(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 115003665 B
(45)授权公告日 2024.11.08

(21)申请号 202080094610.6
(22)申请日 2020.11.24
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115003665 A
(43)申请公布日 2022.09.02
(30)优先权数据
19212252.1 2019.11.28 EP
20181065.2 2020.06.19 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2020/083198 2020.11.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/105117 EN 2021.06.03
(73)专利权人 拜耳公司
地址 德国勒沃库森
专利权人 拜耳医药股份有限公司
(72)发明人 N·施梅斯 L·沃特曼
D·基尔霍夫 T·T·U·阮
N·沃尔贝克 U·伯默
K·皮特森 C·科伯
D·斯托茨基 C·莱希纳
R·M·迈耶 S·A·赫尔贝特
I·P·科施根思 D·科泽蒙德
R·奥夫林加 M·格雷斯
B·百德
(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 淳于媛 张广育
(51)Int.Cl.
C07D 403/04(2006.01)
A61K 31/4353(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 1750823 A,2006.03.22
Saleha Banu et al..《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2018,第28卷(第7期),第1166-1170页.
审查员 汪国进

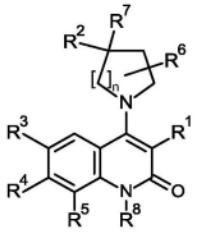
权利要求书32页 说明书717页
序列表7页 附图5页

(54)发明名称

作为免疫活化的DGKα抑制剂的取代的氨基喹诺酮

(57)摘要

本发明涵盖通式(I)的氨基喹诺酮化合物：



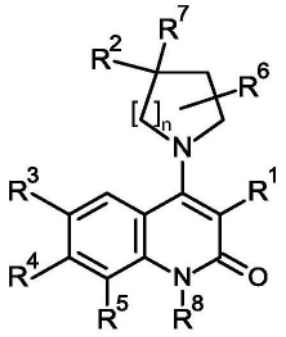
(I),

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如本文所定义；制备所述化合物的方法；可用于制备所述化合物的中间体化合物；包含所述化合物的药物组合物和结合物；以及所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分结合用于制备用于治疗和/或预防疾病的药物组合物的用途，所述疾病特别是二酰基甘油激酶α调节的病症。

Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1 5 10 15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
20 25 30

CN 115003665 B

1.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表5元杂芳基,其选自以下基团:吡唑基、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,3-三唑基和2H-1,2,3-三唑基,

其中5元杂芳基经由所述5元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,和

其中5元杂芳基被选自苯基和吡啶基的基团取代一次,其中所述苯基任选地被C_1-C_2-烷基取代一次,

R^3代表卤素原子或C_1-C_6-烷基,

R^4代表选自以下的基团:羟基、-N(R^9)(R^{10})和(4至7元杂环烷基)氧基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

R^7代表氢原子,

R^8代表甲基,

R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_2-C_4-羟基烷基,

和

n代表2的整数。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其盐,或它们的混合物,其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-4-基和2H-1,2,3-三唑-4-基的基团,

其中基团被选自2-甲基苯基和吡啶-3-基的基团取代一次,

R^3代表溴原子或甲基,

R^4代表选自以下的基团:羟基、(2-羟乙基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

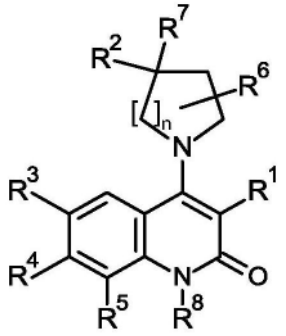
R^7代表氢原子,

R^8代表甲基,

和

n代表2的整数。

3.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表1,2,4-噁二唑,

其中1,2,4-噁二唑经由所述1,2,4-噁二唑的碳原子连接至分子的其余部分,

和

其中1,2,4-噁二唑被苯基取代一次,

其中所述苯基任选地被C_1-C_2-烷基取代一次,

R^3代表卤素原子或氰基,

R^4代表选自以下的基团:C_1-C_4-烷氧基、羟基、-N(R^9)(R^{10})和(4至7元杂环烷基)氧基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

R^7代表氢原子,

R^8代表甲基,

R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_2-C_4-羟基烷基,

和

n代表2的整数。

4.根据权利要求3所述的化合物,或其盐,或它们的混合物,其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表1,2,4-噁二唑-5-基,其中基团被2-甲基苯基取代一次,

R^3代表溴原子或氰基,

R^4代表选自以下的基团:甲氧基、羟基、(2-羟乙基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

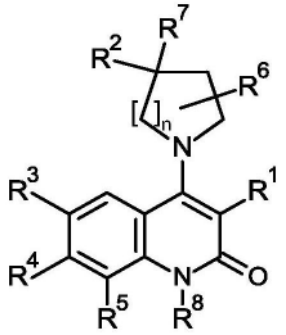
R^7代表氢原子,

R^8代表甲基,

和

n代表2的整数。

5.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表1,3-苯并噁唑基,

其中1,3-苯并噁唑基经由所述1,3-苯并噁唑基的碳原子连接至分子的其余部分,

和

其中1,3-苯并噁唑基任选地被取代一或二次,各取代基独立地选自卤素原子或甲基,

R^3代表卤素原子,或选自以下的基团:C_1-C_6-烷基、C_1-C_4-烷氧基和氰基,

R^4代表氟原子或选自以下的基团:C_1-C_4-烷氧基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})和(4至7元杂环烷基)氧基,

其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被4至7元杂环烷基的基团取代,

其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

R^7代表氢原子或卤素原子或C_1-C_4-烷基,

R^8代表甲基,

R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基和(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-的基团,

或

R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基,

其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被羟基取代一次,

R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基,

R^{17}代表4至7元杂环烷基,

其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团,

和

n代表2的整数。

6.根据权利要求5所述的化合物,或其盐,或它们的混合物,其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表1,3-苯并噁唑-2-基,其中基团被甲基取代一次,

R^3代表氯或溴原子,或选自以下的基团:甲基、甲氧基、乙氧基和氰基,

R^4代表氟原子或选自以下的基团:甲氧基、羟基、(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基、(氧杂环丁烷-3-基)氨基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、四氢呋喃-3-基甲氧基、(四氢呋喃-3-基甲基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

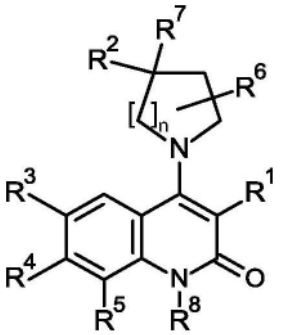
R^7代表氢原子或氟原子或甲基,

R^8代表甲基,

和

n代表2的整数。

7.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自苯基和9元杂芳基的基团,

其中9元杂芳基选自以下基团:1,3-苯并噁唑基和1,3-苯并噻唑基,和

其中9元杂芳基经由所述9元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,和

其中苯基和9元杂芳基任选地被取代一或二次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团:C_1-C_6-烷基、C_1-C_4-烷氧基和C_1-C_4-卤代烷氧基,

R^3代表氢原子,

R^4代表卤素原子,或选自以下的基团:

甲基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、甲氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、

-O-CH_2-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基和苯基,

其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

和

其中所述甲基和甲氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代,

其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

和

其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

和

其中所述甲氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代,

和

其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

R^7代表氢原子或卤原子或C_1-C_4-烷基,

R^8代表甲基,

R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基的基团,

或

R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表吗啉基,

和

n代表选自2和3的整数。

8.根据权利要求7所述的化合物,或其盐,或它们的混合物,其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自苯基、1,3-苯并噁唑-2-基和1,3-苯并噻唑-2-基,

其中基团任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自氟或氯原子或选自以下的基团:

甲基、异丙基、甲氧基和三氟甲氧基,

R^3代表氢原子,

R^4代表氟、氯或溴原子或选自以下的基团:甲基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、三氟甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、2-甲氧基乙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、(环氧乙烷-2-基)甲氧基、2-氨基-2-氧代-乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、羟基、(氰甲基)(甲基)氨基、(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、环丙基氨基、甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基、吗啉基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基和苯基,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

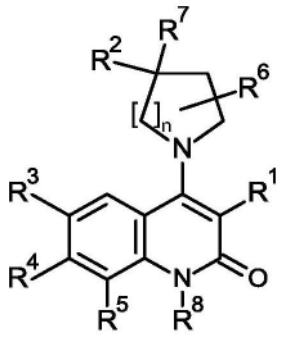
R^7代表氢原子或氟原子或选自甲基和乙基的基团,

R^8代表甲基,

和

n代表选自2和3的整数。

9.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自以下基团的5元杂芳基:吡唑基、1,2,4-噁二唑和1,3-噻唑基,

其中5元杂芳基经由所述5元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,和

其中5元杂芳基被苯基取代一次,

其中所述苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团,

R^3代表氢原子,

R^4代表氢原子,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

R^7代表氢原子,

R^8代表甲基,

和

n代表2的整数。

10.根据权利要求9所述的化合物,或其盐,或它们的混合物,其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自1H-吡唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基和1,3-噻唑-2-基的基团,

其中基团被选自以下的基团取代一次:

3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基和4-甲氧基苯基,

R^3代表氢原子,

R^4代表氢原子,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子,

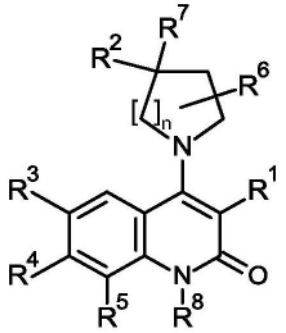
R^7代表氢原子,

R^8代表甲基,

和

n代表2。

11.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自以下基团的9元杂芳基的基团:

吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、吲唑基、1,3-苯并噻唑基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基,

其中9元杂芳基经由所述9元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,和

其中9元杂芳基任选地被取代一或二次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团:

C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、羟基、-C(=O)R^{11}、4至7元杂环烷基,

其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

和

其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被4至7元杂环烷基取代,

其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

R^3代表氢原子,

R^4代表氢原子,

R^5代表氢原子,或选自以下的基团:

甲基、甲氧基、环丙氧基、甲磺酰基、氧杂环丁烷-3-基和氧杂环丁烷-3-基氧基,

R^6代表氢原子或C_1-C_4-烷基,

R^7代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-烷氧基的基团,

R^8代表甲基,

R^{11}代表C_1-C_4-卤代烷基,

和

n代表选自2和3的整数。

12.根据权利要求11所述的化合物,或其盐,或它们的混合物,其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表选自1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1H-吲哚-6-基、苯并噻吩-2-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-吲唑-5-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并噻唑-7-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基的基团,

其中基团任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团:

甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、三氟甲氧基、(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基、(四氢呋喃-2-基)甲氧基、氧杂环丁烷-3-基和三氟乙酰基,

R^3代表氢原子,

R^4代表氢原子,

R^5代表氢原子或选自以下的基团:甲基、甲氧基、环丙氧基、甲磺酰基、氧杂环丁烷-3-基和氧杂环丁烷-3-基氧基,

R^6代表氢原子或甲基,

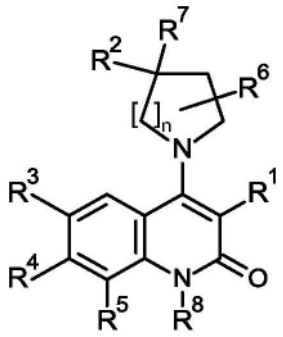
R^7代表氢原子或选自甲基、乙基和甲氧基的基团,

R^8代表甲基,

和

n代表选自2和3的整数。

13.通式(I)的化合物,或其盐,或它们的混合物:



(I) ,

其中:

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团,

R^2代表苯基,

其中苯基任选地被取代一或二次,各取代基独立地选自氟原子、氯原子或选自以下基团:

C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、4至7元杂环烷基和苯基,

或所述苯基的两个取代基,当它们连接至相邻环原子时,任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接:

-CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-和

-NH-CH_2-C(CH_3)$_2$-,

其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代,

R^3代表氢原子,

R^4代表氢原子,

R^5代表氢原子,

R^6代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

R^7代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

R^8代表甲基，

R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

或

R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

R^{11}代表C_1-C_4-烷基，

R^{12}代表氢原子，

R^{13}代表苯基，

和

n代表选自2和3的整数。

14.根据权利要求13所述的化合物，或其盐，或它们的混合物，其中：

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

R^2代表苯基，

其中基团任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自氟原子、氯原子或选自以下的基团：

甲基、异丙基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、羟基、二甲基氨基、吗啉-4-基、乙酰基、苯甲酰氨基和苯基，

或

所述苯基的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，以它们共同形成选自以下基团的方式彼此连接：

-CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-和

-NH-CH_2-C(CH_3)$_2$-，

R^3代表氢原子，

R^4代表氢原子，

R^5代表氢原子，

R^6代表氢原子或甲基，

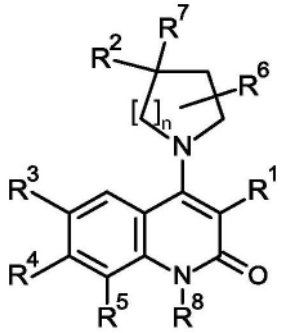
R^7代表氢原子或选自甲基和乙基的基团，

R^8代表甲基，

和

n代表选自2和3的整数。

15.通式(I)的化合物，或其盐，或它们的混合物：



(I) ，

其中：

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

R^2代表选自苯基、1,3-苯并噁唑-2-基和1,3-苯并噻唑-2-基，

其中基团任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自氯原子或选自以下的基团：甲基、异丙基和甲氧基，

R^3代表氟或溴原子，或选自以下的基团：甲基、甲氧基甲基、甲氧基、氰基和羟基，

R^4代表氢原子，

R^5代表氢原子，

R^6代表氢原子，

R^7代表氢原子或甲基，

R^8代表甲基，

和

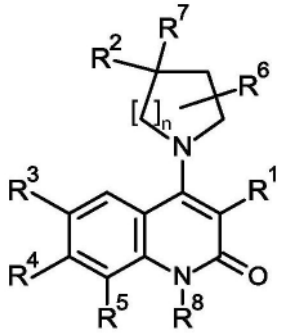
n代表选自2和3的整数。

16.权利要求15所述的化合物，其是6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，或其盐，或它们的混合物。

17.权利要求15所述的化合物，其是6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，或其药学上可接受的盐。

18.权利要求15所述的化合物，其是6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。

19.通式(I)的化合物，或其盐，或它们的混合物：



(I) ，

其中：

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基和1,3,4-噁二唑-2-基的基团，

其中基团被选自以下的基团取代一次：苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基和3-三氟甲基苯基，

R^3代表溴原子，

R^4代表氢原子，

R^5代表氢原子，

R^6代表氢原子，

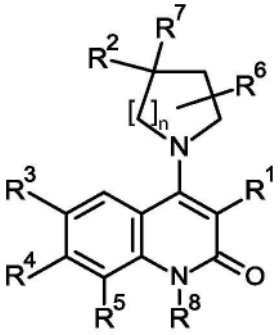
R^7代表氢原子，

R^8代表甲基，

和

n代表2的整数。

20.通式(I)的化合物，或其盐，或它们的混合物：



(I) ，

其中：

R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

R^2代表1,2,4-噁二唑-5-基，

其中基团被选自以下的基团取代一次：苯基、2-甲基苯基和3-甲基苯基，

R^3代表甲氧基，

R^4代表氢原子，

R^5代表氢原子，

R^6代表氢原子，

R^7代表氢原子，

R^8代表甲基，

和

n代表2的整数。

21.化合物，或其盐，或它们的混合物，其选自：

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(7-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(7-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-氟哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(4-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-氯[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-{4-甲基-4-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-叔丁基-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-1-甲基-4-{4-甲基-4-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二

氢喹啉-3-腈，

7-溴-4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-溴-4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-溴-1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-(4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(4-乙氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(4-环丙基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-[4-(4-丙氧基苯基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

N-{4-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯磺酰胺，

4-[4-(3-环丙基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[4-(二甲基氨基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,4-{4-[4-(苄氧基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

N-{4-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯甲酰胺，

1-甲基-4-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(3-氟-5-甲基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-([1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,4-[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-[4-(4-苯氧基苯基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-(4-甲基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(2-氟苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(3-氟苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-{4-[3-(吗啉-4-基)苯基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(萘-1-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-4-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-{4-[1-甲基-3-(三氟乙酰基)-1H-吲哚-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1-苯并呋喃-7-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(异喹啉-7-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-7-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

N-{3-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯甲酰胺,

4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(2-甲基苯基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[3-(二氟甲基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-苯基-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,7-二腈,

7-环丙基-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(甲磺酰基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1-苯并呋喃-4-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-2-氧代-4-(4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲

酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-乙基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[3-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,立体异构体混合物，

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

(rac)-1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{(4S)-4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-{(4R)-4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

(rac)-4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-[4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈，

(rac)-4-[4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[(4R)-4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[(4S)-4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

(rac)-4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[(4R)-4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[(4S)-4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

(rac)-4-[4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[(4R)-4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[(4S)-4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,(rac)-7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-7-(吗啉-4-基)-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[(4S)-4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-乙基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-4-[4-乙基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

8-氟-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

8-(甲磺酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

6-(甲磺酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-

腈，

1,6-二甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1,6-二甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1,6-二甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,6-二甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,6-二甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,6-二甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-氟-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,7-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,7-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-乙基哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-氯-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-

二氢喹啉-3-腈，

7-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[(2S,4S)-2-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-氟-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-[(1-羟基环丙基)甲氧基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

6-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-(环丙基氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-(环丁氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,7-二腈，

7-环丙基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

7-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-

基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,7-二甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-丙氧基-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

8-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

8-(环丙基氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,8-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(环丙基氧基)-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-{4-[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲

基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-8-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-

3-甲酰胺，

1,7-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1,7-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-{4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(3-氯苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[(2S,4S)-2-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)-1-哌啶基]-2-氧代-喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(4-乙酰苯基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(6-甲氧基萘-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-{4-[(2R)-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-

二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-2-氧代-4-[4-(2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-5'-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-{4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(2-甲基喹啉-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[4-(3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-{4-[4-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-[4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

4-{4-[3-(二氟甲基)喹啉-7-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈，

(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈，

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂-4-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-{[环氧乙烷-2-基]甲氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基]-1,3-苯并噁唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-{4-[6-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-氟哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[5-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-{4-[6-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(5-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

4-[4-(6-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(氰甲基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲酰胺,

6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-(2,2-二氟丙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-(环丙基甲氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-环丁基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

2-({3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基}氧基)乙酰胺,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-{[氧杂-3-基]氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

({3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基}氧基)乙酸,

(rac)-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(氧杂环戊烷-3-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(环丙基氨基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-甲氧基-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[氧杂环戊烷-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,

2-二氢喹啉-3,6-二腈

(rac)-6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[氧杂环戊烷-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-羟基-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[氧杂环戊烷-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[氧杂环戊烷-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-7-[氧杂环戊烷-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈,

(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-7-{[氧杂-3-基]氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

N,1-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-羟基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(6-甲氧基萘-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-{4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-2-氧代-4-[4-(2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-5'-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-[4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-[4-(4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-{4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-{4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-{4-[4-(3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

4-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-{4-[4-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-{[环氧乙烷-2-基]甲氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，

(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7--[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(-)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(+)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基]-1,3-苯并噁唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-氟哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-{4-[5-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-{4-[6-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-[(氰甲基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧

代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(-)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-

{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-溴-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-({[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]甲基}氨基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-({[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]甲基}氨基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氯-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

6-氯-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]甲氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3S)-氧杂环戊烷-3-基]甲氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,

(rac)-6-溴-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-4-{4-[2-(吡啶-3-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,

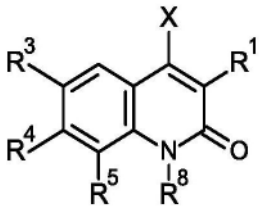
(rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

(rac)-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,

和

(rac)-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈。

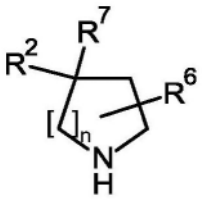
22.一种制备根据权利要求1至20中任一项所述的通式(I)的化合物的方法,所述方法包含以下步骤:使通式(II)的中间体化合物:



(II),

其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^8如权利要求1至20中任一项所述的通式(I)的化合物所定义,且X具有氯或溴的含义,

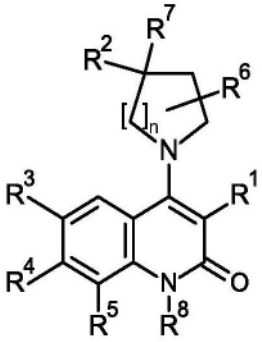
与通式(III)的化合物反应:



(III),

其中R^2、R^6、R^7和n如权利要求1至20中任一项所述的通式(I)的化合物所定义,

由此得到通式(I)的化合物:



(I),

其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如权利要求1至20中任一项所述的通式(I)的化合物所定义。

作为免疫活化的DGKα抑制剂的取代的氨基喹诺酮

[0001] 本发明涵盖如本文所描述和定义的通式(I)的取代的氨基喹诺酮化合物、制备所述化合物的方法、可用于制备所述化合物的中间体化合物、包含所述化合物的药物组合物和结合物、以及所述化合物作为单一药剂或与其他活性成分结合用于制备用于治疗或预防疾病,特别是二酰基甘油激酶α(DGKalpha,DGKα)调节的病症的药物组合物的用途。

[0002] 通式(I)的化合物抑制DGKα并增强T细胞介导的免疫应答。这是一种使用患者自身的免疫系统来克服许多肿瘤性疾病(分别是癌症)并由此增强抗肿瘤免疫力的新策略。此外,所述化合物特别用于治疗病症,例如病毒感染或伴有免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导(signaling)相关的其他病症。

[0003] 本发明还涉及用途,分别涉及通式(I)化合物在制备用于增强T细胞介导的免疫应答的药物组合物中的用途。

[0004] 本发明还涉及用途,分别涉及通式(I)化合物在制备用于治疗癌症的药物组合物中的用途。

[0005] 本发明还涉及用途,分别涉及通式(I)的化合物用于制备药物组合物的用途,所述药物组合物用于治疗或预防纤维变性病症、病毒感染、心脏疾病和淋巴增生性疾病。

背景技术

[0006] 二酰基甘油激酶(DGK)代表催化膜脂质sn-1,2二酰基甘油(DAG)磷酸化以形成磷脂酸(PA)的酶家族(Eichmann和Lass,Cell Mol Life Sci.2015;72:3931)。在T细胞中,DAG在磷脂酶C的γ1同工型(PLCγ1)活化和4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)裂解成DAG和另外的第二信使,1,4,5-三磷酸肌醇(IP3)后在T细胞受体(TCR)的下游形成(Krishna和Zhong,Front.Immunol 2013,4,178)。然而,IP3在促进钙从内质网释放方面是重要的,DAG与TCR信号转导中重要的其他蛋白质相互作用,所述蛋白质例如蛋白激酶Cθ(Quann等人,Nat Immunol 2011(7),647)和Ras活化蛋白RasGRP1(Krishna和Zhong,Front.Immunol 2013,4:178)。尽管已知在T细胞内存在三种同工型的DGK[DGKα(DGKalpha)、DGKδ(DGKdelta)和DGKζ(DGKzeta)],但仅认为只有DGKα和DGKζ两种在促进TCR下游的DAG代谢中起重要作用(Joshi和Koretzky,Int.J.Mol.Sci.2013,14,6649)。

[0007] 通过种系缺失(germline deletion)或用化学抑制剂靶向T细胞中DGKα的活性导致T细胞下游信号传导增强且持续,如通过下游分子例如细胞外信号相关激酶1/2(ERK1/2)长期的磷酸化来评估(Zhong等人,Nat Immunol 2003,4,882;Olenchock等人,Nat Immunol 2006,7,1174;Riese等人,J.Biol.Chem 2011,286,5254)。此外,DGKα的过表达诱导了一种类似于无能状态(anergy-like state)的功能活性降低的状态(Zha等人,Nat Immunol 2006,7,1166)。相反,在T细胞中DGKα的缺失增强了效应细胞因子如IL2和IFNγ的产生,并增强了增殖(Zhong等人,Nat Immunol 2003,4,8820lenchock等人,Nat Immunol 2006,7,1174)。

[0008] 这些发现表明DGKα可作为增强T细胞抗肿瘤活性的有用靶标。最近在来自患有肾细胞癌(RCC)的患者的人类肿瘤浸润CD8+T细胞(CD8-TIL)中研究DGKα在抗肿瘤反应中的作

用(Prinz等人,J.Immunol 2012,188,5990)。来自RCC的CD8-TIL在溶性颗粒胞吐及它们杀死靶细胞的能力方面是有缺陷的。虽然近端信号传导事件应答TCR接合反应是完整的,但与非肿瘤浸润CD8+T细胞相比,CD8-TIL表现出ERK磷酸化降低。用DGKα活性抑制剂处理CD8-TIL拯救靶细胞的杀伤能力,增加ERK磷酸化的基础水平,并增加PMA/离子霉素刺激的ERK磷酸化。

[0009] 此外,Arranz-Nicolas等人表明DGK抑制剂不仅促进Ras/ERK信号传导,而且促进AP-1(激活蛋白-1)转录,促进DGKα膜定位,减少对共同刺激的需要,并且与DGKζ沉默/缺失后增强的活化协作。与由药理学抑制触发的增强的活化相反,DGKα沉默/遗传缺失导致受损的Lck(淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶)活化和受限的共同刺激反应。(Arranz-Nicolas等人,Canc Immun,Immunother 2018,67(6),965)。

[0010] 此外,来自$DGK\alpha^{-/-}$和$DGK\zeta^{-/-}$小鼠的抗原特异性$CD8^{+}$T细胞在(淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒)感染后显示出增强的扩增和增加的细胞因子产生(Shin et al.J.Immunol,2012)。

[0011] 另外,在DGKα中缺失的CAR(嵌合抗原受体)-T细胞的过继转移证明与野生型CAR T细胞相比,T细胞在治疗小鼠间皮瘤(Riese等人,Cancer Res 2013,73(12),3566)和成胶质细胞瘤异种移植小鼠模型(Jung et al.Cancer Res.2018,78(16),4692)中的疗效更高。

[0012] 除了T细胞调节之外,DGKα还在癌症中起作用,介导癌细胞进展的许多方面,包括存活(Bacchiocchi等人,Blood,2005,106(6),2175;Yanagisawa et al.Biochim Biophys Acta 2007,1771,462)、癌细胞的迁移和侵入(Baldanzi等人,Oncogene 2008,27,942;Filigheddu等人,Anticancer Res 2007,27,1489;Rainero等人,J Cell Biol 2012,196(2):277)。特别地,已经报道了DGKα在肝细胞癌(Takeishi等人,J Hepatol 2012,57,77)和黑素瘤细胞(Yanagisawa等人,Biochim Biophys Acta 2007,1771,462)中过度表达,而其他报道表明结肠和乳腺癌细胞系的生长受到DGKα-siRNA16显著抑制,并且DGKα/非典型PKC/b1整联蛋白信号通路对乳腺癌细胞的基质侵入至关重要(Rainero等人,PLoS One 2014,9(6):e97144)。此外,淋巴结转移中的表达也高于乳腺原发肿瘤中的表达(Hao et al.,Cancer 2004,100,1110)。

[0013] 此外,测试DGKα在多形性胶质母细胞瘤(GBM)细胞中的重要性的研究发现,同时施用相对非特异性的DGKα抑制剂R59022导致颅内注射的GBM肿瘤的生长减少。(Dominguez et al.Cancer Discov 2013,3(7):782)。

[0014] 此外,DGKα促进食管鳞状细胞癌(ESCC)进展,支持DGKα作为ESCC治疗的潜在靶标(Chen等人,Oncogene,2019,38(14)2533)。

[0015] 此外,DGK的药理学抑制作用减少小鼠气道炎症和气道高反应性,并还通过阻断T辅助细胞2(T_H2)分化减少体外人气道样本的支气管收缩(Singh等人,Sci Signal.2019,12,eaax3332)。

[0016] 此外,抑制DGKα有可能逆转X连锁淋巴组织增生性疾病(XLP-1)患者中发生的危及生命的Epstein-Barr病毒(EBV)相关免疫病理学(Ruffo等人,Sci Transl Med.2016,13,8,321;Velnati等人,Eur J Med Chem.2019,164,378)。

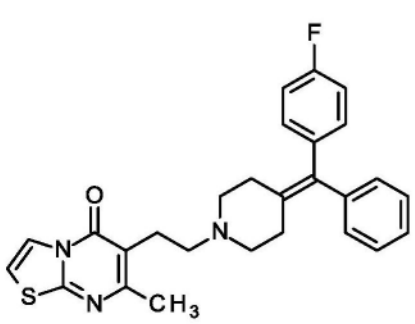
[0017] 此外,DGKα在缺血/再灌注心脏疾病后加重心脏损伤(Sasaki等人,Heart Vessels,2014,29,110)。

[0018] 总之,这些研究的结果认为,可证明抑制T细胞和肿瘤细胞中的DGKα活性在产生针对病原体和肿瘤的更强烈的免疫应答中以及在改善Th2驱动的(ato)免疫疾病(在再平衡免疫系统中)中是有价值的。此外,抑制DGKα活性在直接靶向肿瘤以及解决纤维化病症、病毒感染相关病理、心脏病和淋巴增生性疾病方面具有治疗潜力。

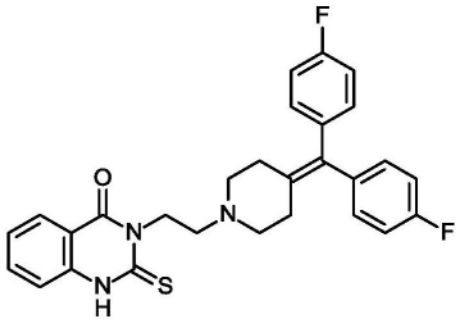
[0019] 现有技术

[0020] 文献中报道了DGKα抑制剂。R59022(A)被鉴定为作用于红细胞中的DGKα(de Chaffoy de Courcelles et.al.,J.Biol.Chem.Vol 260,No.29,(1985),p15762-70)。结构上相关的R59949(B)被鉴定为通过抑制1,2-二酰基甘油向它们各自的磷脂酸的转化而作用于T-淋巴细胞中的DGKα(Jones et.al.,J.Biol.Chem.Vol 274,No.24,(1999),p16846-52)。利坦色林(Ritanserin)(C),最初鉴定为5-羟色胺受体拮抗剂,显示出对DGKα如两种R化合物(A)和(B)同等的活性(Boroda et.al.,BioChem.Pharm.123,(2017),29-39)。

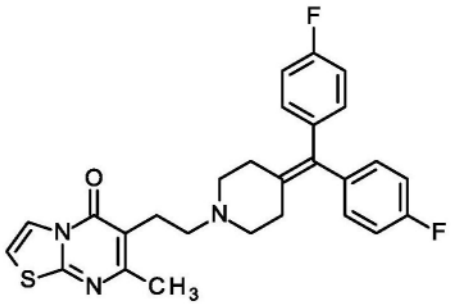
[0021]



(A)



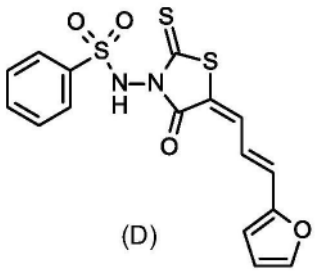
(B)



(C)

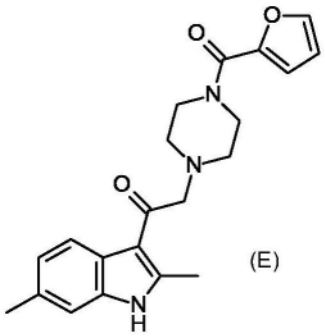
[0022] 进一步的结构,CU-3(D)被鉴定为对DGKα具有亚微摩尔抑制活性的第一种化合物(Sakane等人,J.Lipid Res.Vol 57,(2016),p368-79)。

[0023]



(D)

[0024] AMB639752(E)被描述为另一种具有微摩尔活性的DGKα选择性抑制剂(S.Velnati等人Eur J.Med.Chem 2019,164,p378-390.)。

[0025] 

[0026] WO2020/151636涉及氮杂喹啉酮作为PDE9抑制剂化合物用于治疗PDE9介导的疾病。

[0027] WO2020/143626涉及喹啉酮作为PDE9抑制剂化合物用于治疗PDE9介导的疾病。

[0028] WO2020/182076涉及磷酸二酯酶抑制剂化合物在制备用于治疗哺乳动物心力衰竭的药物中的用途。

[0029] WO2020/006016和WO2020/006018描述了Naphthydrinone化合物作为T细胞激活剂,其抑制DGKα和/或DGKζ的活性,用于治疗病毒感染和增殖性病症,例如癌症。

[0030] WO2017/019723 A1涉及可用作治疗剂以治疗与磷酸二酯酶9(PDE9)相关的中枢神经系统病症的氮杂氰基喹啉酮化合物。它还涉及化合物用于治疗神经和精神障碍的用途。

[0031] WO2004/074218描述了MIF抑制剂及其多种用途,其中包括用于治疗癌症。

[0032] WO2007/109251描述了TNFα抑制剂用于治疗疾病的用途,其中包括用于治疗癌症。

[0033] WO 2012/142498和WO2012/009649描述了MIF抑制剂及其多种用途,其中包括癌症治疗。这些专利申请要求保护非常多的化合物。然而,许多这些理论化合物并未具体公开。

[0034] 然而,现有技术没有描述:

[0035] • 本文描述和定义的本发明通式(I)的特定的取代的氨基喹诺酮化合物,即具有2-氧代-1,2-二氢喹啉核心的化合物,其:

[0036] • 在其1位带有甲基或乙基,

[0037] • 在其3位带有氰基-、氨基甲酰基-、烷基氨基甲酰基-、二烷基氨基甲酰基-或烷氧基羰基,

[0038] • 在其4位带有吡咯烷基-、哌啶基-或氮杂环庚烷基;和

[0039] • 带有苯基-、萘基-或5至10元杂芳基作为所述吡咯烷基-、哌啶基-或氮杂环庚烷基的取代基,

[0040] 或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、盐,或它们的混合物,如本文所述和定义,并且在下文中称为“通式(I)的化合物”或“本发明的化合物”,

[0041] • 或带有它们的药理学活性。

[0042] 期望提供具有预防和治疗性质的新化合物。

[0043] 因此,本发明的目的是提供用于以T细胞免疫刺激或免疫修饰方式用于DGKα调节病症的预防和治疗用途的化合物和包含这些化合物的药物组合物。

[0044] DGKα调节的病症包括免疫应答失调的病症,特别是在癌症、自身免疫疾病、病毒感染以及与异常DGKα信号传导相关的其他病症(例如纤维化疾病)中的免疫学抑制的肿瘤微环境中。所述化合物可作为单一药剂(sole agent)或与其他活性成分结合使用。

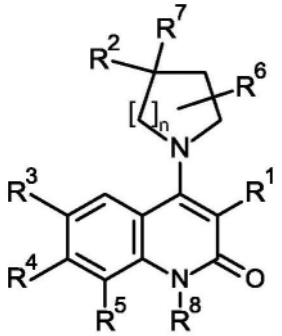
[0045] 现已发现,并且这构成了本发明的基础,本发明的化合物具有出乎意料和有利的

性质。

[0046] 特别地,已经出乎意料地发现本发明的化合物有效抑制DGKα蛋白并增强T细胞介导的免疫。因此,它们提供用于治疗人和动物疾病,特别是癌症的新结构,并因此可用于治疗或预防过度增殖性疾病,例如癌症。

发明内容

[0047] 根据第一方面,本发明涵盖通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,及它们的混合物:

[0048] 

(I) ,

[0049] 其中:

[0050] R^1代表选自以下的基团:氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)N$(CH_3)_2$和-C(=O)OR^{15},

[0051] R^2代表选自以下的基团:苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[0052] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0053] 和

[0054] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0055] C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[0056] 或所述苯基的两个取代基,当它们连接至相邻环原子时,任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接:

[0057] -$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH(OH)-CH_2-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-、-O-$(CH_2)_2$-O-、-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-(C$(CH_2)_3$)-、-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-O-和-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-,

[0058] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0059] 和

[0060] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0061] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[0062] 和

[0063] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[0064] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0065] 和

[0066] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0067] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[0068] 和

[0069] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0070] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[0071] 和

[0072] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[0073] 和

[0074] 其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[0075] 和

[0076] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0077] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[0078] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[0079] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[0080] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元

杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0081] 和

[0082] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0083] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0084] 和

[0085] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[0086] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[0087] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0088] 和

[0089] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0090] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0091] 和

[0092] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0093] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0094] 和

[0095] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0096] 和

[0097] 其中所述C_2-C_6-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[0098] 和

[0099] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0100] 和

[0101] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0102] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0103] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0104] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)

(R^{10})、C_3-C_6-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0105] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0106] 和

[0107] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0108] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0109] 和

[0110] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0111] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0112] 和

[0113] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0114] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0115] 和

[0116] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0117] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0118] 和

[0119] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0120] 和

[0121] 其中所述C_1-C_6-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[0122] 和

[0123] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0124] 和

[0125] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0126] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0127] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0128] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_2-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-$S(=O)_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0129] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0130] 和

[0131] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0132] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基，-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0133] 和

[0134] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[0135] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[0136] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0137] 和

[0138] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0139] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0140] 和

[0141] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0142] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0143] 和

[0144] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0145] 和

[0146] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0147] 和

[0148] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0149] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0150] R^6代表氢原子或氟原子，或选自以下的基团：

[0151] C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代，

[0152] R^7代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0153] C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氰基，

[0154] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0155] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[0156] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-，(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-，C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基，

[0157] 或

[0158] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0159] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0160] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[0161] 或

[0162] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0163] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0164] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代，

[0165] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0166] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0167] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0168] R^{12}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0169] R^{13}代表氢原子或选自C_1-C_6-烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0170] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0171] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0172] R^{14}代表选自C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0173] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0174] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0175] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0176] R^{16}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基的基团，

[0177] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0178] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0179] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代，

[0180] 和

[0181] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0182] R^{18}代表氢原子或选自甲基和乙基的基团，

[0183] R^{19}代表氢原子或选自甲基和乙基的基团，

[0184] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[0185] 其中所述基团的(4至7元杂环烷基)部分任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0186] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代，

[0187] m代表选自1、2和3的整数，

[0188] 和

[0189] n代表选自1、2和3的整数。

[0190] 根据第一方面的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[0191] R^1代表选自以下的基团：氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)N$(CH_3)_2$和-C(=O)OR^{15}，

[0192] R^2代表选自以下的基团：苯基、萘基和5至10元杂芳基，

[0193] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0194] 和

[0195] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0196] C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)$(R^{14})_2$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)$(R^{14})_2$、-N=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0197] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[0198] -$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-和-O-C$(CH_2)_2$-O-，

[0199] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0200] 和

[0201] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0202] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[0203] 和

[0204] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[0205] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0206] 和

[0207] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0208] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[0209] 和

[0210] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0211] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[0212] 和

[0213] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[0214] 和

[0215] 其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[0216] 和

[0217] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0218] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[0219] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[0220] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[0221] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0222] 和

[0223] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0224] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[0225] 和

[0226] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:

[0227] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[0228] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0229] 和

[0230] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0231] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[0232] 和

[0233] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0234] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[0235] 和

[0236] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[0237] 和

[0238] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[0239] 和

[0240] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[0241] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[0242] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[0243] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[0244] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0245] 和

[0246] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0247] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0248] 和

[0249] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0250] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0251] 和

[0252] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0253] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0254] 和

[0255] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0256] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0257] 和

[0258] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0259] 和

[0260] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0261] 和

[0262] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0263] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0264] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0265] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_2-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯

基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0266] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0267] 和

[0268] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0269] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基，-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0270] 和

[0271] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[0272] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[0273] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0274] 和

[0275] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0276] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0277] 和

[0278] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0279] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0280] 和

[0281] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0282] 和

[0283] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0284] 和

[0285] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0286] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0287] R^6代表氢原子或氟原子，或选自以下的基团：

[0288] C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代，

[0289] R^7代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0290] C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氰基，

[0291] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0292] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[0293] C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基，

[0294] 或

[0295] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0296] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0297] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[0298] 或

[0299] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0300] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0301] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代，

[0302] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0303] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0304] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0305] R^{12}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0306] R^{13}代表氢原子或选自C_1-C_6-烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0307] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0308] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0309] R^{14}代表选自C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0310] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0311] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0312] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0313] R^{16}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基的基团，

[0314] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0315] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0316] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代，

[0317] 和

[0318] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0319] 和

[0320] n代表选自1、2和3的整数。

[0321] 定义

[0322] 术语“取代的”意指在指定原子或基团上的一个或多个氢原子被指定基团中的选择取代，条件是不超过所指定原子在现有情况下的正常化合价。取代基和/或变量的组合是允许的。

[0323] 术语“任选取代的”意指取代基的数目可以等于或不等于零。除非另有说明，否则任选取代的基团可被通过在任何可用的碳或氮原子上用非氢取代基取代氢原子而容纳的尽可能多的任选的取代基取代。通常，任选的取代基的数量(当存在时)可以为1、2、3或4，特别是1、2或3。

[0324] 当本发明的化合物中的基团被取代时，除非另有说明，否则所述基团可被取代基单取代或多取代。在本发明的范围内，所有重复出现的基团的含义是彼此独立的。本发明化合物中的基团可以被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代，特别是被一个取代基取代。

[0325] 如本文所用，氧代取代基代表通过双键键合至碳原子或硫原子的氧原子。

[0326] 如果复合取代基由多于一个部分组成，例如(C_1-C_2-烷氧基)(C_1-C_6-烷基)-，则给定部分可连接在所述复合取代基的任何合适位置，例如C_1-C_2-烷氧基部分可连接至所述(C_1-C_2烷氧基)(C_1-C_6烷基)-基团的C_1-C_6-烷基部分的任何合适碳原子。这种复合取代基的开始或结束处的连字符表示所述复合取代基与分子其余部分的连接点。如果包含碳原子和任选的一个或多个杂原子(例如氮、氧或硫原子)的环被取代基取代，则所述取代基可以在所述环的任何合适的位置结合，其与合适的碳原子和/或合适的杂原子结合。

[0327] 当在说明书中使用时，术语“包含”包括“由……组成”。

[0328] 如果在本文中将任何项称为“如本文所提及的”，则意味着它可以在本文中的任何地方被提及。

[0329] 本文中提及的术语具有以下含义：

[0330] 术语“卤原子”是指氟、氯、溴或碘原子，特别是氟、氯或溴原子。

[0331] 术语“C_1-C_6-烷基”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链饱和一价烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基或1,3二甲基丁基，或其异构体。特别地，所述基团具有1、2、3、4或5个碳原子(“C_1-C_5-烷基”)，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基。更特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-烷基”)，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基，更特别地1、2或3个碳原子(“C_1-C_3烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基，更特别地1或2个碳原子(“C_1-C_2-烷基”)，例如甲基或乙基。

[0332] 术语“C_2-C_4-烷基”是指具有2、3或4个碳原子的直链或支链饱和一价烃基，例如乙

基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。

[0333] 术语“C_1-C_6-羟基烷基”是指直链或支链的饱和一价烃基，其中术语“C_1-C_6烷基”如上定义，并且其中1或2个氢原子被羟基取代，例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、1-羟丙-2-基、2-羟丙-2-基、2,3-二羟丙基、1,3-二羟丙-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、1-羟基戊基、2-羟基戊基、3-羟基戊基、4-羟基戊基、5-羟基戊基、1-羟基己基、2-羟基己基、3-羟基己基、4-羟基己基、5-羟基己基、6-羟基己基或其异构体。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-羟烷基”)，例如羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、1,2-二羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基、1-羟丙基、1-羟丙-2-基、2-羟丙-2-基、2,3-二羟丙基、1,3-二羟丙-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基，或其异构体。

[0334] 术语“C_2-C_4-羟基烷基”是指具有2、3或4个碳原子的直链或支链饱和一价烃基，其中术语“C_2-C_4-烷基”如上定义，并且其中1或2个氢原子被羟基取代，例如1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、1-羟基丙基、1-羟基丙-2-基、2-羟基丙-2-基、2,3-二羟基丙基、1,3-二羟基丙-2-基、3-羟基-2-甲基-丙基、2-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基-2-甲基-丙基、1-羟基丁基、2-羟基丁基、3-羟基丁基或4-羟基丁基，或其异构体。

[0335] 术语“C_1-C_6-卤代烷基”是指直链或支链饱和一价烃基，其中术语“C_1-C_6-烷基”如上定义，并且其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地，所述卤素原子是氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷基是例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1,3-二氟丙-2-基、4,4,4-三氟丁基、5,5,5-三氟戊基或6,6,6-三氟己基。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-卤代烷基”)，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、3,3,3-三氟丙基、1,3-二氟丙-2-基或4,4,4-三氟丁基。

[0336] 术语“C_1-C_6-烷氧基”是指式(C_1-C_6-烷基)-O-的直链或支链饱和一价基团，其中术语“C_1-C_6-烷基”如上定义，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基或正己氧基，或其异构体。特别地，所述基团具有1、2、3或4个碳原子(“C_1-C_4-烷氧基”)，例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

[0337] 术语“C_1-C_6-卤代烷氧基”是指直链或支链的饱和一价C_1-C_6-烷氧基，如上定义，其中一个或多个氢原子被卤素原子相同或不同地替代。特别地，所述卤素原子是氟原子。所述C_1-C_6-卤代烷氧基为例如氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基或五氟乙氧基。

[0338] 术语“C_2-C_6-烯基”是指直链或支链一价烃基，其含有一个或两个双键且具有2、3、4、5或6个碳原子，应理解，在所述烯基包含两个双键的情况下，所述双键可彼此共轭或形成丙二烯。所述烯基是例如乙烯基(或“乙烯基(vinyl)”)、丙-2-烯-1-基(或“烯丙基”)、丙-1-烯-1-基、丁-3-烯基、丁-2-烯基、丁-1-烯基、戊-4-烯基、戊-3-烯基、戊-2-烯基、戊-1-烯基、己-5-烯基、己-4-烯基、己-3-烯基、己-2-烯基、己-1-烯基、丙-1-烯-2-基(或“异丙烯基”)、2-甲基丙-2-烯基、1-甲基丙-2-烯基、2-甲基丙-1-烯基、1-甲基丙-1-烯基、3-甲基丁-3-烯基、2-甲基丁-3-烯基、1-甲基丁-3-烯基、3-甲基丁-2-烯基、2-甲基丁-2-烯基、1-

甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、2-甲基丁-1-烯基、1-甲基丁-1-烯基、1,1-二甲基丙-2-烯基、1-乙基丙-1-烯基、1-丙基乙烯基、1-异丙基乙烯基、4-甲基戊-4-烯基、3-甲基戊-4-烯基、2-甲基戊-4-烯基、1-甲基戊-4-烯基、4-甲基戊-3-烯基、3-甲基戊-3-烯基、2-甲基戊-3-烯基、1-甲基戊-3-烯基、4-甲基戊-2-烯基、3-甲基戊-2-烯基、2-甲基戊-2-烯基、1-甲基戊-2-烯基、4-甲基戊-1-烯基、3-甲基戊-1-烯基、2-甲基戊-1-烯基、1-甲基戊-1-烯基、3-乙基丁-3-烯基、2-乙基丁-3-烯基、1-乙基丁-3-烯基、3-乙基丁-2-烯基、2-乙基丁-2-烯基、1-乙基丁-2-烯基、3-乙基丁-1-烯基、2-乙基丁-1-烯基、1-乙基丁-1-烯基、2-丙基丙-2-烯基、1-丙基丙-2-烯基、2-异丙基丙-2-烯基、1-异丙基丙-2-烯基、2-丙基丙-1-烯基、1-丙基丙-1-烯基、2-异丙基丙-1-烯基、1-异丙基丙-1-烯基、3,3-二甲基丙-1-烯基、1-(1,1-二甲基乙基)乙烯基、丁-1,3-二烯基、戊-1,4-二烯基或己-1,5-二烯基。

[0339] 术语“C_2-C_6-炔基”是指包含一个三键直链或支链的一价烃基,并且其中含有2、3、4,5或6个碳原子,特别是2、3或4个碳原子(“C_2-C_4-炔基”)。所述C_2-C_6-炔基是例如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基(或“炔丙基”)、丁-1-炔基、丁-2-炔基、丁-3-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、戊-3-炔基、戊-4-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基、己-3-炔基、己-4-炔基、己-5-炔基、1-甲基丙-2-炔基、2-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-3-炔基、1-甲基丁-2-炔基、3-甲基丁-1-炔基、1-乙基丙-2-炔基、3-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-4-炔基、1-甲基戊-4-炔基、2-甲基戊-3-炔基、1-甲基戊-3-炔基、4-甲基戊-2-炔基、1-甲基戊-2-炔基、4-甲基戊-1-炔基、3-甲基戊-1-炔基、2-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-3-炔基、1-乙基丁-2-炔基、1-丙基丙-2-炔基、1-异丙基丙-2-炔基、2,2-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-3-炔基、1,1-二甲基丁-2-炔基或3,3-二甲基丁-1-炔基。

[0340] 术语“C_3-C_6-环烷基”是指包含3、4、5或6个碳原子的饱和一价单环烃环。所述C_3-C_6-环烷基为例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。特别地,所述基团具有3、4或5个碳原子(“C_3-C_5-环烷基”),例如环丙基、环丁基或环戊基。特别地,所述基团具有3或4个碳原子(“C_3-C_4环烷基”),例如环丙基或环丁基。

[0341] 术语“C_4-C_6-环烯基”是指包含4、5或6个碳原子和一个双键的单环烃环。特别地,所述环含有5或6个碳原子(“C_5-C_6-环烯基”)。所述C_4-C_6-环烯基是例如,单环烃环,例如环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0342] 术语“C_3-C_6-环烷氧基”是指式(C_3-C_6-环烷基)-O-的饱和一价基团,其中术语“C_3-C_6-环烷基”如上定义,例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基或环己氧基。

[0343] 术语“4至7元杂环烷基”是指总共具有4、5、6或7个环原子的单环饱和杂环,其包含一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子。

[0344] 所述杂烷基(不限于此)可为4元环,例如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基;或5元环,例如四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊基、硫杂环戊基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧硫杂环戊基、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,例如四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或1,2-噁嗪烷基;或7元环,例如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0345] 术语“5至7元杂环烯基”是指具有总共5、6或7个环原子的单环、不饱和、非芳族杂环,其包含一个或两个双键和一个或两个相同或不同的选自N、O和S的环杂原子。

[0346] 所述杂环烯基是例如4H-吡喃基、2H-吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、[1,3]二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、4H-[1,3,4]噻二嗪基、2,5-二氢呋喃基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢噻吩基、2,3-二氢噻吩基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基。

[0347] 术语“(4至7元杂环烷基)氧基”是指式(4至7元杂环烷基)-O-的单环饱和杂环烷基,其中术语“4至7元杂环烷基”如上文所定义。

[0348] 术语“含氮4至7元杂环烷基”是指总共具有4、5、6或7个环原子的单环饱和杂环,其包含一个环氮原子和任选地一个另外的选自N、O和S的环杂原子。

[0349] 所述含氮4至7元杂环烷基,不限于此,可为4元环,例如氮杂环丁烷基;或5元环,例如吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基,1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,例如哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基或1,2-噁嗪烷基;或7元环,例如氮杂环庚烷基,1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0350] 术语“杂芳基”是指具有5、6、8、9或10个环原子的一价单环或双环芳族环(“5至10元杂芳基”基团),其包含至少一个环杂原子和任选地一个、两个或三个选自N、O和/或S的其他环杂原子,并且其经由环碳原子结合。

[0351] 所述杂芳基可为5元杂芳基,例如噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基;或6元杂芳基,例如吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基;或9元杂芳基,例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、噻唑并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、中氮茚基(indolizinyl)或嘌呤基;或10元杂芳基,例如喹啉基、喹唑啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹喔啉基或蝶啶基。

[0352] 通常,除非另有说明,杂芳基或杂亚芳基(heteroarylene)包括其所有可能的异构形式,例如:与分子其余部分的连接点相关的互变异构体和位置异构体。因此,对于一些说明性的非限制性实例,术语吡啶基包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基;或术语噻吩基包括噻吩-2-基和噻吩-3-基。

[0353] 如本文所用,例如在“C_1-C_6-烷基”、“C_1-C_6-卤代烷基”、“C_1-C_6-羟基烷基”、“C_1-C_6-烷氧基”或“C_1-C_6-卤代烷氧基”的定义的上下文中,术语“C_1-C_6”是指具有1至6个有限数目的碳原子,即1、2、3、4、5或6个碳原子的烷基。

[0354] 此外,本文所用的术语“C_3-C_8”,如本文所用,例如在“C_3-C_6-环烷基”的定义的上下文中,是指具有3至6个有限数目的碳原子,即3、4、5或6个碳原子的环烷基。

[0355] 当给出数值范围时,所述范围包括所述范围内的每个数值和子范围。

[0356] 例如:

[0357] “C_1-C_6”包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0358] “C_2-C_6”包括C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0359] “C_3-C_6”包括C_3、C_4、C_5、C_6、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6;

[0360] 如本文所使用的,术语“离去基团”是指在化学反应中作为稳定物质被取代的原子或原子团,其带有成键电子。特别地,这样的离去基团选自:卤化物,特别是氟化物、氯化物、溴化物或碘化物,(甲基磺酰基)氧基,[(三氟甲基)磺酰基]氧基,[(九氟丁基)磺酰基]氧

基,(苯磺酰基)氧基,[(4-甲基苯基)磺酰基]氧基,[(4-溴苯基)磺酰基]氧基,[(4-硝基苯基)磺酰基]氧基,[(2-硝基苯基)磺酰基]氧基,[(4-异丙基苯基)磺酰基]氧基,[(2,4,6-三异丙基苯基)磺酰基]氧基,[(2,4,6-三甲基苯基)磺酰基]氧基,[(4-叔丁基苯基)磺酰基]氧基和[(4-甲氧基苯基)磺酰基]氧基。

[0361] 通式(I)的化合物可以作为同位素变体存在。因此,本发明包括通式(I)化合物的一种或多种同位素变体,特别是通式(I)的含氘化合物。

[0362] 将术语化合物或试剂的"同位素变体"定义为表现出构成该化合物的一种或多种同位素的非自然比例的化合物。

[0363] 术语"通式(I)化合物的同位素变体"定义为表现出构成该化合物的一种或多种同位素的非自然比例的通式(I)化合物。

[0364] 表述"非自然比例"是指这种同位素中高于其自然丰度的比例。在这种情况下应用的同位素的自然丰度记载于"Isotopic Compositions of the Elements 1997",Pure Appl.Chem.,70(1),217-235,1998中。

[0365] 此类同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的稳定和放射性同位素,例如分别为^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{33}P、^{33}S、^{34}S、^{35}S、^{36}S、^{18}F、^{36}Cl、^{82}Br、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{129}I和^{131}I。

[0366] 关于本文指定的疾病的治疗和/或预防,通式(I)化合物的同位素变体优选含有氘("通式(I)的含氘化合物")。通式(I)化合物的同位素变体(其中结合了一种或多种放射性同位素,例如^{3}H或^{14}C)是有用的,例如在药物和/或底物组织分布研究中。这些同位素是特别优选的,因为它们易于结合且易于检测。正电子发射同位素例如^{18}F或^{11}C可以结合到通式(I)的化合物中。通式(I)化合物的这些同位素变体可用于体内成像应用。通式(I)的含氘和含^{13}C化合物可用于临床前或临床研究背景下的质谱分析。

[0367] 通式(I)化合物的同位素变体通常可以通过本领域技术人员已知的方法制备,例如在本文方案和/或实施例中描述的那些,通过用试剂代替所述试剂的同位素变体,优选代替含氘试剂。根据所需的氘化位点,在某些情况下,来自D_2O的氘可以直接并入到化合物中或并入到可用于合成此类化合物的试剂中。氘气也是用于将氘并入到分子中的有用试剂。烯键和炔键的催化氘化是结合氘的快速途径。在氘气存在下的金属催化剂(即Pd、Pt和Rh)可用于将氘直接交换为含烃官能团中的氢。多种氘代试剂和合成结构单元可从下述公司商购获得,例如C/D/N Isotopes,Quebec,Canada;Cambridge Isotope Laboratories Inc.,Andover,MA,USA;和CombiPhos Catalysts,Inc.,Princeton,NJ,USA。

[0368] 术语"通式(I)的含氘化合物"定义为通式(I)的化合物,其中一个或多个氢原子被一个或多个氘原子取代,并且其中通式(I)化合物的每个氘化位置处的氘丰度高于氘的天然丰度,其为约0.015%。特别地是,在通式(I)的含氘化合物中,通式(I)化合物的每个氘化位置处的氘丰度在所述位置上高于10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%或80%,优选高于90%、95%、96%或97%,甚至更优选高于98%或99%。应当理解,每个氘化位置处的氘丰度独立于其他氘化位置处的氘丰度。

[0369] 将一个或多个氘原子选择性结合到通式(I)的化合物中可改变物理化学性质(例如酸度[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2007,129,4490],碱度[C.L.Perrin等人,J.Am.Chem.Soc.,2005,127,9641],亲脂性[B.Testa等人,Int.J.Pharm.,1984,19(3),

271])和/或分子的代谢特征,并可导致母体化合物与代谢物的比例或形成的代谢物的量发生变化。此类变化可能会带来某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。据报道,在代谢物的比例发生变化的情况下,代谢和代谢转换的速率降低(A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。暴露于母体药物和代谢物的这些变化可能对通式(I)的含氘化合物的药效学、耐受性和功效具有重要影响。在某些情况下,氘取代减少或消除了不希望的或有毒代谢物的形成,并增强了所需代谢物的形成(例如,奈韦拉平(Nevirapine):A.M.Sharma等人,Chem.Res.Toxicol.,2013,26,410;依法韦仑(Efavirenz):A.E.Mutlib等人,Toxicol.Appl.Pharmacol.,2000,169,102)。在其他情况下,氘化的主要作用是降低全身清除率。结果,化合物的生物半衰期增加。潜在的临床益处将包括维持类似的全身暴露与降低峰值水平和增加谷值水平的能力。这可能导致根据特定化合物的药代动力学/药效学关系,降低副作用并提高疗效。ML-337(C.J.Wenthur等人,J.Med.Chem.,2013,56,5208)和奥当卡替(Odanacatib)(K.Kassahun等人,WO2012/112363)是这种氘效应的实例。还报告了其他情况,其中代谢率降低导致药物暴露增加而不改变全身清除率(例如罗非考昔(Rofecoxib):F.Schneider等人,Arzneim.Forsch./Drug.Res.,2006,56,295;特拉匹韦(Telaprevir):F.Maltais等人,J.Med.Chem.,2009,52,7993)。表现出这种效果的氘代药物可能需要减少剂量(例如,更少的剂量或更低的剂量以达到预期的效果)和/或可能产生较低的代谢物负载。

[0370] 通式(I)的化合物可具有多个代谢的潜在攻击位点。为了优化上述对物理化学性质和代谢特征的影响,可以选择具有特定模式的一种或多种氘-氢交换的通式(I)的含氘化合物。特别地是,通式(I)的含氘化合物的氘原子连接至碳原子和/或位于通式(I)化合物的那些位置,其为代谢酶,例如细胞色素P450的攻击位点。

[0371] 在本发明的另一个实施方案中,其涉及具有1、2、3或4个氘原子,特别是具有1、2或3个氘原子的通式(I)的含氘化合物。

[0372] 当本文中使用词语化合物、盐、多晶型物、水合物、溶剂化物等的复数形式时,这也指单一的化合物、盐、多晶型物、异构体、水合物、溶剂化物等。

[0373] “稳定的化合物”或“稳定的结构”是指足够坚固的化合物,其可以从反应混合物中分离到有用的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0374] 本发明的化合物任选地包含一个或多个不对称中心,这取决于所需的各种取代基的位置和性质。(R)或(S)构型中可存在一个或多个不对称碳原子,这可能在单个不对称中心的情况下产生外消旋混合物,在多个不对称中心的情况下产生非对映异构体混合物。在某些情况下,由于围绕给定键(例如,与指定化合物的两个取代芳环相邻的中心键)的受限旋转也可能存在不对称。

[0375] 优选的化合物是产生更理想的生物活性的那些化合物。本发明化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋体或非对映异构体混合物也包括在本发明的范围内。这些材料的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术来完成。

[0376] 优选的化合物是产生更理想的生物活性的那些化合物。本发明化合物的分离的、纯的或部分纯化的异构体和立体异构体或外消旋体或非对映异构体混合物也包括在本发明的范围内。这些材料的纯化和分离可以通过本领域已知的标准技术来完成。

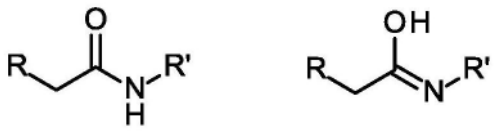
[0377] 光学异构体可以根据常规方法通过拆分外消旋混合物获得,例如通过使用光学活

性酸或碱形成非对映异构体盐或形成共价非对映异构体。合适的酸的实例是酒石酸、二乙酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸和樟脑磺酸。非对映异构体的混合物可以基于它们的物理和/或化学差异通过本领域已知的方法(例如通过色谱法或分级结晶法)将其分离成它们各自的非对映体。然后从分离的非对映体盐中释放出光学活性碱或酸。分离光学异构体的不同方法涉及使用手性色谱法(例如,使用手性相的HPLC柱),使用或不使用常规衍生化,最佳选择以最大限度地分离对映体。使用手性相的合适的HPLC柱是可商购的,例如由Daicel制造的那些,例如Chiracel OD和Chiracel OJ,以及许多其他的,它们都是常规可选择的。酶促分离——使用或不使用衍生化——也是有用的。本发明的光学活性化合物同样可以通过使用光学活性原料的手性合成来获得。

[0378] 为了将不同类型的异构体彼此区分开来,请参考IUPAC Rules Section E(Pure Appl Chem 45,11 30,1976)。

[0379] 本发明包括本发明化合物作为单一立体异构体,或作为所述立体异构体的任何混合物(例如,以任何比例的(R)或(S)异构体)的所有可能的立体异构体。本发明化合物的单一立体异构体(例如,单一对映异构体或单一非对映异构体)的分离可通过任何合适的现有技术方法,例如色谱法,尤其是手性色谱法来实现。

[0380] 此外,本发明的化合物可以作为互变异构体存在。例如,本发明的化合物可以含有酰胺部分并且可以作为酰胺,或亚胺酸,或甚至两种互变异构体的任何量的混合物存在,即:

[0381] 

酰胺 **亚胺酸。**

[0382] 本发明包括本发明化合物作为单一互变异构体,或作为所述互变异构体以任何比例的任何混合物的所有可能的互变异构体。

[0383] 此外,本发明的化合物可以作为N-氧化物存在,其定义为本发明的化合物的至少一个氮被氧化。本发明包括所有这些可能的N-氧化物。

[0384] 本发明还涉及本发明化合物的有用形式,例如代谢物、水合物、溶剂化物、前药、盐(特别是药学上可接受的盐)和/或共沉淀物。

[0385] 本发明的化合物可以作为水合物或溶剂化物存在,其中本发明的化合物含有极性溶剂,特别是水、甲醇或乙醇,例如作为化合物晶格的结构元件。极性溶剂(特别是水)的量可能以化学计量或非化学计量的比例存在。在化学计量的溶剂化物的情况下,例如水合物、半(hemi)-、(半(semi)-)、单-、一倍半-、二-、三-、四-、五-等溶剂化物或水合物分别是可能的。本发明包括所有这些水合物或溶剂化物。

[0386] 此外,本发明的化合物可能以游离形式存在,例如作为游离碱,或作为游离酸,或作为两性离子,或以盐的形式存在。所述盐可以是任何盐,有机或无机加成盐,特别是任何药学上可接受的有机或无机加成盐,其通常用于药学,或用于例如分离或纯化本发明的化合物。

[0387] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的无机或有机酸加成盐。例如,参见S.M.Berge等人“Pharmaceutical Salts,”J.Pharm.Sci.1977,66,1-19。

[0388] 本发明化合物的合适的药学上可接受的盐可以是例如在链或环中带有氮原子的本发明化合物的酸加成盐,例如其具有足够的碱性,例如与例如以下的无机酸或“矿物酸”的酸加成盐:盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、双硫酸、磷酸或硝酸;或与例如以下有机酸的酸加成盐:甲酸、乙酸、乙酰乙酸、丙酮酸、三氟乙酸、丙酸、丁酸、己酸、庚酸、十一酸、月桂酸、苯甲酸、水杨酸、2-(4-羟基苯甲酰基)-苯甲酸、樟脑酸、肉桂酸、环戊烷丙酸、二葡萄糖酸、3-羟基-2-萘酸、烟酸、双羟萘酸、果胶酸、3-苯基丙酸、新戊酸、2-羟基乙磺酸、衣康酸、三氟甲磺酸、十二烷基硫酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、2-萘磺酸、萘二磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、酒石酸、硬脂酸、乳酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、己二酸、海藻酸、马来酸、富马酸、D-葡萄糖酸、扁桃酸、抗坏血酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、天冬氨酸、磺基水杨酸或硫氰酸。

[0389] 此外,本发明化合物的另一种合适的药学上可接受的具有足够酸性的盐是碱金属盐,例如钠盐或钾盐,碱土金属盐,例如钙盐、镁盐或锶盐,或铝盐或锌盐,或衍生自氨或具有1至20个碳原子(例如乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲基氨基乙醇、二乙基氨基乙醇、三(羟基甲基)氨基甲烷、普鲁卡因、二苄胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、1,2-乙二胺、N-甲基哌啶、N-甲基-葡糖胺、N,N-二甲基-葡糖胺、N-乙基-葡糖胺、1,6-己二胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨醇、2-氨基-1,3-丙二醇、3-氨基-1,2-丙二醇、4-氨基-1,2,3-丁三醇)的有机伯胺、仲胺或叔胺的铵盐,或具有1至20个碳原子的季铵离子(例如四甲基铵、四乙基铵、四(正丙基)铵、四(正丁基)铵、N-苄基-N,N,N-三甲基铵、胆碱或苯扎氯铵)的盐。

[0390] 本领域技术人员将进一步认识到要求保护的化合物的酸加成盐可以通过多种已知方法中的任一种通过化合物与合适的无机或有机酸的反应来制备。或者,本发明的酸性化合物的碱金属盐和碱土金属盐通过各种已知方法使本发明的化合物与合适的碱反应来制备。

[0391] 本发明包括本发明化合物作为单一盐,或作为所述盐以任何比例的任何混合物的所有可能的盐。

[0392] 在本文(特别是在“实验部分”)中,对于中间体和本发明的实施例的合成,当化合物作为与相应的碱或酸的盐形式被提及时,通过相应的制备和/或纯化方法获得的所述盐形式的确切化学计量组成在大多数情况下是未知的。

[0393] 除非另有说明,否则与盐有关的化学名称或结构式的后缀,例如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“×HCl”、“×CF_3COOH”、“×Na^+”等表示一种盐形式,其盐形式的化学计量未指定。

[0394] 这类似地适用于合成中间体或实施例化合物或其盐已通过所描述的制备和/或纯化方法作为具有(如果定义的)未知化学计量组成的溶剂化物(例如水合物)获得的情况。

[0395] 此外,本发明包括本发明化合物、或者作为单一多晶型物、或者作为多于一种多晶型物以任何比例的混合物的所有可能的结晶形式或多晶型物。

[0396] 此外,本发明还包括本发明化合物的前药。术语“前药”在此表示其本身可以是生物活性的或无生物活性的,但是它们在体内的停留时间期间能转化(例如代谢或水解)为本发明的化合物的化合物。

[0397] 本发明进一步包括所有可能的环糊精包合物,即α-、β-或γ-环糊精、羟丙基-β-环

糊精、甲基β环糊精。

[0398] 根据第一方面的第二实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[0399] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)N$(CH_3)_2$和-C(=O)OR^{15}的基团，

[0400] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[0401] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0402] 和

[0403] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0404] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0405] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[0406] -$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH(OH)-CH_2-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-、-O-$(CH_2)_2$-O-、-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-(C$(CH_2)_3$)-、-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-O-和-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-，

[0407] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0408] 和

[0409] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0410] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0411] 和

[0412] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[0413] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[0414] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0415] 和

[0416] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0417] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0418] 和

[0419] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0420] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0421] 和

[0422] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0423] 和

[0424] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0425] 和

[0426] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0427] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0428] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0429] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0430] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0431] 和

[0432] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0433] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0434] 和

[0435] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0436] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0437] 和

[0438] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0439] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})

和氧代，

[0440] 和

[0441] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选

[0442] 自以下的基团：

[0443] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0444] 和

[0445] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0446] 和

[0447] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[0448] 和

[0449] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0450] 和

[0451] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0452] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0453] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0454] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_5-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0455] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0456] 和

[0457] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0458] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0459] 和

[0460] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0461] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0462] 和

[0463] 所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0464] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0465] 和

[0466] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0467] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0468] 和

[0469] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0470] 和

[0471] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[0472] 和

[0473] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0474] 和

[0475] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0476] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0477] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0478] C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0479] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0480] 和

[0481] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0482] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基，-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0483] 和

[0484] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-

环烷基、苯基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0485] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0486] 和

[0487] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0488] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0489] 和

[0490] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0491] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0492] 和

[0493] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0494] 和

[0495] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0496] 和

[0497] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0498] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0499] R^6代表氢原子或氟原子，或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0500] R^7代表氢原子或卤素原子，或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氰基的基团，

[0501] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0502] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[0503] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-，(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基，

[0504] 或

[0505] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0506] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代的基团，

[0507] 或

[0508] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0509] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子

或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代的基团，

[0510] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0511] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0512] R^{12}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0513] R^{13}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0514] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0515] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0516] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0517] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0518] R^{16}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基的基团，

[0519] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0520] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0521] 和

[0522] 所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0523] R^{18}代表氢原子或选自甲基和乙基的基团，

[0524] R^{19}代表氢原子或选自甲基和乙基的基团，

[0525] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[0526] 其中所述基团的(4至7元杂环烷基)部分任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0527] m代表选自1、2和3的整数，

[0528] 和

[0529] n代表选自1、2和3的整数。

[0530] 根据第一方面的第二实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[0531] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)N(CH_3)$_2$和-C(=O)OR^{15}的基团，

[0532] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[0533] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0534] 和

[0535] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地

选自卤素原子或选自以下的基团：

[0536] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-$S(=O)_2R^{14}$、-P(=O)$(R^{14})_2$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)$(R^{14})_2$、-N=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0537] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[0538] -$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-和-O-C$(CH_2)_2$-O-，

[0539] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0540] 和

[0541] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0542] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)(R^{10})$和氧代，

[0543] 和

[0544] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[0545] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[0546] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0547] 和

[0548] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0549] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)(R^{10})$和氧代，

[0550] 和

[0551] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0552] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N$(R^9)(R^{10})$，

[0553] 和

[0554] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0555] 和

[0556] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0557] 和

[0558] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0559] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0560] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0561] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0562] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0563] 和

[0564] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0565] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0566] 和

[0567] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0568] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0569] 和

[0570] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0571] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0572] 和

[0573] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选

[0574] 自以下的基团：

[0575] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0576] 和

[0577] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0578] 和

[0579] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地

选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0580] 和

[0581] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0582] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0583] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0584] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_5-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0585] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0586] 和

[0587] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0588] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0589] 和

[0590] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0591] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0592] 和

[0593] 所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0594] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0595] 和

[0596] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0597] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0598] 和

[0599] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0600] 和

[0601] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0602] 和

[0603] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0604] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0605] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0606] C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[0607] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0608] 和

[0609] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0610] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基，-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0611] 和

[0612] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0613] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0614] 和

[0615] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0616] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[0617] 和

[0618] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0619] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0620] 和

[0621] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0622] 和

[0623] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0624] 和

[0625] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0626] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[0627] R^6代表氢原子或氟原子，或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0628] R^7代表氢原子或卤素原子，或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氰基的基团，

[0629] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0630] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[0631] C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基，

[0632] 或

[0633] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0634] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代的基团，

[0635] 或

[0636] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0637] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代的基团，

[0638] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0639] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0640] R^{12}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0641] R^{13}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0642] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0643] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[0644] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0645] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0646] R^{16}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基的基团，

[0647] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0648] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0649] 和

[0650] 所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0651] 和

[0652] n代表选自1、2和3的整数。

[0653] 根据第一方面的第三实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[0654] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)$N(CH_3)_2$和-C(=O)OR^{15}的基团，

[0655] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[0656] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0657] 和

[0658] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0659] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)$(R^{14})_2$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、苯基和5或6元杂芳基，

[0660] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[0661] -CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C$(CH_3)_2$-O-、-N(R^{18})-C(=O)-(C$(R^{18})(R^{19})$)$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-(C$(CH_2)_3$)-、-N(R^{18})-(C$(R^{18})(R^{19})$)$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-O-和-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-，

[0662] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0663] 和

[0664] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自苯基和4至7元杂环烷基中的基团取代，

[0665] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0666] 和其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N$(R^9)(R^{10})$的基团，

[0667] 和

[0668] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N$(R^9)(R^{10})$的基团，

[0669] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0670] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0671] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0672] 和

[0673] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0674] 和

[0675] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0676] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0677] 和

[0678] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0679] 和

[0680] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0681] 和

[0682] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[0683] 和

[0684] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0685] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0686] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0687] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0688] 和

[0689] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0690] 和

[0691] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0692] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0693] 和

[0694] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0695] 和其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0696] 和

[0697] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[0698] 和

[0699] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0700] 和

[0701] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0702] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0703] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)$R^{11}$、-N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$、-N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$、-N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$、-N=S(=O)($R^{14}$)$_2$、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[0704] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0705] 和

[0706] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0707] 和

[0708] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0709] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0710] 和

[0711] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0712] 和

[0713] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0714] 和

[0715] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0716] 和

[0717] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0718] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0719] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基和羟基的基团，

[0720] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0721] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基，

[0722] 或

[0723] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0724] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代的基团，

[0725] 或

[0726] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0727] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代的基团，

[0728] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0729] R^{12}代表氢原子，

[0730] R^{13}代表苯基，

[0731] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基，

[0732] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0733] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0734] 和

[0735] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0736] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0737] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0738] 和

[0739] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0740] R^{18}代表氢原子或甲基，

[0741] R^{19}代表氢原子或甲基，

[0742] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[0743] 其中所述基团的(4至7元杂环烷基)部分任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0744] m代表选自1和2的整数，

[0745] 和

[0746] n代表选自1、2和3的整数。

[0747] 根据第一方面的第三实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[0748] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)N$(CH_3)_2$和-C(=O)OR^{15}的基团，

[0749] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[0750] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0751] 和

[0752] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0753] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)$(R^{14})_2$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)$(R^{14})_2$和苯基，

[0754] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代，

[0755] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N$(R^9)(R^{10})$的基团，

[0756] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0757] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-P(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0758] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0759] 和

[0760] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)(R^{10})$和氧代的基团，

[0761] 和

[0762] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0763] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0764] 和

[0765] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)(R^{10})$和氧代的基团，

[0766] 和

[0767] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0768] 和

[0769] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0770] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0771] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0772] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0773] 和

[0774] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0775] 和

[0776] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0777] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0778] 和

[0779] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0780] 和其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0781] 和

[0782] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0783] 和

[0784] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0785] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[0786] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[0787] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余

部分，

[0788] 和

[0789] 其中所述4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0790] 和

[0791] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0792] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0793] 和

[0794] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代的基团，

[0795] 和

[0796] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0797] 和

[0798] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0799] 和

[0800] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0801] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团，

[0802] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和羟基的基团，

[0803] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0804] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0805] 或

[0806] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0807] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代的基团，

[0808] 或

[0809] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0810] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代的基团，

[0811] R^{11}代表氢原子或C_1-C_4-卤代烷基，

[0812] R^{12}代表氢原子，

[0813] R^{13}代表苯基，

[0814] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基，

[0815] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})的基团，

[0816] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0817] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0818] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0819] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0820] 和

[0821] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0822] 和

[0823] n代表选自1、2和3的整数。

[0824] 根据第一方面的第四实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[0825] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N(CH_3)$_2$的基团，

[0826] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[0827] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0828] 和

[0829] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0830] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)$R^{11}$、-N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$、-N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$、-N=S(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基、苯基和5或6元杂芳基，

[0831] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[0832] -CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-、-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)$_3$)-、-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-O-和-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-，其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0833] 和

[0834] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自4至7元杂环烷基和苯基的基团取代，

[0835] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0836] 和

[0837] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团，

[0838] R^3代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0839] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷

氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0840] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0841] 和

[0842] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0843] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0844] 和

[0845] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[0846] 和

[0847] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[0848] 和

[0849] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0850] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0851] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0852] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0853] 和

[0854] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0855] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0856] 和

[0857] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0858] 和

[0859] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[0860] 和

[0861] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0862] R^5代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0863] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[0864] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0865] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-羟基烷基的基团，

[0866] R^7代表氢原子或卤素原子，或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基和羟基的基团，

[0867] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0868] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基的基团，

[0869] 或

[0870] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0871] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、羟基和氧代的基团，

[0872] 或

[0873] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0874] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0875] R^{11}代表选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0876] R^{12}代表氢原子，

[0877] R^{13}代表苯基，

[0878] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团，

[0879] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0880] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[0881] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[0882] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0883] 和

[0884] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0885] R^{18}代表氢原子或甲基，

[0886] R^{19}代表氢原子或甲基，

[0887] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[0888] 其中所述基团的(4至7元杂环烷基)部分任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0889] m代表选自1和2的整数，

[0890] 和

[0891] n代表选自1、2和3的整数。

[0892] 根据第一方面的第四实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[0893] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N(CH_3)$_2$的基团，

[0894] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[0895] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0896] 和

[0897] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[0898] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[0899] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代，

[0900] R^3代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0901] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0902] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0903] 和

[0904] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0905] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0906] 和

[0907] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[0908] 和

[0909] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被卤素原子取代一或两次，

[0910] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0911] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0912] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0913] 和

[0914] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0915] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0916] 和

[0917] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0918] 和

[0919] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0920] R^5代表氢原子或卤素原子,或选自以下的基团:

[0921] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基,

[0922] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0923] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-羟基烷基的基团,

[0924] R^7代表氢原子或卤素原子,或选自C_1-C_4-烷基和羟基的基团,

[0925] R^8代表选自甲基和乙基的基团,

[0926] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基,

[0927] 或

[0928] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基,

[0929] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、羟基和氧代的基团,

[0930] 或

[0931] 两个取代基,其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接,与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基,

[0932] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次,

[0933] R^{11}代表C_1-C_4-卤代烷基,

[0934] R^{12}代表氢原子,

[0935] R^{13}代表苯基,

[0936] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团,

[0937] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基,

[0938] R^{17}代表4至7元杂环烷基,

[0939] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次,

[0940] 和

[0941] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0942] 和

[0943] n代表选自1、2和3的整数。根据第一方面的第五实施方案,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,及它们的混合物,其中:

[0944] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N(CH_3)$_2$的基团,

[0945] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基的基团,

[0946] 其中5至10元杂芳基选自以下基团:

[0947] 吡唑基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基,

[0948] 和

[0949] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[0950] 和

[0951] 其中苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团：

[0952] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、苯基和吡啶基，

[0953] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[0954] -CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-、-NH-C(=O)-CH(CH_3)-、-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)$_2$-、-NH-C(=O)-(C(CH_2)$_3$)-、-NH-CH_2-C(CH_3)$_2$-、-N(CH_3)-C(=O)-O-和-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-，

[0955] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0956] 和

[0957] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自4至7元杂环烷基和苯基的基团取代，

[0958] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0959] 和

[0960] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团，

[0961] R^3代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0962] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0963] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0964] 和

[0965] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0966] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0967] 和

[0968] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[0969] 和

[0970] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[0971] 和

[0972] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的

基团取代一或两次，

[0973] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0974] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-CH_2-C(=O)OR^{15}、-O-CH_2-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[0975] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0976] 和

[0977] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[0978] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0979] 和

[0980] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[0981] 和

[0982] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[0983] 和

[0984] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[0985] R^5代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[0986] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[0987] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[0988] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-羟基烷基的基团，

[0989] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基和羟基的基团，

[0990] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[0991] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基的基团，

[0992] 或

[0993] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[0994] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、羟基和氧代的基团，

[0995] 或

[0996] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[0997] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[0998] R^{11}代表选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[0999] R^{12}代表氢原子，

[1000] R^{13}代表苯基，

[1001] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团，

[1002] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[1003] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[1004] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[1005] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1006] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[1007] 和

[1008] n代表选自1、2和3的整数。

[1009] 根据第一方面的第五实施方案的变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[1010] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团，

[1011] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1012] 其中5至10元杂芳基选自以下基团：

[1013] 吡唑基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基，

[1014] 和

[1015] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1016] 和

[1017] 其中苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团：

[1018] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)$(R^{14})_2$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、苯基和吡啶基，

[1019] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1020] -CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C$(CH_3)_2$-O-、-NH-C(=O)-CH(CH_3)-、-N(CH_3)-C(=O)-C$(CH_3)_2$-、-NH-C(=O)-(C$(CH_2)_3$)-、-NH-CH_2-C$(CH_3)_2$-、-N(CH_3)-C(=O)-O-和-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-，

[1021] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1022] 和

[1023] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自4至7元杂环烷基和苯基的基团取代，

[1024] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余

部分，

[1025] 和

[1026] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团，

[1027] R^3代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[1028] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1029] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1030] 和

[1031] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1032] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1033] 和

[1034] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[1035] 和

[1036] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[1037] 和

[1038] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团取代一或两次，

[1039] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[1040] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-CH_2-C(=O)OR^{15}、-O-CH_2-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1041] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1042] 和

[1043] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1044] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1045] 和

[1046] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1047] 和

[1048] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[1049] 和

[1050] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1051] R^5代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[1052] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[1053] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1054] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-羟基烷基的基团，

[1055] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基和羟基的基团，

[1056] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[1057] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基的基团，

[1058] 或

[1059] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[1060] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、羟基和氧代的基团，

[1061] 或

[1062] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[1063] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[1064] R^{11}代表选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[1065] R^{12}代表氢原子，

[1066] R^{13}代表苯基，

[1067] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团，

[1068] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[1069] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[1070] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[1071] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1072] 和

[1073] n代表选自1、2和3的整数。

[1074] 根据第一方面的第五实施方案的另一变体，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[1075] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N(CH_3)$_2$的基团，

[1076] R^2代表选自苯基、1-萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1077] 其中5至10元杂芳基选自以下基团：

[1078] 吡唑基、1,2,4-噁二唑、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1,3-苯

并噁唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基，

[1079] 和

[1080] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1081] 和

[1082] 其中苯基、1-萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团：

[1083] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[1084] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自苯基取代，

[1085] R^3代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[1086] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1087] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1088] 和

[1089] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1090] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1091] 和

[1092] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[1093] 和

[1094] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被卤素原子取代一或两次，

[1095] R^4代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[1096] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1097] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1098] 和

[1099] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1100] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1101] 和

[1102] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自

氰基和羟基的基团，

[1103] 和

[1104] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1105] R^5代表氢原子或卤素原子，或选自以下的基团：

[1106] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[1107] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1108] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-羟基烷基的基团，

[1109] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和羟基的基团，

[1110] R^8代表选自甲基和乙基的基团，

[1111] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[1112] 或

[1113] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[1114] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、羟基和氧代的基团，

[1115] 或

[1116] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[1117] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次，

[1118] R^{11}代表C_1-C_4-卤代烷基，

[1119] R^{12}代表氢原子，

[1120] R^{13}代表苯基，

[1121] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团，

[1122] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[1123] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[1124] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1125] 和

[1126] n代表选自1、2和3的整数。

[1127] 根据第一方面的第六实施方案，本发明涵盖上述通式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，及它们的混合物，其中：

[1128] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N(CH_3)$_2$的基团，

[1129] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1H-吲哚-6-基、苯并噻吩-2-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-吲唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并噻

唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-4-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基，

[1130] 其中基团任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团：

[1131] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基、(四氢呋喃-2-基)甲氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、氧杂环丁烷-3-基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基和吡啶-3-基，

[1132] 或

[1133] 所述苯基的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，以它们共同形成选自以下基团的方式彼此连接：

[1134] $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$、$-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$、$-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$、$-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$、$-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-N(CH_3)-C(=O)-O-$和$-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$，

[1135] R^3代表氢原子或氟、氯或溴原子，或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基、环丙基、(三氟甲基)环丙基、环丁基、2,2-二甲基环丁基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基、环丙基甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、氨基甲酰基、二甲基磷酰基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基和苯基，

[1136] R^4代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、三氟甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、(环氧乙烷-2-基)甲氧基、羧基甲氧基、2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基、2-氨基-2-氧代-乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、硝基、羟基、(氰甲基)(甲基)氨基、(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基、(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基、环丙基氨基、(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉-4-基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、甲基(四氢呋喃-3-基)氨基、四氢呋喃-3-基甲氧基、(四氢呋喃-3-基甲基)氨基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基和苯基，

[1137] R^5代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团:甲基、环丙基、甲氧基、丙氧基、环丙氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、氧杂环丁烷-3-基和氧杂环丁烷-3-基氧基,

[1138] R^6代表氢原子或选自甲基和羟基甲基的基团,

[1139] R^7代表氢原子或氟原子或选自甲基、乙基、甲氧基和羟基的基团,R^8代表选自甲基和乙基的基团,

[1140] 和

[1141] n代表选自1、2和3的整数。

[1142] 根据第一方面的第六实施方案的变体,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,及它们的混合物,其中:

[1143] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团,

[1144] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1H-吲哚-6-基、苯并噻吩-2-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-吲唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-4-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基,

[1145] 其中基团任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团:

[1146] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基、(四氢呋喃-2-基)甲氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、氧杂环丁烷-3-基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基和吡啶-3-基,

[1147] 或

[1148] 所述苯基的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,以它们共同形成选自以下基团的方式彼此连接:

[1149] -CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C$(CH_3)_2$-O-、-NH-C(=O)-CH(CH_3)-、-N(CH_3)-C(=O)-C$(CH_3)_2$-、-NH-C(=O)-(C$(CH_2)_3$)-、-NH-CH_2-C$(CH_3)_2$-、-N(CH_3)-C(=O)-O-和-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-,

[1150] R^3代表氢原子或氟、氯或溴原子,或选自以下的基团:甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基、环丙基、(三氟甲基)环丙基、环丁基、2,2-二甲基环丁基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基、环丙基甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、

4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、氨基甲酰基、二甲基磷酰基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基和苯基,

[1151] R^4代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团:甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、三氟甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、(环氧乙烷-2-基)甲氧基、羧基甲氧基、2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基、2-氨基-2-氧代-乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、硝基、羟基、(氰甲基)(甲基)氨基、(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基、(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基、环丙基氨基、(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉-4-基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、甲基(四氢呋喃-3-基)氨基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基和苯基,

[1152] R^5代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团:甲基、环丙基、甲氧基、丙氧基、环丙氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、氧杂环丁烷-3-基和氧杂环丁烷-3-基氧基,

[1153] R^6代表氢原子或选自甲基和羟基甲基的基团,

[1154] R^7代表氢原子或氟原子或选自甲基、乙基、甲氧基和羟基的基团,R^8代表选自甲基和乙基的基团,

[1155] 和

[1156] n代表选自1、2和3的整数。

[1157] 根据该第一方面的第六实施方案的另一变体,本发明涵盖上述通式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,及它们的混合物,其中:

[1158] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团,

[1159] R^2代表选自苯基、1-萘基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基,

[1160] 其中基团任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团:

[1161] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基和苯基,

[1162] R^3代表氢原子或氟、氯或溴原子,或选自以下的基团:甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-

3-基)甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基和苯基,

[1163] R^4代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团:甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、2-氧代吡咯烷-1-基、吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉-4-基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、甲基(四氢呋喃-3-基)氨基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基和苯基,

[1164] R^5代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团:甲基、环丙基、甲氧基、丙氧基、环丙氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、氧杂环丁烷-3-基和氧杂环丁烷-3-基氧基,

[1165] R^6代表氢原子或选自甲基和羟基甲基的基团,

[1166] R^7代表氢原子或氟原子或选自甲基、乙基和羟基的基团,

[1167] R^8代表选自甲基和乙基的基团,

[1168] 和

[1169] n代表选自1、2和3的整数。

[1170] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1171] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5、-C(=O)N$(CH_3)_2$和-C(=O)OR^{15}的基团。

[1172] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1173] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团。

[1174] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1175] R^1代表选自氰基、-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团。

[1176] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1177] R^1代表氰基。

[1178] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1179] R^1代表选自-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团。

[1180] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1181] R^1代表选自-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3和-C(=O)N$(CH_3)_2$的基团。

[1182] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1183] R^2代表选自以下的基团:苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1184] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1185] 和

[1186] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1187] C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)$(R^{14})_2$、氰基、羟基、-N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)N$(R^9)(R^{10})$、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)$(R^{14})_2$、-N=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[1188] 或所述苯基的两个取代基,当它们连接至相邻环原子时,任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接:

[1189] -$(CH_2)_3$-、-CH_2-CH(OH)-CH_2-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-C$(CH_3)_2$-O-、-O-$(CH_2)_2$-O-、-N(R^{18})-C(=O)-$(C(R^{18})(R^{19}))_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-$(C(CH_2)_3)$-、-N(R^{18})-$(C(R^{18})(R^{19}))_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-O-和-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-,

[1190] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1191] 和

[1192] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1193] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)(R^{10})$和氧代,

[1194] 和

[1195] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[1196] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1197] 和

[1198] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1199] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)(R^{10})$和氧代,

[1200] 和

[1201] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基

团：

[1202] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1203] 和

[1204] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1205] 和

[1206] 其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1207] 和

[1208] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1209] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1210] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1211] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1212] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1213] 和

[1214] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1215] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1216] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1217] -(CH_2)$_3$-、-CH_2-CH(OH)-CH_2-、-(CH_2)$_4$-、-O-(CH_2)$_2$-、-(CH_2)$_2$-O-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-(CH_2)$_3$-、-(CH_2)$_3$-O-、-CH_2-O-(CH_2)$_2$-、-(CH_2)$_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-、-O-(CH_2)$_2$-O-、-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)$_3$)-、-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))$_m$-、-N(R^{18})-C(=O)-O-和-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-，

[1218] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1219] 和

[1220] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1221] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})

和氧代，

[1222] 和

[1223] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1224] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1225] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1226] 和

[1227] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1228] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1229] 和

[1230] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1231] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1232] 和

[1233] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1234] 和

[1235] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1236] 和

[1237] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1238] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1239] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1240] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1241] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1242] 和

[1243] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1244] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)$R^{11}$、-N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$、-N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$、-N=S(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基、苯基和5或6元杂芳基，

[1245] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同

形成选自以下的基团的方式彼此连接:

[1246] $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$、$-N(R^{18})-C(=O)-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$、$-N(R^{18})-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$、$-N(R^{18})-(C(R^{18})(R^{19}))_m-$、$-N(R^{18})-C(=O)-O-$和$-N(R^{18})-C(=O)-N(R^{18})-$,

[1247] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1248] 和

[1249] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:4至7元杂环烷基和苯基,

[1250] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1251] 和

[1252] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1253] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基。

[1254] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1255] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基的基团,

[1256] 其中5至10元杂芳基选自以下基团:

[1257] 吡唑基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基,

[1258] 和

[1259] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1260] 和

[1261] 其中苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团:

[1262] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、$-S(=O)_2R^{14}$、$-P(=O)(R^{14})_2$、氰基、羟基、$-N(R^9)(R^{10})$、$-C(=O)N(R^9)(R^{10})$、$-C(=O)R^{11}$、$-N(R^{12})C(=O)R^{13}$、$-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$、$-N=S(=O)(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、苯基和吡啶基,

[1263] 或所述苯基的两个取代基,当它们连接至相邻环原子时,任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接:

[1264] $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$、$-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$、$-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$、$-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$、$-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-N(CH_3)-C(=O)-O-$和$-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$,

[1265] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1266] 和

[1267] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自4至7元杂环烷基和苯基的基团取代，

[1268] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1269] 和

[1270] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团。

[1271] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1272] R^2代表选自5至10元杂芳基的基团，

[1273] 其中5至10元杂芳基选自以下基团：

[1274] 吡唑基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基，

[1275] 和

[1276] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1277] 和

[1278] 其中5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团：

[1279] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、苯基和吡啶基，

[1280] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1281] 和

[1282] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自4至7元杂环烷基和苯基的基团取代，

[1283] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1284] 和

[1285] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团。

[1286] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1287] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1288] 其中5至10元杂芳基选自以下基团：

[1289] 吡唑基、1,2,4-噁二唑、1,3,4-噁二唑、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基，

[1290] 和

[1291] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1292] 和

[1293] 其中苯基、1-萘基、2-萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下基团：

[1294] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_2-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)$R^{11}$、-N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$、-N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$、-N=S(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基、苯基和吡啶基，

[1295] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1296] -CH_2-CH(OH)-CH_2-、-CH_2-CH(CH_3)-O-、-O-C(CH_3)$_2$-O-、-NH-C(=O)-CH(CH_3)-、-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)$_2$-、-NH-C(=O)-(C(CH_2)$_3$)-、-NH-CH_2-C(CH_3)$_2$-、-N(CH_3)-C(=O)-O-和-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-，

[1297] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1298] 和

[1299] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被选自4至7元杂环烷基和苯基的基团取代，

[1300] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1301] 和

[1302] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基和C_1-C_2-烷氧基的基团。

[1303] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1304] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1H-吲哚-6-基、苯并噻吩-2-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-吲唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-4-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基，

[1305] 其中基团任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团：

[1306] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基、(四氢呋喃-2-基)甲氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰

基、羟基、二甲基氨基、氧杂环丁烷-3-基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基和吡啶-3-基，

[1307] 或

[1308] 所述苯基的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，以它们共同形成选自以下基团的方式彼此连接：

[1309] $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$、$-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$、$-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$、$-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$、$-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-N(CH_3)-C(=O)-O-$和$-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$。

[1310] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1311] R^2代表选自1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1H-1,2,3-三唑-4-基、2H-1,2,3-三唑-4-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1H-吲哚-6-基、苯并噻吩-2-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-吲唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-4-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基，

[1312] 其中基团任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团：

[1313] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基、(四氢呋喃-2-基)甲氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、氧杂环丁烷-3-基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基和吡啶-3-基，

[1314] 或

[1315] 所述苯基的两个取代基，当它们与相邻环原子连接时，以它们共同形成选自以下基团的方式彼此连接：

[1316] $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$、$-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$、$-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$、$-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$、$-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-N(CH_3)-C(=O)-O-$和$-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$。

[1317] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1318] R^2代表选自苯基、1-萘基、2-萘基、1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1H-吲哚-6-基、苯并噻吩-2-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-吲唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-5-基、1,3-苯并噻唑-6-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-2-基、喹啉-4-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基,

[1319] 其中基团任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团:

[1320] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、甲氧基甲基、2-甲氧基乙基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基、(四氢呋喃-2-基)甲氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、氧杂环丁烷-3-基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-三氟甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基和吡啶-3-基,

[1321] 或

[1322] 所述苯基的两个取代基,当它们与相邻环原子连接时,以它们共同形成选自以下基团的方式彼此连接:

[1323] $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$、$-CH_2-CH(CH_3)-O-$、$-O-C(CH_3)_2-O-$、$-NH-C(=O)-CH(CH_3)-$、$-N(CH_3)-C(=O)-C(CH_3)_2-$、$-NH-C(=O)-(C(CH_2)_3)-$、$-NH-CH_2-C(CH_3)_2-$、$-N(CH_3)-C(=O)-O-$和$-N(CH_3)-C(=O)-N(CH_3)-$。

[1324] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1325] R^2代表选自以下的基团:苯基、萘基和5至10元杂芳基,

[1326] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1327] 和

[1328] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1329] C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、$-SR^{14}$、$-S(=O)R^{14}$、$-S(=O)_2R^{14}$、$-P(=O)(R^{14})_2$、氰基、羟基、$-N(R^9)(R^{10})$、$-C(=O)N(R^9)(R^{10})$、$-C(=O)R^{11}$、$-N(R^{12})C(=O)R^{13}$、$-N(R^{12})S(=O)_2R^{14}$、$-N=S(=NH)(R^{14})_2$、$-N=S(=O)(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元

杂芳基，

[1330] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1331] $-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-O-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-O-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-O-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_3-O-$、$-CH_2-O-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-O-CH_2-$、$-O-CH_2-O-$和$-O-(CH_2)_2-O-$，

[1332] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1333] 和

[1334] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1335] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、$-N(R^9)(R^{10})$和氧代，

[1336] 和

[1337] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1338] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1339] 和

[1340] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1341] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、$-N(R^9)(R^{10})$和氧代，

[1342] 和

[1343] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1344] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和$-N(R^9)(R^{10})$，

[1345] 和

[1346] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1347] 和

[1348] 其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1349] 和

[1350] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1351] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和$-N(R^9)(R^{10})$。

[1352] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1353] R^2代表选自以下的基团：苯基、萘基和5至10元杂芳基，

[1354] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1355] 和

[1356] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1357] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1358] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1359] -$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-和-O-$(CH_2)_2$-O-，

[1360] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1361] 和

[1362] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1363] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1364] 和

[1365] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1366] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1367] 和

[1368] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1369] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1370] 和

[1371] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1372] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1373] 和

[1374] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1375] 和

[1376] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1377] 和

[1378] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1379] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1380] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1381] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1382] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1383] 和

[1384] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1385] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[1386] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代，

[1387] 其中苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1388] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1389] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1390] R^2代表选自苯基、萘基和5至10元杂芳基的基团，

[1391] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1392] 和

[1393] 其中苯基、萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1394] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[1395] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代。

[1396] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1397] R^2代表选自苯基、1-萘基和5至10元杂芳基，

[1398] 其中5至10元杂芳基选自以下基团：

[1399] 吡唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基,和

[1400] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1401] 和

[1402] 其中苯基、1-萘基和5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1403] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基,

[1404] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代。

[1405] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中：

[1406] R^2代表选自以下的基团:苯基、1-萘基、1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基,

[1407] 其中基团任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团：

[1408] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基和苯基。

[1409] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中：

[1410] R^2代表5至10元杂芳基,

[1411] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1412] 和

[1413] 其中5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1414] C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N

=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1415] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1416] 和

[1417] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1418] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)$$(R^{10})$和氧代，

[1419] 和

[1420] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1421] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1422] 和

[1423] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1424] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N$(R^9)$$(R^{10})$和氧代，

[1425] 和

[1426] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1427] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N$(R^9)$$(R^{10})$，

[1428] 和

[1429] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1430] 和

[1431] 其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1432] 和

[1433] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1434] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N$(R^9)$$(R^{10})$。

[1435] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1436] R^2代表5至10元杂芳基，

[1437] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1438] 和

[1439] 其中5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1440] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1441] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1442] 和

[1443] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1444] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1445] 和

[1446] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1447] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1448] 和

[1449] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1450] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1451] 和

[1452] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1453] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1454] 和

[1455] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1456] 和

[1457] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1458] 和

[1459] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地

选自卤素原子或选自以下的基团：

[1460] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1461] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1462] R^2代表5至10元杂芳基，

[1463] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1464] 和

[1465] 其中5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1466] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[1467] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代，

[1468] 其中苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1469] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1470] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1471] R^2代表5至10元杂芳基，

[1472] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1473] 和

[1474] 其中5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1475] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[1476] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代。

[1477] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1478] R^2代表5至10元杂芳基，

[1479] 其中5至10元杂芳基选自以下基团：

[1480] 吡唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3-噻唑基、吡啶基、吡嗪基、吲哚基、苯并呋喃基、1,3-苯并噁唑基、苯并咪唑基、1,3-苯并噻唑基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶基，和

[1481] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1482] 和

[1483] 其中5至10元杂芳基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原

子或选自以下的基团：

[1484] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基，

[1485] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代。

[1486] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1487] R^2代表选自以下的基团：1H-吡唑-5-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,3-噻唑-2-基、吡啶-3-基、吡嗪-2-基、1H-吲哚-5-基、1-苯并呋喃-4-基、1-苯并呋喃-7-基、1,3-苯并噁唑-2-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-7-基、1H-苯并咪唑-2-基、1H-苯并咪唑-4-基、1,3-苯并噻唑-2-基、1,3-苯并噻唑-4-基、1,3-苯并噻唑-7-基、1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基、喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-7-基、异喹啉-8-基、喹喔啉-2-基、喹喔啉-5-基和1,3-噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基，

[1488] 其中基团任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团：

[1489] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基和苯基。

[1490] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1491] R^2代表选自苯基和萘基的基团，

[1492] 其中苯基和萘基任选地被取代一、二、三或四次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1493] C_1-C_6-烷基、C_3-C_6-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_6-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1494] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1495] -$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_4$-、-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-、-CH_2-O-CH_2-、-O-$(CH_2)_3$-、-$(CH_2)_3$-O-、-CH_2-O-$(CH_2)_2$-、-$(CH_2)_2$-O-CH_2-、-O-CH_2-O-和-O-$(CH_2)_2$-O-，

[1496] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1497] 和

[1498] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1499] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1500] 和

[1501] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[1502] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1503] 和

[1504] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1505] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1506] 和

[1507] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1508] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[1509] 和

[1510] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1511] 和

[1512] 其中所述C_3-C_6-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[1513] 和

[1514] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1515] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1516] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1517] R^2代表选自苯基和萘基的基团,

[1518] 其中苯基和萘基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1519] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N

=S(=O)$(R^{14})_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1520] 或所述苯基的两个取代基，当它们连接至相邻环原子时，任选地以使得它们共同形成选自以下的基团的方式彼此连接：

[1521] $-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_4-$、$-O-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-O-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-O-(CH_2)_3-$、$-(CH_2)_3-O-$、$-CH_2-O-(CH_2)_2-$、$-(CH_2)_2-O-CH_2-$、$-O-CH_2-O-$和$-O-(CH_2)_2-O-$，

[1522] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1523] 和

[1524] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1525] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、$-N(R^9)(R^{10})$和氧代，

[1526] 和

[1527] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1528] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1529] 和

[1530] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1531] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、$-N(R^9)(R^{10})$和氧代，

[1532] 和

[1533] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1534] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和$-N(R^9)(R^{10})$，

[1535] 和

[1536] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1537] 和

[1538] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1539] 和

[1540] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1541] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和$-N(R^9)(R^{10})$。

[1542] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1543] R^2代表选自苯基和萘基的基团,

[1544] 其中苯基和萘基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1545] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基,

[1546] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代,

[1547] 其中苯基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1548] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1549] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1550] R^2代表选自苯基和萘基的基团,

[1551] 其中苯基和萘基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1552] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基,

[1553] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代。

[1554] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1555] R^2代表选自苯基和1-萘基的基团,

[1556] 其中苯基和1-萘基任选地被取代一、二、三或四次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1557] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、苯氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、-P(=O)(R^{14})$_2$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$和苯基,

[1558] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被苯基取代。

[1559] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1560] R^2代表选自苯基、1-萘基的基团,

[1561] 其中苯基和萘基任选地被取代一次或两次,各取代基独立地选自氟、氯或溴原子或选自以下的基团:

[1562] 甲基、丙基、异丙基、叔丁基、环丙基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、(丙-2-基)氧基、苄氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、苯氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、羟基、二甲基氨基、2-氧代吡咯烷-1-基、4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基、4-甲基-3-

氧代哌嗪-1-基、吗啉-4-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、8-甲基-3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基、氨基甲酰基、三氟乙酰基、苯甲酰氨基、苯磺酰氨基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基和苯基。

[1563] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1564] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1565] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[1566] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1567] 和

[1568] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1569] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1570] 和

[1571] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:

[1572] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[1573] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1574] 和

[1575] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1576] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1577] 和

[1578] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1579] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[1580] 和

[1581] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1582] 和

[1583] 其中所述C_2-C_6-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[1584] 和

[1585] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[1586] 和

[1587] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1588] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1589] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1590] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1591] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1592] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1593] 和

[1594] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1595] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1596] 和

[1597] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1598] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1599] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1600] 和

[1601] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1602] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1603] 和

[1604] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1605] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1606] 和

[1607] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1608] 和

[1609] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[1610] 和

[1611] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团，

[1612] 和

[1613] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1614] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1615] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1616] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1617] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1618] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1619] 和

[1620] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1621] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1622] 和

[1623] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1624] C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基，

[1625] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1626] 和

[1627] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1628] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1629] 和

[1630] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1631] 和

[1632] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代,

[1633] 和

[1634] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团。

[1635] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1636] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1637] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基,

[1638] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1639] 和

[1640] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:

[1641] C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基,

[1642] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1643] 和

[1644] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次,

[1645] 和

[1646] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代,

[1647] 和

[1648] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团。

[1649] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1650] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1651] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基,

[1652] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1653] 和

[1654] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1655] C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基，

[1656] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1657] 和

[1658] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[1659] 和

[1660] 其中所述C_2-C_4-烯基任选地被C_1-C_4-卤代烷基取代，

[1661] 和

[1662] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团。

[1663] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1664] R^3代表氢原子或氟、氯或溴原子，或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基、环丙基、(三氟甲基)环丙基、环丁基、2,2-二甲基环丁基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2-二氟丙氧基、环丙基甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、氨基甲酰基、二甲基磷酰基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基和苯基。

[1665] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1666] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1667] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1668] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1669] 和

[1670] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1671] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1672] 和

[1673] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1674] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1675] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1676] 和

[1677] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1678] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1679] 和

[1680] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1681] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1682] 和

[1683] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1684] 和

[1685] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1686] 和

[1687] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1688] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1689] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1690] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1691] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1692] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1693] 和

[1694] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1695] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1696] 和

[1697] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1698] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1699] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1700] 和

[1701] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1702] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1703] 和

[1704] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1705] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1706] 和

[1707] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1708] 和

[1709] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1710] 和

[1711] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1712] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1713] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1714] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1715] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1716] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1717] 和

[1718] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1719] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})

和氧代，

[1720] 和

[1721] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1722] C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基，

[1723] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1724] 和

[1725] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1726] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1727] 和

[1728] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1729] 和

[1730] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基。

[1731] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1732] R^3代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1733] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1734] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1735] 和

[1736] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1737] C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基，

[1738] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1739] 和

[1740] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被氰基取代一或两次，

[1741] 和

[1742] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被卤素原子取代一或两次。

[1743] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1744] R^3代表氢原子或氟、氯或溴原子，或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧

杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基和苯基。

[1745] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1746] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1747] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_6-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[1748] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1749] 和

[1750] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1751] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1752] 和

[1753] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代,

[1754] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1755] 和

[1756] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1757] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1758] 和

[1759] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1760] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[1761] 和

[1762] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1763] 和

[1764] 其中所述C_1-C_6-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代,

[1765] 和

[1766] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[1767] 和

[1768] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1769] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1770] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1771] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1772] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_5-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基,

[1773] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1774] 和

[1775] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1776] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1777] 和

[1778] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代,

[1779] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1780] 和

[1781] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1782] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1783] 和

[1784] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1785] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)

(R^{10})，

[1786] 和

[1787] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1788] 和

[1789] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[1790] 和

[1791] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1792] 和

[1793] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1794] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1795] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1796] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1797] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1798] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1799] 和

[1800] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1801] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1802] 和

[1803] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1804] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1805] 和

[1806] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1807] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1808] 和

[1809] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1810] 和

[1811] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代,

[1812] 和

[1813] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[1814] 和

[1815] 其中所述苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1816] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1817] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1818] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1819] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)OR^{15}、-O-(C_1-C_4-烷基)-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基,

[1820] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1821] 和

[1822] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代,

[1823] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1824] 和

[1825] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1826] 和

[1827] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代,

[1828] 和

[1829] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基。

[1830] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1831] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1832] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-CH_2-C(=O)OR^{15}、-O-CH_2-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N(R^{16})(R^{20})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基,

[1833] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1834] 和

[1835] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代,

[1836] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1837] 和

[1838] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1839] 和

[1840] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代,

[1841] 和

[1842] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基。

[1843] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1844] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1845] C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、-O-CH_2-C(=O)OR^{15}、-O-CH_2-C(=O)N(R^9)(R^{10})、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、硝基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基,

[1846] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1847] 和

[1848] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代,

[1849] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1850] 和

[1851] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1852] 和

[1853] 其中所述C_1-C_4-烷氧基任选地被环氧乙烷-2-基取代，

[1854] 和

[1855] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基。

[1856] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1857] R^4代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、三氟甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、(环氧乙烷-2-基)甲氧基、羧基甲氧基、2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基、2-氨基-2-氧代-乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、硝基、羟基、(氰甲基)(甲基)氨基、(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基、(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基、环丙基氨基、(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉-4-基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、甲基(四氢呋喃-3-基)氨基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基和苯基。

[1858] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1859] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1860] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1861] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1862] 和

[1863] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1864] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1865] 和

[1866] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1867] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1868] 和

[1869] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1870] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1871] 和

[1872] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1873] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1874] 和

[1875] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1876] 和

[1877] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1878] 和

[1879] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1880] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1881] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1882] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1883] C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_5-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_1-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1884] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1885] 和

[1886] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1887] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1888] 和

[1889] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-

环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1890] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1891] 和

[1892] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1893] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1894] 和

[1895] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1896] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1897] 和

[1898] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1899] 和

[1900] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1901] 和

[1902] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1903] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1904] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1905] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1906] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、氰基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-N($R^{16}$)($R^{17}$)、-N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$、-N=S(=O)($R^{14}$)$_2$、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1907] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1908] 和

[1909] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1910] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1911] 和

[1912] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷

基的基团取代，

[1913] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1914] 和

[1915] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1916] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1917] 和

[1918] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1919] 和

[1920] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1921] 和

[1922] 其中所述苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1923] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1924] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1925] R^4代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1926] C_1-C_6-烷基、C_3-C_5-环烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、-N(R^9)(R^{10})、-N(R^{16})(R^{17})、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基和苯基，

[1927] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1928] 和

[1929] 其中所述C_1-C_6-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自C_3-C_4-环烷基和4至7元杂环烷基的基团取代，

[1930] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1931] 和

[1932] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1933] 和

[1934] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基。

[1935] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1936] R^4代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、三氟甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、2-甲氧基乙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、(环氧乙烷-2-基)甲氧基、羧基甲氧基、2-叔丁氧基-2-氧代-乙氧基、2-氨基-2-氧代-乙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、二甲基磷酰基、氰基、硝基、羟基、(氰甲基)(甲基)氨基、(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基、(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基、环丙基氨基、(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基、甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基、3-羟基氮杂环丁烷-1-基、2-氧代吡咯烷-1-基、吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉-4-基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、甲基(四氢呋喃-3-基)氨基、四氢呋喃-3-基甲氧基、(四氢呋喃-3-基甲基)氨基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基和苯基。

[1937] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1938] R^4代表氢原子或氟、氯或溴原子或选自以下的基团：甲基、仲丁基、(氧杂环丁烷-3-基)甲基、环丙基、3,3-二氟环丁基、甲氧基甲基、甲氧基、丙氧基、(1-羟基环丙基)甲氧基、(1-氰基环丙基)甲氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲磺酰基、氰基、2-氧代吡咯烷-1-基、吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉-4-基、4-羟基-2-氧代-吡咯烷-1-基、7-氧代-2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基、[二甲基(氧化)-λ^6-亚硫烷基]氨基、甲基(四氢呋喃-3-基)氨基、氧杂环丁烷-3-基、3,6-二氢-2H-吡喃-4-基、(氧杂环丁烷-3-基)氧基、(四氢呋喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-3-基)氧基、(四氢-2H-吡喃-4-基)氧基和苯基。

[1939] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1940] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1941] C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基、C_3-C_6-环烷基、C_4-C_6-环烯基、C_1-C_6-羟基烷基、C_1-C_6-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_6-烷基)-、C_1-C_6-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_2-C_6-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_6-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1942] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1943] 和

[1944] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1945] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基，-N(R^9)(R^{10})

和氧代，

[1946] 和

[1947] 其中所述C_1-C_6-烷基、C_2-C_6-烯基、C_2-C_6-炔基和C_1-C_6-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1948] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1949] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1950] 和

[1951] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1952] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1953] 和

[1954] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1955] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[1956] 和

[1957] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[1958] 和

[1959] 其中所述C_3-C_6-环烷基和C_4-C_6-环烯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基，

[1960] 和

[1961] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1962] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1963] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[1964] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[1965] C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基、C_3-C_5-环烷基、C_4-C_5-环烯基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、(C_1-C_2-烷氧基)-(C_1-C_4-烷基)-、C_1-C_4-烷氧基、(C_1-C_2烷氧基)-(C_2-C_4-烷氧基)-、C_1-C_4-卤代烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、苯氧基、-SR^{14}、-S(=O)R^{14}、-S(=O)$_2R^{14}$、氰基、羟基、-N(R^9)(R^{10})、-C(=O)N(R^9)(R^{10})、-C(=O)R^{11}、-N(R^{12})C(=O)R^{13}、-N(R^{12})S(=O)$_2R^{14}$、-N=S(=NH)(R^{14})$_2$、-N=S(=O)(R^{14})$_2$、-P(=O)(R^{14})$_2$、4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基、(4至7元杂环烷基)氧基、苯基和5或6元杂芳基，

[1966] 其中所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基经由所述4至7元杂环烷基和5至7元杂环烯基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1967] 和

[1968] 其中所述4至7元杂环烷基、5至7元杂环烯基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1969] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基,-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1970] 和

[1971] 其中所述C_1-C_5-烷基、C_2-C_4-烯基、C_2-C_4-炔基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代:

[1972] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基,

[1973] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分,

[1974] 和

[1975] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1976] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代,

[1977] 和

[1978] 其中苯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1979] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10}),

[1980] 和

[1981] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团,

[1982] 和

[1983] 其中所述C_3-C_5-环烷基和C_4-C_5-环烯基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基,

[1984] 和

[1985] 其中所述苯基、苯氧基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[1986] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[1987] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[1988] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团:

[1989] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)N($R^9$)($R^{10}$)、-C(=O)$R^{11}$、-N($R^{12}$)C(=O)$R^{13}$、-N($R^{12}$)S(=O)$_2$$R^{14}$、-N=S(=NH)($R^{14}$)$_2$、-N=S(=O)($R^{14}$)$_2$、-P(=O)($R^{14}$)$_2$、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基,

[1990] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1991] 和

[1992] 其中所述4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[1993] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基，-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[1994] 和

[1995] 其中所述C_1-C_5-烷基和C_1-C_4-烷氧基任选地被选自以下的基团取代：

[1996] C_3-C_4-环烷基、苯基和4至7元杂环烷基，

[1997] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分，

[1998] 和

[1999] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2000] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基、-N(R^9)(R^{10})和氧代，

[2001] 和

[2002] 其中苯基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2003] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})，

[2004] 和

[2005] 其中C_3-C_4-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自氰基和羟基的基团，

[2006] 和

[2007] 其中所述C_3-C_5-环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或C_1-C_4-烷基。

[2008] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2009] R^5代表氢原子或卤素原子或选自以下的基团：

[2010] C_1-C_5-烷基、C_3-C_5-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、C_3-C_5-环烷氧基、-S(=O)$_2$$R^{14}$、氰基、羟基、-N($R^9$)($R^{10}$)、4至7元杂环烷基和(4至7元杂环烷基)氧基，

[2011] 其中所述4至7元杂环烷基经由所述4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分。

[2012] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2013] R^5代表氢原子，或氟、氯或溴原子，或选自甲基、环丙基、甲氧基、丙氧基、环丙基氧基、甲磺酰基、氰基、羟基、氧杂环丁烷-3-基和氧杂环丁烷-3-基氧基的基团。

[2014] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2015] R^6代表氢原子、或氟原子,或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代的基团。

[2016] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2017] R^6代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-羟基烷基的基团。

[2018] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2019] R^6代表氢原子或选自甲基和羟基甲基的基团。

[2020] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2021] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基和羟基的基团。

[2022] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2023] R^7代表氢原子或氟原子或选自甲基、乙基、甲氧基和羟基的基团。

[2024] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2025] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氰基的基团。

[2026] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2027] R^7代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_4-烷基和羟基的基团。

[2028] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2029] R^7代表氢原子或氟原子或选自乙基、乙基和羟基的基团。

[2030] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2031] R^8代表选自甲基和乙基的基团。

[2032] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2033] R^8代表甲基。

[2034] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2035] R^8代表乙基。

[2036] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2037] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团:

[2038] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基,

[2039] 或

[2040] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2041] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2042] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[2043] 或

[2044] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2045] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2046] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代。

[2047] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2048] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[2049] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基。

[2050] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2051] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[2052] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基，

[2053] 或

[2054] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2055] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2056] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[2057] 或

[2058] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2059] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2060] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代。

[2061] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2062] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[2063] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基。

[2064] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2065] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[2066] C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基、N≡C-(C_1-C_4-烷基)-、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-和C_3-C_4-环烷基，

[2067] 或

[2068] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2069] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2070] C_1-C_4-烷基、羟基和氧代，

[2071] 或

[2072] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2073] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次。

[2074] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2075] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2076] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2077] C_1-C_4-烷基、羟基和氧代，

[2078] 或

[2079] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2080] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次。

[2081] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2082] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[2083] C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基，

[2084] 或

[2085] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2086] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2087] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[2088] 或

[2089] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2090] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2091] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代。

[2092] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2093] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自以下的基团：

[2094] C_1-C_4-烷基、(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基。

[2095] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2096] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2097] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2098] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[2099] 或

[2100] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2101] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2102] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代。

[2103] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2104] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[2105] 或

[2106] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2107] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2108] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、羟基和氧代，

[2109] 或

[2110] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2111] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2112] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-卤代烷基、羟基和氧代。

[2113] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2114] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基。

[2115] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2116] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或甲基。

[2117] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2118] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或C_1-C_4-烷基，

[2119] 或

[2120] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2121] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2122] C_1-C_4-烷基、羟基和氧代，

[2123] 或

[2124] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2125] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次。

[2126] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2127] R^9和R^{10}与它们所连接的氮一起代表含氮4至7元杂环烷基，

[2128] 其中所述含氮4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2129] C_1-C_4-烷基、羟基和氧代，

[2130] 或

[2131] 两个取代基，其与所述含氮4至7元杂环烷基的相同碳原子连接，与它们所连接的碳原子一起代表4至7元杂环烷基，

[2132] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一或两次。

[2133] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2134] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团。

[2135] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2136] R^{11}代表选自C_1-C_4-烷基和C_1-C_4-卤代烷基的基团。

[2137] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2138] R^{11}代表选自甲基和三氟甲基的基团。

[2139] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2140] R^{11}代表甲基。

[2141] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2142] R^{11}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-羟基烷基、C_1-C_4-卤代烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[2143] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2144] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[2145] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2146] R^{11}代表氢原子或C_1-C_4-卤代烷基。

[2147] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2148] R^{11}代表C_1-C_4-卤代烷基。

[2149] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2150] R^{11}代表三氟甲基。

[2151] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2152] R^{12}代表氢原子或C_1-C_4-烷基。

[2153] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2154] R^{12}代表氢原子。

[2155] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2156] R^{13}代表氢原子或选自C_1-C_6-烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团,

[2157] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2158] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[2159] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2160] R^{13}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团,

[2161] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2162] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[2163] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2164] R^{13}代表苯基。

[2165] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2166] R^{14}代表选自C_1-C_6-烷基、C_1-C_6-卤代烷基、C_3-C_6-环烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团,

[2167] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一或两次,各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团:

[2168] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[2169] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2170] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-卤代烷基、C_3-C_5-环烷基、苯基和5或6元杂芳基的基团，

[2171] 其中所述苯基和5或6元杂芳基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2172] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[2173] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2174] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团，

[2175] 其中所述苯基任选地被取代一次或两次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2176] C_1-C_2-烷基、C_1-C_2-卤代烷基、氰基、羟基、C_1-C_2-烷氧基、C_3-C_4-环烷基和-N(R^9)(R^{10})。

[2177] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2178] R^{14}代表选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团。

[2179] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2180] R^{14}代表选自甲基和苯基的基团。

[2181] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2182] R^{15}代表氢原子或C_1-C_4-烷基。

[2183] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2184] R^{16}代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基和C_2-C_4-卤代烷基的基团。

[2185] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2186] R^{16}代表氢原子或C_1-C_4-烷基。

[2187] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2188] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[2189] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2190] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代，

[2191] 和

[2192] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分。

[2193] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2194] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[2195] 其中所述4至7元杂环烷基任选地被C_1-C_4-烷基取代一次或两次，和

[2196] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分。

[2197] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2198] R^{17}代表4至7元杂环烷基，

[2199] 其中所述4至7元杂环烷基经由4至7元杂环烷基的碳原子连接至分子的其余部分。

[2200] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2201] R^{18}代表氢原子或选自甲基和乙基的基团。

[2202] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2203] R^{18}代表氢原子或甲基。

[2204] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2205] R^{19}代表氢原子或选自甲基和乙基的基团。

[2206] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2207] R^{19}代表氢原子或甲基。

[2208] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2209] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[2210] 其中所述基团的(4至7元杂环烷基)部分任选地被取代一、二或三次，各取代基独立地选自卤素原子或选自以下的基团：

[2211] C_1-C_4-烷基、C_3-C_4-环烷基、C_1-C_4-烷氧基、羟基和氧代。

[2212] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2213] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团，

[2214] 其中所述基团的(4至7元杂环烷基)部分任选地被C_1-C_4-烷基取代一次或两次。

[2215] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2216] R^{20}代表(4至7元杂环烷基)-(C_1-C_4-烷基)-基团。

[2217] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2218] m代表选自1、2和3的整数。

[2219] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2220] m代表选自1和2的整数。

[2221] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构

体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2222] m代表选自1和3的整数。

[2223] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2224] m代表选自2和3的整数。

[2225] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2226] m代表整数1。

[2227] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2228] m代表整数2。

[2229] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2230] m代表整数3。

[2231] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2232] n代表选自1、2和3的整数。

[2233] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2234] n代表选自1和2的整数。

[2235] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2236] n代表选自1和3的整数。

[2237] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2238] n代表选自2和3的整数。

[2239] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2240] n代表整数1。

[2241] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2242] n代表整数2。

[2243] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2244] n代表整数3。

[2245] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2246] R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

[2247] R^2代表5至10元杂芳基，

[2248] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[2249] 和

[2250] 其中5至10元杂芳基任选地被选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团取代，

[2251] 其中所述苯基任选地被C_1-C_2-烷基取代，

[2252] R^3代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_6-烷基和氰基的基团，

[2253] R^4代表氢原子或选自-N(R^9)(R^{10})和(4至7元杂环烷基)氧基的基团，

[2254] R^5代表氢原子，

[2255] R^6代表氢原子，

[2256] R^7代表氢原子，

[2257] R^8代表甲基，

[2258] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基和(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-的基团，

[2259] 和

[2260] n代表整数2。

[2261] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2262] R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

[2263] R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基、1H-吡唑-3-基和1,3-苯并噁唑-2-基的基团，

[2264] 其中基团任选地被选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团取代，

[2265] 其中所述苯基任选地被C_1-C_2-烷基取代，

[2266] R^3代表氢原子或氟原子或选自甲基和氰基的基团，

[2267] R^4代表氢原子或选自(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基的基团，

[2268] R^5代表氢原子，

[2269] R^6代表氢原子，

[2270] R^7代表氢原子，

[2271] R^8代表甲基，

[2272] 和

[2273] n代表整数2。

[2274] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2275] R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

[2276] R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基、1H-吡唑-3-基和1,3-苯并噁唑-2-基的基团，

[2277] 其中基团任选地被选自甲基和苯基的基团取代，

[2278] 其中所述苯基任选地被甲基取代，

[2279] R^3代表氢原子或氟原子或选自甲基和氰基的基团，

[2280] R^4代表氢原子或选自(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基的基团，

[2281] R^5代表氢原子，

[2282] R^6代表氢原子，

[2283] R^7代表氢原子，

[2284] R^8代表甲基，

[2285] 和

[2286] n代表整数2。

[2287] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2288] R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团，

[2289] R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基、1H-吡唑-3-基和1,3-苯并噁唑-2-基的基团，

[2290] 其中基团被选自甲基和苯基的基团取代，

[2291] 其中所述苯基被甲基取代，

[2292] R^3代表氢原子或氟原子或选自甲基和氰基的基团，

[2293] R^4代表氢原子或选自(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基的基团，

[2294] R^5代表氢原子，

[2295] R^6代表氢原子，

[2296] R^7代表氢原子，

[2297] R^8代表甲基，

[2298] 和

[2299] n代表整数2。

[2300] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2301] R^1代表选自氰基和-C(=O)NH_2的基团。

[2302] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2303] R^2代表5至10元杂芳基，

[2304] 其中5至10元杂芳基经由所述5至10元杂芳基的碳原子连接至分子的其余部分，

[2305] 和

[2306] 其中5至10元杂芳基任选地被选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团取代，

[2307] 其中所述苯基任选地被C_1-C_2-烷基取代。

[2308] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2309] R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基、1H-吡唑-3-基和1,3-苯并噁唑-2-基的基团，

[2310] 其中基团任选地被选自C_1-C_4-烷基和苯基的基团取代，

[2311] 其中所述苯基任选地被C_1-C_2-烷基取代。

[2312] 在第一方面的另一个实施方案中，本发明涵盖上述式(I)的化合物，及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐，以及它们的混合物，其中：

[2313] R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基、1H-吡唑-3-基和1,3-苯并噁唑-2-基的基团，

[2314] 其中基团任选地被选自甲基和苯基的基团取代，

[2315] 其中所述苯基任选地被甲基取代。

[2316] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2317] R^2代表选自1,2,4-噁二唑-5-基、1H-吡唑-3-基和1,3-苯并噁唑-2-基的基团,

[2318] 其中基团被选自甲基和苯基的基团取代,

[2319] 其中所述苯基被甲基取代。

[2320] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2321] R^3代表氢原子或卤素原子或选自C_1-C_6-烷基和氰基的基团。

[2322] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2323] R^3代表氢原子或氟原子或选自甲基和氰基的基团。

[2324] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2325] R^4代表氢原子或选自-N(R^9)(R^{10})和(4至7元杂环烷基)氧基的基团。

[2326] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2327] R^4代表氢原子或选自(2-羟乙基)氨基、(2-羟乙基)(甲基)氨基、(2-甲氧基乙基)氨基和(四氢呋喃-3-基)氧基的基团。

[2328] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2329] R^5代表氢原子。

[2330] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2331] R^6代表氢原子。

[2332] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2333] R^7代表氢原子。

[2334] 在第一方面的另一个实施方案中,本发明涵盖上述式(I)的化合物,及其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐,以及它们的混合物,其中:

[2335] R^9和R^{10}在每次出现独立地代表氢原子或选自C_1-C_4-烷基、C_2-C_4-羟基烷基和(C_1-C_4-烷氧基)-(C_2-C_4-烷基)-的基团。

[2336] 在第一方面的另一特定实施方案中,本发明涵盖标题“本发明第一方面的另外实施方案”下的上述实施方案的两个或更多个的组合。

[2337] 在第一方面的另一特定实施方案中,本发明涵盖上述实施方案的两个或更多个的组合。

[2338] 本发明涵盖上述通式(I)化合物的本发明任何实施方案或方面内的任何次组合(sub-combination)。

[2339] 本发明涵盖在下文的实施例部分中公开的通式(I)的化合物。

[2340] 本发明的通式(I)的化合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法被转化为任何盐,优选药学上可接受的盐,如本文所述。类似地,本发明通式(I)化合物的任何盐可以通过本领域技术人员已知的任何方法被转化为游离化合物。

[2341] 本发明的通式(I)化合物表现出有价值的药理学作用谱,这是无法预测的。出乎意料地发现本发明的化合物有效抑制DGKα,因此所述化合物可被用于治疗或预防人和动物中的疾病,优选免疫应答失调的病症,特别是癌症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症。特别适合用本发明的DGKα抑制剂治疗的病症和病况是液体瘤和实体瘤,如乳腺癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、泌尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌和它们的远端转移癌。这些病症还包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

[2342] 乳腺癌的实例包括但不限于三阴性乳腺癌、浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

[2343] 呼吸道癌的实例包括但不限于小细胞肺癌和非小细胞肺癌,以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

[2344] 脑癌的实例包括但不限于脑干和下丘脑胶质瘤、小脑和大脑星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、成神经管细胞瘤、室管膜瘤,以及神经外胚层和松果体瘤。

[2345] 雄性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。

[2346] 雌性生殖器官肿瘤包括但不限于子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌、阴道癌和外阴癌,以及子宫肉瘤。

[2347] 卵巢癌的实例包括但不限于浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤、黏液性囊腺癌、颗粒细胞瘤、支持-间质细胞瘤和卵巢雄性细胞瘤。

[2348] 宫颈癌的实例包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃状细胞癌和绒毛腺癌。

[2349] 消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、胃癌、胰腺癌、直肠癌、小肠癌和唾液腺癌。

[2350] 食管癌的实例包括但不限于食管细胞癌和腺癌,以及鳞状细胞癌、平滑肌肉瘤、恶性黑色素瘤、横纹肌肉瘤和淋巴瘤。

[2351] 胃癌的实例包括但不限于肠型胃腺癌和弥漫型胃腺癌。

[2352] 胰腺癌的实例包括但不限于导管腺癌、腺鳞癌和胰腺内分泌肿瘤。

[2353] 泌尿道肿瘤包括但不限于膀胱癌、阴茎癌、肾癌、肾盂癌、输尿管癌、尿道癌和人乳头状肾癌。

[2354] 肾癌的实例包括但不限于肾细胞癌、尿路上皮细胞癌、肾小球旁细胞瘤(肾素瘤)、血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、贝利尼导管癌、肾的透明细胞肉瘤、中胚层肾瘤和肾母细胞瘤。

[2355] 膀胱癌的实例包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、肉瘤和小细胞癌。

[2356] 眼癌包括但不限于眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤。

[2357] 肝癌的实例包括但不限于肝细胞癌(伴有或不伴有纤维板层状变体的肝细胞癌)、胆管癌(肝内胆管癌)和混合型肝细胞胆管癌。

[2358] 皮肤癌包括但不限于鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、恶性黑色素瘤、Merkel细胞皮肤癌和非黑色素瘤皮肤癌。

[2359] 头颈癌包括但不限于头颈部鳞状细胞癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌、口咽癌、涎腺癌、唇癌和口腔癌以及鳞状细胞癌。

[2360] 淋巴瘤包括但不限于AIDS相关淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、霍奇金病和中枢神经系统淋巴瘤。

[2361] 肉瘤包括但不限于软组织肉瘤、骨肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、淋巴肉瘤和横纹肌肉瘤。

[2362] 白血病包括但不限于急性髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性粒细胞白血病和毛细胞白血病。

[2363] 本文通篇所述的术语“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”按常规使用,例如管理或护理受试者以对抗、减轻、降低、缓解、改善疾病或病症如癌症的症状。

[2364] 本发明的化合物可用于特别是治疗和预防,即预防肿瘤生长和转移,特别是在伴随或不伴随肿瘤生长的预治疗的所有适应症和阶段的实体瘤中。

[2365] 通常,将化学治疗剂和/或抗癌剂与本发明的化合物或药物组合物结合使用将有助于:

[2366] 1.与单独给予任一试剂相比,在减少肿瘤生长甚至消除肿瘤方面产生更好的功效,

[2367] 2.提供给予较少量的所给予的化疗剂,

[2368] 3.提供一种在患者中耐受性良好的化疗治疗,与用单一试剂化疗和某些其他联合疗法相比,其有害的药理学并发症更少,

[2369] 4.提供治疗哺乳动物,特别是人类更广谱的不同癌症类型,

[2370] 5.在接受治疗的患者中提供更高的应答率,

[2371] 6.与标准化疗治疗相比,在接受治疗的患者中提供更长的生存时间,

[2372] 7.为肿瘤进展提供更长的时间,和/或

[2373] 8.与其他癌症试剂组合产生拮抗作用的已知情况相比,产生至少与单独使用试剂一样好的功效和耐受性结果。

[2374] 此外,本发明的通式(I)化合物还可以与放射疗法和/或外科手术结合使用。

[2375] 在本发明的另一实施方案中,本发明的通式(I)化合物与放射疗法结合使用:即放射治疗通过诱导肿瘤细胞死亡和随后将肿瘤新抗原呈递给肿瘤反应性T细胞而使癌症对抗肿瘤免疫应答敏感。由于DGKα正在增强T细胞的抗原特异性活化,因此与单独的放射治疗相比,整体效果会导致更强的癌细胞攻击。

[2376] 因此,本发明还提供杀死肿瘤的方法,其中在施用一种或多种本发明化合物之前采用常规放射疗法。

[2377] 本发明的化合物可以作为单一药剂或与一种或多种其他药物活性成分结合施用,其中该结合不会引起不可接受的副作用。本发明还涵盖此类药物结合物。例如,本发明的化合物可与以下物质结合:131I-chTNT、阿巴瑞克(abarelix)、阿贝西利(abemaciclib)、阿比特龙(abiraterone)、阿卡替尼(acalabrutinib)、阿柔比星(aclarubicin)、阿达木单抗(adalimumab)、曲妥珠单抗-美坦新偶联物(ado-trastuzumab emtansine)、阿法替尼(afatinib)、阿柏西普(aflibercept)、阿地白介素(aldesleukin)、阿来替尼(alectinib)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿仑膦酸(alendronic acid)、阿利维A酸(alitretinoin)、

alpharadin、六甲蜜胺(altretamine)、氨磷汀(amifostine)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、氨基乙酰丙酸己酯(hexyl aminolevulinate)、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、安西司亭(ancestim)、anethole dithiolethione、anetumab ravtansine、血管紧张素II(angiotensin II)、抗凝血酶III(antithrombin III)、阿帕鲁胺(apalutamide)、阿瑞匹坦(aprepitant)、阿西莫单抗(arcitumomab)、阿加来必(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬酰胺酶(asparaginase)、阿特珠单抗(atezolizumab)、阿维单抗(avelumab)、axicabtagene ciloleucel、阿西替尼(axitinib)、阿扎胞苷(azacitidine)、巴利昔单抗(basiliximab)、贝洛替康(belotecan)、苯达莫司汀(bendamustine)、贝索单抗(besilesomab)、贝利司他(belinostat)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、比生群(bisantrene)、博莱霉素(bleomycin)、博纳吐单抗(blinatumomab)、硼替佐米(bortezomib)、伯舒替尼(bosutinib)、布舍瑞林(buserelin)、本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、布加替尼(brigatinib)、白消安(busulfan)、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、降钙素(calcitonine)、亚叶酸钙(calcium folinate)、左亚叶酸钙(calcium levofolinate)、卡培他滨(capecitabine)、卡罗单抗(capromab)、卡马西平(carbamazepine)、卡铂(carboplatin)、卡波醌(carboquone)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫氟(carmofur)、卡莫司汀(carmustine)、卡妥索单抗(catumaxomab)、塞来昔布(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、西米普利单抗(cemiplimab)、色瑞替尼(ceritinib)、西妥昔单抗(cetuximab)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯地孕酮(chlormadinone)、氮芥(chlormethine)、西多福韦(cidofovir)、西那卡塞(cinacalcet)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯膦酸(clodronic acid)、氯法拉滨(clofarabine)、考比替尼(cobimetinib)、库潘尼西(copanlisib)、克立他酶(crisantaspase)、克唑替尼(crizotinib)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、环丙孕酮(cyproterone)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、放线菌素D(dactinomycin)、达雷木单抗(daratumumab)、阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa)、达拉菲尼(dabrafenib)、达沙替尼(dasatinib)、柔红霉素(daunorubicin)、地西他滨(decitabine)、地加瑞克(degarelix)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地诺单抗(denosumab)、地普奥肽(depreotide)、地洛瑞林(deslorelin)、二去水卫矛醇(dianhydrogalactitol)、右丙亚胺(dexrazoxane)、二溴螺氯铵(dibrospidium chloride)、卫康醇(dianhydrogalactitol)、双氯酚酸(diclofenac)、达妥昔单抗(dinutuximab)、多西他赛(docetaxel)、多拉司琼(dolasetron)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、阿霉素(doxorubicin)、阿霉素(doxorubicin)+雌酮(estrone)、屈大麻酚(dronabinol)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、依库丽单抗(eculizumab)、依决洛单抗(edrecolomab)、依利醋铵(elliptinium acetate)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、艾曲波帕(eltrombopag)、恩西地平(enasidenib)、内皮抑素(endostatin)、依诺他滨(enocitabine)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、表柔比星(epirubicin)、环硫雄醇(epitiostanol)、依泊汀α(epoetin alfa)、依泊汀β(epoetin beta)、依泊汀ζ(epoetin zeta)、依铂(eptaplatin)、艾日布林(eribulin)、厄洛替尼(erlotinib)、埃索美拉唑(esomeprazole)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀(estramustine)、炔雌醇

(ethinylestradiol)、依托泊苷(etoposide)、依维莫司(everolimus)、依西美坦(exemestane)、法倔唑(fadrozole)、芬太尼(fentanyl)、非格司亭(filgrastim)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟他胺(flutamide)、亚叶酸(folinic acid)、福美司坦(formestane)、福沙匹坦(fosaprepitant)、福莫司汀(fotemustine)、氟维司群(fulvestrant)、钆布醇(gadobutrol)、钆特醇(gadoteridol)、钆特酸葡甲胺(gadoteric acid meglumine)、钆弗塞胺(gadoversetamide)、钆塞酸(gadoxetic acid)、硝酸镓(gallium nitrate)、加尼瑞克(ganirelix)、吉非替尼(gefitinib)、吉西他滨(gemcitabine)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、谷卡匹酶(Glucarpidase)、氧化型谷胱甘肽(glutoxim)、GM-CSF、戈舍瑞林(goserelin)、格拉司琼(granisetron)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor)、组胺二盐酸盐(histamine dihydrochloride)、组氨瑞林(histrelin)、羟基脲(hydroxycarbamide)、I-125粒子(I-125seed)、兰索拉唑(lansoprazole)、伊班膦酸(ibandronic acid)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、依鲁替尼(ibrutinib)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、伊马替尼(imatinib)、咪喹莫特(imiquimod)、英丙舒凡(improsulfan)、吲地司琼(indisetron)、英卡膦酸(incadronic acid)、巨大戟醇甲基丁烯酸酯(ingenol mebutate)、奥英妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin)、干扰素α(interferon alfa)、干扰素β(interferon beta)、干扰素γ(interferon gamma)、碘比醇(iobitridol)、碘苄胍(iobenguane)(123I)、碘美普尔(iomeprol)、伊匹单抗(ipilimumab)、伊立替康(irinotecan)、伊曲康唑(Itraconazole)、伊沙匹隆(ixabepilone)、伊沙佐米(ixazomib)、兰瑞肽(lanreotide)、兰索拉唑(lansoprazole)、拉帕替尼(lapatinib)、Iasocholine、来那度胺(lenalidomide)、乐伐替尼(lenvatinib)、来格司亭(lenograstim)、香菇多糖(lentinan)、来曲唑(letrozole)、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)、左炔诺孕酮(levonorgestrel)、左甲状腺素钠(levothyroxine sodium)、麦角乙脲(lisuride)、洛铂(lobaplatin)、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、lutetium Lu 177dotatate、马索罗酚(masoprocol)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美拉胂醇(melarsoprol)、美法仑(melphalan)、美雄烷(mepitiostane)、巯嘌呤(mercaptopurine)、美司钠(mesna)、美沙酮(methadone)、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲氧沙林(methoxsalen)、氨基乙酰丙酸甲酯(methylaminolevulinate)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、甲基睾酮(methyltestosterone)、甲酪氨酸(metirosine)、米哚妥林(midostaurin)、米伐木肽(mifamurtide)、米替福新(miltefosine)、米铂(miriplatin)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丙脒腙(mitoguazone)、二溴卫矛醇(mitolactol)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫加珠单抗(mogamulizumab)、莫拉司亭(molgramostim)、莫哌达醇(mopidamol)、盐酸吗啡(morphine hydrochloride)、硫酸吗啡(morphine sulfate)、mvasi、大麻隆(nabilone)、nabiximols、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine)、纳曲酮(naltrexone)、那托司亭(nartograstim)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、奈达铂(nedaplatin)、奈拉滨(nelarabine)、奈拉替尼(Neratinib)、奈立膦酸(neridronic acid)、奈妥吡坦(netupitant)/帕洛诺司琼(palonosetron)、纳武单抗(nivolumab)、喷曲

肽(pentetreotide)、尼洛替尼(nilotinib)、尼鲁米特(nilutamide)、尼莫唑(nimorazole)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、尼莫司汀(nimustine)、尼达尼布(nintedanib)、硝氨吖啶(nitracrine)、纳武单抗(nivolumab)、阿托珠单抗(obinutuzumab)、奥曲肽(octreotide)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥拉帕尼(olaparib)、奥拉木单抗(olaratumab)、高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)、奥美拉唑(omeprazole)、昂丹司琼(ondansetron)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、奥古蛋白(orgotein)、orilotimod、奥希替尼(osimertinib)、奥沙利铂(oxaliplatin)、羟考酮(oxycodone)、羟甲烯龙(oxymetholone)、奥佐米星(ozogamicine)、p53基因疗法(p53 gene therapy)、紫杉醇(paclitaxel)、帕博西尼(palbociclib)、帕利夫明(palifermin)、钯-103粒子(palladium-103seed)、帕洛诺司琼(palonosetron)、帕米膦酸(pamidronic acid)、帕尼单抗(panitumumab)、帕比司他(panobinostat)、泮托拉唑(pantoprazole)、帕唑帕尼(pazopanib)、培门冬酶(pegaspargase)、PEG-依泊汀β(PEG-epoetin beta)(甲氧基PEG-依泊汀β)、派姆单抗(pembrolizumab)、培非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素α-2b(peginterferon alfa-2b)、派姆单抗(pembrolizumab)、培美曲塞(pemetrexed)、喷他佐辛(pentazocine)、喷司他丁(pentostatin)、培洛霉素(peplomycin)、全氟丁烷(Perflubutane)、培磷酰胺(perfosfamide)、帕妥珠单抗(Pertuzumab)、溶链菌(picibanil)、匹鲁卡品(pilocarpine)、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉琼(pixantrone)、普乐沙福(plerixafor)、普卡霉素(plicamycin)、聚氨葡糖(poliglusam)、聚磷酸雌二醇(polyestradiol phosphate)、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone)+透明质酸钠(sodium hyaluronate)、多聚糖K(polysaccharide-K)、泊马度胺(pomalidomide)、帕纳替尼(ponatinib)、卟吩姆钠(porfimer sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、泼尼莫司汀(prednimustine)、强的松(prednisone)、甲基苄肼(procarbazine)、丙考达唑(procodazole)、普萘洛尔(propranolol)、喹高利特(quinagolide)、雷贝拉唑(rabeprazole)、雷妥莫单抗(racotumomab)、镭-223氯化物(radium-223chloride)、雷多替尼(radotinib)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、雷莫司琼(ramosetron)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、雷莫司汀(ranimustine)、拉布立酶(rasburicase)、丙亚胺(razoxane)、瑞法替尼(refametinib)、瑞格非尼(regorafenib)、瑞博西尼(ribociclib)、利塞膦酸(risedronic acid)、铼-186依替膦酸(rhenium-186etidronate)、利妥昔单抗(rituximab)、罗拉吡坦(rolapitant)、罗米地辛(romidepsin)、罗米司亭(romiplostim)、罗莫肽(romurtide)、芦卡帕尼(rucaparib)、钐(153Sm)来昔决南(samarium(153Sm)lexidronam)、沙格司亭(sargramostim)、sarilumab、沙妥莫单抗(satumomab)、促胰液素(secretin)、司妥昔单抗(siltuximab)、西普鲁塞-T(sipuleucel-T)、西佐喃(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、甘氨双唑钠(sodium glycididazole)、索尼德吉(sonidegib)、索拉非尼(sorafenib)、司坦唑醇(stanozolol)、链脲佐菌素(streptozocin)、舒尼替尼(sunitinib)、他拉泊芬(talaporfin)、、溶瘤病毒(talimogene laherparepvec)、他米巴罗汀(tamibarotene)、他莫昔芬(tamoxifen)、他喷他多(tapentadol)、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、锝(99mTc)巯诺莫单抗(technetium(99mTc)nofetumomab merpentan)、99mTc-HYNIC-[Tyr3]-奥曲肽(99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide)、替加氟(tegafur)、替加氟(tegafur)+吉莫斯特(gimeracil)+

奥替拉西(oteracil)、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替西罗莫司(temsirolimus)、替尼泊苷(teniposide)、睾酮(testosterone)、替曲膦(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、塞替派(thiotepa)、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α(thyrotropin alfa)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、替沙仑赛(tisagenlecleucel)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、托珠单抗(tocilizumab)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)、曲贝替定(trabectedin)、曲美替尼(trametinib)、曲马多(tramadol)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、曲妥珠单抗-美坦新(trastuzumab emtansine)、苏消安(treosulfan)、维甲酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)+替比嘧啶(tipiracil)、曲洛司坦(trilostane)、曲普瑞林(triptorelin)、曲美替尼(trametinib)、曲洛磷胺(trofosfamide)、促血小板生成素(thrombopoietin)、色氨酸(tryptophan)、乌苯美司(ubenimex)、瓦他拉尼(valatinib)、戊柔比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、伐普肽(vapreotide)、维罗非尼(vemurafenib)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春氟宁(vinflunine)、长春瑞滨(vinorelbine)、维莫德吉(vismodegib)、伏立诺他(vorinostat)、伏氯唑(vorozole)、钇-90玻璃微珠(yttrium-90glass microspheres)、净司他丁(zinostatin)、净司他丁苯马聚合物(zinostatin stimalamer)、唑来膦酸(zoledronic acid)、佐柔比星(zorubicin)。

[2378] 本发明的化合物可以进一步与靶向免疫系统的其他试剂组合,例如免疫检查点抑制剂,例如aPD-1/-L1轴拮抗剂(axis antagonists)。

[2379] PD-1及其配体PD-L1和PD-L2作为T细胞活化的负调节剂发挥作用。DGKα抑制免疫细胞功能。PD-L1在许多癌症中过表达,并且PD-1的过表达通常在肿瘤浸润T细胞中伴随发生。这导致T细胞活化减弱和免疫监视的逃脱,从而导致抗肿瘤免疫反应受损。(Keir M E et al.(2008)Annu.Rev.Immunol.26:677)。

[2380] 根据另一方面,本发明涵盖包含一种或多种如本文所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物,以及一种或多种免疫检查点抑制剂的结合物。

[2381] 优选地,免疫检查点抑制剂是aPD-1/-L1轴拮抗剂。

[2382] 本发明的化合物可进一步与嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)结合,例如Axicabtagen-Ciloleucel或Tisagenlecleucel。CAR-T细胞的活性可以被肿瘤微环境(TME)抑制。已显示通过例如Crispr的技术敲除DGKα增强抑制性TME中的CAR-T细胞活性(Mol.Cells 2018;41(8):717-723)。

[2383] 根据另一个方面,本发明涵盖包含一种或多种如本文所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物,与嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞的结合。

[2384] 优选地,所述嵌合抗原受体T细胞、(CAR-T细胞)是Axicabtagen-Ciloleucel或Tisagenlecleucel。

[2385] 本发明还提供了本发明化合物用于体外扩增包括CAR-T和肿瘤浸润淋巴细胞在内的T细胞的用途。显示抑制DGKα使离体处理的T细胞再活化(Prinz et al.(2012)

J.Immunol)。

[2386] 根据另一方面,本发明涵盖如本文所述的通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物,用于包括CAR-T细胞、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞在内的T细胞的体外扩增。

[2387] 因此,本发明还涉及本发明的化合物用于体外扩增包括CAR-T细胞、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞在内的T细胞的用途。

[2388] 本发明还包括用于扩增T细胞的离体方法,所述T细胞包括CAR-T细胞、CAR-NKT细胞或CAR-NK细胞和肿瘤浸润淋巴细胞,使所述T细胞与本发明的化合物接触。

[2389] 本发明的化合物还可以与DGKζ抑制剂结合,例如WO2020/006016和WO2020/006018中公开的那些DGKζ抑制剂。由于T细胞中的DGKζ以与DGKα类似的方式起作用,因此与单独缺失任一DGK同种型的细胞或野生型细胞相比,双重抑制显著增强了T细胞效应物功能(Riese等人,Cancer Res 2013,73(12),3566)。

[2390] 本发明的化合物可用于抑制、阻断、减少或降低DGKα活性,导致失调的免疫应答的调节,例如在癌症和癌症免疫治疗的情况下阻断免疫抑制和增加免疫细胞活化和浸润,这将最终导致肿瘤生长的减少。

[2391] 该方法包括向有需要的哺乳动物(包括人)施用一定量的本发明化合物或其药学上可接受的盐、异构体、多晶型物、代谢物、水合物、溶剂化物或酯;其可有效治疗所述病症。

[2392] 本发明还提供治疗其中涉及DGKα的多种其他病症的方法,所述病症例如但不限于免疫应答失调的病症、炎症、针对感染和癌症的疫苗接种、病毒感染、肥胖和饮食诱导的肥胖、脂肪过多、代谢紊乱、纤维化病症、心脏病和淋巴增生性疾病。

[2393] 这些疾病已经在人类中得到很好的表征,但在其他哺乳动物中也存在类似的病因,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[2394] 这些疾病已经在人中得到很好的表征,但在其他哺乳动物中也存在类似的病因,并且可以通过给予本发明的药物组合物来治疗。

[2395] 根据另一方面,本发明涵盖如上所述的通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物,用于治疗或预防疾病,特别是癌症或免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症。

[2396] 本发明的化合物的药物活性可以通过它们作为DGKα抑制剂的活性来解释。

[2397] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物用于治疗或预防疾病,尤其是癌症或免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症,特别是液体瘤和实体瘤的用途。

[2398] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物用于治疗或预防疾病,特别是癌症或免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症,特别是液体瘤和实体瘤。

[2399] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变

异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物在治疗或预防疾病,特别是癌症或免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症,特别是液体瘤和实体瘤的方法中的用途。

[2400] 根据另一方面,本发明涵盖如上文所述的通式(I)化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物在制备用于预防或治疗疾病,特别是癌症或免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症,特别是液体瘤和实体瘤的药物组合物,优选药物中的用途。

[2401] 根据另一方面,本发明涵盖使用有效量的如上文所述的通式(I)的化合物,或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物和盐(特别是其药学上可接受的盐),或它们的混合物治疗或预防疾病,特别是癌症或免疫应答失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症,特别是液体瘤和实体瘤的方法。

[2402] 根据另一方面,本发明涵盖包含如上所述的通式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、N-氧化物、水合物、溶剂化物、盐(特别是药学上可接受的盐),或它们的混合物,和一种或多种赋形剂(特别是一种或多种药学上可接受的赋形剂)的药物组合物,特别是药物。可使用用于制备呈适当剂型的此类药物组合物的常规方法。

[2403] 本发明还涉及药物组合物,特别是药物,其包含至少一种本发明的化合物,通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,并且还涉及它们用于上述目的的用途。

[2404] 本发明的化合物可具有全身和/或局部活性。为此目的,它们可以以合适方式给药,例如通过口服、肠道外、肺、鼻、舌下、舌、口腔、直肠、阴道、皮肤、透皮、结膜、经耳途径或作为植入物或支架。

[2405] 对于这些给药途径,本发明的化合物可以以合适的给药形式给药。

[2406] 对于口服给药,可将本发明的化合物配制成本领域中已知的快速地和/或以改进的方式递送本发明的化合物的剂型,例如片剂(未包衣的或包衣的片剂,例如具有延迟溶解或不溶的肠溶包衣或控释包衣)、口腔崩解片剂、膜/薄片(wafer)、膜/冻干物(lyophylisate)、胶囊(例如硬明胶胶囊或软明胶胶囊)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉剂、乳剂、混悬剂、气溶胶或溶液。可将本发明化合物以结晶和/或无定形(amorphised)和/或溶解形式引入到所述剂型中。

[2407] 肠胃外给药可在避免吸收步骤的情况下(例如静脉内、动脉内、心脏内、脊柱内或腰内(intralumbal))或在包括吸收的情况下(例如肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)来进行。适用于肠胃外给药的给药形式尤其是以溶液、悬浮液、乳液、冻干物或无菌粉剂形式的注射和输注制剂。

[2408] 适合于其他给药途径的实例为用于吸入的药物形式[尤其是粉末吸入剂、喷雾剂]、滴鼻剂、鼻用溶液、鼻用喷雾剂;用于舌、舌下或口腔给药的片剂/膜/薄片/胶囊;栓剂;滴眼剂、眼膏剂、洗眼液(eye bath)、眼用嵌入剂(ocular inserts)、滴耳剂、耳喷雾剂、耳粉剂、洗耳剂(ear-rinse)、耳塞(ear tampon);阴道胶囊、水性悬浮剂(洗剂、振荡混合物(mixturae agitandae))、亲脂悬浮剂、乳剂、软膏剂、霜剂、经皮治疗系统(例如贴剂)、乳液(milk)、糊剂、泡沫剂、撒布剂(dusting powder)、植入物或支架。

[2409] 可将本发明化合物引入到所述给药形式中。这可以本身已知的方式通过与药学上合适的赋形剂混合来实现。药学上合适的赋形剂尤其包括以下物质:

[2410] • 填料和载体(例如纤维素、微晶纤维素(例如Avicel®)、乳糖、甘露醇、淀粉、磷酸钙(例如Di-Cafos®));

[2411] • 软膏基质(例如凡士林、石蜡、甘油三酯、蜡、羊毛蜡、羊毛蜡醇、羊毛脂、亲水性软膏、聚乙二醇);

[2412] • 用于栓剂的基质(例如聚乙二醇、可可脂、硬脂);

[2413] • 溶剂(例如水、乙醇、异丙醇、甘油、丙二醇、中链甘油三酯脂肪油、液体聚乙二醇、石蜡);

[2414] • 表面活性剂、乳化剂、分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠)、卵磷脂、磷脂、脂肪醇(例如Lanette®)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Span®)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如Tween®)、聚氧乙烯脂肪酸甘油酯(例如Cremophor®)、聚氧乙烯脂肪酸酯、聚氧乙烯脂肪醇醚、甘油脂肪酸酯、泊洛沙姆(poloxamer)(例如Pluronic®);

[2415] • 缓冲剂、酸和碱(例如磷酸盐、碳酸盐、柠檬酸、乙酸、盐酸、氢氧化钠溶液、碳酸铵、氨丁三醇、三乙醇胺);

[2416] • 等渗剂(例如葡萄糖、氯化钠);

[2417] • 吸附剂(例如高分散二氧化硅);

[2418] • 增粘剂、凝胶形成剂、增稠剂和/或粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、淀粉、卡波姆(carbomer)、聚丙烯酸(例如Carbopol®);藻酸盐、明胶);

[2419] • 崩解剂(例如改性淀粉、羧甲基纤维素钠、羧基乙酸淀粉钠(例如Explotab®)、交联聚乙烯吡咯烷酮、交联羧甲基纤维素钠(例如AcDiSol®));

[2420] • 流动调节剂、润滑剂、助流剂和脱模剂(例如硬脂酸镁、硬脂酸、滑石、高分散二氧化硅(例如Aerosil®));

[2421] • 包衣材料(例如糖、虫胶)和快速地或以改性方式溶解的用于膜或扩散膜的成膜剂(例如聚乙烯吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素、邻苯二甲酸乙酸纤维素、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®));

[2422] • 胶囊材料(例如明胶、羟丙基甲基纤维素);

[2423] • 合成聚合物(例如聚丙交酯、聚乙交酯、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸酯(例如Eudragit®)、聚乙烯吡咯烷酮(例如Kollidon®)、聚乙烯醇、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯氧化物、聚乙二醇及其共聚物和嵌段共聚物);

[2424] • 增塑剂(例如聚乙二醇、丙二醇、甘油、三醋精、柠檬酸三乙酰、邻苯二甲酸二丁酯);

[2425] • 渗透促进剂;

[2426] • 稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、抗坏血酸钠、丁基羟基苯甲醚、丁基羟基甲苯、没食子酸丙酯);

[2427] • 防腐剂(例如对羟基苯甲酸酯、山梨酸、硫柳汞、苯扎氯铵、乙酸氯己定、苯甲酸钠);

[2428] • 着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁、二氧化钛);

[2429] • 调味剂、甜味剂、味道掩蔽剂和/或气味掩蔽剂。

[2430] 本发明还涉及一种药物组合物,其包含至少一种本发明的化合物,其通常与一种或多种药学上合适的赋形剂一起,并且涉及它们根据本发明的用途。

[2431] 根据另一个方面,本发明涵盖药物结合物,特别是药物,其包含至少一种本发明通式(I)的化合物和至少一种或多种其他活性成分,特别是用于治疗和/或预防癌症或免疫反应失调的病症或与异常DGKα信号传导相关的其他病症,特别是液体瘤和实体瘤。特别地,本发明涉及一种药物结合物,其包含:

[2432] • 一种或多种第一活性成分,特别是如上所定义的通式(I)的化合物,和

[2433] • 一种或多种其他活性成分,特别是免疫检查点抑制剂。

[2434] 本发明中的术语"结合物"如本领域技术人员已知的那样使用,所述结合物可为固定结合物、非固定结合物或成套试剂盒(kit-of-parts)。

[2435] 本发明中的"固定结合物"如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为这样的结合物:其中例如第一活性成分(例如一种或多种本发明通式(I)的化合物)和其他的活性成分一起存在于一个单位剂量或单一实体中。"固定结合物"的一个实例是这样的药物组合物,其中第一活性成分和其他活性成分存在于同时给药的混合物中,例如存在于一个制剂中。"固定结合物"的另一个实例是这样的药物组合物,其中第一活性成分和其他活性成分存在于一个单元中而不是混合物中。

