



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105073729 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201380065774. 6

(22) 申请日 2013. 10. 15

(30) 优先权数据

61/714433 2012. 10. 16 US

61/725537 2012. 11. 13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 06. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/065026 2013. 10. 15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/062667 EN 2014. 04. 24

(71) 申请人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路 3 0 号

(72) 发明人 K. A. 伦纳德 K. 巴巴伊

J. P. 埃德瓦德斯 K. D. 克雷特

D. A. 库梅 U. 马哈鲁夫

R. 尼斯穆拉 M. 厄班斯基

H. 文卡特桑 A. 王 R. L. 沃林

C. R. 伍德斯 A. 福里伊 X. 薛

T. 米扎德甘 K. L. 加纳梅特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 罗文锋 彭昶

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006. 01)

C07D 413/14(2006. 01)

C07D 401/06(2006. 01)

C07D 409/14(2006. 01)

C07D 413/06(2006. 01)

C07D 417/14(2006. 01)

A61K 31/4709(2006. 01)

A61P 29/00(2006. 01)

权利要求书24页 说明书175页

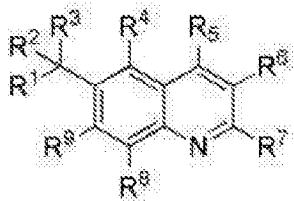
序列表11页

(54) 发明名称

ROR γ t 的苯基连接的喹啉基调节剂

(57) 摘要

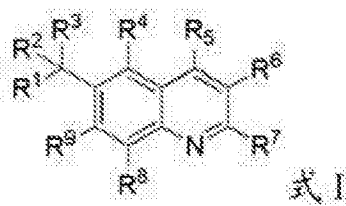
本 发 明 包 括 式 I 的 化 合 物。



其中 :R¹、R²、R³、

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹如说明书中所定义。本发明还包括治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,其中所述综合征、障碍或疾病为类风湿性关节炎或牛皮癣。本发明还包括通过施用治疗有效量的至少一种权利要求 1 所述的化合物而调节哺乳动物中 ROR γ t 活性的方法。

1. 式 I 的化合物及其药学上可接受的盐,



其中:

R^1 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、喹啉基、噌啉基、苯并噁唑基、吲唑基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、呋喃基、苯基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、噻二唑基、噻二唑基或喹啉基; 其中所述吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、喹啉基、噌啉基、苯并噁唑基、吲唑基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基和吡唑基任选地被 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)} \text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)} \text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)} \text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代; 并且任选地被至多两个另外的取代基取代, 所述取代基独立地选自 Cl 、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 和 F ; 并且其中所述三唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基和噁唑基任选地被至多两个取代基取代, 所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基; 并且所述噻二唑基和噻二唑基任选地被 $C_{(1-2)}$ 烷基取代; 并且所述吡啶基、吡啶基 N -氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基任选地被至多三个另外的取代基取代, 所述取代基独立地选自 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)} \text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)} \text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 F 、 Cl 和 $C_{(1-4)}$ 烷基;

R^2 为三唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡唑基、嘧啶基、噻唑基、异噻唑基、 N -乙酰基哌啶基、1- H 哌啶基、 N -Boc-哌啶基、 N - $C_{(1-3)}$ 烷基-哌啶基、噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噻二唑基、噻二唑基或咪唑基; 其中所述咪唑基任选地被至多三个另外的取代基取代, 所述取代基独立地选自 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 、 F 和 Cl ; 并且所述吡啶基、吡啶基 N -氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基任选地被至多三个另外的取代基取代, 所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 或 $C_{(1-2)}$ 烷基; 并且所述三唑基、噁唑基、噻唑基和异噻唑基任选地被至多两个取代基取代, 所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、 F 、 Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基; 并且所述噻二唑基和噻二唑基任选地被 $C_{(1-2)}$ 烷基取代; 并且所述吡唑基任选地被至多三个 CH_3 基团取代;

R^3 为 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ;

R^4 为 H 或 F ;

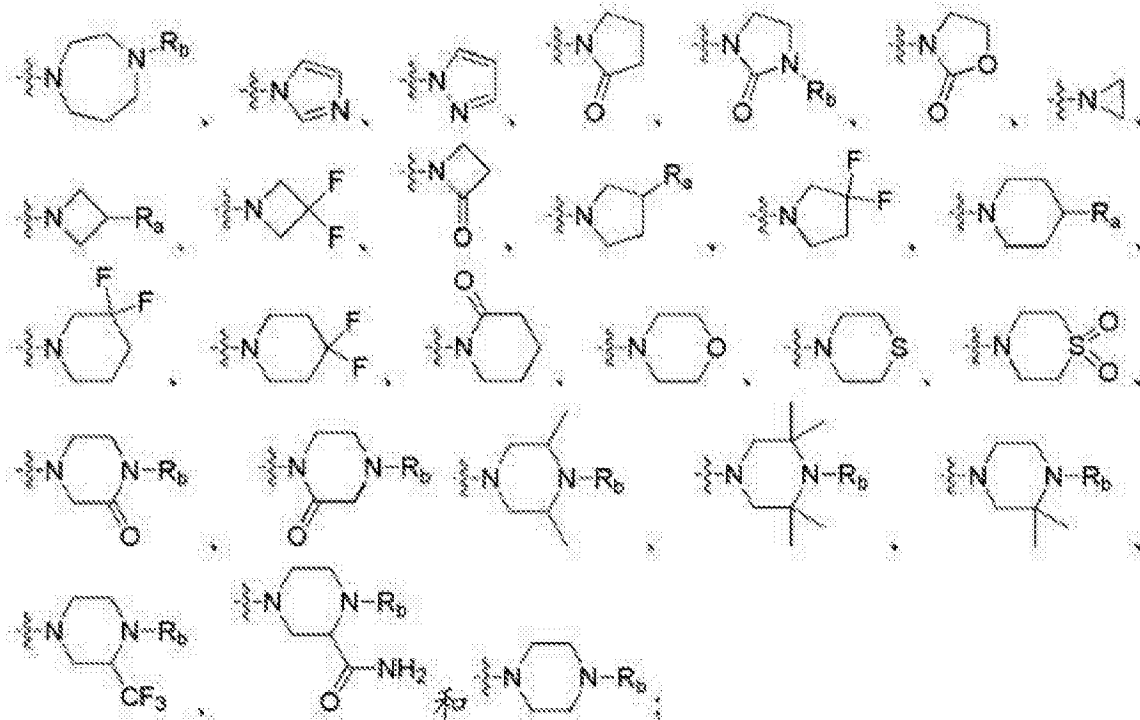
R^5 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 CF_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 OH 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-4)} \text{烷基})$ 、 $N(C_{(1-4)} \text{烷基})_2$ 或 4-羟基-哌啶基;

R^6 为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、二唑基、噁二唑基或苯基，它们中的任一者任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、三唑基、咪唑基、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 NH_2 、 $\text{NHC}_{(1-2)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基) $_2$ 、 SONH_2 、 $\text{SON}(\text{CH}_3)_2$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_{(1-2)}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基) $_2$ 、 SCH_3 、 OCH_2CF_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 OH 和 OCF_3 ；

R^7 为 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 OCF_3 、 OCHF_2 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{CH}_2\text{OC}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{CH}_2\text{NHC}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{NHC}_{(2-3)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}_{(2-4)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{OC}_{(2-4)}$ 烷基 NA^1A^2 、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基任选地被至多三个取代基取代，所述取代基独立地选自 F 、 Cl 、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ；

A^1 为 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 为 H 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基或 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基；或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：



R_a 为 H 、 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 CH_2OH 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 NH_2 、 CH_3 、 F 、 CF_3 、 SO_2CH_3 或 OH ；

R_b 为 H 、 $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{SO}_2\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 CH_2CF_3 、 CH_2 -环丙基、苯基、 CH_2 -苯基或 $\text{C}_{(3-6)}$ 环烷基；

R^8 为 H 、 $\text{C}_{(1-3)}$ 烷基、 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基、 CF_3 、 NH_2 、 NHCH_3 、 $-\text{CN}$ 或 F ；

R^9 为 H 或 F ；

前提条件是权利要求不包括(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(咪唑-2-基)(苯基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯

基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物及其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、苯基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、苯并噁唑基或喹啉基;其中所述哌啶基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噁唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或喹啉基任选地被 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代;并且任选地被至多两个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、-CN 和 F;并且其中所述三唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基和噻唑基任选地被至多两个取代基取代,所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基;并且所述吡啶基和吡啶基 *N*-氧化物任选地被至多三个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-4)}$ 烷基;

R^2 为 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、1-甲基吡啶基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、*N*-乙酰基哌啶基、1-*H*-哌啶基、*N*-Boc-哌啶基、*N*- $C_{(1-3)}$ 烷基-哌啶基、噻唑基、哒嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑基;其中所述 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑基任选地被至多两个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、-CN、F 和 Cl;并且所述吡啶基和吡啶基 *N*-氧化物任选地被至多三个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基;并且所述噻唑基、噁唑基和异噁唑基任选地被至多两个取代基取代,所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基;并且所述 1-甲基吡啶基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代;

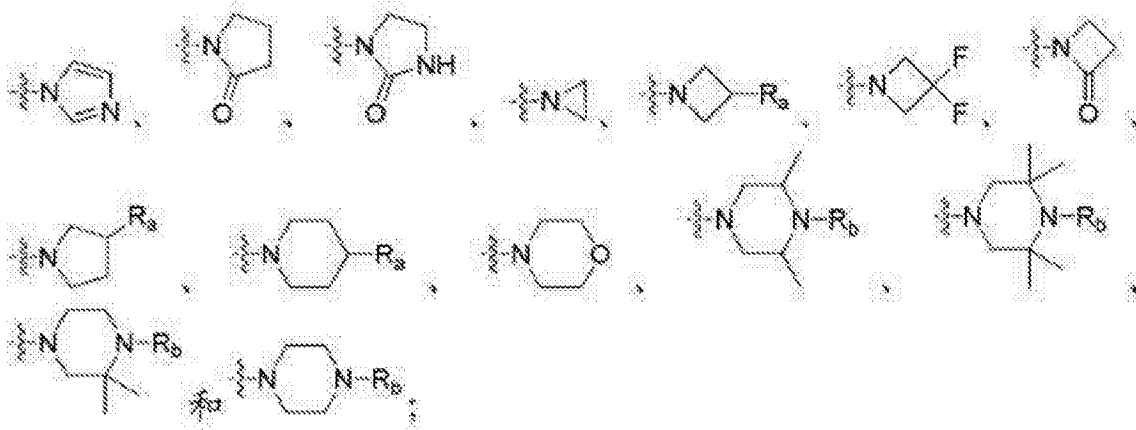
R^6 为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基或苯基,它们中的任一者任选地被 -CN、 CH_3 、 $OC_{(1-4)}$

烷基、 $N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $SONH_2$ 、 $SON(CH_3)_2$ 、 OCH_2CF_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 或 OCF_3 取代；

R^7 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CF_3 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 $CH_2NA^1A^2$ 、 $CH_2OC_{(2-3)}\text{烷基}$ 、 NA^1A^2 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ 、 $N(CH_3)C_{(2-4)}\text{烷基}$ 、 NA^1A^2 、 $OC_{(2-4)}\text{烷基}$ 、 NA^1A^2 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $OCH_2-(1\text{-甲基})\text{-咪唑-2-基}$ 、 呋喃基 、 吡唑基 、 咪唑基 、 吡啶基 、 哒嗪基 、 吡嗪基 或 嘧啶基 ；其中所述咪唑基或吡唑基任选地被一个 CH_3 基团取代；

A^1 为 H 或 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ ；

A^2 为 H 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 OH 、 $C(O)C_{(1-4)}\text{烷基}$ 或 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ ；或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：



R_a 为 H 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CH_2OH 、 $NH(CH_3)$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 NH_2 、 CH_3 、 F 或 OH ；

R_b 为 H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $C(O)C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $SO_2C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $CH_2CH_2CF_3$ 、 CH_2CF_3 、 $CH_2\text{-环丙基}$ 、 苯基 、 $CH_2\text{-苯基}$ 或 $C_{(3-6)}\text{环烷基}$ ；

R^8 为 H 、 CH_3 、 OCH_3 或 F 。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物及其药学上可接受的盐，其中：

R^1 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、苯基、 噻唑基 、 异噻唑基 、 噻吩基 、 苯并噻唑基 或 喹啉基 ；其中所述哌啶基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噻唑基和吡唑基任选地被 $C(O)C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；并且任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 Cl 、 OCH_3 和 CH_3 ；并且其中所述三唑基、 噻唑基 、 异噻唑基 和 噻吩基 任选地被一个或两个 CH_3 基团取代；

R^2 为 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、1-甲基吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、 噻唑基 、 异噻唑基 、 N -乙酰基哌啶基、1- H -哌啶基、 N -Boc-哌啶基、 N - $C_{(1-2)}\text{烷基}$ -哌啶基、噁唑基、哒嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 1- $C_{(1-2)}\text{烷基}$ 咪唑基；其中所述 1- $C_{(1-2)}\text{烷基}$ 咪唑基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团或一个选自 SCH_3 和 Cl 的取代基取代；并且所述吡啶基和吡啶基 N -氧化物任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 和 CH_3 ；并且所述噁唑基、 噻唑基 和 异噻唑基 任选地被至多两个 CH_3 基团取代；并且所述 1-甲基吡唑基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代；

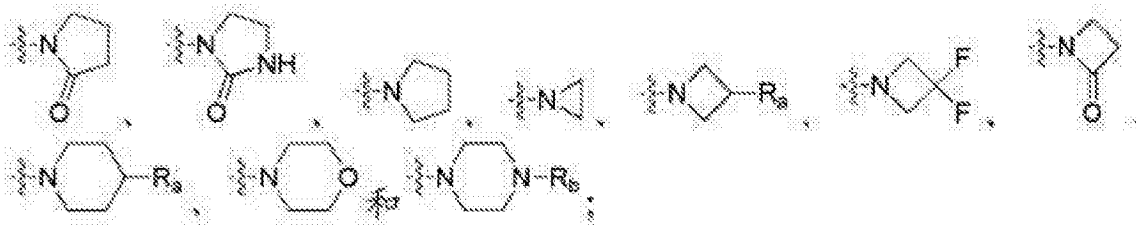
R^6 为吡啶基或苯基，它们中的任一者任选地被 $-CN$ 、 CH_3 、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $SONH_2$ 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 或 OCF_3 取代；

R^7 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CF_3 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $C(O)$

NA¹A²、N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基 NA¹A²、OC₍₂₋₄₎烷基 NA¹A²、OC₍₁₋₄₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基；其中所述咪唑基或吡唑基任选地被一个 CH₃基团取代；

A¹为 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A²为 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或者 A¹和 A²可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：



R_a为 H、F、OC₍₁₋₄₎烷基或 OH；

R_b为 C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CH₃或苯基；

前提条件是权利要求不包括 (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(咪唑-2-基)(苯基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物及其药学上可接受的盐，其中：

R¹为吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、苯基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基或喹啉基；其中所述哌啶基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噻唑基和吡唑基任选地被 SO₂CH₃、C(O)CH₃、C(O)NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、Cl、F、-CN、OCH₃、N(CH₃)₂、-(CH₂)₃OCH₃、SCH₃、OH、CO₂H、CO₂C(CH₃)₃或 OCH₂OCH₃取代；并且任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 Cl、OCH₃和 CH₃；并且其中所述三唑基、噻唑基、异噻唑基和噻吩基任选地被一

个或两个 CH_3 基团取代；

R^2 为 1- 甲基 -1, 2, 3- 三唑基、吡啶基、吡啶基 - *N*- 氧化物、1- 甲基吡啶 -4- 基、嘧啶 -5- 基、哒嗪基、吡嗪 -2- 基、异噻唑基、*N*- 乙酰基哌啶基、1-*H*- 哌啶基、*N*-Boc- 哌啶基、*N*- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基 - 哌啶基、噁唑 -5- 基、1-(3- 甲氧基丙基) - 咪唑 -5- 基或 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑 -5- 基；其中所述 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑 -5- 基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团或一个选自 SCH_3 和 Cl 的取代基取代；并且所述吡啶基和吡啶基 - *N*- 氧化物任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 和 CH_3 ；并且所述噁唑 -5- 基和所述异噻唑基任选地被至多两个 CH_3 基团取代；并且所述 1- 甲基吡啶 -4- 基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代；

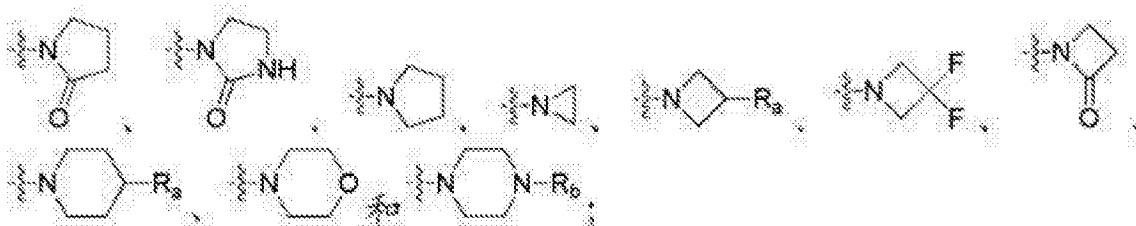
R^5 为 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基、 OH 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基) $_2$ 或 4- 羟基 - 哌啶基；

R^6 为吡啶基或苯基，它们中的任一者任选地被 Cl 、 F 、 CF_3 、 SO_2CH_3 、 $-\text{CN}$ 或 OCF_3 取代；

R^7 为 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 OCH_2CF_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NA}^1\text{A}^2$ 、 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基、 OCH_2 -(1- 甲基) - 咪唑 -2- 基、咪唑 -2- 基、呋喃 -2- 基、吡啶 -4- 基、吡啶 -3- 基或嘧啶 -5- 基；其中所述咪唑基或吡啶基任选地被一个 CH_3 基团取代；

A^1 为 H 或 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 为 H 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 $\text{OC}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{(1-2)}$ 烷基、 OCH_3 ；或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：



R_a 为 H 、 F 、 OCH_3 或 OH ；

R_b 为 CH_3 或苯基；

前提条件是权利要求不包括 (4- 氯 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) (吡啶 -3- 基) 甲胺、(4- 氯苯基) (2, 4- 二氯 -3-(2- 氯苯基) 喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -2- 基) 甲醇、(4- 氯 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) (吡啶 -4- 基) 甲胺、(4- 氯苯基) (3-(2, 6- 二氯苯基) 喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲醇、(4- 氯 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (2-(二甲基氨基) 吡啶 -4- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -2- 基) 甲醇、4-(2-((4- 氯 -6-((4- 氯苯基) (羟基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲基) -3- 苯基喹啉 -2- 基) 氧基) 乙基) 硫代吗啉 1, 1- 二氧化物、1-(2-((4- 氯 -6-((4- 氯苯基) (羟基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲基) -3- 苯基喹啉 -2- 基) 氧基) 乙基) 吡咯烷 -2- 酮、(2- 氯 -4-(二甲基氨基) -3- 苯基喹啉 -6- 基) (吡啶 -2- 基) (吡啶 -4- 基) 甲醇、(4- 氯 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (2- 氟吡啶 -4- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -2- 基) 甲醇、(4- 氯 -2-(1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -4- 基) -3- 苯基喹啉 -6- 基) (4- 氯苯基) (吡啶 -3- 基) 甲醇、(2, 4- 二氯 -3- 苯基喹啉 -6- 基) 二 (吡啶 -2- 基) 甲醇、6-((3- 氯苯基) (羟基) (2-(三氟甲基) 吡啶 -4- 基) 甲基) -3- 苯基喹啉 -2- 甲腈、(2, 4- 二氯 -8- 甲基 -3- 苯

基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性OD柱上纯化时)。

5. 根据权利要求4所述的化合物及其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为吡咯基、三唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、苯基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡唑基或喹啉基;其中所述哌啶基、吡啶基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噻唑基和吡唑基任选地被C(O)CH₃、C(O)NH₂、CH₃、CH₂CH₃、CF₃、Cl、F、-CN、OCH₃、N(CH₃)₂、-(CH₂)₃OCH₃、SCH₃、OH、CO₂H、CO₂C(CH₃)₃或OCH₂OCH₃取代;并且任选地被至多两个另外的CH₃基团或一个另外的氯基团取代;并且其中所述三唑基、异噻唑基和噻唑基任选地被一个或两个CH₃基团取代;

R^2 为1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、1-甲基咪唑-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪基、吡嗪-2-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、*N*-乙酰基哌啶-3-基、*N*-乙酰基哌啶-4-基、1-*H*-哌啶-3-基、1-*H*-哌啶-4-基、*N*-Boc-哌啶-3-基、*N*-Boc-哌啶-4-基、*N*-C₍₁₋₂₎烷基-哌啶-3-基、*N*-C₍₁₋₂₎烷基-哌啶-4-基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基或1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑-5-基;其中所述1-C₍₁₋₂₎烷基咪唑-5-基任选地被至多两个另外的CH₃基团或一个选自SCH₃和Cl的取代基取代;并且所述吡啶基任选地被至多两个取代基取代,所述取代基选自C(O)NH₂、-CN、OCH₃、CF₃、Cl和CH₃;并且所述噻唑-5-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基任选地被至多两个CH₃基团取代;并且所述1-甲基咪唑-4-基任选地被至多两个另外的CH₃基团取代;

R^6 为吡啶基或苯基,其中所述苯基任选地被Cl、F、CF₃、SO₂CH₃或OCF₃取代;

R^7 为H、Cl、-CN、C₍₁₋₃₎烷基、OCH₂CF₃、OCH₂CH₂OCH₃、CF₃、SCH₃、NA¹A²、N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂、OCH₂CH₂NH₂、OCH₂CH₂-*N*-吡丙啶基、OCH₂CH₂NHC(O)CH₃、OC₍₁₋₃₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、吡啶-3-基或嘧啶-5-基;

A^1 为H或C₍₁₋₄₎烷基;

A^2 为H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基OH、C(O)C₍₁₋₂₎烷基或OCH₃;或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环,所述环选自:



R_a 为H、OCH₃或OH;

R_b 为CH₃或苯基;

R_8 为H、CH₃或F;

前提条件是权利要求不包括(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)

