



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02827049.5

[43] 公开日 2005年7月6日

[11] 公开号 CN 1635891A

[22] 申请日 2002.12.23 [21] 申请号 02827049.5

[30] 优先权

[32] 2001.12.28 [33] US [31] 60/344,722

[86] 国际申请 PCT/US2002/041617 2002.12.23

[87] 国际公布 WO2003/057672 英 2003.7.17

[85] 进入国家阶段日期 2004.7.12

[71] 申请人 阿卡蒂亚药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 尼尔斯·肖杰埃贝克

克瑞斯蒂恩·鲁普·科克

博·伦纳特·米卡埃尔·弗里贝里

博-拉格纳·托尔夫

[74] 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限
责任公司

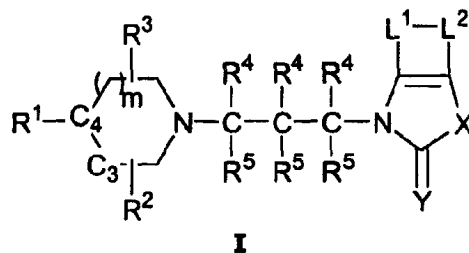
代理人 梁兴龙 王达佐

权利要求书 11 页 说明书 131 页

[54] 发明名称 用作毒蕈碱激动剂的四氢喹啉类似物

[57] 摘要

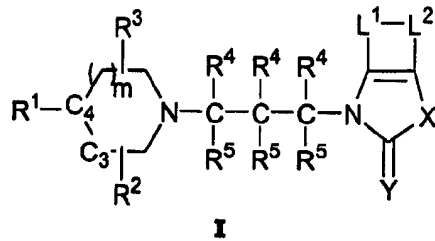
本发明涉及用作毒蕈碱性受体激动剂的通式 I 所示的四氢喹啉化合物及其盐和异构体(见右式), 其中 m 是 0、1 或 2; C₃-C₄ 是 CH₂-CH 或 CH=C, 或者 C₄ 是 CH 而 C₃ 不存在; L¹ 和 L² 是二价基团, 其独立地选自 -C(R⁶)=C(R⁷)、-C(R⁶)=N-、-N=C(R⁶)-、-S-、-NH- 和 -O-; 其中 L¹ 和 L² 中仅有一个可选自 -S-、-NH- 和 -O-; Y 选自 O、S 和 H₂; X 是二价基团; 涉及含有该化合物的组合物; 使用所述化合物抑制毒蕈碱性受体活性的方法; 使用所述化合物治疗与毒蕈碱性受体相关的疾病的方法; 及识别适于用所述化合物治疗的受试者的方法。



I

1. 通式 I 所示的化合物及其盐和异构体

5



其中 R^1 是一价基团，其选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -亚烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -烯基、可选择地取代的 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -炔基、可选择地取代的 $S-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 $S-C_{2-6}$ -烯基、可选择地取代的 $S-C_{2-6}$ -炔基；

m 是 0、1 或 2；

C_3-C_4 是 CH_2-CH 或 $CH=C$ ，或者 C_4 是 CH 而 C_3 不存在；

R^2 和 R^3 独立地选自氢、可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基，或 R^2 和 R^3 一起形成环系；

R^4 和 R^5 中的每一个独立地选自氢、卤素、羟基、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、可选择地取代的芳基- C_{1-6} 烷基及可选择地取代的芳基杂烷基；

L^1 和 L^2 是二价基团，其独立地选自 $-C(R^6)=C(R^7)$ 、 $-C(R^6)=N-$ 、 $-N=C(R^6)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 和 $-O-$ ；其中 L^1 和 L^2 中仅有一个可选自 $-S-$ 、 $-NH-$ 和 $-O-$ ；

Y 选自 O 、 S 和 H_2 ；

X 是二价基团，其选自 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-$ 、 $C(R^6)(R^7)-O-$ 、 $-S-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-S-$ 、 $-N(R^N)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $S-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $N(R^N)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-O-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-S-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)=C(R^7)-$ 及 $-C(R^6)=C(R^7)-C(R^6)(R^7)$ ，其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、羟基、硝

基、氰基、 $NR^N R^N$ 、 $N(R^N)-C(O)N(R^N)$ 、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 O -芳基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -炔基，

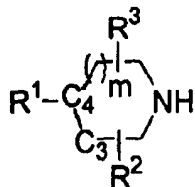
其中 R^N 选自氢及可选择地取代的 C_{1-6} -烷基。

5

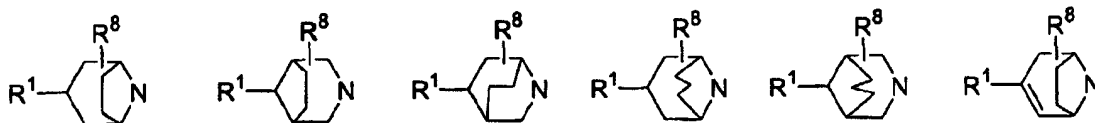
2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^1 选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{1-6} -亚烷基及可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基。

3. 如权利要求 1 所述的化合物，其中选择 R^2 、 R^3 、 m 、 C_3-C_4 使得

15



选自

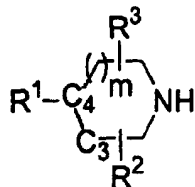


20

其中 R^8 出现 0、1 或 2 次，并独立地选自可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基。

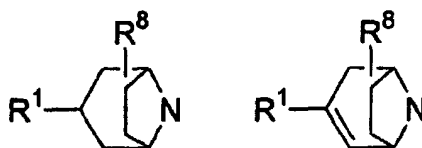
4. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 和 R^3 是氢，或选择 C_3-C_4 、 m 、 R^2 、 R^3 使得 R^2 和 R^3 一起形成环系，从而

25



选自

35



5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢、可选

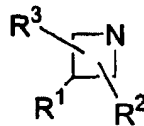
择地取代的 C₁₋₆ 烷基、可选择地取代的 O-C₁₋₆ 烷基、卤素和羟基。

6. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 m 是 1。

5 7. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 m 是 0, C₃ 不存在, C₄ 是 CH,
从而



15 是



8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 选自 -C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、
-C(R⁶)=C(R⁷)-、-O-C(R⁶)(R⁷)-、C(R⁶)(R⁷)-O-、-S-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-S-、
-N(R^N)-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-N(R^N)-。

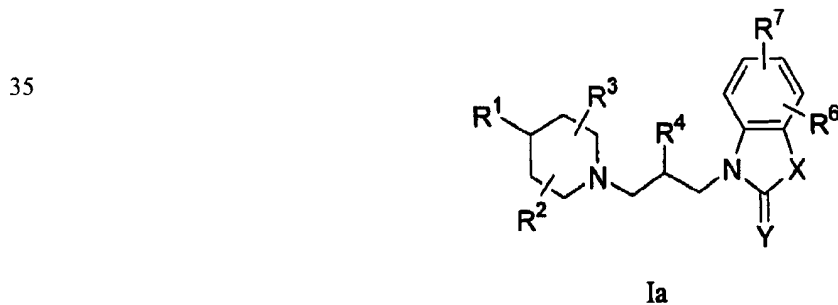
25

9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Y 选自 O 和 H₂。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 L¹ 和 L² 独立地选自
-C(R⁶)=C(R⁷)、-C(R⁶)=N-及-N=C(R⁷)-。

30

11. 如权利要求 1 所述的通式 Ia 所示的化合物



其中 R^1 选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{1-6} -亚烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -烯基、可选择地取代的 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基及可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基；及 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 R^6 和 R^7 按如权利要求 1 所定义的。

5

12. 如权利要求 11 所述的化合物，其中可选择地取代的 C_{1-6} -烷基选自未取代的 C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷氧基烷基，其中 Y 选自 O 和 H_2 ，其中 X 选自 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-$ 、 $C(R^6)(R^7)-O-$ 、 $-S-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-S-$ ，其中 L^1 和 L^2 独立地选自 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=N-$ 和 $-N=C(R^7)-$ ，及其中 R^4 选自氢、卤素、羟基、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基和可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基。

13. 如权利要求 1 所述的化合物，其选自 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢-喹啉；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-8-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-7-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮；1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮；4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；6-乙酰基-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并[1,4]噻嗪；4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-乙基-3,4-二氢-2*H*-苯并[1,4]噻嗪；(R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；(R)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；(R)-4-[3-(4-亚丁基-哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；(R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；(R)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-6,8-二氟-7-甲基-4*H*-苯并

[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1-)丙基]-6,8-二甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2237F); 6-叔丁基-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-5-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-7-硝基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7,8-二氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(3-亚丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6,8-二氟-7-乙基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-8-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 6-溴-4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-8-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-8-异丙基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (-)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶)-2-甲氧基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-羟基-3-(3-戊基双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[2-(4-丁基哌啶基-1-甲基)烯丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-氟丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*S*)-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-6-

氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;
(R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;
(R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;
(R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]
5 噁嗪-3-酮; (R)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙
基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟
-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-7-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙
基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-
氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-
10 甲基丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-7-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮
杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(4-丁基哌啶
基-1)-2-甲基-丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(4-亚丁基
哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(3-丁基
-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;
15 (R)-6-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4H-苯
并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-6-甲氧基-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙
基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-6-甲基-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-
丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙
基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙
20 基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛
基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (R)-4-[3-(3-戊基-8-氮杂
双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 1-[3-(4-丙
氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙
基]-6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮; 6-氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-
25 二氢-1H-喹啉-2-酮; (R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-3,4-二
氢-1H-喹啉-2-酮; (R,S)-6-氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二
氢-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-
酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮; 6-甲基
-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶
30 基-1)-丙基]-7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-5-

甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-甲基-3,4-二
氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1*H*-
喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6,7-二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
6,7-二氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
5 (R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6,7-二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
(R,S)-6,7-二氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-
酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 6-氟
-7-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
(R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉
10 -2-酮; (R,S)-6-氟-7-甲基-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢
-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹
啉-2-酮; 6-氟-5-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-
酮; (R)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
(R)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
15 (R)-1-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
(R)-1-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉
-2-酮; (R)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-3,4-二氢
-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丙氧
基哌啶基-1-)丙基]-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-1*H*-
20 喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-甲基-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁
基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-甲
氧基-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-1*H*-喹啉-2-酮;
1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-5-甲基-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基
-1-)丙基]-7-甲基-1*H*-喹啉-2-酮; (R)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙
25 基]-1*H*-喹啉-2-酮; (R)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-1*H*-喹啉-2-
酮; 1-[3-(4-烯丙氧基哌啶基-1-)丙基]-1*H*-喹啉-2-酮; (R,S)-4-[3-(4-丁基哌
啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[2-甲基-3-(4-
丙氧基哌啶基-1-)丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(4-亚丁
基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(3-丁
30 基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮;

(*R,S*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-3-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮; (*R,S*)-3-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮; (*R,S*)-3-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-yl)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;

(*R,S*)-1-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-6-甲氧基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6,7-二氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6,7-二氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁氧基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-{3-[3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8]-2-甲基丙基}-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基氮杂环丁烷-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-丙氧基氮杂环丁烷-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基氮杂环丁烷-1)-2-甲氧基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-3-氟哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮。

- 20 14. 一种组合物, 其含有
- i) 一种或多种如权利要求 1 所述的通式 I 的化合物, 及
 - ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。

25 15. 一种治疗哺乳动物疾病的方法, 其中胆碱能受体的活性调节与所述哺乳动物的所述疾病中的生理有益反应相关, 所述方法包括将有效量的如权利要求 1 所述的通式 I 的化合物给药。

16. 如权利要求 15 所述的方法, 其中所述的胆碱能受体是毒蕈碱性受体。

17. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述的胆碱能受体是毒蕈碱性 M₁-受体亚型。

18. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述的胆碱能受体是毒蕈碱性 M₄-受体亚型。

19. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述的生理有益反应与毒蕈碱性 M₁-受体亚型相对于毒蕈碱性 M₂-或 M₃-受体亚型的选择性调节有关。

20. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述的化合物是毒蕈碱激动剂。

21. 一种提高胆碱能受体活性的方法，所述方法包括使胆碱能受体或含有胆碱能受体的系统与有效量的至少一种如权利要求 1 所述的化合物接触。

22. 一种治疗或预防或减轻与哺乳动物的失常相关的症状的方法，所述方法包括将有效量的至少一种如权利要求 1 所述的化合物给药，所述的失常与毒蕈碱性受体相关，如与 M₁ 毒蕈碱性受体亚型相关。

23. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述的失常选自认知损伤、健忘、精神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病和眼内压增加。

24. 如权利要求 22 所述的方法，其中所述的失常选自神经退化疾病、阿兹海默症、帕金森症、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症、弗里德赖希氏共济失调、基列得拉吐瑞氏综合症、唐氏综合症、尼曼匹克症、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、注意力不足、婴儿猝死综合症和青光眼。

25. 如权利要求 15 所述的方法，其中所述的疾病或失常是精神失常，

其中所述的生理有益反应是由于对 M_1 激动作用、 M_1 和 M_4 激动作用、 M_1 激动作用和 D_2 拮抗作用、或 M_1 和 M_4 激动作用和 D_2 拮抗作用的调节。

27. 如权利要求 1~14 中任一项所述的通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或含有任一种上述物质的药物组合物在制备用于治疗与胆碱能受体或其配体相关的疾病或失常的药物中的用途。

28. 如权利要求 1~14 中任一项所述的通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或含有任一种上述物质的药物组合物在制备用于治疗选自如下的疾病或失常的药物中的用途：阿兹海默症、帕金森症、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症、弗里德赖希氏共济失调、基列得拉吐瑞氏综合症、唐氏综合症、尼曼匹克症、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、认知损伤、健忘、精神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病、婴儿猝死综合症、眼内压增加及青光眼。

用作毒蕈碱激动剂的四氢喹啉类似物

5 发明领域

[0001]本发明涉及影响胆碱能受体、尤其是影响毒蕈碱性受体的化合物。本发明提供作为胆碱能受体激动剂的化合物，胆碱能受体包括毒蕈碱性受体，尤其是毒蕈碱性受体的 M_1 和 M_4 亚型。本发明也提供用所提供的化合物来调节与胆碱能受体相关的疾病的方法，尤其是治疗或减轻与毒蕈碱性受体相关的疾病，如与 M_1 和/或 M_4 受体亚型相关的疾病。

背景

[0002]毒蕈碱性胆碱能受体可介导中枢和外周神经系统中的神经传递素乙酰胆碱的反应。毒蕈碱性受体起着关键的作用，在中枢神经系统中其可介导高级认知功能，在外周副交感神经系统中其可介导心脏、呼吸、消化和内分泌及外分泌反应。已经鉴定了五种不同的毒蕈碱性受体亚型： M_1 - M_5 。毒蕈碱性 M_1 受体亚型主要在大脑皮层中表达，并被认为与高级认知功能的控制有关； M_2 受体是在心脏中发现的主要亚型，其与心率的控制有关； M_3 受体在许多外周组织中广泛表达，并被认为与胃肠和尿道刺激及出汗和分泌唾液有关； M_4 受体存在于大脑中，并可能与运动有关； M_5 受体存在于大脑中，其功能目前还不确定。 M_1 和 M_4 与多巴胺能系统有特别的关联性。

[0003]与认知损伤有关的疾病如阿兹海默症(Alzheimer's disease)伴随着大脑中的乙酰胆碱含量的减少。这被认为是由于基底前脑的胆碱能神经元退化的结果，而胆碱能神经元受大脑多个区域的神经支配，包括主要与高级过程相关的皮质和海马。

[0004]提高乙酰胆碱水平的努力集中于增加胆碱(乙酰胆碱合成前体)水平和阻断乙酰胆碱酯酶(AChE)(代谢乙酰胆碱的酶)。通过胆碱或卵磷脂给药以增强中枢胆碱能功能的尝试已经证实是不成功的。虽然已表明 AChE 抑制剂具有治疗功效，但是由于外周乙酰胆碱的刺激发现其经常具

有胆碱能副作用，包括腹部绞痛、恶心、呕吐和腹泻。在大约三分之一受治疗的患者中可观察到这些胃肠副作用。另外，已发现一些 AChE 抑制剂，如四氢氨基吡啶，在大约 30% 的患者中可观察到由于肝转氨酶的提高而引起的明显肝中毒。AChE 抑制剂的不良作用严重限制了它们的临床应用。

[0005]精神分裂症的多巴胺假说表明增加的多巴胺神经传递是这种疾病阳性症状的原因，并得到了证据的支持，即多巴胺受体阻断剂能有效地改善这种精神病症状的证据。另外，提高大脑中多巴胺神经传递的药物会导致人产生与精神病类似的情形，并加重精神分裂症患者的精神病症状。在动物研究中，增加多巴胺神经传递的药物会产生行为上的影响，如多动、攀爬和前脉冲抑制缺陷。已知的抗精神病药和多巴胺受体拮抗剂能阻断这些行为上的影响。不幸的是，多巴胺受体拮抗剂在患者中也会导致严重的锥体外副反应，如同在动物模型中强直性昏厥的诱导所预测的那样，这些锥体外副反应影响包括震颤、运动迟缓、静坐困难和迟发性运动障碍。

[0006]部分地由于这些观察，具有 M_1 受体激动剂活性的试剂已被发现用于治疗痴呆。然而，已有的试剂对不同的毒蕈碱性受体亚型的作用缺乏特异性。还发现已知的 M_1 毒蕈碱激动剂如槟榔碱其是 M_2 和 M_3 受体亚型的弱激动剂，并在治疗认知损伤方面没有效果，这很大程度上归咎于剂量限制的 M_2 和 M_3 受体所介导的副反应。

[0007]占诺美林(Xanomeline)(Shannon 等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 269, 271; Shannon 等, *Schizophrenia Res.* 2000, 42, 249)是一种 M_1/M_4 优选的毒蕈碱性受体激动剂, 尽管其能抑制 A10 但不抑制 A9 多巴胺细胞, 但与多巴胺受体的亲和性很小或没有。已经有报道噻二唑衍生物 PTAC(Shannon 等, *European Journal of Pharmacology*, 1998, 356, 109)对毒蕈碱性 M_2 和 M_4 受体具有部分的激动剂作用, 对 M_1 、 M_3 和 M_5 受体具有拮抗剂作用, 同时表现出功能性多巴胺拮抗性。

[0008]最近, 已经证明包括占诺美林在内的毒蕈碱激动剂在动物模型中具有与已知的抗精神病药相似的活性, 但不会导致强直性昏厥 (Bymaster 等, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 356, 109, Bymaster 等, *Life Sci.*

1999, 64, 527, Shannon 等, *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 290, 901, Shannon 等, *Schizophrenia Res.* 2000, 42, 249)。此外, 占诺美林表现出可缓解精神病行为症状, 如阿兹海默症患者的错觉、多疑、吵闹和幻想 (Bodick 等, *Arch. Neurol.* 1997, 54, 465), 然而治疗引起的副反应严重
5 制约了这种化合物的临床应用。

[0009]据报道(Sauerberg 等, *J. Med Chem.* 1998, 41, 4378)1,2,5-噻二唑类似物与中枢毒蕈碱性受体具有高亲和性和选择性, 同时尽管对多巴胺受体缺乏亲和性, 但表现出功能性多巴胺拮抗性。

[0010]本申请的研究者部分地致力于设计一种分子, 该分子作为新的
10 治疗精神失常的药物在缓解与精神分裂症相关的阳性症状的同时能改善阴性症状和认知损伤。本申请的研究者的目的是证明具有组合的 D₂ 拮抗剂活性的毒蕈碱性 M₁ 和/或 M₄ 激动剂具有较好的抗精神病效果, 而不产生单独使用高剂量 D₂ 拮抗剂相关的副作用。本发明的一些化合物的 D₂ 拮抗剂属性有助于缓解疾病的阳性症状。

[0011]基于 M₁ 和 M₄ 受体在大脑皮层和海马(该区域与高级认知功能
15 有关)中的分布, 这些化合物的 M₁ 和/或 M₄ 激动剂属性可以缓解认知迟钝, 且可能改善与精神分裂症有关的阴性症状(Friedman, *Biol. Psychiatry*, 1999, 45, 1; Rowley, *J. Med. Chem.* 2001, 44, 477; Felder, *J Med Chem.* 2000, 43, 4333)。对于某种分子中的中枢神经系统行为的这种独特组合
20 是空前的, 可能导致产生一种全新类型的抗精神病药, 该药具有较好的临床属性而不会产生限制性的副作用。

[0012]US 3,324,137 和 US 3,365,457 公开了 N-[吲哚基-低级-烷酰基]-1,5-亚氨基环烷和没有被本发明所包含的亚氨基环烷。

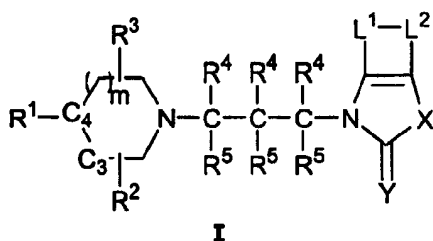
[0013]EP 0 584 487 公开了没有被本发明所包含的与哌嗪环连接的
25 4,5-二氢-4-氧-吡咯。

[0014]Mokrosz 等(*Pharmazie*, 52, 1997, 6, p423)公开了没有被本发明所包含的吲哚啉-2(1H)-酮、喹啉-2-(1H)-酮和异喹啉-1-(2H)-酮的 N-[3-(4-芳基)-1-哌嗪基]丙基]衍生物。

30 发明内容

[0015]本发明提供通式 I 所示的新化合物及其盐和异构体

5



其中 R^1 是一价基团，其选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -亚烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -烯基、可选择地取代的 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -炔基、可选择地取代的 $S-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 $S-C_{2-6}$ -烯基、可选择地取代的 $S-C_{2-6}$ -炔基；

m 是 0、1 或 2；

C_3-C_4 是 CH_2-CH 或 $CH=C$ ，或者 C_4 是 CH 而 C_3 不存在；

R^2 和 R^3 独立地选自氢、可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基，或 R^2 和 R^3 一起形成环系；

R^4 和 R^5 中的每一个独立地选自氢、卤素、羟基、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、可选择地取代的芳基- C_{1-6} 烷基及可选择地取代的芳基杂烷基；

L^1 和 L^2 是二价基团，其独立地选自 $-C(R^6)=C(R^7)$ 、 $-C(R^6)=N-$ 、 $-N=C(R^6)-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 和 $-O-$ ；其中 L^1 和 L^2 中仅有一个可选自 $-S-$ 、 $-NH-$ 和 $-O-$ ；

Y 选自 O 、 S 和 H_2 ；

X 是二价基团，其选自 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-$ 、 $C(R^6)(R^7)-O-$ 、 $-S-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-S-$ 、 $-N(R^N)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $S-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $N(R^N)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-O-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-S-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)=C(R^7)-$ 及 $-C(R^6)=C(R^7)-C(R^6)(R^7)$ ，其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、 $NR^N R^N$ 、 $N(R^N)-C(O)N(R^N)$ 、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 O -芳基、

可选择地取代的 O-C₂₋₆-烯基、可选择地取代的 O-C₂₋₆-炔基，

其中 R^N选自氢及可选择地取代的 C₁₋₆-烷基。

[0016]本发明还提供组合物，其含有

- 5 i) 一种或多种通式 I 的化合物，及
ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。

[0017]本发明也提供治疗哺乳动物如人的疾病的方法，其中胆碱能受体的活性调节与所述哺乳动物的所述疾病中的生理有益反应相关。在一个实施方案中，方法包括将有效量的通式 I 的化合物给药。

[0018]从而，本发明提供治疗或预防或减轻一种或多种与哺乳动物如人的失常相关的症状的方法，所述的失常与毒蕈碱性受体相关，例如与 M₁ 毒蕈碱性受体亚型相关。在一个实施方案中，方法包括将有效量的通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或含有任一种上述物质的药物组合物给药。特别可用本发明方法治疗的失常例如包括阿兹海默症(Alzheimer's disease)、帕金森症(Parkinson's disease)、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症(Huntington's chorea)、弗里德赖希氏共济失调(Friederich's ataxia)、基列得拉吐瑞氏综合症(Gilles de la Tourette's Syndrome)、唐氏综合症(Down Syndrome)、尼曼匹克症(Pick disease)、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、认知损伤、健忘、精神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病、婴儿猝死综合症、眼内压
15
20 增加及青光眼。

[0019]本发明还提供一种治疗精神失常的方法，其中生理有益反应是由于对 M₁ 激动作用、M₁ 和 M₄ 激动作用、M₁ 激动作用和 D₂ 拮抗作用、或 M₁ 和 M₄ 激动作用和 D₂ 拮抗作用的调节。

[0020]本发明还提供通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或含有任一种上述物质的药物组合物在制备用于治疗与胆碱能受体或其配体相关的疾病或失常的药物中的用途。
25

[0021]由此本发明提供制备用于治疗疾病或失常的药物的方法，该疾病或异常选自阿兹海默症、帕金森症、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症、弗里德赖希氏共济失调、基列得拉吐瑞氏综合症、唐氏综合症、尼曼匹克症、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、认知损伤、健忘、精
30

神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病、
婴儿猝死综合症、眼内压增加及青光眼。

[0022]本发明还提供提高胆碱能受体活性的方法。在一个实施方案
中，方法包括使胆碱能受体或含有胆碱能受体的系统与有效量的至少一
5 种通式 I 的化合物接触以提高胆碱能受体的活性。

[0023]本发明提供试剂盒，其包括一种或多种本发明化合物及用于实
施本发明方法的用法说明。在一个实施方案中，用法说明是治疗或预防
或减轻一种或多种与哺乳动物如人的失常相关的症状，所述的失常与毒
蕈碱性受体相关，例如与 M₁ 毒蕈碱性受体亚型相关。在另一个实施方案
10 中，用法说明是提高胆碱能受体活性或活化胆碱能受体。

发明说明

[0024]为了说明的目的，以下定义将完全被用于限定技术术语。

[0025]术语“激动剂”被定义为当其与受体接触时可增强该受体活性
15 的化合物。

[0026]术语“拮抗剂”被定义为结合受体时与激动剂或反激动剂竞争的
化合物，从而抑制或阻断激动剂或反激动剂对受体的作用。然而，拮
抗剂(又被称为“中性”拮抗剂)对本质受体活性没有作用。

[0027]术语“反激动剂”被定义为可减少受体基础活性的化合物(即，
20 通过受体介导的信号)。这种化合物又被称为负性拮抗剂。反激动剂是受
体的配体，其使受体相对于在缺少任何配体存在时发生的基础状态下处
于非活性状态。从而，当拮抗剂抑制激动剂的活性时，反激动剂是在缺
少激动剂存在下可改变受体构象的配体。反激动剂的概念是由 Bond 等人
在 *Nature* 374:272(1995)中所提出的。更具体地，Bond 等提出非配位的β₂-
25 肾上腺素受体在非活性构象和自发的活性构象之间存在平衡。激动剂被
认为可稳定活性构象中的受体。反之，反激动剂被认为可以稳定非活性
受体构象。从而，当拮抗剂表现出抑制激动剂的活性时，反激动剂在缺
少激动剂存在下通过抑制非配位的受体到活性构象的自发转化也表现出
活性。

30 [0028]“M₁-受体”被定义为活性与 M₁ 毒蕈碱性受体亚型相应的受体，

其可通过分子克隆学与药理学来表征。

[0029]术语“受试者”指一种动物，例如哺乳动物，如人，其是被治疗、观察或试验的对象。

[0030]术语“选择性的”被定义为化合物的性质，该化合物的量足以影响特定的受体型、亚型、种或亚种的目的反应，而对其它受体型的活性则基本上很少或没有影响。

[0031]激动剂的 EC_{50} 意于指在诸如 R-SAT 等体外分析中所观察到的为达到 50% 的最大反应所需化合物的浓度。反激动剂的 EC_{50} 意于指在没有化合物的基础水平下 R-SAT 反应达到 50% 抑制时所需化合物的浓度。

[0032]本文所用的术语药理学上的活性化合物的“共给药”指两种或多种单独的化学药剂的输送，而不管在体外或体内。共给药指单独药剂的同时输送；药剂混合物的同时输送；及输送一种药剂然后输送第二种或其它药剂。在各种情况下，共给药的药剂彼此组合起作用。

[0033]在本发明的上下文中，术语“ C_{1-6} -烷基”是指直链或支链的饱和烃链，其中最长的链具有 1 到 6 个碳原子，如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基及己基。

[0034]在本发明的上下文中，术语“ C_{2-8} -烯基”意思是指具有 2 到 8 个碳原子且含有一个或多个双键的直链或支链烃基。 C_{2-8} -烯基的示意性例子包括烯丙基、高烯丙基、乙烯基、巴豆基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基及辛烯基。含有多于一个双键的 C_{2-8} -烯基的示意性例子包括丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、庚二烯基、庚三烯基及辛三烯基及其支链形式。不饱和键(双键)可以位于碳链的任何位置。

[0035]在本发明的上下文中，术语“ C_{2-8} -炔基”意思是指含有 2 到 8 个碳原子且含有一个或多个三键的支链或直链烃基。 C_{2-8} -炔基的示意性例子包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基和辛炔基及其支链形式。不饱和键(三键)可以位于碳链的任何位置。不饱和键可以是一个以上，因此 C_{2-8} -炔基可以是本领域所属技术人员公知的二炔或烯二炔。

[0036]在本发明的上下文中，术语“ C_{3-8} -环烷基”包括仅含有碳原子的 3 元、4 元、5 元、6 元、7 元和 8 元环，而术语“杂环基”意思是指 3 元、

4元、5元、6元、7元和8元环，其中碳原子和1~3个杂原子形成所述的环。这种杂环基的杂原子独立地选自氧、硫和氮。

[0037]术语“杂环基”还含有一种或多种羰基或硫代羰基功能基，从而使得该定义包括O-体系和硫-体系，如内酰胺、内酯、环酰亚胺、环硫
5 代酰亚胺、环氨基甲酸酯等。

[0038] C_{3-8} -环烷基和杂环基可选择地含有一个或多个不饱和键，该不饱和键以不产生芳香 π -电子体系的方式存在。

[0039]杂环可选择地被稠合成芳环，从而此定义包括二环结构。这种稠合杂环基与可选择地取代的苯环共用一个键。苯并稠杂环的例子包括
10 但不限于苯并咪唑烷酮、四氢喹啉和亚甲二氧基苯环结构。

[0040]“ C_{3-8} -环烷基”示例性的例子是碳环环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环戊二烯、环己烷、环己烯、1,3-环己二烯、1,4-环己二烯、环庚烷、环庚烯、1,2-环庚二烯、1,3-环庚二烯、1,4-环庚二烯和1,3,5-环庚
三烯。

[0041]“杂环基”的示例性例子是杂环四氢硫代吡喃、4*H*-吡喃、四氢吡喃、哌啶、1,3-二氧芑、1,3-二噁烷、1,4-二氧芑、1,4-二噁烷、哌嗪、1,3-氧杂噻烷、1,4-氧杂硫芑、1,4-氧杂噻烷、四氢-1,4-噻嗪、2*H*-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙
15 内酰脲、二氢尿嘧啶、吗啉、三噁烷、六氢-1,3,5-三嗪、四氢噻吩、四氢
20 咪喃、吡咯啉、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮(pyrrolidione)、吡唑啉、吡唑烷、咪唑啉、咪唑烷、1,3-间二氧杂环戊烯、1,3-二氧戊烷、1,3-二噻
茂、1,3-二噻茂烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噻唑啉、噻
唑烷、1,3-氧杂噻茂烷。与杂环的结合可以位于杂原子处，或通过杂环的
碳原子结合，或对于苯并稠合衍生物而言通过苯型环的碳结合。

[0042]在本发明的上下文中，术语“芳基”意思是指碳环芳香环或环
25 系。另外，术语“芳基”包括稠合环系，其中至少两个芳环或至少一个芳基
与至少一个 C_{3-8} -环烷基共用至少一个化学键。“芳基”环的示意性例子包
括可选择地取代的苯基、萘基、菲基、蒽基、四氢化萘基、茚基、茛基、
及茛满基。芳基的例子是苯基。术语“芳基”指芳香族基，通常是通过一个
30 成环碳原子连接的苯型基团，并可选择地带有一个或多个选自如下的取

代基：卤、羟基、氨基、氰基、硝基、烷基酰氨基、酰基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆氨基烷基、C₁₋₆烷基氨基、烷基次磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨磺酰基或三氟甲基。如所述的那样，芳基可以是苯基，更适合的是带有一个或两个、相同或不同的上面列出的取代基的取代苯基。取代的位置是对位和/或间位。芳基的代表性例子包括但不限于苯基、3-卤代苯基、4-卤代苯基、3-羟基苯基、4-羟基苯基、3-氨基苯基、4-氨基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、二甲基苯基、萘基、羟基萘基、羟基甲基苯基、三氟甲基苯基、烷氧基苯基。

10 [0043]在本发明的上下文中，术语“芳基(C₁₋₆-烷基)”意思是指如上所定义的通过C₁₋₆-烷基连接的碳环芳香环。

[0044]术语芳基杂烷基应被解释成如上所定义的芳基，其通过C₁₋₆-烷基链被连接而作为取代基，在链中还含有至少一个选自氧、硫、和氮的原子。

15 [0045]在本发明的上下文中，术语“杂芳基”意思是指杂环芳香基，其中在芳香环中的一个或多个碳原子被选自氮、硫、磷和氧的一个或多个杂原子所取代。

20 [0046]另外，术语“杂芳基”包括稠合环系，其中至少一个芳环与至少一个杂芳环、至少两个杂芳环、至少一个杂芳环与至少一个杂环基、或至少一个杂芳环与至少一个C₃₋₈环烷基环共用至少一个化学键。

[0047]术语“杂芳基”应被理解成指还含有一个O或S原子、或多达四个N原子、或一个O或S原子与多达两个N原子的组合的芳香C₂₋₆环基、其取代的、及苯并和吡啶并稠合衍生物，并通常通过一个成环碳原子连接。杂芳基可以带有一个或多个选自如下的取代基：卤、羟基、氨基、氰基、硝基、烷基酰氨基、酰基、C₁₋₆-烷氧基、C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-羟基烷基、C₁₋₆-氨基烷基、C₁₋₆-烷基氨基、烷基次磺酰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、氨磺酰基或三氟甲基。特定的杂芳基是带有0、1或2个、彼此相同或不同的、选自上面列出的取代基的5元和6元芳香杂环系。杂芳基的代表例子包括但不限于未取代的、单或二取代的下列物质的衍生物：咪喃、苯并咪喃、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡啶、吡啶、噁唑、苯并噁唑、

25

30

异噁唑、苯并异噁唑、噻唑、苯并噻唑、异噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡唑、吡啶、四唑、呋喃(furazan)、1,2,3-噁二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、三唑、苯并三唑、喹啉、异喹啉、哒嗪、嘧啶、嘌呤、吡嗪、蝶啶、吡咯、吩噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、苯并吡唑、吡唑、喹啉、喹啉、2,3-二氮杂萘、喹唑啉及喹喔啉。最常见的取代基是卤、羟基、氨基、O-C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷基、羟基-C₁₋₆-烷基、氨基-C₁₋₆-烷基。

[0048]本文中所述的术语“O-C₁₋₆-烷基”意思是指 C₁₋₆-烷氧基(alkyloxy)或烷氧基(alkoxy), 如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基和己氧基。

[0049]术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0050]本文中所述的术语“可选择地取代的”意思是指目标基团可以被一种或多种取代基取代一次或几次, 如 1~5 次、1~3 次或 1~2 次, 这些取代基选自 C₁₋₆-烷基、C₁₋₆-烷氧基、氧代(其可以是互变异构的烯醇形式)、羧基、氨基、羟基(烯醇体系存在时, 其可以是互变异构的酮形式)、硝基、烷基磺酰基、烷基次磺酰基、烷基亚磺酰基、C₁₋₆-烷氧羰基、C₁₋₆-烷羰基、甲酰基、单和双(C₁₋₆-烷基)氨基、氨基甲酰基、单和双(C₁₋₆-烷基)氨基羰基、氨基-C₁₋₆-烷基-氨基羰基、单和双(C₁₋₆-烷基)氨基-C₁₋₆-烷基氨基羰基、C₁₋₆-烷羰基氨基、氰基、胍基、脲基、C₁₋₆-烷酰氧基、C₁₋₆-烷基磺酰氧基、二卤代-C₁₋₆-烷基、三卤代-C₁₋₆-烷基及卤素。通常, 上述取代基还能被可选择地取代。

[0051]术语“盐”意思是指药学上可接受的酸性加成盐, 其可以用合适的酸处理碱形式的官能团如氮而获得, 合适的酸例如是无机酸, 如氢卤酸, 通常是盐酸、氢溴酸、氢氟酸或氢碘酸, 硫酸、硝酸、磷酸等; 或是有机酸, 如乙酸、丙酸、羟乙酸、2-羟丙酸、2-氧丙酸、乙二酸、丙二酸、丁二酸、(Z)-2-丁烯二酸、(E)-丁烯二酸、2-羟丁二酸、2,3-二羟丁二酸、2-羟基-1,2,3-丙烷三羧酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、4-甲基苯磺酸、环己氨基磺酸、2-羟基安息香酸、4-氨基-2-羟基安息香酸及本领域所属技术人员公知的其它酸。

[0052]本发明的方法涉及到胆碱能受体的调节。一般地, 所述的胆碱

能受体是毒蕈碱性受体；胆碱能受体的一个例子是 M_1 -受体亚型的毒蕈碱性受体。从实施例 5 中可看出，在适合的实施方案中，胆碱能受体可以是毒蕈碱性 M_1 -受体和毒蕈碱性 M_4 -受体亚型之一或二者都有。本发明方法中的生理有益反应通常与 M_1 -受体亚型相对于 M_2 或 M_3 -受体亚型的特异性活化有关，或者与 M_1 -和 M_4 -受体亚型相对于 M_2 或 M_3 -受体亚型的特异性活化有关。此外，本发明方法中的生理有益反应通常与通式 I 或 IA 的化合物的激动剂活性有关。因而，在一个实施方案中，通式 I 或 IA 的化合物是毒蕈碱激动剂，如 M_1 激动剂或 M_1 和 M_4 激动剂。

[0053] 本发明另一个方面涉及提高胆碱能受体活性的方法。在一个实施方案中，方法包括使胆碱能受体或含有胆碱能受体的系统与有效量的至少一种如上所定义的通式 I 或 IA 的化合物接触。