[2436] 本发明中的非固定结合物或"成套试剂盒"如本领域技术人员已知的那样使用,并且定义为这样的结合物:其中第一活性成分和其他活性成分存在于多于一个的单元中。非固定结合物或成套试剂盒的一个实例为其中第一活性成分和其他活性成分分别存在的结合物。非固定结合物或成套试剂盒的组分可以分别、顺序、同时、并行或先后交错给药。基于已知的用于评估可用于治疗癌症或免疫应答失调的病症或其他与异常的DGKα信号传导相关的障碍的化合物的标准实验室技术,通过标准毒性检验以及通过用于确定对哺乳动物中上述病况的治疗的标准药理学试验,并通过将这些结果与用于治疗这些病症的已知活性成分或药物的结果进行比较,可以容易地确定本发明化合物用于治疗每一种所期望的适应症的有效剂量。根据诸如所使用的具体化合物和剂量单位、给药方式、疗程、所治疗患者的年龄和性别以及所治疗病症的性质和程度的考虑因素,在治疗这些病况之一中活性成分的给药量可以在很大程度上改变。

[2437] 待给予的活性成分的总量通常在每天约0.001mg/kg至约200mg/kg体重,优选每天约0.01mg/kg至约20mg/kg体重。临床上可用的给药方案在每天给药一至三次至每四周给药一次的范围内。此外,其中在一段时间内不给患者药物的"休药期",可有益于药理学效果和耐受性之间的综合平衡。单位剂量可含有约0.5mg至约1500mg的活性成分,并且可以每天给药一次或多次,或少于每天一次。通过注射给药(包括静脉内、肌内、皮下和肠胃外注射以及使用输注技术)的平均日剂量,将优选为0.01至200mg/kg总体重。直肠给药方案的平均日剂量将优选为0.01至200mg/kg总体重。阴道给药方案的平均日剂量将优选为0.01至200mg/kg总体重。局部给药方案的平均日剂量将优选为0.1至200mg,每天给药一至四次。透皮浓度优

选为维持0.01至200mg/kg的日剂量所需的浓度。。吸入给药方案的平均日剂量将优选为0.01至100mg/kg总体重。

[2438] 当然,每名患者的具体初始和后续给药方案将随主治诊断医师所确定的病症的性质和严重程度、所用具体化合物的活性、患者的年龄和一般状况、给药时间、给药途径、药物的排泄率、药物结合物等等而变化。所需的治疗模式和本发明化合物或其药学上可接受的盐或酯或其组合物的给药次数,可以由本领域技术人员通过常规的治疗试验来确定。

[2439] 化合物的合成

[2440] 通式(I)的本发明的化合物可以根据以下方案1-19制备。下文描述的方案和步骤说明了本发明通式(I)化合物的合成途径并且非旨在进行限制。本领域技术人员清楚,如方案1-19中示例的转化顺序可以以各种方式修改。因此,这些方案中示例的转化顺序并非旨在进行限制。此外,任何取代基R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7或R^8的互变可以在示例性转化之前和/或之后实现。这些修饰可以是例如本领域技术人员已知的保护基的引入、保护基的裂解、官能团的还原或氧化、卤化、金属化或取代。这些转化包括引入使取代基进一步相互转化的官能团的那些转化。合适的保护基及其引入和裂解是本领域技术人员众所周知的(参见例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts于Protective Groups in Organic Synthesis,第4版,Wiley 2006)。具体实例在后续段落中进行描述。

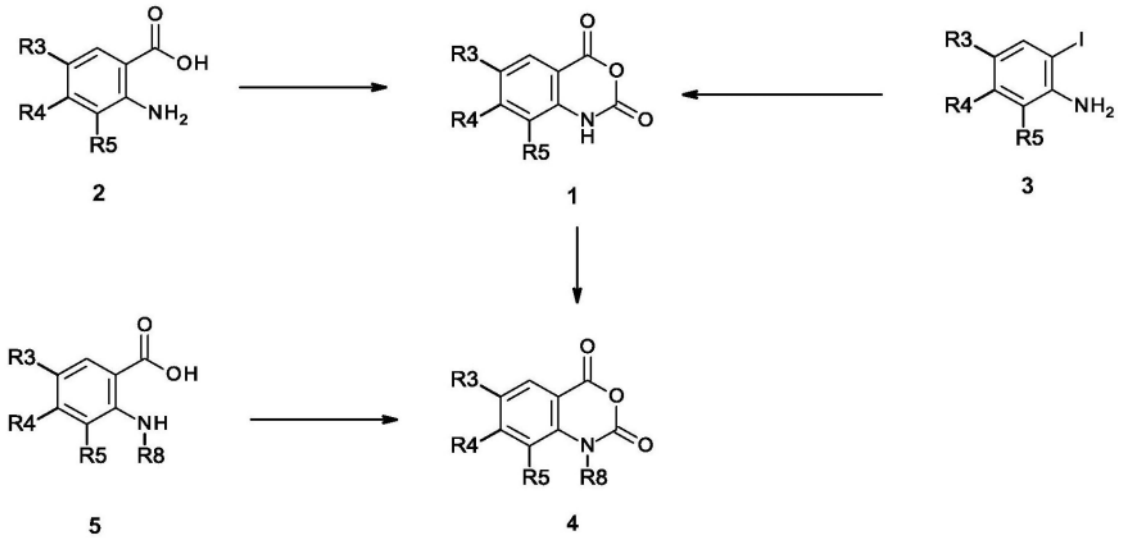
[2441] 衣托酸酐1可广泛获自商业供应商或描述于文献中。例如,衣托酸酐1可以由2-氨基苯甲酸2(类似于Tetrahedron Lett.2014,55,3607-3609中的步骤)使用三光气在有机溶剂如THF或1,4-二噁烷中制备或(类似于Tetrahedron Lett.2013,54,6897-6899中的步骤),使用二碳酸二叔丁酯和碱(如NaOH),然后用2-氯甲基碘化吡啶处理并随后进行酸性后处理(方案1)。

[2442] 或者,也可以使用Pd催化的邻碘苯胺3的氧化双羰基化来制备衣托酸酐1(例如类似于J.Org.Chem.2014,79,4196-4200中的步骤)。

[2443] 然后可以在氮处烷基化所得的衣托酸酐1以获得通式4的化合物。通常使用在有机溶剂中的烷基化剂例如烷基溴、烷基碘或烷基磺酸盐,碱例如二异丙基乙胺、K_2CO_3或KOtBu。

[2444] 或者,烷基化的衣托酸酐4可以直接由仲苯胺5(类似于Tetrahedron Lett.2014,55,3607-3609中的步骤)使用三光气在有机溶剂如THF或1,4-二噁烷或(类似于Tetrahedron Lett.2013,54,6897-6899中的步骤)使用二碳酸二叔丁酯和碱(如NaOH),然后用2-氯甲基吡啶碘化物处理并随后进行酸性后处理。

[2445]

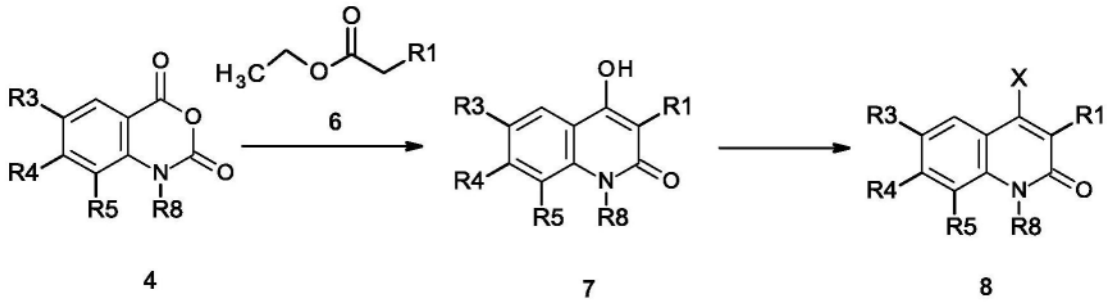


[2446] 方案1:制备通式4化合物的路线,其中R^3、R^4、R^5和R^8具有如上文对通式(I)给出的含义。

[2447] 在有机溶剂例如THF中,使用乙酸乙酯衍生物6例如氰基乙酸乙酯(对于R^1=CN)、碱例如三乙胺可以将衣托酸酐4转化为相应的喹诺酮7(方案2)。

[2448] 可以使用例如磷酰氯(X=氯)或磷酰溴(Hal=溴)将羟基喹诺酮7转化为相应的卤化物8。

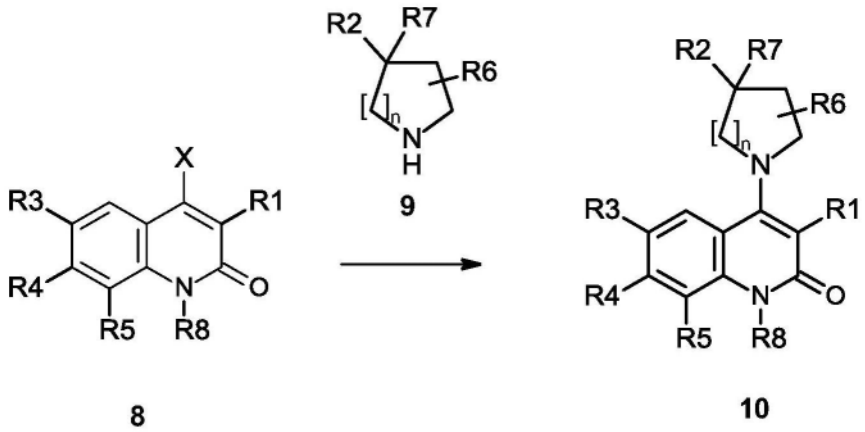
[2449]



[2450] 方案2:制备通式8化合物的路线,其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^8具有如上文通式(I)给出的含义,且X具有氯或溴的含义。

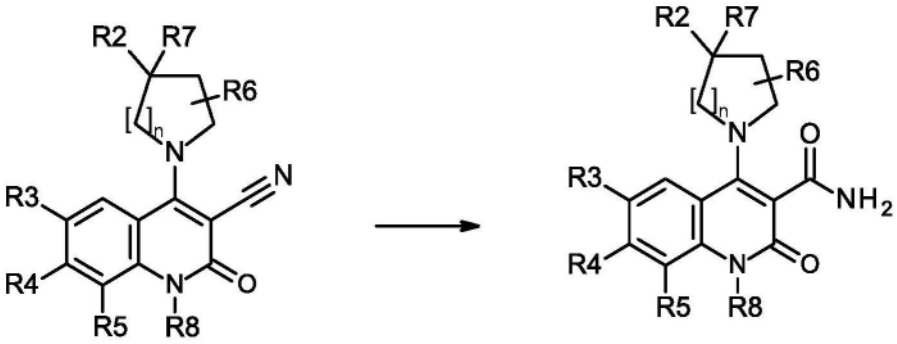
[2451] 通式8的卤化物可以与胺9反应得到通式10的化合物。通常该反应在有机溶剂例如异丙醇和碱例如二异丙基乙胺或三乙胺中进行。许多通式9的胺是可商购的或描述于文献中(方案3)。

[2452]



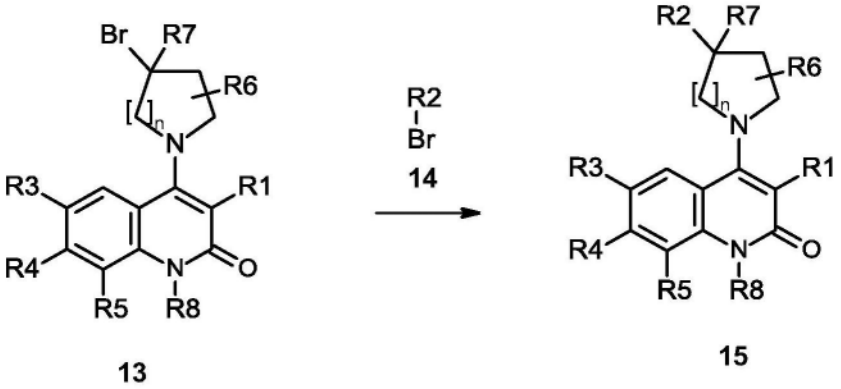
[2453] 方案3:制备通式10的化合物的路线,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文对通式(I)给出的含义且X具有氯或溴的含义。

[2454] 通式11的腈可以转化为通式12的酰胺。通常,该反应是用乙酸钯(II)和乙醛肟在有机溶剂如乙醇中进行(参见例如J.Med.Chem.2016,59,6281ff,Degorce等人)(方案4)。

[2455] 

[2456] 方案4:制备通式12化合物的路线,其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文对通式(I)给出的含义。

[2457] 通式15的化合物可以由通式13的化合物和通式14的化合物(其可商购获得或在文献中描述)通过如J.Am.Chem.Soc.2016,138,8084-8087和Org.Lett.2016,18,4012中所述的光促进的镍催化反应形成,并且是本领域技术人员已知的(方案5)。优选地,通式13的化合物与通式14的化合物在以下条件下反应:在光氧化还原催化剂如Ir(4',6'-dF-5-CF3-ppy)$_2$(4,4'-dtbbpy)PF_6,镍预催化剂如氯化镍II二甲氧基乙烷加合物,和配体如4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶的存在下,与碱如碳酸钠、2,6-二甲氧基吡啶、2,2,6,6-四甲基哌啶或碳酸锂,与添加剂如三(三甲基甲硅烷基)硅烷,在溶剂或溶剂混合物如二甲氧基乙烷、N,N-二甲基乙酰胺/三氟甲苯或1,3-二甲基-2-咪唑啉酮/三氟甲苯中,用两个40W Kessil LED aquarium灯产生的光照射,温度在0℃至相应溶剂的沸点之间。理想地,反应在室温下和35℃之间进行,得到通式15的化合物。

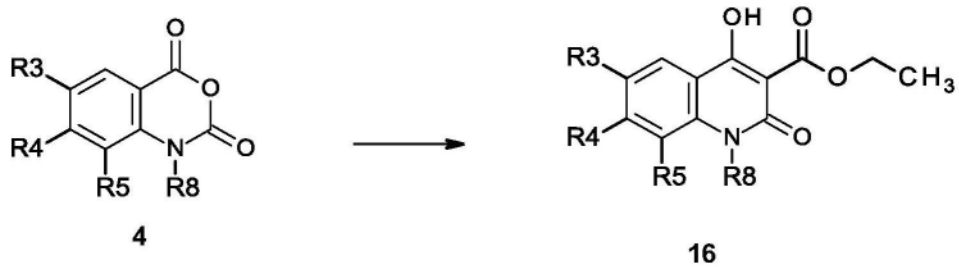
[2458] 

[2459] 方案5:制备通式15化合物的路线,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文对通式(I)给出的含义。

[2460] 可以使用丙二酸二乙酯、碱例如三乙胺在有机溶剂例如THF中将衣托酸酐44转化为相应的喹诺酮类16(方案6)。

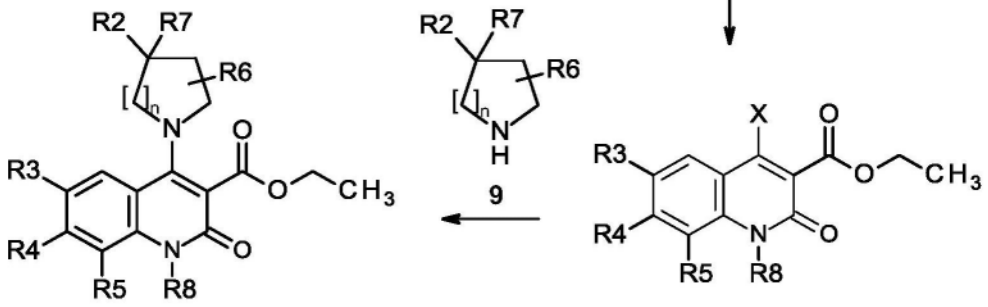
[2461] 可以使用例如磷酰氯(X=氯)或磷酰溴(X=溴)将羟基喹诺酮16转化为相应的卤化物17。

[2462] 通式17的卤化物可以与胺9反应以产生通式18的化合物。通常该反应在有机溶剂例如异丙醇中并用碱例如二异丙基乙胺进行。



4 16

[2463]



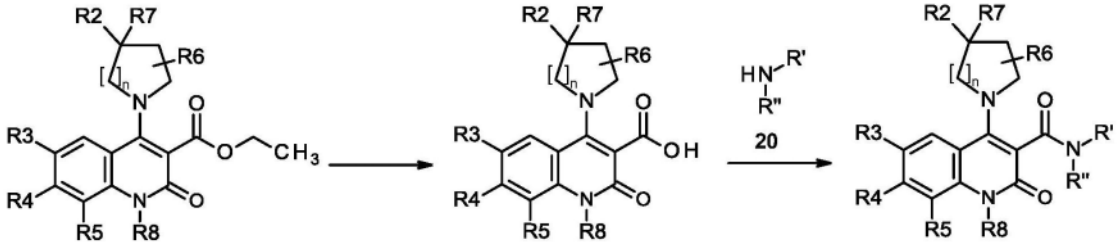
18 9 17

[2464] 方案6:制备通式18化合物的路线,其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文通式(I)给出的含义且X具有氯或溴的含义。

[2465] 可以使用典型的酯水解条件将通式18的酯转化为相应的羧酸19。通常在升高的温度下在水/乙醇/THF中的LiOH、KOH或NaOH用于该反应(方案7)。

[2466] 可以使用本领域技术人员已知的标准酰胺形成反应将通式19的羧酸和通式20的胺转化为相应的酰胺21。综述参见例如Chem.Rev.2011,111,6557-6602。通式20的化合物是可商购的或描述于文献中。

[2467]



18 19 20 21

[2468] 方案7:制备通式21化合物的路线,其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文对通式(I)给出的含义,且通式20的胺具有NH_3、H_2NCH_3、HNC_2H_5或$HN(CH_3)_2$的含义。

[2469] 通式26的化合物可以由酮22通过形成相应的磺酸盐23然后进行Suzuki偶联得到通式24的化合物来制备(方案8)。随后氢化成通式25的化合物,然后裂解叔丁氧基羰基保护基,得到通式26的胺。所有反应类型对于本领域技术人员来说都是已知的。代替叔丁氧基羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene于“Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版,Wiley 2006)。通式22

的化合物是可商购的或描述于文献中。

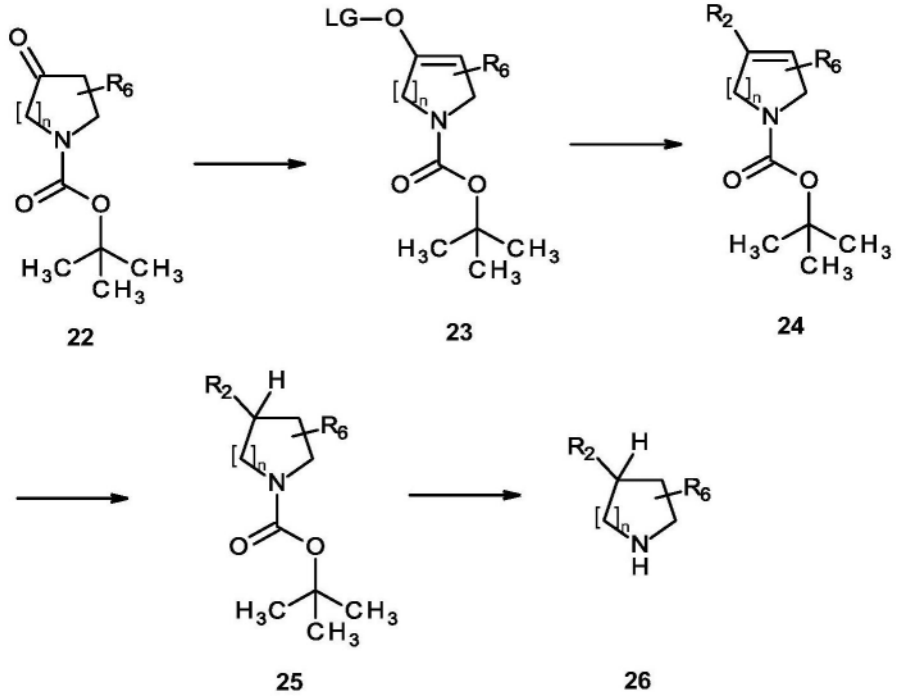
[2470] 将22转化为通式23的化合物的典型条件是本领域技术人员已知的。例如,22与磺酰化试剂如九氟丁磺酰氟化物(对于LG-O=[(九氟丁基)磺酰基]氧基或N,N-苯基双三氟甲烷磺酰亚胺(对于LG-O=[(三氟甲基)磺酰基]氧基)、碱例如双-(三甲基甲硅烷基)-氨基锂在有机溶剂例如THF中反应(参见例如WO2017/158619中的步骤)。

[2471] 用于将通式23的化合物转化为通式24的化合物的Suzuki反应的典型条件是本领域技术人员已知的。例如,23可以与硼酸衍生物R^2-B(OR)$_2$反应得到式24的化合物。硼酸衍生物可以是硼酸(R=-H)或硼酸的酯,例如,它的异丙基酯(R=-CH(CH$_3$)$_2$),优选衍生自频哪醇的酯,其中硼酸中间体形成2-芳基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(dioxaborolane)(R-R=-C(CH$_3$)$_2$-C(CH$_2$)$_2$-)。偶联反应由钯催化剂催化,例如由Pd(0)催化剂如四(三苯基膦)钯(0)[Pd(PPh$_3$)$_4$]、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)[Pd2(dba)$_3$],或由Pd(II)催化剂如二氯双(三苯基膦)-钯(II)[Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$]、乙酸钯(II)和三苯基膦或4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨作为配体,或由[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯。该反应优选在溶剂如1,2-二甲氧基乙烷、二噁烷、DMF、DME、THF或异丙醇与水的混合物中并在碱如碳酸钾、碳酸氢钠或磷酸钾的存在下进行。综述参见D.G.Hall,Boronic Acids,2005WILEY-VCH Verlag GmbH&Co.KGaA,Weinheim,ISBN 3-527-30991-8和其中引用的参考文献)。反应在室温(即约20℃)至相应溶剂沸点的温度下进行。此外,反应可以使用压力管和微波炉在高于沸点的温度下进行。所述反应优选在1至36小时的反应时间后完成。

[2472] 将通式24的化合物转化为通式25的化合物的氢化反应的典型条件是本领域技术人员已知的。例如,24可以与氢气和催化剂如10%钯活性炭在有机溶剂如甲醇或乙醇中反应(参见例如Bioorganic and medical chemistry letters,2000,10,1625-1628)。

[2473] 通式26的化合物可以由Boc保护的胺25通过在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧羰基保护基来制备。代替叔丁氧基羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene于"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。

[2474]



[2475] 方案8:制备通式26化合物的路线,其中R^2、R^6和n具有如上文对通式(I)给出的含义,且LG-O具有磺酰基氧基离去基团如[(三氟甲基)磺酰基]氧基或[(九氟丁基)磺酰基]氧基的含义。

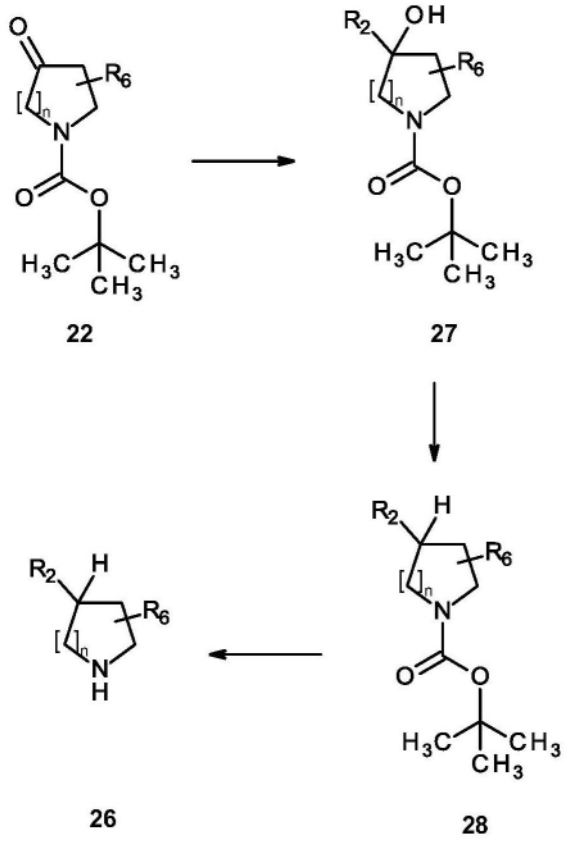
[2476] 或者,通式26的化合物可以由酮22经由本领域技术人员已知的格氏反应(经由通式27的化合物)然后在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)还原除去羟基(经由通式28的化合物)并除去叔丁氧羰基保护基(方案9)。代替叔丁氧基羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene于"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。通式22的化合物是可商购的或描述于文献中。

[2477] 例如,通式22的化合物可以与有机金属试剂R^2-[金属]例如[金属]=MgBr或MgCl或Li在有机溶剂如THF或乙醚中反应,得到通式27的化合物(参见例如Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2012,22,2560-2564中的步骤)。

[2478] 在随后的反应中,通式27的羟基化合物可以转化为通式28的化合物。步骤是技术人员已知的。例如可以使用在有机溶剂如二氯甲烷中的三乙基硅烷、三氟乙酸(参见例如US2005/9838中的步骤)或氢化条件如在醇如甲醇中的10%Pd/C上的氢气(参见例如WO2011/70080)。

[2479] 在随后的步骤中,通式26的化合物可以由Boc保护的胺28通过在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧羰基保护基来制备。

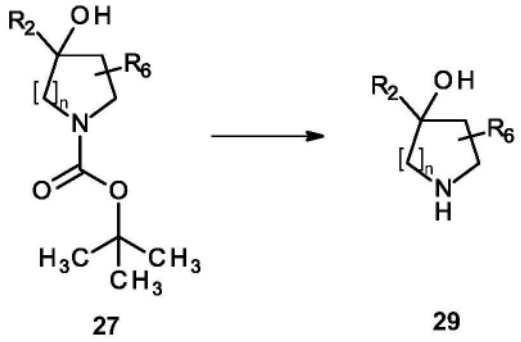
[2480]



[2481] 方案9:制备通式26化合物的替代途径,其中R^2、R^6和n具有如上文对通式(I)给出的含义。

[2482] 通式29的羟基化合物可以由Boc保护的胺27通过在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧羰基保护基来制备(方案10)。代替叔丁氧羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene于"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。

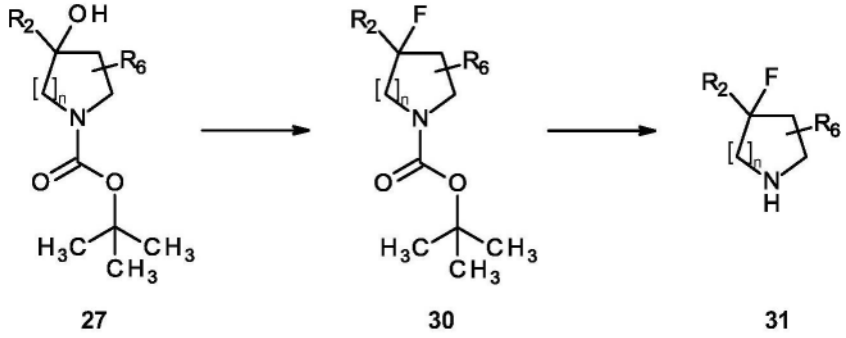
[2483]



[2484] 方案10:制备通式29化合物的路线,其中R^2、R^6和n具有如上文对通式(I)给出的含义。

[2485] 通式31的氟化合物可以由醇27通过氟化反应,然后在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧基羰基保护基来制备(方案11)。代替叔丁氧羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene于"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。例如,醇27可以在有机溶剂例如二氯甲烷中与氟化试剂例如二乙基氨基-三氟化硫反应以产生通

式30的化合物(参见例如WO2015/74064中的步骤)。

[2486] 

[2487] 方案11:制备通式31化合物的路线,其中R^2、R^6和n具有如上文对通式(I)给出的含义。

[2488] 通式37的化合物可以由通式32的相应酯通过芳基化为通式33的化合物来制备(方案12)。酯33可以转化为相应的醛34,随后通过烯化反应例如Wittig型反应转化为烯烃35。然后可以将通式35的化合物氢化以提供通式36的化合物。在酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧羰基保护基得到通式37的化合物。代替叔丁氧基羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene于"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。该序列的所有反应是本领域技术人员已知的。通式32的化合物是可商购的或描述于文献中。

[2489] 将酯32转化为酯33的典型条件是例如碱如正丁基锂和N-环己基-环己胺、钯催化剂如三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿络合物和配体如三叔丁基膦四氟硼酸盐在有机溶剂如甲苯中在升高的温度下(参见例如WO2005/87752中的步骤)。

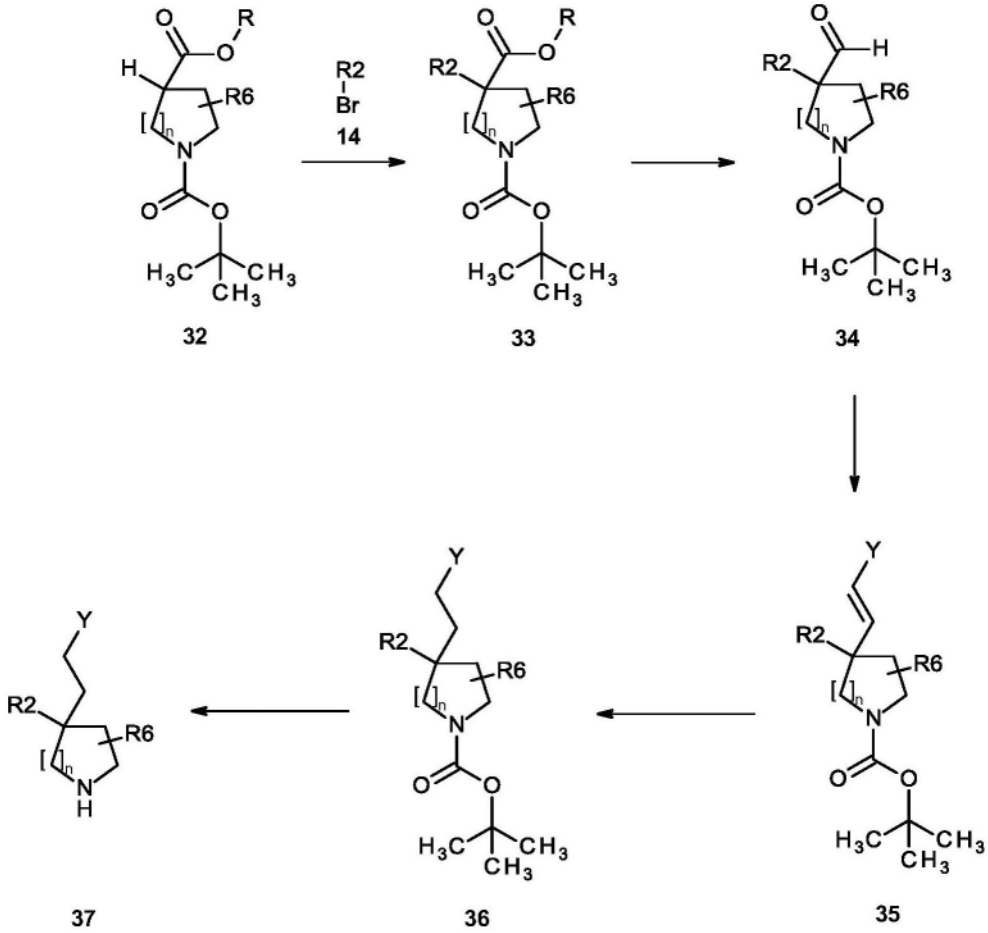
[2490] 酯33向醛34的转化通常以两步步骤进行。在第一步中,酯被还原成相应的醇。典型的反应条件是在有机溶剂例如THF或二乙醚中的还原剂例如$LiAlH_4$/二乙醚(参见例如Journal of Medicinal Chemistry,1994,37,113-124)。在第二步中,醇被氧化成相应的醛34。典型的反应条件是例如Swern氧化条件如DMSO,草酰氯,碱如三甲基胺在有机溶剂如二氯甲烷中(参见例如Journal of Medicinal Chemistry,1994,37,113-124)。替代的还原/氧化条件是本领域技术人员已知的。

[2491] 醛34转化为烯烃35的典型反应条件是本领域技术人员已知的。例如,可以使用Wittig型反应条件例如烷基三苯基溴化磷、碱例如叔丁醇钠在有机溶剂例如四氢呋喃中(参见例如Organic Letters,2008,10,4561-4564)。

[2492] 烯烃35转化为烷烃36的典型氢化条件是本领域技术人员已知的。例如,在有机溶剂(例如甲醇或乙醇)中氢化催化剂(例如10%钯活性炭)(参见例如Bioorganic and Medicinal Chemistry,2005,13,5623-5634)。

[2493] 通式36化合物中叔丁氧基羰基保护基的脱保护的典型反应条件是酸,例如三氟乙酸或盐酸,得到通式37化合物。

[2494]



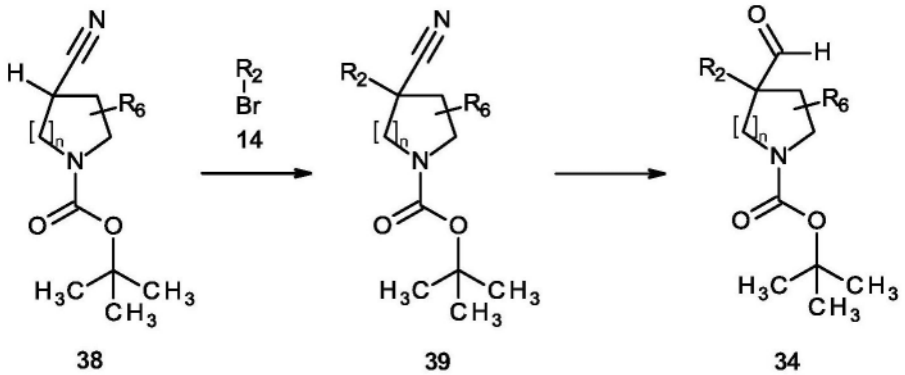
[2495] 方案12:制备通式37化合物的路线,其中R^2、R^6和n具有上文对通式(I)给出的含义,且R具有甲基、乙基或叔丁基的含义并且Y具有甲基和乙基的含义。

[2496] 或者,通式34的化合物可以由相应的腈38经由用溴化物14芳基化为通式39的化合物并随后将腈39还原为醛34来制备。所有反应对于本领域技术人员是已知的(方案13)。

[2497] 腈38转化为腈39的典型条件是例如碱如六甲基二硅氮烷钠在有机溶剂如甲苯中,随后加入溴化物14,钯催化剂如二乙酸钯和配体如2,2'-双-(二苯基膦基)-1,1'-联萘在有机溶剂如甲苯中(参见例如Journal of the American Chemical Society,2002,124,9330-9331)。

[2498] 腈38转化为醛34的典型反应条件是还原剂如氢化二异丁基铝在有机溶剂如甲苯中(参见例如Tetrahedron Letters,2011,52,6058-6060)。

[2499]



[2500] 方案13:制备通式34化合物的路线,其中R_2、R_6和n具有如上文对通式(I)给出的含

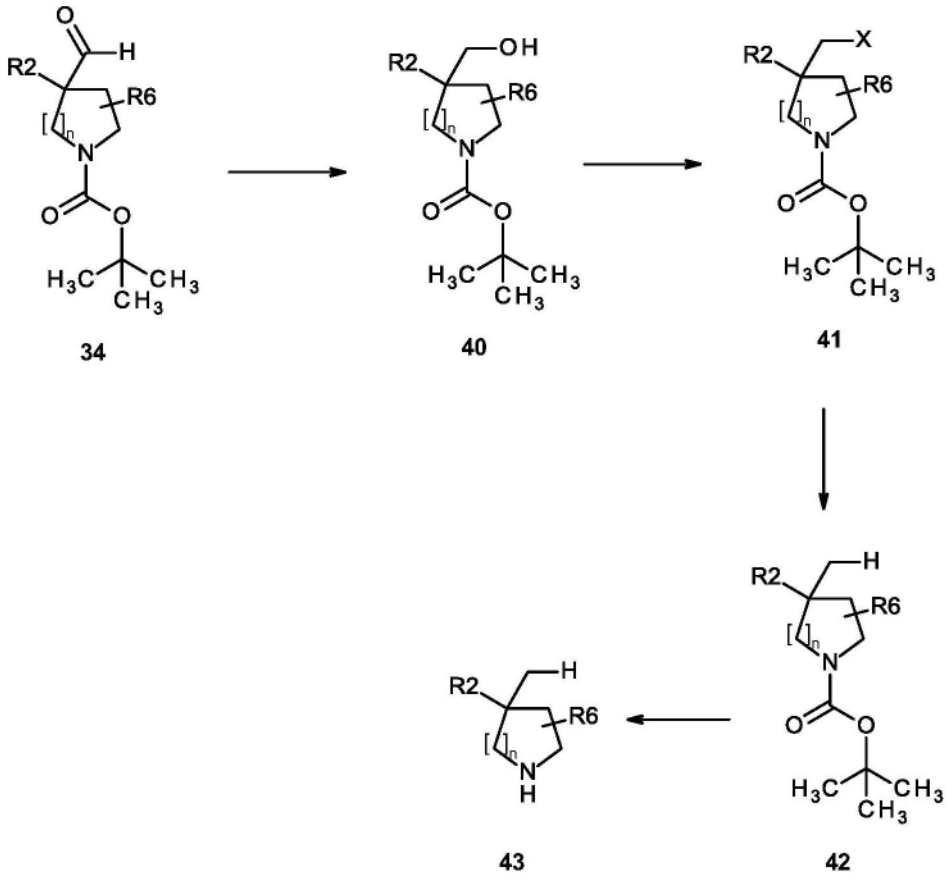
义。

[2501] 通式43的化合物可以由醛34通过将醛34还原为其相应的醇35并随后转化为卤化物41(X=Br、I)来制备(方案14)。然后可以将卤化物41还原成通式42的化合物。在酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧基羰基保护基得到通式43的化合物。代替叔丁氧基羰基,其他合适的保护基可以用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene在"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。该序列的所有反应是本领域技术人员已知的。

[2502] 在第一步中,醛34被还原成相应的醇40。典型的反应条件是还原剂例如$LiAlH_4$/二乙醚在有机溶剂例如THF或二乙醚中(参见例如Journal of Medicinal Chemistry,1994,37,113-124)。

[2503] 将通式40的醇转化为相应的卤化物41的反应条件是本领域技术人员已知的。对于X=Br,通常使用在有机溶剂(例如二氯甲烷)中的溴化试剂如N-溴代琥珀酰亚胺、三苯基膦(参见例如European Journal of Medicinal Chemistry,2016,109,75-88或WO2006/50506中的步骤)。对于Hal=I,通常使用在有机溶剂如THF、二氯甲烷或甲苯中碘化试剂如碘、三苯基膦,含有或不含有碱如1H-咪唑(参见例如Organic and Biomolecular Chemistry,2014,12,783-794)。将卤化物41转化为相应的通式42化合物的反应条件是本领域技术人员已知的。通常,例如对于Hal=溴,使用在有机溶剂如二甲基亚砜中的氢源如四氢硼酸钠(参见例如Organic Letters,2006,8,3813-3816)。通常例如,对于X=碘,使用在有机溶剂如甲醇或乙醇中的氢源如氢气,催化剂如10%钯活性炭,碱如三乙胺(参见例如专利US2015/232481中的步骤)。

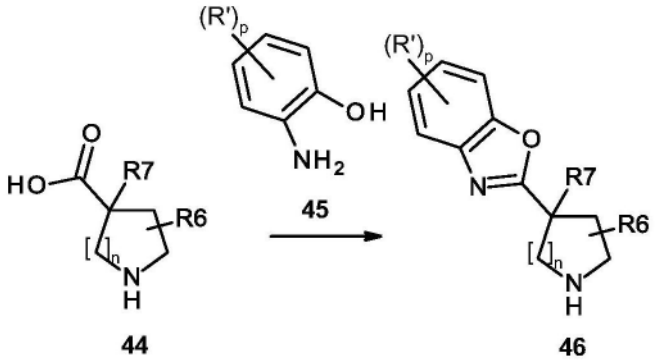
[2504] 通式42化合物中叔丁氧基羰基保护基的脱保护的典型反应条件是酸,例如三氟乙酸或盐酸,产生通式43化合物。



[2505]

[2506] 方案14:制备通式43化合物的路线,其中R^2、R^6和n具有如上文对通式(I)给出的含义,且X具有碘或溴的含义。

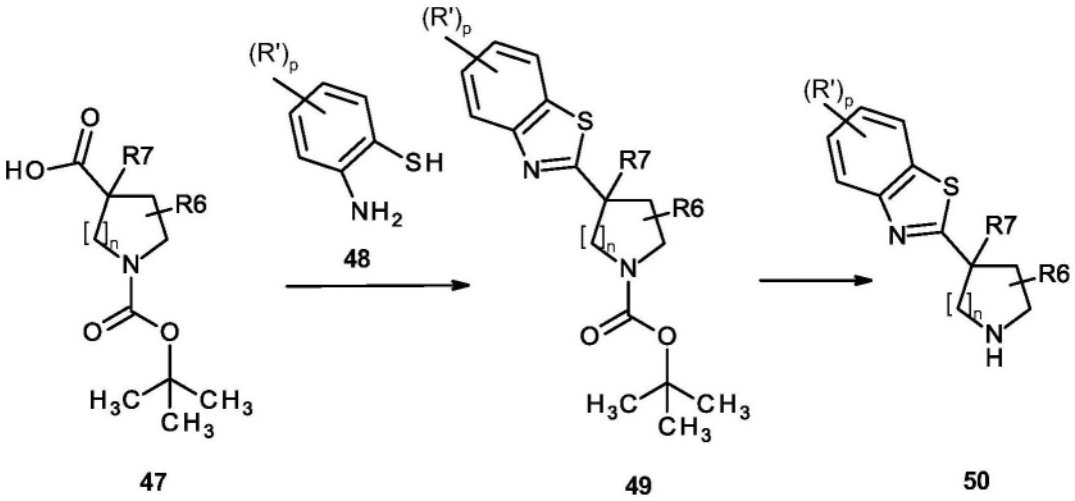
[2507] 通式46的苯并噁唑可以由羧酸44和2-氨基苯酚45通过缩合反应,然后在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧基羰基保护基来制备(方案15)。代替叔丁氧羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene在"Protective Groups in Organic Synthesis",第4版,Wiley 2006)。例如,羧酸44和2-氨基苯酚45可以在升高的温度下在多磷酸中反应以产生通式46的化合物。通式44或45的化合物可商购获得或描述于文献中。

[2508] 

[2509] 方案15:制备通式46化合物的路线,其中R^6、R^7和n具有如上文对通式(I)给出的含义,p代表0、1、2或3的整数,且R'代表如上文对通式(I)化合物所定义的杂芳基R^2的取代基。

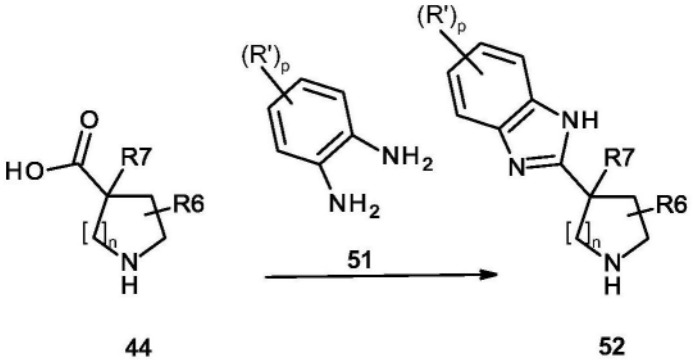
[2510] 通式50的苯并噻唑可由羧酸47和2-氨基苯硫酚48通过缩合反应,然后在本领域技术人员已知的酸性条件下(例如用三氟乙酸或盐酸)除去叔丁氧基羰基保护基来制备(方案

16)。代替叔丁氧基羰基,其他合适的保护基可用于本领域技术人员已知的该序列(参见例如P.G.M.Wuts和T.W.Greene在“Protective Groups in Organic Synthesis”,第4版,Wiley 2006)。例如,羧酸47和2-氨基苯酚48可以与碱例如三乙胺或二异丙基乙胺和丙基膦酸酐(T3P)在升高的温度下反应以产生通式49的化合物。通式47或48的化合物是可商购的或描述于文献中。

[2511] 

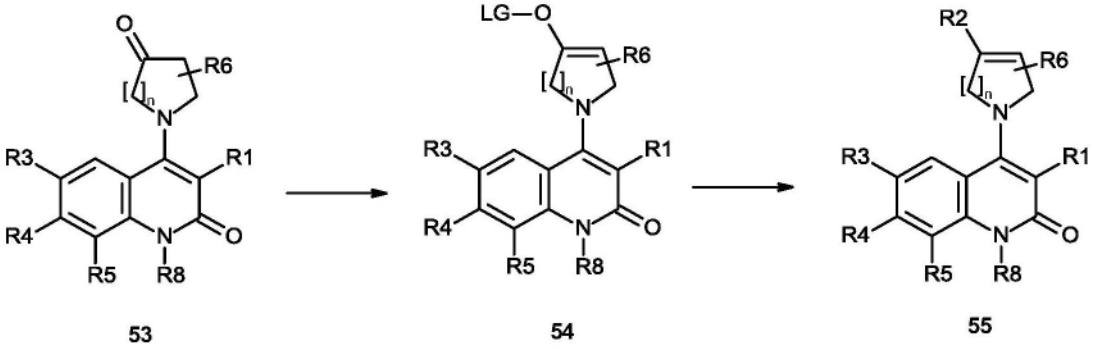
[2512] 方案16:制备通式50化合物的路线,其中R^6、R^7和n具有如上文对通式(I)给出的含义,p代表0、1、2或3的整数,且R’代表如上文对通式(I)的化合物所定义的杂芳基R^2的取代基。

[2513] 通式52的苯并咪唑可以由羧酸44和1,2-二氨基苯51通过本领域技术人员已知的缩合制备(方案17)。例如,羧酸44和1,2-二氨基苯51可以在升高的温度下在多磷酸中反应,产生通式52的化合物(参见例如European Journal of Medicinal Chemistry,2017,126,24-35)。通式44或51的化合物是可商购的或描述于文献中。

[2514] 

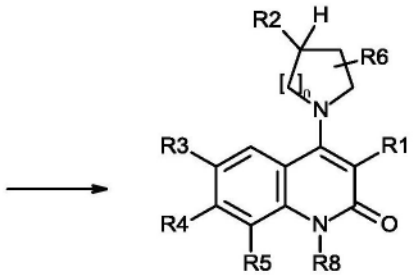
[2515] 方案17:制备通式52的化合物的路线,其中R^6、R^7和n具有如上通式(I)给出的含义,p代表0、1、2或3的整数,且R’代表如上文对通式(I)的化合物所定义的杂芳基R^2的取代基。

[2516] 通常,产生本发明式(I)的化合物或构建本发明式(I)的化合物的胺部分的合成步骤的顺序可以互换,例如26(方案8、9)、29(方案10)、31(方案11)、37(方案12)、43(方案14)、46(方案15)、50(方案16)或52(方案17)。进行从53至56的转化所需的合成条件通常是相当的,或可以由本领域技术人员容易地调整(方案18和19)。前体如53或57可根据前述的步骤产生(方案3和6)。



53 54 55

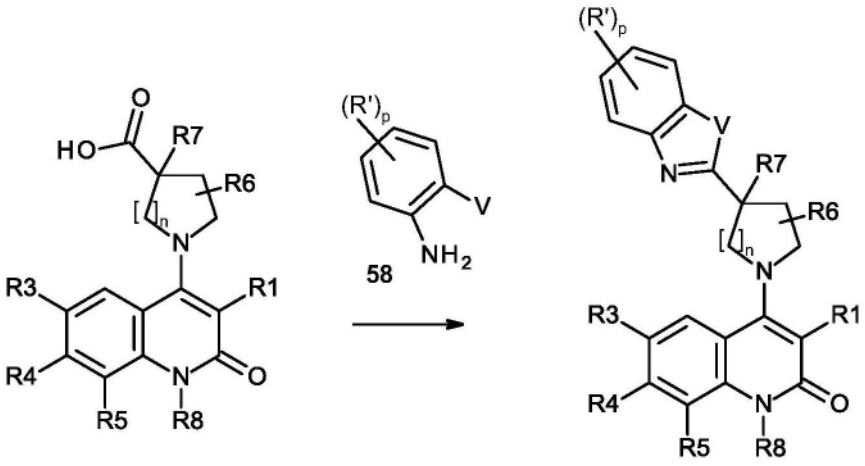
[2517]



56

[2518] 方案18:制备通式56化合物的路线,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文对通式(I)给出的含义。

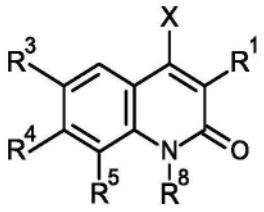
[2519]



57 58 59

[2520] 方案19:制备通式59化合物的路线,其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n具有如上文对通式(I)给出的含义,p代表0、1、2或3的整数,且R'代表如上文通式(I)的化合物所定义的杂芳基R^2的取代基,且V代表选自NH、NR'、O和SH的基团,其中R'代表如上文通式(I)化合物所定义的杂芳基R^2的取代基。

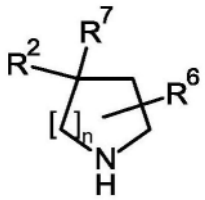
[2521] 根据第二方面,本发明涵盖制备通式(I)化合物的方法,所述方法包括以下步骤:使通式(II)的中间体化合物:

[2522] 

(II),

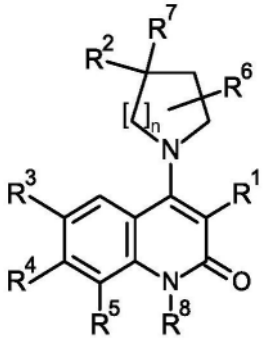
[2523] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^8如上文定义的通式(I)化合物所定义,且X具有氯或溴的含义,

[2524] 与通式(III)的化合物反应:

[2525] 

(III),

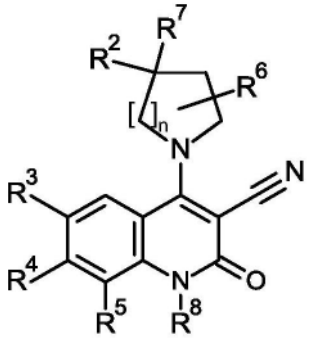
[2526] 其中R^2、R^6、R^7和n如上文定义的通式(I)化合物所定义,由此得到通式(I)的化合物:

[2527] 

(I),

[2528] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文所定义。

[2529] 根据第二方面的第二实施方案,本发明涵盖制备通式(I-b)化合物的方法,所述化合物是其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且R^1代表氨基甲酰基的通式(I)化合物,所述方法包含以下步骤:使通式(I-a)的化合物:

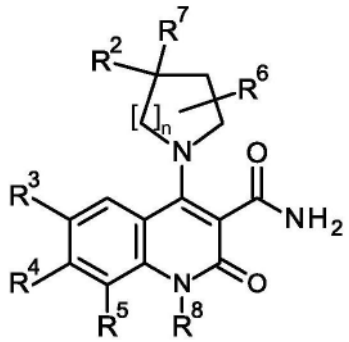
[2530] 

[2531] (I-a),

[2532] 其为其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且R^1代表氰基的通式(I)的化合物,

[2533] 与乙酸钯(II)和乙醛肟反应，

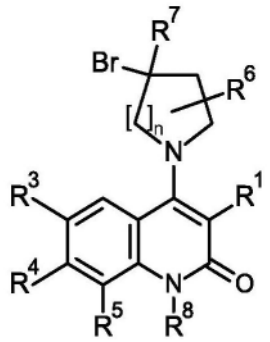
[2534] 由此得到通式(I-b)的化合物：

[2535] 

(I-b)，

[2536] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义，R^1代表氨基甲酰基。

[2537] 根据第二方面的第三实施方案，本发明涵盖制备通式(I)化合物的方法，所述方法包含以下步骤：使通式(IV)的中间体化合物：

[2538] 

(IV)，

[2539] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

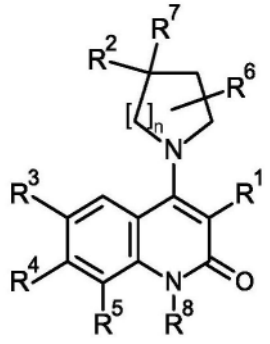
[2540] 在光氧化还原催化剂和镍预催化剂的存在下，与通式(V)的化合物反应：

[2541] R^2-Br

[2542] (V)，

[2543] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[2544] 由此得到通式(I)的化合物：

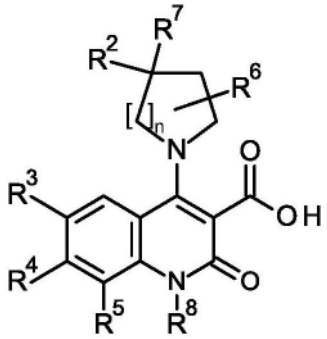
[2545] 

(I)，

[2546] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义。

[2547] 根据第二方面的第四实施方案，本发明涵盖制备通式(I-d)化合物的方法，所述化

合物是其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且R^1代表-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5或-C(=O)N$(CH_3)_2$基团的通式(I)的化合物,所述方法包含以下步骤:使通式(I-c)化合物:

[2548] 

(I-c),

[2549] 其为其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且R^1代表羧基的通式(I)的化合物,

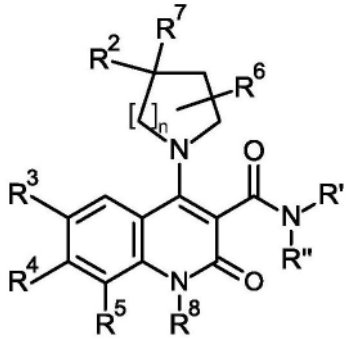
[2550] 与通式(VI)的化合物反应:

[2551] 

(VI),

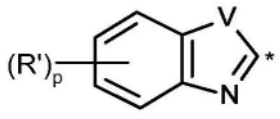
[2552] 所述化合物为NH_3、H_2NCH_3、$H_2NCH_2CH_3$或$HN(CH_3)_2$,或其盐,

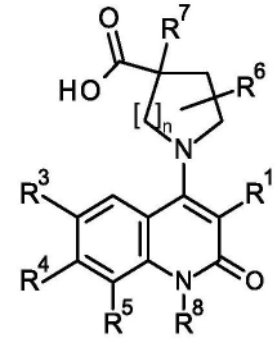
[2553] 由此得到通式(I-d)的化合物:

[2554] 

(I-d),

[2555] 其为其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义,且R^1代表基团-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5或-C(=O)N$(CH_3)_2$的通式(I)的化合物。

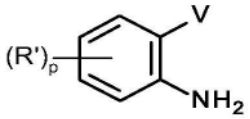
[2556] 根据第二方面的第五实施方案,本发明涵盖制备通式(I-e)化合物的方法,所述化合物是这样的通式(I)化合物,其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义,且R^2代表基团  其中“*”代表所述基团与分子其余部分的连接点,V代表基团O、S、NH或NR',R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基,且p代表0、1、2或3的整数,所述方法包含以下步骤:使通式(VII)化合物:

[2557] 

(VII),

[2558] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

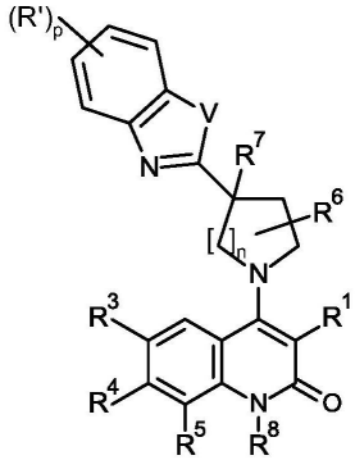
[2559] 与通式(VIII)的化合物反应：

[2560] 

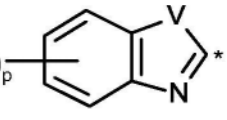
(VIII),

[2561] 其中R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基，p代表0、1、2或3的整数，V代表基团OH、SH、NH_2或N(H)R'，且R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基，

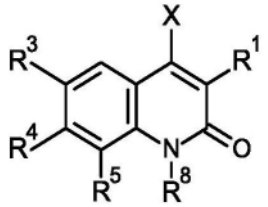
[2562] 由此得到通式(I-e)的化合物：

[2563] 

(I-e),

[2564] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义，R^2代表基团其中“*”代表所述基团与分子其余部分的连接点，V表示基团O、S、NH或NR'，R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基，且p代表0、1、2或3的整数。

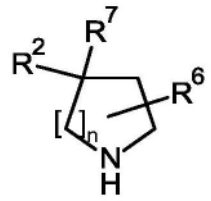
[2565] 根据第三方面，本发明涵盖制备通式(I)化合物的方法，所述方法包含以下步骤：使通式(II)的中间体化合物：

[2566] 

(II),

[2567] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^8如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且X具有氯或溴的含义,

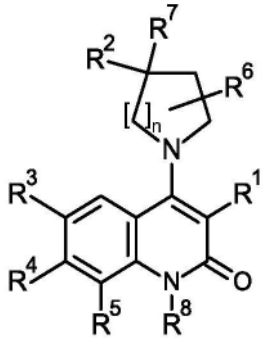
[2568] 与通式(III)的化合物反应:

[2569] 

(III),

[2570] 其中R^2、R^6、R^7和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,

[2571] 由此得到通式(I)的化合物:

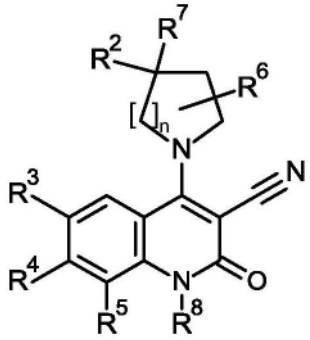
[2572] 

(I),

[2573] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义,

[2574] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂化物、盐和/或此类盐的溶剂化物。

[2575] 根据第三方面的第二实施方案,本发明涵盖制备通式(I-b)化合物的方法,所述化合物是其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且R^1表示氨基甲酰基的通式(I)化合物,所述方法包含以下步骤:使通式(I-a)化合物:

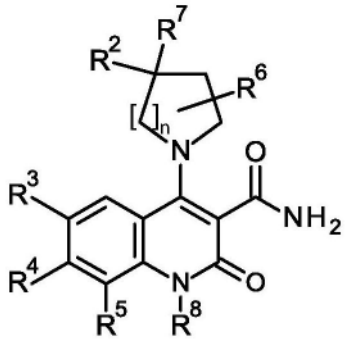
[2576] 

(I-a),

[2577] 其为其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且R^1表示氰基的通式(I)的化合物,

[2578] 与乙酸钯(II)和乙醛肟反应,

[2579] 由此得到通式(I-b)的化合物:

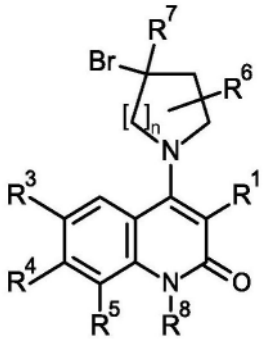
[2580] 

(I-b),

[2581] 其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义,且R^1代表氨基甲酰基,

[2582] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂化物、盐和/或此类盐的溶剂化物。

[2583] 根据第三方面的第三实施方案中,本发明涵盖制备通式(I)化合物的方法,所述方法包含以下步骤:使通式(IV)的中间体化合物:

[2584] 

(IV),

[2585] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,

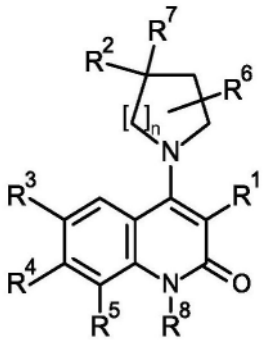
[2586] 在光氧化还原催化剂和镍预催化剂存在下,与通式(V)的化合物反应:

[2587] R^2—Br

[2588] (V),

[2589] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义，

[2590] 从而得到通式(I)的化合物：

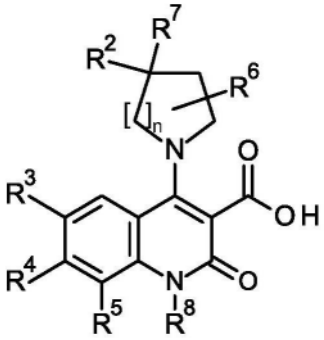
[2591] 

(I),

[2592] 其中R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义，

[2593] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂化物、盐和/或此类盐的溶剂化物。

[2594] 根据第三方面的第四实施方案，本发明涵盖制备通式(I-d)化合物的方法，所述化合物是通式(I)化合物，其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义，且R^1代表-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5或-C(=O)N$(CH_3)_2$基团，所述方法包含以下步骤：使通式(I-c)化合物：

[2595] 

(I-c),

[2596] 其为其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义，且R^1代表羧基的通式(I)的化合物，

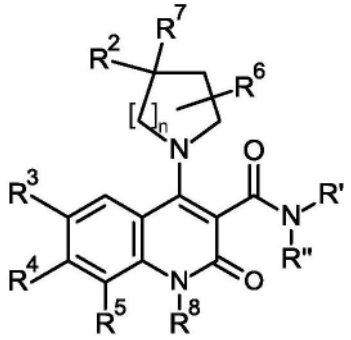
[2597] 与通式(VI)的化合物反应：

[2598] 

(VI),

[2599] 其中化合物是NH_3、H_2NCH_3、$H_2NCH_2CH_3$或$HN(CH_3)_2$，或其盐，

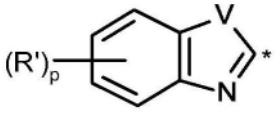
[2600] 由此得到通式(I-d)的化合物：

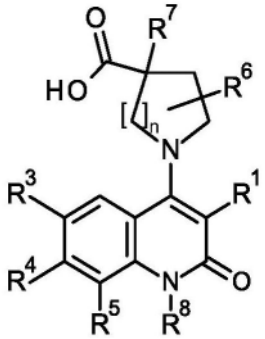
[2601] 

(I-d),

[2602] 其为其中R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义,并且R^1代表基团-C(=O)NH_2、-C(=O)N(H)CH_3、-C(=O)N(H)C_2H_5或-C(=O)$N(CH_3)_2$的通式(I)的化合物,

[2603] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂化物、盐和/或此类盐的溶剂化物。

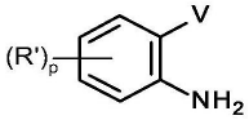
[2604] 根据第二方面的第五实施方案,本发明涵盖制备通式(I-e)化合物的方法,所述化合物是这样的通式(I)化合物,其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义,R^2代表基团  其中"*"代表所述基团与分子其余部分的连接点,V代表基团O、S、NH或NR',R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基,且p代表0、1、2或3的整数,所述方法包含以下步骤:使通式(VII)化合物:

[2605] 

(VII),

[2606] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义,

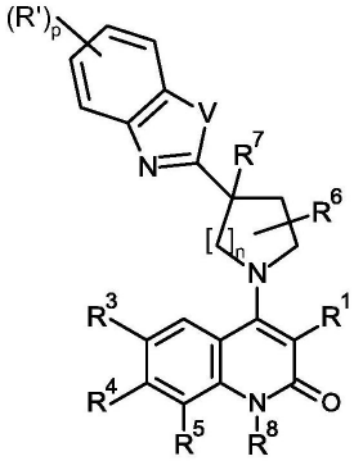
[2607] 与通式(VIII)的化合物反应:

[2608] 

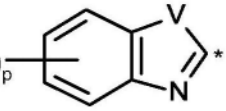
(VIII),

[2609] 其中R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2,p代表0、1、2或3的整数,V代表基团OH、SH、NH_2或N(H)R',且R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基,

[2610] 由此得到通式(I-e)的化合物:

[2611] 

(I-e),

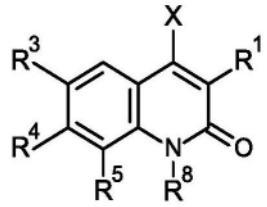
[2612] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上定义，R^2代表基团，其中“*”代表所述基团与分子其余部分的连接点，V代表基团O、S、NH或NR’，R’代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基，且p代表0、1、2或3的整数，

[2613] 然后任选地使用相应的(i)溶剂和/或(ii)碱或酸将所述化合物转化成溶剂化物、盐和/或此类盐的溶剂化物。

[2614] 本发明涵盖制备本发明通式(I)化合物的方法，所述方法包括如本文实验部分中所述的步骤。

[2615] 根据第四方面，本发明涵盖可用于制备上述通式(I)化合物的中间体化合物。

[2616] 特别地，本发明涵盖通式(II)的中间体化合物：

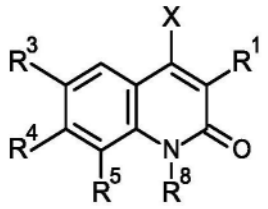
[2617] 

(II),

[2618] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^8如上文定义的通式(I)的化合物所定义，且X具有氯或溴的含义。

[2619] 根据第五方面，本发明涵盖中间体化合物在制备如上定义的通式(I)化合物中的用途。

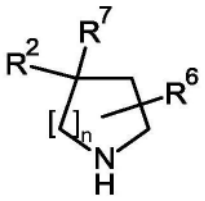
[2620] 特别地，本发明涵盖通式(II)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途：

[2621] 

(II),

[2622] 其中R^1、R^3、R^4、R^5和R^8如上文定义的通式(I)的化合物所定义,且X具有氯或溴的含义。

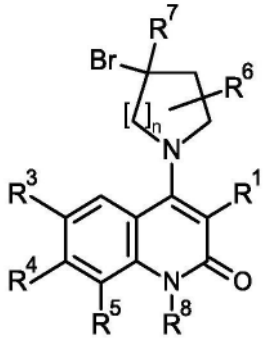
[2623] 特别地,本发明涵盖通式(III)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途:

[2624] 

(III),

[2625] 其中R^2、R^6、R^7和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义。

[2626] 特别地,本发明涵盖通式(IV)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途:

[2627] 

(IV),

[2628] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义。

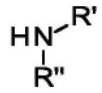
[2629] 特别地,本发明涵盖通式(V)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途:

[2630] R^2—Br

[2631] (V),

[2632] 其中R^2如上文定义的通式(I)的化合物所定义。

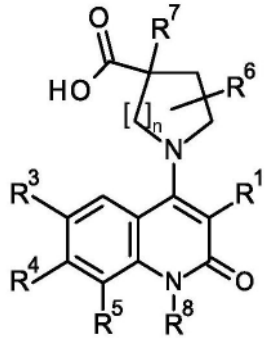
[2633] 特别地,本发明涵盖通式(VI)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途:

[2634] 

(VI),

[2635] 所述化合物是NH_3、H_2NCH_3、$H_2NCH_2CH_3$或$HN(CH_3)_2$或其盐。

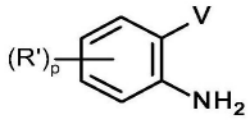
[2636] 特别地,本发明涵盖通式(VII)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途:

[2637] 

(VII),

[2638] 其中R^1、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8和n如上文定义的通式(I)的化合物所定义。

[2639] 特别地,本发明涵盖通式(VIII)的中间体化合物用于制备如上定义的通式(I)化合物的用途:

[2640] 

(VIII),

[2641] 其中R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基,p代表0、1、2或3的整数,V代表基团OH、SH、NH_2或N(H)R',且R'代表如上文定义的通式(I)的化合物所定义的基团R^2的取代基。

[2642] 本发明涵盖在下文实施例部分中公开的中间体化合物。

[2643] 本发明涵盖了在下文实施例部分中公开的中间体化合物的用途。

[2644] 本发明涵盖上述通式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)和(VIII)的中间体化合物在本发明的任何实施方案或方面内的任何子组合。

附图说明

[2645] 图1:人类DGKa M1至S735加上C末端Flag-Tag,DGKa_hu_1,如SEQ ID No.1下所述。

[2646] 图2:人DGKa M1至S735加上N末端Avi-Tag和C端Flag-Tag,DGKa_hu_1Avi,如SEQ ID No.2下所述。

[2647] 图3:SIINFEKL氨基酸序列,如在SEQ ID No.3下所述。

[2648] 图4:GCCACC DNA序列。

[2649] 图5:Flag-Tag序列,如SEQ ID No.4下所述。

[2650] 图6:OVA-30肽序列,如SEQ ID No.5下所述。

[2651] 实验部分

[2652] NMR峰形式如它们出现在光谱中一样进行说明,没有考虑可能的更高阶效应。根据出现在光谱中的信号形式说明多重性,没有考虑更高阶的NMR光谱效应。NMR信号的多重性:s＝单峰,d＝双峰,t＝三重峰,q＝四重峰,quin＝五重峰,spt＝七重峰(septed),br＝宽信号,m＝多重峰。NMR信号:以[ppm]计的位移。多重性的结合可以是例如dd＝双二重峰(doublet from doublet)。

[2653] 使用ACD/Labs的ACD/Name软件生成化学名称。在某些情况下,使用市售试剂的普遍接受的名称代替ACD/Name生成的名称。

[2654] 表1列出了本段和实施例部分中使用的缩写,只要它们没有在正文中解释。其他缩写具有本领域技术人员惯用它们本身的含义。表1:缩写

[2655] ACN 乙腈

[2656] AcOH 乙酸

[2657] ADP 二磷酸腺苷

[2658] AMP 一磷酸腺苷

[2659] ATP 三磷酸腺苷

[2660] BOC 叔丁氧基羰基

[2661] $CaCl_2$ 氯化钙

[2662] cAMP 环磷酸腺苷

[2663] $CDCl_3$ 氘代氯仿

[2664] CFSE 羧基荧光素琥珀酰亚胺酯

[2665] DAD 二极管阵列检测器

[2666] DEA 二乙胺

[2667] 4',6'-dF-5-CF_3-ppy 2-(2,4-二氟苯基)-5-(三氟甲基)吡啶

[2668] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[2669] DMSO-d_6 氘代二甲基亚砜

[2670] DMSO 二甲基亚砜

[2671] dtbbpy 4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶

[2672] DTT 二硫苏糖醇

[2673] ELSD 蒸发光散射检测器

[2674] ESIpos 电喷雾离子化正

[2675] Expl. 实施例

[2676] FBS 胎牛血清

[2677] HATU (7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐

[2678] HBTU O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐

[2679] HPLC 高压液相色谱

[2680] LCMS 液相色谱与质谱联用

[2681] LPS 脂多糖

[2682] $MgCl_2$ 氯化镁

[2683] mL 毫升

[2684] min. 分钟

[2685] MTBE 甲基叔丁基醚

[2686] NaCl 氯化钠

[2687] NP-40 壬基苯氧基聚乙氧基乙醇

[2688] PBMC 外周血单核细胞

[2689] PyBOP (苯并三唑-1-基)氧基三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐

[2690] RP-HPLC 反相高压液相色谱

[2691] Rt 保留时间

[2692] RT、rt 室温

[2693] sat. 饱和的

[2694] T3P 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三膦烷2,4,6-三氧化物

[2695] THF 四氢呋喃

[2696] TFA 三氟乙酸

[2697] TLC 薄层色谱

[2698] TNFα 肿瘤坏死因子α

[2699] μM 微摩尔

[2700] UPLC 超高效色谱

[2701] 通过以下实施例说明本申请中描述的本发明的各个方面,这些实施例不意味着以任何方式限制本发明。

[2702] 本文所述的实施例测试实验用于说明本发明,并且本发明不限于所给出的实施例。

[2703] 实验部分—一般部分

[2704] 在实验部分中没有描述其合成的所有试剂是可商购的,或是已知的化合物或可以由本领域技术人员通过已知方法由已知化合物形成。

[2705] 根据本发明的方法生产的化合物和中间体可能需要纯化。有机化合物的纯化是本领域技术人员公知的,并且可以有几种纯化相同化合物的方式。在某些情况下,不需要纯化。在某些情况下,化合物可通过结晶纯化。在某些情况下,可以使用合适的溶剂搅拌出杂质。在某些情况下,可以通过色谱法纯化化合物,特别是快速色谱法,使用例如预填充的硅胶柱,例如BiotageSNAP柱**KP-Sil®**或**KP-NH®**与Biotage自动纯化系统(**SP4®**或Isolera **Four®**)和洗脱剂如已烷/乙酸乙酯或DCM/甲醇梯度结合。在某些情况下,化合物可以通过制备型HPLC纯化,使用例如配备有二极管阵列检测器和/或在线电喷雾离子化质谱仪的Waters自动纯化器结合合适的预填充反相柱和洗脱剂如梯度的水和乙腈,其可包含添加剂如三氟乙酸、甲酸或氨水。

[2706] 在某些情况下,如上所述的纯化方法可以提供以盐形式的具有足够碱性或酸性官能团的那些本发明化合物,例如在为足够碱性的本发明化合物的情况下,例如三氟乙酸盐或甲酸盐,或者在为足够酸性的本发明化合物的情况下,例如铵盐。这种类型的盐可以通过本领域技术人员已知的各种方法分别转化为其游离碱或游离酸形式,或在随后的生物测定中用作盐。应理解,分离的和如本文所述的本发明化合物的具体形式(例如盐、游离碱等)不

必要是其中所述化合物可用于生物测定以定量具体生物活性的唯一形式。

[2707] 色谱条件:

[2708] LC-MS(方法1):仪器:Waters Acquity UPLC MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C_{18} 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸(99%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

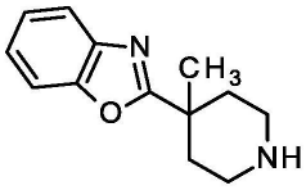
[2709] LC-MS(方法2):仪器:Waters Acquity UPLC MS SingleQuad;柱:Acquity UPLC BEH C_{18} 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.2体积%氨水(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流量0.8ml/min;温度:60℃;DAD扫描:210-400nm。

[2710] LC-MS(方法3):仪器:Agilent 1290UPLC MS 6230TOF;柱:BEH C 18 1.7μm,50x2.1mm;洗脱剂A:水+0.05体积%甲酸(99%);洗脱剂B:乙腈+0.05体积%甲酸(99%);梯度:0-1.7min 2-90%B,1.7-2.0min 90%B;流量1.2ml/min;温度:60℃;DAD扫描:190-400nm。

[2711] 实验部分—中间体

[2712] 中间体1

[2713] 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

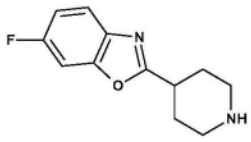
[2714] 

[2715] 将500mg 4-甲基哌啶-4-甲酸(3.5mmol,CAS 919354-20-4)和381mg 2-氨基苯酚(3.5mmol,CAS 95-55-6)在1.14g多磷酸中的混合物在180℃下搅拌5h。在约80℃下小心地加入水并在冷却至室温后,加入氢氧化钠溶液以达到pH=10。用乙酸乙酯萃取溶液3次。合并的有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,得到230mg标题化合物(29%收率)。

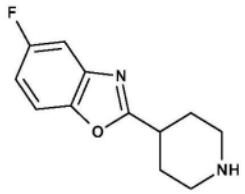
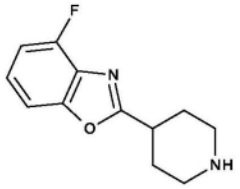
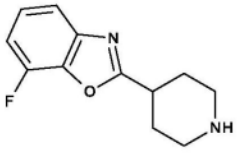
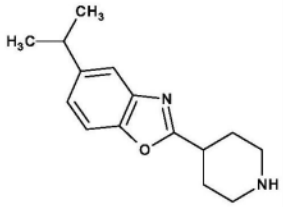
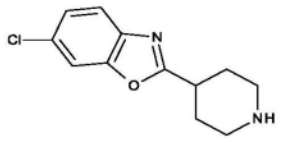
[2716] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.35(s,3H);1.53-1.62(m,2H);2.15-2.24(m,2H);2.56-2.60(m,2H);2.77-2.85(m,2H);7.31-7.38(m,2H);7.66-7.73(m,2H).

[2717] 表2:表2的中间体类似于中间体1由以下物质制备:4-哌啶-4-羧酸或4-甲基哌啶-4-羧酸和氨基苯酚,它们可商购或在本领域中被描述。

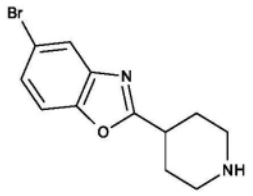
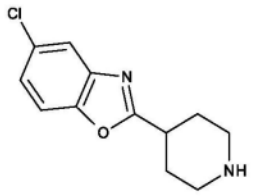
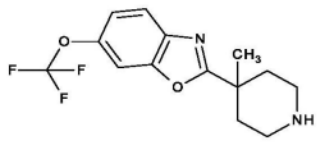
[2718]

中间体	结构	IUPAC 名称	分析
2		6-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.65-1.75 (m, 2H); 1.97-2.07 (m, 2H); 2.62-2.71 (m, 2H); 3.00-3.17 (m, 3H); 7.18-7.25 (m, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H)。
3		5-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.66 (dq, 2H); 1.98 (dd, 2H); 2.59 (dt,

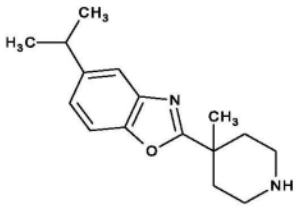
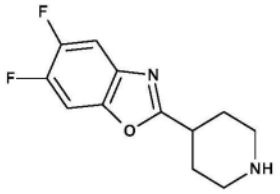
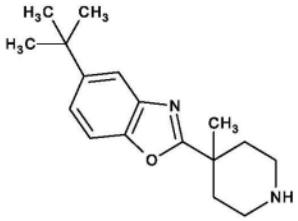
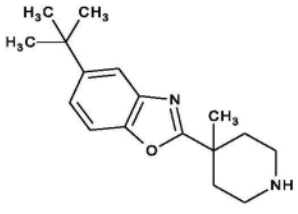
[2719]

中间体	结构	IUPAC 名称	分析
			2H); 2.98 (td, 2H); 3.07 (tt, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.71 (dd, 1H)。
4		4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.67 (dq, 2H); 1.99 (dd, 2H); 2.60 (dt, 2H); 2.99 (td, 2H); 3.10 (tt, 1H); 7.21 (ddd, 1H); 7.37 (td, 1H); 7.56 (dd, 1H)。
5		7-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.68 (dq, 2H); 2.00 (dd, 2H); 2.60 (dt, 2H); 2.99 (td, 2H); 3.12 (tt, 1H); 7.26-7.38 (m, 2H); 7.55 (dd, 1H)。
6		5-异丙基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.23 (d, 6H); 1.66 (dq, 2H); 1.96 (dd, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.94-3.08 (m, 4H); 7.22 (dd, 1H); 7.53 (s, 1H); 7.55 (d, 1H)。
7		6-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.66 (dq, 2H); 1.94-2.02 (m, 2H); 2.59

[2720]

中间体	结构	IUPAC 名称	分析
			(dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.08 (tt, 1H); 7.39 (dd, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.89 (d, 1H)。
8		5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.66 (dq, 2H); 1.94-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.08 (tt, 1H); 7.51 (dd, 1H); 7.67 (dd, 1H); 7.94 (d, 1H)。
9		5-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.66 (dq, 2H); 1.94-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.08 (tt, 1H); 7.40 (dd, 1H); 7.72 (d, 1H); 7.81 (d, 1H)。
10		2-(4-甲基哌啶-4-基)-6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.36 (s, 3H); 1.54-1.64 (m, 2H); 2.14-2.23 (m, 2H); 2.52-2.62 (m, 2H); 2.75-2.86 (m, 2H); 7.35-7.40 (m, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.88-7.92 (m, 1H)。

[2721]

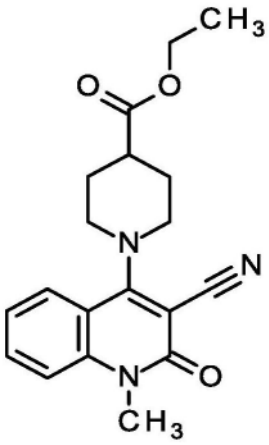
中间体	结构	IUPAC 名称	分析
11		5-异丙基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.24 (d, 6H); 1.33 (s, 3H); 1.51-1.60 (m, 2H); 2.14-2.22 (m, 2H); 2.53-2.60 (m, 2H); 2.81 (td, 2H); 3.00 (spt，1H); 7.23 (dd, 1H); 7.54-7.58 (m, H).
12		5,6-二氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.65 (dq, 2H); 1.92-2.02 (m, 2H); 2.59 (dt, 2H); 2.98 (td, 2H); 3.07 (tt, 1H); 7.87 (dd, 1H); 7.99 (dd, 1H)。
13		5-叔丁基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.33 (s, 9H); 1.35 (s, 3H); 1.52-1.62 (m, 2H); 2.15-2.24 (m, 2H); 2.52-2.61 (m, 2H); 2.76-2.85 (m, 2H); 7.40 (dd, 1H); 7.57 (d, 1H); 7.70 (s, 1H)。
14		2-(4-甲基哌啶-4-基)-5-(甲磺酰基)-1,3-苯并噁唑	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.38 (s, 3H); 1.56-1.65 (m, 2H); 2.17-2.25 (m, 2H); 2.52-2.62 (m, 2H); 2.82 (td, 2H);

[2722]

中间体	结构	IUPAC 名称	分析
			3.26 (s, 3H); 7.93 (dd, 1H); 7.98 (dd, 1H); 8.28 (dd, 1H)。

[2723] 中间体15

[2724] 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯

[2725] 

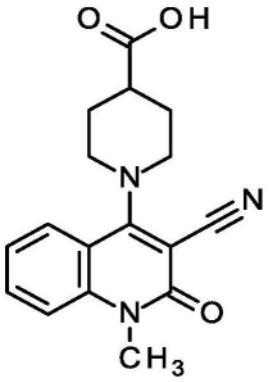
[2726] 向3g 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(13.7mmol,CAS 150617-68-8,WO2012009649中所述的合成,实施例1-化合物III)和7.2mL N,N-二异丙基乙胺(41mmol)在60mL 2-丙醇中的溶液中加入2.5mL哌啶-4-羧酸乙酯(16mmol,CAS 1126-09-6)并将反应在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用二氯甲烷萃取反应。将有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(flash chromatography)(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-3%)纯化,得到4.22g标题化合物(91%收率)。

[2727] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:1.32(m,3H),2.03(m,2H),2.16(m,2H),2.64(m,1H),3.50(m,2H),3.69(s,3H),3.80(dt,2H),4.22(m,2H),7.26(m,1H),7.37(m,1H),7.65(m,1H),7.81(m,1H)。

[2728] LC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=340$[M+H]^+$

[2729] 中间体16

[2730] 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸

[2731] 

[2732] 向4.21g 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯(12.4mmol,中间体15)在350mL THF和80mL乙醇中的溶液中加入74mL氢氧化锂(1.0M,

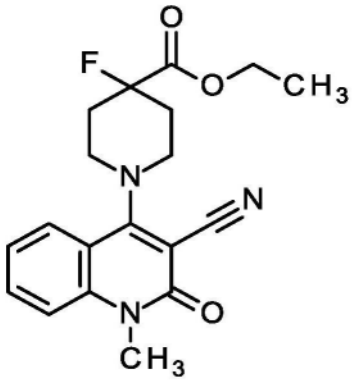
74mmol)并将混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用水稀释,并用氯化氢(4M)调节至pH=3-4,并用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并减压浓缩。得到3.81g标题化合物(94%收率,95%纯度)。

[2733] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.86(m,2H),2.02(br dd,2H),2.64(m,1H),3.44(m,2H),3.57(s,3H),3.72(m,2H),7.34(m,1H),7.56(m,1H),7.73(m,1H),7.82(m,1H),12.37(br s,1H)。

[2734] LC-MS(方法1):R_t=0.84min;MS(ESIpos):m/z=312[M+H]$^+$

[2735] 中间体17

[2736] 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-4-氟哌啶-4-羧酸乙酯

[2737] 

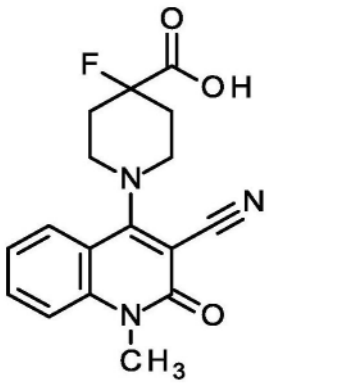
[2738] 向1g 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(4.57mmol,CAS 150617-68-8,WO2012009649中所述的合成,实施例1-化合物III)和2.4mL N,N-二异丙基乙胺(14mmol)在17mL 2-丙醇中的溶液中加入1.06g 4-氟哌啶-4-羧酸乙酯氯化氢盐(1:1)(5.03mmol,CAS 845909-49-1)并将反应在微波中在90℃下搅拌2h。使反应冷却至室温并倒入水中。将沉淀滤出,用乙醇洗涤并真空干燥。得到标题化合物,收率为78%(1.34g,95%纯度)。

[2739] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.27(t,3H),2.13(m,2H),2.32(m,2H),3.58(s,3H),3.68(m,4H),4.25(q,2H),7.35(td,1H),7.58(m,1H),7.75(m,1H),7.87(m,1H)。

[2740] LC-MS(方法1):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=358[M+H]$^+$

[2741] 中间体18

[2742] 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-4-氟哌啶-4-羧酸

[2743] 

[2744] 向1g 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-4-氟哌啶-4-羧酸乙酯(2.8mmol,中间体17)于80mL THF和20mL乙醇中的溶液中加入17mL氢氧化锂(1.0M,17mmol),并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应用水稀释并用氯化氢(4M)调节至pH=3-

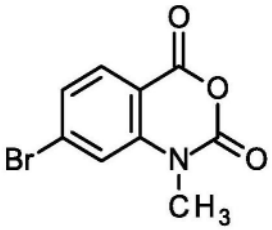
4。蒸发有机溶剂,将沉淀滤出,用水洗涤并真空干燥。得到782mg标题化合物(81％收率,95％纯度)。

[2745] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.10(m,2H),2.33(m,2H),3.58(s,3H),3.67(m,4H),7.35(m,1H),7.58(m,1H),7.75(m,1H),7.86(m,1H),13.49(m,1H)。

[2746] LC-MS(方法1):R_t=0.79min;MS(ESIpos):m/z=330[M+H]$^+$

[2747] 中间体19

[2748] 7-溴-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

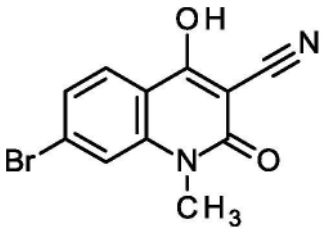
[2749] 

[2750] 在室温下,向50g 7-溴-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(207mmol,CAS 76561-16-5)和72mL N,N-二异丙基乙胺(413mmol)在400mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液中加入39mL碘甲烷(620mmol)并搅拌过夜。将反应冷却至0℃下并缓慢加入200mL水。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水洗涤并在50℃下的烘箱中干燥。得到48.1g标题化合物(91％收率)。

[2751] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.46(s,3H);7.52(dd,1H);7.70(d,1H);7.90(d,1H)。

[2752] 中间体20

[2753] 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

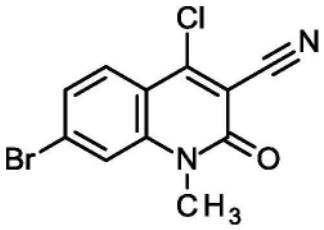
[2754] 

[2755] 在室温下,将40g 7-溴-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(156mmol,中间体19)在320mL THF中的溶液用170mL三乙胺(1.2mol)缓慢处理,然后加入25mL氰基乙酸乙酯(234mmol,CAS 105-56-6)。将反应在60℃下加热并在该温度下搅拌过夜。另外加入25mL氰基乙酸乙酯(234mmol)并将反应在70℃下另外搅拌5h。冷却至室温后,加入水并真空蒸发THF。通过加入盐酸(2M)将混合物酸化至pH=1并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层真空蒸发,并将残余物首先与己烷一起搅拌,倾析,然后与少量乙酸乙酯/己烷一起搅拌。将残余物过滤并以两批获得46g标题物质(106％收率)。

[2756] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.51(s,3H);6.67(bs,1H);7.46(dd,1H);7.71(d,1H);7.96(d,1H)。

[2757] 中间体21

[2758] 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

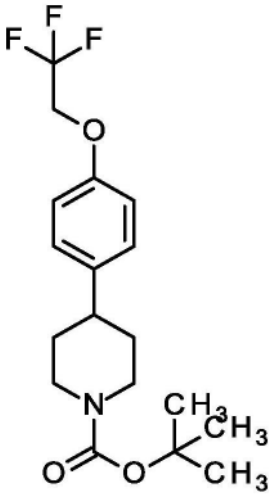
[2759] 

[2760] 将16g 7-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(57mmol,中间体20)和100mL三氯化磷(1.05mol)的混合物在90℃下搅拌过夜。冷却至室温后,加入己烷并过滤反应。用饱和碳酸氢钠溶液和水洗涤固体。将所得残余物在烘箱中在50℃下干燥过夜,得到13.2g标题化合物(77%收率)。

[2761] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.64(s,3H);7.66(dd,1H);7.94-7.98(m,H).

[2762] 中间体22

[2763] 4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2764] 

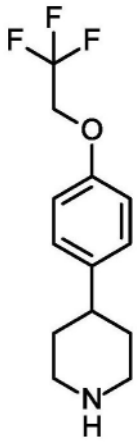
[2765] 将4g 1-溴-4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯(15.7mmol,CAS 106854-77-7),8.29g 4-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯(31.4mmol,CAS 180695-79-8),4.8mL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(16mmol),176mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(157μmol,CAS 870987-63-6),11mL 2,2,6,6-四甲基哌啶(63mmol),103mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(471μmol)和126mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(471μmol)的混合物在150mL N,N-二甲基乙酰胺和300mL(三氟甲基)苯的混合物中搅拌并用氩气脱气。搅拌反应并在455nm下照射6小时。将混合物减压浓缩,加入500mL水并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机相用水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-30%),得到1.9g标题化合物(34%收率)。

[2766] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:1.49(m,9H),1.58(m,2H),1.80(br d,2H),2.61(m,1H),2.80(m,2H),4.23(m,2H),4.34(m,2H),6.91(m,2H),7.15(m,H).

[2767] LC-MS(方法2):R_t=1.48min;MS(ESIpos):m/z=304.3$[M+H]^+$

[2768] 中间体23

[2769] 4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶

[2770] 

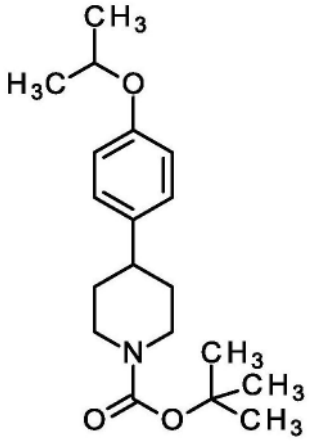
[2771] 向1.8g 4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.76mmol,中间体22)在31mL二氯甲烷中的溶液中加入3.7mL三氟乙酸(48mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到2.0g标题化合物的TFA盐(154%收率)。

[2772] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.83(m,4H),2.80(m,1H),3.01(m,2H),3.37(m,2H),4.71(m,2H),7.01(m,2H),7.18(m,2H),8.67(m,1H)。

[2773] LC-MS(方法2):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=260.7$[M+H]^+$

[2774] 中间体24

[2775] 4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

[2776] 

[2777] 将4.3g 1-溴-4-[(丙-2-基)氧基]苯(19.0mmol,CAS 6967-88-0),10g 4-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯(38.0mmol,CAS 180695-79-8),5.9mL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(19mmol),213mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(190μmol,CAS 870987-63-6),13mL 2,2,6,6-四甲基哌啶(76mmol),125mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(570μmol)和153mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(570μmol)的混合物在150mL N,N-二甲基乙酰胺和300mL(三氟甲基)苯的混合物中搅拌并用氩气脱气。将反应搅拌并在455nm 50%(~223W)下照射10h。将混合物减压浓缩,加入500mL水并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机相用水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-50%),得到3.3g标题化合物(54%收率)。

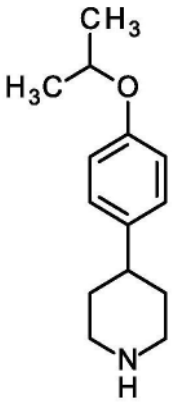
[2778] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:1.32(d,6H);1.48(s,9H);1.53-1.61(m,2H);1.75-

1.83(m,2H);2.57(tt,1H);3.28-3.37(m,2H);3.62-3.73(m,2H);4.50(spt,1H);6.80-6.85(m,2H);7.06-7.12(m,H).

[2779] LC-MS(方法2):R_t=1.54min;MS(ESIpos):m/z=320.3$[M+H]^+$

[2780] 中间体25

[2781] 4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶

[2782] 

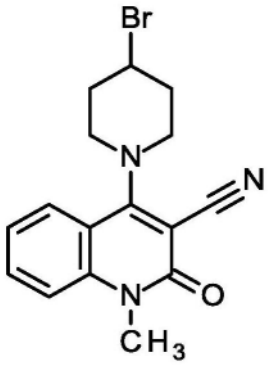
[2783] 向3.3g 4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(9.81mmol,中间体24)在63mL二氯甲烷中的溶液中加入7.6mL三氟乙酸(98mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到3.9g标题化合物的TFA盐(85%纯度,154%收率)。

[2784] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.24(d,6H);1.51-1.69(m,2H);1.85-1.93(m,2H);2.75(tt,1H);3.16-3.27(m,2H);3.31-3.40(m,2H);4.51-4.60(m,1H);6.86(d,2H);7.11(d,H).

[2785] LC-MS(方法2):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=220.8$[M+H]^+$

[2786] 中间体26

[2787] 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[2788] 

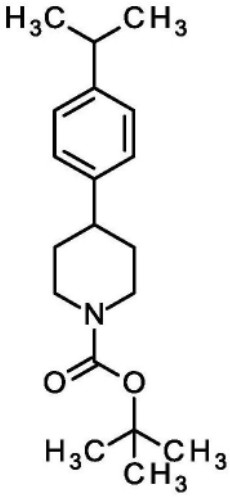
[2789] 将2.58g 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(11.8mmol,CAS 150617-68-8,WO2012009649中所述的合成,实施例1-化合物III),8.66g 4-溴哌啶溴化氢盐(1:1)(35.4mmol,CAS 54288-70-9)和4.9mL三乙胺(35mmol)在77mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌6h。此后,通过蒸发除去溶剂并通过快速色谱法浓缩残余物(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。合并含有所需物质的级分并通过蒸发除去溶剂。将残余物在50℃下溶于乙酸乙酯中。通过该溶液的分级结晶得到标题化合物。得到3.65g标题化合物(85%收率)。

[2790] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.10-2.23(m,2H);2.33-2.44(m,2H);3.48-3.60(m

+s,5H);3.67-3.78(m,2H);4.69-4.78(m,1H);7.31-7.37(m,1H);7.57(d,1H);7.71-7.77(m,1H);7.85(dd,1H)。

[2791] 中间体27

[2792] 4-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

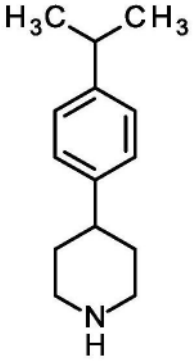
[2793] 

[2794] 类似于中间体24,将2mL 1-溴-4-(丙-2-基)苯(13mmol,CAS 586-61-8)和7g 4-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯(26.5mmol,CAS 180695-79-8)在10h内转化。后处理后,通过快速色谱法(二氧化硅,已烷/乙酸乙酯梯度0-50%)进行纯化,得到1.88g标题化合物(47%收率,80%纯度)。

[2795] ^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δppm:1.24(d,6H);1.54-1.60(m,2H);1.77-1.86(m,2H);2.61(tt,1H);2.73-2.84(m,2H);2.88(spt,1H);4.15-4.29(m,2H);7.10-7.20(m,4H)。

[2796] 中间体28

[2797] 4-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶

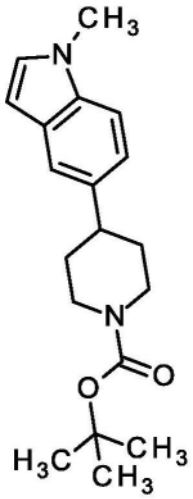
[2798] 

[2799] 将1.8g 4-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.6mmol,中间体27)在36mL二氯甲烷和4.3mL三氟乙酸(56mmol)中的溶液在70℃下搅拌14h。蒸发溶剂并将残余物溶于100mL甲醇中。加入1g钯炭(10%),并将悬浮液在氢气氛下摇动数小时。滤出催化剂,蒸发溶剂,得到1.1g标题化合物(95%纯度)。

[2800] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.17(d,6H);1.51-1.59(m,2H);1.69-1.82(m,2H);1.87-1.96(m,2H);2.73-2.90(m,2H);3.32-3.41(m,2H);7.10-7.16(m,2H);7.17-7.23(m,H).

[2801] 中间体29

[2802] 4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

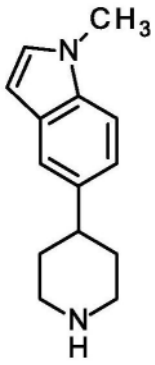
[2803] 

[2804] 将600mg 5-溴-1-甲基-1H-吲哚(2.85mmol,CAS 10075-52-2),1.51g 4-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯(5.7mmol,CAS 180695-79-8),0.88mL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(2.9mmol),64.1mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(57.1μmol,CAS 870987-63-6),0.67mL 2,6-二甲基吡啶(5.7mmol),3.14mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(14.3μmol)和3.8mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(14μmol)的混合物在60mL 1,2-二甲氧基乙烷中搅拌,并用氩气脱气。将反应搅拌并在455nm 50％(～223W)下照射16h。将混合物用半浓缩碳酸氢钠溶液稀释并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机相用水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水梯度)纯化,得到570mg标题化合物(48％收率)。

[2805] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.42(s,9H);1.46-1.58(m,2H);1.72-1.83(m,2H);2.72(tt,1H);2.76-2.91(m,2H);3.75(s,3H);4.00-4.16(m,2H);6.33(dd,1H);7.03(dd,1H);7.26(d,1H);7.31-7.35(m,1H);7.35-7.39(m,1H)。

[2806] 中间体30

[2807] 1-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚

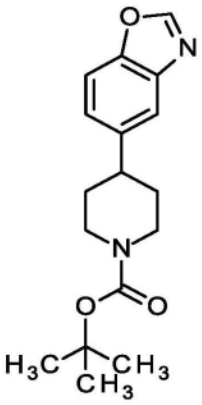
[2808] 

[2809] 将570mg 4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.7mmol,中间体29)在11mL二氯甲烷和1.3mL三氟乙酸(17.2mmol)中的溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,将残余物用甲苯处理并将混合物蒸发至干燥,得到450mg的标题化合物(85％纯度,104％收率)。

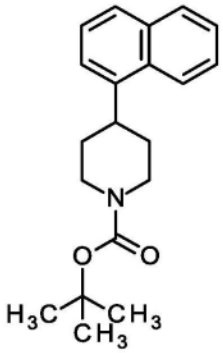
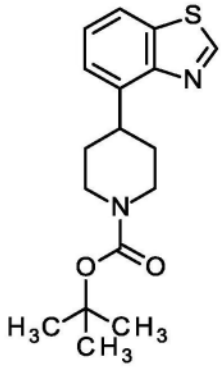
[2810] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.62-1.73(m,1H);1.74-1.92(m,2H);1.89-2.05(m,1H);2.72-2.97(m,2H);2.98-3.11(m,1H);3.20-3.34(m,2H);3.32-3.50(m,1H);6.85-6.97(m,1H);6.97-7.12(m,1H);7.23-7.39(m,1H);8.19-8.40(m,1H);8.53-8.72(m,1H)。

[2811] 表3:表3的中间体是根据中间体29,进行所述修改并且由所列出的原料制备的。

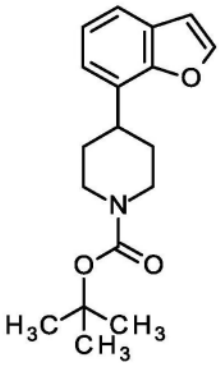
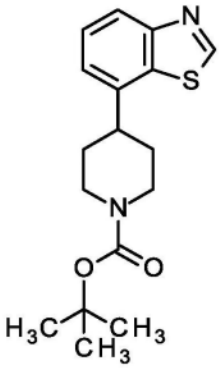
[2812]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
31		4-(1,3-苯并噁唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	与中间体29类似，但以N,N-二甲基乙酰胺和三氟化苯为溶剂，并使用5-溴-1,3-二苯并噁唑(CAS 132244-31-6	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.42 (s, 9H); 1.49-1.62 (m, 2H); 1.78 (br d, 2H); 2.72-2.94 (m, 3H); 4.09 (br d, 2H); 7.33 (dd, 1H); 7.65-7.69 (m, 2H); 8.70 (s,

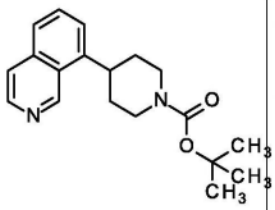
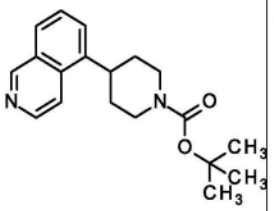
[2813]

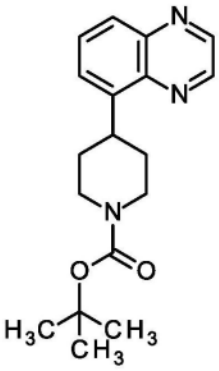
中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
			)	1H)。
32		4-(萘-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	与中间体29类似，但碳酸钠作为碱并使用1-溴萘(CAS 90-11-9)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.43 (s, 9H); 1.59 (dq, 2H); 1.85 (br d, 2H); 2.74-2.97 (m, 3H); 4.11 (br d, 2H); 7.42-7.50 (m, 3H); 7.72-7.75 (m, 1H); 7.83-7.88 (m, 3H)。
33		4-(1,3-苯并噻唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体32，使用4-溴-1,3-苯并噻唑(CAS 767-68-0)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.32-1.38 (m, 9H) 1.57-1.72 (m, 2H) 1.72-1.83 (m, 2H) 2.66-2.99 (m, 2H) 3.52-3.63 (m, 1H) 3.92-4.14 (m,

[2814]

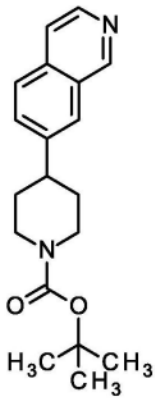
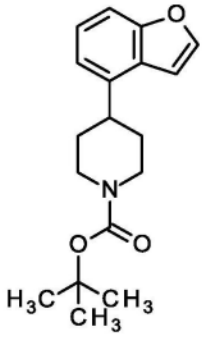
中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				2H) 7.31-7.42 (m, 2H) 7.94 (dd, 1H) 9.30 (s, 1H)。
34		4-(1-苯并呋喃-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体 32，使用 7-溴-1-苯并呋喃 (CAS 133720-60-2)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.43 (s, 9H); 1.70 (qd, 2H); 1.79-1.89 (m, 2H); 2.77-3.01 (m, 2H); 3.16 (tt, 1H); 4.11 (br d, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.16-7.23 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.98 (d, 1H)。
35		4-(1,3-苯并噻唑-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体 32，使用 7-溴-1,3-苯并噻唑 (CAS 767-70-4)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.40-1.45 (m, 9H) 1.62-1.75 (m, 2H) 1.88 (br d,

[2815]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				2H) 2.80-3.04 (m, 3H) 4.11 (br d, 2H) 7.39 (d, 1H) 7.52 (t, 1H) 7.96 (dd, 1H) 9.40 (s, 1H)。
36		4-(异喹啉-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体31但以碳酸钠为碱并使用 8-溴异喹啉 (CAS 63927-22-0)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1.43 (s, 9H); 1.65 (qd, 2H); 1.89 (br d, 2H); 3.05 (br s, 2H); 3.78 (tt, 1H); 4.13 (d, 2H); 7.56 (d, 1H); 7.72 (t, 1H); 7.85-7.81 (m, 2H); 8.52 (d, 1H); 9.67 (s, 1H)。
37		4-(异喹啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体 36，使用 5-溴异喹啉 (CAS	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1.43 (s,

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
			34784-04-8)	9H); 1.61 (br qd, 2H); 1.84 (br d, 2H); 3.00 (br s, 2H); 3.52 (tt, 1H); 4.13 (br d, 2H); 7.71-7.60 (m, 2H); 7.98 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.54 (d, 1H); 9.31 (s, 1H)。
[2816] 38		4-(喹喔啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体 36，使用 5-溴喹喔啉 (CAS 76982-23-5)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1.43 (s, 9H); 1.67 (qd, 2H); 1.84 (br d, 2H); 2.93 (br s, 2H); 4.04 (tt, 1H); 4.14 (br d, 2H); 7.76 (dd, 1H); 7.82 (t, 1H); 7.96 (dd, 1H); 8.98 (q, H).

[2817]

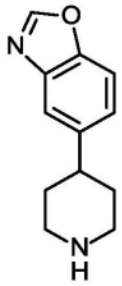
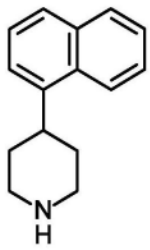
中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
39		4-(异喹啉-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体 36，使用 7-溴异喹啉 (CAS 58794-09-5)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1.43 (s, 9H); 1.60 (br qd, 2H); 1.87 (br d, 2H); 2.97-2.74 (m, 3H); 4.12 (br d, 2H); 7.73 (dd, 1H); 7.78 (d, 1H); 7.91 (d, 1H); 7.95 (s, 1H); 8.45 (d, 1H); 9.26 (s, 1H)。
40		4-(1-苯并呋喃-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	类似于中间体 32，使用 4-溴-1-苯并呋喃 (CAS 128868-60-0)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm: 1.43 (s, 9H); 1.59 (qd, 2H); 1.81 (br d, 2H); 2.89 (br s, 2H); 3.08 (tt, 1H); 4.10 (br d, 2H); 7.11-7.08 (m, 2H); 7.25 (t,

[2818]

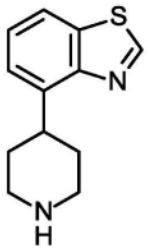
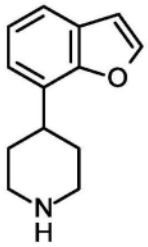
中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				1H); 7.43 (d, 1H); 7.97 (d, 1H)。

[2819] 表4:类似于中间体30制备表4的中间体。

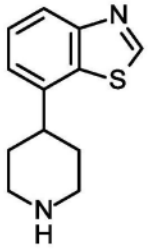
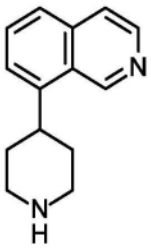
[2820]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
41		5-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑	4-(1,3-苯并噁唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体31)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.83 (m, 2H); 1.95-2.05 (m, 2H); 2.93-3.12 (m, 3H); 3.38 (br d, 2H); 7.32 (dd, 1H); 7.64 (d, 1H); 7.74 (d, 1H); 8.74 (s, 1H)。
42		4-(萘-1-基)哌啶	4-(1-萘基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（中间体32）	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.80-1.96 (m, 2H) 1.99-2.11 (m, 2H) 2.95-3.17 (m, 3H) 3.35-3.48 (m, 2H) 7.37-7.57 (m, 3H) 7.66-7.79 (m, 1H) 7.83-7.96 (m, 3H)。

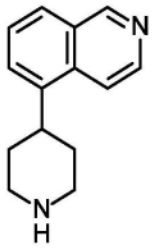
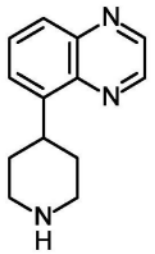
[2821]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
43		4-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑	4-(1,3-苯并噻唑-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（中间体33）	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.99-2.12 (m, 2H); 3.02-3.23 (m, 2H); 3.36-3.48 (m, 3H); 3.72-3.87 (m, 2H); 7.28-7.42 (m, 1H); 7.44-7.58 (m, 1H); 7.96-8.17 (m, 1H); 9.30-9.49 (m, 1H)。
44		4-(1-苯并呋喃-7-基)哌啶	4-(1-苯并呋喃-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯（中间体34）	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.96-2.11 (m, 4H); 2.70-2.93 (m, 1H); 3.02-3.19 (m, 2H); 3.24-3.52 (m, 4H); 6.93-7.04 (m, 1H); 7.09-7.19 (m, 1H); 7.19-7.31 (m, 1H) 7.47-7.58 (m, 1H); 7.92-8.12 (m, 1H)。

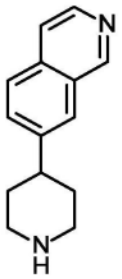
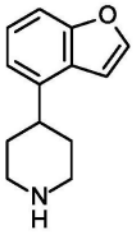
[2822]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
45		7-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑	4-(1,3-苯并噻唑-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体35)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.91-2.01 (m, 1H); 2.00-2.00 (m, 1H); 2.02-2.11 (m, 3H); 2.21-2.33 (m, 1H); 3.02-3.31 (m, 2H); 3.08-3.22 (m, 4H); 3.43 (br d, 3H); 7.35 (d, 1H); 7.58 (t, 1H); 8.01 (dd, 1H); 9.33-9.47 (m, 1H)。
46		8-(哌啶-4-基)异喹啉	4-(异喹啉-8-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体36)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.91-2.02 (m, 2H); 2.03-2.12 (m, 2H); 3.14-3.29 (m, 2H); 3.40-3.55 (m, 2H); 3.88-4.03 (m, 1H); 4.47-4.64 (m, 1H); 7.71 (d, 1H); 7.96-8.05 (m, 1H); 8.04-8.13 (m, 1H); 8.24 (d, 1H); 8.66 (d, 1H); 9.84-9.96

[2823]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(m, 1H)。
47		5-(哌啶-4-基)异喹啉	4-(异喹啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体37)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.87-2.08 (m, 4H) 3.13-3.32 (m, 2H) 3.40-3.52 (m, 2H) 3.69-3.84 (m, 1H) 7.79-7.91 (m, 2H) 8.24 (dd, 1H) 8.43 (d, 1H) 8.68 (d, 1H) 9.63 (s, 1H)。
48		5-(哌啶-4-基)喹喔啉	4-(喹喔啉-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体38)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.87-2.02 (m, 2H); 2.02-2.10 (m, 2H); 3.11-3.25 (m, 2H); 3.44 (br d, 2H); 4.09-4.21 (m, 1H); 7.71 (dd, 1H); 7.88 (dd, 1H); 8.01 (dd, 1H); 8.88-9.11 (m, H).

[2824]

中间体	结构	IUPAC 名称	原料	分析
49		7-(哌啶-4-基)异喹啉	4-(异喹啉-7-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体39)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.48-1.72 (m, 1H); 1.81-1.99 (m, 2H); 2.03-2.17 (m, 2H); 3.02-3.23 (m, 3H); 3.45 (br d, 2H); 7.92 (dd, 1H); 8.12-8.23 (m, 3H); 8.59 (d, 1H); 9.46-9.73 (m, 1H)。
50		4-(1-苯并呋喃-4-基)哌啶	4-(1-苯并呋喃-4-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体40)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 1.91-2.01 (m, 4H) 3.01-3.32 (m, 3H) 3.38-3.47 (m, 2H) 7.02-7.09 (m, 1H) 7.15-7.22 (m, 1H) 7.26-7.32 (m, 1H) 7.45-7.54 (m, 1H) 8.00-8.08 (m, 1H)。

[2825] 中间体51

[2826] 2-(4-乙基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[2827] 

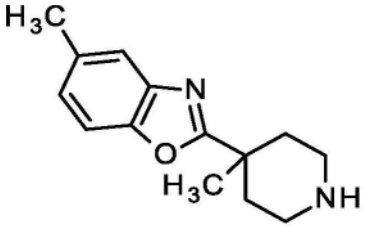
[2828] 将1.5g 4-乙基哌啶-4-羧酸(9.54mmol,CAS 1227465-48-6)和1.04g 2-氨基苯酚(9.54mmol,CAS 95-55-6)在5.54g多磷酸中的混合物在180℃下搅拌2h。小心地加入水,并

在冷却至室温后,加入氢氧化钾水溶液调节pH＝10。将溶液用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓缩以得到740mg标题化合物(93％纯度,31％收率)。

[2829] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:0.64(t,3H);1.45-1.62(m,2H);1.66-1.82(m,2H);2.18-2.33(m,2H);2.82(dt,2H);7.12-7.44(m,1H);7.26-7.41(m,1H);7.44-7.53(m,1H);7.51-7.99(m,1H);7.59-7.93(m,1H)。

[2830] 中间体52

[2831] 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

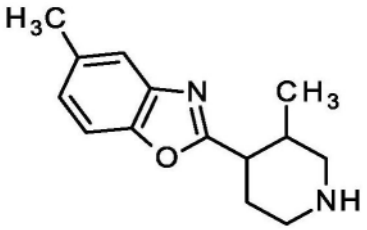
[2832] 

[2833] 将3.08g 2-氨基-4-甲基苯酚(25.0mmol,CAS 95-84-1)和4.50g 4-甲基哌啶-4-羧酸氯化氢盐(1:1)(25.0mmol,CAS 919354-20-4)在24mL多磷酸中的混合物在180℃下搅拌2h。小心地加入水,并在冷却至室温后,加入氢氧化钾水溶液调节pH＝10。将溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓缩以得到2.20g标题化合物(95％纯度,36％收率)。

[2834] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.33(s,3H);1.49-1.70(m,2H);2.07-2.28(m,2H);2.41(s,3H);2.51-2.61(m,2H);2.74-2.89(m,2H);7.15(dt,1H);7.42-7.61(m,H).

[2835] 中间体53

[2836] 5-甲基-2-(3-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

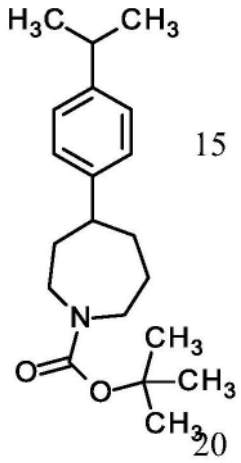
[2837] 

[2838] 将430mg 2-氨基-4-甲基苯酚(3.49mmol,CAS 95-84-1)和500mg 3-甲基哌啶-4-羧酸(3.49mmol,CAS 885951-69-9)在6mL多磷酸中的混合物在180℃下搅拌2h。小心地加入水,并在冷却至室温后,加入氢氧化钾水溶液调节pH＝10。将溶液用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓缩以得到550mg标题化合物(90％纯度,62％收率)。

[2839] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.33(s,3H);1.48-1.67(m,2H);2.07-2.28(m,2H);2.41(s,3H);2.51-2.62(m,2H);2.67-2.85(m,2H);7.07-7.24(m,1H);7.40-7.67(m,H).

[2840] 中间体54

[2841] (rac)-4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

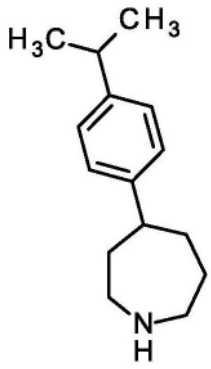
[2842] 

[2843] 将1.8g 4-羟基氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(8.36mmol,CAS 478832-21-2)和2.12g草酰氯的混合物在61mL二乙醚中在0℃下搅拌30min并在室温下搅拌14小时。然后,将反应再次冷却至0℃并非常小心地加入水。温热至室温后,分离两相,水层用二乙醚萃取(3x)。将合并的有机层真空蒸发,得到2.24g[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-4-基]氧基}(氧代)乙酸。将800mg该[1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-4-基]氧基}(氧代)乙酸(2.78mmol),280μL 1-溴-4-(丙-2-基)苯(1.9mmol,CAS 586-61-8),720mg碳酸铯(3.71mmol),20.3mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I),24.9mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(92.8μmol)和20.3mg 1,2-二甲氧基乙烷-二溴镍(1:1)(471μmol)在46mL四氢吡喃和9.2mL二甲亚砜的混合物中搅拌并用氩气脱气。将反应搅拌并在70℃下在455nm下照射6h。将混合物减压浓缩,加入500mL水并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机相用水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-25%)。将不纯的产物通过RP-HPLC(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)—梯度)纯化,得到116mg标题化合物(100%纯度,20%收率)。

[2844] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.17(d,6);1.19-1.28(m,1H);1.42(d,9H);1.45-1.48(m,1H):1.47-1.71(m,2H);1.72-1.93(m,3H);2.53-2.64(m,1H);2.77-2.93(m,1H);3.09-3.30(m,1H);3.34-3.46(m,2H);3.48-3.73(m,1H);6.92-7.27(m,4H)。

[2845] 中间体55

[2846] (rac)-4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷

[2847] 

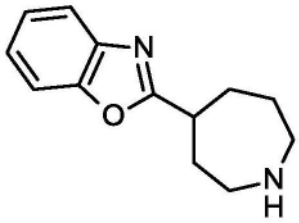
[2848] 向110mg 4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(3.29mmol,中间体54)在2mL二氯甲烷中溶液中加入254μL三氟乙酸(3.29mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到145mg标题化合物的TFA盐

(95%纯度,193%收率)。

[2849] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.13-1.21(m,6H)1.63-2.01(m,6H)2.72-2.91(m,2H)3.06-3.32(m,4H)7.11-7.22(m,4H)。

[2850] 中间体56

[2851] (rac)-2-(氮杂环庚烷-4-基)-1,3-苯并噁唑

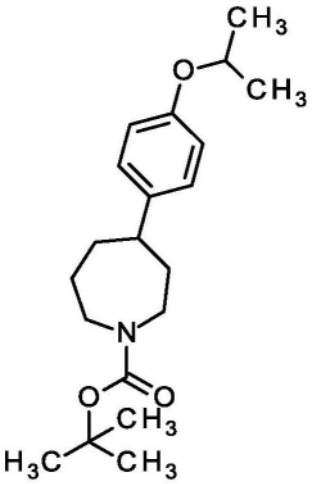
[2852] 

[2853] 将449mg 2-氨基苯酚(4.11mmol,CAS 95-55-6)和1.00g 1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-4-羧酸(4.11mmol,CAS 868284-36-0)溶解于0.72mL多磷酸中并将混合物在180℃下搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温,用水处理并将混合物用氢氧化钾水溶液调节至pH=10。将水相用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机相用水和盐水洗涤,通过防水过滤器过滤,将滤液减压浓缩,得到460mg标题化合物(95%纯度,49%收率)。

[2854] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.54-1.66(m,1H)1.70-1.80(m,1H)1.87-1.97(m,2H)2.09-2.19(m,2H)2.64-2.94(m,4H)3.21-3.30(m,2H)7.27-7.41(m,2H)7.62-7.72(m,H).

[2855] 中间体57

[2856] (rac)-4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

[2857] 

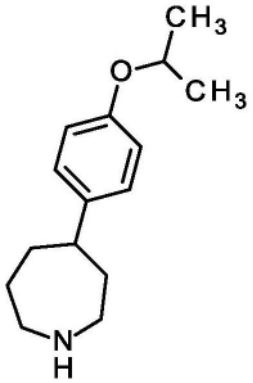
[2858] 将230μL 1-溴-4-[(丙-2-基)氧基]苯(1.4mmol,CAS 1852254-64-8),1.16g 4-溴氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(4.18mmol),430μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(1.4mmol),31.3mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)(27.9μmol),1.87mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(6.97μmol,CAS 870987-63-6),591mg碳酸钠(5.58mmol),1.53g 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(6.97μmol)在9mL N,N-二甲基乙酰胺和28mL三氟甲苯中搅拌并在氩气下脱气。将反应搅拌并通过两个Kessil LED Aquarium灯(各40W)455nm在35℃下照射14h。将混合物减压浓缩,加入水并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓

缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-20%),得到351mg标题化合物(85%纯度,44%收率)。

[2859] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.23(d,6H)1.42(d,9H)1.47-1.61(m,2H)1.62-1.75(m,2H)1.77-1.92(m,2H)2.51-2.61(m,2H)3.11-3.25(m,1H)3.35-3.47(m,2H)3.48-3.62(m,1H)4.53(dt,1H)6.76-6.86(m,2H)7.02-7.10(m,H).

[2860] 中间体58

[2861] (rac)-4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氮杂环庚烷

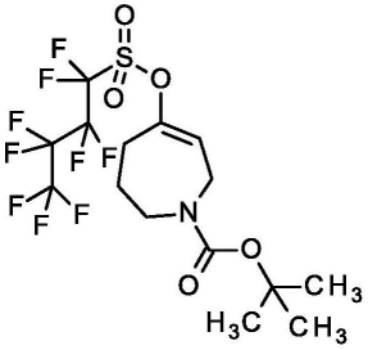
[2862] 

[2863] 将300mg 4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(中间体57,855μmol)溶解于5.5mL二氯甲烷中,用660μL三氟乙酸(8.5mmol)处理并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,向残余物中加入甲苯并蒸发溶液,得到400mg标题化合物,其作为TFA盐获得(85%纯度,170%收率)。

[2864] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.23(d,6H),1.55-1.73(m,1H),1.83-1.96(m,4H),2.69-2.84(m,1H),3.00-3.46(m,5H),4.54(dt,1H),6.71-6.96(m,2H),6.97-7.26(m,2H),8.41-8.78(m,H).

[2865] 中间体59

[2866] 5-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓(azepine)-1-羧酸叔丁酯

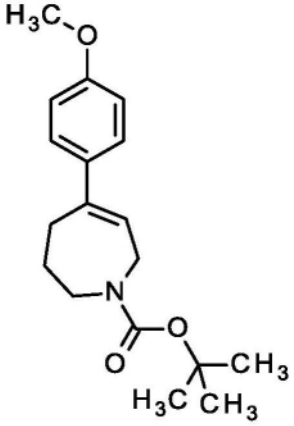
[2867] 

[2868] 将5.00g 4-氧代氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(22.3mmol,CAS 188975-88-4)溶解于350mL四氢呋喃中,在-70℃下逐滴加入33mL双-(三甲基甲硅烷基)-氨基化锂(1.0M的THF溶液,33mmol)并且将溶液在-70℃下搅拌45min。逐滴加入6mL九氟丁烷-1-磺酰氟(33mmol,CAS 375-72-4)并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓缩以得到13.0g标题化合物(95%纯度,112%收率)。

[2869] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.29-1.44(m,9H),1.77-1.91(m,1H),2.51-2.64(m,2H),3.47(t,2H),3.90(br dd,1H),3.94-4.15(m,1H),6.07(t,1H)。

[2870] 中间体60

[2871] 5-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯

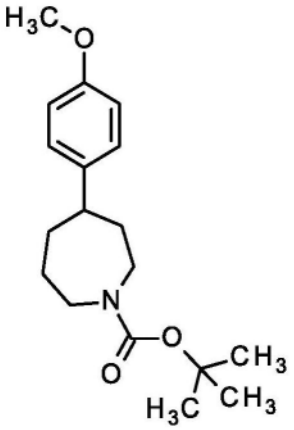
[2872] 

[2873] 将1.00g 5-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯(中间体59,1.92mmol)和379mg(4-甲氧基苯基)硼酸(2.49mmol,CAS 5720-07-0)溶解于24mL甲苯和4.9mL乙醇中,加入1.9mL碳酸钠溶液(2.0M的水溶液,3.8mmol),163mg氯化锂(3.84mmol)和222mg四(三苯基膦)钯(0)(192μmol),并将混合物在90℃下加热7小时。将反应混合物用水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-25%)纯化,得到405mg标题化合物(95%纯度,66%收率)。

[2874] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.32-1.44(m,9H),1.72-1.85(m,2H),2.54-2.63(m,2H),3.52(t,2H),3.73(s,3H),3.94(br dd,2H),6.87(d,2H),7.16-7.38(m,H).

[2875] 中间体61

[2876] (rac)-4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

[2877] 

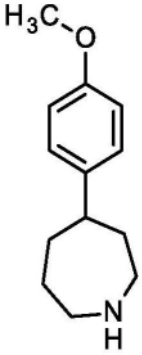
[2878] 将400mg 5-(4-甲氧基苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯(中间体60,1.25mmol)溶解于10mL甲醇中,加入40mg钯碳(10%,376μmol)且将混合物在氢气氛下在室温下搅拌4小时。将反应混合物通过硅藻土(用水预洗涤的硅藻土垫)过滤,将滤饼用较少的甲醇洗涤三次。减压浓缩滤液,得到370mg标题化合物(95%纯度,92%收率)。

[2879] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.42(d,9H),1.52-1.95(m,6H),2.52-2.62(m,

1H),3.12-3.26(m,1H),3.38-3.47(m,1H),3.49-3.65(m,1H),3.70(s,3H),6.83(dd,2H),7.01-7.24(m,H).

[2880] 中间体62

[2881] (rac)-4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷

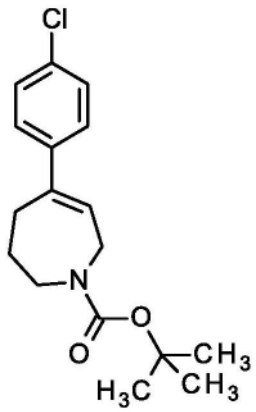
[2882] 

[2883] 向360mg 4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(中间体61,1.12mmol)在7.2mL二氯甲烷中的溶液中加入860μL三氟乙酸(110mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到400mg标题化合物,其为TFA盐(85%纯度,148%收率)。

[2884] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.55-1.82(m,2H),1.83-2.04(m,4H),2.69-2.86(m,1H),3.00-3.19(m,2H),3.20-3.41(m,3H),3.71(s,3H),6.62-6.96(m,2H),7.05-7.26(m,H).

[2885] 中间体63

[2886] 5-(4-氯苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯

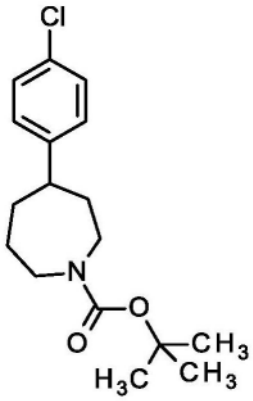
[2887] 

[2888] 将1.00g 5-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯(中间体59,1.92mmol)和390mg(4-氯苯基)硼酸(2.49mmol,CAS 1679-18-1)溶解于24mL甲苯和4.9mL乙醇中,加入1.9mL碳酸钠溶液(2.0M的水溶液,3.8mmol),163mg氯化锂(3.84mmol)和222mg四(三苯基膦)钯(0)(192μmol),并将混合物在90℃下加热7h。将反应混合物用水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-25%)纯化,得到277mg标题化合物(95%纯度,45%收率)。

[2889] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.38(br d,9H),1.76-1.88(m,2H),2.56-2.62(m,2H),3.52(t,2H),3.96(br dd,2H),5.91-6.23(m,1H),7.23-7.55(m,4H)。

[2890] 中间体64

[2891] (rac)-4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯

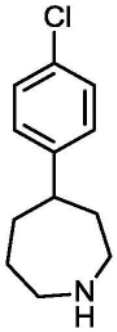
[2892] 

[2893] 将420mg 5-(4-氯苯基)-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂卓-1-羧酸叔丁酯(中间体63,1.36mmol)溶解于10mL甲醇中,加入42mg钯碳(10%,250μmol)且在氢气氛下在室温下搅拌混合物1小时。将反应混合物通过硅藻土(用水预洗涤的硅藻土垫)过滤,将滤饼用较少的甲醇洗涤三次。减压浓缩滤液,得到220mg标题化合物(95%纯度,49%收率)。

[2894] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.42(s,9H),1.53-1.95(m,6H),2.55-2.70(m,1H),3.12-3.26(m,1H),3.33-3.48(m,2H),3.50-3.65(m,1H),7.16-7.24(m,2H),7.28-7.36(m,H).

[2895] 中间体65

[2896] (rac)-4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷

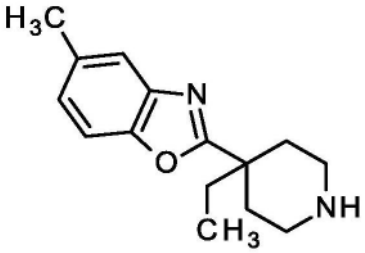
[2897] 

[2898] 向205mg 4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-羧酸叔丁酯(中间体64,629μmol)在4.0mL二氯甲烷中的溶液中加入480μL三氟乙酸(6.3mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到175mg标题化合物,其为TFA盐(85%纯度,113%收率)。

[2899] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.62-2.03(m,6H),2.77-2.89(m,1H),3.05-3.20(m,2H),3.20-3.37(m,2H),7.23-7.29(m,2H),7.34-7.40(m,H).

[2900] 中间体66

[2901] 2-(4-乙基哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑

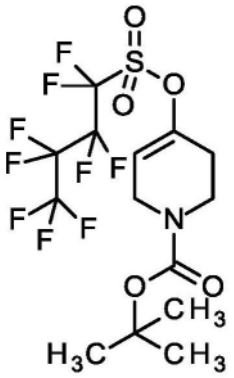
[2902] 

[2903] 将1.18g 2-氨基-4-甲基苯酚(9.54mmol,CAS 95-84-1)和1.50g 4-乙基哌啶-4-羧酸(9.54mmol,CAS 1227465-48-6)溶解于3.0mL多磷酸中并将混合物在180℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用水处理并将混合物用氢氧化钾水溶液调节至pH=10。将水相用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机相用水和盐水洗涤并通过防水过滤器过滤。减压浓缩滤液,得到840mg标题化合物(97%纯度,35%收率)。

[2904] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:0.63(t,3H),1.53(ddd,2H),1.69(q,2H),2.23(br d,2H),2.41(s,3H),2.45-2.50(m,2H),2.81(dt,2H),3.33(br s,1H),7.13-7.17(m,1H),7.47-7.52(m,1H),7.49-7.57(m,1H)。

[2905] 中间体67

[2906] 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

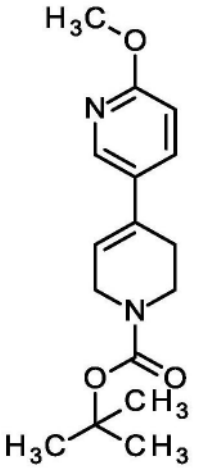
[2907] 

[2908] 将5.30g 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(25.3mmol,CAS 79099-07-3)溶解于400mL四氢呋喃中,在-70℃下逐滴加入38mL双-(三甲基甲硅烷基)-氨基化锂(1.0M的THF溶液,38mmol)并且将溶液在-70℃下搅拌45min。逐滴加入6.8mL九氟丁烷-1-磺酰氟(38mmol,CAS 375-72-4),并将溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓缩以得到13.0g标题化合物(93%纯度,99%收率)。

[2909] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.42(s,9H),2.31-2.37(m,2H),2.38-2.44(m,2H),3.58-3.63(m,2H),3.95-4.00(m,1H)。

[2910] 中间体68

[2911] 6-甲氧基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯

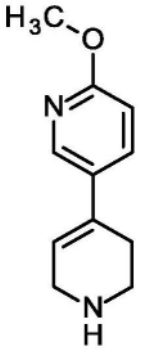
[2912] 

[2913] 将1.50g 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体67,2.96mmol)和589mg(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸(3.85mmol,CAS 163105-89-3)溶解于37mL甲苯和7.5mL乙醇中,加入3.0mL碳酸钠溶液(2.0M的水溶液,5.9mmol),251mg氯化锂(5.92mmol)和342mg四(三苯基膦)钯(0)(296μmol)并且将混合物在90℃下加热7h。将反应混合物用水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。减压浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-3%),得到420mg标题化合物(80%纯度,48%收率)。

[2914] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.38-1.47(m,11H),2.41-2.47(m,2H),3.53(br t,1H),3.57-3.63(m,1H),3.84(s,3H),3.98(br s,1H),6.08-6.16(m,1H),6.72-6.83(m,1H),7.80(dd,1H),8.22(d,1H)。

[2915] 中间体69

[2916] 6-甲氧基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶

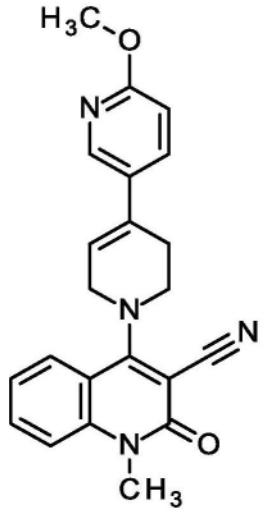
[2917] 

[2918] 向350mg 6-甲氧基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯(中间体68,1.15mmol)于7.4mL二氯甲烷中的溶液中加入880μL三氟乙酸(11mmol)并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到330mg标题化合物,其为TFA盐(85%纯度,128%收率)。

[2919] LC-MS(方法2):R_t=0.85min;MS(ESIpos):m/z=191.7[M+H]+

[2920] 中间体70

[2921] 4-(6-甲氧基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

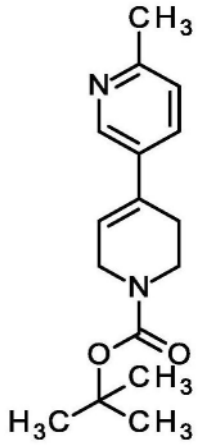
[2922] 

[2923] 将167mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(765μmol,CAS 150617-68-8),218mg 6-甲氧基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶(1.15mmol,中间体69)和210μL三乙胺(1.5mmol)溶解于5.0mL 2-丙醇中并将混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩,得到30mg标题化合物(95%纯度,10%收率)。

[2924] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.81(br s,2H),3.58(s,3H),3.82-3.87(m,5H),4.34(br d,2H),6.33(s,1H),6.85(d,1H),7.34(s,1H),7.56-7.61(m,1H),7.75(s,1H),7.85-7.92(m,2H),8.32(d,1H)。

[2925] 中间体71

[2926] 6-甲基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯

[2927] 

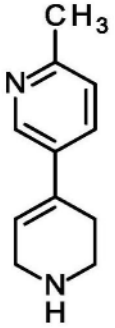
[2928] 将1.00g 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体67,1.97mmol)和351mg(6-甲基吡啶-3-基)硼酸(2.57mmol,CAS 659742-21-9)溶解于25mL甲苯和5mL乙醇中,加入2.0mL碳酸钠溶液(2.0M的水溶液,3.9mmol),167mg氯化锂(3.95mmol)和228mg四(三苯基膦)钯(0)(197μmol)并将混合物在90℃下加热6h。将反应混合物用水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-1%),得到155mg标题化合物(95%纯度,27%收率)。

[2929] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.42(s,9H),2.43-2.47(m,5H),3.54(t,2H),3.99

(br s,2H),6.20(br s,1H),7.22(d,1H),7.53-7.65(m,2H),7.71(dd,1H)。

[2930] 中间体72

[2931] 6-甲基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶

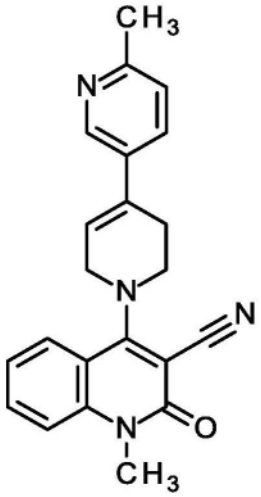
[2932] 

[2933] 向150mg 6-甲基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯(519μmol,中间体71)在3.3mL二氯甲烷中的溶液中加入400μL三氟乙酸(5.2mmol)并将混合物在室温下搅拌4h。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到210mg标题化合物,其为TFA盐(95%纯度,220%收率)。

[2934] LC-MS(方法2):R_t=0.75min;MS(ESIpos):m/z=175.6[M+H]+

[2935] 中间体73

[2936] 1-甲基-4-(6-甲基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

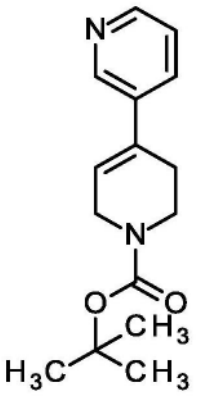
[2937] 

[2938] 将167mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(765μmol,CAS 150617-68-8),200mg 6-甲基-1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶(1.15mmol,中间体72)和210μL三乙胺(1.5mmol)溶解于4.2mL 2-丙醇中并将混合物在90℃下搅拌4h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩以得到41mg标题化合物(95%纯度,14%收率)。

[2939] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.47(s,3H),2.83(br d,2H),3.59(s,3H),3.85(t,2H),4.36(br d,2H),6.39-6.43(m,1H),7.27(d,1H),7.31-7.37(m,1H),7.58(d,1H),7.75(ddd,1H),7.82(dd,1H),7.88(dd,1H),8.62(d,1H)。

[2940] 中间体74

[2941] 3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯

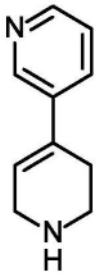
[2942] 

[2943] 将1.00g 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(1.97mmol,中间体67)和315mg吡啶-3-基硼酸(2.57mmol,CAS 1692-25-7)溶解于25mL甲苯和5mL乙醇中,加入2.0mL碳酸钠溶液(2.0M的水溶液,3.9mmol),167mg氯化锂(3.95mmol)和228mg四(三苯基膦)钯(0)(197μmol),并将混合物在90℃下加热4h。将反应混合物用水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-1%),得到155mg标题化合物(95%纯度,27%收率)。

[2944] LC-MS(方法2):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=261.8[M+H]+

[2945] 中间体75

[2946] 1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶

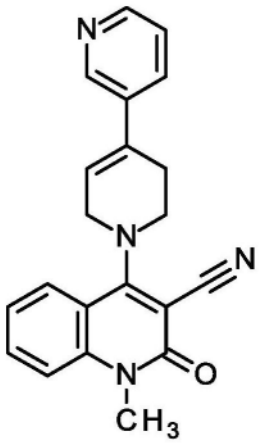
[2947] 

[2948] 向170mg 6-甲基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-羧酸叔丁酯(中间体74,62μmol)在4.0mL二氯甲烷中的溶液中加入480μL三氟乙酸(6.2mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到250mg标题化合物,其为TFA盐(90%纯度,226%收率)。

[2949] LC-MS(方法2):R_t=0.64min;MS(ESIpos):m/z=161.5[M+H]+

[2950] 中间体76

[2951] 4-(3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

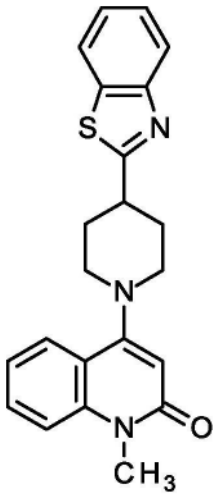
[2952] 

[2953] 将167mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(765μmol,CAS 150617-68-8),184mg 1',2',3',6'-四氢-3,4'-联吡啶(中间体75,1.15mmol)和210μL三乙胺(1.5mmol)溶解于4.2mL 2-丙醇中并将混合物在90℃下搅拌4小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,将有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-3%),得到62mg标题化合物(95%纯度,22%收率)。

[2954] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.08(s,1H),2.86(br s,2H),3.59(s,3H),3.85(t,2H),4.37(br d,2H),6.47(br s,1H),7.30-7.46(m,2H),7.58(d,1H),7.70-7.80(m,1H),7.85-7.96(m,2H),8.51(dd,1H),8.77(d,1H)。

[2955] 中间体77

[2956] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2957] 

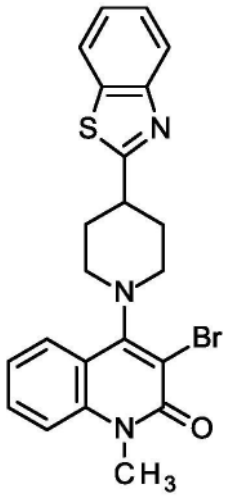
[2958] 将1.00g 4-氯-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(5.16mmol,CAS 32262-17-2)溶解于40mL二甲亚砜中,加入2.7mL N,N-二异丙基乙胺(15mmol)和6.77g 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(31.0mmol,CAS 51784-73-7)并将混合物在110℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,并将水相用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-50%),得到1.64g标题化合物(85%收率)。

[2959] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.07-2.21(m,2H),2.24-2.33(m,2H),2.86-2.98(m,2H),3.37-3.47(m,1H),3.57(m+s,5H),6.07(s,1H),7.29(td,1H),7.40-7.46(m,1H),

7.48-7.55(m,2H),7.58-7.65(m,1H),7.83(dd,1H),7.96-8.01(m,1H),8.10(dd,1H)。

[2960] 中间体78

[2961] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-3-溴-1-甲基喹啉-2(1H)-酮

[2962] 

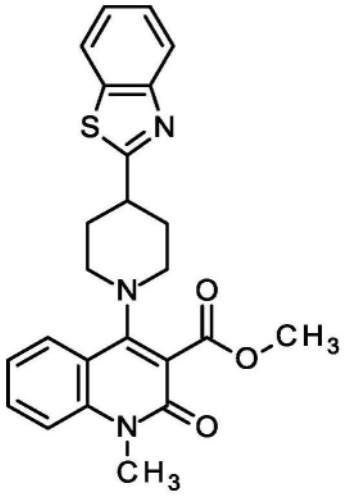
[2963] 将1.00g 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(中间体77,2.66mmol)溶解于45mL乙腈中,加入569mg N-溴代琥珀酰亚胺(3.20mmol)并将混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物减压浓缩并将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%),得到1.00g的标题化合物(83%收率)。

[2964] LC-MS(方法1):R_t=1.43min;MS(ESIpos):m/z=454[M+H]$^+$

[2965] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.13(qd,2H)2.22-2.31(m,2H)3.37-3.49(m,1H)3.57-3.67(m,2H)3.69(s,3H)7.34-7.40(m,1H)7.41-7.46(m,1H)7.49-7.55(m,1H)7.56-7.61(m,1H)7.65-7.72(m,1H)7.96-8.02(m,1H)8.03-8.08(m,1H)8.08-8.14(m,1H)。

[2966] 中间体79

[2967] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸甲酯

[2968] 

[2969] 将357mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-3-溴-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(中间体78,786μmol)溶解于12mL甲醇和1.2mL四氢呋喃中,加入65mg 1,1'双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物(1.6mmol)和220μL三乙胺(1.6mmol),并将混合物

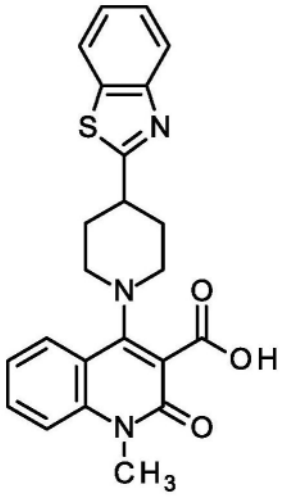
在一氧化碳气氛下在100℃下(15巴)搅拌22h。将反应混合物冷却至室温和大气压,用二氯甲烷稀释并过滤悬浮液。用较少的二氯甲烷洗涤滤饼三次,并减压浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%),得到312mg标题化合物(92%收率)。

[2970] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.19(m,2H)2.21-2.30(m,2H)3.05(br t,2H)3.38-3.48(m,3H)3.59(s,3H)3.84(s,3H)7.32-7.40(m,1H)7.40-7.47(m,1H)7.48-7.54(m,1H)7.56(d,1H)7.65-7.73(m,1H)7.94(dd,1H)7.99(d,1H)8.07-8.15(m,1H)。

[2971] LC-MS(方法1):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=435$[M+H]^+$

[2972] 中间体80

[2973] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸

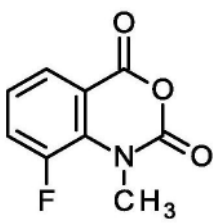
[2974] 

[2975] 将254mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸甲酯(中间体79,586μmol)溶解于20mL四氢呋喃和20mL乙醇中,12mL氢氧化锂溶液(1.0M的水溶液,12mmol)并且将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用氯化氢溶液(1M的水溶液)调节至pH=5,并用二氯甲烷萃取水相三次。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到100mg标题化合物(41%收率)。

[2976] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.23(m,3H)2.25-2.36(m,2H)2.86-2.99(m,1H)3.53(br d,2H)3.55-3.61(m,3H)7.22-7.32(m,1H)7.38-7.46(m,1H)7.47-7.58(m,2H)7.59-7.66(m,1H)7.91(dd,1H)7.84(dd,1H)7.79-7.88(m,1H)7.95-8.02(m,1H)8.07-8.15(m,1H)。

[2977] 中间体81

[2978] 8-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[2979] 

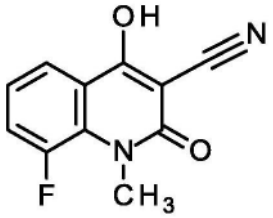
[2980] 将5.00g 8-氟-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(26.2mmol,CAS 174463-53-7)溶

解于200mL二甲基甲酰胺中,冷却至0℃,逐滴加入2.4mL碘甲烷(39mmol),然后逐滴加入1.45g氢化钠(65%纯度,39.3mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-25%),得到2.40g标题化合物(95%纯度,45%收率)。

[2981] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:3.61(d,3H),7.33(td,1H),7.76(ddd,1H),7.80-7.92(m,1H)。

[2982] 中间体82

[2983] 8-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

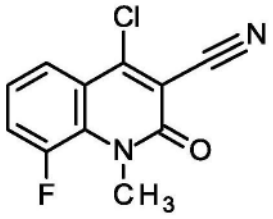
[2984] 

[2985] 将2.40g 8-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体81,11.7mmol)溶解于27mL四氢呋喃中并在室温下逐滴加入13mL三乙胺(93mmol)。然后加入1.9mL氰基乙酸乙酯(18mmol)并将混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用较少的乙酸乙酯和水稀释,将混合物用氯化氢溶液(2M的水溶液)调节至pH=1并将所得固体滤出。用较少的水洗涤滤饼并真空干燥,得到2.40g标题化合物(95%纯度,99%收率)。

[2986] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:3.68(d,3H),7.25(td,1H),7.58(ddd,1H),7.89(dt,1H)。

[2987] 中间体83

[2988] 4-氯-8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[2989] 

[2990] 将1.80g 8-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体82,7.84mmol)悬浮于7.3mL磷酰氯(78mmol)中并将混合物在90℃下搅拌20h。将反应混合物冷却至室温,用冰水稀释并用碳酸氢钠(固体)调节至pH=10。滤出所得固体,得到1.50g标题化合物(95%纯度,77%收率)。

[2991] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:3.80(d,3H),7.48(td,1H),7.77-7.84(m,1H),7.95(dt,1H)。

[2992] 中间体84

[2993] 8-溴-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

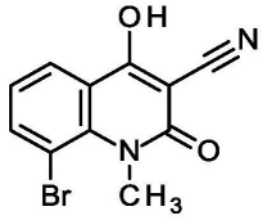
[2994] 

[2995] 将90.0g 8-溴-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(372mmol,CAS 331646-98-1)溶解在720mL N,N-二甲基乙酰胺中,加入130mL N,N-二异丙基乙胺和69mL碘甲烷(1.1mol),并将悬浮液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用3L水稀释并滤出所得固体。将滤饼用乙醇洗涤,然后用已烷洗涤,得到86.1g标题化合物(90%收率)。

[2996] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:3.64(s,3H),7.26(t,1H),8.00(dd,1H),8.09(dd,1H)。

[2997] 中间体85

[2998] 8-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

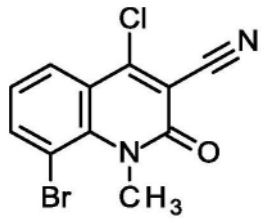
[2999] 

[3000] 将40g 8-溴-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体84,156mmol)溶解于320mL四氢呋喃中,加入170mL三乙胺(1.2mol),然后加入50mL氰基乙酸乙酯(470mmol),并将混合物在70℃下搅拌24h。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用水和乙酸乙酯稀释,并将混合物用氯化氢溶液(2N的水溶液)调节至pH=1。过滤悬浮液,并用水和较少的乙酸乙酯洗涤滤饼,得到36.01g标题化合物(83%收率)。

[3001] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.63-3.73(m,3H)6.09-6.42(m,1H)7.21(dt,1H)7.83-8.12(m,H).

[3002] 中间体86

[3003] 8-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

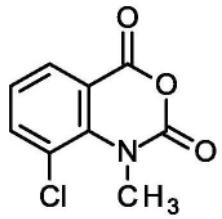
[3004] 

[3005] 将35.6g 8-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体85,127mmol)悬浮于120mL磷酰氯(1.3mol)中并将混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用125mL已烷稀释并过滤悬浮液。在室温下将滤饼小心地用碳酸氢钠溶液(2M的水溶液)稀释并将悬浮液搅拌10min。将碱性悬浮液过滤,将滤饼用水和乙酸乙酯洗涤并在真空烘箱中在50℃下干燥。将固体悬浮于二氯甲烷中并结晶,滤出固体并在真空中在100℃下干燥固体,得到6.12g标题化合物(16%收率)。

[3006] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.80(s,3H)7.29-7.51(m,1H)8.01-8.32(m,H).

[3007] 中间体87

[3008] 8-氯-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

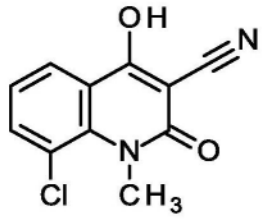
[3009] 

[3010] 将4.00g 8-氟-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(19.2mmol,CAS 63497-60-9)溶解于33mL二甲基甲酰胺中,冷却至0℃,逐滴加入6.7mL N,N-二异丙胺,然后逐滴加入3.6mL碘甲烷(58mmol)并将混合物在室温下搅拌过夜。将悬浮液减压浓缩(至一半量),然后用冰水稀释并将所得固体过滤。将滤饼用水洗涤,然后用较少已烷洗涤并真空浓缩,得到4.40g标题化合物(90%纯度,97%收率)。

[3011] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.64(s,3H)7.34(t,1H)7.79-8.06(m,H).

[3012] 中间体88

[3013] 8-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

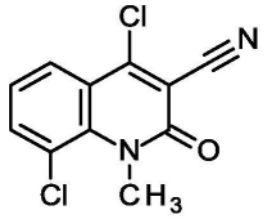
[3014] 

[3015] 将4.35g 8-氯-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体87,18.5mmol)溶解于45mL 2-甲基四氢呋喃中,小心地加入21mL三乙胺(150mmol),然后小心地加入7.9mL氰基乙酸乙酯(74mmol)并将悬浮液在80℃下搅拌18h。减压浓缩反应混合物,用水和乙酸乙酯稀释残余物,并用氯化氢溶液(2M的水溶液)将混合物调节至pH=1。过滤所得固体,并用较少的已烷洗涤滤饼,得到3.87g标题化合物(99%纯度,88%收率)。

[3016] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.68(s,3H)7.25(t,1H)7.75(dd,1H)7.91-8.10(m,1H)。

[3017] 中间体89

[3018] 4,8-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3019] 

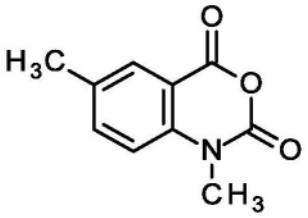
[3020] 将3.80g 8-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体88,16.2mmol)悬浮于23mL磷酰氯(16.2mmol)中并将混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用400mL冰水稀释并将水相用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用碳酸氢钠溶液(2M的水溶液)洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物悬浮于25mL二氯甲烷和25mL乙醇的混合物中,并将悬浮液在室温下搅拌1小时。滤出固体并在真空烘箱中

干燥,得到1.66g标题化合物(94%纯度,38%收率)。

[3021] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.81(s,3H)7.40-7.62(m,1H)7.95-8.03(m,1H)8.05-8.19(m,1H)。

[3022] 中间体90

[3023] 1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

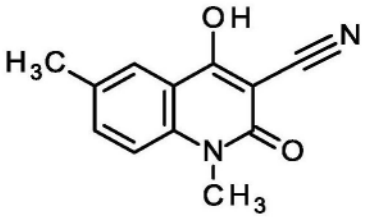
[3024] 

[3025] 将10.0g 6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(53.6mmol,CAS 4692-99-3)溶解于100mL N,N-二甲基乙酰胺中,加入19mL N,N-二异丙基乙胺(110mmol)和10mL碘甲烷(160mmol),并将悬浮液在室温下搅拌过夜。用水稀释反应混合物并滤出所得固体。将滤饼用乙醇洗涤,然后用已烷洗涤,得到9.10g标题化合物(95%纯度,85%收率)。

[3026] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.37(s,3H),3.44(s,3H),7.35(d,1H),7.68(dd,1H),7.82(d,1H)。

[3027] 中间体91

[3028] 4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

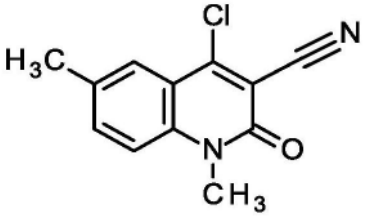
[3029] 

[3030] 将9.10g 1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体90,45.2mmol)溶解在100mL四氢呋喃中,小心地加入50mL三乙胺(360mmol),然后小心地加入7.2mL氰基乙酸乙酯(68mmol),并将悬浮液在70℃下搅拌24h。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释,并将混合物用氯化氢溶液(2N的水溶液)调节至pH=1。过滤所得固体并用较少已烷洗涤滤饼,得到8.00g标题化合物(95%纯度,78%收率)。

[3031] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.38(s,3H),3.53(s,6H),7.45(d,1H),7.59(dd,1H),7.90(d,1H)。

[3032] 中间体92

[3033] 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3034] 

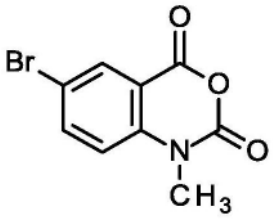
[3035] 将8.00g 4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体91,35.5mmol)悬浮于33mL磷酰氯(350mmol)中并将混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,

用4L冰水稀释并用碳酸氢钠(固体)将水相调节至pH＝10。滤出所得固体,用较少水和乙酸乙酯洗涤滤饼。将不纯的固体通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-1%),得到2.90g标题化合物(94%纯度,38%收率)。

[3036] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:2.44(s,3H),3.65(s,3H),7.65(d,1H),7.79(br d,1H),7.86-7.90(m,1H)。

[3037] 中间体93

[3038] 6-溴-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3039] 

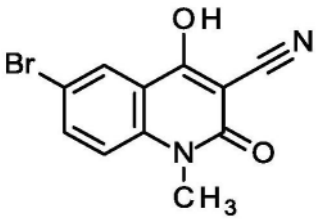
[3040] 将20.0g 6-溴-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(82.6mmol,CAS 4692-98-2)溶解于160mL N,N-二甲基乙酰胺中,加入29mL N,N-二异丙基乙胺(170mmol)和15mL碘甲烷(250mmol)并将悬浮液在室温下搅拌72h。用水稀释反应混合物并滤出所得固体。将滤饼用乙醇洗涤并在真空烘箱中在100℃下干燥,得到20.7g标题化合物(98%收率)。

[3041] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.45(s,3H)7.42(d,1H)7.98-8.04(m,1H)8.06-8.11(m,1H)。

[3042] LC-MS(方法1):R_t＝0.95min;MS(ESIpos):m/z＝256[M+H]$^+$

[3043] 中间体94

[3044] 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3045] 

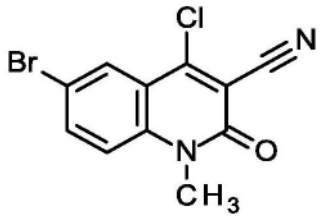
[3046] 将4.42g 6-溴-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体93,17.3mmol)溶解于35mL四氢呋喃中,小心地加入19mL三乙胺(140mmol),然后小心地加入3.5mL氰基乙酸乙酯(33mmol)并将悬浮液在90℃下搅拌72h。将反应混合物冷却至室温,用水和乙酸乙酯(1:1)稀释,并用氯化氢溶液(2M的水溶液)将混合物调节至pH＝1。过滤所得固体,用较少水和乙酸乙酯洗涤滤饼,得到3.24g标题化合物(67%收率)。

[3047] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.49(s,3H)7.44(d,1H)7.75-7.92(m,1H)8.06-8.38(m,1H)。

[3048] LC-MS(方法1):R_t＝0.75min;MS(ESIpos):m/z＝279[M+H]$^+$

[3049] 中间体95

[3050] 6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3051] 

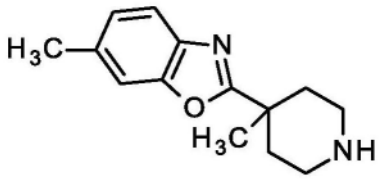
[3052] 将3.23g 6-溴-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体94,11.6mmol)悬浮于22mL磷酰氯(230mmol)中并将混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,并用4L冰水稀释并用碳酸氢钠(固体)将水相调节至pH=10。滤出所得固体,用较少水和乙醇洗涤滤饼并在真空烘箱中在100℃下干燥,得到3.10g标题化合物(94%纯度,90%收率)。

[3053] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.65(s,4H)7.70(d,1H)8.06(dd,1H)8.11-8.28(m,1H)。

[3054] LC-MS(方法1):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=297$[M+H]^+$

[3055] 中间体96

[3056] 6-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

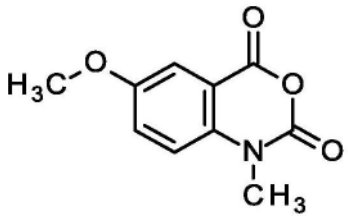
[3057] 

[3058] 将860mg 2-氨基-5-甲基苯酚(6.98mmol,CAS 1235-98-5)和1.00g 4-甲基哌啶-4-羧酸(6.98mmol,CAS 162648-32-0)悬浮于10mL多磷酸中并且将混合物在180℃下搅拌4h。将热反应混合物逐滴加入到水中,并用氢氧化钾溶液(1M的水溶液)将混合物调节至pH=10。将水相用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩,得到880mg标题化合物(95%纯度,52%收率)。

[3059] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm:1.33(s,3H),1.56(ddd,2H),2.17(dt,2H),2.42(s,3H),2.52-2.60(m,2H),2.74-2.85(m,2H),7.13-7.17(m,1H),7.48-7.50(m,1H),7.56(d,1H)。

[3060] 中间体97

[3061] 6-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

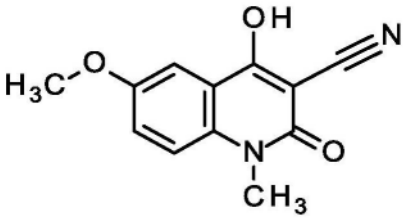
[3062] 

[3063] 在室温下向4.6g 6-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(22.6mmol,CAS 37795-77-0)和7.9mL N,N-二异丙基乙胺(45mmol)在42mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液中加入4.2mL碘甲烷(68mmol)并搅拌过夜。将反应加入到1000mL水中。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水、乙醇和已烷洗涤并真空干燥。获得4.3g标题化合物(87%收率)。

[3064] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ[ppm]:3.45(s,3H);3.84(s,3H);7.39-7.49(m,3H)。

[3065] 中间体98

[3066] 4-羟基-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

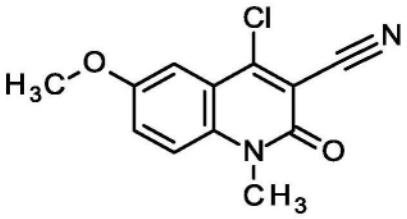
[3067] 

[3068] 将4.3g 6-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体97,19.7mmol)在45mL THF中的悬浮液用22mL三乙胺(160mmol)缓慢处理,然后加入3.2mL氰基乙酸乙酯(30mmol)并在70℃下搅拌24h。冷却至室温后,加入乙酸乙酯和水,并通过加入盐酸(2N)将混合物酸化至pH=1。通过过滤收集所得沉淀,得到2.7g标题化合物(57%收率)。

[3069] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.53(s,3H);3.83(s,3H);7.38(dd,1H);7.47-7.51(m,1H);7.57(d,1H)。

[3070] 中间体99

[3071] 4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

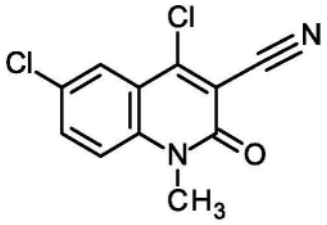
[3072] 

[3073] 将2.7g 4-羟基-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体98,11.7mmol)和11mL三氯化磷(phosphoric trichloride)(120mmol)的混合物在90℃下搅拌10h。冷却至室温后,小心地加入冰水(2000mL)并用碳酸钠将混合物调节至pH=10。通过过滤收集沉淀,获得2.6g粗固体。将该固体通过快速色谱法纯化(硅胶;二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到700mg标题化合物(23%收率)。

[3074] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:3.66(s,3H);3.89(s,3H);7.42(d,1H);7.56(dd,1H);7.70(d,1H)。

[3075] 中间体100

[3076] 4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

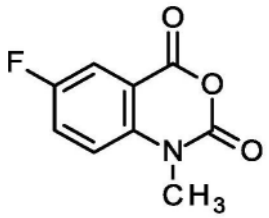
[3077] 

[3078] 将中间体100作为合成中间体99的副产物分离。快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)后,获得180mg标题化合物(6%收率)。

[3079] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:4.00(s,3H);7.51(d,1H);7.75(dd,1H);8.06(d,1H)。

[3080] 中间体101

[3081] 6-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

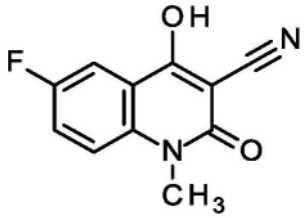
[3082] 

[3083] 在室温下向5.00g 6-氟-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(26.8mmol,CAS 321-69-7)和9.3mL N,N-二异丙基乙胺(54mmol)在40mL二甲基甲酰胺中的溶液中加入5.1mL碘甲烷(80mmol)并将混合物搅拌过夜。将反应混合物用1000mL水稀释并通过过滤收集所得固体,将滤饼用水洗涤并真空干燥,得到4.93g标题化合物(99%纯度,93%收率)。

[3084] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.47(s,3H),7.40-7.61(m,1H),7.69-7.93(m,H).

