[4-(4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 8-溴-2,3-二氫螺[色烯-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]：使用 Dean-Stark 裝置，使含 8-溴-色滿-4-酮(0.87克，3.8毫莫耳)、乙二醇(0.23克，3.8毫莫耳)及 TsOH 之苯(50毫升)混合物回流 16 小時。冷卻至 RT，以 EtOAc(50毫升)稀釋，以 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液洗滌，經脫水病濃縮，獲得第一中間化合物(1.05克)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 4.30 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 2.20 (m, 2H)。

如下製備第二中間化合物 4-(2,3-二氫螺[色烯-4,2'-[1,3]二氧雜環戊-8-基])-哌啶-1-羧酸第丁酯：使氮氣通入含 8-溴-2,3-二氫螺[色烯-4,2'-[1,3]二氧雜環戊烷](1.05克，3.89毫莫耳)、1-Boc-哌啶(0.86克，4.67毫莫耳)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(88毫克)及 2-二環己基膦醯基聯苯(0.14克)之甲苯(40毫升)溶液 10 分鐘。添加 NaO<sup>t</sup>Bu(0.52克，5.45毫莫耳)，且使所得混合物在 110 °C 加熱 3 小時。使混合物冷卻至 RT，以 EtOAc(40毫升)稀釋且經矽藻土墊過濾。濃縮濾液，殘留物在矽膠上以層析純化，獲得第二中間化合物(0.55克，

38%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物8-哌啶-1-基-色滿-4-酮：於含4-(2,3-二氫螺[色烯-4,2'-[1,3]-二氧雜環戊-8-基])-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.55克, 1.46毫莫耳)之MeOH(10毫升)溶液中添加濃HCl(4毫升)。所得混合物在RT下攪拌16小時, 且真空濃縮。所得固體以小量MeOH及乙醚洗滌且乾燥, 獲得第三中間化合物(0.31克, 69%)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序, 使用8-哌啶-1-基-色滿-4-酮, 獲得標題化合物(0.32克, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (t, 1 H), 6.39 (d, 1 H) 4.60 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 2.46 (m, 2H), 1.85 - 1.60 (m, 4H)。

#### 實例A21'-7-{4-[4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物3-(2-溴-苯氧基)-2,2-二甲基丙酸：於含3-甲氧磺基氧基-2,2-二甲基-丙酸甲酯(20.00克, 95.23毫莫耳)及2-溴酚(16.48克, 95.23毫莫耳)之乙腈(200毫升)混合物中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46.50克, 142.80毫莫耳), 且使混合物於密封瓶中100°C加熱隔夜。過濾所得懸浮液。蒸發溶劑且將粗物質分配在二氯甲烷(100毫升)及水(100毫升)中。分離有機層, 且以二氯甲烷(50毫升)萃取水

層，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水且蒸發溶劑，獲得無色油狀3-(2-溴-苯氧基)-2,2-二甲基-丙酸甲酯(19.00克，70%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55 (d, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.87-6.80 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)。

含甲酯(19.00克，66.20毫莫耳)之 $\text{THF}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4:1，50毫升)溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8.34克，198.60毫莫耳)，且使混合物於室溫攪拌隔夜。蒸發有機溶劑，且以水(10毫升)稀釋水層。使用1 N  $\text{HCl}$ 將反應混合物之pH調整為3。化合物以二氯甲烷(2x100毫升)萃取。有機層以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水且蒸發溶劑，獲得無色固體第一中間化合物(18.00克，定量)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52-7.50 (m, 1 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 6.89-6.80 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 1.41 (s, 6H)。

如下製備第二中間化合物8-溴-3,3-二甲基-色滿-4-酮：於含3-(2-溴-苯氧基)-2,2-二甲基丙酸(6.00克，21.98毫莫耳)之氯苯(150毫升)溶液中添加 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (1.36克，2.20毫莫耳)，且使混合物於密封瓶中及 $190^\circ\text{C}$ 加熱隔夜。過濾所得懸浮液。蒸發溶劑且將粗物質分配於乙醚(100毫升)及水(50毫升)中。分離有機層，且以乙醚(50毫升)萃取水層，以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水且蒸發溶劑，獲得淡黃色油狀第二中間化合物(4.00克，71%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.89 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.90-6.81 (m, 1 H), 4.25 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)。

如下製備第三中間化合物4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-8-基)-哌咩-1-羧酸第三丁酯：於含8-溴-3,3-二甲基-色滿-4-

酮(1.60克, 6.27毫莫耳)及Boc-哌啶(1.40克, 7.53毫莫耳)之除氣甲苯(30毫升)混合物中添加乙酸鈣(0.14克, 0.63毫莫耳)、2-(二-第三丁基膦醯基)聯苯(0.37克, 1.25毫莫耳)及第三丁氧化鈉(0.84克, 8.78毫莫耳)。反應混合物在100°C加熱隔夜。移除溶劑, 化合物以使用10%乙酸乙酯/己烷之快速管柱層析純化, 獲得第三中間化合物(1.30克, 58%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (d, 1H), 7.10 (br d, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.63-3.60 (m, 4H), 3.04-3.00 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.21 (s, 6H)。

如下製備第四中間化合物3,3-二甲基-8-哌啶-1-基-色滿-4-酮: 含4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.30克, 3.61毫莫耳)之二氯甲烷(10毫升)溶液以三氟乙酸(10毫升)處理。所得混合物在室溫下攪拌2小時。真空濃縮棕色溶液, 以水(20毫升)稀釋且使用飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液將pH調整為7。化合物以二氯甲烷(2x40毫升)萃取。有機層以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且蒸發溶劑, 獲得無色油狀第四中間化合物(0.77克, 83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (d, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.25-3.19 (m, 8H), 1.22 (s, 6H)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序, 使用3,3-二甲基-8-哌啶-1-基-色滿-4-酮, 獲得標題化合物(0.41克, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (br s, 1H), 7.60-7.58 (d, 1H), 7.37-7.35 (m, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.35 (d, 1H), 4.24-4.21 (m, 4H), 3.11 (br,

4H), 2.87 (t, 2H), 2.69-2.63 (m, 6H), 2.49 (t, 2H), 1.82-1.67 (m, 8H)。

**實例 A22'-7-{4-[4-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 8-溴-3,3-二甲基-色滿：於含 8-溴-3,3-二甲基-色滿-4-酮 (1.90 克，7.45 毫莫耳) 之  $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  (6 毫升) 溶液中添加  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (5.19 克，44.71 毫莫耳)，且使混合物在密封管中及  $90^\circ\text{C}$  加熱隔夜。蒸發溶劑且使粗物質分配在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升) 及水 (20 毫升) 中。分離有機層，且以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 毫升) 萃取水層，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且蒸發溶劑，獲得由狀第一中間化合物 (1.10 克，61%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.03 (s, 6H)。

如下製備第二中間化合物 4-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於含 8-溴-3,3-二甲基-色滿 (0.90 克，3.73 毫莫耳) 及 Boc-哌啶 (0.83 克，4.48 毫莫耳) 之除氣甲苯 (20 毫升) 混合物中添加乙酸鈣 (0.08 克，0.37 毫莫耳)、2-(二-第三丁基磷醯基) 聯苯 (0.22 克，0.75 毫莫耳) 及第三丁氧化鈉 (0.50 克，5.23 毫莫耳)。反應混合物在  $100^\circ\text{C}$  加熱隔夜。移除溶劑，化合物以使用 10% 乙酸乙酯/己烷之快速管柱層析純化，獲得第二中間化合物 (0.65 克，50%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.83-6.71 (m, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.62-2.96 (br m, 4H), 2.99-2.96 (br m, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.03 (s, 6H)。

如下製備第三中間化合物 1-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶：  
 含 4-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.65 克，1.88 毫莫耳) 之二氯甲烷 (5 毫升) 溶液以三氟乙酸 (5 毫升) 處理。所得混合物在室溫攪拌 1 小時。真空濃縮棕色溶液，以水 (20 毫升) 稀釋且使用飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液將 pH 調整為 7。化合物以二氯甲烷 (2x40 毫升) 萃取。有機層以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水且蒸發溶劑，獲得無色油狀第三中間化合物 (0.55 克，定量)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.84-6.74 (m, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.30-3.22 (m, 8H), 2.55 (s, 2H), 1.03 (s, 6H)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.25 克，53%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.56 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.82-6.78 (m, 2H), 6.70 (br s, 1H), 6.36 (d, 1H), 4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.20-3.00 (br s, 3H), 2.82 (t, 2H), 2.70-2.60 (m, 6H), 2.55 (s, 2H), 2.30-2.20 (br t, 2H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.03 (s, 6H)。

**實例 A23'-7-[4-(4-苯并咪喃-7-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-苯并咪喃-7-基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:421.2 (確實質量：420.22)。

**實例 A24'-7-{4-[4-(1H-吡啶-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 7-哌啶-1-基-1H-吡啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1: 420.2 (確實質量：419.23)。

**實例 A25'-7-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 4-哌啶-1-基-1H-吡啶。以液體層析(0-7% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得泡沫標題化合物。將該泡沫溶於 Et<sub>2</sub>O 中，固體粉碎(305 毫克，0.727 毫莫耳，43%)。MS:APCI:M+1:420.2 (確實質量：419.23)。

**實例 A26'-7-{4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-甲基-4-哌啶-1-基-1H-吡啶。MS:APCI:M+1:(確實質量：433.25)。

**實例 A27'-7-{4-[4-(2-甲基-1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁  
氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 2-甲基-4-哌啶-1-基-1H-吡啶。以液體層析(6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得褐色泡沫標題化合物(618 毫克，1.43 毫莫耳，83%)。MS:APCI:M+1:434.2 (確實質量：433.25)。

**實例 A28'-7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶。以液體層析(0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純

化，獲得油狀標題化合物。添加Et<sub>2</sub>O且粉碎固體，獲得黃色固體(241毫克，0.552毫莫耳，89%)。MS:APCI:M+1:437.2 (確實質量：436.19)。

**實例 A29'-7-[4-(4-苯并[1,2,5]噁二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用4-哌啶-1-基-苯并[1,2,5]噁二唑鹽酸鹽(Vogel, Martin; Karst, Uwe. (2001), DE 19936731)，獲得標題化合物(0.395克，74%)。MS:APCI:M+1:423.2 (確實質量：422.21)。

**實例 A30'-7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用4-哌啶-1-基-苯并[1,2,5]噻二唑(Lowe, John A., III.; Nagel, Arthur A. (1989), US 4831031)，獲得標題化合物(0.336克，60%)。MS:APCI:M+1:439.2 (確實質量：438.18)。

**實例 A31'-7-{4-[4-(2-三氟甲基-3H-苯并咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物4-硝基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑：於含3-硝基-苯-1,2-二胺(3.454克，22.557毫莫耳，1當量)之冷卻瓶中滴加三氟乙酸酐(19.33克，92.04毫莫耳，4當量)。使懸浮液攪拌2小時，接著濾掉淡棕色固體。固體中添加甲苯(55毫升)及對-甲苯磺酸(10.13克，53.25毫莫耳，2.361當量)，且使混合物在120°C加熱2小時。反應冷卻至室溫，且以乙酸乙酯稀釋。溶液以1 N NaOH洗滌，

接著以食鹽水洗滌。濃縮有機溶液，獲得棕色固體第一中間化合物(4.622克，88%)。MS:APCI:M+1:232.0 (確實質量：231.03)。

如下製備第二中間化合物2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-4-基胺：使用Ra-Ni使含4-硝基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑(3.73克，16.1毫莫耳)之100毫升(1:1 THF:甲醇)溶液氫化。過濾反應再濃縮，獲得第二中間化合物(3.527克，100%)。MS:APCI:M+1:202.0 (確實質量：201.05)。

如下製備第三中間化合物4-哌啶-1-基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑：於含2-三氟甲基-1H-苯并咪唑-4-基胺(0.325克，1.618毫莫耳，1當量)及氧化鋁(3.27克，32.1毫莫耳，19.8當量)混合物之反應瓶中添加雙-(2-氯-乙基)-胺鹽酸鹽(0.600克，3.363毫莫耳，2.1當量)。反應加熱至140°C歷時6小時。反應經冷卻且以10毫升1 N NaOH(1毫升)/甲醇處理。過濾混合物且濃縮。在矽膠(0-40% MeOH/NH<sub>4</sub>OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)上層析純化，獲得第三中間化合物(0.181克，41%)。MS:APCI:M+1:271.0 (確實質量：270.11)。

於含4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]-萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.297克，1.266毫莫耳，1.32當量)及4-哌啶-1-基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑(0.258克，0.953毫莫耳，1當量)之二氯乙烷(5毫升)懸浮液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.723克，3.413毫莫耳，3.58當量)。使漿料在室溫攪拌隔夜(18小時)。以HPLC分析顯示反應幾乎完全。混合物以乙酸乙酯稀釋且以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。再以食鹽水洗滌有機相，以

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾且真空蒸發。以矽膠層析 (2% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化，接著使用 1 N HCl/乙醚形成 HCl 鹽，獲得標題化合物 (0.166 克，35%)。MS:APCI:M+1:489.2 (確實質量：488.21)。

實例 A32'-7-{4-[4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備中間化合物 1-甲基-5-哌啶-1-基-1,2,3,4-四氫喹啉：在室溫下，於含 4-(1,2,3,4-四氫喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.30 克，4.10 毫莫耳) 之 THF-DMF (1:1，40 毫升) 攪拌溶液中添加 NaH (60% 油分散液，0.58 克，24.16 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌 1 小時，冷卻至 0°C 且添加碘甲烷 (1.75 克，12.30 毫莫耳)。使混合物在室溫攪拌隔夜，且以乙酸乙酯稀釋。加水且分離有機層。以乙酸乙酯萃取水層。合併之有機萃取液以水、食鹽水洗滌，脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且真空移除溶劑。殘留物在矽膠管柱上使用己烷-乙酸乙酯 (3:1) 作為溶離液純化，獲得液態 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.90 克，66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.10 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 3.50 (br s, 4H), 3.25 (t, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.80 (br s, 4H), 2.75 (t, 2H), 1.90 (t, 3H), 1.45 (s, 9H)。

於冷卻至 0°C 之含 4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.90 克，2.72 毫莫耳) 之二氯甲烷 (15 毫升) 攪拌溶液中添加三氟乙酸 (3.10 克，27.20 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌隔夜，且真空移除溶劑，獲得泡沫中間

化合物(0.90克, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.60 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.30 (br s, 4H), 3.19 (br s, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.15 (t, 2H), 1.65 (t, 2H). MS ES: m/z 232.12 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 231.17)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序, 使用 1-甲基-5-哌啶-1-基-1,2,3,4-四氫喹啉, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.95 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 4.28 (t, 2H), 3.80-3.60 (br, 4H), 3.45 (br s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.15 (br, 6H), 2.85 (br s, t, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.18 (br, 4H), 1.85 (t, 2H). MS ES: m/z 450.13 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 449.28)。

**實例 A33'-7-{4-[4-(1-乙基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序, 使用 1-乙基-5-哌啶-1-基-1,2,3,4-四氫喹啉, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.28 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 3.60-2.20 (m, 8H), 2.95-2.40 (m, 12H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.05 (t, 3H). MS ES: m/z 464.18 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 463.29)。