[0054] 本发明的相关方面涉及一种治疗或预防或减轻一种或多种与哺乳动物如人的失常相关的症状的方法。在一个实施方案中，方法包括将有效量的通式 I 或 IA 的化合物给药，所述的失常与毒蕈碱性受体相关，例如与 M_1 毒蕈碱性受体亚型相关。

[0055] 与 M_1 毒蕈碱性受体亚型相关的失常通常是精神失常。适合用本发明方法治疗的精神失常选自认知损伤、健忘、精神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病和眼内压增加。

[0056] 与 M_1 毒蕈碱性受体亚型相关的失常不一定是精神失常。例如眼内压增加与 M_1 毒蕈碱性受体亚型相关。因此，本发明方法涉及的失常包括非精神失常。

[0057] 本发明方法涉及的失常还可选自神经退化相关疾病、阿兹海默症、帕金森症、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症、弗里德赖希氏共济失调、基列得拉吐瑞氏综合症、唐氏综合症、尼曼匹克症、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、注意力不足、婴儿猝死综合症和青光眼。

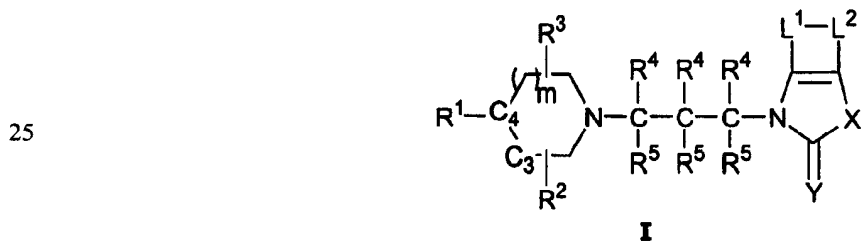
[0058] 如上所述，本发明的化合物对毒蕈碱性 M_1 受体亚型具有高选择性和亲合性。从实施例 30 中可看出，化合物对 M_1 和 M_4 受体亚型之一或二者都有高亲合性，并且与其它受体如 M_2 、 M_3 和 M_5 受体亚型相比具有高选择性。本发明的化合物通常至少部分地用作 M_1 激动剂或用作 M_1 和 M_4 激动剂。

[0059]本发明的化合物也对多巴胺 D₂ 受体具有亲合性。如上面讨论的与精神分裂症相关的多巴胺假说，同时可用作毒蕈碱激动剂和多巴胺拮抗剂的化合物对于充分治疗多种精神失常是关键。从而本发明也涉及使用本发明的化合物治疗精神失常的方法，所述的化合物用作 D₂ 拮抗剂或 D₂ 反激动剂及毒蕈碱激动剂，尤其是用作 M₁ 激动剂或 M₁ 和 M₄ 激动剂。这样本发明的方法可治疗精神失常中的疾病，其中生理有益反应是由于对 M₁ 激动作用、M₁ 和 M₄ 激动作用、M₁ 激动作用和 D₂ 拮抗作用、或 M₁ 和 M₄ 激动作用和 D₂ 拮抗作用的调节。

[0060]在本发明的一个方面中，本发明的化合物是抗精神病，所述的抗精神病活性是由于本发明的化合物可用作 M₁ 激动剂、或 M₁ 和 M₄ 激动剂、或用作 M₁ 激动剂和 D₂ 拮抗剂、或 M₁ 和 M₄ 激动剂和 D₂ 拮抗剂。

[0061]本发明的另一个方面涉及通式 IA 的化合物、或其药学上可接受的盐、或含有任一种上述物质的药物组合物在制备用于治疗与胆碱能受体或其配体相关的疾病或失常的药物中的用途。该药物可用于治疗如上讨论的与受体相关的疾病或如上讨论的失常。本发明的相关方面涉及一种药物组合物，其含有有效量的如上所定义的通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或含有任一种上述物质的药物组合物及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0062]本发明提供通式 I 所示的新化合物及其盐和异构体



30 其中 R¹ 是一价基团，其选自可选择地取代的 C₁₋₆-烷基、可选择地取代的 C₂₋₆-亚烷基、可选择地取代的 C₂₋₆-烯基、可选择地取代的 C₂₋₆-炔基、可选择地取代的 O-C₁₋₆-烷基、可选择地取代的 O-C₂₋₆-烯基、可选择地取代的 O-C₂₋₆-炔基、可选择地取代的 S-C₁₋₆-烷基、可选择地取代的 S-C₂₋₆-烯基、可选择地取代的 S-C₂₋₆-炔基；

35 m 是 0、1 或 2；

C_3-C_4 是 CH_2-CH 或 $CH=C$, 或者 C_4 是 CH 而 C_3 不存在;

R^2 和 R^3 独立地选自氢、可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基, 或 R^2 和 R^3 一起形成环系;

R^4 和 R^5 中的每一个独立地选自氢、卤素、羟基、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、芳基- C_{1-6} 烷基及芳基杂烷基;

L^1 和 L^2 是二价基团, 其独立地选自 $-C(R^6)=C(R^7)$ 、 $-C(R^6)=N$ 、 $-N=C(R^6)$ 、 $-S$ 、 $-NH$ 和 $-O$; 其中 L^1 和 L^2 中仅有一个可选自 $-S$ 、 $-NH$ 和 $-O$;

Y 选自 O 、 S 和 H_2 ;

X 是二价基团, 其选自 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)$ 、 $-C(R^6)=C(R^7)$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)$ 、 $C(R^6)(R^7)-O$ 、 $-S-C(R^6)(R^7)$ 、 $-C(R^6)(R^7)-S$ 、 $-N(R^N)-C(R^6)(R^7)$ 、 $-C(R^6)(R^7)-N(R^N)$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)$ 、 $S-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)$ 、 $N(R^N)-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-O$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-S$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-N(R^N)$ 、 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)=C(R^7)$ 及 $-C(R^6)=C(R^7)-C(R^6)(R^7)$, 其中 R^6 和 R^7 独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、 $NR^N R^N$ 、 $N(R^N)-C(O)N(R^N)$ 、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、 C_{2-6} -烯基、 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基、可选择地取代的 O -芳基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基、可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -炔基,

其中 R^N 选自氢及可选择地取代的 C_{1-6} -烷基。

[0063]本发明的研究者发现本发明的化合物对 M_1 毒蕈碱性受体具有高亲和性和特异性。本发明的化合物也用于一系列与 M_1 毒蕈碱性受体亚型的调节相关的疾病中。

[0064]一般地, 通式 I 的化合物中 R^1 选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{1-6} -亚烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -烯基、可选择地取代的 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基及可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基。 R^1 可选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{1-6} -亚烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -烯基及可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基。 R^1 通常可选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{1-6} -亚烷基及可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基。最一般地, R^1 选自可选择地取代的 C_4 -烷基、可选择地取代的 C_5 -烷基、可选择地取代的 C_4 -亚烷基及可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基。

在优选的实施方案中， R^1 可以是未取代的 C_4 -烷基、未取代的 C_5 -烷基或未取代的 $O-C_3$ -烷基，如正丁基、正戊基或正丙氧基。

[0065]在本发明特别的实施方案中，在通式 I 的化合物中 R^1 是可选择地取代的 C_{1-6} -烷基，其选自未取代的 C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷氧基烷基。 C_{1-6} -烷氧基烷基可以是 C_{1-3} -烷氧基 C_{1-3} 烷基。一般地， C_{1-6} -烷氧基烷基选自甲氧基丙基、乙氧基乙基、丙氧基甲基和甲氧基乙基。

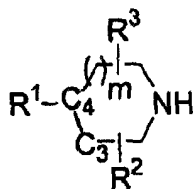
[0066]在本发明的一个实施方案中，通式 I 的化合物是哌啶、二环哌啶、3-4-不饱和的哌啶或二环 3-4-不饱和的哌啶。在此实施方案中， C_3-C_4 键可以是单键，从而形成哌啶环或二环哌啶。可选择地，哌啶可以是 3-4 不饱和的。即 C_3-C_4 可以是双键($C_3=C_4$)，从而形成 3-4-不饱和的哌啶或二环 3-4-不饱和的哌啶。

[0067]在本发明的另一个实施方案中， m 是 0， C_3 不存在，同时 C_4 是 CH，从而形成氮杂环丁烷环。也包括氮杂环丁烷的二环类似物。

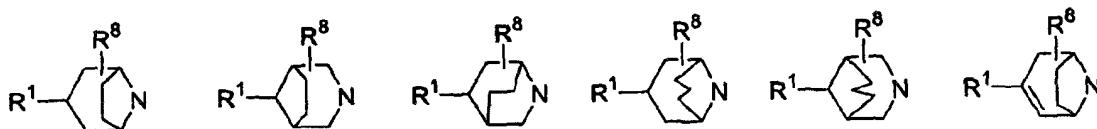
[0068]在可选择的实施方案中， m 是 0，从而当 C_3-C_4 是单键或双键时分别形成吡咯烷环或 3-吡咯啉。也包括吡咯烷环或 3-吡咯啉的二环类似物。在更合适的中， m 是 2，从而形成 7 元环。在特定的实施方案中， m 是 1。

[0069]在一个实施方案中， R^2 和 R^3 一起形成二环环系，从而

20



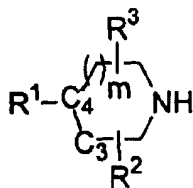
选自



其中 R^8 出现 0、1 或 2 次，并独立地选自可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素、羟基。

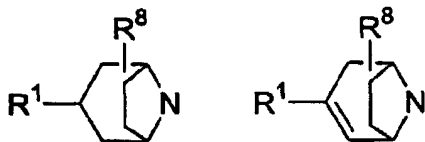
[0070]在此实施方案中，优选选择 R^2 和 R^3 使得 R^2 和 R^3 一起形成环系，从而

30



选自

10



15

[0071]在更优选的实施方案中，选择取代基 R^2 和 R^3 使得双环是 3-取代的 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷。

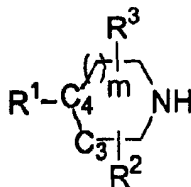
[0072]然而，在特别的实施方案中， R^2 和 R^3 独立地选自氢、可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素和羟基。

20

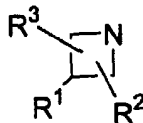
[0073]从而，在通式 I 的化合物的实施方案的组合中， C_3-C_4 是单键， R^2 和 R^3 独立地选自氢、可选择地取代的 C_{1-6} 烷基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ 烷基、卤素和羟基， m 是 1。优选地， R^2 和 R^3 是氢。

[0074]在另一个组合中， m 可以是 0， C_3 可不存在， C_4 可是 CH，从而

25



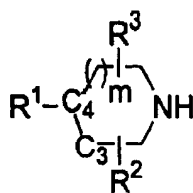
是



40

[0075]在实施方案的另一个组合中， C_3-C_4 和 m 使得形成哌啶环，例如其中 R^2 和 R^3 是氢。在其它的实施方案中， C_3-C_4 和 m 使得形成哌啶环， R^2 和 R^3 是氢， R^1 是未取代的 C_4 -烷基、未取代的 C_5 -烷基或 $O-C_3$ -烷基，如丁基、戊基或丙氧基。

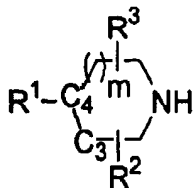
[0076]从而，在一个实施方案中，



是 4-丁基哌啶。

[0077]在另一个实施方案中，

10

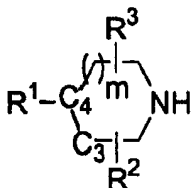


是 4-丁基哌啶。

[0078]在本发明的一个实施方案中， C_3-C_4 和 m 使得形成氮杂环丁烷环，

20 [0079] R^2 和 R^3 是氢， R^1 选自未取代的 C_4 -烷基、未取代的 C_5 -烷基和 $O-C_3$ -烷基。从而，在一个实施方案中，

25



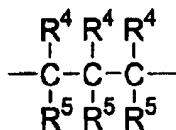
30 是 4-丁基氮杂环丁烷。

[0080]在本发明的一个方面中，3 个碳的链连接通式 I 的化合物的两个环系的两个氮原子。本发明的研究者发现这种可选择地取代的亚丙基间隔单元可使化合物具有高效地结合胆碱能受体的能力。更具体而言，本发明的化合物对胆碱能受体表现出激动剂性质，尤其是对毒蕈碱性受体。

35

[0081]在一个实施方案中，链

40



是未取代的，意思是指所有的 R^4 和 R^5 都是氢。

[0082]在另一个实施方案中，取代基 R^4 中的一个选自 C_{1-6} -烷基、

O-C₁₋₆-烷基和卤素，而取代基 R⁴ 中的另两个是氢。

[0083]在实施方案的一个组合中，取代基 R⁴ 中的一个选自 C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基和卤素，而取代基 R⁴ 中的另两个是氢，并且所有的 R⁵ 都是氢。

5 [0084]在优选的实施方案中，取代基 R⁴ 中的一个选自甲基、甲氧基、乙基和氟，而其余的 R⁴ 和 R⁵ 都是氢。

[0085]一般地，当取代基 R⁴ 中的一个为 C₁₋₆-烷基、O-C₁₋₆-烷基或卤素时，该链是 2-取代的-1,3-亚丙基。

[0086]在更适合的实施方案中，该链是 2,2-二取代的-1,3-亚丙基，其中 R⁴ 中的一个和 R⁵ 中的一个通常是 C₁₋₆-烷基或氟。

10 [0087]在本发明某些实施方案中，该亚丙基链带有一个或多个取代基，并且亚丙基链中含有立体异构原子。如实施例中所列出的，这种手性化合物优选是消旋体或对映体形式。在本发明中包括纯的对映体和消旋体。

[0088]X 可以是 1-、2-或 3-原子的直链单元，其与含 X 的环中的原子
15 一起形成 5 元、6 元或 7 元环。如上所述，环中的 X 是二价基团，其选自
-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)=C(R⁷)-、-O-C(R⁶)(R⁷)-、C(R⁶)(R⁷)-O-、
-S-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-S-、-N(R^N)-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-N(R^N)-、
-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、-O-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、
S-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、N(R^N)-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-O-、
20 -C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-S-、-C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-N(R^N)-、-C(R⁶)(R⁷)-CH=CH-及
-CH=CH-C(R⁶)(R⁷)。

[0089]在优选的实施方案中，X 选自 -C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、
-C(R⁶)=C(R⁷)-、-O-C(R⁶)(R⁷)-、C(R⁶)(R⁸)-O-、-S-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-S-、
-N(R^N)-C(R⁶)(R⁷)-、-C(R⁶)(R⁷)-N(R^N)-。

25 [0090]在更优选的实施方案中，X 选自 -C(R⁶)(R⁷)-C(R⁶)(R⁷)-、
-O-C(R⁶)(R⁷)-、C(R⁶)(R⁸)-O-和 -C(R⁶)=C(R⁷)-。

[0091]R⁶ 和 R⁷ 是环系可选择的取代基。本发明的研究者可预期一系列取代基，并且这对于本领域所属技术人员也是公知的。取代基 R⁶ 和 R⁷
可以独立地选自氢、卤素、羟基、硝基、氰基、NR^NR^N、N(R^N)-C(O)N(R^N)、
30 可选择地取代的 C₁₋₆-烷基、C₂₋₆-烯基、C₂₋₆-炔基、可选择地取代的 O-C₁₋₆-
烷基、可选择地取代的 O-芳基、可选择地取代的 O-C₂₋₆-烯基、可选择地

取代的 O-C₂₋₆-炔基。

[0092]优选地,当取代基 R⁶和 R⁷存在于所定义的 X 中时,它们通常选自氢、卤素、羟基和 C₁₋₆-烷基。更一般地,当 R⁶和 R⁷构成所定义的 X 的一部分时,它们都是氢。

5 [0093]在一个实施方案中, Y 选自 O、S 和 H₂。

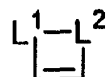
[0094]在优选的实施方案中, Y 是 O。

[0095]如上所述, L¹和 L²是二价基团,其独立地选自 -C(R⁷)=C(R⁸)、-C(R⁷)=N-、-N=C(R⁷)-、-S-、-NH-和 -O-; 其中 L¹和 L²中仅有一个可选自 -S-和 -O-。一般地, L¹和 L²使得



15 是芳香或杂芳香环。在一个实施方案中, L¹和 L²独立地选自 -C(R⁶)=C(R⁷)、-C(R⁶)=N-、-N=C(R⁷)-及 -S-, 其中 L¹和 L²中仅有一个是 -S-。在另一个实施方案中, L¹和 L²中的至少一个是 C(R⁶)=C(R⁷)。在另一个实施方案中, L¹和 L²使得形成 6 元环。在另一个实施方案中, L¹和 L²都是 -C(R⁶)=C(R⁷)-。

[0096]优选地,当取代基 R⁶和 R⁷存在于所定义的



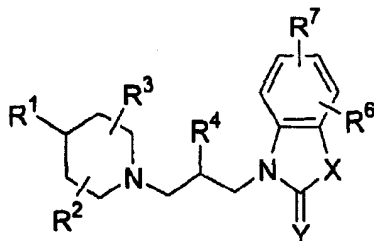
中时,它们通常选自氢、卤素、羟基、C₁₋₆-烷基和 O-C₁₋₆-烷基。

25 [0097]优选地,当取代基 R⁶和 R⁷存在于所定义的



30 中时,它们选自氢、氟、氯、甲基和甲氧基。

[0098]因此,在实施方案的一个组合中,本发明的化合物如下通式 Ia 所示



Ia

40

其中 R^1 选自可选择地取代的 C_{1-6} -烷基、可选择地取代的 C_{1-6} -亚烷基、可选择地取代的 C_{2-6} -烯基、可选择地取代的 C_{2-6} -炔基、可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基及可选择地取代的 $O-C_{2-6}$ -烯基；及 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 Y 、 R^6 和 R^7 按如上所定义的。

5 [0099]在实施方案的另一个组合中，本发明的化合物如通式 Ia 所示，其中 X 选自 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-$ 、 $C(R^6)(R^8)-O-$ 、 $-S-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-S-$ 、 $-N(R^N)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-N(R^N)-$ ，其中 R^6 和 R^7 优选为氢。

10 [0100]在实施方案的另一个组合中，本发明的化合物如通式 Ia 所示，其中 Y 是 O 。

[0101]在实施方案的另一个组合中，本发明的化合物如通式 Ia 所示，其中 R^4 选自氢、 C_{1-6} -烷基、 $O-C_{1-6}$ -烷基和卤素。

[0102]在实施方案的另一个组合中，本发明的化合物如通式 Ia 所示，其中 R^6 和 R^7 选自氢、卤素、羟基、 C_{1-6} -烷基和 $O-C_{1-6}$ -烷基。

15 [0103]在实施方案的另一个组合中，本发明的化合物如通式 Ia 所示，其中可选择地取代的 C_{1-6} -烷基选自未取代的 C_{1-6} -烷基和 C_{1-6} -烷氧基烷基，其中 Y 选自 O 和 H_2 ，其中 X 选自 $-C(R^6)(R^7)-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-O-C(R^6)(R^7)-$ 、 $C(R^6)(R^7)-O-$ 、 $-S-C(R^6)(R^7)-$ 、 $-C(R^6)(R^7)-S-$ ，其中 L^1 和 L^2 独立地选自 $-C(R^6)=C(R^7)-$ 、 $-C(R^6)=N-$ 和 $-N=C(R^7)-$ ，及其中 R^4 选自氢、卤素、羟基、可选择地取代的 C_{1-6} -烷基和可选择地取代的 $O-C_{1-6}$ -烷基。

20 [0104]在实施方案的另一个组合中，本发明的化合物可选择地取代的 1-[3-(4-烷基哌啶基-1-)丙基]-1,2,3,4-四氢喹啉；可选择地取代的 1-[3-(4-烷基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮；可选择地取代的 1-[3-(4-烷基哌啶基-1-)丙基]-1*H*-喹啉-2-酮；可选择地取代的 4-[3-(4-烷基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；可选择地取代的 4-[3-(4-烷基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮；可选择地取代的 1-[3-(3-烷基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-1,2,3,4-四氢喹啉；可选择地取代的 1-[3-(3-烷基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮；可选择地取代的 1-[3-(3-烷基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-1*H*-喹啉-2-酮；可选择地取
25 30 代的 4-[3-(3-烷基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；

可选择地取代的 4-[3-(3-烷基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 可选择地取代的 1-[3-(3-烷基氮杂环丁烷-1)-丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 可选择地取代的 1-[3-(3-烷基氮杂环丁烷-1)-丙基]-1*H*-喹啉-2-酮; 可选择地取代的 1-[3-(3-烷基氮杂环丁烷-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢喹啉; 可选择地取代的 4-[3-(3-烷基氮杂环丁烷-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 可选择地取代的 4-[3-(3-烷基氮杂环丁烷-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮。

[0105]本发明适合实施方案的化合物可以选自 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢-喹啉; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-8-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-7-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲氧基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 6-乙酰基-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并[1,4]噻嗪; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-乙基-3,4-二氢-2*H*-苯并[1,4]噻嗪; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; (*R*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基-哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; (*R*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-6,8-二氟-7-甲基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6,8-二甲基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF2237F); 6-叔丁基-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-5-甲基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-7-甲基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-6-氟-7-硝基-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌

啉基-1-丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-7,8-二氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-4*H*-吡啶并[4,3-*b*][1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-丙基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-丙基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮; 4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(3-亚丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-6,8-二氟-7-乙基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-8-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 6-溴-4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-8-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-丙基)-8-异丙基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (-)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶)-2-甲氧基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-羟基-3-(3-戊基双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[2-(4-丁基哌啶基-1-甲基)烯丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-氟丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*S*)-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙

- 基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-6-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-6-甲氧基-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-6-甲基-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R*)-4-[3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 6-氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-6-氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-6-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 6-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-7-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)丙基]-6,7-二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; 6,7-二氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6,7-二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;

(R,S)-6,7-二氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-
 酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮; 6-氟
 -7-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;
 (R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉
 5 -2-酮; (R,S)-6-氟-7-甲基-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢
 -1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1H-喹
 啉-2-酮; 6-氟-5-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-
 酮; (R)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;
 (R)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;
 10 (R)-1-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮;
 (R)-1-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉
 -2-酮; (R)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3,4-二氢
 -1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丙氧
 基哌啶基-1-)丙基]-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-1H-
 15 喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-甲基-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁
 基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-甲
 氧基-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-1H-喹啉-2-酮;
 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-5-甲基-1H-喹啉-2-酮; 1-[3-(4-丁基哌啶基
 -1-)丙基]-7-甲基-1H-喹啉-2-酮; (R)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙
 20 基]-1H-喹啉-2-酮; (R)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-1H-喹啉-2-
 酮; 1-[3-(4-烯丙氧基哌啶基-1-)丙基]-1H-喹啉-2-酮; (R,S)-4-[3-(4-丁基哌
 啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[2-甲基-3-(4-
 丙氧基哌啶基-1-)丙基]-6-甲基-4H-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(4-亚丁
 基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(3-丁
 25 基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1.4]噁嗪-3-酮;
 (R,S)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-6-甲基-4H-苯
 并[1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并
 [1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-6-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并
 [1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并
 30 [1.4]噁嗪-3-酮; (R,S)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙

基]-6-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双
 环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基
 -1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙
 氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基
 5 -1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂
 双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1.4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-7-氟
 -4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并[1.4]噁嗪
 -3-酮; (*R,S*)-3-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮;
 (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮;
 10 (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-酮;
 (*R,S*)-3-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3*H*-苯并噻唑-2-
 酮; (*R,S*)-3-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3*H*-苯并噻
 唑-2-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-
 酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;
 15 (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮;
 (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁
 嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯
 并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]
 噻嗪-3-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪
 20 -3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮;
 (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻
 嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯
 并[1,4]噻嗪-3-酮; (*R,S*)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-
 喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹
 25 啉-2-酮; (*R,S*)-1-[3-(4-亚丁基哌啶-1-yl)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮;
 (*R,S*)-1-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-
 喹啉-2-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3,4-
 二氢-1*H*-喹啉-2-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-
 苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-6-甲氧基]-4*H*-
 30 苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基

-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6,7-二氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6,7-二氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁氧基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-{3-[3-(2-甲氧基乙基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8]-2-甲基丙基}-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基氮杂环丁烷-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-丙氧基氮杂环丁烷-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; (*R,S*)-4-[3-(3-丁基氮杂环丁烷-1)-2-甲氧基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮; 4-[3-(4-丁基-3-氟哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮。

[0106]本发明的化合物具有提高胆碱能受体活性或活化胆碱能受体的能力。胆碱能受体活性包括信号活性或任何其它的活性，其直接或间接地与胆碱能信号或活化有关。胆碱能受体包括毒蕈碱性受体，尤其是毒蕈碱性受体的 M₁ 或 M₄ 亚型。毒蕈碱性受体例如可以在中枢神经系统、外周神经系统、胃肠系统、心脏、内分泌腺或肺中。毒蕈碱性受体可以是多种类型的，包括截短的、变异的或改性的胆碱能受体。

[0107]还提供试剂盒，其含有本发明的化合物及用于实施本发明方法的用法说明，此方法例如是提高胆碱能受体活性或活化胆碱能受体。

[0108]含有胆碱能受体的系统例如可以是受试者，如哺乳动物、非人类的灵长类动物或人。该系统也可以是体内或体外实验模型，如可表达胆碱能受体的细胞培养模型系统，及其含有胆碱能受体而不含细胞的提取物或纯化受体。这种系统的非限制性例子是表达受体的组织培养细胞，或其提取物或溶解产物。

[0109]本发明方法中所用的细胞包括能够通过胆碱能受体如 M₁ 毒蕈碱性受体、或通过受体的内源表达(例如某些类型的神经元细胞系天然可表达 M₁ 受体)、或将外源基因引进细胞(例如通过用含有受体基因的质粒转染细胞)而介导信号传导的任何细胞。由于低等生命形式的细胞通常缺

少用于此目的的适宜信号转导通路，所以这种细胞通常是哺乳动物细胞(或其它的真核细胞，如昆虫细胞或非洲爪蟾属(*Xenopus*)卵母细胞)。适合细胞的具体非限制例子包括：小鼠纤维原细胞系 NIH 3T3(ATCC CRL 1658)，通过提高生长其可与转染的 M_1 受体反应；RAT 1 细胞(Pace 等，
5 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:7031-35(1991))；垂体细胞(Vallar 等，*Nature* 330:556-58(1987))。其它适用的哺乳动物细胞包括但不限于 HEK 293 细胞、CHO 细胞和 COS 细胞。

[0110]本发明的化合物也具有降低眼内压的能力，因此可用于治疗与眼内压相关的疾病，如青光眼。青光眼是一种疾病，其中在填充前室的水样液体的循环控制机制中观察到异常，即在角膜和镜头之间形成空间。这引起水样液体的体积增大和眼内压增大，因此由于视觉神经乳突的压迫和收缩会引起视野有缺陷，甚至失明。

[0111]由此，本发明也提供治疗哺乳动物如人的疾病的方法，其中胆碱能受体的活性调节与所述哺乳动物的所述疾病中的生理有益反应相关。在一个实施方案中，方法包括将有效量的如上所定义的通式 I 的化合物给药，以得到生理有益反应。通常胆碱能受体是毒蕈碱性受体，更一般地胆碱能受体毒蕈碱性 M_1 -受体亚型。可选择地，胆碱能受体是毒蕈碱性 M_4 -受体亚型。

[0112]本发明还提供治疗或预防或减轻与哺乳动物如人的失常相关的症状的方法。在一个实施方案中，方法包括将有效量的通式 I 的化合物给药，所述的失常与毒蕈碱性受体相关，例如与 M_1 毒蕈碱性受体亚型相关，以治疗或预防或减轻一种或多种与失常相关的症状。

[0113]生理有益反应通常与毒蕈碱性 M_1 -受体亚型相对于毒蕈碱性 M_2 -或 M_3 -受体亚型的选择性调节有关。在一个实施方案中，本发明方法中的化合物是毒蕈碱激动剂。

[0114]本发明的化合物治疗的疾病或失常通常是精神失常，并且生理有益反应是由于对 M_1 激动作用、 M_1 和 M_4 激动作用、 M_1 激动作用和 D_2 拮抗作用、或 M_1 和 M_4 激动作用和 D_2 拮抗作用的调节。

[0115]本发明另一个相关的方面涉及提高胆碱能受体活性的方法。在一个实施方案中，方法包括使胆碱能受体或含有胆碱能受体的系统与有

效量的至少一种如上定义的化合物接触以提高胆碱能受体的活性。

[0116]由上面讨论的可以确定，本发明的化合物至少部分地用作药剂。从而，本发明提供组合物，其含有 i) 一种或多种如上定义的通式 I 的化合物；及 ii) 至少一种药学上可接受的赋形剂或载体。由于本发明涉及如上定义的通式 I 的化合物的用途，因此本发明也提供通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体、或含有任一种上述物质的药物组合物在制备用于治疗与胆碱能受体或其配体相关的疾病或失常的药物中的用途。

[0117]从而本发明部分地涉及治疗或预防或减轻一种或多种与哺乳动物如人的失常相关的症状的方法。在一个实施方案中，方法包括将有效量的通式 I 的化合物给药，所述的失常与毒蕈碱性受体相关，例如与 M_1 毒蕈碱性受体亚型相关，以预防或减轻一种或多种症状。失常包括选自下面的那些：认知损伤、健忘、精神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病和眼内压增加。失常也包括选自下面的那些：神经退化疾病、阿兹海默症、帕金森症、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症、弗里德赖希氏共济失调、基列得拉吐瑞氏综合症、唐氏综合症、尼曼匹克症、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、注意力不足、婴儿猝死综合症和青光眼。因此，本发明还涉及通式 I 的化合物、其药学上可接受的盐、其立体异构体或含有任一种上述物质的药物组合物在制备用于选自如下那些疾病或失常的药物中的用途：阿兹海默症、帕金森症、精神分裂症、亨廷顿舞蹈症、弗里德赖希氏共济失调、基列得拉吐瑞氏综合症、唐氏综合症、尼曼匹克症、痴呆、临床忧郁症、与年龄相关地认知衰退、认知损伤、健忘、精神混乱、失忆、注意缺失、视觉缺失、抑郁、疼痛、睡眠紊乱、精神病、婴儿猝死综合症、眼内压增加及青光眼。

[0118]本发明的化合物可以以通过常规试验确定的适合剂量单独使用，从而对毒蕈碱性受体、尤其是毒蕈碱性 M_1 或 M_4 受体亚型而言得到最佳的药理作用，同时最小化任何潜在的毒性或其它不需要的作用。此外，可提高化合物作用的其它药剂的共给药或连续给药在某些情况下是需要的。

[0119]本发明化合物对特定的毒蕈碱性受体亚型的药理学特性和选择性可以利用重组受体亚型通过许多不同的检测方法来证实，如可用的人受体，例如常规的第二信使或结合检测。一种特别方便的功能检测系统是在美国专利第 5,707,798 号中公开的受体选择和扩增检测系统，此专利描述了一种利用细胞在存在受体配体的情况下的扩增能力来筛选生物活性化合物的方法，其中的细胞被例如可编码不同毒蕈碱亚型的受体 DNA 转染。细胞的扩增是根据细胞表达的标记的增加水平来检测的。

[0120]下面通过实施例更详细地公开本发明。

10 实施例

实施例 1

合成化学

LC-MS 通用分析方法

15 方法 1:

[0121]使用 HP1100 LC/MSD 仪器得到光谱。使用带有双泵、自动进样器、柱加热炉、二极管阵列检测器、电镀喷溅离子化界面的设备。使用带有保护柱筒式系统的逆相柱(C18 Luna 3 μ , 75 \times 4.6 mm ID)。移动相是 MeCN/8mM 乙酸铵水溶液。使用 15 分钟梯度程序，起始 70% MeCN，12 分钟后 95% MeCN，1 分钟后 70% MeCN，持续 2 分钟。流速是 0.6ml/min。

方法 2:

[0122]使用 Waters LC/ZMD 仪器得到光谱。使用带有 600 梯度泵、2700 样品管理器、996 二极管阵列检测器、电镀喷溅离子化界面的设备。使用带有保护柱筒式系统的逆相柱(C18 X-Terra 5 μ , 50 \times 4.6mm ID)。移动相是 MeCN/10mM 乙酸铵水溶液。使用 14 分钟梯度程序，起始 30% MeCN，10 分钟后 95% MeCN，持续 2 分钟，0.5 分钟后 30% MeCN，持续 4.5 分钟。流速是 1ml/min。

30 LC-MS 通用制备方法

方法 1:

[0123]在 Waters 自动纯化系统(600 泵, 2700 样品管理器, 996 PDA 检测器, ZMD 质谱仪)上进行制备性纯化。

[0124]使用的柱是 YMC C18 J'sphere ODS H 80。缓冲液 A 是 0.15% TFA 水溶液, 缓冲液 B 是 0.15% TFA 的 MeCN/水为 95/5 的溶液。该柱以 17ml/min 运转。首先加载 30%的缓冲液 B 2.5min, 接着使用 30-100%梯度的缓冲液 B 8.5min 分离化合物。当一个柱运行时, 用装备有两个泵的双柱来平衡另一个柱。

10 方法 2:

[0125]在 Waters Delta 4000 制备系统、Water 2487 双吸光率检测器、Waters 馏分收集器 II 上进行制备性纯化。所用的柱是 Luna 15 μ m C18, 250 \times 21.2mm。使用下面的移动相 H₂O/MeCN 乙酸铵缓冲液(25nM)或 H₂O/MeCN TFA 缓冲液(25nM)。

15 [0126]用带有 Smith Creator 单模腔(Personal Chemistry AB, Uppsala, Sweden)的微波照射进行加热, 其可在 2.45GHz 产生连续的辐射。在安装有磁搅拌杆的带盖 Smith 处理小瓶中进行微波辅助的反应。为确保足够的照射吸收, 液体样品体积是 ≥ 0.5 mL。

[0127]使用 Varian BOND ELUT(mega BE-SCX, 1g, 6ml)柱进行阳离子交换 CC。将化合物加到柱上后, 首先用 MeOH(2 倍柱体积)洗柱子, 然后使用 2 倍柱体积的 NH₄OH(H₂O 中 25%的 NH₃)/MeOH 混合物(1:9)洗脱柱子得到所需化合物。

(R,S)-1-(4-丁基哌啶基-1)-3-氯丙-2-醇(101IS93-1)

25 [0128]在 4mL 的小瓶中加入 4-丁基哌啶(0.29g, 2.0mmol)和表氯醇(0.190g, 2.1mmol), 并在室温下摇动 4h。用快速色谱法(SiO₂; CH₂Cl₂/丙酮/MeOH 85/10/5)纯化生成的粘稠油状物, 得到油状的标题化合物(0.31g, 64%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 3.95-3.85(m, 1H), 3.60-3.48(m, 1H), 2.97-2.88(m, 1H), 2.82-2.72(m, 1H), 2.46-2.35(m, 1H), 2.30-2.20(m, 1H), 1.98-1.88(m, 30 1H), 1.70-1.58(m, 2H), 1.35-1.08(m, 9H), 0.88(t, $J=6.8$ Hz, 3H); ¹³C

NMR(CDCl₃) δ 66.7, 61.5, 55.9, 53.1, 47.4, 36.4, 35.8, 32.9, 32.6, 29.2, 23.1, 14.3.

(R,S)-4-丁基-1-(3-氯-2-氟丙基)哌啶(101IS93-2)

- 5 [0129]将 DAST(1.9mmol, 230μL)逐滴加到 1-(4-丁基哌啶基-1)-3-氯丙-2-醇(101IS93)(0.31g, 1.28mmol)溶于 CH₂Cl₂(5mL)所成的溶液中。2h 后, 加入水(5mL)猝灭反应, 用 CH₂Cl₂(2×15mL)萃取有机相, 合并有机相, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩, 剩余物用快速色谱法(SiO₂; 庚烷/EtOAc 60:40)纯化得到油状的标题化合物(0.025g, 9%); ¹H NMR(CDCl₃) δ
- 10 4.79(dm, *J*=48Hz, 1H), 3.78-3.60(m, 2H), 2.92-2.83(m, 2H), 2.72-2.56(m, 2H), 2.15-2.00(m, 2H), 1.69-1.58(m, 2H), 1.35-1.16(m, 9H), 0.88(t, *J*=6.8Hz); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 91.1(d, *J*=111Hz), 59.9(d, *J*=22Hz), 55.2, 54.9, 44.9(d, *J*=25Hz), 36.4, 35.6, 32.7, 32.6, 29.2, 23.1, 14.3.

15 通用方法 1(GP1)

- [0130]向烧瓶或小瓶中加入溶于 DMF 中的 2-氨基苯酚(1.0 当量)(0.1g/mL), 再加入 2-氯乙酰氯(1.1 当量)。反应在室温下搅拌 12-20 小时, 加入 K₂CO₃(2.1 当量)。反应在室温下再搅拌 12-20 小时, 然后蒸发至干, 溶于水(10mL)中, 用 EtOAc(3×20mL)萃取。合并有机相, 浓缩得粗产物,
- 20 其可直接使用或用 CC(庚烷:EtOAc)纯化。

4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻嗪-3-酮(81MF939a)

- [0131]按照 GP1 混合 3-氨基-4-硫代吡啶(0.10g, 0.79mmol)、2-氯乙酰氯(0.098g, 0.87mmol)和 K₂CO₃(0.23g, 1.66mmol), 得到标题化合物的粗产
- 25 物(81MF939a)(0.087g)。

8-氟-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(95MF45)

- [0132]按照 GP1 混合 2-氨基-6-氟苯酚(95MF2085)(0.256g, 2.0mmol)、2-氯乙酰氯(0.25g, 2.2mmol)和 K₂CO₃(0.583g, 4.2mmol), 得到标题化合物的粗产物(95MF45)(0.29g)。
- 30

7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF12)

[0133]按照 GP1 混合 2-氨基-5-氟苯酚(111MF10)(10.3g, 81mmol)、2-氯乙酰氯(10.1g, 89mmol)和 K_2CO_3 (23.5g, 170mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷
5 /EtOAc 4:1-4), 得到标题化合物(111MF12)(12.6g, 93%); 1H NMR(DMSO) δ 10.68(s, 1H), 6.83-6.91(m, 2H), 6.75-6.80(m, 1H), 4.57(s, 2H); ^{13}C NMR(DMSO) δ 164.2, 157.8(d, $J=238.6Hz$), 144.0(d, $J=12.4Hz$), 123.9(d, $J=2.7Hz$), 116.3(d, $J=9.6Hz$), 108.6(d, $J=22.7Hz$), 104.0(d, $J=26.5Hz$), 66.7.

