



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118076585 A

(43) 申请公布日 2024.05.24

(21) 申请号 202280059217.2

(22) 申请日 2022.07.22

(30) 优先权数据

21306032.0 2021.07.23 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/070601 2022.07.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/002011 EN 2023.01.26

(71) 申请人 国家医疗保健研究所

地址 法国巴黎

申请人 里尔巴斯德研究所 里尔大学

国家科学研究中心 里尔医院

约翰·沃夫冈·歌德-美茵河畔法

兰克福大学

(72) 发明人 A·维埃拉·达·克鲁兹 C·普勒

M·弗利波 N·康姆帕尼

N·维兰德 H-K·谭

J·C·吉梅内斯·卡斯特拉诺斯

K·M·波斯 R·C·哈特库恩

R·T·米勒

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 孟凡宏 袁森

(51) Int.Cl.

G07D 213/74 (2006.01)

G07D 215/38 (2006.01)

G07D 217/22 (2006.01)

G07D 241/44 (2006.01)

G07D 295/073 (2006.01)

G07D 471/08 (2006.01)

G07D 487/04 (2006.01)

G07D 487/08 (2006.01)

G07D 498/04 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

权利要求书25页 说明书161页

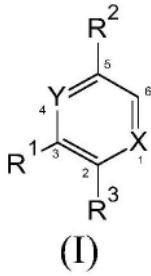
(54) 发明名称

革兰氏阴性菌外排泵抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及新型革兰氏阴性菌外排泵抑制剂。本发明还涉及革兰氏阴性菌外排泵抑制剂的用途,其通过增强抗生素的活性来预防和/或治疗抗生素耐药性。多重耐药(MDR)革兰氏阴性菌感染是全球健康的主要威胁。发明人已发现一类新型耐药结节细胞分化-外排泵抑制剂。发明人测试了这些抑制剂对不同细菌生长抑制的效果,及其对不同细菌中抗生素活性增强的影响。特别地,发明人测试了这些抑制剂对大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌的作用。

1. 式 (I) 的化合物:



其中:

-X可选自:

- CH; 以及
- N;

-Y可选自:

- CH; 以及
- N;

X和Y不同时为CH;

-R<sup>1</sup>可选自:

- 卤素原子;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基; 或
- 腈基;

-R<sup>2</sup>可选自:

- 卤素原子, 不包括氟原子;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- -COORa基团;
- -N(H)Rb-Ra基团;
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- (5-6元) 杂芳基, 其具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷

基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

- -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;

或

• R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

- o 一个或多个卤素原子,
- o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,
- o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基,
- o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,
- o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;

o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o (5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

-Ra选自:

- -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;
- -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地被一至三个氟原子取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

• 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'基团取代;或

• -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

-R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和H;

-Rb选自:

• 羰基;以及

• SO<sub>2</sub>;

-R<sup>3</sup>选自:

• 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;以及

• -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

-R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体;

-排除以下化合物:

- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪盐酸盐;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4-二氮杂环庚烷; • 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪;
- 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪;
- 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐;
- 1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪;
- 3-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 2-哌嗪-1-基喹啉-3-甲腈盐酸盐;
- 3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉-2-醇盐酸盐;
- 2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑;
- (1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺;
- 2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐;
- 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉;
- 3-氰基-2-(4-甲基哌嗪基)-5-(吡啶-4-基)-吡啶;
- 5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)烟酸甲酯;
- (1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基哌嗪);
- 1-(3,5-二氯-2-吡啶基)哌嗪;盐酸盐;2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 2-乙氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 2-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 2-乙基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)喹喔啉;
- 2-溴-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 2-氯-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹喔啉;
- 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- 1-(3-氯喹喔啉-2-基)-N-甲基-吡咯烷-3-胺
- 2-氯-3-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉盐酸盐;及
- 4-溴-1-哌嗪-1-基-异喹啉。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中:

-R<sup>1</sup>可选自:

- 卤素原子;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基; 或
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基; 和/或

-R<sup>2</sup>可选自:

- 卤素原子, 不包括氟和氯原子;
  - - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
  - - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
  - - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
  - - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
  - - (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
  - -COORa基团;
  - -N(H) Rb-Ra基团;
  - - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
  - CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
  - - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
  - -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
  - (5-6元) 杂芳基, 其具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
  - -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;
- 或
- R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基, 或在5和6位形成 (5-6元) 稠合杂芳基; 所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
    - o 一个或多个卤素原子,
    - o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,
    - o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
    - o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基, 其任选地被一至三个氟原子取代,
    - o 具有至少一个N的 (4-10元) 杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基, NRR'基团或羰基中的一个或多个取代; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR'基团取代;
    - o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代,被所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o (5-12元) 杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

其他取代基如权利要求1中所定义,且条件是:

-如果R<sup>1</sup>为卤素且R<sup>3</sup>为哌嗪,则X和Y不同时为N,且

-如果R<sup>1</sup>为卤素且R<sup>3</sup>为哌嗪,则R<sup>2</sup>不为COOCH<sub>3</sub>。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中:

-R<sup>1</sup>是卤素原子;

-R<sup>2</sup>可选自:

• - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;或

• R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

o 一个或多个卤素原子,

o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,

o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,

o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,

o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR'基团取代;

o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代,被所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o (5-6元) 杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

其他取代基如权利要求1中所定义,且条件是:

-如果R<sup>1</sup>为卤素且R<sup>3</sup>为哌嗪,则X和Y不同时为N。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中,

-X可选自:

• CH;以及

• N;

-Y可选自:

- CH;以及
- N;

X和Y不同时为CH或N。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中:

-R<sup>3</sup>选自包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;特别是哌嗪;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中:

-X是N且Y是CH;和/或

-R<sup>1</sup>选自氯、溴和碘;和/或

-R<sup>2</sup>选自:

- 碘;
- -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,特别地为戊炔基,其任选地被-NRR'基团取代;
- -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,特别地为乙炔基-苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;
- -COORa基团;
- (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子,特别地为噁二唑;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是乙基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;或
- R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,其任选地被以下基团取代:

o 卤素原子,特别地为氯、溴和碘;

o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,特别地为甲基;

o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,特别地为哌嗪、吡咯烷和咪唑烷,所述杂环任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是甲基、NRR'基团或羰基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;

o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,特别地为苯基,所述基团任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述卤素原子特别地为氟和氯,所述甲基任选地被三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,特别地为哌嗪;

o (5-12元)杂芳基,特别地为吡啶和三唑,其任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;和/或

-Ra选自:

- 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被NRR'基团取代;

-R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基,特别地为甲基和H;和/或

-R<sup>3</sup>是任选地被甲基取代的哌嗪;和/或

-R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基以及-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基特别地为乙基、丙基和丁基,所述-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基特别地为-CO-CH<sub>2</sub>-;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NH<sub>2</sub>取代。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中:

- X是N且Y是CH;和/或
- R<sup>1</sup>选自氯、溴和碘;和/或
- R<sup>2</sup>选自:
  - 碘;
  - -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,特别地为戊炔基,其任选地被-NRR'基团取代;
  - -COORa基团;
  - (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子,特别地为噁二唑;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是乙基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;或
  - R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,其任选地被以下基团取代:
    - o 卤素原子,特别地为氯、溴和碘;
    - o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,特别地为甲基;
    - o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,特别地为哌嗪;
    - o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,特别地为苯基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是甲基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;
  - o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;和/或
- Ra选自:
  - 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被NRR'基团取代;
- R和R'是H;和/或
- R<sup>3</sup>是哌嗪,其任选地被甲基取代;和/或
- R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基以及-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基特别地为乙基和丙基基,所述-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基特别地为-CO-CH<sub>2</sub>-;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NH<sub>2</sub>取代。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

- 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- N-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]乙酰胺;
- N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙酰胺盐酸盐;
- N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲磺酰胺盐酸盐;
- 5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酸甲酯;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸乙酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苄基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-苯基乙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-苯基丙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸对甲苯基甲基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-氯苯基)甲基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-甲氧基苯基)甲基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-(4-氯苯基)乙基酯盐酸盐;

- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐;-3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-溴-2-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)喹啉盐酸盐;
- 3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-哌嗪;
- 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- 3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 1-[5-碘-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- 3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹啉;
- 2-氯-3-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)喹啉盐酸盐;
- N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺盐酸盐;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺;
- 1-(3-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- (1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺甲酸;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-(4-氯苯基)丙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐;
- 5-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐;
- N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐;
- 2,6-二氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 2-氯-6-甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)喹啉盐酸盐;
- 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺盐酸盐;
- 3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐;
- 2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉2,2,2-三氟乙酸;
- 2-氯-3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)喹啉三氟甲磺酸;及
- 2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹啉盐酸盐;
- 4-(2-氨基乙基)-N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)苯甲酰胺二盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苯基酯2,2,2-三氟乙酸;
- 2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑;
- 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑盐酸盐;
- 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丙-2-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- 5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;

- 4-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丁-3-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- 3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-1,5-萘啶盐酸盐;
- 2-氯-6-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌嗪-2-酮二盐酸盐;
- 2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐;
- [3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- 3-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- [3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)氧基甲基]苯基]甲胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-(4-哌啶基)喹啉-6-胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌啶-4-胺二盐酸盐;
- 3-氯-6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- (3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- (3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐;
- 3-氯-6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1-哌啶基)喹啉盐酸盐;
- 4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吗啉盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]乙胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-乙炔基-2-吡啶基)哌嗪;
- 3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-6-苯基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇盐酸盐;
- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐;

- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺二盐酸盐;
- (3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- (3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3S)-3-哌啶基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺二盐酸盐;
- (1S)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- (1R)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- 3-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- 1-[3-氯-5-(2-苯基乙炔基)-2-吡啶基]哌嗪2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺二盐酸盐;
- 2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]乙胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-三唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-三唑-3-基]乙胺二盐酸盐;

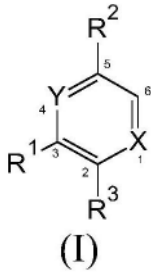
- 3-(2-氨基乙基)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- 1-(2-氨基乙基)-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- 6-[3-(氨基甲基)苯基]-N-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡嗪-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 3-氯-6-咪唑-1-基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;及

- (1S,4S) -2-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷甲酸。
9. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:
- 1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
  - 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐;
  - 3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉;
  - 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉;
  - 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐;
  - 3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐;
  - 3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
  - 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - 5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
  - 3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐;
  - N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐;
  - [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
  - 2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐。
  - [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
  - 2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
  - 2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
  - 2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
  - 3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
  - N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺二盐酸盐;
  - 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3S)-3-哌啶基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
  - [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
  - [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺二盐酸盐;
  - (3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
  - (3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
  - [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
  - [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
  - [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇盐酸盐;
  - 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐;

- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺二盐酸盐;
- (1S)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- (1R)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- 3-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;及
- [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺二盐酸盐。

10. 药物组合物,其包含如权利要求1-9中任一项所定义的式(I)化合物,以及药学上可接受的赋形剂。

11. 式(I)的化合物:



其中：

-X可选自：

- CH<sub>3</sub>；以及
- N；

-Y可选自：

- CH<sub>3</sub>；以及
- N；

-R<sup>1</sup>可选自：

- 卤素原子；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基；
- 腈基；或
- R<sup>1</sup>与Y一起在3和4位形成稠合苯基；

-R<sup>2</sup>可选自：

- 卤素原子，不包括氟原子；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代；
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基，其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代；
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基，其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基；
- -COORa基团；
- -N(H)Rb-Ra基团；
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代；
- CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代；
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代；
- -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代；
- (5-6元) 杂芳基，其具有至少一个选自O、N或S的杂原子；所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代；

- -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;
- 或
- R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基, 或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基; 所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
    - o 一个或多个卤素原子,
    - o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团,
    - o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
    - o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基, 其任选地被一至三个氟原子取代,
    - o 具有至少一个N的(4-10元)杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR'基团取代;
      - o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
      - o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;
      - o (5-12元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;
      - o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;
- Ra选自:
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;
  - - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-苯基, 其任选地被卤素原子、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选地被一至三个氟原子取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;
  - 苯基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基被-NRR'基团取代; 或
  - - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (5-6元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;
- R和R', 相同或不同, 选自- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基和H;
- Rb选自:
- 羰基; 以及
  - SO<sub>2</sub>;
- R<sup>3</sup>选自:
- 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基基团或-NRR'基团取代; 以及
  - -NH-杂环, 所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>, 相同或不同, 选自H、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基和-CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基和-

CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体;

其用作药物。

12. 根据权利要求11所述的用于其用途的化合物, 其中:

-R<sup>1</sup>选自:

- 卤素原子;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基; 或
- 腈基;

-R<sup>2</sup>选自:

- 卤素原子, 不包括氟原子;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基, 其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
- - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- -COORa基团;
- -N(H) Rb-Ra基团;
- - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

• CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

• - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

• -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

• (5-6元) 杂芳基, 其具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

• -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;

或

• R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基, 或在5和6位形成(5-6元) 稠合杂芳基; 所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

- o 一个或多个卤素原子,
- o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,
- o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
- o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基, 其任选地被一至三个氟原子取代,

o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;

o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o (5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

-Ra选自:

• -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

• -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地被一至三个氟原子取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

• 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'基团取代;或

• -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

-R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和H;

-Rb选自:

• 羰基;以及

• SO<sub>2</sub>;

-R<sup>3</sup>选自:

• 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;以及

• -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

-R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代。

13. 根据权利要求11或12中任一项所述的用于其用途的化合物,其中:

-R<sup>1</sup>是卤素原子;和/或

-R<sup>2</sup>可选自:

• -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;或

• R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

o 一个或多个卤素原子,

- o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,
- o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基,
- o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,
- o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、-NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;
- o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;
- o (5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;和/或

-X可选自:

- CH;以及
- N;

-Y可选自:

- CH;以及
- N;

X和Y不同时为CH或N;和/或

-R<sup>3</sup>选自包含具有至少一个N的4-10成员的杂环;特别地为哌嗪;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代。

14. 根据权利要求11所述的用于其用途的化合物,其中所述化合物选自:

- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- N-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]乙酰胺;
- N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙酰胺盐酸盐;
- N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲磺酰胺盐酸盐;
- 5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酸甲酯;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸乙酯盐酸盐;

- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苄基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-苯基乙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-苯基丙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸对甲苯基甲基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-氯苯基)甲基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-甲氧基苯基)甲基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-(4-氯苯基)乙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐;-3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-溴-2-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)喹啉盐酸盐;
- 3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-哌嗪;
- 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪盐酸盐;
- 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪;
- 1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- 3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 2-哌嗪-1-基喹啉-3-甲腈盐酸盐;
- 1-[5-碘-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4-二氮杂环庚烷;
- 3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹啉;
- 2-氯-3-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)喹啉盐酸盐;
- 3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]喹啉-2-醇盐酸盐;
- 2-氯-3-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]喹啉盐酸盐;
- N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺盐酸盐;
- 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺;
- 1-(3-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- (1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺甲酸;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-(4-氯苯基)丙基酯盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐;
- 5-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐;
- N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐;
- 2,6-二氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;

- 2-氯-6-甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)喹啉盐酸盐;
- 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺盐酸盐;
- 3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐;
- 2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉2,2,2-三氟乙酸;
- 2-氯-3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)喹啉三氟甲磺酸;
- 2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹啉盐酸盐;
- 4-(2-氨基乙基)-N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)苯甲酰胺二盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苯基酯2,2,2-三氟乙酸;
- 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑盐酸盐;
- 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丙-2-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- 5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- 4-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丁-3-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- 3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-1,5-萘啶盐酸盐;
- 2-氯-6-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌嗪-2-酮二盐酸盐;
- 2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐;
- [3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- 3-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- [3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)氧基甲基]苯基]甲胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-(4-哌啶基)喹啉-6-胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌啶-4-胺二盐酸盐;
- 3-氯-6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- (3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- (3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)氮杂环丁-3-胺二盐酸盐;
- 3-氯-6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐
- 3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;

- 3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1-哌啶基)喹啉盐酸盐;
- 4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吗啉盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]乙胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-5-乙炔基-2-吡啶基)哌嗪;
- 3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-6-苯基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇盐酸盐;
- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐;
- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺二盐酸盐;
- (3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- (3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3S)-3-哌啶基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺二盐酸盐;
- (1S)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- (1R)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- 3-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- 1-[3-氯-5-(2-苯基乙炔基)-2-吡啶基]哌嗪2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;

- 2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺二盐酸盐;
- 2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]乙胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-三唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-三唑-3-基]乙胺二盐酸盐;
- 3-(2-氨基乙基)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- 1-(2-氨基乙基)-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- 6-[3-(氨基甲基)苯基]-N-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;

- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡嗪-2-基]甲胺二盐酸盐;
- 3-氯-6-咪唑-1-基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;以及
- (1S,4S)-2-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷甲酸。

15. 根据权利要求11所述的用于其用途的化合物,其中所述化合物选自:

- 1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐;
- 3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐;
- 3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- 5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- 3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- 2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐;

- 2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- 3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3S)-3-哌啶基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺二盐酸盐;
- (3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- (3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇盐酸盐;
- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐;
- 1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺二盐酸盐;
- (1S)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- (1R)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- 3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- 3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- 3-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺二盐酸盐;
- 2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- 1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;

- [3- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) - 2- 甲氧基- 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [3- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) - 5- 甲氧基- 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [5- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) - 2- 甲氧基- 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [2- 氯- 3- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [4- 氯- 3- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [3- 氯- 5- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [2- 氯- 5- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐; 及
- [2- (3- 氯- 2- 哌嗪- 1- 基- 6- 喹啉基) - 4- 吡啶基] 甲胺二盐酸盐。

16. 用于治疗细菌感染的方法, 其包括向有需要的受试者施用如权利要求11-15中任一项所定义的式(I)化合物与抗生素的组合。

17. 根据权利要求16所述的方法, 其中式(I)化合物是革兰氏阴性菌外排泵抑制剂。

18. 根据权利要求16或17所述的方法, 其用于预防和/或治疗抗生素耐药性(先天性或获得性)的革兰氏阴性菌。

19. 根据权利要求18所述的方法, 其中所述革兰氏阴性菌选自大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和其他肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、淋病奈瑟氏菌和志贺氏菌属。

## 革兰氏阴性菌外排泵抑制剂

### 技术领域

[0001] 本发明涉及新型革兰氏阴性菌外排泵抑制剂。本发明还涉及革兰氏阴性菌外排泵抑制剂的用途,其通过增强抗生素的活性来预防和/或治疗抗生素耐药性。

### 背景技术

[0002] 多重耐药性 (MDR) 革兰氏阴性菌的感染是全球健康的主要威胁,研发新型抗生素被世界卫生组织列为关键优先事项。在许多抗生素特异性耐药机制中,由细菌外排泵催化的多药物外排是确定革兰氏阴性菌中固有的和获得性的多重耐药性表型的主要因素。特别地,属于耐药结节细胞分化 (RND) 超家族的外排泵能够挤出大量化学成分不同的抗生素分子,且成为抗生素功效和药物开发的主要障碍 (Li XZ,Plésiat P,Nikaido H.The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria.Clin Microbiol Rev.2015,28,337-418.doi:10.1128/CMR.00117-14)。

[0003] RND型外排泵包括组装成跨越整个革兰氏阴性包膜的三部分复合体的三个组件 (Du,D.,Wang-Kan,X.,Neuberger,A.et al.Multidrug efflux pumps:structure, function and regulation.Nat Rev Microbiol.2018,16,523-539.doi.org/10.1038/s41579-018-0048-6)。典型的RND型外排泵是大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 的AcrA-AcrB-TolC三部分系统,其中AcrB是内膜组分,AcrA是周质衔接蛋白,且ToIC是外膜通道。

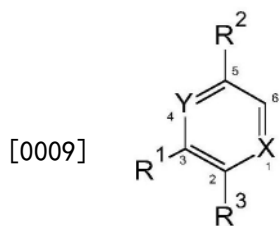
[0004] 考虑到RND泵在革兰氏阴性细菌的先天性和适应性抗生素耐药性中的关键作用,已付出相当大的努力来发现和开发外排泵抑制剂 (EPI)。特征性的EPI包括Phe-Arg $\beta$ -萘酰胺 (PA $\beta$ N)、1-(1-萘基甲基)-哌嗪 (NMP)、吡啶并嘧啶 (诸如D13-9001) 和吡喃并吡啶 (MBX系列),其抑制RND-泵介导的外排,并增强革兰氏阴性病原体中泵的所有已知底物药物的抗生素活性 (Opperman TJ,Nguyen ST.Recent advances toward a molecular mechanism of efflux pump inhibition.Front Microbiol.2015,6,421.doi:10.3389/fmicb.2015.00421)。

[0005] 为鉴定新型外排泵抑制剂 (EPI),使用表型测定,结合亚活性剂量的吡啶霉素 (一种鉴定为AcrAB-TolC外排泵的特别优异的底物的抗生素),在300 $\mu$ M下筛选1280种化合物的化学文库。

[0006] 在本发明中,发明人因此发现了一类新型RND-EPI。这些分子用于增强抗生素的活性。

[0007] 发明详述

[0008] 因此,本发明涉及式 (I) 的化合物:



[0010] 其中：

[0011] -X可选自：

[0012] • CH；以及

[0013] • N；

[0014] -Y可选自：

[0015] • CH；以及

[0016] • N；

[0017] X和Y不同时为CH；

[0018] -R<sup>1</sup>可选自：

[0019] • 卤素原子；

[0020] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基；

[0021] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基；

[0022] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基；或

[0023] • 腈基；

[0024] -R<sup>2</sup>可选自：

[0025] • 卤素原子，不包括氟原子；

[0026] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基，其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代；

[0027] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基，其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代；

[0028] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基，其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代；

[0029] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基；

[0030] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基；

[0031] • -COORa基团；

[0032] • -N(H)Rb-Ra基团；

[0033] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，其任选地被 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR' 基团取代；

[0034] • CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，其任选地被 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR' 基团取代；

[0035] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR' 基团取代；

[0036] • -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基，所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR' 基团取代；

[0037] • (5-6元) 杂芳基，其具有至少一个选自O、N或S的杂原子；所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代，所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR' 基团取代；

- [0038] • -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代; 或
- [0039] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基, 或在5和6位形成 (5-6元) 稠合杂芳基; 所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
- [0040] o 一个或多个卤素原子,
- [0041] o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,
- [0042] o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
- [0043] o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基, 其任选地被一至三个氟原子取代,
- [0044] o 具有至少一个N的 (4-10元) 杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR' 基团或羰基中的一个或多个取代; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR' 基团取代;
- [0045] o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH- 杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0046] o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团或OH取代;
- [0047] o (5-12元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团或OH取代;
- [0048] o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;
- [0049] -Ra选自:
- [0050] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;
- [0051] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- 苯基, 其任选地被卤素原子、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选地被一至三个氟原子取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;
- [0052] • 苯基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基被-NRR' 基团取代; 或
- [0053] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (5-6元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;
- [0054] -R和R', 相同或不同, 选自- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基和H;
- [0055] -Rb选自:
- [0056] • 羰基; 以及
- [0057] • SO<sub>2</sub>;
- [0058] -R<sup>3</sup>选自:
- [0059] • 包含具有至少一个N的4-10成员的杂环; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基基团或-NRR' 基团取代; 以及
- [0060] • -NH- 杂环, 所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0061] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>, 相同或不同, 选自H、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基和-CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基

和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

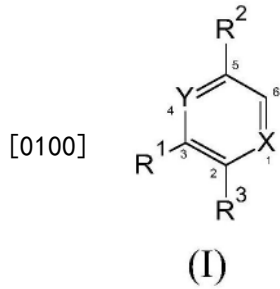
[0062] 或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体;

[0063] -排除以下化合物:

- [0064] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪;
- [0065] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- [0066] • 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- [0067] • 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪盐酸盐;
- [0068] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺;
- [0069] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4-二氮杂环庚烷;
- [0070] • 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐;
- [0071] • 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪;
- [0072] • 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪;
- [0073] • 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐;
- [0074] • 1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪;
- [0075] • 3-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0076] • 2-哌嗪-1-基喹啉-3-甲腈盐酸盐;
- [0077] • 3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉-2-醇盐酸盐;
- [0078] • 2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0079] • 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑;
- [0080] • (1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺;
- [0081] • 2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐;
- [0082] • 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉;
- [0083] • 3-氰基-2-(4-甲基-哌嗪基)-5-(吡啶-4-基)-吡啶;
- [0084] • 5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)烟酸甲酯;
- [0085] • (1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基哌嗪);
- [0086] • 1-(3,5-二氯-2-吡啶基)哌嗪;盐酸盐;2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0087] • 2-乙氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0088] • 2-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0089] • 2-乙基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0090] • 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)喹喔啉;
- [0091] • 2-溴-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0092] • 2-氯-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹喔啉;
- [0093] • 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0094] • 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0095] • 1-(3-氯喹喔啉-2-基)-N-甲基-吡咯烷-3-胺
- [0096] • 2-氯-3-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉盐酸盐;及
- [0097] • 4-溴-1-哌嗪-1-基-异喹啉。

[0098] 本发明还涉及药物组合物,其包含如上所述的式(I)化合物和药学上可接受的赋形剂。

[0099] 本发明还涉及式(I)的化合物:



[0101] 其中:

[0102] -X可选自:

[0103] • CH;以及

[0104] • N;

[0105] -Y可选自:

[0106] • CH;以及

[0107] • N;

[0108] -R<sup>1</sup>可选自:

[0109] • 卤素原子;

[0110] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;

[0111] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;

[0112] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;

[0113] • 腈基;或

[0114] • R<sup>1</sup>与Y一起在3和4位形成稠合苯基;

[0115] -R<sup>2</sup>可选自:

[0116] • 卤素原子,不包括氟原子;

[0117] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0118] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0119] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0120] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;

[0121] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;

[0122] • -COORa基团;

[0123] • -N(H)Rb-Ra基团;

[0124] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0125] • CONH-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0126] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0127] • -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-

C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

[0128] • (5-6元) 杂芳基, 其具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团取代;

[0129] • -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代; 或

[0130] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基, 或在5和6位形成(5-6元) 稠合杂芳基; 所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

[0131] o 一个或多个卤素原子,

[0132] o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团,

[0133] o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,

[0134] o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基, 其任选地被一至三个氟原子取代,

[0135] o 具有至少一个N的(4-10元) 杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR' 基团或羰基中的一个或多个取代; 所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR' 基团取代;

[0136] o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0137] o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团或OH取代;

[0138] o (5-12元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团或OH取代;

[0139] o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

[0140] -Ra选自:

[0141] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;

[0142] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-苯基, 其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基取代, 所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选地被一至三个氟原子取代, 所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0143] • 苯基, 其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基被-NRR' 基团取代; 或

[0144] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-(5-6元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0145] -R和R', 相同或不同, 选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基和H;

[0146] -Rb选自:

[0147] • 羰基; 以及

[0148] • SO<sub>2</sub>;

[0149] -R<sup>3</sup>选自:

[0150] • 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基基团或-NRR' 基团取代; 以及

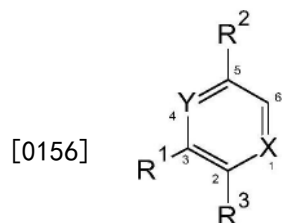
[0151] • -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0152] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0153] 或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体;

[0154] 其用作药物,特别是用于预防和/或治疗抗生素耐药性。

[0155] 本发明还涉及用于治疗细菌感染的方法,其包括向有需要的受试者施用具有化学式(I)的化合物与抗生素的组合:



[0157] 其中:

[0158] -X可选自:

[0159] • CH;以及

[0160] • N;

[0161] -Y可选自:

[0162] • CH;以及

[0163] • N;

[0164] -R<sup>1</sup>可选自:

[0165] • 卤素原子;

[0166] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0167] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基;

[0168] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;

[0169] • 腈基;或

[0170] • R<sup>1</sup>与Y一起在位置3和4形成稠合苯基;

[0171] -R<sup>2</sup>可选自:

[0172] • 卤素原子,不包括氟原子;

[0173] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0174] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0175] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0176] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;

[0177] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基;

[0178] • -COORa基团;

[0179] • -N(H)Rb-Ra基团;

[0180] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基

任选地被-NRR'基团取代;

[0181] • CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0182] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0183] • -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0184] • (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0185] • -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;或

[0186] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

[0187] o一个或多个卤素原子,

[0188] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基基团,

[0189] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基,

[0190] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,

[0191] o具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;

[0192] o包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0193] o(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0194] o(5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0195] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

[0196] -Ra选自:

[0197] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0198] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地被一至三个氟原子取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0199] • 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'基团取代;或

[0200] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0201] -R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和H;

[0202] -Rb选自:

[0203] • 羰基;以及

[0204] • SO<sub>2</sub>;

[0205] -R<sup>3</sup>选自:

[0206] • 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;以及

[0207] • -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0208] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0209] 或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体。

[0210] 除非另有说明,上文或下文使用的关于式(I)化合物的术语具有下文赋予的含义:

[0211] -“卤素”是指氟、氯、溴或碘原子,特别地为溴、碘或氯原子。

[0212] -除非另有说明,“烷基”表示脂族烃基,其可以是直链或支链的,在链(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中,具有1-6或1-4或1-3个碳原子。特别地,烷基在链(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中具有1-3个碳原子。支链是指一个或多个烷基,诸如甲基、乙基或丙基,连接到直链烷基链上。示例性的烷基包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2,2-二甲基丁基、正戊基、正己基,特别是甲基或乙基。如上所述,所述烷基可被一个选自O、N或S的杂原子取代(应理解,烷基基团的一个碳被O、N或S取代)。

[0213] -“卤代烷基”表示脂族烃基,其可是直链或支链的,在链(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基中具有1至3个碳原子,且其中一个或多个氢原子已被卤素原子取代,诸如氟、氯、溴或碘原子,特别是一个或多个氟原子。示例性的卤代烷基包括三氟甲基。

[0214] -“腈”是指C≡N。

[0215] -“烷氧基”表示与氧单键连接的如前定义的烷基。直链或支链(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基的实例包括甲氧基(CH<sub>3</sub>O)和乙氧基(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O-)。所述烷氧基可被一个或多个氟原子取代,诸如三氟甲氧基。

[0216] -除非另外指明,“烯基”是指含有碳-碳双键的脂族烃基,且其可以为在链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基中具有2-6个碳原子的直链或支链。优选的烯基在链(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)烯基中具有2-3个碳原子。示例性的烯基包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、2,2-二甲基-1-丁烯基、正戊烯基,特别是丙烯基。如上所述,所述烯基可被一个选自O、N或S的杂原子取代(应理解,烷基基团的一个碳被O、N或S取代)。

[0217] -除非另有说明,“炔基”是指含有碳-碳三键的脂族烃基,且其可以是在链(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基中具有2-6个碳原子的直链或支链。优选的炔基在链(C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)炔基中具有3-5个碳原子。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基。如上所述,所述炔基可被一个选自O、N或S的杂原子取代(应理解,烷基基团的一个碳被O、N或S取代)。

[0218] -“芳基”是指6-10个碳原子,优选6个碳原子的芳族单环或多环烃环体系。示例性的芳基包括苯基、萘基、联苯基,特别是苯基。所述芳基或苯基可被以下取代:一个或多个卤素原子,诸如氟、溴、碘或氯,特别是氯;一个或多个(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(诸如甲基),

所述烷基任选地被一至三个氟原子取代(诸如三氟甲基);一个或多个(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基(诸如甲氧基),所述烷氧基任选地被一个或多个氟原子(诸如三氟甲氧基)、NRR'基团(R和R'如本文所定义,特别地为NH<sub>2</sub>)取代;具有至少一个N的(4-8元)杂环;NH-杂环;6-10个碳原子(优选6个碳原子)的芳基,其任选地被NRR'基团(R和R'如本文所定义,诸如NH<sub>2</sub>)取代;NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团,R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>如本文所定义。

[0219] -“杂芳基”是指5-12个,特别是5-6个芳族单环、双环或多环,其中环的至少一个成员是杂原子。杂原子可是O、S或N,特别是N。特别地,每个环包含1-3个杂原子。当包括双环或多环时,至少一个环是芳族的,但另一个可以是非芳族的,诸如1,2,3,4-四氢异喹啉和异吲哚啉。实例包括吡咯基、吡啶基、噁二唑基、噻唑基、噁唑基、三唑基、吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、咪唑基,特别是吡啶基、三唑基或噁二唑基。所述杂芳基可被以下取代:一个或多个卤素原子,诸如氟、溴、碘或氯,特别是氯;一个或多个(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基,诸如甲基,所述烷基任选地被一至三个氟原子(诸如三氟甲基)或NRR'基团(R和R'如本文所定义,特别是甲胺、乙胺或丙胺)取代;一个或多个(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基(诸如甲氧基),所述烷氧基任选地被一个或多个氟原子取代(诸如三氟甲氧基);具有至少一个N的(4-8元)杂环;NH-杂环;任选地被NRR'基团(R和R'如本文所定义,例如甲胺或乙胺)取代的6-10个碳原子(优选6个碳原子)的芳基;NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团,R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>如本文所定义。

[0220] -“(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基”或“(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基”是指R<sub>a</sub>连接至COO-的氧原子,或-N(H)R<sub>b</sub>-的R<sub>b</sub>连接至烷基的碳;特别地,“(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基”是苄基、乙基苯基或丙基苯基。苯基可如上所述被取代,特别是被以下取代:卤素原子(诸如氟、溴、碘或氯,特别是氯);(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基或(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(诸如甲基),所述烷基任选地被1至3个氟原子(诸如三氟甲基)取代;(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基(诸如甲氧基),所述烷氧基任选地被一个或多个氟原子取代(诸如三氟甲氧基)。

[0221] -“-CO-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”是指通过烷基的碳连接至烷基的芳基;特别地,“(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,更特别是苄基、乙基苯基或丙基苯基。苯基可如上所述被取代:特别地,被以下取代:卤素原子(诸如氟、溴、碘或氯,特别是氯);甲基或甲氧基。

[0222] -“-CONH-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”是指-CO-NH-的氮原子连接至芳基的碳;特别地,“-CONH-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”是CONH-苯基。苯基可如上所述被取代,特别是被NRR'基团取代,R和R'如本文所定义,特别是乙胺。

[0223] -“(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-0-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”意指烷基通过烷基的碳连接至氧原子,所述氧原子也连接至芳基的碳;特别地,“(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-0-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-0-苯基,更特别地是甲基-0-苯基。苯基可如上所述被取代,特别地被NRR'基团取代,R和R'如本文所定义,特别是甲胺。

[0224] -“-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”是指烷基通过烷基的一个碳连接至氧原子,烷基的另一碳连接至芳基的碳;特别地,“-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基”为-0-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,更特别地是-0-甲基-苯基。苯基可如上所述被取代,特别地被NRR'基团取代,R和R'如本文所定义,特别是甲胺。

[0225] -N(H)R<sub>b</sub>-R<sub>a</sub>中的R<sub>b</sub>直接连接至氮原子。

[0226] -“羰基”是指C=O。

[0227] -“杂环”或“杂环烷基”是指饱和或部分不饱和的非芳族稳定的4-10元单环、双环或多环的环,其可任选地被桥接且其中所述环的至少一个成员是氮原子。所述桥在杂环的2个成员间包含0-2个碳原子。特别地,每个环包含1或2个氮原子。合适的杂环还公开于 Handbook of Chemistry and Physics, 76th Edition, CRC Press, Inc., 1995-1996, pages 225 to 226, 其公开内容在此引入作为参考。杂环烷基的实例包括但不限于哌嗪、二氮杂环庚烷、哌啶、吡咯烷、咪唑烷、吗啉、氮杂环丁烷、二氮杂双环辛基、二氮杂二环庚基、氮杂双环己基。所述杂环任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是甲基或NRR'基团,R和R'如本文所定义,特别是NH<sub>2</sub>。

[0228] -“NH-杂环”是指杂环通过杂环的碳或氮原子与NH的氮原子连接。

[0229] -除非另有说明,术语“取代的”通常是指被一个或多个取代基取代,所述取代基可相同或不同,且在本文中已标明。

[0230] 本文所述的式(I)化合物可包含一个或多个不对称碳原子。因此,其可以对映异构体或非对映异构体的形式存在。这些对映异构体和非对映异构体及其混合物(包括外消旋混合物)形成本发明的一部分。

[0231] 本文所述的式(I)化合物可以以游离碱的形式,或以酸加成盐的形式提供,其也构成本发明的一部分。

[0232] 这些盐有利地用药学上可接受的酸制备,但与其他酸形成的盐,例如用于本文所述的式(I)化合物的纯化或分离,也构成本发明的一部分。

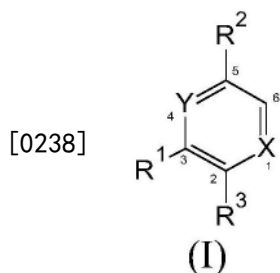
[0233] 如本文所用,表述“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内,适合于与人类和动物的组织接触而没有过度毒性、刺激、过敏反应,或其他与合理益处/风险比相称的问题并发症的化合物、材料、赋形剂、组合物或剂型。

[0234] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开的化合物的衍生物,其中通过制备其酸或碱盐来修饰母体化合物。药学上可接受的盐包括,例如由无毒无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规无毒盐包括衍生自无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等)的盐,包括其单盐、二盐或三盐;以及由有机酸(诸如甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、三氟乙酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲苯磺酸、草酸、富马酸、马来酸、乳酸等)制备的盐。其他加成盐包括铵盐,诸如氨丁三醇、葡甲胺、吡咯乙醇等,金属盐诸如钠、钾、钙、锌或镁。

[0235] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐如下制备:通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当碱或酸在水中,或在有机溶剂中,或在两者的混合物中反应。通常,优选非水介质,如乙醚、二烷、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。合适的盐的列表参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 2000, 其公开内容在此引入作为参考。

[0236] 化合物

[0237] 如上所述,根据本发明的化合物是式(I)的化合物:



[0239] 其中:

[0240] -X可选自:

[0241] • CH;以及

[0242] • N;

[0243] -Y可选自:

[0244] • CH;以及

[0245] • N;

[0246] X和Y不同时为CH;

[0247] -R<sup>1</sup>可选自:

[0248] • 卤素原子;

[0249] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;

[0250] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;

[0251] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;或

[0252] • 腈基;

[0253] -R<sup>2</sup>可选自:

[0254] • 卤素原子,不包括氟原子;

[0255] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0256] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0257] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0258] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;

[0259] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;

[0260] • -COORa基团;

[0261] • -N(H)Rb-Ra基团;

[0262] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0263] • CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0264] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0265] • -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0266] • (5-6元) 杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;

- [0267] • -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代; 或
- [0268] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基, 或在5和6位形成 (5-6元) 稠合杂芳基; 所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子; 且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
- [0269] o 一个或多个卤素原子,
- [0270] o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,
- [0271] o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
- [0272] o 一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基, 其任选地被一至三个氟原子取代,
- [0273] o 具有至少一个N的 (4-10元) 杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR' 基团或羰基中的一个或多个取代; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR' 基团取代;
- [0274] o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环, 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0275] o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团或OH取代;
- [0276] o (5-12元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代, 所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR' 基团或OH取代;
- [0277] o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;
- [0278] -Ra选自:
- [0279] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基;
- [0280] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-苯基, 其任选地被卤素原子、- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基、- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基任选地被一至三个氟原子取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;
- [0281] • 苯基, 其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代, 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基被-NRR' 基团取代; 或
- [0282] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (5-6元) 杂芳基, 其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代, 所述甲基任选地被一至三个氟原子取代, 所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;
- [0283] -R和R', 相同或不同, 选自- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基和H;
- [0284] -Rb选自:
- [0285] • 羰基; 以及
- [0286] • SO<sub>2</sub>;
- [0287] -R<sup>3</sup>选自:
- [0288] • 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥, 且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基基团或-NRR' 基团取代; 以及
- [0289] • -NH-杂环, 所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员; 所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0290] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>, 相同或不同, 选自H、- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基和-CO- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基; 所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基

和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0291] 或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体;

[0292] -排除以下化合物:

- [0293] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪;
- [0294] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- [0295] • 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- [0296] • 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪盐酸盐;
- [0297] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺;
- [0298] • 1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4-二氮杂环庚烷;
- [0299] • 5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐;
- [0300] • 1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪;
- [0301] • 1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪;
- [0302] • 2-氯-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐;
- [0303] • 1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪;
- [0304] • 3-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0305] • 2-哌嗪-1-基喹啉-3-甲腈盐酸盐;
- [0306] • 3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉-2-醇盐酸盐;
- [0307] • 2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0308] • 3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑;
- [0309] • (1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺;
- [0310] • 2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐;
- [0311] • 2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉;
- [0312] • 3-氰基-2-(4-甲基-哌嗪基)-5-(吡啶-4-基)-吡啶;
- [0313] • 5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)烟酸甲酯;
- [0314] • (1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基哌嗪);
- [0315] • 1-(3,5-二氯-2-吡啶基)哌嗪;盐酸盐;2-甲氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0316] • 2-乙氧基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0317] • 2-甲基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0318] • 2-乙基-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0319] • 2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)喹喔啉;
- [0320] • 2-溴-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0321] • 2-氯-3-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹喔啉;
- [0322] • 3,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0323] • 2,6,7-三氯-3-(4-甲基哌嗪-1-基)喹喔啉;
- [0324] • 1-(3-氯喹喔啉-2-基)-N-甲基-吡咯烷-3-胺
- [0325] • 2-氯-3-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉盐酸盐;及
- [0326] • 4-溴-1-哌嗪-1-基-异喹啉。

- [0327] 特别地,所述式(I)化合物的特征在于:
- [0328]  $-R^1$ 可选自:
- [0329] • 卤素原子;
- [0330] •  $-(C_1-C_3)$  烷基;
- [0331] •  $-(C_1-C_3)$  卤代烷基;或
- [0332] •  $-(C_1-C_3)$  烷氧基;和/或
- [0333]  $-R^2$ 可选自:
- [0334] • 卤素原子,不包括氟和氯原子;
- [0335] •  $-(C_1-C_6)$  烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0336] •  $-(C_2-C_6)$  烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0337] •  $-(C_2-C_6)$  炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0338] •  $-(C_1-C_3)$  烷氧基;
- [0339] •  $-(C_2-C_3)$  卤代烷基;
- [0340] •  $-COORa$ 基团;
- [0341] •  $-N(H)Rb-Ra$ 基团;
- [0342] •  $-(C_2-C_6)$  炔基- $(C_6-C_{10})$  芳基,其任选地被 $-(C_1-C_3)$  烷基取代,所述 $-(C_1-C_3)$  烷基任选地被 $-NRR'$ 基团取代;
- [0343] •  $CONH-(C_6-C_{10})$  芳基,其任选地被 $-(C_1-C_3)$  烷基取代,所述 $-(C_1-C_3)$  烷基任选地被 $-NRR'$ 基团取代;
- [0344] •  $-(C_1-C_3)$  烷基- $O-(C_6-C_{10})$  芳基,所述基团任选地被 $(C_1-C_3)$  烷基取代,所述 $(C_1-C_3)$  烷基任选地被 $-NRR'$ 基团取代;
- [0345] •  $-O-(C_1-C_3)$  烷基- $(C_6-C_{10})$  芳基,所述基团任选地被 $(C_1-C_3)$  烷基取代,所述 $(C_1-C_3)$  烷基任选地被 $-NRR'$ 基团取代;
- [0346] • (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被 $(C_1-C_3)$  烷基取代,所述 $(C_1-C_3)$  烷基任选地被 $-NRR'$ 基团取代;
- [0347] •  $-CONH-(C_1-C_3)$  烷基- $(C_6-C_{10})$  芳基,所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;或
- [0348] •  $R^2$ 与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
- [0349] ○一个或多个卤素原子,
- [0350] ○一个或多个 $-(C_1-C_4)$  烷基,
- [0351] ○一个或多个 $-(C_1-C_3)$  卤代烷基,
- [0352] ○一个或多个 $-(C_1-C_3)$  烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,
- [0353] ○具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被 $-(C_1-C_3)$  烷基, $NRR'$ 基团或羰基中的一个或多个取代;所述 $-(C_1-C_3)$  烷基任选地被 $NRR'$ 基团取代;
- [0354] ○包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0355] o(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0356] o(5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0357] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

[0358] 其他取代基如上定义,且条件是:

[0359] -如果R<sup>1</sup>为卤素且R<sup>3</sup>为哌嗪,则X和Y不同时为N,且

[0360] -如果R<sup>1</sup>为卤素且R<sup>3</sup>为哌嗪,则R<sup>2</sup>不为COOCH<sub>3</sub>。

[0361] 仍特别地:

[0362] -R<sup>1</sup>是卤素原子;和/或

[0363] -R<sup>2</sup>可选自:

[0364] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;或

[0365] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

[0366] o一个或多个卤素原子,

[0367] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,

[0368] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基,

[0369] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,

[0370] o具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;

[0371] o包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0372] o(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0373] o(5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0374] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

[0375] 其他取代基如权利要求1中所定义,且条件是:

[0376] -如果R<sup>1</sup>为卤素且R<sup>3</sup>为哌嗪,则X和Y不同时为N。

[0377] 甚至更特别地:

[0378] -X可选自:

[0379] • CH<sub>3</sub>;以及

[0380] • N;

- [0381] -Y可选自:
- [0382] • CH;以及
- [0383] • N;
- [0384] X和Y不同时为CH或N。
- [0385] 在一个优选实施方案中,  $R^3$ 选自包含具有至少一个N的4-10成员的杂环;特别地为哌嗪;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-( $C_1-C_3$ )烷基基团或-NRR'基团取代。
- [0386] 特别地,式(I)的化合物的特征在于:
- [0387] -X是N且Y是CH;和/或
- [0388] - $R^1$ 选自氯、溴和碘;和/或
- [0389] - $R^2$ 选自:
- [0390] • 碘;
- [0391] • -( $C_2-C_6$ )炔基,特别地为戊炔基,其任选地被-NRR'基团取代;
- [0392] • -( $C_2-C_6$ )炔基-( $C_6-C_{10}$ )芳基,特别地为乙炔基-苯基,其任选地被-( $C_1-C_3$ )烷基取代,所述-( $C_1-C_3$ )烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0393] • -COORa基团;
- [0394] • (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子,特别地为噁二唑;所述基团任选地被( $C_1-C_3$ )烷基取代,特别是乙基,所述( $C_1-C_3$ )烷基任选地被-NRR'基团取代;或
- [0395] •  $R^2$ 与6位的碳原子一起形成稠合苯基,其任选地被以下取代:
- [0396] o 卤素原子,特别地为氯、溴和碘;
- [0397] o 一个或多个-( $C_1-C_4$ )烷基,特别地为甲基;
- [0398] o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,特别地为哌嗪、吡咯烷和咪唑烷,所述杂环任选地被( $C_1-C_3$ )烷基取代,特别是甲基、NRR'基团或羰基;所述-( $C_1-C_3$ )烷基任选地被NRR'基团取代;
- [0399] o ( $C_6-C_{10}$ )芳基,特别地为苯基,所述基团任选地被卤素原子(特别地为氟和氯)、甲基、甲氧基、( $C_1-C_3$ )烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被三个氟原子取代,所述( $C_1-C_3$ )烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;
- [0400] o 包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,特别地为哌嗪;
- [0401] o (5-12元)杂芳基,特别地为吡啶和三唑,其任选地被( $C_1-C_3$ )烷基取代,所述( $C_1-C_3$ )烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0402] o  $NR^7R^8$ 基团;和/或
- [0403] -Ra选自:
- [0404] • 苯基,其任选地被-( $C_1-C_3$ )烷基取代,所述-( $C_1-C_3$ )烷基被NRR'基团取代;
- [0405] -R和R',相同或不同,选自-( $C_1-C_3$ )烷基,特别地为甲基和H;和/或
- [0406] - $R^3$ 是任选地被甲基取代的哌嗪;和/或
- [0407] - $R^7$ 和 $R^8$ ,相同或不同,选自H、-( $C_1-C_4$ )烷基(特别地为乙基、丙基和丁基)以及-CO-( $C_1-C_3$ )烷基(特别地为-CO-CH<sub>2</sub>-);所述-( $C_1-C_3$ )烷基和-CO-( $C_1-C_3$ )烷基任选地被-NH<sub>2</sub>取代。
- [0408] 特别地,式(I)的化合物的特征在于:
- [0409] -X是N且Y是CH;和/或

- [0410] -R<sup>1</sup>选自氯、溴和碘;和/或
- [0411] -R<sup>2</sup>选自:
- [0412] • 碘;
- [0413] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,特别地为戊炔基,其任选地被-NRR'基团取代;
- [0414] • -COORa基团;
- [0415] • (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子,特别地为噁二唑;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是乙基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;或
- [0416] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,其任选地被以下取代:
- [0417] o 卤素原子,特别地为氯、溴和碘;
- [0418] o 一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,特别地为甲基;
- [0419] o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,特别地为哌嗪;
- [0420] o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,特别地为苯基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别是甲基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0421] o NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;和/或
- [0422] -Ra选自:
- [0423] • 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被NRR'基团取代;
- [0424] -R和R'是H;和/或
- [0425] -R<sup>3</sup>是哌嗪,其任选地被甲基取代;和/或
- [0426] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(特别是乙基和丙基)以及-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基(特别是-CO-CH<sub>2</sub>-);所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NH<sub>2</sub>取代。
- [0427] 在一个实施方案中,所述式(I)化合物选自:
- [0428] -1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- [0429] -1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- [0430] -1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- [0431] -1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- [0432] -N-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]乙酰胺;
- [0433] -N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙酰胺盐酸盐;
- [0434] -N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲磺酰胺盐酸盐;
- [0435] -5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酸甲酯;
- [0436] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸乙酯盐酸盐;
- [0437] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苄基酯盐酸盐;
- [0438] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-苯基乙基酯盐酸盐;
- [0439] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-苯基丙基酯盐酸盐;
- [0440] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸对甲苯基甲基酯盐酸盐;
- [0441] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-氯苯基)甲基酯盐酸盐;
- [0442] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-甲氧基苯基)甲基酯盐酸盐;
- [0443] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-(4-氯苯基)乙基酯盐酸盐;
- [0444] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐;-3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉;

- [0445] -3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉；  
[0446] -3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0447] -3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0448] -3-溴-2-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)喹啉盐酸盐；  
[0449] -3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0450] -1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-哌嗪；  
[0451] -2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0452] -1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐；  
[0453] -3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0454] -1-[5-碘-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐；  
[0455] -1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪；  
[0456] -3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹啉；  
[0457] -2-氯-3-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)喹喔啉盐酸盐；  
[0458] -N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺盐酸盐；  
[0459] -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺；  
[0460] -1-(3-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐；  
[0461] -(1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺甲酸；  
[0462] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-(4-氯苯基)丙基酯盐酸盐；  
[0463] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐；  
[0464] -5-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐；  
[0465] -N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐；  
[0466] -2,6-二氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0467] -2-氯-6-甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0468] -3-氯-2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)喹啉盐酸盐；  
[0469] -2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐；  
[0470] -N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹喔啉-2-胺盐酸盐；  
[0471] -3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0472] -3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐；  
[0473] -2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉2,2,2-三氟乙酸；  
[0474] -2-氯-3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)喹喔啉三氟甲磺酸；及  
[0475] -2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹喔啉盐酸盐；  
[0476] -4-(2-氨基乙基)-N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)苯甲酰胺二盐酸盐；  
[0477] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苯基酯2,2,2-三氟乙酸；  
[0478] -2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑；  
[0479] -3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑盐酸盐；  
[0480] -3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丙-2-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸；  
[0481] -5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸；  
[0482] -4-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丁-3-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸；  
[0483] -3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；

- [0484] -3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0485] -6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0486] -3-氯-2-哌嗪-1-基-1,5-萘啶盐酸盐；  
[0487] -2-氯-6-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0488] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐；  
[0489] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐；  
[0490] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌嗪-2-酮二盐酸盐；  
[0491] -2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐；  
[0492] -[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐  
[0493] -2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐；  
[0494] -3-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-1-胺二盐酸盐；  
[0495] -[3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲胺二盐酸盐；  
[0496] -[3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)氧基甲基]苯基]甲胺二盐酸盐；  
[0497] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-(4-哌啶基)喹啉-6-胺二盐酸盐；  
[0498] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌啶-4-胺二盐酸盐；  
[0499] -3-氯-6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐；  
[0500] -(3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐；  
[0501] -(3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐；  
[0502] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐；  
[0503] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐；  
[0504] -3-氯-6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐；  
[0505] -3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐；  
[0506] -3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐；  
[0507] -3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1-哌啶基)喹啉盐酸盐；  
[0508] -4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吗啉盐酸盐；  
[0509] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐；  
[0510] -2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]乙胺二盐酸盐；  
[0511] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-基]甲胺二盐酸盐；  
[0512] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-哌啶基]甲胺二盐酸盐；  
[0513] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐；  
[0514] -1-(3-氯-5-乙炔基-2-吡啶基)哌嗪；  
[0515] -3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0516] -3-氯-6-苯基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0517] -[2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐；  
[0518] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐；  
[0519] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇盐酸盐；  
[0520] -1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐；  
[0521] -1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐；  
[0522] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐；

- [0523] - [1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-3-基] 甲胺二盐酸盐;
- [0524] - (3R) - 1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [0525] - (3S) - 1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [0526] - 3-氯-2-哌嗪-1-基-N- [(3R) - 吡咯烷-3-基] 喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [0527] - 3-氯-2-哌嗪-1-基-N- [(3S) - 3-哌啶基] 喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [0528] - N' - (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 丁烷-1,4-二胺二盐酸盐;
- [0529] - (1S) - 1- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [0530] - (1R) - 1- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [0531] - 2- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [0532] - 2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [0533] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) - 2-氟-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [0534] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) - 2-甲基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [0535] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) - 4-甲氧基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [0536] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) - 3-吡啶基] 甲胺二盐酸盐;
- [0537] - 3- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] 丙-1-胺二盐酸盐;
- [0538] - 2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] 乙胺二盐酸盐;
- [0539] - 2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] - N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [0540] - 1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [0541] - 1- (3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [0542] - 1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- [0543] - 1- [3-氯-5- (2-苯基乙炔基) - 2-吡啶基] 哌嗪 2,2,2-三氟乙酸;
- [0544] - 2- [2- [2- (5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基) 乙炔基] 苯基] 乙胺 2,2,2-三氟乙酸;
- [0545] - 2- [3- [2- (5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基) 乙炔基] 苯基] 乙胺 2,2,2-三氟乙酸;
- [0546] - 2- [4- [2- (5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基) 乙炔基] 苯基] 乙胺 2,2,2-三氟乙酸;
- [0547] - 3-氯-2-哌嗪-1-基-6- (1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基) 喹啉二盐酸盐;
- [0548] - 3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0549] - 3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0550] - 2- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 丙-2-胺二盐酸盐;
- [0551] - 2- [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] - N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [0552] - [1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑-2-基] 甲胺二盐酸盐;
- [0553] - 2- [1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑-2-基] 乙胺二盐酸盐;
- [0554] - [1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑-4-基] 甲胺二盐酸盐;
- [0555] - 2- [1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑-4-基] 乙胺二盐酸盐;
- [0556] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑-4-基] 甲胺二盐酸盐;
- [0557] - 2- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑-4-基] 乙胺二盐酸盐;
- [0558] - [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) - 1,2,4-三唑-3-基] 甲胺二盐酸盐;
- [0559] - 2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) - 1,2,4-三唑-3-基] 乙胺二盐酸盐;
- [0560] - 3- (2-氨基乙基) - 1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- [0561] - 1- (2-氨基乙基) - 3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑烷-2-酮二盐酸盐;

- [0562] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- [0563] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- [0564] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- [0565] -2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙胺二盐酸盐;
- [0566] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- [0567] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [0568] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [0569] -2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [0570] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [0571] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [0572] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [0573] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [0574] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [0575] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [0576] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- [0577] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [0578] -6-[3-(氨基甲基)苯基]-N-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺二盐酸盐;
- [0579] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0580] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0581] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0582] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0583] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0584] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0585] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0586] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0587] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0588] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0589] -[2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0590] -[4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0591] -[3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0592] -[2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0593] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0594] -[6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0595] -[2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0596] -[6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡嗪-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [0597] -3-氯-6-咪唑-1-基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;及

[0598] - (1S,4S) - 2 - [3 - 氯 - 5 - (三氟甲基) - 2 - 吡啶基] - 2,5 - 二氮杂双环[2.2.1]庚烷甲酸。

[0599] 在另一个实施方案中,所述式(I)化合物选自:

- [0600] -1 - (3 - 氯 - 5 - 碘 - 2 - 吡啶基) 哌嗪;
- [0601] -5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 吡啶 - 3 - 甲酸[4 - (2 - 氨基乙基) 苯基] 酯二盐酸盐;
- [0602] -3 - 氯 - 2 - (4 - 甲基哌嗪 - 1 - 基) 喹啉;
- [0603] -3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉;
- [0604] -3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0605] -3 - 溴 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0606] -2 - 氯 - 3 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0607] -3 - 碘 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0608] -5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 吡啶 - 3 - 甲酸[3 - (氨基甲基) 苯基] 酯二盐酸盐;
- [0609] -3 - 溴 - 6 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0610] -3 - 溴 - 6 - 甲基 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0611] -3 - 氯 - 2,6 - 二(哌嗪 - 1 - 基) 喹啉二盐酸盐;
- [0612] -3 - 氯 - 6 - 碘 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0613] -6 - 溴 - 3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0614] -2 - [3 - (5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 3 - 吡啶基) - 1,2,4 - 噁二唑 - 5 - 基] 乙胺二盐酸盐;
- [0615] -2 - 氯 - 6,7 - 二甲基 - 3 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0616] -5 - (5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 3 - 吡啶基) 戊 - 4 - 炔 - 1 - 胺 2,2,2 - 三氟乙酸;
- [0617] -3 - 氯 - 8 - 甲基 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0618] -N' - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 乙烷 - 1,2 - 二胺二盐酸盐;
- [0619] -N' - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 丙烷 - 1,3 - 二胺二盐酸盐;
- [0620] - [3 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [0621] -2 - 氨基 - N - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 乙酰胺二盐酸盐。
- [0622] - [1 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) - 3 - 哌啶基] 甲胺二盐酸盐;
- [0623] -2 - [2 - [2 - (5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 3 - 吡啶基) 乙炔基] 苯基] 乙胺 2,2,2 - 三氟乙酸;
- [0624] -2 - [3 - [2 - (5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 3 - 吡啶基) 乙炔基] 苯基] 乙胺 2,2,2 - 三氟乙酸;
- [0625] -2 - [4 - [2 - (5 - 氯 - 6 - 哌嗪 - 1 - 基 - 3 - 吡啶基) 乙炔基] 苯基] 乙胺 2,2,2 - 三氟乙酸;
- [0626] -3,7 - 二氯 - 8 - 甲基 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 喹啉盐酸盐;
- [0627] -N' - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 丁烷 - 1,4 - 二胺二盐酸盐;
- [0628] -3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - N - [(3S) - 3 - 哌啶基] 喹啉 - 6 - 胺二盐酸盐;
- [0629] - [1 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) - 4 - 哌啶基] 甲胺二盐酸盐;
- [0630] - [1 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 吡咯烷 - 3 - 基] 甲胺二盐酸盐;
- [0631] - (3R) - 1 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 吡咯烷 - 3 - 胺二盐酸盐;
- [0632] - (3S) - 1 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 吡咯烷 - 3 - 胺二盐酸盐;
- [0633] - [2 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [0634] - [4 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [0635] - [3 - (3 - 氯 - 2 - 哌嗪 - 1 - 基 - 6 - 喹啉基) 苯基] 甲醇盐酸盐;

- [0636] -1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐;
- [0637] -1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- [0638] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺二盐酸盐;
- [0639] -(1S)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [0640] -(1R)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [0641] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [0642] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [0643] -3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉二盐酸盐;
- [0644] -3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0645] -3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0646] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0647] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0648] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0649] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0650] -3-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- [0651] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺二盐酸盐;
- [0652] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [0653] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [0654] -1-(3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [0655] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- [0656] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0657] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0658] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0659] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0660] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0661] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0662] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0663] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0664] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0665] -[2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0666] -[4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0667] -[3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0668] -[2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;以及
- [0669] -[2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺二盐酸盐。
- [0670] 本文提供的化合物可配制成药物组合物,其任选地通过与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合。
- [0671] 因此,本发明还涉及药物组合物,其包含如本部分中所定义的式(I)化合物,以及药学上可接受的赋形剂。
- [0672] 此类组合物可被制备用于口服施用,特别地以片剂或胶囊的形式,特别是口腔分

散 (lyoc) 片剂的形式;或肠胃外施用,特别是以液体溶液、悬浮液或乳液的形式。

[0673] 其可通过药学领域熟知的任何方法制备,例如,如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20th ed.;Gennaro,A.R.,Ed.;Lippincott Williams&Wilkins: Philadelphia,PA,2000中所述。可包括药学上相容的粘合剂和/或辅料为组合物的一部分。口服组合物通常包括惰性稀释剂载体或可食用载体。其可以以单位剂量形式施用,其中术语“单位剂量”是指能够施用给患者的单一剂量,且其可容易地处理和包装,保持为物理和化学稳定的包含活性化合物本身的单位剂量或药学上可接受的组合物。

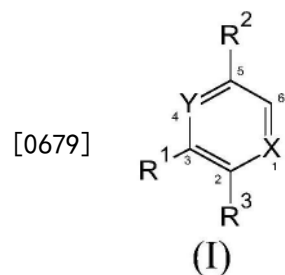
[0674] 片剂、丸剂、粉剂、胶囊、锭剂等可含有一种或多种任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素或黄芪胶;稀释剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如淀粉和纤维素衍生物;润滑剂,诸如硬脂酸镁;助流剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或调味剂,诸如薄荷或水杨酸甲酯。胶囊可以是硬胶囊或软胶囊的形式,其通常由任选地与增塑剂共混的明胶混合物以及淀粉胶囊制成。此外,剂量单位形式可以包含改变剂量单位的物理形式的各种其他材料,例如糖、虫胶或肠溶剂的包衣。其他口服剂型糖浆剂或酞剂可含有甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。此外,可将活性化合物掺入快速溶解,调节释放或持续释放的制剂和剂型中,且其中此类持续释放制剂优选是双模态的。

[0675] 用于施用的液体制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液和乳液。液体组合物还可包括粘合剂、缓冲剂、防腐剂、螯合剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。非水溶剂包括醇、丙二醇、聚乙二醇、丙烯酸酯共聚物、植物油(诸如橄榄油)以及和有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载体包括醇和水的混合物、水凝胶、缓冲介质和盐水。特别地,生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物,丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以是控制活性化合物释放的有用赋形剂。静脉内载体可包括液体和营养补充剂、电解质补充剂,诸如基于林格氏葡萄糖的那些等。

[0676] 施用方式的实例包括肠胃外施用,例如皮下、肌内、静脉内、皮内以及口服施用。

[0677] 用于治疗用途/治疗方法的化合物

[0678] 如已提到的,本发明还涉及式(I)的化合物:



[0680] 其中:

[0681] -X可选自:

[0682] • CH;以及

[0683] • N;

[0684] -Y可选自:

[0685] • CH;以及

[0686] • N;

[0687] -R<sup>1</sup>可选自:

- [0688] • 卤素原子;
- [0689] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基;
- [0690] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- [0691] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
- [0692] • 腈基;或
- [0693] • R<sup>1</sup>与Y一起在3和4位形成稠合苯基;
- [0694] -R<sup>2</sup>可选自:
- [0695] • 卤素原子,不包括氟原子;
- [0696] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0697] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0698] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0699] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
- [0700] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- [0701] • -COORa基团;
- [0702] • -N(H)Rb-Ra基团;
- [0703] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0704] • CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0705] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0706] • -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0707] • (5-6元) 杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0708] • -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;或
- [0709] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
- [0710] o一个或多个卤素原子,
- [0711] o一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基基团,
- [0712] o一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
- [0713] o一个或多个- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,
- [0714] o具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR'基团取代;
- [0715] o包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0716] o(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0717] o(5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0718] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

[0719] -Ra选自:

[0720] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0721] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地被一至三个氟原子取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0722] • 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'基团取代;或

[0723] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代,任选地被所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0724] -R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和H;

[0725] -Rb选自:

[0726] • 羰基;以及

[0727] • SO<sub>2</sub>;

[0728] -R<sup>3</sup>选自:

[0729] • 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;以及

[0730] • -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0731] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0732] 或其药学上可接受的盐或光学异构体、外消旋体、非对映异构体、对映异构体或互变异构体;

[0733] 其用作药物。

[0734] 在一个实施方案中:

[0735] -X可选自:

[0736] • CH;以及

[0737] • N;

[0738] -Y可选自:

[0739] • CH;以及

[0740] • N;

[0741] -R<sup>1</sup>可选自:

[0742] • 卤素原子;

[0743] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

- [0744] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- [0745] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
- [0746] • 腈基;或
- [0747] • R<sup>1</sup>与Y一起在3和4位形成稠合苯基;
- [0748] -R<sup>2</sup>可选自:
- [0749] • 卤素原子,不包括氟原子;
- [0750] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0751] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0752] • - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;
- [0753] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基;
- [0754] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基;
- [0755] • -COORa基团;
- [0756] • -N(H)Rb-Ra基团;
- [0757] • CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR'基团取代;
- [0758] • - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基-0- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR'基团取代;
- [0759] • -0- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR'基团取代;
- [0760] • (5-6元) 杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR'基团取代;
- [0761] • -CONH- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;或
- [0762] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成 (5-6元) 杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下取代:
- [0763] o一个或多个卤素原子,
- [0764] o一个或多个 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基,
- [0765] o一个或多个 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 卤代烷基,
- [0766] o一个或多个 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,
- [0767] o具有至少一个N的 (4-10元) 杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基、NRR'基团或羰基取代;所述 - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被NRR'基团取代;
- [0768] o包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0769] o (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基中的一个或多个取代,任选地被所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基任选地被 -NRR'基团或OH取代;
- [0770] o (5-6元) 杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) 烷基取代,所述甲基

任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0771] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;

[0772] -Ra选自:

[0773] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0774] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地被一至三个氟原子取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0775] • 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'基团取代;或

[0776] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0777] -R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和H;

[0778] -Rb选自:

[0779] • 羰基;以及

[0780] • SO<sub>2</sub>;

[0781] -R<sup>3</sup>选自:

[0782] • 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;以及

[0783] • -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0784] R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代。

[0785] 特别地:

[0786] -R<sup>1</sup>可选自:

[0787] • 卤素原子;

[0788] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;

[0789] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基;

[0790] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;或

[0791] • 腈基;和/或

[0792] -R<sup>2</sup>可选自:

[0793] • 卤素原子,不包括氟原子;

[0794] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0795] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)烯基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0796] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;

[0797] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基;

[0798] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基;

[0799] • -COORa基团;

[0800] • -N(H)Rb-Ra基团;

[0801] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基

任选地被-NRR'基团取代;

[0802] • CONH- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) 芳基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0803] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0804] • -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0805] • (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;

[0806] • -CONH-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被卤素原子、甲基或甲氧基取代;或

[0807] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:

[0808] o一个或多个卤素原子,

[0809] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,

[0810] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基,

[0811] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,

[0812] o具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;

[0813] o包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;

[0814] o(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0815] o(5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;

[0816] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团,

[0817] -Ra选自:

[0818] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;

[0819] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-苯基,其任选地被卤素原子、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基任选地被一至三个氟原子取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基任选地被一至三个氟原子取代;

[0820] • 苯基,其任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'

[0821] 基团取代;或

[0822] • -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基-(5-6元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代;

- [0823] -R和R',相同或不同,选自-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和H;
- [0824] -Rb选自:
- [0825] • 羰基;以及
- [0826] • SO<sub>2</sub>;和/或
- [0827] -R<sup>3</sup>选自:
- [0828] • 包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地包含在所述杂环的2个成员间的包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;以及
- [0829] • -NH-杂环,所述杂环包含具有至少一个N的4-10个成员;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0830] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代。
- [0831] 更特别地:
- [0832] -R<sup>1</sup>是卤素原子;和/或
- [0833] -R<sup>2</sup>可选自:
- [0834] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其任选地被一个选自O、N或S的杂原子取代;或
- [0835] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,或在5和6位形成(5-6元)稠合杂芳基;所述稠合杂芳基具有至少一个选自O、N或S的杂原子;且所述稠合苯基或杂芳基任选地被以下的一个或多个取代:
- [0836] ○一个或多个卤素原子,
- [0837] ○一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,
- [0838] ○一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)卤代烷基,
- [0839] ○一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,其任选地被一至三个氟原子取代,
- [0840] ○具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基、NRR'基团或羰基中的一个或多个取代;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被NRR'基团取代;
- [0841] ○包含具有至少一个N的4-10个成员的NH-杂环,所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0842] ○(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基中的一个或多个取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;
- [0843] ○(5-12元)杂芳基,其任选地被卤素原子、甲基、甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述甲基任选地被一至三个氟原子取代,所述甲氧基任选地被一至三个氟原子取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团或OH取代;
- [0844] ○NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;和/或
- [0845] -X可选自:
- [0846] • CH;以及
- [0847] • N;
- [0848] -Y可选自:
- [0849] • CH;以及

- [0850] • N;
- [0851] X和Y不同时为CH或N;和/或
- [0852] -R<sup>3</sup>选自包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;特别是哌嗪;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基基团或-NRR'基团取代;
- [0853] 甚至更特别地,所述化合物的特征在于:
- [0854] -X和Y是N或X是N且Y是CH;和/或
- [0855] -R<sup>1</sup>是卤素原子;和/或
- [0856] -R<sup>2</sup>选自:
- [0857] • 卤素原子,不包括氟原子;
- [0858] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其任选地被-NRR'基团取代;
- [0859] • -COORa基团;
- [0860] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;或
- [0861] • R<sup>2</sup>与6位的碳原子一起形成稠合苯基,其任选地被以下取代:
- [0862] o一个或多个卤素原子;
- [0863] o一个或多个-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基;
- [0864] o具有至少一个N的(4-10元)杂环,所述杂环任选地在所述杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥;
- [0865] o(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)芳基,所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0866] oNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>基团;和/或
- [0867] -Ra是任选地被-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代的苯基,所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基被-NRR'基团取代;和/或
- [0868] -R和R'是H;和/或
- [0869] -R<sup>3</sup>是包含具有至少一个N的4-10个成员的杂环;所述杂环任选地在该杂环的2个成员间包含0至2个碳原子的桥,且任选地被甲基或-NRR'基团取代;和/或
- [0870] -R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>,相同或不同,选自H、-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基;所述-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和-CO-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NH<sub>2</sub>取代。
- [0871] 甚至更特别地,所述式(I)化合物的特征在于:
- [0872] -X和Y是N或X是N且Y是CH;和/或
- [0873] -R<sup>1</sup>选自氯、溴和碘;和/或
- [0874] -R<sup>2</sup>选自:
- [0875] • 卤素原子,特别地为碘;
- [0876] • -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)炔基,特别地为戊炔基,其任选地被-NRR'基团取代;
- [0877] • -COORa基团;
- [0878] • (5-6元)杂芳基,其具有至少一个选自O、N或S的杂原子,特别地为噁二唑;所述基团任选地被(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基取代,特别地为乙基,所述(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基任选地被-NRR'基团取代;或

- [0879] •  $R^2$ 与6位的碳原子一起形成稠合苯基,其任选地被以下取代:
- [0880] o 卤素原子,特别地为氯、溴和碘;
- [0881] o 一个或多个- $(C_1-C_4)$ 烷基,特别是甲基;
- [0882] o 具有至少一个N的(4-10元)杂环,特别地为哌嗪;
- [0883] o  $(C_6-C_{10})$ 芳基,特别地为苯基,所述基团任选地被 $(C_1-C_3)$ 烷基取代,特别是甲基,所述 $(C_1-C_3)$ 烷基任选地被-NRR'基团取代;
- [0884] o  $NR^7R^8$ 基团;和/或
- [0885] -Ra选自:
- [0886] • 任选地被- $(C_1-C_3)$ 烷基取代的苯基,所述- $(C_1-C_3)$ 烷基被-NRR'基团取代;
- [0887] -R和R'是H;和/或
- [0888] - $R^3$ 是任选地被甲基取代的哌嗪;和/或
- [0889] - $R^7$ 和 $R^8$ ,相同或不同,选自H、- $(C_1-C_3)$ 烷基(特别是乙基和丙基)和-CO- $(C_1-C_3)$ 烷基(特别是-CO- $CH_2-$ );所述- $(C_1-C_3)$ 烷基和-CO- $(C_1-C_3)$ 烷基任选地被-NH<sub>2</sub>取代。
- [0890] 在一个实施方案中,所述化合物选自:
- [0891] -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪;
- [0892] -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪;
- [0893] -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐;
- [0894] -1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- [0895] -1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- [0896] -1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪;
- [0897] -1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪;
- [0898] -1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐;
- [0899] -N-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]乙酰胺;
- [0900] -N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙酰胺盐酸盐;
- [0901] -N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲磺酰胺盐酸盐;
- [0902] -5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酸甲酯;
- [0903] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸甲酯盐酸盐;
- [0904] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸乙酯盐酸盐;
- [0905] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苄基酯盐酸盐;
- [0906] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-苯基乙基酯盐酸盐;
- [0907] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-苯基丙基酯盐酸盐;
- [0908] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸对甲苯基甲基酯盐酸盐;
- [0909] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-氯苯基)甲基酯盐酸盐;
- [0910] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-甲氧基苯基)甲基酯盐酸盐;
- [0911] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸2-(4-氯苯基)乙基酯盐酸盐;
- [0912] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐;-3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉;
- [0913] -3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉;
- [0914] -3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;

- [0915] -3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0916] -3-溴-2-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)喹啉盐酸盐；  
[0917] -3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0918] -1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-哌嗪；  
[0919] -1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪盐酸盐；  
[0920] -2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0921] -2-氯-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐；  
[0922] -1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪；  
[0923] -1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐；  
[0924] -3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0925] -3-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0926] -2-哌嗪-1-基喹啉-3-甲腈盐酸盐；  
[0927] -1-[5-碘-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪盐酸盐；  
[0928] -1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪；  
[0929] -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4-二氮杂环庚烷；  
[0930] -3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹啉；  
[0931] -2-氯-3-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)喹喔啉盐酸盐；  
[0932] -3-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉-2-醇盐酸盐；  
[0933] -2-氯-3-[(3S)-3-甲基哌嗪-1-基]喹喔啉盐酸盐；  
[0934] -N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺盐酸盐；  
[0935] -1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺；  
[0936] -1-(3-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪盐酸盐；  
[0937] -(1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺甲酸；  
[0938] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸3-(4-氯苯基)丙基酯盐酸盐；  
[0939] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐；  
[0940] -5-氯-N-[(4-氯苯基)甲基]-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺盐酸盐；  
[0941] -N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐；  
[0942] -2,6-二氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0943] -2-氯-6-甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0944] -3-氯-2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)喹啉盐酸盐；  
[0945] -2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉盐酸盐；  
[0946] -N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹喔啉-2-胺盐酸盐；  
[0947] -3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；  
[0948] -3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐；  
[0949] -2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹喔啉2,2,2-三氟乙酸；  
[0950] -2-氯-3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)喹喔啉三氟甲磺酸；  
[0951] -2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹喔啉盐酸盐；  
[0952] -4-(2-氨基乙基)-N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)苯甲酰胺二盐酸盐；  
[0953] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苯基酯2,2,2-三氟乙酸；

- [0954] -3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑盐酸盐;
- [0955] -3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丙-2-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- [0956] -5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- [0957] -4-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丁-3-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸;
- [0958] -3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0959] -3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0960] -6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0961] -3-氯-2-哌嗪-1-基-1,5-萘啶盐酸盐;
- [0962] -2-氯-6-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0963] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐;
- [0964] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐;
- [0965] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌嗪-2-酮二盐酸盐;
- [0966] -2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐;
- [0967] -[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- [0968] -2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [0969] -3-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- [0970] -[3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0971] -[3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)氧基甲基]苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0972] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-(4-哌啶基)喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [0973] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌啶-4-胺二盐酸盐;
- [0974] -3-氯-6-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0975] -(3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [0976] -(3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [0977] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [0978] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)氮杂环丁-3-胺二盐酸盐;
- [0979] -3-氯-6-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐
- [0980] -3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0981] -3-氯-6-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [0982] -3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1-哌啶基)喹啉盐酸盐;
- [0983] -4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吗啉盐酸盐;
- [0984] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0985] -2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]乙胺二盐酸盐;
- [0986] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [0987] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0988] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0989] -1-(3-氯-5-乙炔基-2-吡啶基)哌嗪;
- [0990] -3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0991] -3-氯-6-苯基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐;
- [0992] -[2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;

- [0993] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [0994] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇盐酸盐;
- [0995] -1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺二盐酸盐;
- [0996] -1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- [0997] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐;
- [0998] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺二盐酸盐;
- [0999] -(3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [1000] -(3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [1001] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [1002] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3S)-3-哌啶基]喹啉-6-胺二盐酸盐;
- [1003] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺二盐酸盐;
- [1004] -(1S)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [1005] -(1R)-1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [1006] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [1007] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺二盐酸盐;
- [1008] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1009] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1010] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1011] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺二盐酸盐;
- [1012] -3-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺二盐酸盐;
- [1013] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺二盐酸盐;
- [1014] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [1015] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [1016] -1-(3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [1017] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- [1018] -1-[3-氯-5-(2-苯基乙炔基)-2-吡啶基]哌嗪2,2,2-三氟乙酸;
- [1019] -2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- [1020] -2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- [1021] -2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸;
- [1022] -3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉二盐酸盐;
- [1023] -3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [1024] -3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [1025] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺二盐酸盐;
- [1026] -2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [1027] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1028] -2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1029] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]甲胺二盐酸盐;
- [1030] -2-[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]乙胺二盐酸盐;
- [1031] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]甲胺二盐酸盐;

- [1032] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑-4-基]乙胺二盐酸盐;
- [1033] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-三唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- [1034] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-三唑-3-基]乙胺二盐酸盐;
- [1035] -3-(2-氨基乙基)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- [1036] -1-(2-氨基乙基)-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- [1037] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]吡咯烷-2-酮二盐酸盐;
- [1038] -1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-[2-(二甲基氨基)乙基]咪唑烷-2-酮二盐酸盐;
- [1039] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]甲胺二盐酸盐;
- [1040] -2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-3-基]乙胺二盐酸盐;
- [1041] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- [1042] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [1043] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1044] -2-[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1,3,4-噁二唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1045] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1046] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噁唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1047] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1048] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)噻唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1049] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]甲胺二盐酸盐;
- [1050] -2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-咪唑-2-基]乙胺二盐酸盐;
- [1051] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲胺二盐酸盐;
- [1052] -2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]乙胺二盐酸盐;
- [1053] -6-[3-(氨基甲基)苯基]-N-[(1S,5R)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺二盐酸盐;
- [1054] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1055] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1056] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1057] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1058] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1059] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1060] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1061] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1062] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1063] -[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1064] -[2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1065] -[4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1066] -[3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;
- [1067] -[2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐;

- [1068] -[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐；
- [1069] -[6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-吡啶基]甲胺二盐酸盐；
- [1070] -[2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺二盐酸盐；
- [1071] -[6-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡嗪-2-基]甲胺二盐酸盐；
- [1072] -3-氯-6-咪唑-1-基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；以及
- [1073] -(1S,4S)-2-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷甲酸。
- [1074] 在另一个实施方案中,所述化合物选自:
- [1075] -1-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪；
- [1076] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯二盐酸盐；
- [1077] -3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉；
- [1078] -3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉；
- [1079] -3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1080] -3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1081] -2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1082] -3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1083] -5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯二盐酸盐；
- [1084] -3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1085] -3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1086] -3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉二盐酸盐；
- [1087] -3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1088] -6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1089] -2-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺二盐酸盐；
- [1090] -2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1091] -5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺2,2,2-三氟乙酸；
- [1092] -3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1093] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺二盐酸盐；
- [1094] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺二盐酸盐；
- [1095] -[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺二盐酸盐；
- [1096] -2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺二盐酸盐。
- [1097] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺二盐酸盐；
- [1098] -2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸；
- [1099] -2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸；
- [1100] -2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺2,2,2-三氟乙酸；
- [1101] -3,7-二氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉盐酸盐；
- [1102] -N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺二盐酸盐；
- [1103] -3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3S)-3-哌啶基]喹啉-6-胺二盐酸盐；
- [1104] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺二盐酸盐；
- [1105] -[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺二盐酸盐；

- [1106] - (3R) -1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [1107] - (3S) -1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-3-胺二盐酸盐;
- [1108] - [2- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1109] - [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1110] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲醇盐酸盐;
- [1111] -1- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] -N-甲基-甲胺二盐酸盐;
- [1112] -1- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] -N,N-二甲基-甲胺二盐酸盐;
- [1113] -2- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 丙-2-胺二盐酸盐;
- [1114] - (1S) -1- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [1115] - (1R) -1- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [1116] -2- [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [1117] -2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 乙胺二盐酸盐;
- [1118] -3-氯-2-哌嗪-1-基-6- (1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基) 喹啉二盐酸盐;
- [1119] -3-氯-6-异吲哚啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [1120] -3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-喹啉二盐酸盐;
- [1121] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -2-氟-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1122] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -2-甲基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1123] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -4-甲氧基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1124] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -3-吡啶基] 甲胺二盐酸盐;
- [1125] -3- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] 丙-1-胺二盐酸盐;
- [1126] -2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] 乙胺二盐酸盐;
- [1127] -2- [4- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 三唑-1-基] -N,N-二甲基-乙胺二盐酸盐;
- [1128] -1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [1129] -1- (3,8-二氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 吡咯烷-2-酮盐酸盐;
- [1130] -1- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 咪唑烷-2-酮盐酸盐;
- [1131] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -4- (三氟甲基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1132] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -5- (三氟甲基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1133] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -2- (三氟甲基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1134] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -4-甲基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1135] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -5-甲基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1136] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -2-甲基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1137] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -2-甲氧基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1138] - [3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -5-甲氧基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1139] - [5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -2-甲氧基-苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1140] - [2-氯-3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1141] - [4-氯-3- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1142] - [3-氯-5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐;
- [1143] - [2-氯-5- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) 苯基] 甲胺二盐酸盐; 及
- [1144] - [2- (3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基) -4-吡啶基] 甲胺二盐酸盐。

[1145] 当与抗生素组合施用,所述化合物可用于治疗细菌感染。

[1146] 特别地,如本部分中所定义的式(I)的化合物可以与抗生素组合治疗,抗生素敏感性和抗生素耐药性的细菌。

[1147] “抗生素耐药性”是本领域公知的。细菌可获得耐药性,但也可天然地对抗生素分子具有耐药性。抗生素外排泵可参与以下两个过程:基础外排泵表达可使细菌对某些抗生素具有天然抗性,而导致这些泵过表达的突变可导致获得性的抗性。根据本发明的化合物作用于这两种形式的抗性。

[1148] 因此,根据本发明的化合物可用于预防和/或治疗由具有先天性和/或获得性的抗生素耐药性的细菌引起的感染。

[1149] 感染(诸如肺炎、支气管炎、耳感染、脑膜炎、尿路感染、败血症和性传播疾病)可作为实例。

[1150] 特别地,所述化合物用于预防和/或治疗具有先天性或获得性抗生素耐药性的革兰氏阴性菌。

[1151] 在一个实施方案中,所述化合物用于预防和/或治疗患有感染的受试者,所述感染由具有先天性和获得性抗生素耐药性的革兰氏阴性细菌引起。

[1152] 如本文所用,“革兰氏阴性菌”具有本领域已知的通常含义。

[1153] 实例可列举有:大肠杆菌(*Escherichia coli*,*E.coli*)、沙门氏菌(*Salmonella*)、志贺氏菌(*Shigella*)和其他肠杆菌(*Enterobacteriaceae*)、假单胞菌(*Pseudomonas*)、莫拉氏菌(*Moraxella*)、螺杆菌(*Helicobacter*)、弯曲杆菌(*Campylobacter*)、寡养单胞菌(*Stenotrophomonas*)、蛭弧菌(*Bdellovibrio*)、醋杆菌(*acetic acid bacteria*)、军团菌(*Legionella*)、蓝细菌(*cyanobacteria*)、螺旋体(*spirochaetes*)、绿硫菌(*green sulfur*)和绿色非硫细菌(*green non-sulfur bacteria*)、淋病奈瑟氏菌(*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏菌(*Neisseria meningitidis*)、粘膜炎莫拉氏菌(*Moraxella catarrhalis*)、流感嗜血菌(*Haemophilus influenza*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)、嗜肺军团菌(*Legionella pneumophila*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、奇异变形杆菌(*Proteus mirabilis*)、阴沟肠杆菌(*Enterobacter cloacae*)、粘质沙雷氏菌(*Serratia marcescens*)、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)、肠炎沙门氏菌(*Salmonella enteritidis*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)和鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*)。

[1154] 特别地,所述革兰氏阴性细菌选自大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和其他肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、淋病奈瑟氏菌、志贺氏菌属。

[1155] 更特别地,所述化合物是革兰氏阴性菌外排泵抑制剂。“细菌外排泵”是本领域公知的。外排泵是细菌转运蛋白,其参与将底物从细菌排出到外部环境中。在本发明的上下文中,涉及属于耐药结节细胞分化(RND)超家族(特别是革兰氏阴性细菌)的外排泵。革兰氏阴性菌中的RND泵是高度保守的,且许多外排泵抑制剂显示广谱RND泵抑制,因为结合袋相互作用是保守的。残基与本文提供的化合物相互作用的情况就属于此。

[1156] 特别地,式(I)化合物能够结合跨膜结构域,从而变构地影响构象原聚体循环和药物外排过程。

[1157] 本发明还涉及用于治疗细菌感染的方法,其包括向有需要的受试者施用如在本节

中所定义的具有化学式 (I) 的化合物与抗生素的组合。

[1158] 特别地且如上所述,式 (I) 的化合物是革兰氏阴性菌外排泵抑制剂。

[1159] 更特别地,当与抗生素组合施用,根据本发明的方法可以预防和/或治疗革兰氏阴性菌。

[1160] 甚至更特别地,所述革兰氏阴性细菌选自大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和其他肠杆菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、淋病奈瑟氏菌和志贺氏菌属。

[1161] 术语“治疗(treat/treating/treated/treatment)”是指,治疗性治疗,其中目的是消除或减轻抗生素耐药性。有益的或期望的临床结果,包括但不限于,消除耐药性、减轻耐药性、减轻病症程度、稳定病症状态(即,不恶化)、延迟或减缓病症进展。特别地,如在本发明的上下文中使用的,抗生素耐药性的治疗是指消除或减少耐药性的现象。

[1162] 如在本发明的上下文中所用,术语“预防(prevent/prevention/preventing/prevented)”是指预防抗生素耐药性或其一种或多种症状的发作、复发或扩散。在某些实施方案中,所述术语是指在耐药性出现前,用本文提供的化合物治疗或施用本文提供的化合物,特别是对处于抗生素耐药性风险的患者。该术语涵盖抑制或降低耐药性。在某些实施方案中,具有与抗生素耐药性相关的感染家族史的受试者,特别是预防方案的候选者。此外,具有复发病状和/或耐药性病史的受试者也是预防的潜在候选者。对此,术语“预防”可与术语“预防性治疗”互换使用。

[1163] 特别地,需要预防和/或治疗抗生素耐药性的受试者是患有疾病的受试者,所述疾病由细菌,特别是如本文所述的革兰氏阴性细菌引起。

[1164] 在本发明的上下文中,鉴定需要治疗本文所述病症的受试者,如上所述进行,且完全在本领域技术人员的能力和知识范围内。本领域的临床医生可通过上述技术容易地鉴别需要这种治疗的那些受试者。

[1165] 作为本领域技术人员的主治诊断医师可容易地由通过使用常规技术和通过观察在类似情况下获得的结果来确定治疗有效量。在确定治疗有效量时,主治诊断医师考虑许多因素,包括但不限于:受试者的物种;其体型、年龄和总体健康状况;涉及的具体疾病和/或细菌;疾病和/或耐药性的涉及程度或严重程度;个体受试者的响应;施用的具体化合物;施用方式;施用制剂的生物利用度特性;选择的施用方案;使用伴随用药;以及其他相关情况。

[1166] 如本文所用,“有效量”是指有效减少、消除、治疗或控制抗生素耐药性的量。术语“控制”是指其中可能减缓、中断、阻止或停止抗生素耐药性的进展的所有过程,但不一定表示所有疾病和病症症状的完全消除,且旨在包括预防性治疗和长期使用。

[1167] 除非另有说明,术语“患者”或“受试者”是指温血动物,诸如哺乳动物,特别是人、男性或女性,如本文所述的,其具有或可能具有抗生素耐药性。

[1168] 实现所需生物效应所需的根据本发明的化合物的量将取决于许多因素而变化,包括待施用的药物的剂量、所用化合物的化学特征(例如疏水性)、化合物的效力、耐药性类型、患者的耐药状态和施用途径。