**實例 A34'-7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序, 使用 8-哌啶-1-基-喹啉。以液體層析(0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化, 獲得泡

沫標題化合物 (460 毫克, 1.06 毫莫耳, 62%)。  
MS:APCI:M+1:432.2 (確實質量: 431.23)。

**實例 A35'-7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1'類似之還原性胺化程序, 使用 5-哌啶-1-基-喹啉。以液體層析 (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化, 獲得白色固體標題化合物 (517 毫克, 1.20 毫莫耳, 70%)。  
MS:APCI:M+1:432.2 (確實質量: 431.23)。

**實例 A36'-7-[4-(4-異喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-  
二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1'類似之還原性胺化程序, 使用 8-哌啶-1-基-異喹啉, 獲得黃色泡沫標題化合物。MS:APCI:M+1:432.5 (確實質量: 431.23)。

**實例 A37'-7-[4-(4-異喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-  
二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1'類似之還原性胺化程序, 使用 5-哌啶-1-基-異喹啉, 獲得黃色泡沫標題化合物, 自 Et<sub>2</sub>O 再結晶, 獲得黃色固體。MS:APCI:M+1:432.2 (確實質量: 431.23)。

**實例 A38'-7-{4-[4-(3-氟-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 3-氟-喹啉-5-基胺及 3-氟-喹啉-8-基胺: 將 3-氟-喹啉 (2.808 克, 19.10 毫莫耳) 冷卻至 0°C, 且添加硫酸 (15 毫升)。混合物中滴加發菸硝酸 (1.21 毫升, 1.81 克, 29.0 毫莫耳)。混合物升溫至室溫且攪拌 1 小時。

將混合物倒入200毫升冰中，以NaOH終止反應直到鹼性為止，且以乙酸乙酯(2x30毫升)萃取。合併有機層，以食鹽水(30毫升)洗滌，以無水硫酸鈉脫水，過濾且真空濃縮，獲得黃色固體3-氟-5-硝基-喹啉及3-氟-8-硝基-喹啉之混合物(3.50克，95%)。

將硝基喹啉之混合物溶於乙酸乙酯(40毫升)中，且添加5%鈦/碳(800毫克)。將混合物置於Parr裝置中，且在40 psi 氫氣中搖晃1.5小時。混合物經矽藻土過濾，真空蒸發，殘留物以管柱層析(梯度溶離3:1至1:1，己烷/乙酸乙酯)純化，獲得棕色固體3-氟-喹啉-5-基胺(1.79克，61%) [<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.80 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.00 (s, 2H)] 及3-氟-喹啉-8-基胺(726毫克，25%) [<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.99 (s, 2H)]。

如下製備第二中間化合物3-氟-5-哌啶-1-基喹啉：將3-氟-喹啉-5-基胺(400毫克，2.47毫莫耳)、雙(2-氟乙基)胺鹽酸鹽(485毫克，2.72毫莫耳)、碘化鈉(185毫克，1.24毫莫耳)及二異丙基乙胺(0.22毫升，160毫克，1.24毫莫耳)全部溶於氯苯(6毫升)及1-己醇(1毫升)之混合物中。使混合物在140°C加熱隔夜。使混合物冷卻且真空濃縮。殘留物置於矽膠上，且以管柱層析(1:10:89，氫氧化銨/甲醇/二氯甲烷)純化，獲得棕色固體第二中間化合物(301毫克，53%)。 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.00 (s, 1H), 8.20

(d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.20 (t, 4H), 3.05-3.00 (m, 4H)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 3-氟-5-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物 (273 毫克，57%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62-7.50 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.78-2.60 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H); MS ES+ 450.32 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量：449.22)。

**實例 A39'-7-{4-[4-(3-氟-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

### **3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 3-氟-8-哌啶-1-基-喹啉：將 3-氟-喹啉-8-基胺 (1.15 克，7.10 毫莫耳，見先前實例)、雙(2-氟乙基)胺鹽酸鹽 (1.39 克，7.81 毫莫耳)、碘化鈉 (532 毫克，3.55 毫莫耳) 及二異丙基乙胺 (0.62 毫升，459 毫克，3.55 毫莫耳) 全部溶於氯苯 (15 毫升) 及 1-己醇 (2.5 毫升) 之混合物中。使混合物在 140°C 加熱 48 小時。使混合物冷卻且真空濃縮。殘留物置於矽膠上，且以管柱層析 (1:10:89, NH<sub>4</sub>OH/甲醇/二氯甲烷) 純化，獲得棕色固體第一中間化合物 (1.37 克，83%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, 5H), 3.18-3.04 (m, 4H)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 3-氟-8-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物 (426 毫克，66%)。<sup>1</sup>H NMR

(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.14-7.00 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.64-2.60 (m, 4H), 2.60-2.39 (m, 8H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 2H), MS ES+ 450.22 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量：449.22)。

**實例 A40'-7-{4-[4-(2-甲基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 2-甲基-8-哌啶-1-基-喹啉。以液體層析 (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 純化，獲得泡沫標題化合物 (530 毫克，1.19 毫莫耳，60% 毫莫耳)。MS:APCI:M+1:446.2 (確實質量：445.25)。

**實例 A41'-7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 8-氯-2-甲氧基-喹啉：於含 2,8-二氯-喹啉 (1.98 克，10.00 毫莫耳) 之甲醇 (20 毫升) 懸浮液中添加 NaOMe (0.81 克，15.00 毫莫耳)，且使反應混合物回流加熱隔夜。蒸發溶劑，使殘留物溶於乙酸乙酯 (50 毫升) 中，且以水 (2x50 毫升) 洗滌。有機層經脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且蒸發，粗產物以層析 (10% EtOAc/己烷) 純化，獲得無色油狀第一中間化合物 (1.93 克，99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.00 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.28 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.10 (s, 3H)。

如下製備第二中間化合物 4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：在氮氣中，於烘相乾燥之瓶中添加

Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.04克, 0.20毫莫耳)及2-(二環己基膦醯基)聯苯(0.072克, 0.20毫莫耳)。將該瓶抽真空, 充以氮氣, 再依以下順序添加以下物質: 除氣甲苯(10毫升)、8-氯-2-甲氧基-喹啉(1.00克, 5.14毫莫耳)、1-Boc-哌啶(1.15克, 6.18毫莫耳)及NaO<sup>t</sup>Bu(0.69克, 7.21毫莫耳)。混合物在80°C攪拌1.5小時, 冷卻至室溫後, 以乙酸乙酯稀釋混合物, 且經矽藻土過濾。真空濃縮濾液。粗物質在矽膠(10% EtOAc/己烷)上層析純化, 獲得黃色油狀第二中間化合物(1.00克, 56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.98 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (t, 4H), 3.38 (t, 4H), 1.50 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物2-甲氧基-8-哌啶-1-基-喹啉: 在0°C下, 於含4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.00克, 2.90毫莫耳)之二氯甲烷(20毫升)溶液中添加三氟乙酸(4毫升)。反應混合物在該溫度下攪拌3小時, 再使之升溫至室溫。添加飽和NaHCO<sub>3</sub>使混合物鹼化, 且以二氯甲烷(3x20毫升)萃取。合併之有機層經脫水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發, 獲得第三中間化合物(0.70克, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.98 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 3.30 (m, 4H)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序, 使用2-甲氧基-8-哌啶-1-基-喹啉, 獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.98 (d, 2H), 7.58 (br s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30

(t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 2.82 (m, 6H), 2.62 (t, 2H), 2.50 (dd, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

**實例 A42'-7-{4-[4-(2-乙氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備中間化合物 2-乙氧基-8-哌啶-1-基-喹啉：依據上述實例 A41' 製備 2-甲氧基-8-哌啶-1-基-喹啉之細節製備標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.30 (brs, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.50 (q, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.60 (m, 4H), 1.50 (t, 3H)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 2-乙氧基-8-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物 (0.27 克，80%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.28 (t, 2H), 3.50 (brs, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.58 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (t, 3H); MS (ES): m/z: 476.25 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量：475.26)。

**實例 A43'-7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 5-溴-2-氯-喹啉：於含 5-溴喹啉 (8.13 克，39.27 毫莫耳) 之氯仿 (70 毫升) 溶液中添加過氧乙酸，且使混合物回流 3 小時。冷卻下來後，將混合物

倒入冰-水中，且添加4 N NaOH水溶液鹼化，使最終pH為10。N-氧化物以乙酸乙酯萃取，且脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。蒸發溶劑，獲得白色固體粗N-氧化物(6.61克)。在 $-10^\circ\text{C}$ 下於該粗N-氧化物(5.20克，23.31毫莫耳)中小心添加 $\text{POCl}_3$ (40毫升，高度放熱)。接著使混合物於室溫下攪拌10分鐘，且於 $100^\circ\text{C}$ 下加熱3小時。真空移除過量之 $\text{POCl}_3$ 。殘留物溶於二氯甲烷中，倒入冰-水中，且將pH調整為8。以二氯甲烷萃取水層。合併之有機層經脫水且蒸發。粗產物以層析(5%EtOAc/己烷)純化，獲得白色固體第一中間化合物(1.70克，30%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.50 (d, 1 H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H)。

如下製備第二中間化合物5-溴-2-甲氧基-喹啉：於含5-溴-2-氯-喹啉(0.99克，4.10毫莫耳)之甲醇(20毫升)懸浮液中添加NaOMe(0.27克，4.73毫莫耳)，且使反應混合物回流加熱隔夜。蒸發溶劑且將殘留物溶於乙酸乙酯(50毫升)中。有機層以水(2x50毫升)洗滌，經脫水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )且蒸發。粗產物以層析(5%EtOAc/己烷)純化，獲得白色結晶第二中間化合物(0.79克，82%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.40 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.10 (s, 3H)。

如下製備第三中間化合物2-甲氧基-5-吡啶-1-基-喹啉：在氮氣中，於烘相乾燥之瓶中添加 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03克，0.13毫莫耳)及2-(二環己基膦醯基)聯苯(0.045克，0.13毫莫耳)。將該瓶抽真空，再充以氮氣，依序添加以下物質：

除氣甲苯(10毫升)、5-溴-2-甲氧基-喹啉(0.76克, 3.23毫莫耳)、1-Boc-哌啶(0.72克, 3.87毫莫耳)及NaO<sup>t</sup>Bu(0.43克, 4.52毫莫耳)。混合物在80°C攪拌1.5小時, 冷卻至室溫後, 以乙酸乙酯稀釋混合物, 且經矽藻土過濾。真空濃縮濾液。且在矽膠(10% EtOAc/己烷)上層析純化, 獲得黃色固體4-(2-甲氧基-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.73克, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 3.00 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

在0°C下, 於含4-(2-甲氧基-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(0.73克, 2.14毫莫耳)之二氯甲烷(4.0毫升)溶液中添加三氟乙酸(16毫升)。反應混合物在該溫度下攪拌3小時, 且於此期間使之升溫至室溫。使混合物蒸發且以乙醚處理殘留物。過濾沉澱物且以乙醚洗滌, 獲得標題化合物(0.75克, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.90 (br.s, 2H), 8.25 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (m, 4H)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序, 使用2-甲氧基-5-哌啶-1-基-喹啉, 獲得標題化合物(0.38克, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.35 (d, 1H), 7.60 (br.s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.10 (br.s, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.80 (br.s, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

實例 A44'-7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-  
二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物三氟-甲烷磺酸喹啉-5-基酯：於冷卻至0°C之含喹啉-5-醇(3.97克，27.2毫莫耳，依循有機化學期刊(*J. Org. Chem.*) 1951, 16, 438-442製備)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(110毫升)溶液中添加Et<sub>3</sub>N(7.6毫升，54.3毫莫耳)，接著添加三氟甲烷磺酸酐(6.0毫升，35.4毫莫耳)。反應立即冒菸，且使之在0°C攪拌1小時。反應在0°C下以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應，且升溫至RT。使層分離，且以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取水層。合併之有機層以水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮，獲得橘棕色固體。粗物質吸收於SiO<sub>2</sub>上，且以LC(20% EtOAc/己烷)純化，獲得淡橘色固體第一中間化合物(6.51克，23.4毫莫耳，86%)。MS:APCI:M+1:279.0(確實質量：278.00)。

如下製備第二中間化合物4-喹啉-5-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯：藉由將氮氣吹入溶液中，使含三氟-甲烷磺酸喹啉-5-基酯(4.23克，15.2毫莫耳)之無水DME(30毫升)溶液除氣10分鐘。再於氮氣中以套管將該溶液添加於含Boc-哌啶(3.54克，19.00毫莫耳)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(4.52克，21.3毫莫耳)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(348毫克，0.380毫莫耳，2.5莫耳%)及2-(二-第三丁基膦醯基)聯苯(227毫克，0.760毫莫耳，5莫耳%)之瓶中。反應混合物在80°C加熱隔夜(20小時)。MS顯示大的產物峰。使反應冷卻至RT，且添加Et<sub>2</sub>O。混合物經過以Et<sub>2</sub>O洗滌之矽藻土過濾。濾液以0.5 M檸檬酸洗滌(2x，

以移除過量Boc-哌啶)，且以食鹽水洗滌一次，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮，獲得深紅色油狀物。以LC (40% EtOAc/己烷)純化，獲得紅色油狀產物，該產物於泵浦上發泡(2.68克，8.52毫莫耳，56%)。MS:APCI:M+1:315.2 (確實質量：314.17)。

如下製備第三中間化合物5-哌啶-1-基-喹啉：於冷卻至0°C之含4-喹啉-5-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.65克，8.43毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15毫升)溶液中添加TFA(15毫升)。使反應升溫至RT，且攪拌90分鐘。濃縮物混合且添加含1% NH<sub>4</sub>OH之10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中和該剩下之TFA。添加SiO<sub>2</sub>且濃縮混合物。以LC (10% MeOH/含1%NH<sub>4</sub>OH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得橘色固體第三中間化合物(1.65克，7.70毫莫耳，91%)。MS:APCI:M+1:215.2 (確實質量：214.12)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用5-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:433.3 (確實質量：432.23)。

#### 實例A45'-7-{4-[4-(2-二甲基氨基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物(8-氯-喹啉-2-基)-二甲基-胺：於含2,8-二氯-喹啉(5.00克，25.2毫莫耳)之水/二噁烷溶液(69毫升，10:1)懸浮液中添加Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(2 N，38毫升，76毫莫耳)及二甲基胺鹽酸鹽(4.12克，50.5毫莫耳)。反應混合物在160°C之微波爐中加熱1.5小時。反應以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)萃取，經脫水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發，粗產物以層析