10 7,8-二氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2082A)

[0134]按照 GP1 混合 6-氨基-2,3-二氟苯酚(81KK30a)(0.113g, 0.78mmol)、2-氯乙酰氯(0.10g, 0.89mmol)和 K_2CO_3 (0.226g, 1.6mmol), 得到标题化合物的粗产物(81MF2082A)(0.12g)。

15 6-溴-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF44)

[0135]按照 GP1 混合 2-氨基-4-溴-6-氟苯酚(95MF2084)(0.078g, 0.38mmol)、2-氯乙酰氯(0.048g, 0.42mmol)和 K_2CO_3 (0.11g, 0.79mmol), 得到标题化合物的粗产物(95MF44)(0.091g)。

20 8-异丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF83)

[0136]按照 GP1 混合粗产物 2-氨基-6-异丙基苯酚(95MF80(2240))(0.16g, 1.1mmol)、2-氯乙酰氯(0.14g, 1.2mmol)和 K_2CO_3 (0.32g, 2.3mmol), 得到标题化合物的粗产物(95MF83)(0.115g)。

25 6,8-二氯-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2225)

[0137]按照 GP1 混合 6-氨基-2,4-二氯-3-methyl 苯酚(1.9g, 10mmol)、2-氯乙酰氯(1.2g, 11mmol)和 K_2CO_3 (3.0g, 22mmol), 得到标题化合物的粗产物(80MF2225)(2.33g)。

30 6,8-二氯-7-乙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF46)

[0138]按照 GP1 混合 6-氨基-2,4-二氯-3-乙基苯酚(95MF2226)(0.293g, 1.5mmol)、2-氯乙酰氯(0.19g, 1.7mmol)和 K_2CO_3 (0.44g, 3.2mmol), 得到标题化合物的粗产物(95MF46)(0.34g)。

5 7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(97KK40)

[0139]在 40°C 搅拌溶于 MeCN(10mL)中的 3-氟-4-甲基苯胺(1.247g, 9.96mmol)、3-氯丙酰氯(1.269g, 9.99mmol)和 K_2CO_3 (1.450g, 10.5mmol)达 3h。用 4M HCl 猝灭反应混合物, 产物萃取进 CH_2Cl_2 。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。将残渣(1.168g)加热到 145°C, 30min 内分批
10 加入 $AlCl_3$ (3.538g, 26.5mmol)。然后冷却反应混合物, 搅拌下加入 4M HCl, 然后萃取进 CH_2Cl_2 。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。残渣用快速 CC(SiO_2 ; CH_2Cl_2 /MeOH 40:1)纯化, 得到标题化合物(97KK40)(0.201g, 总产率 11%)。 1H NMR($CDCl_3$) δ 8.15(brs, 1H), 6.94(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.47(d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.91-2.87(m, 2H), 2.62-2.60(m, 2H), 2.19(d, $J=1.8$ Hz, CH_3)。

15

6-氟-1H-喹啉-2-酮(97KK38)

[0140]将 DDQ(0.38g, 1.7mmol)加到 6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.18g, 1.1mmol)溶于二氧六环(25mL)的溶液中, 得到的溶液回流 16h。浓缩混合物, 加入饱和 Na_2CO_3 (25mL)水溶液, 然后用有机混合物
20 (MeOH: CH_2Cl_2 ; 1:10, 3×50mL)萃取。合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩, 用快速 CC(SiO_2 ; CH_2Cl_2 /MeOH 20:1)纯化, 得到标题化合物(0.056g, 31%)。 1H NMR(DMSO- D_6) δ 11.8(brs, 1H), 7.85(d, $J=9.4$ Hz), 7.50(dd, $J=2.8, 9.2$ Hz), 7.43-7.37(m, 1H), 7.37-7.25(m, 1H), 6.54(d, $J=9.4$ Hz)。

25

7-氟-1H-喹啉-2-酮(97KK34)

[0141]将 DDQ(0.42g, 1.9mmol)加到 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.20g, 1.2mmol)溶于二氧六环(25mL)的溶液中, 得到的混合物在氩气中回流 16h。减压浓缩混合物, 加入饱和 Na_2CO_3 (25mL)水溶液, 并用有机
30 混合物(MeOH: CH_2Cl_2 ; 1:10, 3×50mL)萃取。合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥,

过滤，减压浓缩，用复合快速 LC(SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 10:1)纯化，得到标题化合物(0.037g, 18%)。¹H NMR(DMSO-D₆) δ 11.8(s, 1H), 7.88(d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.74-7.65(m, 1H), 7.05-6.95(m, 2H), 6.43(d, *J*=9.6Hz); ¹³C NMR(CDMSO-D₆) δ 163.0(d, *J*=247Hz), 161.9, 140.4(d, *J*=13Hz), 130.4(d, *J*=11Hz), 120.9, 116.1, 109.8(d, *J*=23), 101.0(d, *J*=25Hz)。

6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(10LH75-1)和 6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH75-2)

[0142]将 3-氟-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-丙酰胺(3.8g, 30mmol)、3-氯丙酰
10 氯(2.9mL, 30mmol)和 K₂CO₃(5.0g, 36mmol)加到 CH₃CN(50mL)中，混合物
在室温下搅拌 44h。随后，反应用 EtOAc(50mL)稀释，并用水(20mL)、
HCl(20mL, 4N)和盐水(20mL)洗涤。用 Na₂SO₄干燥有机相，过滤，减压
浓缩。将残渣(5.9g)加热到 135°C, 30min 内分批加入 AlCl₃(11g, 82mmol),
然后将反应冷至 50°C, 加入 HCl(4N 20mL), 得到的混合物搅拌 15min。
15 用 EtOAc(50mL)萃取混合物，用水(20mL)洗涤有机相。干燥(Na₂SO₄)得到
的有机相，过滤，减压浓缩，用制备性 HPLC 纯化，得到 6-氟-7-甲基-3,4-
二氢-1*H*-喹啉-2-酮(0.76g, 14%)和 6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮
(0.190g, 4%)。6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH75-1): ¹H
NMR(CDCl₃) δ 8.86(brs, 8.86, 1H), 6.81(d, *J*=9.2Hz, 1H), 6.62(d, *J*=6.8Hz,
20 1H), 2.91(brt, *J*=7.6Hz, 3H), 2.94-2.87(m, 2H), 2.20(d, *J*=2.0Hz)。6-氟-5-甲
基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH75-2): ¹H NMR(CDCl₃) δ 8.78(brs, 1H),
6.85(t, *J*=8.8Hz, 1H), 6.62(dd, *J*=4.5, 8.8Hz, 1H), 2.92(brt, *J*=7.6Hz, 2H),
2.64-2.58(m, 2H), 2.20(d, *J*=2.4Hz, 3H)。

25 (*R*)-4-(3-羟基-2-甲基丙基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM40-37)

[0143]在 25mL 烧瓶中加入溶于 MeCN(10mL)中的 4*H*-苯并[1,4]噁嗪
-3-酮(0.100g, 0.670mmol)、(*S*)-3-溴-2-甲基丙醇(0.103g, 0.670mmol)和碳酸
铯(0.208g, 0.670mmol), 并在 40°C 下搅拌 2 天。反应混合物用水(5mL)
猝灭，产物用 EtOAc(2×10mL)萃取。合并有机层，干燥(Na₂SO₄), 蒸发，
30 得到标题化合物(108LM40-37)的粗产物(0.219g)。

通用方法 2(GP2)

[0144]向干 50mL 烧瓶中加入溶于 DMF(20mL)中的相应杂环化合物 (1.1 当量)、(R)-(3-溴-2-甲基-丙氧基)-叔丁基-二甲基硅烷(95MF94)(1 当量) 5 和碳酸铯(2.5 当量), 55°C 下搅拌 20h。反应混合物用水(10mL)猝灭, 产物用 EtOEt(3×20mL)萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 蒸发, 用快速 CC(SiO₂; EtOAc/庚烷 1:10)纯化。

10 (S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (108LM24-21)

[0145]按照 GP2 使溶于 DMF(20mL)中的 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2.47g, 16.5mmol)、(R)-(3-溴-2-甲基-丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(95MF94)(4.01g, 15.0mmol) 和 Cs₂CO₃(12.2g, 37.6mmol) 反应, 得到标题化合物 (108LM24-21)(3.92g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.15-7.11(m, 1H), 15 6.99-6.91(m, 3H), 4.60-4.50(m, 2H), 3.98(dd, *J*=8.3Hz, *J*=12.4Hz, 1H), 3.81(dd, *J*=5.5Hz, *J*=12.4Hz, 1H), 3.51(dd, *J*=4.1Hz, *J*=9.7Hz, 1H), 3.40(dd, *J*=6.9Hz, *J*=9.7Hz, 1H), 2.12-2.02(m, 1H), 0.90-0.82(m, 12H), 0.02(s, 6H)。

20 (S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (108LM25-22)

[0146]按照 GP2 使溶于 DMF(20mL)中的 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(2.75g, 16.7mmol)、(R)-(3-溴-2-甲基丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(95MF94)(4.04g, 15.1mmol) 和碳酸铯 (12.3g, 37.9mmol) 反应, 得到标题化合物 (108LM25-22)(3.74g, 70%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.35(d, *J*=7.6Hz, 1H), 25 7.28-7.18(m, 2H), 6.99(t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.13(dd, *J*=8.9Hz, *J*=13.3Hz, 1H), 3.95(dd, *J*=5.9Hz, *J*=13.3Hz, 1H), 3.52-3.40(m, 2H), 3.37(s, CH₂), 1.96-2.07(m, 1H), 0.92-0.83(m, 12H), 0.02(s, 6H)。

通用方法 3(GP3)

30 [0147]向 50mL 烧瓶中加入溶于 THF(30mL)中的相应杂环化合物(1 当

量)和四丁基氟化铵(TBAF)(1.3当量),并在室温下搅拌20h。将反应混合物浓缩成浆状物,并溶解在EtOAc(30mL)中。混合物用盐水(2×20mL)洗涤。合并有机层,干燥(Na_2SO_4),蒸发,用快速CC(SiO_2 ; EtOAc/庚烷 7:3)纯化。

5

(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM26-23)

[0148]按照 GP3 使溶于 THF(30mL)中的化合物(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM24-21)(3.92g, 11.7mmol)和 TBAF(4.78g, 15.2mmol)反应,得到标题化合物
10 (108LM26-23)(2.52g, 98%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.05-6.95(m, 4H), 4.63(s, CH_2), 4.23(dd, $J=10.3\text{Hz}$, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.56(dd, $J=4.8\text{Hz}$, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.49(m, 1H), 3.46-3.38(m, 1H), 2.92-2.85(m, 1H), 2.09-1.97(m, 1H), 1.06(d, $J=7.3\text{Hz}$, CH_3)。

15 (S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

[0149]按照 GP3 使溶于 THF(30mL)中的化合物(108LM25-22)(3.69g, 10.5mmol)和 TBAF(4.30g, 13.6mmol)反应。用快速CC(SiO_2 ; EtOAc/庚烷 7:3)纯化,得到标题化合物(108LM34-31)(2.36g, 95%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.38(d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.03(t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.32(dd, $J=9.0\text{Hz}$, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 3.70(dd, $J=5.5\text{Hz}$, $J=15.2\text{Hz}$, 1H), 3.52(dd, $J=3.4\text{Hz}$, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.34-3.42(m, 3H), 2.82(bs, OH), 1.92-1.83(m, 1H), 0.98(d, $J=6.9\text{Hz}$, CH_3)。
20

通用方法 4(GP4)

25 [0150]向 50mL 烧瓶中加入溶于 CHCl_3 (30mL)中的相应杂环化合物(1当量)、三苯基膦(2当量)和咪唑(2.5当量)。当所有的物质溶解后,搅拌下加入碘(3当量)。室温下继续搅拌20h。反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),蒸发,用快速CC(SiO_2 ; EtOAc/庚烷 3:1)纯化。

30

(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM27-24)

[0151]按照 GP4 使溶于 CHCl_3 (30mL)中的化合物(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM26-23)(2.52g, 11.4mmol)、三苯基膦(6.12g, 23.3mmol)、咪唑(1.98g, 29.1mmol)和碘(8.88g, 35.0mmol)反应, 得到标题化合物(108LM27-24)(3.02g, 80%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.07-7.00(m, 4H), 4.65-4.55(m, 2H), 3.94(dd, $J=1.7\text{Hz}$, $J=6.7\text{Hz}$, CH_2), 3.23-3.14(m, 2H), 2.18-2.07(m, 1H), 1.05(d, $J=6.1\text{Hz}$, CH_3)。

(R)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM46-43)

[0152]按照 GP4 使溶于 CHCl_3 (30mL)中的(R)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM40-37)(1.040g)粗产物、三苯基膦(0.99g, 3.77mmol)、咪唑(0.32g, 4.71mmol)和碘(1.43g, 5.65mmol)反应, 得到标题化合物(108LM46-43)的粗产物(0.312g)。

(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM37-34)

[0153]按照 GP4 使溶于 CHCl_3 (30mL)中的化合物(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM34-31)(2.33g, 9.82mmol)、三苯基膦(5.15g, 19.7mmol)、咪唑(1.67g, 24.6mmol)和碘(7.48g, 29.5mmol)反应, 得到标题化合物(108LM37-34)(2.57g, 75%)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 7.37(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.02(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.02(d, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 3.37(s, CH_2), 3.15-3.05(m, CH_2), 1.95(m, 1H), 0.97(d, $J=6.2\text{Hz}$, CH_3)。

通用方法 5(GP5)

[0154]在 4 或 7mL 的小瓶中加入溶于 3mL 干 MeCN 的 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)、 Cs_2CO_3 (1.5 当量)和 3-氯-1-碘丙烷(1.1 当量), 并在室温下摇动 66-72h。用 10mL H_2O 稀释反应混合物, 并用 CH_2Cl_2 或 EtOAc(3×30mL)萃取。合并有机层, 用 MgSO_4 干燥, 或用 PTFE Whatman 过滤器过滤, 浓缩。残渣用 CC(庚烷/EtOAc)纯化, 或不经进一步纯化直接用于下一步骤。

6-溴-4-(3-氯丙基)-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF50(2084))

[0155] 按照 GP5 混合 6-溴-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (95MF44)(0.091g, 0.37mmol)、Cs₂CO₃(0.180g, 0.55mmol)和 3-氯-1-碘丙烷 (0.083g, 0.41mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物 (95MF50(2084))(0.086g, 72%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.02-6.96(m, 1H), 6.85(d, *J*=5.2Hz, 1H), 4.65(s, 2H), 4.04-4.11(m, 2H), 3.62(t, *J*=6.2Hz, 2H), 2.10-2.18(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 163.8, 151.7(d, *J*=250.9Hz), 133.1(d, *J*=14.6Hz), 131.5(d, *J*=3.8Hz), 115.1(d, *J*=21.5Hz), 114.2(d, *J*=10.0Hz), 113.4(d, *J*=3.4Hz), 67.6, 42.2, 39.5, 30.0。

4-(3-氯丙基)-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF51(2085))

[0156] 按照 GP5 混合 8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF45)(0.290g, 1.74mmol)、Cs₂CO₃(0.848g, 2.6mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.390g, 1.91mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物(95MF51(2082))(0.254g, 60%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.01-6.95(m, 1H), 6.88-6.82(m, 2H), 4.66(s, 2H), 4.13-4.08(m, 2H), 3.63(t, *J*=6.0Hz, 2H), 2.19-2.12(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.2, 152.1(d, *J*=246.8Hz), 133.9(d, *J*=15.0Hz), 130.6(d, *J*=3.1Hz), 122.6(d, *J*=8.1Hz), 111.8(d, *J*=18.4Hz), 110.1(d, *J*=3.4Hz), 67.8, 42.4, 39.5, 30.1。

6,8-二氯-4-(3-氯丙基)-7-乙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮((95MF52(2226))

[0157] 按照 GP5 混合 6,8-二氯-7-乙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (95MF46)(0.342g, 1.39mmol)、Cs₂CO₃(0.678g, 2.08mmol)和 3-氯-1-碘丙烷 (0.313g, 1.52mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物 (95MF52(2226))(0.301g, 67%)。 ¹H NMR(CHCl₃) δ 7.01(s, 1H), 4.68(s, 2H), 4.06(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.62(t, *J*=6.0Hz, 2H), 2.91(q, *J*=7.6Hz, 2H), 2.10-2.18(m, 2H), 1.16(t, *J*=7.6Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 163.8, 140.6, 135.8, 127.9, 127.7, 123.6, 113.8, 67.9, 42.2, 39.3, 30.0, 24.7, 12.7。

4-(3-氯丙基)-8-异丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF98)

[0158] 按照 GP5 混合 8-异丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF83)(0.115g, 0.60mmol)、Cs₂CO₃(0.293g, 0.90mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.135g, 0.66mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物
5 (95MF98)(0.112g, 70%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.03-6.95(m, 2H), 6.93-6.90(m, 1H), 4.57(s, 2H), 4.09(m, 2H), 3.62(t, *J*=6.2Hz, 2H), 3.33-3.25(m, 1H), 2.20-2.13(m, 2H), 1.22(d, *J*=7.2Hz, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.9, 142.8, 137.8, 128.5, 122.8, 121.4, 112.5, 67.7, 42.5, 39.3, 30.3, 27.2, 22.7.

10 4-(3-氯丙基)-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(8173MF55b)

[0159]按照 GP5 混合 6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(8173MF55b)(0.090g, 0.54mmol)、Cs₂CO₃(0.263g, 0.81mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.121g, 0.59mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物
15 (8173MF55b)(0.102g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.95-6.91(m, 1H), 6.82-6.78(m, 1H), 6.72-6.67(m, 1H), 4.57(s, 1H), 4.05(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.62(t, *J*=6.2Hz, 2H), 2.19-2.11(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.6, 158.6(d, *J*=240.7Hz), 141.5(d, *J*=2.3Hz), 129.6(d, *J*=10.5Hz), 118.0(d, *J*=9.3Hz), 110.0(d, *J*=23.1Hz), 102.7(d, *J*=28.8Hz), 67.8, 42.3, 39.3, 30.0.

20 4-(3-氯丙基)-7,8-二氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2082b)

[0160] 按照 GP5 混合 7,8-二氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2082a)(0.119g, 0.64mmol)、Cs₂CO₃(0.314g, 0.96mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.144g, 0.70mmol), 得到标题化合物(0.156g)的粗产物; ¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89-6.82(m, 1H), 6.78-6.74(m, 1H), 4.68(s, 2H), 4.08(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.62(t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.18-2.10(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 163.5, 147.7(q, *J*=245.6Hz, *J*=10.4Hz), 141.0(q, *J*=249.4Hz, *J*=15.7Hz), 135.5, 126.2, 109.9(d, *J*=18.4Hz), 108.6(q, *J*=7.6Hz, *J*=4.2Hz), 67.8, 42.3, 39.4, 30.0.

30 4-(3-氯丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2249b)

[0161] 按照 GP5 混合 6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (81MF2249a)(0.212g, 1.18mmol)、Cs₂CO₃(0.578g, 1.77mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.265g, 1.3mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-2), 得到标题化合物 (81MF2249b)(0.127g, 42%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.62(d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.50(dd, *J*=2.8Hz, *J*=8.8Hz, 1H), 4.50(s, 2H), 4.05-4.01(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.59(t, *J*=6.2Hz, 2H), 2.16-2.09(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.8, 155.5, 139.3, 129.2, 117.4, 107.8, 101.9, 67.8, 55.8, 42.4, 38.9, 30.0.

10 4-(3-氯丙基)-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF763b)

[0162]按照 GP5 混合 7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF763)(0.263g, 1.57mmol)、Cs₂CO₃(0.769g, 2.36mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.354g, 1.73mmol), 得到标题化合物(0.40g)的粗产物; ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.01-6.91(m, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 4.60(s, 2H), 4.08(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.62(t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.18-2.11(m, 2H).

4-(3-氯丙基)-4*H*-吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3-酮(81MF939b)

[0163] 按照 GP5 混合 4*H*-吡啶并[4,3-*b*][1,4]噁嗪-3-酮 (81MF939a)(0.087g, 0.52mmol)、Cs₂CO₃(0.256g, 0.78mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(0.116g, 0.57mmol), 得到标题化合物(0.139g)的粗产物。¹H NMR(CDCl₃) δ 8.43(s, 1H), 8.17(d, *J*=5.2Hz, 1H), 7.25(d, *J*=5.2Hz, 1H), 4.20-4.15(m, 2H), 3.55(t, *J*=6.2Hz, 2H), 3.41(s, 2H), 2.17-2.10(m, 2H).

通用方法 6(GP6)

25 [0164]在 100mL 烧瓶中加入溶于 50mL 干 MeCN 的 4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)、Cs₂CO₃(1.5 当量)和 3-氯-1-碘丙烷(1.1 当量), 并在室温下搅拌 72h。将反应混合物蒸发至干, 并用 100mL H₂O 稀释, 用 EtOAc(3×100mL)萃取。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 蒸发至干, 用 CC(庚烷/EtOAc)纯化。

6,8-二氯-4-(3-氯丙基)-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2225b)

[0165]按照 GP6 混合 6,8-二氯-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2225a)(2.33g, 10.0mmol)、Cs₂CO₃(4.88g, 15.0mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(2.25g, 11.0mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物
5 (81MF2225b)(2.44g, 79%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.02(s, 1H), 4.67(s, 2H), 4.06(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.62(t, *J*=6.2, 2H), 2.43(s, 3H), 2.18-2.10(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 163.7, 140.5, 130.3, 128.3, 127.6, 124.1, 113.5, 67.9, 42.2, 39.3, 30.0, 17.2。

10 4-(3-氯丙基)-6,8-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2237b)

[0166]按照 GP6 混合 6,8-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2237a)(1.70g, 9.60mmol)、Cs₂CO₃(4.69g, 14.4mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(2.15g, 10.6mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物
15 (81MF2237b)(0.96g, 39%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.72-6.69(m, 2H), 4.56(s, 2H), 4.07(t, 2H), 3.62(t, *J*=6.4Hz, 2H), 2.30(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.19-2.12(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.9, 141.5, 131.9, 128.0, 126.7, 126.4, 113.1, 67.8, 42.5, 39.0, 30.3, 21.2, 15.5。

20 6-叔丁基-4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2248b)

[0167]按照 GP6 混合 6-叔丁基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2248a)(2.07g, 10.0mmol)、Cs₂CO₃(4.88g, 15.0mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(2.25g, 11.0mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物
25 (81MF2248b)(1.39g, 49%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.12(d, *J*=2.0Hz, 1H), 7.03(dd, *J*=8.4Hz, *J*=2.0Hz, 1H), 6.92(d, *J*=8.4Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 4.14(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.65(t, *J*=6.0Hz, 2H), 2.21-2.14(m, 2H), 1.32(s, 9H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.8, 146.4, 143.1, 127.9, 120.9, 116.7, 112.2, 67.8, 42.6, 38.9, 34.8, 31.6, 30.2。

30 6-氯-4-(3-氯丙基)-7-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2253b)

[0168]按照 GP6 混合 6-氯-7-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2253a)

的粗产物(2.60g, 10.0mmol)、 Cs_2CO_3 (4.88g, 15.0mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(2.25g, 11.0mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物(81MF2253b)(1.23g, 36%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.66(s, 1H), 7.20(s, 1H), 4.70(s, 2H), 4.12(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 3.67-3.59(m, 2H), 2.21-2.13(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 163.6, 143.5, 133.3, 133.2, 122.4, 117.2, 115.2, 67.4, 42.1, 39.6, 29.8。

7-氯-4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2271b)

[0169]按照 GP6 混合 7-氯-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2271a)(1.74g, 9.47mmol)、 Cs_2CO_3 (4.63g, 14.2mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(2.13g, 10.4mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物(81MF2271b)(1.95g, 79%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 7.03-6.96(m, 3H), 4.59(s, 2H), 4.07(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.61(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.17-2.10(m, 2H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.0, 146.0, 129.1, 127.3, 123.0, 117.8, 115.5, 67.7, 42.4, 39.2, 30.0。

15

4-(3-氯丙基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF941b)

[0170]按照 GP6 混合 5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF941a)(1.514g, 9.28mmol)、 Cs_2CO_3 (4.53g, 13.9mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(2.09g, 10.21mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物(81MF941b)(1.07g, 48%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 6.99-6.87(m, 3H), 4.42(s, 2H), 4.17(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.45(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.41(s, 3H), 2.04-1.97(m, 2H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 168.3, 149.9, 129.1, 128.7, 126.9, 125.1, 115.0, 69.4, 42.2, 42.1, 30.6, 20.9。

4-(3-氯丙基)-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2246b)

[0171]按照 GP6 混合 7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2246a)(1.42g, 8.7mmol)、 Cs_2CO_3 (4.24g, 13.0mmol)和 3-氯-1-碘丙烷(1.95g, 9.5mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-5), 得到标题化合物(81MF2246b)(1.64g, 79%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 6.98-6.81(m, 3H), 4.59(s, 2H), 4.06-4.03(m, 2H), 3.63-3.60(m, 2H), 2.26(s, 2H), 2.20-2.15(m, 2H); ^{13}C

30

NMR(CHCl₃) δ 164.8, 145.8, 134.3, 123.9, 118.1, 114.9, 68.0, 42.8, 39.4, 30.5, 21.0.

(R,S)-6-甲基-4-环氧乙烷基甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS84F1)

5 [0172]在干 7mL 的小瓶中加入 6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(160mg, 1.0mmol)、表氯醇(0.147g, 1.6mmol)、Cs₂CO₃(0.820g, 2.5mmol)和干 DMF(1mL), 然后在 60°C 下摇动混合物 36h。用乙醚(20mL)稀释混合物, 并用水和盐水(10mL)洗涤, 干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到油状物。用快速 CC(SiO₂, CH₂Cl₂:丙酮/MeOH 95:3:2)纯化, 得到标题化合物(0.127g, 10 39%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.01(d, *J*=1.2Hz, 1H), 6.84(d, *J*=8.4Hz), 6.80(dm, *J*=8.4Hz), 4.58(ABq *J*=15.2, 21.2Hz, 2H), 4.50(dd, *J*=3.2, 15.2Hz, 1H), 3.66(dd, *J*=6, 15.2Hz), 3.23(m, 1H), 2.86(dd, *J*=4, 4.4Hz, 1H), 2.69(dd, *J*=2.8, 4.8Hz, 1H), 2.33(s, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 156.2, 143.3, 132.9, 129.0, 124.9, 116.9, 116.6, 68.0, 50.2, 25.8, 44.0, 21.3.

15

通用方法 7(GP7)

[0173]向干 100mL 烧瓶中加入溶于干 DMF(40mL)中的 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)、(3-溴-2-甲基-丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(1.0 当量)、Cs₂CO₃(2.5 当量), 并在 50°C 下于惰性气体中搅拌 20-28 小时。向反应中 20 加入水(100mL), 并用乙醚(3×150mL)萃取。合并有机层, 用盐水(100mL)洗涤, Na₂SO₄干燥, 浓缩, 然后用 CC(庚烷/EtOAc)纯化。

(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF01)

25 [0174]按照 GP7 混合 6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF88)(2.54g, 15.2mmol)、(R)-3-溴-2-甲基丙氧基-叔丁基二甲基硅烷(4.07g, 15.2mmol)和 Cs₂CO₃(12.38g, 38mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1), 得到标题化合物(111MF01)(4.09g, 76%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.93-6.87(m, 1H), 6.92-6.88(m, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 4.56(m, 2H), 4.01(m, 1H), 3.78(m, 1H), 3.58(m, 1H), 30 3.45(m, 1H), 2.11(m, 1H), 0.92(s, 12H), 0.06(d, *J*=0.8Hz, 6H); ¹³C

NMR(CDCl₃) δ 164.8, 158.5(d, $J=239.9$ Hz), 141.6(d, $J=2.7$ Hz), 130.1(d, $J=10.7$ Hz), 117.6(d, $J=9.3$ Hz), 109.6(d, $J=23.1$ Hz), 103.6(d, $J=28.8$ Hz), 67.8, 65.9, 44.2, 34.5, 26.0, 18.4, 14.9, -5.4, -5.4.

5 (S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF14)

[0175]按照 GP7 混合 7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF12)(2.52g, 15.1mmol)、(S)-3-溴-2-甲基丙氧基-叔丁基二甲基硅烷(4.03g, 15.1mmol) 和 Cs₂CO₃(12.3g, 38mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1), 得到标题化合物
10 (111MF14)(3.79g, 71%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.12(dd, $J=5.2$ Hz, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.67-6.34(m, 2H), 4.60(q, $J=14.8$ Hz, $J=25.4$ Hz, 2H), 4.03(dd, $J=8.4$ Hz, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.82(dd, $J=5.6$ Hz, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.57(dd, $J=4.8$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.45(dd, $J=7.0$ Hz, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.15-2.05(m, 1H), 0.93-0.89(m, 12H), 0.06(s, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.1, 158.9(d, $J=243.7$ Hz), 146.4(d, $J=11.6$ Hz), 125.3(d, $J=3.0$ Hz), 116.4(d, $J=9.6$ Hz),
15 109.1(d, $J=22.7$ Hz), 105.1(d, $J=25.8$ Hz), 67.8, 66.0, 44.1, 34.5, 26.0, 18.4, 14.9, -5.3, -5.4.

20 (S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF32)

[0176]按照 GP7 混合 6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF24)(2.7g, 15.1mmol)、(S)-3-溴-2-甲基丙氧基-叔丁基二甲基硅烷(4.03g, 15.1mmol) 和 Cs₂CO₃(12.3g, 38mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1), 得到标题化合物
25 (111MF32)(4.03g, 80%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.71(d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.50(dd, $J=2.8$ Hz, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.53(q, $J=14.8$ Hz, $J=29.2$ Hz, 2H), 3.98(dd, $J=8.8$ Hz, $J=14.0$ Hz, 1H), 3.85(dd, $J=5.8$ Hz, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.57(dd, $J=9.2$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 3.47(dd, $J=7.2$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.20-2.12(m, 1H), 0.91(s, 12H), 0.05(d, $J=1.2$ Hz, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃)
30 δ 165.3, 155.6, 139.7, 129.8, 117.2, 107.4, 103.3, 68.0, 66.2, 55.9, 43.9, 34.3, 26.1, 18.5, 14.7, -5.3, -5.4.

通用方法 8(GP8)

[0177]向 100mL 烧瓶中加入 4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)和四丁基氟化铵一水合物(1.3 当量),
5 并溶于 40mL 干 THF 中。在室温下于惰性气体中搅拌反应 20-24 小时。
浓缩反应混合物,并用 CC(庚烷/EtOAc)纯化。

(S)-6-氟-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF03)

[0178]按照 GP8 混合化合物(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基
10 丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF01)(4.09g, 11.6mmol)和四丁基
氟化铵一水合物(4.30g, 15.4mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4), 得到标
题化合物(111MF03)(2.63g, 95%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.92(dd, *J*=5.2Hz,
J=8.8Hz, 1H), 6.80(dd, *J*=2.8Hz, *J*=10.0Hz, 1H), 6.71-6.66(m, 1H), 4.59(d,
J=0.8Hz, 2H), 4.17-4.11(m, 1H), 3.58-3.40(m, 3H), 2.79(s, 1H), 2.08-1.96(m,
15 1H), 1.04(d, *J*=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 165.3, 158.4(d, *J*=238.44Hz),
141.5(d, *J*=2.7Hz), 129.5(d, *J*=10.4Hz), 117.9(d, *J*=9.3Hz), 110.2(d,
J=23.1Hz), 103.1(d, *J*=28.4Hz), 67.5, 63.85, 43.8, 34.0, 14.9。

(S)-7-氟-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF18)

[0179]按照 GP8 混合化合物(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基-
20 丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF14)(3.79g, 10.7mmol)和四丁基
氟化铵一水合物(3.99g, 14.3mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4), 得到标
题化合物(111MF18)(2.57g, 100%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.99-6.95(m, 1H),
7.77-7.72(m, 2H), 4.63(m, 2H), 4.23-4.16(m, 1H), 3.58-3.40(m, 3H), 2.86(s,
25 1H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.04(d, *J*=6.8Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) 164.6,
159.2(d, *J*=244.5Hz), 146.4(d, *J*=11.6Hz), 124.9(d, *J*=3.1Hz), 115.9(d,
J=9.6Hz), 109.4(d, *J*=22.7Hz), 105.3(d, *J*=26.1Hz), 67.5, 63.8, 43.8, 34.0,
15.0。

(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF34)

[0180]按照 GP8 混合化合物(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF32)(4.03g, 12.0mmol)和四丁基氟化铵一水合物(4.46g, 16.0mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4), 得到标题化合物(111MF34)(2.70g, 100%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.91(d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.63(d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.54(dd, *J*=2.8Hz, *J*=8.8Hz, 1H), 4.57(s, 2H), 4.19(dd, *J*=9.4Hz, *J*=14.6Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.56-3.39(m, 3H), 2.84(s, 1H), 2.09-1.99(m, 1H), 1.05(d, *J*=7.2Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) 165.8, 155.5, 139.5, 129.4, 117.4, 107.7, 103.0, 67.7, 63.8, 56.0, 43.6, 34.1, 15.0.

10 通用方法 9(GP9)

[0181]在 250mL 烧瓶中加入溶于 CHCl₃(100mL)中的 4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)。然后加入三苯基膦(2.2 当量)和咪唑(2.4 当量)。向溶液中加入 I₂(2.8 当量), 并在室温下搅拌反应 15-18 小时。反应混合物用 Na₂S₂O₃(饱和水溶液)(100mL)猝灭。分离各相, 水相用 CH₂Cl₂(150mL)洗涤。合并有机层, 用 Na₂SO₄干燥, 浓缩, 用 CC(庚烷/EtOAc)纯化。

(S)-6-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF04)

按照 GP9 混合化合物(S)-6-氟-4-(3-羟基-2-甲基-丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF03)(2.63g, 11.0mmol)、三苯基膦(6.35g, 24.2mmol)、咪唑(1.8g, 26.4mmol)和 I₂(7.81g, 30.8mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物(111MF04)(3.86g, 100%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.97-6.93(m, 1H), 6.82-6.78(m, 1H), 6.73-6.68(m, 1H), 4.63-4.53(m, 2H), 3.90(d, *J*=6.8Hz, 2H), 3.20-3.16(m, 2H), 2.15-2.04(m, 1H), 1.06(d, *J*=6.4Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 165.0, 158.5(d, *J*=240.2Hz), 141.7(d, *J*=2.3Hz), 129.6(d, *J*=10.4Hz), 118.1(d, *J*=9.2Hz), 110.1(d, *J*=23.4Hz), 103.1(d, *J*=28.7Hz), 67.8, 46.3, 33.5, 18.9, 11.6.

(S)-7-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF20)

30 [0182]按照 GP9 混合化合物(S)-7-氟-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-4*H*-苯并

[1,4]噁嗪-3-酮(111MF18)(2.57g, 11.0mmol)、三苯基膦(6.61g, 23.7mmol)、咪唑(1.76g, 25.8mmol)和 I₂(7.64g, 30.1mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物(111MF20)(3.31g, 89%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.00-6.96(m, 1H), 6.78-6.74(m, 2H), 4.65-4.56(m, 2H), 3.92(d, *J*=7.6Hz, 2H), 3.21-3.13(m, 2H), 2.13-2.03(m, 1H), 1.04(d, *J*=6.4Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.3, 159.0(d, *J*=244.4Hz), 146.6(d, *J*=12.0Hz), 125.0(d, *J*=3.0Hz), 115.9(d, *J*=9.7Hz), 109.4(d, *J*=22.5Hz), 105.5(d, *J*=26.0Hz), 67.8, 46.3, 33.6, 18.9, 11.8.

10 (S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF36)

[0183]按照 GP9 混合化合物(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF34)(2.70g, 12.0mmol)、三苯基膦(6.92g, 26.4mmol)、咪唑(1.96g, 28.8mmol)和 I₂(8.53g, 33.6mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 9:1-4), 得到标题化合物(111MF36)(3.54g, 82%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.92(d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.63(d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.53(dd, *J*=2.8Hz, *J*=8.8Hz, 1H), 4.54(q, *J*=14.8Hz, *J*=23.6Hz, 2H), 3.92(d, *J*=7.4Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.18(dd, *J*=1.0Hz, *J*=6Hz, 2H), 2.17-2.08(m, 1H), 1.05(d, *J*=6.8Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 165.4, 155.6, 139.6, 129.4, 117.7, 108.0, 102.5, 68.0, 56.1, 46.1, 33.6, 18.9, 12.0.

20

(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS60-1)

[0184]向干 50mL 圆底烧瓶中加入 6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.59g, 3.6mmol)、(R)-3-溴-2-甲基丙氧基-叔丁基二甲基硅烷(1.0g, 3.6mmol)、Cs₂CO₃(2.9g, 8.9mmol)和 10mL 的干 DMF。混合物在 50°C 下搅拌过夜(15h), 用乙醚(50mL)溶解, 用水(20mL)洗涤, 水相用乙醚(20mL)萃取。合并有机相, 然后用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩, 得到的油状物用快速色谱法(SiO₂; 庚烷/EtOAc 85:15)纯化, 得到油状的标题化合物(1.1g, 88%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.87(d, *J*=1.6Hz, 1H), 6.81(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.72(dm, *J*=8.0Hz, 1H), 4.5(bars, 2H), 3.93(dd, *J*=8.8, 14.0Hz,

30

1H), 3.81(dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$, 1H), 3.53(dd, $J=4.8, 10.2\text{Hz}$, 1H), 3.41(dd $J=7.2, 10.2\text{Hz}$, 1H), 2.25(s, 3H), 2.18(m, 1H), 0.87(s, 9H), 0.83(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.01(s, 6H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 170.5, 148.9, 137.8, 129.6, 122.2, 121.6, 73.3, 71.6, 49.0, 39.7, 31.5, 26.6, 23.8, 20.1, 0.0.