[3085] 中间体102

[3086] 6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

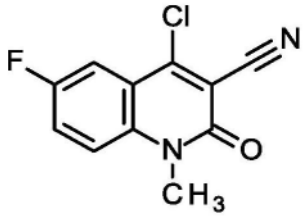
[3087] 

[3088] 将4.85g 6-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体101,24.6mmol)溶解于50mL四氢呋喃中,小心地加入34mL三乙胺(250mmol),然后小心地加入15.1mL氰基乙酸乙酯(133mmol)并将悬浮液在90℃下搅拌72h。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,将残余物用水和乙酸乙酯(1:1)稀释,并用氯化氢溶液(2M的水溶液)将混合物调节至pH=1。过滤所得固体,并用较少水和乙酸乙酯洗涤滤饼,得到4.40g标题化合物(100%纯度,82%收率)。

[3089] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.34(br s,3H),7.01-7.44(m,2H),7.51-7.70(m,1H)。

[3090] 中间体103

[3091] 4-氯-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

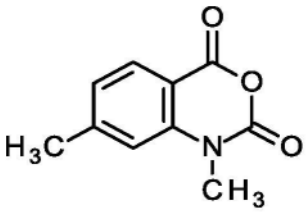
[3092] 

[3093] 将4.40g 6-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体102,20.0mmol)和19mL三氯化磷(200mmol)的混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,用已烷稀释并过滤所得固体。将滤饼小心地加入至碳酸氢钠的半饱和溶液中,过滤所得悬浮液,用水、乙酸乙酯且然后用乙醇洗涤固体并在真空中干燥,得到4.17g标题化合物(100%纯度,88%收率)。

[3094] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.67(s,3H);7.58-8.09(m,3H)。

[3095] 中间体104

[3096] 1,7-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3097] 

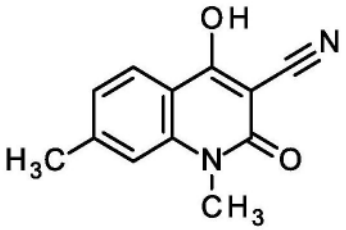
[3098] 向4.78g 7-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(27mmol,CAS 63480-11-5)和9.4mL N,N-二异丙基乙胺(54mmol)在45mL DMF中的溶液中加入5.1mL碘甲烷(81mmol)并在室温下搅拌过夜。向混合物中加入冰水(300mL)。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水和已烷洗涤并真空干燥,得到4.92g标题化合物(95%纯度,91%收率)。

[3099] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.89(d,1H),7.29(s,1H),7.15-7.19(m,1H),3.45(s,3H),2.46(s,3H)。

[3100] LC-MS(方法1):R_t=0.87min;MS(ESIpos):m/z=192.1$[M+H]^+$

[3101] 中间体105

[3102] 4-羟基-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3103] 

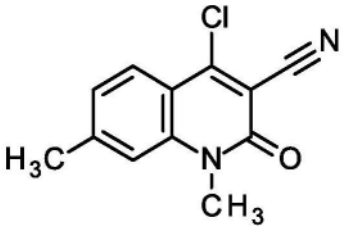
[3104] 将4.8g 1,7-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(25.1mmol,中间体104)在65mL 2-甲基四氢呋喃中的悬浮液用28mL三乙胺(200mmol)缓慢处理,然后加入11mL氰基乙酸乙酯(100mmol)并在80℃下搅拌113h。冷却至室温后,真空蒸发溶剂,加入水/乙酸乙酯(200mL,1:1),并通过加入盐酸(2M)将混合物酸化至pH=1。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水、乙酸乙酯和已烷洗涤并真空干燥,得到5.55g标题化合物(98%纯度,101%收率)。

[3105] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.97(d,1H),7.38(s,1H),7.16(dd,1H),3.54(s,3H),2.46(s,3H)。

[3106] LC-MS(方法1):R_t=0.72min;MS(ESIpos):m/z=215.2$[M+H]^+$

[3107] 中间体106

[3108] 4-氯-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3109] 

[3110] 将5.45g 4-羟基-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(24.9mmol,中间体105)和35mL三氯化磷(phosphoric trichloride)(370mmol)的混合物在90℃下搅拌过夜。

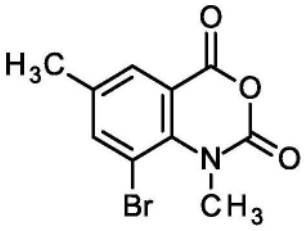
冷却至室温后,加入冰水(400mL),并将混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物在二氯甲烷和乙醇中搅拌,通过过滤收集沉淀,用二氯甲烷洗涤并真空干燥。获得2.4g标题化合物(31%收率,74%纯度)。

[3111] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.90-7.99(m,1H),7.51-7.62(m,1H),7.31-7.35(m,1H),3.61-3.68(m,3H),2.52-2.54(m,3H)。

[3112] LC-MS(方法1):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=233.2$[M+H]^+$

[3113] 中间体107

[3114] 8-溴-1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

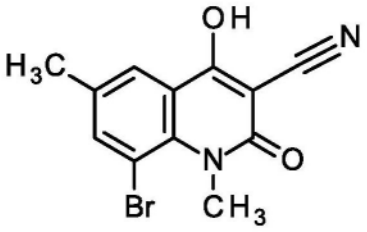
[3115] 

[3116] 在室温下向10g 8-溴-6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(39.1mmol,CAS 177970-27-3)和14mL N,N-二异丙基乙胺(78mmol)在100mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液中加入7.3mL碘甲烷(120mmol)并搅拌过夜。向反应中加入2000mL水。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水、乙醇和已烷洗涤并真空干燥。获得7.2g标题化合物(95%纯度,65%收率)。

[3117] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.91-7.99(m,1H),7.79-7.85(m,1H),3.63(s,3H),2.34(s,3H)。

[3118] 中间体108

[3119] 8-溴-4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3120] 

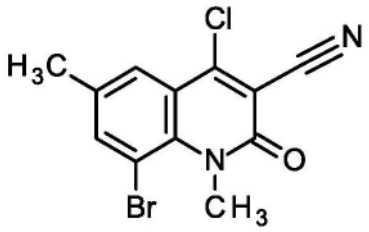
[3121] 将7.2g 8-溴-1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(25.3mmol,中间体107)在150mL THF中的悬浮液用28mL三乙胺(200mmol)缓慢处理,然后加入4.1mL氰基乙酸乙酯(38mmol)并在70℃下搅拌8h。冷却至室温后,加入乙酸乙酯和水,并通过加入盐酸(2N)将混合物酸化至pH=1。将混合物用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机相用盐水和水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯中搅拌,将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,得到4.49g标题化合物(95%纯度,57%收率)。

[3122] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:7.71-7.90(m,2H),3.55-3.71(m,3H),2.26-2.38(m,3H)。

[3123] LC-MS(方法2):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=294.0$[M+H]^+$

[3124] 中间体109

[3125] 8-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3126] 

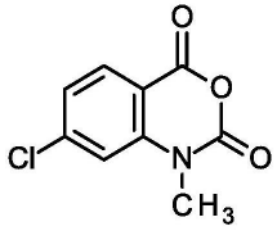
[3127] 将4.49g 8-溴-4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(15.3mmol,中间体108)和14mL三氯化磷(150mmol)的混合物在90℃下搅拌10h。冷却至室温后,小心地加入冰水(1500mL)并用碳酸钠将混合物调节至pH＝10。将混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机相用水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%),得到2.9g标题化合物(95%纯度,58%收率)。

[3128] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.01-8.11(m,1H),7.89-7.94(m,1H),3.78(s,3H),2.41(s,3H)。

[3129] LC-MS(方法2):R_t＝1.19min;MS(ESIpos):m/z＝311.3$[M+H]^+$

[3130] 中间体110

[3131] 7-氯-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3132] 

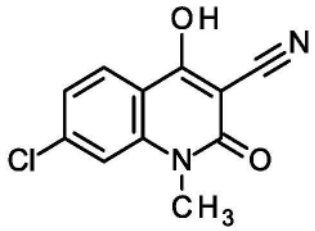
[3133] 向2g 7-氯-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(9.82mmol,CAS 40928-13-0)和3.4mL N,N-二异丙基乙胺(20mmol)在15mL DMF中的溶液中加入1.9mL碘甲烷(29mmol)并在室温下搅拌过夜。向混合物中加入冰水。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水和己烷洗涤并真空干燥,得到2.50g标题化合物(98%纯度,118%收率)。

[3134] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.00(d,1H),7.59(d,1H),7.39(dd,1H),3.46(s,3H)。

[3135] LC-MS(方法1):R_t＝0.90min;MS(ESIpos):m/z＝212.1$[M+H]^+$

[3136] 中间体111

[3137] 7-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3138] 

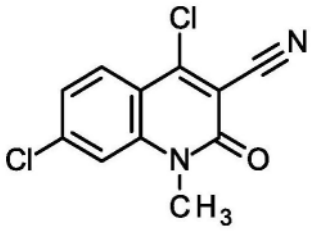
[3139] 将2.5g 7-氯-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(11.6mmol,中间体110)在25mL 2-甲基四氢呋喃中的悬浮液用13mL三乙胺(93mmol)缓慢处理,然后加入4.9mL氰基乙酸乙酯(46mmol)并回流65h。冷却至室温后,真空蒸发溶剂,加入水/乙酸乙酯(1:1),并通过加入盐酸(2M)将混合物酸化至pH＝1。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水、乙酸乙酯和己烷洗涤并真空干燥,得到2.55g标题化合物(100%纯度,94%收率)。

[3140] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.05(d,1H),7.59(d,1H),7.34(dd,1H),3.52(s,3H)。

[3141] LC-MS(方法2):R_t=0.57min;MS(ESIneg):m/z=233.1$[M-H]^-$

[3142] 中间体112

[3143] 4,7-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3144] 

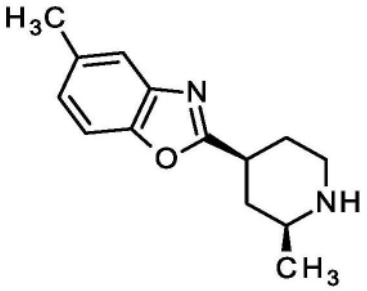
[3145] 将2.48g 7-氯-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(10.6mmol,中间体111)和15mL三氯化磷(160mmol)的混合物在90℃下搅拌过夜。冷却至室温后,加入二氯甲烷(20mL)和冰水(500mL),并将混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩,得到2.46g标题化合物(95%纯度,87%收率)。

[3146] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.07(d,1H),7.85(d,1H),7.55(dd,1H),3.65(s,3H)。

[3147] LC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=253.1$[M+H]^+$

[3148] 中间体113

[3149] 5-甲基-2-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噁唑

[3150] 

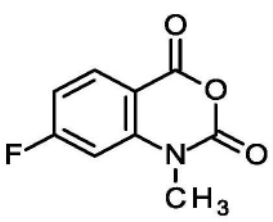
[3151] 在180℃下,将686mg 2-氨基-4-甲基苯酚(5.57mmol,CAS 95-84-1)和1.00g(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-羧酸氯化氢盐(1:1)(5.57mmol,CAS 1820569-68-3)悬浮于多磷酸中并将混合物搅拌90min。将热反应混合物逐滴加入到水中,并用氢氧化钾溶液将混合物调节至pH=10。将水相用乙酸乙酯萃取(2x),将合并的有机相用盐水和水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩,得到970mg标题化合物(95%纯度,72%收率)。

[3152] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.97-1.05(m,3H)1.20-1.32(m,1H)1.45-1.60(m,1H)1.90-2.03(m,2H)2.40(s,3H)2.58-2.70(m,2H)2.94-3.06(m,2H)7.14(d,1H)7.46-7.54(m,H).

[3153] LC-MS(方法2):R_t=1.04min;MS(ESIpos):m/z=231.8$[M+H]^+$

[3154] 中间体114

[3155] 7-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3156] 

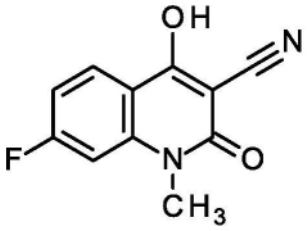
[3157] 向5g 7-氟-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(26.2mmol,CAS 321-50-6)和9.1mL N,N-二异丙基乙胺(52mmol)在400mL DMF中的溶液中加入4.9mL碘甲烷(79mmol)并在室温下搅拌过夜。向混合物中加入冰水。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水和已烷洗涤并真空干燥,得到3.75g标题化合物(95%纯度,70%收率)。

[3158] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.08(dd,1H),7.40(dd,1H),7.19(td,1H),3.44(s,3H)。

[3159] LC-MS(方法1):R_t=0.79min;MS(ESIpos):m/z=196.1$[M+H]^+$

[3160] 中间体115

[3161] 7-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3162] 

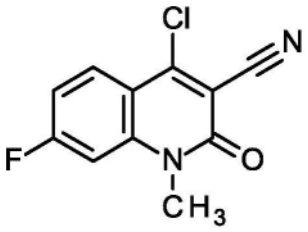
[3163] 将3.7g 7-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(18mmol,中间体114)在40mL 2-甲基四氢呋喃中的悬浮液用20mL三乙胺(144mmol)缓慢处理,然后加入7.7mL氰基乙酸乙酯(72mmol)并回流73h。冷却至室温后,真空蒸发溶剂,加入水和乙酸乙酯,并通过加入盐酸(2M)将混合物酸化至pH=1。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水和已烷洗涤并真空干燥,得到3.09g标题化合物(100%纯度,73%收率)。

[3164] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.11(dd,1H),7.37(dd,1H),7.16(td,1H),3.49(s,3H)。

[3165] LC-MS(方法1):R_t=0.68min;MS(ESIneg):m/z=217.1$[M-H]^-$

[3166] 中间体116

[3167] 4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3168] 

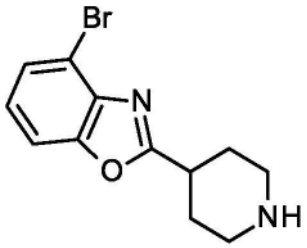
[3169] 将3g 7-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(13.7mmol,中间体115)和20mL三氯化磷(208mmol)的混合物在70℃下搅拌67h并在90℃下搅拌4h。冷却至室温后,加入二氯甲烷和冰水,并将混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩,得到2.46g标题化合物(96%纯度,73%收率)。

[3170] ^{1}H NMR(DMSO-d_6)δ:8.15(dd,1H),7.67(dd,1H),7.35-7.42(m,1H),3.63(s,3H)。

[3171] LC-MS(方法1):R_t=1.00min;MS(ESIneg):m/z=235.1$[M-H]^-$

[3172] 中间体117

[3173] 4-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3174] 

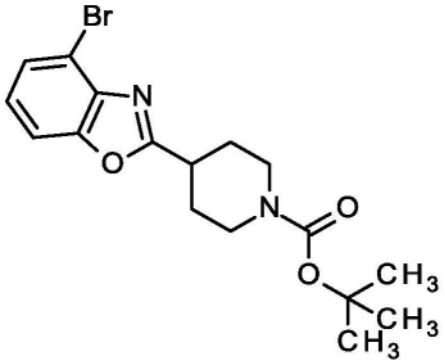
[3175] 将3g 2-氨基-3-溴苯酚(16mmol,CAS 116435-77-9)和2.06g哌啶-4-羧酸(16mmol,CAS 498-94-2)悬浮于多磷酸中并将混合物在180℃下搅拌90h。将热反应混合物逐滴加入到水中,并用氢氧化钾溶液将混合物调节至pH=10。将水相用乙酸乙酯萃取(2x),将合并的有机相用盐水和水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩,得到3g标题化合物(90%纯度,60%收率)。

[3176] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.97-1.04(m,3H)1.19-1.31(m,1H)1.45-1.59(m,1H)1.90-2.04(m,2H)2.40(s,3H)2.58-2.70(m,2H)2.94-3.06(m,2H)7.14(d,1H)7.46-7.54(m,H).

[3177] LC-MS(方法2):R_t=1.00min;MS(ESIpos):m/z=283.3$[M+H]^+$

[3178] 中间体118

[3179] 4-(4-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

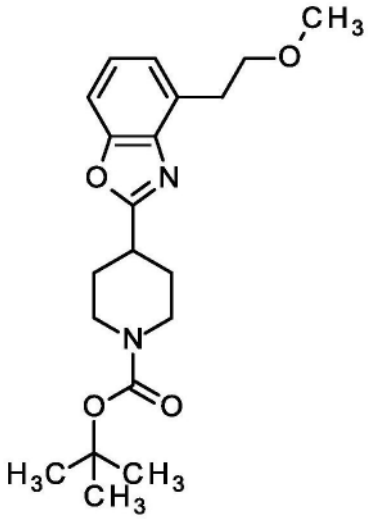
[3180] 

[3181] 向1.50g 4-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体117,5.34mmol),4.6mL N,N-二异丙基乙胺(27mmol)和1mg N,N-二甲基吡啶-4-胺在15mL二氯甲烷中的混合物中加入在5mL二氯甲烷中的2.3g二碳酸二叔丁酯(10.7mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,并将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到1.4g标题化合物(95%纯度,65%收率)。

[3182] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.62-1.73(m,2H)2.09(br dd,2H)2.97(br s,2H)3.23-3.31(m,1H)3.97(br d,2H)7.32(t,1H)7.58(dd,1H)7.73(dd,1H)。

[3183] 中间体119

[3184] 4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3185] 

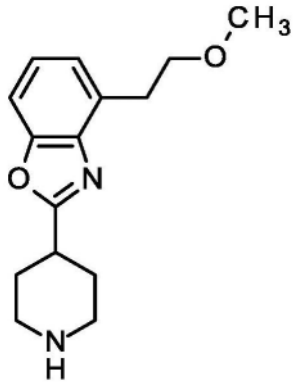
[3186] 在反应小瓶中将300mg 4-(4-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(787μmol,中间体118),17.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(15.7μmol,CAS 870987-63-6)和349mg碳酸锂(4.72μmol)溶解于4.5mL N,N-二甲基乙酰胺和14mL(三氟甲基)苯中。在单独的小瓶中,通过将8.64mg1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(39.3μmol)和10.6mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(39.3μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入240μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(790μmol,CAS 1873-77-4)和330μL 1-溴-2-甲氧基乙烷(3.5mmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射18小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)纯化粗物质。获得170mg标题化合物(98%纯度,59%收率)。

[3187] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38(s,9H)1.58-1.71(m,2H)2.05(br dd,2H)2.94(br s,2H)2.99-3.11(m,2H)3.17-3.28(m,4H)3.63(t,2H)3.93(br d,2H)7.16-7.26(m,2H)7.48(dd,1H)。

[3188] LC-MS(方法2):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=361.6$[M+H]^+$

[3189] 中间体120

[3190] 4-(2-甲氧基乙基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3191] 

[3192] 向170mg 4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间

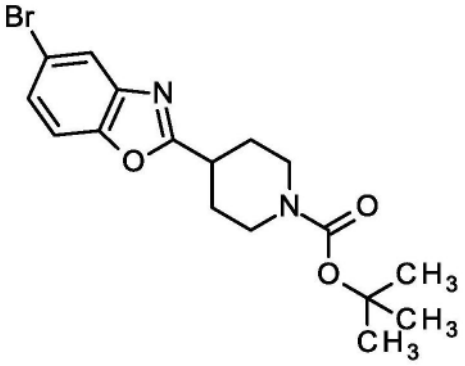
体119,472μmol)在6mL二氯甲烷中的溶液中加入730μL三氟乙酸(9.4mmol)并将混合物在室温下搅拌4h。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到300mg标题化合物,其为TFA盐(244%收率)。

[3193] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.93-2.05(m,2H)2.23-2.32(m,2H)3.04-3.17(m,4H)3.23-3.28(m,3H)3.32-3.44(m,3H)3.67(t,2H)7.21-7.32(m,2H)7.53(dd,1H)8.63(br s,1H)。

[3194] LC-MS(方法2):R_t=0.98min;MS(ESIpos):m/z=261.5[M+H]+

[3195] 中间体121

[3196] 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3197] 

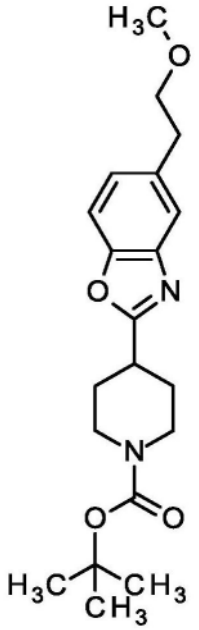
[3198] 向1.30g 5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体8,4.62mmol),4.0mL N,N-二异丙基乙胺(23mmol)和1mg N,N-二甲基吡啶-4-胺在15mL二氯甲烷中的混合物中加入在5mL二氯甲烷中的2.0g二碳酸二叔丁酯(9.2mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,并将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到1.3g标题化合物(95%纯度,70%收率)。

[3199] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.56-1.71(m,2H)2.07(br dd,2H)2.98(br s,2H)3.25(tt,1H)3.94(br d,2H)7.53(dd,1H)7.69(d,1H)7.96(d,1H)。

[3200] LC-MS(方法2):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=383.3[M+H]+

[3201] 中间体122

[3202] 4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3203] 

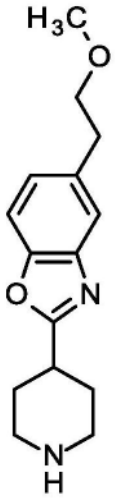
[3204] 在反应小瓶中将300mg 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(787μmol,中间体121),17.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(15.7μmol,CAS 870987-63-6)和349mg碳酸锂(4.72μmol)溶解于4.5mL N,N-二甲基乙酰胺和14mL(三氟甲基)苯中。在单独的小瓶中,通过将8.64mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(39.3μmol)和10.6mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(39.3μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入240μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(790μmol,CAS 1873-77-4)和330μL 1-溴-2-甲氧基乙烷(3.5mmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射18小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)粗物质。获得90mg标题化合物(98%纯度,31%收率)。

[3205] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.56-1.71(m,2H)2.06(br dd,2H)2.86-3.10(m,4H)3.17-3.28(m,4H)3.54(t,2H)3.94(br d,2H)7.22(dd,1H)7.56(d,1H)7.55(s,1H)。

[3206] LC-MS(方法2):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=361.6$[M+H]^+$

[3207] 中间体123

[3208] 5-(2-甲氧基乙基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3209] 

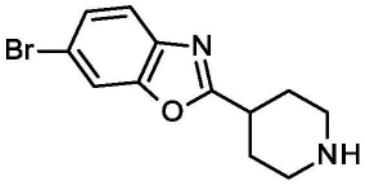
[3210] 向90mg 4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体122,250μmol)在3mL二氯甲烷中的溶液中加入380μL三氟乙酸(5mmol)并将混合物在室温下搅拌4h。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到130mg标题化合物,其为TFA盐(180%收率)。

[3211] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92-2.03(m,2H)2.25(br dd,2H)2.91(t,2H)3.03-3.14(m,2H)3.21-3.26(m,3H)3.32-3.47(m,3H)3.55(t,2H)7.24(dd,1H)7.58(d,1H)7.57(s,1H)。

[3212] LC-MS(方法2):R_t=0.93min;MS(ESIpos):m/z=261.5[M+H]+

[3213] 中间体124

[3214] 6-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3215] 

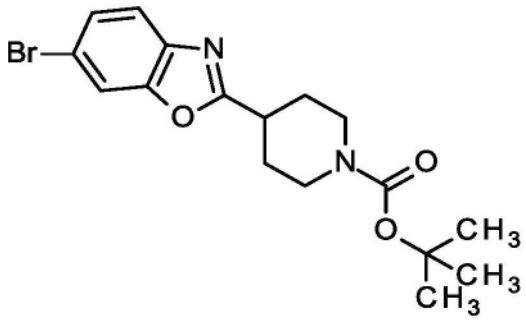
[3216] 将4.5g 2-氨基-5-溴苯酚(23.9mmol,CAS 38191-34-3)和3.09g哌啶-4-羧酸(23.9mmol,CAS 498-94-2)悬浮于13.9g多磷酸中并将混合物在180℃下搅拌3h。将热反应混合物逐滴加入到水中,并用氢氧化钾溶液将混合物调节至pH=10。将水相用乙酸乙酯萃取(2x),将合并的有机相用盐水和水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。通过快速色谱法纯化残余物(碱性硅胶,己烷/二氯甲烷梯度0-100%)。将不纯的产物通过RP-HPLC纯化(labomatic HD3000,AS-3000,Labcol Vario 4000Plus,Knauer DAD 2600;柱:Waters XBrigde C_{18} 5μ100x50mm;洗脱剂A:水+0.2体积%氨水(32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0.00-0.50min 28%B(100->150mL/min),0.50-7.00min 28-40%B(150mL/min);DAD 254nm),得到640mg标题化合物(98%纯度,9%收率)。

[3217] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.60-1.71(m,2H)1.97(br dd,2H)2.12(br s,1H)2.54-2.64(m,2H)2.98(dt,2H)3.07(tt,1H)7.49-7.53(m,1H)7.66(d,1H)8.01(d,1H)。

[3218] LC-MS(方法2):R_t=1.06min;MS(ESIpos):m/z=281.4[M+H]+

[3219] 中间体125

[3220] 4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3221] 

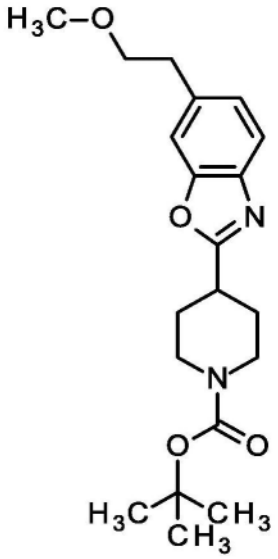
[3222] 向640mg 6-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体124,2.28mmol),2.0mL N,N-二异丙基乙胺(11mmol)和1mg N,N-二甲基吡啶-4-胺在10mL二氯甲烷中的混合物中加入在5mL二氯甲烷中的0.99g二碳酸二叔丁酯(4.6mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物用水稀释,并将水相用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到860mg标题化合物(99%纯度,98%收率)。

[3223] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.59-1.71(m,2H)2.07(br dd,2H)2.98(br s,2H)3.16-3.32(m,1H)3.94(br d,2H)7.52(dd,1H)7.67(d,1H)8.03(d,1H)。

[3224] LC-MS(方法2):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=381.3[M+H]+

[3225] 中间体126

[3226] 4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3227] 

[3228] 在反应小瓶中将300mg 4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(787μmol,中间体125),17.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(15.7μmol,CAS 870987-63-6)和349mg碳酸锂(4.72μmol)溶解于4.5mL N,N-二甲基乙酰胺和14mL(三氟甲基)苯中。在单独的小瓶中,通过将8.64mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(39.3μmol)和10.6mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(39.3μmol)溶解于N,N-二甲基乙酰胺中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入240μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(790μmol,CAS 1873-77-4)和330μL 1-溴-2-甲氧基乙烷(3.5mmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射12

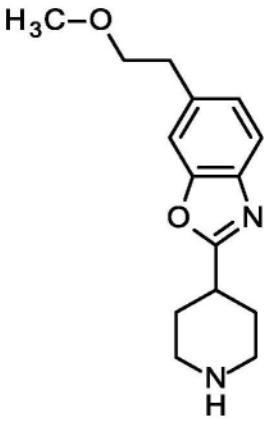
小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)纯化粗物质。获得100mg标题化合物(98%纯度,34%收率)。

[3229] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.56-1.75(m,2H)2.06(br dd,2H)2.89-3.07(m,4H)3.17-3.25(m,4H)3.55(t,2H)3.94(br d,2H)7.21(dd,1H)7.54(s,1H)7.58(d,1H)。

[3230] LC-MS(方法2):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=361.6[M+H]$^+$

[3231] 中间体127

[3232] 6-(2-甲氧基乙基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3233] 

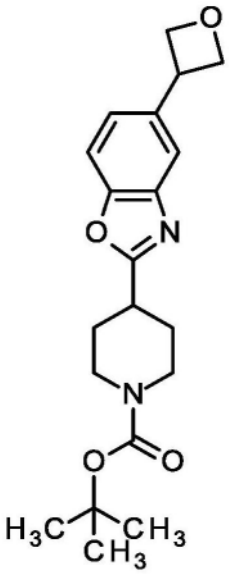
[3234] 向100mg 4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体126,277μmol)在3mL二氯甲烷中的溶液中加入430μL三氟乙酸(5.5mmol)并将混合物在室温下搅拌4h。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到160mg标题化合物,其为TFA盐(199%收率)。

[3235] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.91-2.02(m,2H)2.22-2.32(m,2H)2.93(t,2H)3.03-3.15(m,2H)3.21-3.27(m,3H)3.31-3.42(m,3H)3.56(t,2H)7.23(dd,1H)7.56(s,1H)7.60(d,1H)。

[3236] LC-MS(方法2):R_t=0.93min;MS(ESIpos):m/z=261.5[M+H]+

[3237] 中间体128

[3238] 4-[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

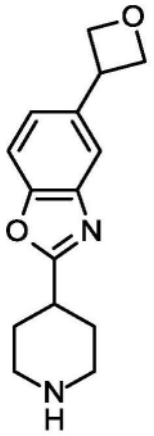
[3239] 

[3240] 在反应小瓶中将300mg 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(787μmol,中间体121),17.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(15.7μmol,CAS 870987-63-6)和113mg氢氧化锂(4.72μmol)溶解于14mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将8.64mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(39.3μmol)和10.6mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(39.3μmol)溶解于1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入240μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(790μmol,CAS 1873-77-4)和485mg 3-溴氧杂环丁烷(3.54mmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射12小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)纯化粗物质。将不纯的产物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化。获得50mg标题化合物(99%纯度,18%收率)。

[3241] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.61-1.72(m,2H)2.04-2.11(m,2H)2.98(br s,2H)3.15-3.31(m,1H)3.94(br d,2H)4.33-4.41(m,1H)4.65(dd,2H)4.96(dd,2H)7.39(dd,1H)7.66(d,1H)7.74(d,1H)。

[3242] 中间体129

[3243] 5-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

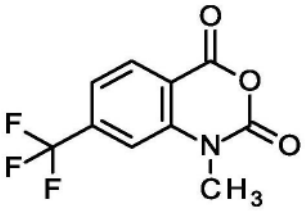
[3244] 

[3245] 向50mg 4-[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体128,139μmol)在1.5mL二氯甲烷中的溶液中加入210μL三氟乙酸(2.8mmol)并将混合物在室温下搅拌4h。将混合物减压浓缩并将残余物用甲苯稀释(2x)。蒸发溶剂,得到80mg标题化合物,其为TFA盐(200%收率)。

[3246] LC-MS(方法2):R_t=0.82min;MS(ESIpos):m/z=259.5[M+H]+

[3247] 中间体130

[3248] 1-甲基-7-(三氟甲基)-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3249] 

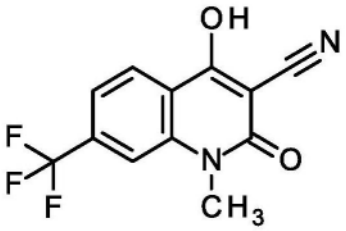
[3250] 向2g 7-(三氟甲基)-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(8.22mmol,CAS 97928-01-3)和2.9mL N,N-二异丙基乙胺(16mmol)在15mLDMF中的溶液中加入1.6mL碘甲烷(25mmol)并在室温下搅拌过夜。向混合物中加入冰水。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水和己烷洗涤并真空干燥,得到1.90g标题化合物(96%纯度,91%收率)。

[3251] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.53(s,3H)7.66(dd,1H)7.74(s,1H)8.20(d,1H)。

[3252] LC-MS(方法1):R_t=1.01min;MS(ESIpos):m/z=246.1$[M+H]^+$

[3253] 中间体131

[3254] 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

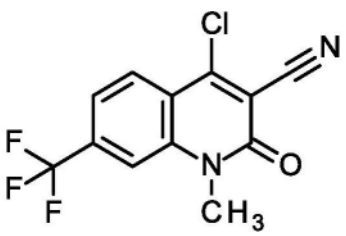
[3255] 

[3256] 将1.87g 1-甲基-7-(三氟甲基)-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(7.32mmol,中间体130)在22mL 2-甲基四氢呋喃中的悬浮液用8.2mL三乙胺(59mmol)缓慢处理,然后加入3.1mL氰基乙酸乙酯(29mmol)并回流86h。冷却至室温后,真空蒸发溶剂,加入水和乙酸乙酯(1:1),通过加入盐酸(2M)将混合物酸化至pH=1。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集,用水、乙酸乙酯和较少己烷洗涤,真空干燥,得到1.06g标题化合物(100%纯度,54%收率)。

[3257] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.56(s,3H)7.55(dd,1H)7.70(s,1H)8.22(d,1H).LC-MS(方法1):R_t=0.84min;MS(ESIneg):m/z=267.2$[M-H]^-$

[3258] 中间体132

[3259] 4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3260] 

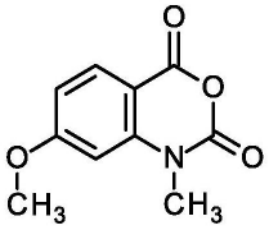
[3261] 将1.02g 4-羟基-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(3.82mmol,中间体131)和5.3mL三氯化磷(57mmol)的混合物在90℃下搅拌过夜。冷却至室温后,加入冰水,混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩,得到916mg标题化合物(80%纯度,67%收率)。

[3262] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.73(s,3H)7.81(dd,1H)8.00(s,1H)8.29(d,1H)。

[3263] LC-MS(方法1):R_t=1.16min;MS(ESIpos):m/z=287.2$[M+H]^+$

[3264] 中间体133

[3265] 7-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

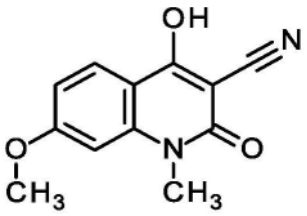
[3266] 

[3267] 向420g碳酸钾在300mL DMF中的溶液中加入235g 7-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(1.22mol,CAS 128076-63-1)和259g碘甲烷(1.82mol,113mL)。将混合物在20℃下搅拌12h。通过LC-MS监测反应直至7-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮完全消耗。将反应混合物加入冰水(2000mL)中,搅拌0.5h,过滤,真空浓缩,得到218g标题化合物(87%收率),其为黄色固体。

[3268] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:7.92(d,3H);6.91(dd,1H);6.83(d,1H);3.93(s,3H);3.45(s,3H)。

[3269] 中间体134

[3270] 4-羟基-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

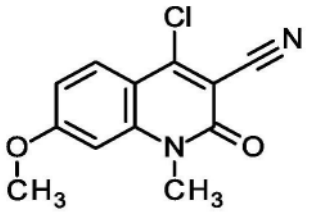
[3271] 

[3272] 向218g 7-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体133)和159g氰基乙酸乙酯在2L DMF中的溶液中加入264g叔丁醇钾。将混合物在120℃下搅拌12h。将反应混合物倒入1000mL水中,用乙酸乙酯萃取,将水相用6M盐酸(400mL)调节pH=2-3并在0℃下搅拌1h,然后过滤,经硫酸钠干燥并真空蒸发,得到130g标题化合物(48%收率),其为黄色固体。

[3273] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:8.03(d,1H);6.96-6.92(m,2H);3.93(s,3H);3.54(s,3H)。

[3274] 中间体135

[3275] 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

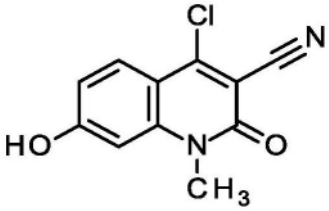
[3276] 

[3277] 将50g 4-羟基-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体134)在430mL三氯化磷中的溶液在110℃下搅拌12h。真空除去溶剂,并向残余物中加入500mL冰水并搅拌12小时。将反应混合物过滤并真空浓缩,得到47.5g标题化合物(88%收率),其为棕色固体。

[3278] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:7.97(d,1H);7.11(dd,1H);7.05(d,1H);3.99(s,3H);3.64(s,3H)。

[3279] 中间体136

[3280] 4-氯-7-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

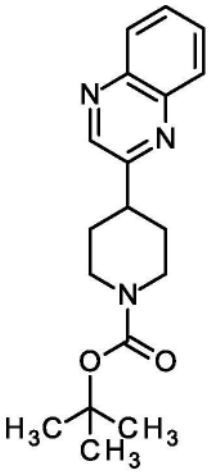
[3281] 

[3282] 在-40℃下向15g 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体135)在350mL二氯甲烷中的溶液中加入117g三溴化硼(45.0mL)。然后将混合物在20℃下搅拌12h。通过LC-MS检查转化率以指示~10%的剩余原料。将残余物倒入6L冰水中并过滤。向反应混合物中加入1.5L饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物搅拌2小时,然后将混合物过滤并经硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂,并向所得残余物中加入500mL DMSO。将混合物搅拌3小时,然后过滤并用水(100mL,3x)洗涤,将产物真空干燥,得到3.34g标题化合物(24%收率),其为浅棕色固体。

[3283] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:11.28(brs,1H);7.89(d,1H);6.94(dd,1H);6.85(s,1H);3.55(s,3H)。

[3284] 中间体137

[3285] 4-(喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3286] 

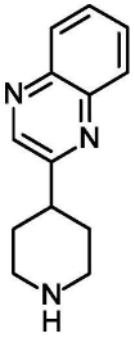
[3287] 平行4次将2-溴喹喔啉(150mg,718μmol),4-溴哌啶-1-羧酸叔丁酯(569mg,2.15mmol),Ir[dF(CF3)ppy]2(dtbbpy)PF6(16.1mg,14.4μmol),TTMSS(220μl,720μmol,CAS:1873-77-4)和碳酸钠(304mg,2.87mmol)在反应小瓶中溶解于6mL(N,N-二甲基乙酰胺:三氟甲苯1:2)。在单独的小瓶中,通过将氯化镍(II)二甲氧基乙烷加合物(790μg,3.6μmol,CAS:29046-78-4)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(960μg,3.6μmol;CAS:72914-19-3)溶解在溶剂中(100倍量于10mL中),然后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液(0,1mL)注射到密封的反应小瓶中,再使Ar鼓泡通过溶液持续另外5min。将MW小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃)并随后用两个40W Kessil LED灯照射。5小时后,将反应用$^1/_2$饱和碳酸氢钠水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取三次,经硫酸钠干燥并真空浓缩。通过RP-HPLC纯化粗物质。将合并的产物级分蒸发并冻干,获得203mg标题化合物(81%收率)。

[3288] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.43(s,10H)1.72(br qd,2H)1.96(br d,2H)2.91(br s,2H)3.21(br tt,1H)4.12(br d,2H)7.77-7.86(m,2H)8.00-8.10(m,2H)8.96(s,1H)

[3289] LC-MS方法2):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=314[M+H]$^+$

[3290] 中间体138

[3291] 2-(哌啶-4-基)喹喔啉

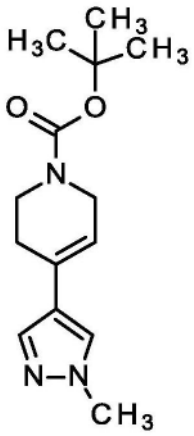
[3292] 

[3293] 将190mg 4-(喹喔啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.58mmol,中间体137)在3.7mL二氯甲烷中的溶液在室温下用0.44mL TFA(5.8mmol)处理并搅拌过夜。在原料完全消耗之后,在70℃下真空蒸发反应混合物。为了完全除去剩余的TFA,将粗产物与甲苯共蒸发(2x)。以定量收率获得产物,其为TFA盐。

[3294] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.96-2.10(m,2H)2.13-2.23(m,2H)3.03-3.17(m,2H)3.33-3.49(m,5H)7.80-7.90(m,2H)8.01-8.06(m,1H)8.07-8.12(m,1H)8.28-8.44(m,1H)8.58-8.72(m,1H)8.95(s,1H)

[3295] 中间体139

[3296] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[3297] 

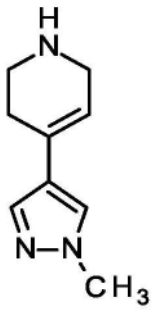
[3298] 向200mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.65mmol,CAS 286961-14-6)在3.7mL 1,4-二噁烷中的溶液中加入38mg 4-溴-1-甲基-1H-吡唑(67μmol,CAS 15803-02-8)。将混合物用氩气喷射5min。然后加入38mg四(三苯基膦)钯(32μmol,CAS 14221-01-3)、268mg碳酸钾(1.94mmol)和0.43mL水。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。

[3299] 将反应混合物用水稀释并用乙醚萃取3次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。粗产物通过RP-HPLC纯化。蒸发和冻干后,获得106mg标题化合物(35%收率)。

[3300] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.37-1.44(m,9H),2.23-2.33(m,2H),3.48(t,2H),3.77-3.82(m,3H),3.91(br s,2H),5.90(br s,1H),7.55(d,1H),7.73(s,1H).LC-MS方法2):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=264[M+H]$^+$

[3301] 中间体140

[3302] 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶

[3303] 

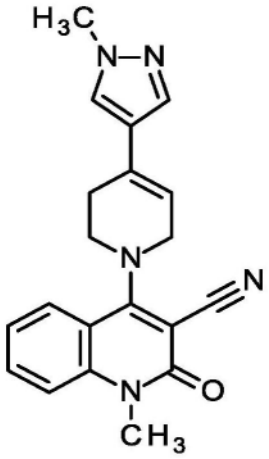
[3304] 将106mg 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.225mmol,中间体139)在2mL二氯甲烷中的冰浴冷却溶液中加入0.17mL TFA(2.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。

[3305] 在原料消耗后,将反应混合物用10当量氨水(33%)碱化,然后减压浓缩。将粗产物(179mg)直接用于下一步骤。

[3306] LC-MS方法2):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=164[M+H]$^+$

[3307] 中间体141

[3308] 1-甲基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

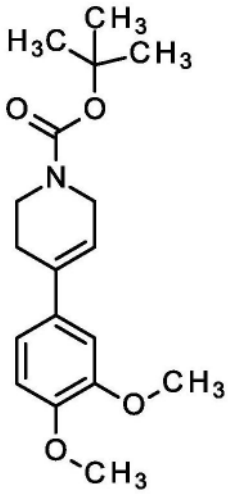
[3309] 

[3310] 向48mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.22mmol)在0.77mL DMSO中的悬浮液中加入0.11mL N,N-二异丙基乙胺(0.66mmol)和179mg 4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1,2,3,6-四氢吡啶(0.22mmol,中间体140)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。当原料完全消耗时,蒸发溶剂,并将粗产物通过RP-HPLC纯化。获得28mg的标题化合物(34%收率)。

[3311] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.67(br s,2H),3.58(s,3H),3.77-3.84(m,5H),4.27(br d,2H),6.09(t,1H),7.29-7.37(m,1H),7.57(dd,1H),7.63(d,1H),7.74(ddd,1H),7.81-7.86(m,2H).LC-MS(方法1):R_t=0.92min;MS(ESIpos):m/z=346[M+H]$^+$

[3312] 中间体142

[3313] 4-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[3314] 

[3315] 向200mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.65,CAS 286961-14-6)在3.7mL 1,4-二噁烷中的溶液中加入93μl 4-溴-1,2-二甲氧基苯(0.65mmol,CAS 2859-78-1)。将混合物用氩气喷射5min。然后加入38mg四(三苯基膦)钯(32μmol)、268mg碳酸钾(1.9mmol)和0.43mL水。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用乙醚萃取3次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。将粗产物通过RP-HPLC纯化。将获得的级分减压浓缩。以61%的收率获得产物(135mg)。

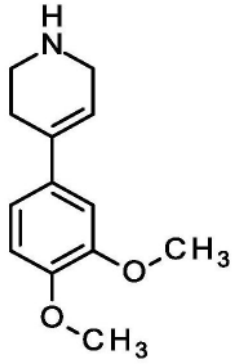
[3316] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.42(s,9H),2.44(br d,2H),3.52(t,2H),3.74(s,3H),3.77(s,3H),3.94-4.01(m,2H),6.07(br s,1H),6.88-6.96(m,2H),7.01(d,

1H).

[3317] LC-MS方法2):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=320[M+H]$^+$

[3318] 中间体143

[3319] 4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶

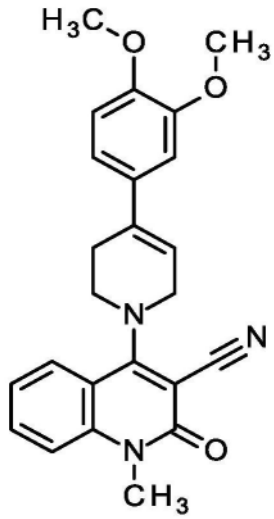
[3320] 

[3321] 向冰浴冷却的160mg 4-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.5mmol,中间体142)在10mL二氯甲烷中的溶液中加入0.39mL TFA(5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用10当量氨(33%水溶液)碱化反应混合物,然后减压浓缩。粗产物直接用于下一步骤。

[3322] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.66(dt,2H),3.28-3.36(m,2H),3.74-3.76(m,2H),6.13(t,1H),6.92-7.01(m,2H),7.04(d,1H).LC-MS方法2):R_t=0.88min;MS(ESIpos):m/z=220[M+H]$^+$

[3323] 中间体144

[3324] 4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3325] 

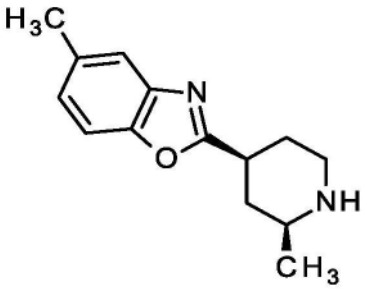
[3326] 向108mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.5mmol)在1.7mL DMSO中的悬浮液中加入N,N-二异丙基乙胺和247mg 4-(3,4-二甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶(中间体144,44%纯度,0.5mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌2小时。通过RP-HPLC分离产物(87mg,43%收率)。

[3327] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.82(br s,2H),3.58(s,3H),3.76(s,3H),3.80(s,3H),3.83(t,2H),4.35(br d,2H),6.28(s,1H),6.92-6.99(m,1H),7.02-7.08(m,

1H),7.12(d,1H),7.30-7.37(m,1H),7.58(d,1H),7.75(ddd,1H),7.87(dd,1H).

[3328] 中间体145

[3329] 5-甲基-2-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噁唑

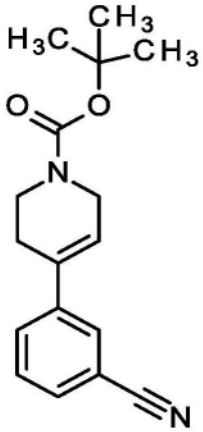
[3330] 

[3331] 将686mg 2-氨基-4-甲基苯酚(5.6mmol,CAS 95-84-1)和1g(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-羧酸氯化氢(5.57mmol,CAS 1820569-68-3)用3.23g多磷酸在180℃的油浴温度下处理90min。将反应混合物倒入水中并用氢氧化钾水溶液碱化。将水层用乙醚萃取(2x),并将合并的有机层用盐水和水洗涤。将有机层干燥并蒸发溶剂。获得标题化合物,收率为72%(970mg)。

[3332] LC-MS方法2):R_t=1.04min;MS(ESIpos):m/z=231$[M+H]^+$

[3333] 中间体146

[3334] 4-(3-氰基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[3335] 

[3336] 向200mg 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体67,0.42mmol)在3.6mL 1,4-二噁烷中的溶液中加入64mg(3-氰基苯基)硼酸(0.44mmol,CAS 150255-96-2)。将混合物用氩气喷射5min。然后加入24mg四(三苯基膦)钯(20.8μmol,CAS 14221-01-3)、172碳酸钾(1.25mmol)和0.4mL水。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。

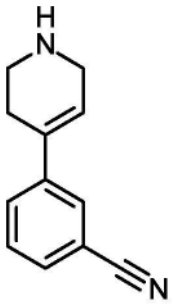
[3337] 将粗产物通过RP-HPLC纯化(碱性,0,1%氨水;梯度:50-70%ACN)。以26%的收率获得产物(33mg)

[3338] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.41-1.47(m,10H),3.53(t,2H),4.01(br s,2H),6.32(br s,1H),7.52-7.59(m,1H),7.73(dt,1H),7.76-7.82(m,1H),7.90(t,1H).

[3339] LC-MS方法2):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=185$[M+H]^+$

[3340] 中间体147

[3341] 3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄腈

[3342] 

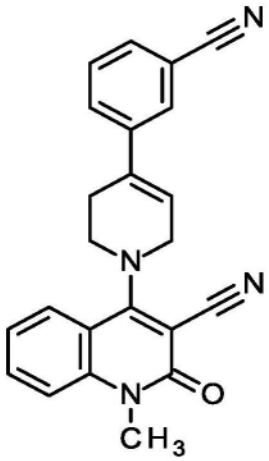
[3343] 向冰浴冷却的100mg 4-(3-氰基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.35mmol,中间体146)在3mL二氯甲烷中的溶液中加入0.2mL TFA(2.6mmol,CAS 76-05-1)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过氨基柱(aminocased column)过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液减压浓缩并将粗产物用于下一步骤(98mg,121%的TFA盐)。

[3344] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.66-2.73(m,2H),3.79(br s,2H),6.38(dt,1H),7.61(t,1H),7.75-7.87(m,2H),7.97(t,1H),8.85(br s,1H).

[3345] LC-MS方法2):R_t=0.87min;MS(ESIpos):m/z=185[M+H]$^+$

[3346] 中间体148

[3347] 4-[4-(3-氰基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3348] 

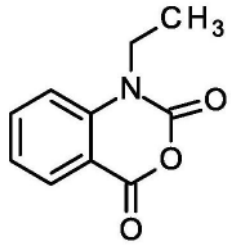
[3349] 向98mg 3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苄腈(中间体147,80%纯度,0.42mmol)于0.51mL 2-丙醇中的悬浮液中加入62mg呈固体状的4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.28mmol)。然后加入N,N-二异丙基乙胺并将反应混合物在80℃下搅拌过夜。过滤悬浮液并用乙醇洗涤固体。将固体产物干燥并以81%产率获得(89mg)。

[3350] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.82-2.88(m,2H),3.59(s,3H),3.84(t,2H),4.34-4.40(m,2H),6.53(t,1H),7.34(t,1H),7.56-7.64(m,2H),7.71-7.82(m,2H),7.88(t,2H),8.00(t,1H).

[3351] LC-MS(方法1):R_t=1.16min;MS(ESIpos):m/z=367[M+H]$^+$

[3352] 中间体149

[3353] 1-乙基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3354] 

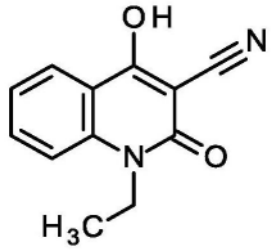
[3355] 将20g 2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(123mmol,CAS 118-48-9)在350mL干燥DMF中的溶液冷却至0℃并用5.4g氢化钠(60％分散在矿物油中,135mmol)分批加入处理。将反应混合物温热至室温并加入10mL溴乙烷(130mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物小心倒在冰/水上,并将形成的晶体过滤,用水洗涤并干燥。将粗产物通过柱色谱法纯化并获得产物,收率为67％(15.6g)。

[3356] MS(ESIpos):m/z＝192.0.

[3357] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(dd,1H),7.85(ddd,1H),7.51(d,1H),7.33(t,1H),4.06(q,2H),1.23(t,3H).

[3358] 中间体150

[3359] 1-乙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3360] 

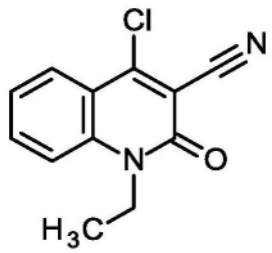
[3361] 向15.6g 1-乙基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体152,73.4mmol)在150mL THF中的溶液中加入82mL三乙胺(590mmol)和12mL氰基乙酸乙酯(110mmol)。将反应混合物加热至60℃过夜。加入另外的12mL氰基乙酸乙酯(110mmol)并将反应在回流下搅拌两天。加入另外的12mL氰基乙酸乙酯(110mmol)和20.5mL三乙胺(147mmol)并将反应在回流下搅拌一周。将反应冷却至环境温度并在减压下除去溶剂。将残余物溶解在水/乙酸乙酯(1:1)中并通过加入盐酸水溶液(2M)将pH值调节至1。通过过滤收集所得沉淀,滤饼用水和乙酸乙酯洗涤并在80℃下真空干燥。

[3362] MS(ESIpos):m/z＝215.1.

[3363] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.11(dd,1H),7.76(ddd,1H),7.60(d,1H),7.32(t,1H),4.81(br s,1H),4.40(br d,1H),4.23(q,2H),1.18(t,3H).

[3364] 中间体151

[3365] 4-氯-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

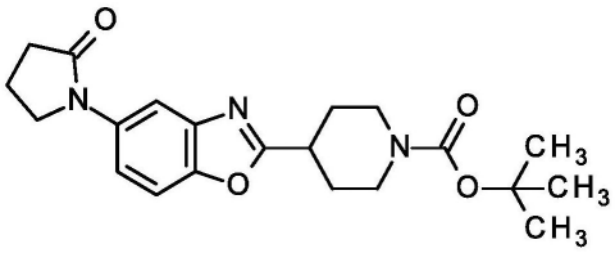
[3366] 

[3367] 将1-乙基-4-羟基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(12.3g,57.2mmol)和三氯氧化磷(53mL,570mmol,CAS-RN:[10025-87-3])在90℃下搅拌1天。将反应混合物冷却至环境温度,倒入冰冷却的水中并通过加入碳酸钠(固体)中和。通过过滤收集所得沉淀,用水洗涤并在80℃下真空干燥。收率:12.9g(78%,纯度为80%)。

[3368] MS(ESIpos):m/z=233.0.

[3369] 中间体152

[3370] 4-[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

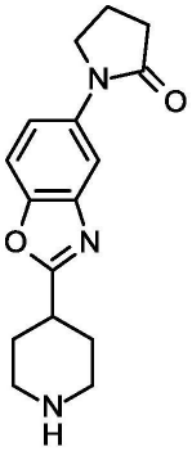
[3371] 

[3372] 将300mg 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.79mmol)、18mg Ir[dF(CF3)(ppy)]2(dtbbpy)PF6(16μmol)、167mg碳酸钠(157mmol)和47mg 4,4'-二甲氧基二苯甲酮(39μmol,CAS 72914-19-3)溶解在13mL吡咯烷酮中。在一个单独的小瓶中,通过将11.4mg硝酸镍(II)六水合物(39μmol,CAS 13478-00-7)和10.6mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(39μmol,CAS 72914-19-3)溶解在1mL吡咯烷酮中,然后加热(50℃)10min来制备镍催化剂。将催化剂溶液(1mL)注射到密封的反应小瓶中,然后用Ar喷射10min。将MW小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED aquarium灯照射。将粗产物通过RP-HPLC色谱法纯化,获得81mg标题化合物。

[3373] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38-1.45(m,10H)1.63-1.71(m,2H)2.05-2.11(m,4H)2.52(dd,2H)2.88-3.10(m,2H)3.20-3.27(m,1H)3.87-3.91(m,2H)3.91-3.99(m,2H)7.67(dd,2H)7.92(dd,1H)。

[3374] 中间体153

[3375] 1-[2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑-5-基]吡咯烷-2-酮

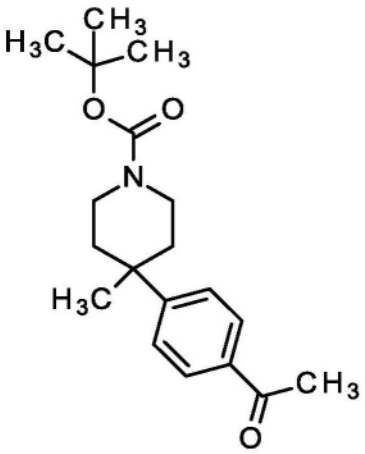
[3376] 

[3377] 用0.28mL TFA(3.6mmol)处理70mg 4-[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体152,182μmol)的溶液并在室温下搅拌4小时。通过旋转蒸发除去溶剂并将反应混合物与甲苯共蒸发以除去剩余的TFA。获得为TFA盐的标题化合物(90mg)并直接用于下一步骤。

[3378] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.91-2.03(m,2H)2.04-2.13(m,2H)2.22-2.31(m,2H)3.03-3.16(m,2H)3.32-3.45(m,3H)3.86-3.91(m,2H)7.65-7.72(m,2H)7.95-7.98(m,1H)。

[3379] 中间体154

[3380] 4-(4-乙酰苯基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3381] 

[3382] 以下文献中描述了该化合物的制备:J.Am.Chem.Soc.2018 140,11317。

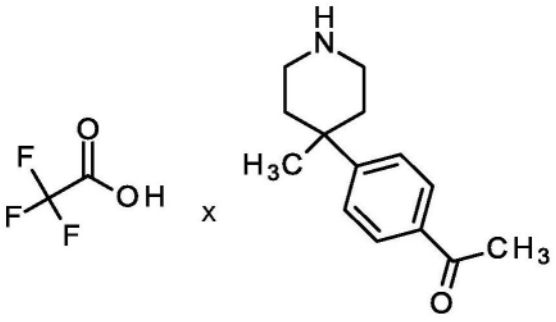
[3383] 将281mg 1-(4-碘苯基)乙-1-酮(1.14mmol)、152mg Fe(dmp)$_3$(0.25mmol)、42mg Mn(0.76mmol)和27mg $NiBr_2$(二甘醇二甲醚)(76.0μmol,CAS 312696-09-6)置于干燥的烧瓶中、抽成真空并用氮气回填充(3x)。加入3.6mL 1,2-二氯乙烷,然后加入280mg 4-亚甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.76mmol)和3.6mL 1-甲基-2-吡咯烷酮,并将溶液在室温下在氮气下以最大搅拌速率搅拌1.5h。在空气下加入132mg二氧化锰(1.52mmol)和0.14mL苯基[(丙-2-基)氧基]硅烷(0.76mmol)并在室温下搅拌。1小时后,加入第二当量苯基[(丙-2-基)氧基]硅烷(0.14mL,0.76mmol)并在室温下搅拌过夜。

[3384] 将反应混合物经硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤,并将滤液减压浓缩。通过柱色谱法进行纯化(已烷100-->已烷:乙酸乙酯70:30)。以29%的收率获得产物(71mg)。

[3385] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.21(s,3H)1.35-1.40(m,10H)1.53-1.73(m,2H)1.91-2.03(m,2H)2.56(s,3H)3.19-3.30(m,2H)3.35-3.48(m,2H)7.51-7.56(m,2H)7.91(d,1H)7.89-7.94(m,1H)。

[3386] 中间体155

[3387] 1-[4-(4-甲基哌啶-4-基)苯基]乙-1-酮,与三氟乙酸的盐

[3388] 

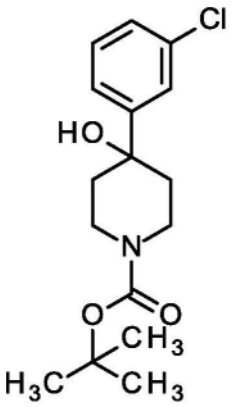
[3389] 用0.39mL TFA(5.1mmol)处理65mg 4-(4-乙酰苯基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体154,205μmol)在1.1mL二氯甲烷中的溶液,并在室温下搅拌过夜。减压浓缩混合物,

并将粗产物(90mg)直接用于下一步骤。

[3390] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.84-1.95(m,2H)2.17-2.28(m,2H)2.55-2.59(m,3H)2.85-2.98(m,2H)3.14-3.27(m,2H)7.53-7.58(m,2H)7.92-7.98(m,H).

[3391] 中间体156

[3392] 4-(3-氯苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯

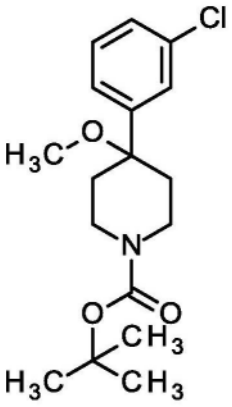
[3393] 

[3394] 将160mg LiCl(3.76mmol)置于烧瓶中并在真空下干燥。在氮气下加入7.5mL 3-氯苯基溴化镁(7.5mL,0.50M的THF溶液,3.8mmol)并搅拌15min。然后加入250mg 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.25mmol,CAS 79099-07-3)在6.3mL THF中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2.5小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,使用(二氯甲烷100-->二氯甲烷:乙醇:30)。以59%的收率获得产物(241mg)。

[3395] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.55(br d,2H)1.79(br td,2H)2.98-3.22(m,2H)3.85(br d,2H)7.26-7.30(m,1H)7.35(t,1H)7.39-7.43(m,1H)7.53(t,1H)。

[3396] 中间体157

[3397] 4-(3-氯苯基)-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3398] 

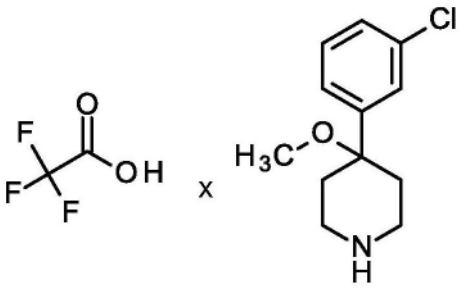
[3399] 向240mg 4-(3-氯苯基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.770mmol,中间体156)在4.9mL DMF中的溶液中加入46mg氢化钠(60%分散在矿物油中,1.15mmol)并搅拌5min。将96μl碘甲烷(1.5mmol,CAS 74-88-4)加入到反应混合物中并在室温下搅拌3小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将有机层经WA-Filter过滤并减压浓缩。将粗产物通过柱色谱法使用(己烷/乙酸乙酯梯度0-50%)纯化。以82%的收率获得产物(210mg)。

[3400] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40(s,9H)1.75(td,2H)1.95(br d,2H)2.90(s,

3H)2.93-3.14(m,2H)3.83(br d,2H)7.34-7.45(m,4H)。

[3401] 中间体158

[3402] 4-(3-氯苯基)-4-甲氧基哌啶,与三氟乙酸的盐

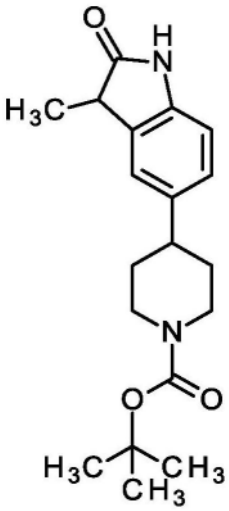
[3403] 

[3404] 将1.2mL TFA加入到210mg 4-(3-氯苯基)-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体160,0.64mmol)在3.3mL二氯甲烷中的溶液中,并在室温下搅拌2小时。减压浓缩混合物,并将粗产物(353mg)直接用于下一步骤。

[3405] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.94-2.06(m,2H)2.13-2.23(m,2H)2.87-2.94(m,3H)3.02-3.15(m,2H)3.19-3.29(m,2H)7.33-7.38(m,1H)7.38-7.44(m,2H)7.44-7.50(m,1H)。

[3406] 中间体159

[3407] 4-[3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3408] 

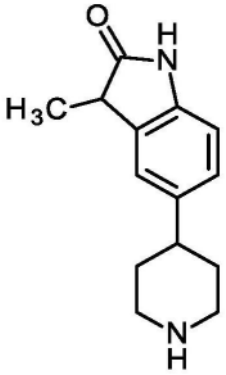
[3409] 将150mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.485mmol),110mg 5-溴-3-甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮(0.485mmol)和0.31mL水的溶液用氩气脱气5min。然后将3.8mg氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)(4.85μmol)和309mg磷酸三钾(1.46mmol)加入到溶液中,并将混合物在80℃下搅拌2小时,并在室温下搅拌2天。向该混合物中加入62mg钯碳(10%在碳上,0.058mmol)以及305mg甲酸铵(4.8mmol)在3.9mL甲醇中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤(45μ过滤器)并将滤液减压浓缩。将粗产物通过RP-HPLC纯化,并将合并的级分减压浓缩。以61%的收率获得产物(98mg)。

[3410] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.30(d,3H),1.36-1.53(m,11H),1.71(br d,2H),2.55-2.92(m,4H),3.97-4.17(m,2H),6.72(d,1H),7.02(d,1H),7.15(s,1H),10.23(s,1H).

[3411] LC-MS方法2):R_t=1.18min;MS(ESIneg):m/z=329[M-H]$^-$

[3412] 中间体160

[3413] 3-甲基-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮

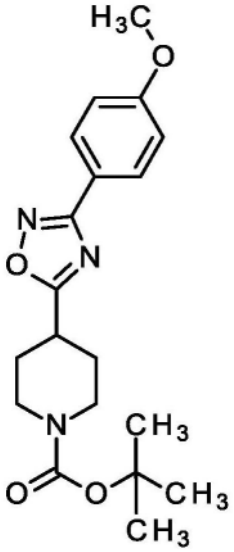
[3414] 

[3415] 向96mg 4-[3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.29mmol,中间体159)在0.42mL甲醇中的悬浮液中加入0.36mL 4N在二噁烷中的盐酸(CAS 7647-01-0)。将反应混合物在室温下搅拌过夜直至原料完全消耗(UPLC-MS)。减压浓缩反应混合物,并将粗产物直接用于下一步骤(87mg)。

[3416] LC-MS方法2):R_t=0.77min;MS(ESIpos):m/z=231[M+H]$^+$

[3417] 中间体161

[3418] 4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

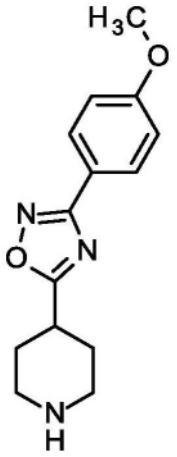
[3419] 

[3420] 1.66g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(7.22mmol),800mg N-羟基-4-甲氧基苯-1-甲脒(4.81mmol),4.3mL 1-丙烷膦酸酐溶液(50%的乙酸乙酯溶液,7.2mmol;CAS 68957-94-8)和2mL三乙胺(14mmol)在33mL乙酸乙酯中的溶液并加热至80℃保持6小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤,干燥并蒸发溶剂。将粗产物通过柱色谱法纯化(二氯甲烷/0%甲醇-2%甲醇)。以31%的收率获得产物(840mg)。

[3421] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.25-1.51(m,9H)1.54-1.77(m,2H)1.97-2.17(m,3H)2.82-3.17(m,2H)3.78-3.87(m,3H)3.89-4.07(m,2H)6.98-7.22(m,2H)7.79-8.03(m,2H)

[3422] 中间体162

[3423] 4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶

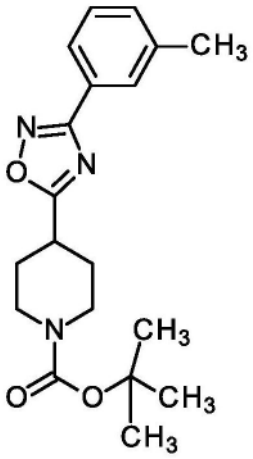
[3424] 

[3425] 将830mg 4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体161,2.31mmol)在15mL二氯甲烷中的溶液用1.8mL三氟乙酸(23mmol)处理并在室温下搅拌直至原料完全转化。蒸发溶剂,并将粗产物直接用于下一步骤。

[3426] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.90-2.03(m,2H)2.21-2.31(m,2H)3.02-3.15(m,2H)3.32-3.42(m,2H)3.48(tt,1H)3.81-3.86(m,3H)7.07-7.15(m,2H)7.90-8.00(m,2H)

[3427] 中间体163

[3428] 4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

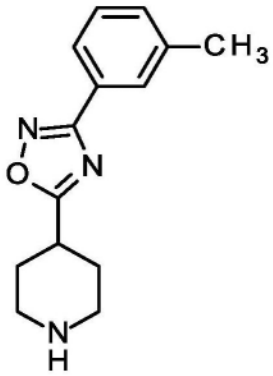
[3429] 

[3430] 类似于中间体161,用1.66g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(7.22mmol,CAS 84358-13-4)和723mg N-羟基-3-甲基苯-1-甲脒(4.81mmol,CAS 40067-82-1)进行反应。以23%的收率获得产物(600mg)。

[3431] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.34-1.45(m,9H)1.60-1.77(m,2H)2.02-2.14(m,2H)2.36-2.42(m,3H)2.89-3.09(m,2H)3.89-4.00(m,2H)7.37-7.48(m,2H)7.75-7.85(m,H).

[3432] 中间体164

[3433] 4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶

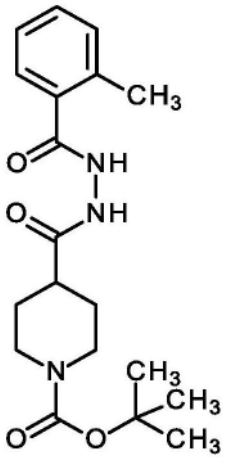
[3434] 

[3435] 类似于中间体162,用600mg 4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.75mmol,中间体163)进行反应。

[3436] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.84-2.10(m,2H)2.14-2.34(m,2H)2.35-2.44(m,3H)2.95-3.19(m,2H)3.33-3.43(m,2H)3.43-3.65(m,1H)7.30-7.60(m,2H)7.74-7.91(m,H).

[3437] 中间体165

[3438] 4-[2-(2-甲基苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

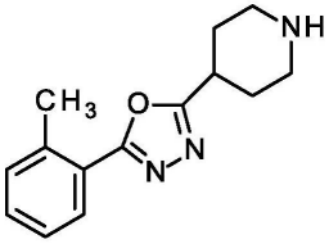
[3439] 

[3440] 向2g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(2.00g,8.72mmol)在50mL DMF中的溶液中加入4.6mL二异丙基乙胺(26mmol),4.98g HATU(13.1mmol,CAS 148893-10-1)和1.44g 2-甲基苯甲酰肼(9.60mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,分离各层并用乙酸乙酯萃取水层(2x)。蒸发合并的有机层,并将粗产物直接用于下一步骤(包括剩余的试剂和副产物)。

[3441] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38-1.43(m,10H)1.43-1.53(m,2H)1.72(br dd,2H)2.34-2.38(m,3H)2.43(tt,1H)2.70-2.89(m,2H)3.95(br d,2H)7.20-7.30(m,2H)7.31-7.41(m,2H)9.89(d,1H)9.97(d,1H)。

[3442] 中间体166

[3443] 4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶

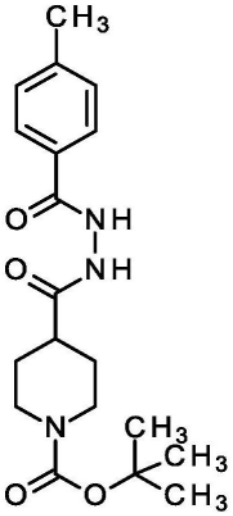
[3444] 

[3445] 向2.2g 4-[2-(2-甲基苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.09mmol,中间体165)在60mL乙腈中的溶液中加入5.7mL磷酰氯(61mmol,10025-87-3)。将反应混合物在120℃下搅拌7h。将反应混合物倒在水上并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯萃取(3x)并将合并的有机层用盐水和水洗涤。干燥有机层,并真空除去溶剂。获得1.6g标题化合物。

[3446] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.59-1.72(m,2H)1.93-2.01(m,2H)2.55-2.65(m,5H)2.89-3.07(m,2H)3.11(s,1H)7.37-7.52(m,3H)7.88(dd,1H)。

[3447] 中间体167

[3448] 4-[2-(4-甲基苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

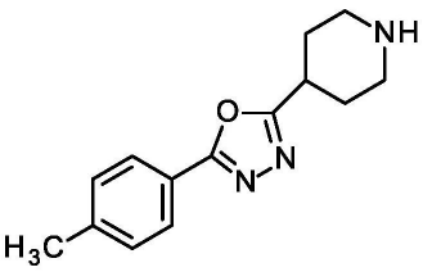
[3449] 

[3450] 类似于中间体165,通过用2g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(8.72mmol)和1.44g 4-甲基苯甲酰肼(9.60mmol)进行反应。获得3g标题化合物。

[3451] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37-1.52(m,11H)1.67-1.76(m,2H)2.36(s,3H)2.40-2.48(m,1H)2.68-2.90(m,2H)3.96(br d,2H)7.29(d,2H)7.75-7.79(m,2H)9.87(br s,1H)10.23(br s,1H)。

[3452] 中间体168

[3453] 4-[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶

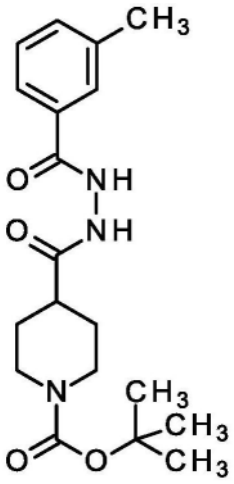
[3454] 

[3455] 向2.8g 4-[2-(4-甲基苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体167)在60mL乙腈中的溶液中加入10.8mL三氯氧化磷。将反应混合物在100℃下搅拌10小时。将反应混合物倒入水中并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯萃取(3x),并将合并的有机层用盐水和水洗涤。将有机层干燥并真空除去溶剂。获得1.7g标题化合物。

[3456] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.56-1.75(m,2H)1.88-2.01(m,2H)2.37-2.42(m,3H)2.55-2.65(m,2H)2.91-3.03(m,2H)3.03-3.15(m,1H)7.34-7.45(m,2H)7.82-7.91(m,2H).

[3457] 中间体169

[3458] 4-[2-(3-甲基苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

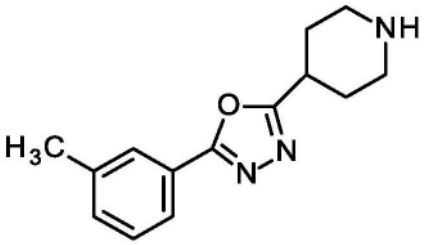
[3459] 

[3460] 类似于中间体165,通过用2g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(2.00g,8.72mmol)和1.44g 4-甲基苯甲酰肼(9.60mmol)进行反应。获得3g标题化合物。

[3461] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37-1.53(m,11H)1.68-1.75(m,2H)2.35-2.38(m,3H)2.41-2.47(m,1H)2.70-2.89(m,2H)3.94(br s,2H)7.34-7.40(m,2H)7.61-7.67(m,1H)7.67-7.73(m,1H)9.84-9.95(m,1H)10.19-10.33(m,1H)。

[3462] 中间体170

[3463] 4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶

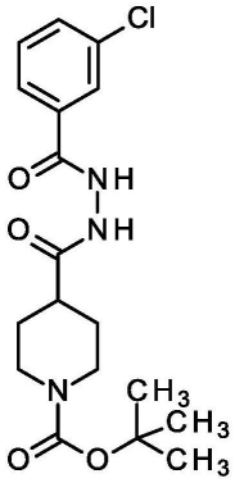
[3464] 

[3465] 向3g 4-[2-(3-甲基苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体169)在83mL乙腈中的溶液中加入7.7mL三氯氧化磷。将反应混合物在110℃下搅拌30小时。将反应混合物倒入水中并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯萃取(3x),并将合并的有机层用盐水和水洗涤。将有机层干燥并真空除去溶剂。获得350mg标题化合物。

[3466] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.58-1.71(m,2H)1.92-2.01(m,2H)2.40(s,3H)2.55-2.64(m,2H)2.90-3.05(m,2H)3.09(s,1H)7.40-7.45(m,1H)7.45-7.51(m,1H)7.76-7.80(m,1H)7.80-7.84(m,1H)。

[3467] 中间体171

[3468] 4-[2-(3-氯苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

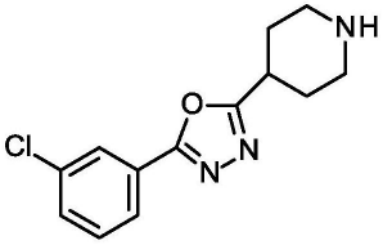
[3469] 

[3470] 类似于中间体165,通过使用2g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(8.72mmol)和1.64g 3-氯苯甲酰肼(9.6mmol)进行反应。获得2.8g标题化合物。

[3471] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.35-1.42(m,10H)1.42-1.54(m,2H)1.67-1.77(m,2H)2.41-2.48(m,1H)3.90-4.01(m,2H)7.51-7.57(m,1H)7.62-7.68(m,1H)7.80-7.85(m,1H)7.88-7.91(m,1H)。

[3472] 中间体172

[3473] 4-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶

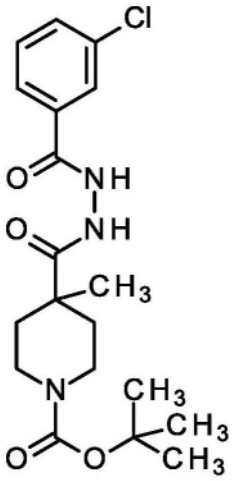
[3474] 

[3475] 向2.5g 4-[2-(3-氯苯甲酰基)肼羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体171)在25mL乙腈中的溶液中加入6.1mL三氯氧化磷。将反应混合物在105℃下搅拌10小时。将反应混合物倒入水中并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯萃取(3x),并将合并的有机层用盐水和水洗涤。将有机层干燥并真空除去溶剂。获得700mg标题化合物。

[3476] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.88-1.99(m,3H)2.12-2.22(m,2H)2.89-3.00(m,2H)3.20-3.26(m,3H)3.34-3.37(m,1H)7.61-7.68(m,1H)7.69-7.75(m,1H)7.91-8.02(m,H).

[3477] 中间体173

[3478] 4-[2-(3-氯苯甲酰基)肼羰基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

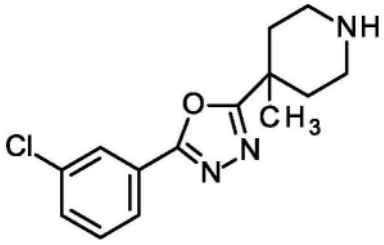
[3479] 

[3480] 类似于中间体165,通过使用2g 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-4-羧酸(8.22mmol)和1.54g 3-氯苯甲酰肼(9.04mmol)进行反应。获得3.5g标题化合物。

[3481] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.18-1.23(m,3H)1.37-1.51(m,10H)2.00-2.12(m,2H)3.00-3.20(m,3H)3.53-3.68(m,2H)7.49-7.60(m,1H)7.63-7.72(m,1H)7.80-7.95(m,2H)9.61-9.85(m,1H)10.35-10.49(m,1H)。

[3482] 中间体174

[3483] 4-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-甲基哌啶

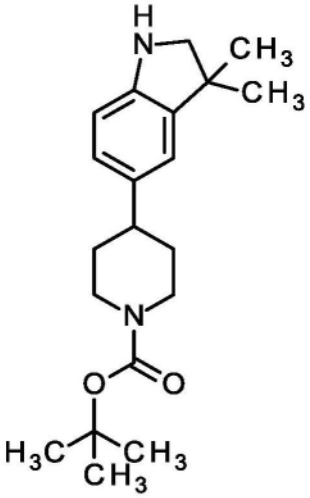
[3484] 

[3485] 向3.5g 4-[2-(3-氯苯甲酰基)肼羰基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体173)在34mL乙腈中的溶液中加入8.2mL三氯氧化磷。将反应混合物在105℃下搅拌10小时。将反应混合物倒入水中并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用二氯甲烷萃取(3x),并将合并的有机层用盐水和水洗涤。将有机层干燥并真空除去溶剂。获得150mg标题化合物。

[3486] LC-MS方法2):R_t=1.01min;MS(ESIpos):m/z=277[M+H]$^+$

[3487] 中间体175

[3488] 4-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3489] 

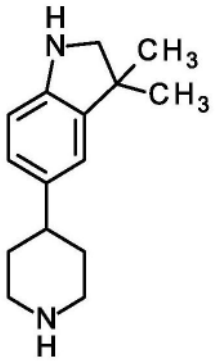
[3490] 类似于中间体159,使用150mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(485μmol)和110mg 5-溴-3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚(485μmol)进行反应。将产物通过RP-HPLC纯化并以28%的收率获得(53mg)。

[3491] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.18(s,6H),1.32-1.47(m,11H),1.68(br d,2H),2.63-2.89(m,2H),3.14(d,2H),4.03(br d,2H),5.34(s,1H),6.33(d,1H),6.41(dd,1H),6.86(d,1H).

[3492] LC-MS方法2):R_t=1.45min;MS(ESIpos):m/z=331[M+H]$^+$

[3493] 中间体176

[3494] 3,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-吲哚

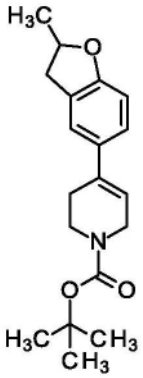
[3495] 

[3496] 向50mg 4-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(151μmol,中间体175)在1.5mL二氯甲烷中的溶液中加入0.12mL三氟乙酸(1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜直至原料完全转化。将反应混合物减压浓缩并直接用于下一步骤。

[3497] LC-MS方法2)R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=231[M+H]$^+$

[3498] 中间体177

[3499] 4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3500] 

[3501] 将100mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.323mmol),69mg 5-溴-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃(0.323mmol),69mg碳酸钠(0.65mmol)和24mg(1,1-双(二苯基膦基)二茂铁)-二氯化钯(II)(32.3μmol;CAS 72287-26-4)置于MW小瓶中并用氮气吹洗。加入1.4mL 1,4-二噁烷和0.26mL水,并将混合物在80℃下搅拌2小时。

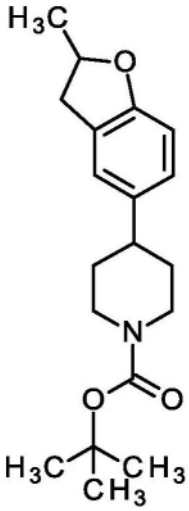
[3502] 蒸发反应混合物,向残余物中加入1mL水和二氯甲烷,并将水层用二氯甲烷萃取(3x)。

[3503] 将合并的有机层用盐水洗涤,经防水过滤器过滤并蒸发。将产物通过RP-HPLC纯化并与一些杂质用于下一步骤。

[3504] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.33-1.41(m,6H)1.42(s,9H)2.40(br d,2H)2.76(dd,1H)3.24-3.31(m,1H)3.50(br t,2H)3.91-4.00(m,2H)4.84-4.95(m,1H)5.97(br s,1H)6.67(d,1H)7.14(dd,1H)7.27(d,1H)。

[3505] 中间体178

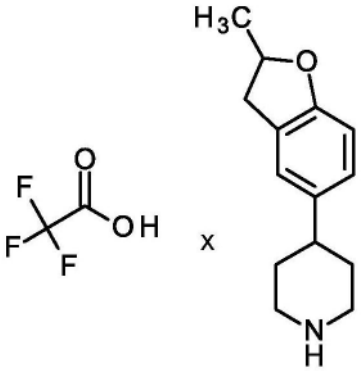
[3506] 4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3507] 

[3508] 在氩气下,向100mg 4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(317μmol,中间体177)在6.5mL甲醇中的溶液中加入34mg 10%Pd/C(32μmol)。用氢气置换气氛并在室温下搅拌4.5小时。将反应混合物经硅藻土过滤并用乙醇洗涤。蒸发溶剂,并将粗产物通过柱色谱法使用二氯甲烷:乙醇100:0-二氯甲烷:乙醇90:10纯化。将产物用于下一步骤。

[3509] 中间体179

[3510] 4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

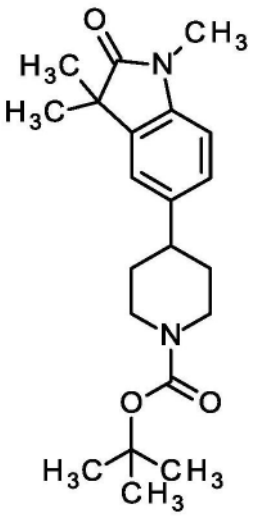
[3511] 

[3512] 将0.3mL TFA加入到4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(包括杂质50.0mg,中间体178)在0.81mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌3小时。减压蒸发反应混合物,并将粗产物直接用于下一步骤。

[3513] LC-MS方法2)R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=218$[M+H]^+$

[3514] 中间体180

[3515] 4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3516] 

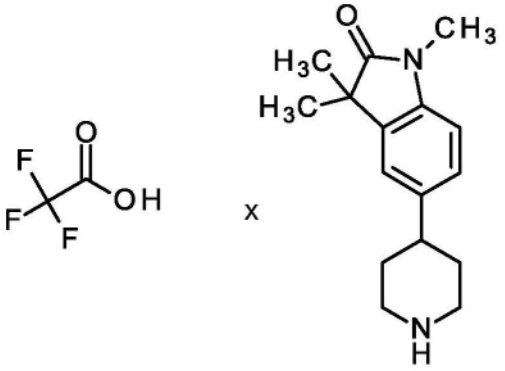
[3517] 类似于中间体159,通过使用100mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.32mmol)和82mg 5-溴-1,3,3-三甲基-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮(0.32mmol,CAS 72451-22-0)制备。

[3518] 以84%的收率获得产物(109mg)。

[3519] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.24(s,6H)1.41(s,9H)1.45-1.55(m,2H)1.72(br d,2H)2.58-2.69(m,1H)2.78(br s,2H)3.10(s,3H)4.02-4.13(m,2H)6.90(d,1H)7.12(dd,1H)7.26(d,1H)。

[3520] 中间体181

[3521] 1,3,3-三甲基-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-吲哚-2-酮,与三氟乙酸的盐

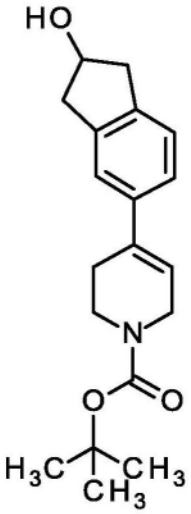
[3522] 

[3523] 将TFA加入到105mg 4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.3mmol,中间体180)在1.5mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌1.5h。

[3524] 减压浓缩混合物并将所得粗产物直接用于下一步骤。

[3525] 中间体182

[3526] 4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

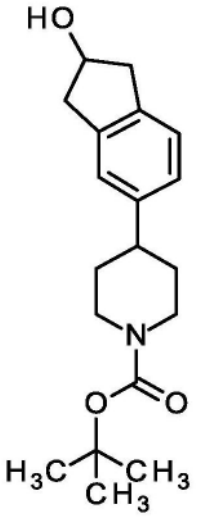
[3527] 

[3528] 类似于中间体159,通过使用100mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.323mmol)和69mg 5-溴-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(0.323mmol)制备。双键的还原没有发生并在下一步骤中被还原。

[3529] 通过柱色谱法纯化(二氯甲烷100-->二氯甲烷:乙醇90:10)。以75%收率获得产物(72mg)。

[3530] 中间体183

[3531] 4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3532] 

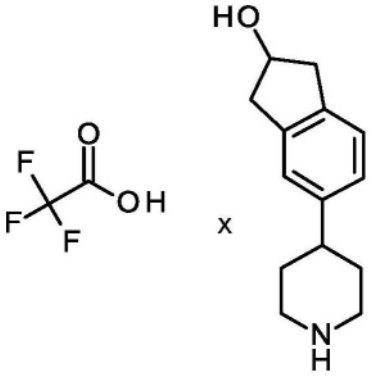
[3533] 在氮气下将Pd/C加入到在5mL甲醇中的85mg 4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(269μmol,中间体182)中。将混合物抽成真空并用氢气回填充,并在氢气下在室温下搅拌3.5小时。

[3534] 在氮气下再次加入Pd/C,并将混合物在氢气下搅拌4小时。将反应混合物经硅藻土过滤,用MeOH洗涤并蒸发。以76%的收率获得产物(72mg)。

[3535] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37-1.52(m,11H)1.70(br d,2H)2.56-2.72(m,3H)2.72-2.88(m,2H)2.94-3.05(m,2H)3.99-4.11(m,2H)4.43-4.52(m,1H)4.82(br d,1H)6.97(d,1H)7.04-7.08(m,1H)7.08-7.13(m,1H)。

[3536] 中间体184

[3537] 5-(哌啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-醇,与三氟乙酸的盐

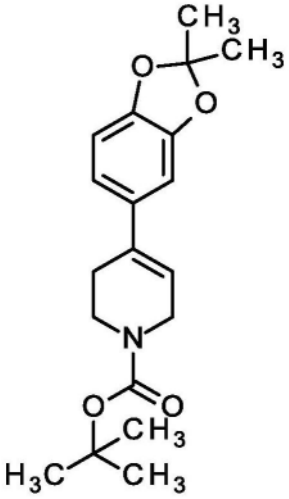
[3538] 

[3539] 将0.42mL TFA加入到70mg 4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(221μmol,中间体183)于1.1mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌过夜。在原料完全消耗之后,将反应混合物在减压下蒸发并将粗产物(166mg)直接用于下一步骤。

[3540] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.68-1.84(m,2H)1.90(br s,2H)2.76-2.87(m,1H)2.94-3.15(m,4H)3.30-3.44(m,4H)5.74(s,1H)7.03-7.09(m,1H)7.12-7.17(m,1H)7.21-7.29(m,1H)7.95(s,1H)8.24-8.44(m,1H)。

[3541] 中间体185

[3542] 4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

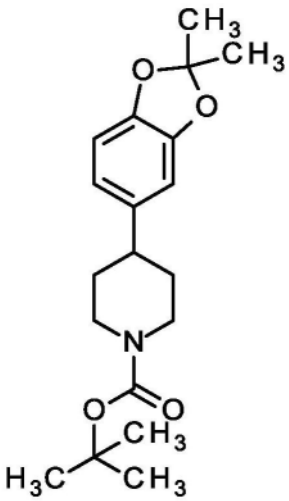
[3543] 

[3544] 类似于中间体159,使用285mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.92mmol)和201mg 5-溴-2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环(0.88mmol)制备。双键的氢化没有发生,并在下一步骤中用粗产物(198mg)进行双键的氢化。

[3545] LC-MS方法2):R_t=1.52min;MS(ESIneg):m/z=331[M]

[3546] 中间体186

[3547] 4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

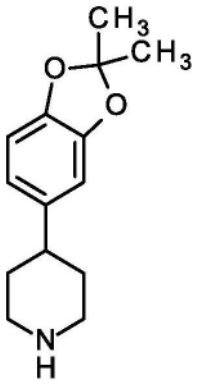
[3548] 

[3549] 类似于中间体188,用198mg 4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.6mmol,中间体185)制备。将粗产物(183mg)直接用于下一步骤。

[3550] LC-MS方法2):R_t=1.50min;MS(ESIpos):m/z=334$[M+H]^+$

[3551] 中间体187

[3552] 4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶

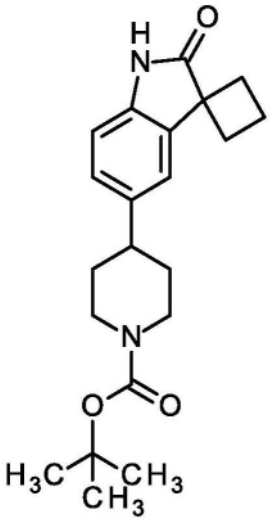
[3553] 

[3554] 向183mg 4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.55mmol)在0.8mL甲醇中的溶液中加入三甲基氯硅烷(350μl,2.7mmol)。将混合物在室温下搅拌3h。将混合物减压浓缩并在高真空下干燥过夜。通过RP-HPLC纯化粗产物。以49％收率获得产物(90mg,70％纯度)。

[3555] LC-MS方法2):R_t＝1.22min;MS(ESIpos):m/z＝234$[M+H]^+$

[3556] 中间体188

[3557] 4-(2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-5'-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3558] 

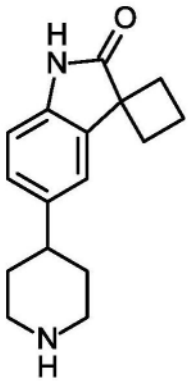
[3559] 类似于中间体159,使用150mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.49μmmol)和122mg 5'-溴螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮(0.49mmol)制备。通过RP-HPLC纯化产物,并获得109mg。

[3560] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.36-1.50(m,11H),1.72(br d,2H),2.10-2.29(m,4H),2.34-2.43(m,2H),2.59-2.69(m,1H),2.78(br s,2H),4.05(br d,2H),6.62(d,1H),6.86(dd,1H),7.44(d,1H),10.17(s,1H).

[3561] LC-MS方法2):R_t＝1.31min;MS(ESIpos):m/z＝357$[M+H]^+$

[3562] 中间体189

[3563] 5'-(哌啶-4-基)螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-2'(1'H)-酮

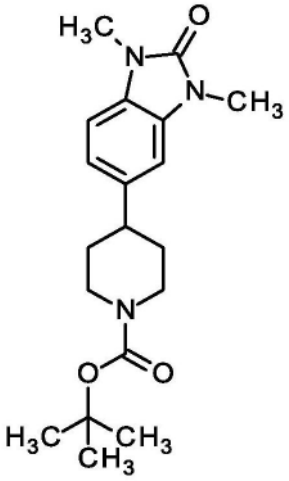
[3564] 

[3565] 类似于中间体187,使用中间体188制备。将粗产物(75mg)直接用于下一步骤。

[3566] LC-MS方法2):R_t=0.96min;MS(ESIpos):m/z=257$[M+H]^+$

[3567] 中间体190

[3568] 4-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

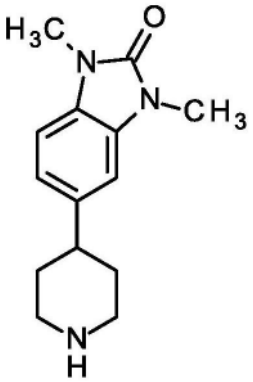
[3569] 

[3570] 类似于中间体159,用80mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.49μmmol)和50mg 5-溴-1,3-二甲基-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮(207μmol)制备。

[3571] 将粗产物直接用于下一步骤(88mg)。

[3572] 中间体191

[3573] 1,3-二甲基-5-(哌啶-4-基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮

[3574] 

[3575] 向86mg 4-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁

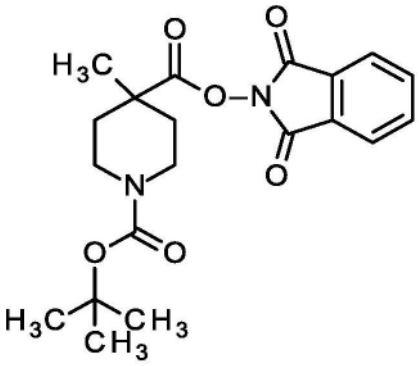
酯(0.25mmol)于0.26mL甲醇中的溶液中加入0.31mL 4N HCl的二噁烷溶液。将混合物在室温下搅拌2天。在原料完全消耗后,将混合物减压浓缩。通过RP-HPLC纯化产物,并以65%的收率获得产物(44mg)。

[3576] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.66-1.90(m,4H),2.73-2.92(m,3H),3.26(br d,2H),3.32(s,3H),6.93(dd,1H),7.00(d,1H),7.07(d,1H),8.35(s,1H).

[3577] LC-MS(方法1):R_t=0.49min;MS(ESIpos):m/z=246[M+H]$^+$

[3578] 中间体192

[3579] 4-{[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)氧基]羰基}-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

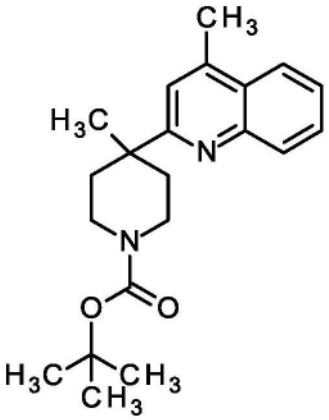
[3580] 

[3581] 在室温下,向剧烈搅拌的500mg 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-4-羧酸(2.06mmol),369mg 2-羟基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮(2.26mmol)和25mg 4-二甲基氨基吡啶(0.2mmol)在15mL二氯甲烷中的悬浮液中逐滴加入0.35mL DIC(2.3mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h(通过TLC已烷/乙酸乙酯4:1检验)。将悬浮液过滤并用二氯甲烷洗涤。减压浓缩滤液并通过柱色谱法纯化粗产物。以97%收率获得产物,其为白色固体(808mg)。

[3582] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.38-1.47(m,12H)1.55(ddd,2H)2.07(br d,2H)3.01(br s,2H)3.71-3.84(m,2H)7.91-8.05(m,4H)

[3583] 中间体193

[3584] 4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3585] 

[3586] 将MW小瓶装入100mg 4-{[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)氧基]羰基}-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(257μmol),9mg三苯基膦(34μmol)和2.6mg碘化钠(17.2μmol)。用氩气置换气氛。加入溶剂并将混合物用氩气喷射(sparge)5min。

[3587] 然后加入23μl 4-甲基喹啉(170μmol)和13μl TFA(170μmol)。

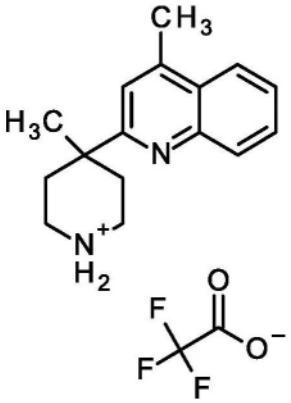
[3588] 将MW小瓶置于Hepatochem反应器中,用40W Kessil Blue LED灯照射16小时。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化粗产物并获得无色油状物(50mg,56%收率)。

[3589] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.28(s,3H)1.38(s,9H)1.64(ddd,2H)2.29-2.38(m,2H)2.68(d,3H)3.14(br s,2H)3.55(ddd,2H)7.53(d,1H)7.57(ddd,1H)7.71(ddd,1H)7.93(dd,1H)8.04(dd,1H)

[3590] LC-MS(方法1):R_t=1.35min;MS(ESIpos):m/z=341[M+H]$^+$

[3591] 中间体194

[3592] 4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-鎓三氟乙酸盐

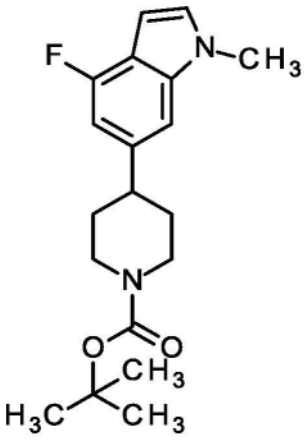
[3593] 

[3594] 将50mg 4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(147μmol)溶解于0.94mL二氯甲烷中并加入0.34mL TFA(4.4mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。减压蒸发溶剂,并将粗产物用于下一步骤。

[3595] LC-MS方法2):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=241[M]

[3596] 中间体195

[3597] 4-(4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3598] 

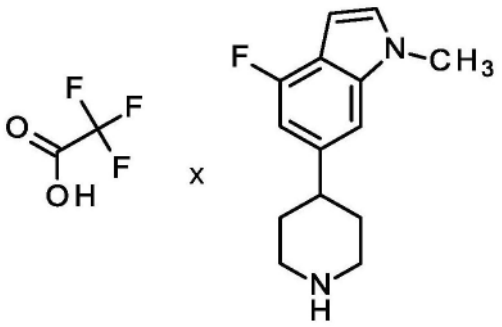
[3599] 类似于中间体159,通过使用200mg 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(0.65mmol)和140mg 6-溴-4-氟-1-甲基-1H-吲哚(0.61mmol)制备。将粗产物(270mg)直接用于下一步骤。

[3600] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.42(s,9H),1.57(qd,2H),1.80(br d,2H),2.71-2.94(m,3H),3.77(s,3H),4.04-4.17(m,2H),6.40(dd,1H),6.73(dd,1H),7.16(s,1H),7.30(d,1H).

[3601] LC-MS方法2):R_t=1.49min;MS(ESIneg):m/z=331[M-H]$^-$

[3602] 中间体196

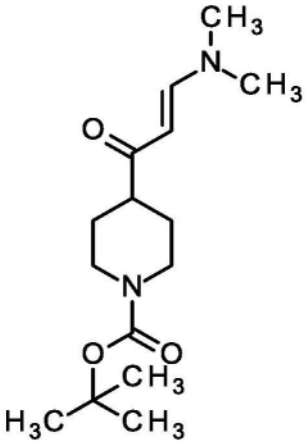
[3603] 4-氟-1-甲基-6-(哌啶-4-基)-1H-吲哚,与三氟乙酸的盐

[3604] 

[3605] 向270mg 4-(4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.81mmol)在5.2mL二氯甲烷中的溶液中加入0.63mL TFA(8.1mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物减压浓缩并用甲苯蒸发3次。将粗产物(346mg)不经纯化直接用于下一步骤。

[3606] 中间体197

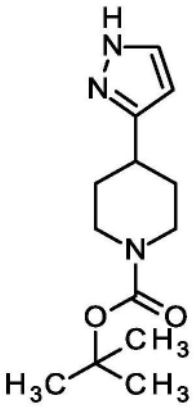
[3607] 4-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3608] 

[3609] 将700mg 4-乙酰基哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.08mmol)在10mL 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺中的溶液在110℃下搅拌2天。将反应混合物减压浓缩并将粗产物(1g)直接用于下一步骤。

[3610] 中间体198

[3611] 4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

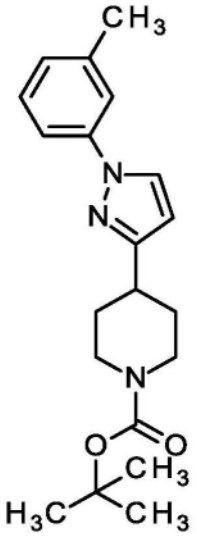
[3612] 

[3613] 在15℃下,将0.23mL一水合肼(4.8mmol,CAS 7803-57-8)加入到900mg 4-[(2E)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯酰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(3.19mmol,中间体197)在18mL乙醇中的溶液中。将反应混合物在85℃下搅拌过夜,并通过TCL(二氯甲烷:乙醇9:1;用高锰酸钾染色)监测反应进度。将反应混合物蒸发并将粗产物通过柱色谱法纯化(二氯甲烷100-->二氯甲烷:乙醇90:10)。以78%的收率获得产物(624mg)。

[3614] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40(s,9H)1.44(dd,2H)1.84(br d,2H)2.72-2.96(m,3H)3.96(br d,2H)6.05(br d,1H)7.22-7.68(m,1H)12.50(br d,1H)。

[3615] 中间体199

[3616] 4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

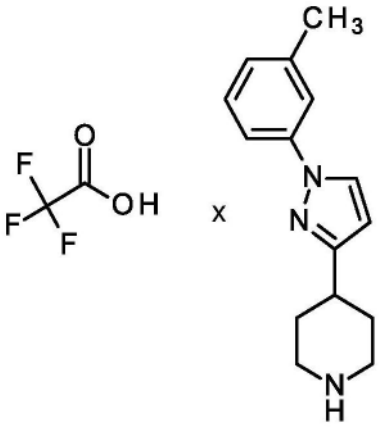
[3617] 

[3618] 将50mg 4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.2mmol,中间体198),54mg(3-甲基苯基)硼酸(0.4mmol),54mg乙酸铜(II)(298μmol;CAS 142-71-2),和150mg活化的分子筛置于烧瓶中。加入32μl吡啶(400μmol)在2.4mL二氯甲烷中的溶液,并将混合物在氧气下搅拌2天。将混合物经硅藻土过滤,并用甲醇和一些二氯甲烷洗涤。蒸发滤液,通过柱色谱法纯化(已烷100-->已烷:乙酸乙酯50:50)粗产物。以88%收率获得产物(63mg)。

[3619] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.45-1.58(m,2H)1.90(br dd,2H)2.36(s,3H)2.84(m,3H)3.95-4.01(m,2H)6.40(d,1H)7.07(d,1H)7.33(t,1H)7.54-7.60(m,1H)7.63(s,1H)8.35(d,1H)。

[3620] 中间体200

[3621] 4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

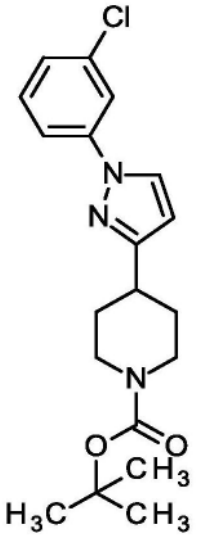
[3622] 

[3623] 向60mg 4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(176μmol,中间体199)于0.9mL二氯甲烷中的溶液中加入0.34mL TFA。在室温下搅拌反应混合物直至原料完全消耗。将粗产物(99mg)直接用于下一步骤。

[3624] LC-MS(方法1):R_t=1.45min;MS(ESIpos):m/z=342[M+H]$^+$

[3625] 中间体201

[3626] 4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

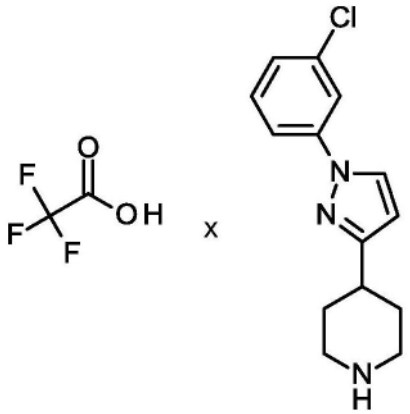
[3627] 

[3628] 类似于中间体199,通过使用70mg 4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(279μmol,中间体198)和87mg(3-氯苯基)硼酸(0.56mmol)制备。产物通过柱色谱法纯化(己烷100-->己烷:乙酸乙酯50:50),并以92%的收率获得产物(95mg)。

[3629] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.45-1.59(m,2H)1.90(br dd,2H)2.79-2.97(m,3H)4.00(br d,2H)6.46(d,1H)7.31(ddd,1H)7.49(t,1H)7.79(ddd,1H)7.89(t,1H)8.47(d,1H)。

[3630] 中间体202

[3631] 4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

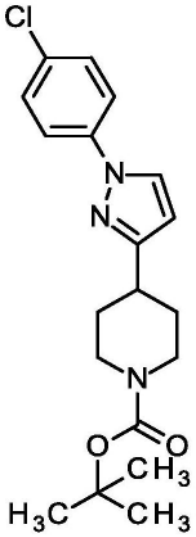
[3632] 

[3633] 类似于中间体200,通过使用90mg 4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(249μmol,中间体201)制备。将粗产物(170mg)直接用于下一步骤。

[3634] LC-MS(方法1):R_t=1.52min;MS(ESIpos):m/z=362$[M+H]^+$

[3635] 中间体203

[3636] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

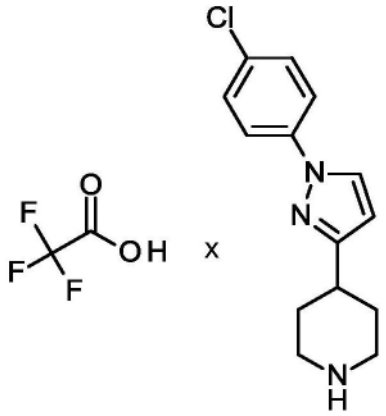
[3637] 

[3638] 类似于中间体199,通过使用70mg 4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(279μmol,中间体198)和87mg(4-氯苯基)硼酸(0.56mmol)制备。将产物通过柱色谱法纯化(己烷100-->己烷:乙酸乙酯50:50),并以55%的收率获得产物(62mg)。

[3639] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.45-1.59(m,2H)1.90(br dd,2H)2.78-2.96(m,3H)3.99(br d,2H)6.45(d,1H)7.50-7.55(m,2H)7.80-7.84(m,2H)8.41(d,1H)。

[3640] 中间体204

[3641] 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

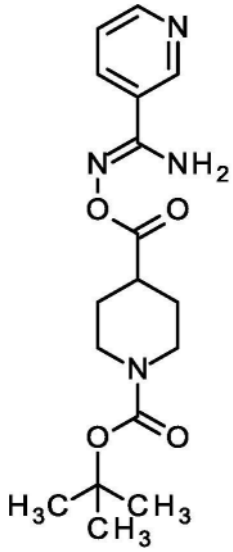
[3642] 

[3643] 类似于中间体200,通过使用60mg 4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(166μmol,中间体203)制备。将粗产物(105mg)直接用于下一步骤。

[3644] LC-MS(方法1):R_t=1.50min;MS(ESIpos):m/z=362$[M+H]^+$

[3645] 中间体205

[3646] 4-[({(Z)-[氨基(吡啶-3-基)亚甲基]氨基}氧基)羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

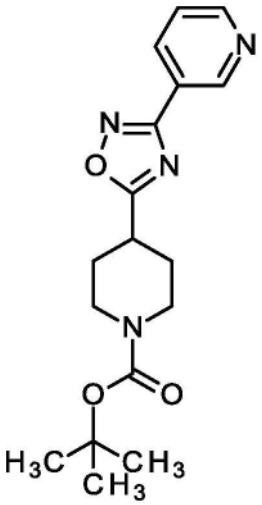
[3647] 

[3648] 向500mg N′-羟基吡啶-3-甲脒(3.65mmol)和820mg 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(3.57mmol)在10mL二氯甲烷中的悬浮液中逐滴加入0.86mL N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺(3.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物用盐水洗涤并将有机层分离,干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将粗产物(2.2g)用于下一步骤。

[3649] LC-MS方法2):R_t=0.95min;MS(ESIneg):m/z=347$[M-H]^-$

[3650] 中间体206

[3651] 4-[3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3652] 

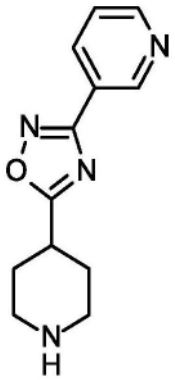
[3653] 向2.2g 4-[({(Z)-[氨基(吡啶-3-基)亚甲基]氨基}氧基)羰基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.31mmol,中间体205)于甲苯中的溶液中加入10μl硫酸(190μmol)。将反应混合物在回流下搅拌过夜。将混合物减压浓缩。将残余物在二氯甲烷和盐水之间分层。将水层用二氯甲烷萃取2次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将粗产物通过柱色谱法(己烷/乙酸乙酯9:1-->己烷/乙酸乙酯3:7)纯化,并将合并的级分减压浓缩。以23%收率获得产物(539mg)。

[3654] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.41(s,9H),1.61-1.75(m,2H),2.09(br dd,2H),2.99(br s,2H),3.38(tt,1H),3.95(br d,2H),7.61(ddd,1H),8.35(dt,1H),8.78(dd,1H),9.16(dd,1H).

[3655] LC-MS方法2):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=331[M+H]$^+$

[3656] 中间体207

[3657] 3-[5-(哌啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-3-基]吡啶

[3658] 

[3659] 在0℃下向539mg 4-[3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.63mmol)在10mL二氯甲烷中的溶液中加入1.3mL TFA(16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。由于不完全转化,加入另外10当量的TFA并将其另外搅拌2小时。将反应混合物首先用饱和碳酸氢钠水溶液中和,然后用1N氢氧化钠溶液碱化。分离各层,并将水层用二氯甲烷萃取2次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(防水过滤器)并减压浓缩。产物(356mg,94%收率)具有足够的纯度以不经进一步纯化而用于下一步骤。

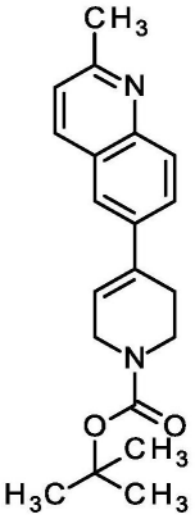
[3660] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.61-1.75(m,2H),1.98(br dd,2H),2.17(br s,1H),2.60(td,2H),2.99(dt,2H),3.22(tt,1H),7.61(ddd,1H),8.35(dt,1H),8.78(dd,

1H),9.13-9.18(m,1H).

[3661] LC-MS方法2):R_t=0.70min;MS(ESIpos):m/z=231[M+H]$^+$

[3662] 中间体208

[3663] 4-(2-甲基喹啉-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

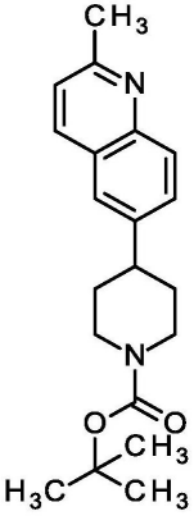
[3664] 

[3665] 将812mg 6-溴-2-甲基喹啉,41mg Xphos Pd G2(CAS 1310584-14-5),1.17g四羟基二硼和1.28g乙酸钾在73mL乙醇中的混合物在氩气气氛下在80℃下加热3小时。向该混合物中加入6.5mL碳酸钾溶液(水的,2M)和1.1g 4-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰基)氧基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯在5mL乙醇中的混合物,在80℃下再搅拌2小时并在室温下搅拌145小时。将反应倒入水中并用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水和水洗涤并用硫酸钠干燥。获得880mg粗标题化合物并直接用于下一步骤。

[3666] LC-MS方法2):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=324[M+H]$^+$

[3667] 中间体209

[3668] 4-(2-甲基喹啉-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3669] 

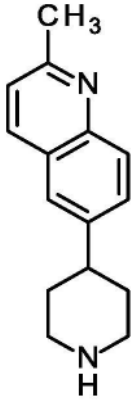
[3670] 将190mg 4-(2-甲基喹啉-6-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体208),740mg羧酸铵和80mg钯炭(10%)在71mL二噁烷和8mL甲醇中的混合物在60℃下搅拌3小时。将反应过滤并用二氯甲烷稀释。将有机层用水洗涤并真空蒸发。获得180mg标题化合物。

[3671] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.42(s,9H)1.50-1.64(m,2H)1.79-1.89(m,2H)

2.63(s,3H)2.78-2.93(m,3H)3.53-3.59(m,1H)4.04-4.17(m,2H)7.34-7.41(m,1H)7.56-7.65(m,1H)7.72-7.76(m,1H)7.80-7.87(m,1H)8.10-8.21(m,1H)。

[3672] 中间体210

[3673] 2-甲基-6-(哌啶-4-基)喹啉

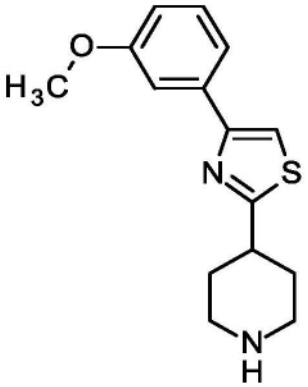
[3674] 

[3675] 将190mg 4-(2-甲基喹啉-6-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体209)和1.1mL三氟乙酸在6.3mL二氯甲烷中的溶液在室温下搅拌2小时。真空蒸发溶剂,加入甲苯,并真空蒸发2次。获得165mg标题化合物。

[3676] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.78-1.97(m,2H)2.03-2.13(m,2H)2.88(s,3H)3.01-3.20(m,3H)3.39-3.50(m,2H)7.79-7.88(m,1H)7.91-7.98(m,1H)8.02-8.07(m,1H)8.11-8.17(m,1H)8.83-8.92(m,1H)

[3677] 中间体211

[3678] 4-[4-(3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

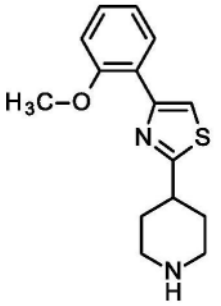
[3679] 

[3680] 将150mg 2-溴-1-(3-甲氧基苯基)乙-1-酮(655μmol)和160mg 4-氨基甲硫酰哌啶(carbamothioylpiperidine)-1-羧酸叔丁酯(655μmol)在2mL乙醇中的混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将所得悬浮液过滤并用乙醇洗涤。将固体干燥并将粗产物(203mg)直接用于下一步骤。

[3681] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.85-2.01(m,2H),2.25(br dd,2H),3.08(br t,2H),3.36-3.50(m,3H),3.81(s,3H),6.93(ddd,1H),7.36(t,1H),7.46-7.57(m,2H),8.08(s,1H),8.24-8.46(m,1H),8.62(br s,1H).

[3682] 中间体212

[3683] 4-[4-(2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

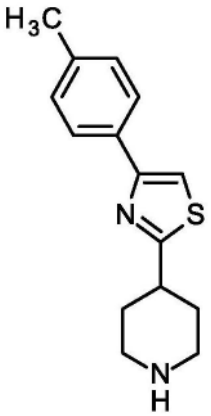
[3684] 

[3685] 将150mg 2-溴-1-(2-甲氧基苯基)乙-1-酮(655μmol)和160mg 4-氨基甲硫酰哌啶-1-羧酸叔丁酯(655μmol)在2mL乙醇中的混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,蒸发溶剂并通过RP-HPLC纯化粗产物。以92%的收率获得产物(197mg)。

[3686] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.81-1.97(m,2H)2.22(br dd,2H)3.02(td,2H)3.29-3.45(m,3H)3.92(s,3H)7.04(td,1H)7.14(dd,1H)7.34(ddd,1H)7.99(s,1H)8.13(dd,1H)。

[3687] 中间体213

[3688] 4-[4-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

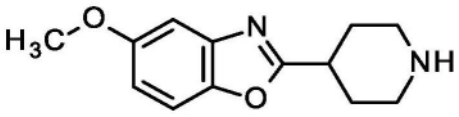
[3689] 

[3690] 将150mg 2-溴-1-(4-甲基苯基)乙-1-酮(704μmol)和172mg 4-氨基甲硫酰哌啶-1-羧酸叔丁酯(704μmol)在2mL乙醇中的混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。通过RP-HPLC纯化粗产物并以96%收率获得(210mg)。

[3691] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.80-1.95(m,2H)2.20(br dd,2H)2.33(s,3H)2.99(td,2H)3.27-3.41(m,4H)7.25(d,2H)7.83(d,2H)7.95(s,1H)。

[3692] 中间体214

[3693] 5-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

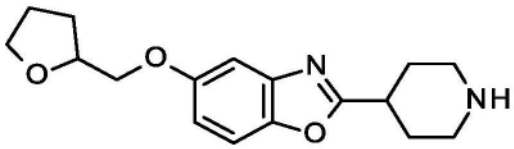
[3694] 

[3695] 向MW小瓶中装有150mg 5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑,12mg Rockphos配体,22mg Rockphos Pd G3和243mg碳酸铯并用氮气吹洗。加入2mL脱气的甲苯和216μl甲醇,并将混合物在60℃下在氮气氛下搅拌14h。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将滤液蒸发。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)以得到23mg标题化合物。

[3696] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.58-1.86(m,2H)2.02-2.18(m,3H)2.57-2.66(m,1H)2.86-3.10(m,4H)3.79(d,3H)6.92(dd,1H)7.25(s,1H)7.52-7.58(m,1H)。

[3697] 中间体215

[3698] 5-[(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基]-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

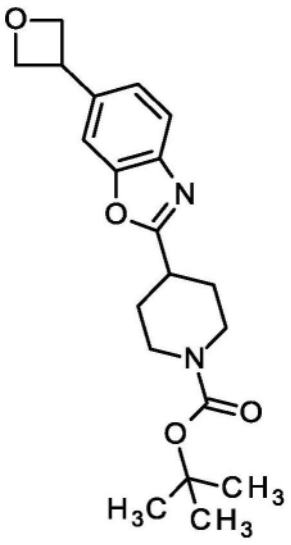
[3699] 

[3700] 向MW小瓶中装有100mg 5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑,8mg Rockphos配体,15mg Rockphos Pd G3和162mg碳酸铯并用氮气吹洗。加入1.5mL脱气甲苯和340μl四氢呋喃基醇,并将混合物在80℃下在氮气氛下搅拌14h。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将滤液蒸发。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,获得30mg标题化合物。

[3701] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.57-1.74(m,3H)1.75-1.92(m,2H)1.77-1.91(m,2H)1.92-2.06(m,3H)2.54-2.65(m,2H)2.93-3.08(m,3H)3.62-3.72(m,1H)3.74-3.83(m,1H)3.89-4.02(m,2H)4.11-4.21(m,1H)6.84-6.96(m,1H)7.25(d,1H)7.54(d,1H)。

[3702] 中间体216

[3703] 4-[6-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3704] 

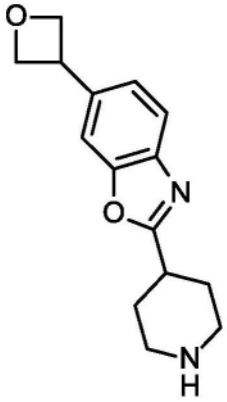
[3705] 将150 3-溴氧杂环丁烷(1.8mmol),150mg 4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.4mmol),120μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(0.4mmol),9mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)(8μmol),5.3mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(20μmol),57mg氢氧化锂,4.3mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(6.97μmol)的混合物在6.8mL 1,2-二甲氧基乙烷中搅拌并在氩气下脱气。将反应搅拌并通过两个Kessil LED Aquarium灯(各40W)455nm在35℃下照射12h。将混合物减压浓缩,加入水并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用碳酸氢钠水溶液和水洗涤,经硫酸钠干燥并将滤液减压浓缩。纯化:将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化以获得95mg标题化合物。

[3706] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,10H)1.60-1.75(m,2H)2.02-2.12(m,2H)

3.19-3.28(m,1H)3.89-4.00(m,2H)4.33-4.44(m,1H)4.65(dd,2H)4.96(dd,2H)7.37(dd,1H)7.67(d,1H)7.74-7.77(m,1H)。

[3707] 中间体217

[3708] 6-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

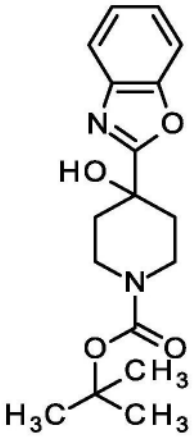
[3709] 

[3710] 将在3mL二氯甲烷中的95mg 4-[6-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体216)和0.41mL三氟乙酸在室温下搅拌4小时。真空蒸发溶剂,并加入甲苯,并真空蒸发2次。获得130mg标题化合物。

[3711] LC-MS方法2):R_t=0.79min;MS(ESIpos):m/z=258$[M+H]^+$

[3712] 中间体218

[3713] 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3714] 

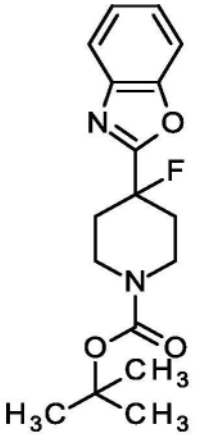
[3715] 在-78℃下向179mg 1,3-苯并噁唑(12mmol)于8mL THF中的溶液中加入8.8mL正丁基锂(2.5M的己烷溶液,12mmol)并将其搅拌30min。在-78℃下然后加入在3mL THF中的3.1g溴化镁-二乙醚-复合物(12mmol,CAS 29858-07-9)并将其搅拌30min。

[3716] 加入800mg 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4mmol),并将溶液温热至室温并搅拌3.h。将混合物小心地用水淬灭并用乙酸乙酯萃取3次。将有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。通过柱色谱法使用己烷->己烷:乙酸乙酯60:40纯化粗产物。以30%收率获得产物(433mg)。

[3717] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40(s,9H)1.89-1.96(m,2H)1.99-2.09(m,2H)3.23-3.33(m,2H)3.58-3.67(m,2H)6.01(s,1H)7.39(quind,2H)7.71-7.77(m,H).

[3718] 中间体219

[3719] 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3720] 

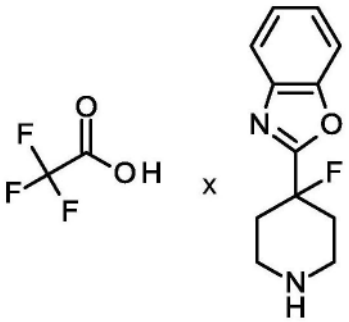
[3721] 将520μl 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ⁴-硫烷基)乙-1-胺(50％的THF溶液,1.4mmol)在1.5mL二氯甲烷中的溶液冷却至-15℃。然后逐滴加入150mg 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(471μmol,中间体218)在3mL二氯甲烷中的溶液并在-15℃下搅拌3.5h。由于不完全转化,在-15℃下加入另外3当量的2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ⁴-硫烷基)乙-1-胺并将其搅拌2h。将反应混合物用水淬灭,用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化并用二氯甲烷萃取3次。

[3722] 通过柱色谱法使用已烷-->已烷:乙酸乙酯60:40纯化粗产物。以78％的收率获得产物(122mg)。

[3723] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.42(s,9H)2.14-2.25(m,1H)2.26-2.35(m,3H)3.21-3.32(m,2H)3.74-3.83(m,2H)7.41-7.53(m,2H)7.79-7.87(m,H).

[3724] 中间体220

[3725] 2-(4-氟哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑,与三氟乙酸的盐

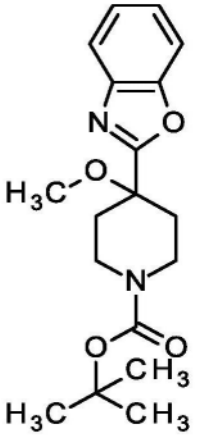
[3726] 

[3727] 向155mg 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯(484μmol,中间体219)在2.5mL二氯甲烷中的溶液中加入0.93mL TFA并将其在室温下搅拌2h。将混合物减压浓缩并将粗产物(225mg)直接用于下一步骤。

[3728] LC-MS方法2):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=220[M+H]$^+$

[3729] 中间体221

[3730] 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯

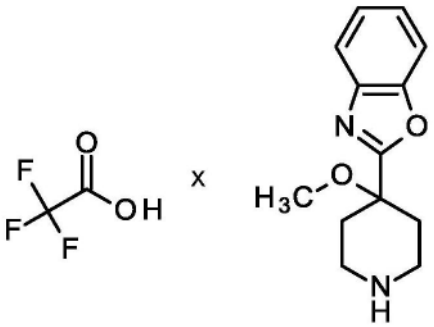
[3731] 

[3732] 将28mg氢化钠(60％悬浮液于矿物油中,707μmol,CAS 7646-69-7)加入到150mg 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(471μmol)在3mL DMF中的溶液中并搅拌5min。然后向反应混合物中加入59μl碘甲烷(940μmol),并将其在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。通过柱色谱使用已烷100-->已烷:乙酸乙酯70:30纯化粗产物。以定量收率获得产物(182mg)。

[3733] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40(s,9H)2.02-2.17(m,4H)3.07(s,3H)3.21-3.32(m,2H)3.58(br dt,2H)7.37-7.47(m,2H)7.75-7.83(m,H).

[3734] 中间体222

[3735] 2-(4-甲氧基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑,与三氟乙酸的盐

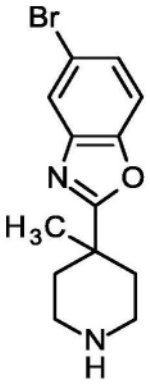
[3736] 

[3737] 将1mL TFA加入至180mg 4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-羧酸叔丁酯(542μmol,中间体221)于2.8mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌3小时。在原料完全消耗后,将混合物减压浓缩并将粗产物直接用于下一步骤。

[3738] LC-MS(方法1):R_t=0.61min;MS(ESIpos):m/z=233$[M+H]^+$

[3739] 中间体223

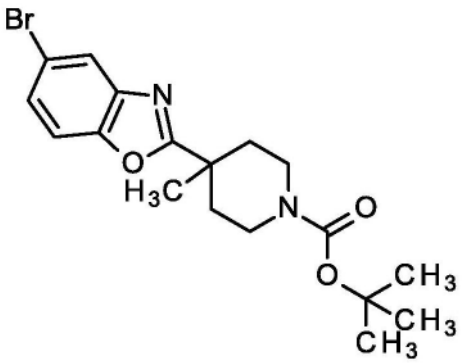
[3740] 5-溴-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3741] 

[3742] 将多磷酸加热至180℃并搅拌。之后加入1g 4-甲基哌啶-4-羧酸(6.98mmol)和1.3g 2-氨基-4-溴苯酚(6.98mmol)并将黑色混合物在180℃下搅拌45min。将热混合物倒在冰上并用固体氢氧化钾碱化。将混合物用乙酸乙酯萃取三次并将合并的有机层用盐水洗涤,经疏水性过滤器过滤并将溶剂在减压下蒸发。将粗产物(950mg)用于下一步骤。

[3743] 中间体224

[3744] 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3745] 

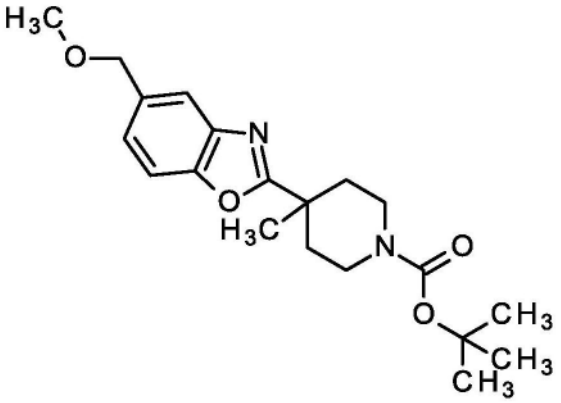
[3746] 将1.58g 5-溴-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(5.35mmol,中间体223)溶解于24mL二氯甲烷中,并加入4.7mL二异丙基乙胺(27mmol)和催化剂量的4-二甲基氨基吡啶。将2.3g二碳酸二叔丁酯(11mmol)溶解于3mL二氯甲烷中并缓慢加入至混合物中。

[3747] 将混合物在室温下搅拌16小时。加入水,并将混合物用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。将产物通过柱色谱法纯化,并以37%收率获得(848mg)。

[3748] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.39(s,12H)1.64(ddd,2H)2.15-2.23(m,2H)3.09(br s,2H)3.65(br dt,2H)7.54(dd,1H)7.70(d,1H)7.98(dd,1H)。

[3749] 中间体225

[3750] 4-[5-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3751] 

[3752] 反应在三个单独的MW小瓶中进行。将300mg 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(759μmol,中间体224),231mg三氟(甲氧基甲基)硼酸钾(1-)(1.52mmol),然后将161mg碳酸钠(1.52mmol)和17mg[Ir(dF(CF$_3$)ppy$_2$)$_2$(dtbbpy)]PF$_6$(15μmol,CAS 870987-63-6)溶解于12mL 1,4-二噁烷中并分装到3个反应小瓶上。在单独的小瓶中,加入5mg氯化镍(II)乙二醇二聚物(22.8μmol,CAS 29046-78-4)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(6.11mg,22.8μmol;CAS 72914-19-3)溶解于3mL N,N-二甲基乙酰胺中,随后搅拌5min。将催化剂溶液注射并分配到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min。之后通过在三个小瓶之间分配加入230μl三(三甲基硅基)硅烷(760μmol;CAS 1873-77-4)。将MW小瓶置于水浴中,随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射。

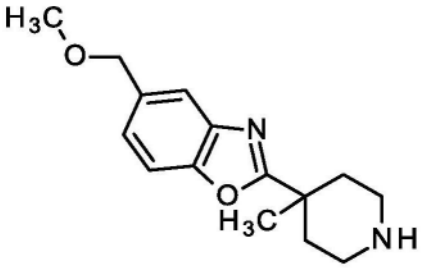
[3753] 加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。将产物通过柱色谱法纯化,并以52%收率获得产物(158mg),其为黄色油状物。

[3754] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 1.36-1.42(m,12H)1.64(ddd,2H)2.21(br dt,2H)3.08(br s,2H)3.28(s,3H)3.66(dt,2H)4.50(s,2H)7.33(dd,1H)7.63-7.68(m,H).

[3755] LC-MS方法2):R$_t$=1.37min;MS(ESIpos):m/z=361[M+H]$^+$

[3756] 中间体226

[3757] 5-(甲氧基甲基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

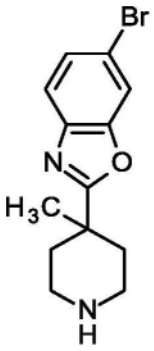
[3758] 

[3759] 将150mg 4-[5-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(416μmol,中间体225)在5mL二氯甲烷中的溶液用0.64mL TFA处理并在室温下搅拌4h。将反应混合物蒸发并与甲苯共蒸发2次。将粗产物(135mg)直接用于下一步骤。

[3760] 1H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 1.43(s,3H)1.82-1.97(m,2H)2.35-2.46(m,2H)2.91-3.11(m,2H)3.29(s,5H)4.51(s,2H)7.29-7.40(m,1H)7.68(s,2H)8.33-8.56(m,H).

[3761] 中间体227

[3762] 6-溴-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

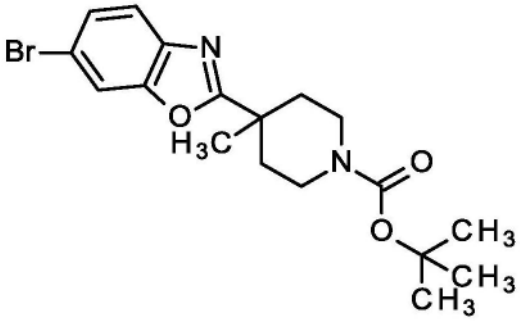
[3763] 

[3764] 将6mL多磷酸(CAS 8017-16-1)加热至180℃并搅拌。之后加入1g 4-甲基哌啶-4-羧酸(6.98mmol)和1.3g 2-氨基-5-溴苯酚(6.98mmol)并将黑色混合物在180℃下搅拌30min。将热混合物倒在冰上并用固体氢氧化钾碱化。将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。获得粗产物,其为棕色固体,并直接用于下一步骤。

[3765] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.35(s,3H)1.51-1.63(m,2H)2.17(br dt,2H)2.53-2.61(m,2H)2.77-2.84(m,2H)7.52(dd,1H)7.66-7.70(m,1H)8.03(dd,1H)。

[3766] 中间体228

[3767] 4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

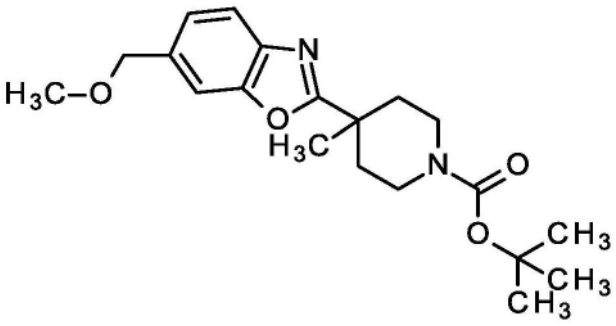
[3768] 

[3769] 向660mg 6-溴-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(2.24mmol)在9.8mL二氯甲烷中的溶液中加入1.9mL二异丙基乙胺(11mmol)和催化剂量的4-二甲基氨基吡啶。将0.98g二碳酸二叔丁酯(4.5mmol)在2mL二氯甲烷中的溶液缓慢加入到混合物中,并将其在室温下搅拌16小时。加入水,并将混合物用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层经防水过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化产物,并获得为棕色油状物(260mg,28%收率)。

[3770] LC-MS方法2):R_t=1.56min;MS(ESIpos):m/z=339[M+H-叔丁基]$^{+}$

[3771] 中间体229

[3772] 4-[6-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

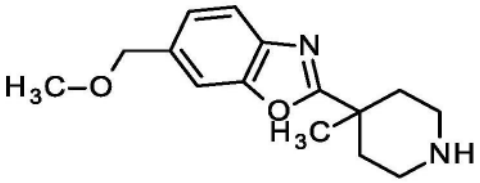
[3773] 

[3774] 根据中间体225制备,使用300mg 4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.76mmol,中间体228)和碳酸锂(112mg,1.52mmol)代替碳酸钠作为碱。获得产物,为棕色油状物,收率62%(173mg)。

[3775] LC-MS方法2):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=361[M+H]$^+$

[3776] 中间体230

[3777] 6-(甲氧基甲基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

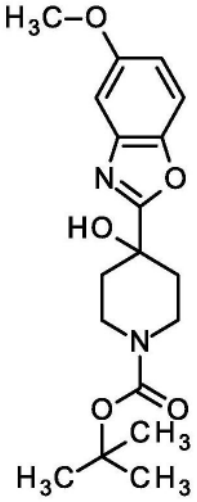
[3778] 

[3779] 将170mg 4-[6-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(472μmol,中间体229)在5mL二氯甲烷中的溶液用730μl TFA(9.4mmol)处理并在室温下搅拌4h。在原料消耗之后,蒸发反应混合物并且获得为TFA盐的产物(180mg)。

[3780] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.43(s,3H)1.89(s,2H)2.34-2.45(m,2H)2.92-3.08(m,2H)3.29(s,5H)4.52(s,2H)7.30-7.38(m,1H)7.61-7.67(m,1H)7.69(s,1H)。

[3781] 中间体231

[3782] 4-羟基-4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

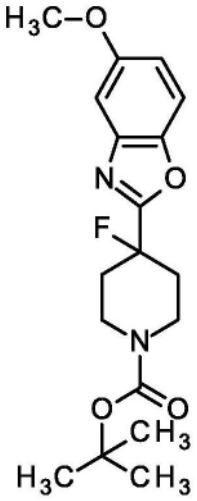
[3783] 

[3784] 向干燥烧瓶中装有852mg 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.3mmol)于1.8mL THF中的溶液并用氮气吹洗。将10.2mL二碘化镁(diiodidomagnesium)-双(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)锌(2/1)(0.42M,4.3mmol,根据A.Metzger et al.Angew.Chem.Int.Ed.2010,49,4665-4668制备)逐滴加入并将反应混合物在室温下搅拌2小时。加入另一当量的4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯,并在室温下继续搅拌过夜。将反应混合物用氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯萃取3次。经防水过滤器过滤有机层并蒸发溶剂。将粗产物通过柱色谱法(已烷100%->乙酸乙酯100%)并通过RP-HPLC纯化。以7%的收率获得产物(109mg)。

[3785] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40(s,9H)1.86-1.96(m,2H)1.97-2.06(m,2H)3.23-3.32(m,2H)3.61(dt,2H)3.80(s,3H)5.98(s,1H)6.98(dd,1H)7.30(d,1H)7.62(d,1H)。

[3786] 中间体232

[3787] 4-氟-4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3788] 

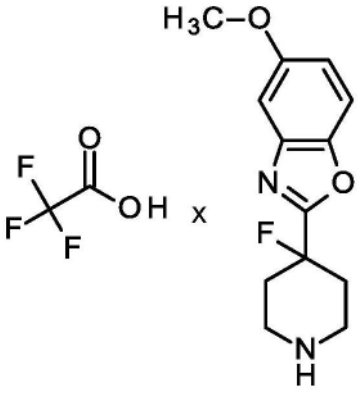
[3789] 将0.33mL 2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(三氟-λ⁴-硫烷基)乙-1-胺(2.7M,0.9μmol)在3mL二氯甲烷中的溶液冷却至-15℃。逐滴加入105mg 4-羟基-4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(301μmol,中间体231)在6mL二氯甲烷中的溶液,并将其在-15℃下搅拌2h。将混合物用一些水淬灭,用碳酸氢钠水溶液碱化并将水层用二氯甲烷萃取3次。

[3790] 将有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。通过柱色谱法使用己烷100-->己烷:乙酸乙酯60:40纯化粗产物。以84%的收率获得产物(91mg)。

[3791] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.42(s,9H)2.13-2.31(m,4H)3.23-3.32(m,2H)3.77(br dt,2H)3.81(s,3H)7.06(dd,1H)7.39(d,1H)7.70(d,1H)。

[3792] 中间体233

[3793] 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-甲氧基-1,3-苯并噁唑,与三氟乙酸的盐

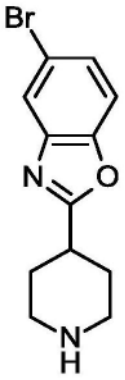
[3794] 

[3795] 将TFA加入至90mg 4-氟-4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(257μmol)于1.3mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌2小时。减压浓缩混合物,并获得为TFA盐的产物(131mg)。

[3796] LC-MS(方法1):R_t=0.64min;MS(ESIpos):m/z=251[M+H]$^+$

[3797] 中间体234

[3798] 5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3799] 

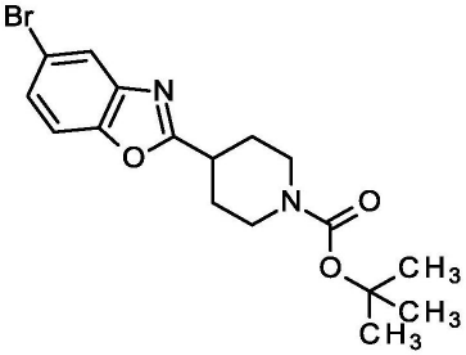
[3800] 将多磷酸(7.1mL;CAS 8017-16-1)加热至180℃,然后加入哌啶-4-羧酸(1.06g,8.21mmol)和2-氨基-4-溴苯酚(1.54g,8.21mmol),并将混合物在180℃下搅拌30min。将热混合物倒在冰上并用固体氢氧化钾碱化。将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物,为棕色固体(2.08g,95%纯度,86%收率)。

[3801] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.60-1.71(m,2H)1.94-2.01(m,3H)2.59(td,2H)2.95-3.02(m,2H)3.08(s,1H)7.52(dd,1H)7.67(d,1H)7.94(d,1H)

[3802] LC-MS(方法2):R_t=1.02min;MS(ESIpos):m/z=281.1[M+H]+

[3803] 中间体235

[3804] 4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3805] 

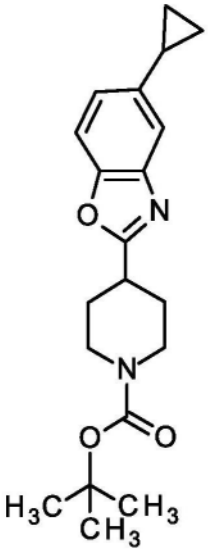
[3806] 将5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(1.30g,4.62mmol,中间体234)溶解于二氯甲烷(15mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(4.0mL,23mmol;CAS 7087-68-5)和少量4-二甲基氨基吡啶,然后加入在二氯甲烷(5mL)中的碳酸二叔丁酯(2.1mL,9.2mmol;CAS 24424-99-5)。将混合物在室温下搅拌过夜,然后加入水,然后用二氯甲烷萃取,分离各相,将有机相用水和盐水洗涤,过滤并减压除去溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化(25g二氧化硅,二氯甲烷:甲醇0%至3%)得到标题化合物(1,3g,95%纯度,70%收率)。

[3807] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.41(s,9H)1.61-1.71(m,2H)2.07(br dd,2H)2.88-3.09(m,2H)3.25(s,1H)3.92(br s,2H)7.53(dd,1H)7.69(d,1H)7.96(d,1H)

[3808] LC-MS(方法2):R_t=1.45min;MS(381.3):m/z=[M+H]+

[3809] 中间体236

[3810] 4-(5-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3811] 

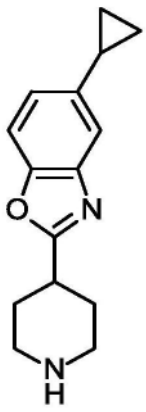
[3812] 将4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100mg,262μmol,中间体235)和二碘双(三-叔丁基膦基)二钯(I)(22.9mg,26.2μmol;CAS 166445-62-1)密封在容器中并用Ar吹洗。加入预先用氩气吹洗的甲苯(500μl)。在氩气下逐滴加入环丙基溴化锌(0.5M的THF溶液,2.6mL,1.3mmol;CAS 126403-68-7)并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在二氯甲烷/甲醇(9:1)中稀释并过滤,然后用碱性HPLC纯化,得到标题化合物(42.8mg,98%纯度,39%收率)。

[3813] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.66-0.72(m,2H)0.92-0.98(m,2H)1.41(s,9H)1.56-1.70(m,2H)1.99-2.09(m,3H)2.52-2.54(m,1H)2.86-3.07(m,2H)3.09-3.31m,1H)3.93(br d,J=13.18Hz,2H)7.10(dd,J=8.36,1.77Hz,1H)7.37(d,1H)7.52(d,1H)

[3814] LC-MS(方法2):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=342.98[M+H]+

[3815] 中间体237

[3816] 5-环丙基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3817] 

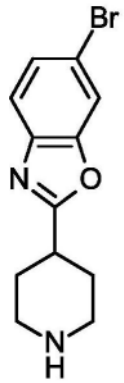
[3818] 将在二噁烷中的0.4mL HCl(1.6mmol)加入到42mg 4-(5-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(123μmol,中间体239)中,并将其在室温下搅拌2.5小时。

[3819] 蒸发反应混合物,获得产物,为氯化氢盐(41mg)。

[3820] LC-MS方法2):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=243$[M+H]^+$

[3821] 中间体238

[3822] 6-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑

[3823] 

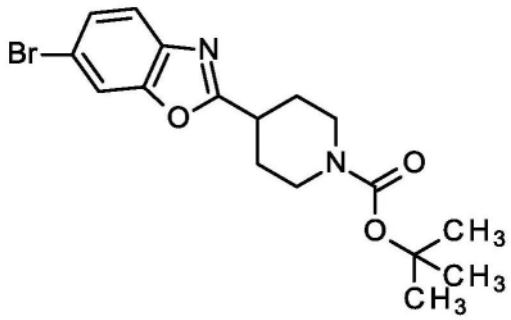
[3824] 将多磷酸(6.8mL;CAS-RN:[8017-16-1])加热至180℃,然后加入哌啶-4-羧酸(1.02g,7.9mmol)和2-氨基-5-溴苯酚(1.48g,7.90mmol),并将混合物在180℃下搅拌30min。将热混合物倒在冰上并用固体氢氧化钾碱化。将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤,经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂,产生标题化合物,为棕色固体(1.88g,85%纯度,85%收率)。

[3825] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.57-1.72(m,2H)1.93-2.03(m,2H)2.55-2.65(m,2H)2.93-3.04(m,2H)3.07(s,1H)7.51(dd,1H)7.64-7.68(m,1H)8.02(d,1H)。

[3826] LC-MS(方法2):R_t=1.03min;MS(281.1):m/z=[M+H]+

[3827] 中间体239

[3828] 4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3829] 

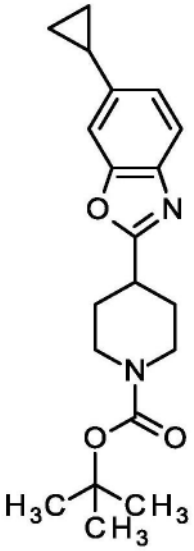
[3830] 将6-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(1.78g,6.3mmol,中间体238)溶解于二氯甲烷(2.7mL)中,加入N,N-二异丙基乙胺(310μl,1.8mmol;CAS-RN:[7087-68-5])和少量4-二甲基氨基吡啶,然后加入碳酸二叔丁酯(0.16g,710μmol;CAS-RN:[24424-99-5]。将混合物在室温下搅拌16小时,然后加入水,然后用二氯甲烷萃取,分离各相,将有机相用水和盐水洗涤,过滤并减压除去溶剂。通过硅胶柱色谱法纯化(55g NH二氧化硅,已烷:乙酸乙酯),产生标题化合物(1.41g,95%纯度,56%收率)。

[3831] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40-1.42(m,9H)1.60-1.73(m,2H)2.04-2.12(m,2H)2.90-3.08(m,2H)3.24(s,1H)3.89-3.99(m,2H)7.52(dd,1H)7.65-7.69(m,1H)8.03(d,1H)。

[3832] LC-MS(方法2):R_t=1.43min;MS(381.1):m/z=[M+H]+

[3833] 中间体240

[3834] 4-(6-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3835] 

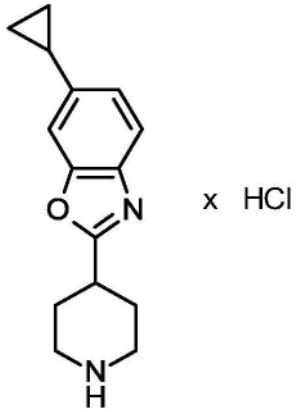
[3836] 将4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(75.0mg,197μmol,中间体239)和二碘双(三-叔丁基膦基)二钯(I)(17.1mg,19.7μmol;CAS 166445-62-1)密封在容器中并用Ar吹洗。加入用氩气预冲洗的甲苯(500μl)。在氩气下逐滴加入环丙基溴化锌(2.0mL,0.50M,980μmol;CAS 126403-68-7)并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在二氯甲烷/甲醇(9:1)中稀释并过滤,然后用碱性HPLC纯化,产生标题化合物(5.50mg;99%纯度,8%收率)。

[3837] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.68-0.76(m,2H)0.93-1.02(m,2H)1.41(s,9H)1.58-1.71(m,2H)2.01-2.09(m,3H)2.88-3.08(m,2H)3.15-3.24(m,1H)3.93(br d,2H)7.10(dd,1H)7.35(d,1H)7.53(d,1H)。

[3838] LC-MS(方法2):R_t=1.41min;MS(343.0):m/z=[M+H]+

[3839] 中间体241

[3840] 6-环丙基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑,与盐酸的盐

[3841] 

[3842] 将在二噁烷中的0.5mL HCl(4M,1mmol)加入到9mg 4-(5-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(26μmol,中间体240)中,并将其在室温下搅拌2.5小时。

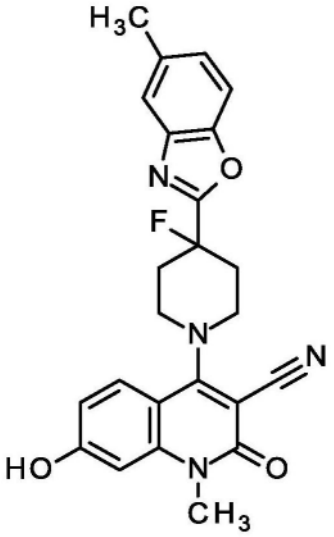
[3843] 蒸发反应混合物并获得产物,为氯化氢盐(9mg)。

[3844] LC-MS方法2):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=243$[M+H]^+$

[3845] 中间体242

[3846] 4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-羟基-1-甲基-2-氧代-

1,2-二氢喹啉-3-腈

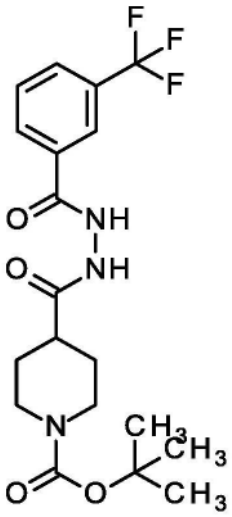
[3847] 

[3848] 向100mg 4-氯-7-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(426μmol,中间体136)和148mg三氟乙酸与2-(4-氟哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑的盐(426μmol)在5mL 2-丙醇中的溶液中加入0.24mL三乙胺(1.7mmol)并在90℃下搅拌4h。将反应混合物冷却至室温并通过RP-HPLC纯化产物。以18%的收率获得产物(36mg)。

[3849] LC-MS(方法1):R_t=1.15min;MS(ESIpos):m/z=433[M+H]$^+$

[3850] 中间体243

[3851] 4-{2-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]肼羰基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

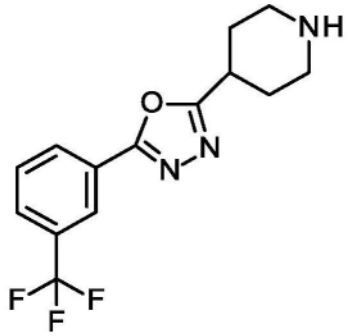
[3852] 

[3853] 向1.5g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(6.54mmol)在25mL DMF中的溶液中加入3.4mL二异丙基乙胺(20mmol),3.73g HATU(9.8mmol,CAS 148893-10-1)和1.47g 3-(三氟甲基)苯甲酰肼(7.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释,将层分离并将水层用乙酸乙酯萃取(2x)。蒸发合并的有机层并获得2.9g粗产物(75%纯度)。

[3854] LC-MS方法2):R_t=0.84min;MS(ESIpos):m/z=415[M+H]$^+$

[3855] 中间体244

[3856] 4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶

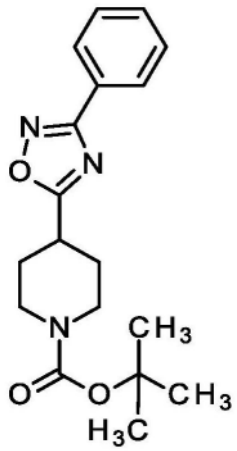
[3857] 

[3858] 向2.9g 4-{-[3-(三氟甲基)苯甲酰基]肼羰基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(粗制的,75 5纯度中间体243)在70mL乙腈中的溶液中加入6.5mL磷酰氯(70mmol,10025-87-3)。将反应混合物在100℃下搅拌7h。将反应混合物倒在水上并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯萃取(3x)并将合并的有机层用盐水和水洗涤。干燥有机层,真空除去溶剂。获得310mg标题化合物。

[3859] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.64-1.78(m,2H)1.95-2.07(m,2H)2.59-2.74(m,2H)2.98-3.08(m,2H)3.11-3.23(m,1H)7.80-7.90(m,1H)7.97-8.03(m,1H)8.20-8.25(m,1H)8.27-8.33(m,1H)。

[3860] 中间体245

[3861] 4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

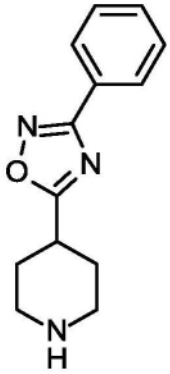
[3862] 

[3863] 将2.0g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸,792mg N-羟基苯甲脒,2.4mL三乙胺和2.6mL T3P在40mL乙酸乙酯中的混合物在80℃下搅拌7小时。将反应用乙酸乙酯稀释并用盐水和水萃取,干燥并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)。获得1g标题化合物。

[3864] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.36-1.47(m,9H)1.57-1.79(m,2H)2.02-2.20(m,2H)2.87-3.09(m,2H)3.28-3.41(m,5H)3.81-4.07(m,2H)7.40-7.72(m,3H)7.95-8.07(m,H).