(2-20% EtOAc/己烷)純化，獲得黯淡黃色固體第一中間化合物(4.22克，81%)。MS:APCI:M+1:207.0 (確實質量：206.06)。

如下製備第二中間化合物4-(2-二甲基胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：在氮氣中，於烘相乾燥之瓶中添加Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.111克，0.121毫莫耳)及(2'-二環己基膦醯基-聯苯-2-基)-二甲基胺(0.190克，0.484毫莫耳)。將該瓶抽真空，再充以氮氣，接著依序添加以下物質：除氣甲苯(14毫升)、(8-氯-喹啉-2-基)-二甲基胺(1.00克，5.14毫莫耳)、1-Boc-哌啶(1.80克，9.68毫莫耳)及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.21克，6.77毫莫耳)。混合物在105℃攪拌19小時。添加另外5莫耳%之觸媒，再持續加熱18小時。冷卻至室溫後，稀釋混合物，且經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液。粗物質在矽膠(3-40% EtOAc/己烷)上層析純化，獲得黃色泡沫第二中間化合物(1.26克，73%)。MS:APCI:M+1:357.2 (確實質量：356.22)。

如下製備第三中間化合物二甲基-(8-哌啶-1-基-喹啉-2-基)-胺：在0℃下，於含4-(2-二甲基胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(1.244克，3.63毫莫耳)之二氯甲烷(35毫升)溶液中添加三氟乙酸(10毫升)。反應混合物在該溫度下攪拌1.5小時，且使之升溫至室溫。真空移除揮發物，且將粗油狀物置於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中，且以2 N KOH洗滌，經脫水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發，獲得第三中間化合物(0.895克，>99%)。MS:APCI:M+1:257.1 (確實質量：256.17)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用二甲基-(8-哌啶-1-基-喹啉-2-基)-胺，獲得標題化合物(0.314 克，79%)。MS:APCI:M+1:475.2 (確實質量：474.27)。

**實例 A46'-7-{4-[4-(2-甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物(8-氯-喹啉-2-基)-甲基-胺：於含 2,8-二氯-喹啉(5.00 克，25.2 毫莫耳)之水/二噁烷溶液(69 毫升，10:1)懸浮液中添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液(2 N，25.2 毫升，50.5 毫莫耳)及甲基胺水溶液(40%w/w，5.4 克，63 毫莫耳)。反應混合物在 160°C 之微波爐中加熱 1.5 小時。反應以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x)萃取，經脫水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)且蒸發，粗產物以層析(2-20% EtOAc/己烷)純化，獲得淡黃色固體第一中間化合物(3.69 克，76%)。MS:APCI:M+1:193.0 (確實質量：192.05)。

如下製備第二中間化合物 4-(2-甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：在氮氣中，於烘箱乾燥之瓶中添加 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.238 克，0.260 毫莫耳)及(2'-二環己基膦醯基-聯苯-2-基)-二甲基胺(0.409 克，1.04 毫莫耳)。將該瓶抽真空，充以氮氣，接著依序添加以下物質：除氣甲苯(30 毫升)、(8-氯-喹啉-2-基)-甲基-胺(2.00 克，10.4 毫莫耳)、1-Boc-哌啶(3.87 克，20.8 毫莫耳)及 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.74 克，14.5 毫莫耳)。混合物在 105°C 攪拌 19 小時。冷卻至室溫後，稀釋混合物，且經矽藻土墊過濾。真空濃縮濾液。粗物質在矽膠(3-50% EtOAc/己烷)上層析純化，獲得淡橘色油狀第二中

間化合物 (0.751 克, 21%)。MS:APCI:M+1:343.3 (確實質量: 342.21)。

如下製備第三中間化合物 甲基-(8-哌啶-1-基-喹啉-2-基)-胺: 在 0°C 下, 於含 4-(2-甲胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.751 克, 2.19 毫莫耳) 之二氯甲烷 (29 毫升) 溶液中添加三氟乙酸 (10 毫升)。反應混合物在該溫度攪拌 1 小時, 接著升溫至室溫。真空移除揮發物, 將粗油狀物置於 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中, 且以 2 N KOH 洗滌, 脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且蒸發, 獲得第三中間化合物 (0.510 克, 96%)。MS:APCI:M+1:243.1 (確實質量: 242.15)。

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序, 使用 甲基-(8-哌啶-1-基-喹啉-2-基)-胺, 獲得標題化合物 (0.081 克, 28%)。MS:APCI:M+1:461.3 (確實質量: 460.26)。

#### 實例 A47'-7-{4-[4-(2-氧代-1,2-二氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成

依與上述其他實例類似之方法, 藉由還原性胺化使 8-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (*Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 2100-2110) 與 4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛偶合, 接著進行一般操作且純化, 獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:448.2 (確實質量: 447.23)。

#### 實例 A48'-7-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成

依與上述其他實例類似之方法, 藉由還原性胺化使 8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (*Chem. Pharm. Bull.*

1984, 32, 2100-2110)與4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛偶合，接著進行一般操作且純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:450.2 (確實質量：449.24)。

實例 A49'-7-{4-[4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於二氯甲烷(75毫升)中添加8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽(10.8毫莫耳)、二異丙基乙胺(1.95毫升，11.2毫莫耳)及二第三丁基碳酸酯(9.20克，9.33毫莫耳)，接著使之在25°C攪拌16小時。混合物持續以1 N檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及食鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水，經過濾且蒸發，獲得第一中間化合物(2.78克)，mp 117-178 °C。

如下製備第二中間化合物1-甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽：於冷卻至-50°C之含4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.5克，7.54毫莫耳)之THF(45毫升)溶液中添加第三丁氧化鉀溶液(THF中1 M，8.3毫升，8.30毫莫耳)。攪拌15分鐘後，添加甲基碘(0.47毫升，7.54毫莫耳)，接著在25°C攪拌16小時。使混合物蒸發且將殘留物置於二氯甲烷中。溶液持續以1 N檸檬酸、飽和碳酸氫鈉及食鹽水洗滌。有機相以硫酸鈉脫水，經過濾且蒸發，獲得白色泡沫，該泡沫在矽膠上以二氯甲烷及乙酸乙酯梯度溶離層析純化。蒸發適當餾份，獲得4-(2-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第

三丁酯(2.1克)。

於含二氯甲烷(45毫升)及乙醚(5毫升)之混合物中添加4-(2-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯(2.1克, 6.08毫莫耳), 接著在數小時內以無水HCl氣體間歇的沖洗, 直到起始物質消耗為止。蒸發混合物成固體, 以乙醚分散, 且真空乾燥, 獲得淡黃色固體第二中間化合物(1.75克)。

依與上述其他實例類似之方式, 藉由還原性胺化使1-甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽與4-(7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛偶合, 接著進行一般操作且純化, 獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:464.6 (確實質量: 463.26)。

**實例B1'-7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物2-苄氧基-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-[1,8]萘啶: 於冷卻至0°C之含4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-1-丁醇(3.27克, 18.8毫莫耳, 1.2當量)之THF(20毫升)溶液中添加KO<sup>t</sup>Bu(1 M於THF, 18毫升, 18毫莫耳, 1.15當量)。溶液在0°C攪拌20分鐘, 接著經套管添加冷卻至0°C之含2-苄氧基-7-氯-[1,8]萘啶(4.24克, 15.66毫莫耳)之THF(50毫升)懸浮液。反應變成橘色且變均勻。在0°C下30分鐘後, 添加飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止反應。反應以EtOAc萃取。有機層以飽和NaHCO<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌, 以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。粗產物吸收於SiO<sub>2</sub>上且以液體

層析(20-30% EtOAc/己烷)純化，獲得淡黃色油狀第一中間化合物(3.71克，9.08毫莫耳，58%)。MS:APCI:M+1:409.2 (確實質量：408.20)。

如下製備第二中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]茶啉-2-酮：使用含5% Pd/C之MeOH使2-苄氧基-7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-[1,8]茶啉(620毫克，1.52毫莫耳)氫化40分鐘。過濾反應且濃縮。殘留物溶於EtOH(5毫升)中，且添加PPTS(25毫克，0.10毫莫耳)。混合物在60°C加熱隔夜。濃縮反應且以液體層析(6% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體第二中間化合物(282毫克，1.20毫莫耳，79%)。MS:APCI:M+1:235.1 (確實質量：234.10)。

亦使用以下程序製備該中間物：於含60% NaH(83.6克，2.09毫莫耳)之NMP(1升)懸浮液中滴加無水1,4-丁二醇(300毫升，3.39莫耳，自甲苯濃縮)控制發泡。反應溫度上升至50°C，且使混合物在60°C攪拌15分鐘。配合攪拌添加7-氯-1H-[1,8]茶啉-2-酮(146克，0.813莫耳)，且使反應在68°C加熱20小時。添加CH<sub>3</sub>CN(5升)，過濾混合物且以CH<sub>3</sub>CN(500毫升)及THF(500毫升)洗滌濾餅。以THF(3升)使濾餅再漿料化，且添加含3 N HCl之MeOH(290毫升，0.870莫耳)。混合物在60°C加熱1小時，再經以THF(1升)洗滌之矽藻土過濾。濾液經濃縮至體積為500毫升，且添加THF (1.5升)、Darco(10克)及鎂凝膠(100毫升)。混合物在40°C攪拌30分鐘，再經以THF(500毫升)洗滌之矽藻土過濾。濃縮濾液至500毫升，添加CH<sub>3</sub>CN且使混合物濃縮至1升。過濾所

得固體，以 $\text{CH}_3\text{CN}$ (200毫升)及 $\text{Et}_2\text{O}$ (300毫升)洗滌，且在 $50^\circ\text{C}$ 乾燥，獲得第二中間化合物(101克，53%)。濾液靜置後獲得額外結晶，以過濾收集，如之前所述般洗滌且乾燥，獲得額外之第二中間化合物(17克，總產率62%)。

如下製備第三中間化合物4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：使用Swern氧化：於冷卻至 $-78^\circ\text{C}$ 之含草酰氯(0.12毫升，1.32毫莫耳，1.1當量)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2.5毫升)溶液中添加DMSO(0.18毫升，2.6毫莫耳)。使反應攪拌5分鐘，接著在5分鐘內以套管添加含7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(282毫克，1.20毫莫耳)之 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4.5毫升)及DMSO(1.2毫升)溶液。需要DMSO以溶解醇。使反應攪拌15分鐘，且添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.83毫升，6.9毫莫耳，5當量)。反應變渾濁。使反應在 $-78^\circ\text{C}$ 攪拌10分鐘，接著升溫至RT。RT下30分鐘後，添加 $\text{H}_2\text{O}$ ，且以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取混合物。有機層以食鹽水洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水且濃縮，獲得淡棕色油狀第三中間化合物(340毫克)，該化合物用於下一反應中。MS:APCI:M+1:233.1 (確實質量：232.08)。

使用IBX氧化：於含7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,8]萘啶-2-酮(223毫克，0.952毫莫耳)之DMSO(3毫升)溶液中添加含IBX(400毫克，1.43毫莫耳)之DMSO(4.8毫升，0.3 M)溶液。反應在RT下攪拌6小時，冷卻至 $0^\circ\text{C}$ 且以5% $\text{NaHCO}_3$ 終止反應。混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4x)萃取。有機層以5%  $\text{NaHCO}_3$ 洗滌，以 $\text{MgSO}_4$ 脫水且濃縮，獲得淡黃色固體第三中間化合物(175毫克，0.754毫莫耳，79%)。MS:APCI:M+1:233.1

(確實質量：232.08)。

將 4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛 (300 毫克，1.29 毫莫耳) 及 1-色滿-8-基-哌啶-雙鹽酸鹽 (395 毫克，1.36 毫莫耳) 懸浮在 DCE (8 毫升)/DMF (1 毫升) 中，且添加 Et<sub>3</sub>N (0.54 毫升，3.88 毫莫耳)。約 10 分鐘後，添加 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (356 毫克，1.68 毫莫耳)，且使反應在 RT 下攪拌 2 小時。反應以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 終止反應，且以 EtOAc 萃取。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水且濃縮。以液體層析 (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>，含 0.5% NH<sub>4</sub>OH) 純化，獲得白色發泡標題化合物 (364 毫克，0.838 毫莫耳，65%)。將泡沫溶於 THF/Et<sub>2</sub>O 中，且添加含 1 N HCl 之 Et<sub>2</sub>O (0.84 毫升)。過濾收集所得沉澱物，以 Et<sub>2</sub>O 洗滌且乾燥，獲得白色固體 (368 毫克)。MS:APCI:M+1:435.2 (確實質量：434.23)。

**實例 B2'-7-{4-[4-(2,2-二甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:461.2 (確實質量：460.25)。

**實例 B3'-7-{4-[4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:463.2 (確實質量：462.26)。

**實例 B4'-7-{4-[4-(2-甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2-甲基-2H-色烯-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:5 M+1: 447.3 (確實質量：446.23)。

**實例 B5'-7-{4-[4-(2-甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2-甲基-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS: APCI:M+1: 449.3 (確實質量：448.25)。

**實例 B6'-7-{4-[4-(螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:487.2 (確實質量：486.26)。

**實例 B7'-7-{4-[4-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(3,4-二氫螺[色烯-2,1'-環戊烷]-8-基)哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:489.3 (確實質量：488.28)。

**實例 B8'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)哌啶，獲得標題化合物。

MS:APCI:M+1:421.2 (確實質量：420.22)。

**實例 B9'-7-{4-[4-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-  
哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二甲基-2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)哌啶，獲得標題化合物。

MS:APCI:M+1:449.2 (確實質量：448.25)。

**實例 B10'-7-[4-(4-色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-  
[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-色滿-5-基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:435.3 (確實質量：434.23)。

**實例 B11'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-4-基)-哌啶-1-基]-  
丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氫-苯并呋喃-4-基)哌啶，獲得標題化合物。

MS:APCI:M+1:421.2 (確實質量：420.22)。

**實例 B12'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-  
基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:437.2 (確實質量：436.21)。

**實例 B13'--7-{4-[4-(2,2-二氫-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-  
基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二

氮-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶，獲得標題化合物。  
MS:APCI:M+1:459.2 (確實質量：458.18)。

**實例 B14'-7-{4-[4-(1,3-二氫-異苯并呋喃-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

於含 4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛(0.257 克，1.107 毫莫耳，1.1 當量)及 1-(1,3-二氫-異苯并呋喃-4-基)-哌啶(0.204 克，0.998 毫莫耳，1 當量)之二氯乙烷(5 毫升)懸浮液中添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.433 克，2.043 毫莫耳，1.84 當量)。使漿料在室溫下攪拌隔夜(18 小時)。混合物以 EtOAc 稀釋，且以飽和  $\text{NaHCO}_3$  終止反應。有機相再以食鹽水洗滌，以  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  脫水，經過濾且真空蒸發。以矽膠層析(2% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )純化，接著使用含 1 N HCl 之乙醚形成 HCl 鹽，獲得標題化合物(0.064 克，12%)。CHN 實測值：C, 64.37; H, 6.54; N, 12.13。此係針對  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3 \times 0.74$  HCl 之計算。

**實例 B15'-7-{4-[4-(4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 8-哌啶-1-基-色滿-4-酮，獲得標題化合物(0.22 克，48%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.00 (br s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.40 (t, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.80 - 2.40 (m, 8H), 1.90 - 1.70 (m, 4H)。

**實例 B16'-7-{4-[4-(3,3-二甲基-4-氧代-色滿-8-基)-哌啶-**

### 1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 3,3-二甲基-8-哌啶-1-基-色滿-4-酮，獲得標題化合物 (0.30 克，55%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.90 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.72 (br s, 4H), 2.52 (t, 2H), 1.87-1.71 (m, 4H), 1.21 (s, 6H)。