[1169] 本文提供的化合物可配制成药物组合物,其任选地通过与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合。

[1170] 此类组合物可被制备用于口服施用,特别是以片剂或胶囊的形式,特别是口腔分

散(lyoc)片剂;或肠胃外施用,特别是以液体溶液、悬浮液或乳液的形式。

[1171] 其可通过药学领域熟知的任何方法制备,例如,如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,20<sup>th</sup> ed.;Gennaro,A.R.,Ed.;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2000中所述。可包括药学上相容的粘合剂和/或辅料作为组合物的一部分。口服组合物通常包括惰性稀释剂载体或可食用载体。其可以以单位剂量形式施用,其中术语“单位剂量”是指能够施用给患者的单一剂量,且其可容易地处理和包装,保持为物理和化学稳定的单位剂量,其包含活性化合物本身或药学上可接受的组合物。

[1172] 片剂、丸剂、粉剂、胶囊、锭剂等可含有一种或多种任何以下成分或类似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素或黄芪胶;稀释剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如淀粉和纤维素衍生物;润滑剂,诸如硬脂酸镁;助流剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或调味剂,诸如薄荷或水杨酸甲酯。胶囊可以是硬胶囊或软胶囊的形式,其通常由任选地与增塑剂共混的明胶混合物以及淀粉胶囊制成。此外,剂量单位形式可以包含改变剂量单位的物理形式的各种其他材料,例如糖、虫胶或肠溶剂的包衣。其他口服剂型糖浆剂或酞剂可含有甜味剂、防腐剂、染料、着色剂和调味剂。此外,可将活性化合物掺入快速溶解,调节释放或持续释放的制剂和剂型中,且其中此类持续释放制剂优选是双模态的。

[1173] 用于施用的液体制剂包括无菌水性或非水性溶液、悬浮液和乳液。液体组合物还可包括粘合剂、缓冲剂、防腐剂、螯合剂、甜味剂、调味剂和着色剂等。非水溶剂包括醇、丙二醇、聚乙二醇、丙烯酸酯共聚物、植物油(诸如橄榄油)以及和有机酯(诸如油酸乙酯)。水性载体包括醇和水的混合物、水凝胶、缓冲介质和盐水。特别地,生物相容的、生物可降解的丙交酯聚合物,丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以是控制活性化合物释放的有用赋形剂。静脉内载体可包括液体和营养补充剂、电解质补充剂,诸如基于林格氏葡萄糖的那些等。

[1174] 施用方式的实例包括肠胃外施用,例如皮下、肌内、静脉内、皮内以及口服施用。

#### [1175] 制备方法

[1176] 本发明还涉及制备如本文所述的式(I)化合物的方法。

[1177] 本发明的化合物和方法可以以本领域技术人员熟知的多种方式制备。例如,化合物可通过应用或修改下文所述的方法,或如技术人员所了解的其变化形式来合成。对于本领域技术人员而言,适当的修改和替换是显而易见且公知的,或者可从科学文献中容易地获得。

[1178] 应理解,本发明的化合物可含有一个或多个不对称取代的碳原子,且可以光学活性或外消旋形式分离。因此,除非具体指明具体的立体化学或异构形式,即指结构的所有手性形式、非对映异构、外消旋形式、异构形式。如何制备和分离这些光学活性形式是本领域公知的。

[1179] 例如,立体异构体的混合物可通过标准技术分离,包括但不限于外消旋形式的拆分、正相、反相和手性色谱法、优先成盐、重结晶等,或通过手性合成从手性起始原料或通过目标手性中心的有意合成。

[1180] 本发明的化合物可通过多种合成途径制备。试剂和起始材料是可商购的,或容易由本领域普通技术人员通过熟知的技术合成。除非另外指明,所有取代基均如前所定义。

[1181] 在下文所述的反应中,可能需要保护反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代

或羧基,其中这些基团在最终产物中是需要的,以避免其不期望地参与反应。可根据标准方法使用常规保护基,例如参见T.W.Greene and P.G.M.Wuts in *Protective Groups in Organic Chemistry*, 4th ed. (2007), John Wiley&Sons Inc., 1999; J.F.W.McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973。

[1182] 由此制备的化合物可通过常规方法从反应混合物中回收。例如,可通过从反应混合物中蒸馏出溶剂来回收化合物,或者若需要,可以从反应混合物中蒸馏出溶剂后,将残余物倒入水中,然后用水不混溶的有机溶剂萃取,并从萃取物中蒸馏出溶剂。另外,若需要,可通过各种公知的技术进一步纯化产物,诸如重结晶、再沉淀或各种色谱技术,特别是柱色谱或制备型薄层色谱。

[1183] 本领域技术人员可通过应用或修改下文实施例中说明的方法进行反应。

[1184] 特别地,式(I)的化合物可根据方案1-5制备,如在以下实验部分的A部分中提及的。

[1185] 此外,本发明的方法还可包括分离式(I)化合物的其他步骤。这可由本领域技术人员通过任何已知的常规手段来完成,例如上述的回收方法。

[1186] 通常,起始产品主要可从Fisher scientific, Fluorochem, Enamine或Sigma-Aldrich或其他通常的化学品供应商处商购获得,可通过应用或修改任何已知的方法或实施例中描述的方法获得。

[1187] 在本发明的上下文中,应理解,“用于预防或治疗的化合物”等同于“用于预防或治疗的化合物的用途”和“用于制备用于预防或治疗的药物的化合物的用途”。

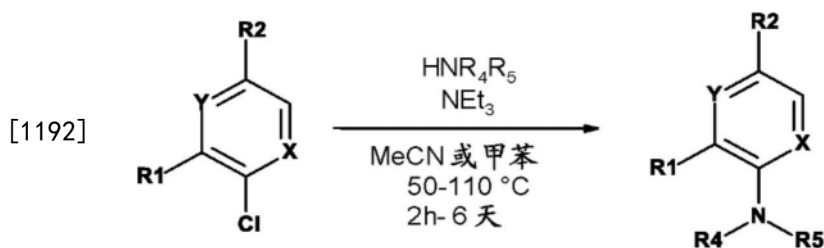
[1188] 通过以下实施例进一步说明本发明。

### 具体实施方式

[1189] A部分-根据本发明的化合物的合成

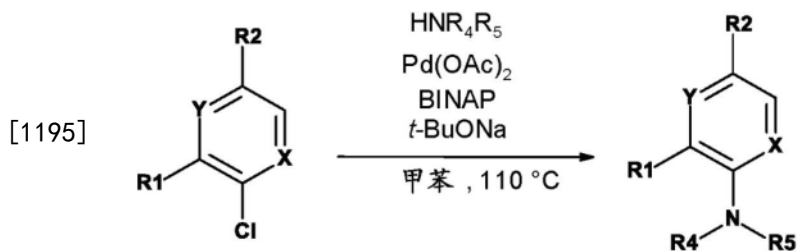
[1190] 式(I)化合物的制备

[1191] 方案1



[1193] 将氯化衍生物(0.2-1.3mmol, 1当量),适当的胺(1.2-5.6当量)和NEt<sub>3</sub>(1.3-2.2当量)溶于MeCN或甲苯(0.8-5mL)中。将混合物在50℃、80℃或110℃加热2小时至6天,冷却至室温,然后通过快速或反向色谱法纯化。

[1194] 方案2

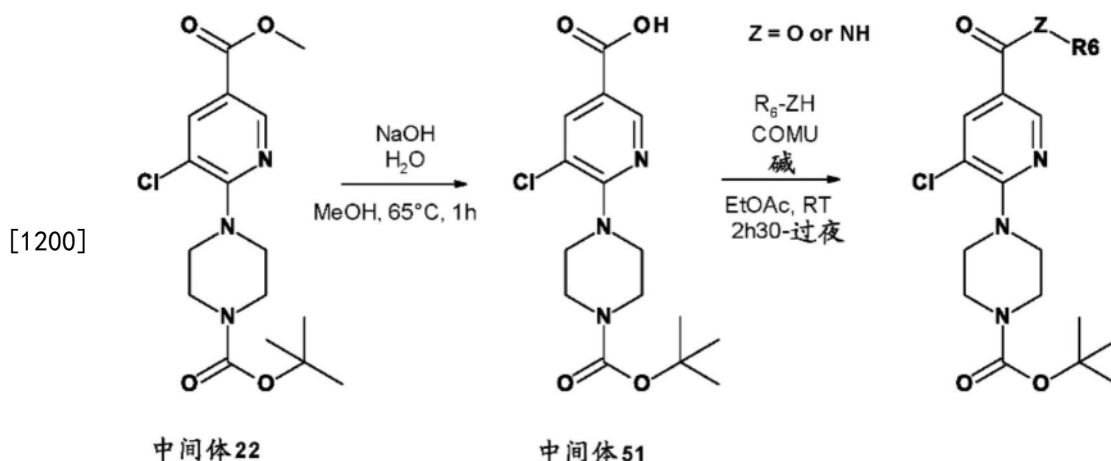


[1196] 在氩气下将氯化衍生物 (0.2-2.2mmol, 1当量), 适当的胺 (1.5-3.2当量),  $t\text{-BuONa}$  (1.4-2.5当量), BINAP (0.03-0.08当量),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.02-0.07当量) 溶解于甲苯 (0.6-3.0mL) 中。将混合物在110°C加热2小时至3天, 冷却至室温, 在真空下干燥并通过快速或反向色谱法纯化。

[1197] 方案3

[1198] 将适当的Boc-保护的化合物 (0.04-0.7mmol, 1当量) 溶于1,4-二噁烷 (0.3-3.0mL) 中, 并加入4N HCl的1,4-二噁烷溶液 (8-28当量)。将混合物在室温下搅拌3小时至5天。将混合物在真空下过滤, 且如果化合物沉淀则用石油醚和MeOH冲洗, 或者将混合物在真空下蒸发。

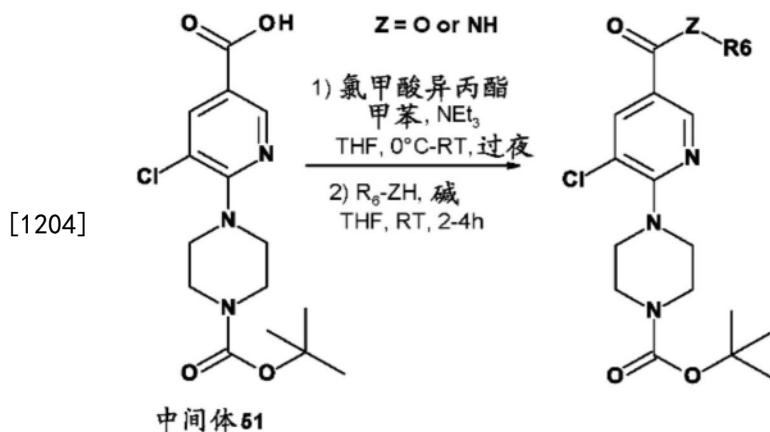
[1199] 方案4



[1201] 在65°C下, 将中间体22 (4.86mmol, 1当量), NaOH (8.0当量) 和1.5mL水在20mL甲醇中搅拌1小时。将反应物用水稀释, 然后用1N HCl水溶液酸化。水层用EtOAc萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并减压蒸馏, 得到中间体51。

[1202] 将中间体51 (0.30-0.50mmol, 1当量) 与 $\text{NEt}_3$ 或 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2-2.5当量) 和COMU (1.5-2.5当量) 在EtOAc (1.5mL) 中室温搅拌10min。然后, 加入相应的醇或胺 (1.5当量), 并将反应在室温下搅拌1小时至24小时。如果产物沉淀, 则通过过滤将其分离。否则, 将反应物用1N HCl水溶液洗涤一次, 用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和溶液洗涤两次, 并将产物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空下蒸发。通过反相或正相色谱法纯化中间体。

[1203] 方案5



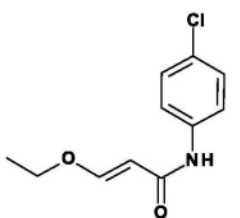
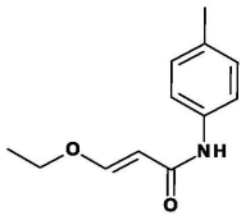
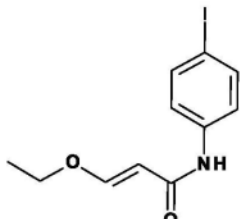
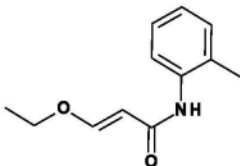
[1205] 在氩气下,将1M氯甲酸异丙酯的甲苯溶液(1.5当量)加入到3mL无水THF中。将中间体51(1.7mmol, 1当量)和 $\text{NEt}_3$ (1.2当量)溶于3mL无水THF中,并在 $0^\circ\text{C}$ 下滴加到氯甲酸异丙酯溶液中。使反应物升温至室温并搅拌过夜。加入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液,产物用EtOAc萃取两次。将有机层用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗涤一次,用盐水洗涤一次,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并减压蒸发。在 $0^\circ\text{C}$ 下将溶解于1mL无水THF中的前述化合物(0.4-0.5mmol, 1当量)的溶液逐滴添加到溶解于 $0^\circ\text{C}$ 下的1mL无水THF或水中的对应醇或胺(1.2-1.5当量)和tBuOK或 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (1.6-2.0当量)的溶液中。将混合物在室温搅拌2-4h。将反应物用EtOAc稀释,然后用1N HCl水溶液洗涤一次,用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和溶液洗涤两次。合并有机层,用饱和NaCl溶液洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并真空蒸发。通过快速色谱法纯化中间体。

[1206] 中间体

[1207] 中间体1-4, 70: 在 $0^\circ\text{C}$ 向3-乙氧基丙烯酰氯(1.0当量)在THF(4.0-9.3mL)中的溶液中加入相应的苯胺(4.0-9.4mmol, 1当量)和吡啶(1.5-1.6当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取三次,用盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,然后减压蒸发。粗产物通过快速色谱法纯化。

中间体	结构	物理数据
[1208] 1		<p><b>(E)-3-氧乙基-N-[4-(三氟甲基)苯基]丙-2-烯酰胺</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 95%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.34 (t, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 3H), 3.95 (q, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 2H), 5.35 (d, <math>J = 12.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 3H) ppm; [ES+MS] m/z 260 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1209]

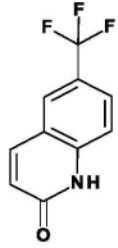
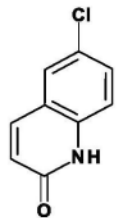
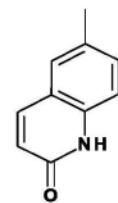
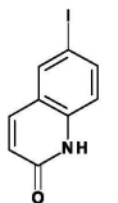
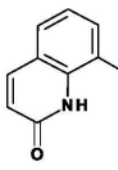
2		<b>(E)-N-(4-氯苯基)-3-乙氧基-丙-2-烯酰胺</b> 收率: 83%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.33 (t, $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 3.94 (q, $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 5.29-5.33 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.50 (d, $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.60 (d, $J = 12.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] m/z 226 ( $\text{MH}^+$ ).
3		<b>(E)-3-乙氧基-N-(对甲苯基)丙-2-烯酰胺</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 94%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.32 (t, $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.30 (s, 3H), 3.91 (q, $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.32 (d, $J = 12.1\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d, $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.17 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.58 (d, $J = 12.1\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] m/z 206 ( $\text{MH}^+$ ).
4		<b>(E)-3-乙氧基-N-(4-碘苯基)丙-2-烯酰胺</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-60/40); 收率: 88%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.27 (t, $J = 7.0\text{Hz}$ , 3H), 3.95 (d, $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 5.49 (d, $J = 12.3\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.51 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 9.82 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 318 ( $\text{MH}^+$ )
70		<b>(E)-3-乙氧基-N-(邻甲苯基)丙-2-烯酰胺</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 68%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.32 (t, $J = 7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.23 (s, 3H), 3.88 (q, $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 5.41 (d, $J = 12.1\text{Hz}$ , 1H), 7.03-7.21 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 12.1\text{Hz}$ , 1H), 7.65-7.70 (m, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 206 ( $\text{MH}^+$ ).

[1210] 中间体5-8, 71: 在 $0^\circ\text{C}$ 下将相应的起始中间体(0.88-7.1mmol, 1当量)分小份添加至浓硫酸(28当量)中。将所得混合物在室温下搅拌2h-3h。将悬浮液在 $0^\circ\text{C}$ 下冷却并用 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液淬灭直至 $\text{pH}=7-8$ , 用EtOAc萃取三次, 用盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 然后在减压下蒸发。

[1211]

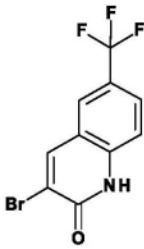
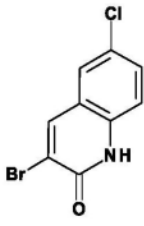
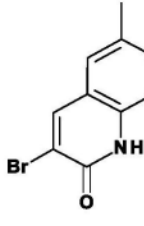
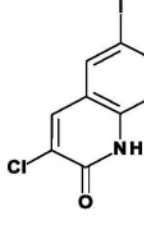
中间体	结构	起始中间体	物理数据
-----	----	-------	------

[1212]

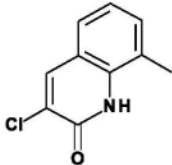
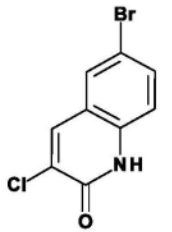
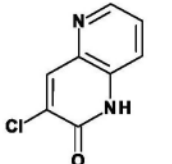
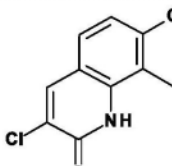
5		1	<b>6-(三氟甲基)-1H-喹啉-2-酮</b> 收率: 90%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 6.77 (d, $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd, $J = 1.8, 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 12.47 (s, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 214 ( $\text{MH}^+$ ).
6		2	<b>6-氯-1H-喹啉-2-酮</b> 收率: 77%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 6.56 (d, $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (d, $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (dd, $J = 2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (d, $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d, $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 11.87 (s, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 180 ( $\text{MH}^+$ ).
7		3	<b>6-甲基-1H-喹啉-2-酮</b> 收率: 57%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 2.32 (s, 3H), 6.46 (d, $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (dd, $J = 1.3, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 11.66 (brs, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 160 ( $\text{MH}^+$ ).
8		4	<b>6-碘-1H-喹啉-2-酮</b> 收率: 74%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 6.51 (d, $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d, $J = 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (dd, $J = 2.0, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d, $J = 9.6\text{Hz}$ , 1H), 8.06 (d, $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 11.83 (brs, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 272 ( $\text{MH}^+$ ).
71		70	<b>8-甲基-1H-喹啉-2-酮</b> 收率: 88%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 2.50 (s, 3H), 6.60 (d, $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (t, $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d, $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d, $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d, $J = 9.5\text{Hz}$ , 1H), 9.86 (brs, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 160 ( $\text{MH}^+$ ).

[1213] 中间体9-12,72-74,122:向相应的起始中间体(0.9-4.8mmol)在无水DMF(2.4-13.0mL)中的溶液中加入NBS或NCS(1.1-2.5当量)。将混合物在60℃搅拌1小时-过夜。将溶液冷却至室温,用水淬灭,用乙酸乙酯萃取三次,用盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,减压蒸发,然后通过快速色谱法纯化。

[1214]

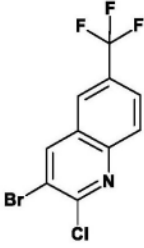
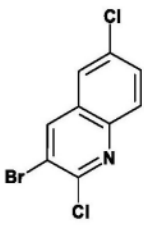
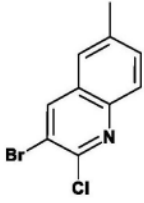
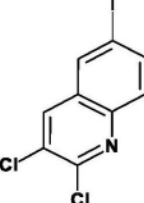
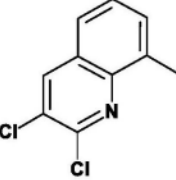
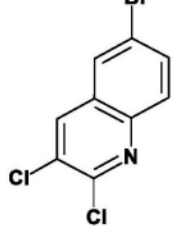
中间体	结构	起始中间体	物理数据
9		5	<b>3-溴-6-(三氟甲基)-1H-喹啉-2-酮</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 73%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 7.57 (dd, $J = 0.6, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 12.32 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 292 ( $\text{MH}^+$ ).
10		6	<b>3-溴-6-氯-1H-喹啉-2-酮</b> 快速色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 100/0-40/60); 收率: 53%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.33 (d, $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd, $J = 2.4, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d, $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (s, 1H), 12.39 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 258 ( $\text{MH}^+$ ).
11		7	<b>3-溴-6-甲基-1H-喹啉-2-酮</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-40/60); 收率: 88%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 2.34 (s, 3H), 7.23 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (ddd, $J = 0.5, 2.0, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.46 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.2 (brs, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 238 ( $\text{MH}^+$ ).
12		8	<b>3-氯-6-碘-1H-喹啉-2-酮</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-30/70); 收率: 82%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.14 (d, $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.81 (dd, $J = 2.0, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 12.38 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z

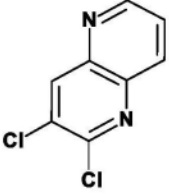
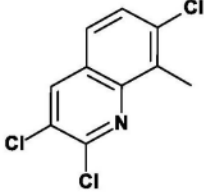
[1215]

			306 (MH <sup>+</sup> )。
72		71	<b>6-氯-8-甲基-1H-喹啉-2-酮</b> 未分离, [ES+MS] m/z 194 (MH <sup>+</sup> )。
73		商售	<b>6-溴-3-氯-1H-喹啉-2-酮</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-30/70); 收率: 53%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.28 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 2.3,8.8Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2Hz, 1H), 8.28 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 258 (MH <sup>+</sup> )。
74		商售	<b>3-氯-1H-1,5-萘啉-2-酮</b> 快速色谱纯化(DCM/MeOH 100/0-90/10); 收 率: 48%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 7.28 (dd, J = 4.5, 8.4Hz, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 8.28 (d, J = 0.5Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 1.4, 4.4Hz, 1H), 12.47 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 181 (MH <sup>+</sup> )。
122		商售	<b>3,7-二氯-8-甲基-1H-喹啉-2-酮</b> 未分离, [ES+MS] m/z 228 (MH <sup>+</sup> )。

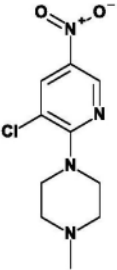
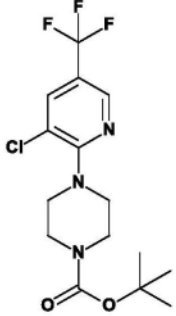
[1216] 中间体13-16,75-77,123:向相应的起始中间体(0.37-2.04mmol)中加入POCl<sub>3</sub>(28-32当量)。将混合物在100℃搅拌10min-1h,然后将反应混合物倾倒在冰上,在DCM中稀释,用NaOH碱化,用DCM萃取三次。将有机相用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,然后减压蒸发。

[1217]

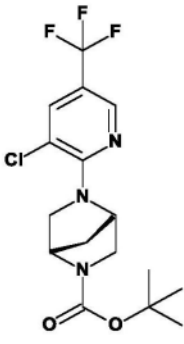
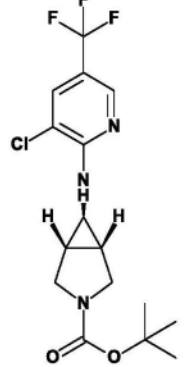
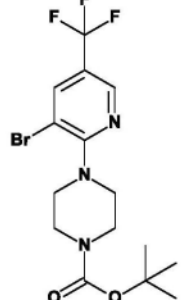
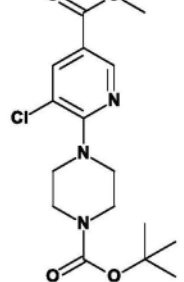
中间体	结构	起始中间体	物理数据
13		9	<b>3-溴-2-氯-6-(三氟甲基)喹啉</b> 收率: 94%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 7.98 (dd, $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 8.15-8.19 (m, 2H), 8.64 (s, 1H) ppm。
14		10	<b>3-溴-2,6-二氯喹啉</b> 收率: 96%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 7.70 (dd, $J=2.3, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (d, $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (dt, $J=0.6, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (s, 1H) ppm。
15		11	<b>3-溴-2-氯-6-甲基喹啉</b> 收率: 78%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 2.54 (s, 3H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.62 (dd, $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d, $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.39 (s, 1H) ppm。
16		12	<b>2,3-二氯-6-碘喹啉</b> 收率: 85%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ): $\delta$ 7.76 (d, $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (dd, $J=2.0, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 8.50 (d, $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.73 (s, 1H) ppm。
75		72	<b>2,3-二氯-8-甲基喹啉</b> 未分离
76		73	<b>6-溴-2,3-二氯喹啉</b> 收率: 81%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 7.82 (dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d, $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.97 (d, $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (s, 1H, 4CH) ppm。

[1218]		74	<b>2,2,3-二氯-1,5-二氮杂萘</b> 收率: 36%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 7.28 (dd, $J=4.2, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (ddd, $J=0.8, 1.7, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 8.51 (d, $J=0.7\text{Hz}$ , 1H), 8.98 (dd, $J=1.6, 4.2\text{Hz}$ , 1H) ppm。
		122	<b>2,3,7-三氯-8-甲基-喹啉</b> 未分离

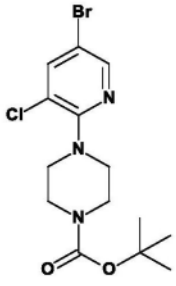
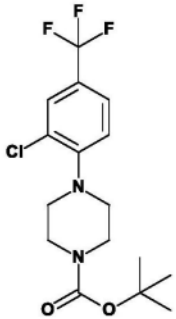
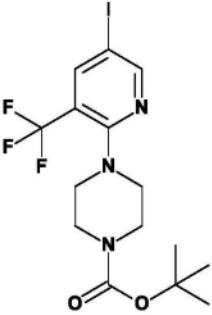
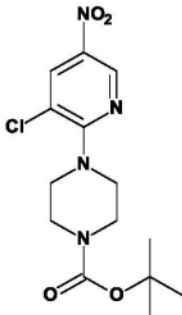
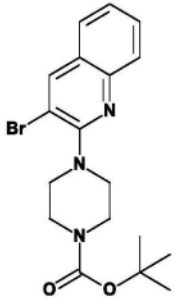
[1219] 根据方案1制备中间体17-35,78-81,124。

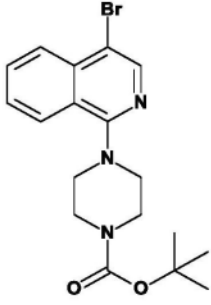
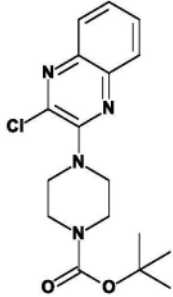
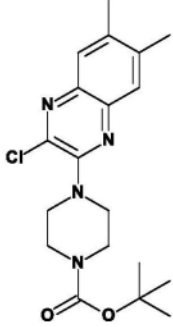
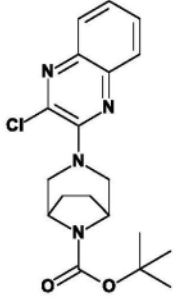
中间体	结构	物理数据
[1220]		<b>1-(3-氯-5-硝基-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪</b> 快速色谱法纯化(DCM/MeOH 100/0-95/05); 收率: 94%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 2.30 (s, 3H), 2.51 (t, $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.73 (t, $J=5.0\text{Hz}$ , 4H), 8.31 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 8.93 (d, $J=2.4\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] m/z 257 ( $\text{MH}^+$ )。
		<b>4-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 68%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.46 (s, 9H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.53-3.57 (m, 4H), 7.80 (dd, $J=0.5, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.39-3.41 (m, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 366 ( $\text{MH}^+$ )。

[1221]

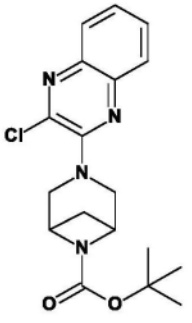
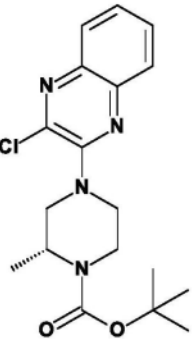
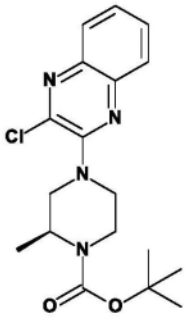
19		<p><b>(1S,4S)-5-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 93%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.41 (s, 9H), 1.89-1.91 (m, 2H), 3.40 (dd, <math>J = 2.0, 10.2\text{Hz}</math>, 1H), 3.51-3.66 (m, 2H), 4.00 (d, <math>J = 10.0\text{Hz}</math>, 1H), 4.53 (d, <math>J = 30.0\text{Hz}</math>, 1H), 5.01-5.02 (m, 1H), 7.66-7.67 (m, 1H), 8.25-8.26 (m, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 378 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
20		<p><b>(1R,5S)-6-[[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 91%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.71-1.74 (m, 2H), 2.57 (q, <math>J = 2.2\text{Hz}</math>, 1H), 3.41 (dt, <math>J = 2.2, 10.9\text{Hz}</math>, 2H), 3.67-3.72 (m, 2H), 5.55 (brs, 1H), 7.65-7.66 (m, 1H), 8.34-8.35 (m, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 378 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
21		<p><b>4-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 69%; [ES+MS] <math>m/z</math> 410 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
22		<p><b>4-(3-氯-5-甲氧基羰基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 86%; [ES+MS] <math>m/z</math> 356 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1222]

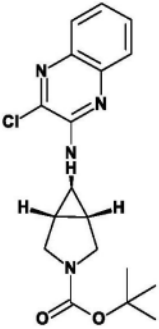
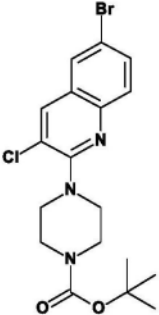
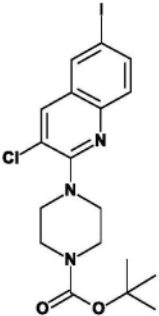
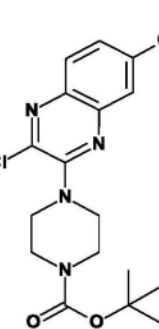
23		<p><b>4-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱法(DCM/MeOH 100/0-95/05)纯化; 收率: 85%; [ES+MS] m/z 376 (MH<sup>+</sup>).</p>
24		<p><b>4-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱法(DCM/MeOH 100/0-95/05)纯化; 收率: 35%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.50 (s, 9H), 3.08 (t, J = 5.0Hz, 4H), 3.62 (t, J = 5.0Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.67 (d, J = 2.2Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 365 (MH<sup>+</sup>).</p>
25		<p><b>4-[5-碘-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 用 1N HCl 处理并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥, 并在减压下蒸发; 收率: 89%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 3.20-3.26 (m, 4H), 3.48-3.54 (m, 4H), 8.16 (qd, J = 0.4, 2.3Hz, 1H), 8.58 (J = 0.7, 2.2Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 458 (MH<sup>+</sup>).</p>
26		<p><b>4-(3-氯-5-硝基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 99%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 3.53-3.59 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 4H), 8.34 (d, J = 2.4Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.4Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 341 (MH<sup>+</sup>).</p>
27		<p><b>4-(3-溴-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 92%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.47 (s, 9H), 3.38-3.41 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 4H), 7.38-7.43 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.80-7.83 (m, 1H), 8.31 (s, 1H) ppm. [ES+MS] m/z 392 (MH<sup>+</sup>).</p>

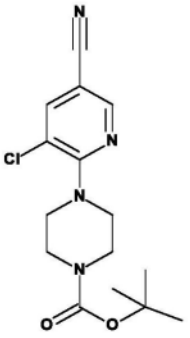
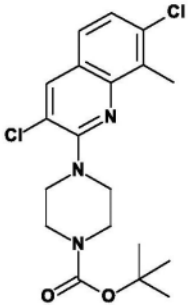
28		<p><b>4-(4-溴-1-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 87%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.64-3.68 (m, 4H), 7.61 (ddd, <math>J = 1.2, 7.0, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.76 (ddd, <math>J = 1.2, 7.0, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.30 (s, 1H) ppm. [ES+MS] m/z 392 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
29		<p><b>4-(3-氯喹啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 3.46-3.52 (m, 4H), 3.59-3.64 (m, 4H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H) ppm; [ES+MS] m/z 349 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
[1223] 30		<p><b>4-(3-氯-6,7-二甲基-喹啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 79%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.61 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 377 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
31		<p><b>3-(3-氯喹啉-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 86%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.89-2.13 (m, 4H), 3.20 (d, <math>J = 12.5\text{Hz}</math>, 2H), 3.89 (d, <math>J = 11.9\text{Hz}</math>, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.54 (ddd, <math>J = 1.5, 6.9, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.65 (ddd, <math>J = 1.5, 6.9, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.80 (ddd, <math>J = 0.4, 1.4, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.85 (ddd, <math>J = 0.4, 1.4, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 375 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1224]

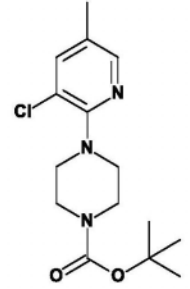
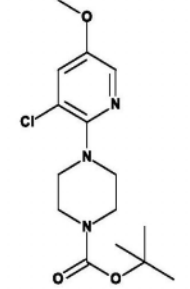
32		<p><b>3-(3-氯喹啉-2-基)-3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷-6-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 73%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.35 (s, 9H), 1.54-1.58 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 4.02 (d, <math>J = 12.5\text{Hz}</math>, 2H), 4.25 (d, <math>J = 6.2\text{Hz}</math>, 2H), 4.49 (d, <math>J = 12.6\text{Hz}</math>, 2H), 7.44 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.60 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.73 (dd, <math>J = 1.4, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.79 (dd, <math>J = 1.5, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 361 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
33		<p><b>(2R)-4-(3-氯喹啉-2-基)-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 71%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.35 (d, <math>J = 6.8\text{Hz}</math>, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.47 (s, 9H), 2.96 (ddd, <math>J = 3.8, 13.0, 16.8\text{Hz}</math>, 1H), 3.08 (dd, <math>J = 3.8, 13.0\text{Hz}</math>, 1H), 3.34 (ddd, <math>J = 3.1, 12.8, 15.6\text{Hz}</math>, 1H), 3.92-4.03 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 1H), 7.56 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.83 (ddd, <math>J = 0.5, 1.5, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.86 (ddd, <math>J = 0.5, 1.5, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 363 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
34		<p><b>(2S)-4-(3-氯喹啉-2-基)-2-甲基-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 82%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.35 (d, <math>J = 6.7\text{Hz}</math>, 3H), 1.47 (s, 9H), 2.96 (dt, <math>J = 3.8, 13.0\text{Hz}</math>, 1H), 3.08 (dd, <math>J = 3.7, 12.8\text{Hz}</math>, 1H), 3.34 (dt, <math>J = 3.5, 13.4\text{Hz}</math>, 1H), 3.91-4.05 (m, 3H), 4.34-4.46 (m, 1H), 7.56 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.66 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.82 (ddd, <math>J = 0.6, 1.5, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.86 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 363 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1225]

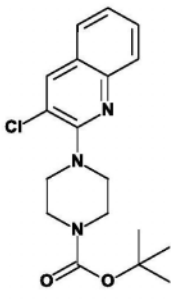
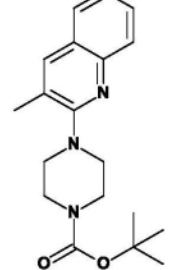
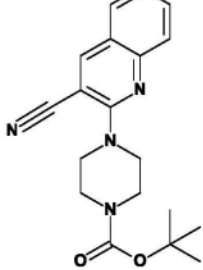
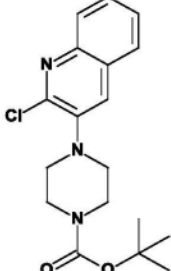
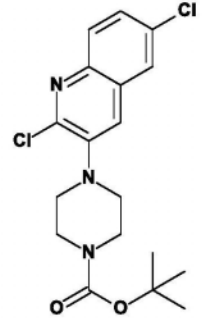
35		<p><b>(1S,5R)-6-[(3-氯喹啉-2-基)氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 65%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.45 (s, 9H), 1.79-1.81 (m, 2H), 2.66 (q, <math>J = 2.3\text{Hz}</math>, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.77 (t, <math>J = 10.8\text{Hz}</math>, 2H), 5.77 (s, 1H), 7.43 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.77-7.78 (m, 1H), 7.79-7.80 (m, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 361 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
78		<p><b>4-(6-溴-3-氯-2-喹啉基)吡咯-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-40/60); 收率: 59%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 4H), 7.67-7.68 (m, 2H), 7.80-7.81 (m, 1H), 7.99 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 426 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
79		<p><b>4-(3-氯-6-碘-2-喹啉基)吡咯-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-40/60); 收率: 78%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.41-3.45 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 4H), 7.54 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.84 (dd, <math>J = 2.0, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.03 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 474 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
80		<p><b>4-(3-氯-7-甲氧基-喹啉-2-基)吡咯-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 85%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.46-3.50 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 7.17 (dd, <math>J = 2.5, 4.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.21 (d, <math>J = 2.80\text{Hz}</math>, 1H), 7.73 (d, <math>J = 8.9\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 379 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1226]		<p><b>4-(3-氯-5-氰基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 94%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 3.54 (s, 8H), 7.77 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.39 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 323 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
		<p><b>4-(3,7-二氯-8-甲基-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 7%, 从 <b>122</b> 经 3 个步骤; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 3.46-3.50 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 7.35 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.44 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.02 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 396 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

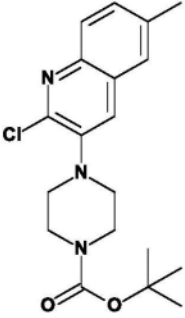
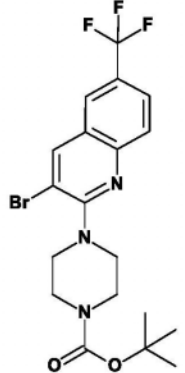
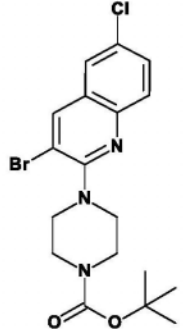
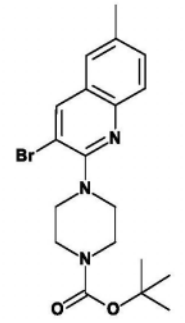
[1227] 根据方案2制备中间体36-50和82。

中间体	结构	物理数据
[1228]		<p><b>4-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 58%; [ES+MS] <math>m/z</math> 312 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
		<p><b>4-(3-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 55%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.45 (s, 9H), 3.09-3.15 (m, 4H), 3.51-3.57 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 7.28 (d, <math>J = 2.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.91 (d, <math>J = 2.7\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 328 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

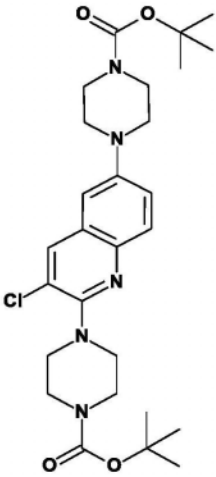
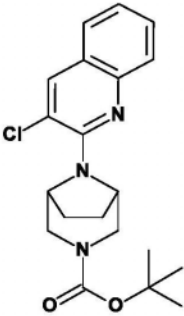
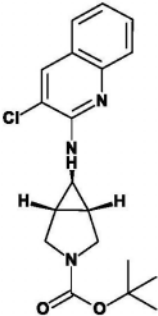
[1229]

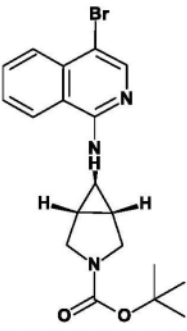
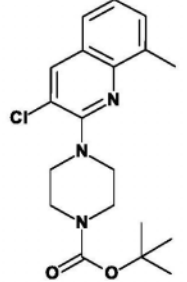
38		<p><b>4-(3-氯-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 40%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.40-3.45 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 4H), 7.40 (ddd, <math>J = 1.2, 7.0, 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 8.08 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 348 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
39		<p><b>4-(3-甲基-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 36%; [ES+MS] <math>m/z</math> 328 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
40		<p><b>4-(3-氰基-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 56%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.62-3.64 (m, 8H), 7.41 (ddd, <math>J = 1.5, 6.5, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.69-7.80 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 339 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
41		<p><b>4-(2-氯-3-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 7%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 3.09 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 3.64 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 7.53 (ddd, <math>J = 1.4, 7.0, 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.59-7.69 (m, 2H), 7.77 (dd, <math>J = 1.0, 7.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.91 (td, <math>J = 0.6, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 348 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
42		<p><b>4-(2,6-二氯-3-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 13%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.09 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 3.64 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (d, <math>J = 2.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.73 (d, <math>J = 2.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.86 (d, <math>J = 8.9\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 382 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1230]

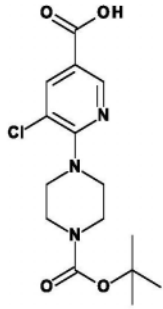
43		<p><b>4-(2-氯-6-甲基-3-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 12%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 2.51 (s, 3H), 3.07 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 3.63 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 7.45 (dd, <math>J = 1.8, 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.79 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 362 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
44		<p><b>4-[3-溴-6-(三氟甲基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 73%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.46-3.50 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 7.79 (dd, <math>J = 2.0, 8.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.90 (dd, <math>J = 0.6, 8.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.37 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 460 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
45		<p><b>4-(3-溴-6-氯-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 39%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 3.37-3.42 (m, 4H), 3.56-3.63 (m, 4H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.19 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 426 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
46		<p><b>4-(3-溴-6-甲基-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 14%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 2.48 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 4H), 7.42-7.43 (m, 1H), 7.47 (dd, <math>J = 1.8, 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.70 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.22 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 406 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1231]

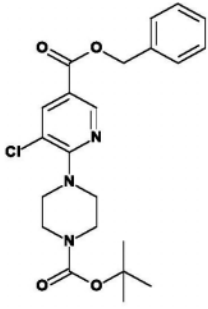
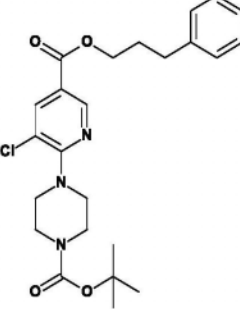
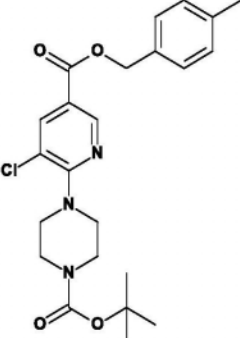
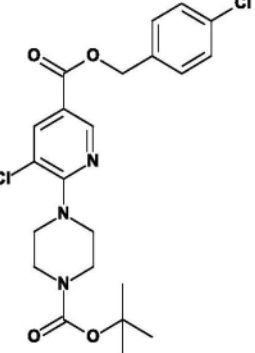
47		<p><b>4-[2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氯-6-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 17%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.17-3.21 (m, 4H), 3.31-3.35 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 8H), 6.92 (d, <math>J = 2.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.39 (dd, <math>J = 2.7, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (d, <math>J = 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.95 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 532 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
48		<p><b>8-(3-氯-2-喹啉基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 18%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 1.77-1.82 (m, 2H), 1.97-2.03 (m, 2H), 3.24 (d, <math>J = 12.3\text{Hz}</math>, 1H), 3.36 (d, <math>J = 12.3\text{Hz}</math>, 1H), 3.82 (d, <math>J = 12.6\text{Hz}</math>, 1H), 3.90 (d, <math>J = 11.5\text{Hz}</math>, 1H), 4.66 (d, <math>J = 10.4\text{Hz}</math>, 2H), 7.35 (ddd, <math>J = 1.2, 7.0, 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.58 (ddd, <math>J = 1.6, 7.0, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.73-7.76 (m, 1H), 8.05 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 374 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
49		<p><b>(1S,5R)-6-[(3-氯-2-喹啉基)氨基]-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 57%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 1.76-1.78 (m, 2H), 2.66-2.68 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 5.58 (s, 1H), 7.27 (ddd, <math>J = 1.0, 6.9, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 1H), 7.91 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 360 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1232]		<p><b>(1S,5R)-6-[(4-溴-1-咪唑基)氨基]-3-氟杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 37%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.44 (s, 9H), 1.75-1.77 (m, 2H), 2.65-2.67 (m, 1H), 3.44 (dd, <math>J = 4.0, 10.8\text{Hz}</math>, 2H), 3.74 (d, <math>J = 10.8\text{Hz}</math>, 2H), 5.68 (s, 1H), 7.55 (ddd, <math>J = 1.1, 7.1, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.70-7.77 (m, 2H), 8.04 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.19 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 404 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
		<p><b>4-(3-氯-8-甲基-2-咪唑基)吡咯-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 3步收率: 16%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 2.67 (s, 3H), 3.45-3.48 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 4H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 8.05 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 362 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

