



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106795117 B

(45)授权公告日 2020.06.26

(21)申请号 201580045974.4

(22)申请日 2015.08.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106795117 A

(43)申请公布日 2017.05.31

(30)优先权数据
2014-174528 2014.08.28 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.02.27

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2015/004371 2015.08.28

(87)PCT国际申请的公布数据
W02016/031255 EN 2016.03.03

(73)专利权人 大塚制药株式会社
地址 日本东京

(72)发明人 清水洋 川野芳和 石川俊平
植松幸崇 篠原俊夫 丝谷元宏
原口佳和 竹村勋 兼重笃谨

中井雄野 播口德充 林阳平
松本真

(74)专利代理机构 中原信达知识产权代理有限
责任公司 11219
代理人 杨青 穆德骏

(51)Int.Cl.
C07D 215/227(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/06(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
A61K 31/4704(2006.01)
A61K 31/4709(2006.01)
A61P 31/06(2006.01)

(56)对比文件
CN 1878777 A,2006.12.13,
WO 2010045987 A1,2010.04.29,
CN 102131778 A,2011.07.20,
CN 101891680 A,2010.11.24,

审查员 府莹

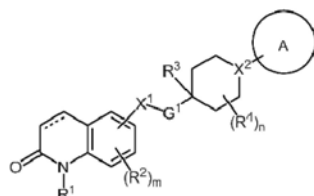
权利要求书11页 说明书355页

(54)发明名称

杂双环化合物及其用于治疗结核病的用途

(57)摘要

本发明的目的是提供一种化合物,该化合物具有对抗结核病菌、多重抗药性结核病菌和/或非结核分枝杆菌的优异杀菌活性。本发明披露了一种具有通式(1)的化合物或其盐:

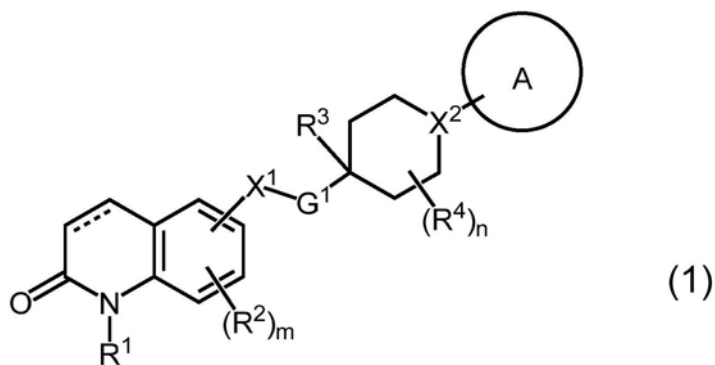


其中各符号的定

(1)

义如说明书中所述。

1. 一种具有通式 (1) 的化合物：



或其盐，

其中R¹为

- (1) 氢、
- (2) 氨基或具有一个或两个相同或不同C₁₋₆烷基的氨基或
- (3) C₁₋₆烷基；

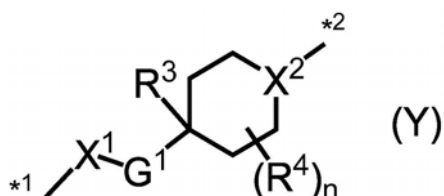
R²为

- (1) 卤素、
- (2) 氨基或具有一个或两个相同或不同C₁₋₆烷基的氨基、
- (3) C₁₋₆烷基、
- (4) C₁₋₆烷氧基或
- (5) 羟基；

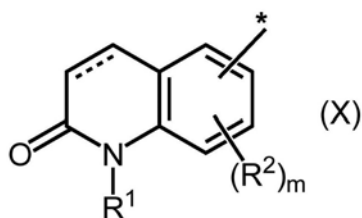
m为0至3的整数；

其条件是当m为2或3时，R²可彼此不同；

式 (1) 的部分结构 (Y) 由下面的部分结构表示：

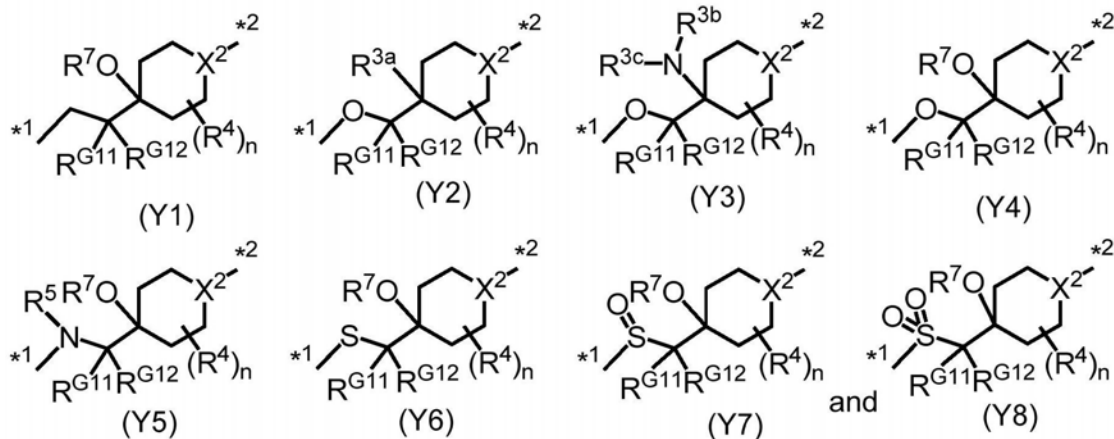


其中*1为与式 (1) 的部分结构 (X) 的键结点；*2为与环A的键结点；以及
式 (1) 的部分结构 (X) 由下面的部分结构表示：



其中*为与X¹的键结点，

该部分结构 (Y) 是选自包括以下的化学式 (Y1) 至 (Y8) 的组群的任何结构：



其中 R^{3a} 为:

- (1) 氢,
- (2) 羧基,
- (3) 卤素,
- (4) C_{1-6} 烷基或具有一个或多个羟基的 C_{1-6} 烷基,
- (5) 氰基;

R^{3b} 及 R^{3c} 各自独立为:

- (1) 氢,
- (2) C_{1-6} 烷基,或
- (3) $-C(=O)-R^6$;

R^{G11} 及 R^{G12} 各自独立地为氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{G11} 及 R^{G12} 中的碳原子总数为0至5;

R^5 为

- (1) 氢、
- (2) C_{1-6} 烷基或
- (3) C_{1-7} 烷酰基;

R^6 为

- (1) C_{1-6} 烷氧基或
- (2) C_{1-6} 烷基或具有氨基或带有一个或两个相同或不同的 C_{1-6} 烷基的氨基的 C_{1-6} 烷基;

R^7 为

- (1) 氢、
- (2) 氨基、
- (3) C_{1-7} 烷酰基或
- (4) C_{1-6} 烷基;

R^4 为

- (1) 氨基或具有一个或两个相同或不同 C_{1-6} 烷基的氨基、
- (2) 卤素、
- (3) 氰基、
- (4) C_{1-6} 烷基、

(5) 氧代、

(6) $-O-R^8$ 或

(7) $-O-C(=O)-R^9$;

R^8 为

(1) 氢、

(2) C_{1-6} 烷基、

(3) $-PH(=O)OH$ 或

(4) 苄基或具有一个或多个相同或不同 C_{1-6} 烷氧基的苄基;

R^9 为

(1) C_{1-6} 烷基、

(2) $-G^2-COOH$ 、

(3) 氨基或具有一个或两个相同或不同 C_{1-6} 烷基的氨基、

(4) C_{1-6} 烷氧基或

(5) 吡嗪基;

G^2 为 C_{1-6} 亚烷基;

n 为0至8的整数;

其条件是当 n 为2或以上时,各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可在相同碳原子上经取代;

X^2 为N或CH;

其条件是当 X^2 为CH时,该基团的H可经如上定义述定义的 R^4 替代,其中式(1)中的多个 R^4 可彼此相同或不同;

环A为

(1) 苯基或具有一个或多个取代基的苯基、或

(2) 吡啶基、N-氧化吡啶基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、喹噁啉基、苯并呋喃基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并咪唑基,或具有一个或多个取代基的这些杂环基,

其中所述取代基独立地选自:

(a) 卤素;

(b) 氰基;

(c) 硝基;

(d) 羟基;

(e) C_{1-6} 烷基或具有独立地选自下列一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷基:

(i) 卤素、

(ii) 羟基、

(iii) C_{1-6} 烷氧基,及

(iv) 芳氧基或具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基,其中所述芳氧基选自苯氧基、萘氧基、蒽氧基及菲氧基;

(f) C_{1-6} 烷氧基或具有独立选自下列一个或多个取代基的 C_{1-6} 烷氧基:

(i) 卤素、

(ii) C_{1-6} 烷氧基或具有一个或多个相同或不同 C_{1-6} 烷氧基的 C_{1-6} 烷氧基、

(iii) 芳氧基或具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基,其中所述芳氧基选自苯氧基、萘氧基、蒽氧基及菲氧基,

(iv) 杂环基或具有一个或多个相同或不同 C_{1-6} 烷基或带有一个或多个相同或不同的卤素的 C_{1-6} 烷基的杂环基,其中所述杂环基是具有1至5个选自氧、硫及氮的杂原子的3-至12-元单环或多环杂环基,及

(v) 氨基或具有一个或两个相同或不同 C_{1-6} 烷基的氨基;

(g) C_{1-6} 烷氧羰基;

(h) C_{1-6} 烷基硫烷基;

(i) 芳基或具有一个或多个相同或不同卤素的芳基,其中所述芳基选自苯基、萘基、蒽基及菲基;

(j) 苯氧基、萘氧基、蒽氧基或菲氧基;及

(k) 芳烷基氧基或具有独立选自下列一个或多个取代基的芳烷基氧基:

(i) 卤素、

(ii) C_{1-6} 烷基或具有一个或多个相同或不同卤素的 C_{1-6} 烷基,及

(iii) C_{1-6} 烷氧基或具有一个或多个相同或不同卤素的 C_{1-6} 烷氧基,

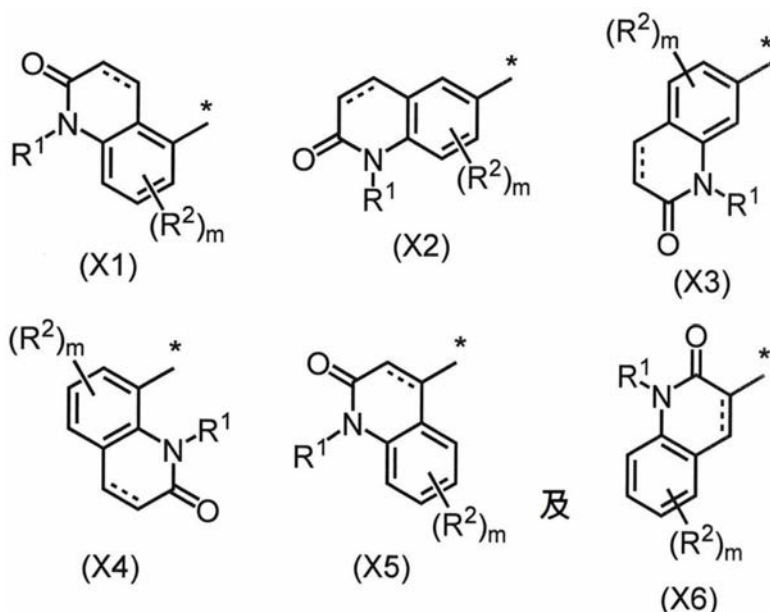
其中所述芳烷基氧基选自苄基氧基、1-苯乙基氧基、2-苯乙基氧基、1-萘甲基氧基及2-萘甲基氧基;以及

以下部分:



表示单键或双键。

2. 如权利要求1所述的化合物或其盐,其中该部分结构(X)是选自包括下述化学式(X1)至(X6)的组群的任一结构:

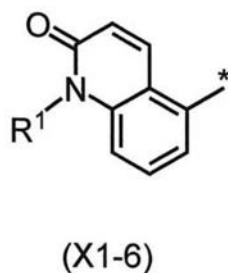
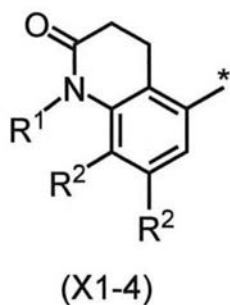
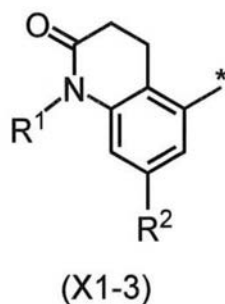
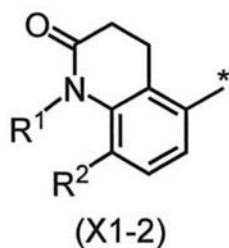
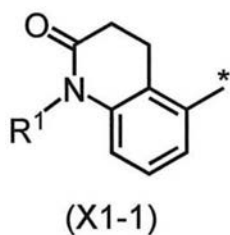


其中各符号如上述及权利要求1中所定义。

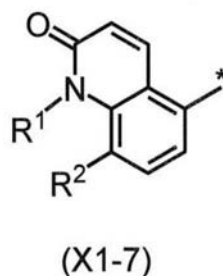
3. 如权利要求1所述的化合物或其盐,其中环A是未取代的或取代有独立选自下列的1至5个取代基:

(a) 卤素;

- (b) 氰基;
 - (c) 硝基;
 - (d) 羟基;
 - (e) C₁₋₆烷基或具有独立地选自下列一个或多个取代基的C₁₋₆烷基:
 - (i) 卤素、
 - (ii) 羟基、
 - (iii) C₁₋₆烷氧基, 及
 - (iv) 芳氧基或具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基, 其中所述芳氧基选自苯氧基、萘氧基、蒽氧基及菲氧基;
 - (f) C₁₋₆烷氧基或具有独立选自下列一个或多个取代基的C₁₋₆烷氧基:
 - (i) 卤素、
 - (ii) C₁₋₆烷氧基或具有一个或多个相同或不同C₁₋₆烷氧基的C₁₋₆烷氧基、
 - (iii) 芳氧基或具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基, 其中所述芳氧基选自苯氧基、萘氧基、蒽氧基及菲氧基,
 - (iv) 杂环基或具有一个或多个相同或不同C₁₋₆烷基或带有一个或多个相同或不同的卤素的C₁₋₆烷基的杂环基, 其中所述杂环基是具有1至5个选自氧、硫及氮的杂原子的3-至12-元单环或多环杂环基, 及
 - (v) 氨基或具有一个或两个相同或不同C₁₋₆烷基的氨基;
 - (g) C₁₋₆烷氧羰基;
 - (h) C₁₋₆烷基硫烷基;
 - (i) 芳基或具有一个或多个相同或不同卤素的芳基, 其中所述芳基选自苯基、萘基、蒽基及菲基;
 - (j) 苯氧基、萘氧基、蒽氧基或菲氧基; 及
 - (k) 芳烷基氧基或具有独立选自下列一个或多个取代基的芳烷基氧基:
 - (i) 卤素、
 - (ii) C₁₋₆烷基或具有一个或多个相同或不同卤素的C₁₋₆烷基, 及
 - (iii) C₁₋₆烷氧基或具有一个或多个相同或不同卤素的C₁₋₆烷氧基,其中所述芳烷基氧基选自苄基氧基、1-苯乙基氧基、2-苯乙基氧基、1-萘甲基氧基及2-萘甲基氧基。
4. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中R¹为氢。
5. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中R²为卤素。
6. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中m为0、1或2。
7. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中n为0、1或2。
8. 如权利要求1所述的化合物或其盐, 其中该部分结构 (X) 是选自包括化学式 (X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(1-6) 及 (X1-7) 的组群的化学式的结构:



及



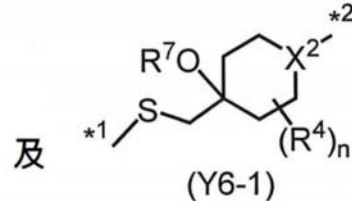
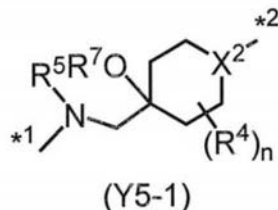
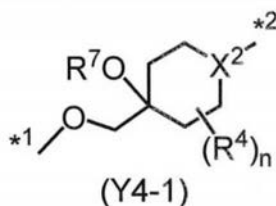
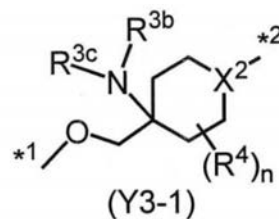
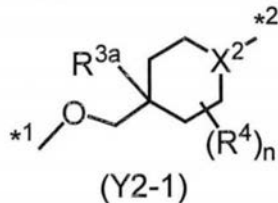
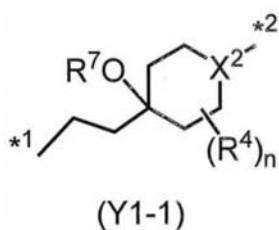
其中*为与 X^1 的键结点；

R^1 为氢；

R^2 为选自 (1) 卤素或 (2) C_{1-6} 烷基的取代基；

其条件是当 R^2 可为多个时，其各个可彼此不同；

该部分结构(Y)是选自包括化学式(Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y5-1)、与(Y6-1)的组群的化学式的结构：



其中*1为与部分结构(X)的键结点；

*2为与环A的键结点；

R^5 为氢；

R^{3a} 为 (1) 氢或 (2) 卤素；

R^{3b} 与 R^{3c} 各为氢；

R^7 为氢；

R^4 为选自 (1) 卤素、(2) $-O-R^8$ 、(3) $-O-C(=O)-R^9$ 、或 (4) 氰基的取代基；

R⁸为(1)氢或(2)C₁₋₆烷基;

R⁹为(1)C₁₋₆烷基或(2)C₁₋₆烷氧基;

n为0至2的整数;

其条件是当n为2时,各R⁴、R⁸、与R⁹可彼此不同且可在相同碳原子上经取代;

X²为N或CH;

其条件是当X²为CH时,该基团的H可被如上文定义的R⁴替代,其中式(1)中的多个R⁴可彼此相同或不同;并且

环A为苯基或吡啶基,或具有独立选自下列1至3个基团的苯基或吡啶基:

(a) 卤素;

(b) C₁₋₆烷氧基或具有(i)卤素与(ii)C₁₋₆烷氧基的C₁₋₆烷氧基;或

(c) 芳烷基氧基或具有一个或多个相同或不同C₁₋₆烷氧基或带有一个或多个相同或不同卤素的C₁₋₆烷氧基的芳烷基氧基,其中所述芳烷基氧基选自苄基氧基、1-苯乙基氧基、2-苯乙基氧基、1-萘甲基氧基及2-萘甲基氧基;或

喹啉基或具有1至2个卤素的喹啉基。

9. 如权利要求1所述的化合物,该化合物选自包括下述化合物的组群:

5- {[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氟-5- {[1-(2-氟-4- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5- {[1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-7-氟-5- {[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟喹啉-2 (1H)-酮、

5- ([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲基) 氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基碳酸乙酯、

(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯、

5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基环己烷甲腈,及

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮,或其盐。

10.如权利要求1所述的化合物,该化合物选自包括下述化合物的组群:

5-{[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氟-5-{[1-(2-氟-4-{[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

8-氯-7-氟-5-{[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2

(1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟喹啉-2 (1H)-酮、

5- ({[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲基} 氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮、

(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基碳酸乙酯、

(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲

基}-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯、

5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基环己烷甲腈,及

5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮,或其盐。

11. 一种药物组合物,包括如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其盐以及药学上可接受的载体。

12. 一种用于诊断、预防和/或治疗结核病的药剂,包括如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其盐以及药学上可接受的载体。

13. 如权利要求1至10中任一项所述的化合物或其盐在生产用于诊断、预防和/或治疗结核病的药物中的用途。

杂双环化合物及其用于治疗结核病的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及稠合杂环化合物。

背景技术

[0002] 人结核病菌 (结核分枝杆菌, *Mycobacterium tuberculosis*) 是众所周知的, 并认为三分之一的人类受其感染。已知非洲分枝杆菌 (*Mycobacterium africanum*)、牛分枝杆菌 (*Mycobacterium bovis*)、山羊分枝杆菌 (*Mycobacterium caprae*)、海狮分枝杆菌 (*Mycobacterium pinnipedii*) 及田鼠分枝杆菌 (*Mycobacterium microti*) 属于类似人结核病菌的结核病菌群, 并且称为对人具有致病性的分枝杆菌。

[0003] 6个月的多种药物化学疗法经建议作为这些结核病菌的治疗。典型疗法包括在最初2个月用利福平 (rifampicin)、异烟肼 (isoniazid)、吡嗪酰胺 (pyrazinamide) 及乙胺丁醇 (ethambutol) (或链霉素) 4种药剂的治疗; 及剩下来4个月用利福平及异烟肼2种药剂的治疗。

[0004] 然而, 经指出该疗法由于在结核病治疗上需极为长期治疗及所使用药物的副作用, 使其服药遵从性差, 经常造成治疗中断。

[0005] 已报告这些药物的副作用 (非专利文献1及2), 例如, 利福平具有肝脏疾病、流感综合征 (flu syndrome)、药物过敏及由P450有关酶造成的与其他药物组合使用的禁忌; 异烟肼具有周边神经病变 (peripheral neuropathy) 及与利福平组合使用而引起的严重肝脏疾病; 乙胺丁醇具有因视神经障碍而造成的视力丧失; 链霉素具有牵连第八脑神经而造成的听力丧失; 吡嗪酰胺具有肝脏疾病、尿酸浓度相关的痛风发作及呕吐。上述作为第一线药物使用的5种药剂的副作用中, 特别地, 通常由利福平、异烟肼及吡嗪酰胺造成的肝脏毒性为最常见的副作用。

[0006] 事实上已报告, 在所有的病例中 (总共调查228住院患者案例) 的药物给药中断案例有70% (占总病例约23%, 52案例) 由于副作用而无法进行标准化学疗法 (非专利文献3)。

[0007] 对于抗结核药剂具抗性的结核病菌, 例如多重抗药性结核病菌, 近来一直增加, 而造成结核病的治疗更加困难。

[0008] 世界卫生组织 (WHO) 报告受对强效利福平及异烟肼具抗性的多重抗药性结核病菌 (MDR-TB) 感染者, 每年新出现450,000人及死亡170,000人, 且目前世界上多重抗药性结核病患者预估达到1,500,000人。已确认对许多药物具抗性的广泛抗药性结核病 (XDR-TB), 该结核病已成为世界公共卫生的威胁 (非专利文献4)。

[0009] 三分之一受HIV感染者被怀疑合并感染结核病, 即使其未发展成开放性结核病 (active tuberculosis) (非专利文献5)。合并感染HIV及结核病是致命的, 其中一种疾病可加速另一种疾病的发展而结核病可容易地发展成开放性结核病。于2012年, 约320,000人死于HIV相关的结核病, 意指约25%感染HIV而死亡者是由结核病所造成的。也有报告同时感染HIV及结核病的患者比一般高20至37倍结核病发展的风险 (非专利文献6)。

[0010] 美国胸腔科医学会及美国疾病管制与预防中心近来报告即使未发展成结核病, 结

核病菌的带菌状态本身是潜在疾病的观念,并为有高风险发展疾病的患者建立积极治疗的有效性。

[0011] 有鉴于目前环境,抗结核药剂的所需概况包含(1)对多重抗药性结核病菌有效的那些、(2)可为短期化疗的那些、(3)较少副作用的那些、(4)对潜伏结核病感染(LTBI)有效的那些。

[0012] 已知对人类有致病性的细菌包括:鸟型分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)及细胞内分枝杆菌(*Mycobacterium intracellulare*),此等为造成近来 MAC症状(鸟型-细胞内分枝杆菌复合体症状)增加的病菌;以及其他非结核分枝杆菌(non-tuberculous mycobacteria),例如堪萨斯分枝杆菌(*Mycobacterium kansasii*)、海洋分枝杆菌(*Mycobacterium marinum*)、猿分枝杆菌(*Mycobacterium simiae*)、瘰癧分枝杆菌(*Mycobacterium scrofulaceum*)、斯氏分枝杆菌(*Mycobacterium szulgai*)、异型分枝杆菌(*Mycobacterium xenopi*)、莫尔门分枝杆菌(*Mycobacterium malmoense*)、嗜血分枝杆菌(*Mycobacterium haemophilum*)、溃疡分枝杆菌(*Mycobacterium ulcerans*)、西默戴分枝杆菌(*Mycobacterium shimoidei*)、偶然分枝杆菌(*Mycobacterium fortuitum*)、龟分枝杆菌(*Mycobacterium chelonae*)、包皮垢分枝杆菌(*Mycobacterium smegmatis*)及金色分枝杆菌(*Mycobacterium aurum*)。

[0013] 肺部MAC症状的典型化疗为以利福平、乙胺丁醇及克拉霉素(clarithromycin)这3种药物为基础,及如果需要,组合使用链霉素或卡那霉素(kanamycin)。另一对非结核分枝杆菌症状的治疗目前包含组合使用抗结核药剂例如利福平、异烟肼、乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素;普通细菌感染用的治疗药剂例如新喹诺酮类(newquinolone)药剂、巨环内酯类抗菌剂、氨基糖苷类抗菌药剂及四环霉素类抗菌剂。

[0014] 然而已报告对非结核分枝杆菌的治疗与普通细菌感染相比需要较长期的药物治疗,且该治疗容易变成难治性(refractory),及有些导致死亡。为了解决此种境况,需要研发具较强效的药物。

[0015] 例如,专利文献1披露6-硝基-1,2,3,4-四氢[2,1-b]咪唑并吡喃化合物具有对抗结核病菌(H37Rv菌株)与多重抗药性结核病菌的体外杀菌活性及对结核病-感染动物模型的口服给药的治疗效果,因此其作为抗结核药剂是有效的。

[0016] 专利文献2和3披露2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噁唑化合物具有对抗结核病菌、多重抗药性结核病菌及非典型分枝杆菌的杀菌活性。

[0017] 专利文献4披露硝基咪唑并噁嗪及硝基咪唑并噁唑化合物可使用作为对抗结核分枝杆菌的药物。

[0018] 专利文献5披露6,7-二氢咪唑并[2,1-b][1,3]噁嗪化合物具有对抗结核病菌及多重抗药性结核病菌的优异杀菌活性。

[0019] 然而上述参考文献披露的化合物与本发明化合物在结构上不同且不类似。

[0020] 引用列表

[0021] 专利文献

[0022] [专利文献1]WO 97/01562(JP-A-11-508270)

[0023] [专利文献2]JP-A-2004-149527

[0024] [专利文献3]JP-A-2005-320316

[0025] [专利文献4]WO 2011/014776

[0026] [专利文献5]WO 2012/141338

[0027] 非专利文献

[0028] [非专利文献1]A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, printed in the USA, ISBN 0-7817-1749-3

[0029] [非专利文献2]Kekkaku 2nd edition, Fumiyuki Kuze, Takahide Izumi, Igaku-shoin 1992

[0030] [非专利文献3]Kekkaku Vol. 74: 77-82, 1999

[0031] [非专利文献4]Global tuberculosis report 2013

[0032] [非专利文献5]The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2008: Volume 10 Number 1

[0033] [非专利文献6]The Global Plan To Stop TB 2011-2015

发明内容

[0034] 技术问题

[0035] 本发明的目的为提供具有对抗结核病菌及多重抗药性结核病菌的优异杀菌活性的化合物。本发明的另一个目的为提供具有对抗非结核分枝杆菌的优异杀菌活性的化合物。

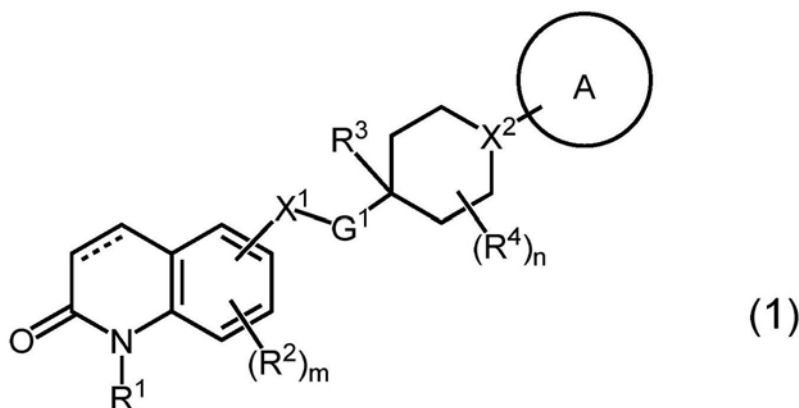
[0036] 解决问题的方法

[0037] 本发明的诸位发明人经深入研究结果达到合成出对抗结核病菌、多重抗药性结核病菌及非结核分枝杆菌的具有优异杀菌活性的新颖稠合杂环化合物而解决问题。并且以此发现为基础而完成本发明。

[0038] 在一方面，本发明包含通式 (1) 的化合物或其盐：

[0039] [化学式1]

[0040]



[0041] 其中R¹为

[0042] (1) 氢、

[0043] (2) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基或

[0044] (3) 低级烷基；

[0045] R²为

[0046] (1) 卤素、

- [0047] (2) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基、
- [0048] (3) 低级烷基、
- [0049] (4) 低级烷氧基或
- [0050] (5) 羟基；
- [0051] m为0至3的整数；
- [0052] 其条件为当m为2或3时， R^2 可彼此不相同；
- [0053] X^1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；
- [0054] R^5 为
- [0055] (1) 氢、
- [0056] (2) 低级烷基或
- [0057] (3) 低级烷酰基；
- [0058] G^1 为低级亚烷基；
- [0059] R^3 为
- [0060] (1) 氢、
- [0061] (2) 羧基、
- [0062] (3) 卤素、
- [0063] (4) 可具有一个或多个羟基的低级烷基、
- [0064] (5) 氰基、
- [0065] (6) 可具有独立选自下列的一个或两个取代基的氨基
- [0066] (a) 低级烷基及
- [0067] (b) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或
- [0068] (7) $-\text{O}-\text{R}^7$ ；
- [0069] R^6 为
- [0070] (1) 低级烷氧基或
- [0071] (2) 可具有一个或两个相同或不同氨基的低级烷基而该氨基可具有一个或两个相同或不同低级烷基；
- [0072] R^7 为
- [0073] (1) 氢、
- [0074] (2) 氨基、
- [0075] (3) 低级烷酰基或
- [0076] (4) 低级烷基；
- [0077] R^4 为
- [0078] (1) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基、
- [0079] (2) 卤素、
- [0080] (3) 氰基、
- [0081] (4) 低级烷基、
- [0082] (5) 氧代、
- [0083] (6) $-\text{O}-\text{R}^8$ 或
- [0084] (7) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$ ；

- [0085] R^8 为
- [0086] (1) 氢、
- [0087] (2) 低级烷基、
- [0088] (3) $-\text{PH}(=\text{O})\text{OH}$ 或
- [0089] (4) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的苄基；
- [0090] R^9 为
- [0091] (1) 低级烷基、
- [0092] (2) $-\text{G}^2-\text{COOH}$ 、
- [0093] (3) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基、
- [0094] (4) 低级烷氧基或
- [0095] (5) 吡嗪基；
- [0096] G^2 为低级亚烷基；
- [0097] n 为0至8的整数；
- [0098] 其条件为当 n 为2或更多时，各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可在相同碳原子上经取代；
- [0099] X^2 为N或CH；
- [0100] 其条件为当 X^2 为CH时，基团的H可经如上述定义的 R^4 取代或可与其他的 R^4 不同；
- [0101] 环A为
- [0102] (1) 可具有一个或多个取代基的芳基，或
- [0103] (2) 可具有一个或多个取代基的杂环基；
- [0104] 化学式：
- [0105] [化学式2]
- [0106] 
- [0107] 的部分表示单键或双键；该化合物以下称为化合物(1)。
- [0108] 发明的有益效果
- [0109] 本发明化合物(1)特别地具有对抗分枝杆菌(例如结核病菌属及非结核分枝杆菌属)的特异活性，且也具有对抗多重抗药性结核病菌的优异活性。
- [0110] 本发明中化合物(1)于口服给药时由于所给予的化合物顺利地分布于最先受分枝杆菌感染性疾病感染的器官的肺组织，所以不仅在体外也在体内显示活性。
- [0111] 本发明中化合物(1)不会如用于常见细菌例如革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌的已知宽谱抗菌剂诱发腹泻，因此可成为能够长期给药的药用物质。
- [0112] 本发明中化合物(1)对细胞内寄生菌有效，例如寄生于巨噬细胞的人起源结核病菌，在杀菌力试验中即使低浓度仍具有比传统抗结核药剂较强的杀菌活性。因此预期将降低结核病的复发率，而最终能够用于短期化疗。
- [0113] 本发明中化合物(1)显示对药物代谢酶的低抑制活性、诱发CYP3A 酶的低可能性及药物交互作用的低顾虑。因此可望该化合物与传统药物或HIV 药物的组合用途。
- [0114] 此外，化合物(1)比传统药物具有较低毒性，因此也可望该化合物长期使用于潜伏结核病的治疗上。
- [0115] 实施例的描述

[0116] 详细说明本文中使用的短语及术语如下。

[0117] “低级烷基”的实例包含具有1至6个碳原子的直链或支链烷基,及特别地包含,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、异己基及3-甲基戊基。

[0118] “低级烯基”的实例包含具有2至6个碳原子及1至3个双键的直链或支链烯基,及包含,例如,乙烯基(vinyl)(乙烯基(ethenyl))、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、4-甲基-3-戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及5-己烯基。

[0119] “低级炔基”的实例包含具有2至6个碳原子及1至3个三键的直链或支链炔基,及包含,例如,1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基及5-己炔基。

[0120] “低级烷氧基”的实例包含具有1至6个碳原子的直链或支链烷氧基,及包含,例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、异己氧基及3-甲基戊氧基。

[0121] “低级烯氧基”的实例包含具有2至6个碳原子及1至3个双键的直链或支链烯氧基,及包含,例如,乙烯氧基(vinyloxy)(乙烯氧基(ethenyloxy))、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、2-甲基-1-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基、3-丁烯氧基、3-甲基-2-丁烯氧基、1-戊烯氧基、2-戊烯氧基、3-戊烯氧基、4-戊烯氧基、4-甲基-3-戊烯氧基、1-己烯氧基、3-己烯氧基及5-己烯氧基。

[0122] “低级炔氧基”的实例包含具有2至6个碳原子及1至3个三键的直链或支链炔氧基,及包含,例如,乙炔氧基、1-丙炔氧基、2-丙炔氧基、1-丁炔氧基、2-丁炔氧基、3-丁炔氧基、1-戊炔氧基、2-戊炔氧基、3-戊炔氧基、4-戊炔氧基、1-己炔氧基、2-己炔氧基、3-己炔氧基、4-己炔氧基及5-己炔氧基。

[0123] “低级烷酰基”的实例包含具有1至7个碳原子的直链或支链烷酰基,及包含,例如,甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁基羰基及己酰基。

[0124] “低级烯基羰基”的实例包含具有3至7个碳原子及1至3个双键的直链或支链烯基羰基,及包含,例如,乙烯基羰基(vinylcarbonyl)(乙烯基羰基(ethenylcarbonyl))、1-丙烯基羰基、2-丙烯基羰基、2-甲基-1-丙烯基羰基、1-丁烯基羰基、2-丁烯基羰基、3-丁烯基羰基、3-甲基-2-丁烯基羰基、1-戊烯基羰基、2-戊烯基羰基、3-戊烯基羰基、4-戊烯基羰基、4-甲基-3-戊烯基羰基、1-己烯基羰基、3-己烯基羰基及5-己烯基羰基。

[0125] “低级炔基羰基”的实例包含具有3至7个碳原子及1至3个三键的直链或支链炔基羰基,及包含,例如,乙炔基羰基、1-丙炔基羰基、2-丙炔基羰基、1-丁炔基羰基、2-丁炔基羰基、3-丁炔基羰基、1-戊炔基羰基、2-戊炔基羰基、3-戊炔基羰基、4-戊炔基羰基、1-己炔基羰基、2-己炔基羰基、3-己炔基羰基、4-己炔基羰基及5-己炔基羰基。

[0126] “低级烷酰氧基”的实例包含具有1至7个碳原子的直链或支链烷酰氧基,及包含,例如,甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、异丁酰氧基、戊酰氧基、叔丁基羰氧基及己酰氧基。

[0127] “低级烷氧基羰基”的实例包含具有2至7个碳原子的直链或支链烷氧基羰基,及包含,例如,甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、丁氧基羰基、叔丁氧基羰基

基、戊氧基羰基及己氧基羰基。

[0128] “低级烷基硫烷基”的实例包含具有1至6个碳原子的直链或支链烷基硫烷基,及包含,例如,甲基硫烷基、乙基硫烷基、丙基硫烷基、异丙基硫烷基、丁基硫烷基、叔丁基硫烷基、戊基硫烷基及己基硫烷基。

[0129] “低级烷基亚磺酰基”的实例包含具有1至6个碳原子的直链或支链烷基亚磺酰基,及包含,例如,甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、丁基亚磺酰基、叔丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基及己基亚磺酰基。

[0130] “低级烷基磺酰基”的实例包含具有1至6个碳原子的直链或支链烷基磺酰基,及包含,例如,甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、戊基磺酰基及己基磺酰基。

[0131] “低级环烷基”的实例包含具有3至6个碳原子的环烷基,及包含,例如,环丙基、环丁基、环戊基及环己基。

[0132] “低级环烯基”的实例包含具有3至6个碳原子的环烯基,及包含,例如,2-环戊烯基、3-环戊烯基、2-环己烯基及3-环己烯基。

[0133] “低级环烷氧基”的实例包含具有3至6个碳原子的环烷氧基,及包含,例如,环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基及环己氧基。

[0134] “低级环烯氧基”的实例包含具有3至6个碳原子的环烯氧基,及包含,例如,2-环戊烯氧基、3-环戊烯氧基、2-环己烯氧基及3-环己烯氧基。

[0135] “环低级烷基羰基”的实例包含具有4至7个碳原子的环烷基羰基,及包含,例如,环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基及环己基羰基。

[0136] “低级环烷氧基羰基”的实例包含具有4至7个碳原子的环烷氧基羰基,及包含,例如,环丙氧基羰基、环丁氧基羰基、环戊氧基羰基及环己氧基羰基。

[0137] “芳基”的实例包含单-、双-或三-环状芳香族烃基,及包含,例如,苯基、萘基、蒽基及菲基。

[0138] “芳氧基”的实例包含单-、双-或三-环状芳香族烃氧基,及包含,例如,苯氧基、萘氧基、蒽氧基及菲氧基。

[0139] “芳基羰基”的实例包含单-、双-或三-环状芳香族烃羰基,及包含,例如,苯基羰基、萘基羰基、蒽基羰基及菲基羰基。

[0140] “芳氧基羰基”的实例包含单-、双-或三-环状芳香族烃氧羰基,及包含,例如,苯氧基羰基、萘氧基羰基、蒽氧基羰基及菲氧基羰基。

[0141] “芳烷基”的实例包含具有1至3个碳原子且经单-、双-或三-环状芳香族烃基取代的直链或支链烷基,及包含,例如,苄基、1-苄基乙基、2-苄基乙基、1-萘基甲基及2-萘基甲基。

[0142] “芳烷基氧基”的实例包含具有1至3个碳原子且经单-、双-或三-环状芳香族烃基取代的直链或支链烷氧基,及包含,例如,苄基氧基、1-苄基乙基氧基、2-苄基乙基氧基、1-萘基氧基及2-萘基氧基。

[0143] “芳烷基羰基”的实例包含具有2至4个碳原子且经单-、双-或三-环状芳香族烃基取代的直链或支链烷基羰基,及包含,例如,苄基羰基、1-苄基乙基羰基、2-苄基乙基羰基、1-萘基甲基羰基及2-萘基甲基羰基。

[0144] “芳烷基氧基羰基”的实例包含具有2至4个碳原子且经单-、双- 或三-环状芳香族烃基取代的直链或支链烷氧基羰基,及包含,例如,苄基氧基羰基、1-苯乙基氧基羰基、2-苯乙基氧基羰基、1-萘甲基氧基羰基、2-萘甲基氧基羰基及联苯甲基氧基羰基。

[0145] “杂环基”的实例包含除碳原子之外包括至少1个(如,1至5个)选自氧原子、硫原子(可形成亚砷)及氮原子(可形成氧化胺)的杂原子作为环构成原子的饱和或不饱和单环或多环(如,双环、三环、螺形式或双环形式)的杂环基,及例如包含:

[0146] (a) 包括1至4个氮原子的饱和或不饱和3-至8-元(优选5-或6-元)杂单环基,例如,吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、N-氧化吡啶基、四氢吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、四唑基、二氢三唑基、氮杂环丁烷基、吡咯啉基、咪唑啉基、哌啶基、吡唑啉基、哌嗪基、氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基;

[0147] (b) 包括1至5个氮原子的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基,例如,十氢喹啉基、吲哚基、二氢吲哚基、异吲哚基、吲哚基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、喹啉酮基(carbostyryl)、二氢喹啉酮基(dihydrocarbostyryl)、吲唑基、苯并三唑基、四唑并吡啶基、四唑并哒嗪基、二氢三唑并哒嗪基、咪唑并吡啶基、萘啶基、噌啉基、喹噁啉基、喹唑啉基、吡唑并吡啶基、四氢吡啶并吲哚基;

[0148] (c) 包括一个或两个氧原子的饱和或不饱和3-至8-元(优选5-或6-元)杂单环基,例如,呋喃基、四氢呋喃基、四氢呋喃基、二氧杂环己烷基;

[0149] (d) 包括1至3个氧原子的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基,例如,苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、苯并二氢呋喃基、苯并二氧杂环己烷基、苯并二氧杂环戊烯基;

[0150] (e) 包括一个或两个氧原子及1至3个氮原子的饱和或不饱和3-至8-元(优选5-或6-元)杂单环基,例如,噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、吗啉基;

[0151] (f) 包括一个或两个氧原子及1至3个氮原子的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂单环基,例如,苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噁唑基、二氢苯并噁基、呋喃并吡啶基、呋喃并吡咯基;

[0152] (g) 包括一个或两个硫原子及1至3个氮原子的饱和或不饱和3-至8-元(优选5-或6-元)杂单环基,例如,噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基、异噻唑基、四氢噻唑基;

[0153] (h) 包括一个或两个硫原子及1至3个氮原子的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基,例如,苯并噻唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基、咪唑并噻唑基、二氢咪唑并噻唑基、噻吩并吡嗪基;

[0154] (i) 包括1个硫原子的饱和或不饱和3-至8-元(优选5-或6-元)杂单环基,例如,噻吩基;

[0155] (j) 包括1至3个硫原子的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基,例如,苯并噻吩基;

[0156] (k) 饱和或不饱和7-至12-元杂环螺基,例如,氮杂螺十一烷基;及

[0157] (l) 饱和或不饱和7-至12-元双环杂环基,例如,氮杂双环环辛烷基。

[0158] “杂环氧基”意指“(杂环基)-O-”基团,杂环基的实例包含上述“杂环基”中说明的基团。

[0159] “杂环基羰基”意指“(杂环基)-C(=O)-”基团,杂环基的实例包含上述“杂环基”中说明的基团。

[0160] “杂环氧基羰基”意指“(杂环基)-O-CO-”基团,杂环基的实例包含上述“杂环基”中说明的基团。

[0161] “单或二低级烷基氨基”的实例包含经具有1至6个碳原子的直链或支链烷基单-或二-取代的氨基,及例如,包含单低级烷基氨基例如甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基及叔丁基氨基;二低级烷基氨基例如二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二丁基氨基、二异丁基氨基、二仲丁基氨基、二叔丁基氨基及N-乙基-N-甲基氨基。

[0162] “单或二低级烷酰基氨基”的实例包含经具有1至7个碳原子的直链或支链烷酰基单-或二-取代的氨基,例如,单低级烷酰基氨基例如甲酰基氨基、乙酰基氨基、丙酰基氨基、丁酰基氨基、异丁酰基氨基、戊酰基氨基、叔丁基羰基氨基及己酰基氨基;二低级烷酰基氨基例如二甲酰基氨基、二乙酰基氨基、二丙酰基氨基、二丁酰基氨基、二异丁酰基氨基、二戊酰基氨基、二叔丁基羰基氨基及二己酰氨基。

[0163] “三低级烷基硅基”的实例包含经具有1至6个碳原子的直链或支链烷基三-取代的硅基,例如,三甲基硅基、三乙基硅基、三异丙基硅基、叔丁基二甲基硅基。

[0164] “低级亚烷基”的实例包含具有1至6个碳原子的直链或支链亚烷基,例如,-CH₂-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₃)-、-C(CH₂CH₃)₂-、-CH(CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-、-C(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)-、-CH(CH(CH₃)₂)-、-C(CH₃)(CH(CH₃)₂)-、-C(CH₂CH₃)(CH(CH₃)₂)-、-CH₂-CH(CH₃)-、-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH(CH₂CH₃)-、-CH(CH₂CH₃)-CH₂-、-(CH(CH₃))₂-、-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-CH₂-CH₂-CH₂-。

[0165] “卤素”的实例包含氟、氯、溴及碘。

[0166] 短语“可具有α的β”意指β可经至少1个(通常为1至10个,优选1至6个,更优选1至3个,及当β为氨基或氨甲酰基时为一个或两个)α取代,各个β在相同或不同位置可置换。

[0167] 短语“可具有一个或多个取代基”中“取代基”的实例包含独立选自下列基团:

[0168] (A) 卤素、

[0169] (B) 氰基、

[0170] (C) 硝基、

[0171] (D) 羟基、

[0172] (E) 羧基、

[0173] (F) 磺基、

[0174] (G) 硫烷基、

[0175] (H) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷基、

[0176] (I) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烯基、

[0177] (J) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级炔基、

[0178] (K) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷氧基、

[0179] (L) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烯氧基、

[0180] (M) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级炔氧基、

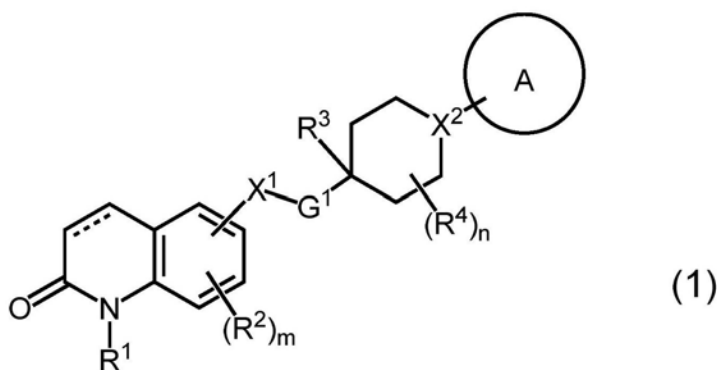
[0181] (N) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷酰基、

- [0182] (O) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级烯基羰基、
- [0183] (P) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级炔基羰基、
- [0184] (Q) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级烷酰基氧基、
- [0185] (R) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级烷氧基羰基、
- [0186] (S) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级烷基硫烷基、
- [0187] (T) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级烷基亚磺酰基、
- [0188] (U) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ib) 的一个或多个取代基的低级烷基磺酰基、
- [0189] (V) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷基、
- [0190] (W) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷氧基、
- [0191] (X) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烯基、
- [0192] (Y) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烯氧基、
- [0193] (Z) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷基羰基、
- [0194] (AA) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷氧基羰基、
- [0195] (BB) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳基、
- [0196] (CC) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳氧基、
- [0197] (DD) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳基羰基、
- [0198] (EE) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳氧基羰基、
- [0199] (FF) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳烷基、
- [0200] (GG) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳烷基氧基、
- [0201] (HH) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳烷基羰基、
- [0202] (II) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的芳烷基氧基羰基、
- [0203] (JJ) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基、
- [0204] (KK) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基氧基、
- [0205] (LL) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基羰基、
- [0206] (MM) 可具有选自群组 (Ia)、(Ib)、(Ic) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基氧基羰基、
- [0207] (NN) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的氨基, 及
- [0208] (OO) 可具有选自群组 (Ia) 及 (Ic) 的一个或多个取代基的氨甲酰基。
- [0209] 除非另有说明, 只要化学上适用, 化合物 (1) 中的任何取代基的数目没有限制。
- [0210] “群组 (Ia)” 包含选自下列取代基:
- [0211] (a) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷酰基、
- [0212] (b) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烯基羰基、
- [0213] (c) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级炔基羰基、
- [0214] (d) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷氧基羰基、
- [0215] (e) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷基硫烷基、

- [0216] (f) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷基亚磺酰基、
- [0217] (g) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷基磺酰基、
- [0218] (h) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷基、
- [0219] (i) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷氧基、
- [0220] (j) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烯基、
- [0221] (k) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷基羰基、
- [0222] (l) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烷氧基羰基、
- [0223] (m) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳基、
- [0224] (n) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳基羰基、
- [0225] (o) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳氧基羰基、
- [0226] (p) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳烷基、
- [0227] (q) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳烷基羰基、
- [0228] (r) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳烷基氧基羰基、
- [0229] (s) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基、
- [0230] (t) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基羰基、
- [0231] (v) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基氧基羰基, 及
- [0232] (w) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的氨甲酰基。
- [0233] “群组 (Ib)” 包含选自下列取代基:
- [0234] (a) 卤素、
- [0235] (b) 氰基、
- [0236] (c) 硝基、
- [0237] (d) 羟基、
- [0238] (e) 羧基、
- [0239] (f) 磺基、
- [0240] (g) 硫烷基、
- [0241] (h) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷氧基、
- [0242] (i) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烯氧基、
- [0243] (j) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级炔氧基、
- [0244] (k) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷酰氧基、
- [0245] (l) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的低级环烯氧基、

- [0246] (m) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳氧基、
- [0247] (n) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的芳烷基氧基、
- [0248] (o) 可具有选自群组 (IIa)、(IIb)、(IIc) 及氧代的一个或多个取代基的杂环基氧基, 及
- [0249] (p) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIc) 的一个或多个取代基的氨基。
- [0250] “群组 (Ic)” 包含选自下列取代基:
- [0251] (a) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烷基、
- [0252] (b) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级烯基, 及
- [0253] (c) 可具有选自群组 (IIa) 及 (IIb) 的一个或多个取代基的低级炔基。
- [0254] “群组 (IIa) 包含选自下列取代基: 低级烷基羰基、低级烯基羰基、低级炔基羰基、低级烷氧基羰基、低级烷基磺酰基、低级环烷基、低级环烷氧基、低级环烯基、低级环烷基羰基、低级环烷氧基羰基、芳基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳烷基氧基羰基、杂环基、杂环基羰基、杂环基氧基羰基、单-或二-低级烷基酰基氨基甲酰基及单-或二-低级烷基氨基甲酰基。
- [0255] “群组 (IIb) “包含选自下列取代基: 卤素、氰基、硝基、羟基、羧基、磺基、硫烷基、氨基、低级烷氧基、低级烯氧基、低级炔氧基、低级烷基氧基、低级烷基硫烷基、低级烷基亚磺酰基、低级环烯氧基、芳氧基、芳烷基氧基、杂环基氧基、单-或二-低级烷基氨基及单-或二-低级烷基氨基。
- [0256] “群组 (IIc) “包含选自低级烷基、低级烯基及低级炔基的取代基。
- [0257] 详细说明通式 (1) 中各符号及结构如下。
- [0258] 在一方面, 本发明包含下列具体实施例:
- [0259] [1] 具有通式 (1) 的化合物或其盐:
- [0260] [化学式3]

[0261]

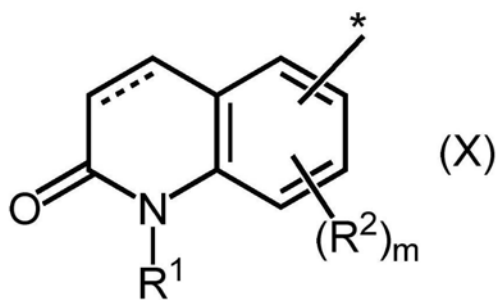


- [0262] 其中 R^1 为
- [0263] (1) 氢、
- [0264] (2) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基或
- [0265] (3) 低级烷基;
- [0266] R^2 为
- [0267] (1) 卤素、
- [0268] (2) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基、
- [0269] (3) 低级烷基、

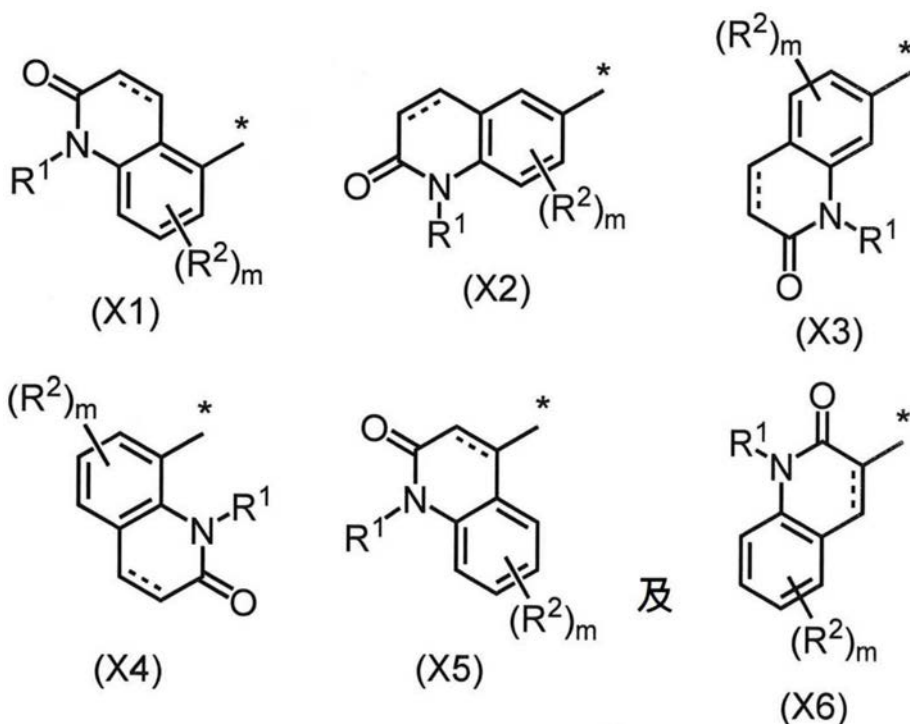
- [0270] (4) 低级烷氧基或
- [0271] (5) 羟基;
- [0272] m为0至3的整数;
- [0273] 其条件为当m为2或3时, R^2 可彼此不相同;
- [0274] X^1 为 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$;
- [0275] R^5 为
- [0276] (1) 氢、
- [0277] (2) 低级烷基或
- [0278] (3) 低级烷酰基;
- [0279] G^1 为低级亚烷基;
- [0280] R^3 为
- [0281] (1) 氢、
- [0282] (2) 羧基、
- [0283] (3) 卤素、
- [0284] (4) 可具有一个或多个羟基的低级烷基、
- [0285] (5) 氰基、
- [0286] (6) 可具有独立选自下列的一个或两个取代基的氨基:
- [0287] (a) 低级烷基及
- [0288] (b) $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 或
- [0289] (7) $-\text{O}-\text{R}^7$;
- [0290] R^6 为
- [0291] (1) 低级烷氧基或
- [0292] (2) 可具有一个或两个相同或不同氨基的低级烷基而该氨基可具有一个或两个相同或不同的低级烷基;
- [0293] R^7 为
- [0294] (1) 氢、
- [0295] (2) 氨基、
- [0296] (3) 低级烷酰基或
- [0297] (4) 低级烷基;
- [0298] R^4 为
- [0299] (1) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基、
- [0300] (2) 卤素、
- [0301] (3) 氰基、
- [0302] (4) 低级烷基、
- [0303] (5) 氧代、
- [0304] (6) $-\text{O}-\text{R}^8$ 或
- [0305] (7) $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9$;
- [0306] R^8 为
- [0307] (1) 氢、

- [0308] (2) 低级烷基、
 [0309] (3) $-\text{PH}(=\text{O})\text{OH}$ 或
 [0310] (4) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的苄基；
 [0311] R^9 为
 [0312] (1) 低级烷基、
 [0313] (2) $-\text{G}^2-\text{COOH}$ 、
 [0314] (3) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基、
 [0315] (4) 低级烷氧基或
 [0316] (5) 吡嗪基；
 [0317] G^2 为低级亚烷基；
 [0318] n 为0至8的整数；
 [0319] 其条件为当 n 为2或更多时，各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可经取代在相同碳原子；
 [0320] X^2 为N或CH；
 [0321] 其条件为当 X^2 为CH时，基团的H可经如上述定义的 R^4 取代或可与其他 R^4 不同；
 [0322] 环A为
 [0323] (1) 可具有一个或多个取代基的芳基，或
 [0324] (2) 可具有一个或多个取代基的杂环基；
 [0325] 化学式的部分：
 [0326] [化学式4]
 [0327] 
 [0328] 表示单键或双键。
 [0329] [2][1]的化合物或其盐，其中部分结构(X)：
 [0330] [化学式5]

[0331]



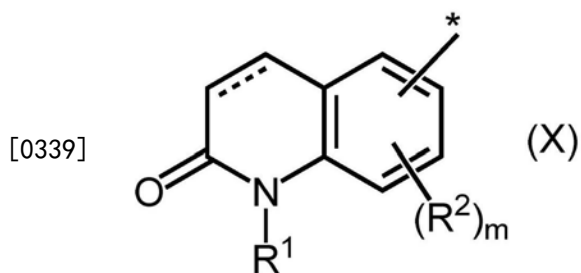
- [0332] 其中*为与 X^1 的键结点；其他符号如[1]中所定义，
 [0333] 为选自下列化学式(X1)至(X6)所成群组的任何1个结构：
 [0334] [化学式6]



[0336] 其中符号如上述及[1]中所定义。

[0337] [2A][1]的化合物或其盐,其中部分结构(X):

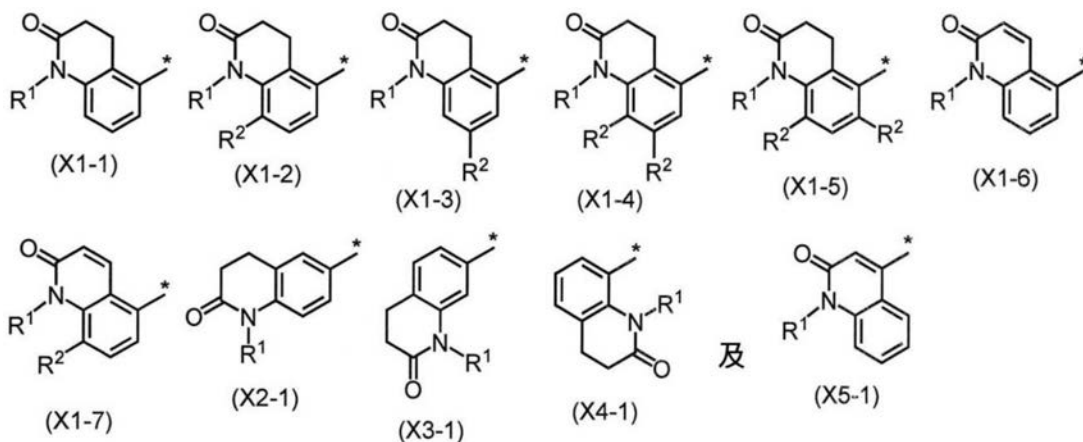
[0338] [化学式7]



[0340] 其中*为与X¹的键结点;其他符号如[1]中所定义,

[0341] 为选自下列化学式(X1-1)至(X5-1)所成群组的任何1个结构:

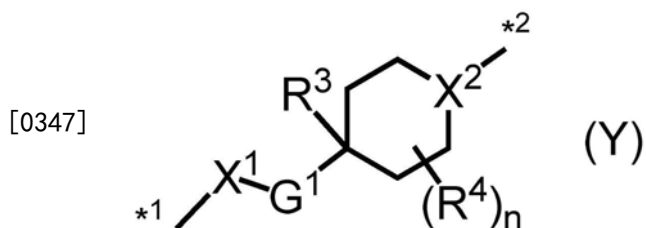
[0342] [化学式8]



[0344] 其中符号如上述及[1]中所定义。

[0345] [3][1]、[2]或[2A]的任一者的化合物或其盐,其中部分结构(Y):

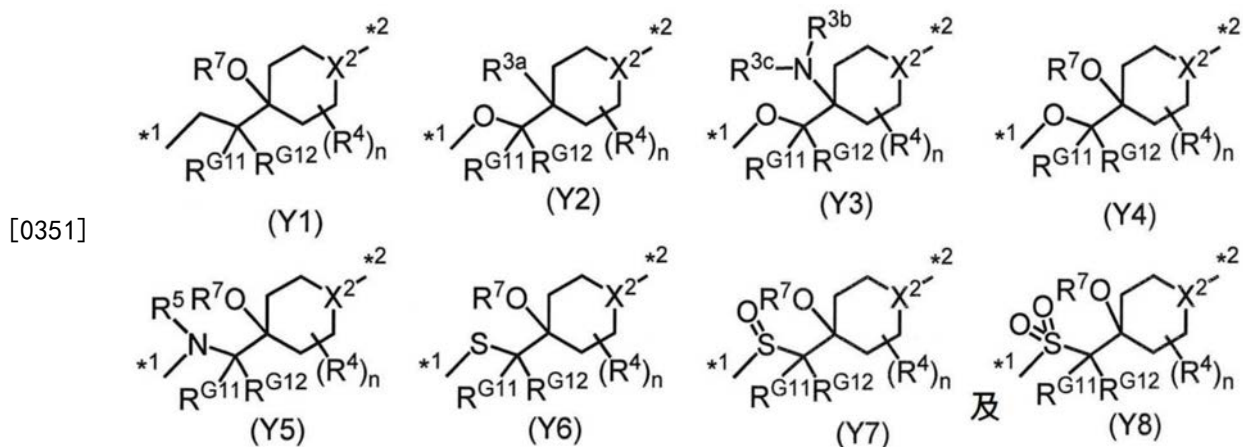
[0346] [化学式9]



[0348] 其中*1为与化学式(X)的部分结构的键结点;*2为与环A的键结点;其他符号如[1]中所定义,

[0349] 为选自下列化学式(Y1)至(Y8)所成群组的任何1个结构:

[0350] [化学式10]



[0352] 其中R^{3a}为(1)氢、(2)羧基、(3)卤素、(4)可具有一个或多个羟基的低级烷基或(5)氰基;

[0353] R^{3b}及R^{3c}各自独立为(1)氢、(2)低级烷基或(3)-C(=O)-R⁶;

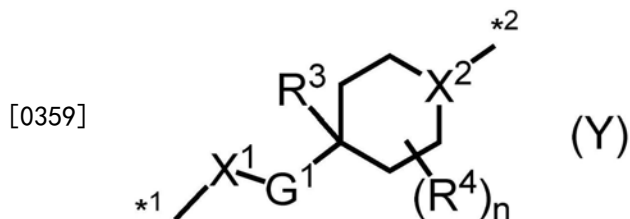
[0354] R^{G11}及R^{G12}各自独立为氢或低级烷基;

[0355] R^{G11}及R^{G12}中的碳原子总数为0至5;及

[0356] 其他符号如[1]中所定义。

[0357] [3A][1]、[2]或[2A]的任一者的化合物或其盐,其中部分结构(Y):

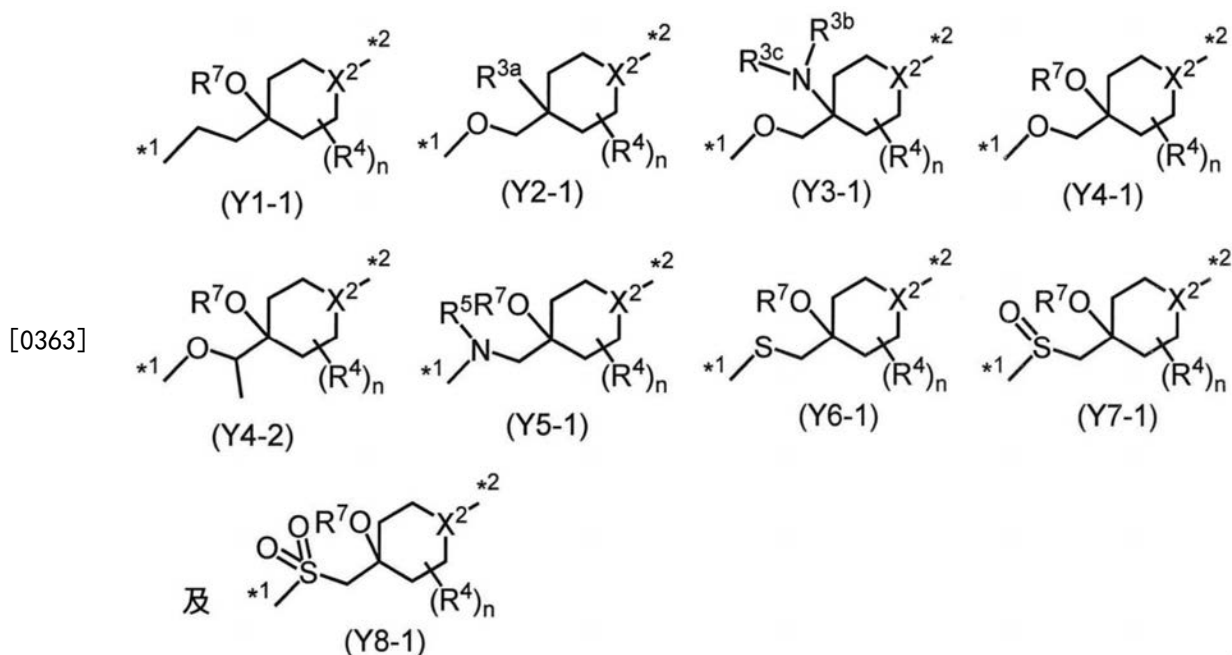
[0358] [化学式11]



[0360] 其中*1为与化学式(X)的部分结构的键结点;*2为与环A的键结点;其他符号如[1]中所定义,

[0361] 为选自下列化学式(Y1-1)至(Y8-1)所成群组的任何1个结构:

[0362] [化学式12]



[0364] 其中 R^{3a} 为(1)氢、(2)羧基、(3)卤素、(4)可具有一个或多个羟基的低级烷基或(5)氰基；

[0365] R^{3b} 及 R^{3c} 各独立为(1)氢、(2)低级烷基或(3) $-C(=O)-R^6$ ；及其他符号如[1]中所定义。

[0366] [4][1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]的任一者的化合物或其盐，其中环A为可具有独立选自下列的1至5个取代基的芳基或杂环基：

[0367] (a) 卤素；

[0368] (b) 氰基；

[0369] (c) 硝基；

[0370] (d) 羟基；

[0371] (e) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基：

[0372] (i) 卤素、

[0373] (ii) 羟基、

[0374] (iii) 低级烷氧基，及

[0375] (iv) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基；

[0376] (f) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基：

[0377] (i) 卤素、

[0378] (ii) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的低级烷氧基、

[0379] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基、

[0380] (iv) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的杂环基而该低级烷基可具有一个或多个相同或不同的卤素，及

[0381] (v) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基；

[0382] (g) 低级烷氧基羰基；

[0383] (h) 低级烷基硫烷基；

[0384] (i) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳基；

- [0385] (j) 芳氧基;及
- [0386] (k) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基:
- [0387] (i) 卤素、
- [0388] (ii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷基,及
- [0389] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷氧基。
- [0390] [4A][1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]的任一者的化合物或其盐,其中环A 为芳基或包括独立选自氧、硫及氮的1至5个杂原子的杂环基,其可具有独立选自下列的1至5个取代基:
- [0391] (a) 卤素;
- [0392] (b) 氰基;
- [0393] (c) 硝基;
- [0394] (d) 羟基;
- [0395] (e) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基:
- [0396] (i) 卤素、
- [0397] (ii) 羟基、
- [0398] (iii) 低级烷氧基,及
- [0399] (iv) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基;
- [0400] (f) 可具有独立选自下列的一个或多个相同或不同取代基的低级烷氧基:
- [0401] (i) 卤素、
- [0402] (ii) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的低级烷基、
- [0403] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基、
- [0404] (iv) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的杂环基(如,吡啶基)而该低级烷基可具有一个或多个相同或不同的卤素,及
- [0405] (v) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基;
- [0406] (g) 低级烷氧基羰基;
- [0407] (h) 低级烷基硫烷基;
- [0408] (i) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳基;
- [0409] (j) 芳氧基;及
- [0410] (k) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基:
- [0411] (i) 卤素原子、
- [0412] (ii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷基,及
- [0413] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷氧基。
- [0414] [4B]化合物[1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]的任一者的化合物或其盐,其中环A为:
- [0415] (1) 芳基;
- [0416] (2) 包括1至4个氮的饱和或不饱和5-或6-元杂单环基;
- [0417] (3) 包括1至5个氮的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基;
- [0418] (4) 包括1至3个氧的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基;
- [0419] (5) 包括一个或两个氧及包括1至3个氮的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基;
- [0420] (6) 包括1个硫的饱和或不饱和5-或6-元杂单环基;或
- [0421] (7) 包括1至3个硫的饱和或不饱和7-至12-元稠合杂环基,其可具有独立选自下列

的1至5个取代基：

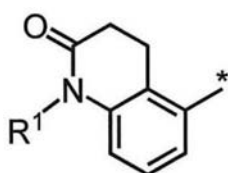
- [0422] (a) 卤素；
- [0423] (b) 氰基；
- [0424] (c) 硝基；
- [0425] (d) 羟基；
- [0426] (e) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基：
- [0427] (i) 卤素、
- [0428] (ii) 羟基、
- [0429] (iii) 低级烷氧基，及
- [0430] (iv) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基；
- [0431] (f) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基：
- [0432] (i) 卤素、
- [0433] (ii) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的低级烷氧基、
- [0434] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基、
- [0435] (iv) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的杂环基(如，吡啶基)而该低级烷基可具有一个或多个相同或不同的卤素，及
- [0436] (v) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的氨基；
- [0437] (g) 低级烷氧基羰基；
- [0438] (h) 低级烷基硫烷基；
- [0439] (i) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳基；
- [0440] (j) 芳氧基；及
- [0441] (k) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基：
- [0442] (i) 卤素、
- [0443] (ii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷基，及
- [0444] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷氧基。
- [0445] [4C] [1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]的任一者的化合物或其盐，其中环A 为选自下列基团：
- [0446] (a1) 苯基、
- [0447] (a2) 吡啶基、
- [0448] (a3) N-氧化吡啶基、
- [0449] (a4) 噻吩基、
- [0450] (a5) 喹啉基、
- [0451] (a6) 异喹啉基、
- [0452] (a7) 苯并噻吩基、
- [0453] (a8) 喹噁啉基、
- [0454] (a9) 苯并呋喃基、
- [0455] (a10) 苯并二氧杂环戊烯、
- [0456] (a11) 苯并噁唑基，及
- [0457] (a12) 苯并咪唑基，

- [0458] 其可具有1至5个相同或不同的取代基。
- [0459] [4D][1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]的任一者的化合物或其盐,其中环A 为选自下列基团:
- [0460] (a1) 苯基、
- [0461] (a2) 吡啶基、
- [0462] (a3) N-氧化吡啶基、
- [0463] (a4) 噻吩基、
- [0464] (a5) 喹啉基、
- [0465] (a6) 异喹啉基、
- [0466] (a7) 苯并噻吩基、
- [0467] (a8) 喹噁啉基、
- [0468] (a9) 苯并呋喃基、
- [0469] (a10) 苯并二氧杂环戊烯基、
- [0470] (a11) 苯并噁唑基,及
- [0471] (a12) 苯并咪唑基,
- [0472] 其可具有独立选自下列的1至5个取代基:
- [0473] (a) 卤素;
- [0474] (b) 氰基;
- [0475] (c) 硝基;
- [0476] (d) 羟基;
- [0477] (e) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基:
- [0478] (i) 卤素、
- [0479] (ii) 羟基、
- [0480] (iii) 低级烷氧基,及
- [0481] (iv) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基;
- [0482] (f) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基:
- [0483] (i) 卤素、
- [0484] (ii) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的低级烷氧基、
- [0485] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基、
- [0486] (iv) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的杂环基(如,吡啶基)而该低级烷基可具有一个或多个相同或不同的卤素,及
- [0487] (v) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的氨基;
- [0488] (g) 低级烷氧基羰基;
- [0489] (h) 低级烷基硫烷基;
- [0490] (i) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳基;
- [0491] (j) 芳氧基;及
- [0492] (k) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基:
- [0493] (i) 卤素、
- [0494] (ii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷基,及

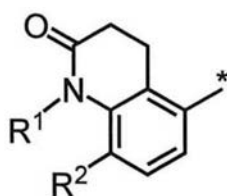
- [0495] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷氧基。
- [0496] [4E] [1]、[2]、[2A]、[3]或[3A]的任一者的化合物或其盐,其中环A 为:
- [0497] (A1) 可具有独立选自下列的1至5个取代基的苯基:
- [0498] (a) 卤素;
- [0499] (b) 氰基;
- [0500] (c) 硝基;
- [0501] (d) 羟基;
- [0502] (e) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基:
- [0503] (i) 卤素、
- [0504] (ii) 羟基、
- [0505] (iii) 低级烷氧基,及
- [0506] (iv) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基;
- [0507] (f) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基:
- [0508] (i) 卤素、
- [0509] (ii) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的低级烷氧基、
- [0510] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳氧基、
- [0511] (iv) 可具有一个或多个相同或不同低级烷基的杂环基(如,吡啶基)而该低级烷基可具有一个或多个相同或不同的卤素,及
- [0512] (v) 可具有一个或两个相同或不同低级烷基的氨基;
- [0513] (g) 低级烷氧基羰基;
- [0514] (h) 低级烷基硫烷基;
- [0515] (i) 可具有一个或多个相同或不同卤素的芳基;
- [0516] (j) 芳氧基;及
- [0517] (k) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基:
- [0518] (i) 卤素、
- [0519] (ii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷基,及
- [0520] (iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷氧基;
- [0521] (A2) 可具有独立选自下列的1至2个取代基的吡啶基:
- [0522] (a) 卤素;
- [0523] (b) 氰基;
- [0524] (c) 可具有一个或多个相同或不同卤素的低级烷基;及
- [0525] (d) 低级烷氧基;
- [0526] (A3) 可具有1至2个卤素的N-氧化吡啶基;
- [0527] (A4) 噻吩基;
- [0528] (A5) 可具有1至2个卤素的喹啉基;
- [0529] (A6) 异喹啉基;
- [0530] (A7) 苯并噻吩基;
- [0531] (A8) 喹噁啉基;
- [0532] (A9) 苯并呋喃基;

- [0533] (A10) 可具有1至3个卤素的苯并二氧杂环戊烯基；
- [0534] (A11) 可具有1至2个卤素的苯并噁唑基；或
- [0535] (A12) 可具有独立选自下列的1至3个取代基的苯并咪唑基：
- [0536] (a) 卤素原子；及
- [0537] (b) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的低级烷氧基。
- [0538] [5] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]或[4E] 的任一者的化合物或其盐，其中 R^1 为氢原子。
- [0539] [6] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E] 或[5]的任一者的化合物或其盐，其中 R^2 为卤素。
- [0540] [7] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]或[6]的任一者的化合物或其盐，其中m为0、1或2。
- [0541] [8] [1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]或[7]的任一者的化合物或其盐，其中n为0、1或2。
- [0542] [9] [1]的化合物或其盐，其中部分结构(X)为选自化学式(X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-6)及(X1-7)所成群组的化学式的结构：

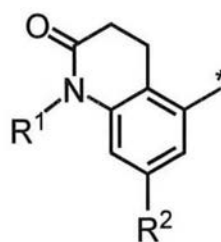
[0543] [化学式13]



(X1-1)

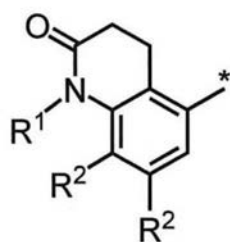


(X1-2)

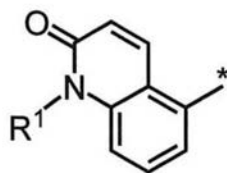


(X1-3)

[0544]

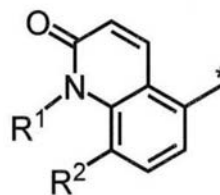


(X1-4)



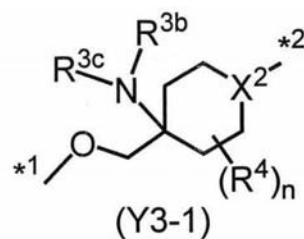
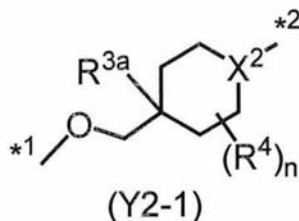
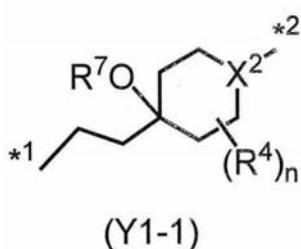
(X1-6)

及

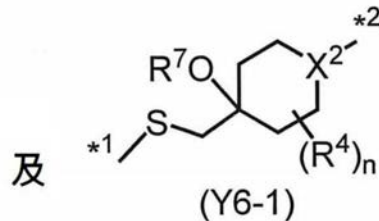
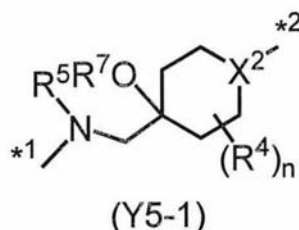
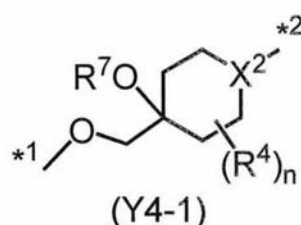


(X1-7)

- [0545] 其中*为与 X^1 的键结点；
- [0546] R^1 为氢；
- [0547] R^2 为选自下列的取代基：(1) 卤素或(2) 低级烷基；
- [0548] 其条件为当 R^2 可为多个时，各个可彼此不同；
- [0549] 部分结构(Y)为选自化学式(Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y5-1)及(Y6-1)所成群组的化学式的结构：
- [0550] [化学式14]



[0551]



及

[0552] 其中*1为与化学式(X)的部分结构的键结点；

[0553] *2为与环A的键结点；

[0554] R⁵为氢；[0555] R^{3a}为(1)氢或(2)卤素；[0556] R^{3b}及R^{3c}各为氢；[0557] R⁷为氢；[0558] R⁴为选自下列的取代基：(1)卤素、(2)-O-R⁸、(3)-O-C(=O)-R⁹或(4)氰基；[0559] R⁸为(1)氢或(2)低级烷基；[0560] R⁹为(1)低级烷基或(2)低级烷氧基；

[0561] n为0至2的整数；

[0562] 其条件为当n为2时，各R⁴、R⁸及R⁹可彼此不同且可经取代在相同碳原子；[0563] X²为N或CH；[0564] 其条件为当X²为CH时，基团的H可经如上述定义的R⁴取代或可与其他R⁴不同；及

[0565] 环A为可具有独立选自下列的1至3个取代基的苯基或吡啶基：

[0566] (a) 卤素；

[0567] (b) 可具有下列的低级烷氧基：(i) 一个或多个卤素及(ii) 一个或多个低级烷氧基；或

[0568] (c) 可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基的芳烷基氧基而该低级烷氧基可具有一个或多个相同或不同的卤素；或

[0569] 可具有1至2个卤素的喹啉基。

[0570] [10][1]的化合物或其盐，其选自下列化合物所成群组：

[0571] 5- {[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

[0572] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

[0573] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮、

[0574] 5- {[1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

- [0575] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0576] 5- {[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0577] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0578] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0579] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2-(1H)-酮、
- [0580] 8-氯-5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0581] 8-氟-5- {[1-(2-氟-4- {[4-(三氟甲氧基)苄基]氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0582] 8-氯-5- ({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0583] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0584] 5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0585] 8-氯-7-氟-5- {[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0586] 5- {[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0587] 5- {[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0588] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0589] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0590] 5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0591] 5- {[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0592] 5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0593] 5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0594] 5- {[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

- [0595] 5- {[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟喹啉-2-(1H)-酮、
- [0596] 5- ({[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲基} 氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0597] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0598] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0599] 5- {[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0600] 5- {[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0601] 5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0602] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0603] 5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0604] (3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基碳酸乙酯、
- [0605] (3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯、
- [0606] 5- ({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲基} 硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0607] 5- {2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 乙基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0608] 5- {[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0609] 5- {[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0610] 5- {[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0611] 5- {[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0612] 反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基环己烷甲腈, 及
- [0613] 5- {[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮, 或其盐。
- [0614] [11][1]的化合物或其盐, 其为选自下列化合物所成群组:

- [0615] 5- {[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0616] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基) 哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0617] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基) 哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氯喹啉-2(1H)-酮、
- [0618] 5- {[1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0619] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0620] 5- {[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0621] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0622] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0623] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} 喹啉-2-(1H)-酮、
- [0624] 8-氯-5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0625] 8-氟-5- {[1-(2-氟-4- {[4-(三氟甲氧基) 苄基] 氧基} 苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0626] 8-氯-5- ({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基) 苯基]-4-羟基哌啶-4-基} 甲氧基) -3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0627] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0628] 5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0629] 8-氯-7-氟-5- {[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基) 哌啶-4-基] 甲氧基} -3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0630] 5- {[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0631] 5- {[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0632] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0633] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0634] 5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0635] 5- {[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、

- [0636] 5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0637] 5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0638] 5- {[(3R,4S)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0639] 5- {[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2-(1H)-酮、
- [0640] 5- ({[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0641] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0642] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0643] 5- {[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0644] 5- {[(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0645] 5- {[(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0646] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0647] 5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0648] (3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基碳酸乙酯、
- [0649] (3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯、
- [0650] 5- ({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0651] 5- {2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0652] 5- {[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0653] 5- {[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0654] 5- {[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮、
- [0655] 5- {[(1R,2R,4S)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-

二氢喹啉-2(1H)-酮、

[0656] 反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基环己烷甲腈,及

[0657] 5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。

[0658] [12]药物组合物,包括[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]的任一者的化合物或其盐,及药学上可接受的载体。

[0659] [13]诊断、预防和/或治疗结核病的药剂,包括[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]的任一者的化合物或其盐,及药学上可接受的载体。

[0660] [14][1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]的任一者的化合物或其盐,用于诊断、预防和/或治疗结核病。

[0661] [15][1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]的任一者的化合物或其盐的用途,用于生产诊断、预防和/或治疗结核病的药物。

[0662] [16][1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]的任一者的化合物或其盐的用途,作为药物组合物。

[0663] [17]诊断、预防和/或治疗结核病的方法,包括给予患者有效量的[1]、[2]、[2A]、[3]、[3A]、[4]、[4A]、[4B]、[4C]、[4D]、[4E]、[5]、[6]、[7]、[8]、[9]、[10]或[11]的任一者的化合物或其盐。

[0664] 在一个具体实施例中,m优选为0、1或2。

[0665] 在另一个具体实施例中, G^{11} 优选为 $-C(R^{G11})(R^{G12})-$;更优选为 $-CH_2-$ 或 $-CH(CH_3)-$ 。

[0666] 在另一个具体实施例中, R^{G11} 及 R^{G12} 各自独立为氢或低级烷基; R^{G11} 及 R^{G12} 中的碳原子总数为0至5。优选为 R^{G11} 及 R^{G12} 各独立为氢或甲基;更优选为 R^{G11} 为氢或甲基,及 R^{G12} 为氢。

[0667] G^1 中“ $-C(R^{G11})(R^{G12})-$ ”的实例包含,例如, $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)-$ 。

[0668] 在另一个具体实施例中,n优选为0、1或2。

[0669] 环A中“(1)可具有一个或多个取代基的芳基”的“芳基”优选为(a1)苯基。

[0670] 环A中“(2)可具有一个或多个取代基的杂环基”的“杂环基”优选为选自:

[0671] (a2)吡啶基(如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、

[0672] (a3)N-氧化吡啶基(如,N-氧化吡啶-2-基)、

[0673] (a4)噻吩基(如,3-噻吩基)、

[0674] (a5)喹啉基(如,2-喹啉基、6-喹啉基)、

[0675] (a6)异喹啉基(如,1-异喹啉基)、

[0676] (a7)苯并噻吩基(如,苯并[b]噻吩-5-基)、

[0677] (a8)喹噁啉基(如,6-喹噁啉基)、

[0678] (a9)苯并呋喃基(如,苯并[b]呋喃-5-基)、

- [0679] (a10) 苯并二氧杂环戊烯基(如,苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、
- [0680] (a11) 苯并噁唑基(如,2-苯并噁唑基),及
- [0681] (a12) 苯并咪唑基(如,2-苯并咪唑基)。
- [0682] 环A优选为芳基或杂环基,其优选为选自上述(a1)至(a12)的基团,各自可具有选自下列的一个或多个取代基:
- [0683] (a) 卤素(如,氟、氯、溴、碘);
- [0684] (b) 氰基;
- [0685] (c) 硝基;
- [0686] (d) 羟基;
- [0687] (e) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基);
- [0688] (f) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基);
- [0689] (g) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷氧基羰基(如,乙氧基羰基);
- [0690] (h) 可具有选自群组(Ia)及(Ib)的一个或多个取代基的低级烷基硫烷基(如,甲基硫烷基、乙基硫烷基);
- [0691] (i) 可具有选自群组(Ia)、(Ib)及(Ic)的一个或多个取代基的芳基(如,2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基);
- [0692] (j) 可具有选自群组(Ia)、(Ib)及(Ic)的一个或多个取代基的芳氧基(如,苯氧基);及
- [0693] (k) 可具有选自群组(Ia)、(Ib)及(Ic)的一个或多个取代基的芳烷基氧基(如,苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基)。
- [0694] 环A更优选为芳基或杂环基,其优选为选自上述(a1)至(a12)的基团,各自可具有选自下列的一个或多个取代基:
- [0695] (a) 卤素(如,氟、氯、溴、碘);
- [0696] (b) 氰基;
- [0697] (c) 硝基;
- [0698] (d) 羟基;
- [0699] (e) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基、乙基、丙基、异丙基): (i) 卤素(如,氟)、(ii) 羟基、(iii) 低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基)及(iv) 可具有卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基), (如,甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、羟基甲基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基);
- [0700] (f) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基): (i) 卤素(如,氟)、(ii) 可具有低级烷氧基(如,甲氧基)的低级烷氧

基(如,甲氧基、乙氧基)、(iii)可具有卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基)、(iv)可具有低级烷基(如,甲基)-而该低级烷基可具有卤素(如,氟)的杂环基(如,吡啶基)及(v)可具有低级烷基(如,甲基)的氨基,(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基);

[0701] (g) 低级烷氧基羰基(如,乙氧基羰基);

[0702] (h) 低级烷基硫烷基(如,甲基硫烷基、乙基硫烷基);

[0703] (i) 可具有卤素(如,氟、氯)的芳基(如,苯基),(如,2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基);

[0704] (j) 芳氧基(如,苯氧基);及

[0705] (k) 可具有选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基(如,苄基氧基): (i) 卤素(如,氟、氯)、(ii) 可具有卤素(如,氟)的低级烷基(如,甲基) 及(iii) 可具有卤素(如,氟)的低级烷氧基(如,甲氧基),(如,苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基)。

[0706] 环A进一步更优选为

[0707] (1) 芳基,而该芳基优选为上述(a1)的基团,可具有选自下列的一个或多个取代基:

[0708] (a) 卤素(如,氟、氯、溴);

[0709] (b) 氰基;

[0710] (c) 硝基;

[0711] (d) 羟基;

[0712] (e) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基、乙基、丙基、异丙基): (i) 卤素(如,氟)、(ii) 羟基、(iii) 低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基) 及(iv) 可具有卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基),(如,甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、羟基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基);

[0713] (f) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基): (i) 卤素(如,氟)、(ii) 可具有低级烷氧基(如,甲氧基)的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基)、(iii) 可具有卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基)、(iv) 可具有低级烷基(如,甲基)-而该低级烷基具有卤素(如,氟)的杂环基(如,吡啶基) 及(v) 可具有低级烷基(如,甲基)的氨基,(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基);

[0714] (g) 低级烷氧基羰基(如,乙氧基羰基);

[0715] (h) 低级烷基硫烷基(如,甲基硫烷基、乙基硫烷基);

[0716] (i) 可具有卤素(如,氟、氯)的芳基(如,苯基)(如,2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基);

[0717] (j) 芳氧基(如,苯氧基);及

[0718] (k) 可具有选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基(如,苄基氧基): (i) 卤素(如,氟、氯)、(ii) 可具有卤素(如,氟)的低级烷基(如,甲基) 及(iii) 可具有卤素(如,氟)

的低级烷氧基(如,甲氧基), (如,苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基);或

[0719] (2) 杂环基,其优选为选自上述(a2)至(a12)的基团,各自可具有选自下列的一个或多个取代基:

[0720] (a) 卤素(如,氟、氯、溴、碘);

[0721] (b) 氰基;

[0722] (c) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基):(i) 卤素(如,氟)及(ii) 低级烷氧基(如,甲氧基), (如,甲基、三氟甲基、甲氧基甲基);及

[0723] (d) 低级烷氧基(如,乙氧基)。

[0724] 环A特别优选为

[0725] (A1) 可具有选自下列的一个或多个取代基的苯基:

[0726] (a) 卤素(如,氟、氯、溴);

[0727] (b) 氰基;

[0728] (c) 硝基;

[0729] (d) 羟基;

[0730] (e) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基、乙基、丙基、异丙基):(i) 卤素(如,氟)、(ii) 羟基、(iii) 低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基)及(iv) 可具有卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基), (如,甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、羟基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基);

[0731] (f) 可具有选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基):(i) 卤素(如,氟)、(ii) 可具有低级烷氧基(如,甲氧基)的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基)、(iii) 可具有卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基)、(iv) 可具有低级烷基(如,甲基)-而该低级烷基具有卤素(如,氟)的杂环基(如,吡啶基)及(v) 可具有低级烷基(如,甲基)的氨基, (如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基);

[0732] (g) 低级烷氧基羰基(如,乙氧基羰基);

[0733] (h) 低级烷基硫烷基(如,甲基硫烷基、乙基硫烷基);

[0734] (i) 可具有卤素(如,氟、氯)的芳基(如,苯基), (如,2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基);

[0735] (j) 芳氧基(如,苯氧基);及

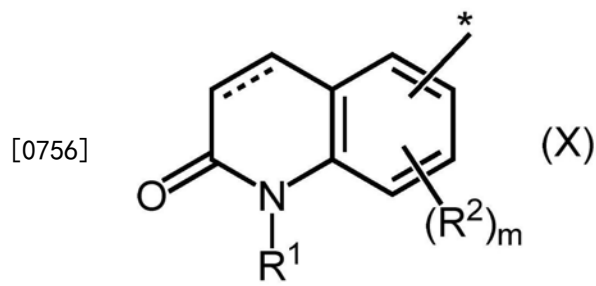
[0736] (k) 可具有选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基(如,苄基氧基):(i) 卤素(如,氟、氯)、(ii) 可具有卤素(如,氟)的低级烷基(如,甲基)及(iii) 可具有卤素(如,氟)的低级烷氧基(如,甲氧基), (如,苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基);

[0737] (A2) 可具有选自下列的一个或多个取代基的吡啶基(如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基):

[0738] (a) 卤素(如,氟、氯、溴、碘);

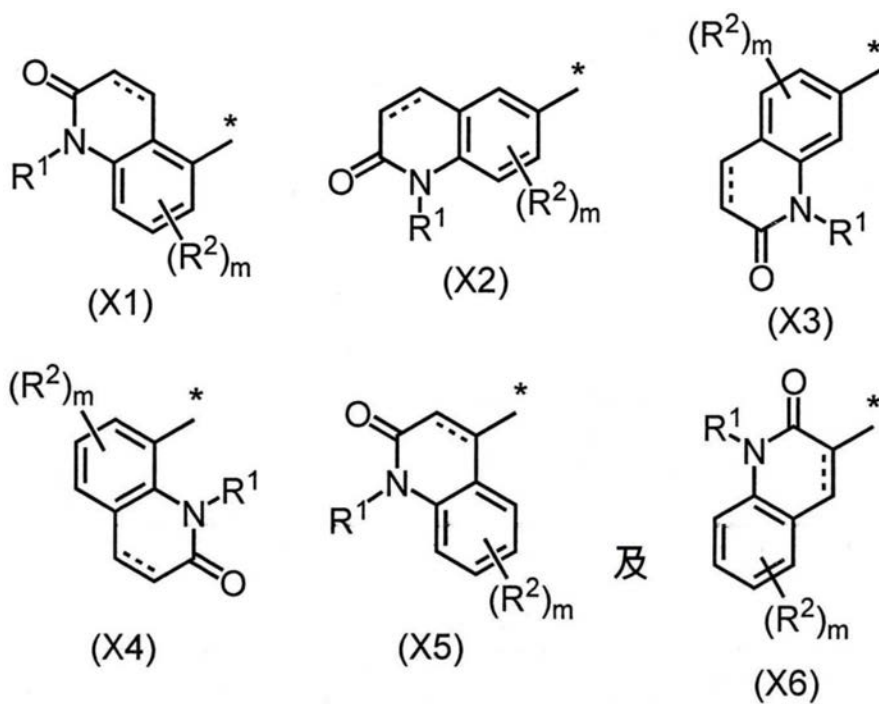
[0739] (b) 氰基;

- [0740] (c) 可具有卤素(如,氟)的低级烷基(如,甲基), (如,甲基、三氟甲基);及
- [0741] (d) 低级烷氧基(如,乙氧基);
- [0742] (A3) 可具有卤素(如,氯)的N-氧化吡啶基(如,N-氧化吡啶-2-基);
- [0743] (A4) 噻吩基(如,3-噻吩基);
- [0744] (A5) 可具有卤素(如,氯、溴)的喹啉基(如,2-喹啉基、6-喹啉基);
- [0745] (A6) 异喹啉基(如,1-异喹啉基);
- [0746] (A7) 苯并噻吩基(如,苯并[b]噻吩-5-基);
- [0747] (A8) 喹噁啉基(如,6-喹噁啉基);
- [0748] (A9) 苯并呋喃基(如,苯并[b]呋喃-5-基);
- [0749] (A10) 可具有卤素(如,氟)的苯并二氧杂环戊烯基(如,苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基);
- [0750] (A11) 可具有卤素(如,氟)的苯并噁唑基(如,2-苯并噁唑基);或
- [0751] (A12) 可具有选自下列的一个或多个取代基的苯并咪唑基(如,2-苯并咪唑基):
- [0752] (a) 卤素(如,氟);及
- [0753] (b) 可具有低级烷氧基(如,甲氧基)的低级烷基(如,甲基), (如,甲基、甲氧甲基)。
- [0754] 通式(1)中,部分结构(X):
- [0755] [化学式15]



- [0757] 其中*为与X¹的键结点及其他符号与上述定义相同,包含选自下列化学式 (X1) 至 (X6) 所成群组的结构:

[0758] [化学式16]

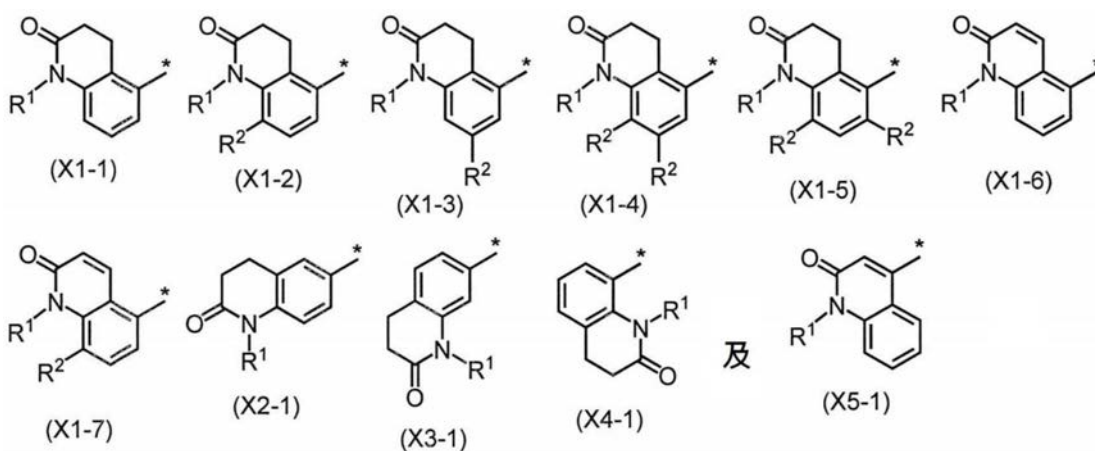


[0760] 其中各符号与上述定义相同；

[0761] 优选为化学式 (X1)、(X2)、(X3)、(X4) 或 (X5) 的结构；及

[0762] 更优选为选自下列化学式 (X1-1) 至 (X5-1) 所成群组的结构：

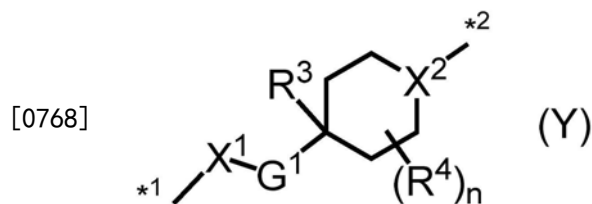
[0763] [化学式17]



[0765] 其中各符号与上述定义相同。

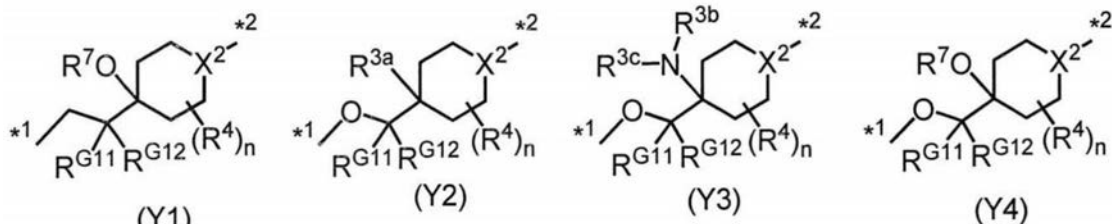
[0766] 通式 (1) 中，部分结构 (Y)：

[0767] [化学式18]

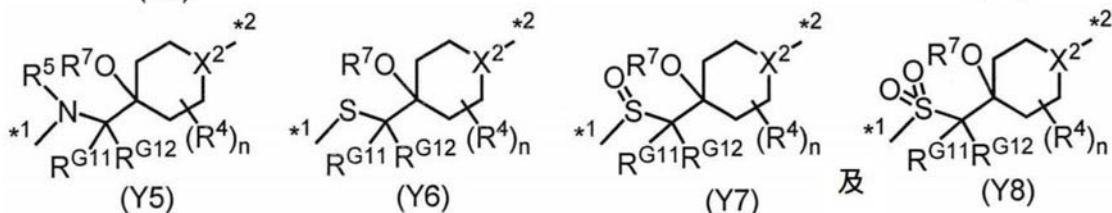


[0769] 其中*1为与化学式 (X) 的部分结构的键结点；*2表示与环A的键结点；及其他符号与上述定义相同，优选为选自下列化学式 (Y1) 至 (Y8) 所成群组的结构：

[0770] [化学式19]



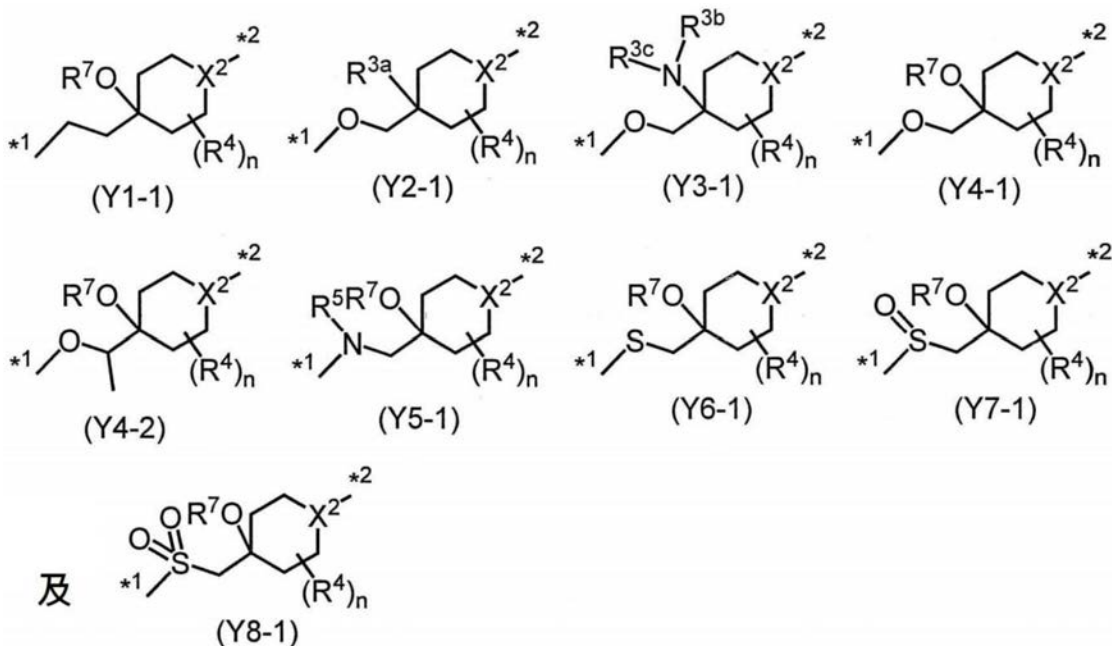
[0771]



[0772] 其中 R^{3a} 为(1)氢、(2)羧基、(3)卤素(如,氟)、(4)可具有羟基的低级烷基(如,甲基)(如,羟基甲基)或(5)氰基; R^{3b} 及 R^{3c} 各自独立为(1)氢、(2)低级烷基(如,甲基)或(3)-C(=O)- R^6 (如,甲氧基羰基、乙酰基、二甲基氨基乙酰基);及其他符号与上述定义相同;

[0773] 更优选为选自下列化学式(Y1-1)至(Y8-1)所成群组的结构:

[0774] [化学式20]



[0776] 其中各符号与上述定义相同。

[0777] 在一个优选的具体实施例中,在化学式(I)中,

[0778] 部分结构(X)为选自化学式(X1-1)、(X1-2)、(X1-3)、(X1-4)、(X1-5)、(X1-6)、(X1-7)、(X2-1)、(X3-1)、(X4-1)及(X5-1)所成群组的结构;

[0779] 部分结构(Y)为选自化学式(Y1-1)、(Y2-1)、(Y3-1)、(Y4-1)、(Y4-2)、(Y5-1)、(Y6-1)、(Y7-1)及(Y8-1)所成群组的结构;

[0780] R^1 为(1)氢、(2)可具有一个或多个相同或不同低级烷基的氨基(如,氨基)或(3)低级烷基(如,甲基);

[0781] R^2 为选自下列的取代基:(1)卤素(如,氟、氯、溴、碘)、(2)可具有一个或两个相同

或不同低级烷基的氨基(如,氨基)、(3)低级烷基(如,甲基、乙基)、(4)低级烷氧基(如,乙氧基)及(5)羟基;

[0782] 存在复数个 R^2 时各 R^2 可不相同;

[0783] R^5 为(1)氢、(2)低级烷基(如,甲基)或(3)低级烷酰基(如,乙酰基);

[0784] R^{3a} 为(1)氢、(2)羧基、(3)卤素(如,氟)、(4)可具有一个或多个羟基的低级烷基(如,甲基)、(如,羟基甲基)或(5)氰基;

[0785] R^{3b} 及 R^{3c} 各自独立为(1)氢、(2)低级烷基(如,甲基)或(3)-C(=O)- R^6 (如,甲氧基羰基、乙酰基、二甲基氨基乙酰基);

[0786] R^6 为(1)低级烷氧基(如,甲氧基)或(2)可具有一个或多个相同或不同氨基的低级烷基(如,甲基)而该氨基可具有一个或多个相同或不同低级烷基(如,甲基)、(如,甲基、二甲基氨基甲基);

[0787] R^7 为(1)氢、(2)氨基、(3)低级烷酰基(如,乙酰基)或(4)低级烷基(如,甲基);

[0788] R^4 为选自下列的取代基:(1)可具有一个或两个相同或不同低级烷基(如,甲基)的氨基(如,氨基、甲基氨基)、(2)卤素(如,氟)、(3)氰基、(4)低级烷基(如,甲基)、(5)氧代、(6)-O- R^8 (如,羟基、甲氧基、4-甲氧基苯甲氧基、-O-PH(=O)OH)及(7)-O-C(=O)- R^9 (如,乙酰氧基、吡嗪基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、乙氨基羰基氧基、3-羧基丙酰氧基);

[0789] R^8 为(1)氢、(2)低级烷基(如,甲基)、(3)-PH(=O)OH或(4)可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基(如,甲氧基)的苄基(如,4-甲氧基苄基);

[0790] R^9 为(1)低级烷基(如,甲基)、(2)- G^2 -COOH(如,2-羧基乙基)、(3)可具有一个或两个相同或不同低级烷基(如,乙基)的氨基(如,乙基氨基)、(4)低级烷氧基(如,乙氧基)或(5)吡嗪基;

[0791] G^2 为低级亚烷基(如,-(CH₂)₂-);

[0792] n为0、1或2;

[0793] 其条件为当n为2或更多时,各 R^4 、 R^8 、 R^9 及 G^2 可彼此不同且可经取代在相同碳原子;

[0794] X^2 为N或CH;

[0795] 其条件为当 X^2 为CH时,基团的H可经如上述定义的 R^4 取代或可与其他 R^4 不同;及

[0796] 环A为

[0797] (1)芳基,其优选为(a1)苯基,可具有独立选自下列的一个或多个取代基:

[0798] (a)卤素(如,氟、氯、溴);

[0799] (b)氰基;

[0800] (c)硝基;

[0801] (d)羟基;

[0802] (e)可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基、乙基、丙基、异丙基):(i)卤素(如,氟)、(ii)羟基、(iii)低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基)及(iv)可具有一个或多个相同或不同卤素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基)、(如,甲基、乙基、丙基、异丙基、三氟甲基、羟基甲基、乙氧基甲基、2-甲氧基乙基、2-(4-氟苯氧基)乙基);

[0803] (f)可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基):(i)卤素(如,氟)、(ii)可具有一个或多个相同或不同低级烷氧基(如,甲氧基)的低级烷氧基(如,甲氧基、乙氧基)、(iii)可具有一个或多个相同或不同卤