### 實例 B17'-7-{4-[4-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(3,3-二甲基-色滿-8-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.30 克，54%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.39 (br s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.80-6.78 (m, 2H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.38 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.69 (br s, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.48 (t, 2H), 1.86-1.66 (m, 6H), 1.02 (s, 6H)。

### 實例 B18'-7-[4-(4-異色滿-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-異色滿-5-基-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05 (br s, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J = 1.0 Hz, J = 8.3

Hz, 1 H), 6.52 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1 H), 4.80 (s, 2 H), 4.39 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2 H), 3.93 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2 H), 2.96 (br s, 4 H), 2.81 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.63 (br s, 2 H), 2.49 (s, 2 H), 1.87-1.82 (m, 2 H), 1.72-1.61 (m, 2 H)。MS (ES)  $m/z$  : 435.23 ( $M+1$ )<sup>+</sup> (確實質量 : 434.23)。

**實例 B19'-7-[4-(4-異色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-異色滿-8-基-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.14 (br s, 1 H), 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.94 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H), 6.88 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H), 6.60 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1 H), 6.52 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1 H), 4.78 (s, 2 H), 4.39 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.96 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2 H), 2.91-2.86 (m, 4 H), 2.61 (br s, 2 H), 2.50 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2 H), 1.88-1.81 (m, 2 H), 1.75-1.68 (m, 2 H)。MS (ES)  $m/z$  : 435.23 ( $M+1$ )<sup>+</sup> (確實質量 : 434.23)。

**實例 B20'-7-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啶-2-酮之合成**

依與上述其他實例類似之方式，藉由還原性胺化使 1-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二噁庚因-6-基)-哌啶鹽酸鹽 (*J. Med. Chem.* 1988, 31,1934-1940) 與 4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啶-2-基氧基)-丁醛偶合，接著進行一般操作且純化，獲得標題化合物。MS:APCI: $M+1$ :451.2 (確實質量 :

450.23)。

**實例 B21'-7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-**

**[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 8-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:430.3 5(確實質量：429.22)。

**實例 B22'-7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-**

**[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 5-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:430.2 (確實質量：429.22)。

**實例 B23'-7-[4-(4-喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-**

**[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 5-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:431.2 (確實質量：430.21)。

**實例 B24'-7-{4-[4-(1H-吡啶-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-**

**1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 4-哌啶-1-基-1H-吡啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:418.2 (確實質量：417.22)。

**實例 B25'-7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-**

**1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-苯并

[b]噻吩-4-基-哌啶，獲得標題化合物。  
MS:APCI:M+1:435.2 (確實質量：434.18)。

**實例 B26'-7-[4-(4-苯并咪唑-7-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-  
1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-苯并咪唑-7-基-哌啶，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:419.2 (確實質量：418.20)。

**實例 B27'-7-{4-[4-(1-乙醯基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 4-(1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：於冷卻至  $-5^{\circ}\text{C}$  之含化合物 4-喹啉-5-基-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (3.0 克，9.58 毫莫耳) 之甲醇 (60 毫升) 攪拌溶液中添加氯化鎳六水合物 (2.28 克，9.58 毫莫耳) 及硼氫化鈉 (1.45 克，38.3 毫莫耳)。所得混合物在室溫攪拌隔夜，且以飽和氯化銨溶液終止反應。添加乙酸乙酯 (100 毫升)，且分離有機層。水層以乙酸乙酯 (2x100 毫升) 再萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，經脫水 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 且真空移除溶劑。殘留物以使用己烷-乙酸乙酯 (2:1) 作為溶離液之  $\text{SiO}_2$  層析純化，獲得固體第一中間化合物 (1.82 克，53%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.95 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 3.58 (br s, 4H), 3.30 (t, 2H), 2.84 (br s, 4H), 2.72 (t, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.45 (s, 9H)。

如下製備第二中間化合物 4-(1-乙醯基-1,2,3,4-四氫-

喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯：在 0 °C 下，於含 4-(1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (1.38 克，4.35 毫莫耳) 之二氯甲烷 (30 毫升) 攪拌溶液中添加三乙胺 (0.79 克，7.83 毫莫耳) 及乙酸酐 (0.67 克，6.53 毫莫耳)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且以額外二氯甲烷 (50 毫升) 稀釋。加水且分離有機層。水層以二氯甲烷再萃取。合併之有機萃取液以食鹽水洗滌，經脫水 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 且真空移除溶劑。殘留物以使用己烷-乙酸乙酯 (1:2) 作為溶離液之矽膠層析純化，獲得發泡狀第二中間化合物 (1.50 克，97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.20 (m, 1 H), 6.83 (br, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 3.80 (t, 2H), 3.50 (br s, 4H), 2.85 (br s, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.90 (t, 2H), 1.50 (s, 9H)。

如下製備第三中間化合物 1-(5-哌啶-1-基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-乙酮：於冷卻至 0 °C 之含 4-(1-乙醯基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-羧酸第三丁酯 (0.90 克，2.51 毫莫耳) 之二氯甲烷 (15 毫升) 攪拌溶液中添加三氟乙酸 (2.86 克，25.08 毫莫耳)。所得混合物在室溫下攪拌隔夜，且真空移除溶劑。過濾添加乙醚後形成之固體，獲得第三中間化合物 (0.82 克，88%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.84 (br s, 1H), 7.20 (br s, 2H), 6.82 (d, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.24 (br s, 4H), 3.08 (br s, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.80 (t, 2H)。MS ES: m/z 260.15 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量：259.17)。

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(5-哌啶-

1-基-3,4-二氫-2H-喹啉-1-基)-乙酮，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.92 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 2.95 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.50 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.70 (m, 2H)。MS ES: m/z 476.2 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 475.26)。

**實例 B28'-7-{4-[4-(1-甲基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-甲基-5-哌啶-1-基-1,2,3,4-四氫-喹啉，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.75 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.42 (2H), 4.40 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.95 (br s, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.80-2.45 (m, 8H), 1.95-1.65 (6H)。MS ES: m/z 448.12 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 447.26)。

**實例 B29'-7-{4-[4-(1-乙基-1,2,3,4-四氫-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 1-乙基-5-哌啶-1-基-1,2,3,4-四氫-喹啉，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.80 (br s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.25-3.00 (m, 8H), 2.80 (m, 2H), 2.25-1.85 (m, 4H), 1.30 (t, 3H)。MS ES: m/z 462.12 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量: 461.28)。

**實例 B30'-7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 2-甲氧基-8-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物 (0.73 克，92%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.00 (br. s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.50 (br. s, 4H), 2.82 (m, 6H), 2.68 (t, 2H), 2.50 (dd, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.78 (m, 2H)。

**實例 B31'-7-{4-[4-(2-乙氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用 2-乙氧基-8-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.06 (brs, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (d,1H), 7.30 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.58 (t,2H), 4.40 (t, 2H), 3.50 (brs, 4H), 2.82 (m, 4H), 2.58 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (t, 3H); MS (ES): m/z: 474.26 (M+H)<sup>+</sup> (確實質量：473.24)。

**實例 B32'-7-{4-[4-(2-二甲基胺基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用二甲基-(8-哌啶-1-基-喹啉-2-基)-胺，獲得標題化合物 (0.144 克，51%)。MS:APCI:M+1:473.2 (確實質量：472.26)。

**實例 B33'-7-{4-[4-(2-甲基氨基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用甲基-(8-哌啶-1-基-喹啉-2-基)-胺，獲得標題化合物(0.282克，70%)。MS:APCI:M+1:459.3 (確實質量：458.24)。

**實例 B34'-7-{4-[4-(3-氟-喹啉-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 3-氟-5-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物(433毫克，66%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.00 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.24 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.05-2.90 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 4H), 2.44 (t, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), MS ES+ 448.23 (M+1)<sup>+</sup> (確實質量：447.21)。

**實例 B35'-7-{4-[4-(3-氟-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 B1' 類似之還原性胺化程序，使用 3-氟-8-哌啶-1-基-喹啉，獲得標題化合物(420毫克，66%)。MS ES+ 448.16 (M+1)<sup>+</sup> (確實質量：447.21)。

**實例 B36'-7-{4-[4-(2-氧代-1,2-二氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成**

依與上述其他實例類似之方式，藉由還原性胺化使 8-哌啶-1-基-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (*Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32,

2100-2110)與4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛偶合，接著進行一般操作且純化，獲得標題化合物。  
MS:APCI:M+1:446.2 (確實質量：445.21)。

**實例 B37'-7-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依與上述其他實例類似之方式，藉由還原性胺化使8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽 (*Chem. Pharm. Bull.* 1984, 32, 2100-2110)與4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛偶合，接著進行一般操作且純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1:448.3 (確實質量：447.23)。

**實例 B38'-7-{4-[4-(1-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依與上述其他實例類似之方式，藉由還原性胺化使1-甲基-8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮鹽酸鹽與4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛偶合，接著進行一般操作且純化，獲得標題化合物。MS:APCI:M+1: 462.2 (確實質量：461.24)。

**實例 B39'-7-[4-(4-苯并[1,2,5]噁二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

依循與實例 B1'類似之還原性胺化程序，使用4-哌啶-1-基-苯并[1,2,5]噁二唑鹽酸鹽 (*Vogel, Martin; Karst, Uwe.* (2001) DE 19936731)，獲得標題化合物(0.161克，45%)。MS:APCI:M+1: 421.2 (確實質量：420.19)。

**實例 B40'-7-[4-(4-苯并[1,2,5]噁二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁**

### 氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

依循與實例B1'類似之還原性胺化程序，使用4-哌啶-1-基-苯并[1,2,5]噻二唑鹽酸鹽(Lowe, John A., III.; Nagel, Arthur A.(1989), US 4831031)，獲得標題化合物(0.336克，60%)。MS:APCI:M+1:439.2 (確實質量：438.17)。

### 實例B41'-7-{4-[4-(2-三氟甲基-3H-苯并咪唑-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

於含4-(7-氧代-7,8-二氫-[1,8]茶啉-2-基氧基)-丁醛(0.211克，0.908毫莫耳，1.29當量)及4-哌啶-1-基-2-三氟甲基-1H-苯并咪唑(0.190克，0.703毫莫耳，1當量)之二氯乙烷(5毫升)懸浮液中添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.558克，2.631毫莫耳，3.74當量)。使漿料在室溫下攪拌隔夜(18小時)。混合物以EtOAc稀釋，且以飽和NaHCO<sub>3</sub>終止反應。有機相再以食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，經過濾且真空蒸發。以矽膠層析(2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，接著使用含1 N HCl之乙醚形成HCl鹽，獲得標題化合物(0.230克，62%)。MS:APCI:M+1:487.1 (確實質量：486.20)。

### 實例C1'-4,4-二甲基-7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物3-甲基-丁-3-烯酸(6-氨基-吡啶-2-基)-醯胺：於配備有機械攪拌器、N<sub>2</sub>入口及500毫升添加漏斗之5升4-頸瓶中，使2,5-二氨基吡啶(70克，0.641毫莫耳)溶於2100毫升THF中。於反應瓶中添加Et<sub>3</sub>N(447毫升，5當量)。3,3-二甲基丙烯醯氯(76克，0.641毫莫耳)以

700毫升THF稀釋且此溶液滴加至該反應瓶中。觀察到之適度放熱藉冰/水浴控制以維持溫度 $<15^{\circ}\text{C}$ 。添加完成後，使反應溫至室溫並在 $\text{N}_2$ 下攪拌1.5小時。反應混合物濃縮並添加 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。該 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶液以 $\text{H}_2\text{O}$ 洗滌且水層以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 反萃取。合併有機層並以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水，過濾並濃縮成油。粗產物藉管柱層析純化，使用10%-30% EtOAc之己烷作為移動相。收集含所需產物之所有溶離份並濃縮成油。產物之NMR分析顯示產物為2種異構物之1:1混合物， $\alpha$   $\beta$ 不飽和與 $\beta$   $\gamma$ 不飽和異構物，獲得第一中間化合物(90.0克，0.47莫耳，73%)。MS:APCI:M+1:192.0(確實質量：191.11)。

如下製備第二中間化合物7-胺基-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：於配備有機械攪拌器、125毫升添加漏斗及熱偶之1000毫升3-頸瓶中，使3-甲基-丁-3-烯酸(6-胺基-吡啶-2-基)-醯胺(49.2克，0.26莫耳)溶於500毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。攪拌下，於瓶中滴加 $\text{MeSO}_3\text{H}$ (50毫升，0.78毫莫耳)。添加時之放熱藉冰/水浴控制以維持溫度 $<20^{\circ}\text{C}$ 。混合物攪拌15分鐘。於配備有機械攪拌器、1000毫升添加漏斗、 $\text{N}_2$ 入口及熱偶之5升4-頸瓶中，使 $\text{AlCl}_3$ (274克，2.08莫耳)懸浮於1500毫升 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中。於此懸浮液中，滴加該醯胺溶液。添加時之放熱再度藉冰/水浴控制以維持溫度 $<20^{\circ}\text{C}$ 。使反應溫至室溫並攪拌隔夜。反應消耗所有 $\beta$   $\gamma$ 不飽和異構物並確實完全。反應混合物緩慢添加至冰中做為反驟冷。驟冷之混合物以2 N KOH調整至pH為8-10。鹽

自溶液沉澱出並使水相飽和。懸浮液轉移至分液漏斗中並以 100:8:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: EtOH: NH<sub>4</sub>OH 萃取 2 次。合併有機層，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並濃縮成粗製固體。此固體以 EtOAc 分散並過濾。所得固體為純的第二中間化合物 (22.4 克，0.117 莫耳，46%)。MS:APCI:M+1:192.2(確實質量：191.11)。

如下製備第三中間化合物 7-氟-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：100 毫升 HF-吡啶 (100 毫升) 於 1000 毫升 HDPE 瓶中使用 CH<sub>3</sub>CN 乾冰浴冷卻至 -42°C。激烈攪拌時，逐次添加 7-氨基-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (24.6 克，0.129 莫耳) 以控制放熱。添加後，NaNO<sub>2</sub> (8.9 克，0.1291 莫耳)。兩條件下明顯觀察到放熱。反應混合物接著溫至 0°C 並攪拌 2 小時。反應混合物於充滿冰之 4 升 HDPE 瓶中驟冷。水性漿料接著使用 2 N KOH 中和。所得水溶液以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取 3 次。有機層以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水，過濾並濃縮至乾。以庚烷共沸移除過量吡啶。產物在真空 (2 mm Hg) 中乾燥 3 小時。單離出白色粉末之第三中間化合物 (23.06 克，0.119 莫耳，92%)。MS:APCI:M+1:195.1(確實質量：194.09)。

如下製備第四中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-氟-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (5.09 克，26.2 毫莫耳) 及 丁烷-1,4-二醇 (11.81 克，131.0 毫莫耳) 於 N<sub>2</sub> 下乾燥之 2-頸瓶內混合。添加 NMP (50 毫升) 且溶液於 70°C 油浴中加熱隔夜。反應冷卻