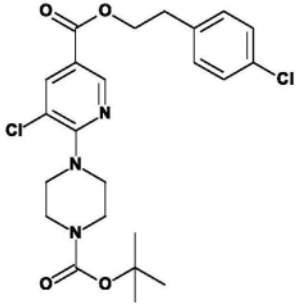
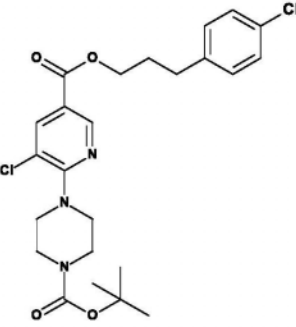
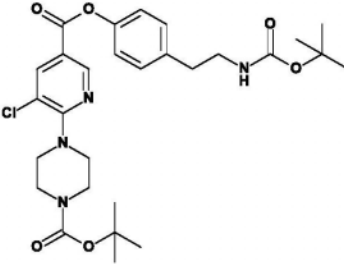
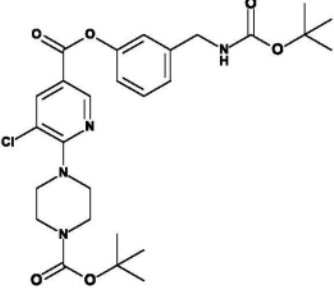
[1233] 根据方案4制备中间体51-60和83。

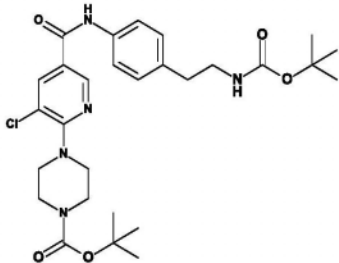
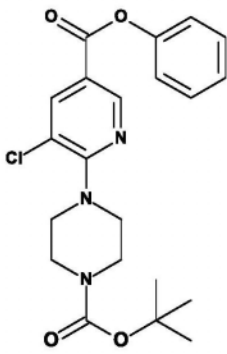
中间体	结构	物理数据
[1234] 51		<p><b>6-(4-叔丁氧基羰基吡咯-1-基)-5-氯吡啶-3-羧酸</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO}-d_6</math>): <math>\delta</math> 1.41 (s, 9H), 3.39-3.50 (m, 8H), 8.09 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.66 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 13.19 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 342 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1235]

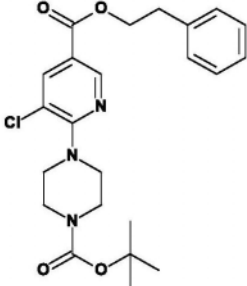
52		<p><b>4-(5-苄氧基羰基-3-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0-90/10)和反相色谱法(MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 20/80-100/0)纯化; 收率: 50%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 3.46-3.57 (m, 8H), 7.33-7.47 (m, 5H), 8.14 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.75 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 432 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
53		<p><b>4-[3-氯-5-(3-苯丙氧基羰基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>反相色谱纯化(MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 20/80-100/0); 收率: 68%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 2.02-2.13 (m, 2H), 2.77 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 2H), 3.46-3.58 (m, 8H), 4.30 (t, <math>J = 6.5\text{Hz}</math>, 2H), 7.14-7.33 (m, 5H), 8.09 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.72 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 460 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
54		<p><b>4-[3-氯-5-(对甲苯甲氧基羰基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>反相色谱纯化 (MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 20/80-100/0); 收率: 51%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.46 (s, 9H), 2.35 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 8H), 5.28 (s, 2H), 7.20 (d, <math>J = 7.8\text{Hz}</math>, 2H), 7.32 (d, <math>J = 7.9\text{Hz}</math>, 2H), 8.14 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.74 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 446 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
55		<p><b>4-[3-氯-5-[(4-氯苯基)甲氧基羰基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0-70/30)纯化; 收率: 37%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.45 (s, 9H), 3.46-3.58 (m, 8H), 5.30 (s, 2H), 7.35-7.41 (m, 4H), 8.13 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.74 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 466 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

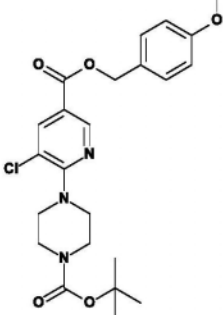
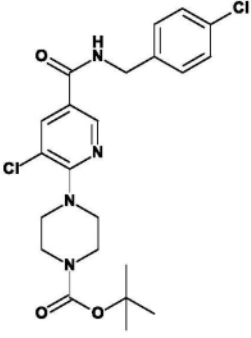
[1236]

56		<p><b>4-[3-氯-5-[2-(4-氯苯基)乙氧基羰基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 反相色谱法纯化(MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 20/80-100/0)；收率：58%；<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 3.03 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.46-3.58 (m, 8H), 4.47 (t, J = 6.7Hz, 2H), 7.21-7.32 (m, 4H), 8.08 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm；[ES+MS] m/z 480 (MH<sup>+</sup>)。</p>
57		<p><b>4-[3-氯-5-[3-(4-氯苯基)丙氧基羰基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 反相色谱纯化(MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 20/80-100/0)；收率：55%；<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1.46 (s, 9H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.75 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.47-3.58 (m, 8H), 4.29 (t, J = 6.6Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.08 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm；[ES+MS] m/z 494 (MH<sup>+</sup>)。</p>
58		<p><b>4-[5-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯氧基]羰基-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30)；收率：46%；<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.42 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 2.81 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.36 (q, J = 6.8Hz, 2H), 3.57 (s, 8H), 4.64 (brs, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 2H), 8.26 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm；[ES+MS] m/z 561 (MH<sup>+</sup>)。</p>
59		<p><b>4-[5-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯氧基]羰基-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30)；收率：65%；<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.57 (s, 8H), 4.33 (d, J = 6.3Hz, 2H), 5.02 (brs, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.7Hz, 1H), 7.40 (t, J =</p>

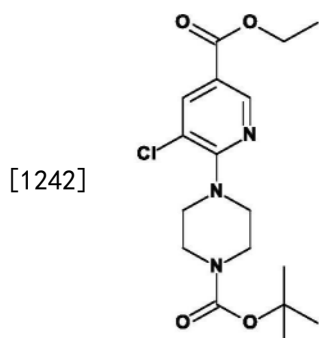
		7.9Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.87 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 547 ( $\text{MH}^+$ ).
[1237]	<p><b>60</b></p> 	<p><b>4-[5-[[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]氨基甲酰基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 70%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.41 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.77 (t, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 2H), 3.33 (q, <math>J = 6.6\text{Hz}</math>, 2H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 4H), 4.61 (brs, 1H), 7.20 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 2H), 7.55 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 2H), 7.81 (brs, 1H), 8.10 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.62 (d, <math>J = 2.2\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 560 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
	<p><b>83</b></p> 	<p><b>4-(3-氯-5-苯氧基羰基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 78%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.57 (s, 8H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.26-7.33 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 8.28 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.88 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 418 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1238] 根据方案5制备中间体61-63。

中间体	结构	物理数据
[1239]	<p><b>61</b></p> 	<p><b>4-[3-氯-5-(2-苯基乙氧基羰基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 36%; [ES+MS] <math>m/z</math> 446 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

62		<p><b>4-[3-氯-5-[(4-甲氧基苯基)甲氧基羰基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-85/15); 收率: 19%; [ES+MS] m/z 462 (MH<sup>+</sup>).</p>
[1240] 63		<p><b>4-[3-氯-5-[(4-氯苯基)甲基氨基甲酰基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-65/35); 收率: 47%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 3.39-3.47 (m, 4H), 3.50-3.57 (m, 4H), 4.56 (d, J = 6.2Hz, 2H), 6.50 (t, J = 5.7Hz, 1H), 7.26-7.35 (m, 4H), 8.01 (d, J = 2.6Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.6Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 465 (MH<sup>+</sup>).</p>

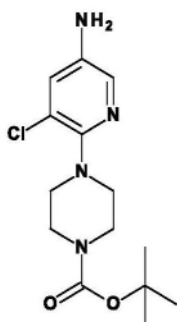
[1241] 中间体64: 4-(3-氯-5-乙氧基羰基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[1243] 将中间体51 (0.28mmol) 溶解于无水DMF (1mL) 中并添加碳酸钾 (2当量)。将反应混合物在室温下搅拌5分钟, 然后加入碘乙烷 (50当量)。将反应混合物在100℃搅拌过夜, 然后冷却至室温。将混合物倒入具有EtOAc的分液漏斗中。将有机相用1N HCl洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 然后在减压下蒸发。通过快速色谱法纯化残余物 (环己烷/EtOAc 100/0-90/10), 得到标题化合物。收率: 40%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.40 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.50 (s, 9H), 3.50-3.54 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 4H), 4.37 (q, J = 7.1Hz, 2H), 8.17 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 370 (MH<sup>+</sup>)。

[1244] 中间体65: 4-(5-氨基-3-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

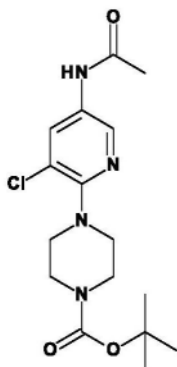
[1245]



[1246] 将中间体26 (1mmol, 1当量), tBuOK (1.2当量) 和双(频哪醇合)二硼 (3.1当量) 在 iPrOH 中在 110°C 加热 4 小时。在减压下蒸发反应物, 并通过快速色谱法 (DCM/MeOH 100/0-95/5) 纯化产物, 得到标题化合物。收率: 100%;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  1.45 (s, 9H), 3.03-3.08 (m, 4H), 3.48-3.69 (m, 6H), 7.06 (d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J=2.7\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS]  $m/z$  313 ( $\text{MH}^+$ )。

[1247] 中间体66: 4-(5-乙酰氨基-3-氯-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

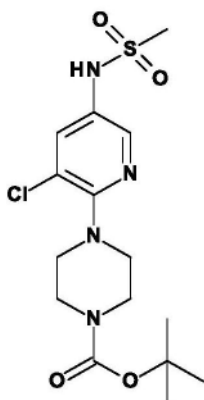
[1248]



[1249] 将中间体65 (0.12mmol, 1当量) 和 480  $\mu\text{L}$  乙酸乙酯的混合物在室温下搅拌 3 天。将反应物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤并用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 用  $\text{MgSO}_4$  干燥并减压蒸发。通过快速色谱法纯化产物 (DCM/MeOH 100/0-95/5), 得到标题化合物。收率: 38%;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.13 (s, 3H), 3.16-3.23 (m, 4H), 3.50-3.58 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 8.09 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.15 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS]  $m/z$  355 ( $\text{MH}^+$ )。

[1250] 中间体67: 4-[3-氯-5-(甲磺酰氨基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

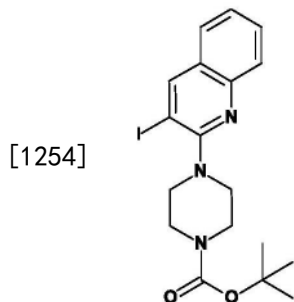
[1251]



[1252] 将中间体65 (0.47mmol, 1当量) 和甲磺酰氯 (1.5当量) 在 1mL 无水吡啶中的混合物在室温搅拌 2 小时。加入水并用 EtOAc 萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥并在减压下蒸发。粗品通过快速色谱纯化 (环己烷/EtOAc 100/0-60/40) 得到标题化合物。

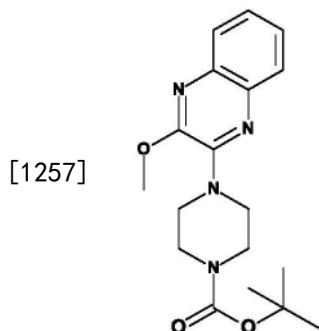
收率:100%;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 2.99 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 6.52 (s, 1H), 7.66 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.07 (d, J=2.5Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 391 (MH<sup>+</sup>)。

[1253] 中间体68:4-(3-碘-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[1255] 向干燥的10mL管中加入中间体27 (0.17mmol, 1当量), CuI (0.08当量) 和碘化钠 (2.0当量)。将该管用氩气吹扫30分钟, 然后加入1,4-二噁烷 (2.0mL) 和 (1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺在1,4-二噁烷 (0.1当量) 中的溶液。将混合物在110°C 加热3天, 分小份加入CuI (0.66当量) 和 (1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.2当量) 直至反应完成。21天后, 用水淬灭反应, 用EtOAc萃取两次。将有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 然后在减压下蒸发。粗产物通过快速色谱法 (环己烷/EtOAc 100/0-90/10) 纯化, 得到标题化合物。收率:30%; [ES+MS] m/z 440 (MH<sup>+</sup>)。

[1256] 中间体69:4-(3-甲氧基喹啉-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



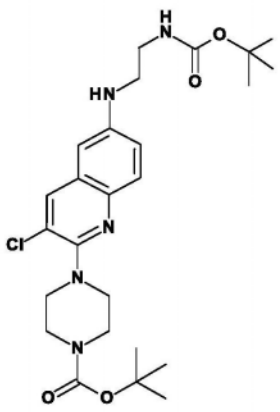
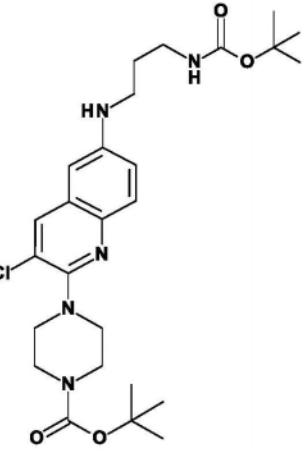
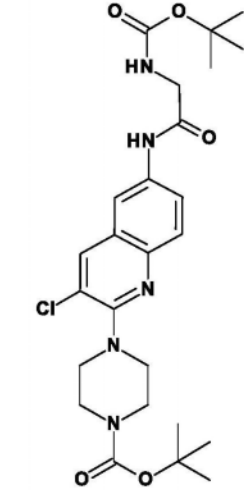
[1258] 将中间体29 (0.29mmol, 1当量) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4当量) 在65°C下, 在1mL甲醇中加热1小时30分钟。将反应混合物冷却至室温, 然后冷却至0°C。加入冷水, 过滤沉淀, 得到所需化合物。收率:74%;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.47 (s, 9H), 3.54-3.59 (m, 4H), 3.62-3.68 (m, 4H), 4.10 (s, 3H), 7.36-7.47 (m, 2H), 7.68 (dd, J=2.4, 7.1Hz, 2H) ppm; [ES+MS] m/z 345 (MH<sup>+</sup>)。

[1259] 中间体84-86: 在氩气下, 将4-(3-氯-6-碘-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯79 (0.2mmol, 1当量), 适当的胺 (1.5-3.2当量), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.4-2.8当量), Xantphos (0.08-0.09当量), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0.04-0.07当量) 溶解于1,4-二噁烷 (0.8-1.0mL) 中。将混合物在100°C下加热过夜至2天, 冷却至室温, 在真空下干燥并通过快速色谱法纯化。

[1260]

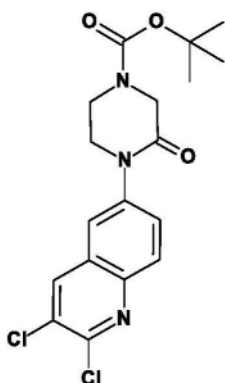
中间体	结构	物理数据
-----	----	------

[1261]

84		<p><b>4-[6-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基氨基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 43%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.44 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.27-3.31 (m, 6H), 3.41 (q, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 3.57-3.61 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.61 (d, <math>J = 2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.02 (dd, <math>J = 2.6, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.60 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.88 (m, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 506 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
85		<p><b>4-[6-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基氨基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-60/40); 收率: 43%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.20-3.31 (m, 9H), 3.57-3.61 (m, 5H), 4.29 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.61 (d, <math>J = 2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.03 (dd, <math>J = 2.6, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.60 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.87 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 520 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
86		<p><b>4-[6-[[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙酰基]氨基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/乙酸乙酯 100/0-50/50); 收率: 63%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.36-3.40 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.94 (d, <math>J = 6.0\text{Hz}</math>, 2H), 5.36 (brs, 1H), 7.54 (dd, <math>J = 2.4, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.74 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.06 (d, <math>J = 1.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.40 (brs, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 520 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1262] 中间体87:4-(2,3-二氯-6-喹啉基)-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

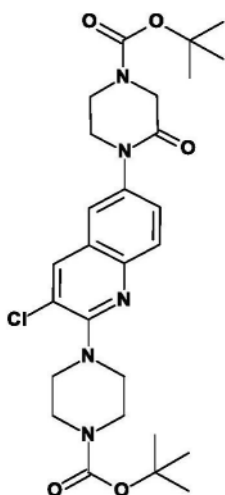
[1263]



[1264] 在氩气下,将2,3-二氯-6-碘-喹啉16(0.6mmol,1当量),3-氧代哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.0当量), $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.4当量),Xantphos(0.04当量), $\text{Pd}_2\text{dba}_3$ (0.02当量)溶解于1,4-二噁烷(2.5mL)中。将混合物在100℃下加热过夜,冷却至室温,在真空下干燥。粗产物通过快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯100/0-50/50)纯化,得到标题化合物。收率:84%; $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.49(s,9H),3.81-3.84(m,4H),4.25(s,2H),7.70(d, $J=2.3\text{Hz}$ ,1H),7.75(dd, $J=2.4,9.0\text{Hz}$ ,1H),8.00(d, $J=9.0\text{Hz}$ ,1H),8.26(s,1H)ppm;[ES+MS] $m/z$  396( $\text{MH}^+$ )。

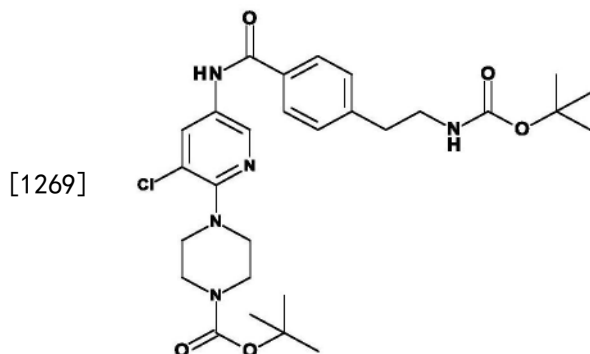
[1265] 中间体88:4-[2-(4-叔-丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氯-6-喹啉基]-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1266]



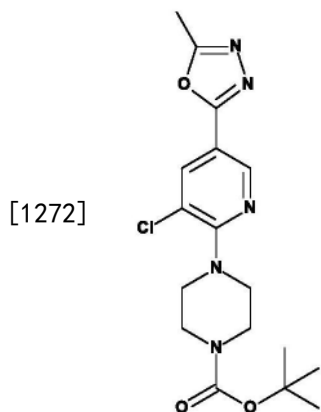
[1267] 在氩气下,将4-(2,3-二氯-6-喹啉基)-3-氧代-哌嗪-1-甲酸叔丁基酯87(0.4mmol,1当量),哌嗪-1-甲酸叔丁基酯(1.5当量), $t\text{-BuONa}$ (1.4当量),BINAP(0.02当量), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.03当量)溶解于甲苯(1.8mL)中。将混合物在110℃下加热过夜,冷却至室温,在真空下干燥。粗产物通过快速色谱法纯化(环己烷/ $\text{EtOAc}$  100/0-20/80),得到标题化合物。收率:26%; $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.47(s,9H),1.49(s,9H),3.41-3.46(m,4H),3.59-3.63(m,4H),3.79(s,4H),4.22(s,2H),7.54-7.58(m,2H),7.82(dd, $J=0.7,9.6\text{Hz}$ ,1H),8.05(s,1H)ppm;[ES+MS] $m/z$  546( $\text{MH}^+$ )。

[1268] 中间体89:4-[5-[[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯甲酰基]氨基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



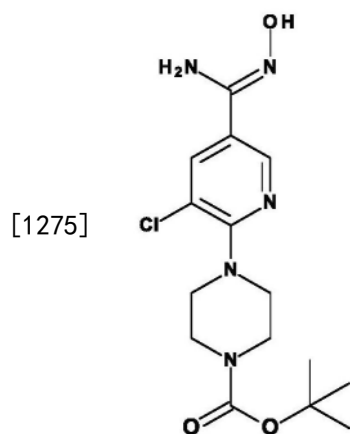
[1270] 将4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯甲酸(1.5当量)与 $\text{NEt}_3$ (3当量)和COMU(3当量)在EtOAc(2mL)中在室温搅拌10分钟。然后,加入中间体65在1mL EtOAc中的溶液(0.50mmol,1当量)并将反应在室温搅拌48小时。反应物用1N HCl水溶液洗涤一次,用 $\text{NaHCO}_3$ 饱和溶液洗涤两次,产物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在真空下蒸发。粗产物通过反相色谱(MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  10/90-100/0)纯化,得到标题化合物。收率:25%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.41(s,9H),1.46(s,9H),2.86(t, $J=6.9\text{Hz}$ ,2H),3.22-3.26(m,4H),3.37(q, $J=6.7\text{Hz}$ ,2H),3.53-3.58(m,4H),4.61(brs,1H),7.34(d, $J=8.2\text{Hz}$ ,2H),7.81(d, $J=8.2\text{Hz}$ ,2H),7.86(brs,1H),8.23(d, $J=2.5\text{Hz}$ ,1H),8.30(d, $J=2.4\text{Hz}$ ,1H) ppm;[ES+MS] $m/z$  560( $\text{MH}^+$ )。

[1271] 中间体90:4-[3-氯-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[1273] 在80℃下,将中间体51(0.14mmol,1当量),乙酰肼(1.4当量), $\text{NEt}_3$ (5当量)和EtOAc中的50%的T3P(3.5当量)放入在500 $\mu\text{L}$  EtOAc的反应中。共48小时后停止反应。将其用EtOAc稀释,用水洗涤两次并用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 洗涤两次。然后,有机层用盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并减压蒸发。粗产物通过快速色谱法纯化(环己烷/EtOAc 100/0-60/40),得到标题化合物。收率:43%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.46(s,9H),2.57(s,3H),3.44-3.50(m,4H),3.53-3.59(m,4H),8.18(d, $J=2.1\text{Hz}$ ,1H),8.73(d, $J=2.1\text{Hz}$ ,1H) ppm;[ES+MS] $m/z$  380( $\text{MH}^+$ )。

[1274] 中间体91:4-[3-氯-5-[(Z)-N'-羟基甲脒基]-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



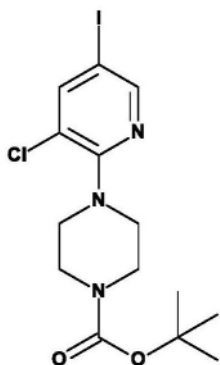
[1276] 将中间体81 (0.47mmol, 1当量), 羟胺盐酸盐 (1.5当量) 和 $\text{NEt}_3$  (1.6当量) 在1mL无水乙醇中回流加热1小时。在减压下蒸发溶剂并将残余物溶解在EtOAc中。用水洗涤两次。然后, 有机层用盐水洗涤, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并减压蒸发, 得到标题化合物。收率: 98%;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9H), 3.32-3.38 (m, 4H), 3.53-3.57 (m, 4H), 4.81 (brs, 2H), 6.75 (brs, 1H), 7.86 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.38 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS]  $m/z$  356 ( $\text{MH}^+$ )。

[1277] 中间体92-95: 向中间体91 (0.30-0.50mmol, 1当量), 相应的羧酸 (1.1当量) 和 $\text{NEt}_3$  (5当量) 在2mL EtOAc中的混合物中逐滴加入在EtOAc中的50%的T3P (3.5当量)。将反应在 $80^\circ\text{C}$ 加热16-24小时。将反应物用EtOAc稀释, 用水洗涤两次, 用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液洗涤两次。然后, 有机层用盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在减压下蒸发。

中间体	结构	物理数据
[1278] 92		<b>4-[3-氯-5-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 33%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): δ 1.46 (s, 9H), 2.63 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 4H), 8.22 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 380 (MH <sup>+</sup> ).
[1278] 93		<b>4-[5-[5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 27%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): δ 1.46 (s, 18H), 3.43-3.48 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 4H), 4.59 (d, J = 6.0Hz, 2H), 5.27 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 495 (MH <sup>+</sup> ).
[1278] 94		<b>4-[5-[5-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 66%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): δ 1.41 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 3.12 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.42-3.48 (m, 4H), 3.54-3.65 (m, 6H), 5.07 (brs, 1H), 8.23 (d, J = 2.1Hz, 1H), 8.81 (d, J = 2.1Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 509 (MH <sup>+</sup> ).
[1279] 95		<b>4-[5-[5-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-1,2,4-噁二唑-3-基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱法(环己烷/乙酸乙酯 100/0-70/30)和反相快速色谱法(甲醇/水 10/90-100/0)纯化; 收率: 41%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): δ 1.41 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.04 (p, J = 7.2Hz, 2H), 2.98 (t, J = 7.5Hz, 2H), 3.24 (q, J = 6.6Hz, 2H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 4H), 4.77 (brs, 1H), 8.22 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.0Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 523 (MH <sup>+</sup> ).

[1280] 中间体96:4-(3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1281]



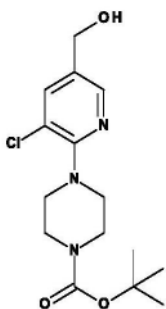
[1282] 向圆底烧瓶中加入CuI (5mol%), 碘化钠 (2当量) 和中间体23 (4.0mmol, 1当量)。将烧瓶用氩气吹扫30分钟, 然后加入干燥的二噁烷 (8.7mL) 和反式-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二噁烷 (0.1当量)。将溶液在110°C下在氩气下加热。7, 11, 13和15天后, 加入5mol% CuI, 2当量NaI和0.1当量反式-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺二噁烷。反应12天后, 还加入5ml二噁烷。共16天后停止反应。将反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O洗涤两次。然后, 有机层用盐水洗涤, 经MgSO<sub>4</sub>干燥并在减压下蒸发。粗品通过快速色谱纯化 (环己烷/EtOAc 100/0-70/30) 得到标题化合物。收率: 77%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 3.25-3.30 (m, 4H), 3.50-3.56 (m, 4H), 7.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.33 (d, J=2.0Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 424 (MH<sup>+</sup>)。

[1283] 中间体97-99, 109, 111: 在管中加入中间体96 (0.19-0.91mmol, 1当量), 相应的炔烃 (1.0-2.3当量), Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.02-0.18当量) 和CuI (0.06-0.6当量)。将该管用氩气吹扫30分钟, 然后加入无水MeCN (1.0-4.0mL) 和NEt<sub>3</sub> (12-20当量)。将混合物通过常规加热在50°C下加热或在微波辐射下在100°C下加热1-56小时。将反应混合物在硅藻土塞上过滤并用EtOAc稀释。有机层用1N HCl水溶液洗涤两次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次。然后, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压除去溶剂。通过快速色谱法 (环己烷/EtOAc 100/0-80/20) 或反相快速色谱法 (MeOH或MeCN/水10/90-100/0) 纯化粗产物。

中间体	结构	物理数据
97		<b>4-[5-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙-1-炔基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 54%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.44 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.30-3.35 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 4H), 4.11 (d, $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 4.89 (brs, 1H), 7.62 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 451 ( $\text{MH}^+$ ).
[1284] 98		<b>4-[5-[4-(叔丁氧基羰基氨基)丁-1-炔基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 87%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 2.59 (t, $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.35 (m, 6H), 3.51-3.56 (m, 4H), 4.87 (brs, 1H), 7.61 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 465 ( $\text{MH}^+$ ).
99		<b>4-[5-[5-(叔丁氧基羰基氨基)戊-1-炔基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 74%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.43 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.76 (p, $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.45 (t, $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.23 (q, $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 3.28-3.33 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 4H), 4.72 (brs, 1H), 7.60 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 479 ( $\text{MH}^+$ ).
109		<b>4-[3-氯-5-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 68%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 0.24 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 3.32-3.37 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 4H), 7.64 (d, $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.22 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 394 ( $\text{MH}^+$ ).
[1285] 111		<b>4-[3-氯-5-(2-苯基乙炔基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 收率: 93%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.46 (s, 9H), 3.33-3.40 (m, 4H), 3.52-3.59 (m, 4H), 7.34-7.40 (m, 3H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 398 ( $\text{MH}^+$ ).

[1286] 中间体100:4-[3-氯-5-(羟基甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

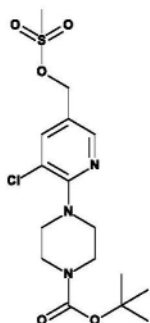
[1287]



[1288] 将含有中间体22 (1.50mmol, 1当量) 的管在氩气下吹扫15分钟。然后,加入6mL无水四氢呋喃并将反应在0℃下冷却。加入2.0M的LiBH<sub>4</sub>的THF溶液 (4当量),将反应物在室温下温热并搅拌3天。将反应混合物用EtOAc淬灭并用水洗涤两次。然后,用EtOAc萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在减压下蒸发。粗品通过快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-50/50)得到标题化合物。收率:43%;<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ1.46 (s, 9H), 3.24-3.29 (m, 4H), 3.52-3.57 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 7.66 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.1Hz, 1H) ppm; [ES+MS]m/z 328 (MH<sup>+</sup>)。

[1289] 中间体101:4-[3-氯-5-(甲基磺酰氧基甲基)-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

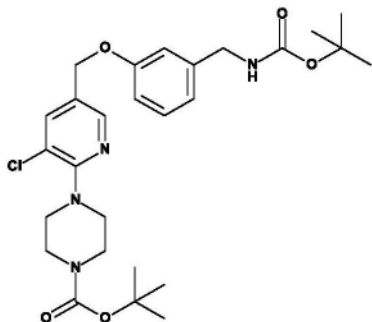
[1290]



[1291] 将中间体100 (0.27mmol, 1当量) 溶解在二氯甲烷 (1mL) 中,在0℃冷却并加入甲磺酰氯 (2当量)。反应混合物在室温下升温并搅拌2小时。将反应用水淬灭并用DCM萃取,得到标题化合物。收率:84%。

[1292] 中间体102:4-[5-[[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯氧基]甲基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

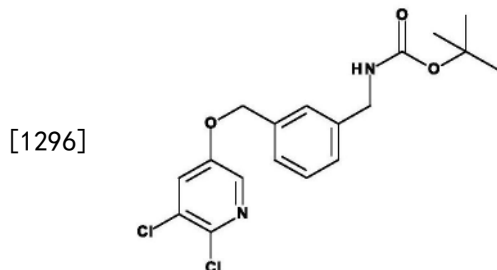
[1293]



[1294] 将N-[(3-羟基苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯 (1.2当量) 和碳酸铯 (1.3当量) 在70℃下在无水的DMF (1.3mL) 中加热。10min后,加入中间体101 (0.23mmol, 1当量) 在无水的DMF (1mL) 中的溶液并将反应加热4小时。在减压下蒸发DMF,将残余物溶解在EtOAc中并用1N HCl水溶液洗涤两次。然后,有机层用盐水洗涤,经MgSO<sub>4</sub>干燥并在减压下蒸发。粗品通过快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30)得到标题化合物。收率:59%;<sup>1</sup>H NMR (300MHz,

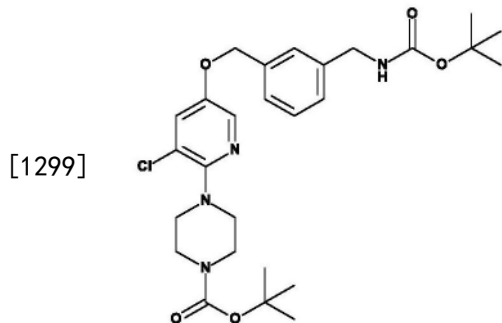
$\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) :  $\delta$ 1.44 (s, 9H) , 1.46 (s, 9H) , 3.27-3.32 (m, 4H) , 3.52-3.59 (m, 4H) , 4.26 (d, J=6.1Hz, 2H) , 4.97 (s, 2H) , 6.82-6.92 (m, 3H) , 7.26 (t, J=8.0Hz, 1H) , 7.72 (d, J=2.1Hz, 1H) , 8.22 (d, J=2.1Hz, 1H) ppm; [ES+MS]m/z 533 ( $\text{MH}^+$ )。

[1295] 中间体103:N-[3-[ (5,6-二氯-3-吡啶基) 氧基甲基] 苯基] 甲基] 氨基甲酸叔丁基酯



[1297] 在80℃下,将5,6-二氯吡啶-3-醇(0.44mmol,1当量),N-[3-(溴甲基)苯基]甲基]氨基甲酸叔丁基酯(2当量)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.5当量)在DMF(1.2mL)中加热1小时。将反应物用EtOAc稀释并用水洗涤两次。然后,有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在减压下蒸发。粗产物通过快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0-80/20)和反相色谱法(MeCN 0.1%甲酸/水0.1%甲酸 10/90-100/0)纯化。收率:74%; $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.44 (s, 9H) , 4.31 (d, J=6.2Hz, 2H) , 4.98 (brs, 1H) , 5.09 (s, 2H) , 7.26-7.40 (m, 4H) , 7.43 (d, J=2.8Hz, 1H) , 8.05 (d, J=2.8Hz, 1H) ppm; [ES+MS]m/z 383 ( $\text{MH}^+$ )。

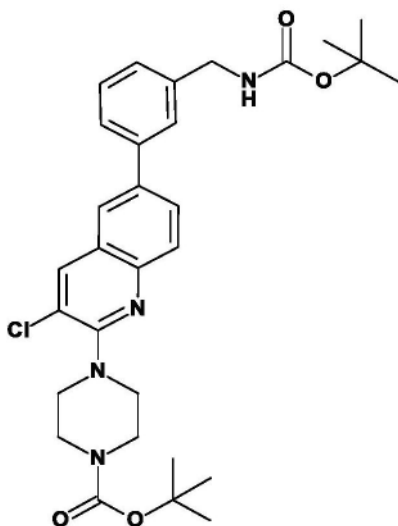
[1298] 中间体104:4-[5-[3-[ (叔丁氧基羰基氨基) 甲基] 苯基] 甲氧基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯



[1300] 在管中,将中间体103(0.12mmol,1当量), boc-哌嗪(1.8当量),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4mol%), BINAP(4mol%)和tBuONa(1.7当量)在氩气下吹扫15分钟。然后,加入无水甲苯(0.2mL)并将混合物在110℃加热过夜。将反应混合物在硅藻土塞上过滤并用EtOAc冲洗。将其减压浓缩并将残余物通过快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30)得到标题化合物。收率:67%; $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.44 (s, 9H) , 1.46 (s, 9H) , 3.10-3.16 (m, 4H) , 3.51-3.57 (m, 4H) , 4.30 (d, J=6.1Hz, 2H) , 5.00-5.08 (m, 3H) , 7.24-7.39 (m, 5H) , 7.95 (d, J=2.7Hz, 1H) ppm; [ES+MS]m/z 533 ( $\text{MH}^+$ )。

[1301] 中间体105:4-[6-[3-[ (叔丁氧基羰基氨基) 甲基] 苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1302]



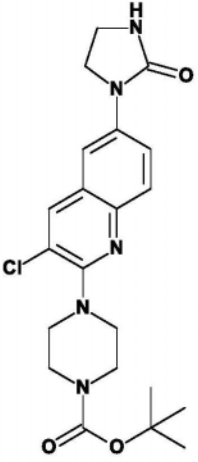
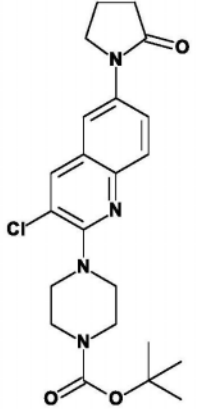
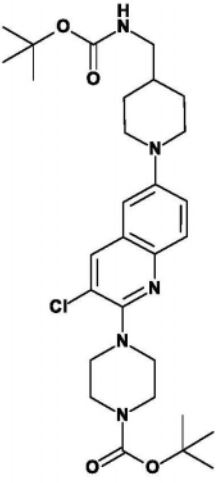
[1303] 将4-(6-溴-3-氯-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯78 (0.2mmol, 1当量), [3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯基]硼酸 (1.0当量),  $K_2CO_3$  (1.6当量) 溶解于DME/EtOH/ $H_2O$  (2/1/2) 的混合物 (5mL) 中。然后, 添加  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (0.1当量), 将悬浮液在  $90^\circ C$  下在氩气下加热1小时。将反应物用  $CH_2Cl_2$  稀释并用水洗涤两次。然后, 将有机层用盐水洗涤, 经  $MgSO_4$  干燥并在减压下蒸发。通过快速色谱法 (环己烷/EtOAc 100/0-70/30) 纯化粗产物, 得到标题化合物。收率: 55%;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  1.46 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.38 (d,  $J=9.3Hz$ , 2H), 5.04 (brs, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.85-7.89 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS]  $m/z$  553 ( $MH^+$ )。

[1304] 中间体106-107, 120-121, 125-131: 在氩气下, 将4-(6-溴-3-氯-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯78 (0.1-0.4mmol, 1当量), 适当的胺 (1.5-3当量),  $Cs_2CO_3$  (1.3-1.5当量), Xantphos (0.04-0.10当量),  $Pd_2dba_3$  (0.02-0.04当量) 溶解于1,4-二噁烷 (0.7-4.0mL) 中。将混合物在  $100^\circ C$  下加热过夜, 冷却至室温, 在硅藻土上过滤, 在真空下干燥并通过快速色谱法纯化。

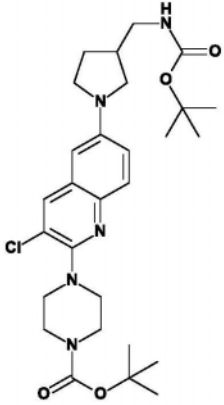
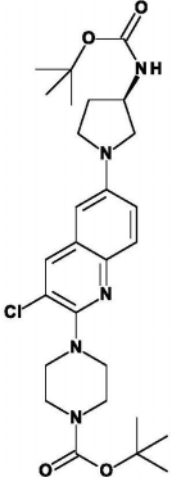
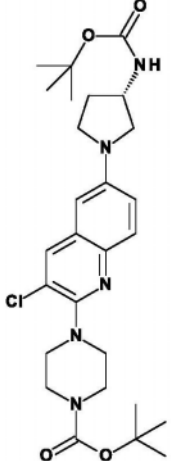
[1305]

中间体	结构	物理数据
106		<p><b>4-[3-氯-6-(1-哌啶基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-85/15); 收率: 56%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 4H), 3.20-3.24 (m, 4H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 4H), 6.90 (d, <math>J=2.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.75 (dd, <math>J=2.8, 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (d, <math>J=9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.92 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 431 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
107		<p><b>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1-哌啶基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 42%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.44 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.58-1.75 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 3H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.74-2.83 (m, 1H), 3.10 (t, <math>J=6.4\text{Hz}</math>, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.57-3.67 (m, 6H), 4.73 (brs, 1H), 6.91 (d, <math>J=2.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.39 (dd, <math>J=2.7, 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (d, <math>J=9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.92 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 560 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

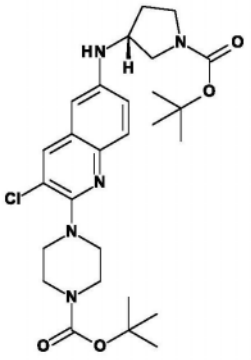
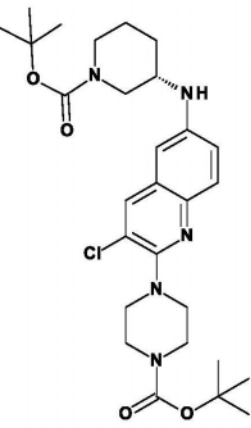
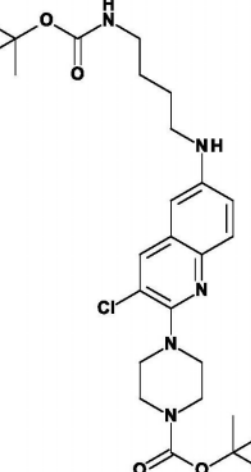
[1306]

120		<p><b>4-[3-氯-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-2-噻唑基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(DCM/EtOAc 100/0-60/40); 收率: 35%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 3.35-3.41 (m, 4H), 3.57-3.64 (m, 6H), 3.98-4.05 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 7.56 (d, <math>J=2.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.77 (d, <math>J=9.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.13 (dd, <math>J=2.6, 9.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 432 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
121		<p><b>4-[3-氯-6-(2-氧代咪唑烷-1-基)-2-噻唑基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱法纯化(DCM/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 82%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 2.19 (p, <math>J=7.6\text{Hz}</math>, 2H), 2.60 (t, <math>J=7.9\text{Hz}</math>, 2H), 3.37-3.43 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.94 (t, <math>J=7.0\text{Hz}</math>, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 8.03-8.08 (m, 2H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 431 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
125		<p><b>4-[6-[4-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-1-哌啶基]-3-氯-2-噻唑基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 53%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 2.75 (td, <math>J=2.3, 12.2\text{Hz}</math>, 2H), 3.04 (d, <math>J=6.4\text{Hz}</math>, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 4H), 3.74-3.80 (m, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.91 (d, <math>J=2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.39 (dd, <math>J=2.7, 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (d, <math>J=9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.93 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 560 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1307]

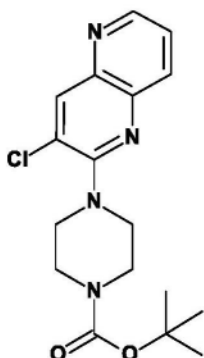
126		<p><b>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]吡咯烷-1-基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 86%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.74-1.86 (m, 1H), 2.11-2.22 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.08-3.52 (m, 10H), 3.57-3.61 (m, 4H), 4.78 (s, 1H), 6.53 (d, <math>J=2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.09 (dd, <math>J=2.7, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (d, <math>J=9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.89 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 546 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
127		<p><b>4-[6-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 46%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.92-2.02 (m, 1H), 2.26-2.37 (m, 1H), 3.21-3.68 (m, 12H), 4.34 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.55 (d, <math>J=2.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.10 (dd, <math>J=2.7, 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.69 (d, <math>J=9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.90 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 532 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
128		<p><b>4-[6-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)吡咯烷-1-基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 81%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.92-2.03 (m, 1H), 2.26-2.38 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 5H), 3.37-3.67 (m, 7H), 4.36 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 6.55 (d, <math>J=2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.09 (dd, <math>J=2.7, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.68 (d, <math>J=9.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.90 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 532 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1308]

129		<p><b>4-[6-[[[(3R)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基]氨基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 51%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.89-1.98 (m, 1H), 2.21-2.29 (m, 1H), 3.25-3.32 (m, 5H), 3.44-3.48 (m, 2H), 3.58-3.61 (m, 4H), 3.72 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 6.62 (d, <math>J = 2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.01 (dd, <math>J = 2.6, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.89 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 532 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
130		<p><b>4-[6-[(1-叔丁氧基羰基-3-哌啶基)氨基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 50%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.53-1.79 (m, 3H), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.07-3.15 (m, 1H), 3.29-3.31 (m, 4H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.98-4.05 (m, 2H), 6.67 (d, <math>J = 2.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.02 (dd, <math>J = 2.6, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.87 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 546 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
131		<p><b>4-[6-[4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基氨基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 18%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.42 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.59-1.73 (m, 4H), 3.11-3.23 (m, 4H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.57-3.61 (m, 4H), 4.04 (brs, 1H), 4.64 (brs, 1H), 6.59 (d, <math>J = 2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.02 (dd, <math>J = 2.6, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.59 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.88 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 534 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1309] 中间体108:4-(3-氯-1,5-萘啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

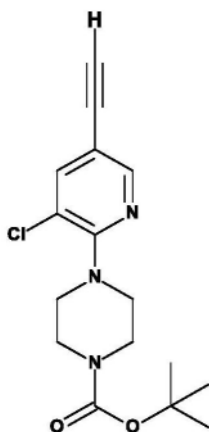
[1310]



[1311] 在氩气下将2,3-二氯-1,5-萘啶77 (0.3mmol, 1当量), 哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 (1.5当量), *t*-BuONa (1.5当量), SPhos (0.08当量), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.04当量) 溶解于甲苯 (0.7mL) 中。将混合物在110℃下加热过夜, 冷却至室温, 在真空下干燥。粗产物通过快速色谱法纯化 (环己烷/乙酸乙酯100/0-50/50), 得到标题化合物。收率: 21%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.47 (s, 9H), 3.45-3.49 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 7.28 (dd, *J*=4.2, 8.5Hz, 1H), 8.11 (ddd, *J*=0.8, 1.6, 8.5Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=0.7Hz, 1H), 8.98 (dd, *J*=1.6, 4.2Hz, 1H) ppm; [ES+MS] *m/z* 349 (MH<sup>+</sup>)。

[1312] 中间体110: 4-(3-氯-5-乙炔基-2-吡啶基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

[1313]



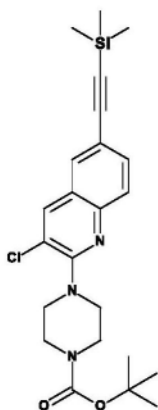
[1314] 将在THF中的TBAF 1M (1.1当量) 添加至中间体109 (0.08-0.61mmol) 在0.3-2.5mL THF中的溶液中。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应物用EtOAc稀释并用水洗涤两次。然后, 有机层用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压蒸发, 得到标题化合物。收率: 92%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 3.21 (s, 1H), 3.32-3.39 (m, 4H), 3.51-3.57 (m, 4H), 7.68 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.26 (d, *J*=2.0Hz, 1H) ppm; [ES+MS] *m/z* 322 (MH<sup>+</sup>)。

[1315] 中间体112-114: 在管中加入中间体110 (0.23-0.62mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2-3mol%), CuI (7-10mol%) 和相应的碘代衍生物 (1.4当量)。然后, 加入TEA (14当量) 和0.9-2.5mL无水MeCN。将反应物在氩气下冲洗30分钟并在100℃下在微波下加热1小时。将反应物在硅藻土塞上过滤。滤液用EtOAc稀释, 用水洗涤三次, 用盐水洗涤一次。然后, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压除去溶剂。粗产物通过快速色谱法纯化。

中间体	结构	物理数据
[1316] 112		<b>4-[5-[2-[2-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]乙炔基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 反相快速色谱法纯化(水/MeCN 90/10-0/100); 收率: 56%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.39 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 3.02 (t, $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.33-3.46 (m, 6H), 3.53-3.58 (m, 4H), 4.68 (brs, 1H), 7.20-7.34 (m, 3H), 7.51 (dd, $J = 1.4$ , 8.0Hz, 1H), 7.85 (brs, 1H), 8.34 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 541 ( $\text{MH}^+$ ).
113		<b>4-[5-[2-[3-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]乙炔基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 52%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.41 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.79 (t, $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.31-3.40 (m, 6H), 3.52-3.59 (m, 4H), 4.60 (brs, 1H), 7.20 (td, $J = 1.4, 7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (t, $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 541 ( $\text{MH}^+$ ).
[1317] 114		<b>4-[5-[2-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]乙炔基]-3-氯-2-吡啶基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 76%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.41 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 2.80 (t, $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.29-3.40 (m, 6H), 3.52-3.59 (m, 4H), 4.59 (brs, 1H), 7.21 (d, $J = 8.2\text{Hz}$ , 2H), 7.46 (d, $J = 7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.73 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.30 (d, $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 541 ( $\text{MH}^+$ ).