素(如,氟)的芳氧基(如,苯氧基)、(iv)可具有一个或多个相同或不同低级烷基(如,甲基)而该低级烷基可具有卤素(如,氟)的杂环基(如,吡啶基)及(v)可具有一个或两个相同或不同低级烷基(如,甲基)的氨基,(如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2-氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基、2-甲氧基乙氧基、2-(4-氟苯氧基)乙氧基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基甲氧基、2-(二甲基氨基)乙氧基);

[0804] (g) 低级烷氧基羰基(如,乙氧基羰基);

[0805] (h) 低级烷基硫烷基(如,甲基硫烷基、乙基硫烷基);

[0806] (i) 可具有一个或多个相同或不同卤素(如,氟、氯)的芳基(如,苯基)(如,2,4-二氯苯基、4-氯-2-氟苯基);

[0807] (j) 芳氧基(如,苯氧基);及

[0808] (k) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的芳烷基氧基(如,苄基氧基):(i) 卤素(如,氟、氯)、(ii) 可具有一个或多个相同或不同卤素(如,氟)的低级烷基(如,甲基)及(iii) 可具有一个或多个相同或不同卤素(如,氟)的低级烷氧基(如,甲氧基),(如,苄基氧基、4-氟苄基氧基、4-氯苄基氧基、2,4-二氯苄基氧基、4-(三氟甲基)苄基氧基、4-(三氟甲氧基)苄基氧基);或

[0809] (2) 杂环基,其优选为选自下列基团:(a2) 吡啶基(如,2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、(a3) N-氧化吡啶基(如,N-氧化吡啶-2-基)、(a4) 噻吩基(如,3-噻吩基)、(a5) 喹啉基(如,2-喹啉基、6-喹啉基)、(a6) 异喹啉基(如,1-异喹啉基)、(a7) 苯并噻吩基(如,苯并[b]噻吩-5-基)、(a8) 喹噁啉基(如,6-喹噁啉基)、(a9) 苯并呋喃基(如,苯并[b]呋喃-5-基)、(a10) 苯并二氧杂环戊烯基(如,苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、(a11) 苯并噁唑基(如,2-苯并噁唑基)及(a12) 苯并咪唑基(如,2-苯并咪唑基),其可具有独立选自下列的一个或多个取代基:

[0810] (a) 卤素(如,氟、氯、溴、碘);

[0811] (b) 氰基;

[0812] (c) 可具有独立选自下列的一个或多个取代基的低级烷基(如,甲基):(i) 卤素(如,氟)及(ii) 低级烷氧基(如,甲氧基),(如,甲基、三氟甲基、甲氧基甲基);及

[0813] (d) 低级烷氧基(如,乙氧基)。

[0814] 说明制备本发明化合物(1)的方法如下。可根据例如如下的方法制备本发明化合物(1)。以下的制备方法用于说明的目的,而制备化合物(1)的方法不限于此。

[0815] 作为溶剂的“烃类”的实例包含,例如,脂族烃类例如己烷及戊烷;脂环烃类例如环戊烷及环己烷;芳香烃类例如苯及甲苯。

[0816] 作为溶剂的“卤化烃类”的实例包含,例如,氯仿、二氯甲烷。

[0817] 作为溶剂的“醇类”的实例包含,例如,甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、叔丁醇。

[0818] 作为溶剂的“醚类”的实例包含,例如,链状醚类例如二乙醚、二异丙醚、二丁醚及二苯基醚;环状醚类例如1,4-二氧杂环己烷及四氢呋喃。

[0819] 作为溶剂的“酯类”的实例包含,例如,乙酸乙酯、丙酸乙酯。

[0820] 作为溶剂的“酮类”的实例包含,例如,丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮。

[0821] 作为溶剂的“酰胺类”的实例包含,例如,N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、

N-甲基-2-吡咯啉酮。

[0822] 作为溶剂的“腈类”的实例包含,例如,乙腈、丙腈。

[0823] 作为溶剂的“亚砷类”的实例包含,例如,二甲基亚砷。

[0824] 作为碱的“碱金属氢氧化物类”的实例包含,例如,氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯。

[0825] 作为碱的“碱金属氢化物类”的实例包含,例如,氢化钠、氢化钾、氢化铯。

[0826] 作为碱的“碱金属羧酸盐类”的实例包含,例如,乙酸钠、乙酸钾、丁酸钠。

[0827] 作为碱的“碱金属碳酸盐类”的实例包含,例如,碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂。

[0828] 作为碱的“碱金属碳酸氢盐类”的实例包含,例如,碳酸氢钠、碳酸氢钾、碳酸氢铯。

[0829] 作为碱的“碱金属磷酸盐类”的实例包含,例如,磷酸钠、磷酸钾。

[0830] 作为碱的“芳族胺类”的实例包含,例如,吡啶、二甲吡啶。

[0831] 作为碱的“叔胺类”的实例包含,例如,三乙基胺、三丙基胺、三丁基胺、二异丙基乙基胺、环己基二甲基胺、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯啉、N-甲基吗啉、四甲基乙二胺、四甲基丙二胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一-7-烯(二氮杂双环十一烯)。

[0832] 作为碱的“金属胺类”的实例包含,例如,二异丙基胺锂、叠氮六甲基二硅基氨基锂。

[0833] 作为碱的“金属烷氧化物类”的实例包含,例如,甲氧钠、乙氧钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、苯氧钠。

[0834] “羟基的保护基”的实例包含,但不限于,任何用于有机合成化学领域的羟基的保护基,及包含,例如,烷基(如,甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、羟基甲基、2-羟基乙基、乙酰基甲基);烯基(如,乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-甲基-2-丙烯基);炔基(如,乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基);甲酰基;烷基(烯基)羰基类(如,乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基(pentanoyl)、三甲基乙酰基、戊酰基(valeryl)、异戊酰基(isovaleryl)、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、丙烯酰基、丙炔酰基、甲基丙烯酰基、巴豆酰基、异巴豆酰基、(E)-2-甲基-2-丁烯酰基);芳基羰基(如,苄酰基、 α -萘甲酰基、 β -萘甲酰基、2-溴苄酰基、4-氯苄酰基、2,4,6-三甲基苄酰基、4-甲苄酰基、4-甲氧苄酰基、4-硝基苄酰基、2-硝基苄酰基、2-(甲氧基羰基)苄酰基、4-苯基苄酰基);烷氧基羰基(如,甲氧基羰基、叔丁氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2-三甲基硅基乙氧基羰基、9-苄基甲氧基羰基);四氢(硫代)哌喃基(呋喃基)(如,四氢哌喃-2-基、3-溴四氢哌喃-2-基、4-甲氧基四氢哌喃-4-基、四氢硫代哌喃-2-基、4-甲氧基四氢硫代哌喃-4-基、四氢呋喃-2-基、四氢硫代呋喃基-2-基);硅基(如,三甲基硅基、三乙基硅基、异丙基二甲基硅基、叔丁基二甲基硅基、甲基二异丙基硅基、甲基二叔丁基硅基、三异丙基硅基、二苯基甲基硅基、二苯基丁基硅基、二苯基异丙基硅基、苯基二异丙基硅基);烷氧基甲基(如,甲氧基甲基、1,1-二甲基-1-甲氧基甲基、乙氧基甲基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(2-氯乙氧基)甲基);烷氧基乙基(如,1-乙氧基乙基、1-(异丙氧基)乙基);卤化乙基(如,2,2,2-三氯乙基);芳烷基(如,苄基、 α -萘基甲基、 β -萘基甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、9-蒽基甲基、4-甲基苄基、2,4,6-三甲基苄基、3,4,5-三甲基苄基、4-甲氧基苄基、4-甲氧基苯基二苯基甲基、2-硝基苄基、4-硝基苄基、4-氯苄基、4-溴苄基、4-氰基苄基);烯氧

基羰基(如,乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基);芳烷基氧基羰基(如,苄基氧基羰基、4-甲氧基苄基氧基羰基、3,4-二甲氧基苄基氧基羰基、2-硝基苄基氧基羰基、4-硝基苄基氧基羰基)。

[0835] “羧基的保护基”的实例包含,但不限于,任何用于有机合成化学领域的羧基的保护基,及包含,例如,与上述“羟基的保护基”中说明的“烷基”、“烯基”、“炔基”、“芳烷基”及“硅基”的类似基团。

[0836] “氨基的保护基”的实例包含,但不限于,任何用于有机合成化学领域的氨基的保护基,及包含,例如,与上述“羟基的保护基”中说明的“烷基(烯基)羰基”、“芳基羰基”、“烷氧基羰基”、“硅基”、“芳烷基”、“烯氧基羰基”及“芳烷基氧基羰基”的类似基团。

[0837] “末端乙炔的保护基”的实例包含,但不限于,任何用于有机合成化学领域的末端乙炔的保护基,及包含,例如,与上述“羟基的保护基”中说明的“硅基”的类似基团。

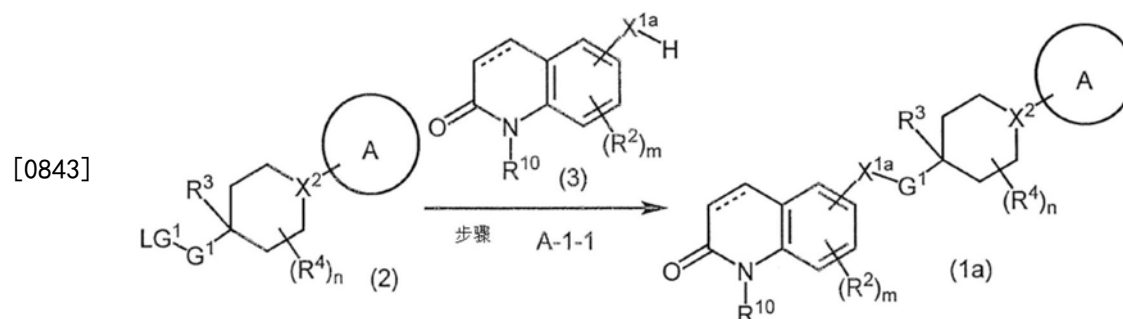
[0838] “离去基团”的实例包含,例如,卤素(如,氯、溴、碘)、烷基磺酰基氧基(如,甲基磺酰基氧基、乙基磺酰基氧基、三氟甲基磺酰基氧基)、芳基磺酰基氧基(如,苯磺酰基氧基、对甲苯磺酰基氧基、2,4,6-三甲基苯磺酰基氧基、2-硝基苯磺酰基氧基、4-硝基苯磺酰基氧基)。

[0839] 为了避免疑问而证实上述的一般说明中,以通常的方化学式对有关化合物、方法及组合物的不同特点的一般偏好及选择的建议构成不同特点的一般偏好及选择的一般组合的建议,只要是可组合的及可兼容的并且在相同上下文中提出。

[0840] 制备方法A:一般合成途径1

[0841] 方案A-1

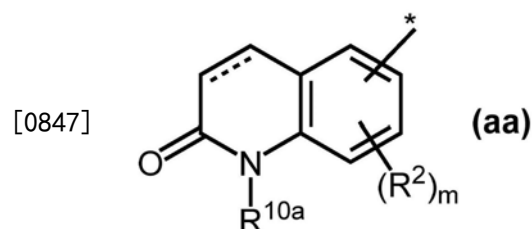
[0842] [化学式21]



[0844] 其中 X^{1a} 表示-O-、-N(R^5)-或-S-; R^{10} 表示氢原子或氨基保护基; LG^1 表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[0845] 具有 R^{10} 的化合物中,酰胺的互变异构物并非保护具有 R^{10} 的酰胺的氨基,而为可保护亚氨酸(其羟基)。即,化学式(aa)表示的亚结构:

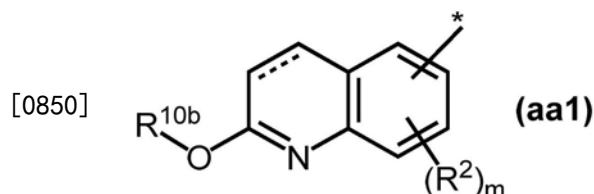
[0846] [化学式22]



[0848] 其中 R^{10a} 表示氨基保护基;*表示与 X^{1a} (X^1)的键结点;及其他符号如上述所定义,可

为化学式 (aa1) :

[0849] [化学式23]



[0851] 其中R^{10b}表示低级烷基;及其他符号如上述所定义。

[0852] (步骤A-1-1: (2) + (3) → (1a))

[0853] 化学式 (1) 表示的化合物中,例如,在碱存在下及惰性溶剂中使化合物 (2) 与化合物 (3) 反应,可得到化合物 (1a)。

[0854] 化合物 (3) 的使用量相对于化合物 (2) 通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

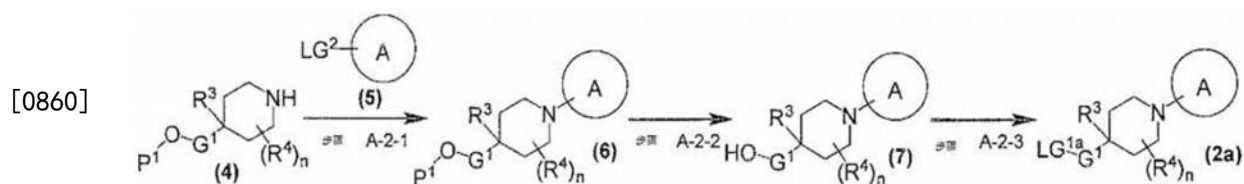
[0855] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (2) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0856] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0857] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0858] 方案A-2

[0859] [化学式24]



[0861] 其中LG²及LG^{1a}各自独立表示离去基团;P¹表示羟基保护基;及其他符号如上述所定义。

[0862] (步骤A-2-1: (4) + (5) → (6))

[0863] 例如,在碱存在下及惰性溶剂中使化合物 (4) 与化合物 (5) 反应,可得到化合物 (6)。化合物 (5) 的使用量相对于化合物 (4) 通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[0864] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类、烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (4) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0865] 需要时可使用过渡金属催化剂。

[0866] 过渡金属催化剂的实例包含,例如,钯催化剂例如乙酸钯 (II)、氯化钯 (II)、四(三苯基膦)钯 (0)、三(二亚苺基丙酮)二钯 (0)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (II)、双(三苯基膦)-二氯化钯 (II)、双(三-(叔丁基膦))钯 (0)、苯基烯丙基氯 [1,3-双(二异丙基

苯基)-2-咪唑-2-基亚基]钯(II)及苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑啉基亚基]钯(II);铜催化剂例如碘化铜(I)及氧化铜(I);铈催化剂例如三(三苯基膦)氯化铈(III);镍催化剂例如四(三苯基膦)镍(0),也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。过渡金属催化剂使用量相对于化合物(4)通常为0.001至3摩尔当量。

[0867] 此外,如需要可添加配体。配体的实例包含,例如,三苯基膦、三(叔丁基)膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配体使用量相对于化合物(4)通常为0.001至3摩尔当量。

[0868] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0869] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0870] (步骤A-2-2: (6)→(7))

[0871] 可使化合物(6)进行脱保护反应而得到化合物(7)。

[0872] 可使用任何已知反应作为脱保护反应,例如,当P¹为硅基时,可在惰性溶剂中在氟化物源或酸存在下使化合物(6)进行脱保护而得到化合物(7)。

[0873] 氟化物源的实例包含四丁基氟化铵、氢氟酸及氟化铯。氟化物源使用量相对于化合物(6)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0874] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸及磷酸;有机酸类例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(6)通常为1摩尔当量至过量。

[0875] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0876] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0877] (步骤A-2-3: (7)→(2a))

[0878] 化学式(2)表示的化合物中,可使用任何已知方法经由转换化合物(7)中的羟基成离去基团而得到化合物(2a)。

[0879] 例如,当化合物(2a)中的离去基团为烷基磺酰基氧基或芳基磺酰基氧基时,可使化合物(7)与相应磺酸酐(例如三氟甲烷磺酸酐)或磺酰卤化物(例如苯磺酰氯、对甲苯磺酰氯及甲基磺酰基氯)等在惰性溶剂中在碱存在下反应而提供化合物(2a)。磺酸酐或磺酰卤化物的使用量相对于化合物(7)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

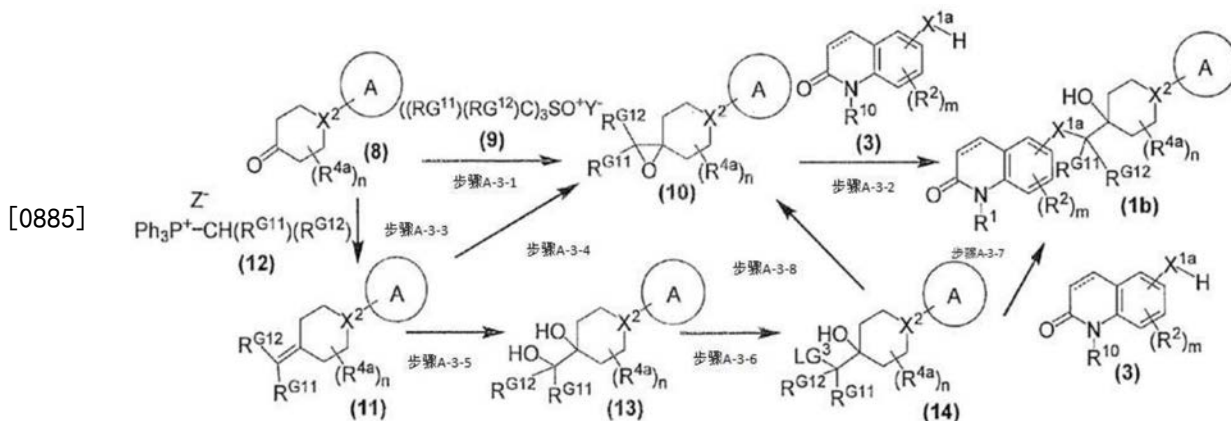
[0880] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(7)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0881] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0882] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0883] 方案A-3

[0884] [化学式25]



[0886] 其中各 R^{4a} 独立表示视需要具有一个或多个低级烷基的氨基、卤素原子、氰基、低级烷基、 $-O-R^8$ 或 $-O-C(=O)-R^9$; Y^- 及 Z^- 各自独立表示卤素离子; LG^3 表示离去基团; 及其他符号如上述所定义。

[0887] (步骤A-3-1: (8) + (9) $\rightarrow$ (10))

[0888] 例如, 可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(8)与化合物(9)反应(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反应)而得到化合物(10)。

[0889] 化合物(9)使用量相对于化合物(8)通常为0.1至10摩尔当量, 优选为0.2至5摩尔当量。

[0890] 碱的实例包含, 例如, 碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(8)通常为1至10摩尔当量, 优选为1至5摩尔当量。

[0891] 此外, 如需要可添加盐。

[0892] 盐的实例包含, 例如, 卤化碱金属类例如氟化铯、氯化铯、溴化铯、碘化铯、氟化钾、氯化钾、溴化钾、碘化钾、氟化钠、氯化钠、溴化钠、碘化钠、氟化锂、氯化锂、溴化锂及碘化锂。盐使用量相对于化合物(8)通常为1至10摩尔当量, 优选为1至5摩尔当量。

[0893] 惰性溶剂的实例包含, 例如, 烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酰胺类及亚砜类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0894] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[0895] (步骤A-3-2: (10) + (3) $\rightarrow$ (1b))

[0896] 化学式(1)表示的化合物中, 例如, 可在惰性溶剂中在碱存在下或酸存在下使化合物(10)与化合物(3)反应而得到化合物(1b)。

[0897] 化合物(3)的使用量相对于化合物(10)通常为0.1至10摩尔当量, 优选为0.2至5摩尔当量。

[0898] 碱的实例包含, 例如, 碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(10)通常为0.01至10摩尔当量, 优选为0.1至5摩尔当量。

[0899] 酸的实例包含, 例如, 无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸及磷酸; 有机酸类例

如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(10)通常为1摩尔当量至过量。

[0900] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0901] 反应温度通常为40℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0902] (步骤A-3-3: (8) + (12) → (11))

[0903] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(8)与化合物(12)反应(维蒂希(Wittig)反应)而得到化合物(11)。

[0904] 化合物(12)使用量相对于化合物(8)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[0905] 碱的实例包含,例如,碱金属氢化物类、金属胺类、金属烷氧化物类及有机锂试剂,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(8)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0906] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类及醚类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0907] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0908] (步骤A-3-4: (11) → (10))

[0909] 例如,可在惰性溶剂中在氧化剂存在下使化合物(11)反应而得到化合物(10)。

[0910] 氧化剂的实例包含无机过氧化物类(例如过氧化氢、次氯酸钠及过碘酸钠)、有机过氧化物类(例如间氯过氧苯酸、过氧苯酸、过氧乙酸及三氟过氧乙酸)及二氧杂环丙烷类(例如二甲基二氧杂环丙烷)。氧化剂使用量相对于化合物(11)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0911] 此外,如需要可使用碱。

[0912] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(11)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0913] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0914] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0915] (步骤A-3-5: (11) → (13))

[0916] 例如,可在惰性溶剂中在四氧化锇及再氧化剂存在下使化合物(11)反应而得到化合物(13)。

[0917] 四氧化锇使用量相对于化合物(11)通常为0.01至0.5摩尔当量。而且,可使用锇酸钾($K_2OsO_2(OH)_4$)作为四氧化锇的替代物。此外,也可使用其中四氧化锇支撑在耐溶剂聚合物上的固定化催化剂。固定化催化剂的实例包含“Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)”(商标名)(和光纯药株式会社(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.))。

[0918] 再氧化剂的实例包含,例如,N-甲基吗啉氧化物、三甲基胺氧化物、叔丁基过氧化

氢及铁氰化钾 ($K_3Fe(CN)_6$)，也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。再氧化剂使用量相对于化合物 (11) 通常为1至10摩尔当量，优选为1至5摩尔当量。

[0919] 惰性溶剂的实例包含，例如，烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类，也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0920] 反应温度通常为 $-80^{\circ}C$ 至 $150^{\circ}C$ 。反应时间通常为0.1至200小时。

[0921] (步骤A-3-6: (13) $\rightarrow$ (14))

[0922] 可经由转换化合物 (13) 中的特定羟基成离去基团而得到化合物 (14)。该反应可在与上述步骤A-2-3类似的条件下进行。

[0923] (步骤A-3-7: (14) + (3) $\rightarrow$ (1b))

[0924] 化学式 (1) 表示的化合物中，例如，可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (14) 与化合物 (3) 反应而得到化合物 (1b)。该反应可在与上述步骤A-1-1 类似的条件下进行。

[0925] (步骤A-3-8: (14) $\rightarrow$ (10))

[0926] 例如，可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (14) 反应而得到化合物 (10)。

[0927] 碱的实例包含，例如，碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类，也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (14) 通常为1至10摩尔当量，优选为1至5摩尔当量。

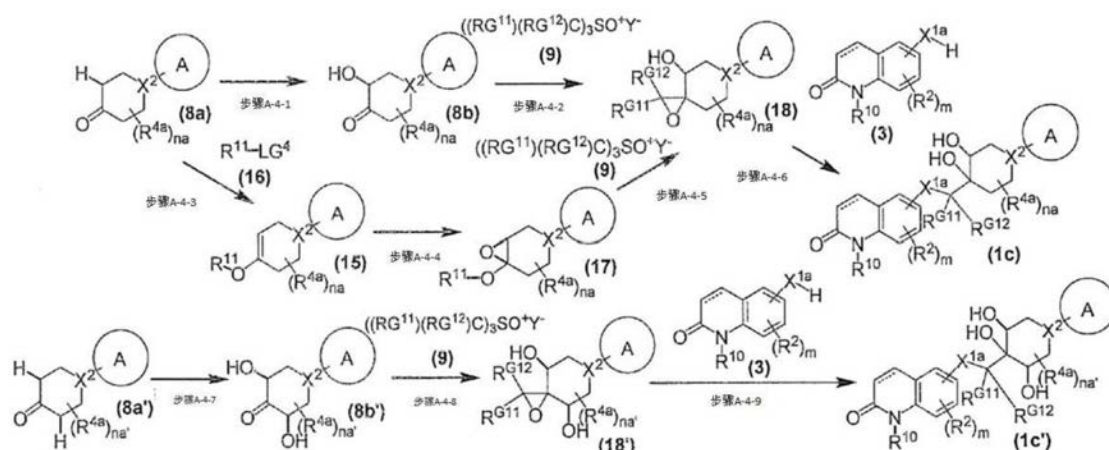
[0928] 惰性溶剂的实例包含，例如，烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类，也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0929] 反应温度通常为 $-80^{\circ}C$ 至 $150^{\circ}C$ 。反应时间通常为0.1至200小时。

[0930] 方案A-4

[0931] [化学式26]

[0932]



[0933] 其中 R^{11} 表示三-低级烷基-硅基; LG^4 表示离去基团; na 为0至7的整数; na' 为0至6的整数;及其他符号如上述所定义。

[0934] (步骤A-4-1: (8a) $\rightarrow$ (8b))

[0935] 化学式 (8) 表示的化合物中，例如，可经由在惰性溶剂中在脯氨酸或其衍生物的催化剂存在下进行 α -氨基化使化合物 (8a) 与亚硝基化合物反应，随后在硫酸铜 (II) 催化剂存在下经水解而得到化合物 (8b)。

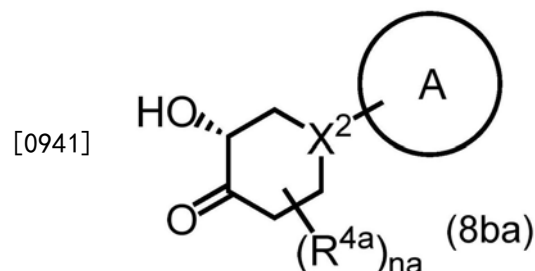
[0936] 硫酸铜 (II) 使用量相对于化合物 (8a) 通常为0.001至3摩尔当量。

[0937] 亚硝基化合物的实例包含视需要具有一个或多个取代基的亚硝基苯。亚硝基化合物使用量相对于化合物 (8a) 通常为1至10摩尔当量, 优选为1至2 摩尔当量。

[0938] 脯氨酸或其衍生物的实例包含LD-脯氨酸及5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑。脯氨酸或其衍生物使用量相对于化合物 (8a) 通常为0.001至3摩尔当量。

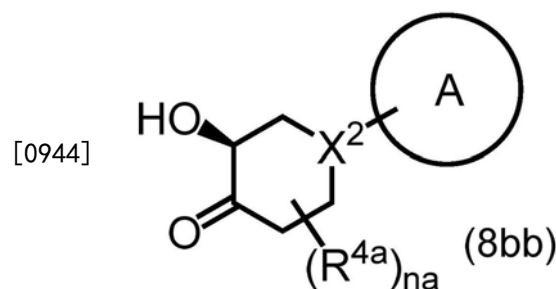
[0939] 此外, 使用L-脯氨酸及(S)-5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑等作为脯氨酸或其衍生物, 一般, 主要可得到如化合物 (8b) 的化学式 (8ba) 表示的化合物:

[0940] [化学式27]



[0942] 替代地, 使用D-脯氨酸及(R)-5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑等作为脯氨酸或其衍生物, 一般, 主要可得到如化合物 (8b) 的化学式 (8bb) 表示的化合物:

[0943] [化学式28]



[0945] 惰性溶剂的实例包含, 例如, 烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酰胺类及亚砷类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0946] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0947] (步骤A-4-2: (8b) + (9) → (18))

[0948] 例如, 可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (8b) 与化合物 (9) 反应(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反应) 而得到化合物 (18)。该反应可在与上述步骤A-3-1类似的条件下进行。

[0949] (步骤A-4-3: (8a) + (16) → (15))

[0950] 例如, 可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (8a) 与化合物 (16) 反应而得到化合物 (15)。

[0951] 化合物 (16) 使用量相对于化合物 (8a) 通常为1至10摩尔当量, 优选为 1至5摩尔当量。

[0952] 此外, 如需要可添加碘化钠。碘化钠使用量相对于化合物 (8a) 通常为0.01 至10摩尔当量, 优选为0.1至5摩尔当量。

[0953] 碱的实例包含, 例如, 碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (8a) 通常为1至10摩尔当量, 优选为1至5

摩尔当量。

[0954] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0955] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

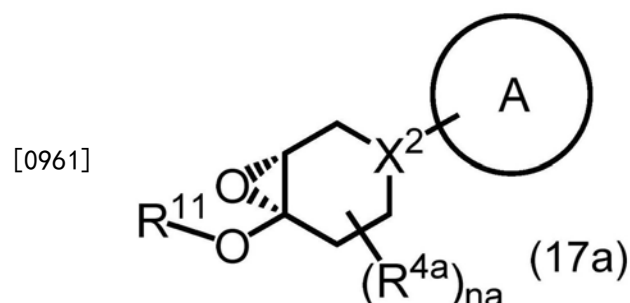
[0956] (步骤A-4-4: (15) → (17))

[0957] 例如,可在惰性溶剂中在氧化剂存在下使化合物(15)反应而得到化合物(17)。

[0958] 氧化剂的实例包含无机过氧化物类(例如过氧化氢、次氯酸钠及过碘酸钠)、有机过氧化物类(例如间氯过氧苯酸、过氧苯酸、过氧乙酸及三氟过氧乙酸)及二氧杂环丙烷类(例如二甲基二氧杂环丙烷)。氧化剂使用量相对于化合物(15)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0959] 此外,使用史氏(Shi)环氧化催化剂(1-0,2-0:4-0,5-0-二异丙基亚基-β-D-赤-2,3-己二酮-2,6-哌喃糖)进行史氏(Shi)不对称环氧化,主要可得到,化学式(17a):

[0960] [化学式29]



[0962] 其中各符号与上述化合物(17)定义相同。史氏(Shi)环氧化催化剂使用量相对于化合物(15)通常为0.001至3摩尔当量。

[0963] 此外,使用酮化合物例如史氏(Shi)环氧化催化剂时,可使用氧化助剂置换氧化剂。氧化助剂的实例包含Oxone(注册商标)。氧化助剂使用量相对于化合物(15)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0964] 此外,如需要可使用碱。

[0965] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(15)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0966] 此外,如需要可加入添加剂。添加剂的实例包含乙二胺四乙酸二钠盐。添加剂使用量相对于化合物(15)通常为0.001至3摩尔当量。

[0967] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0968] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0969] (步骤A-4-5: (17) + (9) → (18))

[0970] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(17)与化合物(9)反应(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反应)而得到化合物(18)。该反应可在与上述步骤A-3-1类似的条件下进行。

[0971] (步骤A-4-6: (18) + (3) → (1c))

[0972] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(18)与化合物(3)反应而得到化合物(1c)。该反应可在与上述步骤A-3-2 类似的条件下进行。

[0973] (步骤A-4-7: (8a') → (8b'))

[0974] 化学式(8)表示的化合物中,经由在惰性溶剂中在脯氨酸或其衍生物的催化剂存在下进行 α -氨基基化使化合物(8a')与亚硝基化合物反应,随后在硫酸铜(II)催化剂存在下经水解而得到化合物(8b')。该反应可在与上述步骤A-4-1 类似的条件下进行。亚硝基化合物使用量相对于化合物(8a')通常为2至10 摩尔当量,优选为2至5摩尔当量。

[0975] (步骤A-4-8: (8b') + (9) → (18'))

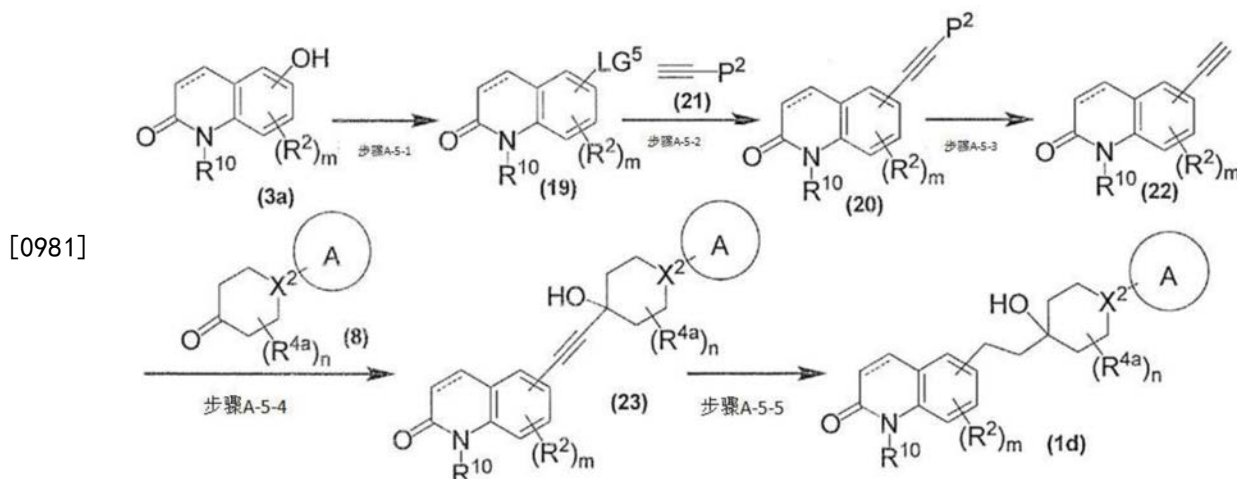
[0976] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(8b')与化合物(9)反应(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反应)而得到化合物(18')。该反应可在与上述步骤A-3-1类似的条件下进行。

[0977] (步骤A-4-9: (18') + (3) → (1c'))

[0978] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(18')与化合物(3)反应而得到化合物(1c')。该反应可在与上述步骤A-3-2 类似的条件下进行。

[0979] 方案A-5

[0980] [化学式30]



[0982] 其中LG⁵表示离去基团;P²表示末端乙炔基上的保护基;及其他符号如上述所定义。

[0983] (步骤A-5-1: (3a) → (19))

[0984] 可使用任何已知方法经由转换化合物(3a)中的羟基成离去基团而得到化合物(19)。例如,该反应可在与上述步骤A-2-3类似的条件下进行。

[0985] (步骤A-5-2: (19) + (21) → (20))

[0986] 例如,可在惰性溶剂中,在碱及过渡金属催化剂存在下使化合物(19)与化合物(21)反应而得到化合物(20)。化合物(21)使用量相对于化合物(19) 通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[0987] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(19)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0988] 过渡金属催化剂的实例包含,例如,钡催化剂例如乙酸钡(II)、氯化钡(II)、四(三苯基膦)钡(0)、三(二亚苄基丙酮)二钡(0)、1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钡(II)、双(三苯基膦)-二氯化钡(II)、双(三-(叔丁基膦))钡(0)、苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑-2-基亚基]钡(II)及苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑啉基亚基]钡(II);铜催化剂例如碘化铜(I)及氧化铜(I);铈催化剂例如三(三苯基膦)氯化铈(III);镍催化剂例如四(三苯基膦)镍(0),也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。过渡金属催化剂使用量相对于化合物(19)通常为0.001至3摩尔当量。

[0989] 此外,如需要可添加配体。配体的实例包含,例如,三苯基膦、三(叔丁基)膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配体使用量相对于化合物(19)通常为0.001至3摩尔当量。

[0990] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0991] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[0992] (步骤A-5-3: (20) → (22))

[0993] 可使化合物(20)进行脱保护反应而得到化合物(22)。

[0994] 可使用任何已知反应作为脱保护反应,例如,当P²为硅基时,可在氟化物源或酸存在下化合物(20)进行脱保护而得到化合物(22)。

[0995] 氟化物源的实例包含四丁基氟化铵、氢氟酸及氟化铯。氟化物源使用量相对于化合物(20)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[0996] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;有机酸类例如甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(20)通常为1摩尔当量至过量。

[0997] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。

[0998] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[0999] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1000] (步骤A-5-4: (22) + (8) → (23))

[1001] 可在惰性溶剂中用碱处理化合物(22),随后与化合物(8)反应而得到化合物(23)。

[1002] 化合物(8)使用量相对于化合物(22)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1003] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属酰胺类、有机锂试剂及二级或三级烷基的格氏纳(Grignard)试剂,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(22)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1004] 二级或三级烷基的格氏纳试剂的实例包含例如,异丙基氯化镁、异丙基溴化镁及叔丁基溴化镁。有机锂试剂的实例包含,例如,异丙基锂、丙基锂及叔丁基锂。

[1005] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酰胺类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1006] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1007] (步骤A-5-5: (23) → (1d))

[1008] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在氢源及金属催化剂存在下,在惰性溶剂中使化合物(23)进行还原反应而得到化合物(1d)。

[1009] 氢源的实例包含,例如,氢气、甲酸、甲酸钠、甲酸铵、环己烯、次膦酸盐及肼。使用氢气作为氢源时,可在氢气压力为约1至10atm下进行反应。另一种氢源的使用量相对于化合物(23)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

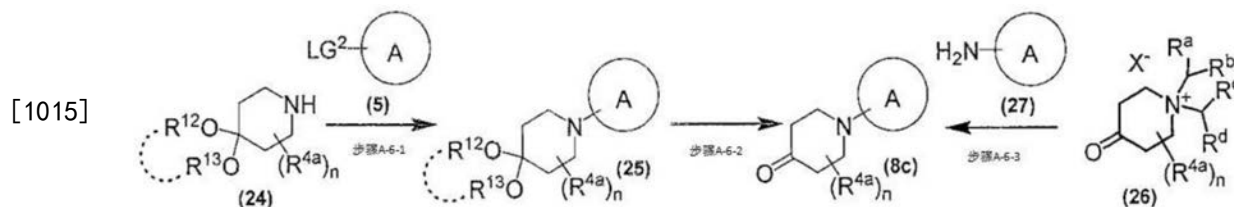
[1010] 金属催化剂的实例包含,例如,钯碳、钯黑、氯化钯、氢氧化钯碳、氧化铂、铂黑、铂-钯、铂-碳、拉内镍及拉内钴。金属催化剂使用量相对于化合物(23)通常为0.001至1000摩尔当量,优选为0.01至100摩尔当量。

[1011] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1012] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1013] 方案A-6

[1014] [化学式31]



[1016] 其中 R^{12} 及 R^{13} 各自独立表示低级烷基,或 R^{12} 及 R^{13} 可联合形成缩醛环; R^a 、 R^b 、 R^c 及 R^d 各自独立表示氢原子、视需要具有一个或多个取代基的低级烷基、视需要具有一个或多个取代基的低级烯基、视需要具有一个或多个取代基的低级烷氧基羰基及视需要具有一个或多个取代基的芳基,或羧基; X^- 表示惰性阴离子例如卤化物离子;及其他符号如上述所定义。

[1017] (步骤A-6-1: (24) + (5) → (25))

[1018] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(24)与化合物(5)反应而得到化合物(25)。该反应可在与上述步骤A-2-1类似的条件下进行。

[1019] (步骤A-6-2: (25) → (8c))

[1020] 化学式(8)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(25),而得到化合物(8c)。

[1021] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸及磷酸;有机酸类例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(25)通常为1摩尔当量至过量。

[1022] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。

[1023] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酮类、酰胺类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1024] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1025] (步骤A-6-3: (26) + (27) → (8c))

[1026] 化学式(8)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中使化合物(26)与化合物(27)反应而得到化合物(8c)。

[1027] 化合物(27)使用量相对于化合物(26)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

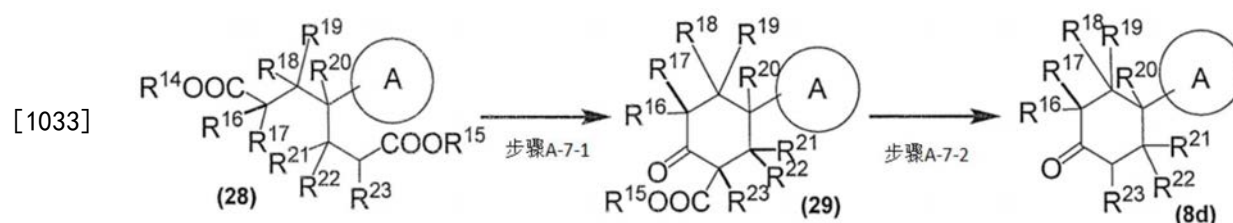
[1028] 此外,如需要可加入添加剂。添加剂的实例包含,例如,乙酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、脯氨酸、硫脲、叔胺、乙酸。添加剂使用量相对于化合物(26)通常为0.01至10摩尔当量,优选为0.02至5摩尔当量。

[1029] 惰性溶剂的实例包含,例如,水、醇类、烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1030] 反应温度通常为40℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1031] 方案A-7

[1032] [化学式32]



[1034] 其中 R^{14} 及 R^{15} 各自独立表示低级烷基; R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 及 R^{22} 各自独立表示氢原子、视需要具有一个或多个低级烷基的氨基、卤素原子原子、氰基、低级烷基、 $-O-R^8$ 或 $-O-C(=O)-R^9$; R^{23} 表示氢原子、氰基或低级烷基;及其他符号如上述所定义。

[1035] (步骤A-7-1: (28) $\rightarrow$ (29))

[1036] 例如,可在碱存在下在惰性溶剂中使化合物(28)进行克来森(Claisen) 缩合反应而得到化合物(29)。

[1037] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(28)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1038] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酰胺类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1039] 反应温度通常为40℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1040] (步骤A-7-2: (29) $\rightarrow$ (8d))

[1041] 例如,可在惰性溶剂中使化合物(29)进行脱二氧化碳反应而得到化合物(8d)。

[1042] 如需要可添加酸、碱或盐。

[1043] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸及磷酸;有机酸类例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1044] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1045] 盐的实例包含,例如,卤化碱金属类例如氟化铯、氯化铯、溴化铯、碘化铯、氟化钾、氯化钾、溴化钾、碘化钾、氟化钠、氯化钠、溴化钠、碘化钠、氟化锂、氯化锂、溴化锂及碘化锂。

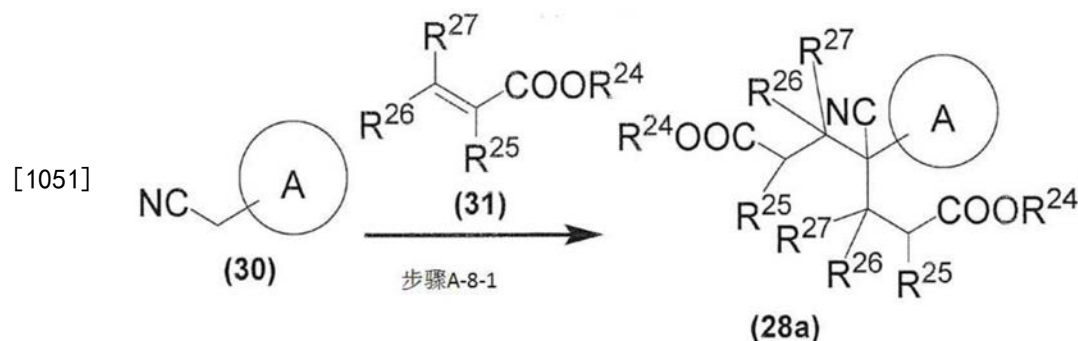
[1046] 酸、碱或盐使用量相对于化合物 (29) 通常为1摩尔当量至过量。

[1047] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1048] 反应温度通常为40℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1049] 方案A-8

[1050] [化学式33]



[1052] 其中R²⁴表示低级烷基;R²⁵表示氢原子、氰基或低级烷基;R²⁶及R²⁷各独立表示氢原子、视需要具有一个或多个低级烷基的氨基、卤素原子、氰基、低级烷基、-O-R⁸或-O-C(=O)-R⁹;及其他符号如上述所定义。

[1053] (步骤A-8-1: (30) + (31) -> (28a))

[1054] 化学式 (28) 表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (30) 与化合物 (31) 反应(迈克尔(Michael)加成反应)而得到化合物 (28a)。

[1055] 化合物 (31) 使用量相对于化合物 (30) 通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1056] 碱的实例包含,例如,碱性铵盐、碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (30) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

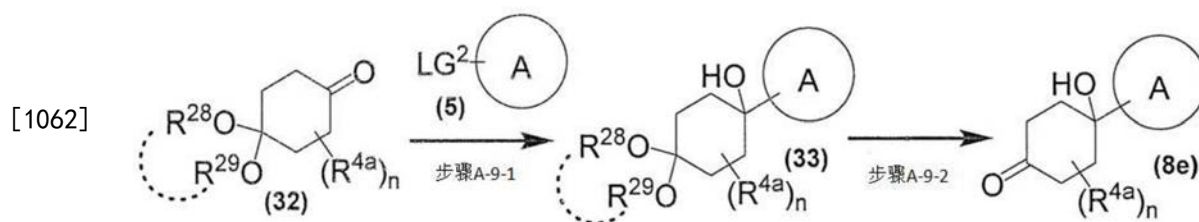
[1057] 碱性铵盐的实例包含氢氧化四甲基铵、氢氧化四乙基铵、氢氧化四正丙基铵、氢氧化四异丙基铵、氢氧化四正丁基铵及苄基三甲基氢氧化铵(Triton-B)。

[1058] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醇类、醚类、酰胺类、亚砷类及腈类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1059] 反应温度通常为40至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1060] 方案A-9

[1061] [化学式34]



[1063] 其中 R^{28} 及 R^{29} 各自独立表示低级烷基,或 R^{28} 或 R^{29} 可联合形成缩醛环;及其他符号如上述所定义。

[1064] (步骤A-9-1: (32) + (5) $\rightarrow$ (33))

[1065] 例如,可使用例如采用二级或三级烷基的格里纳试剂或有机锂试剂的卤素-金属交换法经由化合物(5)的镁化或锂化,然后使所得化合物与化合物(32)反应而得到化合物(33)。

[1066] 化合物(5)使用量相对于化合物(32)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1067] 二级或三级烷基的格里纳试剂的实例包含例如,异丙基氯化镁、异丙基溴化镁及叔丁基溴化镁。有机锂试剂的实例包含,例如,异丙基锂、丙基锂及叔丁基锂。二级或三级烷基的格里纳试剂或有机锂试剂的使用量相对于化合物(32)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1068] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、醚类、酰胺类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

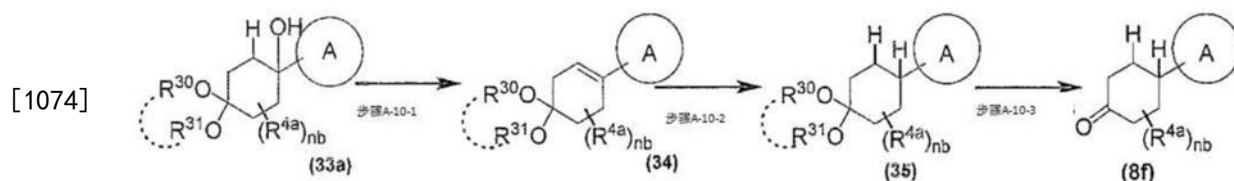
[1069] 反应温度通常为 -80 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1070] (步骤A-9-2: (33) $\rightarrow$ (8e))

[1071] 化学式(8)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(33)而得到化合物(8e)。该反应可在与上述步骤A-6-2类似的条件下进行。

[1072] 方案A-10

[1073] [化学式35]



[1075] 其中 R^{30} 及 R^{31} 各自独立表示低级烷基,或 R^{30} 及 R^{31} 可联合形成缩醛环; nb为0至7的整数;及其他符号如上述所定义。

[1076] (步骤A-10-1: (33a) $\rightarrow$ (34))

[1077] 例如,可使用任何已知方法经由转换化合物(33a)中的羟基成离去基团随后经由烯化反应而得到化合物(34)。

[1078] 例如,可经由使化合物(33a)与磺酸酐(例如三氟甲烷磺酸酐)或磺酰基卤化物(例如苯磺酰基氯、对甲苯磺酰基氯及甲基磺酰基氯)在惰性溶剂中在碱存在下反应,随后化合物(33a)的羟基经消去反应转换成离去基团而得到化合物(34)。磺酸酐或磺酰基卤化物的使用量相对于化合物(33a)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1079] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金

属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(33a)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1080] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1081] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1082] (步骤A-10-2: (34) → (35))

[1083] 可在氢源及金属催化剂存在下,在惰性溶剂中使化合物(34)进行还原反应而得到化合物(35)。该反应可在与上述步骤A-5-5类似的条件下进行。

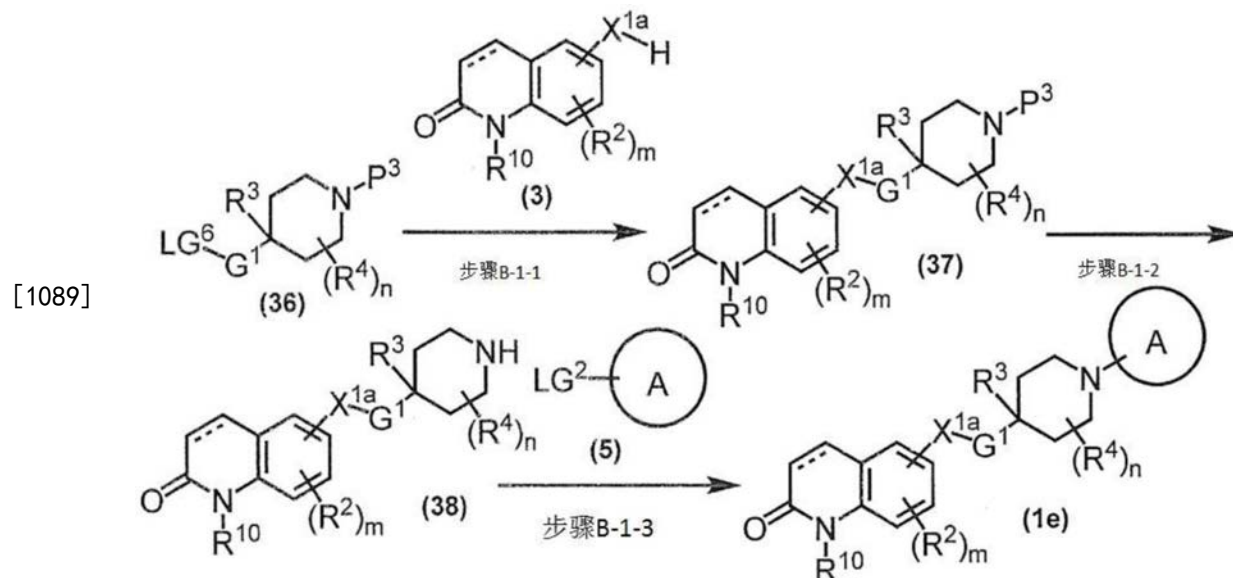
[1084] (步骤A-10-3: (35) → (8f))

[1085] 化学式(8)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(35)而得到化合物(8f)。该反应可在与上述步骤A-6-2类似的条件下进行。

[1086] 制备方法B:一般合成途径2

[1087] 方案B-1

[1088] [化学式36]



[1090] 其中LG⁶表示离去基团;P³表示氨基保护基;及其他符号如上述所定义。

[1091] (步骤B-1-1: (36) + (3) → (37))

[1092] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(36)与化合物(3)反应而得到化合物(37)。该反应可在与上述步骤A-1-1类似的条件下进行。

[1093] (步骤B-1-2: (37) → (38))

[1094] 可使化合物(37)进行脱保护反应而得到化合物(38)。

[1095] 可使用任何已知反应作为脱保护反应,例如,当P²为叔丁氧基羰基(Boc)时,可在惰性溶剂中或没有溶剂下在酸(例如盐酸及三氟乙酸)存在下使化合物(37)进行脱保护而得到化合物(38)。

[1096] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

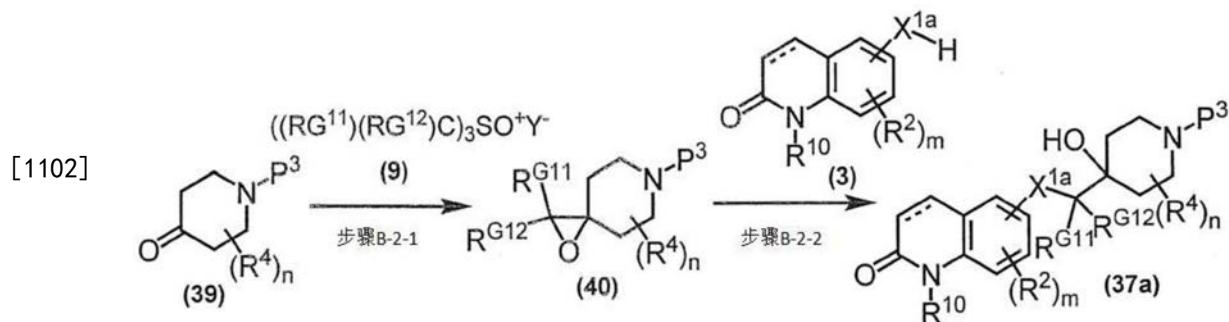
[1097] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1098] (步骤B-1-3: (38) + (5) → (1e))

[1099] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(38)与化合物(5)反应而得到化合物(1e)。该反应可在与上述步骤A-2-1 类似的条件下进行。

[1100] 方案B-2

[1101] [化学式37]



[1103] 其中各符号如上述所定义。

[1104] (步骤B-2-1: (39) + (9) → (40))

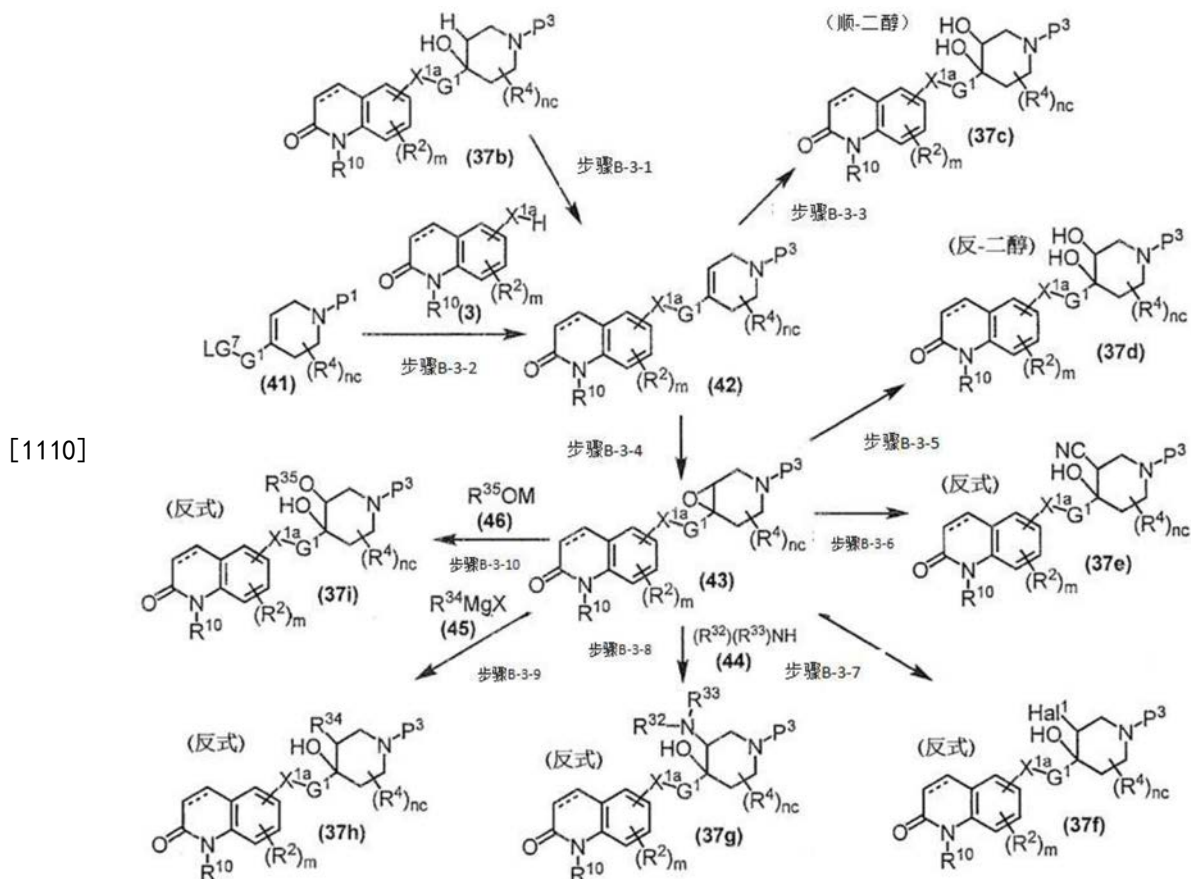
[1105] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(39)与化合物(9)反应(科里-柴可夫斯基(Corey-Chaykovsky)反应)而得到化合物(40)。该反应可在与上述步骤A-3-1类似的条件下进行。

[1106] (步骤B-2-2: (40) + (3) → (37a))

[1107] 化学式(37)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(40)与化合物(3)反应而得到化合物(37a)。该反应可在与上述步骤A-3-2 类似的条件下进行。

[1108] 方案B-3

[1109] [化学式38]



[1111] 其中 LG^7 表示离去基团； Hal^1 表示卤素原子； R^{32} 及 R^{33} 各独立表示氢原子或低级烷基； R^{34} 表示低级烷基； R^{35} 表示低级烷基；M表示碱金属原子；X表示卤素原子；nc为0至7的整数；及其他符号如上述所定义。

[1112] (步骤B-3-1: (37b) $\rightarrow$ (42))

[1113] 例如,可使用任何已知方法经由转换化合物(37b)中的羟基成离去基团随后经由烯化反应而得到化合物(42)。该反应可在与上述步骤A-10-1类似的条件下进行。

[1114] (步骤B-3-2: (41) + (3) $\rightarrow$ (42))

[1115] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(41)与化合物(3)反应而得到化合物(42)。该反应可在与上述步骤A-1-1类似的条件下进行。

[1116] (步骤B-3-3: (42) $\rightarrow$ (37c))

[1117] 化学式(37)表示的化合物中,例如,可在四氧化锇及再氧化剂存在下,在惰性溶剂中使化合物(42)反应而得到化合物(37c)。

[1118] 四氧化锇使用量相对于化合物(42)通常为0.01至0.5摩尔当量。而且,可使用锇酸钾($K_2OsO_2(OH)_4$)作为四氧化锇的替代物。此外,可使用其中四氧化锇支撑在耐溶剂聚合物上的固定化催化剂。固定化催化剂的实例包含“Osmium Oxide, Immobilized Catalyst I (Os IC-I)” (商标名) (和光纯药株式会社)。

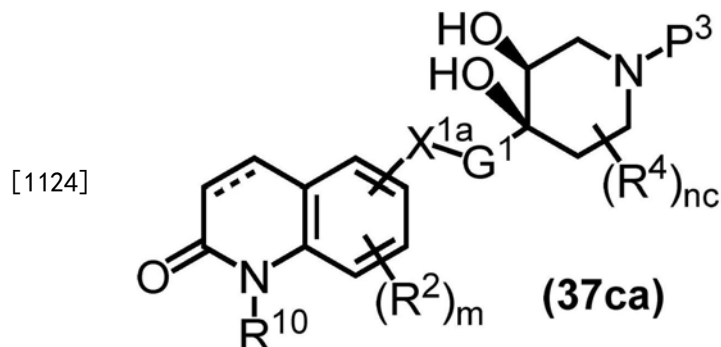
[1119] 再氧化剂的实例包含,例如,N-甲基吗啉氧化物、三甲基胺氧化物、叔丁基过氧化氢及铁氰化钾($K_3Fe(CN)_6$),也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。再氧化剂使用量相对于化合物(42)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1120] 此外,可使用不对称胺配体进行夏普莱斯(Sharpless)不对称二羟基化反应。

[1121] 不对称胺配体的实例包含,例如,氢化奎宁醚类例如氢化奎宁蒽醌-1,4-二基二醚[(DHQ)₂AQN]、氢化奎宁2,5-二苯基-4,6-嘧啶二基二醚[(DHQ)₂PYR]及氢化奎宁1,4-酞嗪二基二醚[(DHQ)₂PHAL]及;氢化奎宁啉醚类例如氢化奎宁啉蒽醌-1,4-二基二醚[(DHQD)₂AQN]、氢化奎宁啉2,5-二苯基-4,6-嘧啶二基二醚[(DHQD)₂PYR]及氢化奎宁啉1,4-酞嗪二基二醚[(DHQD)₂PHAL]。不对称胺配体使用量相对于化合物(42)通常为0.001至1摩尔当量。

[1122] 例如,采用氢化奎宁醚时,一般主要可得到,化学式(37ca)表示的化合物:

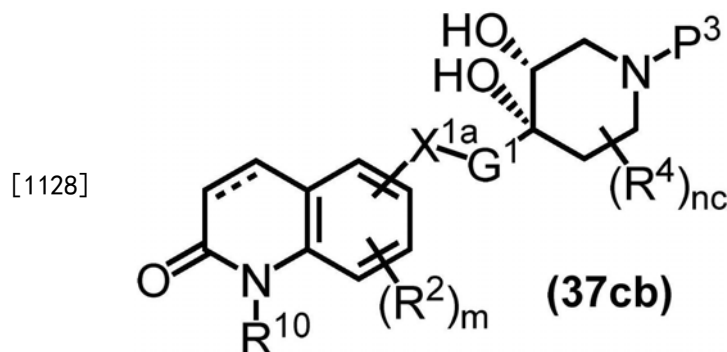
[1123] [化学式39]



[1125] 其中各符号如上述化合物(37c)所定义。

[1126] 例如,使用氢化奎宁啉醚时,一般主要可得到,化学式(37cb)表示的化合物:

[1127] [化学式40]



[1129] 其中各符号与上述化合物(37c)定义相同。

[1130] 此外,如需要可添加碱。碱的实例包含碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属氢氧化物类、芳族胺类及叔胺类。碱使用量相对于化合物(42)通常为0.001至3摩尔当量。

[1131] 此外,如需要可加入添加剂。添加剂的实例包含甲磺酰胺。添加剂使用量相对于化合物(42)通常为0.001至3摩尔当量。

[1132] 此外,可使用可购自市售的试剂盒例如AD-mix-α(包括K₂O₂(OH)₄、(DHQ)₂PHAL、K₃Fe(CN)₆及K₂CO₃)或AD-mix-β(包括K₂O₂(OH)₄、(DHQD)₂PHAL、K₃Fe(CN)₆及K₂CO₃)。

[1133] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1134] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1135] (步骤B-3-4: (42)→(43))

[1136] 例如,可在惰性溶剂中在氧化剂存在下使化合物(42)反应而得到化合物(43)。该反应可在与上述步骤A-4-4类似的条件下进行。

[1137] (步骤B-3-5: (43)→(37d))

- [1138] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物 (43) 而得到化合物 (37d)。
- [1139] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸及磷酸;有机酸类例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物 (43) 通常为1摩尔当量至过量。
- [1140] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。
- [1141] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1142] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1143] (步骤B-3-6: (43) → (37e))
- [1144] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可用氰源及碱处理化合物 (43) 而得到化合物 (37e)。
- [1145] 氰源的实例包含,例如,α-氰醇类例如α-羟基异丁腈。氰源使用量相对于化合物 (43) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。
- [1146] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (43) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。
- [1147] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1148] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1149] (步骤B-3-7: (43) → (37f))
- [1150] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中或没有溶剂下使化合物 (43) 与卤化氢反应而得到化合物 (37f)。
- [1151] 当 Ha1^1 为氟时,可使用四丁基二氢三氟化铵作为卤化氢。
- [1152] 卤化氢使用量相对于化合物 (43) 通常为1摩尔当量至过量。
- [1153] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1154] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1155] (步骤B-3-8: (43) + (44) → (37g))
- [1156] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可使化合物 (43) 与化合物 (44) 反应而得到化合物 (37g)。
- [1157] 化合物 (44) 使用量相对于化合物 (43) 通常为1摩尔当量至过量。
- [1158] 可使用化合物 (44) 作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。
- [1159] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1160] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1161] (步骤B-3-9: (43) + (45) → (37h))
- [1162] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中使化合物 (43) 与化合物 (45)

反应而得到化合物 (37h)。

[1163] 化合物 (45) 使用量相对于化合物 (43) 通常为1至10摩尔当量,优选为 1至5摩尔当量。

[1164] 此外,如需要可使用铜化合物作为催化剂。

[1165] 铜化合物的实例包含例如,氯化亚铜(I)、氯化铜(II)、溴化亚铜(I)、溴化铜(II)、碘化亚铜(I)、氧化亚铜(I)、氧化铜(II)、乙酸亚铜(I)、乙酸铜(II)、氰化亚铜(I)、硫酸铜(II),或其二甲基硫复合物。铜化合物使用量相对于化合物 (43) 通常为0.001至3摩尔当量。

[1166] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、醚类、酰胺类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1167] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1168] (步骤B-3-10: (43) + (46) → (37i))

[1169] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中使化合物 (43) 与化合物 (46) 反应而得到化合物 (37i)。

[1170] 化合物 (46) 使用量相对于化合物 (43) 通常为1摩尔当量至过量。

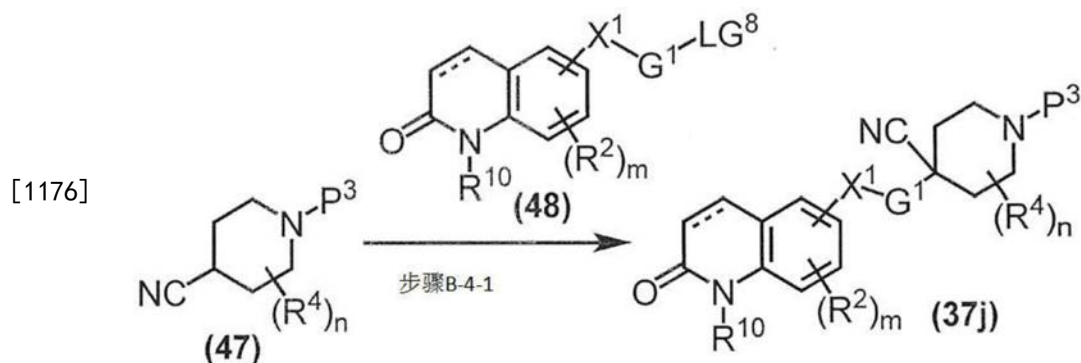
[1171] M表示的碱金属的实例包含钾、钠及铯。

[1172] 惰性溶剂的实例包含,例如,相应于化合物 (46) 的醇类,或烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1173] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1174] 方案B-4

[1175] [化学式41]



[1177] 其中LG⁸表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[1178] (步骤B-4-1: (47) + (48) → (37j))

[1179] 化学式 (37) 表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (47) 与化合物 (48) 反应而得到化合物 (37j)。

[1180] 化合物 (48) 使用量相对于化合物 (47) 通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

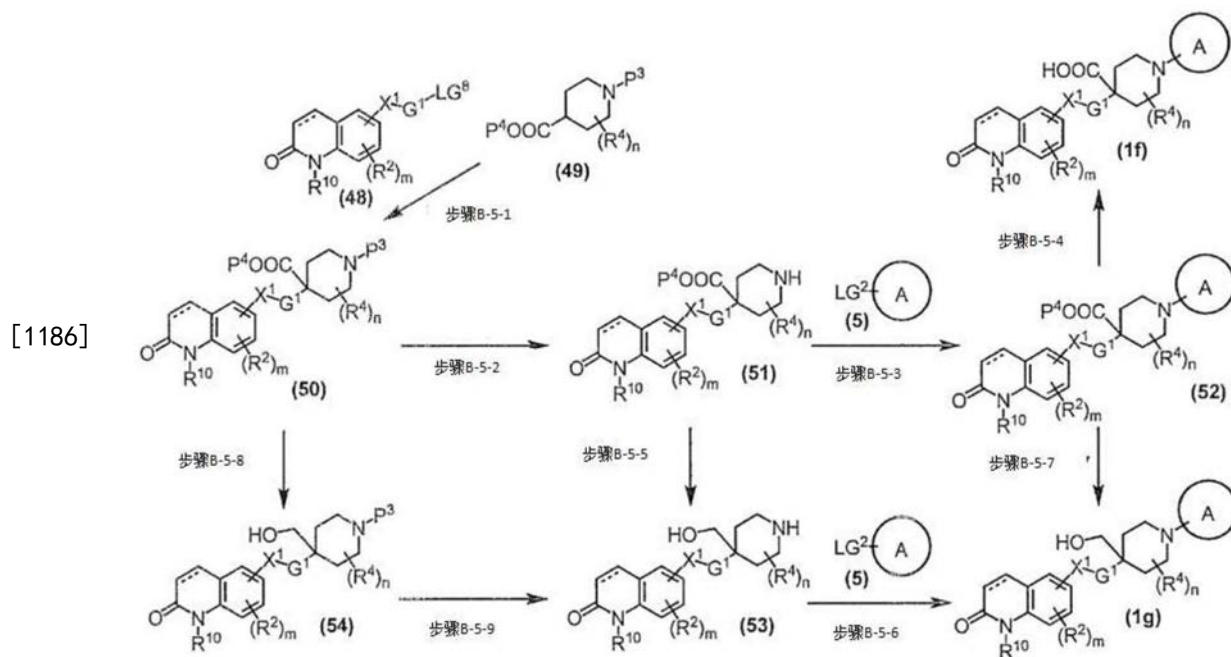
[1181] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (47) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1182] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酰胺类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1183] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1184] 方案B-5

[1185] [化学式42]



[1187] 其中P⁴表示羧基保护基;及其他符号如上述所定义。

[1188] (步骤B-5-1: (49) + (48) → (50))

[1189] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(49)与化合物(48)反应而得到化合物(50)。该反应可在与上述步骤B-4-1类似的条件下进行。

[1190] (步骤B-5-2: (50) → (51))

[1191] 可使化合物(50)进行脱保护反应而得到化合物(51)。例如,该反应可在与上述步骤B-1-2类似的条件下进行。

[1192] (步骤B-5-3: (51) + (5) → (52))

[1193] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(51)与化合物(5)反应而得到化合物(52)。该反应可在与上述步骤A-2-1类似的条件下进行。

[1194] (步骤B-5-4: (52) → (1f))

[1195] 化学式(1)表示的化合物中,可使化合物(52)进行脱保护反应而得到化合物(1f)。

[1196] 可使用任何已知反应作为脱保护反应,例如,当P⁴为低级烷基时,可经由在惰性溶剂中在碱存在下使化合物反应而使该基脱保护。

[1197] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属磷酸氢盐类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(50)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1198] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1199] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1200] (步骤B-5-5: (51) → (53))

[1201] 可使用与上述步骤B-5-4类似的反应使化合物(51)的P⁴进行脱保护反应而得到羧酸,然后使所得化合物在惰性溶剂中在还原剂存在下进行还原反应,或者,在惰性溶剂中在还原剂存在下使化合物(51)直接进行还原反应,而得到化合物(53)。

[1202] 还原剂的实例包含硼氢化钠、硼氢化锂、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂、氢化铝锂、二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠、硼烷四氢呋喃络合物及二异丁基氢化铝。还原剂使用量相对于化合物(51)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1203] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醇类、醚类、酰胺类及亚砷类,可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1204] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1205] (步骤B-5-6: (53) + (5) → (1g))

[1206] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(53)与化合物(5)反应而得到化合物(1g)。该反应可在与上述步骤A-2-1类似的条件下进行。

[1207] (步骤B-5-7: (52) → (1g))

[1208] 化学式(1)表示的化合物中,可使用与上述步骤B-5-4类似的反应使化合物(52)的P⁴进行脱保护反应而得到羧酸,然后使所得化合物在惰性溶剂中在还原剂存在下进行还原反应,或者,在惰性溶剂中在还原剂存在下使化合物(52)直接进行还原反应,而得到化合物(1g)。该反应可在与上述步骤B-5-5类似的条件下进行。

[1209] (步骤B-5-8: (50) → (54))

[1210] 可使用与上述步骤B-5-4类似的反应使化合物(50)的P⁴进行脱保护反应而得到羧酸,然后使所得化合物在惰性溶剂中在还原剂存在下进行还原反应,或者,在惰性溶剂中在还原剂存在下使化合物(50)直接进行还原反应,而得到化合物(54)。该反应可在与上述步骤B-5-5类似的条件下进行。

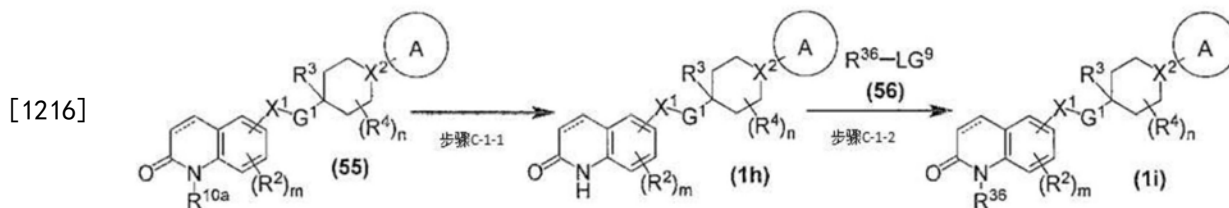
[1211] (步骤B-5-9: (54) → (53))

[1212] 可使化合物(54)进行脱保护反应而得到化合物(53)。例如,该反应可在与上述步骤B-1-2类似的条件下进行。

[1213] 制备方法C:各种衍生化

[1214] 方案C-1

[1215] [化学式43]



[1217] 其中R^{10a}表示氨基保护基;LG⁹表示离去基团;R³⁶表示视需要具有一个或多个低级烷基的氨基或低级烷基;及其他符号如上述所定义。

[1218] (步骤C-1-1: (55) → (1h))

[1219] 化学式(1)表示的化合物中,可使化合物(55)进行脱保护反应而得到化合物(1h)。

[1220] 可使用任何已知反应作为脱保护反应,例如,当 R^{10a} 为4-甲氧基苄基(PMB)时,可在氢源及金属催化剂存在下经由氢化,用氧化剂处理,或在强酸条件下处理,而得到化合物(1h)。

[1221] 当上述化学式(aa)的亚化学式为上述化学式(aa1)表示的化学式,即,化合物(55)经保护为酰亚氨酸(低级烷基保护)时,可在强酸条件下将其处理,而得到化合物(1h)。

[1222] 氢源的实例包含,例如,氢气、甲酸、甲酸钠、甲酸铵、环己烯、次膦酸盐及胂。使用氢气作为氢源时,可在氢气压力为约1至10atm下进行反应。另一种氢源的使用量相对于化合物(55)通常为1摩尔当量至过量,优选为1至10摩尔当量。

[1223] 金属催化剂的实例包含,例如,钯碳、钯黑、氯化钯、氢氧化钯碳、氧化铂、铂黑、铂-钯、铂-碳、拉内镍及拉内钴。金属催化剂使用量相对于化合物(55)通常为0.001至1000摩尔当量,优选为0.01至100摩尔当量。

[1224] 氧化剂的实例包含醌氧化剂例如2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(DDQ)及;金属氧化剂例如硝酸铈(IV)铵(ammonium hexanitratocerate(IV))(CAN)。氧化剂使用量相对于化合物(55)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1225] 强酸的实例包含无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;有机酸类例如三氟乙酸及三氟甲烷磺酸。强酸使用量相对于化合物(55)通常为1摩尔当量至过量。

[1226] 此外,使用强酸时,如需要可使用阳离子清除剂。阳离子清除剂的实例包含,例如,苯甲醚、苯甲硫醚、酚、间甲酚、对甲酚及二甲基硫。阳离子清除剂使用量相对于化合物(55)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1227] 可使用强酸作为溶剂,或使用惰性溶剂。

[1228] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酮类、酰胺类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1229] 反应温度通常为-80至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1230] (步骤C-1-2: (1h) + (56) $\rightarrow$ (1i))

[1231] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(1h)与化合物(56)反应而得到化合物(1i)。

[1232] 化合物(56)使用量相对于化合物(1h)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

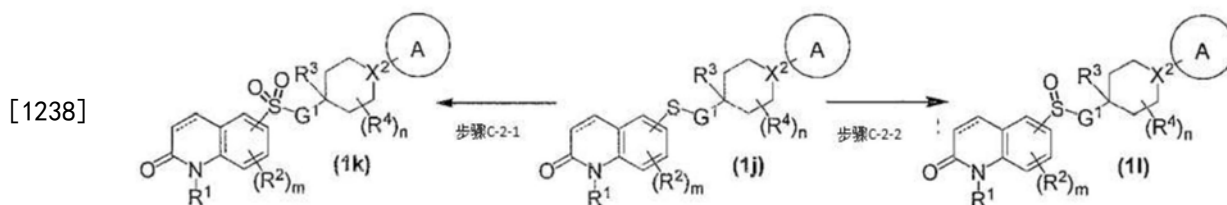
[1233] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(1h)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1234] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1235] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1236] 方案C-2

[1237] [化学式44]



[1239] 其中各符号如上述所定义。

[1240] (步骤C-2-1: (1j) → (1k))

[1241] 例如,可在惰性溶剂中在氧化剂存在下使化合物(1j)反应而得到化合物(1k)。

[1242] 氧化剂的实例包含无机过氧化物类(例如过氧化氢、次氯酸钠及过碘酸钠)、有机过氧化物类(例如间氯过氧苯酸、过氧苯酸、过氧乙酸及三氟过氧乙酸)及二氧杂环丙烷类(例如二甲基二氧杂环丙烷)。氧化剂使用量相对于化合物(1j)通常为2至10摩尔当量,优选为2至5摩尔当量。

[1243] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

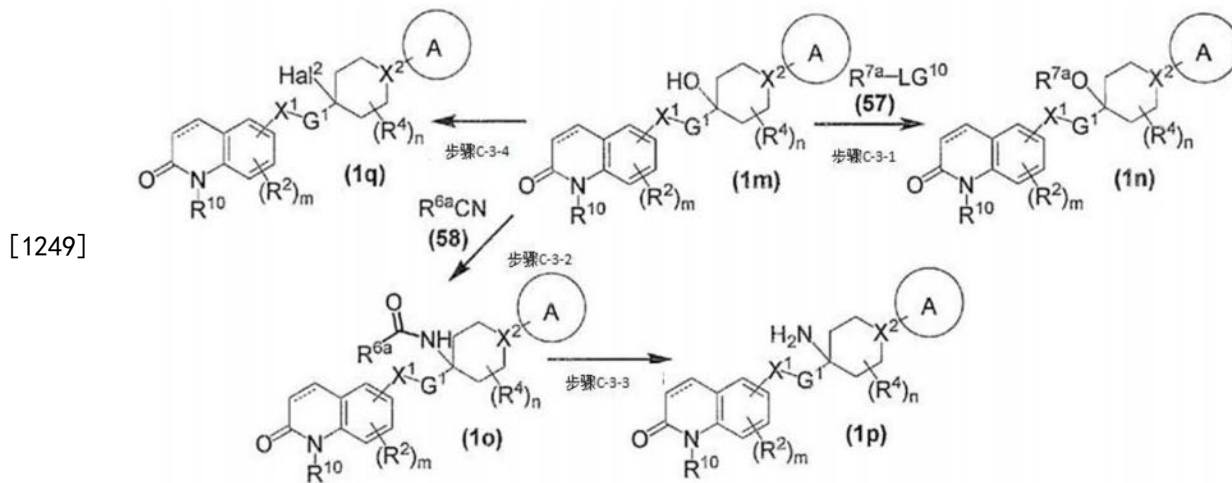
[1244] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1245] (步骤C-2-2: (1j) → (1l))

[1246] 例如,可在惰性溶剂中在氧化剂存在下使化合物(1j)反应而得到化合物(1l)。可在与上述步骤C-2-1类似的条件下进行该反应。氧化剂使用量相对于化合物(1j)通常为1至10摩尔当量,优选为1至1.5摩尔当量。

[1247] 方案C-3

[1248] [化学式45]



[1250] 其中 R^{6a} 表示视需要具有一个或多个氨基的低级烷基而该氨基视需要具有一个或多个低级烷基; R^{7a} 表示氨基、低级烷酰基或低级烷基; Hal^2 表示卤素原子; LG^{10} 表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

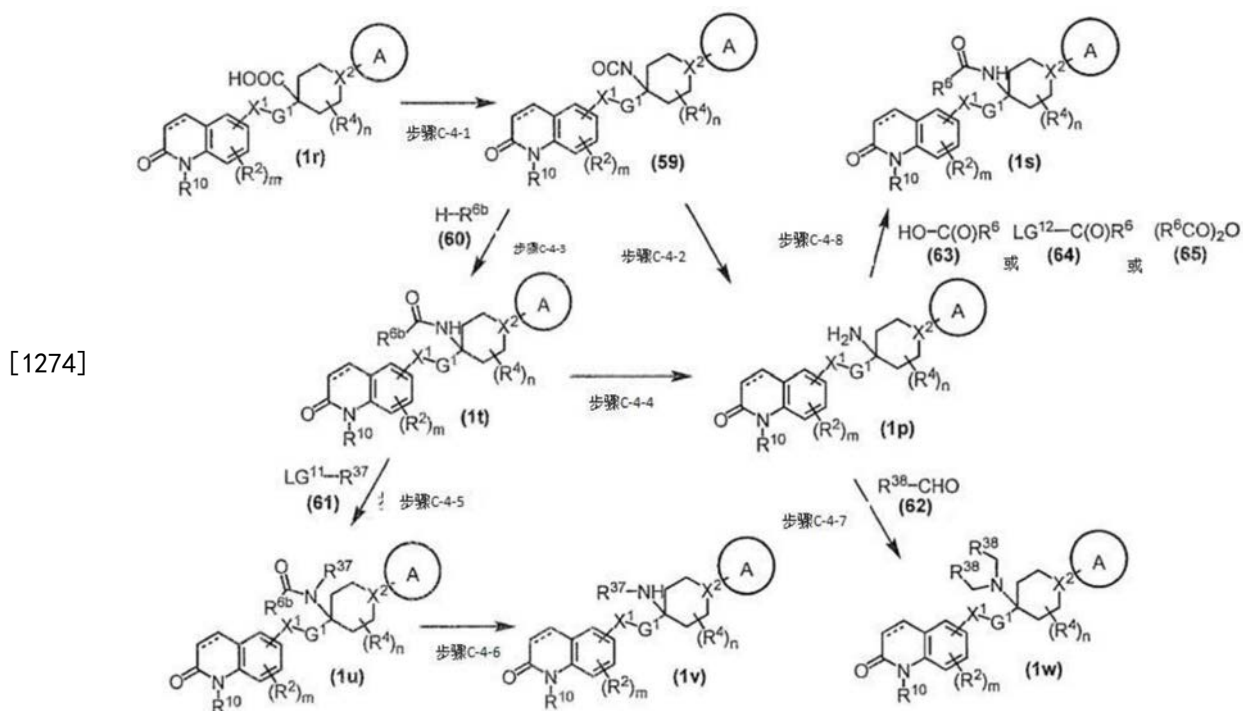
[1251] (步骤C-3-1: (1m) + (57) → (1n))

[1252] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(1m)与化合物(57)反应而得到化合物(1n)。可在与上述步骤A-1-1类似的条件下进行该反应。

[1253] 此外,当 R^{7a} 为低级烷酰基时,可使用羧酸酐例如 $(R^{7a})_2O$ 置换化合物(57)。

[1254] (步骤C-3-2: (1m) + (58) → (1o))

- [1255] 例如,可在酸存在下使化合物(1m)与化合物(58)反应而得到化合物(1o)。
- [1256] 化合物(58)使用量相对于化合物(1m)通常为1摩尔当量至过量。
- [1257] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;有机酸类例如三氟乙酸及三氟甲磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(1m)通常为1摩尔当量至过量。
- [1258] 可使用酸或化合物(58)作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。
- [1259] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、亚砷类及腈类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1260] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1261] (步骤C-3-3: (1o) → (1p))
- [1262] 例如,可用酸处理化合物(1o)而得到化合物(1p)。
- [1263] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;有机酸类例如三氟乙酸及三氟甲磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(1o)通常为1摩尔当量至过量。
- [1264] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。
- [1265] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酮类、酰胺类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1266] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1267] (步骤C-3-4: (1m) → (1q))
- [1268] 例如,可在惰性溶剂中使化合物(1m)与卤化剂反应而得到化合物(1q)。
- [1269] 卤化剂的实例包含,例如,氯化用的亚硫酰氯、氯化草酰、氯化碳酰、氧氯化磷、五氯化磷及三氯化磷;溴化用的溴化亚硫酰及三溴化磷;及氟化用的双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫及二乙基氨基三氟化硫。卤化剂使用量相对于化合物(1m)通常为1至10摩尔当量。
- [1270] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。
- [1271] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。
- [1272] 方案C-4
- [1273] [化学式46]



[1275] 其中R^{6b}表示低级烷氧基;R³⁷表示低级烷基;R³⁸表示氢原子或具有1至5个碳原子的烷基;LG¹¹或LG¹²各自独立表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[1276] (步骤C-4-1: (1r) → (59))

[1277] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(1r)与磷酰基叠氮化合物反应而得到化合物(59)。

[1278] 磷酰基叠氮化合物的实例包含,例如,叠氮磷酸二苯酯、叠氮磷酸双(对硝基苯基)酯及叠氮磷酸二乙酯。磷酰基叠氮化合物使用量相对于化合物(1r)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1279] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,优选为叔胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(1r)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1280] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1281] 反应温度通常为40℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1282] (步骤C-4-2: (59) → (1p))

[1283] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(59)而得到化合物(1p)。

[1284] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸、氢溴酸及磷酸;有机酸类例如乙酸、三氟乙酸、草酸、酞酸、反丁烯二酸、酒石酸、顺丁烯二酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、对甲苯磺酸及10-樟脑磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(59)通常为1摩尔当量至过量。

[1285] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。

[1286] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1287] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1288] (步骤C-4-3: (59) + (60) → (1t))

[1289] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可使化合物(59)与化合物(60)反应而得到化合物(1t)。

[1290] 化合物(60)使用量相对于化合物(59)通常为1摩尔当量至过量。

[1291] 可使用化合物(60)作为溶剂,或除化合物(60)之外还可使用惰性溶剂。

[1292] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1293] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1294] (步骤C-4-4: (1t) → (1p))

[1295] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(1t)而得到化合物(1p)。

[1296] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;及有机酸类例如乙酸、三氟乙酸及三氟甲磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(1t)通常为1摩尔当量至过量。

[1297] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。

[1298] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、水、醇类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1299] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1300] (步骤C-4-5: (1t) + (61) → (1u))

[1301] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(1t)与化合物(61)反应而得到化合物(1u)。

[1302] 化合物(61)使用量相对于化合物(1t)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1303] 碱的实例包含,例如,碱金属氢化物类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(1t)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1304] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1305] 反应温度通常为-40℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1306] (步骤C-4-6: (1u) → (1v))

[1307] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(1u)而得到化合物(1v)。该反应可在与上述步骤C-4-4类似的条件下进行。

[1308] (步骤C-4-7: (1p) + (62) → (1w))

[1309] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中,在还原剂存在下使化合物(1p)与化合物(62)反应(还原胺化反应)而得到化合物(1w)。

[1310] 化合物(62)使用量相对于化合物(1p)通常为2摩尔当量至过量。

[1311] 还原剂的实例包含硼氢化钠、硼氢化锂、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙基硼氢化钠、三乙基硼氢化锂、氢化铝锂、二氢双(2-甲氧基乙氧基)铝酸钠、硼烷四氢呋喃络合物、二异丁基氢化铝、甲酸、甲酸钠及甲酸铵。还原剂使用量相对于化合物(1p)通常

为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1312] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醇类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1313] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1314] (步骤C-4-8: (1p) + (63) 或 (64) 或 (65) → (1s))

[1315] 化学式 (1) 表示的化合物中,可在惰性溶剂中经由化合物 (1p) 与化合物 (63)、(64) 或 (65) 的缩合反应而得到化合物 (1s)。

[1316] 化合物 (63)、(64) 或 (65) 的各自使用量相对于化合物 (1p) 通常为1至 10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1317] 此外,如需要可添加碱。碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (1p) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1318] 此外,如需要可使用碱性活化剂。碱性活化剂的实例包含N,N-二甲基-4-氨基吡啶 (DMAP) 及吡啶。碱性活化剂使用量相对于化合物 (1p) 通常为0.01 摩尔当量至过量。

[1319] 此外,特别是与化合物 (63) 进行缩合反应时,优选为于缩合中使用缩合剂。缩合剂的实例包含,例如,碳二亚胺类例如1,3-二环己基碳二亚胺、1-环己基-3-吗啉基乙基碳二亚胺、1-环己基-3-(4-二乙基氨基环己基) 碳二亚胺、1,3-二乙基碳二亚胺、1,3-二异丙基碳二亚胺及1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺或其盐类。缩合剂使用量相对于化合物 (1p) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1320] 此外,除缩合剂之外还可添加缩合加速剂。缩合加速剂的实例包含,例如,1-羟基苯并三唑 (HOBt)、N-羟基琥珀酰亚胺 (HOSu)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (HOAt) 及羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑 (HOOBt)。缩合加速剂使用量相对于化合物 (1p) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

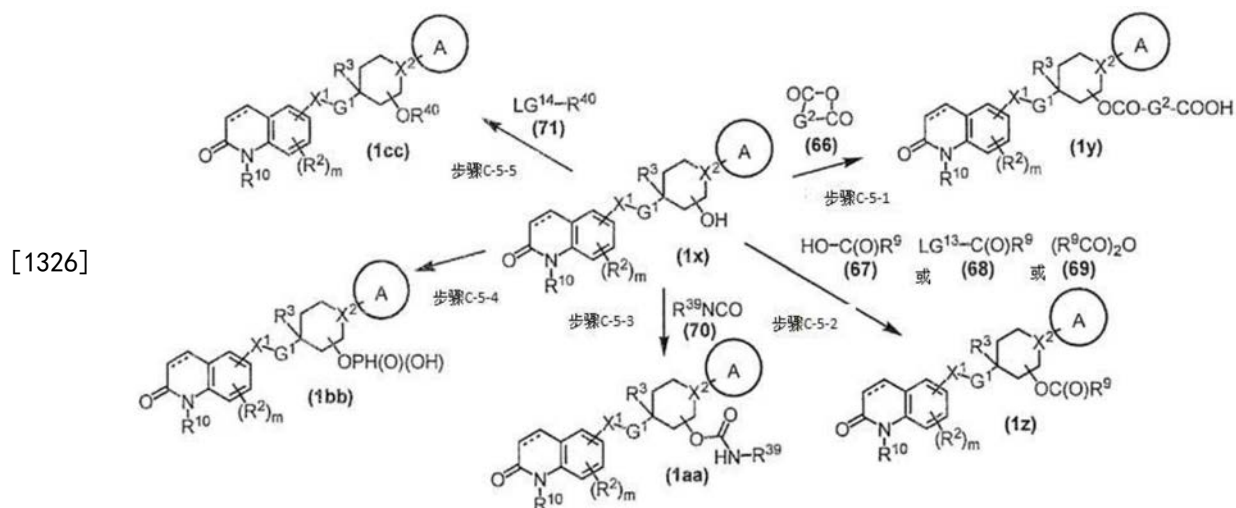
[1321] 此外,可使用叔胺例如吡啶作为溶剂,或使用惰性溶剂。

[1322] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1323] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1324] 方案C-5

[1325] [化学式47]



[1327] 其中 R^{39} 表示烷基; R^{40} 表示视需要具有一个或多个低级烷氧基的苄基,或低级烷基; LG^{13} 或 LG^{14} 各自独立表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[1328] (步骤C-5-1: (1x) + (66) $\rightarrow$ (1y))

[1329] 化学式(1)表示的化合物中,可在惰性溶剂中使化合物(1x)与化合物(66)反应而得到化合物(1y)。

[1330] 化合物(66)使用量相对于化合物(1x)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1331] 此外,如需要可使用碱性活化剂。碱性活化剂的实例包含,N,N-二甲基-4-氨基吡啶(DMAP)及吡啶。碱性活化剂使用量相对于化合物(1x)通常为1摩尔当量至过量。

[1332] 此外,可使用吡啶等作为溶剂,或使用惰性溶剂。

[1333] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1334] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1335] (步骤C-5-2: (1x) + (67) 或 (68) 或 (69) $\rightarrow$ (1z))

[1336] 化学式(1)表示的化合物中,可在惰性溶剂中经由化合物(1x)与化合物(67)、(68)或(69)的缩合反应而得到化合物(1z)。

[1337] 化合物(67)、(68)或(69)的各自使用量相对于化合物(1x)一般为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1338] 此外,如需要可添加碱。碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(1x)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1339] 此外,如需要可使用碱性活化剂。碱性活化剂的实例包含,N,N-二甲基-4-氨基吡啶(DMAP)及吡啶。碱性活化剂使用量相对于化合物(1x)通常为0.01摩尔当量至过量。

[1340] 此外,特别是与化合物(67)进行缩合反应时,优选于缩合中使用缩合剂。缩合剂的实例包含,例如,碳二亚胺类例如1,3-二环己基碳二亚胺、1-环己基-3-吗啉基乙基碳二亚胺、1-环己基-3-(4-二乙基氨基环己基)碳二亚胺、1,3-二乙基碳二亚胺、1,3-二异丙基碳二亚胺及1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺或其盐类。缩合剂使用量相对于化合物

(1x) 通常为1至10摩尔当量,优选为 1至5摩尔当量。

[1341] 此外,除缩合剂之外还可添加缩合加速剂。缩合加速剂的实例包含,例如,1-羟基苯并三唑(HOBt)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)及羟基-3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三唑(HOObt)。缩合加速剂使用量相对于化合物(1x)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1342] 此外,可使用叔胺例如吡啶作为溶剂,或使用惰性溶剂。

[1343] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1344] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1345] (步骤C-5-3: (1x) + (70) → (1aa))

[1346] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中使化合物(1x)与化合物(70)反应而得到化合物(1aa)。

[1347] 化合物(70)使用量相对于化合物(1x)通常为1摩尔当量至过量。

[1348] 此外,如需要可使用碱性活化剂。碱性活化剂的实例包含,N,N-二甲基-4-氨基吡啶(DMAP)及吡啶。碱性活化剂使用量相对于化合物(1x)通常为1 摩尔当量至过量。

[1349] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1350] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1351] (步骤C-5-4: (1x) → (1bb))

[1352] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(1x)与亚磷酸二苯酯反应而得到化合物(1bb)。

[1353] 亚磷酸二苯酯使用量相对于化合物(1x)通常为1摩尔当量至过量。

[1354] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(1x)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1355] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

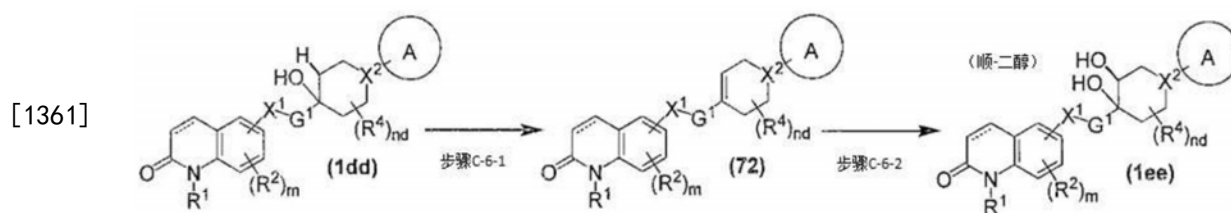
[1356] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1357] (步骤C-5-5: (1x) + (71) → (1cc))

[1358] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(1x)与化合物(71)反应而得到化合物(1cc)。可在与上述步骤A-1-1类似的条件下进行该反应。

[1359] 下式示 C-6

[1360] [化学式48]



[1362] 其中nd为0至7的整数;及其他符号如上述所定义。

[1363] (步骤C-6-1: (1dd) → (72))

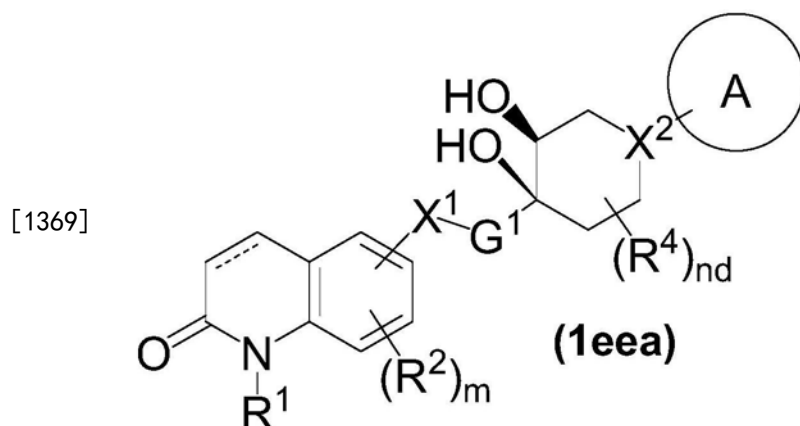
[1364] 例如,可使用任何已知方法经由转换化合物(1dd)中的羟基成离去基团随后经由烯化反应而得到化合物(72)。该反应可在与上述步骤A-10-1类似的条件下进行。

[1365] (步骤C-6-2: (72) → (1ee))

[1366] 化学式(1)表示的化合物中,例如,可在惰性溶剂中在四氧化锇及再氧化剂存在下,使化合物(72)反应而得到化合物(1ee)。该反应可在与上述步骤B-3-3类似的条件下进行。

[1367] 与上述步骤B-3-3类似例如,当使用氢化奎宁醚作为催化剂时,通常主要可得到,化学式(1eea)表示的化合物:

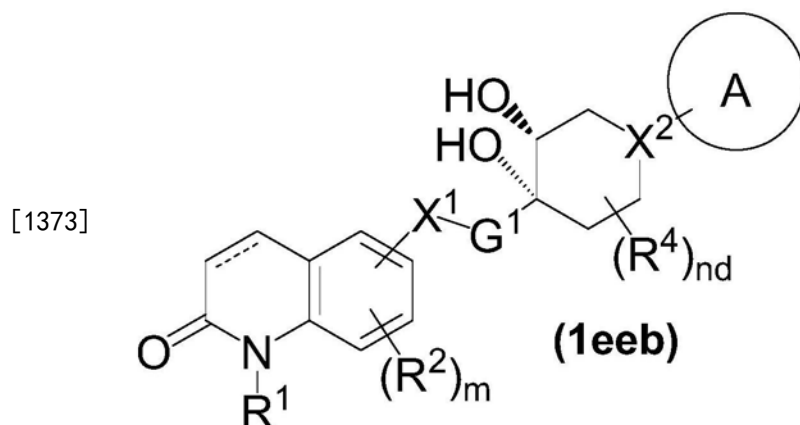
[1368] [化学式49]



[1370] 其中各符号与上述化合物(1ee)定义相同。

[1371] 例如,使用氢化奎宁啉醚时,通常主要可得到,化学式(1eeb)表示的化合物:

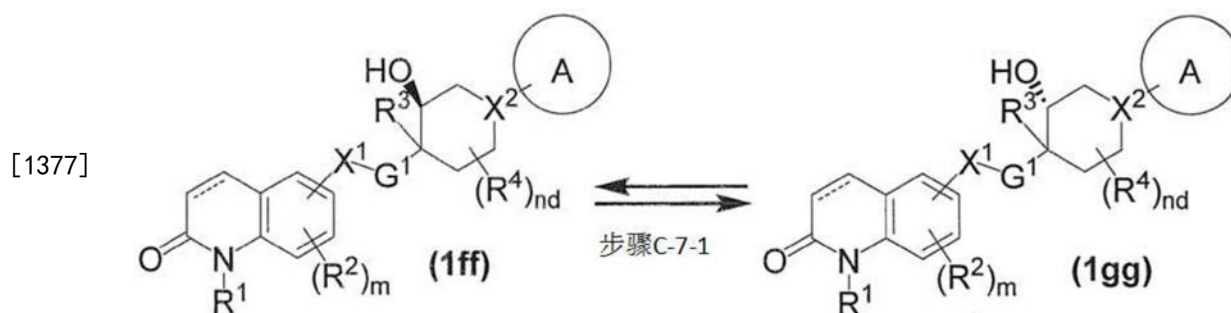
[1372] [化学式50]



[1374] 其中各符号与上述化合物(1ee)定义相同。

[1375] 方案C-7

[1376] [化学式51]



[1378] 其中各符号如上述所定义。

[1379] (步骤C-7-1: (1ff) $\longleftrightarrow$ (1gg))

[1380] 化学式(1)表示的化合物中,可从化合物(1ff)经光延(Mitsunobu)反应随后经水解反应而得到化合物(1gg)。

[1381] 例如,可在惰性溶剂中在偶氮二羧酸酯及磷存在下,使化合物(1ff)与羧酸反应,而进行光延反应。

[1382] 偶氮二羧酸酯的实例包含,例如,偶氮二羧酸二甲酯、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二异丙酯、偶氮二羧酸二苄酯、偶氮二羧酸二叔丁酯及1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶。偶氮二羧酸酯使用量相对于化合物(1ff)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1383] 磷的实例包含,例如,三苯基磷、三环己基磷及三丁基磷。磷使用量相对于化合物(1ff)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1384] 羧酸的实例包含苯甲酸、对硝基苯甲酸及对甲氧基苯甲酸。羧酸使用量相对于化合物(1ff)通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1385] 此外,可在光延反应的后进行水解反应,例如,在惰性溶剂中在碱存在下使化合物反应。

[1386] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属磷酸氢盐类及金属胺类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(1ff)通常为1摩尔当量至过量。

[1387] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

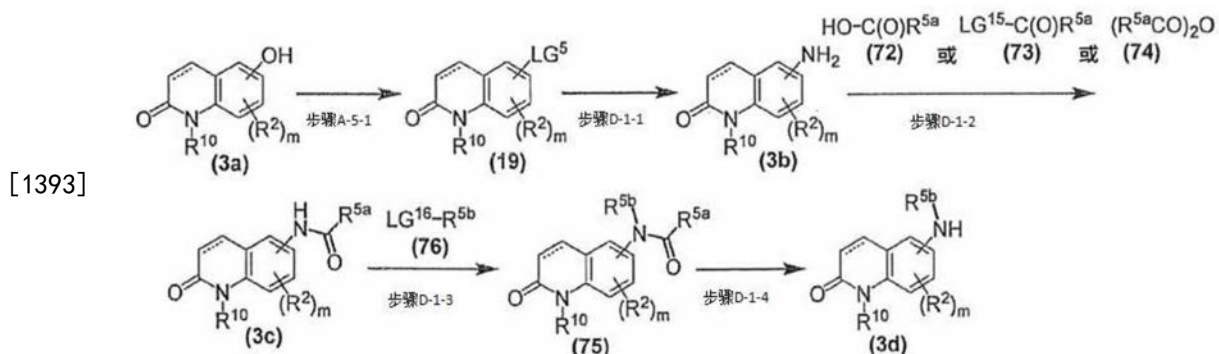
[1388] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1389] 此外,可使用类似方法从化合物(1gg)得到化合物(1ff)。

[1390] 制备方法D:起始物质合成

[1391] 方案D-1

[1392] [化学式52]



[1394] 其中 R^{5a} 表示氢原子或低级烷基; R^{5b} 表示低级烷基; LG^{15} 及 LG^{16} 各独立表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[1395] (步骤D-1-1: (19) $\rightarrow$ (3b))

[1396] 化学式(3)表示的化合物中,可使用用以引入氨基的任何已知方法从化合物(19)得到化合物(3b),例如,在惰性溶剂中,在碱及过渡金属催化剂存在下使化合物(19)与二苯甲酮亚胺或六甲基二硅氮烷反应,随后经水解所得化合物而得到化合物(3b)。

[1397] 二苯甲酮亚胺的实例包含,例如,二苯甲酮亚胺及4,4'-二甲氧基二苯甲酮亚胺。

[1398] 二苯甲酮亚胺或六甲基二硅氮烷使用量相对于化合物(19)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1399] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(19)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1400] 过渡金属催化剂的实例包含,例如,钯催化剂例如乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(三-(叔丁基膦))钯(0)、苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑-2-基亚基]钯(II)及苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑啉基亚基]钯(II);铜催化剂例如碘化铜(I)及氧化铜(I);铑催化剂例如三(三苯基膦)氯化铑(III);镍催化剂例如四(三苯基膦)镍(0),也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。过渡金属催化剂使用量相对于化合物(19)通常为0.001至3摩尔当量。

[1401] 此外,如需要可添加配体。配体的实例包含,例如,三苯基膦、三(叔丁基)膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配体使用量相对于化合物(19)通常为0.001至3摩尔当量。

[1402] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砜类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1403] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1404] (步骤D-1-2: (3b) + (72) 或 (73) 或 (74) $\rightarrow$ (3c))

[1405] 化学式(3)表示的化合物中,可在惰性溶剂中经由化合物(3b)与化合物(72)、(73)或(74)的缩合反应而得到化合物(3c)。该反应可在与上述步骤C-4-8类似的条件下进行。

[1406] (步骤D-1-3: (3c) + (76) → (75))

[1407] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(3c)与化合物(76)反应而得到化合物(75)。该反应可在与上述步骤C-4-5类似的条件下进行。

[1408] (步骤D-1-4: (75) → (3d))

[1409] 化学式(3)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(75)而得到化合物(3d)。

[1410] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;及有机酸类例如乙酸、三氟乙酸及三氟甲磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(75)通常为1摩尔当量至过量。

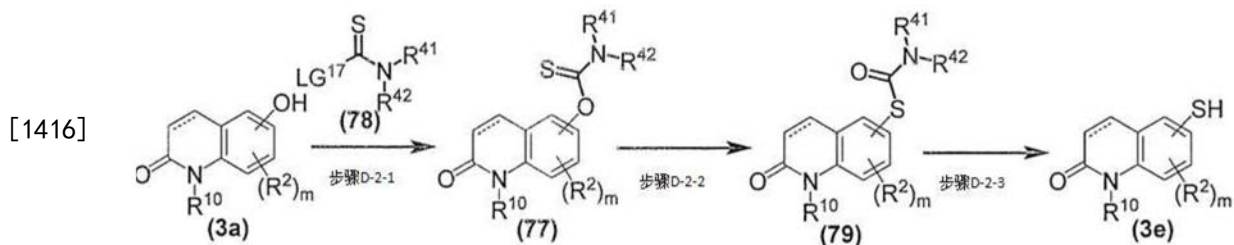
[1411] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。

[1412] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、水、醇类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1413] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1414] 方案D-2

[1415] [化学式53]



[1417] 其中 R^{41} 及 R^{42} 各自独立表示低级烷基; LG^{17} 表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[1418] (步骤D-2-1: (3a) + (78) → (77))

[1419] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(3a)与化合物(78)反应而得到化合物(77)。

[1420] 化合物(78)使用量相对于化合物(3a)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1421] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(3a)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1422] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1423] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1424] (步骤D-2-2: (77) → (79))