至RT並倒入冰水中。收集所形成之固體並以乙腈分散獲得褐色粉末之第四中間化合物(1.72克)。母液以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，過濾並藉MPLC(100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至100% 乙酸乙酯梯度)。化合物單離為與二醇副產物之混合物。於乙腈中再結晶後形成透明結晶之第四中間化合物(1.09克)並自第二次再結晶又獲得340毫克。產物混合獲得總量3.15克之第四中間化合物(11.9毫莫耳，45.5%)。MS:APCI:M+1:265.1(確實質量：264.15)。

如下製備第五中間化合物4-(5,5-二甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛：7-(4-羥基-丁氧基)-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(1.72克，6.51毫莫耳)溶於乙酸乙酯(50毫升，0.14 M溶液)並添加IBX(13克，46.4毫莫耳)。懸浮液浸入設定80°C之油浴中並以冷凝器激烈攪拌。1.5小時，反應混合物冷卻至室溫並過濾。濾液濃縮獲得褐色固體之第五中間化合物(1.62克，6.18毫莫耳，95%)。MS:APCI:M+1:263.1(確實質量：262.13)。

藉使適當哌啶起始物與4-(5,5-二甲基-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛依組合方式進行還原性胺化，使用下列一般程序合成實例C1'-C6'-之萘啶酮。

該醛(0.3毫莫耳)與該哌啶(60.306毫莫耳)於二氯甲烷中混合並在安瓿中與分子篩攪拌10分鐘。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.42毫莫耳)且反應攪拌隔夜。反應藉緩慢添加水而終止接著混合物過濾。殘留物分配於CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及水之間且濃縮有機層。藉液體層析醇化(MPLC，100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至

100% 10% MeOH之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液梯度)，獲得標題化合物。  
終產物藉飽和HCl之MeOH溶液處理而作成HCl鹽。

單離泡沫之標題化合物(207毫克，0.451毫莫耳，  
75.1%)。MS:APCI:M+1:460.2(確實質量：459.26)。

實例C2'-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-  
基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-4,4-二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶  
啉-2-酮之合成

標題化合物單離為白色固體(91毫克，0.195毫莫耳，  
39.2%)。MS:APCI:M+1:467.2(確實質量：466.26)。

實例C3'-4,4-二甲基-7-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-  
基)-吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成  
標題化合物單離為鹽酸鹽(101毫克，0.196毫莫耳，  
25.7%)。MS:APCI:M+1:478.3(確實質量：477.27)。

實例C4'-4,4-二甲基-7-{4-[4-(2-氧代-1,2-二氫-喹啉-8-基)-  
吡啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

標題化合物單離為鹽酸鹽(140毫克，0.273毫莫耳，  
35.8%)。MS:APCI:M+1:476.2(確實質量：475.26)。

實例C5'-7-[4-(4-苯并咪唑-7-基-吡啶-1-基)-丁氧基]-4,4-  
二甲基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

標題化合物單離為鹽酸鹽(105毫克，0.216毫莫耳，  
28.4%)。MS:APCI:M+1:449.3(確實質量：448.25)。

實例C6'-7-[4-(4-色滿-8-基-吡啶-1-基)-丁氧基]-4,4-二甲  
基-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮之合成

標題化合物單離為白色固體(221毫克，0.476毫莫耳，

56.7%)。MS:APCI:M+1:465.2(確實質量：464.28)。

**實例 D1'-6-氟-7-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-  
3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-氯-5-氟-菸鹼脛：於4-苄氧基-1-丁醇(19.44克，108毫莫耳)之THF(200毫升)冷卻至-40°C之溶液中，添加1 M KO<sup>t</sup>Bu之THF(108毫升，108毫莫耳)。混合物在-10°C攪拌5分鐘接著以25分鐘添加至2,6-二氯-5-氟-菸鹼脛(20.0克，105毫莫耳)之THF(300毫升)冷卻至-70°C之溶液中。混合物轉變為棕黃色有些許渾濁。使反應以2小時溫至RT。蒸發THF且殘留物以Et<sub>2</sub>O稀釋。混合物以水、食鹽水、1 N檸檬酸、水及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮成油。油溶於Et<sub>2</sub>O/己烷並於冷凍櫃中冷卻隔夜。過濾收集所形成之結晶固體，以己烷洗滌並乾燥獲得白色固體之第一中間化合物(17.0克)。濾液濃縮並藉矽膠層析純化(Biotage 40 L, 0-6% EtOAc/己烷)獲得白色固體之額外第一中間化合物(總計26.9克，80.4毫莫耳，77%)。MS:APCI:M+1:335.1(確實質量：334.09)。

如下製備第二中間化合物2-疊氮基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼脛：於6-(4-苄氧基-丁氧基)-2-氯-5-氟-菸鹼脛(20.0克，60.0毫莫耳)之DMF(40毫升)溶液中，添加疊氮化鈉(4.27克，65.7毫莫耳)且混合物在70°C加熱隔夜。混合物倒入Et<sub>2</sub>O中並以水及食鹽水洗滌。Et<sub>2</sub>O溶液通過矽膠Biotage 12 M管柱，以MgSO<sub>4</sub>及活性碳脫水並濃縮，獲得

油(19.67克)。自Et<sub>2</sub>O/MeOH再結晶，獲得固體之第二中間化合物(17.24克，50.5毫莫耳，84%)。MS:APCI:M+1:(確實質量：341.13)。

如下製備第三中間化合物2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼脛：於2-疊氮基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼脛(17.2克，50.4毫莫耳)之MeOH(450毫升)溶液中，添加六甲基二矽硫烷(19.0克，106.5毫莫耳)。反應逸出氣體且15分鐘後形成沉澱物。反應在RT攪拌隔夜接著過濾移除沉澱之硫。混合物濃縮接著再溶於Et<sub>2</sub>O。混合物再度過濾以移除額外沉澱之硫。濾液濃縮並自MeOH/己烷再結晶。過濾收集固體，以己烷/MeOH洗滌並乾燥，獲得第三中間化合物(13.74克，43.57毫莫耳，86%)。MS:APCI:M+1:316.4(確實質量：315.14)。

如下製備第四中間化合物2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-羧醛：於2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-菸鹼脛(7.25克，23.0毫莫耳)之THF(40毫升)冷卻至0°C溶液中，添加DIBALH(1 M於THF，69毫升，69毫莫耳)。5分鐘後反應完全。極緩慢地添加冷凍之2 N HCl(強烈放熱)以使反應驟冷。混合物形成紅色膠凝物質。添加Et<sub>2</sub>O且分離層。有機層以食鹽水及飽和NaHCO<sub>3</sub>洗滌且接著經矽藻土過濾。可能仍留有些許鋁錯合之產物，因此有機溶液以2 N HCl、食鹽水、飽和NaHCO<sub>3</sub>及食鹽水再度洗滌，以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮，獲得橘色油之粗製第四中間化合物(5.23克，16.4毫莫耳，71%)。MS:APCI:M+1:319.2(確實質量：

318.14)。

如下製備第五中間化合物 3-[2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-基]-丙烯酸乙酯：於 2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-羧醛 (5.23 克，16.4 毫莫耳，自前一反應之粗產物) 之 THF (50 毫升) 溶液中，添加 (碳乙氧基亞甲基) 三苯基磷烷 (5.72 克，16.43 毫莫耳) 且溶液在 67°C 加熱隔夜。反應濃縮且殘留物藉液體層析純化 (Biotage 65 M, 0-10% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)，獲得黃色固體之第五化合物 (73%)。MS:APCI:M+1:389.4 (確實質量：388.18)。

如下製備第六中間化合物 7-(4-苄氧基-丁氧基)-6-氟-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：3-[2-胺基-6-(4-苄氧基-丁氧基)-5-氟-吡啶-3-基]-丙烯酸乙酯 (7.18 克，18.5 毫莫耳) 在 H<sub>2</sub> 氣壓 (4300 psi) 中使用 Ra-Ni (2 克) 於 MeOH (100 毫升) 中氫化。過濾反應並濃縮。MS 顯示雙鍵已還原且有些物質已環化。此物質懸浮於 <sup>i</sup>PrOH 中並添加對-甲苯磺酸水合物 (0.41 克)。混合物在 80°C 攪拌 30 分鐘。添加飽和 NaHCO<sub>3</sub> 且濃縮混合物。殘留物分配於 Et<sub>2</sub>O 及水之間。有機層以飽和 NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌，以 MgSO<sub>4</sub> 脫水並濃縮獲得黃色油，其接著固化。自 Et<sub>2</sub>O/己烷再結晶獲得淺黃色固體之第六中間化合物。MS:APCI:M+1:345.1 (確實質量：344.15)。

如下製備第七中間化合物 6-氟-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮：7-(4-苄氧基-丁氧基)-6-氟-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮 (4.79 克，13.9 毫莫耳) 在 H<sub>2</sub> 中使用

20% Pd/C(1.0克)於EtOH(100毫升)中氫化。過濾反應並濃縮獲得漿料。添加Et<sub>2</sub>O且過濾固體。濾液經濃縮且重複使過程獲得固體之第七中間化合物(3.2克, 13.0毫莫耳, 91%)。MS:APCI:M+1:255.1(確實質量: 254.11)。

如下製備第八中間化合物4-(3-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛: 於草醯氯(1.78克, 14.0毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25毫升)冷卻至-70°C之溶液中, 以4分鐘添加DMSO(2.15克, 27.6毫莫耳)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5毫升)溶液。混合物攪拌5分鐘並以5分鐘添加6-氟-7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,8]萘啶-2-酮(3.1克, 12.0毫莫耳)之DMSO(4.5毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(44毫升)冷卻至-50°C之溶液。混合物在-70°C攪拌10分鐘並固化。反應溫至-30°C並添加三乙胺(8.9毫升, 63.8毫莫耳)獲得可攪拌之懸浮液。反應以30分鐘溫至RT。混合物添加至水中並分離層。有機層以水及稀食鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得油。殘留物分配於Et<sub>2</sub>O及檸檬酸水溶液(pH4.5)之間。有機層以稀NaHCO<sub>3</sub>水溶液及食鹽水洗滌, 以MgSO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得黃色油之第八中間化合物(1.89克), 其直接用於下一反應。MS:APCI:M+1:253.2(確實質量: 252.09)。

藉4-(3-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]萘啶-2-基氧基)-丁醛與8-哌啶-1-基-喹啉使用類似實例A1'之還原性胺化反應, 製備標題化合物。MS:APCI:M+1:450.2(確實質量: 449.22)。

實例D2'-6-氟-7-[4-(4-異喹啉-5-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-

## 3,4-二氫-1H-[1,8]茶啖-2-酮之合成

藉 4-(3-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氫-[1,8]茶啖-2-基氧基)-丁醛與 5-哌啶-1-基-異喹啉使用類似實例 A1' 之還原性胺化反應，製備標題化合物。MS:APCI:M+1:450.2(確實質量:449.22)。

## 實例 E1'-7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啖-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物 2-胺基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-3-羧醛：N-{3-甲醯基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-2-基}-2,2-二甲基-丙醯胺(9.8 克，25.9 毫莫耳)、2 N KOH(35 毫升)及 EtOH(40 毫升)之混合物在 80°C 加熱 2 小時。減壓移除乙醇且殘留物以 EtOAc (3x100 毫升)萃取。合併之有機相以 H<sub>2</sub>O(40 毫升)及食鹽水(40 毫升)洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水並濃縮獲得油狀之第一中間化合物，其未經純化用於下一步驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.70 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.60 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 10H)。

如下製備第二中間化合物 7-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啖-2-酮：於最後步驟所得之 2-胺基-6-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-吡啶-3-羧醛之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50 毫升)溶液中，滴加異氰酸三氯乙醯酯(5.85 克，31.08 毫莫耳)。添加完成後，混合物在 RT 攪拌 1 小時。於此混合物中依序添加 MeOH(50 毫升)及 1 N NaOH(40 毫升)。所得混合物在 RT 又攪拌 1 小時。接著減壓移除溶劑且

殘留物以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x100 毫升) 萃取。合併之有機相以食鹽水洗滌，脫水並濃縮。殘留物自乙醚結晶，獲得淺黃色固體之第二中間化合物 (6.6 克，兩步驟計 79%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}_6$ ):  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.90-1.30 (m, 10H)。

如下製備第三中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-1H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-酮：7-[4-(四氫吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-1H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-酮 (4.9 克，15 毫莫耳)、MeOH (30 毫升)、THF (15 毫升) 及 3 N HCl (7.5 毫升) 之混合物在 RT 攪拌 1 小時。混合物減壓濃縮。殘留物溶於  $\text{H}_2\text{O}$  (30 毫升) 並以飽和  $\text{NaHCO}_3$  小心中和。混合物以 THF (5x100 毫升) 萃取。合併之有機相以食鹽水洗滌，脫水並濃縮獲得第三中間化合物 (3.3 克，90%)，其未進一步純化用於下一步驟。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}_6$ ):  $\delta$  9.03 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

如下製備第四中間化合物 4-(2-氧代-1,2-二氫-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-基氧基)-丁醛：7-(4-羥基-丁氧基)-1H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-酮 (0.512 克，2.18 毫莫耳) 及 IBX (1.9 克，6.6 毫莫耳) 之  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 毫升) 之混合物在  $87^\circ\text{C}$  加熱 7 小時。冷卻至 RT，以 EtOAc (80 毫升) 稀釋並過濾。墊以 EtOAc 充分洗滌。合併之濾液濃縮獲得固體之第四中間化合物，其被些許反應副產物污染。此固體未進一步純化用於下一步

驟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO<sub>6</sub>): δ 12.18 (s, 1H), 9.77 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)。

於最後步驟所得之4-(2-氧代-1,2-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基氧基)-丁醛、1-色滿-8-基-哌啶鹽酸鹽(0.634克，2.18毫莫耳)、Et<sub>3</sub>N(0.73毫升，5.23毫莫耳)之1-甲基-2-吡咯烷酮(20毫升)之混合物中，以20分鐘逐次添加NaBH(OAc)<sub>3</sub>(0.514克，2.62毫莫耳)。混合物攪拌隔夜。以H<sub>2</sub>O(50毫升)終止反應後，反應混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x100毫升)萃取。合併之有機相以食鹽水(100毫升)洗滌，脫水並濃縮。殘留物藉矽膠層析純化獲得膠體(520毫克)。於此膠體(200毫克)之THF(2毫升)溶液中，添加1 N HCl(0.43毫升)之Et<sub>2</sub>O。混合物在RT攪拌30分鐘並過濾。固體以Et<sub>2</sub>O洗滌並真空乾燥獲得黃色固體之標題化合物(190毫克)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.30 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.80 (m, 4H), 4.45 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H)。

#### 實例 E2'-7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮之合成

於7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮(320毫克)之THF(6毫升)及MeOH(2毫升)溶液中，逐次添加NaBH<sub>4</sub>(54毫克)。添加完成後，混合物繼續攪拌隔夜。反應以H<sub>2</sub>O終止。混合物以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50毫升)

萃取。合併之有機相以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮。殘留物在矽膠上層析純化獲得半固體，其藉1當量之1 N HCl於THF及 $\text{Et}_2\text{O}$ 之混合溶劑中處理而轉化成其HCl鹽，獲得白色固體之標題化合物(147毫克)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.70 (m, 3H), 6.25 (d, 1H), 4.30-4.06(m, 6H), 3.60-3.30 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 3.00-2.70 (, 4H), 2.00-1.60 (m, 6H)。