[3865] 中间体246

[3866] 4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶

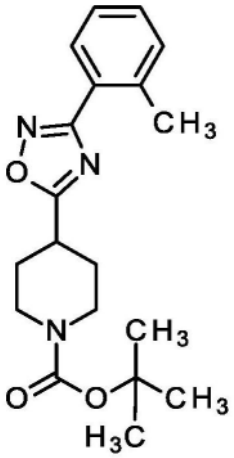
[3867] 

[3868] 将1g 4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3mmol,中间体245)在20mL二氯甲烷中的溶液用2.3mL TFA处理并在室温下搅拌4小时。将反应混合物蒸发并与甲苯共蒸发2次。获得1.1g粗标题化合物并直接用于下一步骤。

[3869] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.91-2.08(m,2H)2.23-2.33(m,2H)2.98-3.19(m,2H)3.32-3.44(m,2H)3.46-3.66(m,1H)7.41-7.71(m,3H)7.89-8.11(m,H).

[3870] 中间体247

[3871] 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

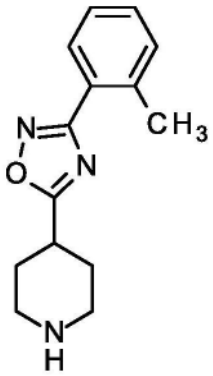
[3872] 

[3873] 将1.66g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸,723mg N-羟基-2-甲基苯-1-甲脒,2.0mL三乙胺和4.3mL T3P在33mL乙酸乙酯中的混合物在80℃下搅拌5小时。将反应用乙酸乙酯稀释并用盐水和水萃取,干燥并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)。获得680mg标题化合物。

[3874] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.18-1.59(m,9H)1.62-1.93(m,2H)2.06-2.24(m,3H)2.93-3.22(m,3H)3.24-3.47(m,8H)3.81-4.23(m,2H)7.23-7.71(m,3H)7.76-8.14(m,1H)。

[3875] 中间体248

[3876] 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶

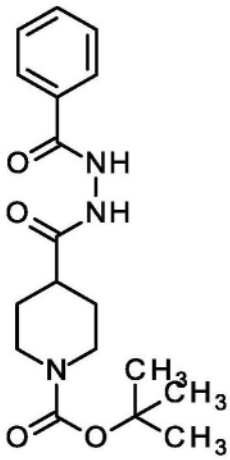
[3877] 

[3878] 将650mg 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.89mmol,中间体247)在12mL二氯甲烷中的溶液用1.5mL TFA处理并在室温下搅拌14小时。将反应混合物蒸发并与甲苯共蒸发2次。获得560mg粗标题化合物并直接用于下一步骤。

[3879] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.88-2.05(m,2H)2.19-2.32(m,2H)2.52-2.59(m,3H)3.00-3.19(m,2H)3.30-3.45(m,4H)7.31-7.54(m,3H)7.87-7.96(m,1H)8.38-8.58(m,1H)8.63-8.80(m,1H)。

[3880] 中间体249

[3881] 4-(2-苯甲酰基肼羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

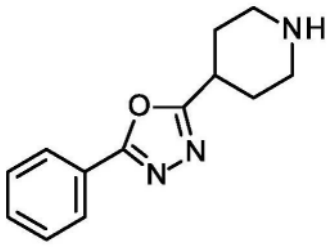
[3882] 

[3883] 向3g 1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-羧酸(13.1mmol)在50mL DMF中的溶液中加入6.8mL二异丙基乙胺(39mmol),7.46g HATU(19.6mmol,CAS 148893-10-1)和1.96g苯甲酰肼(14.4mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯和水稀释并用盐水和水萃取。蒸发有机层并获得6g粗产物。

[3884] LC-MS方法2):R_t=0.80min;MS(ESIpos):m/z=347[M+H]$^+$

[3885] 中间体250

[3886] 4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶

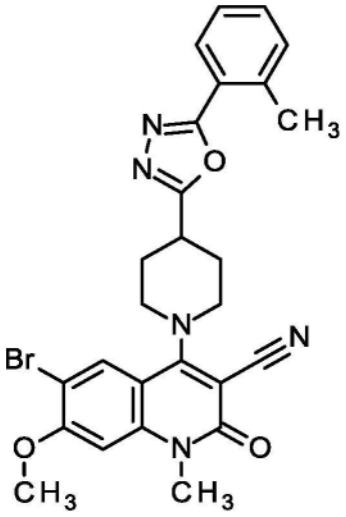
[3887] 

[3888] 向5g粗4-(2-苯甲酰基肼羰基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体249)在140mL乙腈中的溶液中加入10.3mL磷酰氯(70mmol,10025-87-3)。将反应混合物在100℃下搅拌7h。将反应混合物倒在水上并用固体碳酸钠处理直至pH>7。将混合物用乙酸乙酯萃取(3x)并将合并的有机层用盐水和水洗涤。干燥有机层,并真空除去溶剂。获得1.65g标题化合物。

[3889] LC-MS方法2):R_t=0.80min;MS(ESIpos):m/z=229[M+H]$^+$

[3890] 中间体251

[3891] 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

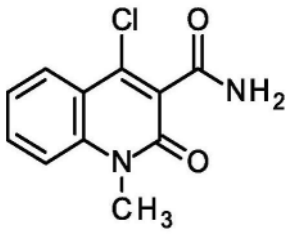
[3892] 

[3893] 将300mg 6-溴-4-氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体264),446mg 4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶(中间体166)和0.26mL三乙胺(1.8mmol)在16mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。获得350mg标题化合物。

[3894] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.15(m,2H)2.27-2.39(m,2H)2.61-2.65(m,3H)3.43-3.54(m,1H)3.55-3.67(m,5H)3.72-3.86(m,2H)3.99-4.10(m,3H)6.99-7.06(m,1H)7.37-7.57(m,4H)7.86-8.00(m,H).

[3895] 中间体252

[3896] 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[3897] 

[3898] 向100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(457μmol)的悬浮液中加入0.14mL N-[(1E)-亚乙基]羟胺(2.3mmol,CAS 107-29-9)和26mg乙酸钯(II)(114μmol)。将混合物在80℃下加热4h。将混合物经硅藻土过滤并用二氯甲烷/乙醇1:1洗涤。减压浓缩滤液并通过RP-HPLC纯化粗产物。以61%的收率获得产物(69mg)。

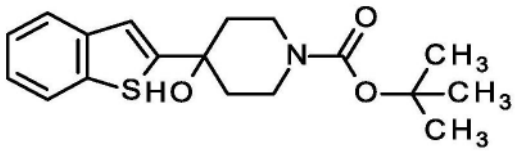
[3899] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.62-3.67(m,3H),7.43(ddd,1H),7.62-7.71

(m,2H),7.77(ddd,1H),7.87(br s,1H),8.02(dd,1H)。

[3900] LC-MS方法2):R_t=0.65min;MS(ESIpos):m/z=237$[M+H]^+$

[3901] 中间体253

[3902] 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯

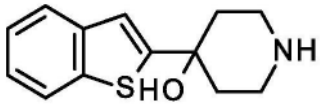
[3903] 

[3904] 在-78℃下向500mg1-苯并噻吩(3.73mmol)于15mL四氢呋喃中的溶液中加入5.4mL正丁基锂溶液(1.6M的己烷溶液,8.6mmol)。将溶液温热至0℃保持1小时,然后冷却至-78℃。逐滴加入817mg 4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(4.10mmol,CAS 79099-07-3)在4mL四氢呋喃中的溶液,并将混合物温热至20℃。在20℃下搅拌过夜后,将混合物用盐水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并蒸发。将残余物使用硅胶色谱法(已烷-->已烷/40%乙酸乙酯梯度洗脱剂)纯化,将合并的级分减压浓缩。

[3905] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.38(s,9H),1.81-1.91(m,4H),3.55-3.65(m,2H),3.76-3.89(m,2H),7.25-7.37(m,3H),7.75(dd,1H),7.90(dd,1H).

[3906] 中间体254

[3907] 4-(1-苯并噻吩-2-基)哌啶-4-醇

[3908] 

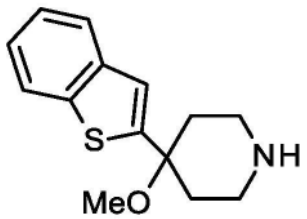
[3909] 向690mg 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.07mmol,中间体264)于2.2mL甲醇中的溶液中加入2.6mL 4N HCl于二噁烷中的溶液(10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后用冰/水浴将混合物冷却至0℃并加入4N氢氧化钠水溶液(3.7mL),并将混合物用乙酸乙酯萃取。将萃取物用盐水洗涤,干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将粗产物通过RP-HPLC纯化,中间体254(6%,30mg)和中间体255(74mg,14%收率)的混合物。

[3910] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.69-1.80(m,2H),1.81-1.92(m,2H),2.68-2.78(m,2H),2.89(td,2H),5.46(s,1H),7.23(s,1H),7.24-7.37(m,2H),7.75(dd,1H),7.88(dd,1H).

[3911] LC-MS方法2):R_t=0.87min;MS(ESIpos):m/z=234$[M+H]^+$

[3912] 中间体255

[3913] 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲氧基哌啶

[3914] 

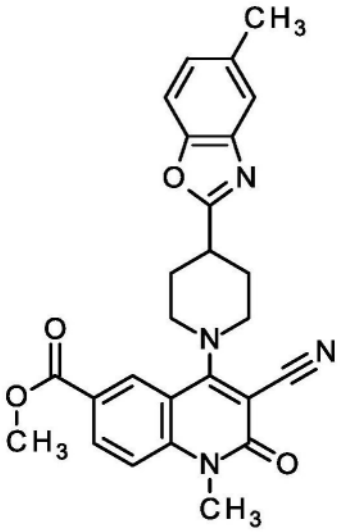
[3915] 产物是合成中间体254的副产物。

[3916] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.84-2.05(m,4H),2.68-2.87(m,4H),2.99(s,

3H),7.30-7.38(m,3H),7.78-7.82(m,1H),7.90-7.94(m,1H)。

[3917] 中间体256

[3918] 3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸甲酯

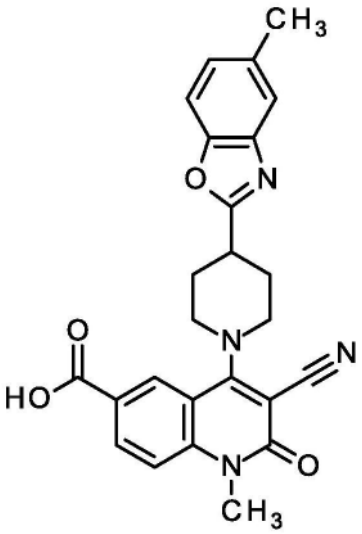
[3919] 

[3920] 将1g 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例396)和171mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(CAS 95464-05-4)在33mL甲醇,0.58mL三乙胺和3.4mL THF中的溶液在80℃下在一氧化碳气氛下搅拌22小时。将反应混合物真空蒸发并将残余物再悬浮于乙酸乙酯中。将有机层用水和盐水洗涤,干燥并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%)。获得40mg标题化合物。

[3921] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.84-1.99(m,2H)2.19-2.30(m,2H)3.53-3.68(m,5H)3.75-3.86(m,2H)3.87-3.95(m,3H)4.76-4.94(m,1H)7.17(d,2H)7.31(s,2H)7.68(d,1H)8.13-8.27(m,1H)8.44(s,1H)。

[3922] 中间体257

[3923] 3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸

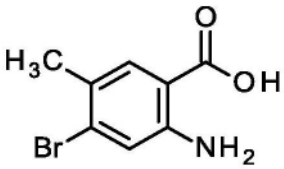
[3924] 

[3925] 将35mg 3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸甲酯(中间体256)和9.2mg氢氧化锂(lithium hydroxyd)在1mL THF和0.1mL水中的溶液在室温下搅拌82小时。将反应倒入水中,用乙酸乙酯萃取并分离有机层。将水相用盐酸(1N)处理以得到pH<2并用乙酸乙酯萃取(2x)。将该有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并真空蒸发。获得20mg标题化合物。

[3926] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.18(m,2H)2.32-2.38(m,2H)2.34-2.38(m,1H)2.39-2.46(m,3H)3.46-3.54(m,1H)3.58-3.72(m,5H)3.83-3.93(m,2H)7.16-7.22(m,1H)7.51-7.56(m,1H)7.57-7.62(m,1H)7.63-7.69(m,1H)7.70-7.72(m,1H)8.16-8.23(m,1H)8.44-8.49(m,1H)

[3927] 中间体258

[3928] 2-氨基-4-溴-5-甲基苯甲酸

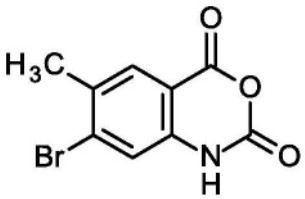
[3929] 

[3930] 将1g 4-溴-5-甲基-2-硝基苯甲酸(3.85mmol)和2.6g氯化锡(II)二水合物(11-5mmol,CAS 10025-69-1)悬浮于7.6mL水中,加入7.6mL盐酸(35%)并将其在90℃下搅拌1h。将混合物冷却至室温并滤出沉淀并用水洗涤。以54%的收率获得产物(574mg)。

[3931] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.18(s,3H)7.03(s,1H)7.60(s,1H)

[3932] 中间体259

[3933] 7-溴-6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

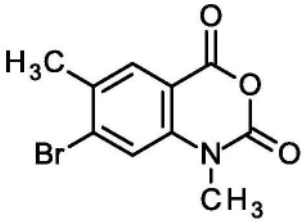
[3934] 

[3935] 将1,1'-羰基二咪唑(343mg,2.12mmol)加入至2-氨基-4-溴-5-甲基苯甲酸-氯化氢(1/1)(470mg,1.76mmol,中间体258)于2.9mL THF中的悬浮液中并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,滤出沉淀并干燥。以定量收率获得产物(457mg)。

[3936] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.37(s,3H)7.34(s,1H)7.88(s,1H)11.74(br s,1H)

[3937] 中间体260

[3938] 7-溴-1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[3939] 

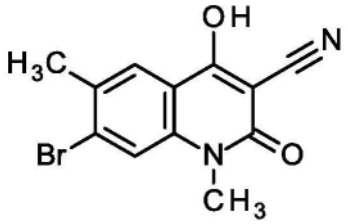
[3940] 将碘甲烷(1.15mL,18.5mmol;CAS 74-88-4)加入到1.6g 7-溴-6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(6.2mmol)和2.2mL二异丙基乙胺(12.3mmol)在42mL DMF中的溶液

中,并在室温下搅拌2小时。用冰淬灭反应并搅拌直到冰融化。滤出沉淀,用水洗涤并干燥(1.4g,83%)。

[3941] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.40(s,3H)3.44(s,3H)7.72(s,1H)7.96(d,1H)

[3942] 中间体261

[3943] 7-溴-4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

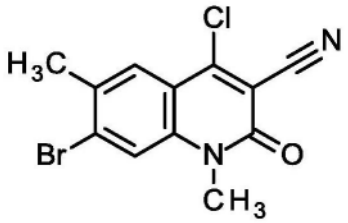
[3944] 

[3945] 将7-溴-1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(250mg,926μmol,中间体260)溶解于1.9mL THF中,加入1mL三乙胺(7.4mmol)和0.39mL氰基乙酸乙酯(3.7mmol)并且将混合物在70℃下搅拌过夜。蒸发反应混合物。向残余物中加入水并将溶液用2N盐酸酸化至pH=1。滤出沉淀,用水洗涤并干燥(232mg,86%收率)。

[3946] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.40(s,3H)3.47(s,3H)7.68(s,1H)7.96(s,1H)。

[3947] 中间体262

[3948] 7-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

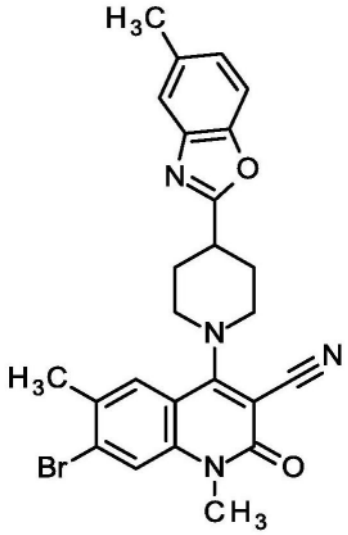
[3949] 

[3950] 将7-溴-4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.2g,4.2mmol,中间体261)在7.8mL磷酰氯(84mmol)中在90℃下搅拌2h。将混合物小心地倒入冰水中并搅拌直至冰融化。将溶液加入到冰水中并用碳酸钠碱化(强气体逸出!)。过滤沉淀,用水洗涤并干燥。通过柱色谱法纯化产物,得到87%收率(1.3g)。

[3951] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.48(s,3H)3.64(s,3H)7.98(s,1H)8.01(d,1H)。

[3952] 中间体263

[3953] 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

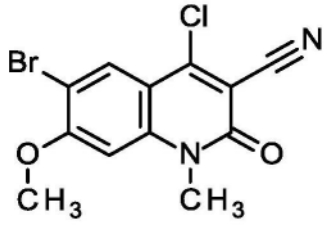
[3954] 

[3955] 将N,N-二异丙基乙胺(130μl,720μmol)和63mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(289μmol)加入至75mg 7-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(241μmol,中间体273)于2.1mL 2-丙醇中的悬浮液中并且在90℃下搅拌过夜。滤出沉淀,用乙醇洗涤并干燥(78mg,64%)。

[3956] ^{1}H NMR(400MHz,CDCl3)δppm 2.16-2.32(m,2H)2.38-2.47(m,3H)2.48(d,6H)3.29(tt,1H)3.58-3.69(m,6H)3.82-3.91(m,2H)7.15(dd,1H)7.40(d,1H)7.49-7.51(m,1H)7.57(s,1H)7.65(s,1H)。

[3957] 中间体264

[3958] 6-溴-4-氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3959] 

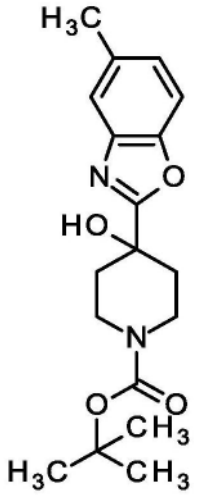
[3960] 将NBS(11.2g,62.8mmol)加入到6.25g 4-氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(25.1mmol,中间体135)在55mL DMF中的溶液中,并在60℃下搅拌2小时。

[3961] 将反应混合物倒入冰水中,滤出沉淀并干燥(7.5g,88%收率)。

[3962] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.69(s,3H)4.10(s,3H)7.12(s,1H)8.15(s,1H)。

[3963] 中间体265

[3964] 4-羟基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

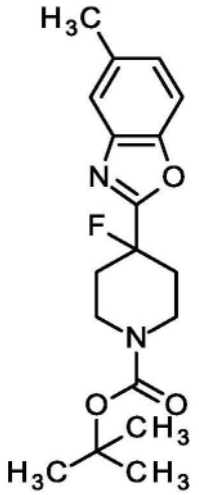
[3965] 

[3966] 将氯化铈(III)(1.36g,5.52mmol;CAS 7790-86-5)加入到在1mL THF中的4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.00g,5.02mmol)中并在室温下在氮气下搅拌1h。在单独的烧瓶中,在-78℃下将正丁基锂(9.4mL,1.6M的己烷溶液,15mmol)加入至5-甲基-1,3-苯并噁唑(1.34g,10.0mmol)在10mL THF中的溶液中并搅拌30min。然后加入在30mL THF中的溴化镁-乙醚复合物(3.89g,15.1mmol;CAS 29858-07-9),并将其在-78℃下搅拌30min。然后将酮-氯化铈(III)溶液冷却至-78℃并加入到苯并噁唑溶液中。将反应混合物温热至室温并将其在室温下搅拌3h。将混合物小心地用水淬灭并用乙酸乙酯萃取3次。将有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。通过柱色谱法纯化粗产物,并以9%收率获得产物。

[3967] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.40(s,10H)1.87-1.95(m,2H)2.00-2.06(m,1H)2.42(s,3H)3.57-3.66(m,2H)5.98(s,1H)7.19-7.23(m,1H)7.52-7.55(m,1H)7.59(d,1H)。

[3968] 中间体266

[3969] 4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[3970] 

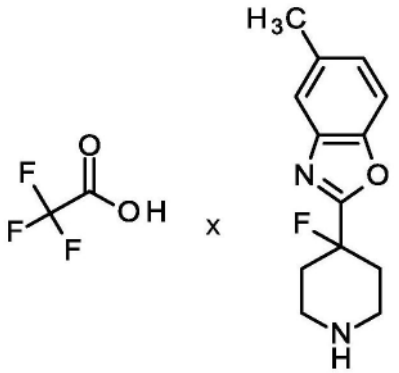
[3971] 将Deoxofluor(530μl,2.7M的THF溶液,1.4mmol)加入到3mL二氯甲烷中并冷却至-15℃。然后逐滴加入4-羟基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(160mg,481μmol,中间体265)在6mL二氯甲烷中的溶液,并在-15℃下搅拌3h,并在室温下搅拌过夜。将反应混合物用一些水淬灭,用碳酸氢钠水溶液碱化并用二氯甲烷萃取3次。将有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化(己烷100-->己烷:乙酸乙酯60:

40),以545的收率获得(91mg)。

[3972] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.42(s,9H),2.13-2.31(m,4H),2.44(s,3H),3.30(br d,2H),3.72-3.82(m,2H),7.30(dd,1H),7.63(d,1H),7.67(d,1H)。

[3973] 中间体267

[3974] 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑,与三氟乙酸的盐

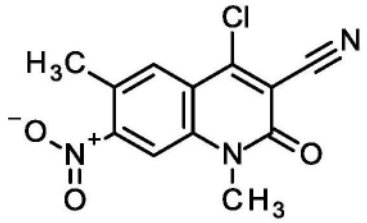
[3975] 

[3976] 将TFA加入至4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(190mg,568μmol,中间体266)于3mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌1.5小时。在原料完全消耗后,将混合物减压浓缩并将粗产物用于下一步骤。

[3977] LC-MS方法2):R_t=0.69min;MS(ESIpos):m/z=235[M+H]$^+$

[3978] 中间体268

[3979] 4-氯-1,6-二甲基-7-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

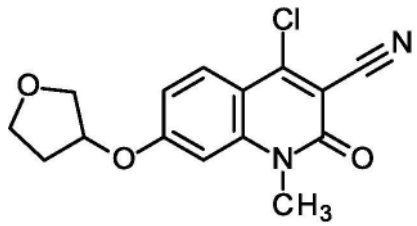
[3980] 

[3981] 将500mg 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体92)在10mL浓硫酸中的溶液冷却至0℃下并用9.14mL硝酸(65%)处理。将反应在0℃下搅拌2小时并倒入碳酸氢钠溶液中。将溶液用乙酸乙酯萃取(2x),并将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%)。获得240mg标题化合物。

[3982] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.29-3.32(m,3H)8.20-8.24(m,1H)8.26-8.30(m,1H)。

[3983] 中间体269

[3984] (rac)-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(四氢呋喃-3-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[3985] 

[3986] 在0℃下将偶氮二甲酸二异丙酯(1.1mL,5.6mmol)加入到870mg4-氯-7-羟基-1-甲

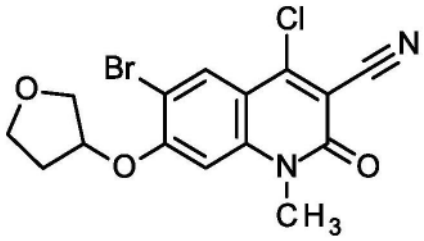
基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(3.71mmol,中间体136),0.59mL(3RS)-四氢呋喃-3-醇和1.46g三苯基膦(5.56mmol)在21mL二氯甲烷中的溶液中。将混合物在40℃下搅拌7h。由于转化不完全,加入另一组试剂,并继续搅拌过夜。将反应混合物蒸发并将粗产物通过柱色谱法使用(己烷:乙酸乙酯50:50-->乙酸乙酯100-->乙酸乙酯:乙醇80:20)并通过RP-HPLC纯化。

[3987] 合并产物级分

[3988] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.97-2.07(m,1H)2.29-2.40(m,1H)3.64(s,3H)3.79(br td,1H)3.84-3.91(m,2H)3.92-3.98(m,1H)5.38(br dd,1H)7.05(d,1H)7.13(dd,1H)8.00(d,1H)。

[3989] 中间体270

[3990] (rac)-6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

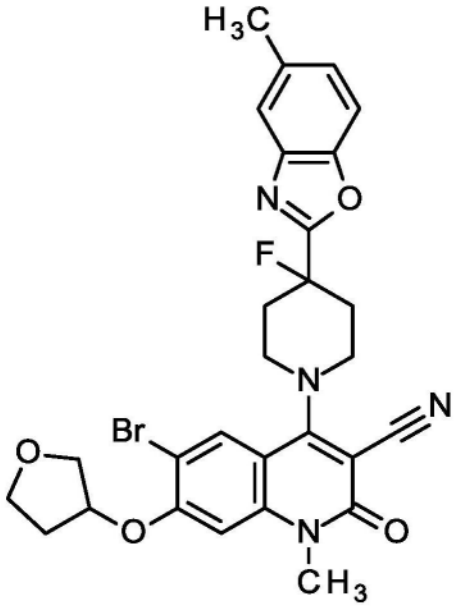
[3991] 

[3992] 将N-溴代琥珀酰亚胺加入至100mg(rac)-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(四氢呋喃-3-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(263μmol,中间体269)于0.62mL DMF中的溶液中并在60℃下搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中,滤出沉淀,用水洗涤并干燥。以75%的收率获得产物(101mg)。

[3993] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.01-2.12(m,1H),2.33-2.42(m,1H),3.68(s,3H),3.77-3.94(m,3H),3.96-4.02(m,1H),5.55(dd,1H),7.09-7.13(m,1H),8.18-8.21(m,1H)。

[3994] 中间体271

[3995] (rac)-6-溴-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

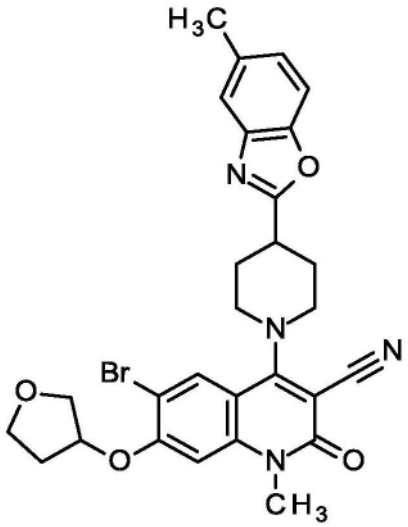
[3996] 

[3997] 向100mg 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑(287μmol,中间体267)和147mg(rac)-6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(287μmol,中间体270)于2.3mL 2-丙醇中的悬浮液中加入0.2mL二异丙基乙胺(1.1mmol)并将其在90℃下搅拌3小时。将反应混合物蒸发并将粗产物通过柱色谱法(二氯甲烷-->二氯甲烷:乙醇90:10)并通过RP-HPLC纯化。以33%收率获得产物(55mg)。

[3998] LC-MS(方法1):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=581$[M+H]^+$

[3999] 中间体272

[4000] (rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4001] 

[4002] 向烧瓶中装有500mg 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.01mmol,实施例422)和991mg碳酸铯(3.04mmol),用氩气置换气氛。加入15mL无水DMF和190μl 3-溴四氢呋喃(2.0mmol)并将反应混合物在氩气下加热至100℃。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤并经疏水性过滤器过滤。减压浓缩滤液。向残余物中加入水并将该混合物在室

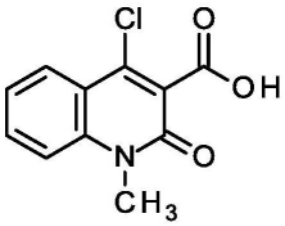
温下搅拌过夜,然后过滤并用水洗涤。将固体干燥,并以92%的收率获得产物(558mg)。

[4003] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.16(m,3H)2.27-2.37(m,3H)2.42(s,3H)3.37-3.47(m,1H)3.54-3.64(m,5H)3.75-3.84(m,3H)3.85-3.93(m,2H)3.95-4.01(m,1H)5.46(br dd,1H)6.99(s,1H)7.19(dd,1H)7.51-7.54(m,1H)7.58(d,1H)7.96(s,1H)。

[4004] LC-MS方法2):R_t=1.39min;MS(ESIpos):m/z=563[M+H]$^+$

[4005] 中间体273

[4006] 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸

[4007] 

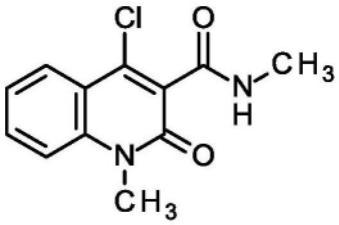
[4008] 向100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸乙酯(376μmol,CAS 75483-04-4)在1.1mL THF中的溶液中加入1mL水和90mg氢氧化锂(3.76mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌1h。将反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷萃取3次。将水层用2N盐酸水溶液酸化,然后过滤。用水洗涤固体并干燥。以56%的收率获得产物(66mg)。

[4009] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=3.67(s,3H),7.46(ddd,1H),7.69(d,1H),7.78-7.84(m,1H),8.03(dd,1H),13.78(br s,1H).

[4010] LC-MS(方法1):R_t=0.74min;MS(ESIpos):m/z=238[M+H]$^+$

[4011] 中间体274

[4012] 4-氯-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

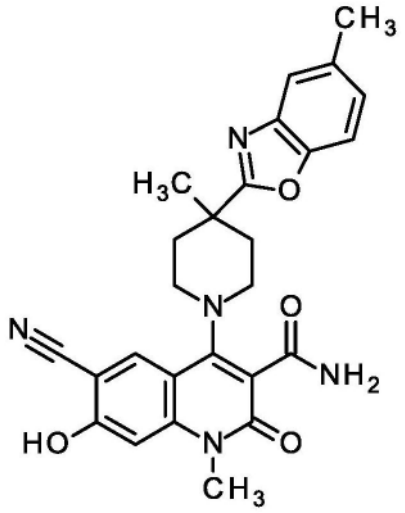
[4013] 

[4014] 在0℃下在氮气氛下向384mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸(1.62mmol,中间体273)在6mL DMF中的溶液中加入800mg HATU(2.10mmol),340μl二异丙基乙胺(1.9mmol)和890μl甲胺(2.0M,1.8mmol,CAS 74-89-5)。将反应混合物在0℃下搅拌30min,然后温热至室温并通过RP-HPLC纯化。以35%的收率获得产物(151mg)。

[4015] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.75(d,3H),3.66(s,3H),7.44(ddd,1H),7.67(d,1H),7.74-7.82(m,1H),8.02(dd,1H),8.37(br d,1H).

[4016] 中间体275

[4017] 6-氰基-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4018] 

[4019] 向烧瓶中装有120mg 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(228μmol,实施例512),11.8mg[Pd(肉桂基)Cl]$_2$(22.8μmol,CAS 12131-44-1),12.7mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(22.8μmol;CAS 12150-46-8)和40.2mg氰化锌(343μmol;CAS 557-21-1)并用氩气吹洗容器(contained)。随后加入50ml N,N-二甲基乙酰胺(用Ar预吹洗)和80μl二异丙基乙胺(460μmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。

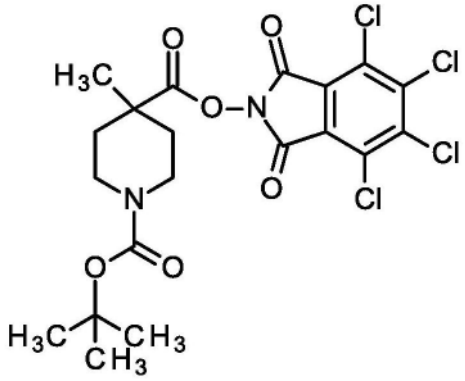
[4020] 将反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷稀释。加入饱和碳酸氢钠溶液,分离各层,并将水层用二氯甲烷萃取两次。

[4021] 将合并的有机层经防水过滤器过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化,并以92%收率获得(104mg)。

[4022] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 1.45(s,3H)1.95-2.05(m,2H)2.42(s,3H)2.44-2.48(m,2H)3.01-3.12(m,2H)3.20-3.30(m,2H)3.47(s,3H)6.89(s,1H)7.16-7.21(m,1H)7.41(br s,1H)7.51-7.61(m,3H)8.05(s,1H)。

[4023] 中间体276

[4024] 4-甲基-4-{[(4,5,6,7-四氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)氧基]羰基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

[4025] 

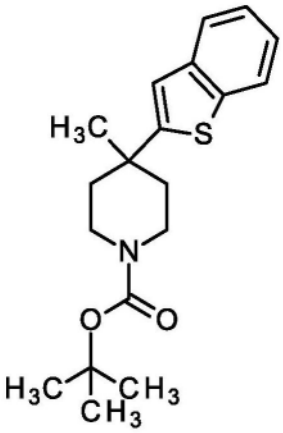
[4026] 在室温下向剧烈搅拌的500mg 1-(叔丁氧基羰基)-4-甲基哌啶-4-羧酸,680mg 4,5,6,7-四氯-2-羟基-1H-异吲哚-1,3(2H)-二酮和25mg 4-二甲基氨基吡啶在15mL二氯甲烷中的悬浮液中逐滴加入0.35mL N,N'-二异丙基碳二亚胺。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将悬浮液过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液减压浓缩,并将残余物通过快速色谱法纯化

(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-20%)。获得1.06g标题化合物。

[4027] ^{1}H-NMR(400MHz,CDCl3):δ[ppm]=1.36-1.61(m,14H),2.24(br d,2H),3.09(br s,2H),3.95(br s,H).

[4028] 中间体277

[4029] 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯

[4030] 

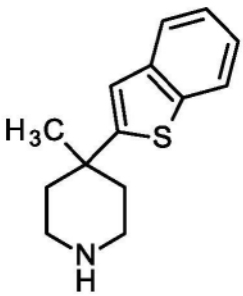
[4031] 在-20℃下向1g 2-碘-1-苯并噻吩(CAS 36748-89-7)在溶剂6mLTHF]中的溶液中逐滴加入2.96mL异丙基氯化镁-氯化锂复合物溶液(1.3M的THF溶液)。将反应混合物在-20℃下搅拌30min并在0℃下搅拌1h。在真空下用热风枪干燥烧瓶。冷却后,用氮气回填充烧瓶,并加入433mg二溴化锌。将烧瓶置于真空下并再次用热风枪加热。冷却至室温后,用氮气和1.5mL THF回填充烧瓶。剧烈搅拌混合物直到几乎所有的二溴化锌溶解(乳状溶液)。在-20℃下将二溴化锌溶液加入到格氏混合物中。将混合物在-20℃下搅拌10min并在0℃下搅拌20min,以获得双(1-苯并噻吩-2-基)锌溶液(约0.21M)。

[4032] 向烧瓶中装有二溴化锌,并在真空下用热风枪加热。冷却至室温后,用氮气吹洗烧瓶。然后加入440mg 4-甲基-4-{[(4,5,6,7-四氯-1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)氧基]羰基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体276)和178mg双(2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮酸)镍(II)和4mL THF。然后在0℃下加入10mL双(1-苯并噻吩-2-基)锌溶液。将混合物在0℃下另外搅拌2min,然后使其温热至室温。将混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释。分离各层并用乙酸乙酯萃取(2x)水层。将合并的有机层用饱和氯化铵水溶液洗涤,干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-20%)。获得117mg粗标题化合物。

[4033] LC-MS方法2):R_t=1.61min;MS(ESIpos):m/z=332$[M+H]^+$

[4034] 中间体278

[4035] 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲基哌啶

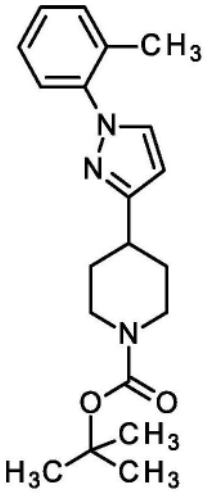
[4036] 

[4037] 向117mg粗4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲基哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体277)于0.37mL甲醇中的溶液中加入0.44mL(4N于二噁烷中)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后真空浓缩。获得97mg粗标题化合物。

[4038] LC-MS方法2):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=232$[M+H]^+$

[4039] 中间体279

[4040] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

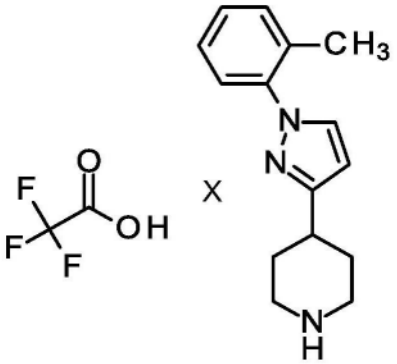
[4041] 

[4042] 将70mg 4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体198),76mg(2-甲基苯基)硼酸,76mg乙酸铜(II)(CAS 142-71-2)和150mg活化的分子筛置于烧瓶中。加入45μl吡啶在3.4mL二氯甲烷中的溶液并将混合物搅拌2天。将混合物经硅藻土过滤并用甲醇和一些二氯甲烷洗涤。蒸发滤液,并将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-50%)。获得83mg标题化合物。

[4043] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.37-1.44(m,10H)1.44-1.57(m,2H)1.91(br dd,2H)2.21(s,3H)2.78-2.99(m,3H)3.33(s,4H)3.97(br d,2H)6.35(d,1H)7.29-7.38(m,4H)7.90(d,1H)。

[4044] 中间体280

[4045] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

[4046] 

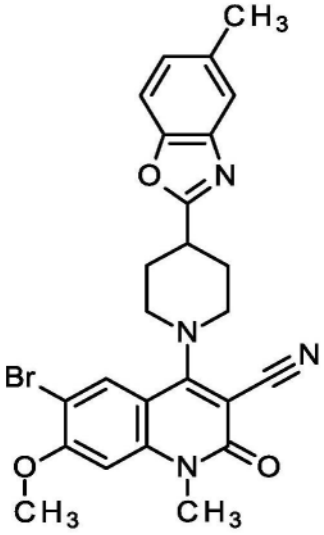
[4047] 向80mg 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体279)在1.2mL二氯甲烷中的溶液中加入0.45mL三氟乙酸。在室温下搅拌反应混合物直至原料完全消耗。将粗产物(160mg)直接用于下一步骤。

[4048] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.75-1.88(m,2H)2.08-2.16(m,2H)2.21(s,3H)

2.96-3.09(m,3H)3.33(br d,2H)6.36(d,4H)7.30-7.39(m,7H)7.95(d,1H)

[4049] 中间体281

[4050] 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4051] 

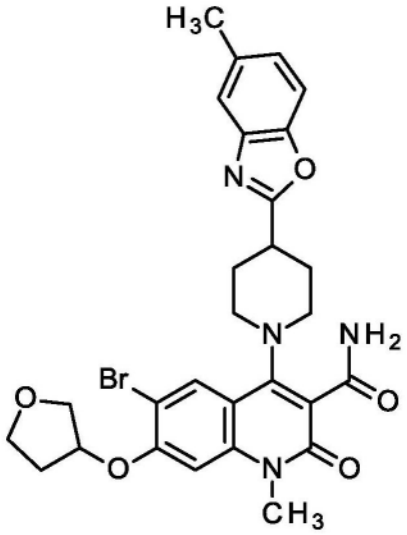
[4052] 将1.51g 6-溴-4-氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体264),1.0g 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(CAS 199292-77-8)和2.4mL N,N-二异丙基乙胺于15mL乙醇中的溶液在100℃下搅拌2小时。此后,将反应冷却至室温并搅拌1小时。过滤所得悬浮液并用乙醇洗涤固体产物。得到1.86g标题化合物。

[4053] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.00-2.15(m,2H),2.25-2.34(m,2H),2.42(s,3H),3.38-3.48(m,1H),3.53-3.64(m,5H),3.79(br d,2H),4.05(s,3H),7.02(s,1H),7.19(dd,1H),7.50-7.55(m,1H),7.58(d,1H),7.95(s,1H)。显示轻微杂质

[4054] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=507[M+H]$^+$

[4055] 中间体282

[4056] (rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4057] 

[4058] 将540mg(rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-

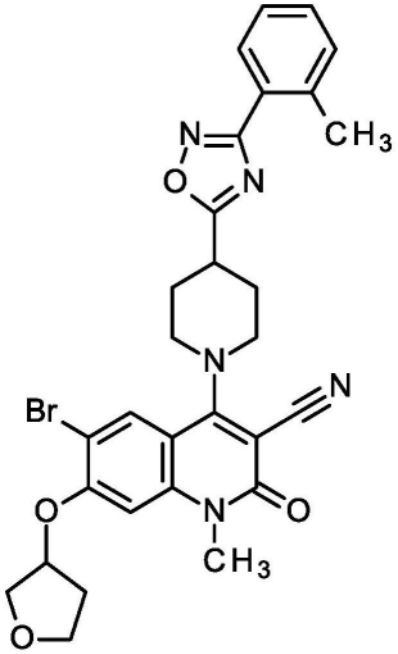
氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例424)的溶液与1.06g乙醛肟和80mg氯化三(三苯基膦)铑(I)(CAS 14694-95-2)在26mL甲苯中在110℃下反应15小时。真空蒸发反应混合物,并将残余物溶解于二氯甲烷中,并用水洗涤。将水相用二氯甲烷萃取(2x),并将合并的有机层用盐水洗涤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)纯化以获得333mg标题化合物。

[4059] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.97-2.10(m,3H)2.19-2.27(m,2H)2.28-2.40(m,1H)2.42(s,3H)3.12-3.26(m,3H)3.33-3.39(m,2H)3.59(s,3H)3.78-3.85(m,1H)3.85-3.92(m,2H)3.95-4.01(m,1H)5.38-5.44(m,1H)7.00(s,1H)7.18(dd,1H)7.47-7.51(m,1H)7.51-7.54(m,1H)7.55-7.61(m,1H)7.65-7.70(m,1H)7.98(s,1H)。

[4060] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=583[M+H]$^+$

[4061] 中间体283

[4062] (rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4063] 

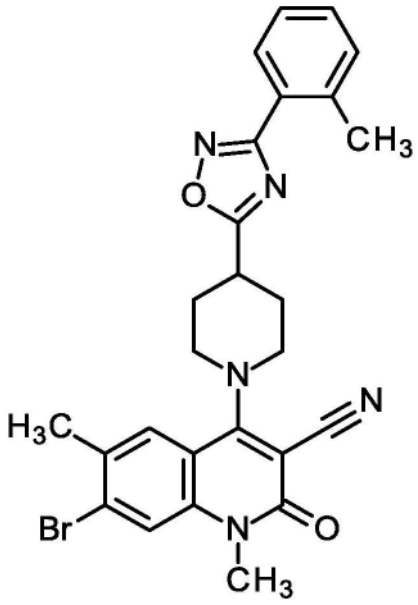
[4064] 将150mg(rac)-6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体270),196mg 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶(中间体248)和0.2mL N,N-二异丙基乙胺在4mL乙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。冷却至室温后,过滤混合物,并将残余物用乙醇洗涤,得到150mg标题化合物。

[4065] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.00-2.17(m,3H),2.29-2.37(m,3H),2.57(s,3H),3.53-3.64(m,6H),3.76-3.84(m,3H),3.85-3.93(m,2H),3.95-4.02(m,1H),5.47(br t,1H),7.00(s,1H),7.36-7.44(m,2H),7.45-7.51(m,1H),7.91-7.99(m,H).

[4066] LC-MS(方法1):R_t=1.43min;MS(ESIpos):m/z=592[M+H]$^+$

[4067] 中间体284

[4068] 7-溴-1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4069] 

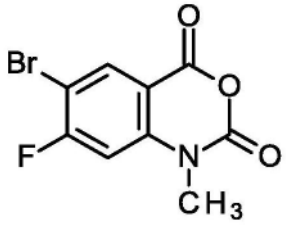
[4070] 将1g 7-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体262),1.15mg 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶(中间体248)和1.7mL N,N-二异丙基乙胺在10mL乙醇中的溶液在80℃下搅拌2h。冷却至室温后,过滤混合物,并将残余物用乙醇洗涤,得到1.22mg标题化合物。

[4071] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.11-2.24(m,2H),2.29-2.38(m,2H),2.44(s,3H),2.58(s,3H),3.51-3.65(m,6H),3.83(br d,2H),7.36-7.45(m,2H),7.45-7.51(m,1H),7.75(s,1H),7.80(s,1H),7.95(dd,1H).

[4072] LC-MS(方法1):R_t=1.54min;MS(ESIpos):m/z=520[M+H]$^{+}$

[4073] 中间体285

[4074] 6-溴-7-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

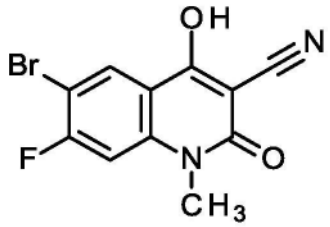
[4075] 

[4076] 将碘甲烷(7.2mL,120mmol;CAS 74-88-4)加入到10g 6-溴-7-氟-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(38.5mmol)和13mL二异丙基乙胺(77mmol)在100mL DMF中的溶液中,并在室温下搅拌3小时。用冰淬灭反应并搅拌直到冰融化。滤出沉淀,用水洗涤并干燥,得到10g标题化合物。

[4077] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.43(s,3H)7.62(d,1H)8.26(d,1H)。

[4078] 中间体286

[4079] 6-溴-7-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

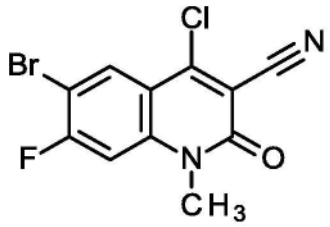
[4080] 

[4081] 将10g 6-溴-7-氟-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(36.5mmol,中间体285)溶解于100mL二噁烷中,加入61mL三乙胺(440mmol)和31mL氰基乙酸乙酯(290mmol),并将混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物蒸发至小体积。向残余物中加入300mL水,并用1N盐酸将溶液酸化至pH=1。滤出沉淀,用水洗涤并在60℃下干燥以获得11g标题化合物。

[4082] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.40(s,5H)7.41(d,1H)8.16(d,1H)。

[4083] 中间体287

[4084] 6-溴-4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

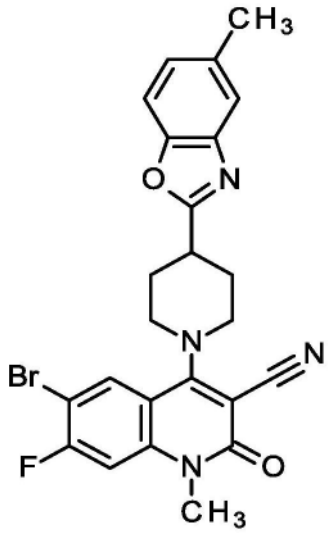
[4085] 

[4086] 将在89mL磷酰氯(960mmol)中的11g 6-溴-7-氟-4-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(31.8mmol,中间体286)在90℃下搅拌26h。将混合物小心地倒入冰水中并搅拌直至冰融化。将溶液加入到冰水中并用碳酸钠碱化(强气体逸出!)。过滤沉淀,用水洗涤并干燥。通过柱色谱法纯化产物,并获得6.2g标题化合物。

[4087] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.62(s,4H)7.87(d,1H)8.34(d,1H)。

[4088] 中间体288

[4089] 6-溴-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4090] 

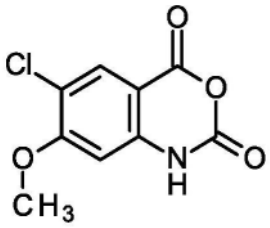
[4091] 将2.19g 6-溴-4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(6.9mmol,中间体287),1.5g 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体1,6.9mmol)和2.9mL三乙胺

(21mmol)在40mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水和乙酸乙酯。将各固体过滤并洗涤,得到2.8g标题化合物。

[4092] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.15(m,2H)2.26-2.32(m,1H)2.41(s,3H)3.52(s,4H)3.56-3.64(m,3H)3.78-3.85(m,2H)7.16-7.21(m,1H)7.50-7.53(m,1H)7.55-7.59(m,1H)7.62-7.67(m,1H)8.01-8.06(m,1H)

[4093] 中间体289

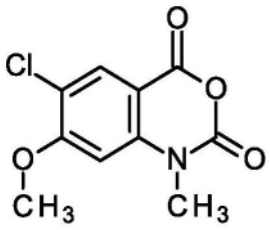
[4094] 6-氯-7-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[4095] 

[4096] 将1.9g 2-氨基-5-氯-4-甲氧基苯甲酸(9.42mmol;CAS-79025-82-4)和3.06g二-(1H-咪唑-1-基)甲酮(18.8mmol;CAS-530-62-1)在80mL THF中的混合物在室温下搅拌14小时。加入水并滤出残余物。将残余物用水洗涤并在60℃下干燥以获得2g标题化合物的粗产物,所述标题化合物的粗产物不经进一步纯化即使用。

[4097] 中间体290

[4098] 6-氯-7-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

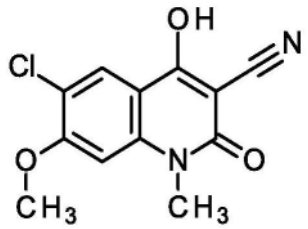
[4099] 

[4100] 将1.6mL碘甲烷(26mmol;CAS 74-88-4)加入到2g粗6-氯-7-甲氧基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体289)和3.1mL二异丙基乙胺在70mLDMF中的溶液中,并在室温下搅拌2.5小时。用冰淬灭反应并搅拌直到冰融化。滤出沉淀,用水洗涤并干燥,得到1.4g标题化合物。

[4101] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.51(s,3H)4.07(s,3H)6.95-6.99(m,1H)7.95(s,1H)。

[4102] 中间体291

[4103] 6-氯-4-羟基-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4104] 

[4105] 将1.4g 6-氯-7-甲氧基-1-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(5.79mmol,中间体290)溶于20mL THF中,加入6.5mL三乙胺(46mmol)和2.5mL氰基乙酸乙酯(23mmol),并将混合物在70℃下搅拌64h。将反应混合物蒸发至小体积。向残余物中加入水并将溶液用1N

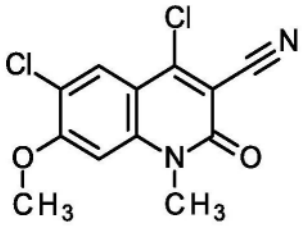
盐酸酸化至pH＝1。将所得沉淀滤出，用水洗涤并在60℃下干燥，得到680mg标题化合物。

[4106] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.56(s,3H)4.03(s,3H)6.99(s,1H)8.06(s,1H).

[4107] LC-MS(方法1):R_t＝0.72min;MS(ESIpos):m/z＝265[M+H]$^+$

[4108] 中间体292

[4109] 4,6-二氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4110] 

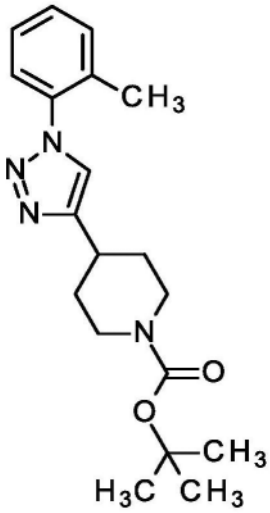
[4111] 将680mg 6-氯-4-羟基-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(2.57mmol,中间体291)在4.8mL磷酰氯(51mmol)中在90℃下搅拌14h。将混合物小心地倒入冰水中并搅拌直至冰融化。将溶液加入到冰水中并用碳酸钠碱化(强气体逸出!)。过滤沉淀，用水洗涤并干燥。通过柱色谱法纯化产物，并得到640mg标题化合物。

[4112] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 3.69(s,3H)4.11(s,3H)7.17(s,1H)8.04(s,1H)

[4113] LC-MS(方法1):R_t＝1.15min;MS(ESIpos):m/z＝283[M+H]$^+$

[4114] 中间体293

[4115] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

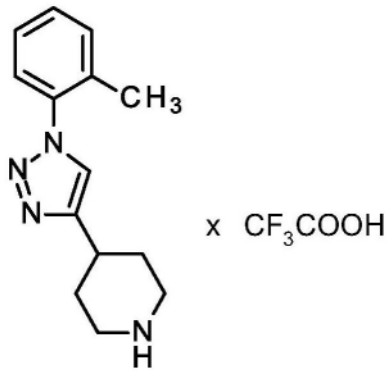
[4116] 

[4117] 将78mg叠氮化钠，136mg(2-甲基苯基)硼酸和16mg硫酸铜(II)的混合物在3mL甲醇中在室温下反应5小时。加入3ml水，230mg 4-乙炔基哌啶-1-羧酸叔丁酯和99mg(2R)-2-[(1S)-1,2-二羟基乙基]-4-羟基-5-氧代-2,5-二氢呋喃-3-醇钠(抗坏血酸钠)，并将混合物在室温下搅拌14h。蒸发混合物以除去甲醇。将含水残余物用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层干燥(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(二氧化硅;已烷/乙酸乙酯梯度0-50%)纯化以得到240mg标题化合物。

[4118] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.41(s,9H),1.46-1.60(m,2H),1.94-2.03(m,2H),2.10-2.18(m,3H),2.82-3.02(m,3H),3.93-4.06(m,2H),7.38-7.42(m,2H),7.45-7.49(m,2H),8.26-8.29(m,1H).

[4119] 中间体294

[4120] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

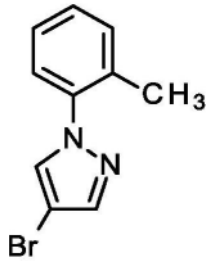
[4121] 

[4122] 将1.3mL TFA加入至240mg 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体293,0.7mmol)于4.5mL二氯甲烷中的溶液中并在室温下搅拌14小时。将混合物减压浓缩并将粗产物(342mg)直接用于下一步骤。

[4123] LC-MS(方法2):R_t=0.98min;MS(ESIpos):m/z=244[M+H]$^+$

[4124] 中间体295

[4125] 4-溴-1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑

[4126] 

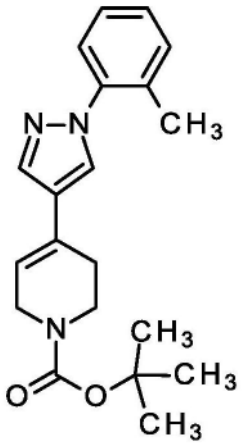
[4127] 将1.0g 4-溴-1H-吡唑,1.3mL 1-碘-2-甲基苯,2.22g碳酸铯和97mg氧化铜(II)在17mL DMF中的混合物在110℃下搅拌14小时。冷却后,使固体沉降。倾析沉降的悬浮液的液体并浓缩。将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取3次。将合并的有机层减压浓缩并将残余物通过柱色谱法(二氧化硅;己烷/二氯甲烷梯度0-100%)纯化,得到596mg标题化合物。

[4128] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.19(s,3H),7.33-7.42(m,4H),7.82-7.86(m,1H),8.33-8.36(m,1H).

[4129] LC-MS(方法2):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=239[M+H]$^+$

[4130] 中间体296

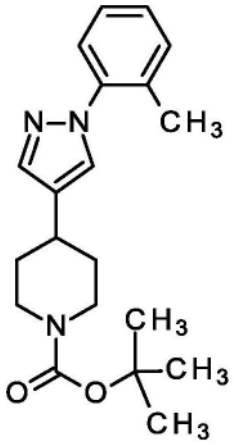
[4131] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯

[4132] 

[4133] 向4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(CAS-286961-14-6)在11mL二噁烷中的溶液中加入590mg 4-溴-1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑(中间体295)。将混合物用氩气鼓泡5min。然后加入144mg四(三苯基膦)钯(0),1.03g碳酸钾和1.1mL水。将反应混合物在80℃下搅拌14小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并减压浓缩。将残余物通过柱色谱法(二氧化硅;已烷/二氯甲烷梯度0-100%)纯化,得到705mg标题化合物(纯度约35%),所述标题化合物不经进一步纯化而使用。

[4134] 中间体297

[4135] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

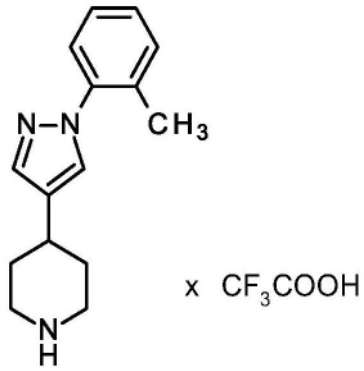
[4136] 

[4137] 向700mg 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-羧酸叔丁酯(中间体296,纯度约35%)在5mL二氯甲烷和5mL甲醇的溶液中加入66mg钯碳(10%)。将混合物用氢气吹洗并在室温下搅拌5h。将反应混合物通过硅藻土过滤并用二氯甲烷洗涤。将滤液减压浓缩,得到680mg标题化合物(纯度约30%)。

[4138] LC-MS(方法2):R_t=1.39min;MS(ESIpos):m/z=342$[M+H]^+$

[4139] 中间体298

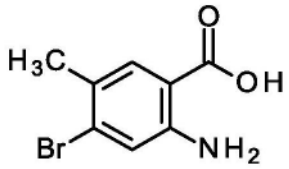
[4140] 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶,与三氟乙酸的盐

[4141] 

[4142] 将0.92mL TFA加入到680 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-1-]哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体297,纯度约30%)在5mL二氯甲烷中的溶液中,并在室温下搅拌14小时。将混合物减压浓缩并将粗产物(933mg)直接用于下一步骤。

[4143] 中间体299

[4144] 2-氨基-4-溴-5-甲基苯甲酸

[4145] 

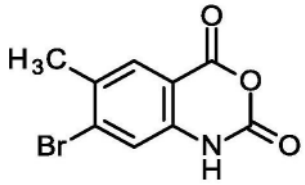
[4146] 将20g 4-溴-5-甲基-2-硝基苯甲酸和51.1g氯化锡(II)水合物在150mL水中的混合物用150mL盐酸(36%)处理。在90℃下搅拌1小时后,移除加热并将混合物冷却至室温。通过过滤收集所得残余物并用水洗涤。将残余物在50℃下干燥,得到13.2g标题化合物。

[4147] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.18(s,3H)7.03(s,1H)7.59-7.63(m,1H)。

[4148] LC-MS(方法1):R_t=1.01min;MS(ESIpos):m/z=229[M+H]$^+$

[4149] 中间体300

[4150] 7-溴-6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

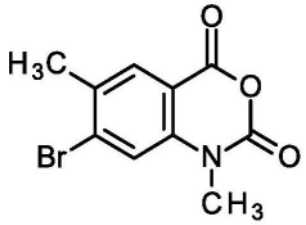
[4151] 

[4152] 将13.2g 2-氨基-4-溴-5-甲基苯甲酸(中间体299)和16.1g二-(1H-咪唑-1-基)甲酮(99mmol;CAS-530-62-1)在80mL THF中的混合物在室温下搅拌2小时。加入水并滤出残余物。将残余物用水洗涤并在60℃下干燥,得到13g标题化合物。

[4153] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.36(s,3H)3.33(s,6H)7.34(s,1H)7.88(s,1H)11.68-11.81(m,1H)。

[4154] 中间体301

[4155] 7-溴-1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮

[4156] 

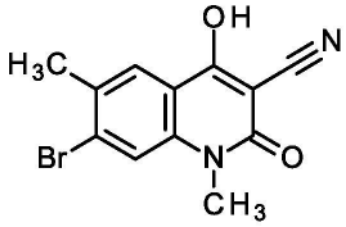
[4157] 将9.5mL碘甲烷(150mmol;CAS 74-88-4)加入到13g 7-溴-6-甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体300)和18mL二异丙基乙胺在300mL DMF中的溶液中,并在室温下搅拌2.5小时。用冰淬灭反应并搅拌直到冰融化。滤出沉淀,用水洗涤并干燥,得到11.4g标题化合物。

[4158] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.40(s,3H)3.44(s,3H)7.71(s,1H)7.96(s,1H)

[4159] LC-MS(方法1):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=269[M+H]$^+$

[4160] 中间体302

[4161] 7-溴-4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4162] 

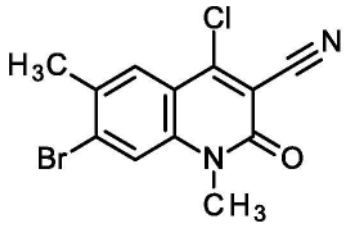
[4163] 将11.4g 7-溴-1,6-二甲基-2H-3,1-苯并噁嗪-2,4(1H)-二酮(中间体301)溶解于96mL THF中,加入95mL三乙胺和18mL氰基乙酸乙酯(170mmol),并将混合物在70℃下搅拌5天。将反应混合物蒸发至小体积。向残余物中加入水并将溶液用1N盐酸酸化至pH=1。将所得沉淀滤出,用水洗涤并在60℃下干燥,得到13.6g标题化合物。

[4164] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.40(s,3H),3.49(s,3H),7.68-7.73(m,1H),7.96-8.00(m,1H).OH与水的质子交换

[4165] LC-MS(方法2):R_t=0.67min;MS(ESIpos):m/z=295[M+H]$^+$

[4166] 中间体303

[4167] 7-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4168] 

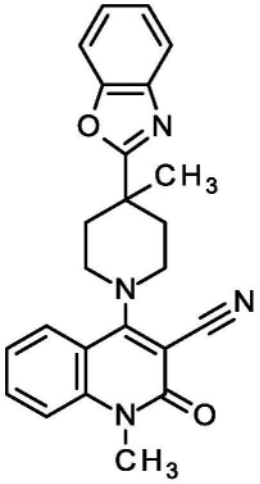
[4169] 将13.6g 7-溴-4-羟基-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体302)在90℃下在76mL磷酰氯中搅拌14h。将混合物小心地倒入冰水中并搅拌直至冰融化。将溶液加入到冰水中并用碳酸钠碱化(强气体逸出!)。过滤沉淀,用水洗涤并干燥。通过柱色谱法纯化产物,得到12.7g标题化合物。

[4170] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.47(s,3H),3.63(s,3H),7.96-7.98(s,1H),7.99(s,1H)。

[4171] 实验部分-实施例

[4172] 实施例1

[4173] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4174] 

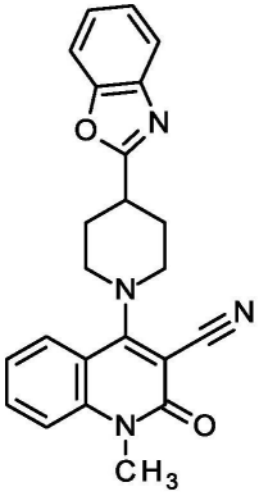
[4175] 将116mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.5mmol,CAS 150617-68-8,WO2012009649中所述的合成,实施例1-化合物III),230mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体1,1.0mmol)和0.15mL三乙胺(1mmol)在6mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。获得100mg标题化合物(98%纯度,46%收率)。

[4176] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.51(s,3H);2.04-2.12(m,2H);2.5-2.57(m,signal below DMSO);3.47-3.57(m+s,5H);3.72-3.77(m,2H);7.31-7.42,(m,3H);7.56(dd,1H);7.70-7.80(m,3H);7.90(dd,1H)。

[4177] LC-MS(方法2):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=399.3$[M+H]^+$

[4178] 实施例2

[4179] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4180] 

[4181] 将180mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.8mmol,CAS 150617-68-8),500mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(2.5mmol,CAS 51784-03-3)和0.34mL三乙胺(2.5mmol)在4.6mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反

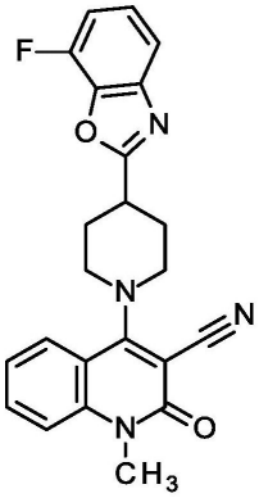
应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。获得250mg标题化合物(95%纯度,75%收率)。

[4182] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.16(dq,2H);2.28-2.37(m,2H);3.48(tt,1H);3.55-3.65(s+m,5H);3.80-3.88(m,2H);7.32-7.42(m,3H);7.58(d,1H);7.70-7.77(m,3H);7.89(dd,1H)。

[4183] LC-MS(方法2):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=385.6$[M+H]^+$

[4184] 实施例3

[4185] 4-[4-(7-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4186] 

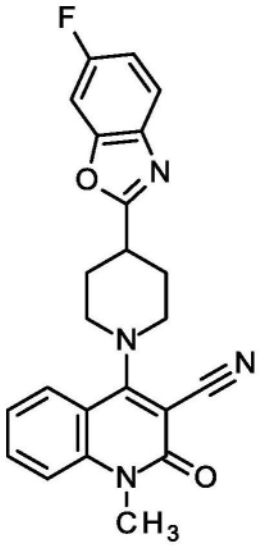
[4187] 将70mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.3mmol,CAS 150617-68-8),210mg 7-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.95mmol,中间体5)和0.13mL三乙胺(0.95mmol)在2.1mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。得到9mg标题化合物(95%纯度,6%收率)。

[4188] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.12-2.23(m,2H);2.30-2.39(m,2H);3.48.3.66(m+s,6H);3.80-3.89(m,2H);7.30-7.42(m,3H);7.57(d,1H);7.60(d,1H);7.71-7.77(m,1H);7.89(d,1H)。

[4189] LC-MS(方法2):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=403.6$[M+H]^+$

[4190] 实施例4

[4191] 4-[4-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4192] 

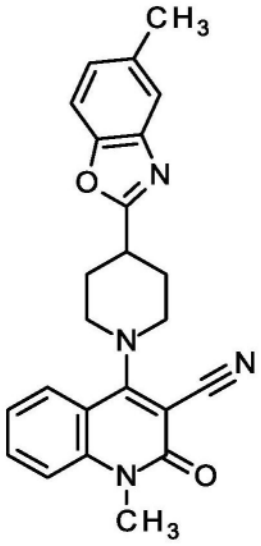
[4193] 将14mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.06mmol,CAS 150617-68-8),42mg 6-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.2mmol,中间体2)和0.03mL三乙胺(0.2mmol)在0.35mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。得到15mg标题化合物(95%纯度,56%收率)。

[4194] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.09-2.20(m,2H);2.28-2.36(m,2H);3.43-3.52(m,1H);3.57-3.64(m+s,5H);3.80-3.88(m,2H);7.25(ddd,1H);7.32-7.38(m,1H);7.58(dd,1H);7.71-7.79(m,3H);7.88(dd,1H)。

[4195] LC-MS(方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=403.5[M+H]$^+$

[4196] 实施例5

[4197] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4198] 

[4199] 将162mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.74mmol,CAS 150617-68-8),480mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(2.2mmol,CAS 199292-77-8)和0.31mL三乙胺(2.2mmol)在4.1mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取

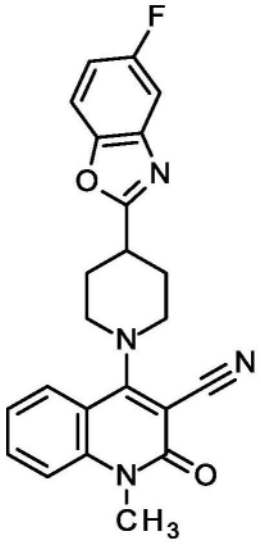
反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。得到220mg标题化合物(95%纯度,71%收率)。

[4200] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09-2.22(m,2H)2.27-2.33(m,2H)2.42-2.45(m,3H)3.40-3.50(m,1H)3.53-3.69(m,5H)3.78-3.89(m,2H)7.16-7.23(m,1H)7.30-7.40(m,1H)7.49-7.64(m,3H)7.70-7.79(m,1H)7.85-7.94(m,1H)。

[4201] LC-MS(方法2):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=399.7$[M+H]^+$

[4202] 实施例6

[4203] 4-[4-(5-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4204] 

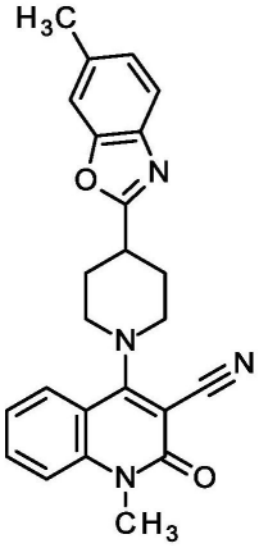
[4205] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.45mmol,CAS 150617-68-8),302mg 5-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(1.4mmol,中间体3)和0.19mL三乙胺(1.4mmol)在3mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,从溶液中沉淀出残余物,将其滤出并在空气流中干燥。获得117mg标题化合物(95%纯度,60%收率)。

[4206] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.09-2.21(m,2H);2.27-2.36(m,2H);3.44-3.53(m,1H);3.55-3.65(m+s,5H);3.79-3.88(m,2H);7.22-7.29(m,1H);7.32-7.38(m,1H);7.58(d,1H);7.63(dd,1H);7.71-7.79(m,2H);7.88(dd,1H)。

[4207] LC-MS(方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=403.7$[M+H]^+$

[4208] 实施例7

[4209] 1-甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4210] 

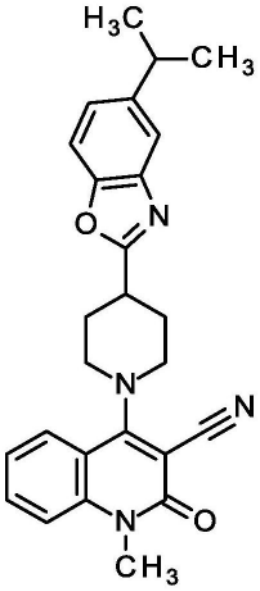
[4211] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.43mmol,CAS 150617-68-8),99mg 6-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.43mmol,CAS 951921-15-6)和0.12mL三乙胺(0.87mmol)在3mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得100mg标题化合物(93%纯度,53%收率)。

[4212] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.13(dq,2H);2.26-2.35(m,2H);2.44(s,3H);3.44(tt,1H);3.54-3.65(s+m,5H);3.78-3.88(m,2H);7.16-7.20(m,1H);7.32-7.38(m,1H);7.51-7.54(m,1H);7.55-7.61(m,2H);7.71-7.77(m,1H);7.88(dd,1H)。

[4213] LC-MS(方法2):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=399.5$[M+H]^+$

[4214] 实施例8

[4215] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4216] 

[4217] 将90mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.39mmol,CAS 150617-68-8),100mg 2-(哌啶-4-基)-5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑(0.39mmol,中间体6)和0.11mL三乙

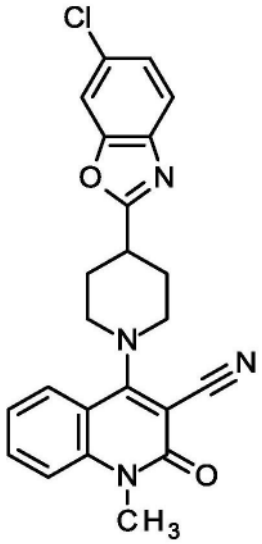
胺(0.78mmol)在5mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,通过RP-HPLC纯化残余物(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。得到105mg标题化合物(98%纯度,62%收率)。

[4218] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(d,6H);2.14(dq,2H);2.26-2.35(m,2H);3.03(spt,1H);3.55-3.65(s+m,5H);3.79-3.88(m,2H);7.26(dd,1H);7.36(dt,1H);7.56-7.63(m,3H);7.74(dt,1H);7.89(dd,1H)。

[4219] LC-MS(方法2):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=427.6$[M+H]^+$

[4220] 实施例9

[4221] 4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4222] 

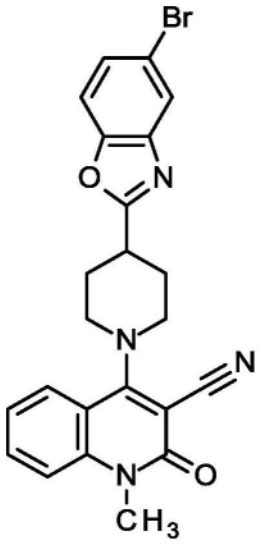
[4223] 将111mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.5mmol,CAS 150617-68-8),120mg 6-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.5mmol,中间体7)和0.14mL三乙胺(1.0mmol)在8mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得165mg标题化合物(95%纯度,74%收率)。

[4224] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.15(m,2H),2.31(m,2H),3.49(m,1H),3.60(m,5H),3.84(m,2H),7.35(m,1H),7.43(m,1H),7.58(m,1H),7.75(m,2H),7.88(dd,1H),7.95(d,1H)。

[4225] LC-MS(方法2):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=419.3$[M+H]^+$

[4226] 实施例10

[4227] 4-[4-(5-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4228] 

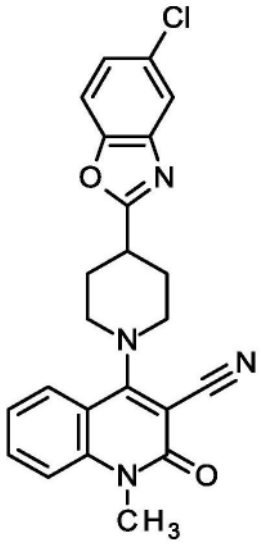
[4229] 将78mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.36mmol,CAS 150617-68-8),100mg 5-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.36mmol,中间体8)和0.2mL三乙胺(1.4mmol)在7mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3.5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得160mg标题化合物(85%纯度,83%收率)。

[4230] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.08-2.21(m,2H);2.26-2.37(m,2H);3.49(tt,1H);3.55-3.66(s+m,5H);3.79-3.88(m,2H);7.32-7.38(m,1H);7.54-7.60(m,2H);7.71-7.75(m,2H);7.88(dd,1H);7.99(d,1H)。

[4231] LC-MS(方法2):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=464.4$[M+H]^+$

[4232] 实施例11

[4233] 4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4234] 

[4235] 将92mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.42mmol,CAS 150617-68-8),100mg 5-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.42mmol,中间体9)和0.12mL三乙胺(0.85mmol)在6mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。加入一些乙酸乙酯并将反应在90℃

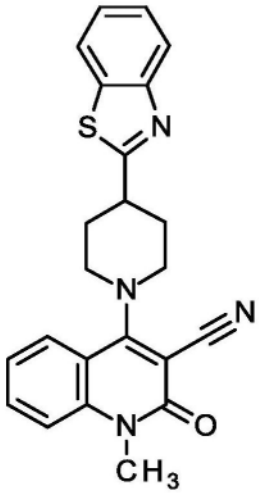
下进一步搅拌10min。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得115mg标题化合物(90%纯度,58%收率)。

[4236] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.09-2.21(m,2H);2.28-2.36(m,2H);3.49(tt,1H);3.55-5.66(s+m,5H);3.80-3.88(m,2H);7.32-7.38(m,1H);7.44(dd,1H);7.58(dd,1H);7.71-7.80(m,2H);7.86-7.91(m,H).

[4237] LC-MS(方法2):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=419.3$[M+H]^+$

[4238] 实施例12

[4239] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4240] 

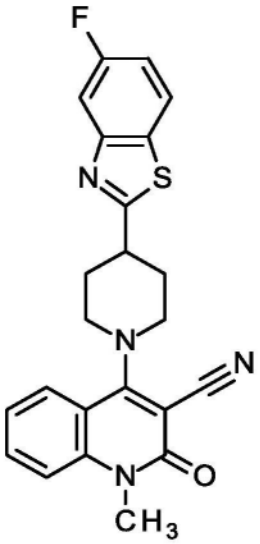
[4241] 将2g 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(9.1mmol,CAS 150617-68-8),3g 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(13.7mmol,CAS 51784-73-7)和3.8mL三乙胺(27.4mmol)在47mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌6h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。得到2.6g标题化合物(95%纯度,67%收率)。

[4242] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.15(dq,2H);2.28-2.38(m,2H);3.52-3.66(m,6H);3.82-3.92(m,2H);7.33-7.39(m,1H);7.40-7.46(m,1H);7.49-7.55(m,1H);7.56-7.60(m,1H);7.71-7.78(m,1H);7.90(dd,1H);7.97-8.01(m,1H);8.08-8.12(m,1H)。

[4243] LC-MS(方法2):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=401.5$[M+H]^+$

[4244] 实施例13

[4245] 4-[4-(5-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4246] 

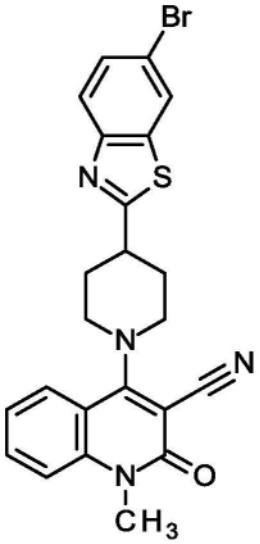
[4247] 向100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16)和46mg 2-氨基-4-氟苯-1-硫醇(321μmol,CAS 131105-89-0)中加入84μL N,N-二异丙基乙胺(480μmol)和190μL T3P(50%纯度于乙酸乙酯中,320μmol),并将混合物在100℃下的微波中搅拌20min。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(碱性二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-9%)。通过制备型TLC(二氯甲烷/乙醇;95:5)纯化不纯的产物,得到61.5mg标题化合物(43%收率,95%纯度)。

[4248] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 2.07-2.20(m,2H)2.26-2.36(m,2H)3.53-3.66(m,6H)3.82-3.93(m,2H)7.31-7.40(m,2H)7.54-7.61(m,1H)7.69-7.78(m,1H)7.81-7.92(m,2H)8.10-8.20(m,1H)。

[4249] LC-MS(方法3):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=419.1$[M+H]^+$

[4250] 实施例14

[4251] 4-[4-(6-溴-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4252] 

[4253] 向100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16)和92mg 2-氨基-5-溴苯-1-硫醇(450μmol,CAS 23451-95-8)中加入140μL

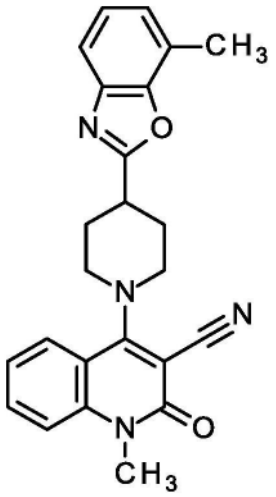
N,N-二异丙基乙胺(800μmol)和380μL T3P(50％纯度于乙酸乙酯中,640μmol),并将混合物在100℃下的微波中搅拌20min。将混合物冷却至室温,加入水并将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-100％)。将不纯的产物在乙醇中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。获得17mg标题化合物(10.5％收率,95％纯度)。

[4254] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.14(m,2H),2.32(m,2H),3.61(m,6H),3.86(m,2H),7.36(m,1H),7.57(m,1H),7.66(m,1H),7.74(m,1H),7.90(m,2H),8.42(m,1H)。

[4255] LC-MS(方法1):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=479.3[M+H]$^+$

[4256] 实施例15

[4257] 1-甲基-4-[4-(7-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4258] 

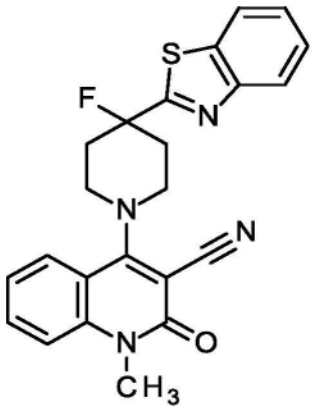
[4259] 将100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16),51.3mg 2-氨基-6-甲基苯酚(321μmol,CAS 17672-22-9),190μL T3P(50％纯度于乙酸乙酯中,320μmol)和150μL N,N-二异丙基乙胺(840μmol)在1.0mL乙酸乙酯中的溶液在100℃下搅拌72h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(碱性硅胶,二氯甲烷/乙醇梯度0-10％)。通过制备型TLC(二氯甲烷/乙醇;95:5)纯化不纯的产物,得到44.2mg标题化合物(33％收率,95％纯度)。

[4260] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.22(m,2H)2.27-2.38(m,2H)3.41-3.54(m,1H)3.56-3.67(m,5H)3.85(br d,2H)7.16-7.30(m,2H)7.32-7.40(m,1H)7.50-7.60(m,2H)7.69-7.77(m,1H)7.86-7.92(m,1H)。

[4261] LC-MS(方法3):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=399.2[M+H]+

[4262] 实施例16

[4263] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)-4-氟哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4264] 

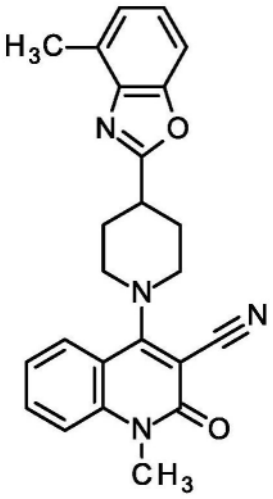
[4265] 将150mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)-4-氟哌啶-4-羧酸(455μmol,中间体18),58μL 2-氨基苯-1-硫醇(550μmol,CAS 137-07-5),410μL T3P(50%纯度于乙酸乙酯中,680μmol)和240μL N,N-二异丙基乙胺(1.4mmol)在1.5mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液在微波中在100℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:水(0.1体积%甲酸)/乙腈(40-80%),得到82.5mg标题化合物(41%收率,95%纯度)。

[4266] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.42(m,2H),2.67(m,2H),3.60(s,3H),3.81(m,4H),7.38(m,1H),7.57(m,3H),7.76(m,1H),7.97(m,1H),8.10(m,1H),8.22(m,1H)。

[4267] LC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=419[M+H]$^+$

[4268] 实施例17

[4269] 1-甲基-4-[4-(4-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4270] 

[4271] 将100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16),39.6mg 2-氨基-3-甲基苯酚(321μmol,CAS 2835-97-4),191μL T3P(50%纯度于乙酸乙酯中,320μmol)和84μL N,N-二异丙基乙胺(480μmol)在1mL乙酸乙酯中的溶液在100℃下搅拌72小时。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(碱性硅胶,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)。通过制备型TLC(二氯甲烷/乙醇;95:5)纯化不纯的产物,得到45.7mg标题化合物(34%收率,95%纯度)。

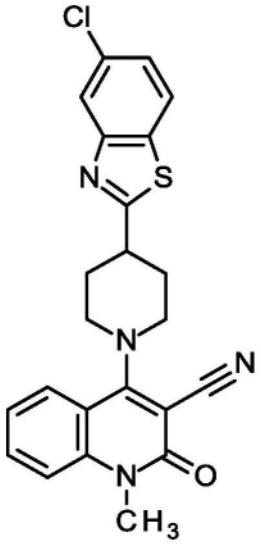
[4272] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.21(m,2H)2.27-2.36(m,2H)2.53-2.55(m,

3H)3.40-3.51(m,1H)3.55-3.67(m,5H)3.81-3.90(m,2H)7.15-7.20(m,1H)7.23-7.30(m,1H)7.32-7.41(m,1H)7.48-7.55(m,1H)7.56-7.61(m,1H)7.70-7.81(m,1H)7.86-7.95(m,1H)。

[4273] LC-MS(方法3):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=399.2[M+H]+

[4274] 实施例18

[4275] 4-[4-(5-氯-1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4276] 

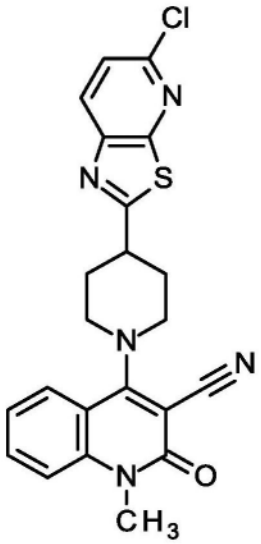
[4277] 向100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16)和51.3mg 2-氨基-4-氯苯-1-硫醇(321μmol,CAS 1004-00-8)中加入140μL N,N-二异丙基乙胺(800μmol)和380μL T3P(50%纯度于乙酸乙酯中,640μmol),并将混合物在100℃下的微波中搅拌10min。将混合物冷却至室温,加入水并将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-5%)。将不纯的产物在乙醇中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。将不纯的产物在DMSO中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。获得39.0mg标题化合物(27%收率,95%纯度)。

[4278] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.14(m,2H),2.33(m,2H),3.60(m,6H),3.89(m,2H),7.36(m,1H),7.53(m,2H),7.74(m,1H),7.91(m,1H),8.14(m,H).

[4279] LC-MS(方法1):R_t=1.39min;MS(ESIpos):m/z=435$[M+H]^+$

[4280] 实施例19

[4281] 4-[4-(5-氯[1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4282] 

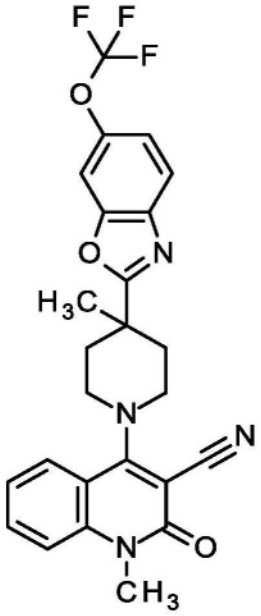
[4283] 向100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16)和51.6mg 3-氨基-6-氯吡啶-2-硫醇(321μmol,CAS 27467-92-1)中加入140μL N,N-二异丙基乙胺(800μmol)和380μL T3P(50%纯度于乙酸乙酯中,640μmol),并将混合物在100℃下的微波中搅拌10min。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μ150x50mm;流动相:水(0.1体积%甲酸)/乙腈(50-95%),得到10.0mg标题化合物(6%收率,85%纯度)。

[4284] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 2.08-2.22(m,2H)2.29-2.34(m,2H)3.55-3.64(m,6H)3.81-3.94(m,2H)7.34-7.38(m,1H)7.56-7.61(m,1H)7.67-7.71(m,1H)7.72-7.76(m,1H)7.87-7.92(m,1H)8.42-8.50(m,1H)。

[4285] LC-MS(方法3):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=436.0[M+H]+

[4286] 实施例20

[4287] 1-甲基-4-{4-甲基-4-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4288] 

[4289] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.46mmol,CAS 150617-68-

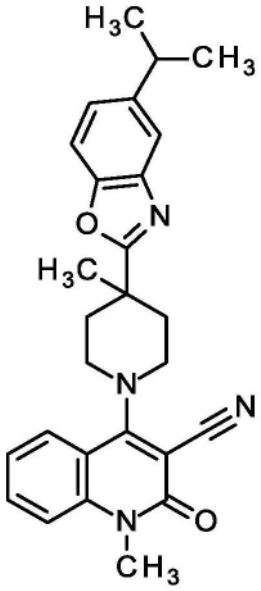
8),137mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑(0.46mmol,中间体10)和0.25mL三乙胺(1.8mmol)在6mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。得到112mg标题化合物(54%收率,99%纯度)。

[4290] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.52(s,3H);2.03-2.13(m,2H);2H below DMSO signal;3.49-3.59(s+m,5H);3.74(td,2H);7.30-7.36(m,1H);7.40-7.45(m,1H);7.56(dd,1H);7.70-7.77(m,1H);7.87-7.92(m,2H);7.95-7.98(m,1H)。

[4291] LC-MS(方法2):R_t=1.40min;MS(ESIpos):m/z=483.5[M+H]+

[4292] 实施例21

[4293] 1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4294] 

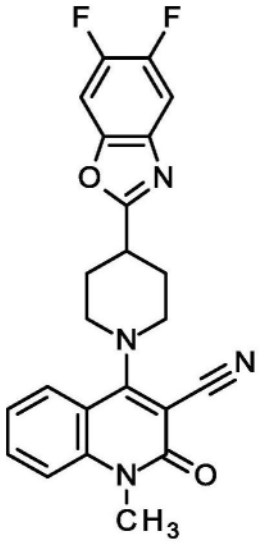
[4295] 将173mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.75mmol,CAS 150617-68-8),204mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑(0.75mmol,中间体11)和0.21mL三乙胺(1.5mmol)在4.9mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。将不纯的产物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到135mg标题化合物(40%收率,99%纯度)。

[4296] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(d,6H);1.49(s,3H);2.01-2.12(m,2H);2H below DMSO;3.03(spt,1H);3.45-3.59(m,s+m,5H);3.69-3.78(m,2H);7.28(dd,1H);7.30-7.36(m,1H);7.56(d,1H);7.60-7.65(m,2H);7.70-7.77(m,1H);7.89(dd,1H)。

[4297] LC-MS(方法2):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=441.6[M+H]+

[4298] 实施例22

[4299] 4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4300] 

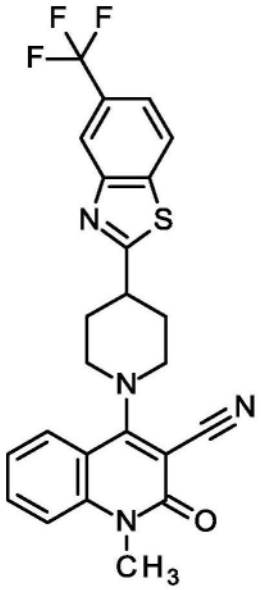
[4301] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.46mmol,CAS 150617-68-8),109mg 5,6-二氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.46mmol,中间体12)和0.25mL三乙胺(1.8mmol)在6mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌3.5h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得180mg标题化合物(84%收率,90%纯度)。

[4302] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.07-2.20(m,2H);2.27-2.36(m,2H);3.49(tt,1H);3.55-3.66(s+m,5H);3.79-3.88(m,2H);7.32-7.38(m,1H);7.58(d,1H);7.71-7.77(m,1H);7.88(dd,1H);7.93(dd,1H);8.05(dd,1H)。

[4303] LC-MS(方法2):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=421.5[M+H]+

[4304] 实施例23

[4305] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(三氟甲基)-1,3-苯并噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4306] 

[4307] 向100mg 1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-羧酸(321μmol,中间体16)和73.8mg 2-氨基-4-(三氟甲基)苯-1-硫醇氯化氢盐(1:1)(321μmol,CAS

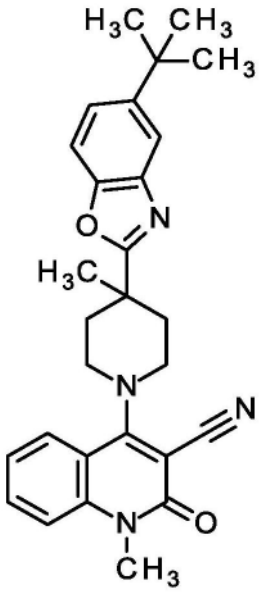
4274-38-8)中加入140μL N,N-二异丙基乙胺(800μmol)和380μL T3P(50％纯度于乙酸乙酯中,640μmol),并将混合物在100℃下的微波中搅拌10min。将混合物冷却至室温,加入水并将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷100％)。将不纯的产物在乙醇中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。获得56.0mg标题化合物(35％收率,95％纯度)。

[4308] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09-2.26(m,2H)2.30-2.39(m,2H)3.54-3.70(m,6H)3.83-3.94(m,2H)7.30-7.41(m,1H)7.53-7.63(m,1H)7.71-7.80(m,2H)7.86-7.93(m,1H)8.34-8.42(m,H).

[4309] LC-MS(方法3):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=469.1[M+H]+

[4310] 实施例24

[4311] 4-[4-(5-叔丁基-1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4312] 

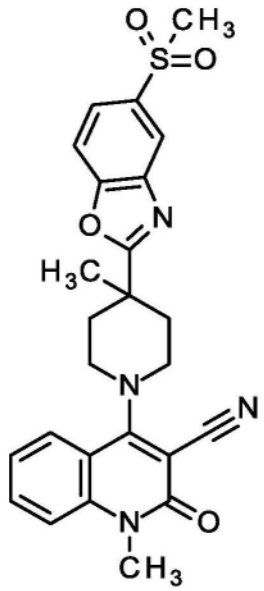
[4313] 将50mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.21mmol,CAS 150617-68-8),93mg 5-叔丁基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.32mmol,中间体13)和0.06mL三乙胺(0.43mmol)在1.4mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌7h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3％)。得到24mg标题化合物(23％收率,95％纯度)。

[4314] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.35(s,9H);1.49(s,3H);2.01-2.13(m,2H);2H below DMSO;3.45-3.59(s+m,5H);3.70-3.80(m,2H);7.30-7.36(m,1H);7.45(dd,1H);7.56(dd,1H);7.63(d,1H);7.70-7.77(m,2H);7.89(dd,1H)。

[4315] LC-MS(方法2):R_t=1.52min;MS(ESIpos):m/z=455.8[M+H]+

[4316] 实施例25

[4317] 4-{4-[5-(甲磺酰基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4318] 

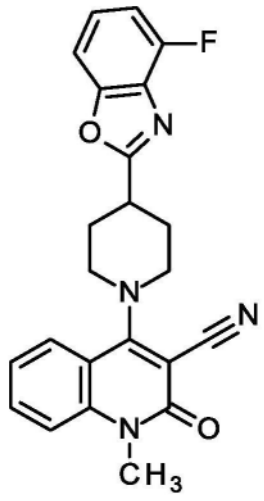
[4319] 将50mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.21mmol,CAS 150617-68-8),100mg 5-(甲磺酰基)-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.32mmol,中间体14)和0.06mL三乙胺(0.43mmol)于1.4mL2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌7小时。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。得到78mg标题化合物(72%收率,95%纯度)。

[4320] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.54(s,3H);2.05-2.16(m,2H);2H部分在DMSO下;3.29(s,3H);3.48-3.59(s+m,5H);3.71-3.80(m,2H);7.31-7.37(m,1H);7.56(d,1H);7.71-7.77(m,1H);7.89(dd,1H);7.98(dd,1H);8.04(dd,1H);8.34(d,1H)。

[4321] LC-MS(方法2):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=477.8[M+H]+

[4322] 实施例26

[4323] 4-[4-(4-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4324] 

[4325] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.46mmol,CAS 150617-68-8),302mg 4-氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(1.4mmol,中间体4)和0.19mL三乙胺

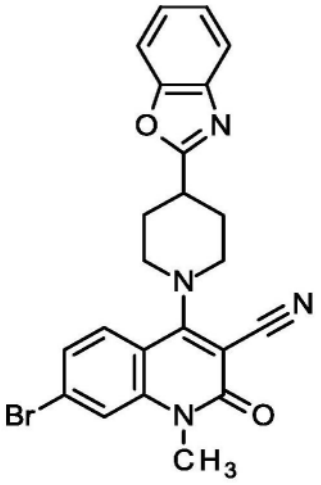
(1.4mmol)在3mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌6h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,从溶液中沉淀出残余物,将其滤出并在空气流中干燥。获得60mg标题化合物(31%收率,95%纯度)。

[4326] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.11-2.23(m,2H);2.30-2.36(m,2H);3.46-3.55(m,1H);3.55-3.66(m+s,5H);3.80-3.88(m,2H);7.26(dd,1H);7.33-7.38(m,1H);7.41(dt,1H);7.58(d,1H);7.62(dd,1H);7.75(ddd,1H);7.89(dd,1H)。

[4327] LC-MS(方法2):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=403.7[M+H]+

[4328] 实施例27

[4329] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4330] 

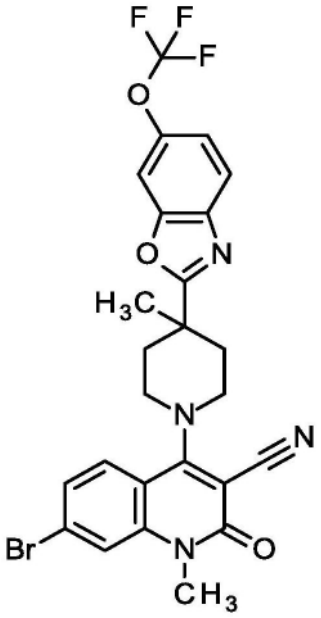
[4331] 将100mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(336μmol,中间体21),81.6mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(403μmol,CAS 51784-03-3)和180μL N,N-二异丙基乙胺(1.0mmol)在2.0mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,加入水,通过过滤收集沉淀,用乙醇洗涤并真空干燥。获得136mg标题化合物(83%收率,95%纯度)。

[4332] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.22(m,2H)2.26-2.36(m,2H)3.42-3.52(m,1H)3.52-3.66(m,5H)3.74-3.89(m,2H)7.32-7.44(m,2H)7.48-7.56(m,1H)7.69-7.85(m,4H)。

[4333] LC-MS(方法3):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=463.0&465.0[M+H]+

[4334] 实施例28

[4335] 7-溴-1-甲基-4-{4-甲基-4-[6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4336] 

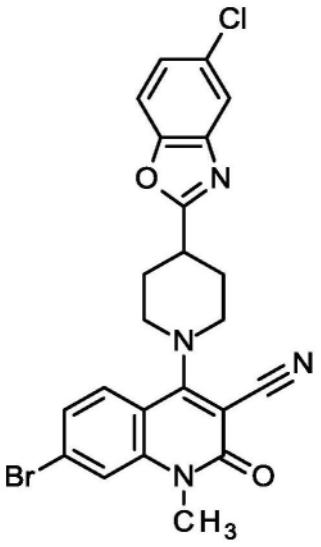
[4337] 将99mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.33mmol,中间体21),100mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-6-(三氟甲氧基)-1,3-苯并噁唑(0.33mmol,中间体10)和0.19mL三乙胺(1.3mmol)在6m L2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌3h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。将混合物用乙酸乙酯萃取。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到120mg标题化合物(63%收率,98%纯度)。

[4338] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.51(s,3H);2.01-2.11(m,2H);2H below DMSO;3.48-3.59(s+m,5H);3.693.78(m,2H);7.40-7.44(m,1H);7.48(dd,1H);7.75-7.80(m,2H);7.89(d,1H);7.96(d,1H)。

[4339] LC-MS(方法2):R_t=1.50min;MS(ESIpos):m/z=562.4[M+H]+

[4340] 实施例29

[4341] 7-溴-4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4342] 

[4343] 将120mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.38mmol,中间体21),

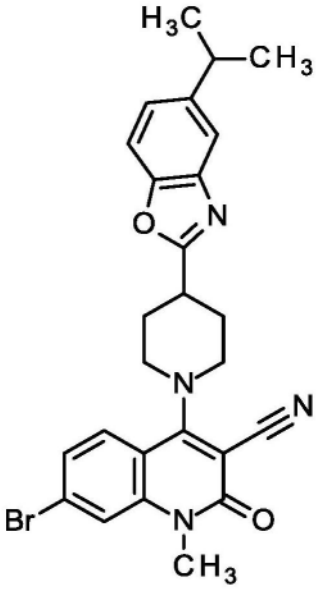
96mg 5-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.38mmol,中间体9)和0.11mL三乙胺(0.76mmol)在6mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得170mg标题化合物(85%收率,95%纯度)。

[4344] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.06-2.20(m,2H);2.26-2.35(m,2H);3.49(tt,1H);3.53-3.64(s+m,5H);3.77-3.86(m,2H);7.44(dd,1H);7.51(dd,1H);7.75-7.80(m,3H);7.86(d,1H)。

[4345] LC-MS(方法2):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=496.2[M+H]+

[4346] 实施例30

[4347] 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4348] 

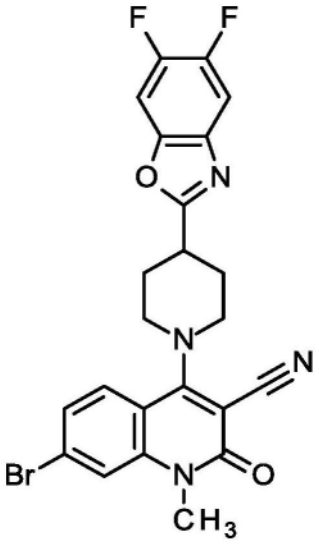
[4349] 将120mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.39mmol,中间体21),96mg 5-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.39mmol,中间体6)和0.11mL三乙胺(0.78mmol)在6mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥,得到50mg标题化合物。将乙酸乙酯相进一步用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。得到35mg标题化合物(18%收率,98%纯度)。

[4350] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(d,6H);2.06-2.20(m,2H);2.25-2.33(m,2H);3.03(spt,1H);3.45(tt,1H);3.53-3.64(s+m,5H);3.77-3.85(m,2H);7.26(dd,1H);7.51(dd,1H);7.58(d,1H);7.60(d,1H);7.76-7.80(m,H).

[4351] LC-MS(方法2):R_t=1.51min;MS(ESIpos):m/z=506.5[M+H]+

[4352] 实施例31

[4353] 7-溴-4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4354] 

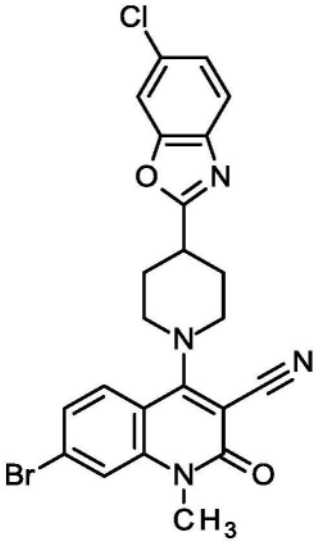
[4355] 将120mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.38mmol,中间体21),96mg 5,6-二氟-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.38mmol,中间体12)和0.11mL三乙胺(0.76mmol)在6mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得170mg标题化合物(86%收率,97%纯度)。

[4356] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.05-2.19(m,2H);2.25-2.35(m,2H);3.48(tt,1H);3.53-3.64(s+m,5H);3.76-3.86(m,2H);7.50(dd,1H);7.74-7.80(m,2H);7.92(dd,1H);8.05(dd,1H)。

[4357] LC-MS(方法2):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=500.4[M+H]+

[4358] 实施例32

[4359] 7-溴-4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4360] 

[4361] 将151mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.48mmol,中间体21),120mg 6-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.48mmol,中间体7)和0.13mL三乙胺(0.96mmol)在7.5mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌

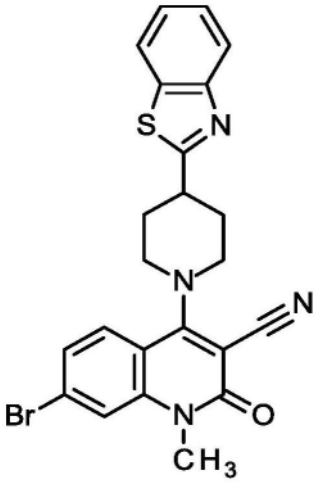
反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得220mg标题化合物(83％收率,90％纯度)。

[4362] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.07-2.19(m,2H);2.26-2.35(m,2H);3.48(tt,1H);3.53-3.54(s+m,5H);3.77-3.86(m,2H);7.63(dd,1H);7.51(dd,1H);7.74-7.80(m,3H);7.95(d,1H)。

[4363] LC-MS(方法2):R_t=1.43min;MS(ESIpos):m/z=497.3[M+H]+

[4364] 实施例33

[4365] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4366] 

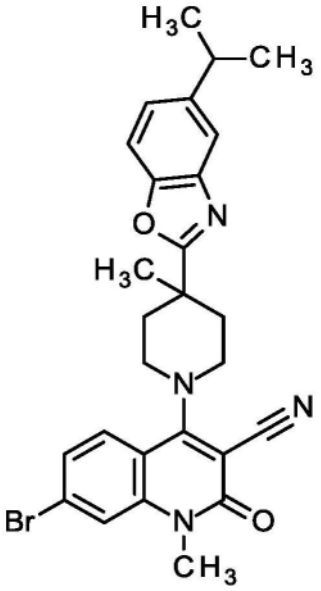
[4367] 将100mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(336μmol,中间体21),88.1mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(403μmol)和180μL N,N-二异丙基乙胺(1.0mmol)在2.0mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。将混合物冷却至室温,加入水,通过过滤收集沉淀,用乙醇洗涤并真空干燥。获得149mg标题化合物(88％收率,95％纯度)。

[4368] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.21(m,2H)2.28-2.36(m,2H)3.38-3.49(m,1H)3.50-3.66(m,5H)3.79-3.93(m,2H)7.39-7.58(m,3H)7.76-7.84(m,2H)7.95-8.02(m,1H)8.05-8.17(m,1H)。

[4369] LCMS(方法3):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=479.0&481.0[M+H]+

[4370] 实施例34

[4371] 7-溴-1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4372] 

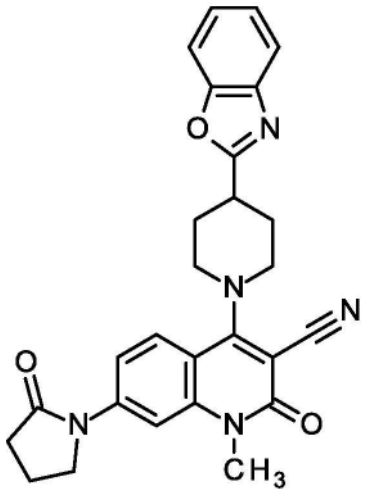
[4373] 将173mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.55mmol,中间体21),150mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑(0.55mmol,中间体11)和0.15mL三乙胺(1.1mmol)在6mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌2h。此后,加入水和乙酸乙酯,在90℃下将反应搅拌15min。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥,得到12mg标题化合物。将乙酸乙酯相进一步用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物在DMSO中搅拌,通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥,得到200mg标题化合物(68%收率,98%纯度)。

[4374] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(d,6H);1.48(s,3H);1.99-2.10(m,2H);2H below DMSO signal;3.03(spt,1H);3.44-3.57(s+m,5H);3.68-3.77(m,2H);7.27(dd,1H);7.48(dd,1H);7.60-7.65(m,2H);7.75-7.81(m,H).

[4375] LC-MS(方法2):R_t=1.58min;MS(ESIpos):m/z=520.4[M+H]+

[4376] 实施例35

[4377] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4378] 

[4379] 将203mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(438μmol,实施例27),74.6mg吡咯烷-2-酮(876μmol,CAS 616-45-5),190μL

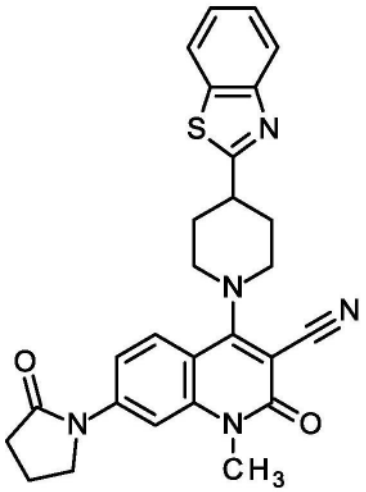
N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.8mmol),16.7mg碘化亚铜(I)(87.6μmol)和133mg碳酸二钾(964μmol)在7.5mL甲苯中的悬浮液在110℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,加入水并将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)。将不纯的产物在乙醇中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。获得156mg标题化合物(72%收率,95%纯度)。

[4380] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.13(m,4H),2.32(m,2H),2.60(t,2H),3.47(m,1H),3.61(m,5H),3.83(m,2H),3.98(t,2H),7.38(m,2H),7.71(m,3H),7.87(m,H).

[4381] LC-MS(方法3):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=468[M+H]$^+$

[4382] 实施例36

[4383] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4384] 

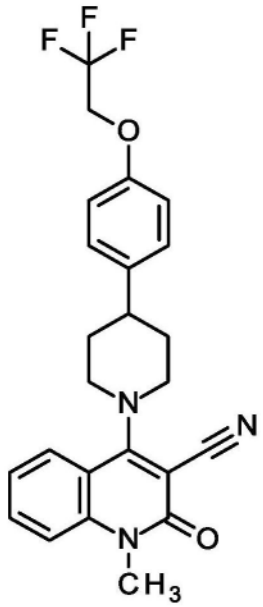
[4385] 将200mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(417μmol,实施例33),71.0mg吡咯烷-2-酮(834μmol,CAS 616-45-5),180μL N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.7mmol),15.9mg碘化亚铜(I)(83.4μmol)和127mg碳酸二钾(918μmol)在7.1mL甲苯中的悬浮液在110℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温,加入水并将混合物用二氯甲烷萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)。将不纯的产物在乙醇中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。获得170mg标题化合物(80%收率,95%纯度)。

[4386] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.13(m,4H),2.32(m,2H),2.59(t,2H),3.56(m,6H),3.87(m,2H),3.97(m,2H),7.47(m,2H),7.69(m,1H),7.86(m,2H),7.99(m,1H),8.11(m,1H)。

[4387] LC-MS(方法1):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$

[4388] 实施例37

[4389] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4390] 

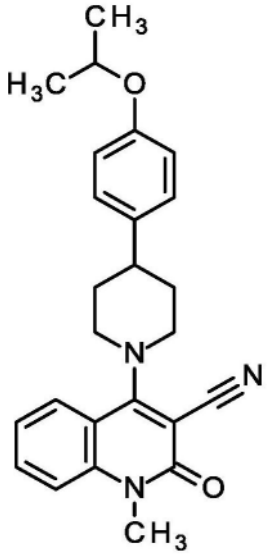
[4391] 将81mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.37mmol,CAS 150617-68-8),125mg 4-[4-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基]哌啶(0.48mmol,中间体23)和0.1mL三乙胺(0.74mmol)在2.4mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌16h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物浓缩并通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。将所获得的物质通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。得到30mg标题化合物(17%收率,95%纯度)。

[4392] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.94(m,4H),2.86(m,1H),3.50(m,2H),3.58(s,3H),3.84(m,2H),4.74(q,2H),7.03(m,2H),7.34(m,3H),7.56(m,1H),7.74(m,1H),7.98(m,1H)。

[4393] LC-MS(方法2):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=442.5[M+H]+

[4394] 实施例38

[4395] 1-甲基-2-氧代-4-(4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4396] 

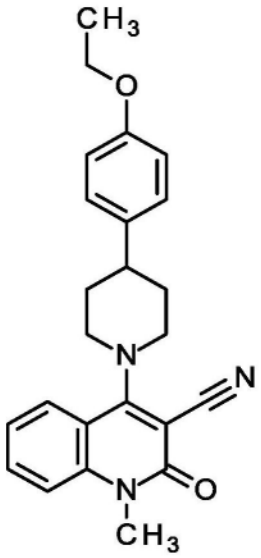
[4397] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.46mmol,CAS 150617-68-8),120mg 4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶(0.55mmol,中间体25)和0.13mL三乙胺(0.9mmol)在3mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。所得物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%)。得到22mg标题化合物(11%收率,95%纯度)。

[4398] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(d,6H),1.93(m,4H),2.83(m,1H),3.49(m,2H),3.58(s,3H),3.85(m,2H),4.57(spt,1H),6.87(m,2H),7.24(m,2H),7.35(m,1H),7.57(m,1H),7.74(m,1H),7.95(m,1H)。

[4399] LC-MS(方法2):R_t=1.40min;MS(ESIpos):m/z=402.5[M+H]+

[4400] 实施例39

[4401] 4-[4-(4-乙氧苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4402] 

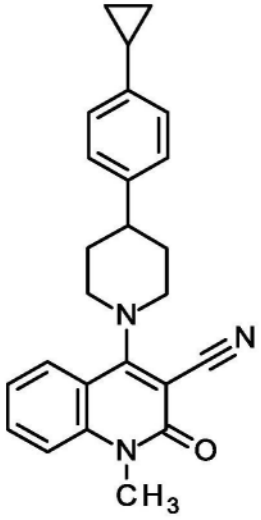
[4403] 将152mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.69mmol,CAS 150617-68-8),185mg4-(4-乙氧基苯基)哌啶(0.9mmol,CAS 760150-51-4)和0.19mL三乙胺(1.4mmol)在4.6mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5.5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)。得到40mg标题化合物(14%收率,95%纯度)。

[4404] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.32(m,3H),1.93(m,4H),2.82(m,1H),3.49(m,2H),3.58(s,3H),3.83(m,2H),4.02(m,2H),6.88(m,2H),7.26(m,2H),7.35(m,1H),7.58(m,1H),7.73(m,1H),7.92(m,1H)。

[4405] LC-MS(方法2):R_t=1.40min;MS(ESIpos):m/z=402.5[M+H]+

[4406] 实施例40

[4407] 4-[4-(4-环丙基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4408] 

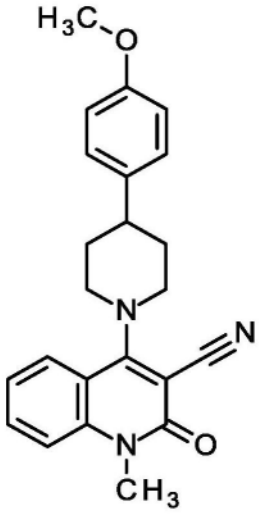
[4409] 向100mg 4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(237μmol,实施例88)在4.0mL脱气THF中的搅拌溶液中加入79.6mg 2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(474μmol,CAS 126689-01-8),1.2mL磷酸钾(0.50M的水溶液,590μmol)和27.9mg氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(35.5μmol)。将混合物在70℃下搅拌过夜。此后,加入水并用二氯甲烷萃取(2x)反应。将有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)。通过制备型TLC(已烷/乙酸乙酯;4:6)纯化不纯的产物以得到6.5mg的标题化合物(95%纯度,7%收率)。

[4410] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δppm 0.57-0.70(m,2H)0.87-0.99(m,2H)1.83-2.05(m,5H)2.76-2.91(m,1H)3.44-3.64(m,5H)3.79-3.91(m,2H)7.00-7.08(m,2H)7.19-7.25(m,2H)7.32-7.40(m,1H)7.55-7.60(m,1H)7.68-7.81(m,1H)7.89-8.00(m,1H)。

[4411] LC-MS(方法1):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=385$[M+H]^+$

[4412] 实施例41

[4413] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4414] 

[4415] 将1.76g 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(8.0mmol,CAS 150617-68-8),2g 4-(4-甲氧基苯基)哌啶(10.4mmol,CAS 67259-62-5)和2.24mL三乙胺(16mmol)在53mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌8h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用

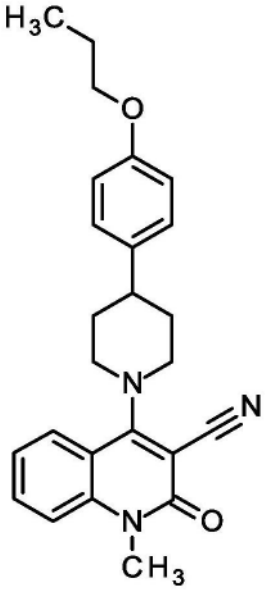
水和盐水洗涤。通过过滤分离沉淀的固体,得到第一批1.5g标题化合物(95%纯度,47%收率)。将溶液经硫酸钠干燥,并真空蒸发溶剂至较小的量。通过过滤从该悬浮液中分离第二批物质,进一步得到171mg标题化合物(95%纯度,5%收率)。

[4416] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.91(m,4H),2.82(m,1H),3.50(m,2H),3.58(s,3H),3.73(s,3H),3.83(m,2H),6.89(m,2H),7.25(m,2H),7.36(m,1H),7.57(m,1H),7.74(m,1H),7.93(m,1H)。

[4417] LC-MS(方法2):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=374.5$[M+H]^+$

[4418] 实施例42

[4419] 1-甲基-2-氧代-4-[4-(4-丙氧基苯基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

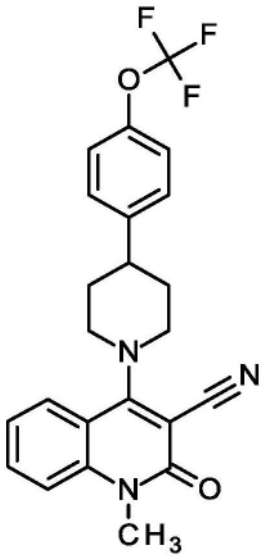
[4420] 

[4421] 向8mL小瓶中加入100mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(289μmol,中间体26),62.1mg 1-溴-4-丙氧基苯(289μmol,CAS 39969-56-7),2.9mg光催化剂双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(2.89μmol,CAS 870987-63-6),71.6mg 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(289μmol)和61.2mg无水碳酸钠(578μmol)。将小瓶密封并置于氮气下,然后加入4mL 1,2-二甲氧基乙烷。向单独的小瓶中加入1.02mg 1,2-二甲氧基乙烷-二溴镍(1:1)(2.89μmol)和770μg 4,4-二叔丁基-2-2-联吡啶(2.9μmol)。将催化剂小瓶密封,用氮气吹扫,然后向其中加入2mL 1,2-二甲氧基乙烷。将预催化剂溶液搅拌15min,此后,通过注射器将2mL溶液加入到第一小瓶中。将所得混合物搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远,**1.4 Å,**将反应温度保持在25℃下)照射16小时。反应完成后,通过过滤除去固体并真空浓缩滤液。将残余物通过RP-HPLC纯化[流动相A:水(0.1%甲酸铵),流动相B:乙腈;梯度:在8min内68%B至95%B]以得到20.9mg(18%收率)产物,为白色固体。

[4422] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=0.96(t,3H),1.68-1.76(m,2H),1.91-1.98(m,4H),2.79-2.87(m,1H),3.47-3.54(m,2H),3.58(s,3H),3.81-3.84(m,2H),3.90(t,2H),6.89(d,2H),7.25(d,2H),7.35(t,1H),7.57(d,1H),7.74(t,1H),7.93(d,1H)。

[4423] 实施例43

[4424] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

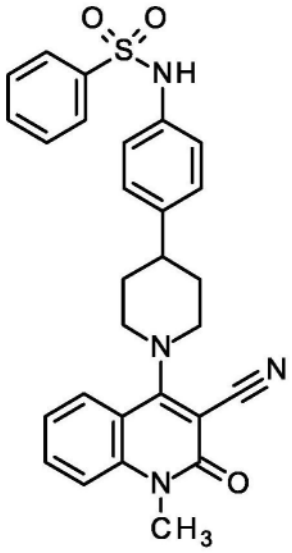
[4425] 

[4426] 向配备有搅拌棒的8mL小瓶中加入100mg中间体26(0.29mmol),76.0mg 1-(苄氧基)-4-溴苯(0.29mmol,CAS 407-14-7),2.9mg光催化剂双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(0.003mmol,CAS 870987-63-6),71.6mg 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(0.29mmol)和61.2mg无水碳酸钠(0.58mmol)。将小瓶密封并置于氮气下,然后加入4mL 1,2-二甲氧基乙烷。向单独的小瓶中加入1.02mg 1,2-二甲氧基乙烷-二溴镍(1:1)(0.006mmol)和0.77mg 4,4-二叔丁基-2-2-联吡啶(0.003mmol)。将催化剂小瓶密封,用氮气吹扫,然后向其中加入2mL 1,2-二甲氧基乙烷。将预催化剂溶液搅拌15min,然后将2mL溶液注射到第一个小瓶中。通过用氮气喷射将溶液脱气,同时搅拌10min,然后用封口膜(parafilm)密封。将所得混合物搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远,1.4A,将反应温度保持在25℃下)照射16h。反应完成后,通过过滤除去固体,并真空浓缩滤液。将残余物通过RP-HPLC纯化[流动相A:水(0.1%甲酸铵),流动相B:乙腈;梯度:8min内35%B至75%B],得到18.9mg(15%收率)产物,为白色固体。

[4427] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92-2.04(m,4H)2.90-3.06(m,1H)3.48-3.63(m,5H)3.84(br d,1H)3.84-3.85(m,1H)7.25-7.39(m,3H)7.44-7.65(m,3H)7.69-7.82(m,1H)7.88-8.00(m,1H)。

[4428] 实施例44

[4429] N-{4-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯磺酰胺

[4430] 

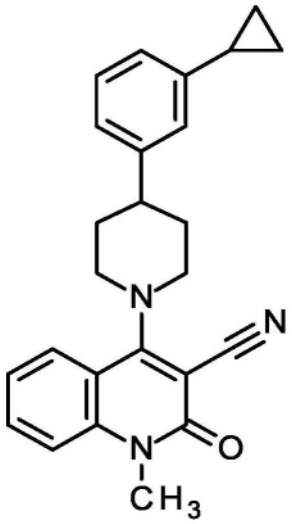
[4431] 将100mg 4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(237μmol,实施例88),48.4mg苯磺酰胺(308μmol,CAS 98-10-2),10μL N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(95μmol),18.04mg碘化亚铜(I)(94.8μmol)和121mg磷酸钾(568μmol)在2mL甲苯中的悬浮液在110℃下搅拌48h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度),得到65.0mg标题化合物(95%纯度,52%收率)。

[4432] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.80-1.93(m,4H)2.73-2.85(m,1H)3.43-3.52(m,2H)3.53-3.61(m,3H)3.75-3.85(m,2H)7.02-7.09(m,2H)7.18-7.27(m,2H)7.30-7.37(m,1H)7.49-7.66(m,4H)7.69-7.82(m,3H)7.86-7.93(m,1H)9.95-10.56(m,1H)。

[4433] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=500[M+H]$^+$

[4434] 实施例45

[4435] 4-[4-(3-环丙基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4436] 

[4437] 在反应小瓶中将100mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(289μmol,中间体26),6.48mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(5.78μmol,CAS 870987-63-6)和61.2mg碳酸钠(578μmol)溶解于5.8mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将320μg 1,2-二甲氧

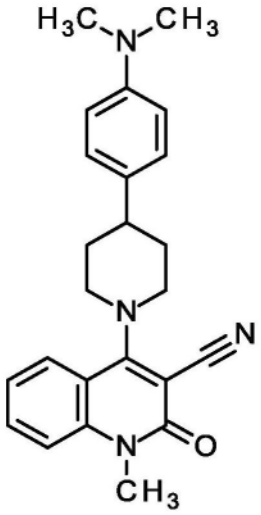
基乙烷-二氯镍(1:1)(1.4μmol)和388μg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1.4μmol)溶解于1,2-二甲氧基乙烷(100倍量于10mL中)中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液(0.1mL)注射到密封的反应小瓶中,并使氩气鼓入(buddle)该溶液5min,然后加入82μL 1-溴-3-环丙基苯(580μmol,CAS 1798-85-2)和89μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(290μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射23小时。将反应用半饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过RP-HPLC纯化(仪器:Waters Autopurificationsystem;柱:YMC-Triart C_{18} 5μ100x30mm;洗脱剂A:水(0.2体积%氨水32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0.00-0.50min 31%B(25->70mL/min),0.51-5.50min 62-74%B(70mL/min),DAD扫描:210-400nm)得到20mg标题化合物(17%收率,95%纯度)。

[4438] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.69(m,2H),0.94(m,2H),1.96(m,5H),2.84(m,1H),3.51(m,2H),3.59(s,3H),3.84(m,2H),6.90(d,1H),7.10(m,2H),7.21(m,1H),7.36(m,1H),7.58(m,1H),7.74(m,1H),7.94(m,1H)。

[4439] LC-MS(方法2):R_t=1.43min;MS(ESIpos):m/z=384.4$[M+H]^+$

[4440] 实施例46

[4441] 4-{4-[4-(二甲基氨基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4442] 

[4443] 在反应小瓶中将80mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(231μmol,中间体26),92.5mg 4-溴-N,N-二甲基苯胺(462μmol,CAS 586-77-6),5.18mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(4.62μmol,CAS 870987-63-6)和49mg碳酸钠(462μmol)溶解于4.6mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将250μg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(1.2μmol)和250μg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1.2μmol)溶解于1,2-二甲氧基乙烷(100倍量于10mL中)中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液(0.1mL)注射到密封的反应小瓶中并将氩气鼓入该溶液5min,然后加入71μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(230μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射23小时。将反应用半饱和碳酸氢钠溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过RP-HPLC纯化(仪器:Waters Autopurificationsystem;柱:YMC-Triart C_{18} 5μ100x30mm;洗脱剂A:水(0.2体积%氨水32%),洗脱剂B:乙腈;梯度:0.00-

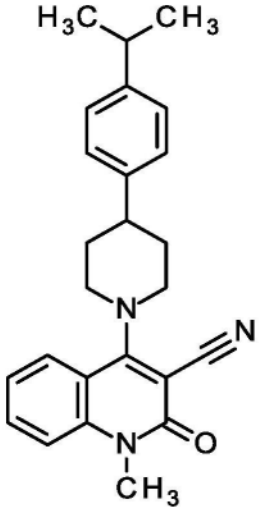
0.50min 28%B(25->70mL/min),0.51-5.50min 56-64%B(70mL/min),DAD扫描:210-400nm)得到9mg标题化合物(10%收率,95%纯度)。

[4444] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.90(m,4H),2.76(m,1H),2.86(s,6H),3.49(m,2H),3.58(s,3H),3.83(m,2H),6.70(m,2H),7.17(m,2H),7.36(m,1H),7.58(m,1H),7.73(m,1H),7.93(m,1H)。

[4445] LC-MS(方法2):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=387[M+H]$^+$

[4446] 实施例47

[4447] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4448] 

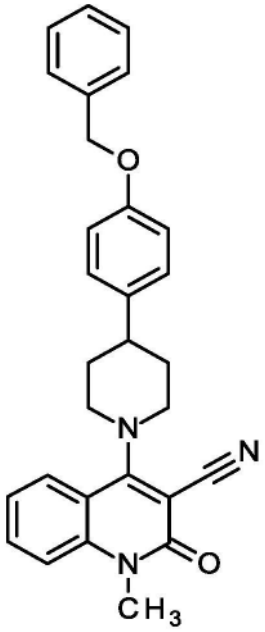
[4449] 将47.9mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(219μmol,CAS 150617-68-8),53.4mg 4-[4-(丙-2-基)苯基]哌啶(263μmol,中间体28)和61μL三乙胺(440μmol)在1.4mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌6h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。将不纯的产物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到15mg标题化合物(95%纯度,17%收率)。

[4450] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.20(d,6H),1.96(m,4H),2.86(m,2H),3.51(m,2H),3.58(s,3H),3.84(m,2H),7.21(m,2H),7.27(m,2H),7.36(m,1H),7.57(m,1H),7.74(ddd,1H),7.93(dd,1H)。

[4451] LC-MS(方法2):R_t=1.52min;MS(ESIpos):m/z=386.5[M+H]$^+$

[4452] 实施例48

[4453] 4-{4-[4-(苄氧基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

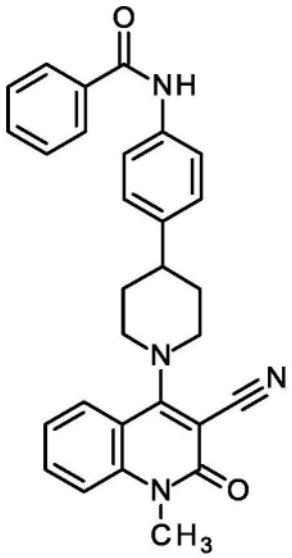
[4454] 

[4455] 向配备有搅拌棒的8mL小瓶中加入100mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.29mmol,中间体26),76.0mg(溴甲基)苯(0.29mmol,CAS 100-39-0),2.9mg光催化剂双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(3μmol,CAS 870987-63-6),71.6mg 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(0.29mmol)和61.2mg无水碳酸钠(0.58mmol)。将小瓶密封并置于氮气下,然后加入4mL 1,2-二甲氧基乙烷。向单独的小瓶中加入1.02mg 1,2-二甲氧基乙烷-二溴镍(1:1)(0.006mmol)和0.77mg 4,4-二叔丁基-2-2-联吡啶(0.003mmol)。将催化剂小瓶密封,用氮气吹扫,然后向其中加入2mL 1,2-二甲氧基乙烷。将预催化剂溶液搅拌15min,此后,将2mL溶液注射到第一小瓶中。将所得混合物搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远,**1.4 Å,**将反应温度保持在25℃下)照射16h。反应完成后,通过过滤除去固体并真空浓缩滤液。将残余物通过RP-HPLC纯化[流动相A:水(0.1%甲酸铵),流动相B:乙腈;梯度:在8min内68%B至95%B]以得到3mg(2.3%收率)产物,为白色固体。

[4456] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.92-1.96(m,4H),2.82-2.84(m,1H),3.47-3.54(m,2H),3.58(s,3H),3.81-3.84(m,2H),5.09(s,2H),6.98(d,2H),7.27(d,2H),7.31-7.41(m,4H),7.45(d,2H),7.57(d,1H),7.74(t,1H),7.93(d,1H)。

[4457] 实施例49

[4458] N-{4-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯甲酰胺

[4459] 

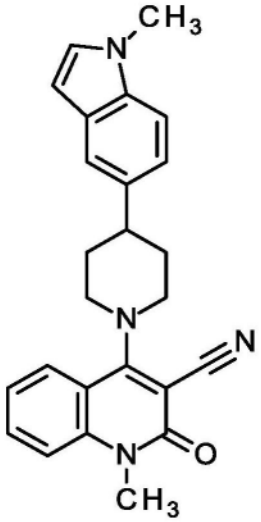
[4460] 将100mg 4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(237μmol,实施例88),37.3mg苯甲酰胺(308μmol,CAS 55-21-0),10μL N,N'-二甲基乙烷-1,2-二胺(95μmol),18.04mg碘化亚铜(I)(94,8μmol)和121mg磷酸钾(568μmol)在4mL甲苯中的悬浮液在110℃下搅拌48h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物在乙醇中搅拌,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。将不纯的产物溶解在二氯甲烷/乙醇中,蒸发二氯甲烷后,将沉淀通过过滤收集并真空干燥。获得57.4mg标题化合物(50%收率,95%纯度)。

[4461] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.90-2.08(m,4H)2.81-2.99(m,1H)3.47-3.63(m,5H)3.79-3.95(m,2H)7.29-7.42(m,3H)7.49-7.63(m,4H)7.69-7.80(m,3H)7.90-8.00(m,3H)10.16-10.35(m,1H)。

[4462] LC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=464$[M+H]^+$

[4463] 实施例50

[4464] 1-甲基-4-[4-(1-甲基-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4465] 

[4466] 将157mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(718μmol,CAS 150617-68-8),200mg 1-甲基-5-(哌啶-4-基)-1H-吲哚(933μmol,中间体30)和200μL三乙胺(1.4mmol)在4.7mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌6h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化

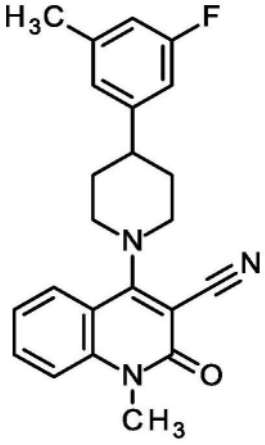
硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。将不纯的产物通过RP-HPLC(仪器:Labomatic HD5000,Labocord-5000;Gilson GX-241,Labcol Vario 4000,柱:YMC Cellulose SB 5μ250x30mm;洗脱剂:甲醇+0.1体积%二乙胺(99%)/乙醇50:50%;流量40.0mL/min;UV 254nm)纯化,得到25mg标题化合物(95%纯度,8%收率)。

[4467] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.02(m,4H),2.95(m,1H),3.55(m,5H),3.77(m,3H),3.87(m,2H),6.39(m,1H),7.16(m,1H),7.28(m,1H),7.37(m,2H),7.50(m,1H),7.58(m,1H),7.74(m,1H),7.96(m,1H)。

[4468] LC-MS(方法2):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=397.5[M+H]$^+$

[4469] 实施例51

[4470] 4-[4-(3-氟-5-甲基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4471] 

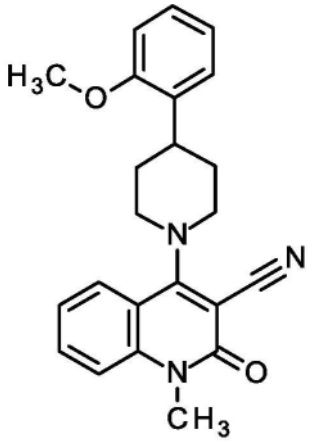
[4472] 在反应小瓶中将15mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(43.3μmol,中间体26),650μg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(0.58μmol,CAS 870987-63-6),1.38mg氢氧化锂(57.8μmol)和8.9μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(29μmol)溶解于570μL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将32μg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(0.14μmol)和39μg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(0.14μmol)溶解于1,2-二甲氧基乙烷(100倍量于10mL中)中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。(必要时加热至50℃)。将催化剂溶液(0.1mL)注射到密封的反应小瓶中并将氩气鼓入该溶液5min,然后加入3.6μL 1-溴-3-氟-5-甲基苯(29μmol,CAS 202865-83-6)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射2小时。将反应在真空中浓缩并通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:水(0.2体积%氨32%)/乙腈)-梯度),得到3mg标题化合物(18%收率,95%纯度)。

[4473] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.95(m,4H),2.30(s,3H),2.86(m,1H),3.55(m,5H),3.83(m,2H),6.87(m,1H),7.00(m,2H),7.34(m,1H),7.56(m,1H),7.71(m,1H),7.93(m,1H)。

[4474] LC-MS(方法2):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=376.4[M+H]$^+$

[4475] 实施例52

[4476] 4-[4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4477] 

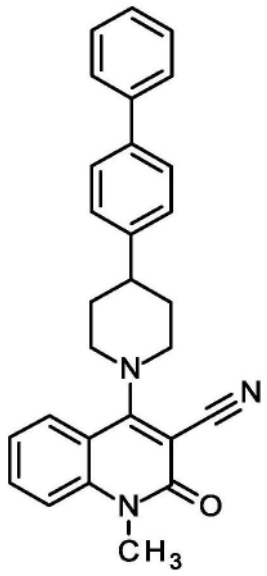
[4478] 将120mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(494μmol,CAS 150617-68-8)和283mg 4-(2-甲氧基苯基)哌啶(1.48mmol,CAS 58333-75-8)在2.4mL 2-丙醇中的悬浮液在回流下搅拌2h。将混合物冷却至室温,加入水,通过过滤收集沉淀并在真空中干燥。获得177mg标题化合物(92%收率,96%纯度)。

[4479] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.86-2.05(m,4H)3.18-3.29(m,1H)3.46-3.62(m,5H)3.80-3.90(m,5H)6.93-7.03(m,2H)7.18-7.26(m,1H)7.28-7.40(m,2H)7.54-7.62(m,1H)7.70-7.81(m,1H)7.90-7.97(m,1H)。

[4480] LC-MS(方法2):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=374.6$[M+H]^+$

[4481] 实施例53

[4482] 4-[4-([1,1'-联苯]-4-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4483] 

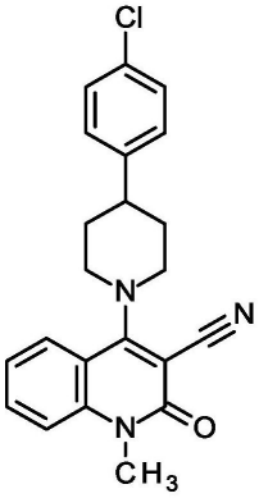
[4484] 向配备有搅拌棒的8mL小瓶中加入100mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.29mmol,中间体26),67.3mg 4-溴双苯基(0.29mmol,CAS 92-66-0),2.9mg光催化剂双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(2.89μmol,CAS 870987-63-6),71.6mg 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(289μmol)和61.2mg无水碳酸钠(0.58mmol)。将小瓶密封并置于氮气下,然后加入4mL 1,2-二甲氧基乙烷。向单独的小瓶中加入1.02mg 1,2-二甲氧基乙烷-二溴镍(1:1)(0.003mmol)和0.77mg 4,4-二叔丁基-2-2-联吡啶(0.003mmol)。将催化剂

小瓶密封,用氮气吹扫,然后向其中加入2mL 1,2-二甲氧基乙烷。将预催化剂溶液搅拌15min,然后将溶液(2mL)注射到第一个小瓶中。将所得混合物搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远,**1.4 Å,**将反应温度保持在25℃下)照射16h。反应完成后,通过过滤除去固体,真空浓缩滤液。将残余物通过RP-HPLC纯化[流动相A:水(0.1%甲酸铵),流动相B:乙腈;梯度:在8min内68%B至95%B]以得到28.8mg(22%收率)产物,为白色固体。

[4485] **^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6):** δ[ppm]:1.99-2.05(m,4H),2.92-3.00(m,1H),3.52-3.55(m,2H),3.59(s,3H),3.85-3.88(m,2H),7.34-7.39(m,2H),7.45-7.49(m,4H),7.58(d,1H),7.63-7.67(m,4H),7.74(t,1H),7.96(d,1H)。

[4486] 实施例54

[4487] 4-[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4488] 

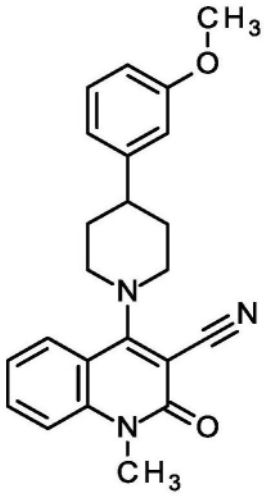
[4489] 向120mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.55mmol,CAS 150617-68-8)和0.29mL N,N-二异丙基乙胺(1.65mmol)在2.7mL 2-丙醇中的溶液中加入153mg 4-(4-氯苯基)哌啶氯化氢盐(1:1)(0.66mmol,CAS 6652-06-8)并将反应在回流下搅拌2h。使反应冷却至环境温度并倒入水中。滤出沉淀并真空干燥。以82%收率获得标题化合物(172mg,99%纯度)。

[4490] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.86-2.10(m,4H)2.83-3.00(m,1H)3.43-3.63(m,5H)3.76-3.92(m,2H)7.31-7.43(m,5H)7.54-7.60(m,1H)7.70-7.79(m,1H)7.90-7.97(m,1H)。

[4491] LC-MS(方法3):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=378.1[M+H]+

[4492] 实施例55

[4493] 4-[4-(3-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4494] 

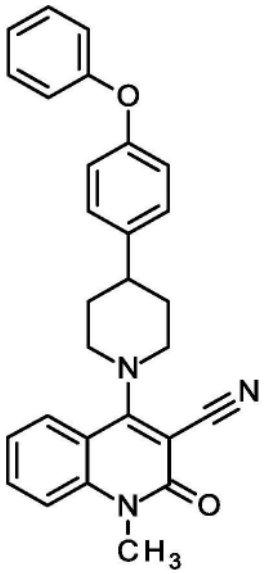
[4495] 向120mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(549μmol,CAS 150617-68-8)和290μL N,N-二异丙基乙胺(1.6mmol)在2.6mL 2-丙醇中的溶液中加入150mg 4-(3-甲氧基苯基)哌啶氯化氢盐(1:1)(659μmol,CAS 325808-20-6)并将反应在回流下搅拌2h。使反应冷却至环境温度并倒入水中。滤出沉淀并真空干燥。以69%收率获得标题化合物(143mg,99%纯度)。

[4496] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.88-2.08(m,4H)2.76-2.94(m,1H)3.43-3.62(m,5H)3.73-3.91(m,5H)6.77-6.84(m,1H)6.88-6.98(m,2H)7.20-7.39(m,2H)7.52-7.62(m,1H)7.68-7.80(m,1H)7.89-8.03(m,1H)。

[4497] LC-MS(方法3):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=374.2$[M+H]^+$

[4498] 实施例56

[4499] 1-甲基-2-氧代-4-[4-(4-苯氧基苯基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4500] 

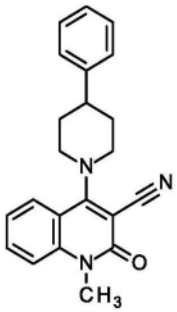
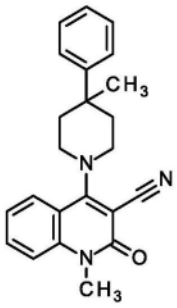
[4501] 向配备有搅拌棒的8mL小瓶中加入100mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.29mmol,中间体26),71.9mg 1-溴-4-苯氧基苯(289μmol,CAS 101-55-3),2.9mg光催化剂双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(2.89μmol,CAS 870987-63-61),71.6mg 1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(289μmol)和61.2mg无水碳酸钠(0.58mmol)。将小瓶密封并

置于氮气下,然后加入4mL 1,2-二甲氧基乙烷。向单独的小瓶中加入1.02mg 1,2-二甲氧基乙烷-二溴镍(1:1)(2.89μmol)和0.77mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(0.003mmol)。将催化剂小瓶密封,用氮气吹扫,然后向其中加入2mL 1,2-二甲氧基乙烷。将预催化剂溶液搅拌15min,此后,将溶液(2mL)注射到第一小瓶中。将所得混合物搅拌并用34W蓝色LED灯(7cm远,**1.4 Å,**将反应温度保持在25℃下)照射16h。反应完成后,通过过滤除去固体,真空浓缩滤液。将残余物通过RP-HPLC纯化[流动相A:水(0.1%甲酸铵),流动相B:乙腈;梯度:8min内35%B至75%B]以得到61.5mg(49%收率)产物,为白色固体。

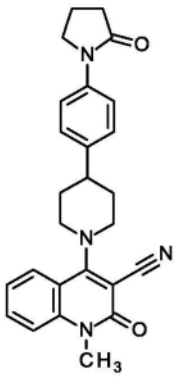
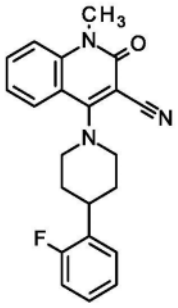
[4502] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]:1.97-2.02(m,4H),2.87-2.95(m,1H),3.49-3.56(m,2H),3.58(s,3H),3.83-3.86(m,2H),6.99-7.01(m,4H),7.13(t,1H),7.34-7.41(m,5H),7.57(d,1H),7.75(t,1H),7.94(d,1H)。

[4503] 表5:表5的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

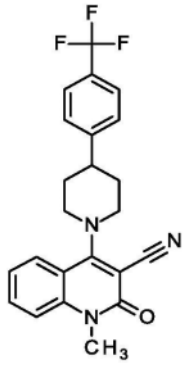
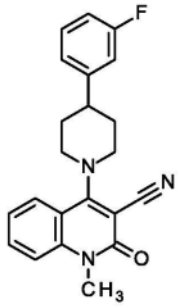
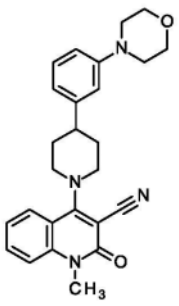
[4504]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
57		1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-苯基哌啶（CAS 771-99-3））	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.97 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.54 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.93 (m, 1H)。 LC-MS（方法2）: R_t = 1.31 min；MS (ESIpos):m/z = 344.5 $[M+H]^+$
58		1-甲基-4-(4-甲基-4-苯基哌啶-1-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例47用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-甲基-4-苯基哌啶（CAS 160132-91-2)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.31 (m, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 3.54 (m, 5H), 3.69 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.87 (m, 1H)。 LC-MS（方法2）: R_t = 1.33 min；MS (ESIpos):m/z = 358.6 $[M+H]^+$

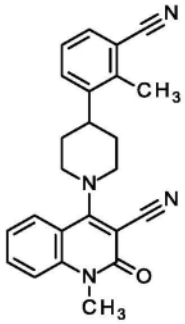
[4505]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
59		1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 35 用 4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 88）和吡咯烷-2-酮（CAS 616-45-5）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.89-2.12 (m, 6H) 2.46 (s, 2H) 2.80-3.00 (m, 1H) 3.47-3.63 (m, 5H) 3.77-3.92 (m, 4H) 7.29-7.42 (m, 3H) 7.50-7.65 (m, 3H) 7.69-7.81 (m, 1H) 7.88-8.05 (m, 1H)。 LC-MS（方法 3）：R_t = 1.05 min；MS (ESIpos):m/z = 427.2 [M+H]+
60		4-[4-(2-氟苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 33 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和 4-(2-氟苯基)哌啶（CAS 180161-17-5）和用 1-甲基吡咯烷-2-酮作为溶剂	LC-MS（方法 1）：R_t = 1.27 min；MS (ESIpos):m/z = 362.1 [M+H]+

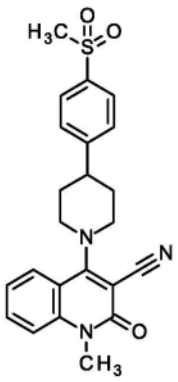
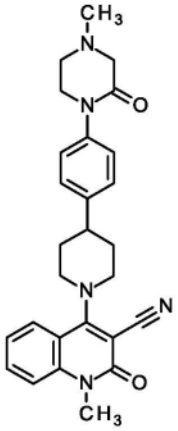
[4506]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
61		1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 42 用中间体 26 和 1-溴-4-(三氟甲基)苯（CAS 402-43-7)	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.00-2.08 (m, 4H), 3.01-3.07 (m, 1H), 3.49-3.57 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.84-3.87 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.96 (d, 1H)。
62		4-[4-(3-氟苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 41 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和 4-(3-氟苯基)哌啶（CAS 104774-94-9)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.99 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 3.55 (m, 5H), 3.82 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.96 (m, 1H)。 LC-MS（方法 2): R_t = 1.31 min ; MS (ESIpos):m/z = 362.5 [M+H]+
63		1-甲基-4-{4-[3-(吗啉-4-基)苯基]哌啶-1-基}-2-氧	类似于实施例 92 用实施例 85 和吗啉（CAS 110-91-8）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.87-2.09 (m, 4H) 2.75-2.90 (m, 1H) 3.04-3.19 (m, 4H) 3.42-3.64 (m, 5H)

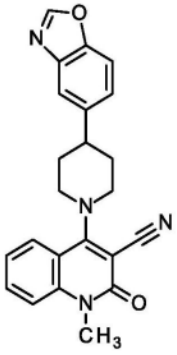
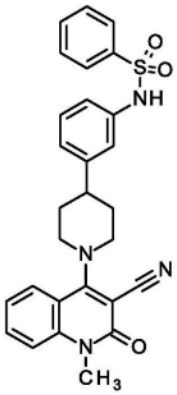
[4507]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
		代-1,2-二氢喹啉-3-腈		3.68-3.78 (m, 4H) 3.79-3.90 (m, 2H) 6.75-6.86 (m, 2H) 6.89-6.99 (m, 1H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.31-7.42 (m, 1H) 7.55-7.61 (m, 1H) 7.70-7.81 (m, 1H) 7.88-8.00 (m, 1H)。LC-MS（方法 1）：R_t = 1.23 min ; MS (ESIpos):m/z = 429.7 [M+H]+
64		4-[4-(3-氰基-2-甲基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 45 用中间体 26 和 3-溴-2-甲基苄腈（CAS 52780-15-1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.95 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.83 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.96 (m, 1H)。LC-MS（方法 2）：R_t = 1.23 min ; MS (ESIpos):m/z = 383 [M+H]+

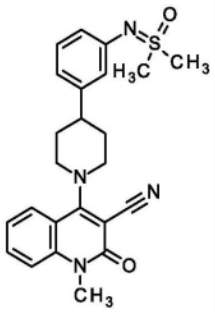
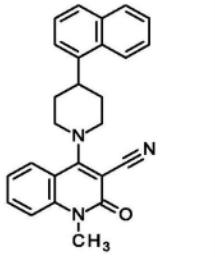
[4508]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
65		4-{4-[4-(甲磺酰基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 164 用实施例 88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)δ ppm 1.92-2.10 (m, 4H) 2.99-3.12 (m, 1H) 3.21 (s, 3H) 3.47-3.64 (m, 5H) 3.85 (br d, 2H) 7.33-7.40 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.63-7.70 (m, 2H) 7.71-7.80 (m, 1H) 7.86-8.02 (m, 3H)。LC-MS（方法 3）：R$_t$ = 0.96 min ; MS (ESIpos):m/z = 422.1 [M+H]+
66		1-甲基-4-{4-[4-(4-甲基-2-氧代哌嗪-1-基)苯基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 35 用 4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 88）和 4-甲基哌嗪-2-酮（CAS 34770-60-0）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$)δ ppm 1.89-2.08 (m, 4H) 2.24-2.31 (m, 3H) 2.69-2.77 (m, 2H) 2.85-3.01 (m, 1H) 3.05-3.19 (m, 2H) 3.47-3.61 (m, 5H) 3.62-3.71 (m, 2H) 3.80-3.92 (m, 2H) 7.25-7.44 (m, 5H) 7.53-7.66 (m, 1H) 7.71-7.81 (m, 1H)

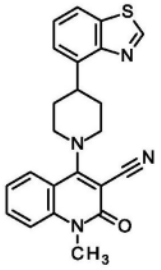
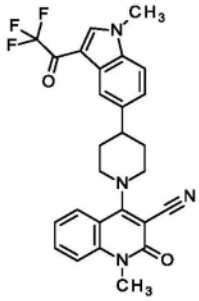
[4509]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
				7.93-7.99 (m, 1H)。LC-MS（方法 3）：R_t = 0.66 min ; MS (ESIpos):m/z = 456.2 [M+H]+
67		4-[4-(1,3-苯并噁唑-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 41	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.19 (d, 6H), 1.95 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 3.54 (m, 5H), 3.86 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.36 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.92 (m, 1H)。LC-MS（方法 2）：R_t = 1.52 min ; MS (ESIpos):m/z = 386.5 [M+H]+
68		N-{3-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯磺酰胺	类似于实施例 35 用 4-[4-(3-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 85）和苯磺酰胺（CAS 98-10-2）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.74-1.92 (m, 4H) 2.74-2.86 (m, 1H) 3.43-3.63 (m, 5H) 3.73-3.91 (m, 2H) 6.89 (br dd, 1H) 6.99-7.07 (m, 2H) 7.12-7.20 (m, 1H) 7.33-7.40 (m, 1H) 7.51-7.64 (m, 4H) 7.71-7.82 (m, 3H)

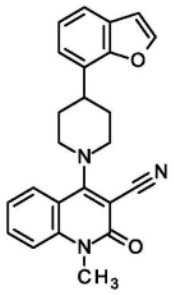
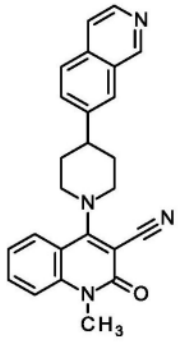
[4510]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
				7.84-7.92 (m, 1H) 10.17-10.32 (m, 1H)。LC-MS（方法 3）：R_t = 1.16 min ; MS (ESIpos):m/z = 499.1 [M+H]+
69		4-[4-(3-{[二甲基(氧代)-λ⁶-亚硫烷基]氨基}苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 95 用 4-[4-(3-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 85）和(甲基磺亚胺酰基（sulfonimidoyl）)甲烷（CAS 1520-31-6)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.94 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 3.20 (s, 6H), 3.56 (m, 5H), 3.85 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.62 (br d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.94 (m, 1H)。LC-MS（方法 1）：R_t = 1.02 min ; MS (ESIpos):m/z = 435.7 [M+H]+
70		1-甲基-4-[4-(萘-1-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 33 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 42	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.09 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 3.58 (m, 5H), 3.89 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.87 (m, 4H), 7.99 (m, 1H)。

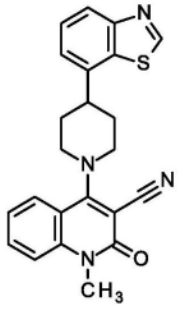
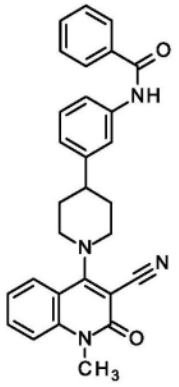
[4511]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
				LC-MS（方法 2）：R_t = 1.42 min ；MS (ESIpos):m/z = 494.5 [M+H]+
71		4-[4-(1,3-苯并噻唑-4-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.11 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.61 (m, 5H), 3.87 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 9.42 (s, 1H)。 LC-MS（方法 2）：R_t = 1.26 min ；MS (ESIpos):m/z = 401.5 [M+H]+
72		1-甲基-4-{4-[1-甲基-3-(三氟乙酰基)-1H-吲哚-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	实施例 72 在实施例 50 中作为副产物被分离。在中间体 29 的合成中已经形成各自的(3-三氟乙酰基-1H-吲哚-5-基)哌啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.03 (m, 4H), 3.07 (m, 1H), 3.58 (m, 5H), 3.91 (m, 5H), 7.36 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.53 (m, 1H)。 LC-MS（方法 1）：R_t = 1.33 min ；MS

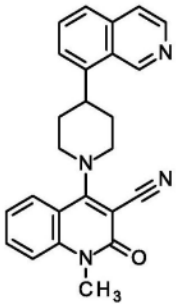
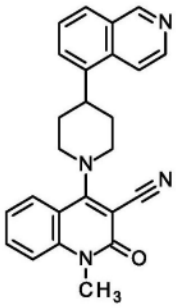
[4512]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
				(ESIpos):m/z = 493.5 [M+H]+
73		4-[4-(1-苯并呋喃-7-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 44	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.16 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.60 (m, 5H), 3.91 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.31 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.03 (m, 1H)。 LC-MS（方法 2）: R_t = 1.32 min ; MS (ESIpos):m/z = 384.5 [M+H]+
74		4-[4-(异喹啉-7-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.10 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.57 (m, 5H), 3.89 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.99 (m, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 9.30 (m, 1H)。 LC-MS（方法 2）: R_t = 1.12 min ; MS (ESIpos):m/z = 395.6 [M+H]+

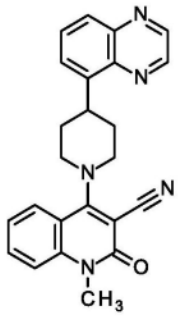
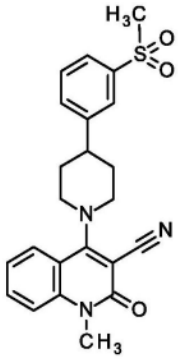
[4513]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
75		4-[4-(1,3-苯并噻唑-7-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.17 (m, 4H), 3.18 (m, 1H), 3.62 (m, 5H), 3.89 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.77 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 9.43 (m, 1H)。 LC-MS（方法 2）: R_t = 1.15 min ; MS (ESIpos):m/z = 401.5 [M+H]+
76		N-{3-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯基}苯甲酰胺	类似于实施例 35 用 4-[4-(3-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 85）和苯甲酰胺（CAS 55-21-0）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.97 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.86 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.56 (m, 4H), 7.73 (m, 3H), 7.94 (m, 3H), 10.25 (s, 1H)。 LC-MS（方法 1）: R_t = 1.24 min ; MS (ESIpos):m/z = 463.5 [M+H]+

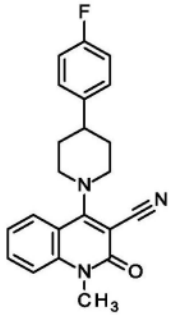
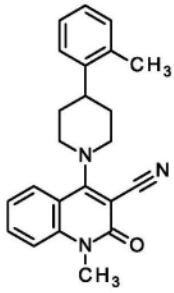
[4514]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
77		4-[4-(异喹啉-8-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.16 (m, 4H), 3.59 (m, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (m, 3H), 7.87 (m, 2H), 7.98 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.75 (m, 1H)。 LC-MS（方法 2）: R_t = 1.15 min ; MS (ESIpos):m/z = 395.8 [M+H]+
78		4-[4-(异喹啉-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.09 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.76 (m, 3H), 3.89 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.19 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 9.33 (s, 1H)。 LC-MS（方法 2）: R_t = 1.12 min ; MS (ESIpos):m/z = 395.5 [M+H]+

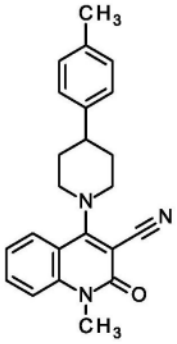
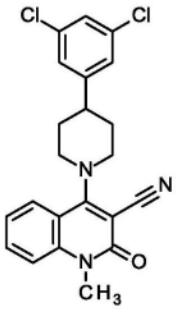
[4515]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
79		1-甲基-2-氧代-4-[4-(喹喔啉-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 48	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.14 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.67 (br t，2H), 3.91 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.90 (m, 2H), 8.00 (m, 2H), 9.01 (m, H). LC-MS（方法 2）: R_t = 1.15 min ; MS (ESIpos):m/z = 396.6 [M+H]+
80		4-{4-[3-(甲磺酰基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 164 用 4-[4-(3-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 85）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.20 (t, 3H), 1.94 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.83 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 6.90 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.93 (m, 1H)。 LC-MS（方法 1）: R_t = 1.07 min ; MS (ESIpos):m/z = 422 [M+H]+

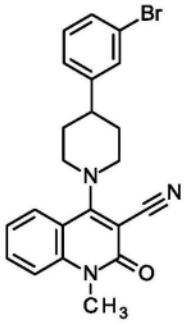
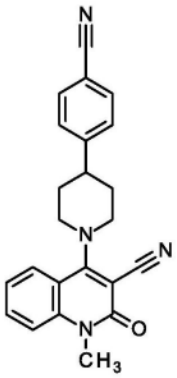
[4516]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
81		4-[4-(4-氟苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 33 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和 4-(4-氟苯基）哌啶氯化氢盐（1:1）（CAS 6716-98-9）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.95 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (br d, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.96 (m, 1H)。LC-MS（方法 2）: R_t = 1.07 min ; MS (ESIpos):m/z = 462.3 [M+H]+
82		1-甲基-4-[4-(2-甲基苯基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 33 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和 4-(2-甲基苯基）哌啶氯化氢盐（1:1）（CAS 82212-02-0）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.95 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.57 (m, 5H), 3.93 (s, 2H), 7.17 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.95 (m, 1H)。LC-MS（方法 2）: R_t = 1.39 min ; MS (ESIpos):m/z = 358.5 [M+H]+

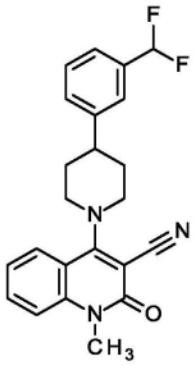
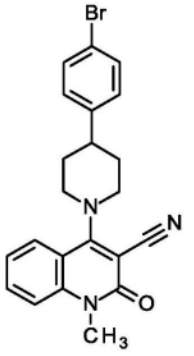
[4517]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
83		1-甲基-4-[4-(4-甲基苯基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例33用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-(4-甲基苯基)哌啶（CAS 59083-39-5)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.94 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.93 (m, 1H)。 LC-MS（方法2): R_t = 1.41 min ; MS (ESIpos):m/z = 358.4 [M+H]+
84		4-[4-(3,5-二氯苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例33用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8)和4-(3,5-二氯苯基）哌啶（CAS 475653-05-5)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.99 (m, 4H), 2.96 (m, 1H), 3.47 (br t，2H), 3.59 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.58 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.98 (m, 1H)。 LC-MS（方法2): R_t = 1.49 min ; MS (ESIpos):m/z = 412.3 [M+H]+

[4518]

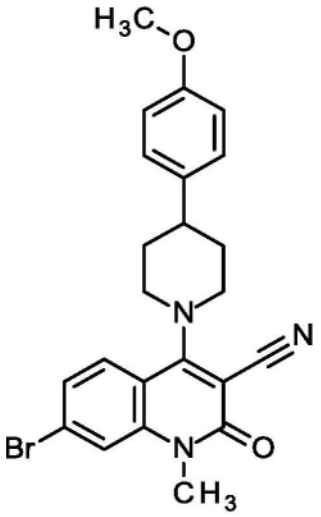
实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
85		4-[4-(3-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例33用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-(3-溴苯基)哌啶（CAS 351534-36-6）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.99 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.83 (br d, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (m, 1H)。 LC-MS（方法1）: R_t = 1.41 min ; MS (ESIpos):m/z = 422.3 [M+H]+
86		4-[4-(4-氰基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例33用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-(哌啶-4-基)苄腈（CAS 149554-06-3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.00 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 3.57 (m, 5H), 3.86 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.59 (m, 3H), 7.79 (m, 3H), 7.97 (m, 1H)。 LC-MS（方法2）: R_t = 1.18 min ; MS (ESIpos):m/z = 369.4 [M+H]+

[4519]

实施例	结构	IUPAC 名称	参考，原料	分析
87		4-{4-[3-(二氟甲基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例45用中间体26和1-溴-3-(二氟甲基)苯（CAS 29848-59-7)	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.00 (m, 4H), 2.99 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.87 (m, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.75 (ddd, 1H), 7.95 (dd, 1H)。 LC-MS（方法2): R_t = 1.29 min ; MS (ESIpos):m/z = 394.3 [M+H]+
88		4-[4-(4-溴苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例33用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8)和4-(4-溴苯基)哌啶氯化氢盐（1:1）（CAS 769944-79-8)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.97 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.56 (m, 5H), 3.83 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.94 (m, 1H)。 LC-MS（方法1): R_t = 1.43 min ; MS (ESIpos):m/z = 422.3 [M+H]+

[4520] 实施例89

[4521] 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4522] 

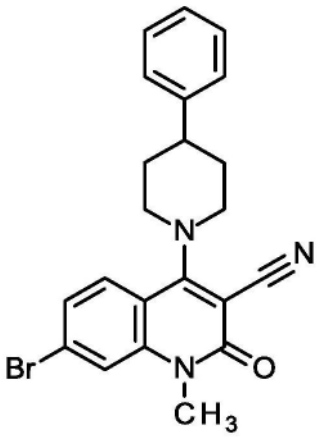
[4523] 向1.30g 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(4.37mmol,中间体21)和2.3mL N,N-二异丙基乙胺(13mmol)在18mL 2-丙醇中的悬浮液中加入1.00g 4-(4-甲氧基苯基)哌啶(5.24mmol,CAS 67259-62-5)并将反应在90℃下搅拌2h。使反应冷却至室温并倒入水中。将沉淀滤出,用乙醇洗涤并真空干燥。得到标题化合物,收率91％(1.90g,纯度95％)。

[4524] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.82-2.02(m,4H)2.72-2.90(m,1H)3.44-3.59(m,5H)3.72(s,3H)3.77-3.85(m,2H)6.83-6.94(m,2H)7.21-7.30(m,2H)7.44-7.56(m,1H)7.74-7.91(m,H).