[1425] 可在惰性溶剂中经由热处理化合物(77)而得到化合物(79)。

[1426] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、醇类、水、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1427] 反应温度通常为100℃至300℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1428] (步骤D-2-3: (79) → (3e))

[1429] 化学式 (3) 表示的化合物中, 例如, 可用碱处理化合物 (79) 随后经水解而得到化合物 (3e)。

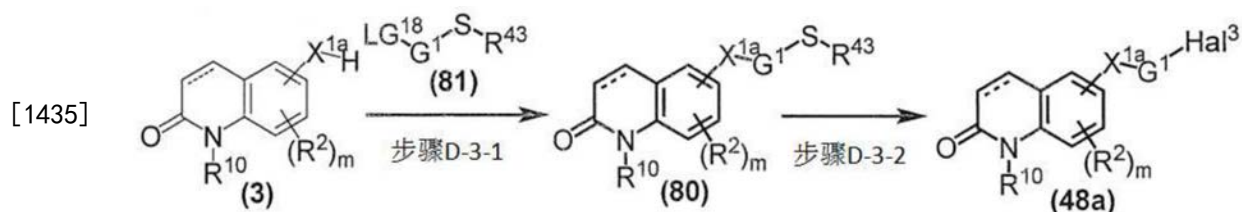
[1430] 碱的实例包含, 例如, 碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类及金属胺类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (79) 通常为1至10摩尔当量, 优选为1至5摩尔当量。

[1431] 惰性溶剂的实例包含, 例如, 烃类、卤化烃类、水、醇类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1432] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1433] 方案D-3

[1434] [化学式54]



[1436] 其中R⁴³表示低级烷基; LG¹⁸表示离去基团; Hal³表示卤素原子; 及其他符号如上述所定义。

[1437] (步骤D-3-1: (3) + (81) → (80))

[1438] 例如, 可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物 (3) 与化合物 (81) 反应而得到化合物 (80)。该反应可类似上述步骤A-1-1进行。

[1439] (步骤D-3-2: (80) → (48a))

[1440] 化学式 (48) 表示的化合物中, 例如, 可在惰性溶剂中使化合物 (80) 与卤化剂反应而得到化合物 (48a)。

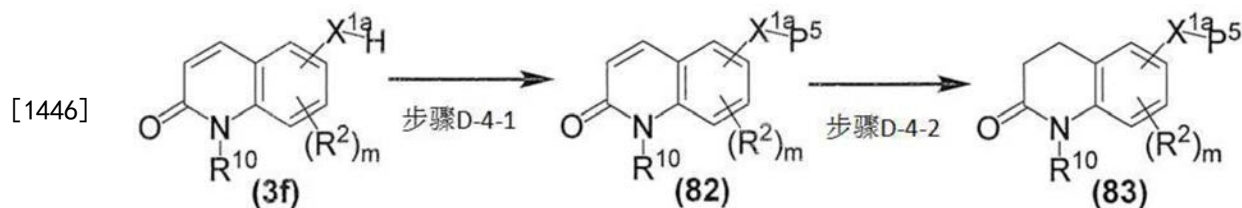
[1441] 卤化剂的实例包含, 例如, 硫酰氯、硫酰氟。卤化剂使用量相对于化合物 (80) 通常为1至10摩尔当量。

[1442] 惰性溶剂的实例包含, 例如, 烃类、卤化烃类、醚类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类, 也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1443] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1444] 方案D-4

[1445] [化学式55]



[1447] 其中P⁵表示保护基; 及其他符号如上述所定义。

[1448] (步骤D-4-1: (3f) → (82))

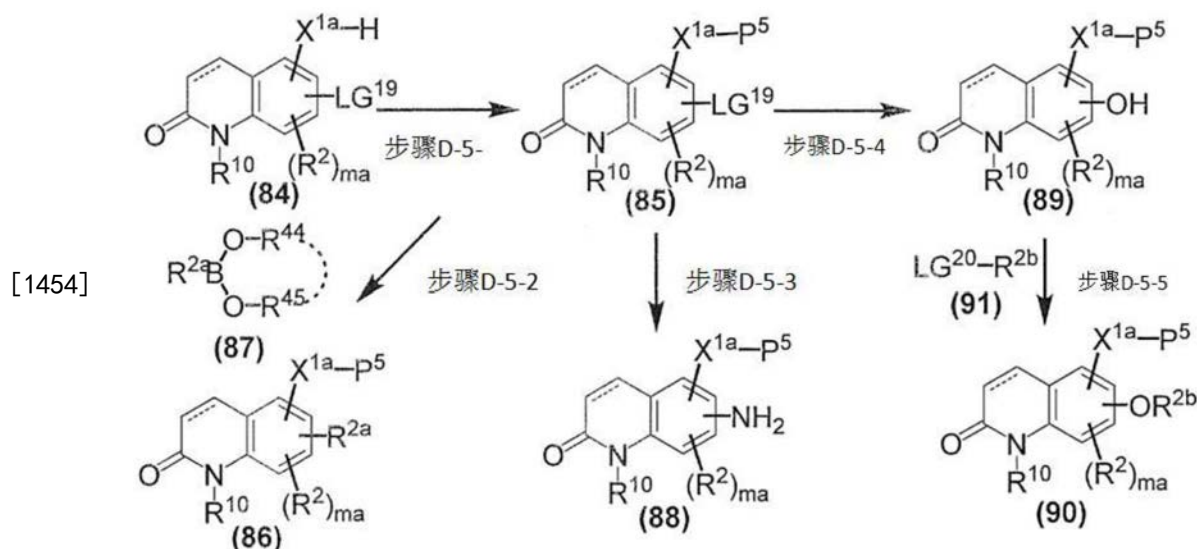
[1449] 可使化合物 (3f) 进行用于引入保护基的任何已知反应而得到化合物 (82)。

[1450] (步骤D-4-2: (82) → (83))

[1451] 例如,可在惰性溶剂中在氢源及金属催化剂存在下使化合物 (82) 进行还原反应而得到化合物 (83)。可在与上述步骤A-5-5类似的条件下进行该反应。

[1452] 下式 示D-5

[1453] [化学式56]



[1455] 其中 R^{2a} 及 R^{2b} 各独立表示低级烷基; R^{44} 及 R^{45} 各独立表示氢原子或低级烷基,或 R^{44} 及 R^{45} 可联合形成环; LG^{19} 表示离去基团; LG^{19} 及 LG^{20} 各独立表示离去基团; ma 为0至2的整数;及其他符号如上述所定义。

[1456] (步骤D-5-1: (84) → (85))

[1457] 可使化合物 (84) 进行用于引入保护基的任何已知反应而得到化合物 (85)。

[1458] (步骤D-5-2: (85) + (87) → (86))

[1459] 例如,可在惰性溶剂中在碱及过渡金属催化剂存在下使化合物 (85) 与化合物 (87) 反应而得到化合物 (86)。

[1460] 化合物 (87) 使用量相对于化合物 (85) 通常为0.1至10摩尔当量,优选为0.2至5摩尔当量。

[1461] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物 (85) 通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1462] 过渡金属催化剂的实例包含,例如,钯催化剂例如乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)、1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(三-(叔丁基膦))钯(0)、苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑-2-基亚基]钯(II)及苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑啉基亚基]钯(II);铜催化剂例如碘化铜(I)及氧化铜(I);铑催化剂例如三(三苯基膦)氯化铑(III);镍催化剂例如四(三苯基膦)镍(0),也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。过渡金属催化剂使用量相对于化合物 (85) 通常为0.001至3摩尔当量。

[1463] 此外,如需要可添加配体。配体的实例包含,例如,三苯基膦、三(叔丁基)膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配体使用量相对于化合物(85)通常为0.001至3摩尔当量。

[1464] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1465] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1466] (步骤D-5-3: (85) → (88))

[1467] 可使用用于引入氨基的任何已知方法从化合物(85)得到化合物(88),例如,在惰性溶剂中,在碱及过渡金属催化剂存在下使化合物(85)与二苯甲酮亚胺或六甲基二硅氮烷反应,随后经水解所得化合物而得到化合物(88)。该反应可在与上述步骤D-1-1类似的条件下进行。

[1468] (步骤D-5-4: (85) → (89))

[1469] 可使用用于引入羟基的任何已知方法从化合物(85)得到化合物(89),例如,在惰性溶剂中,使化合物(85)与二硼酸二酯反应,二硼酸二酯为 $(R^{B1}O)_2B_2$ 其中 R^{B1} 各独立表示低级烷基或可联合形成环(例如联硼酸频那醇酯),或与硼酸酯反应,硼酸酯为 $B(OR^{B2})_3$ 其中 R^{B2} 各独立表示氢原子或低级烷基,随后经水解所得化合物而得到化合物(89)。

[1470] 可使用Oxone(注册商标名)、羟胺及碱来进行水解反应。

[1471] 二硼酸二酯或硼酸酯使用量相对于化合物(85)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。使用二硼酸二酯时,优选为在碱及过渡金属催化剂存在下反应。

[1472] 碱的实例包含,例如,碱金属氢氧化物类、碱金属氢化物类、碱金属碳酸盐类、碱金属羧酸盐类、碱金属碳酸氢盐类、碱金属磷酸氢盐类、芳族胺类、叔胺类、金属胺类及金属烷氧化物类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。碱使用量相对于化合物(85)通常为1至10摩尔当量,优选为1至5摩尔当量。

[1473] 过渡金属催化剂的实例包含,例如,钯催化剂例如乙酸钯(II)、氯化钯(II)、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)、双(三苯基膦)-二氯化钯(II)、双(三-(叔丁基膦))钯(0)、苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑-2-基亚基]钯(II)及苯基烯丙基氯[1,3-双(二异丙基苯基)-2-咪唑啉基亚基]钯(II);铜催化剂例如碘化铜(I)及氧化铜(I);铑催化剂例如三(三苯基膦)氯化铑(III);镍催化剂例如四(三苯基膦)镍(0),也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。过渡金属催化剂使用量相对于化合物(85)通常为0.001至3摩尔当量。

[1474] 此外,如需要可添加配体。配体的实例包含,例如,三苯基膦、三(叔丁基)膦、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、4,5'-双(二苯基膦基)-9,9'-二甲基二苯并呋喃。配体使用量相对于化合物(85)通常为0.001至3摩尔当量。

[1475] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、酯类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

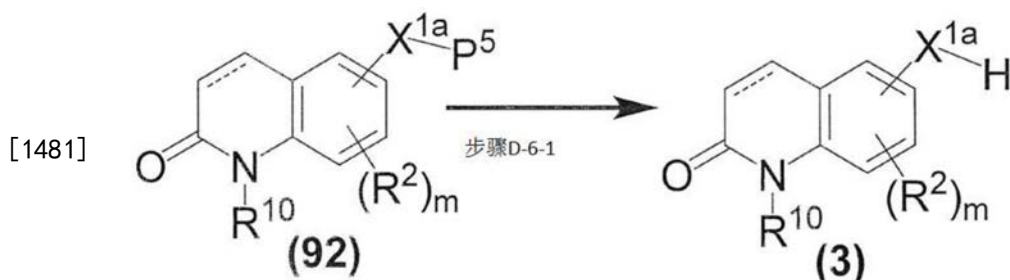
[1476] 反应温度通常为-80℃至150℃。反应时间通常为0.1至200小时。

[1477] (步骤D-5-5: (89) + (91) → (90))

[1478] 例如,可在惰性溶剂中在碱存在下使化合物(89)与化合物(91)反应而得到化合物(90)。该反应可在与上述步骤C-4-5类似的条件下进行。

[1479] 方案D-6

[1480] [化学式57]



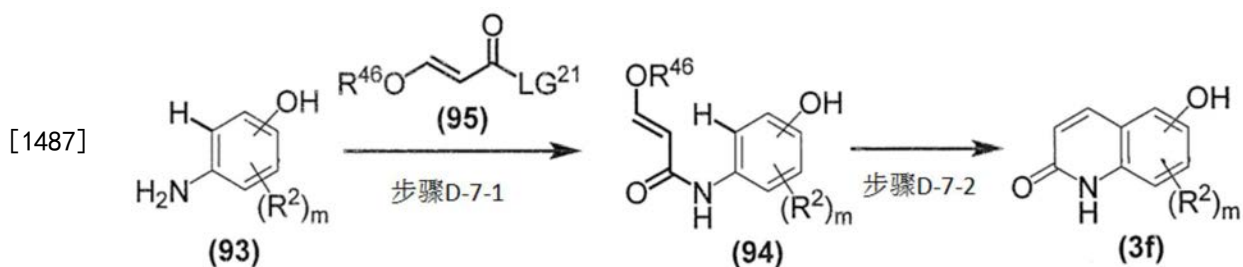
[1482] 其中各符号如上述所定义。

[1483] (步骤D-6-1: (92) $\rightarrow$ (3))

[1484] 可使化合物(92)进行任何已知的脱保护反应而得到化合物(3)。

[1485] 方案D-7

[1486] [化学式58]



[1488] 其中 R^{46} 表示低级烷基; LG^{21} 表示离去基团;及其他符号如上述所定义。

[1489] (步骤D-7-1: (93) + (95) $\rightarrow$ (94))

[1490] 可在惰性溶剂中经由化合物(93)与化合物(95)的缩合反应而得到化合物(94)。该反应可在与上述步骤C-4-8类似的条件下进行。

[1491] (步骤D-7-2: (94) $\rightarrow$ (3f))

[1492] 化学式(3)表示的化合物中,例如,可用酸处理化合物(94)而得到化合物(3f)。

[1493] 酸的实例包含,例如,无机酸类例如盐酸、硫酸、硝酸及氢溴酸;及有机酸类例如乙酸、三氟乙酸及三氟甲磺酸,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。酸使用量相对于化合物(94)通常为1摩尔当量至过量。

[1494] 可使用酸作为溶剂,或可使用另外的惰性溶剂。

[1495] 惰性溶剂的实例包含,例如,烃类、卤化烃类、醚类、水、醇类、酮类、酰胺类、腈类及亚砷类,也可以适当比率使用其中的任何两种或更多种。

[1496] 反应温度通常为 -80°C 至 150°C 。反应时间通常为0.1至200小时。

[1497] 可经由各种包含上述各步骤或与上述类似的方法的任何合成方法而制备本发明化合物(1)。此外,可考虑任何合成方法而制备各步骤的中间物及起始物质,这些合成方法包含上述各步骤或与上述类似的方法,或本文披露的参考例及实例中的方法或与实例中说明类似的方法,及在本申请申请日期已知或已公开的方法。中间物及起始物质可购自市售时,可照原样使用此种化合物。

[1498] 此外,制备化合物(1)时,除上述步骤外也可视需要使化合物进行下列任何已知反应而进一步衍化所得化合物,例如各种烷化反应、酰化反应、酰胺化反应、酯化反应、醚化反应、卤化反应、羟基化反应、胺化反应、芳基偶合反应、缩合反应例如碳链延长反应、加成反应、取代反应、氧化反应、还原反应、脱水反应及水解反应。

[1499] 如需要,上述各步骤的起始物质及中间物的官能基,可在进行特定反应前使用任何已知方法用任何保护基保护,并可于该特定反应完成后,使用任何已知方法脱脱保护基。

[1500] 上述各步骤的各中间物及最终化合物可照原样用于次一个步骤,或可在反应完成后分离及纯化该化合物。例如,当该化合物必须经分离及纯化时,可将反应混合物冷却而进行分离粗反应产物的程序例如过滤、浓缩或萃取,然后,使粗反应产物进行普通纯化程序例如管柱层析或再结晶而从反应混合物分离及纯化产物。

[1501] 起始物质、中间物与最终化合物及本发明化合物(1)包含于其化合物中添加溶剂的溶剂合物(例如,水合物及乙醇溶剂合物等)。

[1502] 起始物质、中间物及最终化合物及本发明化合物(1)包含其几何异构物、立体异构物及光学异构物。此等异构物可用任何已知分离方法分离。例如,可使用普通光学解析方法(例如,经由结晶的光学解析、经由层析的直接解析等)将消旋化合物分离成立体性纯异构物。此外,可使用适当的光学活性起始物质来制备光学活性化合物。

[1503] 上述各步骤的起始物质及最终化合物可以适当的盐的形式而使用。该盐的实例包含以下例示为本发明化合物(1)的盐。

[1504] 各步骤得到的化合物或购自市售的产品为游离形式时,可使用本来已知的方法转化该化合物成所需盐。或者,各步骤得到的化合物或购自市售的产品为盐形式时,可使用本来已知的方法转化该化合物成所需游离形式或所需的另一种盐形式。

[1505] 本发明化合物(1)包含其药学上可接受的盐形式。

[1506] 本发明化合物(1)中,有一个或多个碱性基团的化合物可与药学上可接受的酸形成盐。酸的实例包含,例如,无机酸例如盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸,及磷酸,有机酸例如甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸及乳酸。

[1507] 本发明化合物(1)中,有一个或多个酸性基团的化合物可与药学上可接受的碱形成盐。碱的实例包含,例如,无机碱例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠及碳酸氢钾,及有机碱例如甲基胺、二乙基胺、三甲基胺、三乙基胺、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、乙二胺、三(羟基甲基)甲基胺、二环己基胺、N,N'-二苄基乙二胺、胍、吡啶、甲吡啶及胆碱。

[1508] 本发明化合物(1)包含其中一个或多个原子经一个或多个同位素原子取代的化合物。同位素原子的实例包含,例如,氘(^2H)、氚(^3H)、 ^{13}C 、 ^{14}N 及 ^{18}O 。

[1509] 说明包括本发明化合物(1)作为活性成分的医药制剂/药物组合物如下。

[1510] 医药制剂为将本发明化合物(1)调配成一般医药配方的形式,其用本发明化合物(1)及药学上可接受的载体制备。载体包含稀释剂或赋形剂例如常用的填料、膨胀剂、黏合剂、增湿剂、崩解剂、表面活性剂及润滑剂。

[1511] 取决于治疗目的而可选择该医药制剂的各种不同剂型,制剂的一般实例包含,例如,锭剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂及注射剂(例如液体及悬浮液)。

[1512] 任何已知载体可广泛使用作为于制备锭剂使用的载体,及包含,例如,赋形剂例如乳糖、蔗糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土及结晶纤维素,黏合剂例如水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾及聚乙烯吡咯烷酮,崩解剂例如干淀粉、海藻酸钠、洋菜粉、海带多糖粉、碳酸氢钠、碳酸钙、聚环氧乙烷去水山梨糖醇脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯及淀粉、乳糖,崩解抑制剂例如蔗糖、硬酯、可可酯(cacao butter)及氢化油,吸收促进剂例如季铵盐及十二烷基硫酸钠,保湿剂例如甘油及淀粉,吸附剂例如淀粉、乳糖、高岭土、皂土及胶质氧化硅,润滑剂例如纯化滑石、硬脂酸酯、硼酸粉及聚乙二醇。

[1513] 如需要,也可将锭剂调配成有普通涂层的锭剂包含,例如,糖衣锭、明胶封装锭、肠溶衣锭、膜衣锭、双层锭或多层锭。

[1514] 任何已知载体可广泛使用作为于制备丸剂使用的载体,及包含,例如,赋形剂例如葡萄糖、乳糖、淀粉、可可酯、氢化植物油、高岭土及滑石,黏合剂例如粉状阿拉伯胶、粉状黄蓍胶、明胶及乙醇,及崩解剂例如海带多糖及洋菜。

[1515] 任何已知载体可广泛使用作为于制备栓剂使用的载体,及包含,例如,聚乙二醇、可可酯、高级醇、高级醇酯类、明胶及半合成甘油。

[1516] 制备注射剂时优选为将液体、乳液及悬浮液灭菌并与血液等渗。任何已知稀释剂可广泛使用作为于制备液体、乳液及悬浮液使用的稀释剂,及包含,例如,水、乙醇、丙二醇、乙氧基化异硬酯醇、聚氧基化异硬酯醇及聚环氧乙烷去水山梨糖醇脂肪酸酯。此时,如需要,医药制剂可包括足够量的盐、葡萄糖或甘油而制备等张溶液,且也可包括普通的助溶剂、缓冲剂、舒缓剂等以及着色剂、防腐剂、香料、调味剂、甜味剂及其他药物产品。

[1517] 本发明化合物(1)的含量在医药制剂中没有限制且可视需要在广泛范围内调整;医药制剂优选为通常包括1至70重量%的本发明化合物(1)。

[1518] 本发明中医药制剂的给药方法没有限制且可取决于各种不同剂型、患者年龄及性别、疾病状态及其他条件而给予医药制剂。例如,锭剂、丸剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂及胶囊可经口服给予。注射剂可单独或与普通置换液例如葡萄糖及氨基酸的组合而经静脉给予,如需要,可单独经肌肉内、皮内、皮下或腹膜内给药。栓剂可经直肠给药。

[1519] 医药制剂的剂量可取决于剂量方案、患者年龄及性别、疾病程度及其他条件而视需要调整;通常每日每公斤体重给予0.01至100mg,优选为0.1至50mg,单剂量或多剂量。

[1520] 剂量可基于不同情况而变动,以及于某些情况少于上述的剂量可能足够而于其他情况则需要多于上述的剂量。

[1521] 本发明化合物(1)特别于对抗结核病菌例如分枝杆菌,包含结核病菌属及非结核分枝杆菌属上具有特定功效,也具有优异活性对抗多重抗药性结核病菌。本发明化合物(1)不仅显示体外抗菌活性也由于经口服给药在主要感染器官肺组织中良好的分布而表现体内抗菌活性。因此本发明化合物(1)适用于作为诊断、预防和/或治疗结核病的药剂。

[1522] 本发明化合物(1)不会如用于常见细菌例如革兰氏阳性菌及革兰氏阴性菌的已知宽谱抗菌剂诱发腹泻,因此可成为能够长期给药的药用物质。

[1523] 本发明化合物(1)对细胞内寄生菌有效,例如寄生于巨噬细胞的人起源结核病菌,在杀菌力试验中即使低浓度仍具有比现有抗结核药剂较强的杀菌活性。因此可预期降低结核病的复发率,而最终能够用为短期化疗。

[1524] 由于比现有药物具有较低毒性,本发明化合物(1)也可预期作为长期治疗潜伏结核病的用途。

[1525] 本发明化合物(1)显示对药物代谢酶的低抑制活性及CYP3A酶诱发的低可能性。由于药物交互作用的限制顾虑,可预期其与其他治疗剂的组合用途。可作为组合用途的药剂包含,例如,第一线抗结核病药物、第二线抗结核病药物、喹啉酮抗菌剂、巨环内酯抗菌剂、噁唑啉酮抗菌剂、磺胺药物、抗 HIV 药物、达拉马尼(delamanid)、贝达喹啉(bedaquiline),或目前开发中的PA-824、苏特柔利(Sutezolid)。

[1526] 实例

[1527] [实例]

[1528] 以下,将参照参考例、实例及试验例对本发明详细说明。这些实例非意图限制本发明,且可在本发明的范围内修改这些实例。

[1529] 下列实例中的术语“室温”通常指约10℃至约35℃间的温度。除非另有说明,混合溶剂的比率意指体积比。除非另有说明,%意指重量%。

[1530] 测定¹HNMR(质子核磁共振光谱)于室温使用傅氏转换型NMR(Bruker AVANCE 300(300M Hz)、Bruker AVANCE 500(500M Hz)、Bruker AVANCE III 400(400M Hz)及Bruker AVANCE III 500(500M Hz)的任一种)。硅胶管柱层析法中,当说明其为碱性时,使用氨基丙基硅烷键合硅胶。

[1531] 参考例1

[1532] (2E)-N-(2-氯-5-羟基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯酰胺

[1533] 冰冷却下,于3-氨基-4-氯酚(10.35g)、吡啶(6.41mL)的N,N-二甲基乙酰胺(90mL)溶液中,逐滴添加(2E)-3-乙氧基丙-2-烯酰氯(10.9g)的N,N-二甲基乙酰胺(10mL)溶液,并将反应混合物在同温下搅拌1h。将反应溶液倒入水中,于过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(10.7g)。

[1534] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.38(3H,t,J=7.1Hz),4.01(2H,q,J=7.1Hz),5.39(1H,d,J=12.1Hz),6.58(1H,dd,J=8.8Hz,2.9Hz),7.20(1H,d,J=8.9Hz),7.52(1H,brs),7.68(1H,d,J=12.1Hz),8.13(1H,brs),8.33(1H,d,J=2.9Hz)。

[1535] 参考例2

[1536] (2E)-3-乙氧基-N-(2-氟-5-羟基苯基)丙-2-烯酰胺

[1537] 类似参考例1而合成。

[1538] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.38(3H,t,J=7.0Hz),3.99(2H,q,J=7.0Hz),5.36(1H,d,J=12.1Hz),6.49-6.55(1H,m),6.94(1H,dd,J=9.0Hz,8.9Hz),7.22(1H,brs),7.67(1H,d,J=12.1Hz),8.08(1H,brs),8.23-8.29(1H,m)。

[1539] 参考例3

[1540] (2E)-N-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯酰胺

[1541] 类似参考例1而合成。

[1542] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.37(3H,t,J=6.9Hz),3.78(3H,s),3.97(2H,q,J=6.9Hz),5.35(1H,d,J=12.0Hz),6.38-6.46(1H,m),7.13(1H,s),7.66(1H,d,J=12.0Hz),7.82-7.87(1H,m)。

[1543] 参考例4

[1544] (2E)-N-(2,4-二溴-3-氟-5-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯酰胺

[1545] 类似参考例1而合成。

[1546] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.00 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 5.36 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[1547] 参考例5

[1548] 8-氟-5-羟基喹啉-2(1H)-酮

[1549] 于65℃,于浓盐酸(270mL)中,逐滴添加(2E)-3-乙氧基-N-(2-氟-5-羟基苯基)丙-2-烯酰胺(27.0g)的甲醇(135mL)溶液,然后将反应混合物于85℃搅拌30min。将反应溶液倒入水中,于过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(19.2g)。

[1550] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.46 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 3.7Hz), 7.21 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 8.8Hz), 8.02 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.6Hz), 10.33 (1H, brs), 11.60 (1H, brs)。

[1551] 参考例6

[1552] 8-氯-5-羟基喹啉-2(1H)-酮

[1553] 类似参考例5而合成。

[1554] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.47 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.05 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 10.68 (1H, s), 10.75 (1H, brs)。

[1555] 参考例7

[1556] 7,8-二氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[1557] 于70℃至80℃,于浓硫酸(17mL)中添加(2E)-N-(2,3-二氟-5-甲氧基苯基)-3-乙氧基丙-2-烯酰胺(1.66g),并搅拌反应混合物5min。将反应溶液加至冰水中后,于过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(1.0g)。

[1558] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.90 (3H, s), 6.45 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=12.9\text{Hz}$, 6.0Hz), 7.97 (1H, dd, $J=9.9\text{Hz}$, 1.5Hz), 12.00 (1H, s)。

[1559] 参考例8

[1560] 6,8-二溴-7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮

[1561] 类似参考例7而合成。

[1562] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.91 (3H, s), 6.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 10.96-11.10 (1H, brs)。

[1563] 参考例9

[1564] 7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1565] 于氢气氛围下,将7-氟-5-甲氧基喹啉-2(1H)-酮(29.0g)及10%钯碳(10 g)的乙酸(600mL)悬浮液于105℃搅拌2.5h。过滤不溶物质并浓缩滤液。以水洗涤残留物并干燥而提供标题化合物(25.7g)。

[1566] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.56-2.62 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.82 (3H, s), 6.15 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.92 (1H, brs)。

[1567] 参考例10

[1568] 7,8-二氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1569] 类似参考例9而合成。

[1570] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.58–2.64 (2H, m), 2.90–2.96 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.37 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 6.3\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[1571] 参考例11

[1572] 7-氨基-8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1573] 将7-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (0.90g) 及48%溴化氢于水 (18mL) 的混合物加热回流20h。于过滤器上收集沉淀物,以48%溴化氢的水洗涤。将所得固体于饱和碳酸氢钠水溶液中搅拌,并在过滤器上收集沉淀结晶而提供标题化合物 (0.68g)。

[1574] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.30–2.36 (2H, m), 2.61–2.66 (2H, m), 4.90 (2H, brs), 5.90 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 8.90 (1H, brs), 9.60 (1H, brs)。

[1575] 参考例12

[1576] 7-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1577] 类似参考例11而合成。

[1578] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.37–2.42 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 6.14 (1H, dd, $J=10.2\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.23 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 9.01–11.2 (2H, m)。

[1579] 参考例13

[1580] 7,8-二氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1581] 类似参考例11而合成。

[1582] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.39–2.44 (2H, m), 2.71–2.77 (2H, m), 6.37 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}, 6.6\text{Hz}$), 9.86 (1H, brs), 10.16 (1H, s)。

[1583] 参考例14

[1584] 8-氟-5-羟基-7-甲基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1585] 类似参考例11而合成。

[1586] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.11 (3H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 2.36–2.44 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 6.28 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 9.25 (1H, s), 9.77 (1H, s)。

[1587] 参考例15

[1588] 8-氯-7-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1589] 类似参考例11而合成。

[1590] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.41–2.50 (2H, m), 2.72–2.82 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 9.48 (1H, brs), 10.22 (1H, brs)。

[1591] 参考例16

[1592] 7-氟-5-羟基-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1593] 类似参考例11而合成。

[1594] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.99 (3H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 2.34–2.40 (2H, m), 2.68–2.74 (2H, m), 6.27 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 9.45 (1H, s), 9.69 (1H, s)。

[1595] 参考例17

[1596] 8-乙基-7-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1597] 冰冷却下,于8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (150mg) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中,逐滴添加1N三溴化硼的二氯甲烷 (2.02mL) 溶液,并将反应混合物在室温搅拌过夜。将甲醇 (1mL) 加至反应溶液中,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (乙酸乙酯) 纯

化残留物而提供标题化合物(100mg)。

[1598] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.34-2.39 (2H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.67-2.73 (2H, m), 6.25 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 9.50 (1H, s), 9.71 (1H, s)。

[1599] 参考例18

[1600] 6,8-二氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1601] 于5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (0.50g) 的1,2-二氯乙烷 (10mL) 溶液中, 添加氟吡啶三氟甲磺酸盐 (2.27g), 并将反应混合物加热回流过夜。浓缩反应溶液, 将水加至残留物, 然后用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (38mg)。

[1602] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.44 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 9.57 (1H, brs), 9.97 (1H, brs)。

[1603] 参考例19

[1604] 8-氯-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1605] 将8-氯-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (2.00g)、3,4-二氢-2H-哌喃 (2.55g) 及吡啶对甲苯磺酸盐 (0.51g) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液于室温搅拌过夜。用盐水洗涤反应溶液, 经硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷 / 乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (2.74g)。

[1606] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48-1.78 (3H, m), 1.79-2.08 (3H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.91-3.13 (2H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 3.79-3.90 (1H, m), 5.34-5.45 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, brs)。

[1607] 参考例20

[1608] 8-氟-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1609] 类似参考例19而合成。

[1610] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.57-1.75 (3H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.96-3.10 (2H, m), 3.58-3.66 (1H, m), 3.82-3.90 (1H, m), 5.35 (1H, t, $J=3.3\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.2\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 7.90 (1H, brs)。

[1611] 参考例21

[1612] 7-溴-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1613] 于8-氟-5-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (29.8g) 的甲醇/水 (3/1) (900mL) 溶液中, 添加溴化铜 (II) (62.1g), 并将反应混合物加热回流3h。将水加至反应溶液, 然后经冰冷却而在过滤器上收集沉淀物。于形成的沉淀物中添加乙酸乙酯 (1000mL), 回流一段时间后, 滤除不溶物质。浓缩滤液并在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物 (21.4g)。

[1614] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.59-2.67 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 7.71 (1H, brs)。

[1615] 参考例22

[1616] 7-氨基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[1617] 在氮气氛围下, 将二苯甲酮亚胺 (31.3mL)、7-溴-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (21.4g)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (3.65g)、叔丁醇钠 (19.5 g) 及三(二苯

亚甲基丙酮)二钯(1.79g)的甲苯(250mL)溶液加热回流2h。经硅藻土过滤反应溶液,将水(150mL)及6N盐酸(75mL)加至滤液中并将反应混合物于80℃搅拌30min。将反应溶液冷却至室温,倒入氢氧化钠水溶液中,并在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(13.0g)。

[1618] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.36 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.67 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.66 (3H, s), 5.04 (2H, brs), 6.05 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.76 (1H, brs)。

[1619] 参考例23

[1620] 8-氟-5-甲氧基-7-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1621] 在氮气氛围下,将7-溴-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(50mg)、甲基硼酸(16.4mg)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷加成物(14.9mg)及磷酸三钾(77mg)的1,4-二氧杂环己烷(2mL)溶液于100℃搅拌15h。于反应溶液中添加乙酸乙酯,滤除不溶物质。以水及盐水洗涤滤液,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(二氯甲烷 $\rightarrow$ 二氯甲烷/甲醇)纯化残留物而提供标题化合物(34mg)。

[1622] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.26 (3H, d, $H=1.8\text{Hz}$), 2.55-2.65 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 6.32 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 8.14 (1H, brs)。

[1623] 参考例24

[1624] 8-氟-7-羟基-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1625] 于8-氟-5-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(98mg)的乙醇(7mL)溶液中,添加羟基胺盐酸盐(32.8mg)及氢氧化钠(24.4mg),并将反应混合物于40℃搅拌72h。蒸馏掉反应溶液的溶剂后,于残留物中添加饱和氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(20mg)。

[1626] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.36-2.41 (2H, m), 2.68-2.73 (2H, m), 3.69 (3H, s), 6.20 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 9.72 (1H, brs), 9.90 (1H, brs)。

[1627] 参考例25

[1628] 8-氟-5-甲氧基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1629] 在氮气氛围下,将8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(50g)、联硼酸频那醇酯(98g)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基(5.50g)及二- μ -甲氧基双(1,5-环辛二烯)二铱(I)(6.79g)的四氢呋喃(900mL)溶液加热回流2.5h。冷却至室温后,浓缩反应溶液,并经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(44.5g)。

[1630] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35 (12H, s), 2.57-2.63 (2H, m), 2.94-3.00 (2H, m), 3.84 (3H, s), 6.79 (1H, d, $J=3.9\text{Hz}$), 7.50 (1H, brs)。

[1631] 参考例26

[1632] 7-乙氧基-8-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1633] 于8-氟-7-羟基-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.1g)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中添加碳酸钾(0.864g)及碘乙烷(0.505mL),并将反应混合物在室温搅拌3h。将反应溶液倒入水中,在过滤器上收集固体而提供标题化合物(1.05g)。

[1634] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.33 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.40 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.43 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 10.00 (1H,

brs)。

[1635] 参考例27

[1636] 7-乙氧基-8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1637] 类似参考例17而合成。

[1638] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.31 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 2.37-2.42 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 3.98 (2H, q, $J=6.9\text{Hz}$), 6.20 (1H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 9.34 (1H, s), 9.82 (1H, brs)。

[1639] 参考例28

[1640] 8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1641] 于7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(10g)的乙酸(600mL)溶液中,逐滴添加溴(2.76mL),然后将反应混合物在室温搅拌20min。将反应溶液倒入水中,在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(8.31g)。

[1642] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.42-2.53 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 9.17 (1H, brs)。

[1643] 参考例29

[1644] 8-氯-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1645] 在氩气氛围下,将8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(11.3g)及氯化亚铜(I)(8.56g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(300mL)溶液于130℃搅拌20h。冷却至室温后,将反应混合物倒入5%氯化铵水溶液中,在过滤器上收集沉淀物。经由硅胶管柱层析(碱性硅胶;二氯甲烷)纯化所得固体而提供标题化合物(7.31g)。

[1646] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.41-2.53 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 9.60 (1H, brs)。

[1647] 参考例30

[1648] 7-氟-5-甲氧基-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1649] 在氮气氛围下,将8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.23g)、甲基硼酸(0.81g)、磷酸钾(2.86g)及1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)二氯甲烷加成物(0.73g)的1,4-二氧杂环己烷(25mL)溶液于110℃搅拌1h。将反应溶液冷却至室温,浓缩,然后经由硅胶管柱层析(二氯甲烷/甲醇)纯化。用活性碳处理所得物质,过滤并浓缩而提供标题化合物(410mg)。

[1650] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.06 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2.54-2.60 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.34 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 7.30-7.40 (1H, brs)。

[1651] 参考例31

[1652] 7-氟-5-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮

[1653] 于氢气氛围下,将6,8-二溴-7-氟-5-甲氧基喹啉-2-(1H)-酮(40.6g)、氢氧化钠(9.13g)及20%氢氧化钡碳(4g)的N,N-二甲基乙酰胺(800mL)悬浮液于45℃搅拌2h。使用硅藻土过滤不溶物质,将滤液倒入水中并用6N盐酸(57.1mL)中和。在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(18.2g)。

[1654] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 3.92 (3H, s), 6.37 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.63-6.72 (2H, m), 7.96 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 11.81 (1H, s)。

[1655] 参考例32

[1656] 8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1657] 在氮气氛围下,将8-溴-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(100mg)、4,4,5,5-四甲基-2-乙基-1,3,3-二氧杂硼杂环戊烷(112mg)、碳酸钠(116mg)及四(三苯基膦)钯(42.2mg)的1,4-二氧杂环己烷/水(5/1)(2mL)溶液于100℃搅拌过夜。将反应溶液冷却至室温,浓缩,然后经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(50mg)。

[1658] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.55-2.61 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.82 (3H, s), 5.56-5.65 (2H, m), 6.36 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 6.45-6.55 (1H, m), 7.66 (1H, s)。

[1659] 参考例33

[1660] 8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1661] 在氮气氛围下,于8-乙基-7-氟-5-甲氧基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(200mg)的乙酸(4mL)溶液中添加10%钯碳(50mg),并在氢气氛围下将反应混合物于室温搅拌10min。经硅藻土过滤反应溶液并蒸馏掉滤液的溶剂。将水加至所得残留物中,并在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(150mg)。

[1662] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.13 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.51-2.60 (4H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.34 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, brs)。

[1663] 参考例34

[1664] 5-(苯甲氧基)-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1665] 将7-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(500mg)、碳酸钾(496mg)及苄基溴(0.39mL)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液于室温搅拌1h。将反应溶液倒入冷水中,在过滤器上收集沉淀物,用水、乙醇及二乙醚洗涤而提供标题化合物(748mg)。

[1666] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.56-2.62 (2H, m), 2.92-2.97 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.17 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 6.39 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.30-7.45 (5H, m), 7.99 (1H, s)。

[1667] 参考例35

[1668] 5-(苄基氧基)-8-溴-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1669] 类似参考例28而合成。

[1670] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.55-2.61 (2H, m), 2.95-3.00 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.49 (1H, d, $J=10.2\text{Hz}$), 7.30-7.45 (5H, m), 7.44 (1H, s)。

[1671] 参考例36

[1672] 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1673] 类似参考例34而合成。

[1674] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.28 (6H, s), 2.42-2.49 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.66 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.95-7.04 (4H, m), 10.01 (1H, s)。

[1675] 参考例37

[1676] 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-7-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1677] 在氮气氛围下,将5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.0g)、联硼酸频那醇酯(1.27g)、4,4'-二-叔丁基-2,2'-二吡啶基(0.07g)及二- μ -甲氧基双(1,5-环辛二烯)二铱(I)(0.09g)的四氢呋喃(20mL)溶液加热回流10h。让反应溶液冷却至室温后,添加甲醇(20mL)随后添加Oxone® (2.46g)的水(20mL)溶液,将反应混合物于

室温搅拌10min。于反应溶液中添加水,在过滤器上收集沉淀结晶,然后用水、乙醇及二乙醚洗涤而提供标题化合物(500mg)。

[1678] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 2.28 (6H, s), 2.38-2.43 (2H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 4.91 (2H, s), 6.28 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 6.96 (1H, s), 7.02 (2H, s), 9.72 (1H, s), 9.91 (1H, s)。

[1679] 参考例38

[1680] 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-7-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1681] 将5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-7-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(100mg)、3,4-二氢-2H-哌喃(1mL)及对甲苯磺酸(10.9mg)的混合物于室温搅拌30min,并用饱和碳酸氢钠水溶液及乙酸乙酯萃取。蒸馏掉有机层的溶剂,然后经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(106mg, 84%)。

[1682] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.50-1.90 (6H, m), 2.27 (6H, s), 2.39-2.43 (2H, m), 2.77-2.82 (2H, m), 3.31-3.54 (1H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.95 (2H, s), 5.48 (1H, s), 6.65 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.95 (1H, s), 7.03 (2H, s), 10.00 (1H, s)。

[1683] 参考例39

[1684] 5-(苄氧基)-7-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1685] 在氮气氛围下,将5-(苄氧基)-8-溴-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.0g)、联硼酸频那醇酯(1.45g)、乙酸钾(0.84g)及1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.12g)的DMSO(10mL)溶液于110℃搅拌3.5 h。让反应溶液冷却至室温,用乙酸乙酯及水萃取。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(850mg)。

[1686] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.31 (12H, s), 2.41-2.50 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 5.18 (2H, s), 6.65 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.33-7.46 (5H, m), 9.19 (1H, s)。

[1687] 参考例40

[1688] 5-(苄氧基)-7-氟-8-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1689] 于水冷却下,在5-(苄氧基)-7-氟-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(800mg)的甲醇(6mL)溶液中添加Oxone® (1.86g)的水(6mL)溶液并将反应混合物在室温搅拌5min。于反应溶液中添加水,在过滤器上收集沉淀物,用水洗涤。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化所得粗结晶而提供标题化合物(300mg)。

[1690] ^1H NMR (CD $_3$ CN) δ_{ppm} : 2.46-2.52 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.49-6.56 (1H, m), 6.32 (1H, s), 7.34-7.46 (5H, m), 7.80 (1H, s)。

[1691] 参考例41

[1692] 5-(苄氧基)-7-氟-8-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1693] 类似参考例38而合成。

[1694] ^1H NMR (CDCl $_3$) δ_{ppm} : 1.5-2.0 (4H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.95-3.05 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.00-4.10 (2H, m), 4.90-4.92 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J=12.3\text{Hz}$), 7.40-7.45 (5H, m), 8.18 (1H, s)。

[1695] 参考例42

[1696] 8-氟-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1697] 在氢气氛围下,于8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(2.17g)的乙醇/乙酸乙酯(1:1)(40mL)溶液中添加20%氢氧化钡碳(用50%水湿润)(0.2g)并于室温搅拌1.5h。过滤反应溶液并将滤液的溶剂蒸馏掉。用己烷洗涤残留物而提供标题化合物(1.39g)。

[1698] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:2.61-2.69(2H,m),2.81-2.88(2H,m),3.74(3H,s),5.21(2H,brs),5.31(1H,s),6.43(1H,dd, $J=9.0\text{Hz}$,3.5Hz),6.71-6.78(3H,m),7.09-7.14(2H,m)。

[1699] 参考例43

[1700] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1701] 于0℃,在搅拌过的8-氟-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(8.8g)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液中添加60%氢化钠(1.46g)并于同温搅拌20min。于室温添加4-甲氧基苄基氯(5.40mL)并搅拌5h。于反应溶液中添加饱和氯化铵水溶液,用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(12.7g)。

[1702] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.56-1.72(3H,m),1.80-1.91(2H,m),1.91-2.03(1H,m),2.64(2H,t, $J=7.2\text{Hz}$),2.82-2.98(2H,m),3.57-3.63(1H,m),3.74(3H,s),3.80-3.88(1H,m),5.18(1H,d, $J=15.3\text{Hz}$),5.26(1H,d, $J=15.3\text{Hz}$),5.27-5.30(1H,m),6.73-6.84(4H,m),7.10-7.15(2H,m)。

[1703] 参考例44

[1704] 8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1705] 类似参考例43而合成。

[1706] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.52-2.03(6H,m),2.50-2.60(2H,m),2.67-2.87(2H,m),3.54-3.65(1H,m),3.73(3H,s),3.75-3.88(1H,m),5.30-5.44(3H,m),6.68-6.76(2H,m),6.82(1H,d, $J=9.0\text{Hz}$),7.03-7.15(3H,m)。

[1707] 参考例45

[1708] 8-氯-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1709] 于8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(43.7g)的乙醇(450mL)溶液中添加对甲苯磺酸吡啶盐(5.47g)并将反应混合物于80℃搅拌1h。将反应溶液倒入冰水中,用乙酸乙酯萃取该溶液,经无水硫酸钠干燥有机层,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(33.75g,定量)。

[1710] ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:2.42-2.54(2H,m),2.62-2.72(2H,m),3.67(3H,s),5.26(2H,brs),6.58(1H,d, $J=8.7\text{Hz}$),6.76(2H,d, $J=8.7\text{Hz}$),6.98-7.05(3H,m),9.79(1H,brs)。

[1711] 参考例46

[1712] 5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1713] 类似参考例43而合成。

[1714] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.60-1.67(4H,m),1.81-1.88(2H,m),2.31(6H,s),2.56-2.61

(2H,m), 2.80-2.85 (2H,m), 3.54-3.59 (1H,m), 3.74 (3H,s), 3.84-3.92 (1H,m), 4.87 (2H,s), 5.20 (2H,s), 5.28-5.30 (1H,m), 6.60 (1H,d,J=6.3Hz), 6.74-6.77 (2H,m), 6.95-6.99 (3H,m), 7.12 (2H,d,J=8.7Hz)。

[1715] 参考例47

[1716] 2,8-二氯喹啉-5-醇

[1717] 于8-氯-5-羟基喹啉-2 (1H)-酮 (13.0g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (150mL) 溶液中,逐滴添加亚硫酸氯 (14.52mL), 并将反应混合物于80℃搅拌2h。让反应溶液冷却至室温, 倒入冰水中, 在过滤器上收集沉淀物并用水洗。将所得结晶溶在乙酸乙酯中, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物 (9.8g)。

[1718] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 6.97 (1H,d,J=8.3Hz), 7.60 (1H,d,J=8.8Hz), 7.79 (1H,d,J=8.3Hz), 8.57 (1H,d,J=8.8Hz), 11.03 (1H,brs)。

[1719] 参考例48

[1720] 2-氯-8-氟喹啉-5-醇

[1721] 类似参考例47而合成。

[1722] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 6.88-6.94 (1H,m), 7.45-7.52 (1H,m), 7.56 (1H,d,J=8.5Hz), 8.47-8.55 (1H,m), 10.74 (1H,brs)。

[1723] 参考例49

[1724] 2-氯-8-氟-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基) 喹啉

[1725] 类似参考例19而合成。

[1726] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.83 (3H,m), 1.93-2.15 (3H,m), 3.64-3.69 (1H,m), 3.84-3.91 (1H,m), 5.57 (1H,t,J=3.1Hz), 7.13 (1H,dd,J=8.7Hz,3.7Hz), 7.33 (1H,dd,J=10.2Hz,8.7Hz), 7.43 (1H,d,J=8.8Hz), 8.53 (1H,dd,J=8.8 Hz,1.6Hz)。

[1727] 参考例50

[1728] 8-氟-2-甲氧基喹啉-5-醇

[1729] 于2-氯-8-氟-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基) 喹啉 (2.65g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (25mL) 溶液中,逐滴添加甲氧钠 (5M甲醇溶液) (5.6mL), 并将反应混合物于室温搅拌10h。将反应溶液倒入水中, 用乙酸中和, 并用乙酸乙酯萃取。用水及盐水洗涤有机层, 并经无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。将残留物溶于甲醇 (25mL), 于其中添加5N盐酸 (2mL) 并将反应混合物于室温搅拌5h。于混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液 (150mL) 及水 (150mL), 将反应混合物于室温搅拌1h, 在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物 (1.61g)。

[1730] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.11 (3H,s), 5.38 (1H,brs), 6.60 (1H,dd,J=8.4Hz, 3.5Hz), 6.93 (1H,d,J=9.1Hz), 7.16 (1H,dd,J=10.6Hz,8.4Hz), 8.34 (1H,dd,J=9.1Hz,1.7Hz)。

[1731] 参考例51

[1732] 2,8-二氯-5-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基) 喹啉

[1733] 类似参考例19而合成。

[1734] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.72-1.81 (2H,m), 1.93-2.14 (4H,m), 3.63-3.68 (1H,m), 3.82-3.87 (1H,m), 5.62 (1H,t,J=3.0Hz), 7.15 (1H,d,J=8.5Hz), 7.43 (1H,d,J=8.7Hz), 7.72 (1H,d,J=8.5Hz), 8.56 (1H,d,J=8.7Hz)。

[1735] 参考例52

[1736] 8-氯-2-甲氧基喹啉-5-醇

[1737] 类似参考例50而合成。

[1738] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 4.14 (3H, s), 5.70 (1H, brs), 6.65 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 8.37 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[1739] 参考例53

[1740] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1741] 在氩气氛围下,于 0°C ,在8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(10.0g)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液中添加氢化钠(55%油中)(5.14g),将反应混合物在同温搅拌30min,并于此逐滴添加4-甲氧基苄基氯(16.0mL)。将反应混合物于同温搅拌1.5h,然后于室温搅拌7h。于反应溶液中添加氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(23.2g,定量)。

[1742] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.56-2.63 (2H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.92 (2H, s), 5.22 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m)。

[1743] 参考例54

[1744] 7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1745] 类似参考例53而合成。

[1746] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.57-2.63 (2H, m), 2.79-2.85 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, $J=11.7\text{Hz}$, 6.1Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 6.88-6.93 (2H, m), 7.09-7.15 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m)。

[1747] 参考例55

[1748] 7,8-二氟-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1749] 类似参考例42而合成。

[1750] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61-2.68 (2H, m), 2.78-2.83 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 5.40-6.20 (1H, broad signal), 6.34-6.42 (1H, m), 6.74-6.80 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m)。

[1751] 参考例56

[1752] 8-氟-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1753] 在氩气氛围下,于 0°C ,在8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(5.0g)及碳酸钾(5.72g)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)悬浮液中,逐滴添加氯甲基甲基硫醚(3.32mL),并将反应混合物于室温搅拌36h。于反应溶液中添加水,在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(4.95g)。

[1754] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.26 (3H, s), 2.60-2.25 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.15 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, dd, $J=9.7\text{Hz}$, 9.2 Hz), 7.54 (1H, brs)。

[1755] 参考例57

[1756] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1757] 类似参考例43而合成。

[1758] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.22 (3H, s), 2.61-2.67 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.74 (3H,

s), 5.10 (2H, s), 5.22 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.5Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15 (2H, m)。

[1759] 参考例58

[1760] 5-(氯甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1761] 在冰冷却下,于8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(5.48g)的二氯甲烷(100mL)溶液中,逐滴添加硫酰氯(1.22 mL),并将反应混合物在同温搅拌1h。蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(5.3g,定量)。

[1762] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60-2.66 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 5.84 (2H, s), 6.74-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.5Hz), 6.90 (1H, dd, J=12.4Hz, 9.2Hz), 7.09-7.14 (2H, m)。

[1763] 参考例59

[1764] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯

[1765] 在氩气氛围下,于-70℃,在哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯(9.75g)的四氢呋喃(90mL)溶液中,逐滴添加二异丙基胺锂(2M庚烷/四氢呋喃/乙苯溶液)(19.7mL),将反应混合物在同温搅拌1h,逐滴添加5-(氯甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(5.3g)的四氢呋喃(50mL)溶液,将反应混合物于-40℃搅拌7h。于反应溶液中添加饱和氯化铵水溶液,让反应回温至室温,用乙酸乙酯萃取。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(6.31g)。

[1766] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (9H, s), 1.48-1.58 (2H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.76-2.83 (2H, m), 2.83-3.15 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.79-4.04 (4H, m), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 5.21 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.77 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.09-7.14 (2H, m)。

[1767] 参考例60

[1768] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1769] 于4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯(6.31g)的乙酸乙酯(60mL)溶液中添加4N盐酸/乙酸乙酯(60mL),并将反应混合物于室温搅拌3h。蒸馏掉溶剂并于残留物中添加乙酸乙酯及水,用氢氧化钠水溶液碱化反应混合物,然后用乙酸乙酯萃取。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(5.37g,定量)。

[1770] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, J=7.1Hz), 1.51-1.59 (2H, m), 1.87 (1H, brs), 2.19-2.27 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 2.74-2.84 (4H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.17 (2H, q, J=7.1Hz), 5.21 (2H, brs), 6.45 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.09-7.15 (2H, m)。

[1771] 参考例61

[1772] 8-氯-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1773] 类似参考例56而合成。

[1774] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.26 (3H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 5.17 (2H, s), 6.59 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, brs)。

[1775] 参考例62

[1776] 8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1777] 类似参考例43而合成。

[1778] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.21 (3H, s), 2.55 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 5.12 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.64 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.70-6.73 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[1779] 参考例63

[1780] 8-氯-5-(氯甲氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1781] 类似参考例58而合成。

[1782] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.55 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.76 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 5.37 (2H, s), 5.85 (2H, s), 6.70-6.73 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04-7.07 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[1783] 参考例64

[1784] 4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁酯4-乙酯

[1785] 类似参考例59而合成。

[1786] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.46 (9H, s), 1.52 (2H, br), 2.19-2.22 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.66-2.69 (2H, m), 3.00 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 3.92 (4H, brs), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.36 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.70-6.73 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[1787] 参考例65

[1788] 4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1789] 类似参考例60而合成。

[1790] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.64-1.69 (2H, m), 2.25-2.28 (2H, m), 2.52 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.67-2.70 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.36 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.70-6.73 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

[1791] 参考例66

[1792] 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1793] 将4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯(5.37g)、2,3,5-三氯吡啶(2.50g)及碳酸钾(2.37g)的N-甲基-2-吡咯酮(50mL)溶液于100℃搅拌3天。于反应溶液中添加氯化铵水溶液,搅拌反应混合物并用乙酸乙酯萃取。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(3.17g)。

[1794] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74-1.83 (2H, m), 2.32-2.39 (2H, m),

2.58-2.64 (2H,m) , 2.78-2.84 (2H,m) , 3.02-3.10 (2H,m) , 3.60-3.68 (2H,m) , 3.74 (3H,s) , 3.97 (2H,s) , 4.18 (2H,q,J=7.1Hz) , 5.22 (2H, brs) , 6.47 (1H,dd,J=9.1Hz,3.3Hz) , 6.73-6.78 (2H,m) , 6.82 (1H,dd,J=12.8Hz, 9.1Hz) , 7.09-7.15 (2H,m) , 7.59 (1H,d,J=2.3Hz) , 8.11 (1H,d,J=2.3Hz) 。

[1795] 参考例67

[1796] 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1797] 类似参考例66而合成。

[1798] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H,t,J=7.1Hz) , 1.72-1.80 (2H,m) , 2.31-2.37 (2H,m) , 2.60 (2H,t,J=7.1Hz) , 2.80 (2H,t,J=7.1Hz) , 3.05-3.12 (2H, m) , 3.69-3.77 (2H,m) , 3.75 (3H,s) , 3.95 (2H,s) , 4.16 (2H,q,J=7.1Hz) , 5.23 (2H, brs) , 6.45 (1H,dd,J=9.1Hz, 3.3Hz) , 6.73-6.78 (2H,m) , 6.79 (1H,dd,J=12.7Hz, 9.1Hz) , 7.08-7.14 (3H,m) , 7.92 (1H,d,J=2.5Hz) 。

[1799] 参考例68

[1800] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1801] 在氮气氛围下,将4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯(2.69g)、2-氯-5-氟-3-甲基吡啶(1g)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(0.105g)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.178g)及叔丁醇钠(1.10g)的甲苯(20mL)溶液于100℃搅拌过夜。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(1.36g)。

[1802] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H,t,J=7.2Hz) , 1.77-1.82 (2H,m) , 2.28 (3H, s) , 2.34-2.37 (2H,m) , 2.60-2.62 (2H,m) , 2.81-2.83 (2H,m) , 2.93-2.99 (2H,m) , 3.19-3.23 (2H,m) , 3.74 (3H,s) , 4.00 (2H,s) , 4.18 (2H,q,J=7.1Hz) , 5.22 (2H,s) , 6.48 (1H,dd,J=9.1Hz, 3.3Hz) , 6.74-6.77 (2H,m) , 6.82 (1H,dd,J=12.7Hz,9.1 Hz) , 7.11-7.14 (2H,m) , 7.18 (1H,dd,J=8.6Hz,2.9Hz) , 7.99 (1H,d,J=3.0 Hz) 。

[1803] 参考例69

[1804] 1-(2,4-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1805] 类似参考例68而合成。

[1806] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H,t,J=7.1Hz) , 1.80-1.85 (2H,m) , 2.37-2.39 (2H,m) , 2.60-2.63 (2H,m) , 2.79-2.84 (4H,m) , 3.20-3.24 (2H,m) , 3.74 (3H,s) , 3.98 (2H,s) , 4.18 (2H,q,J=7.1Hz) , 5.22 (2H,s) , 6.48 (1H,dd,J=9.1Hz, 3.3Hz) , 6.74-6.77 (2H,m) , 6.82 (1H,dd,J=12.7Hz,9.1Hz) , 6.94 (1H,d,J=8.6 Hz) , 7.11-7.13 (2H,m) , 7.17 (1H,dd,J=8.6Hz,2.5Hz) , 7.36 (1H,d,J=2.5 Hz) 。

[1807] 参考例70

[1808] 1-(2,5-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1809] 在氮气氛围下,将4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯(300mg)、1,4-二氯-2-碘苯(0.103mL)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(11.7mg)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(19.85mg)及碳酸铯(415mg)的甲苯(6mL)溶液于110℃搅拌过夜。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(240mg)。

[1810] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.80-1.86 (2H, m), 2.38-2.40 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.81-2.85 (4H, m), 3.24-3.28 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.94 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.4Hz), 6.99 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.11-7.13 (2H, m), 7.26-7.27 (1H, m)。

[1811] 参考例71

[1812] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸乙酯

[1813] 类似参考例70而合成。

[1814] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.74-1.80 (2H, m), 2.35-2.38 (2H, m), 2.60-2.62 (2H, m), 2.80-2.82 (2H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1 Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 7.09-7.13 (4H, m)。

[1815] 参考例72

[1816] 1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1817] 类似参考例70而合成。

[1818] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.85 (2H, m), 2.38-2.40 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.78-2.83 (4H, m), 3.23-3.26 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.81-6.85 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[1819] 参考例73

[1820] 1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1821] 类似参考例70而合成。

[1822] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.85 (2H, m), 2.37-2.40 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.77-2.84 (4H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.04 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1823] 参考例74

[1824] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1825] 类似参考例70而合成。

[1826] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79–1.85 (2H, m), 2.37–2.40 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.79–2.83 (4H, m), 3.22–3.25 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.75–6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 8.9Hz), 7.07 (1H, s), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44 (1H, s)。

[1827] 参考例75

[1828] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酸乙酯

[1829] 类似参考例70而合成。

[1830] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.77–1.83 (2H, m), 2.34–2.36 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.81–2.85 (4H, m), 3.01–3.03 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75–6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.0Hz), 6.87–6.91 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.60 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 6.4Hz)。

[1831] 参考例76

[1832] 1-(2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1833] 类似参考例70而合成。

[1834] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79–1.84 (2H, m), 2.37–2.40 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.81–2.88 (4H, m), 3.32–3.35 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.56–6.66 (2H, m), 6.74–6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.92–6.97 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1835] 参考例77

[1836] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1837] 类似参考例68而合成。

[1838] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72–1.78 (2H, m), 2.30–2.32 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.80–2.83 (2H, m), 3.13–3.19 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75–6.77 (2H, m), 6.80–6.88 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1839] 参考例78

[1840] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1841] 类似参考例70而合成。

[1842] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.73–1.79 (2H, m), 2.30–2.33 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.80–2.83 (2H, m), 3.08–3.20 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.61 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 6.74–6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1843] 参考例79

[1844] 1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1845] 在氮气氛围下,将4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯(0.85g)、1-溴-4-氯-2,5-二氟苯(0.616g)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(0.033g)、9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦基)二苯并哌喃(Xantphos)(0.063g)及碳酸铯(1.177g)的甲苯(12mL)溶液于110℃搅拌过夜。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(555mg)。

[1846] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.77-1.83 (2H, m), 2.37-2.39 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.80-2.87 (4H, m), 3.29-3.32 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.06 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}$, 6.8Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1847] 参考例80

[1848] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1849] 类似参考例79而合成。

[1850] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.78-1.84 (2H, m), 2.37-2.39 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.80-2.87 (4H, m), 3.27-3.29 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.80-6.88 (2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1851] 参考例81

[1852] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1853] 类似参考例79而合成。

[1854] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.78-1.84 (2H, m), 2.37-2.40 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.79-2.83 (4H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.74-6.93 (5H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1855] 参考例82

[1856] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酸乙酯

[1857] 类似参考例79而合成。

[1858] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.84 (2H, m), 2.38-2.41 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.81-2.83 (2H, m), 2.91-2.97 (2H, m), 3.41-3.43 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1 Hz), 6.98 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.28 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[1859] 参考例83

[1860] 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-

四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1861] 类似参考例79而合成。

[1862] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.81-1.87 (2H, m), 2.40-2.42 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.81-2.91 (4H, m), 3.33-3.35 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.07 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.45-7.46 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=1.9\text{Hz}$)。

[1863] 参考例84

[1864] 1-(2,4-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1865] 类似参考例79而合成。

[1866] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.85 (2H, m), 2.37-2.40 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.81-2.85 (4H, m), 3.22-3.24 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.75-6.84 (6H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1867] 参考例85

[1868] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1869] 类似参考例79而合成。

[1870] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79-1.85 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.37-2.39 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.81-2.85 (4H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.80-6.86 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[1871] 参考例86

[1872] 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1873] 类似参考例79而合成。

[1874] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.75-1.81 (2H, m), 2.33-2.35 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.81-2.86 (4H, m), 2.95-2.97 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.26-7.28 (1H, m), 7.46 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[1875] 参考例87

[1876] 1-(4-溴-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1877] 类似参考例79而合成。

[1878] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.77-1.83 (2H, m), 2.36-2.39 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.80-2.87 (4H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.71 (1H, dd, $J=10.2\text{Hz}$,

7.5Hz), 6.74–6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=11.4\text{Hz}, 6.4\text{Hz}$)。

[1879] 参考例88

[1880] 1-(2',4'-二氯-2,5-二氟联苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1881] 在氮气氛围下,于1-(4-溴-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯(287mg)、2,4-二氯苯硼酸(108mg)及1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷加成物(17.7 mg)的1,2-二甲氧基乙烷(4mL)溶液中添加2M碳酸钠水溶液(0.651mL),并将反应混合物于回流下搅拌20h。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(213mg)。

[1882] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.80–1.86 (2H, m), 2.39–2.42 (2H, m), 2.61–2.64 (2H, m), 2.81–2.84 (2H, m), 2.90–2.95 (2H, m), 3.40–3.43 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.75–6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 6.7\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[1883] 参考例89

[1884] 1-(4'-氯-2,2',5-三氟联苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1885] 类似参考例88而合成。

[1886] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.23 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.80–1.86 (2H, m), 2.39–2.41 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.81–2.84 (2H, m), 2.90–2.94 (2H, m), 3.40–3.42 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.71–6.77 (3H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 6.7\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17–7.21 (2H, m), 7.26–7.31 (1H, m)。

[1887] 参考例90

[1888] 4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1889] 类似参考例79而合成。

[1890] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.79–1.85 (2H, m), 2.37–2.39 (2H, m), 2.51–2.54 (2H, m), 2.69–2.72 (2H, m), 2.79–2.84 (2H, m), 3.21–3.23 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.00 (2H, s), 4.18 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.71–6.73 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.05–7.07 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[1891] 参考例91

[1892] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1893] 类似参考例79而合成。

[1894] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.78–1.84 (2H, m), 2.36–2.39 (2H, m), 2.51–2.54 (2H, m), 2.69–2.71 (2H, m), 2.82–2.87 (2H, m), 3.26–3.29 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.70–6.73 (2H, m), 6.84–6.88 (1H, m), 7.02–7.07 (4H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[1895] 参考例92

[1896] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯

[1897] 类似参考例79而合成。

[1898] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.72–1.79 (2H, m), 2.29–2.32 (2H, m), 2.51–2.54 (2H, m), 2.69–2.71 (2H, m), 3.13–3.21 (4H, m), 3.73 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.37 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.70–6.73 (2H, m), 6.84–6.89 (2H, m), 7.05–7.08 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[1899] 参考例93

[1900] 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1901] 于1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸乙酯(3.17g)的甲醇/四氢呋喃(1:1)(60mL)溶液中添加5N氢氧化钠水溶液(10.3mL),并将反应混合物于60℃搅拌5.5h。蒸馏掉溶剂并于残留物中添加水及5N盐酸使反应残留物成酸性,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(3.15g,定量)。

[1902] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.75–1.84 (2H, m), 2.34–2.43 (2H, m), 2.58–2.66 (2H, m), 2.79–2.87 (2H, m), 3.09–3.18 (2H, m), 3.61–3.69 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.22 (2H, brs), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.70–6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.08–7.14 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[1903] 参考例94

[1904] 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1905] 类似参考例93而合成。

[1906] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.71–1.80 (2H, m), 2.33–2.40 (2H, m), 2.60 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.13–3.22 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.69–3.78 (2H, m), 3.99 (2H, s), 5.22 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 6.70–6.74 (2H, m), 6.81 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.08–7.14 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.77 (1H, brs)。

[1907] 参考例95

[1908] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸

[1909] 类似参考例93而合成。

[1910] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.70–2.00 (2H, br), 2.31–2.47 (2H, m), 2.59–2.62 (2H, m), 2.82–2.85 (2H, m), 3.10–3.47 (4H, br), 3.73 (3H, s), 4.02 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.51 (1H,

dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.74–6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.31–7.37 (1H, m), 8.01 (1H, s)。

[1911] 参考例96

[1912] 1-(2,4-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1913] 类似参考例93而合成。

[1914] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81–1.85 (2H, m), 2.40–2.42 (2H, m), 2.61–2.64 (2H, m), 2.82–2.91 (4H, m), 3.22–3.25 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 2.9\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.95–6.97 (1H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.17–7.19 (1H, m), 7.35–7.36 (1H, m)。

[1915] 参考例97

[1916] 1-(2,5-二氯苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1917] 类似参考例93而合成。

[1918] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81–1.86 (2H, m), 2.40–2.43 (2H, m), 2.61–2.64 (2H, m), 2.83–2.92 (4H, m), 3.26–3.29 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.1\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。

[1919] 参考例98

[1920] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸

[1921] 类似参考例93而合成。

[1922] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.70–1.85 (2H, br), 2.39–2.42 (2H, m), 2.61–2.64 (2H, m), 2.81–2.84 (2H, m), 2.98–3.09 (2H, br), 3.50–3.53 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.1\text{Hz}$), 6.71–6.74 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 6.87–6.94 (2H, m), 7.07–7.14 (4H, m)。

[1923] 参考例99

[1924] 1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1925] 类似参考例93而合成。

[1926] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.80–1.86 (2H, m), 2.41–2.43 (2H, m), 2.62–2.65 (2H, m), 2.83–2.89 (4H, m), 3.25–3.27 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.73–6.75 (2H, m), 6.82–6.86 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[1927] 参考例100

[1928] 1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1929] 类似参考例93而合成。

[1930] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.79–1.85 (2H, m), 2.41–2.44 (2H, m), 2.62–2.65 (2H, m),

2.83-2.90 (4H,m) , 3.19-3.21 (2H,m) , 3.72 (3H,s) , 4.01 (2H,s) , 5.23 (2H,s) , 6.51 (1H,dd, J=9.2Hz,3.1Hz) , 6.72-6.74 (2H,m) , 6.85 (1H,dd, J=12.6Hz,9.1 Hz) , 7.06 (1H,d, J=7.2Hz) , 7.11 (2H,d, J=8.6Hz) , 7.20 (1H,d, J=8.6Hz) 。

[1931] 参考例101

[1932] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酸

[1933] 类似参考例93而合成。

[1934] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.79-1.84 (2H,m) , 2.41-2.44 (2H,m) , 2.62-2.65 (2H, m) , 2.83-2.92 (4H,m) , 3.24-3.26 (2H,m) , 3.72 (3H,s) , 4.02 (2H,s) , 5.23 (2H,s) , 6.50-6.52 (1H,m) , 6.73 (2H,d, J=8.7Hz) , 6.84 (1H,dd, J=12.7Hz,9.1Hz) , 7.09-7.12 (3H,m) , 7.44 (1H,s) 。

[1935] 参考例102

[1936] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酸

[1937] 类似参考例93而合成。

[1938] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.77-1.82 (2H,m) , 2.38-2.41 (2H,m) , 2.63-2.66 (2H, m) , 2.83-2.86 (2H,m) , 2.89-2.94 (2H,m) , 3.03-3.05 (2H,m) , 3.72 (3H,s) , 4.02 (2H, s) , 5.23 (2H,s) , 6.52 (1H,dd, J=9.1Hz,3.2Hz) , 6.72-6.75 (2H,m) , 6.83-6.91 (2H, m) , 7.03 (1H, dd, J=10.1Hz,2.3Hz) , 7.11 (2H,d, J=8.6Hz) , 7.60 (1H,dd, J= 8.8Hz,6.3Hz) 。

[1939] 参考例103

[1940] 1-(2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸

[1941] 类似参考例93而合成。

[1942] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.80-1.85 (2H,m) , 2.40-2.42 (2H,m) , 2.61-2.64 (2H, m) , 2.82-2.85 (2H,m) , 2.91-2.96 (2H,m) , 3.34-3.36 (2H,m) , 3.72 (3H,s) , 4.00 (2H, s) , 5.22 (2H,s) , 6.50 (1H,dd, J=9.0Hz,3.0Hz) , 6.57-6.62 (1H,m) , 6.64-6.70 (1H, m) , 6.74 (2H,d, J=8.5Hz) , 6.84 (1H,dd, J=12.6Hz,9.1Hz) , 6.92-6.98 (1H,m) , 7.11 (2H,d, J=8.5Hz) 。

[1943] 参考例104

[1944] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸

[1945] 类似参考例93而合成。

[1946] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74-1.80 (2H,m) , 2.33-2.35 (2H,m) , 2.61-2.64 (2H, m) , 2.82-2.85 (2H,m) , 3.15-3.18 (2H,m) , 3.22-3.27 (2H,m) , 3.73 (3H,s) , 4.00 (2H, s) , 5.22 (2H,s) , 6.50 (1H,dd, J=9.1Hz,3.3Hz) , 6.73-6.75 (2H,m) , 6.81-6.89 (3H, m) , 7.12 (2H,d, J=8.6Hz) 。

[1947] 参考例105

[1948] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-甲酸

[1949] 类似参考例93而合成。

[1950] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.75-1.80 (2H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 2.61-2.64 (2H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.62 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 6.72-6.75 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1951] 参考例106

[1952] 1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1953] 类似参考例93而合成。

[1954] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.77-1.83 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 2.90-2.95 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.99 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.07 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1955] 参考例107

[1956] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1957] 类似参考例93而合成。

[1958] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.78-1.84 (2H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.82-2.85 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.00 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.71-6.73 (2H, m), 6.82-6.89 (2H, m), 7.02-7.06 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[1959] 参考例108

[1960] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-甲酸

[1961] 类似参考例93而合成。

[1962] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.99 (2H, br), 2.43-2.46 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.82-2.84 (2H, m), 2.96-3.12 (2H, br), 3.31-3.34 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.1Hz), 6.72-6.73 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.92-7.08 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[1963] 参考例109

[1964] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酸

[1965] 类似参考例93而合成。

[1966] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.72-1.78 (2H, m), 2.19-2.21 (2H, m), 2.57-2.60 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 2.92-2.96 (2H, m), 3.38-3.41 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.73 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 6.98 (1H, dd, $J=13.1\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.21 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.44-7.46 (1H, m), 7.53 (1H, dd, $J=13.2\text{Hz}$, 1.8Hz)。

[1967] 参考例110

[1968] 1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-

四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸

[1969] 类似参考例93而合成。

[1970] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84-1.89 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.63-2.65 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 2.93-3.04 (2H, br), 3.35-3.38 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.11-7.12 (3H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[1971] 参考例111

[1972] 1-(2,4-二氟苯基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸

[1973] 类似参考例93而合成。

[1974] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.40-2.84 (8H, m), 3.48-3.74 (7H, m), 4.08 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.21Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.84-6.99 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[1975] 参考例112

[1976] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-甲酸

[1977] 类似参考例93而合成。

[1978] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74-1.97 (2H, br), 2.29 (3H, s), 2.40-2.44 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.81-3.05 (4H, m), 3.21-3.39 (2H, br), 3.71 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.72-6.73 (2H, m), 6.82-6.92 (4H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[1979] 参考例113

[1980] 1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸

[1981] 类似参考例93而合成。

[1982] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74-1.97 (2H, m), 2.37-2.39 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 2.89-2.99 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.29 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5 Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[1983] 参考例114

[1984] 1-(2',4'-二氯-2,5-二氟联苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸

[1985] 类似参考例93而合成。

[1986] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.95-2.08 (2H, br), 2.45-2.48 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 3.10-3.24 (2H, br), 3.48-3.50 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.73-6.74 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.99-7.08 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.50 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[1987] 参考例115

[1988] 1-(4'-氯-2',5-三氟联苯-4-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1989] 类似参考例93而合成。

[1990] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.88 (2H, m), 2.42-2.45 (2H, m), 2.63-2.65 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 2.99-3.04 (2H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.80 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.04 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 6.7Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.17-7.21 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m)。

[1991] 参考例116

[1992] 4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苄基)哌啶-4-甲酸

[1993] 类似参考例93而合成。

[1994] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.85 (2H, m), 2.41-2.43 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.70-2.73 (2H, m), 2.87-2.91 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.67-6.68 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.04-7.06 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[1995] 参考例117

[1996] 1-(4-氯-2-氟苄基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[1997] 类似参考例93而合成。

[1998] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.78-1.84 (2H, m), 2.39-2.42 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.01 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.67-6.69 (2H, m), 6.86-6.89 (1H, m), 7.02-7.06 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[1999] 参考例118

[2000] 1-(4-氯-2,6-二氟苄基)-4-([8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[2001] 类似参考例93而合成。

[2002] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.75-1.82 (2H, m), 2.32-2.35 (2H, m), 2.51-2.54 (2H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 3.14-3.28 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84-6.90 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[2003] 参考例119

[2004] 1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-4-([8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[2005] 将4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-甲酸(1.33g)及苯甲醚(0.527mL)的三氟乙酸(10mL)溶液于65℃搅拌3h。浓缩反应溶液,经由硅胶管柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(1.00g)。

[2006] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70–1.75 (2H, m), 2.18–2.21 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.43–2.46 (2H, m), 2.80–2.89 (4H, m), 3.17–3.20 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.1\text{ Hz}$, 3.8Hz), 7.00–7.03 (1H, m), 7.05–7.52 (1H, m), 8.06–8.07 (1H, m), 10.03 (1H, s), 12.28–13.00 (1H, br)。

[2007] 参考例120

[2008] 1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2009] 类似参考例119而合成。

[2010] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73–1.78 (2H, m), 2.20–2.23 (2H, m), 2.43–2.46 (2H, m), 2.78–2.83 (4H, m), 3.15–3.17 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.1\text{ Hz}$, 3.8Hz), 7.00–7.04 (1H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.34 (1H, dd, $J=8.7\text{ Hz}$, 2.5Hz), 7.53 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 10.02 (1H, s), 12.59–12.79 (1H, br)。

[2011] 参考例121

[2012] 1-(2,5-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2013] 类似参考例119而合成。

[2014] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.74–1.79 (2H, m), 2.19–2.22 (2H, m), 2.43–2.46 (2H, m), 2.80–2.86 (4H, m), 3.18–3.21 (2H, m), 4.07 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.1\text{ Hz}$, 3.7Hz), 7.00–7.04 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J=8.5\text{ Hz}$, 2.4Hz), 7.17 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 10.03 (1H, s), 12.54–12.81 (1H, br)。

[2015] 参考例122

[2016] 4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-甲酸

[2017] 类似参考例119而合成。

[2018] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.34–2.41 (2H, m), 2.51–2.58 (4H, m), 2.89–2.91 (2H, m), 3.46–3.51 (2H, m), 3.72–3.75 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=9.2\text{ Hz}$, 3.8Hz), 6.90–6.96 (1H, m), 7.34–7.35 (2H, m), 7.57–7.59 (2H, m), 8.57–8.63 (1H, br)。

[2019] 参考例123

[2020] 1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2021] 类似参考例119而合成。

[2022] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73–1.78 (2H, m), 2.20–2.22 (2H, m), 2.43–2.46 (2H, m), 2.80–2.85 (4H, m), 3.19–3.23 (2H, m), 4.05 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.1\text{ Hz}$, 3.8Hz), 7.00–7.04 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J=11.2\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10.03 (1H, s), 12.60–12.81 (1H, br)。

[2023] 参考例124

[2024] 4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-甲酸

[2025] 类似参考例119而合成。

[2026] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.72-1.77 (2H, m), 2.15-2.18 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.80-2.84 (4H, m), 2.98-3.01 (2H, m), 4.09 (2H, s), 6.64 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.7Hz), 7.03 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J=8.7$ Hz, 6.4Hz), 10.03 (1H, s), 12.58-12.73 (1H, br)。

[2027] 参考例125

[2028] 1-(2,5-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2029] 类似参考例119而合成。

[2030] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.72-1.77 (2H, m), 2.18-2.20 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.80-2.87 (4H, m), 3.27-3.29 (2H, m), 4.04 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.7Hz), 6.71-6.76 (1H, m), 6.86-6.90 (1H, m), 7.02 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 7.12-7.17 (1H, m), 10.03 (1H, s), 12.71 (1H, brs)。

[2031] 参考例126

[2032] 4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-甲酸

[2033] 类似参考例119而合成。

[2034] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.73-1.79 (2H, m), 2.18-2.22 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.80-2.87 (4H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 4.06 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.2$ Hz, 3.7Hz), 7.02 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.76 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.70 (1H, brs)。

[2035] 参考例127

[2036] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2037] 类似参考例119而合成。

[2038] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.65-1.71 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.11-3.12 (4H, m), 4.02 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 10.03 (1H, s), 12.70 (1H, brs)。

[2039] 参考例128

[2040] 4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-甲酸

[2041] 类似参考例119而合成。

[2042] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.65-1.71 (2H, m), 2.14-2.17 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.79-2.82 (2H, m), 3.04-3.12 (4H, m), 4.02 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.7Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.13 (2H, t, $J=9.3$ Hz), 10.03 (1H, s), 12.68 (1H, brs)。

[2043] 参考例129

[2044] 1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2045] 类似参考例119而合成。

[2046] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.73-1.78 (2H, m), 2.19-2.21 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.79-2.83 (4H, m), 3.11-3.14 (2H, m), 4.06 (2H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.7Hz), 7.02

(1H, t, J=9.7Hz), 7.35 (1H, d, J=7.4Hz), 7.66 (1H, d, J=9.1 Hz), 10.04 (1H, s), 12.69 (1H, brs)。

[2047] 参考例130

[2048] 1-(4-氯-2,5-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2049] 类似参考例119而合成。

[2050] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.71-1.77 (2H, m), 2.17-2.20 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.80-2.88 (4H, m), 3.27-3.30 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.57-6.64 (1H, m), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.12 (1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.50 (1H, dd, J=12.0 Hz, 7.1Hz), 10.04 (1H, s), 12.72 (1H, brs)。

[2051] 参考例131

[2052] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2053] 类似参考例119而合成。

[2054] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.77 (2H, m), 2.18-2.21 (2H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 2.80-2.84 (4H, m), 3.22-3.24 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.61 (1H, dd, J=9.1 Hz, 3.8Hz), 7.00-7.03 (1H, m), 7.07 (1H, t, J=9.1Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.0Hz), 7.32 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 10.03 (1H, s), 12.70 (1H, brs)。

[2055] 参考例133

[2056] 1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2057] 类似参考例119而合成。

[2058] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67-1.75 (2H, m), 2.12-1.19 (2H, m), 2.42 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.78 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02-3.10 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 4.02 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.99 (1H, t, J=9.5Hz), 7.75-7.81 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=2.5Hz), 10.03 (1H, s), 12.72 (1H, brs)。

[2059] 参考例134

[2060] 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2061] 于1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸(1.46g)的1,4-二氧杂环己烷(15mL)悬浮液中添加三乙基胺(0.456mL)及叠氮磷酸二苯酯(0.705mL),并将反应混合物加热回流2h。蒸馏掉溶剂并于残留物中添加水,滤除不溶物质而提供标题化合物(1.41g)。

[2062] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-2.02 (4H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 3.06 (2H, t, J = 7.7Hz), 3.17-3.26 (2H, m), 3.71-3.78 (2H, m), 3.95 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=9.1 Hz, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, J=9.4Hz), 7.54 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=2.3Hz), 8.14 (1H, d, J=2.3Hz)。

[2063] 参考例135

[2064] 5-{[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2065] 类似参考例134而合成。

[2066] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.92 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.04 (2H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.20-3.28 (2H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.42 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.11-7.17 (1H, m), 7.49 (1H, brs), 7.95 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$)。

[2067] 参考例136

[2068] 8-氟-5-{[1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2069] 类似参考例134而合成。

[2070] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.98 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.65-2.68 (2H, m), 3.05-3.08 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 3.25-3.28 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 8.5\text{Hz}, 2.7\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 8.02 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$)。

[2071] 参考例137

[2072] 5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2073] 类似参考例134而合成。

[2074] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.93-2.00 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 2.99-3.08 (4H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[2075] 参考例138

[2076] 5-{[1-(2,5-二氯苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2077] 类似参考例134而合成。

[2078] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-2.00 (4H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 3.00-3.08 (4H, m), 3.31-3.33 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J = 2.3\text{Hz}$), 7.17-7.22 (1H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.69 (1H, brs)。

[2079] 参考例139

[2080] 8-氟-5-({4-异氰酸基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2081] 类似参考例134而合成。

[2082] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.98-2.08 (4H, m), 2.61-2.66 (2H, m), 2.94-2.98 (2H, m), 3.02-3.06 (2H, m), 3.54-3.57 (2H, m), 3.94 (2H, s), 6.41-6.44 (1H, m), 6.86-7.46 (5H, m), 7.56 (1H, brs)。

[2083] 参考例140

[2084] 5-{[1-(2,4-二氟-5-氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2085] 类似参考例而合成。

[2086] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92–2.01 (4H, m), 2.64–2.67 (2H, m), 2.97–3.02 (2H, m), 3.04–3.07 (2H, m), 3.29–3.31 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.89–6.96 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs)。

[2087] 参考例141

[2088] 8-氟-5-({1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]-4-异氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2089] 类似参考例134而合成。

[2090] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92–1.95 (4H, m), 2.64–2.67 (2H, m), 3.05–3.08 (6H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.92–6.96 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J=9.9\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.51 (1H, brs), 7.63 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 6.1Hz)。

[2091] 参考例142

[2092] (4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基)胺甲酸叔丁酯

[2093] 类似参考例134而合成。使用叔丁醇代替1,4-二氧杂环己烷作为溶剂。

[2094] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (9H, s), 1.92–1.98 (2H, m), 2.22–2.24 (2H, m), 2.63–2.66 (2H, m), 2.93–3.06 (6H, m), 4.13 (2H, s), 4.46 (1H, brs), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.89–6.93 (2H, m), 7.06 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.54–7.63 (2H, m)。

[2095] 参考例143

[2096] 5-{{[1-(2,5-二氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2097] 类似参考例134而合成。

[2098] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92–2.00 (4H, m), 2.65–2.68 (2H, m), 3.02–3.07 (4H, m), 3.38–3.41 (2H, m), 3.95 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.61–6.65 (1H, m), 6.69–6.73 (1H, m), 6.92–7.00 (2H, m), 7.50 (1H, brs)。

[2099] 参考例144

[2100] 8-氟-5-{{[4-异氰酸基-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2101] 类似参考例134而合成。

[2102] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92–2.01 (4H, m), 2.63–2.68 (2H, m), 2.97–3.07 (4H, m), 3.28–3.30 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, brs)。

[2103] 参考例145

[2104] 5-{{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2105] 类似参考例134而合成。

[2106] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85–1.93 (4H, m), 2.64–2.67 (2H, m), 3.04–3.07 (2H, m), 3.13–3.15 (2H, m), 3.40–3.45 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.88–6.94 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs)。

[2107] 参考例146

[2108] 8-氟-5-[[4-异氰酸基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2109] 类似参考例134而合成。

[2110] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.94 (4H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 3.00-3.09 (4H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.63-6.66 (2H, m), 6.93 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[2111] 参考例147

[2112] 5-[[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2113] 类似参考例134而合成。

[2114] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.92-2.00 (4H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.05-3.08 (2H, m), 3.22-3.24 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[2115] 参考例148

[2116] 5-[[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2117] 类似参考例134而合成。

[2118] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.90-2.00 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.02-3.07 (4H, m), 3.35-3.37 (2H, m), 3.95 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.79 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 7.6Hz), 6.94 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 6.9Hz), 7.58 (1H, brs)。

[2119] 参考例149

[2120] 5-[[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2121] 类似参考例134而合成。

[2122] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.91-2.00 (4H, m), 2.64-2.68 (2H, m), 3.02-3.07 (4H, m), 3.32-3.34 (2H, m), 3.94 (2H, s), 6.44 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

[2123] 参考例150

[2124] 8-氟-5-[[4-异氰酸基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2125] 类似参考例134而合成。

[2126] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.89-1.98 (4H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 2.91-2.94 (2H, m), 2.98-3.03 (2H, m), 3.27-3.29 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.76-6.78 (2H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 6.90-6.95 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[2127] 参考例151

[2128] 8-氟-5-((1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-异氰酸基哌啶-4-基)甲氧基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2129] 类似参考例134而合成。

[2130] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.90–1.99 (4H, m), 2.65–2.68 (2H, m), 2.91–2.94 (2H, m), 3.09–3.14 (2H, m), 3.45–3.48 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.76–6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.27–7.30 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)。

[2131] 参考例152

[2132] 5-({1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]-4-异氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2133] 类似参考例134而合成。

[2134] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.92–2.01 (4H, m), 2.65–2.68 (2H, m), 2.92–2.95 (2H, m), 3.05–3.10 (2H, m), 3.37–3.40 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.92 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.76–6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 7.13–7.16 (3H, m), 7.48–7.51 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[2135] 参考例153

[2136] 5-({[1-(2,4-二氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2137] 类似参考例134而合成。

[2138] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.90–1.95 (4H, m), 2.65–2.68 (2H, m), 2.92–2.94 (2H, m), 2.99–3.05 (2H, m), 3.26–3.28 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.75–6.78 (2H, m), 6.80–6.87 (3H, m), 6.96–7.00 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[2139] 参考例154

[2140] 8-氟-5-({[1-(2-氟-4-甲基苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2141] 类似参考例134而合成。

[2142] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.93–1.96 (4H, m), 2.65–2.68 (2H, m), 2.92–2.95 (2H, m), 2.98–3.04 (2H, m), 3.30–3.32 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.89 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75–6.78 (2H, m), 6.82–6.93 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[2143] 参考例155

[2144] 5-({1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-异氰酸基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2145] 类似参考例134而合成。

[2146] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86–1.94 (4H, m), 2.65–2.68 (2H, m), 2.91–2.97 (4H, m), 3.04–3.09 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75–6.78 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2147] 参考例156

[2148] 5-({[1-(2',4'-二氯-2,5-二氟联苯-4-基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2149] 类似参考例134而合成。

[2150] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91-2.00 (4H, m), 2.66-2.69 (2H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.45-3.48 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.76-6.79 (3H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[2151] 参考例157

[2152] 5- $\{[1-(4'-\text{氯}-2,2',5\text{-三氟联苯}-4\text{-基})-4\text{-异氰酸基哌啶}-4\text{-基}] \text{甲氧基}\}-8\text{-氟}-1-(4\text{-甲氧基苄基})-3,4\text{-二氢喹啉}-2(1\text{H})\text{-酮}$

[2153] 类似参考例134而合成。

[2154] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91-2.00 (4H, m), 2.66-2.68 (2H, m), 2.92-2.95 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.76-6.87 (4H, m), 7.03-7.07 (1H, m), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18-7.22 (2H, m), 7.28-7.32 (1H, m)。

[2155] 参考例158

[2156] 8-氯-5- $\{[1-(2,4\text{-二氯苯基})-4\text{-异氰酸基哌啶}-4\text{-基}] \text{甲氧基}\}-1-(4\text{-甲氧基苄基})-3,4\text{-二氢喹啉}-2(1\text{H})\text{-酮}$

[2157] 类似参考例134而合成。

[2158] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91-1.96 (4H, m), 2.57-2.59 (2H, m), 2.81-2.83 (2H, m), 2.97-3.02 (2H, m), 3.24-3.27 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.93 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.56 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2159] 参考例159

[2160] 8-氯-5- $\{[1-(4\text{-氯}-2\text{-氟苯基})-4\text{-异氰酸基哌啶}-4\text{-基}] \text{甲氧基}\}-1-(4\text{-甲氧基苄基})-3,4\text{-二氢喹啉}-2(1\text{H})\text{-酮}$

[2161] 类似参考例134而合成。

[2162] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.90-1.97 (4H, m), 2.57-2.59 (2H, m), 2.80-2.83 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.92 (2H, s), 5.39 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.72-6.74 (2H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.05-7.08 (4H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[2163] 参考例160

[2164] 8-氯-5- $\{[1-(4\text{-氯}-2,6\text{-二氟苯基})-4\text{-异氰酸基哌啶}-4\text{-基}] \text{甲氧基}\}-1-(4\text{-甲氧基苄基})-3,4\text{-二氢喹啉}-2(1\text{H})\text{-酮}$

[2165] 类似参考例134而合成。

[2166] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83-1.91 (4H, m), 2.56-2.59 (2H, m), 2.80-2.83 (2H, m), 3.12-3.14 (2H, m), 3.39-3.44 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.91 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.71-6.75 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[2167] 参考例161

[2168] 5- $\{[4\text{-氨基}-1-(2,4,5\text{-三氟苯基})\text{哌啶}-4\text{-基}] \text{甲氧基}\}-8\text{-氟}-1-(4\text{-甲氧基苄基})\text{-}$

3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2169] 于8-氟-5-[[4-异氰酸基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(364mg)中添加乙酸(4mL)及2N盐酸(3.2mL),将反应混合物于室温搅拌过夜。于反应溶液中,添加氢氧化钠水溶液使反应残留物成碱性,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,蒸馏掉溶剂并经由硅胶管柱层析(碱性硅胶;二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(305mg)。

[2170] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.68 (2H, m), 1.90-1.95 (2H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.06-3.16 (4H, m), 3.71 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75-6.78 (2H, m), 6.80-6.94 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[2171] 参考例162

[2172] 5-({4-氨基-1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2173] 类似参考例161而合成。

[2174] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.68-1.71 (2H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.65-2.67 (2H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.73-3.75 (5H, m), 5.24 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.13-7.15 (3H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[2175] 参考例163

[2176] 5-({4-氨基-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2177] 类似参考例161而合成。

[2178] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.67-1.69 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.19-3.24 (2H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, 8.5Hz), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.25-7.28 (1H, m), 7.32 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[2179] 参考例164

[2180] 5-{{4-氨基-1-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2181] 类似参考例161而合成。

[2182] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.66-1.69 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.06-3.15 (4H, m), 3.72 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75-6.86 (5H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[2183] 参考例165

[2184] 5-{{4-氨基-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2185] 类似参考例161而合成。

[2186] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.67-1.70 (2H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.64-2.67 (2H, m), 2.88-2.91 (2H, m), 3.05-3.19 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.75-6.77 (2H, m), 6.81-6.92 (4H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[2187] 参考例166

[2188] 5-({4-氨基-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2189] 类似参考例161而合成。

[2190] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61-1.64 (2H, m), 1.88-1.93 (2H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.86-2.91 (4H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.75-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.47-7.49 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2191] 参考例167

[2192] 5-{[4-氨基-1-(2',4'-二氯-2,5-二氟联苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2193] 类似参考例161而合成。

[2194] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.67-1.70 (2H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.74-6.78 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[2195] 参考例168

[2196] 5-{[4-氨基-1-(4'-氯-2,2',5-三氟联苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2197] 类似参考例161而合成。

[2198] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.67-1.70 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.65-2.68 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 3.17-3.22 (2H, m), 3.30-3.32 (2H, m), 3.72 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.76-6.86 (4H, m), 7.04 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18-7.22 (2H, m), 7.29-7.32 (1H, m)。

[2199] 参考例169

[2200] 5-{[4-氨基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2201] 类似参考例161而合成。

[2202] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.66-1.69 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.56-2.58 (2H, m), 2.77-2.79 (2H, m), 3.06-3.14 (4H, m), 3.74 (3H, s), 3.76 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.71-6.73 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[2203] 参考例170

[2204] 5-{[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2205] 类似参考例161而合成。

[2206] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.65-1.68 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.08-3.13 (2H, m), 3.16-3.20 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.38

(2H, s), 6.58 (1H, d, J=9.0Hz), 6.71-6.74 (2H, m), 6.90-6.94 (1H, m), 7.03-7.09 (4H, m), 7.15 (1H, d, J=8.9Hz)。

[2207] 参考例171

[2208] 5-[4-氨基-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2209] 类似参考例161而合成。

[2210] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.63 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.55-2.58 (2H, m), 2.76-2.79 (2H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.36-3.41 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.75 (2H, s), 5.38 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=9.0Hz), 6.72-6.74 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.08 (2H, d, J=8.6Hz), 7.15 (1H, d, J=8.9Hz)。

[2211] 参考例172

[2212] 1-(叔丁氧基羰基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸

[2213] 类似参考例93而合成。

[2214] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42-1.47 (11H, m), 2.11-2.13 (2H, m), 2.53-2.56 (2H, m), 2.76-2.78 (2H, m), 3.02 (2H, brs), 3.69 (3H, s), 3.84 (4H, brs), 5.17 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J=9.2Hz, 2.7Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 7.07 (2H, d, J=8.5Hz)。

[2215] 参考例173

[2216] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[2217] 类似参考例134而合成。

[2218] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.57-1.64 (2H, m), 1.81-1.83 (2H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.89-2.91 (2H, m), 2.99-3.14 (2H, br), 3.74 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.95-4.19 (2H, br), 5.23 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz)。

[2219] 参考例174

[2220] 5-[4-氨基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2221] 将4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-异氰酸基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.18g)、乙酸(10mL)及2N盐酸(10mL)的混合物于室温搅拌过夜。浓缩反应溶液,将水加入残留物中,用氢氧化钠水溶液使反应混合物成碱性,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥。蒸馏掉溶剂,并经由硅胶管柱层析(碱性硅胶;二氯甲烷/甲醇)纯化残留物而提供标题化合物(683mg)。

[2222] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50-1.53 (2H, m), 1.69-1.77 (2H, m), 2.63-2.66 (2H, m), 2.87-2.92 (4H, m), 2.98-3.03 (2H, br), 3.67 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J=12.8Hz, 9.1 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5Hz)。

[2223] 参考例175

[2224] 5-[4-氨基-1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-

3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2225] 类似参考例79而合成。

[2226] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.67-1.69 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.64-2.67 (2H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 3.02-3.10 (4H, m), 3.74-3.74 (5H, m), 5.24 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.75-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.92-6.96 (1H, m), 7.04-7.07 (1H, m), 7.12-7.14 (3H, m)。

[2227] 参考例176

[2228] 1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[2229] 类似参考例79而合成。

[2230] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.91-2.07 (4H, m), 2.04-2.46 (1H, m), 2.66-2.71 (2H, m), 3.30-3.33 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.36 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2231] 参考例177

[2232] 1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[2233] 类似参考例79而合成。

[2234] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.28 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.89-2.05 (4H, m), 2.39-2.45 (1H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.84-6.88 (1H, m), 7.01-7.05 (2H, m)。

[2235] 参考例178

[2236] 8-氟-2-甲氧基-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]喹啉

[2237] 类似参考例56而合成。

[2238] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.29 (3H, s), 4.11 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.71 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.94 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.23-7.27 (1H, m), 8.39 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 1.7Hz)。

[2239] 参考例179

[2240] 8-氯-2-甲氧基-5-[(甲基硫烷基)甲氧基]喹啉

[2241] 类似参考例56而合成。

[2242] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.29 (3H, s), 4.14 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2243] 参考例180

[2244] 1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸乙酯

[2245] 类似参考例59而合成。

[2246] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.21 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.89-1.94 (2H, m), 2.48-2.50 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.92 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.18-7.24 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)。

[2247] 参考例181

[2248] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸乙酯

[2249] 类似参考例59而合成。

[2250] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.87-1.93 (2H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.14 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.87-6.93 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.22 (1H, dd, $J=10.6\text{Hz}$, 8.6Hz), 8.32 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 1.6 Hz)。

[2251] 参考例182

[2252] 4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-甲酸乙酯

[2253] 类似参考例79而合成。

[2254] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.89-1.94 (2H, m), 2.48-2.50 (2H, m), 2.84-2.89 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)。

[2255] 参考例183

[2256] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸乙酯

[2257] 类似参考例79而合成。

[2258] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.87-1.93 (2H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.88-2.93 (2H, m), 3.30-3.34 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.87-6.93 (2H, m), 7.03-7.07 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)。

[2259] 参考例184

[2260] 1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2261] 类似参考例93而合成。

[2262] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.80-1.86 (2H, m), 2.29-2.32 (2H, m), 2.88-2.86 (2H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.90 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 3.3 Hz), 7.11 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.5 Hz), 7.44 (1H, dd, $J=10.9\text{Hz}$, 8.7Hz), 7.54 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.31 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 1.5Hz), 12.77 (1H, brs)。

[2263] 参考例185

[2264] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2265] 类似参考例93而合成。

[2266] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89-1.95 (2H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 3.31-3.33 (2H, m), 4.09 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.55 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.78 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.84-6.87 (1H, m), 7.03-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 8.7Hz), 8.22 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)。

[2267] 参考例186

[2268] 4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-甲酸

[2269] 类似参考例93而合成。

[2270] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.81-1.86 (2H, m), 2.29-2.32 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m),

3.19-3.21 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.28 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J=8.6Hz), 7.12 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19 (1H, d, J=8.7Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.54 (1H, d, J=2.5Hz), 7.76 (1H, d, J=8.5Hz), 8.34 (1H, d, J=9.0Hz), 12.79 (1H, brs)。

[2271] 参考例187

[2272] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸

[2273] 类似参考例93而合成。

[2274] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.80-1.85 (2H, m), 2.28-2.30 (2H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.26-3.30 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.25 (2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.6Hz), 7.07-7.18 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.4Hz), 7.76 (1H, d, J=8.5Hz), 8.34 (1H, d, J=9.0Hz), 12.80 (1H, brs)。

[2275] 参考例188

[2276] 5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-2-甲氧基喹啉

[2277] 类似参考例134而合成。

[2278] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.03-2.08 (4H, m), 3.03-3.08 (2H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.62 (1H, dd, J=8.6Hz, 3.3Hz), 6.97 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.22-7.24 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=2.5Hz), 8.42 (1H, dd, J=9.1Hz, 1.5Hz)。

[2279] 参考例189

[2280] 5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-2-甲氧基喹啉

[2281] 类似参考例134而合成。

[2282] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.99-2.07 (4H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.61 (1H, dd, J=8.6Hz, 3.3Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 8.41 (1H, dd, J=9.1Hz, 1.6Hz)。

[2283] 参考例190

[2284] 8-氯-5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-2-甲氧基喹啉

[2285] 类似参考例134而合成。

[2286] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.00-2.08 (4H, m), 3.03-3.08 (2H, m), 3.29-3.31 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.15 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=8.5Hz), 6.97 (1H, d, J=9.0Hz), 7.05 (1H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.39 (1H, d, J=2.4Hz), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, d, J=9.0Hz)。

[2287] 参考例191

[2288] 8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-2-甲氧基喹啉

[2289] 类似参考例134而合成。

[2290] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.99-2.07 (4H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.15 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=8.5Hz), 6.94-6.98 (2H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.64 (1H, d, J=8.4Hz), 8.44 (1H, d, J=9.0Hz)。

[2291] 参考例192

[2292] 4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-胺

[2293] 类似参考例161而合成。

[2294] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.41 (2H, brs), 1.76-1.78 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 3.10-

3.18 (4H, m), 3.94 (2H, s), 4.15 (3H, s), 6.69 (1H, d, J=8.5Hz), 6.94 (1H, d, J=9.0Hz), 7.04 (1H, d, J=8.7Hz), 7.20 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz), 7.63 (1H, d, J=8.6Hz), 8.42 (1H, d, J=9.0Hz)。

[2295] 参考例193

[2296] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺

[2297] 类似参考例161而合成。

[2298] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (2H, brs), 1.75-1.77 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.15 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=8.5Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.4Hz), 8.41 (1H, d, J=9.0Hz)。

[2299] 参考例194

[2300] 1-(2,4-二氯苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺

[2301] 类似参考例161而合成。

[2302] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (2H, brs), 1.75-1.78 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 3.09-3.18 (4H, m), 3.93 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.63 (1H, dd, J=8.6Hz, 3.3Hz), 6.94 (1H, d, J=9.1Hz), 7.03 (1H, d, J=8.6Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.40 (1H, dd, J=9.0Hz)。

[2303] 参考例195

[2304] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-胺

[2305] 类似参考例161而合成。

[2306] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (2H, brs), 1.75-1.77 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 3.14-3.25 (4H, m), 3.91 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.62 (1H, dd, J=8.6Hz, 3.4Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J=10.6Hz, 8.6Hz), 8.39 (1H, dd, J=9.1Hz, 1.5Hz)。

[2307] 参考例196

[2308] 8-(2,5-二氯-4-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2309] 于微波反应试管中加入1-溴-2,5-二氯-4-氟苯(1.00g)、叔丁醇钠(0.473g)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0.038g)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.077g)、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(0.590mL)及甲苯(3mL)。密封试管,然后于130℃用微波照射1h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(845mg)。

[2310] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.89 (4H, t, J=5.5Hz), 3.05 (4H, t, J=5.5Hz), 4.00 (4H, s), 7.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.19 (1H, d, J=8.5Hz)。

[2311] 参考例197

[2312] 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2313] 类似参考例196而合成。

[2314] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88 (4H, t, J=5.5Hz), 3.14 (4H, t, J=5.5Hz), 4.00 (4H, s), 6.88 (1H, t, J=9.0Hz), 7.01-7.05 (2H, m)。

[2315] 参考例198

[2316] 8-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2317] 类似参考例196而合成。

[2318] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.09 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.84 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$) , 7.38 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) 。

[2319] 参考例199

[2320] 8-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2321] 类似参考例196而合成。

[2322] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.23 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.99 (4H, s) , 6.83-6.89 (2H, m) 。

[2323] 参考例200

[2324] 8-(2-氯-6-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2325] 类似参考例196而合成。

[2326] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.24 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.01 (4H, s) , 6.91-6.95 (2H, m) , 7.13-7.16 (1H, m) 。

[2327] 参考例201

[2328] 8-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2329] 类似参考例196而合成。

[2330] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.15 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.73 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 7.5Hz) , 7.06 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 7.0Hz) 。

[2331] 参考例202

[2332] 8-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2333] 在氮气氛围下,于3-溴-4-氯硝基苯(3.05g)、叔丁醇钠(1.49g)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0.118g)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.241g)及1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.86mL)的混合物中添加甲苯(24mL),并将反应混合物于90℃-110℃搅拌18h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(346mg)。

[2334] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.93 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.20 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.02 (4H, s) , 7.50 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.82 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz) , 7.91 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 。

[2335] 参考例203

[2336] 8-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2337] 类似参考例196而合成。

[2338] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.78-1.86 (4H, m) , 2.31 (3H, s) , 2.93-2.97 (2H, m) , 3.41-3.46 (2H, m) , 3.99-4.02 (4H, m) , 7.05 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 7.16 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) 。

[2339] 参考例204

[2340] 8-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2341] 类似参考例196而合成。

[2342] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.13 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.01 (4H, s) , 6.82 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz) , 6.89 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 7.35 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) 。

[2343] 参考例205

[2344] 8-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2345] 在氮气氛围下,于5-溴-2-氯甲苯(2.19mL)、叔丁醇钠(1.85g)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0.147g)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.300g)及1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(2.31mL)的混合物中添加甲苯(24mL),并将反应混合物加热回流3h。让反应混合物冷却至室温后,于反应溶液中添加水,用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(4.28g)。

[2346] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.32 (3H, s), 3.28 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 6.70 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[2347] 参考例206

[2348] 2-氯-5-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸乙酯

[2349] 在氮气氛围下,于5-溴-2-氯苯甲酸乙酯(2.12mL)、碳酸铯(12.2g)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0.114g)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(0.233g)及1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.79mL)的混合物中添加甲苯(24mL),并将反应混合物加热回流5h。于反应溶液中添加饱和氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(852mg)。

[2350] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.33 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$)。

[2351] 参考例207

[2352] 8-(4-乙氧基-2-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2353] 将1-溴-4-乙氧基-2-氟苯(758mg)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(31.7mg)、2',4',6'-三异丙基-2-(二环己基膦基)-1,1'-联萘(X-PHOS)(39.6mg)、叔丁醇钠(499mg)及1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(0.50mL)加入茄形烧瓶中,用氮气吹净烧瓶,然后于其中添加甲苯(3.8mL)并将混合物于100℃搅拌3h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(310mg)。

[2354] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.97 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.59 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2355] 参考例208

[2356] 8-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2357] 于8-[4-(丙-2-基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(803mg)的N,N-二甲基甲酰胺(6.5mL)溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(451mg),并将反应混合物于室温搅拌45h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(726mg)。

[2358] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.22 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 2.83 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.09 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$) , 7.05 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$) , 7.22 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 。

[2359] 参考例209

[2360] 8-(2-氟-4-丙氧基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2361] 类似参考例207而合成。

[2362] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.02 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.74-1.81 (2H, m) , 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.85 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$) , 3.99 (4H, s) , 6.59 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$) , 6.64 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$) , 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$) 。

[2363] 参考例210

[2364] 8-(2-氯-4-乙基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2365] 类似参考例208而合成。

[2366] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 2.57 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) , 3.09 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.98 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$) , 7.03 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$) , 7.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) 。

[2367] 参考例211

[2368] 8-(2-氯-4-丙基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2369] 类似参考例208而合成。

[2370] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.92 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.60 (2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 2.50 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 3.09 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.97 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$) , 7.00 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$) , 7.18 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$) 。

[2371] 参考例212

[2372] 8-(2,4-二氯-6-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2373] 类似参考例208而合成。

[2374] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.21 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.98 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$) , 7.18 (1H, dd, $J=2.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$) 。