**實例 E3'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮之合成**

於4-(2-氧代-1,2-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基氧基)-丁醛、1-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶鹽酸鹽(0.76克，2.58毫莫耳)、 $\text{Et}_3\text{N}$ (2.15毫升，15.5毫莫耳)之1-甲基-2-吡咯烷酮(20毫升)之混合物中，以20分鐘逐次添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.76克，3.61毫莫耳)。添加完成後，混合物攪拌隔夜。以 $\text{H}_2\text{O}$ (50毫升)終止反應後，反應混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x100毫升)萃取。合併之有機相以食鹽水(100毫升)洗滌，脫水並濃縮。殘留物藉矽膠層析純化獲得膠體(290毫克)。於此膠體之THF(6毫升)及MeOH(2毫升)溶液中，逐次添加 $\text{NaBH}_4$ (63毫克)。添加完成後，混合物攪拌隔夜。反應以 $\text{H}_2\text{O}$ 終止。混合物以 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取(3x50毫升)。合併之有機相以 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 脫水並濃縮。殘留物在矽膠上層析純化獲得半固體，其藉1當量之1 N HCl於THF及 $\text{Et}_2\text{O}$ 之混合溶劑中處理而轉化成其HCl鹽，獲得白色固體之標題化合物(147毫克)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.40

(d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.80-3.40 (m, 4H), 3.20-2.90 (m, 8H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

**實例 E4'-7-{4-[4-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二喹庚因-6-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-**

### 2-酮之合成

依循實例 E3'-之程序，使用 1-(3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]二喹庚因-6-基)-哌啶，獲得標題化合物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.25 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.25 (d, 1H), 4.30-4.00 (m, 8H), 3.60-3.40 (4H), 3.20-3.00 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.90-1.60 (m, 4H)。

**實例 F1'-6-{4-[4-(2-甲基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 6-胺基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：6-硝基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(34.23 克，0.1755 莫耳)、20% Pd-C(3.0 克，50% H<sub>2</sub>O)及 DMF(1 升)之混合物在 20 psi H<sub>2</sub> 壓力下氫化。2 小時後，H<sub>2</sub> 吸收停止已吸收 141 psi H<sub>2</sub>。反應混合物經矽藻土墊過濾，以 DMF(500 毫升)洗滌。濾液以冷 H<sub>2</sub>O(2 升)稀釋獲得固體。收集固體，以 H<sub>2</sub>O 洗滌，於 EtOH(150 毫升)漿料化，收集，以庚烷洗滌並乾燥獲得灰褐色固體之第一中間化合物(23.60 克，81%)。

如下製備第二中間化合物 6-氟-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹

吡啶-3-酮：一加崙 Nalgene 罐 (上端有供  $N_2$  入口及添加固體之開口) 於冰/鹽浴中冷卻並添加氟化氫-吡啶 (500 克)。磁攪拌且在  $N_2$  氣流下，緩慢逐次添加 6-氨基-4H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 喹啉-3-酮 (88.48 克，0.5362 莫耳，1.0 當量)。添加完成時，紅棕色混合物攪拌 0.25 小時以確保完全溶液。以 0.5 小時小心逐次添加亞硝酸鈉 (44.40 克，0.6435 莫耳，1.2 當量)。各次添加為放熱且伴隨有 HF 及  $N_2$  逸出。添加完成時，反應混合物於冰/鹽浴中攪拌 1 小時。反應藉緩慢小心地添加冰冷之  $H_2O$  (2 升) 終止。收集所得固體，以  $H_2O$  洗滌，在懸浮於  $H_2O$  (3x1 升)，收集，以  $H_2O$  洗滌並在濾紙上乾燥 1 小時。固體以庚烷洗滌並在  $N_2$  氣流下乾燥 2 小時。真空烘箱中在約  $40^\circ C$  最終乾燥 24 小時，獲得橘棕色固體之第二中間化合物 (69.03 克，76%)，mp  $179.9-181.2^\circ C$ 。

如下製備第三中間化合物 6-(4-苄氧基-丁氧基)-4H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 喹啉-3-酮：製備 4-苄氧基-丁-1-醇 (34.31 克，33.37 毫升，190.3 毫莫耳) 及第三丁氧化鉀 (1 M 溶液，181 毫升) 於 THF 之溶液 (60 毫升) 並在室溫攪拌 20 分鐘。製備 6-氟-4H-吡啶并 [3,2-b][1,4] 喹啉-3-酮 (8 克，48 毫莫耳) 之 THF (100 毫升) 懸浮液且經套管添加該醇/鹼溶液至此溶液中。反應回流加熱 25 小時。反應以飽和  $NH_4Cl$  及水終止。溶液調成 pH8 並以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗滌並濃縮獲得固體。藉  $SiO_2$  層析純化 (0-70% EtOAc/己烷) 獲得白色固體之第三中間化合物 (6.6 克，42%)。MS: APCI: M+1: 329.2 (確實質量: 328.14)。

如下製備第四中間化合物6-(4-羥基-丁氧基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮：於6-(4-苄氧基-丁氧基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(6.4克，19毫莫耳)之MeOH/THF(100毫升)溶液中，添加20% Pd/C(1.5克)且混合物氫化12小時。反應過濾，濃縮並藉液體層析純化(0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得白色固體之第四中間化合物(4.3克，18毫莫耳，93%)。MS:APCI:M+1:239.1(確實質量：238.10)。

如下製備第五中間化合物4-(3-氧代-3,4-二氫-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-6-基氧基)-丁醛：於6-(4-羥基-丁氧基)-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮(4.3克，18.02毫莫耳)之二氯乙烷(30毫升)懸浮液中，添加IBX(15克，54毫莫耳)。此混合物在80°C加熱5小時。反應冷卻並攪拌接著過濾。濾餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌直至移除產物。濾液濃縮獲得紅色油，其藉SiO<sub>2</sub>層析純化(0-7% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)獲得紅色油之第五中間化合物(3.90克，16.5毫莫耳，92%)。MS:APCI:M+1:237.1(確實質量：236.08)。

類似實例A1'之還原性胺化程序，使用2-甲基-8-哌啶-1-基-喹啉獲得標題化合物(0.19克，51%)。MS:APCI:M+1:448.3(確實質量：447.23)。

#### 實例F2'-6-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成

類似實例A1'之還原性胺化程序，使用8-哌啶-1-基-喹啉獲得標題化合物(0.18克，64%)。MS:APCI:M+1:434.3(確

實質量：433.21)。

**實例 F3'-6-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

類似實例 A1'之還原性胺化程序，使用 8-哌啶-1-基-3,4-二氫-1H-喹啉-2-酮獲得標題化合物(0.20 克，66%)。MS:APCI:M+1:452.3(確實質量：451.22)。

**實例 F4'-6-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

類似實例 A1'之還原性胺化程序，使用 1-色滿-8-基-哌啶獲得標題化合物(0.29 克，79%)。MS:APCI:M+1:439.3(確實質量：438.23)。

**實例 F5'-6-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]喹啉-3-酮之合成**

類似實例 A1'之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶獲得標題化合物(0.22 克，67%)。MS:APCI:M+1:441.1(確實質量：440.21)。

**實例 G1'-2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 2-甲烷亞磺醯基-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮：於含 2-甲基硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘓啶-7-酮(5.0 克，25.9 毫莫耳)之 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100 毫升)、CHCl<sub>3</sub>(50 毫升)及 MeOH(10 毫升，起始物質仍未溶解)之懸浮液中添加固體氮雜氧雜環丙烷(8.11 克，31.05 毫莫耳，1.2 當量)。3

小時後反應混合物變均勻，且在RT下攪拌隔夜。濃縮反應且添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH以溶解殘留物。大部分固體並未溶解，因此使混合物過濾，獲得灰白色固體第一中間化合物(2.31克，11.04毫莫耳，43%)。MS:APCI:M+1:210.1 (確實質量：209.03)。

如下製備第二中間化合物2-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：於冷卻至0°C之含4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-1-丁醇(4.45克，25.3毫莫耳，2.5當量)之THF(20毫升)溶液中添加含1 M KO<sup>t</sup>Bu之THF(25毫升，25毫莫耳)。使溶液在0°C攪拌20分鐘，接著在RT下添加於含2-甲氧基亞磺酰基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(2.12克，10.13毫莫耳)之DMF(30毫升)懸浮液中。反應變均勻且在RT下攪拌1小時。添加飽和NH<sub>4</sub>Cl及H<sub>2</sub>O終止反應。混合物以EtOAc萃取。有機層以H<sub>2</sub>O及食鹽水洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水且濃縮。以液體層析(70%EtOAc/己烷至100%EtOAc)純化，獲得白色固體第二中間化合物(1.95克，6.11毫莫耳，60%)。MS:APCI:M+1:320.2 (確實質量：319.15)。

如下製備第三中間化合物2-(4-羥基-丁氧基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：於含2-[4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基]-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(1.95克，6.11毫莫耳)之EtOH(30毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2毫升，添加以協助起始物質溶解)之懸浮液中添加PPTS(151毫克，0.6毫莫耳)。溶液在RT下攪拌隔夜，接著於60°C加熱5小時。濃縮反應獲得白色固體。以液體層析(6%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體第

三中間化合物 (1.22 克，5.19 毫莫耳，85%)。  
MS:APCI:M+1:236.1 (確實質量：235.10)。

如下製備第四中間化合物 4-(7-氧代-7,8-二氫-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氧基)-丁醛：於含 2-(4-羥基-丁氧基)-8H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮 (251 毫克，1.07 毫莫耳) 之 DMSO (3 毫升) 溶液中添加含 IBX (597 毫克，2.13 毫莫耳) 之 DMSO (7 毫升，0.3 M) 溶液。使反應在 RT 下攪拌 90 分鐘，冷卻至 0 °C 且以 5% NaHCO<sub>3</sub> 終止反應。混合物以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x) 萃取。有機層以 5% NaHCO<sub>3</sub> 及食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水且濃縮，獲得白色固體第四中間化合物 (171 毫克，0.733 毫莫耳，69%)。MS:APCI:M+1:234.1 (確實質量：233.08)。

藉由使適當哌吡起始物與 4-(7-氧代-7,8-二氫-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-2-基氧基)-丁醛依組合方式進行還原性胺化，使用實例 C1' 所述程序，製備實例 G1'-G9' 之嘧啶。

標題化合物單離為白色固體 (292 毫克，0.637 毫莫耳，74.3%)。MS:APCI:M+1:438.1 (確實質量：437.21)。

**實例 G2'-2-[4-(4-色滿-8-基-哌吡-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為白色固體 (258 毫克，0.564 毫莫耳，65.8%)。MS:APCI:M+1:436.1 (確實質量：435.23)。

**實例 G3'-2-[4-(4-喹啉-8-基-哌吡-1-基)-丁氧基]-8H-吡啶并 [2,3-d] 嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為黃色固體 (225 毫克，0.522 毫莫耳，61%)。MS:APCI:M+1:431.1 (確實質量：430.21)。

**實例 G4'-2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為白色固體(118毫克，0.280毫莫耳，32.7%)。MS:APCI:M+1：422.1(確實質量：421.21)。

**實例 G5'-2-{4-[4-(3,4-二氫-2H苯并[b][1,4]二喹庚因-6-基)-哌啶-1-基]二丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮**

標題化合物單離為白色固體(117毫克，0.259毫莫耳，30.2%)。MS:APCI:M+1：452.3(確實質量：451.22)。

**實例 G6'-2-{4-[4-(2,2-二甲基-色滿-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為白色固體(202毫克，0.435毫莫耳，50.8%)。MS:APCI:M+1：464.3(確實質量：463.26)。

**實例 G7'-2-{4-[4-(2,2-二氫-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為白色泡沫(249毫克，0.541毫莫耳，63.2%)。MS:APCI:M+1：460.2(確實質量：459.17)。

**實例 G8'-2-{4-[4-(2,2-二甲基-苯并呋喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為灰白色泡沫(188毫克，0.418毫莫耳，48.8%)。MS:APCI:M+1：450.1(確實質量：449.24)。

**實例 G9'-2-{4-[4-(2-甲基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為褐色結晶(93毫克，0.209毫莫耳，24.4%)。MS:APCI:M+1：445.1(確實質量：444.23)。

實例 G10'-2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮  
之合成

如下製備第一中間化合物2-甲烷磺醯基-4-甲基-8H-吡啶并{2,3-d}嘧啶-7-酮：含4-甲基-2-甲基硫基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(24克，0.1158莫耳，US 6,498,163)之CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.9升)及甲醇(300毫升)混合物之溶液在室溫下以間-氯過苯甲酸(103克，60%，0.345莫耳)逐步處理。使混合物攪拌24小時，冷卻至-5°C且以飽和碳酸氫鈉溶液終止反應。過濾固體，以水充分洗滌，接著以乙醚洗滌，且真空乾燥，獲得固體第一化合物(10克，0.042莫耳，36%)。MS:APCI:M+1:240.0(確實質量：239.04)。

如下製備第二中間化合物4-甲基-2-{4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：在15分鐘內，於含4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁-1-醇(27.3克，0.1567莫耳)之無水THF(125毫升)經冰浴冷卻之溶液中滴加含KO<sup>t</sup>Bu(1 M，155毫升，0.155莫耳)之THF溶液。再使混合物於0°C下攪拌2小時。在RT下，於15分鐘內於該混合物中添加含2-甲烷磺醯基-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(15克，0.0627莫耳)之DMF(225毫升)懸浮液。使橘紅色反應混合物於RT攪拌1.5小時，冷卻且以飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液(150毫升)及水(2升)終止反應。混合物以乙酸乙酯(2x0.75升)，且以食鹽水(300毫升)洗滌有機層，以無水硫酸鈉脫水，經以5%甲醇/乙酸乙酯(750毫升)溶離之小矽膠墊過濾且濃

縮。殘留物再以己烷分散，經過濾且乾燥，獲得白色固體第二中間化合物(16.5克，0.0495莫耳，78%)。MS:APCI:M+1:334.0 (確實質量：333.17)。

如下製備第三中間化合物2-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮：使含4-甲基-2-{4-(四氫-吡喃-2-基氧基)-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(16.5克，0.049莫耳)及PPTS(1.24克，0.0049莫耳)之乙醇(250毫升)及CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20毫升)混合物在室溫下攪拌16小時，接著在回流(約90°C)下加熱3小時。真空蒸發霧濁之混合物，使殘留物分散於己烷-乙酸乙酯(150毫升，1:1)中，且經脫水獲得黃色粉末狀第三中間化合物(12.5克，0.049莫耳，100%)。MS:APCI:M+1:250.0 (確實質量：249.11)。