甲醇、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性OD柱上纯化时)。

6. 根据权利要求5所述的化合物及其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为吡咯基、三唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、苯基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基或喹啉基;其中所述哌啶基、吡啶基、苯基、噻吩基和苯并噻唑基任选地被C(O)CH₃、CH₃、CF₃、Cl、F、OCH₃、N(CH₃)₂、OH或OCH₂OCH₃取代;并且任选地被CH₃取代;并且其中所述三唑基、咪唑基、异噻唑基和噻唑基任选地被一个或两个CH₃基团取代;

R^5 为H、Cl、-CN、CF₃、OC₍₁₋₃₎烷基、OH、C₍₁₋₄₎烷基、NH(CH₃)、N(C₍₁₋₂₎烷基)₂或4-羟基-哌啶基;

R^6 为苯基或吡啶基,其中所述苯基任选地被Cl、F或OCF₃取代;

R^7 为H、Cl、-CN、C₍₁₋₂₎烷基、CF₃、NA¹A²、N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂、OC₍₁₋₃₎烷基、吡啶-3-基或嘧啶-5-基;

A^1 为C₍₁₋₂₎烷基;

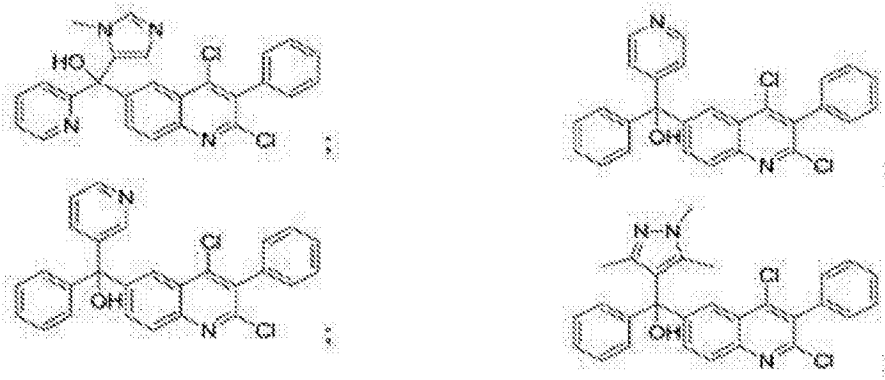
A^2 为C₍₁₋₄₎烷基或CH₂CH₂OCH₃;或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环,所述环选自:

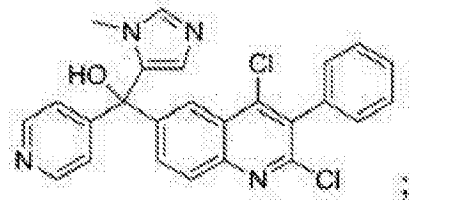
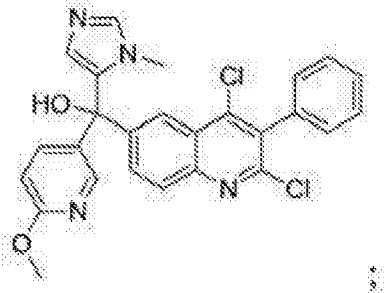
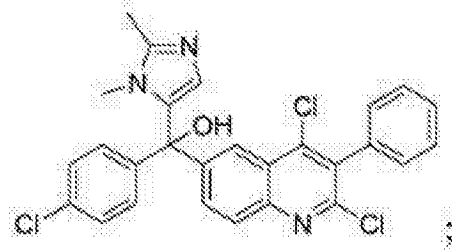
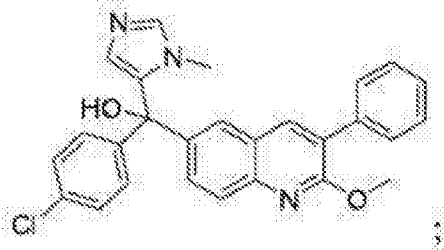
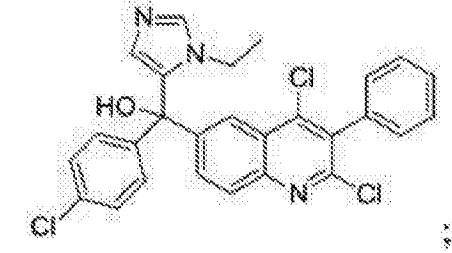
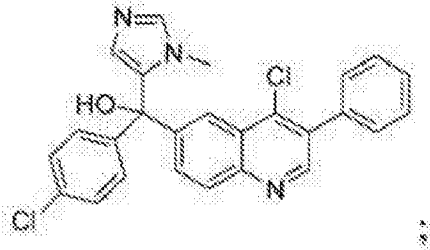
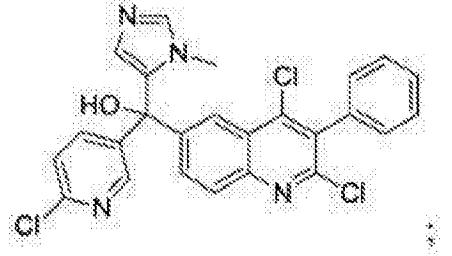
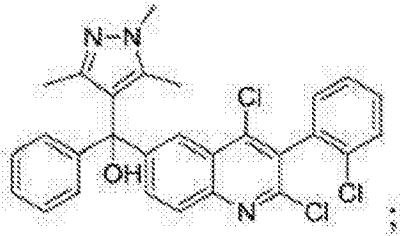
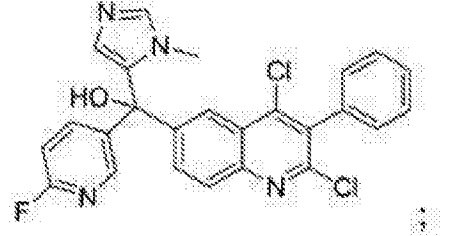
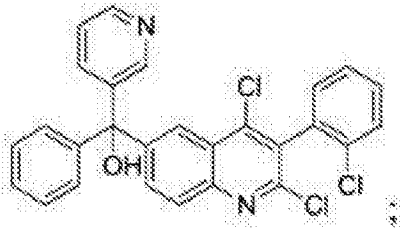
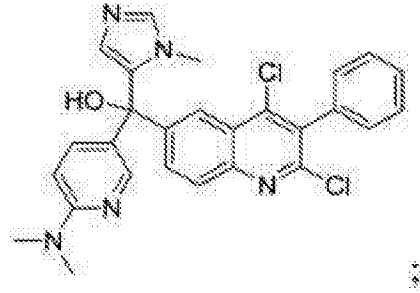
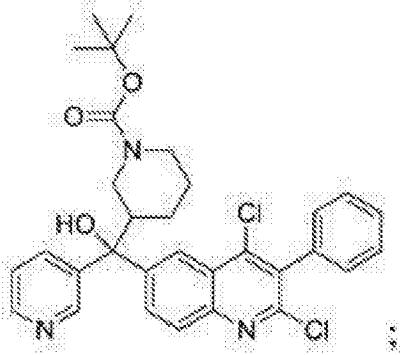


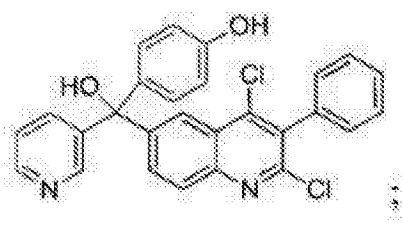
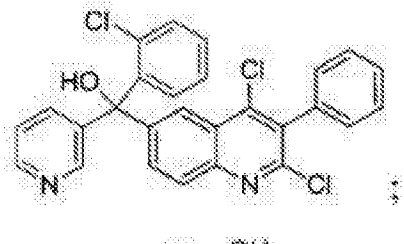
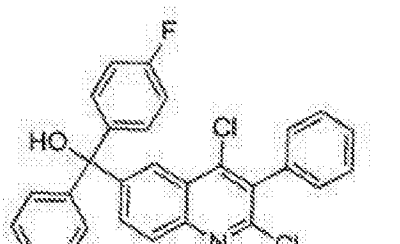
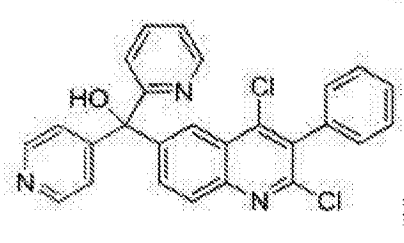
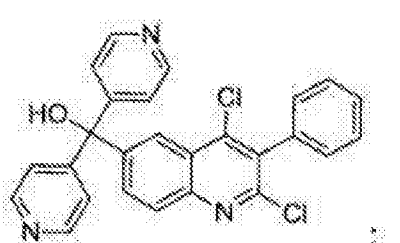
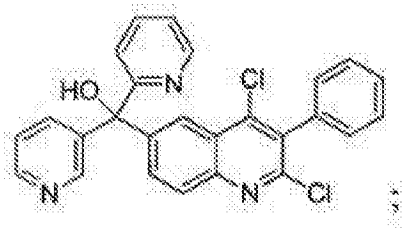
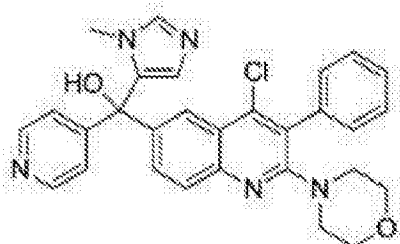
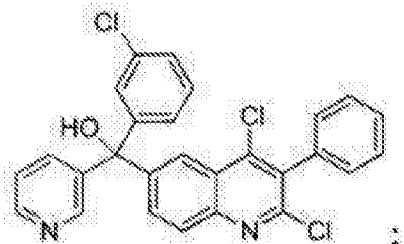
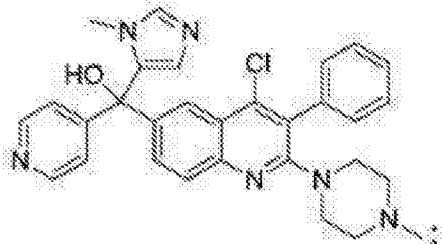
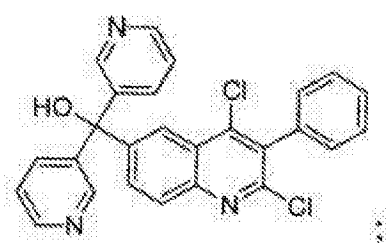
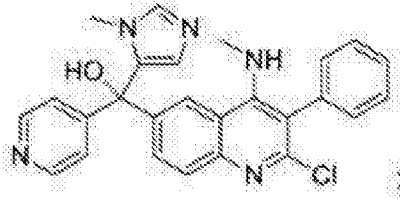
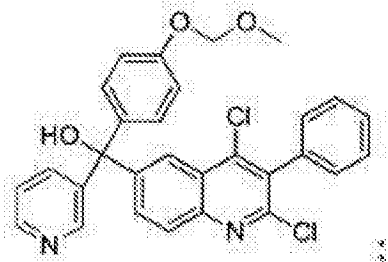
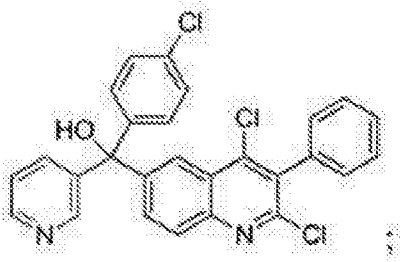
R_a 为OCH₃或OH;

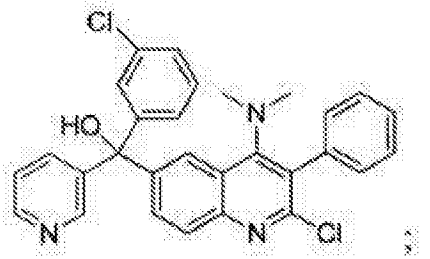
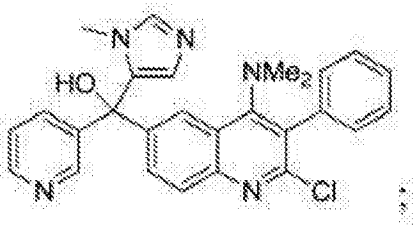
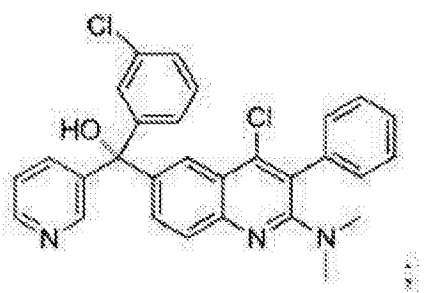
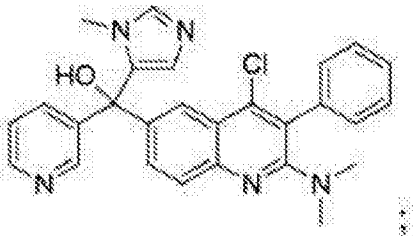
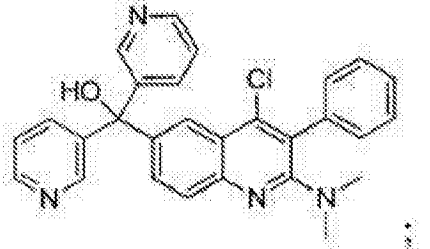
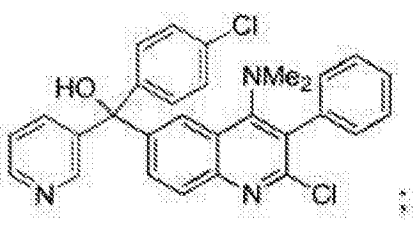
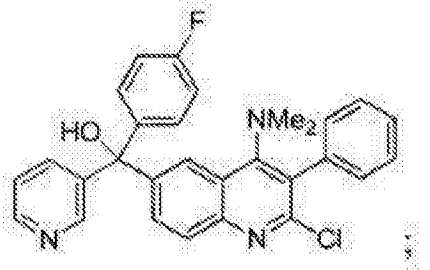
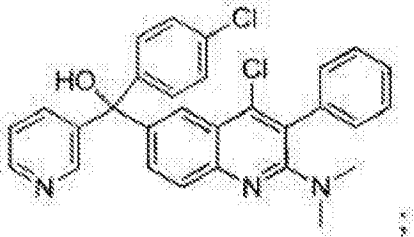
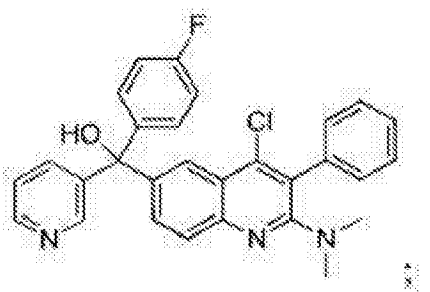
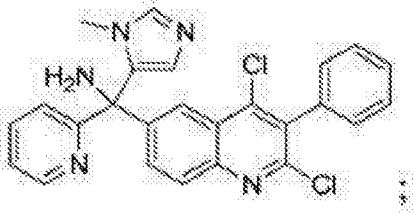
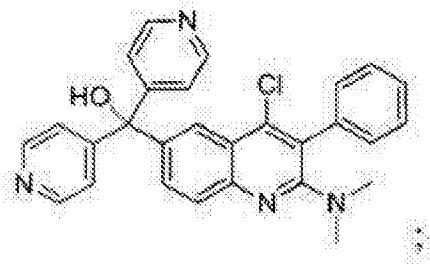
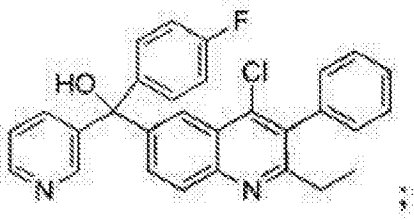
R_b 为CH₃或苯基。

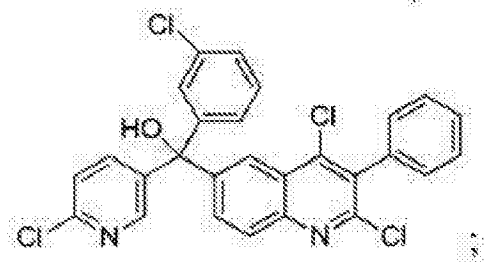
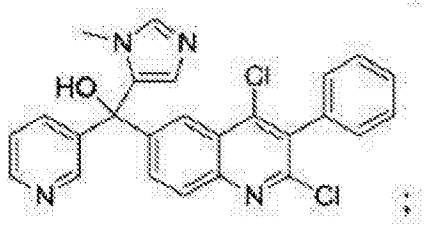
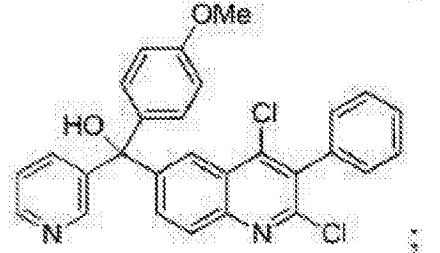
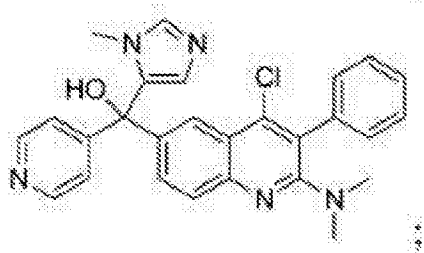
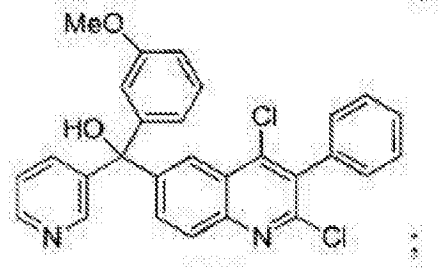
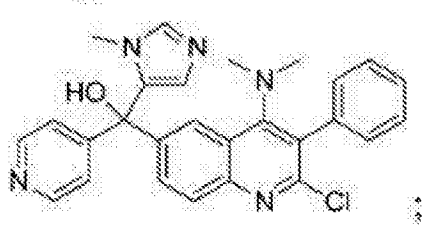
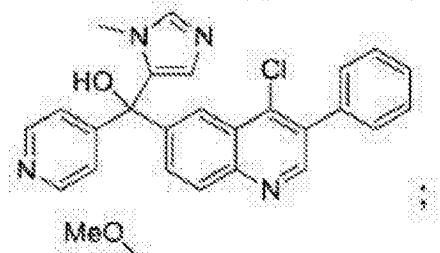
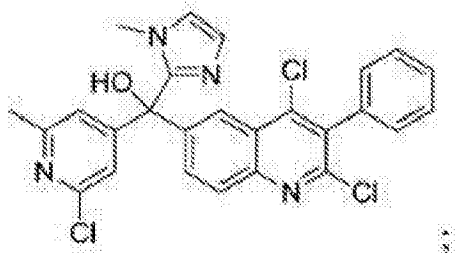
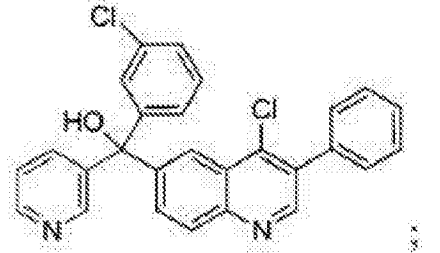
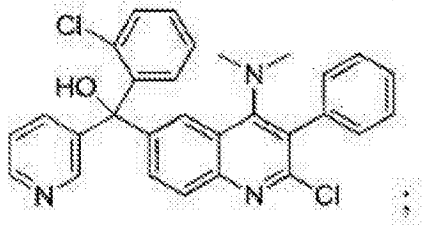
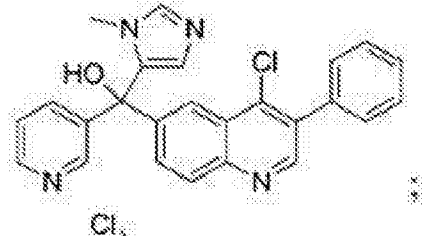
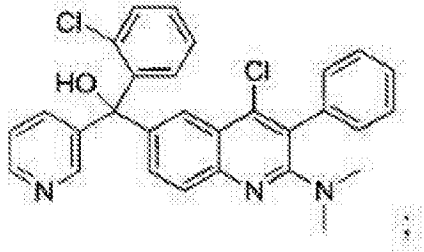
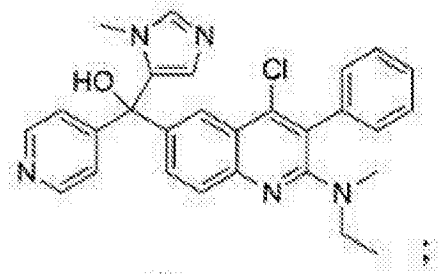
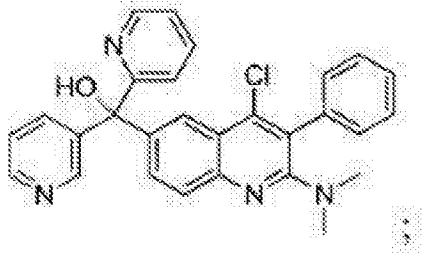
7. 根据权利要求1所述的化合物及其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