5

(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS60-2)

[0185]将化合物(S)-4-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS60-1)(1.0g, 2.9mmol)溶于干 THF(12mL), 加入 TBAF(1.2g, 3.8mmol)。反应在室温下搅拌过夜, 减压浓缩溶液, 剩余的油状物用 EtOAc(60mL)稀释, 用盐水(3×30mL)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 减压浓缩。剩余的油状物用快速色谱法(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 30:70)纯化, 得到可静止结晶的油状物(0.69g, 76%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 6.88(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.78(m, 2H), 4.59(brs 2H), 4.22(dd $J=10.0, 14.4\text{Hz}$), 3.57-3.38(m, 3H), 2.9(vbrs, 1H), 2.33(s, 3H), 2.04(m, 1H), 1.08(d, $J=7.2\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 165.7, 143.4, 132.3, 124.9, 117.1, 115.9, 67.6, 63.7, 43.5, 34.2, 21.3, 15.1.

10

15

(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS70)

[0186]向干 50mL 圆底烧瓶中加入(S)-4-(3-羟基-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0g, 4.2mmol)、 PPh_3 (2.2g, 8.5mmol)、咪唑(0.58g, 8.5mmol), 并溶于 CH_2Cl_2 (25mL)中。然后分批在 4h 内加入碘(2.2g, 8.4mmol)。最后一次加入后, 将反应倾倒在 SiO_2 上, 并过滤。减压浓缩, 得到标题化合物的粗产物(1.5g), 其可不经进一步纯化而使用。

20

1-(3-氯丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-4-酮(85LM31)

[0187]向 50mL 烧瓶中加入溶于 DMF(50mL, 干)中的 3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(2.00g, 13.6mmol)和氢氧化钠(油中含 60%, 0.712g, 16.3mmol), 并在 0°C 下搅拌 1h, 然后加入 1-氯-3-碘-丙烷(2.77g, 13.6mmol), 并在室温下搅拌 20h。反应混合物用水(10mL)猝灭, 产物用 EtOEt(3×25mL)萃取。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 蒸发, 用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc/庚烷 1:4)纯化,

30

得到标题化合物(85LM31)的粗产物(2.25g)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.29-7.22(m, 1H), 7.17(d, *J*=7.4Hz, 1H), 7.08-6.98(m, 2H), 4.10(t, *J*=7.3Hz, CH₂), 3.62(t, *J*=5.9Hz, CH₂), 2.88(t, *J*=7.3Hz, CH₂), 2.63(t, *J*=7.3Hz, CH₂), 2.19-2.10(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.5, 140.0, 128.2, 127.8, 126.3, 123.2, 115.0, 43.3, 40.2, 32.2, 30.5, 26.0.

1-(3-氯丙基)-6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(92LH79)

[0188]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(2mL)的 6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.180g, 1.09mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.048g, 1.20mmol), 混合物在室温下搅拌 0.5h。然后加入 1-溴-3-氯丙烷(0.180g, 1.14mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; DCM)纯化, 得到标题化合物(92LH79)(0.193g, 73%)。 ¹H NMR(CHCl₃) δ 7.02-6.88(m, 3H), 4.09-4.05(m, 2H), 3.61(t, *J*=6.3Hz, CH₂), 2.87(t, *J*=6.7Hz, CH₂), 2.65-2.61(m, 2H), 2.16-2.09(m, 2H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 169.8, 158.4(*J*=242.9Hz), 135.7(*J*=2.7Hz), 128.5(*J*=7.7Hz), 115.7(*J*=8.1Hz), 115.1(*J*=22.7), 113.8(*J*=22.3Hz), 42.6, 40.3, 31.5, 30.1, 25.5.

(R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH68)

[0189]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(3mL)的 6-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.496g, 3.0mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.132g, 3.3mmol), 混合物在室温下搅拌 45min。然后加入(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.513g, 3.0mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc/正庚烷 1:1)纯化, 得到标题化合物(107LH68)的粗产物(0.308g)。

1-(3-氯丙基)-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH14)

[0190]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(5mL)的 6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH05)(0.300g, 1.26mmol)。加入 NaH(油中含 60%,

0.055g, 1.38mmol), 混合物在室温下搅拌 1h。然后加入 1-溴-3-氯丙烷 (0.198g, 1.24mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用快速 CC(SiO₂; DCM) 纯化, 得到标题化合物(107LH14)的粗产物(0.257g)。

5

1-(3-氯丙基)-7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(112KK01)

[0191]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(5mL)的 7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (97KK40)(0.102g, 0.57mmol)。加入洗过的 NaH(0.015g, 0.63mmol), 混合物在室温下搅拌 1h。然后加入溶于 DMF(1mL)的 1-氯-3-碘丙烷(0.104g, 0.51mmol)。然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 Et₂O 萃取。合并有机层, 用 4% MgSO₄ 水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; DCM/正庚烷 2:1, DCM, MeOH/DCM 1:10) 纯化, 得到标题化合物 (112KK01)(0.050g, 38%)。 ¹H NMR(CHCl₃) δ 6.95-6.93(m, 1H), 6.73(d, *J*=11.5Hz, 1H), 4.03-4.00(m, 2H), 3.59(t, *J*=6.5Hz, CH₂), 2.83-2.79(m, 2H), 2.62-2.58(m, 2H), 2.20(d, *J*=1.8Hz, CH₃), 2.13-2.07(m, 2H)。

10

15

1-(3-氯丙基)-6,7-二氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(112KK03)

[0192]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(5mL)的 6,7-二氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(97KK47)(0.181g, 0.99mmol)。加入洗过的 NaH(0.026g, 1.08mmol), 混合物在室温下搅拌 0.5h。然后加入溶于 DMF(1mL)的 3-氯-1-碘丙烷(0.205g, 1.00mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 Et₂O 萃取。合并有机层, 用 4% MgSO₄ 水溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; DCM) 纯化, 得到标题化合物 (112KK03)(0.122g, 47%)。 ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.99-6.86(m, 2H), 4.03-3.99(m, 2H), 3.60(t, *J*=6.1, CH₂), 2.84-2.81(m, 2H), 2.63-2.59(m, 2H), 2.13-2.06(m, 2H)。

20

25

1-(3-氯丙基)-5-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮和 1-(3-氯丙基)-7-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

30

[0193]将纯 2-氯-N-间甲苯基乙酰胺(92LH85)(1.7g, 8.5mmol)加热到 135°C, 在氩气中 30min 内分批加入 AlCl₃(3.4mg, 26mmol)。将反应冷却至 60°C, 然后加入 HCl(10mL, 4M)。混合物用 EtOAc(2×30mL)萃取, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩。残渣用快速色谱法(SiO₂; 5 CH₂Cl₂/MeOH 9:1)纯化, 得到化合物 7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮和 5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(1.1g)。将混合物溶解于干 DMF(8mL)中, 加入 NaH(油中含 60%, 310mg, 7.7mmol), 溶液在 N₂ 中于室温下搅拌 45min。随后加入 1-溴-3-氯丙烷, 反应在室温下搅拌过夜。反应混合物用 EtOAc(50mL)稀释, 用水(10mL)洗涤。有机相用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 残渣用制备性 RP-HPLC 纯化, 得到 1-(3-氯丙基)-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(0.057g, 3%) 和 1-(3-氯丙基)-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(0.12g, 6%)。1-(3-氯丙基)-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH27-11.7): 保留时间=11.7min, ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.12(vbrt, 7.7Hz, 1H), 6.98(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.90(d, *J*=7.2Hz, 1H), 4.09-4.02(m, 2H), 3.59(t, 15 *J*=6.4Hz, 2H), 2.85-2.78(m, 2H), 2.58-2.50(m, 2H), 2.27(s, 3H), 2.10-2.01(m, 2H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 171.5, 139.2, 135.9, 126.9, 125.4, 125.3, 113.1, 42.2, 40.1, 31.1, 30.3, 21.2, 18.5。1-(3-氯丙基)-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH27-13.1): 保留时间=13.1min, ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.02(brd, *J*=7.6Hz, 1H), 6.94(brs, 1H), 6.81(brd, *J*=7.6Hz, 1H), 4.03(brt, *J*=7.2Hz, 2H), 20 3.58(t, *J*=6.2Hz, 2H), 2.78(t, *J*=7.4Hz, 2H), 2.51(t, *J*=7.4Hz), 2.30(s, 3H), 2.09-2.00(m, 2H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 171.6, 139.0, 137.4, 127.8, 123.9, 115.7, 42.3, 39.8, 31.7, 30.3, 24.6, 20.4。

25 (*S*)-1-[3-(叔丁基二甲基硅烷基)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮
(122LH13)

[0194]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(30mL)的 3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(1.60g, 10.9mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.480g, 12.0mmol), 混合物在室温下搅拌 1h。然后加入(*R*)-(3-溴-2-甲基丙氧基)-叔丁基二甲基硅烷(3.0g, 10.9mmol), 然后在室温下搅拌 4 天。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 30

浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; DCM)纯化,得到标题化合物(122LH13)(2.685g, 74%)。

(S)-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH16)

5 [0195]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 THF(20mL)的(S)-1-[3-(叔丁基二甲基硅烷基)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH13)(2.685g, 8.05mmol)和四丁基氟化铵(2.70g, 10.3mmol), 在室温下搅拌 20h。浓缩反应混合物, 产物用快速 CC(SiO₂; 正庚烷/EtOAc 1:1)纯化, 得到标题化合物(122)(1.54g, 87%)。

10

(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH18)

[0196]向反应烧瓶中加入溶于 50mL DCM 的(S)-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH16)(1.54g, 7.0mmol)。加入 PPh₃(4.04g, 15.4mmol)和咪唑(1.14g, 16.7mmol), 然后在室温下搅拌 15min。用冰浴冷
15 却混合物, 然后加入 I₂(5.00g, 19.7mmol)。反应混合物慢慢升至室温, 搅拌过夜。反应混合物用 Na₂S₂O₃ 溶液洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; 正庚烷/EtOAc 1:1)纯化, 得到标题化合物(122LH18)(2.140g, 93%)。

20 1-(3-氯丙基)-1H-喹啉-2-酮(107LH80)

[0197]向 7mL 小瓶中加入 1H-喹啉-2-酮(0.62g, 4.2mmol)、4mL 干 DMF 和 NaH(油中含 60%, 0.200g, 5.1mmol)。混合物在 N₂ 中于室温下搅拌 45min, 随后加入 1-溴-3-氯丙烷(0.42mL, 4.2mmol), 反应在室温下搅拌过夜。反应用 EtOAc(50mL)稀释, 用水(15mL)洗涤。水相用 EtOAc(25mL)
25 萃取, 合并有机相, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩, 残渣用快速色谱法(SiO₂; CH₂Cl₂)纯化, 得到标题化合物(0.38g, 41%), 其含有 15%的 1-(3-溴丙基)-1H-喹啉-2-酮。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.90(d, J=9.4Hz, 1H), 7.73-7.57(m, 3H), 7.34-7.28(m, 1H), 6.66(d, J=9.4Hz), 4.46(t, J=7.4Hz, 2H), 3.71(t, J=6.4Hz, 2H), 2.21-2.02(m, 2H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 163.2, 140.7,
30 138.8, 131.3, 129.3, 122.8, 121.4, 120.2, 114.4, 42.18, 40.2, 30.5。

1-(3-氯丙基)-5-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(107LH39)

[0198]向微波小瓶中加入 1-(3-氯丙基)-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮 (0.081g, 0.34mmol)、DDQ(0.116g, 0.51mmol)、二氧六环(2mL), 并密封。在 175°C 下微波照射 10min 后, 反应用 EtOAc(50mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2×15mL)洗涤, 干燥有机相(Na₂SO₄), 过滤, 减压浓缩, 残渣用制备性 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物的粗产物(0.053g), 其可不经进一步纯化而使用。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=236.2。

10 1-(3-氯丙基)-7-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(107LH40)

[0199]向微波小瓶中加入 1-(3-氯丙基)-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮 (0.21g, 0.88mmol)、DDQ (0.30g, 1.3mmol)、二氧六环(4mL), 并密封。在 175°C 下微波照射 10min 后, 反应用 EtOAc(50mL)稀释, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液(2×15mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。残渣用制备性 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物的粗产物(0.130g), 其可不经进一步纯化而使用。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=236.2。

(*S*)-1-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-1*H*-喹啉-2-酮(107LH43)

[0200]将 1*H*-喹啉-2-酮(1.9g, 13mmol)和 NaH(油中含 60%, 0.58g, 15mmol)加到干 DMF(30mL)中, 反应在 N₂ 中于室温下搅拌 45min。随后加入(*R*)-(3-溴-2-甲基丙基)-叔丁基二甲基硅烷(3.7g, 13mmol), 反应在 50°C 下搅拌 72h。反应倾倒入水中, 用 EtOAc(2×50mL)萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 减压浓缩。残渣用快速色谱法(SiO₂; CH₂Cl₂)纯化, 得到标题化合物(2.10g, 6.4mmol, 48%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.60-7.53(m, 2H), 7.49-7.40(m, 2H), 7.12(dt, *J*=0.9, 7.6Hz, 1H), 6.62(d, *J*=9.6Hz, 1H), 4.39(dd, *J*=8.4, 14.0Hz, 1H), 4.15(dd, *J*=5.4, 14.0Hz), 3.54(dd, *J*=4.4, 10.2Hz, 1H), 3.45(dd, *J*=7.6, 10.2Hz), 2.27-2.12(m, 1H), 0.88(s, 12H), 0.01(s, 6 H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 168.2, 145.2, 144.5, 135.8, 134.3, 127.3, 127.2, 126.4, 120.5, 71.7, 50.4, 40.9, 31.4, 23.8, 20.4, 0.0。

(S)-1-(3-羟基-2-甲基丙基)-1H-喹啉-2-酮(107LH62)

[0201]将 TBAF(1.2g, 4.6mmol)和(S)-1-[3-(叔丁基二甲基硅烷氧基)-2-甲基丙基]-1H-喹啉-2-酮(0.31g, 0.93mmol)溶解于 THF(5mL)中, 并在氩气中于室温下搅拌过夜。减压浓缩混合物, 并溶解在 EtOAc(30mL)中。溶液用水(15mL)洗涤, 用 Na₂SO₄干燥, 减压浓缩。其残渣通过二氧化硅过滤, 得到标题化合物的粗产物(0.19g), 其可不经进一步纯化而使用。

(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-1H-喹啉-2-酮(107LH64)

[0202]将咪唑(0.14g, 2.1mmol)、(S)-1-(3-羟基-2-甲基-丙基)-1H-喹啉-2-酮粗产物(0.19g, 0.87mmol)和 PPh₃(0.50g, 1.9mmol)溶解于 CH₂Cl₂(5mL)中, 并将溶液冷至 0°C, 随后加入 I₂(0.61g, 2.4mmol), 反应在室温下过夜。反应用 CH₂Cl₂(25mL)稀释, 用饱和 Na₂SO₄ 水溶液(2×25mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥有机相, 过滤, 减压浓缩, 得到粗产物, 其可不经进一步纯化而使用。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=328.1。

15

通用方法 10(GP10)

[0203]向 4mL 小瓶中加入溶于干 MeCN(1/2mL)中的相应杂环化合物(1 当量)和相应哌啶(1.2 或 2 当量)并摇动。反应混合物用水(1mL)猝灭, 产物用 EtOAc(2×1mL)萃取。合并有机层, 用阳离子交换 CC 和快速 CC 纯化。

20

(R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM43-40)

[0204]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM37-34)(0.105g, 0.304mmol)和 4-丁基哌啶(0.052g, 0.369mmol)反应, 并在 60°C 下摇动 3 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:20)纯化, 得到标题化合物(108LM43-40)(0.082g, 75%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.34(d, J=9.1Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 2H), 7.02-6.95(m, 1H), 4.15-3.99(m, 2H), 3.35(s, CH₂), 2.83(bd, J=10.4Hz, 1H), 2.68(bd, J=10.4Hz, 1H), 2.20-2.05(m, 2H), 2.00-1.85(m, 2H),

30

1.82-1.73(m, 1H), 1.67-1.55(m, 2H), 1.30-1.14(m, 9H), 0.88(t, $J=7.2$, CH₃), 0.82(d, $J=6.5$ Hz, CH₃); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 166.0, 139.2, 128.8, 127.1, 124.8, 123.5, 118.9, 63.8, 55.5, 54.4, 47.7, 36.6, 36.1, 32.9, 32.8, 32.1, 29.4, 29.3, 23.2, 16.7, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.3。

5

(R)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮
(108LM49-46)

[0205]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM37-34)(0.433g, 1.25mmol)和 4-丙氧基哌啶(79KS66)(0.225g, 1.55mmol)反应, 并在 60°C 下摇动 4 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:20)纯化, 得到标题化合物(108LM49-46)(0.220g, 49%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.37(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.25-7.20(m, 2H), 7.05-6.97(m, 1H), 4.18-4.00(m, 2H), 3.42-3.35(m, 4H), 3.30-3.20(m, 1H), 2.80-2.70(m, 1H), 2.65-2.55(m, 1H), 2.20-2.05(m, 3H), 2.00-1.82(m, 4H), 1.62-1.50(m, 4H), 0.92(t, $J=7.4$, CH₃), 0.82(d, $J=6.8$ Hz, CH₃), ¹³C NMR(CHCl₃) δ 166.1, 139.2, 128.8, 127.1, 124.9, 123.5, 118.8, 75.5, 69.8, 63.3, 52.7, 51.9, 47.6, 32.1, 32.0, 29.6, 23.5, 16.6, 10.9; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=363.3。

20 (R)-4-[3-(4-亚丁基-哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮
(108LM50-47)

[0206]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM37-34)(0.432g, 1.25mmol)和 4-亚丁基哌啶(111MF05)(0.208g, 1.49mmol)反应, 并在 60°C 下摇动 4 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:20)纯化, 得到标题化合物(108LM50-47)(0.267g, 60%)。 ¹H NMR(CHCl₃) δ 7.35(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.26-7.18(m, 2H), 6.98(t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.10(t, $J=7.4$ Hz, CH), 4.17-4.03(m, 2H), 3.36(s, CH₂), 2.43-2.33(m, 2H), 2.30-2.08(m, 8H), 2.00-1.90(m, 3H), 1.28-1.38(m, 2H), 0.90-0.80(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 166.0, 139.2, 136.4, 128.8, 127.1, 124.8, 123.5, 122.7, 118.8, 63.4, 56.4, 55.6, 47.7, 36.4, 32.1,

30

29.5, 29.4, 28.6, 23.4, 16.7, 14.0; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=359.3$ 。

(R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基-丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM51-48)

5 [0207]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM37-34)(0.093g, 0.269mmol)和 3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷(104KS29)(0.054g, 0.323mmol)反应, 并在 40°C 下摇动 5 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:10)纯化, 得到标题化合物(108LM51-48)(0.042g, 40%)。 ¹H NMR(CHCl₃) δ 7.38(d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.33(d, *J*=8.1Hz, 1H), 7.22(t, *J*=7.9Hz, 1H), 7.00(t, *J*=8.0Hz, 1H), 4.18-4.10(m, 2H), 3.38(s, CH₂), 3.15-3.00(m, 2H), 2.30-2.22(m, 1H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.90-1.75(m, 3H), 1.60-1.40(m, 5H), 1.40-1.15(m, 8H), 0.90-0.82(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 166.1, 139.2, 128.7, 127.2, 124.7, 123.5, 119.1, 61.4, 60.1, 57.3, 47.6, 38.3, 36.9, 32.1, 31.2, 29.9, 29.4, 28.2, 27.2, 26.5, 23.1, 16.7, 14.3; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=387.3$ 。

(R)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM52-49)

20 [0208]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(108LM37-34)(0.080g, 0.231mmol)和 3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(104KS32-2)(0.050g, 0.276mmol)反应, 并在 40°C 下摇动 5 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:50+1% Et₃N)纯化, 得到标题化合物(108LM52-49)(0.045g, 49%)。 ¹H NMR(CHCl₃) δ 7.36(d, *J*=7.6Hz, 1H), 7.32(d, *J*=7.7Hz, 1H), 7.22(t, *J*=7.6Hz, 1H), 7.00(t, *J*=7.6Hz, 1H), 4.16(d, *J*=7.3Hz, CH₂), 3.34(s, CH₂), 3.10-2.95(m, 2H), 2.25-2.17(m, 1H), 2.15-2.03(m, 3H), 1.94-1.75(m, 3H), 1.70-1.60(m, 1H), 1.60-1.50(m, 2H), 1.40-1.15(m, 10H), 0.90-0.80(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 166.1, 139.2, 128.7, 127.1, 124.7, 123.4, 119.1, 60.5, 59.0, 57.4, 47.5, 38.4, 36.4, 32.2, 32.1, 31.4, 29.9, 28.5, 28.4, 27.9, 27.2, 22.9, 16.7, 14.3; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=401.3$ 。

通用方法 11(GP11)

[0209]向 100mL 烧瓶中加入溶于 25mL 干 MeCN 中的 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)、K₂CO₃(2.0 当量)、NaI(2.0 当量)和
5 4-丁基哌啶(1.05 当量), 并在 N₂ 中于室温下搅拌 168h。将反应混合物蒸发至干, 用 100mL H₂O 稀释, 用 EtOAc(3×120mL)萃取。合并有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 蒸发至干, 用 CC(庚烷:EtOAc 或 CH₂Cl₂:MeOH)纯化。

10 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6,8-二氯-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(81MF2225F)

[0210]按照 GP11 混合 6,8-二氯-4-(3-氯丙基)-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2225b)(2.44g, 7.92mmol)、K₂CO₃(2.19g, 15.84mmol)、NaI(2.37g, 15.84mmol)和 4-丁基哌啶(1.172g, 8.3mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-4)纯化, 得到标题化合物(81MF2225F)(1.55g, 47%)。¹H
15 NMR(CHCl₃) δ 7.11(s, 1H), 4.65(s, 2H), 3.93(t, 2H), 2.86(d, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.33(t, 2H), 1.92-1.77(m, 4H), 1.65(d, 2H), 1.31-1.19(m, 9H), 0.88(t, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 163.5, 140.5, 129.9, 128.1, 123.7, 114.0, 67.9, 55.8, 54.4, 40.1, 36.4, 36.0, 32.6, 29.2, 24.8, 23.1, 17.2, 14.2。

20 [0211]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.235g, 0.50mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.047g, 0.52mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.24g, 94%); HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=413.2。

25 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1-)丙基]-6,8-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(81MF2237F)

[0212]按照 GP11 混合 4-(3-氯丙基)-6,8-二甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2237b)(0.96g, 3.78mmol)、K₂CO₃(1.05g, 7.57mmol)、NaI(1.14g, 7.57mmol)和 4-丁基哌啶(0.56g, 3.97mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-4)纯化, 得到标题化合物(81MF2237F)(0.98g, 72%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.71(s,
30 1H), 6.65(s, 1H), 4.52(s, 2H), 3.93(t, J=7.2, 2H), 2.87(d, J=11.2, 2H), 2.36(t,

$J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.27(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.81-1.89(m, 4H), 1.65(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 1.28-1.17(m, 9H), 0.87(t, $J=6-8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.6, 141.4, 131.6, 128.3, 126.3, 126.1, 113.4, 67.8, 56.1, 54.3, 39.8, 36.4, 35.9, 32.7, 29.1, 25.0, 23.0, 21.1, 15.5, 14.2.

5

[0213]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.193g, 0.54mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.051g, 0.57mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.22g, 91%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=359.3$ 。

10 6-叔丁基-4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2248F)

[0214]按照 GP11 混合 6-叔丁基-4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2248b)(1.39g, 4.93mmol)、 K_2CO_3 (1.36g, 9.85mmol)、NaI(1.48g, 9.85mmol)和 4-丁基哌啶(0.73g, 5.17mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4)
15 纯化,得到标题化合物(81MF2248F)(1.66g, 87%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 7.01-6.98(m, 2H), 6.91-6.88(m, 1H), 4.55(s, 2H), 3.99(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.89(d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.42(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.92-1.82(m, 4H), 1.65(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 1.31(s, 9H), 1.29-1.17(m, 9H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.6, 146.1, 143.3, 128.1, 120.6, 116.6, 112.2, 67.9, 56.5,
20 54.4, 39.8, 36.4, 35.9, 34.7, 32.6, 31.6, 29.2, 24.8, 23.1, 14.2。

25

[0215]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.178g, 0.46mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.044g, 0.49mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.19g, 87%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=387.4$ 。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF941x)

[0216]按照 GP11 混合 4-(3-氯丙基)-5-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF941b)(1.08g, 4.48mmol)、 K_2CO_3 (1.24g, 8.95mmol)、NaI(1.34g, 8.95mmol)和 4-丁基哌啶(0.66g, 4.70mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4)
30 纯化,得到标题化合物(81MF941x)(0.814g, 53%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ

6.97-6.83(m, 3H), 4.41(s, 2H), 4.07(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.67(d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 2.39(s, 3H), 2.18(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.76(t, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.69-1.62(m, 2H), 1.58(d, $J=10.0\text{Hz}$, 2H), 1.30-1.06(m, 9H), 0.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 168.3, 150.0, 129.2, 128.9, 126.8, 124.8, 114.8, 69.5, 55.7, 54.2, 42.6, 36.4, 35.9, 32.6, 29.2, 25.3, 23.0, 20.9, 14.2.

[0217]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.177g, 0.52mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.047g, 0.49mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.21g, 92%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=345.1$ 。

10

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2246F)

[0218]按照 GP11 混合 4-(3-氯丙基)-7-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2246b)(1.64g, 6.84mmol)、 K_2CO_3 (1.89g, 13.68mmol)、NaI(2.05g, 13.68mmol)和 4-丁基哌啶(1.02g, 7.18mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4)纯化,得到标题化合物(81MF2246F)(1.85g, 79%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 6.97(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.78(m, 2H), 4.54(s, 2H), 3.94(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.86(d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 2.37(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.28(s, 3H), 1.92-1.79(m, 4H), 1.66(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 1.31-1.18(m, 9H), 0.88(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.2, 145.3, 133.9, 126.3, 123.3, 117.7, 115.0, 67.8, 56.0, 54.3, 39.7, 36.5, 36.0, 32.7, 29.2, 24.9, 23.1, 20.8, 14.2.

15
20

[0219]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.156g, 0.45mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.042g, 0.47mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.192g, 97%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=345.1$ 。

25

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氯-7-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2253x)

[0220]按照 GP11 混合 6-氯-4-(3-氯丙基)-7-硝基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2253b)(1.23g, 4.05mmol)、 K_2CO_3 (1.12g, 8.09mmol)、NaI(1.21g, 8.09mmol)和 4-丁基哌啶(0.60g, 4.24mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4)

30

纯化, 得到标题化合物(81MF2253x)(0.698g, 42%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.61(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.66,(s, 2H), 3.99(t, *J*=6.8Hz, 2), 2.85(d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.34(t, *J*=6.4Hz, 2H), 1.94-1.80(m, 4H), 1.67(d, *J*=10.0Hz, 2H), 1.31-1.20(m, 9H), 0.88(t, *J*=6.4Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 163.4, 143.4, 141.9, 133.9, 122.1, 117.7, 114.8, 67.5, 55.5, 54.4, 40.5, 36.4, 36.0, 32, 6, 29.2, 24.6, 23.0, 14.2.

[0221]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.128g, 0.31mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.029g, 0.33mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.125g, 80%); HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=410.1。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-氯-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2271x)

[0222]按照 GP11 混合 7-氯-4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2271b)(1.953g, 7.49mmol)、K₂CO₃(2.07g, 14.9mmol)、NaI(2.24g, 14.9mmol)和 4-丁基哌啶(1.11g, 7.86mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 10:1-4)纯化, 得到标题化合物(81MF2271x)(2.46g, 90%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.08-6.96(m, 3H), 4.57(s, 2H), 3.95(t, *J*=7.2Hz, 2H), 2.85(d, *J*=10.8Hz, 2H), 2.35(t, *J*=7.2Hz, 2H), 1.93-1.78(m, 4H), 1.66(d, *J*=9.2Hz, 2H), 1.31-1.18(m, 9H), 0.88(t, *J*=6.4Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 163.7, 146.0, 128.7, 127.7, 122.7, 117.6, 116.1, 67.7, 55.9, 54.3, 39.9, 36.5, 36.0, 32.7, 29.2, 24.8, 23.1, 14.2。

[0223]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.171g, 0.47mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.043g, 0.49mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.206g, 97%); HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=365.1。

通用方法 12(GP12)

[0224]向 4mL 小瓶中加入溶于 3mL 干 MeCN 中的 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)、K₂CO₃(2.0 当量)、NaI(2.0 当量)和胺(1.05 当量), 并在 60°C 摇动 100h。将反应混合物蒸发至干, 用 4mL H₂O 稀释,

用 CH_2Cl_2 (3×10mL)萃取, 用 PTFE Whatman 过滤器过滤。合并有机层, 蒸发至干, 用 CC(庚烷/EtOAc 或 CH_2Cl_2 /MeOH)或制备性 TLC(庚烷/EtOAc 或 CH_2Cl_2 /MeOH)纯化。

5 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(8173MF55F)

[0225]按照 GP12 混合 4-(3-氟丙基)-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (8173MF55b)(0.102g, 0.42mmol)、 K_2CO_3 (0.12g, 0.84mmol)、NaI(0.13g, 0.84mmol)和 4-丁基哌啶(0.06g, 0.44mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4) 纯化, 得到标题化合物(8183MF55F)(0.12g, 80%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 6.96(dd, $J=10.4\text{Hz}$, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.87(dd, $J=9.6\text{Hz}$, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.12(m, 1H), 4.51(s, 2H), 3.91(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.84(d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.32(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.77(m, 4H), 1.64(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 1.29-1.16(m, 9H), 0.86(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 164.2, 158.5(d, $J=239.5\text{Hz}$), 141.4(d, $J=2.7\text{Hz}$), 130.0(d, $J=10.4\text{Hz}$), 117.5($J=9.3\text{Hz}$), 109.5(d, $J=23.5\text{Hz}$), 103.2(d, $J=28.8\text{Hz}$), 67.7, 55.7, 54.3, 40.0, 36.4, 35.9, 32.6, 29.1, 24.7, 23.0, 14.2。

[0226]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.12g, 0.34mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.032g, 0.37mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到 20 标题化合物的草酸盐(0.128g, 87%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=349.2$ 。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7,8-二氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (81MF2082x)

[0227]按照 GP12 混合 4-(3-氟丙基)-7,8-二氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (81 MF2082b)(0.16g, 0.60mmol)、 K_2CO_3 (0.17g, 11.9mmol)、NaI(0.18g, 11.9mmol)和 4-丁基哌啶(0.09g, 0.63mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4) 纯化, 得到标题化合物(81MF2082x)(0.14g, 65%)。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 6.88-6.76(m, 2H) 4.66(s, 2H), 3.96(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.84(d, $J=11.2$, 2H), 2.34(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.78(m, 4H), 1.67(d $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 1.30-1.15(m, 9H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 163.1, 147.4(q, $J=245.0\text{Hz}$, $J=10.6\text{Hz}$), 140.1(q,

$J=248.7\text{Hz}$, $J=15.7\text{Hz}$), 135.4(d, $J=12.0\text{Hz}$), 126.5, 109.5(d, $J=18.4\text{Hz}$), 109.0(q, $J=7.6\text{Hz}$, $J=3.8\text{Hz}$), 67.8, 55.8, 52.3, 40.1, 36.4, 35.9, 32.7, 29.1, 24.8, 23.0, 14.2.

- 5 [0228]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.14g, 0.39mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.042g, 0.46mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.16g, 89%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=367.3$ 。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻嗪-3-酮(81MF939)

- 10 [0229]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-4H-吡啶并[4,3-b][1,4]噻嗪-3-酮(81MF939b)(0.14g, 0.57mmol)、 K_2CO_3 (0.16g, 11.4mmol)、NaI(0.18g, 11.4mmol)和 4-丁基哌啶(0.09g, 0.60mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 10:1-4)纯化,得到标题化合物(81MF939)(0.064g, 32%)。 1H NMR($CDCl_3$) δ 8.48(s, 1H), 8.17(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.12(m, 2H), 3.41(s, 15 2H), 2.82(d, $J=11.2$, 2H), 2.33(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.89(m, 4H), 1.64(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 1.16-1.29(m, 9H), 0.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ 163.91, 143.84, 138.92, 136.20, 134.04, 122.31, 55.80, 54.32, 43.29, 36.43, 35.99, 32.68, 30.78, 29.19, 25.20, 23.05, 14.24。

- 20 [0230]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.064g, 0.18mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.020g, 0.22mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.16g, 89%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=348.2$ 。

4-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF07KS)

- 25 [0231]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF07)(0.18g, 0.74mmol)、 K_2CO_3 (0.20g, 14.8mmol), NaI(0.22g, 14.8mmol)和 4-丙氧基哌啶(0.12g, 0.81mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化,得到标题化合物(81MF07KS)(0.205g, 79%)。 1H NMR($CHCl_3$) δ 7.33(d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.21(d, $J=3.2\text{Hz}$, 2H), 7.00-6.96(m, 1H), 4.03(t, 30 $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.34(m, 4H), 3.26-3.21(m, 1H), 2.69(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H),

2.33(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.04(t, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.76(m, 4H), 1.58-1.51(m, 4H), 0.90(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 165.2, 139.7, 128.5, 127.2, 124.1, 123.4, 118.1, 75.2, 69.7, 55.4, 51.5, 43.2, 31.8, 31.7, 25.3, 23.4, 10.8.

- 5 [0232]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.205g, 0.58mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.058g, 0.64mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.192g, 74%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=349.2$ 。

4-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81(81MF08KS))

- 10 [0233]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF08)(0.13g, 0.58mmol)、 K_2CO_3 (0.16g, 1.15mmol)、NaI(0.17g, 1.15mmol)和 4-丙氧基哌啶(0.089g, 0.60mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化,得到标题化合物(81(81MF08KS))(0.147g, 76%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.11-7.08(m, 1H), 7.01-6.94(m, 3H), 4.55(s, 2H), 3.96(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.37(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.28-3.21(m, 1H), 2.74-2.69(m, 2H), 2.36(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.10-2.03(m, 2H), 1.90-1.77(m, 4H), 1.61-1.51(m, 4H), 15 0.90 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.3, 145.4, 128.7, 123.8, 122.8, 117.1, 115.1, 75.1, 69.6, 67.7, 55.5, 51.5, 39.6, 31.6, 24.9, 23.4, 10.7。

- 20 [0234]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.147g, 0.44mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.048g, 0.53mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.160g, 86%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=333.3$ 。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF763)

- 25 [0235]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF763b)(0.40g, 1.6mmol)、 K_2CO_3 (0.44g, 3.2mmol)、NaI(0.48g, 3.2mmol)和 4-丁基哌啶(0.24g, 1.70mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化,得到标题化合物(81MF763)(0.26g, 46%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.09-7.04(m, 1H), 6.74-6.69(m, 2H), 4.58(s, 2H), 3.95(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.84(d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 30 3.45(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.91-1.78(m, 4H), 1.66(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 1.29-1.16(m,

9H), 0.88(t, 7.2Hz, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 163.6, 158.9(d, $J=243.7\text{Hz}$), 146.3(d, $J=11.5\text{Hz}$), 125.2(d, $J=3.0\text{Hz}$), 115.9(d, $J=9.7\text{Hz}$), 109.1(d, $J=22.8\text{Hz}$), 105.1(d, $J=26.1\text{Hz}$), 67.8, 55.9, 54.3, 39.9, 36.5, 36.0, 32.7, 29.2, 24.8, 23.1, 14.2.

5

[0236]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.26g, 0.74mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.073g, 0.818mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.26g, 78%), HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=349.3$ 。

10 4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF26)

[0237]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF07)(0.073g, 0.30mmol)、 K_2CO_3 (0.12g, 0.90mmol)、NaI(0.090g, 0.6mmol)和 4-亚丁基哌啶(0.050g, 0.28mmol)。制备性 TLC(SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)纯化,得到标题化合物(81MF26)(0.034g, 33%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.34-7.31(m, 1H), 7.23-7.20(m, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 5.10(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.04(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.34(s, 2H), 2.37-2.32(m, 6H), 2.23-2.14(m, 2H), 1.96-1.90(m, 2H), 1.86-1.78(m, 2H), 1.37-1.27(m, 2H), 0.86(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 165.1, 139.6, 136.0, 128.5, 127.2, 124.1, 123.4, 122.7, 118.1, 55.6, 55.4, 54.8, 43.2, 36.1, 31.7, 29.2, 28.3, 25.2, 23.2, 13.8。

15
20

[0238]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.034g, 0.10mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.010g, 0.10mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.030g, 69%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=345.2$ 。

25

4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF25)

[0239]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF08)(0.068g, 0.30mmol)、 K_2CO_3 (0.12g, 0.90mmol)、NaI(0.090g, 0.60mmol)和 4-亚丁基哌啶(0.050g, 0.28mmol)。制备性 TLC(SiO_2 ; $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 10:1)纯化,得到标题化合物(81MF25)(0.070g, 71%)。 ^1H

30

NMR(CDCl₃) δ 7.12(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.03-6.95(m, 3H), 5.12($J=7.4$ Hz, 1H), 4.56(s, 1H), 3.99(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.41-2.36(m, 6H), 2.26-2.17(m, 2H), 1.98-1.81(m, 4H), 1.38-1.28(m, 2H), 0.87(t, $J=7.2$ Hz, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.3, 145.5, 136.0, 128.7, 123.8, 122.8, 122.8, 117.1, 115.2, 67.7, 55.7, 55.6, 54.9, 39.7, 36.1, 29.2, 28.4, 24.8, 23.2, 13.8.