[1318] 中间体115: 4-[3-氯-6-(2-三甲基甲硅烷基乙炔基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

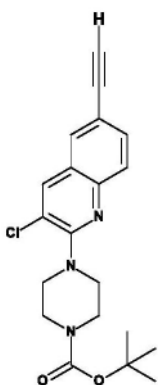
[1319]



[1320] 在管中加入中间体79 (1.07-2.01mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mol%) 和CuI (6-10mol%)。将该管用氩气吹扫15分钟, 然后加入乙炔基(三甲基)硅烷(1.5当量), TEA(14当量)和4-8mL无水MeCN。将反应在100°C在微波下加热2小时。将反应物在硅藻土塞上过滤。将滤液用EtOAc稀释并用水洗涤两次。水层用EtOAc萃取一次。合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并减压除去溶剂。粗产物通过反相快速色谱法(MeCN/水10/90-100/0)纯化, 得到标题化合物。收率: 78%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ0.27 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 3.42-3.48 (m, 4H), 3.57-3.63 (m, 4H), 7.62 (dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.01 (s, 1H) ppm; [ES+MS]m/z 444 (MH<sup>+</sup>)。

[1321] 中间体116: 4-(3-氯-6-乙炔基-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

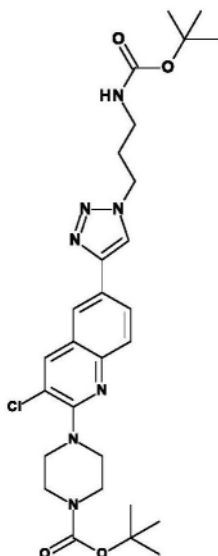
[1322]



[1323] 将THF中的TBAF 1M(1.1当量)添加至中间体115(0.82-1.76mmol)于4-10mL THF中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1小时-3小时。将反应物用EtOAc稀释并用水洗涤两次。水层用EtOAc萃取一次。然后, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥并减压蒸发, 得到标题化合物。收率: 100%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ1.47 (s, 9H), 3.21 (s, 1H), 3.43-3.49 (m, 4H), 3.58-3.63 (m, 4H), 7.65 (dd, J=1.8, 8.7Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H) ppm; [ES+MS]m/z 372 (MH<sup>+</sup>)。

[1324] 中间体117: 4-[6-[1-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]三唑-4-基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

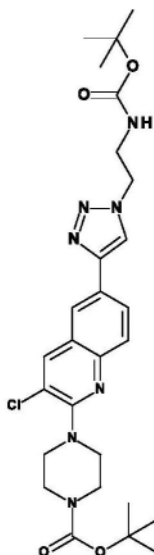
[1325]



[1326] 向装有新鲜制备的1M抗坏血酸钠(0.1当量), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (8mol%)和TBTA(3mol%) 在THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (3:1,2.5mL)中的溶液的管中,加入中间体116(0.40mmol)和3-叠氨基丙烷-1-胺(1当量)。将反应混合物在室温搅拌2小时30分钟。然后,将混合物用 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 饱和溶液洗涤两次并用EtOAc萃取三次。然后,将合并的有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在减压下蒸发。然后,将残余物溶于1.5mL 2:1的DCM/MeOH混合物中,并在0℃下加入 $\text{Boc}_2\text{O}$ (2当量)。48小时后,蒸发溶剂,残余物通过反相快速色谱(水/MeCN 90/10-0/100)纯化,得到标题化合物。收率:19%; $^1\text{H}$ NMR(300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.43(s,9H),1.47(s,9H),2.13(p, $J=6.6\text{Hz}$ ,2H),3.18(q, $J=6.4\text{Hz}$ ,2H),3.42-3.48(m,4H),3.59-3.65(m,4H),4.48(t, $J=6.8\text{Hz}$ ,2H),4.78(brs,1H),7.86(d, $J=8.7\text{Hz}$ ,1H),8.00(brs,1H),8.05(dd, $J=2.0,8.7\text{Hz}$ ,1H),8.13(s,1H),8.16(d, $J=1.9\text{Hz}$ ,1H)ppm;[ES+MS] $m/z$  572( $\text{MH}^+$ )。

[1327] 中间体118:4-[6-[1-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]三唑-4-基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

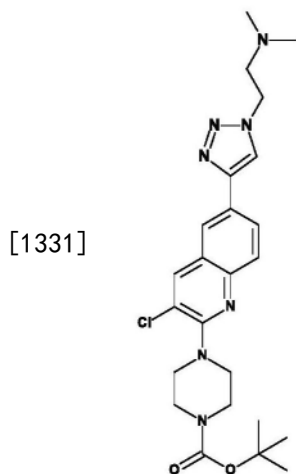
[1328]



[1329] 向装有新鲜制备的1M抗坏血酸钠(0.1当量), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (9mol%)和TBTA(三((1-苄基-4-三唑基)甲基)胺,3mol%)在THF/ $\text{H}_2\text{O}$ (3:1,2.0mL)中的溶液的管中,加入中间体116(0.27mmol),2-叠氨基乙胺;盐酸盐(1当量)和TEA(1当量)。将反应混合物在室温搅拌2小

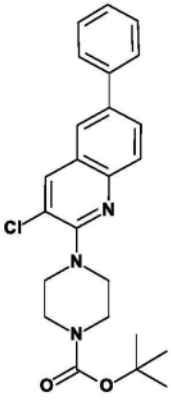
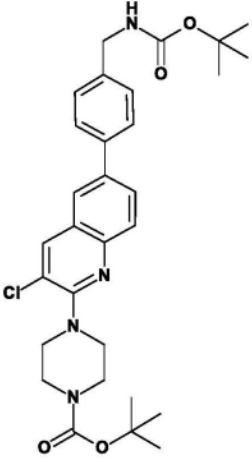
时。然后将混合物用 $K_2CO_3$ 饱和溶液洗涤两次并用EtOAc萃取一次。然后将合并的有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。将残余物溶解于0.6mL DCM中,并在0℃下添加 $Boc_2O$  (1当量)。4小时30分钟后,蒸发溶剂,残余物通过快速色谱法(DCM/EtOAc 100/0-70/30)纯化,得到标题化合物。收率:87%; $^1H$  NMR(300MHz, $CD_2Cl_2$ ): $\delta$ 1.42(s,9H),1.47(s,9H),3.41-3.48(m,4H),3.58-3.71(m,6H),4.53(t,J=5.7Hz,2H),4.98(brs,1H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),7.90(s,1H),8.04(dd,J=2.0,8.7Hz,1H),8.10(s,1H),8.13(d,J=1.8Hz,1H)ppm;[ES+MS] $m/z$ 558( $MH^+$ )。

[1330] 中间体119:4-[3-氯-6-[1-[2-(二甲基氨基)乙基]三唑-4-基]-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

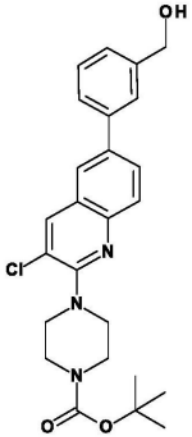
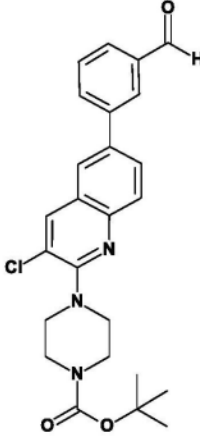


[1332] 向装有新鲜制备的抗坏血酸钠1M(0.1当量), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.14当量),TBTA(3mol%)和TEA(1当量)在THF/ $H_2O$ (3:1,2.0mL)中的溶液的管中,加入中间体116(0.22mmol)和2-叠氨基-N,N-二甲基-乙胺;盐酸盐(1当量)。将反应混合物在室温搅拌20小时。然后,将混合物用 $K_2CO_3$ 饱和溶液洗涤两次并用EtOAc萃取一次。然后,将合并的有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥并在减压下蒸发。然后,粗产物通过反相色谱法(水0.1%甲酸/MeCN 0.1%甲酸10/90-0/100)纯化,得到标题化合物。收率:61%; $^1H$  NMR(300MHz, $CD_2Cl_2$ ): $\delta$ 1.47(s,9H),2.30(s,6H),2.79(t,J=6.1Hz,2H),3.41-3.47(m,4H),3.59-3.64(m,4H),4.49(t,J=6.1Hz,2H),7.85(d,J=8.7Hz,1H),8.04-8.08(m,2H),8.13(s,1H),8.16(d,J=1.9Hz,1H)ppm;[ES+MS] $m/z$ 486( $MH^+$ )。

[1333] 中间体132-135:在氩气下,将4-(6-溴-3-氯-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯78(0.2-0.6mmol,1当量),适当的苯基硼酸(1.0当量)和 $K_2CO_3$ (1.6当量)溶解于DME/EtOH/ $H_2O$ (2/1/2,5.0-10.0mL)中。然后,加入 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.09-0.1当量),将悬浮液在90℃在氩气下加热3小时至过夜。用水淬灭反应,用 $CH_2Cl_2$ 萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,在减压下蒸发并通过快速色谱法纯化。

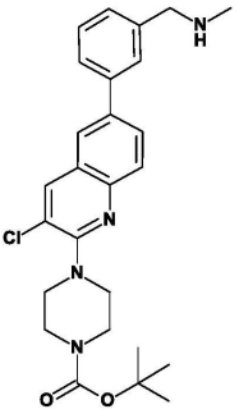
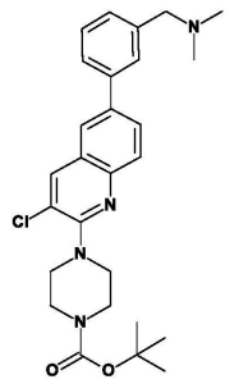
中间体	结构	物理数据
132		<p><b>4-(3-氯-6-苯基-2-喹啉基)吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯</b>            快速色谱法(环己烷/EtOAc 100/0-90/10)纯化2次;            收率: 27%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.68-7.72 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 3H), 8.14 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 424 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
133		<p><b>4-[6-[4-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]吡咯啉-1-甲酸叔丁基酯</b>            快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 55%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 4.35 (d, <math>J=6.1\text{Hz}</math>, 2H), 5.13 (brs, 1H), 7.39 (d, <math>J=8.2\text{Hz}</math>, 2H), 7.65 (d, <math>J=8.2\text{Hz}</math>, 2H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.10 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 553 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1334]

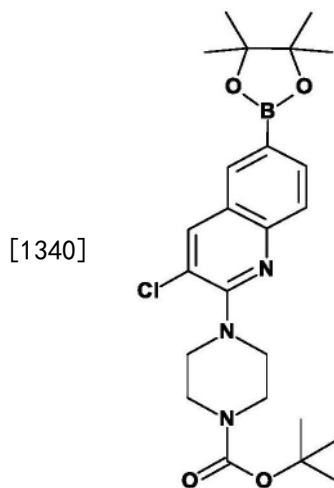
134		<p><b>4-[3-氯-6-[3-(羟基甲基)苯基]-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-60/40); 收率: 29%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 1.91 (t, 1H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 4.77 (d, <math>J = 5.7\text{Hz}</math>, 2H), 7.38 (d, <math>J = 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.48 (t, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (td, <math>J = 1.6, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 454 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
135		<p><b>4-[3-氯-6-(3-甲酰基苯基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 69%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 3.45-3.49 (m, 4H), 3.61-3.65 (m, 4H), 7.67 (t, <math>J = 7.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.87-7.93 (m, 4H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (t, <math>J = 1.5\text{Hz}</math>, 1H), 10.11 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 452 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1336] 中间体136-137:在氩气气氛下,将4-[3-氯-6-(3-甲酰基苯基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯135(0.13-0.22mmol)溶解在无水MeOH(0.6-0.9mL)中,并加入 $\text{MeNH}_2$ 或 $\text{Me}_2\text{NH}$ (2M在THF中,1.1-1.8当量)。将溶液在室温搅拌24小时,然后在 $0^\circ\text{C}$ 加入 $\text{NaBH}_4$ (2.0-2.1当量)。将悬浮液在室温搅拌过夜并在 $0^\circ\text{C}$ 用水淬灭。将悬浮液在室温下搅拌1小时,然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在减压下蒸发。

[1337]	中间体	结构	物理数据
--------	-----	----	------

[1338]		<p><b>4-[3-氯-6-[3-(甲基氨基甲基)苯基]-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>收率: 90%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 2.46 (s, 3H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 3.82 (s, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.44 (t, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.58 (td, <math>J = 1.5, 7.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 467 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
		<p><b>4-[3-氯-6-[3-[(二甲基氨基)甲基]苯基]-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>收率: 58%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.48 (s, 9H), 2.27 (s, 6H), 3.42-3.47 (m, 4H), 3.53 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 4H), 7.33 (td, <math>J = 1.6, 7.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.43 (t, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.60 (td, <math>J = 1.5, 7.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 481 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1339] 中间体138:4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯

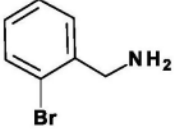
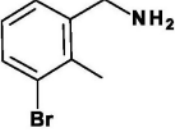
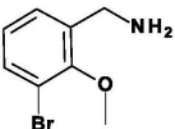


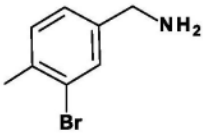
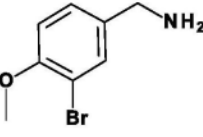

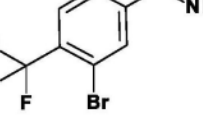
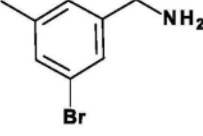
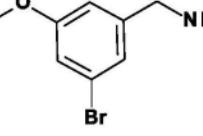
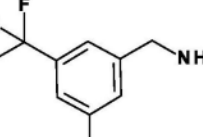
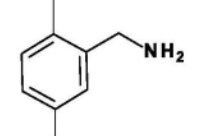
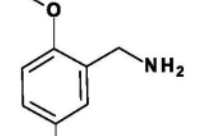
[1341] 在管中添加溶解于50mL二噁烷中的4-(6-溴-3-氯-2-喹啉基)哌嗪-1-甲酸叔丁基酯78(2.34mmol, 1.0当量), 双(频哪醇合)二硼(2.52mmol, 1.1当量),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (7.37mmol, 3.1当量),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.07mmol, 0.03当量)。将混合物脱气40分钟, 然后加热至 $100^\circ\text{C}$ 。一夜后, 加入双(频哪醇合)二硼(0.41mmol, 0.2当量),  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.25mmol, 1.1当量)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.02mmol, 0.01当量), 然后将混合物搅拌3小时。然后, 将反应混合物用水洗涤, 然后用二氯甲烷萃取三次。将有机层用饱和NaCl溶液洗涤, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥并真空蒸发。粗产物通过快速色谱法纯化(环己烷/ $\text{EtOAc}$  100/0-90/10), 得到标题化合物138。收率: 73%;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  1.36 (s, 12H), 1.47 (s, 9H), 3.44-3.47 (m, 4H), 3.59-3.62 (m, 4H), 7.76

(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (dd,  $J=1.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 8.11 (brs, 1H) ppm.; [ES+MS]  $m/z$  474 ( $\text{MH}^+$ ).

[1342] 中间体139-152, 203-204: 将 $\text{LiAlH}_4$  (1M在THF中, 2.0当量) 溶解在THF或 $\text{Et}_2\text{O}$  (1.0-5.0mL) 中, 然后滴加 $\text{AlCl}_3$  (2.0当量) 在THF/ $\text{Et}_2\text{O}$  (2:1, 3:1或5:1, 3.0-6.0mL) 或 $\text{Et}_2\text{O}$  (3.0mL) 中的溶液。将溶液在室温下搅拌20分钟。然后, 滴加适当的苄胺 (1.2-2.8mmol, 1.0当量) 的THF (1.0-4.0mL) 溶液。将悬浮液在室温搅拌1小时-3小时, 然后在 $0^\circ\text{C}$  用水淬灭并在室温搅拌1小时-过夜。用 $\text{NH}_3$ 的 $\text{H}_2\text{O}$ 溶液淬灭反应, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次。将有机层用盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在减压下蒸发。

[1343]

中间体	结构	物理数据
139		<b>(2-溴苯基)甲胺</b> 未分离, $^1\text{H}$ NMR (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 3.88 (s, 2H), 7.12 (td, $J=1.8, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31 (td, $J=1.3, 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (dd, $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (dd, $J=1.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 186 ( $\text{MH}^+$ ).
140		<b>(3-溴-2-甲基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] $m/z$ 200 ( $\text{MH}^+$ ).
141		<b>(3-溴-2-甲氧基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] $m/z$ 216 ( $\text{MH}^+$ ).

142		<b>(3-溴-4-甲基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 200 (MH <sup>+</sup> )。
143		<b>(3-溴-4-甲氧基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 216 (MH <sup>+</sup> )。
144		<b>(3-溴-4-氯-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 220 (MH <sup>+</sup> )。
145		<b>[3-溴-4-(三氟甲基)苯基]甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 254 (MH <sup>+</sup> )。
146		<b>(3-溴-5-甲基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 200 (MH <sup>+</sup> )。
147		<b>(3-溴-5-甲氧基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 216 (MH <sup>+</sup> )。
148		<b>[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 254 (MH <sup>+</sup> )。
149		<b>(5-溴-2-甲基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 200 (MH <sup>+</sup> )。
150		<b>(5-溴-2-甲氧基-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 216 (MH <sup>+</sup> )。

[1344]

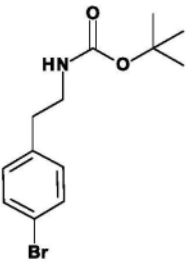
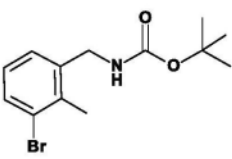
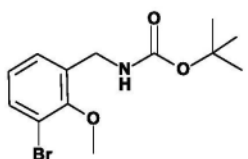
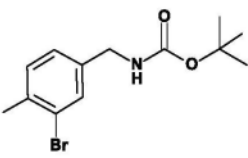
[1345]

151		<b>[5-溴-2-(三氟甲基)苯基]甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 254 (MH <sup>+</sup> ).
152		<b>(2-溴-4-吡啶基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 187 (MH <sup>+</sup> ).
203		<b>(3-溴-2-氯-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 220 (MH <sup>+</sup> ).
204		<b>(3-溴-5-氯-苯基)甲胺</b> 未分离, [ES+MS] m/z 220 (MH <sup>+</sup> ).

[1346] 中间体153-168, 205-206: 将溴苄胺衍生物(0.7-1.9mmol, 1.0当量)溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0-3.0mL)中, 然后在0°C滴加二碳酸二叔丁酯(1.0-3.0当量)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.0-3.0mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌1小时-2天。粗产物在减压下蒸发并通过快速或反向色谱法纯化。

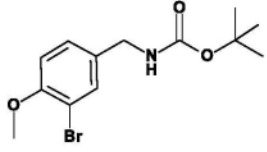
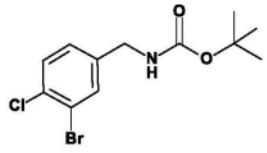
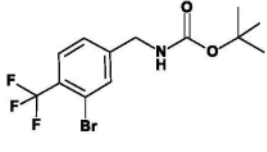
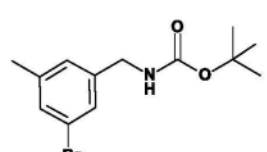
[1347]

中间体	结构	原料	物理数据
153		139	<b>N-[(2-溴苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 2步收率: 62%; <sup>1</sup> H NMR (300MHz, CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): δ 1.42 (s, 9H), 4.35 (d, J = 6.2Hz), 5.08 (brs), 7.12-7.19 (m, 1H), 7.31 (td, J = 1.2, 7.6Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.54 (dd, J = 1.1, 7.9Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 286 (MH <sup>+</sup> ).

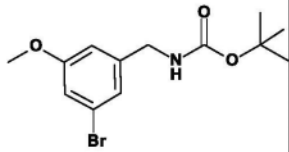
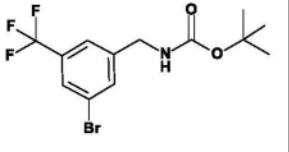
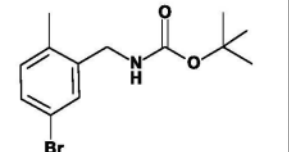
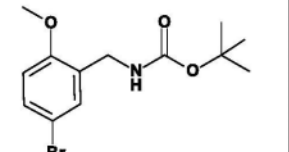
154		商售	<p><b>N-[2-(4-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 88%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.40 (s, 9H), 2.74 (t, <math>J=7.0\text{Hz}</math>, 2H), 3.31 (q, <math>J=6.6\text{Hz}</math>, 2H), 4.58 (brs, 1H), 7.09 (d, <math>J=8.4\text{Hz}</math>, 2H), 7.43 (d, <math>J=8.4\text{Hz}</math>, 2H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 300 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
155		140	<p><b>N-[(3-溴-2-甲基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 反相色谱法纯化(MeOH/<math>\text{H}_2\text{O}</math> 10/90-100/0); 2步收率: 48%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 2.39 (s, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.82 (brs, 1H), 7.04 (t, <math>J=7.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.21 (d, <math>J=7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.48 (d, <math>J=7.1\text{Hz}</math>, 1H) ppm; 不可电离</p>
156		141	<p><b>N-[(3-溴-2-甲氧基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 反相色谱纯化(MeCN/<math>\text{H}_2\text{O}</math>/0.1% HCOOH 10/90-100/0); 收率: 32%, 2步; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.42 (s, 9H), 3.84 (s, 3H), 4.34 (d, <math>J=6.1\text{Hz}</math>, 2H), 5.02 (brs, 1H), 6.99 (t, <math>J=7.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.25 (dd, <math>J=1.6, 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.47 (dd, <math>J=1.6, 7.8\text{Hz}</math>, 1H) ppm; 不可电离</p>
157		142	<p><b>N-[(3-溴-4-甲基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 2步收率: 76%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 2.36 (s, 3H), 4.22 (d, <math>J=6.1\text{Hz}</math>, 2H), 4.93 (brs, 1H), 7.13 (dd, <math>J=1.6, 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.20 (d, <math>J=7.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.44 (d, <math>J=1.6\text{Hz}</math>, 1H) ppm; 不可电离</p>

[1348]

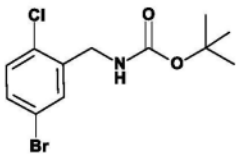
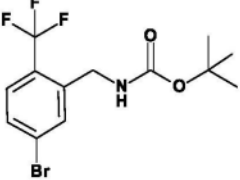
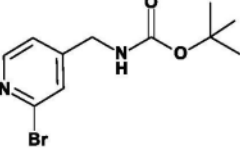
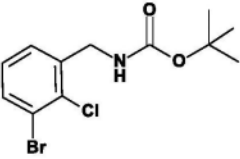
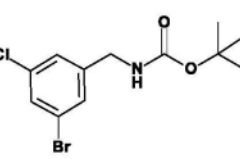
[1349]

158		<p><b>143</b></p> <p><b>N-[(3-溴-4-甲氧基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 2步收率: 78%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.43 (s, 9H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (d, J = 6.1Hz, 2H), 4.92 (brs, 1H), 6.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.2Hz, 1H) ppm; 不可电离</p>
159		<p><b>144</b></p> <p><b>N-[(3-溴-4-氯-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 2步收率: 76%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.43 (s, 9H), 4.24 (d, J = 6.4Hz, 2H), 4.99 (brs, 1H), 7.18 (dd, J = 2.2, 8.3Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.9Hz, 1H) ppm; 不可电离</p>
160		<p><b>145</b></p> <p><b>N-[(3-溴-4-(三氟甲基)苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 2步收率: 67%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 4.32 (d, J = 6.1Hz, 2H), 5.07 (brs, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H) ppm; 不可电离</p>
161		<p><b>146</b></p> <p><b>N-[(3-溴-5-甲基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 2步收率: 69%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 2.31 (s, 3H), 4.22 (d, J = 6.2Hz, 2H), 4.94 (brs, 1H), 7.02-7.03 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H) ppm; 不可电离</p>

[1350]

162		147	<p><b>N-[(3-溴-5-甲氧基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 70%, 2步; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.44 (s, 9H), 3.78 (s, 3H), 4.23 (d, <math>J = 6.2\text{Hz}</math>, 2H), 4.98 (brs, 1H), 6.76-6.77 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.00-7.01 (m, 1H) ppm; 不可电离</p>
163		148	<p><b>N-[[3-溴-5-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 55%, 2步; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.44 (s, 9H), 4.33 (d, <math>J = 6.1\text{Hz}</math>, 2H), 5.06 (brs, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H) ppm; 不可电离</p>
164		149	<p><b>N-[(5-溴-2-甲基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 70%, 2步; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.44 (s, 9H), 2.25 (s, 3H), 4.24 (d, <math>J = 6.0\text{Hz}</math>, 2H), 4.84 (brs, 1H), 7.05 (d, <math>J = 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.29 (dd, <math>J = 2.1, 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.37 (d, <math>J = 1.7\text{Hz}</math>, 1H) ppm; 不可电离</p>
165		150	<p><b>N-[(5-溴-2-甲氧基-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 2步收率: 69%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.42 (s, 9H), 3.18 (s, 3H), 4.22 (d, <math>J = 6.3\text{Hz}</math>, 2H), 5.02 (brs, 1H), 6.77 (m, 1H), 7.35 (m, 2H) ppm; 不可电离</p>

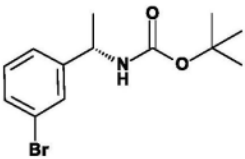
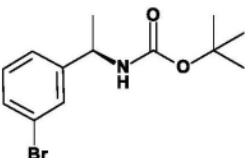
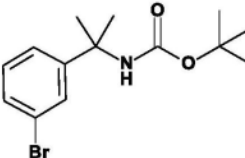
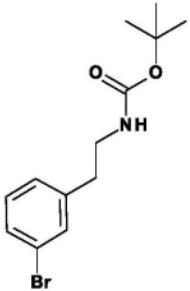
[1351]

166		商售	<b>N-[(5-溴-2-氯-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 收率: 95%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.44 (s, 9H), 4.33 (d, $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 5.06 (brs, 1H), 7.24 (d, $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d, $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H) ppm; 不可电离
167		151	<b>N-[[5-溴-2-(三氟甲基)苯基]甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0-70/30); 2步收率: 73%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.45 (s, 9H), 4.45 (d, $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 5.01 (brs, 1H), 7.52-7.53 (m, 2H), 7.72 (s, 1H) ppm; 不可电离
168		152	<b>N-[(2-溴-4-吡啶基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 反相色谱法纯化( $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 10/90-100/0); 收率: 2步 13%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.44 (s, 9H), 4.28 (d, $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 5.04 (brs, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 287 ( $\text{MH}^+$ ).
205		203	<b>N-[(3-溴-2-氯-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0-80/20); 2步收率: 38%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.43 (s, 9H), 4.39 (d, $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 5.10 (brs, 1H), 7.15 (t, $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.57 (dd, $J = 1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H) ppm; 不可电离
206		204	<b>N-[(3-溴-5-氯-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0-80/20); 2步收率: 73%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.44 (s, 9H), 4.24 (d, $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 5.01 (brs, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H), 7.33-7.34 (m, 1H), 7.42-7.43 (m, 1H) ppm; 不可电离

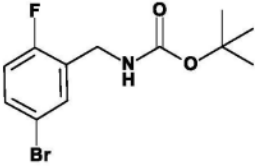
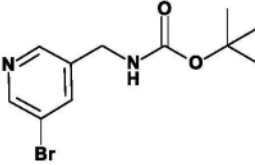
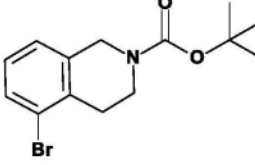
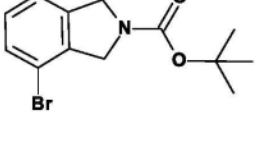
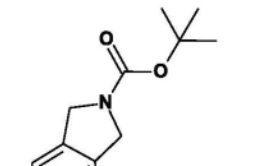
[1352] 中间体169-177:向溴苄胺衍生物(1.0-1.3mmol, 1.0当量)的THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 1.9-2.2mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(1.5-1.6当量)和 $\text{NaHCO}_3$  (2.0-2.1当量),反应在室温下搅拌1小时-3小时。将反应用水淬灭,用EtOAc萃取两次。将有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干

燥,在减压下蒸发并通过快速色谱法纯化。

[1353]

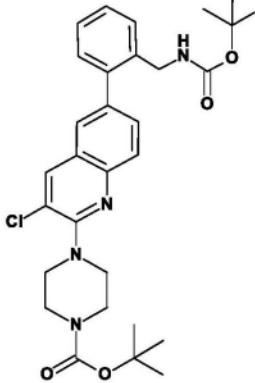
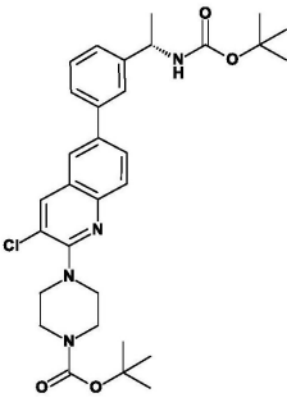
中间体	结构	物理数据
169		<b>N-[(1S)-1-(3-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 90%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.39 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 4.69 (brs, 1H), 4.87 (brs, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.38 (dt, $J = 2.0, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.46 (m, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 300 ( $\text{MH}^+$ )
170		<b>N-[(1R)-1-(3-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 100%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.39 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 4.69 (brs, 1H), 4.87 (brs, 1H), 7.19-7.26 (m, 2H), 7.38 (dt, $J = 2.0, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.46 (m, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 300 ( $\text{MH}^+$ )
171		<b>N-[1-(3-溴苯基)-1-甲基-乙基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 35%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.36 (s, 9H), 1.57 (s, 6H), 5.02 (brs, 1H), 7.20 (t, $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.53 (t, $J = 1.9\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 314 ( $\text{MH}^+$ )
172		<b>N-[2-(3-溴苯基)乙基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 81%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.41 (s, 9H), 2.76 (t, $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.32 (q, $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 4.58 (brs, 1H), 7.13-7.22 (m, 2H), 7.34-38 (m, 2H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 300 ( $\text{MH}^+$ )

[1354]

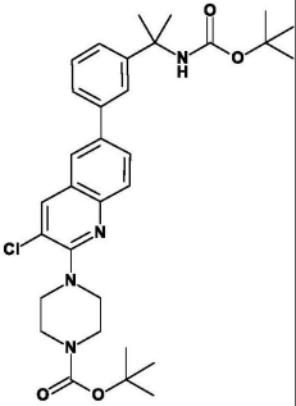
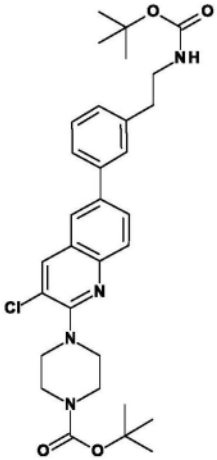
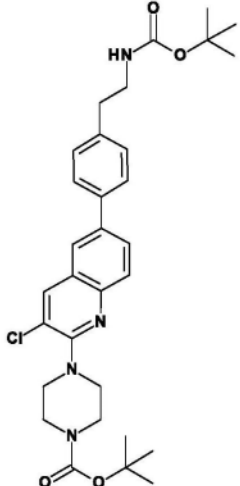
173		<b>N-[(5-溴-2-氟-苯基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 88%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.43 (s, 9H), 4.30 (d, $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.99 (brs, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 9.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 2.5, 6.6\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 304 ( $\text{MH}^+$ ).
174		<b>N-[(5-溴-3-吡啶基)甲基]氨基甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 89%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.43 (s, 9H), 4.28 (d, $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 5.02 (brs, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 1.7\text{Hz}$ , 1H), 8.55 (d, $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 287 ( $\text{MH}^+$ ).
175		<b>5-溴-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 93%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.46 (s, 9H), 2.83 (d, $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (d, $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 4.55 (s, 2H), 7.02-7.10 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 1H) ppm; [ES+MS] $m/z$ 312 ( $\text{MH}^+$ ).
176		<b>4-溴异吲哚啉-2-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 87%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.50 (s, 9H), 4.60-4.62 (m, 2H), 4.72-4.74 (m, 2H), 7.13-7.24 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H) ppm; 不可电离
177		<b>5-溴异吲哚啉-2-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-90/10); 收率: 83%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): $\delta$ 1.49 (s, 9H), 4.58-4.62 (m, 4H), 7.11-7.17 (dd, $J = 8.4, 11.3\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.43 (m, 2H) ppm; 不可电离

[1355] 中间体178-183:在氩气下,将4-[3-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯138 (0.25-32mmol, 1当量),适当的苯基溴(1.0-1.1当量)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.6-1.7当量)溶解于DME/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (2/1/2, 5.0mL)中。然后,加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (0.1当量),将悬浮液在90℃在氩气下加热3小时。用水淬灭反应,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取两次。然后,将有机层用盐水洗涤,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥并在减压下蒸发并通过快速色谱法纯化。

[1356]

中间体	结构	苯基溴	物理数据
178		153	<p><b>4-[6-[2-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 68%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.61-3.65 (m, 4H), 4.26 (d, <math>J = 5.9\text{Hz}</math>, 2H), 4.82 (brs, 1H), 7.29-7.48 (m, 4H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.85 (dd, <math>J = 0.6, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.09 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 553 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
179		169	<p><b>4-[6-[3-[(1S)-1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 47%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.41 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.57 (s, 3H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 4H), 4.82 (brs, 1H), 4.98 (brs, 1H), 7.32 (d, <math>J = 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.45 (t, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.86-7.89 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 567 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1357]

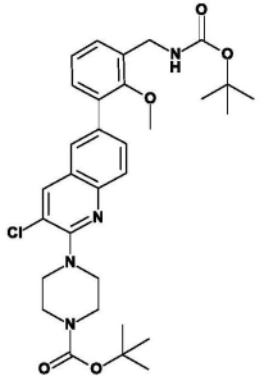
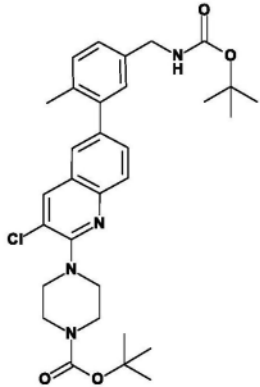
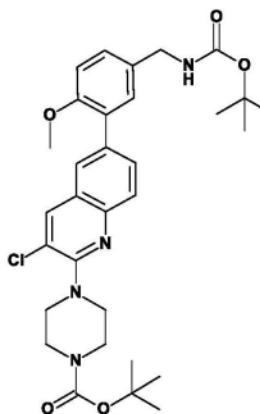
180		<p><b>171</b></p> <p><b>4-[6-[3-[1-(叔丁氧基羰基氨基)-1-甲基-乙基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 60%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.66 (s, 6H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 4H), 5.11 (brs, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.70-7.72 (m, 1H), 7.85-7.89 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 581 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
181		<p><b>172</b></p> <p><b>4-[6-[3-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 44%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.40 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.85-2.91 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 6H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.65 (brs, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.42 (d, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.86-7.90 (m, 3H), 8.32 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 567 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
182		<p><b>154</b></p> <p><b>4-[6-[4-[2-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b></p> <p>快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-70/30); 收率: 28%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.42 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.84 (t, <math>J = 7.0\text{Hz}</math>, 2H), 3.35-3.47 (m, 6H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.64 (brs, 1H), 7.32 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 2H), 7.65 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 2H), 7.84-7.88 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 567 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1358]	183		175	<p>5-[2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氯-6-喹啉基]-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 37%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.47 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.74 (t, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.51 (t, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 3.60-3.65 (m, 4H), 4.63 (s, 2H), 7.16-7.31 (m, 3H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.85 (dd, <math>J = 0.6, 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.10 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 579 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
--------	-----	--	-----	---

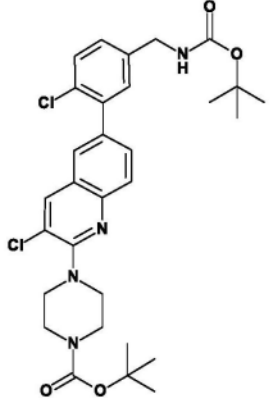
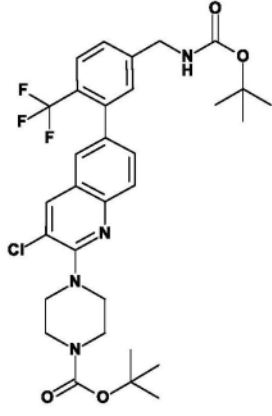
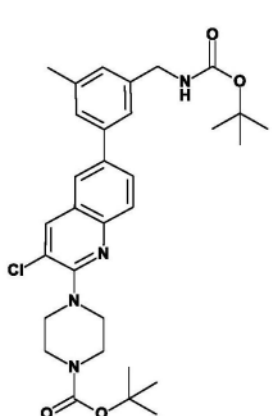
[1359] 中间体184-202, 207-208: 将4-[3-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯138(0.11-0.16mmol, 1当量), 适当的苯基溴(1.1-1.7当量) 溶解于1,4-二噁烷(0.9-1.4mL)中。然后, 加入 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (2M水溶液, 0.9-1.4mL)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.1当量), 并将悬浮液在微波辐射下在120°C加热30分钟。将反应物在硅藻土塞中过滤, 用水淬灭, 用EtOAc萃取两次。然后, 将有机层用盐水洗涤, 经 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 在减压下蒸发并通过快速或反向色谱法纯化。

中间体	结构	苯基溴	物理数据
[1360]	184	155	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 反相色谱法纯化(MeOH/<math>\text{H}_2\text{O}</math> 10/90-100/0); 收率: 33%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.20 (s, 3H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 4.36 (d, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 4.88 (brs, 1H), 7.20-7.25 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H) 7.84 (dd, <math>J = 0.8, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.10 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 567 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

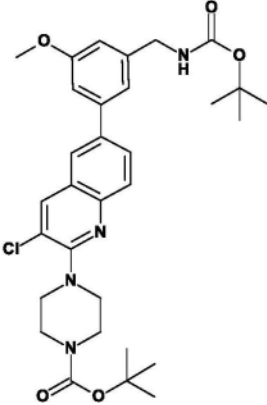
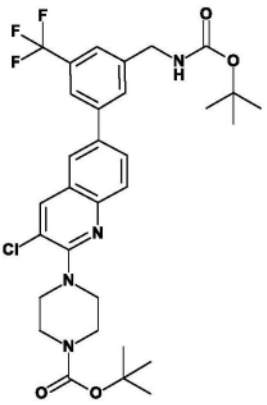
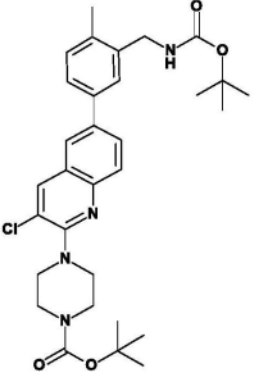
[1361]

185		156	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲氧基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 92%; [ES+MS] m/z 583 (MH<sup>+</sup>)</p>
186		157	<p>4-[6-[5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); [ES+MS] m/z 567 (MH<sup>+</sup>)</p>
187		158	<p>4-[6-[5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲氧基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 反相色谱法纯化(MeOH/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0); 收率: 57%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.42-3.46 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.30 (d, J = 5.9Hz, 2H), 4.95 (brs, 1H), 6.99 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 3H), 8.10 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 583 (MH<sup>+</sup>).</p>

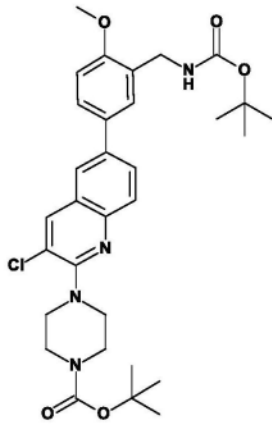
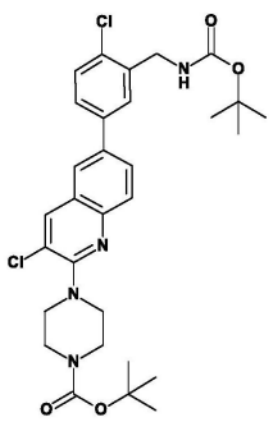
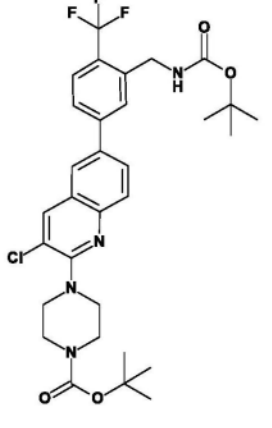
[1362]