[4525] LC-MS(方法1):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=452$[M+H]^+$

[4526] 实施例90

[4527] 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4528] 

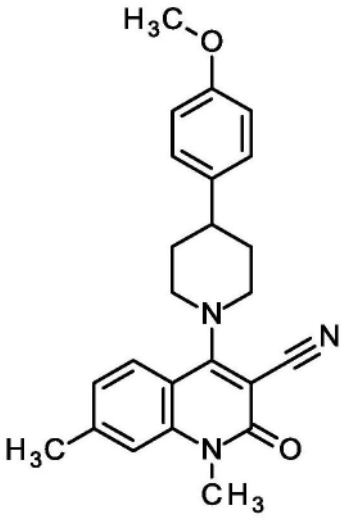
[4529] 向100mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(336μmol,中间体21)和180μL N,N-二异丙基乙胺(1.0mmol)在2.0mL 2-丙醇中的悬浮液中加入65.0mg 4-苯基哌啶(403μmol,CAS 771-99-3)并将反应在90℃下搅拌2h。使反应冷却至室温并倒入水中。将沉淀滤出,用乙醇洗涤并真空干燥。以83％收率获得标题化合物(125mg,95％纯度)。

[4530] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.90-2.04(m,4H)2.81-2.97(m,1H)3.43-3.65(m,5H)3.76-3.89(m,2H)7.18-7.26(m,1H)7.29-7.38(m,4H)7.47-7.53(m,1H)7.75-7.79(m,1H)7.80-7.86(m,1H)。

[4531] LC-MS(方法3):R_t=1.39min;MS(ESIpos):m/z=422.0&424.0[M+H]+

[4532] 实施例91

[4533] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4534] 

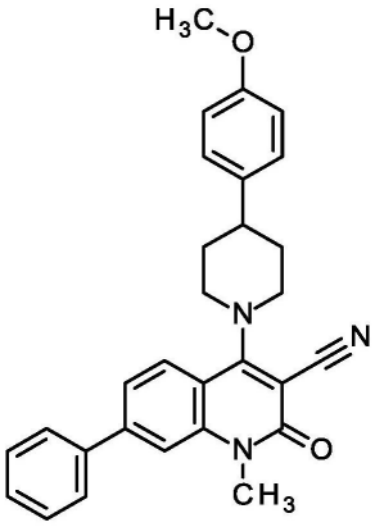
[4535] 向110mg 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(243μmol,实施例89)在4.0mL脱气THF中的搅拌溶液中加入69.1mg 2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(486μmol,CAS 94242-85-0),1.2mL磷酸钾(0.50M的水溶液,610μmol)和28.7mg氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(36.5μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在70℃下搅拌过夜。此后,加入水并用二氯甲烷萃取(2x)反应。将有机相过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到22mg标题化合物(95%纯度,22%收率)。

[4536] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.83-2.05(m,4H)2.47(s,3H)2.92(ddd,1H)3.42-3.61(m,5H)3.73(s,3H)3.82(br d,2H)6.86-6.96(m,2H)7.14-7.22(m,1H)7.22-7.33(m,2H)7.36-7.44(m,1H)7.74-7.84(m,1H)。

[4537] LC-MS(方法1):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=388$[M+H]^+$

[4538] 实施例92

[4539] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-苯基-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4540] 

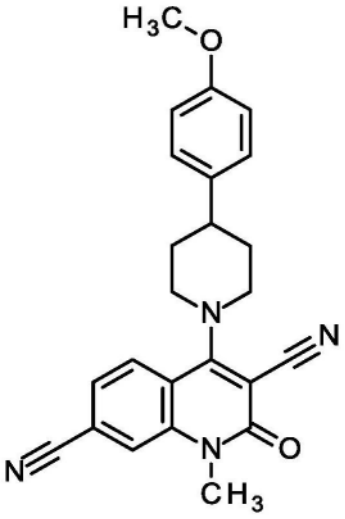
[4541] 向100mg 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例89)在3.5mL脱气THF中的搅拌溶液中加入32.3mg苯基硼酸(265μmol,CAS 98-80-6),800μL磷酸钾(0.50M水溶液,400μmol)和26.1mg氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-二苯基)[2-(2-氨基-1,1-二苯基)]钯(II)(33.2μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在70℃下搅拌过夜。此后,加入水并用二氯甲烷萃取(2x)反应。将有机相过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度),得到70mg标题化合物(95%纯度,67%收率)。

[4542] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.87-2.05(m,4H)2.77-2.95(m,1H)3.47-3.60(m,2H)3.69(s,3H)3.74(s,3H)3.83-3.96(m,2H)6.88-7.00(m,2H)7.24-7.34(m,2H)7.42-7.51(m,1H)7.53-7.60(m,2H)7.63-7.70(m,1H)7.71-7.78(m,1H)7.83-7.91(m,2H)7.95-8.04(m,1H)。

[4543] LC-MS(方法1):R_t=1.50min;MS(ESIpos):m/z=450.5$[M+H]^+$

[4544] 实施例93

[4545] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,7-二腈

[4546] 

[4547] 向在2.5mL DMF中的100mg 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧

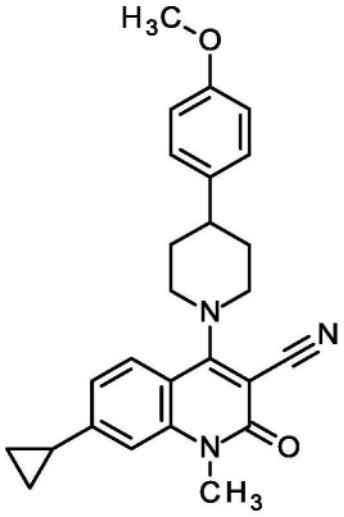
代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例89)中加入99.0mg氰化亚铜(I)(1.11mmol)并将混合物在微波中在150℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温,加入水,通过过滤收集沉淀,并用乙醇和DMSO洗涤并真空干燥。将不纯的产物在二氯甲烷/乙醇中搅拌。通过过滤收集沉淀,减压浓缩滤液,得到32.0mg标题化合物(95%纯度,35%收率)。

[4548] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.84-2.01(m,4H)2.77-2.92(m,1H)3.47-3.61(m,5H)3.72(s,3H)3.78-3.89(m,2H)6.97(s,2H)7.20-7.32(m,2H)7.67-7.74(m,1H)8.00-8.17(m,H).

[4549] LC-MS(方法1):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=399$[M+H]^+$

[4550] 实施例94

[4551] 7-环丙基-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4552] 

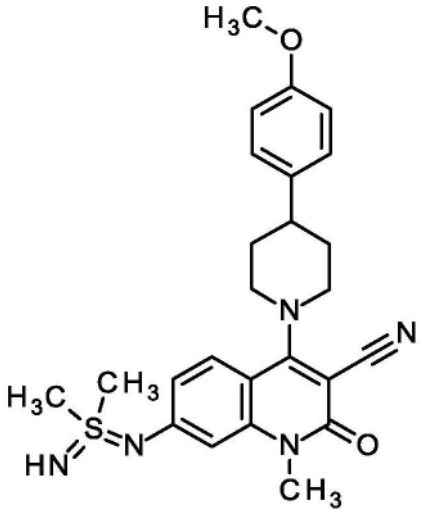
[4553] 向150mg 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(332μmol,实施例89)在1.0mL水和4.0mL DMSO中的溶液中加入83.6mg 2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(497μmol,CAS 126689-01-8),211mg磷酸钾(995μmol)和27.1mg[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)-二氯甲烷络合物(33.2μmol,CAS 95464-05-4)。将混合物在100℃下搅拌过夜。蒸发水,将残余物在DMSO中搅拌,通过过滤收集沉淀,用乙醇洗涤并真空干燥。获得49.0mg标题化合物(95%纯度,34%收率)。

[4554] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:0.88(m,2H),1.10(m,2H),1.91(m,4H),2.12(m,1H),2.82(m,1H),3.48(m,2H),3.57(s,3H),3.73(s,3H),3.80(br d,2H),6.90(d,2H),6.98(dd,1H),7.26(m,3H),7.78(d,1H)。

[4555] LC-MS(方法1):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=415$[M+H]^+$

[4556] 实施例95

[4557] 7-(2,2-二甲基-2λ^6-二氮杂硫杂-1,2-二烯-1-基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4558] 

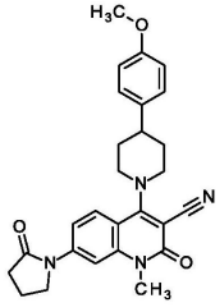
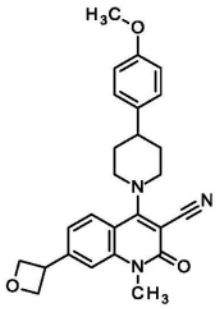
[4559] 向100mg 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例89,221μmol)于2.3mL 1,4-二噁烷中的溶液中加入24.4mg 2,2-二甲基-2λ-二氮杂硫杂-1,2-二烯(265μmol,CAS 13904-95-5),14.2mg三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(15μmol),13.2mg 2-(二叔丁基膦基)联苯(44.2μmol)和29.7mg叔丁醇钠(310mmol),并将混合物在微波中在80℃下搅拌4.5h。将悬浮液过滤并将滤液通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到40.0mg标题化合物(95%纯度,37%收率)。

[4560] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.83-1.97(m,4H)2.74-2.86(m,1H)3.37(s,6H)3.42-3.50(m,5H)3.69-3.83(m,5H)6.85-6.92(m,2H)6.97-7.05(m,2H)7.24-7.28(m,2H)7.64-7.73(m,1H)。

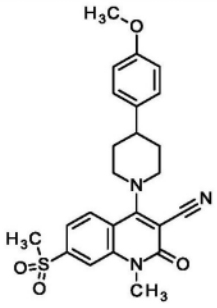
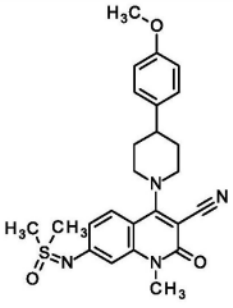
[4561] LC-MS(方法1):R_t=0.98min;MS(ESIpos):m/z=465[M+H]$^+$

[4562] 表6:表6的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

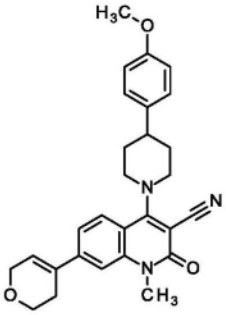
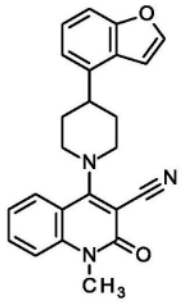
[4563]

实施例	结构	IUPAC 名称		分析
96		4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例35用7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例89）和吡咯烷-2-酮（CAS 616-45-5）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.93 (m, 4H), 2.12 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.52 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.91 (d, 1H)。LC-MS（方法1）：R_t = 1.21 min；MS (ESIpos):m/z = 457 $[M+H]^+$
97		4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例45用7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例89）和3-溴氧杂环丁烷（CAS 39267-79-3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.93 (m, 4H), 2.83 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.84 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.99 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.94 (m, 1H)。

[4564]

实施例	结构	IUPAC 名称		分析
				LC-MS （方法 1）：R_t = 1.20 min；MS (ESIpos):m/z = 430.7 $[M+H]^+$
98		7-(甲磺酰基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 164 用 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 89）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.96 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 3.75 (m, 3H), 3.85 (m, 2H), 6.91 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.15 (d, 1H)。 LC-MS （方法 1）：R_t = 1.16 min；MS (ESIpos):m/z = 451.1 $[M+H]^+$
99		7-{[二甲基(氧代)-λ^6-亚硫烷基]氨基}-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-	类似于实施例 95 用 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 89）和(甲基	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.90 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.48 (m, 5H), 3.78 (m, 5H), 6.91 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.73 (m, 1H)。 LC-MS （方法 1）：

[4565]

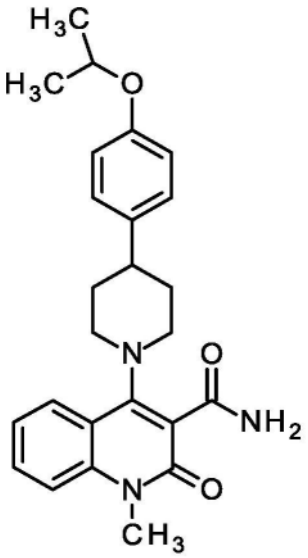
实施例	结构	IUPAC 名称		分析
		基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	磺亚胺酰基)甲烷（CAS 1520-31-6）	R_t = 1.21 min；MS (ESIpos):m/z = 465 $[M+H]^+$
100		7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 40 用 7-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 89）和 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃（CAS 287944-16-5）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 1.93 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.61 (m, 3H), 3.74 (m, 3H), 3.85 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.59 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.87 (m, 1H)。LC-MS（方法 1）：R_t = 1.34 min；MS (ESIpos):m/z = 456.5 $[M+H]^+$
101		4-[4-(1-苯并呋喃-4-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 47 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ [ppm]: 2.07 (m, 4H), 3.36 (m, 1H), 3.62 (m, 5H), 3.88 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.76 (m, 1H),

[4566]

实施例	结构	IUPAC 名称		分析
				7.99 (m, H). LC-MS （方法 2）：R_t = 1.32 min；MS (ESIpos):m/z = 384.5 $[M+H]^+$

[4567] 实施例102

[4568] 1-甲基-2-氧代-4-(4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

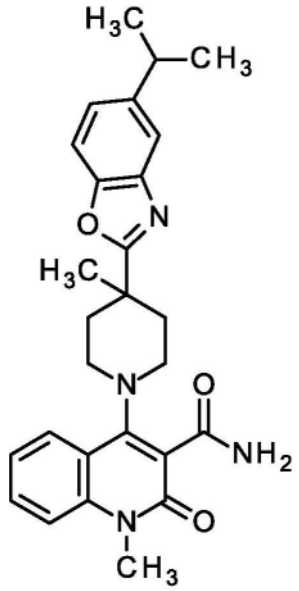
[4569] 

[4570] 将46mg 1-甲基-2-氧代-4-[4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例38,109μmol),6.14mg乙酸钯(II)(27.3μmol)和64.6mg乙醛肟(1.49mmol)在5.0mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到30mg标题化合物(99%纯度,65%收率)。

[4571] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.25(d,6H)1.77-1.96(m,4H)2.56-2.66(m,1H)3.10-3.21(m,2H)3.35-3.43(m,2H)3.59(s,3H)4.51-4.62(m,1H)6.83-6.90(m,2H)7.21-7.27(m,2H)7.28-7.36(m,1H)7.43-7.48(m,1H)7.49-7.55(m,1H)7.59-7.66(m,1H)7.66-7.72(m,1H)7.97(dd,1H)。

[4572] 实施例103

[4573] 1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

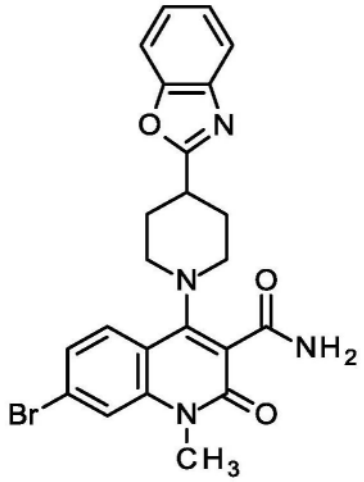
[4574] 

[4575] 将50mg1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例21,108μmol),6.05mg乙酸钯(II)(27.3μmol)和31.8mg乙醛肟(539μmol)在5.0mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到25mg标题化合物(98%纯度,50%收率)。

[4576] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.26(d,6H)1.45(s,3H)1.94-2.06(m,2H)2.42-2.49(m,2H)2.96-3.16(m,3H)3.29(br d,2H)3.56(s,3H)7.24-7.28(m,1H)7.29-7.35(m,1H)7.39-7.45(m,1H)7.49-7.53(m,1H)7.54-7.59(m,1H)7.59-7.67(m,3H)7.94(dd,1H)。

[4577] 实施例104

[4578] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4579] 

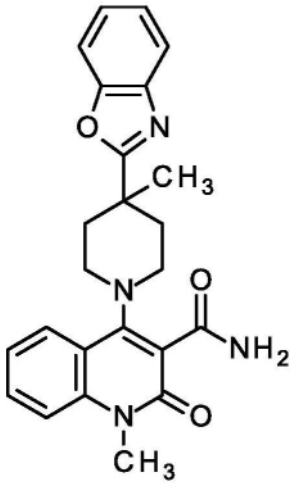
[4580] 将50mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例27,103μmol),5.75mg乙酸钯(II)(25.6μmol)和60.6mg乙醛肟(1.88mmol)在5.0mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过

RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到29mg标题化合物(95%纯度,56%收率)。

[4581] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.02-2.16(m,2H)2.23(br dd,2H)3.14-3.29(m,3H)3.34-3.42(m,2H)3.58(s,3H)7.34-7.41(m,2H)7.48(dd,1H)7.53(br d,1H)7.69-7.75(m,4H)7.84(d,1H)。

[4582] 实施例105

[4583] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

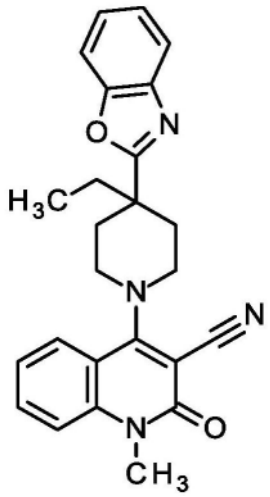
[4584] 

[4585] 将50mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例1,119μmol),6.69mg乙酸钯(II)(29.8μmol)和70.4mg乙醛肟(1.92mmol)在5.0mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到28mg标题化合物(95%纯度,54%收率)。

[4586] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.47(s,3H),1.96-2.06(m,2H),2.43-2.49(m,2H),3.06-3.17(m,2H),3.30(br d,2H),3.57(s,3H),7.29-7.34(m,1H),7.35-7.45(m,3H),7.49-7.53(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.60-7.66(m,1H),7.71-7.78(m,2H),7.95(dd,1H)。

[4587] 实施例106

[4588] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-乙基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

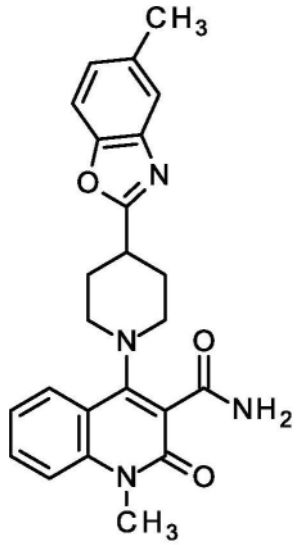
[4589] 

[4590] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(434μmol,CAS 150617-68-8),100mg 2-(4-乙基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(434μmol,中间体51)和120μL三乙胺(870μmol)在3.0mL 2-丙醇中在90℃下搅拌2h。将反应混合物用水和乙酸乙酯(1:1)稀释,将有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到115mg标题化合物(99%纯度,64%收率)。

[4591] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.72(t,3H),1.88(q,2H),2.00-2.11(m,2H),2.52-2.62(m,2H),3.40-3.53(m,2H),3.55(s,3H),3.75(br d,2H),7.27-7.35(m,1H),7.35-7.44(m,2H),7.52-7.58(m,1H),7.70-7.81(m,3H),7.88(dd,1H)。

[4592] 实施例107

[4593] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4594] 

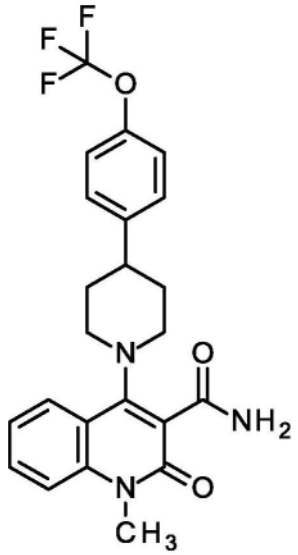
[4595] 将50mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例5,119μmol),6.69mg乙酸钯(II)(29.8μmol)和70.4mg乙醛肟(1.92mmol)在5.0mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过

RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到35mg标题化合物(95%纯度,67%收率)。

[4596] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.16(m,2H),2.16-2.26(m,2H),2.41-2.47(m,3H),3.14-3.28(m,3H),3.39(br d,2H),3.59(s,3H),7.18(dd,1H),7.29-7.34(m,1H),7.48-7.65(m,5H),7.68(s,1H),7.93(dd,1H)。

[4597] 实施例108

[4598] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

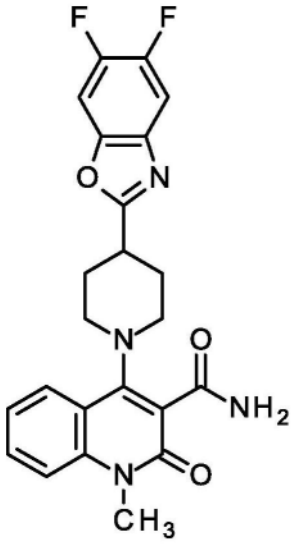
[4599] 

[4600] 将200mg 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(三氟甲氧基)苯基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例43,445μmol),24.9mg乙酸钯(II)(111μmol)和131mg乙醛肟(2.22mmol)在10.0mL乙醇中在80℃下搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇0-3%)得到115mg标题化合物(95%纯度,55%收率)。

[4601] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.81-2.00(m,4H),2.71-2.83(m,1H),3.12-3.22(m,2H),3.35-3.44(m,2H),3.59(s,3H),7.29-7.35(m,3H),7.46-7.55(m,4H),7.60-7.66(m,1H),7.69(s,1H),7.99(dd,1H)。

[4602] 实施例109

[4603] 4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

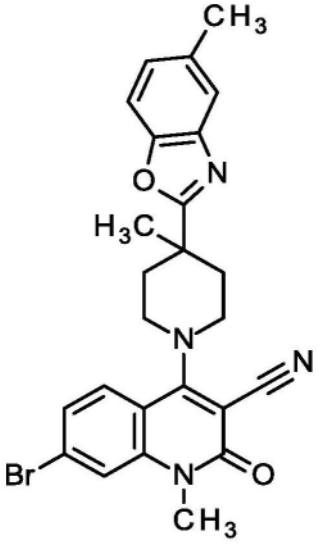
[4604] 

[4605] 将170mg 4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例22,384μmol),21.6mg乙酸钯(II)(96μmol)和226mg乙醛肟(3.84mmol)在6.0mL乙醇中在80℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到20mg标题化合物(98%纯度,12%收率)。

[4606] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.16(m,2H),2.17-2.28(m,2H),3.14-3.32(m,3H),3.35-3.44(m,2H),3.59(s,3H),7.28-7.35(m,1H),7.46-7.56(m,2H),7.59-7.66(m,1H),7.67-7.72(m,1H),7.88-7.97(m,2H),8.05(dd,1H)。

[4607] 实施例110

[4608] 7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4609] 

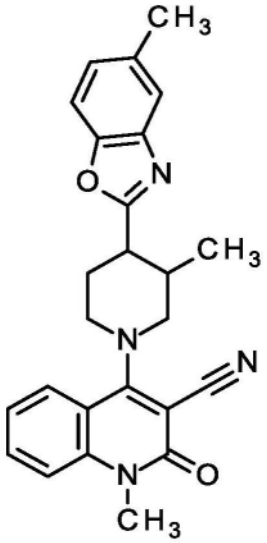
[4610] 将1.03g 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(3.30mmol,中间体21),800mg 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(3.30mmol,中间体52)和920μL三乙胺(6.6mmol)在15mL 2-丙醇中在90℃下搅拌2h。将反应混合物用水和乙酸乙酯(1:1)稀释,将

有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩以得到1.35g标题化合物(93%纯度,77%收率)。

[4611] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H),2.00-2.11(m,2H),2.43(s,3H),3.43-3.58(m,5H),3.68-3.77(m,2H),7.20(dd,1H),7.49(dd,1H),7.54-7.57(m,1H),7.60(d,1H),7.75-7.80(m,H).

[4612] 实施例111

[4613] 1-甲基-4-[3-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,立体异构体混合物

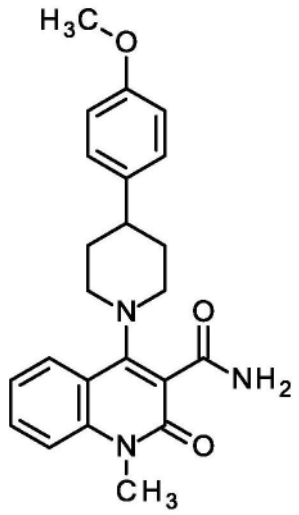
[4614] 

[4615] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(434μmol,CAS 150617-68-8),105mg 5-甲基-2-(3-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(434μmol,中间体53)和120μL三乙胺(870μmol)在3.0mL 2-丙醇中在90℃下搅拌2h。将反应混合物用水和乙酸乙酯(1:1)稀释,将有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到90mg标题化合物(99%纯度,50%收率)。

[4616] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.83-0.90(m,3H),2.08-2.22(m,2H),2.29-2.45(m,4H),3.02-3.12(m,1H),3.22-3.30(m,1H),3.43-3.53(m,1H),3.53-3.70(m,4H),3.78-4.02(m,2H),7.19(dd,1H),7.35-7.41(m,1H),7.52-7.61(m,3H),7.72-7.77(m,1H),7.86-7.92(m,1H)。

[4617] 实施例112

[4618] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

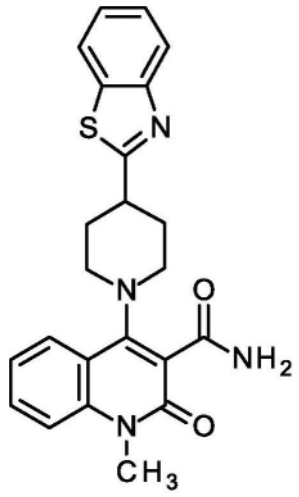
[4619] 

[4620] 将500mg 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例41,1.34mmol),75.1mg乙酸钯(II)(335μmol)和395mg乙醛肟(6.69mmol)在15mL乙醇中在80℃下搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到360mg标题化合物(99%纯度,68%收率)。

[4621] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-1.97(m,4H),2.58-2.67(m,1H),3.10-3.21(m,2H),3.35-3.43(m,2H),3.59(s,3H),3.74(s,3H),6.85-6.92(m,2H),7.24-7.37(m,3H),7.43-7.48(m,1H),7.52(d,1H),7.59-7.66(m,1H),7.68(d,1H),7.98(dd,1H)。

[4622] 实施例113

[4623] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4624] 

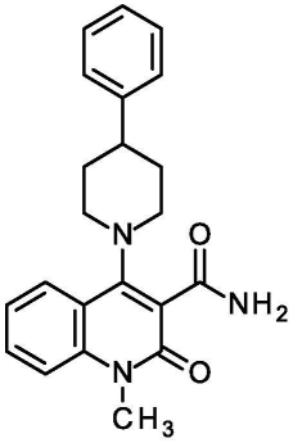
[4625] 将395mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例12,986μmol),110.8mg乙酸钯(II)(670μmol)和582mg乙醛肟(9.86mmol)在10mL乙醇中在80℃下搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇0-3%),得到155mg标题化合物(95%纯度,36%收率)。

[4626] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.17(m,3H),2.18-2.29(m,2H),3.17-3.28

(m,2H),3.38-3.47(m,2H),3.60(s,3H),7.29-7.37(m,1H),7.40-7.46(m,1H),7.47-7.56(m,3H),7.60-7.66(m,1H),7.70(s,1H),7.95(dd,1H),7.99(dd,1H),8.10(dd,1H)。

[4627] 实施例114

[4628] 1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

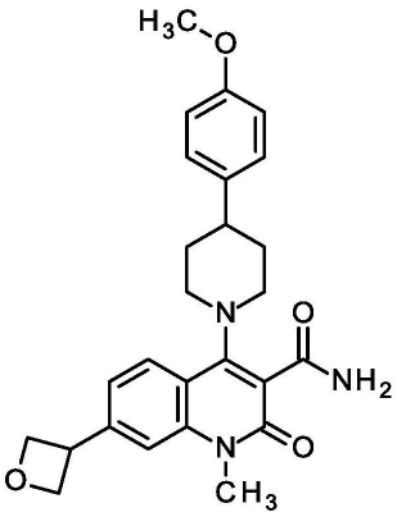
[4629] 

[4630] 100mg 1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(291μmol,实施例57)和10mL甲苯的混合物,加入68mg氯铑-三苯基膦(1:3)(72.8μmol)和172mg乙醛肟(2.91μmol),并将混合物在110℃下搅拌6h。将溶液冷却至室温并通过硅藻土垫过滤。用THF洗涤垫,并减压蒸发滤液。通过RP-HPLC(碳酸氢铵缓冲液中的15-65%乙腈)纯化残余物,得到72mg标题化合物(63%收率)。

[4631] ^{1}HNMR(400MHz,d6-DMSO)δ[ppm]:1.82-2.04(m,4H);2.68-2.79(m,1H);3.22(t,2H);3.44(d,2H);3.64(s,3H);7.26(t,1H);7.34-7.44(m,3H);7.50(s,1H);7.56(d,1H);7.64-7.74(m,2H);8.03(d,1H)。

[4632] 实施例115

[4633] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4634] 

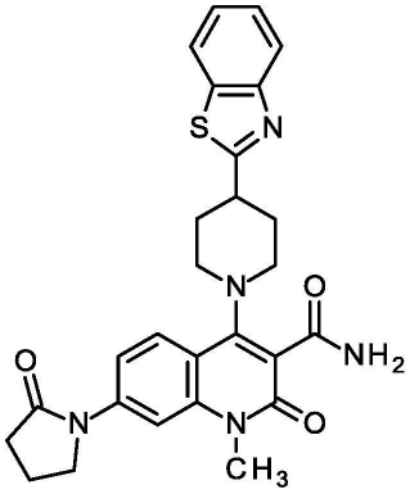
[4635] 将58mg 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例97,122μmol),6.82mg乙酸钯(II)(30.4μmol)和71.8mg乙醛肟(1.36mmol)在1mL乙醇中在80℃下搅拌7h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两

次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到35mg标题化合物(90%纯度,58%收率)。

[4636] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-1.96(m,4H),2.58-2.66(m,1H),3.10-3.20(m,2H),3.38(br d,2H),3.61(s,3H),3.74(s,3H),4.37-4.48(m,1H),4.70-4.74(m,2H),4.99(dd,2H),6.85-6.93(m,2H),7.24-7.31(m,2H),7.39-7.49(m,3H),7.67(br d,1H),7.98(d,1H)。

[4637] 实施例116

[4638] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

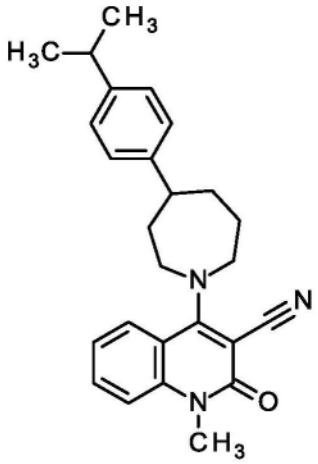
[4639] 

[4640] 将50mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例36,98.2μmol),5.51mg乙酸钯(II)(24.6μmol)和58mg乙醛肟(1.36mmol)在5mL乙醇中在80℃下搅拌7h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到17mg标题化合物(95%纯度,33%收率)。

[4641] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.17(m,4H),2.18-2.28(m,2H),2.54-2.62(m,2H),3.22(br t,2H),3.34-3.47(m,3H),3.57(s,3H),3.96(t,2H),7.39-7.55(m,3H),7.61(dd,1H),7.68(s,1H),7.86-7.93(m,2H),7.97-8.00(m,1H),8.10(dd,1H)。

[4642] 实施例117

[4643] (rac)-1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4644] 

[4645] 将108mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.495mmol,CAS 150617-68-8),140mg 4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷(中间体55,1.0mmol)和0.14mL三乙胺(1mmol)在3.3mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4.5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)并通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化。得到51mg标题化合物(24%收率)。

[4646] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.19(d,6H),1.75-2.11(m,6H),2.80-2.93(m,2H),3.58(s,3H),3.65-3.76(m,2H),3.93-4.00(m,2H),7.15-7.23(m,4H),7.34(ddd,1H),7.57(dd,1H),7.71-7.76(m,1H),8.04(dd,1H)。

[4647] 通过制备型手性HPLC将标题化合物(48mg)分离成对映异构体,得到对映异构体1(15mg,参见实施例118)和对映异构体2(12mg,参见实施例119)。

[4648] 制备型手性HPLC方法:

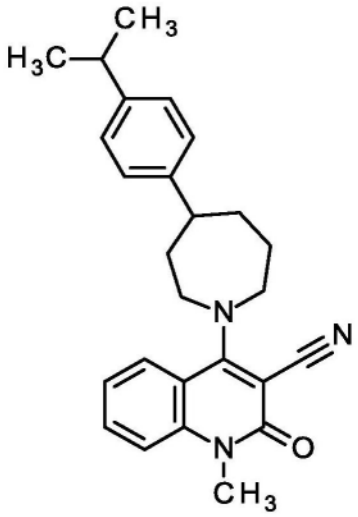
[4649] 仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:Chiralpak IA 5μ 250x30;洗脱剂A:2-甲氧基-2-甲基丙烷;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流量:50mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[4650] 分析型手性HPLC方法:

[4651] 仪器:Agilent 1260HPLC;色谱柱:Chiralpak IA 3μ100x4.6;洗脱剂A:2-甲氧基-2-甲基丙烷+0.1%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流量:1.4ml/min;温度:60℃;UV:254nm

[4652] 实施例118

[4653] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[4654] 

[4655] 外消旋标题化合物的制备参见实施例117。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例117)分离对映异构体以得到15mg标题化合物(95％纯度,7％收率)。

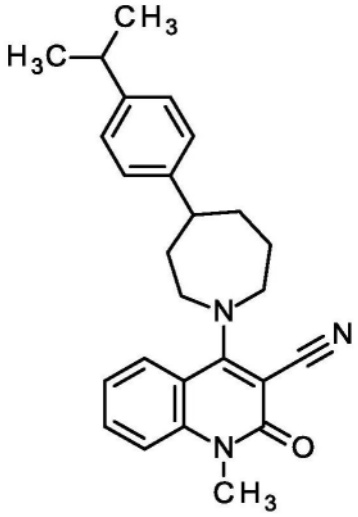
[4656] 分析型手性HPLC(方法参见实施例117):R_t＝2.44min。

[4657] 旋光度:$[\alpha]_D$＝+267°(c＝6mg/mL,氯仿)

[4658] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.19(d,6H),1.75-2.11(m,6H),2.80-2.93(m,2H),3.58(s,3H),3.65-3.76(m,2H),3.93-4.00(m,2H),7.15-7.23(m,4H),7.34(ddd,1H),7.57(dd,1H),7.71-7.76(m,1H),8.04(dd,1H)。

[4659] 实施例119

[4660] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[4-(丙-2-基)苯基]氮杂环庚烷-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[4661] 

[4662] 外消旋标题化合物的制备参见实施例117。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例117)分离对映异构体以得到12mg标题化合物(95％纯度,6％收率)。

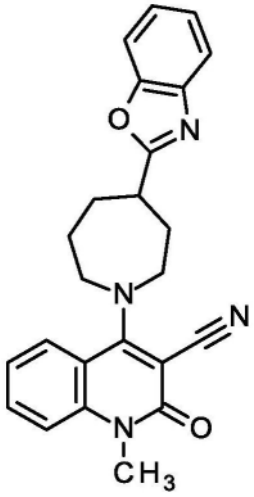
[4663] 分析型手性HPLC(方法参见实施例117):R_t＝3.22min。

[4664] 旋光度:$[\alpha]_D$＝-248°(c＝5mg/mL,氯仿)

[4665] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.19(d,6H),1.75-2.11(m,6H),2.80-2.93(m,2H),3.58(s,3H),3.65-3.76(m,2H),3.93-4.00(m,2H),7.15-7.23(m,4H),7.34(ddd,1H),7.57(dd,1H),7.71-7.76(m,1H),8.04(dd,1H)。

[4666] 实施例120

[4667] (rac)-4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

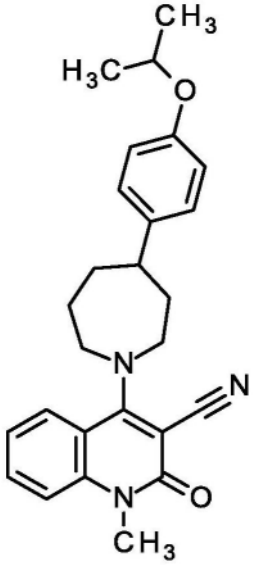
[4668] 

[4669] 将312mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.35mmol,CAS 150617-68-8),370mg 2-(氮杂环庚烷-4-基)-1,3-苯并噁唑(1.63mmol,中间体56)和380μL三乙胺(2.7mmol)在18mL 2-丙醇中在90℃下搅拌3.5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-3%),得到450mg标题化合物(95%纯度,79%收率)。

[4670] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.93-2.19(m,3H),2.20-2.31(m,1H),2.31-2.47(m,2H),3.46-3.56(m,1H),3.58(s,3H),3.63-3.73(m,1H),3.74-3.84(m,2H),3.84-3.95(m,1H),7.28-7.39(m,3H),7.58(d,1H),7.68-7.76(m,3H),7.97(dd,1H)。

[4671] 实施例121

[4672] (rac)-1-甲基-2-氧代-4-[4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4673] 

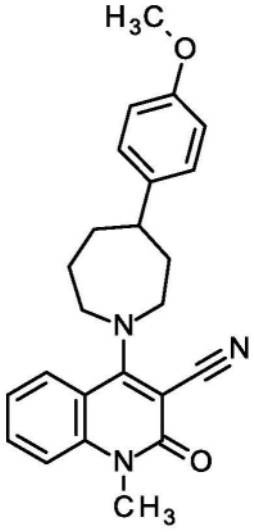
[4674] 将183mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(796μmol,CAS 150617-68-8),284mg 4-{4-[(丙-2-基)氧基]苯基}氮杂环庚烷(中间体58,1.04mmol)和220μL三乙胺

(1.6mmol)在8mL 2-丙醇中在90℃下搅拌5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-3%)得到180mg标题化合物(95%纯度,52%收率)。

[4675] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.24(d,6H),1.72-2.10(m,6H),2.79-2.91(m,1H),3.57(s,3H),3.63-3.75(m,2H),3.91-4.00(m,2H),4.51-4.59(m,1H),6.82-6.86(m,2H),7.16-7.21(m,2H),7.34(ddd,1H),7.57(dd,1H),7.70-7.76(m,1H),8.03(dd,1H)。

[4676] 实施例122

[4677] (rac)-4-[4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4678] 

[4679] 将250mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.14mmol,CAS 150617-68-8),282mg 4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷(1.37mmol,中间体62)和320μL三乙胺(2.3mmol)在7.5mL 2-丙醇中在90℃下搅拌2.5h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-1%)并通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到315mg标题化合物(95%纯度,68%收率)。

[4680] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.73-2.12(m,6H),3.58(s,3H),3.64-3.75(m,5H),3.92-4.00(m,2H),6.85-6.89(m,2H),7.19-7.24(m,2H),7.34(ddd,1H),7.55-7.59(m,1H),7.73(ddd,1H),8.04(dd,1H)。

[4681] 通过制备型手性HPLC将标题化合物(315mg)分离成对映异构体,得到对映异构体1(68mg,参见实施例124)和对映异构体2(64mg,参见实施例123)。

[4682] 制备型手性HPLC方法:

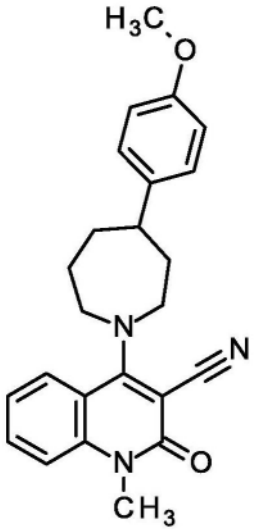
[4683] 仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:Chiralpak IA 5μ250x30;洗脱剂A:2-甲氧基-2-甲基丙烷;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流量:50mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[4684] 分析型手性HPLC方法:

[4685] 仪器:Agilent 1260HPLC;色谱柱:Chiralpak IA 3μ100x4.6;洗脱剂A:2-甲氧基-2-甲基丙烷+0.1%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流量:1.4mL/min;温度:60℃;UV:254nm

[4686] 实施例123

[4687] 4-[4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[4688] 

[4689] 外消旋标题化合物的制备参见实施例122。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例122)分离对映异构体以得到64mg标题化合物(95%纯度,14%收率)。

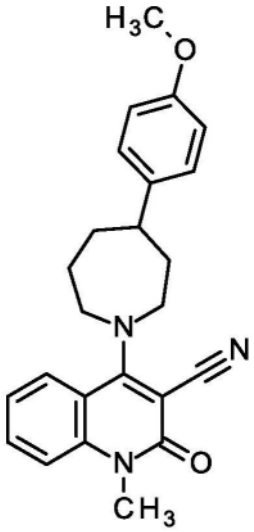
[4690] 分析型手性HPLC(方法参见实施例122):R_t=3.26min。

[4691] 比旋度:-255.9°(c=10mg/mL,氯仿)

[4692] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.73-2.12(m,6H),3.58(s,3H),3.64-3.75(m,5H),3.92-4.00(m,2H),6.85-6.89(m,2H),7.19-7.24(m,2H),7.34(ddd,1H),7.55-7.59(m,1H),7.73(ddd,1H),8.04(dd,1H)。

[4693] 实施例124

[4694] 4-[4-(4-甲氧基苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[4695] 

[4696] 外消旋标题化合物的制备参见实施例122。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例122)分离对映异构体以得到68mg标题化合物(95%纯度,15%收率)。

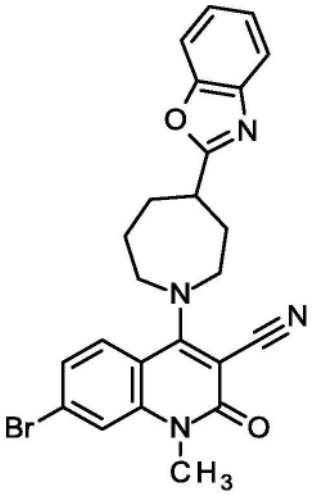
[4697] 分析型手性HPLC(方法参见实施例122):R_t=2.78min。

[4698] 比旋度:+319.4°(c=10mg/mL,氯仿)

[4699] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.73-2.12(m,6H),3.58(s,3H),3.64-3.75(m,5H),3.92-4.00(m,2H),6.85-6.89(m,2H),7.19-7.24(m,2H),7.34(ddd,1H),7.55-7.59(m,1H),7.73(ddd,1H),8.04(dd,1H)。

[4700] 实施例125

[4701] (rac)-4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4702] 

[4703] 将100mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(319μmol,中间体21),87.2mg 2-(氮杂环庚烷-4-基)-1,3-苯并噁唑(383μmol,中间体56)和89μL三乙胺(640μmol)在3.2mL 2-丙醇中在90℃下搅拌3h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到67mg标题化合物(95%纯度,42%收率)。

[4704] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92-2.17(m,3H),2.19-2.30(m,1H),2.31-2.46(m,2H),3.45-3.54(m,1H),3.54-3.59(m,3H),3.63-3.72(m,1H),3.73-3.84(m,2H),3.84-3.94(m,1H),7.32-7.40(m,2H),7.46(dd,1H),7.66-7.74(m,2H),7.78(d,1H),7.87(d,1H)。

[4705] 通过制备型手性HPLC将标题化合物(67mg)分离成对映异构体,得到对映异构体1(16mg,参见实施例127)和对映异构体2(16mg,参见实施例126)。

[4706] 制备型手性HPLC方法:

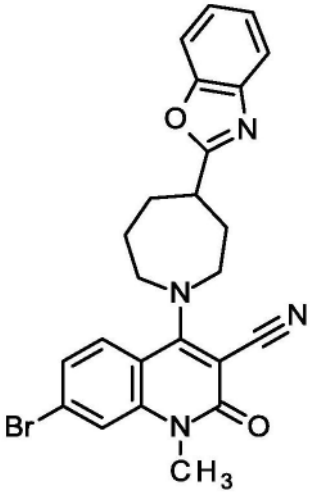
[4707] 仪器:Labomatic HD5000,Labocord-5000;Gilson GX-241,Labcol Vario 4000,柱:YMC Cellulose SB 5μ250x30mm;洗脱剂A:已烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:50%B;流量40.0mL/min;UV 254nm

[4708] 分析型手性HPLC方法:

[4709] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:YMC Cellulose SB 3μ100x4,6mm;洗脱剂A:已烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;梯度:20-50%B在7min内;流量1.4mL/min;温度:25℃;DAD 254nm

[4710] 实施例126

[4711] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[4712] 

[4713] 外消旋标题化合物的制备参见实施例125。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例125)分离对映异构体以得到16mg标题化合物(95％纯度,10％收率)。

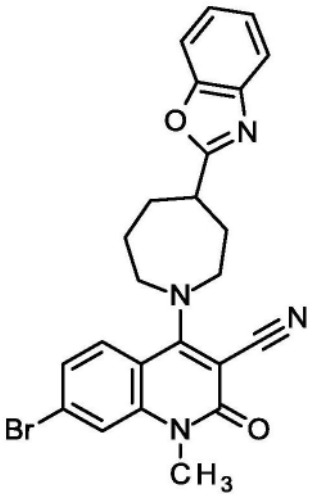
[4714] 分析型手性HPLC(方法参见实施例125):R_t＝4.83min。

[4715] 比旋度:+79.7°(c＝10mg/mL,氯仿)

[4716] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92-2.17(m,3H),2.19-2.30(m,1H),2.31-2.46(m,2H),3.45-3.54(m,1H),3.54-3.59(m,3H),3.63-3.72(m,1H),3.73-3.84(m,2H),3.84-3.94(m,1H),7.32-7.40(m,2H),7.46(dd,1H),7.66-7.74(m,2H),7.78(d,1H),7.87(d,1H)。

[4717] 实施例127

[4718] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[4719] 

[4720] 外消旋标题化合物的制备参见实施例125。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例125)分离对映异构体以得到16mg标题化合物(95％纯度,10％收率)。

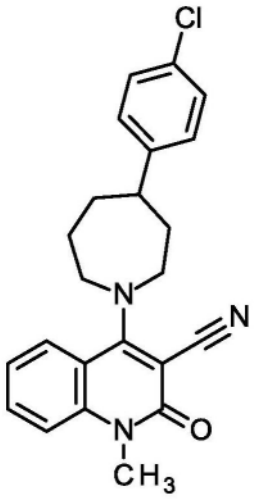
[4721] 分析型手性HPLC(方法参见实施例125):R_t＝4.09min。

[4722] 比旋度:-94.6°(c＝10mg/mL,氯仿)

[4723] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92-2.17(m,3H),2.19-2.30(m,1H),2.31-2.46(m,2H),3.45-3.54(m,1H),3.54-3.59(m,3H),3.63-3.72(m,1H),3.73-3.84(m,2H),3.84-3.94(m,1H),7.32-7.40(m,2H),7.46(dd,1H),7.66-7.74(m,2H),7.78(d,1H),7.87(d,1H)。

[4724] 实施例128

[4725] (rac)-4-[4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4726] 

[4727] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(436μmol,CAS 150617-68-8),140mg 4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷(567μmol,中间体65)和120μL三乙胺(870μmol)在4.4mL 2-丙醇中在90℃下搅拌7h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到127mg标题化合物(95%纯度,71%收率)。

[4728] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.75-2.13(m,7H),2.89-3.00(m,1H),3.58(s,3H),3.69(br d,2H),3.91-4.00(m,2H),7.30-7.39(m,5H),7.57(dd,1H),7.74(ddd,1H),8.03(dd,1H)。

[4729] 通过制备型手性HPLC将标题化合物(127mg)分离成对映异构体,得到对映异构体1(25mg,参见实施例130)和对映异构体2(25mg,参见实施例129)。

[4730] 制备型手性HPLC方法:

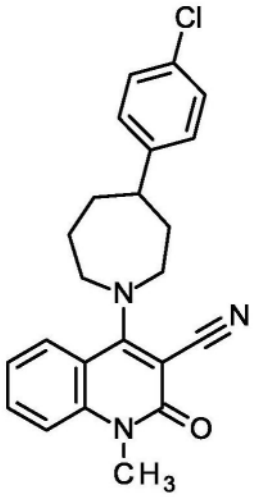
[4731] 仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Amylose SA 5μ250x30;洗脱剂A:2-甲氧基-2-甲基丙烷;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流量:50ml/min;温度:25℃;UV:254nm

[4732] 分析型手性HPLC方法:

[4733] 仪器:Agilent 1260HPLC;柱:YMC Amylose SA 3μ100x4.6;洗脱剂A:2-甲氧基-2-甲基丙烷+0.1%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:90%A+10%B;流量:1.4ml/min;温度:25℃;UV:254nm

[4734] 实施例129

[4735] 4-[4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[4736] 

[4737] 外消旋标题化合物的制备参见实施例128。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例128)分离对映异构体以得到25mg标题化合物(95％纯度,14％收率)。

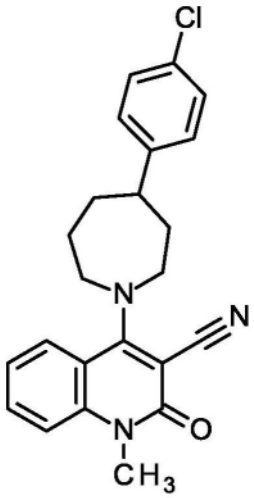
[4738] 分析型手性HPLC(方法参见实施例128):R_t＝5.74min。

[4739] 比旋度:-260.7°(c＝10mg/mL,氯仿)

[4740] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.75-2.13(m,7H),2.89-3.00(m,1H),3.58(s,3H),3.69(br d,2H),3.91-4.00(m,2H),7.30-7.39(m,5H),7.57(dd,1H),7.74(ddd,1H),8.03(dd,1H)。

[4741] 实施例130

[4742] 4-[4-(4-氯苯基)氮杂环庚烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[4743] 

[4744] 外消旋标题化合物的制备参见实施例128。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例128)分离对映异构体以得到25mg标题化合物(95％纯度,14％收率)。

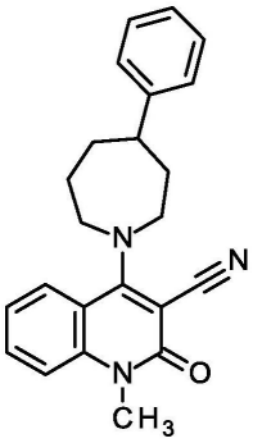
[4745] 分析型手性HPLC(方法参见实施例128):R_t＝2.67min。

[4746] 比旋度:+227.6°(c＝10mg/mL,氯仿)

[4747] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.75-2.13(m,7H),2.89-3.00(m,1H),3.58(s,3H),3.69(br d,2H),3.91-4.00(m,2H),7.30-7.39(m,5H),7.57(dd,1H),7.74(ddd,1H),8.03(dd,1H)。

[4748] 实施例131

[4749] (rac)-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

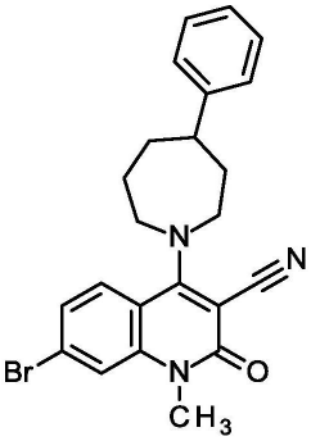
[4750] 

[4751] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(457μmol,CAS 150617-68-8),145mg 4-苯基氮杂环庚烷(686μmol,CAS 73252-01-4)和130μL三乙胺(910μmol)在3.0mL 2-丙醇中在90℃下搅拌6h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到108mg标题化合物(95%纯度,63%收率)。

[4752] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.78-2.15(m,7H),2.92(tt,1H),3.58(s,3H),3.65-3.75(m,2H),3.92-4.01(m,2H),7.10-7.28(m,1H),7.28-7.36(m,5H),7.55-7.59(m,1H),7.74(ddd,1H),8.04(dd,1H)。

[4753] 实施例132

[4754] (rac)-7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

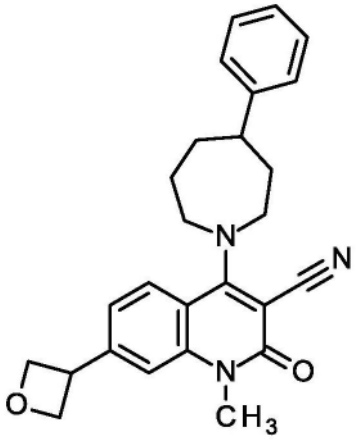
[4755] 

[4756] 将817mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体21,2.75mmol),727mg 4-苯基氮杂环庚烷(3.43mmol,CAS 73252-01-4)和770μL三乙胺(5.5mmol)在18.0mL 2-丙醇中在90℃下搅拌6h。将反应混合物用二氯甲醇稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到410mg标题化合物(95%纯度,32%收率)。

[4757] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01(br d,7H),2.84-2.96(m,1H),3.56(s,3H),3.65-3.77(m,2H),3.91-4.02(m,2H),7.19(s,1H),7.27-7.35(m,4H),7.49(dd,1H),7.77(d,1H),7.94(s,1H)。

[4758] 实施例133

[4759] (rac)-1-甲基-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

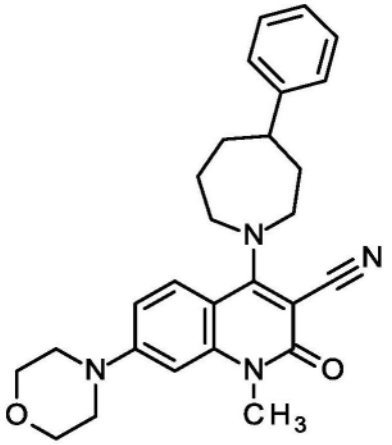
[4760] 

[4761] 将124mg 7-溴-4-[4-(4-氯苯氧基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(285μmol,实施例132),6.4mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(5.7μmol,CAS 870987-63-6)和199μL 2,6-二甲基吡啶(1.7mmol)在反应小瓶中溶解于2.5mL N,N-二甲基乙酰胺和6.5mL三氟甲苯中。在单独的小瓶中,通过将0.3mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(1.4μmol)和0.4mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1.4μmol)溶解于1.9mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入50μL 3-溴氧杂环丁烷(570μmol,CAS 39267-79-3)和88μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(285μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射20小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。得到5mg标题化合物(95%纯度,5%收率)

[4762] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.78-2.14(m,5H),2.86-2.98(m,1H),3.60(s,3H),3.64-3.77(m,3H),3.91-4.04(m,2H),4.39-4.49(m,1H),4.71(br d,2H),4.99(dd,2H),7.16-7.24(m,1H),7.26-7.36(m,5H),7.42-7.47(m,1H),7.47-7.52(m,1H),8.04(s,1H)。

[4763] 实施例134

[4764] (rac)-1-甲基-7-(吗啉-4-基)-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

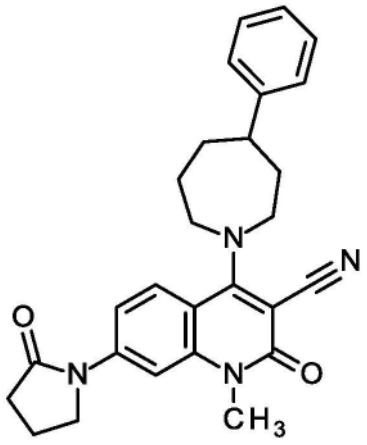
[4765] 

[4766] 向100mg 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基氮杂环庚烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(218μmol,实施例132)在640μL 1,4-二噁烷中的搅拌溶液中加入22.8mg吗啉(261μmol,CAS 110-91-8),142mg碳酸铯(435μmol)和17.1mg氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(21.8μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在110℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,并将水相用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到41mg标题化合物(95%纯度,40%收率)。

[4767] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-2.12(m,6H),2.85-2.98(m,1H),3.38-3.47(m,4H),3.54(s,3H),3.57-3.68(m,2H),3.70-3.80(m,4H),3.81-3.94(m,2H),6.65-6.74(m,1H),6.97-7.03(m,1H),7.15-7.24(m,1H),7.26-7.37(m,4H),7.83(d,1H)。

[4768] 实施例135

[4769] (rac)-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4770] 

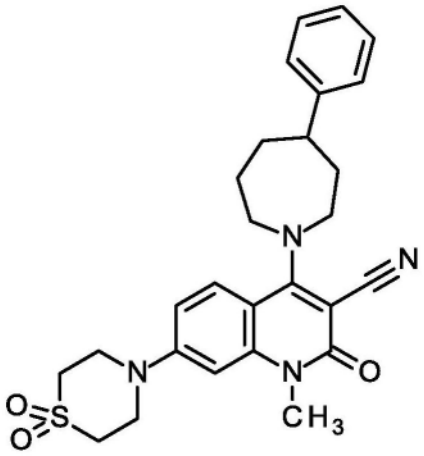
[4771] 将200mg 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基氮杂环庚烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(435μmol,实施例132),74.1mg吡咯烷-2-酮(871μmol,CAS 616-45-5),132mg碳酸钾(958μmol),16.6mg碘化亚铜(I)(87.1μmol)和154mg N,N-二甲基乙二胺(1.74mmol)在10mL甲苯中搅拌并将混合物在110℃下加热11h。将反应混合物用水稀释,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到135mg标题化合物(95%纯度,67%收率)。

[4772] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-2.16(m,8H),2.59(t,2H),2.86-2.96(m,1H),

3.55(s,3H),3.63-3.76(m,2H),3.91-4.01(m,4H),7.15-7.23(m,1H),7.29-7.33(m,4H),7.68(dd,1H),7.80(d,1H),8.03(d,1H)。

[4773] 实施例136

[4774] (rac)-7-(1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

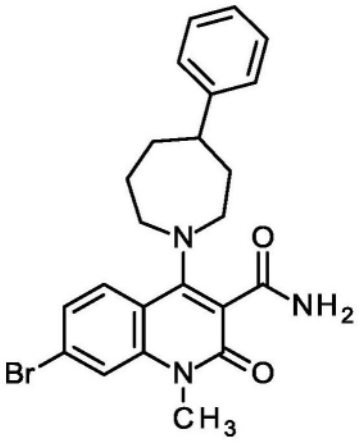
[4775] 

[4776] 向在570μL 1,4-二噁烷中的90mg 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基氮杂环庚烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(196μmol,实施例32)中加入31.8mg 1λ⁶-硫代吗啉-1,1-二酮(235μmol,CAS 39093-93-1),128mg碳酸铯(392μmol)和15.4mg氯(2-二环已基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(19.6μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在110℃下搅拌8h。将反应混合物用水稀释并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%)得到10mg标题化合物(95%纯度,10%收率)。

[4777] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.79-2.08(m,6H),2.86-2.96(m,1H),3.19(br s,4H),3.55-3.69(m,5H),3.81-3.93(m,2H),4.05(br s,4H),6.79(d,1H),7.07(dd,1H),7.15-7.24(m,1H),7.26-7.34(m,4H),7.85(d,1H)。

[4778] 实施例137

[4779] (rac)-7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4780] 

[4781] 将150mg 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基氮杂环庚烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-

腈(344μmol,实施例132),19.3mg乙酸钯(II)(85.9μmol)和102mg乙醛肟(1.72mmol)在5mL乙醇中在80℃下搅拌6h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到80mg标题化合物(95%纯度,49%收率)。

[4782] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-2.03(m,6H),2.82-2.94(m,1H),3.27-3.49(m,4H,partially below water signal),3.59(s,3H),7.13-7.23(m,1H),7.27-7.32(m,4H),7.47-7.58(m,2H),7.66(s,1H),7.74(d,1H),7.91(d,1H)。

[4783] 通过制备型手性HPLC将标题化合物(80mg)分离成对映异构体,得到对映异构体1(35mg,参见实施例138)和对映异构体2(36mg,参见实施例139)。

[4784] 制备型手性HPLC方法:

[4785] 仪器:Labomatic HD5000,Labocord-5000,Gilson GX-241,Labcol Vario 4000,

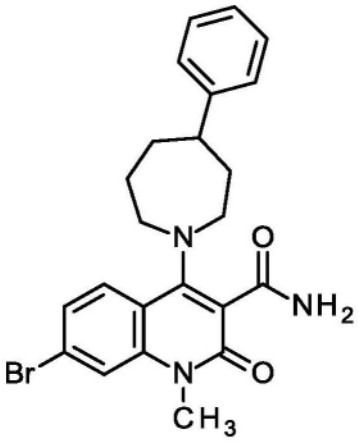
[4786] 柱:Chiralpak IG 5μ250x30mm;洗脱剂:乙腈/乙醇90:10;流量60.0mL/min;UV 254nm

[4787] 分析型手性HPLC方法:

[4788] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:Chiralpak IG 3μ100x4,6mm;洗脱剂:乙腈+0.1体积%二乙胺/乙醇85:15;流量1.4mL/min;温度:25℃;DAD 254nm

[4789] 实施例138

[4790] 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[4791] 

[4792] 外消旋标题化合物的制备参见实施例137。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例137)分离对映异构体以得到35mg标题化合物(99%纯度,22%收率)。

[4793] 分析型手性HPLC(方法参见实施例137):R_t=3.39min。

[4794] 比旋度:-126.1°(c=2.5mg/mL,甲醇)

[4795] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-2.03(m,6H),2.82-2.94(m,1H),3.27-3.49(m,4H,partially below water signal),3.59(s,3H),7.13-7.23(m,1H),7.27-7.32(m,4H),7.47-7.58(m,2H),7.66(s,1H),7.74(d,1H),7.91(d,1H)。

[4796] 实施例139

[4797] 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[4798] 外消旋标题化合物的制备参见实施例137。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例137)分离对映异构体以得到36mg标题化合物(99％纯度,23％收率)。

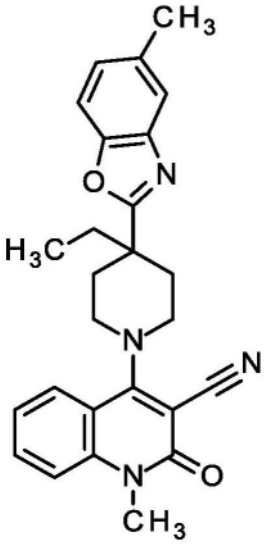
[4799] 分析型手性HPLC(方法参见实施例137):R_t＝5.93min。

[4800] 比旋度:137.0°(c＝2.2mg/mL,甲醇)

[4801] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-2.03(m,6H),2.82-2.94(m,1H),3.27-3.49(m,4H,partially below water signal),3.59(s,3H),7.13-7.23(m,1H),7.27-7.32(m,4H),7.47-7.58(m,2H),7.66(s,1H),7.74(d,1H),7.91(d,1H)。

[4802] 实施例140

[4803] 4-[4-乙基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

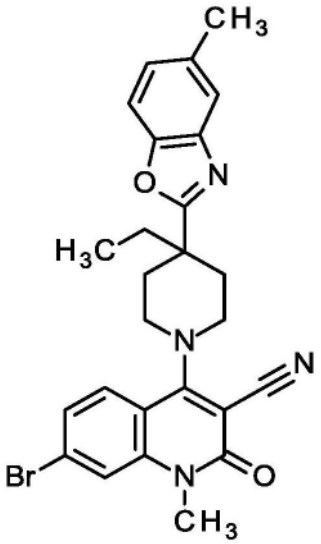
[4804] 

[4805] 将100g 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(457mmol,CAS 150617-68-8),112g 2-(4-乙基哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑(457mmol,中间体66)和130mL三乙胺(910mmol)在3mL 2-丙醇中在90℃下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积％氨32％)-梯度)纯化,得到110g标题化合物(99％纯度,56％收率)。

[4806] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.71(t,3H),1.87(q,2H),1.98-2.09(m,2H),2.43(s,3H),2.51-2.59(m,2H),3.42(br t,2H),3.55(s,3H),3.74(br d,2H),7.18-7.22(m,1H),7.30-7.36(m,1H),7.52-7.58(m,2H),7.61(d,1H),7.73(ddd,1H),7.88(dd,1H)。

[4807] 实施例141

[4808] 7-溴-4-[4-乙基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

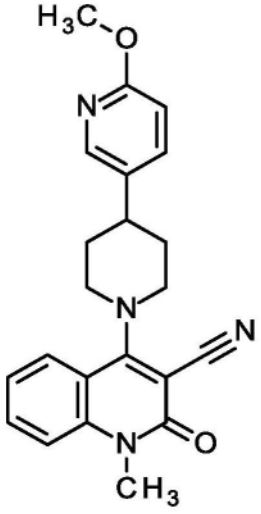
[4809] 

[4810] 将200mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(672μmol,中间体21),164mg 2-(4-乙基哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑(672mmol,中间体66)和190μL三乙胺(1.3mmol)在5.0mL 2-丙醇中在90℃下搅拌1.5h。将反应混合物用水和乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到105g标题化合物(99%纯度,31%收率)。

[4811] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.71(t,3H),1.81-1.91(m,2H),1.97-2.08(m,2H),2.51-2.58(m,2H),3.37-3.47(m,2H),3.50-3.58(m,3H),3.68-3.78(m,2H),7.20(dd,1H),7.47(dd,1H),7.55-7.58(m,1H),7.58-7.63(m,1H),7.74-7.81(m,H).

[4812] 实施例142

[4813] 4-[4-(6-甲氧基吡啶-3-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

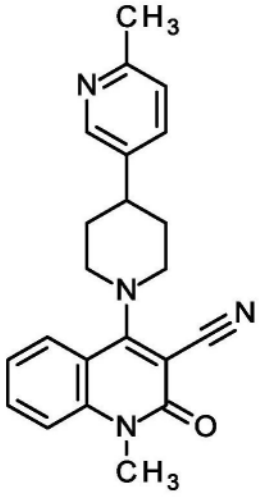
[4814] 

[4815] 将25mg 4-(6-甲氧基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(63.8μmol,中间体70)溶解于3mL甲醇中,加入2.5mg钯碳(10%,23.5μmol)并将混合物在氢气氛下在室温下搅拌7h。将反应混合物通过硅藻土(用水预洗涤的硅藻土垫)过滤,将滤饼用甲醇洗涤。减压浓缩滤液并将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到20mg标题化合物(95%纯度,84%收率)。

[4816] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.88-2.05(m,4H),2.83-2.96(m,1H),3.47-3.56(m,2H),3.58(s,3H),3.80-3.86(m,5H),6.81(d,1H),7.35(s,1H),7.55-7.60(m,1H),7.75(dt,2H),7.94(dd,1H),8.14(d,1H)。

[4817] 实施例143

[4818] 1-甲基-4-[4-(6-甲基吡啶-3-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

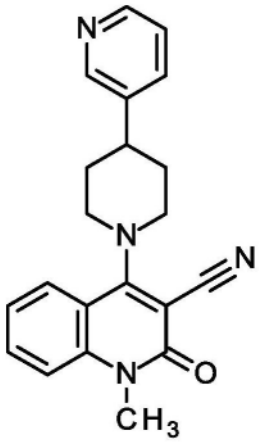
[4819] 

[4820] 将30mg 1-甲基-4-(6-甲基-3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(80.0μmol,中间体73)溶解于3mL甲醇中,加入3.0mg钯碳(10%,28.2μmol)并将混合物在氢气氛下在室温下搅拌8h。将反应混合物通过硅藻土(用水预洗涤的硅藻土垫)过滤,将滤饼用甲醇洗涤。减压浓缩滤液,并将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到20mg标题化合物(95%纯度,66%收率)。

[4821] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.88-2.07(m,4H),2.44(s,3H),2.87-2.97(m,1H),3.47-3.56(m,2H),3.57-3.61(m,3H),3.82(br s,2H),7.22(d,1H),7.35(s,1H),7.58(d,1H),7.75(s,1H),7.93-7.97(m,1H),8.44(d,1H)。

[4822] 实施例144

[4823] 1-甲基-2-氧代-4-[4-(吡啶-3-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4824] 

[4825] 将55mg 4-(3',6'-二氢[3,4'-联吡啶]-1'(2'H)-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(137μmol,中间体76)溶解于4mL甲醇中,加入5.5mg钯碳(10%,51.7μmol)并将混合物在氢气氛下在室温下搅拌8h。将反应混合物通过硅藻土(用水预洗涤的硅藻土垫)过滤,将滤饼用少量甲醇洗涤三次。减压浓缩滤液并将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化

硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到34mg标题化合物(95%纯度,69%收率)。

[4826] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.93-2.10(m,4H),2.91-3.03(m,1H),3.47-3.63(m,6H),3.85(br d,2H),7.31-7.41(m,2H),7.55-7.62(m,1H),7.75(ddd,1H),7.81(dt,1H),7.96(dd,1H),8.46(d,1H),8.60(d,1H)。

[4827] 实施例145

[4828] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

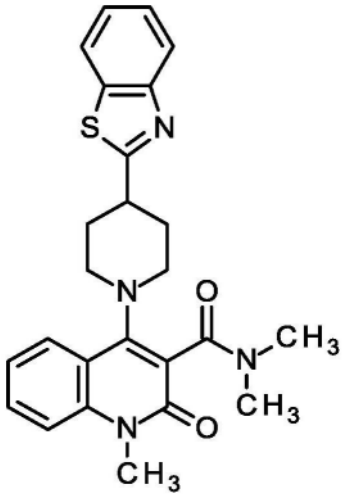
[4829] 将50mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-羧酸(119μmol,中间体80)溶解于1.0mL二氯甲烷中,加入120μL甲胺(2.0M的THF溶液,240μmol,CAS 74-89-5),83μL N,N-二异丙基乙胺(480μmol)和66.6mg PyBOP(143μmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:乙腈/水(0.1体积%羧酸)-乙腈15-55%),得到4.9mg标题化合物(95%纯度,9%收率)。

[4830] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01-2.15(m,2H)2.16-2.27(m,2H)2.75(d,3H)3.05-3.16(m,2H)3.34-3.43(m,3H)3.56-3.63(m,3H)7.29-7.37(m,1H)7.39-7.47(m,1H)7.47-7.57(m,2H)7.59-7.67(m,1H)7.91-8.03(m,2H)8.06-8.13(m,1H)8.14-8.25(m,1H)。

[4831] LC-MS(方法3):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=433$[M+H]^+$

[4832] 实施例146

[4833] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-N,N,1-三甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[4834] 

[4835] 将100mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-3-溴-1-甲基喹啉-2(1H)-酮(220μmol,中间体78)悬浮于5.0mL N-甲基甲胺(2.0M的THF溶液,9.9mmol)中,加入18mg 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)-二氯甲烷络合物(22.0μmol,CAS 95464-05-4)和61μL三乙胺(440μmol),并将混合物在一氧化碳气氛下在100℃下(15巴)下搅拌22h。将反应混合物冷却至室温和大气压。将混合物减压浓缩并将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到15.1mg标题化合物(95%纯度,15%收率)。

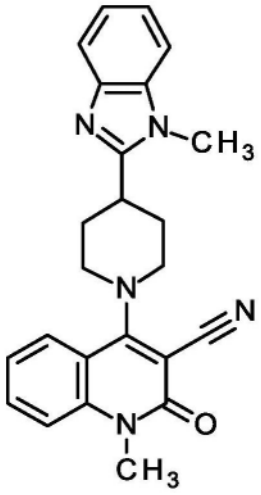
[4836] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.93-2.08(m,1H)2.15-2.29(m,3H)2.91(s,3H)

2.99(s,4H)3.09-3.20(m,2H)3.48(br d,1H)3.61(s,3H)7.31-7.38(m,1H)7.40-7.45(m,1H)7.47-7.58(m,2H)7.60-7.70(m,1H)7.93-8.03(m,2H)8.07-8.13(m,1H)。

[4837] LC-MS(方法1):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=448[M+H]$^+$

[4838] 实施例147

[4839] 1-甲基-4-[4-(1-甲基-1H-苯并咪唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

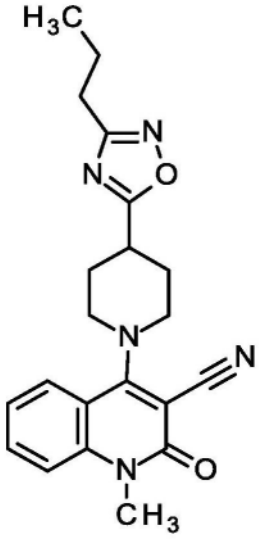
[4840] 

[4841] 将120mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(549μmol,CAS 150617-68-8)溶于2.6mL 2-丙醇中,加入142mg 1-甲基-2-(哌啶-4-基)-1H-苯并咪唑(659μmol,CAS 180160-86-5)和290μL N,N-二异丙基乙胺(1.6mmol),并将混合物在回流下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,将所得固体滤出并真空干燥,得到197mg标题化合物(96%纯度,87%收率)。

[4842] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.00-2.27(m,3H)2.06-2.24(m,1H)3.39-3.52(m,1H)3.53-3.72(m,5H)3.79-3.95(m,5H)7.12-7.28(m,2H)7.33-7.44(m,1H)7.45-7.64(m,3H)7.70-7.80(m,1H)7.84-7.97(m,1H)。

[4843] 实施例148

[4844] 1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

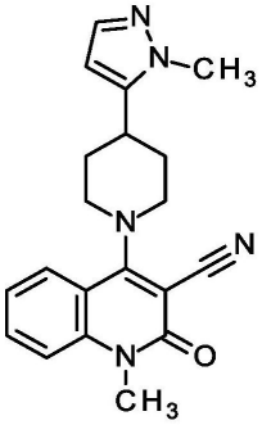
[4845] 

[4846] 将120mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(549μmol,CAS 150617-68-8)溶解于2.6mL 2-丙醇中,加入246mg 4-(3-丙基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶(1.26mmol,CAS 92837-03-0)并将混合物在100℃下的微波中搅拌45min。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,将所得固体滤出并真空干燥,得到142mg标题化合物(98%纯度,67%收率)。

[4847] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.94(t,3H)1.62-1.79(m,2H)1.97-2.15(m,2H)2.18-2.28(m,2H)2.63-2.76(m,2H)3.45(ddt,1H)3.51-3.65(m,5H)3.72-3.86(m,2H)7.31-7.38(m,1H)7.51-7.63(m,1H)7.67-7.76(m,1H)7.81-7.90(m,1H)。

[4848] 实施例149

[4849] 1-甲基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

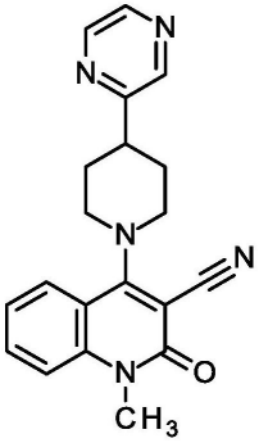
[4850] 

[4851] 将150mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(686μmol,CAS 150617-68-8)溶解于4.5mL 2-丙醇中,加入136mg 4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)哌啶(823μmol,CAS 640270-01-5)和190μL三乙胺(1.4mmol),并将混合物在90℃下加热3.5h。将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯并过滤悬浮液。洗涤滤饼并真空干燥,得到80mg标题化合物(95%纯度,32%收率)。

[4852] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.80-1.94(m,2H),1.99-2.08(m,2H),3.07-3.17(m,1H),3.49-3.57(m,2H),3.58(s,3H),3.77-3.86(m,5H),6.17(d,1H),7.31-7.39(m,2H),7.56-7.60(m,1H),7.75(s,1H),7.89(dd,1H)。

[4853] 实施例150

[4854] 1-甲基-2-氧代-4-[4-(吡嗪-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4855] 

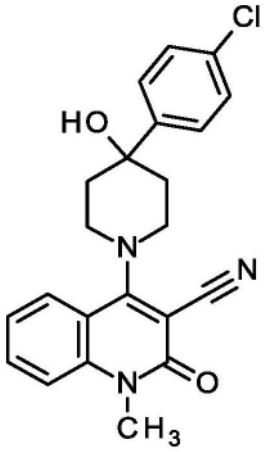
[4856] 将200mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(915μmol,CAS 150617-68-8)

溶解于6.0mL 2-丙醇中,加入179mg 2-(哌啶-4-基)吡嗪(1.10mmol,CAS 736134-74-0)和250μL三乙胺(1.8mmol),将混合物在90℃下加热6h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机层用水和盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到181mg标题化合物(95%纯度,54%收率)。

[4857] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01-2.17(m,4H),3.13-3.25(m,1H),3.50-3.63(m,5H),3.87(br d,2H),7.36(t,1H),7.58(d,1H),7.71-7.77(m,1H),7.88-7.92(m,1H),8.54(d,1H),8.63(dd,1H),8.72(d,1H)。

[4858] 实施例151

[4859] 4-[4-(4-氯苯基)-4-羟基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

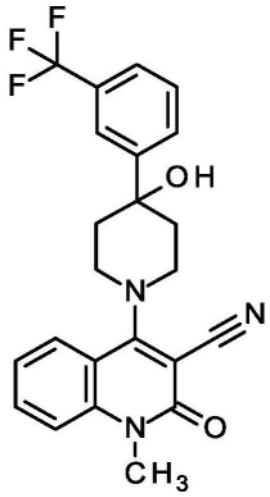
[4860] 

[4861] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(457μmol,CAS 150617-68-8)溶解于2.2mL 2-丙醇中,加入116mg 4-(4-氯苯基)哌啶-4-醇(549μmol,CAS 39512-49-7)和240μL N,N-二异丙基乙胺(1.4mmol),并将混合物在回流下加热2小时。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,将所得固体滤出并真空干燥,得到117mg标题化合物(98%纯度,64%收率)。

[4862] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.78(br d,2H)2.19-2.36(m,2H)3.53-3.70(m,5H)3.77-3.90(m,2H)5.39(s,1H)7.32-7.39(m,1H)7.39-7.48(m,2H)7.55-7.65(m,3H)7.69-7.78(m,1H)7.94-8.01(m,1H)。

[4863] 实施例152

[4864] 4-{4-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4865] 

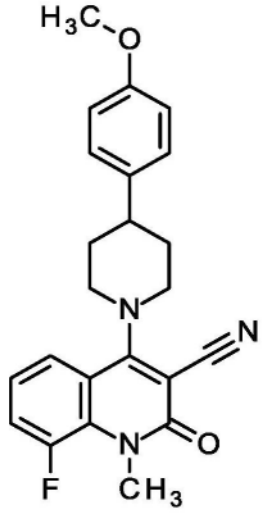
[4866] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(457μmol,CAS 150617-68-8)溶解于2.0mL 2-丙醇中,加入155mg 4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-4-醇氯化氢盐(1:1)(549μmol,CAS 2249-28-7)和240μL N,N-二异丙基乙胺(1.4mmol),并将混合物在90℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,将所得固体滤出,用乙醇洗涤并在100℃下真空干燥,得到173mg标题化合物(95%纯度,84%收率)。

[4867] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.77-1.84(m,2H)2.29-2.41(m,2H)3.54-3.70(m,5H)3.78-3.90(m,2H)5.53(s,1H)7.28-7.40(m,1H)7.54-7.68(m,3H)7.70-7.79(m,1H)7.86-8.06(m,3H)。

[4868] LC-MS(方法1):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=428$[M+H]^+$

[4869] 实施例153

[4870] 8-氟-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4871] 

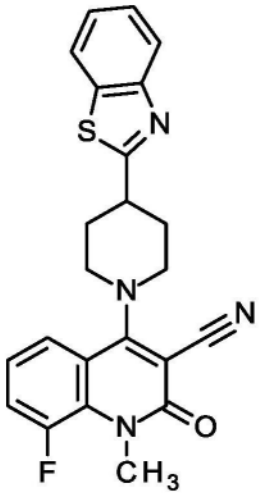
[4872] 将100mg 4-氯-8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(423μmol,中间体83),105mg 4-(4-甲氧基苯基)哌啶(549μmol,CAS 67259-62-5)和120μL三乙胺(850μmol)在2.8mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3.5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,并真空除去溶剂。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)以获得80mg的标题化合物(95%纯度,46%收率)。

[4873] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.85-2.01(m,4H),2.76-2.90(m,1H),3.43-3.57

(m,2H),3.67-3.75(m,6H),3.76-3.86(m,2H),6.87-6.94(m,2H),7.23-7.29(m,2H),7.29-7.37(m,1H),7.61(ddd,1H),7.75(d,1H)。

[4874] 实施例154

[4875] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

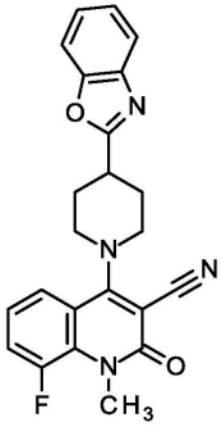
[4876] 

[4877] 将100mg 4-氯-8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(423μmol,中间体83),120mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑(549μmol,CAS 51784-73-7)和120μL三乙胺(850μmol)在2.8mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,并真空除去溶剂。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)以获得122mg标题化合物(95%纯度,66%收率)。

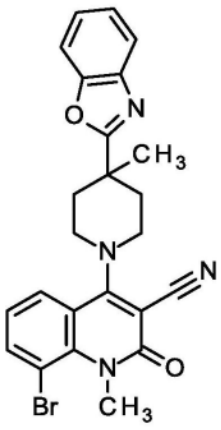
[4878] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.21(m,2H),2.27-2.38(m,2H),3.50-3.66(m,3H),3.71(d,3H),3.80-3.90(m,2H),7.29-7.38(m,1H),7.40-7.47(m,1H),7.48-7.55(m,1H),7.62(ddd,1H),7.71(d,1H),7.99(d,1H),8.10(d,1H)。

[4879] 表7:表7的以下实施例由指定的原料并根据实施例153的步骤制备。

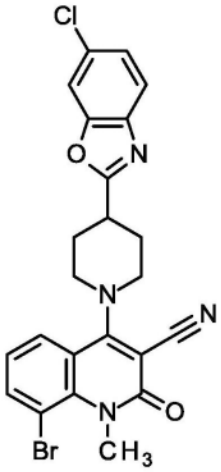
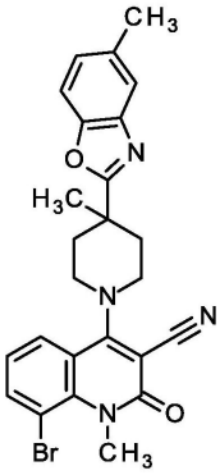
[4880]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
155		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体83和2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(CAS 51784-03-3)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.22 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.54-3.65 (m,

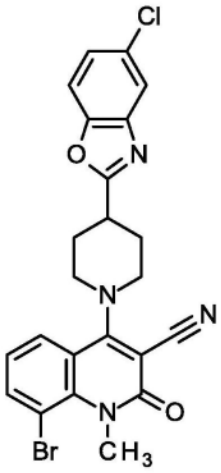
[4881]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				2H), 3.71 (d, 3H), 3.77-3.86 (m, 2H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 3H)。
156		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-8-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 86 和中间体 1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.45-1.55 (m, 3H), 2.07 (ddd, 2H), 3.52 (br t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H)。

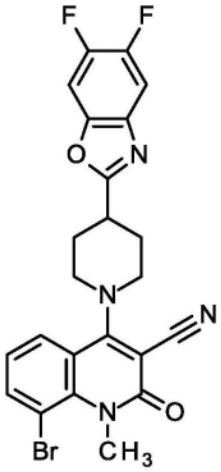
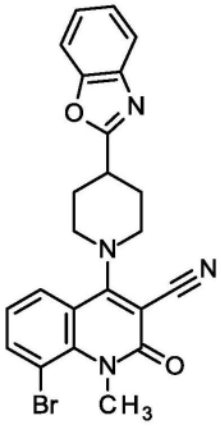
[4882]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
157		8-溴-4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 86 和中间体 7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.21 (m, 2H), 2.26-2.35 (m, 2H), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.79-3.88 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.84-7.89 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H)。
158		8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 86 和中间体 52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.49 (s, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.44-3.56 (m, 2H), 3.65-3.78 (m+s, 5H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.54-7.57 (m,

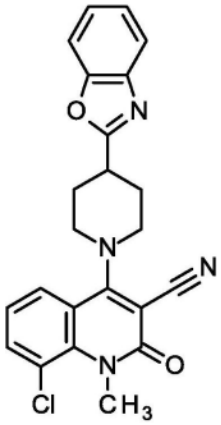
[4883]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.00 (dd, 1H)。
159		8-溴-4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 86 和中间体 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.21 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.79-3.87 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.43-7.46 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.83-7.89 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H)。

[4884]

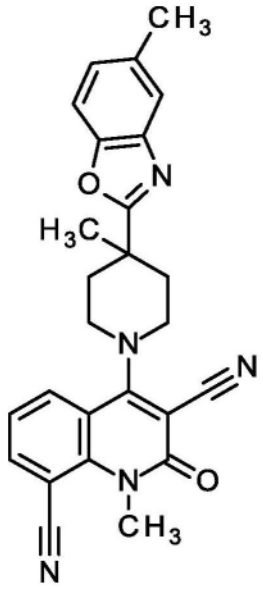
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
160		8-溴-4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 86 和中间体 12	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.07-2.19 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 2H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.79-3.87 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H)。
161		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 86 和 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 51784-03-3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.22 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.55-3.67 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.78-3.90 (m, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.68-7.77

[4885]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(m, 2H), 7.87 (dd, 1H), 8.01 (dd, 1H)。
162		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 89 和 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 51784-03-3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.09-2.22 (m, 2H), 2.27-2.37 (m, 2H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.79-3.89 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.69-7.76 (m, 2H), 7.80-7.86 (m, H).

[4886] 实施例163

[4887] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,8-二腈

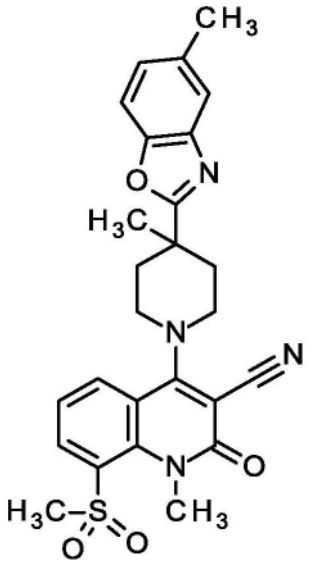
[4888] 

[4889] 将50mg 8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(102μmol,实施例158),2.6mg氯化钯(1-苯基烯丙基)二聚体(5.1μmol,CAS 12131-44-1),2.8mg 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁(5.1μmol,CAS 12150-46-8),14.3mg氰化锌(122μmol,CAS 557-21-1)和35μL N,N-二异丙基乙胺(200μmol)在1mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液用氩吹洗并在80℃下搅拌14小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液,混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层用防水过滤器过滤并真空浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:YMC Triart C_{18}5μm150x50mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸);梯度:0.00-0.50min56%B,0.51-8.50min 56-86%B),得到14.5mg标题化合物(99%纯度,32%收率)。

[4890] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.43-1.55(m,3H),1.99-2.13(m,2H),2.42(s,3H),3.44-3.59(m,2H),3.71(br d,2H),3.88(s,3H),7.15-7.25(m,1H),7.38-7.47(m,1H),7.52-7.65(m,2H),8.17(br t,H).

[4891] 实施例164

[4892] 8-(甲磺酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

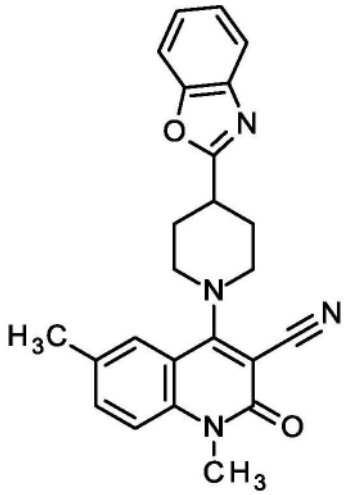
[4893] 

[4894] 将100mg 8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(193μmol,实施例158)在1.5mL DMSO中的溶液用氩气脱气。向混合物中加入31.2mg甲烷亚磺酸钠(290μmol,CAS 20277-69-4),79μL(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(9.5μmol,CAS 1121-22-8)和9.7mg三氟甲磺酸亚铜(I)-苯(2:2:1)(19.3μmol)。将反应在110℃下搅拌过夜。将混合物过滤并将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μ 100x30mm;流动相:水(0.2体积%氨水(32%)/乙腈)纯化,得到10mg标题化合物(95%纯度,11%收率)。

[4895] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H),2.00-2.13(m,3H),2.43(s,3H),3.48-3.58(m+s,5H),3.58-3.64(m,3H),3.68-3.79(m,2H),7.20(dd,1H),7.41(t,1H),7.54-7.57(m,1H),7.58-7.63(m,1H),8.10(dd,1H),8.40(dd,1H)。

[4896] 实施例165

[4897] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4898] 

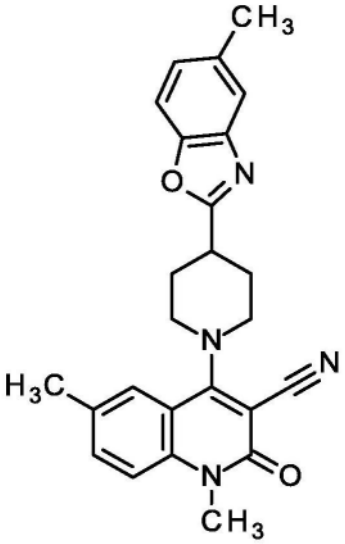
[4899] 将150mg 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.61mmol,中间体92),175mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.74mmol,CAS 51784-03-3)和0.17mL三乙胺(1.2mmol)在6.2mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反

应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到135mg标题化合物(纯度95%,收率53%)。

[4900] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09-2.22(m,2H),2.30-2.39(m,2H),2.41(s,3H),3.41-3.52(m,1H),3.53-3.66(m,5H),3.79-3.88(m,2H),7.35-7.41(m,2H),7.47-7.51(m,1H),7.56(d,1H),7.64(s,1H),7.71-7.76(m,H).

[4901] 实施例166

[4902] 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

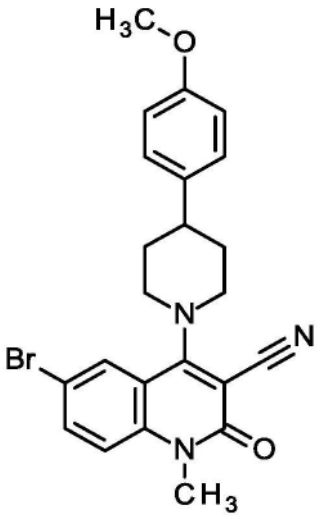
[4903] 

[4904] 将150mg 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.61mmol,中间体92),167mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.74mmol,CAS 199292-77-8)和0.17mL三乙胺(1.2mmol)在6.2mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到185mg标题化合物。

[4905] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.20(m,2H),2.26-2.36(m,2H),2.41(s,3H),2.44(s,3H),3.37-3.48(m,1H),3.53-3.65(m+s,5H),3.78-3.88(m,2H),7.16-7.22(m,1H),7.45-7.51(m,1H),7.51-7.54(m,1H),7.55-7.62(m,2H),7.62-7.67(m,1H)。

[4906] 实施例167

[4907] 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4908] 

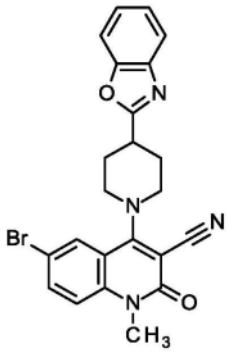
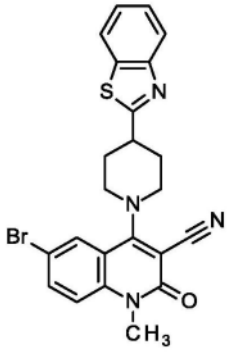
[4909] 将1.30g 6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(4.37mmol,中间体95)溶解于25mL 2-丙醇中,加入1g 4-(4-甲氧基苯基)哌啶(5.24mmol,CAS 67259-62-5)和2.3mL N,N-二异丙基乙胺(13mmol)并将混合物在90℃下加热2h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释,将所得固体滤出并真空干燥,得到1.82g标题化合物(95%纯度,87%收率)。

[4910] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.81-2.00(m,4H)2.78-2.92(m,1H)3.49-3.62(m,5H)3.74(s,3H)3.79-3.88(m,2H)6.86-6.94(m,2H)7.22-7.32(m,2H)7.48-7.61(m,1H)7.84-8.02(m,H).

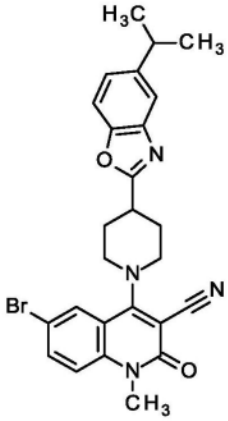
[4911] LC-MS(方法1):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=452[M+H]$^+$

[4912] 表8:表8的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

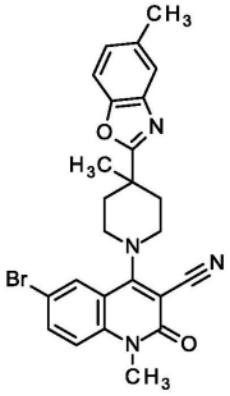
[4913]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
168		4-[4-(1,3- 苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 167 用中间体 95 和 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 51784-03-3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.22 (m, 2H) 2.27-2.41 (m, 2H) 3.42-3.51 (m, 1H) 3.53-3.70 (m, 5H) 3.79-3.88 (m, 2H) 7.30-7.43 (m, 2H) 7.49-7.61 (m, 1H) 7.65-7.82 (m, 2H) 7.85-8.00 (m, H).
169		4-[4-(1,3- 苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 167 用中间体 95 和 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噻唑（CAS 51784-73-7）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.05-2.18 (m, 2H) 2.29-2.41 (m, 2H) 3.52-3.70 (m, 6H) 3.81-3.92 (m, 2H) 7.40-7.47 (m, 1H)

[4914]

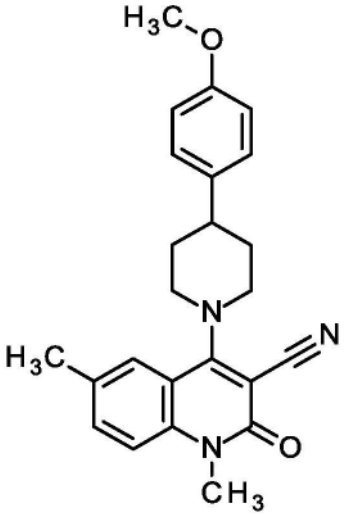
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				7.48-7.59 (m, 2H) 7.86-7.91 (m, 1H) 7.92-7.96 (m, 1H) 7.98-8.03 (m, 1H) 8.07-8.13 (m, 1H)。
170		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 153 用中间体 95 和中间体 6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.25 (d, 6H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 2H), 2.97-3.09 (m, 1H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.54-3.67 (m, 5H), 3.78-3.87 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.64 (br d, 2H), 7.87-7.95 (m, H).

[4915]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
171		6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例153用中间体95和中间体52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50 (s, 3H), 1.98-2.10 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 3.45-3.57 (m, 5H), 3.68-3.78 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H)。

[4916] 实施例172

[4917] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4918] 

[4919] 向100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例167)在3.5mL脱气THF中的搅拌溶液中加入37.7mg 2,4,4,5,5-五甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(265μmol,CAS 94242-85-0),800μL磷酸钾(0.50M的水溶液,400μmol)和26.1mg氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联

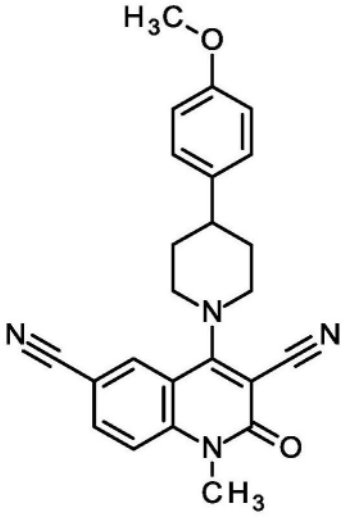
苯)]钯(II)(33.2μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在70℃下搅拌过夜。此后,加入水并用二氯甲烷萃取(2x)反应。将有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到26.4mg标题化合物(95%纯度,29%收率)。

[4920] LC-MS(方法1):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=389[M+H]$^+$

[4921] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.85-1.99(m,4H)2.42(s,3H)2.83(dt,1H)3.45-3.54(m,2H)3.56(s,3H)3.74(s,3H)3.77-3.88(m,2H)6.85-6.95(m,2H)7.22-7.32(m,2H)7.46-7.53(m,1H)7.54-7.62(m,1H)7.64-7.72(m,1H)。

[4922] 实施例173

[4923] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈

[4924] 

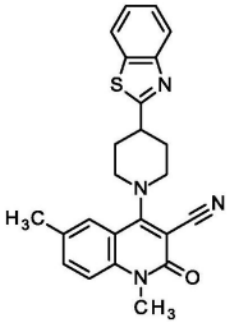
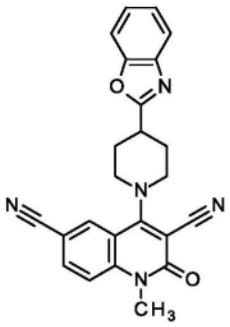
[4925] 向在2mL N,N-二甲基乙酰胺中的100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例167)中加入99.0mg氰化亚铜(I)(1.11mmol)并将混合物在微波中在150℃下搅拌12h。将混合物冷却至室温,过滤并通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)。将不纯的产物从乙醇中结晶。通过过滤收集沉淀并真空干燥,得到5.7mg标题化合物(90%纯度,5%收率)。

[4926] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.80-2.03(m,4H)2.75-2.90(m,1H)3.50-3.63(m,5H)3.74(s,3H)3.86(br d,2H)6.86-6.95(m,2H)7.28(d,2H)7.69-7.76(m,1H)8.06-8.16(m,1H)8.23-8.31(m,1H)。

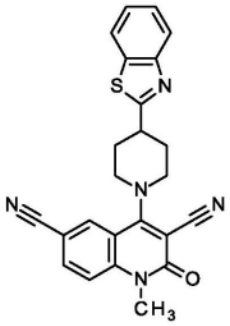
[4927] LC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=399[M+H]$^+$

[4928] 表9:表9的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

[4929]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
174		4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例172用实施例169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.21 (m, 2H) 2.29-2.35 (m, 2H) 2.41 (s, 3H) 3.51-3.67 (m, 6H) 3.81-3.94 (m, 2H) 7.39-7.70 (m, 5H) 7.95-8.07 (m, 1H) 8.06-8.17 (m, 1H)。
175		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈	类似于实施例173用实施例168	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.13-2.26 (m, 2H) 2.32-2.34 (m,

[4930]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				2H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.57-3.60 (m, 3H) 3.61-3.71 (m, 2H) 3.83-3.92 (m, 2H) 7.36-7.43 (m, 2H) 7.70-7.77 (m, 3H) 8.08-8.17 (m, 1H) 8.23-8.27 (m, 1H)。LC-MS（方法3）：R_t = 1.08 min ; MS (ESIpos):m/z = 410 $[M+H]^+$
176		4-[4-(1,3- 苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈	类似于实施例 173 用实施例 169	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.12-2.25 (m, 2H) 2.30-2.35 (m, 2H) 3.51-3.61 (m, 4H) 3.62-3.72 (m, 2H) 3.84-3.96 (m, 2H)

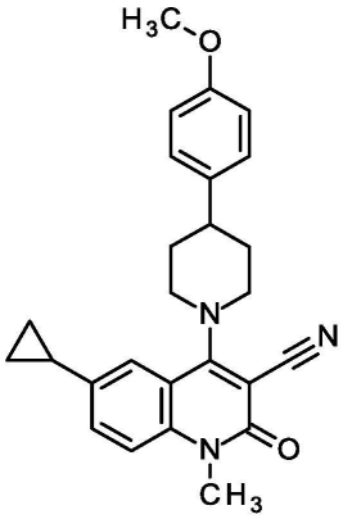
[4931]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				7.39-7.46 (m, 1H) 7.47-7.57 (m, 1H) 7.67-7.77 (m, 1H) 7.97-8.05 (m, 1H) 8.09-8.14 (m, 2H) 8.21-8.31 (m, 1H)。

[4932] 实施例177

[4933] 6-环丙基-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4934]



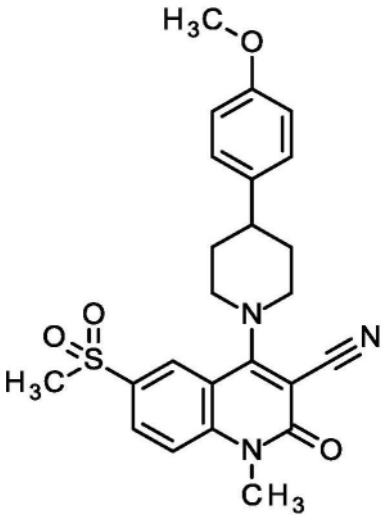
[4935] 向100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例167)于4.0mL脱气THF中的搅拌溶液中加入74.3mg 2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(442μmol,CAS 126689-01-8),1.1mL磷酸钾(0.50M的水溶液,550μmol)和26.1mg氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II)(33.2μmol)。将混合物在70℃下搅拌过夜。此后,加入水并用二氯甲烷萃取(2x)反应。将有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到38.9mg标题化合物(95%纯度,40%收率)。

[4936] LC-MS(方法1):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=415$[M+H]^+$

[4937] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.68-0.74(m,2H)0.98-1.06(m,2H)1.83-2.01(m,4H)2.03-2.15(m,1H)2.77-2.92(m,1H)3.46-3.58(m,5H)3.74(s,3H)3.77-3.88(m,2H)6.85-6.96(m,2H)7.24-7.30(m,2H)7.40-7.51(m,2H)7.51-7.57(m,1H)。

[4938] 实施例178

[4939] 6-(甲磺酰基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4940] 

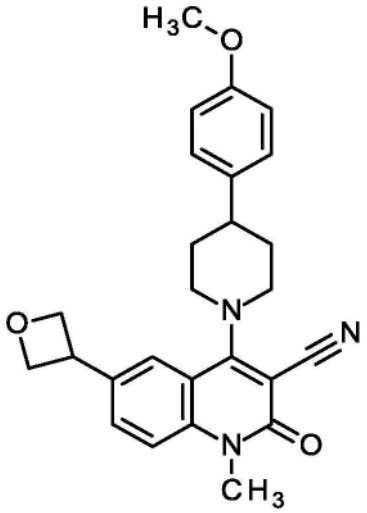
[4941] 将100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例167)在4mL DMSO中的溶液用氩气脱气。向混合物中加入33.9mg甲烷亚磺酸钠(332μmol,CAS 20277-69-4),11μL(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(91μmol,CAS 1121-22-8)和4.2mg三氟甲磺酸亚铜(I)-苯(2:2:1)(22.1μmol)。将反应在110℃下搅拌过夜。将混合物过滤并将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到36mg标题化合物(95%纯度,34%收率)。

[4942] LC-MS(方法1):R_t=1.10min;MS(ESIpos):m/z=452$[M+H]^+$

[4943] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.82-2.03(m,4H)2.82-2.97(m,1H)3.29(s,3H)3.52-3.64(m,5H)3.74(s,3H)3.86-3.95(m,2H)6.90-6.95(m,2H)7.20-7.27(m,2H)7.77-7.84(m,1H)8.17-8.22(m,1H)8.32-8.37(m,1H)。

[4944] 实施例179

[4945] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-6-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4946] 

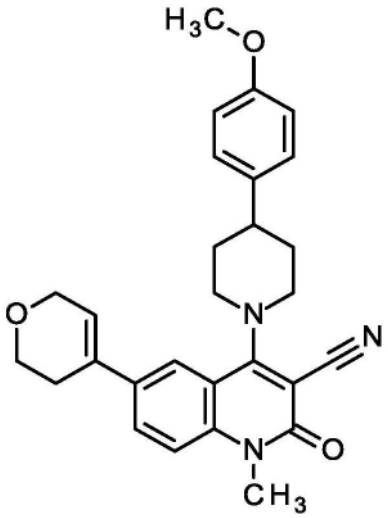
[4947] 将100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹

啉-3-腈(221μmol,实施例167),4.96mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)(4.42μmol),68μL三(三甲基甲硅烷基)硅烷(220μmol)和141mg碳酸钠(1.33mmol)悬浮于4.0mL三氟甲苯中。在单独的小瓶中,将240μg氯化镍(II)二甲氧基乙烷加合物(1.1μmol)和300μg 4,4'二叔丁基-2,2'联吡啶(1.1μmol)溶解在2.0mL N,N-二甲基乙酰胺中,并搅拌5min。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中,并使氩气鼓泡通过溶液在保持5min。然后加入83μL 3-溴氧杂环丁烷(990μmol,CAS 39267-79-3)。微波小瓶(置于水浴中以保持温度低于35℃)随后被两个40W Kessil LED Aquarium灯(各40W,4cm距离)照射20小时。将反应混合物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μ100x30mm;流动相:水(0.2体积%氨水(32%)/乙腈)-梯度)纯化,得到44.1mg标题化合物(95%纯度,44%收率)。LC-MS(方法1):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=431$[M+H]^+$

[4948] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.85-2.01(m,4H)2.80-2.92(m,1H)3.48-3.62(m,5H)3.74(s,3H)3.86(br d,2H)4.30-4.43(m,1H)4.61(t,2H)5.01(dd,2H)6.86-6.95(m,2H)7.21-7.31(m,2H)7.53-7.65(m,1H)7.78-7.94(m,H).

[4949] 实施例180

[4950] 6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4951] 

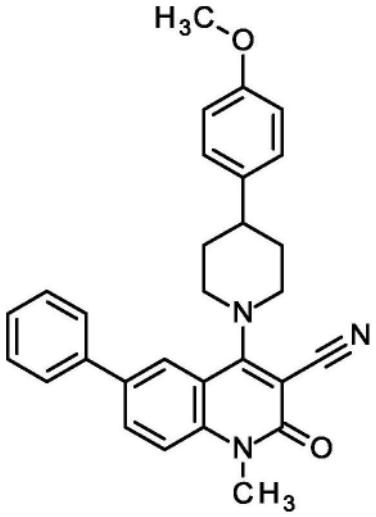
[4952] 向100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例167)于3.5mL脱气THF中的搅拌溶液中加入55.7mg4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-3,6-二氢-2H-吡喃(265μmol,CAS 287944-16-5),800μL磷酸钾(0.50M的水溶液,400μmol)和26.1mg氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(33.2μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水并将反应用二氯甲烷萃取(2x)。将有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇;95:5)纯化,得到14mg标题化合物(95%纯度,14%收率)。

[4953] LC-MS(方法1):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=456$[M+H]^+$

[4954] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.83-2.03(m,4H)2.52-2.56(m,2H)2.80-2.92(m,1H)3.48-3.62(m,5H)3.74(s,3H)3.82-3.92(m,4H)4.21-4.31(m,2H)6.36-6.47(m,1H)6.86-6.95(m,2H)7.21-7.31(m,2H)7.53-7.60(m,1H)7.77-7.84(m,1H)7.86-7.96(m,1H)。

[4955] 实施例181

[4956] 4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-6-苯基-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4957] 

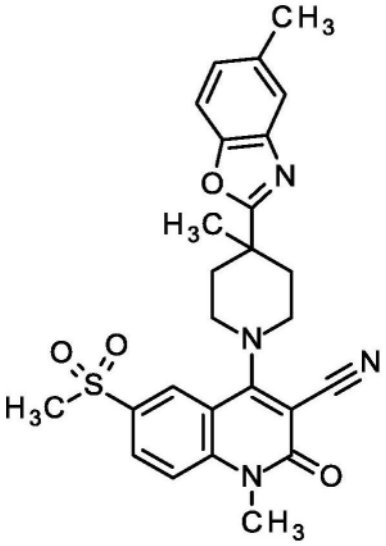
[4958] 向100mg 6-溴-4-[4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(221μmol,实施例167)在3.5mL脱气THF中的搅拌溶液中加入32.3mg苯基硼酸(265μmol;CAS 98-80-6),800μL磷酸钾(0.50M的水溶液,400μmol)和26.1mg氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(33.2μmol,CAS 1310584-14-5)。将混合物在70℃下搅拌过夜。此后,加入水并用二氯甲烷萃取(2x)反应。将有机相经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯;4:6)以得到42mg的标题化合物(95%纯度,41%收率)。

[4959] LC-MS(方法1):R_t=1.44min;MS(ESIpos):m/z=450$[M+H]^+$

[4960] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.85-2.04(m,4H)2.81-2.93(m,1H)3.52-3.65(m,5H)3.73(s,3H)3.91-3.99(m,2H)6.85-6.96(m,2H)7.23-7.30(m,2H)7.36-7.44(m,1H)7.48-7.55(m,2H)7.64-7.69(m,1H)7.70-7.76(m,2H)8.03-8.12(m,H).

[4961] 实施例182

[4962] 6-(甲磺酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

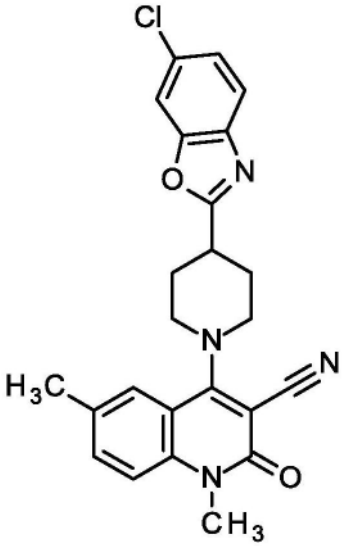
[4963] 

[4964] 将100mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(193μmol,实施例171)在1.5mL DMSO中的溶液用氩气脱气。向混合物中加入31.2mg甲烷亚磺酸钠(290μmol,CAS 20277-69-4),79μL(1S,2S)-环已烷-1,2-二胺(9.5μmol,CAS 1121-22-8)和9.7mg三氟甲磺酸亚铜(I)-苯(2:2:1)(19.3μmol)。将反应在110℃下搅拌过夜。将混合物过滤并将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到30mg标题化合物(98%纯度,31%收率)。

[4965] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H),1.96-2.10(m,2H),2.41(s,3H),3.29(s,3H),3.51-3.64(m+s,5H),3.76-3.88(m,2H),7.18-7.24(m,1H),7.55-7.64(m,2H),7.79(d,1H),8.18(dd,1H),8.29(d,1H)。

[4966] 实施例183

[4967] 4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

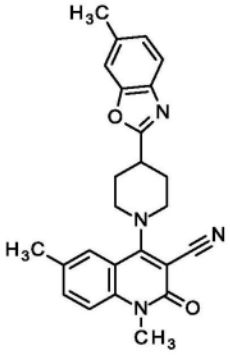
[4968] 

[4969] 将120mg 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.49mmol,中间体92),146mg 6-氯-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.59mmol,中间体7)和0.14mL三乙胺(0.98mmol)在4.9mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18}5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到58mg标题化合物(95%纯度,26%收率)。

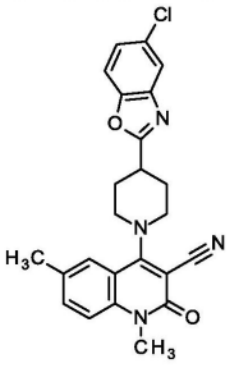
[4970] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.21(m,2H),2.28-2.37(m,2H),2.41(s,3H),3.43-3.53(m,1H),3.53-3.65(m+s,5H),3.83(br d,2H),7.41-7.46(m,1H),7.46-7.52(m,1H),7.55-7.60(m,1H),7.63(s,1H),7.76(d,1H),7.95(d,1H)。

[4971] 表10:表10的以下实施例由指定的原料并根据实施例183中所述的步骤制备。

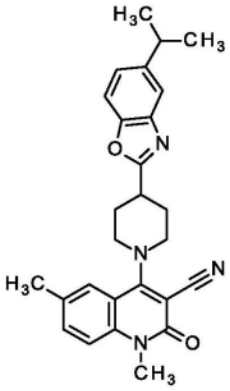
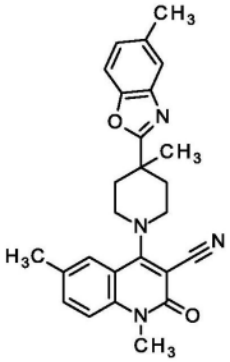
[4972]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
184		1,6-二甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 92 和 6-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 951921-15-6）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.20 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.41 (s,

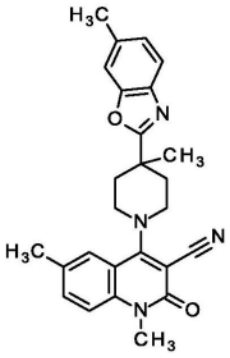
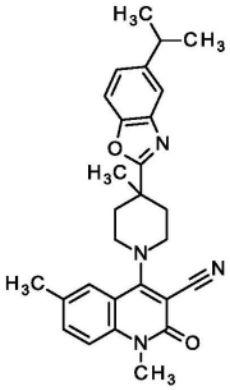
[4973]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				3H), 2.44 (s, 3H), 3.37-3.48 (m, 1H), 3.52-3.64 (m+s, 5H), 3.77-3.88 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H)。
185		4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 92 和中间体 9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.21 (m, 2H), 2.30-2.38 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.53-3.65 (m+s, 5H), 3.78-3.88 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.78 (d,

[4974]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				1H), 7.87 (d, 1H)。
186		1,6-二甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 92 和中间体 6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.25 (d, 6H), 2.08-2.21 (m, 2H), 2.26-2.36 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.97-3.09 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.53-3.65 (m+s , 5H), 3.78-3.88 (m, 2H), 7.27 (dd, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 4H)。
187		1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 92 和中间体 52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50 (s, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.44-3.57 (m+s , 5H),

[4975]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				3.68-3.79 (m, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.53-7.58 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.64 (s, 1H)。
188		1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 92 和中间体 96	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50 (s, 3H), 2.02-2.12 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.44-3.57 (m, 5H), 3.68-3.78 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 4H)。
189		1,6-二甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	中间体 92 和中间体 11	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.25 (d, 6H), 1.49 (s, 3H), 2.06 (br s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.97-3.09

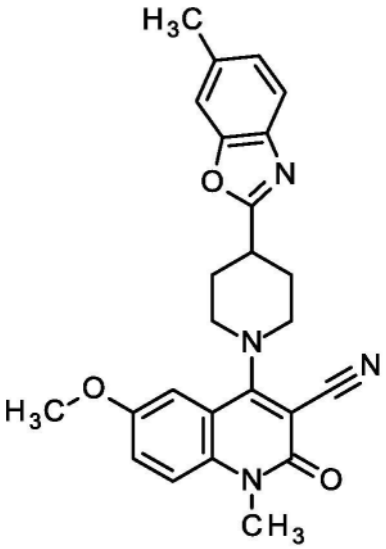
[4976]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(m, 1H), 3.45-3.57 (m+s, 5H), 3.69-3.79 (m, 2H), 7.28 (dd, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 3H)。

[4977] 实施例190

[4978] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4979]



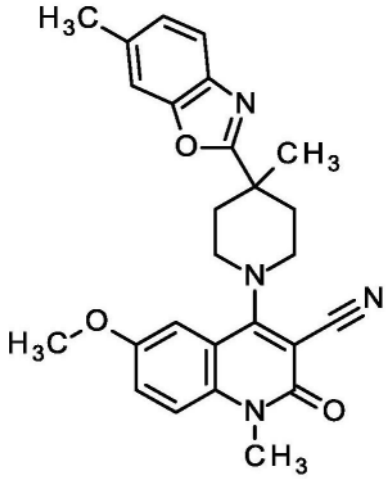
[4980] 将100mg 4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.4mmol,中间体99),104mg 6-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.48mmol,CAS 951921-15-6)和0.11mL三乙胺(0.8mmol)在5.7mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到72mg标题化合物(95%纯度,40%收率)。

[4981] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03-2.18(m,2H),2.30-2.38(m,2H),2.44(s,3H),3.39-3.49(m,1H),3.54-3.64(m+s,5H),3.78-3.89(m+s,5H),7.18(dd,1H),7.24(d,1H),7.38-7.42(m,1H),7.51-7.57(m,2H),7.57-7.63(m,1H)。

[4982] 实施例191

[4983] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧

代-1,2-二氢喹啉-3-腈

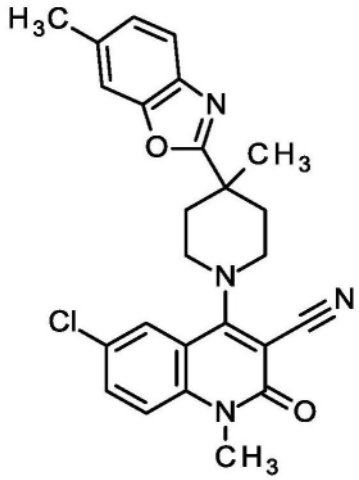
[4984] 

[4985] 将100mg 4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.4mmol,中间体99),111mg 6-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.48mmol,中间体95)和0.11mL三乙胺(0.8mmol)在5.7mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到12mg标题化合物(95%纯度,6%收率)。

[4986] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H),2.00-2.11(m,2H),2.44(s,3H),3.41-3.52(m,2H),3.53-3.59(m,3H),3.68-3.78(m,2H),3.87(s,3H),7.17-7.22(m,1H),7.23-7.29(m,1H),7.40(dd,1H),7.52-7.55(m,2H),7.63(d,1H)。

[4987] 实施例192

[4988] 6-氯-1-甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[4989] 

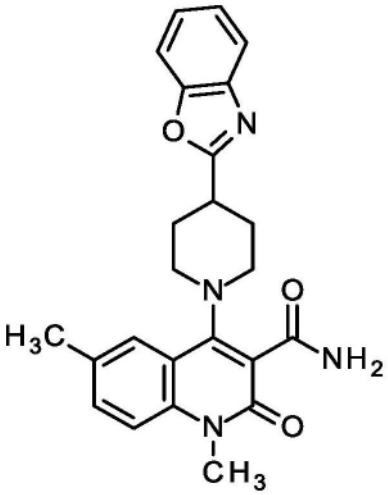
[4990] 将90mg 4,6-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.36mmol,中间体100),98mg 6-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.43mmol,中间体95)和0.1mL三乙胺(0.7mmol)在5mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物在DMSO中搅拌,并在24小时后出现沉淀,将其通过过滤收集并用乙酸乙酯洗涤,得到60mg标题化合物(95%纯度,36%

收率)。

[4991] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.51(s,3H),2.02-2.14(m,2H),2.45(s,3H),3.52-3.64(m,2H),3.81-3.91(m,2H),3.95(s,3H),7.20(dd,1H),7.30(d,1H),7.52-7.56(m,2H),7.63(d,1H),7.83(d,1H)。

[4992] 实施例193

[4993] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

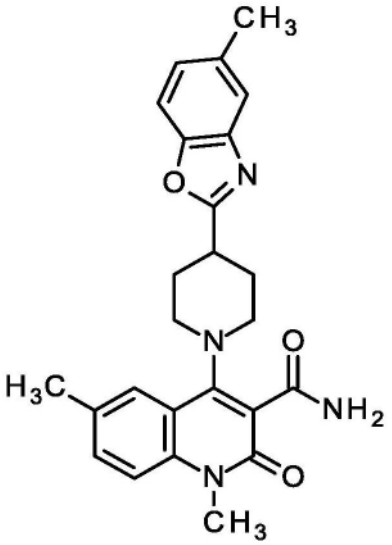
[4994] 

[4995] 将75mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例165,179μmol),10mg乙酸钯(II)(45μmol)和117.2mg乙醛肟(1.72mmol)在10mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将溶剂真空除去。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到38mg标题化合物(95%纯度,48%收率)。

[4996] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.17(m,2H),2.20-2.29(m,2H),2.41(s,3H),3.11-3.29(m,3H),3.36-3.44(m,2H),3.57(s,3H),7.34-7.42(m,2H),7.42-7.51(m,3H),7.66-7.77(m,4H)。

[4997] 实施例194

[4998] 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

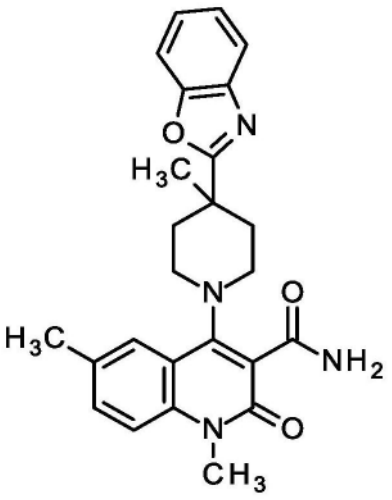
[4999] 

[5000] 将90mg 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例166,207μmol),11.6mg乙酸钯(II)(52μmol)和122.4mg乙醛肟(2.08mmol)在11mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将溶剂真空除去。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到100mg标题化合物(95%纯度)。

[5001] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.15(m,2H),2.19-2.27(m,2H),2.41(s,3H),2.44(s,3H),3.14-3.26(m,3H),3.35-3.35(m,1H),3.35-3.43(m,2H),3.57(s,3H),7.16-7.21(m,1H),7.41-7.49(m,3H),7.52(d,1H),7.59(d,1H),7.68(s,H).

[5002] 实施例195

[5003] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5004] 

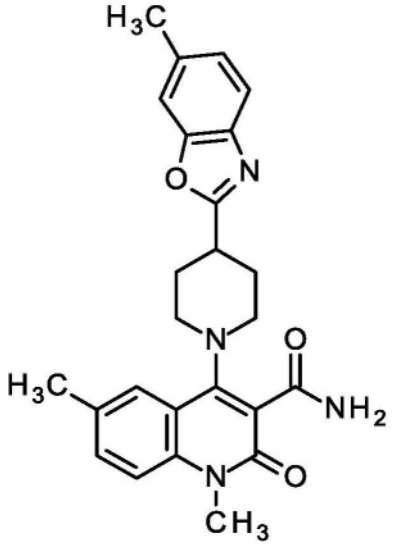
[5005] 将70mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例214,161μmol),9mg乙酸钯(II)(40μmol)和95mg乙醛肟(1.6mmol)在8.9mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将溶剂真空除去。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge

C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到42mg标题化合物(95%纯度,57%收率)。

[5006] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.47(s,3H),2.02(br d,2H),2.43(s,3H),3.05-3.16(m,2H),3.54(s,3H),7.34-7.48(m,5H),7.53-7.60(m,1H),7.70(s,1H),7.71-7.82(m,H).

[5007] 实施例196

[5008] 1,6-二甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

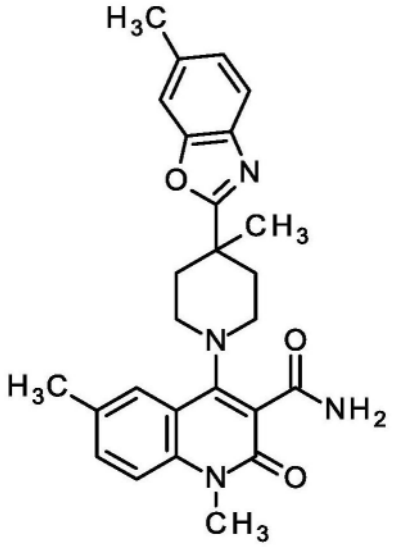
[5009] 

[5010] 将170mg 1,6-二甲基-4-[4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例184,392μmol),22mg乙酸钯(II)(98μmol)和232mg乙醛肟(4mmol)在22mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将溶剂真空除去。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到75mg标题化合物(95%纯度,42%收率)。

[5011] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.13(m,2H),2.23(br dd,2H),2.40-2.43(m,3H),2.44(s,3H),3.15-3.24(m,3H),3.38(br d,2H),3.56(s,3H),7.18(dd,1H),7.41-7.48(m,3H),7.51-7.53(m,1H),7.59(d,1H),7.68(s,H).

[5012] 实施例197

[5013] 1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

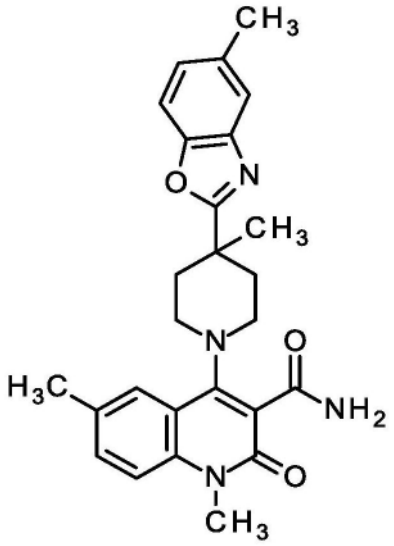
[5014] 

[5015] 将170mg 1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例188,379μmol),21mg乙酸钯(II)(95μmol)和224mg乙醛肟(3.8mmol)在21mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将溶剂真空除去。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到130mg标题化合物(95%纯度,73%收率)。

[5016] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 1.45(s,3H),1.95-2.04(m,2H),2.41-2.48(m+2s,8H),3.09(br s,2H),3.23-3.32(m,2H),3.54(s,3H),7.16-7.21(m,1H),7.37-7.40(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.43-7.47(m,1H),7.53-7.57(m,2H),7.61(d,1H),7.69(s,1H)。

[5017] 实施例198

[5018] 1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5019] 

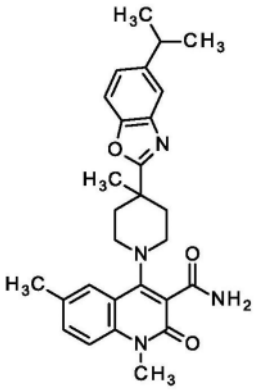
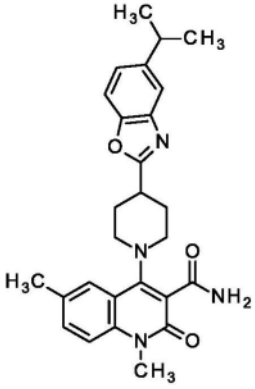
[5020] 将140mg 1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例187,312μmol),17.5mg乙酸钯(II)(78μmol)和184mg乙醛肟(3.1mmol)在17mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两

次,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并将溶剂真空除去。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到45mg标题化合物(95%纯度,31%收率)。

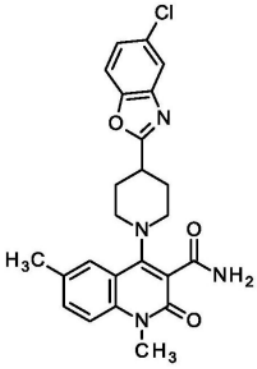
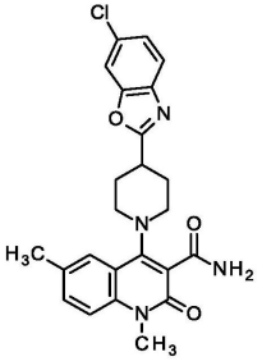
[5021] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.45(s,3H),1.99(br s,2H),2.43(m+s,8H),3.09(br s,2H),3.23-3.32(m,2H),3.54(s,3H),7.17-7.21(m,1H),7.37-7.40(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.43-7.47(m,1H),7.51-7.57(m,2H),7.57-7.62(m,1H),7.69(s,1H)。

[5022] 表11:表11的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

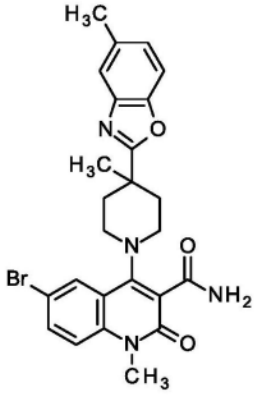
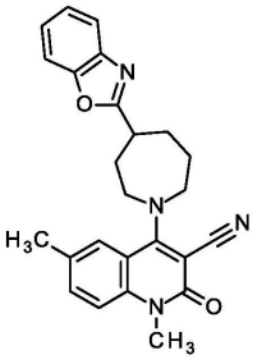
[5023]

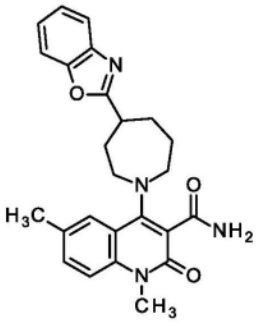
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
199		1,6-二甲基-4-{4-甲基-4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例 198 用实施例 189	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.26 (d, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.95-2.06 (m, 2H), 2.40 – 2.49 (m+s，5 H，部分在 DMSO 下)，3.15 (s, 3H), 3.25-3.32 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 7.26 (dd, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.69 (s, 1H)。
200		1,6-二甲基-2-氧代-4-{4-[5-(丙-2-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例 198 用实施例 186	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.25 (d, 6H), 2.03-2.16 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.15-3.26 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.57 (s, 3H),

[5024]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				7.24-7.29 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 3H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.68 (s, H).
201		4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例 198 用实施例 185	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.17 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.14-3.31 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 7.41-7.49 (m, 4H), 7.68 (br s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.86 (d, 1H)。
202		4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例 198 用实施例 183	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.16 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.14-3.30 (m, 3H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.68 (s, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.94 (d,

[5025]

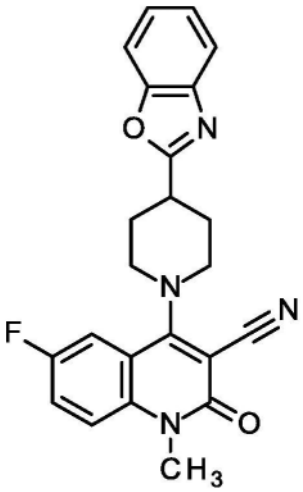
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				1H)。
203		6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例 198 用实施例 171	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (s, 3H), 1.92-2.02 (m, 2H), 2.40-2.48 (m+s , 5H), 3.04-3.13 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.97 (d, 1H)。
204		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 183 用中间体 92 和中间体 56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.93-2.18 (m, 3H), 2.20-2.31 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 5H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 3H), 3.62-3.70 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.86-3.96 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H),

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				7.46-7.50 (m, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.74-7.78 (m, 1H)。
205		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)氮杂环庚烷-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例198用实施例204	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.86-1.98 (m, 2H), 2.04-2.24 (m, 2H), 2.25-2.36 (m, 3H), 2.38-2.42 (m, 3H), 3.39-3.51 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.63 (br d, 1H), 7.67-7.75 (m, 3H)。

[5026]

[5027] 实施例206

[5028] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5029] 

[5030] 将120mg 4-氯-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(507μmol,中间体103)

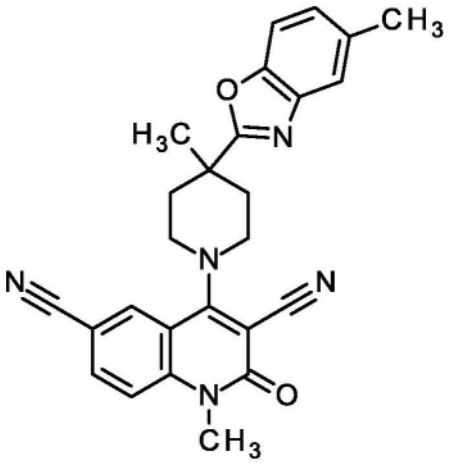
溶解于3.4mL 2-丙醇中,加入260μL N,N-二异丙基乙胺(1.5mmol)和130mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(609μmol,CAS 51784-03-3),并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体,用水、较少乙醇和己烷洗涤,得到203mg标题化合物(100%纯度,99%收率)。

[5031] LC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=403[M+H]$^+$

[5032] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.23(m,3H)2.27-2.37(m,3H)3.37-3.53(m,2H)3.58(s,5H)3.60-3.67(m,2H)3.77-3.89(m,3H)7.33-7.42(m,3H)7.54-7.61(m,2H)7.61-7.70(m,3H)7.70-7.78(m,3H)。

[5033] 实施例207

[5034] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈

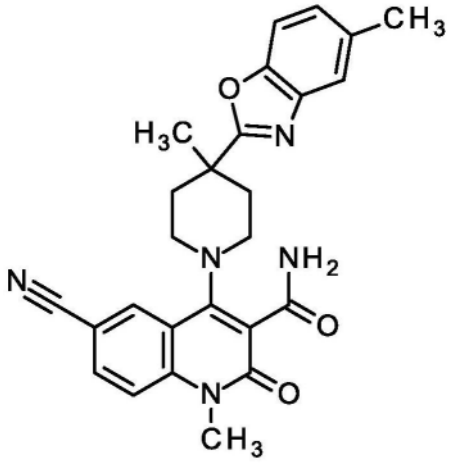
[5035] 

[5036] 将50mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(102μmol,实施例171),2.6mg氯化钯(1-苯基烯丙基)二聚体(5.1μmol,CAS 12131-44-1),2.8mg 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁(5.1μmol,CAS 12150-46-8),14.3mg氰化锌(122μmol,CAS 557-21-1)和35μL N,N-二异丙基乙胺(200μmol)在1mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液用氩气吹洗并在80℃下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液并将混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层通过防水过滤器过滤并真空浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到18.2mg标题化合物(99%纯度,40%收率)。

[5037] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.31(s,3H),1.82-1.91(m,2H),2.24(s,3H),2.36(br d,2H),3.31-3.42(m+s,5H),3.50-3.57(m,2H),6.98(dd,1H),7.23-7.28(m,1H),7.29-7.32(m,1H),7.32-7.37(m,1H),7.70(dd,1H),7.95(d,1H)。

[5038] 实施例208

[5039] 6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

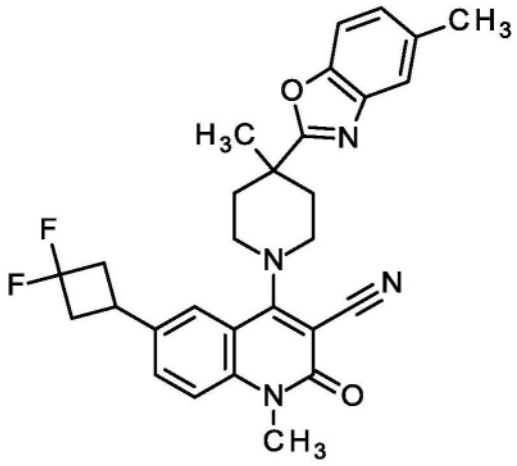
[5040] 

[5041] 将30mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(59μmol,实施例203),1.5mg氯化钯(1-苯基烯丙基)二聚体(2.9μmol,CAS 12131-44-1),1.6mg 1,1-双(二苯基膦基)二茂铁(2.9μmol,CAS 12150-46-8),8.3mg氰化锌(71μmol,CAS 557-21-1)和21μL N,N-二异丙基乙胺(120μmol)在0.5mL N,N-二甲基乙酰胺中的溶液用氩气吹洗并在80℃下搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠水溶液,将混合物用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层通过防水过滤器过滤并真空浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到13.5mg标题化合物(99%纯度,50%收率)。

[5042] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.48(s,3H),1.98-2.08(m,2H),2.43-2.46(m,3H),2.47-2.58(m,2H),3.09-3.22(m,2H),3.26-3.36(m,2H),3.58(s,3H),6.09(br s,1H),6.54(br s,1H),7.18(dd,1H),7.43-7.47(m,1H),7.48-7.50(m,1H),7.53(d,1H),7.86(dd,1H),8.28(d,1H)。

[5043] 实施例209

[5044] 6-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5045] 

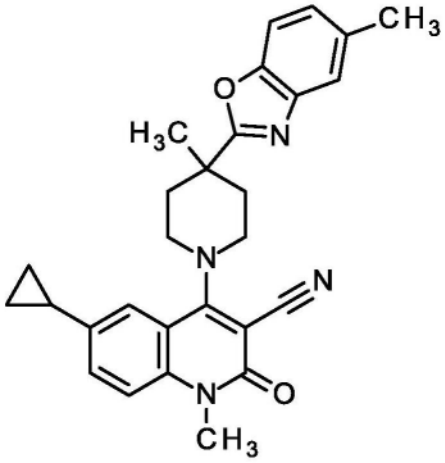
[5046] 将80mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(163μmol,实施例171),3.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(3.3μmol,CAS 870987-63-6)和110μL 2,6-二甲基吡啶(1mmol)在反应小瓶中溶解于2mL 1,2-二甲氧基乙

烷中。在单独的小瓶中,通过将1.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(8.1μmol)和2.2mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(8.1μmol)溶解于1mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入89μL 3-溴-1,1-二氟环丁烷(730μmol,CAS 1310729-91-9)和50μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(160μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射20小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)纯化,得到12mg的标题化合物(95%纯度,14%收率)。

[5047] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H),2.01-2.12(m,2H),2.43(s,3H),2.68-2.82(m,2H),3.00-3.14(m,2H),3.45-3.61(m,5H),3.70-3.80(m,2H),7.05(s,1H),7.21(dd,1H),7.51-7.58(m,2H),7.58-7.64(m,1H),7.68-7.74(m,H).

[5048] 实施例210

[5049] 6-环丙基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

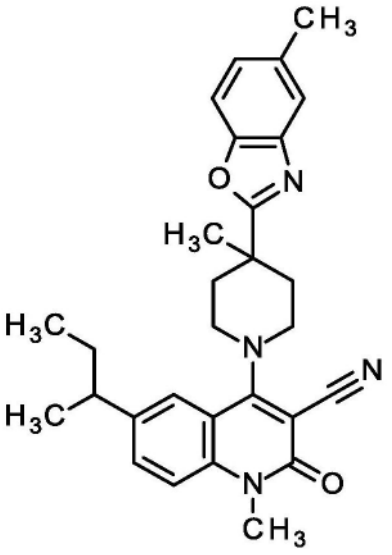
[5050] 

[5051] 将50mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(102μmol,实施例171),8.8mg二-μ-碘双(三叔丁基膦基)二钯(I)(10μmol,CAS 166445-62-1)和1mL甲苯(预先用氩气吹洗)的溶液加入到反应容器中,将容器密封并将混合物在室温下搅拌10min。逐滴加入610μL环丙基溴化锌(0.5M的THF溶液,305μmol,CAS 126403-68-7)并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物通过二氧化硅塞(silica plug)过滤,用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗涤,将有机相真空浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到29.8mg标题化合物(100%纯度,65%收率)。

[5052] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 0.69-0.74(m,2H),0.97-1.05(m,2H),1.51(s,3H),1.97-2.11(m,3H),2.44(s,3H),2.53-2.62(m,2H),3.49-3.58(m,5H),3.68-3.76(m,2H),7.19(dd,1H),7.32-7.36(m,1H),7.36-7.40(m,1H),7.43-7.48(m,1H),7.49-7.51(m,1H),7.52-7.55(m,1H)。

[5053] 实施例211

[5054] 6-(丁-2-基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

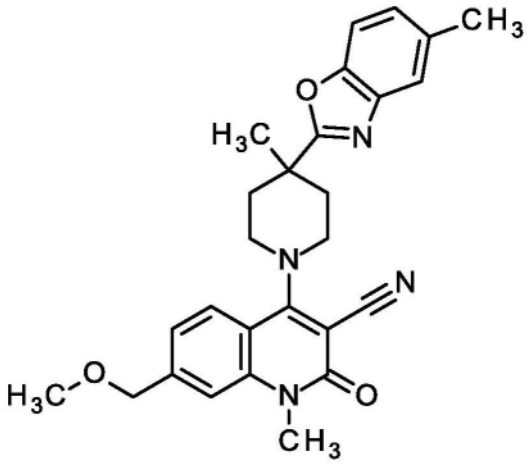
[5055] 

[5056] 将80mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(163μmol,实施例171),3.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(3.3μmol,CAS 870987-63-6)和110μL 2,6-二甲基吡啶(1mmol)在反应小瓶中溶解于2mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将1.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(8.1μmol)和2.2mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(8.1μmol)溶解于1mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入80μL 2-溴丁烷(730μmol,CAS 78-76-2)和50μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(160μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射6小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到20mg标题化合物(92%纯度,24%收率)。

[5057] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 0.79(t,3H),1.24(d,3H),1.50(s,3H),1.53-1.69(m,2H),2.00-2.12(m,2H),2.43(s,3H),2.69-2.81(m,1H),3.44-3.57(m,5H),3.69-3.79(m,2H),7.20(dd,1H),7.50(d,1H),7.55-7.58(m,1H),7.58-7.65(m,3H).

[5058] 实施例212

[5059] 7-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

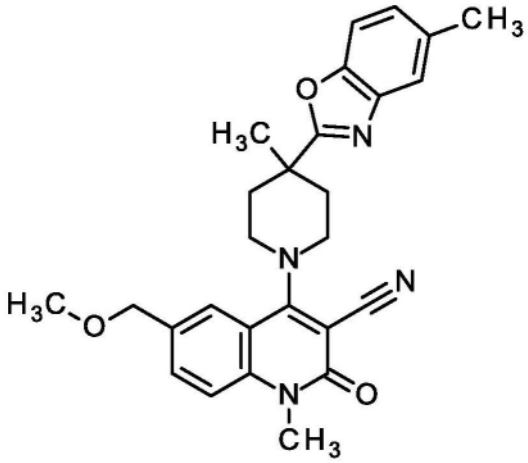
[5060] 

[5061] 将60mg 7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(122μmol,实施例110),2.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(2.4μmol,CAS 870987-63-6)和5.7mg磷酸氢二钾(33μmol)在反应小瓶中溶解于0.6mL N,N-二甲基乙酰胺中。在单独的小瓶中,通过将0.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(3.6μmol)和0.9mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(3.6μmol)溶解于2.4mL二噁烷中,然后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入33mg三氟(甲氧基甲基)硼酸钾(220μmol,CAS 910251-11-5)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射16小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。得到20mg标题化合物(95%纯度,35%收率)。

[5062] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H),1.99-2.12(m,2H),2.43(s,3H),3.36(s,3H),3.43-3.59(m+s,5H),3.67-3.80(m,2H),4.57(s,2H),7.20(dd,1H),7.27(dd,1H),7.46(s,1H),7.53-7.58(m,1H),7.60(d,1H),7.85(s,1H).

[5063] 实施例213

[5064] 6-(甲氧基甲基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5065] 

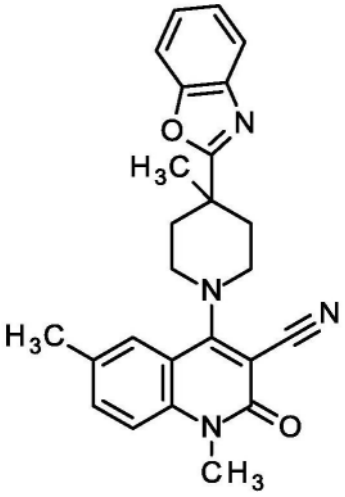
[5066] 将60mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(122μmol,实施例171),2.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)

吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(1:1:1)(2.4μmol,CAS 870987-63-6)和26mg碳酸钠(244μmol)在反应小瓶中溶解于0.6mL N,N-二甲基乙酰胺中。在单独的小瓶中,通过将0.8mg1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(3.6μmol)和1mg 4,4-二叔丁基-2,2-联吡啶(3.7μmol)溶解于2.4mL二噁烷中,然后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入33mg三氟(甲氧基甲基)硼酸钾(220μmol,CAS 910251-11-5)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射16小时。将反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取(3x),经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。获得30mg标题化合物(95%纯度,51%收率)。

[5067] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H),1.99-2.11(m,2H),2.43(s,3H),3.32(s,3H),3.46-3.59(m+s,5H),3.70-3.80(m,2H),4.52(s,2H),7.18-7.23(m,1H),7.53-7.58(m,2H),7.58-7.63(m,1H),7.65-7.71(m,1H),7.78(d,1H).

[5068] 实施例214

[5069] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

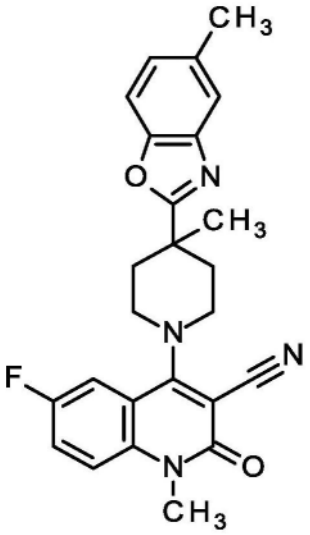
[5070] 

[5071] 将100mg 4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(0.41mmol,中间体92),125mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(0.49mmol,中间体1)和0.11mL三乙胺(0.8mmol)在4.1mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到110mg标题化合物(95%纯度,62%收率)。

[5072] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.51(s,3H),2.01-2.14(m,3H),2.41(s,3H),2.51-2.57(m,2H),3.46-3.58(m+s,5H),3.69-3.80(m,2H),7.35-7.43(m,2H),7.44-7.49(m,1H),7.54-7.59(m,1H),7.65(s,1H),7.72-7.81(m,2H).

[5073] 实施例215

[5074] 6-氟-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5075] 

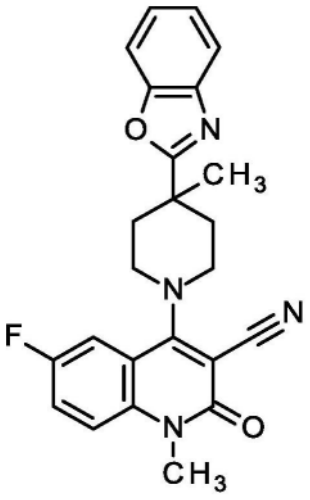
[5076] 将75mg 4-氯-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(317μmol,中间体103)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入170μL N,N-二异丙基乙胺(950μmol)和87.6mg 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(380μmol,中间体52)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体,并用水和乙醇洗涤,得到116mg标题化合物(100%纯度,85%收率)

[5077] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)2.01-2.12(m,2H)2.41-2.44(m,3H)2.51-2.53(m,2H)3.44-3.53(m,2H)3.56(s,3H)3.71(br d,2H)7.16-7.27(m,1H)7.53-7.74(m,5H).

[5078] LC-MS(方法2):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=331.5$[M+H]^+$

[5079] 实施例216

[5080] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5081] 

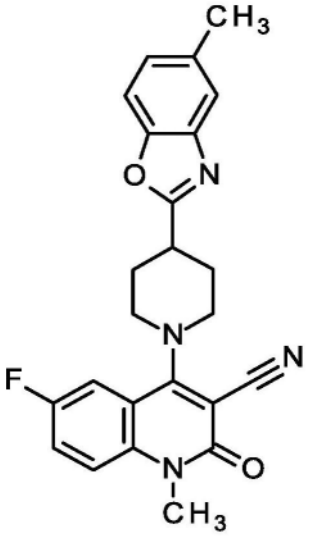
[5082] 将100mg 4-氯-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(423μmol,中间体103)悬浮于3mL 2-丙醇中,加入220μL N,N-二异丙基乙胺(1.3mmol)和115mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(507μmol,中间体1)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体,用水、较少乙醇和较少已烷洗涤,得到169mg标题化合物(100%纯度,96%收率)。

[5083] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.51(s,3H)2.08(ddd,2H)2.51-2.55(m,2H)3.46-3.55(m,2H)3.56(s,3H)3.68-3.78(m,2H)7.35-7.43(m,2H)7.58-7.69(m,3H)7.71-7.80(m,2H).

[5084] LC-MS(方法1):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=417.4$[M+H]^+$

[5085] 实施例217

[5086] 6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5087] 

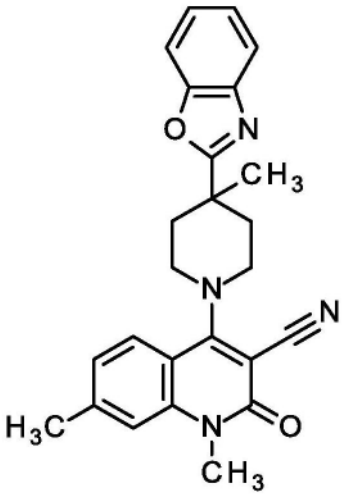
[5088] 将80mg 4-氯-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(338μmol,中间体103)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入180μL N,N-二异丙基乙胺(1.0mmol)和87.7mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(406μmol,CAS 199292-77-8)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到127mg标题化合物(98%纯度,88%收率)。

[5089] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.19(m,2H)2.27-2.35(m,2H)2.44(s,3H)3.43(tt,1H)3.55-3.64(m,5H)3.81(br d,2H)7.18(dd,1H)7.53(d,1H)7.54-7.61(m,2H)7.61-7.70(m,2H).

[5090] LC-MS(方法2):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=417.4$[M+H]^+$

[5091] 实施例218

[5092] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5093] 

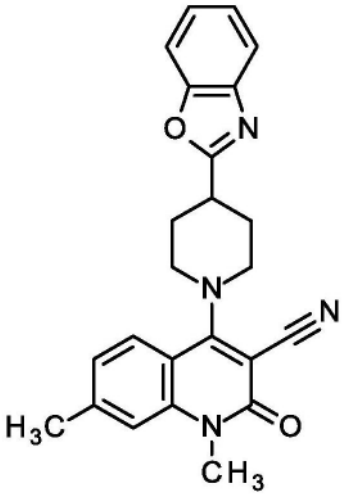
[5094] 将75mg 4-氯-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(306μmol,中间体106)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入160μL N,N-二异丙基乙胺(920μmol)和83.7mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(367μmol,中间体1)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到129mg标题化合物(100%纯度,102%收率)。

[5095] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.51(s,3H)2.06(ddd,2H)2.46(s,3H)2.51-2.56(m,2H)3.45-3.57(m,5H)3.69-3.78(m,2H)7.16(dd,1H)7.36-7.43(m,3H)7.71-7.80(m,3H).

[5096] LC-MS(方法2):R_t=1.35min;MS(ESIpos):m/z=413.5$[M+H]^+$

[5097] 实施例219

[5098] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5099] 

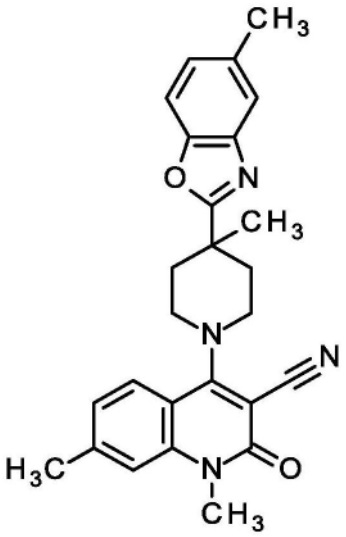
[5100] 将75mg 4-氯-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(306μmol,中间体106)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入160μL N,N-二异丙基乙胺(920μmol)和78.2mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(367μmol,CAS 51784-03-3)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到124mg标题化合物(100%纯度,101%收率)。

[5101] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.21(m,2H)2.27-2.36(m,2H)2.47(s,3H)3.41-3.52(m,1H)3.54-3.64(m,5H)3.82(br d,2H)7.18(d,1H)7.34-7.42(m,3H)7.69-7.79(m,3H).

[5102] LC-MS(方法2):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=399.5[M+H]$^+$

[5103] 实施例220

[5104] 1,7-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5105] 

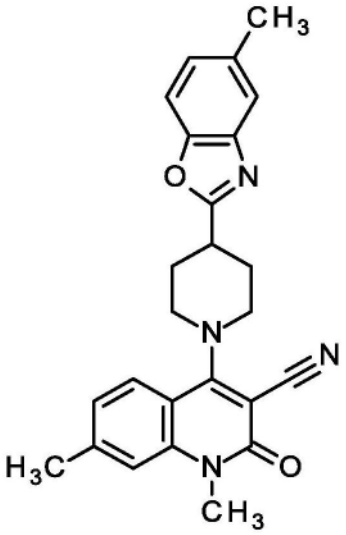
[5106] 将75mg 4-氯-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(306μmol,中间体106)悬浮于2.5mL2-丙醇中,加入160μL N,N-二异丙基乙胺(920μmol)和84.6mg 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(367μmol,中间体52)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到135mg标题化合物(100%纯度,103%收率)。

[5107] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)1.99-2.10(m,2H)2.42(s,3H)2.46(s,3H)2.51-2.53(m,2H)3.48(br t,2H)3.54(s,3H)3.67-3.76(m,2H)7.16(dd,1H)7.18-7.23(m,1H)7.39(s,1H)7.54-7.57(m,1H)7.60(d,1H)7.76(d,1H).