[2375] 参考例213

[2376] 8-(4-丁氧基-2-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2377] 类似参考例207而合成。

[2378] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.96 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.43-1.51 (2H, m) , 1.71-1.76 (2H, m) , 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.89 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.59 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$) , 6.64 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$) , 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$) 。

[2379] 参考例214

[2380] 8-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2381] 类似参考例207而合成。

[2382] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.31 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$) , 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.99 (4H, s) , 4.43 (1H, sep, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.58 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$) , 6.62 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$) , 6.90 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$) 。

- [2383] 参考例215
- [2384] 8-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2385] 类似参考例208而合成。
- [2386] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.10 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.01 (4H, s), 7.04 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07-7.09 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。
- [2387] 参考例216
- [2388] 8-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2389] 类似参考例207而合成。
- [2390] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.16 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.92-6.97 (3H, m)。
- [2391] 参考例217
- [2392] 8-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2393] 类似参考例207而合成。
- [2394] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.00 (4H, s), 6.60 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [2395] 参考例218
- [2396] 8-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2397] 类似参考例208而合成。
- [2398] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.92 (4H, m), 3.09-3.12 (4H, m), 4.01 (4H, s), 6.98 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, s)。
- [2399] 参考例219
- [2400] 8-[2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2401] 类似参考例205而合成。
- [2402] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.19 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.75-6.80 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$)。
- [2403] 参考例220
- [2404] 8-[4-(苄氧基)-2-氟苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2405] 类似参考例205而合成。
- [2406] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 5.00 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31-7.34 (1H, m), 7.37-7.42 (4H, m)。
- [2407] 参考例221
- [2408] 8-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2409] 类似参考例205而合成。
- [2410] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.44 (3H, s), 3.71-3.73 (2H, m), 3.99 (4H, s), 4.05-4.07 (2H, m), 6.63 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [2411] 参考例222

- [2412] 8-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2413] 类似参考例207而合成。
- [2414] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.49 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.92 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.22 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.02 (4H, s), 4.15 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 8.18 (1H, s)。
- [2415] 参考例223
- [2416] 8-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2417] 类似参考例208而合成。
- [2418] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.85-1.89 (4H, m), 3.15-3.18 (4H, m), 4.01 (4H, s), 6.87 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。
- [2419] 参考例224
- [2420] 8-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2421] 类似参考例205而合成。
- [2422] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.88 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.07 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 4.04 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$)。
- [2423] 参考例225
- [2424] 8-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2425] 类似参考例205而合成。
- [2426] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.24 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.16 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.52 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 4.41 (2H, s), 6.93 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.00-7.05 (2H, m)。
- [2427] 参考例226
- [2428] 8-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2429] 类似参考例205而合成。
- [2430] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.18 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.99 (4H, s), 6.38-6.44 (2H, m)。
- [2431] 参考例227
- [2432] 2-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-2,5-二氟苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺
- [2433] 类似参考例205而合成。
- [2434] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.88 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.33 (6H, s), 2.72 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 4.06 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.72-6.78 (2H, m)。
- [2435] 参考例228
- [2436] 8-(2-氟-6-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2437] 类似参考例196而合成。
- [2438] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.82-1.84 (4H, m), 2.32 (3H, s), 3.14 (4H, brs), 4.00 (4H, s), 6.81-6.88 (1H, m), 6.93-6.98 (2H, m)。
- [2439] 参考例229
- [2440] 8-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2441] 类似参考例205而合成。

[2442] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.84 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.26 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 4.19 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) 。

[2443] 参考例230

[2444] 8-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2445] 类似参考例205而合成。

[2446] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.39 (3H, s) , 3.56-3.58 (2H, m) , 3.70-3.72 (2H, m) , 3.83 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$) , 3.99 (4H, s) , 4.08 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$) , 6.61 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz, 1.0Hz) , 6.67 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz) , 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$) 。

[2447] 参考例231

[2448] 8-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2449] 类似参考例205而合成。

[2450] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.88 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 2.29 (3H, s) , 3.13 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 6.80 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.02 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) 。

[2451] 参考例232

[2452] 8-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2453] 类似参考例205而合成。

[2454] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.11 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.83 (3H, s) , 4.00 (4H, s) , 4.02 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) , 6.61 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 6.65 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$) 。

[2455] 参考例233

[2456] 8-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2457] 类似参考例205而合成。

[2458] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$) , 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.17 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.94 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.99 (4H, s) , 6.36-6.42 (2H, m) 。

[2459] 参考例234

[2460] 8-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2461] 类似参考例205而合成。

[2462] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.09 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 4.00 (4H, s) , 4.12-4.19 (2H, m) , 4.67-4.78 (2H, m) , 6.63 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0 Hz, 1.0Hz) , 6.68 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz) , 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$) 。

[2463] 参考例235

[2464] 2-[4-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)-3-氟苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

[2465] 类似参考例205而合成。

[2466] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 2.32 (6H, s) , 2.70 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.08 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$) , 3.99 (4H, s) , 4.00 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.62 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz) , 6.67 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz) , 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$) 。

[2467] 参考例236

[2468] 8-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2469] 类似参考例205而合成。

[2470] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.10 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 4.29 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.71 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2471] 参考例237

[2472] 8-(1-苯并呋喃-5-基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2473] 类似参考例205而合成。

[2474] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.27 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.01 (4H, s), 6.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.14 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2475] 参考例238

[2476] 6-(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)喹啉

[2477] 类似参考例205而合成。

[2478] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.57 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.02 (4H, s), 7.30 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.92 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2479] 参考例239

[2480] 8-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2481] 类似参考例206而合成。

[2482] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.89 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.13 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.43 (1H, t, $J=74.0\text{Hz}$), 6.78-6.88 (2H, m), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2483] 参考例240

[2484] 8-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2485] 类似参考例206而合成。

[2486] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.23 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.44 (1H, t, $J=73.0\text{Hz}$), 6.64-6.70 (2H, m)。

[2487] 参考例241

[2488] 8-[2-氯-4-(甲基硫烷基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2489] 类似参考例208而合成。

[2490] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.90 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.45 (3H, s), 3.09 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2491] 参考例242

[2492] 8-[4-(乙基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷

[2493] 类似参考例196而合成。

[2494] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.89 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.24 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 6.77-6.83 (2H, m)。

- [2495] 参考例243
- [2496] 8-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷
- [2497] 类似参考例205而合成。
- [2498] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.19 (4H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.00 (4H, s), 4.27 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.45-6.50 (2H, m)。
- [2499] 参考例244
- [2500] 1-(2,5-二氯-4-氟苯基)哌啶-4-酮
- [2501] 于8-(2,5-二氯-4-氟苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(845mg)的丙酮(20mL)溶液中添加5N盐酸(10mL),并将反应混合物加热回流3h。浓缩反应溶液,经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(556 mg)。
- [2502] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.64 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.29 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。
- [2503] 参考例245
- [2504] 1-(2,4-二氯-5-氟苯基)哌啶-4-酮
- [2505] 类似参考例244而合成。
- [2506] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.65 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.32 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)。
- [2507] 参考例246
- [2508] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮
- [2509] 类似参考例244而合成。
- [2510] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.58 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.46 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89-6.95 (2H, m)。
- [2511] 参考例247
- [2512] 1-(2-氯-6-氟苯基)哌啶-4-酮
- [2513] 类似参考例244而合成。
- [2514] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.46 (4H, dt, $J=1.5\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$), 6.92-7.04 (2H, m), 7.20-7.22 (1H, m)。
- [2515] 参考例248
- [2516] 1-(4-氯-2,5-二氟苯基)哌啶-4-酮
- [2517] 类似参考例244而合成。
- [2518] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.40 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$)。
- [2519] 参考例249
- [2520] 1-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮
- [2521] 类似参考例244而合成。
- [2522] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.66 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.36 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [2523] 参考例250
- [2524] 1-(2-氯-5-硝基苯基)哌啶-4-酮

[2525] 于8-(2-氯-5-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(346mg)的四氢呋喃(4mL)溶液中添加5N盐酸(2mL),并将反应混合物于室温搅拌13h。浓缩反应溶液,用5N氢氧化钠水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(229mg)。

[2526] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.69 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.43 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.90 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2527] 参考例251

[2528] 1-(4-氯-3-甲基苯基)哌啶-4-酮

[2529] 于8-(4-氯-3-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(2.26g)的四氢呋喃(46mL)溶液中添加5N盐酸(23mL),并将反应混合物于室温搅拌14h,然后于70℃搅拌3h。浓缩反应溶液,用5N氢氧化钠水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(1.58g)。

[2530] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.35 (3H, s), 2.55 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.56 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[2531] 参考例252

[2532] 2-氯-5-(4-氧代哌啶-1-基)苯甲酸乙酯

[2533] 类似参考例250而合成。

[2534] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.57 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.41 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$)。

[2535] 参考例253

[2536] 1-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-酮

[2537] 类似参考例251而合成。

[2538] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.23 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.64 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.86 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2539] 参考例254

[2540] 1-(2,4-二氯-6-甲基苯基)哌啶-4-酮

[2541] 类似参考例251而合成。

[2542] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.37 (3H, s), 2.53-2.63 (4H, m), 3.22-3.27 (2H, m), 3.59-3.64 (2H, m), 7.10-7.12 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2543] 参考例255

[2544] 1-(4-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

[2545] 类似参考例244而合成。

[2546] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2547] 参考例256

[2548] 1-(2-氟-4-丙氧基苯基)哌啶-4-酮

[2549] 类似参考例244而合成。

[2550] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.03 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.76-1.83 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.87 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.62 (1H, ddd, $J=8.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[2551] 参考例257

[2552] 1-(2-氯-4-乙基苯基)哌啶-4-酮

[2553] 类似参考例251而合成。

[2554] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.59 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2555] 参考例258

[2556] 1-(2-氯-4-丙基苯基)哌啶-4-酮

[2557] 类似参考例251而合成。

[2558] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.62 (2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$), 2.52 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.64 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.32 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2559] 参考例259

[2560] 1-(2,4-二氯-6-氟苯基)哌啶-4-酮

[2561] 类似参考例251而合成。

[2562] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.43 (4H, dt, $J=1.0\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2563] 参考例260

[2564] 1-(4-丁氧基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

[2565] 类似参考例244而合成。

[2566] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.44-1.52 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.90 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.62 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2567] 参考例261

[2568] 1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2569] 类似参考例244而合成。

[2570] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.45 (1H, sep, $J=6.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2571] 参考例262

[2572] 1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2573] 类似参考例251而合成。

[2574] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.65 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.33 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2575] 参考例263

[2576] 1-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2577] 类似参考例251而合成。

[2578] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.65 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.34 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.98 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$) , 7.53 (1H, s)。

[2579] 参考例264

[2580] 1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2581] 类似参考例251而合成。

[2582] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.40 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.96-7.02 (3H, m)。

[2583] 参考例265

[2584] 1-(2-氟-4-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

[2585] 类似参考例244而合成。

[2586] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.77 (3H, s) , 6.63 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz) , 6.68 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz) , 6.95 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2587] 参考例266

[2588] 1-[4-(苄氧基)-2-氟苯基]哌啶-4-酮

[2589] 类似参考例244而合成。

[2590] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 5.02 (2H, s) , 6.70 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz) , 6.76 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz) , 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.32-7.36 (1H, m) , 7.37-7.43 (4H, m)。

[2591] 参考例267

[2592] 1-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2593] 类似参考例244而合成。

[2594] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.45 (3H, s) , 3.73-3.74 (2H, m) , 4.06-4.08 (2H, m) , 6.66 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz , 1.0Hz) , 6.72 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 2.5Hz) , 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2595] 参考例268

[2596] 1-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2597] 类似参考例251而合成。

[2598] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.42 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.91 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.0Hz) , 7.20 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[2599] 参考例269

[2600] 1-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)哌啶-4-酮

[2601] 于8-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(2.70g)的四氢呋喃(54mL)溶液添加2N盐酸(54mL),并将反应混合物于室温搅拌64h,然后于70℃搅拌6h。于反应混合物中添加丙酮(80mL)及5N盐酸(40mL),将反应混合物加热回流5h。浓缩反应溶液,用5N氢氧化钠水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水

硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(662mg)。

[2602] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.50 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.69 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.44 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 8.21 (1H, s)。

[2603] 参考例270

[2604] 1-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)哌啶-4-酮

[2605] 类似参考例244而合成。

[2606] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.43 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$)。

[2607] 参考例271

[2608] 1-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]哌啶-4-酮

[2609] 于8-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(1.19g)的乙醇/水(12-1.2mL)溶液中添加草酸(1.81g),并将反应混合物加热回流6h。于反应溶液中添加水,用5N氢氧化钠水溶液中和混合物,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(756mg)。

[2610] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.40 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.54 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.43 (2H, s), 6.95 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$)。

[2611] 参考例272

[2612] 1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

[2613] 类似参考例244而合成。

[2614] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.57 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.40 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 6.42-6.48 (2H, m)。

[2615] 参考例273

[2616] 1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2,5-二氟苯基}哌啶-4-酮

[2617] 类似参考例244而合成。

[2618] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.34 (6H, s), 2.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.74 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.08 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.74-6.81 (2H, m)。

[2619] 参考例274

[2620] 1-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)哌啶-4-酮

[2621] 类似参考例251而合成。

[2622] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.59 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.48 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.23 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$)。

[2623] 参考例275

[2624] 1-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)哌啶-4-酮

[2625] 于8-(2-氟-6-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷(3.46g)的N,N-二甲基甲酰胺(28mL)溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺(2.57g),并将反应混合物于室温搅拌77h。于反

应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/ 乙酸乙酯)纯化残留物而得到8-(2-氟-6-甲基苯基)-1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷及标题化合物的混合物(1.9g)。于混合物中添加四氢呋喃(40mL)及2N 盐酸(20L),并将反应混合物于室温搅拌13h,然后于70℃搅拌6h。浓缩反应溶液并用5N氢氧化钠水溶液中和,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/ 乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(307mg)。

[2626] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.38 (3H, s), 2.53-2.59 (4H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 6.92 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.00-7.02 (1H, m)。

[2627] 参考例276

[2628] 1-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}哌啶-4-酮

[2629] 类似参考例244而合成。

[2630] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.61 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.71-3.72 (2H, m), 3.84 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2631] 参考例277

[2632] 1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)哌啶-4-酮

[2633] 类似参考例251而合成。

[2634] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.31 (3H, s), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.37 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$)。

[2635] 参考例278

[2636] 1-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

[2637] 类似参考例244而合成。

[2638] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.45 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.34 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.85 (3H, s), 4.04 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.60 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$)。

[2639] 参考例279

[2640] 1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮

[2641] 类似参考例244而合成。

[2642] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.57 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.96 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.40-6.46 (2H, m)。

[2643] 参考例280

[2644] 1-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2645] 类似参考例244而合成。

[2646] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.32 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.14-4.21 (2H, m), 4.68-4.79 (2H, m), 6.66 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2647] 参考例281

[2648] 1-{4-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2-氟苯基}哌啶-4-酮

[2649] 类似参考例244而合成。

[2650] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.33 (6H, s), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.01 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.65 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.71 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2651] 参考例282

[2652] 1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2653] 类似参考例251而合成。

[2654] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.33 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.31 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz), 6.75 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.96 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2655] 参考例283

[2656] 1-(喹噁啉-6-基)哌啶-4-酮

[2657] 类似参考例271而合成。

[2658] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.64 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.84 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 8.00 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.63 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.72 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2659] 参考例284

[2660] 1-(1-苯并呋喃-5-基)哌啶-4-酮

[2661] 类似参考例251而合成。

[2662] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.54 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 0.5Hz), 7.05 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.17 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 0.5Hz), 7.43 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2663] 参考例285

[2664] 1-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]哌啶-4-酮

[2665] 类似参考例244而合成。

[2666] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.37 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.46 (1H, t, $J=73.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.92 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.97 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2667] 参考例286

[2668] 1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]哌啶-4-酮

[2669] 类似参考例244而合成。

[2670] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.59 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.45 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.47 (1H, t, $J=72.5\text{Hz}$), 6.70-6.76 (2H, m)。

[2671] 参考例287

[2672] 1-[2-氯-4-(甲基硫烷基)苯基]哌啶-4-酮

[2673] 类似参考例271而合成。

[2674] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.47 (3H, s), 2.64 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.31 (4H, t, $J=6.00\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.32 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[2675] 参考例288

[2676] 1-[4-(乙基硫烷基)-2,6-二氟苯基]哌啶-4-酮

[2677] 类似参考例271而合成。

[2678] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.33 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.58 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 2.92 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.45 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.80–6.86 (2H, m)。

[2679] 参考例289

[2680] 1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2681] 类似参考例251而合成。

[2682] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.58 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.41 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.30 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.49–6.55 (2H, m)。

[2683] 参考例290

[2684] 1-溴-4-乙氧基-2-氟-5-硝基苯

[2685] 于4-溴-5-氟-2-硝基酚 (5.14g) 及碳酸钾 (6.02g) 的乙腈 (100mL) 悬浮液中添加碘乙烷 (2.29mL), 并将反应混合物加热回流4h。于反应溶液中添加水, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (4.73g)。

[2686] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.50 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.16 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$)。

[2687] 参考例291

[2688] 4-溴-2,5-二氟苯基乙基醚

[2689] 类似参考例290而合成。

[2690] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.46 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.07 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$), 7.25 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$)。

[2691] 参考例292

[2692] 1-溴-4-(乙氧基甲基)-2-氟苯

[2693] 于(4-溴-3-氟苯基)甲醇 (2.19g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (22mL) 溶液中添加氢化钠 (55%油中) (0.282g), 并将反应混合物于室温搅拌1.5h。然后于其中添加碘乙烷 (1.12mL) 并将反应混合物于60℃搅拌5h。于反应溶液中添加水, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用5N氧化钠水溶液及盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (1.28g)。

[2694] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.45 (2H, s), 7.00 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.50 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$)。

[2695] 参考例293

[2696] 2-(4-溴-2,5-二氟苯氧基)-N,N-二甲基乙烷胺

[2697] 于4-溴-2,5-二氟酚 (4.44g) 及碳酸钾 (9.69g) 的乙腈 (90mL) 悬浮液中添加碘化钠 (4.14g) 及2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (3.98g), 并将反应混合物加热回流5h。于反应溶液中添加水, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用5N氧化钠水溶液及盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (乙酸乙酯/甲醇) 纯化残留物而提供标题化合

物(2.11g)。

[2698] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.39 (6H, s), 2.83 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 4.13 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.75–6.80 (1H, m), 7.21–7.27 (1H, m)。

[2699] 参考例294

[2700] 1-溴-4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯

[2701] 类似参考例290而合成。

[2702] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.05 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$)。

[2703] 参考例295

[2704] 4-溴-3,5-二氟苯基乙基醚

[2705] 类似参考例290而合成。

[2706] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.99 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.50–6.54 (2H, m)。

[2707] 参考例296

[2708] 4-溴-3,5-二氟苯基乙基硫醚

[2709] 类似参考例290而合成。

[2710] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.35 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.96 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 6.84–6.87 (2H, m)。

[2711] 参考例297

[2712] 4-溴-3,5-二氟苯基2,2,2-三氟乙基醚

[2713] 类似参考例290而合成。

[2714] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 4.33 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.59–6.62 (2H, m)。

[2715] 参考例298

[2716] 4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯胺

[2717] 类似参考例292而合成。

[2718] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.73 (2H, brs), 4.15–4.23 (2H, m), 4.69–4.81 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2719] 参考例299

[2720] 4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺

[2721] 类似参考例290而合成。

[2722] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.78 (2H, brs), 4.32 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2723] 参考例300

[2724] 4-氯-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2-氟苯胺

[2725] 类似参考例292而合成。

[2726] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.36 (6H, s), 2.76 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.72 (2H, brs), 4.03 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.39 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2727] 参考例301

[2728] 4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯胺

[2729] 类似参考例292而合成。

[2730] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.70 (2H, brs), 5.02 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.34–7.39 (4H, m)。

[2731] 参考例302

[2732] 4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯胺

[2733] 类似参考例292而合成。

[2734] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.47 (3H, s), 3.72 (2H, brs), 3.76 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.42 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$)。

[2735] 参考例303

[2736] 4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯胺

[2737] 类似参考例292而合成。

[2738] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.73 (2H, brs), 4.26–4.31 (4H, m), 6.45 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.90–6.92 (2H, m), 6.96–7.01 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$)。

[2739] 参考例304

[2740] 4-氯-2-氟-5-丙基苯胺

[2741] 在氮气氛围下,将1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯(1.40g)、四(三苯基膦)钯(0)(0.318g)、碳酸钠(1.75g)及反-丙烯基硼酸(0.945g)的1,4-二氧杂环己烷-水(30–6mL)于100℃搅拌5h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而得到(E)-4-氯-2-氟-5-(1-丙烯基)苯胺。在氮气氛围下,于铂碳(用56%水湿润)(140mg)中添加所得化合物的乙醇(14mL)溶液并在氢气氛围下将反应混合物于室温搅拌5h。用硅藻土过滤反应溶液,用乙醇洗涤滤液,并蒸馏掉滤液的溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(405mg)。

[2742] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.55–1.63 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.64 (2H, brs), 6.61 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$)。

[2743] 参考例305

[2744] 1-氯-2-乙烯基-5-氟-4-硝基苯

[2745] 在氮气氛围下,将1-溴-2-氯-4-氟-5-硝基苯(4.14g)、四(三苯基膦)钯(0)(0.941g)、碳酸钠(5.18g)及乙烯基硼酸频那醇酯(5.95mL)的1,4-二氧杂环己烷-水(80–16mL)溶液于100℃搅拌3h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(3.20g)。

[2746] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 5.57 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 5.85 (1H, d, $J=17.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, $J=17.0\text{Hz}$, 11.0Hz), 7.35 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

[2747] 参考例306

[2748] 4-氯-5-乙基-2-氟苯胺

[2749] 在氮气氛围下,于铂碳(用56%水湿润)(150mg)的乙醇悬浮液中添加1-氯-2-乙烯基-5-氟-4-硝基苯(1.49g)的乙醇溶液,在氢气氛围下将反应混合物于室温搅拌5h。用硅藻土过滤反应溶液,用乙醇洗涤滤液,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)

纯化残留物而提供标题化合物 (929mg)。

[2750] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.17 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.62 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.65 (2H, brs), 6.63 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2751] 参考例307

[2752] 2-(2-氯-4-氟-5-硝基苯基)乙醇

[2753] 在氮气氛围下,于1-氯-2-乙烯基-5-氟-4-硝基苯 (3.69g) 的四氢呋喃 (70 mL) 溶液中添加1M硼烷-四氢呋喃络合物溶液 (18.3mL), 并将反应混合物于室温搅拌10h。于反应溶液中添加10%氢氧化钠水溶液 (0.925g) 及30%过氧化氢水 (2.26mL), 并将反应混合物于室温搅拌14h。于反应溶液中添加饱和氯化铵水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (1.08g)。

[2754] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.51 (1H, t, $J=5.0\text{Hz}$), 3.05 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.93-3.96 (2H, m), 7.36 (1H, $J=10.0\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

[2755] 参考例308

[2756] 5-乙氧基-2,4-二氟苯胺

[2757] 类似参考例292而合成。

[2758] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.54 (2H, brs), 4.02 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.41 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2759] 参考例309

[2760] 4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯胺

[2761] 类似参考例306而合成。

[2762] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.08 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.70 (2H, brs), 4.10 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.83 (2H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.96 (2H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2763] 参考例310

[2764] 4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯胺

[2765] 类似参考例292而合成。

[2766] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.88 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.36 (3H, s), 3.56 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.67 (2H, brs), 6.68 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2767] 参考例311

[2768] 1-氯-5-氟-2-[2-(4-氟苯氧基)乙基]-4-硝基苯

[2769] 在氮气氛围下,于0℃,在2-(2-氯-4-氟-5-硝基苯基)乙醇 (507mg)、4-氟酚 (259mg) 及三苯基膦 (666mg) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中添加2.2M 偶氮二羧酸二乙酯的甲苯 (1.26mL) 溶液, 并将反应混合物于室温搅拌20h。于反应溶液中添加1N盐酸, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用饱和碳酸氢钠水溶液及盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (260mg)。

[2770] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.25 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.82 (2H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.5Hz), 6.97 (2H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 8.5Hz), 7.37 (1H, $J=10.0\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$)。

[2771] 参考例312

[2772] 5-乙烯基-2,4-二氟苯胺

[2773] 在氮气氛围下,将5-溴-2,4-二氟苯胺(2.04g)、乙烯基硼酸频那醇酯(3.44 mL)、氟化钾(1.81g)、四氟硼酸三叔丁基膦(0.137g)及三(二苯亚甲基丙酮) 二钯(0.172g)的四氢呋喃/水(4:1)(25mL)溶液加热回流9h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(1.09g)。

[2774] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 3.58 (2H, brs), 5.29 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 5.67 (1H, d, $J=17.5\text{Hz}$), 6.72-6.78 (2H, m), 6.87 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$)。

[2775] 参考例313

[2776] 2,4-二氟-5-[(1E)-丙-1-烯-1-基]苯胺

[2777] 类似参考例312而合成。

[2778] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87 (3H, dd, $J=6.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 3.54 (2H, brs), 6.15 (1H, dq, $J=16.0\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$), 6.42 (1H, dd, $J=16.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$)。

[2779] 参考例314

[2780] 5-乙基-2,4-二氟苯胺

[2781] 在氮气氛围下,于10%钯碳(以50%水湿润)(110mg)中添加5-乙烯基-2,4-二氟苯胺(1.09g)的乙醇(11mL)溶液,并在氢气氛围下将反应混合物于室温搅拌5h。用硅藻土过滤反应溶液,用乙醇洗涤滤液,并蒸馏掉滤液的溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(692 mg)。

[2782] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 1.17 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.55 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.51 (2H, brs), 6.59 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}, 10.0\text{Hz}$)。

[2783] 参考例315

[2784] 2,4-二氟-5-丙基苯胺

[2785] 类似参考例314而合成。

[2786] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.58 (2H, sext, $J=7.5\text{Hz}$), 2.49 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.49 (2H, brs), 6.57 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}, 7.5\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$)。

[2787] 参考例316

[2788] 2-(5-氨基-2-氯-4-氟苯基)乙醇

[2789] 类似参考例306而合成。

[2790] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 1.43 (1H, brs), 2.88 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 3.70 (2H, brs), 3.84 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$)。

[2791] 参考例317

[2792] 1-甲基-1-(2-硝基苄基)-4-氧代哌啶溴化物

[2793] 于1-甲基-4-哌啶酮(29.1mL)的丙酮(300mL)溶液中添加2-硝基苄基溴化物(48.8g),并于室温搅拌该反应混合物。2h后,在过滤器上收集沉淀物,用丙酮及乙醇洗涤而提供标题化合物(63.2g)。

[2794] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 2.52–2.60 (2H, m), 2.81–2.96 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.63–3.72 (2H, m), 3.73–3.89 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.80–7.95 (3H, m), 8.18 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$)。

[2795] 参考例318

[2796] 1-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

[2797] 于4-氯-5-乙氧基-2-氟苯胺 (2.60g) 的乙醇-水 (27–18mL) 溶液中添加 1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶溴化物 (3.90g), 并将反应混合物于100℃搅拌14h。于反应溶液中添加水, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (2.42g)。

[2798] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.45 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.06 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[2799] 参考例319

[2800] 1-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2801] 类似参考例318而合成。

[2802] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.25 (2H, dt, $J=28.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 4.77 (2H, dt, $J=47.5\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[2803] 参考例320

[2804] 1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2805] 类似参考例318而合成。

[2806] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.38 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.43 (1H, sep, $J=6.0\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[2807] 参考例321

[2808] 1-[4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2809] 类似参考例318而合成。

[2810] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.63 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.37 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[2811] 参考例322

[2812] 1-{4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}哌啶-4-酮

[2813] 类似参考例318而合成。

[2814] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.60 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.35 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 5.06 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.36–7.40 (4H, m)。

[2815] 参考例323

[2816] 1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]哌啶-4-酮

[2817] 类似参考例318而合成。

[2818] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.47 (3H, s), 3.76–3.78 (2H, m), 4.14–4.16 (2H, m), 6.66 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[2819] 参考例324

[2820] 1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}哌啶-4-酮

[2821] 类似参考例318而合成。

[2822] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.37 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 4.30-4.35 (4H, m) , 6.66 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$) , 6.88-6.92 (2H, m) , 6.97-7.01 (2H, m) , 7.12 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$) 。

[2823] 参考例325

[2824] 1-(4-氯-2-氟-5-丙氧基苯基)哌啶-4-酮

[2825] 类似参考例318而合成。

[2826] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.07 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.81-1.88 (2H, m) , 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.94 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$) , 6.55 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$) , 7.10 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$) 。

[2827] 参考例326

[2828] 1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)哌啶-4-酮

[2829] 类似参考例318而合成。

[2830] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.17 (3H, s) , 2.38 (3H, s) , 2.48 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.87 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.52 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) , 7.26 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$) 。

[2831] 参考例327

[2832] 1-(4-氯-2-氟-5-丙基苯基)哌啶-4-酮

[2833] 类似参考例318而合成。

[2834] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.97 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 1.57-1.65 (2H, m) , 2.61-2.64 (2H, m) , 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.38 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.79 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.08 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) 。

[2835] 参考例328

[2836] 1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-酮

[2837] 类似参考例318而合成。

[2838] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.22 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$) , 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.33 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$) , 3.39 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.86 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$) , 7.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$) 。

[2839] 参考例329

[2840] 1-(2,4-二氟-5-甲基苯基)哌啶-4-酮

[2841] 类似参考例318而合成。

[2842] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.22 (3H, s) , 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.33 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.77-6.81 (2H, m) 。

[2843] 参考例330

[2844] 1-(4-氯-5-乙基-2-氟苯基)哌啶-4-酮

[2845] 类似参考例318而合成。

[2846] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$) , 2.62 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 2.68 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$) , 3.38 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 6.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 7.08 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$) 。

[2847] 参考例331

[2848] 1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

[2849] 类似参考例318而合成。

[2850] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.41 (4H, t, $J=6.0\text{Hz}$) , 3.88 (3H, s) ,

6.55 (1H, d, J=8.0Hz) , 7.12 (1H, d, J=11.5Hz) 。

[2851] 参考例332

[2852] 1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-酮

[2853] 类似参考例318而合成。

[2854] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.32 (4H, t, J=6.0Hz) , 6.80 (1H, d, J=7.0Hz) , 6.90 (1H, d, J=10.5Hz) 。

[2855] 参考例333

[2856] 1-(5-乙氧基-2,4-二氟苯基)哌啶-4-酮

[2857] 类似参考例318而合成。

[2858] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.42 (3H, t, J=7.0Hz) , 2.62 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.34 (4H, t, J=6.0Hz) , 4.08 (2H, q, J=7.0Hz) , 6.63 (1H, t, J=8.0Hz) , 6.88 (1H, t, J=11.0Hz) 。

[2859] 参考例334

[2860] 1-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)哌啶-4-酮

[2861] 类似参考例318而合成。

[2862] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.35 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.87 (3H, s) , 6.63 (1H, t, J=8.0Hz) , 6.89 (1H, t, J=11.5Hz) 。

[2863] 参考例335

[2864] 1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯基}哌啶-4-酮

[2865] 类似参考例318而合成。

[2866] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.61 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.14 (2H, t, J=6.5Hz) , 3.38 (4H, t, J=6.0Hz) , 4.12 (2H, t, J=6.5Hz) , 6.79-6.84 (1H, m) , 6.91-6.98 (4H, m) , 7.11 (1H, d, J=11.5Hz) 。

[2867] 参考例336

[2868] 1-(5-乙基-2,4-二氟苯基)哌啶-4-酮

[2869] 类似参考例318而合成。

[2870] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.21 (3H, t, J=7.5Hz) , 2.62 (2H, q, J=7.5Hz) , 2.62 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.34 (4H, t, J=6.0Hz) , 6.79 (1H, dd, J=11.5Hz, 9.5Hz) , 6.81 (1H, dd, J=9.5Hz, 8.0Hz) 。

[2871] 参考例337

[2872] 1-(2,4-二氟-5-丙基苯基)哌啶-4-酮

[2873] 类似参考例318而合成。

[2874] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.94 (3H, t, J=7.5Hz) , 1.60 (2H, sext, J=7.5Hz) , 2.55 (2H, t, J=7.5Hz) , 2.62 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.33 (4H, t, J=6.0Hz) , 6.76-6.82 (2H, m) 。

[2875] 参考例338

[2876] 1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯基]哌啶-4-酮

[2877] 类似参考例318而合成。

[2878] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.62 (4H, t, J=6.0Hz) , 2.94 (2H, t, J=7.0Hz) , 3.36 (3H, s) , 3.39 (4H, t, J=6.0Hz) , 3.58 (2H, t, J=7.0Hz) , 6.88 (1H, d, J=9.0 Hz) , 7.09 (1H, d, J=12.0Hz) 。

[2879] 参考例339

[2880] 1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)哌啶-4-酮

[2881] 类似参考例318而合成。

[2882] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.61 (4H, brs), 3.34-3.51 (4H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 11.2\text{ Hz}$, 2.4 Hz), 7.43 (1H, t, 2.0 Hz)。

[2883] 参考例340

[2884] 6-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2885] 将1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-酮(3.0g)、三甲基碘化亚砷(2.69g)及叔丁氧化钾(1.37g)的1,2-二甲氧基乙烷(60mL)溶液回流21h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(1.01g)。

[2886] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.69 (2H, m), 1.96-2.04 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.38-3.46 (2H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 2.2\text{ Hz}$)。

[2887] 参考例341

[2888] 6-(2,4-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2889] 于三甲基碘化亚砷(550mg)的二甲基亚砷(6.8mL)溶液中添加氢化钠(55%油中)(109mg),并将反应混合物于室温搅拌30min。于反应混合物中添加1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-酮(555mg)的二甲基亚砷(3mL)溶液,将反应混合物于室温搅拌2.5h。在冰冷却下,于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。依序用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(442 mg)。

[2890] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.64 (2H, m), 2.06-2.11 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.08-3.13 (2H, m), 3.15-3.20 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2.5 Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$)。

[2891] 参考例342

[2892] 6-(2,5-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2893] 类似参考例341而合成。

[2894] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.67 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.10-3.16 (2H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2.5 Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)。

[2895] 参考例343

[2896] 6-(2,5-二氯-4-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2897] 类似参考例341而合成。

[2898] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.65 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.06-3.16 (4H, m), 7.09 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$)。

[2899] 参考例344

[2900] 6-(2-氯-4-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2901] 类似参考例341而合成。

[2902] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.65 (2H, m), 2.06-2.11 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.05-3.16

(4H,m), 6.94 (1H,ddd, J=8.5Hz, 8.0Hz, 3.0Hz), 7.04 (1H,dd, J=8.5 Hz, 5.5Hz), 7.14 (1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz)。

[2903] 参考例345

[2904] 6-苯基-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2905] 类似参考例341而合成。

[2906] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.66 (2H,m), 1.95–2.00 (2H,m), 2.72 (2H,s), 3.32–3.37 (2H,m), 3.40–3.44 (2H,m), 6.86 (1H,t, J=7.0Hz), 6.97 (2H,d, J=8.0 Hz), 7.27 (2H,dd, J=8.0Hz, 7.0Hz)。

[2907] 参考例346

[2908] N,N-二甲基-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯胺

[2909] 类似参考例341而合成。

[2910] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64–1.68 (2H,m), 1.95–2.00 (2H,m), 2.70 (2H,s), 2.87 (6H,s), 3.16–3.24 (4H,m), 6.74 (2H,d, J=9.5Hz), 6.95 (2H,d, J=9.5Hz)。

[2911] 参考例347

[2912] 6-(3-氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2913] 类似参考例341而合成。

[2914] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.58–1.62 (2H,m), 1.94–1.99 (2H,m), 2.72 (2H,s), 3.32–3.37 (2H,m), 3.42–3.47 (2H,m), 6.79–6.83 (2H,m), 6.91 (1H,t, J=2.0Hz), 7.16 (1H,t, J=8.5Hz)。

[2915] 参考例348

[2916] 6-(吡啶-3-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2917] 类似参考例341而合成。

[2918] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.65 (2H,m), 1.98–2.04 (2H,m), 2.74 (2H,s), 3.35–3.40 (2H,m), 3.45–3.50 (2H,m), 7.17 (1H,dd, J=8.5Hz, 4.5Hz), 7.23 (1H, ddd, J=8.5Hz, 3.0Hz, 1.5Hz), 8.10 (1H,dd, J=4.5Hz, 1.5Hz), 8.35 (1H,d, J= 3.0Hz)。

[2919] 参考例349

[2920] 6-(噻吩-3-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2921] 类似参考例341而合成。

[2922] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62–1.67 (2H,m), 1.95–2.00 (2H,m), 2.72 (2H,s), 3.23–3.33 (4H,m), 6.22–6.24 (1H,m), 6.88–6.90 (1H,m), 7.23–7.26 (1H,m)。

[2923] 参考例350

[2924] 6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2925] 类似参考例341而合成。

[2926] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.65 (2H,m), 2.03–2.09 (2H,m), 2.73 (2H,s), 3.14–3.18 (2H,m), 3.21–3.25 (2H,m), 6.89–6.23 (1H,m), 7.03–7.07 (2H,m)。

[2927] 参考例351

[2928] 6-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2929] 类似参考例341而合成。

[2930] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.59–1.64 (2H,m), 2.07–2.12 (2H,m), 2.74 (2H,s), 3.08–3.13

(2H,m), 3.17-3.21 (2H,m), 6.86 (1H,d, J=10.5Hz), 7.40 (1H,d, J=7.5 Hz)。

[2931] 参考例352

[2932] 6-(2,3-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2933] 类似参考例341而合成。

[2934] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61-1.65 (2H,m), 2.08-2.13 (2H,m), 2.74 (2H,s), 3.11-3.16 (2H,m), 3.18-3.22 (2H,m), 6.99 (1H,dd, J=7.0Hz, 2.5Hz), 7.13-7.17 (2H,m)。

[2935] 参考例353

[2936] 6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2937] 类似参考例341而合成。

[2938] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.65 (2H,m), 1.92-1.97 (2H,m), 2.71 (2H,s), 3.19-3.23 (2H,m), 3.34-3.39 (2H,m), 6.85-6.91 (2H,m)。

[2939] 参考例354

[2940] 6-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2941] 类似参考例341而合成。

[2942] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.53-1.57 (2H,m), 2.05-2.10 (2H,m), 2.72 (2H,s), 2.96-3.01 (2H,m), 3.05-3.09 (2H,m), 7.33 (1H,d, J=8.5Hz), 7.48 (1H,dd, J=8.5 Hz, 2.5Hz), 7.61 (1H,d, J=2.5Hz)。

[2943] 参考例355

[2944] 6-(3,4-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2945] 类似参考例341而合成。

[2946] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.57-1.61 (2H,m), 1.95-2.00 (2H,m), 2.73 (2H,s), 3.30-3.35 (2H,m), 3.40-3.45 (2H,m), 6.78 (1H,dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 7.00 (1H,d, J=3.0Hz), 7.27 (1H,d, J=9.0Hz)。

[2947] 参考例356

[2948] 6-(4-氯-2-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2949] 类似参考例341而合成。

[2950] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62-1.68 (2H,m), 1.96-2.01 (2H,m), 2.30 (3H,s), 2.72 (2H,s), 2.94-2.99 (2H,m), 3.01-3.06 (2H,m), 6.97 (1H,d, J=8.0Hz), 7.12 (1H,dd, J=8.0Hz, 2.5Hz), 7.16 (1H,d, J=2.5Hz)。

[2951] 参考例357

[2952] 6-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2953] 类似参考例341而合成。

[2954] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.64 (2H,m), 2.02-2.07 (2H,m), 2.72 (2H,s), 3.14-3.24 (4H,m), 6.99 (1H,ddd, J=8.0Hz, 7.5Hz, 1.5Hz), 7.06 (1H,dd, J=8.0 Hz, 1.5Hz), 7.19-7.26 (2H,m)。

[2955] 参考例358

[2956] 6-(2-氯-6-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2957] 类似参考例341而合成。

[2958] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.67 (2H,brs), 1.94 (2H,brs), 2.71 (2H,s), 3.19-3.26 (2H,

m), 3.36-3.41 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.14-7.19 (1H, m)。

[2959] 参考例359

[2960] 6-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2961] 类似参考例341而合成。

[2962] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.64 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.23-3.27 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.08 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 7.0Hz)。

[2963] 参考例360

[2964] 6-(2-溴-4-氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2965] 类似参考例341而合成。

[2966] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.64 (2H, m), 2.07-2.12 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 3.14-3.18 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.57 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[2967] 参考例361

[2968] 6-(2,4,6-三氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2969] 类似参考例341而合成。

[2970] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.63-1.68 (2H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.16-3.20 (2H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 7.27-7.30 (2H, m)。

[2971] 参考例362

[2972] 6-(2,6-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2973] 类似参考例341而合成。

[2974] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.66-1.71 (2H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.20-3.25 (2H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.25-7.29 (2H, m)。

[2975] 参考例363

[2976] 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2977] 类似参考例341而合成。

[2978] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.65 (2H, m), 1.97-2.02 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.29-3.34 (2H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.89 (3H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.54 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2979] 参考例364

[2980] 6-(3-乙氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2981] 类似参考例341而合成。

[2982] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.59-1.64 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.32-3.37 (2H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 4.02 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.51 (1H, t, $J=2.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.16 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$)。

[2983] 参考例365

[2984] 6-(4-乙氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2985] 类似参考例341而合成。

[2986] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.64–1.68 (2H, m), 1.96–2.02 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.17–3.29 (4H, m), 3.99 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.84 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[2987] 参考例366

[2988] 6-[3-(丙-2-基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2989] 类似参考例341而合成。

[2990] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63–1.68 (2H, m), 1.95–2.01 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.86 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$), 3.30–3.34 (2H, m), 3.35–3.43 (2H, m), 6.76 (1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1.0Hz), 6.79 (1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 2.5 Hz), 6.85 (1H, dd, $J=2.5\text{Hz}$, 1.0Hz), 7.20 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$)。

[2991] 参考例367

[2992] 6-[4-(丙-2-基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2993] 类似参考例341而合成。

[2994] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.62–1.67 (2H, m), 1.94–2.00 (2H, m), 2.71 (2H, s), 2.84 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$), 3.26–3.38 (4H, m), 6.92 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[2995] 参考例368

[2996] 6-(3,5-二氯吡啶-4-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[2997] 类似参考例341而合成。

[2998] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61–1.66 (2H, m), 2.00–2.06 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.35–3.40 (2H, m), 3.54–3.59 (2H, m), 8.35 (2H, s)。

[2999] 参考例369

[3000] 4-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苄腈

[3001] 类似参考例341而合成。

[3002] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.54–1.59 (2H, m), 1.95–2.01 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.46–3.51 (2H, m), 3.63–3.68 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[3003] 参考例370

[3004] 3-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苄腈

[3005] 类似参考例341而合成。

[3006] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.58–1.63 (2H, m), 1.97–2.02 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.35–3.40 (2H, m), 3.48–3.52 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J=7.5\text{Hz}$, 1.0Hz), 7.14–7.16 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 7.5Hz)。

[3007] 参考例371

[3008] 6-(4-苯氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3009] 类似参考例341而合成。

[3010] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.64–1.68 (2H, m), 1.98–2.03 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.26–3.31 (2H, m), 3.34–3.38 (2H, m), 6.94–6.97 (6H, m), 7.04 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.28–7.31 (2H, m)。

[3011] 参考例372

[3012] 6-(联苯-2-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3013] 类似参考例341而合成。

[3014] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39–1.44 (2H, m), 1.67–1.73 (2H, m), 2.61 (2H, s), 2.90–3.02 (4H, m), 7.08 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.25–7.31 (3H, m), 7.40 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.64–7.66 (2H, m)。

[3015] 参考例373

[3016] 6-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3017] 类似参考例341而合成。

[3018] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62–1.67 (2H, m), 2.07–2.12 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.12–3.17 (2H, m), 3.21–3.25 (2H, m), 6.85 (1H, ddd, $J=8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.37 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3019] 参考例374

[3020] 6-[2-(丙-2-基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3021] 类似参考例341而合成。

[3022] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.23 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.68 (2H, brs), 1.98 (2H, brs), 2.72 (2H, s), 2.93–2.98 (2H, m), 3.04–3.09 (2H, m), 3.52 (1H, sep $J=7.0\text{Hz}$), 7.08–7.18 (3H, m), 7.24–7.28 (1H, m)。

[3023] 参考例375

[3024] 6-(2-氯-5-硝基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3025] 类似参考例341而合成。

[3026] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.66–1.70 (2H, m), 2.09–2.14 (2H, m), 2.76 (2H, s), 3.18–3.31 (4H, m), 7.52 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[3027] 参考例376

[3028] 6-(2-乙基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3029] 于三甲基碘化亚砷(1.48g)的二甲基亚砷(10mL)溶液中添加叔丁醇钠(0.65g),并将反应混合物于室温搅拌30min。于反应溶液中添加1-(2-乙基苯基)哌啶-4-酮(1.24g)的二甲基亚砷(4mL)溶液,将反应混合物于室温搅拌8.5h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供呈无色油状的标题化合物(880mg)。

[3030] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65–1.69 (2H, m), 1.96–1.99 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.73 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.96–3.00 (2H, m), 3.05–3.10 (2H, m), 7.02–7.19 (3H, m), 7.21–7.28 (1H, m)。

[3031] 参考例377

[3032] 6-[3-(三氟甲基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3033] 类似参考例341而合成。

[3034] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60–1.65 (2H, m), 1.97–2.02 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.36–3.41 (2H, m), 3.47–3.52 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$)。

[3035] 参考例378

[3036] 6-(4-氯-3-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3037] 类似参考例341而合成。

[3038] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.59–1.64 (2H, m), 1.94–2.00 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.72 (2H, s), 3.27–3.32 (2H, m), 3.36–3.40 (2H, m), 6.73 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0 Hz), 6.82 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[3039] 参考例379

[3040] 4-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸乙酯

[3041] 类似参考例341而合成。

[3042] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.37 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.56–1.60 (2H, m), 1.95–2.00 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.46–3.51 (2H, m), 3.62–3.66 (2H, m), 4.33 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.90 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.93 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[3043] 参考例380

[3044] 2-氯-5-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯甲酸乙酯

[3045] 类似参考例341而合成。

[3046] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.59–1.63 (2H, m), 1.96–2.01 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.32–3.37 (2H, m), 3.43–3.47 (2H, m), 4.40 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.29 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$)。

[3047] 参考例381

[3048] 6-(2-氯-4-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3049] 类似参考例341而合成。

[3050] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.65 (2H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.72 (2H, s), 3.07–3.17 (4H, m), 6.98 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.20 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$)。

[3051] 参考例382

[3052] 6-(4-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3053] 类似参考例341而合成。

[3054] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62–1.67 (2H, m), 1.95–2.00 (2H, m), 2.28 (3H, s), 2.72 (2H, s), 3.26–3.31 (2H, m), 3.33–3.37 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3055] 参考例383

[3056] 6-(4-氯-2-硝基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3057] 类似参考例341而合成。

[3058] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.53–1.57 (2H, m), 2.10–2.15 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.17–3.23 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[3059] 参考例384

[3060] 6-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3061] 类似参考例341而合成。

[3062] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.22 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.62–1.65 (2H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 2.72 (2H, s), 2.84 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$), 3.09–3.16 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。

[3063] 参考例385

- [3064] 6-(4-溴-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3065] 类似参考例341而合成。
- [3066] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.65 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 6.86 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17-7.21 (2H, m)。
- [3067] 参考例386
- [3068] 6-(4-乙氧基-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3069] 类似参考例341而合成。
- [3070] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63-1.67 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.08-3.17 (4H, m), 3.97 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.65 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3071] 参考例387
- [3072] 6-(2-氟-4-丙氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3073] 类似参考例341而合成。
- [3074] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.02 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.63-1.67 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.09-3.17 (4H, m), 3.86 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.61 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz, 1.0Hz), 6.65 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 2.5 Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3075] 参考例388
- [3076] 6-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3077] 类似参考例341而合成。
- [3078] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43-1.46 (1H, m), 1.67-1.71 (1H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.33 (1.5H, s), 2.34 (1.5H, s), 2.70 (1H, s), 2.72 (1H, s), 2.90-2.94 (1H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.17-7.19 (1H, m)。
- [3079] 参考例389
- [3080] 6-(2-氯-4-乙基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3081] 类似参考例341而合成。
- [3082] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.62-1.66 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.58 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.72 (2H, s), 3.09-3.17 (4H, m), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.22 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。
- [3083] 参考例390
- [3084] 6-(2-氯-4-丙基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3085] 类似参考例341而合成。
- [3086] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.93 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.57-1.65 (4H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.51 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.72 (2H, s), 3.09-3.20 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.02 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.20 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。
- [3087] 参考例391
- [3088] 6-(2,4-二氯-6-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3089] 类似参考例341而合成。
- [3090] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.65 (2H, brs), 1.95 (2H, brs), 2.71 (2H, s), 3.15-3.22 (2H,

m), 3.33-3.38 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J=11.5Hz, 2.5Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.5Hz, 2.0Hz)。

[3091] 参考例392

[3092] 6-(2-氯-4,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3093] 类似参考例341而合成。

[3094] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.64 (2H, brs), 1.95 (2H, brs), 2.71 (2H, s), 3.12-3.18 (2H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 6.74 (1H, ddd, J=11.5Hz, 8.5Hz, 3.0Hz), 6.96 (1H, ddd, J=8.0Hz, 3.0Hz, 2.0Hz)。

[3095] 参考例393

[3096] 6-(4-丁氧基-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3097] 类似参考例341而合成。

[3098] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.44-1.51 (2H, m), 1.63-1.67 (2H, m), 1.71-1.77 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07-3.16 (4H, m), 3.90 (2H, t, J=6.5Hz), 6.61 (1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.65 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.94 (1H, t, J=9.0Hz)。

[3099] 参考例394

[3100] 6-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3101] 类似参考例341而合成。

[3102] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.31 (6H, d, J=6.0Hz), 1.62-1.67 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07-3.18 (4H, m), 4.44 (1H, sep, J=6.0Hz), 6.61 (1H, ddd, J=8.5Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.64 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93 (1H, dd, J=9.5Hz, 8.5Hz)。

[3103] 参考例395

[3104] 6-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3105] 类似参考例341而合成。

[3106] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.65 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.5Hz), 7.28 (1H, d, J=2.5Hz)。

[3107] 参考例396

[3108] 6-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3109] 类似参考例341而合成。

[3110] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.65 (2H, m), 2.07-2.12 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=1.0Hz), 7.48 (1H, s)。

[3111] 参考例397

[3112] 6-(2-氟-4-甲氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3113] 类似参考例341而合成。

[3114] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.67 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07-3.17 (4H, m), 3.77 (3H, s), 6.62 (1H, ddd, J=9.0Hz, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.66 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.96 (1H, t, J=9.0Hz)。

[3115] 参考例398

[3116] 6-(2,4,6-三氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3117] 于0℃,在三甲基碘化亚砷(4.89g)的二甲基亚砷(50mL)溶液中添加叔丁醇钠(1.93mL),并将反应混合物于室温搅拌30min。于反应混合物中逐滴添加1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-酮(4.85g)的二甲基亚砷(10mL)溶液,将反应混合物于室温搅拌2h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(4.3g)。

[3118] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60–1.68 (2H, m), 1.89–1.99 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.13–3.23 (2H, m), 3.30–3.38 (2H, m), 6.58–6.68 (2H, m)。

[3119] 参考例399

[3120] 6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3121] 类似参考例341而合成。

[3122] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61–1.66 (2H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.15–3.20 (2H, m), 3.23–3.27 (2H, m), 6.94–7.00 (3H, m)。

[3123] 参考例400

[3124] 6-[4-(苄氧基)-2-氟苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3125] 类似参考例341而合成。

[3126] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62–1.67 (2H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07–3.17 (4H, m), 5.01 (2H, s), 6.69 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz), 6.73 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31–7.35 (1H, m), 7.36–7.43 (4H, m)。

[3127] 参考例401

[3128] 6-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3129] 类似参考例341而合成。

[3130] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62–1.67 (2H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07–3.18 (4H, m), 3.45 (3H, s), 3.72–3.74 (2H, m), 4.05–4.07 (2H, m), 6.65 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz , 1.0Hz), 6.69 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。

[3131] 参考例402

[3132] 6-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3133] 类似参考例341而合成。

[3134] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61–1.65 (2H, m), 2.03–2.09 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.16–3.21 (2H, m), 3.24–3.28 (2H, m), 6.90 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.0Hz), 7.15 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3135] 参考例403

[3136] 6-(2-溴-5-乙氧基-4-硝基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3137] 类似参考例341而合成。

[3138] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.58–1.63 (2H, m), 2.14–2.20 (2H, m), 2.76 (2H, s), 3.17–3.22 (2H, m), 3.34–3.38 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, s), 8.19 (1H, s)。

[3139] 参考例404

[3140] 6-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3141] 类似参考例341而合成。

[3142] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.62–1.66 (2H, m), 2.02–2.07 (2H, m),

2.72 (2H, s), 3.06–3.17 (4H, m), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz), 6.73 (1H, dd, J=13.0Hz, 7.5Hz), 6.79 (1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz)。

[3143] 参考例405

[3144] 6-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3145] 类似参考例341而合成。

[3146] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.24 (3H, t, J=7.0Hz), 1.63–1.67 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.15–3.20 (2H, m), 3.22–3.26 (2H, m), 3.53 (2H, q, J=7.0Hz), 4.42 (2H, s), 6.93–6.98 (1H, m), 7.02–7.07 (2H, m)。

[3147] 参考例406

[3148] 6-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3149] 类似参考例341而合成。

[3150] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.63–1.68 (2H, m), 1.89–1.94 (2H, m), 2.70 (2H, s), 3.12–3.19 (2H, m), 3.29–3.34 (2H, m), 3.75 (3H, s), 6.39–6.45 (2H, m)。

[3151] 参考例407

[3152] 2-[2,5-二氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

[3153] 类似参考例341而合成。

[3154] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.66 (2H, m), 2.01–2.07 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.72 (2H, s), 2.73 (2H, t, J=6.0Hz), 3.06–3.18 (4H, m), 4.07 (2H, t, J=6.0Hz), 6.75 (1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.78 (1H, dd, J=12.5Hz, 8.0Hz)。

[3155] 参考例408

[3156] 6-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3157] 类似参考例341而合成。

[3158] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 1.60–1.65 (2H, m), 1.94–1.99 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.21–3.26 (2H, m), 3.37–3.42 (2H, m), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 6.73 (1H, dd, J=13.0Hz, 7.5Hz), 6.79 (1H, dd, J=13.0Hz, 8.0 Hz)。

[3159] 参考例409

[3160] 6-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3161] 类似参考例341而合成。

[3162] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 1.60–1.64 (2H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.14–3.18 (2H, m), 3.22–3.26 (2H, m), 4.06 (2H, q, J=7.0Hz), 6.57 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07 (1H, d, J=11.5Hz)。

[3163] 参考例410

[3164] 6-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3165] 类似参考例341而合成。

[3166] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62–1.67 (2H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07–3.17 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.57–3.59 (2H, m), 3.70–3.72 (2H, m), 3.83–3.85 (2H, m), 4.08–4.10 (2H, m), 6.63 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.0Hz), 6.68 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz)。

[3167] 参考例411

- [3168] 6-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3169] 类似参考例341而合成。
- [3170] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80 (4H, brs), 2.32 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.08 (2H, brs), 3.24 (2H, brs), 6.89 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 6.96-6.98 (1H, m)。
- [3171] 参考例412
- [3172] 6-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3173] 类似参考例341而合成。
- [3174] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.65 (2H, m), 2.02-2.08 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.73 (2H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 3.20-3.24 (2H, m), 6.82 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$)。
- [3175] 参考例413
- [3176] 6-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3177] 类似参考例341而合成。
- [3178] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.62-1.67 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.09-3.20 (4H, m), 3.85 (3H, s), 4.03 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$)。
- [3179] 参考例414
- [3180] 6-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3181] 类似参考例341而合成。
- [3182] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.67 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.08-3.18 (4H, m), 4.16 (2H, dt, $J=28.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 4.73 (2H, dt, $J=47.5\text{Hz}$, 4.0 Hz), 6.65 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.70 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.95 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3183] 参考例415
- [3184] 6-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3185] 类似参考例341而合成。
- [3186] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.63-1.68 (2H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.70 (2H, s), 3.12-3.18 (2H, m), 3.28-3.33 (2H, m), 3.95 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.38-6.43 (2H, m)。
- [3187] 参考例416
- [3188] 2-[3-氟-4-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺
- [3189] 类似参考例341而合成。
- [3190] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.67 (2H, m), 2.02-2.07 (2H, m), 2.33 (6H, s), 2.68-2.72 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.07-3.17 (4H, m), 3.99-4.02 (2H, m), 6.64 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz, 1.0Hz), 6.68 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3191] 参考例417
- [3192] 6-(1-苯并噻吩-5-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3193] 类似参考例341而合成。
- [3194] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.67-1.71 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.33-3.38 (2H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.23 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

- [3195] 参考例418
- [3196] 6-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3197] 类似参考例341而合成。
- [3198] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.63–1.66 (2H, m), 2.04–2.09 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.10–3.20 (4H, m), 4.30 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3199] 参考例419
- [3200] 6-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)喹啉
- [3201] 类似参考例341而合成。
- [3202] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64–1.68 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.77 (2H, s), 3.54–3.59 (2H, m), 3.69–3.74 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 8.60 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 8.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。
- [3203] 参考例420
- [3204] 6-(1-苯并呋喃-5-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3205] 类似参考例341而合成。
- [3206] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.67–1.71 (2H, m), 2.00–2.06 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.26–3.36 (4H, m), 6.69 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$)。
- [3207] 参考例421
- [3208] 6-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3209] 类似参考例341而合成。
- [3210] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62–1.66 (2H, m), 2.04–2.09 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.13–3.18 (2H, m), 3.20–3.24 (2H, m), 6.44 (1H, t, $J=73.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.89 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3211] 参考例422
- [3212] 6-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)喹啉
- [3213] 类似参考例341而合成。
- [3214] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.66–1.71 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.76 (2H, s), 3.43–3.48 (2H, m), 3.57–3.61 (2H, m), 7.07–7.09 (1H, m), 7.30–7.32 (1H, m), 7.51–7.53 (1H, m), 7.94–8.00 (2H, m), 8.69–8.73 (1H, m)。
- [3215] 参考例423
- [3216] 6-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3217] 类似参考例398而合成。
- [3218] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.56–1.65 (2H, m), 1.91–2.01 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.52–3.59 (2H, m), 3.70–3.77 (2H, m), 7.27 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.95–7.99 (1H, m)。
- [3219] 参考例424
- [3220] 6-(2,4-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3221] 类似参考例341而合成。
- [3222] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.66 (2H, m), 2.04–2.09 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.11–3.21

(4H,m), 6.78-6.84 (2H,m), 6.93-6.98 (1H,m)。

[3223] 参考例425

[3224] 6-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3225] 类似参考例341而合成。

[3226] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.64 (2H,m), 2.04-2.10 (2H,m), 2.73 (2H,s), 3.14-3.19 (2H,m), 3.22-3.27 (2H,m), 4.25 (2H,dt, $J=28.0\text{Hz}$, 4.5Hz), 4.76 (2H, dt, $J=47.5\text{Hz}$, 4.5Hz), 6.64 (1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08 (1H,d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3227] 参考例426

[3228] 6-[4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3229] 类似参考例341而合成。

[3230] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.64 (2H,m), 2.04-2.09 (2H,m), 2.74 (2H,s), 3.14-3.19 (2H,m), 3.22-3.27 (2H,m), 4.36 (2H,q, $J=8.5\text{Hz}$), 6.67 (1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.09 (1H,d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3231] 参考例427

[3232] 6-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3233] 类似参考例341而合成。

[3234] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.35 (6H,d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.60-1.64 (2H,m), 2.04-2.09 (2H,m), 2.73 (2H,s), 3.13-3.18 (2H,m), 3.21-3.25 (2H,m), 4.43 (1H, sep, $J=6.5\text{Hz}$), 6.61 (1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06 (1H,d, $J=12.0\text{Hz}$)。

[3235] 参考例428

[3236] 6-{4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3237] 类似参考例341而合成。

[3238] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.57-1.62 (2H,m), 2.03-2.09 (2H,m), 2.73 (2H,s), 3.09-3.14 (2H,m), 3.18-3.22 (2H,m), 5.06 (2H,s), 6.57 (1H,d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.09 (1H,d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.36 (2H,d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.39 (2H,d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3239] 参考例429

[3240] 6-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3241] 类似参考例341而合成。

[3242] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61-1.64 (2H,m), 2.04-2.09 (2H,m), 2.73 (2H,s), 3.13-3.18 (2H,m), 3.22-3.26 (2H,m), 3.47 (3H,s), 3.77 (2H,t, $J=5.0\text{Hz}$), 4.14 (2H,t, $J=5.0\text{Hz}$), 6.66 (1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06 (1H,d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3243] 参考例430

[3244] 2-[2-氯-4-氟-5-(1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)苯氧基]-N,N-二甲基乙烷胺

[3245] 于4-氯-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2-氟苯胺(4.46g)的乙醇-水(45-30mL)溶液中添加1-苄基-1-甲基-4-氧代哌啶溴化物(5.45g),并将反应混合物于100℃搅拌23h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂而得到1-(4-氯-5-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-氟苯基)哌啶-4-酮(酮化合物)。于三甲基碘化亚砷(4.22g)的二甲基亚砷(55mL)溶液中添加氢化钠(55%油中)(0.84g),并将反应混合物于室温搅拌30min。于其中添加所得酮化合物的二甲基亚砷(8mL)

溶液,并将反应混合物于室温搅拌2.5h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(NH硅胶;己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(2.10g)。

[3246] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60–1.64 (2H, m), 2.04–2.09 (2H, m), 2.36 (6H, s), 2.73 (2H, s), 2.77 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 3.13–3.18 (2H, m), 3.22–3.26 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3247] 参考例431

[3248] 6-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3249] 类似参考例341而合成。

[3250] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.59–1.63 (2H, m), 2.04–2.09 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.13–3.17 (2H, m), 3.21–3.25 (2H, m), 4.29–4.31 (2H, m), 4.33–4.35 (2H, m), 6.67 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.90 (2H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.99 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3251] 参考例432

[3252] 6-(4-氯-2-氟-5-丙氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3253] 类似参考例341而合成。

[3254] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.06 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.60–1.64 (2H, m), 1.81–1.88 (2H, m), 2.05–2.10 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.14–3.19 (2H, m), 3.22–3.26 (2H, m), 3.94 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3255] 参考例433

[3256] 6-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3257] 类似参考例341而合成。

[3258] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.62–1.66 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.16–3.26 (4H, m), 3.32 (1H, sep, $J=6.5\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3259] 参考例434

[3260] 6-(4-氯-2-氟-5-丙基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3261] 类似参考例341而合成。

[3262] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.96 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.56–1.65 (4H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73 (2H, s), 3.13–3.18 (2H, m), 3.20–3.25 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$)。

[3263] 参考例435

[3264] 6-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3265] 类似参考例341而合成。

[3266] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61–1.66 (2H, m), 1.92–1.97 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.17–3.24 (2H, m), 3.34–3.39 (2H, m), 6.45 (1H, t, $J=73.5\text{Hz}$), 6.66–6.72 (2H, m)。

[3267] 参考例436

[3268] 6-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3269] 类似参考例341而合成。

[3270] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.54–1.92 (2H, m), 1.85–1.93 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.37 (3H,

s), 2.72 (2H, s), 3.55-3.62 (2H, m), 3.76-3.84 (2H, m), 6.45 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3271] 参考例437

[3272] 6-(2,4-二氟-5-甲基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3273] 类似参考例341而合成。

[3274] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61-1.66 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.72 (2H, s), 3.10-3.19 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 6.80 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3275] 参考例438

[3276] 6-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3277] 类似参考例341而合成。

[3278] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.65 (2H, m), 2.05-2.11 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.15-3.20 (2H, m), 3.24-3.28 (2H, m), 3.87 (3H, s), 6.57 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3279] 参考例439

[3280] 6-(4-氯-5-乙基-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3281] 类似参考例341而合成。

[3282] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.61-1.66 (2H, m), 2.03-2.08 (2H, m), 2.68 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73 (2H, s), 3.14-3.19 (2H, m), 3.21-3.25 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$)。

[3283] 参考例440

[3284] 6-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3285] 类似参考例341而合成。

[3286] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61-1.65 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.09-3.18 (4H, m), 6.80 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$)。

[3287] 参考例441

[3288] 6-[2-氯-4-(甲基硫烷基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3289] 类似参考例341而合成。

[3290] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.59-1.64 (2H, m), 2.04-2.10 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.73 (2H, s), 3.09-3.18 (4H, m), 6.99-7.01 (1H, m), 7.12-7.15 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m)。

[3291] 参考例442

[3292] 6-(5-乙氧基-2,4-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3293] 类似参考例341而合成。

[3294] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.60-1.64 (2H, m), 2.04-2.09 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.10-3.15 (2H, m), 3.16-3.21 (2H, m), 4.07 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=11.5\text{Hz}$)。

[3295] 参考例443

[3296] 6-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3297] 类似参考例341而合成。

[3298] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61-1.65 (2H, m), 2.05-2.10 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.12-3.16 (2H, m), 3.18-3.22 (2H, m), 3.87 (3H, s), 6.65 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=11.5\text{Hz}$)。

- [3299] 参考例444
- [3300] 6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3301] 类似参考例398而合成。
- [3302] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60–1.65 (2H, m), 1.91–1.97 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.19–3.23 (2H, m), 3.35–3.39 (2H, m), 7.00–7.05 (2H, m)。
- [3303] 参考例445
- [3304] 6-(5-乙基-2,4-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3305] 类似参考例341而合成。
- [3306] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.20 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.62–1.66 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.60 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73 (2H, s), 3.11–3.20 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 10.0\text{Hz}$), 6.82 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$)。
- [3307] 参考例446
- [3308] 6-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯基}-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3309] 类似参考例341而合成。
- [3310] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60–1.64 (2H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.11–3.18 (2H, m), 3.13 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.21–3.25 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.80–6.84 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.96 (2H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$)。
- [3311] 参考例447
- [3312] 6-(2,4-二氟-5-丙基苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3313] 类似参考例341而合成。
- [3314] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.94 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.55–1.66 (4H, m), 2.03–2.08 (2H, m), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.73 (2H, s), 3.11–3.19 (4H, m), 6.76 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$)。
- [3315] 参考例448
- [3316] 6-[4-(乙基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3317] 类似参考例341而合成。
- [3318] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.31 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.62–1.66 (2H, m), 1.90–1.96 (2H, m), 2.70 (2H, s), 2.90 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.19–3.25 (2H, m), 3.34–3.38 (2H, m), 6.78–6.84 (2H, m)。
- [3319] 参考例449
- [3320] 6-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3321] 类似参考例398而合成。
- [3322] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62–1.66 (2H, m), 1.91–1.96 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.14–3.18 (2H, m), 3.31–3.35 (2H, m), 4.28 (2H, q, $J=8.0\text{Hz}$), 6.46–6.52 (2H, m)。
- [3323] 参考例450
- [3324] 6-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷
- [3325] 类似参考例341而合成。
- [3326] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.65 (2H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.73 (2H, s), 2.94 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.14–3.19 (2H, m), 3.21–3.25 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$),

6.88 (1H, d, J=9.5Hz), 7.05 (1H, d, J=12.0Hz)。

[3327] 参考例451

[3328] 6-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3329] 类似参考例398而合成。

[3330] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60-1.65 (2H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.22-3.27 (2H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 6.62 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 6.74 (1H, d, J=2.0Hz), 6.93 (1H, d, J=8.5Hz)。

[3331] 参考例452

[3332] 6-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[3333] 类似参考例398而合成。

[3334] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 0.86-2.41 (4H, m), 2.71 (2H, s), 3.03 (2H, m), 3.27-3.44 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J=11.3Hz, 2.4Hz), 7.39 (1H, t, J=2.0Hz)。

[3335] 参考例453

[3336] 4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3337] 氩气氛围下,将8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.0g)、1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-6-甲酸叔丁酯(1.30g)及磷酸三钾(0.234g)的N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇(1:1)(10mL)溶液于70℃搅拌48h。于反应溶液中添加水,用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。用二乙醚洗涤残留物而提供标题化合物(1.15g)。

[3338] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (9H, s), 1.56-1.78 (4H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 2.64 (2H, t, J=7.7Hz), 2.99 (2H, t, J=7.7Hz), 3.12-3.30 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.82-4.10 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92 (1H, t, J=9.4Hz), 7.56 (1H, brs)。

[3339] 参考例454

[3340] 8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3341] 类似参考例60而合成。

[3342] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.44-1.73 (5H, m), 2.02 (1H, brs), 2.61-2.68 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 2.97-3.09 (4H, m), 3.79 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0 Hz), 6.91 (1H, t, J=9.4Hz), 7.59 (1H, brs)。

[3343] 参考例455

[3344] 4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3345] 类似参考例453而合成。

[3346] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (9H, s), 1.58-1.67 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.61-2.67 (2H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.11-3.30 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.79-4.05 (2H, m), 5.23 (2H, brs), 6.50 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15 (2H, m)。

[3347] 参考例456

[3348] 8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-

酮盐酸盐

[3349] 于4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(6.35g)的乙酸乙酯(60mL)溶液中添加4N 盐酸/乙酸乙酯(60mL),并将反应混合物于室温搅拌4h。蒸馏掉溶剂,用乙酸乙酯/乙醇结晶残留物而提供标题化合物(5.15g)。

[3350] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.64-1.73 (2H,m), 1.85-1.94 (2H,m), 2.57-2.66 (2H,m), 2.86-2.94 (2H,m), 3.04-3.13 (2H,m), 3.13-3.21 (2H,m), 3.68 (3H,s), 3.75 (2H,s), 5.10 (2H,brs), 5.14 (1H,s), 6.69 (1H,dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.78-6.83 (2H,m), 6.98 (1H,dd, J=13.1Hz, 9.2Hz), 7.04-7.09 (2H,m), 8.45-8.71 (2H,m)。

[3351] 参考例457

[3352] 8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3353] 于8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐(1.10g)的乙酸乙酯悬浮液中添加水及5N氢氧化钠水溶液而使反应残留物成微碱性,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用饱和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,并蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(1.03g)。

[3354] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.64-1.74 (4H,m), 1.95 (2H,brs), 2.62-2.67 (2H,m), 2.84-2.93 (4H,m), 3.00-3.07 (2H,m), 3.74 (3H,s), 3.75 (2H,s), 5.23 (2H,s), 6.51 (1H,dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.76 (2H,d, J=8.0Hz), 6.83 (1H,dd, J=12.5Hz, 9.0 Hz), 7.12 (2H,d, J=8.0Hz)。

[3355] 参考例458

[3356] 4-{[(8-氯-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3357] 类似参考例453而合成。

[3358] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H,s), 1.58-1.70 (2H,m), 1.70-1.76 (2H,m), 1.97 (1H,brs), 2.59-2.67 (2H,m), 2.99 (2H,t, J=7.7Hz), 3.12-3.30 (2H,m), 3.81 (2H,s), 3.82-4.10 (2H,m), 6.52 (1H,d, J=8.9Hz), 7.18 (1H,d, J=8.9Hz), 7.74 (1H,brs)。

[3359] 参考例459

[3360] 8-氯-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3361] 类似参考例60而合成。

[3362] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.55-2.20 (6H,m), 2.62 (2H,t, J=7.7Hz), 2.84-2.96 (2H,m), 2.96-3.11 (4H,m), 3.81 (2H,s), 6.53 (1H,d, J=8.9Hz), 7.18 (1H,d, J=8.9Hz), 7.78 (1H,brs)。

[3363] 参考例460

[3364] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基三氟甲磺酸酯

[3365] 于8-氟-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(10g)的二氯甲烷(100mL)悬浮液中添加吡啶(4.03mL),于冰冷却下,在混合物中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(6.70mL)然后将反应混合物在同温搅拌4h。于反应溶液中添加水,用二氯甲烷萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙

酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(12.8g)。

[3366] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.68–2.73 (2H, m), 2.93–2.98 (2H, m), 3.75 (3H, s), 5.23 (2H, brs), 6.75–6.79 (2H, m), 6.92–7.00 (2H, m), 7.07–7.12 (2H, m)。

[3367] 参考例461

[3368] 5-氨基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3369] 氩气氛围下,将8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基三氟甲磺酸酯(17.5g)、二苯甲酮亚胺(9.44mL)、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基(1.89g)、乙酸钡(II)(0.453g)及碳酸铯(13.16g)的甲苯(170mL)溶液加热回流12h。让反应混合物冷却至室温后,于反应溶液中添加碱性硅胶(80g),过滤反应混合物。用水及盐水洗涤滤液,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。将残留物溶于四氢呋喃(170mL),并于其中添加1N盐酸(80mL)。将混合物于室温搅拌1h,于其中添加1N氢氧化钠水溶液(80mL)及水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(碱性硅胶;二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(9.74g)。

[3370] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.60–2.70 (4H, m), 3.44 (2H, brs), 3.74 (3H, s), 5.20 (2H, brs), 6.36 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.70–6.78 (3H, m), 7.10–7.14 (2H, m)。

[3371] 参考例462

[3372] N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺

[3373] 于乙酸酐(7mL)中添加5-氨基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(782mg),并将反应混合物于室温搅拌15min。于反应溶液中添加二乙醚,在过滤器上收集沉淀物而提供标题化合物(760mg)。

[3374] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.02 (3H, s), 2.47–2.62 (2H, m), 2.66–2.78 (2H, m), 3.68 (3H, s), 5.08 (2H, brs), 6.73–6.85 (2H, m), 6.95–7.13 (4H, m), 9.55 (1H, brs)。

[3375] 参考例463

[3376] 8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基三氟甲磺酸酯

[3377] 类似参考例460而合成。

[3378] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.58–2.68 (2H, m), 2.81–2.89 (2H, m), 3.66 (3H, s), 5.27 (2H, brs), 6.70–6.79 (2H, m), 6.98–7.08 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[3379] 参考例464

[3380] 5-氨基-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3381] 类似参考例461而合成。

[3382] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.47–2.63 (4H, m), 3.58 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 5.34 (2H, brs), 6.41 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.67–6.76 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.03–7.10 (2H, m)。

[3383] 参考例465

[3384] N-[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺

[3385] 类似参考例462而合成。

[3386] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.02 (3H, brs), 2.42–2.54 (2H, m), 2.58–2.67 (2H, m), 3.67 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.71–6.79 (2H, m), 6.96–7.04 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.23

(1H,d,J=8.9Hz),9.58(1H,brs)。

[3387] 参考例466

[3388] 三氟甲磺酸7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基酯

[3389] 类似参考例460而合成。

[3390] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :2.68-2.73 (2H,m),2.89-2.97 (2H,m),3.76 (3H,s),5.24 (2H,brs),6.76-6.81 (2H,m),6.86 (1H,dd,J=9.3Hz,6.1Hz),7.07-7.12 (2H,m)。

[3391] 参考例467

[3392] 5-氨基-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3393] 类似参考例461而合成。

[3394] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :2.55-2.63 (2H,m),2.63-2.71 (2H,m),3.51 (2H,brs),3.75 (3H,s),5.21 (2H,brs),6.24 (1H,dd,J=11.3Hz,6.4Hz),6.71-6.81 (2H,m),7.07-7.16 (2H,m)。

[3395] 参考例468

[3396] N-[7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺

[3397] 类似参考例462而合成。

[3398] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :2.18 (3H,s),2.58-2.68 (2H,m),2.68-2.76 (2H,m),3.74 (3H,s),5.22 (2H,s),6.71-6.80 (2H,m),6.90 (1H,brs),7.07-7.14 (2H,m),7.17 (1H,dd,J=11.0Hz,6.9Hz)。

[3399] 参考例469

[3400] 2,2,2-三氟-N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺

[3401] 于5-氨基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.7g)的二氯甲烷(7mL)溶液中,逐滴添加三氟乙酐(0.389mL),并将反应混合物于室温搅拌1.5h。蒸馏掉溶剂,用二异丙醚洗涤残留物而提供标题化合物(0.87g)。

[3402] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :2.63-2.70 (2H,m),2.70-2.76 (2H,m),3.73 (3H,s),5.23 (2H,brs),6.73-6.78 (2H,m),6.97 (1H,dd,J=12.3Hz,8.9Hz),7.08-7.12 (2H,m),7.15 (1H,dd,J=8.9Hz,4.1Hz),7.69 (1H,brs)。

[3403] 参考例470

[3404] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(甲氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3405] 氩气氛下,冰冷却下,于2,2,2-三氟-N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺(0.87g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(8mL)溶液中,添加氢化钠(55%油中)(0.105g)。将反应混合物在同温搅拌15min,于其中逐滴添加碘甲烷(0.273mL)。将反应混合物于室温搅拌15h。于反应溶液中添加饱和氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。将残留物溶于甲醇/四氢呋喃(1:1)(16 mL),于反应混合物中添加5N氢氧化钠水溶液(1.32mL),将混合物于室温搅拌2h。蒸馏掉溶剂,于残留物中添加饱和氯化铵水溶液,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(0.60g)。

[3406] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :2.58-2.63 (2H,m),2.63-2.68 (2H,m),2.82 (3H,brs),3.33

(1H, brs), 3.73 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.32 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.72–6.77 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.9\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.09–7.14 (2H, m)。

[3407] 参考例471

[3408] 5-([1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3409] 于8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-(甲氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.61g)的乙酸(3mL)溶液中添加6-(2,4-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(3.00g)的乙酸(3mL)溶液,并将反应混合物于60℃搅拌13h。蒸馏掉溶剂并于残留物中添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层,并经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(0.53g)。

[3410] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42–1.50 (2H, m), 1.60–1.69 (2H, m), 2.51 (1H, s), 2.60–2.67 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.87–2.95 (2H, m), 2.95–3.00 (2H, m), 3.00–3.06 (2H, m), 3.07 (2H, s), 3.69 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.71–6.76 (2H, m), 6.84–6.95 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.03–7.13 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[3411] 参考例472

[3412] 5-([1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3413] 类似参考例471而合成。

[3414] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.71 (4H, brs), 2.58–2.61 (2H, m), 2.69–2.72 (2H, m), 2.90–3.10 (6H, m), 3.68 (3H, s), 4.50–4.60 (1H, m), 4.69 (1H, s), 5.08 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.78–6.89 (3H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=11.1\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$)。

[3415] 参考例473

[3416] 5-([1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3417] 类似参考例471而合成。

[3418] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.68 (1H, s), 1.75–2.00 (4H, m), 2.68 (4H, s), 2.95–3.15 (4H, m), 3.15–3.30 (2H, m), 3.55–3.70 (1H, brs), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 6.40 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.71–6.87 (4H, m), 7.03–7.18 (3H, m)。

[3419] 参考例474

[3420] 5-([1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3421] 类似参考例471而合成。

[3422] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.65–1.95 (5H, m), 2.68 (4H, s), 3.00–3.15 (4H, m), 3.28–3.44 (2H, m), 3.60–3.71 (1H, brs), 3.74 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.40 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.71–6.94 (5H, m), 7.13 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$)。

[3423] 参考例475

[3424] 5-([1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3425] 类似参考例471而合成。

[3426] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.68–1.94 (5H, m), 2.68 (4H, s), 2.95–3.15 (4H, m), 3.30–3.45 (2H, m), 3.60–3.70 (1H, brs), 3.74 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.40 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.72–6.88 (3H, m), 6.96–7.02 (1H, m), 7.10–7.21 (3H, m)。

[3427] 参考例476

[3428] 5-([1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3429] 类似参考例471而合成。

[3430] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.70–1.94 (5H, m), 2.68 (4H, m), 2.93–3.04 (2H, m), 3.11 (2H, brs), 3.29–3.43 (2H, m), 3.60–3.72 (1H, brs), 3.74 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.69–6.88 (4H, m), 6.91–7.00 (1H, m), 7.08–7.17 (2H, m)。

[3431] 参考例477

[3432] 5-([1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3433] 类似参考例471而合成。

[3434] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.80–1.96 (4H, m), 2.68 (4H, s), 2.98–3.19 (7H, m), 3.73 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.73–6.86 (3H, m), 7.04–7.11 (5H, m)。

[3435] 参考例478

[3436] 5-([1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3437] 类似参考例471而合成。

[3438] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.39 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.75–1.99 (5H, m), 2.60–2.75 (4H, m), 2.92–3.20 (6H, m), 3.60–3.80 (4H, m), 3.97 (2H, q, $J = 6.9\text{Hz}$), 5.21 (2H, brs), 6.36–6.43 (1H, m), 6.57–6.68 (2H, m), 6.70–6.87 (3H, m), 6.89–6.99 (1H, m), 7.08–7.17 (2H, m)。

[3439] 参考例479

[3440] 5-([1-(2-氯-4-乙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3441] 类似参考例471而合成。

[3442] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.21 (3H, t, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.68–2.00 (5H, m), 2.58 (2H, q, $J = 7.8\text{Hz}$), 2.68 (4H, brs), 2.94–3.07 (2H, m), 3.08–3.12 (4H, m), 3.62–3.89 (4H, m), 5.21 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.70–6.88 (3H, m), 6.96–7.25 (5H, m)。

[3443] 参考例480

[3444] 8-氟-5-([1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3445] 类似参考例471而合成。

[3446] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.30 (6H, d, $J = 6\text{Hz}$), 1.75–1.98 (4H, m), 2.25–2.50 (1H, brs), 2.55–2.75 (4H, m), 2.90–3.18 (6H, m), 3.50–3.80 (4H, m), 4.36–4.50 (1H, m), 5.19 (2H, brs), 6.37 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.54–6.98 (6H, m), 7.04–7.16 (2H, m)。

[3447] 参考例481

[3448] 5-([1-(2-氯-4-丙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3449] 类似参考例471而合成。

[3450] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.60 (2H, sex, $J=7.4\text{Hz}$), 1.77-1.99 (4H, m), 2.22 (1H, brs), 2.50 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.58-2.73 (4H, m), 2.92-3.20 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 5.20 (2H, brs), 6.39 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6 Hz), 6.67-6.88 (3H, m), 6.94-7.05 (2H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m)。

[3451] 参考例482

[3452] 8-氟-5-([4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3453] 类似参考例471而合成。

[3454] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74-1.92 (4H, m), 2.60-2.76 (4H, m), 2.98-3.05 (4H, m), 3.31-3.42 (2H, m), 3.65-3.80 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.16-5.28 (2H, m), 6.40 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.6Hz), 6.58-6.67 (2H, m), 6.72-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.10-7.16 (2H, m)。

[3455] 参考例483

[3456] 8-氯-5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3457] 于N-[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺 (200 mg) 及6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (202mg) 的N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇 (1:1) (2mL) 溶液中添加磷酸三钾 (59.2mg), 并将反应混合物于90℃搅拌18h。于反应混合物中添加氢氧化钠 (11.2mg), 并将反应混合物于90℃搅拌18h。将反应溶液倒入水中, 并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (279mg)。

[3458] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74-1.93 (4H, m), 2.33 (1H, brs), 2.53 (4H, brs), 2.97-3.25 (6H, m), 3.68 (3H, s), 3.92 (1H, brs), 5.31 (2H, brs), 6.43 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.63-6.72 (2H, m), 6.83-6.93 (1H, m), 6.98-7.11 (5H, m)。

[3459] 参考例484

[3460] 8-氯-5-([1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3461] 类似参考例483而合成。

[3462] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.70-1.89 (4H, m), 2.32 (1H, brs), 2.54 (4H, m), 3.00-3.16 (4H, m), 3.30-3.44 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.96 (1H, brs), 5.32 (2H, brs), 6.43 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 6.65-6.72 (2H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 7.01-7.13 (3H, m)。

[3463] 参考例485

[3464] 8-氯-5-([1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3465] 于N-[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺 (200 mg) 及6-(2,4-二氯-5-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷 (200mg) 的N,N-二甲基甲酰胺/

2-丙醇(1:1)(2mL)溶液中添加磷酸三钾(59.2mg),并将反应混合物于90℃搅拌16h。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(324mg)。

[3466] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.76–1.94 (4H, m), 2.30 (1H, brs), 2.53 (4H, brs), 2.92–3.20 (6H, m), 3.68 (3H, s), 3.92 (1H, brs), 5.32 (2H, s), 6.44 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.66–6.70 (2H, m), 6.85 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 7.00–7.13 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J=7.8$ Hz)。

[3467] 参考例486

[3468] 8-氯-5-({[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3469] 类似参考例483而合成。

[3470] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.29 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.60–1.78 (4H, m), 2.55–2.65 (2H, m), 2.89–2.98 (4H, m), 3.04 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 3.17–3.23 (2H, m), 3.67 (3H, s), 3.96 (2H

[3471] , q, $J=6.9$ Hz), 4.50 (1H, brs), 4.72–4.75 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.50 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.62–6.71 (2H, m), 6.72–6.79 (2H, m), 6.94–7.08 (4H, m)。

[3472] 参考例487

[3473] 8-氯-5-({[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3474] 类似参考例483而合成。

[3475] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.71–1.89 (4H, m), 2.38 (1H, brs), 2.54 (4H, brs), 2.93–3.06 (2H, m), 3.11 (2H, brs), 3.30–3.44 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.97 (1H, brs), 5.32 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.55–6.72 (4H, m), 7.01–7.12 (3H, m)。

[3476] 参考例488

[3477] 8-氯-5-({[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3478] 类似参考例485而合成。

[3479] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.72–1.92 (4H, m), 2.10 (1H, brs), 2.54 (4H, brs), 2.98–3.28 (6H, m), 3.70 (3H, s), 3.90 (1H, brs), 5.32 (2H, brs), 6.44 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 6.66–6.80 (3H, m), 7.01–7.12 (4H, m)。

[3480] 参考例489

[3481] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3482] 类似参考例485而合成。

[3483] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.77–1.86 (2H, m), 1.86–1.97 (2H, m), 2.56–2.72 (4H, m), 2.98–3.10 (2H, m), 3.15–3.26 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77–3.83 (1H, m), 5.22 (1H, brs), 6.27 (1H, dd, $J=12.4$ Hz, 6.3Hz), 6.71–6.81 (2H, m), 6.87–6.95 (1H, m), 7.01–7.08 (2H, m), 7.09–7.17 (2H, m)。

[3484] 参考例490

[3485] 5-({[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-7,8-二氟-1-(4-甲氧

基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3486] 类似参考例485而合成。

[3487] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74-1.95 (4H, m), 2.57-2.74 (4H, m), 2.97-3.09 (4H, m), 3.16-3.26 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.27 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}, 6.3\text{Hz}$), 6.73-6.79 (2H, m), 6.86 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m)。

[3488] 参考例491

[3489] 5- {[1-(2-氯苄基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3490] 类似参考例70而合成。

[3491] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.65-2.68 (2H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.21-3.23 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.83 (2H, s), 5.24 (2H, brs), 6.54 (1H, dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, dt, $J=1.5\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 7.13 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.23 (1H, dt, $J=1.5\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.37 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$)。

[3492] 参考例492

[3493] 5- {[1-(4-氯-2-氟苄基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3494] 氢气氛围下将5-[(3,5-二甲基苄基)氧基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氢-2H-哌喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(630mg)、碳酸钾(335mg)及10%钯碳(300mg)的2-丙醇(15ml)溶液于室温搅拌1h。过滤反应溶液并于滤液中添加氢氧化钠(445mg)、N,N-二甲基甲酰胺(15mL)及6-(4-氯-2-氟苄基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(740mg),然后将该溶液于70℃搅拌19.5h。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(己烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(370mg)。

[3495] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.60-1.70 (4H, m), 1.80-2.00 (6H), 2.60-2.65 (2H, m), 2.79-2.84 (2H, m), 3.04-3.13 (2H, m), 3.20-3.24 (3H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 3.70-3.90 (6H, m), 5.21 (2H, s), 5.33 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 6.74-6.79 (2H, m), 6.88-6.95 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m)。

[3496] 参考例493

[3497] 1-(4-氯-2,6-二氟苄基)-4- {[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-醇

[3498] 类似参考例453而合成。

[3499] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.93 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.10 (1H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.65 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.85-6.93 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.24 (1H, dd, $J=10.6\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$)。

[3500] 参考例494

[3501] 1-(4-氯-2-氟苄基)-4- {[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-醇

[3502] 类似参考例453而合成。

[3503] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92–1.98 (2H, m), 1.98–2.06 (2H, m), 2.08 (1H, s), 3.11–3.19 (2H, m), 3.23–3.31 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.12 (3H, s), 6.65 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.92–6.98 (2H, m), 7.03–7.09 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 8.6Hz), 8.37 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 1.6Hz)。

[3504] 参考例495

[3505] 4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[3506] 将8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(4.66g)、4-(氯甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(5.95g)及碳酸钾(3.55g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(100mL)溶液于80℃搅拌4h。于反应溶液中添加水(400mL)及乙酸乙酯(100mL)并将该溶液于室温搅拌20min。在过滤器上收集沉淀结晶并用乙酸乙酯洗涤而提供标题化合物(8.48g)。

[3507] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.41 (9H, s), 2.08–2.15 (2H, m), 2.42–2.48 (2H, m), 2.82–2.89 (2H, m), 3.40–3.48 (2H, m), 3.81–3.91 (2H), 4.41–4.47 (2H, m), 5.65–5.82 (1H, m), 6.60 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.00 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 10.01 (1H, brs)。

[3508] 参考例496

[3509] 4-{[(8-氯-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[3510] 于4-{[(8-氯-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(13.7g)的乙腈(180mL)溶液中添加N,N,N',N'-四甲基-1,3-二氨基丙烷(31.8mL)及甲烷磺酰氯(7.74mL),并将该溶液于室温搅拌过夜。将反应溶液倒入水中,并在过滤器上收集沉淀物。经由硅胶管柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(10.7g)。

[3511] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 2.14–2.24 (2H, m), 2.59–2.64 (2H, m), 2.97–3.02 (2H, m), 3.52–3.59 (2H, m), 3.92–3.98 (2H), 4.42–4.48 (2H, m), 5.76–5.84 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[3512] 参考例497

[3513] 4-{[(8-氯-7-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[3514] 类似参考例495而合成。

[3515] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 2.15–2.22 (2H, m), 2.60–2.63 (2H, m), 2.93–2.97 (2H, m), 3.55–3.57 (2H, m), 3.93–3.99 (2H, m), 4.40 (2H, brs), 5.72–5.84 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=10.9\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[3516] 参考例498

[3517] 4-{[(7,8-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[3518] 类似参考例495而合成。

[3519] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 2.13–2.24 (2H, m), 2.60–2.64 (2H, m), 2.93–2.96 (2H, m), 3.52–3.60 (2H, m), 3.92–3.99 (2H, m), 4.37 (2H, brs), 5.71–5.87 (1H, m), 6.37 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 6.3Hz), 7.58 (1H, brs)。

[3520] 参考例499

[3521] (3S*,4S*)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3522] 于4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶 -1(2H)-甲酸叔丁酯(0.38g)的丙酮(3mL)-水(1mL)溶液中添加4.8M N-甲基吗啉-N-氧化物(0.42mL)水溶液及4%四氧化钨(0.01mL)水溶液,并将反应混合物于室温搅拌6天。蒸馏掉溶剂,用乙酸乙酯洗涤所得粗结晶而提供标题化合物(0.36g)。

[3523] ¹HNMR(DMSO-d₆) δppm:1.40(9H,s),1.54-1.73(2H,m),2.44(2H,t,J=7.6Hz),2.74-3.09(4H,m),3.46-3.55(1H,m),3.62(1H,d,J=8.8Hz),3.66-3.85(2H,m),3.98(1H,d,J=8.8Hz),4.58(1H,brs),4.92-5.01(1H,m),6.54(1H,dd,J=9.1Hz,3.8Hz),7.01(1H,t,J=9.4Hz),10.01(1H,brs)。

[3524] 参考例500

[3525] (3R,4R)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3526] 于4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶 -1(2H)-甲酸叔丁酯(0.753g)及AD-Mix-beta(2.8g)的丙酮(25mL)悬浮液中添加水(15mL),将反应混合物于室温搅拌过夜。在冰冷却下,于反应溶液中添加饱和亚硫酸钠水溶液,并将该溶液搅拌10min。然后用乙酸乙酯萃取该溶液,用盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化残留物,用乙醇再结晶而提供标题化合物(347 mg,超过99%ee)。

[3527] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.47(9H,s),1.69-1.75(1H,m),1.83-1.86(1H,m),2.36-2.37(1H,m),2.51-2.60(1H,m),2.64(2H,t,J=7.7Hz),2.91-3.00(3H,m),3.01-3.20(1H,m),3.68-4.17(5H,m),6.49(1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz),6.93(1H,t,J=9.4Hz),7.51(1H,brs)。

[3528] 参考例501

[3529] (3S,4S)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3530] 将4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶 -1(2H)-甲酸叔丁酯(200mg)及AD-Mix-alpha(743mg)的丙酮/水=(2:1)(10mL)溶液于室温搅拌过夜,以类似参考例500的方化学式处理反应溶液而提供标题化合物(131mg,90%ee)。

[3531] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.47(9H,s),1.69-1.75(1H,m),1.83-1.86(1H,m),2.26-2.39(1H,m),2.52-2.60(1H,m),2.64(2H,t,J=7.6Hz),2.91-3.20(4H,m),3.71-4.19(5H,m),6.49(1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz),6.93(1H,t,J=9.4Hz),7.50(1H,brs)。

[3532] 参考例502

[3533] (3R,4R)-4-{[(8-氯-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3534] 类似参考例500而合成。

[3535] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.47(9H,s),1.71-1.77(1H,m),1.83-1.86(1H,m),2.37-2.69(4H,m),2.87-3.02(3H,m),3.03-3.20(1H,m),3.69-4.17(5H,m),6.55(1H,d,J=8.9Hz),7.19(1H,t,J=8.9Hz),7.76(1H,brs)。

[3536] 参考例503

[3537] (3S,4S)-4-{[(8-氯-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3538] 类似参考例501而合成。

[3539] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.71-1.77 (1H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 2.36-2.68 (4H, m), 2.86-3.02 (3H, m), 3.03-3.20 (1H, m), 3.67-4.19 (5H, m), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.74 (1H, brs)。

[3540] 参考例504

[3541] (3R*,4R*)-4-{[(8-氯-7-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3542] 于4-{[(8-氯-7-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(250mg)的四氢呋喃/水(3:1)(4mL)溶液中添加四氧化锇(Osmium Oxide)、Immobilized Catalyst I(含量:7%)(110mg)及N-甲基吗啉-N-氧化物(0.254mL),并将反应混合物于室温搅拌过夜。在冰冷却下,于反应溶液中添加饱和亚硫酸钠水溶液,滤除不溶物质,用乙酸乙酯萃取滤液。用盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化残留物而提供标题化合物(249mg)。

[3543] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.71-1.77 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.20-2.57 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.88-3.01 (3H, m), 3.02-3.19 (1H, m), 3.69-4.17 (5H, m), 6.47 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[3544] 参考例505

[3545] (3R,4R)-4-{[(8-氯-7-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3546] 类似参考例500而合成。

[3547] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.71-1.77 (1H, m), 1.83-1.85 (1H, m), 2.20-2.57 (2H, m), 2.60-2.63 (2H, m), 2.88-3.01 (3H, m), 3.02-3.19 (1H, m), 3.69-4.17 (5H, m), 6.47 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[3548] 参考例506

[3549] (3R,4R)-4-{[(7,8-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3550] 类似参考例500而合成。

[3551] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.70-1.76 (1H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 2.28-2.69 (4H, m), 2.85-3.21 (4H, m), 3.68-4.20 (5H, m), 6.41 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$, 6.3Hz), 7.61 (1H, brs)。

[3552] 参考例507

[3553] (3R*,4R*)-4-{[(7,8-二氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3554] 类似参考例504而合成。

[3555] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.70-1.77 (1H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 2.28-2.79

(4H,m), 2.83-3.21 (4H,m), 3.68-4.20 (5H,m), 6.41 (1H,dd,J=11.8Hz, 6.3Hz), 7.71 (1H,brs)。

[3556] 参考例508

[3557] 5-{[(3S*,4S*)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐
酸盐

[3558] 类似参考例456而合成。

[3559] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.71-1.80 (1H,m), 1.95-2.07 (1H,m), 2.47 (2H, t, J=8.0Hz), 2.83-3.16 (6H,m), 3.66 (1H,d, J=8.8Hz), 3.85-3.95 (1H,m), 4.04 (1H,d, J=8.8Hz), 5.07 (1H,brs), 5.34-5.44 (1H,m), 6.56 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.8 Hz), 7.02 (1H,t, J=9.5Hz), 8.63-8.83 (2H,m), 10.04 (1H,brs)。

[3560] 参考例509

[3561] 5-{[(3R,4R)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐
酸盐

[3562] 类似参考例456而合成。

[3563] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.74-1.77 (1H,m), 1.99-2.05 (1H,m), 2.45-2.48 (2H,m), 2.85-3.12 (6H,m), 3.66 (1H,d, J=8.8Hz), 3.90-3.93 (1H,m), 4.04 (1H,d, J=8.8Hz), 4.97-5.22 (1H,m), 5.28-5.51 (1H,m), 6.56 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.03 (1H,t, J=9.7Hz), 8.73-8.96 (2H,m), 10.06 (1H,brs)。

[3564] 参考例510

[3565] 5-{[(3R,4R)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3566] 类似参考例60而合成。

[3567] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.49-1.55 (1H,m), 1.62-1.72 (1H,m), 1.80-2.10 (1H, broad signal), 2.43-2.49 (2H,m), 2.54-2.62 (2H,m), 2.62-2.75 (2H,m), 2.82-2.95 (2H,m), 3.47-3.54 (1H,m), 3.54 (1H,d, J=8.7Hz), 3.96 (1H,d, J=8.7 Hz), 4.20 (1H,s), 4.50 (1H,d, J=6.5Hz), 6.54 (1H,dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00 (1H,t, J=9.7Hz), 10.02 (1H,brs)。

[3568] 参考例511

[3569] 5-{[(3S,4S)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐
酸盐

[3570] 类似参考例456而合成。

[3571] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.74-1.77 (1H,m), 1.99-2.05 (1H,m), 2.45-2.48 (2H,m), 2.85-3.12 (6H,m), 3.66 (1H,d, J=8.8Hz), 3.90-3.93 (1H,m), 4.04 (1H,d, J=8.8Hz), 4.41-5.77 (2H,m), 6.56 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.6Hz), 7.02 (1H,t, J=9.7Hz), 8.76-9.00 (2H,m), 10.05 (1H,brs)。

[3572] 参考例512

[3573] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[3574] 类似参考例495而合成。

[3575] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.47 (9H,s), 2.13-2.23 (2H,m), 2.59-2.67 (2H,m), 2.83-2.92

(2H,m), 3.49-3.60 (2H,m), 3.74 (3H,s), 3.89-3.99 (2H,m), 4.32-4.39 (2H,m), 5.22 (2H, brs), 5.70-5.80 (1H,m), 6.49 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.71-6.78 (2H,m), 6.81 (1H,dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16 (2H,m)。

[3576] 参考例513

[3577] (3S*, 4S*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3578] 类似参考例499而合成。

[3579] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.47 (9H,s), 1.64-1.75 (1H,m), 1.78-1.87 (1H,m), 2.26-2.35 (1H,m), 2.48-2.56 (1H,m), 2.61-2.68 (2H,m), 2.76-3.00 (3H,m), 3.01-3.18 (1H,m), 3.74 (3H,s), 3.75-3.83 (1H,m), 3.84-3.98 (3H,m), 3.99-4.16 (1H,m), 5.16-5.30 (2H,m), 6.52 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.72-6.79 (2H,m), 6.84 (1H,dd, J=12.6Hz, 9.2Hz), 7.09-7.16 (2H,m)。

[3580] 参考例514

[3581] (3R, 4R)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3582] 类似参考例500而合成。

[3583] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.47 (9H,s), 1.67-1.73 (1H,m), 1.81-1.84 (1H,m), 2.38-2.39 (1H,m), 2.51-2.68 (3H,m), 2.78-3.18 (4H,m), 3.71-3.82 (4H,m), 3.85-4.18 (4H,m), 5.18-5.27 (2H,m), 6.53 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H,m), 6.84 (1H,dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.12 (2H,d, J=8.6Hz)。

[3584] 参考例515

[3585] (3S, 4S)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3586] 类似参考例501而合成。

[3587] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.46 (9H,s), 1.67-1.74 (1H,m), 1.81-1.84 (1H,m), 2.35-2.68 (4H,m), 2.78-3.19 (4H,m), 3.71-4.18 (8H,m), 5.18-5.27 (2H,m), 6.53 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H,m), 6.84 (1H,dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12 (2H,d, J=8.6Hz)。

[3588] 参考例516

[3589] (3R, 4R)-4-({[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3590] 类似参考例43而合成。

[3591] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.46 (9H,s), 1.68-1.74 (1H,m), 1.81-1.84 (1H,m), 2.29 (1H, d, J=6.2Hz), 2.46-2.78 (5H,m), 2.84-3.19 (2H,m), 3.65-4.17 (8H,m), 5.34-5.41 (2H,m), 6.59 (1H,d, J=9.0Hz), 6.71-6.74 (2H,m), 7.07 (2H,d, J=8.6 Hz), 7.15 (1H,d, J=8.9Hz)。

[3592] 参考例517

[3593] (3S, 4S)-4-({[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3594] 类似参考例43而合成。

[3595] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.46 (9H,s), 1.67-1.74 (1H,m), 1.81-1.84 (1H,m), 2.27 (1H,

d, $J=6.2\text{Hz}$), 2.46–2.78 (5H, m), 2.84–3.19 (2H, m), 3.65–4.17 (8H, m), 5.34–5.41 (2H, m), 6.59 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.71–6.74 (2H, m), 7.05–7.08 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[3596] 参考例518

[3597] (3R, 4R)-4-([8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3598] 类似参考例43而合成。

[3599] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.69–1.75 (1H, m), 1.81–1.84 (1H, m), 2.19–2.74 (6H, m), 2.84–3.21 (2H, m), 3.63–4.19 (8H, m), 5.35–5.42 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.72–6.75 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3600] 参考例519

[3601] (3R*, 4R*)-4-([8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3602] 类似参考例43而合成。

[3603] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.68–1.75 (1H, m), 1.81–1.83 (1H, m), 2.18–2.24 (1H, m), 2.40–2.73 (5H, m), 2.84–3.21 (2H, m), 3.63–4.19 (8H, m), 5.35–5.42 (2H, m), 6.53 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.72–6.75 (2H, m), 7.05–7.07 (2H, m)。

[3604] 参考例520

[3605] (3R, 4R)-4-([7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3606] 类似参考例43而合成。

[3607] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.68–1.74 (1H, m), 1.80–1.83 (1H, m), 2.21–2.70 (4H, m), 2.73–2.86 (2H, m), 2.86–3.22 (2H, m), 3.63–4.19 (8H, m), 5.19–5.27 (2H, m), 6.46 (1H, dd, $J=11.4\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 6.76–6.79 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3608] 参考例521

[3609] (3R*, 4R*)-4-([7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3610] 类似参考例43而合成。

[3611] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.68–1.74 (1H, m), 1.80–1.83 (1H, m), 2.21–2.70 (4H, m), 2.73–2.86 (2H, m), 2.86–3.22 (2H, m), 3.63–4.19 (8H, m), 5.19–5.27 (2H, m), 6.46 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 6.76–6.79 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3612] 参考例522

[3613] 5-([3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[3614] 类似参考例456而合成。

[3615] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.70–1.80 (1H, m), 1.95–2.07 (1H, m), 2.56–2.65 (2H, m), 2.81–3.16 (6H, m), 3.65 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 3.86–3.95 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 5.00–5.20 (3H, m), 5.40 (1H, brs), 6.67 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.77–6.84 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J=13.1\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.04–7.11 (2H, m), 8.91 (2H, brs)。

[3616] 参考例523

[3617] 5- {[(3S*,4S*) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3618] 类似参考例457而合成。

[3619] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.66-1.76 (1H, m), 1.78-1.87 (1H, m), 1.96-2.44 (2H, br), 2.59-2.68 (2H, m), 2.75-3.02 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 3.85-3.93 (2H, m), 5.15-5.30 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.72-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.08-7.16 (2H, m)。

[3620] 参考例524

[3621] 5- {[(3R,4R) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3622] 于 (3R,4R) -4- ([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基] 氧基) 甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.89g) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中添加三氟乙酸 (10mL), 并将反应混合物于室温搅拌3h。于反应溶液中添加5N 氢氧化钠水溶液, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用盐水洗涤有机层, 经无水硫酸镁干燥, 蒸馏掉溶剂而提供标题化合物 (1.84g)。

[3623] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.69-1.78 (1H, m), 1.82-1.86 (1H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.80-3.02 (6H, m), 3.71-3.95 (6H, m), 5.17-5.26 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.74-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3624] 参考例525

[3625] 5- {[(3S,4S) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3626] 类似参考例524而合成。

[3627] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.73-1.78 (1H, m), 1.82-1.86 (1H, m), 2.56-2.66 (2H, m), 2.79-3.06 (6H, m), 3.71-3.92 (6H, m), 5.17-5.26 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.74-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[3628] 参考例526

[3629] 5- {[(3S*,4S*) -1-(2,4-二氯苄基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3630] 氩气氛下, 于5- {[(3S*,4S*) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐 (0.37g)、1-溴-2,4-二氯苯 (0.20g)、三乙胺 (0.27mL) 及叔丁醇钠 (0.18g) 的甲苯 (3mL) 溶液中添加2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (15mg) 及三(二苯亚甲基丙酮) 二钯 (0) (7mg), 并将反应混合物于100℃加热中搅拌过夜。于反应溶液中添加水, 然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水及盐水洗涤有机层, 经无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (40mg)。

[3631] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.94-2.00 (2H, m), 2.44-2.51 (1H, m), 2.61-2.71 (3H, m), 2.80-2.96 (3H, m), 2.97-3.14 (2H, m), 3.24-3.33 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.00-4.08 (2H, m), 5.15-5.34 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.67-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m), 7.20

(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 7.38 (1H, d, J=2.4Hz)。

[3632] 参考例527

[3633] 5- {[(3S*, 4S*) -1- (4-氯-2-氟苄基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-1- (4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3634] 类似参考例70而合成。