188		159	<p><b>4-[6-[5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); [ES+MS] m/z 587 (MH<sup>+</sup>).</p>
189		160	<p><b>4-[6-[5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-(三氟甲基)苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); [ES+MS] m/z 621 (MH<sup>+</sup>).</p>
190		161	<p><b>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-5-甲基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 81%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 2.43 (s, 3H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.34 (d, J = 6.1Hz, 2H), 7.11-7.13 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 2H), 7.85-7.86 (m, 1H) 7.87-7.88 (m, 2H), 8.12 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 567 (MH<sup>+</sup>)</p>

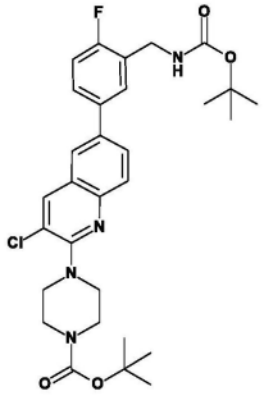
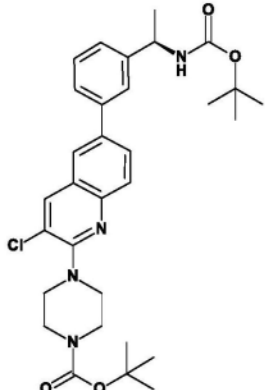
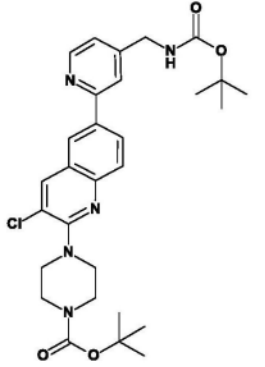
[1363]

191		<p><b>162</b></p> <p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-5-甲氧基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 98%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.35 (d, J = 6.1Hz, 2H), 5.03 (brs, 1H), 6.85-6.86 (m, 1H), 7.10-7.12 (m, 1H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 3H), 8.12 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 583 (MH<sup>+</sup>)</p>
192		<p><b>163</b></p> <p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-5-(三氟甲基)苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 64%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.45-3.48 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 4.44 (d, J = 6.1Hz, 2H), 5.13 (brs, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.81-7.89 (m, 5H), 8.14 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 621 (MH<sup>+</sup>).</p>
193		<p><b>164</b></p> <p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-甲基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 82%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.46 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 2.40 (s, 3H), 3.42-3.45 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.36 (d, J = 5.8Hz, 2H), 5.01 (brs, 1H), 7.27 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.9, 7.8Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6Hz, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 2H), 8.10 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 567 (MH<sup>+</sup>)</p>

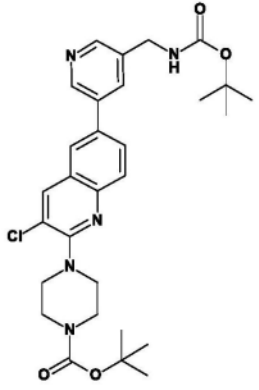
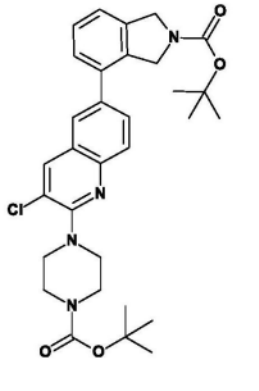
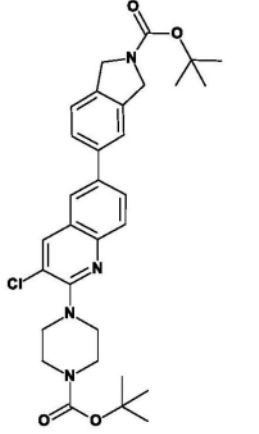
[1364]

194		165	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-甲氧基-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 69%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.42-3.45 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.34 (d, <math>J = 6.1\text{Hz}</math>, 2H), 5.13 (brs, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.85-7.86 (m, 2H), 8.12 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 583 (<math>\text{MH}^+</math>)</p>
195		166	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-氯-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 67%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.45 (d, <math>J = 6.2\text{Hz}</math>, 2H), 5.15 (brs, 1H), 7.46 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.55 (dd, <math>J = 8.1, 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.70 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.85-7.87 (m, 3H), 8.12 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 587 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
196		167	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-(三氟甲基)苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); [ES+MS] <math>m/z</math> 621 (<math>\text{MH}^+</math>)</p>

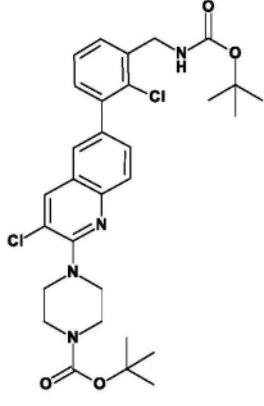
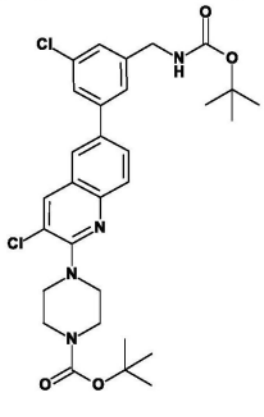
[1365]

197		<p><b>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-4-氟-苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 60%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.44 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.64 (m, 4H), 4.42 (d, J = 6.2Hz, 2H), 5.06 (brs, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 9.8Hz, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 2.4, 7.7Hz, 1H), 7.81-7.89 (m, 3H), 8.12 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 571 (MH<sup>+</sup>).</p>
198		<p><b>4-[6-[3-[(1R)-1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基]苯基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 65%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.41 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 3.43-3.47 (m, 4H), 3.60-3.65 (m, 4H), 4.82 (brs, 1H), 4.97 (brs, 1H), 7.32 (td, J = 1.4, 7.7Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6Hz, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.86-7.89 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 567 (MH<sup>+</sup>).</p>
199		<p><b>4-[6-[4-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-吡啶基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 90%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.48 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 3.47-3.48 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 4.40 (d, J = 6.2Hz, 2H), 5.12 (brs, 1H, NH), 7.19 (dd, J = 1.5, 7.1Hz, 1H), 7.76-7.77 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.64 (d, J = 5.1Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 554 (MH<sup>+</sup>).</p>

[1366]

200		174	<p><b>4-[6-[5-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-吡啶基]-3-氯-2-喹啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 66%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.45 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.44-3.49 (m, 4H), 3.59-3.65 (m, 4H), 4.39 (d, J = 6.3Hz, 2H), 7.84-7.94 (m, 4H), 7.84-7.94 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.2Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 554 (MH<sup>+</sup>).</p>
201		176	<p><b>4-[2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氯-6-喹啉基]异吲哚啉-2-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 72%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 3.44-3.48 (m, 4H), 3.61-3.65 (m, 4H), 4.69-4.76 (m, 4H), 7.25-7.43 (m, 3H), 7.67-7.72 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 1H), 8.12 (d, J = 2.3Hz, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 565 (MH<sup>+</sup>).</p>
202		177	<p><b>5-[2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-3-氯-6-喹啉基]异吲哚啉-2-甲酸叔丁基酯</b> 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); 收率: 47%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.48 (s, 9H), 1.51 (s, 9H), 3.43-3.46 (m, 4H), 3.61-3.64 (m, 4H), 4.69-4.73 (m, 4H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.83-7.89 (m, 3H), 8.13 (s, 1H) ppm; [ES+MS] m/z 565 (MH<sup>+</sup>).</p>

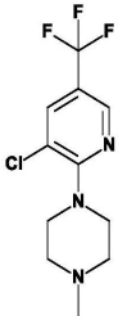
[1367]

207		205	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-氯-苯基]-3-氯-2-噻啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); [ES+MS] m/z 587 (MH<sup>+</sup>).</p>
208		206	<p>4-[6-[3-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-5-氯-苯基]-3-氯-2-噻啉基]哌嗪-1-甲酸叔丁基酯 快速色谱纯化(环己烷/EtOAc 100/0-80/20); [ES+MS] m/z 587 (MH<sup>+</sup>).</p>

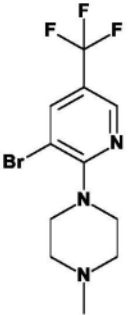
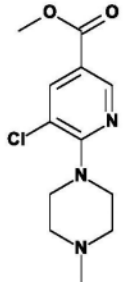
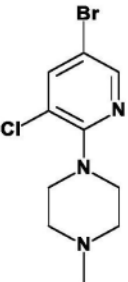
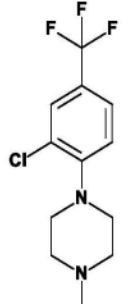
[1368] 实施例

[1369] 根据方案1制备实施例1-9。

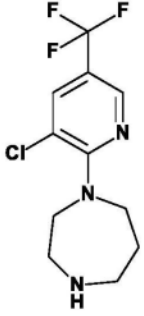
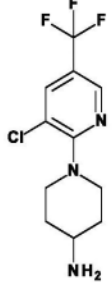
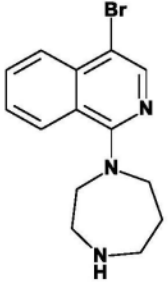
[1370]

实施例	结构	物理数据
1		<p>1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基-哌嗪 反相色谱纯化(MeCN/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0); 收率: 60%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.30 (s, 3H), 2.52 (t, J = 4.9Hz, 4H), 3.52 (t, J = 4.9Hz, 4H), 7.76-7.77 (m, 1H), 8.37-8.39 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 46.3, 48.9, 55.2, 119.7 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33Hz), 121.0, 124.0 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=271Hz), 136.3 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3.4Hz), 143.3 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=4.3Hz), 160.4 ppm; [ES+MS] m/z 280 (MH<sup>+</sup>).</p>

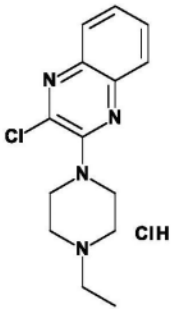
[1371]

2		<p><b>1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4-甲基哌嗪</b>          快速色谱法纯化(DCM/MeOH 100/0-95/05); 收率: 91%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.30 (s, 3H), 2.52 (t, <i>J</i> = 4.9Hz, 4H), 3.48 (t, <i>J</i> = 5.0Hz, 4H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.42-8.43 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 46.3, 49.4, 55.2, 110.4, 120.2 (q, <sup>2</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=33Hz), 123.8 (q, <sup>1</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=272Hz), 139.8 (q, <sup>4</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=3.0Hz), 143.9 (q, <sup>4</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=4.1Hz), 161.7 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 324 (MH<sup>+</sup>).</p>
3		<p><b>5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-甲酸甲酯</b>          快速色谱法纯化(DCM/MeOH 100/0-95/05); 收率: 52%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.29 (s, 3H), 2.51 (t, <i>J</i> = 4.9Hz, 4H), 3.55 (t, <i>J</i> = 5.0Hz, 4H), 3.86 (s, 3H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 46.3, 48.8, 52.3, 55.3, 119.6, 120.1, 140.0, 147.9, 160.4, 165.4 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 270 (MH<sup>+</sup>).</p>
4		<p><b>1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)-4-甲基哌嗪</b>          快速色谱纯化(DCM/MeOH 100/0-93/7); 收率: 72%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.29 (s, 3H), 2.51 (t, <i>J</i> = 4.9Hz, 4H), 3.33 (t, <i>J</i> = 5.0Hz, 4H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 46.3, 49.2, 55.3, 111.5, 123.0, 141.0, 146.8, 157.6 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 290 (MH<sup>+</sup>).</p>
5		<p><b>1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基哌嗪</b>          快速色谱法纯化(DCM/MeOH 100/0-95/05); 收率: 71%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.32 (s, 3H), 2.57 (t, <i>J</i> = 4.5Hz, 4H), 3.12 (t, <i>J</i> = 4.6Hz, 4H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 0.5, 8.4Hz, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 46.2, 51.2, 55.4, 120.8, 124.2 (q, <sup>1</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=271Hz), 125.1 (q, <sup>4</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=3.5Hz), 125.2 (q, <sup>2</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=33Hz), 128.1 (q, <sup>4</sup><i>J</i><sub>CF</sub>=3.6Hz), 128.8, 153.0 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 279 (MH<sup>+</sup>).</p>

[1372]

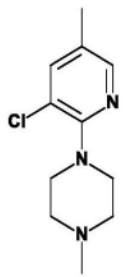
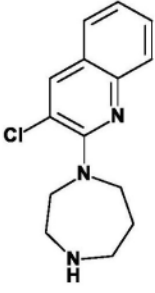
6		<p><b>1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4-二氮杂环庚烷</b> 快速色谱纯化(DCM/MeOH 100/0-90/10); 收率: 77%。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.86-1.95 (m, 2H), 2.14 (brs, 1H), 2.85-2.90 (m, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 3.78-3.87 (m, 4H), 7.68-7.70 (m, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 31.1, 48.4, 49.8, 50.5, 54.1, 116.5, 117.1 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=33Hz), 124.2 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=271Hz), 136.9 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3Hz), 143.0 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=4Hz), 158.7。[ES+MS] m/z 280 (MH<sup>+</sup>)。</p>
7		<p><b>1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌啶-4-胺</b> 快速色谱法纯化(DCM/MeOH 2% Et<sub>3</sub>N 100/0-90/10); 收率: 78%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 1.45-1.58 (m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 2.93-3.08 (m, 3H), 3.93-3.98 (m, 2H), 5.23 (brs, 2H), 8.15-8.16 (m, 1H), 8.52-8.53 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 33.1, 47.7, 48.5, 119.0 (q, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub>=32Hz), 120.6, 124.3 (q, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub>=271Hz), 137.1 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=3Hz), 143.9 (q, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub>=4Hz), 160.5; [ES+MS] m/z 280 (MH<sup>+</sup>)。</p>
8		<p><b>4-溴-1-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)异喹啉</b> 反相色谱法纯化(MeOH/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0); 收率: 49%。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.95-2.00 (m, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.69-3.75 (m, 4H), 7.53 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 6.9, 8.3Hz, 1H), 7.71 (ddd, <i>J</i> = 1.1, 6.9, 8.3Hz, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 0.5, 8.4Hz, 1H), 8.18 (s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 31.4, 48.6, 49.8, 53.4, 56.1, 110.5, 122.7, 126.4, 126.7, 130.9, 136.9, 142.1, 161.2 ppm。[ES+MS] m/z 306 (MH<sup>+</sup>)。</p>

[1373]

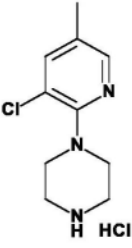
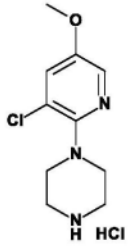
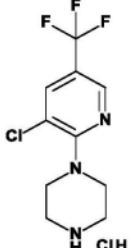
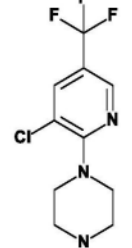
9		<p><b>2-氯-3-(4-乙基哌嗪-1-基)喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>反相快速色谱纯化(MeOH/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0)。加入在二噁烷中的 HCl 4N 以形成盐酸盐, 通过过滤回收。</p> <p>收率: 46%。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 1.29 (t, <i>J</i> = 7.4Hz, 3H), 3.11-3.27 (m, 4H), 3.39-3.50 (m, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 11.9Hz, 2H), 4.18 (d, <i>J</i> = 13.8Hz, 2H), 7.69 (ddd, <i>J</i> = 1.5, 6.9, 8.3Hz, 1H), 7.79 (ddd, <i>J</i> = 1.5, 7.0, 8.4Hz, 1H), 7.89 (ddd, <i>J</i> = 0.5, 1.6, 8.3Hz, 1H), 7.94 (ddd, <i>J</i> = 0.5, 1.5, 8.3Hz, 1H), 10.63 (brs, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 8.9, 45.7, 49.9, 50.7, 126.9, 127.4, 128.2, 130.8, 138.0, 139.2, 141.1, 151.3 ppm。</p> <p>[ES+MS] <i>m/z</i> 277 (MH<sup>+</sup>)</p>
---	---	--

[1374] 根据方案2制备实施例10-11。

[1375]

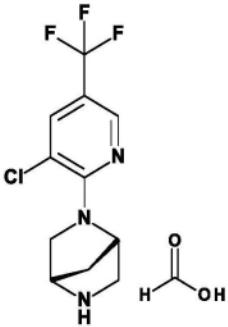
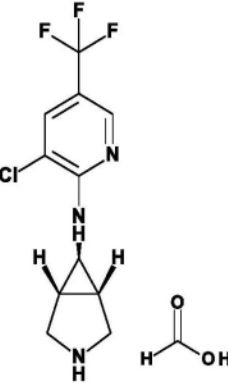
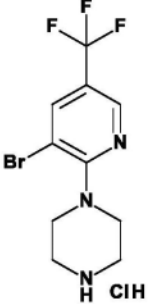
实施例	结构	物理数据
10		<p><b>1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)-4-甲基-哌嗪</b></p> <p>快速色谱纯化(DCM/MeOH 100/0-93/7); 收率: 61%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 2.22 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.53 (t, <i>J</i> = 4.8Hz, 4H), 3.26 (t, <i>J</i> = 4.8Hz, 4H), 7.42-7.44 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 17.2, 46.3, 49.6, 55.4, 122.8, 128.3, 139.8, 146.1, 157.0 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 226 (MH<sup>+</sup>)。</p>
11		<p><b>3-氯-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)喹啉</b></p> <p>反向色谱法纯化(H<sub>2</sub>O/MeOH 90/10-0/100); 收率: 48%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ 1.92-2.02 (m, 3H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.10-3.14 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 4H), 7.29 (ddd, <i>J</i> = 1.1, 7.0, 8.0Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 8.00 (s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 31.5, 48.4, 50.1, 51.3, 121.2, 124.1, 125.2, 126.6, 127.1, 129.9, 138.2, 145.8, 156.7 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 262 (MH<sup>+</sup>)。</p>

[1376] 根据方案3制备实施例12-78,93-137。

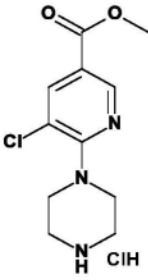
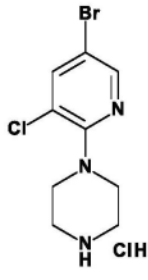
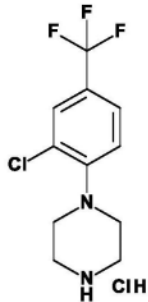

实施例	结构	物理数据
12		<b>1-(3-氯-5-甲基-2-吡啶基)哌嗪; 盐酸盐</b> 收率: 98%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 2.22 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 4H), 3.42 (t, $J = 4.7\text{Hz}$ , 4H), 7.73 (d, $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d, $J = 1.0\text{Hz}$ , 1H), 9.21 (brs, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 16.6, 42.5, 45.8, 121.7, 129.2, 139.8, 145.7, 154.8 ppm; [ES+MS] $m/z$ 212 ( $\text{MH}^+$ ).
13		<b>1-(3-氯-5-甲氧基-2-吡啶基)哌嗪; 盐酸盐</b> 收率: 72%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 3.14-3.22 (m, 4H), 3.30-3.36 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 7.61 (d, $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d, $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 9.50 (brs, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 42.7, 46.2, 56.4, 122.8, 125.0, 132.8, 151.0, 152.4; [ES+MS] $m/z$ 228 ( $\text{MH}^+$ ).
14		<b>1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪; 盐酸盐</b> 收率: 97%; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 3.18-3.23 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 4H), 8.27 (dd, $J = 0.5, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 8.60-8.61 (m, 1H), 9.59 (brs, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): 42.3, 45.0, 119.5 (q, $^2J_{\text{CF}}=33\text{Hz}$ ), 120.6, 123.3 (q, $^1J_{\text{CF}}=272\text{Hz}$ ), 136.5 (q, $^3J_{\text{CF}}=3.1\text{Hz}$ ), 143.2 (q, $^3J_{\text{CF}}=4.3\text{Hz}$ ), 159.0 ppm; [ES+MS] $m/z$ 266 ( $\text{MH}^+$ ).
14'		<b>1-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪</b> $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 2.80-2.83 (m, 4H), 3.34-3.38 (m, 4H), 8.14-8.16 (m, 1H), 8.52-8.54 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ): $\delta$ 45.5, 49.6, 118.0 (q, $^2J_{\text{CF}}=33\text{Hz}$ ), 119.7, 123.5 (q, $^1J_{\text{CF}}=270\text{Hz}$ ), 136.1 (q, $^3J_{\text{CF}}=3\text{Hz}$ ), 143.0 (q, $^3J_{\text{CF}}=4\text{Hz}$ ), 159.8

[1377]

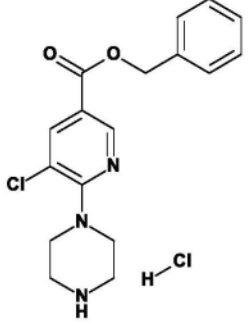
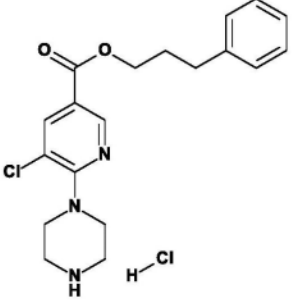
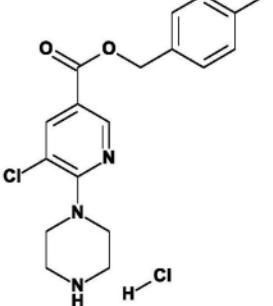
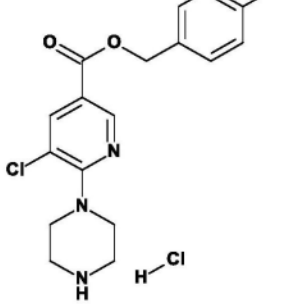
[1378]

15		<p><b>(1S,4S)-2-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷; 甲酸</b></p> <p>反相快速色谱法纯化(MeCN/水 pH 9.2); 收率: 10%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.83 (d, <math>J = 10.2\text{Hz}</math>, 1H), 1.95 (d, <math>J = 10.2\text{Hz}</math>, 1H), 3.14 (d, <math>J = 9.8\text{Hz}</math>, 1H), 3.23 (d, <math>J = 9.8\text{Hz}</math>, 1H), 3.66 (d, <math>J = 10.2\text{Hz}</math>, 1H), 3.96 (d, <math>J = 10.2\text{Hz}</math>, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 7.56 (brs, 2H), 8.03-8.04 (m, 1H), 8.40-8.41 (m, 1H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 35.5, 50.7, 57.0, 57.1, 58.6, 115.5, 116.0 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=32\text{Hz}</math>), 124.2 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=271\text{Hz}</math>), 136.4 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=3\text{Hz}</math>), 143.6 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=4\text{Hz}</math>), 156.4; [ES+MS] m/z 278 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
16		<p><b>(1R,5S)-N-[3-氯-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-胺; 甲酸</b></p> <p>反相色谱法纯化(MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 10/90-100/0); 收率: 58%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.86-1.88 (m, 2H), 2.80-2.83 (m, 1H), 3.09-3.11 (d, <math>J = 11.3\text{Hz}</math>, 2H), 3.23 (d, <math>J = 11.3\text{Hz}</math>, 2H), 6.45 (brs, 2H), 7.36-7.37 (d, <math>J = 3.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.38-8.40 (m, 1H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 25.3, 32.7, 47.8, 114.7 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=32\text{Hz}</math>), 114.8, 124.5 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=271\text{Hz}</math>), 133.4 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=3\text{Hz}</math>), 144.3 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=4\text{Hz}</math>), 157.0; [ES+MS] m/z 278 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
17		<p><b>1-[3-溴-5-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 90%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.18-3.22 (m, 4H), 3.63-3.67 (m, 4H), 8.40 (dd, <math>J = 0.5, 2.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.64-8.66 (m, 1H), 9.66 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): 42.3, 45.6, 110.5, 120.0 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=33\text{Hz}</math>), 123.2 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=273\text{Hz}</math>), 139.9 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=2.4\text{Hz}</math>), 143.7 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=4.1\text{Hz}</math>), 160.4 ppm; [ES+MS] m/z 310 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

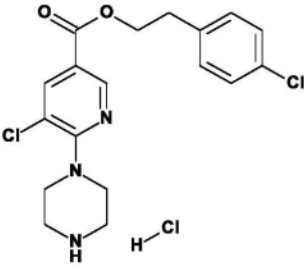
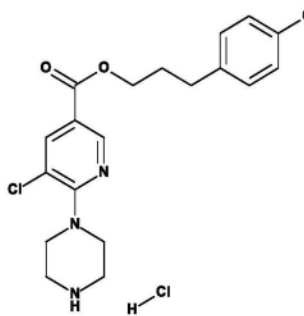
[1379]

18		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸甲酯; 盐酸盐</b>  收率: 82%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.18-3.23 (m, 4H), 3.71 (t, <math>J = 4.9\text{Hz}</math>, 4H), 3.85 (s, 3H), 8.16 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.71 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.55 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): 42.4, 45.0, 52.3, 119.8, 120.1, 139.5, 147.2, 158.9, 164.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 256 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
19		<p><b>1-(5-溴-3-氯-2-吡啶基)哌嗪; 盐酸盐</b>  收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.15-3.20 (m, 4H), 3.47-3.52 (m, 4H), 8.18 (d, <math>J = 2.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.37 (d, <math>J = 2.2\text{Hz}</math>, 1H), 9.63 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): 42.4, 45.4, 112.4, 122.5, 141.0, 146.6, 155.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 276 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
20		<p><b>1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌嗪; 盐酸盐</b>  收率: 91%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.21-3.26 (m, 4H), 3.28-3.33 (m, 4H), 7.37 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.83 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.50 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): 42.8, 47.3, 121.5, 123.6 (q, <math>^1J_{\text{CF}} = 270\text{Hz}</math>), 124.4 (q, <math>^2J_{\text{CF}} = 32\text{Hz}</math>), 125.3 (q, <math>^3J_{\text{CF}} = 3.8\text{Hz}</math>), 127.4 (q, <math>^3J_{\text{CF}} = 3.8\text{Hz}</math>), 127.7, 151.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 265 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
21		<p><b>1-[5-碘-3-(三氟甲基)-2-吡啶基]哌嗪; 盐酸盐</b>  收率: 65%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.10-3.24 (m, 4H), 3.34-3.46 (m, 4H), 8.37 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.76 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.52 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): 42.5, 47.1, 85.5, 117.5 (q, <math>^2J_{\text{CF}} = 32\text{Hz}</math>), 122.8 (q, <math>^1J_{\text{CF}} = 273\text{Hz}</math>), 144.8 (q, <math>^3J_{\text{CF}} = 4.9\text{Hz}</math>), 157.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 358 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

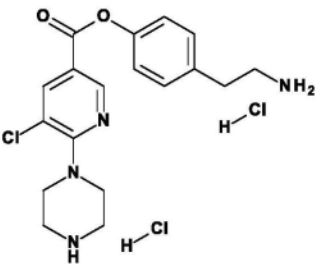
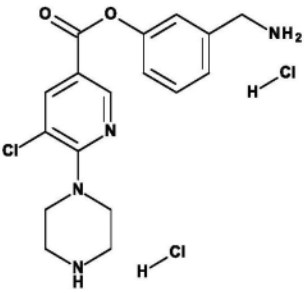
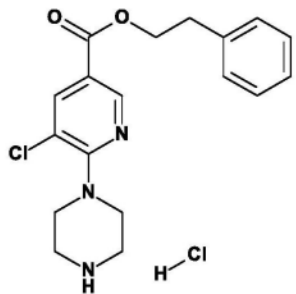
[1380]

22		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苄基酯; 盐酸盐</b>  收率: 17%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.17-3.26 (m, 4H), 3.66-3.76 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 7.31-7.51 (m, 5H), 8.18 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.75 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.38 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.9, 45.5, 66.8, 120.2, 120.5, 128.4, 128.6, 129.0, 136.3, 139.9, 147.8, 159.4, 164.0; [ES+MS] <math>m/z</math> 332 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
23		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸 3-苯基丙酯; 盐酸盐</b>  收率: 93%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.01 (m, 2H), 2.72 (t, <math>J = 7.4\text{Hz}</math>), 3.18-3.24 (m, 4H), 3.71 (t, <math>J = 4.8\text{Hz}</math>, 4H), 4.26 (t, <math>J = 6.3\text{Hz}</math>), 7.13-7.31 (m, 5H), 8.09 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.70 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.54 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 29.7, 31.6, 42.4, 45.1, 64.4, 119.8, 120.3, 125.9, 128.3, 139.4, 141.2, 147.2, 159.0, 163.7; [ES+MS] <math>m/z</math> 360 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
24		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸对甲苯基甲酯; 盐酸盐</b>  收率: 80%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.30 (s, 3H), 3.16-3.24 (m, 4H), 3.71 (t, <math>J = 4.7\text{Hz}</math>, 4H), 5.30 (s, 2H), 7.20 (d, <math>J = 7.8\text{Hz}</math>, 2H), 7.35 (d, <math>J = 7.9\text{Hz}</math>, 2H), 8.15 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.73 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 9.51 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 20.8, 42.4, 45.0, 66.3, 119.7, 120.1, 128.1, 129.1, 132.9, 137.5, 139.5, 147.3, 159.0, 163.5; [ES+MS] <math>m/z</math> 346 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
25		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-氯苯基)甲基酯; 盐酸盐</b>  收率: 23%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.22 (t, <math>J = 4.6\text{Hz}</math>, 4H), 3.69 (t, <math>J = 4.6\text{Hz}</math>, 4H), 5.34 (s, 2H), 7.44-7.53 (m, 4H), 8.19 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.76 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 9.17 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.6, 45.2, 65.6, 119.7, 119.9, 128.5, 129.9, 132.8, 134.9, 139.6, 147.4, 159.0, 163.5; [ES+MS] <math>m/z</math> 366</p>

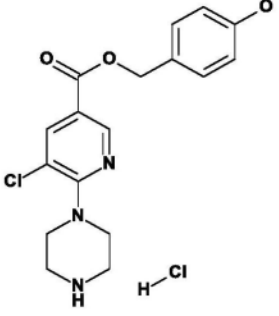
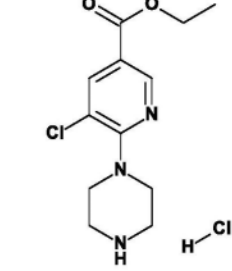
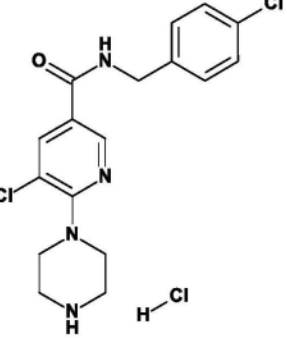
[1381]

		(MH <sup>+</sup> ).
26		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸 2-(4-氯苯基)乙酯; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 60%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.02 (t, <i>J</i> = 6.7Hz, 2H), 3.18-3.23 (m, 4H), 3.70 (t, <i>J</i> = 4.7Hz, 4H), 4.46 (t, <i>J</i> = 6.5Hz, 2H), 7.34-7.37 (m, 4H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.1Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 9.43 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 33.5, 42.4, 45.1, 65.2, 119.8, 120.1, 128.3, 130.8, 131.1, 137.2, 139.4, 147.1, 158.9, 163.5; [ES+MS] <i>m/z</i> 380 (MH<sup>+</sup>).</p>
27		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸 3-(4-氯苯基)丙酯; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 97%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 1.96-2.06 (m, 2H), 2.73 (t, <i>J</i> = 7.3Hz, 2H), 3.19-3.25 (m, 4H), 3.70 (t, <i>J</i> = 4.6Hz, 4H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.3Hz, 2H), 7.25-7.34 (m, 4H), 8.08 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 9.36 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 29.5, 31.0, 42.5, 45.1, 64.4, 119.8, 120.2, 128.2, 130.3, 130.5, 139.4, 140.4, 147.2, 158.9, 163.6; [ES+MS] <i>m/z</i> 394 (MH<sup>+</sup>).</p>

[1382]

28		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[4-(2-氨基乙基)苯基]酯; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 97%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.91-3.08 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.78 (t, <math>J = 4.8\text{Hz}</math>, 4H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.34-7.39 (m, 2H), 8.19-8.25 (m, 3H), 8.32 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.87 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.69 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 32.3, 40.3, 42.4, 45.0, 119.3, 119.6, 122.0, 129.8, 135.4, 140.0, 147.9, 149.1, 159.3, 162.6; [ES+MS] <math>m/z</math> 361 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
29		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸[3-(氨基甲基)苯基]酯; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 64%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.19-3.26 (m, 4H), 3.76-3.82 (m, 4H), 4.06 (q, <math>J = 5.7\text{Hz}</math>, 2H), 7.31 (td, <math>J = 1.8, 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 8.34 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.60 (brs, 3H), 8.89 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.67 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.7, 42.4, 45.0, 119.0, 119.6, 122.0, 122.3, 126.7, 129.8, 135.9, 140.0, 147.9, 150.3, 159.3, 162.5; [ES+MS] <math>m/z</math> 347 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
30		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸 2-苯乙基酯; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 88%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.02 (t, <math>J = 6.7\text{Hz}</math>, 2H), 3.19-3.22 (m, 4H), 3.69-3.72 (m, 4H), 4.47 (t, <math>J = 6.6\text{Hz}</math>, 2H), 7.19-7.32 (m, 5H), 8.08 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.65 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 9.53 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 34.3, 42.4, 45.0, 65.5, 119.7, 120.1, 126.4, 128.4, 128.9, 133.0, 139.4, 147.1, 158.9, 163.5; [ES+MS] <math>m/z</math> 446 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

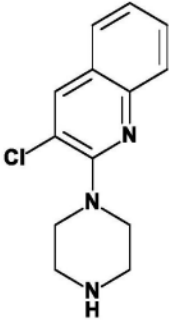
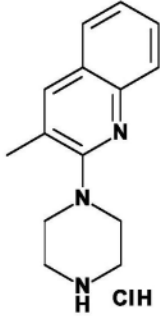
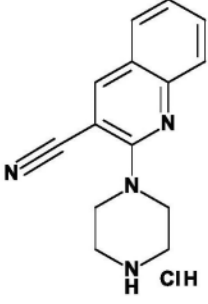
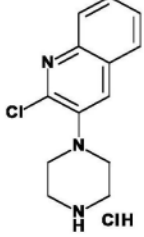
[1383]

31		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸(4-甲氧基苄基)甲酯; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 54%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.17-3.24 (m, 4H), 3.67-3.73 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (d, <math>J = 8.6\text{Hz}</math>, 2H), 7.40 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 2H), 8.14 (d, <math>J = 1.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.71 (d, <math>J = 1.5\text{Hz}</math>, 1H), 9.50 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 45.0, 55.1, 66.2, 113.9, 119.7, 120.1, 127.7, 130.0, 139.5, 147.3, 159.0, 159.3, 163.6; [ES+MS] <math>m/z</math> 462 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
32		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸乙酯; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.32 (t, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 3H), 3.18-3.24 (m, 4H), 3.70-3.73 (m, 4H), 4.32 (q, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 2H), 8.16 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.71 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.60 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 14.6, 42.8, 45.5, 61.5, 120.2, 120.8, 139.9, 147.6, 159.4, 164.1; [ES+MS] <math>m/z</math> 270 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
33		<p><b>5-氯-N-[(4-氯苄基)甲基]-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 82%, <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.15-3.26 (m, 4H), 3.58-3.69 (m, 4H), 4.44 (d, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 7.30-7.41 (m, 4H), 8.30 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.75 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 9.34 (t, <math>J = 5.6\text{Hz}</math>, 1H), 9.55 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.9, 42.4, 45.2, 120.3, 124.6, 128.2, 129.2, 131.4, 138.1, 138.4, 145.5, 158.0, 163.3; [ES+MS] <math>m/z</math> 365 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

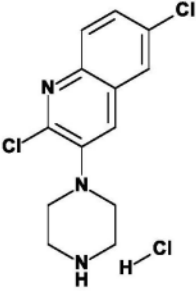
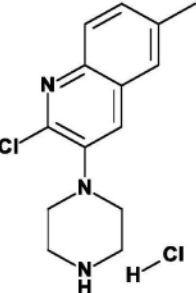
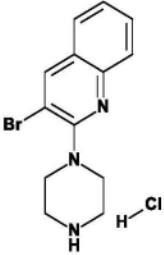
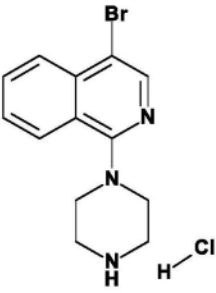
[1384]

34		<p><b>N-[4-(2-氨基乙基)苯基]-5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酰胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.83-3.05 (m, 4H), 3.18-3.25 (m, 4H), 3.66 (t, <math>J = 4.5\text{Hz}</math>, 4H), 7.24 (d, <math>J = 8.4\text{Hz}</math>, 2H), 7.75 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 2H), 8.14-8.19 (m, 3H), 8.42 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.84 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 9.61 (brs, 2H), 10.47 (s, 1H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 32.4, 39.9, 42.4, 45.2, 120.1, 120.6, 125.2, 128.8, 132.8, 137.5, 138.5, 146.0, 158.1, 162.3; [ES+MS] <math>m/z</math> 360 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
35		<p><b>N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙酰胺; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 84%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.05 (s, 3H), 3.15-3.24 (m, 4H), 3.36-3.42 (m, 4H), 8.19 (d, <math>J = 2.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.41 (d, <math>J = 2.2\text{Hz}</math>, 1H), 9.40 (s, 2H), 10.47 (s, 1H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 23.7, 42.6, 45.9, 121.6, 129.5, 132.4, 136.6, 152.3, 168.8; [ES+MS] <math>m/z</math> 255 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
36		<p><b>N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲磺酰胺; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 22%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.03 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 4H), 3.29-3.47 (m, 4H), 7.70 (d, <math>J = 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 8.14 (d, <math>J = 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 9.51 (s, 2H), 10.04 (s, 1H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 39.6, 42.5, 45.8, 121.8, 130.9, 132.0, 138.8, 153.7; [ES+MS] <math>m/z</math> 291 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
37		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 72%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.22-3.28 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 4H), 7.49 (t, <math>J = 7.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.70 (t, <math>J = 7.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.71 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 45.9, 121.5, 125.6, 125.7, 126.9, 127.0, 130.3, 138.3, 144.4, 155.5 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 248 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

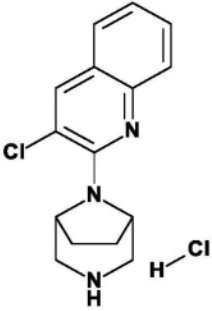
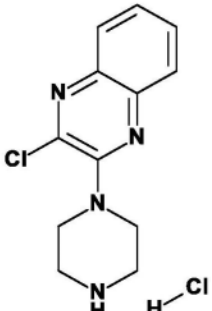
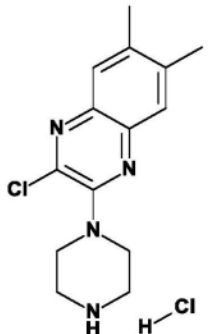
[1385]

37'		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉</b> 反相色谱法纯化(MeCN 0.1%甲酸/水 0.1%甲酸 20/80-100/0); 收率: 14%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.00-3.05 (m, 4H), 3.38-3.43 (m, 4H), 7.46 (ddd, <math>J = 1.2, 6.9, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (ddd, <math>J = 1.4, 6.9, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.78 (d, <math>J = 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.84 (d, <math>J = 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.44 (s, 1H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 248 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
38		<p><b>3-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b> 收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.47 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 4H), 3.81-3.85 (m, 4H), 7.53 (ddd, <math>J = 0.9, 7.2, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.75 (ddd, <math>J = 1.1, 7.1, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.89 (dd, <math>J = 0.7, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.24 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.81 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 19.1, 42.5, 46.4, 122.0, 124.0, 125.6, 125.8, 127.2, 130.7, 139.3, 142.6, 157.1 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 228 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
39		<p><b>2-哌嗪-1-基-喹啉-3-甲腈; 盐酸盐</b> 收率: 59%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.25-3.30 (m, 4H), 3.80-3.86 (m, 4H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.75-7.87 (m, 2H), 7.94 (d, <math>J = 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.52 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.3, 45.6, 99.0, 117.2, 122.6, 125.6, 127.1, 128.4, 133.4, 147.1, 147.2, 156.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 239 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
40		<p><b>2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b> 收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.29-3.47 (m, 8H), 7.60-7.74 (m, 2H), 7.90 (d, <math>J = 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.00 (d, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.14 (s, 1H), 9.34 (brs, 2H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 248 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

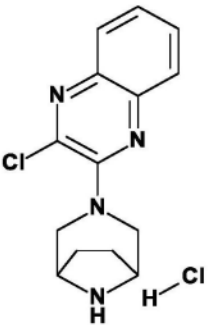
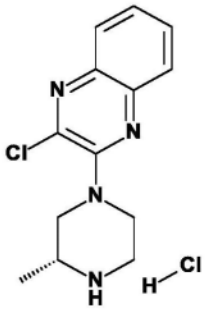
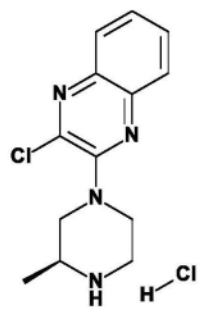
[1386]

41		<p><b>2,6-二氯-3-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 63%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.27-3.37 (m, 8H), 7.69 (dd, <math>J = 2.4, 8.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.91 (d, <math>J = 8.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.11 (s, 2H), 9.49 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.8, 47.8, 125.7, 125.9, 128.8, 129.4, 129.5, 131.8, 141.5, 142.9, 147.4 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 282 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
42		<p><b>2-氯-6-甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 94%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.49 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 8H), 7.53 (dd, <math>J = 1.8, 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.74-7.75 (m, 1H), 7.79 (d, <math>J = 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 8.01 (s, 1H), 9.37 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 21.2, 43.0, 48.0, 126.0, 126.0, 127.1, 127.9, 131.1, 137.1, 141.8, 142.0, 145.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 262 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
43		<p><b>3-溴-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.21-3.30 (m, 4H), 3.59-3.65 (m, 4H), 7.49 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.84 (dd, <math>J = 7.9, 15.7\text{Hz}</math>, 2H), 8.69 (s, 1H), 9.70 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.5, 46.4, 111.6, 125.7, 126.3, 126.9, 127.0, 130.4, 142.1, 144.7, 156.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 292 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
44		<p><b>4-溴-1-哌嗪-1-基-异喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.30-3.35 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 4H), 7.74 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.92 (t, <math>J = 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.05 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.22 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.72 (s, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.5, 47.8, 112.6, 122.0, 126.0, 126.3, 128.2, 132.2, 135.6, 140.7, 159.5 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 292 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

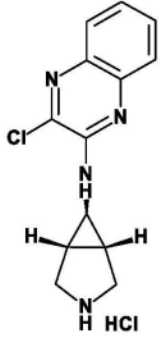
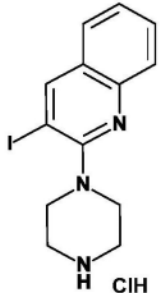
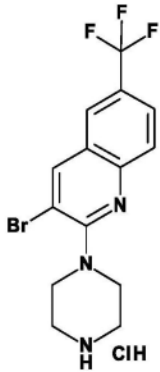
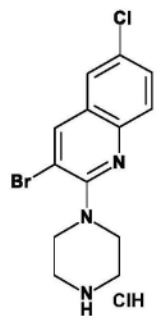
[1387]

45		<p><b>3-氯-2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 93%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.07-2.13 (m, 4H), 3.18-3.34 (m, 4H), 4.69-4.72 (m, 2H), 7.45 (ddd, <math>J = 1.2, 6.9, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.67 (ddd, <math>J = 1.4, 6.7, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.75 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.84 (dd, <math>J = 0.7, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.40 (brs, 1H), 9.96 (brs, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 25.7, 47.5, 55.1, 120.7, 125.0, 125.4, 126.8, 126.9, 130.2, 138.1, 144.6, 153.1 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 274 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
46		<p><b>2-氯-3-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  通过反相色谱 (MeOH/<math>\text{H}_2\text{O}</math> 10/90-100/0) 纯化; 收率: 42%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.29 (m, 4H), 3.73-3.76 (m, 4H), 7.67 (td, <math>J = 6.9, 1.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.78 (td, <math>J = 1.5, 6.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.85-7.93 (m, 2H), 9.65 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.2, 45.5, 126.9, 127.4, 128.1, 130.7, 137.9, 139.2, 141.2, 151.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 249 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
47		<p><b>2-氯-6,7-二甲基-3-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 76%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 9.53 (s, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 19.5, 19.8, 42.3, 45.6, 126.1, 126.4, 136.8, 137.9, 138.3, 140.2, 140.9, 151.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 277 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