[5108] LC-MS(方法2):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=427.5[M+H]$^+$

[5109] 实施例221

[5110] 1,7-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5111] 

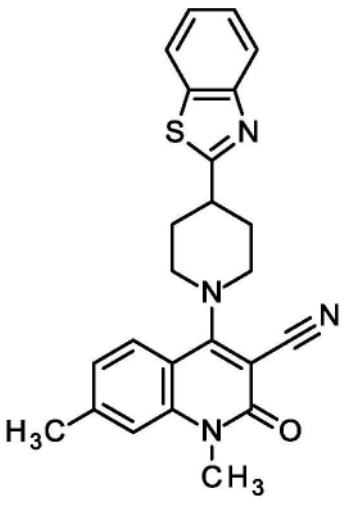
[5112] 将75mg 4-氯-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(306μmol,中间体106)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入160μL N,N-二异丙基乙胺(920μmol)和83.7mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(367μmol,CAS 199292-77-8)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到126mg标题化合物(100%纯度,99%收率)。

[5113] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.19(m,2H)2.26-2.34(m,2H)2.42(s,3H)2.47(s,3H)3.43(tt,1H)3.54-3.62(m,5H)3.81(br d,2H)7.16-7.21(m,2H)7.40(s,1H)7.51-7.54(m,1H)7.58(d,1H)7.76(d,1H).

[5114] LC-MS(方法2):R_t=1.35min;MS(ESIpos):m/z=413.5$[M+H]^+$

[5115] 实施例222

[5116] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5117] 

[5118] 将30mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(62.6μmol,实施例33),18.7mg甲基硼酸(313μmol,CAS 13061-96-6),25.9mg碳酸钾(188μmol,CAS 584-08-7),5.11mg[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)与二氯甲烷的络合物(6.26μmol,CAS 95464-05-4)加入到反应容器中,将容器密封并用氩气吹洗。加入600μl 1,4-二噁烷和300μl水(两者均用氩气预吹洗)并将混合物在130℃下搅拌1h。将

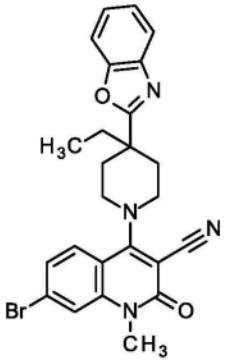
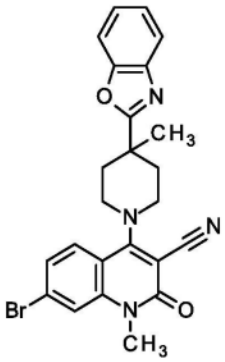
混合物经由防水过滤器过滤并将过滤器用二氯甲烷洗涤两次。减压浓缩滤液,通过制备型HPLC实现进一步纯化,使用Waters Auto纯化系统;具有YMC Triart C_{18} 5μ150x50mm柱;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸(99%)和洗脱剂B:乙腈;使用以下梯度:0.00-0.50min 55%B(40->100mL/min),0.51-8.50min 55-85%B(100mL/min),产生4mg标题化合物(95%纯度,15%收率)。

[5119] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 2.17-2.25(m,2H)2.32-2.40(m,2H)2.48(s,3H)3.40-3.66(m,1H)3.47-3.65(m,5H)3.89(br d,2H)7.14(d,1H)7.32(s,1H)7.39-7.46(m,1H)7.50(td,1H)7.80(d,1H)7.94-8.01(m,2H)

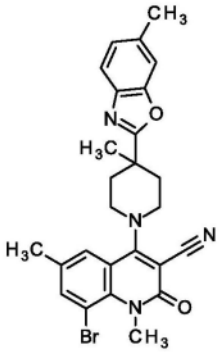
[5120] LC-MS(方法1):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=415.24$[M+H]^+$

[5121] 表12:表12的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

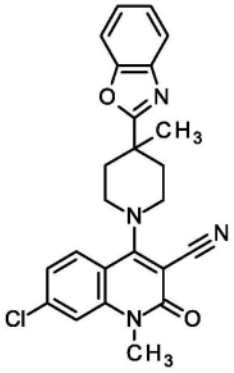
[5122]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
223		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-乙基哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例191用7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体21)和2-(4-乙基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体51)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.72 (t, 3H) 1.88 (q, 2H) 1.98-2.10 (m, 2H) 2.53-2.59 (m, 2H) 3.39-3.50 (m, 2H) 3.54 (s, 3H) 3.73 (br s, 2H) 7.35-7.50 (m, 3H) 7.70-7.85 (m, 4 H). LC-MS (方法2): R_t = 1.44 min ; MS (ESIpos):m/z = 493.4 $[M+H]^+$
224		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例149用7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体21)和2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体1)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50 (s, 3H) 2.00-2.12 (m, 2H) 2.52 (br d, 2H) 3.45-3.59 (m, 5H) 3.65-3.80

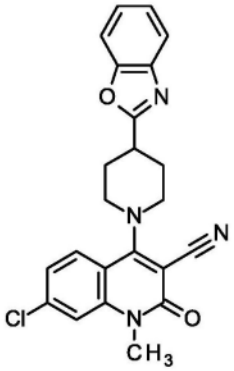
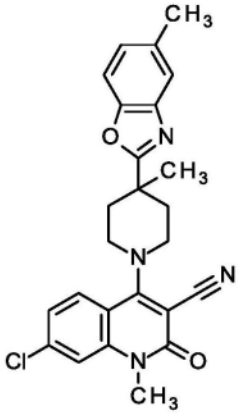
[5123]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(m, 2H) 7.29-7.43 (m, 2H) 7.46-7.52 (m, 1H) 7.68-7.86 (m, 4 H). LC-MS （方法 2）：R_t = 1.38 min ; MS (ESIpos):m/z = 479.5 $[M+H]^+$
225		8-溴-1,6-二甲基-4-[4-甲基-4-(6-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 214 用 8-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体 109)和 6-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑 (中间体 95)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.48 (s, 3H) 2.04 (ddd, 2H) 2.37 (s, 3H) 2.41-2.49 (m, 5H) 3.45-3.56 (m, 2H) 3.66 (s, 3H) 3.70-3.78 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.50-7.57 (m, 1H) 7.59-7.68 (m, 2H) 7.80-7.92 (m, 1 H).

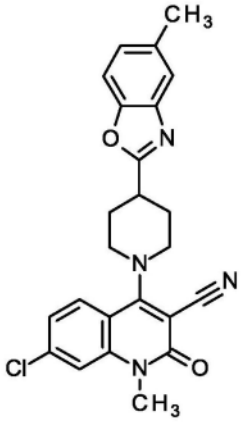
[5124]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				LC-MS （方法 2）：R_t = 1.51 min ; MS (ESIpos):m/z = 507.5 $[M+H]^+$
226		4-[4-(1,3- 苯并噁唑 -2-基)-4-甲基哌啶 -1- 基]-7-氯-1-甲基-2-氧代 -1,2- 二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 221 用 4,7-二氯 -1-甲基-2-氧代 -1,2- 二氢喹啉 -3-腈（中间体 112）和 2-(4-甲基哌啶 -4-基)-1,3-苯并噁唑（中间体 1）	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.51 (s, 3H) 2.06 (ddd, 2H) 2.52 (br d, 2H) 3.54 (s, 5H) 3.73 (br d, 2H) 7.33-7.43 (m, 3H) 7.62-7.67 (m, 1H) 7.72-7.80 (m, 2H) 7.84-7.90 (m, 1 H). LC-MS （方法 1）：R_t = 1.38 min ; MS (ESIpos):m/z = 433.4 $[M+H]^+$

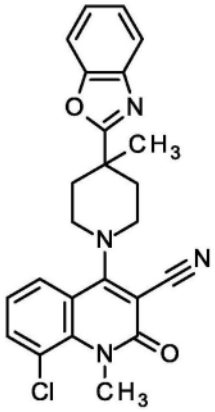
[5125]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
227		4-[4-(1,3- 苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例221用4,7-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（中间体112）和2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 51784-03-3)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.21 (m, 2H) 2.27-2.36 (m, 2H) 3.42-3.53 (m, 1H) 3.53-3.64 (m, 5H) 3.82 (br d, 2H) 7.34-7.42 (m, 3H) 7.66 (d, 1H) 7.69-7.77 (m, 2H) 7.87 (d, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.31 min ; MS (ESIpos):m/z = 419.4 $[M+H]^+$
228		7-氯-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例221用4,7-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（中间体112）和5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.49 (s, 3H) 2.00-2.10 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 2.45-2.49 (m, 2H)

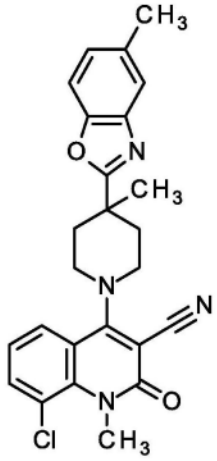
[5126]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
			噁唑（中间体52）	3.44-3.53 (m, 2H) 3.54 (s, 3H) 3.67-3.77 (m, 2H) 7.20 (dd, 1H) 7.36 (dd, 1H) 7.54-7.58 (m, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.64 (d, 1H) 7.87 (d, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.45 min ; MS (ESIpos):m/z = 447.5 $[M+H]^+$
229		7-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例221用4,7-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（中间体112）和5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 199292-77-8）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.19 (m, 2H) 2.25-2.34 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 3.39-3.48 (m, 1H) 3.54-3.63 (m, 5H) 3.81 (br d, 2H) 7.18 (dd, 1H) 7.38 (dd,

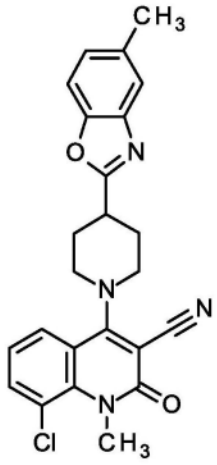
[5127]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				1H) 7.52 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.66 (d, 1H) 7.87 (d, 1 H). LC-MS （方法 2）：R_t = 1.39 min ; MS (ESIpos):m/z = 433.4 $[M+H]^+$
230		4-[4-(1,3- 苯并噁唑 -2-基)-4-甲基哌啶 -1- 基]-8-氯-1-甲基-2-氧代 -1,2- 二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 221 用 4,8-二氯 -1-甲基-2-氧代 -1,2- 二氢喹啉 -3-腈（中间体 88）和 2-(4-甲基哌啶 -4-基)-1,3-苯并噁唑（中间体 1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50 (s, 3H) 2.07 (ddd, 2H) 2.52 (br s, 2H) 3.47-3.58 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.71-3.79 (m, 2H) 7.32 (t, 1H) 7.35-7.43 (m, 2H) 7.73-7.79 (m, 2H) 7.82 (ddd, 2 H). LC-MS （方法 1）：R_t = 1.37 min ; MS (ESIpos):m/z =

[5128]

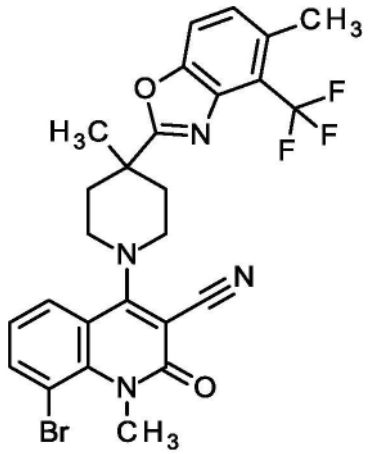
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				433.4 $[M+H]^+$
231		8-氯-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例221用4,8-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（中间体88）和5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（中间体52）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.49 (s, 3H) 2.00-2.10 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 2.45-2.49 (m, 2H) 3.45-3.55 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.70-3.78 (m, 2H) 7.18-7.23 (m, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.54-7.57 (m, 1H) 7.60 (d, 1H) 7.82 (ddd, 2 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.44 min；MS (ESIpos):m/z = 447.5 $[M+H]^+$

[5129]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
232		8-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例221用4,8-二氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（中间体88）和5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（CAS 199292-77-8）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.19 (m, 2H) 2.26-2.34 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 3.39-3.49 (m, 1H) 3.55-3.64 (m, 2H) 3.71 (s, 3H) 3.82 (br d, 2H) 7.18 (dd, 1H) 7.34 (t, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.82 (td, 2 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.38 min ; MS (ESIpos):m/z = 433.4 $[M+H]^+$

[5130] 实施例233

[5131] 8-溴-1-甲基-4-{4-甲基-4-[5-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5132] 

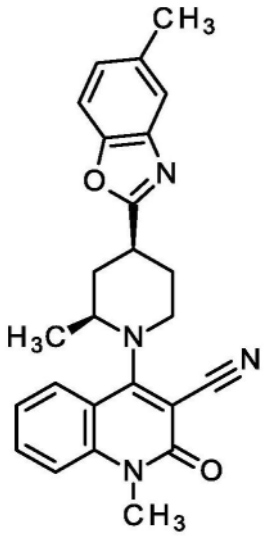
[5133] 将150mg 8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(305μmol,实施例158),381mg三氟代甲烷亚磺酸钠(2.44mmol,CAS 2926-29-6)和22.1mg三氟甲磺酸铜(61.1μmol,CAS 34946-82-2)加入到5mL反应容器中,将容器密封并用氩气吹洗。加入2.0ml乙腈(用氩气预吹洗),并在30min内加入290μl叔丁基化过氧化氢(70%的水溶液,3.1mmol,CAS 75-91-2)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在40℃下搅拌30min。将混合物通过2g硅胶柱过滤,该柱用二氯甲烷:甲醇混合物(9:1)冲洗,并在减压下除去溶剂,通过使用具有YMC Triart C_{18} 5μ150x50mm柱的Waters Auto纯化系统的制备型HPLC实现纯化;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸(99%)和洗脱剂B:乙腈;使用以下梯度:0.00-0.50min 75%B(50->100mL/min),0.51-8.50min 75-95%B(100mL/min),得到1mg标题化合物(90%纯度,1%收率)。

[5134] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.58(s,3H)2.11(m,2H)2.53-2.64(m,5H)3.55-3.69(m,2H)3.72-3.83(m,5H)7.18(t,1H)7.38(d,1H)7.42-7.42(m,1H)7.70-7.80(m,1H)7.87(dd,1H)7.91-7.96(m,1H)

[5135] LC-MS(方法2):R_t=1.54min;MS(ESIpos):m/z=559.14$[M+H]^+$

[5136] 实施例234

[5137] 1-甲基-4-[(2S,4S)-2-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5138] 

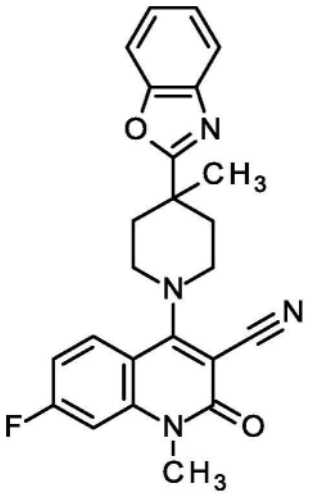
[5139] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(434μmol,CAS 150617-68-

8),105mg 5-甲基-2-[(2S,4S)-2-甲基哌啶-4-基]-1,3-苯并噁唑(434μmol,中间体113)和0.12mL三乙胺(0.87mmol)在3mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并真空蒸发。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到25mg标题化合物(95%纯度,13%收率)。

[5140] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.30(d,3H)1.85-1.99(m,1H)2.07-2.18(m,1H)2.27-2.36(m,1H)2.41-2.45(m,3H)3.37-3.48(m,2H)3.54-3.74(m,4H)4.05(td,1H)4.21-4.32(m,1H)7.15-7.22(m,1H)7.30-7.41(m,1H)7.48-7.54(m,1H)7.54-7.63(m,2H)7.75(ddd,1H)7.90(dd,1H).

[5141] 实施例235

[5142] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5143] 

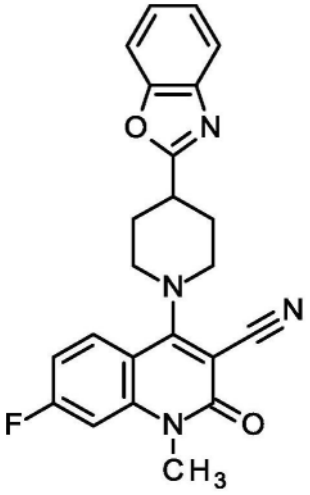
[5144] 将100mg 4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(406μmol,中间体116)悬浮于3mL 2-丙醇中,加入210μL N,N-二异丙基乙胺(1.2mmol)和111mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(487μmol,中间体1)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体,用水、较少乙醇和己烷洗涤,得到164mg标题化合物(99%纯度,96%收率)。

[5145] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.51(s,3H)2.07(ddd,2H)2.51-2.57(m,2H)3.46-3.57(m,5H)3.68-3.78(m,2H)7.19(ddd,1H)7.35-7.48(m,3H)7.71-7.80(m,2H)7.94(dd,1H).

[5146] LC-MS(方法1):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=417.4$[M+H]^+$

[5147] 实施例236

[5148] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5149] 

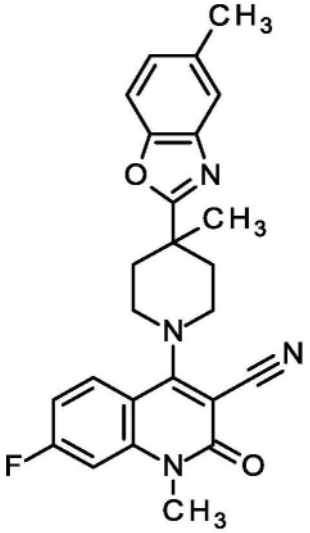
[5150] 将120mg 4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(487μmol,中间体116)悬浮于3.2mL 2-丙醇中,加入250μL N,N-二异丙基乙胺(1.5mmol)和124mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(584μmol,CAS 51784-03-3),并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体,用水、较少乙醇和己烷洗涤,得到185mg标题化合物(98%纯度,93%收率)。

[5151] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09-2.21(m,2H)2.27-2.36(m,2H)3.47(tt,1H)3.54(s,3H)3.56-3.65(m,2H)3.82(br d,2H)7.21(ddd,1H)7.34-7.42(m,2H)7.46(dd,1H)7.70-7.76(m,2H)7.94(dd,1H).

[5152] LC-MS(方法1):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=403.4$[M+H]^+$

[5153] 实施例237

[5154] 7-氟-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5155] 

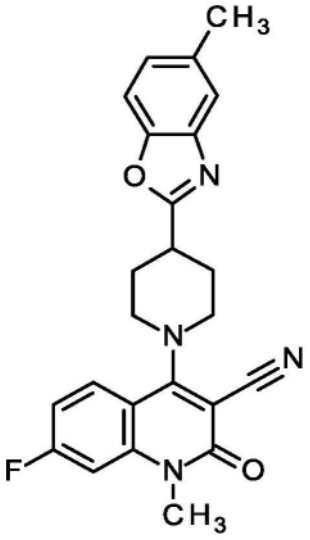
[5156] 将75mg 4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(304μmol,中间体116)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入160μL N,N-二异丙基乙胺(910μmol)和84.1mg 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(365μmol,中间体52)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到121mg标题化合物(100%纯度,93%收率)。

[5157] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)2.00-2.10(m,2H)2.42(s,3H)2.45-2.49(m,2H)3.43-3.56(m,5H)3.67-3.76(m,2H)7.15-7.23(m,2H)7.44(dd,1H)7.54-7.57(m,1H)7.60(d,1H)7.94(dd,1H).

[5158] LC-MS(方法2):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=431.5[M+H]$^+$

[5159] 实施例238

[5160] 7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5161] 

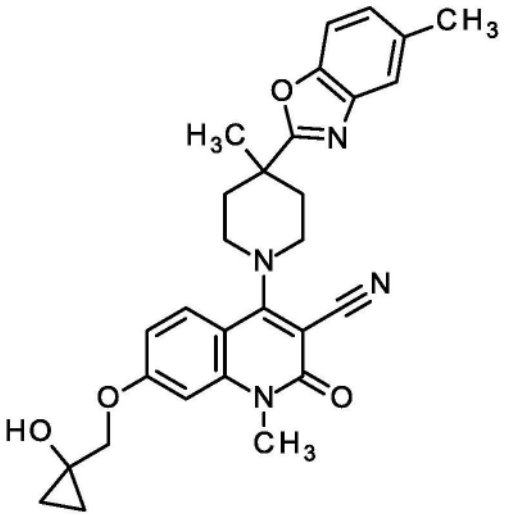
[5162] 将80mg 4-氯-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(325μmol,中间体116)悬浮于2.5mL 2-丙醇中,加入170μL N,N-二异丙基乙胺(970μmol)和84.2mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(389μmol,CAS 199292-77-8),并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到115mg标题化合物(96%纯度,82%收率)。

[5163] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.19(m,2H)2.25-2.34(m,2H)2.44(s,3H)3.44(tt,1H)3.52-3.63(m,5H)3.81(br d,2H)7.16-7.24(m,2H)7.46(dd,1H)7.51-7.54(m,1H)7.59(d,1H)7.93(dd,1H).

[5164] LC-MS(方法2):R_t=1.32min;MS(ESIpos):m/z=417.4[M+H]$^+$

[5165] 实施例239

[5166] 7-[(1-羟基环丙基)甲氧基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5167] 

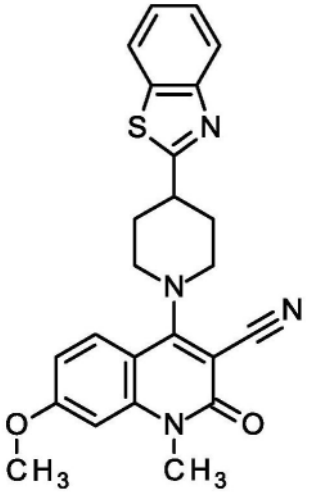
[5168] 将50mg 7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(102μmol,实施例110),8.5mg[(2-二叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2-氨基联苯)]甲磺酸钯(II)(10.2μmol),4.8mg 2-二(叔丁基)膦基-2′,4′,6′-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯(10.2μmol,CAS 1262046-34-3)和46.4mg碳酸铯(142μmol,CAS 534-17-8)加入到5mL反应容器中,密封容器并用氩气冲洗。加入660μl脱气甲苯和89.6mg 1-(羟甲基)环丙醇(1.02mmol,CAS 42082-92-8),并将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物通过2g硅胶柱过滤,该柱用二氯甲烷:甲醇混合物(9:1)冲洗,并在减压下除去溶剂,通过使用具有XBrigde C_{18} 5μ100x30mm的Waters Auto纯化系统的制备型HPLC实现纯化;洗脱剂A:水+0.1体积%甲酸(99%)和洗脱剂B:乙腈;使用以下梯度:梯度:0.00至0.50min 43%B(25至70mL/min),0.51-5.50min 43-63%B(70mL/min),产生11.8mg标题化合物(90%纯度,1%收率)。

[5169] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 0.67-0.71(m,2H)0.74-0.82(m,2H)1.50(s,3H)2.04(ddd,2H)2.44(s,3H)2.52-2.58(m,2H)3.49-3.57(m,5H)3.67-3.78(m,2H)4.13(s,2H)6.83-6.89(m,2H)7.17-7.21(m,1H)7.44-7.51(m,3H)7.80(d,1H)

[5170] LC-MS(方法1):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=499.28$[M+H]^+$

[5171] 实施例240

[5172] 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5173] 

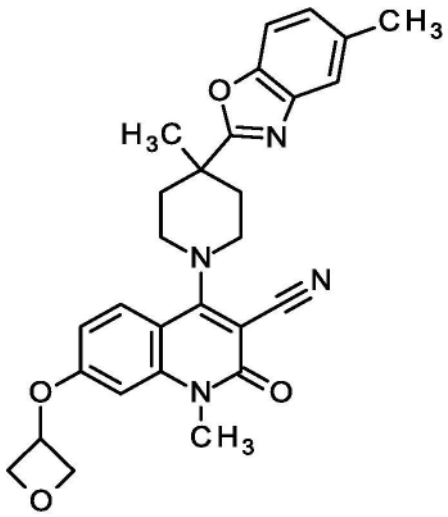
[5174] 将30mg 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(62.6μmol,实施例33),5.4mg[(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(6.26μmol,CAS 1536473-72-9),3mg 2-(二叔丁基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1′-联苯(6.26μmol,CAS 1160861-53-9),28.5mg碳酸铯(87.6μmol,CAS 534-17-8)加入到5mL反应容器中,密封容器并用氩气冲洗。加入1mL脱气甲苯和25μl甲醇(630μmol)并将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物通过2g硅胶柱过滤,该柱用二氯甲烷:甲醇混合物(9:1)冲洗,并在减压下除去溶剂。通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)实现纯化,得到2.6mg标题化合物(93%纯度,9%收率)。

[5175] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.95-2.03(m,2H)2.14(br dd,2H)3.24-3.42(m,6H)3.65(br d,2H)3.72(s,3H)6.64-6.70(m,2H)7.18-7.23(m,1H)7.29(ddd,1H)7.63(d,1H)7.73-7.80(m,2H)

[5176] LC-MS(方法2):R_t=1.29min;MS(ESIpos):m/z=431.3$[M+H]^+$

[5177] 实施例241

[5178] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5179] 

[5180] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由实施例110使用68μl 3-羟基氧杂环丁

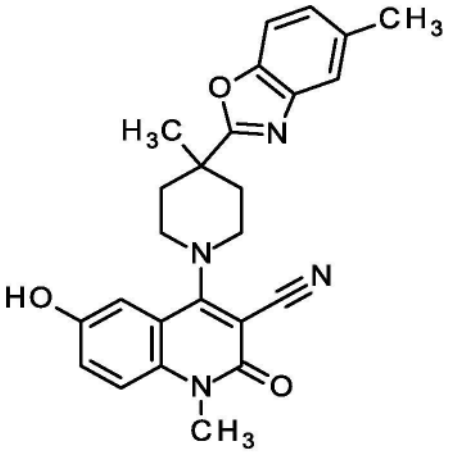
烷(1.0mmol,CAS 7748-36-9)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(5.0mg,95%纯度,10%收率)。

[5181] 1H NMR(400MHz,乙腈-d3)δppm 1.50(s,3H)2.00-2.08(m,2H)2.44(s,3H)2.55(br d,2H)3.46-3.58(m,5H)3.70(dt,2H)4.60-4.65(m,2H)4.99(m,2H)5.33-5.44(m,1H)6.61(d,1H)6.71(dd,1H)7.19(d,1H)7.45(d,1H)7.50(s,1H)7.80(d,1H)

[5182] LC-MS(方法2):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=485.34$[M+H]^+$

[5183] 实施例242

[5184] 6-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5185] 

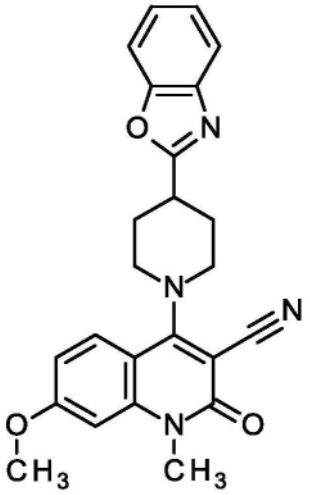
[5186] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由实施例171使用66μl的3-羟基丙腈(1.0mmol,CAS 109-78-4)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(0.9mg,70%纯度,1.3%收率)。

[5187] 1H NMR(400MHz,乙腈-d3)δppm 1.52(s,3H)2.04-2.12(m,2H)2.45(s,3H)2.53-2.62(m,2H)3.49-3.60(m,5H)3.66-3.78(m,2H)7.16-7.24(m,2H)7.26(d,1H)7.35(d,1H)7.46(d,1H)7.51(d,1H)8.10-8.18(m,1H)

[5188] LC-MS(方法2):R_t=0.93min;MS(ESIpos):m/z=429.29$[M+H]^+$

[5189] 实施例243

[5190] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5191] 

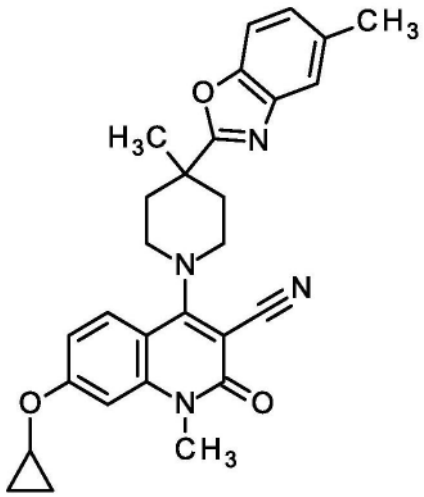
[5192] 使用类似于用于制备实施例240的步骤,由30mg实施例27(65μmol)使用26μl甲醇(0.65mmol,CAS 67-56-1)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(16.2mg,94%纯度,57%收率)。

[5193] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 2.16-2.25(m,2H)2.31-2.39(m,2H)3.30-3.41(m,1H)3.53-3.63(m,5H)3.77-3.87(m,2H)3.92(s,3H)6.84-6.86(m,1H)6.86-6.92(m,1H)7.30-7.40(m,2H)7.55-7.60(m,1H)7.64-7.71(m,1H)7.79-7.85(m,1H)

[5194] LC-MS(方法2):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=415.3[M+H]$^+$

[5195] 实施例244

[5196] 7-(环丙基氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5197] 

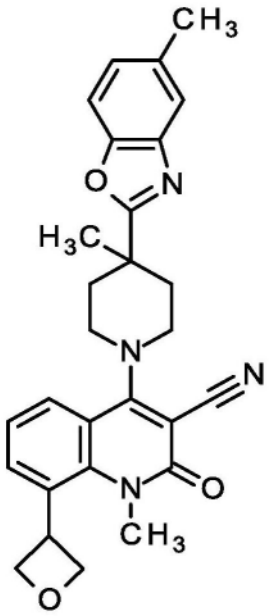
[5198] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由实施例110使用49μl环丙醇(1.0mmol,CAS 16545-68-9)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)制备标题化合物(10.1mg,95%纯度,21%收率)。

[5199] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 0.68-0.81(m,2H)0.81-0.94(m,2H)1.50(s,3H)1.96-2.09(m,2H)2.44(s,3H)2.49(s,1H)2.55(br d,2H)3.55(br d,5H)3.63-3.74(m,2H)3.94(dt,1H)6.97(dd,1H)7.03(d,1H)7.19(d,1H)7.45(d,1H)7.50(s,1H)7.80(d,1H)

[5200] LC-MS(方法1):R_t=1.47min;MS(ESIpos):m/z=469.32[M+H]$^+$

[5201] 实施例245

[5202] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5203] 

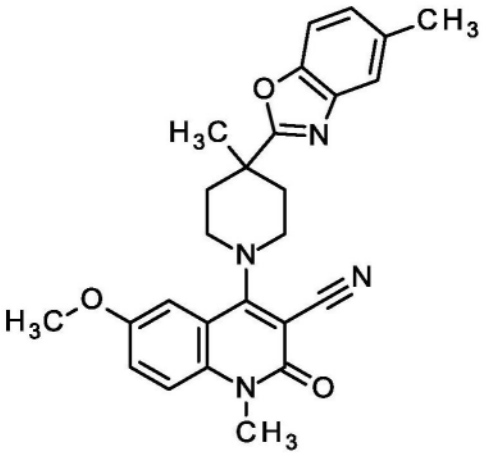
[5204] 将80mg 8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(163μmol,实施例158),3.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(3.3μmol,CAS 870987-63-6)和110μL2,6-二甲基吡啶(980μmol)在反应小瓶中溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将1.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(8.1μmol)和2.2mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(8.1μmol)溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入61μL 3-溴氧杂环丁烷(730μmol,CAS 39267-79-3)和50μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(160μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射4小时。将反应真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)。得到20mg标题化合物(95%纯度,25%收率)。

[5205] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)2.00-2.11(m,2H)2.42(s,3H)2.51-2.53(m,2H)3.31(s,3H)3.42-3.54(m,2H)3.65-3.80(m,2H)4.57-4.69(m,2H)4.70-4.86(m,1H)4.93-5.04(m,2H)7.18-7.24(m,1H)7.33-7.42(m,1H)7.52-7.62(m,2H)7.74-7.83(m,1H)7.87-7.93(m,1H).

[5206] LC-MS(方法2):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=469.5$[M+H]^+$

[5207] 实施例246

[5208] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5209] 

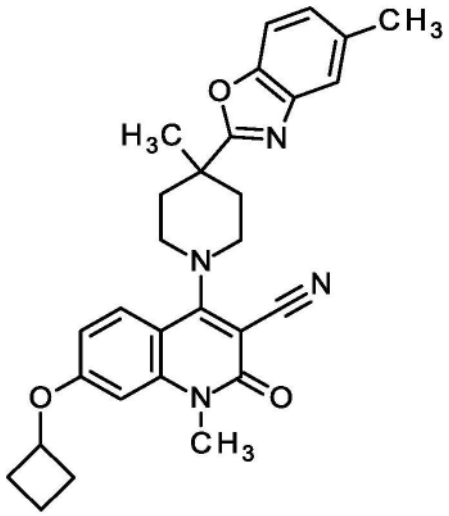
[5210] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由实施例171使用41μl甲醇(1.0mmol,CAS 67-56-1)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(4mg,95%纯度,9%收率)。

[5211] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.29-1.33(m,3H)1.79-1.90(m,2H)2.25(s,3H)2.33-2.42(m,2H)3.29-3.39(m,5H)3.47-3.58(m,2H)3.67(s,3H)6.95-7.02(m,1H)7.07-7.14(m,2H)7.20-7.24(m,1H)7.24-7.27(m,1H)7.29-7.34(m,1H)

[5212] LC-MS(方法2):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=443.28[M+H]$^+$

[5213] 实施例247

[5214] 7-(环丁氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5215] 

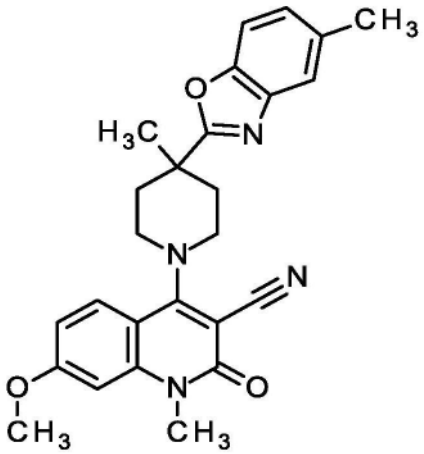
[5216] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由50mg实施例110(0.102mmol)使用80μl环丁醇(1.0mmol,CAS 2919-23-5)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)制备标题化合物(21.8mg,95%纯度,44%收率)。

[5217] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.50(s,3H)1.65-1.78(m,1H)1.81-1.91(m,1H)2.03(m,2H)2.08-2.20(m,2H)2.43-2.57(m,7H)3.46-3.59(m,5H)3.69(m,2H)4.81-4.88(m,1H)6.71(d,1H)6.77(dd,1H)7.18(d,1H)7.45(d,1H)7.49(dt,1H)7.77(d,1H)

[5218] LC-MS(方法1):R_t=1.54min;MS(ESIpos):m/z=483.33[M+H]$^+$

[5219] 实施例248

[5220] 7-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5221] 

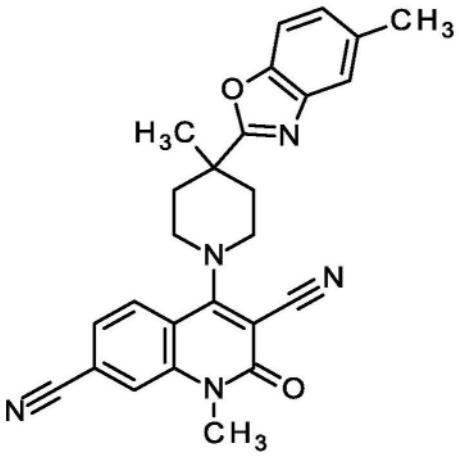
[5222] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由50mg实施例110(1.02mmol)使用41μl甲醇(1.0mmol,CAS 67-56-1)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(3mg,95%纯度,7%收率)。

[5223] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.51(s,3H)2.04(m,2H)2.45(s,3H)2.55(br d,2H)3.50-3.58(m,5H)3.63-3.78(m,2H)3.92(s,3H)6.83-6.84(m,1H)6.87(d,1H)7.16-7.23(m,1H)7.46(d,1H)7.51(s,1H)7.80(d,1H)

[5224] LC-MS(方法2):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=443.3$[M+H]^+$

[5225] 实施例249

[5226] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,7-二腈

[5227] 

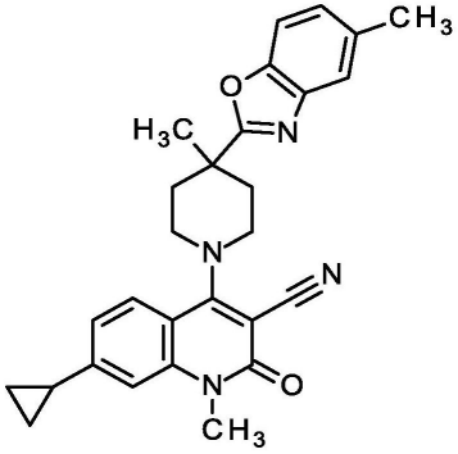
[5228] 使用类似于用于制备实施例208的步骤,由50mg实施例110(0.102mmol)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)制备标题化合物(1.9mg,95%纯度,4%收率)。

[5229] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.54(s,3H)2.06-2.14(m,2H)2.48(s,3H)2.60(br d,2H)3.54-3.63(m,5H)3.76(dt,2H)7.23(dd,1H)7.49(d,1H)7.52-7.55(m,1H)7.57(dd,1H)7.87(d,1H)8.01(d,1H)

[5230] LC-MS(方法1):R_t=1.30min;MS(ESIpos):m/z=438.31$[M+H]^+$

[5231] 实施例250

[5232] 7-环丙基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5233] 

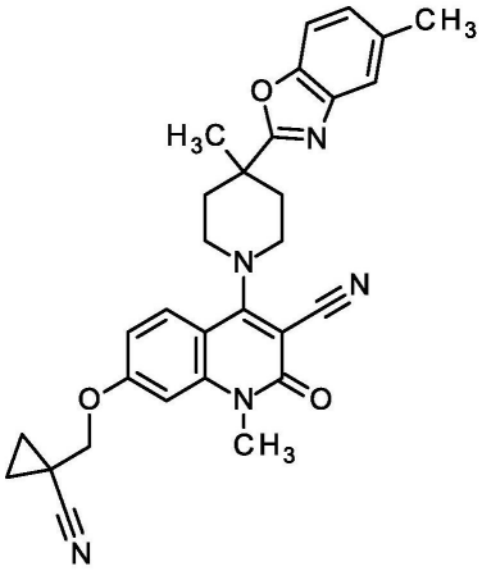
[5234] 使用类似于用于制备实施例210的步骤,由50mg实施例110(0.102mmol)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)制备标题化合物(31.6mg,94%纯度,65%收率)。

[5235] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 0.81-0.87(m,2H)1.05-1.13(m,2H)1.49(s,3H)1.98-2.08(m,3H)2.14(s,3H)2.44(s,3H)2.53(br d,2H)3.46-3.56(m,5H)3.63-3.75(m,2H)6.91(dd,1H)7.11(s,1H)7.13-7.15(m,1H)7.17(d,1H)7.44(d,1H)7.46-7.47(m,1H)7.49(s,1H)7.72(d,1H)

[5236] LC-MS(方法2):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=453.35[M+H]$^+$

[5237] 实施例251

[5238] 7-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5239] 

[5240] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由50mg实施例110(0.102mmol)和98.8μl 1-(羟基甲基)环丙烷腈(1.02mmol,CAS 98730-77-9)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(31.6mg,94%纯

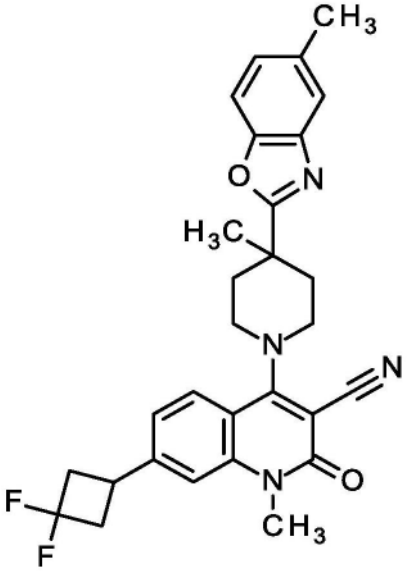
度,65%收率)。

[5241] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.12-1.23(m,2H)1.35-1.45(m,2H)1.51(s,3H)2.04(m,2H)2.45(s,3H)2.55(br d,2H)3.49-3.57(m,5H)3.70(dt,2H)4.13(s,2H)6.83(s,1H)6.86(d,1H)7.19(d,1H)7.46(d,1H)7.47-7.48(m,1H)7.50(s,1H)7.81(d,1H)

[5242] LC-MS(方法2):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=508.31$[M+H]^+$

[5243] 实施例252

[5244] 7-(3,3-二氟环丁基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5245] 

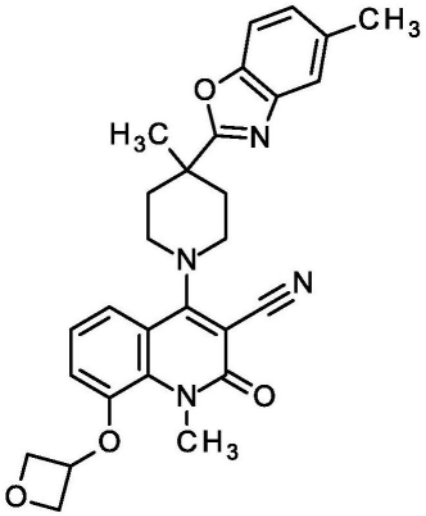
[5246] 将80mg 7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(163μmol,实施例110),3.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(3.3μmol,CAS 870987-63-6)和114μL 2,6-二甲基吡啶(977μmol)在反应小瓶中溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将1.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(8.1μmol)和2.2mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(8.1μmol)溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入89μL 3-溴-1,1-二氟环丁烷(733μmol,CAS 1310729-91-9)和50μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(163μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射5小时。将反应真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。获得40mg标题化合物(95%纯度,46%收率)。

[5247] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)1.99-2.11(m,2H)2.42(s,3H)2.76-2.93(m,2H)2.98-3.17(m,2H)3.43-3.54(m,2H)3.54-3.63(m,4H)3.67-3.79(m,2H)7.17-7.23(m,1H)7.27-7.33(m,1H)7.40-7.47(m,1H)7.53-7.64(m,2H)7.80-7.89(m,1H).

[5248] LC-MS(方法2):R_t=1.44min;MS(ESIpos):m/z=503.6$[M+H]^+$

[5249] 实施例253

[5250] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5251] 

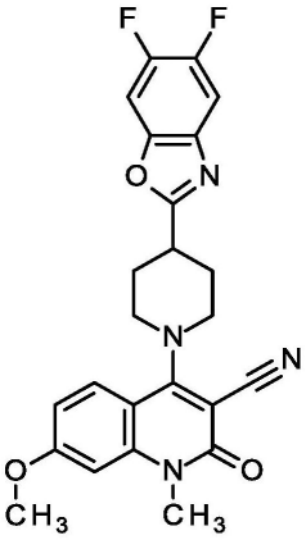
[5252] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由40mg实施例158(0.081mmol)和54μl氧杂环丁烷-3-醇(1.02mmol,CAS 16545-68-9)通过RP-HPLC纯化(柱:YMC Triart C_{18} 5μ 150x50mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸99%)-梯度)制备标题化合物(2.8mg,97%纯度,7%收率)。

[5253] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.49(s,3H)2.03(m,2H)2.44(s,3H)2.54(br d,2H)3.51(m,2H)3.69(dt,3H)3.82(s,3H)4.68-4.73(m,2H)4.92-4.97(m,2H)5.24-5.30(m,1H)6.75(dd,1H)7.11-7.21(m,2H)7.43-7.51(m,3H)

[5254] LC-MS(方法1):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=485.28$[M+H]^+$

[5255] 实施例254

[5256] 4-[4-(5,6-二氟-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5257] 

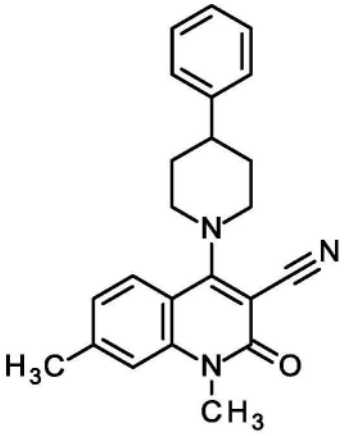
[5258] 使用类似于用于制备实施例240的步骤,由30mg实施例160(0.060mmol)使用24μl甲醇(0.60mmol,CAS 67-56-1)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(2.1mg,95%纯度,7%收率)。

[5259] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 2.09-2.22(m,2H)2.33(br dd,2H)3.32-3.55-3.62(m,5H)3.83(dt,2H)3.93(s,3H)6.85-6.91(m,2H)7.56-7.64(m,2H)7.82(d,1H)

[5260] LC-MS(方法2):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=451.22$[M+H]^+$

[5261] 实施例255

[5262] 1,7-二甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5263] 

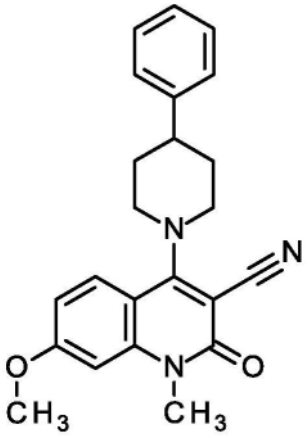
[5264] 使用类似于用于制备实施例222的步骤,由30mg实施例90(0.060mmol)通过RP-HPLC纯化(柱:YMC Triart C_{18} 5μ150x50mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸99%)-梯度)制备标题化合物(12.1mg,95%纯度,48%收率)。

[5265] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.91-2.08(m,4H)2.49(s,3H)2.91(tt,1H)3.51-3.61(m,5H)3.87(br d,2H)7.14(d,1H)7.22-7.38(m,6H)7.84(d,1H)

[5266] LC-MS(方法1):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=358.17$[M+H]^+$

[5267] 实施例256

[5268] 7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5269] 

[5270] 使用类似于用于制备实施例240的步骤,由30mg实施例90(0.071mmol)使用29μl甲醇(0.71mmol,CAS 67-56-1)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(15.4mg,95%纯度,58%收率)。

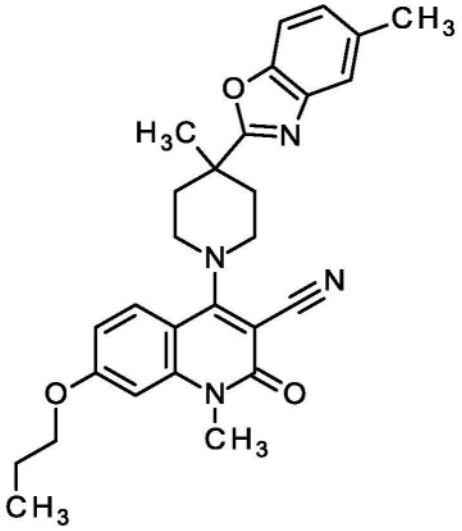
[5271] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.92-2.03(m,4H)2.85-2.94(m,1H)3.50-3.60(m,5H)3.76-3.87(m,2H)3.93(s,3H)6.85(s,1H)6.88(d,1H)7.21-7.27(m,1H)7.35(d,4H)7.87(d,1H)

[5272] LC-MS(方法2):R_t=1.43min;MS(ESIpos):m/z=374.20$[M+H]^+$

[5273] 实施例257

[5274] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-丙氧

基-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5275] 

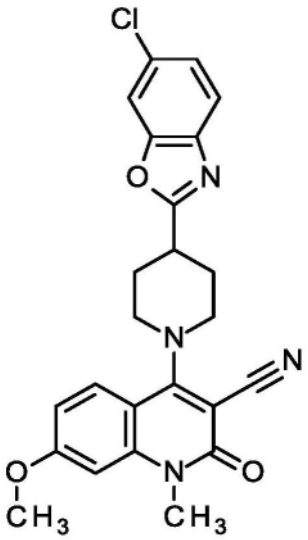
[5276] 使用类似于用于制备实施例239的步骤,由50mg实施例110(0.102mmol)使用76μl 1-丙醇(1.02mmol,CAS 71-23-8)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(9.2mg,95%纯度,19%收率)。

[5277] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 1.04(t,3H)1.51(s,3H)1.82(sxt,2H)2.01-2.09(m,2H)2.45(s,3H)2.55(br d,2H)3.49-3.57(m,5H)3.71(dt,2H)4.09(t,2H)6.81-6.87(m,2H)7.19(dd,1H)7.46(d,1H)7.49-7.53(m,1H)7.79(d,1H)

[5278] LC-MS(方法2):R_t=1.49min;MS(ESIpos):m/z=471.33$[M+H]^+$

[5279] 实施例258

[5280] 4-[4-(6-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5281] 

[5282] 使用类似于用于制备实施例240的步骤,由30mg实施例32(0.060mmol)使用24μl甲醇(0.70mmol,CAS 67-56-1)通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)制备标题化合物(3.8mg,90%纯度,13%收率)。

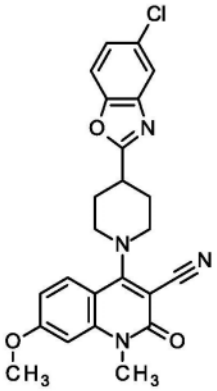
[5283] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 2.17-2.24(m,4H)2.27-2.40(m,3H)3.54-3.63(m,5H)3.79-3.88(m,2H)3.93(s,3H)6.83-6.92(m,2H)7.35-7.41(m,1H)7.63-7.70(m,2H)

7.79-7.85(m,1H)

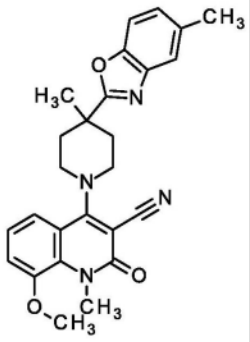
[5284] LC-MS(方法2):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=449.19$[M+H]^+$

[5285] 表13:表13的以下实施例由指定的原料并根据表中所述的步骤制备。

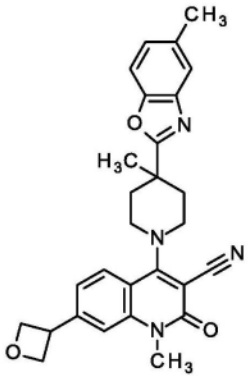
[5286]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
259		4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例240，由7-溴-4-[4-(5-氯-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例29）和甲醇	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 2.17-2.24 (m, 2H) 2.29-2.36 (m, 2H) 3.55-3.63 (m, 5H) 3.80-3.87 (m, 2H) 3.92-3.95 (m, 3H) 6.85-6.87 (m, 1H) 6.88-6.92 (m, 1H) 7.37 (dd, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.72-7.75 (m, 1H) 7.80-7.84 (m, 1H) LC-MS （方法

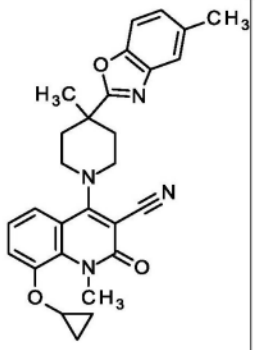
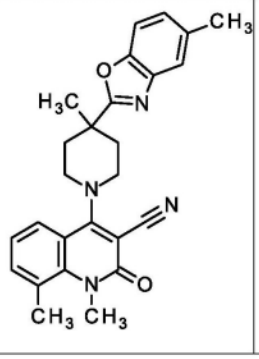
[5287]

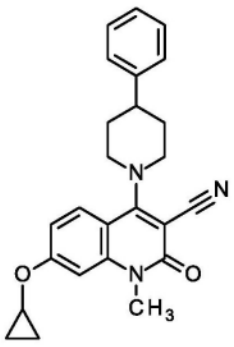
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				2）：R_t = 1.34 min ; MS (ESIpos):m/z = 449.3 $[M+H]^+$
260		8-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例240，由8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例158）和甲醇	^1H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.29 (s, 3H) 1.78-1.87 (m, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.30-2.37 (m, 2H) 3.30 (m, 2H) 3.46-3.55 (m, 5H) 3.67 (s, 3H) 6.96-7.06 (m, 3H) 7.23-7.30 (m, 3H) LC-MS （方法2）：R_t = 1.39 min ; MS (ESIpos):m/z = 443.4 $[M+H]^+$

[5288]

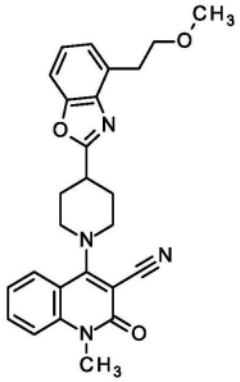
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
261		1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-(氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例252用7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例110）和3-溴氧杂环丁烷（CAS 39267-79-3）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50 (s, 3H) 1.99-2.15 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 2.52 (br s, 2H) 3.44-3.54 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.69-3.79 (m, 2H) 4.37-4.50 (m, 1H) 4.70 (t, 2H) 4.99 (dd, 2H) 7.16-7.24 (m, 1H) 7.39-7.52 (m, 2H) 7.54-7.64 (m, 2H) 7.86-7.96 (m, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.27 min ; MS (ESIpos):m/z = 469.6 $[M+H]^+$

[5289]

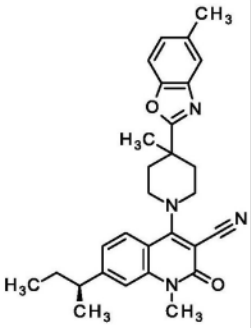
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
262		8-(环丙基氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例239，由8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例158）和环丙醇（CAS 16545-68-9）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 0.76-0.85 (m, 4H) 1.50 (s, 3H) 1.98-2.08 (m, 2H) 2.44 (s, 3H) 2.49-2.58 (m, 2H) 3.51 (m, 2H) 3.65-3.74 (m, 5H) 3.87 (tt, 1H) 7.14-7.25 (m, 2H) 7.39-7.50 (m, 4H) 7.59 (d, 1H) LC-MS（方法2）：R_t = 1.48 min ; MS (ESIpos):m/z = 469.4 $[M+H]^+$
263		1,8-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢	类似于实施例222，由8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.51 (s, 3H) 2.00-2.10 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.53-2.63 (m, 5H)

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
		喹啉-3-腈	喹啉-3-腈（实施例 158）	3.47-3.60 (m, 2H) 3.61-3.74 (m, 5H) 7.15-7.22 (m, 2H) 7.40-7.53 (m, 3H) 7.73 (d, 1H) LC-MS（方法 2）：R_t = 1.38 min ; MS (ESIpos):m/z = 427.5 $[M+H]^+$
[5290] 264		7-(环丙基氧基)-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 239，由 7-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-苯基哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 90）和环丙醇（CAS 16545-68-9）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 0.51-0.61 (m, 2H) 0.61-0.73 (m, 2H) 1.75-1.88 (m, 4H) 2.63-2.73 (m, 1H) 3.29-3.38 (m, 5H) 3.59-3.66 (m, 2H) 3.75 (tt, 1H) 6.78 (d, 1H) 6.83 (s, 1H) 6.98-7.07 (m, 1H) 7.14 (d, 4H) 7.66 (d,

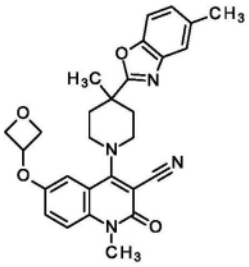
[5291]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				1H) LC-MS （方法2）：R_t = 1.48 min ; MS (ESIpos):m/z = 400.24 $[M+H]^+$
265		4-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例214用4-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-(2-甲氧基乙基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑（中间体120）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.09-2.23 (m, 2H) 2.26-2.37 (m, 2H) 3.11-3.19 (m, 2H) 3.26 (s, 3H) 3.42-3.53 (m, 1H) 3.55-3.65 (m, 5H) 3.66-3.74 (m, 2H) 3.81-3.94 (m, 2H) 7.20-7.42 (m, 3H) 7.51-7.62 (m, 2H) 7.69-7.79 (m, 1H) 7.84-7.97 (m, 1 H). LC-MS （方法2）：R_t = 1.25

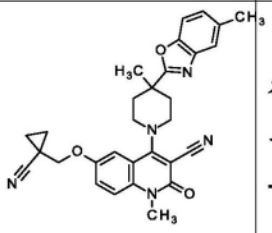
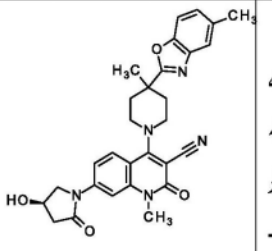
[5292]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				min ; MS (ESIpos):m/z = 443.7 $[M+H]^+$
266		7-[(2S)-丁-2-基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 252 用 7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 110）和 3-溴-1,1-二氟环丁烷（CAS 1310729-91-9）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.80 (t, 3H) 1.25 (d, 3H) 1.49 (s, 3H) 1.58-1.69 (m, 2H) 1.98-2.15 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 2.52 (br s, 2H) 2.73-2.85 (m, 1H) 3.43-3.53 (m, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.66-3.81 (m, 2H) 7.15-7.26 (m, 2H) 7.28-7.38 (m, 1H) 7.51-7.64 (m, 2H) 7.79-7.87 (m, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.57 min ; MS

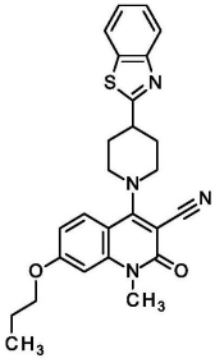
[5293]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(ESIpos):m/z = 469.6 $[M+H]^+$
267		1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例239，由6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例171）和3-羟基氧杂环丁烷（CAS 7748-36-9）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.52-1.54 (m, 3H) 1.98-2.07 (m, 2H) 2.42-2.47 (m, 3H) 2.53-2.62 (m, 2H) 3.47-3.57 (m, 5H) 3.62-3.72 (m, 2H) 4.61-4.66 (m, 2H) 4.94-5.02 (m, 2H) 5.28-5.37 (m, 1H) 7.03 (d, 1H) 7.17-7.23 (m, 2H) 7.40-7.51 (m, 3H) LC-MS（方法1）：R_t = 1.25 min ; MS (ESIpos):m/z = 485.31 $[M+H]^+$

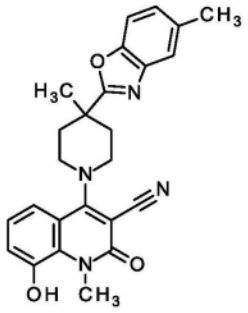
[5294]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
268		6-[(1-氰基环丙基)甲氧基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例239，由6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例171）和1-(羟基甲基)环丙烷腈（CAS 98730-77-9）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.11-1.17 (m, 2H) 1.31-1.44 (m, 2H) 1.51 (s, 3H) 2.01-2.08 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.57 (br d, 2H) 3.49-3.59 (m, 5H) 3.72 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 7.19 (br d, 1H) 7.27 (d, 1H) 7.31-7.37 (m, 1H) 7.39-7.51 (m, 3H) LC-MS（方法1）：R_t = 1.30 min；MS (ESIpos):m/z = 508.33 $[M+H]^+$
269		7-[(4R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基	类似于实施例239，由7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.50 (s, 3H) 1.95-2.02 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.50- 5.60

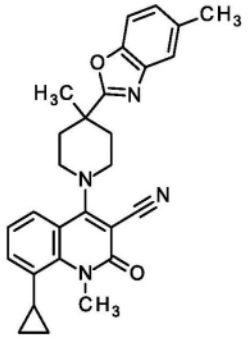
[5295]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
		-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 110）和 4-羟基吡咯烷-2-酮（CAS 22677-21-0）	(m, 2H) 2.83-2.92 (m, 1H) 3.46-3.60 (m, 6H) 4.12 – 1.16 (m, 1H) 3.72 – 3.78 (m, 3H) 4.49-4.54 (m, 1H) 7.16-7.22 (m, 1H) 7.45 (d, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.56-7.61 (m, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.86 (d, 1H) LC-MS（方法 2）：R_t = 1.09 min ; MS (ESIpos):m/z = 512.30 $[M+H]^+$
270		4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-丙氧基-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 239，由 4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.03 (t, 3H) 1.77-1.87 (m, 2H) 2.16-2.23 (m, 2H) 2.30-2.38

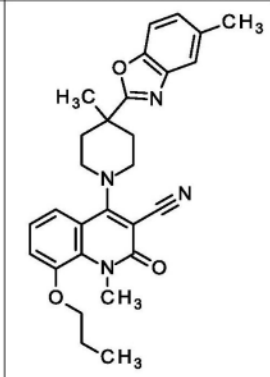
[5296]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
			-3-腈（实施例33）和1-丙醇	(m, 2H) 3.56-3.62 (m, 5H) 3.86 (br d, 2H) 4.09 (t, 2H) 6.83 (s, 1H) 6.87 (d, 1H) 7.41 (t, 1H) 7.45-7.53 (m, 1H) 7.49 (t, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.93-8.00 (m, 2H) LC-MS（方法1）：R_t = 1.47 min ; MS (ESIpos):m/z = 459.26 $[M+H]^+$
271		8-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例239，由8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例158）和3-羟基丙腈（CAS 16545-68-9）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.50 (s, 3H) 2.00-2.07 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.51-2.58 (m, 2H) 3.51 (m, 2H) 3.69 (dt, 2H) 3.80 (s, 3H) 7.07-7.13 (m, 2H) 7.19 (dd, 1H) 7.41

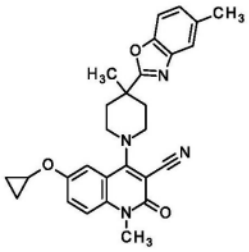
[5297]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(dd, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.48-7.52 (m, 1H) LC-MS（方法2）：R_t = 0.96 min ; MS (ESIpos):m/z = 427.29 $[M+H]^+$
272		8-环丙基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例210，由8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例158）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 0.65-0.69 (m, 2H) 0.98-1.07 (m, 2H) 1.51 (s, 3H) 2.01 – 2.08 (m, 2H) 2.30-2.39 (m, 1H) 2.45 (s, 3H) 2.52-2.59 (m, 2H) 3.49 – 3.55 (m, 2H) 3.66 – 3.72 (m, 2H) 3.75 (s, 1H) 3.82 (s, 3H) 7.14-7.21 (m, 2H) 7.46

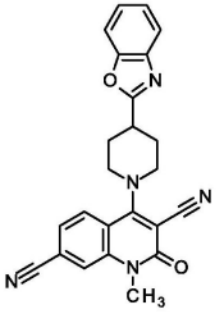
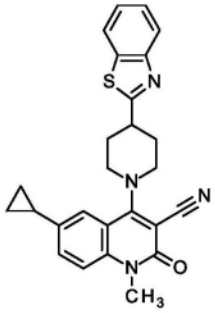
[5298]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(d, 1H) 7.48-7.54 (m, 2H) 7.72 (dd, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.46 min ; MS (ESIpos):m/z = 453.28 $[M+H]^+$
273		1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-8-丙氧基-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 239，由 8-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈 (实施例 158) 和 1-丙醇 (CAS 71-23-8)	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.05 (t, 3H) 1.51 (s, 3H) 1.82-1.92 (m, 2H) 2.01 – 2.08 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.55 (br d, 2H) 3.48 – 3.55 (m, 2H) 3.68 – 3.72 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.02 (t, 2H) 7.17-7.25 (m, 3H) 7.42-7.48 (m, 2H) 7.50 (s, 1H) LC-MS (方法 2): R_t = 1.62

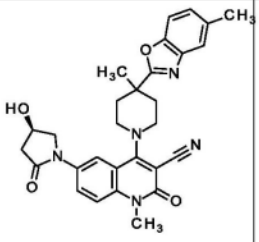
[5299]

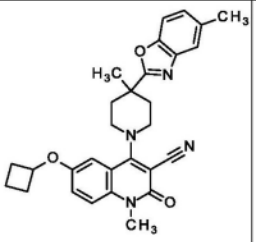
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				min ; MS (ESIpos):m/z = 471.34 $[M+H]^+$
274		6-(环丙基氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 239，由 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例 171）和环丙醇	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 0.72-0.78 (m, 2H) 0.83-0.90 (m, 2H) 1.52 (s, 3H) 2.02 – 2.09 (m, 2H) 2.45 (s, 3H) 2.60 (br. d , 2H) 3.52-3.60 (m, 5H) 3.75 (dt, 2H) 3.89 (tt, 1H) 7.19 (d, 1H) 7.30-7.37 (m, 1H) 7.38-7.52 (m, 3H) 7.56 (d, 1H) LC-MS （方法 1）：R_t = 1.40 min ; MS (ESIpos):m/z = 469.33 $[M+H]^+$

[5300]

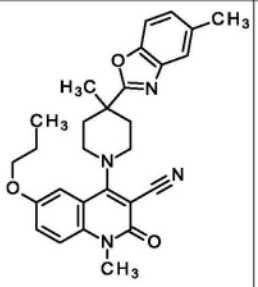
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
275		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,7-二腈	类似于实施例208，由4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例27）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 2.19-2.29 (m, 2H) 2.32-2.41 (m, 2H) 3.35-3.44 (m, 1H) 3.57-3.66 (m, 5H) 3.82-3.91 (m, 2H) 7.33-7.41 (m, 2H) 7.53-7.64 (m, 3H) 7.69 (dt, 1H) 7.87 (d, 1H) 8.01 (d, 1H) LC-MS（方法1）：R_t = 1.21 min；MS (ESIpos):m/z = 410.20 $[M+H]^+$
276		4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-6-环丙基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例210，由4-[4-(1,3-苯并噻唑-2-基)哌啶-1-基]-6-溴-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 0.69-0.77 (m, 2H) 0.95-1.08 (m, 2H) 1.98-2.06 (m,

[5301]

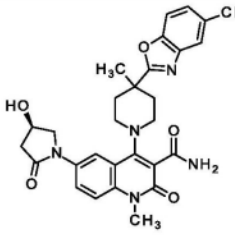
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
			-3-腈（实施例169）	1H) 2.17-2.25 (m, 2H) 2.35-2.43 (m, 2H) 3.46-3.65 (m, 6H) 3.84-3.92 (m, 2H) 7.36-7.46 (m, 3H) 7.50 (ddd, 1H) 7.56 (d, 1H) 7.94-8.02 (m, 2H) LC-MS（方法1）：R_t = 1.43 min ; MS (ESIpos):m/z = 441.25 $[M+H]^+$
277		6-[(4R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例239，由6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例171）和4-羟基吡咯烷-2-酮（CAS 22677-21-0）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.52 (s, 3H) 2.06-2.12 (m, 2H) 2.42 (dd, 1H) 2.46 (s, 3H) 2.55-2.62 (m, 2H) 2.85 (dd, 1H) 3.46-3.62 (m, 6H) 3.70-3.82 (m,

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				3H) 4.14 (dd, 1H) 4.53 (br s, 1H) 7.20 (dd, 1H) 7.44-7.50 (m, 2H) 7.51 (d, 1H) 7.84 (dd, 1H) 8.34 (d, 1H) LC-MS（方法2）：R_t = 1.03 min ; MS (ESIpos):m/z = 512.32 $[M+H]^+$
[5302] 278		6-(环丁氧基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例239，由6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（实施例171）和环丁醇（CAS 2919-23-5）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.54 (s, 3H) 1.70-1.79 (m, 1H) 1.83-1.92 (m, 1H) 2.01-2.18 (m, 4H) 2.44-2.53 (m, 5H) 2.56-2.63 (m, 2H) 3.51-3.58 (m, 5H) 3.68 – 3.73 (m, 2H) 4.78 (quin , 1H) 7.18-7.26 (m,

[5303]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				3H) 7.40 (d, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.51 (s, 1H) LC-MS (方法 1): R_t = 1.52 min; MS (ESIpos):m/z = 483.32 $[M+H]^+$
279		1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-丙氧基-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 239，由 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈 （实施例 171）和 1-丙醇	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.04 (t, 3H) 1.52 (s, 3H) 1.75-1.87 (m, 2H) 2.05 (ddd, 2H) 2.14 (s, 4H) 2.45 (s, 3H) 2.58 (br d, 2H) 3.51-3.58 (m, 5H) 3.73 (dt, 2H) 4.03 (t, 2H) 7.19 (dd, 1H) 7.26-7.31 (m, 2H) 7.38-7.43 (m, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.49-7.52 (m, 1H) LC-MS （方法

[5304]

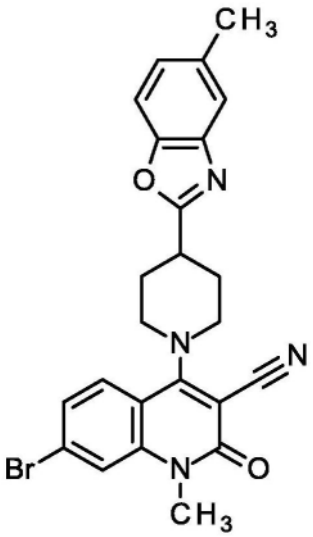
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				2）：R_t = 1.46 min ; MS (ESIpos):m/z = 471.32 $[M+H]^+$
280		6-[(4R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基]-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例239，由6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺（实施例277）和4-羟基吡咯烷-2-酮（CAS 22677-21-0）	^{1}H NMR (400 MHz, 乙腈-d_3) δ ppm 1.48 (s, 3H) 1.99-2.09 (m, 3H) 2.41 (dd, 1H) 2.45 (s, 3H) 2.47-2.55 (m, 2H) 2.84 (dd, 1H) 3.13-3.22 (m, 2H) 3.30-3.42 (m, 2H) 3.42-3.48 (m, 1H) 3.59 (s, 3H) 3.70-3.75 (m, 1H) 4.16 (dd, 1H) 4.50-4.54 (m, 1H) 5.99-6.06 (m, 1H) 6.61-6.68 (m, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.42-7.50 (m, 3H) 7.82 (dd, 1H) 8.38

[5305]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				(d, 1H) LC-MS （方法 2）：R_t = 0.86 min ; MS (ESIpos):m/z = 530.28 $[M+H]^+$

[5306] 实施例281

[5307] 7-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5308] 

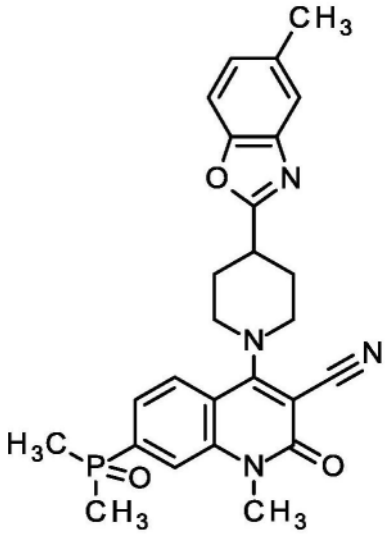
[5309] 将700mg 7-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(2.35mmol,中间体21),509mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(2.35mmol,CAS 199292-77-8)和0.66mL三乙胺(4.7mmol)在30mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2h并在室温下搅拌70h。此后,加入水和乙酸乙酯,并滤出固体,用水和乙醇洗涤,得到860mg标题化合物(99%纯度,76%收率)。

[5310] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.19(m,2H)2.26-2.34(m,2H)2.42(s,3H)3.36-3.50(m,1H)3.54-3.65(m,5H)3.81(br d,2H)7.19(dd,1H)7.49-7.59(m,3H)7.78(dd,2H).

[5311] LC-MS(方法2):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=479.3$[M+H]^+$

[5312] 实施例282

[5313] 7-(二甲基磷酰基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5314] 

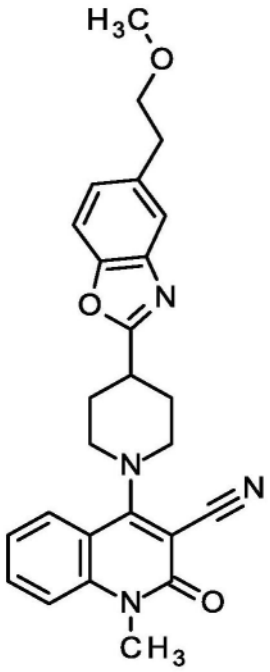
[5315] 向360mg 7-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(754μmol,实施例281),26.2mg(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基膦基)(45μmol),8.47mg二乙酸钯(II)(38μmol)和176mg磷酸三钾(830μmol)在12mL DMF中的悬浮液中加入64.7mg二甲基氧化膦(830μmol,CAS 7211-39-4)并将混合物在130℃下搅拌6h。加入水,并将反应用乙酸乙酯萃取(2x)。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%)。将不纯的产物在己烷中搅拌1小时。将从该步骤沉淀的固体通过过滤收集并干燥。获得150mg标题化合物(85%纯度,36%收率)。

[5316] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.74(d,6H)2.12-2.22(m,2H)2.26-2.33(m,2H)2.42(s,3H)3.39-3.52(m,1H)3.56-3.69(m,5H)3.79-3.89(m,2H)7.15-7.22(m,1H)7.50-7.56(m,1H)7.57-7.61(m,1H)7.69(ddd,1H)7.80-7.86(m,1H)7.94-8.05(m,1H).

[5317] LC-MS(方法2):R_t=1.03min;MS(ESIpos):m/z=475.6$[M+H]^+$

[5318] 实施例283

[5319] 4-{4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5320] 

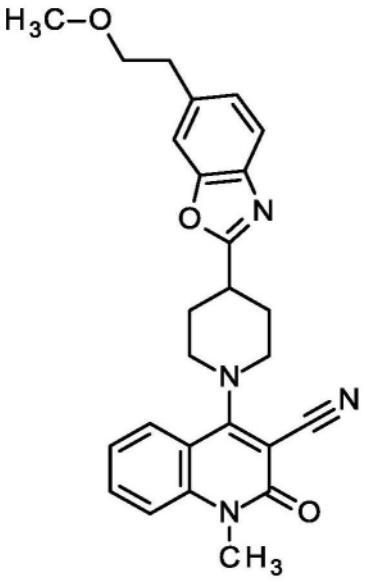
[5321] 将54.6mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(250μmol,CAS 150617-68-8)溶解于3mL 2-丙醇中,加入65mg 5-(2-甲氧基乙基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(250μmol,中间体123)和70μL三乙胺(500μmol),并将混合物在90℃下加热3h。将反应混合物冷却至室温,用水稀释并用乙酸乙酯萃取水相。将合并的有机层用水和盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到90mg标题化合物(98%纯度,80%收率)。

[5322] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.21(m,2H)2.31(br d,2H)2.88-2.96(m,2H)3.24(s,3H)3.40-3.51(m,1H)3.53-3.66(m,7H)3.78-3.90(m,2H)7.20-7.27(m,1H)7.29-7.39(m,1H)7.53-7.65(m,3H)7.72-7.81(m,1H)7.89(dd,1H).

[5323] LC-MS(方法2):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=443.3$[M+H]^+$

[5324] 实施例284

[5325] 4-{4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5326] 

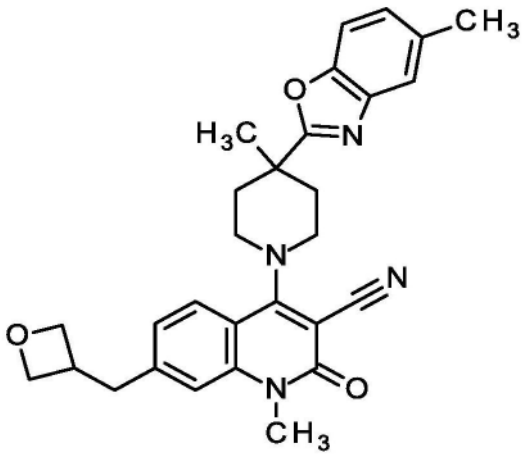
[5327] 将58.8mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(269μmol,CAS 150617-68-8)溶解于3mL 2-丙醇中,加入70mg 6-(2-甲氧基乙基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(269μmol,中间体127)和75μL三乙胺(540μmol),并将混合物在90℃下加热3h。将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯和水并过滤悬浮液。洗涤滤饼并真空干燥,得到85mg标题化合物(96%纯度,69%收率)。

[5328] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.20(m,2H)2.26-2.33(m,2H)2.94(t,2H)3.24(s,3H)3.40-3.51(m,1H)3.54-3.65(m,7H)3.84(br d,2H)7.24(dd,1H)7.32-7.39(m,1H)7.55-7.64(m,3H)7.70-7.78(m,1H)7.89(dd,1H).

[5329] LC-MS(方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=443.3$[M+H]^+$

[5330] 实施例285

[5331] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5332] 

[5333] 将80mg 7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(163μmol,实施例110),3.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(3.3μmol,CAS 870987-63-6)和110μL 2,6-二甲基吡啶(980μmol)在反应小瓶中溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将1.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(8.1μmol)和

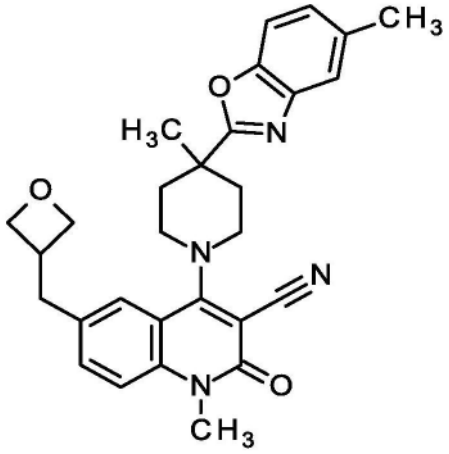
2.2mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(8.1μmol)溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入74μL 3-(溴甲基)氧杂环丁烷(730μmol,CAS 1374014-30-8)和50μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(160μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射5小时。将反应真空浓缩。将粗物质通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)。得到30mg标题化合物(99%纯度,38%收率)。

[5334] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)1.97-2.10(m,2H)2.42(s,3H)3.08-3.16(m,2H)3.29-3.32(m,1H)3.42-3.52(m,2H)3.55(s,3H)3.65-3.77(m,2H)4.38(t,2H)4.63(dd,2H)7.12-7.25(m,2H)7.36-7.44(m,1H)7.52-7.64(m,2H)7.70-7.84(m,1H).

[5335] LC-MS(方法2):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=483.6[M+H]$^+$

[5336] 实施例286

[5337] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-[(氧杂环丁烷-3-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5338] 

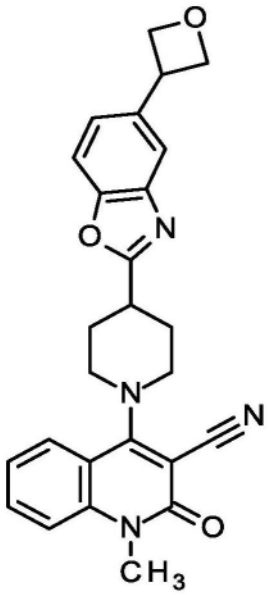
[5339] 将80mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(163μmol,实施例171),3.7mg双{3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]苯基}六氟磷酸铱(I)-4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(1:1:1)(3.3μmol,CAS 870987-63-6)和110μL 2,6-二甲基吡啶(980μmol)在反应小瓶中溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中。在单独的小瓶中,通过将1.8mg 1,2-二甲氧基乙烷-二氯镍(1:1)(8.1μmol)和2.2mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(8.1μmol)溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中,随后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min,然后加入74μL 3-(溴甲基)氧杂环丁烷(730μmol,CAS 1374014-30-8)和50μL 1,1,1,3,3,3-六甲基-2-(三甲基甲硅烷基)丙硅烷(160μmol)。将小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射6小时。加入水,并用乙酸乙酯萃取反应。洗涤有机相,经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-8%)。获得4mg标题化合物(95%纯度,5%收率)。

[5340] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.54(s,3H)2.03-2.16(m,2H)2.45(s,3H)3.10(d,2H)3.26-3.35(m,1H)3.46-3.62(m,5H)3.69-3.82(m,2H)4.33-4.45(m,2H)4.67(dd,2H)7.18-7.30(m,1H)7.46-7.55(m,1H)7.55-7.68(m,4H).

[5341] LC-MS(方法2):R_t=1.44min;MS(ESIpos):m/z=483.5[M+H]$^+$

[5342] 实施例287

[5343] 1-甲基-4-{4-[5-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5344] 

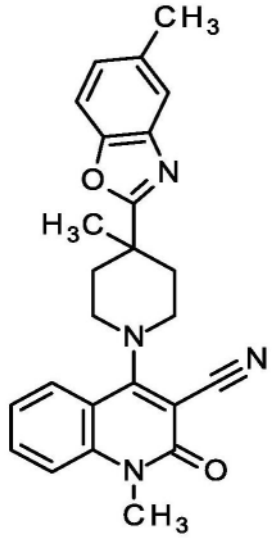
[5345] 将30.5mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(139μmol,CAS 150617-68-8),36mg 5-(氧杂环丁烷-3-基)-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(139μmol,中间体129)和39μL三乙胺(280μmol)在2mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤,过滤并真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)得到15mg标题化合物(95%纯度,23%收率)。

[5346] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.10-2.23(m,2H)2.26-2.35(m,2H)3.39-3.52(m,1H)3.54-3.67(m,5H)3.80-3.92(m,2H)4.33-4.46(m,1H)4.62-4.70(m,2H)4.94-5.02(m,2H)7.31-7.47(m,2H)7.54-7.62(m,1H)7.69-7.82(m,3H)7.86-7.94(m,1H).

[5347] LC-MS(方法2):R_t=1.09min;MS(ESIpos):m/z=441.5[M+H]$^+$

[5348] 实施例288

[5349] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5350] 

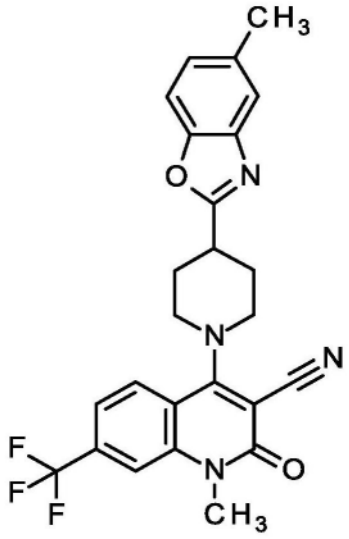
[5351] 将800mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(3.66mmol,CAS 150617-68-8)溶于15mL 2-丙醇中,加入1.06g 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(4.39mmol,中间体52)和1mL三乙胺(7.3mmol),将混合物在90℃下加热2h。将悬浮液冷却至室温并搅拌72小时。加入乙酸乙酯并将混合物在回流下加热15min。加入水并过滤悬浮液。洗涤滤饼并真空干燥,得到1.2g标题化合物(95%纯度,76%收率)。

[5352] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H)1.99-2.10(m,2H)2.43(s,3H)2.51-2.54(m,2H)3.38-3.58(m,5H)3.67-3.77(m,2H)7.20(dd,1H)7.34(t,1H)7.54-7.62(m,3H)7.73(ddd,1H)7.89(dd,1H).

[5353] LC-MS(方法2):R_t=1.36min;MS(ESIpos):m/z=413.4$[M+H]^+$

[5354] 实施例289

[5355] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5356] 

[5357] 将75mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(249μmol,中间体132)悬浮于2mL 2-丙醇中,加入130μL N,N-二异丙基乙胺(750μmol)和67.9mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(298μmol,CAS 199292-77-8),并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,

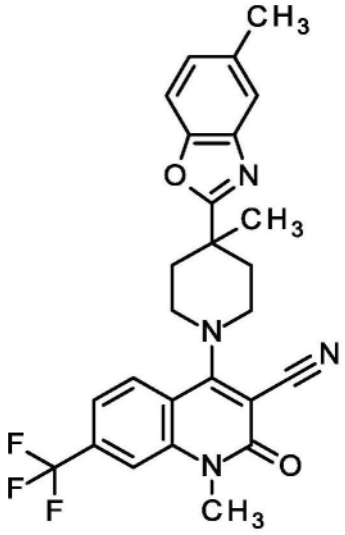
得到120mg标题化合物(100％纯度,103％收率)。

[5358] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09-2.22(m,2H)2.27-2.35(m,2H)2.42(s,3H)3.41-3.52(m,1H)3.57-3.67(m,5H)3.85(br d,2H)7.19(dd,1H)7.53(s,1H)7.58(d,1H)7.65(dd,1H)7.83(s,1H)8.08(d,1H).

[5359] LC-MS(方法2):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=467.4$[M+H]^+$

[5360] 实施例290

[5361] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5362] 

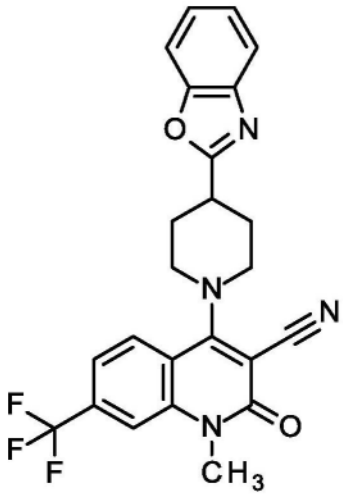
[5363] 将65mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(215μmol,中间体132)悬浮于2mL 2-丙醇中,加入110μL N,N-二异丙基乙胺(650μmol)和59.5mg 5-甲基-2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(259μmol,中间体52)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到104mg标题化合物(100％纯度,100％收率)。

[5364] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.50(s,3H)2.07(ddd,2H)2.43(s,3H)2.52(m,2H)3.52(br t,2H)3.62(s,3H)3.70-3.81(m,2H)7.21(dd,1H)7.54-7.58(m,1H)7.58-7.65(m,2H)7.81(s,1H)8.08(d,1H).

[5365] LC-MS(方法2):R_t=1.48min;MS(ESIpos):m/z=481.5$[M+H]^+$

[5366] 实施例291

[5367] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5368] 

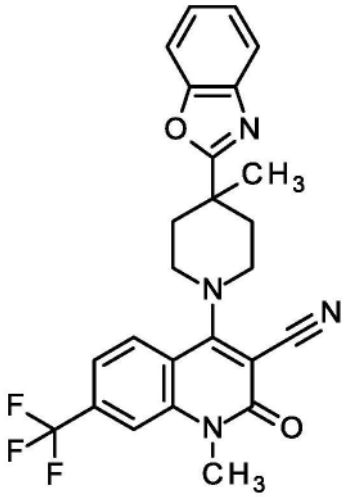
[5369] 将75mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(249μmol,中间体132)悬浮于2mL 2-丙醇中,加入130μL N,N-二异丙基乙胺(750μmol)和63.5mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(298μmol,CAS 51784-03-3),并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到119mg标题化合物(100%纯度,106%收率)。

[5370] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.11-2.23(m,2H)2.29-2.38(m,2H)3.45-3.55(m,1H)3.58-3.67(m,5H)3.86(br d,2H)7.34-7.42(m,2H)7.62-7.68(m,1H)7.70-7.77(m,2H)7.83(s,1H)8.08(d,1H).

[5371] LC-MS(方法2):R_t=1.35min;MS(ESIpos):m/z=453.4$[M+H]^+$

[5372] 实施例292

[5373] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5374] 

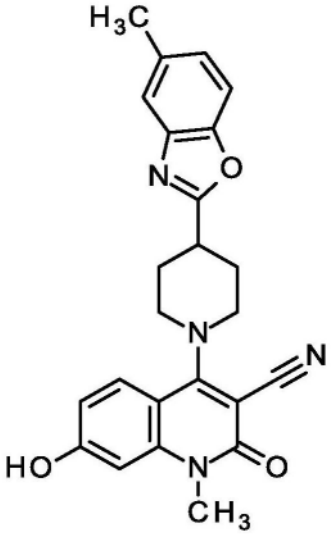
[5375] 将75mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(249μmol,中间体132)悬浮于2mL 2-丙醇中,加入130μL N,N-二异丙基乙胺(750μmol)和67.9mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(298μmol,中间体1)并将混合物在90℃下搅拌2h。将反应混合物冷却至室温并将悬浮液用水稀释并搅拌15min。滤出固体并用水和乙醇洗涤,得到119mg标题化合物(100%纯度,103%收率)。

[5376] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.52(s,3H)2.08(ddd,2H)2.52-2.59(m,2H)3.55(br t,2H)3.62(s,3H)3.71-3.83(m,2H)7.35-7.43(m,2H)7.59-7.64(m,1H)7.72-7.80(m,2H)7.81(s,1H)8.08(d,1H).

[5377] LC-MS(方法2):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=467.4$[M+H]^+$

[5378] 实施例293

[5379] 7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5380] 

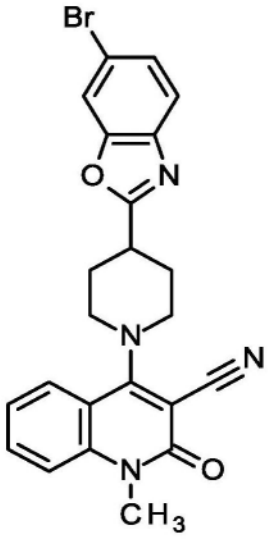
[5381] 将2.22g 4-氯-7-羟基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(9.45mmol,中间体136),2.04g 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(9.45mmol,CAS 199292-77-8)和2.6mL三乙胺(19mmol)在120mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌6h。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。得到2.25g标题化合物(95%纯度,55%收率)。

[5382] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.16(m,2H)2.28(br d,2H)2.42(s,3H)3.40-3.46(m,2H)3.48(s,3H)3.54(br t,2H)3.76(br d,2H)6.76(s,1H)6.79(d,1H)7.19(dd,1H)7.52(s,1H)7.58(d,1H)7.71(d,1H).

[5383] LC-MS(方法2):R_t=0.70min;MS(ESIpos):m/z=415.5$[M+H]^+$

[5384] 实施例294

[5385] 4-[4-(6-溴-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5386] 

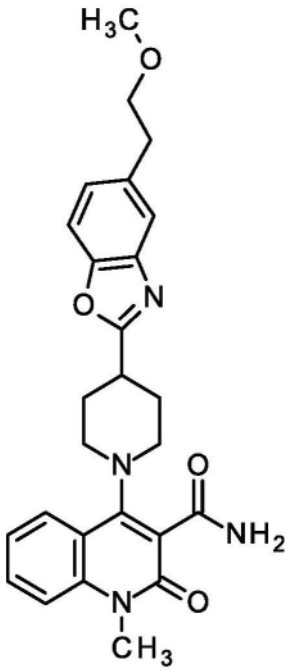
[5387] 将100mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(457μmol,CAS 150617-68-8),257mg 6-溴-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(915μmol,中间体124)和250μL三乙胺(1.8mmol)在5mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌3.5h。将悬浮液冷却至室温并搅拌72小时。加入水并用乙酸乙酯萃取反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。将不纯的产物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)纯化,得到90mg标题化合物(99%纯度,42%收率)。

[5388] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09-2.20(m,2H)2.28-2.33(m,2H)3.48(tt,1H)3.56-3.66(m,5H)3.84(br d,2H)7.35(t,1H)7.54-7.60(m,2H)7.69-7.77(m,2H)7.88(dd,1H)8.08(d,1H).

[5389] LC-MS(方法2):R_t=1.34min;MS(ESIpos):m/z=465.4$[M+H]^+$

[5390] 实施例295

[5391] 4-{4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5392] 

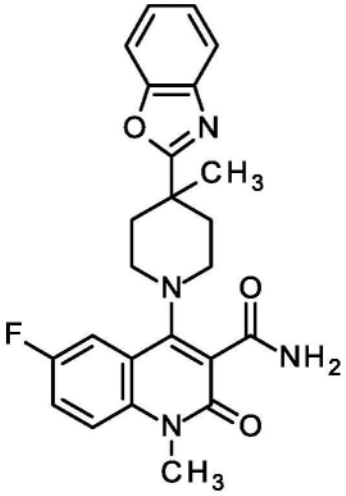
[5393] 将60mg 4-{4-[5-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(136μmol,实施例283),15.2mg乙酸钯(II)(67.8μmol)和80mg乙醛肟(1.36mmol)在4mL乙醇中在80℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%)得到55mg标题化合物(99%纯度,87%收率)。

[5394] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.17(m,2H)2.17-2.25(m,2H)2.92(t,2H)3.16-3.27(m,6H)3.36-3.44(m,2H)3.54-3.61(m,5H)7.24(d,1H)7.32(t,1H)7.47-7.70(m,6H)7.93(dd,1H).

[5395] LC-MS(方法2):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=461.7$[M+H]^+$

[5396] 实施例296

[5397] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5398] 

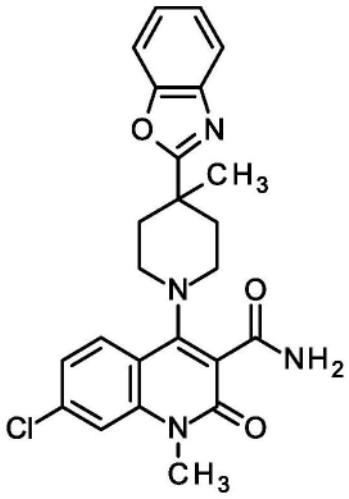
[5399] 将126mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(303μmol,实施例216),17mg乙酸钯(II)(75.6μmol)和179mg乙醛肟(3.02mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)得到78.5mg标题化合物(100%纯度,60%收率)。

[5400] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.46(s,3H)1.96-2.06(m,2H)2.41-2.48(m,2H)3.04-3.14(m,2H)3.26(br s,2H)3.57(s,3H)7.34-7.42(m,2H)7.47(br s,1H)7.50-7.58(m,2H)7.58-7.66(m,2H)7.70-7.78(m,2H).

[5401] LC-MS(方法2):R_t=1.12min;MS(ESIpos):m/z=435.4$[M+H]^+$

[5402] 实施例297

[5403] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5404] 

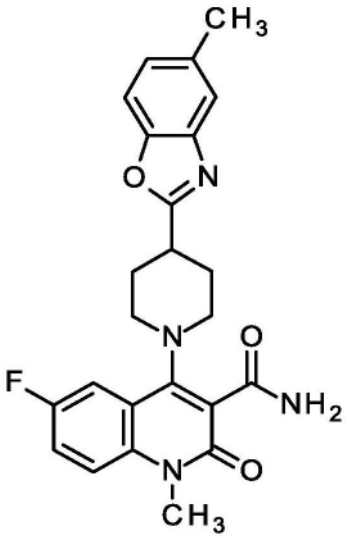
[5405] 将96mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(222μmol,实施例226),12.4mg乙酸钯(II)(55.4μmol)和131mg乙醛肟(2.22mmol)在2mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到50mg标题化合物(100%纯度,54%收率)。

[5406] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.46(s,3H)2.00(br t,2H)2.38-2.47(m,2H)3.09(br t,2H)3.23-3.31(m,2H)3.55(s,3H)7.31-7.42(m,3H)7.46(br s,1H)7.59(br s,2H)7.74(br t,2H)7.92(br d,1H).

[5407] LC-MS(方法2):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=451.4$[M+H]^+$

[5408] 实施例298

[5409] 6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5410] 

[5411] 将68mg 6-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(160μmol,实施例217),9mg乙酸钯(II)(40μmol)和142mg乙醛肟(2.4mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:

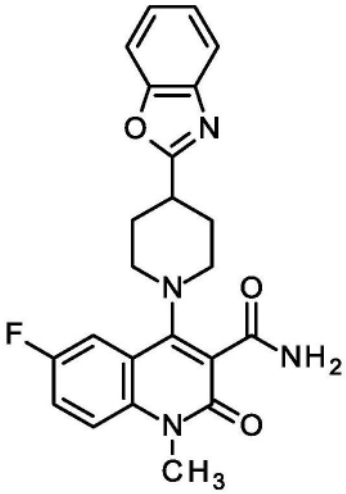
X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到41.4mg标题化合物(100%纯度,60%收率)。

[5412] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.15(m,2H)2.17-2.26(m,2H)2.44(s,3H)3.13-3.25(m,3H)3.35-3.43(m,2H)3.59(s,3H)7.18(d,1H)7.47-7.63(m,6H)7.73(br s,1H).

[5413] LC-MS(方法2):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=435.4$[M+H]^+$

[5414] 实施例299

[5415] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5416] 

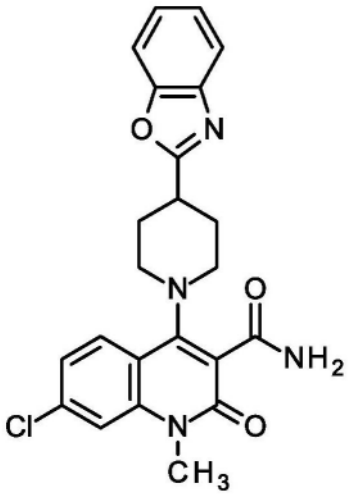
[5417] 将70mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(174μmol,实施例206),9.8mg乙酸钯(II)(43.5μmol)和154.2mg乙醛肟(2.6mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌27h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到26.8mg标题化合物(100%纯度,37%收率)。

[5418] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.18(m,2H)2.19-2.29(m,2H)3.13-3.30(m,3H)3.35(br s,2H)3.60(s,3H)7.34-7.41(m,2H)7.50-7.62(m,4H)7.69-7.76(m,3H).

[5419] LC-MS(方法2):R_t=1.07min;MS(ESIpos):m/z=421.4$[M+H]^+$

[5420] 实施例300

[5421] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5422] 

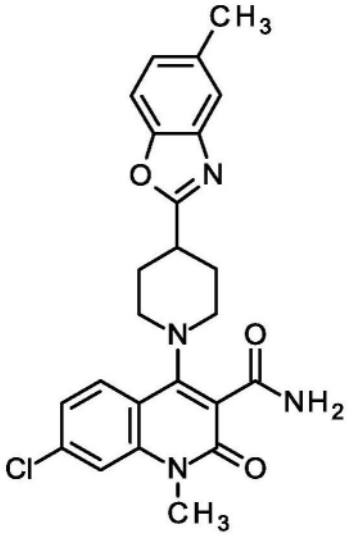
[5423] 将70mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(159μmol,实施例227),8.9mg乙酸钯(II)(39.7μmol)和140.7mg乙醛肟(2.4mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌27h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到25.8mg标题化合物(100%纯度,37%收率)。

[5424] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.17(m,2H)2.19-2.27(m,2H)3.14-3.30(m,3H)3.36(br s,2H)3.58(s,3H)7.33-7.41(m,3H)7.53(br d,1H)7.61(d,1H)7.69-7.76(m,3H)7.91(d,1H).

[5425] LC-MS(方法2):R_t=1.16min;MS(ESIpos):m/z=437.4$[M+H]^+$

[5426] 实施例301

[5427] 7-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5428] 

[5429] 将68mg 7-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(143μmol,实施例229),8.0mg乙酸钯(II)(35.7μmol)和126.6mg乙醛肟(2.14mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-

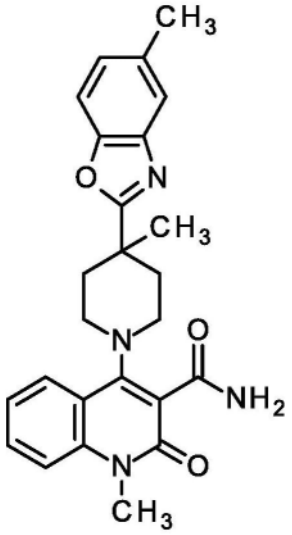
Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到13.4mg标题化合物(100%纯度,21%收率)。

[5430] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.15(m,2H)2.16-2.25(m,2H)2.44(s,3H)3.13-3.27(m,3H)3.36-3.42(m,2H)3.57(s,3H)7.18(dd,1H)7.35(dd,1H)7.49-7.55(m,2H)7.56-7.62(m,2H)7.71(s,1H)7.91(d,1H).

[5431] LC-MS(方法2):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=451.4$[M+H]^+$

[5432] 实施例302

[5433] 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5434] 

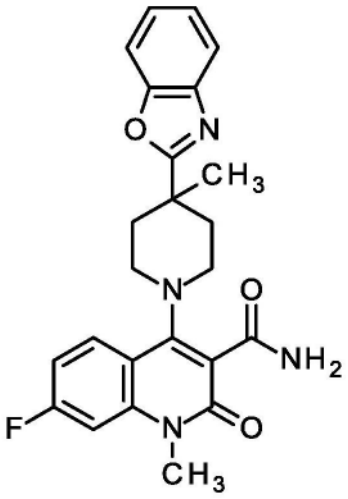
[5435] 将800mg 1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.94mmol,实施例288),109mg乙酸钯(II)(485μmol)和1.15g乙醛肟(19.4mmol)在80mL乙醇中在80℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%)得到210mg标题化合物(92%纯度,23%收率)。

[5436] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.45(s,3H)1.94-2.03(m,2H)2.43(s,3H)2.44-2.48(m,2H)3.04-3.15(m,2H)3.25-3.32(m,2H)3.57(s,3H)7.19(dd,1H)7.32(t,1H)7.40(br s,1H)7.49-7.65(m,5H)7.95(s,1H).

[5437] LC-MS(方法2):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=431.6$[M+H]^+$

[5438] 实施例303

[5439] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5440] 

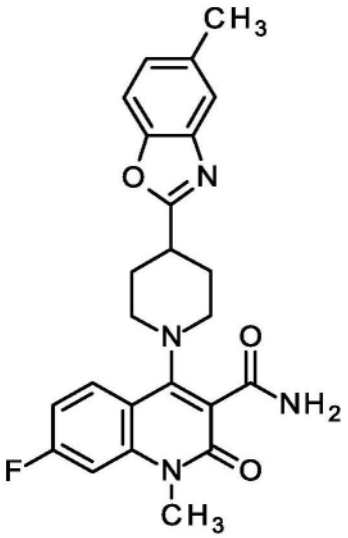
[5441] 将118mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(281μmol,实施例235),15.7mg乙酸钯(II)(70.1μmol)和166mg乙醛肟(2.8mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到70mg标题化合物(100%纯度,57%收率)。

[5442] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.46(s,3H)2.00(br t,2H)2.41-2.48(m,2H)3.10(br t,2H)3.25-3.32(m,2H)3.53(s,3H)7.12-7.21(m,1H)7.38(br dd,3H)7.44(br s,1H)7.58(br s,1H)7.69-7.79(m,2H)7.97(dd,1H).

[5443] LC-MS(方法2):R_t=1.13min;MS(ESIpos):m/z=435.4$[M+H]^+$

[5444] 实施例304

[5445] 7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5446] 

[5447] 将68mg 7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(157μmol,实施例238),8.8mg乙酸钯(II)(39.2μmol)和139mg乙醛肟(2.4mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:

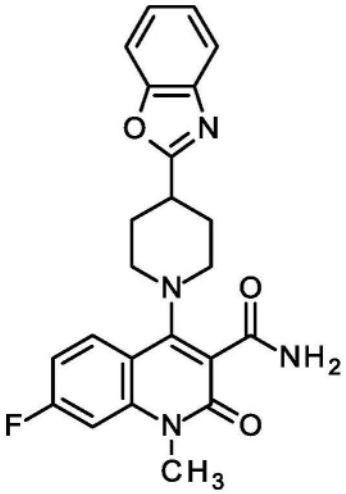
X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到32.6mg标题化合物(100%纯度,48%收率)。

[5448] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03-2.16(m,2H)2.17-2.26(m,2H)2.44(s,3H)3.12-3.27(m,3H)3.36-3.44(m,2H)3.56(s,3H)7.12-7.21(m,2H)7.39(dd,1H)7.51(br s,2H)7.58(d,1H)7.69(br s,1H)7.95(dd,1H).

[5449] LC-MS(方法2):R_t=1.17min;MS(ESIpos):m/z=435.4$[M+H]^+$

[5450] 实施例305

[5451] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5452] 

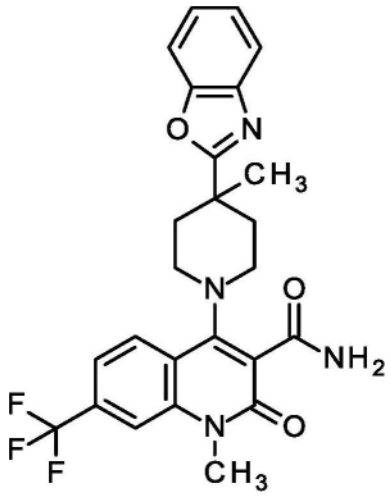
[5453] 将70mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(170μmol,实施例236),9.57mg乙酸钯(II)(42.6μmol)和151mg乙醛肟(2.6mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌27h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:(0.2体积%氨32%)-梯度)得到36.1mg标题化合物(100%纯度,50%收率)。

[5454] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.17(m,2H)2.18-2.27(m,2H)3.15-3.30(m,3H)3.35-3.43(m,2H)3.56(s,3H)7.17(td,1H)7.33-7.43(m,3H)7.51(d,1H)7.67-7.76(m,3H)7.96(dd,1H).

[5455] LC-MS(方法2):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=421.5$[M+H]^+$

[5456] 实施例306

[5457] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5458] 

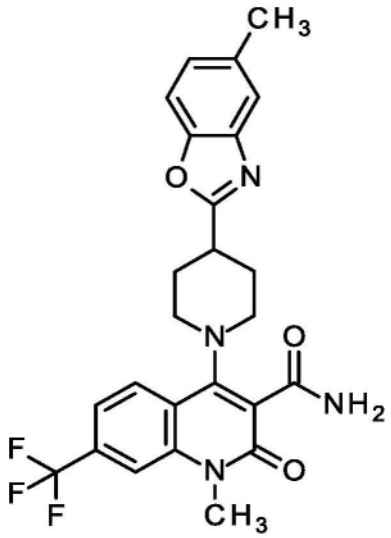
[5459] 将75mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(161μmol,实施例292),9.02mg乙酸钯(II)(40.2μmol)和47.5mg乙醛肟(804μmol)在2mL乙醇中在80℃下搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到45.5mg标题化合物(100%纯度,58%收率)。

[5460] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.47(s,3H)1.97-2.07(m,2H)2.43-2.49(m,2H)3.12(br t,2H)3.26-3.33(m,2H)3.63(s,3H)7.34-7.43(m,2H)7.52(br s,1H)7.59-7.64(m,1H)7.66(br s,1H)7.71-7.79(m,3H)8.13(d,1H).

[5461] LC-MS(方法2):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=485.5$[M+H]^+$

[5462] 实施例307

[5463] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5464] 

[5465] 将75mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(161μmol,实施例289),9.02mg乙酸钯(II)(40.2μmol)和142.5mg乙醛肟(2.4mmol)在2mL乙醇中在80℃下搅拌8h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-

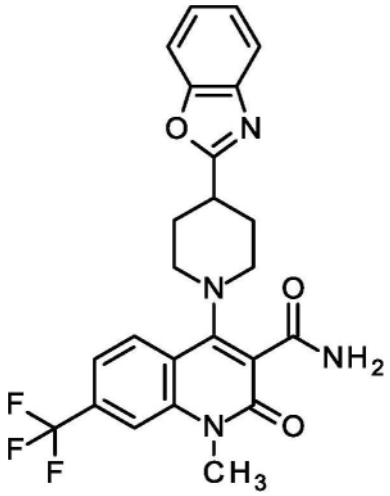
HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到40.6mg标题化合物(100%纯度,52%收率)。

[5466] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.18(m,2H)2.18-2.27(m,2H)2.42(s,3H)3.15-3.29(m,3H)3.37-3.44(m,2H)3.65(s,3H)7.18(dd,1H)7.52(s,1H)7.57(d,2H)7.63(dd,1H)7.78(br s,2H)8.12(d,1H).

[5467] LC-MS(方法2):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=485.5[M+H]$^+$

[5468] 实施例308

[5469] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5470] 

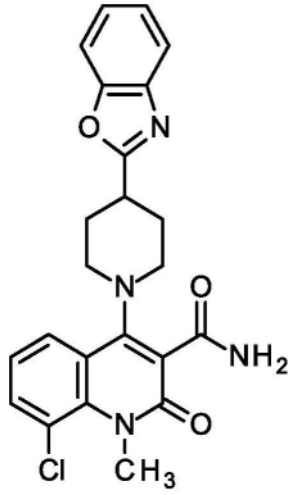
[5471] 将75mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(三氟甲基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(166μmol,实施例291),9.3mg乙酸钯(II)(41.4μmol)和147mg乙醛肟(2.5mmol)在2mL乙醇中在80℃下搅拌9h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到48.8mg标题化合物(100%纯度,63%收率)。

[5472] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.19(m,2H)2.20-2.29(m,2H)3.16-3.31(m,3H)3.38-3.45(m,2H)3.65(s,3H)7.33-7.42(m,2H)7.59(br s,1H)7.63(br d,1H)7.69-7.75(m,2H)7.78(br s,2H)8.12(d,1H).

[5473] LC-MS(方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=471.5[M+H]$^+$

[5474] 实施例309

[5475] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5476] 

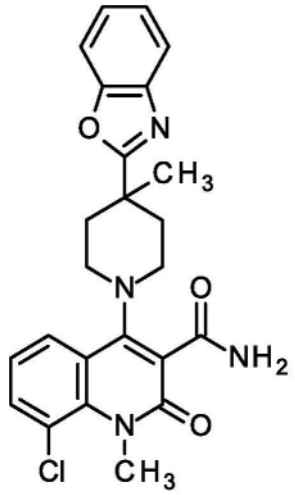
[5477] 将70mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-8-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(159μmol,实施例162),8.91mg乙酸钯(II)(39.7μmol)和140.7mg乙醛肟(2.38mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌27h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到6.6mg标题化合物(100%纯度,10%收率)。

[5478] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.17(m,2H)2.19-2.27(m,2H)3.19(s,3H)3.36-3.42(m,2H)3.74(s,3H)7.32(t,1H)7.34-7.41(m,2H)7.55(d,1H)7.68-7.76(m,4H)7.92(dd,1H).

[5479] LC-MS(方法2):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=437.4$[M+H]^+$

[5480] 实施例310

[5481] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-8-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5482] 

[5483] 将117mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-8-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(265μmol,实施例230),14.9mg乙酸钯(II)(66.2μmol)和156mg乙醛肟(2.64mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化

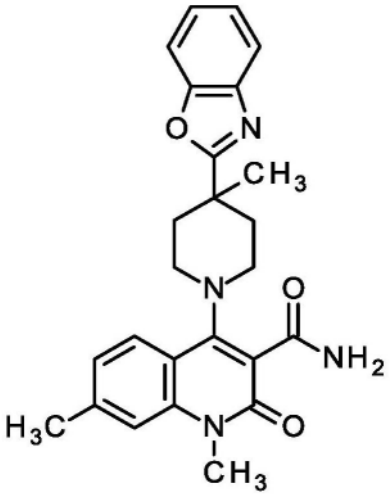
(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到44.7mg标题化合物(100%纯度,37%收率)。

[5484] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.46(s,3H)1.95-2.06(m,2H)2.40-2.47(m,2H)3.10(br t,2H)3.24-3.32(m,2H)3.71(s,3H)7.32(t,1H)7.35-7.43(m,2H)7.48(br s,1H)7.62(br s,1H)7.68-7.79(m,3H)7.93(d,1H).

[5485] LC-MS(方法2):R_t=1.19min;MS(ESIpos):m/z=451.4$[M+H]^+$

[5486] 实施例311

[5487] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5488] 

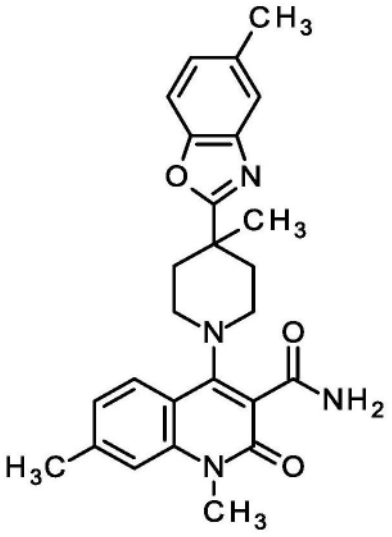
[5489] 将80mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(194μmol,实施例218),10.9mg乙酸钯(II)(48.5μmol)和115mg乙醛肟(1.94mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到54mg标题化合物(100%纯度,65%收率)。

[5490] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.46(s,3H)1.94-2.04(m,2H)2.43-2.48(m,5H)3.05-3.14(m,2H)3.26-3.32(m,2H)3.55(s,3H)7.14(dd,1H)7.33(s,1H)7.35-7.42(m,3H)7.55(br s,1H)7.74(ddt,2H)7.82(d,1H).

[5491] LC-MS(方法2):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=431.5$[M+H]^+$

[5492] 实施例312

[5493] 1,7-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5494] 

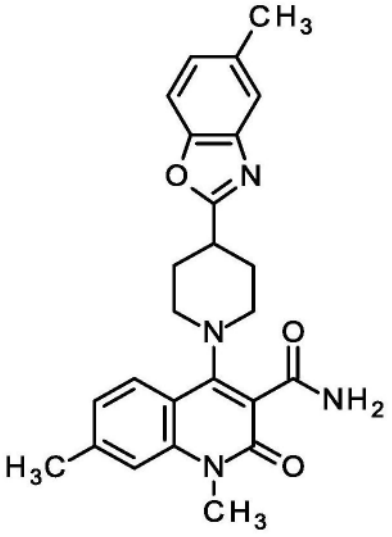
[5495] 将80mg 1,7-二甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(188μmol,实施例220),10.5mg乙酸钯(II)(46.9μmol)和110.8mg乙醛肟(1.87mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到52mg标题化合物(100%纯度,62%收率)。

[5496] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.45(s,3H)1.92-2.02(m,2H)2.44(d,8H)3.03-3.12(m,2H)3.24-3.32(m,2H)3.55(s,3H)7.14(dd,1H)7.19(dd,1H)7.33(s,1H)7.37(br s,1H)7.51-7.56(m,2H)7.59(d,1H)7.81(d,1H).

[5497] LC-MS(方法2):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=445.5$[M+H]^+$

[5498] 实施例313

[5499] 1,7-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5500] 

[5501] 将80mg 1,7-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(194μmol,实施例221),10.9mg乙酸钯(II)(48.5μmol)和114.6mg乙醛肟(1.94mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两

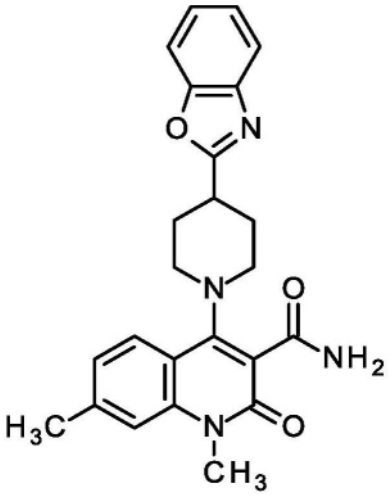
次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到33mg标题化合物(100%纯度,40%收率)。

[5502] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01-2.14(m,2H)2.16-2.25(m,2H)2.42(s,3H)2.46(s,3H)3.13-3.27(m,3H)3.38(br d,2H)3.57(s,3H)7.14(dd,1H)7.18(dd,1H)7.35(s,1H)7.45(d,1H)7.50-7.53(m,1H)7.57(d,1H)7.66(s,1H)7.80(d,1H).

[5503] LC-MS(方法2):R_t=1.22min;MS(ESIpos):m/z=431.4[M+H]$^+$

[5504] 实施例314

[5505] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5506] 

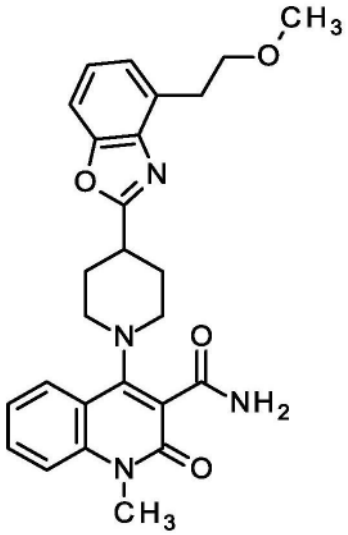
[5507] 将80mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1,7-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(201μmol,实施例219),11.3mg乙酸钯(II)(20.2μmol)和118.6mg乙醛肟(2.0mmol)在2.5mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18}5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到45mg标题化合物(100%纯度,54%收率)。

[5508] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.16(m,2H)2.18-2.26(m,2H)2.46(s,3H)3.15-3.29(m,3H)3.39(br d,2H)3.57(s,3H)7.14(dd,1H)7.35(d,1H)7.36-7.41(m,2H)7.43-7.49(m,1H)7.67(br d,1H)7.69-7.75(m,2H)7.80(d,1H).

[5509] LC-MS(方法2):R_t=1.13min;MS(ESIpos):m/z=417.4[M+H]$^+$

[5510] 实施例315

[5511] 4-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5512] 

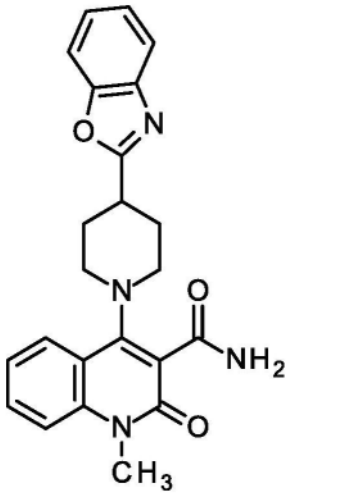
[5513] 将100mg 4-{4-[4-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(226μmol,实施例265),12.7mg乙酸钯(II)(56.5μmol)和133.4mg乙醛肟(2.26mmol)在3mL乙醇中在90℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%),得到80mg标题化合物(99%纯度,80%收率)。

[5514] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.17(m,2H)2.19-2.26(m,2H)3.14-3.27(m,8H)3.36-3.46(m,2H)3.59(s,3H)3.68(t,2H)7.21-7.35(m,3H)7.48-7.57(m,3H)7.60-7.73(m,2H)7.94(dd,1H).

[5515] LC-MS(方法2):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=461.5$[M+H]^+$

[5516] 实施例316

[5517] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5518] 

[5519] 将130mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(338μmol,实施例2),19mg乙酸钯(II)(84.5μmol)和200mg乙醛肟(3.38mmol)在15mL乙醇中在80℃下搅拌9h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-

Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到74mg标题化合物。

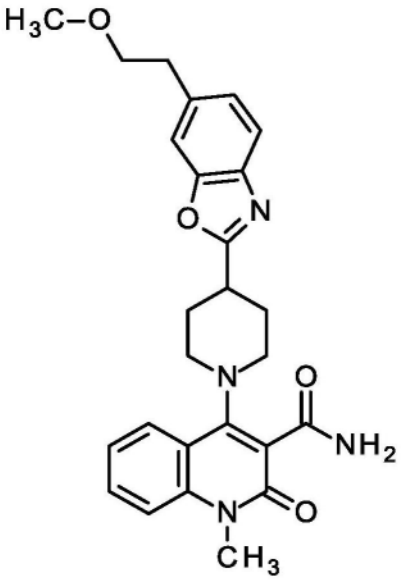
[5520] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.18(m,2H)2.20-2.32(m,2H)3.17-3.31(m,3H)3.35-3.44(m,2H)3.59(s,3H)7.30-7.41(m,3H)7.47-7.55(m,2H)7.61-7.75(m,4H)7.93(dd,1H).

[5521] LC-MS(方法2):R_t=1.03min;MS(ESIpos):m/z=403.8$[M+H]^+$

[5522] 实施例317

[5523] 4-{4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5524]



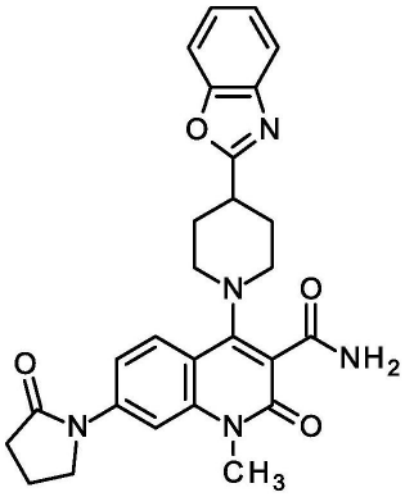
[5525] 将80mg 4-{4-[6-(2-甲氧基乙基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(181μmol,实施例284),20.2mg乙酸钯(II)(90.2μmol)和106.8mg乙醛肟(1.8mmol)在5mL乙醇中在80℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%),得到60mg标题化合物(95%纯度,68%收率)。

[5526] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.16(m,2H)2.18-2.25(m,2H)2.94(t,2H)3.16-3.29(m,6H)3.35-3.43(m,2H)3.55-3.61(m,5H)7.23(dd,1H)7.32(t,1H)7.47-7.70(m,6H)7.93(dd,1H).

[5527] LC-MS(方法2):R_t=0.86min;MS(ESIpos):m/z=461.6$[M+H]^+$

[5528] 实施例318

[5529] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5530] 

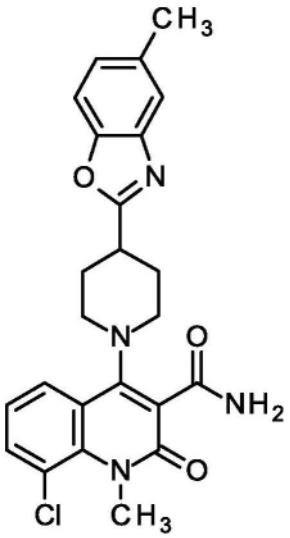
[5531] 将50mg 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(102μmol,实施例35),5.7mg乙酸钯(II)(25.4μmol)和60mg乙醛肟(1.01mmol)在5mL乙醇中在80℃下搅拌15h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用盐水洗涤,通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到10mg标题化合物(95%纯度,19%收率)。

[5532] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.17(m,4H)2.19-2.27(m,2H)2.53-2.59(m,2H)3.16-3.30(m,3H)3.35-3.43(m,2H)3.56(s,3H)3.96(t,2H)7.34-7.41(m,2H)7.47(s,1H)7.60(dd,1H)7.66-7.75(m,3H)7.86(s,1H)7.90(d,1H).

[5533] LC-MS(方法2):R_t=0.98min;MS(ESIpos):m/z=486.6$[M+H]^+$

[5534] 实施例319

[5535] 8-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5536] 

[5537] 将68mg 8-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(154μmol,实施例232),8.64mg乙酸钯(II)(38.5μmol)和136.5mg乙醛肟(2.31mmol)在1.5mL乙醇中在80℃下搅拌5h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-

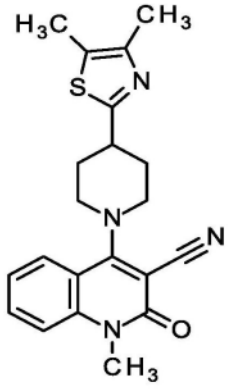
Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度)纯化,得到18mg标题化合物(100%纯度,26%收率)。

[5538] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.02-2.15(m,2H)2.16-2.25(m,2H)2.44(s,3H)3.14-3.27(m,3H)3.35-3.42(m,2H)3.74(s,3H)7.18(d,1H)7.32(t,1H)7.51(s,1H)7.53-7.62(m,2H)7.68-7.76(m,2H)7.88-7.94(m,1H).

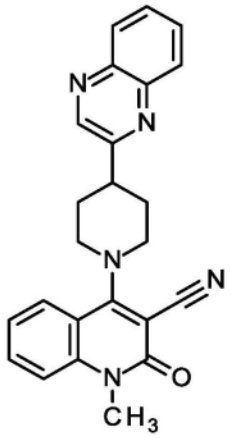
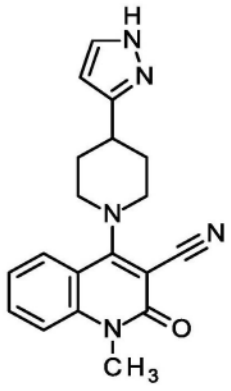
[5539] LC-MS(方法2):R_t=1.23min;MS(ESIpos):m/z=451.4$[M+H]^+$

[5540] 表14:如参考制备化合物。

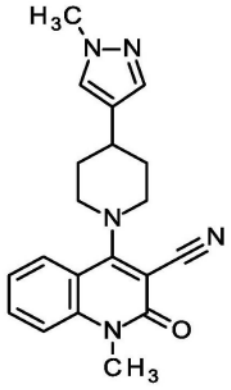
[5541]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
320		4-[4-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(CAS 150617-68-8)和4-(4,5-二甲基-1,3-噻唑-2-基)哌啶(CAS 1004527-71-2)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.91-2.02 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.24 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 5H), 3.81 (br d, 2H), 7.35 (ddd, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.86 (dd, 1 H). LC-MS (方法 2): R_t = 1.23 min; MS (ESIpos):m/z = 523 $[M+H]^+$

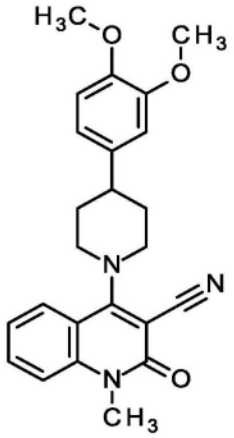
[5542]

321		1-甲基-2-氧代-4-[4-(喹喔啉-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体138	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.16-2.27 (m, 4H), 3.38-3.50 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 5H), 3.92 (br d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.73-7.80 (m, 1H), 7.84 (td, 2H), 7.94 (dd, 1H), 8.07-8.12 (m, 2H), 9.07 (s, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.15 min；MS (ESIpos):m/z = 396 $[M+H]^+$
322		1-甲基-2-氧代-4-[4-(1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-(1H-吡唑-5-基)	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.86-2.00 (m, 2H), 2.03-2.15 (m, 2H), 3.00 (m, 1H), 3.47-3.55 (m,

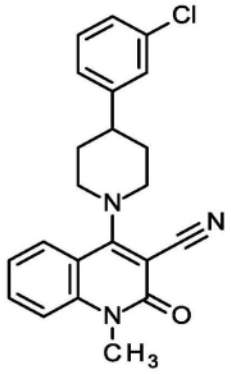
[5543]

			哌啶（CAS 278798-08-6）	2H), 3.57 (s, 3H), 3.80 (br d, 2H), 6.16 (br s, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7，40-7，67 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.88 (dd, 1H), 12.45-12.74 (m, 1H). LC-MS（方法 1）：R_t = 0.92 min；MS (ESIpos):m/z = 334 $[M+H]^+$
323		1-甲基-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	由中间体 141 制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.75-1.87 (m, 2H), 2.04 (br d, 2H), 2.81 (tt, 1H), 3.49 (br t, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.73 – 3.79 (br d, 2H), 3.79 (s, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.55 – 7.58 (m, 1H), 7.58 (s,

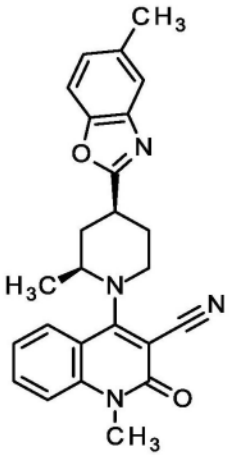
[5544]

				1H), 7.73 (ddd, 1H), 7.87 (dd, 1H). LC-MS（方法 1）：R_t = 0.98 min；MS (ESIpos):m/z = 348 $[M+H]^+$
324		4-[4-(3,4-二甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	由中间体 144 制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.91-2.03 (m, 4H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (br d, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H), 6.89-6.93 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H). LC-MS（方法 1）：R_t =

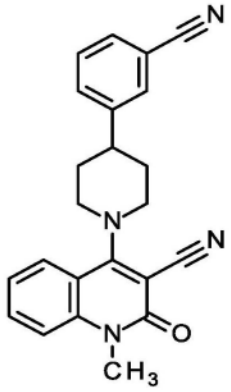
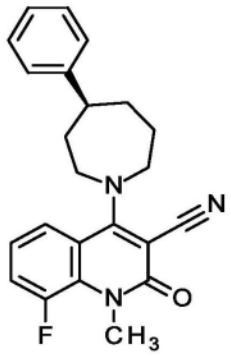
[5545]

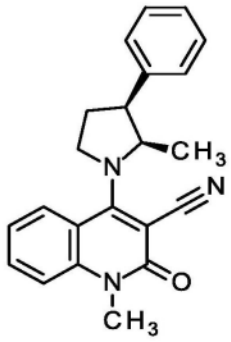
				1.20 min；MS (ESIpos):m/z = 404 $[M+H]^+$
325		4-[4-(3-氯苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和4-(3-4-(3-氯苯基)哌啶盐酸盐（CAS 99329-70-1）	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.88-2.09 (m, 4H) 2.94 (s, 1H) 3.45-3.55 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.72-3.89 (m, 2H) 7.27-7.32 (m, 1H) 7.32-7.41 (m, 3H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.54-7.62 (m, 1H) 7.70-7.80 (m, 1H) 7.92-7.99 (m, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.38 min；MS (ESIpos):m/z = 378 $[M+H]^+$

[5546]

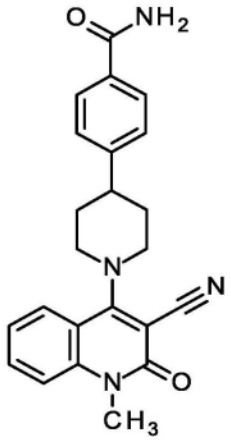
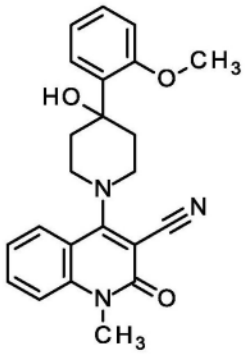
326		1-甲基-4-[(2S,4S)-2-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)-1-哌啶基]-2-氧代-喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体145	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.99-1.06 (m, 3H), 1.74-1.86 (m, 1H), 2.09-2.25 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 4H), 3.20-3.46 (m, 123H), 3.61-3.68 (m, 3H), 3.87-3.98 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.12-8.19 (m, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.33 min；MS (ESIpos):m/z = 413 $[M+H]^+$

[5547]

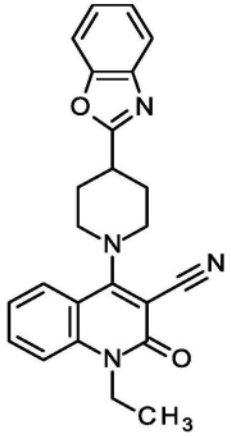
327		4-[4-(3-氰基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	由中间体148制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.91-2.12 (m, 4H), 3.00 (tt, 1H), 3.51 (br t, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (br d, 2H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.69-7.79 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.14 min；MS (ESIpos):m/z = 369 $[M+H]^+$
328		8-氟-1-甲基-2-氧代-4-[(4S)-4-苯基氮杂环庚烷-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	由中间体82和4-苯基氮杂环庚烷盐酸盐（CAS 7500-45-5）类似于实施例52制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.75-2.12 (m, 6H), 2.91 (tt , 1H), 3.65-3.77 (m, 5H), 3.89-3.99 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.27-7.35

					(m, 5H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.84 (s, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.39 min；MS (ESIpos):m/z = 376 $[M+H]^+$
[5548]	329		1-甲基-4-[rac-(2R, 3S)-2-甲基-3-苯基吡咯烷-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和 rel-(2R,3S)-2-甲基-3-苯基吡咯烷（135762-31-1）。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6，立体异构体混合物 A+B) δ ppm 0.83 (d, 3 H, A), 1.14-1.19 (m, 3 H, B), 2.10-2.36 (m, 3H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.51-3.54 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.67-3.77 (m, 3H), 4.35-4.50 (m, 2H), 4.81-4.90 (m, 1 H, A), 5.02 (t, 1 H, B), 7.25-7.41 (m, 12H), 7.52 (ddd, 2H), 7.68-7.73 (m, 2H), 8.07

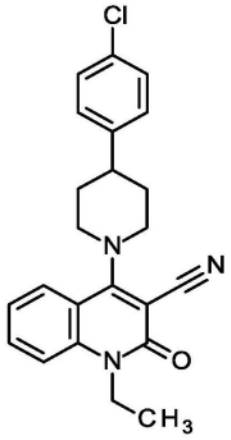
[5549]

				(dd, 1 H, A), 8.14 (dd, 1 H, B)。 LC-MS（方法 2）：R_t = 1.25 min；MS (ESIpos):m/z = 344 $[M+H]^+$
330		4-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]苯甲酰胺	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和 4-(哌啶-4-基)苯甲酰胺（CAS 886362-49-8）。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.91-2.07 (m, 4H), 2.90-3.03 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 5H), 3.80-3.90 (m, 2H), 7.26-7.41 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.70-7.82 (m, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.90-7.99 (m, 2 H).
331		4-[4-羟基-4-(2-甲氧基苯基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.63 (br d, 2H) 2.72-2.87 (m, 2H) 3.58 (s, 5H) 3.84 (s, 5H)

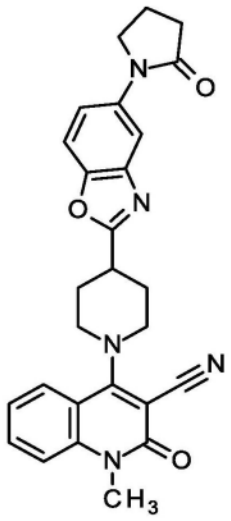
[5550]

			）和 4-(2-甲氧基苯基)哌啶 -4- 醇（ CAS 81950-85-8）。	5.04-5.22 (m, 1H) 6.90-7.09 (m, 2H) 7.19-7.32 (m, 1H) 7.34-7.42 (m, 1H) 7.52-7.67 (m, 2H) 7.69-7.79 (m, 1H) 7.86-7.96 (m, 1 H). LC-MS （方法 2）：R_t = 1.13 min ; MS (ESIpos):m/z = 390 $[M+H]^+$
332		4-[4-(1,3-苯并噁唑 -2- 基) 哌啶 -1- 基]-1- 乙基 -2- 氧代 -1,2- 二氢喹啉 -3- 腈	类似于实施例 52 用中间体 151 和 2-(哌啶 -4- 基)-1,3-苯并噁唑（51784-03-3）制备。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.20 (t, 3H), 2.09-2.23 (m, 2H), 2.32 (ddd, 2H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.83 (br d, 2H), 4.21-4.29 (m, 2H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.63 (d, 1H), 7.68-7.79

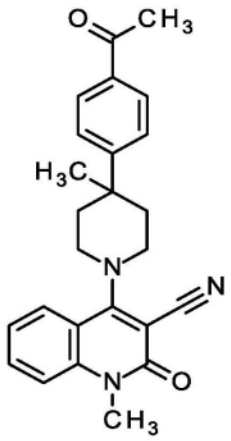
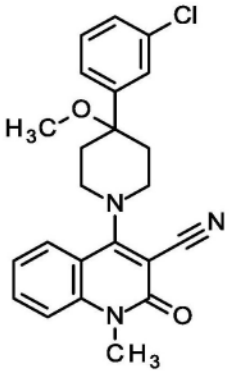
[5551]

				(m, 3H), 7.90 (dd, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.24 min；MS (ESIpos):m/z = 399 $[M+H]^+$
333		4-[4-(4-氯苯基)哌啶-1-基]-1-乙基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用中间体 151 和 4-(4-氯苯基)哌啶（26905-02-2）制备。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.20 (t, 3H), 1.87-2.02 (m, 4H), 2.92 (br s, 1H), 3.43-3.56 (m, 2H), 3.82 (br d, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.63 (d, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.95 (dd, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.43 min；MS (ESIpos):m/z = 392 $[M+H]^+$

[5552]

334		1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体153。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.10 (br d, 4H) 2.27-2.37 (m, 2H) 3.42-3.53 (m, 1H) 3.55-3.64 (m, 5H) 3.79-3.87 (m, 2H) 3.90 (t, 2H) 7.27-7.38 (m, 1H) 7.54-7.61 (m, 1H) 7.67-7.78 (m, 3H) 7.86-7.91 (m, 1H) 7.94-7.98 (m, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.04 min；MS (ESIpos):m/z = 468 $[M+H]^+$

[5553]

335		4-[4-(4-乙酰苯基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体155。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.31-1.34 (m, 1H) 1.34 (s, 2H) 2.00-2.10 (m, 2H) 2.33-2.41 (m, 2H) 2.58 (s, 3H) 3.49 (br d, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.66-3.75 (m, 2H) 7.30-7.36 (m, 1H) 7.55 (d, 1H) 7.63 (d, 2H) 7.73 (ddd, 1H) 7.86-7.88 (m, 1H) 7.86-7.86 (m, 1H) 7.88 (dd, 1H) 7.97 (d, 2 H).
336		4-[4-(3-氯苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体158。	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.14-2.31 (m, 4H) 2.98 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.59-3.67 (m, 2H) 3.68-3.78 (m, 2H) 7.29-7.36 (m,

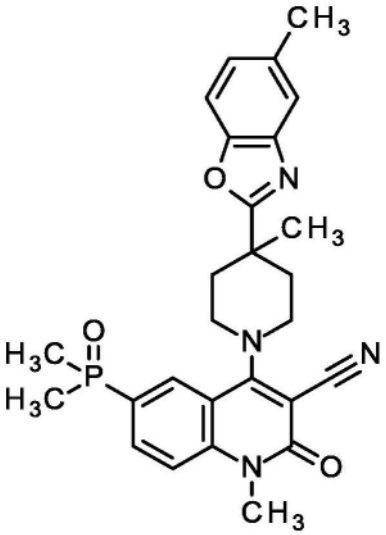
[5554]

				1H) 7.39-7.44 (m, 1H) 7.45-7.49 (m, 2H) 7.52 (d, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.74 (ddd, 1H) 7.95 (dd, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.33 min ; MS (ESIpos):m/z = 408 $[M+H]^+$

[5555] 实施例337

[5556] 6-(二甲基磷酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5557]



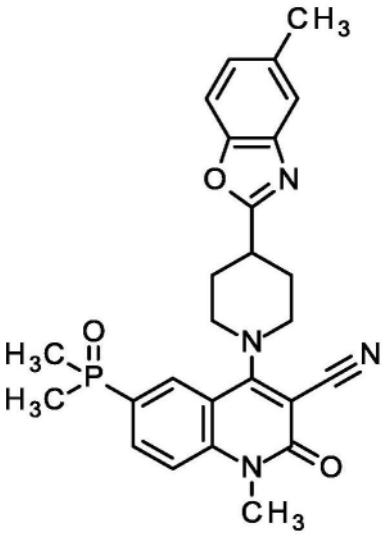
[5558] 向950mg 6-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.93mmol,实施例171),67.1mg(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基膦基)(116μmol),21.7mg二乙酸钯(II)(97μmol)和451mg磷酸三钾(2.13mmol)在40mL DMF中的悬浮液中加入178mg二甲基氧化膦(2.13mmol,CAS 7211-39-4)并将混合物在80℃下搅拌2h。加入水,并用二氯甲烷萃取反应(2x)。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%),获得630mg标题化合物(95%纯度,66%收率)。

[5559] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.50(s,3H)1.71(d,6H)1.93-2.13(m,2H)2.43(s,3H)3.58(s,5H)3.71-3.89(m,2H)7.12-7.26(m,1H)7.52-7.63(m,2H)7.65-7.72(m,1H)7.98-8.11(m,1H)8.15-8.24(m,1H).

[5560] LC-MS方法2):R_t=1.04min;MS(ESIpos):m/z=489$[M+H]^+$

[5561] 实施例338

[5562] 6-(二甲基磷酰基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5563] 

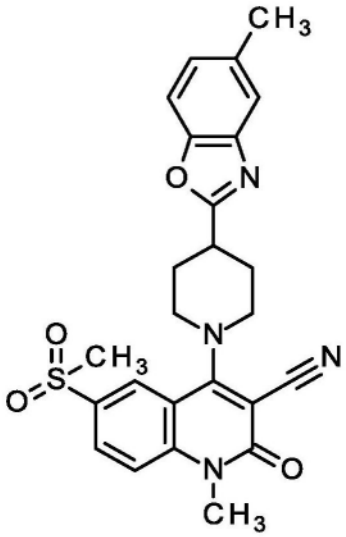
[5564] 向400mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(838μmol,实施例396),29.1mg(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基膦基)(50.3μmol),9.41mg二乙酸钯(II)(41.9μmol)和196mg磷酸三钾(922μmol)在20mL DMF中的悬浮液中加入77.8mg二甲基氧化膦(922μmol,CAS 7211-39-4)并将混合物在80℃下搅拌2h。加入水,并用二氯甲烷萃取反应(2x)。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%),获得165mg标题化合物(95%纯度,41%收率)。

[5565] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.70(d,J=13.43Hz,6H)2.05-2.22(m,2H)2.28-2.38(m,2H)2.42(s,3H)3.40-3.52(m,1H)3.60(s,5H)3.80-3.94(m,2H)7.10-7.25(m,1H)7.47-7.62(m,2H)7.64-7.73(m,1H)8.00-8.11(m,1H)8.18-8.29(m,1H).

[5566] LC-MS方法2):R_t=0.99min;MS(ESIpos):m/z=475[M+H]$^+$

[5567] 实施例339

[5568] 6-(甲磺酰基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

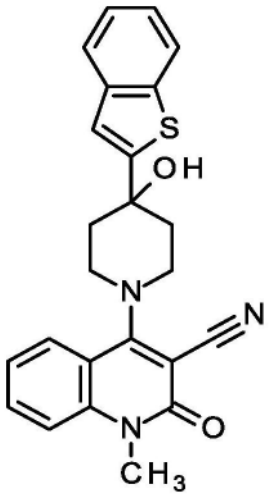
[5569] 

[5570] 将120mg甲烷亚磺酸钠(1.17mmol),47μl(1S,2S)-环己烷-1,2-二胺(350μmol)和401mg三氟甲磺酸铜(I)苯络合物(117μmol,CAS42152-46-5)加入到280mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(587μmol,实施例396)在5.1mL DMSO中的N_2脱气溶液中。首先将其在110℃下搅拌4.5h,然后在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤并将粗产物通过柱色谱法(二氯甲烷100-->二氯甲烷:乙醇80:20)和RP-HPLC纯化。以2%收率获得产物(6mg)。

[5571] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.07-2.18(m,2H)2.30-2.38(m,2H)2.42(s,3H)3.29(s,3H)3.44-3.53(m,1H)3.62(s,3H)3.63-3.69(m,2H)3.89(br d,2H)7.19(dd,1H)7.54(s,1H)7.59(d,1H)7.80(d,1H)8.20(dd,1H)8.30(d,1H).

[5572] 实施例340

[5573] 4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-羟基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5574] 

[5575] 向27mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(124μmol)在1.24mL乙醇中的悬浮液中加入52μl三乙胺(370μmol)和29mg 4-(1-苯并噻吩-2-基)哌啶-4-醇(124μmol,中间体254)。将混合物在90℃下搅拌5h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤并用乙醇洗涤。以52%的收率获得产物(28mg)。

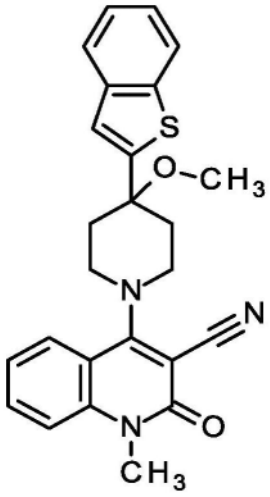
[5576] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.03-2.13(m,2H),2.33-2.43(m,2H),3.58(s,

3H),3.65(br d,2H),3.77-3.88(m,2H),5.99(s,1H),7.28-7.39(m,3H),7.41(s,1H),7.58(d,1H),7.75(ddd,1H),7.80(dd,1H),7.91-7.99(m,1H).

[5577] LC-MS方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=416[M+H]$^+$

[5578] 实施例341

[5579] 4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

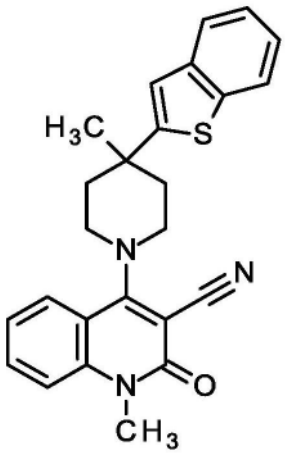
[5580] 

[5581] 向62mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(283μmol)在2.8mL乙醇中的悬浮液中加入120μl三乙胺(850μmol)和70mg 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲氧基哌啶(283μmol,中间体255)。将混合物在90℃下搅拌5h并在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤,并用乙醇洗涤固体并干燥。以73%的收率获得产物(98mg)。

[5582] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.34-2.41(m,4H),3.12(s,3H),3.58(s,3H),3.61-3.81(m,4H),7.30-7.42(m,3H),7.50(s,1H),7.57(dd,1H),7.74(ddd,1H),7.82-7.88(m,1H),7.90-8.00(m,2H).

[5583] 实施例342

[5584] 4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5585] 

[5586] 向40mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(181μmol)在1.8mL乙醇中的悬浮液中加入76μl三乙胺(540μmol)和97mg 4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲基哌啶与盐酸的盐

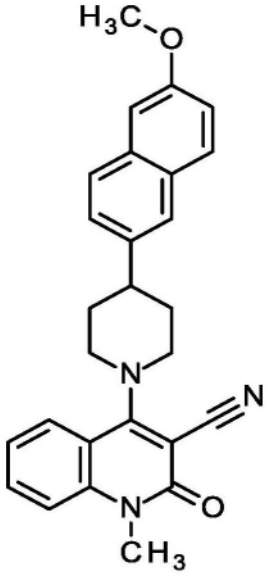
(50％纯度,181μmol,中间体278)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温,然后减压浓缩。通过制备型HPLC纯化以16％收率得到产物(13.5mg)。

[5587] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.48(s,3H),2.04-2.14(m,2H),2.31-2.41(m,2H),3.53-3.64(m,5H),3.72(ddd,2H),7.28-7.41(m,4H),7.56(dd,1H),7.70-7.81(m,2H),7.91(ddd,2H).

[5588] LC-MS方法2):R_t＝1.46min;MS(ESIpos):m/z＝414[M+H]$^+$

[5589] 实施例343

[5590] 4-[4-(6-甲氧基萘-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5591] 

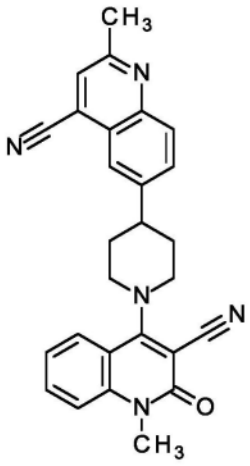
[5592] 反应在两个单独的MW小瓶中进行。将100mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(289μmol,中间体26),308mg 2-溴-6-甲氧基萘(1.30mmol),然后将0.2mL 2,6-二甲基吡啶(1.7mmol,CAS 108-48-5)和6.5mg[Ir(dF(CF$_3$)ppy$_2$)$_2$(dtbbpy)]PF$_6$(5.8μmol,CAS 870987-63-6)溶解在4mL 1,2-二甲氧基乙烷中并分装到2个反应小瓶上。在单独的小瓶中,将3.2mg氯化镍(II)乙二醇二聚物(14μmol,CAS 29046-78-4)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(3.9mg,14μmol;CAS 72914-19-3)溶解于2mL 1,2-二甲氧基乙烷中,然后搅拌5min。将催化剂溶液注射并分配到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min。随后通过在两个小瓶之间分配加入89μl三(三甲基甲硅烷基)硅烷(290μmol,CAS 1873-77-4)。将MW小瓶置于水浴中,随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化产物,并以26％收率获得产物(34mg),为黄色油状物。

[5593] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.14(m,4H)2.97-3.07(m,1H)3.52-3.64(m,5H)3.83-3.92(m,5H)7.15(dd,1H)7.30(d,1H)7.33-7.40(m,1H)7.51(dd,1H)7.58(d,1H)7.72-7.84(m,4H)7.97(dd,1H).

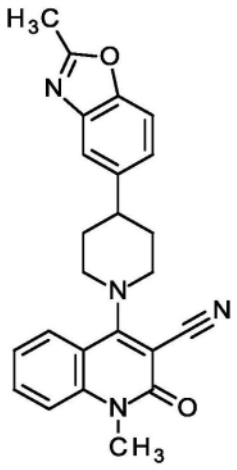
[5594] LC-MS(方法1):R_t＝1.36min;MS(ESIpos):m/z＝424[M+H]$^+$

[5595] 表15:如参考制备化合物。

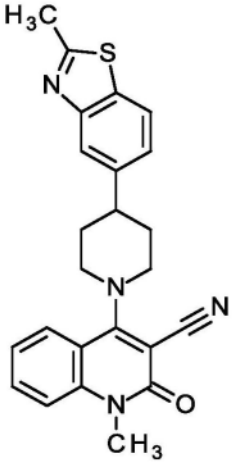
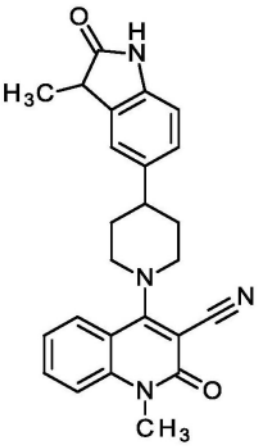
[5596]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
344		6-[1-(3-氰基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基)哌啶-4-基]-2-甲基喹啉-4-腈	类似于实施例 343 使用中间体 26 和 6-溴-2-甲基喹啉-4-腈（CAS 1416439-30-9）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.05-2.16 (m, 4H) 2.70-2.74 (m, 3H) 3.25 (br s, 1H) 3.59 (s, 5H) 3.90 (br d, 2H) 7.34-7.40 (m, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.75 (ddd, 1H) 7.95 (d, 1H) 8.01 (br d, 2H) 8.03-8.11 (m, 2 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.22 min ; MS (ESIpos):m/z =

[5597]

				434 $[M+H]^+$
345		1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例343使用中间体26和5-溴-2-甲基-1,3-苯并噁唑（CAS 5676-56-2）制备。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.94-2.12 (m, 4H) 2.60 (s, 3H) 2.98-3.07 (m, 1H) 3.48-3.58 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.85 (br d, 2H) 7.32-7.41 (m, 2H) 7.55-7.63 (m, 2H) 7.66 (d, 1H) 7.75 (ddd, 1H) 7.98 (dd, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.16 min；MS (ESIpos):m/z = 399 $[M+H]^+$

[5598]

346		1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例343使用中间体26和5-溴-2-甲基-1,3-苯并噻唑（CAS 63837-11-6）并且将碳酸锂（6当量）作为碱代替2,6-二甲基吡啶制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.13 (m, 4H) 2.80 (s, 3H) 3.00-3.11 (m, 1H) 3.50-3.57 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.87 (br d, 2H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.43 (dd, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.75 (br ddd, 1H) 7.91 (d, 1H) 7.98 (d, 2 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.23 min；MS (ESIpos):m/z = 415 $[M+H]^+$
347		(rac)-1-甲基-4-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体160。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.05 (t, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.86-2.04 (m, 4H), 2.78-2.91 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.58 (s,

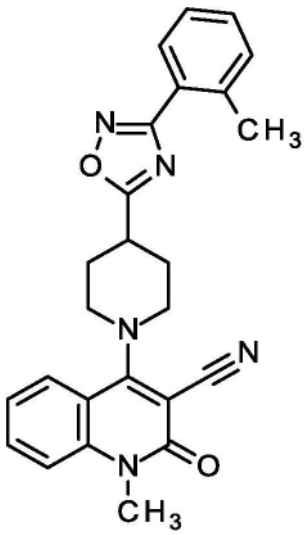
[5599]

				3H), 3.84 (br d, 2H), 6.78 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 10.28 (s, 1H). LC-MS (方法 2): R_t = 1.02 min; MS (ESIpos):m/z = 413 $[M+H]^+$

[5600] 实施例348

[5601] 1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5602]



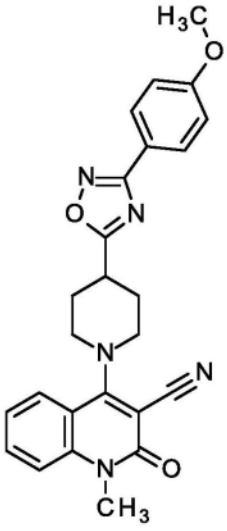
[5603] 将250mg 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.14mmol),306mg 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶(1.26mmol,中间体248)和0.48mL三乙胺(3.4mmol)在20mL 2-丙醇中的悬浮液在90℃下搅拌6h。此后,加入水和乙酸乙酯并搅拌反应。通过过滤收集通过该步骤产生的沉淀并真空干燥。获得240mg标题化合物(47%收率,95%纯度)。

[5604] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.08-2.24(m,2H)2.31-2.39(m,2H)2.55-2.60(m,3H)3.30-3.32(m,1H)3.58-3.69(m,5H)3.79-3.91(m,2H)7.32-7.44(m,3H)7.45-7.51(m,1H)7.56-7.62(m,1H)7.70-7.78(m,1H)7.86-7.92(m,1H)7.92-7.98(m,1H).

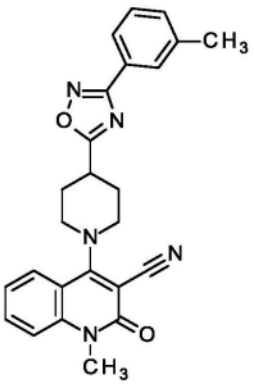
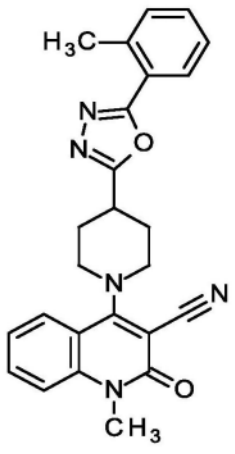
[5605] LC-MS方法2):R_t=1.33min;MS(ESIpos):m/z=426$[M+H]^+$

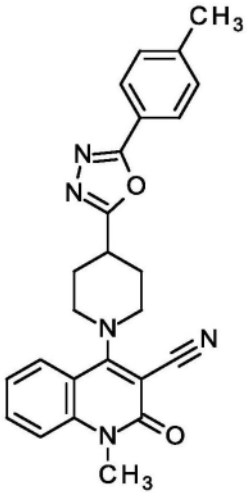
[5606] 表16:如参考制备化合物。

[5607]

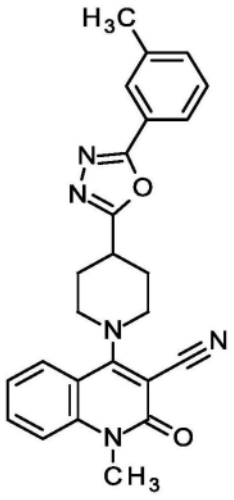
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
349		4-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体162。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.21 (m, 2H) 2.25-2.37 (m, 3H) 2.59-2.75 (m, 1H) 3.58 (s, 6H) 3.84 (s, 5H) 7.12 (d, 2H) 7.25-7.42 (m, 1H) 7.58 (dd, 1H) 7.75 (ddd, 1H) 7.89 (dd, 1H) 7.93-8.01 (m, 2 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.24 min；MS (ESIpos):m/z = 442 $[M+H]^+$

[5608]

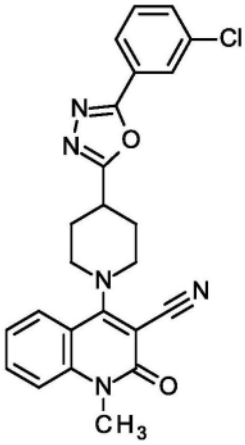
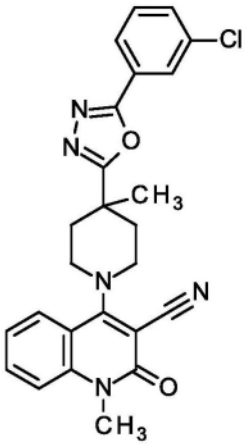
350		1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体164。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.21 (m, 2H) 2.29-2.34 (m, 2H) 2.39-2.44 (m, 3H) 3.51-3.65 (m, 6H) 3.79-3.90 (m, 2H) 7.31-7.39 (m, 1H) 7.39-7.51 (m, 2H) 7.55-7.62 (m, 1H) 7.72-7.78 (m, 1H) 7.80-7.92 (m, 3 H).
351		1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体166。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.22 (m, 2H) 2.27-2.37 (m, 2H) 2.60-2.66 (m, 3H) 3.47-3.55 (m, 1H) 3.56-3.65 (m, 5H)

					3.79-3.91 (m, 2H) 7.32-7.38 (m, 1H) 7.39-7.48 (m, 2H) 7.48-7.54 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.69-7.80 (m, 1H) 7.86-7.95 (m, 2 H).
[5609]	352		1-甲基-4-{4-[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体168。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.10-2.20 (m, 2H) 2.26-2.36 (m, 2H) 2.38-2.45 (m, 3H) 3.45-3.54 (m, 1H) 3.56-3.65 (m, 5H) 3.78-3.90 (m, 2H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.39-7.46 (m, 2H) 7.56-7.61 (m, 1H) 7.71-7.79 (m, 1H) 7.85-7.96 (m, 3 H).

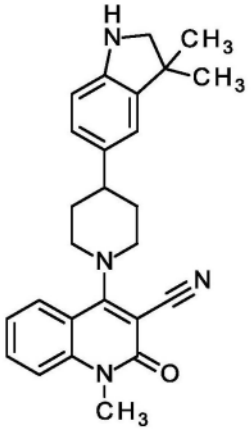
[5610]

353		1-甲基-4-{4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体170。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.10-2.21 (m, 2H) 2.27-2.36 (m, 2H) 2.39-2.44 (m, 3H) 3.46-3.54 (m, 1H) 3.55-3.66 (m, 5H) 3.80-3.88 (m, 2H) 7.32-7.38 (m, 1H) 7.43-7.47 (m, 1H) 7.47-7.53 (m, 1H) 7.56-7.60 (m, 1H) 7.72-7.78 (m, 1H) 7.81-7.87 (m, 2H) 7.87-7.91 (m, 1 H).