[3635] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.93-2.00 (2H, m), 2.42-2.50 (1H, m), 2.58-2.70 (3H, m), 2.79-2.97 (3H, m), 3.00-3.10 (1H, m), 3.12-3.22 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.94 (1H, d, J=9.1Hz), 3.97-4.07 (2H, m), 5.14-5.32 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.81-6.95 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m)。

[3636] 参考例528

[3637] 2- [(3R, 4R) -4- ({[8-氟-1- (4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基] 氧基} 甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

[3638] 将2-氯-5-碘吡啶-3-甲腈 (0.675g)、5- {[(3R, 4R) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-1- (4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (1g) 及碳酸钾 (0.642g) 的N-甲基-2-吡咯啉酮 (20mL) 溶液于100℃搅拌过夜。将反应溶液倒入水中,并用乙酸乙酯萃取反应混合物。用水及盐水洗涤有机层,经无水硫酸镁干燥,并蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物而提供标题化合物 (678mg)。

[3639] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.85-1.92 (1H, m), 1.96-2.00 (1H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 2.89-3.04 (2H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.90-4.00 (3H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 5.18-5.27 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5Hz), 7.98 (1H, d, J=2.4Hz), 8.46 (1H, d, J=2.3Hz)。

[3640] 参考例529

[3641] 2- [(3S, 4S) -4- ({[8-氟-1- (4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基] 氧基} 甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

[3642] 类似参考例528而合成。

[3643] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.85-1.91 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 2.77-2.87 (2H, m), 2.89-3.04 (2H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.90-4.00 (3H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.25-4.29 (1H, m), 5.18-5.27 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5Hz), 7.98 (1H, d, J=2.3Hz), 8.46 (1H, d, J=2.3Hz)。

[3644] 参考例530

[3645] (3S*, 4S*) -3- {[叔丁基 (二甲基) 硅基] 氧基}-4- ({[8-氟-1- (4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基] 氧基} 甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3646] 于0℃,在 (3S*, 4S*) -4- ({[8-氟-1- (4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基] 氧基} 甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.31g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL) 溶液中添加咪唑 (2.72g) 及叔丁基二甲基氯硅烷 (3.01g),并将反应混合物于室温搅拌过夜。于反应溶液中添加水,然后用乙酸乙酯萃取该溶液。用水、2M柠檬酸溶液及盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。经由硅胶管柱层析 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留

物而提供标题化合物 (5.5g)。

[3647] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.15 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.67-1.75 (1H, m), 1.82-1.99 (1H, m), 2.42-2.68 (3H, m), 2.70-3.18 (4H, m), 3.55 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.77-4.15 (4H, m), 5.14-5.32 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

[3648] 参考例531

[3649] (3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3650] 类似参考例530而合成。

[3651] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.14 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.67-1.76 (1H, m), 1.82-2.00 (1H, m), 2.42-2.68 (3H, m), 2.70-3.18 (4H, m), 3.55 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.78-4.16 (4H, m), 5.16-5.29 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.07-7.15 (2H, m)。

[3652] 参考例532

[3653] (3S,4S)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3654] 类似参考例530而合成。

[3655] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.14 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.67-1.76 (1H, m), 1.81-1.99 (1H, m), 2.42-2.69 (3H, m), 2.70-3.18 (4H, m), 3.55 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.77-4.16 (4H, m), 5.14-5.31 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.07-7.16 (2H, m)。

[3656] 参考例533

[3657] (3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-({[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3658] 类似参考例530而合成。

[3659] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.18 (3H, s), 0.07 (3H, brs), 0.83 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.69-1.72 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.42-3.15 (7H, m), 3.56 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.77-4.17 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[3660] 参考例534

[3661] (3S,4S)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-({[8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3662] 类似参考例530而合成。

[3663] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.18 (3H, s), 0.07 (3H, brs), 0.83 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.69-1.72 (1H, m), 1.80-1.98 (1H, m), 2.42-3.15 (7H, m), 3.56 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.77-4.17 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 7.05 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[3664] 参考例535

[3665] (3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-({[8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-

2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3666] 类似参考例530而合成。

[3667] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.17 (3H, s), 0.07 (3H, brs), 0.84 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.70-1.73 (1H, m), 1.78-1.97 (1H, m), 2.42-3.18 (7H, m), 3.54 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.76-4.16 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 5.44 (1H, d, $J=15.2$ Hz), 6.45 (1H, d, $J=10.5$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.6$ Hz)。

[3668] 参考例536

[3669] (3R*, 4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-([8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3670] 类似参考例530而合成。

[3671] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.17 (3H, s), 0.07 (3H, brs), 0.84 (9H, s), 1.47 (9H, s), 1.70-1.73 (1H, m), 1.77-1.95 (1H, m), 2.42-3.18 (7H, m), 3.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.76-4.16 (4H, m), 5.32 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 5.44 (1H, d, $J=15.1$ Hz), 6.45 (1H, d, $J=10.4$ Hz), 6.71 (2H, d, $J=8.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.6$ Hz)。

[3672] 参考例537

[3673] (3R, 4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-([7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3674] 类似参考例530而合成。

[3675] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.13 (3H, s), 0.09 (3H, brs), 0.84 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.70-1.73 (1H, m), 1.77-1.97 (1H, m), 2.38-3.20 (7H, m), 3.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 3.71-4.16 (7H, m), 5.23 (2H, brs), 6.38 (1H, dd, $J=11.5$ Hz, 5.8 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz)。

[3676] 参考例538

[3677] (3R, 4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-([7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3678] 类似参考例530而合成。

[3679] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.13 (3H, s), 0.09 (3H, brs), 0.84 (9H, s), 1.48 (9H, s), 1.70-1.73 (1H, m), 1.77-1.97 (1H, m), 2.41-3.18 (7H, m), 3.51 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 3.71-4.16 (7H, m), 5.23 (2H, brs), 6.38 (1H, dd, $J=11.5$ Hz, 5.9 Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6$ Hz)。

[3680] 参考例539

[3681] 5-([(3R*, 4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3682] 水浴冷却下,于(3S*, 4S*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.82g)与2,6-二甲吡啶(1.31mL)的二氯甲烷(1mL)溶液中,逐滴添加三氟甲磺酸三甲基硅基酯(2.04mL),此反应混合物于室温搅拌4小时。于反应液中添加饱和碳酸氢钠水溶液,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物。此化合物不需进一步纯化即用于下一步骤。

[3683] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.14 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.68-1.88 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.77-3.04 (6H, m), 3.70 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.16-5.30 (2H, m), 6.40 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

[3684] 参考例540

[3685] 5-({ (3R,4R)-3-{{叔丁基(二甲基)硅基}氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3686] 类似参考例539而合成。

[3687] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.13 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.68-1.88 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.77-3.02 (6H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.16-5.29 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

[3688] 参考例541

[3689] 5-({ (3S,4S)-3-{{叔丁基(二甲基)硅基}氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3690] 类似参考例539而合成。

[3691] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.13 (9H, s), 0.82 (9H, s), 1.68-1.86 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 2.76-3.01 (6H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.16-5.29 (2H, m), 6.41 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.08-7.16 (2H, m)。

[3692] 参考例542

[3693] 5-({ (3R,4R)-3-{{叔丁基(二甲基)硅基}氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3694] 类似参考例539而合成。

[3695] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.14 (3H, s), 0.00 (3H, s), 0.12 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.69-1.78 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 2.69-2.97 (6H, m), 3.69-3.71 (5H, m), 3.98 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 5.41 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[3696] 参考例543

[3697] 5-({ (3S,4S)-3-{{叔丁基(二甲基)硅基}氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3698] 类似参考例539而合成。

[3699] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.14 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.13 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.75-1.78 (1H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 2.67-3.04 (6H, m), 3.54-3.56 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.83-3.85 (1H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 5.34-5.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.68-6.70 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.13-7.15 (1H, m)。

[3700] 参考例544

[3701] 5-({ (3R,4R)-3-{{叔丁基(二甲基)硅基}氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3702] 类似参考例539而合成。

[3703] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.15 (9H, s), 0.84 (9H, s), 1.77-1.80 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.65-2.78 (2H, m), 2.97-3.09 (4H, m), 3.15-3.56 (1H, m), 3.69-3.72 (4H, m), 3.87-3.90 (1H, m), 3.97 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.35 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 5.42 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=10.4\text{Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3704] 参考例545

[3705] 5-({(3R*, 4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3706] 类似参考例539而合成。

[3707] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.13 (9H, s), 0.84 (9H, s), 1.67-1.77 (1H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 2.64-2.81 (4H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 3.66-3.72 (5H, m), 3.95 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.42 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.40 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.69-6.72 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m)。

[3708] 参考例546

[3709] 5-({(3R, 4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3710] 类似参考例539而合成。

[3711] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.11 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.17 (9H, s), 0.84 (9H, s), 1.83-1.86 (1H, m), 2.08-2.15 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.82-2.84 (2H, m), 3.05-3.25 (4H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 3.75 (3H, s), 3.97 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 4.04 (1H, dd, $J=10.7\text{Hz}$, 4.8Hz), 5.23 (2H, s), 6.29 (1H, dd, $J=11.4\text{Hz}$, 5.8Hz), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3712] 参考例547

[3713] 5-({(3R*, 4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3714] 类似参考例539而合成。

[3715] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.11 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.14 (9H, s), 0.83 (9H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 2.58-2.67 (2H, m), 2.82-3.02 (6H, m), 3.65 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.77-3.80 (1H, m), 3.94 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 6.32 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}$, 5.7Hz), 6.75-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3716] 参考例548

[3717] 5-{[(3R*, 4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3718] 于50℃, 搅拌5-({(3R*, 4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.74 g)与碳酸钾(1.95g)的甲醇(45mL)溶液18小时。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.17 g)。

[3719] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.71-1.79 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.46-2.70 (3H, m), 2.74-3.02 (6H, m), 3.54 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.82 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.87-3.94 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7\text{Hz}$, 9.1 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

[3720] 参考例549

[3721] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3722] 类似参考例548而合成。

[3723] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.71-1.79 (1H, m), 1.84-1.95 (1H, m), 2.44-2.70 (3H, m), 2.74-3.02 (6H, m), 3.54 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.87-3.95 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7\text{Hz}$, 9.1 Hz), 7.08-7.15 (2H, m)。

[3724] 参考例550

[3725] 5-{[(3S,4S)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3726] 类似参考例548而合成。

[3727] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.71-1.79 (1H, m), 1.85-1.95 (1H, m), 2.42-2.70 (3H, m), 2.74-3.02 (6H, m), 3.54 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.88-3.95 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.47 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.72-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 12.7\text{Hz}$, 9.1 Hz), 7.08-7.16 (2H, m)。

[3728] 参考例551

[3729] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3730] 类似参考例548而合成。

[3731] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.19 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.73-1.76 (1H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.52-2.55 (3H, m), 2.63-2.85 (4H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J = 10.3\text{Hz}$, 5.2Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)。

[3732] 参考例552

[3733] 5-{[(3S,4S)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3734] 类似参考例548而合成。

[3735] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.19 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.82 (9H, s), 1.72-1.76 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.52-2.55 (3H, m), 2.63-2.85 (4H, m), 2.91-2.98 (2H, m), 3.55 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.84 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J = 10.3\text{Hz}$, 5.3Hz), 5.33 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.14 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$)。

[3736] 参考例553

[3737] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3738] 类似参考例548而合成。

[3739] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.18 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.74-1.77 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.53-2.55 (3H, m), 2.63-2.69 (1H, m), 2.76-2.82 (3H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.87 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.69-6.72 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m)。

[3740] 参考例554

[3741] 5- {[(3R*,4R*)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3742] 类似参考例548而合成。

[3743] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.18 (3H, s), 0.03 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.74-1.77 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.52-2.55 (3H, m), 2.63-2.69 (1H, m), 2.76-2.82 (3H, m), 2.92-2.98 (2H, m), 3.53 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 5.33 (1H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=15.4\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 6.69-6.72 (2H, m), 7.03-7.06 (2H, m)。

[3744] 参考例555

[3745] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3746] 类似参考例548而合成。

[3747] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.15 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.73-1.76 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.53-2.67 (3H, m), 2.76-2.98 (6H, m), 3.50 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3748] 参考例556

[3749] 5- {[(3R*,4R*)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3750] 类似参考例548而合成。

[3751] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.15 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.73-1.77 (1H, m), 1.83-1.89 (1H, m), 2.53-2.67 (3H, m), 2.76-2.98 (6H, m), 3.50 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.88 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 5.23 (2H, s), 6.40 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 6.74-6.77 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3752] 参考例557

[3753] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3754] 类似参考例70而合成。

[3755] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.83-1.91 (1H, m), 2.10-2.22 (1H, m), 2.50-2.54 (1H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.80-2.96 (3H, m), 3.02-3.19

(2H,m), 3.26-3.34 (1H,m), 3.63 (1H,d,J=8.5Hz), 3.73 (3H,s), 3.85 (1H,d,J=8.5Hz), 4.12-4.18 (1H,m), 5.23 (2H,brs), 6.48 (1H,dd,J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.72-6.78 (2H,m), 6.79-6.94 (2H,m), 7.03-7.09 (2H,m), 7.10-7.16 (2H, m)。

[3756] 参考例558

[3757] 5-{[(3S,4S)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3758] 类似参考例70而合成。

[3759] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13 (3H,s), 0.07 (3H,s), 0.84 (9H,s), 1.82-1.91 (1H,m), 2.10-2.22 (1H,m), 2.50-2.56 (1H,m), 2.57-2.71 (2H,m), 2.79-2.96 (3H, m), 3.02-3.19 (2H,m), 3.26-3.34 (1H,m), 3.63 (1H,d,J=8.5Hz), 3.73 (3H,s), 3.85 (1H,d,J=8.5Hz), 4.12-4.18 (1H,m), 5.23 (2H,brs), 6.48 (1H,dd,J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.71-6.78 (2H,m), 6.79-6.94 (2H,m), 7.02-7.09 (2H,m), 7.10-7.16 (2H, m)。

[3760] 参考例559

[3761] 5-{[(3R*,4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉 -2 (1H)-酮

[3762] 类似参考例70而合成。

[3763] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13 (3H,s), 0.06 (3H,s), 0.83 (9H,s), 1.85-1.88 (1H,m), 2.13-2.20 (1H,m), 2.52 (1H,d,J=2.5Hz), 2.59-2.69 (2H,m), 2.80-2.96 (3H,m), 3.03-3.06 (2H,m), 3.17-3.20 (1H,m), 3.63 (1H,d,J=8.5Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H,d,J=8.5Hz), 4.12-4.16 (1H,m), 5.23 (2H,s), 6.48 (1H,dd,J=9.0 Hz,3.0Hz), 6.74 (2H,d,J=8.5Hz), 6.79 (1H,d,J=7.0Hz), 6.83 (1H,dd,J= 12.5Hz,9.0Hz), 6.87 (1H,d,J=10.0Hz), 7.11 (2H,d,J=8.5Hz)。

[3764] 参考例560

[3765] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉 -2 (1H)-酮

[3766] 类似参考例70而合成。

[3767] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.13 (3H,s), 0.06 (3H,s), 0.84 (9H,s), 1.85-1.89 (1H,m), 2.13-2.20 (1H,m), 2.51 (1H,d,J=2.3Hz), 2.59-2.69 (2H,m), 2.81-2.95 (3H,m), 3.03-3.06 (2H,m), 3.18 (1H,dd,J=10.8Hz,5.2Hz), 3.63 (1H,d,J=8.6 Hz), 3.73 (3H,s), 3.85 (1H,d,J=8.6Hz), 4.12-4.16 (1H,m), 5.23 (2H,m), 6.48 (1H,dd,J=9.1Hz,3.3Hz), 6.73-6.76 (2H,m), 6.79 (1H,d,J=7.0Hz), 6.82-6.88 (2H,m), 7.12 (2H,d,J=8.6Hz)。

[3768] 参考例561

[3769] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3770] 类似参考例70而合成。

[3771] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.16 (3H,s), 0.05 (3H,s), 0.83 (9H,s), 1.85-1.88 (1H,m), 2.13-2.19 (1H,m), 2.55-2.59 (3H,m), 2.68-2.89 (3H,m), 2.99-3.22 (3H, m), 3.66 (1H,d,J

=8.5Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=8.5Hz), 4.17 (1H, dd, J= 10.3Hz, 5.3Hz), 5.33 (1H, d, J=15.1Hz), 5.44 (1H, d, J=15.1Hz), 6.56 (1H, d, J=9.0Hz), 6.70 (2H, d, J=8.6Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.13-7.16 (2H, m)。

[3772] 参考例562

[3773] 5-{[(3S,4S)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3774] 类似参考例70而合成。

[3775] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.55-2.59 (3H, m), 2.68-2.89 (3H, m), 2.99-3.22 (3H, m), 3.66 (1H, d, J=8.6Hz), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, J=8.6Hz), 4.17 (1H, dd, J= 10.2Hz, 5.2Hz), 5.33 (1H, d, J=15.0Hz), 5.44 (1H, d, J=15.0Hz), 6.56 (1H, d, J=9.0Hz), 6.70 (2H, d, J=8.6Hz), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.08 (3H, m), 7.13-7.16 (2H, m)。

[3776] 参考例563

[3777] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3778] 类似参考例70而合成。

[3779] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.15 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.86-1.88 (1H, m), 2.11-2.17 (1H, m), 2.55-2.59 (3H, m), 2.63-2.85 (3H, m), 2.99-3.22 (3H, m), 3.63 (1H, d, J=8.5Hz), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=8.5Hz), 4.14 (1H, dd, J= 10.2Hz, 5.2Hz), 5.33 (1H, d, J=15.2Hz), 5.45 (1H, d, J=15.2Hz), 6.49 (1H, d, J=10.5Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz)。

[3780] 参考例564

[3781] 5-{[(3R*,4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3782] 类似参考例70而合成。

[3783] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.15 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.86-1.88 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.55-2.84 (6H, m), 2.99-3.22 (3H, m), 3.63 (1H, d, J= 8.4Hz), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, J=8.5Hz), 4.14 (1H, dd, J=10.2Hz, 5.3Hz), 5.33 (1H, d, J=14.9Hz), 5.45 (1H, d, J=14.6Hz), 6.49 (1H, d, J=10.5Hz), 6.70-6.72 (2H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.02-7.07 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.9Hz)。

[3784] 参考例565

[3785] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3786] 类似参考例70而合成。

[3787] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.51 (1H, d, J=2.3Hz), 2.59-2.69 (2H, m), 2.81-2.93 (3H, m), 3.03-3.33 (3H, m), 3.62 (1H, d, J=8.6Hz), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, J= 8.6Hz), 4.13 (1H, dd, J= 10.4Hz, 5.2Hz), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.2Hz), 6.73-6.77 (3H, m), 6.84 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.07-7.12 (3H, m)。

[3788] 参考例566

[3789] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3790] 类似参考例70而合成。

[3791] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.58 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.61-2.70 (2H, m), 2.76 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 2.84-2.97 (2H, m), 3.05-3.12 (2H, m), 3.25-3.28 (1H, m), 3.64 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.17-5.28 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[3792] 参考例567

[3793] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3794] 类似参考例70而合成。

[3795] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.86-1.90 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.57 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.63-2.66 (2H, m), 2.75 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 2.83-2.96 (2H, m), 3.06-3.08 (2H, m), 3.28 (1H, dd, $J=11.1\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 3.64 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.19-5.27 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.1\text{Hz}$), 6.73-6.76 (2H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[3796] 参考例568

[3797] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3798] 类似参考例70而合成。

[3799] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.56 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.62-2.66 (2H, m), 2.75 (1H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 2.83-3.11 (4H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.64 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.19-5.27 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=4.4\text{Hz}$)。

[3800] 参考例569

[3801] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3802] 类似参考例70而合成。

[3803] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.84-1.88 (1H, m), 2.12-2.21 (1H, m), 2.53-3.23 (9H, m), 3.63 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 3.98 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.16 (1H, dd, $J=10.0\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 5.23 (2H, brs), 6.47-6.50 (1H, m), 6.61-6.67 (2H, m), 6.74-6.76 (2H, m), 6.81-6.94 (2H, m), 7.11-7.13 (2H, m)。

[3804] 参考例570

[3805] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3806] 类似参考例70而合成。

[3807] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.11 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.12-2.17 (1H, m), 2.58-2.93 (6H, m), 2.99-3.23 (3H, m), 3.60 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J = 10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.24 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 11.5\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 8.9\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$), 7.11-7.16 (3H, m)。

[3808] 参考例571

[3809] 5- {[(3R*,4R*)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3810] 类似参考例70而合成。

[3811] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.11 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.58-2.92 (6H, m), 2.99-3.23 (3H, m), 3.60 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J = 10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.24 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J = 11.6\text{Hz}, 5.9\text{Hz}$), 6.75-6.78 (2H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.03 (1H, dd, $J = 9.0\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$), 7.11-7.16 (3H, m)。

[3812] 参考例572

[3813] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3814] 类似参考例70而合成。

[3815] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.54-2.58 (3H, m), 2.69-2.86 (3H, m), 3.02-3.12 (2H, m), 3.24-3.27 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.14-4.18 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.1\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J = 14.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.07 (2H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J = 8.7\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.38 (1H, d, $J = 2.4\text{Hz}$)。

[3816] 参考例573

[3817] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3818] 类似参考例70而合成。

[3819] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.12-2.19 (1H, m), 2.55-2.57 (3H, m), 2.67-2.86 (3H, m), 2.98-3.20 (3H, m), 3.65 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 4.14-4.17 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 7.06-7.09 (3H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)。

[3820] 参考例574

[3821] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基

哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3822] 类似参考例70而合成。

[3823] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.16 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.13-2.17 (1H, m), 2.54-2.57 (3H, m), 2.67-2.86 (3H, m), 3.05-3.07 (2H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.14-4.17 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.68-6.71 (2H, m), 6.86 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=7.6\text{Hz}$)。

[3824] 参考例575

[3825] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3826] 类似参考例70而合成。

[3827] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.12 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.58 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$), 2.59-2.69 (2H, m), 2.76 (1H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 2.84-3.13 (4H, m), 3.18-3.25 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.18 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$), 5.19-5.27 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 6.93-6.97 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$), 7.11-7.16 (3H, m)。

[3828] 参考例576

[3829] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3830] 类似参考例70而合成。

[3831] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.17 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.87 (1H, m), 2.12-2.17 (1H, m), 2.51-2.85 (6H, m), 3.03-3.17 (2H, m), 3.29-3.32 (1H, m), 3.63 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.10-4.13 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.44 (1H, d, $J=14.8\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.54-6.56 (2H, m), 6.74 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.05-7.10 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$)。

[3832] 参考例577

[3833] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3834] 类似参考例70而合成。

[3835] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.12 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 2.51 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.58-2.69 (2H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 3.03-3.33 (3H, m), 3.58 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.10-4.14 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 6.41 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$), 6.73-6.77 (3H, m), 7.07-7.12 (3H, m)。

[3836] 参考例578

[3837] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3838] 类似参考例70而合成。

[3839] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.14 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.85 (9H, s), 1.81-1.85 (1H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.53-2.64 (3H, m), 2.72-2.83 (2H, m), 2.89-2.93 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.39-3.48 (2H, m), 3.60 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.07-4.10 (1H, m), 5.22 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.75 (2H, m), 6.81-6.87 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.20-7.24 (2H, m)。

[3840] 参考例579

[3841] 5-({(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3842] 类似参考例70而合成。

[3843] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 2.53 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.61-2.66 (2H, m), 2.84-2.91 (3H, m), 3.06-3.32 (3H, m), 3.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.15 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 5.3Hz), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.75 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.96-7.00 (3H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3844] 参考例580

[3845] 5-({(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3846] 类似参考例70而合成。

[3847] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.86-1.89 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.55 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.59-2.69 (2H, m), 2.83-2.95 (3H, m), 3.06-3.38 (3H, m), 3.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.17 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 5.3Hz), 5.23 (2H, brs), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.93-7.09 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3848] 参考例581

[3849] 5-({(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3850] 类似参考例70而合成。

[3851] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.83 (9H, s), 1.87-1.90 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 2.60 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.63-2.67 (2H, m), 2.79 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 2.85-2.98 (2H, m), 3.10-3.13 (2H, m), 3.32-3.35 (1H, m), 3.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.86 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.20 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}$, 5.3 Hz), 5.19-5.27 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.76 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.99 (1H, dt, $J=1.4\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.08 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.4Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.22-7.25 (1H, m), 7.38 (1H, dd, $J=7.9\text{Hz}$, 1.5Hz)。

[3852] 参考例582

[3853] 5-({(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,4-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3854] 类似参考例70而合成。

[3855] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m),

2.13-2.20 (1H,m) , 2.53 (1H,d,J=2.3Hz) , 2.59-3.25 (8H,m) , 3.63 (1H,d, J=8.5Hz) , 3.73 (3H,s) , 3.85 (1H,d,J=8.6Hz) , 4.14-4.17 (1H,m) , 5.23 (2H,brs) , 6.49 (1H,dd,J=9.1Hz, 3.3Hz) , 6.73-6.76 (2H,m) , 6.79-6.86 (3H,m) , 6.94-6.97 (1H,m) , 7.12 (2H,d,J=8.6Hz) 。

[3856] 参考例583

[3857] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3858] 类似参考例70而合成。

[3859] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: -0.14 (3H,s) , 0.05 (3H,s) , 0.83 (9H,s) , 1.78-1.81 (1H,m) , 2.08-2.15 (1H,m) , 2.58 (1H,d,J=2.3Hz) , 2.59-2.70 (2H,m) , 2.84-3.05 (3H,m) , 3.14 (1H,dd,11.7Hz,5.3Hz) , 3.25-3.29 (1H,m) , 3.46-3.50 (1H,m) , 3.62 (1H,d,J=8.5Hz) , 3.73 (3H,s) , 3.86 (1H,d,J=8.5Hz) , 4.10 (1H,dd,J=10.3Hz, 5.5Hz) , 5.23 (2H,brs) , 6.49 (1H,dd,J=9.1Hz,3.3Hz) , 6.73-6.76 (2H,m) , 6.81-6.94 (4H,m) , 7.12 (2H,d,J=8.6Hz) 。

[3860] 参考例584

[3861] 5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基-1-苯基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3862] 类似参考例70而合成。

[3863] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: -0.17 (3H,s) , 0.05 (3H,s) , 0.80 (9H,s) , 1.67-1.70 (1H,m) , 1.93-1.99 (1H,m) , 2.50-3.00 (6H,m) , 3.40-3.50 (2H,m) , 3.61 (1H,d,J=8.7Hz) , 3.67 (3H,s) , 3.91-3.95 (2H,m) , 4.43 (1H,s) , 5.02-5.16 (2H,m) , 6.60 (1H,dd,J=9.2Hz, 3.3Hz) , 6.76-6.79 (3H,m) , 6.92-7.04 (5H,m) , 7.22-7.25 (2H,m) 。

[3864] 参考例585

[3865] 5- ({ (3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3866] 类似参考例70而合成。

[3867] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: -0.17 (3H,s) , 0.06 (3H,s) , 0.80 (9H,s) , 1.68-1.70 (1H,m) , 1.93-1.99 (1H,m) , 2.45-3.03 (6H,m) , 3.40-3.51 (2H,m) , 3.61 (1H,d,J=8.7Hz) , 3.67 (3H,s) , 3.91-3.94 (2H,m) , 4.48 (1H,s) , 5.02-5.16 (2H,m) , 6.60 (1H,dd,J=9.2Hz, 3.3Hz) , 6.76-6.78 (2H,m) , 6.92-7.04 (5H,m) , 7.21 (2H,d, J=8.9Hz) 。

[3868] 参考例586

[3869] 5- ({ (3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-[4-(二氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3870] 类似参考例70而合成。

[3871] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: -0.17 (3H,s) , 0.05 (3H,s) , 0.80 (9H,s) , 1.67-1.70 (1H,m) , 1.93-1.98 (1H,m) , 2.50-3.00 (6H,m) , 3.41-3.51 (2H,m) , 3.61 (1H,d,J=8.7Hz) , 3.67 (3H,s) , 3.91-3.95 (2H,m) , 4.44 (1H,s) , 5.01-5.17 (2H,m) , 6.60 (1H,dd,J=9.4Hz, 3.1Hz) , 6.78 (2H,d,J=8.7Hz) , 6.91-7.07 (7H,m) 。

[3872] 参考例587

[3873] 5- {[(3R*,4R*)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3874] 类似参考例70而合成。

[3875] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.82-1.89 (1H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 2.53 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 2.58-2.69 (2H, m), 2.78-2.91 (3H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.11-3.17 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.58 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 3.80 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.09-4.15 (1H, m), 5.24 (2H, brs), 6.39 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 6.0Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m)。

[3876] 参考例588

[3877] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3878] 类似参考例70而合成。

[3879] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.16 (3H, s), 0.06 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.85-1.88 (1H, m), 2.09-2.16 (1H, m), 2.53-2.57 (3H, m), 2.63-2.86 (3H, m), 3.03-3.30 (3H, m), 3.61 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.09-4.13 (1H, m), 5.33 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 5.45 (1H, d, $J=15.2\text{Hz}$), 6.48 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.69-6.72 (2H, m), 6.87-6.91 (1H, m), 7.04-7.08 (4H, m)。

[3880] 参考例589

[3881] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3882] 类似参考例70而合成。

[3883] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.17 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.82-1.89 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.51-2.58 (3H, m), 2.65-2.64 (1H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.11-3.18 (1H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.63 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.72 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.10-4.16 (1H, m), 5.32 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 5.43 (1H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.68-6.72 (2H, m), 6.88 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03-7.09 (4H, m), 7.14 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[3884] 参考例590

[3885] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3886] 类似参考例70而合成。

[3887] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.12 (3H, s), 0.072 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.86-1.90 (1H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.52 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 2.58-2.70 (2H, m), 2.82-2.96 (3H, m), 3.07-3.19 (2H, m), 3.31-3.36 (1H, m), 3.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.87 (3H, s), 4.12-4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.55 (1H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.08 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.6\text{Hz}$)。

[3888] 参考例591

[3889] 5-{[(3R,4R)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3890] 类似参考例70而合成。

[3891] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : -0.13 (3H, s), 0.072 (3H, s), 0.84 (9H, s), 1.84-1.88 (1H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.59-2.70 (2H, m), 2.80-2.96 (3H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.27-3.32 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.73 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 4.12-4.17 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.2Hz), 6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.05 (1H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)。

[3892] 参考例592

[3893] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3894] 氮气氛围、以冰冷却下,于5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(441mg)的四氢呋喃(8mL)溶液中,添加柏杰斯试剂(Burgess reagent)(597mg),此反应混合物于室温搅拌16.5小时,接着于60℃搅拌2小时。加水于反应液,以过滤器收集沉淀物而提供标题化合物(380mg)。此化合物不需进一步纯化即用于下一步骤。

[3895] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.29-2.34 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.49 (1H, brs)。

[3896] 参考例593

[3897] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3898] 类似参考例592而合成。

[3899] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.23-2.32 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.46 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.87-6.92 (2H, m), 7.16-7.19 (1H, m), 7.74 (1H, brs)。

[3900] 参考例594

[3901] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3902] 类似参考例592而合成。

[3903] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.28-2.32 (2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 2.95-2.99 (2H, m), 3.33-3.35 (2H, m), 3.73 (2H, brs), 4.41 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.40 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 6.3Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.67 (1H, brs)。

[3904] 参考例595

[3905] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3906] 于5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(8g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(60mL)溶液中,添加N,N,N',N'-四甲基-1,3-二氨基丙烷(13.59mL),接着于冰冷却下,逐滴添加甲烷磺酰氯(5.30mL)。此反应混合物于室温搅拌16小时。于反应液中添加水与叔丁基甲基醚,以过滤器收集沉淀物。所得固体以水与二异丙醚洗涤而提供标题化合物(7.27g)。

[3907] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.33-2.37 (2H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 3.00-3.05 (2H, m), 3.29 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.65 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.83 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.16-7.22 (2H, m), 7.49 (1H, brs)。

[3908] 参考例596

[3909] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3910] 类似参考例592而合成。

[3911] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.25 (2H, brs), 2.44-2.48 (2H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.20-3.22 (2H, m), 3.57-3.60 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.91 (1H, brs), 6.72 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.98-7.02 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 9.37 (1H, brs)。

[3912] 参考例597

[3913] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3914] 类似参考例592而合成。

[3915] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.25 (2H, brs), 2.42-2.47 (2H, m), 2.81-2.85 (2H, m), 3.21 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.59 (2H, brs), 4.49 (2H, s), 5.92 (1H, brs), 6.79 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 6.3Hz), 7.00 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.27-7.30 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 2.3Hz), 10.31 (1H, brs)。

[3916] 参考例598

[3917] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3918] 类似参考例595而合成。

[3919] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.23 (2H, brs), 2.45-2.49 (2H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.25-3.29 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 4.53 (2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.87 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 7.23-7.33 (2H, m), 9.70 (1H, brs)。

[3920] 参考例599

[3921] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3922] 类似参考例595而合成。

[3923] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.25 (2H, brs), 2.45-2.49 (2H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.21 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.59 (2H, brs), 4.54 (2H, s), 5.93 (1H, brs), 6.87 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.27-7.30 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 9.69 (1H, brs)。

[3924] 参考例600

[3925] 5- {[1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3926] 类似参考例595而合成。

[3927] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.32 (2H, brs), 2.62-2.66 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 3.27-3.29 (2H, m), 3.66 (2H, brs), 4.45 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$,

4.0Hz), 6.73-6.78 (1H, m), 6.89-6.98 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

[3928] 参考例601

[3929] 5- {[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3930] 类似参考例595而合成。

[3931] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.31 (2H, brs), 2.61-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.01-7.06 (2H, m), 7.51 (1H, brs)。

[3932] 参考例602

[3933] 8-氟-5- {[1-(2,4,6-三氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3934] 类似参考例595而合成。

[3935] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.28-2.35 (2H, m), 2.60-2.66 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.31 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.65-3.3.70 (2H, m), 4.44 (2H, brs), 5.83-5.88 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.60-6.69 (2H, m), 6.90 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.49 (1H, brs)。

[3936] 参考例603

[3937] 5- {[1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3938] 类似参考例595而合成。

[3939] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.32 (2H, brs), 2.62-2.65 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.29-3.32 (2H, m), 3.69 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.49 (1H, dd, $J = 9.3\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.91 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J = 11.3\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.20-7.21 (1H, m), 7.52 (1H, brs)。

[3940] 参考例604

[3941] 5- ({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3942] 类似参考例595而合成。

[3943] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.30-2.34 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.28-3.31 (2H, m), 3.66 (2H, brs), 4.29 (2H, q, $J = 8.0\text{Hz}$), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.47-6.54 (3H, m), 6.91 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[3944] 参考例605

[3945] 5- ({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3946] 类似参考例595而合成。

[3947] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.30-2.35 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.31-3.34 (2H, m), 3.71 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 5.86 (1H, brs), 6.46 (1H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.68-6.73 (2H, m), 6.91 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)。

[3948] 参考例606

[3949] 5- {[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-

二氢喹啉-2(1H)-酮

[3950] 类似参考例595而合成。

[3951] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.39 (3H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 2.30-2.34 (2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.26-3.29 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 3.96 (2H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 4.43 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.39-6.46 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs)。

[3952] 参考例607

[3953] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3954] 类似参考例595而合成。

[3955] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31-2.38 (2H, m), 2.61 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.28 (2H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 3.63-3.68 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.90 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, $J=11.7\text{Hz}, 6.3\text{Hz}$), 6.87 (1H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 7.02-7.09 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

[3956] 参考例608

[3957] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3958] 类似参考例595而合成。

[3959] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.32-2.39 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.28 (2H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.66 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.90 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.86-6.91 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.79 (1H, s)。

[3960] 参考例609

[3961] 5- {[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3962] 类似参考例595而合成。

[3963] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.31 (2H, brs), 2.60-2.64 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.32-3.35 (2H, m), 3.72 (2H, brs), 4.46 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.54 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.01-7.06 (2H, m), 7.17 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.73 (1H, brs)。

[3964] 参考例610

[3965] 5- {[1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3966] 类似参考例595而合成。

[3967] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 2.15-2.37 (2H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.17-3.29 (2H, m), 3.59 (2H, brs), 4.48 (2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.63 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.62-7.69 (1H, m), 10.03 (1H, brs)。

[3968] 参考例611

[3969] 5- {[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[3970] 类似参考例592而合成。

[3971] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.29–2.40 (2H, m), 2.46–2.72 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.30 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.60–3.72 (2H, m), 4.44 (2H, brs), 5.82–5.92 (1H, m), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.67–6.76 (1H, m), 6.91 (1H, t, $J = 9.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J = 11.7\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[3972] 参考例612

[3973] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[3974] 类似参考例592而合成。

[3975] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.32–2.38 (2H, m), 2.61–2.67 (2H, m), 3.00–3.05 (2H, m), 3.28–3.30 (2H, m), 3.65 (2H, brs), 4.44 (2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.47 (1H, dd, $J = 9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.86–6.93 (2H, m), 7.03–7.09 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

[3976] 参考例613

[3977] 4- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

[3978] 于氮气氛围、 -78°C , 于六甲基二硅氮烷钾 (potassium hexamethyldisilazide) (2.05g) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中, 添加1-(4-氯-2,6-二氟苯基) 哌啶-4-酮 (2.00g) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液, 搅拌反应混合物30分钟。接着添加叔丁基二甲基硅基氯 (1.35g) 至反应混合物中, 于室温搅拌该混合物1.5小时。于反应液中添加己烷与水以萃取产物。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂而提供标题化合物 (2.89g)。

[3979] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.17 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.20–2.24 (2H, m), 3.29–3.32 (2H, m), 3.64–3.66 (2H, m), 4.87–4.89 (1H, m), 6.84–6.89 (2H, m)。

[3980] 参考例614

[3981] 1-(4-溴-2-氟苯基)-4- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1,2,3,6-四氢吡啶

[3982] 以冰冷却下, 于1-(4-溴-2-氟苯基) 哌啶-4-酮 (20g) 的乙腈 (60mL) 溶液中, 添加三乙基胺 (12.81mL)、叔丁基二甲基氯硅烷 (12.74g) 与碘化钠 (12.67g)。氮气氛围下, 回流搅拌反应混合物1小时。令反应液冷却至室温, 于其内添加己烷, 以硅藻土过滤, 滤液以水与盐水洗涤。有机层以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂而提供标题化合物 (28.8g)。

[3983] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.16 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.03–2.09 (2H, m), 3.11 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.43 (2H, dd, $J = 5.7\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 4.73–4.76 (1H, m), 6.65 (1H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.97–7.05 (2H, m)。

[3984] 参考例615

[3985] 4- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

[3986] 类似参考例614而合成。

[3987] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.16 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.19–2.26 (2H, m), 3.28 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.60 (2H, dd, $J = 5.7\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 4.89–4.92 (1H, m), 6.88 (1H, t, $J = 8.9\text{Hz}$), 6.99–7.06 (2H, m)。

[3988] 参考例616

[3989] 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1,2,3,6-四氢吡啶

[3990] 类似参考例614而合成。

[3991] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.17 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.18–2.24 (2H, m), 3.27–3.33 (2H,

m), 3.62-3.68 (2H, m), 4.86-4.89 (1H, m), 6.98-7.04 (2H, m)。

[3992] 参考例617

[3993] (1R,6R)-3-(4-溴-2-氟苯基)-6-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷

[3994] 于碳酸钾(9.44g)的32mL的 4×10^{-4} M乙二胺四乙酸二钠盐水溶液中,添加1-(4-溴-2-氟苯基)-4-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1,2,3,6-四氢吡啶(8.8g)的乙腈/1-丙醇/甲苯(1:1:2)(95mL)溶液。以冰冷却下,添加史氏环氧化催化剂(1.765g)后,于内温2℃,逐滴添加30%过氧化氢水溶液(9.31mL)后,于相同温度,搅拌反应混合物12小时。于反应液中添加己烷与水以萃取产物。有机层以水、盐水与亚硫酸钠洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(8.79g)。

[3995] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 0.14 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.19-2.25 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.08-3.14 (1H, m), 3.17 (1H, d, $J=13.7\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.56-3.63 (1H, m), 6.72 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.13-7.19 (2H, m)。

[3996] 参考例618

[3997] (1R,6R)-6-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-3-(4-氯-2,6-二氟苯基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷

[3998] 类似参考例617而合成。

[3999] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 0.14 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.13-2.19 (1H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.51 (1H, dd, $J=13.7\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.83-6.90 (2H, m)。

[4000] 参考例619

[4001] (1R*,6R*)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷

[4002] 0℃,于1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1,2,3,6-四氢吡啶(7.0g)与1,1,1-三氟丙酮(0.93mL)的乙腈/甲苯/1-丙醇(1:2:1)(84 mL)溶液中,添加碳酸钾(7.18g)与乙二胺四乙酸二钠盐(3.9mg)的水(26 mL)溶液。内温3至5℃,于反应混合物中,逐滴添加30%过氧化氢水溶液(7.07 mL),此混合物于相同温度搅拌9.5小时。于反应液中添加甲苯与1M硫代硫酸钠水溶液以萃取产物。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(6.58g)。

[4003] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 0.14 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.12-2.19 (1H, m), 2.22-2.30 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.34 (1H, d, $J=4.1\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=14.1\text{Hz}, 4.1\text{Hz}$), 6.97-7.03 (2H, m)。

[4004] 参考例620

[4005] (1R,6R)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷

[4006] 类似参考例617而合成。

[4007] ^1H NMR(CDCl_3) δ_{ppm} : 0.14 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.14-2.18 (1H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.35 (1H, d, $J=4.0\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.53 (1H, dd, $J=14.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.98-7.03 (2H, m)。

[4008] 参考例621

[4009] (1R,6R)-6-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-3-(4-氯-2-氟苯基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷

[4010] 类似参考例617而合成。

[4011] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.14 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.20-2.24 (1H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.07-3.11 (1H, m), 3.17 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 3.37 (1H, d, $J=4.3$), 3.57-3.62 (1H, m), 6.79 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 6.99-7.04 (2H, m)。

[4012] 参考例622

[4013] (1R*,6R*)-6-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-3-(4-氯-2,6-二氟苯基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷

[4014] 类似参考例619而合成。

[4015] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.14 (3H, s), 0.18 (3H, s), 0.90 (9H, s), 2.12-2.19 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 3.53 (1H, dd, $J=14.0\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.83-6.90 (2H, m)。

[4016] 参考例623

[4017] (3R,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4018] 于三甲基碘化亚砷 (3.44g) 的二甲基亚砷 (37mL) 悬浮液中, 添加叔丁醇钠 (1.50g), 此反应混合物于室温搅拌30分钟。接着, 于该混合物中添加 (3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮 (3.72g, 81.7% ee) 的二甲基亚砷 (37mL) 溶液, 此反应混合物于室温搅拌10分钟。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化并以乙醇再结晶而提供标题化合物 (1.49g, 98% ee)。

[4019] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.76 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 2.05 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.09 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 2.69 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06-3.10 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 3.85 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 6.87-6.92 (2H, m)。

[4020] 参考例624

[4021] (3R*,4R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4022] 类似参考例623而合成。

[4023] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.76 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 2.05 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.09 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 2.69 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06-3.10 (1H, m), 3.13-3.18 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.39-3.44 (1H, m), 3.85 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}, 8.5\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 6.87-6.92 (2H, m)。

[4024] 参考例625

[4025] (3R*,4R*)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4026] 0℃, 6小时期间, 于1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-酮 (3.00g) 与DL-脯氨酸 (0.455g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 悬浮液中, 添加亚硝基苯 (1.41g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 溶液, 于相同温度, 搅拌反应混合物1小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。使残留物溶于甲

醇 (30mL) 中, 于该溶液中添加硫酸铜 (II) (0.631g), 此混合物于 0℃ 搅拌 2 小时。于反应液中添加盐水, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥, 予以过滤。于滤液中添加二甲基亚砷 (30mL), 浓缩该混合物, 得到 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮 (α -羟基酮化合物) 的二甲基亚砷溶液。于三甲基碘化亚砷 (3.19 g) 的二甲基亚砷 (30mL) 悬浮液中, 添加叔丁醇钠 (1.39g), 此反应混合物于室温搅拌 30 分钟。于所得混合物中, 添加 α -羟基酮化合物的二甲基亚砷溶液, 此混合物于室温搅拌 30 分钟。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化。该产物以乙酸乙酯/己烷再结晶而提供标题化合物 (647mg)。

[4027] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 1.97 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.21 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz), 2.99–3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.24–3.29 (1H, m), 3.47–3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04–7.08 (2H, m)。

[4028] 参考例 626

[4029] (3R*, 4R*)-6-(4-溴-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4030] 类似参考例 625 而合成。

[4031] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 1.96 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.21 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 11.0Hz, 4.5Hz), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz), 2.98–3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.24–3.29 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.85 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18–7.20 (2H, m)。

[4032] 参考例 627

[4033] (3R, 4R)-6-(4-溴-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4034] 0℃, 于 1-(4-溴-2-氟苯基)-4-[[叔丁基(二苯基)硅基]氧基]-1,2,3,6-四氢吡啶 (34.2g) 的乙腈-二甲氧基甲烷 (240–240mL) 溶液中, 添加 240mL 缓冲液 (于 $4 \times 10^{-4}\text{M}$ 乙二胺四乙酸二钠盐水溶液中的 0.05M 四硼酸钠十水合物水溶液)、史氏环氧化催化剂 (6.86g)、与硫酸氢四丁基铵 (0.910g)。的后, 于 2 小时期间, 经由两个个别的添加漏斗, 逐滴添加于 300mL $4 \times 10^{-4}\text{M}$ 乙二胺四乙酸二钠盐水溶液中的 Oxone® (56.8g) 溶液与碳酸钾 (53.7g) 的水 (300 mL) 溶液, 接着于 0℃ 搅拌该混合物 2 小时。于反应液中添加以冰冷却的己烷与以冰冷却的水以萃取产物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。使残留物溶于四氢呋喃-水 (175–140mL) 中, 添加 5N 盐酸 (35mL) 于该溶液, 此混合物于室温搅拌 1 小时。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 过滤。于滤液中添加二甲基亚砷 (160mL), 浓缩此溶液, 得到 (R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮 (α -羟基酮化合物) 的二甲基亚砷溶液。于碘化三甲 (16.2g) 的二甲基亚砷 (160 mL) 悬浮液中, 添加叔丁醇钠 (7.08g), 此反应混合物于室温搅拌 30 分钟。于该混合物中添加 α -羟基酮化合物的二甲基亚砷溶液, 所得混合物于室温搅拌 15 分钟。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化, 以乙酸乙酯/己烷再结晶而提供标题化合物 (3.27g, 99% ee)。

[4035] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 1.96 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.21 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 11.0Hz, 4.5Hz), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz), 2.98–3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.24–3.29 (1H, m), 3.48–3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.85 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18–7.20 (2H, m)。

[4036] 参考例628

[4037] (3R*, 4R*)-6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4038] 类似参考例625而合成。

[4039] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.76 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 2.05 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.09 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 10.0Hz, 4.5Hz), 2.69 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06–3.10 (1H, m), 3.14–3.19 (1H, m), 3.26–3.32 (1H, m), 3.40–3.44 (1H, m), 3.85 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 8.5Hz, 4.5Hz), 7.02–7.07 (2H, m)。

[4040] 参考例629

[4041] (3R, 4R)-6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4042] 类似参考例627而合成。

[4043] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.76 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 2.05 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.09 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 10.0Hz, 4.5Hz), 2.69 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06–3.10 (1H, m), 3.14–3.19 (1H, m), 3.26–3.32 (1H, m), 3.40–3.44 (1H, m), 3.85 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 8.5Hz, 4.5Hz), 7.02–7.07 (2H, m)。

[4044] 参考例630

[4045] (3R, 4R)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4046] 类似参考例627而合成。

[4047] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 1.97 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.21 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.72 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.80 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz), 2.99–3.04 (1H, m), 3.10 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.24–3.29 (1H, m), 3.47–3.52 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.0Hz, 4.5Hz), 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04–7.08 (2H, m)。

[4048] 参考例631

[4049] (3R*, 4R*)-6-(4-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4050] 类似参考例625而合成。

[4051] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.74 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 1.94 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.17 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}$, 10.5Hz, 4.5Hz), 2.71 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 9.0Hz), 3.04–3.09 (1H, m), 3.09 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.34–3.38 (1H, m), 3.60–3.63 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}$, 9.5Hz, 4.5Hz), 6.91–7.00 (4H, m)。

[4052] 参考例632

[4053] (3R, 4R)-6-(4-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇

[4054] 于 -20°C , 6.5小时期间, 于1-(4-氟苯基)哌啶-4-酮(10.3g)与(S)-5-(吡咯啶-2-基)-1H-四唑(0.371g)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)悬浮液中, 添加亚硝基苯(5.71g)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)溶液, 于相同温度, 搅拌反应混合物1小时。将反应液倒入以冰冷却的饱和氯化铵水溶液中, 以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠

干燥,蒸馏掉溶剂。使残留物溶于甲醇(100mL)中,添加硫酸铜(II)(2.55g)于该溶液,此混合物于0℃搅拌2小时。于反应液中添加盐水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,予以过滤。于滤液中添加二甲基亚砷(100mL),浓缩该混合物,得到(R)-1-(4-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮(α -羟基酮化合物)的二甲基亚砷溶液。于碘化三甲(12.9g)的二甲基亚砷(100mL)悬浮液中,添加叔丁醇钠(5.64g),搅拌此混合物1小时。于混合物中添加 α -羟基酮化合物的二甲基亚砷溶液,此反应混合物于室温搅拌15分钟。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以乙酸乙酯/己烷再结晶而提供标题化合物(1.01g,>99% ee)。

[4055] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.74 (1H, dt, $J=14.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 1.94 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 2.17 (1H, ddd, $J=14.0\text{Hz}, 10.5\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 2.71 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 2.83 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 3.04–3.09 (1H, m), 3.09 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.34–3.38 (1H, m), 3.60–3.63 (1H, m), 3.96 (1H, ddd, $J=11.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 6.91–7.00 (4H, m)。

[4056] 参考例633

[4057] (1S*, 6S*)-6-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[4058] 于4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(3.06g)的氯仿(30mL)溶液中,添加75%间氯过氧苯甲酸(2.81g),于室温搅拌反应混合物过夜。过滤去除不溶物质后,浓缩滤液,残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(2.8g)。

[4059] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.96–2.06 (1H, m), 2.07–2.20 (1H, m), 2.59–2.67 (2H, m), 2.96–3.03 (2H, m), 3.06–3.22 (1H, m), 3.25–3.37 (1H, m), 3.51–3.80 (2H, m), 3.82–4.16 (3H, m), 6.42 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.59 (1H, brs)。

[4060] 参考例634

[4061] (1S*, 6S*)-6-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[4062] 类似参考例633而合成。

[4063] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.46 (9H, s), 1.94–2.04 (1H, m), 2.06–2.18 (1H, m), 2.58–2.68 (2H, m), 2.81–2.91 (2H, m), 3.06–3.20 (1H, m), 3.24–3.39 (1H, m), 3.51–3.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.82–4.18 (3H, m), 5.17–5.27 (2H, m), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.72–6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.08–7.15 (2H, m)。

[4064] 参考例635

[4065] (3R*, 4S*)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4066] 于(1S*, 6S*)-6-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(9.3g)的苯甲醚(0.4mL)溶液中,逐滴添加三氟乙酸(40mL),于60℃加热搅拌反应混合物3小时,蒸馏掉溶剂。于残留物中添加甲醇(40mL)与三乙基胺(7.6mL),随后添加二碳酸二叔丁酯(4.6mL),此反应混合物于室温搅拌过夜。于反应液中添加5 N氢氧化钠水溶液,此反应混合物于60℃搅拌15小时。令

反应混合物冷却至室温后,以过滤器收集沉淀物,利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(2.0g)。

[4067] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.32-1.39 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.66-1.79 (1H, m), 2.40-2.48 (2H, m), 2.86-3.00 (2H, m), 3.38-3.43 (1H, m), 3.52-3.82 (5H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.82 (1H, brs), 4.86-4.96 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8 Hz), 6.98 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 9.98 (1H, brs)。

[4068] 参考例636

[4069] (3R*, 4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4070] 类似参考例43而合成。

[4071] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.50-1.57 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.38 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.80-2.91 (2H, m), 3.12-3.24 (1H, m), 3.34-3.51 (1H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.86-4.09 (3H, m), 5.23 (2H, brs), 6.55 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.10-7.14 (2H, m)。

[4072] 参考例637

[4073] (3R*, 4S*)-3-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4074] 类似参考例530而合成。

[4075] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.15 (3H, s), 0.09-0.17 (3H, m), 0.76-0.86 (9H, m), 1.46 (9H, s), 1.47-1.55 (1H, m), 1.86-1.97 (1H, m), 2.28 (1H, brs), 2.57-2.70 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.07-3.39 (2H, m), 3.62-3.72 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.79-3.92 (1H, m), 3.93-4.08 (2H, m), 5.23 (2H, brs), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4 Hz), 6.72-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.09-7.14 (2H, m)。

[4076] 参考例638

[4077] 5-([(3R*, 4S*)-3-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)-4-[(三甲基硅基)氧基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4078] 类似参考例539而合成。

[4079] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.17 (3H, s), 0.04 (3H, s), 0.05 (9H, s), 0.81 (9H, s), 1.39-1.45 (1H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.65-2.71 (1H, m), 2.79-2.98 (4H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.91 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 5.12-5.32 (2H, m), 6.41 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.71-6.76 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.2Hz), 7.08-7.13 (2H, m)。

[4080] 参考例639

[4081] 5-([(3R*, 4S*)-3-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)-1-(4-氯-2-氟苄基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4082] 类似参考例70而合成。

[4083] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: -0.11 (3H, s), 0.02 (3H, s), 0.78 (9H, s), 1.60-1.68 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.30 (1H, brs), 2.59-2.70 (2H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.11-3.27 (3H, m), 3.32-3.37 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.77-3.81 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 4.03-4.09 (1H,

m), 5.23 (2H, brs), 6.49 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.81-6.90 (2H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.09-7.16 (2H, m)。

[4084] 参考例640

[4085] 5-{[(3R*, 4S*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4086] 类似参考例70而合成。

[4087] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: -0.06 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.81 (9H, s), 1.64-1.71 (1H, m), 2.26-2.32 (2H, m), 2.61-2.72 (2H, m), 2.87-2.92 (2H, m), 2.93-2.99 (1H, m), 3.03-3.10 (1H, m), 3.13-3.19 (1H, m), 3.40-3.46 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.89 (1H, d, J=9.0Hz), 3.92-3.95 (1H, m), 4.10 (1H, d, J=9.0Hz), 5.26 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.2Hz), 6.75-6.80 (2H, m), 6.87 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 6.97 (1H, d, J=8.7Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.37 (1H, d, J=2.5Hz)。

[4088] 参考例641

[4089] 5-{[(3R*, 4S*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4090] 类似参考例70而合成。

[4091] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: -0.13 (3H, s), 0.01 (3H, s), 0.75 (9H, s), 1.59-1.64 (1H, m), 2.16-2.24 (1H, m), 2.30 (1H, s), 2.59-2.70 (2H, m), 2.83-2.89 (2H, m), 3.17-3.31 (3H, m), 3.36 (1H, dd, J=12.7Hz, 2.2Hz), 3.73 (3H, s), 3.75 (1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=8.9Hz), 5.23 (2H, brs), 6.48 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.71 (1H, dd, J=10.9Hz, 7.7Hz), 6.73-6.77 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.03 (1H, dd, J=11.9Hz, 7.0Hz), 7.09-7.14 (2H, m)。

[4092] 参考例642

[4093] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(三甲基硅基)乙炔基]-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4094] 氮气氛围下,于三氟甲磺酸8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基酯(433mg)、三甲基硅基乙炔(0.166mL)、二氯化双(三苯膦)钯(II)(70mg)与碘化铜(I)(38mg)的N-甲基-2-吡咯啉酮(3mL)溶液中,添加三乙基胺(0.697mL),此混合物于50℃搅拌18小时。将反应液倒入1N盐酸中,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(222mg)。

[4095] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 0.25 (9H, s), 2.66-2.69 (2H, m), 3.03-3.06 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 6.73-6.79 (2H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 7.08-7.12 (3H, m)。

[4096] 参考例643

[4097] 5-乙炔基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4098] 于8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-[(三甲基硅基)乙炔基]-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮(220mg)的四氢呋喃(2mL)溶液中,添加氟化四丁基铵(1M四氢呋喃溶液)(0.692mL),此混合物于室温搅拌1小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(16mg)。

[4099] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.66–2.70 (2H, m), 3.06–3.09 (2H, m), 3.24 (1H, s), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 6.74–6.76 (2H, m), 6.83–6.88 (1H, m), 7.09–7.15 (3H, m)。

[4100] 参考例644

[4101] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙炔基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4102] 于 -60°C , 于5-乙炔基-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (166 mg) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中, 逐滴添加正丁基锂 (1.6M 己烷溶液) (0.351 mL), 于相同温度, 搅拌反应混合物1小时。于混合物中逐滴添加1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮 (120mg) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液, 此反应混合物于 -60°C 搅拌2小时, 接着于室温搅拌18小时。于反应液中添加饱和氯化铵水溶液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (110mg)。

[4103] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.97–2.04 (2H, m), 2.08–2.12 (3H, m), 2.67–2.71 (2H, m), 3.04–3.07 (2H, m), 3.21–3.31 (4H, m), 3.74 (3H, s), 5.23 (2H, brs), 6.72–6.77 (2H, m), 6.84–6.89 (3H, m), 7.08–7.12 (3H, m)。

[4104] 参考例645

[4105] 5- {2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4106] 于5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙炔基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (0.105g) 的乙醇 (2mL) 溶液中, 添加钨碳-乙二胺复合物 (钨 3.5% 至 6.5%) (50mg), 氢气氛围下, 于室温搅拌反应混合物 1 小时。以硅藻土滤除催化剂, 浓缩滤液而提供标题化合物 (99mg)。

[4107] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64–1.69 (4H, m), 1.77–1.85 (2H, m), 2.63–2.70 (4H, m), 2.82–2.85 (2H, m), 3.02–3.06 (2H, m), 3.33–3.38 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.74–6.77 (2H, m), 6.81–6.90 (4H, m), 7.12 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4108] 参考例646

[4109] 二甲基硫代胺甲酸O-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]酯

[4110] 氩气氛围、以冰冷下, 于8-氟-5-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (5.0g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 溶液中, 添加氢化钠 (55% 油中) (0.796g), 此反应混合物于室温搅拌45分钟。于反应混合物中, 逐滴添加二甲基硫代氨甲酰基氯 (3.28g) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液, 此混合物于 60°C 搅拌2.5小时。将反应液倒入冷氯化铵水溶液中, 于此混合物中添加己烷, 搅拌所得溶液。以过滤器收集沉淀物而提供标题化合物 (6.40g)。

[4111] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63–2.68 (2H, m), 2.68–2.73 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, brs), 6.67 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.74–6.79 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}, 9.0\text{Hz}$), 7.09–7.15 (2H, m)。

[4112] 参考例647

[4113] 二甲基硫代胺甲酸S-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]酯

[4114] 氩气氛围下,将二甲基硫代胺甲酸O-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]酯(3.0g)的二苯基醚(15mL)悬浮液于200℃搅拌5天。于反应液中添加己烷,搅拌此混合物后,倾泻去除其上澄液。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.15g)。

[4115] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63-2.70 (2H, m), 2.93-3.06 (5H, m), 3.10 (3H, brs), 3.74 (3H, s), 5.20 (2H, brs), 6.75-6.79 (2H, m), 6.90 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 8.6\text{Hz}$), 7.10-7.14 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 4.7\text{Hz}$)。

[4116] 参考例648

[4117] 8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-5-硫烷基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4118] 氩气氛围下,于二甲基硫代胺甲酸S-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]酯(1.15g)的甲醇/水(1:1)(20mL)悬浮液中,添加5N氢氧化钠水溶液(2.96mL),回流加热反应混合物3小时。将反应液倒入冰水中,以5N盐酸使其呈弱酸性,以过滤器收集沉淀物。使所得固体溶于二氯甲烷中,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物以己烷/二异丙醚洗涤而提供标题化合物(0.83g)。

[4119] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.63-2.70 (2H, m), 2.90-2.97 (2H, m), 3.24 (1H, s), 3.74 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.73-6.77 (2H, m), 6.80 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$), 6.98 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 4.4\text{Hz}$), 7.07-7.12 (2H, m)。

[4120] 参考例649

[4121] 5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)硫烷基)-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4122] 类似参考例453而合成。

[4123] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.67-1.81 (4H, m), 1.99 (1H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 2.97-3.04 (4H, m), 3.06-3.11 (2H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.71 (3H, s), 5.21 (2H, brs), 6.72-6.76 (2H, m), 6.84-6.91 (2H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.16 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$)。

[4124] 参考例650

[4125] 5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基-1-氧化哌啶-4-基]甲基)磺酰基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4126] 于5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.25g)的氯仿(10mL)悬浮液中,添加间氯过氧苯甲酸(含25%水)(0.419g),此反应混合物于室温搅拌7.5小时。蒸馏掉溶剂,残留物以饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯洗涤,以乙酸乙酯结晶化而提供标题化合物(0.25g)。

[4127] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.73-1.85 (2H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 2.63-2.75 (2H, m), 2.76-2.86 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.57 (2H, s), 4.10-4.21 (2H, m), 4.70-5.50 (1H, 宽峰信号), 7.37 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}, 5.1\text{Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 8.71 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 10.41 (1H, brs)。

[4128] 参考例651

[4129] (3R*,4R*)-4-[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基)-4-羟基-3-(甲基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4130] 于(1S*,6S*)-6-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(0.39g)中,添加于甲醇(30mL)中的40%甲基胺,回流加热反应混合物6小时。蒸馏掉反应溶剂而提供标题化合物。此化合物不需进一步纯化即用于下一步骤。

[4131] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (9H, s), 1.49–1.82 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.47–2.57 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.13–3.52 (2H, m), 3.62–4.02 (3H, m), 4.06–4.18 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.66 (1H, brs)。

[4132] 参考例652

[4133] 8-氟-5-{[(3R*,4R*)-4-羟基-3-(甲基氨基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮二盐酸盐

[4134] 类似参考例456而合成。

[4135] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.81–1.93 (1H, m), 2.30–2.40 (1H, m), 2.42–2.49 (2H, m), 2.70 (3H, brs), 2.89–2.98 (2H, m), 3.10–3.30 (3H, m), 3.46–3.55 (1H, m), 3.56–3.68 (1H, m), 4.09–4.25 (3H, m), 6.63–6.72 (1H, m), 7.03–7.12 (1H, m), 8.91 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 9.59 (1H, brs), 9.83 (1H, brs), 10.05 (1H, brs)。

[4136] 参考例653

[4137] (3R*,4R*)-3-氨基-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4138] 类似参考例651而合成。

[4139] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.47 (9H, s), 1.49–1.74 (3H, m), 1.79–1.91 (1H, m), 2.26–2.42 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.93–3.06 (3H, m), 3.18–3.34 (1H, m), 3.47–3.79 (2H, m), 3.80–3.98 (2H, m), 4.09–4.19 (1H, m), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)。

[4140] 参考例654

[4141] 5-{[(3R*,4R*)-3-氨基-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮二盐酸盐

[4142] 类似参考例456而合成。

[4143] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.79–1.89 (1H, m), 2.29–2.39 (1H, m), 2.41–2.49 (2H, m), 2.87–2.98 (2H, m), 3.09–3.29 (2H, m), 3.30–3.62 (3H, m), 3.90–3.90 (1H, m), 4.01–4.07 (1H, m), 4.11–4.18 (1H, m), 6.60–6.80 (1H, m), 7.01–7.11 (1H, m), 8.72 (3H, brs), 9.47 (1H, brs), 9.69 (1H, brs), 10.04 (1H, brs)。

[4144] 参考例655

[4145] (3S*,4S*)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4146] 氩气氛围、于0℃,于(1S*,6S*)-6-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(0.5g)与溴化铜(I)-二甲基硫化物复合物(dimethylsulfide complex)(0.026g)的四氢呋喃(10mL)悬浮液中,逐滴添加氯化甲基镁(3M四氢呋喃溶液)(1.27mL),回流加热反应混合物3.5小时。于反应液中添加饱和氯化铵水溶液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然

后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.25g)。

[4147] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.99 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.50–1.57 (1H, m), 1.77–1.86 (1H, m), 1.86–2.01 (1H, m), 2.17 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.95–3.03 (2H, m), 3.14–3.42 (1H, m), 3.45–3.53 (1H, m), 3.59–3.66 (1H, m), 3.68–4.02 (3H, m), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[4148] 参考例656

[4149] 8-氟-5-[[(3S*, 4S*) -4-羟基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4150] 类似参考例60而合成。

[4151] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.05 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 1.48–1.56 (1H, m), 1.56–1.70 (1H, 宽峰信号), 1.83–1.96 (2H, m), 2.20 (1H, brs), 2.60 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 5.6\text{Hz}$), 2.63–2.67 (2H, m), 2.79–2.86 (1H, m), 3.00 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.03–3.10 (1H, m), 3.21 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 3.84–3.93 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)。

[4152] 参考例657

[4153] (3S*, 4R*) -4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4154] 于(1S*, 6S*) -6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(0.4g)的甲醇(5mL)悬浮液中,添加甲醇钠(5M甲醇溶液)(1.56mL),此反应混合物于60℃搅拌32小时。于反应液中添加乙酸(0.45mL),蒸馏掉溶剂。于残留物中加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.29g)。

[4155] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42–1.52 (10H, m), 1.77–1.86 (1H, m), 2.32 (1H, brs), 2.60–2.68 (2H, m), 2.79–2.89 (2H, m), 3.03–3.27 (3H, m), 3.33 (3H, brs), 3.69–4.07 (3H, m), 3.74 (3H, s), 4.08–4.32 (1H, m), 5.16–5.28 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.73–6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.10–7.15 (2H, m)。

[4156] 参考例658

[4157] 8-氟-5-[[(3S*, 4R*) -4-羟基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4158] 类似参考例60而合成。

[4159] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.44–1.51 (1H, m), 1.51–1.70 (1H, 宽峰信号), 1.70–1.79 (1H, m), 2.27 (1H, brs), 2.62–2.67 (2H, m), 2.82–2.90 (3H, m), 2.94–3.02 (1H, m), 3.02–3.09 (2H, m), 3.09–3.14 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.73 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.17–5.28 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.74–6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.10–7.15 (2H, m)。

[4160] 参考例659

[4161] 5-[[(3S*, 4R*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基]-

8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4162] 类似参考例66而合成。

[4163] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.62-1.68 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.37 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.31-3.40 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 3.89-3.97 (1H, m), 4.10 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 5.16-5.28 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4164] 参考例660

[4165] (3R*, 4S*)-3-氰基-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4166] 氩气氛围下,于丙酮氰醇 (acetonecyanohydrin) (0.342mL) 的四氢呋喃 (4mL) 溶液中,添加氢化锂 (0.028g),此反应混合物于室温搅拌2小时。接着,于该混合物中添加 (1S*, 6S*)-6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯 (0.6g),回流加热反应混合物7小时。令反应液冷却至室温后,于其内加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物 (0.53g)。

[4167] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.50 (9H, s), 1.62-1.70 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.50 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 2.77-3.03 (3H, m), 3.03-3.31 (1H, m), 3.31-3.60 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.90 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 3.93-4.49 (3H, m), 5.14-5.31 (2H, m), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.87 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.15 (2H, m)。

[4168] 参考例661

[4169] (3R*, 4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基哌啶-3-甲腈

[4170] 类似参考例60而合成。

[4171] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.54-1.68 (2H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 2.42 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.79-2.92 (3H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.02-3.11 (1H, m), 3.17 (1H, dd, $J=13.1\text{Hz}$, 2.2Hz), 3.34 (1H, dd, $J=13.1\text{Hz}$, 3.1Hz), 3.74 (3H, s), 3.88 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.10 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 5.17-5.29 (2H, m), 6.57 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

[4172] 参考例662

[4173] (3R*, 4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基哌啶-3-甲腈

[4174] 类似参考例66而合成。

[4175] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.85 (1H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 2.48 (1H, s), 2.68 (2H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.82-2.94 (2H, m), 3.09-3.12 (1H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J=12.9\text{Hz}$, 2.8Hz), 3.65-3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.91-3.97 (1H, m), 3.98 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.20 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 5.16-5.30 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.80 (2H, m), 6.88 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$),

8.15 (1H, d, J=2.3Hz)。

[4176] 参考例663

[4177] (3R*, 4S*)-3-氟-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4178] 于(1S*, 6S*)-6-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(0.51g)中,添加三氟化二氢四丁基铵(2.0g,过量),此反应混合物于120℃搅拌2天。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.36g)。

[4179] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.47 (9H, s), 1.57-1.62 (1H, m), 1.78-1.91 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.79-2.93 (2H, m), 3.03-3.49 (2H, m), 3.75 (3H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.90-4.06 (2H, m), 4.21-4.79 (2H, m), 5.16-5.29 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.3Hz), 6.72-6.79 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.05-7.16 (2H, m)。

[4180] 参考例664

[4181] 8-氟-5-{[(3R*, 4S*)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[4182] 类似参考例456而合成。

[4183] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.72-1.80 (1H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 2.81-3.02 (2H, m), 3.06-3.20 (2H, m), 3.44-3.56 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.81-3.90 (1H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.77-4.83 (1H, m), 4.88-4.94 (1H, m), 5.05-5.16 (2H, m), 5.81 (1H, brs), 6.72 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.77-6.85 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.2Hz), 7.03-7.11 (2H, m), 8.66 (1H, brs), 9.27 (1H, brs)。

[4184] 参考例665

[4185] 5-{[(3R*, 4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4186] 类似参考例66而合成。

[4187] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.68-1.77 (1H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.44-3.61 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.75-3.86 (2H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.56-4.72 (1H, m), 5.16-5.30 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.72-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=2.3Hz), 8.10 (1H, d, J=2.3 Hz)。

[4188] 参考例666

[4189] 氯化4-[(乙酰氧基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基吡啶鎓

[4190] 于100℃,搅拌乙酸(3-甲基吡啶-4-基)甲酯(20.4g)与4-甲氧基苄基氯(15.6mL)的乙腈(120mL)溶液8小时。令反应液冷却至室温,以过滤器收集沉淀物并以乙酸乙酯洗涤而提供标题化合物(23.1g)。

[4191] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 2.20 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.73 (2H, s), 6.96-7.02 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.01 (1H, d, J=8.0Hz), 9.08 (1H, d, J=8.0Hz), 9.16 (1H, s)。

[4192] 参考例667

[4193] 乙酸[1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲酯

[4194] 于-20℃,于氯化4-[(乙酰氧基)甲基]-1-(4-甲氧基苄基)-3-甲基吡啶鎓(23.1g)的甲醇(200mL)溶液中,添加硼氢化钠(8.86g),于相同温度,搅拌反应混合物30分钟。加水于反应液,搅拌此混合物过夜,蒸馏掉溶剂,于残留物中添加乙酸乙酯,过滤去除不溶物质。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(6.8g)。

[4195] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.66 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.13-2.22 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.84-2.90 (2H, m), 3.49-3.54 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.57-4.61 (2H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 7.22-7.29 (2H, m)。

[4196] 参考例668

[4197] 4-(羟基甲基)-5-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[4198] 于乙酸[1-(4-甲氧基苄基)-5-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲酯(0.33g)的二氯甲烷(10mL)溶液中,添加氯甲酸2-氯乙酯(0.19mL),此反应混合物于50℃搅拌5小时。蒸馏掉溶剂,于残留物中添加甲醇(10mL),此反应混合物于70℃搅拌2小时。反应完全后,蒸馏掉溶剂,使残留物溶于甲醇(10mL)中。于此溶液中添加三乙基胺(0.48mL)与二碳酸二叔丁酯(0.39mL),反应混合物于室温搅拌过夜。于反应液中添加2N氢氧化钠水溶液(10mL),搅拌此反应混合物1小时,于其内添加2M柠檬酸水溶液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.20g)。

[4199] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.50-1.65 (2H, m), 1.71 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.16 (2H, brs)。

[4200] 参考例669

[4201] 4-(氯甲基)-5-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[4202] 于0℃,于4-(羟基甲基)-5-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(3.57g)的乙腈(50mL)溶液中,添加三乙基胺(3.06mL)与甲烷磺酰氯(1.46mL),此反应混合物于室温搅拌过夜。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(2.53g)。

[4203] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.74 (3H, s), 2.15-2.28 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.73-3.86 (2H, m), 4.07-4.12 (2H, m)。

[4204] 参考例670

[4205] 4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-5-甲基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯

[4206] 类似参考例495而合成。

[4207] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H, s), 1.69 (3H, brs), 2.16-2.26 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 2.81-2.89 (2H, m), 2.44-2.54 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.76-3.84 (2H, m), 4.42-4.47 (2H, m), 5.18-5.26 (2H, m), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.73-6.78 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.09-7.16 (2H, m)。

[4208] 参考例671

[4209] (1S*,6S*)-6-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-1-甲基-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯

[4210] 类似参考例633而合成。

[4211] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.37 (3H, s), 1.46 (9H, s), 2.02-2.20 (2H, m), 2.60-2.69 (2H, m), 2.81-2.95 (2H, m), 3.14-3.47 (2H, m), 3.48-3.76 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.93-4.08 (2H, m), 5.17-5.29 (2H, brs), 6.50 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, J=12.4Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

[4212] 参考例672

[4213] (3S*,4S*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4214] 类似参考例499而合成。

[4215] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.47 (9H, s), 1.64 (3H, s), 1.66-1.75 (1H, m), 1.77-1.85 (1H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 2.73-2.92 (3H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.02-3.26 (2H, m), 3.65-3.84 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96-4.09 (1H, m), 4.13-4.18 (1H, m), 5.12-5.33 (2H, m), 6.55 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

[4216] 参考例673

[4217] 5- {[(3S*,4S*)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮盐酸盐

[4218] 类似参考例456而合成。

[4219] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.22 (3H, s), 1.93-2.08 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 2.77-3.12 (6H, m), 3.38-3.50 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.78-3.85 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 5.10 (2H, brs), 6.77 (1H, dd, J=9.4Hz, 3.3Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 6.99 (1H, dd, J=13.1Hz, 9.1Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 8.81 (1H, brs), 8.95 (1H, brs)。

[4220] 参考例674

[4221] 5- {[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4222] 类似参考例66而合成。

[4223] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.37 (3H, s), 1.86-1.96 (1H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 2.84-2.93 (2H, m), 3.05 (1H, brs), 3.31-3.51 (4H, m), 3.60-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.93 (1H, d, J=9.4Hz), 4.14 (1H, d, J=9.4Hz), 5.14-5.32 (2H, m), 6.58 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.4Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.1Hz), 7.09-7.17 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=2.3Hz), 8.12 (1H, d, J=2.3 Hz)。

[4224] 参考例675

[4225] 5- {[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苄基)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4226] 氮气氛围下,于5- {[(3S*,4S*)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮盐酸盐 (0.36g)、1-溴-4-氯-2-氟苯 (0.19g)、三

乙基胺 (0.16mL) 与碳酸铯 (0.72g) 的甲苯 (6mL) 溶液中, 添加2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (41mg) 与参(二亚苄基丙酮) 二钯 (0) (20mg), 此反应混合物于100℃搅拌过夜。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (42mg)。

[4227] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.45 (3H, s), 1.89–2.05 (2H, m), 2.59–2.72 (2H, m), 2.79–3.08 (6H, m), 3.09–3.15 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.89 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.14–5.32 (2H, m), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73–6.80 (2H, m), 6.82–6.93 (2H, m), 7.01–7.08 (2H, m), 7.09–7.17 (2H, m)。

[4228] 参考例676

[4229] 1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4,4-二甲氧基哌啶

[4230] 类似参考例205而合成。

[4231] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91–1.98 (1H, m), 2.10–2.18 (1H, m), 2.80–2.88 (1H, m), 3.06–3.22 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.39–3.49 (1H, m), 4.57–4.71 (1H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 7.02 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 5.5Hz), 7.12 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.9Hz)。

[4232] 参考例677

[4233] 1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

[4234] 类似参考例251而合成。

[4235] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.58–2.66 (1H, m), 2.81–2.91 (1H, m), 3.03–3.16 (2H, m), 3.49–3.56 (1H, m), 3.85–3.92 (1H, m), 5.18 (1H, ddd, $J=48.0\text{Hz}$, 10.3Hz, 6.9 Hz), 6.95–7.01 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 5.4Hz), 7.19 (1H, dd, $J=8.2\text{Hz}$, 2.9Hz)。

[4236] 参考例678

[4237] 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-4,4-二甲氧基哌啶

[4238] 类似参考例205而合成。

[4239] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.92–1.98 (1H, m), 2.06–2.15 (1H, m), 2.86–2.93 (1H, m), 3.11–3.26 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.55–3.63 (1H, m), 4.56–4.69 (1H, m), 6.84–6.90 (1H, m), 7.00–7.07 (2H, m)。

[4240] 参考例679

[4241] 1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

[4242] 类似参考例251而合成。

[4243] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.61–2.68 (1H, m), 2.77–2.86 (1H, m), 3.09–3.22 (2H, m), 3.60–3.67 (1H, m), 3.93–4.01 (1H, m), 5.05–5.20 (1H, m), 6.90–6.95 (1H, m), 7.06–7.14 (2H, m)。

[4244] 参考例680

[4245] (3R*,4S*)-6-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4246] 氩气氛围下, 于三甲基碘化亚砷 (2.00g) 的二甲基亚砷 (20mL) 溶液中, 添加叔丁醇钠 (0.834g), 此反应混合物于室温搅拌30分钟。于混合物中添加1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮 (2.03g) 的二甲基亚砷 (10mL) 溶液, 于室温搅拌该混合物1小时。加水于反应液, 此溶液以乙酸乙酯萃取。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯) 纯化, 从低极性区分(lower polarity

fractions) 获得标题化合物 (1.03g)。

[4247] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.64–1.71 (1H, m), 2.26–2.35 (1H, m), 2.80 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 1.9Hz), 3.00 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.16–3.29 (2H, m), 3.31–3.50 (2H, m), 4.32 (1H, ddd, $J=48.0\text{Hz}$, 5.1Hz, 3.1Hz), 6.88–6.94 (1H, m), 7.03–7.10 (2H, m)。

[4248] 参考例681

[4249] (3R*, 4R*)-6-(4-氯-2-氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4250] 从参考例680的高极性区分获得标题化合物 (0.48g)。

[4251] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90–2.03 (2H, m), 2.78 (1H, dd, $J=4.6\text{Hz}$, 3.4Hz), 3.03 (1H, d, $J=4.6\text{Hz}$), 3.16–3.28 (2H, m), 3.32–3.47 (2H, m), 4.65 (1H, ddd, $J=48.0\text{Hz}$, 7.3Hz, 3.9Hz), 6.89–6.94 (1H, m), 7.04–7.10 (2H, m)。

[4252] 参考例682

[4253] (3R*, 4S*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4254] 类似参考例680与681的反应及纯化, 从低极性区分得到标题化合物。

[4255] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74–1.83 (1H, m), 2.16–2.26 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}$, 2.1Hz), 3.03 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.08–3.19 (2H, m), 3.24–3.43 (2H, m), 4.41 (1H, ddd, $J=48.5\text{Hz}$, 5.7Hz, 3.4Hz), 6.93–6.98 (1H, m), 7.04 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 5.5Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.9Hz)。

[4256] 参考例683

[4257] (3R*, 4R*)-6-(2-氯-4-氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4258] 类似参考例680与681的反应及纯化, 从高极性区分得到标题化合物。

[4259] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80–1.90 (1H, m), 2.02–2.13 (1H, m), 2.78 (1H, dd, $J=4.8\text{Hz}$, 2.6Hz), 3.07 (1H, d, $J=4.8\text{Hz}$), 3.08–3.17 (2H, m), 3.18–3.27 (1H, m), 3.37–3.46 (1H, m), 4.75 (1H, ddd, $J=47.9\text{Hz}$, 8.3Hz, 4.1Hz), 6.93–6.99 (1H, m), 7.05 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 5.5Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.9Hz)。

[4260] 参考例684

[4261] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(三甲基硅基)氧基]-1,2,3,6-四氢吡啶

[4262] 氩气氛围下, 于70℃搅拌1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮 (1g)、氯三甲硅烷 (1.55mL) 与三乙基胺 (2.84mL) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 溶液 15小时, 蒸馏掉溶剂。于残留物中加水, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物 (1.28g)。

[4263] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.21 (9H, s), 2.18–2.25 (2H, m), 3.27–3.34 (2H, m), 3.62–3.68 (2H, m), 4.86–4.90 (1H, m), 6.83–6.91 (2H, m)。

[4264] 参考例685

[4265] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

[4266] 氩气氛围、以冰冷下, 于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(三甲基硅基)氧基]-1,2,3,6-四氢吡啶 (1.28g) 的乙腈 (15mL) 溶液中, 添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环(diazoniabicyclo)[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (1.57g), 此混合物于相同温度搅拌1小时, 接着于室温搅拌1.5小时。于反应液中添加饱和碳酸氢钠水溶液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己

烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.76g)。

[4267] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.55–2.65 (1H, m), 2.74–2.84 (1H, m), 3.38–3.50 (3H, m), 3.78–3.86 (1H, m), 5.08 (1H, ddd, $J=48.3\text{Hz}, 10.1\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$), 6.90–6.99 (2H, m)。

[4268] 参考例686

[4269] (3R*, 4S*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4270] 类似参考例680与681的反应及纯化,从低极性区分得到标题化合物。

[4271] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64–1.72 (1H, m), 2.18–2.26 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.20–3.28 (1H, m), 3.30–3.44 (2H, m), 3.52–3.63 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, $J=48.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.86–6.93 (2H, m)。

[4272] 参考例687

[4273] (3R*, 4R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4274] 类似参考例680与681的反应及纯化,从高极性区分得到标题化合物。

[4275] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.82–1.90 (1H, m), 1.97–2.05 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}, 3.7\text{Hz}$), 3.00 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.15–3.22 (1H, m), 3.34–3.54 (3H, m), 4.56 (1H, ddd, $J=48.3\text{Hz}, 6.9\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.86–6.94 (2H, m)。

[4276] 参考例688

[4277] (3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

[4278] 氟气氛围、于 -20°C ,于N-氟苯磺酰亚胺(2.0g)与碳酸钠(1.01g)的四氢呋喃(10mL)悬浮液中,添加9-表-9-氨基-9-脱氧二氢奎宁啶(9-*epi*-DHQDA)(0.413g)、三氯乙酸(0.218g)与水(0.023mL)的四氢呋喃(15mL)溶液,搅拌此混合物10分钟。于混合物中添加1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(3.12g),于相同温度,搅拌反应混合物16小时,接着于 -10°C 搅拌24小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.26g)。

[4279] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.57–2.65 (1H, m), 2.75–2.84 (1H, m), 3.38–3.50 (3H, m), 3.78–3.86 (1H, m), 5.00–5.16 (1H, m), 6.92–6.98 (2H, m)。

[4280] 参考例689

[4281] (3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮

[4282] 利用类似参考例688的程序,以9-表-9-氨基-9-脱氧二氢奎宁(9-*epi*-DHQA)为催化剂,获得标题化合物。

[4283] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.57–2.65 (1H, m), 2.75–2.84 (1H, m), 3.38–3.50 (3H, m), 3.78–3.86 (1H, m), 5.00–5.16 (1H, m), 6.92–6.98 (2H, m)。

[4284] 参考例690

[4285] (3S, 4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4286] 以(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮(1.20g)进行类似参考例680与681的反应及纯化。得自低极性区分的物质以乙醇/水再结晶而提供标题化合物(0.47g, 97% ee)。

[4287] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64–1.72 (1H, m), 2.18–2.26 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.20–3.28 (1H, m), 3.30–3.44 (2H, m), 3.52–3.63 (1H, m),

4.29 (1H, ddd, $J=48.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.86–6.93 (2H, m)。

[4288] 参考例691

[4289] (3R, 4R) -6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4290] 得自参考例690高极性区分的物质以己烷再结晶而提供标题化合物 (0.24 g, 91% ee)。

[4291] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.82–1.90 (1H, m), 1.97–2.05 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}, 3.7\text{Hz}$), 3.00 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.15–3.22 (1H, m), 3.34–3.54 (3H, m), 4.56 (1H, ddd, $J=48.3\text{Hz}, 6.9\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.86–6.94 (2H, m)。

[4292] 参考例692

[4293] (3R, 4S) -6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4294] 以 (3S) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟哌啶-4-酮 (1.19g) 进行类似参考例680 与 681 的反应及纯化。得自低极性区分的物质以乙醇/水再结晶而提供标题化合物 (0.43g, 96% ee)。

[4295] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.64–1.72 (1H, m), 2.18–2.26 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 2.99 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.20–3.28 (1H, m), 3.30–3.44 (2H, m), 3.52–3.63 (1H, m), 4.29 (1H, ddd, $J=48.5\text{Hz}, 5.6\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 6.86–6.93 (2H, m)。

[4296] 参考例693

[4297] (3S, 4S) -6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-氟-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4298] 得自参考例692高极性区分的物质以乙醇/水再结晶而提供标题化合物 (0.22g, 86% ee)。

[4299] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.82–1.90 (1H, m), 1.97–2.05 (1H, m), 2.76 (1H, dd, $J=4.7\text{Hz}, 3.7\text{Hz}$), 3.00 (1H, d, $J=4.7\text{Hz}$), 3.15–3.22 (1H, m), 3.34–3.54 (3H, m), 4.56 (1H, ddd, $J=48.3\text{Hz}, 6.9\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.86–6.94 (2H, m)。

[4300] 参考例694

[4301] (3R*, 4R*) -4-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)甲基)哌啶-3-醇

[4302] 于 (3R*, 4R*) -1-苄基-4-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)甲基)哌啶-3-醇 (11.6g) 的乙醇 (100mL) 溶液中, 添加20%氢氧化钡碳 (1.16g, 10wt%), 氢气氛围下, 于50℃搅拌反应混合物2小时。令反应液冷却至室温后, 以硅藻土滤除氢氧化钡, 蒸馏掉滤液的溶剂而提供标题化合物 (8.66g)。

[4303] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.00–1.13 (1H, m), 1.45–1.72 (3H, m), 2.42 (1H, dd, $J=11.7\text{Hz}, 10.0\text{Hz}$), 2.56 (1H, dt, $J=2.8\text{Hz}, 12.3\text{Hz}$), 2.97–3.04 (1H, m), 3.17–3.24 (1H, m), 3.50–3.58 (1H, m), 3.62 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 3.69–3.77 (1H, m), 3.94–4.30 (1H, m)。

[4304] 参考例695

[4305] (3R*, 4R*) -4-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-3-醇

[4306] 类似参考例68而合成。

[4307] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.35–1.48 (1H, m), 1.59–1.76 (2H, m), 2.50 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}, 9.8\text{Hz}$), 2.59 (1H, dt, $J=2.6\text{Hz}, 11.8\text{Hz}$),

3.26-3.35 (1H,m) , 3.43-3.51 (1H,m) , 3.71 (1H,t,J=9.6Hz) , 3.79-3.90 (2H,m) , 4.16-4.20 (1H,m) , 6.96 (1H,d,J=8.6Hz) , 7.18 (1H,dd,J=8.6 Hz,2.3Hz) , 7.35 (1H,d,J=2.3Hz) 。

[4308] 参考例696

[4309] (3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-3-醇

[4310] 于(3R*,4R*)-4-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)甲基)-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-3-醇(1.67g)的四氢呋喃(12mL)溶液中,添加1M氟化四丁基铵的四氢呋喃(5.1mL)溶液,此反应混合物于室温搅拌过夜。蒸馏掉溶剂后,于残留物中加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.11g)。

[4311] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.40-1.54 (1H,m) , 1.66-1.79 (2H,m) , 2.36-2.34 (1H, m) , 2.53 (1H,dd,J=10.8Hz,9.7Hz) , 2.62 (1H,dt,J=2.5Hz,11.7Hz) , 3.12-3.19 (1H,m) , 3.26-3.34 (1H,m) , 3.42-3.49 (1H,m) , 3.75-3.93 (3H,m) , 6.96 (1H,d,J= 8.6Hz) , 7.18 (1H,dd,J=8.6Hz,2.5Hz) , 7.36 (1H,d,J=2.5Hz) 。

[4312] 参考例697

[4313] 4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲酯

[4314] 0℃,于(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-3-醇(1.11g)的二氯甲烷(12mL)溶液中,添加对甲苯磺酰氯(0.84g)与N,N,N',N'-四甲基-1,3-二氨基丙烷(0.94mL),此反应混合物于室温搅拌4小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.0g)。

[4315] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.60-1.77 (2H,m) , 1.81-1.87 (1H,m) , 2.05-2.10 (1H, m) , 2.46 (3H,m) , 2.48-2.64 (2H,m) , 3.21-3.29 (1H,m) , 3.40-3.48 (1H,m) , 3.71-3.81 (1H,m) , 4.14-4.20 (1H,m) , 4.23-4.30 (1H,m) , 6.92 (1H,d,J=8.6Hz) , 7.17 (1H,dd,J=8.6Hz,2.4Hz) , 7.35 (1H,d,J=2.4Hz) , 7.36-7.40 (2H,m) , 7.80-7.85 (2H,m) 。

[4316] 参考例698

[4317] (3R*,4R*)-4-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)甲基)-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-3-醇

[4318] 类似参考例68而合成。

[4319] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:0.11 (3H,s) , 0.12 (3H,s) , 0.92 (9H,s) , 1.33-1.45 (1H,m) , 1.58-1.75 (2H,m) , 2.52 (1H,t,J=10.5Hz) , 2.63 (1H,dt,J=2.5Hz,12.0 Hz) , 3.34-3.41 (1H,m) , 3.49-3.56 (1H,m) , 3.69 (1H,t,J=9.7Hz) , 3.78-3.87 (2H, m) , 4.17-4.20 (1H,m) , 6.83-6.91 (1H,m) , 7.00-7.07 (2H,m) 。

[4320] 参考例699

[4321] (3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-3-醇

[4322] 类似参考例696而合成。

[4323] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.37-1.51 (1H,m) , 1.65-1.77 (2H,m) , 2.18-2.29 (1H, m) , 2.55 (1H,t,J=10.5Hz) , 2.65 (1H,dt,J=2.6Hz,12.0Hz) , 3.05-3.08 (1H,m) , 3.33-3.40 (1H, m) , 3.48-3.56 (1H,m) , 3.73-3.91 (3H,m) , 6.84-6.91 (1H,m) , 7.05-7.08 (2H,m) 。

[4324] 参考例700

[4325] 4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲酯

[4326] 类似参考例697而合成。

[4327] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.57–1.75 (2H, m), 1.78–1.85 (1H, m), 2.06–2.11 (1H, m), 2.46 (3H, m), 2.47–2.66 (2H, m), 3.28–3.36 (1H, m), 3.47–3.53 (1H, m), 3.69–3.79 (1H, m), 4.13–4.19 (1H, m), 4.24–4.30 (1H, m), 6.80–6.87 (1H, m), 7.00–7.07 (2H, m), 7.34–7.39 (2H, m), 7.78–7.84 (2H, m)。

[4328] 参考例701

[4329] (3R*,4R*)-4-([叔丁基(二甲基)硅基]氧基)甲基)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)哌啶-3-醇

[4330] 类似参考例68而合成。

[4331] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.11 (3H, s), 0.12 (3H, s), 0.92 (9H, s), 1.31–1.44 (1H, m), 1.58–1.75 (2H, m), 2.50 (1H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 2.64 (1H, dt, $J=2.5\text{Hz}, 12.0\text{Hz}$), 3.35–3.43 (1H, m), 3.52–3.59 (1H, m), 3.68 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 3.77–3.85 (2H, m), 4.16–4.19 (1H, m), 6.73 (1H, dd, $J=10.7\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$)。

[4332] 参考例702

[4333] (3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-3-醇

[4334] 类似参考例696而合成。

[4335] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.37–1.50 (1H, m), 1.66–1.78 (2H, m), 2.15–2.24 (1H, m), 2.53 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 2.65 (1H, dt, $J=2.6\text{Hz}, 12.1\text{Hz}$), 3.16–3.23 (1H, m), 3.35–3.43 (1H, m), 3.51–3.59 (1H, m), 3.73–3.90 (3H, m), 6.73 (1H, dd, $J=10.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=11.6\text{Hz}, 6.9\text{Hz}$)。

[4336] 参考例703

[4337] 4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲酯

[4338] 类似参考例697而合成。

[4339] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.59–1.75 (2H, m), 1.78–1.86 (1H, m), 2.04–2.08 (1H, m), 2.46 (3H, m), 2.47–2.64 (2H, m), 3.31–3.39 (1H, m), 3.50–3.57 (1H, m), 3.69–3.78 (1H, m), 4.11–4.18 (1H, m), 4.26–4.32 (1H, m), 6.70 (1H, dd, $J=10.6\text{Hz}, 7.6\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 6.8\text{Hz}$), 7.33–7.40 (2H, m), 7.78–7.84 (2H, m)。

[4340] 参考例704

[4341] 4-([8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4342] 类似参考例495而合成。

[4343] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.23–1.35 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.75–1.83 (2H, m), 1.90–2.03 (1H, m), 2.59–2.66 (2H, m), 2.69–2.83 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.78 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 4.05–4.28 (2H, m), 6.43 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[4344] 参考例705

[4345] 8-氟-5-(哌啶-4-基甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4346] 类似参考例60而合成。

[4347] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.24–1.36 (2H, m), 1.49–1.77 (1H, 宽峰信号), 1.77–1.84 (2H, m), 1.87–1.99 (1H, m), 2.58–2.70 (4H, m), 2.99 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.09–3.17 (2H, m), 3.77 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[4348] 参考例706

[4349] (3S*, 4S*)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4350] 类似参考例495而合成。

[4351] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.42–1.46 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.77–1.85 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.41–2.52 (1H, m), 2.53–2.83 (4H, m), 2.89–3.03 (2H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 4.00–4.42 (4H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, brs)。

[4352] 参考例707

[4353] 8-氟-5-{[(3S*, 4S*)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮盐酸盐

[4354] 类似参考例456而合成。

[4355] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.68–1.79 (1H, m), 1.83–1.91 (1H, m), 1.92–1.99 (1H, m), 2.42–2.49 (2H, m), 2.58–2.69 (1H, m), 2.81–2.94 (3H, m), 3.19–3.30 (2H, m), 3.42–3.46 (1H, m), 3.72–3.80 (1H, m), 4.00–4.07 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 8.83–8.95 (1H, m), 8.97–9.08 (1H, m), 10.04 (1H, brs)。

[4356] 参考例708

[4357] 4-硝基苯甲酸 (3R*, 4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-3-基酯

[4358] 于5-{[(3S*, 4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (1.0g) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液中, 添加4-硝基苯甲酸 (0.49g)、三苯基膦 (0.89g) 与偶氮二羧酸二乙酯 (1.55mL), 此反应混合物于室温搅拌过夜。蒸馏掉溶剂, 残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化并利用碱性硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 进一步纯化而提供标题化合物 (1.0g)。

[4359] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.85–1.92 (1H, m), 2.12–2.22 (1H, m), 2.41–2.50 (1H, m), 2.61 (2H, d, $J=7.7\text{Hz}$), 2.92–3.03 (2H, m), 3.05–3.12 (1H, m), 3.13–3.18 (1H, m), 3.91–3.96 (2H, m), 4.00–4.07 (1H, m), 4.32–4.39 (1H, m), 5.53–5.56 (1H, m), 6.39 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.59 (1H, brs), 8.04–8.08 (3H, m), 8.22–8.26 (2H, m)。

[4360] 参考例709

[4361] (3R*, 4R*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-3-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4362] 类似参考例495而合成。

[4363] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.36–1.45 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.74–1.93 (2H, m), 2.36–2.48 (1H, m), 2.50–2.92 (6H, m), 3.55–3.66 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.96–4.39 (4H, m), 5.15–5.31 (2H, m), 6.53 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.4\text{Hz}$), 6.73–6.79 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.2\text{Hz}$), 7.09–7.16 (2H, m)。

[4364] 参考例710

[4365] 8-氟-5-{[(3R*,4R*)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[4366] 类似参考例456而合成。

[4367] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.98 (3H,m), 2.55-2.69 (3H,m), 2.79-2.93 (3H,m), 3.18-3.28 (2H,m), 3.68 (3H,s), 3.70-3.81 (1H,m), 3.97-4.03 (2H,m), 5.04-5.16 (2H,m), 5.45-5.55 (1H,m), 6.71 (1H,dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.78-6.84 (2H,m), 6.98 (1H,dd, $J=13.1\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.03-7.10 (2H,m), 8.86-9.26 (2H,m)。

[4368] 参考例711

[4369] 5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4370] 类似参考例526而合成。

[4371] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.78 (1H,m), 1.87-1.98 (2H,m), 2.41-2.45 (1H,m), 2.54-2.73 (4H,m), 2.79-2.95 (2H,m), 3.28-3.36 (1H,m), 3.47-3.54 (1H,m), 3.74 (3H,s), 3.86-3.95 (1H,m), 4.01-4.16 (2H,m), 5.15-5.32 (2H,m), 6.56 (1H,dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73-6.80 (2H,m), 6.85 (1H,dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 6.94 (1H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.10-7.16 (2H,m), 7.19 (1H,dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.37 (1H,d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[4372] 参考例712

[4373] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4374] 类似参考例526而合成。

[4375] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.77 (1H,m), 1.85-1.96 (2H,m), 2.31-2.35 (1H,m), 2.55-2.75 (4H,m), 2.81-2.93 (2H,m), 3.36-3.43 (1H,m), 3.53-3.60 (1H,m), 3.74 (3H,s), 3.84-3.94 (1H,m), 4.02-4.12 (2H,m), 5.18-5.30 (2H,m), 6.56 (1H,dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73-6.79 (2H,m), 6.80-6.92 (2H,m), 7.02-7.09 (2H,m), 7.10-7.16 (2H,m)。

[4376] 参考例713

[4377] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4378] 类似参考例526而合成。

[4379] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.55-1.76 (2H,m), 1.86-1.95 (1H,m), 2.41-2.49 (1H,m), 2.56-2.73 (3H,m), 2.80-2.89 (2H,m), 3.33-3.39 (1H,m), 3.46-3.62 (2H,m), 3.68 (3H,s), 3.96-4.04 (1H,m), 4.06-4.13 (1H,m), 5.04-5.16 (3H,m), 6.70 (1H,dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.77-6.84 (2H,m), 6.98 (1H,dd, $J=13.2\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.02-7.13 (3H,m), 7.50 (1H,dd, $J=12.1\text{Hz}$, 7.1Hz)。

[4380] 参考例714

[4381] 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4382] 氩气氛围、以冰冷下,于5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (0.35g) 与碘甲烷 (0.078mL) 的N,N-二甲基甲酰胺 (7mL) 溶液中,添加氢化钠 (55%油中) (0.030g),于相同温度搅拌反应混合

物2小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液,有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.33g)。

[4383] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.89 (2H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.16-3.26 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.54-3.61 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4384] 参考例715

[4385] 8-氟-5-[[4-(羟基甲基)哌啶-4-基]甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4386] -70℃、氩气氛围下,于4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基4-乙酯(1.50g)的四氢呋喃(15 mL)溶液中,逐滴添加三乙基硼氢化钠(1M四氢呋喃溶液)(6.05mL),搅拌反应混合物9小时,同时令其缓缓升温至室温。接着,于混合物中添加盐水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化,得到4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸1-叔丁酯(醇化合物)。使所得醇化合物溶入乙酸乙酯(4mL)中,于此混合物中添加4N盐酸/乙酸乙酯(4mL)。于室温搅拌该混合物2小时后,蒸馏掉溶剂。使残留物溶入水中,以氢氧化钠水溶液使反应混合物成为碱性,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂,残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶:二氯甲烷/甲醇)纯化而提供标题化合物(0.15g)。

[4387] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.54-1.63 (4H, m), 1.63-1.74 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.81-2.91 (6H, m), 3.71 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.11-7.15 (2H, m)。

[4388] 参考例716

[4389] 5-[[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4390] 类似参考例66而合成。

[4391] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.65-1.73 (1H, m), 1.75-1.82 (4H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.82-2.89 (2H, m), 3.28-3.35 (4H, s), 3.74 (3H, s), 3.77 (2H, brs), 3.91 (2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4392] 参考例717

[4393] [1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-基]胺甲酸甲酯

[4394] 于1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)哌啶-4-甲酸(0.86g)的1,4-二烷(8mL)溶液中,添加三乙基胺(0.214mL)与叠氮二苄基磷酰基(0.331mL),回流搅拌此混合物2小时。蒸馏掉溶剂,于残留物中添加甲醇(20mL),回流加热此反应混合物15小时。蒸馏掉溶剂,残留物利用硅胶管柱

层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.82g)。

[4395] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.91–2.00 (2H, m), 2.22–2.30 (2H, m), 2.61–2.67 (2H, m), 2.83–2.89 (2H, m), 3.09–3.17 (2H, m), 3.56–3.60 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.08 (2H, s), 4.64 (1H, s), 5.22 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74–6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10–7.16 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4396] 参考例718

[4397] [1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基]哌啶-4-基]甲基胺甲酸甲酯

[4398] 以冰冷下,于[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基]哌啶-4-基]胺甲酸甲酯(0.3g)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中,添加碘甲烷(0.061mL),接着添加氢化钠(55%油中)(0.032g),此反应混合物于室温搅拌4小时。于反应液中添加氯化铵水溶液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.31g)。

[4399] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.08–2.18 (2H, m), 2.60–2.68 (4H, m), 2.81–2.87 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.18–3.26 (2H, m), 3.44–3.51 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.22 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.74–6.79 (2H, m), 6.82 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.10–7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4400] 参考例719

[4401] [1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基]哌啶-4-基]甲基胺甲酸甲酯

[4402] 类似参考例119而合成。

[4403] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.10–2.19 (2H, m), 2.61–2.71 (4H, m), 2.97 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.18–3.27 (2H, m), 3.46–3.53 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.48 (1H, brs), 7.61 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4404] 参考例720

[4405] 5-{[4-(胺氧基)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4406] 氩气氛围、以冰冷却下,于5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.694g)的N,N-二甲基甲酰胺(7mL)溶液中,添加氢化钠(55%油中)(0.059g),此混合物于室温搅拌30分钟。以冰冷却下,于反应液中添加O-均三甲基苯磺酰羟胺(0.32g),此混合物于相同温度搅拌30分钟,接着于室温搅拌18小时。于反应液中添加氯化铵水溶液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.30g)。

[4407] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.78–1.87 (2H, m), 2.06–2.13 (2H, m), 2.61–2.68 (2H, m), 2.88–2.94 (2H, m), 3.11–3.19 (2H, m), 3.53–3.61 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.95

(2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.56 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, dd, J=12.8Hz, 9.1Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.59 (1H, d, J=2.3Hz), 8.12 (1H, d, J=2.3Hz)。

[4408] 参考例721

[4409] 5-氟-2-[4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-基]苄腈

[4410] 于8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基) 甲氧基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉 -2 (1H)-酮盐酸盐 (1.0g) 的水 (10mL) 溶液中, 添加5N氢氧化钠水溶液 (1 mL) 使反应残留物呈碱性, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。于残留物中添加2,5-二氟苄腈 (0.463g)、碳酸钾 (0.460g) 与N-甲基-2-吡咯啉酮 (5mL), 此混合物于100℃搅拌24 小时。于反应液中添加氯化铵水溶液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (0.83g)。

[4411] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-2.01 (4H, m), 2.02 (1H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 2.86-2.92 (2H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 3.28-3.34 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.24 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.85 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.06 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.6Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.20-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.8Hz, 3.0Hz)。

[4412] 参考例722

[4413] 5-氟-2-[4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基哌啶-1-基]吡啶-3-甲腈

[4414] 类似参考例721而合成。

[4415] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.91 (4H, m), 2.05 (1H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 2.84-2.91 (2H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.99-4.07 (2H, m), 5.23 (2H, brs), 6.51 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.3Hz), 6.74-6.78 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J=7.3Hz, 3.1Hz), 8.24 (1H, d, J=3.1Hz)。

[4416] 参考例723

[4417] 2-[4-(胺氧基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-基]-5-氟苄腈

[4418] 类似参考例720而合成。

[4419] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.84-1.94 (2H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 2.62-2.68 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.96 (2H, s), 4.95 (2H, s), 5.24 (2H, brs), 6.56 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.4Hz), 6.74-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, J=12.7Hz, 9.1Hz), 7.03 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.6Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=7.8Hz, 3.0Hz)。

[4420] 参考例724

[4421] 2-[4-(胺氧基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-基]-5-氟吡啶-3-甲腈

[4422] 类似参考例720而合成。

[4423] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.74-1.84 (2H, m), 2.09-2.17 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m),

2.86-2.93 (2H,m) , 3.28-3.38 (2H,m) , 3.74 (3H,s) , 3.94 (2H,s) , 3.94-4.01 (2H, m) , 4.97 (2H,s) , 5.23 (2H,brs) , 6.54 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.3Hz) , 6.73-6.79 (2H, m) , 6.83 (1H,dd, J=12.7Hz, 9.1Hz) , 7.10-7.16 (2H,m) , 7.53 (1H,dd, J=7.3Hz, 3.1Hz) , 8.24 (1H,d, J=3.1Hz) 。

[4424] 参考例725

[4425] 4-氰基-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4426] 类似参考例59而合成。

[4427] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.47 (9H,s) , 1.55-1.63 (2H,m) , 2.04-2.09 (2H,m) , 2.63-2.69 (2H,m) , 2.86-2.94 (2H,m) , 3.00-3.20 (2H,m) , 3.74 (3H,s) , 3.90 (2H,s) , 4.05-4.40 (2H,m) , 5.23 (2H,brs) , 6.45 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.3Hz) , 6.74-6.79 (2H, m) , 6.84 (1H,dd, J=12.6Hz, 9.1Hz) , 7.10-7.15 (2H,m) 。

[4428] 参考例726

[4429] 4-{{[8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基}哌啶-4-甲腈

[4430] 于4-氰基-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.92g) 与苯甲醚 (0.382mL) 的混合物中, 添加三氟乙酸 (10mL) , 此混合物于65至70℃搅拌2小时, 然后蒸馏掉溶剂。于残留物中添加乙酸乙酯, 以过滤器收集不溶性沉淀物。使所得固体悬浮于水 (20 mL) 中, 于其内添加5N氢氧化钠水溶液 (0.35mL) , 以过滤器收集不溶性晶体而提供标题化合物 (0.46g) 。