[0240]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.070g, 0.21mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.020g, 0.22mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.087g, 97%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=329.3$ 。

10

4-[3-(3-亚丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF24)

[0241]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF08)(0.030g, 0.13mmol)、K₂CO₃(0.037g, 0.26mmol)、NaI(0.040g, 0.27mmol)和 3-亚丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.029g, 0.17mmol)。制备性 TLC(SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 10:1)纯化,得到标题化合物(81MF24)(0.019g, 41%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.22-7.19(m, 1H), 7.05-6.96(m, 3H), 5.24(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.08(s, 2H), 4.06(t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.61(t, $J=6.8$ Hz, 2H), 2.30(s, 2H), 2.03-1.83(m, 7H), 1.58-1.43(m, 2H), 1.39-1.22(m, 3H), 0.89(m, 3 H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.5, 145.5, 131.4, 128.7, 127.9, 124.0, 123.0, 117.1, 115.5, 67.8, 60.4, 60.2, 48.8, 41.0, 39.6, 33.7, 29.5, 26.8, 26.4, 25.8, 23.2, 13.9。

[0242]向溶于乙醚(2mL)的纯化合物(0.019g, 0.05mmol)中加入溶于乙醚(1mL)的草酸(0.005g, 0.006mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.012g, 50%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=355.3$ 。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2249)

[0243]按照 GP12 混合 4-(3-氯丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF2249b)(0.127g, 0.50mmol)、K₂CO₃(0.137g, 1.0mmol)、NaI(0.149g,

30

1.0mmol)和 4-丁基哌啶(0.075g, 0.52mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物(81MF2249)(0.14g, 85%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.88(d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.67(d, *J*=2.4Hz, 1H), 6.49(dd, *J*=8.8Hz, *J*=2.4Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 3.93(t, 7.2Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.86(d, *J*=10.8Hz, 2H), 2.36(t, *J*=7.2Hz, 2H), 1.90-1.80(m, 4H), 1.64(d *J*=8.8Hz, 2H), 1.29-1.17(m, 9H), 0.88(t, *J*=6.2Hz, 3H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 168.8, 155.6, 139.6, 129.7, 117.2, 107.2, 102.9, 68.0, 56.1, 56.0, 54.4, 39.9, 36.5, 35.9, 32.6, 29.2, 24.9, 23.0, 14.2。

[0244]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.14g, 0.37mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.037g, 0.41mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.15g, 90%)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.3。

通用方法 13(GP13)

[0245]向 7mL 小瓶中加入溶于 5mL 干 MeCN 中的 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)、K₂CO₃(2.0 当量)、NaI(2.0 当量)和 4-丁基哌啶(1.05 当量), 并在 60°C 摇动 48h。将反应混合物蒸发至干, 用 10mL H₂O 稀释, 用 CH₂Cl₂(3×13mL)萃取, 用 PTFE Whatman 过滤器过滤。合并有机层, 蒸发至干, 用 CC(庚烷/EtOAc 或 CH₂Cl₂/MeOH)或制备性 TLC(庚烷/EtOAc 或 CH₂Cl₂/MeOH)纯化。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6,8-二氯-7-乙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF60)

[0246]按照 GP13 混合 6,8-二氯-4-(3-氯-丙基)-7-乙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮((95MF52(2226))(0.30g, 0.93mmol)、K₂CO₃(0.26g, 1.86mmol)、NaI(0.28g, 1.86mmol)和 4-丁基哌啶(0.14g, 0.98mmol)。CC(SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 10:0.2-4)纯化, 得到标题化合物(95MF60)(0.24g, 59%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.10(s, 1H), 4.65(s, 2H), 3.93(t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.95-2.81(m, 4H), 2.33(t, *J*=6.8Hz, 2H), 1.90-1.78(m, 4H), 1.66(d, *J*=10.0Hz, 2H) 1.30-1.13(m, 12H), 0.88(s, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 163.5, 140.6, 135.3, 128.2, 127.7, 123.2, 114.3, 67.9, 55.8, 54.4, 40.1, 36.4, 36.0, 32.7, 29.2, 24.8,

24.6, 23.1, 14.2, 12.7; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=427.2$ 。

4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF59)

[0247]按照 GP13 混合 4-(3-氟丙基)-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
5 (95MF51(2085))(0.25g, 1.04mmol)、 K_2CO_3 (0.29g, 2.1mmol)、NaI(0.31g,
2.1mmol)和 4-丁基哌啶(0.15g, 1.1mmol)。CC(SiO_2 ; CH_2Cl_2 /MeOH 10:0.2-4)
纯化, 得到标题化合物(95MF59)(0.29g, 80%)。 1H NMR($CHCl_3$) δ
6.92-6.84(m, 2H), 6.79-6.74(m, 1H), 4.59(s, 2H), 3.93(t, $J=7.4Hz$, 2H),
2.81(d, $J=10.8Hz$, 2H), 2.31(t, $J=7.0Hz$, 2H), 1.87-1.75(m, 4H), 1.62(d,
10 $J=9.2Hz$, 2H), 1.27-1.12(m, 9H), 0.84(t, $J=6.8Hz$, 3H); ^{13}C NMR($CDCl_3$) δ
163.7, 151.8(d, $J=246.0Hz$), 133.8(d, $J=14.6Hz$), 130.7(d, $J=3.5Hz$), 122.1(d,
 $J=8.0Hz$), 111.2(d, $J=18.4Hz$), 110.4(d, $J=3.4Hz$), 67.6, 55.8, 54.2, 40.0, 36.4,
35.8, 32.6, 29.0, 24.8, 22.9, 14.1。

15 [0248]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.29g, 0.83mmol)中加入溶于乙
醚(2mL)的草酸(0.078g, 0.86mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到
标题化合物的草酸盐(0.31g, 85%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=349.3$ 。

6-溴-4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF58)

20 [0249]按照 GP13 混合 6-溴-4-(3-氟丙基)-8-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(95MF50(2084))(0.086g, 0.27mmol)、 K_2CO_3 (0.074g, 0.53mmol)、NaI(0.080g,
0.53mmol)和 4-丁基哌啶(0.039g, 0.28mmol)。CC(SiO_2 ; CH_2Cl_2 /MeOH
10:0.2-4)纯化, 得到标题化合物(95MF58)(0.040g, 35%)。 1H NMR($CDCl_3$)
 δ 6.92-6.84(m, 2H), 6.79-6.74(m, 1H), 4.59(s, 2H), 3.93(t, $J=7.4Hz$, 2H),
25 2.81(d, $J=10.8Hz$, 2H), 2.31(t, $J=7.0Hz$, 2H), 1.87-1.75(m, 4H), 1.62(d,
 $J=9.2Hz$, 2H), 1.27-1.12(m, 9H), 0.84(t, $J=6.8Hz$, 3H); ^{13}C NMR($CHCl_3$) δ
163.7, 151.8(d, $J=246.0Hz$), 133.8(d, $J=14.6Hz$), 130.7(d, $J=3.5Hz$), 122.1(d,
 $J=8.0Hz$), 111.2(d, $J=18.4Hz$), 110.4(d, $J=3.4Hz$), 67.6, 55.8, 54.2, 40.0, 36.4,
35.8, 32.6, 29.0, 24.8, 22.9, 14.1。

[0250]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.040g, 0.09mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.009g, 0.098mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.040g, 82%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=427.2$ 。

5 4-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-8-异丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF02)

[0251]按照 GP13 混合 4-(3-氯丙基)-8-异丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(95MF98)(0.112g, 0.42mmol)、 K_2CO_3 (0.115g, 0.84mmol)、NaI(0.125g, 0.84mmol)和 4-丁基哌啶(0.062g, 0.44mmol)。制备性 TLC(SiO_2 ; $CH_2Cl_2/MeOH$ 10:1)纯化, 得到标题化合物(111MF02)(0.06g, 39%)。 1H NMR($CHCl_3$) δ 6.99-6.91(m, 3H), 4.55(s, 2H), 3.96(t, $J=7.4Hz$, 2H), 3.27(m, 1H), 2.89(d, $J=11.2Hz$, 2H), 2.40(t, $J=7.2Hz$, 2H), 1.93-1.83(m, 4H), 1.66(d, $J=9.6Hz$, 2H); 1.27-1.20(m, 15H), 0.88(t, $J=6.8Hz$, 3H); ^{13}C NMR($CHCl_3$) δ 164.7, 142.9, 137.5, 128.7, 122.6, 121.1, 112.9, 67.7, 56.0, 54.2, 39.9, 36.4, 35.9, 32.5, 29.1, 27.2, 24.9, 23.0, 22.7, 14.2。

15

[0252]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.06g, 0.16mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.016g, 0.18mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.07g, 88%)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=373.3$ 。

20 (R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基-丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS86)

[0253]在干 4mL 小瓶中加入(R,S)-6-甲基-4-环氧乙烷基甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.090g, 0.41mmol)、4-丁基哌啶(0.090g, 0.60mmol)、 K_2CO_3 (0.097g, 0.70mmol)和干 THF(2mL)。在 40°C 下摇动混合物 74h, 然后减压浓缩, 残渣用 EtOAc(20mL)稀释, 用水(10mL)、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤, 减压浓缩, 残渣用快速色谱法(SiO_2 ; $CH_2Cl_2/丙酮/MeOH$ 85:10:5)纯化, 得到油状的标题产物(0.080g, 54%)。 1H NMR(CD_3OD) δ 7.12(s, 1H), 6.85(d, $J=8.2Hz$, 1H), 6.81(brd, $J=8.2Hz$, 1H), 4.53(ABq, 14.8, 18.0Hz, 2H), 4.12-4.02(m, 2H), 3.95-3.85(m, 1H), 3.05-2.98(m, 1H), 2.92-2.84(m, 1H), 2.48-2.40(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.10-1.98(m, 2H),

30

1.71-1.62(m, 2H), 1.35-1.15(m, 9H), 0.90(t, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 166.0, 143.7, 132.4, 128.8, 124.4, 116.5, 116.4, 67.5, 65.9, 62.8, 54.6, 54.5, 46.1, 36.3, 35.6, 32.2(br), 29.0, 22.8, 20.0, 13.3.

- 5 [0254]将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的草酸(1.1 当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.033g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=361.3$ 。

(*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS85)

- 10 [0255]将溶于干 DMF(7mL)的表氯醇(0.48g, 5.2mmol)、 Cs_2CO_3 (2.3g, 7.0mmol)、4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.52g, 3.5mmol)搅拌 22h。随后用乙醚(50mL)稀释混合物, 用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤, 减压浓缩, 残渣用快速色谱法(SiO_2 ; CH_2Cl_2 /丙酮/MeOH 95:3:2)纯化。得到的油状物(0.50g, 2.5mmol)溶解于 THF 中, 加入 4-丁基哌啶
- 15 (0.43g, 3.0mmol)和 K_2CO_3 (0.83g, 6.0mmol), 反应在 40°C 下摇动 72h。随后减压浓缩反应, 残渣用快速 CC(SiO_2 ; CH_2Cl_2 /丙酮/MeOH 85:10:5)纯化, 得到标题化合物(0.43g, 1.2mmol, 35%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.32(brd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.06-6.94(m, 3H), 4.58(ABq, $J=14.8, 17.6\text{Hz}$, 2H), 4.13-4.03(m, 2H), 3.91(dd, $J=8.8, 15.2\text{Hz}$), 3.97(brd, $J=10.7\text{Hz}$, 1H),
- 20 2.87(brd, $J=10.1\text{Hz}$), 2.43(d, $J=6\text{Hz}$, 2H), 2.09-1.96(m, 2H), 1.69-1.60(m, 2H), 1.34-1.16(m, 9H), 0.90(t, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 165.8, 145.8, 129.2, 124.0, 122.6, 116.7, 116.2, 67.4, 65.9, 54.7, 54.5, 46.2, 36.3, 35.6, 32.2(br), 29.0, 22.8, 13.3。

- 25 [0256]将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的草酸(1.1 当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.037g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.3$ 。

(-)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS95)

- 30 [0257]按照上面针对(*R/S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯

并[1,4]噁嗪-3-酮的方法, 使用(*R*)-(-)-表氯醇(97%)(代替外消旋表氯醇)得到标题化合物。通过 HPLC 分析(Chiralpak AD, 250×4.6, 5 μ M; 己烷/*i*-PrOH/二乙胺 95:4.7:0.3, 0.5mL/min)测定其光学纯度为 96.3%。
 ($[\alpha]_D^{20}=-6$, $c=0.5$, EtOH)。

5 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HPLC-MS 光谱数据与外消旋化合物的相同。

(*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶)-2-甲氧基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS91)

[0258]在干 4mL 小瓶中加入 NaH(6.5mg, 0.15mmol), 然后加入溶于干 THF(1mL)中的(*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-羟基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS85)(0.043g, 0.12mmol)的溶液, 在室温下搅拌混合物 2h。
 10 然后加入纯 MeI(7.5 μ l, 0.12mmol), 在室温下再反应 2h 后, 反应混合物用水(2mL)猝灭, 用 EtOAc(3×10mL)萃取。用 Na₂SO₄干燥有机相, 过滤, 减压浓缩, 残渣用快速色谱法(SiO₂; CH₂Cl₂/丙酮/MeOH 90:6:4)纯化, 得到油状的标题化合物(5.1mg, 12%)。 ^1H NMR(CD₃OD) δ 7.25(dm, $J=7.2\text{Hz}$,
 15 1H), 7.00-6.88(m, 3H), 4.49(ABq, $J=15.2, 18.8\text{Hz}$, 2H), 4.06-3.94(m, 2H), 3.69-3.61(m, 1H), 3.25(s, 3H), 2.94-2.82(m, 2H), 2.54-2.36(m, 2H), 2.10-1.94(m, 2H), 1.64-1.55(m, 2H), 1.25-1.05(m, 9H), 0.81(t, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C
 NMR(CD₃OD) δ 165.9, 146.0, 129.1, 124.2, 122.7, 116.8, 116.1, 76.0, 67.5,
 20 60.2, 57.2, 54.6, 54.5, 43.7, 36.2, 35.3, 31.8, 28.9, 22.8, 13.2; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=361.3$ 。

(*R,S*)-4-[2-羟基-3-(3-戊基双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(123IS03)

[0259]将溶于干 DMF(7mL)的表氯醇(0.48g, 5.2mmol)、Cs₂CO₃(2.3g, 7.0mmol)、4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.52g, 3.5mmol)搅拌 22h。随后用乙醚(50mL)稀释混合物, 用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。用 Na₂SO₄干燥有机相, 过滤, 减压浓缩, 残渣用快速 CC(SiO₂; CH₂Cl₂/丙酮/MeOH 95:3:2)纯化。得到的油状物(0.060g, 0.29mmol)溶解于 DMF(1.5mL), 加入 3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.060g, 0.33mmol)和 Cs₂CO₃(0.30g, 0.81mmol), 混合物在 65 $^{\circ}\text{C}$ 下摇动 72h。然后将混合物倾倒入乙醚(25mL)中, 用水(10mL)
 30

洗涤,水相用乙醚(20mL)萃取。合并有机相,用盐水(10mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,残渣用阳离子交换 CC 纯化,然后快速 CC(SiO_2 ; CH_2Cl_2 :丙酮:MeOH 85/10/5)纯化,得到标题化合物(0.060g, 33%(按 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮计))。 ^1H NMR(CHCl_3) δ 7.42(dm, $J=7.2\text{Hz}$, 1H),
5 7.05-6.94(m, 3H), 4.60(ABq, $J=14.8, 16.8\text{Hz}$, 2H), 4.15(dd, $J=3.2, 14.0\text{Hz}$, 1H), 3.86-3.78(m, 3H), 3.14(m, 2H), 2.54(dd, $J=4.8, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.22(dd, $J=9.2, 12.4\text{Hz}$), 2.16-1.98(m, 2H), 1.98-1.83(m, 2H), 1.72-1.55(m, 3H), 1.43-1.34(m, 2H), 1.42-1.15(m, 8H), 0.87(t, $J=7.2\text{Hz}$)。 ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 165.3, 145.5, 129.7, 124.2, 122.9, 117.0, 116.6, 67.9, 67.4, 60.9, 58.6, 56.7,
10 46.7, 38.3, 36.7, 36.5, 28.5, 28.3, 28.2, 27.1, 22.9, 14.3。 HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=387.3$ 。

4-[2-(4-丁基哌啶基-1-甲基)烯丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(123IS02)

[0260]将 3-氯-2-氯甲基-1-丙烯(0.20g, 1.5mmol)、4H-苯并[1,4]噁嗪-3-
15 酮(0.15g, 1.0mmol)和 Cs_2CO_3 (0.65g, 2.0mmol)混合在 1mL DMF 中,并在 65°C 下摇动 5h。用乙醚(20mL)稀释混合物,用水(20mL)洗涤,水相用乙醚(20mL)萃取。合并有机相,用盐水(10mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,残渣用快速 CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 70:30)纯化。产物(0.080g, 0.34mmol)溶解于 DMF(1mL)中,随后加入 4-丁基哌啶(0.053g, 0.37mmol)
20 和 Cs_2CO_3 (0.23g, 0.71mmol),混合物在 65°C 下摇动 24h。然后将混合物倾倒入乙醚(25mL)中,用水(10mL)洗涤,水相用乙醚(20mL)萃取。合并有机相,用盐水(10mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩,残渣用阳离子交换 CC 纯化,然后快速 CC(SiO_2 ; EtOAc/MeOH/ NH_4OH (水中有 25% NH_3) 97.5:2:0.5)纯化,得到标题化合物(0.075g, 21%)。 ^1H NMR(CHCl_3)
25 δ 7.05-2.92(m, 4H), 5.01(brs, 1H), 4.82(brs, 1H), 4.64(brs 2H), 4.57(brs, 2H), 2.94(brs, 2H), 2.86(brd, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 1.93-1.82(m, 2H), 1.71-1.62(m, 2H), 1.34-1.15(m, 9H), 0.89(t, $J=6.2\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 1.64.5, 145.4, 129.2, 123.9, 122.8, 116.9, 113.2, 67.9, 63.2, 54.4, 44.8, 36.6, 36.0, 32.8, 29.3, 23.1, 14.3; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=343.3$ 。

(R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-氟丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS96)

[0261]在 4mL 小瓶中加入(R,S)-4-丁基-1-(3-氟-2-氟丙基)哌啶(0.020g, 85 μ mol)、4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.023g 0.16mmol)和 CH₃CN(1mL)。混合物在 60°C 下搅拌 70h, 用 MeOH 稀释混合物, 用置于阳离子 CC 上的小
5 二氧化硅衬垫过滤。减压浓缩, 得到油状物, 经快速色谱法(SiO₂; 庚烷:EtOAc 50/50)纯化, 得到油状的标题化合物(0.011g, 38%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.28-7.24(m, 1H), 7.07-6.96(m, 3H), 5.05(dm, $J=50.4$ Hz), (ABq, $J=15.2, 20.0$ Hz), 4.29-4.12(m, 2H), 3.00-2.92(m, 2H), 2.78-2.60(m, 2H), 2.14-2.05(m, 2H), 1.73-1.63(m, 2H), 1.35-1.16(m, 10H), 0.90(t,
10 $J=6.8$ Hz, 3H)。¹³C NMR(CD₃OD) δ 165.8, 145.8, 129.0, 124.2, 122.7, 116.8, 117.0, 116.8, 89.5(d, $J=174$ Hz), 67.4, 60.1(d, $J=21$ Hz), 54.5, 43.8(d, $J=23$ Hz), 36.2, 35.4, 32.0, 31.9, 28.9, 22.8, 13.2。

[0262]将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的草酸(1.1 当量)。过滤形成的
15 晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.037g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=349.3$ 。

(S)-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM53-50)

[0263]向 4ml 小瓶中加入溶于干 MeCN(1/2mL)中的(R)-4-(3-碘-2-甲
基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM46-43)的粗产物(0.312g)和 4-丁基-
哌啶(0.210g, 1.49mmol), 并在 60°C 下摇动 3 天。反应混合物用水(1ml)
猝灭, 产物用 EtOAc(2 \times 1ml)萃取。合并有机层, 并装到阳离子交换上。
柱子用 MeOH(2 倍柱体积)洗涤, 然后用溶于 MeOH(2 倍柱体积)的 8% 氢
25 氧化铵洗脱柱子, 得到产物。产物用快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:20)纯
化, 得到标题化合物(108LM53-50)(0.193g, 17%-3 步)。¹H NMR(CHCl₃) δ
7.18(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.03-6.96(m, 3H), 4.58(ABq, $J=14.3$ Hz, $J=33.9$ Hz,
CH₂), 4.05-3.90(m, 2H), 2.88(bd, $J=10.4$ Hz, 1H), 2.71(bd, $J=10.4$ Hz, 1H),
2.25-2.01(m, 3H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.83-1.75(m, 1H), 1.68-1.56(m, 2H),
30 1.33-1.12(m, 9H), 0.95-0.85(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.9, 145.7, 128.9,

123.8, 122.7, 117.2, 115.8, 67.8, 64.2, 55.8, 54.4, 45.4, 36.6, 36.1, 33.0, 32.8, 29.3, 23.2, 17.1, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=345.3$ 。

5 (R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(108LM22-20)

[0264]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL) 中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM27-24)(0.063g, 0.19mmol)和 4-丁基-哌啶(0.053g, 0.38mmol)反应, 并在 50°C 下摇动 1 天, 在 70°C 下摇动 2 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:50)纯化, 得到标题
10 化合物(108LM22-20)(0.051g, 79%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.18-7.15(m, 1H), 7.02-6.96(m, 3H), 4.60(ABq, *J*=15.0Hz, *J*=31.3Hz, CH₂), 3.99(dd, *J*=8.1Hz, 13.8Hz, 1H), 3.92(dd, *J*=5.0Hz, 13.8Hz, 1H), 2.88(bd, *J*=10.0Hz, 1H), 2.72(bd, *J*=10.0Hz, 1H), 2.26-2.02(m, 3H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.85-1.75(m, 1H), 1.70-1.59(m, 2H), 1.32-1.14(m, 9H), 0.92-0.85(m, 6H); HPLC-MS(乙酸
15 铵) $[M+H]^+=345.3$ 。

通用方法 14(GP14)

[0265]向 4mL 小瓶中加入相应杂环化合物(1 当量)和相应哌啶(1.1 当量), 并在 60°C 下摇动 2 天。加入 Et₃N(1/2mL), 继续摇动 1 天。反应混
20 合物用水(1mL)猝灭, 加入 Et₂O(1mL)和氢氧化钠(直到 pH 为 10)。产物用 Et₂O(2×1mL)萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩。产物用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:50)纯化。

25 (R)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(108LM32-29)

[0266]按照 GP14 使溶于 MeCN(1/2mL) 中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM27-24)(0.202g, 0.61mmol)和 4-丙氧基-哌啶(79KS66)(0.097g, 0.67mmol)反应, 得到标题化合物
30 (108LM32-29)(0.136g, 65%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.15(bd, *J*=7.3Hz, 1H), 7.03-6.95(m, 3H), 4.60(ABq, *J*=13.9Hz, *J*=31.6Hz, CH₂), 4.05-3.90(m, 2H),

3.48(t, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 3.28-3.20(m, 1H), 2.79(bs, 1H), 2.63(bs, 1H), 2.27-2.11(m, 3H), 2.10-1.93(m, 2H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.63-1.52(m, 4H), 0.94-0.86(m, 6H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 164.5, 145.4, 128.5, 123.4, 122.3, 116.9, 115.2, 75.0, 69.4, 67.4, 63.2, 52.5, 51.5, 45.0, 31.6, 31.5, 29.1, 23.1, 16.6, 10.5; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=347.3$.

(R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM33-30)

按照 GP14 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM27-24)(0.441g, 1.33mmol)和 4-亚丁基哌啶(111MF05)(0.204g, 1.47mmol)反应, 得到标题化合物(108LM33-30)(0.293g, 64%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.19(bd, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.97(m, 3H), 5.13(t, $J=7.9\text{Hz}$, CH), 4.60(ABq, $J=14.1\text{Hz}$, $J=16.2\text{Hz}$, CH_2), 4.00(d, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 2.50-2.38(m, 2H), 2.35-2.05(m, 9H), 1.95(dt, $J=7.0\text{Hz}$, CH_2), 1.50-1.40(m, 2H), 0.94-0.86(m, 6H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 165.0, 145.8, 136.3, 128.9, 123.8, 122.8, 122.7, 117.3, 115.7, 67.9, 63.7, 56.5, 55.7, 45.5, 36.4, 29.4, 28.6, 23.4, 17.1, 13.9; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=343.3$.

20 通用方法 15(GP15)

[0267]向 7mL 小瓶中加入溶于 Et_3N (1/2mL)中的相应杂环化合物(1当量)和相应哌啶(1.1当量), 并在 60°C 下摇动 4 天。反应混合物用水(1mL)猝灭, 加入 Et_2O (1mL)和氢氧化钠(直到 pH 为 10)。产物用 Et_2O (10 \times 1mL)和 EtOAc (10 \times 1mL)萃取。合并有机层, 干燥(Na_2SO_4), 浓缩。产物用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO_2 ; MeOH/DCM 1:20)纯化。

(R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM38-35)

[0268]按照 GP15 使溶于 Et_3N (1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM27-24)(0.092g, 0.28mmol)和 3-丁基-8-

氮杂-双环[3.2.1]辛烷(104KS29)(0.051g, 0.31mmol)反应, 得到标题化合物(108LM38-35)(0.068g, 64%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.32(d, *J*=6.7Hz, 1H), 7.03-6.95(m, 3H), 4.60(ABq, *J*=7.2Hz, *J*=10.8Hz, CH₂), 4.12-4.00(m, 2H), 3.16(bs, 1H), 3.07(bs, 1H), 2.33(dd, *J*=6.1Hz, *J*=2.1Hz, 1H), 2.12(t, *J*=4.7Hz, 1H), 2.01-1.78(m, 2H), 1.58-1.40(m, 5H), 1.38-1.13(m, 9H), 0.92-0.84(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.9, 145.7, 128.9, 123.7, 122.7, 117.1, 116.2, 67.9, 61.8, 60.0, 58.1, 45.4, 38.7, 38.6, 37.1, 31.6, 29.4, 28.2, 27.4, 26.5, 23.1, 17.1, 14.3; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=371.3。

10 (R)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM39-36)

按照 GP15 使溶于 Et₃N(1/2mL)中的化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(108LM27-24)(0.083g, 0.25mmol)和 3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷(104KS32-2)(0.051g, 0.28mmol)反应, 得到标题化合物(108LM39-36)(0.061g, 63%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.33-7.29(m, 1H), 7.03-6.96(m, 3H), 4.60(ABq, *J*=14.8Hz, *J*=37.1Hz, CH₂), 4.14-4.00(m, 2H), 3.13(bs, 1H), 3.05(bs, 1H), 2.63-2.50(m, 1H), 2.17-2.03(m, 3H), 2.00-1.80(m, 3H), 1.72-1.53(m, 3H), 1.42-1.15(m, 10H), 0.93-0.85(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 165.0, 145.7, 128.9, 123.7, 122.6, 117.1, 116.1, 67.9, 60.9, 58.9, 58.2, 45.3, 38.4, 37.0, 36.8, 32.2, 31.7, 28.5, 28.3, 27.2, 22.9, 17.1, 14.3; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=385.3。

通用方法 16(GP16)

[0269]向 7mL 小瓶中加入 4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0 当量)和胺(1.0 当量), 并在 60°C 下摇动 20 小时。向反应混合物中加入 Et₃N(2.5 当量), 并在 60°C 下摇动 60-80 小时。浓缩反应混合物, 并溶解在 1M NaOH(10mL)中, 用 CH₂Cl₂(3×15mL)萃取, 用 PTFE Whatman 过滤器干燥。合并有机层, 浓缩, 用阳离子交换 CC 和 CC(庚烷/EtOAc)或制备性 HPLC 纯化。

(R)-6-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(108LM30-27)

[0270]按照 GP10 使溶于 MeCN(1/2mL)中的化合物(S)-6-氟-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF04)(0.400g, 1.15mmol)和 4-丙氧基-哌啶(79KS66)(0.332g, 2.29mmol)反应, 并在 60°C 下摇动 3 天, 在 70°C 下摇动 1 天。用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:50→1:20)纯化, 得到标题化合物(108LM30-27)(0.263g, 63%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.96(dd, *J*=9.7Hz, *J*=2.9Hz, 1H), 6.91(dd, *J*=8.9Hz, *J*=4.9Hz, 1H), 6.66(dt, *J*=8.9Hz, *J*=2.9Hz, 1H), 4.56(ABq, *J*=15.5Hz, *J*=31.7Hz, CH₂), 3.95(dd, *J*=13.5Hz, *J*=8.1Hz, 1H), 3.88(dd, *J*=13.5Hz, *J*=4.7Hz, 1H), 3.38(t, *J*=6.7Hz, CH₂), 3.32-3.23(m, 1H), 2.79(bs, 1H), 2.62(bs, 1H), 2.26-2.12(m, 3H), 2.19-1.95(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H), 1.66-1.53(m, 4H), 0.95-0.85(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.9, 158.5(d, *J*=952.8Hz, 1H), 141.7(d, *J*=9.2Hz, 1H), 130.0(d, *J*=42.4Hz, 1H), 117.7(d, *J*=38.4Hz, 1H), 109.6(d, *J*=93.2Hz, 1H), 103.4(d, *J*=114.4Hz, 1H), 75.2, 69.8, 67.9, 63.7, 52.8, 52.0, 45.7, 31.8, 31.6, 29.5, 23.5, 17.1, 10.9; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=365.3。

(R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(111MF06)

[0271]按照 GP16 混合化合物(S)-6-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF04)(0.718g, 2.06mmol)和 4-亚丁基哌啶(0.301g, 2.16mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物(111MF06)(0.40g, 54%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.01(dd, *J*=3.0Hz, *J*=10.2Hz, 1H), 6.90(dd, *J*=5.4Hz, *J*=8.6Hz, 1H), 6.89-6.63(m, 1H), 5.12(t, *J*=7.4Hz, 1H), 4.63-4.51(m, 2H), 4.02-3.89(m, 1H), 2.51-2.44(m, 2H), 2.32-2.23(m, 5H), 2.21-2.15(m, 5H), 2.11-2.03(m, 1H), 1.98-1.93(m, 2H), 1.39-1.29(m, 2H), 0.91-0.86(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.8, 158.5(d, *J*=239.4Hz), 141.6(d, *J*=2.7Hz), 136.2, 130.0(d, *J*=10.8Hz), 122.7, 117.6(d, *J*=9.3Hz), 109.5(d, *J*=23.1Hz), 103.4(d, *J*=29.1Hz), 67.8, 63.7, 56.6, 55.8, 45.7, 36.2, 29.4, 29.3, 28.4, 23.3, 17.0, 13.9。

[0272]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.38g, 1.0mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.104g, 1.15mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.44g, 92%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=361.4$ 。

5

(R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF08)

[0273]按照 GP16 混合化合物(*S*)-6-氟-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF04)(0.873g, 2.50mmol)和 4-丁基哌啶(0.371g, 2.63mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物(111MF08)(0.53g, 58%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.01(d, *J*=10.0Hz, 1H), 6.92-6.88(m, 1H), 6.68-6.64(m, 1H), 5.57(q, *J*=32.4Hz, *J*=15.2Hz, 2H), 4.02-3.83(m, 2H), 2.92-2.70(m, 2H), 2.23-2.10(m, 2H), 2.04-1.97(m, 2H), 1.81(t, *J*=10.8Hz, 1H), 1.72-1.61(m, 2H), 1.36-1.19(m, 9H), 0.90-0.88(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 164.8, 158.5(d, *J*=239.4Hz), 141.6(d, *J*=2.3Hz), 130.0(d, *J*=10.4Hz), 117.6(d, *J*=9.6Hz), 109.4(d, *J*=23.1Hz), 103.5(d, *J*=29.3Hz), 67.8, 64.1, 56.0, 54.3, 45.7, 36.5, 36.0, 33.0, 32.5, 29.5, 29.2, 23.1, 17.1, 14.3。

[0274]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.53g, 1.5mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.104g, 1.15mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.614g, 93%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=363.3$ 。

(R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF26)

[0275]按照 GP16 混合化合物(*S*)-6-氟-4-(3-碘-2-甲基-丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF04)(0.219g, 0.6mmol)和 3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.10g, 0.6mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc(4:1-4)纯化, 得到标题化合物(111MF26)(0.16g, 58%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 7.16(dd, *J*=2.8Hz, *J*=10.0Hz, 1H), 6.90(dd, *J*=5.0Hz, *J*=9.0Hz, 1H), 6.69-6.63(m, 1H), 4.58(q, *J*=14.8Hz, *J*=38.0Hz, 2H), 4.10-3.93(m, 2H), 3.16-3.06(m, 2H), 2.33(dd, *J*=4.0Hz,

30

$J=12.8\text{Hz}$, 1H), 2.05(t, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 1.94-1.82(m, 2H), 1.58-1.43(m, 6H), 1.39-1.32(m, 2H), 1.31-1.15(m, 6H), 0.90-0.87(m, 6H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.9, 158.5(d, $J=239.4\text{Hz}$), 141.6(d, $J=2.7\text{Hz}$), 130.0(d, $J=10.4\text{Hz}$), 117.5(d, $J=9.3\text{Hz}$), 109.4(d, $J=23.5\text{Hz}$), 103.9(d, $J=28.9\text{Hz}$), 67.8, 61.9, 60.1, 58.2, 45.6, 38.6, 38.5, 36.9, 31.8, 29.4, 28.2, 27.4, 26.5, 23.1, 17.1, 14.3.

[0276]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.16g, 0.41mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.039g, 0.43mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.173g, 88%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=389.3$ 。

10

(R)-6-氟-4-(2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF27)

[0277]按照 GP16 混合化合物(S)-6-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF04)(0.208g, 0.6mmol)和 3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.10g, 0.56mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化,得到标题化合物(111MF27)(0.16g, 58%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.13(dd, $J=2.8\text{Hz}$, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 6.90(dd, $J=5.2\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.63(m, 1H), 4.57(q, $J=14.8\text{Hz}$, $J=40.0\text{Hz}$, 1H), 4.11-3.94(m, 2H), 3.14-3.04(m, 2H), 2.30(dd, $J=4.0\text{Hz}$, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.09(m, 2H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.95-1.82(m, 3H), 1.71-1.52(m, 3H), 1.40-1.34(m, 2H), 1.32-1.19(m, 8H), 0.89-0.85(m, 6H); ^{13}C NMR(CHCl_3) δ 164.9, 158.5(d, $J=239.4\text{Hz}$), 141.6(d, $J=2.6\text{Hz}$), 130.0(d, $J=10.8\text{Hz}$), 117.5(d, $J=9.3\text{Hz}$), 109.4(d, $J=23.4\text{Hz}$), 103.8(d, $J=28.9\text{Hz}$), 67.8, 61.0, 59.0, 58.2, 45.5, 38.4, 36.6, 36.5, 32.8, 31.8, 28.4, 28.4, 28.2, 27.2, 22.8, 7.0, 14.2.

25

[0278]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.16g, 0.41mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.039g, 0.43mmol)。过滤形成的晶体,用乙醚洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.198g, 97%); HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=403.3$ 。

30 (R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮

(112KK04)

[0279]向微波小瓶中加入溶于 MeCN(4mL)中的(*S*)-7-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF20)(0.274g, 0.78mmol)和 4-丁基哌啶(0.226g, 1.60mmol), 并密封。在 100°C 下微波照射 60min 后, 反应混合物用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO₂; CH₂Cl₂/MeOH 50:1)纯化, 得到标题化合物 (112KK04)(0.180g, 63%)。 ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.24-7.21(m, 1H), 6.81-6.76(m, 2H), 4.60(ABq, *J*=17.4Hz, *J*=15.1Hz, CH₂), 3.98(dd, *J*=14.3Hz, *J*=5.9Hz, 1H), 3.87(dd, *J*=14.3Hz, *J*=7.6Hz, 1H), 2.86(d, *J*=11.0Hz, 1H), 2.73(d, *J*=9.8Hz, 1H), 2.28-2.23(m, 1H), 2.16-2.08(m, 2H), 1.93-1.81(m, 2H), 1.79-1.62(m, 2H), 1.32-1.13(m, 9H), 0.93-0.88(m, 2CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 166.1, 160.3(d, *J*=242.3Hz), 148.1(d, *J*=11.9Hz), 126.4(d, *J*=2.9Hz), 117.8(d, *J*=9.4Hz), 109.9(d, *J*=22.9Hz), 105.7(d, *J*=26.1Hz), 68.6, 65.1, 56.3, 55.4, 46.6, 37.5, 37.0, 33.6, 33.4, 30.1, 29.9, 24.0, 17.2, 14.4.

15

[0280]产物溶解在 MeOH/Et₂O 中, 加入溶解在 Et₂O 中的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.176g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=363.29。

20 (*R*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF28)

[0281]按照 GP16 混合化合物(*S*)-7-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF20)(0.501g, 1.43mmol)和 4-丙氧基哌啶(0.205g, 1.43mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物 (111MF28)(0.375g, 71%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.12-7.08(m, 1H), 6.74-6.69(m, 2H), 4.59(q, *J*=15.0Hz, *J*=31.0Hz, 2H), 4.01-3.88(m, 2H), 3.39(t, *J*=6.8Hz, 2H), 3.29-3.22(m, 1H), 2.77(t, *J*=6.3Hz, 1H), 2.63(t, *J*=5.6Hz, 1H), 2.26-2.12(m, 3H), 2.04-1.96(m, 2H), 1.88-1.84(m, 2H), 1.62-1.50(m, 4H), 0.93-0.87(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.2, 158.9(d, *J*=241.9Hz), 146.5(d, *J*=12.1Hz), 125.2(d, *J*=3.0Hz), 116.1(d, *J*=9.6Hz), 109.0(d, *J*=22.3Hz),

30

105.2(d, $J=25.8\text{Hz}$), 75.2, 69.8, 67.8, 63.5, 52.8, 51.8, 45.5, 31.9, 31.8, 29.4, 23.5, 17.0, 10.8.

5 [0282]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.375g, 1.03mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.097g, 1.08mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.41g, 88%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=365.3$ 。

(R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基)-2-甲基丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(111MF29)

10 [0283]按照 GP16 混合化合物(*S*)-7-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF20)(0.515g, 1.47mmol)和 4-亚丁基哌啶(0.205g, 1.47mmol)。CC(SiO_2 ; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物(111MF29)(0.393g, 73%)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 7.17-7.12(m, 1H), 6.74-6.69(m, 2H), 5.15-5.11(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.61(q, $J=15.2\text{Hz}$, 2H), 4.04-3.92(m, 2H),
15 2.48-2.40(m, 2H), 2.32-2.13(m, 9H), 1.96(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.38-1.30(m, 2H), 0.91-0.86(m, 6H); ^{13}C NMR(CDCl_3) δ 164.1, 158.9(d, $J=243.4\text{Hz}$), 146.5(d, $J=11.9\text{Hz}$), 136.1, 125.2(d, $J=3.0\text{Hz}$), 128.9, 116.2(d, $J=22.7\text{Hz}$), 109.0(d, $J=22.7\text{Hz}$), 105.2(d, $J=26.2\text{Hz}$), 67.8, 63.7, 56.5, 55.7, 54.6, 36.3, 29.3, 28.5, 23.3, 17.1, 13.9.