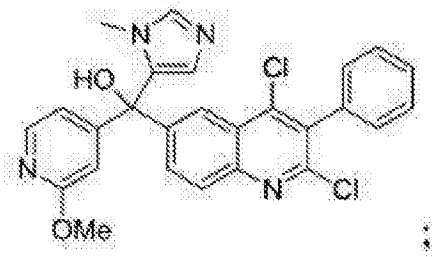
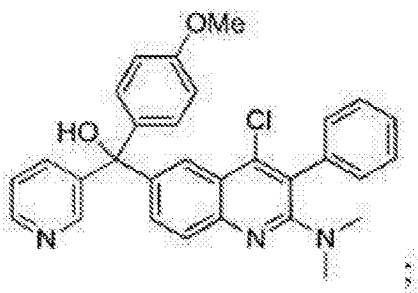
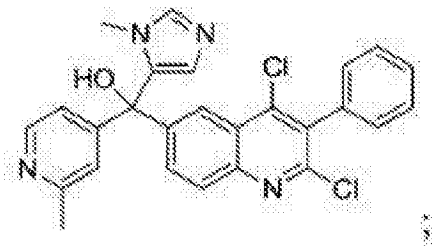
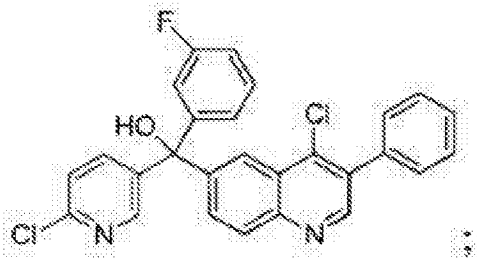
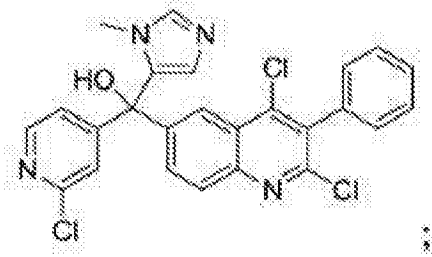
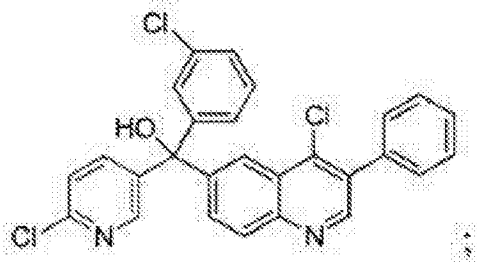
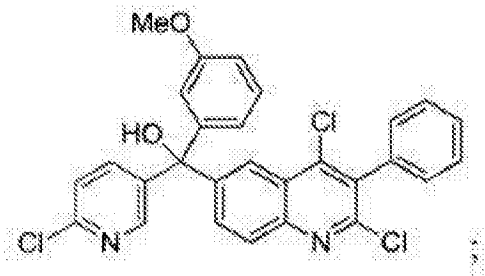
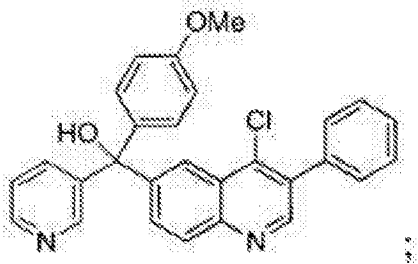
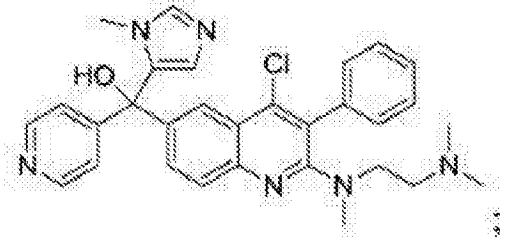
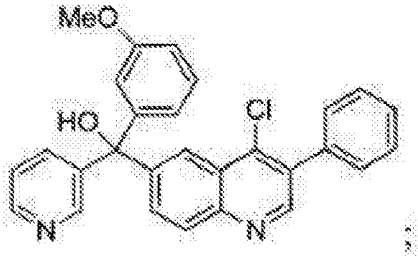
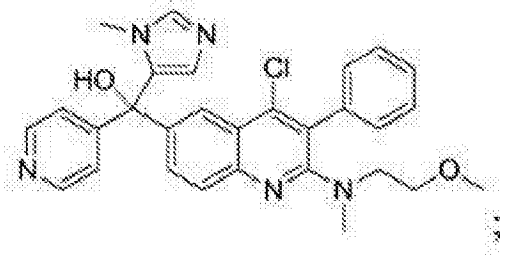
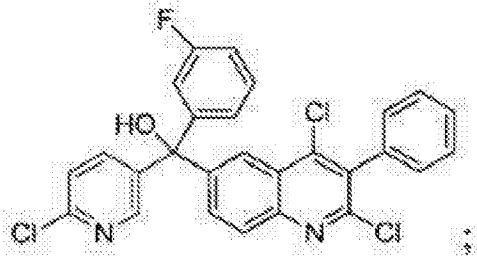


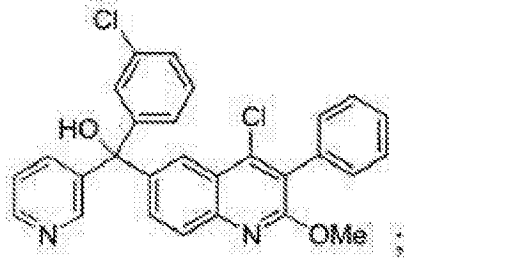
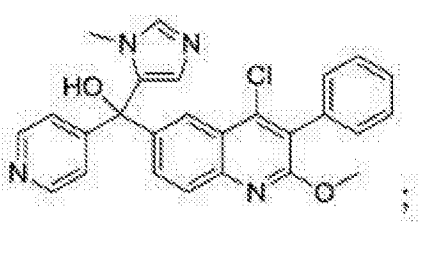
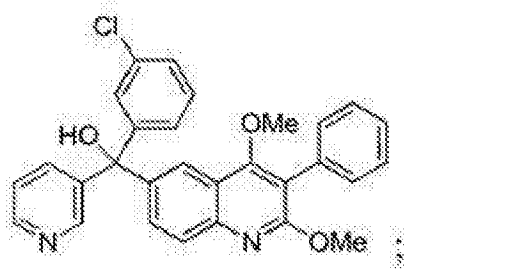
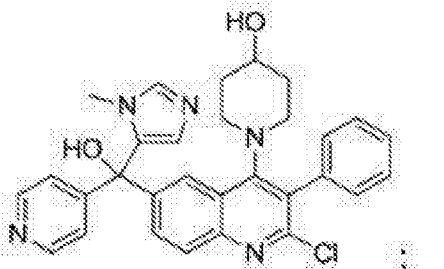
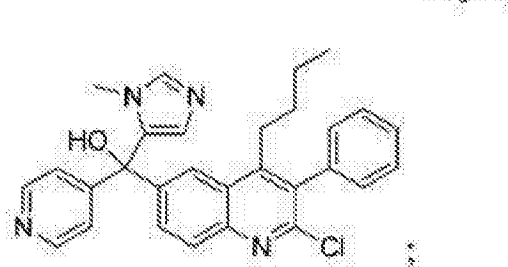
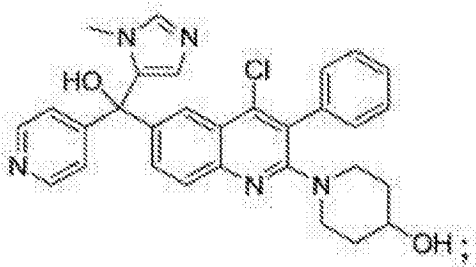
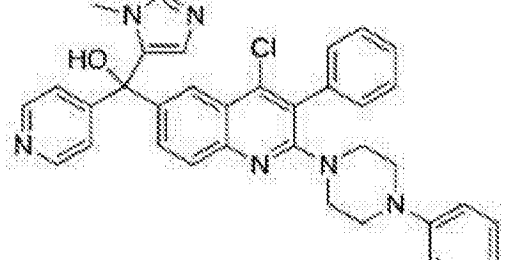
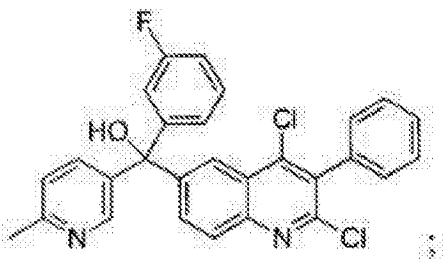
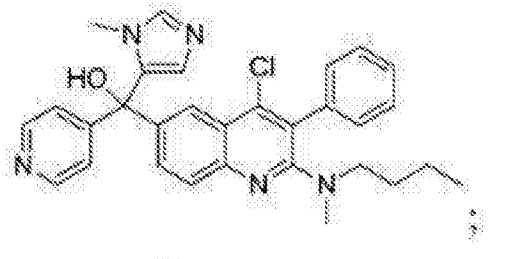
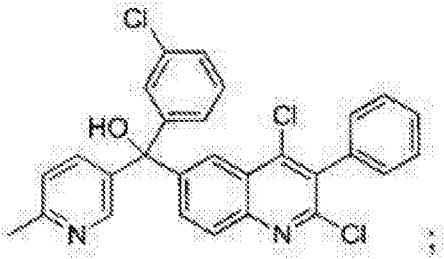
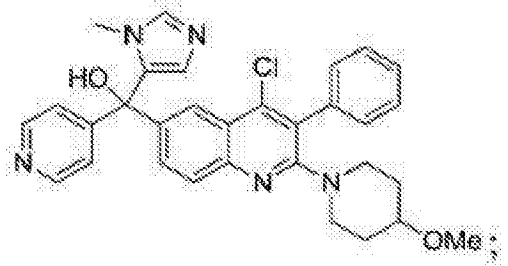
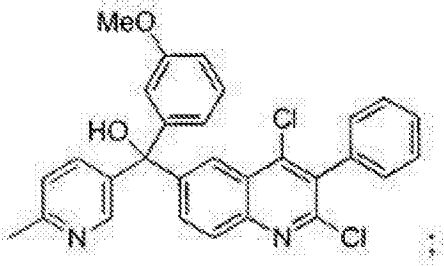


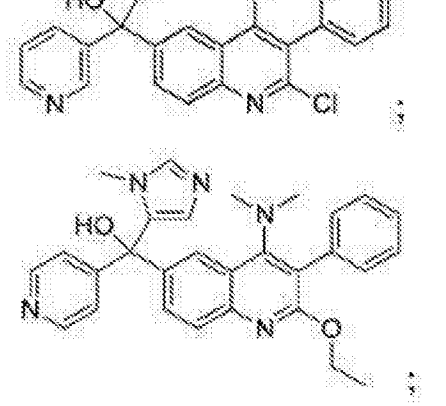
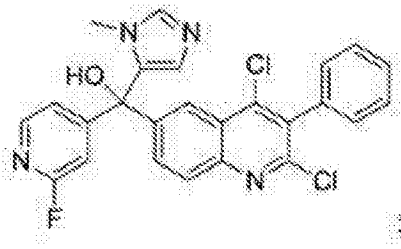
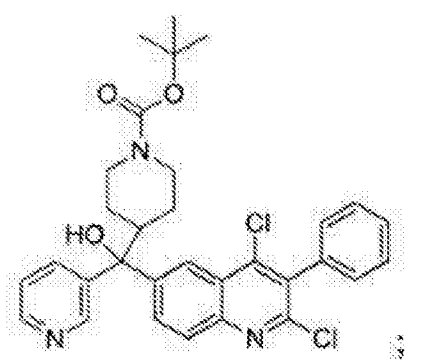
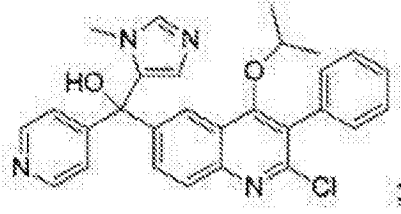
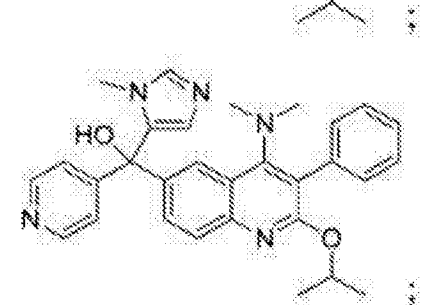
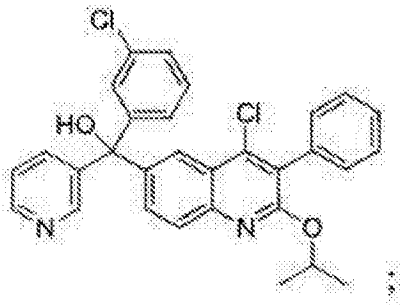
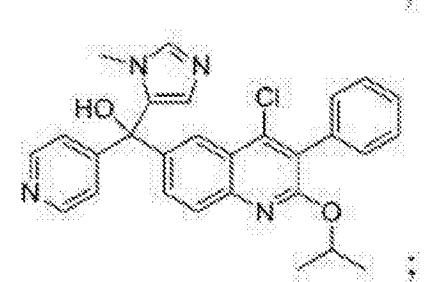
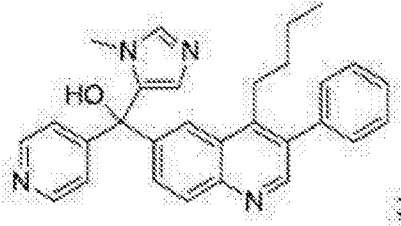
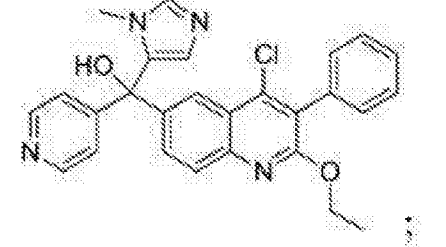
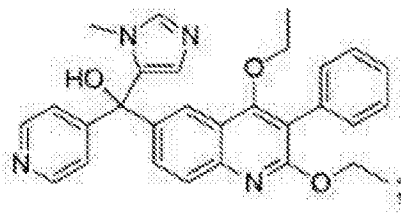
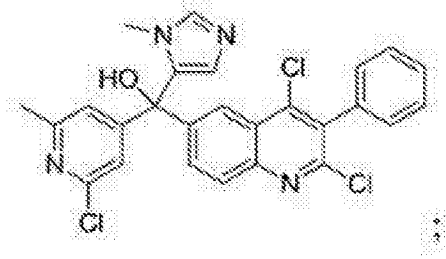
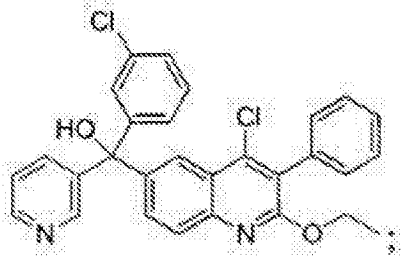


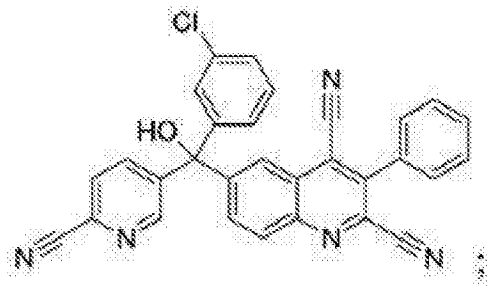
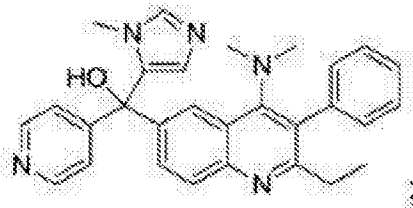
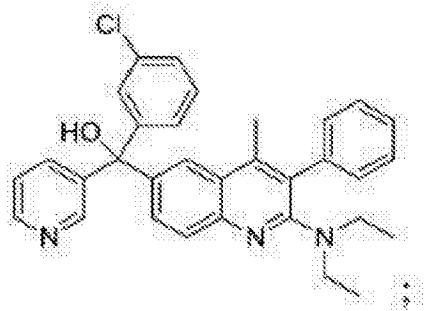
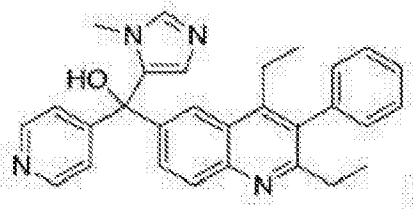
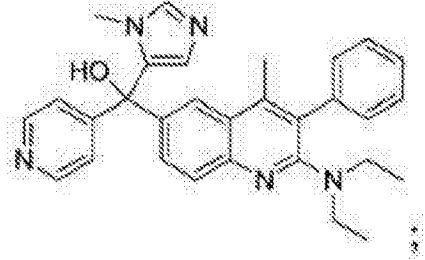
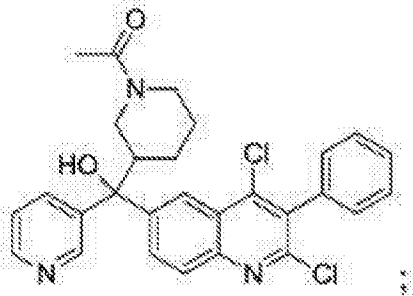
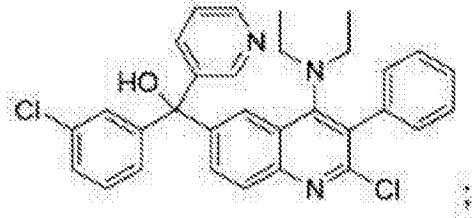
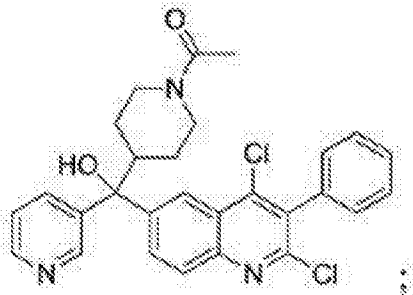
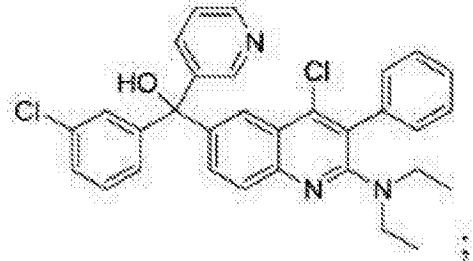
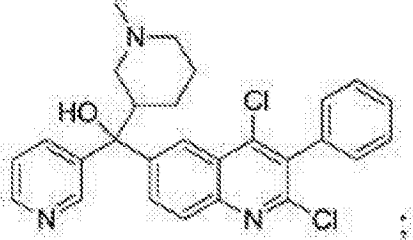
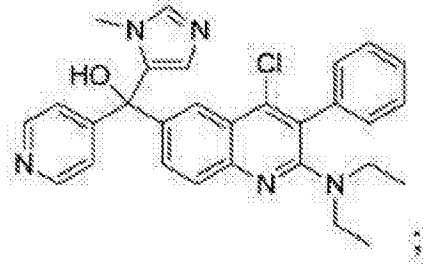
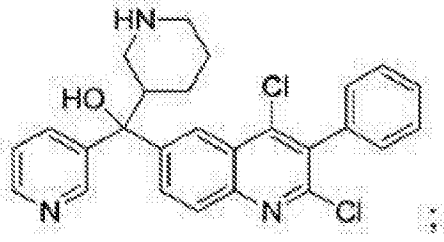


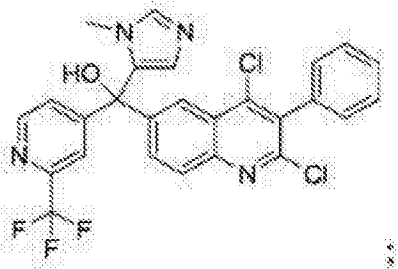
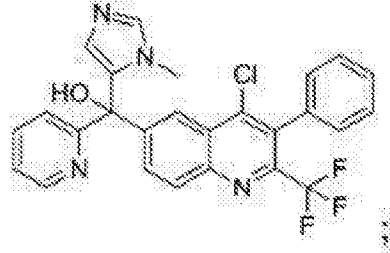
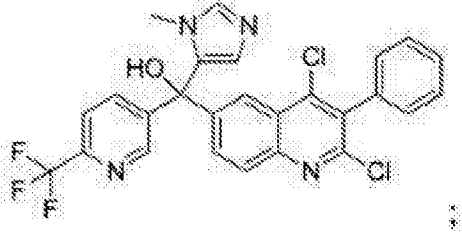
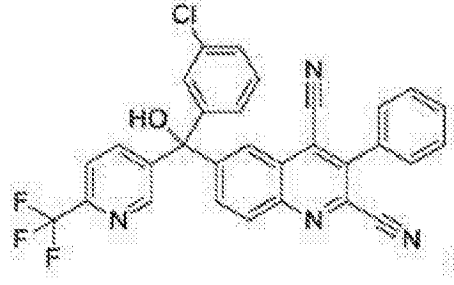
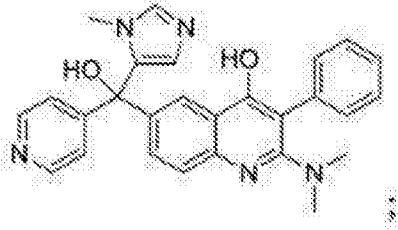
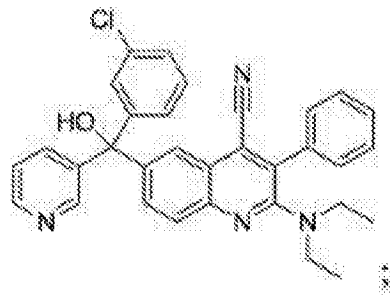
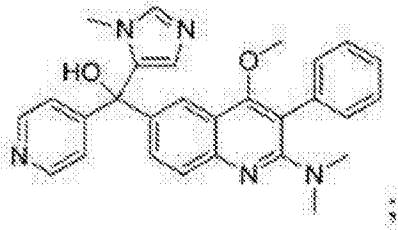
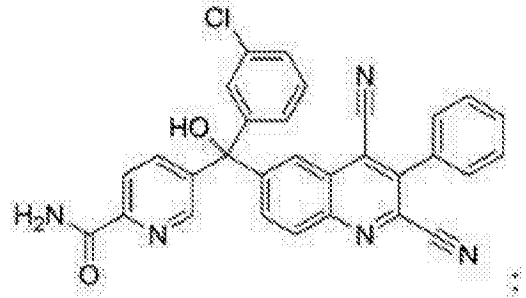
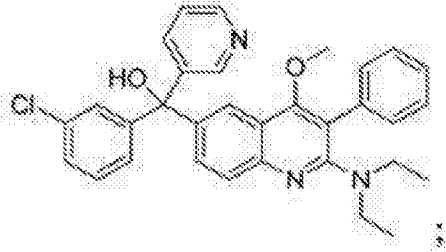
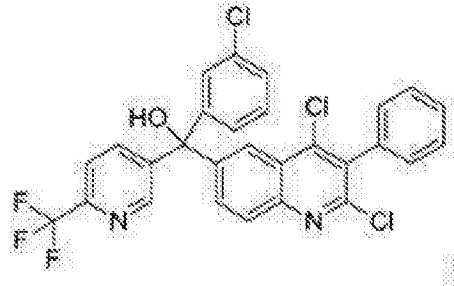
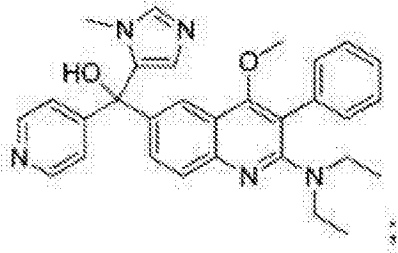