[4431] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.55-1.69 (3H,m) , 2.06-2.12 (2H,m) , 2.65 (2H,t, J=7.7Hz) , 2.99-3.08 (4H,m) , 3.11-3.18 (2H,m) , 3.94 (2H,s) , 6.42 (1H,dd, J=9.1 Hz, 3.9Hz) , 6.92 (1H,t, J=9.4Hz) , 7.51 (1H,brs) 。

[4432] 参考例727

[4433] 5-{{[1-(2,4-二氯苄基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4434] 以冰冷却下, 于1-(2,4-二氯苄基)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)哌啶-4-甲酸 (397mg) 的四氢呋喃 (8mL) 悬浮液中, 添加三乙基胺 (0.104mL) , 接着逐滴添加氯甲酸乙酯 (0.068mL) , 搅拌反应混合物1小时。过滤去除沉淀, 于滤液中添加硼氢化钠 (77mg) 的水 (3mL) 溶液, 此溶液于室温搅拌1小时。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 蒸馏掉溶剂而提供标题化合物 (304mg) 。

[4435] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.70 (1H,t, J=5.6Hz) , 1.77-1.86 (4H,m) , 2.63-2.66 (2H,m) , 2.84-2.87 (2H,m) , 3.01 (4H,t, J=5.5Hz) , 3.74 (3H,s) , 3.77 (2H,d, J=5.5Hz) , 3.91 (2H,s) , 5.23 (2H,brs) , 6.57 (1H,dd, 9.2Hz, 3.2Hz) , 6.77 (2H,d, 8.7Hz) , 6.85 (1H,dd, J=12.7Hz, 9.1Hz) , 6.96 (1H,d, J=8.6Hz) , 7.13 (2H,d, J=8.6Hz) , 7.18 (1H,dd, J=8.6Hz, 2.5Hz) , 7.36 (1H,d, J=2.5Hz) 。

[4436] 参考例728

[4437] (3S*, 4S*)-4-({[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基}甲基)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4438] 于(3S*,4S*)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,4-二羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.06g)的四氢呋喃(10mL)溶液中,添加叔丁醇钠(0.23g),于室温搅拌该混合物30分钟。于相同温度,于混合物中添加碘甲烷(0.15mL)与N-甲基-2-吡咯啉酮(2mL),此溶液于室温搅拌过夜。蒸馏掉溶剂,残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.40g)。

[4439] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.48 (9H, s), 1.68-1.76 (1H, m), 1.77-1.89 (1H, m), 2.36-2.42 (1H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 2.78-3.02 (3H, m), 3.08-3.19 (1H, m), 3.33-3.40 (1H, m), 3.38 (3H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.78-3.90 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.16-4.40 (1H, m), 5.16-5.28 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.83 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.09-7.16 (2H, m)。

[4440] 参考例729

[4441] 8-氟-5-{[(3S*,4S*)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[4442] 类似参考例456而合成。

[4443] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.71-1.79 (1H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 2.59-2.60 (2H, m), 2.83-3.06 (4H, m), 3.09-3.19 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.56-3.61 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.70-3.76 (1H, m), 3.99-4.20 (2H, m), 5.04-5.15 (2H, m), 5.22 (1H, brs), 6.70 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.77-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=13.0\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 8.76 (1H, brs), 8.93 (1H, brs)。

[4444] 参考例730

[4445] 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4446] 类似参考例66而合成。

[4447] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.87 (1H, m), 2.03-2.12 (1H, m), 2.42-2.46 (1H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 2.81-2.94 (2H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.62-3.69 (2H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.91-4.02 (2H, m), 5.18-5.28 (2H, m), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.3Hz), 6.73-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.8\text{Hz}$, 9.0Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4448] 参考例731

[4449] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-亚乙基哌啶

[4450] 0°C ,于溴化乙基三苯基磷(1.81g)的四氢呋喃(12mL)溶液中,逐滴添加正丁基锂(1.6M己烷溶液)(3.05mL),搅拌反应混合物10分钟。于混合物中添加1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(1g)的四氢呋喃(4mL)溶液,此混合物于室温搅拌1小时。于反应液中添加饱和氯化铵水溶液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(852mg)。

[4451] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61 (3H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 2.26-2.36 (4H, m), 3.09-3.21 (4H, m), 5.25-5.30 (1H, m), 6.82-6.89 (2H, m)。

[4452] 参考例732

[4453] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[1-羟基乙基]哌啶-4-醇

[4454] 类似参考例504而合成。

[4455] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.57-1.62 (1H, m), 1.67-1.81 (3H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 3.06 (2H, d, $J=11.8\text{Hz}$), 3.36-3.44 (2H, m), 3.60-3.66 (1H, m), 6.83-6.90 (2H, m)。

[4456] 参考例733

[4457] 4-甲基苯磺酸1-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙酯

[4458] 类似参考例697而合成。

[4459] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.26 (3H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 1.50-1.57 (1H, m), 1.62-1.67 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.95-3.03 (2H, m), 3.31-3.39 (2H, m), 4.51 (1H, q, $J=6.4\text{Hz}$), 6.82-6.89 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$)。

[4460] 参考例734

[4461] (3R*, 5R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,5-二羟基哌啶-4-酮

[4462] 0℃, 5小时期间, 于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(5.00g)与DL-脯氨酸(0.703g)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)悬浮液中, 添加亚硝基苯(2.18 g)的N,N-二甲基甲酰胺(50mL)溶液, 此混合物于相同温度搅拌2小时。将反应液倒入以冰冷却的饱和氯化铵水溶液中, 以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。使残留物溶于甲醇(50 mL)中, 于0℃, 于该溶液中添加硫酸铜(II)(0.975g), 此混合物于相同温度搅拌2小时。于反应液中添加盐水, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物。此化合物不需进一步纯化即用于下一步骤。

[4463] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 3.26-3.30 (2H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 4.57-4.59 (2H, m), 6.95-7.00 (2H, m)。

[4464] 参考例735

[4465] (4R*, 8R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷-4,8-二醇

[4466] 类似参考例623而合成。

[4467] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.01 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 2.74 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 2.94 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.06 (1H, d, $J=4.5\text{Hz}$), 3.08-3.16 (2H, m), 3.38-3.43 (1H, m), 3.50-3.52 (1H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 4.12-4.17 (1H, m), 6.90-6.98 (2H, m)。

[4468] 参考例736

[4469] 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇

[4470] 氩气氛下、于-30℃, 于4-氯-2-氟-1-碘苯(1.01mL)的四氢呋喃(20mL)溶液中, 逐滴添加2M氯化异丙基镁的四氢呋喃(4.29mL)溶液, 于-30至-20℃搅拌此混合物5分钟, 接着于室温搅拌2小时。-5℃, 于反应液中添加1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(1.47g), 于室温搅拌反应混合物过夜。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中, 以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.16g)。

[4471] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.63-1.74 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 1.97 (1H, d, $J=4.2\text{Hz}$), 2.04-2.16 (2H, m), 2.26-2.39 (2H, m), 3.99 (4H, t, $J=2.3\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=$

12.0Hz, 2.1Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.48 (1H, t, J=8.7Hz)。

[4472] 参考例737

[4473] 4-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己酮

[4474] 氩气氛围、以冰冷却下,于8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(6.51g)的N,N-二甲基甲酰胺(65mL)溶液中,添加氢化钠(50%油中)(2.18g),此混合物于相同温度搅拌30分钟。于混合物中添加 α -氯-4-甲氧基甲苯(6.16 mL),此溶液于室温搅拌3小时。将反应液倒入水中,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法纯化而提供呈油的8-(4-氯-2-氟苯基)-8-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(9.06g)。使该油溶于四氢呋喃(130mL)中,于此溶液中添加5N盐酸(33mL),于室温搅拌混合物5小时。将反应液倒入碳酸钾水溶液中,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(7.64g)。

[4475] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.21-2.42 (4H, m), 2.55-2.66 (2H, m), 2.76-2.90 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.85-6.93 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 7.17 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.40 (1H, t, J=8.5Hz)。

[4476] 参考例738

[4477] 6-(4-氯-2-氟苯基)-6-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂螺[2.5]辛烷

[4478] 类似参考例623而合成。

[4479] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.15-1.23 (2H, m), 2.15-2.26 (2H, m), 2.29-2.38 (2H, m), 2.38-2.50 (2H, m), 2.71 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.84-6.93 (2H, m), 7.05-7.13 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 7.13-7.18 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.1Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 7.38 (1H, t, J=8.5Hz)。

[4480] 参考例739

[4481] 4-氯-2-氟-1-{1-[(4-甲氧基苄基)氧基]-4-亚甲基环己基}苯

[4482] 氩气氛围下,于溴化甲基三苯基磷(5.59g)的四氢呋喃(42mL)悬浮液中,添加叔丁醇钾(1.55g),此混合物于室温搅拌1小时。于混合物中添加 4-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己酮(4.36g)的四氢呋喃(10mL)溶液,此反应混合物于室温搅拌过夜。将反应液倒入水中,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(3.90g)。

[4483] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-2.00 (2H, m), 2.17-2.27 (2H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.16 (2H, s), 4.65-4.71 (2H, m), 6.83-6.90 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 7.10-7.16 (1H, m), 7.21-7.28 (2H, m), 7.36 (1H, t, J=8.5Hz)。

[4484] 参考例740

[4485] 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己醇

[4486] 于4-氯-2-氟-1-{1-[(4-甲氧基苄基)氧基]-4-亚甲基环己基}苯(0.30g)的丙酮/水(6mL/1.5mL)溶液中,添加N-甲基吗啉(0.24g)与氧化钨、固定化催化剂I(含量:7%)(0.030g, 8.31 μM),此反应混合物于室温搅拌过夜。过滤去除不溶物质,浓缩滤液。于残留物中加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。

残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.28g)。

[4487] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.51–1.68 (2H, m), 1.69–1.86 (2H, m), 1.86–2.30 (6H, m), 3.49 (0.6H, d, $J=5.1\text{Hz}$), 3.63 (1.4H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 4.09 (0.6H, s), 4.14 (1.4H, s), 6.83 (2H, m), 7.09 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.17–7.28 (2H, m), 7.32–7.42 (1H, m)。

[4488] 参考例741

[4489] 4-甲基苯磺酸{顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲酯

[4490] 类似参考例697而合成。

[4491] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.61–1.71 (2H, m), 1.80–2.00 (4H, m), 2.11 (1H, s), 2.12–2.23 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.10 (2H, s), 6.82–6.89 (2H, m), 7.05–7.15 (2H, m), 7.18–7.22 (2H, m), 7.31 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76–7.84 (2H, m)。

[4492] 参考例742

[4493] (3s, 6s)-6-(4-氯-2-氟苯基)-6-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂螺[2.5]辛烷

[4494] 于室温, 搅拌4-甲基苯磺酸{顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲酯(1.09g)与1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烯(0.36mL)的乙酸乙酯(11mL)溶液过夜。将反应液倒入水中, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.68g)。

[4495] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21–1.34 (2H, m), 2.07–2.19 (2H, m), 2.32–2.47 (4H, m), 2.67 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.83–6.92 (2H, m), 7.11 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.13–7.20 (1H, m), 7.22–7.30 (2H, m), 7.40 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4496] 参考例743

[4497] 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯

[4498] 氩气氛围下, 于室温搅拌8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(0.30g)与氢氧化(甲氧基羰基胺磺酰基)三乙铵(0.50g)的四氢呋喃(6mL)溶液1小时。将反应液倒入水中, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.25g)。

[4499] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.90 (2H, t, $J=6.5\text{Hz}$), 2.44–2.49 (2H, m), 2.57–2.63 (2H, m), 3.99–4.05 (4H, m), 5.83–5.87 (1H, m), 7.03–7.09 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$)。

[4500] 参考例744

[4501] 8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[4502] 氩气氛围下, 于8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯(1.18g)的乙酸乙酯(12mL)溶液中, 添加氧化铂(60mg), 氩气氛围下, 于室温搅拌反应混合物7小时。过滤去除不溶物质, 浓缩滤液。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.60g)。

[4503] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.63–1.92 (8H, m), 2.82–2.94 (1H, m), 3.98 (4H, s), 7.04 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$)。

[4504] 参考例745

[4505] 4-(4-氯-2-氟苯基)环己酮

[4506] 于室温,搅拌8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷(2.95g)与5N 盐酸(15mL)的四氢呋喃(59mL)溶液5小时,然后回流加热5小时。浓缩反应液,于残留物中添加碳酸钾水溶液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.95g)。

[4507] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.81-2.02 (2H, m), 2.13-2.27 (2H, m), 2.45-2.60 (4H, m), 3.26-3.39 (1H, m), 7.02-7.20 (3H, m)。

[4508] 参考例746

[4509] 4-氯-2-氟-1-(4-亚甲基环己基)苯

[4510] 类似参考例739而合成。

[4511] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.44-1.59 (2H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.09-2.24 (2H, m), 2.38-2.47 (2H, m), 2.94-3.05 (1H, m), 4.68 (2H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.06 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.12 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$)。

[4512] 参考例747

[4513] 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)环己醇

[4514] 类似参考例740而合成。

[4515] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.40-1.65 (4H, m), 1.68-1.78 (0.5H, m), 1.78-1.91 (2.5H, m), 1.91-1.99 (1.5H, m), 1.99-2.11 (1.5H, m), 2.76-2.99 (1H, m), 3.48 (0.5H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.70 (1.5H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 7.00-7.25 (3H, m)。

[4516] 参考例748

[4517] 4-甲基苯磺酸[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲酯

[4518] 以冰冷却下,于4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)环己醇(1.96g)的二氯甲烷(20mL)溶液中,添加对甲苯磺酰氯(1.74g)与N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(2.52mL),此混合物于相同温度搅拌3小时。于反应液中加水,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.45g)。

[4519] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.39-1.52 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 1.75-1.92 (5H, m), 2.46 (3H, s), 2.71-2.87 (1H, m), 3.87 (2H, s), 7.02 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.07 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 1.9Hz), 7.18 (1H, t, $J=8.2\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.77-7.85 (2H, m)。

[4520] 参考例749

[4521] 4-甲基苯磺酸[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲酯

[4522] 以冰冷却下,于4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)环己醇(1.96g)的二氯甲烷(20mL)溶液中,添加对甲苯磺酰氯(1.74g)与N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(2.52mL),于相同温度,搅拌反应混合物3小时。于反应液中加水,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.97g)。

[4523] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.29-1.44 (2H, m), 1.51-1.68 (2H, m), 1.71-1.85 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.17 (1H, s), 2.46 (3H, s), 2.72-2.83 (1H, m), 4.12 (2H, s), 6.96-7.11

(3H,m), 7.38 (2H,d,J=8.0Hz), 7.79-7.89 (2H,m)。

[4524] 参考例750

[4525] (3r,6r)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷

[4526] 类似参考例742而合成。

[4527] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.33-1.48 (2H,m), 1.62-1.77 (2H,m), 1.94-2.15 (4H, m), 2.66 (2H,s), 2.85-2.97 (1H,m), 7.03 (1H,dd,J=10.1Hz,2.1Hz), 7.07 (1H, dd,J=8.4Hz, 1.9Hz), 7.16 (1H,t,J=8.1Hz)。

[4528] 参考例751

[4529] (3s,6s)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷

[4530] 类似参考例742而合成。

[4531] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.32-1.43 (2H,m), 1.77-1.95 (4H,m), 2.01-2.16 (2H, m), 2.71 (2H,s), 2.88-3.00 (1H,m), 7.05 (1H,dd,J=10.1Hz,2.1Hz), 7.10 (1H, dd,J=8.4Hz, 2.3Hz), 7.21 (1H,t,J=8.2Hz)。

[4532] 参考例752

[4533] 5-{[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4534] 类似参考例453而合成。

[4535] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.56-1.66 (2H,m), 1.70-1.79 (2H,m), 1.85-1.99 (5H, m), 2.62-2.70 (2H,m), 2.81-2.93 (3H,m), 3.74 (3H,s), 3.77 (2H,s), 5.24 (2H,brs), 6.52 (1H, dd,J=7.3Hz,3.4Hz), 6.73-6.79 (2H,m), 6.84 (1H,dd,J=12.7Hz,9.1 Hz), 7.05 (1H,dd,J=10.1Hz,2.1Hz), 7.10 (1H,dd,J=8.5Hz,1.9Hz), 7.12-7.15 (2H,m), 7.23 (1H,t,J=8.0Hz)。

[4536] 参考例753

[4537] 5-{[4-(4-氯-2-氟苯基)环己-1-烯-1-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4538] 类似参考例595而合成。

[4539] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.76-1.90 (1H,m), 1.90-2.00 (1H,m), 2.10-2.31 (3H, m), 2.31-2.41 (1H,m), 2.60-2.69 (2H,m), 2.83-2.97 (2H,m), 3.05-3.19 (1H,m), 3.73 (3H,s), 4.35 (2H,s), 5.23 (2H,brs), 5.82-5.90 (1H,m), 6.52 (1H,dd,J=9.1 Hz,3.4Hz), 6.71-6.79 (2H,m), 6.82 (1H,dd,J=12.8Hz,9.1Hz), 7.00-7.11 (2H, m), 7.10-7.18 (3H,m)。

[4540] 参考例754

[4541] 5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4542] 类似参考例740而合成。

[4543] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62-1.74 (2H,m), 1.77-1.93 (2H,m), 1.93-2.08 (2H, m), 2.20 (1H,d,J=5.8Hz), 2.48 (1H,d,J=0.7Hz), 2.61-2.71 (2H,m), 2.81-3.00 (3H,m), 3.74 (3H,s), 3.88-3.93 (1H,m), 3.94 (2H,s), 5.14-5.34 (2H,m), 6.56 (1H, dd,J=9.1Hz,3.4Hz), 6.73-6.79 (2H,m), 6.85 (1H,dd,J=12.7Hz,9.1Hz), 7.06 (1H,dd,J=10.1Hz,2.1Hz), 7.09-7.16 (3H,m), 7.21 (1H,t,J=8.1Hz)。

[4544] 参考例755

[4545] 5- {[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4546] 类似参考例740而合成。

[4547] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.58-1.67 (1H, m), 1.78-1.94 (3H, m), 1.98-2.15 (2H, m), 2.56-2.69 (4H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 3.31-3.42 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.08 (1H, brs), 5.24 (2H, brs), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 6.86 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.00-7.09 (2H, m), 7.09-7.17 (3H, m)。

[4548] 参考例756

[4549] 5- ({4-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己-1-烯-1-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4550] 类似参考例595而合成。

[4551] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-2.01 (1H, m), 2.25-2.44 (3H, m), 2.54-2.62 (2H, m), 2.63-2.82 (2H, m), 2.96 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.39 (2H, brs), 5.78 (1H, brs), 6.42 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.77-6.94 (3H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[4552] 参考例757

[4553] 5- ({(1R*,2R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-环己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4554] 类似参考例740而合成。

[4555] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.77-2.46 (6H, m), 2.48-2.69 (4H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.10 (2H, s), 4.19-4.33 (1H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.80-6.95 (3H, m), 7.09-7.24 (4H, m), 7.33-7.42 (1H, m), 7.51 (1H, brs)。

[4556] 参考例758

[4557] (1R*,2R*,5S*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-2-羟基-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]乙酸环己酯

[4558] 于5- ({(1R*,2R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (1.39g) 的吡啶 (14mL) 溶液中, 添加乙酸酐 (0.28mL), 此反应混合物于50℃至60℃搅拌4小时。将反应液倒入水中, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (0.67g)。

[4559] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.70-1.80 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.14-2.22 (2H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 2.27-2.37 (1H, m), 2.38-2.52 (3H, m), 2.58 (1H, dd, $J=12.9\text{Hz}$, 4.3Hz), 2.72-2.91 (2H, m), 3.73-3.88 (5H, m), 4.06 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 5.49 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}$, 4.4Hz), 6.41 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.81-6.92 (3H, m), 7.12 (1H, dd, $J=11.6\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.15 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.38 (1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs)。

[4560] 参考例759

[4561] (1R*,2R*,5R*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2-[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-2-羟基-5-[(4-甲氧基苄基)氧基]乙酸环己酯

[4562] 于5-({(1R*,2R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.39g)的吡啶(14mL)溶液中,添加乙酸酐(0.28mL),此反应混合物于50-60℃搅拌4小时。将反应液倒入水中,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.29g)。

[4563] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.50-1.64(1H,m),1.81-1.92(1H,m),2.08(3H,s),2.15-2.34(3H,m),2.48-2.73(5H,m),2.84-2.94(1H,m),3.73(2H,s),3.78(3H,s),4.04(1H,d,J=10.4Hz),4.19(1H,d,J=10,.4Hz),5.10(1H,dd,J=12.0Hz,4.4 Hz),6.34(1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz),6.79(3H,m),7.08-7.15(2H,m),7.17(1H, dd,J=11.9Hz,2.1Hz),7.24(1H, dd,J=8.5Hz,2.1Hz),7.48(1H,brs),7.71(1H, t,J=8.5Hz)。

[4564] 参考例760

[4565] 4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基庚二酸二甲酯

[4566] 回流加热4-氯-2-氟苯基乙腈(10.00g)、丙烯酸甲酯(53.1mL)与氢氧化苄基三甲基铵(Triton B)(2.68mL)的乙腈(200mL)溶液8小时。浓缩反应液,于残留物中添加2N盐酸。此溶液以二乙醚萃取,其有机层以水与碳酸钾水溶液洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(20.2 g)。

[4567] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:2.10-2.23(2H,m),2.29-2.43(2H,m),2.46-2.66(4H, m),3.62(6H,s),7.06-7.30(2H,m),7.50(1H,t,J=8.5Hz)。

[4568] 参考例761

[4569] 5-(4-氯-2-氟苯基)-5-氰基-2-氧代环己烷羧酸甲酯

[4570] 氩气氛围、于0℃,于4-(4-氯-2-氟苯基)-4-氰基庚二酸二甲酯(20.15g)的1,2-二甲氧基乙烷(202mL)溶液中,添加氢化钠(50%油中)(8.49g),此混合物于相同温度搅拌5分钟,接着于室温搅拌10分钟,然后回流加热1 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液中,以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(14.04g)。

[4571] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:2.23-2.54(3H,m),2.66-2.89(2H,m),3.01-3.17(1H, m),3.79(3H,s),7.15-7.26(2H,m),7.38-7.50(1H,m),12.25(1H,s)。

[4572] 参考例762

[4573] 1-(4-氯-2-氟苯基)-4-侧氧环己烷甲腈

[4574] 于5-(4-氯-2-氟苯基)-5-氰基-2-侧氧环己烷羧酸甲酯(14.04g)的二甲基亚砜(112mL)溶液中,添加氯化钠(14.04g)与水(18mL),此反应混合物于140℃至150℃搅拌8小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(10.2g)。

[4575] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:2.34-2.45(2H,m),2.51-2.65(4H,m),2.84-2.98(2H, m),7.18-7.25(2H,m),7.48(1H,t,J=8.5Hz)。

[4576] 参考例763

[4577] (3r,6r)-6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂螺[2.5]辛烷-6-甲腈

[4578] 类似参考例623而合成。

[4579] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.35–1.49 (2H, m), 2.23–2.34 (4H, m), 2.45–2.60 (2H, m), 2.78 (2H, s), 7.13–7.24 (2H, m), 7.41 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$)。

[4580] 参考例764

[4581] 8-(4-氯-2-氟苯基)-8-甲氧基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[4582] 氩气氛围、于0℃, 于8-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇(2.00g) 的N,N-二甲基甲酰胺(20mL) 溶液中, 添加氢化钠(50%油中)(0.670g), 于相同温度, 搅拌反应混合物30分钟。接着于混合物中添加碘甲烷(0.868mL), 此溶液于室温搅拌1小时。将反应液倒入水中, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物(1.98g)。

[4583] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60–1.70 (2H, m), 1.93–2.05 (2H, m), 2.05–2.21 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.88–4.04 (4H, m), 7.00–7.09 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.11 (1H, m), 7.31 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4584] 参考例765

[4585] 4-(4-氯-2-氟苯基)-4-甲氧基环己酮

[4586] 类似参考例745而合成。

[4587] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.20–2.39 (4H, m), 2.42–2.55 (2H, m), 2.70–2.84 (2H, m), 3.19 (3H, s), 7.11 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.15–7.20 (1H, m), 7.34 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4588] 参考例766

[4589] 4-氯-2-氟-1-(1-甲氧基-4-亚甲基环己基) 苯

[4590] 类似参考例739而合成。

[4591] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83–1.99 (2H, m), 2.12–2.28 (4H, m), 2.41–2.56 (2H, m), 3.11 (3H, s), 4.68 (2H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.09–7.15 (1H, m), 7.30 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4592] 参考例767

[4593] 4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)-4-甲氧基环己醇

[4594] 类似参考例740而合成。

[4595] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.46–1.64 (1H, m), 1.67–2.25 (9H, m), 3.05 (1H, s), 3.10 (2H, s), 3.51 (0.6H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.63 (1.4H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 7.00–7.17 (2H, m), 7.28–7.36 (1H, m)。

[4596] 参考例768

[4597] 4-甲基苯磺酸[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基] 甲酯

[4598] 于4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)-4-甲氧基环己醇(1.48g) 的二氯甲烷(15mL) 溶液中, 添加N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.704mL) 与对甲苯磺酰氯(1.17g), 此反应混合物于室温搅拌1小时。于反应液中添加盐水, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物(0.53g)。

[4599] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.49–1.62 (2H, m), 1.65–1.78 (2H, m), 1.80 (1H, s), 1.97–2.03 (2H, m), 2.09–2.22 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.89 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=$

11.8Hz, 2.1Hz), 7.09–7.15 (1H, m), 7.28 (1H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.37 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.77–7.85 (2H, m)。

[4600] 参考例769

[4601] 4-甲基苯磺酸[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲酯

[4602] 于4-(4-氯-2-氟苯基)-1-(羟基甲基)-4-甲氧基环己醇(1.48g)的二氯甲烷(15mL)溶液中,添加N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.704mL)与对甲苯磺酰氯(1.173g),此反应混合物于室温搅拌1小时。于反应液中添加盐水,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.41g)。

[4603] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.60–1.69 (2H, m), 1.73–1.93 (4H, m), 1.98–2.08 (2H, m), 2.11 (1H, s), 2.45 (3H, s), 3.06 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.12 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.25 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.33–7.40 (2H, m), 7.76–7.85 (2H, m)。

[4604] 参考例770

[4605] (3r,6r)-6-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧杂螺[2.5]辛烷

[4606] 类似参考例742而合成。

[4607] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.11–1.22 (2H, m), 2.09–2.26 (4H, m), 2.31–2.43 (2H, m), 2.72 (2H, s), 3.09 (3H, s), 7.09 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.13 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.31 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4608] 参考例771

[4609] (3s,6s)-6-(4-氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-1-氧杂螺[2.5]辛烷

[4610] 类似参考例742而合成。

[4611] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.12–1.30 (2H, m), 1.97–2.13 (2H, m), 2.18–2.35 (4H, m), 2.66 (2H, s), 3.12 (3H, s), 7.08 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.14 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.34 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4612] 参考例772

[4613] 8-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-醇

[4614] 类似参考例736而合成。

[4615] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.61–1.70 (2H, m), 2.08–2.14 (4H, m), 2.29–2.43 (2H, m), 2.53 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 3.93–4.01 (4H, m), 6.86–6.95 (2H, m)。

[4616] 参考例773

[4617] 4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基环己酮

[4618] 类似参考例745而合成。

[4619] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.27–2.40 (2H, m), 2.40–2.55 (4H, m), 2.86–2.98 (3H, m), 6.94–7.00 (2H, m)。

[4620] 参考例774

[4621] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-亚甲基环己醇

[4622] 类似参考例739而合成。

[4623] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.02–2.25 (6H, m), 2.54–2.70 (3H, m), 4.68 (2H, t, $J=1.7\text{Hz}$), 6.81–6.96 (2H, m)。

[4624] 参考例775

[4625] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-(羟基甲基)环己烷-1,4-二醇

[4626] 类似参考例740而合成。

[4627] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.22-1.31 (0.5H, m), 1.40-1.52 (1.5H, m), 1.56-1.72 (1.5H, m), 1.75-1.96 (2.5H, m), 2.01-2.11 (1.5H, m), 2.17-2.33 (0.5H, m), 3.15 (0.5H, d, $J=5.6\text{Hz}$), 3.28 (1.5H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 3.86 (0.25H, s), 4.06 (0.75H, s), 4.38 (0.75H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 4.47 (0.25H, t, $J=5.6\text{Hz}$), 5.00 (0.25H, s), 5.20 (0.75H, s), 7.15-7.29 (2H, m)。

[4628] 参考例776

[4629] 4-甲基苯磺酸[反-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲酯

[4630] 于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-(羟基甲基)环己烷-1,4-二醇(1.59g)的二氯甲烷(32mL)溶液中,添加N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.81mL)与对甲苯磺酰氯(1.24g),此反应混合物于室温搅拌3小时。于反应液中加水,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.72g)。

[4631] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.52-1.63 (2H, m), 1.79 (1H, s), 1.81-1.92 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.35-2.50 (5H, m), 3.88 (2H, s), 6.84-6.97 (2H, m), 7.37 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.81 (2H, m)。

[4632] 参考例777

[4633] 4-甲基苯磺酸[顺-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲酯

[4634] 于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-(羟基甲基)环己烷-1,4-二醇(1.59g)的二氯甲烷(32mL)溶液中,添加N,N,N',N'-四甲基-1,3-丙二胺(1.81mL)与对甲苯磺酰氯(1.24g),此反应混合物于室温搅拌3小时。于反应液中加水,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.35g)。

[4635] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.62-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (6H, m), 2.14 (1H, s), 2.45 (3H, s), 2.51 (1H, t, $J=4.9\text{Hz}$), 4.06 (2H, s), 6.83-6.97 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.76-7.86 (2H, m)。

[4636] 参考例778

[4637] (3r,6r)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂螺[2.5]辛-6-醇

[4638] 类似参考例742而合成。

[4639] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.14-1.22 (1.6H, m), 1.22-1.28 (0.4H, m), 2.11-2.19 (1.6H, m), 2.23-2.33 (0.4H, m), 2.35-2.55 (4H, m), 2.57-2.64 (1H, m), 2.67 (0.4H, s), 2.72 (1.6H, s), 6.85-6.99 (2H, m)。

[4640] 参考例779

[4641] (3s,6s)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂螺[2.5]辛-6-醇

[4642] 类似参考例742而合成。

[4643] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.17-1.32 (2H, m), 2.16-2.34 (4H, m), 2.40-2.53 (2H, m), 2.61 (1H, t, $J=5.5\text{Hz}$), 2.66 (2H, s), 6.87-6.99 (2H, m)。

[4644] 参考例780

[4645] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(苯基氨基)氧基]哌啶-4-酮

[4646] 氮气氛围下,于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(3.00g)与DL-脯氨酸(0.070g)的二甲基亚砷(8mL)悬浮液中,添加亚硝基苯(0.436g)的二甲基亚砷(8mL)溶液,此反应混合物于室温搅拌1.5小时。将反应液倒入以冰冷却的饱和氯化铵水溶液中,以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(807mg)。

[4647] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:2.57-2.59(1H,m),2.77-2.83(1H,m),3.43-3.47(2H,m),3.49-3.54(1H,m),3.81-3.85(1H,m),4.63-4.67(1H,m),6.91-6.98(5H,m),7.24-7.27(2H,m),7.76(1H,brs)。

[4648] 参考例781

[4649] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4650] 0°C ,于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(苯基氨基)氧基]哌啶-4-酮(807mg)的甲醇(8mL)溶液中,添加硫酸铜(II)(110mg),搅拌反应混合物4小时。于反应液中添加盐水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(342mg)。

[4651] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:2.56-2.60(1H,m),2.84-2.90(1H,m),3.09-3.14(1H,m),3.37-3.43(1H,m),3.49-3.54(1H,m),3.63(1H,d, $J=4.0\text{Hz}$),3.76-3.81(1H,m),4.38-4.43(1H,m),6.91-6.96(2H,m)。

[4652] 参考例782

[4653] (3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4654] 于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(2.00g)与L-脯氨酸(0.187g)的N,N-二甲基甲酰胺(8mL)悬浮液中,添加亚硝基苯(0.581g)的N,N-二甲基甲酰胺(8mL)溶液,此反应混合物于室温搅拌1小时。将反应液倒入以冰冷却的饱和氯化铵水溶液中,以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。使残留物溶于甲醇(16mL)中,于 0°C ,于所得溶液中添加硫酸铜(II)(0.260g),搅拌此混合物4小时。于反应液中添加盐水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(545mg)。

[4655] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:2.56-2.60(1H,m),2.84-2.90(1H,m),3.09-3.14(1H,m),3.37-3.43(1H,m),3.49-3.54(1H,m),3.63(1H,d, $J=3.5\text{Hz}$),3.76-3.81(1H,m),4.38-4.43(1H,m),6.91-6.96(2H,m)。

[4656] 参考例783

[4657] (3R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4658] 于 -40°C ,于1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-酮(3.00g)与(S)-5-(吡咯啉-2-基)-1H-四唑(0.183g)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)悬浮液中,逐滴添加3/4亚硝基苯(1.41g)的N,N-二甲基甲酰胺(40mL)溶液。于 -30°C 搅拌混合物4小时后,逐滴添加剩余的1/4该溶液,搅拌此反应混合物12小时。将反应液倒入以冰冷却的饱和氯化铵水溶液中,以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。使残留物溶于甲醇(30mL)中,于 0°C ,添加硫酸铜(II)(0.631g)于该溶液,搅拌此混合物2小时。于反应液中添加盐水,此溶液以乙酸乙酯萃取。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留

物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(1.25g)。

[4659] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.59–2.63 (1H, m), 2.81 (1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 2.85–2.92 (1H, m), 3.04–3.09 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.71–3.76 (1H, m), 3.95–3.99 (1H, m), 4.43–4.47 (1H, m), 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$)。

[4660] 参考例784

[4661] (3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4662] 于0℃, 10小时期间, 于1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-酮(31.6g)与D-脯氨酸(4.44g)的N,N-二甲基甲酰胺(300mL)悬浮液中, 逐滴添加亚硝基苯(14.06g)的N,N-二甲基甲酰胺(300mL)溶液。将反应液倒入以冰冷却的饱和氯化铵水溶液中, 以乙酸乙酯萃取该反应混合物。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。使残留物溶于甲醇(300mL)中, 于0℃, 添加硫酸铜(II)(6.16g)于该溶液, 搅拌此混合物2小时。于反应液中添加盐水, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(11.5g)。

[4663] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.56–2.60 (1H, m), 2.84–2.90 (1H, m), 3.09–3.14 (1H, m), 3.37–3.43 (1H, m), 3.49–3.54 (1H, m), 3.63 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.76–3.81 (1H, m), 4.38–4.43 (1H, m), 6.91–6.96 (2H, m)。

[4664] 参考例785

[4665] (3S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4666] 类似参考例784而合成。

[4667] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.59–2.63 (1H, m), 2.81 (1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 2.85–2.92 (1H, m), 3.04–3.09 (1H, m), 3.62 (1H, d, $J=3.5\text{Hz}$), 3.71–3.76 (1H, m), 3.95–3.99 (1H, m), 4.43–4.47 (1H, m), 6.91 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$)。

[4668] 参考例786

[4669] (3R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4670] 于(1R,6R)-3-(4-溴-2-氟苯基)-6-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧基]-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷(0.28g)的四氢呋喃/水(15:1)(3mL)溶液中, 添加对甲苯磺酸一水合物(13.2mg), 此反应混合物于室温搅拌1小时。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂而提供标题化合物(0.3g)。

[4671] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 2.59–2.65 (1H, m), 2.79 (1H, t, $J=11.1\text{Hz}$), 2.84–2.93 (1H, m), 3.04 (1H, dt, $J=12.2\text{Hz}, 9.4\text{Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=3.8\text{Hz}$), 3.73–3.78 (1H, m), 3.95–4.01 (1H, m), 4.41–4.48 (1H, m), 6.84 (1H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 7.13–7.27 (2H, m)。

[4672] 参考例787

[4673] 1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮

[4674] 于(1R*,6R*)-3-(4-溴-2,6-二氟苯基)-6-[[叔丁基(二甲基)硅基]氧基]-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷(6.58g)的二氯甲烷(65mL)溶液中, 添加5N盐酸(15.65mL), 此反应混合物于室温搅拌30分钟。于反应液中加水, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)

纯化而提供标题化合物 (3.90g)。

[4675] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.55-2.61 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 3.75-3.83 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m)。

[4676] 参考例788

[4677] (3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮

[4678] 0℃下,于2,2,2-三氯乙烷酰亚胺4-甲氧基苄酯(1.58g)的己烷(9.4mL)溶液中,添加(3R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮(976mg)的二氯甲烷(4.7mL)溶液,然后于混合物中添加三氟化硼-二乙醚复合物(0.014mL),搅拌此反应混合物14小时。反应液以硅藻土过滤,滤液以己烷/二氯甲烷(2/1)洗涤,接着以饱和碳酸氢钠水溶液洗涤有机层,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(663 mg)。

[4679] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.53-2.57 (1H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 3.31-3.45 (3H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.12-4.15 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88-6.94 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4680] 参考例789

[4681] 1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮

[4682] 类似参考例788而合成。

[4683] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.53-2.57 (1H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 3.31-3.45 (3H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.12-4.15 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88-6.94 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4684] 参考例790

[4685] (3S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮

[4686] 类似参考例788而合成。

[4687] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.53-2.57 (1H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 3.31-3.45 (3H, m), 3.60-3.64 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.12-4.15 (1H, m), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.78 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.88-6.94 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4688] 参考例791

[4689] (3S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮

[4690] 类似参考例788而合成。

[4691] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.56-2.60 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 3.02-3.13 (2H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.14-4.18 (1H, m), 4.51 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.80 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4692] 参考例792

[4693] (3S, 4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4694] 类似参考例398而合成。

[4695] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84–1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.04 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.16–3.23 (2H, m), 3.27–3.32 (1H, m), 3.40–3.43 (1H, m), 3.49–3.51 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85–6.90 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4696] 参考例793

[4697] (3S*, 4R*)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4698] 类似参考例398而合成。

[4699] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84–1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.04 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.16–3.23 (2H, m), 3.27–3.32 (1H, m), 3.40–3.43 (1H, m), 3.49–3.51 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85–6.90 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4700] 参考例794

[4701] (3R, 4S)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4702] 类似参考例340而合成。

[4703] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84–1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.04 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.16–3.23 (2H, m), 3.27–3.32 (1H, m), 3.40–3.43 (1H, m), 3.49–3.51 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.85–6.90 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4704] 参考例795

[4705] (3R, 4S)-6-(4-氯-2-氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4706] 类似参考例340而合成。

[4707] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84–1.89 (1H, m), 1.98–2.02 (1H, m), 2.68 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.00 (1H, d, $J=5.0\text{Hz}$), 3.03–3.08 (1H, m), 3.10–3.14 (1H, m), 3.24–3.34 (2H, m), 3.47–3.49 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.54 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.60 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.84–6.91 (3H, m), 7.00–7.07 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$)。

[4708] 参考例796

[4709] (3R*, 4S*)-6-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷

[4710] 于室温, 搅拌1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮 (2g)、2,2,2-三氯乙酰亚氨酸4-甲氧苄酯 (5.16g) 与三氟甲磺酸镧 (III) (0.191g) 的甲苯 (25mL) 溶液16.5小时。过滤去除不溶物质后, 蒸馏掉溶剂, 残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷) 纯化, 得到1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-酮与1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-酮的混合物。于三甲基碘化亚砷 (0.898g) 的二甲基亚砷 (7.5mL) 悬浮液中, 添加叔丁醇钠 (0.392g), 此混合物于室温搅拌30分钟, 于其中添加前述混合物的二甲基亚砷 (7.5mL) 溶液, 此反应混合物于室温搅拌1小时。于反应混合物加水, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层

析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(0.44g)。

[4711] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.94 (2H, m), 2.65 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.03 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 3.15-3.24 (2H, m), 3.26-3.33 (1H, m), 3.39-3.45 (1H, m), 3.50 (1H, dd, $J=7.6\text{Hz}$, 4.0Hz), 3.80 (3H, s), 4.50 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.58 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.83-6.88 (2H, m), 6.98-7.05 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m)。

[4712] 参考例797

[4713] 5-({(3R,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4714] 类似参考例453而合成。

[4715] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62-1.65 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.41 (1H, brs), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74-2.80 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.33-3.36 (1H, m), 3.47-3.55 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.44 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.70 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86-6.91 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[4716] 参考例798

[4717] 5-({(3R*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4718] 类似参考例453而合成。

[4719] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62-1.65 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.35 (1H, brs), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74-2.80 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.33-3.36 (1H, m), 3.47-3.55 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.44 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.70 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86-6.91 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.60 (1H, brs)。

[4720] 参考例799

[4721] 5-({(3S,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4722] 类似参考例453而合成。

[4723] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.62-1.65 (1H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.45 (1H, brs), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.74-2.80 (1H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.33-3.36 (1H, m), 3.47-3.55 (3H, m), 3.73 (3H, s), 3.79 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.62 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.44 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.70 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.86-6.91 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.82 (1H, brs)。

[4724] 参考例800

[4725] 5-({(3S,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4726] 类似参考例453而合成。

[4727] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.68–1.72 (1H, m), 2.17–2.23 (1H, m), 2.37 (1H, brs), 2.59 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.71–2.77 (1H, m), 2.85–2.91 (1H, m), 3.10–3.17 (2H, m), 3.22–3.27 (1H, m), 3.50–3.52 (1H, m), 3.52–3.63 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.16 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.39 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 4.70 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 6.43 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.90–6.94 (2H, m), 7.02–7.08 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.67 (1H, brs)。

[4728] 参考例801

[4729] 5-({(3S*, 4R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4730] 类似参考例453而合成。

[4731] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.59–1.67 (1H, m), 2.13–2.22 (1H, m), 2.34 (1H, s), 2.60 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.73–2.81 (1H, m), 2.85–2.94 (1H, m), 3.07–3.14 (1H, m), 3.31–3.38 (1H, m), 3.44–3.56 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.78 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.15 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.33 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 4.61 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 6.44 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.68–6.73 (2H, m), 6.92 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 6.99–7.07 (2H, m), 7.09–7.13 (2H, m), 7.55 (1H, brs)。

[4732] 参考例802

[4733] 5-(氯甲氧基)-8-氟-2-甲氧基喹啉

[4734] 类似参考例58而合成。

[4735] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 4.11 (3H, s), 6.03 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.01 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}, 8.7\text{Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$)。

[4736] 参考例803

[4737] 8-氯-5-(氯甲氧基)-2-甲氧基喹啉

[4738] 类似参考例58而合成。

[4739] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 4.14 (3H, s), 6.04 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)。

[4740] 参考例804

[4741] 4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-1,4-二羧酸1-叔丁基酯4-乙酯

[4742] 类似参考例59而合成。

[4743] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.19 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.47 (9H, s), 1.57–1.64 (2H, m), 2.30–2.33 (2H, m), 2.94–3.16 (2H, br), 3.85–4.06 (2H, br), 4.10 (2H, brs), 4.13 (3H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.61 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$)。

[4744] 参考例805

[4745] 4-{[(8-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲酸乙酯

[4746] 类似参考例60而合成。

[4747] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.19 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.65–1.70 (2H, m), 2.33–2.36 (2H, m), 2.82–2.88 (2H, m), 3.05–3.08 (2H, m), 4.10 (2H, s), 4.13 (3H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$)。

[4748] 参考例806

[4749] 2,4-二溴-3-氟-5-甲氧基苯胺

[4750] 以冰冷却下,于4-溴-3-氟-5-甲氧基苯胺(456mg)的乙腈(5mL)溶液中,添加N-溴琥珀酰亚胺(369mg),此混合物于相同温度搅拌3分钟。加水于反应液,以过滤器收集沉淀物,以水洗涤,得到标题化合物(530mg)。

[4751] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:3.83 (3H, s), 4.26 (2H, brs), 6.15 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$)。

[4752] 参考例807

[4753] 5-溴-2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯

[4754] 0°C ,于2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-胺(5.38g)的乙腈(90mL)溶液中,添加亚硝酸叔丁酯(5.02mL),此混合物于相同温度搅拌15分钟。于混合物中添加溴化铜(II)(9.43g),此反应混合物于室温搅拌3小时。于反应液中添加水、己烷与乙酸乙酯,使用硅藻土以滤除沉淀。滤液的有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(4.89g)。

[4755] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:6.95 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$)。

[4756] 参考例808

[4757] 1-(4-溴-2-氟苯基)-4-{[叔丁基(二苯基)硅基]氧基}-1,2,3,6-四氢吡啶

[4758] 类似参考例613而合成。

[4759] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.04 (9H, s), 2.21-2.25 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.42-3.43 (2H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 6.62 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, ddd, $J=9.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.37-7.40 (4H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.71-7.73 (4H, m)。

[4760] 参考例809

[4761] 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4762] 类似参考例66而合成。

[4763] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.80-1.95 (4H, m), 2.01 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 2.85-2.92 (2H, m), 3.23-3.34 (2H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.23 (2H, brs), 6.53 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.3\text{Hz}$), 6.73-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, dd, $J=12.7\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 7.10-7.16 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4764] 实例1

[4765] 5-{[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4766] 于-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.44g)的乙酸(4mL)悬浮液中,添加浓盐酸(3mL),此反应混合物于 80°C 搅拌2小时。蒸馏掉溶剂,于残留物中添加氢氧化钠水溶液,以过滤器收集不溶性沉淀物。使所得固体溶于二氯甲烷中,以1N氢氧化钠水溶液与盐水洗涤该溶液,有机层以无水硫酸钠干燥。蒸馏掉溶剂后,残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶:二氯甲烷 $\rightarrow$ 二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化,所得产物以乙醇再结晶。以过滤器收集该晶体,风干(60°C)而提供标题化合物(0.32g)。

[4767] m.p.173℃至174℃

[4768] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.38 (2H, brs), 1.62-1.71 (2H, m), 1.88-1.98 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.24-3.36 (2H, m), 3.49-3.60 (2H, m), 3.78 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4769] 实例2

[4770] 2-(4-氨基-4-[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基)哌啶-1-基)-5-氟苄腈

[4771] 添加乙酸 (2mL) 与6N盐酸 (12mL) 于N-[1-(2-氰基-4-氟苯基)-4-[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基]哌啶-4-基]乙酰胺 (68.0mg), 回流加热此混合物 36小时。令反应混合物冷却至室温后, 添加3N氢氧化钠水溶液使反应液呈碱性, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥, 然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/甲醇) 纯化, 所得固体以己烷/乙酸乙酯再结晶, 得到标题化合物 (30mg)。

[4772] m.p.223.9℃至225.1℃

[4773] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.20-1.70 (2H, brs), 1.68-1.75 (2H, m), 1.95-2.04 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.20-3.30 (4H), 3.77 (2H, s), 6.45 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 7.19-7.25 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.50 (1H, brs)。

[4774] 实例3

[4775] 5-[[4-氨基-1-(2,5-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4776] 类似实例1而合成。

[4777] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.51-1.54 (2H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.11-3.14 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.6\text{Hz}$), 6.69-6.74 (1H, m), 6.88 (1H, ddd, $J=10.7\text{Hz}, 7.4\text{Hz}, 3.2\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, ddd, $J=12.6\text{Hz}, 8.9\text{Hz}, 5.4\text{Hz}$), 10.02 (1H, s)。

[4778] 实例4

[4779] 5-[[4-氨基-1-(2,4,5-三氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4780] 类似实例1而合成。

[4781] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.53-1.58 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.04-3.14 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.75 (1H, s), 10.02 (1H, s)。

[4782] 实例5

[4783] 5-[[4-氨基-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4784] 类似实例1而合成。

[4785] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.47-1.65 (4H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.95-2.97 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.58

(1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, J=9.7Hz), 7.22-7.30 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

[4786] 实例6

[4787] 5- {[4-氨基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4788] 于65℃, 搅拌5- {[4-氨基-1-(2,4,5-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (305mg) 与苯甲醚 (0.123mL) 的三氟乙酸 (3mL) 溶液1小时。浓缩反应液, 于残留物中添加5N氢氧化钠水溶液, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸镁干燥。蒸馏掉溶剂后, 残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/甲醇) 纯化。所得产物以乙醇结晶化, 以过滤器收集沉淀物, 减压干燥而提供标题化合物 (195mg)。

[4789] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.40-1.62 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.6Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.04-3.12 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, J=9.7Hz), 7.16 (1H, dt, J=12.7Hz, 8.4Hz), 7.45 (1H, dt, J=7.7Hz, 11.4Hz), 10.02 (1H, s)。

[4790] 实例7

[4791] 5- ({4-氨基-1-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4792] 类似实例6而合成。

[4793] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.52-1.57 (4H, m), 1.80-1.86 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.6Hz), 2.89 (2H, t, J=7.6Hz), 3.22-3.29 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, J=9.7Hz), 7.22 (1H, t, J=8.7Hz), 7.45 (1H, d, J=8.6Hz), 7.51 (1H, dd, J=13.3Hz, 1.7Hz), 10.02 (1H, s)。

[4794] 实例8

[4795] 5- ({4-氨基-1-[2-氯-4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4796] 类似实例6而合成。

[4797] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.56-1.58 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.92 (2H, t, J=7.6Hz), 3.17-3.21 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, J=9.7Hz), 7.34 (1H, d, J=8.5Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.75 (1H, d, J=1.9Hz), 10.02 (1H, s)。

[4798] 实例9

[4799] 5- {[4-氨基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

[4800] 回流搅拌1-(2,4-二氯苯基)-4- {[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基) 氧基] 甲基} 哌啶-4-胺 (144mg) 的1M氯化氢/乙醇 (4mL) 溶液6小时。浓缩反应液, 于残留物中添加氢氧化钠水溶液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸镁干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物以乙醇结晶化, 以过滤器收集沉淀物, 减压干燥而提供标题化合物 (40mg)。

[4801] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.61-1.64 (2H, m), 1.80-1.85 (2H, m), 3.01-3.04 (2H, m), 3.09-3.14 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=9.8Hz), 6.68 (1H, dd, J=8.9Hz, 3.3Hz), 7.22 (1H, d, J=8.7Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.22 (1H, dd, J=9.8Hz, 1.5Hz)。

[4802] 实例10

[4803] 5- {[4-氨基-1-(2',4'-二氯-2,5-二氟联苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4804] 类似实例6而合成。

[4805] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.53-1.56 (4H, m), 1.81-1.87 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.6Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.18-3.26 (4H, m), 3.73 (2H, s), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.19 (1H, dd, J=13.0Hz, 7.0Hz), 7.44 (1H, d, J=8.3Hz), 7.52 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.1Hz), 7.76 (1H, d, J=2.1Hz), 10.02 (1H, s)。

[4806] 实例11

[4807] 5- {[4-氨基-1-(4'-氯-2,2',5-三氟联苯-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4808] 类似实例6而合成。

[4809] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.56-1.58 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.6Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.22-3.27 (4H, m), 3.76 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.27 (1H, dd, J=13.1Hz, 7.0Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.49 (1H, t, J=8.2Hz), 7.57 (1H, dd, J=10.0Hz, 2.0Hz), 10.02 (1H, s)。

[4810] 实例12

[4811] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

[4812] 类似实例9而合成。

[4813] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.78-1.87 (2H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 3.08-3.11 (2H, m), 3.19-3.23 (2H, m), 4.07 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=9.8Hz), 6.73 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.3Hz), 7.10 (1H, t, J=9.1Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=9.8Hz)。

[4814] 实例13

[4815] 5- {[4-氨基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4816] 类似实例6而合成。

[4817] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.6Hz), 2.93 (2H, J=7.6Hz), 3.00-3.03 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.77 (2H, s), 6.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.20 (1H, d, J=8.7Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz), 7.35 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.5Hz), 9.36 (1H, s)。

[4818] 实例14

[4819] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4820] 类似实例6而合成。

[4821] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.55 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.08-3.15 (4H, m), 3.75 (2H, s), 6.68 (1H, d, J=9.0Hz), 7.09 (1H, t, J=9.1Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.24 (1H, d, J=8.9Hz), 7.30 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 9.36 (1H, s)。

[4822] 实例15

[4823] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4824] 类似实例6而合成。

[4825] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.48-1.53 (4H, m), 1.73-1.78 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 2.91-2.97 (4H, m), 3.40-3.45 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.23-7.28 (3H, m), 9.36 (1H, s)。

[4826] 实例16

[4827] 5- {[4-氨基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮

[4828] 类似实例9而合成。

[4829] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.62-1.65 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 3.02-3.14 (4H, m), 3.90 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.22 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$)。

[4830] 实例17

[4831] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯喹啉-2(1H)-酮

[4832] 类似实例9而合成。

[4833] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.60-1.62 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 3.10-3.17 (4H, m), 3.88 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.7\text{Hz}$), 6.79 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.10 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.25 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$)。

[4834] 实例18

[4835] 5- {[4-氨基-1-(3,5-二氟吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4836] 类似实例1而合成。

[4837] (乙醇) m.p. 160.9°C-163.1°C

[4838] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.43-1.50 (2H, m), 1.57 (2H, brs), 1.71-1.82 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.84 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.27-3.37 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.69 (2H, s), 6.54 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 7.71-7.78 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.01 (1H, s)。

[4839] 实例19

[4840] 5- {[4-氨基-1-(5-氟-3-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4841] 类似实例1而合成。

[4842] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.46 (2H, brs), 1.68-1.72 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.10-3.19 (4H, m), 3.82 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.19-7.21 (1H, m), 7.65 (1H, brs), 8.01 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$)。

[4843] 实例20

[4844] 5- {[4-氨基-1-(2,4-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4845] 类似实例1而合成。

[4846] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.34 (2H, brs), 1.68-1.70 (2H, m), 1.94-1.99 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.02-3.15 (6H, m), 3.78 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.92 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[4847] 实例21

[4848] 5- {[4-氨基-1-(2,5-二氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4849] 类似实例1而合成。

[4850] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.68-1.71 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.67 (2H, dd, $J=7.1\text{Hz}$, 8.3Hz), 3.03 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.08-3.19 (4H, m), 3.78 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.91 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.95 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5 Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.61 (1H, brs)。

[4851] 实例22

[4852] 5- ({4-氨基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4853] 类似实例1而合成。

[4854] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.66-1.69 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.19-3.24 (2H, m), 3.39-3.43 (2H, m), 3.76 (2H, s), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.89-6.95 (3H, m), 7.11 (2H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[4855] 实例23

[4856] 5- {[4-氨基-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4857] 类似实例1而合成。

[4858] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.54-1.56 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.04-3.13 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=11.3\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 10.02 (1H, s)。

[4859] 实例24

[4860] 5- ({4-氨基-1-[5-氟-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4861] 类似实例1而合成。

[4862] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.51-1.54 (2H, m), 1.63 (2H, brs), 1.77-1.83 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.81-2.83 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.12 (2H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 3.75 (2H, s), 6.60 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, dt, $J=2.4\text{Hz}$, 8.3Hz), 7.44 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.72 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 6.4Hz), 10.02 (1H, s)。

[4863] 实例25

[4864] 5- {[4-氨基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4865] 类似实例1而合成。

[4866] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.48-1.50 (4H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.87-2.93 (4H, m), 3.38-3.43 (2H, m), 3.71 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.11 (2H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 10.01 (1H, s)。

[4867] 实例26

[4868] 5- {[4-氨基-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4869] 于5- {[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-异氰酸基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (144mg) 的乙酸 (4mL) 溶液中, 添加2N盐酸 (1.5mL), 此反应混合物于室温搅拌3小时。蒸馏掉溶剂, 于残留物中添加氢氧化钠水溶液, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (碱性硅胶: 二氯甲烷 $\rightarrow$ 二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化, 所得产物以二氯甲烷/乙醇再结晶。以过滤器收集该晶体, 风干 (60 $^{\circ}\text{C}$) 而提供标题化合物 (60mg)。

[4870] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.53-1.56 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.97-3.11 (4H, m), 3.74 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=7.4\text{Hz}$), 7.65 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 10.01 (1H, s)。

[4871] 实例27

[4872] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4873] 类似实例26而合成。

[4874] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.50-1.55 (4H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.15-3.16 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.11 (1H, dd, $J=11.4\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.48 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 7.1Hz), 10.01 (1H, s)。

[4875] 实例28

[4876] 5- {[4-氨基-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4877] 类似实例26而合成。

[4878] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.51-1.54 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.08-3.14 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.30 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 2.4Hz), 10.01 (1H, s)。

[4879] 实例29

[4880] 5- {[4-氨基-1-(2-氯-4-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4881] 类似实例6而合成。

[4882] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=7.6Hz), 2.92-2.97 (4H, m), 3.05-3.08 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.17 (1H, dt, J=2.9Hz, 8.5Hz), 7.24 (1H, dd, J=9.0Hz, 5.7Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.6Hz, 3.0Hz), 10.02 (1H, s)。

[4883] 实例30

[4884] 5-{[4-氨基-1-(2,4-二氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4885] 类似实例6而合成。

[4886] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.54 (4H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.7Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.01-3.11 (4H, m), 3.72 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

[4887] 实例31

[4888] 5-{[4-氨基-1-(2-氟-4-甲基苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4889] 类似实例6而合成。

[4890] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.52-1.53 (4H, m), 1.79-1.84 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.46 (2H, t, J=7.7Hz), 2.91 (2H, t, J=7.6Hz), 3.02-3.09 (4H, m), 3.71 (2H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.89-7.03 (4H, m), 10.01 (1H, s)。

[4891] 实例32

[4892] 5-({4-氨基-1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4893] 类似实例6而合成。

[4894] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.51-1.59 (4H, m), 1.76-1.82 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.75-2.77 (2H, m), 2.92 (2H, t, J=7.6Hz), 3.10-3.15 (2H, m), 3.74 (2H, s), 6.59 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.7Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.64 (1H, d, J=8.6Hz), 7.68 (1H, d, J=2.4Hz), 7.72 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 10.02 (1H, s)。

[4895] 实例33

[4896] 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4897] 于100℃, 搅拌8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.25g)、2,3,5-三氯吡啶(0.186g)与碳酸钾(0.176g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(3mL)溶液12小时。添加氯化铵水溶液与二乙醚于该溶液, 以过滤器收集不溶性沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷→二氯甲烷/甲醇)纯化并以乙醇/水再结晶。以过滤器收集沉淀物, 风干(60℃)而提供标题化合物(0.29g)。

[4898] m.p. 176℃至178℃

[4899] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.97 (4H, m), 2.05 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=8.0Hz), 3.24-3.35 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92 (1H, t, J=9.4Hz), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=2.3Hz), 8.13 (1H, d, J=

2.3Hz)。

[4900] 实例34

[4901] 5-氟-2-(4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-甲腈

[4902] 类似实例33而合成。

[4903] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.83-1.93 (4H, m), 2.07 (1H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.41-3.3.52 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.00-4.08 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.92 (1H, t, $J=9.4$ Hz), 7.50 (1H, brs), 7.54 (1H, dd, $J=7.3$ Hz, 3.1 Hz), 8.25 (1H, d, $J=3.1$ Hz)。

[4904] 实例35

[4905] 5-{[1-(2,5-二氟吡啶-3-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4906] 于室温, 搅拌8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基) 甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (0.2g)、2,3,5-三氟吡啶 (0.078mL) 与碳酸钾 (0.141g) 的N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP) (3mL) 溶液12小时, 接着于60℃搅拌8小时。于该溶液中添加氯化铵水溶液, 以过滤器收集不溶性沉淀物。此粗产物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化, 并利用薄层色析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 进一步纯化。得自低极性区分的产物以二乙醚洗涤, 得到标题化合物 (60mg)。

[4907] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.98 (4H, m), 2.05 (1H, s), 2.64-2.69 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.12-3.21 (2H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 3.9 Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 7.02-7.08 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m)。

[4908] 实例36

[4909] 5-{[1-(3,5-二氟吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4910] 得自实例35高极性区分的产物以二乙醚洗涤, 得到标题化合物 (68mg)。

[4911] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.79-1.93 (4H, m), 2.04 (1H, s), 2.62-2.69 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7$ Hz), 3.30-3.39 (2H, m), 3.71-3.79 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.1$ Hz, 4.0 Hz), 6.92 (1H, t, $J=9.5$ Hz), 7.09-7.15 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J=2.5$ Hz)。

[4912] 实例37

[4913] 5-氟-2-(4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-基)苄腈

[4914] 类似实例33而合成。

[4915] (乙醇/二乙醚) m.p. 206.0℃至206.9℃

[4916] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.69-1.76 (2H, m), 1.83-1.92 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.93 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 3.08-3.17 (2H, m), 3.18-3.25 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.59 (1H, dd, $J=9.0$ Hz, 3.5 Hz), 6.99 (1H, t, $J=9.8$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J=9.3$ Hz, 4.8 Hz), 7.47 (1H, dt, $J=3.0$ Hz, 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, $J=8.5$ Hz, 3.0 Hz), 10.02 (1H, s)。

[4917] 实例38

[4918] 8-氟-5-{[4-羟基-1-(喹啉-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4919] 类似实例33而合成。

[4920] (乙醇/乙酸乙酯)m.p.198℃至199℃

[4921] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.79–1.90 (4H, m), 2.09 (1H, s), 2.60–2.65 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.47–3.55 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.33–4.41 (2H, m), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.91 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 7.20–7.25 (1H, m), 7.50–7.56 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.2Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.89 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$)。

[4922] 实例39

[4923] 8-氟-5-{[4-羟基-1-(异喹啉-1-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4924] 类似实例33而合成。

[4925] (乙醇/乙酸乙酯)m.p.198℃至199℃

[4926] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.92–1.99 (2H, m), 2.05–2.14 (3H, m), 2.64–2.69 (2H, m), 3.05 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.44–3.51 (2H, m), 3.64–3.71 (2H, m), 3.93 (2H, s), 6.52 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.23–7.27 (1H, 与溶剂信号重迭), 7.49–7.54 (1H, m), 7.55 (1H, brs), 7.59–7.64 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 8.15 (1H, d, $J=5.8\text{Hz}$)。

[4927] 实例40

[4928] 1-氨基-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4929] 氩气氛围下,于5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.5g)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)悬浮液中,添加氢化钠(55%油中)(0.050g),于室温搅拌该混合物15分钟。0℃,于混合物中添加2-[(胺氧基)磺酰基]-1,3,5-三甲基苯(0.293g),相同温度下,搅拌反应混合物1小时。加水于反应液,以过滤器收集沉淀物,利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯→二氯甲烷/甲醇)纯化,以乙醇/乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,风干(60℃)而提供标题化合物(0.3g)。

[4930] (乙酸乙酯/乙醇)m.p.187℃至189℃

[4931] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81–1.96 (4H, m), 2.02 (1H, s), 2.66–2.71 (2H, m), 2.91–2.97 (2H, m), 3.26–3.34 (2H, m), 3.61–3.68 (2H, m), 3.86 (2H, s), 5.00 (2H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.4Hz), 6.98 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 9.1Hz), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[4932] 实例41

[4933] 5-{[1-(2,5-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4934] 于微波反应管中添加8-氟-5-[(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(384mg)、1-溴-2,5-二氯苯(295mg)、叔丁醇钠(151mg)、参(二亚苄基丙酮)二钯(0)(11.96mg)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(BINAP)(24.39 mg)与甲苯(3mL),密封该管。然后于130℃,以微波照射该管1小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液,其有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化并以甲醇/乙酸乙酯再结晶而提供标题化合物(7.5mg)。

[4935] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.191.5℃

[4936] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.87-1.90 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.07-3.12 (2H,m), 3.22-3.24 (2H,m), 3.87 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 6.95 (1H,dd,J=8.5Hz,2.5Hz), 7.07 (1H,d,J=2.5Hz), 7.28 (1H,d,J=8.5Hz), 7.54 (1H,brs)。

[4937] 实例42

[4938] 5-{[1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4939] 氩气氛围下,于70℃搅拌8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(355mg)、6-(2,4-二氯苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(442mg)与磷酸三钾(72.7mg)的N,N-二甲基甲酰胺:2-丙醇(1:1)(3.6mL)溶液22小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液,其有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物以乙酸乙酯再结晶,以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(427mg)。

[4940] (乙酸乙酯)m.p.209.1℃

[4941] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:1.69-1.71 (2H,m), 1.84-1.89 (2H,m), 2.47 (2H,t,J=7.5Hz), 2.93 (2H,t,J=7.5Hz), 2.99-3.08 (4H,m), 3.80 (2H,s), 4.74 (1H,brs), 6.60 (1H,dd,J=9.0Hz,3.5Hz), 7.01 (1H,t,J=9.0Hz), 7.21 (1H,d,J=8.5Hz), 7.35 (1H,dd,J=8.5Hz,2.5Hz), 7.52 (1H,d,J=2.5Hz), 10.01 (1H,brs)。

[4942] 实例43

[4943] 5-{[1-(2-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4944] 类似实例6而合成。

[4945] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.88-1.90 (2H,m), 1.95-2.01 (2H,m), 2.05 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H,m), 3.22-3.25 (2H,m), 3.88 (2H,s), 6.50 (1H,dd,J=9.0Hz,3.5Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 6.98 (1H,t,J=8.0Hz), 7.11 (1H,d,J=8.0Hz), 7.23 (1H,t,J=8.0Hz), 7.37 (1H,d,J=8.0Hz), 7.56 (1H,brs)。

[4946] 实例44

[4947] 5-{[1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4948] 类似实例42而合成。

[4949] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.207.9℃

[4950] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.87-1.89 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.06-3.09 (2H,m), 3.13-3.15 (2H,m), 3.87 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.5Hz,4.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.5Hz), 7.12 (1H,d,J=7.5Hz), 7.21 (1H,d,J=9.0Hz), 7.54 (1H,brs)。

[4951] 实例45

[4952] 5-{[1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4953] 类似实例42而合成。

[4954] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.208℃

[4955] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87–1.89 (2H, m), 1.93–1.99 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.07–3.09 (2H, m), 3.13–3.15 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.91–6.97 (2H, m), 7.07 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 5.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs)。

[4956] 实例46

[4957] 8-氟-5-[(4-羟基-1-苯基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4958] 类似实例42而合成。

[4959] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 177.0°C 至 177.4°C

[4960] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84–1.94 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.19–3.24 (2H, m), 3.49–3.53 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.85–6.89 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.98–6.99 (2H, m), 7.25–7.29 (2H, m), 7.58 (1H, brs)。

[4961] 实例47

[4962] 8-氟-5-({4-羟基-1-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4963] 类似实例42而合成。

[4964] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 200.7°C

[4965] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.85–1.93 (4H, m), 2.06 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.19–3.24 (2H, m), 3.46–3.49 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.94 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.60 (1H, brs)。

[4966] 实例48

[4967] 8-氟-5-({4-羟基-1-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4968] 类似实例42而合成。

[4969] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 216.1°C

[4970] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.85–1.87 (4H, m), 2.09 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.29–3.35 (2H, m), 3.63–3.66 (2H, m), 3.83 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.48 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs)。

[4971] 实例49

[4972] 5-([1-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4973] 类似实例42而合成。

[4974] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84–1.92 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.17–3.22 (2H, m), 3.45–3.47 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.89 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.21 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)。

[4975] 实例50

[4976] 5-([1-(3-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[4977] 类似实例42而合成。

[4978] (乙酸乙酯)m.p.169℃至170℃

[4979] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.83-1.91 (4H,m), 2.05 (1H,brs), 2.65 (2H,t,J= 7.5Hz), 3.00 (2H,t,J=7.5Hz), 3.21-3.27 (2H,m), 3.50-3.53 (2H,m), 3.84 (2H,s), 6.47 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.79-6.84 (2H,m), 6.90-6.93 (2H,m), 7.17 (1H,t, J=8.5Hz), 7.56 (1H,brs)。

[4980] 实例51

[4981] 8-氟-5- {[4-羟基-1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4982] 类似实例42而合成。

[4983] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.178.2℃至178.8℃

[4984] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.88-1.91 (4H,m), 2.11 (1H,brs), 2.65 (2H,t,J= 8.0Hz), 3.01 (2H,t,J=8.0Hz), 3.24-3.29 (2H,m), 3.52-3.56 (2H,m), 3.85 (2H,s), 6.47 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 7.16-7.18 (1H,m), 7.23-7.25 (1H,m), 7.56 (1H,brs), 8.09-8.10 (1H,m), 8.36-8.37 (1H,m)。

[4985] 实例52

[4986] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4987] 类似实例42而合成。

[4988] (甲醇/二氯甲烷)m.p.190.6℃至190.7℃

[4989] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.86-1.89 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H,m), 3.23-3.26 (2H,m), 3.85 (2H,s), 6.48 (1H,dd,J=9.5Hz,4.0Hz), 6.91-6.95 (2H,m), 7.05-7.07 (2H,m), 7.56 (1H,brs)。

[4990] 实例53

[4991] 5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4992] 类似实例42而合成。

[4993] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.198.7℃至198.9℃

[4994] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.87-1.90 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.06-3.09 (2H,m), 3.20-3.22 (2H,m), 3.87 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.89 (1H,d,J=10.5Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 7.40 (1H,d,J=7.5Hz), 7.52 (1H,brs)。

[4995] 实例54

[4996] 5- {[1-(2,3-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[4997] 类似实例42而合成。

[4998] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.228.7℃

[4999] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.88-1.90 (2H,m), 1.94-2.00 (2H,m), 2.04 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H,m), 3.20-3.23 (2H,m), 3.88 (2H,s), 6.50 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.94 (1H,t,J=9.0Hz), 7.01-7.03 (1H,m), 7.16-7.17

(2H,m), 7.53 (1H,brs)。

[5000] 实例55

[5001] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5002] 类似实例42而合成。

[5003] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.225.5℃至225.6℃

[5004] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.63-1.65 (2H,m), 1.78-1.81 (2H,m), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.92 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.96-2.99 (2H,m), 3.35-3.40 (2H,m), 3.77 (2H,s), 4.81 (1H,brs), 6.59 (1H,dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 7.02 (1H,dd, $J=9.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.23-7.29 (2H,m), 10.03 (1H,brs)。

[5005] 实例56

[5006] 5- ({1-[4-氯-2-(三氟甲基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5007] 类似实例42而合成。

[5008] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.211.3℃至211.5℃

[5009] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.82-1.85 (2H,m), 1.88-1.94 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.66 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.89-2.91 (2H,m), 3.02 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.11-3.14 (2H,m), 3.86 (2H,s), 6.49 (1H,dd, $J=9.5\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.93 (1H,t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.37 (1H,d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.49 (1H,dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.56 (1H,brs), 7.61 (1H,d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[5010] 实例57

[5011] 5- {[1-(3,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5012] 类似实例42而合成。

[5013] (乙酸-二甲基亚砩)m.p.230.9℃至231.2℃

[5014] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.62 (2H,m), 1.77-1.81 (2H,m), 2.43 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.82 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.14 (2H,m), 3.47-3.68 (2H,m), 3.75 (2H,s), 4.89 (1H,brs), 6.57 (1H,dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.96 (1H,dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.01 (1H,dd, $J=9.0\text{Hz}, 1.0\text{Hz}$), 7.14 (1H,d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.38 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.02 (1H,brs)。

[5015] 实例58

[5016] 8-氟-5- {[4-羟基-1-(噻吩-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5017] 类似实例42而合成。

[5018] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.200.4℃至200.5℃

[5019] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.84-1.87 (2H,m), 1.90-1.95 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.65 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.12-3.17 (2H,m), 3.37-3.40 (2H,m), 3.84 (2H,s), 6.25 (1H,dd, $J=3.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.47 (1H,dd, $J=9.5\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.90 (1H,dd, $J=5.0\text{Hz}, 1.5\text{Hz}$), 6.92 (1H,t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.24 (1H,dd, $J=5.0\text{Hz}, 3.0\text{Hz}$), 7.57 (1H,brs)。

[5020] 实例59

[5021] 5- {[1-(4-氯-2-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5022] 类似实例42而合成。

[5023] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.214℃至215℃

[5024] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86–1.94 (4H, m), 2.02 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90–2.93 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01–3.07 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.16 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[5025] 实例60

[5026] 8-氟-5-({4-羟基-1-[2-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5027] 类似实例42而合成。

[5028] (乙酸乙酯/己烷)m.p.168℃

[5029] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.85–1.88 (2H, m), 1.90–1.96 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.10–3.15 (2H, m), 3.23–3.25 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, dt, $J=1.5\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.08 (1H, dd, $J=8.0\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.19–7.24 (2H, m), 7.55 (1H, brs)。

[5030] 实例61

[5031] 5-{{1-(2-氯-6-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5032] 类似实例42而合成。

[5033] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.212℃至213℃

[5034] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.82–1.84 (2H, m), 1.90–1.96 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05–3.09 (2H, m), 3.47–3.52 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.95–6.97 (2H, m), 7.16–7.18 (1H, m), 7.53 (1H, brs)。

[5035] 实例62

[5036] 5-{{1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5037] 类似实例42而合成。

[5038] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.185.1℃至185.2℃

[5039] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86–1.89 (2H, m), 1.90–1.96 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09–3.14 (2H, m), 3.26–3.28 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.79 (1H, dd, $J=10.5\text{Hz}$, 7.5 Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 7.0Hz), 7.54 (1H, brs)。

[5040] 实例63

[5041] 5-{{1-(2-溴-4-氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5042] 类似实例42而合成。

[5043] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.204.9℃

[5044] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87–1.89 (2H, m), 1.93–1.99 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66

(2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.55 (1H, brs), 7.57 (1H, d, J=2.5Hz)。

[5045] 实例64

[5046] 5- {[1-(4-氯-3-甲氧基苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5047] 类似实例42而合成。

[5048] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 222.6℃至222.7℃

[5049] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.61-1.63 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.74 (1H, brs), 6.52 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.66 (1H, d, J=2.5Hz), 7.00 (1H, t, J=9.0Hz), 7.16 (1H, d, J=8.5Hz), 10.01 (1H, brs)。

[5050] 实例65

[5051] 5- {[1-(2,6-二氯苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5052] 类似实例42而合成。

[5053] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 203.6℃至203.8℃ ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.81-1.83 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.02 (2H, m), 3.04 (2H, t, J=7.5Hz), 3.63-3.68 (2H, m), 3.89 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=9.0 Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.97 (1H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.30 (1H, d, J=8.0Hz), 7.53 (1H, brs)。

[5054] 实例66

[5055] 5- {[1-(3-乙氧基苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5056] 类似实例42而合成。

[5057] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 128.1℃

[5058] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.41 (3H, t, J=7.0Hz), 1.82-1.84 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.19-3.24 (2H, m), 3.50-3.52 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.02 (2H, q, J=7.0Hz), 6.41 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.47 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.52 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.58 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 6.92 (1H, dd, J=9.0Hz, 1.0Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0Hz), 7.51 (1H, brs)。

[5059] 实例67

[5060] 5- {[1-(4-乙氧基苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5061] 类似实例42而合成。

[5062] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 198.8℃至199.1℃

[5063] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 1.85-1.88 (2H, m), 1.90-1.96 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.14 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.99 (2H, q, J=7.0Hz), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.84

(2H,d,J=9.0Hz),6.92(1H,t,J=9.0Hz),6.96(2H,d,J=9.0Hz),7.57(1H,brs)。

[5064] 实例68

[5065] 8-氟-5-{[4-羟基-1-(2,4,6-三氯苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5066] 类似实例42而合成。

[5067] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.239.4℃至239.8℃

[5068] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.80-1.83(2H,m),1.90-1.96(2H,m),2.06(1H,brs),2.66(2H,t,J=7.5Hz),2.93-2.96(2H,m),3.03(2H,t,J=7.5Hz),3.61-3.66(2H,m),3.87(2H,s),6.50(1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.93(1H,t,J=9.0Hz),7.26(1H,s),7.32(1H,s),7.56(1H,brs)。

[5069] 实例69

[5070] 8-氟-5-({4-羟基-1-[3-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5071] 类似实例42而合成。

[5072] (乙酸乙酯/己烷)m.p.131.1℃至131.3℃

[5073] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.25(6H,d,J=7.0Hz),1.85-1.87(2H,m),1.89-1.95(2H,m),2.01(1H,brs),2.65(2H,t,J=7.5Hz),2.86(1H,sep,J=7.0 Hz),3.01(2H,t,J=7.5Hz),3.18-3.23(2H,m),3.48-3.51(2H,m),3.85(2H,s),6.48(1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.75(1H,dd,J=8.0Hz,1.0Hz),6.81(1H,dd,8.0Hz,2.0Hz),6.86(1H,dd,J=2.0Hz,1.0Hz),6.92(1H,t,J=9.0Hz),7.20(1H,t,J=8.0Hz),7.52(1H,brs)。

[5074] 实例70

[5075] 8-氟-5-({4-羟基-1-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5076] 类似实例42而合成。

[5077] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.194.9℃至195.0℃

[5078] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.23(6H,d,J=7.0Hz),1.84-1.87(2H,m),1.88-1.94(2H,m),2.00(1H,brs),2.65(2H,t,J=7.5Hz),2.85(1H,sep,J=7.0 Hz),3.02(2H,t,J=7.5Hz),3.14-3.20(2H,m),3.43-3.47(2H,m),3.84(2H,s),6.47(1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.92(1H,t,J=9.0Hz),6.93(2H,d,J=8.5Hz),7.14(2H,d,J=8.5Hz),7.52(1H,brs)。

[5079] 实例71

[5080] 5-{[1-(3,5-二氯吡啶-4-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5081] 类似实例42而合成。

[5082] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.225.8℃至225.9℃

[5083] ^1H NMR(CDCl₃) δ ppm:1.84-1.86(2H,m),1.91-1.97(2H,m),2.07(1H,brs),2.66(2H,t,J=7.5Hz),3.03(2H,t,J=7.5Hz),3.23-3.25(2H,m),3.67-3.72(2H,m),3.88(2H,s),6.49(1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.93(1H,t,J=9.0Hz),7.51(1H,brs),8.34(2H,s)。

[5084] 实例72

[5085] 4-(4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-基)

苜蓿

[5086] 类似实例42而合成。

[5087] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.216℃

[5088] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.78-1.84 (2H,m), 1.86-1.88 (2H,m), 2.12 (1H,brs), 2.65 (2H,t,J=7.5Hz), 3.00 (2H,t,J=7.5Hz), 3.35-3.40 (2H,m), 3.69-3.72 (2H,m), 3.83 (2H,s), 6.46 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.90 (2H,d,J=9.5Hz), 6.92 (1H,t,J=9.0Hz), 7.50 (2H,d,J=9.5Hz), 7.57 (1H,brs)。

[5089] 实例73

[5090] 3-(4-[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基)-4-羟基哌啶-1-基)

苜蓿

[5091] 类似实例42而合成。

[5092] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.175℃至177℃

[5093] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.85-1.88 (4H,m), 2.07 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.01 (2H,t,J=7.5Hz), 3.25-3.30 (2H,m), 3.54-3.56 (2H,m), 3.84 (2H,s), 6.47 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 7.08-7.10 (1H,m), 7.15-7.17 (2H,m), 7.31-7.34 (1H,m), 7.55 (1H,brs)。

[5094] 实例74

[5095] 8-氟-5-([4-羟基-1-(4-苯氧基苯基)哌啶-4-基]甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5096] 类似实例42而合成。

[5097] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.186.9℃至187.2℃

[5098] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.87-1.96 (4H,m), 2.02 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.15-3.21 (2H,m), 3.41-3.44 (2H,m), 3.86 (2H,s), 6.48 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 6.95-6.98 (6H,m), 7.04 (1H,t,J=7.5Hz), 7.28-7.31 (2H,m), 7.53 (1H,brs)。

[5099] 实例75

[5100] 5-(1-[2-氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5101] 类似实例42而合成。

[5102] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.190.4℃至190.5℃

[5103] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.88-1.91 (2H,m), 1.94-2.00 (2H,m), 2.04 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H,m), 3.24-3.26 (2H,m), 3.88 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.85 (1H,dd,J=8.5Hz,1.0Hz), 6.94 (1H,t,J=9.0Hz), 6.94 (1H,d,J=1.0Hz), 7.37 (1H,d,J=8.5Hz), 7.52 (1H,brs)。

[5104] 实例76

[5105] 8-氟-5-([4-羟基-1-[2-(丙-2-基)苯基]哌啶-4-基]甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5106] 类似实例42而合成。

[5107] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.163.0℃至163.3℃

[5108] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.22 (6H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.86–1.95 (4H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.86–2.89 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.10–3.13 (2H, m), 3.48 (1H, sep, $J=7.0\text{Hz}$), 3.89 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09–7.12 (1H, m), 7.15–7.19 (2H, m), 7.26–7.28 (1H, m), 7.51 (1H, brs)。

[5109] 实例77

[5110] 5- {[1-(2-氯-5-硝苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5111] 类似实例42而合成。

[5112] (乙酸乙酯) m.p. 204.8°C至205.4°C

[5113] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.91–1.94 (2H, m), 1.95–2.01 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.67 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.04 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.17–3.23 (2H, m), 3.29–3.31 (2H, m), 3.89 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.94 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs), 7.84 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.95 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[5114] 实例78

[5115] 5- {[1-(2-乙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5116] 类似实例42而合成。

[5117] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 178.6°C至179.3°C

[5118] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.25 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.86–1.95 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.71 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.91–2.93 (2H, m), 3.04 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.07–3.12 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05–7.13 (1H, m), 7.13–7.18 (2H, m), 7.23–7.25 (1H, m), 7.61 (1H, brs)。

[5119] 实例79

[5120] 8-氟-5- ({4-羟基-1-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-基]甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5121] 类似实例42而合成。

[5122] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 159.4°C至159.5°C

[5123] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87–1.90 (4H, m), 2.06 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.00 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.25–3.31 (2H, m), 3.55–3.58 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.35 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 7.57 (1H, brs)。

[5124] 实例80

[5125] 5- {[1-(4-氯-3-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5126] 类似实例42而合成。

[5127] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 216.1°C至216.3°C

[5128] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.59–1.61 (2H, m), 1.77–1.83 (2H, m), 2.26 (3H, s), 2.42 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.04–3.09 (2H, m), 3.47–3.49 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.72 (1H, brs), 6.56 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 6.80 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.94 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 10.01 (1H, brs)。

[5129] 实例81

[5130] 2-氯-5-(4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-1-基)苯甲酸乙酯

[5131] 类似实例42而合成。

[5132] (乙酸乙酯)m.p.148℃

[5133] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.41 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.86-1.88 (4H, m), 2.04 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.21-3.27 (2H, m), 3.50-3.52 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.40 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.92 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.29 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[5134] 实例82

[5135] 5-{[1-(2-氯-4-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5136] 类似实例42而合成。

[5137] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.04-3.09 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 1.5Hz), 7.20 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs)。

[5138] 实例83

[5139] 8-氟-5-{[4-羟基-1-(4-甲基苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5140] 类似实例42而合成。

[5141] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.181℃

[5142] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84-1.87 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.13-3.19 (2H, m), 3.42-3.45 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.47 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.90 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.92 (2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[5143] 实例84

[5144] 5-{[1-(4-氯-2-硝苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5145] 类似实例42而合成。

[5146] (甲醇/二氯甲烷)m.p.188℃至189℃

[5147] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.84-1.86 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.12 (2H, m), 3.23-3.28 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.5Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.51 (1H, brs), 7.80 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$)。

[5148] 实例85

[5149] 5-{[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5150] 类似实例42而合成。

[5151] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.196.0℃至196.1℃

[5152] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.98 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.61-6.67 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

[5153] 实例86

[5154] 8-氟-5-{[1-(2-氟-4-丙氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5155] 类似实例42而合成。

[5156] (乙酸乙酯)m.p.185.1℃至185.9℃

[5157] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.40 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.75-1.82 (2H, m), 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.85-3.88 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.62-6.67 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.52 (1H, brs)。

[5158] 实例87

[5159] 5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5160] 类似实例42而合成。

[5161] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.204.8℃至205.0℃

[5162] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.86-1.89 (2H, m), 1.92-1.97 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

[5163] 实例88

[5164] 5-({1-[2-氯-4-(丙-2-基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5165] 类似实例42而合成。

[5166] (乙酸乙酯)m.p.176.5℃至176.9℃

[5167] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.23 (6H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.84 (1H, sep, $J=6.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.24 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[5168] 实例89

[5169] 5-{[1-(2,4-二氯-6-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5170] 类似实例42而合成。

[5171] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.251.6℃至251.9℃

[5172] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.82-1.86 (3.2H, m), 1.94-2.00 (0.8H, m), 2.02 (0.6H, brs), 2.15 (0.4H, brs), 2.31 (1.8H, s), 2.35 (1.2H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.72-2.74 (1.2H,

m), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.10 (0.8H, m), 3.28-3.33 (0.8H, m), 3.75-3.80 (1.2H, m), 3.85 (1.2H, s), 3.93 (0.8H, s), 6.48-6.52 (1H, m), 6.91-6.95 (1H, m), 7.05 (0.4H, d, J=2.5Hz), 7.10 (0.6H, d, J=2.5Hz), 7.17 (0.6H, d, J=2.5 Hz), 7.21 (0.4H, d, J=2.5Hz), 7.58 (1H, brs)。

[5173] 实例90

[5174] 5- {[1-(2-氯-4-丙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5175] 类似实例42而合成。

[5176] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.197.5℃至197.6℃

[5177] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:0.93 (3H, t, J=7.5Hz), 1.59-1.64 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.51 (2H, t, J=7.5Hz), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.20 (1H, s), 7.57 (1H, brs)。

[5178] 实例91

[5179] 5- {[1-(2-氯-4-乙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5180] 类似实例42而合成。

[5181] (乙酸乙酯)m.p.167.8℃至168.0℃

[5182] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:1.22 (3H, t, J=7.5Hz), 1.87-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.58 (2H, q, J=7.5Hz), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.03 (1H, d, J=8.0Hz), 7.06 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.0Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.54 (1H, brs)。

[5183] 实例92

[5184] 5- {[1-(4-丁氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5185] 类似实例42而合成。

[5186] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.193.2℃至193.5℃

[5187] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:0.97 (3H, t, J=7.5Hz), 1.44-1.50 (2H, m), 1.72-1.77 (2H, m), 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.90 (2H, t, J=6.5Hz), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.61-6.67 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.57 (1H, brs)。

[5188] 实例93

[5189] 8-氟-5- ({1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5190] 类似实例42而合成。

[5191] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.191.9℃至192.2℃

[5192] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:1.32 (6H, d, J=6.0Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-

3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.44 (1H, sep, J=6.0Hz), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.60-6.66 (2H, m), 6.91-6.96 (2H, m), 7.54 (1H, brs)。

[5193] 实例94

[5194] 5- {[1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5195] 类似实例42而合成。

[5196] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.238.8℃至239.1℃

[5197] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.84 (2H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.01-3.04 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.45-3.50 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.00 (1H, dd, J=11.5Hz, 2.0Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.0Hz, 0.5Hz), 7.56 (1H, brs)。

[5198] 实例95

[5199] 5- {[1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5200] 类似实例42而合成。

[5201] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.239.3℃至239.6℃

[5202] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.81-1.84 (2H, m), 1.88-1.94 (2H, m), 2.05 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.01 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.44-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.75 (1H, ddd, J=11.5Hz, 8.5 Hz, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.96 (1H, ddd, J=8.5Hz, 5.0Hz, 3.0Hz), 7.55 (1H, brs)。

[5203] 实例96

[5204] 5- ({1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5205] 类似实例42而合成。

[5206] (乙酸乙酯/己烷)m.p.181.8℃至181.9℃

[5207] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.90 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.05 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H, m), 3.19-3.21 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.03-7.13 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.58 (1H, brs)。

[5208] 实例97

[5209] 5- ({1-[2,4-二氯-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5210] 类似实例42而合成。

[5211] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.254.8℃至254.9℃

[5212] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.69-1.71 (2H, m), 1.84-1.90 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.92 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02-3.07 (2H, m), 3.12-3.15 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.76 (1H, brs), 6.59 (1H, dd, J=9.5Hz, 4.0Hz), 7.01 (1H, t, J=9.5Hz), 7.26 (1H, s), 7.84 (1H, s), 10.02 (1H, brs)。

[5213] 实例98

[5214] 8-氟-5-({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5215] 类似实例42而合成。

[5216] (乙酸乙酯/己烷)m.p.174.2℃至174.3℃

[5217] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.87-1.90 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.02 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.11-3.16 (2H,m), 3.25-3.27 (2H,m), 3.86 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.91-7.02 (4H,m), 7.53 (1H,brs)。

[5218] 实例99

[5219] 8-氟-5-{{1-(2-氟-4-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5220] 类似实例42而合成。

[5221] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.201.3℃至201.9℃

[5222] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.86-1.89 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.00 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.04-3.10 (2H,m), 3.15-3.18 (2H,m), 3.77 (3H,s), 3.85 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.62-6.68 (2H,m), 6.91-7.00 (2H,m), 7.53 (1H,brs)。

[5223] 实例100

[5224] 8-氟-5-{{4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5225] 类似实例42而合成。

[5226] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.79-1.85 (2H,m), 1.86-1.94 (2H,m), 2.07 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=8.0Hz), 2.99-3.06 (4H,m), 3.42-3.50 (2H,m), 3.85 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz), 6.59-6.67 (2H,m), 6.93 (1H,t,J=9.4Hz), 7.64 (1H,brs)。

[5227] 实例101

[5228] 8-氯-5-{{1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5229] 类似实例42而合成。

[5230] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.222.9℃至223.0℃

[5231] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.86-1.89 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.00 (1H,brs), 2.64 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H,m), 3.24-3.26 (2H,m), 3.88 (2H,s), 6.55 (1H,d,J=9.0Hz), 6.94 (1H,t,J=9.0Hz), 7.05-7.07 (2H,m), 7.20 (1H,d,J=9.0Hz), 7.75 (1H,brs)。

[5232] 实例102

[5233] 8-氯-5-{{1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5234] 类似实例42而合成。

[5235] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.181.0℃至181.2℃

[5236] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.81-1.83 (2H,m), 1.86-1.92 (2H,m), 1.99 (1H,brs), 2.64 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.07-3.09 (2H,m), 3.45-3.49 (2H,m), 3.87 (2H,

s), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.74 (1H, brs)。

[5237] 实例103

[5238] 5-({1-[4-(苄基氧基)-2-氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5239] 类似实例42而合成。

[5240] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 193°C

[5241] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.69-6.75 (2H, m), 6.91-6.99 (2H, m), 7.31-7.43 (5H, m), 7.54 (1H, brs)。

[5242] 实例104

[5243] 8-氟-5-({1-[2-氟-4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5244] 类似实例42而合成。

[5245] (乙酸乙酯) m.p. 174°C

[5246] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.18 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.72-3.74 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.06-4.08 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

[5247] 实例105

[5248] 5-({1-[4-氯-2-氟-5-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5249] 类似实例42而合成。

[5250] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 208°C

[5251] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87-1.97 (4H, m), 2.04 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.12-3.17 (2H, m), 3.27-3.29 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=11.5Hz), 7.55 (1H, brs)。

[5252] 实例106

[5253] 5-{[1-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5254] 类似实例42而合成。

[5255] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 174.1°C至174.5°C

[5256] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.88 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03-3.09 (2H, m), 3.14-3.19 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.05 (2H, q, J=7.0Hz), 6.48 (1H, dd, J=9.5Hz, 3.5Hz), 6.73 (1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.82 (1H, dd, J=13.0Hz, 8.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.5Hz), 7.56 (1H, brs)。

[5257] 实例107

[5258] 5-{[1-(2-溴-5-乙氧基-4-硝苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢

喹啉-2 (1H)-酮

[5259] 类似实例42而合成。

[5260] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.36 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.71-1.73 (2H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.14-3.18 (2H, m), 3.29-3.37 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.80 (1H, brs), 6.60 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.87 (1H, s), 7.01 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 8.14 (1H, s), 10.02 (1H, brs)。

[5261] 实例108

[5262] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5263] 类似实例42而合成。

[5264] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.65-1.70 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.88 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.98-3.22 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.75 (1H, dd, $J=12.9\text{Hz}$, 6.3Hz), 7.07-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 10.31 (1H, s)。

[5265] 实例109

[5266] 5- ({1-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5267] 类似实例42而合成。

[5268] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 154.2°C 至 154.5°C

[5269] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.24 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.06 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.14 (2H, m), 3.26-3.28 (2H, m), 3.53 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 3.85 (2H, s), 4.42 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.99-7.07 (3H, m), 7.63 (1H, brs)。

[5270] 实例110

[5271] 5- {[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5272] 类似实例42而合成。

[5273] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 195.7°C 至 196.4°C

[5274] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98-3.01 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.41-3.45 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, s), 6.40-6.46 (2H, m), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[5275] 实例111

[5276] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5277] 类似实例42而合成。

[5278] (甲醇/乙酸乙酯) m.p. 231.6°C 至 232.9°C

[5279] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.68-1.75 (2H, m), 1.84-1.93 (2H, m), 1.41 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.00-3.70 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.75 (2H, s), 4.06 (1H, s), 6.41-6.46 (2H, m), 6.84-6.89 (1H, m), 6.91-6.99 (3H, m), 9.54 (1H, s)。

[5280] 实例112

[5281] 7- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5282] 类似实例42而合成。

[5283] (甲醇/乙酸乙酯)m.p.207.8℃至208.7℃

[5284] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.67 (2H,m), 1.79-1.88 (2H,m), 2.40 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.77 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98-3.05 (2H,m), 3.09-3.15 (2H,m), 3.73 (2H,s), 4.73 (1H,s), 6.47 (1H,d, $J=2.5\text{Hz}$), 6.50 (1H,dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.04-7.12 (2H,m), 7.16 (1H,dd, $J=9.0, 2.0\text{Hz}$), 7.29 (1H,dd, $J=12.5\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 10.01 (1H,s)。

[5285] 实例113

[5286] 8-氟-5- ({1-[2-氟-4-(羟基甲基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5287] 于5- ({1-[4-(乙氧基甲基)-2-氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (591mg) 的四氢呋喃 (THF) (12mL) 溶液中, 添加5N盐酸 (6mL), 此反应混合物于70℃搅拌16小时。接着, 于反应液中添加水与乙酸乙酯, 搅拌此混合物, 以过滤器收集沉淀物。所得固体以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (165mg)。

[5288] (乙酸乙酯)m.p.202.4℃至202.6℃

[5289] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.68 (2H,m), 1.84-1.90 (2H,m), 2.46 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.92 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.99-3.03 (2H,m), 3.11-3.14 (2H,m), 3.78 (2H,s), 4.41 (2H,d, $J=5.5\text{Hz}$), 4.69 (1H,brs), 5.15 (1H,t, $J=5.5\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.99-7.04 (4H,m), 10.02 (1H,brs)。

[5290] 实例114

[5291] 8-氯-5- {[1-(4-乙氧基-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5292] 类似实例42而合成。

[5293] (乙酸乙酯/己烷)m.p.169.0℃至169.2℃

[5294] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.43 (3H,t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.86-1.88 (2H,m), 1.92-1.99 (2H,m), 1.99 (1H,brs), 2.64 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.04-3.09 (2H,m), 3.16-3.18 (2H,m), 3.87 (2H,s), 4.05 (2H,q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.55 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.73 (1H,dd, $J=13.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 6.82 (1H,dd, $J=13.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.19 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H,brs)。

[5295] 实例115

[5296] 8-氯-5- ({1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5297] 类似实例42而合成。

[5298] (乙酸乙酯/己烷)m.p.149.7℃至149.9℃

[5299] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.90 (2H,m), 1.93-1.98 (2H,m), 1.99 (1H,brs), 2.65 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.11-3.16 (2H,m), 3.25-3.28 (2H,m), 3.88 (2H,s), 6.55 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.95-7.02 (3H,m), 7.20 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H,brs)。

[5300] 实例116

[5301] 8- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5302] 类似实例42而合成。

[5303] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.67-1.77 (2H, m), 1.77-1.85 (2H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 3.00-3.09 (2H, m), 3.11-3.19 (2H, m), 3.80 (2H, s), 5.18 (1H, brs), 6.75-6.85 (2H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.09 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.16-7.20 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 9.71 (1H, brs)。

[5304] 实例117

[5305] 8-氯-5-{[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5306] 类似实例42而合成。

[5307] (乙酸乙酯) m.p. 190.3℃至190.4℃

[5308] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.14 (2H, m), 3.26-3.29 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J=11.0\text{Hz}$, 7.5Hz), 7.08 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 7.0Hz), 7.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5309] 实例118

[5310] 8-氯-5-{[1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5311] 类似实例42而合成。

[5312] (乙酸乙酯) m.p. 171.1℃至171.3℃

[5313] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98-3.02 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.41-3.45 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.43 (2H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, brs)。

[5314] 实例119

[5315] 6-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5316] 类似实例42而合成。

[5317] (甲醇/乙酸乙酯) m.p. 219.1℃至220.0℃

[5318] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.66 (2H, m), 1.81-1.89 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98-3.05 (2H, m), 3.09-3.15 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.72-6.78 (2H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.07 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.29 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 9.92 (1H, s)。

[5319] 实例120

[5320] 5-{[1-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5321] 类似实例42而合成。

[5322] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 208.9℃至209.3℃

[5323] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.40 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.82-1.84 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.12 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.21 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93

(1H, t, J=9.0Hz), 7.54 (1H, brs)。

[5324] 实例121

[5325] 8-氯-5-[[1-(4-乙氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5326] 类似实例42而合成。

[5327] (乙酸乙酯) m.p. 174.4℃-174.5℃

[5328] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.40 (3H, t, J=7.0Hz), 1.82-1.84 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.12 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0Hz), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 7.20 (1H, d, J=9.0Hz), 7.75 (1H, brs)。

[5329] 实例122

[5330] 5-[[1-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5331] 类似实例42而合成。

[5332] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 239.8℃至239.9℃

[5333] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.61 (1H, d, J=8.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.06 (1H, d, J=11.5Hz), 7.54 (1H, brs)。

[5334] 实例123

[5335] 8-氟-5-[(1-{2-氟-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5336] 类似实例42而合成。

[5337] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 128.7℃至130.7℃

[5338] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.10 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.57-3.59 (2H, m), 3.71-3.72 (2H, m), 3.83-3.85 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.08-4.10 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.64-6.70 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

[5339] 实例124

[5340] 8-氯-5-[[1-(4-氯-5-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5341] 类似实例42而合成。

[5342] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 228.1℃至229.0℃

[5343] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.45 (3H, t, J=7.0Hz), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.07 (2H, q, J=7.0Hz), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 6.60 (1H, d, J=8.0Hz), 7.07 (1H, d, J=11.5Hz), 7.20 (1H, d, J=9.0Hz), 7.75 (1H, brs)。

[5344] 实例125

[5345] 5-[[1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹

啉-2 (1H)-酮

[5346] 类似实例42而合成。

[5347] (二氯甲烷) m.p. 208.6℃至208.8℃

[5348] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.88 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.31 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08-3.13 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.85 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[5349] 实例126

[5350] 8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5351] 类似实例42而合成。

[5352] (二氯甲烷/甲醇) m.p. 212.2℃至213.1℃

[5353] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.88 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 2.31 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08-3.13 (2H, m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=12.0$), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5354] 实例127

[5355] 5-{[1-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5356] 类似实例42而合成。

[5357] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 258.8℃至259.0℃

[5358] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.88 (4H, m), 2.06 (1H, brs), 2.29 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.86-2.87 (2H, m), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.36-3.47 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.50 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.90 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[5359] 实例128

[5360] 5-{[1-(4-乙氧基-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5361] 类似实例42而合成。

[5362] (乙酸乙酯) m.p. 190.8℃至191.1℃

[5363] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08-3.13 (2H, m), 3.17-3.19 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.86 (2H, s), 4.03 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.65 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[5364] 实例129

[5365] 5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2 (1H)-酮

[5366] 回流加热1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-[(8-氟-2-甲氧基喹啉-5-基)氧基]甲基哌啶-4-醇 (0.34g) 的1N氯化氢/乙醇 (14mL) 溶液9小时。令反应混合物冷却至室温后,蒸馏

掉溶剂,于残留物中添加乙醇-水,以过滤器收集不溶性沉淀物,所得固体以乙酸/水再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥(60℃风干)而提供标题化合物(0.27g)。

[5367] m.p.297℃

[5368] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} :1.67-1.75 (2H,m), 1.75-1.85 (2H,m), 2.95-3.04 (2H,m), 3.35-3.44 (2H,m), 3.90 (2H,s), 4.86 (1H,s), 6.54 (1H,d, J=9.8Hz), 6.68 (1H,dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 7.23-7.31 (2H,m), 7.33 (1H,dd, J=10.8Hz, 9.0Hz), 8.23 (1H,dd, J=9.8Hz, 1.5Hz), 11.73 (1H,s)。

[5369] 实例130

[5370] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5371] 类似实例42而合成。

[5372] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} :1.63-1.67 (2H,m), 1.77-1.84 (2H,m), 2.42-2.49 (2H,m), 2.86 (2H,t, J=7.8Hz), 2.96-3.03 (2H,m), 3.10-3.14 (2H,m), 3.78 (2H,s), 4.75 (1H,s), 6.75 (1H,dd, J=12.9Hz, 6.3Hz), 6.99-7.05 (1H,m), 7.25-7.29 (1H,m), 7.40 (1H,m), 10.30 (1H,s)。

[5373] 实例131

[5374] 5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5375] 类似实例42而合成。

[5376] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} :1.66-1.71 (2H,m), 1.78-1.82 (2H,m), 2.42-2.49 (2H,m), 2.88-2.92 (2H,m), 2.96-3.12 (4H,m), 3.80 (2H,s), 4.78 (1H,s), 6.76 (1H, dd, J=12.6Hz, 6.3Hz), 7.25 (1H,d, J=11.4Hz), 7.71 (1H,d, J=6.9Hz), 10.32 (1H,s)。

[5377] 实例132

[5378] 5- {[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5379] 类似实例42而合成。

[5380] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} :1.28 (3H,t, J=7.2Hz), 1.63-1.67 (2H,m), 1.76-1.83 (2H,m), 2.42-2.49 (2H,m), 2.84-2.98 (6H,m), 3.78 (2H,s), 3.96 (2H,q, J=7.2Hz), 4.62 (1H,s), 6.65-6.77 (3H,m), 6.96-7.03 (1H,m), 10.21 (1H,s)。

[5381] 实例133

[5382] 8-氟-5- {[1-(2-氟-4-羟基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5383] 氢气氛围下,于室温搅拌5-({1-[4-(苄基氧基)-2-氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮(5.14g)与10%钨碳(含水)(1g)的乙醇(100mL)溶液1.5小时。以硅藻土过滤去除不溶物质,蒸馏掉滤液的溶剂。残留物以乙酸乙酯/甲醇洗涤,干燥而提供标题化合物(590mg)。

[5384] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} :1.62-1.65 (2H,m), 1.80-1.86 (2H,m), 2.45 (2H,t, J=7.5Hz), 2.91 (2H,t, J=7.5Hz), 2.92-2.94 (4H,m), 3.75 (2H,s), 4.62 (1H, brs), 6.49-6.53 (2H,m), 6.57 (1H,dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.89-6.93 (1H,m), 6.99 (1H,t, J=9.0Hz), 9.36

(1H, brs), 10.00 (1H, brs)。

[5385] 实例134

[5386] 4- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2 (1H)-酮

[5387] 类似实例42而合成。

[5388] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73-1.82 (2H, m), 1.82-1.92 (2H, m), 3.02-3.20 (4H, m), 3.96 (2H, s), 4.92 (1H, brs), 7.08-7.14 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.34 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.93-7.97 (1H, m), 11.35 (1H, brs)。

[5389] 实例135

[5390] 5- {[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5391] 类似实例42而合成。

[5392] (乙酸乙酯) m.p. 207.9°C 至 208.8°C

[5393] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 2.98-3.03 (2H, m), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.45 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.95 (2H, q, J=7.0Hz), 6.38-6.44 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.52 (1H, brs)。

[5394] 实例136

[5395] 8-氟-5- ({1-[2-氟-4-(2-氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5396] 类似实例42而合成。

[5397] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 186.5°C 至 186.7°C

[5398] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.11 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.13-4.20 (2H, m), 4.68-4.79 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.65-6.71 (2H, m), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.98 (1H, t, J=9.0Hz), 7.55 (1H, brs)。

[5399] 实例137

[5400] 8-氯-5- {[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5401] 类似实例42而合成。

[5402] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 180.6°C 至 181.0°C

[5403] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.39 (3H, t, J=7.0Hz), 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.01 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.41-3.45 (2H, m), 3.87 (2H, s), 3.95 (2H, q, J=7.0Hz), 6.38-6.44 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0Hz), 7.74 (1H, brs)。

[5404] 实例138

[5405] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2 (1H)-酮

[5406] 类似实例42而合成。

[5407] (甲醇/乙酸乙酯) m.p. 275.7°C 至 277.0°C

[5408] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73-1.79 (2H, m), 1.82-1.91 (2H, m), 3.02-3.10 (2H, m),

3.13-3.21 (2H, m), 3.92 (2H, s), 4.87 (1H, s), 6.44 (1H, d, J=9.5Hz), 6.71 (1H, d, J=8.5Hz), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.10 (1H, t, J=8.5Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.31 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 7.39 (1H, t, J=8.5Hz), 8.20 (1H, d, J=10.0Hz), 11.72 (1H, s)。

[5409] 实例139

[5410] 8-氯-5-{[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5411] 类似实例33而合成。

[5412] (乙酸/水) m.p. 218°C

[5413] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.82-1.89 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.61-2.67 (2H, m), 3.02 (2H, t, J=7.7Hz), 3.26-3.35 (2H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=8.9Hz), 7.19 (1H, d, J=8.9Hz), 7.60 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.75 (1H, brs), 8.13 (1H, d, J=2.3Hz)。

[5414] 实例140

[5415] 5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

[5416] 类似实例129而合成。

[5417] (乙酸/水) m.p. 255°C至256°C

[5418] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.71-1.80 (2H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.12-3.20 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.87 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=9.8Hz), 6.67 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.4Hz), 7.11 (1H, t, J=9.1Hz), 7.18 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.1 Hz), 7.29-7.36 (2H, m), 8.22 (1H, dd, J=1.5Hz, 9.8Hz), 11.73 (1H, s)。

[5419] 实例141

[5420] 5-{[1-(1-苯并噻吩-5-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5421] 类似实例42而合成。

[5422] (乙酸乙酯/甲醇/二氯甲烷) m.p. 209.5°C至210.2°C

[5423] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.91 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.04 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.22-3.27 (2H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.23 (1H, d, J=5.5Hz), 7.36 (1H, d, J=2.5Hz), 7.41 (1H, d, J=5.5Hz), 7.54 (1H, brs), 7.74 (1H, d, J=8.5Hz)。