20

[0284]向溶于乙醚(4mL)的纯化合物(0.393g, 1.09mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.103g, 1.14mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.46g, 94%); HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=361.3$ 。

25 (R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK05)

[0285]向微波小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的加入(*S*)-7-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF20)(0.047g, 0.13mmol)和 3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.039g, 0.23mmol), 并密封。在 100°C 下微波
30 照射 60min 后, 反应混合物用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO_2 ;

CH₂Cl₂/MeOH 50:1)纯化, 得到标题化合物(112KK05)(0.017g, 33%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.34-7.30(m, 1H), 6.80-6.75(m, 2H), 4.61(ABq, *J*=18.8Hz, *J*=15.1Hz, CH₂), 4.04(dd, *J*=14.3Hz, *J*=5.9Hz, 1H), 3.93(dd, *J*=14.3Hz, *J*=8.2Hz, 1H), 3.18-3.10(m, 2H), 2.36-2.23(m, 2H), 2.03-1.85(m, 3H),
5 1.62-1.45(m, 5H), 1.36-1.14(m, 8H), 0.92-0.87(m, 2CH₂); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 166.2, 160.4(d, *J*=242.3Hz), 148.1(d, *J*=11.9Hz), 126.3(d, *J*=2.9Hz), 118.1(d, *J*=9.7Hz), 109.8(d, *J*=22.9Hz), 105.7(d, *J*=26.5Hz), 68.6, 62.5, 61.2, 58.3, 46.4, 39.0, 37.9, 32.1, 30.2, 29.0, 27.8, 27.2, 23.9, 17.2, 14.4。

10 [0286]产物溶解在 MeOH/Et₂O 中, 加入溶解在 Et₂O 中的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.016g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=389.34。

15 (R)-7-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF30)

[0287]按照 GP16 混合化合物(*S*)-7-氟-4-(3-碘-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF20)(0.208g, 0.59mmol)和 3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.106g, 0.58mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)和制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(111MF30)(0.070g, 29%)。¹H NMR(CDCl₃) δ
20 7.23-7.19(m, 1H), 6.66-6.60(m, 2H), 4.60-4.46(m, 2H), 4.05-3.99(m, 1H), 3.95-3.90(m, 1H), 3.06-3.03(m, 1H), 2.99-2.96(m, 1H), 2.24-2.19(m, 1H), 2.07-1.94(m, 3H), 1.90-1.73(m, 3H), 1.60-1.45(m, 3H), 1.33-1.25(m, 2H), 1.24-1.12(m, 8H), 0.83-0.78(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 164.1, 158.8(d, *J*=243.3Hz), 146.4(d, *J*=11.5Hz), 125.1(d, *J*=3.1Hz), 116.6(d, *J*=9.3Hz),
25 108.9(d, *J*=22.8Hz), 105.0(d, *J*=25.7Hz), 67.7, 60.9, 58.8, 58.1, 45.4, 38.3, 36.8, 36.6, 32.1, 31.6, 28.5, 28.4, 28.1, 27.0, 22.8, 17.0, 14.2。

[0288]向溶于乙醚(1mL)的纯化合物(0.070g, 0.17mmol)中加入溶于乙醚(1mL)的草酸(0.016g, 0.18mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到
30 标题化合物的草酸盐(0.082g, 96%); HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=402.56。

(R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基-丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(111MF38)

[0289]按照 GP16 混合化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(11MF36)(0.636g, 1.77mmol)和 4-丁基哌啶(0.226g, 1.6mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)和制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(111MF38)(0.245g, 27%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 6.72(d, J=2.4Hz, 1H), 6.50(dd, J=2.8, J=8.8Hz, 1H), 4.54(q, J=32.4, J=14.8, 2H), 3.94-3.90(m, 2H), 3.77(s, 3H), 2.90(d, J=11.2Hz, 1H), 2.72(d, J=10.8Hz, 1H), 2.25-2.10(m, 3H), 1.93(t, J=11.2Hz, 1H), 1.80(t, J=11.2Hz, 1H), 1.61(d, J=10.8Hz, 2H), 1.31-1.19(m, 9H), 0.90-0.86(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 165.3, 155.5, 139.7, 129.8, 117.2, 107.1, 103.3, 68.0, 64.2, 55.9, 55.7, 54.5, 45.5, 36.5, 36.0, 32.9, 32.5, 29.2, 29.2, 23.1, 16.9, 14.3。

[0290]向溶于乙醚(2mL)的纯化合物(0.245g, 0.65mmol)中加入溶于乙醚(2mL)的草酸(0.062g, 0.68mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.229g, 75%); HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=375.3。

(R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF39)

[0291]按照 GP16 混合化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF36)(0.612g, 1.69mmol)和 4-亚丁基哌啶(0.212g, 1.5mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物 111MF39)(0.489g, 77%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.90(d, J=8.4Hz, 1H), 6.73(d, J=2.8Hz, 1H), 6.50(dd, J=8.4Hz, J=2.8Hz, 1H), 5.11(t, J=7.6Hz, 1H), 4.54(q, J=14.4Hz, 2H), 3.97-3.94(d, J=6.8Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 2.48-2.41(m, 2H), 2.33-2.23(m, 5H), 2.20-2.13(m, 4H), 1.96(q, J=7.4Hz, 2H), 1.40-1.29(m, 2H), 0.91-0.86(m, 6H); ¹³C NMR(CHCl₃) δ 165.3, 155.5, 139.8, 136.5, 129.8, 122.5, 117.2, 107.0, 103.4, 68.1, 63.8, 56.5, 56.0, 55.7, 45.5, 36.2, 29.3, 29.2, 28.4, 23.3, 16.9, 13.9; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=373.3。

(R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF40)

[0292]按照 GP16 混合化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF36)(0.239g, 0.66mmol)和 3-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷(0.100g, 0.60mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)纯化, 得到标题化合物(111MF40)(0.163g, 61%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.88(d, J=8.8Hz, 1H), 6.85(d, J=2.8Hz, 1H), 6.49(dd, J=8.8Hz, J=2.8Hz, 1H), 4.61-4.47(m, 2H), 4.01-3.99(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.17-3.04(m, 2H), 2.35-2.29(m, 1H), 2.14-1.79(m, 3H), 1.57-1.13(m, 6H), 0.88(m, 3H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 165.4, 155.6, 139.8, 129.8, 117.1, 107.0, 103.8, 68.0, 61.6, 60.2, 58.1, 56.0, 45.4, 38.5, 38.4, 36.9, 31.6, 29.4, 28.2, 27.3, 26.5, 23.9, 14.3; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=401.3。

15 (R)-6-甲氧基-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF41)

[0293]按照 GP16 混合化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF36)(0.226g, 0.63mmol)和 3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.101g, 0.56mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4)和制备性 HPLC 纯化, 得到标题化合物(111MF41)(0.101g, 39%)。¹H NMR(CHCl₃) δ 6.89(d, J=8.8Hz, 1H), 6.81(d, J=2.8Hz, 1H), 6.49(dd, J=8.8Hz, J=2.8Hz, 1H), 4.60-4.46(m, 2H), 4.01(d, J=6.8Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.15-3.02(m, 2H), 2.32-2.26(m, 1H), 2.20-1.79(m; 7H), 1.68-1.51(m, 3H), 1.42-1.16(m, 10H), 0.89-0.85(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 168.4, 155.6, 139.8, 129.8, 117.0, 106.9, 103.8, 68.0, 60.6, 59.1, 58.1, 56.0, 45.3, 39.4, 36.6, 36.4, 32.2, 31.5, 28.4, 28.4, 28.0, 27.3, 22.8, 16.8, 14.2; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=415.3。

25 (R)-6-甲氧基-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(111MF42)

30 [0294]按照 GP16 混合化合物(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯

并 [1,4] 噁嗪-3-酮 (111MF36)(0.556g, 1.5mmol) 和 4-丙氧基哌啶(0.20g, 1.4mmol)。CC(SiO₂; 庚烷/EtOAc 4:1-4) 纯化, 得到标题化合物 (111MF42)(0.30g, 53%)。¹H NMR(CDCl₃) δ 6.89(d, *J*=8.8Hz, 1H), 6.85(d, 2.8Hz, 1H), 6.49(dd, *J*=8.8Hz, *J*=2.8Hz, 1H), 4.53(q, *J*=14.6Hz, 2H), 3.93(d, 5 *J*=6.6Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.38(t, *J*=6.8Hz, 2H), 3.29-3.22(m, 1H), 2.80-2.77(t, 6.4Hz, 1H), 2.65-2.61(t, *J*=6.0Hz, 1H), 2.29-2.00(m, 5H), 1.88-1.84(m, 2H), 1.65-1.53(m, 4H), 0.94-0.87(m, 6H); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 165.4, 155.5, 139.8, 129.8, 117.2, 107.1, 103.3, 75.1, 69.7, 68.0, 63.7, 56.0, 52.5, 51.9, 45.4, 31.6, 31.5, 29.2, 23.5, 16.9, 10.8; HPLC-MS(乙酸铵) 10 [M+H]⁺=377.3。

通用方法 17(GP17)

[0295]向 7mL 小瓶中加入 4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的粗产物(1 当量)、Et₃N(0.5mL)和仲胺(1.2-1.5 当量)。混合物在 15 60°C 下摇动 72h, 随后用 MeOH(10mL)稀释, 用碱性 Al₂O₃(2g)浓缩, 用快速色谱纯化。

(*R*)-6-甲基-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (101IS69)

[0296]按照 GP17 使(*S*)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的粗产物(0.23g)、4-丙氧基哌啶(0.12g, 81mmol)和 Et₃N(0.5mL)反应。快速 CC(SiO₂; CH₂Cl₂/丙酮/MeOH 90:5:5)纯化, 得到标题化合物(0.20g, 83%)。 ¹H NMR(CD₃OD) δ 6.97(brs, 1H), 6.79(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.75(dm, *J*=8.0Hz, 1H), 4.47(brs, 2H), 3.97(dd, *J*=6.4, 14.4Hz, 1H), 8.82(dd, *J*=7.2, 25 14.4Hz, 1H), 3.44(brs, 1H), 3.33(t, *J*=6.8Hz, 2H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.90-2.6(m, 3H), 2.29(m, 1H), 2.24(s, 3H), 1.98-1.86(m, 2H), 1.78-1.64(m, 2H), 1.47(tq, *J*=14.4, 7.2Hz, 2H), 0.92(d, *J*=6.4Hz), 0.83(t, *J*=7.2Hz); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 166.4, 143.8, 132.8, 128.3, 124.7, 116.7, 116.1, 69.9, 67.4, 61.5, 50.7, 50.5, 44.1, 28.9, 28.6, 23.0, 20.0 15.6, 9.8。

[0297]将产物溶于乙醚，加入溶于乙醚的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.204g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=361.3$ 。

5 (R)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(101IS71-A)

[0298]按照 GP17 使(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的粗产物(0.34g)、Et₃N(0.5mL)和 4-亚丁基哌啶(0.17g, 1.2mmol)反应。快速 CC(SiO₂; CH₂Cl₂/丙酮/MeOH 90:7:3)纯化，得到标题化合物(0.22g, 10 58%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.01(s, 1H), 6.86(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.82(dm, *J*=8.0Hz, 1H), 5.12(t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.52(ABq, *J*=14.8, 20.8Hz, 2H), 4.03(dd, *J*=5.6, 14.4Hz, 1H), 3.91(dd, *J*=8.0, 14.4Hz, 1H), 2.48-2.34(m, 2H), 2.33-2.11(m, 8H), 2.31(s, 3H), 1.96(q, *J*=7.2Hz, 2H), 1.34(m, 2H), 0.91-0.86(m, 6H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 165.9, 143.9, 136.0, 132.4, 128.3, 15 124.3, 122.4, 116.6, 116.2, 67.4, 63.6, 56.3, 55.4, 45.0, 28.92, 28.85, 28.0, 23.0, 20.0, 15.9, 12.8。

[0299]将产物溶于乙醚，加入溶于乙醚的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.236g)。HPLC-MS(乙酸 20 铵) $[M+H]^+=367.3$ 。

(R)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(101IS71-D)

[0300]按照 GP17 使(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪 25 -3-酮的粗产物(0.30g)、Et₃N(0.5mL)和 4-丁基哌啶(0.15g, 1.0mmol)反应。快速 CC(SiO₂; CH₂Cl₂/丙酮/MeOH 90:7:3)纯化，得到标题化合物(0.26g, 84%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.00(s, 1H), 6.86(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.81(dm, *J*=8.0Hz, 1H), 4.52(ABq, *J*=14.4, 20.8Hz, 2H), 3.99(dd, *J*=6.0, 14.4Hz, 1H), 3.90(dd, *J*=8.4, 14.4Hz, 1H), 2.97(brd, *J*=11.2Hz, 1H), 2.82(brd, *J*=8.4Hz, 30 1H), 2.39-2.10(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.07-1.88(m, 2H), 1.73-1.62(m, 2H),

1.35-1.18(m, 9H), 0.94-0.08(m, 6H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 166.0, 143.8, 132.4, 128.3, 124.3, 116.6, 116.2, 67.4, 63.6, 55.0, 54.2, 44.8, 36.2, 35.6, 32.1(br), 28.9, 28.8, 22.8, 20.0, 15.9, 13.2.

5 [0301]将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.253g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=359.3$ 。

10 (R)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS71-B3)

[0302]按照 GP17 使(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的粗产物(0.19g, 0.54mmol)、 Et_3N (0.5mL)和 3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.10g, 0.61mmol)反应。快速 $\text{CC}(\text{SiO}_2; \text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH } 92:8)$ 纯化, 得到标题化合物(0.13g, 62%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.05(s, 1H), 6.86(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.81(dm, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.52(ABq $J=14.8, 24.8\text{Hz}$, 2H), 4.05(dd, $J=5.6, 14.0\text{Hz}$, 1H), 3.94(dd, $J=8.8, 14.0\text{Hz}$, 1H), 3.05-3.16(m, 2H), 2.35-2.14(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.05-1.78(m, 3H), 1.63-1.40(m, 5H), 1.36-1.12(m, 5H), 0.99(d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.90(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 167.4, 144.9, 133.7, 129.2, 125.6, 117.7, 117.3, 68.5, 63.2(br), 62.5(br), 56.0(br), 43.3, 37.8(br), 31.3, 30.5, 30.0, 28.3, 26.7, 26.4, 23.7, 21.0, 16.8, 14.2.

25 [0303]将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.104g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=349.3$ 。

(R)-4-[3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(101IS71-C3)

30 [0304]按照 GP17 使(S)-4-(3-碘-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮的粗产物(0.15g)、 Et_3N (0.5mL)和 3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(95mg,

5.2mmol)反应。快速 CC(SiO₂; CH₂Cl₂/*i*-PrOH 92:8)纯化, 得到标题化合物 (0.12g, 68%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.06(s, 1H), 6.86(d, *J*=8.0Hz, 1H), 6.81(brd, *J*=8.0Hz, 1H), 4.52(ABq, *J*=14.8, 27.2Hz, 2H), 4.06(dd, *J*=5.6, 14.2Hz, 1H), 4.96(dd, *J*=8.8, 14.2Hz, 1H), 3.16-3.02(m, 2H), 2.34-2.07(m, 7H), 2.31(s, 3H), 2.04-1.81(m, 3H), 1.70-1.55(m, 3H), 1.46-1.21(m, 10H), 0.92-0.85(m, 6H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 167.2, 145.1, 133.6, 129.4, 125.5, 117.7, 117.5, 68.7, 61.6, 60.2, 58.6, 46.1, 39.6, 37.2, 36.9, 33.1, 32.4, 29.6, 29.5, 28.5, 27.8, 23.7, 21.18, 17.0, 14.4.

10 [0305]将产物溶于乙醚, 加入溶于乙醚的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.128g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=399.3。

1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(85LM32)

15 [0306]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的 1-(3-氯-丙基)-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮 (85LM31) 的粗产物 (0.200g)、4-丙氧基-哌啶 (79KS-66)(0.130g, 0.897mmol)、碳酸钾 (0.247g, 1.79mmol) 和碘化钠 (0.269g, 1.79mmol), 并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水(1mL)猝灭, 产物用 EtOAc(3×1mL)萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 蒸发, 用快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 0:1→3:7)纯化, 得到标题化合物(85LM32)(0.012g, 总产率 3%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.25(t, *J*=7.4Hz, 1H), 7.18-7.08(m, 2H), 6.98(t, *J*=7.4Hz, 1H), 3.98(t, *J*=7.6Hz, CH₂), 3.38(t, *J*=6.8Hz, CH₂), 3.35-3.25(m, 1H), 2.87(t, *J*=7.6Hz, CH₂), 2.80-2.70(m, 2H), 2.65-2.60(m, 2H), 2.45-2.35(m, 2H), 2.20-2.10(m, 2H), 1.95-1.80(m, 4H), 1.65-1.50(m, 25 4H), 0.95(t, *J*=7.6Hz, CH₃); ¹³C NMR(CDCl₃) δ 170.2, 140.0, 128.2, 127.5, 126.6, 122.8, 115.3, 70.0, 56.0, 51.8, 40.5, 32.0, 31.5, 25.8, 25.2, 22.8, 10.7; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=331.3。

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(92LH81)

30 [0307]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN 中的 1-(3-氯丙基)-6-氟-3,4-二

氢-1*H*-喹啉-2-酮(92LH79)(0.090g, 0.37mmol)、4-丁基哌啶(0.078g, 0.55mmol)、KI(0.091g, 0.55mmol)和 K₂CO₃(0.076g, 0.55mmol), 并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc) 纯化, 得到标题化合物(92LH81)(0.090g, 70%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.19-7.15(m, 1H), 6.99-6.97(m, 2H), 3.97(t, *J*=6.4Hz, CH₂), 2.90-2.87(m, 4H), 2.59(t, *J*=7.6Hz, CH₂), 2.38(t, *J*=7.6Hz, CH₂); 1.96-1.78(m, 4H), 1.67(d, *J*=9.6Hz, 2H), 1.29-1.22(m, 9H), 0.90-0.88(m, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.1, 160.0(d, *J*=241.8Hz), 136.7(d, *J*=2.3Hz), 130.6(d, *J*=7.7Hz), 117.8(d, *J*=8.1Hz), 115.9(d, *J*=23.1Hz), 114.6(d, *J*=22.7Hz), 57.0, 55.0, 41.6, 37.4, 36.9, 33.1, 32.4, 30.1, 26.2, 25.5, 23.9, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=347.33。

6-氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH70)

[0308]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的 1-(3-氟丙基)-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(92LH79)(0.242g, 1.00mmol)、4-丙氧基哌啶(0.143g, 1.00mmol)、KI(0.250g, 1.50mmol)和 K₂CO₃(0.207g, 1.50mmol), 并在 40°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4) 纯化, 得到标题化合物(107LH70)(0.165g, 47%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.19-7.15(m, 1H), 7.01-6.97(m, 2H), 3.96(t, *J*=7.4Hz, CH₂), 3.40(t, *J*=6.6Hz, CH₂), 3.35-3.30(m, 3H), 2.88(t, *J*=6.8Hz, 2H), 2.76(m, 2H), 2.60-2.57(m, 2H), 2.43-2.39(m, 2H), 2.22-2.17(m, 2H), 1.90-1.78(m, 4H), 1.61-1.50(m, 4H), 0.91(t, *J*=7.4Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.2, 160.0(d, *J*=242.2Hz), 136.7(d, *J*=2.3Hz), 130.6(d, *J*=7.7Hz), 117.8(d, *J*=8.5Hz), 115.9(d, *J*=23.1Hz), 114.64(d, *J*=22.3Hz), 75.6, 70.7, 56.5, 52.0, 41.6, 32.4, 31.8, 26.1, 25.5, 24.2, 11.0; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=349.30。

(*R,S*)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH71-1)

[0309]向 4mL 小瓶中加入溶于 DMF(2mL)中的(*R,S*)-1-(3-氟-2-甲基丙

基)-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH68)的粗产物(0.154g)、4-丁基哌啶(0.141g, 1.0mmol)、KI(0.250g, 1.5mmol)和 K₂CO₃(0.207g, 1.5mmol), 并在 100°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; EtOAc)纯化, 得到标题化合物(107LH77-1)(0.069g, 总产率 13%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.22-7.18(m, 1H), 7.00-6.93(m, 1H), 3.94(d, *J*=6.8Hz, 2H), 2.91-2.86(m, 3H), 2.74(d, *J*=10.2Hz, 1H), 2.62-2.158(m, 2H), 2.24-2.02(m, 3), 1.90-1.81(m, 2H), 1.66-1.61(m, 2H), 1.30-1.19(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.6Hz, CH₃), 0.86(d, *J*=6.7Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.7, 160.0(d, *J*=241.8Hz), 136.7(d, *J*=2.7Hz), 130.9(d, *J*=8.1Hz), 118.4(d, *J*=8.1Hz), 115.9(d, *J*=23.5Hz), 114.4(d, *J*=22.7Hz), 65.0, 56.1, 55.6, 46.9, 37.5, 37.0, 33.5, 33.4, 32.6, 30.1, 30.1, 26.2, 24.0, 17.2, 14.4。

[0310]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.076g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.32。

(*R,S*)-6-氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基)-1]-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH71-2)

[0311]向 4mL 小瓶中加入溶于 DMF(2mL)中的(*R,S*)-1-(3-氟-2-甲基丙基)-6-氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH68)的粗产物(0.154g)、4-丙氧基哌啶(0.143g, 1.0mmol)、KI(0.250g, 1.5mmol)和 K₂CO₃(0.207g, 1.5mmol), 并在 100°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用阳离子交换 CC 和快速 CC(SiO₂; EtOAc)纯化, 得到标题化合物(107LH77-2)(0.053g, 总产率 10%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.23-7.19(m, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 3.95(d, *J*=7.0Hz, 2H), 3.41(t, *J*=6.6Hz, CH₂), 3.31-3.27(m, 1H), 2.90(t, *J*=6.6Hz, 2H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.64-2.58(m, 3H), 2.26-2.00(m, 5H), 1.89-1.85(m, 2H), 1.60-1.49(m, 4H), 0.91(t, *J*=7.4Hz, CH₃), 0.86(d, *J*=6.7Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.7, 160.0(d, *J*=242.2Hz), 136.7(d, *J*=2.7Hz), 130.9(d,

$J=7.7\text{Hz}$), 118.3(d, $J=8.1\text{Hz}$), 115.9(d, $J=23.1\text{Hz}$), 114.5(d, $J=22.7\text{Hz}$), 76.4, 70.7, 64.4, 53.2, 52.8, 46.9, 32.5, 32.4, 32.3, 30.3, 26.17, 26.15, 24.2, 17.1, 11.0.

- 5 [0312]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.048g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=363.30$ 。

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH36)

- 10 [0313]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干DMF(2mL)的6-氯-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH30)(0.100g, 0.55mmol)。加入NaH(油中含60%, 0.024g, 0.60mmol)，混合物在室温下搅拌0.5h。然后加入1-溴-3-氯丙烷(0.087g, 0.55mmol)，然后在30°C搅拌20h。反应混合物用水猝灭，产物用EtOAc萃取。合并有机层，用Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩。粗产物溶解
- 15 在MeCN(3mL)中，然后加入4-丁基哌啶(0.078g, 0.055mmol)、KI(0.166g, 1.00mmol)和K₂CO₃(0.138g, 1.00mmol)，并在50°C摇动2天。反应混合物用水猝灭，产物用EtOAc萃取。合并有机层，用Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩。产物制备性RP-HPLC纯化，得到标题化合物(107LH36)(0.047g, 24%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.25-7.13(m, 3H), 3.96(t, $J=7.2\text{Hz}$, CH₂),
- 20 2.95-2.86(m, 4H), 2.61-2.57(m, 2H), 2.45-2.41(m, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.28-1.18(m, 9H), 0.90(t, $J=7.0\text{Hz}$, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.3, 139.2, 130.2, 129.3, 128.9, 128.4, 117.8, 56.8, 54.9, 41.4, 37.2, 36.6, 32.9, 32.4, 30.0, 26.0, 25.3, 23.9, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=363.28$ 。

25

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH18-1)

- [0314]向4mL小瓶中加入溶于MeCN(2mL)中的1-(3-氯丙基)-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH14)的粗产物(0.128g)、4-丁基哌啶(0.076g, 0.54mmol)、KI(0.166g, 1.00mmol)和K₂CO₃(0.138g, 1.00mmol)，并在50°C
- 30 下摇动20h。反应混合物用水猝灭，产物用EtOAc萃取。合并有机层，

用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4) 纯化, 得到标题化合物(107LH18-1)(0.088g, 总产率 41%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.07-7.01(m, 3H), 3.94(t, $J=7.4\text{Hz}$, CH_2), 2.90-2.80(m, 4H), 2.57-2.53(m, 2H), 2.39-2.33(m, 2H), 2.27(s, 3H, CH_3), 1.95-1.90(m, 2H),
5 1.85-1.79(m, 2H), 1.66(d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 1.30-1.17(m, 9H), 0.89(t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_3); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 172.4, 137.9, 134.1, 129.8, 129.0, 128.0, 116.3, 57.1, 55.0, 41.3, 37.4, 36.8, 33.1, 32.8, 30.1, 26.2, 25.5, 23.9, 20.7, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=343.33$ 。

- 10 6-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH18-2)
[0315]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的 1-(3-氯丙基)-6-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH14)(0.128g)、4-丙氧基哌啶(0.079g, 0.54mmol)、KI(0.166g, 1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.138g, 1.0mmol), 并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层,
15 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4) 纯化, 得到标题化合物(107LH18-2)(0.108g, 总产率 50%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.05-7.00(m, 3H), 3.95(t, $J=7.2$, CH_2), 3.41-3.30(m, 3H), 2.84-2.76(m, 4H), 2.57-2.53(m, 2H), 2.47-2.43(m, 2H), 2.27(s, 3H, CH_3), 2.27-2.22(m, 2H), 1.90-1.81(m, 4H), 1.63-1.52(m, 4H), 0.91(t, $J=7.4\text{Hz}$,
20 CH_3); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 172.4, 137.8, 134.0, 129.8, 129.0, 128.0, 116.2, 75.3, 70.7, 56.5, 51.9, 41.2, 32.8, 31.7, 26.2, 25.5, 24.3, 20.7, 11.0; HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=345.30$ 。

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH21)

- 25 [0316]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(2mL)的 7-氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(97LH36)(0.080g, 0.48mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.021g, 0.53mmol), 混合物在室温下搅拌 0.5h。然后加入 1-溴-3-氯丙烷(0.075g, 0.48mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物溶解在 MeCN(3mL)
30 中, 然后加入 4-丁基哌啶(0.071g, 0.50mmol)、KI(0.166g, 1.00mmol)和

K₂CO₃(0.138g, 1.00mmol), 并在 50°C 摇动 4 天。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc) 纯化, 得到标题化合物(107LH21)(0.062g, 37%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.20-7.17(m, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 3.95(t, *J*=7.4Hz, CH₂), 2.93-2.84(m, 4H), 2.61-2.57(m, 2H), 2.42-2.38(m, 2H), 2.00-1.94(m, 2H), 1.84-1.80(m, 2H), 1.68(d, *J*=10.0Hz, 2H), 1.30-1.22(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.8Hz, CH₃); HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=347.31。

10 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH28)

[0317]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN 中的 1-(3-氯丙基)-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH27-11, 3)(0.057g, 0.24mmol)、4-丁基哌啶(0.042g, 0.30mmol)、KI(0.083g, 0.50mmol)和 K₂CO₃(0.069g, 0.50mmol), 并在 50°C 下摇动。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4) 纯化, 得到标题化合物(107LH28)(0.060g, 74%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.15(t, *J*=8.0Hz, 1H), 7.03(d, *J*=8.2Hz, 1H), 6.92(d, *J*=7.4Hz), 4.00(t, *J*=7.2Hz, CH₂), 3.10(d, *J*=12.1Hz, 2H), 2.87-2.83(m, 2H), 2.66-2.62(m, 2H) 2.59-2.55(m, 2H), 2.31-2.25(m, 2H), 2.29(s, CH₃), 1.93-1.87(m, 2H), 1.76(d, *J*=11.7Hz, 2H), 1.31-1.24(m, 9H), 0.90(t, *J*=6.8Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.7, 140.2, 137.0, 128.1, 126.6, 126.5, 114.5, 56.5, 54.6, 41.2, 37.0, 36.0, 32.2, 32.2, 30.0, 25.0, 23.9, 22.4, 19.7, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=343.36。

25 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH29)

[0318]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN 中的 1-(3-氯丙基)-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(107LH27-13, 1)(0.117g, 0.49mmol)、4-丁基哌啶(0.071g, 0.50mmol)、KI(0.166g, 1.00mmol)和 K₂CO₃(0.138g, 1.00mmol), 并在 50°C 下摇动。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc, MeOH/EtOAc 1:4) 纯化,

得到标题化合物(107LH28)(0.060g, 74%)。¹H NMR δ 7.06(d, *J*=7.4Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.84(d, *J*=7.6Hz, 1H), 3.97(t, *J*=7.4Hz, CH₂), 2.91(d, *J*=11.2Hz, 2H), 2.82(t, *J*=6.8Hz, CH₂), 2.57-2.54(m, 2H), 2.41-2.37(m, 2H), 2.33(s, CH₃), 1.98-1.92(m, 2H), 1.87-1.79(m, 2H), 1.68(d, *J*=9.6Hz, 2H),
5 1.30-1.17(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.8Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.7, 140.1, 138.5, 128.9, 125.1, 124.9, 117.0, 57.0, 55.0, 41.3, 37.3, 36.8, 33.1, 30.1, 25.8, 25.6, 23.9, 21.6, 14.4; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=343.37。

10 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(112KK06)

[0319]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的 1-(3-氯丙基)-7-氟-6-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(112KK01)(0.047g, 0.18mmol)、4-丁基哌啶(0.039g, 0.28mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol), 并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并
15 有机层, 用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:10) 纯化, 得到标题化合物(112KK06)(0.022g, 34%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.05(d, *J*=8.4Hz, 1H), 6.93(d, *J*=11.7Hz, 1H), 3.93(t, *J*=7.2Hz, CH₂), 2.93(d, *J*=11.1Hz, 2H), 2.83(t, *J*=6.9Hz, CH₂), 2.60-2.56(m, 2H), 2.44-2.40(m, 2H), 2.19(d, *J*=1.8Hz, CH₃) 2.03-1.98(m, 2H), 1.86-1.79(m, 2H), 1.69(d, *J*=11.0Hz, 2H), 1.31-1.19(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.6Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD)
20 δ 172.4, 161.7(d, *J*=241.0Hz), 139.5(d, *J*=10.0Hz), 131.7(d, *J*=6.1Hz), 123.5(d, *J*=3.6Hz), 119.9(d, *J*=17.4Hz), 104.0(d, *J*=28.1Hz), 56.8, 55.0, 41.5, 37.3, 36.7, 33.0, 32.8, 30.1, 25.5, 25.3, 23.9, 14.4, 13.7。

25 [0320]产物溶解在 MeOH/Et₂O 中, 加入溶解在 Et₂O 中的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.018g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.35。

30 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-6,7-二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(112KK07)

[0321]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的 1-(3-氯丙基)-6,7-二

氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(112KK03)(0.123g, 0.47mmol)、4-丁基哌啶(0.074g, 0.52mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol), 并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO₂; MeOH/DCM 1:10) 5 纯化, 得到标题化合物(112KK07)(0.097g, 57%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.20-7.09(m, 2H), 3.91(t, *J*=7.2Hz, CH₂), 2.90-2.82(m, 4H), 2.59-2.55(m, 2H), 2.38-2.34(m, 2H), 1.97-1.91(m, 2H), 1.82-1.75(m, 2H), 1.66(d, *J*=9.8Hz, 2H), 1.28-1.16(m, 9H), 0.87(t, *J*=6.7Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.1, 150.4(q, *J*=243.2Hz, *J*=13.2Hz), 146.9(q, *J*=243.2Hz, *J*=12.6Hz), 137.3(q, 10 *J*=8.1Hz, *J*=2.9Hz), 124.9(q, *J*=5.8Hz, *J*=3.9Hz), 117.6(d, *J*=18.7Hz), 106.4(d, *J*=22.6Hz), 56.8, 55.0, 41.8, 37.4, 36.8, 33.1, 32.4, 30.1, 25.5, 25.3, 23.9, 14.4。

[0322]产物溶解在 MeOH/Et₂O 中, 加入溶解在 Et₂O 中的草酸。过滤 15 形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.046g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=365.32。

6,7-二氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)-丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(122LH7)

[0323]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2.5mL)中的 1-(3-氯丙基)-6,7- 20 二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(112KK03)(0.286g, 1.1mmol)、4-丙氧基哌啶(0.160g, 1.1mmol)、KI(0.250g, 1.5mmol)和 K₂CO₃(0.207g, 1.54mmol), 并在 40°C 下摇动 2 天。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用阳离子交换 CC、快速 CC(SiO₂; EtOAc)和制备性 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物(122LH07)(0.165g, 25 41%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.22-7.11(m, 2H), 3.94(t, *J*=7.2Hz, CH₂), 3.42-3.35(m, 3H), 2.89-2.83(m, 4H), 2.62-2.51(m, 4H), 2.40-2.36(m, 2H), 1.95-1.82(m, 4H), 1.69-1.51(m, 4H), 0.91(t, *J*=7.2Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.0, 150.3(q, *J*=243.3Hz, *J*=13.5Hz), 146.9(q, *J*=243.3Hz, *J*=12.7Hz), 137.3(q, *J*=8.1Hz, *J*=2.7Hz), 124.9(q, *J*=5.8Hz, *J*=3.8Hz), 30 117.6(d, *J*=18.8Hz), 106.3(d, *J*=22.7Hz), 74.8, 70.7, 56.1, 51.7, 41.5, 32.3,

31.4, 25.5, 25.1, 24.3, 11.0.

[0324]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.154g)。HPLC-MS(乙酸铵)
5 [M+H]⁺=367.25。

(R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6,7-二氟-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮
(122LH11-1)

[0325]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(1mL)中的 6,7-二氟
10 -3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(97KK47)(0.183g, 1.0mmol)。加入 NaH(油中含 60%,
0.050g, 1.3mmol)，混合物在室温下搅拌 0.5h。然后加入(R,S)-1-溴-3-氯-2-
甲基丙烷(0.172g, 1.0mmol)，然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝
灭，产物用 EtOAc 萃取。合并有机层，用 Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩。用
快速 CC(SiO₂; EtOAc/正庚烷 1:1)纯化后，粗产物溶解在 DMF(0.5mL)中，
15 加入 4-丁基哌啶(0.085g, 0.6mmol)、NaI(0.113g, 0.075mmol)和
K₂CO₃(0.104g, 0.075mmol)，然后在 50°C 下搅拌 3 天。反应混合物用水猝
灭，产物用 EtOAc 萃取。合并有机层，用 Na₂SO₄干燥，过滤，浓缩。粗
产物用阳离子交换 CC 和制备性 RP-HPLC 纯化，得到标题化合物
(122LH11-1)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.25-7.20(m, 1H), 7.16-7.12(m, 1H),
20 3.97(dd, J=14.3Hz, J=8.4Hz, 1H), 3.85(dd, J=14.5Hz, J=5.1Hz, 1H),
2.94-2.85(m, 3H), 2.78(d, J=9.4Hz, 1H), 2.66-2.57(m, 2H), 2.27-2.13(m, 2H),
2.03-1.85(m, 3H), 1.67-1.65(m, 2H), 1.31-1.22(m, 9H), 0.90(t, J=6.6Hz,
CH₃), 0.87(d, J=6.7Hz, CH₃)。

[0326]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体，用
25 丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.025g, 7%)。HPLC-MS(乙酸铵)
[M+H]⁺=379.27。

(R,S)-6,7-二氟-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-
30 酮(122LH11-2)

[0327]在氩气中向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(1mL)中的 6,7-二氟-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(97KK47)(0.183g, 1.0mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.050g, 1.3mmol), 混合物在室温下搅拌 0.5h。然后加入(*R,S*)-1-溴-3-氟-2-甲基丙烷(0.172g, 1.0mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用快速 CC(SiO₂; EtOAc/正庚烷 1:1)纯化后, 粗产物溶解在 DMF(0.5mL)中, 加入 4-丁基哌啶 (0.085g, 0.6mmol)、NaI(0.113g, 0.075mmol) 和 K₂CO₃(0.104g, 0.075mmol), 然后在 50°C 下搅拌 3 天。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物用阳离子交换 CC 和制备性 RP-HPLC 纯化, 得到粗产物标题化合物 (122LH11-2)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.24-7.12(m, 2H), 3.97(dd, *J*=14.5Hz, *J*=8.6Hz, 1H), 3.87(dd, *J*=14.3Hz, *J*=5.1Hz, 1H), 3.41(t, *J*=6.7Hz, CH₂), 3.35-3.28(m, 1H), 2.89-2.85(m, 2H), 2.78-2.75(m, 1H), 2.66-2.59(m, 3H), 2.26-2.21(m, 1H), 2.17-2.11(m, 2H), 2.07-1.97(m, 2H), 1.90-1.86(m, 2H), 1.61-1.51(m, 4H), 0.92(t, *J*=7.4Hz, CH₃), 0.86(d, *J*=6.6Hz, CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 172.5, 150.3(q, *J*=242.9Hz, *J*=13.1Hz), 146.8(q, *J*=243.3Hz, *J*=13.1Hz), 137.3(q, *J*=8.1Hz, *J*=2.7Hz), 125.1(q, *J*=5.8Hz, *J*=3.8Hz), 117.6(d, *J*=18.8Hz), 106.7(d, *J*=22.7Hz), 76.3, 70.9, 64.5, 53.4, 52.8, 47.1, 32.5, 32.4, 30.5, 25.5, 24.3, 17.2, 11.0。

20

[0328]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.030g, 8%)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=381.27。

25 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮 (107LH93-1)

[0329]在 N₂ 下向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(1mL)中的 6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(0.150g, 0.84mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.038g, 0.92mmol), 并在室温下搅拌 30min。然后加入 3-氟-1-碘丙烷(0.131g, 0.84mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc

30

萃取。合并有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗产物溶解在 MeCN (2mL) 中,然后加入 4-丁基哌啶(0.085g, 0.6mmol)、 NaI (0.150g, 1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.138g, 1.0mmol),并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭,产物用 EtOAc 萃取。合并有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。残渣用
5 阳离子交换 CC 纯化,然后用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc)纯化,得到标题化合物(107LH93-1)(0.166g, 总产率 55%)。 $^1\text{H NMR}$ (CH_3OD) δ 7.00(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.88(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.98-3.91(m, 2H), 2.93-2.86(m, 2H), 2.85-2.78(m, 2H), 2.58-2.52(m, 2H), 2.40-2.43(m, 2H), 2.25(d, $J=2.0\text{Hz}$, 3H), 1.98-1.76(m, 4H), 1.70-1.62(m, 2H), 1.35-1.22(m, 9H), 0.88(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); ^{13}C
10 NMR (CH_3OD) δ 171.1, 157.2(d, $J=241\text{Hz}$), 135.1(d, $J=3\text{Hz}$), 126.5(d, $J=8\text{Hz}$), 123.2(d, $J=18\text{Hz}$), 118.1(d, $J=5\text{Hz}$), 114.3(d, $J=24\text{Hz}$), 55.8, 43.9, 40.4, 36.2, 35.7, 32.0, 31.5, 29.0, 24.6, 24.3, 22.8, 13.4(br)。

[0330]将产物溶于丙酮,加入溶于丙酮的草酸(1.1 当量)。过滤形成的
15 晶体,用丙酮洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.172g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=363.4$ 。

6-氟-7-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮
(107LH93-2)

[0331]在 N_2 下向反应烧瓶中加入溶于干 DMF (1mL)中的 6-氟-7-甲基
20 -3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.150g, 0.84mmol)。加入 NaH (油中含 60%, 0.038g, 0.92mmol),并在室温下搅拌 30min。然后加入 3-氟-1-碘丙烷(0.131g, 0.84mmol),然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭,产物用 EtOAc 萃取。合并有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。粗产物溶解在 MeCN (2mL)
25 中,然后加入 4-丙氧基哌啶(0.086g, 0.6mmol)、 NaI (0.150g, 1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.138g, 1.0mmol),并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭,产物用 EtOAc 萃取。合并有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩。残渣用 阳离子交换 CC 纯化,然后用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc)纯化,得到标题化合物(107LH93-2)(0.171g, 总产率 56%)。 $^1\text{H NMR}$ (CH_3OD) δ 7.00(d, $J=6.4\text{Hz}$,
30 1H), 6.87(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 3.94(brt, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.39(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H),

3.35-3.26(m, 1H), 2.85-2.70(m, 4H), 2.58-2.51(m, 2H), 2.39(brt, 7.4Hz, 2H),
2.24(d, $J=1.6\text{Hz}$, 3H), 2.21-2.12(m, 2H), 1.92-1.75(m, 4H), 1.62-1.48(m, 4H),
0.91(t, $J=7.4\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CH_3OD) δ 171.0, 157.1(d, $J=241$), 135.2(d,
 $J=3\text{Hz}$), 126.5(d, $J=8\text{Hz}$), 123.2(d, $J=18\text{Hz}$), 118.1(d, $J=5\text{Hz}$), 114.3(d,
5 $J=24\text{Hz}$), 74.6, 69.5, 55.4, 51.0, 40.4, 31.5, 30.9, 24.7, 24.5, 23.2, 13.5(br),
10.0.