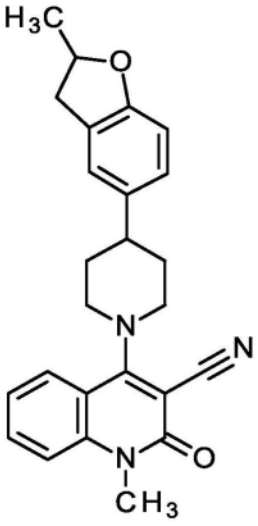
[5611]

354		4-{4-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体172。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.09-2.22 (m, 2H) 2.29-2.36 (m, 2H) 3.47-3.55 (m, 1H) 3.55-3.68 (m, 5H) 3.78-3.88 (m, 2H) 7.32-7.38 (m, 1H) 7.55-7.61 (m, 1H) 7.62-7.69 (m, 1H) 7.69-7.78 (m, 2H) 7.86-7.92 (m, 1H) 7.97-8.06 (m, 2 H).
355		4-{4-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体174。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.50-1.56 (m, 3H) 2.04-2.13 (m, 2H) 2.45-2.49 (m, 2H) 3.51-3.65 (m, 5H) 3.68-3.79 (m, 2H)

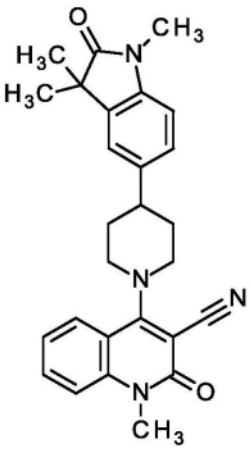
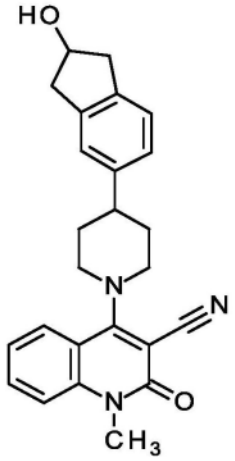
[5612]

					7.29-7.38 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.62-7.69 (m, 1H) 7.71-7.77 (m, 2H) 7.87-7.92 (m, 1H) 8.00-8.09 (m, 2 H).
	356		4-[4-(3,3-二甲基-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体176。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.20 (s, 6H), 1.85-1.96 (m, 4H), 2.69-2.80 (m, 1H), 3.16 (d, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.83 (br d, 2H), 5.40 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.31-7.40 (m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.91 (dd, 1H). LC-MS（方法2）：R_t =

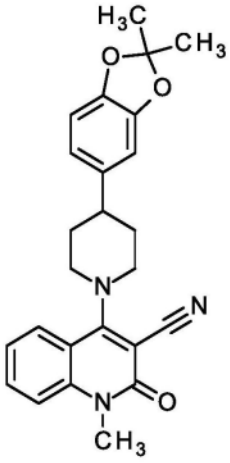
[5613]

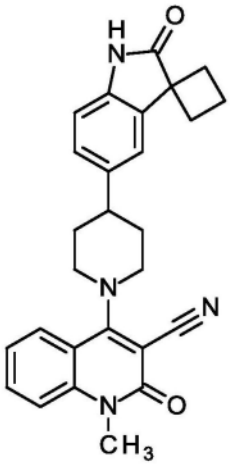
				1.34 min；MS (ESIpos):m/z = 413 $[M+H]^+$
357		1-甲基-4-{4-[(2R)-2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体179。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.37 (d, *J*=6.34 Hz, 3H) 1.85-2.00 (m, 4H) 2.73-2.85 (m, 2H) 3.23-3.32 (m, 1H) 3.44-3.54 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.82 (br d, 2H) 4.82-4.93 (m, 1H) 6.67 (d, 1H) 7.04 (dd, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.31-7.40 (m, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.74 (ddd, 1H) 7.93 (dd, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.35 min；MS (ESIpos):m/z = 399 $[M+H]^+$

[5614]

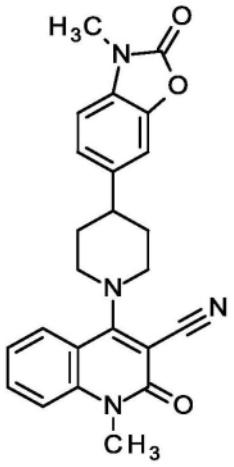
358		1-甲基-2-氧代-4-[4-(1,3,3-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吲哚-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体181。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.28 (s, 6H) 1.90-2.06 (m, 5H) 2.82-2.92 (m, 1H) 3.13 (s, 3H) 3.46-3.56 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.85 (br d, 2H) 6.96 (d, 1H) 7.25 (dd, 1H) 7.33-7.41 (m, 2H) 7.58 (dd, 1H) 7.75 (ddd, 1H) 7.95 (dd, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.18 min；MS (ESIpos):m/z = 441 $[M+H]^+$
359		4-[4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体184。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.86-2.04 (m, 4H) 2.72 (s, 2H) 2.79-2.90 (m, 1H) 2.98-3.09 (m, 2H) 3.44-3.55

[5615]

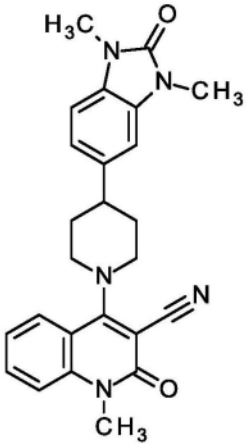
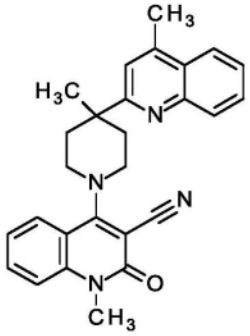
				(m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.83 (br d, 2H) 4.46-4.54 (m, 1H) 4.84 (d, 1H) 7.07-7.12 (m, 1H) 7.13-7.17 (m, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.32-7.39 (m, 1H) 7.57 (dd, 1H) 7.74 (ddd, 1H) 7.94 (dd, 1H) LC-MS（方法 2）：R_t = 1.09 min；MS (ESIpos):m/z = 400 $[M+H]^+$
360		4-[4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 187。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 1.86-2.02 (m, 4H), 2.74-2.86 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.81 (br d, 2H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.31-7.39

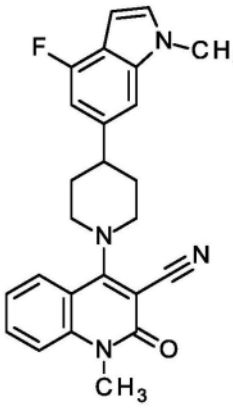
					(m, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.94 (dd, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.38 min；MS (ESIpos):m/z = 416 $[M+H]^+$
[5616]	361		1-甲基-2-氧代-4-[4-(2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-5'-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 189。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.86-2.02 (m, 4H) 2.13-2.31 (m, 4H) 2.36-2.46 (m, 2H) 2.82-2.93 (m, 1H) 3.47-3.56 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.84 (br d, 2H) 6.75 (d, 1H) 6.99 (dd, 1H) 7.33-7.38 (m, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.74 (td, 1H) 7.93 (dd, 1H) 10.22 (s, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.18

[5617]

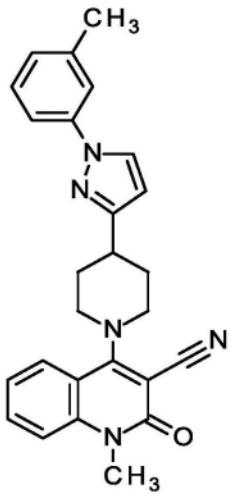
				min ; MS (ESIpos):m/z = 439 $[M+H]^+$
362		1-甲基-4-[4-(3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例343使用中间体26和6-溴-3-甲基-1,3-苯并噁唑-2(3H)-酮（CAS 67927-44-0）并且将碳酸锂（6当量）作为碱代替2,6-二甲基吡啶制备。	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm 1.93-2.14 (m, 4H) 2.90 (br tt, 1H) 3.41 (s, 3H) 3.54-3.66 (m, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.90 (br d, 2H) 6.94 (d, 1H) 7.14 (dd, 1H) 7.18 (d, 1H) 7.27-7.32 (m, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.61-7.70 (m, 1H) 7.86 (dd, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.10 min ; MS (ESIpos):m/z = 415 $[M+H]^+$

[5618]

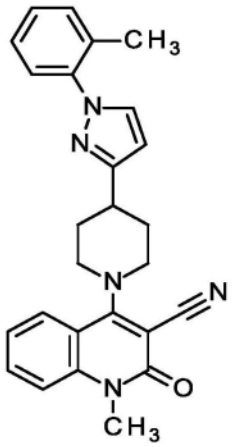
363		4-[4-(1,3-二甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体191。	^{1}H NMR (400 MHz，CDCl3) δ ppm 1.98-2.15 (m, 4H) 2.85-2.97 (m, 1H) 3.43 (s, 3H) 3.46 (s, 3H) 3.57-3.67 (m, 2H) 3.70 (s, 3H) 3.93 (br d, 2H) 6.90 (d, 1H) 6.95 (d, 1H) 7.05 (dd, 1H) 7.27-7.31 (m, 1H) 7.38 (d, 1H) 7.66 (br ddd，1H) 7.89 (dd, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.06 min；MS (ESIpos):m/z = 472 $[M+H]^+$
364		1-甲基-4-[4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体194。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.40 (s, 3H), 2.00-2.13 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 5H), 3.47-3.60 (m, 5H),

					3.68-3.79 (m, 2H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.89 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.41 min；MS (ESIpos):m/z = 423 $[M+H]^+$
[5619]	365		4-[4-(4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 196。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.96-2.15 (m, 4H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.48-3.62 (m, 5H), 3.79-3.91 (m, 5H), 6.40-6.45 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.75 (ddd, 1H), 7.98 (dd,

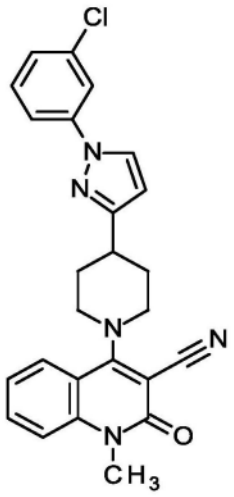
[5620]

				1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.35 min；MS (ESIpos):m/z = 415 $[M+H]^+$
366		1-甲基-4-{4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 200。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.92-2.06 (m, 2H) 2.16 (br dd, 2H) 3.02-3.14 (m, 1H) 3.49-3.56 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.84 (br d, 2H) 6.57 (d, 1H) 7.31-7.39 (m, 2H) 7.51 (t, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.74 (br ddd，1H) 7.83 (ddd, 1H) 7.88-7.92 (m, 1H) 7.93 (t, 1H) 8.53 (d, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.38 min；MS (ESIpos):m/z = 424 $[M+H]^+$

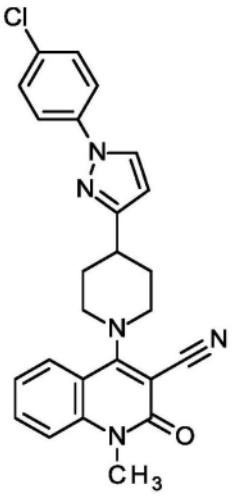
[5621]

367		1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体280	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.93-2.06 (m, 2H) 2.17 (br dd, 2H) 2.24 (s, 3H) 3.06 (tt, 1H) 3.50-3.56 (m, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.83 (br d, 2H) 6.45 (d, 1H) 7.30-7.41 (m, 4H) 7.57 (d, 1H) 7.71-7.76 (m, 1H) 7.90 (dd, 1H) 7.95 (d, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.32 min；MS (ESIpos):m/z = 424 $[M+H]^+$

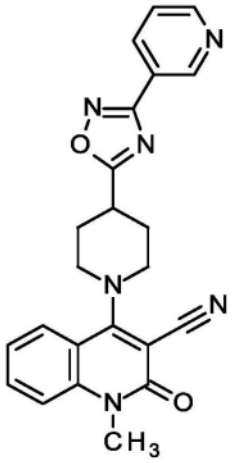
[5622]

368		4-{4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体202。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.94-2.07 (m, 2H) 2.16 (br dd, 2H) 2.38 (s, 3H) 3.01-3.12 (m, 1H) 3.50-3.56 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.84 (br d, 2H) 6.51 (d, 1H) 7.09 (d, 1H) 7.35 (t, 2H) 7.55-7.63 (m, 2H) 7.66 (s, 1H) 7.74 (br ddd，7.22，1.52 Hz，1H) 7.91 (dd, 1H) 8.41 (d, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.38 min；MS (ESIpos):m/z = 444 $[M+H]^+$

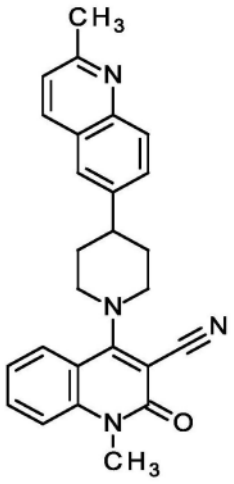
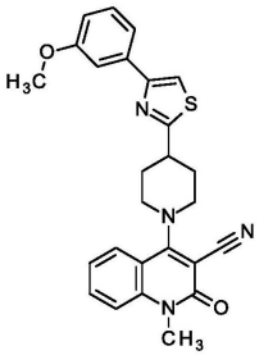
[5623]

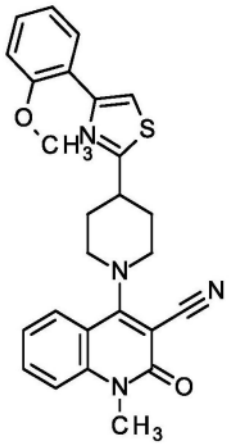
369		4-{4-[1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体204。	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96-2.05 (m, 2H) 2.13-2.19 (m, 2H) 3.07 (br tt, 1H) 3.52-3.56 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.84 (br d, 2H) 6.55 (d, 1H) 7.33-7.37 (m, 1H) 7.53-7.56 (m, 2H) 7.57 (d, 1H) 7.74 (br ddd , 1H) 7.84-7.88 (m, 2H) 7.90 (dd, 1H) 8.47 (d, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.19 min ; MS (ESIpos):m/z = 444 $[M+H]^+$

[5624]

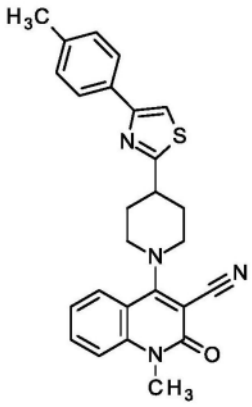
370		1-甲基-2-氧代-4-{4-[3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体207。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.11-2.22 (m, 2H), 2.30-2.37 (m, 2H), 3.56-3.67 (m, 6H), 3.85 (br d, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.89 (dd, 1H), 8.39 (dt, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.18-9.23 (m, 1H), 9.19 (dd, 1H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.03 min；MS (ESIpos):m/z = 413 $[M+H]^+$

[5625]

371		1-甲基-4-[4-(2-甲基喹啉-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体210。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.02-2.13 (m, 4H) 2.65 (s, 3H) 3.03-3.15 (m, 1H) 3.59 (s, 5H) 3.83-3.94 (m, 2H) 7.32-7.44 (m, 2H) 7.56-7.62 (m, 1H) 7.72-7.79 (m, 2H) 7.83-7.87 (m, 1H) 7.87-7.93 (m, 1H) 7.95-8.01 (m, 1H) 8.19-8.26 (m, 1 H).
372		4-{4-[4-(3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体216。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.02-2.16 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 3.48 (tt, 1H), 3.56-3.65 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 3.87 (br d, 2H), 6.89-6.95

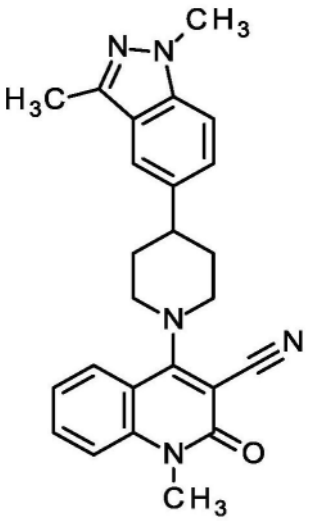
					(m, 1H), 7.36 (t, 2H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.75 (ddd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.08 (s, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.33 min；MS (ESIpos):m/z = 457 $[M+H]^+$
[5626]	373		4-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 212。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.03-2.16 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 5H), 3.87 (br d, 2H), 3.93 (s, 3H), 7.05 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.74 (ddd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 8.02 (s,

[5627]

				1H), 8.20 (dd, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.38 min；MS (ESIpos):m/z = 457 $[M+H]^+$
374		1-甲基-4-{4-[4-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 52 用 4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体 213。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.02-2.15 (m, 2H) 2.26-2.37 (m, 6H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.54-3.65 (m, 5H) 3.87 (br d, 2H) 7.25 (d, 2H) 7.36 (ddd, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.75 (ddd, 1H) 7.85-7.89 (m, 2H) 7.90 (dd, 1H) 7.96 (s, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.42 min；MS (ESIpos):m/z = 441 $[M+H]^+$

[5628] 实施例375

[5629] 4-[4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5630] 

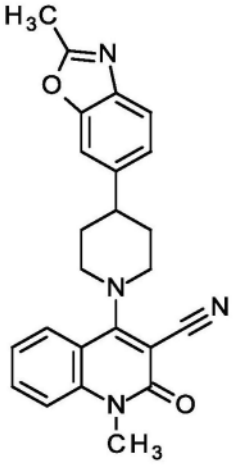
[5631] 反应在两个单独的MW小瓶中进行。将150mg 4-(4-溴哌啶-1-基)-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(433μmol,中间体26),439mg 5-溴-1,3-二甲基-1H-吲唑(1.95mmol),然后将0.3mL 2,6-二甲基吡啶(2.6mmol,CAS 108-48-5)和9.7mg[Ir(dF(CF$_3$)ppy$_2$)$_2$(dtbbpy)]PF$_6$(8.7μmol,CAS 870987-63-6)溶解在6mL 1,2-二甲氧基乙烷中并分装到2个反应小瓶上。在单独的小瓶中,将4.8mg氯化镍(II)乙二醇二聚物(22μmol,CAS 29046-78-4)和5.8mg 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(22μmol;CAS 72914-19-3)溶解于3mL 1,2-二甲氧基乙烷中,然后搅拌5min。将催化剂溶液注射并分配到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min。之后通过在两个小瓶之间分配加入130μl三(三甲基甲硅烷基)硅烷(430μmol;CAS 1873-77-4)。将MW小瓶置于水浴中,随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化产物,并以34%的收率获得产物(62mg)。

[5632] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 1.95-2.12(m,4H)2.48(s,3H)2.95-3.06(m,1H)3.49-3.57(m,2H)3.59(s,3H)3.87(br d,2H)3.94(s,3H)7.35-7.43(m,2H)7.49-7.53(m,1H)7.58(dd,1H)7.62(s,1H)7.75(ddd,1H)7.98(dd,1H).

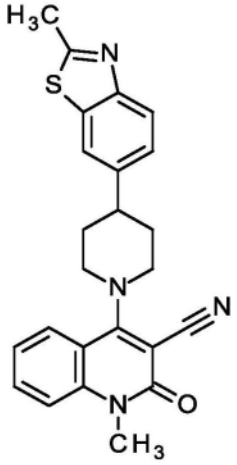
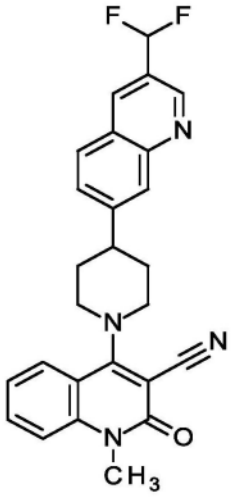
[5633] LC-MS(方法1):R$_t$=1.24min;MS(ESIpos):m/z=413[M+H]$^+$

[5634] 表17:如参考制备化合物。

[5635]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
376		1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 343 使用中间体 26 和 6-溴-2-甲基-1,3-苯并噁唑（CAS 151230-42-1）并且将碳酸锂（6 当量）作为碱代替 2,6-二甲基吡啶制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.95-2.12 (m, 4H) 2.60 (s, 3H) 2.98-3.09 (m, 1H) 3.48-3.57 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.85 (br d, 2H) 7.32-7.39 (m, 2H) 7.56-7.63 (m, 2H) 7.68 (d, 1H) 7.75 (br ddd，1H) 7.97 (dd, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.11 min；MS (ESIpos):m/z = 399 $[M+H]^+$

[5636]

377		1-甲基-4-[4-(2-甲基-1,3-苯并噻唑-6-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例343使用中间体26和6-溴-2-甲基-1,3-苯并噻唑（CAS 5304-21-2）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.97-2.13 (m, 4H) 2.79 (s, 3H) 3.04 (br s, 1H) 3.55 (br s, 2H) 3.59 (s, 4H) 3.86 (br d, 2H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.49 (dd, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.75 (ddd, 1H) 7.87 (d, 1H) 7.97 (dd, 1H) 8.03 (d, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.21 min；MS (ESIpos):m/z = 415 $[M+H]^+$
378		4-{4-[3-(二氟甲基)喹啉-7-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例343使用中间体26和7-溴-3-(二氟甲基)喹啉（CAS 1207747-91-8）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.08-2.22 (m, 4H) 3.15-3.25 (m, 1H) 3.54-3.65 (m, 5H) 3.90 (br d, 2H) 7.16-7.50 (m, 1H)

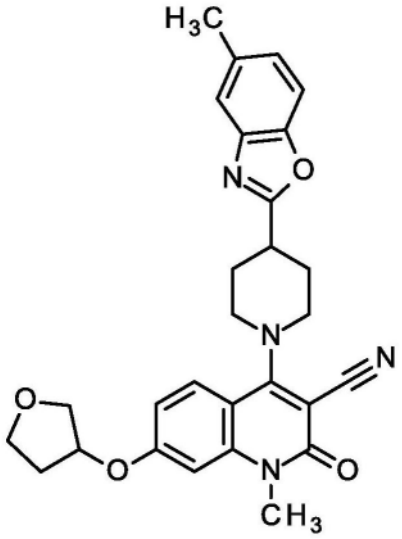
[5637]

				7.35-7.41 (m, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.71-7.84 (m, 2H) 8.01 (dd, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.13 (d, 1H) 8.63 (s, 1H) 9.05 (d, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.15 min ; MS (ESIpos):m/z = 445 $[M+H]^+$

[5638] 实施例379

[5639] (rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5640]

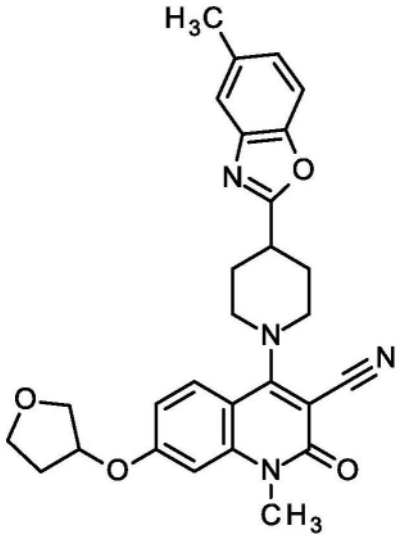


[5641] 将1.1g 7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例293),2.6g碳酸铯和801mg 3-溴四氢呋喃在40mL DMF中的混合物在氩气下在100℃下搅拌5小时。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,减压蒸发溶剂,并将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到870mg标题化合物。

[5642] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.95-2.20(m,3H)2.22-2.38(m,3H)2.40-2.44(m,3H)2.53-2.55(m,1H)3.38-3.48(m,1H)3.51-3.61(m,5H)3.73-4.00(m,6H)5.24-5.34(m,1H)6.87-6.93(m,1H)6.93-7.01(m,1H)7.14-7.23(m,1H)7.49-7.54(m,1H)7.55-7.63(m,1H)7.74-7.86(m,1H).

[5643] 实施例380

[5644] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[5645] 

[5646] 将860mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例379)通过手性HPLC分离:仪器:Labomatic HD5000,Labocord-5000;Gilson GX-241,Labcol Vario 4000,柱(Säule):Amylose SA 5μ250x30mm;洗脱剂A:己烷+0.1体积%二乙胺(99%);洗脱剂B:乙醇;等度50%A+50%B;流量50.0mL/min;UV 254nm。获得152mg标题化合物。

[5647] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.95-2.20(m,3H)2.22-2.38(m,3H)2.40-2.44(m,3H)2.53-2.55(m,1H)3.38-3.48(m,1H)3.51-3.61(m,5H)3.73-4.00(m,6H)5.24-5.34(m,1H)6.87-6.93(m,1H)6.93-7.01(m,1H)7.14-7.23(m,1H)7.49-7.54(m,1H)7.55-7.63(m,1H)7.74-7.86(m,1H).

[5648] 分析型手性HPLC:R_t=4.82min

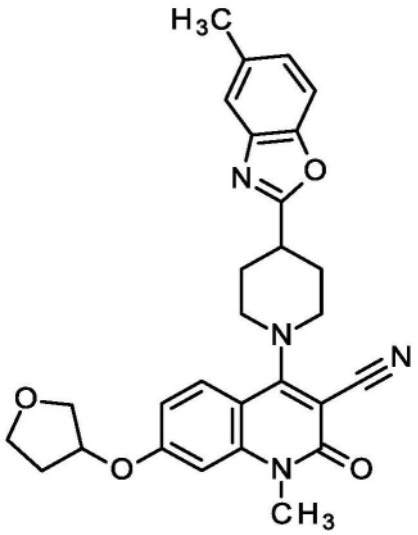
[5649] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:Amylose SA 3μ100x4,6mm;

[5650] 洗脱剂A:己烷+0.1体积二乙胺(99%);洗脱剂B:乙醇;等度:50%A+50%B;

[5651] 流量1.4mL/min;温度:25℃;DAD 254nm。

[5652] 实施例381

[5653] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[5654] 

[5655] 通过实施例380中描述的手性分离860mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例379),得到120mg标题化合物。

[5656] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.95-2.20(m,3H)2.22-2.38(m,3H)2.40-2.44(m,3H)2.53-2.55(m,1H)3.38-3.48(m,1H)3.51-3.61(m,5H)3.73-4.00(m,6H)5.24-5.34(m,1H)6.87-6.93(m,1H)6.93-7.01(m,1H)7.14-7.23(m,1H)7.49-7.54(m,1H)7.55-7.63(m,1H)7.74-7.86(m,1H).

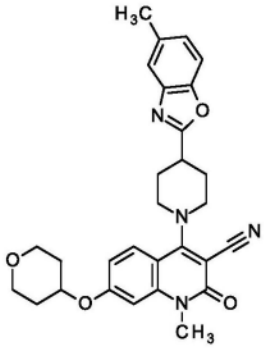
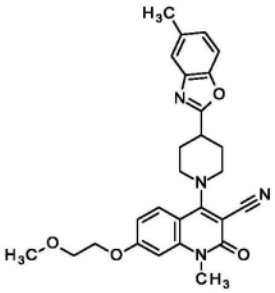
[5657] 分析型手性HPLC:R_t=6.53min

[5658] 仪器:Agilent HPLC 1260;柱:Amylose SA 3μ100x4,6mm;

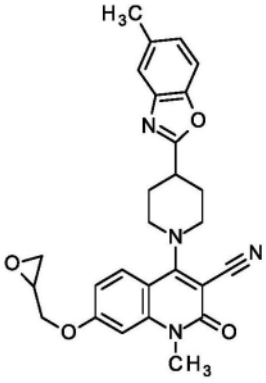
[5659] 洗脱剂A:已烷+0.1体积%二乙胺(99%);洗脱剂B:乙醇;等度:50%A+50%B;流量1.4mL/min;温度:25℃;DAD 254nm。

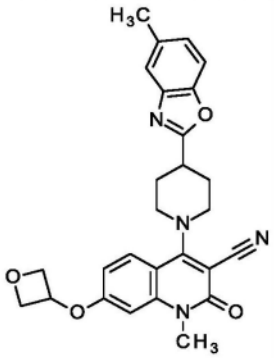
[5660] 表18:类似于实施例1的合成制备化合物。

[5661]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
382		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂-4-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 380 使用实施例 293 和 4-溴二氢-2H-吡喃（CAS 25637-16-5）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.55-1.72 (m, 2H) 2.00-2.17 (m, 6H) 2.24-2.32 (m, 2H) 2.37-2.46 (m, 3H) 3.42 (br t, 1H) 3.48-3.63 (m, 7H) 3.78 (br d, 2H) 3.87 (dt, 2H) 4.77-4.92 (m, 1H) 6.91-7.07 (m, 2H) 7.13-7.23 (m, 1H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H) 7.75-7.83 (m, 1 H).
383		7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)	类似于实施例 380 在 100℃下在 DMF 中使用实施例 293 和 1-溴	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.19 (m, 2H) 2.24-2.35 (m,

[5662]

		哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	-2-甲氧基乙烷（CAS 6482-24-2）制备。	2H) 2.39-2.43 (m, 3H) 3.37-3.49 (m, 1H) 3.51-3.62 (m, 5H) 3.67-3.74 (m, 2H) 3.74-3.85 (m, 2H) 4.22-4.38 (m, 2H) 6.85-7.01 (m, 2H) 7.16-7.23 (m, 1H) 7.51-7.55 (m, 1H) 7.55-7.61 (m, 1H) 7.73-7.84 (m, 1 H).
384		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-{[环氧乙烷-2-基]甲氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例380在100℃下在DMF中使用实施例293和2-(溴甲基)环氧乙烷（CAS 3132-64-7）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.17 (m, 3H) 2.25-2.36 (m, 2H) 2.40-2.45 (m, 3H) 2.74-2.81 (m, 1H) 2.85-2.96 (m, 1H) 3.36-3.48 (m, 3H) 3.51-3.63 (m, 5H)

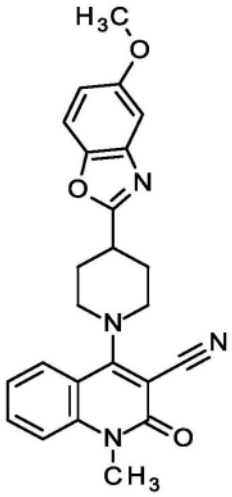
					3.73-3.86 (m, 2H) 3.95-4.11 (m, 1H) 4.49-4.62 (m, 1H) 6.93-7.04 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.49-7.55 (m, 1H) 7.55-7.61 (m, 1H) 7.78-7.85 (m, 1 H).
[5663]	385		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 380 使用实施例 293 和 3-溴氧杂环丁烷（CAS 39267-79-3）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.03-2.17 (m, 2H) 2.23-2.31 (m, 2H) 2.40-2.45 (m, 3H) 3.37-3.48 (m, 1H) 3.50-3.65 (m, 5H) 3.72-3.88 (m, 2H) 4.46-4.77 (m, 2H) 4.92-5.10 (m, 2H) 5.45-5.59 (m, 1H) 6.71-6.79 (m, 1H) 6.79-6.89

[5664]

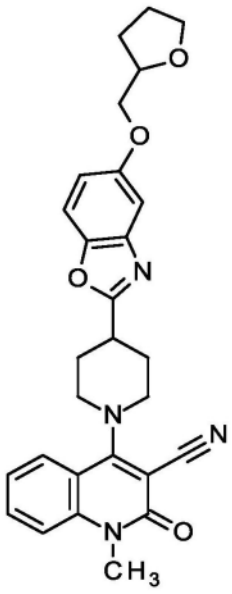
				(m, 1H) 7.12-7.25 (m, 1H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.55-7.66 (m, 1H) 7.76-7.87 (m, 1 H).

[5665] 表19:类似于实施例1的合成制备化合物。

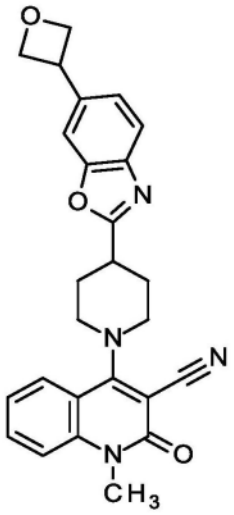
[5666]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
386		4-[4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体219。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 3.82 (br s, 1H) 2.07-2.21 (m, 2H) 2.25-2.33 (m, 2H) 3.39-3.49 (m, 1H) 3.58 (s, 5H) 3.80 (s, 4H) 6.96 (dd, 1H) 7.29 (d, 1H) 7.32-7.39 (m, 1H) 7.55-7.63 (m, 2H) 7.71-7.77 (m, 1H) 7.86-7.91 (m, 1 H).

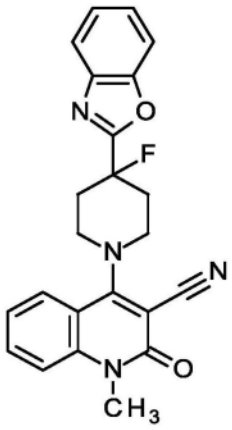
[5667]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
387		1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基]-1,3-苯并噁唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体220。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.62-1.74 (m, 1H) 1.76-1.95 (m, 2H) 1.96-2.07 (m, 1H) 2.08-2.22 (m, 2H) 2.24-2.33 (m, 2H) 3.39-3.49 (m, 1H) 3.58 (s, 5H) 3.64-3.73 (m, 1H) 3.75-3.88 (m, 3H) 3.92-4.04 (m, 2H) 4.12-4.21 (m, 1H) 6.92-7.00 (m, 1H) 7.29 (d, 1H) 7.31-7.39 (m, 1H) 7.55-7.62 (m, 2H) 7.70-7.77 (m, 1H) 7.84-7.92 (m, 1 H).

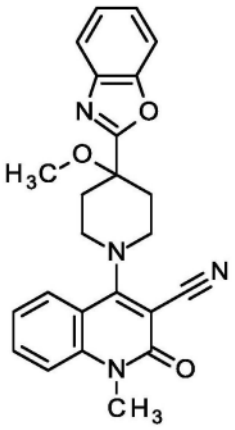
[5668]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
388		1-甲基-4-{4-[6-(氧杂环丁烷-3-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体217。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.98-8.58 (m, 1H) 2.08-2.21 (m, 2H) 2.26-2.32 (m, 1H) 3.42-3.52 (m, 1H) 3.58 (s, 5H) 3.79-3.91 (m, 2H) 4.33-4.45 (m, 1H) 4.62-4.73 (m, 2H) 4.92-5.04 (m, 2H) 7.28-7.43 (m, 2H) 7.54-7.61 (m, 1H) 7.66-7.83 (m, 3H) 7.85-7.94 (m, 1H)

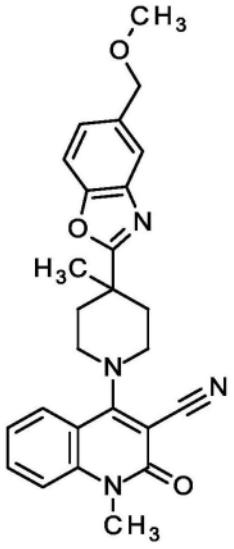
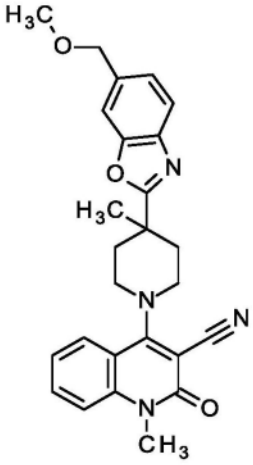
[5669]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
389		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-氟哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体220。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.55-2.68 (m, 3H) 2.69-2.80 (m, 1H) 3.59 (s, 3H) 3.71-3.86 (m, 4H) 7.32-7.37 (m, 1H) 7.45-7.50 (m, 1H) 7.50-7.55 (m, 1H) 7.59 (dd, 1H) 7.76 (br ddd , 1H) 7.84-7.91 (m, 2H) 7.94 (dd, 1 H). LC-MS （方法 2）: R_t = 1.21 min ; MS (ESIpos):m/z = 403 $[M+H]^+$

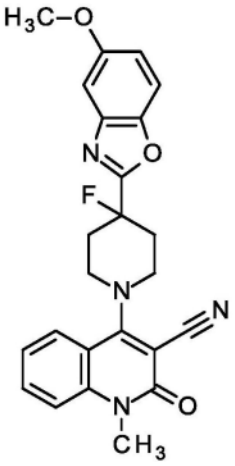
[5670]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
390		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体222。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.50 (m, 4H) 3.16 (s, 3H) 3.57 (s, 3H) 3.59-3.67 (m, 2H) 3.72-3.82 (m, 2H) 7.30-7.36 (m, 1H) 7.41-7.50 (m, 2H) 7.57 (d, 1H) 7.74 (ddd, 1H) 7.79-7.86 (m, 2H) 7.90 (dd, 1H) LC-MS（方法1）：R_t = 1.18 min；MS (ESIpos):m/z = 415 $[M+H]^+$

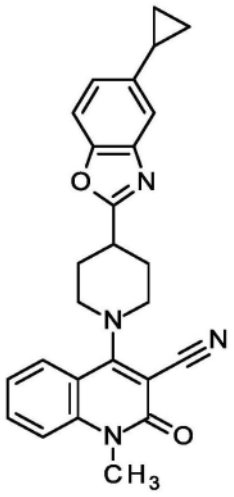
[5671]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
391		4-{4-[5-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体226。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.51 (s, 3H) 2.01-2.12 (m, 2H) 3.30 (s, 3H) 3.56 (s, 5H) 3.68-3.80 (m, 2H) 4.52 (s, 2H) 7.27-7.39 (m, 2H) 7.53-7.60 (m, 1H) 7.70 (s, 3H) 7.84-7.93 (m, 1 H).
392		4-{4-[6-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体230。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.51 (s, 3H) 1.99-2.14 (m, 2H) 3.30 (s, 3H) 3.56 (s, 5H) 3.68-3.81 (m, 2H) 4.48-4.56 (m, 2H) 7.34 (d, 2H) 7.57 (s, 1H) 7.65-7.69 (m, 1H) 7.72 (s, 2H) 7.86-7.94 (m, 1

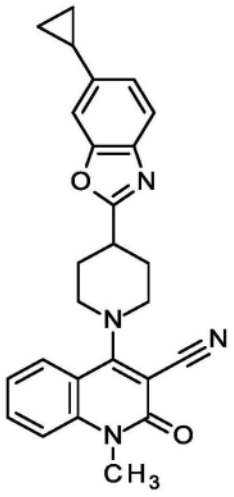
[5672]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
				H).
393		4-[4-氟-4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氟-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体233。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.55-2.78 (m, 5H) 3.59 (s, 3H) 3.69-3.81 (m, 4H) 3.83 (s, 4H) 7.10 (dd, 1H) 7.31-7.37 (m, 1H) 7.42 (d, 1H) 7.59 (d, 1H) 7.72-7.78 (m, 2H) 7.94 (dd, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.20 min；MS (ESIpos):m/z = 433 $[M+H]^+$

[5673]

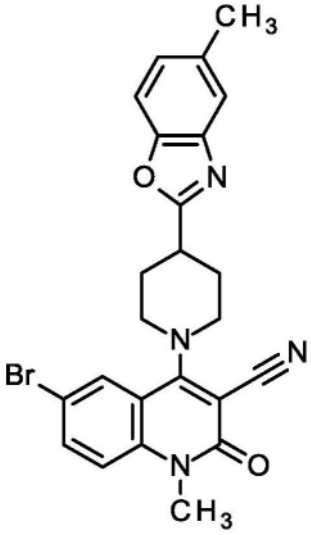
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
394		4-[4-(5-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体237。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.68-0.76 (m, 2H) 0.92-1.02 (m, 2H) 2.01-2.08 (m, 1H) 2.11-2.20 (m, 2H) 2.30 (br dd, 2H) 3.38-3.48 (m, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.58-3.64 (m, 2H) 3.83 (br d, 2H) 7.12 (dd, 1H) 7.35 (t, 1H) 7.41 (d, 1H) 7.57 (dd, 2H) 7.70-7.79 (m, 1H) 7.85-7.92 (m, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.14 min；MS (ESIpos):m/z = 443 $[M+H]^+$

[5674]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
395		4-[4-(6-环丙基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例52用4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈（CAS 150617-68-8）和中间体241。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.70-0.77 (m, 2H) 1.00 (s, 2H) 2.01-2.19 (m, 3H) 2.24-2.35 (m, 2H) 3.38-3.49 (m, 1H) 3.54-3.66 (m, 5H) 3.77-3.87 (m, 2H) 7.12 (dd, 1H) 7.35 (t, 1H) 7.40 (d, 1H) 7.57 (d, 2H) 7.70-7.78 (m, 1H) 7.88 (dd, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.32 min；MS (ESIpos):m/z = 425 $[M+H]^+$

[5675] 实施例396

[5676] 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

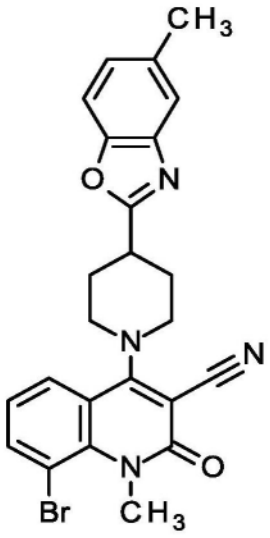
[5677] 

[5678] 将2.2g 6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体95),1.6g 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(CAS 199292-77-8)和2.1mL三乙胺在100mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5h。此后,加入水和乙酸乙酯。滤出沉淀,并用乙酸乙酯洗涤,产生第一批1.7g标题化合物。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%)。进一步得到620mg标题化合物。

[5679] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.99-2.18(m,2H)2.26-2.34(m,2H)2.42(s,3H)3.37-3.50(m,1H)3.56(s,5H)3.77-3.89(m,2H)7.15-7.23(m,1H)7.54(s,3H)7.82-7.96(m,2H).

[5680] 实施例397

[5681] 8-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

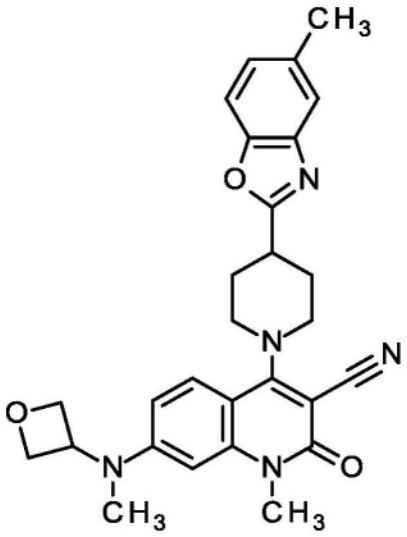
[5682] 

[5683] 将1.0g 8-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体86),727mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(CAS 199292-77-8)和0.94mL三乙胺在40mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水和乙酸乙酯。滤出沉淀,并用乙酸乙酯洗涤,得到1.1g标题化合物。

[5684] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.03-2.20(m,2H)2.25-2.33(m,2H)2.42(s,3H)3.39-3.51(m,1H)3.53-3.65(m,2H)3.70(s,3H)3.77-3.88(m,2H)7.14-7.22(m,1H)7.22-7.33(m,1H)7.48-7.63(m,2H)7.80-7.91(m,1H)8.00(d,1H).

[5685] 实施例398

[5686] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

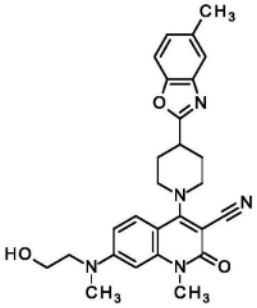
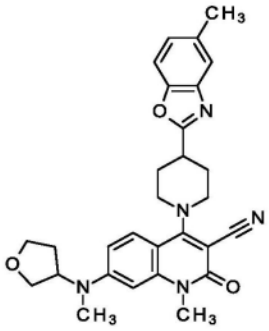
[5687] 

[5688] 将300mg 7-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例281),400mg磷酸三钾和66mg N-甲基氧杂环丁烷-3-胺在10mL二噁烷中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入49mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在11℃下搅拌2小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层经硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到75mg标题化合物。

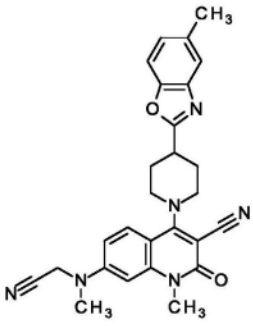
[5689] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.02-2.16(m,2H)2.20-2.31(m,2H)2.42(s,3H)3.10(s,3H)3.36-3.45(m,1H)3.53(s,6H)3.68-3.79(m,2H)4.62-4.73(m,2H)4.80-4.90(m,2H)5.02-5.15(m,1H)6.38(d,1H)6.71-6.79(m,1H)7.03-7.08(m,1H)7.13-7.22(m,1H)7.30-7.32(m,1H)7.49-7.54(m,1H)7.56-7.60(m,1H)7.63-7.70(m,1H).

[5690] 表20:类似于实施例398制备化合物。

[5691]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
399		7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 398 通过使用 2-(甲基氨基)乙醇(CAS 109-83-1)制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.16 (m, 2H) 2.22-2.31 (m, 2H) 2.42 (s, 4H) 3.11 (s, 3H) 3.36-3.45 (m, 1H) 3.52 (s, 10H) 3.69-3.80 (m, 2H) 4.75-4.84 (m, 1H) 6.35-6.43 (m, 1H) 6.76-6.85 (m, 1H) 7.12-7.22 (m, 1H) 7.48-7.55 (m, 1H) 7.55-7.69 (m, 2 H).
400		(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-	类似于实施例 398 通过使用 N-甲基四氢呋喃-3-胺(CAS	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.78-1.93 (m, 1H) 2.02-2.17 (m,

[5692]

		基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	2439-56-7）和 0.05 当量 (1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮-钯（3:2）（CAS 51364-51-3）和 0.05 当量(9,9-二甲基-9H-呫吨-4,5-二基)双(二苯基膦基)（CAS 161265-03-8）制备	2H) 2.26-2.34 (m, 2H) 2.38-2.45 (m, 3H) 2.91-3.00 (m, 3H) 3.37-3.45 (m, 1H) 3.48-3.59 (m, 5H) 3.60-3.67 (m, 1H) 3.69-3.85 (m, 4H) 3.93-4.10 (m, 1H) 4.72-4.91 (m, 1H) 6.44-6.59 (m, 1H) 6.82-7.00 (m, 1H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.48-7.54 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.61-7.69 (m, 1 H).
401		7-[(氰甲基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代	类似于实施例 398 通过使用(甲基氨基)乙腈（CAS 5616-32-0）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.17 (m, 2H), 2.24-2.32 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.14 (s,

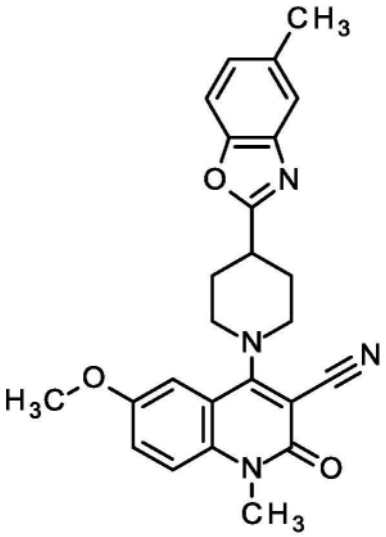
[5693]

		-1,2-二氢喹啉-3-腈		3H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.51-3.63 (m, 5H), 3.78 (br d, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.61 (br d, 1H), 7.75 (d, 1 H).

[5694] 实施例402

[5695] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5696]

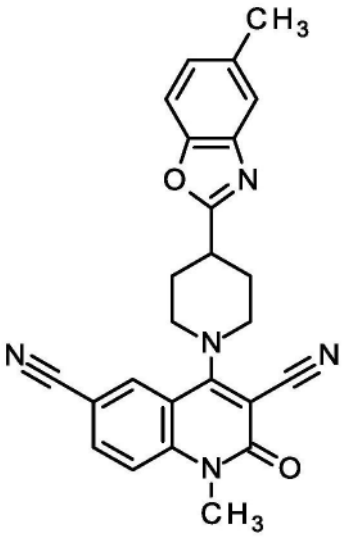


[5697] 将270mg 4-氯-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体99),235mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(CAS 199292-77-8)和0.3mL三乙胺在20mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5h。此后,加入水和乙酸乙酯。滤出沉淀,并用乙酸乙酯洗涤,产生第一批290mg标题化合物。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。另外得到105mg标题化合物。

[5698] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.06-2.19(m,2H)2.31-2.39(m,2H)2.40-2.44(m,3H)3.40-3.50(m,1H)3.58-3.64(m,2H)3.79-3.87(m,5H)3.85-3.87(m,3H)7.17-7.21(m,1H)7.22-7.27(m,1H)7.38-7.43(m,1H)7.51-7.56(m,2H)7.51-7.55(m,2H)7.56-7.61(m,1H).

[5699] 实施例403

[5700] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈

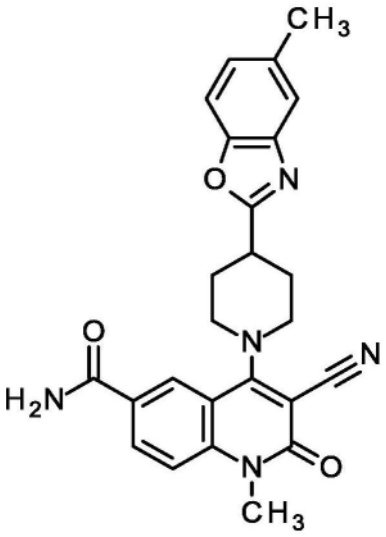
[5701] 

[5702] 将300mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例396),16.3mg氯化钯(π-肉桂基)二聚物(CAS 12131-44-1),56mg氰化锌(CAS 557-21-1),17.4mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和0.22mL N,N-二异丙基乙胺于15mL N,N-二甲基乙酰胺中的混合物在120℃下搅拌9小时。此后,加入水并将其用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%),得到105mg标题化合物。

[5703] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.12-2.25(m,2H)2.26-2.37(m,3H)2.41-2.45(m,3H)3.40-3.49(m,1H)3.55-3.71(m,5H)3.81-3.92(m,2H)7.16-7.22(m,1H)7.51-7.55(m,1H)7.56-7.61(m,1H)7.69-7.75(m,1H)8.08-8.14(m,1H)8.23-8.27(m,1H).

[5704] 实施例404

[5705] 3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-6-甲酰胺

[5706] 

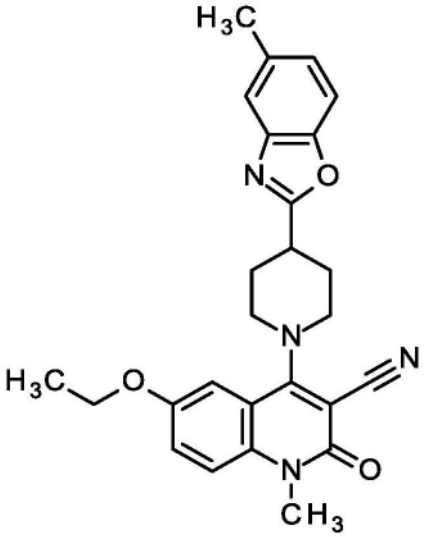
[5707] 将10mg 3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧

代-1,2-二氢喹啉-6-羧酸(中间体257),0.11mL氨水(2M),12μL N,N-二异丙基乙胺和12.9mg HATU在0.22mL DMF中的溶液在室温下搅拌14小时。此后,加入水,并将其用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),获得4mg标题化合物。

[5708] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.12-1.16(m,1H)1.21-1.29(m,2H)2.12-2.24(m,2H)2.29-2.37(m,2H)2.40-2.46(m,3H)3.42-3.54(m,1H)3.56-3.72(m,5H)3.82-3.95(m,2H)7.15-7.24(m,1H)7.47-7.56(m,2H)7.57-7.68(m,2H)8.08-8.23(m,2H)8.32-8.42(m,1H).

[5709] 实施例405

[5710] 6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5711] 

[5712] 将6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(135mg,283μmol,实施例396),2-(二叔丁基膦基)-2′,4′,6′-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1′-联苯(13.7mg,28.3μmol;CAS 1160861-53-9),[(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]甲磺酸钯(II)(24.2mg,28.3μmol;CAS 1536473-72-9),碳酸铯(129mg,396μmol;CAS 534-17-8)加入到5mL反应容器中,将容器压接密封(crimp seal)并用氩气吹洗。加入甲苯(无水,脱气,1.5mL)和乙醇(160μl,2.83mmol)并将混合物在80℃下搅拌过夜。将混合物通过Isolute柱(2g,1cm直径)过滤,将Isolute用二氯甲烷:甲醇(9:1)的混合物洗涤并减压浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法纯化(10g,SNAP ultra,已烷:乙酸乙酯50:50至100)产生标题化合物(35mg,95%纯度,36%收率)。

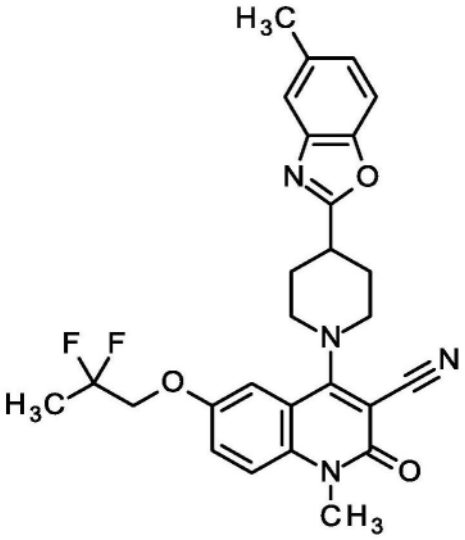
[5713] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.46(t,3H)2.18-2.30(m,2H)2.41-2.48(m,2H)3.28(tt,1H)3.59-3.71(m,5H)3.83-3.91(m,2H)7.13-7.18(m,1H)7.24-7.28(m,2H)7.29-7.33(m,1H)7.38-7.43(m,1H)7.48-7.52(m,1H)

[5714] LC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(443.3):m/z=[M+H]+

[5715] 实施例406

[5716] 6-(2,2-二氟丙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-

2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

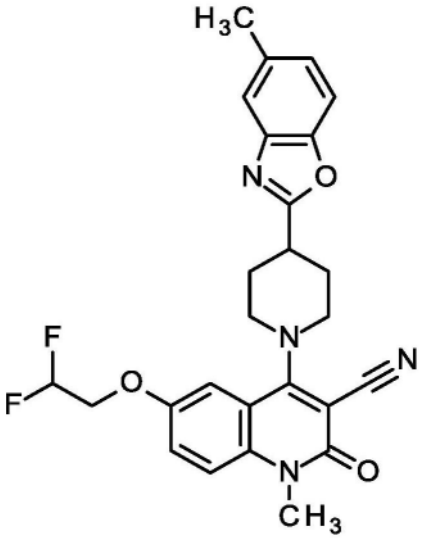
[5717] 

[5718] 使用用于制备6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例405)的类似步骤,由6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(135mg,283μmol,实施例396)和2,2-二氟丙醇(230μl,2.8mmol;CAS 33420-52-9)制备标题化合物(21mg,90%纯度,15%收率)。

[5719] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.80-1.80(m,1H)2.19-2.32(m,2H)2.40-2.50(m,5H)3.30(tt,1H)3.59-3.72(m,5H)3.81-3.90(m,2H)4.18(t,2H)7.12-7.17(m,1H)7.30-7.36(m,3H)7.40(d,1H)7.47-7.51(m,1H)LC-MS(方法1):R_t=1.32min;MS(493.3):m/z=[M+H]+

[5720] 实施例407

[5721] 6-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5722] 

[5723] 使用用于制备6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例405)的类似步骤,由6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(135mg,283μmol,实施例396)和2,2-二氟乙醇(180μl,2.8mmol;CAS 359-13-7)制备标题化合物(36mg,80%纯度,

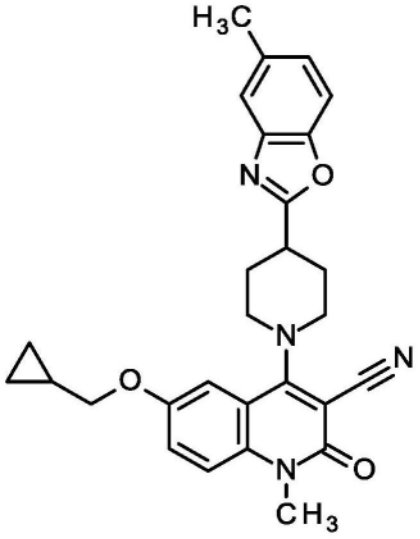
26%收率)。

[5724] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 1.57(s,3H)2.19-2.32(m,2H)2.40-2.50(m,5H)2.41-2.48(m,2H)3.30(tt,1H)3.60-3.71(m,5H)3.81-3.89(m,2H)4.25(td,2H)6.13(tt,1H)7.13-7.18(m,1H)7.28-7.37(m,3H)7.38-7.42(m,1H)7.48-7.52(m,1H)

[5725] LC-MS(方法1):R_t=1.26min;MS(479.3):m/z=[M+H]+

[5726] 实施例408

[5727] 6-(环丙基甲氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5728] 

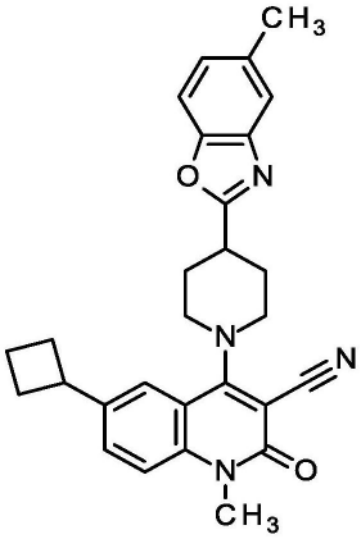
[5729] 使用用于制备6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例405)的类似方法,由6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(135mg,283μmol,实施例396)和环丙基甲醇(230μl,2.8mmol;CAS 2516-33-8)制备标题化合物(57mg,90%纯度,43%收率)。

[5730] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm 0.35-0.42(m,2H)0.64-0.72(m,2H)1.20-1.37(m,2H)2.19-2.31(m,2H)2.39-2.46(m,1H)2.40-2.46(m,2H)2.48(s,3H)3.29(tt,1H)3.59-3.70(m,5H)3.82-3.90(m,4H)7.13-7.18(m,1H)7.27-7.33(m,3H)7.40(d,1H)7.49-7.52(m,1H).

[5731] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(469.3):m/z=[M+H]+

[5732] 实施例409

[5733] 6-环丁基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5734] 

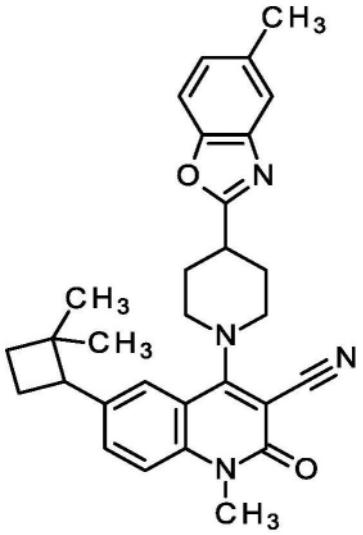
[5735] 向一个MW小瓶中装有200mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(419μmol,实施例396)和[Ir(dF(CF$_3$)ppy$_2$)$_2$(dtbbpy)]PF$_6$(9.40mg,8.38μmol,CAS 870987-63-6)。在单独的小瓶中,通过将4.6mg氯化镍(II)乙二醇二聚物(8.4μmol,CAS 29046-78-4)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(5.6mg,21μmol;CAS 72914-19-3)溶解于8.4mL 1,2-二甲氧基乙烷中,然后搅拌5min来制备镍催化剂。将催化剂溶液注射到密封的反应小瓶中并用氩气脱气5min。之后加入130μl三(三甲基硅基)硅烷(420μmol;CAS 1873-77-4),0.29mL 2,6-二甲基吡啶(2.5mmol)和0.18mmol溴环丁烷(1.9mmol)。将MW小瓶置于Hepatochem反应器中,随后用40W Kessil LED aquarium灯照射。16小时后,加入水并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化粗产物,并以41%收率得到产物(87mg),为黄色固体。

[5736] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$)δppm 1.78-1.89(m,1H)1.93-2.03(m,1H)2.04-2.19(m,4H)2.29-2.38(m,4H)2.42(s,3H)3.41-3.50(m,1H)3.57(s,3H)3.58-3.69(m,4H)3.78-3.88(m,2H)7.19(dd,1H)7.50-7.55(m,2H)7.56-7.66(m,3H).

[5737] LC-MS(方法1):R$_t$=1.47min;MS(ESIpos):m/z=453[M+H]$^+$

[5738] 实施例410

[5739] 6-[2,2-二甲基环丁基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5740] 

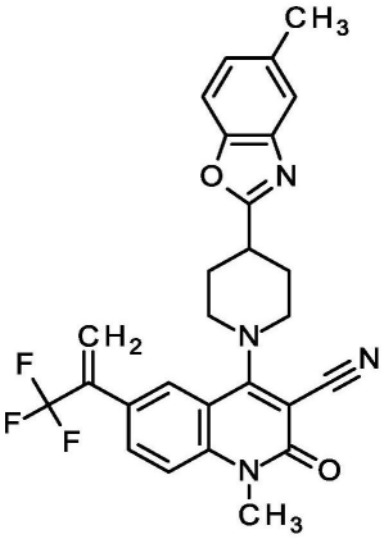
[5741] 根据实施例409制备,使用200mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(419μmol,实施例396)和307mg 2-溴-1,1-二甲基环丁烷(250μl,1.9mmol),并使用N,N-二甲基乙酰胺(1.7mL)和三氟甲苯(6.7mL)的混合物作为溶剂。通过柱色谱法纯化,并以12%收率(26mg)获得产物。

[5742] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.47(d,3H)1.61(d,3H)2.07-2.19(m,2H)2.25-2.37(m,4H)2.42(s,3H)2.72(t,2H)3.40-3.49(m,1H)3.56(s,3H)3.57-3.64(m,2H)3.82(brd,2H)5.13(tt,1H)7.19(dd,1H)7.47-7.54(m,2H)7.55-7.64(m,3H).

[5743] LC-MS(方法1):R_t=1.55min;MS(ESIpos):m/z=481[M+H]$^+$

[5744] 实施例411

[5745] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5746] 

[5747] 将6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(100mg,209μmol,实施例396),93mg 4,4,5,5-四甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(90μl,420μmol,CAS 1055881-27-0)和XPhos Pd G4(9.01mg,10.5μmol)溶解于4mL 1,4-二噁烷中,然后加入0.27mL 2M碳酸钠。通过用氩气鼓泡同时超声处理10min使反应混合物脱气,随后在100℃下搅拌4h。加入水,并将混合物用乙

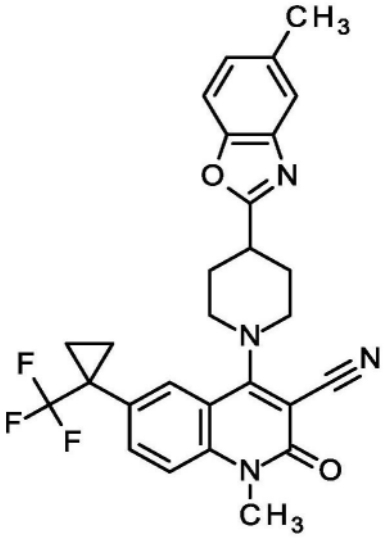
酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化65%收率得到产物(71mg),为黄色固体。

[5748] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03-2.15(m,2H)2.28-2.37(m,2H)2.42(s,3H)3.41-3.51(m,1H)3.55-3.67(m,5H)3.84(br d,2H)6.15-6.20(m,1H)6.23-6.28(m,1H)7.19(dd,1H)7.50-7.55(m,1H)7.58(d,1H)7.67(d,1H)7.88-7.93(m,2H).

[5749] LC-MS(方法1):R_t=1.41min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[5750] 实施例412

[5751] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5752] 

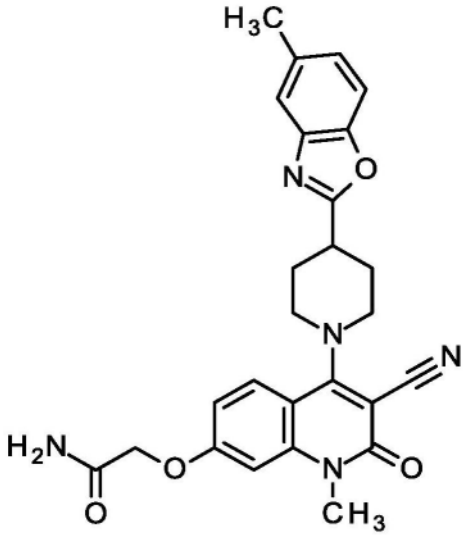
[5753] 该化合物用文献中的方法制备:J.P.Phelan等人J.Am.Chem.Soc.2018,140,8037-8047。

[5754] 将1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(60.0mg,122μmol,实施例411),119mg N,N-二乙基乙胺双[苯-1,2-二醇基(diolato)(2-)-κ^{2}O^1,O^2](碘甲基)硅酸盐(1-)(244μmol)和4.8mg 2,4,5,6-四(9H-咔唑-9-基)间苯二甲腈(6.09μmol,CAS 1416881-52-1)溶解于溶剂2.4mL DMSO中并用氩气脱气5min。将MW小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃)并随后用两个40W Kessil LED aquarium灯照射12小时。加入1M氢氧化钠溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用1M氢氧化钠溶液和盐水洗涤,经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化,得到产物,为黄色固体(25mg,38%收率)。

[5755] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.20-1.26(m,2H)1.38-1.44(m,2H)2.04-2.16(m,2H)2.29-2.38(m,2H)2.42(s,3H)3.43-3.52(m,1H)3.57(s,3H)3.59-3.67(m,2H)3.84(br d,2H)7.20(dd,1H)7.54(s,1H)7.59(d,2H)7.79(dd,1H)7.86-7.91(m,1H).

[5756] 实施例413

[5757] 2-({3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基}氧基)乙酰胺

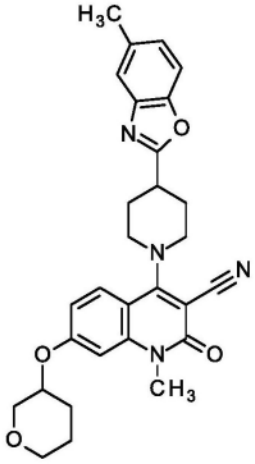
[5758] 

[5759] 在-20℃下,用492mg 4-甲基吗啉和528mg氯甲酸乙酯缓慢处理460mg({3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基}氧基)乙酸(实施例416)于23mL THF中的溶液。在-20℃下进一步搅拌30min后,逐滴加入1.5mL氨水。完成后,将温度升至室温并将其再搅拌30min。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机层经硫酸钠干燥,减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到300mg标题化合物。

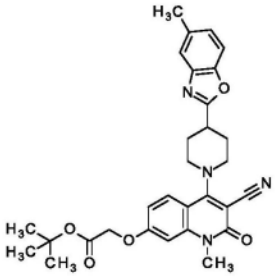
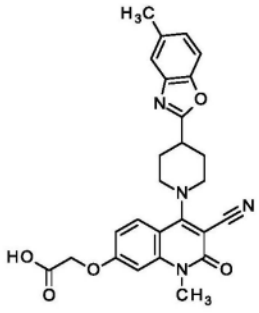
[5760] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.06-2.21(m,3H)2.25-2.36(m,2H)2.40-2.46(m,3H)3.37-3.49(m,1H)3.51-3.67(m,5H)3.72-3.87(m,2H)4.57-4.72(m,2H)5.70-5.80(m,1H)5.70-5.80(m,1H)6.94-7.04(m,2H)7.13-7.24(m,1H)7.43-7.62(m,3H)7.63-7.74(m,1H)7.77-7.88(m,1H).

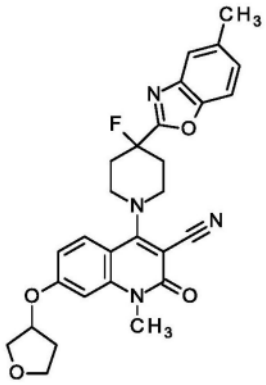
[5761] 表21:如参考制备化合物。

[5762]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
414		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-{[氧杂-3-基]氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	根据实施例 379 通过使用 3-溴二氢-2H-吡喃（CAS 13047-01-3）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.47-1.67 (m, 1H) 1.69-1.88 (m, 2H) 2.01-2.20 (m, 3H) 2.24-2.31 (m, 2H) 2.40-2.44 (m, 3H) 3.38-3.48 (m, 1H) 3.52-3.68 (m, 8H) 3.75-3.89 (m, 3H) 4.64-4.74 (m, 1H) 6.92-7.05 (m, 2H) 7.15-7.24 (m, 1H) 7.49-7.55 (m, 1H) 7.56-7.63 (m, 1H) 7.76-7.85 (m, 1 H).

[5763]

415		(rac)-({3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-7-基}氧基)乙酸叔丁酯	类似于实施例 379 通过使用溴乙酸叔丁酯（CAS 5292-43-3）制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.39-1.50 (m, 10H) 2.03-2.20 (m, 2H) 2.23-2.32 (m, 2H) 2.39-2.45 (m, 3H) 3.38-3.49 (m, 1H) 3.51-3.64 (m, 5H) 3.72-3.86 (m, 2H) 4.77-5.00 (m, 2H) 6.83-7.02 (m, 2H) 7.14-7.24 (m, 1H) 7.50-7.54 (m, 1H) 7.55-7.65 (m, 1H) 7.75-7.87 (m, 1 H).
416		({3-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹	由实施例 415 通过用在二氯甲烷中的 30 当量 TFA（CAS 76-05-1）（0.1 M）在	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.06-2.20 (m, 2H) 2.22-2.34 (m, 2H) 2.38-2.45 (m, 3H)

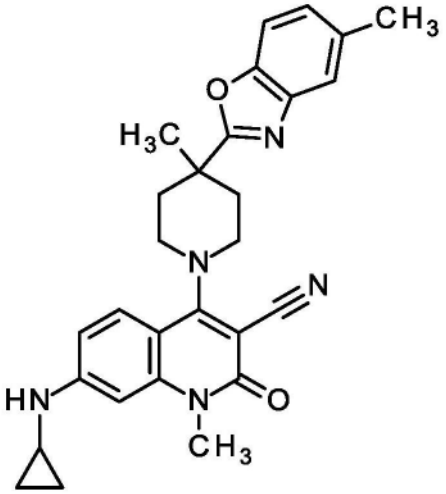
			啉-7-基}氧基)乙酸	室温下处理16小时制备	3.30-3.47 (m, 1H) 3.50-3.66 (m, 5H) 3.72-3.86 (m, 2H) 4.84-4.95 (m, 2H) 6.89-7.03 (m, 3H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.48-7.54 (m, 1H) 7.55-7.62 (m, 1H) 7.74-7.86 (m, 1 H).
[5764]	417		(rac)-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-(四氢呋喃-3-基氧基)-1,2-二氢喹啉-3-腈	由中间体242类似于379来制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.95-2.06 (m, 1H) 2.24-2.36 (m, 1H) 2.46 (s, 3H) 2.53-2.74 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 3.66-3.81 (m, 5H) 3.82-3.90 (m, 2H) 3.91-3.97 (m, 1H) 5.27-5.33 (m, 1H) 6.90-6.97 (m, 2H) 7.33 (dd,

[5765]

				1H) 7.65-7.68 (m, 1H) 7.71 (d, 1H) 7.86 (d, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.26 min ; MS (ESIpos):m/z = 503 $[M+H]^+$

[5766] 实施例418

[5767] 7-(环丙基氨基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5768] 

[5769] 将7-溴-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(50.0mg,102μmol,实施例110),Xantphos(11.8mg,20.4μmol;CAS 161265-03-8),二氯双[(1,2,3-n)-1-苯基-2-丙烯基]二钯(II)(5.27mg,10.2μmol;CAS 12131-44-1),碳酸铯(99.5mg,305μmol;CAS 534-17-8)加入到5mL容器中并用氩气吹洗。加入叔戊醇(预先用氩气喷射)(500μl)和环丙胺(14μl,200μmol;CAS 765-30-0),将容器压接密封,并将混合物在95℃下搅拌过夜。将混合物通过2g Isolute柱过滤。用二氯甲烷/甲醇(9:1)洗涤该柱三次。将滤液减压浓缩,随后通过酸性制备型HPLC纯化,产生标题化合物(7,5mg,95%纯度,15%收率)。

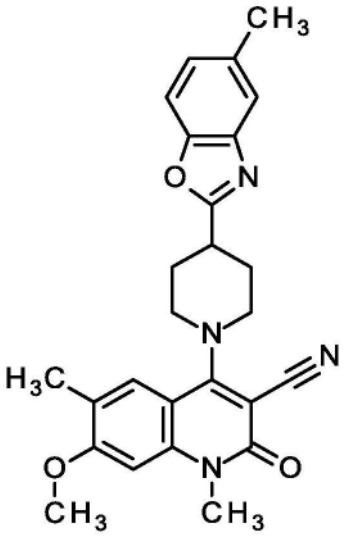
[5770] ^{1}H NMR(400MHz,乙腈-d_3)δppm 0.47-0.53(m,2H)0.78-0.85(m,2H)1.47-1.52(m,3H)1.74-1.78(m,1H)1.97-2.06(m,2H)2.42-2.46(m,3H)2.48-2.57(m,2H)3.44-3.54(m,5H)3.61-3.70(m,2H)6.61(d,1H)6.65(dd,1H)7.18(dd,1H)7.22-7.29(m,1H)7.45(d,1H)7.48-7.51(m,1H)7.60-7.64(m,1H)

[5771] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(468.4):m/z=[M+H]+

[5772] 实施例419

[5773] 7-甲氧基-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-

1,2-二氢喹啉-3-腈

[5774] 

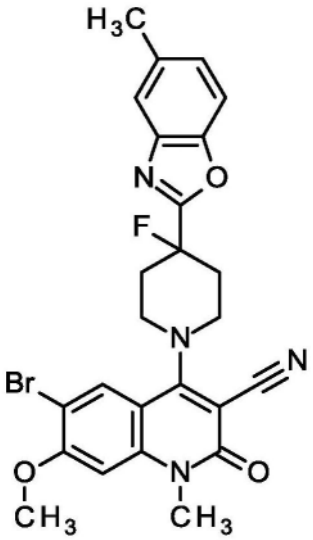
[5775] 向200mg 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(394μmol,中间体263)于1mL二噁烷和50μl水中的悬浮液中加入61μl三甲基环三硼氧烷(0.43mmol,CAS 823-96-1),321mg碳酸铯(0.98mmol)和29mg[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]-二氯钯(II)(39.4μmol)。将反应混合物用氮气吹扫5min,然后在90℃下加热2h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将产物在各层之间沉淀,并因此过滤萃取物。通过RP-HPLC纯化固体,并以67%收率获得产物(140mg)。

[5776] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.07-2.20(m,2H),2.22(s,3H),2.29(br s,2H),2.42(s,3H),3.37-3.46(m,1H),3.52-3.63(m,5H),3.79(br d,2H),3.99(s,3H),6.90(s,1H),7.19(d,1H),7.53(s,1H),7.56-7.61(m,2H).

[5777] LC-MS(方法1):R_t=1.40min;MS(ESIpos):m/z=443[M+H]$^+$

[5778] 实施例420

[5779] 6-溴-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5780] 

[5781] 将三乙胺(360μl,2.6mmol)加入至282mg 6-溴-4-氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-

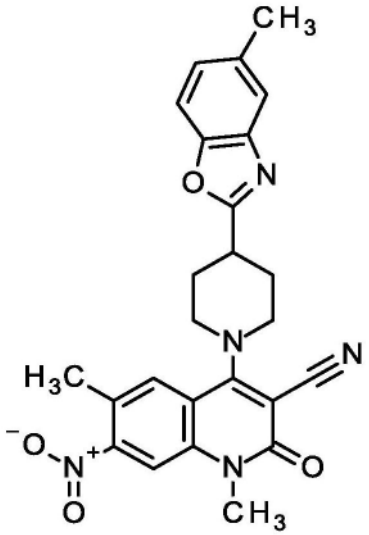
1,2-二氢喹啉-3-腈(861μmol,中间体264)和300mg 2-(4-氟哌啶-4-基)-5-甲基-1,3-苯并噁唑(300mg,861μmol,中间体267)于5.3mL乙醇中的悬浮液中并在90℃下搅拌2小时。冷却至室温后,将悬浮液过滤并用乙醇洗涤。将滤液蒸发并通过RP-HPLC纯化。以4%收率获得产物。

[5782] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.46(s,3H),2.52-2.74(m,4H),3.62(s,3H),3.67-3.84(m,4H),4.05(s,3H),7.03(s,1H),7.33(dd,1H),7.67(s,1H),7.72(d,1H),8.02(s,1H).

[5783] LC-MS(方法1):R_t=1.38min;MS(ESIpos):m/z=527[M+H]$^+$

[5784] 实施例421

[5785] 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

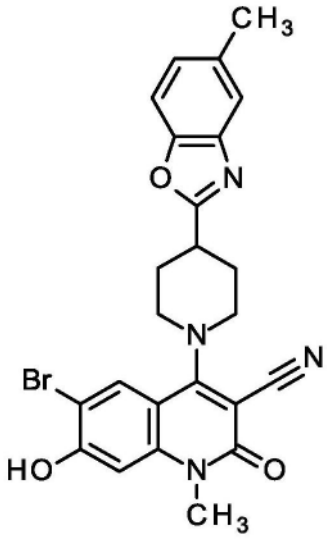
[5786] 

[5787] 将230mg 4-氯-1,6-二甲基-7-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体279),179mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(CAS 199292-77-8)和0.23mL三乙胺在15mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌4h。此后,加入水和乙酸乙酯。将沉淀滤出,并用乙酸乙酯洗涤,得到第一批220mg标题化合物。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度),得到另外30mg标题化合物。

[5788] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.09-2.23(m,2H)2.29-2.37(m,2H)2.32-2.33(m,1H)2.41-2.44(m,3H)2.44-2.47(m,3H)3.20-3.25(m,3H)3.39-3.53(m,1H)3.59-3.72(m,2H)3.80-3.93(m,2H)7.06-7.25(m,1H)7.50-7.55(m,1H)7.56-7.65(m,1H)7.88-7.95(m,1H)8.08-8.14(m,1H).

[5789] 实施例422

[5790] 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5791] 

[5792] 将三溴化硼(18mL,1.0M于二氯甲烷中,18mmol;CAS 10294-33-4)在-78℃下在氮气氛下缓慢加入至6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.86g,3.67mmol,中间体281)于38mL二氯甲烷中的悬浮液中。将混合物温热至室温并搅拌过夜。

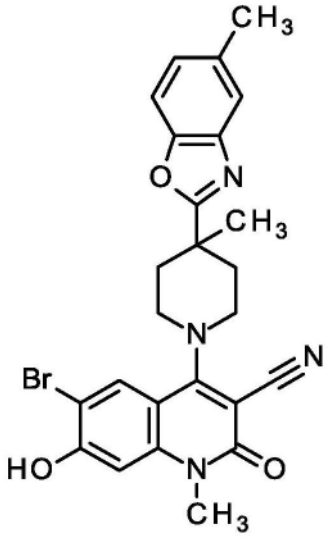
[5793] 将反应混合物倒入冰水中并搅拌1小时。分离各层并部分蒸发有机层。将沉淀过滤并干燥,并以71%收率获得产物。

[5794] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.01-2.15(m,2H),2.25-2.36(m,2H),2.42(s,3H),3.37-3.62(m,9H),3.78(br d,2H),6.94(s,1H),7.19(dd,1H),7.53(s,1H),7.58(d,1H),7.90(s,1H),11.64(s,1H).

[5795] LC-MS方法2):R_t=0.75min;MS(ESIpos):m/z=493[M+H]$^+$

[5796] 实施例423

[5797] 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5798] 

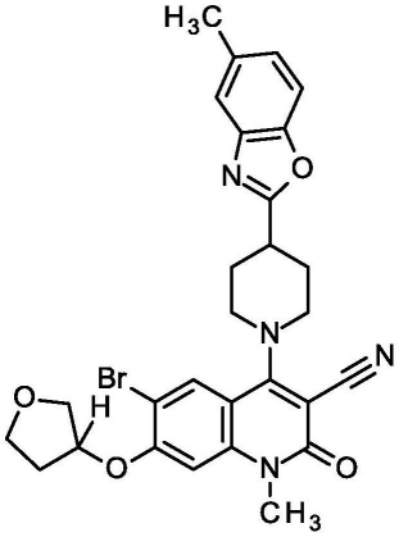
[5799] 将三溴化硼(17mL,1.0M于二氯甲烷中,17mmol;CAS 10294-33-4)缓慢加入至6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(2.17g,4.16mmol)溶解于43mL二氯甲烷中的悬浮液中且在氮气氛下冷却

至-78℃下。将混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物倒入冰水中并搅拌1小时。蒸发二氯甲烷,并将水层用乙酸乙酯:甲醇9:1萃取3次。将有机层经防水过滤器过滤并减压浓缩。以定量收率获得产物(2.38g)。

[5800] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.49(s,3H)2.01(ddd,2H)2.42(s,3H)2.44-2.48(m,2H)3.45(s,3H)3.47-3.53(m,2H)3.65-3.75(m,2H)6.93(s,1H)7.15-7.24(m,1H)7.55-7.57(m,1H)7.60(d,1H)7.92(s,1H)11.62(br s,1H).

[5801] 实施例424

[5802] (rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

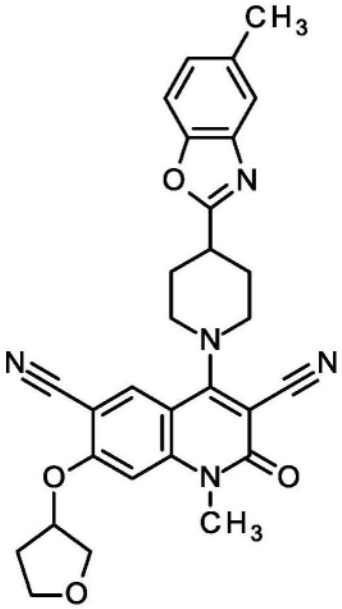
[5803] 

[5804] 将装有6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(100mg,203μmol,实施例422),198mg碳酸铯(608μmol)的MW小瓶用氩气吹洗并加入3.1mL无水DMF,随后加入39μl 3-溴四氢呋喃(410μmol)。将反应混合物在氩气下加热至100℃下。在不完全转化的情况下,加入更多当量的3-溴四氢呋喃和碳酸铯并将其在100℃下搅拌。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用饱和氯化钠溶液洗涤并经疏水性过滤器过滤。减压蒸发溶剂,并通过pHPLC纯化粗产物。以35%的收率获得产物(41mg)。

[5805] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01-2.14(m,3H)2.26-2.37(m,3H)2.42(s,3H)3.38-3.47(m,1H)3.59(s,5H)3.76-3.84(m,3H)3.85-3.93(m,2H)3.94-4.01(m,1H)5.43-5.49(m,1H)6.99(s,1H)7.16-7.22(m,1H)7.19(dd,1H)7.49-7.54(m,1H)7.96(s,1H).

[5806] 实施例425

[5807] (rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈

[5808] 

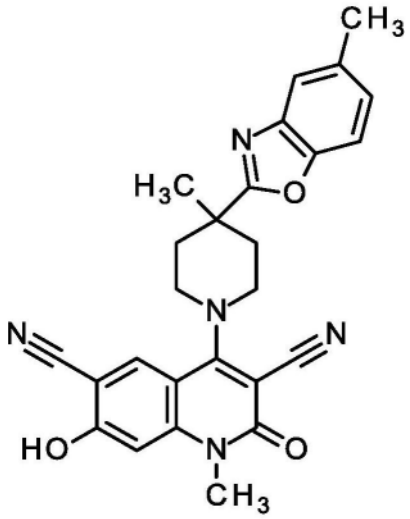
[5809] 将装有150mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(266μmol,实施例424),13.8mg二氯双[(1,2,3-η)-1-苯基-2-丙烯基]二钯(II)(26.6μmol;CAS 12131-44-1),14.8mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(26.6μmol;CAS 12150-46-8)和46.9mg氰化锌(399μmol;CAS 557-21-1)的烧瓶用氮气吹洗。然后加入1.9mL N,N-二甲基乙酰胺和93μl二异丙基乙胺(530μmol)并将混合物在氮气氛下在80℃下搅拌5.5h。将混合物经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将滤液蒸发。通过柱色谱法(二氯甲烷100-->二氯甲烷:乙醇90:10)并通过RP-HPLC纯化粗产物。

[5810] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01-2.11(m,1H)2.11-2.21(m,2H)2.25-2.33(m,3H)2.34-2.40(m,1H)2.42(s,3H)3.37-3.46(m,1H)3.61-3.67(m,2H)3.77-3.86(m,3H)3.87-3.93(m,2H)3.94-4.02(m,1H)5.53(td,1H)7.03(s,1H)7.17-7.22(m,1H)7.49-7.54(m,1H)7.58(d,1H)8.17(s,1H).

[5811] LC-MS(方法1):R_t=1.20min;MS(ESIpos):m/z=510$[M+H]^+$

[5812] 实施例426

[5813] 7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈

[5814] 

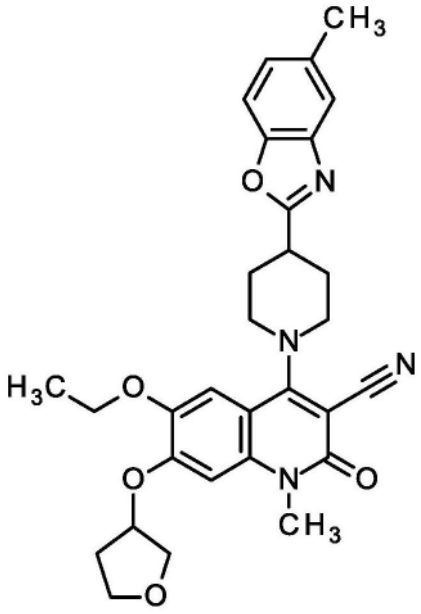
[5815] 将装有200mg 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(394μmol,实施例423),20.4mg[Pd(肉桂基)Cl]$_2$(39.4μmol,CAS 12131-44-1),22mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(39.4μmol,CAS 12150-46-8)和69.4mg氰化锌(591μmol)的烧瓶密封并用氩气吹洗。随后加入2ml脱气的N,N-二甲基乙酰胺和140μl二异丙基乙胺。将混合物在80℃下搅拌2天。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以48%的收率获得产物(91mg)。

[5816] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d$_6$):δ[ppm]=1.48(s,3H),1.97-2.08(m,2H),2.40-2.47(m,5H),3.40-3.54(m,5H),3.65-3.75(m,2H),6.73(s,1H),7.20(dd,1H),7.54-7.57(m,1H),7.60(d,1H),8.04(s,1H).

[5817] LC-MS(方法1):R$_t$=1.21min;MS(ESIpos):m/z=454[M+H]$^+$

[5818] 实施例427

[5819] (rac)-6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5820] 

[5821] 向MW小瓶中装入186mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(330μmol,实施例424),16mg

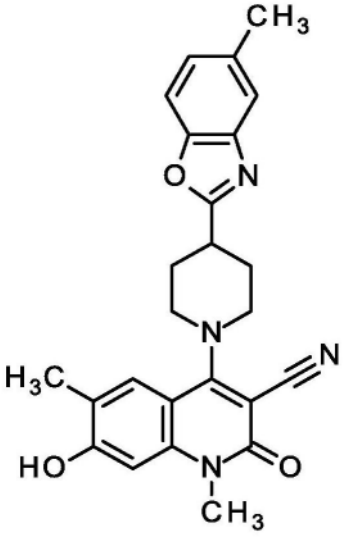
tBuBrettPhos配体(33.0μmol),28mg tBuBrettPhos Pd G3(33.0μmol)和151mg碳酸铯(462μmol)并用氮气吹洗。加入1.9mL脱气甲苯和190μl乙醇,并将混合物在80℃下在氮气氛下搅拌4h。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将滤液蒸发。通过柱色谱法(二氯甲烷100-->二氯甲烷:乙醇90:10)并通过RP-HPLC纯化粗产物。以9%的收率获得产物(15mg)。

[5822] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.36(t,3H)1.98-2.15(m,3H)2.28-2.37(m,3H)2.42(s,3H)3.38-3.46(m,1H)3.51-3.57(m,2H)3.59(s,3H)3.74-3.82(m,3H)3.83-3.91(m,2H)3.92-3.98(m,1H)4.10(q,2H)5.31-5.36(m,1H)6.94(s,1H)7.16-7.21(m,2H)7.51-7.54(m,1H)7.58(d,1H).

[5823] LC-MS(方法1):R_t=1.28min;MS(ESIpos):m/z=529[M+H]$^+$

[5824] 实施例428

[5825] 7-羟基-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5826] 

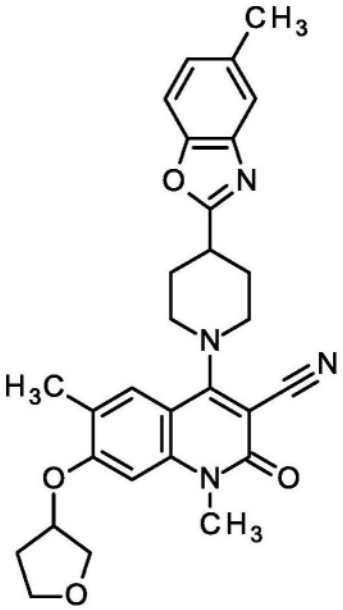
[5827] 在-78℃下经由注射器向20mg 7-甲氧基-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(37.5μmol,实施例419)于0.4mL二氯甲烷中的搅拌悬浮液中加入190μl三溴化硼(1.0M于二氯甲烷中,190μmol)。1小时后,除去冷却浴,并将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。向反应混合物中加入水,并将其搅拌直至形成悬浮液。过滤悬浮液并干燥固体。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以87%的收率获得产物。

[5828] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.05-2.17(m,2H),2.19(s,3H),2.26-2.32(m,2H),2.42(s,3H),3.36-3.44(m,1H),3.47(s,3H),3.55(br t,2H),3.77(br d,2H),6.80(s,1H),7.19(dd,1H),7.51-7.60(m,3H).

[5829] LC-MS(方法1):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=429[M+H]$^+$

[5830] 实施例429

[5831] (rac)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5832] 

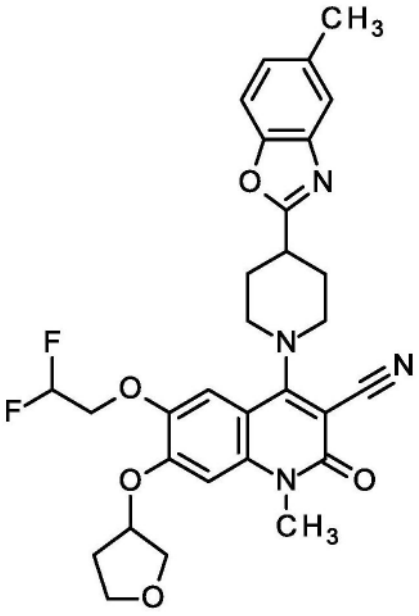
[5833] 向61mg 7-羟基-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(142μmol,实施例428)在0.5mL THF中的悬浮液中加入17μl 3-羟基四氢呋喃(210μmol),75mg三苯基膦(285μmol)和56μl偶氮二甲酸二异丙酯(280μmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入3滴水,并减压浓缩反应混合物。通过RP-HPLC和prepTLC纯化粗产物。

[5834] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.08(m,1H)2.09-2.18(m,2H)2.21(s,3H)2.26-2.39(m,3H)2.42(s,3H)3.37-3.45(m,1H)3.51-3.62(m,5H)3.75-3.83(m,3H)3.84-3.91(m,2H)3.95-4.02(m,1H)5.33-5.39(m,1H)6.86(s,1H)7.16-7.22(m,1H)7.50-7.55(m,1H)7.56-7.62(m,2H).

[5835] LC-MS方法2):R_t=1.35min;MS(ESIpos):m/z=499[M+H]$^+$

[5836] 实施例430

[5837] (rac)-6-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

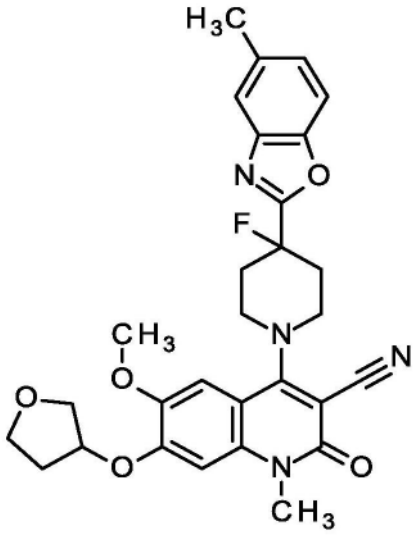
[5838] 

[5839] 向MW小瓶中装入80mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(80.0mg,142μmol,实施例424),8mg tBuBrettPhos配体(14.0μmol),12mg tBuBrettPhos Pd G3(14.0μmol)和65mg碳酸铯(199μmol)并用氮气吹洗。加入0.8mL脱气的甲苯和86μl 2,2-二氟乙醇并将混合物在80℃下在氮气氛下搅拌4h。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将滤液蒸发。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以22%收率获得产物。

[5840] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.00-2.18(m,3H)2.26-2.37(m,3H)2.42(s,3H)3.41(tt,1H)3.52-3.62(m,5H)3.75-3.83(m,3H)3.84-3.98(m,3H)4.39(td,2H)5.34-5.40(m,1H)6.25-6.56(m,1H)6.97(s,1H)7.19(dd,1H)7.30(s,1H)7.51-7.54(m,1H)7.58(d,1H).

[5841] 实施例431

[5842] (rac)-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-7-[四氢呋喃-3-基氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

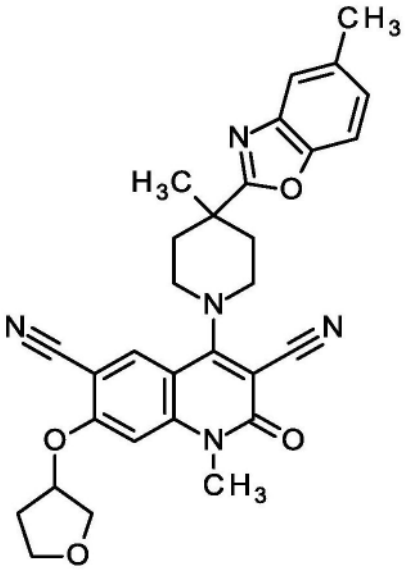
[5843] 

[5844] 向MW小瓶中装入50mg 6-溴-4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(86.0μmol,中间体282),4mg tBuBrettPhos配体(9.0μmol),7mg tBuBrettPhos Pd G3(8.6μmol)和39mg碳酸铯(120μmol)并用氮气吹洗。加入0.48mL脱气甲苯和35μl甲醇,并将混合物在80℃下在氮气氛下搅拌22h。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将滤液蒸发。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以3%收率获得产物(2mg)。

[5845] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.08(m,1H)2.27-2.37(m,1H)2.45(s,3H)2.60(br d,3H)2.64-2.72(m,1H)3.60(s,3H)3.67-3.82(m,5H)3.83-3.90(m,5H)3.92-3.98(m,1H)5.33-5.39(m,1H)6.94(s,1H)7.20(s,1H)7.33(dd,1H)7.67(s,1H)7.72(d,1H).

[5846] 实施例432

[5847] (rac)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈

[5848] 

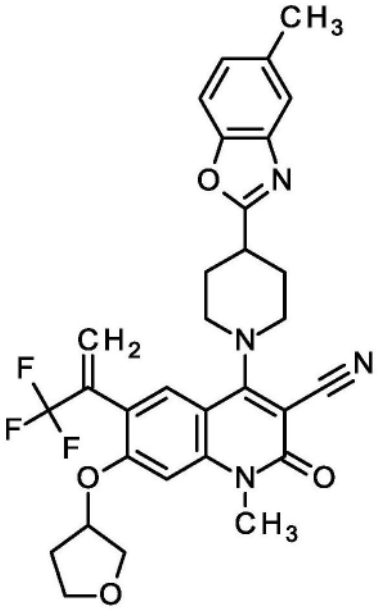
[5849] 向30mg 7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈(实施例426)和26mg三苯基膦在0.3mL THF中的悬浮液中加入26μL偶氮二甲酸二异丙酯,然后加入8μL氧杂环戊烷-3-醇。将反应混合物在室温下搅拌14小时。向反应混合物中加入0.1mL水,然后将混合物减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到37mg标题化合物。

[5850] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.48(s,3H),1.99-2.11(m,3H),2.30-2.40(m,1H),2.42(s,3H),3.48-3.61(m,5H),3.69-4.00(m,6H),5.51(br dd,1H),7.00(s,1H),7.20(dd,1H),7.54-7.58(m,1H),7.60(d,1H),8.19(s,1H).DMSO信号下的2H信号

[5851] LC-MS方法2):R_t=1.31min;MS(ESIpos):m/z=524[M+H]$^+$

[5852] 实施例433

[5853] (rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈

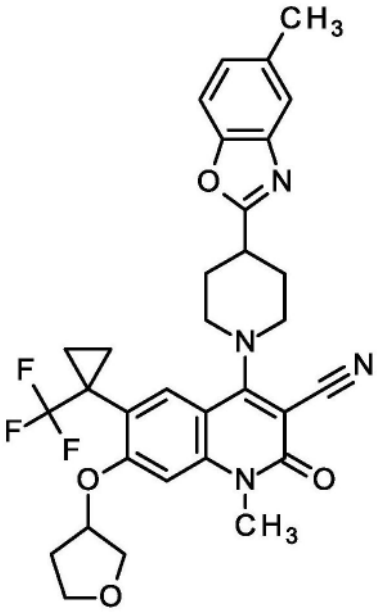
[5854] 

[5855] 将装有100mg(rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(177μmol,中间体283)和7.64mg XPhos Pd G4(8.87μmol)悬浮于3.4mL1,4-二噁烷中的悬浮液的烧瓶用氮气吹洗。加入碳酸钠在水中的溶液(230μl,2.0M,460μmol)和77μl 4,4,5,5-四甲基-2-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(350μmol)并将混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取3次。将有机层用盐水洗涤,经防水过滤器过滤并蒸发。将粗产物通过柱色谱法(已烷:乙酸乙酯60:40-->乙酸乙酯100-->乙酸乙酯:乙醇90:10)和RP-HPLC纯化。以40%的收率获得产物(41mg)。

[5856] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.92-2.15(m,3H)2.24-2.38(m,3H)2.40-2.44(m,3H)3.36-3.48(m,1H)3.51-3.67(m,5H)3.73-3.86(m,5H)3.91-4.05(m,1H)5.34-5.49(m,1H)5.87-6.02(m,1H)6.19-6.33(m,1H)6.88-7.05(m,1H)7.12-7.24(m,1H)7.47-7.68(m,3H).

[5857] 实施例434

[5858] (rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5859] 

[5860] 该环丙烷化方法反应修改自文献:J.P.Phelan等人J.Am.Chem.Soc.2018,140,8037-8047。

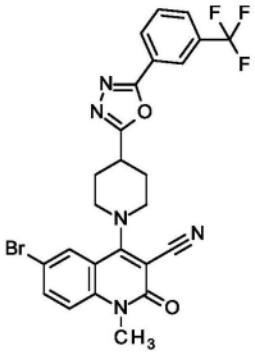
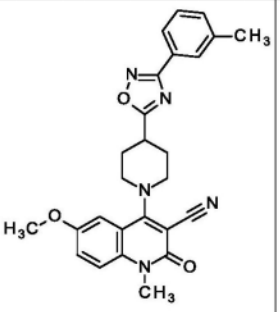
[5861] 将55mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-6-(3,3,3-三氟丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈(95.1μmol,实施例433),93mg N,N-二乙基乙胺双[苯-1,2-二醇基(2-)-κ^2O^1,O^2](碘甲基)硅酸盐(1-)(190μmol,制备参见J.Am.Chem.Soc.2018,140,8037-8047)和3.75mg 2,4,5,6-四(9H-咔唑-9-基)间苯二甲腈(4.75μmol,CAS 1416881-52-1)溶解于1.9mL DMSO中并用氩气脱气5min。将MW小瓶置于水浴中(以保持温度低于35℃),随后用两个40W Kessil LED Aquarium灯照射12小时。加入1M氢氧化钠溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用1M氢氧化钠溶液和盐水洗涤,经疏水性过滤器过滤并在减压下蒸发溶剂。通过柱色谱法纯化粗产物,并以49%收率获得产物(29mg)。

[5862] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.05-1.12(m,2H)1.35-1.42(m,2H)2.01-2.13(m,3H)2.25-2.37(m,3H)2.42(s,3H)3.40-3.51(m,1H)3.54-3.64(m,6H)3.76-3.89(m,6H)5.41-5.46(m,1H)6.90(s,1H)7.16-7.23(m,1H)7.52-7.55(m,1H)7.58(d,1H)7.78(s,1H).

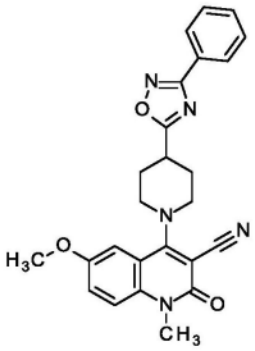
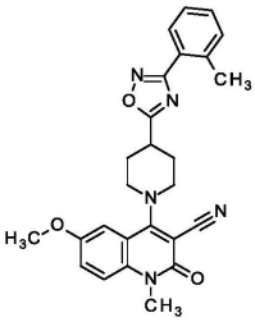
[5863] LC-MS方法2):R_t=1.46min;MS(ESIpos):m/z=593[M+H]$^+$

[5864] 表22:如参考制备化合物。

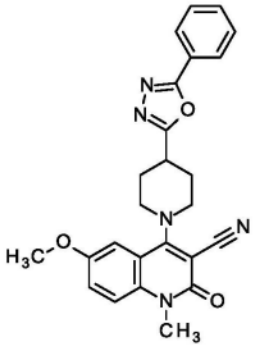
[5865]

实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
435		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体95和中间体244。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.21 (m, 2H) 2.33-2.40 (m, 2H) 3.48-3.55 (m, 1H) 3.55-3.68 (m, 5H) 3.79-3.89 (m, 2H) 7.53-7.59 (m, 1H) 7.85-7.95 (m, 3H) 7.99-8.06 (m, 1H) 8.26-8.30 (m, 1H) 8.32-8.38 (m, 1 H).
436		6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体99和中间体169。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.21 (m, 2H) 2.32-2.43 (m, 5H) 3.50-3.66 (m, 6H) 3.79-3.89 (m, 5H) 7.19-7.27

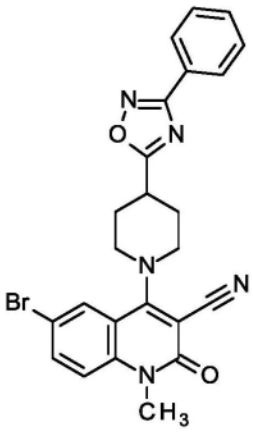
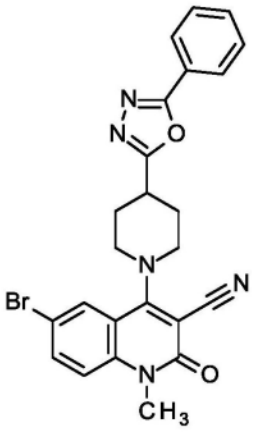
[5866]

				(m, 1H) 7.37-7.49 (m, 3H) 7.51-7.59 (m, 1H) 7.79-7.89 (m, 2 H).
437		6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体99和中间体246。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.06-2.23 (m, 2H) 2.32-2.39 (m, 2H) 3.52-3.65 (m, 6H) 3.78-3.91 (m, 5H) 7.18-7.30 (m, 1H) 7.36-7.44 (m, 1H) 7.51-7.63 (m, 4H) 8.00-8.07 (m, 2H)
438		6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-	类似于实施例421但用中间体99和中间体248。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.06-2.22 (m, 2H) 2.29-2.42 (m, 2H) 2.55-2.61

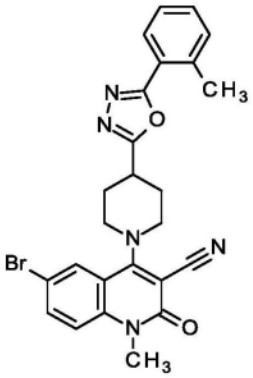
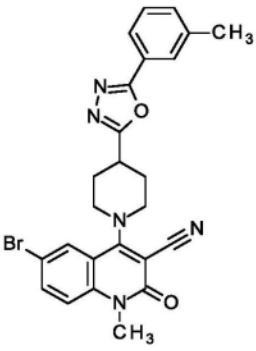
[5867]

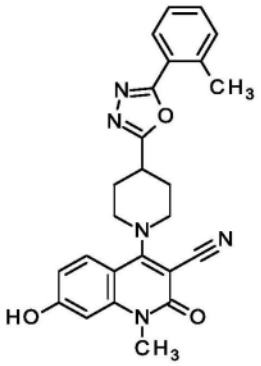
		基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈		(m, 3H) 3.53-3.65 (m, 6H) 3.78-3.93 (m, 5H) 7.19-7.27 (m, 1H) 7.33-7.52 (m, 4H) 7.53-7.62 (m, 1H) 7.90-8.01 (m, 1 H).
439		6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-[4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体99和中间体250。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.05-2.19 (m, 2H), 2.31-2.39 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 1H), 3.55-3.65 (m, 5H), 3.86 (s, 5H), 7.24 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 8.00-8.05 (m, 2 H).

[5868]

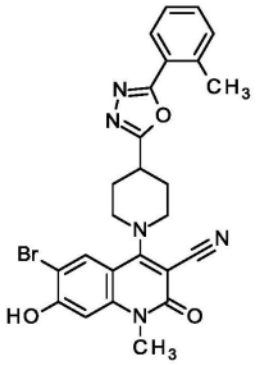
440		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体95和中间体246。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.06-2.19 (m, 2H) 2.30-2.37 (m, 2H) 3.52-3.69 (m, 6H) 3.79-3.88 (m, 2H) 7.52-7.65 (m, 4H) 7.87-7.92 (m, 1H) 7.92-7.96 (m, 1H) 8.01-8.06 (m, 2 H).
441		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体95和中间体250。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.03-2.20 (m, 2H) 2.27-2.35 (m, 2H) 3.45-3.53 (m, 1H) 3.54-3.68 (m, 5H) 3.77-3.88 (m, 2H) 7.51-7.58 (m, 1H) 7.58-7.68 (m, 3H) 7.87-7.95 (m,

[5869]

				2H) 7.99-8.07 (m, 2 H).
442		6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体95和中间体166。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.18 (m, 2H) 2.30-2.38 (m, 2H) 2.60-2.65 (m, 3H) 3.45-3.55 (m, 1H) 3.55-3.57 (m, 3H) 3.58-3.68 (m, 2H) 3.78-3.90 (m, 2H) 7.37-7.48 (m, 2H) 7.48-7.58 (m, 2H) 7.85-7.97 (m, 3 H).
443		6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例421但用中间体95和中间体177。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.18 (m, 2H) 2.26-2.39 (m, 2H) 2.39-2.44 (m, 3H) 3.44-3.54 (m, 1H) 3.55-3.58

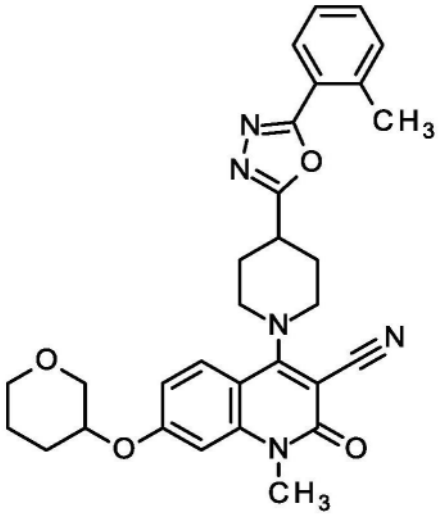
					(m, 3H) 3.57-3.67 (m, 2H) 3.77-3.88 (m, 2H) 7.39-7.59 (m, 3H) 7.78-7.97 (m, 4 H).
[5870]	444		7-羟基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例 421 但用中间体 136 和中间体 166。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.18 (m, 2H), 2.26-2.34 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.42-3.64 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.78 (br d, 2H), 6.78-6.83 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 10.78 (bs, 1 H).

[5871]

445		6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈	类似于实施例428使用中间体251。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.15 (m, 3H), 2.26-2.37 (m, 3H), 2.61-2.65 (m, 3H), 3.42-3.53 (m, 4H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 6.89-6.95 (m, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 1H), 7.88-7.95 (m, 2H), 11.69 (s, 1 H).

[5872] 实施例446

[5873] (rac)-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-7-{[氧杂-3-基]氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[5874] 

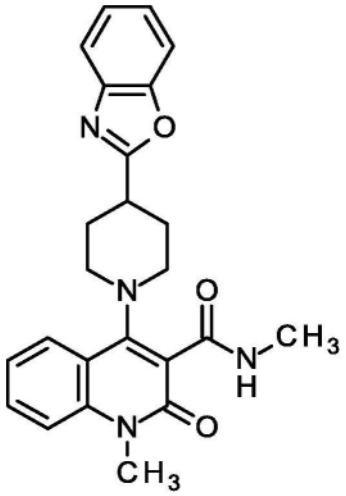
[5875] 将260mg 7-羟基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例444),49mg碘化钠,576mg碳酸铯和389mg 3-溴噁烷在13mL DMF中的混合物在氩气下在120℃下搅拌20小时。加入水,并将混合物用乙酸乙酯

萃取(2x)。将合并的有机层用盐水洗涤,减压蒸发溶剂,并将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%),得到45mg标题化合物。

[5876] ^{1}NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.48-1.64(m,2H)1.66-1.88(m,2H)2.00-2.19(m,5H)2.22-2.37(m,3H)2.60-2.65(m,3H)3.44-3.70(m,9H)3.75-3.91(m,3H)4.63-4.77(m,1H)6.90-7.05(m,2H)7.35-7.57(m,3H)7.74-7.86(m,1H)7.88-7.97(m,1H)

[5877] 实施例447

[5878] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5879] 

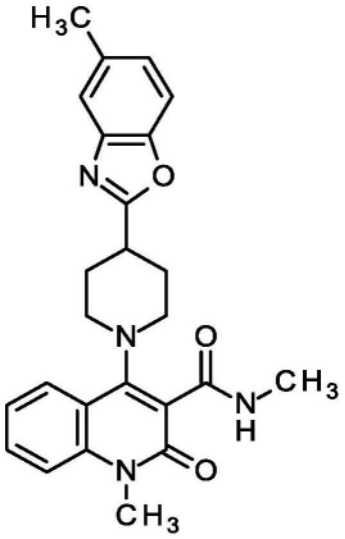
[5880] 向4-氯-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(42.0mg,168μmol,中间体274)在1mL乙醇中的悬浮液中加入58μl二异丙基乙胺(340μmol)和34mg 2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(168μmol,CAS 51784-03-3)。将反应混合物在90℃下搅拌3h并在室温下搅拌过夜。过滤所得悬浮液并干燥固体。以63%的收率获得产物。

[5881] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.03-2.15(m,2H),2.17-2.26(m,2H),2.74(d,3H),3.09(br t,2H),3.19-3.30(m,1H),3.36(br d,2H),3.59(s,3H),7.29-7.41(m,3H),7.50-7.55(m,1H),7.60-7.67(m,1H),7.69-7.75(m,2H),7.93(dd,1H),8.18(q,1H).

[5882] LC-MS(方法1):R_t=1.05min;MS(ESIpos):m/z=417[M+H]$^+$

[5883] 实施例448

[5884] N,1-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5885] 

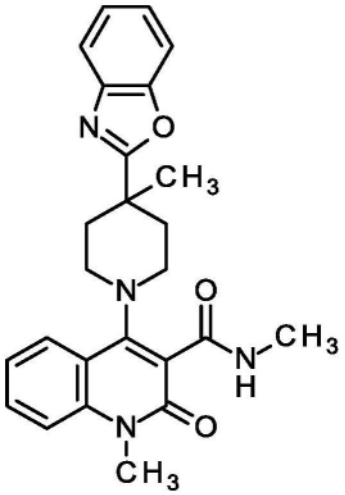
[5886] 向30mg 4-氯-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(120μmol,中间体274)在1mL 2-丙醇中的悬浮液中加入42μl二异丙基乙胺(240μmol)和29mg mg 5-甲基-2-(哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(132μmol,CAS 199292-77-8)。将反应混合物在90℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物(68mg)用DMSO稀释,过滤并将滤液通过RP-HPLC纯化。以76%的收率获得产物(41mg)。

[5887] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.01-2.13(m,2H),2.15-2.24(m,2H),2.42(s,3H),2.73(d,3H),3.08(br t,2H),3.16-3.27(m,1H),3.36(br s,2H),3.59(s,3H),7.15-7.21(m,1H),7.29-7.35(m,1H),7.50-7.59(m,3H),7.60-7.67(m,1H),7.92(dd,1H),8.17(q,1H).

[5888] LC-MS(方法2):R_t=1.13min;MS(ESIneg):m/z=429[M-H]$^-$

[5889] 实施例449

[5890] 4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲基哌啶-1-基]-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5891] 

[5892] 向30.0mg 4-氯-N,1-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(120μmol,中间体274)在1mL 2-丙醇中的悬浮液中加入42μl二异丙基乙胺(240μmol)和29mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(132μmol,中间体1)。将反应混合物在90℃下搅拌3h。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物(70mg)用DMSO稀释,过滤并将滤液通过RP-HPLC纯化。以

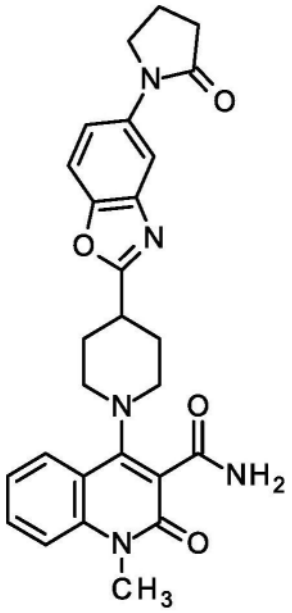
88%的收率获得产物(47mg)。

[5893] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.47(s,3H),1.97(ddd,2H),2.99-3.09(m,2H),3.15-3.24(m,2H),3.56(s,3H),7.32(td,1H),7.34-7.42(m,2H),7.51(dd,1H),7.60-7.67(m,1H),7.69-7.79(m,2H),7.95(dd,1H),8.01(br d,1H).DMSO信号下来自酰胺上甲基的质子(3H)和哌啶基的质子(2H).

[5894] LC-MS(方法2):R_t=1.11min;MS(ESIneg):m/z=429[M-H]$^-$

[5895] 实施例450

[5896] 1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

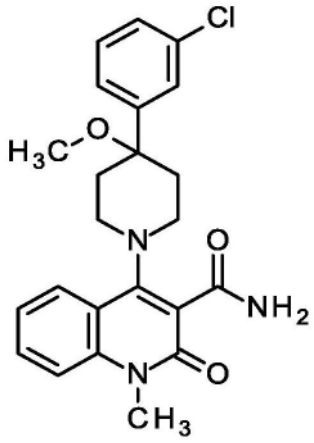
[5897] 

[5898] 将40mg 1-甲基-2-氧代-4-{4-[5-(2-氧代吡咯烷-1-基)-1,3-苯并噁唑-2-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例334),48mg乙酸钯(II)和25.3mg乙醛肟在2mL乙醇中在90℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%),得到20mg标题化合物。

[5899] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.02-2.17(m,4H)2.19-2.28(m,2H)3.14-3.30(m,3H)3.36-3.46(m,2H)3.56-3.63(m,3H)3.86-3.95(m,2H)7.32(s,1H)7.54(d,2H)7.59-7.73(m,4H)7.89-7.98(m,2H).

[5900] 实施例451

[5901] 4-[4-(3-氯苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5902] 

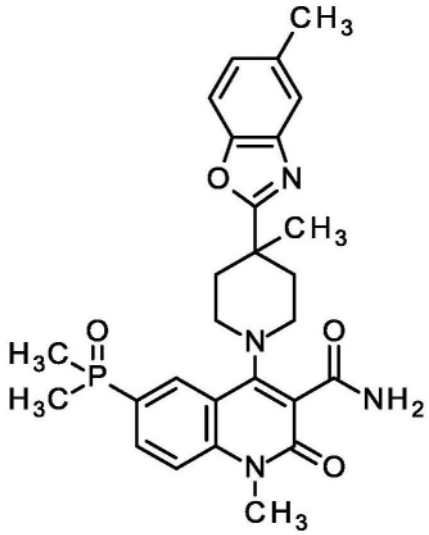
[5903] 将20mg乙酸钯(II)(88.9μmol)加入到145mg 4-[4-(3-氯苯基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(355μmol,实施例336)和110μl N-[(1E)-亚乙基]羟胺(1.8mmol,CAS 107-29-9)在4.5mL乙醇中的悬浮液中,并在80℃下搅拌过夜直至完全转化(在没有观察到进展(progess)的情况下加入更多的试剂)。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,用乙醇洗涤并将滤液减压浓缩。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以45%收率获得产物(69mg)。

[5904] 1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.95-2.12(m,2H)2.13-2.27(m,2H)2.89-2.97(m,3H)3.10-3.22(m,2H)3.37-3.50(m,2H)3.53-3.69(m,3H)7.23-7.35(m,1H)7.36-7.55(m,6H)7.57-7.72(m,2H)7.90-8.07(m,1H)

[5905] LC-MS(方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=426$[M+H]^+$

[5906] 实施例452

[5907] 6-(二甲基磷酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

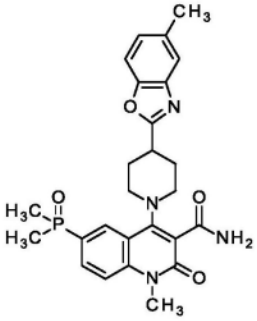
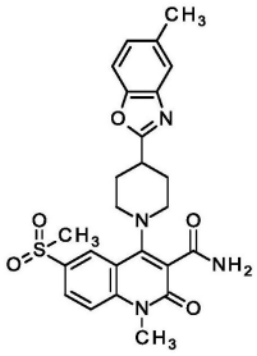
[5908] 

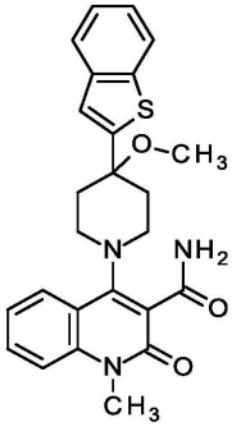
[5909] 将300mg 6-(二甲基磷酰基)-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例337),35mg乙酸钯(II)和181mg乙醛肟在30mL乙醇中在80℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%),得到180mg标题化合物。

[5910] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.45(s,3H)1.71(d,J=13.43Hz,6H)1.89-2.06(m,2H)2.43(s,4H)3.02-3.19(m,2H)3.59(s,3H)7.12-7.26(m,1H)7.39-7.50(m,1H)7.51-7.69(m,4H)7.90-8.00(m,1H)8.22-8.33(m,1H)

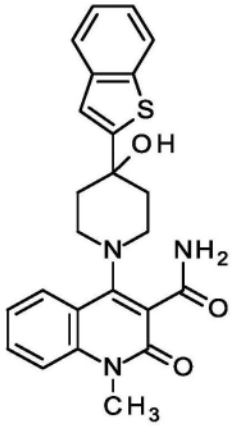
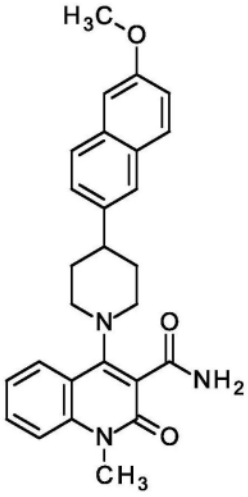
[5911] 表23:如参考制备化合物。

[5912]

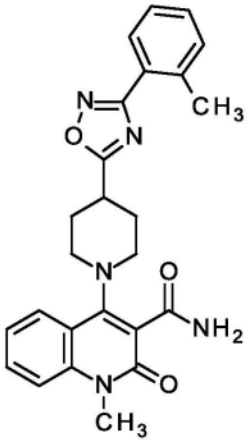
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
453		6-(二甲基磷酰基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例450由实施例338。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.69 (d, 6H) 2.01-2.16 (m, 2H) 2.19-2.30 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 3.21 (br s, 3H) 3.33 (s, 21H) 3.37-3.51 (m, 2H) 3.62 (s, 3H) 7.11-7.26 (m, 1H) 7.48-7.61 (m, 3H) 7.65 (s, 1H) 7.73 (d, 1H) 7.95 (s, 1H) 8.29 (dd, 1 H).
454		6-(甲磺酰基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例339类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.94-2.04 (m, 1H) 2.05-2.15 (m, 2H) 2.22-2.30 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 3.16-3.26 (m, 2H) 3.27 (s, 3H) 3.43 (br d, 2H) 3.64 (s, 3H) 7.19 (dd, 1H) 7.54 (s, 1H) 7.58 (d, 2H) 7.74-7.82 (m, 2H) 8.11 (dd, 1H) 8.37 (d, 1 H). LC-MS (方

					法 2）：R_t = 0.94 min ; MS (ESIpos):m/z = 495 $[M+H]^+$
[5913]	455		4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	类似于实施例 450 由实施例 341。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.20-2.38 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.20 (br d, 2H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.22 min；MS (ESIpos):m/z = 448 $[M+H]^+$

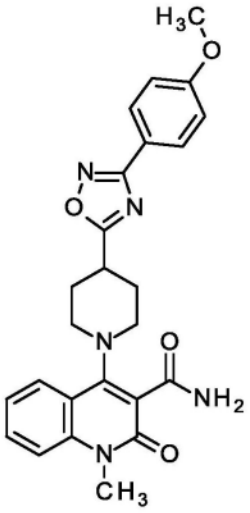
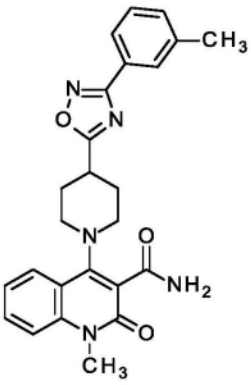
[5914]

456		4-[4-(1-苯并噻吩-2-基)-4-羟基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例340类似于实施例450制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.98 (br d, 2H), 2.21-2.33 (m, 2H), 3.15-3.24 (m, 2H), 3.45-3.67 (m, 5H), 5.75 (br s, 1H), 7.26-7.42 (m, 4H), 7.46 (br s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.10 min；MS (ESIpos):m/z = 434 $[M+H]^+$
457		4-[4-(6-甲氧基萘-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例343类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.94-2.06 (m, 5H) 2.77-2.87 (m, 1H) 3.18-3.26 (m, 2H) 3.40-3.47 (m, 2H) 3.60 (s, 3H) 3.87 (s, 3H) 7.12-7.18 (m, 1H) 7.29 (s, 2H) 7.47-7.55 (m, 3H) 7.61-7.67 (m, 1H)

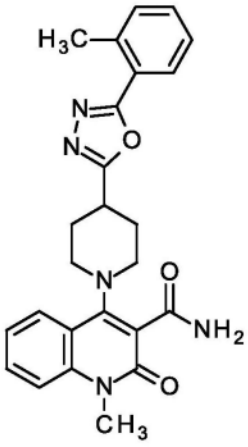
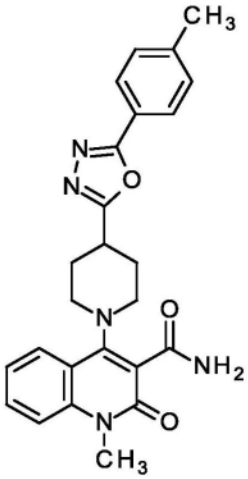
[5915]

				7.68-7.73 (m, 1H) 7.76-7.83 (m, 3H) 8.02 (dd, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.23 min ; MS (ESIpos):m/z = 442 $[M+H]^+$
458		1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 348 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.18 (m, 2H) 2.19-2.29 (m, 2H) 2.55-2.60 (m, 3H) 3.15-3.27 (m, 2H) 3.37-3.45 (m, 2H) 3.55-3.66 (m, 3H) 7.28-7.35 (m, 1H) 7.36-7.45 (m, 2H) 7.45-7.56 (m, 3H) 7.60-7.67 (m, 1H) 7.67-7.73 (m, 1H) 7.88-7.98 (m, 2 H).

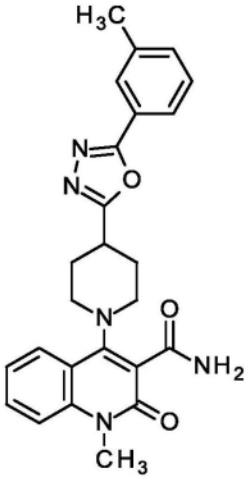
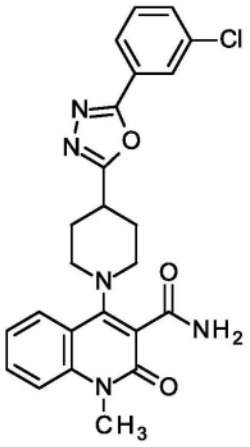
[5916]

459		4-{4-[3-(4-甲氧基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 349 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.02-2.16 (m, 2H) 2.18-2.27 (m, 2H) 3.14-3.24 (m, 2H) 3.39 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 7.08-7.16 (m, 2H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.48-7.57 (m, 2H) 7.60-7.66 (m, 1H) 7.70 (d, 1H) 7.88-8.01 (m, 3 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.11 min ; MS (ESIpos):m/z = 460 $[M+H]^+$
460		1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 350 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.07-2.18 (m, 2H) 2.19-2.28 (m, 2H) 2.38-2.44 (m, 3H) 3.12-3.25 (m, 2H) 3.37-3.45 (m, 2H) 3.55-3.64 (m, 3H) 7.29-7.35 (m, 1H) 7.39-7.47 (m, 2H) 7.48-7.57 (m, 2H) 7.61-7.67 (m, 1H) 7.68-7.73 (m,

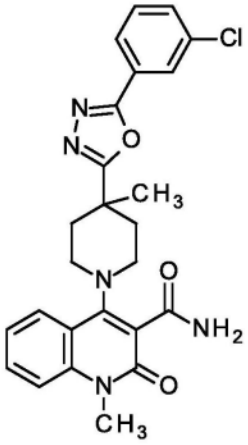
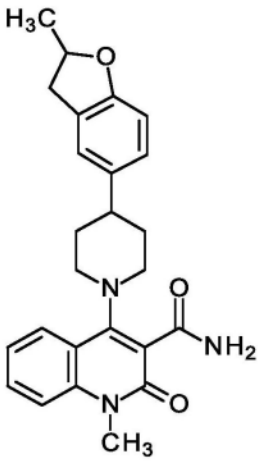
[5917]

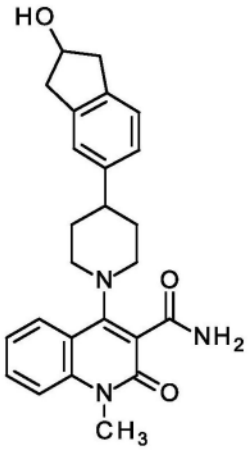
				1H) 7.80-7.88 (m, 2H) 7.91-7.98 (m, 1 H).
461		1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 351 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.03-2.16 (m, 2H) 2.19-2.28 (m, 2H) 2.61-2.65 (m, 3H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.24-3.31 (m, 1H) 3.36-3.46 (m, 2H) 3.56-3.64 (m, 3H) 7.28-7.35 (m, 1H) 7.38-7.57 (m, 5H) 7.61-7.67 (m, 1H) 7.67-7.73 (m, 1H) 7.89-7.97 (m, 2 H).
462		1-甲基-4-{4-[5-(4-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 352 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.02-2.14 (m, 2H) 2.17-2.27 (m, 2H) 2.38-2.44 (m, 3H) 3.14-3.23 (m, 2H) 3.24-3.31 (m, 1H) 3.36-3.46 (m, 2H) 3.56-3.64 (m, 3H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.39-7.45 (m, 2H) 7.48-7.58 (m, 2H) 7.60-7.75 (m,

[5918]

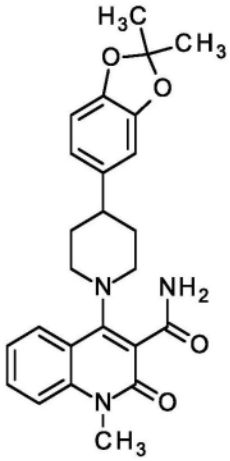
				2H) 7.89-7.97 (m, 3 H).
463		1-甲基-4-{4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例353类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.15 (m, 2H) 2.16-2.29 (m, 2H) 2.38-2.45 (m, 3H) 3.15-3.25 (m, 2H) 3.26-3.32 (m, 1H) 3.37-3.47 (m, 2H) 3.54-3.64 (m, 3H) 7.25-7.37 (m, 1H) 7.41-7.58 (m, 4H) 7.59-7.75 (m, 2H) 7.80-7.89 (m, 2H) 7.90-7.98 (m, 1 H).
464		4-{4-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例354类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.04-2.16 (m, 2H) 2.19-2.27 (m, 2H) 3.15-3.24 (m, 2H) 3.26-3.31 (m, 1H) 3.37-3.45 (m, 2H) 3.54-3.62 (m, 3H) 7.28-7.37 (m, 1H) 7.45-7.56 (m, 2H) 7.60-7.76 (m, 4H) 7.90-7.96 (m, 1H) 7.98-8.08 (m, 2 H).

[5919]

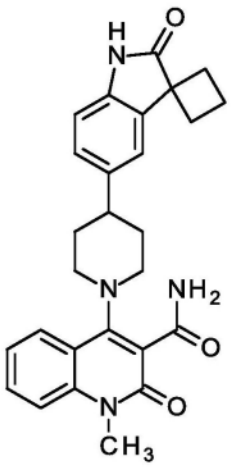
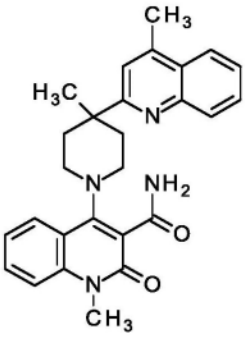
465		4-{4-[5-(3-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例355类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.44-1.58 (m, 3H) 1.96-2.07 (m, 2H) 2.36-2.44 (m, 2H) 3.11-3.21 (m, 2H) 3.25-3.33 (m, 3H) 3.25-3.32 (m, 2H) 3.54-3.65 (m, 3H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.42-7.48 (m, 1H) 7.43-7.47 (m, 1H) 7.49-7.55 (m, 1H) 7.59-7.69 (m, 3H) 7.69-7.77 (m, 1H) 7.91-7.97 (m, 1H) 8.01-8.06 (m, 1H) 8.07-8.11 (m, 1 H).
466		1-甲基-4-{4-[2-甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例357类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.37 (d, 3H) 1.74-1.83 (m, 2H) 1.83-1.95 (m, 2H) 2.55-2.64 (m, 1H) 2.76 (dd, 1H) 3.08-3.19 (m, 2H) 3.24-3.31 (m, 1H) 3.37 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 4.87 (m, 1H) 4.83-4.92

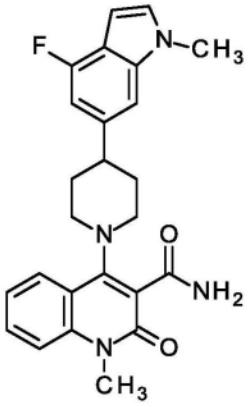
					(m, 1H) 6.65 (d, 1H) 7.04 (dd, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.28-7.34 (m, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.51 (d, 1H) 7.59-7.65 (m, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.98 (dd, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.17 min ; MS (ESIpos):m/z = 418 $[M+H]^+$
[5920]	467		4-[4-(2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 359 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.75-1.85 (m, 2H) 1.85-1.99 (m, 2H) 2.59-2.66 (m, 1H) 2.66-2.77 (m, 2H) 3.03 (ddd, 2H) 3.10-3.20 (m, 2H) 3.38 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 4.49 (tq，1H) 4.84 (d, 1H) 7.12 (q, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.29-7.35 (m, 1H) 7.46 (d, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.59-7.66 (m, 1H) 7.68 (d, 1H) 7.99 (dd, 1H)

[5921]

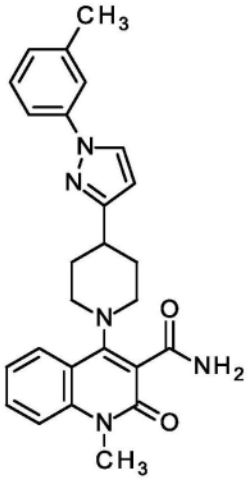
				LC-MS（方法 2）：R_t = 0.94 min；MS (ESIpos):m/z = 418 $[M+H]^+$
468		4-[4-(2,2-二甲基-2H-1,3-苯并二氧戊环-5-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 360 类似于实施例 450 制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.62 (s, 6H), 1.75-1.96 (m, 4H), 2.59 (tt, 1H), 3.08-3.17 (m, 2H), 3.36 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.72-6.78 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.23 min；MS (ESIpos):m/z = 435 $[M+H]^+$

[5922]

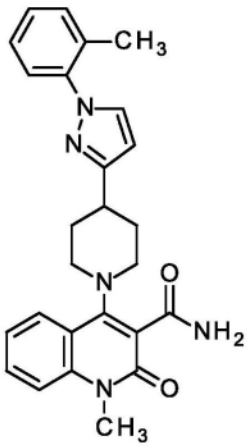
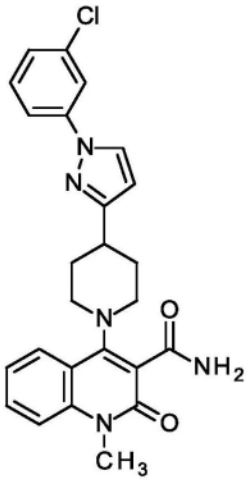
469		1-甲基-2-氧代-4-[4-(2'-氧代-1',2'-二氢螺[环丁烷-1,3'-吲哚]-5'-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例361类似于实施例450制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.78-1.97 (m, 4H), 2.13-2.31 (m, 4H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.11-3.22 (m, 2H), 3.39 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 6.76 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 7.43-7.56 (m, 3H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 10.20 (s, 1H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.03 min；MS (ESIpos):m/z = 457 $[M+H]^+$
470		1-甲基-4-[4-甲基-4-(4-甲基喹啉-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲	由实施例364类似于实施例450制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.36 (s, 3H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 2H), 2.71 (s, 3H),

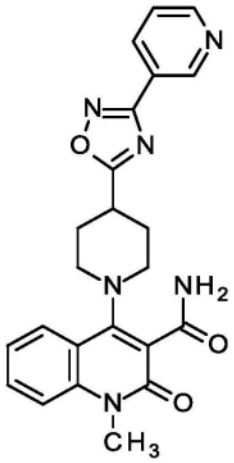
			酰胺		3.10-3.19 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.48-7.65 (m, 5H), 7.72 (ddd, 1H), 7.93-7.99 (m, 2H), 8.04-8.09 (m, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.24 min；MS (ESIpos):m/z = 441 $[M+H]^+$
[5923]	471		4-[4-(4-氟-1-甲基-1H-吲哚-6-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 365 类似于实施例 450 制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.85-2.11 (m, 4H), 2.75-2.85 (m, 1H), 3.14-3.26 (m, 2H), 3.42 (br d, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.39-6.46 (m, 1H), 6.88 (dd, 1H), 7.25-7.38 (m, 3H), 7.45-7.57 (m, 2H), 7.60-7.75 (m, 2H), 8.03 (dd, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.20

[5924]

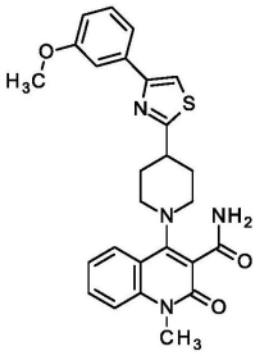
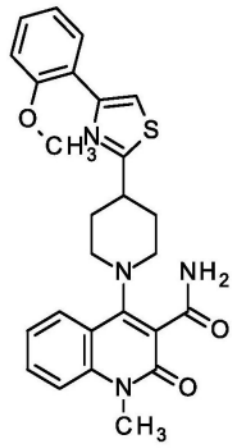
				min ; MS (ESIpos):m/z = 433 $[M+H]^+$
472		1-甲基-4-{4-[1-(3-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 366 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.95 (qd, 2H) 2.02-2.08 (m, 2H) 2.38 (s, 3H) 2.85 (br tt, 1H) 3.15-3.21 (m, 2H) 3.40 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 6.50 (d, 1H) 7.09 (d, 1H) 7.32 (t, 1H) 7.35 (t, 1H) 7.48 (d1H) 7.52 (d, 1H) 7.58-7.65 (m, 2H) 7.65-7.70 (m, 2H) 7.95 (dd, 1H) 8.39 (d, 1 H). LC-MS (方法 2): R_t = 1.20 min ; MS (ESIpos):m/z = 442 $[M+H]^+$

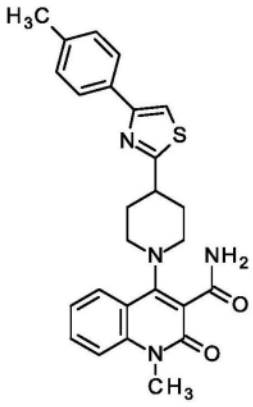
[5925]

473		1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例367类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.94 (br qd, 2H) 2.06 (br dd, 2H) 2.24 (s, 3H) 2.84 (tt, 1H) 3.17 (td, 2H) 3.40 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 6.44 (d, 1H) 7.29-7.39 (m, 5H) 7.44-7.49 (m, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.60-7.64 (m, 1H) 7.67 (d, 1H) 7.92-7.95 (m, 2 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.14 min；MS (ESIpos):m/z = 442 $[M+H]^+$
474		4-{4-[1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例368类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6）δ ppm 1.95 (qd，2H) 2.02-2.09 (m，2H) 2.81-2.90 (m，1H) 3.18 (td, 2H) 3.40 (br d, 2H) 3.60 (s, 3H) 6.56 (d, 1H) 7.29-7.35 (m, 2H) 7.46-7.55 (m, 3H) 7.60-7.65 (m, 1H)

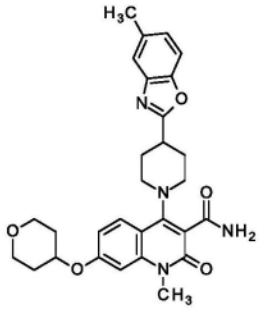
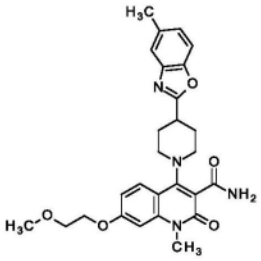
					7.65-7.71 (m, 1H) 7.83 (ddd, 1H) 7.93 (t, 1H) 7.95 (dd, 1H) 8.51 (d, 1 H). LC-MS （方法 2）：R_t = 1.23 min ; MS (ESIpos):m/z = 462 $[M+H]^+$
[5926]	475		1-甲基-2-氧代-4-{4-[3-(吡啶-3-基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由中间体 207 和中间体 252 类似于实施例 52 制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.03-2.21 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 2H), 3.21 (br t, 2H), 3.36-3.47 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 7.32 (t, 1H), 7.47-7.57 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 3H), 7.93 (dd, 1H), 8.39 (dt, 1H), 8.80 (dd, 1H), 9.20 (d, 1H). . LC-MS （方法 2）：R_t = 0.90 min ; MS (ESIpos):m/z = 431 $[M+H]^+$

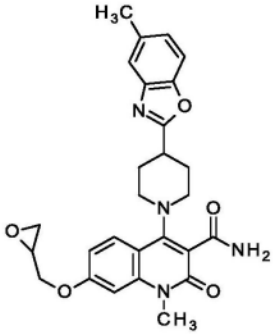
[5927]

476		4-{4-[4-(3-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由中间体211和中间体252类似于实施例52制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.03 (qd, 2H), 2.22 (br d, 2H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.42 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.92 (ddd, 1H), 7.29-7.41 (m, 2H), 7.47-7.59 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.06 (s, 1H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.19 min；MS (ESIpos):m/z = 475 $[M+H]^+$
477		4-{4-[4-(2-甲氧基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由中间体212和中间体252类似于实施例52制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 1.96-2.12 (m, 2H), 2.22 (br d, 2H), 3.16-3.29 (m, 3H), 3.42 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.05 (td, 1H), 7.15

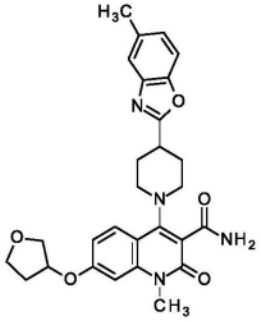
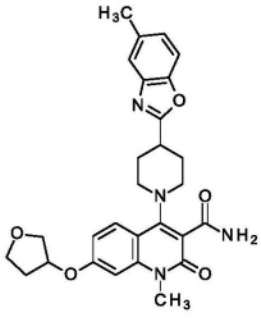
					(dd, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.23 min ; MS (ESIpos):m/z = 475 $[M+H]^+$
[5928]	478		1-甲基-4-{4-[4-(4-甲基苯基)-1,3-噻唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由中间体 213 和中间体 252 类似于实施例 52 制备。	^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6):δ [ppm]= 2.03 (qd, 2H), 2.21 (br d, 2H), 2.30-2.38 (m, 3H), 3.15-3.31 (m, 3H), 3.42 (br d, 2H), 3.59 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.84-7.90 (m, 2H), 7.92-7.97 (m, 1H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.28 min ; MS

[5929]

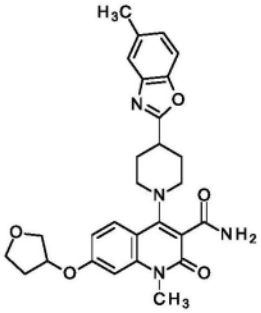
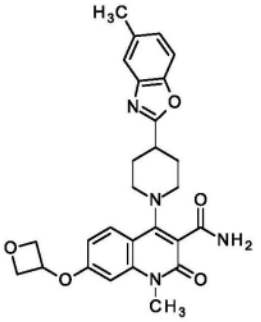
				(ESIpos):m/z = 459 $[M+H]^+$
479		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂-4-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例382类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.58-1.69 (m, 2H) 1.99-2.14 (m, 4H) 2.15-2.24 (m, 2H) 2.40-2.46 (m, 3H) 3.13-3.25 (m, 3H) 3.35-3.41 (m, 2H) 3.48-3.54 (m, 2H) 3.54-3.54 (m, 1H) 3.55-3.59 (m, 3H) 3.82-3.93 (m, 2H) 4.75-4.87 (m, 1H) 6.92-7.07 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.36-7.47 (m, 1H) 7.50-7.53 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.60-7.66 (m, 1H) 7.79-7.85 (m, 1 H).
480		7-(2-甲氧基乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代	由实施例383类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.14 (m, 2H) 2.15-2.26 (m, 2H) 2.40-2.46 (m, 3H) 3.11-3.26 (m, 3H) 3.51-3.61 (m, 3H) 3.67-3.74 (m,

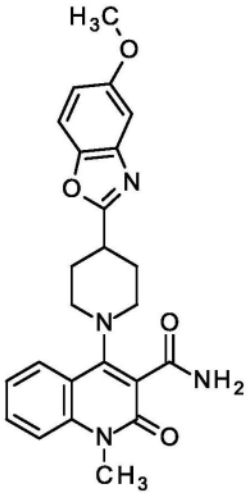
			-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺		2H) 4.21-4.30 (m, 2H) 6.88-7.00 (m, 2H) 7.15-7.24 (m, 1H) 7.37-7.47 (m, 1H) 7.50-7.54 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 7.77-7.86 (m, 1H).
[5930]	481		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-{[环氧乙烷-2-基]甲氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例384类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.15 (m, 2H) 2.15-2.27 (m, 2H) 2.40-2.45 (m, 3H) 2.73-2.81 (m, 1H) 2.83-2.92 (m, 1H) 3.11-3.24 (m, 3H) 3.37-3.42 (m, 2H) 3.53-3.59 (m, 3H) 3.91-4.06 (m, 1H) 4.46-4.54 (m, 1H) 6.90-7.04 (m, 2H) 7.11-7.24 (m, 1H) 7.40-7.47 (m, 1H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.61-7.71 (m, 1H) 7.78-7.88 (m, 1H).

[5931]

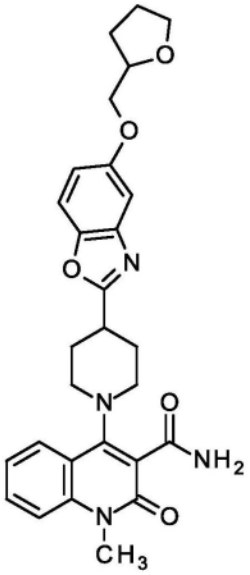
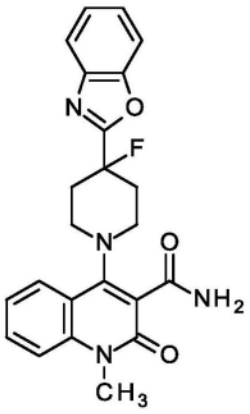
482		(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例379类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.97-2.13 (m, 3H) 2.14-2.24 (m, 2H) 2.24-2.36 (m, 1H) 2.41-2.45 (m, 3H) 3.13-3.26 (m, 3H) 3.51-3.61 (m, 3H) 3.73-3.81 (m, 1H) 3.82-3.91 (m, 2H) 3.91-3.99 (m, 1H) 5.18-5.34 (m, 1H) 6.83-7.03 (m, 2H) 7.12-7.25 (m, 1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.60-7.70 (m, 1H) 7.80-7.88 (m, 1 H).
483		(-)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，对映	由实施例380类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.97-2.32 (m, 6H) 3.14-3.26 (m, 3H) 3.51-3.61 (m, 3H) 3.70-4.00 (m, 4H) 5.18-5.31 (m, 1H) 6.85-6.99 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.38-7.47 (m, 1H) 7.49-7.54 (m,

[5932]

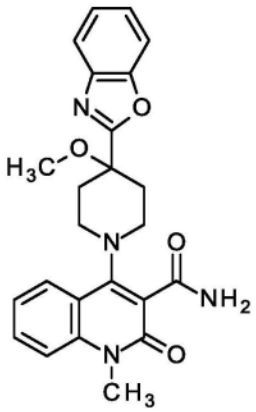
		异构体 1		1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.60-7.68 (m, 1H) 7.79-7.88 (m, 1 H). 旋光度：$[\alpha]_D$ = -5.6° (c = 6 mg/mL，氯仿)。
484		(+)-1-甲基 -4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑 -2-基)哌啶-1-基]-2- 氧代 -7-[(氧杂环戊烷-3- 基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，对映异构体 2	由实施例 381 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.97-2.32 (m, 6H) 3.14-3.26 (m, 3H) 3.51-3.61 (m, 3H) 3.70-4.00 (m, 4H) 5.18-5.31 (m, 1H) 6.85-6.99 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 1H) 7.38-7.47 (m, 1H) 7.49-7.54 (m, 1H) 7.55-7.60 (m, 1H) 7.60-7.68 (m, 1H) 7.79-7.88 (m, 1 H). 旋光度：$[\alpha]_D$ = +4.1° (c = 5 mg/mL，氯仿)。
485		1-甲基 -4-[4-(5- 甲基-1,3-苯并噁唑 -2-基)哌啶 -1-基]-7-[(氧杂	由实施例 385 类似于 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.14 (m, 3H) 2.14-2.24 (m, 2H) 2.38-2.45 (m, 3H) 3.11-3.25 (m,

			环丁烷-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺		3H) 3.47-3.64 (m, 3H) 4.44-4.69 (m, 2H) 4.73-5.06 (m, 2H) 5.39-5.57 (m, 1H) 6.67-6.92 (m, 2H) 7.10-7.28 (m, 1H) 7.37-7.46 (m, 1H) 7.46-7.53 (m, 1H) 7.54-7.60 (m, 1H) 7.60-7.71 (m, 1H) 7.77-7.91 (m, 1 H).
[5933]	486		4-[4-(5-甲氧基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 386 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.16 (m, 2H) 2.17-2.27 (m, 2H) 3.15-3.26 (m, 3H) 3.37 (br s, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.80 (s, 3H) 6.92-6.98 (m, 1H) 7.23-7.35 (m, 2H) 7.46-7.56 (m, 2H) 7.57-7.72 (m, 3H) 7.87-7.97 (m, 1 H).

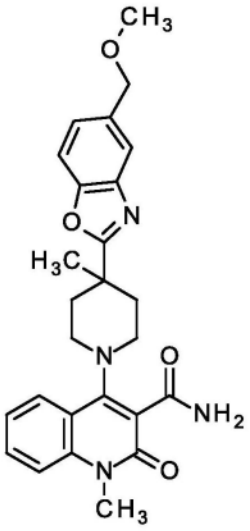
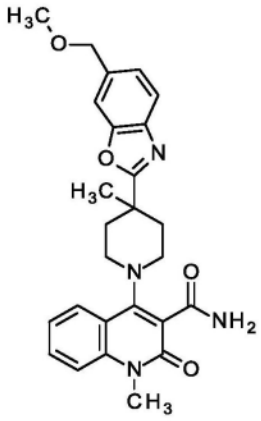
[5934]

487		1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[(氧杂环戊烷-2-基)甲氧基]-1,3-苯并噁唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例387类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.58-1.76 (m, 1H) 1.77-1.95 (m, 2H) 1.95-2.15 (m, 3H) 2.16-2.26 (m, 2H) 3.11-3.25 (m, 3H) 3.35-3.44 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.64-3.73 (m, 1H) 3.76-3.84 (m, 1H) 3.91-4.04 (m, 2H) 4.12-4.22 (m, 1H) 6.90-6.99 (m, 1H) 7.23-7.36 (m, 2H) 7.44-7.55 (m, 2H) 7.59 (d, 3H) 7.89-7.97 (m, 1 H).
488		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-氟哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例389类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.42-2.72 (m, 4H) 3.23-3.32 (m, 1H) 3.41-3.50 (m, 1H) 3.60 (s, 1H) 7.29-7.34 (m, 1H) 7.42-7.49 (m, 1H) 7.50-7.57 (m, 1H) 7.61-7.67 (m, 1H) 7.69-7.75 (m, 1H) 7.83-7.89 (m, 1H) 7.97 (dd, 1 H).

[5935]

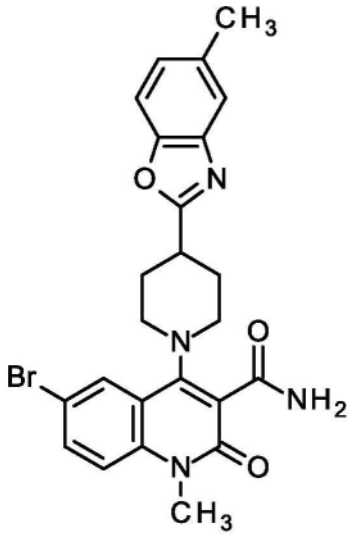
				LC-MS（方法 2）：R_t = 1.04 min；MS（ESIneg）：m/z = 419 $[M-H]^-$
489		4-[4-(1,3-苯并噁唑-2-基)-4-甲氧基哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 390 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.29-2.38 (m, 2H) 2.42-2.48 (m, 2H) 3.11 (s, 3H) 3.13-3.22 (m, 2H) 3.37-3.45 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 7.28-7.32 (m, 1H) 7.41-7.53 (m, 4H) 7.60-7.67 (m, 2H) 7.79-7.85 (m, 2H) 7.93 (dd, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.07 min；MS (ESIpos):m/z = 433 $[M+H]^+$

[5936]

490		4-{4-[5-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例391类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.47 (s, 3H) 1.89-2.09 (m, 2H) 3.03-3.17 (m, 2H) 3.30 (s, 4H) 3.57 (s, 3H) 4.52 (s, 2H) 7.25-7.37 (m, 2H) 7.37-7.44 (m, 1H) 7.48-7.53 (m, 1H) 7.54-7.59 (m, 1H) 7.69 (s, 3H) 7.90-8.03 (m, 1 H).
491		4-{4-[6-(甲氧基甲基)-1,3-苯并噁唑-2-基]-4-甲基哌啶-1-基}-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例392类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.42-1.50 (m, 3H) 1.94-2.07 (m, 2H) 3.05-3.17 (m, 2H) 3.26-3.32 (m, 5H) 3.57 (s, 3H) 4.53 (s, 2H) 7.25-7.36 (m, 2H) 7.38-7.46 (m, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.55-7.59 (m, 1H) 7.66 (d, 2H) 7.71 (d, 1H) 7.93 (d, 1 H).

[5937] 实施例492

[5938] 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

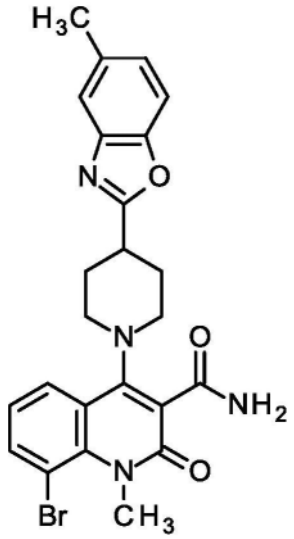
[5939] 

[5940] 将350mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例396),41mg乙酸钯(II)和217mg乙醛肟在15mL乙醇中在80℃下搅拌2h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%)纯化,得到130mg标题化合物。

[5941] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.96-2.12(m,2H)2.18-2.28(m,2H)2.42(s,3H)3.09-3.27(m,3H)3.57(s,3H)7.10-7.22(m,1H)7.45-7.61(m,4H)7.71-7.82(m,2H)7.93-8.01(m,1H).

[5942] 实施例493

[5943] 8-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5944] 

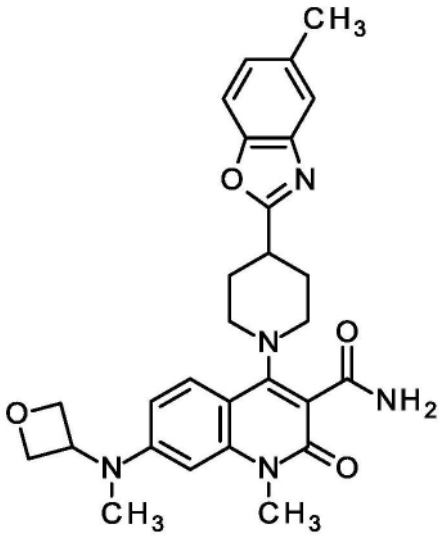
[5945] 将5.88mg乙酸钯(II)(26.2μmol)加入到50mg 8-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(105μmol,实施例397)和64μl乙醛肟(1.0mmol,CAS 107-29-9)在1.6mL乙醇中的悬浮液中,并在氮气氛下在80℃下搅拌过夜。由于不完全转化,加入另外两组乙酸钯(II)和乙醛肟,并在80℃下继续搅拌。将反应混合物经硅藻土过滤,用乙醇洗涤并蒸发。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以13%收率获得产物

(6.6mg)。

[5946] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03-2.15(m,2H)2.17-2.25(m,2H)2.42(s,3H)3.13-3.27(m,3H)3.34-3.40(m,2H)3.73(s,3H)7.18(dd,1H)7.24(t,1H)7.49-7.56(m,2H)7.57(d,1H)7.73(d,1H)7.90(dd,1H)7.94(dd,1H).

[5947] 实施例494

[5948] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

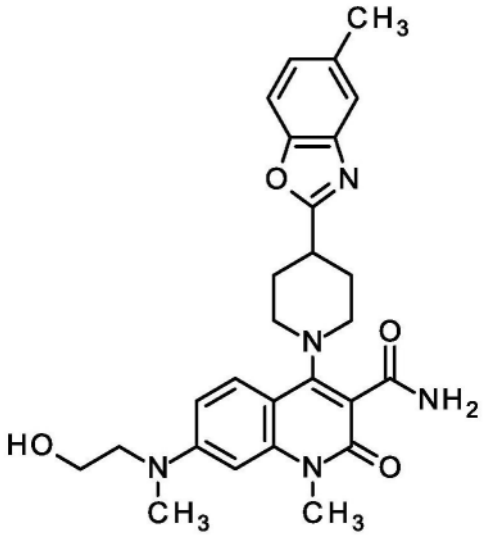
[5949] 

[5950] 将70mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例398),8mg乙酸钯(II)和43mg乙醛肟在3mL乙醇中在90℃下搅拌3h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%),得到50mg标题化合物。

[5951] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.11(m,2H)2.13-2.26(m,2H)2.42(s,3H)3.03(s,3H)3.09-3.22(m,3H)3.54(s,3H)4.66(s,2H)4.84(s,2H)4.90-5.02(m,1H)6.36-6.45(m,1H)6.66-6.73(m,1H)7.14-7.21(m,1H)7.32-7.38(m,1H)7.47-7.54(m,1H)7.54-7.60(m,2H)7.64-7.73(m,1H)

[5952] 实施例495

[5953] 7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

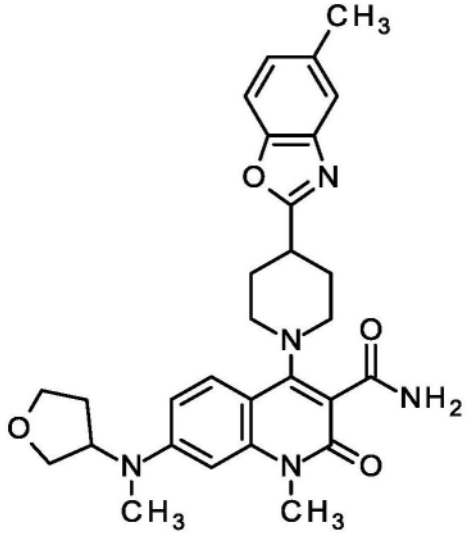
[5954] 

[5955] 将30mg 7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例399),4mg乙酸钯(II)和19mg乙醛肟在3mL乙醇中在90℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%)纯化,得到25mg标题化合物。

[5956] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:1.96-2.12(m,2H)2.14-2.24(m,2H)2.42(s,3H)3.07(s,3H)3.12-3.24(m,3H)3.53(s,5H)3.56-3.66(m,2H)4.69-4.80(m,1H)6.27-6.47(m,1H)6.64-6.82(m,1H)7.08-7.22(m,1H)7.26-7.36(m,1H)7.46-7.54(m,1H)7.57(d,J=8.11Hz,2H)7.62-7.72(m,1H).