[5424] 实例142

[5425] 5-{[1-(1-苯并噻吩-5-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5426] 类似实例42而合成。

[5427] (乙酸乙酯/二氯甲烷) m.p. 193.8°C至194.5°C

[5428] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.91 (2H, m), 1.95-2.00 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, J=7.5Hz), 3.01 (2H, t, J=7.5Hz), 3.22-3.27 (2H, m), 3.51-3.53 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=9.0Hz), 7.13 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.5Hz), 7.19 (1H, d, J=9.0Hz), 7.24

(1H,d,J=5.5Hz), 7.36 (1H,d,J=2.5Hz), 7.41 (1H,d,J =5.5Hz), 7.74 (1H,d,J=8.5Hz), 7.75 (1H,brs)。

[5429] 实例143

[5430] 8-氟-5-({1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5431] 类似实例42而合成。

[5432] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87-1.89 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.00 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.06-3.11 (2H,m), 3.18-3.20 (2H,m), 3.86 (2H,s), 4.28-4.33 (2H,m), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.66-6.69 (1H,m), 6.73 (1H,dd,J=13.0Hz,3.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 6.99 (1H,t,J=9.0Hz), 7.51 (1H,brs)。

[5433] 实例144

[5434] 8-氟-5-{{4-羟基-1-(喹啉6-基)哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5435] 类似实例42而合成。

[5436] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.92-1.94 (4H,m), 2.13 (1H,brs), 2.64 (2H,t,J=7.5Hz), 3.01 (2H,t,J=7.5Hz), 3.41-3.47 (2H,m), 3.79-3.81 (2H,m), 3.86 (2H,s), 6.47 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.92 (1H,t,J=9.0Hz), 7.34 (1H,d,J=2.5Hz), 7.53 (1H,brs), 7.57 (1H,dd,J=9.5Hz,2.5Hz), 7.94 (1H,d,J=9.5Hz), 8.60 (1H,d,J=2.0Hz), 8.69 (1H,d,J=2.0Hz)。

[5437] 实例145

[5438] 7-氨基-5-{{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐

[5439] 于70℃至80℃,搅拌7-氨基-8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(310mg)、6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(764mg)与氢氧化钠(63.2mg)的N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇(1:1)(4mL)溶液30分钟。令反应混合物冷却至室温后,于混合物中添加水与乙酸乙酯,以过滤器收集不溶性沉淀物。使所得固体溶于乙醇/6N盐酸中。以活性碳处理该溶液,过滤去除不溶物质,蒸馏掉滤液中的溶剂。残留物以乙醇洗涤,减压干燥而提供标题化合物(120mg)。

[5440] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.61-1.66 (2H,m), 1.82-1.91 (2H,m), 2.39 (2H,t,J=6.9Hz), 2.78 (2H,t,J=6.9Hz), 2.99-3.16 (4H,m), 3.67 (2H,s), 4.16-4.22 (4H,brs), 6.19 (1H,d,J=6.3Hz), 7.06-7.18 (2H,m), 7.30 (1H,dd,J=12.6Hz,2.4 Hz), 9.84 (1H,s)。

[5441] 实例146

[5442] 5-{{[1-(1-苯并呋喃-5-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5443] 类似实例42而合成。

[5444] (乙酸乙酯/二氯甲烷)m.p.215.7℃至216.0℃

[5445] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.65-1.68 (2H,m), 1.85-1.91 (2H,m), 2.42 (2H,t,J=7.5Hz), 2.87 (2H,t,J=7.5Hz), 3.04-3.08 (2H,m), 3.37-3.39 (2H,m), 3.77 (2H,s), 4.69 (1H,brs), 6.58 (1H,dd,J=9.0Hz,3.5Hz), 6.82 (1H,d,J=2.0Hz), 7.00 (1H,t,J=9.0Hz), 7.03 (1H,dd,J=9.0Hz,2.0Hz), 7.15 (1H,d,J=2.0Hz), 7.42 (1H,d,J=9.0Hz), 7.87 (1H,

d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.01 (1H, brs)。

[5446] 实例147

[5447] 5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2-氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5448] 类似实例42而合成。

[5449] (乙酸乙酯/二氯甲烷) m.p. 201.6℃至202.0℃

[5450] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87-1.90 (2H, m), 1.93-1.98 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09-3.14 (2H, m), 3.22-3.25 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.45 (1H, t, $J=73.8\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs)。

[5451] 实例148

[5452] 5-[(1-{4-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5453] 氮气氛围下,于室温搅拌8-氟-5-[[1-(2-氟-4-羟基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(182mg)、碳酸钾(124mg)与4-氯苄基溴化物(120mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2.7mL)悬浮液3小时,接着于60℃搅拌1.5小时。于反应液中添加水与乙酸乙酯,以过滤器收集沉淀物,所得固体以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(126mg)。

[5454] (乙酸乙酯) m.p. 200.0℃至200.1℃

[5455] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.88 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.10 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.71 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.33-7.37 (4H, m), 7.49 (1H, brs)。

[5456] 实例149

[5457] 8-氯-5-[[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5458] 类似实例42而合成。

[5459] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 175.6℃至176.1℃

[5460] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.00-3.04 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.44-3.48 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.60-6.66 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, brs)。

[5461] 实例150

[5462] 8-氟-5-[(1-{2-氟-4-[(4-氟苄基)氧基]苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5463] 类似实例148而合成。

[5464] $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06-3.10 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.67-6.70 (1H, m), 6.72 (1H, dd, $J=$

13.5Hz, 2.5Hz), 6.93 (1H, t, J=9.5Hz), 6.97 (1H, t, J=9.5Hz), 7.07 (2H, t, J=8.5Hz), 7.39 (2H, dd, J=8.5Hz, 5.5Hz), 7.52 (1H, brs)。

[5465] 实例151

[5466] 8-氯-5-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5467] 类似实例33而合成。

[5468] (乙酸乙酯/己烷)m.p.193.0℃至194.7℃

[5469] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.72 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.5Hz), 2.88 (2H, t, J=7.5Hz), 3.27-3.34 (2H, m), 3.78-3.90 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.85 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=9.0Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0Hz), 8.15 (1H, d, J=2.0Hz), 8.43-8.46 (1H, m), 9.36 (1H, s)。

[5470] 实例152

[5471] 8-氟-5-{{1-(2-氟-4-{{4-(三氟甲氧基)苄基}氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5472] 类似实例148而合成。

[5473] (乙酸乙酯/己烷)m.p.199.9℃至200.5℃

[5474] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.11 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.68-6.70 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.98 (1H, t, J=9.0Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5Hz), 7.45 (2H, d, J=8.5Hz), 7.49 (1H, brs)。

[5475] 实例153

[5476] 8-氯-5-{{1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5477] 类似实例33而合成。

[5478] (乙酸乙酯)m.p.174.4℃至175.8℃

[5479] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.67 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85 (2H, t, J=7.5Hz), 3.22-3.31 (2H, m), 3.73-3.82 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.82 (1H, s), 6.66 (1H, d, J=8.5Hz), 7.21 (1H, d, J=8.5Hz), 7.77 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 8.07 (1H, d, J=2.0Hz), 9.35 (1H, s)。

[5480] 实例154

[5481] 8-氟-5-{{1-(2-氟-4-{{4-(三氟甲基)苄基}氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5482] 类似实例148而合成。

[5483] (乙酸乙酯/己烷)m.p.207.4℃至210.3℃

[5484] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.05-3.11 (2H, m), 3.16-3.18 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.67-6.70 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.98 (1H, t, J=9.0Hz), 7.53 (1H, brs), 7.53 (2H,

d, J=8.0Hz), 7.65 (2H, d, J=8.0Hz)。

[5485] 实例155

[5486] 5-[(1-{4-[(2,4-二氯苄基) 氧基]-2-氟苄基}-4-羟基哌啶-4-基) 甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5487] 类似实例148而合成。

[5488] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 175.9℃至177.1℃

[5489] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.16-3.19 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.68-6.70 (1H, m), 6.74 (1H, dd, J=13.5Hz, 3.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.98 (1H, t, J=9.0Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0Hz), 7.47 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, brs)。

[5490] 实例156

[5491] 8-氟-5-{[4-羟基-1-(喹啉-6-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5492] 类似实例42而合成。

[5493] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91-1.99 (4H, m), 2.05 (1H, brs), 2.65 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.31-3.36 (2H, m), 3.67-3.69 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5Hz), 7.31 (1H, dd, J=8.5Hz, 4.5Hz), 7.52-7.54 (2H, m), 7.97-8.00 (2H, m), 8.71-8.72 (1H, m)。

[5494] 实例157

[5495] 5-{[1-(2,4-二氟苄基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5496] 类似实例42而合成。

[5497] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 201.7℃至201.9℃

[5498] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.07-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.79-6.84 (2H, m), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 6.96-7.01 (1H, m), 7.57 (1H, brs)。

[5499] 实例158

[5500] 8-氯-5-{[1-(2,4-二氟苄基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5501] 类似实例42而合成。

[5502] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 200.0℃至200.3℃

[5503] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.67-1.69 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 2.97-3.03 (2H, m), 3.06-3.08 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.73 (1H, brs), 6.69 (1H, d, J=9.0Hz), 6.98-7.00 (1H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=9.0Hz), 9.36 (1H, brs)。

[5504] 实例159

[5505] 5-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5506] 类似实例33而合成。

[5507] (乙酸乙酯)m.p.172.5℃至172.7℃

[5508] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.64-1.71 (2H,m), 1.80-1.99 (2H,m), 2.43 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.86 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.25-3.34 (2H,m), 3.78 (2H,s), 3.80-3.87 (2H,m), 4.00 (1H,s), 6.57 (1H,dd, $J=9.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.98 (1H,t, $J=9.9\text{Hz}$), 8.15 (1H,d, $J=2.5\text{Hz}$), 8.54 (1H,d, $J=1.0\text{Hz}$), 10.01 (1H,s)。

[5509] 实例160

[5510] 5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5511] 类似实例42而合成。

[5512] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.68 (2H,m), 1.83-1.89 (2H,m), 2.46 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.91 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.10 (2H,m), 3.18-3.20 (2H,m), 3.78 (2H,s), 4.30-4.38 (2H,m), 4.68-4.80 (2H,m), 4.74 (1H,brs), 6.58 (1H,dd, $J=9.5\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.80 (1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.01 (1H,t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.31 (1H,d, $J=12.5\text{Hz}$), 10.02 (1H,brs)。

[5513] 实例161

[5514] 8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5515] 类似实例42而合成。

[5516] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.223.0℃至223.3℃

[5517] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.69 (2H,m), 1.83-1.89 (2H,m), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.93 (2H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.10 (2H,m), 3.18-3.20 (2H,m), 3.82 (2H,s), 4.30-4.38 (2H,m), 4.68-4.80 (2H,m), 4.76 (1H,brs), 6.69 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.80 (1H,d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.24 (1H,d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31 (1H,d, $J=12.0\text{Hz}$), 9.36 (1H,brs)。

[5518] 实例162

[5519] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-7-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5520] 类似实例42而合成。

[5521] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.72 (2H,m), 1.78-1.93 (2H,m), 2.19 (3H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 2.43 (2H,t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.86 (2H,t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.97-3.20 (4H,m), 3.76 (2H,s), 4.66 (1H,s), 6.50 (1H,d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.06-7.18 (2H,m), 7.26-7.31 (1H,m), 9.89 (1H,s)。

[5522] 实例163

[5523] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-乙氧基-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5524] 类似实例42而合成。

[5525] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.32 (3H,t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.61-1.73 (2H,m), 1.78-1.92 (2H,m), 2.39-2.47 (2H,m), 2.79-2.88 (2H,m), 2.98-3.20 (4H,m), 3.80 (2H,s), 4.10 (2H,q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.67 (1H,s), 6.42 (1H,d, $J=6.6\text{Hz}$), 7.06-7.18 (2H,m), 7.27-7.32 (1H,m), 9.93 (1H,s)。

[5526] 实例164

[5527] 5-({1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5528] 类似实例42而合成。

[5529] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.216.7℃至217.0℃

[5530] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.36 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08-3.13 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.43 (1H, sep, $J=6.0\text{Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.64 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[5531] 实例165

[5532] 5-[(1-{4-氯-5-[(4-氯苄基)氧基]-2-氟苄基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5533] 类似实例42而合成。

[5534] (乙酸乙酯/己烷)m.p.205.1℃至205.7℃

[5535] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.85-1.88 (2H, m), 1.89-1.95 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06-3.11 (2H, m), 3.20-3.22 (2H, m), 3.84 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.60 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.36 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.39 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[5536] 实例166

[5537] 8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5538] 类似实例42而合成。

[5539] (乙酸乙酯/己烷)m.p.173.3℃至173.5℃

[5540] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.36 (6H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.86-1.89 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.07-3.13 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.43 (1H, sep, $J=6.0\text{Hz}$), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5541] 实例167

[5542] 5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5543] 类似实例42而合成。

[5544] (乙酸乙酯/己烷)m.p.200.6℃至201.0℃

[5545] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87-1.89 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.10-3.15 (2H, m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.34-4.39 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.70 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[5546] 实例168

[5547] 7-氯-5-[[1-(4-氯-2-氟苄基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5548] 类似实例42而合成。

[5549] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60–1.90 (4H, m), 2.41–2.55 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.98–3.20 (4H, m), 3.82 (2H, s), 4.70 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J=5.7\text{Hz}$), 7.05–7.20 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 10.19 (1H, s)。

[5550] 实例169

[5551] 5- {[1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5552] 类似实例42而合成。

[5553] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.59–1.66 (1H, m), 1.75–1.85 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.23–3.31 (2H, m), 3.34 (2H, s), 3.73–3.81 (4H, m), 4.80 (1H, brs), 6.56 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$), 6.99 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 7.76–7.81 (1H, m), 8.05–8.08 (1H, m), 10.01 (1H, brs)。

[5554] 实例170

[5555] 5- {[1-(3,5-二氯-1-氧化(oxido)吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5556] 于5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(403mg)的氯仿(30mL)溶液中,添加间氯过氧苯甲酸(75%) (660mg),此反应混合物于室温搅拌3天。于反应液中添加碳酸氢钠水溶液,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物以二氯甲烷/甲醇再结晶,以过滤器收集沉淀物,减压干燥而提供标题化合物(120 mg)。

[5557] m.p. 141.0°C至141.7°C

[5558] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70–1.79 (2H, m), 1.80–1.95 (2H, m), 2.40–2.57 (2H, m), 2.83–2.95 (2H, m), 3.05–3.20 (3H, m), 3.74 (2H, s), 4.82 (2H, s), 6.50–6.63 (1H, m), 6.92–7.01 (1H, m), 8.16 (1H, s), 8.22 (1H, s), 10.01 (1H, s)。

[5559] 实例171

[5560] 5- ({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5561] 类似实例42而合成。

[5562] (乙酸乙酯/己烷)m.p. 170.6°C至170.8°C

[5563] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86–1.89 (2H, m), 1.91–1.97 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09–3.14 (2H, m), 3.24–3.27 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.76–3.78 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.13–4.14 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs)。

[5564] 实例172

[5565] 5- [(1- {4-氯-5-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-2-氟苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5566] 类似实例42而合成。

[5567] (乙酸乙酯/己烷)m.p. 162.9°C至164.1°C

[5568] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.86–1.89 (2H, m), 1.92–1.97 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.37

(6H,s), 2.66 (2H,t, J=7.5Hz), 2.77 (2H,t, J=6.0Hz), 3.03 (2H,t, J=7.5 Hz), 3.09-3.14 (2H,m), 3.24-3.27 (2H,m), 3.85 (2H,s), 4.09 (2H,t, J=6.0Hz), 6.49 (1H,dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.64 (1H,d, J=8.0Hz), 6.93 (1H,t, J=9.0Hz), 7.06 (1H,d, J=11.5Hz), 7.51 (1H, brs)。

[5569] 实例173

[5570] 5- {[1-(4-氯-2-氟-5-丙氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5571] 类似实例42而合成。

[5572] (乙酸乙酯/己烷)m.p.200.7℃至201.4℃

[5573] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.07 (3H,t, J=7.0Hz), 1.81-1.89 (4H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H,t, J=7.5Hz), 3.02 (2H,t, J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H,m), 3.25-3.27 (2H,m), 3.86 (2H,s), 3.95 (2H,t, J=6.5Hz), 6.49 (1H,dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.60 (1H,d, J=8.0Hz), 6.93 (1H,t, J=9.0Hz), 7.07 (1H,d, J=12.0Hz), 7.56 (1H, brs)。

[5574] 实例174

[5575] 5-[(1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5576] 类似实例42而合成。

[5577] (乙酸乙酯/己烷)m.p.159.2℃至160.0℃

[5578] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.86-1.88 (2H,m), 1.91-1.97 (2H,m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H,t, J=7.5Hz), 3.02 (2H,t, J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H,m), 3.23-3.25 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.30-4.36 (4H,m), 6.48 (1H,dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.70 (1H,d, J=8.0Hz), 6.90-6.95 (3H,m), 6.97-7.01 (2H,m), 7.08 (1H,d, J=11.5Hz), 7.53 (1H, brs)。

[5579] 实例175

[5580] 8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5581] 类似实例42而合成。

[5582] (乙酸乙酯/己烷)m.p.143.5℃至145.1℃

[5583] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.86-1.89 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 1.98 (1H, brs), 2.65 (2H,t, J=7.5Hz), 3.02 (2H,t, J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H,m), 3.25-3.27 (2H, m), 3.48 (3H, s), 3.76-3.78 (2H,m), 3.87 (2H,s), 4.13-4.15 (2H,m), 6.55 (1H,d, J=9.0Hz), 6.68 (1H,d, J=7.5Hz), 7.06 (1H,d, J=11.5Hz), 7.20 (1H,d, J=9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

[5584] 实例176

[5585] 8-氟-5-[(1-{2-氟-4-[2-(4-氟苯氧基)乙氧基]苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5586] 氮气氛围下,于室温搅拌8-氟-5- {[1-(2-氟-4-羟基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(185mg)、碳酸钾(126mg)、1-(2-溴乙氧基)-4-氟苯(110mg)与碘化钠(75mg)的N,N-二甲基甲酰胺(1.9mL)悬浮液3小时,接着于60℃搅拌10小时。于反应液中加水,以乙酸乙酯/甲醇萃取该溶液,其有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/甲醇)纯化,所得产物以乙酸

乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(99mg)。

[5587] m.p.199.3℃至199.5℃

[5588] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.86-1.89 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 1.99 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.06-3.11 (2H,m), 3.16-3.19 (2H,m), 3.86 (2H,s), 4.26 (4H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,3.5Hz), 6.67-6.69 (1H,m), 6.72 (1H,dd,J=13.5Hz,3.0Hz), 6.88-6.90 (2H,m), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 6.96-7.00 (3H,m), 7.49 (1H,brs)。

[5589] 实例177

[5590] 5- {[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5591] 类似实例42而合成。

[5592] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm:1.64-1.69 (2H,m), 1.78-1.82 (2H,m), 2.43-2.49 (2H,m), 2.84-2.89 (2H,m), 3.05-3.11 (2H,m), 3.18-3.22 (2H,m), 3.79 (2H,s), 4.75 (1H,s), 6.74 (1H,dd,J=12.6Hz,6.3Hz), 7.11 (1H,dd,J=11.1Hz,7.5Hz), 7.46 (1H,dd,J=12.0Hz,6.9Hz), 10.24 (1H,s)。

[5593] 实例178

[5594] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5595] 类似实例42而合成。

[5596] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm:1.61-1.65 (2H,m), 1.72-1.78 (2H,m), 2.43-2.49 (2H,m), 2.85-2.90 (2H,m), 2.94-2.99 (2H,m), 3.18-3.25 (2H,m), 3.78 (2H,s), 4.70 (1H,s), 6.74 (1H,dd,J=12.6Hz,6.3Hz), 7.25 (2H,dd,J=15Hz,5.4Hz), 10.24 (1H,s)。

[5597] 实例179

[5598] 5- {[1-(4-氯-2-氟-5-丙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5599] 类似实例42而合成。

[5600] (乙酸乙酯)m.p.196.5℃至196.6℃

[5601] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:0.97 (3H,t,J=7.5Hz), 1.58-1.66 (2H,m), 1.86-1.89 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.00 (1H,brs), 2.61-2.67 (4H,m), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H,m), 3.23-3.25 (2H,m), 3.85 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.83 (1H,d,J=9.5Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 7.04 (1H,d,J=11.5Hz), 7.50 (1H,brs)。

[5602] 实例180

[5603] 5- ({1-[4-氯-2-氟-5-(丙-2-基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5604] 类似实例42而合成。

[5605] (乙酸乙酯/甲醇/二氯甲烷)m.p.225.3℃至225.7℃

[5606] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.22 (6H,d,J=7.0Hz), 1.87-1.90 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m), 2.04 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.10-3.16 (2H,m), 3.24-3.26 (2H,m), 3.33 (1H,sep,J=7.0Hz), 3.86 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.90

(1H,d,J=9.0Hz),6.93(1H,t,J=9.0Hz),7.04(1H,d,J=12.0Hz),7.55(1H,brs)。

[5607] 实例181

[5608] 5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5609] 类似实例42而合成。

[5610] (乙酸乙酯/己烷)m.p.172.6℃至172.7℃

[5611] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.81-1.84(2H,m),1.86-1.92(2H,m),2.02(1H,brs),2.66(2H,t,J=7.5Hz),3.02(2H,t,J=7.5Hz),3.04-3.07(2H,m),3.45-3.50(2H,m),3.85(2H,s),6.45(1H,t,J=73.0Hz),6.49(1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.66-6.72(2H,m),6.93(1H,t,J=9.0Hz),7.52(1H,brs)。

[5612] 实例182

[5613] 5-{[1-(2,4-二氟-5-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5614] 类似实例42而合成。

[5615] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.86-1.89(2H,m),1.92-1.98(2H,m),2.01(1H,brs),2.22(3H,s),2.66(2H,t,J=7.5Hz),3.03(2H,t,J=7.5Hz),3.06-3.10(2H,m),3.17-3.19(2H,m),3.85(2H,s),6.49(1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.76(1H,dd,J=12.0Hz,9.5Hz),6.82(1H,t,J=9.0Hz),6.93(1H,t,J=9.0Hz),7.54(1H,brs)。

[5616] 实例183

[5617] 8-氯-5-{{1-(2,4-二氟-5-甲基苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5618] 类似实例42而合成。

[5619] (乙酸乙酯)m.p.195.0℃至195.2℃

[5620] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.86-1.88(2H,m),1.93-1.99(2H,m),1.98(1H,brs),2.22(3H,s),2.64(2H,t,J=7.5Hz),3.02(2H,t,J=7.5Hz),3.06-3.11(2H,m),3.17-3.19(2H,m),3.87(2H,s),6.55(1H,d,J=9.0Hz),6.76(1H,dd,J=12.0Hz,9.5Hz),6.82(1H,t,J=9.0Hz),7.19(1H,d,J=9.0Hz),7.75(1H,brs)。

[5621] 实例184

[5622] 8-氯-5-({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5623] 类似实例42而合成。

[5624] (乙酸乙酯/己烷)m.p.143.6℃至143.7℃

[5625] ¹HNMR(CDCl₃) δppm:1.81-1.84(2H,m),1.87-1.93(2H,m),2.01(1H,brs),2.64(2H,t,J=7.5Hz),3.02(2H,t,J=7.5Hz),3.05-3.07(2H,m),3.45-3.49(2H,m),3.87(2H,s),6.45(1H,t,J=73.0Hz),6.55(1H,d,J=9.0Hz),6.66-6.72(2H,m),7.19(1H,d,J=9.0Hz),7.75(1H,brs)。

[5626] 实例185

[5627] 5-{[1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5628] 类似实例42而合成。

[5629] (乙酸乙酯)m.p.232.4℃至232.5℃

[5630] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.87-1.90 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.03 (1H,brs), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.11-3.16 (2H,m), 3.26-3.29 (2H,m), 3.86 (2H,s), 3.88 (3H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.60 (1H,d,J=7.5 Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 7.08 (1H,d,J=11.5Hz), 7.54 (1H,brs)。

[5631] 实例186

[5632] 5- {[1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5633] 类似实例42而合成。

[5634] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.197.9℃至199.6℃

[5635] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:1.52-1.60 (2H,m), 1.63-1.71 (2H,m), 2.08 (3H,s), 2.25 (3H,s), 2.38 (2H,t,J=7.5Hz), 2.79 (2H,t,J=7.5Hz), 3.07-3.15 (2H,m), 3.72 (2H,s), 3.92-4.00 (2H,m), 4.70 (1H,s), 6.51-6.57 (2H,m), 6.96 (1H,t,J=9.8 Hz), 7.22 (1H,d,J=8.5Hz), 9.99 (1H,s)。

[5636] 实例187

[5637] 8-氯-5- {[1-(5,6-二甲基吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5638] 类似实例42而合成。

[5639] (乙酸乙酯/己烷)m.p.169.6℃至171.0℃

[5640] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:1.53-1.60 (2H,m), 1.63-1.71 (2H,m), 2.08 (3H,s), 2.25 (3H,s), 2.40 (2H,t,J=7.5Hz), 2.81 (2H,t,J=7.5Hz), 3.08-3.16 (2H,m), 3.76 (2H,s), 3.92-3.98 (2H,m), 4.73 (1H,s), 6.55 (1H,d,J=8.5Hz), 6.64 (1H,d,J=8.5Hz), 7.19 (1H,d,J=8.5Hz), 7.22 (1H,d,J=8.5Hz), 9.34 (1H,s)。

[5641] 实例188

[5642] 8-氯-5- {[1-(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5643] 类似实例33而合成。

[5644] (乙酸乙酯/己烷)m.p.169.0℃至170.4℃

[5645] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm:1.30 (3H,t,J=7.0Hz), 1.62-1.68 (2H,m), 1.77-1.86 (2H,m), 2.46 (2H,t,J=7.5Hz), 2.91 (2H,t,J=7.5Hz), 3.05-3.13 (2H,m), 3.23-3.37 (2H,m), 3.80 (2H,s), 4.03 (2H,q,J=7.0Hz), 4.69 (1H,s), 6.67 (1H,d,J=9.0Hz), 7.21 (1H,d,J=9.0Hz), 7.51 (1H,d,J=2.5Hz), 7.96 (1H,d,J=2.5 Hz), 9.34 (1H,s)。

[5646] 实例189

[5647] 5- {[1-(4-氯-5-乙基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5648] 类似实例42而合成。

[5649] (乙酸乙酯/二氯甲烷)m.p.201.3℃至202.4℃

[5650] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.21 (3H,t,J=7.5Hz), 1.86-1.89 (2H,m), 1.92-1.98 (2H,m),

2.03 (1H, brs), 2.64-2.71 (4H, m), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.09-3.14 (2H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0 Hz), 6.85 (1H, d, J=9.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.04 (1H, d, J=12.0Hz), 7.56 (1H, brs)。

[5651] 实例190

[5652] 8-氯-5-{[1-(4-氯-2-氟-5-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5653] 类似实例42而合成。

[5654] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.228.7℃至228.9℃

[5655] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.67-1.70 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 2.47 (2H, t, J=7.5Hz), 2.93 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.18-3.21 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.76 (1H, brs), 6.69 (1H, d, J=9.0Hz), 6.75 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.24 (1H, d, J=9.0Hz), 7.20 (1H, d, J=12.0Hz), 9.36 (1H, brs)。

[5656] 实例191

[5657] 5-{[1-(3-氯-5-乙氧基吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5658] 类似实例33而合成。

[5659] (乙酸乙酯/己烷)m.p.187.9℃至190.2℃

[5660] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.62-1.68 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.44 (2H, t, J=7.5Hz), 2.90 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.14 (2H, m), 3.25-3.33 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.04 (2H, q, J=7.0Hz), 4.67 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.98 (1H, t, J=9.5Hz), 7.52 (1H, d, J=2.5Hz), 7.98 (1H, d, J=2.5Hz), 10.01 (1H, s)。

[5661] 实例192

[5662] 5-{[1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5663] 类似实例33而合成。

[5664] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.197.4℃至203.9℃

[5665] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.66-1.73 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7.5Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.11 (2H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.58 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.98 (1H, t, J=9.5Hz), 7.78 (1H, d, J=2.0Hz), 8.16 (1H, d, J=2.0Hz), 10.02 (1H, s)。

[5666] 实例193

[5667] 5-{[1-(5-溴-3-氟吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5668] 类似实例33而合成。

[5669] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.231.2℃至233.5℃

[5670] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.67-1.74 (2H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5Hz), 2.92 (2H, t, J=7.5Hz), 3.04-3.11 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.79 (1H, s), 6.65 (1H, d, J=9.0Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0Hz), 7.77 (1H, d, J=2.2Hz), 8.16 (1H, d, J=2.2Hz), 9.37 (1H, s)。

[5671] 实例194

[5672] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5673] 类似实例42而合成。

[5674] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.74 (2H, m), 1.75-1.92 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.96-3.20 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.74 (1H, s), 6.29 (1H, dd, $J=9.9\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=9.9\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.05-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 10.11 (1H, s)。

[5675] 实例195

[5676] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5677] 类似实例42而合成。

[5678] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.61-1.89 (4H, m), 2.42-2.53 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.96-3.20 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.78 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 7.04-7.20 (2H, m), 7.31 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 9.68 (1H, brs)。

[5679] 实例196

[5680] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5681] 类似实例42而合成。

[5682] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.58-1.87 (4H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.92-3.03 (2H, m), 3.28-3.46 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.29 (1H, dd, $J=9.9\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=9.9\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.20-7.33 (2H, m), 10.11 (1H, brs)。

[5683] 实例197

[5684] 8-氯-5- {[4-羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5685] 类似实例42而合成。

[5686] (乙酸乙酯) m.p. 213.4°C-213.5°C $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06-3.12 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5687] 实例198

[5688] 5- {[1-(5-氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5689] 类似实例33而合成。

[5690] (乙酸乙酯) m.p. 192.0°C至192.3°C

[5691] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.55-1.62 (2H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.17-3.27 (2H, m), 3.74 (2H, s), 4.00-4.07 (2H, m), 4.80 (1H, s), 6.54 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 10.01 (1H, s)。

[5692] 实例199

[5693] 8-氯-5-({1-[2-氯-4-(甲基硫烷基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5694] 类似实例42而合成。

[5695] (乙酸乙酯)m.p.160.7℃至160.9℃

[5696] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.89 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.46 (3H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.10 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.89 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 7.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.30 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5697] 实例200

[5698] 5-{{1-[(5-氯-1-氧化吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5699] 于5-{{1-[(5-氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(183mg)的氯仿(33mL)溶液中,添加间氯过氧苯甲酸(75%)(156mg),此反应混合物于室温搅拌20小时。于反应液中添加碳酸钠水溶液以萃取产物。有机层以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂,残留物以乙酸乙酯再结晶,以过滤器收集沉淀物,减压干燥而提供标题化合物(55mg)。

[5700] m.p.189.0℃至189.5℃

[5701] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.56-1.67 (2H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.57-2.67 (2H, m), 2.73-2.84 (2H, m), 2.94 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.84 (2H, s), 4.20-4.30 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.56-6.66 (1H, m), 6.97-7.06 (1H, m), 8.16-8.25 (1H, m), 8.51-8.59 (1H, m), 8.61 (1H, s), 10.04 (1H, s)。

[5702] 实例201

[5703] 8-氯-5-{{1-[(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5704] 类似实例42而合成。

[5705] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.68-1.85 (4H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.20-7.33 (2H, m), 9.67 (1H, brs)。

[5706] 实例202

[5707] 8-氟-5-{{4-羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5708] 类似实例42而合成。

[5709] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.226.6℃至226.7℃

[5710] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.87-1.89 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06-3.12 (2H, m), 3.15-3.17 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.84 (1H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=10.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[5711] 实例203

[5712] 5-({1-[2-氯-4-(甲基硫烷基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5713] 类似实例42而合成。

[5714] (乙酸乙酯)m.p.207.4℃至207.6℃

[5715] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.87-1.89 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.02 (1H,brs), 2.46 (3H,s), 2.66 (2H,t,J=7.5Hz), 3.03 (2H,t,J=7.5Hz), 3.05-3.10 (2H,m), 3.18-3.20 (2H,m), 3.87 (2H,s), 6.49 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz), 6.93 (1H,t,J=9.0Hz), 7.04 (1H,d,J=8.5Hz), 7.15 (1H,dd,J=8.5Hz,2.5Hz), 7.30 (1H,d,J=2.5Hz), 7.52 (1H,brs)。

[5716] 实例204

[5717] 8-氯-5-{{1-(5-乙氧基-2,4-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5718] 类似实例42而合成。

[5719] (乙酸乙酯)m.p.182.1℃至182.4℃

[5720] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.42 (3H,t,J=7.0Hz), 1.86-1.89 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.00 (1H,brs), 2.64 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.06-3.12 (2H,m), 3.18-3.20 (2H,m), 3.88 (2H,s), 4.08 (2H,q,7.0Hz), 6.55 (1H,d,J=9.0Hz), 6.68 (1H,t,J=8.5Hz), 6.85 (1H,t,J=11.0Hz), 7.20 (1H,d,J=9.0 Hz), 7.76 (1H,brs)。

[5721] 实例205

[5722] 8-氯-5-{{1-(2,4-二氟-5-甲氧基苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5723] 类似实例42而合成。

[5724] (乙酸乙酯)m.p.191.4℃至191.7℃

[5725] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} :1.87-1.89 (2H,m), 1.93-1.99 (2H,m), 2.01 (1H,brs), 2.64 (2H,t,J=7.5Hz), 3.02 (2H,t,J=7.5Hz), 3.08-3.13 (2H,m), 3.19-3.22 (2H,m), 3.87 (3H,s), 3.88 (2H,s), 6.55 (1H,d,J=9.0Hz), 6.68 (1H,t,J=8.5Hz), 6.86 (1H,t,J=11.0Hz), 7.20 (1H,d,J=9.0Hz), 7.76 (1H,brs)。

[5726] 实例206

[5727] 5-{{1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5728] 类似实例42而合成。

[5729] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ_{ppm} :1.68-1.72 (2H,m), 1.75-1.90 (2H,m), 2.03 (3H,s), 2.40 (2H,t,J=7.2Hz), 2.83 (2H,t,J=7.2Hz), 2.96-3.11 (4H,m), 3.79 (2H,s), 4.72 (1H,s), 6.54 (1H,d,J=12.0Hz), 7.23 (1H,d,J=11.4Hz), 7.68 (1H,d,J=7.8Hz), 9.54 (1H,s)。

[5730] 实例207

[5731] 5-{{1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5732] 类似实例42而合成。

[5733] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ_{ppm} :1.63-1.71 (2H,m), 1.75-1.86 (2H,m), 2.03 (3H,s), 2.39 (2H,t,J=7.2Hz), 2.81 (2H,t,J=7.2Hz), 3.01-3.20 (4H,m), 3.77 (2H,s), 4.70 (1H,s),

6.54 (1H, d, J=12.0Hz) , 6.99-7.05 (1H, m) , 7.25-7.29 (1H, m) , 7.36-7.41 (1H, m) , 9.53 (1H, s) 。

[5734] 实例208

[5735] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5736] 类似实例42而合成。

[5737] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.60-1.72 (2H, m) , 1.74-1.81 (2H, m) , 1.99 (3H, s) , 2.41 (2H, t, J=7.2Hz) , 2.83 (2H, t, J=7.2Hz) , 2.90-2.98 (2H, m) , 3.25-3.45 (2H, m) , 3.77 (2H, s) , 4.69 (1H, s) , 6.54 (1H, d, J=12.0Hz) , 7.25 (2H, d, J=9.0 Hz) , 9.54 (1H, s) 。

[5738] 实例209

[5739] 5- ({1-[4-(二氟甲氧基)-2,6-二氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基} 甲氧基)-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5740] 类似实例42而合成。

[5741] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.59-1.65 (2H, m) , 1.71-1.79 (2H, m) , 2.42-2.48 (2H, m) , 2.84-2.93 (4H, m) , 3.30-3.38 (2H, m) , 3.77 (2H, s) , 4.70 (1H, s) , 6.74 (1H, dd, J=12.9Hz, 6.3Hz) , 6.95-7.05 (2H, m) , 7.22 (1H, s) , 10.27 (1H, s) 。

[5742] 实例210

[5743] 5- {[1-(4-乙氧基-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5744] 类似实例42而合成。

[5745] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.29 (3H, t, J=7.2Hz) , 1.59-1.64 (2H, m) , 1.72-1.79 (2H, m) , 2.44-2.48 (2H, m) , 2.79-2.91 (4H, m) , 3.32-3.36 (2H, m) , 3.78 (2H, s) , 3.98 (2H, q, J=7.2Hz) , 4.66 (1H, s) , 6.65 (2H, d, J=11.4Hz) , 6.75 (1H, dd, J=12.9Hz, 6.3Hz) , 10.28 (1H, s) 。

[5746] 实例211

[5747] 8-氯-5- {[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5748] 类似实例42而合成。

[5749] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.61-1.73 (2H, m) , 1.74-1.89 (2H, m) , 2.41-2.53 (2H, m) , 2.82-2.94 (2H, m) , 2.97-3.12 (2H, m) , 3.13-3.27 (2H, m) , 3.84 (2H, s) , 4.80 (1H, s) , 6.83 (1H, d, J=11.4Hz) , 7.12 (1H, dd, J=11.4Hz, 7.8Hz) , 7.48 (1H, dd, J=12.0Hz, 7.2Hz) , 9.66 (1H, brs) 。

[5750] 实例212

[5751] 8-氯-5- {[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5752] 类似实例42而合成。

[5753] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} : 1.63-1.90 (4H, m) , 2.42-2.53 (2H, m) , 2.83-2.95 (2H, m) , 2.96-3.18 (4H, m) , 3.86 (2H, s) , 4.79 (1H, s) , 6.84 (1H, d, J=11.7Hz) , 7.25 (1H, d, J=13.8Hz) , 7.70 (1H, d, J=7.8Hz) , 9.66 (1H, brs) 。

[5754] 实例213

[5755] 5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5756] 类似实例42而合成。

[5757] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.61-1.90 (4H, m), 2.41-2.58 (2H, m), 2.83-2.94 (2H, m), 2.97-3.21 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.77 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 6.99-7.10 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m), 7.35-7.46 (1H, m), 9.65 (1H, brs)。

[5758] 实例214

[5759] 8-氯-7-氟-5- {[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5760] 类似实例42而合成。

[5761] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.58-1.84 (4H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 2.82-2.98 (4H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J=11.7\text{Hz}$), 7.03-7.20 (2H, m), 9.66 (1H, brs)。

[5762] 实例215

[5763] 7,8-二氟-5- ({1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5764] 类似实例42而合成。

[5765] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.64-1.69 (2H, m), 1.79-1.83 (2H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 2.85-2.91 (2H, m), 2.96-3.02 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.66-4.76 (3H, m), 6.72-6.84 (2H, m), 6.94-7.19 (2H, m), 10.28 (1H, s)。

[5766] 实例216

[5767] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5768] 于5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (135mg) 的N,N-二甲基甲酰胺-四氢呋喃 (1:1) (2mL) 溶液中,添加氢化钠 (60%油中) (15mg),此反应混合物于室温搅拌30分钟,接着于混合物中添加碘甲烷 (0.024mL),然后于室温予以搅拌。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液,其有机层以无水硫酸钠干燥,然后蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (碱性硅胶;己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (44mg)。

[5769] ^1H NMR (甲醇- d_4) δ ppm: 1.76-1.81 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.52-2.57 (2H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.04-3.12 (2H, m), 3.17-3.22 (3H, m), 3.39 (3H, s), 4.07 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}, 6.3\text{Hz}$), 7.01-7.11 (3H, m)。

[5770] 实例217

[5771] 8-氯-5- ({1-[2-氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5772] 类似实例42而合成。

[5773] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 148.6°C 至 148.7°C

[5774] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 2.65

(2H, t, J=7.5Hz), 3.03 (2H, t, J=7.5Hz), 3.06-3.11 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.28-4.33 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 6.66-6.69 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J=13.0Hz, 3.0Hz), 6.99 (1H, t, J=9.0Hz), 7.20 (1H, t, J=9.0Hz), 7.75 (1H, brs)。

[5775] 实例218

[5776] 5-{[1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5777] 类似实例42而合成。

[5778] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.223.1℃至223.2℃¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.65-1.67 (2H, m), 1.81-1.86 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.91 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.99-3.04 (2H, m), 3.12-3.14 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.76 (1H, brs), 6.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.03 (1H, t, J=8.5Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0Hz), 7.27 (1H, dd, J=8.5 Hz, 2.0Hz), 7.39 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.0Hz), 9.35 (1H, brs)。

[5779] 实例219

[5780] 5-{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5781] 类似实例42而合成。

[5782] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.217.7℃至217.9℃

[5783] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.80-1.83 (2H, m), 1.85-1.91 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, J=9.0Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

[5784] 实例220

[5785] 5-{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5786] 类似实例42而合成。

[5787] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.195.3℃至195.4℃

[5788] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.80-1.83 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 2.00 (1H, brs), 2.64 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.10 (2H, m), 3.45-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=9.0Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.75 (1H, brs)。

[5789] 实例221

[5790] 5-[(1-{4-氯-2-氟-5-[2-(4-氟苯氧基)乙基]苯基}-4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5791] 类似实例42而合成。

[5792] (乙酸乙酯/己烷)m.p.156.0℃至156.1℃

[5793] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.86-1.88 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.08-3.15 (4H, m), 3.24-3.26 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.11-4.14 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.81-6.83 (2H, m), 6.91-6.97 (4H, m), 7.08 (1H, d, J=12.0Hz), 7.52 (1H, brs)。

[5794] 实例222

[5795] 5- {[1-(5-乙基-2,4-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5796] 类似实例42而合成。

[5797] (乙酸乙酯) m.p. 186.7℃至186.8℃

[5798] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.87-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.61 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.07-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs)。

[5799] 实例223

[5800] 5- {[1-(2,4-二氟-5-丙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5801] 类似实例42而合成。

[5802] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 184.7℃至184.8℃

[5803] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.95 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.56-1.64 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.02 (1H, brs), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06-3.12 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 6.82 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[5804] 实例224

[5805] 8-氯-5- {[1-(2,4-二氟-5-丙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5806] 类似实例42而合成。

[5807] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 156.9℃至157.0℃

[5808] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.54-1.64 (2H, m), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.98 (1H, brs), 2.55 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.06-3.12 (2H, m), 3.17-3.20 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J=9.5\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5809] 实例225

[5810] 8-氯-5- {[1-(5-乙基-2,4-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5811] 类似实例42而合成。

[5812] (乙酸乙酯) m.p. 178.8℃至178.9℃

[5813] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.21 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.61 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.07-3.12 (2H, m), 3.18-3.20 (2H, m), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 9.5\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$), 7.20 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5814] 实例226

[5815] 8-氯-5-({1-[4-(乙基硫烷基)-2,6-二氟苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5816] 类似实例42而合成。

[5817] (乙酸乙酯/己烷)m.p.157.4℃至157.5℃

[5818] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.32 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.80-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08-3.10 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.78-6.84 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5819] 实例227

[5820] 8-氟-5-{{1-(2-氟-4-{{5-(三氟甲基)吡啶-2-基}甲氧基}苯基)-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5821] 类似实例148而合成。

[5822] (乙酸乙酯)m.p.194.9℃至195.1℃

[5823] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86-1.89 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.03 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.05-3.11 (2H, m), 3.16-3.19 (2H, m), 3.85 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.68-6.71 (1H, m), 6.76 (1H, dd, $J=13.5\text{Hz}$, 2.5Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.96 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}$, 2.0Hz), 8.86 (1H, brs)。

[5824] 实例228

[5825] 5-({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5826] 类似实例42而合成。

[5827] (乙酸乙酯/己烷)m.p.189.8℃至189.9℃

[5828] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.83 (2H, m), 1.87-1.92 (2H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98-3.02 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.42-3.47 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.26-4.31 (2H, m), 6.46-6.52 (3H, m), 6.93 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[5829] 实例229

[5830] 8-氯-5-({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5831] 类似实例42而合成。

[5832] (乙酸乙酯/己烷)m.p.178.6℃至178.7℃

[5833] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.83 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 2.01 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98-3.02 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.42-3.47 (2H, m), 3.87 (2H, s), 4.26-4.31 (2H, m), 6.46-6.52 (2H, m), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5834] 实例230

[5835] 8-氯-5-({1-[4-氯-2-氟-5-(2-甲氧基乙基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5836] 类似实例42而合成。

[5837] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.86–1.89 (2H, m), 1.92–1.98 (2H, m), 1.99 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.95 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.09–3.14 (2H, m), 3.24–3.26 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.58 (2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 3.88 (2H, s), 6.55 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[5838] 实例231

[5839] 8-氯-7-氟-5-{[4-羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基] 甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5840] 类似实例42而合成。

[5841] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 249.4℃至250.5℃ (分解)

[5842] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.68–1.70 (2H, m), 1.80–1.86 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.99–3.08 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.83 (1H, brs), 6.84 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 9.67 (1H, brs)。

[5843] 实例232

[5844] 7,8-二氟-5-{[4-羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基] 甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5845] 类似实例42而合成。

[5846] 白色粉末 (乙酸/水) (5:2) m.p. 258.9℃至259.0℃ (分解)

[5847] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.67–1.69 (2H, m), 1.80–1.86 (2H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.99–3.07 (4H, m), 3.80 (2H, s), 4.81 (1H, brs), 6.74 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 7.47 (1H, d, $J=11.0\text{Hz}$), 10.30 (1H, brs)。

[5848] 实例233

[5849] 5-{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5850] 类似实例42而合成。

[5851] (乙酸乙酯) m.p. 200.5℃至200.8℃

[5852] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.79–1.82 (2H, m), 1.86–1.92 (2H, m), 1.94 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08–3.10 (2H, m), 3.44–3.49 (2H, m), 3.85 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 7.00–7.06 (2H, m), 7.76 (1H, brs)。

[5853] 实例234

[5854] 5-{[1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5855] 类似实例42而合成。

[5856] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 233.1℃至233.2℃

[5857] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.79–1.82 (2H, m), 1.85–1.91 (2H, m), 1.96 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.97 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08–3.10 (2H, m), 3.44–3.49 (2H, m), 3.81 (2H, s), 6.41 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$), 7.00–7.06 (2H, m), 7.58 (1H, brs)。

[5858] 实例235

[5859] 5-{[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹

啉-2 (1H)-酮

[5860] 类似实例42而合成。

[5861] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.64-1.72 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.04 (3H, d, $J=1.5\text{Hz}$), 2.43 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.98-3.06 (2H, m), 3.11-3.20 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.72 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.05-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 9.56 (1H, s)。

[5862] 实例236

[5863] 5- {[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-甲基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5864] 类似实例42而合成。

[5865] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.60-1.74 (2H, m), 1.78-1.83 (2H, m), 2.04 (3H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 2.40 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.04-3.08 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.71 (1H, s), 6.54 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 7.8\text{Hz}$), 7.48 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 7.2\text{Hz}$), 9.56 (1H, s)。

[5866] 实例237

[5867] 5- ({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5868] 类似实例42而合成。

[5869] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.79-1.82 (2H, m), 1.86-1.92 (2H, m), 1.96 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.99-3.02 (2H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.81 (2H, s), 4.26-4.31 (2H, m), 6.41 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 6.0\text{Hz}$), 6.47-6.52 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

[5870] 实例238

[5871] 8-氯-5- ({1-[2,6-二氟-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基}甲氧基)-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5872] 类似实例42而合成。

[5873] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.82 (2H, m), 1.87-1.93 (2H, m), 1.96 (1H, brs), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.00-3.02 (2H, m), 3.42-3.46 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.26-4.31 (2H, m), 6.47 (1H, d, $J=10.5\text{Hz}$), 6.47-6.52 (2H, m), 7.77 (1H, brs)。

[5874] 实例239

[5875] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-乙基-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5876] 类似实例42而合成。

[5877] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 0.98 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.66 (2H, m), 1.79-1.88 (2H, m), 2.37-2.43 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.01-3.06 (2H, m), 3.11-3.13 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.71 (1H, s), 6.53 (1H, d, $J=12.0\text{Hz}$), 7.08-7.15 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 9.58 (1H, s)。

[5878] 实例240

[5879] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-7-羟基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5880] 于5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-7-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(350mg)与苯甲醚(0.12 mL)的混合物中,添加三氟乙酸(10mL),于60℃搅拌反应混合物30分钟,浓缩反应液。于残留物中加水,以过滤器收集沉淀物。此产物以甲醇结晶化,以过滤器收集所得晶体,风干(60℃)而提供标题化合物(160mg)。

[5881] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.58-1.70 (2H, m), 1.80-1.87 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=6.9Hz), 2.82 (2H, t, J=7.8Hz), 2.98-3.05 (2H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.72 (2H, s), 4.68 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=12.0Hz), 7.05-7.18 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.4Hz), 9.6910 (12H, brs), 9.89 (1H, s)。

[5882] 实例241

[5883] 8-溴-5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5884] 于5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(400mg)的乙酸(10mL)悬浮液中,添加溴(0.049mL),此反应混合物于50℃搅拌40分钟。蒸馏掉溶剂,残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶;二氯甲烷)纯化,以乙腈洗涤而提供标题化合物(237mg)。

[5885] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.60-1.83 (4H, m), 2.42-2.56 (2H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.27-3.42 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.76 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J=11.1Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 9.24 (1H, brs)。

[5886] 实例242

[5887] 5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-碘-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5888] 于5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(1.0g)的乙酸(25mL)悬浮液中,添加N-碘琥珀酰亚胺(0.536g),此反应混合物于60℃搅拌1小时。蒸馏掉溶剂,残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶/二氯甲烷)纯化,以乙腈洗涤而提供标题化合物(382mg)。

[5889] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.59-1.83 (4H, m), 2.42-2.53 (2H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.25-3.41 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.76 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=10.5Hz), 7.20-7.32 (2H, m), 8.58 (1H, brs)。

[5890] 实例243

[5891] 5- {[1-(2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5892] 类似实例42而合成。

[5893] (乙酸乙酯/己烷)m.p.198.4℃至198.5℃

[5894] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.86-1.93 (4H, m), 2.03 (1H, brs), 2.66 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02 (2H, t, J=7.5Hz), 3.13-3.19 (2H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.84 (2H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.63 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 6.75 (1H, d, J=2.5Hz), 6.91-6.95 (2H, m), 7.54 (1H, brs)。

[5895] 实例244

[5896] 5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5897] 氢气氛围下,于室温搅拌5-(苄基氧基)-7-氟-8-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(290mg)、碳酸钾(300mg)与20%氢氧化钡碳(300 mg)的2-丙醇(9mL)悬浮液1小时。过滤去除不溶物质后,蒸馏掉溶剂。于残留物中添加6-(4-氯-2-氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(377mg)、氢氧化钠(156mg)与N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇(1:1)(10mL),此反应混合物于70℃搅拌7小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶;己烷/乙酸乙酯→乙酸乙酯)纯化,得到5- {[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-8-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(110 mg)。使所得产物溶于三氟乙酸(1mL)中,于室温搅拌该溶液3分钟,浓缩反应液。于残留物中加水,以过滤器收集沉淀物,以乙醇洗涤而提供标题化合物(80mg)。

[5898] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ ppm:1.62-1.7568(2H,m),1.79-1.86(2H,m),2.41(2H,m),2.82(2H,m),2.97-3.16(4H,m),3.71(2H,s),6.53(1H,d,J=12.0Hz),7.05-7.18(2H,m),7.30(1H,dd,J=12.0Hz,2.4Hz),9.11(2H,s)。

[5899] 实例245

[5900] 8-氟-5- {[4-羟基-1-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5901] 于95℃,搅拌8-氟-5- [(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.25g)、2-氯-1-甲基-1H-苯并咪唑(0.156g)与三乙基胺(0.355mL)的N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(0.3mL)溶液48小时。于反应液中添加水与乙酸乙酯,以过滤器收集不溶性沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶;二氯甲烷/甲醇)纯化并以乙醇/水再结晶。以过滤器收集沉淀物,风干(60℃)而提供标题化合物(0.14g)。

[5902] (乙醇/水)m.p.229℃至230℃

[5903] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ ppm:1.65-1.72(2H,m),1.89-2.00(2H,m),2.44(2H,t,J=7.6Hz),2.91(2H,t,J=7.6Hz),3.24-3.36(2H,m),3.37-3.45(2H,m),3.60(3H,s),3.80(2H,s),4.80(1H,s),6.60(1H,dd,J=9.1Hz,3.8Hz),7.01(1H,t,J=9.7Hz),7.05-7.11(2H,m),7.29-7.34(1H,m),7.37-7.42(1H,m),10.02(1H,s)。

[5904] 实例246

[5905] 5- {[1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5906] 于室温,搅拌8-氟-5- [(4-羟基哌啶-4-基)甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.25g)、2-氯苯并噁唑(0.107mL)与碳酸钾(0.141g)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液24小时。于该溶液中添加水与乙酸乙酯,以过滤器收集不溶性沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/甲醇)纯化,并以乙醇/水再结晶。以过滤器收集沉淀物,减压干燥(100℃),得到标题化合物(0.22 g)。

[5907] (乙醇/水)m.p.207℃至208℃

[5908] ^1H NMR(DMSO-d₆) δ ppm:1.66-1.73(2H,m),1.74-1.84(2H,m),2.40(2H,t,J=7.6Hz),2.86(2H,t,J=7.6Hz),3.41-3.50(2H,m),3.78(2H,s),3.97-4.04(2H,m),4.93

(1H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.14 (1H, dt, J=1.1Hz, 7.7Hz), 7.27 (1H, d, J=7.1Hz), 7.39 (1H, d, J=7.8Hz), 10.01 (1H, s)。

[5909] 实例247

[5910] 5- {[1-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5911] 类似实例246而合成。

[5912] (乙酸/水) m.p. 249°C至250°C

[5913] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.65-1.74 (2H, m), 1.74-1.83 (2H, m), 2.41 (2H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, t, J=7.6Hz), 3.41-3.51 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.95-4.04 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.00 (1H, t, J=9.7Hz), 7.19 (1H, dd, J=8.3Hz, 2.0Hz), 7.26 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0Hz), 10.01 (1H, s)。

[5914] 实例248

[5915] 5- {[1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5916] 类似实例42而合成。

[5917] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.63 (2H, d, J=12.4Hz), 1.82-1.88 (2H, m), 2.46 (2H, t, J=7.7Hz), 2.88-2.95 (4H, m), 3.38 (2H, t, J=11.7Hz), 3.77 (2H, s), 4.71 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.0Hz), 7.01 (1H, t, J=11.1Hz), 7.48 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.4Hz), 7.61 (1H, m), 10.02 (1H, s)。

[5918] 实例249

[5919] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5920] 类似实例33而合成。

[5921] (2-丙醇) m.p. 202.6°C至204.8°C

[5922] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.67-1.75 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.44 (2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.90 (2H, m), 2.93-3.05 (1H, m), 3.07-3.16 (1H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.76-3.84 (1H, m), 4.01 (1H, d, J=8.8Hz), 4.55 (1H, brs), 4.92 (1H, d, J=6.4Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, J=9.4Hz), 8.02 (1H, d, J=2.4Hz), 8.26 (1H, d, J=2.4Hz), 10.00 (1H, brs)。

[5923] 实例250

[5924] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5925] 于5- {[(3S*, 4S*) -1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(40mg)与苯甲醚(0.05mL)的混合物中,添加三氟乙酸(5mL),此反应混合物于60°C搅拌3小时,浓缩反应液。使残留物溶于甲醇中,以氢氧化钠水溶液中和,蒸馏掉甲醇并以过滤器收集不溶性沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯→二氯甲烷/甲醇)纯化,所得产物以二氯甲烷/己烷洗涤而提供标题化合物(14mg)。

[5926] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.71-1.79 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=

7.7Hz), 2.78-2.85 (1H,m), 2.86-2.95 (2H,m), 2.95-3.04 (2H,m), 3.07-3.14 (1H,m), 3.71 (1H,d,J=8.9Hz), 3.77-3.85 (1H,m), 4.02 (1H,d,J=8.9Hz), 4.52 (1H,brs), 4.91 (1H,d,J=6.4Hz), 6.58 (1H,dd,J=9.1Hz,3.8Hz), 7.02 (1H,t,J=9.6Hz), 7.18 (1H,d,J=8.6Hz), 7.35 (1H,dd,J=8.6Hz,2.4Hz), 7.54 (1H,d,J=2.4Hz), 10.01 (1H,brs)。

[5927] 实例251

[5928] 5-{[(3R,4R)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5929] 类似实例33而合成。

[5930] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.73 (1H,m), 1.90-1.97 (1H,m), 2.44 (2H, t, J=7.7Hz), 2.80-2.87 (2H,m), 2.97 (1H,t,J=11.3Hz), 3.11 (1H,dt,J=2.3Hz, 12.6Hz), 3.55-3.62 (2H,m), 3.68 (1H,d,J=8.8Hz), 3.78-3.82 (1H,m), 4.02 (1H, d,J=8.9Hz), 4.57 (1H,s), 4.94 (1H,d,J=6.4Hz), 6.57 (1H,dd,J=9.1Hz,3.8 Hz), 7.01 (1H,t,J=9.7Hz), 8.02 (1H,d,J=2.3Hz), 8.26 (1H,d,J=2.3Hz), 10.02 (1H,s)。

[5931] 实例252

[5932] 5-{[(3S,4S)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5933] 类似实例33而合成。

[5934] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70-1.73 (1H,m), 1.90-1.97 (1H,m), 2.44 (2H, t, J=7.7Hz), 2.80-2.87 (2H,m), 2.97 (1H,t,J=11.3Hz), 3.11 (1H,dt,J=2.3Hz, 12.6Hz), 3.55-3.62 (2H,m), 3.68 (1H,d,J=8.8Hz), 3.78-3.82 (1H,m), 4.02 (1H, d,J=8.9Hz), 4.57 (1H,s), 4.94 (1H,d,J=6.4Hz), 6.57 (1H,dd,J=9.1Hz,3.8 Hz), 7.01 (1H,t,J=9.7Hz), 8.02 (1H,d,J=2.3Hz), 8.26 (1H,d,J=2.3Hz), 10.02 (1H,s)。

[5935] 实例253

[5936] 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5937] 类似实例250而合成。

[5938] (2-丙醇)m.p.191.9℃至193.5℃

[5939] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69-1.78 (1H,m), 1.88-2.00 (1H,m), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.80-2.92 (3H,m), 2.93-3.03 (1H,m), 3.05-3.21 (2H,m), 3.68 (1H,d, J=8.8Hz), 3.74-3.84 (1H,m), 4.02 (1H,d,J=8.8Hz), 4.55 (1H,brs), 4.90-4.95 (1H,m), 6.57 (1H,dd, J=9.1Hz,3.8Hz), 7.02 (1H,t,J=9.5Hz), 7.08 (1H,t,J=9.5Hz), 7.17 (1H,dd,J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.32 (1H,d,J=12.5Hz,2.4Hz), 10.01 (1H,brs)。

[5940] 实例254

[5941] 2-[(3R,4R)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

[5942] 类似实例6而合成。

[5943] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-2.01 (2H,m), 2.63 (2H,t,J=7.8Hz), 2.74 (1H, s), 2.79 (1H,d,J=7.8Hz), 2.91-3.00 (2H,m), 3.30 (1H,dd,J=12.9Hz,10.2Hz), 3.43-3.49 (1H,m), 3.96-4.02 (3H,m), 4.17-4.30 (2H,m), 6.49 (1H,dd,J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92 (1H,t,J=

9.5Hz), 7.56 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J=2.3Hz), 8.47 (1H, d, J=2.3Hz)。

[5944] 实例255

[5945] 2-[(3S,4S)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-基]-5-碘吡啶-3-甲腈

[5946] 类似实例6而合成。

[5947] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.88-2.01 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.8Hz), 2.74 (1H, s), 2.79 (1H, d, J=7.8Hz), 2.91-3.00 (2H, m), 3.30 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.2Hz), 3.43-3.49 (1H, m), 3.96-4.02 (3H, m), 4.17-4.30 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92 (1H, t, J=9.5Hz), 7.56 (1H, brs), 7.98 (1H, d, J=2.3Hz), 8.47 (1H, d, J=2.3Hz)。

[5948] 实例256

[5949] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5950] 氮气氛围下,于5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(285mg)的丙酮-水(3:1)(3mL)溶液中,添加4%四氧化锇(428mg)的水溶液与4.8M N-甲基吗啉N-氧化物(NMO)的水溶液(0.28mL),此反应混合物于室温搅拌18小时。于反应液中添加四氢呋喃(THF)(2mL),此混合物于50℃搅拌1小时。于混合物中添加饱和硫代硫酸钠水溶液,于室温搅拌该混合物30分钟,以过滤器收集沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(乙酸乙酯)纯化并以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(157mg)。

[5951] (乙酸乙酯)m.p.199至201℃

[5952] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69 (1H, d, J=13.0Hz), 1.91 (1H, dt, J=4.3 Hz, 13.0Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.84-2.98 (4H, m), 3.21 (1H, t, J=10.8Hz), 3.30-3.35 (1H, m), 3.68 (1H, d, 8.8Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.55 (1H, s), 4.88 (1H, d, J=6.5Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02 (1H, t, J=9.1Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[5953] 实例257

[5954] 8-氯-5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5955] 于8-氯-5-{[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(415mg)的四氢呋喃(8mL)/水(2mL)溶液中,添加氧化锇、固定化催化剂I(含量:7%)(172mg)与4.8M N-甲基吗啉N-氧化物(NMO)的水溶液(0.394mL),此反应混合物于室温搅拌16小时,接着于50℃搅拌1小时。于反应液中添加饱和硫代硫酸钠水溶液,此溶液于室温搅拌30分钟,以过滤器收集沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(乙酸乙酯)纯化并以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(145 mg)。

[5956] m.p.195℃至198℃

[5957] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.70 (1H, d, J=13.0Hz), 1.90 (1H, dt, J=4.5 Hz, 13.0Hz), 2.47-2.51 (2H, m), 2.87-2.98 (4H, m), 3.21 (1H, t, J=10.8Hz), 3.29-3.35 (1H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 4.05 (1H, d, J=8.8Hz), 4.57 (1H, s), 4.89 (1H, d, J=6.4Hz), 6.68 (1H, d, J=9.0Hz), 7.25 (1H, d, J=9.0Hz), 7.27-7.30 (2H, m), 9.38 (1H, s)。

[5958] 实例258

[5959] 5- {[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5960] 类似实例257而合成。

[5961] (乙酸乙酯) m.p. 215°C 至 217°C

[5962] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.69 (1H, d, J=12.9Hz), 1.87 (1H, dt, J=4.7 Hz, 12.9Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.80-2.90 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J=10.8Hz, 4.7 Hz), 3.20 (1H, t, J=10.8Hz), 3.30-3.34 (1H, m), 3.68-3.73 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=9.5Hz), 4.56 (1H, s), 4.89 (1H, d, J=6.4Hz), 6.74 (1H, dd, J=12.7Hz, 6.2Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 10.31 (1H, s)。

[5963] 实例259

[5964] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5965] 于60°C, 搅拌5- {[(3R,4R)-3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (1.0g)、苯甲醚 (0.1mL) 的三氟乙酸 (10mL) 溶液4小时, 于其内添加甲醇 (10mL), 此混合物于60°C 搅拌过夜。浓缩反应液, 残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷→二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化, 并以乙醇再结晶。以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (417mg, >99% ee)。

[5966] (乙醇) m.p. 184°C 至 185°C

[5967] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.69-1.78 (1H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.46 (2H, t, J=7.6Hz), 2.80-2.92 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.84 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.56 (1H, brs), 4.90-4.96 (1H, m), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.5Hz), 7.08 (1H, t, J=9.5Hz), 7.17 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.0Hz), 7.32 (1H, d, J=12.8Hz, 2.4Hz), 10.01 (1H, brs)。

[5968] 实例260

[5969] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[5970] 于室温, 搅拌双(二氢喹啉啟基)酞嗪 ((DHQD)₂PHAL) (44.2mg) 与钷(VI) 酸钾二水合物 (5.23mg) 的丙酮-水 (2:1) (24mL) 溶液15分钟, 以冰冷却下, 于其内添加4.8M N-甲基吗啉-N-氧化物 (0.296mL) 与5- {[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (400mg) 的水溶液, 此混合物于室温搅拌3天。于反应液中添加饱和亚硫酸钠水溶液, 于室温搅拌反应混合物30分钟。此反应混合物以乙酸乙酯萃取。萃取物利用硅胶管柱层析法 (乙酸乙酯) 纯化, 残留物以乙酸/水再结晶。以过滤器收集沉淀物, 减压干燥 (60°C) 而提供标题化合物 (210mg, >99% ee)。

[5971] m.p. 193°C 至 195°C

[5972] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.69 (1H, d, J=13.1Hz), 1.91 (1H, dt, J=4.7 Hz, 13.1Hz), 2.45-2.51 (2H, m), 2.86-2.91 (3H, m), 2.96 (1H, dd, J=10.7Hz, 5.9 Hz), 3.21 (1H, t, J=10.7Hz), 3.30-3.34 (1H, m), 3.67 (1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.54 (1H, s), 4.88 (1H, d, J=6.4Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.2Hz), 7.25-7.30 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[5973] 实例261

[5974] 5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5975] 经由类似实例260的程序,以(DHQ)₂PHAL代替(DHQD)₂PHAL,而获得标题化合物。

[5976] (乙酸)m.p.190℃至193℃

[5977] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm:1.68 (1H,d,J=13.1Hz),1.90 (1H,dt,J=4.8 Hz,13.1Hz),2.45-2.50 (2H,m),2.84-2.91 (3H,m),2.96 (1H,dd,J=10.9Hz,5.8 Hz),3.21 (1H,t,J=10.9Hz),3.30-3.34 (1H,m),3.67 (1H,d,8.8Hz),3.72-3.74 (1H,m),4.02 (1H,d,J=8.8Hz),4.55 (1H,s),4.88 (1H,d,J=5.6Hz),6.57 (1H,dd,J=9.4Hz,3.8Hz),7.02 (1H,t,J=9.4Hz),7.25-7.31 (2H,m),10.03 (1H,s)。

[5978] 实例262

[5979] 5- {[(3R*,4R*)-3,4-二羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5980] 类似实例259而合成。

[5981] (乙醇)m.p.197.4℃-197.5℃¹HNMR (CDCl₃) δppm:1.96-2.04 (2H,m),2.53 (1H,brs),2.65 (2H,t,J=7.5Hz),2.65 (1H,brs),2.91 (1H,t,J=10.0Hz),2.99-3.10 (4H,m),3.26-3.30 (1H,m),3.99 (1H,d,J=9.0Hz),4.03-4.07 (1H,m),4.04 (1H,d,J=9.0Hz),6.52 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz),6.82 (1H,d,J=7.0Hz),6.87 (1H,d,J=10.0Hz),6.94 (1H,t,J=9.0Hz),7.56 (1H,brs)。

[5982] 实例263

[5983] 8-氯-5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5984] 类似实例260而合成。

[5985] (乙酸)m.p.197℃至199℃

[5986] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm:1.70 (1H,d,J=13.0Hz),1.90 (1H,dt,J=4.8 Hz,13.0Hz),2.47-2.52 (2H,m),2.88-2.98 (4H,m),3.21 (1H,t,J=10.7Hz),3.31-3.35 (1H,m),3.70-3.76 (2H,m),4.05 (1H,d,J=8.9Hz),4.58 (1H,s),4.90 (1H,d,J=6.0Hz),6.68 (1H,d,J=9.0Hz),7.24-7.29 (3H,m),9.38 (1H,s)。

[5987] 实例264

[5988] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5989] 类似实例260而合成。

[5990] (乙酸/水)m.p.199℃至201℃

[5991] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm:1.69 (1H,d,J=12.8Hz),1.87 (1H,dt,J=4.8 Hz,12.8Hz),2.46-2.51 (2H,m),2.82-2.90 (3H,m),2.96 (1H,dd,J=10.6Hz,5.0 Hz),3.20 (1H,t,J=10.6Hz),3.29-3.34 (1H,m),3.68-3.73 (2H,m),4.01 (1H,d,J=9.0Hz),4.57 (1H,s),4.89 (1H,d,J=6.4Hz),6.73 (1H,dd,J=12.6Hz,6.1Hz),7.25-7.30 (2H,m),10.31 (1H,s)。

[5992] 实例265

[5993] 5- {[(3S,4S)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二

氢喹啉-2(1H)-酮

[5994] 类似实例259而合成。

[5995] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69-1.77 (1H, m), 1.89-2.00 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.80-2.92 (3H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 3.05-3.21 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.75-3.84 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.54 (1H, brs), 4.88-4.95 (1H, m), 6.57 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.32 (1H, d, $J=12.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 10.00 (1H, brs)。

[5996] 实例266

[5997] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[5998] 类似实例257而合成。

[5999] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73 (1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, dt, $J=5.2\text{Hz}, 13.1\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.81-2.92 (3H, m), 2.97 (1H, t, $J=11.0\text{Hz}$), 3.09-3.19 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.79 (1H, brs), 4.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.57 (1H, brs), 4.94 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.00-7.05 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 1.6\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 10.03 (1H, s)。

[6000] 实例267

[6001] 5- {[(3R, 4R) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6002] 于室温, 搅拌双(二氢喹啉啶基) 酞嗪 ((DHQD) $_2$ PHAL) (30.3mg)、钼酸钾(VI) 二水合物(5.74mg) 与甲磺酰胺(111mg) 的丙酮-水(1:1) (10mL) 溶液15分钟, 以冰冷却下, 于其内添加4.8M N-甲基吗啉-N-氧化物(43.4mg) 与5- {[1-(4-溴-2-氟苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(350mg) 的水溶液, 此反应混合物于室温搅拌10天。于反应液中添加饱和亚硫酸钠水溶液, 此反应混合物于室温搅拌30分钟。以乙酸乙酯萃取反应混合物。所得萃取液以硅胶过滤, 浓缩滤液。于残留物中添加乙酸与水, 过滤去除沉淀, 加水于滤液, 以过滤器收集沉淀物。所得沉淀利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物(35mg, 97% ee)。

[6003] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.73 (1H, d, $J=13.1\text{Hz}$), 1.95 (1H, dt, $J=4.4\text{Hz}, 13.1\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.81-3.00 (4H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.17 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}, 4.5\text{Hz}$), 3.68 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 3.77-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 4.57 (1H, s), 4.94 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 3.7\text{Hz}$), 7.00-7.05 (2H, m), 7.29 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 10.03 (1H, s)。

[6004] 实例268

[6005] 5- {[(3R, 4R) -3,4-二羟基-1-(2,2,6-三氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基) 哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6006] 类似实例259而合成。

[6007] ^1H NMR (CDCl $_3$) δ ppm: 1.98-2.01 (2H, m), 2.53-2.54 (1H, m), 2.63-2.66 (3H, m), 2.89-3.29 (5H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.99 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 4.03-4.08 (2H, m), 6.52 (1H, dd, $J=3.9\text{Hz}, 9.1\text{Hz}$), 6.82 (1H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=10.3\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=$

9.4Hz), 7.55 (1H, brs)。

[6008] 实例269

[6009] 5- {[(3R*, 4R*) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氯-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6010] 类似实例257而合成。

[6011] (乙酸/水) m.p. 190°C 至 192°C

[6012] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (1H, d, J = 13.1 Hz), 1.94 (1H, dt, J = 4.9 Hz, 13.1 Hz), 2.45-2.50 (2H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, J = 9.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 10.7 Hz, 4.9 Hz), 3.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.78-3.80 (1H, m), 4.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.60 (1H, s), 4.96 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 2.3 Hz), 9.37 (1H, s)。

[6013] 实例270

[6014] 5- {[(3R*, 4R*) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6015] 类似实例257而合成。

[6016] (乙酸/水) m.p. 214°C 至 216°C

[6017] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73 (1H, d, J = 12.9 Hz), 1.91 (1H, dt, J = 4.4 Hz, 12.9 Hz), 2.46 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.81-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 10.6 Hz, 4.5 Hz), 3.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.74-3.79 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.59 (1H, s), 4.96 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 12.7 Hz, 6.2 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.6 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.3 Hz, 2.3 Hz), 10.31 (1H, s)。

[6018] 实例271

[6019] 5- {[(3R, 4R) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氯-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6020] 类似实例260而合成。

[6021] (乙酸/水) m.p. 183°C 至 184°C

[6022] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (1H, d, J = 13.2 Hz), 1.94 (1H, dt, J = 4.6 Hz, 13.2 Hz), 2.45-2.49 (2H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, J = 10.1 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 11.0 Hz, 4.4 Hz), 3.73 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.78 (1H, brs), 4.05 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.60 (1H, brs), 4.96 (1H, brs), 6.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6 Hz, 1.5 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 12.2 Hz, 2.3 Hz), 9.37 (1H, s)。

[6023] 实例272

[6024] 5- {[(3R, 4R) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6025] 类似实例42而合成。

[6026] ¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.46 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.78-2.89 (3H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.09-3.11 (1H, m), 3.16-3.19 (1H, m), 3.72 (1H, d, J = 9.0 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.59 (1H, brs), 4.95 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.73 (1H, dd, J = 12.5 Hz, 5.5 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.28-7.30 (1H, m),

7.42 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.5Hz), 10.31 (1H, brs)。

[6027] 实例273

[6028] 8-氯-5-[[(3R, 4R) -1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6029] 类似实例259而合成。

[6030] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.81 (1H, t, J=10.5Hz), 2.85-2.96 (4H, m), 3.04 (1H, dd, J=10.4Hz, 4.8 Hz), 3.76 (1H, d, J=8.9Hz), 3.79--3.83 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=9.0Hz), 4.54 (1H, s), 4.91 (1H, d, J=6.4Hz), 6.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 9.37 (1H, s)。

[6031] 实例274

[6032] 8-氯-5-[[(3S, 4S) -1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基]-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6033] 类似实例259而合成。

[6034] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74-1.77 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.47-2.50 (2H, m), 2.81 (1H, t, J=10.5Hz), 2.85-2.96 (4H, m), 3.04 (1H, dd, J=10.4Hz, 4.8 Hz), 3.76 (1H, d, J=8.9Hz), 3.79--3.83 (1H, m), 4.05 (1H, d, J=9.0Hz), 4.54 (1H, s), 4.91 (1H, d, J=6.4Hz), 6.69 (1H, d, J=9.0Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 9.37 (1H, s)。

[6035] 实例275

[6036] 8-氯-5-[[(3R, 4R) -1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基]-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6037] 类似实例259而合成。

[6038] (乙醇/水) m.p. 175.7°C 至 177.0°C

[6039] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96-2.07 (2H, m), 2.61-2.64 (3H, m), 2.70 (1H, s), 2.93-3.07 (5H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.03-4.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=10.6Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.9Hz, 5.4Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.9Hz), 7.79 (1H, brs)。

[6040] 实例276

[6041] 8-氯-5-[[(3R*, 4R*) -1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基]-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6042] 类似实例259而合成。

[6043] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.96-2.07 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.61-2.64 (3H, m), 2.93-3.07 (5H, m), 3.23-3.26 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.03-4.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=10.6Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=8.9Hz, 5.4Hz), 7.15 (1H, dd, J=8.2Hz, 2.9Hz), 7.76 (1H, brs)。

[6044] 实例277

[6045] 8-氯-5-[[(3R*, 4R*) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基]-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6046] 类似实例257而合成。

[6047] (乙酸乙酯)m.p.201℃至204℃

[6048] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.70 (1H, d, $J=13.0\text{Hz}$) , 1.83-1.91 (1H, m) , 2.47-2.50 (2H, m) , 2.80-2.96 (4H, m) , 3.21 (1H, t, $J=10.8\text{Hz}$) , 3.29-3.34 (1H, m) , 3.68-3.73 (1H, m) , 3.76 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 4.05 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 4.59 (1H, s) , 4.90 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$) , 6.81 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$) , 7.24-7.31 (2H, m) , 9.70 (1H, s) 。

[6049] 实例278

[6050] 8-氯-5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6051] 类似实例260而合成。

[6052] (乙酸/水)m.p.192℃至194℃

[6053] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.70 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$) , 1.83-1.91 (1H, m) , 2.47-2.51 (2H, m) , 2.81-2.98 (4H, m) , 3.21 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$) , 3.30-3.36 (1H, m) , 3.68-3.73 (1H, m) , 3.76 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 4.05 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$) , 4.60 (1H, s) , 4.91 (1H, d, $J=6.2\text{Hz}$) , 6.81 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$) , 7.24-7.31 (2H, m) , 9.69 (1H, s) 。

[6054] 实例279

[6055] 5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6056] 类似实例259而合成。

[6057] (乙醇)m.p.199.0℃至199.7℃

[6058] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.71-1.74 (1H, m) , 1.91-1.99 (1H, m) , 2.45 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.81-2.92 (3H, m) , 2.98-3.03 (1H, m) , 3.13-3.16 (1H, m) , 3.22-3.25 (1H, m) , 3.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 3.76-3.81 (1H, m) , 4.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 4.59 (1H, s) , 4.96 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$) , 6.57 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz) , 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$) , 7.11 (1H, dd, $J=11.3\text{Hz}$, 7.9Hz) , 7.50 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}$, 7.1Hz) , 10.02 (1H, s) 。

[6059] 实例280

[6060] 5- {[(3R,4R)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6061] 类似实例259而合成。

[6062] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.73-1.76 (1H, m) , 1.92-1.98 (1H, m) , 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$) , 2.79-3.11 (6H, m) , 3.71 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$) , 3.79-3.83 (1H, m) , 4.03 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$) , 4.53 (1H, s) , 4.92 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$) , 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.7Hz) , 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$) , 7.19 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$) , 7.36 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5Hz) , 7.54 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$) , 10.03 (1H, s) 。

[6063] 实例281

[6064] 5- {[(3R,4R)-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6065] 类似实例259而合成。

[6066] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.73-1.76 (1H, m) , 1.92-1.98 (1H, m) , 2.47 (2H, t, $J=$

7.7Hz), 2.80-3.05 (5H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.71 (1H, d, J=8.9Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.9Hz), 4.56 (1H, s), 4.96 (1H, d, J=6.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.24 (1H, d, J=11.2Hz), 7.71 (1H, d, J=7.8Hz), 10.03 (1H, s)。

[6067] 实例282

[6068] 5- {[(3R, 4R)-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6069] 类似实例259而合成。

[6070] (乙醇/水) m.p. 216.0℃至216.3℃

[6071] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.73-1.75 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.80-3.09 (6H, m), 3.71 (1H, d, J=8.8Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.54 (1H, s), 4.93 (1H, d, J=6.3Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.03 (1H, t, J=9.7Hz), 7.34 (1H, d, J=7.3Hz), 7.66 (1H, d, J=9.1Hz), 10.03 (1H, s)。

[6072] 实例283

[6073] 5- {[(3R, 4R)-1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6074] 类似实例259而合成。

[6075] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.30 (3H, t, J=7.0Hz), 1.70-1.72 (1H, m), 1.91-1.97 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.77-3.05 (6H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.97 (2H, q, J=7.0Hz), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.47 (1H, s), 4.86 (1H, d, J=6.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.68 (1H, dd, J=8.7 Hz, 2.4Hz), 6.77 (1H, dd, J=14.1Hz, 2.8Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

[6076] 实例284

[6077] 5- {[(3R, 4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6078] 类似实例260而合成。

[6079] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (1H, d, J=13.6Hz), 1.87-1.95 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.10 (1H, d, J=11.1Hz), 3.17 (1H, dd, J= 11.1Hz, 3.9Hz), 3.75-3.78 (2H, m), 4.07 (1H, d, J=9.0Hz), 4.60 (1H, brs), 4.95 (1H, brs), 6.80 (1H, d, J=11.4Hz), 7.02 (1H, t, J=9.1Hz), 7.29 (1H, dd, J=7.4 Hz, 1.2Hz), 7.42 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 9.66 (1H, s)。

[6080] 实例285

[6081] 5- {[(3R*, 4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6082] 类似实例257而合成。

[6083] (乙酸乙酯) m.p. 194℃

[6084] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.74 (1H, d, J=13.6Hz), 1.87-1.95 (1H, m), 2.46-2.49 (2H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.17 (1H, dd, J=11.1Hz, 4.5Hz), 3.74-3.78 (2H, m), 4.06 (1H, d, J=9.1Hz), 4.60 (1H, s), 4.95 (1H, d, J= 6.2Hz), 6.80 (1H, d, J=

11.4Hz), 7.02 (1H, t, J=9.1Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.6Hz), 7.42 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 9.66 (1H, s)。

[6085] 实例286

[6086] 5- {[(3R,4R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6087] 类似实例259而合成。

[6088] (乙酸/水) m.p. 192.2℃至193.2℃

[6089] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.73-1.76 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.46-2.49 (2H, m), 2.78-3.05 (6H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=9.1Hz), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, J=6.4Hz), 6.76 (1H, dd, J=12.6Hz, 6.2Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 10.03 (1H, s)。

[6090] 实例287

[6091] 5- {[(3R*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6092] 类似实例259而合成。

[6093] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.73-1.76 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.46-2.49 (2H, m), 2.78-3.05 (6H, m), 3.74-3.81 (2H, m), 4.02 (1H, d, J=9.1Hz), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, J=6.4Hz), 6.76 (1H, dd, J=12.6Hz, 6.2Hz), 7.15-7.23 (2H, m), 7.40 (1H, dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 10.03 (1H, s)。

[6094] 实例288

[6095] 5- {[(3R,4R)-1-(3-溴-6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6096] 类似实例33而合成。

[6097] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.89-1.96 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.63 (2H, t, J=7.7Hz), 2.93 (1H, brs), 2.94-3.06 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.78-4.00 (2H, m), 4.04-4.10 (2H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, J=9.8Hz), 7.55 (1H, brs), 7.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 2.4Hz), 7.62 (1H, d, J=2.3Hz), 7.75 (1H, d, J=9.0Hz), 8.21 (1H, s)。

[6098] 实例289

[6099] 5- {[(3R,4R)-1-(6-氯喹啉-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6100] 类似实例33而合成。

[6101] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.83-1.91 (1H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.81 (1H, brs), 2.85-2.91 (2H, m), 3.07 (1H, brs), 3.34 (1H, dd, J=13.0Hz, 10.0Hz), 3.39-3.47 (1H, m), 3.93-4.00 (3H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 6.46 (1H, dd, J=9.2Hz, 4.0Hz), 6.90 (1H, t, J=9.3Hz), 7.05 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J=8.9Hz, 2.6Hz), 7.58 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59-7.64 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=9.2Hz)。

[6102] 实例290

[6103] 8-氯-5- {[(3R,4R)-1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二

氢喹啉-2 (1H)-酮

[6104] 类似实例259而合成。

[6105] (乙醇/水) m.p. 184.1℃至185.1℃

[6106] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.75-1.77 (1H,m), 1.92-1.98 (1H,m), 2.47-2.49 (2H,m), 2.80-3.12 (6H,m), 3.76 (1H,d, J=8.9Hz), 3.79-3.83 (1H,m), 4.06 (1H,d, J=8.9Hz), 4.55 (1H,s), 4.93 (1H,d, J=6.4Hz), 6.69 (1H,d, J=9.0Hz), 7.19 (1H,d, J=8.7Hz), 7.25 (1H,d, J=8.9Hz), 7.36 (1H,dd, J=8.7Hz, 2.5Hz), 7.53 (1H,d, J=2.5Hz), 9.35 (1H,s)。

[6107] 实例291

[6108] 8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6109] 类似实例259而合成。

[6110] (乙酸/水) m.p. 237.7℃至238.6℃

[6111] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.74-1.77 (1H,m), 1.91-1.97 (1H,m), 2.47-2.49 (2H,m), 2.80-3.09 (6H,m), 3.75 (1H,d, J=8.9Hz), 3.79-3.83 (1H,m), 4.06 (1H,d, J=8.9Hz), 4.55 (1H,s), 4.93 (1H,d, J=6.4Hz), 6.69 (1H,d, J=9.0Hz), 7.25 (1H,d, J=8.9Hz), 7.34 (1H,d, J=7.4Hz), 7.66 (1H,d, J=9.1Hz), 9.36 (1H,s)。

[6112] 实例292

[6113] 8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6114] 类似实例259而合成。

[6115] (乙醇/水) m.p. 180.2℃至180.6℃

[6116] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.74-1.77 (1H,m), 1.91-1.97 (1H,m), 2.47-2.49 (2H,m), 2.80-3.18 (6H,m), 3.76 (1H,d, J=8.9Hz), 3.79-3.83 (1H,m), 4.06 (1H,d, J=8.9Hz), 4.57 (1H,s), 4.95 (1H,d, J=6.4Hz), 6.69 (1H,d, J=9.0Hz), 7.22-7.26 (2H,m), 7.71 (1H,d, J=7.8Hz), 9.35 (1H,s)。

[6117] 实例293

[6118] 5-{[(3R,4R)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6119] 类似实例259而合成。

[6120] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.73-1.76 (1H,m), 1.93-1.99 (1H,m), 2.46-2.49 (2H,m), 2.79-3.06 (6H,m), 3.72 (1H,d, J=8.9Hz), 3.79-3.84 (1H,m), 4.03 (1H,d, J=8.9Hz), 4.49 (1H,s), 4.88 (1H,d, J=6.4Hz), 6.59 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H,t, J=9.7Hz), 7.15-7.19 (1H,m), 7.22 (1H,dd, J=9.0Hz, 5.7Hz), 7.39 (1H,dd, J=8.6Hz, 2.9Hz), 10.01 (1H,s)。

[6121] 实例294

[6122] 8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6123] 类似实例259而合成。

[6124] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.72-1.75 (1H,m), 1.90-1.96 (1H,m), 2.45-2.48 (2H,m),

2.82-3.25 (6H,m) , 3.73 (1H,d,J=8.8Hz) , 3.76-3.80 (1H,m) , 4.05 (1H,d, J=8.9Hz) , 4.62 (1H,s) , 4.98 (1H,d,J=6.3Hz) , 6.67 (1H,d,J=9.0Hz) , 7.12 (1H,dd,J=11.3Hz,7.9Hz) , 7.25 (1H,d,J=8.9Hz) , 7.50 (1H,dd,J=12.2Hz, 7.1Hz) , 9.37 (1H,s) 。

[6125] 实例295

[6126] 5- {[(3R,4R) -1- (4-氯-2,5-二氟苯基) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7,8-二氟 -3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6127] 类似实例259而合成。

[6128] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.72-1.75 (1H,m) , 1.87-1.93 (1H,m) , 2.47 (2H, t, J=7.7Hz) , 2.77-3.25 (6H,m) , 3.71-3.78 (2H,m) , 4.02 (1H,d,J=9.0Hz) , 4.62 (1H,s) , 4.98 (1H,d,J=6.3Hz) , 6.73 (1H,dd,J=12.6Hz,6.1Hz) , 7.11 (1H,dd,J =11.3Hz,7.9Hz) , 7.50 (1H,dd,J=12.2Hz,7.1Hz) , 10.31 (1H,s) 。

[6129] 实例296

[6130] 5-氯-2- [(3R,4R) -4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -3,4-二羟基哌啶-1-基] 苄腈

[6131] 类似实例33而合成。

[6132] ^1H NMR (CDCl $_3$) δ ppm: 1.98-2.03 (1H,m) , 2.04-2.12 (1H,m) , 2.58-2.68 (2H, m) , 2.73 (1H,brs) , 2.79-2.83 (1H,m) , 2.96-3.07 (3H,m) , 3.15-3.23 (1H,m) , 3.31-3.37 (1H,m) , 3.46-3.52 (1H,m) , 3.98-4.04 (2H,m) , 4.09-4.15 (1H,m) , 6.51 (1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz) , 6.93 (1H,t,J=9.5Hz) , 7.01 (1H,d,J=8.9Hz) , 7.46 (1H,dd,J=8.9Hz,2.6Hz) , 7.53 (1H,d,J=2.3Hz) , 7.58 (1H,brs) 。

[6133] 实例297

[6134] 5- {[(3R,4R) -1- (5-氯-3-氟吡啶-2-基) -3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟 -3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6135] 类似实例33而合成。

[6136] ^1H NMR (CDCl $_3$) δ ppm: 1.88-1.94 (2H,m) , 2.60-2.67 (2H,m) , 2.73 (1H,brs) , 2.77-2.80 (1H,m) , 2.89-3.00 (2H,m) , 3.19-3.27 (1H,m) , 3.30-3.37 (1H,m) , 3.79-3.85 (1H,m) , 3.95-4.03 (4H,m) , 6.50 (1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz) , 6.92 (1H,t, J=9.4Hz) , 7.29 (1H,dd,J=12.0Hz,2.2Hz) , 7.57 (1H,brs) , 7.97 (1H,dd,J=2.2 Hz,0.5Hz) 。

[6137] 实例298

[6138] 3,5-二氟-2- [(3R,4R) -4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -3,4-二羟基哌啶-1-基] 苄腈

[6139] 类似实例33而合成。

[6140] ^1H NMR (CDCl $_3$) δ ppm: 1.97-2.03 (2H,m) , 2.51-2.55 (1H,m) , 2.61-2.68 (3H, m) , 2.95-3.04 (3H,m) , 3.11-3.18 (1H,m) , 3.26-3.32 (1H,m) , 3.42-3.48 (1H,m) , 3.97-4.08 (3H,m) , 6.52 (1H,dd,J=9.2Hz,3.9Hz) , 6.84-6.88 (1H,m) , 6.89-6.97 (2H,m) , 7.53 (1H,brs) 。

[6141] 实例299

[6142] 4-氯-5-氟-2- [(3R,4R) -4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -3,4-二羟基哌啶-1-基] 苄腈

[6143] 类似实例33而合成。

[6144] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.98–2.12 (2H, m), 2.62–2.67 (2H, m), 2.69–2.73 (2H, m), 2.94–3.06 (3H, m), 3.18 (1H, dt, $J=11.6\text{Hz}$, 3.1Hz), 3.26–3.32 (1H, m), 3.41–3.47 (1H, m), 4.09–4.15 (3H, m), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.55 (1H, brs)。

[6145] 实例300

[6146] 5- {[(3R, 4R) -1- (4-氯苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6147] 类似实例259而合成。

[6148] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{ppm} : 1.67–1.70 (1H, m), 1.87–1.93 (1H, m), 2.39–2.42 (2H, m), 2.70–2.99 (4H, m), 3.47–3.50 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.70–3.75 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.57 (1H, s), 4.89 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.93–6.97 (2H, m), 6.98–7.03 (1H, m), 7.20–7.23 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

[6149] 实例301

[6150] 5- {[(3R*, 4R*) -1- (4-溴-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6151] 类似实例257而合成。

[6152] (乙酸乙酯) m.p. 191°C 至 193°C

[6153] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{ppm} : 1.69 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 1.87–1.94 (1H, m), 2.45–2.49 (2H, m), 2.84–2.99 (4H, m), 3.20 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 3.30–3.35 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.71–3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.53 (1H, s), 4.87 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.35–7.40 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

[6154] 实例302

[6155] 5- {[(3R, 4R) -1- (4-溴-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6156] 类似实例260而合成。

[6157] (乙酸/水) m.p. 197°C 至 198°C

[6158] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{ppm} : 1.69 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 1.87–1.94 (1H, m), 2.45–2.49 (2H, m), 2.82–2.99 (4H, m), 3.20 (1H, t, $J=10.9\text{Hz}$), 3.28–3.33 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 3.70–3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 4.53 (1H, s), 4.87 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.57 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.35–7.40 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

[6159] 实例303

[6160] 5- {[(3R*, 4R*) -1- (2-氯-4, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6161] 类似实例257而合成。

[6162] (乙酸乙酯/己烷) m.p. 215°C 至 218°C

[6163] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ_{ppm} : 1.68 (1H, d, $J=13.3\text{Hz}$), 1.91–1.99 (1H, m), 2.45–2.49 (2H, m), 2.75–2.95 (4H, m), 3.20–3.37 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 3.74–3.79 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.49 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$,

3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 10.02 (1H, s)。

[6164] 实例304

[6165] 5- {[(3R, 4R) -1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6166] 类似实例260而合成。

[6167] (乙酸/水) m.p. 188°C 至 189°C

[6168] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.68 (1H, d, J=13.3Hz), 1.90-1.99 (1H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.21-3.37 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.74-3.80 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.49 (1H, s), 4.82 (1H, d, J=6.5Hz), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

[6169] 实例305

[6170] 5- {[(3R*, 4R*) -3,4-二羟基-1-(2,4,6-三氟苯基) 哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6171] 类似实例257而合成。

[6172] (乙酸/水) m.p. 198°C 至 199°C

[6173] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.48 (2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.97 (4H, m), 3.21 (1H, t, J=10.6Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.78 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, J=6.6Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6174] 实例306

[6175] 5- {[(3R, 4R) -3,4-二羟基-1-(2,4,6-三氟苯基) 哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6176] 类似实例260而合成。

[6177] (乙酸/水) m.p. 191°C 至 192°C

[6178] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.48 (2H, t, J=7.7Hz), 2.77-2.97 (4H, m), 3.21 (1H, t, J=10.6Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.78 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, J=6.6Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6179] 实例307

[6180] 3,5-二氯-2-[(3R, 4R) -4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-3,4-二羟基哌啶-1-基] 苄腈

[6181] 类似实例33而合成。

[6182] ¹HNMR (CDCl₃) δ_{ppm}: 1.94-2.01 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.56-2.60 (1H, m), 2.61-2.69 (3H, m), 2.95-3.13 (3H, m), 3.28-3.34 (1H, m), 3.47-3.54 (1H, m), 3.63-3.69 (1H, m), 3.99-4.05 (2H, m), 4.07-4.14 (1H, m), 6.51 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, J=9.3Hz), 7.47 (1H, d, J=2.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J=2.5Hz)。

[6183] 实例308

[6184] 8-氟-5-({ (3R, 4R) -1-[2-氟-4-(三氟甲氧基) 苯基]-3,4-二羟基哌啶-4-基} 甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6185] 类似实例259而合成。

[6186] (乙醇/水) m.p. 161.6℃至161.9℃

[6187] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75 (1H, m), 1.92-1.98 (1H, m), 2.46 (2H, t, J=7.7Hz), 2.82-3.21 (6H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.81 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, J=5.9Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.7Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.31-7.33 (1H, m), 10.03 (1H, s)。

[6188] 实例309

[6189] 8-氟-5- {[(3R, 4R) -1- (2-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6190] 类似实例259而合成。

[6191] (乙醇) m.p. 177.7℃至178.0℃

[6192] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.72-1.75 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.46 (2H, t, J=7.8Hz), 2.82-3.20 (6H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.79-3.83 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.52 (1H, s), 4.91 (1H, d, J=6.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.93-7.14 (5H, m), 10.03 (1H, s)。

[6193] 实例310

[6194] 5- ({ (3R*, 4R*) -1- [2, 6-二氟-4- (2, 2, 2-三氟乙氧基) 苯基] -3, 4-二羟基哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6195] 类似实例257而合成。

[6196] (乙酸乙酯-二异丙醚) m.p. 201℃至202℃

[6197] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J=13.6Hz), 1.86-1.94 (1H, m), 2.46-2.51 (2H, m), 2.76-2.95 (4H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.47 (1H, s), 4.73-4.81 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 6.84-6.91 (2H, m), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 10.01 (1H, s)。

[6198] 实例311

[6199] 5- ({ (3R, 4R) -1- [2, 6-二氟-4- (2, 2, 2-三氟乙氧基) 苯基] -3, 4-二羟基哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6200] 类似实例260而合成。

[6201] (乙酸/水) m.p. 187℃

[6202] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J=13.6Hz), 1.86-1.94 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.76-2.93 (4H, m), 3.18-3.32 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.47 (1H, s), 4.73-4.81 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.02 (1H, t, J=9.8Hz), 10.01 (1H, s)。

[6203] 实例312

[6204] 5- {[(3R*, 4R*) -1- (2, 4-二氯-6-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6205] 类似实例257而合成。

[6206] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J=13.5Hz), 1.91-1.98 (1H, m), 2.44-2.50 (2H, m), 2.86-2.95 (4H, m), 3.23-3.36 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.80 (1H, m),

4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.53 (1H, s), 4.86 (1H, d, J=6.4Hz), 6.59 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.03 (1H, t, J=9.7Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6207] 实例313

[6208] 5- {[(3R, 4R) -1- (2, 4-二氯-6-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6209] 类似实例260而合成。

[6210] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J=13.3Hz), 1.91-1.99 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.82-2.95 (4H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.75-3.80 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.53 (1H, s), 4.87 (1H, d, J=6.4 Hz), 6.59 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.03 (1H, t, J=9.7Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6211] 实例314

[6212] 5- ({ (3R*, 4R*) -1-[4- (二氟甲氧基) -2, 6-二氟苯基] -3, 4-二羟基哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6213] 类似实例257而合成。

[6214] (乙酸乙酯-二异丙醚) m.p. 167°C 至 169°C

[6215] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.68 (1H, d, J=13.3Hz), 1.87-1.95 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.83-2.93 (4H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, J=6.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=73.5Hz), 10.02 (1H, s)。

[6216] 实例315

[6217] 5- ({ (3R, 4R) -1-[4- (二氟甲氧基) -2, 6-二氟苯基] -3, 4-二羟基哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6218] 类似实例260而合成。

[6219] (乙酸/水) m.p. 166°C

[6220] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.69 (1H, d, J=13.5Hz), 1.87-1.95 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.83-2.93 (4H, m), 3.19-3.35 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.51 (1H, s), 4.85 (1H, d, J=6.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.24 (1H, t, J=73.5Hz), 10.02 (1H, s)。

[6221] 实例316

[6222] 5- {[(3R*, 4R*) -1- (4-乙氧基-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6223] 类似实例257而合成。

[6224] (乙酸乙酯-二异丙醚) m.p. 199°C 至 202°C

[6225] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.67 (1H, d, J=13.5 Hz), 1.86-1.93 (1H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.72-2.93 (4H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 3.97-4.04 (3H, m), 4.45 (1H, s), 4.78 (1H, d, J=6.5Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.64-6.68 (2H, m), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 10.01 (1H, s)。

[6226] 实例317

[6227] 5- {[(3R, 4R) -1- (4-乙氧基-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-

氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6228] 类似实例260而合成。

[6229] (乙酸/水) m.p. 176℃至178℃

[6230] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.29 (3H, t, J=7.0Hz), 1.67 (1H, d, J=13.4 Hz), 1.86-1.93 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.72-2.93 (4H, m), 3.17-3.32 (2H, m), 3.67 (1H, d, J=8.8Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 3.97-4.02 (3H, m), 4.45 (1H, s), 4.78 (1H, d, J=6.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.64-6.68 (2H, m), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 10.01 (1H, s)。

[6231] 实例318

[6232] 5-{[(3R,4R)-1-(2-氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6233] 类似实例259而合成。

[6234] (乙醇/水) m.p. 161.3℃至161.4℃

[6235] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.74-1.76 (1H, m), 1.94-2.00 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=7.7Hz), 2.80-3.14 (6H, m), 3.72 (1H, d, J=8.8Hz), 3.80-3.85 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=8.8Hz), 4.50 (1H, s), 4.89 (1H, d, J=6.4Hz), 6.59 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.3Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J=7.9Hz, 0.9Hz), 10.03 (1H, s)。

[6236] 实例319

[6237] 5-{[(3R,4R)-1-(2,4-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6238] 类似实例259而合成。

[6239] (乙醇/水) m.p. 175.2℃至176.1℃

[6240] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.72-1.74 (1H, m), 1.92-1.97 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=7.8Hz), 2.80-3.11 (6H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.53 (1H, s), 4.91 (1H, d, J=6.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 6.97-7.21 (4H, m), 10.03 (1H, s)。

[6241] 实例320

[6242] 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6243] 类似实例259而合成。

[6244] ¹HNMR (DMSO-d₆) δ_{ppm}: 1.68-1.70 (1H, m), 1.89-1.95 (1H, m), 2.45-2.49 (2H, m), 2.84-2.99 (4H, m), 3.21-3.25 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.72-3.77 (1H, m), 4.02 (1H, d, J=8.8Hz), 4.51 (1H, s), 4.85 (1H, d, J=6.5Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 10.03 (1H, s)。

[6245] 实例321

[6246] 5-{[(3R,4R)-3,4-二羟基-1-苯基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6247] 类似实例259而合成。

[6248] (乙醇/水) m.p. 202.8℃至203.5℃

[6249] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.39-2.42 (2H, m), 2.72-2.86 (3H, m), 2.92-2.98 (1H, m), 3.46-3.51 (2H, m), 3.67 (1H, d, J = 8.8Hz), 3.72-3.77 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 8.8Hz), 4.53 (1H, s), 4.86 (1H, d, J = 6.5Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1Hz, 3.8Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.0Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.20 (2H, dd, J = 7.3Hz, 8.7Hz), 10.01 (1H, s)。

[6250] 实例322

[6251] 5-({ (3R, 4R) -3, 4-二羟基-1-[4-(三氟甲氧基) 苯基] 哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6252] 类似实例259而合成。

[6253] (乙醇/水) m.p. 196.0°C 至 197.1°C

[6254] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.88-1.94 (1H, m), 2.38-2.41 (2H, m), 2.71-3.02 (4H, m), 3.50-3.53 (2H, m), 3.66 (1H, d, J = 8.8Hz), 3.71-3.75 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 8.8Hz), 4.58 (1H, s), 4.91 (1H, d, J = 6.6Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1Hz, 3.7Hz), 6.99-7.03 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.6Hz), 10.02 (1H, s)。

[6255] 实例323

[6256] 5-({ (3R, 4R) -1-[4-(二氟甲氧基) 苯基] -3, 4-二羟基哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6257] 类似实例259而合成。

[6258] (乙醇/水) m.p. 163.1°C 至 164.6°C

[6259] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.88-1.95 (1H, m), 2.40-2.43 (2H, m), 2.75-2.86 (3H, m), 2.92-2.97 (1H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.66 (1H, d, J = 8.8Hz), 3.72-3.77 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 8.8Hz), 4.54 (1H, s), 4.87 (1H, d, J = 6.6Hz), 6.56 (1H, dd, J = 9.1Hz, 3.8Hz), 6.90-7.22 (6H, m), 10.01 (1H, s)。

[6260] 实例324

[6261] 5-{ [(3R, 4R) -1-(4-氯-2-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7, 8-二氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6262] 类似实例259而合成。

[6263] (乙酸乙酯) m.p. 192.6°C 至 193.4°C

[6264] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70-1.77 (1H, m), 1.87-1.95 (1H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.5Hz), 2.77-2.90 (3H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.06-3.13 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.71 (1H, d, J = 9.0Hz), 3.74-3.80 (1H, m), 4.01 (1H, d, J = 9.0Hz), 4.59 (1H, s), 4.95 (1H, d, J = 6.0Hz), 6.71 (1H, dd, J = 12.5Hz, 6.0Hz), 7.06 (1H, t, J = 9.0Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8.5Hz, 2.0Hz), 7.31 (1H, dd, J = 12.5Hz, 2.5Hz), 10.31 (1H, s)。

[6265] 实例325

[6266] 5-{ [(3R, 4R) -1-(4-溴-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7, 8-二氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6267] 类似实例42而合成。

[6268] (乙酸乙酯) m.p. 204.5°C 至 204.6°C

[6269] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.67-1.70 (1H, m), 1.84-1.90 (1H, m), 2.48 (2H, t, J =

7.5Hz), 2.80-2.91 (3H,m), 2.95-2.98 (1H,m), 3.17-3.22 (1H,m), 3.30-3.38 (1H,m), 3.68-3.72 (1H,m), 3.71 (1H,d, J=9.0Hz), 4.01 (1H,d, J=9.0Hz), 4.56 (1H,brs), 4.89 (1H,d, J=5.5Hz), 6.73 (1H,dd, J=12.5Hz, 6.0Hz), 7.35-7.40 (2H,m), 10.31 (1H,brs)。

[6270] 实例326

[6271] 5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6272] 类似实例42而合成。

[6273] (乙酸乙酯/甲醇)m.p.203.6℃至203.7℃

[6274] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.68-1.71 (1H,m), 1.86-1.92 (1H,m), 2.49 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.92 (3H,m), 2.94-2.98 (1H,m), 3.18-3.23 (1H,m), 3.30-3.38 (1H,m), 3.70-3.75 (1H,m), 3.72 (1H,d, J=9.0Hz), 4.05 (1H,d, J=9.0Hz), 4.57 (1H,brs), 4.89 (1H,d, J=6.5Hz), 6.68 (1H,d, J=9.0Hz), 7.25 (1H,d, J=9.0Hz), 7.35-7.41 (2H,m), 9.37 (1H,brs)。

[6275] 实例327

[6276] 8-氯-5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6277] 类似实例259而合成。

[6278] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.73-1.76 (1H,m), 1.88-1.94 (1H,m), 2.46-2.50 (2H,m), 2.79-3.18 (6H,m), 3.75-3.79 (2H,m), 4.06 (1H,d, J=9.1Hz), 4.61 (1H, s), 4.96 (1H,d, J=6.3Hz), 6.81 (1H,d, J=11.5Hz), 7.08 (1H,t, J=9.2Hz), 7.17 (1H,dd, J=8.7Hz, 2.2Hz), 7.32 (1H,dd, J=12.5Hz, 2.5Hz), 9.69 (1H,s)。

[6279] 实例328

[6280] 8-氯-5- {[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6281] 类似实例259而合成。

[6282] (乙酸乙酯/乙醇)m.p.185.0℃至186.4℃

[6283] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.70-1.77 (1H,m), 1.90-1.98 (1H,m), 2.46 (2H, t, J=7.5Hz), 2.81-2.93 (3H,m), 2.93-3.02 (1H,m), 3.06-3.13 (1H,m), 3.14-3.19 (1H,m), 3.72 (1H,d, J=9.0Hz), 3.74-3.83 (1H,m), 4.04 (1H,d, J=9.0Hz), 4.59 (1H,s), 4.94 (1H,d, J=6.0Hz), 6.67 (1H,d, J=9.0Hz), 7.06 (1H,t, J=9.0Hz), 7.17 (1H,dd, J=9.0Hz, 2.5Hz), 7.24 (1H,d, J=9.0Hz), 7.31 (1H,dd, J=12.5 Hz, 2.5Hz), 9.37 (1H,s)。

[6284] 实例329

[6285] 5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-7-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6286] 类似实例42而合成。