[0332]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸(1.1 当量)。过滤形成的
晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.172g)。HPLC-MS(乙酸
10 铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=364.3$ 。

(R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉
-2-酮(107LH94-1)

[0333]在 N_2 下向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(1mL)中的 6-氟-7-甲基
15 -3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.150g, 0.84mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.038g,
0.92mmol), 并在室温下搅拌 30min。然后加入(R,S)-1-溴-3-氟-2-甲基丙烷
(0.144g, 0.84mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物
用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物溶解
在干 DMF(2mL)中, 然后加入 4-丁基哌啶(0.085g, 0.6mmol)、NaI(0.150g,
20 1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.138g, 1.0mmol), 并在 100°C 下摇动 20h。反应混合
物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤,
浓缩。残渣用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc)纯化,
得到标题化合物(107LH94-1)(0.045g, 总产率 14%)。 ^1H NMR(CH_3OD) δ
7.01(d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=9.2\text{Hz}$), 4.03-3.88(m, 2H), 2.90(brd,
25 $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 2.83(brt, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.75(brd, $J=10.2\text{Hz}$), 2.64-2.50(m,
2H), 2.26-1.98(m, 6H), 1.93-1.78(m, 2H), 1.68-1.58(m, 2H), 1.35-1.148(m,
9H), 0.89(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 0.84(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CH_3OD) δ 171.6,
156.1(d, $J=241\text{Hz}$), 135.1(d, $J=3\text{Hz}$), 126.9(d, $J=8\text{Hz}$), 123.0(d, $J=19\text{Hz}$),
118.6(d, $J=5\text{Hz}$), 114.3(d, $J=24\text{Hz}$), 63.9, 55.1, 54.4, 45.5, 36.3, 35.9,
30 32.4(br), 31.6, 29.0, 28.8, 24.6, 22.8, 16.0, 13.5(br)。

[0334]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.037g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=375.3$ 。

5

(R,S)-6-氟-7-甲基-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH94-2)]

[0335]在 N_2 下向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(1mL)中的 6-氟-7-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(0.150g, 0.84mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.038g, 10 0.92mmol)，并在室温下搅拌 30min。然后加入 (R,S)-1-溴-3-氟-2-甲基丙烷(0.144g, 0.84mmol)，然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭，产物用 EtOAc 萃取。合并有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩。粗产物溶解在干 DMF(2mL)中，然后加入 4-丙氧基哌啶(0.086g, 0.6mmol)、NaI(0.150g, 15 1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.138g, 1.0mmol)，并在 $100^\circ C$ 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭，产物用 EtOAc 萃取。合并有机层，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，浓缩。残渣用阳离子交换 CC 纯化，然后快速 CC(SiO₂; EtOAc)纯化，得到标题化合物(107LH94-2)(0.033g, 总产率 10%)。 1H NMR(CH_3OD) δ 7.02(d, $J=6.8Hz$, 1H), 6.91(d, $J=9.6Hz$, 1H), 3.95(d, $J=7.2Hz$, 2H), 3.41(t, $J=6.6Hz$, 2H), 3.33-3.25(m, 1H), 2.84(brt, $J=7.4Hz$), 2.79-2.71(m, 1H), 20 2.67-2.51(m, 3H), 2.28-1.98(m, 8H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.60-1.48(m, 4H), 0.91(t, $J=7.6Hz$, 3H), 0.85(d, $J=6.4Hz$, 3H); ^{13}C NMR(CH_3OD) δ 171.7, 157.2(d, $J=241Hz$), 135.1(d, $J=3Hz$), 126.9(d, $J=8Hz$), 123.1(d, $J=18Hz$), 114.3(d, $J=24Hz$), 75.2, 69.5, 52.1, 51.7, 45.5, 31.6, 31.3, 29.0, 24.6, 23.1, 15.9, 13.5, 13.3, 9.8。

25

[0336]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.036g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=377.3$ 。

30 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮

(107LH95-1)

[0337]在 N₂ 下向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(0.5mL)中的 6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(0.090g, 0.50mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.023g, 0.55mmol), 并在室温下搅拌 30min。然后加入 3-氯-1-碘丙烷(0.079g, 0.50mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物溶解在 MeCN(2mL)中, 然后加入 4-丁基哌啶(0.085g, 0.6mmol)、NaI(0.150g, 1.0mmol)和 K₂CO₃(0.138g, 1.0mmol), 并在 50°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残渣用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO₂; EtOAc)纯化, 得到标题化合物(107LH95-1)(0.059g, 总产率 33%)。 ¹H NMR(CH₃OD) δ 7.02(dd, *J*=4.8, 9.2Hz, 1H), 6.98-6.92(m, 1H), 3.95(brt, *J*=7.4Hz, 2H), 2.92-2.82(m, 4H), 2.59-2.52(m, 2H), 2.39-2.32(m, 2H), 2.00(d, *J*=1.6Hz, 3H), 1.97-1.75(m, 4H), 1.66(brd, 10.8Hz, 2H), 1.35-1.12(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.4Hz); ¹³C NMR(CH₃OD) δ 170.9, 157.6(d, *J*=240Hz), 135.4(d, *J*=3Hz), 128.1(d, *J*=4Hz), 122.7(d, *J*=18Hz), 114.2(d, *J*=8Hz), 112.9(d, *J*=25Hz), 55.9, 53.9, 40.6, 36.2, 35.7, 31.9, 30.9, 28.9, 24.4, 22.8, 21.4(br), 13.2, 9.7(br)。

[0338]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸(1.1 当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.058g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.3。

6-氟-5-甲基-1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮
(107LH95-2)

[0339]在 N₂ 下向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(0.5mL)中的 6-氟-5-甲基-3,4-二氢-1*H*-喹啉-2-酮(0.090g, 0.50mmol)。加入 NaH(油中含 60%, 0.023g, 0.55mmol), 并在室温下搅拌 30min。然后加入 3-氯-1-碘丙烷(0.079g, 0.50mmol), 然后在室温下搅拌 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。粗产物溶解在 MeCN(2mL)中, 然后加入 4-丙氧基哌啶(0.086g, 0.6mmol)、NaI(0.150g,

1.0mmol)和 K_2CO_3 (0.138g, 1.0mmol), 并在 $50^\circ C$ 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩。残渣用阳离子交换 CC 纯化, 然后用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc)纯化, 得到标题化合物(107LH95-2)(0.074g, 总产率 41%)。 1H NMR(CH_3OD) δ 7.03(dd, $J=4.8, 9.2Hz$, 1H), 6.99-6.92(m, 1H), 3.98(brt, $J=7.4Hz$, 2H), 3.46-3.38(m, 3H), 2.95-2.84(m, 4H), 2.64-2.42(m, 6H), 2.20(d, $J=2.0Hz$, 3H), 1.98-1.83(m, 4H), 1.72-1.30(m, 4H), 0.92(t, $J=7.4Hz$, 3H); ^{13}C NMR(CH_3OD) δ 171.1, 157.7(d, $J=240Hz$), 135.4(d, $J=3Hz$), 128.1(d, $J=4Hz$), 122.8(d, $J=18Hz$), 114.1(d, $J=9Hz$), 113.0(d, $J=25Hz$), 73.1, 69.7, 55.0, 50.3, 40.3, 30.8, 29.9, 23.9, 23.1, 22.7, 21.4, 9.8(br)。

[0340]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸(1.1 当量)。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.067g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=363.3$ 。

(R)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮
(107LH47-A)

[0341]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH18)(0.329g, 1.0mmol)和 4-丁基哌啶(0.283g, 2.0mmol), 并在 $60^\circ C$ 下摇动 20h。浓缩反应混合物, 产物用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc, EtOAc/MeOH 4:1)纯化, 得到标题化合物(107LH47-A)(0.186g, 54%)。 1H NMR(CD_3OD) δ 7.26-7.19(m, 3H), 7.04-7.00(m, 1H), 2.93-2.88(m, 3H), 2.77(d, $J=10.4Hz$, 2H), 2.62-2.58(m, 2H), 2.29-2.06(m, 3H), 1.93-1.86(m, 2H), 1.68-1.62(m, 2H), 1.31-1.22(m, 9H), 0.91-0.86(m, 2CH₃); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 173.2, 140.3, 129.1, 128.5, 128.4, 124.4, 166.9, 64.9, 56.0, 55.6, 37.5, 36.9, 33.4, 33.3, 32.9, 30.1, 30.1, 26.2, 24.0, 17.2, 14.4。

[0342]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.222g)。HPLC-MS(乙酸铵)

$[M+H]^+=343.33$ 。

(R)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮
(107LH48)

5 [0343]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH18)(0.493g, 1.5mmol)和 4-丙氧基哌啶(0.430g, 3.0mmol), 并在 60°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 用氢氧化铵碱化, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc, EtOAc/MeOH 4:1)纯化, 得到标题化合物
10 物 (107LH48)(0.197g, 38%)。 ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.26-7.19(m, 3H), 7.03-6.98(m, 1H), 3.96(d, J=7.0Hz, 2H), 3.40(t, J=6.7Hz, 2H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.74-2.71(m, 1H), 2.65-2.54(m, 3H), 2.26-1.99(m, 6H), 1.87-1.84(m, 2H), 1.59-1.49(m, 4H), 0.91(t, J=7.4Hz, CH₃), 0.85(d, J=6.6Hz, CH₃); ¹³C
15 NMR(CD₃OD) δ 173.0, 140.3, 129.1, 128.4, 128.4, 124.3, 116.8, 76.3, 70.7, 64.5, 53.2, 52.8, 32.9, 32.4, 32.4, 30.3, 26.2, 24.3, 17.1, 11.0。

[0344]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.189g)。HPLC-MS(乙酸铵)
[M+H]⁺=345.31。

20

(R)-1-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮
(107LH53)

[0345]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(2mL)中的(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH18)(0.169g, 0.51mmol)和 4-亚丁基哌啶
25 (0.200g, 1.4mmol), 并在 40°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 用氢氧化铵碱化, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; 正庚烷/EtOAc 4:1)纯化, 得到标题化合物
(107LH53)(0.116g, 67%)。 ¹H NMR(CD₃OD) δ 7.23-7.18(m, 3H), 7.02-6.98(m, 1H), 5.11(t, J=7.4Hz, 1H), 3.98(d, J=6.8Hz, 2H), 2.89-2.85(m, 2H), 2.61-2.56(m, 2H), 2.40-2.35(m, 2H), 3.32-2.04(m, 11H), 1.98-1.92(m,
30

2H), 1.36-1.29(m, 2H), 0.90-0.85(m, 2CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 173.0, 140.3, 137.1, 129.1, 128.4, 128.4, 124.3, 123.7, 116.9, 64.6, 57.4, 56.6, 46.5, 37.0, 32.9, 30.2, 30.1, 29.1, 26.3, 24.2, 17.2, 14.1.

5 [0346]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.130g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=341.33。

10 (R)-1-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH54)

[0347]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(0.5mL)中的(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH18)(0.185g, 0.56mmol)和 3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.100g, 0.60mmol), 并在 40°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 用氢氧化铵碱化, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄
15 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; 正庚烷/EtOAc 4:1)纯化, 得到标题化合物(107LH54)(0.063g, 30%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.29-7.19(m, 3H), 7.03-6.99(m, 1H), 4.03-4.00(m, 2H), 3.14-3.13(m, 1H), 3.07-3.05(m, 1H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.62-2.57(m, 2H), 2.28-2.19(m, 2H), 1.97-1.82(m, 3), 1.58-1.42(m, 5H), 1.34-1.15(m, 8H), 0.90-0.87(m, 6H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ
20 173.1, 140.3, 129.1, 128.4, 128.3, 124.3, 117.2, 62.2, 61.2, 58.2, 46.5, 39.0, 38.0, 32.9, 32.1, 30.3, 29.1, 27.8, 27.3, 26.3, 24.0, 17.1, 14.5。

[0348]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.064g)。HPLC-MS(乙酸铵)
25 [M+H]⁺=369.34。

(R)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH55)

[0349]向 4mL 小瓶中加入溶于 MeCN(0.5mL)中的(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(122LH18)(0.185g, 0.56mmol)和 3-戊基-8-氮
30

杂双环[3.2.1]辛烷(0.112g, 0.62mmol), 并在 40°C 下摇动 20h。反应混合物用水猝灭, 用氢氧化铵碱化, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; 正庚烷/EtOAc 4:1) 纯化, 得到标题化合物(107LH55)(0.075g, 35%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.28-7.18(m, 3H),
5 7.01(t, *J*=7.2Hz, 1H), 4.03(d, *J*=7.0Hz, 2H), 3.11-3.04(m, 2H), 2.90-2.85(m, 2), 2.64-2.56(m 2H), 2.28-2.11(m, 4H), 1.97-1.84(m, 3H), 1.66-1.54(m, 3H), 1.42-1.21(m, 10H), 0.90-0.85(m, 2CH₃); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 173.1, 140.3, 129.1, 128.4, 128.3, 124.3, 117.1, 61.4, 60.2, 58.3, 46.4, 39.5, 37.1, 37.0, 33.1, 32.9, 32.2, 29.5, 29.4, 28.5, 27.9, 26.3, 23.7, 17.1, 14.4。

10

[0350]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸。过滤形成的晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.054g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=383.35。

15 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-1*H*-喹啉-2-酮(092LH70-A)

[0351]向 7mL 小瓶中加入 1-(3-氯丙基)-1*H*-喹啉-2-酮(0.450g, 2.0mmol)、K₂CO₃(0.34g, 2.5mmol)、KI(0.42g, 2.5mmol)、4-丁基哌啶(0.30g, 2.1mmol)和干 CH₃CN(3mL)。混合物在 50°C 下摇动 60h, 随后用 EtOAc(50mL)稀释, 用水(50mL)洗涤。水相用 EtOAc(2×50mL)萃取。合
20 并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩。残渣用快速 CC(SiO₂; EtOAc/MeOH 4:1) 纯化, 然后用制备性 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物(0.32g, 49%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.88(d, *J*=9.6Hz), 7.68(brd, *J*=8.0Hz), 7.65-7.61(m, 2H), 7.33-7.25(m, 1H), 6.64(d, 9.6Hz), 4.39-4.32(m, 2H), 2.95-2.86(m, 2H), 2.50-2.43(m, 2H), 2.01-1.86(m, 4H), 1.71-1.62(m, 2H),
25 1.35-1.12(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.6Hz); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 163.1, 140.4, 139.0, 131.1, 129.2, 122.6, 121.4, 120.3, 114.7, 55.8, 53.9, 40.6, 36.2, 35.7, 32.0, 28.9, 24.7, 22.8, 13.2。

[0352]将产物溶于丙酮, 加入溶于丙酮的草酸(1.1 当量)。过滤形成的
30 晶体, 用丙酮洗涤, 得到标题化合物的草酸盐(0.356g)。HPLC-MS(乙酸

铵) $[M+H]^+=327.3$ 。

1-[3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-1*H*-喹啉-2-酮(092LH69)

[0353]向 4mL 小瓶中加入 1-(3-氯丙基)-1*H*-喹啉-2-酮(0.069g, 5
0.31mmol)、 K_2CO_3 (0.069g, 0.50mmol)、KI(0.083g, 0.50mmol)、4-丙氧基
哌啶(0.050g, 0.35mmol)和干 CH_3CN (2mL)。在 50°C 下摇动混合物 24h,
随后用水(25mL)和 EtOAc(25mL)稀释。分离各相,水相用 EtOAc(2×50mL)
萃取。合并有机相,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,减压浓缩。残渣用快速 CC(SiO_2 ;
EtOAc/MeOH 4:1)纯化,然后用制备性 RP-HPLC 纯化,得到标题化合物
10 (0.060g, 59%)。 1H NMR(CD_3OD) δ 7.85(d, $J=9.4Hz$, 1H), 7.65(brd, $J=7.2Hz$,
1H), 7.63(m, 2H), 7.29-7.22(m, 1H), 6.62,(d, $J=9.4Hz$), 4.36-4.29(m, 1H),
3.38(t, $J=6.6Hz$, 2H), 3.34-3.24(m, 1H), 2.78-2.69(m, 2H), 2.48-2.41(m, 2H),
2.18-2.09(m, 2H), 1.94-1.82(m, 4H), 1.59-1.47(m, 4H), 0.90(t, $J=7.4Hz$); ^{13}C
NMR(CD_3OD) δ 162.0, 140.3, 139.0, 131.1, 129.2, 122.6, 121.4, 120.3,
15 114.7, 74.7, 69.5, 55.4, 51.0, 40.6, 31.0, 24.9, 32.1, 9.9; HPLC-MS(乙酸铵)
 $[M+H]^+=329.3$ 。

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氟-1*H*-喹啉-2-酮(107LH22)

[0354]向 4mL 小瓶中加入 6-氟-1*H*-喹啉-2-酮(0.056g, 0.34mmol)、干
20 DMF(2mL)和 NaH(油中含 60%, 0.015g, 0.34mmol)。在 N_2 中于室温下搅拌
混合物 1h, 随后加入 1-溴-3-氯丙烷(34 μ l, 0.34mmol), 然后在室温下摇动
混合物 20h。反应用乙醚(25mL)稀释,用水(15mL)洗涤。有机相用水(15mL)
和盐水(15mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩。用 CH_3CN (2mL)稀释油
状残渣,加入 KI(0.083g, 0.50mmol)、 K_2CO_3 (0.069g, 0.50mmol)和 4-丁基
25 哌啶(0.048g, 0.34mmol)。在 50°C 下摇动混合物 72h,然后用 EtOAc(25mL)
稀释,用水(15mL)洗涤。萃取(2×25mL)水相,合并有机相,用 Na_2SO_4 干
燥,减压浓缩。残渣用阳离子交换 CC 纯化,然后用快速 CC(SiO_2 ;
EtOAc/MeOH 4:1)纯化,得到标题化合物(0.034g, 29%)。 1H NMR(CD_3OD)
 δ 7.90(d, $J=9.2Hz$, 1H), 7.69(dd, $J=4.0, 8.8Hz$, 1H), 7.50-7.41(m, 2H),
30 6.72(d, $J=8.8Hz$, 1H), 4.41(t, $J=6.8Hz$, 2H), 3.02-2.95(m, 2H), 2.65-2.60(m,

2H), 2.19-2.08(m, 2H), 1.91-1.82(m, 4H), 1.53-1.21(m, 9H), 0.90(t, $J=7.0\text{Hz}$);
 ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 169.9, 158.4(d, $J=242\text{Hz}$), 139.8(d, $J=3\text{Hz}$), 134.4(d,
 $J=2\text{Hz}$), 122.5(d, $J=9\text{Hz}$), 121.6, 119.9(d, $J=24\text{Hz}$), 116.8(d, $J=8\text{Hz}$),
113.9(d=23Hz), 54.4, 53.0, 40.1, 34.5, 34.1, 30.1, 28.7, 23.3, 22.6, 13.2;
5 HPLC-MS(乙酸铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=345.3$.

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-6-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(107LH32-A)

[0355]向 4mL 小瓶中加入 6-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(0.110g, 0.71mmol)、
干 DMF(2mL)和 NaH(油中含 60%, 0.031g, 0.78mmol)。在 N_2 中摇动混合
10 物 1h, 随后加入 1-溴-3-氯丙烷(70 μl , 0.71mmol)。反应在室温下摇动 20h,
然后倾倒入乙醚(25mL)中, 用水(15mL)洗涤。乙醚相用水(15mL)和盐水
(15mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。用 CH_3CN (2mL)稀释残
渣, 加入 KI(0.160g, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (0.140g, 1.0mmol)和 4-丁基哌啶
(0.100g, 0.71mmol)。在 50°C 下摇动混合物 72h, 然后倾倒入 EtOAc(25mL)
15 和水(15mL)中。萃取(2 \times 25mL)水相, 合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压
浓缩。残渣用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc/MeOH 4:1)纯化, 然后用制备性
RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物(0.058g, 23%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.78(d,
 $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.40(m, 3H), 6.60(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.3(t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H),
2.92-2.2.85(m, 2H), 2.50-2.39(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.99-1.84(m, 4H),
20 1.69-1.61(m, 2H), 1.35-1.11(m, 9H), 0.88(t, $J=6.8\text{Hz}$); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ
162.9, 140.1, 137.0, 132.5, 132.3, 128.8, 121.4, 120.2, 114.6, 55.8, 53.9, 40.6,
36.2, 35.7, 32.0, 28.9, 24.8, 22.8, 19.4, 13.3; HPLC-MS(乙酸铵)
 $[\text{M}+\text{H}]^+=341.3$.

25 1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-丙基]-7-氟-1*H*-喹啉-2-酮(107LH33-A)

[0356]向 4mL 小瓶中加入 7-氟-1*H*-喹啉-2-酮(0.032g, 0.19mmol)、
NaH(油中含 60%, 8.7mg, 0.21mmol)和干 DMF(2.5mL)。在室温下摇动混
合物 1h, 然后加入 1-溴-3-氯丙烷(20 μl , 0.19mmol), 在室温下摇动反应过
夜。混合物用乙醚(25mL)稀释, 用水(15mL)洗涤, 乙醚相用水(15mL)和
30 盐水(15mL)洗涤。有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。用 CH_3CN (2mL)稀

释油状残渣，向得到的溶液中加入：KI(0.050g, 0.30mmol)、K₂CO₃(0.041g, 0.30mmol)和4-丁基哌啶(0.028g, 0.20mmol)。在50°C下摇动混合物72h，然后倾倒入EtOAc(25mL)和水(15mL)中。萃取(2×25mL)水相，合并有机相，用Na₂SO₄干燥，减压浓缩。残渣用快速CC(SiO₂; EtOAc/MeOH 4:1)纯化，然后用制备性RP-HPLC纯化，得到标题化合物(7.0mg, 11%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.89(d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.73(dd, *J*=6.2, 8.6Hz, 1H), 7.47(dd, *J*=2.4, 11.6Hz, 1H), 7.08(dt, *J*=2.4, 8.6Hz, 1H), 6.60(d, *J*=9.6Hz, 1H), 4.33(t, *J*=7.6Hz, 2H), 2.98-2.00(m, 2H), 2.50-2.42(m, 2H), 2.05-1.86(m, 4H), 1.55-1.64(m, 2H), 1.36-1.15(m, 9H), 0.90(t, *J*=6.8Hz); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 164.7(d, *J*=248), 163.2, 140.9(br), 139.9, 131.4(d, *J*=10Hz), 119.3(d, *J*=3Hz), 118.1(br), 110.6(d, *J*=23Hz), 101.6(d, *J*=28Hz), 55.5, 53.9, 41.0, 36.8, 35.6, 31.9, 28.9, 24.5, 22.7, 13.2; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=345.3。

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)-丙基]-6-甲氧基-1*H*-喹啉-2-酮(107LH37-A)

[0357]向4mL小瓶中加入6-甲氧基-1*H*-喹啉-2-酮(0.032g, 0.18mmol)、干DMF(2mL)和NaH(油中含60%, 8mg, 0.20mmol)，随后在N₂中于45°C下搅拌混合物45min，然后加入1-溴-3-氯丙烷(18μl, 0.18mmol)，在30°C下摇动混合物过夜。用乙醚(25mL)稀释反应，用水(15mL)洗涤，乙醚相用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤，用Na₂SO₄干燥，减压浓缩。用CH₃CN(3mL)稀释油状残渣，加入KI(0.080g, 0.50mmol)、K₂CO₃(0.070g, 0.50mmol)和4-丁基哌啶(0.028g, 0.20mmol)。在50°C下摇动混合物48h，然后用EtOAc(25mL)稀释，用水(15mL)洗涤。萃取(2×25mL)水相，合并有机相，用Na₂SO₄干燥，减压浓缩。残渣用制备性RP-HPLC纯化，得到标题化合物(0.028g, 44%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.85(d, *J*=9.6Hz, 1H), 7.56(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.26(dd, *J*=2.8, 9.6Hz, 1H), 7.19(d, *J*=2.8Hz, 1H), 6.65(d, *J*=9.6Hz, 1H), 4.34(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 3.07-2.98(m, 2H), 2.64-2.58(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H), 2.04-1.94(m, 2H), 1.76-1.66(m, 2H), 1.35-0.96(m, 9H), 0.89(t, *J*=6.8Hz); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 162.7, 155.5, 140.1, 133.3, 122.3, 120.6, 120.1, 116.1, 110.5, 55.3, 55.0, 53.6, 40.5, 36.0, 35.2, 31.4, 28.8, 24.4, 22.7, 13.2; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=357.3。

1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-6-氯-1*H*-喹啉-2-酮(107LH38-A)

[0358]向 4mL 小瓶中加入 6-氯-1*H*-喹啉-2-酮(107LH35)(0.085g, 0.47mmol)、干 DMF(3mL)和 NaH(油中含 60%, 0.023g, 0.56mmol), 在 N₂ 5 中于室温下搅拌混合物 45min。随后加入 1-溴-3-氯丙烷(18μl, 0.18mmol), 在室温下摇动混合物过夜, 反应用乙醚(25mL)稀释, 用水(15mL)洗涤。乙醚相用盐水(15mL)洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。用干 CH₃CN(2mL) 稀释油状残渣, 加入 KI(0.170g, 1.0mmol)、K₂CO₃(0.140g, 1.0mmol)和 4- 10 丁基哌啶(0.071g, 0.50mmol)。在 50°C 下摇动混合物 24h, 然后用 EtOAc(25mL)稀释, 用水(15mL)洗涤。萃取(2×25mL)水相, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。残渣用制备性 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物(32mg, 89μmol, 19%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.80(d, *J*=9.2Hz, 1H), 7.66(brs, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 6.65(d, *J*=9.6Hz, 1H), 5.30(t, *J*=7.6Hz, 2H), 3.09-2.95(m, 2H), 2.68-2.57(m, 2H), 2.24-2.06(m, 2H), 2.00-1.90(m, 2H), 15 1.75-1.64(m, 2H), 1.32-1.12(m, 9H), 0.84(t, 6.4Hz, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 162.6, 139.2, 137.4, 130.8, 128.0, 127.8, 122.4, 121.5, 116.3, 55.0, 53.3, 40.3, 35.7, 34.8, 31.0, 28.6, 23.9, 22.5, 13.0; HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.3。

20 1-[3-(4-丁基哌啶基-1-)丙基]-5-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(107LH45)

[0359]向 4mL 小瓶中加入溶于 CH₃CN(2mL)中的 1-(3-氯丙基)-5-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(0.053g, 0.23mmol)、KI(0.083g, 0.5mmol)、K₂CO₃(0.069g, 0.50mmol)和 4-丁基哌啶(50μl, 0.30mmol)。混合物在 50°C 下摇动 72h, 15 然后用 EtOAc(25mL)稀释, 用水(15mL)洗涤。萃取(2×25mL)水相, 合并有机相, 用 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩。残渣用快速 CC(SiO₂; EtOAc/MeOH 1:4)纯化, 得到标题化合物(0.058g, 74%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.13(d, *J*=9.8Hz, 1H), 7.56-7.46(m, 2H), 7.15(brd, 6.8Hz, 2H), 6.67(d, *J*=9.8Hz, 1H), 4.38(t, *J*=7.2Hz, 2H), 3.10-3.03(m, 2H), 2.68-2.61(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.25-2.15(m, 2H), 2.04-1.95(m, 2H), 1.78-1.69(m, 2H), 1.36-1.16(m, 9H), 30 0.89(t, *J*=7.0Hz, 3H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 162.3, 138.7, 136.6, 136.2, 130.4,

123.6, 119.4, 118.9, 112.4, 54.7, 52.9, 39.9, 35.3, 34.5, 30.7, 28.2, 23.7, 22.1, 17.3, 12.6; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=341.3$ 。

1-[3-(4-丁基-哌啶基-1-)-丙基]-7-甲基-1*H*-喹啉-2-酮(107LH46-A)

5 [0360]向 4mL 小瓶中加入溶于 CH_3CN (2mL)中的 1-(3-氯-丙基)-7-甲基-1*H*-喹啉-2-酮 107LH40(0.130g, 0.56mmol)、KI(0.170g, 1.0mmol)、 K_2CO_3 (0.140g, 1.0mmol)和 4-丁基哌啶(100 μl , 0.60mmol)。混合物在 50°C 下摇动 72h, 然后倾倒在 EtOAc(25mL)和水(15mL)中。萃取(2 \times 25mL)水相, 合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。残渣用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc/MeOH 1:4)纯化, 得到标题化合物(0.017g, 6%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.84(d, $J=9.4\text{Hz}$), 7.56(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.43(brs, 1H), 7.14(brd, $J=8\text{Hz}$, 1H), 6.58(d, $J=9.4\text{Hz}$), 4.36(d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.02-2.95(m, 2H), 2.57-2.48(m, 2H), 2.51(s, 3 H), 2.09-1.91(m, 4 H), 1.75-1.65(m, 2 H), 1.36-1.16(m, 9H), 0.89(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 163.3, 142.2, 140.3, 139.1, 129.1, 124.1, 15 119.3, 119.0, 114.7, 55.6, 53.8, 40.4, 36.1, 35.5, 31.8, 28.9, 24.6, 22.7, 21.1, 13.2; HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=341.3$ 。

(*R*)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-1*H*-喹啉-2-酮(107LH52)

[0361]向 4mL 小瓶中加入(*S*)-1-(3-碘-2-甲基-丙基)-1*H*-喹啉-2-酮的粗产物(0.66g)、4-丁基哌啶(0.43g, 3.0mmol)和干 CH_3CN (1mL)。混合物在 20 50°C 下摇动 72h, 然后倾倒在 EtOAc(50mL)和水(25mL)中。萃取(2 \times 25mL)水相, 合并有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。残渣用快速 CC(SiO_2 ; EtOAc/MeOH 1:4)纯化, 然后用阳离子交换 CC 纯化, 得到标题化合物(0.300g, 44%)。 ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.88(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.66(m, 2H), 25 7.61(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.29(t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.65(d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 4.42-4.26(m, 2H), 2.90(brd, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 2.74(brd, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.16(m, 3 H), 1.94-1.78(m, 2H), 1.64-1.54(m, 2H), 1.35-1.00(m, 9H), 0.96-0.85(m, 6H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ 163.7, 140.2, 139.5, 130.8, 129.1, 122.5, 121.4, 120.4, 115.3, 64.0, 55.1, 54.2, 46.8, 36.3, 35.8, 32.4, 32.3, 29.8, 30 28.9, 22.8, 16.1, 13.2。

[0362]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的丙醇二酸(1.1当量)。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.277g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=341.3$ 。

5

(R)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-1H-喹啉-2-酮(107LH65)

[0363]向 4mL 小瓶中加入(S)-1-(3-碘-2-甲基丙基)-1H-喹啉-2-酮的粗产物(0.190g)、4-丙氧基哌啶(0.137g, 0.96mmol)和干 CH₃CN(2.5mL)。混合物在 50°C 下摇动 24h，然后用阳离子交换 CC 纯化，再用快速 CC(SiO₂; EtOAc/MeOH 1:4)纯化，得到标题化合物(0.051g, 17%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.85(d, $J=9.6$ Hz), 7.70-7.63(m, 2H), 7.60(brt, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26(brt, 7.6Hz), 6.63(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.39-4.23(m, 2H), 3.37(t, $J=6.6$ Hz), 3.28-3.18(m, 1H), 2.77-2.69(m, 1H), 2.64-2.58(m, 1H), 2.35(dd, $J=8.4$, 12.0Hz), 2.51-2.21(m, 1H), 2.18(dd, $J=4.8$, 12.0Hz), 2.13-2.04(m, 1H), 2.00-1.92(m, 1H), 1.84-1.75(m, 2H), 1.58-1.32(m, 4H), 0.95-0.85(m, 6H); ¹³C NMR(CD₃OD) δ 163.7, 140.2, 139.5, 130.8, 129.2, 125, 121.4, 120.4, 115.2, 75.3, 69.5, 63.6, 52.3, 51.5, 46.8, 31.4, 31.3, 30.0, 23.1, 16.1, 9.8。

[0364]将产物溶于丙酮，加入溶于丙酮的草酸(1.1当量)。过滤形成的晶体，用丙酮洗涤，得到标题化合物的草酸盐(0.032g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=343.3$ 。

20

1-[3-(4-烯丙氧基哌啶基-1)-丙基]-1H-喹啉-2-酮(107LH85)

[0365]向 4mL 小瓶中加入 1-(3-氯丙基)-1H-喹啉-2-酮(0.130g, 0.6mmol)、NaI(0.225g, 1.5mmol)、K₂CO₃(0.210g, 1.5mmol)、4-烯丙氧基哌啶(0.085g, 0.60mmol)和干 CH₃CN(1mL)。混合物在 40°C 下摇动 72h，然后倾倒在 EtOAc(25mL)和水(15mL)中。萃取(2×25mL)水相，合并有机相，用 Na₂SO₄ 干燥，减压浓缩。残渣用快速 CC(SiO₂; EtOAc/MeOH 4:1)纯化，然后用阳离子交换 CC 纯化，得到标题化合物(0.140g, 70%)。¹H NMR(CD₃OD) δ 7.81(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.64-7.55(m, 3H), 7.27-7.21(m, 1H),

30

6.61(d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 5.93-5.82(m, 1H), 5.27-5.20(m, 1H), 5.13-5.07(m, 1H),
4.33-4.26(m, 2H), 3.40-3.28(m, 2H), 2.76-2.67(m, 2H), 2.47-2.39(m, 2H),
2.18-2.08(m, 1H), 1.93-1.80(m, 4H), 1.61-1.50(m, 2H); ^{13}C NMR(CD_3OD) δ
162.9, 140.3, 139.0, 135.5, 131.1, 129.2, 122.6, 121.3, 120.4, 115.5, 114.7,
5 74.2, 68.7, 55.3, 51.0, 40.6, 30.9, 24.9.