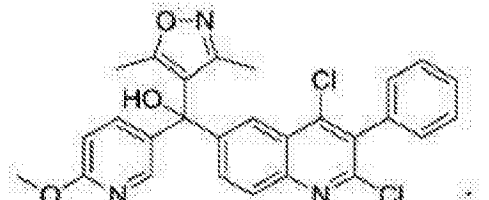
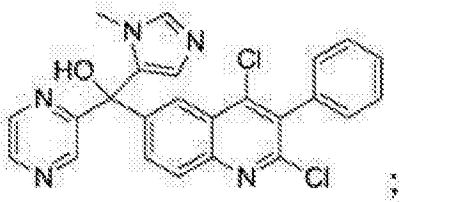
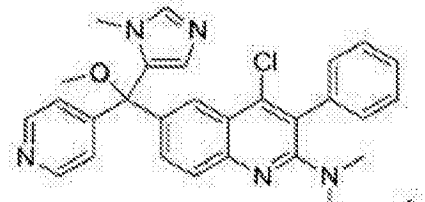
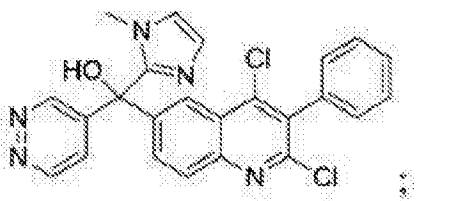
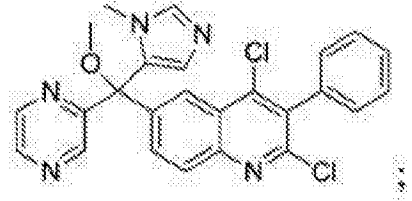
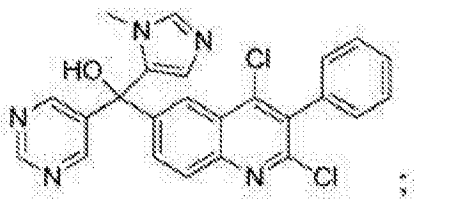
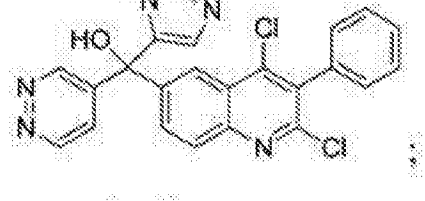
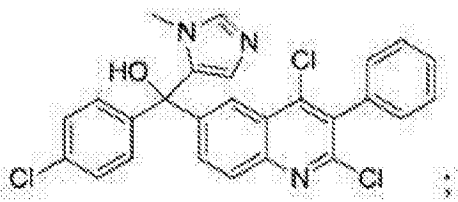
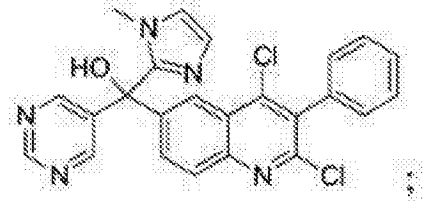
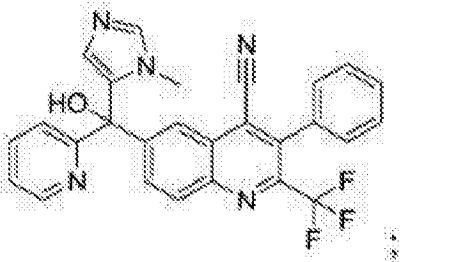
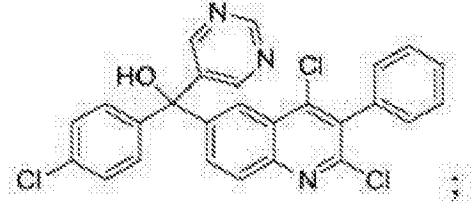
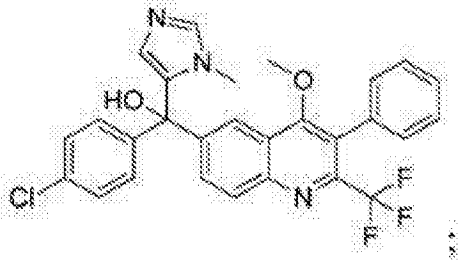
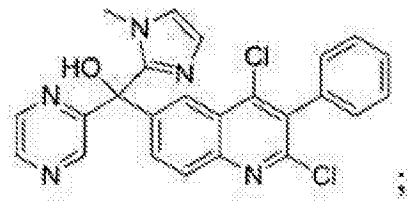
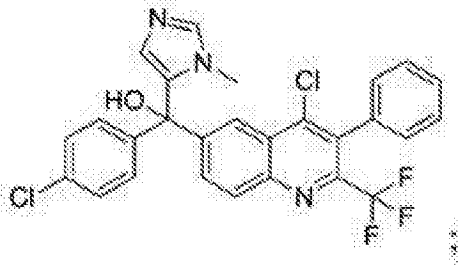


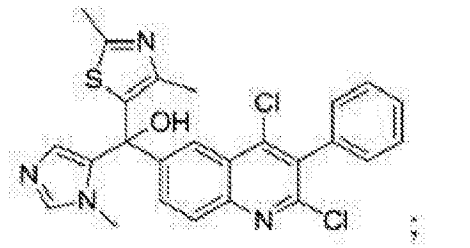
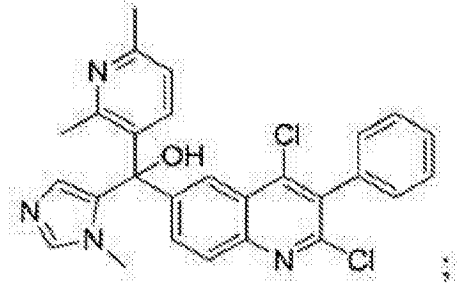
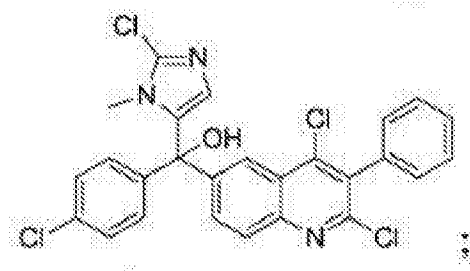
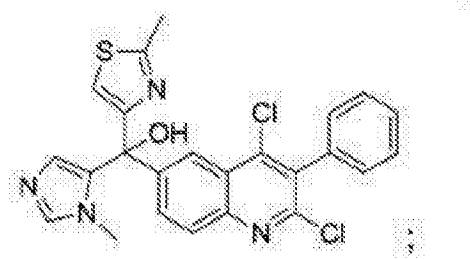
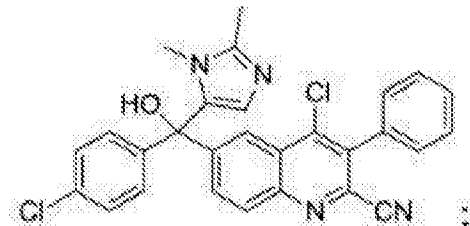
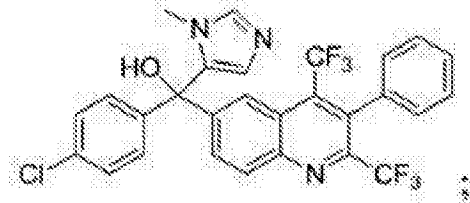
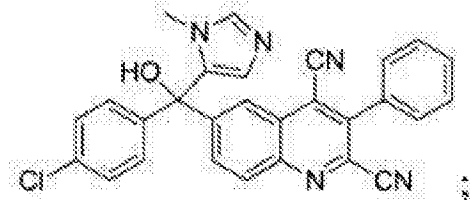
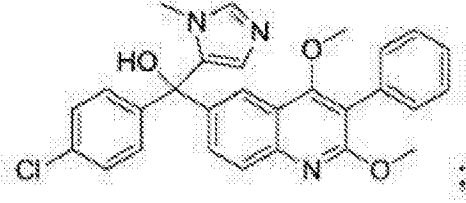
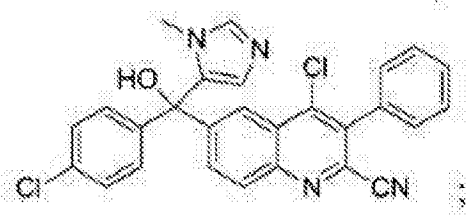
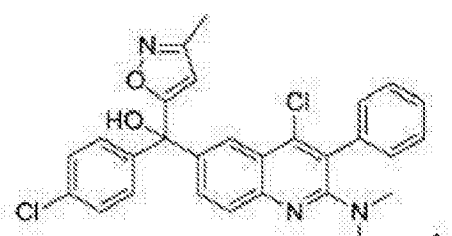
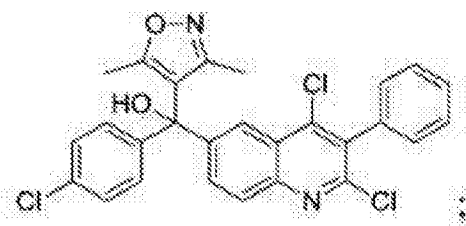
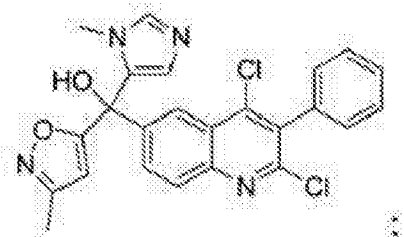
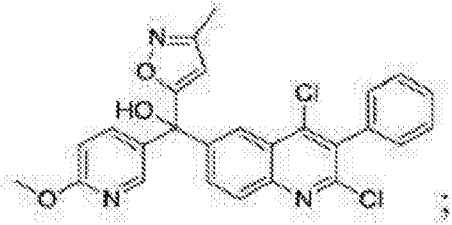
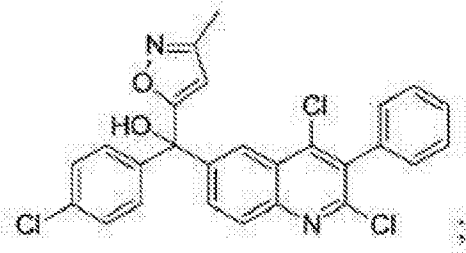


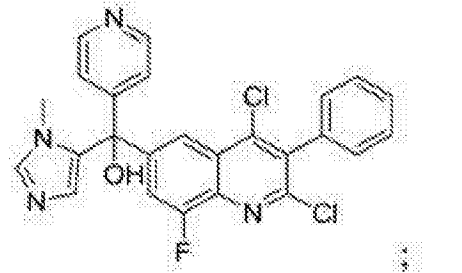
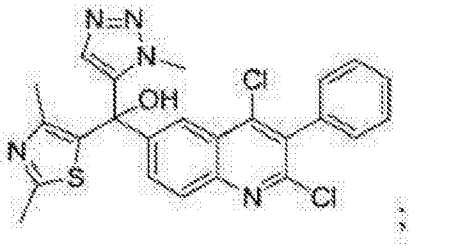
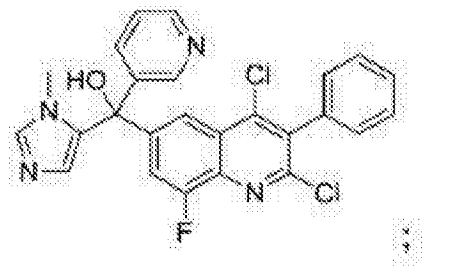
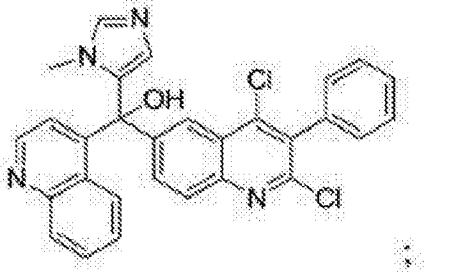
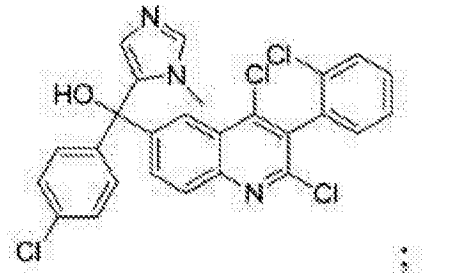
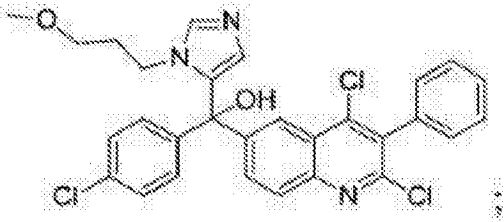
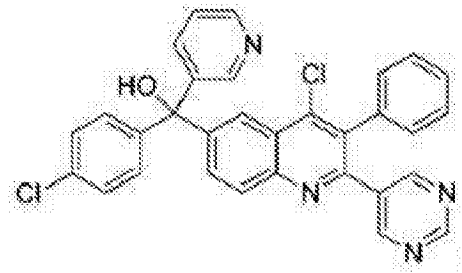
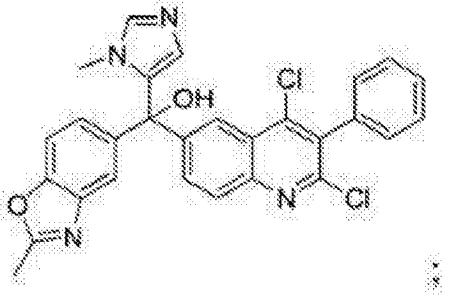
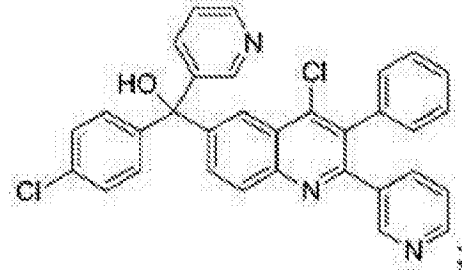
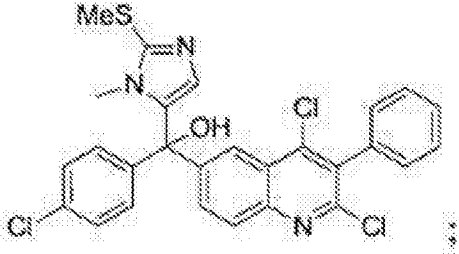
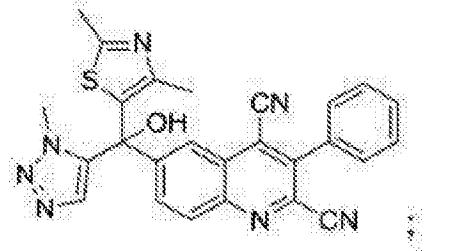
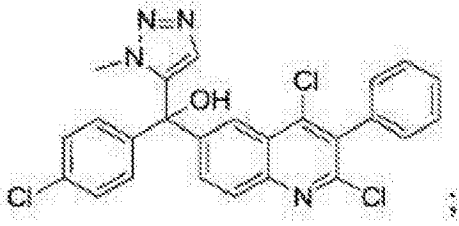


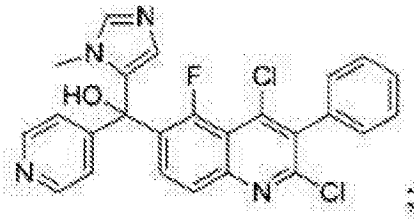
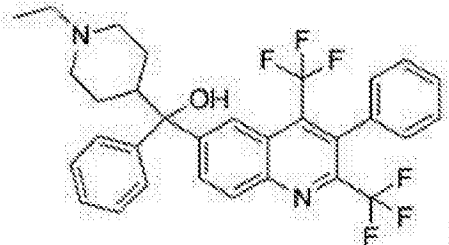
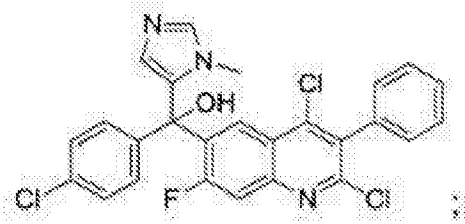
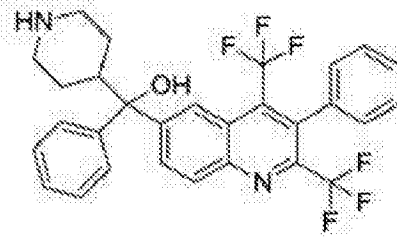
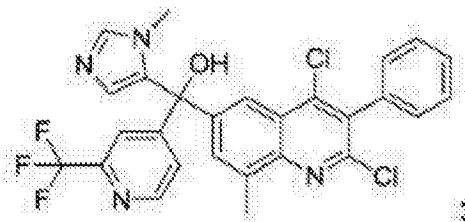
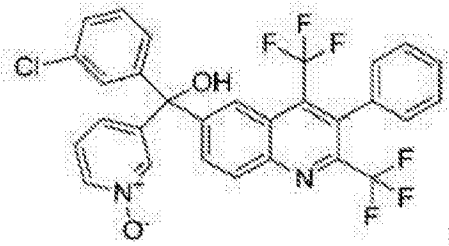
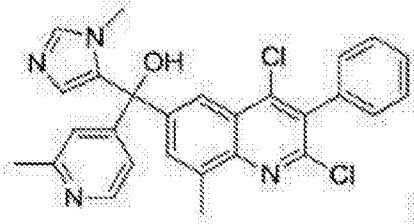
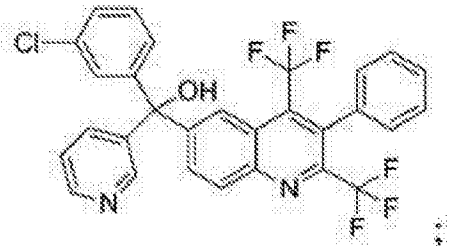
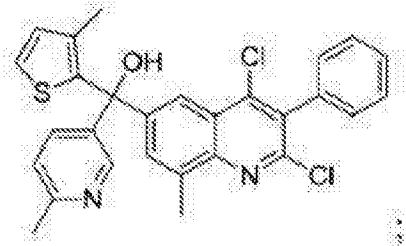
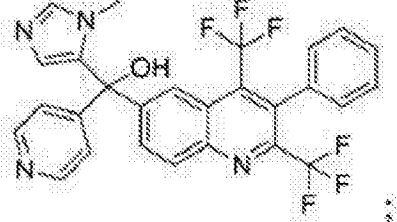
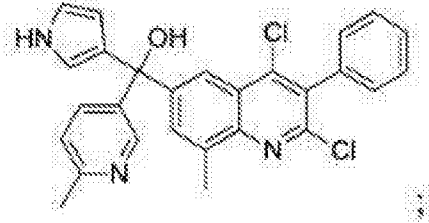
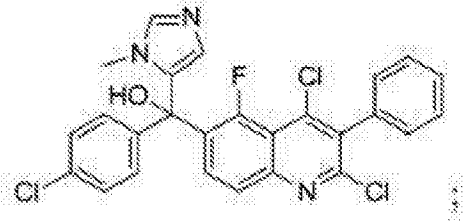
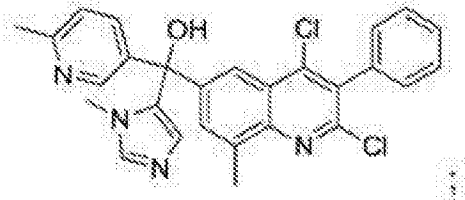


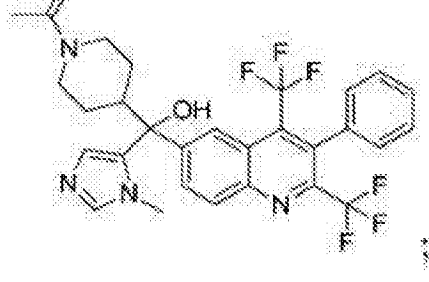
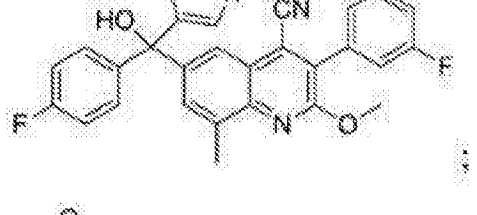
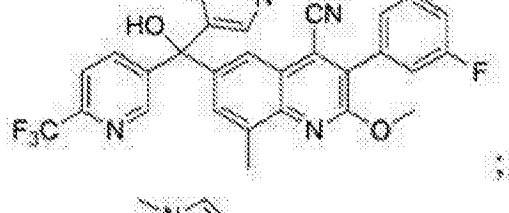
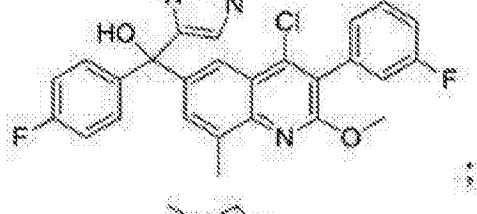
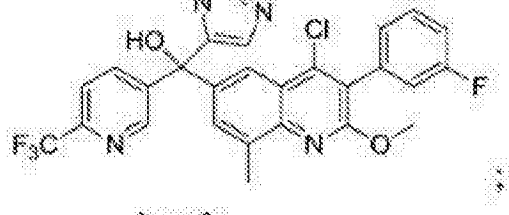
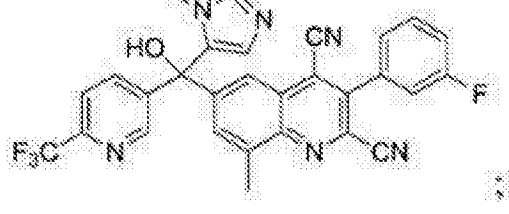
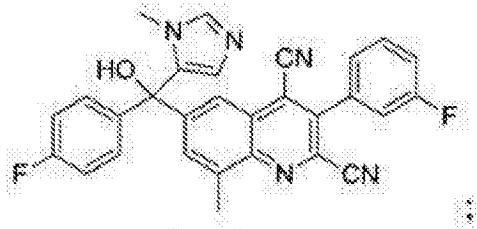
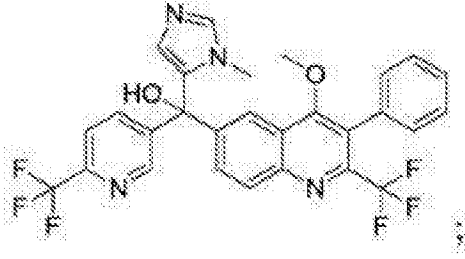
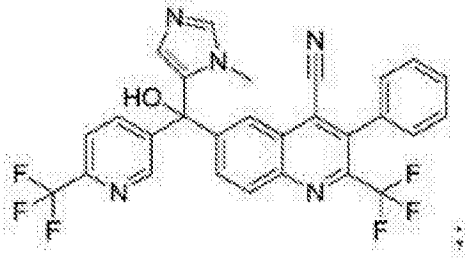
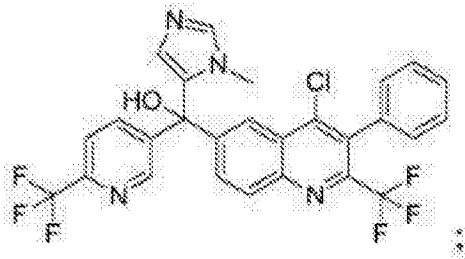
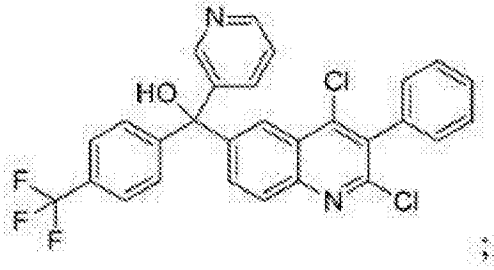
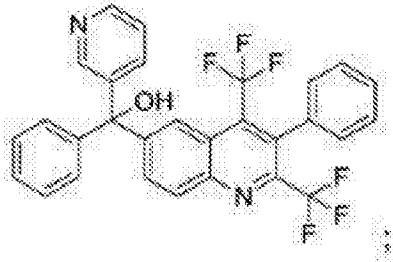
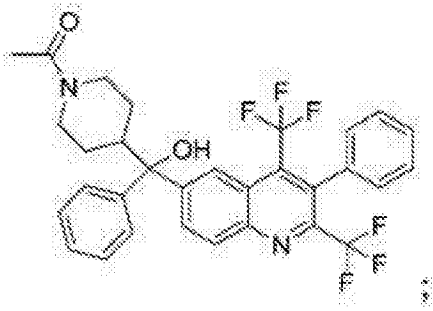