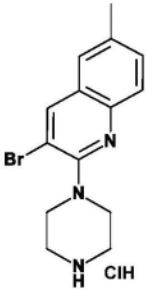
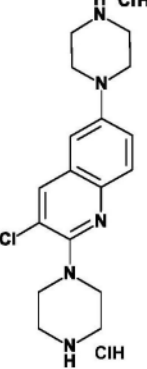
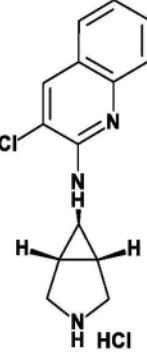
[1388]

48		<p><b>2-氯-3-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)喹喔啉; 盐酸盐</b> 收率: 85%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.94-2.21 (m, 4H), 3.47-3.51 (m, 2H), 3.94 (d, <math>J = 14.0\text{Hz}</math>, 2H), 4.16-4.21 (m, 2H), 7.67 (ddd, <math>J = 1.6, 6.9, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.77 (ddd, <math>J = 1.5, 6.9, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.86 (dd, <math>J = 1.2, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.92 (dd, <math>J = 1.2, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 9.58 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 24.9, 50.8, 53.9, 126.8, 127.4, 128.1, 130.7, 137.9, 139.2, 140.8, 151.9; [ES+MS] <math>m/z</math> 275 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
49		<p><b>3-[(3R)-3-甲基哌啶-1-基]喹喔啉-2-醇; 盐酸盐</b> 反相色谱纯化(<math>\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}</math> 10/90-100/0); 收率: 24%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.04 (d, <math>J = 6.3\text{Hz}</math>, 3H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.84-3.02 (m, 4H), 3.80-3.92 (m, 2H), 7.61 (ddd, <math>J = 1.5, 6.9, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.73 (ddd, <math>J = 1.6, 7.0, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.83 (ddd, <math>J = 0.5, 1.5, 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.88 (ddd, <math>J = 0.5, 1.5, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 19.3, 44.9, 49.3, 49.9, 55.9, 126.7, 127.3, 127.4, 130.5, 137.4, 139.6, 141.3, 152.4 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 263 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
50		<p><b>2-氯-3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]喹喔啉; 盐酸盐</b> 反相色谱纯化(<math>\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}</math> 10/90-100/0); 收率: 32%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.04 (d, <math>J = 6.3\text{Hz}</math>, 3H), 2.57 (dd, <math>J = 10.4, 12.1\text{Hz}</math>, 1H), 2.80-3.04 (m, 4H), 3.79-3.97 (m, 2H), 7.61 (ddd, <math>J = 1.3, 6.9, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.73 (ddd, <math>J = 1.3, 6.9, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.82 (dd, <math>J = 0.8, 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.86 (dd, <math>J = 0.8, 8.3\text{Hz}</math>, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 19.2, 44.8, 49.2, 49.8, 55.8, 126.7, 127.3, 127.4, 130.5, 137.3, 139.6, 141.3, 152.4 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 263 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

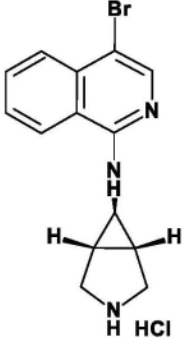
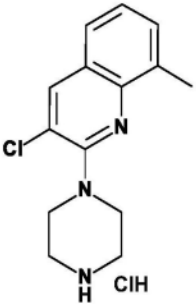
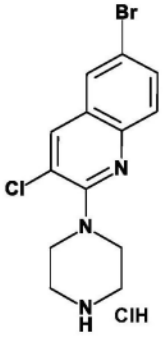
[1389]

51		<p><b>N-[(1R,5S)-3-氯杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.08-2.10 (m, 2H), 2.98-3.00 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 4H), 7.45 (ddd, <math>J = 1.5, 7.0, 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.62-7.79 (m, 4H), 9.38 (s, 1H), 9.49 (s, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 23.9, 32.1, 46.5, 125.2, 125.8, 127.5, 130.3, 135.9, 137.6, 140.6, 148.8 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 261 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
52		<p><b>3-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 79%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.25-3.30 (m, 4H), 3.52-3.56 (m, 4H), 7.49 (ddd, <math>J = 0.9, 7.0, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (ddd, <math>J = 1.2, 6.9, 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.51 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.5, 47.1, 87.6, 125.5, 126.7, 127.2, 130.4, 145.2, 149.3, 158.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 340 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
53		<p><b>3-溴-2-哌嗪-1-基-6-(三氟甲基)喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 92%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.25-3.30 (m, 4H), 3.67-3.72 (m, 4H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.36-7.37 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 46.1, 112.6, 124.2 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=272\text{Hz}</math>), 125.1 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=2.3\text{Hz}</math>), 125.2 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=32\text{Hz}</math>), 125.6 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=3.0\text{Hz}</math>), 128.5, 142.9, 146.3, 158.0 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 360 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
54		<p><b>3-溴-6-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 80%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.28 (m, 4H), 3.59-3.63 (m, 4H), 7.71 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.80 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.60 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 46.2, 112.7, 125.5, 126.8, 129.1, 129.5, 130.6, 141.2, 143.4, 156.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 326 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

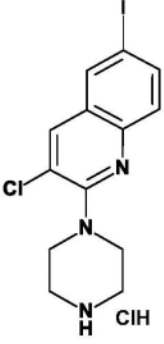
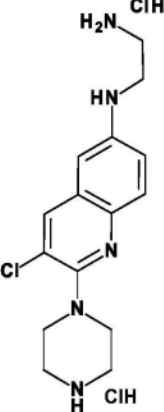
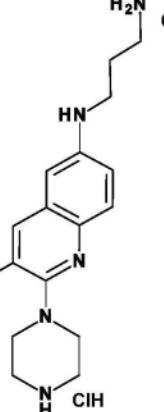
[1390]

55		<p><b>3-溴-6-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 56%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.45 (s, 3H), 3.22-3.28 (m, 4H), 3.54-3.59 (m, 4H), 7.53-7.74 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 9.54 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 20.9, 42.5, 46.4, 111.6, 125.6, 126.2, 126.9, 132.3, 135.0, 141.3, 143.2, 155.7 ppm; [ES+MS] m/z 306 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
56		<p><b>3-氯-2,6-二(哌嗪-1-基)喹啉; 二盐酸盐</b>  收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.22-3.27 (m, 8H), 3.47-3.57 (m, 8H), 7.24 (d, <math>J = 2.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.57 (dd, <math>J = 2.4, 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 7.72 (d, <math>J = 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.51 (brs, 4H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 42.5, 45.5, 46.0, 109.0, 122.0, 122.8, 126.8, 128.0, 136.8, 139.9, 147.5, 153.8 ppm; [ES+MS] m/z 332 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
57		<p><b>N-[(1R,5S)-3-氮杂双环[3.1.0]己-6-基]-3-氯-喹啉-2-胺; 盐酸盐</b>  收率: 98%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.21-2.24 (m, 2H), 3.23-3.26 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.69-3.79 (m, 2H), 7.47 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.74 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.86 (d, <math>J = 7.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.19 (d, <math>J = 6.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.58 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 10.07 (s, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 24.5, 32.3, 46.5, 117.6, 121.3, 122.2, 124.7, 127.6, 131.4, 138.4, 151.5 ppm; [ES+MS] m/z 260 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

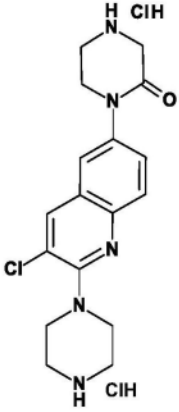
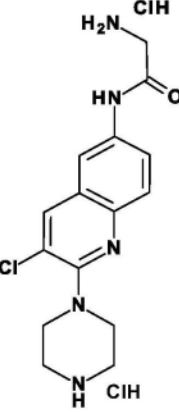
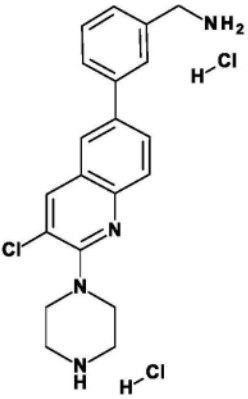
[1391]

58		<p><b>N-[(1R,5S)-3-氯杂双环[3.1.0]己-6-基]-4-溴-异喹啉-1-胺; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.34-2.36 (m, 2H), 3.09-3.11 (m, 1H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 2H), 7.81-7.87 (m, 1H), 8.05-8.08 (m, 3H), 8.86 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.06 (s, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 24.2, 31.5, 46.4, 105.9, 119.2, 126.1, 126.2, 129.1, 134.3, 134.9, 153.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 304 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
59		<p><b>3-氯-8-甲基-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>通过反相色谱(<math>\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}</math> 10/90-100/0)纯化; 收率: 50%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.63 (s, 3H), 3.27-3.31 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 4H), 7.38 (dd, <math>J = 7.2, 7.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.56 (td, <math>J = 1.0, 6.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.70 (d, <math>J = 7.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.45 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 17.3, 42.3, 45.8, 121.0, 124.8, 125.3, 125.6, 130.2, 134.7, 138.5, 143.3, 154.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 262 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
60		<p><b>6-溴-3-氯-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.28 (m, 4H), 3.63-3.67 (m, 4H), 7.73 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.80 (dd, <math>J = 2.0, 8.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.40 (d, <math>J = 1.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.59 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 45.7, 117.8, 122.5, 126.9, 128.8, 129.2, 133.1, 137.3, 143.3, 155.8 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 326 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

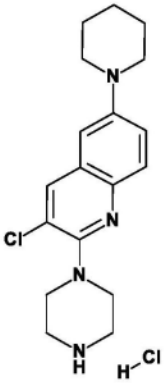
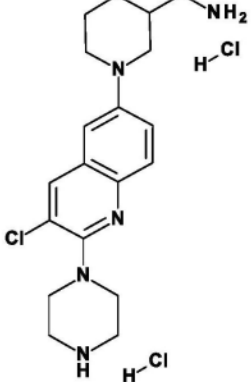
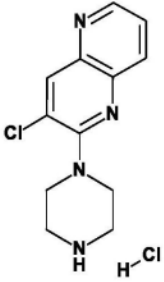
[1392]

61		<p><b>3-氯-6-碘-2-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.29 (m, 4H), 3.62-3.66 (m, 4H), 7.57 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.93 (dd, <math>J = 1.7, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.31 (d, <math>J = 1.4\text{Hz}</math>, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.52 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 45.7, 90.7, 122.1, 127.5, 129.0, 135.2, 137.1, 138.4, 143.6, 155.8 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 374 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
62		<p><b>N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙烷-1,2-二胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 97%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.02-3.08 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 4H), 3.39 (t, <math>J = 1.4\text{Hz}</math>, 2H), 3.48-3.52 (m, 4H), 6.84 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.21 (dd, <math>J = 2.4, 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.61 (d, <math>J = 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (brs, 3H), 9.53 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 37.5, 40.7, 42.6, 46.2, 101.9, 121.9, 121.9, 127.7, 127.8, 135.6, 138.5, 145.5, 152.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 306 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
63		<p><b>N'-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)丙烷-1,3-二胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 77%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.94-2.01 (m, 2H), 2.88-2.95 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 6H), 3.53-3.58 (m, 4H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.43 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.18 (brs, 3H), 8.31 (s, 1H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 25.3, 36.6, 42.5, 46.1, 122.1, 122.9, 127.1, 128.0, 136.6, 139.8, 141.9, 153.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 320 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

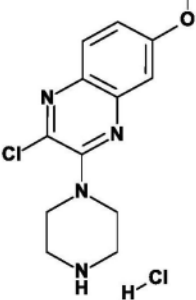
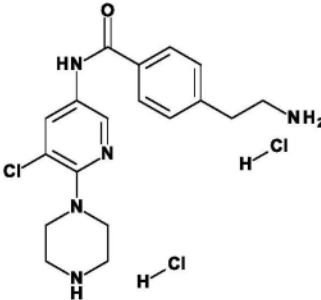
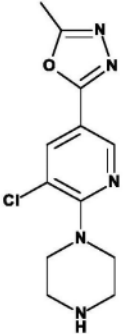
[1393]

64		<p><b>1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)哌嗪-2-酮; 二盐酸盐</b>        通过反相色谱(MeOH/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0)纯化; 收率: 74%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.24-3.29 (m, 4H), 3.55-3.66 (m, 6H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.98-4.02 (m, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 1.3, 9.0Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.3Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.57 (brs, 2H), 10.24 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 39.6, 42.4, 45.0, 45.8, 46.2, 122.0, 122.7, 125.6, 127.7, 128.7, 138.0, 138.4, 143.1, 155.7, 162.2 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 346 (MH<sup>+</sup>).</p>
65		<p><b>2-氨基-N-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)乙酰胺; 二盐酸盐</b>        收率: 100%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.24-3.29 (m, 4H), 3.58-3.62 (m, 4H), 3.84-3.91 (m, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 1.9, 9.0Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 1.8Hz, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.48 (s, 1H), 9.56 (brs, 2H), 11.22 (brs, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 41.1, 42.5, 45.9, 114.4, 122.2, 123.4, 126.0, 127.9, 135.6, 137.7, 141.5, 154.7, 165.1 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 346 (MH<sup>+</sup>).</p>
66		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苄基]胺; 二盐酸盐</b>        收率: 91%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.25-3.30 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 4.11 (q, <i>J</i> = 5.6Hz, 2H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.09 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.8Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.64 (brs, 3H), 9.65 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 42.2, 42.4, 45.8, 122.0, 124.4, 125.9, 126.7, 127.7, 127.7, 128.3, 129.1, 129.3, 135.0, 136.5, 138.3, 139.3, 144.1, 155.7 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 353 (MH<sup>+</sup>).</p>

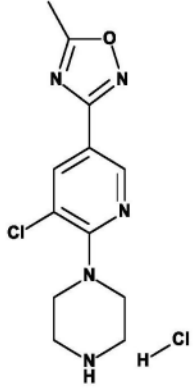
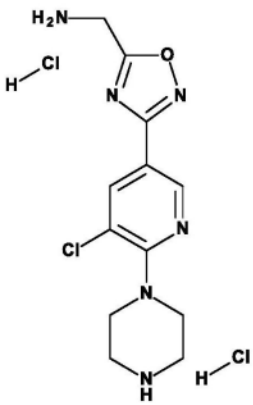
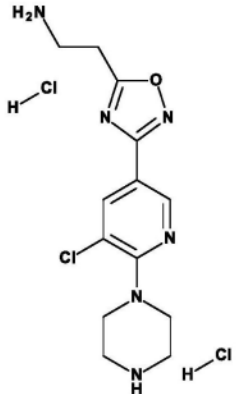
[1394]

67		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1-哌啶基)喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 92%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.64-1.73 (m, 2H), 1.96-2.06 (m, 4H), 3.23-3.29 (m, 4H), 3.51-3.56 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 4H), 7.91 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.09-8.26 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 9.62 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 21.3, 23.2, 42.4, 45.7, 54.9, 118.1, 122.6, 125.4, 125.4, 128.7, 138.1, 141.4, 143.3, 155.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 331 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
68		<p><b>[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-哌啶基]甲胺; 二盐酸盐</b>  收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.23-1.34 (m, 1H), 1.80-1.93 (m, 3H), 2.22-2.31 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 2H), 2.90-3.10 (m, 2H), 3.23-3.28 (m, 4H), 3.57-3.69 (m, 5H), 3.85-3.91 (m, 1H), 7.66-7.87 (m, 3H), 8.29 (brs, 3H) 8.34 (s, 1H), 9.60 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 23.0, 26.7, 33.1, 41.5, 42.5, 45.9, 51.2, 54.1, 109.6, 122.2, 123.2, 123.2, 126.4, 128.1, 137.2, 141.0, 154.4 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 360 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
69		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基-1,5-萘啶; 盐酸盐</b>  收率: 28%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.27-3.32 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 4H), 7.75 (dd, <math>J = 4.3, 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 8.51 (d, <math>J = 0.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.75 (dd, <math>J = 1.5, 4.3\text{Hz}</math>, 1H), 9.32 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.5, 45.8, 124.9, 125.3, 135.3, 138.5, 140.3, 140.9, 149.4, 155.8 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 249 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

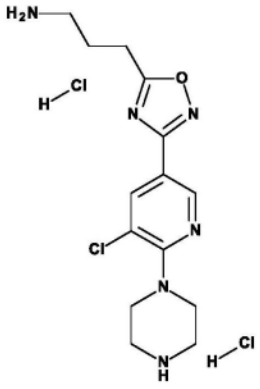
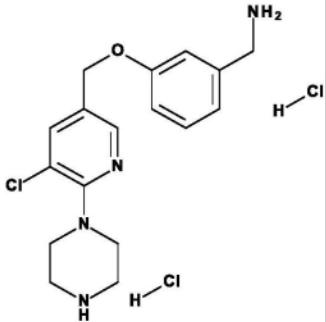
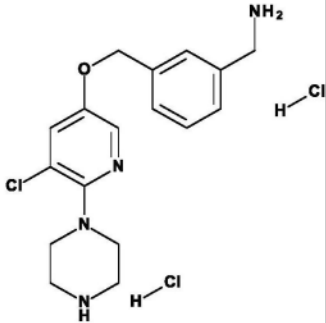
[1395]

70		<p><b>2-氯-6-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉; 盐酸盐</b>  收率: 78%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.22-3.32 (m, 4H), 3.71-3.74 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.7Hz, 1H), 7.30 (dd, <i>J</i> = 2.8, 9.0Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.0Hz, 1H), 9.57 (s, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 42.2, 45.5, 55.9, 105.8, 120.1, 128.4, 133.5, 138.0, 141.0, 151.9, 160.9 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 279 (MH<sup>+</sup>).</p>
71		<p><b>4-(2-氨基乙基)-N-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)苯甲酰胺; 二盐酸盐</b>  收率: 定量; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 2.98-3.10 (m, 4H), 3.17-3.25 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 4H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.2Hz, 2H), 8.22-8.27 (m, 3H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.3Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 2.2Hz, 1H), 9.49 (brs, 2H), 10.68 (s, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 32.8, 39.5, 42.6, 45.9, 121.3, 128.2, 128.8, 130.9, 132.2, 132.3, 138.0, 141.7, 152.7, 165.3 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 360 (MH<sup>+</sup>).</p>
72		<p><b>2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,3,4-噁二唑</b>  反相色谱纯化(MeOH/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0); 收率: 62%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 2.58 (s, 3H), 3.10-3.16 (m, 4H), 3.56-3.62 (m, 4H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 2.1Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 10.6, 43.3, 46.4, 114.5, 120.7, 136.6, 143.9, 158.3, 161.3, 164.0 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 280 (MH<sup>+</sup>).</p>

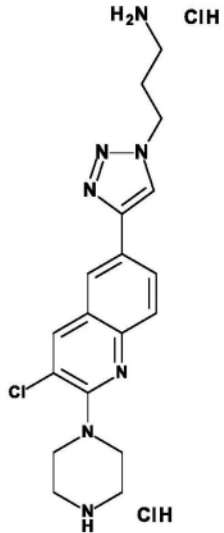
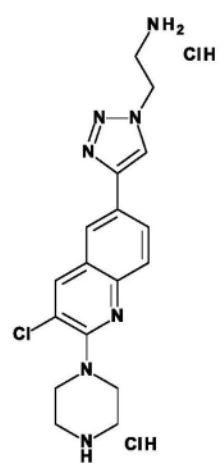
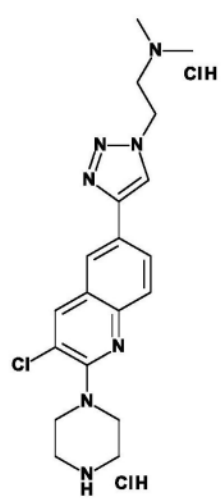
[1396]

73		<p><b>3-(5-氯-6-咪嗪-1-基-3-吡啶基)-5-甲基-1,2,4-噁二唑; 盐酸盐</b></p> <p>反相色谱纯化(MeOH/H<sub>2</sub>O 10/90-100/0); 收率: 66%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 2.68 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 4H), 3.62-3.67 (m, 4H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.1Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 9.15 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 12.0, 42.6, 45.3, 117.5, 121.1, 137.1, 144.4, 158.1, 164.9, 177.8 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 280 (MH<sup>+</sup>).</p>
74		<p><b>[3-(5-氯-6-咪嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>反相快速色谱法纯化(甲醇/水 10/90-100/0); 收率: 46%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.19-3.26 (m, 4H), 3.67-3.71 (m, 4H), 4.57 (brs, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 9.10 (brs, 3H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 34.6, 42.5, 45.2, 116.6, 121.1, 137.2, 144.6, 158.5, 165.0, 174.5 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 295 (MH<sup>+</sup>).</p>
75		<p><b>2-[3-(5-氯-6-咪嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 92%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.18-3.26 (m, 4H), 3.28-3.45 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 8.32 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.40 (brs, 3H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 24.3, 35.6, 42.4, 45.2, 117.2, 121.0, 137.3, 144.6, 158.2, 164.8, 177.3 ppm; [ES+MS] <i>m/z</i> 309 (MH<sup>+</sup>).</p>

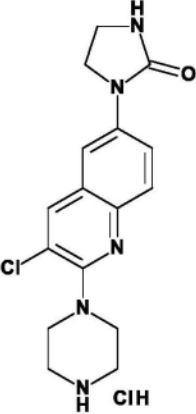
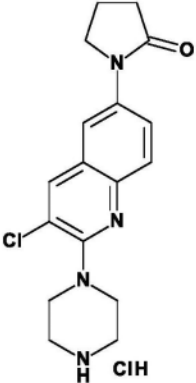
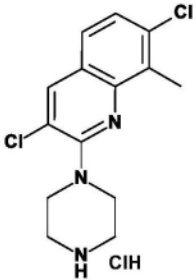
[1397]

76		<p><b>3-[3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)-1,2,4-噁二唑-5-基]丙-1-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 定量; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.11 (p, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 2H), 2.92-2.98 (m, 2H), 3.12-3.27 (m, 6H), 3.63-3.71 (m, 4H), 8.15 (brs, 3H), 8.26 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.79 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.48 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 23.0, 23.7, 37.9, 42.5, 45.2, 117.4, 121.0, 137.2, 144.5, 158.2, 164.8, 179.8 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 323 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
77		<p><b>[3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)甲氧基]苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 79%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.17-3.25 (m, 4H), 3.47-3.54 (m, 4H), 3.98 (q, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00-7.10 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.34 (t, <math>J = 7.9\text{Hz}</math>, 1H), 7.97 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.37 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.48 (brs, 3H), 9.41 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.0, 42.5, 45.6, 65.8, 114.6, 115.5, 121.4, 121.5, 128.2, 129.8, 135.7, 139.2, 145.7, 156.6, 158.1 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 333 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
78		<p><b>[3-[(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)氧基甲基]苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 67%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.13-3.22 (m, 4H), 3.31-3.37 (m, 4H), 3.98-4.06 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.59 (brs, 1H), 7.72 (d, <math>J = 2.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.10 (d, <math>J = 2.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.57 (brs, 3H), 9.55 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.0, 42.6, 46.1, 70.2, 122.7, 126.0, 127.9, 128.4, 128.7, 128.8, 133.5, 134.5, 136.6, 151.2, 151.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 333 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

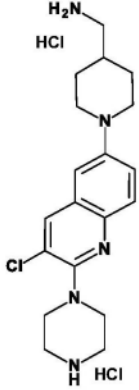
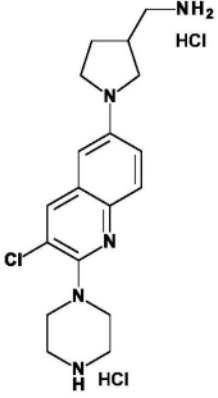
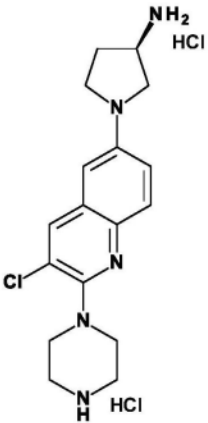
[1398]

93		<p><b>3-[4-(3-氯-2-吡嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]丙-1-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.22 (p, <math>J = 7.1\text{Hz}</math>, 2H), 2.84 (q, <math>J = 6.5\text{Hz}</math>, 2H), 3.20-3.33 (m, 4H), 3.60-3.71 (m, 4H), 4.59 (t, <math>J = 6.8\text{Hz}</math>, 2H), 7.88 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.15 (dd, <math>J = 1.9</math>, 8.7Hz, 1H), 8.26 (brs, 3H), 8.37 (d, <math>J = 1.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.62 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 27.7, 36.2, 42.5, 45.9, 46.9, 122.1, 122.2, 122.5, 126.0, 127.76, 127.80, 127.9, 138.3, 144.2, 145.7, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 372 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
94		<p><b>2-[4-(3-氯-2-吡嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.33 (m, 4H), 3.41 (q, <math>J = 5.8\text{Hz}</math>, 2H), 3.62-3.70 (m, 4H), 4.76 (t, <math>J = 6.1\text{Hz}</math>, 2H), 7.90 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.15 (dd, <math>J = 1.8</math>, 8.7Hz, 1H), 8.34-8.42 (m, 4H), 8.58 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 9.52 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 38.4, 42.5, 45.9, 47.1, 122.1, 122.5, 122.7, 126.0, 127.7, 127.80, 127.84, 138.3, 144.2, 145.9, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 358 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
95		<p><b>2-[4-(3-氯-2-吡嗪-1-基-6-喹啉基)三唑-1-基]-N,N-二甲基-乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.82 (d, <math>J = 4.6\text{Hz}</math>, 6H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.62-3.77 (m, 6H), 4.97 (t, <math>J = 6.5\text{Hz}</math>, 2H), 7.89 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.14 (dd, <math>J = 1.9</math>, 8.7Hz, 1H), 8.37 (d, <math>J = 1.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.66 (brs, 2H), 11.06 (brs, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 42.5, 44.5, 45.9, 54.9, 122.1, 122.6, 122.7, 126.0, 127.5, 127.81, 127.84, 138.3, 144.2, 146.0, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 386 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

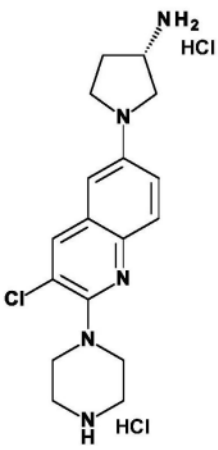
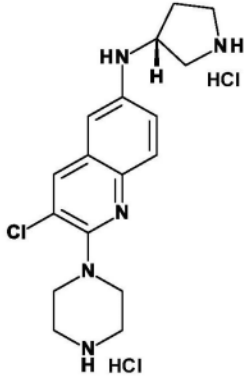
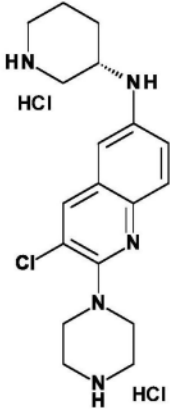
[1399]

96		<p><b>1-(3-氯-2-咪唑-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮; 盐酸盐</b> 收率: 87%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.22-3.33 (m, 4H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 4H), 3.91-3.96 (m, 2H), 7.67 (d, <math>J = 2.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.76 (d, <math>J = 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.32 (dd, <math>J = 2.5, 9.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.35 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 36.5, 42.6, 44.7, 46.1, 111.0, 121.96, 122.00, 126.2, 127.3, 137.3, 138.4, 140.3, 154.1, 158.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 332 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
97		<p><b>1-(3-氯-2-咪唑-1-基-6-喹啉基)咪唑烷-2-酮; 盐酸盐</b> 收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.11 (p, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 2H), 2.55 (t, <math>J = 7.9\text{Hz}</math>, 2H), 3.21-3.32 (m, 4H), 3.57-3.64 (m, 4H), 3.93 (t, <math>J = 7.0\text{Hz}</math>, 2H), 7.81 (d, <math>J = 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.96 (d, <math>J = 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 8.23 (dd, <math>J = 2.5, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.46 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 17.4, 32.4, 42.5, 46.0, 48.3, 114.8, 122.1, 123.3, 125.8, 127.3, 136.9, 137.8, 141.4, 154.8, 174.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 331 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
98		<p><b>3,7-二氯-8-甲基-2-咪唑-1-基-喹啉; 盐酸盐</b> 收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.68 (s, 3H), 3.26-3.32 (m, 4H), 3.68-3.73 (m, 4H), 7.50 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.73 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.45 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 14.1, 42.3, 45.6, 121.1, 124.2, 125.7, 126.2, 132.1, 134.3, 138.5, 143.7, 155.0 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 296 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

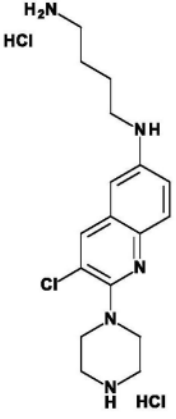
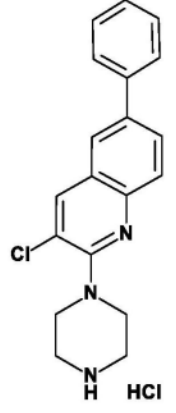
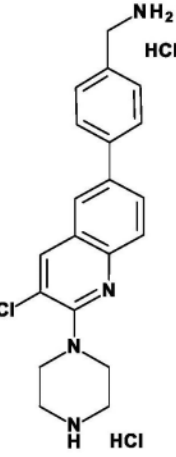
[1400]

99		<p><b>[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-哌啶基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.62-1.75 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 2.76-2.81 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 6H), 3.58-3.63 (m, 4H), 3.72-3.80 (m, 2H), 7.80-7.95 (m, 3H), 8.20 (brs, 3H), 8.40 (s, 1H), 9.51 (brs, 2H) ppm; [ES+MS] m/z 360 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
100		<p><b>[1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.79-1.93 (m, 1H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.63-2.74 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.16-3.56 (m, 12H), 6.72 (d, <math>J = 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.18 (dd, <math>J = 2.5, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.72 (d, <math>J = 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.33 (brs, 3H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 28.7, 36.5, 41.3, 42.6, 46.2, 46.3, 51.3, 103.4, 119.3, 122.2, 127.5, 127.7, 136.1, 137.4, 145.0, 152.0 ppm; [ES+MS] m/z 346 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
101		<p><b>(3R)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.13-2.22 (m, 1H), 2.29-2.41 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 4H), 3.35-3.66 (m, 8H), 3.93-4.00 (m, 1H), 6.77 (d, <math>J = 2.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.20 (dd, <math>J = 2.6, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (d, <math>J = 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (brs, 3H), 9.55 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 29.2, 42.6, 45.6, 46.2, 49.5, 51.4, 103.7, 119.2, 122.1, 127.5, 127.9, 136.0, 137.7, 144.7, 152.2 ppm; [ES+MS] m/z 332 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

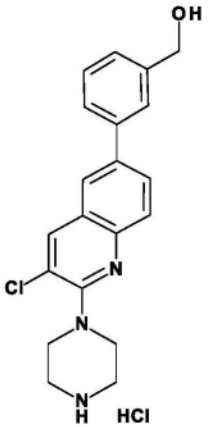
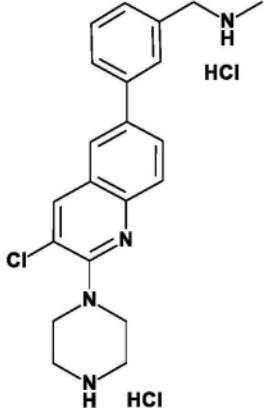
[1401]

102		<p><b>(3S)-1-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)吡咯烷-3-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 95%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.11-2.22 (m, 1H), 2.29-2.42 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 4H), 3.35-3.66 (m, 8H), 3.92-4.00 (m, 1H), 6.77 (d, <math>J = 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.21 (dd, <math>J = 2.5, 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.72 (d, <math>J = 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.57 (brs, 3H), 9.57 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 29.2, 42.6, 45.6, 46.2, 49.5, 51.4, 103.8, 119.3, 122.1, 127.5, 127.9, 136.0, 137.7, 144.7, 152.2 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 332 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
103		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基-N-[(3R)-吡咯烷-3-基]喹啉-6-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.90-2.00 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.22-3.38 (m, 6H), 3.44-3.52 (m, 5H), 4.13-4.17 (m, 1H), 6.77 (d, <math>J = 2.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.19 (dd, <math>J = 2.5, 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.61 (d, <math>J = 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.20 (s, 1H), 9.46-9.65 (brs, 4H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 30.1, 42.6, 43.5, 46.2, 49.2, 51.8, 102.3, 121.9, 122.0, 127.7, 127.9, 136.0, 138.5, 144.9, 152.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 332 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
104		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基-N-(3-哌啶基)喹啉-6-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.50-1.62 (m, 1H), 1.70-1.83 (m, 1H), 1.87-2.04 (m, 2H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.14-3.39 (m, 6H), 3.49-3.52 (m, 4H), 3.78-3.87 (m, 1H), 6.89 (d, <math>J = 2.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.23 (dd, <math>J = 2.5, 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.62 (d, <math>J = 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.12 (s, 1H), 9.36 (brs, 2H), 9.48 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 20.3, 27.7, 42.6, 42.9, 46.3, 102.6, 121.9, 122.0, 127.7, 127.9, 135.9, 138.4, 144.3, 152.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 346 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

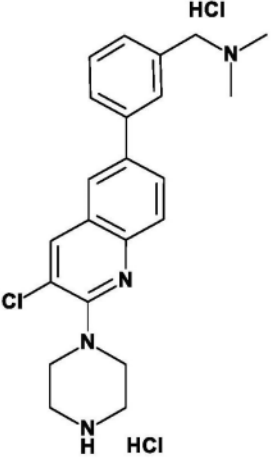
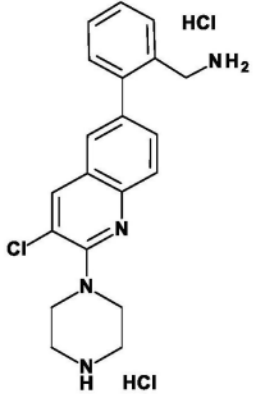
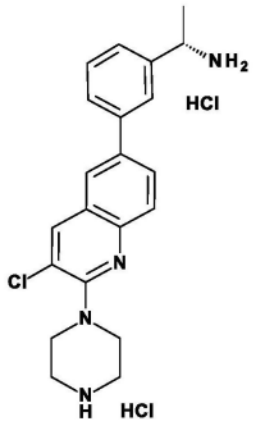
[1402]

105		<p><b>N'-(3-氯-2-喹啉-1-基-6-喹啉基)丁烷-1,4-二胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 96%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.67-1.72 (m, 4H), 2.74-2.83 (m, 2H), 3.15-3.28 (m, 6H), 3.49-3.53 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 7.31 (dd, <math>J = 2.6, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.63 (d, <math>J = 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.04 (brs, 3H), 8.24 (s, 1H), 9.45 (brs, 2H) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 334 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
106		<p><b>3-氯-6-苯基-2-喹啉-1-基-喹啉; 盐酸盐</b></p> <p>收率: 73%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.30 (m, 4H), 3.64-3.68 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.88 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.04 (dd, <math>J = 2.1, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.19 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.53 (s, 1H), 9.52 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.5, 45.9, 121.8, 124.3, 126.0, 126.9, 127.6, 127.8, 129.1, 129.2, 137.0, 138.4, 139.1, 144.0, 155.5 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 324 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
107		<p><b>[4-(3-氯-2-喹啉-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 85%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.30 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 7.64 (d, <math>J = 8.4\text{Hz}</math>, 2H), 7.84 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 2H), 7.89 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.06 (dd, <math>J = 2.1, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.22 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 9.56 (s, 3H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 41.8, 42.5, 45.8, 121.9, 124.4, 126.0, 126.9, 127.7, 129.1, 129.7, 133.6, 136.3, 138.3, 139.2, 144.1, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 353 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

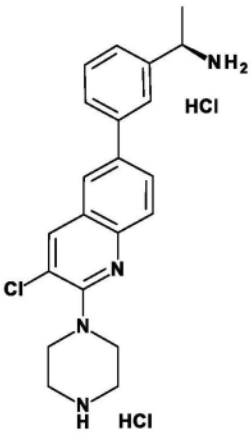
[1403]

108		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲醇; 盐酸盐</b>  收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.32 (m, 4H), 3.63-3.68 (m, 4H), 4.60 (s, 2H), 7.36 (d, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.48 (t, <math>J = 7.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.64 (d, <math>J = 7.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.89 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.03 (dd, <math>J = 2.1, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.18 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.55 (s, 1H), 9.46 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.5, 45.8, 62.8, 121.4, 124.2, 124.9, 125.2, 125.9, 126.0, 127.6, 128.9, 129.2, 137.2, 138.4, 138.9, 143.5, 144.0, 155.5 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 354 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
109		<p><b>1-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]-N-甲基-甲胺; 二盐酸盐</b>  收率: 82%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.55 (t, <math>J = 5.4\text{Hz}</math>, 3H), 3.25-3.30 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 4.19 (t, <math>J = 5.5\text{Hz}</math>, 2H), 7.55-7.58 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.91 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.08 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.10 (dd, <math>J = 2.1, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.25 (d, <math>J = 2.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.58 (brs, 2H), 9.62 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 31.9, 42.5, 45.9, 51.1, 122.0, 124.5, 125.9, 127.2, 127.7, 128.7, 129.2, 129.3, 129.4, 132.4, 136.4, 138.3, 139.4, 144.1, 155.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 367 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

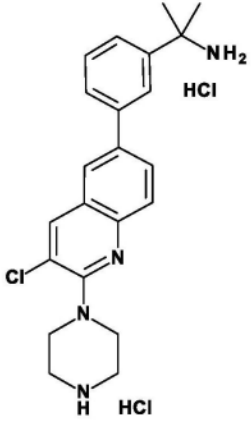
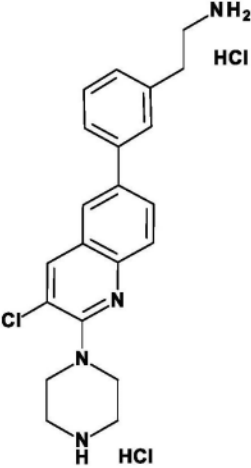
[1404]

110		<p><b>1-[3-(3-氯-2-咪嗪-1-基-6-噻啉基)苯基]-N,N-二甲基-甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 71%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.72 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 4.37 (d, <math>J = 5.4\text{Hz}</math>, 2H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.90 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.12 (dd, <math>J = 2.1, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.13 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.27 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.61 (brs, 2H), 11.24 (brs, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.6, 42.5, 45.9, 59.4, 122.0, 124.6, 125.9, 127.7, 127.7, 129.2, 129.5, 129.8, 130.3, 131.4, 136.3, 138.3, 139.6, 144.1, 155.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 381 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
111		<p><b>[2-(3-氯-2-咪嗪-1-基-6-噻啉基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 99%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.32 (m, 4H), 3.66-3.70 (m, 4H), 3.93-3.98 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.46-7.56 (m, 2H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.89 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.93 (d, <math>J = 1.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.63 (brs, 3H), 9.61 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 39.2, 42.4, 45.9, 122.0, 125.5, 127.1, 127.3, 128.1, 128.4, 128.9, 130.3, 131.5, 131.6, 136.6, 138.3, 140.6, 143.8, 155.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 353 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
112		<p><b>(1S)-1-[3-(3-氯-2-咪嗪-1-基-6-噻啉基)苯基]乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H NMR}</math> (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 1.60 (d, <math>J = 6.8\text{Hz}</math>, 3H), 3.25-3.30 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 4H), 4.46-4.52 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.91 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (dd, <math>J = 2.1, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.27 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.73 (brs, 3H), 9.62 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C NMR}</math> (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 20.8, 42.5, 45.9, 50.1, 122.0, 124.5, 125.6, 126.0, 126.3, 126.7, 127.7, 129.2, 129.5, 136.5, 138.3, 139.5, 140.3, 144.1, 155.7 ppm;</p>

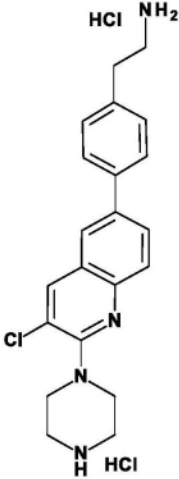
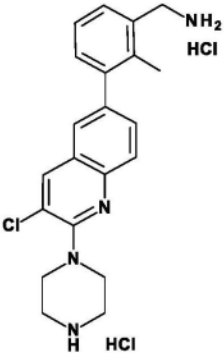
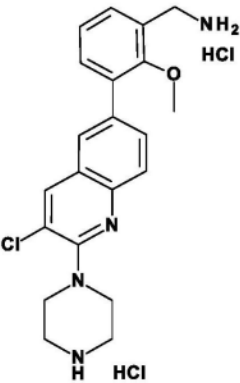
[1405]

		[ES+MS] m/z 367 (MH <sup>+</sup> ).
113		<p><b>(1R)-1-[3-(3-氯-2-噁嗪-1-基-6-噻啉基)苯基]乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 1.60 (d, <i>J</i> = 6.8Hz, 3H), 3.25-3.30 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 4H), 4.44-4.52 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 2.1, 8.8Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 2.0Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.72 (brs, 3H), 9.61 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 20.8, 42.5, 45.9, 50.1, 122.0, 124.5, 125.6, 126.0, 126.3, 126.7, 127.7, 129.2, 129.5, 136.5, 138.3, 139.5, 140.3, 144.1, 155.7 ppm;</p> <p>[ES+MS] m/z 367 (MH<sup>+</sup>).</p>

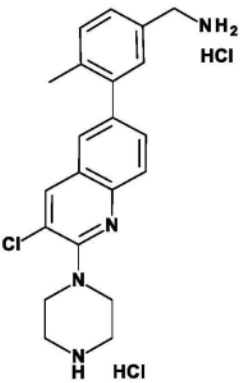
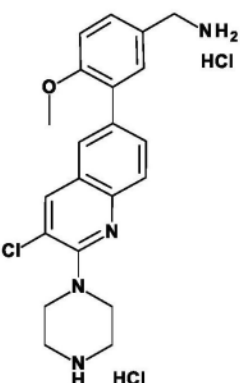
[1406]

114		<p><b>2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]丙-2-胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 97%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.72 (s, 6H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 4H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.91 (d, <math>J</math> = 8.8Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.15 (dd, <math>J</math> = 2.0, 8.8Hz, 1H), 8.33 (d, <math>J</math> = 1.8Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.89 (brs, 3H), 9.57 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 27.7, 42.5, 45.9, 55.6, 121.9, 123.9, 124.4, 124.7, 126.0, 126.2, 127.6, 129.3, 129.4, 136.6, 138.3, 139.3, 143.7, 144.1, 155.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 381 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
115		<p><b>2-[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.98-3.05 (m, 2H), 3.08-3.16 (m, 2H), 3.26-3.31 (m, 4H), 3.65-3.70 (m, 4H), 7.31 (d, <math>J</math> = 7.6Hz, 1H), 7.48 (t, <math>J</math> = 7.6Hz, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.89 (d, <math>J</math> = 8.8Hz, 1H), 8.07 (dd, <math>J</math> = 2.1, 8.8Hz, 1H), 8.21 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.23 (brs, 3H), 8.53 (s, 1H), 9.60 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 33.0, 39.6, 42.5, 45.9, 121.9, 124.4, 125.3, 126.0, 127.3, 127.6, 128.2, 129.3, 129.4, 136.9, 138.3, 139.5, 144.0, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 367 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1407]

116		<p><b>2-[4-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]乙胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 93%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.94-3.00 (m, 2H), 3.02-3.11 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 4H), 3.64-3.68 (m, 4H), 7.41 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 2H), 7.75 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 2H), 7.88 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.03 (dd, <math>J = 2.0, 9.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.18 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.21 (s, 3H), 8.53 (s, 1H), 9.61 (s, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 32.6, 39.6, 42.5, 45.9, 121.9, 124.1, 126.0, 127.0, 127.6, 129.1, 129.5, 136.7, 137.1, 137.6, 138.4, 143.9, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 367 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
117		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 56%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 2.30 (s, 3H), 3.49-3.51 (m, 4H), 3.75-3.77 (m, 4H), 4.30 (s, 2H), 7.34 (dd, <math>J = 1.6, 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.40 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.47 (dd, <math>J = 1.6, 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.65 (dd, <math>J = 1.9, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (d, <math>J = 1.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.94 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.38 (s, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>): <math>\delta</math> 16.6, 42.0, 44.5, 47.4, 124.0, 127.2, 127.5, 127.8, 129.8, 131.9, 133.0, 133.3, 135.5, 139.6, 140.5, 143.5, 145.2, 157.3 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 367 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
118		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>2步收率: 29%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.24-3.29 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.63-3.69 (m, 4H), 4.09-4.11 (m, 2H), 7.32 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.49 (d, <math>J = 7.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.59 (d, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.04 (brs, 1H), 8.56 (brs, 4H), 9.59 (brs, 2H); <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 37.5, 42.9, 46.3, 61.2, 122.3, 125.0, 126.2, 126.9, 127.6, 128.5, 130.2, 131.5, 132.1, 133.8, 135.1, 138.8, 144.3, 156.0, 156.2 ppm;</p>