[5957] 实施例496

[5958] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[5959] 

[5960] 将40mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例400),4.5mg乙酸钯(II)和48mg乙醛肟在3.8mL乙醇中在90℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲

烷/甲醇梯度0-10%),以得到18mg外消旋1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。将该物质进行手性HPLC分离:仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Cellulose SB 5μ,250x30;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈+0.1体积%二乙胺;等度:60%A+40%B;流量:50mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[5961] 获得6mg标题化合物。

[5962] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.80-1.92(m,1H)2.00-2.13(m,2H)2.14-2.24(m,2H)2.39-2.45(m,3H)2.85-2.96(m,3H)3.11-3.27(m,3H)3.34-3.40(m,2H)3.53-3.58(m,3H)3.59-3.72(m,1H)3.74-3.86(m,2H)3.92-4.04(m,1H)4.68-4.85(m,1H)6.46-6.62(m,1H)6.82-6.96(m,1H)7.12-7.25(m,1H)7.27-7.39(m,1H)7.48-7.63(m,3H)7.64-7.74(m,1H).

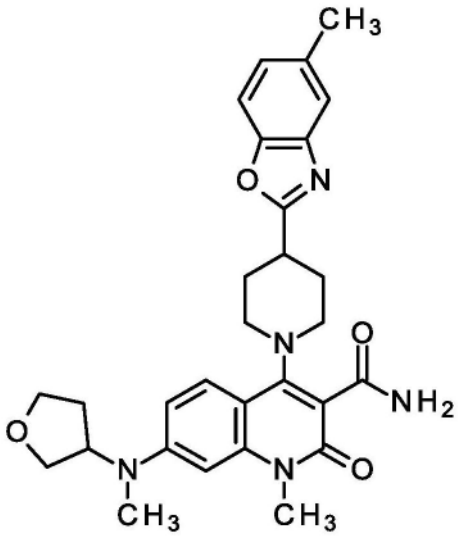
[5963] 分析型手性HPLC:R_t=5.05min

[5964] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SB 3μ,100x4.6;

[5965] 洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[5966] 实施例497

[5967] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[5968] 

[5969] 实施例496中18mg外消旋1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[甲基(氧杂环戊烷-3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺的手性分离得到3mg标题化合物。

[5970] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.80-1.92(m,1H)2.00-2.13(m,2H)2.14-2.24(m,2H)2.39-2.45(m,3H)2.85-2.96(m,3H)3.11-3.27(m,3H)3.34-3.40(m,2H)3.53-3.58(m,3H)3.59-3.72(m,1H)3.74-3.86(m,2H)3.92-4.04(m,1H)4.68-4.85(m,1H)6.46-6.62(m,1H)6.82-6.96(m,1H)7.12-7.25(m,1H)7.27-7.39(m,1H)7.48-7.63(m,3H)7.64-7.74(m,1H).

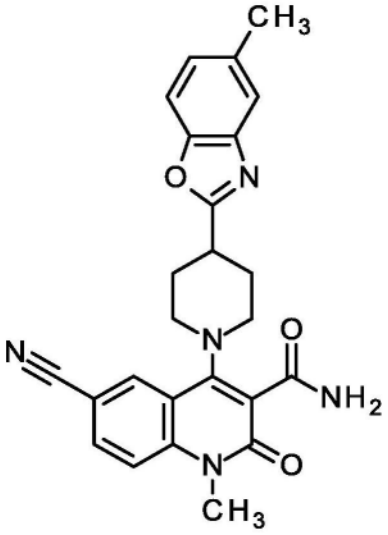
[5971] 分析型手性HPLC:R_t=5.87min

[5972] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SB 3μ,100x4.6;

[5973] 洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[5974] 实施例498

[5975] 6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

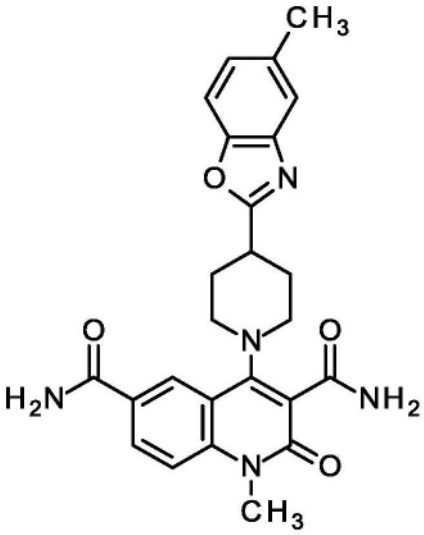
[5976] 

[5977] 将100mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例492),5.3mg氯化钯(π-肉桂基)二聚物(CAS 12131-44-1),28.4mg氰化锌(CAS 557-21-1),5.6mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和0.07mL N,N-二异丙基乙胺于3mL N,N-二甲基乙酰胺中的混合物在120℃下搅拌9小时。此后,加入水并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%),得到40mg标题化合物。

[5978] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.02-2.29(m,4H)2.42(s,3H)3.11-3.27(m,3H)3.61(s,3H)7.12-7.22(m,1H)7.50-7.54(m,1H)7.55-7.62(m,2H)7.66-7.72(m,1H)7.73-7.81(m,1H)8.00-8.07(m,1H)8.23(d,1H).

[5979] 实施例499

[5980] 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二甲酰胺

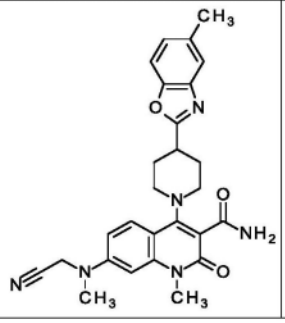
[5981] 

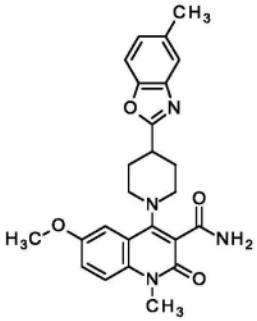
[5982] 将52mg 1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3,6-二腈(实施例403),7mg乙酸钯(II)和72mg乙醛肟在5mL乙醇中在90℃下搅拌4h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到20mg标题化合物。

[5983] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ[ppm]:2.09-2.29(m,4H)2.42-2.45(m,3H)3.16-3.28(m,3H)3.39-3.48(m,2H)3.57-3.65(m,3H)7.10-7.29(m,1H)7.39-7.48(m,1H)7.49-7.66(m,4H)7.68-7.78(m,1H)8.04-8.17(m,2H)8.39-8.46(m,1H).

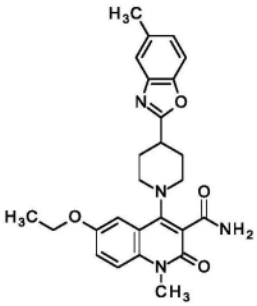
[5984] 表24:如参考制备化合物。

[5985]

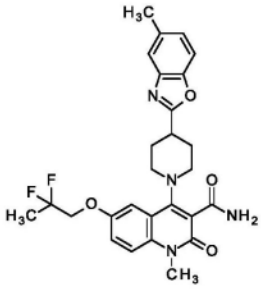
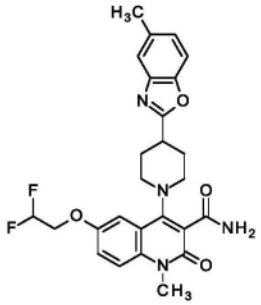
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
500		7-[(氰甲基)(甲基)氨基]-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-	由实施例401类似于实施例450制备。	^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6)δ ppm 2.03-2.16(m,2H),2.23-2.31(m,

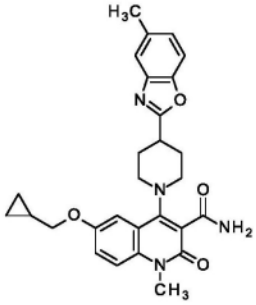
			基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺		2H), 2.42 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.48-3.59 (m, 6H), 3.70-3.79 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 6.37 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (d, 1 H).
[5986]	501		6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例402类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.14 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 3H), 3.36-3.45 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H),

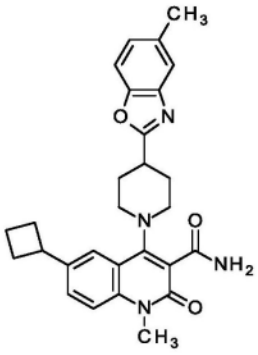
[5987]

				7.46-7.53 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.69 (br s, 1H)
502		6-乙氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例405类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.37 (t, 3H) 1.94-2.11 (m, 2H) 2.24 (br dd, 2H) 2.42 (s, 3H) 3.12-3.27 (m, 3H) 3.35-3.45 (m, 2H) 3.57 (s, 3H) 4.10 (q, 2H) 7.18 (dd, 1H) 7.26 (dd, 1H) 7.33 (d, 1H) 7.47 (d, 2H) 7.50-7.55 (m, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.68 (s, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.18 min；MS (ESIpos):m/z = 461 $[M+H]^+$

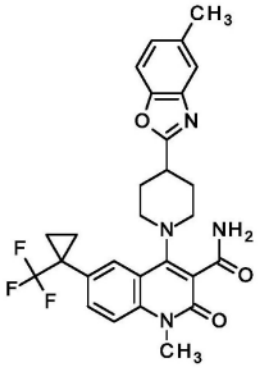
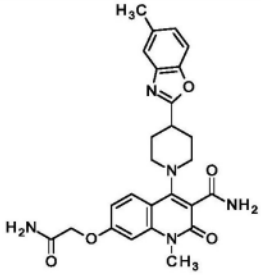
[5988]

503		6-(2,2-二氟丙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例406类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.76 (t, 3H) 2.02-2.15 (m, 2H) 2.19-2.28 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 3.14-3.26 (m, 3H) 3.39 (br d, 2H) 3.58 (s, 3H) 4.39 (t, 2H) 7.15-7.21 (m, 1H) 7.33-7.41 (m, 2H) 7.51 (d, 3H) 7.57 (d, 1H) 7.70 (br s, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.20 min；MS (ESIpos):m/z = 511 $[M+H]^+$
504		6-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例407类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.14 (m, 2H) 2.20-2.28 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 3.13-3.26 (m, 3H) 3.39 (br d, 2H) 3.58 (s, 3H)

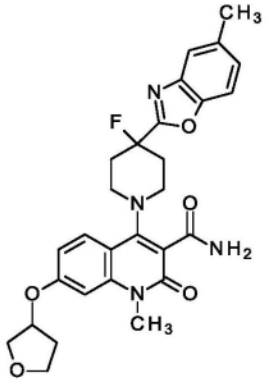
					4.42 (td, 2H) 6.26-6.60 (m, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.33-7.40 (m, 2H) 7.51 (d, 3H) 7.57 (d, 1H) 7.70 (s, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.14 min；MS (ESIpos):m/z = 497 $[M+H]^+$
[5989]	505		6-(环丙基甲氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 408 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 0.31-0.38 (m, 2H) 0.52-0.64 (m, 2H) 1.94-2.12 (m, 3H) 2.19-2.27 (m, 2H) 2.42 (s, 3H) 3.13-3.27 (m, 3H) 3.36-3.42 (m, 2H) 3.57 (s, 3H) 3.90 (d, 2H) 7.18 (dd, 1H) 7.28 (dd, 1H) 7.33 (d, 1H) 7.43-7.50 (m, 2H) 7.52 (s, 1H)

					7.57 (d, 1H) 7.68 (br s, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.25 min；MS (ESIpos):m/z = 487 $[M+H]^+$
[5990]	506		6-环丁基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 409 类似于实施例 450 制备。	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.85 (s, 1H) 1.93-2.07 (m, 2H) 2.08-2.17 (m, 3H) 2.21-2.28 (m, 2H) 2.31-2.40 (m, 2H) 2.43 (s, 3H) 3.15-3.28 (m, 3H) 3.40 (br d, 2H) 3.57 (s, 3H) 3.64 (quin, 1H) 7.19 (dd, 1H) 7.44-7.49 (m, 2H) 7.49-7.54 (m, 2H) 7.58 (d, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.70 (d, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.36 min；MS

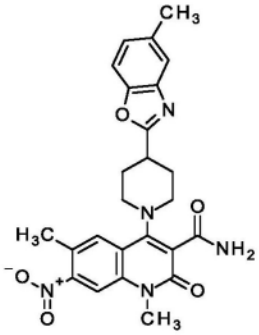
[5991]

				(ESIpos):m/z = 471 $[M+H]^+$
507		1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例412类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.19 (br s, 2H) 1.38-1.44 (m, 2H) 1.99-2.11 (m, 2H) 2.26 (br dd, 2H) 2.43 (s, 3H) 3.15-3.27 (m, 3H) 3.40 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 7.19 (dd, 1H) 7.48-7.56 (m, 3H) 7.58 (d, 1H) 7.64-7.71 (m, 2H) 7.96 (d, 1 H). LC-MS（方法2）：R_t = 1.31 min；MS (ESIpos):m/z = 525 $[M+H]^+$
508		7-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-	由实施例413类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.02-2.15 (m, 3H), 2.16-2.26 (m,

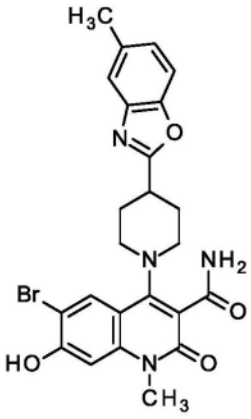
[5992]

		基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺		2H), 2.42 (s, 3H), 3.12-3.26 (m, 3H), 3.55 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.64-4.66 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.15-7.21 (m, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.84 (d, 1 H). LC-MS (方法 2): R_t = 0.92 min; MS (ESIpos):m/z = 490 $[M+H]^+$
509		4-[4-氟-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲	由实施例 417 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.97-2.06 (m, 1H) 2.24-2.35 (m, 1H) 2.39-2.47 (m, 5H) 2.54-2.65 (m, 1H) 3.25 (br s,

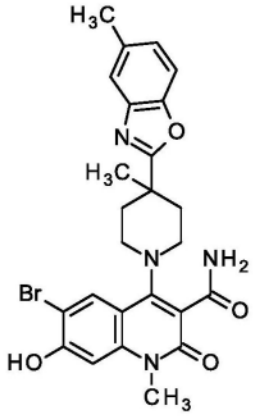
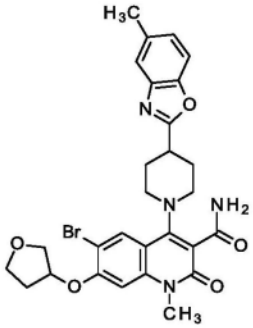
[5993]

		酰胺		2H) 3.43 (br s, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.78 (br d, 1H) 3.82-3.91 (m, 2H) 3.93 (d, 1H) 5.25 (dd, 1H) 6.89-6.94 (m, 2H) 7.32 (dd, 1H) 7.47 (br s, 1H) 7.61-7.68 (m, 2H) 7.71 (d, 1H) 7.88 (d, 1 H). LC-MS（方法 1）：R_t = 1.12 min；MS (ESIpos):m/z = 521 $[M+H]^+$
510		1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-硝基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 421 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.06-2.18 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 6H), 3.35-3.43 (m, 2H), 7.19 (dd, 1H), 7.51-7.54

[5994]

				(m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.81 (br d, 1H), 7.94-7.99 (m, 2 H).
511		6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 422 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.96-2.08 (m, 2H) 2.22 (br dd, 2H) 2.42 (s, 3H) 3.12-3.26 (m, 3H) 3.46-3.51 (m, 3H) 6.95 (s, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.45 (br s, 1H) 7.51-7.54 (m, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 11.09-11.18 (m, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 0.68 min；MS (ESIpos):m/z = 511 $[M+H]^+$

[5995]

512		6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例423类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.45 (s, 3H) 1.85-2.00 (m, 2H) 2.37-2.47 (m, 5H) 3.07 (br t, 2H) 3.22-3.30 (m, 2H) 3.46 (s, 3H) 6.94 (s, 1H) 7.16-7.21 (m, 1H) 7.37 (br s, 1H) 7.54 (s, 2H) 7.59 (d, 1H) 7.92 (s, 1H) 11.12 (s, 1 H).
513		(rac)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例424类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.10 (m, 3H) 2.17-2.26 (m, 2H) 2.33 (s, 2H) 2.42 (s, 4H) 3.13-3.25 (m, 3H) 3.60 (s, 3H) 3.78-3.85 (m, 1H) 3.85-3.92 (m, 2H) 3.95-4.04 (m, 1H) 5.39-5.44

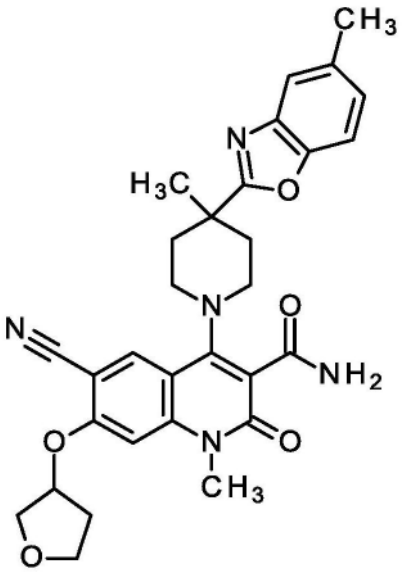
[5996]

				(m, 1H) 7.01 (s, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.51-7.54 (m, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.67 (br s, 1H) 7.98 (s, 1 H). LC-MS (方法 1): R_t = 1.21 min ; MS (ESIpos):m/z = 581 $[M+H]^+$

[5997] 实施例514

[5998] (rac)-6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[5999]



[6000] 在氮气氛下,将23μl 3-溴四氢呋喃(240μmol)加入到6-氰基-7-羟基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(95.0mg,201μmol,中间体286)和131mg碳酸铯(403μmol)在3.3mL DMF中的悬浮液中,并在85℃下搅拌过夜。由于不完全转化,加入另一个1.2当量3-溴四氢呋喃,并在85℃下继续搅拌。加入水和乙酸乙酯,并将水层用乙酸乙酯萃取3次。将有机层用盐水洗涤,经防水过滤器过滤并将溶剂蒸发。通过RP-HPLC纯化粗产物,并以63mg收率得到产物。

[6001] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.97-2.11(m,3H)2.30-2.39(m,1H)2.42(s,3H)3.07(br t,2H)3.23-3.30(m,2H)3.59(s,3H)3.81(br td,1H)3.87-4.00(m,3H)5.48(br dd,1H)7.02(s,1H)7.18(dd,1H)7.45(br s,1H)7.53(s,1H)7.59(d,2H)8.13(s,1H).

[6002] (信号与DMSO信号部分重叠)。

[6003] LC-MS(方法1):R_t=1.13min;MS(ESIpos):m/z=542[M+H]$^+$

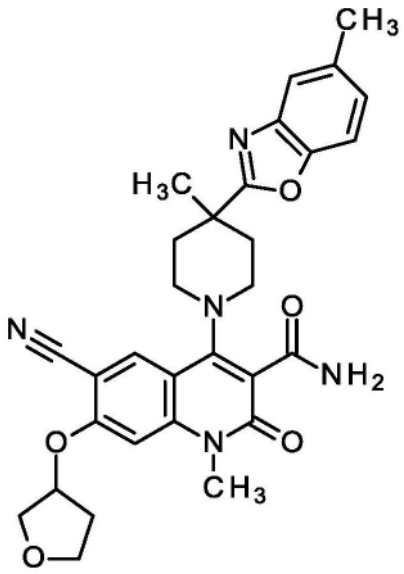
[6004] 通过制备型手性HPLC将37mg标题化合物分离为对映异构体:

[6005] 仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Cellulose SC 10μ,250x50;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;梯度:;流量:150mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6006] 得到13.7mg对映体1(实施例515)和13.5mg对映体2(实施例516)。

[6007] 实施例515

[6008] 6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6009] 

[6010] 外消旋标题化合物的制备参见实施例514。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例514)分离对映异构体,得到13.7mg标题化合物。

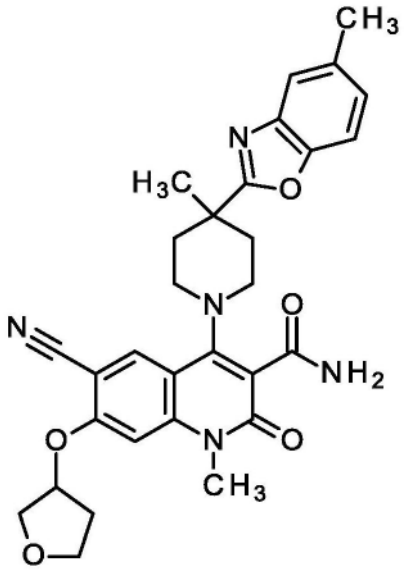
[6011] 分析型手性HPLC:R_t=5.32min。

[6012] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;梯度:;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6013] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.97-2.11(m,3H)2.30-2.39(m,1H)2.42(s,3H)3.07(br t,2H)3.23-3.30(m,2H)3.59(s,3H)3.81(br td,1H)3.87-4.00(m,3H)5.48(br dd,1H)7.02(s,1H)7.18(dd,1H)7.45(br s,1H)7.53(s,1H)7.59(d,2H)8.13(s,1H).

[6014] 实施例516

[6015] 6-氰基-1-甲基-4-[4-甲基-4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6016] 

[6017] 外消旋标题化合物的制备参见实施例514。通过制备型手性HPLC(方法参见实施例514)分离对映异构体,得到13.5mg标题化合物。

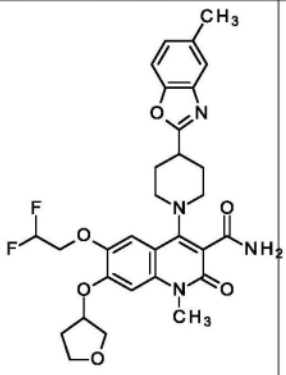
[6018] 分析型手性HPLC:R_t=6.23min。

[6019] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;梯度:;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

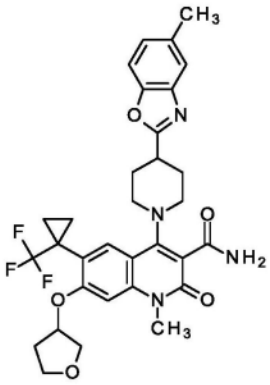
[6020] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.97-2.11(m,3H)2.30-2.39(m,1H)2.42(s,3H)3.07(br t,2H)3.23-3.30(m,2H)3.59(s,3H)3.81(br td,1H)3.87-4.00(m,3H)5.48(br dd,1H)7.02(s,1H)7.18(dd,1H)7.45(br s,1H)7.53(s,1H)7.59(d,2H)8.13(s,1H).

[6021] 表25:如参考制备化合物。

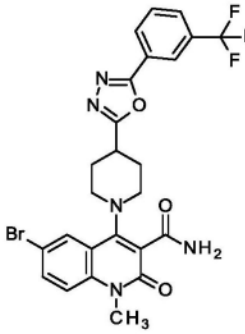
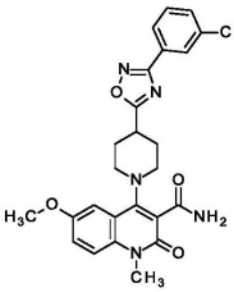
[6022]

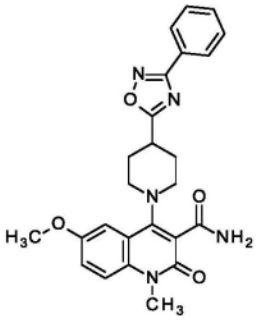
实施例	结构	IUPAC 名称	原料	分析
517		(rac)-6-(2,2-二氟乙氧基)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 430 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.13 (m, 3H) 2.19-2.26 (m, 2H) 2.27-2.35 (m, 1H) 2.42 (s, 3H) 3.19 (br d, 3H) 3.38 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.79 (br d, 1H) 3.85-3.91 (m, 2H) 3.93 (d, 1H) 4.35 (d, 2H) 5.28-5.35 (m, 1H) 6.24-6.55 (m, 1H) 6.98 (s, 1H) 7.18 (dd, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.44 (br s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.57 (d, 1H) 7.63 (br s, 1 H). LC-MS（方法 2）：R_t = 1.13 min；MS (ESIpos):m/z =

[6023]

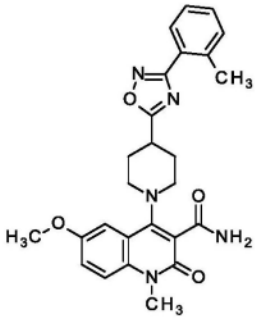
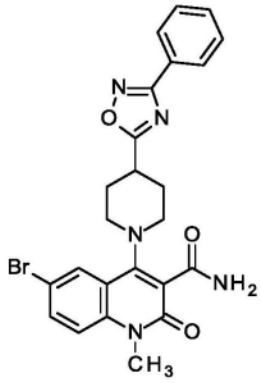
				583 $[M+H]^+$
518		(rac)-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例434类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.07 (br s, 2H) 1.35-1.42 (m, 2H) 1.96-2.10 (m, 3H) 2.21-2.31 (m, 3H) 2.42 (s, 3H) 3.15-3.27 (m, 3H) 3.38 (br d, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.80-3.88 (m, 3H) 4.02 (dd, 1H) 5.39 (br t, 1H) 6.88 (s, 1H) 7.19 (dd, 1H) 7.45 (br d, 1H) 7.53 (s, 1H) 7.58 (d, 1H) 7.63 (br s, 1H) 7.84 (s, 1 H). LC-MS（方法1）：R_t = 1.30 min；MS (ESIpos):m/z = 611 $[M+H]^+$

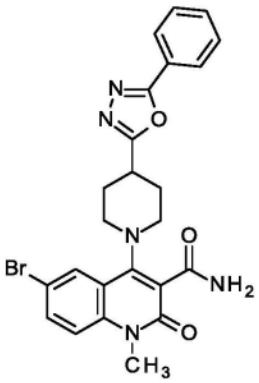
[6024]

519		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-(4-{5-[3-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}哌啶-1-基)-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例435类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.08 (m, 2H) 2.21-2.31 (m, 2H) 3.12-3.25 (m, 2H) 3.34-3.44 (m, 4H) 3.35-3.44 (m, 2H) 3.36-3.41 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 7.51 (d, 1H) 7.56 (bs, 1H) 7.75 (bs, 1H) 7.79 (dd, 1H) 7.87 (t, 1H) 7.96 (d, 1H) 8.00-8.07 (m, 1H) 8.26-8.31 (m, 1H) 8.32-8.37 (m, 1 H).
520		6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(3-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代	由实施例436类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.14 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.14-3.25

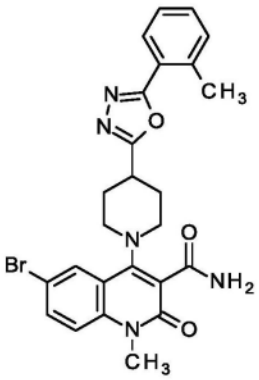
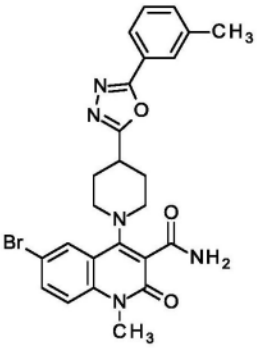
			-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺		(m, 2H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.40-7.51 (m, 4H), 7.68-7.74 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 2 H).
[6025]	521		6-甲氧基-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例437类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.15 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.34-3.44 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 8.02-8.06 (m, 2 H).

[6026]

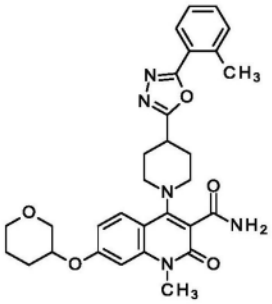
522		6-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例438类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.15 (m, 2H), 2.22-2.31 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 7.28 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.36-7.53 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.95 (dd, 1 H).
523		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(3-苯基-1,2,4-噁二唑-5-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例440类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.01-2.14 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.14-3.24 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 4H),

					7.71-7.76 (m, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.04 (dd, 2 H).
[6027]	524		6-溴-1-甲基-2-氧代-4-[4-(5-苯基-1,3,4-噁二唑-2-基)哌啶-1-基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例 441 类似于实施例 450 制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.98-2.11 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 2H), 3.14-3.23 (m, 2H), 3.24-3.31 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 7.51 (d, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.73-7.76 (m, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.03 (dd, 2 H).

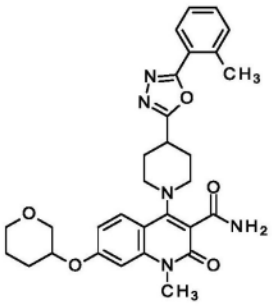
[6028]

525		6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例442类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.03-2.10 (m, 3H) 2.22-2.31 (m, 2H) 2.63 (s, 3H) 3.14-3.24 (m, 2H) 3.28-3.32 (m, 1H) 3.35-3.42 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 7.36-7.54 (m, 4H) 7.54-7.59 (m, 1H) 7.74 (bs, 1H) 7.78 (dd, 1H) 7.90-7.95 (m, 1H) 7.96 (d, 1 H).
526		6-溴-1-甲基-4-{4-[5-(3-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例443类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 2.00-2.10 (m, 4H) 2.21-2.30 (m, 2H) 2.41 (s, 3H) 3.14-3.23 (m, 2H) 3.24-3.30 (m, 1H) 3.35-3.43 (m, 2H) 3.57 (s, 3H)

[6029]

				7.42-7.59 (m, 4H) 7.72-7.87 (m, 4H) 7.95-7.99 (m, 1 H).
527		1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-7-[(氧杂-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，对映异构体1	rac-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-7-{[氧杂-3-基]氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺由实施例446类似于实施例450制备。手性分离：仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5μ，250x30；洗脱剂 A：甲基叔丁基醚	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.13 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 5H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.85 (dd, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H)

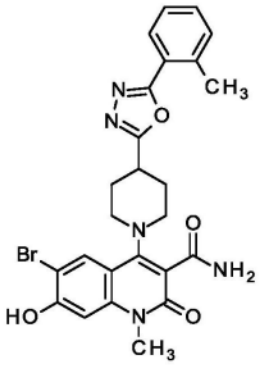
[6030]

			+0.1 体积%二乙胺；洗脱剂 B：乙腈+0.1 体积%二乙胺；等度：70%A+30%B；流速：50 mL/min；温度：25℃；UV：254 nm	手性分析型 HPLC：R_t = 4.78 min，仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3μ，100x4.6；洗脱剂 A：甲基叔丁基醚+0.1 体积%二乙胺；洗脱剂 B：乙腈；等度：70%A+30%B；流量：1.4 mL/min；温度：25℃；UV：254 nm
528		1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-7-[(氧杂-3-基)氧基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺，对映异构体 2	rac-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-7-{[氧杂-3-基]氧基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺由实施例 446 类似于实施例 450	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.13 (m, 3H), 2.16-2.26 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.13-3.23 (m, 2H), 3.23-3.30 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 3H), 3.51-3.60 (m, 5H), 3.60-3.68 (m, 1H), 3.85

[6031]

			制备。手性分离：仪器：PrepCon Labomatic HPLC；柱：YMC Cellulose SB 5μ，250x30；洗脱剂 A：甲基叔丁基醚+0.1 体积%二乙胺；洗脱剂 B：乙腈+0.1 体积%二乙胺；等度：70%A+30%B；流量：50mL/min；温度：25℃；UV：254 nm	(dd, 1H), 4.59-4.67 (m, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.48-7.54 (m, 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H) 手性分析型 HPLC：R_t = 6.03 min，仪器：Waters Alliance 2695；柱：YMC Cellulose SB 3μ，100x4.6；洗脱剂 A：甲基叔丁基醚+0.1 体积%二乙胺；洗脱剂 B：乙腈；等度：70%A+30%B；流量：1.4 mL/min；温度：25℃；UV：254 nm

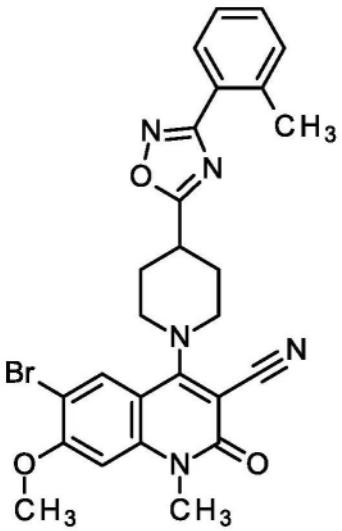
[6032]

529		6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[5-(2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺	由实施例445类似于实施例450制备。	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm 1.99-2.09 (m, 2H) 2.19-2.29 (m, 2H) 2.62-2.63 (s, 3H) 3.13-3.23 (m, 3H) 3.47-3.54 (m+s, 4H) 6.91-6.99 (m, 1H) 7.38-7.56 (m, 5H) 7.62-7.68 (m, 1H) 7.89-7.97 (m, 2 H). LC-MS (方法 2): R_t = 0.64 min ; MS (ESIpos):m/z = 538 $[M+H]^+$

[6033] 实施例530

[6034] 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6035]

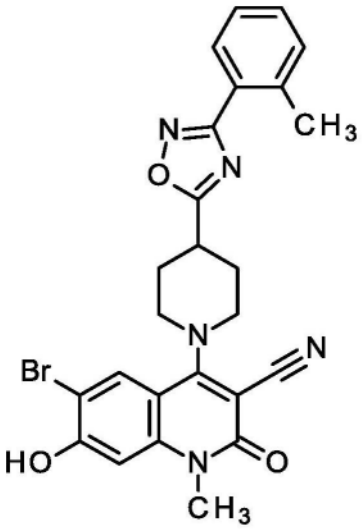


[6036] 将500mg 6-溴-4-氯-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体264),545mg 4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶与三氟乙酸的盐(中间体248)和0.43mL三乙胺在27mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌5h。此后,加入水并用二氯甲烷萃取反应。将有机相用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%)。得到160mg标题化合物。

[6037] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.17(m,5H)2.27-2.36(m,2H)2.54-2.60(m,3H)3.48-3.69(m,6H)3.73-3.90(m,2H)3.98-4.13(m,3H)6.89-7.12(m,1H)7.24-7.59(m,3H)7.86-8.01(m,2H)

[6038] 实施例531

[6039] 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

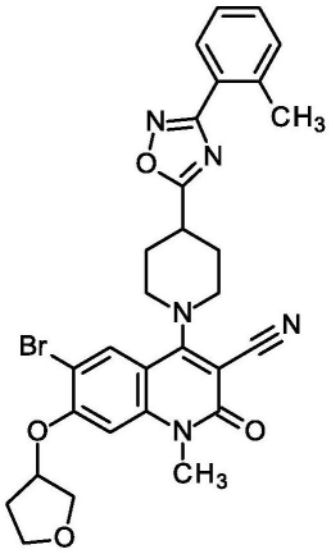
[6040] 

[6041] 在-70℃下向460mg 6-溴-7-甲氧基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例530)于20mL二氯甲烷中的溶液中加入8.6mL三溴化硼溶液(1M于二氯甲烷中)。在1小时内将温度升至室温并在室温下另外搅拌14小时。将反应预先加入到碳酸氢盐水溶液中并用二氯甲烷萃取(2x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。在蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)。得到220mg标题化合物。

[6042] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.05-2.15(m,2H)2.29-2.35(m,2H)2.55-2.61(m,3H)3.44-3.47(m,3H)3.51-3.65(m,4H)3.72-3.82(m,2H)6.83-6.90(m,1H)7.33-7.54(m,3H)7.86-7.91(m,1H)7.92-7.97(m,1H)

[6043] 实施例532

[6044] (rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

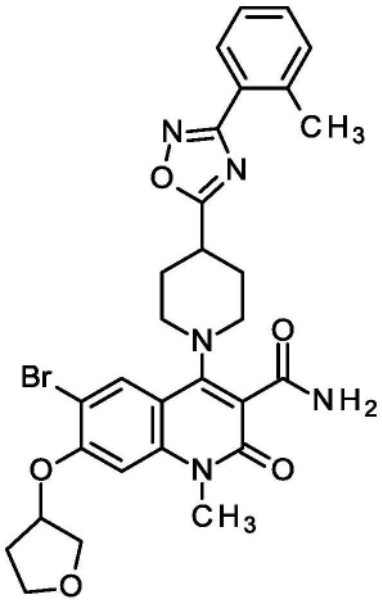
[6045] 

[6046] 将420mg 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例531),789mg碳酸铯和244mg 3-溴四氢呋喃在15mL DMF中的混合物在氩气下在100℃下搅拌7.5小时。加入水,混合物用乙酸乙酯萃取混合物(2x)。将合并的有机层用盐水洗涤,减压蒸发溶剂,并将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-1%),得到290mg标题化合物。

[6047] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.00-2.18(m,H)2.27-2.43(m,3H)2.55-2.59(m,3H)2.63-2.70(m,1H)2.71-2.76(m,1H)2.87-2.91(m,1H)3.51-3.65(m,6H)3.76-3.84(m,3H)3.85-3.93(m,2H)3.95-4.03(m,1H)5.43-5.49(m,1H)6.96-7.02(m,1H)7.35-7.52(m,3H)7.91-7.99(m,2H).

[6048] 实施例533

[6049] (rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6050] 

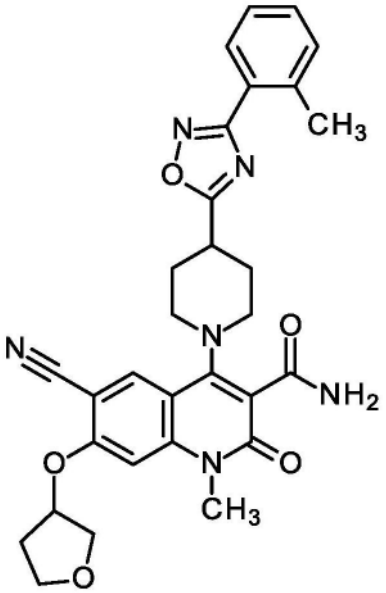
[6051] 将51mg的285mg 6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例532)的溶液

与285mg乙醛肟和45mg氯化三(三苯基膦)铑(I)(CAS 14694-95-2)在10mL甲苯中在110℃下反应20小时。将反应混合物用水乙酸乙酯稀释(2x)并将合并的有机层用盐水洗涤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-3%),得到240mg标题化合物。

[6052] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.97-2.10(m,4H)2.00-2.15(m,4H)2.19-2.36(m,4H)2.56-2.59(m,3H)3.15-3.25(m,2H)3.58-3.64(m,3H)3.75-4.04(m,5H)5.37-5.45(m,1H)6.99-7.04(m,1H)7.34-7.52(m,5H)7.66-7.72(m,1H)7.92-8.02(m,2H).

[6053] 实施例534

[6054] (rac)-6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

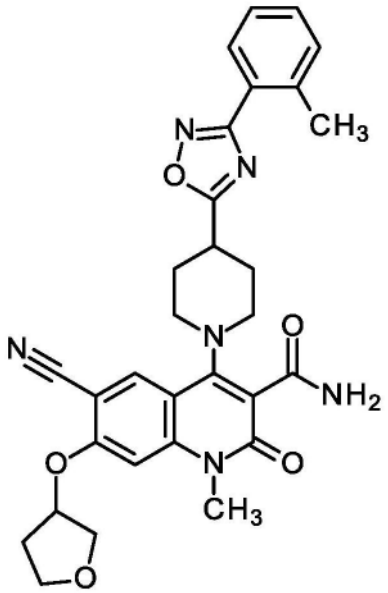
[6055] 

[6056] 将235mg 6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例533),9.5mg氯化钯(π-肉桂基)二聚物(CAS 12131-44-1),51.7mg氰化锌(CAS 557-21-1),10.2mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和0.13mL N,N-二异丙基乙胺于12mL N,N-二甲基乙酰胺中的混合物在120℃下搅拌8小时。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%)得到10mg标题化合物。

[6057] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.03-2.28(m,5H)2.33-2.42(m,1H)2.55-2.60(m,3H)3.13-3.25(m,2H)3.36-3.41(m,2H)3.59-3.65(m,3H)3.77-4.03(m,4H)5.45-5.53(m,1H)7.02-7.06(m,1H)7.35-7.50(m,3H)7.51-7.59(m,1H)7.69-7.75(m,1H)7.92-7.99(m,1H)8.10-8.17(m,1H).

[6058] 实施例535

[6059] 6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6060] 

[6061] 350mg 6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例534)通过手性HPLC分离:

[6062] 仪器:PrepCon Labomatic HPLC-4;柱:YMC Cellulose SC 10μ,250x50;

[6063] 洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:30%A+70%B;流量:130mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6064] 获得140mg标题化合物。

[6065] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.08(m,1H)2.08-2.19(m,2H)2.20-2.28(m,2H)2.57-2.60(m,3H)3.14-3.24(m,2H)3.47-3.54(m,3H)6.85-6.92(m,1H)7.36-7.54(m,4H)7.66-7.73(m,1H)7.93-8.00(m,1H)8.01-8.08(m,1H).

[6066] 旋光度:$[\alpha]_D$=5.17°(c=5mg/mL,氯仿)

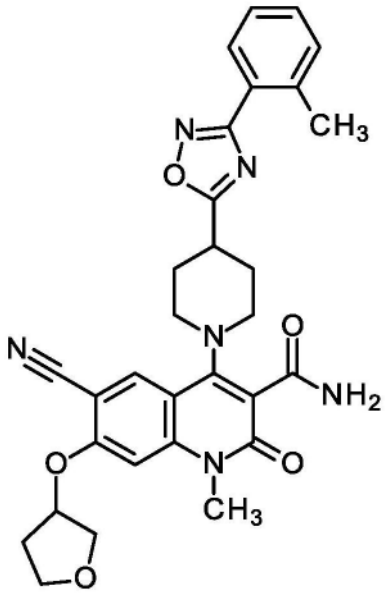
[6067] 分析型手性HPLC:R_t=2.57min

[6068] 仪器:Thermo Fisher UltiMate 3000;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;

[6069] 洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:30%A+70%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6070] 实施例536

[6071] 6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6072] 

[6073] 用实施例535中所述的350mg 6-氰基-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例534)的手性分离,获得140mg标题化合物。

[6074] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.08-2.08(m,1H)2.08-2.19(m,2H)2.20-2.28(m,2H)2.57-2.60(m,3H)3.14-3.24(m,2H)3.47-3.54(m,3H)6.85-6.92(m,1H)7.36-7.54(m,4H)7.66-7.73(m,1H)7.93-8.00(m,1H)8.01-8.08(m,1H).

[6075] 旋光度:$[\alpha]_D$=-3.4°(c=5mg/mL,氯仿)

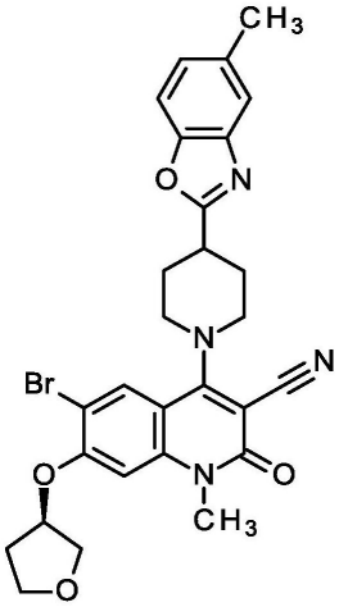
[6076] 分析型手性HPLC:R_t=3.13min

[6077] 仪器:Thermo Fisher UltiMate 3000;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;

[6078] 洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:30%A+70%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6079] 实施例537

[6080] (-)-6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3R)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6081] 

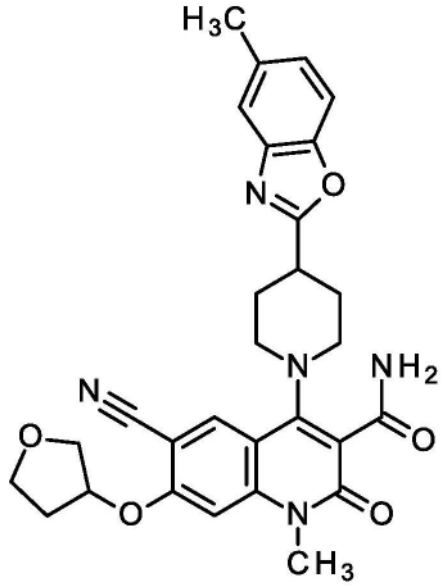
[6082] 向100mg 6-溴-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例422)和80mg三苯基膦在1.1mL二氯甲烷中的悬浮液中加入60μL偶氮二甲酸二异丙酯,然后加入300μL(3S)-氧杂环戊烷-3-醇。将反应混合物在室温下搅拌20小时。向反应混合物中加入水,然后将混合物减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到59mg标题化合物。

[6083] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.00-2.15(m,3H)2.27-2.38(m,3H)2.42(s,3H)3.38-3.48(m,1H)3.54-3.65(m,5H)3.75-3.84(m,3H)3.85-3.93(m,2H)3.95-4.02(m,1H)5.44-5.49(m,1H)7.00-7.00(m,1H)7.17-7.21(m,1H)7.51-7.55(m,1H)7.56-7.61(m,1H)7.96(s,1H)

[6084] 旋光度:$[\alpha]_D$=-6.91°(c=10.2mg/mL,氯仿)。

[6085] 实施例538

[6086] (rac)-6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6087] 

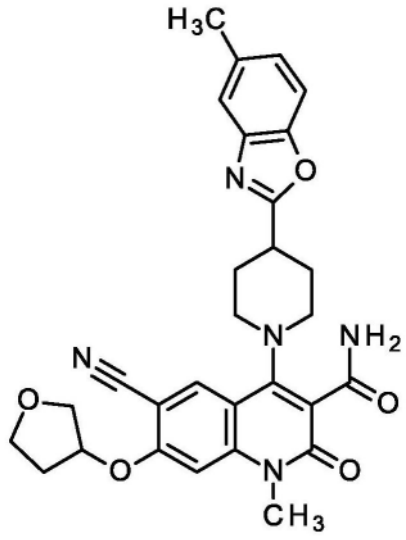
[6088] 将330mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(3RS)-氧杂环戊烷-3-基]氧基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(中间体282),59mg氯化钯(π-肉桂基)二聚物(CAS 12131-44-1),80mg氰化锌(CAS 557-21-1),63mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和0.2mL N,N-二异丙基乙胺于5.6mL N,N-二甲基乙酰胺中的混合物在80℃下搅拌14小时。此后,加入水并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.1体积%甲酸)-梯度)纯化,得到173mg标题化合物。

[6089] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.02-2.26(m,5H),2.29-2.39(m,1H),2.42(s,3H),3.12-3.26(m,3H),3.34-3.40(m,2H),3.61(s,3H),3.81(td,1H),3.86-4.02(m,3H),5.46-5.52(m,1H),7.04(s,1H),7.18(dd,1H),7.50-7.61(m,3H),7.70(s,1H),8.12(s,1H).

[6090] LC-MS(方法1):R_t=1.08min;MS(ESIpos):m/z=528[M+H]$^+$

[6091] 实施例539

[6092] 6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6093] 

[6094] 将170mg 6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧

代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例538)通过手性HPLC分离:仪器:PrepCon Labomatic HPLC-2;柱:YMC Cellulose SC 10μ,250x50;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:70%A+30%B;流量:100mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6095] 得到66mg标题化合物。

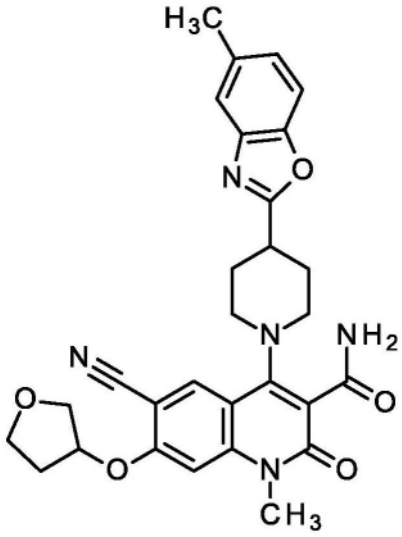
[6096] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.02-2.26(m,5H),2.29-2.39(m,1H),2.42(s,3H),3.12-3.26(m,3H),3.34-3.40(m,2H),3.61(s,3H),3.81(td,1H),3.86-4.02(m,3H),5.46-5.52(m,1H),7.04(s,1H),7.18(dd,1H),7.50-7.61(m,3H),7.70(s,1H),8.12(s,1H).

[6097] 分析型手性HPLC:R_t=4.99min

[6098] 仪器:Thermo Fisher UltiMate 3000;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:70%A+30%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6099] 实施例540

[6100] 6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6101] 

[6102] 用描述于实施例539中的170mg 6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例538)的手性分离,获得61mg标题化合物。

[6103] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.02-2.26(m,5H),2.29-2.39(m,1H),2.42(s,3H),3.12-3.26(m,3H),3.34-3.40(m,2H),3.61(s,3H),3.81(td,1H),3.86-4.02(m,3H),5.46-5.52(m,1H),7.04(s,1H),7.18(dd,1H),7.50-7.61(m,3H),7.70(s,1H),8.12(s,1H).

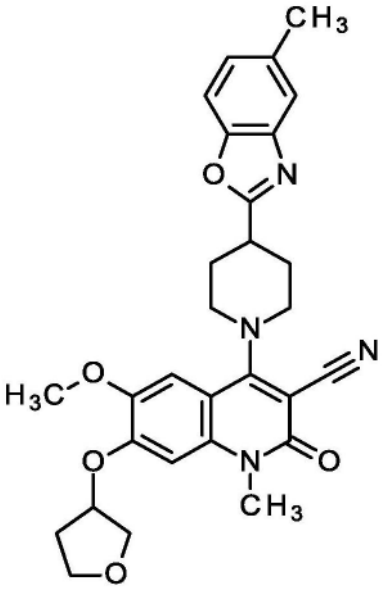
[6104] 分析型手性HPLC:R_t=6.61min

[6105] 仪器:Thermo Fisher UltiMate 3000;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:70%A+30%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6106] 实施例541

[6107] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-

[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[6108] 

[6109] 将260mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例424),33.5mg tBuBrettPhos Pd G3,19mg tBuBrettPhos和179mg碳酸铯在0.16ml甲醇和2.2ml甲苯中的混合物在封闭的小瓶中在氮气氛下在80℃下加热2小时。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤,并将合并的有机层真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%),得到109mg外消旋6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈。通过手性HPLC将该物质分离成对映体:仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Cellulose SC 10μ,250x50;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:50%A+50%B;流量:100mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6110] 由手性HPLC分离,得到38mg标题化合物。

[6111] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.18(m,3H)2.27-2.39(m,3H)2.42(s,3H)3.37-3.47(m,1H)3.51-3.63(m,5H)3.74-3.90(m,8H)3.91-3.99(m,1H)5.35(br dd,1H)6.93(s,1H)7.16-7.20(m,2H)7.50-7.54(m,1H)7.58(d,1H).

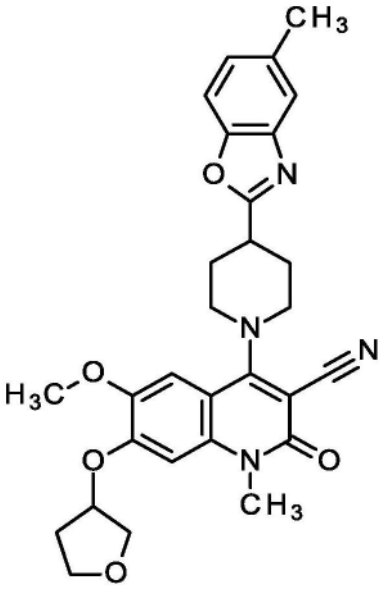
[6112] 旋光度:$[\alpha]_D$=+7.5(c=9.8mg/mL,氯仿)

[6113] 分析型手性HPLC:R_t=3.2min

[6114] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6115] 实施例542

[6116] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[6117] 

[6118] 实施例541所述的手性分离也产生了第二对映异构体。获得38.4mg标题化合物。

[6119] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.18(m,3H)2.27-2.39(m,3H)2.42(s,3H)3.37-3.47(m,1H)3.51-3.63(m,5H)3.74-3.90(m,8H)3.91-3.99(m,1H)5.35(br dd,1H)6.93(s,1H)7.16-7.20(m,2H)7.50-7.54(m,1H)7.58(d,1H)

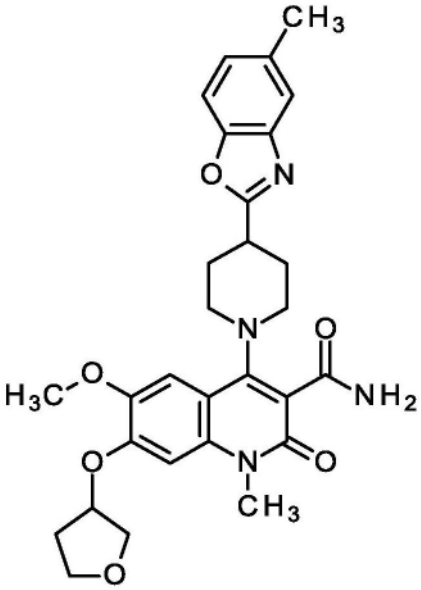
[6120] 旋光度:$[\alpha]_D$=-7.79(c=9.5mg/mL,氯仿)

[6121] 分析型手性HPLC:R_t=2.91min

[6122] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6123] 实施例543

[6124] 6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6125] 

[6126] 将250mg 6-溴-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例424),37.9mg tBuBrettPhos Pd

G3,21.5mg tBuBrettPhos和202mg碳酸铯在0.18mL甲醇和2.5mL甲苯中的混合物在密闭小瓶中在氮气氛下在80℃加热2小时。将混合物用二氯甲烷稀释,经硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤并将合并的有机层真空蒸发。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%),得到181mg外消旋6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈。将该物质与230μL乙醛肟和41.4mg乙酸钯(II)在7.9mL乙醇中在80℃下反应2.5小时。此后,加入相同量的乙醛肟和乙酸钯(II)并将其在80℃下另外搅拌3.5小时。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机层通过防水过滤器过滤并将滤液减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:Chromatorex 125x30mm,10μm流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到149mg外消旋6-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。通过手性HPLC将该物质分离成对映异构体:仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Cellulose SC 10μ,250x50;洗脱剂A:甲基叔丁醚;洗脱剂B:甲醇;等度:70%A+30%B;流量:150mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6127] 由手性HPLC分离得到61mg标题化合物。

[6128] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.98-2.13(m,3H)2.21-2.32(m,3H)2.42(s,3H)3.14-3.25(m,3H)3.35-3.44(m,2H)3.59(s,3H)3.74-3.81(m,1H)3.81-3.91(m,5H)3.91-3.98(m,1H)5.26-5.32(m,1H)6.93(s,1H)7.15-7.21(m,1H)7.30(s,1H)7.38-7.45(m,1H)7.50-7.53(m,1H)7.55-7.59(m,1H)7.62(br s,1H)

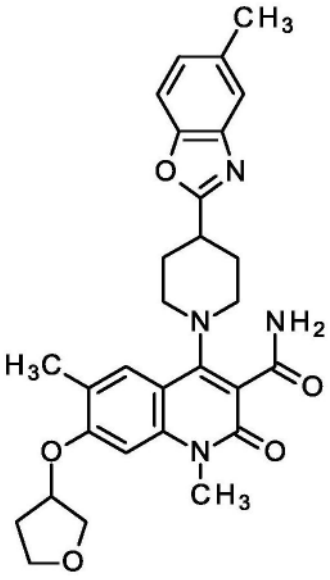
[6129] 旋光度:$[\alpha]_D$=-1.86(c=10.2mg/mL,氯仿)

[6130] 分析型手性HPLC:R_t=4.87min

[6131] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁醚;洗脱剂B:甲醇;等度:70%A+30%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm

[6132] 实施例544

[6133] (rac)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6134] 

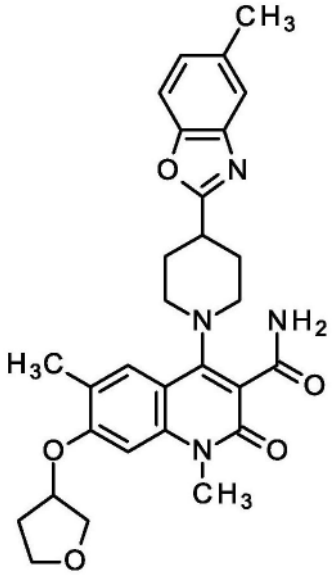
[6135] 将570mg 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例429)与700μL乙醛肟和106mg氯

化三(三苯基膦)铑(I)(CAS 14694-95-2)在34mL甲苯中在110℃下反应72小时。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取(3x),将合并的有机层用盐水洗涤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)纯化,得到318mg标题化合物。

[6136] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99-2.15(m,3H),2.22(s,5H),2.25-2.35(m,1H),2.42(s,3H),3.13-3.25(m,3H),3.36(br d,2H),3.58(s,3H),3.77-3.92(m,3H),3.95-4.01(m,1H),5.28-5.35(m,1H),6.85(s,1H),7.15-7.21(m,1H),7.40(s,1H),7.50-7.53(m,1H),7.55-7.65(m,3H).

[6137] 实施例545

[6138] 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6139] 

[6140] 将310mg 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例544)通过手性HPLC分离:仪器:Sepiatec:制备型SFC$_{10}$0;柱:Chiralpak IA 5μ250x30mm;洗脱剂A:CO_2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:35%B;流量:100mL/min;温度:40℃;BPR:150巴;UV:254nm。获得121mg标题化合物。

[6141] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99-2.15(m,3H),2.22(s,5H),2.25-2.35(m,1H),2.42(s,3H),3.13-3.25(m,3H),3.36(br d,2H),3.58(s,3H),3.77-3.92(m,3H),3.95-4.01(m,1H),5.28-5.35(m,1H),6.85(s,1H),7.15-7.21(m,1H),7.40(s,1H),7.50-7.53(m,1H),7.55-7.65(m,3H).

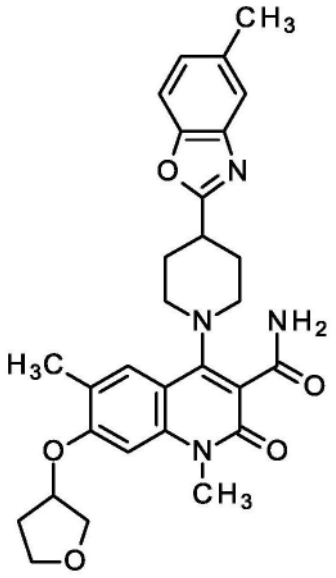
[6142] 旋光度:$[\alpha]_D$=-0.5°(c=9.7mg/mL,氯仿)

[6143] 分析型手性HPLC:R_t=2.81min

[6144] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IA 5μ100x4.6mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:35%B;流量:4mL/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;UV:254nm

[6145] 实施例546

[6146] 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6147] 

[6148] 用实施例545中描述的310mg 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例544)的手性分离,获得119mg标题化合物。

[6149] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99-2.15(m,3H),2.22(s,5H),2.25-2.35(m,1H),2.42(s,3H),3.13-3.25(m,3H),3.36(br d,2H),3.58(s,3H),3.77-3.92(m,3H),3.95-4.01(m,1H),5.28-5.35(m,1H),6.85(s,1H),7.15-7.21(m,1H),7.40(s,1H),7.50-7.53(m,1H),7.55-7.65(m,3H).

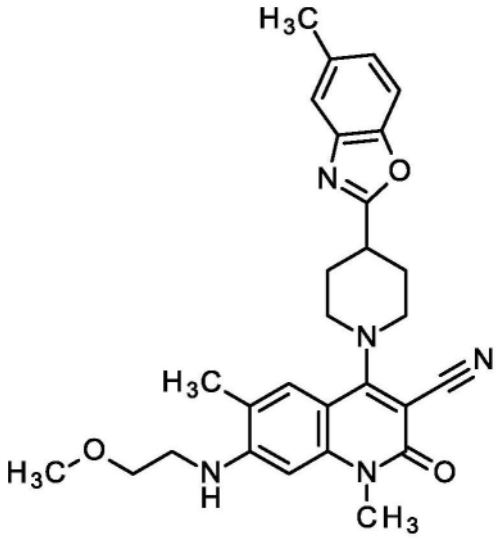
[6150] 旋光度:$[\alpha]_D$=1.2°(c=9.3mg/mL,氯仿)

[6151] 分析型手性HPLC:R_t=5.05min

[6152] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IA 5μ100x4.6mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:35%B;流量:4mL/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;UV:254nm

[6153] 实施例547

[6154] 7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

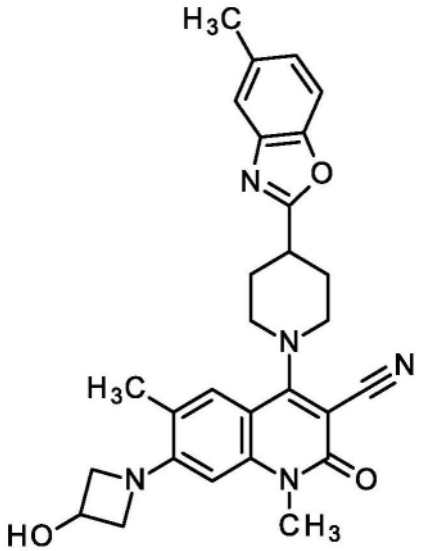
[6155] 

[6156] 将500mg 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体263),864mg磷酸三钾和153mg 2-甲氧基乙-1-胺在19mL THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入80mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在100℃下搅拌过夜。将反应混合物用二氯甲烷/甲醇9:1稀释,过滤并用二氯甲烷/甲醇9:1洗涤。减压浓缩滤液。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)纯化,得到128mg标题化合物。

[6157] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.15(m,2H)2.16(s,4H)2.25-2.32(m,2H)2.42(s,3H)3.28-3.32(m,3H)3.35-3.43(m,1H)3.44-3.56(m,7H)3.56-3.61(m,2H)3.71(brd,2H)6.13(s,1H)6.40(s,1H)7.16-7.22(m,1H)7.40(s,1H)7.50-7.54(m,1H)7.55-7.61(m,1H).

[6158] 实施例548

[6159] 7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6160] 

[6161] 将500mg 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体263),1.51g磷酸三钾和223mg氮杂环丁烷-3-醇氯化氢盐(1/1)在20mL THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入80mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在100℃下搅拌过夜。

[6162] 将反应混合物减压浓缩。将残余物用水稀释并用二氯甲烷/异丙醇4:1萃取3次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)纯化,得到77mg标题化合物。

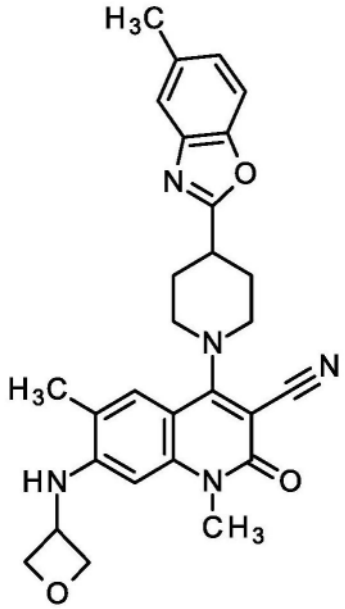
[6163] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.17(m,2H)2.22-2.32(m,5H)2.42(s,3H)3.36-3.43(m,1H)3.48-3.59(m,5H)3.69-3.78(m,2H)3.83-3.90(m,2H)4.35-4.43(m,2H)4.52-4.61(m,1H)5.72(d,1H)6.10(s,1H)7.16-7.21(m,1H)7.38(s,1H)7.50-7.54(m,1H)7.56-7.60(m,1H)

[6164] LC-MS(方法1):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=485$[M+H]^+$

[6165] 实施例549

[6166] 1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-7-[(氧杂环丁烷-

3-基)氨基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6167] 

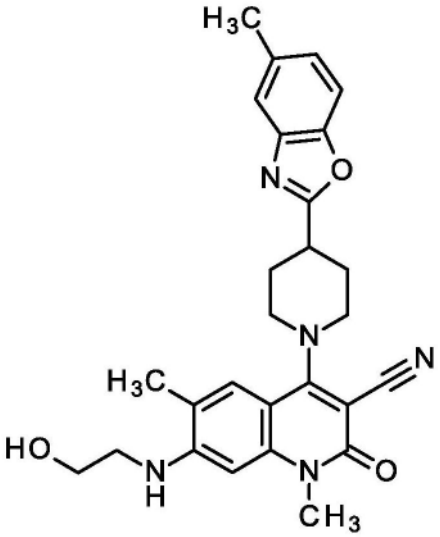
[6168] 将250mg 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体263),324mg磷酸三钾和223mg氧杂环丁烷-3-胺在10mL THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入40mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)。通过RP-HPLC进行进一步纯化,得到62mg标题化合物。

[6169] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.05-2.15(m,2H),2.21-2.32(m,5H),2.42(s,3H),3.36-3.44(m,1H),3.44-3.57(m,5H),3.72(br d,2H),4.59-4.64(m,2H),4.79-4.87(m,1H),4.90-4.95(m,2H),6.03(s,1H),6.65(d,1H),7.19(dd,1H),7.44(s,1H),7.52(s,1H),7.58(d,1H).

[6170] LC-MS(方法2):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=484[M+H]$^+$

[6171] 实施例550

[6172] 7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6173] 

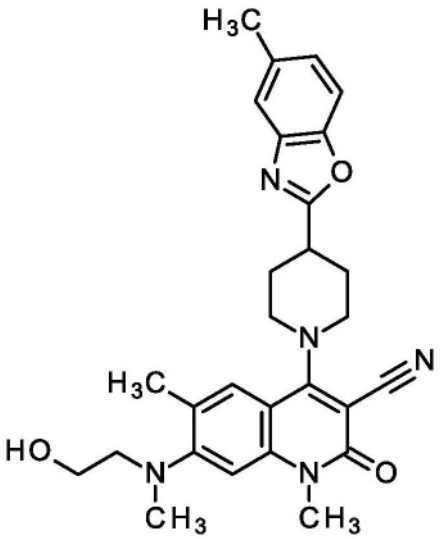
[6174] 将250mg 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体263),432mg磷酸三钾和62mg 2-氨基乙-1-醇在10mL THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入40mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷/异丙醇4:1萃取3次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%),得到83mg标题化合物。

[6175] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.04-2.16(m,2H)2.17(s,3H)2.24-2.34(m,2H)2.42(s,3H)3.34-3.42(m,3H)3.47-3.57(m,5H)3.61-3.67(m,2H)3.68-3.76(m,2H)4.86(t,1H)6.05(t,1H)6.38(s,1H)7.16-7.22(m,1H)7.39-7.42(m,1H)7.50-7.54(m,1H)7.56-7.60(m,1H).

[6176] LC-MS(方法1):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=473[M+H]$^+$

[6177] 实施例551

[6178] 7-[(2-羟乙基)(甲基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6179] 

[6180] 将100mg 7-溴-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体263),130mg磷酸三钾和32μL 2-(甲基氨基)乙醇在4mL

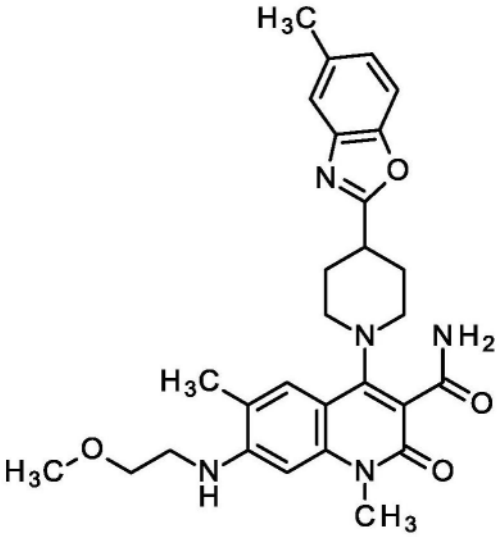
THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入16mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积%氨32%)-梯度),得到2.2mg标题化合物。

[6181] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.04-2.18(m,2H),2.25-2.36(m,5H),2.42(s,3H),2.92(s,3H),3.19(t,2H),3.36-3.46(m,1H),3.50-3.66(m,7H),3.79(br d,2H),4.67(t,1H),6.82(s,1H),7.19(dd,1H),7.52(s,2H),7.58(d,1H).

[6182] LC-MS(方法2):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=486[M+H]$^+$

[6183] 实施例552

[6184] 7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6185] 

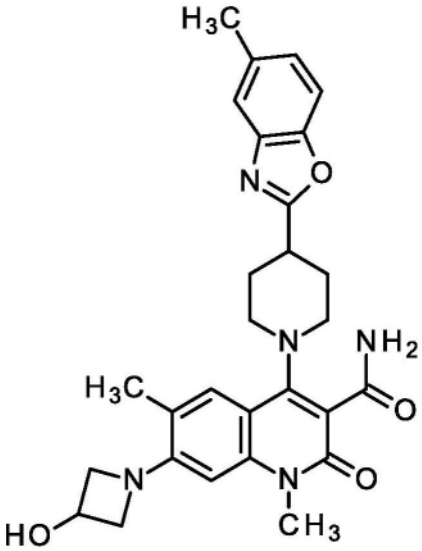
[6186] 将175mg 7-[(2-甲氧基乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例547)的溶液与103mg乙醛肟和16mg氯化三(三苯基膦)铑(I)(CAS 14694-95-2)在4mL甲苯中在110℃下反应14小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和氯化铵水溶液洗涤。将水相用二氯甲烷萃取(2x),并将合并的有机层用盐水洗涤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%)纯化,得到16mg标题化合物。

[6187] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.00-2.12(m,2H)2.14-2.24(m,5H)2.42(s,3H)3.12-3.23(m,3H)3.27-3.37(m,5H,部分在水中的信号(partly in water signal))3.40-3.47(m,2H)3.53(s,3H)3.56-3.63(m,2H)5.57-5.63(m,1H)6.41(s,1H)7.15-7.21(m,1H)7.29(br s,1H)7.43-7.47(m,1H)7.50-7.61(m,3H).

[6188] LC-MS(方法1):R_t=1.16min;MS(ESIneg):m/z=502[M-H]$^-$

[6189] 实施例553

[6190] 7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6191] 

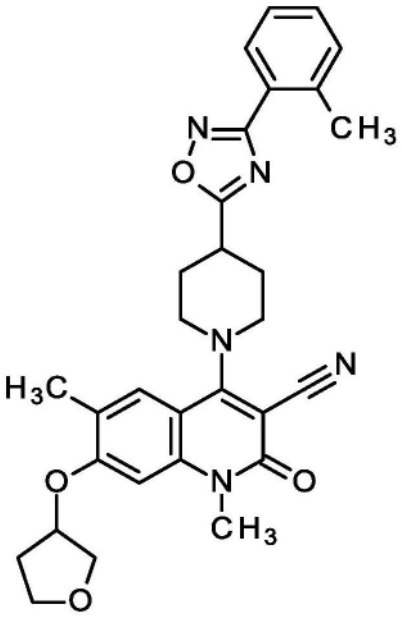
[6192] 将51mg 7-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1,6-二甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例548)的溶液与62mg乙醛肟和20mg氯化三(三苯基膦)铑(I)(CAS 14694-95-2)在3.8mL甲苯中在110℃下反应14小时。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用饱和氯化铵水溶液洗涤。将水相用二氯甲烷萃取(2x),并将合并的有机层用盐水洗涤并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%),得到65mg标题化合物。

[6193] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=2.00-2.13(m,2H),2.17-2.28(m,5H),2.42(s,3H),3.10-3.24(m,3H),3.52(s,3H),3.75(dd,2H),4.30(t,2H),4.51-4.63(m,1H),5.65(d,1H),6.20(s,1H),7.18(d,1H),7.34(br s,1H),7.44(s,1H),7.52(s,1H),7.57(d,2H).在水信号下-->2质子

[6194] LC-MS(方法1):R_t=1.04min;MS(ESIpos):m/z=503[M+H]$^+$

[6195] 实施例554

[6196] (rac)-1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6197] 

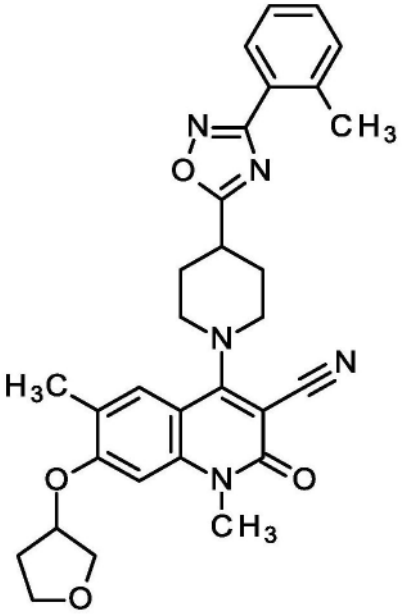
[6198] 向250mg 6-溴-1-甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体283)在6.1mL二噁烷和0.61mL水中的悬浮液中加入89μL三甲基环三硼氧烷,345mg碳酸铯和31mg[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II),用氮气吹扫5min并在90℃下加热2h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-5%),得到56mg标题化合物。

[6199] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99-2.23(m,6H),2.27-2.37(m,3H),2.57(s,3H),3.50-3.63(m,6H),3.74-3.92(m,5H),3.95-4.01(m,1H),5.33-5.40(m,1H),6.86(s,1H),7.35-7.51(m,3H),7.60(s,1H),7.95(dd,1H).

[6200] LC-MS(方法2):R_t=1.40min;MS(ESIpos):m/z=526[M+H]$^+$

[6201] 实施例555

[6202] 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体1

[6203] 

[6204] 将54mg 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例554)通过手性HPLC分离:仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Cellulose SB 5μ,250x30;

[6205] 洗脱剂A:己烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇+0.1体积%二乙胺;

[6206] 等度:70%A+30%B;流量:50mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6207] 获得13mg标题化合物。

[6208] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99-2.15(m,3H),2.22(s,5H),2.25-2.35(m,1H),2.42(s,3H),3.13-3.25(m,3H),3.36(br d,2H),3.58(s,3H),3.77-3.92(m,3H),3.95-4.01(m,1H),5.28-5.35(m,1H),6.85(s,1H),7.15-7.21(m,1H),7.40(s,1H),7.50-7.53(m,1H),7.55-7.65(m,3H).

[6209] 分析型手性HPLC:R_t=11.62min

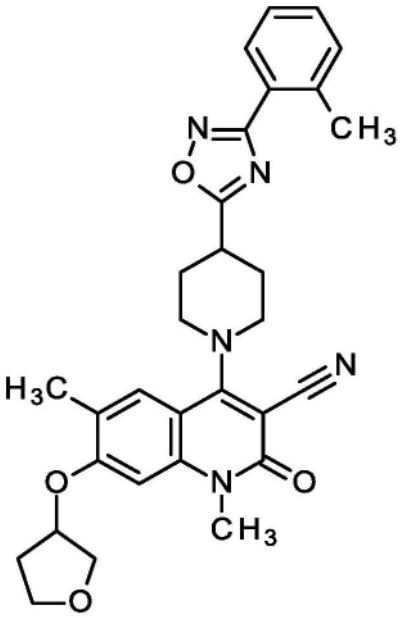
[6210] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SB 3μ,100x4.6;

[6211] 洗脱剂A:己烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:70%A+30%B;流量:

1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6212] 实施例556

[6213] 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈,对映异构体2

[6214] 

[6215] 用实施例555中所述的54mg 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例554)的手性分离,获得9mg标题化合物。

[6216] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.99-2.15(m,3H),2.22(s,5H),2.25-2.35(m,1H),2.42(s,3H),3.13-3.25(m,3H),3.36(br d,2H),3.58(s,3H),3.77-3.92(m,3H),3.95-4.01(m,1H),5.28-5.35(m,1H),6.85(s,1H),7.15-7.21(m,1H),7.40(s,1H),7.50-7.53(m,1H),7.55-7.65(m,3H).

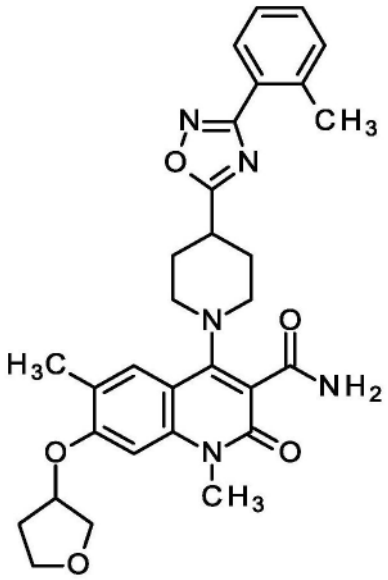
[6217] 分析型手性HPLC:R_t=9.58min

[6218] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Cellulose SB 3μ,100x4.6;

[6219] 洗脱剂A:己烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:70%A+30%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6220] 实施例557

[6221] 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6222] 

[6223] 将29.5mg 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例554),3.2mg乙酸钯(II)和10μL乙醛肟在0.5mL乙醇中在90℃下搅拌16h。将反应混合物用水稀释,用二氯甲烷萃取(3x),将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度0-20%),获得11mg外消旋1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺。通过手性HPLC将该物质分离成对映异构体:仪器:PrepCon Labomatic HPLC;柱:YMC Amylose SA 5μ,250x30;洗脱剂A:己烷;洗脱剂B:乙醇;等度:50%A+50%B;流量:30mL/min;温度:25℃;UV:220nm。

[6224] 获得4.8mg标题化合物。

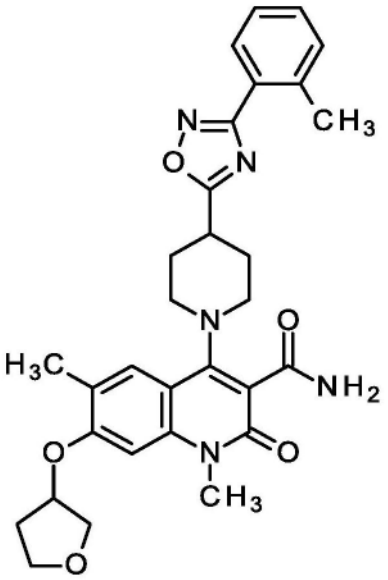
[6225] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.16(m,3H)2.19-2.31(m,6H)2.57(s,3H)3.14-3.24(m,2H)3.34-3.41(m,2H)3.59(s,3H)3.77-3.92(m,3H)3.95-4.02(m,1H)5.28-5.34(m,1H)6.86(s,1H)7.36-7.44(m,3H)7.45-7.51(m,1H)7.63(s,2H)7.92-7.98(m,1H).

[6226] 分析型手性HPLC:R_t=2.86min

[6227] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Amylose SA 3μ,100x4.6;洗脱剂A:己烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:220nm。

[6228] 实施例558

[6229] 1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6230] 

[6231] 用实施例557中所述的11mg外消旋1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(在实施例557中合成)的手性分离,获得6mg标题化合物。

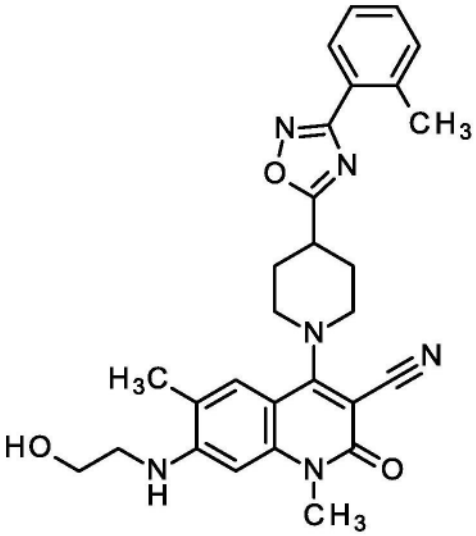
[6232] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.16(m,3H)2.19-2.31(m,6H)2.57(s,3H)3.14-3.24(m,2H)3.34-3.41(m,2H)3.59(s,3H)3.77-3.92(m,3H)3.95-4.02(m,1H)5.28-5.34(m,1H)6.86(s,1H)7.36-7.44(m,3H)7.45-7.51(m,1H)7.63(s,2H)7.92-7.98(m,1H).

[6233] 分析型手性HPLC:RT=5.56min

[6234] 仪器:Waters Alliance 2695;柱:YMC Amylose SA 3μ,100x4.6;洗脱剂A:己烷+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙醇;等度:50%A+50%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:220nm。

[6235] 实施例559

[6236] 7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6237] 

[6238] 将100mg 7-溴-1,6-二甲基-4-{4-[3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体284),287mg磷酸三钾和35mg 2-氨基乙-1-醇在

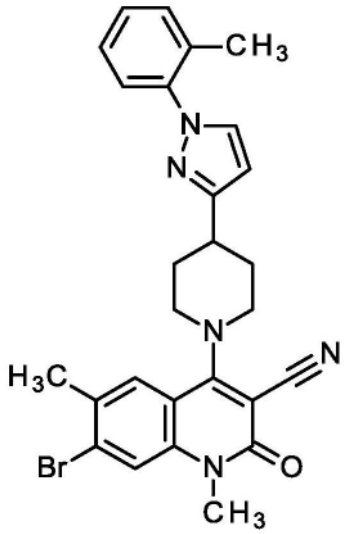
4mL THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入15mg XPhos Pd G2(CAS 1310584-14-5)并将该混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-5%)纯化,得到19mg标题化合物。

[6239] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=7.89-8.00(m,1H),7.33-7.53(m,4H),6.34-6.41(m,1H),6.01-6.10(m,1H),4.86(t,1H),3.67-3.77(m,2H),3.62-3.67(m,2H),3.47-3.57(m,6H),3.34-3.39(m,2H),2.58(s,3H),2.26-2.34(m,2H),2.18(s,3H),2.07-2.16(m,2H).

[6240] LC-MS(方法2):R_t=1.25min;MS(ESIpos):m/z=499[M+H]$^+$

[6241] 实施例560

[6242] 7-溴-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6243] 

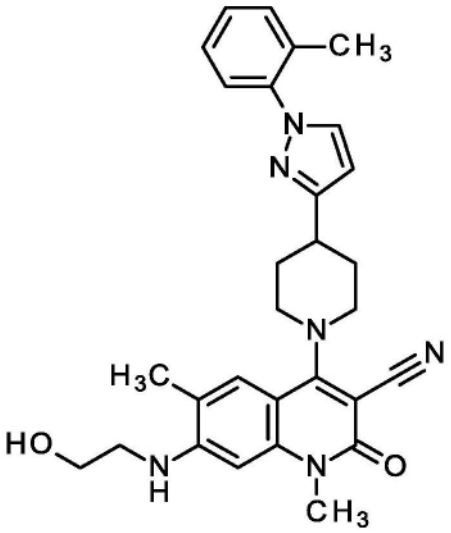
[6244] 将500mg 7-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(1.60mmol,中间体262),855mg 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶与三氟乙酸的盐(2.41mmol,中间体280)和1.4mL N,N-二异丙基乙胺(8mmol)在乙醇中的悬浮液在100℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将混合物减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-5%)。通过快速色谱法(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯梯度10-64%)纯化不纯的产物,得到525mg标题化合物(90%纯度,57%收率)。

[6245] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.91-2.05(m,2H),2.12-2.21(m,2H),2.22-2.30(m,3H),2.42-2.46(m,3H),3.00-3.12(m,1H),3.49-3.62(m,5H),3.78-3.89(m,2H),6.43-6.49(m,1H),7.28-7.41(m,4H),7.74-7.76(m,1H),7.78-7.81(m,1H),7.96(d,1H).

[6246] LC-MS(方法2):R_t=1.53min;MS(ESIpos):m/z=518[M+H]$^+$

[6247] 实施例561

[6248] 7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6249] 

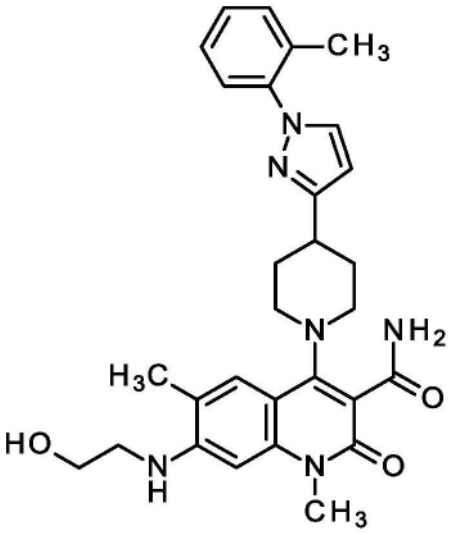
[6250] 将100mg 7-溴-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(194μmol,实施例583),123mg磷酸三钾(581μmol)和23.7mg 2-氨基乙-1-醇(387μmol;CAS 141-43-5)在1mL THF中的悬浮液用氩气吹扫10min,加入30.5mg氯(2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)(38.7μmol,CAS 1310584-14-5)并将混合物在70℃下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层干燥(使用防水过滤器)并减压浓缩。用制备型TLC(二氯甲烷/甲醇9:1)纯化残余物,得到14mg标题化合物(99%纯度,14%收率)。

[6251] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.87-2.01(m,2H),2.10-2.20(m,5H),2.24(s,3H),2.94-3.06(m,1H),3.34-3.39(m,2H),3.43-3.53(m,5H),3.64(q,2H),3.71(br d,2H),4.86(t,1H),6.00-6.07(m,1H),6.41(br d,1H),6.45(d,1H),7.31-7.40(m,4H),7.42(s,1H),7.92-7.97(m,1H).

[6252] LC-MS(方法1):R_t=1.18min;MS(ESIpos):m/z=497$[M+H]^+$

[6253] 实施例562

[6254] 7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6255] 

[6256] 向70mg 7-[(2-羟乙基)氨基]-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-3-

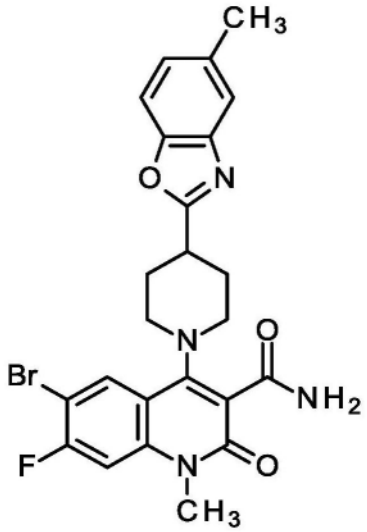
基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(141μmol,实施例584)在4.6mL甲苯中的悬浮液中加入83.3mg N-[(1E)-亚乙基]羟胺(1.41mmol,CAS 107-29-9)和26.2mg三(三苯基膦)氯化铑(I)(28.2μmol,CAS 14694-95-2)。将混合物在110℃下搅拌3天。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(使用防水过滤器)并减压浓缩。通过快速色谱法纯化粗产物(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-20%),得到10mg标题化合物(95%纯度,13%收率)。

[6257] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.84-1.97(m,2H),1.99-2.08(m,2H),2.14-2.20(m,3H),2.25(s,3H),2.75-2.86(m,1H),3.09-3.21(m,2H),3.27-3.37(m,4H水下信号),3.50-3.55(m,3H),3.66(q,2H),4.85(t,1H),5.51(t,1H),6.38(s,1H),6.45(d,1H),7.25-7.30(m,1H),7.30-7.40(m,4H),7.45-7.49(m,1H),7.50-7.57(m,1H),7.92-7.96(m,1H).

[6258] LC-MS(方法1):R_t=1.02min;MS(ESIpos):m/z=516[M+H]$^+$

[6259] 实施例563

[6260] 6-溴-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6261] 

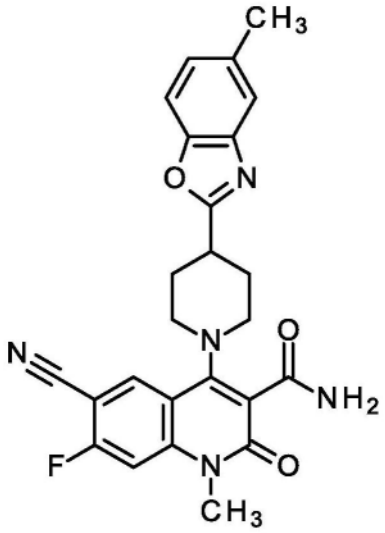
[6262] 向2.8g 6-溴-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(5.56mmol,中间体288)在70mL甲苯中的悬浮液中加入3.34g N-[(1E)-亚乙基]羟胺(56.5mmol,CAS 107-29-9)和150mg三(三苯基膦)氯化铑(I)(565μmol,CAS 14694-95-2)。将混合物在110℃下搅拌20小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(使用防水过滤器)并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-5%)得到1.3g标题化合物。

[6263] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.12(m,2H)2.19-2.27(m,2H)2.42(s,3H)3.18(s,3H)3.55(s,3H)7.17-7.21(m,1H)7.51-7.53(m,1H)7.53-7.60(m,2H)7.61-7.65(m,1H)7.71-7.76(m,1H)8.02-8.08(m,1H).

[6264] LC-MS(方法2):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=513[M+H]$^+$

[6265] 实施例564

[6266] 6-氰基-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6267] 

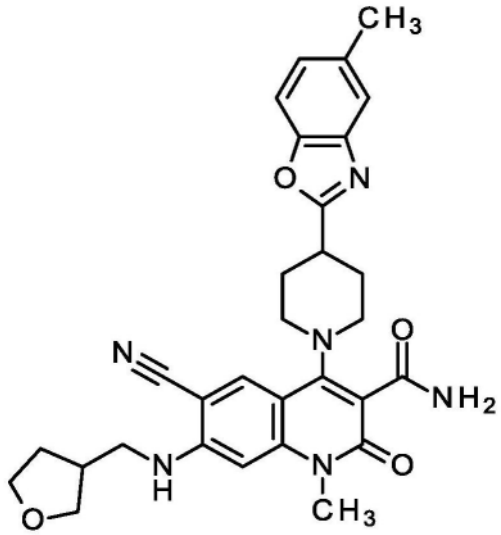
[6268] 将1.3g 6-溴-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例563),65.6mg氯化钯(π-肉桂基)二聚物(CAS 12131-44-1),357mg氰化锌(CAS 557-21-1),70.2mg 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和5.3mL N,N-二异丙基乙胺在40mL N,N-二甲基乙酰胺中的混合物在100℃下搅拌14小时。此后,加入碳酸氢钠溶液并将其用二氯甲烷萃取(2x)。将合并的有机层用水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-5%),得到900mg标题化合物。

[6269] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.11-2.26(m,4H)2.42(s,3H)3.13-3.22(m,3H)3.35-3.41(m,2H)3.57(s,3H)7.16-7.22(m,1H)7.49-7.53(m,1H)7.55-7.63(m,2H)7.68-7.74(m,1H)7.75-7.79(m,1H)8.29(d,1H).

[6270] LC-MS(方法1):R_t=1.14min;MS(ESIpos):m/z=460[M+H]$^+$

[6271] 实施例565

[6272] (rac)-6-氰基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-{[(氧杂环戊烷-3-基)甲基]氨基}-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6273] 

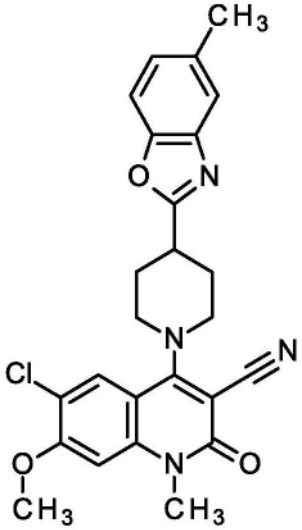
[6274] 将400mg 6-氰基-7-氟-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例564)和106mg 1-[(3RS)-氧杂环戊烷-3-基]甲胺于8mL DMA中的混合物在140℃下在封闭反应小瓶中加热20小时。此后,减压除去溶剂,并将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-10%),得到95mg标题化合物。

[6275] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.60-1.71(m,1H)1.93-1.93(m,1H)1.94-2.03(m,1H)2.04-2.14(m,2H)2.17-2.24(m,2H)2.42(s,3H)2.63-2.72(m,1H)3.11-3.22(m,3H)3.54(s,5H)3.61-3.68(m,1H)3.69-3.76(m,1H)3.76-3.84(m,1H)6.71-6.78(m,1H)7.18(dd,1H)7.40-7.46(m,1H)7.50-7.54(m,1H)7.58(d,1H)7.61-7.66(m,1H)7.90(s,1H).

[6276] LC-MS(方法2):R_t=1.11min;MS(ESIpos):m/z=541[M+H]$^+$

[6277] 实施例566

[6278] 6-氯-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6279] 

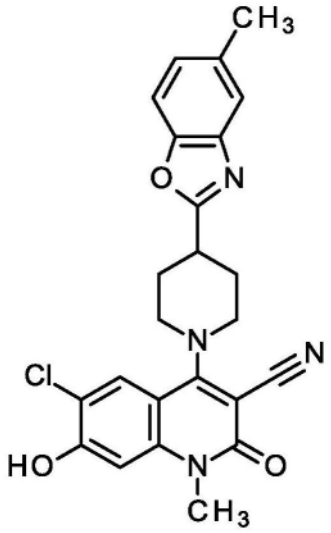
[6280] 将150mg 6-氯-4-羟基-7-甲氧基-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体292),135mg 2-(4-甲基哌啶-4-基)-1,3-苯并噁唑(中间体1,1.0mmol)和0.24mL三乙胺(1mmol)在8mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌6h。此后,加入水和乙酸乙酯,并剧烈搅拌反应。通过过滤收集所得沉淀,得到185mg标题化合物。

[6281] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09(br d,2H)2.26-2.35(m,2H)2.42(s,3H)3.38-3.46(m,1H)3.56-3.64(m,5H)3.79(br d,2H)4.06(s,3H)7.06(s,1H)7.19(dd,1H)7.51-7.60(m,2H)7.80(s,1H).

[6282] LC-MS(方法2):R_t=1.37min;MS(ESIpos):m/z=463[M+H]$^+$

[6283] 实施例567

[6284] 6-氯-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈

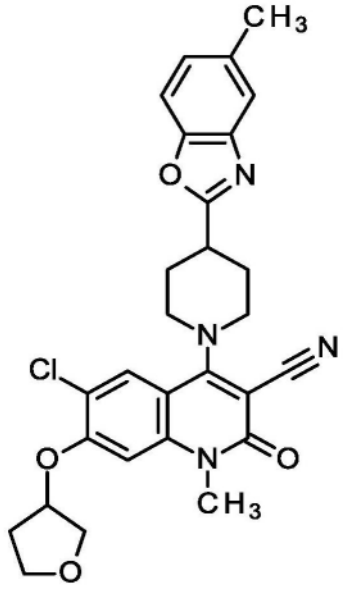
[6285] 

[6286] 在-70℃下向180mg 6-氯-7-甲氧基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例566)于5mL二氯甲烷中的溶液中加入3.9mL三溴化硼溶液(1M于二氯甲烷中)。在1小时内将温度升至室温并在室温下另外搅拌14小时。将反应倒入冰水中并剧烈搅拌。通过过滤收集沉淀并在40℃下干燥以获得200mg标题化合物。

[6287] ^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δppm 2.09(br s,2H)2.29(br s,2H)2.42(s,3H)3.35-3.46(m,1H)3.48(s,3H)3.57(s,2H)3.77(br s,2H)6.98(s,1H)7.19(dd,1H)7.52(s,1H)7.58(d,1H)7.76(s,1H).

[6288] 实施例568

[6289] (rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6290] 

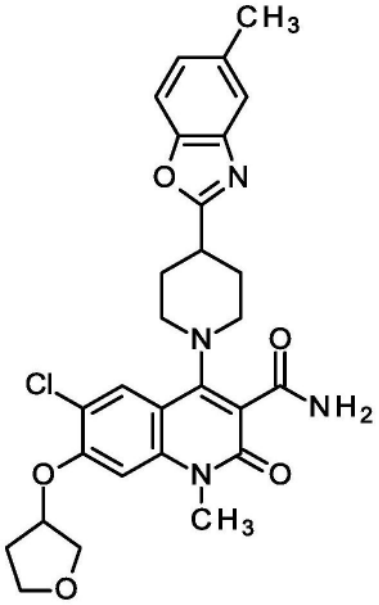
[6291] 将185mg 6-氯-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例567),537mg碳酸铯和77μL 3-溴四氢呋喃在5mL DMF中的混合物在氩气下在100℃下搅拌14小时。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机层用盐水洗涤,减压蒸发溶剂,并将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯

甲烷/甲醇梯度0-3%),得到70mg标题化合物。

[6292] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 2.01-2.16(m,3H)2.33(dt,4H)2.42(s,3H)3.42(br s,1H)3.60(s,5H)3.75-3.84(m,3H)3.89(br d,2H)3.96(d,1H)5.47(br d,1H)7.03(s,1H)7.19(dd,1H)7.53(s,1H)7.58(d,1H)7.81(s,1H).

[6293] 实施例569

[6294] (rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6295] 

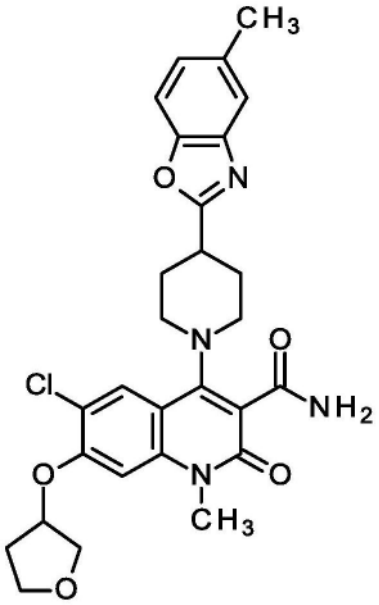
[6296] 向65mg(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例568)在5mL甲苯中的悬浮液中加入74mg N-[(1E)-亚乙基]羟胺(CAS 107-29-9)和11.6mg三(三苯基膦)氯化铑(I)(CAS 14694-95-2)。将混合物在110℃下搅拌24小时。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水稀释并用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(使用防水过滤器)并减压浓缩。将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/乙醇梯度0-10%),得到60mg标题化合物。

[6297] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.11(m,3H)2.18-2.28(m,2H)2.33(s,1H)2.42(s,3H)3.19(br d,3H)3.60(s,3H)3.77-3.86(m,1H)3.89(d,2H)3.93-4.01(m,1H)5.42(br s,1H)7.04(s,1H)7.18(dd,1H)7.46-7.60(m,3H)7.67(s,1H)7.82(s,1H).

[6298] LC-MS(方法2):R_t=1.21min;MS(ESIpos):m/z=537$[M+H]^+$

[6299] 实施例570

[6300] 6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6301] 

[6302] 将55mg(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例569)通过手性HPLC分离:仪器:Sepiatec:制备型SFC$_{10}$0;柱:Chiralpak IG 5μ250x30mm;洗脱剂A:CO_2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:45%B;流量:100mL/min;温度:40℃;BPR:150巴;UV:230nm,获得21mg标题化合物。

[6303] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.11(m,3H)2.18-2.28(m,2H)2.33(s,1H)2.42(s,3H)3.19(br d,3H)3.60(s,3H)3.77-3.86(m,1H)3.89(d,2H)3.93-4.01(m,1H)5.42(br s,1H)7.04(s,1H)7.18(dd,1H)7.46-7.60(m,3H)7.67(s,1H)7.82(s,1H).

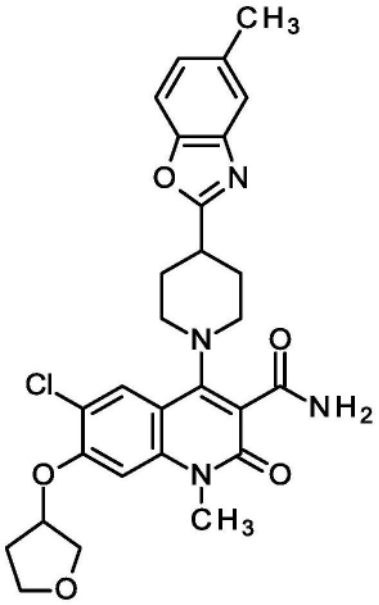
[6304] 旋光度:[α]$_D$=4.93°(c=6.4mg/mL,氯仿)

[6305] 分析型手性HPLC:R_t=3.06min

[6306] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IG 5μ100x4.6mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:45%B;流量:4mL/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;UV:230nm

[6307] 实施例571

[6308] 6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6309] 

[6310] 将55mg(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例569)通过手性HPLC分离:仪器:Sepiatec:制备型SFC$_{10}$0;柱:Chiralpak IG 5μ250x30mm;洗脱剂A:CO_2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:45%B;流量:100mL/min;温度:40℃;BPR:150巴;UV:230nm

[6311] 获得15mg标题化合物。

[6312] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.99-2.11(m,3H)2.18-2.28(m,2H)2.33(s,1H)2.42(s,3H)3.19(br d,3H)3.60(s,3H)3.77-3.86(m,1H)3.89(d,2H)3.93-4.01(m,1H)5.42(br s,1H)7.04(s,1H)7.18(dd,1H)7.46-7.60(m,3H)7.67(s,1H)7.82(s,1H).

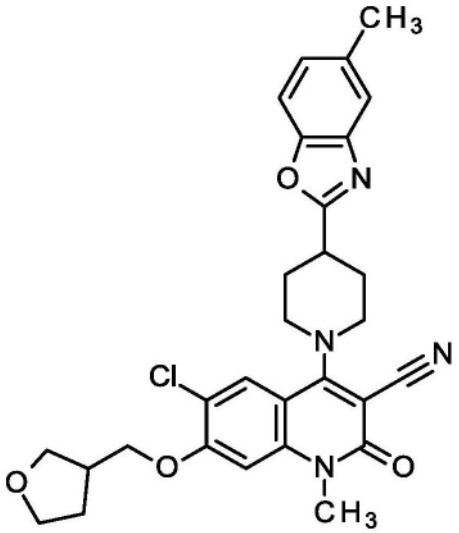
[6313] 旋光度:$[\alpha]_D$=-6.69°(c=5.4mg/mL,氯仿)

[6314] 分析型手性HPLC:R_t=4.07min

[6315] 仪器:Agilent:1260,Aurora SFC-Modul;柱:Chiralpak IG 5μ100x4.6mm;洗脱剂A:CO2;洗脱剂B:乙醇+0.2体积%氨水(32%);等度:45%B;流量:4mL/min;温度:37.5℃;BPR:100巴;UV:230nm。

[6316] 实施例572

[6317] (rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6318] 

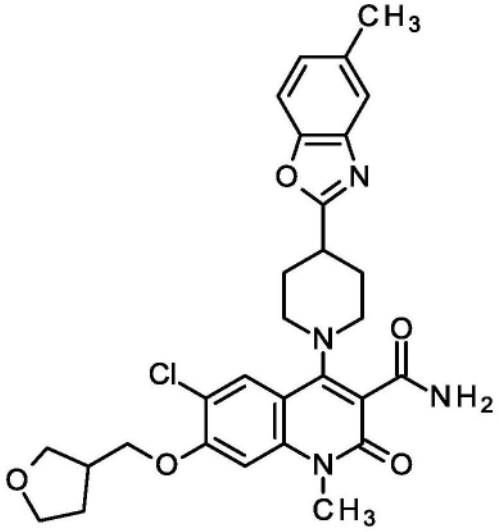
[6319] 将231mg 6-氯-7-羟基-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例567),504mg碳酸铯和170mg 3-(溴甲基)四氢呋喃在8.1mL DMF中的混合物在氩气下在100℃下搅拌6.5小时。加入水,并将混合物用乙酸乙酯萃取(2x)。将合并的有机层用盐水洗涤,减压蒸发溶剂,并将粗产物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-2%),得到180mg标题化合物。

[6320] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.63-1.80(m,1H)2.02-2.15(m,3H)2.26-2.31(m,1H)2.39-2.44(m,3H)2.70-2.82(m,1H)3.38-3.48(m,1H)3.56-3.63(m,6H)3.66-3.74(m,1H)3.75-3.86(m,4H)4.15-4.32(m,2H)7.05-7.11(m,1H)7.15-7.21(m,1H)7.50-7.55(m,1H)7.55-7.61(m,1H)7.77-7.84(m,1H).

[6321] LC-MS(方法2):R_t=1.42min;MS(ESIpos):m/z=533$[M+H]^+$

[6322] 实施例573

[6323] (rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺

[6324] 

[6325] 将90mg(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例572),9.5mg乙酸钯(II)和100mg乙醛肟在5.4mL乙醇中在90℃下搅拌7h。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取

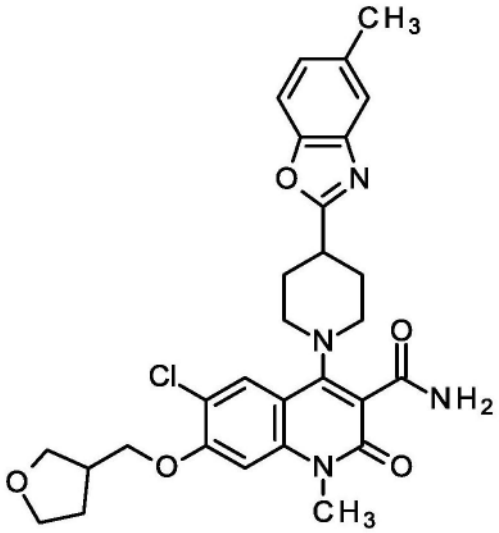
两次,将合并的有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%),得到110mg标题化合物。

[6326] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.68-1.80(m,2H)1.99-2.07(m,2H)2.18-2.27(m,2H)2.41-2.45(m,3H)2.70-2.83(m,1H)3.12-3.26(m,3H)3.35-3.40(m,1H)3.58-3.64(m,4H)3.65-3.75(m,1H)3.77-3.87(m,2H)4.10-4.29(m,2H)7.07-7.12(m,1H)7.15-7.22(m,1H)7.46-7.50(m,1H)7.51-7.54(m,1H)7.55-7.62(m,1H)7.64-7.71(m,1H)7.79-7.85(m,1H).

[6327] LC-MS(方法2):R_t=1.27min;MS(ESIpos):m/z=552[M+H]$^+$

[6328] 实施例574

[6329] 6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体1

[6330] 

[6331] 将85mg(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例573)通过手性HPLC分离:

[6332] 仪器:PrepCon Labomatic HPLC-4;柱:YMC Cellulose SB 10μ,250x50;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:60%A+40%B;流量:100mL/min;温度:25℃;UV:254nm;

[6333] 获得35mg标题化合物。

[6334] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.68-1.80(m,2H)1.99-2.07(m,2H)2.18-2.27(m,2H)2.41-2.45(m,3H)2.70-2.83(m,1H)3.12-3.26(m,3H)3.35-3.40(m,1H)3.58-3.64(m,4H)3.65-3.75(m,1H)3.77-3.87(m,2H)4.10-4.29(m,2H)7.07-7.12(m,1H)7.15-7.22(m,1H)7.46-7.50(m,1H)7.51-7.54(m,1H)7.55-7.62(m,1H)7.64-7.71(m,1H)7.79-7.85(m,1H).

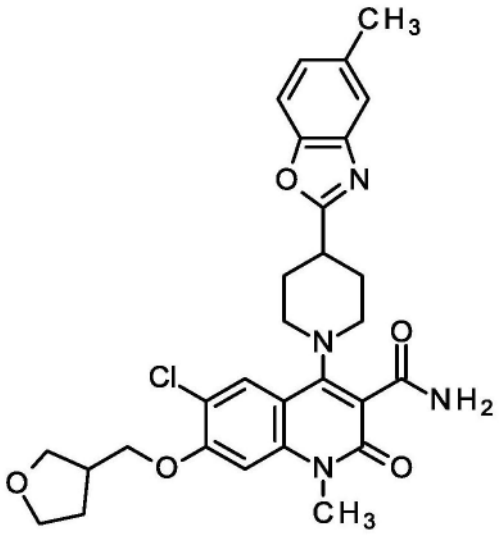
[6335] 分析型手性HPLC:RT=5.05min

[6336] 仪器:Thermo Fisher UltiMate 3000;柱:YMC Cellulose SC 3μ,100x4.6;

[6337] 洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:甲醇;等度:30%A+70%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6338] 实施例575

[6339] 6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺,对映异构体2

[6340] 

[6341] 将85mg(rac)-6-氯-1-甲基-4-[4-(5-甲基-1,3-苯并噁唑-2-基)哌啶-1-基]-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)甲氧基]-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺(实施例573)通过手性HPLC分离:仪器:PrepCon Labomatic HPLC-4;柱:YMC Cellulose SB 10μ,250x50;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:60%A+40%B;流量:100mL/min;温度:25℃;UV:254nm;

[6342] 获得35mg标题化合物。

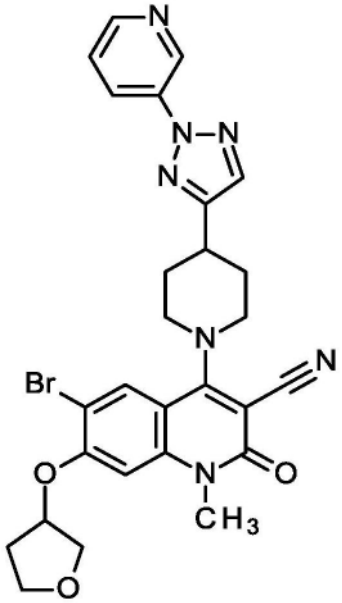
[6343] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δppm 1.68-1.80(m,2H)1.99-2.07(m,2H)2.18-2.27(m,2H)2.41-2.45(m,3H)2.70-2.83(m,1H)3.12-3.26(m,3H)3.35-3.40(m,1H)3.58-3.64(m,4H)3.65-3.75(m,1H)3.77-3.87(m,2H)4.10-4.29(m,2H)7.07-7.12(m,1H)7.15-7.22(m,1H)7.46-7.50(m,1H)7.51-7.54(m,1H)7.55-7.62(m,1H)7.64-7.71(m,1H)7.79-7.85(m,1H).

[6344] 分析型手性HPLC:RT=2.85min

[6345] 仪器:Thermo Fisher UltiMate 3000;柱:YMC Cellulose SB 3μ,100x4.6;洗脱剂A:甲基叔丁基醚+0.1体积%二乙胺;洗脱剂B:乙腈;等度:60%A+40%B;流量:1.4mL/min;温度:25℃;UV:254nm。

[6346] 实施例576

[6347] (rac)-6-溴-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-4-{4-[2-(吡啶-3-基)-2H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6348] 

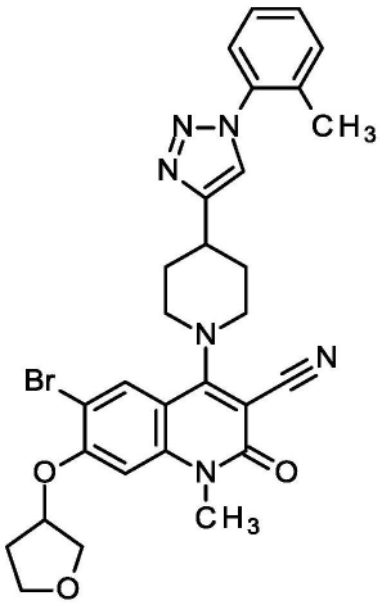
[6349] 将250mg(rac)-6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体270),173mg 3-[4-(哌啶-4-基)-2H-1,2,3-三唑-2-基]吡啶(CAS 2360335-15-3)和0.34mL三乙胺于4.2mL 2-丙醇中的溶液在90℃下搅拌2小时。此后,加入水和乙酸乙酯,并剧烈搅拌反应。通过过滤收集所得沉淀,得到380mg标题化合物。

[6350] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.91-2.11(m,3H),2.19-2.27(m,2H),2.28-2.40(m,1H),3.18-3.29(m,1H),3.40-3.48(m,1H),3.53-3.64(m,5H),3.77-3.84(m,3H),3.85-3.93(m,2H),3.95-4.02(m,1H),5.43-5.49(m,1H),6.96-7.02(m,1H),7.59-7.65(m,1H),7.96-8.01(m,1H),8.19-8.22(m,1H),8.33-8.39(m,1H),8.58-8.66(m,1H),9.20-9.24(m,1H).

[6351] LC-MS(方法1):R_t=1.24min;MS(ESIpos):m/z=579[M+H]$^+$

[6352] 实施例577

[6353] (rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6354] 

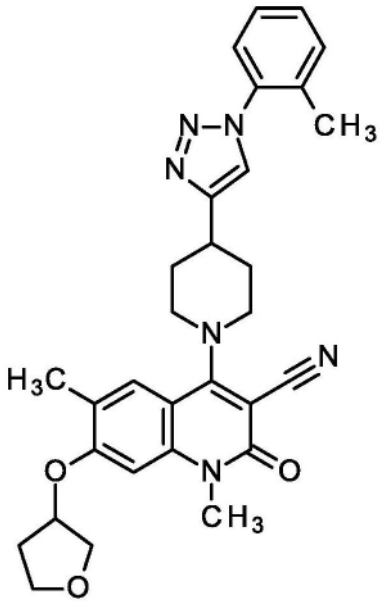
[6355] 将240mg(rac)-6-溴-4-氯-1-甲基-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体270),318mg 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶(中间体294)和0.33mL三乙胺在4mL乙醇中的溶液在90℃下搅拌2h。此后,加入水和乙酸乙酯,并剧烈搅拌反应。通过过滤收集所得沉淀,得到360mg标题化合物。

[6356] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.89-2.10(m,3H),2.16-2.19(m,3H),2.20-2.28(m,2H),2.28-2.39(m,2H),3.11-3.23(m,1H),3.52-3.63(m,5H),3.77-3.84(m,3H),3.85-3.94(m,2H),3.95-4.02(m,1H),5.43-5.49(m,1H),6.97-7.02(m,1H),7.38-7.50(m,4H),7.95-7.98(m,1H),8.37-8.40(m,1H).

[6357] LC-MS(方法2):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=591[M+H]$^+$

[6358] 实施例578

[6359] (rac)-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6360] 

[6361] 向160mg(rac)-6-溴-1-甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例577)于0.7mL二噁烷和0.04mL水中的悬浮液中加入42μL三甲基环三硼氧烷,将221mg碳酸铯和19.9mg[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯-钯(II)用氮气吹扫5min并且在80℃下加热4h。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取3次。将合并的有机层干燥(防水过滤器)并减压浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,己烷/乙酸乙酯(50:50)-乙酸乙酯(100)-乙酸乙酯/甲醇(8:2),梯度),得到78mg标题化合物。

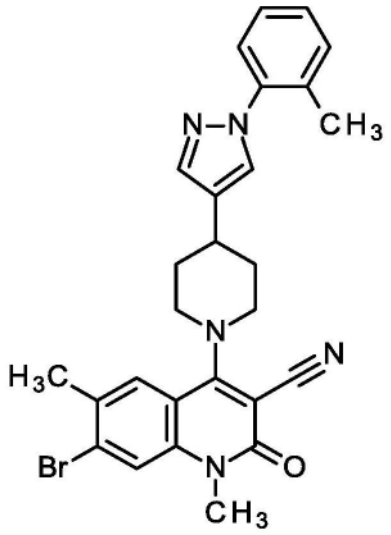
[6362] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.92-2.09(m,3H),2.20(d,8H),2.27-2.38(m,1H),3.11-3.22(m,1H),3.50-3.62(m,5H),3.75-3.83(m,3H),3.84-3.92(m,2H),3.95-4.02(m,1H),5.33-5.40(m,1H),6.86(s,1H),7.37-7.46(m,2H),7.47-7.51(m,2H),7.61(s,1H),8.38(s,1H).

[6363] LC-MS(方法1):R_t=1.26min;MS(ESIpos):m/z=526[M+H]$^+$

[6364] 实施例579

[6365] 7-溴-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-

1,2-二氢喹啉-3-腈

[6366] 

[6367] 将245mg 7-溴-4-氯-1,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(中间体303),933mg 4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶(中间体298,纯度约30%)和0.41mL三乙胺在4mL 2-丙醇中的溶液在80℃下搅拌14小时。

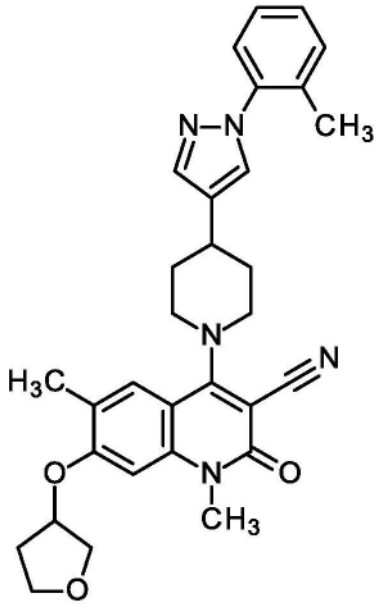
[6368] 此后,加入水和乙酸乙酯,剧烈搅拌反应。通过过滤收集所得沉淀。将该残余物通过重复快速色谱法纯化(二氧化硅,二氯甲烷/甲醇梯度0-3%和己烷/乙酸乙酯梯度0-80%)得到92mg标题化合物。

[6369] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]=1.85-1.98(m,2H),2.10-2.18(m,2H),2.24(s,3H),2.45(s,3H),2.87-2.98(m,1H),3.47-3.57(m,5H),3.77-3.85(m,2H),7.31-7.41(m,4H),7.71(s,1H),7.76(s,1H),7.79-7.81(m,1H),7.96-7.98(m,1H).

[6370] LC-MS(方法2):R_t=1.43min;MS(ESIpos):m/z=518[M+H]$^+$

[6371] 实施例580

[6372] (rac)-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-7-[(氧杂环戊烷-3-基)氧基]-1,2-二氢喹啉-3-腈

[6373] 

[6374] 将85mg 7-溴-1,6-二甲基-4-{4-[1-(2-甲基苯基)-1H-吡唑-4-基]哌啶-1-基}-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-腈(实施例579),13.2mg氢化钠(60％于矿物油中)和20μL氧杂环戊烷-3-醇(CAS 453-20-3)在2mL DMF中的混合物在80℃下搅拌3小时。

[6375] 冷却至室温后,将混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将水层再次用二氯甲烷/2-丙醇4:1萃取(2x)。将合并的有机层过滤(使用防水过滤器)并减压浓缩。将残余物溶解于1mL DMSO中并用30mL水稀释。通过过滤收集沉淀的固体,用水洗涤并在真空下干燥。将残余物通过RP-HPLC(柱:X-Bridge C_{18} 5μm 100x30mm,流动相:乙腈/水(0.2体积％氨32％)-梯度)纯化。得到9mg标题化合物。

[6376] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ[ppm]＝1.81-1.96(m,2H),1.99-2.08(m,1H),2.09-2.18(m,2H),2.21-2.23(m,3H),2.24(s,3H),2.26-2.38(m,1H),2.90(tt,1H),3.45-3.54(m,2H),3.58(s,3H),3.72-3.91(m,5H),3.96-4.01(m,1H),5.32-5.39(m,1H),6.85(s,1H),7.29-7.41(m,4H),7.62(s,1H),7.71(s,1H),7.96(s,1H).

[6377] LC-MS(方法2):R_t＝1.35min;MS(ESIpos):m/z＝525$[M+H]^+$

[6378] 实验部分—生物测定

[6379] 人DGKα激酶活性抑制测定。

[6380] 使用如以下段落中所述的人DGKα激酶活性测定定量本发明化合物的人DGKα抑制活性。在本质上,通过来自Promega公司的“ADP-Glo™激酶测定”试剂盒对作为酶反应的副产物产生的二磷酸腺苷(ADP)进行定量来测量酶活性。该检测系统如下工作:在第一步中,使用腺苷酸环化酶(“ADP-Glo-试剂”)将激酶反应中未消耗的ATP定量转化为cAMP,然后停止腺苷酸环化酶并将激酶反应中产生的ADP转化为ATP,其随后在基于荧光素酶的反应中产生发光信号(glow-luminescence signal)(“激酶检测试剂”)。

[6381] C-末端FLAG标记的重组全长人DGKα(在杆状病毒感染的昆虫细胞中表达,使用如下所述的抗Flag下拉和尺寸排阻色谱法纯化,将DGKa_hu_1)用作酶。作为激酶的底物,使用在辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷胶束中重构的1,2-二油酰基-sn-甘油。为了制备胶束,使用氮气流将1体积的16.1mM 1,2-二油酰基-sn-甘油(Avanti,目录号08001-25G)在氯仿中的溶液缓慢蒸发。随后,加入22.55体积的510mM辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(Sigma-Aldrich,目录号08001-10G)在50mM MOPS缓冲液(pH 7.4)中的溶液,并在超声浴中对混合物超声处理20秒。然后加入35体积的50mM MOPS缓冲液(pH 7.4)以产生0.28mM 1,2二油酰基-sn-甘油和200mM辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷的溶液,将其等分,在液氮中快速冷冻,并储存在-20℃下直至使用。对于每个实验,将新鲜的等分样品快速解冻并用含有95.7μM三磷酸腺苷(Promega)的水性测定缓冲液(如下所述)稀释24倍,产生1.67倍浓缩的底物溶液。

[6382] 对于测定,将50nl 100倍浓缩的测试化合物在二甲基亚砜(DMSO,Sigma)中的溶液移液到白色1536孔或白色低容量384孔微量滴定板(均为Greiner Bio-One,弗里肯豪森,德国)中。随后,将2μl人DGKα在水性测定缓冲液[50mM(3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS,pH 7.4,Sigma-Aldrich)、1mM二硫苏糖醇(DTT,Sigma-Aldrich)、100mM NaCl(Sigma-Aldrich)、10mM $MgCl_2$(Sigma-Aldrich)、0.1％(w/v)牛丙种球蛋白(BGG,Sigma-Aldrich)、1μM $CaCl_2$(Sigma-Aldrich)]中的溶液添加到孔中,并将混合物在22℃下孵育15分钟,以使测试化合物与酶预结合。通过加入3μl底物溶液[上述制备;在测定缓冲液中11.7μM 1,2二油酰基-

sn-甘油(=>5μl测定体积中的终浓度为7μM)、8.33mM辛基-β-D-吡喃葡萄糖苷(=>5μl测定体积中的终浓度为5mM)和91.67μM三磷酸腺苷(=>5μl测定体积中的终浓度为55μM)]开始反应,将所得混合物在22℃下孵育20分钟的反应时间。根据酶批次的活性调节DGKα的浓度,并且选择适当的DGKα的浓度使测定处于线性范围内,典型浓度约为0.1nM。通过加入2.5μl“ADP-Glo-试剂”(用水稀释1至1.5)终止反应,将所得混合物在22℃下孵育1小时以将激酶反应中未消耗的ATP完全转化为cAMP。随后加入2.5μl“激酶检测试剂”(比生产商推荐的浓度高1.2倍),将所得混合物在22℃下孵育1小时,然后用合适的测量仪器(例如来自Perkin-Elmer的Viewlux™)测量发光。将发射光的量作为所产生的ADP的量的量度并由此作为DGKα活性的量度。

[6383] 将数据归一化(无抑制剂的酶反应=0%抑制,所有其他测定组分但无酶=100%抑制)。通常测试化合物在相同微量滴定板上以11种在20μM至0.07nM范围内(20μM、5.7μM、1.6μM、0.47μM、0.13μM、38nM、11nM、3.1nM、0.9nM、0.25nM和0.07nM,在对DMSO中的100倍浓缩溶液的水平进行测定之前,通过系列稀释单独制备的稀释系列,精确浓度可根据使用的移液器而变化)的不同浓度下进行测试,每个浓度的重复值和IC_{50}值使用Genedata Screener™软件计算。

[6384] 表26:实施例在体外人DGKα激酶活性抑制测定中的IC_{50}值

[6385]

实施例	IC_{50} [nM]
1	1.4
2	6.4
3	2.6
4	2.8
5	1.6
6	4.3
7	3.2
8	3.2
9	3.3

[6386]

实施例	IC_{50} [nM]
10	3.7
11	3.8
12	3.5
13	5.1
14	4.4
15	11
16	9.9
17	12
18	3.7
19	15
20	1.5
21	5.2
22	6
23	12
24	45
25	168
26	10
27	2
28	2.7
29	2.9
30	3.9
31	5.6
32	6
33	6.2
34	18
35	7.8
36	8.3
37	1.1
38	1.5
39	2

[6387]

实施例	IC_{50} [nM]
40	3.5
41	4.9
42	11
43	11
44	12
45	2.1
46	2.5
47	3
48	3
49	4.1
50	8.3
51	8.3
52	8.8
53	13
54	14
55	14
56	17
57	22
58	2.6
59	23
60	33
61	37
62	38
63	39
64	73
65	74
66	78
67	85
68	99
69	105

[6388]

实施例	IC_{50} [nM]
70	21
71	23
72	30
73	33
74	48
75	49
76	50
77	64
78	104
79	104
80	333
81	14
82	11
83	4.4
84	52
85	54
86	54
87	7.1
88	47
89	2.1
90	5.5
91	3.1
92	9.8
93	11
94	12
95	19
96	20
97	33
98	35
99	64

[6389]

实施例	IC_{50} [nM]
100	2.3
101	12
102	0.3
103	0.6
104	0.6
105	1.9
106	0.9
107	2.3
108	1.8
109	2.1
110	2.6
111	3.2
112	4.5
113	3.5
114	15
115	20
116	36
117	7.7
118	6.8
119	7.9
120	7.7
121	5.7
122	15
123	10
124	12
125	1.2
126	2.6
127	3.4
128	18
129	16

[6390]

实施例	IC_{50} [nM]
130	23
131	26
132	17
133	23
134	12
135	88
136	482
137	3
138	1.9
139	2.1
140	1.6
141	5.6
142	58
143	554
144	897
145	41
146	821
147	358
148	369
149	1100
150	1530
151	486
152	1070
153	45
154	34
155	60
156	182
157	252
158	304
159	383

[6391]

实施例	IC_{50} [nM]
160	544
161	1100
162	134
163	146
164	1.1
165	2.6
166	2.2
167	3.2
168	0.5
169	0.6
170	7.2
171	1.5
172	9.4
173	12
174	1.7
175	4.2
176	3
177	209
178	298
179	431
180	1510
181	150
182	47
183	1.5
184	1.5
185	2.9
186	9.1
187	2
188	2.6
189	15

[6392]

实施例	IC_{50} [nM]
190	5.7
191	7
192	1360
193	2.4
194	2.2
195	1.5
196	3.1
197	2.2
198	2.1
199	3.4
200	3.9
201	1.1
202	2.7
203	0.9
204	7
205	4.8
206	0.8
207	2.7
208	3.4
209	26
210	119
211	456
212	0.3
213	39
214	0.9
215	0.4
216	0.4
217	1.0
218	0.6
219	1.6

[6393]

实施例	IC_{50} [nM]
220	1.7
221	1.8
222	5.2
223	1.2
224	1.5
225	121
226	1.3
227	2.0
228	2.4
229	3.0
230	83
231	108
232	163
233	1270
234	1.8
235	2.9
236	4.3
237	5.0
238	12
239	0.6
240	2.5
241	2.5
242	2.7
243	3.5
244	4.6
245	5.9
246	6.5
247	6.9
248	6.9
249	7.2

[6394]

实施例	IC_{50} [nM]
250	9.1
251	9.3
252	13
253	14
254	15
255	18
256	25
257	26
258	29
259	29
260	35
261	35
262	36
263	42
264	49
265	49
266	53
267	64
268	65
269	71
270	72
271	105
272	113
273	119
274	152
275	172
276	216
277	243
278	480
279	1280

[6395]

实施例	IC_{50} [nM]
280	4740
281	8.9
282	872
283	6.8
284	9.3
285	10
286	374
287	22
288	3.8
289	8.3
290	10
291	11
292	3.2
293	2.1
294	12
295	9.5
296	0.5
297	0.6
298	0.5
299	1.0
300	1.2
301	1.4
302	1.1
303	1.9
304	2.1
305	4.5
306	4.1
307	5.7
308	6.4
309	101

[6396]

实施例	IC_{50} [nM]
310	34
311	1.2
312	0.7
313	1.5
314	1.7
315	46
316	6.5
317	17
318	48
319	74
320	32
321	75
322	239
323	326
324	14
325	26
326	34
327	85
328	144
329	152
330	217
331	861
332	17
333	172
334	100
335	2.3
336	80
337	2390
338	86
339	67

[6397]

340	72
341	3.3
342	2.9
343	16
344	489
345	38
346	28
347	106
348	7.9
349	15
350	11
351	87
352	113
353	254
354	112
355	140
356	5.1
357	0.6
358	44
359	3.3
360	1.2
361	27
362	106
363	189
364	34
365	14
366	12
367	21
368	13
369	14
370	158

[6398]

371	14
372	14
373	9.9
374	34
375	21
376	14
377	4.8
378	23
379	1.0
380	0.4
381	7.4
382	13
383	5.1
384	1.8
385	0.9
386	9.4
387	8.9
388	33
389	3.1
390	3.5
391	8.3
392	6.7
393	106
394	2.1
395	2.4
396	0.9
397	399
398	1.7
399	0.5
400	6.7
401	0.8

[6399]

402	16
403	2.0
404	5.3
405	41
406	36
407	48
408	15
409	8.4
410	51
411	5.1
412	21
413	1.0
414	1.3
415	146
416	34
417	1.2
418	1.4
419	4.6
420	0.6
421	137
422	0.7
423	1.0
424	0.3
425	0.2
426	13
427	8.2
428	0.6
429	0.3
430	9.9
431	3.2
432	0.1

[6400]

433	8.6
434	525
435	4.3
436	32
437	27
438	31
439	492
440	8.9
441	11
442	15
443	9.1
444	82
445	44
446	18
447	63
448	27
449	13
450	119
451	163
452	2570
453	598
454	373
455	1.9
456	41
457	6.8
458	4.3
459	9.8
460	3.5
461	77
462	121
463	113

[6401]

464	123
465	175
466	0.5
467	3.9
468	0.7
469	33
470	13
471	3.9
472	6.7
473	23
474	4.6
475	224
476	7.1
477	3.9
478	9.4
479	59
480	9.8
481	2.0
482	3.1
483	1.8
484	15
485	2.0
486	5.6
487	13
488	1.6
489	7.5
490	7.8
491	9.1
492	1.5
493	80
494	6.2

[6402]

495	1.4
496	19
497	80
498	3.1
499	74
500	0.7
501	21
502	120
503	2690
504	238
505	269
506	574
507	85
508	1.4
509	2.0
510	70
511	1.5
512	0.8
513	0.2
514	0.6
515	0.3
516	2.8
517	64
518	596
519	20
520	37
521	43
522	44
523	3.7
524	45
525	39

[6403]

526	27
527	67
528	2920
529	46
530	1.8
531	8.1
532	1.0
533	1.9
534	2.0
535	0.8
536	6.7
537	0.2
538	0.5
539	0.2
540	2.8
541	29
542	2.5
543	7.5
544	0.3
545	0.2
546	0.9
547	0.6
548	0.3
549	0.6
550	0.2
551	0.1
552	1.6
553	1.1
554	1.6
555	1.1
556	20

[6404]

557	3.6
558	72
559	1.7
560	105
561	1.4
562	13
563	1.7
564	3.3
565	3.0
566	0.3
567	2.0
568	0.3
569	0.1
570	<0.07
571	0.7
572	1.5
573	1.5
574	0.4
575	5.6
576	1.4
577	2.9
578	4.2
579	61
580	1.3

[6405] Jurkat IL2报告细胞系中的反式激活测定

[6406] 在购自Promega(Promega,#CS187001)的Jurkat细胞中进行反式激活测定,所述Jurkat细胞在IL2-启动子的控制下用萤火虫荧光素酶报告基因构建体稳定转染。按照制造商的规定培养细胞。以大约1E+06个细胞/mL的培养密度收获大量细胞,悬浮在冷冻贮存培养基(70%RPMI/20%FCS/10%DMSO)中,以-1°/min的受控速率冷冻于1.8mL冷冻小瓶中,其中细胞密度为1E+07至1E+08个细胞/小瓶,并在-150℃或更低温度下贮存直至进一步使用。将冷冻细胞解冻并在培养基中以3.5E+05个细胞/mL的起始密度培养6天。在第6天,将细胞以300xg离心5分钟,倒出培养基并用新鲜测定培养基(500mL RPMI(Gibco,#22400)+5mL L-谷酰胺(Sigma,#G7513)+5mL青霉素/链霉素(Sigma#P081)+5mL非必需氨基酸(Invitrogen,#111140)+5mL丙酮酸钠(Gibco#1136088),5mL FBS(Bio,#S0615))将细胞浓

度调节至5.0E+06个细胞/mL。将细胞工作储备液(stock)分为两部分:中性对照和用EC_{30}刺激的化合物,用EC_{100}刺激的高对照。

[6407] 通过将抗CD3(BD Pharmingen,#555329)、抗CD28(BD Pharmingen,#555725)和山羊抗小鼠抗IgG(ThermoFisher,#31160)抗体按1/1/4的比率以终浓度的2倍稀释在测定培养基中来制备抗体预混物(终浓度取决于细胞批次,通常对于中性对照0.055/0.055/0.22μg/mL,对于高对照0.5/0.5/2mg/mL)。在使用前将预混合溶液以1+1体积加入到细胞中。

[6408] 将50nl测试化合物在DMSO中的100倍浓缩的溶液转移到白色微量滴定测试板(384,Greiner Bio-one,德国)中。为此,使用Hummingbird液体处理器(Digilab,美国)或Echo声学系统(Labcyte,美国)。将5μl新鲜制备的细胞悬浮液添加到测试板的孔中,并在37℃下、5%CO_2气氛中孵育。4小时孵育完成后,向所有孔中加入3μl Bio-Glo荧光素酶测定试剂(Promega,#G7941,按供应商推荐制备)。将测试板在20℃下孵育10分钟,然后在酶标仪(通常为德国BMG的Pherastar或美国Perkin-Elmer的ViewLux)中测量发光。将数据归一化(中性对照=0%效力,高对照=100%效力)。以至多11个浓度(通常为20μM、5.7μM、1.6μM、0.47μM、0.13μM、38nM、11nM,3.1nM、0.89nM、0.25nM和0.073nM)一式两份测试化合物。在测定前通过连续稀释以100倍浓缩形式制备稀释系列。使用商业软件包(Genedata Analyzer,瑞士)通过4-参数拟合计算EC_{50}值。

[6409] 人PBMC的多克隆活化

[6410] 为了测试DGKα化合物对人外周血单个核细胞(PBMC)的IL-2和IFN-γ分泌的作用,进行24小时人PBMC测定作为筛选测定。为此,将96孔平底板用次优刺激条件(EC 10-30)的人aCD3(Invitrogen,克隆OKT3)抗体涂覆,每孔50μl PBS,在4℃下过夜。将从白细胞样品中分离并在液氮下冷冻的PBMC解冻并重悬于培养基(X-Vivo-20)中。平板接种$4x10^5$个细胞/孔。用相应的化合物浓度(从10μM到3nM的5倍稀释步骤)处理孔,并且每孔的最终DMSO浓度为0.1%。将培养基+DMSO(0.1%)用作基线值。使用1000ng/mL aCD3+aCD28(1μg/mL)和DGKa参考化合物作为阳性对照。24小时后收集培养基并进行hIL-2或hIFN-γELISA。计算以下参数:EC_{50}值,增加50%的浓度;最大增加百分比,各自的浓度和最大效应,归一化为所选DGKα参考化合物的最大浓度(10μM)。

[6411] 小鼠OT-I抗原特异性T细胞的体外活化

[6412] 为了测试DGKα化合物在鼠抗原特异性T细胞中的作用,收集OT-I小鼠的脾和淋巴结并通过40μm细胞过滤器捣碎并在1mL ACK裂解缓冲液(Gibco)/脾中孵育1分钟。将$4x10^6$个细胞/mL在含有0.05ng/mL SIINFEKL的培养基中于50mL falcon中于37℃下孵育30分钟。然后将细胞离心,将$4x10^6$个细胞/mL重悬于新鲜培养基(DMEM;10%FCS,1%Pen/Strep,0.1%β-巯基乙醇,1%HEPES)中。在96孔圆底板中每孔平板接种$4x10^5$个细胞。用最终DMSO浓度为0.1%的相应的化合物浓度(从10μM到3nM的5倍稀释步骤)处理孔。将培养基+DMSO(0.1%)用作基线值。使用4x SIINFEKL浓度(0.2ng/mL)和DGKα参考化合物孵育的细胞作为阳性对照。在孵育前将平板离心以减少T细胞和APC之间的距离。24小时后收集培养基并进行mIL-2或mIFN-γELISA。计算以下参数:EC_{50}值,增加50%的浓度;最大增加百分比,各自的浓度和最大效应,归一化为所选DGKα参考化合物的最大浓度(10μM)。

[6413] DGKα表面等离子共振相互作用测定

[6414] 本发明中描述的化合物结合DGKα的能力可以使用表面等离子共振(SPR)测定。这

使根据平衡解离常数(KD[M])以及缔合和解离速率常数(分别为kon[1/Ms]和koff[1/s])定量结合。可使用Biacore®T200、Biacore®S200或Biacore®8K(GE Healthcare)进行测量。

[6415] 本节中描述的所有缓冲液使用10x HBS-P+缓冲液(GE Healthcare,#BR^{10}0671)制备,并补充有如下所示的另外的缓冲液成分:二硫苏糖醇(来自Sigma的DTT,#D0632-25G)、5'-三磷酸腺苷(来自Sigma的ATP,#A26209-10G)、$MgCl_2$(Sigma,#M1028-10 ML)、二甲基亚砜(来自Biomol的DMSO,#54686.500)。

[6416] 对于SPR测量,将重组和生物素化的人DGKα(DGKa_hu_1Avi)经由链霉亲和素-生物素相互作用固定到S系列传感器芯片SA(GE Healthcare,#BR-1005-31)上。简言之,将DGKα在固定缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05%v/v表面活性剂P20、2mM $MgCl_2$、1mM DTT,pH 7.4)中稀释至19μg/mL的浓度,并在10℃下以10μl/min的流速在SA芯片表面上捕获500秒。通常达到大约8000-10000RU的固定水平。参考表面由不含固定化蛋白质的链霉亲和素表面组成。将化合物从10mM DMSO储备溶液稀释到运行缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05%v/v表面活性剂P20、2mM $MgCl_2$、1mM DTT、0.2mM ATP和1%v/v DMSO,pH 7.4)。对于SPR结合测量,将连续稀释液(通常为1:3稀释液,得到8种浓度最高达2μM或20μM)注射到固定化蛋白质上。在18℃下并以100μl/min的流速测量结合亲和力和动力学。

[6417] 对于缓慢解离的化合物的再生,包括一个额外的再生步骤,即通过以30μl/min的流速注射不含ATP的再生缓冲液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05%v/v表面活性剂P20、1mM DTT和1%v/v DMSO,pH 7.4)持续200秒。双参考传感图适用于如在Biacore®T200、S200和8K评估软件(Biacore T200 Evaluation Software版本2.0,Biacore S200Evaluation Software版本1.0,Biacore 8K Evaluation Software v 1.1.1.7442,GE Healthcare)中实施的简单的可逆Langmuir 1:1反应机制。

[6418] 使用杆状病毒系统在昆虫细胞中表达DGKα

[6419] 表达构建体:

[6420] 将编码人类DGKα全长序列的cDNA(Uniprot P23743)针对在真核细胞中的表达进行优化,并在Life Technologies通过GeneArt Technology合成。

[6421] DNA序列编码以下序列:

[6422] 构建体DGKa_hu氨基酸M1至S735

[6423] 此外,表达构建体编码:用于翻译起始的Kozak DNA序列(GCCACC),在C末端的Flag(DYKDDDDK)序列,随后两个终止密码子,以及另外用于Gateway克隆的5'和3'att-DNA序列。

[6424] 使用Gateway技术将DGKa构建体亚克隆到目标载体pD-INS中。载体pD-INS是一种能够表达DGK-Flag蛋白的杆状病毒转移载体(基于载体pVL1393,Pharmingen)。将相应的蛋白质命名为DNA_hu_1。

[6425] 此外,还将具有C末端Flag标签的DNA构建体DGKa_hu亚克隆到目标载体pD-INSA中。该杆状病毒转移载体被设计为将His6标签+Avi标签蛋白序列融合到DGKa_hu-Flag蛋白的N末端。将完整编码的蛋白质被命名DGKa_hu_1Avi。Avi-tag序列能够对DGKα蛋白进行位点特异性的体外生物素化。

[6426] 重组杆状病毒的产生

[6427] 在单独的方法中,使用Fugene HD(Roche)将两种DGK转移载体中的每一种与杆状

病毒DNA(Flashbac Gold DNA,Oxford Expression Technologies)共转染到Sf9细胞中。5天后,含有编码各种DGK蛋白的重组杆状病毒的转染细胞的上清液用于进一步感染Sf9细胞用于病毒扩增,由此使用qPCR监测病毒滴度。

[6428] 使用生物反应器在Sf9细胞中表达DGK

[6429] 在具有一次性培养袋的Wave-生物反应器中培养的Sf9细胞(Insect-xpress培养基,Lonza,27℃)用其中一种重组杆状病毒储备液以1的感染复数以10^6个细胞/mL的细胞密度进行感染并孵育72。随后通过离心(800xg)收获细胞,并将细胞沉淀在-80℃下冷冻。

[6430] 为了产生生物素化的DGKa_hu_1Avi,将生物反应器中的Sf9细胞与编码DGKa_hu_1Avi的杆状病毒以及编码生物素化酶BirA的杆状病毒共同感染。DGK-Flag蛋白的纯化:

[6431] DGK-Flag蛋白的纯化通过如下两步色谱法步骤实现。

[6432] 将沉淀的细胞(来自8L细胞培养物)重悬于Lysis-Buffer(50mM Tris HCl 7.4;150mM NaCl;10mM $MgCl_2$;1μM $CaCl_2$;1mM DTT;0.1%NP-40;0.1%NP-40;Complete Protease Inhibitor Cocktail-(Roche))中并通过冻融循环裂解,然后在冰上孵育60分钟。将裂解物以63,000xg在4℃下离心30分钟。然后将可溶性上清液与25mL抗Flag M2琼脂糖(Sigma)孵育,在4℃下在塑料烧瓶中旋转16小时以结合DGK-Flag蛋白,随后用10x25mL Wash-Buffer(50mM Tris HCl 7.4;150mM NaCl;10mM $MgCl_2$;1μM $CaCl_2$;1mM DTT)冲洗,并最后使用Elusion-Buffer(具有300μg/mL FLAG肽的Wash-Buffer,在4℃下用3x15 mL孵育30分钟)洗脱结合的蛋白质。

[6433] 将来自亲和色谱法的洗脱级分浓缩(使用Amicon Ultra 15,Centrifugal Filters,30kDa MW截留(cut-off);Millipore#UFC903024)至10mL,并应用于尺寸排阻色谱柱(S200制备级26/60,GE Healthcare),收集所得的单体峰(monomeric peak)级分,合并并再次浓缩。洗涤缓冲液用于尺寸排阻色谱法和最终浓缩样品。最终蛋白质样品浓度为5-10mg/mL,收率为1-2mg最终蛋白质/L细胞培养物。

[6434] 对于DGKa_hu_1Avi,通过质谱证明生物素化水平为100%。

[6435] 鼠抗原特异性OT1 T细胞的体内活化

[6436] 化合物的口服给药增强体内抗原特异性T细胞活化。

[6437] 体内抗原特异性T细胞增殖的直接检测在技术上具有挑战性,因为它需要存在对同源抗原特异性的T细胞,并且还需要对细胞增殖的特定测量步骤。这两个要求都在OT-I转移模型中得到满足,其利用CD8 T细胞的直接转移,所述CD8 T细胞转基因使T细胞受体识别卵清蛋白衍生肽作为抗原。在转移之前,这些细胞用荧光染料CFSE标记,其被每次细胞分裂稀释,因此可以检测细胞增殖。在转移CFSE标记的T细胞后,给小鼠接种卵清蛋白抗原OVA-30。只有转移的OT-I细胞能够识别APC呈递的OVA抗原,并且然后只有这些转移的T细胞被激活。OT-I细胞中CFSE水平的流式细胞术分析可以与多种活化标记如CD69、CD25和PD1的测量相结合。

[6438] 具体地,小鼠接受2x10x6 CFSE标记的OT-I T细胞,并在一天后通过静脉内注射接种2.5μg OVA-30。然后将小鼠分为仅接受载体、单独的化合物或化合物与其他免疫调节剂结合的多组。处理小鼠2至20天,并通过FACS分析脾、血液和淋巴结的T细胞成分(包括转移的OT-1细胞)。

[6439] 体内同系肿瘤模型

[6440] 将动物在6-8周龄时分配到研究中。畜牧业、饲养和健康状况符合动物福利准则。用适当的培养基研究同系肿瘤细胞系,并在接种前分裂至少3次。根据模型,将雌性小鼠在培养基或培养基/基质胶混合物中在皮下、静脉内或腹膜内接种适量的肿瘤细胞。4-10天后,将动物随机分组(randomize),当肿瘤达到约40-70mm^2时开始治疗性处理。

[6441] 使用卡尺测量肿瘤尺寸,以确定长度(a)和宽度(b)。根据下式计算肿瘤体积:

[6442] v＝(a x b^2)/2

[6443] 如通过2-Way ANOVA分析确定的,相对于对照组计算单一疗法和组合疗法的显著性。

[0001] 序列表

[0002] <110> 拜耳公司

[0003] 拜耳医药股份有限公司

[0004] <120> 作为免疫活化的DGKα抑制剂的取代的氨基喹诺酮

[0005] <130> CP1220481P

[0006] <160> 5

[0007] <170> BiSSAP 1.3.6

[0008] <210> 1

[0009] <211> 743

[0010] <212> PRT

[0011] <213> 人类

[0012] <220>

[0013] <223> 人类DGKa M1 至 S735 加上 C 末端Flag-Tag

[0014] <400> 1

[0015] Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu

[0016] 1 5 10 15

[0017] Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys

[0018] 20 25 30

[0019] Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile

[0020] 35 40 45

[0021] Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp

[0022] 50 55 60

[0023] Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr

[0024] 65 70 75 80

[0025] Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu

[0026] 85 90 95

[0027] Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu

[0028] 100 105 110

[0029] Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly

[0030] 115 120 125

[0031] Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg

[0032] 130 135 140

[0033] Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu

[0034] 145 150 155 160

[0035] Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser

[0036] 165 170 175

[0037] Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val

[0038] 180 185 190

[0039] Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp
[0040] 195 200 205
[0041] Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser
[0042] 210 215 220
[0043] Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr
[0044] 225 230 235 240
[0045] Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser
[0046] 245 250 255
[0047] Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp
[0048] 260 265 270
[0049] Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys
[0050] 275 280 285
[0051] Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His
[0052] 290 295 300
[0053] Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp
[0054] 305 310 315 320
[0055] Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro
[0056] 325 330 335
[0057] Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln
[0058] 340 345 350
[0059] Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile
[0060] 355 360 365
[0061] Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
[0062] 370 375 380
[0063] Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile
[0064] 385 390 395 400
[0065] Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile
[0066] 405 410 415
[0067] Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys
[0068] 420 425 430
[0069] Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala
[0070] 435 440 445
[0071] Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly
[0072] 450 455 460
[0073] Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln
[0074] 465 470 475 480
[0075] Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His
[0076] 485 490 495
[0077] Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys

[0078] 500 505 510

[0079] Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly

[0080] 515 520 525

[0081] Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr

[0082] 530 535 540

[0083] Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu

[0084] 545 550 555 560

[0085] Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu

[0086] 565 570 575

[0087] Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu

[0088] 580 585 590

[0089] Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly

[0090] 595 600 605

[0091] Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly

[0092] 610 615 620

[0093] Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp

[0094] 625 630 635 640

[0095] Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val

[0096] 645 650 655

[0097] Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu

[0098] 660 665 670

[0099] Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His

[0100] 675 680 685

[0101] Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln

[0102] 690 695 700

[0103] Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu

[0104] 705 710 715 720

[0105] Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu Ser Asp

[0106] 725 730 735

[0107] Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

[0108] 740

[0109] <210> 2

[0110] <211> 793

[0111] <212> PRT

[0112] <213> 人类

[0113] <220>

[0114] <223> 人类DGKa M1至S735加上N末端Avi-Tag和C末端

[0115] Flag-Tag,DGKa_hu_1Avi

[0116] <400> 2

[0117] Met Thr Ser His His His His His His Ser Ser Met Gly Ser Arg Gly
[0118] 1 5 10 15
[0119] Ile Glu Gly Arg Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
[0120] 20 25 30
[0121] Glu Trp His Glu Gly Ser Arg Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser
[0122] 35 40 45
[0123] Ala Thr Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala
[0124] 50 55 60
[0125] Gln Leu Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val
[0126] 65 70 75 80
[0127] Leu Lys Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp
[0128] 85 90 95
[0129] Ala Ile Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu
[0130] 100 105 110
[0131] Val Asp Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe
[0132] 115 120 125
[0133] Glu Thr Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val
[0134] 130 135 140
[0135] Cys Leu Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg
[0136] 145 150 155 160
[0137] Pro Glu Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg
[0138] 165 170 175
[0139] Asn Gly Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met
[0140] 180 185 190
[0141] Met Arg Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro
[0142] 195 200 205
[0143] Ile Leu Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser
[0144] 210 215 220
[0145] Val Ser Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu
[0146] 225 230 235 240
[0147] Leu Val Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His
[0148] 245 250 255
[0149] Met Trp Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys
[0150] 260 265 270
[0151] Glu Ser Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys
[0152] 275 280 285
[0153] Lys Tyr Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu
[0154] 290 295 300
[0155] Val Ser Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His

[0156] 305 310 315 320
[0157] Val Trp Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln
[0158] 325 330 335
[0159] Lys Lys Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp
[0160] 340 345 350
[0161] Cys His Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu
[0162] 355 360 365
[0163] Cys Asp Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile
[0164] 370 375 380
[0165] Tyr Pro Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr
[0166] 385 390 395 400
[0167] Ser Gln Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu
[0168] 405 410 415
[0169] Arg Ile Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn
[0170] 420 425 430
[0171] Pro Lys Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln
[0172] 435 440 445
[0173] Tyr Ile Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro
[0174] 450 455 460
[0175] Glu Ile Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu
[0176] 465 470 475 480
[0177] Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp
[0178] 485 490 495
[0179] Lys Ala Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly
[0180] 500 505 510
[0181] Thr Gly Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu
[0182] 515 520 525
[0183] Gly Gln Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val
[0184] 530 535 540
[0185] Val His Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu
[0186] 545 550 555 560
[0187] Glu Lys Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser
[0188] 565 570 575
[0189] Ile Gly Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu
[0190] 580 585 590
[0191] Lys Tyr Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr
[0192] 595 600 605
[0193] Phe Glu Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu
[0194] 610 615 620

[0195] Glu Glu Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser
[0196] 625 630 635 640
[0197] Asn Leu Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His
[0198] 645 650 655
[0199] Gly Gly Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile
[0200] 660 665 670
[0201] Tyr Gly Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp
[0202] 675 680 685
[0203] Pro Asp Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu
[0204] 690 695 700
[0205] Glu Val Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr
[0206] 705 710 715 720
[0207] Lys Leu Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr
[0208] 725 730 735
[0209] Phe His Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp
[0210] 740 745 750
[0211] Met Gln Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro
[0212] 755 760 765
[0213] Met Leu Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu
[0214] 770 775 780
[0215] Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
[0216] 785 790
[0217] <210> 3
[0218] <211> 8
[0219] <212> PRT
[0220] <213> 人类
[0221] <220>
[0222] <223> SIINFEKL 氨基酸序列
[0223] <400> 3
[0224] Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
[0225] 1 5
[0226] <210> 4
[0227] <211> 8
[0228] <212> PRT
[0229] <213> 人类
[0230] <220>
[0231] <223> Flag-Tag序列
[0232] <400> 4
[0233] Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys

[0234] 1 5

[0235] <210> 5

[0236] <211> 30

[0237] <212> PRT

[0238] <213> 人类

[0239] <220>

[0240] <223> OVA-30肽序列

[0241] <400> 5

[0242] Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu

[0243] 1 5 10 15

[0244] Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser

[0245] 20 25 30

```
Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu
1               5                  10                  15
Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys
            20                  25                  30
Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile
        35                  40                  45
Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp
    50                  55                  60
Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr
65                  70                  75                  80
Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu
                85                  90                  95
Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu
            100                 105                 110
Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly
        115                 120                 125
Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg
    130                 135                 140
Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu
145                 150                 155                 160
Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser
                165                 170                 175
Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val
            180                 185                 190
Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp
        195                 200                 205
Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser
    210                 215                 220
Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr
225                 230                 235                 240
Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser
                245                 250                 255
Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp
            260                 265                 270
Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys
        275                 280                 285
Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His
    290                 295                 300
Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp
305                 310                 315                 320
Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro
                325                 330                 335
Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln
            340                 345                 350
Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile
        355                 360                 365
Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
    370                 375                 380
Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile
385                 390                 395                 400
Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile
                405                 410                 415
```

图1

```
Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys
            420                 425                 430
Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala
        435                 440                 445
Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly
    450                 455                 460
Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln
465                 470                 475                 480
Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His
                485                 490                 495
Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys
            500                 505                 510
Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly
        515                 520                 525
Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr
    530                 535                 540
Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu
545                 550                 555                 560
Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu
                565                 570                 575
Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu
            580                 585                 590
Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly
        595                 600                 605
Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly
    610                 615                 620
Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp
625                 630                 635                 640
Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val
                645                 650                 655
Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu
            660                 665                 670
Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His
        675                 680                 685
Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln
    690                 695                 700
Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu
705                 710                 715                 720
Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu Ser Asp
                725                 730                 735
Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
            740
```

图1(续)

```
Met Thr Ser His His His His His His Ser Ser Met Gly Ser Arg Gly
1               5                  10                  15
Ile Glu Gly Arg Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile
            20                  25                  30
Glu Trp His Glu Gly Ser Arg Thr Ser Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser
        35                  40                  45
Ala Thr Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala
    50                  55                  60
Gln Leu Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val
65                  70                  75                  80
Leu Lys Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp
                85                  90                  95
Ala Ile Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu
            100                 105                 110
Val Asp Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe
        115                 120                 125
Glu Thr Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val
    130                 135                 140
Cys Leu Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg
145                 150                 155                 160
Pro Glu Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg
                165                 170                 175
Asn Gly Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met
            180                 185                 190
Met Arg Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro
        195                 200                 205
Ile Leu Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser
    210                 215                 220
Val Ser Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu
225                 230                 235                 240
Leu Val Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His
                245                 250                 255
Met Trp Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys
            260                 265                 270
Glu Ser Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys
        275                 280                 285
Lys Tyr Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu
    290                 295                 300
Val Ser Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His
305                 310                 315                 320
Val Trp Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln
                325                 330                 335
Lys Lys Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp
            340                 345                 350
Cys His Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu
        355                 360                 365
Cys Asp Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile
    370                 375                 380
Tyr Pro Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr
385                 390                 395                 400
Ser Gln Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu
                405                 410                 415
Arg Ile Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn
            420                 425                 430
```

图2

```
Pro Lys Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln
        435                 440                 445
Tyr Ile Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro
    450                 455                 460
Glu Ile Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu
465                 470                 475                 480
Val Cys Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp
                485                 490                 495
Lys Ala Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly
            500                 505                 510
Thr Gly Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu
        515                 520                 525
Gly Gln Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val
    530                 535                 540
Val His Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu
545                 550                 555                 560
Glu Lys Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser
                565                 570                 575
Ile Gly Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu
            580                 585                 590
Lys Tyr Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr
        595                 600                 605
Phe Glu Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu
    610                 615                 620
Glu Glu Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser
625                 630                 635                 640
Asn Leu Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His
                645                 650                 655
Gly Gly Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile
            660                 665                 670
Tyr Gly Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp
        675                 680                 685
Pro Asp Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu
    690                 695                 700
Glu Val Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr
705                 710                 715                 720
Lys Leu Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr
                725                 730                 735
Phe His Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp
            740                 745                 750
Met Gln Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro
        755                 760                 765
Met Leu Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu
    770                 775                 780
Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
785                 790
```

图2(续)

```
Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu
1               5
```

图3

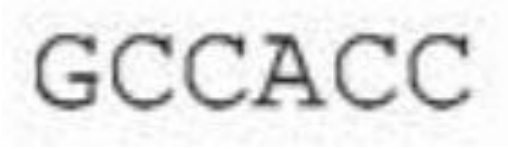


图4

```
Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1               5
```

图5

```
Ser Met Leu Val Leu Leu Pro Asp Glu Val Ser Gly Leu Glu Gln Leu
1               5                   10                  15
Glu Ser Ile Ile Asn Phe Glu Lys Leu Thr Glu Trp Thr Ser
            20                  25                  30
```

图6