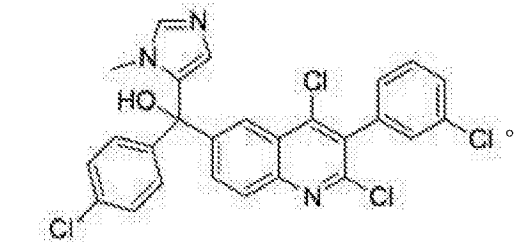
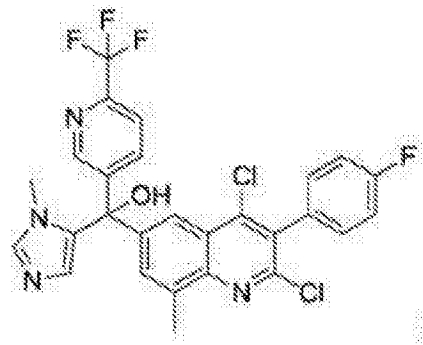
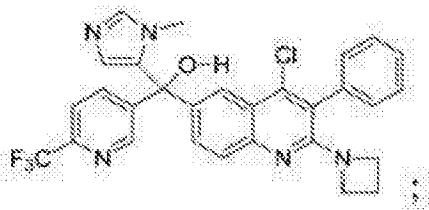
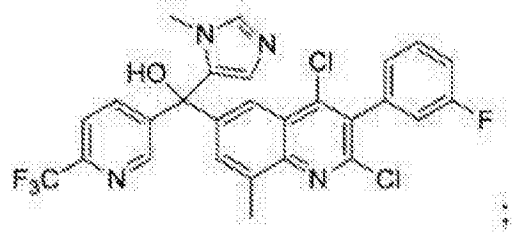
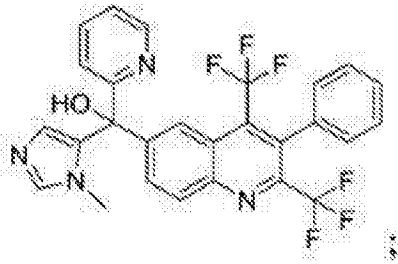
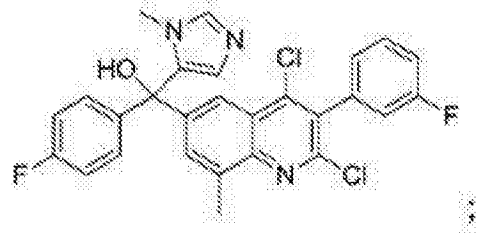
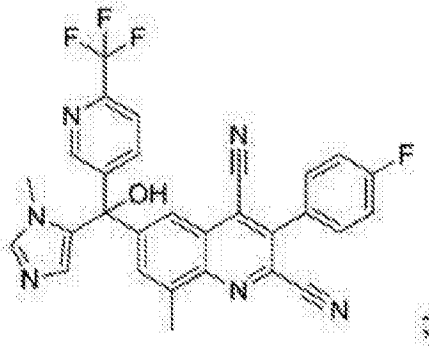
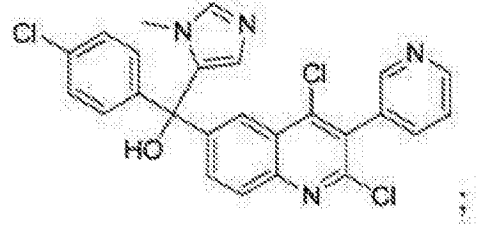
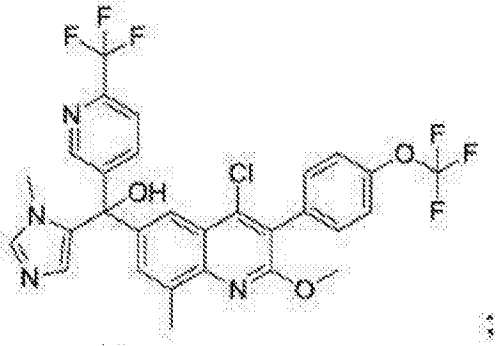
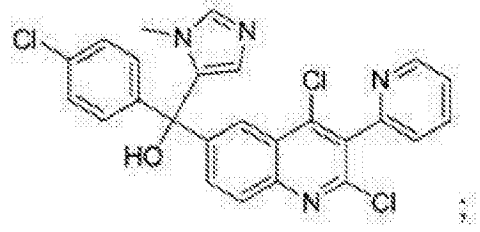
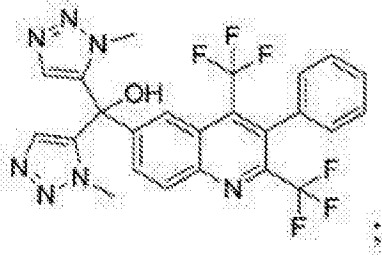












8. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体。

9. 一种药物组合物,所述药物组合物通过将权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受

的载体混合来制备。

10. 一种用于制备药物组合物的方法,所述方法包括将权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的载体混合。

11. 一种用于治疗或改善 ROR γ t 介导的炎性综合征、障碍或疾病的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的权利要求 1 所述的化合物。

12. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病选自:类风湿性关节炎、牛皮癣、慢性阻塞性肺病、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏疾病、中性粒细胞性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、多发性硬化症、系统性红斑狼疮和溃疡性结肠炎。

13. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为牛皮癣。

14. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为类风湿性关节炎。

15. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为溃疡性结肠炎。

16. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为克罗恩氏疾病。

17. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为多发性硬化症。

18. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为中性粒细胞性哮喘。

19. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为类固醇抵抗型哮喘。

20. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为牛皮癣性关节炎。

21. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为强直性脊柱炎。

22. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为系统性红斑狼疮。

23. 根据权利要求 11 所述的方法,其中所述疾病为慢性阻塞性肺病。

24. 一种在对其有需要的受试者中治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的权利要求 1 所述的化合物或其组合物或药物与一种或多种抗炎剂或免疫抑制剂的组合治疗,其中所述综合征、障碍或疾病选自:类风湿性关节炎和牛皮癣。

ROR γ t 的苯基连接的喹啉基调节剂

技术领域

[0001] 本发明涉及为核受体 ROR γ t 的调节剂的取代的喹啉化合物、其药物组合物和使用方法。更具体地, ROR γ t 调节剂可用于预防、治疗或改善 ROR γ t 介导的炎性综合征、障碍或疾病。

背景技术

[0002] 视黄酸相关的核受体 γ t (ROR γ t) 是核受体, 在免疫系统的细胞中唯一表达, 并且为驱动 Th17 细胞分化的关键转录因子。Th17 细胞为 CD4⁺ T 细胞的子集, 在它们表面上表达 CCR6 以介导它们迁移至炎症部位, 并且根据 IL-23 对 IL-23 受体的刺激进行它们的维持和扩展。Th17 细胞产生若干促炎性细胞因子, 包括 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 (Korn, T., E. Bettelli 等人 (2009), "IL-17 and Th17 Cells." *Annu Rev Immunol* 27: 485-517), 其刺激组织细胞产生一组炎性趋化因子、细胞因子和金属蛋白酶, 并且促进粒细胞的募集 (Kolls, J. K. 和 A. Linden (2004) "Interleukin-17 family members and inflammation." *Immunity* 21 (4): 467-76; Stamp, L. K., M. J. James 等人 (2004) "Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis" *Immunol Cell Biol* 82(1): 1-9)。已知 Th17 细胞在自体免疫炎症的若干模型中为主要病原群, 包括胶原蛋白诱发的关节炎 (CIA) 和实验性自体免疫脑脊髓炎 (EAE) (Dong, C. (2006) "Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells." *Nat Rev Immunol* 6(4): 329-33; McKenzie, B. S., R. A. Kastelein 等人 (2006) "Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway." *Trends Immunol* 27 (1): 17-23)。ROR γ t 缺乏的小鼠是健康的, 并且正常繁殖, 但显示出 Th17 的细胞分化在体外减弱, 体内的 Th17 细胞群显著减少, 并且对 EAE 的易感性下降 (Ivanov, I. I., B. S. McKenzie 等人 (2006) "The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells." *Cell* 126 (6): 1121-33)。IL-23 (Th17 细胞存活所需的细胞因子) 缺乏的小鼠无法产生 Th17 细胞, 并且对 EAE、CIA 和炎性肠病 (IBD) 具有抗性 (Cua, D. J., J. Sherlock 等人 (2003) "Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain." *Nature* 421(6924): 744-8; Langrish, C. L., Y. Chen 等人 (2005) "IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation." *J Exp Med* 201 (2): 233-40; Yen, D., J. Cheung 等人 (2006) "IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6." *J Clin Invest* 116 (5): 1310-6)。与这些发现一致的是, 在鼠类的疾病模型中抗 -IL23- 专一性单株抗体阻止牛皮癣类炎症的发展 (Tonel, G., C. Conrad 等人 "Cutting edge: A critical functional role for IL-23 in psoriasis." *J Immunol* 185 (10): 5688-91)。

[0003] 在人体中, 许多观察结果支持 IL-23/Th17 途径在炎性疾病的发病机制中所扮演

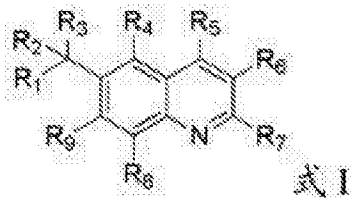
的角色。由 Th17 细胞产生的关键细胞因子 IL-17 在各种过敏性和自体免疫疾病中的表达量升高(Barczyk, A., W. Pierzchala 等人(2003) “Interleukin-17 in sputum correlates with airway hyperresponsiveness to methacholine.” *Respir Med* 97 (6): 726-33; Fujino, S., A. Andoh 等人(2003) “Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease.” *Gut* 52 (1): 65-70; Lock, C., G. Hermans 等人(2002) “Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis.” *Nat Med* 8 (5): 500-8; Krueger, J. G., S. Fretzin 等人 “IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis.” *J Allergy Clin Immunol* 130 (1): 145-154 e9)。此外,人体基因的研究显示出 Th17 细胞表面受体 IL-23R 和 CCR6 的基因多态性与对 IBD、多发性硬化症 (MS)、类风湿性关节炎 (RA) 和牛皮癣的易感性有关(Gazouli, M., I. Pachoula 等人 “NOD2/CARD15, ATG16L1 and IL23R gene polymorphisms and childhood-onset of Crohn’s disease.” *World J Gastroenterol* 16 (14): 1753-8; Nunez, C., B. Dema 等人(2008) “IL23R: a susceptibility locus for celiac disease and multiple sclerosis?” *Genes Immun* 9 (4): 289-93; Bowes, J. 和 A. Barton “The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies.” *Discov Med* 10(52): 177-83; Kochi, Y., Y. Okada 等人 “A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.” *Nat Genet* 42 (6): 515-9)。

[0004] 阻断 IL-12 和 IL-23 的抗 p40 单株抗体 Ustekinumab (Stelara®) 已被批准用于治疗具有中度至重度斑块型牛皮癣的成年患者(18 岁以上),他们是光疗或全身治疗的候选者。当前,专一性仅针对 IL-23 以更选择性地抑制 Th17 子集的单株抗体也正临床发展用于牛皮癣(Garber K. (2011) “Psoriasis: from bed to bench and back” *Nat Biotech* 29,563-566),进一步表明 IL-23 和 ROR γ t 驱动的 Th17 途径在该疾病中扮演着重要的角色。最近第 II 期临床研究结果强力支持该假设,因为抗 IL-17 受体与抗 IL-17 的治疗性抗体在慢性牛皮癣患者中均证实具有高度疗效(Papp, K. A., “Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis.” *N Engl J Med* 2012 366 (13): 1181-9; Leonardi, C., R. Matheson 等人 “Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis.” *N Engl J Med* 366(13): 1190-9)。抗 IL-17 的抗体也证实在 RA 和葡萄膜炎的早期试验中具有临床相关的响应(Hueber, W., Patel, D. D., Dryja, T., Wright, A. M., Koroleva, I., Bruin, G., Antoni, C., Draelos, Z., Gold, M. H., Durez, P., Tak, P. P., Gomez-Reino, J. J., Foster, C. S., Kim, R. Y., Samson, C. M., Falk, N. S., Chu, D. S., Callanan, D., Nguyen, Q. D., Rose, K., Haider, A., Di Padova, F. (2010) “Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis.” *Sci Transl Med* 2,5272)。

[0005] 上文所有证据均支持经由调节 ROR γ t 活性来抑制 Th17 途径为治疗免疫介导的炎症性疾病的有效策略。

发明内容

[0006] 本发明包括式 I 的化合物及其药学上可接受的盐，



其中：




R^1 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、喹啉基、噌啉基、苯并噻唑基、吲唑基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、呋喃基、苯基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、噻二唑基、噁二唑基或喹啉基；其中所述吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、喹啉基、噌啉基、苯并噻唑基、吲唑基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、噻啉基和吡唑基任选地被 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；并且任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 和 F；并且其中所述三唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基和噻唑基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基；并且所述噻二唑基和噁二唑基任选地被 $C_{(1-2)}$ 烷基取代；并且所述吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基任选地被至多三个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 $C(O)NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $C(O)N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $NHC(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $NHSO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)CF_3$ 、 SO_2CF_3 、 $SO_2NHC_{(1-2)}$ 烷基、 $SO_2N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 、 $C(O)NHSO_2CH_3$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ （包括 $-(CH_2)_3OCH_3$ ）、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-4)}$ 烷基；

R^2 三唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡唑基、嘧啶基、噁唑基、异噁唑基、*N*-乙酰基哌啶基、1-*H* 哌啶基、*N*-Boc-哌啶基、*N*- $C_{(1-3)}$ 烷基-哌啶基、噻唑基、哒嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噻二唑基、噁二唑基或咪唑基；其中所述咪唑基任选地被至多三个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 $C_{(1-2)}$ 烷基、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 $-CN$ 、F 和 Cl；并且所述吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基任选地被至多三个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 或 $C_{(1-2)}$ 烷基；并且所述三唑基、噻唑基、噁唑基和异噁唑基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基；并且所述噻二唑基和噁二唑基任选地被 $C_{(1-2)}$ 烷基取代；并且所述吡唑基任选地被至多三个 CH_3 基团取代；

R^3 为 H、OH、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 为 H 或 F；

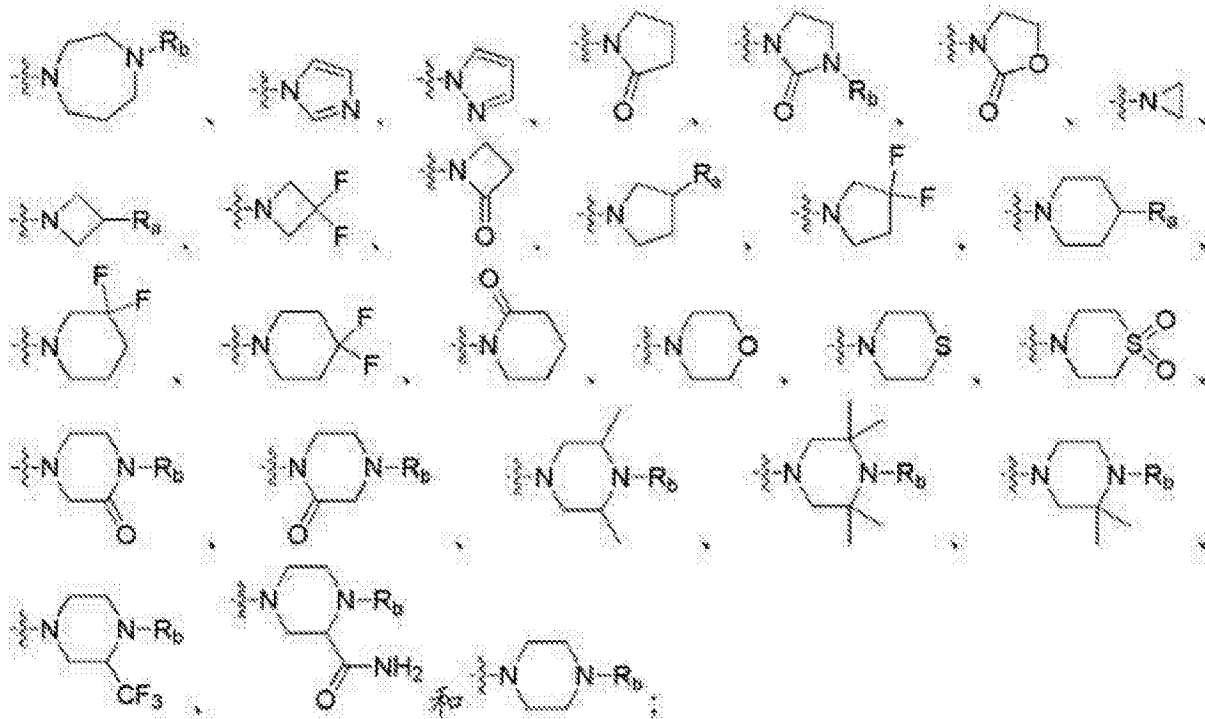
R^5 为 H、Cl、 $-CN$ 、 CF_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 或 4-羟基-哌啶基；

R⁶为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、唑基、唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、二唑基、噻二唑基或苯基，它们中的任一者任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自哌啶基、吡咯烷基、吡丁啶基、吡唑基、三唑基、咪唑基、-CN、C₍₁₋₄₎烷基(包括 CH₃)、OC₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基、CO₂H、CO₂C₍₁₋₄₎烷基、NH₂、NHC₍₁₋₂₎烷基、N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、SONH₂、SON(CH₃)₂、SO₂NH₂、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、SCH₃、OCH₂CF₃、SO₂CH₃、CF₃、Cl、F、OH 和 OCF₃;

R⁷为 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基 CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、SCH₃、C₍₁₋₄₎烷基 N-A¹A² (包括 CH₂NA¹A²)、CH₂OC₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、NA¹A²、C(O)NA¹A²、CH₂NHC₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、NHC₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基 N-A¹A²、OC₍₂₋₄₎烷基 N-A¹A²、OC₍₁₋₄₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、苯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基任选地被至多三个取代基取代，所述取代基独立地选自 F、Cl、CH₃、CF₃ 和 OCH₃;

A¹为 H 或 C₍₁₋₄₎烷基；

A²为 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基；或者 A¹和 A²可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：




R_a为 H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F、CF₃、SO₂CH₃或 OH；

R_b为 H、CO₂C(CH₃)₃、C₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基、SO₂C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CH₂CF₃、CH₂CF₃、CH₂-环丙基、苯基、CH₂-苯基或 C₍₃₋₆₎环烷基；

R⁸为 H、C₍₁₋₃₎烷基(包括 CH₃)、OC₍₁₋₃₎烷基、(包括 OCH₃)CF₃、NH₂、NHCH₃、-CN 或 F；

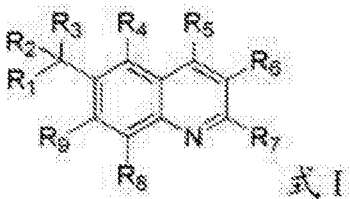
R⁹为 H 或 F；

前提条件是实施例不包括 (4-氯-3-苯基喹啉-6-基) (1-甲基-1H-咪唑-5-基) (吡啶-3-基) 甲胺、(4-氯苯基) (2,4-二氯-3-(2-氯苯基) 喹啉-6-基) (1-甲基-1H-咪唑-2-基) 甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基) (唑-2-基) (苯基) 甲醇、(4-氯苯基)