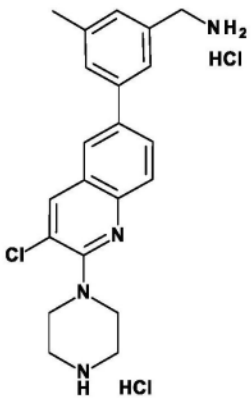
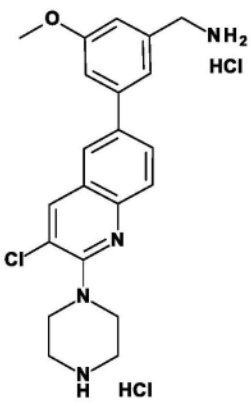
[1408]

		[ES+MS] m/z 383 (MH <sup>+</sup> ).
119		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>2 步收率: 33%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 2.27 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 4H), 3.62-3.69 (m, 4H), 4.04 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 7.86-7.90 (m, 2H), 8.41 (brs, 3H), 8.54 (s, 1H), 9.45 (brs, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 19.9, 41.8, 42.4, 45.8, 121.9, 125.4, 126.6, 126.9, 128.2, 130.1, 130.7, 131.4, 131.7, 135.2, 137.7, 138.1, 140.4, 143.6, 155.6 ppm; [ES+MS] m/z 367 (MH<sup>+</sup>).</p>
120		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-甲氧基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 87%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 3.23-3.30 (m, 4H), 3.63-3.69 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.01 (d, <i>J</i> = 5.4Hz, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.5Hz, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 1.9, 8.9Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 1.9Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.50 (brs, 4H), 9.65 (s, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO-<i>d</i><sub>6</sub>): δ 41.6, 42.4, 45.9, 55.9, 111.9, 121.7, 125.5, 126.4, 126.5, 126.9, 128.7, 130.2, 131.7, 131.9, 134.9, 138.2, 143.6, 155.6, 156.3 ppm; [ES+MS] m/z 383 (MH<sup>+</sup>).</p>

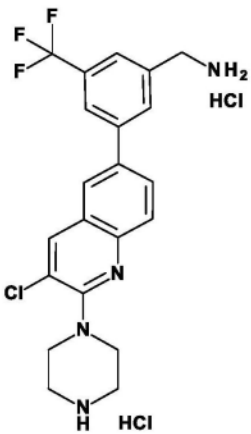
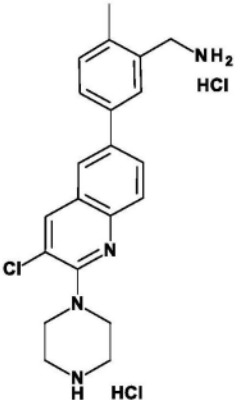
[1409]

121		<p><b>[4-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>2 步收率: 59%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.28 (m, 4H), 3.68 (m, 4H), 4.10 (q, <math>J = 5.3\text{Hz}</math>, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.66 (d, <math>J = 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.71 (d, <math>J = 1.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.77 (dd, <math>J = 1.4, 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.90 (d, <math>J = 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.97 (d, <math>J = 1.4\text{Hz}</math>, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (brs, 3H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.3, 42.4, 45.8, 122.0, 125.3, 126.9, 127.4, 130.1, 131.4, 132.5, 133.7, 135.3, 138.3, 138.9, 143.9, 155.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 387 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
122		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-(三氟甲基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 69%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.32 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 4H), 4.17 (q, <math>J = 5.2\text{Hz}</math>, 2H), 7.64 (dd, <math>J = 1.3, 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.68-7.70 (m, 1H), 7.76-7.81 (m, 1H), 7.84 (d, <math>J = 1.5\text{Hz}</math>, 1H), 7.89 (d, <math>J = 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.94 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.70 (brs, 3H), 9.58 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.6, 42.8, 45.8, 122.2, 124.0 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=272\text{Hz}</math>), 125.0, 126.5 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=3.6\text{Hz}</math>), 126.7, 126.7 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=4.1\text{Hz}</math>), 126.8 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=28\text{Hz}</math>), 128.7, 130.9, 132.8, 135.8, 138.3, 138.6, 139.9, 143.9, 156.0 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 421 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

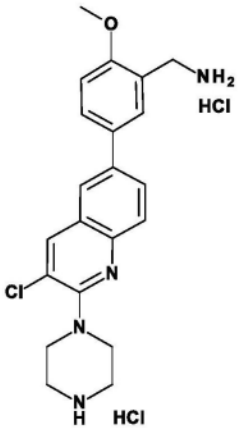
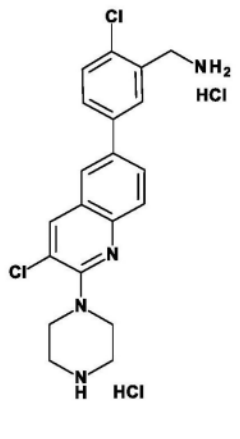
[1410]

123		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 90%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.41 (s, 3H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.62-3.69 (m, 4H), 4.01-4.09 (m, 2H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.79-7.82 (m, 1H), 7.90 (d, <math>J = 8.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.08 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.60 (brs, 3H), 9.65 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 21.1, 42.2, 42.4, 45.8, 121.9, 124.3, 124.9, 125.9, 127.3, 127.6, 128.9, 129.2, 134.8, 136.6, 138.3, 138.5, 139.3, 144.0, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 367 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
124		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-甲氧基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 78%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.31 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.04-4.10 (m, 2H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.89 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.08 (dd, <math>J = 2.0, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.24 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (brs, 3H), 9.94 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.2, 42.4, 45.9, 55.5, 112.1, 114.0, 119.9, 122.0, 124.6, 125.9, 127.6, 129.2, 136.3, 136.4, 138.4, 140.7, 144.2, 155.7, 160.0 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 383 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

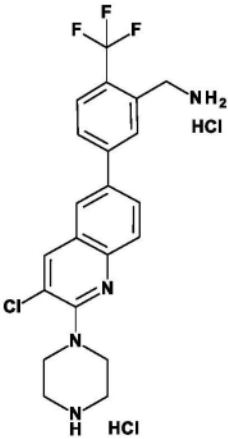
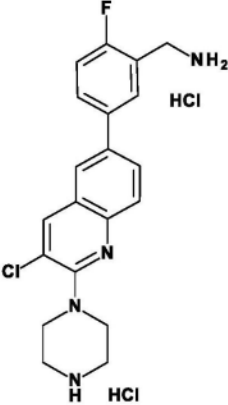
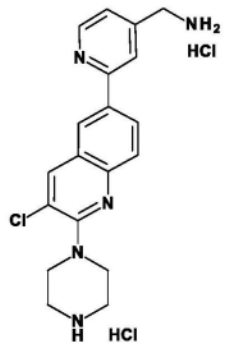
[1411]

125		<p><b>[3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-5-(三氟甲基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>2 步收率: 52%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.31 (m, 4H), 3.66-3.71 (m, 4H), 4.23 (q, <math>J = 5.5\text{Hz}</math>, 2H), 7.94 (d, <math>J = 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.12-8.13 (m, 1H), 8.18 (dd, <math>J = 1.9, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.38 (d, <math>J = 1.7\text{Hz}</math>, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.72 (brs, 3H), 9.58 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.7, 42.5, 45.8, 122.1, 123.0 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=3.6\text{Hz}</math>), 124.1 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=272\text{Hz}</math>), 125.0 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=3.6\text{Hz}</math>), 125.1, 125.9, 127.8, 129.0, 130.0 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=32.0\text{Hz}</math>), 132.0, 134.8, 136.5, 138.4, 140.3, 144.4, 155.9 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 421 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
126		<p><b>[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 78%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.41 (s, 3H), 3.23-3.31 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.63-3.68 (m, 4H), 7.37 (d, <math>J = 8.1\text{Hz}</math>, 1H), 7.70 (dd, <math>J = 1.6, 8.0\text{Hz}</math>, 1H), 7.90 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.96 (d, <math>J = 1.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.11 (dd, <math>J = 1.9, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.24 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.63 (brs, 3H), 9.62 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 18.6, 42.5, 45.9, 66.4, 122.0, 124.0, 126.0, 126.5, 127.6, 127.9, 129.1, 131.1, 133.1, 136.3, 136.5, 136.8, 134.2, 144.0, 155.6 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 367 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

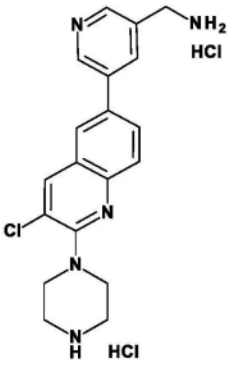
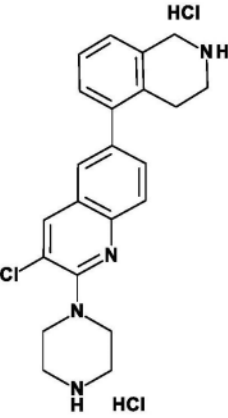
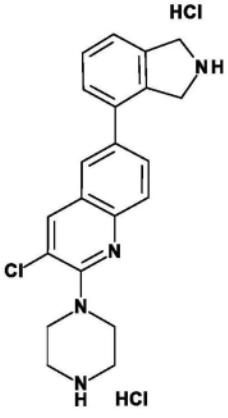
[1412]

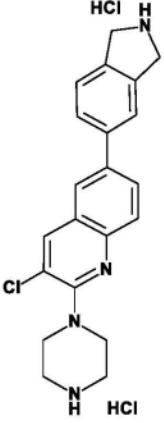
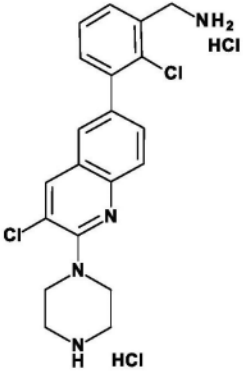
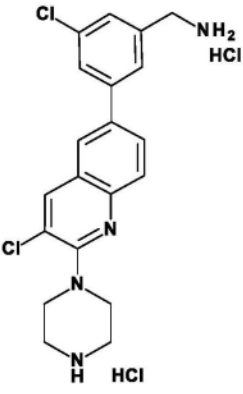
127		<p><b>[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-甲氧基-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 88%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.24-3.31 (m, 4H), 3.62-3.70 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 7.21 (d, <math>J = 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.81 (d, <math>J = 8.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.88 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.06 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.47 (brs, 4H), 9.65 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 37.9, 42.9, 46.3, 56.3, 112.1, 122.4, 122.9, 123.9, 126.5, 128.1, 128.7, 129.4, 131.6, 136.8, 138.6, 144.2, 155.9, 157.5 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 383 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
128		<p><b>[2-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 87%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.30 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 4H), 4.20-4.31 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.10-8.15 (m, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.29-8.31 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.78 (brs, 3H), 9.56 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 40.0, 42.4, 45.7, 121.9, 124.5, 125.8, 127.7, 128.1, 128.9, 129.0, 129.9, 132.1, 135.1, 138.1, 138.2, 144.1, 155.7 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 387 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1413]

129		<p><b>[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-(三氟甲基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>2步收率: 31%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.33 (m, 4H), 3.66-3.72 (m, 4H), 4.25-4.29 (m, 2H), 7.89-7.98 (m, 2H), 7.99-8.05 (m, 1H), 8.21 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.37-8.40 (m, 1H), 8.42-8.45 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.90 (brs, 3H), 9.52 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 38.6, 42.5, 45.8, 122.1, 125.5, 125.8, 126.0 (q, <math>^2J_{\text{CF}}=30\text{Hz}</math>), 126.8, 127.0 (q, <math>^3J_{\text{CF}}=5.2\text{Hz}</math>), 127.8 (q, <math>^1J_{\text{CF}}=274\text{Hz}</math>), 127.9, 129.0, 129.3, 132.9, 134.7, 138.4, 143.2, 144.6, 156.0 ppm; [ES+MS] m/z 421 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
130		<p><b>[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-2-氟-苯基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 99%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.25-3.30 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 4H), 4.15 (q, <math>J = 5.4\text{Hz}</math>, 2H), 7.42 (d, <math>J = 9.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.82-7.89 (m, 1H), 7.91 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.08 (dd, <math>J = 2.0, 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.16 (dd, <math>J = 2.0, 7.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.23 (d, <math>J = 1.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.71 (brs, 3H), 9.60 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 35.7, 42.5, 45.8, 116.0 (d, <math>^2J_{\text{CF}}=22.3\text{Hz}</math>), 121.7 (d, <math>^2J_{\text{CF}}=15.3\text{Hz}</math>), 122.0, 124.3, 125.9, 127.7, 129.0 (d, <math>^3J_{\text{CF}}=9.5\text{Hz}</math>), 129.0, 130.1 (<math>^4J_{\text{CF}}=2.7\text{Hz}</math>), 135.5 (<math>^4J_{\text{CF}}=2.7\text{Hz}</math>), 135.6, 138.2, 144.0, 155.7, 160.0 (d, <math>^1J_{\text{CF}}=248\text{Hz}</math>) ppm; [ES+MS] m/z 371 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
131		<p><b>[2-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-4-吡啶基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 43%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.24-3.34 (m, 4H), 3.64-3.72 (m, 4H), 4.19 (d, <math>J = 5.2\text{Hz}</math>, 2H), 7.51 (d, <math>J = 4.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.94 (d, <math>J = 8.8\text{Hz}</math>, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.43 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.59-8.67 (m, 5H), 8.75 (d, <math>J = 4.5\text{Hz}</math>, 1H), 9.30 (brs, 2H) ppm; [ES+MS] m/z 354 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1414]

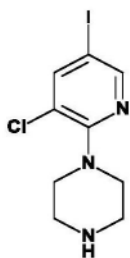
132		<p><b>[5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-喹啉基)-3-吡啶基]甲胺; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 25%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.33 (m, 4H), 3.68-3.75 (m, 4H), 4.27-4.36 (m, 2H), 7.94-8.01 (m, 1H), 8.18-8.25 (m, 1H), 8.45-8.51 (m, 2H), 8.85-9.08 (m, 5H), 9.27 (s, 1H), 9.58 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 37.6, 42.4, 45.8, 122.3, 125.7, 125.8, 128.1, 128.8, 131.3, 132.6, 136.2, 138.4, 141.0, 142.4, 143.9, 144.8, 156.2 ppm; [ES+MS] m/z 354 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
133		<p><b>3-氯-2-哌嗪-1-基-6-(1,2,3,4-四氢异喹啉-5-基)喹啉; 二盐酸盐</b></p> <p>收率: 97%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.82-2.88 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 6H), 3.65-3.69 (m, 4H), 4.31-4.34 (m, 2H), 7.25-7.42 (m, 3H), 7.62 (dd, <math>J = 1.9, 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.80 (d, <math>J = 1.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.89 (d, <math>J = 8.6\text{Hz}</math>, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.62 (brs, 2H), 9.76 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 23.8, 40.4, 42.4, 43.6, 45.9, 121.9, 125.6, 126.5, 126.7, 126.8, 127.1, 128.8, 129.8, 130.0, 131.3, 137.0, 138.3, 140.4, 143.7, 155.8 ppm; [ES+MS] m/z 379 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
134		<p><b>3-氯-6-异喹啉-4-基-2-哌嗪-1-基-喹啉; 二盐酸盐</b></p> <p>通过反相快速色谱法纯化(甲醇/水 10/90-100/0); 收率: 30%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.26-3.31 (m, 4H), 3.65-3.69 (m, 4H), 4.57-4.65 (m, 4H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.84 (dd, <math>J = 2.0, 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 7.91 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.01 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.55 (brs, 2H), 10.22 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.4, 45.9, 49.7, 49.9, 122.0, 122.4, 125.8, 126.0, 127.7, 128.4, 129.3, 130.1, 132.9, 135.6, 135.8, 136.3, 138.4, 144.0, 155.9 ppm; [ES+MS] m/z 365 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

135		<p><b>3-氯-6-异吲哚啉-5-基-2-哌嗪-1-基-嘧啶; 二盐酸盐</b>  收率: 100%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.24-3.30 (m, 4H), 3.63-3.70 (m, 4H), 4.53-4.60 (m, 4H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.74-7.92 (m, 3H), 8.00-8.04 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.57 (brs, 2H), 10.23 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 43.0, 46.3, 50.2, 50.3, 121.9, 122.4, 124.1, 124.9, 126.4, 127.5, 128.2, 129.6, 135.1, 136.7, 136.8, 138.8, 139.9, 144.5, 156.1 ppm; [ES+MS] m/z 365 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
136		<p><b>[2-氯-3-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-嘧啶基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b>  2步收率: 43%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.33 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 4H), 4.21 (q, <math>J = 4.8\text{Hz}</math>, 2H), 7.45-7.58 (m, 2H), 7.68-7.76 (m, 2H), 7.87-7.92 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.73 (brs, 3H), 9.59 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 40.0, 42.4, 45.8, 121.9, 124.4, 126.8, 127.2, 127.4, 129.9, 131.4, 131.5, 131.7, 132.7, 135.7, 138.3, 139.9, 143.9, 155.9 ppm; [ES+MS] m/z 387 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
137		<p><b>[3-氯-5-(3-氯-2-哌嗪-1-基-6-嘧啶基)苯基]甲胺; 二盐酸盐</b>  2步收率: 78%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.23-3.33 (m, 4H), 3.64-3.70 (m, 4H), 4.14 (brs, 2H), 7.64-7.67 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91 (d, <math>J = 8.7\text{Hz}</math>, 1H), 8.00-8.03 (m, 1H), 8.11 (dd, <math>J = 1.3, 9.1\text{Hz}</math>, 1H), 8.30 (d, <math>J = 1.3\text{Hz}</math>, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.65 (brs, 3H), 9.53 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 41.7, 42.6, 45.8, 122.1, 124.9, 125.8, 126.3, 126.5, 127.8, 128.0, 128.9, 133.8, 134.9, 137.2, 138.4, 141.3, 144.4, 155.8 ppm; [ES+MS] m/z 387 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1415]

[1416] 实施例79:1- (3-氯-5-碘-2-吡啶基)哌嗪

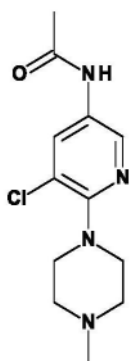
[1417]



[1418] 向干燥的10mL管中加入CuI (0.07当量), 碘化钠 (2.0当量), 实施例18 (0.10mmol, 1当量)。将该管用氩气吹扫30分钟, 然后加入1,4-二噁烷 (2mL) 和 (1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (0.1当量)。将混合物在110°C下加热3天。产物通过正相快速色谱法 (DCM/MeOH 100/0-90/10) 和反相色谱法 (MeOH/H<sub>2</sub>O 95/5-100/0) 纯化, 得到标题化合物。收率: 63%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ2.93-2.97 (m, 4H), 3.24-3.28 (m, 4H), 7.85 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=2.0Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ46.3, 50.7, 81.8, 123.4, 146.1, 151.9, 158.3ppm; [ES+MS]m/z 324 (MH<sup>+</sup>)。

[1419] 实施例80:N-[5-氯-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-吡啶基]乙酰胺

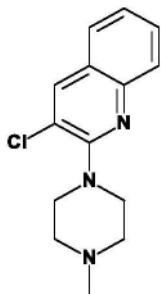
[1420]



[1421] 将中间体17 (0.7mmol, 1当量) 和铁 (9.5当量) 溶解在乙酸 (9.0mL) 中。将混合物在50°C加热过夜, 冷却至室温, 用EtOAc洗涤并通过快速色谱法 (DCM/MeOH/NEt<sub>3</sub> 100/0/0-90/05/05) 纯化, 得到标题化合物。收率: 12%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ2.13 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.54 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.28 (t, J=4.7Hz, 4H), 7.38 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=2.4Hz, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (75MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ24.4, 46.2, 49.5, 55.3, 122.7, 130.2, 131.4, 137.6, 155.4, 168.8ppm; [ES+MS]m/z 269 (MH<sup>+</sup>)。

[1422] 实施例81:3-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉

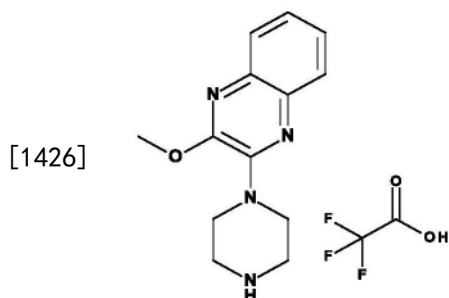
[1423]



[1424] 将1mL DMF中的1,3-二氯喹啉 (0.25mmol, 1当量), 甲基哌嗪 (1.5当量) 和NEt<sub>3</sub> (1.3当量) 在110°C下搅拌2天。通过快速色谱法 (环己烷/EtOAc 100/0-90/10) 纯化反应, 得到标题化合物。收率: 39%; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): δ2.34 (s, 3H), 2.61 (t, J=4.9Hz, 4H), 3.50

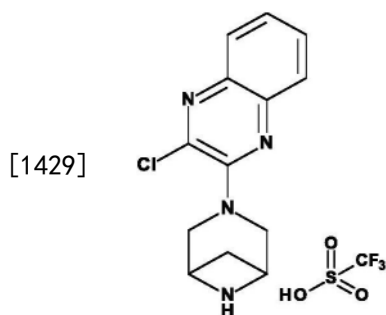
(t, J=4.7Hz, 4H), 7.38 (ddd, J=1.2, 6.8, 8.1Hz, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.80 (d, J=8.1Hz, 1H), 8.05 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 46.3, 49.6, 55.3, 123.0, 125.1, 126.0, 126.8, 127.7, 129.9, 137.8, 145.9, 157.3; [ES+MS]m/z 262 ( $\text{MH}^+$ )。

[1425] 实施例82:2-甲氧基-3-哌嗪-1-基-喹啉;2,2,2-三氟乙酸



[1427] 在含有在2.3mL无水DCM中的中间体69 (0.08mmol, 1当量) 的烧瓶中, 添加232 $\mu\text{L}$  TFA (39.5当量)。将混合物在室温搅拌1小时30分钟。减压蒸发反应物, 固体用DCM冲洗数次, 得到标题化合物。收率: 88%;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 3.24-3.32 (m, 4H), 3.84 (t, J=5.0Hz, 4H), 4.05 (s, 3H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.93 (brs, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 42.5, 44.2, 53.9, 115.6 (q, J=291.4Hz), 125.9, 126.1, 126.3, 126.8, 136.2, 137.4, 146.0, 150.5, 158.4 (q, J=35.9Hz); [ES+MS]m/z 245 ( $\text{MH}^+$ )。

[1428] 实施例83:2-氯-3-(3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚-3-基)喹啉;三氟甲磺酸

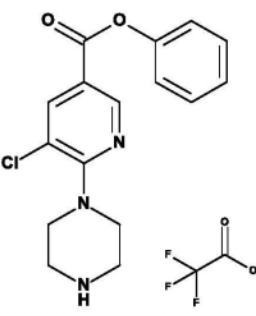
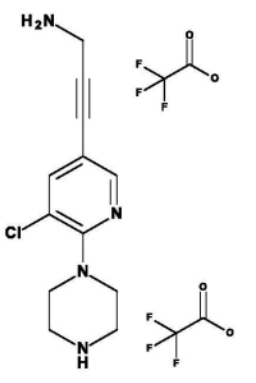
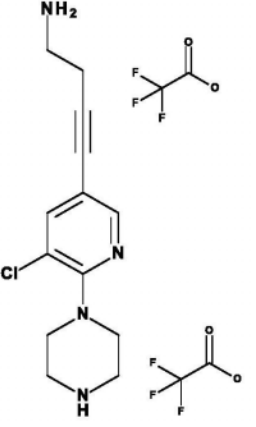


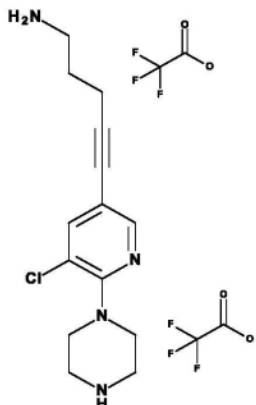
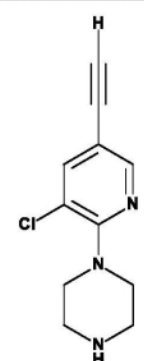
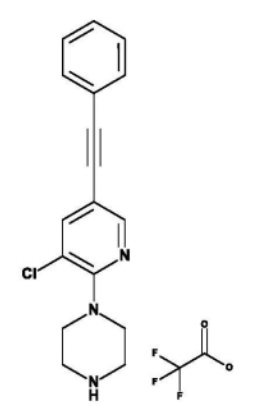
[1430] 在0 $^\circ\text{C}$ 向中间体32 (0.14mmol, 1当量) 在1.5mL无水DCM中的溶液中滴加2,6-二甲基吡啶 (6当量) 和TMSOTf (3当量)。将溶液在室温下搅拌3小时30分钟。减压蒸发溶剂。粗产物通过反相快速色谱法 ( $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$  10/90-100/0) 纯化, 得到标题化合物。收率: 76%;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 1.91 (dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 4.24 (d, J=13.2Hz, 2H), 4.46-4.57 (m, 4H), 7.57 (ddd, J=1.8, 6.6, 8.4Hz, 1H), 7.70-7.81 (m, 2H), 7.88 (ddd, J=0.7, 1.4, 8.3Hz, 1H), 8.12 (brs, 1H), 9.36 (brs, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 27.8, 49.1, 58.2, 126.0, 126.7, 127.2, 130.9, 136.7, 136.8, 139.2, 149.6; [ES+MS]m/z 261 ( $\text{MH}^+$ )。

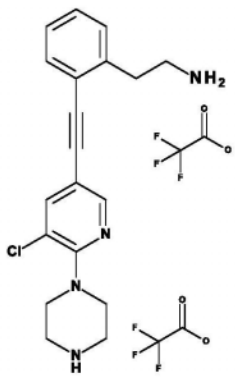
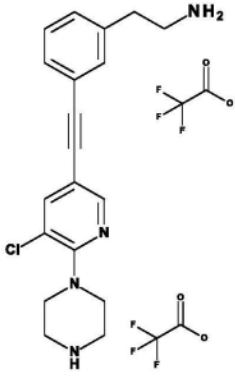
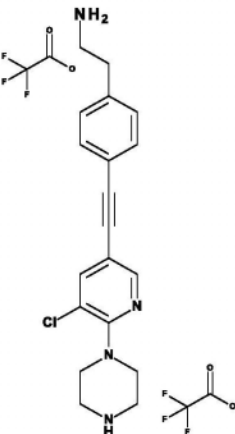
[1431] 实施例84-92

[1432] 将适当的Boc-保护的化合物 (0.10-0.32mmol, 1当量) 溶于无水DCM (2.9-9.4mL) 中并加入TFA (40当量)。将混合物在室温搅拌40分钟-2小时30分钟。反应物在减压下蒸发, 并用DCM和乙醚冲洗固体, 得到所需产物。

[1433]

84		<p><b>5-氯-6-哌嗪-1-基-吡啶-3-甲酸苯酯; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 95%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.28 (t, <math>J</math> = 4.8Hz, 4H), 3.73 (t, <math>J</math> = 4.9Hz, 4H), 7.26-7.36 (m, 3H), 7.45-7.52 (m, 2H), 8.36 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.89 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.97 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 42.6, 45.2, 119.5, 119.6, 121.8, 126.2, 129.6, 140.1, 147.9, 150.3, 159.2, 162.5 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 318 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
85		<p><b>3-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丙-2-炔-1-胺; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 58%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 3.22-3.28 (m, 4H), 3.51-3.58 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 7.92 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.33 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.43 (brs, 3H), 8.98 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 29.1, 42.7, 45.4, 81.3, 85.5, 112.6, 120.7, 141.3, 148.6, 156.3, 158.1 (q, <math>J</math> = 31.5Hz, TFA) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 251 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
86		<p><b>4-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)丁-3-炔-1-胺; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 94%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 2.77 (t, <math>J</math> = 6.9Hz, 2H), 3.05 (dd, <math>J</math> = 6.3, 12.3Hz, 2H), 3.21-3.27 (m, 4H), 3.48-3.53 (m, 4H), 7.96 (d, <math>J</math> = 1.9Hz, 1H), 8.02 (brs, 3H), 8.32 (d, <math>J</math> = 1.9Hz, 1H), 9.00 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, <math>\text{DMSO-}d_6</math>): <math>\delta</math> 17.8, 37.7, 42.7, 45.5, 78.1, 88.9, 114.5, 120.7, 141.4, 148.4, 155.8, 158.3 (q, <math>J</math> = 31.5Hz, TFA) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 265 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

87		<p><b>5-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)戊-4-炔-1-胺; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 96%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 1.81 (p, <math>J</math> = 7.4Hz, 2H), 2.55 (t, <math>J</math> = 7.1Hz, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 4H), 3.46-3.52 (m, 4H), 7.81 (brs, 3H), 7.91 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.29 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.89 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 16.0, 26.1, 38.0, 42.7, 45.5, 76.7, 92.2, 114.9, 120.9, 141.2, 148.3, 155.7 ppm; [ES+MS] m/z 279 (MH<math>^+</math>).</p>
[1434] 88		<p><b>1-(3-氯-5-乙炔基-2-吡啶基)哌嗪</b></p> <p>反相色谱纯化 (MeCN 0.1% 甲酸 / 水 0.1% 甲酸 5/95-100/0); 收率: 59%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.05-3.13 (m, 4H), 3.39-3.47 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 7.96 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.34 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 43.5, 46.9, 79.3, 83.6, 113.0, 120.5, 141.4, 148.8, 156.6 ppm; [ES+MS] m/z 222 (MH<math>^+</math>).</p>
89		<p><b>1-[3-氯-5-(2-苯基乙炔基)-2-吡啶基]哌嗪; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 89%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.22-3.30 (m, 4H), 3.53-3.58 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.53-7.59 (m, 2H), 8.08 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.44 (d, <math>J</math> = 2.0Hz, 1H), 8.88 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 42.7, 45.5, 85.0, 92.0, 114.2, 115.7 (q, <math>J</math> = 291.7Hz, TFA), 120.8, 121.8, 128.9, 129.2, 131.4, 141.2, 148.4, 156.0, 158.3 (q, <math>J</math> = 36.2Hz, TFA) ppm; [ES+MS] m/z 298 (MH<math>^+</math>).</p>

90		<p><b>2-[2-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 85%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 3.11 (s, 4H), 3.21-3.33 (m, 4H), 3.53-3.61 (m, 4H), 7.31-7.46 (m, 3H), 7.56 (dd, <math>J = 1.2, 7.5\text{Hz}</math>, 1H), 8.03 (brs, 3H), 8.12 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.51 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.08 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 32.0, 39.1, 42.7, 45.5, 89.0, 89.9, 114.1, 120.8, 121.6, 127.4, 129.5, 132.4, 139.0, 141.1, 148.6, 156.1, 158.3 (q, <math>J = 30.4\text{Hz}</math>, TFA) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 341 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
[1435] 91		<p><b>2-[3-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 78%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.89 (t, <math>J = 7.5\text{Hz}</math>, 2H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.23-3.29 (m, 4H), 3.52-3.58 (m, 4H), 7.34 (td, <math>J = 1.7, 7.2\text{Hz}</math>, 1H), 7.40 (d, <math>J = 7.4\text{Hz}</math>, 1H), 7.44 (t, <math>J = 1.8\text{Hz}</math>, 1H), 7.47 (d, <math>J = 1.6\text{Hz}</math>, 1H), 7.94 (brs, 3H), 8.06 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 8.43 (d, <math>J = 2.0\text{Hz}</math>, 1H), 9.04 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 32.7, 39.7, 42.7, 45.5, 85.1, 91.9, 114.1, 120.8, 122.0, 129.2, 129.7, 129.8, 131.6, 138.1, 141.1, 148.4, 156.0, 158.2 (q, <math>J = 30.9\text{Hz}</math>, TFA) ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 341 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>
92		<p><b>2-[4-[2-(5-氯-6-哌嗪-1-基-3-吡啶基)乙炔基]苯基]乙胺; 2,2,2-三氟乙酸</b></p> <p>收率: 71%; <math>^1\text{H}</math> NMR (300MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 2.87-2.92 (m, 2H), 3.01-3.14 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 4H), 3.51-3.59 (m, 4H), 7.34 (d, <math>J = 8.3\text{Hz}</math>, 2H), 7.53 (d, <math>J = 8.2\text{Hz}</math>, 2H), 7.87 (brs, 3H), 8.07 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.43 (d, <math>J = 1.9\text{Hz}</math>, 1H), 8.90 (brs, 2H) ppm; <math>^{13}\text{C}</math> NMR (75MHz, DMSO-<math>d_6</math>): <math>\delta</math> 32.9, 39.6, 42.8, 45.5, 85.0, 91.9, 114.2, 120.2, 120.9, 129.3, 131.7, 138.6, 141.2, 148.4, 156.0 ppm; [ES+MS] <math>m/z</math> 341 (<math>\text{MH}^+</math>).</p>

[1436] B部分-根据本发明的化合物的生物活性

[1437] 材料和方法

[1438] 菌株、培养基和抗生素

[1439] 大肠杆菌BW25113 (CGSC 736) 及其衍生大肠杆菌  $\Delta$  to1C (JW5503-1,  $\Delta$  to1C732::

kan,CGSC 11430),大肠杆菌  $\Delta$ acrA(JW0452-3,  $\Delta$ acrA748::kan,CGSC 11843)和大肠杆菌  $\Delta$ acrB(JW0451-2,  $\Delta$ acrB747::kan,CGSC 8609) 获自大肠杆菌遗传储备中心(CGSC,New Haven,Connecticut)且来自Keio Collection(Baba T et al,Mol Sys Biol,2006)。肺炎克雷伯菌(LMG2095/ATCC13883)和肺炎克雷伯菌(ATCC43816)、铜绿假单胞菌(PA01)、鲍氏不动杆菌(LMG1025,ATCC17978) 获自ATCC或BCCM/LMG Bacteria Collection。所有细菌均在37°C的阳离子调节的Mueller-Hinton肉汤(CAMHB;BD Difco)中生长和测试。为保存,将对数期细菌冷冻(-80°C)在补充有15%甘油的CAMHB中。

[1440] 市售分子,包括抗生素和外排泵抑制剂,购自各供应商,包括Sigma-Aldrich、Carbosynth Limited、Fisher Scientific、Euromedex。如前所述(Hartkoorn RC et al,EMBO Mol Med,2012)从黄指孢囊菌(Dactylosporangium fulvum)提取并纯化吡啶霉素。

[1441] 测定1

[1442] 通过吡啶霉素与实施例1-137组合的亚抑制浓度测量大肠杆菌菌株的生长抑制

[1443] 为评估实施例1-137的剂量依赖性活性,测量了其增强亚抑制浓度的吡啶霉素(较好的Acra/B-TolC底物的抗生素)的抗菌活性的能力。简言之,在CAMHB中将大肠杆菌BW25113从冷冻或生长的储备液稀释至OD<sub>600</sub>为0.0004-0.001。然后,将细菌悬浮液原样使用(无抗生素对照以评估EPI活性),或以终浓度8 $\mu$ g/mL掺入吡啶霉素。然后,将细菌加入载有实施例1-137化合物的连续稀释液的微孔板中并孵育(5小时,37°C)。使用刃天青还原测定评估大肠杆菌BW25113的活力,并通过荧光测量(POLARstar Omega,BMG Labtech:Ex:530nm;Em:590nm)。EC<sub>50</sub>定义为,与未处理的细菌相比,预防50%刃天青转换的化合物浓度。类似的测定也反向进行,使用标准剂量的EPI(典型地为500 $\mu$ M的实施例14'化合物,或100 $\mu$ M的实施例37化合物)和连续稀释的吡啶霉素。

[1444] 测定2

[1445] 通过氯霉素与实施例1-137组合的亚抑制浓度测量鲍曼不动杆菌菌株的生长抑制

[1446] 为评估实施例1-137的剂量依赖性活性,测定其增强亚抑制浓度的氯霉素的抗菌活性的能力。简言之,在CAMHB中将鲍曼不动杆菌LMG 1025(ATCC17978)从冷冻或生长储备液稀释至OD<sub>600</sub>为0.001。然后,将细菌悬浮液原样使用(无抗生素对照以评估EPI活性),或以终浓度10 $\mu$ g/mL掺入氯霉素。然后,将细菌加入载有实施例1-137化合物的连续稀释液的微孔板中并孵育(5小时或24小时,37°C)。使用刃天青还原测定评估细菌活力,并通过荧光测定(POLARstar Omega,BMG Labtech:Ex:530nm Em:590nm)。EC<sub>90</sub>定义为,与未处理的细菌相比,预防90%刃天青转换的化合物浓度。

[1447] 测定3

[1448] 通过新生霉素与实施例1-137组合的亚抑制浓度测量鲍曼不动杆菌菌株的生长抑制

[1449] 为评估实施例1-137的剂量依赖性活性,测定其增强亚抑制浓度的新生霉素的抗菌活性的能力。简言之,在CAMHB中将鲍曼不动杆菌LMG1025(ATCC 17978)从冷冻或生长储备液稀释至OD<sub>600</sub>为0.001。然后,将细菌悬浮液原样使用(无抗生素对照以评估EPI活性),或以终浓度5 $\mu$ g/mL掺入新生霉素。然后,将细菌加入载有实施例1-137化合物的连续稀释液的微孔板中并孵育(5小时或24小时,37°C)。使用刃天青还原测定评估细菌活力,并通过荧光测定(POLARstar Omega,BMG Labtech:Ex:530nm;Em:590nm)。EC<sub>90</sub>定义为与未处理的细菌相

比,预防90%刃天青转换的化合物浓度。

[1450] 测定4

[1451] 测量EPI实施例37对在大肠杆菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌中抗生素活性的增强的影响。

[1452] 为筛选由化合物实施例37增强的抗生素谱,将一组抗生素(红霉素(ERY)、阿奇霉素(AZY)、四环素(TET)、新生霉素(NOV)、氯霉素(CM)、夫西地酸(FUS)、环丙沙星(CIP)、利奈唑胺(LIN)、三氯生(TRC)、吡啶霉素(PYR)、链霉素(STP)、卡那霉素(Cm)、庆大霉素(Gm)、头孢吡肟(CEP)、头孢他啶(CAZ)、氨曲南(AZT)、苯唑西林(OXA)、哌拉西林(PPC)、氨苄西林(AMP))通过声学技术(Echo®550, LabCyte Inc)以剂量反应稀释度添加至目标微孔板(典型地为384孔板)中。然后,在CAMHB中由生长的预培养物(大肠杆菌[OD600=0.001]、鲍曼不动杆菌[OD600=0.001]、肺炎克雷伯菌[OD600=0.001]和铜绿假单胞菌[OD600=0.001])制备细菌悬浮液,并使用大容量试剂分液器(ViaFill)添加到微孔板中。然后,使含有细菌培养物的微孔板生长(5小时或24小时,37°C),并通过刃天青还原或OD600测定细菌活力。

[1453] 结果

[1454] 吡啶霉素单独作用于大肠杆菌BW25113的MIC<sub>90</sub>为12.5-25µg/mL。

[1455] 氯霉素单独作用于鲍曼不动杆菌LMG 1025的MIC<sub>90</sub>为25-100µg/mL。

[1456] 新生霉素单独作用于鲍曼不动杆菌LMG 1025的MIC<sub>90</sub>为12.5µg/mL。

[1457] EPI(实施例1-137)抗生素增强活性的结果提供于下表中。

[1458]

实施例编号	8μg/mL 吡啶霉素 对大肠杆菌的 EC <sub>50</sub>	10μg/mL 氯霉素对 鲍曼不动杆菌的 EC <sub>90</sub>	5μg/mL 新生霉素 对鲍曼不动杆菌的 EC <sub>90</sub>
1	+		
2	++		
3	++		
4	++		
5	+		
6	+	+	
7	+		
8	++	++	
9	++	+	
10	++		
11	++	+	
12	++		
13	+		
14	++	+	
14'	++	+	
15	+	+	
16		+	
17	++	+	
18	++		
19	++		
20	++	+	
21	++	+	
22	++	+	
23	+	+	
24	++	+	
25	++	+	
26	+	+	
27	+	+	
28	+++		
29	+++		
30	++	+	
31	++	+	
32	++		
33	++	+	
34	++		
35	+		
36	+		
37	+++	++	
37'	+++		
38	++	+	
39	++	+	
40	++		
41	++	+	
42	++	+	
43	+++	+	
44	+	++	

[1459]

45	+	+	
46	+++	+	
47	+++		
48	++	+	
49	++	+	
50	++		
51		+	
52	+++	+	
53	++	+	
54	+++	+	
55	+++	+	
56	+++		
57		+	
58	++	+	+
59	+++	+	
60	++		
61	+++		
62	+++		
63	+++		
64	++		
65	+++		
66	+++	++	++
67	++		
68	+++		
69	++		
70	++		
71	++		
72	++		
73	++		
74	++		
75	+++		
76	++		
77	++		
78	++		
79	++		
80	++		
81	++		
82	++	+	
83	+	+	
84	++		
85	++		
86	++		
87	+++		
88	++		
89	++		
90	+++		++
91	+++		++
92	+++		
93	+++		

[1460]

94	+++		
95	+++		
96	+++		
97	+++		
98	+++	++	
99	+++		
100	+++		
101	+++		
102	+++		
103	++		
104	+++		
105	+++		++
106	++	++	
107	+++		++
108	+++		
109	+++	++	++
110	+++		++
111	+++		++
112	+++		++
113	+++		
114	+++		
115	+++		
116	+++		++
117	+++		++
118	+++		++
119	+++		++
120	+++		++
121	+++		++
122	+++		
123	+++		++
124	+++		++
125	+++		++
126	+++		++
127	+++		++
128	+++		++
129	+++		++
130	+++	++	++
131	+++		
132	+++		
133	+++		++
134	+++	++	
135	+++		++
136	+++		
137	+++		

[1461]  $\leq 5\mu\text{M} = \text{+++}$

[1462]  $> 5\mu\text{M}$  至  $\leq 100\mu\text{M} = \text{++}$

[1463]  $> 100\mu\text{M}$  至  $< 500\mu\text{M} = \text{+}$

[1464]

	大肠杆菌 BW25113 MIC 增强倍 数, 100 $\mu$ M 实施例 37	肺炎克雷伯菌 ATCC43816 MIC 增强倍 数, 100 $\mu$ M 实施例 37	肺炎克雷伯菌 ATCC13883 MIC 增强倍 数, 100 $\mu$ M 实施例 37	鲍曼不动杆 菌 LMG MIC 增强倍 数, 100 $\mu$ M 实施例 37	铜绿假单胞 菌 PAO1 MIC 增强倍 数, 100 $\mu$ M 实施例 37
红霉素 (ERY)	**	**	***	-	-/*
阿奇霉素 (AZY)	nt	**	**	nt	***
四环素 (TET)	*	-	*	-	-
新生霉素 (NOV)	***	**	***	-	-/*
氯霉素 (CM)	***	*	**	*	-
夫西地酸 (FUS)	***	**	2-4	-	-/*
环丙沙星 (CIP)	***	***	***	-	-
利奈唑胺 (LIN)	***	***	***	*	*
三氯生 (TRC)	*	***	***	*	-
吡啶霉素 (PYR)	***	***	***	-	-
链霉素 (STP)	-	-	-	-	*
卡那霉素 (Cm)	-	-	-	-	-
庆大霉素 (Gm)	-	-	-	-	-
头孢吡肟 (CEP)	-	*	-	nt	nt
头孢他啶 (CAZ)	-	-	-	-	-
氨曲南 (AZT)	-	-	1-	-	-
苯唑西林 (OXA)	***	***	***	-	*
哌拉西林 (PPC)	**	*	*	nt	-
氨苄西林 (AMP)	*	-	-	-	-

[1465] \*=2-3.9倍

[1466] \*\*\*=4-7.9倍

[1467] \*\*\*=8倍+

[1468] -=无变化

[1469] nt=未测定