如下製備第四中間化合物4-(4-甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛：含IBX(26克，0.092莫耳)之DMSO(220毫升)攪拌溶液以2-(4-羥基-丁氧基)-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮(11克，0.0467莫耳)逐步處理，且在RT下攪拌30分鐘，接著使反應在RT再攪拌2小時。使混合物冷卻且以飽和NaHCO<sub>3</sub>(150毫升)處理且以氯仿(4x0.5升)萃取。合併之有機層以食鹽水/冰(2x)洗滌，以Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>脫水，經過濾且濃縮。殘留物與乙醚攪拌，經過濾且以乙醚洗滌且乾燥，獲得6克顯示為混合物之粗產物。醚氣液殘留物亦顯示相同產物，但大部分為起始物質。使濾液及粗產物之殘留物(11克)如上述般，使用含新鮮IBX(15.5克，0.055莫耳)之DMSO(150毫升)再氧化，但在

30°C 攪拌3小時。如上述般操作，獲得灰白色粉末狀第四中間化合物 (8.3 克，0.057 莫耳，66.8%)。MS:APCI:M+1:248.0 (確實質量：247.10)。

藉由使適當哌吡起始物與4-(4-甲基-7-氧代-7,8-二氫-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基氧基)-丁醛依組合方式進行還原性胺化，使用實例C1'所述程序，製備實例G10'-G15'-之嘧啶。

標題化合物單離為固體 (81 毫克，0.179 毫莫耳，59.8%)。MS:APCI:M+1 : 452.3(確實質量：451.22)。

**實例G11'-2-{4-[4-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌吡-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為固體 (56 毫克，0.128 毫莫耳，42.86%)。MS:APCI:M+1 : 436.3(確實質量：435.23)。

**實例G12'-2-[4-(4-苯并呋喃-7-基-哌吡-1-基)-丁氧基]-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為白色固體 (56 毫克，0.129 毫莫耳，43.06%)。MS:APCI:M+1 : 434.1(確實質量：433.21)。

**實例G13'-2-[4-(4-色滿-8-基-哌吡-1-基)-丁氧基]-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為白色固體 (53 毫克，0.117 毫莫耳，39.3%)。MS:APCI:M+1 : 450.2(確實質量：449.24)。

**實例G14'-4-甲基-2-{4-[4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-喹啉-8-基)-哌吡-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成**

標題化合物單離為固體 (58 毫克，0.125 毫莫耳，41.8%)。MS:APCI:M+1 : 463.2(確實質量：462.24)。

實例 G15'-4-甲基-2-[4-(4-喹啉-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-  
8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮之合成

標題化合物單離為棕色固體(44毫克, 0.099毫莫耳, 32.9%)。MS:APCI:M+1:445.3(確實質量:444.23)。

實例 H1'-7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-  
1H-[1,6]茶啶-2-酮之合成

如下製備第一中間化合物3-(4,6-二氨基-吡啶-3-基)-丙烯酸乙酯:使含(碳乙氧基亞甲基)三苯基磷烷(436克, 1.25莫耳)及4,6-二氨基吡啶-3-甲醛(131.8克, 0.96莫耳)之1,4-二噁烷(2.0升)混合物回流2.0小時。使混合物冷卻且經以0-10%MeOH/EtOAc溶離之矽膠(800克)過濾。濃縮濾液, 殘留物(約580克)未進一步純化用於下一步驟中。

如下製備第二中間化合物7-氨基-1H-[1,6]茶啶-2-酮:史上述程序製備之殘留物於濃HCl(1.5升)中回流1.5小時。混合物經冷卻且以水(2.5升)稀釋。在35-40℃下, 以EtOAc(3x)洗滌混合物。水層以50%NaOH鹼化成pH>10, 且以冷水浴冷卻。以過濾收集所得固體, 以水、甲醇洗滌, 且經烘箱乾燥, 獲得灰白色結晶狀第二中間化合物(106克, 二步驟為68%)。

如下製備第三中間化合物7-氟-1H-[1,6]茶啶-2-酮:在30-40分鐘內, 於含HF-吡啶(660克)及7-氨基-1H-[1,6]茶啶-2-酮(58克, 0.36莫耳)之塑膠瓶中以小部分方式添加NaNO<sub>2</sub>(39.7克, 0.57莫耳), 且以冷卻(約10℃)水浴冷卻, 以維持內溫約為RT。添加後, 使混合物於RT再攪拌20分

鐘，接著倒入水(2.6升)中，且攪拌3.0小時。以過濾收集所得固體，以水(2x)、EtOAc-庚烷(1:1, 2x)洗滌且經烘箱乾燥，獲得灰白色固體第三中間化合物(48.6克，82%)。

如下製備第四中間化合物7-(4-苄氧基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啞-2-酮：製備含4-苄氧基-1-醇(35.98克，199.6毫莫耳)及第三丁氧基鉀(21克，188毫莫耳)之THF(60毫升)溶液，且在室溫下攪拌20分鐘。製備含7-氟-1H-[1,6]茶啞-2-酮(8.1克，49毫莫耳)之THF(100毫升)懸浮液，且將醇溶液經套管添加於該溶液中。反應在80°C攪拌隔夜。MS顯示大部分產物。因此反應以飽和NH<sub>4</sub>Cl及水終止反應。使溶液之pH成為8，且以乙酸乙酯萃取。有機層以食鹽水洗滌且濃縮，獲得絮狀固體。添加EtOAc且過濾混合物，獲得米色固體。NMR顯示其為產物，且使其自乙腈再結晶，獲得透明產物(9.70克)。濃縮濾液且過濾，獲得更多沉澱物(0.788克)。濃縮濾液且以層析(0-70%EtOAc/己烷)醇化，獲得米色固體額外產物(2.716克)。(全部產物：13.21克，82%)。MS:APCI:M+1:325.2(確實質量：324.15)。

如下製備第五中間化合物7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啞-2-酮：於含7-(4-苄氧基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啞-2-酮(7.92克，24.4毫莫耳)之MeOH/THF(100毫升)溶液中添加20%Pd/C(1.5克)，且使混合物氫化59小時。反應經過過濾，濃縮且以液體層析(0-10%，MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)純化，獲得白色固體第五中間化合物(4.11克，17.4毫莫耳，71%)。MS:APCI:M+1:237.1(確實質量：236.12)。

如下製備第六中間化合物4-(2-氧代-1,2,3,4-四氫-[1,6]茶啉-7-基氧基)-丁醛：於含7-(4-羥基-丁氧基)-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮(2.0克，8.5毫莫耳)之二氯乙烷(20毫升)懸浮液中添加IBX(7克，25毫莫耳)。使之在85°C加熱5小時。反應經冷卻再過濾。濾餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌，直到移除產物為止。濃縮濾液，獲得黃色固體(1.88克，下一反應中所用之粗產物)。MS:APCI:M+1:235.1 (確實質量：234.10)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-色滿-8-基-哌啶，獲得標題化合物(0.24克；69%)。MS:APCI:M+1:437.2 (確實質量：436.25)。

**實例H2'-7-{4-[4-(2,3-二氯-苯并呋喃-7-基)-哌啉-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氯-苯并呋喃-7-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.32克；50%)。MS:APCI:M+1:423.2 (確實質量：422.23)。

**實例H3'-7-{4-[4-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啉-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,2,3,3-四氟-2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.21克；27%)。MS:APCI:M+1:511.1 (確實質量：510.19)。

**實例H4'-7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啉-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.40 克；56%)。MS:APCI:M+1:461.2 (確實質量：460.19)。

**實例 H5'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例 A1' 類似之還原性胺化程序，使用 1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶，獲得標題化合物 (0.22 克；50%)。MS:APCI:M+1:439.3 (確實質量：438.23)。

**實例 H6'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并咪喃-7-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

如下製備第一中間化合物 7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啉-2-酮：將丁烷-1,4-二醇 (8.24 克，8.12 毫莫耳，91.3 毫莫耳) 添加於固體 KO<sup>t</sup>Bu (6 克，55 毫莫耳) 中。將極黏稠混合物攪拌 15 分鐘，接著添加 7-氟-1H-[1,6]茶啉-2-酮 (3 克，18 毫莫耳)。接著添加 NMP (60 毫升)，且使反應在 70°C 加熱隔夜。反應經冷卻且倒入冰水中。未形成沉澱，因此以 EtOAc 萃取混合物。有機層以食鹽水洗滌，以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 脫水且濃縮。以 SiO<sub>2</sub> 層析 (0-50% EtOAc/己烷) 純化，獲得第一中間化合物 (2.36 克，55%)。MS:APCI:M+1:235.0 (確實質量：234.10)。

如下製備第二中間化合物 4-(2-氧代-1,2-二氫-[1,6]茶啉-7-基氧基)-丁醛：於含 7-(4-羥基-丁氧基)-1H-[1,6]茶啉-2-

酮(2.33克，9.95毫莫耳)之二氯甲烷(30毫升)懸浮液中添加IBX(8克，30毫莫耳)。使混合物在80°C加熱5小時。反應經冷卻且攪拌接著過濾。濾餅以CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>洗滌，直到移除產物為止。濃縮濾液，獲得黃色固體第二中間化合物(2.45克)。MS:APCI:M+1:233.1 (確實質量：232.08)。

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氫-苯并呋喃-7-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.225克，59%)。MS:APCI:M+1:421.2 (確實質量：420.22)。

**實例H7'-7-{4-[4-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,3-二氫-苯并[1,4]二氧雜環己烯-5-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.22克，60%)。MS:APCI:M+1:437.2 (確實質量：436.21)。

**實例H8'-7-[4-(4-色滿-8-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

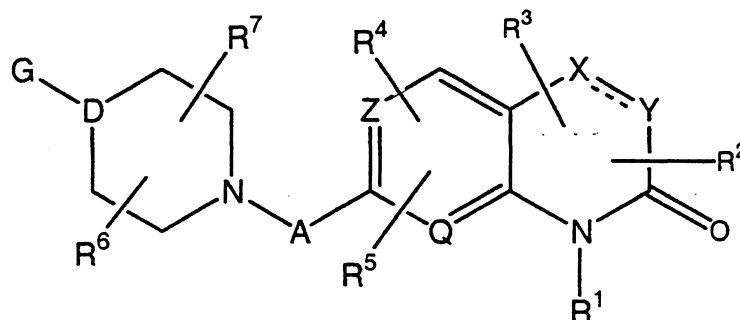
依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-色滿-8-基-哌啶，獲得標題化合物(0.23克，62%)。MS:APCI:M+1:435.2 (確實質量：434.23)。

**實例H9'-7-{4-[4-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,6]茶啉-2-酮之合成**

依循與實例A1'類似之還原性胺化程序，使用1-(2,2-二氟-苯并[1,3]二氧雜環戊-4-基)-哌啶，獲得標題化合物(0.26克，66%)。MS:APCI:M+1:459.2 (確實質量：458.18)。

### 五、中文發明摘要：

本發明有關式1之化合物：



1

其中G、A、Z、Q、X、Y及R<sup>1</sup>及R<sup>2</sup>如說明書之定義，含該化合物之醫藥組合物及其用於治療中樞神經系統及其他障礙之用途。

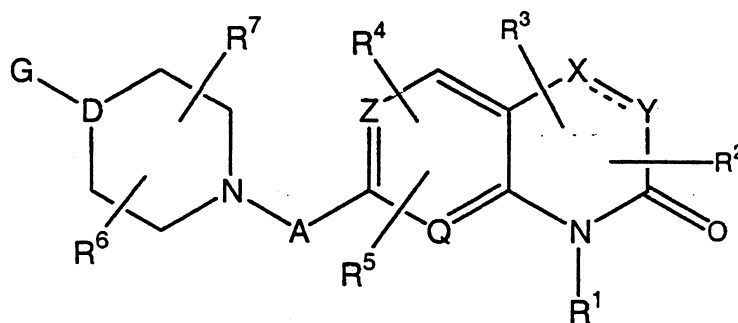
### 六、英文發明摘要：

## 七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

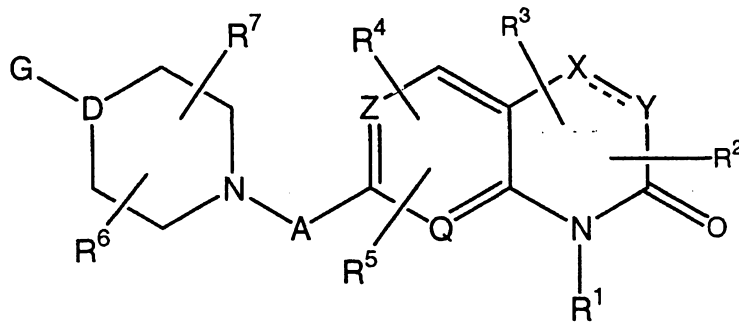
(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

## 八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



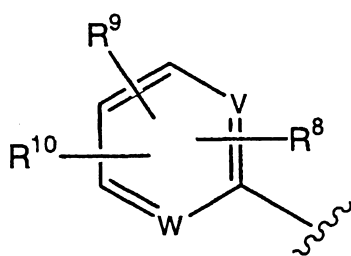
1

1. 一種式1之化合物，



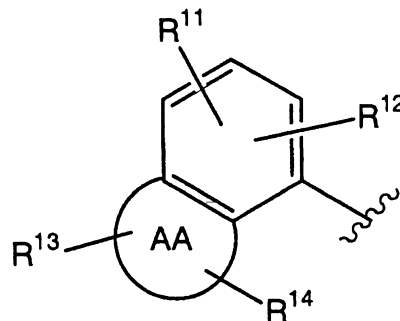
1

其中 G 為



(i)

或



(ii)

A 為  $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$  或  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$ ，其中  $m$  為 2 至 5 之整數且其中該  $-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$  及  $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$  之一或兩個碳或氮原子可視情況且獨立經一或兩個獨立選自氟及甲基之取代基取代、或鍵結至相同碳原子之兩個取代基與其所鍵結之碳原子一起形成螺環丙基或螺環丁基環；

D 為 N，但當 D 為 N 時，共價鍵結至 D 之各碳原子係經由

單鍵鍵結；

Z及Q獨立為N、C或CH，但Z及Q之至少一個為N；

-X  $\text{-----}$  Y- 為 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-O-，其中

-X  $\text{-----}$  Y-在任何可提供之鍵結位置可視情況經1至4個取代基R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>取代；

V及W獨立為N、C或CH；

環AA為飽和或不飽和5-、6-或7-員碳環狀環，其中環AA中未與基(ii)之苯并環共用之1、2或3個碳原子可視情況且獨立經氮、氧或硫原子置換；

R<sup>1</sup>為氫、-C(=O)CH<sub>3</sub>或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>獨立選自氫、鹵基、氰基、氧代基、羥基、-C(=O)CH<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基，其中該(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及-C(=O)CH<sub>3</sub>基之烷基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>獨立選自氫、鹵基、氰基、羥基、-C(=O)CH<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基，其中該(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及-C(=O)CH<sub>3</sub>基之烷基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

R<sup>6</sup>及R<sup>7</sup>獨立選自氫及甲基；

R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>及R<sup>12</sup>獨立選自氫、鹵基、-C(=O)CH<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基、芳基及芳氧基，其中該(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及-C(=O)CH<sub>3</sub>基之烷基部分

及該芳基及芳氧基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

$R^{13}$  及  $R^{14}$  獨立選自氫、鹵基、氟基、氧代基、羥基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $(C_1-C_4)$ 烷基及 $(C_1-C_4)$ 烷氧基，其中該 $(C_1-C_4)$ 烷基、 $(C_1-C_4)$ 烷氧基及 $-C(=O)CH_3$ 基之烷基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