(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

具体实施方式

[0007] 本发明包括式 I 的化合物。



[0008] 其中：

R¹为吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、喹啉基、噌啉基、苯并噻唑基、吲唑基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、呋喃基、苯基、噻唑基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、噻二唑基、噻二唑基或喹啉基；其中所述吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、喹啉基、噌啉基、苯并噻唑基、吲唑基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吲哚基、喹啉基和吡啶基任选地被 C(O)C₍₁₋₄₎烷基、C(O)NH₂、C(O)NHC₍₁₋₂₎烷基、C(O)N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、NHC(O)C₍₁₋₄₎烷基、NHSO₂C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基、CF₃、CH₂CF₃、Cl、F、-CN、OC₍₁₋₄₎烷基、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂、-(CH₂)₃OCH₃、SC₍₁₋₄₎烷基、OH、CO₂H、CO₂C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CF₃、SO₂CF₃、OCF₃、OCHF₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、C(O)NHSO₂CH₃或 OCH₂OCH₃取代；并且任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 Cl、C₍₁₋₂₎烷基、SCH₃、OC₍₁₋₂₎烷基、CF₃、-CN 和 F；并且其中所述三唑基、噻唑基、异噻唑基、吡咯基和噻唑基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 和 C₍₁₋₂₎烷基；并且所述噻二唑基和噻二唑基任选地被 C₍₁₋₂₎烷基取代；

并且所述吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基任选地被至多三个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 C(O)NHC₍₁₋₂₎烷基、C(O)N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、NHC(O)C₍₁₋₄₎烷基、NHSO₂C₍₁₋₄₎烷基、C(O)CF₃、SO₂CF₃、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、C(O)NHSO₂CH₃、SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₄₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃ (包括-(CH₂)₃OCH₃)、SC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、F、Cl 和 C₍₁₋₄₎烷基;

R²为三唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异咪唑基、*N*-乙酰基哌啶基、1-*H* 哌啶基、*N*-Boc-哌啶基、*N*-C₍₁₋₃₎烷基-哌啶基、噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基、噁二唑基、咪唑基或咪唑基;其中所述咪唑基任选地被至多三个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 C₍₁₋₂₎烷基、SCH₃、OC₍₁₋₂₎烷基、CF₃、-CN、F 和 Cl;并且所述吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基任选地被至多三个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 或 C₍₁₋₂₎烷基;并且所述三唑基、噁唑基、咪唑基和异咪唑基任选地被至多两个取代基取代,所述取代基独立地选自 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OC₍₁₋₂₎烷基、(CH₂)₍₂₋₃₎OCH₃、SCH₃、CF₃、F、Cl 和 C₍₁₋₂₎烷基;并且所述噁二唑基和咪唑基任选地被 C₍₁₋₂₎烷基取代;并且所述吡唑基任选地被至多三个 CH₃基团取代;

R³为 H、OH、OCH₃ 或 NH₂;

R⁴为 H 或 F;

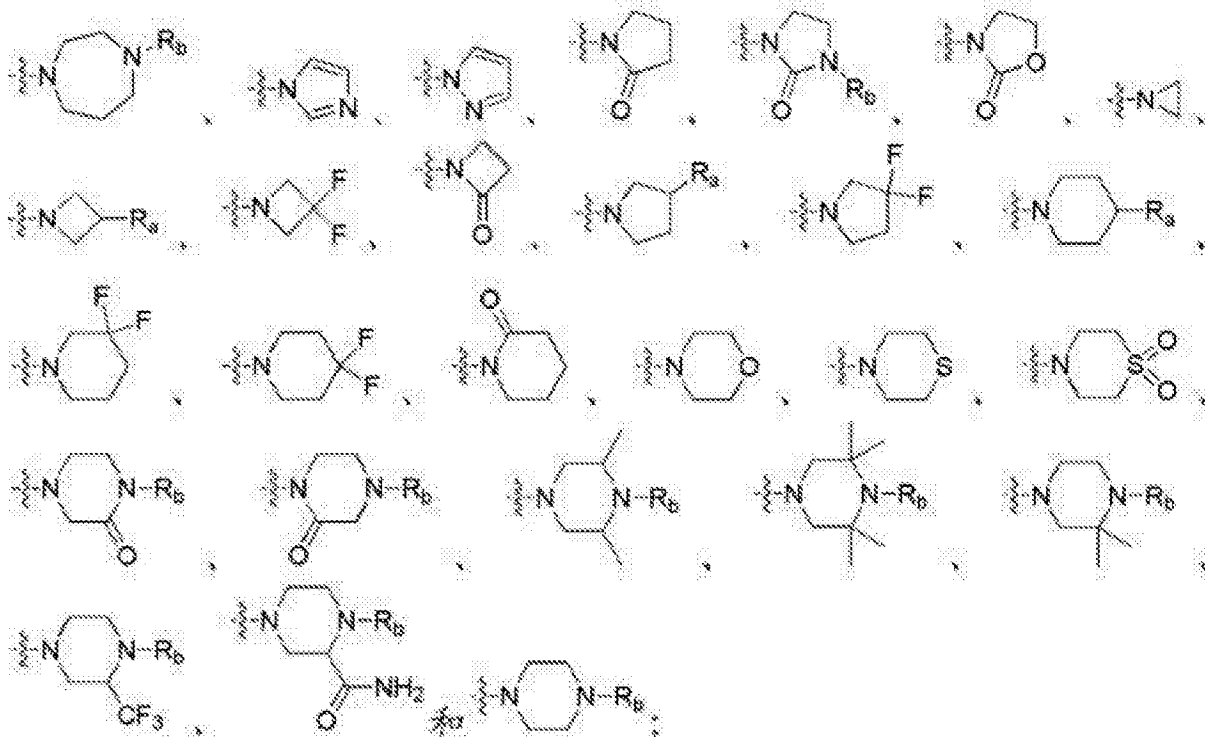
R⁵为 H、Cl、-CN、CF₃、SC₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基、OH、C₍₁₋₄₎烷基、N(CH₃)OCH₃、NH(C₍₁₋₄₎烷基)、N(C₍₁₋₄₎烷基)₂ 或 4-羟基-哌啶基;

R⁶为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、呋喃基、噁吩基、咪唑基、异咪唑基、咪唑基、吡唑基、吡咯基、三唑基、咪唑基、噁二唑基、噁二唑基或苯基,它们中的任一者任选地被至多两个取代基取代,所述取代基独立地选自哌啶基、吡咯烷基、吡啶基、三唑基、咪唑基、-CN、C₍₁₋₄₎烷基(包括 CH₃)、OC₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基、CO₂H、CO₂C₍₁₋₄₎烷基、NH₂、NHC₍₁₋₂₎烷基、N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、SONH₂、SON(CH₃)₂、SO₂NH₂、SO₂NHC₍₁₋₂₎烷基、SO₂N(C₍₁₋₂₎烷基)₂、SCH₃、OCH₂CF₃、SO₂CH₃、CF₃、Cl、F、OH 和 OCF₃;

R⁷为 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎烷基、OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、OCF₃、OCHF₂、OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎烷基、CF₃、SCH₃、C₍₁₋₄₎烷基 N-A¹A² (包括 CH₂NA¹A²)、CH₂OC₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、NA¹A²、C(O)NA¹A²、CH₂NHC₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、CH₂N(CH₃)C₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、NHC₍₂₋₃₎烷基 N-A¹A²、N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基 N-A¹A²、OC₍₂₋₄₎烷基 N-A¹A²、OC₍₁₋₄₎烷基、OCH₂-(1-甲基)-咪唑-2-基、苯基、噁吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基;其中所述苯基、噁吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基和嘧啶基任选地被至多三个取代基取代,所述取代基独立地选自 F、Cl、CH₃、CF₃ 和 OCH₃;

A¹为 H 或 C₍₁₋₄₎烷基;

A²为 H、C₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OC₍₁₋₄₎烷基、C₍₁₋₄₎烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎烷基或 OC₍₁₋₄₎烷基;或者 A¹和 A²可与它们连接的氮一起形成环,所述环选自:



R_a为H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F、CF₃、SO₂CH₃或OH；

R_b为H、CO₂C(CH₃)₃、C₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基、SO₂C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CH₂CF₃、CH₂CF₃、CH₂-环丙基、苯基、CH₂-苯基或C₍₃₋₆₎环烷基；

R⁸为H、C₍₁₋₃₎烷基(包括CH₃)、OC₍₁₋₃₎烷基、(包括OCH₃)CF₃、NH₂、NHCH₃、-CN或F；







R⁹为H或F；





及其药学上可接受的盐；

前提条件是实施例不包括(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(噻唑-2-基)(苯基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)

(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

[0009] 在本发明的另一个实施例中：

R^1 为吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、苯基、唑基、异唑基、噻吩基、苯并唑基或喹啉基；其中所述哌啶基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基或喹啉基任选地被 $C(O)C_{(1-4)}$ 烷基、 $C(O)NH_2$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 CH_2CF_3 、Cl、F、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 CO_2H 、 $CO_2C_{(1-4)}$ 烷基、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 或 OCH_2OCH_3 取代；并且任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 Cl、 $C_{(1-2)}$ 烷基(包括 CH_3)、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基(包括 OCH_3)、 CF_3 、-CN 和 F；并且其中所述三唑基、唑基、异唑基、吡咯基和噻唑基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基(包括 CH_3)；并且所述吡啶基和吡啶基-*N*-氧化物任选地被至多三个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ (包括 $-(CH_2)_3OCH_3$)、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-4)}$ 烷基；

R^2 为 1-甲基三唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、1-甲基吡唑基、嘧啶基、唑基、异唑基、*N*-乙酰基哌啶基、1-*H*-哌啶基、*N*-Boc-哌啶基、*N*- $C_{(1-3)}$ 烷基-哌啶基(包括 *N*- $C_{(1-2)}$ 烷基-哌啶基)、噻唑基、哒嗪基、吡嗪基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑基或 $1-C_{(1-2)}$ 烷基咪唑基；其中所述 $1-C_{(1-2)}$ 烷基咪唑基任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 $C_{(1-2)}$ 烷基(包括 CH_3)、 SCH_3 、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、-CN、F 和 Cl；并且所述吡啶基和吡啶基-*N*-氧化物任选地被至多三个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基(包括 OCH_3)、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基(包括 CH_3)；并且所述噻唑基、唑基和异唑基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 SO_2CH_3 、 SO_2NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、-CN、 $OC_{(1-2)}$ 烷基、 $(CH_2)_{(2-3)}OCH_3$ 、 SCH_3 、 CF_3 、F、Cl 和 $C_{(1-2)}$ 烷基(包括 CH_3)；并且所述 1-甲基吡唑基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代；

R^3 为 H、OH、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 为 H 或 F；

R^5 为 H、Cl、-CN、 CF_3 、 $SC_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、OH、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-4)}\text{烷基})$ 、 $N(C_{(1-4)}\text{烷基})_2$ 或 4-羟基-哌啶基；

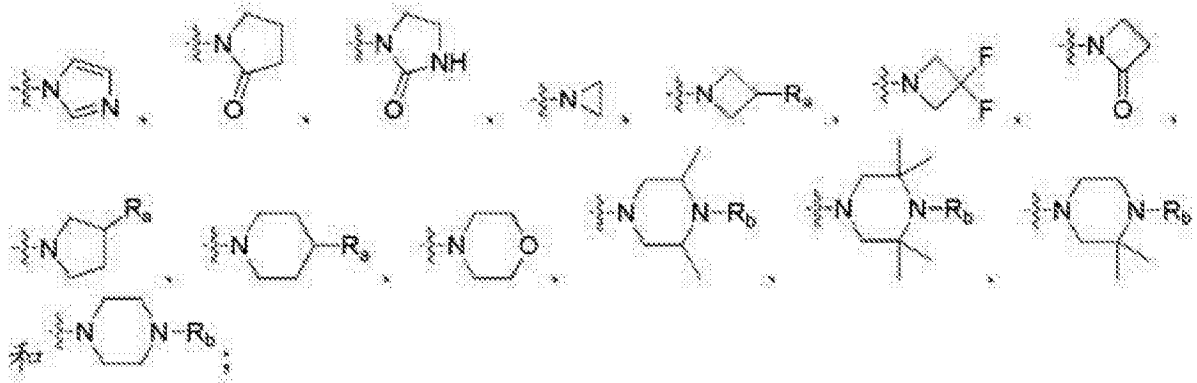
R^6 为吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基或苯基，它们中的任一者任选地被 -CN、 CH_3 、 $OC_{(1-4)}$ 烷基(包括 OCH_3)、 $N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ (包括 $N(CH_3)_2$)、 $SONH_2$ 、 $SON(CH_3)_2$ 、 OCH_2CF_3 、 SO_2CH_3 、 CF_3 、Cl、F 或 OCF_3 取代；

R^7 为 H、Cl、-CN、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 $OCH_2CH_2OC_{(1-4)}$ 烷基、 CF_3 、 SCH_3 、 $CH_2NA^1A^2$ 、 $CH_2OC_{(2-3)}\text{烷基}N-A^1A^2$ 、 NA^1A^2 、 $C(O)NA^1A^2$ 、 $N(CH_3)C_{(2-4)}\text{烷基}N-A^1A^2$ 、 $OC_{(2-4)}\text{烷基}N-A^1A^2$ 、 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $OCH_2-(1-甲基)-咪唑-2-基$ 、咪唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基或嘧啶基；其中所述咪唑基或吡唑基任选地被一个 CH_3 基团取代；

A^1 为 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 为 H、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}\text{烷基}OC_{(1-4)}\text{烷基}$ 、 $C_{(1-4)}\text{烷基}OH$ 、 $C(O)C_{(1-4)}\text{烷基}$ 或 $OC_{(1-4)}\text{烷基}$ ；

或者 A¹和 A²可与它们连接的氮一起形成环,所述环选自:



R_a为H、OC₍₁₋₄₎烷基、CH₂OH、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、NH₂、CH₃、F或OH;

R_b为H、CO₂C(CH₃)₃、C₍₁₋₄₎烷基、C(O)C₍₁₋₄₎烷基(包括C(O)CH₃)、SO₂C₍₁₋₄₎烷基、CH₂CH₂CF₃、CH₂CF₃、CH₂-环丙基、苯基、CH₂-苯基或C₍₃₋₆₎环烷基;

R⁸为H、CH₃、OCH₃或F;

R⁹为H或F;

及其药学上可接受的盐;

前提条件是权利要求不包括(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(咪唑-2-基)(苯基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-甲基-4-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)咪啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性OD柱上纯化时)。

[0010] 在本发明的另一个实施例中:

R¹为吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、苯基、咪唑基、异咪唑基、噻吩基、苯并咪唑基或喹啉基;其中所述哌啶基、吡啶基、吡啶基-N-氧化物、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并咪唑基和吡啶基任

选地被 C(O)C₍₁₋₄₎ 烷基(包括 C(O)CH₃)、C(O)NH₂、C₍₁₋₄₎ 烷基(包括 CH₃和 CH₂CH₃)、CF₃、CH₂CF₃、Cl、F、-CN、OC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 OCH₃)、N(C₍₁₋₄₎ 烷基)₂ (包括 N(CH₃)₂)、-(CH₂)₃OCH₃、SC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 SCH₃)、OH、CO₂H、CO₂C₍₁₋₄₎ 烷基(包括 CO₂C(CH₃)₃)、OCF₃、OCHF₂、SO₂CH₃、SO₂NH₂或 OCH₂OCH₃ 取代;并且任选地被至多两个另外的取代基取代,所述取代基独立地选自 Cl、OCH₃和 CH₃;并且其中所述三唑基、咪唑基、异咪唑基和噁唑基任选地被一个或两个 CH₃基团取代;

R²为 1- 甲基三唑基、吡啶基、吡啶基 -N- 氧化物、1- 甲基吡唑基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、异咪唑基、N- 乙酰基哌啶基、1-*H*- 哌啶基、N-Boc- 哌啶基、N-C₍₁₋₂₎ 烷基 - 哌啶基、噁唑基、呋嗪基、1-(3- 甲氧基丙基) - 咪唑基或 1-C₍₁₋₂₎ 烷基咪唑基;其中所述 1-C₍₁₋₂₎ 烷基咪唑基任选地被至多两个另外的 CH₃基团或一个选自 SCH₃和 Cl 的取代基取代;并且所述吡啶基和吡啶基 -N- 氧化物任选地被至多两个取代基取代,所述取代基独立地选自 SO₂CH₃、SO₂NH₂、C(O)NH₂、-CN、OCH₃、CF₃、Cl 和 CH₃;并且所述噁唑基、咪唑基和异咪唑基任选地被至多两个 CH₃基团取代;并且所述 1- 甲基吡唑基任选地被至多两个另外的 CH₃基团取代;

R³为 H、OH、OCH₃或 NH₂;

R⁴为 H 或 F;

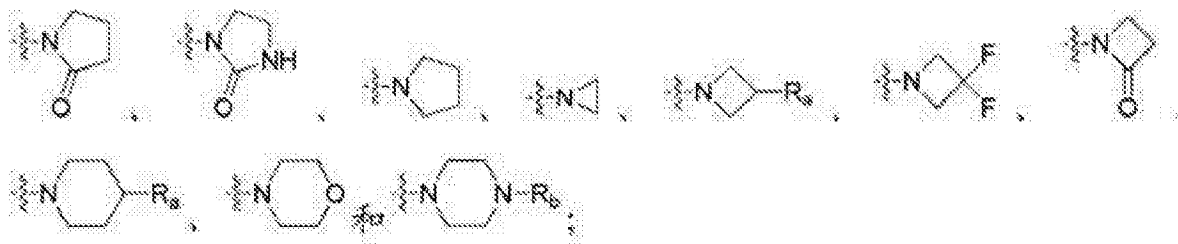
R⁵为 H、Cl、-CN、CF₃、SC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 SCH₃)、OC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 OC₍₁₋₃₎ 烷基)、OH、C₍₁₋₄₎ 烷基、N(CH₃)OCH₃、NH(C₍₁₋₄₎ 烷基) (包括 NH(C₍₁₋₂₎ 烷基))、N(C₍₁₋₄₎ 烷基)₂ (包括 N(C₍₁₋₂₎ 烷基)₂) 或 4- 羟基 - 哌啶基;

R⁶为吡啶基或苯基,它们中的任一者任选地被 -CN、CH₃、OCH₃、N(CH₃)₂、SONH₂、SO₂CH₃、CF₃、Cl、F 或 OCF₃取代;

R⁷为 H、Cl、-CN、C₍₁₋₄₎ 烷基、OC₍₁₋₄₎ 烷基 CF₃ (包括 OCH₂CF₃)、OCH₂CH₂OC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 OCH₂CH₂OCH₃)、CF₃、SCH₃、NA¹A²、C(O)NA¹A² (包括 C(O)NHCH₃)、N(CH₃)C₍₂₋₄₎ 烷基 NA¹A² (包括 N(CH₃)CH₂CH₂NA¹A²)、OC₍₂₋₄₎ 烷基 NA¹A² (包括 OCH₂CH₂NA¹A²)、OC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 OC₍₁₋₃₎ 烷基)、OCH₂-(1- 甲基) - 咪唑 -2- 基、咪唑基、呋喃基、吡唑基、吡啶基或嘧啶基;其中所述咪唑基或吡唑基任选地被一个 CH₃基团取代;

A¹为 H 或 C₍₁₋₄₎ 烷基;

A²为 H、C₍₁₋₄₎ 烷基、C₍₁₋₄₎ 烷基 OC₍₁₋₄₎ 烷基、C₍₁₋₄₎ 烷基 OH、C(O)C₍₁₋₄₎ 烷基(包括 C(O)C₍₁₋₂₎ 烷基) 或 OC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 OCH₃);或者 A¹和 A²可与它们连接的氮一起形成环,所述环选自:



R_a为 H、F、OC₍₁₋₄₎ 烷基(包括 OCH₃) 或 OH;

R_b为 C₍₁₋₄₎ 烷基(包括 CH₃)、C(O)CH₃或苯基;

R⁸为 H、CH₃、OCH₃或 F;

R⁹为 H 或 F;

及其药学上可接受的盐;

前提条件是权利要求不包括 (4- 氯 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基)

(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(咪唑-2-基)(苯基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

[0011] 在本发明的另一个实施例中：

R^1 为吡咯基、吡啶基、咪唑基，三唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、四氢呋喃基、苯基、咪唑基、异咪唑基、噻吩基、苯并咪唑基或喹啉基；其中所述哌啶基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并咪唑基和吡啶基任选地被 SO_2CH_3 、 $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 $-\text{CN}$ 、 OCH_3 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ 、 SCH_3 、 OH 、 CO_2H 、 $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；并且任选地被至多两个另外的取代基取代，所述取代基独立地选自 Cl 、 OCH_3 和 CH_3 ；并且其中所述三唑基、咪唑基、异咪唑基和噻唑基任选地被一个或两个 CH_3 基团取代；

R^2 为 1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基 *N*-氧化物、1-甲基吡啶-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪基、吡嗪-2-基、异咪唑基、*N*-乙酰基哌啶基、1-*H*-哌啶基、*N*-Boc-哌啶基、*N*- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基-哌啶基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基或 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基(包括 1-乙基咪唑-5-基和 1-甲基咪唑-5-基)；其中所述 1- $\text{C}_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基(包括 1-甲基咪唑-5-基)任选地被至多两个另外的 CH_3 基团或一个选自 SCH_3 和 Cl 的取代基取代；并且所述吡啶基和吡啶基 *N*-氧化物任选地被至多两个取代基取代，所述取代基独立地选自 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 和 CH_3 ；并且所述噻唑-5-基和所述异咪唑基任选地被至多两个 CH_3 基团取代；并且所述 1-甲基吡啶-4-基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代；

R^3 为 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 为 H 或 F ；

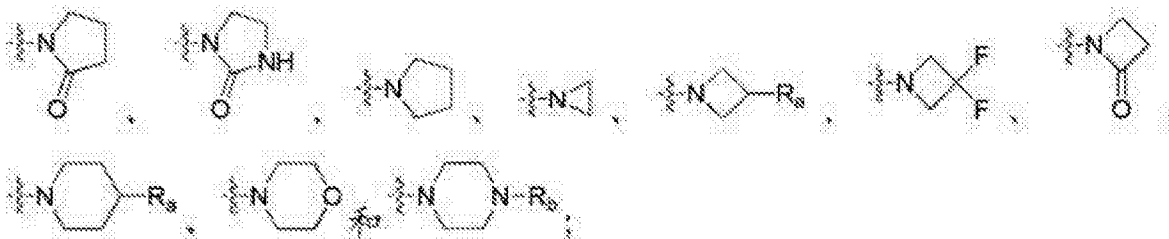
R^5 为 H 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 $\text{OC}_{(1-3)}$ 烷基、 OH 、 $\text{C}_{(1-4)}$ 烷基、 $\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $\text{NH}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基)、 $\text{N}(\text{C}_{(1-2)}$ 烷基) $_2$ 或 4-羟基-哌啶基；