[0366]将产物溶于丙酮,加入溶于丙酮的草酸(1.1当量)。过滤形成的
晶体,用丙酮洗涤,得到标题化合物的草酸盐(0.140g)。HPLC-MS(乙酸
铵) $[\text{M}+\text{H}]^+=327.3$ 。

10

通用方法 18(GP18)

[0367]向 7mL 小瓶中加入溶于 MeCN(4mL)中的杂环化合物(1当量)、
(*R,S*)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(1.2当量)和 Cs_2CO_3 (2当量),并在 50°C 下搅
拌 20h。向反应混合物加入水,产物用 EtOAc 萃取。合并有机层,用 PTFE
15 过滤器过滤,浓缩。产物不经进一步纯化而用于下步反应。

(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-a)

[0368]按照 GP18 使溶于 MeCN(4mL)中的 6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪
-3-酮(0.512g, 3.14mmol)、(*R,S*)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.646g, 3.77mmol)
20 和 Cs_2CO_3 (2.036g, 6.25mmol)反应,得到标题化合物(112KK19-a)的粗产物
(0.692g)。

(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-b)

[0369]按照 GP18 使溶于 MeCN(4mL)中的 6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-
25 酮(0.502g, 3.00mmol)、(*R,S*)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.617g, 3.60mmol)和
 Cs_2CO_3 (1.983g, 6.09mmol)反应,得到标题化合物(112KK19-b)的粗产物
(0.768g)。

(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-c)

[0370]按照 GP18 使溶于 MeCN(4mL)中的 7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-
30

酮(0.498g, 2.98mmol)、(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.613g, 3.58mmol)和 Cs₂CO₃(1.985g, 6.09mmol)反应, 得到标题化合物(112KK19-c)的粗产物(0.694g)。

5 (R,S)-3-(3-氯-2-甲基丙基)-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK19-d)

[0371]按照 GP18 使溶于 MeCN(4mL)中的苯并噻唑-2-醇(0.476g, 3.15mmol)、(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.648g, 3.78mmol)和 Cs₂CO₃(2.024g, 6.21mmol)反应, 得到标题化合物(112KK19-d)的粗产物(0.804g)。

10

通用方法 19(GP19)

[0372]向 7mL 小瓶中加入溶于 MeCN(3mL)中的杂环化合物(1 当量)、(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(1 当量)和 Cs₂CO₃(1.5 当量), 并在 50°C 下搅拌 20h。向反应混合物加入水, 产物用 EtOAc 萃取。合并有机层, 用 Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩。产物用快速 CC(SiO₂; EtOAc/正庚烷 1:1)纯化。

15

(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH61-1)

[0373]按照 GP19 使溶于 MeCN(3mL)中的 4H-苯并[1,4]噁嗪-2-酮(0.447g, 3.0mmol)、(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.514g, 3.0mmol)和 Cs₂CO₃(1.466g, 4.5mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH61-1)的粗产物(0.595g)。

20

(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH61-2)

[0374]按照 GP19 使溶于 MeCN(3mL)中的 4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.496g, 3.0mmol)、(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.514g, 3.0mmol)和 Cs₂CO₃(1.466g, 4.5mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH61-2)的粗产物(0.593g)。

25

(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH69)

[0375]按照 GP19 使溶于 MeCN(3mL)中的 6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪

30

-3-酮(111MF24)(0.538g, 3.0mmol)、(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(0.514g, 3.0mmol)和 Cs₂CO₃(1.466g, 4.5mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH69)的粗产物(0.658g)。

5 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH63)

[0376]向反应烧瓶中加入溶于干 DMF(10mL)的 3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(1.00g, 6.8mmol)。加入 NaH 60%(0.300g, 7.5mmol), 在氩气中于室温下搅拌混合物 1h。然后加入(R,S)-1-溴-3-氯-2-甲基丙烷(1.165g, 6.8mmol), 然后在室温下搅拌 20h。浓缩粗产物, 用快速 CC(SiO₂; EtOAc/正庚烷 1:1) 10 纯化, 得到标题化合物(107LH63)的粗产物(0.753g)。

通用方法 20(GP20)

[0377]向 4mL 小瓶中加入溶于 DMF 中的杂环化合物的粗产物、胺、 NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol), 并在 100°下搅拌 5 天。 15 向反应混合物加入水, 产物用 EtOAc 萃取。粗产物用阳离子交换 CC 纯化, 然后用制备性 RP-HPLC 纯化, 得到标题化合物。

(R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-a1)

20 [0378]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-a)的粗产物(0.046g)、4-丁基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-a1)(0.007g)。 HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=359.32。

25

(R,S)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-a2)

[0379]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-a)的粗产物(0.046g)、4-丙氧基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 30

0.54mmol) 反应并纯化, 得到标题化合物 (112KK20-a2)(0.010g)。
HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=361.29$ 。

5 (R,S)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-a3)

[0380]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-a)的粗产物(0.046g)、4-亚丁基哌啶(0.053g, 0.38mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol) 反应并纯化, 得到标题化合物 (112KK20-a3)(0.008g)。

10 HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=357.30$ 。

(R,S)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-a4)

15 [0381]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-a)的粗产物(0.023g)、3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol) 反应并纯化, 得到标题化合物 (112KK20-a4)(0.007g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=385.32$ 。

20 (R,S)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-a5)

25 [0382]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-a)的粗产物(0.023g)、3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.024g, 0.13mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol) 反应并纯化, 得到标题化合物 (112KK20-a5)(0.002g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=399.35$ 。

(R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-b1)

30 [0383]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙

基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-b)的粗产物(0.051g)、4-丁基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-b1)(0.011g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=363.28。

5

(*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(112KK20-b2)

[0384]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-b)的粗产物(0.051g)、4-丙氧基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-b2)(0.010g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=365.26。

(*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(112KK20-b3)

[0385]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-b)(0.051g)、4-亚丁基哌啶(0.053g, 0.38mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-b3)(0.011g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.27。

(*R,S*)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-氟-4*H*-苯并
[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-b4)

[0386]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-b)的粗产物(0.026g)、3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-b4)(0.009g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=389.30。

(*R,S*)-6-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4*H*-苯并

[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-b5)

[0387]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-6-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-b)的粗产物(0.026g)、3-戊基-8-氟杂双环[3.2.1]辛烷(0.024g, 0.13mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和
5 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-b5)(0.009g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=403.31$ 。

(*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-c1)

[0388]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-c)的粗产物(0.046g)、4-丁基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-c1)(0.002g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=363.29$ 。
10

(*R,S*)-7-氟-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-c2)

[0389]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-c)的粗产物(0.046g)、4-丙氧基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-c2)(0.002g)。
20 HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=365.28$ 。

(*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-c3)

[0390]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(*R,S*)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-7-氟-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-c)的粗产物(0.046g)、4-亚丁基哌啶(0.053g, 0.38mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-c3)(0.008g)。
25 HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=361.29$ 。
30

(R,S)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)-2-甲基丙基-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-c4)

[0391]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(R,S)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-c)的粗产物(0.023g)、3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-c4)(0.004g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=389.31。

10 (R,S)-7-氟-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK20-c5)

[0392]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(R,S)-4-(3-氟-2-甲基丙基)-7-氟-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(112KK19-c)的粗产物(0.023g)、3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.024g, 0.13mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-c5)(0.002g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=403.32。

(R,S)-3-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK20-d1)

[0393]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-3-(3-氟-2-甲基丙基)-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK19-d)的粗产物(0.054g)、4-丁基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-d1)(0.012g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=347.28。

25 (R,S)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK20-d2)

[0394]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-3-(3-氟-2-甲基丙基)-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK19-d)的粗产物(0.054g)、4-丙氧基哌啶(0.050g, 0.35mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-d2)(0.011g)。HPLC-MS(乙酸铵)

$[M+H]^+=349.25$ 。

(R,S)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3H-苯并噻唑-2-酮
(112KK20-d3)

5 [0395]按照 GP20 使溶于 DMF(1.4mL)中的(R,S)-3-(3-氯-2-甲基丙基)-3-苯并噻唑-2-酮(112KK19-d)的粗产物(0.054g)、4-亚丁基哌啶(0.053g, 0.38mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-d3)(0.011g)。HPLC-MS(乙酸铵)
 $[M+H]^+=345.27$ 。

10

(R,S)-3-[-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3H-苯并噻唑-2-
酮(112KK20-d4)

[0396]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(R,S)-3-(3-氯-2-甲基丙基)-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK19-d)的粗产物(0.027g)、3-丁基-8-氮杂双环
15 [3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-d4)(0.011g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=373.30$ 。

20 (R,S)-3-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-3H-苯并噻唑
-2-酮(112KK20-d5)

[0397]按照 GP20 使溶于 DMF(1.2mL)中的(R,S)-3-(3-氯-2-甲基丙基)-3H-苯并噻唑-2-酮(112KK19-d)的粗产物(0.027g)、3-戊基-8-氮杂双环
[3.2.1]辛烷(0.024g, 0.13mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(112KK20-d5)(0.011g)。
25 HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=387.30$ 。

(R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮
(107LH74-a1)

[0398]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH61-1)的粗产物(0.149g)、4-丁基哌啶
30

(0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-a1)(0.092g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=345.30$ 。

5 (R,S)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-a2)

[0399]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH61-1)的粗产物(0.149g)、4-丙氧基哌啶(0.043g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-a2)(0.077g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=347.30$ 。

15 (R,S)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-a3)

[0400]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH61-1)的粗产物(0.149g)、4-亚丁基哌啶(0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-a3)(0.083g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=343.30$ 。

20

(R,S)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-a4)

[0401]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH61-1)的粗产物(0.074g)、3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-a4)(0.046g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=371.33$ 。

25

30 (R,S)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-a5)

[0402]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH61-1)的粗产物(0.074g)、3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.027g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物
5 (*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH74-a5)(0.053g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=385.34。

(*R,S*)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮
(107LH74-b1)

[0403]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH61-2)的粗产物(0.148g)、4-丁基哌啶
10 (0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-b1)(0.083g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=361.29。

15 (*R,S*)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮
(107LH74-b2)

[0404]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(*R,S*)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH61-2)的粗产物(0.148g)、4-丙氧基哌啶
20 (0.043g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-b2)(0.071g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=363.27。

(*R,S*)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮
(107LH74-b3)

25 [0405]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4*H*-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH61-2)的粗产物(0.148g)、4-亚丁基哌啶(0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-b3)(0.064g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=359.27。

(R,S)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH74-b4)

[0406]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH61-2)的粗产物(0.074g)、3-丁基-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛烷 (0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol) 和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol) 反应并纯化, 得到标题化合物 (107LH74-b4)(0.040g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=387.30。

10 (R,S)-4-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8-)丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH74-b5)

[0407]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的粗产物 (R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(107LH61-2)(0.074g), 3-戊基-8-氮杂双环 [3.2.1]辛烷(0.027g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol) in DMF(1mL) 反应并纯化, 得到标题化合物 (107LH74-b5)(0.040g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=401.30。

(R,S)-1-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH74-c1)

[0408]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH63)的粗产物(0.188g)、4-丁基哌啶 (0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-c1)(0.047g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=343.32。

25 (R,S)-1-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1-)丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH74-c2)

[0409]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH63)的粗产物(0.188g)、4-丙氧基哌啶 (0.043g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-c2)(0.040g)。HPLC-MS(乙酸铵)

$[M+H]^+=345.32$ 。

(R,S)-1-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH74-c3)]

5 [0410]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH63)的粗产物(0.188g)、4-亚丁基哌啶(0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-c3)(0.038g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=341.31$ 。

10

(R,S)-1-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH74-c4)

15 [0411]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH63)的粗产物(0.094g)、3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-c4)(0.025g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=369.33$ 。

20 (R,S)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH74-c5)

25 [0412]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-1-(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(107LH63)的粗产物(0.094g)、3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.027g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-c5)(0.023g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=383.34$ 。

(R,S)-4-[3-(4-丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-d1)

30 [0413]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的 (R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH69)的粗产物(0.165g)、4-丁基哌啶

(0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-d1)(0.094g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=375.31$ 。

5 (R,S)-4-[2-甲基-3-(4-丙氧基哌啶基-1)-6-甲氧基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-d2)

[0414]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH69)的粗产物(0.165g)、4-丙氧基哌啶(0.043g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-d2)(0.086g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=377.29$ 。

(R,S)-4-[3-(4-亚丁基哌啶基-1)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-d3)

15 [0415]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH69)的粗产物(0.165g)、4-亚丁基哌啶(0.042g, 0.30mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-d3)(0.086g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=373.29$ 。

20

(R,S)-4-[3-(3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-2-甲基丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-d4)

25 [0416]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(R,S)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH69)的粗产物(0.082g)、3-丁基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.025g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K_2CO_3 (0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物(107LH74-d4)(0.044g)。HPLC-MS(乙酸铵) $[M+H]^+=401.32$ 。

30 (R,S)-1-[2-甲基-3-(3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛基-8)-丙基]-6-甲氧基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH74-d5)

[0417]按照 GP20 使溶于 DMF(1mL)中的(*R,S*)-4-(3-氯-2-甲基丙基)-6-甲氧基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(107LH69)的粗产物(0.082g)、3-戊基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷(0.027g, 0.15mmol)、NaI(0.100g, 0.67mmol)和 K₂CO₃(0.075g, 0.54mmol)反应并纯化, 得到标题化合物
5 (107LH74-d5)(0.051g)。HPLC-MS(乙酸铵) [M+H]⁺=415.34。

1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢-喹啉(55-LH-12-2)

[0418]在氩气中于-78°C 下将正丁基锂的己烷溶液(1.5M, 7.3mL, 11mmol)逐滴加到 1,2,3,4-四氢-喹啉(1.256mL, 10mmol)的四氢呋喃(10mL)
10 溶液中。搅拌反应混合物 1/2h, 然后加入 1-氯-3-碘丙烷(1.0mL, 9.5mmol)。在-78°C 下搅拌反应混合物 1/2h, 然后在室温下再搅拌 16h。蒸发掉四氢呋喃, 将溶解在乙腈(10mL)中。加入 KI(1.83g, 11mmol)、K₂CO₃(2.76g, 20mmol)和 4-丁基哌啶(1.66mL, 10mmol)。浆状物在 50°C 下搅拌 48h, 然后加入水(10mL), 产物用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。干燥(Na₂SO₄)有机层,
15 真空浓缩。产物用柱色谱(洗脱液: 乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物(1.11g, 35%)。用溶于丙酮中的草酸(1.1 当量)制备草酸盐。HPLC-MS: M+1⁺=315.1 (MS(%))=95)。¹H NMR(400MHz, CHCl₃): δ=0.89(3H, t), 1.18-1.34(9H, m), 1.64-1.70(2H, m), 1.79(2H, 喹啉), 1.85-1.98(4H, m), 2.36(2H, t), 2.74(2H, t), 2.92(2H, broad d), 3.24-3.31(4H, m), 6.54(1H, ddd), 6.60(1H, dd),
20 6.93(1H, dd), 7.03(1H, ddd)。¹³C NMR(CDCl₃): δ 14.3, 22.5, 23.1, 24.2, 28.4, 29.3, 32.7, 36.0, 36.5, 49.6, 49.8, 54.4, 56.7, 110.9, 115.5, 122.5, 127.3, 129.3, 145.6。

1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(55-LH-28-8)

[0419]按照合成 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢-喹啉的方法, 将 2-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(346mg, 2.35mmol)转化成标题产物。产率:
25 88.6mg, 11%。HPLC-MS: M+1⁺=329.5 (UV/MS(%))=100/99)。¹H NMR(400 MHz, CHCl₃): δ=0.89(3H, t), 1.11(3H, d), 1.16-1.34(9H, m), 1.67(2H, broad d), 1.65-2.03(8H, m), 2.39(2H, t), 2.57-2.66(1H, m), 2.74-2.85(1H, m),
30 2.93(2H, broad d), 3.12-3.21(1H, m), 3.33-3.42(1H, m), 3.44-3.52(1H, m),

6.45(1H, t), 6.54(1H, d), 6.87(1H, d), 6.97(1H, t). ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 13.2, 17.8, 22.8, 23.7, 24.4, 28.0, 28.9, 31.9, 35.7, 36.2, 52.7, 53.9, 54.0, 56.4, 110.8, 115.1, 121.9, 126.7, 128.7, 144.2.

5 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基-6-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(55-LH-44A)]

[0420]按照合成 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢-喹啉的方法, 将 6-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(346mg, 2.35mmol)转化成标题产物。产率: 137mg, 18%。HPLC-MS: $M+1^+=329.5$ (UV/MS(%))=98/99). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ =0.89(3H, t), 1.14-1.34(9H, m), 1.68(2H, broad d), 1.76(2H, 10 喹啉), 1.85-1.99(4H, m), 2.14(3H, s), 2.34-2.39(2H, m), 2.66(2H, t), 2.92(2H, broad d), 3.18-3.26(4H, m), 6.49(1H, d), 6.58(1H, broad s), 6.76(1H, broad d). ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 13.2, 19.2, 22.5, 22.8, 23.2, 28.0, 28.9, 31.9, 35.7, 36.2, 49.4, 49.6, 53.9, 56.5, 111.3, 122.7, 124.7, 127.2, 129.6, 143.2.

15 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-8-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(77-LH-1)

[0421]在 60°C 下摇动溶于乙腈(2mL)中的 8-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉(125mg, 0.85mmol)、1-氯-3-碘丙烷(82 μl , 0.77mmol)和 Cs_2CO_3 (415mg, 1.27mmol)7天。加入 KI(140mg, 0.85mmol)、 K_2CO_3 (117mg, 0.85mmol)和 4-丁基哌啶(113 μl , 0.68mmol), 在 60°C 下摇动反应混合物 2天。加入水 20 (5mL), 产物用乙酸乙酯(2 \times 10mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)有机层, 真空浓缩。产物柱色谱(洗脱液: 含 20%甲醇的乙酸乙酯)纯化, 得到标题化合物。产率: 45.6mg(20.4%)。HPLC-MS: $M+1^+=329.5$ (UV/MS(%))=99/97). ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ =0.89(3H, t), 1.18-1.34(9H, m), 1.70(2H, broad d), 1.75-1.92(4H, m), 1.99(2H, broad t), 2.22(3H, s), 2.38(2H, dd), 2.70-2.81(4H, 25 m), 2.96(2H, broad d), 3.04-3.10(2H, m), 6.76(1H, t), 6.80(1H, broad d), 6.91(1H, broad d). ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 13.2, 17.2, 18.0, 18.1, 22.8, 25.7, 27.7, 28.9, 31.9, 35.7, 36.2, 52.7, 53.9, 56.3, 121.5, 127.1, 128.7, 128.9, 131.0, 148.0.

30 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-7-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(77-LH-2)

[0422]按照合成 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-8-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉的方法, 将 7-氟-2-甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(165mg, 1.0mmol)转化成标题产物。产率: 43.2mg, 16%。HPLC-MS: $M+1^+=347.5$ (UV/MS(%))=95/92)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): $\delta=0.89(3H, t), 1.10(3H, d), 1.18-1.36(9H, m),$
5 1.66-1.91(6H, m), 2.00-2.10(2H, m), 2.44(2H, t), 2.62(1H, dt), 2.74-2.85(1H, m), 2.99(2H, broad d), 3.16(1H, q), 3.30-3.40(1H, m), 3.41-3.49(1H, m), 6.63-6.74(1H, m), 6.63-6.74(2H, m)。¹³C NMR(CD₃OD): $\delta 13.2, 17.6, 22.7,$
23.7, 23.8, 24.3, 29.9, 28.9, 31.7, 35.5, 36.1, 52.6, 53.8, 56.2, 112.7(d), 114.8(d), 123.7, 140.8, 153.5, 155.8。

10

1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(55-LH-54)

[0423]按照合成 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-1,2,3,4-四氢-喹啉的方法, 将 7-三氟甲基-1,2,3,4-四氢-喹啉(0.50g, 2.5mmol)转化成标题产物。产率: 1.71mg, 18%。HPLC-MS: $M+1^+=347.5$ (UV/MS(%))=99/91)。¹H
15 NMR(400MHz, CDCl₃): $\delta=0.89(3H, t), 1.14-1.36(9H, m), 1.68(2H, broad d),$
1.79(2H, 喹啉), 1.86-2.03(4H, m), 2.38(2H, dd), 2.75(2H, dd), 2.94(2H, broad d), 3.32(4H, m), 6.71(1H, d), 6.75(1H, s), 6.99(1H, d)。

1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(77-LH-28-1)

[0424]在 0°C 下将在矿物油中悬浮的 NaH(55-60%)(712mg)加到 3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(2.0g, 13.6mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50mL)所成的溶液中。在 0°C 下搅拌反应混合物 1h, 然后加入 1-溴-3-氯丙烷(1.34mL, 13.6mmol)。浆状物在室温下再搅拌 16h, 然后加入水(50mL), 产物用乙醚(2×50mL)萃取。干燥(Na₂SO₄)有机层, 真空浓缩。产物用快速色谱纯化
25 (洗脱液: 二氯甲烷), 得到 1-[3-氯丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(2.41g, 10.8mmol)。将 KI(2.5g, 15mmol)、K₂CO₃(2.1g, 15mmol)和 4-丁基哌啶(1.8mL, 15mmol)加到 1-[3-氯丙基]-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(2.41g, 10.8mmol)溶于乙腈(50mL)所成的溶液中。反应混合物在 60°C 下搅拌 16h。真空蒸发乙腈, 加入水(50mL), 产物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。干燥
30 (Na₂SO₄)有机层, 过滤, 真空浓缩。用快速色谱纯化(洗脱液: 乙酸乙酯),

得到产物。产率：2.06g, 58%。用溶于丙酮中的草酸(1.1 当量)制备草酸盐。
HPLC-MS : $M+1^+=329.5$ (UV/MS(%)=100/100) 。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD): $\delta=0.89(3\text{H}, \text{t}), 1.12-1.36(9\text{H}, \text{m}), 1.67(2\text{H}, \text{broad d}), 1.83(2\text{H}, \text{喹啉}), 1.97(2\text{H}, \text{broad t}), 2.41(2\text{H}, \text{t}), 2.59(2\text{H}, \text{t}), 2.84-2.96(4\text{H}, \text{m}), 3.99(2\text{H}, \text{t}),$
5 $7.02(1\text{H}, \text{broad t}), 7.16(1\text{H}, \text{broad d}), 7.20(1\text{H}, \text{broad d}), 7.25(1\text{H}, \text{broad t})$ 。
 ^{13}C NMR(CD_3OD): δ 13.2, 22.8, 24.3, 25.0, 28.9, 31.6, 31.9(2C), 35.6, 36.2, 40.1, 53.8(2C), 55.9, 115.2, 123.2, 127.0, 127.4, 127.9, 139.1, 171.5。

10 1-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲氧基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮 (77-LH-22A)

[0425]在 60°C 下摇动溶于乙腈(2mL)中的 6-甲氧基-3,4-二氢-1H-喹啉-2-酮(108mg, 0.61mmol)、1-氯-3-碘丙烷(64 μl , 0.6mmol)和 Cs_2CO_3 (290mg, 0.9mmol)14h, 然后反应冷至室温。加入水(5mL), 产物用乙酸乙酯(2 \times 10mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)有机层, 过滤, 真空浓缩。浆状物溶于乙腈(4mL)中。
15 加入 KI(83mg, 3.6mmol)、 K_2CO_3 (100mg, 0.6mmol)和 4-丁基哌啶(83 μl , 0.5mmol), 反应混合物在 60°C 下摇动 16h。加入水(5mL), 产物用乙酸乙酯(2 \times 10mL)萃取。干燥(Na_2SO_4)有机层, 真空浓缩。产物用柱色谱纯化(洗脱液: 含 20%甲醇的乙酸乙酯), 得到标题化合物。产率: 24.8mg, 11.3%。
HPLC-MS: $M+1^+=359.5$ (UV/MS(%)=90/78)。 ^1H NMR(400MHz, CHCl_3):
20 $\delta=0.89(3\text{H}, \text{t}), 1.12-1.34(9\text{H}, \text{m}), 1.67(2\text{H}, \text{broad d}), 1.85(2\text{H}, \text{喹啉}), 1.93(2\text{H}, \text{broad t}), 2.39(2\text{H}, \text{t}), 2.59(2\text{H}, \text{dd}), 2.83(2\text{H}, \text{t}), 2.90(2\text{H}, \text{broad d}), 3.76(3\text{H}, \text{s}), 3.94(2\text{H}, \text{t}), 6.70(1\text{H}, \text{d}), 6.74(1\text{H}, \text{dd}), 7.01(1\text{H}, \text{d})$ 。 ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 14.3, 23.0, 25.0, 26.1, 29.2, 32.1, 32.5(2C), 35.9, 36.4, 40.8, 54.3(2C), 55.8, 56.3, 112.2, 114.2, 116.2, 128.3, 133.4, 155.4, 169.9。

25

4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (64-LHY-89-6)

[0426]在 50°C 下摇动溶于乙腈(2mL)中的 6-甲基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(82mg, 0.5mmol)、1-氯-3-碘丙烷(50 μl , 0.5mmol)和 Cs_2CO_3 (163mg, 0.5mmol)24h, 然后真空浓缩反应混合物。在 Isco CombiFlash Sq 16 \times (4g
30

二氧化硅柱，用含 0-20%乙酸乙酯的庚烷洗脱)上纯化产物(4-[3-氯丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]-噁嗪-3-酮)，然后溶解于乙腈(2mL)中。加入 K₂CO₃(85mg, 0.5mmol)和 4-丁基哌啶(80μl, 0.5mmol)。反应混合物在 60°C 摇动 16h，然后冷至室温。加入二氯甲烷(2mL)和 PS-异氰酸酯(装入 5 1.47mmol/g, 100mg)。5h 后过滤混合物，将有机层装入 Varian SCX 离子交换柱。用甲醇(2×5mL)洗涤柱子，然后用含 10%氢氧化铵的甲醇(6mL)将产物从柱子上洗脱下来。真空浓缩溶解物，得到标题产物。产率：100mg, 58%。HPLC-MS: M+1⁺=345.5 (UV/MS(%))=99/99)。¹H NMR(400MHz, CHCl₃): δ=0.89(3H, t), 1.15-1.30(9H, m), 1.65(2H, broad d), 1.81-1.89(4H, 10 m), 2.30(3H, s), 2.36(2H, t), 2.86(2H, broad d), 3.94(2H, dd), 4.51(2H, s), 6.76(1H, dd), 6.84(1H, d), 6.86(1H, d)。¹³C NMR(CHCl₃): δ 14.3, 21.3, 23.1, 25.1, 29.2, 32.8(2C), 36.0, 36.5, 39.8, 54.4(2C), 56.1, 67.9, 115.8, 116.9, 124.3, 128.6, 132.5, 143.4, 164.6。

15 6-乙酰基-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮 (64-LHY-89-5)

[0427]按照合成 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]-噁嗪-3-酮的方法，将 6-乙酰基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(96mg, 0.5mmol)转化成标题产物。产率：120mg, 64%。HPLC-MS: M+1⁺=373.5 20 (UV/MS(%))=99/100)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ=0.89(3H, t), 1.13-1.27(9H, m), 1.63(2H, broad d), 1.81-1.88(4H, m), 2.37(2H, t), 2.55(3H, s), 2.84(2H, broad d), 4.02(2H, dd), 4.65(2H, s), 6.99(1H, d), 7.58(1H, dd), 7.66(1H, d)。¹³C NMR(CDCl₃): δ 14.3, 23.1, 24.7, 26.5, 29.2, 32.7(2C), 36.0, 36.5, 39.9, 54.4(2C), 56.3, 67.6, 114.9, 117.0, 125.3, 128.8, 132.4, 149.5, 25 163.5, 196.3。

4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-3,4-二氢-2*H*-苯并[1,4]噁嗪 (64-LHY-91-6)

[0428]将硼烷的 THF 溶液(1M, 0.5mL, 0.5mmol)加到 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-4*H*-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(50mg, 0.15mmol)的 30

THF(6mL)溶液中。反应混合物在 40°C 下搅拌 16h, 然后在室温下逐滴加入 HCl 水溶液(4M, 10mL)。反应混合物搅拌 16h, 然后真空浓缩。加入 K₂CO₃(0.5g)溶于水(5mL)所成的溶液, 产物用二氯甲烷(2×10mL)萃取。干燥(Na₂SO₄)有机层, 真空浓缩。在 Isco CombiFlash Sq 16×(4g 二氧化硅柱, 5 用含 0-20%乙酸乙酯的庚烷+1% Et₃N 洗脱)上纯化产物。产率: 29.2mg, 56%。HPLC-MS: M+1⁺=373.5 (UV/MS(%))=95/90)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ=0.90(3H, t), 1.18-1.35(9H, m), 1.68(2H, broad d), 1.78(2H, 喹啉), 1.89(2H, broad t), 2.24(3H, s), 2.35(2H, t), 2.89(2H, broad d), 3.27(2H, t), 3.31(2H, t), 4.19(2H, t), 6.39(1H, broad d), 6.52(1H, broad s), 6.66(1H, d)。
10 ¹³C NMR(CHCl₃): δ 14.3, 21.4, 23.1, 24.2, 29.3, 32.8(2C), 36.1, 36.6, 47.4, 49.3, 54.5(2C), 56.5, 64.7, 113.0, 116.2, 117.7, 131.1, 135.3, 142.0。

4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-乙基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪(64-LHY-91-5)

15 [0429]按照合成 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-6-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[1,4]噁嗪的方法, 将 6-乙酰基-4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(60mg, 0.161mmol)转化成标题产物。产率: 22mg, 40%。HPLC-MS: M+1⁺=373.5 (UV/MS(%))=98/97)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ=0.89(3H, t), 1.18-1.35(12H, m), 1.68(2H, broad d), 1.75(2H, 喹啉),
20 1.89(2H, broad t), 2.35(2H, t), 2.53(2H, qv), 2.89(2H, broad d), 3.26-3.33(4H, m), 4.20(2H, t), 6.43(1H, dd), 6.53(1H, d), 6.69(1H, d)。¹³C NMR(CHCl₃): δ 14.3, 16.2, 23.1, 24.2, 28.9, 29.3, 32.8(2C), 36.1, 36.6, 47.4, 49.4, 54.5(2C), 56.5, 64.7, 112.0, 116.2, 116.5, 135.3, 137.7, 142.2。

25 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF07)

[0430]在氮气下将 2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮(1.0g, 6.05mmol)和 Cs₂CO₃(2.96g, 9.08mmol)溶解于干乙腈(20mL)中, 并在室温下搅拌 30min。通过注射加入溶解于乙腈(4mL)中的 3-氯-1-碘丙烷(1.37g, 6.66mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 真空浓缩。加入水(150mL), 反应混合
30 物用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并有机相, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。

得到粗产物 1.45g。粗产物经过 CC[洗脱液:庚烷:EtOAc(4:1)], 得到浅黄油状的纯标题化合物。产率: 1.37g, 90.2%。R_f=0.24 [庚烷:EtOAc(4:1)], ¹H NMR(CHCl₃): δ 2.14(m, 2H), 3.38(s, 2H), 3.36(t, 2H), 4.17(t, 2H), 7.03(t, 1H), 7.18(d, 1H), 7.26(t, 1H), 7.37(d, 1H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ 30.61, 31.81, 42.48, 42.66, 117.87, 123.78, 124.29, 127.52, 127.52, 128.78, 139.40, 165.51。

4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF09)

[0431] 室温下在乙腈 (10mL) 中搅拌 NaI(1.24g, 8.27mmol)、K₂CO₃(1.14g, 8.27mmol) 和 4-丁基哌啶(0.62g, 4.34mmol)。通过注射加入溶解于乙腈 (15mL) 中的 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮 (1.0g, 4.14mmol)。在氮气中将反应在 60°C 下搅拌 13 小时, 然后在 80°C 下再搅拌 25 小时, 真空浓缩。加入水(150mL), 反应混合物用乙酸乙酯 (3×150mL) 萃取。合并有机相, 干燥(Na₂SO₄), 真空浓缩。得到粗产物 1.63g。粗产物经过 CC[洗脱液: EtOAc:MeOH(100:1-5%)], 得到标题化合物。产率: 1.06g, 74.2% HPLC-MS: [M+H]⁺ 347 (UV/MS(%))=100/99。 ¹H NMR(CHCl₃): δ 0.88(t, 3H), 1.23(m, 9H), 1.64(d, 2H), 1.85(m, 4H), 2.34(t, 2H), 2.83(d, 2H), 3.36(s, 1H), 4.03(t, 2H), 6.99(m, 1H), 7.22(d, 2H), 7.34(d, 1H), ¹³C NMR(CHCl₃): δ 14.21, 23.03, 25.23, 29.15, 31.80, 32.63, 35.90, 36.44, 43.28, 54.26, 55.91, 118.18, 123.45, 124.17, 127.27, 128.56, 139.63, 165.19。

[0432] 向溶于 30ml 乙醚的 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(1.06g, mmol) 中加入溶于乙醚(5mL) 的草酸(0.28g, 3.1mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚(5×10mL) 洗涤, 干燥后得到 1.21g 的草酸盐。HPLC-MS [M+H]⁺ 347 (UV/MS(%))=100/99。

4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噻嗪-3-酮(81MF08)

[0433] 在氮气下将 2H-1,4-苯并噻嗪-3(4H)-酮(1.0g, 6.70mmol) 和 Cs₂CO₃(3.28g, 10.1mmol) 溶解于干乙腈(20mL) 中, 并在室温下搅拌 30min。

通过注射加入溶解于乙腈(4mL)中的 3-氯-1-碘丙烷(1.58g, 7.38mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 真空浓缩。加入水(150mL), 反应混合物用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并有机相, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 得到粗产物 1.65g。粗产物经过 CC[洗脱液: 庚烷:EtOAc(4:1)], 得到无色油状标题化合物。产率: 1.36g, 89.2%。R_f=0.24 [庚烷:EtOAc(4:1)], ¹H NMR(CHCl₃): δ 2.16(m, 2H), 3.62(t, 2H), 4.10(t, 2H), 4.59(s, 2H), 7.00(m, 2H), 7.05(m, 2H), ¹³C NMR(CHCl₃): δ 30.16, 39.04, 42.45, 67.72, 114.80, 117.38, 123.07, 124.14, 128.49, 145.47, 164.58。

10 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(81MF10)

[0434] 室温下在乙腈(10mL)中搅拌 NaI(1.33g, 8.87mmol)、K₂CO₃(1.23g, 8.90mmol)和 4-丁基哌啶(0.66g, 4.71mmol)。通过注射加入溶解于乙腈(15mL)中的 4-(3-氯丙基)-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(1.0g, 4.43mmol)。在氮气中将反应在 60°C 下搅拌 13 小时, 然后在 80°C 下再搅拌 5 小时, 真空浓缩。加入水(150mL), 反应混合物用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并有机相, 干燥(Na₂SO₄), 真空浓缩, 得粗产物 1.58g。粗产物经过 CC[洗脱液: EtOAc:MeOH(100:1-5%)], 得到纯标题化合物。产率: 0.82g, 56.0% HPLC-MS [M+H]⁺ 331 (UV/MS(%))=100/99。 ¹H NMR(CHCl₃): δ 0.88(t, 3H), 1.21(m, 6H), 1.26(m, 3H), 1.66(d, 2H), 1.86(m, 4H), 2.37(t, 2H), 2.86(d, 2H), 3.97(t, 2H), 4.58(s, 2H), 6.99(m, 3H), 7.11(d, 1H), ¹³C NMR(CHCl₃): δ 14.22, 23.04, 24.90, 29.17, 32.68, 35.95, 36.46, 39.74, 54.31, 56.02, 67.77, 115.26, 117.15, 122.83, 123.83, 128.78, 145.50, 164.34。

25 [0435] 向溶于 30ml 乙醚的 4-[3-(4-丁基-哌啶基-1)-丙基]-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮(0.82g, mmol)中加入溶于乙醚(5mL)的草酸(0.25g, 2.8mmol)。过滤形成的晶体, 用乙醚(5×10mL)洗涤, 干燥后得到 0.75g 的草酸盐。HPLC-MS [M+H]⁺ 331 (UV/MS(%))=100/99。

实施例 2

30 药理数据

[0436]使用克隆的 M1-M5 受体进行受体选择和扩增(R-SAT)分析,此种分析基本上被如下文献所公开: Brauner-Osborne H, Brann MR. Pharmacology of muscarinic acetylcholine receptor subtypes (m1-m5): high throughput assays in mammalian cells. *Eur J Pharmacol* 1996 Jan 4; 295(1):93-102, 及 Spalding TA, Trotter C, Skjaerbaek N, Messier TL, Currier EA, Burstein ES, Li D, Hacksell U, Brann MR. Discovery of an ectopic activation site on the M(1) muscarinic receptor. *Mol Pharmacol*. 2002 Jun; 61(6):1297-302.

化合物序号	m1 功效% pEC ₅₀		m2 功效% pEC ₅₀		m3 功效% pEC ₅₀		m4 功效% pEC ₅₀		m5 功效% pEC ₅₀	
55-LH-28-1(1549)	87	7.5	41	5.8	未反应		66	6.2	未反应	
77-LH-1(1606)	未反应		未反应		未反应		未反应		未反应	
55-LH-28-8(1598)	45	6.7	67	<5.5	未反应		64	<5.5	未测试	
55-LH-12-2	72	7.3	35	6.2	未反应		68	6.0	未反应	
55LH44-A	54	6.5	未反应		未反应		28	<5.5	未测试	
55LH54	57	6.4	未反应		未反应		未反应		未反应	
73MF01	90	7.7	55	6.3	未反应		65	6.8	49	6.2
73MF02	90	7.6	50	6.0	未反应		75	6.6	30	6.3
77LH02-1917	55	6.7	未反应		未反应		37	<5.5	未反应	
64LHY89-5	45	5.6	未反应		未反应		未反应		未测试	
64LHY89-6	80	7.4	35	6.2	未反应		50	6.5	48	6.2
64LHY91-5	69	6.8	未反应		未反应		51	5.7	38	6.2
64LHY91-6	86	7.2	31	6.9	未反应		52	6.6	未反应	
77LH22-A	76	7.1	未反应		未反应		未反应		37	<5.5
82LHY19	81	7.7	39	6.3	未反应		46	6.8	未测试	
77LH61-A	79	7.5	28	<5.5	未反应		33	5.8	51	<5.5
81MF24	96	7.8	70	7.0	未反应		未测试		未测试	
81MF763	92	7.5	47	6.6	未反应		57	6.4	50	5.9
85LM47A	122	7.9	74	6.0	未反应		91	6.1	35	<5.5
85LM96-86R	106	7.6	97	6.2	30	5.9	94	5.8	90	5.6
85LM96-87R	101	7.7	116	5.9	36	6.0	140	6.1	62	6.0
107LH55	103	8.9	28	7.5	未反应		54	7.3	未反应	
108LM39-36	106	8.8	37	8.1	未反应		71	7.7	未反应	
107LH74-3D	97	8.0	未反应		未测试		未测试		未测试	
112KK20-c5	117	8.3	未反应		未反应		未测试		未测试	
107LH95-1	103	7.6	未反应		未测试		未测试		未测试	