及此化合物之醫藥可接受性鹽。

2. 如請求項1之化合物或鹽，其中D為N，Q為N，Z為CH， $-X \text{ --- } Y-$ 為 $-CH_2-CH_2-$ 或 $-CH=CH-$ ，且 $R^1$ 、 $R^4$ 及 $R^5$ 為氫。
3. 如請求項1之化合物或鹽，其中W及V為C或CH或僅有一個W或V為N。
4. 如請求項1之化合物或鹽，其中Q及Z均為N。
5. 如請求項1之化合物或鹽，其中G為萘基且 $R^{13}$ 及 $R^{14}$ 獨立為氫或氟。
6. 如請求項1之化合物或鹽，其中G為式(ii)之基且環AA之未與式(ii)之苯并環共用之一、二或三個碳原子已藉氮、氧或硫原子置換。
7. 如請求項6之化合物或鹽，其中 $R^{13}$ 或 $R^{14}$ 之至少一個為氟或甲氧基。
8. 一種化合物或其鹽，其係選自下列化合物及其醫藥可接受性鹽：

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-[1,8]

茶啉-2-酮；

7-[4-(4-茶-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(8-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2-甲氧基-喹啉-8-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

2-{4-[4-(7-氟-茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4-甲基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氫-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-{4-[4-(5,6,7,8-四氫茶-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-1H-[1,8]茶啉-2-酮；

7-[4-(4-節滿-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-

[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二  
 氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(6,7-二氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-1H-  
 [1,8] 萘啶-2-酮；

4-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-1H-[1,8]  
 萘啶-2-酮；

4,4-二甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
 氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

5-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-  
 1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-{4-[4-(2,3-二氯-苯基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-5-甲基-  
 3,4-二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

6-氟-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-  
 1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并[b]噻吩-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二  
 氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-  
 3,4-二氫-1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-苯并[1,2,5]噻二唑-4-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-  
 1H-[1,8] 萘啶-2-酮；

7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-1H-吡啶  
 并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

3-甲基-7-[4-(4-萘-1-基-哌啶-1-基)-丁氧基]-3,4-二氫-

1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-

1H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-酮；

7-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-3,4-二氫-

1H-[1,6]萘啶-2-酮；

2-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-8H-吡啶并  
[2,3-d]嘧啶-7-酮；及

6-{4-[4-(7-氟-萘-1-基)-哌啶-1-基]-丁氧基}-4H-吡啶并  
[3,2-b][1,4]喹啶-3-酮。

9. 一種用以治療包含人類之哺乳類之選自下列所成組群之障礙或病況之醫藥組合物：單次偶發性或復發性重度憂鬱障礙、憂鬱症、憂鬱神經症及神經性憂鬱、灰鬱症包含厭食症、體重減輕、失眠、早醒或運動神經遲滯；非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)包含食慾增加、嗜睡症、運動神經激動或易怒、季節性情感障礙及小兒性憂鬱症；躁鬱症或躁狂憂鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環人格障礙；品行失常；分裂性行為障礙；注意力缺乏過動障礙(ADHD)；與情緒遲滯有關之行為干擾、自閉症及品行失常；焦慮障礙如廣場或非廣場驚恐障礙、無驚恐障礙病史之廣場驚恐症、特定恐懼症例如特定動物恐懼症、社會焦慮症、社會恐懼症、強迫症、壓力障礙包含外傷後壓力障礙及急性壓力障礙、及一般焦慮障礙；邊緣性人格障礙；精神分裂症及其他精神障礙，例如精神分裂症樣障礙、分裂情感障礙、妄想障

礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、具有妄想或幻覺之精神障礙、焦慮之精神事件、與精神病有關之焦慮、精神病情緒障礙如嚴重重度憂鬱症障礙；與精神病障礙有關之情緒障礙如急性躁狂症及與兩極性障礙有關之憂鬱症；與精神分裂症有關之情緒障礙；妄想癡呆症、痴呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏(Parkinson's)疾病(PD)、亨丁頓氏(Huntington's)疾病(HD)、阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、執行功能喪失、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏(Pick's)疾病、克雷非特-賈伯(Creutzfeldt-Jakob)疾病或由於多發性病因而引起者；運動障礙如失動症、運動困難症、家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困難症及藥物誘發之姿勢性顫抖；化學品倚賴性及上癮(如對酒精、海洛因、古柯鹼、苯并二吡啶庚因類、尼古丁或酚巴比妥之倚賴性或上癮)及行為上癮如嗜賭；及眼睛障礙如青光眼及絕血性視網膜病變，該醫藥組合物包括可有效治療此等障礙或病況之量之如請求項1之化合物或其醫藥可接受性鹽以及醫藥

可接受性載劑。

10. 一種如申請專利範圍第1項之式I化合物於製造治療哺乳類(包含人類)之障礙或病況之藥物之用途，該等障礙或病況係選自下列所成組群：單次偶發性或復發性重度憂鬱障礙、憂鬱症、憂鬱神經症及神經性憂鬱、灰鬱症包含厭食症、體重減輕、失眠、早醒或運動神經遲滯；非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)包含食慾增加、嗜睡症、運動神經激動或易怒、季節性情感障礙及小兒性憂鬱症；躁鬱症或躁狂憂鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環人格障礙；品行失常；分裂性行為障礙；注意力缺乏過動障礙(ADHD)；與情緒遲滯有關之行為干擾、自閉症及品行失常；焦慮障礙如廣場或非廣場驚恐障礙、無驚恐障礙病史之廣場驚恐症、特定恐懼症例如特定動物恐懼症、社會焦慮症、社會恐懼症、強迫症、壓力障礙包含外傷後壓力障礙及急性壓力障礙、及一般焦慮障礙；邊緣性人格障礙；精神分裂症及其他精神障礙，例如精神分裂症樣障礙、分裂情感障礙、妄想障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、具有妄想或幻覺之精神障礙、焦慮之精神事件、與精神病有關之焦慮、精神病情緒障礙如嚴重重度憂鬱症障礙；與精神病障礙有關之情緒障礙如急性躁狂症及與兩極性障礙有關之憂鬱症；與精神分裂症有關之情緒障礙；妄想癡呆症、痴呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏(Parkinson's)疾病(PD)、亨丁頓氏(Huntington's)疾

病(HD)、阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、執行功能喪失、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏(Pick's)疾病、克雷非特-賈伯(Creutzfeldt-Jakob)疾病或由於多發性病因而引起者；運動障礙如失動症、運動困難症、家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性的運動困難症、抗精神藥物誘發之急性的失動症、抗精神藥物誘發之遲發性的運動困難症及藥物誘發之姿勢性的顫抖；化學品倚賴性及上癮(如對酒精、海洛因、古柯鹼、苯并二吡啶因類、尼古丁或吩巴比妥之倚賴性或上癮)及行為上癮如嗜賭；及眼睛障礙如青光眼及絕血性視網膜病變，該方法包括對需要之哺乳類投予可有效治療此等障礙或病況之量之如請求項1之化合物或其醫藥可接受性鹽。

11. 如請求項10之用途，其中被治療之該障礙或病況係選自重度憂鬱症、單次偶發性憂鬱症或復發性憂鬱症、小兒性濫用藥物誘發之憂鬱症、產後憂鬱症、低落性憂鬱症、循環人格障礙、兩極性障礙、精神分裂症、分裂情感障礙、妄想障礙、物質誘發之精神性障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、肇因於一般醫學病況之精神

性障礙及精神分裂症樣障礙所組成之組群。

12. 一種用以治療哺乳類之選自下列所成組群之障礙或病況之醫藥組合物：單次偶發性或復發性重度憂鬱障礙、憂鬱症、憂鬱神經症及神經性憂鬱、灰鬱症包含厭食症、體重減輕、失眠、早醒或運動神經遲滯；非典型憂鬱症(或反應性憂鬱症)包含食慾增加、嗜睡症、運動神經激動或易怒、季節性情感障礙及小兒性憂鬱症；躁鬱症或躁狂憂鬱症，例如I型躁鬱症、II型躁鬱症及循環人格障礙；品行失常；分裂性行為障礙；注意力缺乏過動障礙(ADHD)；與情緒遲滯有關之行為干擾、自閉症及品行失常；焦慮障礙如廣場或非廣場驚恐障礙、無驚恐障礙病史之廣場驚恐症、特定恐懼症例如特定動物恐懼症、社會焦慮症、社會恐懼症、強迫症、壓力障礙包含外傷後壓力障礙及急性壓力障礙、及一般焦慮障礙；邊緣性人格障礙；精神分裂症及其他精神障礙，例如精神分裂症樣障礙、分裂情感障礙、妄想障礙、短期精神分裂症、共生性妄想障礙、具有妄想或幻覺之精神障礙、焦慮之精神事件、與精神病有關之焦慮、精神病情緒障礙如嚴重重度憂鬱症障礙；與精神病障礙有關之情緒障礙如急性躁狂症及與兩極性障礙有關之憂鬱症；與精神分裂症有關之情緒障礙；妄想癡呆症、痴呆及失憶症及其他認知或神經退化障礙，如帕金森氏(Parkinson's)疾病(PD)、亨丁頓氏(Huntington's)疾病(HD)、阿茲海莫氏(Alzheimer's)疾病、老年痴呆、阿茲海莫氏型痴呆、執

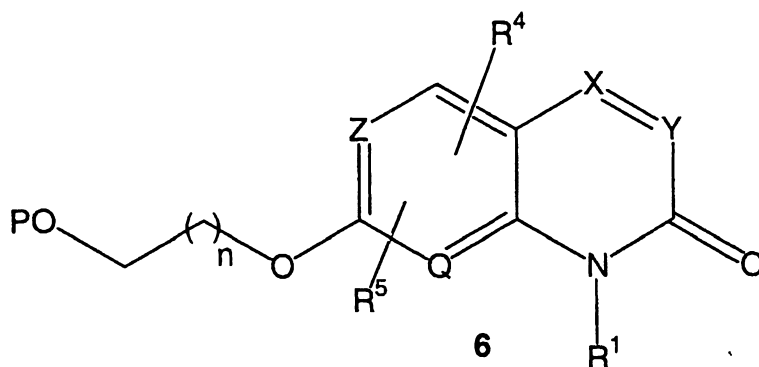
行功能喪失、血管性痴呆及其他痴呆，例如由於HIV疾病、頭部外傷、帕金森氏疾病、亨丁頓氏疾病、皮克氏(Pick's)疾病、克雷非特-賈伯(Creutzfeldt-Jakob)疾病或由於多發性病因而引起者；運動障礙如失動症、運動困難症、家族性陣發運動困難症、spasticities、土雷特氏(Tourette's)徵候群、史谷脫(Scott)徵候群、PALSYS及失動-僵硬症徵候群；錐體外運動障礙如藥物誘發之運動障礙例如抗精神藥物誘發之帕金森氏疾病、抗精神藥物惡性症徵候群、抗精神藥物誘發之急性運動困難症、抗精神藥物誘發之急性失動症、抗精神藥物誘發之遲發性運動困難症及藥物誘發之姿勢性顫抖；化學品倚賴性及上癮(如對酒精、海洛因、古柯鹼、苯并二吡啶庚因類、尼古丁或吩巴比妥之倚賴性或上癮)及行為上癮如嗜賭；及眼睛障礙如青光眼及絕血性視網膜病變，該醫藥組合物包括：

(a) 如請求項1之式1化合物或其醫藥可接受性鹽；

(b) 為抗憂鬱劑或抗焦慮劑之其他醫藥活性化合物或其醫藥可接受性鹽；及

(c) 醫藥可接受性載劑。

13. 一種製備式6化合物之方法，



其中：

P為H、苄基、對-甲氧基苄基、第三丁基二甲基矽烷基或第三丁基二苯基矽烷基；

n為1至4之整數；

Z為N；

Q為N、C或CH；

-X  $\text{---}$  Y- 為 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>-NH-、-NH-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>-O-，其中-X  $\text{---}$  Y-在任何可提供之鍵結位置可視情況經1至4個取代基R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>取代；

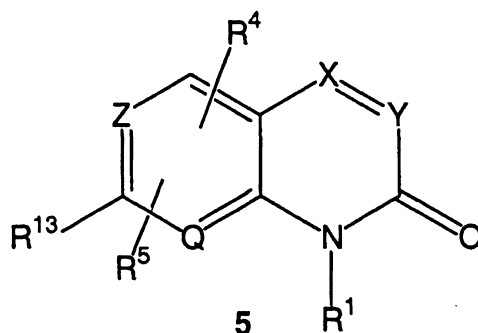
R<sup>1</sup>為氫、-C(=O)CH<sub>3</sub>或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基；

R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及R<sup>3'</sup>獨立選自氫、鹵基、氰基、氧代基、羥基、-C(=O)CH<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基，其中該(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及-C(=O)CH<sub>3</sub>基之烷基部分可視情況經1至3個氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；及

R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>獨立選自氫、鹵基、氰基、羥基、-C(=O)CH<sub>3</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基及(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基，其中該(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷氧基及-C(=O)CH<sub>3</sub>基之烷基部分可視情況經1至3個

氟原子取代且亦可視情況經胺基或羥基取代基取代；

該方法包括使式5之化合物：



其中：

Q、Z、X、Y、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>及R<sup>5</sup>如上述之相同定義；且

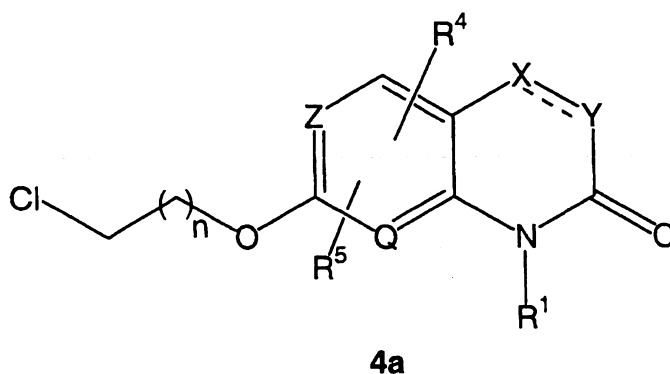
R<sup>13</sup>為Cl、F、Br、S(O)Me或SO<sub>2</sub>Me；

與式PO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>OH之化合物在鹼及相轉移觸媒存在下反應。

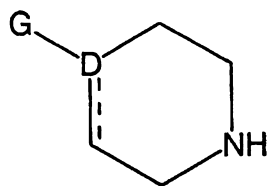
14. 如請求項13之方法，其中該相轉移觸媒為氯化或溴化四丁基銨。

15. 如請求項13之方法，其中R<sup>13</sup>為F。

16. 一種製備如請求項1之化合物之方法，其中式1之A為-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-且m為2至5之整數，該方法包括使式4a之化合物：



其中 Q、Z、 $-X \equiv Y-$ 、 $R^1$ 、 $R^4$  及  $R^5$  如請求項 1 之定義，  
與下式化合物在鹼存在下反應：



其中 G 如請求項 1 之定義。