R^6 为吡啶基或苯基,它们中的任一者任选地被 Cl、F、 CF_3 、 SO_2CH_3 、 $-CN$ 或 OCF_3 取代;

R^7 为 H、Cl、 $-CN$ 、 $C_{(1-4)}$ 烷基(包括 $C_{(1-3)}$ 烷基)、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $N(CH_3)CH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $OCH_2CH_2NA^1A^2$ 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 OCH_2 -(1-甲基)-咪唑-2-基、咪唑-2-基、呋喃-2-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基或噻啶-5-基;其中所述咪唑基或吡啶基任选地被一个 CH_3 基团取代;

A^1 为 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基;

A^2 为 H、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 OH、 $C(O)C_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_3 ;或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环,所述环选自:



R_a 为 H、F、 OCH_3 或 OH;

R_b 为 CH_3 或苯基;

R^8 为 H、 CH_3 、 OCH_3 或 F;

R^9 为 H 或 F;

及其药学上可接受的盐;

前提条件是实施例不包括(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、4-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)硫代吗啉 1,1-二氧化物、1-(2-((4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-基)氧基)乙基)吡咯烷-2-酮、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-2-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)噻啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

[0012] 在本发明的另一个实施例中:

R^1 为吡咯基、三唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、苯基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基、吡唑基或喹啉基；其中所述哌啶基、吡啶基、咪唑基、苯基、噻吩基、苯并噻唑基和吡唑基任选地被 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)NH_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_3OCH_3$ 、 SCH_3 、 OH 、 CO_2H 、 $CO_2C(CH_3)_3$ 或 OCH_2OCH_3 取代；并且任选地被至多两个另外的 CH_3 基团或一个另外的氯基团取代；并且其中所述三唑基、异噻唑基和噻唑基任选地被一个或两个 CH_3 基团取代；

R^2 为 1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基 N -氧化物、1-甲基吡唑-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪基、吡嗪-2-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、 N -乙酰基哌啶-3-基、 N -乙酰基哌啶-4-基、1- H -哌啶-3-基、1- H -哌啶-4-基、 N -Boc-哌啶-3-基、 N -Boc-哌啶-4-基、 N - $C_{(1-2)}$ 烷基-哌啶-3-基、 N - $C_{(1-2)}$ 烷基-哌啶-4-基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基或 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基；其中所述 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团或一个选自 SCH_3 和 Cl 的取代基取代；并且所述吡啶基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基选自 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 和 CH_3 ；并且所述噻唑-5-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基任选地被至多两个 CH_3 基团取代；并且所述 1-甲基吡唑-4-基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代；

R^3 为 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 为 H 、 F ；

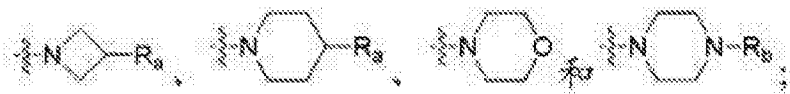
R^5 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 OH 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $N(CH_3)OCH_3$ 、 $NH(C_{(1-2)}$ 烷基)（包括 $NH(CH_3)$ ）、 $N(C_{(1-2)}$ 烷基) $_2$ 或 4-羟基-哌啶基；

R^6 为苯基或吡啶基，其中所述苯基任选地被 Cl 、 F 、 CF_3 、 SO_2CH_3 或 OCF_3 取代；

R^7 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-3)}$ 烷基、 OCH_2CF_3 、 $OCH_2CH_2OCH_3$ 、 CF_3 、 SCH_3 、 NA^1A^2 、 $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $OCH_2CH_2NH_2$ 、 OCH_2CH_2-N -吡丙啶基、 $OCH_2CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 $OCH_2-(1-甲基)-咪唑-2-基$ 、吡啶-3-基或嘧啶-5-基；

A^1 为 H 或 $C_{(1-4)}$ 烷基；

A^2 为 H 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 $OC_{(1-4)}$ 烷基、 $C_{(1-4)}$ 烷基 OH 、 $C(O)C_{(1-2)}$ 烷基或 OCH_3 ；或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：



R_a 为 H 、 OCH_3 或 OH ；

R_b 为 CH_3 或苯基；

R^8 为 H 、 CH_3 或 F ；

R^9 为 H 、 F ；

及其药学上可接受的盐；

前提条件是实施例不包括 (4-氯-3-苯基喹啉-6-基) (1-甲基-1- H -咪唑-5-基) (吡啶-3-基) 甲胺、(4-氯苯基) (2,4-二氯-3-(2-氯苯基) 喹啉-6-基) (1-甲基-1- H -咪唑-2-基) 甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基) (1-甲基-1- H -咪唑-5-基) (吡啶-4-基) 甲胺、(4-氯苯基) (3-(2,6-二氯苯基) 喹啉-6-基) (1-甲基-1- H -咪唑-5-基) 甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基) (2-(二甲基氨基) 吡啶-4-基) (1-甲基-1- H -咪唑-2-基)

甲醇、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。

[0013] 在本发明的另一个实施例中：

R^1 为吡咯基、三唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、哌啶基、苯基、异噻唑基、噻吩基、苯并噻唑基或喹啉基；其中所述哌啶基、吡啶基、苯基、噻吩基和苯并噻唑基任选地被 $C(O)CH_3$ 、 CH_3 、 CF_3 、 Cl 、 F 、 OCH_3 、 $N(CH_3)_2$ 、 OH 或 OCH_2OCH_3 取代；并且任选地被 CH_3 取代；并且其中所述三唑基、咪唑基、异噻唑基和噻唑基任选地被一个或两个 CH_3 基团取代；

R^2 为 1-甲基-1,2,3-三唑基、吡啶基、吡啶基-*N*-氧化物、1-甲基咪唑-4-基、嘧啶-5-基、哒嗪基、吡嗪-2-基、异噻唑-4-基、异噻唑-5-基、*N*-乙酰基哌啶-3-基、*N*-乙酰基哌啶-4-基、1-*H*-哌啶-3-基、1-*H*-哌啶-4-基、*N*-Boc-哌啶-3-基、*N*-Boc-哌啶-4-基、*N*- $C_{(1-2)}$ 烷基-哌啶-3-基、*N*- $C_{(1-2)}$ 烷基-哌啶-4-基、噻唑-5-基、1-(3-甲氧基丙基)-咪唑-5-基或 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基；其中所述 1- $C_{(1-2)}$ 烷基咪唑-5-基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团或一个选自 SCH_3 和 Cl 的取代基取代；并且所述吡啶基任选地被至多两个取代基取代，所述取代基选自 $C(O)NH_2$ 、 $-CN$ 、 OCH_3 、 CF_3 、 Cl 和 CH_3 ；并且所述噻唑-5-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基任选地被至多两个 CH_3 基团取代；并且所述 1-甲基咪唑-4-基任选地被至多两个另外的 CH_3 基团取代；

R^3 为 H 、 OH 、 OCH_3 或 NH_2 ；

R^4 为 H 或 F ；

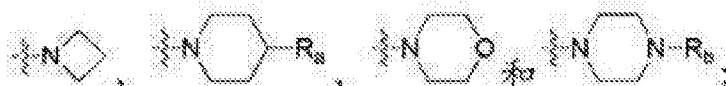
R^5 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 CF_3 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、 OH 、 $C_{(1-4)}$ 烷基、 $NH(CH_3)$ 、 $N(C_{(1-2)}\text{烷基})_2$ 或 4-羟基-哌啶基；

R^6 为苯基或吡啶基，其中所述苯基任选地被 Cl 、 F 或 OCF_3 取代；

R^7 为 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $C_{(1-2)}$ 烷基、 CF_3 、 NA^1A^2 、 $N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $OC_{(1-3)}$ 烷基、吡啶-3-基或嘧啶-5-基；

A^1 为 $C_{(1-2)}$ 烷基；

A^2 为 $C_{(1-4)}$ 烷基或 $CH_2CH_2OCH_3$ ；或者 A^1 和 A^2 可与它们连接的氮一起形成环，所述环选自：



R_a 为 OCH_3 或 OH ；

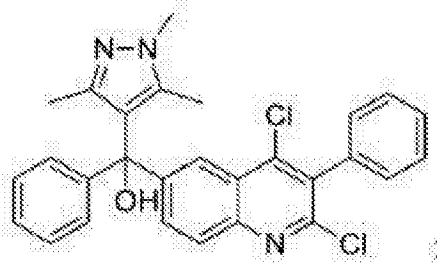
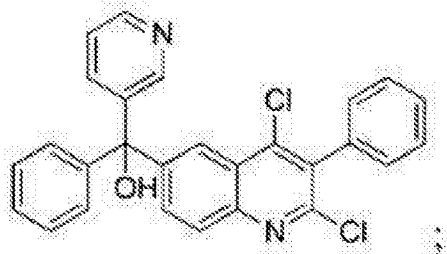
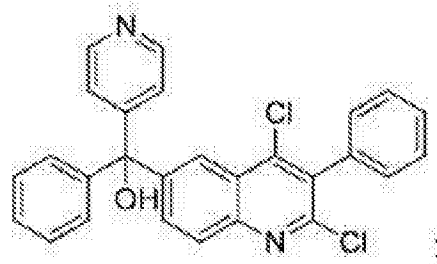
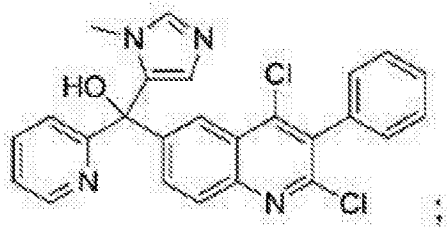
R_b 为 CH_3 或苯基；

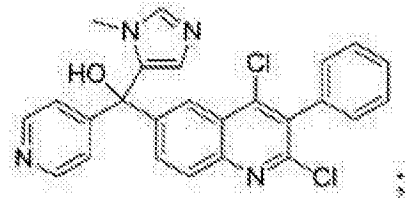
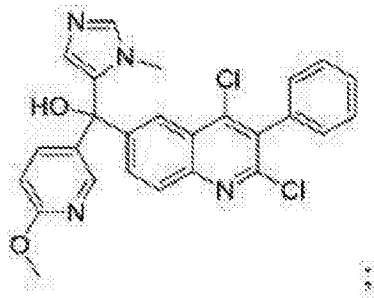
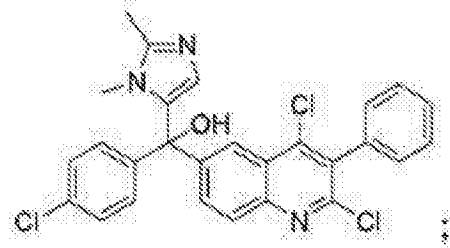
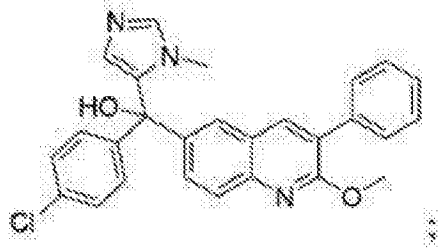
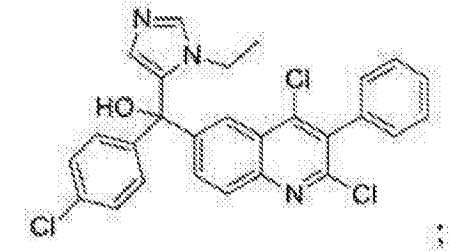
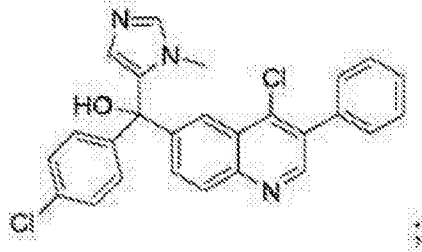
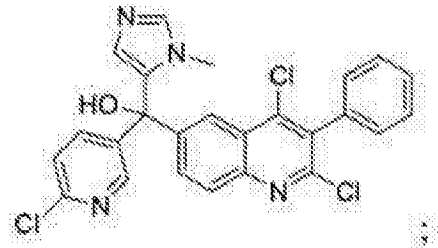
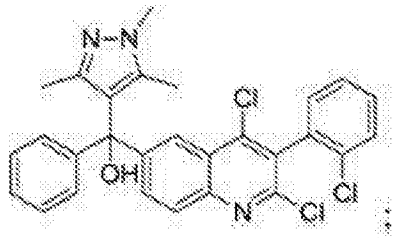
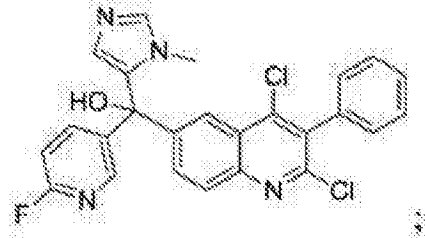
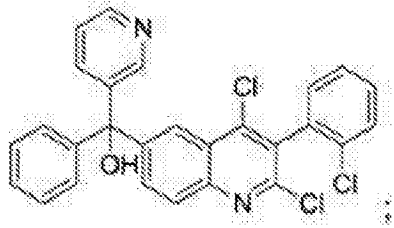
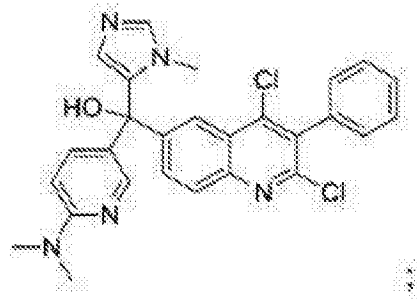
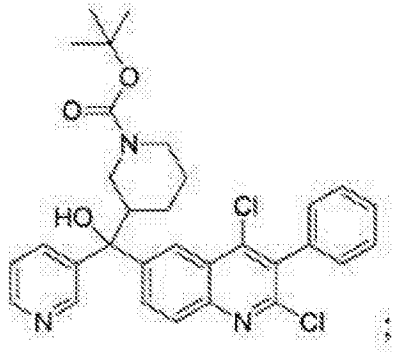
R^8 为 H 、 CH_3 或 F ；

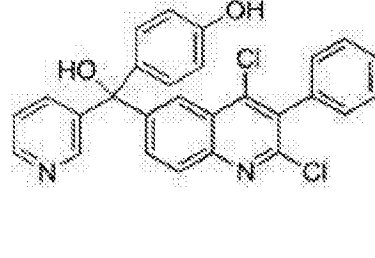
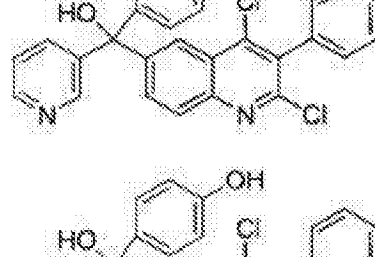
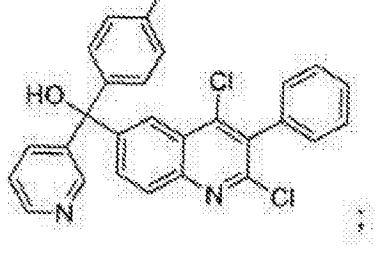
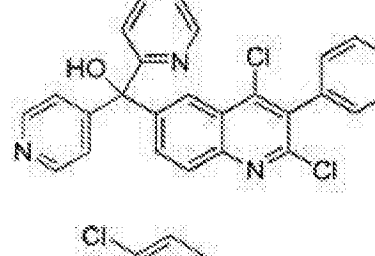
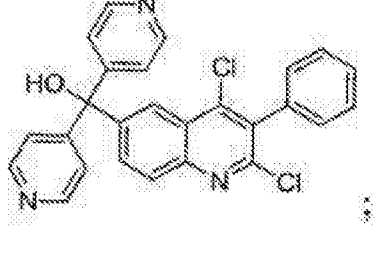
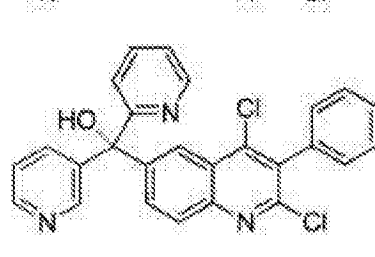
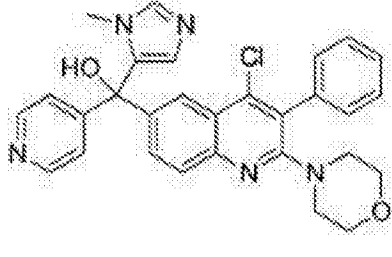
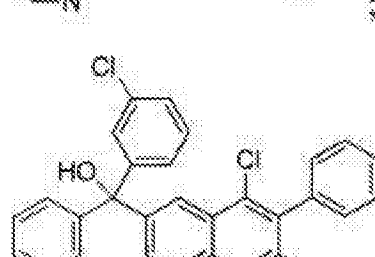
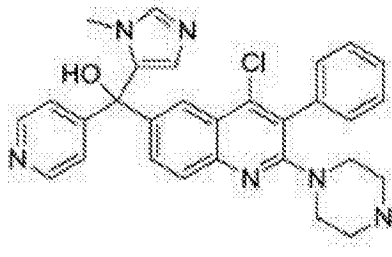
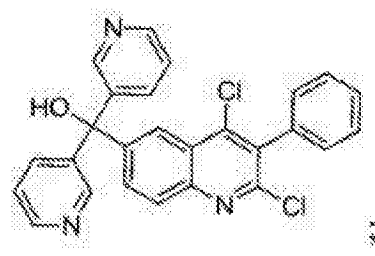
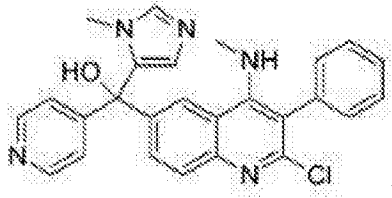
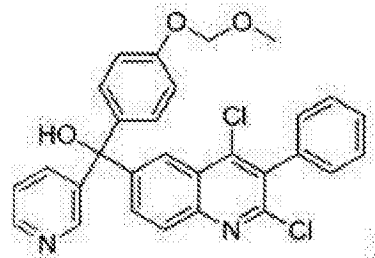
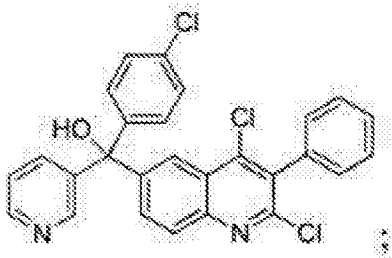
R^9 为 H 或 F ；

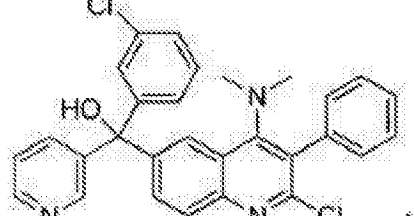
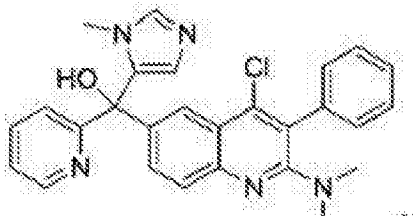
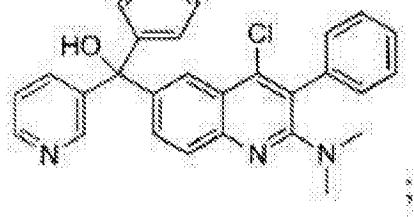
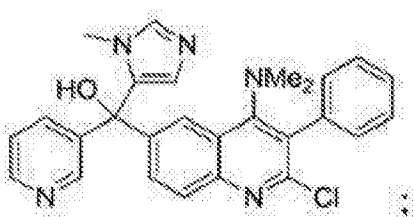
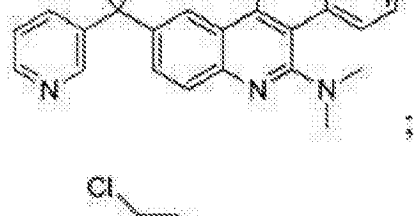
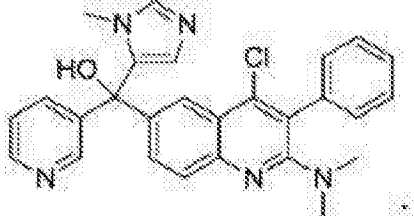
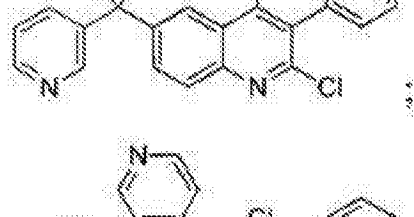
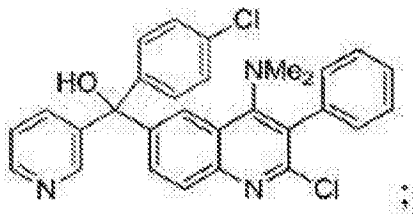
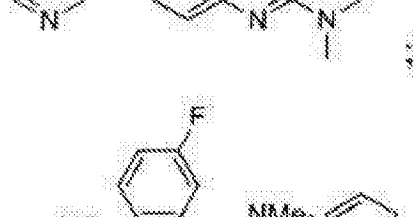
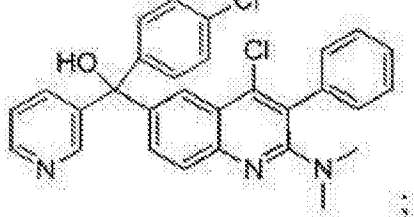
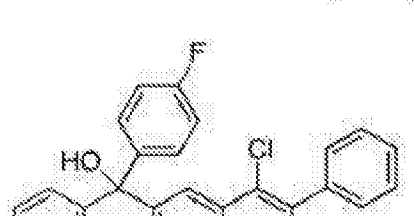
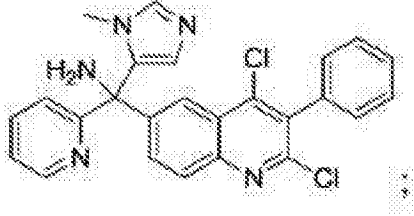
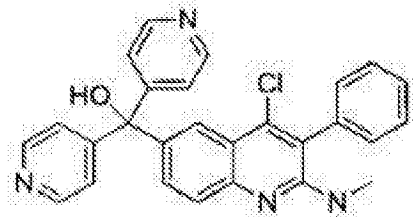
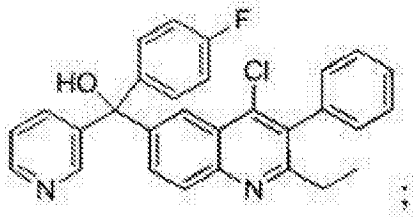
及其药学上可接受的盐；