[6287] (乙酸乙酯/己烷)m.p.199.0℃至199.6℃

[6288] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.91-2.00 (2H,m), 2.37 (1H,d, J=7.5Hz), 2.58 (1H,brs), 2.64 (2H,t, J=7.5Hz), 2.95-2.98 (2H,m), 3.03-3.06 (1H,m), 3.23-3.30 (2H,m), 3.34-3.39 (1H,m), 3.94-3.98 (1H,m), 4.00 (1H,d, J=9.0Hz), 4.03 (1H,d, J=9.0Hz), 6.50 (1H,

d, J=10.5Hz), 7.02-7.07 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

[6289] 实例330

[6290] 5- {[(3R*, 4R*) -1- (4-氯-2-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -7, 8-二氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6291] 类似实例257而合成。

[6292] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 220.5℃至221.3℃

[6293] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.68-1.76 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.5Hz), 2.76-2.90 (3H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 3.71 (1H, d, J=8.9Hz), 3.73-3.79 (1H, m), 3.98-4.05 (1H, m), 4.59 (1H, s), 4.95 (1H, d, J=6.0Hz), 6.71 (1H, dd, J=12.6Hz, 6.1Hz), 7.06 (1H, t, J=9.1 Hz), 7.16 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 7.31 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 10.31 (1H, s)。

[6294] 实例331

[6295] 5- {[(3R, 4R) -1- (1, 3-苯并噁唑-2-基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6296] 类似实例246而合成。

[6297] (乙醇/乙酸乙酯) m.p. 190℃至191℃

[6298] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.76-1.82 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.36 (2H, t, J=7.7Hz), 2.71-2.86 (2H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 3.93-4.02 (2H, m), 4.03 (1H, d, J=8.9Hz), 4.80 (1H, s), 5.17 (1H, d, J=6.1Hz), 6.56 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.15 (1H, dt, J=1.1 Hz, 7.7Hz), 7.28 (1H, d, J=7.3Hz), 7.40 (1H, d, J=7.8Hz), 10.00 (1H, s)。

[6299] 实例332

[6300] 5- {[(3R, 4R) -3, 4-二羟基-1- (1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基) 哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6301] 类似实例245而合成。

[6302] (乙醇) m.p. 138℃至147℃

[6303] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.69-1.75 (1H, m), 2.01-2.10 (1H, m), 2.41 (2H, t, J=7.6Hz), 2.79-2.91 (2H, m), 3.11 (1H, t, J=11.3Hz), 3.20-3.29 (1H, m), 3.36-3.44 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.70 (1H, d, J=8.8Hz), 3.92-4.01 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=8.8Hz), 4.62 (1H, s), 4.96 (1H, d, J=6.4Hz), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.29-7.35 (1H, m), 7.37-7.42 (1H, m), 10.02 (1H, s)。

[6304] 实例333

[6305] 5- {[(3R, 4R) -1- (6-氯-1, 3-苯并噁唑-2-基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6306] 类似实例246而合成。

[6307] (乙醇) m.p. 219℃至220℃

[6308] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.76-1.83 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.38 (2H, t, J=7.7Hz), 2.73-2.88 (2H, m), 3.24 (1H, t, J=11.5Hz), 3.35-3.43 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.91-4.00 (2H, m), 4.03 (1H, d, J=8.9Hz), 4.82 (1H, s), 5.19 (1H, d, J=6.0Hz), 6.56 (1H,

dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 10.01 (1H, s)。

[6309] 实例334

[6310] 8-氯-5-{[(3R*, 4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6311] 类似实例257而合成。

[6312] (乙酸乙酯) m.p. 195.5℃至195.6℃

[6313] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.95-2.02 (2H, m), 2.42 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 2.59 (1H, s), 2.62 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.91-3.02 (3H, m), 3.02-3.09 (1H, m), 3.15-3.21 (1H, m), 3.99-4.08 (3H, m), 6.57 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.90-6.94 (1H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.75 (1H, brs)。

[6314] 实例335

[6315] 5-{[(3R, 4R)-1-(1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6316] 类似实例245而合成。

[6317] (乙醇/水) m.p. 279℃至281℃

[6318] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.69-1.77 (1H, m), 1.82-1.92 (1H, m), 2.31 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.66-2.80 (2H, m), 3.08 (1H, t, $J=11.5\text{Hz}$), 3.18-3.27 (1H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 3.69-3.76 (1H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 3.97 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 4.02 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.68 (1H, s), 5.05 (1H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 6.88-6.95 (2H, m), 7.00 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.15-7.21 (2H, m), 9.99 (1H, s), 11.46 (1H, brs)。

[6319] 实例336

[6320] 8-氟-5-{[(3R*, 4R*)-1-(4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6321] 类似实例42而合成。

[6322] (乙酸乙酯) m.p. 182.4℃至182.5℃

[6323] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.75-2.84 (3H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 3.73-3.78 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 4.53 (1H, brs), 4.86 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.95-7.06 (5H, m), 10.02 (1H, brs)。

[6324] 实例337

[6325] 8-氟-5-{[(3R, 4R)-1-(4-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6326] 类似实例42而合成。

[6327] (乙酸乙酯) m.p. 185.2℃至185.3℃

[6328] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.68-1.71 (1H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.75-2.84 (3H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.66 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.73-3.78 (1H, m), 4.01 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.53 (1H, brs), 4.86 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.95-7.06 (5H, m), 10.02 (1H, brs)。

[6329] 实例338

[6330] 8-溴-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6331] 类似实例42而合成。

[6332] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.71-1.78 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.48 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.81-2.94 (3H, m), 2.95-3.02 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.14-3.21 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.76-3.83 (1H, m), 4.05 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.60 (1H, brs), 4.94-4.98 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.17 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.32 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.95 (1H, brs)。

[6333] 实例339

[6334] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6335] 类似实例257而合成。

[6336] (乙酸乙酯) m.p. 195°C 至 198°C

[6337] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.70 (1H, d, $J=13.5\text{Hz}$), 1.86-1.93 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.85-2.99 (4H, m), 3.18-3.34 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 4.06 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 4.56 (1H, s), 4.88 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.34-7.41 (2H, m), 9.36 (1H, s)。

[6338] 实例340

[6339] 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6340] 于5-{[(3R*,4R*)-1-(2-溴-4-氯-6-氟苯基)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (0.16g) 的四氢呋喃 (THF) (3.2mL) 溶液中, 添加1.0M氟化四正丁基铵 (TBAF) 四氢呋喃 (THF) 溶液 (0.304mL), 此反应混合物于室温搅拌30分钟。加水于反应液, 以过滤器收集沉淀物。所得晶体以丙酮洗涤, 以过滤器收集该晶体, 减压干燥 (60°C) 而提供标题化合物 (0.11g)。

[6341] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.68 (1H, d, $J=13.4\text{Hz}$), 1.73-1.80 (1H, m), 1.87-2.06 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.73-2.85 (1H, m), 2.85-2.99 (2H, m), 3.16-3.28 (1H, m), 3.28-3.40 (1H, m), 3.68 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 3.75-3.86 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.51 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=6.3\text{Hz}$), 7.49 (1H, dd, $J=11.5\text{Hz}, 2.4\text{Hz}$), 7.59-7.65 (1H, m), 10.02 (1H, brs)。

[6342] 实例341

[6343] 8-溴-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6344] 类似实例42而合成。

[6345] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66-1.74 (1H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.49 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.85-2.95 (4H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.30-3.38 (1H, m), 3.69-3.76 (2H, m), 4.05 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.58 (1H, brs), 4.88-4.92 (1H, m), 6.65 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.24-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 8.95 (1H, brs)。

[6346] 实例342

[6347] 5- {[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6348] 类似实例257而合成。

[6349] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.66-1.77 (1H,m), 1.86-1.98 (1H,m), 2.45 (2H, t, J=7.7Hz), 2.74-2.94 (3H,m), 2.96-3.07 (1H,m), 3.09-3.20 (1H,m), 3.20-3.26 (1H,m), 3.69 (1H,d, J=8.8Hz), 3.74-3.86 (1H,m), 4.02 (1H,d, J=8.8Hz), 4.59 (1H,s), 4.96 (1H,d, J=6.4Hz), 6.57 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01 (1H,t, J=9.7Hz), 7.11 (1H,dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.50 (1H,dd, J=10.6Hz, 7.1Hz), 10.02 (1H,brs)。

[6350] 实例343

[6351] 5- {[(3R,4R)-1-(5,6-二氟-1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6352] 类似实例245而合成。

[6353] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.68-1.74 (1H,m), 1.98-2.08 (1H,m), 2.41 (2H, t, J=7.6Hz), 2.79-2.90 (2H,m), 3.11 (1H,t, J=11.4Hz), 3.19-3.28 (1H,m), 3.36-3.44 (2H,m), 3.59 (3H,s), 3.70 (1H,d, J=8.9Hz), 3.90-3.97 (1H,m), 4.03 (1H,d, J=8.9Hz), 4.63 (1H,s), 4.96 (1H,d, J=6.4Hz), 6.58 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H,t, J=9.7Hz), 7.43 (1H,dd, J=11.3Hz, 7.5Hz), 7.51 (1H,dd, J=10.8Hz, 7.4Hz), 10.01 (1H,s)。

[6354] 实例344

[6355] 5- ({ (3R,4R)-3,4-二羟基-1-[1-(甲氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基]哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6356] 类似实例245而合成。

[6357] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.68-1.75 (1H,m), 1.99-2.09 (1H,m), 2.40 (2H, t, J=7.7Hz), 2.79-2.91 (2H,m), 3.13 (1H,t, J=11.4Hz), 3.23-3.32 (1H,m), 3.36 (3H,s), 3.50-3.60 (2H,m), 3.70 (1H,d, J=8.9Hz), 3.89-3.97 (1H,m), 4.03 (1H,d, J=8.9Hz), 4.62 (1H,s), 4.96 (1H,d, J=6.6Hz), 5.33 (2H,s), 6.58 (1H,dd, J=9.2 Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H,t, J=9.7Hz), 7.08-7.15 (2H,m), 7.38-7.42 (1H,m), 7.43-7.47 (1H,m), 10.01 (1H,s)。

[6358] 实例345

[6359] 8-氟-5- {[(3R,4R)-1-(2-氟-4-羟基苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6360] 氮气氛围下,于100℃搅拌5- {[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (707mg)、参(二亚苄基丙酮)二钼(0) (13.4mg)、二叔丁基[3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三(丙-2-基)联苯-2-基]磷烷(14.07 mg)与氢氧化钾(386mg)的1,4-二烷-水(1:1) (1.5mL)溶液5小时。于反应液中添加2N盐酸,以过滤器收集沉淀物。所得固体以水与乙酸乙酯洗涤,真空干燥(100℃)而提供标题化合物(411mg)。

[6361] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.77-1.80 (1H,m), 2.13-2.18 (1H,m), 2.48 (2H, t, J=7.5Hz), 2.88-2.98 (2H,m), 3.10-3.30 (4H,m), 3.71 (1H,d, J=9.0Hz), 3.98-4.04 (1H,m), 4.05 (1H,d, J=9.0Hz), 6.59 (1H,dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.63-6.64 (1H,m), 6.67-6.70 (1H,

m), 7.03 (1H, t, J=9.0Hz), 7.27-7.35 (1H, m), 10.04 (1H, brs)。

[6362] 实例346

[6363] 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6364] 于70℃, 搅拌5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.4g)、(3R,4R)-6-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇(0.614g)与碳酸氢钾(0.021mL)的N,N-二甲基甲酰胺:2-丙醇(1:4)(3mL)悬浮液21小时。于反应液中添加水与二异丙醚,以过滤器收集不溶性沉淀物,所得固体以乙酸/水再结晶。以过滤器收集沉淀物,减压干燥(70℃)而提供标题化合物(0.73g, 98% ee)。

[6365] m.p. 211℃至212℃

[6366] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.65-1.72 (1H, m), 1.86-1.98 (1H, m), 2.43 (2H, t, J=7.8Hz), 2.77-2.94 (3H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 3.21 (1H, t, J=10.7Hz), 3.29-3.44 (1H, m, 与H₂O信号重迭), 3.68 (1H, d, J=8.8Hz), 3.71-3.79 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=8.8Hz), 4.54 (1H, s), 4.88 (1H, d, J=6.5Hz), 6.49 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.59 (1H, d, J=8.1Hz), 7.09 (1H, t, J=8.1Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 10.04 (1H, s)。

[6367] 实例347

[6368] 5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6369] 类似实例346而合成。

[6370] (乙酸/水) m.p. 226℃至227℃

[6371] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.69-1.78 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.42 (2H, t, J=7.8Hz), 2.75-2.90 (3H, m), 2.94-3.03 (1H, m), 3.06-3.14 (1H, m), 3.14-3.22 (1H, m), 3.69 (1H, d, J=8.8Hz), 3.78-3.85 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=8.8Hz), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, J=6.4Hz), 6.49 (1H, d, J=8.1Hz), 6.59 (1H, d, J=8.1Hz), 7.03 (1H, t, J=9.1Hz), 7.08 (1H, t, J=8.1Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.6Hz, 1.8Hz), 7.42 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 10.03 (1H, s)。

[6372] 实例348

[6373] 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-羟基苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6374] 类似实例345而合成。

[6375] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.64-1.67 (1H, m), 1.85-1.92 (1H, m), 2.46-2.50 (2H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 2.75-2.79 (1H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.67 (1H, d, J=11.0Hz), 3.68-3.74 (1H, m), 4.00 (1H, d, J=11.0Hz), 4.43 (1H, brs), 4.76 (1H, d, J=8.0Hz), 6.37-6.44 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=11.5Hz, 4.5Hz), 7.02 (1H, t, J=11.5Hz), 10.00 (1H, brs), 10.02 (1H, brs)。

[6376] 实例349

[6377] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6378] 类似实例346而合成。

[6379] (乙酸/水) m.p. 233°C

[6380] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.65–1.72 (1H, m), 1.86–1.98 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.77–2.94 (3H, m), 2.94–3.00 (1H, m), 3.21 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 3.29–3.44 (1H, m, 与 H_2O 信号重迭), 3.68 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.71–3.79 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.54 (1H, s), 4.88 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.09 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.23–7.32 (2H, m), 10.04 (1H, s)。

[6381] 实例350

[6382] 5- {[(3R*, 4R*) -1- (4-溴-2-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6383] 类似实例346而合成。

[6384] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69–1.78 (1H, m), 1.91–2.01 (1H, m), 2.42 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.75–2.90 (3H, m), 2.94–3.03 (1H, m), 3.06–3.14 (1H, m), 3.14–3.22 (1H, m), 3.69 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.78–3.85 (1H, m), 4.04 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 4.57 (1H, s), 4.95 (1H, d, $J=6.4\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.08 (1H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 10.03 (1H, s)。

[6385] 实例351

[6386] 5- {[(3R, 4R) -1- (4-氯-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -6, 8-二氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6387] 回流加热6, 8-二氟-5-羟基-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮 (23mg)、(3R, 4R) -6- (4-氯-2, 6-二氟苯基) -1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-4-醇 (31.8mg) 与碳酸钾 (3.19mg) 的2-丙醇-水 (5:1) (0.5mL) 溶液2小时。利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化此反应液而提供标题化合物 (38mg)。

[6388] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.88–1.95 (2H, m), 2.60 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.81 (1H, brs), 3.01–3.05 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 3.26 (2H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 3.33–3.39 (1H, m), 3.99 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.00–4.04 (1H, m), 4.12 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.85 (1H, t, $J=10.0\text{Hz}$), 6.86–6.92 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

[6389] 实例352

[6390] 5- {[(3R, 4R) -1- (2, 6-二氟-4-甲氧基苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6391] 于5- {[(3R, 4R) -1- (2, 6-二氟-4-羟基苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮 (244mg) 与碳酸钾 (230mg) 的N, N-二甲基甲酰胺 (2.4mL) 悬浮液中, 添加碘甲烷 (0.313mL), 此反应混合物于90°C至100°C搅拌8小时。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化, 得自高极性区分的产物以乙酸乙酯/己烷再结晶。以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (78mg)。

[6392] m.p. 167.1°C至167.3°C

[6393] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.66–1.68 (1H, m), 1.86–1.92 (1H, m), 2.47 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.72–2.74 (1H, m), 2.80–2.83 (1H, m), 2.84–2.95 (2H, m), 3.18–3.22 (1H, m), 3.28–

3.35 (1H,m) , 3.67 (1H,d,J=9.0Hz) , 3.70-3.74 (1H,m) , 3.73 (3H, s) , 4.01 (1H,d,J=9.0Hz) , 4.46 (1H,brs) , 4.79 (1H,d,J=6.5Hz) , 6.58 (1H,dd,J =9.0Hz,4.0Hz) , 6.66-6.72 (2H,m) , 7.02 (1H,t,J=9.0Hz) , 10.03 (1H,brs) 。

[6394] 实例353

[6395] 5- {[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-甲氧基苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6396] 真空干燥(100℃)实例352的低极性区分而提供标题化合物(68mg)。

[6397] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.92-1.95 (2H,m) , 2.56-2.60 (2H,m) , 2.73 (1H,d,J =8.0Hz) , 2.74 (1H,brs) , 2.85-2.99 (3H,m) , 3.18-3.24 (2H,m) , 3.26-3.32 (1H,m) , 3.42 (3H,d,J=7.0Hz) , 3.75 (3H,s) , 3.95-3.98 (1H,m) , 4.00 (1H,d,J=9.5Hz) , 4.07 (1H,d,J=9.5Hz) , 6.40-6.46 (2H,m) , 6.63 (1H,dd,J=9.0Hz,3.0Hz) , 6.95 (1H,dd,J=12.5Hz,9.0Hz) 。

[6398] 实例354

[6399] 5- {[(3R,4R)-1-(2,6-二氟-4-丙氧基苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6400] 类似实例148而合成。

[6401] (乙酸乙酯/己烷)m.p.194.8℃至195.0℃

[6402] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.95 (3H,t,J=7.0Hz) , 1.66-1.73 (3H,m) , 1.86-1.92 (1H,m) , 2.48 (2H,t,J=7.5Hz) , 2.71-2.74 (1H,m) , 2.79-2.83 (1H,m) , 2.84-2.95 (2H,m) , 3.18-3.22 (1H,m) , 3.28-3.35 (1H,m) , 3.67 (1H,d,J=9.0Hz) , 3.70-3.74 (1H,m) , 3.90 (2H,t,J=6.5Hz) , 4.01 (1H,d,J=9.0Hz) , 4.46 (1H,brs) , 4.79 (1H,d,J=6.5Hz) , 6.58 (1H,dd,J=9.0Hz,4.0Hz) , 6.64-6.70 (2H,m) , 7.02 (1H,t,J=9.0Hz) , 10.03 (1H,brs) 。

[6403] 实例355

[6404] 5- {[(3R,4R)-1-(4-丁氧基-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6405] 类似实例148而合成。

[6406] (乙酸乙酯/己烷)m.p.185.8℃至186.2℃

[6407] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0.92 (3H,t,J=7.0Hz) , 1.37-1.44 (2H,m) , 1.63-1.69 (3H,m) , 1.86-1.91 (1H,m) , 2.48 (2H,t,J=7.5Hz) , 2.71-2.74 (1H,m) , 2.79-2.82 (1H,m) , 2.85-2.96 (2H,m) , 3.18-3.22 (1H,m) , 3.28-3.35 (1H,m) , 3.67 (1H,d,J=8.5Hz) , 3.70-3.74 (1H,m) , 3.93 (2H,t,J=6.5Hz) , 4.01 (1H,d,J=8.5 Hz) , 4.46 (1H,brs) , 4.79 (1H,d,J=6.5Hz) , 6.58 (1H,dd,J=9.0Hz,3.5Hz) , 6.64-6.70 (2H,m) , 7.02 (1H,t,J=9.0Hz) , 10.03 (1H,brs) 。

[6408] 实例356

[6409] 5- {[(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6410] 于60℃,搅拌(1S*,6S*)-6- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯(392mg)的三氟乙酸(10mL)溶液3小时,浓缩反应液。于残留物中添加2,3,5-三氯吡啶(219mg)、碳酸钾(691mg)与N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(5mL),此混合物于100℃搅拌5小时,于其内加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有

机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化,以二乙醚洗涤,干燥而提供标题化合物(188mg)。

[6411] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.45-1.43 (1H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.89-2.99 (2H, m), 3.16-3.27 (2H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.60-3.70 (3H, m), 3.80 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 3.94 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.99 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.20 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.99 (1H, brs)。

[6412] 实例357

[6413] 5- {[(3R*, 4S*) -1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6414] 于5- {[(3R*, 4S*) -3- {[叔丁基(二甲基)硅基]氧基} -1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮(360mg)与苯甲醚(0.117mL)的混合物中,添加三氟乙酸(5mL),此反应混合物于60℃搅拌4小时,蒸馏掉溶剂。使残留物溶于四氢呋喃(THF)(5mL)中,于0℃,于其内添加氟化四正丁基铵(TBAF)(1M四氢呋喃(THF)溶液)(1.07mL)。此溶液于室温搅拌5小时,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化,以二乙醚洗涤而提供标题化合物(65mg)。

[6415] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.52-1.59 (1H, m), 1.99-2.07 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.94 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.01-3.08 (1H, m), 3.09-3.17 (2H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 3.68 (1H, brs), 3.85 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 3.96 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.82 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.00 (1H, t, $J=9.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.14 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.29 (1H, dd, $J=12.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 10.01 (1H, brs)。

[6416] 实例358

[6417] 5- {[(3R*, 4S*) -1-(2,4-二氯苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6418] 类似实例357而合成。

[6419] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.79 (1H, m), 2.07-2.05 (1H, m), 2.44 (1H, brs), 2.65 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.95-3.05 (2H, m), 3.06-3.16 (2H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.30 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 3.35-3.39 (1H, m), 3.78-3.83 (1H, m), 3.89 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 4.21 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.08 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.23 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.4Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.66 (1H, brs)。

[6420] 实例359

[6421] 5- {[(3R*, 4S*) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6422] 于0℃,于5- ({ (3R*, 4S*) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-[(4-甲氧基苄基)氧基]哌啶-4-基} 甲氧基) -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮(68mg)与苯甲醚(0.026 mL)的二氯甲烷(0.7mL)溶液中,添加三氟乙酸(0.8mL),此反应混合物于室温搅拌28.5小时。加水于反应液,以5N氢氧化钠水溶液中和,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以己烷/乙酸乙酯洗涤,干燥而提供标题化合物(19mg)。

[6423] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.49-1.52 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.45 (2H, t, $J=$

7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 2.95-3.00 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.52-3.54 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=9.5Hz), 3.95 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.70 (1H, d, J=5.0Hz), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00 (1H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 10.01 (1H, brs)。

[6424] 实例360

[6425] 5- {[(3R, 4S) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6426] 类似实例359而合成。

[6427] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 2.95-3.00 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.52-3.54 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=9.5Hz), 3.95 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.69 (1H, d, J=5.5Hz), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00 (1H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 10.01 (1H, brs)。

[6428] 实例361

[6429] 5- {[(3S, 4R) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6430] 类似实例359而合成。

[6431] (乙酸/水) m.p. 206.0°C 至 206.1°C

[6432] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.49-1.52 (1H, m), 1.99-2.05 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 2.95-3.00 (2H, m), 3.28-3.35 (1H, m), 3.52-3.54 (1H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=9.5Hz), 3.95 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.69 (1H, d, J=5.5Hz), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00 (1H, t, J=9.0Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 9.99 (1H, brs)。

[6433] 实例362

[6434] 5- {[(3S, 4R) -1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6435] 类似实例359而合成。

[6436] (乙酸/水) m.p. 198.6°C 至 198.8°C

[6437] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.57 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 3.02-3.06 (1H, m), 3.10-3.15 (2H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 3.67-3.70 (1H, m), 3.85 (1H, d, J=9.5Hz), 3.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.82 (1H, brs), 4.82 (1H, d, J=4.5Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 7.00 (1H, t, J=9.0Hz), 7.06 (1H, t, J=9.0Hz), 7.13-7.15 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J= 12.5Hz, 2.0Hz), 10.01 (1H, brs)。

[6438] 实例363

[6439] 5- {[(3R, 4S) -1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6440] 类似实例42而合成。

[6441] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 194.7°C 至 194.8°C

[6442] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.54-1.56 (1H, m), 2.00-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=

7.5Hz), 2.94 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03-3.07 (1H, m), 3.10-3.16 (2H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 3.67-3.70 (1H, m), 3.84 (1H, d, J=9.5Hz), 3.96 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.82 (1H, brs), 4.83 (1H, d, J=6.0Hz), 6.57 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 10.01 (1H, brs)。

[6443] 实例364

[6444] 5- {[(3R, 4S) -1- (4-溴-2-氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氯-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6445] 类似实例42而合成。

[6446] (乙醇/水) m.p. 185.8℃至186.0℃

[6447] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.54-1.57 (1H, m), 2.01-2.06 (1H, m), 2.47 (2H, t, J=7.5Hz), 2.96 (2H, t, J=7.5Hz), 3.03-3.07 (1H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.22-3.25 (1H, m), 3.68-3.70 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=9.5Hz), 3.99 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.86 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 6.67 (1H, d, J=9.0Hz), 7.01 (1H, t, J=9.5Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.0Hz), 9.35 (1H, brs)。

[6448] 实例365

[6449] 5- {[(3R*, 4S*) -1- (4-氯-2, 5-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6450] 类似实例357而合成。

[6451] (乙醇/水) m.p. 184℃至185℃

[6452] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.49-1.59 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.7Hz), 2.94 (2H, t, J=7.7Hz), 3.03-3.15 (1H, m), 3.15-3.35 (3H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.83 (1H, d, J=9.3Hz), 3.95 (1H, d, J=9.3Hz), 4.85 (1H, s), 4.89 (1H, d, J=5.4Hz), 6.56 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=11.3Hz, 7.9Hz), 7.45 (1H, dd, J=12.3Hz, 7.2Hz), 10.01 (1H, s)。

[6453] 实例366

[6454] 5- {[(3S*, 4R*) -1- (4-溴-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6455] 类似实例359而合成。

[6456] (乙醇) m.p. 209℃至210℃

[6457] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.46-1.54 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.45 (2H, t, J=7.7Hz), 2.90-2.96 (2H, m), 2.96-3.03 (2H, m), 3.27-3.35 (1H, m), 3.49-3.56 (1H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.82 (1H, d, J=9.4Hz), 3.95 (1H, d, J=9.4Hz), 4.69 (1H, d, J=5.5Hz), 4.81 (1H, s), 6.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00 (1H, t, J=9.7Hz), 7.31-7.38 (2H, m), 10.01 (1H, s)。

[6458] 实例367

[6459] 5- {[(3R, 4R) -1- (4-氯-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟喹啉-2 (1H) -酮

[6460] 类似实例42而合成。

[6461] (乙酸/水) m.p. 247.4℃至247.5℃

[6462] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.79–1.82 (1H, m), 1.88–1.94 (1H, m), 2.92–2.94 (1H, m), 2.97–3.00 (1H, m), 3.22–3.30 (2H, m), 3.74–3.77 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.66 (1H, brs), 4.91 (1H, brs), 6.57 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 7.25–7.31 (2H, m), 7.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 9.5 Hz), 11.74 (1H, brs)。

[6463] 实例368

[6464] 8-氯-5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}喹啉-2(1H)-酮

[6465] 类似实例42而合成。

[6466] (乙酸/水) m.p. 228.8°C 至 229.5°C

[6467] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.80–1.83 (1H, m), 1.87–1.93 (1H, m), 2.92–2.94 (1H, m), 2.97–3.00 (1H, m), 3.22–3.28 (2H, m), 3.74–3.75 (1H, m), 3.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.70 (1H, brs), 4.93 (1H, brs), 6.60 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25–7.31 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 10.0 Hz), 10.92 (1H, brs)。

[6468] 实例369

[6469] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

[6470] 类似实例42而合成。

[6471] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.83–1.86 (1H, m), 1.93–1.99 (1H, m), 2.88 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.00 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.12–3.15 (1H, m), 3.18–3.21 (1H, m), 3.81–3.85 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.73 (1H, brs), 5.02 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.30–7.37 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz), 11.76 (1H, brs)。

[6472] 实例370

[6473] 5-{[(3R,4R)-1-(4-溴-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

[6474] 类似实例42而合成。

[6475] (乙酸/水) m.p. 224.5°C (分解)

[6476] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.83–1.86 (1H, m), 1.93–1.99 (1H, m), 2.88 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.00 (1H, t, J = 11.0 Hz), 3.12–3.15 (1H, m), 3.18–3.21 (1H, m), 3.81–3.85 (1H, m), 3.88 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.73 (1H, brs), 5.02 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.55 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 9.0 Hz, 3.5 Hz), 7.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 7.30–7.37 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 7.5 Hz, 2.0 Hz), 8.10 (1H, d, J = 10.0 Hz), 11.76 (1H, brs)。

[6477] 实例371

[6478] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟喹啉-2(1H)-酮

[6479] 类似实例42而合成。

[6480] (乙酸/水) m.p. 232°C

[6481] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.77–1.84 (1H, m), 1.86–1.95 (1H, m), 2.88–2.96 (1H, m), 2.96–3.02 (1H, m), 3.24 (1H, t, $J=10.7\text{Hz}$), 3.30–3.45 (1H, m, 与H₂O信号重迭), 3.72–3.79 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.11 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.69 (1H, s), 4.93 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.57 (1H, d, $J=9.8\text{Hz}$), 6.67 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 3.4Hz), 7.24–7.32 (2H, m), 7.35 (1H, dd, $J=10.8\text{Hz}$, 9.0Hz), 8.10 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.4Hz), 11.76 (1H, s)。

[6482] 实例372

[6483] 5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6484] 于60℃, 搅拌5-氨基-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.20g)、6-(3,5-二氯吡啶-2-基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(0.432g)的乙酸(4mL)溶液7小时。浓缩反应液, 于残留物中添加饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯, 过滤去除不溶物质, 以乙酸乙酯萃取滤液。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶; 二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化而提供标题化合物(55.2mg)。

[6485] (乙醇) m.p. 193℃至194℃

[6486] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.71 (1H, s), 1.79–1.94 (4H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.16 (2H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 3.21–3.30 (2H, m), 3.56–3.64 (2H, m), 3.72–3.81 (1H, m), 6.33 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.89 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[6487] 实例373

[6488] 5-([1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6489] 类似实例372而合成。

[6490] (乙酸乙酯/乙醇) m.p. 226℃–227℃ ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70 (1H, s), 1.81–1.88 (2H, m), 1.89–1.98 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.98–3.07 (2H, m), 3.12–3.21 (4H, m), 3.72–3.79 (1H, m), 6.35 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.3Hz), 6.89 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.01 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.52 (1H, brs)。

[6491] 实例374

[6492] 5-([1-(2,5-二氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6493] 类似实例372而合成。

[6494] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.67 (1H, s), 1.81–1.88 (2H, m), 1.88–1.97 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.97–3.05 (2H, m), 3.09–3.15 (2H, m), 3.17 (2H, brs), 3.75 (1H, brs), 6.35 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.50 (1H, brs)。

[6495] 实例375

[6496] 5-([1-(2-氯-4-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6497] 类似实例372而合成。

[6498] (乙酸/乙酸乙酯)m.p.214℃至215℃

[6499] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.70 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.69 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.97-3.05 (2H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.17 (2H, brs), 3.77 (1H, brs), 6.35 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.3Hz), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 6.92-6.98 (1H, m), 7.06 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 5.5Hz), 7.14 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}$, 3.0Hz), 7.51 (1H, brs)。

[6500] 实例376

[6501] 5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6502] 类似实例372而合成。

[6503] (乙酸/乙酸乙酯)m.p.225℃至226℃

[6504] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.70 (1H, s), 1.81-1.87 (2H, m), 1.87-1.97 (2H, m), 2.68 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.02-3.10 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.19-3.25 (2H, m), 3.78 (1H, brs), 6.34 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.3Hz), 6.86-6.95 (2H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 7.53 (1H, brs)。

[6505] 实例377

[6506] 5-[([1-(2,4-二氯苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)(甲基)氨基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6507] 类似实例6而合成。

[6508] (乙醇)m.p.156℃至157℃

[6509] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.52-1.59 (2H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.61 (1H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 2.73 (3H, s), 2.92-3.00 (2H, m), 3.04-3.14 (6H, m), 6.90 (1H, dd, $J=8.9\text{Hz}$, 4.8Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.17 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.34 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs)。

[6510] 实例378

[6511] 5-([1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6512] 类似实例6而合成。

[6513] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.65-1.75 (4H, brs), 2.43-2.50 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90-3.10 (6H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 4.70 (1H, s), 6.29 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.81-6.92 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J=11.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.82 (1H, s)。

[6514] 实例379

[6515] 5-([1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6516] 类似实例6而合成。

[6517] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.60-1.80 (4H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.74 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.87-3.22 (6H, m), 4.40-4.60 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 6.28 (1H, dd, $J=9.4\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.88 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.12 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$, 7.4Hz), 7.49 (1H, dd, $J=11.8\text{Hz}$, 7.4Hz), 9.82 (1H, s)。

[6518] 实例380

[6519] 5-({[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲基}氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6520] 类似实例6而合成。

[6521] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.57-1.77 (4H, m), 2.40-2.57 (2H, m), 2.74 (2H, t, J=7.8Hz), 2.89-3.08 (4H, m), 3.20-3.45 (2H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 4.68 (1H, brs), 6.29 (1H, dd, J=9.5Hz, 4.1Hz), 6.88 (1H, t, J=9.5Hz), 7.19-7.35 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

[6522] 实例381

[6523] 5-({[1-(2,4-二氯-6-氟苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲基}氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6524] 类似实例6而合成。

[6525] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.74 (4H, m), 2.41-2.55 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 2.83-2.95 (2H, m), 3.03 (2H, d, J=5.4Hz), 3.25-3.45 (2H, m), 4.42-4.55 (1H, m), 4.71 (1H, brs), 6.30 (1H, dd, J=9.2Hz, 4.1Hz), 6.89 (1H, t, J=9.2Hz), 7.38-7.50 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

[6526] 实例382

[6527] 5-({[1-(2-氯-4,6-二氟苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲基}氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6528] 类似实例6而合成。

[6529] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.62-1.72 (3H, m), 2.25-2.30 (1H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.79-2.88 (2H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 4.41-4.52 (1H, m), 4.66 (1H, s), 6.30 (1H, dd, J=9.2Hz, 4.1Hz), 6.82-6.95 (1H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 9.82 (1H, s)。

[6530] 实例383

[6531] 8-氟-5-({[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)吡啶-4-基]甲基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6532] 类似实例6而合成。

[6533] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.57 (1H, brs), 1.76-1.82 (2H, m), 1.83-1.91 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=8.0Hz), 2.82 (2H, t, J=7.9Hz), 3.00-3.06 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.33-3.41 (2H, m), 3.78 (1H, brs), 6.34 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.3Hz), 6.59-6.67 (2H, m), 6.89 (1H, t, J=9.4Hz), 7.51 (1H, brs)。

[6534] 实例384

[6535] 5-({[1-(2-氯-4-丙基苯基)-4-羟基吡啶-4-基]甲基}氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6536] 类似实例6而合成。

[6537] ^1H NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.87 (3H, t, J=7.4Hz), 1.55 (2H, q, J=7.4Hz), 1.64-1.78 (4H, m), 2.41-2.57 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 2.90-3.09 (6H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 4.65 (1H, s), 6.30 (1H, dd, J=9.2Hz, 4.4 Hz), 6.81-6.97 (1H, m), 7.04-7.28 (3H, m), 9.82 (1H, s)。

[6538] 实例385

[6539] 5-([1-(2-氯-4-乙基苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6540] 类似实例6而合成。

[6541] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.14 (3H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 1.65-1.78 (4H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 2.69-2.79 (2H, m), 2.90-3.09 (6H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 4.42-4.55 (1H, m), 4.65 (1H, s), 6.30 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.59 (1H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.05-7.28 (3H, m), 9.83 (1H, s)。

[6542] 实例386

[6543] 5-([1-[2-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6544] 类似实例6而合成。

[6545] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.65-1.75 (4H, brs), 2.43-2.50 (2H, m), 2.75 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90-3.10 (6H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 4.70 (1H, s), 6.31 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.51 (1H, s), 9.82 (1H, s)。

[6546] 实例387

[6547] 8-氟-5-([1-[2-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6548] 类似实例6而合成。

[6549] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.21 (6H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.65-1.75 (4H, brs), 2.43-2.50 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90-2.96 (4H, m), 3.01 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 4.46-4.53 (2H, m), 4.65 (1H, s), 4.69 (1H, s), 6.27 (1H, dd, $J=9.3\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.66 (1H, dd, $J=11.1\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.75 (1H, dd, $J=14.1\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.88 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.84 (1H, s)。

[6550] 实例388

[6551] 5-([1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6552] 类似实例6而合成。

[6553] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.28 (3H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 1.65-1.75 (4H, brs), 2.43-2.50 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.90-2.96 (4H, m), 3.11 (1H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 3.95 (2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.47-4.50 (1H, m), 4.69 (1H, s), 6.27 (1H, dd, $J=9.3\text{Hz}$, 4.2Hz), 6.66 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.75 (1H, dd, $J=14.1\text{Hz}$, 2.7Hz), 6.88 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 9.84 (1H, s)。

[6554] 实例389

[6555] 8-氟-5-([1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6556] 于100℃, 搅拌N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺(100mg)、6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(110 mg)与磷酸三钾(31.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)溶液16小时, 于其内添加5N氢氧化钠水溶液(1.5mL), 此反应液于90℃搅拌3小时(反应液1)。另外, 于100℃, 搅拌N-[8-氟-1-(4-甲氧基

苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺(100mg)、6-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(110mg)与磷酸三钾(31.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇(1:1)(0.8mL)溶液18小时,于其内添加5N氢氧化钠水溶液(1mL),此反应混合物于90℃搅拌2小时(反应液2)。合并反应液1与2,于其内加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂;使残留物溶于乙醇(2mL)中,于该溶液中添加氢氧化钠(370mg)的水(1.5mL)溶液,回流加热此反应混合物2小时。加水于该反应液,以过滤器收集沉淀物,以甲醇再结晶,得到8-氟-5-[(1-[2-氟-4-(三氟甲氧基)苯基]-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基]-1-(4-甲氧基苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮。添加苯甲醚(70mg)与三氟乙酸(2mL)于该产物,回流加热此反应混合物2小时,蒸馏掉溶剂。于残留物中加水,此溶液以稀氢氧化钠水溶液中和,并以乙酸乙酯萃取。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物以二乙醚洗涤,所得固体以乙醇再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(120mg)。

[6557] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.06 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.61-1.72 (4H, m), 2.41-2.56 (2H, m), 2.68-2.80 (2H, m), 2.90-3.16 (6H, m), 4.36 (2H, t, $J=5.1\text{Hz}$), 4.42-4.53 (1H, m), 4.68 (1H, s), 6.29 (1H, dd, $J=9.4, 4.1\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.08-7.21 (2H, m), 7.23-7.34 (1H, m), 9.78 (1H, s)。

[6558] 实例390

[6559] N-(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)-N-[[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基]乙酰胺

[6560] 于90℃,搅拌N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]乙酰胺(2.0g)、6-(2,4,6-三氟苯基)-1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛烷(2.13g)与磷酸三钾(0.62g)的N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇(1:1)(20mL)溶液16小时。于反应液中添加氢氧化钠(0.351g),此反应混合物于90℃搅拌3天。蒸馏掉溶剂,于残留物中加水,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化,得到N-[8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]-N-[[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基]乙酰胺(0.22g)。以所得化合物进行类似实例6的反应,其产物以甲醇再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(131mg)。

[6561] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.46-1.88 (7H, m), 2.40-2.54 (3H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 2.79-3.01 (2H, m), 3.15-3.42 (3H, m), 3.90 (1H, d, $J=14.1\text{Hz}$), 4.14 (1H, s), 6.80-7.15 (4H, m), 9.59 (1H, brs)。DMSO at 90deg.

[6562] 实例391

[6563] 8-氯-5-([1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6564] 类似实例6而合成。

[6565] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.62-1.80 (4H, m), 2.44-2.54 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 2.95-3.15 (6H, m), 4.58 (1H, s), 4.70-4.74 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00-7.18 (3H, m), 7.25 (1H, dd, $J=12.5\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 8.81 (1H, brs)。

[6566] 实例392

[6567] 8-氯-5-({[1-(2,4-二氯-5-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6568] 类似实例6而合成。

[6569] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.65-1.77 (4H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 2.70-2.80 (2H, m), 2.92-3.14 (6H, m), 4.60 (1H, brs), 4.71-4.74 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.20 (1H, d, $J=11.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.82 (1H, brs)。

[6570] 实例393

[6571] 8-氯-5-({[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6572] 类似实例6而合成。

[6573] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.58-1.76 (4H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 2.70-2.79 (2H, m), 2.89-3.00 (2H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 3.23-3.39 (2H, m), 4.63 (1H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.19-7.28 (2H, m), 8.95 (1H, s)。

[6574] 实例394

[6575] 8-氯-5-({[4-羟基-1-(2,4,6-三氟苯基)哌啶-4-基]甲基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6576] 类似实例6而合成。

[6577] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.69-1.73 (4H, m), 2.44-2.55 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.81-2.93 (2H, m), 3.07 (2H, d, $=5.7$ Hz), 3.22-3.48 (2H, m), 4.61 (1H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 6.42 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.00-7.18 (3H, m), 8.95 (1H, brs)。

[6578] 实例395

[6579] 8-氯-5-({[1-(4-乙氧基-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6580] 类似实例6而合成。

[6581] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.29 (3H, t, $J=6.9$ Hz), 1.61-1.79 (4H, m), 2.45-2.53 (2H, m), 2.70-2.78 (2H, m), 2.89-2.99 (4H, m), 3.07 (2H, d, $J=5.4$ Hz), 3.96 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 4.59 (1H, s), 4.73-4.77 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 6.61-6.79 (2H, m), 6.95-7.10 (2H, m), 8.95 (1H, brs)。

[6582] 实例396

[6583] 8-氯-5-({[1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6584] 类似实例6而合成。

[6585] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.61-1.78 (4H, m), 2.44-2.53 (2H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 2.93-3.22 (6H, m), 4.70 (1H, s), 4.75-4.82 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.05-7.13 (2H, m), 7.47 (1H, dd, $J=12.2$ Hz, 7.1 Hz), 9.02 (1H, s)。

[6586] 实例397

[6587] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}氨基)-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6588] 类似实例6而合成。

[6589] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.62-1.76 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.92 (6H, m), 4.54-4.86 (2H, m), 6.35 (1H, dd, $J=15.8\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$), 7.07 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=12.4\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 10.05 (1H, brs)。

[6590] 实例398

[6591] 5-([1-(4-溴-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基)氨基)-7,8-二氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6592] 类似实例6而合成。

[6593] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.56-1.79 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.92-3.15 (6H, m), 4.67 (1H, s), 4.77 (1H, t, $J=5.3\text{Hz}$), 6.35 (1H, dd, $J=13.9\text{Hz}, 6.5\text{Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.28 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$), 7.40 (1H, dd, $J=12.2\text{Hz}, 2.3\text{Hz}$), 10.04 (1H, s)。

[6594] 实例399

[6595] 5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6596] 类似实例33而合成。

[6597] (乙醇/乙酸乙酯) m.p. 194°C 至 195°C

[6598] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.52-1.63 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 1.96-2.08 (1H, m), 2.60-2.67 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.82-3.88 (4H, m), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.51 (1H, brs), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[6599] 实例400

[6600] 8-氯-5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6601] 类似实例33而合成。

[6602] (乙酸乙酯) m.p. 190°C 至 191°C

[6603] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.53-1.63 (2H, m), 1.89-1.96 (2H, m), 1.98-2.09 (1H, m), 2.58-2.65 (2H, m), 2.82-2.90 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 3.82-3.90 (4H, m), 6.52 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.60 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 7.73 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[6604] 实例401

[6605] 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-([(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基) 哌啶-4-甲酸

[6606] 类似实例6而合成。

[6607] (乙酸) m.p. 276°C 至 277°C

[6608] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.69-1.79 (2H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.97-3.08 (2H, m), 3.52-3.61 (2H, m), 4.03 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10.03 (1H, s), 12.72 (1H, brs)。

[6609] 实例402

[6610] 5-([1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(二甲基氨基)哌啶-4-基]甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6611] 于5- {[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(3mL)溶液中,添加福尔马林水溶液(37%)(0.5mL)与三乙酰氧硼氢化钠(0.342g),此反应混合物于室温搅拌1.25小时。于反应液中添加0.5N氢氧化钠水溶液,以过滤器收集不溶性沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶;二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化并以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,风干(60℃)而提供标题化合物(0.22g)。

[6612] m.p.202℃至203℃

[6613] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.83-1.91(2H,m),2.01-2.09(2H,m),2.44(6H,s),2.62-2.68(2H,m),3.00(2H,t,J=7.7Hz),3.33-3.45(4H,m),3.95(2H,s),6.47(1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz),6.92(1H,t,J=9.5Hz),7.51(1H,brs),7.58(1H,d,J=2.3Hz),8.11(1H,d,J=2.3Hz)。

[6614] 实例403

[6615] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6616] 类似实例6而合成。

[6617] (乙酸乙酯)m.p.181℃至182℃

[6618] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.82-1.90(2H,m),1.99-2.06(2H,m),2.61-2.67(2H,m),3.03(2H,t,J=7.7Hz),3.18-3.26(2H,m),3.35(3H,s),3.55-3.62(2H,m),3.92(2H,s),6.47(1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz),6.92(1H,t,J=9.5Hz),7.51(1H,brs),7.60(1H,d,J=2.3Hz),8.12(1H,d,J=2.3Hz)。

[6619] 实例404

[6620] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6621] 于-70℃,于5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.4g)的二氯甲烷(8mL)悬浮液中,逐滴添加三氟化双(2-甲氧基乙基)氨基硫(0.335mL),此反应混合物于0℃搅拌3.5小时。于反应液中添加饱和碳酸氢钠水溶液,以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/乙酸乙酯)纯化,接着利用HPLC进一步纯化。所得产物以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,风干(60℃)而提供标题化合物(0.10g)。

[6622] m.p.186至187℃

[6623] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.91-2.15(4H,m),2.61-2.67(2H,m),3.03(2H,t,J=7.7Hz),3.19-3.29(2H,m),3.68-3.75(2H,m),4.00(2H,d,J=18.1Hz),6.46(1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz),6.92(1H,t,J=9.4Hz),7.50(1H,brs),7.61(1H,d,J=2.3Hz),8.13(1H,d,J=2.3Hz)。

[6624] 实例405

[6625] 5- {[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6626] 类似实例6而合成。

[6627] ^1H NMR(CDCl_3) δ ppm:1.72(1H,t,J=5.6Hz),1.78-1.84(4H,m),2.61-2.67(2H,m),

2.99 (2H, t, J=7.7Hz), 3.30-3.36 (4H, m), 3.78 (2H, d, J=5.7 Hz), 3.96 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92 (1H, t, J=9.5Hz), 7.50 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=2.4Hz), 8.13 (1H, d, J=2.4Hz)。

[6628] 实例406

[6629] [1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-[[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基] 哌啶-4-基] 胺甲酸甲酯

[6630] 类似实例6而合成。

[6631] (乙酸乙酯) m.p.183°C

[6632] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.92-2.02 (2H, m), 2.23-2.32 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=7.7Hz), 3.09-3.18 (2H, m), 3.57-3.64 (2H, m), 3.64 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.69 (1H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.90 (1H, t, J=9.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J=2.3Hz), 8.12 (1H, d, J=2.3Hz)。

[6633] 实例407

[6634] 5-[[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-(甲基氨基) 哌啶-4-基] 甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6635] 于[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-[[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基] 哌啶-4-基] 甲基胺甲酸甲酯 (0.2g) 的乙酸 (4mL) 溶液中, 添加浓盐酸 (3 mL), 此反应混合物于100°C搅拌6小时。蒸馏掉溶剂后, 于残留物中加水, 以5N氢氧化钠水溶液使反应混合物呈碱性, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化并以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物, 风干 (60°C) 而提供标题化合物 (29mg)。

[6636] m.p.182°C至184°C

[6637] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.76 (1H, 宽峰信号), 1.76-1.89 (4H, m), 2.37 (3H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 3.01 (2H, t, J=7.7Hz), 3.32-3.41 (2H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.86 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92 (1H, t, J=9.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=2.3Hz), 8.11 (1H, d, J=2.3Hz)。

[6638] 实例408

[6639] N-[1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-[[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基] 哌啶-4-基]-N2,N2-二甲基甘胺酰胺

[6640] 于0°C, 于5-[[4-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基) 哌啶-4-基] 甲氧基]-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (300mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 溶液中, 添加三乙基胺 (0.32mL) 与二甲基氨基乙酰氯盐酸盐 (190mg), 此反应混合物于室温搅拌3小时。于反应液中添加碳酸氢钠水溶液, 以二氯甲烷萃取该溶液。有机层以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷 / 甲醇) 纯化, 所得产物以己烷/乙酸乙酯再结晶, 以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (0.28g)。

[6641] m.p.188.9°C至190.8°C

[6642] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.93-2.012 (2H, m), 2.31 (6H, s), 2.39-2.47 (2H, m), 2.58-2.64 (2H, m), 2.88 (2H, s), 2.95-3.00 (2H, m), 3.05-3.13 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 4.21 (2H, s), 6.47 (1H, dd, J=9.0Hz, 3.5Hz), 6.87 (1H, t, J=9.5Hz), 7.36 (1H, brs), 7.62 (1H,

d, J=2.0Hz), 8.13 (1H, d, J=1.5Hz), 8.18 (1H, brs)。

[6643] 实例409

[6644] N-[1-(2-氰基-4-氟苯基)-4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}哌啶-4-基]乙酰胺

[6645] 于0℃,于5-氟-2-(4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}-4-羟基哌啶-1-基)苄腈(349mg)的乙腈(40mL)/二氯甲烷(20mL)溶液中,逐滴添加浓硫酸(2mL),此反应混合物于室温搅拌30分钟,接着于50℃搅拌4小时。以冰冷却下,于反应液中添加3N氢氧化钠水溶液与碳酸氢钠水溶液使反应液呈碱性,此溶液以二氯甲烷萃取,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(二氯甲烷/甲醇)纯化,以乙酸乙酯再结晶,以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(88mg)。

[6646] m.p.214.0℃至215.9℃

[6647] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:2.02 (3H, s), 2.02-2.10 (2H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=7.8Hz), 2.97 (2H, t, J=7.8Hz), 3.00-3.07 (2H, m), 3.30-3.36 (2H, m), 4.22 (2H, s), 5.16 (1H, s), 6.48 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.89 (1H, t, J=9.5 Hz), 7.02 (1H, dd, J=9.0Hz, 5.0Hz), 7.20-7.25 (1H, m), 7.28 (1H, dd, J=8.0Hz, 3.0Hz), 7.49 (1H, brs)。

[6648] 实例410

[6649] N-[1-(3-氰基-5-氟吡啶-2-基)-4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}哌啶-4-基]乙酰胺

[6650] 类似实例409而合成。

[6651] (乙酸乙酯)m.p.237.8℃至238.2℃

[6652] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:1.85-1.93 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.38-2.47 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.96 (2H, t, J=7.5Hz), 3.30-3.36 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.18 (2H, s), 6.46 (1H, dd, J=9.0Hz, 4.0Hz), 6.81 (1H, s), 6.86 (1H, t, J=9.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J=7.3Hz, 3.0Hz), 8.25 (1H, d, J=3.0Hz), 8.52 (1H, brs)。

[6653] 实例411

[6654] 5-{{[4-(胺氧基)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6655] 类似实例6而合成。

[6656] 白色粉末(乙酸乙酯)m.p.147℃至149℃

[6657] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:1.81-1.88 (2H, m), 2.08-2.14 (2H, m), 2.64 (2H, t, J=7.7Hz), 3.03 (2H, t, J=7.7Hz), 3.12-3.20 (2H, m), 3.55-3.62 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92 (1H, t, J=9.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J=2.3Hz), 8.12 (1H, d, J=2.3Hz)。

[6658] 实例412

[6659] 2-[4-(胺氧基)-4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}哌啶-1-基]-5-氟苄腈

[6660] 类似实例6而合成。

[6661] (乙酸乙酯/乙醇)m.p.207℃至208℃

[6662] ¹HNMR (CDCl₃) δppm:1.87-1.96 (2H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=7.7Hz),

3.00-3.11 (4H,m), 3.24-3.32 (2H,m), 4.00 (2H,s), 4.99 (2H,s), 6.51 (1H,dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92 (1H,t, J=9.5Hz), 7.03 (1H,dd, J=9.1Hz, 4.6 Hz), 7.19-7.25 (1H,m), 7.28 (1H,dd, J=7.8Hz, 3.1Hz), 7.53 (1H,brs)。

[6663] 实例413

[6664] 2-[4-(胺氧基)-4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}哌啶-1-基]-5-氟吡啶-3-甲腈

[6665] 类似实例6而合成。

[6666] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.77-1.86 (2H,m), 2.11-2.18 (2H,m), 2.61-2.67 (2H, m), 3.02 (2H,t, J=7.7Hz), 3.30-3.38 (2H,m), 3.94-4.01 (2H,m), 3.98 (2H,s), 5.01 (2H,s), 6.50 (1H,dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.91 (1H,t, J=9.5Hz), 7.50-7.56 (2H,m), 8.24 (1H,d, J=3.1Hz)。

[6667] 实例414

[6668] 5-{{(3S*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6669] 类似实例33而合成。

[6670] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.72 (1H,m), 1.91-2.05 (2H,m), 2.63 (2H,t, J=7.8Hz), 2.65 (1H,d, J=4.2Hz), 2.80 (1H,dd, J=11.8Hz, 9.1Hz), 2.93 (1H,dt, J=11.8Hz, 2.8Hz), 2.94-3.05 (2H,m), 3.77-3.83 (1H,m), 3.88-3.98 (2H,m), 4.07-4.16 (2H,m), 6.52 (1H,dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.92 (1H,t, J=9.3Hz), 7.59 (1H,brs), 7.61 (1H,d, J=2.4Hz), 8.12 (1H,d, J=2.4Hz)。

[6671] 实例415

[6672] 5-氟-2-[(3S*,4S*)-4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}-3-羟基哌啶-1-基]吡啶-3-甲腈

[6673] 类似实例33而合成。

[6674] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.73 (1H,m), 1.95-2.06 (2H,m), 2.61 (1H,d, J=2.7Hz), 2.63 (2H,t, J=7.7Hz), 2.91 (1H,dd, J=12.7Hz, 9.9Hz), 2.93-3.03 (2H,m), 3.07 (1H,dt, J=12.7Hz, 2.7Hz), 3.85-3.93 (1H,m), 4.07-4.16 (2H,m), 4.16-4.22 (1H,m), 4.28-4.34 (1H,m), 6.51 (1H,dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.92 (1H,t, J=9.4Hz), 7.55 (1H,dd, J=7.3Hz, 3.0Hz), 7.58 (1H,brs), 8.25 (1H,d, J=3.1 Hz)。

[6675] 实例416

[6676] 5-{{(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-羟基哌啶-4-基}甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6677] 于4-硝基苯甲酸(3R*,4S*)-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{{(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基}甲基}哌啶-3-基酯(1.0g)的四氢呋喃(THF)(20mL)溶液中,添加2N氢氧化锂水溶液(20mL),此反应混合物于室温搅拌过夜。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化并以二乙醚洗涤而提供标题化合物(0.35g)。

[6678] ^1H NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.63-1.70 (2H,m), 2.06-2.14 (1H,m), 2.63 (2H,t, J=7.7Hz), 2.94-3.04 (2H,m), 3.05-3.17 (2H,m), 3.82-3.89 (2H,m), 4.00 (1H,dt, J=13.7Hz, 2.5Hz),

4.07-4.14 (2H,m) , 4.37 (1H,d,J=7.4Hz) , 6.51 (1H,dd,J= 9.1Hz,4.0Hz) , 6.90 (1H,t,J=9.5Hz) , 7.56 (1H,brs) , 7.65 (1H,d,J=2.3Hz) , 8.10 (1H,d,J=2.3Hz) 。

[6679] 实例417

[6680] 1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-4-甲腈

[6681] 类似实例33而合成。

[6682] (乙酸乙酯)m.p.218℃

[6683] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.85-1.95 (2H,m) , 2.16-2.24 (2H,m) , 2.63-2.69 (2H, m) , 3.07 (2H,t,J=7.7Hz) , 3.19-3.30 (2H,m) , 3.83-3.92 (2H,m) , 4.01 (2H,s) , 6.44 (1H,dd,J=9.1Hz,3.9Hz) , 6.93 (1H,t,J=9.4Hz) , 7.54 (1H,brs) , 7.63 (1H, d,J=2.3Hz) , 8.15 (1H,d,J=2.3Hz) 。

[6684] 实例418

[6685] 5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6686] 于100℃,搅拌8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.42g)、4-甲基苯磺酸[(3R*,4R*)-1-(2,4-二氯苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲酯(1.0g)与碳酸铯(0.756g)的N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(10mL)溶液3小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物以乙酸乙酯洗涤,并以2-丙醇再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(0.34g)。

[6687] (2-丙醇)m.p.222℃至224℃

[6688] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm:1.57-1.76 (2H,m) , 1.91-1.98 (1H,m) , 2.38-2.52 (3H,m) , 2.60-2.70 (1H,m) , 2.87 (2H,d,J=7.2Hz) , 3.19-3.27 (1H,m) , 3.35-3.43 (1H,m) , 3.55-3.65 (1H,m) , 3.97-4.06 (1H,m) , 4.13-4.19 (1H,m) , 5.07 (1H,d,J= 5.5Hz) , 6.61 (1H,dd,J=9.2Hz,3.8Hz) , 7.02 (1H,t,J=9.2Hz) , 7.16 (1H,d,J= 8.7Hz) , 7.36 (1H,dd,J=8.7Hz,2.5Hz) , 7.54 (1H,d,J=2.5Hz) , 10.01 (1H,brs) 。

[6689] 实例419

[6690] 5-{[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6691] 于5-{[(3R*,4R*)-3-{[叔丁基(二甲基)硅基]氧基}-1-(4-氯-2-氟苯基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.12g)的四氢呋喃(THF)(4mL)溶液中,添加1M氟化四正丁基铵(TBAF)的四氢呋喃(THF)(0.268mL)溶液,此反应混合物于室温搅拌过夜。于反应液中添加水与乙酸乙酯,以过滤器收集沉淀物。所得固体以2-丙醇再结晶,以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(83mg)。

[6692] m.p.177.3℃至182.9℃

[6693] ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm:1.57-1.76 (2H,m) , 1.88-1.97 (1H,m) , 2.40-2.51 (3H,m) , 2.61-2.70 (1H,m) , 2.86 (2H,d,J=7.2Hz) , 3.28-3.33 (1H,m) , 3.41-3.48 (1H,m) , 3.54-3.64 (1H,m) , 3.97-4.05 (1H,m) , 4.10-4.16 (1H,m) , 5.07 (1H,d,J= 5.5Hz) , 6.60 (1H,dd,J=9.2Hz,3.8Hz) , 7.02 (1H,t,J=9.3Hz) , 7.05 (1H,t,J= 9.3Hz) , 7.17 (1H,dd,J=8.6Hz,2.4Hz) , 7.32 (1H,dd,J=12.3Hz,2.4Hz) , 10.00 (1H,brs) 。

[6694] 实例420

[6695] 5- {[1-(2,4-二氯苯基)-4-(羟基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6696] 类似实例6而合成。

[6697] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.69 (4H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.96 (4H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 3.50 (2H, d, $J=5.3\text{Hz}$), 3.87 (2H, s), 4.68 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 6.64 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 2.5Hz), 7.52 (1H, d, $J=2.5\text{Hz}$), 10.00 (1H, s)。

[6698] 实例421

[6699] 5- {[(3R*, 4R*) -1-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6700] 类似实例6而合成。

[6701] (2-丙醇) m.p. 168.9°C 至 172.7°C

[6702] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.56-1.77 (2H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 2.41-2.49 (3H, m), 2.64-2.73 (1H, m), 2.86 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 3.33-3.39 (1H, m), 3.47-3.63 (2H, m), 3.97-4.04 (1H, m), 4.09-4.15 (1H, m), 5.10 (1H, d, $J=5.5\text{Hz}$), 6.60 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 4.0Hz), 7.02 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=11.3\text{Hz}$, 7.8Hz), 7.50 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 7.1Hz), 10.00 (1H, brs)。

[6703] 实例422

[6704] 5- {[(3R*, 4R*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基-3-(甲基氨基)哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6705] 类似实例33而合成。

[6706] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ_{ppm} : 1.52-1.62 (2H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.45 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.55-2.61 (1H, m), 2.86-3.03 (2H, m), 3.20-3.35 (2H, m), 3.52-3.54 (2H, m), 3.89 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.80 (1H, brs), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 6.99 (1H, t, $J=9.6\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 9.99 (1H, brs)。

[6707] 实例423

[6708] 5- {[(3S*, 4R*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6709] 类似实例6而合成。

[6710] (乙醇) m.p. 186°C 至 187°C

[6711] ^1H NMR (CDCl $_3$) δ_{ppm} : 1.64-1.70 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.39 (1H, s), 2.66 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.96-3.07 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-3.40 (2H, m), 3.46 (1H, dd, $J=13.7\text{Hz}$, 2.0Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 3.88 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 3.96 (1H, dd, $J=13.8\text{Hz}$, 3.0Hz), 4.15 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[6712] 实例424

[6713] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基-3-甲氧基哌啶-4-基]甲氧基}-

8- 氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6714] 类似实例6而合成。

[6715] (2-丙醇) m.p. 162.8℃至164.0℃

[6716] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.88 (1H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.45-2.49 (1H, m), 2.64 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.92-3.07 (3H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 3.78 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 3.93-4.00 (1H, m), 4.03 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 7.53 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[6717] 实例425

[6718] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基-3-甲基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6719] 类似实例33而合成。

[6720] (乙醇/乙酸) m.p. 222℃至223℃

[6721] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.13 (3H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 1.69-1.77 (1H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.22 (1H, brs), 2.66 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.32-3.42 (2H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.88-3.98 (2H, m), 6.50 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.62 (1H, brs), 8.12 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$)。

[6722] 实例426

[6723] 5- {[(3R*, 4R*) -3-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6724] 类似实例33而合成。

[6725] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.72-1.75 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.35 (1H, s), 2.65 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.09 (1H, brs), 3.28-3.33 (1H, m), 3.49-3.55 (3H, m), 3.97 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 4.23 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.93 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs), 7.62 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.14 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$)。

[6726] 实例427

[6727] 5- {[(3R*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6728] 类似实例6而合成。

[6729] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.61-1.69 (1H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.85-3.03 (2H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.35-3.52 (1H, m), 3.63-3.71 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 3.88-4.00 (2H, m), 4.69 (1H, d, $J=46.0\text{Hz}$), 5.37 (1H, brs), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.00 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=2.3\text{Hz}$), 10.01 (1H, brs)。

[6730] 实例428

[6731] (3R*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -4-羟基哌啶-3-甲脞

[6732] 类似实例6而合成。

[6733] (乙醇/水) m.p. 206至207℃ ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.81-1.88 (1H, m), 2.20-2.28 (1H,

m), 2.61-2.64 (1H, m), 2.64-2.69 (2H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.54 (1H, dd, J=13.0Hz, 2.8Hz), 3.66-3.73 (1H, m), 3.92-3.99 (1H, m), 4.04 (1H, d, J=9.4Hz), 4.24 (1H, d, J=9.4Hz), 6.55 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.96 (1H, t, J=9.4Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=2.3Hz)。

[6734] 实例429

[6735] 5- {[(3R*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6736] 于 (1S*, 6S*) -6- ([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基] 氧基) 甲基)-1-甲基-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷-3-甲酸叔丁酯 (493mg) 的苯甲醚 (0.05mL) 溶液中, 添加三氟乙酸 (5mL), 此反应混合物于65℃搅拌3 小时, 蒸馏掉溶剂。于残留物中添加2,3,5-三氯吡啶 (1095mg)、碳酸钾 (553 mg) 与N,N-二甲基甲酰胺 (5mL), 此混合物于100℃搅拌9小时。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液, 其有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥。蒸馏掉溶剂, 残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (105mg)。

[6737] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.17 (3H, s), 1.69-1.78 (1H, m), 2.11-2.21 (1H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.84-3.04 (2H, m), 3.14-3.23 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 3.96 (1H, d, J=9.6Hz), 4.06 (1H, d, J=9.6 Hz), 4.48 (1H, brs), 4.82 (1H, brs), 6.57 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.00 (1H, t, J=9.5Hz), 7.94 (1H, d, J=2.3Hz), 8.20 (1H, d, J=2.3Hz), 9.99 (1H, brs)。

[6738] 实例430

[6739] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6740] 类似实例6而合成。

[6741] (2-丙醇) m.p. 182.6℃至187.5℃

[6742] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.25 (3H, s), 1.85-1.93 (1H, m), 1.98-2.07 (1H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.14-3.33 (3H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.88 (1H, d, J=9.6Hz), 4.04 (1H, d, J=9.6Hz), 4.52 (1H, brs), 4.58 (1H, brs), 6.62 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.8Hz), 7.02 (1H, t, J=9.5Hz), 8.01 (1H, d, J=2.3Hz), 8.25 (1H, d, J=2.3Hz), 10.01 (1H, brs)。

[6743] 实例431

[6744] 5- {[(3S*, 4S*) -1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6745] 类似实例6而合成。

[6746] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.47 (3H, s), 1.91-2.08 (2H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 2.91-3.09 (6H, m), 3.10-3.17 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=9.3Hz), 4.22 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.54 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.9Hz), 6.85-7.00 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m), 7.56 (1H, brs)。

[6747] 实例432

[6748] 5- {[(3S*, 4R*) -3-氨基-1-(3,5-二氯吡啶-2-基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6749] 于胺甲酸O-苄酯(337mg)的1-丙醇(4mL)溶液中,添加1N氢氧化钠水溶液(3.05mL)与次氯酸叔丁酯(0.480mL),此反应混合物于室温搅拌 5分钟。于混合物中添加双(二氢喹啉啉基)酞嗪((DHQD)₂PHAL)(38.9mg)的1-丙醇(3.5mL)溶液、4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(497mg)的1-丙醇(6.5mL)溶液与钨酸钾(VI)二水合物(14.74mg),此反应混合物于室温搅拌3天。以冰冷却下,于该混合物中添加饱和亚硫酸钠水溶液,搅拌此溶液10分钟,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以饱和氯化钠水溶液洗涤,以无水硫酸镁干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化,并利用硅胶管柱层析法进一步纯化(碱性硅胶;二氯甲烷/乙酸乙酯),得到(3R,4S)-3-(苄基氧羰氨基)-4-([8-氟-1-(4-甲氧基苄基)-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基]氧基)甲基)-4-羟基吡啶-1-甲酸叔丁酯。使所得产物溶于乙醇(6mL)中,添加10%钡碳(含水)(30mg)于该溶液,氢气氛围下,于室温搅拌反应混合物1小时。以硅藻土过滤去除不溶物质,蒸馏掉溶剂。于残留物中添加苯甲醚(0.020mL)与三氟乙酸(4mL),此反应混合物于60℃搅拌1小时。浓缩反应液,于残留物中添加2-溴-3,5-二氯吡啶(48.8mg)、碳酸钾(82mg)与N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)(4mL),此混合物于100℃搅拌5小时。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以水与饱和氯化钠水溶液洗涤,以无水硫酸镁干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(碱性硅胶;二氯甲烷/甲醇)纯化,以乙酸乙酯-2-丙醇洗涤,以过滤器收集不溶性沉淀物而提供光学活性化合物1(27mg,19%ee)。另一方面,使用双(二氢喹啉基(dihydroquinidyl))酞嗪((DHQ)₂PHAL)代替双(二氢喹啉啉基)酞嗪((DHQD)₂PHAL)重复与上述相同的反应,获得另一光学活性化合物2(38mg,34%ee)。使光学活性化合物1(11mg)与光学活性化合物2(6mg)溶于乙酸乙酯/乙醇/二氯甲烷溶剂混合物中,蒸馏掉溶剂,残留物以乙酸乙酯与2-丙醇洗涤。以过滤器收集不溶性沉淀物,减压干燥而提供标题化合物(6mg,<1%ee)。

[6750] ¹HNMR(CDC1₃) δppm:1.13(1H,d,J=6.2Hz),1.87-1.90(1H,m),1.96-2.01(1H,m),2.64(2H,t,J=7.7Hz),2.95-3.07(3H,m),3.23-3.28(1H,m),3.37(1H,dd,J=9.8Hz,4.4Hz),3.43-3.69(3H,m),3.92(2H,s),6.50(1H,dd,J=9.0Hz,3.4Hz),6.92(1H,t,J=9.5Hz),7.54(1H,brs),7.61(1H,s),8.12(1H,s)。

[6751] 实例433

[6752] (3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基吡啶-3-基乙酸酯

[6753] 于5-{[(3S*,4S*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基吡啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(100mg)的吡啶(1mL)溶液中,添加乙酸酐(0.032mL)与4-(二甲基氨基)吡啶(2.78mg),此反应混合物于室温搅拌10天。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液,浓缩其有机层,残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化并以乙酸乙酯再结晶。以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(74mg)。

[6754] (乙酸乙酯)m.p.182℃至185℃

[6755] ¹HNMR(DMSO-d₆) δppm:1.82(1H,d,J=14.0Hz),1.98-2.05(4H,m),2.45(2H,t,J=7.9Hz),2.81-2.88(2H,m),3.01-3.27(4H,m),3.77(1H,d,J=9.2Hz),3.88(1H,d,J=9.2Hz),5.01(1H,dd,J=10.4Hz,4.6Hz),5.15(1H,s),6.56(1H,dd,J=9.1Hz,3.8Hz),7.01(1H,t,J=9.7Hz),7.13-7.20(2H,m),7.34(1H,dd,J=12.4Hz,2.3Hz),10.03(1H,s)。

[6756] 实例434

[6757] (3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯

[6758] 类似实例433而合成。

[6759] (乙酸乙酯-二异丙醚) m.p. 163℃至165℃

[6760] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.79 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 1.95-2.02 (4H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.86-3.08 (4H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.87 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.95 (1H, dd, $J=10.2\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 5.14 (1H, s), 6.56 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.27-7.33 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6761] 实例435

[6762] 吡-2-甲酸 (3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-酯

[6763] 于室温, 搅拌5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (100mg)、2-吡羧酸 (97.8mg)、4-(二甲基氨基)吡啶 (2.67mg) 与1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (151.2 mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 溶液过夜。加水于反应液, 以过滤器收集沉淀物, 利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化。所得产物以乙酸乙酯/二异丙醚洗涤, 干燥而提供标题化合物 (53mg)。

[6764] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.88 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 2.02-2.09 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.03 (1H, d, $J=11.5\text{Hz}$), 3.26-3.30 (1H, m), 3.41-3.54 (2H, m), 3.92 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 5.28 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 5.38 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.28-7.35 (2H, m), 8.82 (1H, dd, $J=2.4\text{Hz}, 1.4\text{Hz}$), 8.88 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 9.42 (1H, d, $J=1.4\text{Hz}$), 9.99 (1H, s)。

[6765] 实例436

[6766] 5-{[(4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基-3-氧代哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6767] 于-80℃, 于二甲基亚砷 (0.078mL) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中, 添加草酰氯 (0.057mL), 此混合物于相同温度搅拌10分钟。于混合物中添加 5-{[(3R,4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮 (100mg) 的二氯甲烷/二甲基亚砷 (1mL/0.33mL) 溶液, 此混合物于相同温度搅拌20分钟, 接着于其内添加三乙基胺 (0.183mL), 于室温搅拌反应混合物过夜。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液, 蒸馏掉有机层的溶剂, 然后利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化残留物, 并以乙酸乙酯/二异丙醚/己烷再结晶。以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (21 mg)。

[6768] m.p. 127℃至130℃

[6769] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.96-2.06 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.76-2.85 (2H, m), 3.28-3.38 (2H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.67 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 3.99 (1H, d, $J=14.7\text{Hz}$), 4.05 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 4.17 (1H, d, $J=9.6\text{Hz}$), 6.63 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.03 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.26-7.38 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6770] 实例437

[6771] (3R,4R)-1-(5-氯-3-氟吡啶-2-基)-4-[[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基]-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯

[6772] 类似实例433而合成。

[6773] 白色粉末

[6774] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.91-1.96 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.34-2.36 (1H, m), 2.61-2.65 (2H, m), 2.91-3.03 (2H, m), 3.28 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 10.5Hz), 3.35 (1H, dt, $J=12.5\text{Hz}$, 2.8Hz), 3.80 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 3.83-3.89 (1H, m), 3.87 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 3.98-4.04 (1H, m), 5.22 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 4.9Hz), 6.44 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.90 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.29 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.54 (1H, brs), 7.98 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$)。

[6775] 实例438

[6776] 5-{1-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6777] 于70℃, 搅拌8-氟-5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(110mg)、4-甲基苯磺酸1-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙酯(284mg)与碳酸钾(126mg)的乙腈(2mL)悬浮液1小时。于反应液中添加乙酸乙酯, 过滤去除沉淀, 浓缩滤液。于残留物中添加磷酸三钾(25.8mg)与N,N-二甲基甲酰胺/2-丙醇(1: 1)(4mL), 此混合物于70℃搅拌7天。加水于反应液, 以乙酸乙酯萃取该溶液, 蒸馏掉有机层的溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化, 以二异丙醚/己烷再结晶。以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物(38 mg)。

[6778] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.18 (3H, d, $J=6.0\text{Hz}$), 1.48 (1H, d, $J=13.6\text{Hz}$), 1.70-1.80 (3H, m), 2.44 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.79-2.99 (4H, m), 3.28-3.39 (2H, m), 4.14 (1H, q, $J=6.0\text{Hz}$), 4.52 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.9Hz), 7.00 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.23-7.28 (2H, m), 9.99 (1H, s)。

[6779] 实例439

[6780] 5-{[(3S*, 4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6781] 类似实例42而合成。

[6782] (乙酸/水) m.p. 223℃至224℃

[6783] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.59-1.66 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.85-3.04 (3H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.50-3.65 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 2.8Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.9Hz), 4.62 (1H, d, $J=46.6\text{Hz}$), 5.34 (1H, d, $J=1.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.25-7.32 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6784] 实例440

[6785] 5-{[(3R*, 4R*)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6786] 类似实例42而合成。

[6787] (乙酸/水) m.p. 222℃至223℃

[6788] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.74-1.81 (1H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 2.45-2.52 (2H, m),

2.84-2.97 (3H,m) , 3.20-3.28 (1H,m) , 3.28-3.38 (1H,m) , 3.44-3.52 (1H, m) , 3.81 (1H,d,J=9.1Hz) , 4.04 (1H,d,J=9.1Hz) , 4.73 (1H,ddd,J=47.4Hz, 10.1Hz,5.1Hz) , 5.30 (1H,s) , 6.61 (1H,dd,J=9.1Hz,3.8Hz) , 7.03 (1H,t,J=9.7 Hz) , 7.28-7.35 (2H,m) , 10.04 (1H,s) 。

[6789] 实例441

[6790] 5- {[(3S*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6791] 类似实例42而合成。

[6792] (乙酸/水) m.p.190℃至191℃

[6793] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.64-1.71 (1H,m) , 1.90-1.99 (1H,m) , 2.46 (2H, t,J=7.8Hz) , 2.86-3.03 (2H,m) , 3.05-3.14 (1H,m) , 3.16-3.23 (2H,m) , 3.51 (1H,t, J=13.1Hz) , 3.86 (1H,dd,J=9.8Hz,2.8Hz) , 3.97 (1H,dd,J=9.8Hz,1.8Hz) , 4.68 (1H,d,J=46.1Hz) , 5.36 (1H,d,J=1.3Hz) , 6.61 (1H,dd,J=9.1Hz,3.8Hz) , 7.01 (1H,t,J=9.7Hz) , 7.10 (1H,t,J=9.1Hz) , 7.17 (1H,dd,J=8.8Hz,2.0Hz) , 7.32 (1H,dd,J=12.5Hz,2.4Hz) , 10.03 (1H,s) 。

[6794] 实例442

[6795] 5- {[(3R*,4R*)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6796] 类似实例42而合成。

[6797] (乙酸/水) m.p.194℃至195℃

[6798] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.78-1.86 (1H,m) , 1.92-2.02 (1H,m) , 2.47 (2H, t,J=7.9Hz) , 2.89 (2H,t,J=7.4Hz) , 2.96-3.04 (1H,m) , 3.09-3.21 (2H,m) , 3.35-3.43 (1H,m) , 3.82 (1H,d,J=9.1Hz) , 4.04 (1H,d,J=9.1Hz) , 4.81 (1H,ddd, J=47.1Hz,10.3Hz,5.0Hz) , 5.31 (1H,s) , 6.60 (1H,dd,J=9.2Hz,3.8Hz) , 7.03 (1H,t,J=9.7Hz) , 7.11-7.22 (2H,m) , 7.35 (1H,dd,J=12.4Hz,2.3Hz) , 10.04 (1H, s) 。

[6799] 实例443

[6800] 5- {[(3S*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6801] 类似实例42而合成。

[6802] (乙酸/水) m.p.204℃至205℃

[6803] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.65-1.71 (1H,m) , 1.93-2.02 (1H,m) , 2.46 (2H, t,J=7.8Hz) , 2.86-3.09 (4H,m) , 3.16-3.39 (2H,m) , 3.88 (1H,dd,J=9.8Hz,2.8 Hz) , 3.99 (1H,dd,J=9.8Hz,1.9Hz) , 4.68 (1H,d,J=46.4Hz) , 5.32 (1H,d,J= 1.2Hz) , 6.62 (1H,dd,J=9.2Hz,3.8Hz) , 7.02 (1H,t,J=9.7Hz) , 7.15-7.21 (1H, m) , 7.26 (1H,dd,J=9.1Hz,5.6Hz) , 7.40 (1H,dd,J=8.6Hz,3.0Hz) , 10.03 (1H, s) 。

[6804] 实例444

[6805] 5- {[(3R*,4R*)-1-(2-氯-4-氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6806] 类似实例42而合成。

[6807] (乙酸/水) m.p.218℃至220℃

[6808] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.79–1.87 (1H, m), 1.93–2.02 (1H, m), 2.44–2.51 (2H, m), 2.85–2.96 (2H, m), 2.96–3.02 (2H, m), 3.11–3.19 (1H, m), 3.23–3.31 (1H, m), 3.84 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 4.06 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 4.81 (1H, ddd, $J=47.3\text{Hz}$, 10.2Hz, 5.0Hz), 5.29 (1H, s), 6.62 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.03 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.15–7.21 (1H, m), 7.30 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 5.6Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.6\text{Hz}$, 3.0Hz), 10.05 (1H, s)。

[6809] 实例445

[6810] 5- {[(3R*, 5R*) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3,4,5-三羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6811] 类似实例42而合成。

[6812] (乙酸乙酯/甲醇) m.p. 221.5°C 至 222.0°C

[6813] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.43 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 2.65 (2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.79 (1H, brs), 2.92–3.08 (4H, m), 3.18–3.21 (1H, m), 3.26–3.30 (1H, m), 3.73 (1H, d, $J=12.5\text{Hz}$), 3.92–3.94 (1H, m), 4.00–4.05 (1H, m), 4.32–4.36 (2H, m), 6.60 (1H, dd, $J=9.0\text{Hz}$, 4.0Hz), 6.93–6.96 (3H, m), 7.53 (1H, brs)。

[6814] 实例446

[6815] 5- {[(3R, 4S) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6816] 类似实例42而合成。

[6817] (乙醇) m.p. 224–225°C ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.59–1.66 (1H, m), 1.87–1.97 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.85–3.04 (3H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.50–3.65 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 2.8Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.9 Hz), 4.62 (1H, d, $J=46.6\text{Hz}$), 5.34 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.25–7.32 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6818] 实例447

[6819] 5- {[(3S, 4R) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6820] 类似实例42而合成。

[6821] (乙醇) m.p. 224°C 至 225°C

[6822] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.59–1.66 (1H, m), 1.87–1.97 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.85–3.04 (3H, m), 3.25–3.45 (2H, m), 3.50–3.65 (1H, m), 3.84 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 2.8Hz), 3.97 (1H, dd, $J=9.8\text{Hz}$, 1.9Hz), 4.62 (1H, d, $J=46.6\text{Hz}$), 5.34 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.25–7.32 (2H, m), 10.03 (1H, s)。

[6823] 实例448

[6824] 5- {[(3R, 4R) -1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6825] 类似实例42而合成。

[6826] (乙酸/水) m.p. 207°C 至 209°C

[6827] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.74–1.81 (1H, m), 1.89–1.98 (1H, m), 2.45–2.52 (2H, m), 2.84–2.97 (3H, m), 3.20–3.28 (1H, m), 3.28–3.38 (1H, m), 3.44–3.52 (1H, m), 3.81 (1H, d, J

=9.1Hz), 4.04 (1H, d, J=9.1Hz), 4.73 (1H, ddd, J=47.4Hz, 10.1Hz, 5.1Hz), 5.30 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03 (1H, t, J=9.7 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 10.05 (1H, s)。

[6828] 实例449

[6829] 5- {[(3S, 4S) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -3-氟-4-羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟 -3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮

[6830] 类似实例42而合成。

[6831] (乙酸/水) m.p. 209℃至210℃

[6832] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.74-1.81 (1H, m), 1.89-1.98 (1H, m), 2.45-2.52 (2H, m), 2.84-2.97 (3H, m), 3.20-3.28 (1H, m), 3.28-3.38 (1H, m), 3.44-3.52 (1H, m), 3.81 (1H, d, J=9.1Hz), 4.04 (1H, d, J=9.1Hz), 4.73 (1H, ddd, J=47.4Hz, 10.1Hz, 5.1Hz), 5.29 (1H, s), 6.61 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.03 (1H, t, J=9.7 Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 10.05 (1H, s)。

[6833] 实例450

[6834] (3R, 4R) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -4- {[(8-氟-2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -4-羟基哌啶-3-基碳酸乙酯

[6835] 于0℃, 于5- {[(3R, 4R) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮 (200mg) 的二氯甲烷 (4mL) 悬浮液中, 添加吡啶 (0.053mL), 接着添加氯甲酸乙酯 (0.063mL), 此混合物于室温搅拌 1小时。加水于反应液, 此溶液以二氯甲烷萃取。有机层以水与盐水洗涤, 以无水硫酸钠干燥, 蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法 (己烷/乙酸乙酯) 纯化而提供标题化合物 (122mg)。

[6836] ¹HNMR (CDCl₃) δppm: 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.84-1.90 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.40 (1H, d, J=2.0Hz), 2.63-2.68 (2H, m), 3.00-3.06 (3H, m), 3.30-3.36 (1H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 4.07-4.21 (2H, m), 5.04 (1H, dd, J=10.2Hz, 5.2Hz), 6.46 (1H, dd, J=9.1Hz, 4.0Hz), 6.86-6.95 (3H, m), 7.56 (1H, brs)。

[6837] 实例451

[6838] 4- {[(3R, 4R) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -4- {[(8-氟-2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -4-羟基哌啶-3-基] 氧基} -4-氧代丁酸

[6839] 于100℃, 搅拌5- {[(3R, 4R) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基} -8-氟-3, 4-二氢喹啉-2 (1H) -酮 (300mg)、4-(二甲基氨基) 吡啶 (16.1mg) 与琥珀酸酐 (99mg) 的N-甲基-2-吡咯啉酮 (NMP) (2mL) 溶液2小时。于反应液中添加水与二乙醚, 以过滤器收集沉淀物。所得固体利用硅胶管柱层析法 (乙酸乙酯/甲醇) 纯化, 以乙酸乙酯/二乙醚洗涤, 得到标题化合物 (203mg)。

[6840] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.78-1.84 (1H, m), 1.93-2.01 (1H, m), 2.43-2.50 (5H, m), 2.82-2.95 (3H, m), 3.01-3.07 (1H, m), 3.30-3.42 (3H, m), 3.75-3.89 (2H, m), 4.93-4.98 (1H, m), 5.11 (1H, brs), 6.56 (1H, dd, J=9.2Hz, 3.6Hz), 7.00 (1H, t, J=9.6Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 10.03 (1H, brs), 12.30 (1H, brs)。

[6841] 实例452

[6842] 乙基胺甲酸 (3R, 4R) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -4- {[(8-氟-2-氧代-1, 2, 3, 4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -4-羟基哌啶-3-基酯

[6843] 回流加热5- {[(3R, 4R) -1-(4-氯-2, 6-二氟苯基) -3, 4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}

基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(200mg)、二甲基氨基吡啶(10.7mg)与异氰酸乙酯(0.052mL)的四氢呋喃(6mL)溶液3天。3天后,浓缩反应液,残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化。所得产物以乙酸乙酯再结晶/二乙醚,以过滤器收集沉淀物,干燥而提供标题化合物(177mg)。

[6844] m.p.167至169℃

[6845] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.10 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.91-1.97 (1H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.37 (1H, brs), 2.61-2.68 (2H, m), 2.96-3.09 (3H, m), 3.14-3.24 (2H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.84-3.96 (2H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 5.03-5.09 (1H, m), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.85-6.94 (3H, m), 7.64 (1H, brs)。

[6846] 实例453

[6847] (3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基碳酸乙酯

[6848] 类似实例450而合成。

[6849] (乙酸乙酯/二乙醚)m.p.171℃至172℃

[6850] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.26 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 1.89-1.95 (1H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.54 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 2.59-2.69 (2H, m), 2.94-3.07 (2H, m), 3.10-3.18 (2H, m), 3.23-3.29 (1H, m), 3.47-3.53 (1H, m), 3.88-3.94 (2H, m), 4.09-4.22 (2H, m), 5.12 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 5.0Hz), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.84 (1H, brs)。

[6851] 实例454

[6852] (3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}-4-羟基哌啶-3-基乙酸酯

[6853] 类似实例433而合成。

[6854] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:1.91-1.98 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.09-2.16 (1H, m), 2.32-2.34 (1H, m), 2.64 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 2.95-3.07 (2H, m), 3.09 (1H, t, $J=10.6\text{Hz}$), 3.15 (1H, dd, $J=12.1\text{Hz}$, 2.6Hz), 3.24-3.30 (1H, m), 3.38-3.43 (1H, m), 3.82 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.89 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.28 (1H, dd, $J=10.3\text{Hz}$, 5.0Hz), 6.45 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.88-6.95 (2H, m), 7.03-7.08 (2H, m), 7.61 (1H, brs)。

[6855] 实例455

[6856] (3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基)氧基]甲基}哌啶-3,4-二基二乙酯

[6857] 类似实例433而合成。

[6858] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm:2.03 (3H, s), 2.14-2.22 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.61-2.68 (2H, m), 2.75-2.81 (1H, m), 2.86-2.93 (1H, m), 2.93-3.04 (2H, m), 3.16 (1H, t, $J=10.5\text{Hz}$), 3.29-3.36 (1H, m), 3.37-3.43 (1H, m), 4.15 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.43 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}$, 4.6Hz), 6.45 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.87-6.95 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.63 (1H, brs)。

[6859] 实例456

[6860] 乙基胺甲酸(3R,4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹

啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基酯

[6861] 类似实例452而合成。

[6862] (乙酸乙酯/二乙醚) m.p. 156°C 至 157°C

[6863] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.11 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 1.98-2.01 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.46 (1H, brs), 2.58-2.68 (2H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.07-3.30 (5H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.86 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 3.93 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.77-4.84 (1H, m), 5.11-5.17 (1H, m), 6.46 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.84 (1H, brs)。

[6864] 实例457

[6865] 膦酸氢 (3R, 4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基酯

[6866] 于 0°C, 于亚磷酸二苯酯 (1.309mL) 的吡啶 (6mL) 溶液中, 添加 5-{[(3R, 4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-3,4-二羟基哌啶-4-基] 甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (1.0g), 此反应混合物于室温搅拌 2 小时。于反应液中添加供萃取用的水与乙酸乙酯。将水层静置一天, 以过滤器收集沉淀的晶体, 干燥而提供标题化合物 (0.85g)。

[6867] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.76-1.83 (1H, m), 1.96-2.05 (1H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 3.00-3.07 (1H, m), 3.11-3.18 (2H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.96 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.48-4.56 (1H, m), 5.99 (0.5H, s), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.8Hz), 7.03 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.14 (1H, t, $J=9.1\text{Hz}$), 7.19 (1H, dd, $J=8.8\text{Hz}$, 2.3Hz), 7.33 (0.5H, s), 7.35 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 2.3Hz), 10.04 (1H, brs)。

[6868] 实例458

[6869] 4-{[(3R, 4R)-1-(4-氯-2-氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基}-4-羟基哌啶-3-基] 氧基}-4-氧代丁酸

[6870] 类似实例451而合成。

[6871] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.81-1.88 (1H, m), 1.95-2.04 (1H, m), 2.41-2.52 (6H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 2.98-3.11 (2H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.21-3.27 (1H, m), 3.79 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 3.87 (1H, d, $J=9.2\text{Hz}$), 5.02 (1H, dd, $J=10.4\text{Hz}$, 4.6 Hz), 5.14 (1H, brs), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}$, 3.5Hz), 7.00 (1H, t, $J=9.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.18 (1H, dd, $J=8.7\text{Hz}$, 2.2Hz), 7.34 (1H, dd, $J=12.3\text{Hz}$, 2.2 Hz), 10.02 (1H, brs), 12.20 (1H, brs)。

[6872] 实例459

[6873] (3R, 4R)-1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-{[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} 哌啶-3,4-二基二乙酯

[6874] 类似实例433而合成。

[6875] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2.02 (3H, s), 2.12-2.19 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.62-2.67 (2H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 2.93-3.05 (2H, m), 3.06-3.12 (1H, m), 3.15-3.29 (2H, m), 3.44-3.51 (1H, m), 4.17 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 4.68 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 5.35 (1H, dd, $J=9.7\text{Hz}$, 4.6Hz), 6.45 (1H, dd, $J=9.2\text{Hz}$, 3.9Hz), 6.85-6.95 (3H, m), 7.63 (1H, brs)。

[6876] 实例460

[6877] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基] 甲基} 硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6878] 类似实例6而合成。

[6879] (乙酸/水) m.p. 171°C 至 172°C

[6880] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.75–1.88 (4H, m), 2.04 (1H, s), 2.64–2.71 (2H, m), 2.99–3.08 (2H, m), 3.06 (2H, s), 3.14–3.23 (4H, m), 6.87–6.92 (1H, m), 6.97 (1H, t, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.01–7.07 (2H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}, 5.1\text{Hz}$), 7.62 (1H, brs)。

[6881] 实例461

[6882] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}亚磺酰基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6883] 于室温, 搅拌 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}硫烷基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (0.22g) 与间氯过氧苯甲酸 (75%) (0.144g) 的氯仿 (10mL) 悬浮液 7.5 小时。蒸馏掉溶剂, 于残留物中添加饱和碳酸氢钠水溶液与乙酸乙酯。以过滤器收集不溶性沉淀物, 所得固体利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/甲醇) 纯化, 并以乙醇再结晶。以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (86mg)。

[6884] m.p. 241°C

[6885] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.67–1.74 (1H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 1.85–2.00 (2H, m), 2.47–2.61 (2H, m), 2.82–3.13 (8H, m), 5.15 (1H, s), 7.08 (1H, t, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.16 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 1.9\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J = 12.4\text{Hz}, 2.5\text{Hz}$), 7.38 (1H, t, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.45 (1H, dd, $J = 8.8\text{Hz}, 5.0\text{Hz}$), 10.34 (1H, s)。

[6886] 实例462

[6887] 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]甲基}磺酰基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6888] 于 5-({[1-(4-氯-2-氟苯基)-4-羟基-1-氧化哌啶-4-基]甲基}磺酰基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮 (0.1g) 的甲醇 (3mL) 悬浮液中, 添加二硫化碳 (3mL), 回流加热此混合物 3 小时, 蒸馏掉溶剂。于残留物中添加甲醇/氯仿 (1:1) (4 mL) 与二硫化碳 (8mL), 回流加热此反应混合物 6 小时。蒸馏掉溶剂, 残留物利用硅胶管柱层析法 (二氯甲烷/甲醇) 纯化, 并以乙酸乙酯/乙醇再结晶。以过滤器收集沉淀物, 风干 (60°C) 而提供标题化合物 (54mg)。

[6889] m.p. 236 至 238°C

[6890] ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 1.93–2.02 (2H, m), 2.04–2.11 (2H, m), 2.69–2.76 (2H, m), 3.08–3.15 (2H, m), 3.15–3.21 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.48–3.54 (2H, m), 3.59 (1H, s), 6.90 (1H, t, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.02–7.07 (2H, m), 7.21 (1H, t, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.72 (1H, brs), 7.76 (1H, dd, $J = 8.9\text{Hz}, 5.3\text{Hz}$)。

[6891] 实例463

[6892] 5-{2-[1-(4-氯-2,6-二氟苯基)-4-羟基哌啶-4-基]乙基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6893] 类似实例6而合成。

[6894] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} : 1.53–1.62 (6H, m), 2.45–2.49 (2H, m), 2.60–2.64 (2H, m), 2.88–2.94 (4H, m), 3.29–3.34 (2H, m), 4.35 (1H, s), 6.80 (1H, dd, $J = 8.6\text{Hz}, 5.2\text{Hz}$), 6.96–7.00 (1H, m), 7.22–7.29 (2H, m), 9.96 (1H, s)。

[6895] 实例464

[6896] 5-({反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6897] 类似实例42而合成。

[6898] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.49 (2H, d, $J=12.4\text{Hz}$), 1.97-2.25 (6H, m), 2.31 (2H, t, $J=8.8\text{Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.70 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.62 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.19-7.25 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.42 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.50 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 10.00 (1H, brs)。

[6899] 实例465

[6900] 5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6901] 于5-({反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.30g)的二氯甲烷(6mL)溶液中,添加水(3mL)与2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌(0.146g),此混合物于室温剧烈搅拌30分钟。加水于反应液,以乙酸乙酯萃取该溶液。有机层以盐水洗涤,以无水硫酸钠干燥,蒸馏掉溶剂。残留物利用硅胶管柱层析法(己烷/乙酸乙酯)纯化,以二异丙醚洗涤,减压干燥(40℃)而提供标题化合物(87mg)。

[6902] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.71-1.83 (4H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 1.97-2.09 (2H, m), 2.39-2.53 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.85 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=9.5\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=12.0\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.15 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.2\text{Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs)。

[6903] 实例466

[6904] 5-({顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-[(4-甲氧基苄基)氧基]环己基}甲氧基)-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6905] 类似实例42而合成。

[6906] (异丙醇)m.p.171.4℃至173.1℃

[6907] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.75-1.88 (2H, m), 1.98-2.19 (4H, m), 2.22-2.33 (3H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.80 (3H, s), 3.95 (2H, s), 4.17 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.83-6.96 (3H, m), 7.06-7.17 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.39 (1H, t, $J=22\text{Hz}$), 7.56 (1H, brs)。

[6908] 实例467

[6909] 5-{[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6910] 类似实例465而合成。

[6911] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.58-1.68 (2H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 1.78-1.90 (2H, m), 1.96-2.09 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.90 (2H, s), 4.67 (1H, s), 5.21 (1H, s), 6.61 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.23-7.33 (2H, m), 7.63 (1H, t, $J=8.7\text{Hz}$), 10.00 (1H, s)。

[6912] 实例468

[6913] 5- {[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6914] 类似实例42而合成。

[6915] (异丙醇) m.p. 166.2℃至168.4℃

[6916] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.48-1.65 (2H, m), 1.68-1.81 (2H, m), 1.83-1.98 (2H, m), 2.09-2.21 (2H, m), 2.38 (1H, s), 2.61-2.70 (2H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 4.04 (2H, s), 6.53 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.02-7.08 (2H, m), 7.08-7.17 (1H, m), 7.55 (1H, brs)。

[6917] 实例469

[6918] 5- {[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6919] 类似实例42而合成。

[6920] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.54-1.70 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.85-2.25 (5H, m), 2.56-2.73 (2H, m), 2.78-2.95 (1H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.81 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=10.1\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.10 (1H, dd, $J=8.3\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=8, 2\text{Hz}$), 7.59 (1H, brs)。

[6921] 实例470

[6922] 5- {[(1R*, 2R*, 4S*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6923] 类似实例6而合成。

[6924] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.53-1.68 (1H, m), 1.80-1.94 (3H, m), 2.00-2.18 (2H, m), 2.57-2.72 (4H, m), 3.00 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.30-3.45 (1H, m), 4.05-4.15 (3H, m), 6.51 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.9\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.02-7.10 (2H, m), 7.13 (1H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 7.54 (1H, brs)。

[6925] 实例471

[6926] 5- {[(1R*, 2R*, 4R*)-4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6927] 类似实例6而合成。

[6928] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.44-1.56 (2H, m), 1.61-1.96 (4H, m), 2.47 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 2.77-3.00 (3H, m), 3.64 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 3.68-3.76 (1H, m), 4.02 (1H, d, $J=5.2\text{Hz}$), 4.40 (1H, s), 4.64 (1H, d, $J=6.5\text{Hz}$), 6.56 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.01 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.26 (1H, dd, $J=8.4\text{Hz}, 2.0\text{Hz}$), 7.32-7.42 (2H, m), 10.01 (1H, brs)。

[6929] 实例472

[6930] (1R*, 2R*, 5S*)-5-(4-氯-2-氟苯基)-2- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基]甲基}-2,5-二羟基乙酸环己酯

[6931] 类似实例465而合成。

[6932] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1.37-1.51 (1H, m), 1.57-1.76 (2H, m), 1.93 (3H, s), 2.10-2.27 (1H, m), 2.29-2.44 (2H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.69 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 3.83 (1H, d, $J=9.1\text{Hz}$), 4.91 (1H, s), 5.35 (1H, dd, $J=11.2\text{Hz}, 4.8\text{Hz}$), 5.44 (1H,

s), 6.54 (1H, dd, J=9.2Hz), 7.00 (1H, t, J=9.7Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.1Hz), 7.33 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 7.63 (1H, t, J=8.7Hz), 10.03 (1H, s)。

[6933] 实例473

[6934] 5- {[(1R*, 2R*, 4S*) -4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6935] 于 (1R*, 2R*, 5S*) -5-(4-氯-2-氟苯基)-2- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -2,5-二羟基乙酸环己酯 (0.30g) 的N,N-二甲基甲酰胺/甲醇 (5:3) (8mL) 溶液中, 添加碳酸钾 (0.167g), 此反应混合物于室温搅拌30分钟。浓缩反应液, 于残留物中加水, 以过滤器收集沉淀物, 干燥而提供标题化合物 (0.25g)。

[6936] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.36-1.46 (1H, m), 1.47-1.61 (1H, m), 1.61-1.74 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.22-2.38 (2H, m), 2.38-2.58 (2H, m), 2.81-3.03 (2H, m), 3.63 (1H, d, J=8.7Hz), 3.97-4.11 (2H, m), 4.39 (2H, brs), 5.22 (1H, brs), 6.58 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.8Hz), 7.01 (1H, t, J=9.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=8.4Hz, 2.2 Hz), 7.31 (1H, dd, J=11.6Hz, 2.1Hz), 7.63 (1H, t, J=8.6Hz), 10.03 (1H, brs)。

[6937] 实例474

[6938] (1R*, 2R*, 5R*) -5-(4-氯-2-氟苯基)-2- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -2,5-二羟基乙酸环己酯

[6939] 类似实例465而合成。

[6940] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.37-1.58 (1H, m), 1.63-1.76 (1H, m), 1.87-2.03 (4H, m), 2.07 (1H, t, J=12.2Hz), 2.21-2.37 (3H, m), 2.37-2.60 (3H, m), 3.61 (1H, d, J=9.2Hz), 3.77 (1H, d, J=9.2Hz), 4.77 (1H, dd, J=11.6Hz, 3.9Hz), 5.02 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.46 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.95 (1H, t, J=9.7Hz), 7.32 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.40 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 7.68 (1H, t, J=8.7Hz), 9.98 (1H, s)。

[6941] 实例475

[6942] 5- {[(1R*, 2R*, 4R*) -4-(4-氯-2-氟苯基)-1,2,4-三羟基环己基] 甲氧基} -8-氟-3,4-二氢喹啉-2 (1H)-酮

[6943] 类似实例473而合成。

[6944] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.45-1.60 (1H, m), 1.63-1.77 (1H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.28-2.37 (2H, m), 2.37-2.57 (3H, m), 3.48-3.61 (2H, m), 3.93 (1H, d, J=9.0Hz), 4.49 (1H, brs), 4.84 (1H, brs), 5.42 (1H, brs), 6.67 (1H, dd, J=9.1Hz, 3.7Hz), 6.97 (1H, t, J=9.8Hz), 7.30 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.2Hz), 7.37 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.2Hz), 7.54 (1H, t, J=8.7Hz), 9.99 (1H, brs)。

[6945] 实例476

[6946] 反-1-(4-氯-2-氟苯基)-4- {[(8-氟-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-5-基) 氧基] 甲基} -4-羟基环己烷甲腈

[6947] 类似实例42而合成。

[6948] ¹HNMR (DMSO-d₆) δppm: 1.69-1.87 (2H, m), 1.92-2.05 (2H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 2.37-2.48 (2H, m), 2.95 (2H, t, J=7.6Hz), 3.78 (2H, s), 4.86 (1H, s), 6.60 (1H, dd, J=9.1Hz), 7.02 (1H, t, J=9.7Hz), 7.40 (1H, dd, J=8.5Hz, 2.0Hz), 7.52-

7.66 (2H, m), 10.03 (1H, brs)。

[6949] 实例477

[6950] 5-{[反-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6951] 类似实例42而合成。

[6952] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.45-1.57 (2H, m), 1.77-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.06-2.20 (2H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.96 (3H, s), 3.72 (2H, s), 4.56 (1H, s), 6.58 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.30 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J=11.9\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.44 (1H, t, $J=8.6\text{Hz}$), 10.0 (1H, brs)。

[6953] 实例478

[6954] 5-{[反-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6955] 类似实例42而合成。

[6956] (甲醇) m.p. 213.0°C 至 213.4°C

[6957] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.66-1.79 (2H, m), 1.93 (1H, s), 1.99-2.12 (4H, m), 2.45-2.58 (3H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 3.02 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.82 (2H, s), 6.48 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.86-7.00 (3H, m), 7.54 (1H, brs)。

[6958] 实例479

[6959] 5-{[顺-4-(4-氯-2-氟苯基)-1-羟基-4-甲氧基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6960] 类似实例42而合成。

[6961] (2-丙醇) m.p. 155.4°C 至 158.8°C

[6962] ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 1.73-1.87 (2H, m), 1.91-2.20 (6H, m), 2.30 (1H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 2.98 (2H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.11 (3H, s), 3.95 (2H, s), 6.49 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 4.0\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=9.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J=11.2\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.13 (1H, dd, $J=8.5\text{Hz}, 2.1\text{Hz}$), 7.33 (1H, t, $J=8.5\text{Hz}$), 7.65 (1H, s)。

[6963] 实例480

[6964] 5-{[顺-4-(4-氯-2,6-二氟苯基)-1,4-二羟基环己基]甲氧基}-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[6965] 类似实例42而合成。

[6966] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 1.54-1.70 (2H, m), 1.71-1.82 (2H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.40 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 3.77 (2H, s), 4.63 (1H, s), 5.33 (1H, s), 6.55 (1H, dd, $J=9.1\text{Hz}, 3.8\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=9.7\text{Hz}$), 7.20-7.32 (2H, m), 9.99 (1H, s)。

[6967] 测试例1

[6968] 抗菌试验(洋菜平板稀释培养法)

[6969] 使用7H11培养基(BBL)测定得自实例259的稠合杂环化合物对结核分枝杆菌(*M. tuberculosis* H37Rv)的最低抑制浓度。将细菌菌株预先培养于7H9培养基(BBL)中, 于-80°C冷冻保存, 并计算活菌数。使用该保存的细菌溶液制备最终活菌数为约 10^6CFU/mL

的细菌溶液。取此细菌溶液约5 μ L接种至含测试化合物的7H11洋菜培养基中。于37℃培养14天后,测定最低抑制浓度。

[6970] 对结核分枝杆菌H37Rv的最低抑制浓度<0.39 μ g/mL。

[6971] 测试例2

[6972] 抗菌试验(洋菜稀释培养法)

[6973] 下表所示的测试化合物,使用7H11培养基(BBL)测定其对结核分枝杆菌(*M.tuberculosis* Kurono)的各自最低抑制浓度。将细菌菌株预先培养于7H9培养基(BBL)中,于-80℃冷冻保存,并计算活菌数。使用该保存的细菌悬浮液制备最终活菌数为约10⁶CFU/mL的细菌悬浮液。取此细菌悬浮液约5 μ L接种至含测试化合物的7H11洋菜培养基中,于37℃培养14天后,测定最低抑制浓度。

[6974] 结果如下表所示。

[6975] [表1-1]

[6976]

测试化合物	对 kurono 菌株的最低抑制浓度 (MIC) ($\mu\text{g/mL}$)
实例 1 化合物	< 0.39
实例 14 化合物	< 0.39
实例 17 化合物	< 0.39
实例 49 化合物	< 0.39
实例 52 化合物	< 0.39
实例 85 化合物	< 0.39
实例 102 化合物	< 0.39
实例 130 化合物	< 0.39
实例 138 化合物	< 0.39
实例 139 化合物	< 0.39
实例 152 化合物	< 0.39
实例 175 化合物	< 0.39
实例 194 化合物	< 0.39
实例 206 化合物	< 0.39
实例 214 化合物	< 0.39
实例 251 化合物	< 0.39
实例 252 化合物	< 0.39
实例 259 化合物	< 0.39
实例 260 化合物	< 0.39
实例 265 化合物	< 0.39
实例 288 化合物	< 0.39
实例 347 化合物	< 0.39
实例 361 化合物	< 0.39
实例 364 化合物	< 0.39
实例 369 化合物	< 0.39

[6977]

实例 372 化合物	< 0.39
实例 399 化合物	< 0.39
实例 404 化合物	< 0.39
实例 419 化合物	< 0.39
实例 446 化合物	< 0.39
实例 447 化合物	< 0.39
实例 448 化合物	< 0.39
实例 449 化合物	< 0.39
实例 450 化合物	< 0.39
实例 454 化合物	< 0.39
实例 460 化合物	< 0.39
实例 463 化合物	< 0.39
实例 465 化合物	< 0.39
实例 469 化合物	< 0.39
实例 471 化合物	< 0.39
实例 473 化合物	< 0.39
实例 476 化合物	< 0.39
实例 477 化合物	< 0.39

[6978] 工业应用性

[6979] 本发明可提供对结核病菌、多重抗药性结核病菌和/或非结核分枝杆菌具优异杀菌活性的化合物。