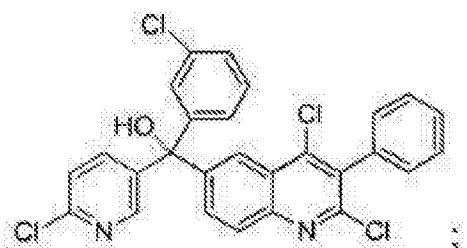
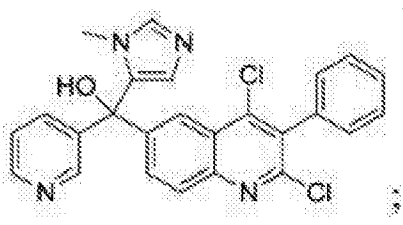
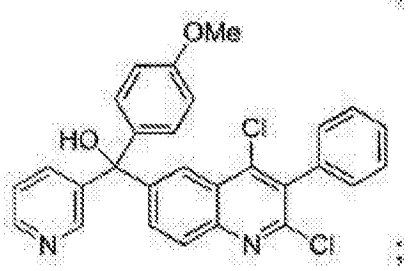
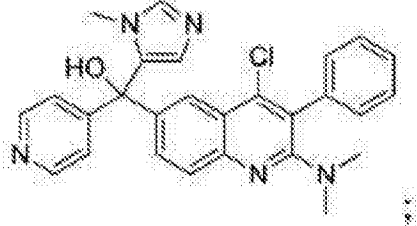
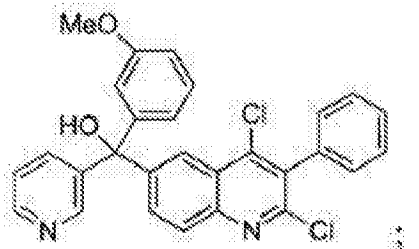
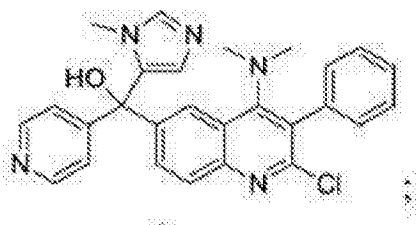
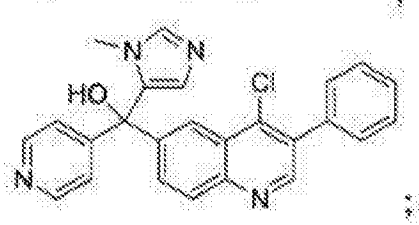
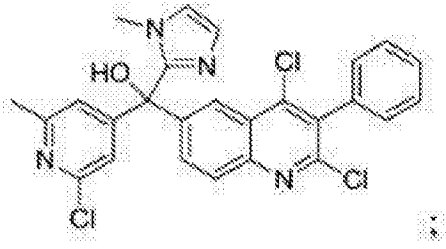
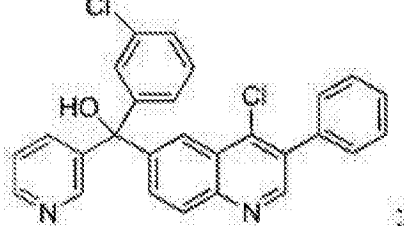
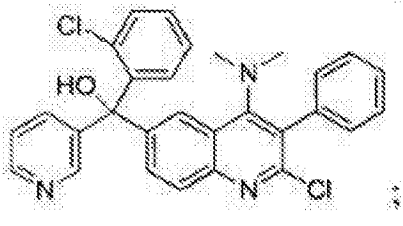
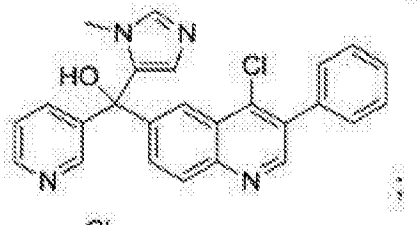
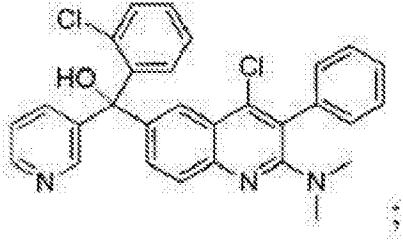
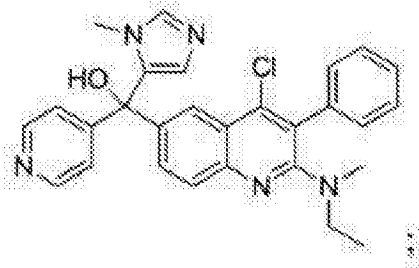
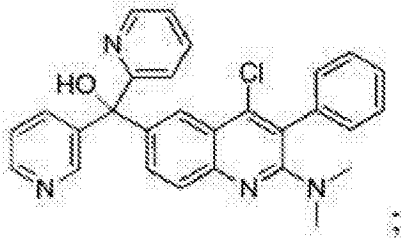
前提条件是实施例不包括 (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲胺、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲胺、(4-氯苯基)(3-(2,6-二氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-(二甲基氨基)吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)(吡啶-4-基)甲醇、(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)二(吡啶-2-基)甲醇、6-((3-氯苯基)(羟基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈、(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇、(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇、(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇、(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-2-基)甲醇、以及(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)嘧啶-2-基甲醇的第二洗脱对映体(当在手性 OD 柱上纯化时)。本发明的另一个实施例是选自以下的化合物及其药学上可接受的盐：

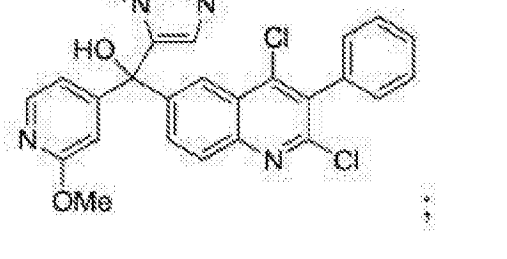
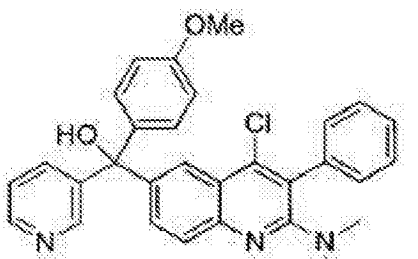
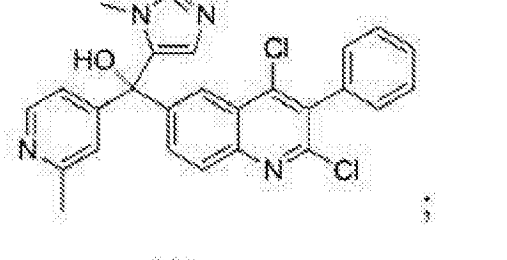
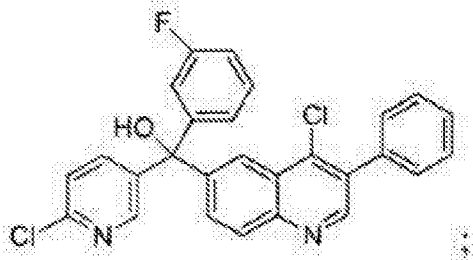
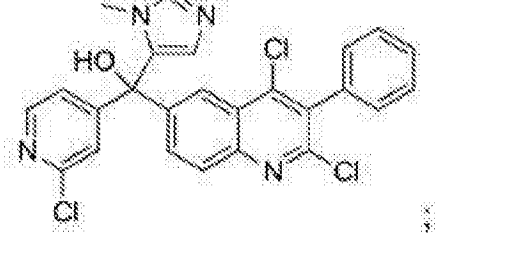
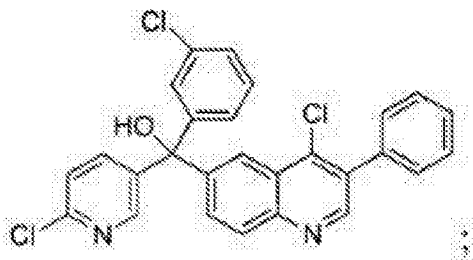
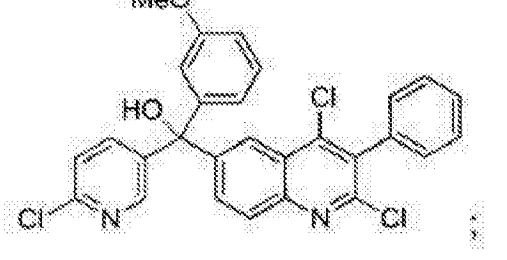
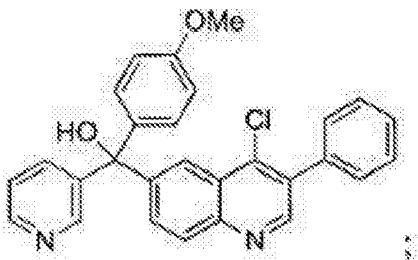
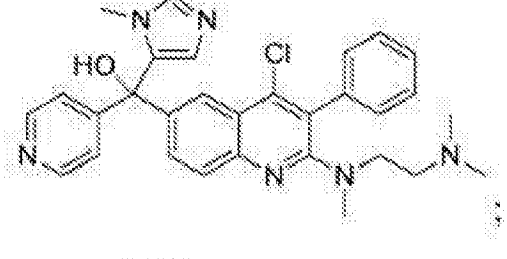
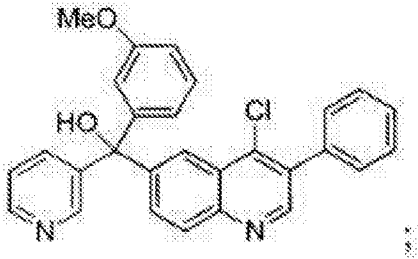
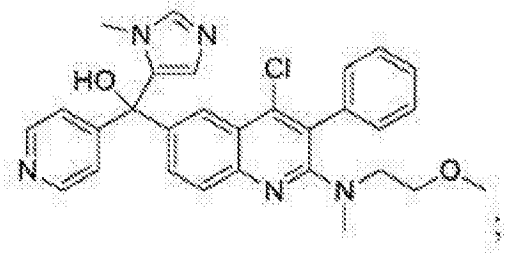
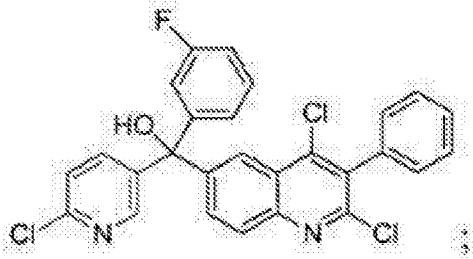


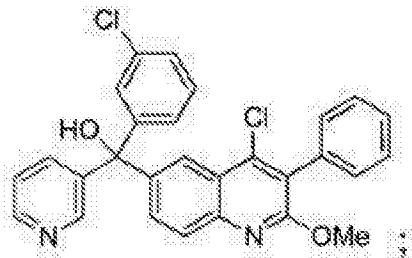
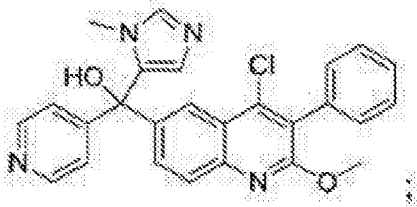
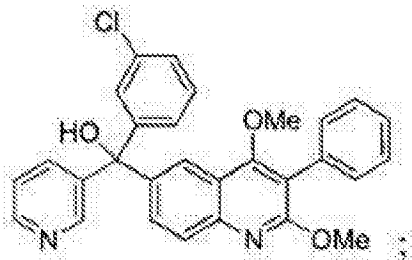
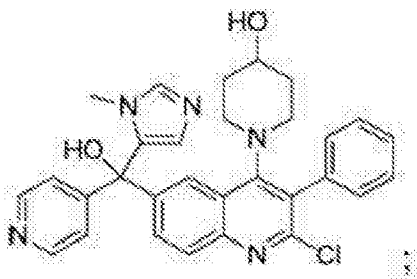
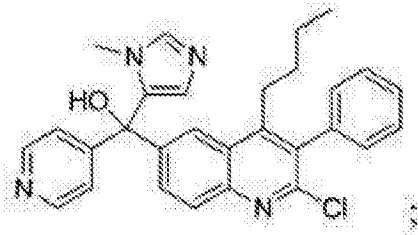
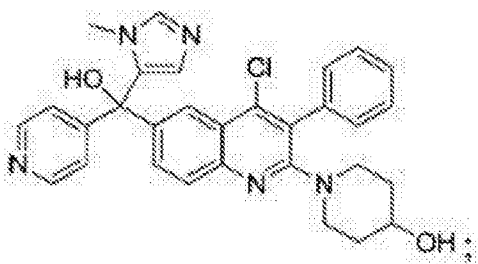
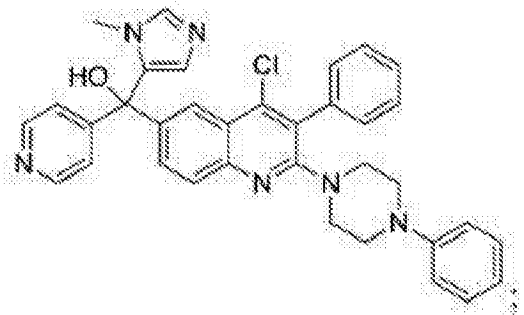
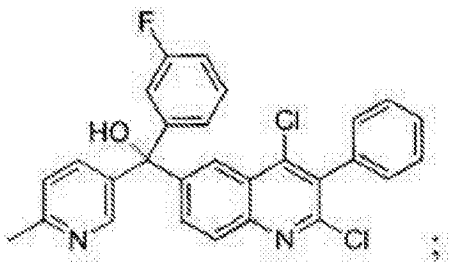
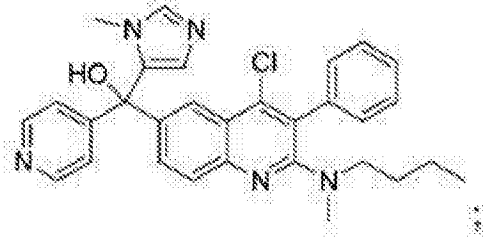
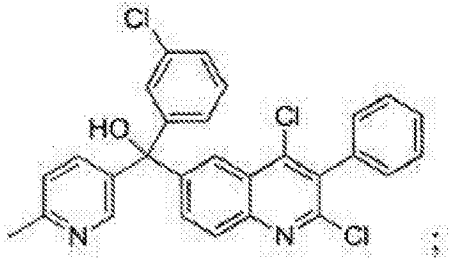
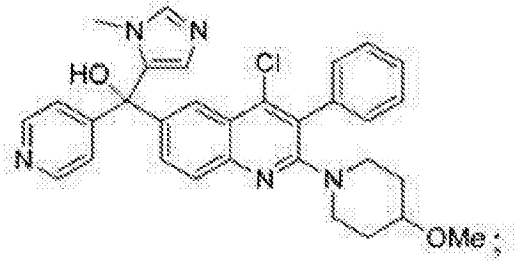
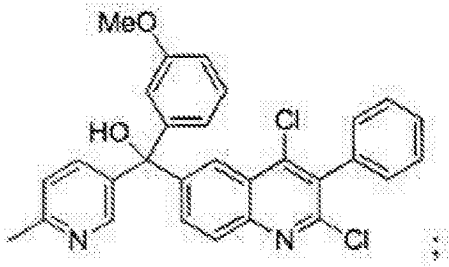


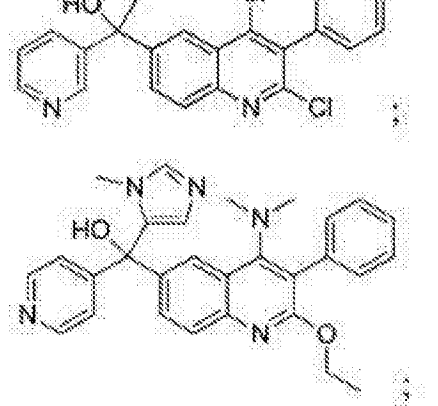
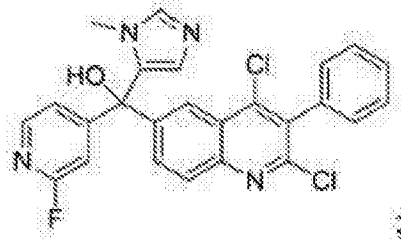
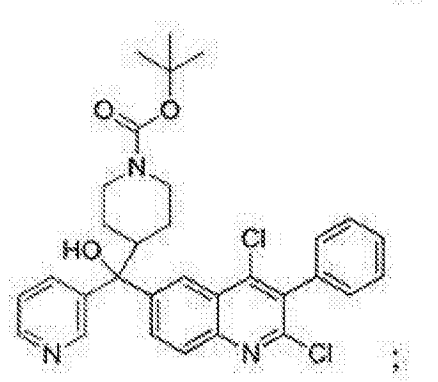
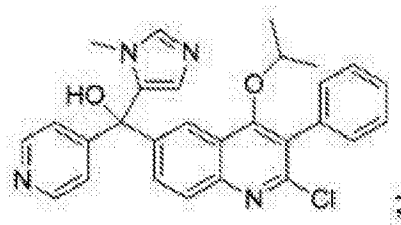
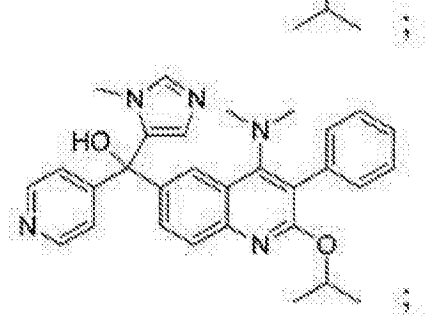
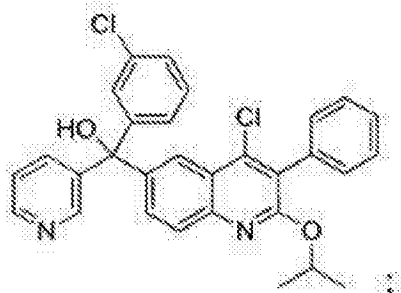
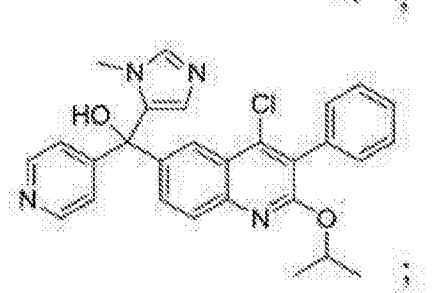
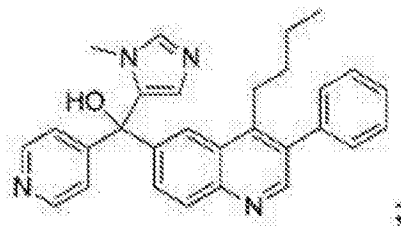
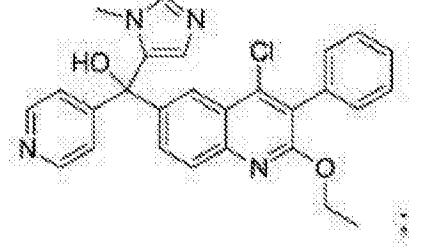
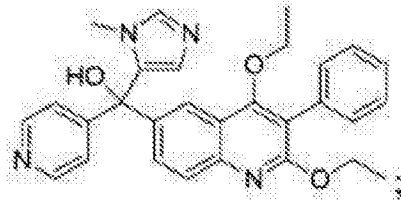
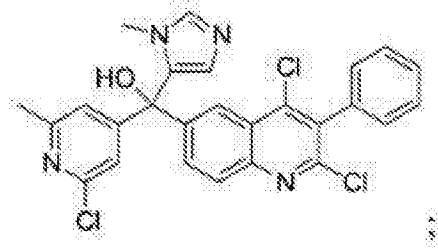
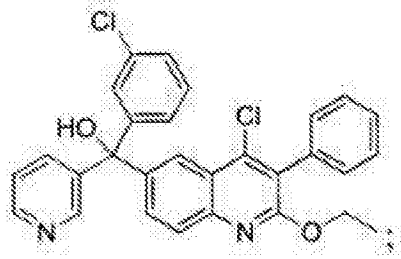


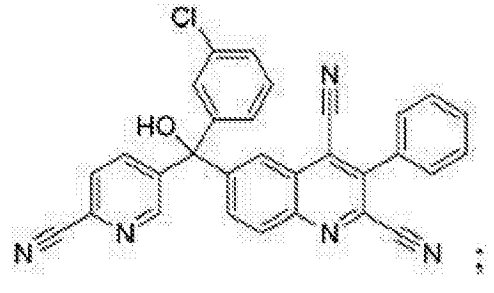
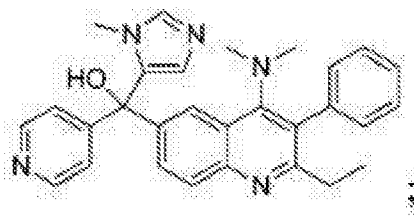
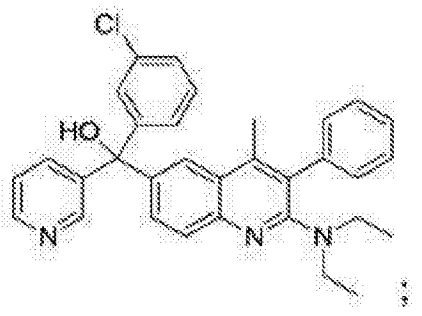
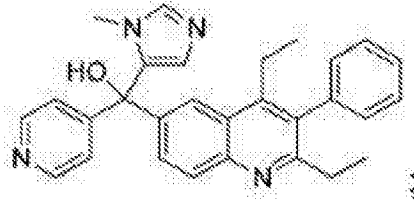
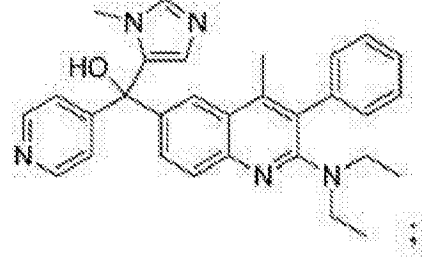
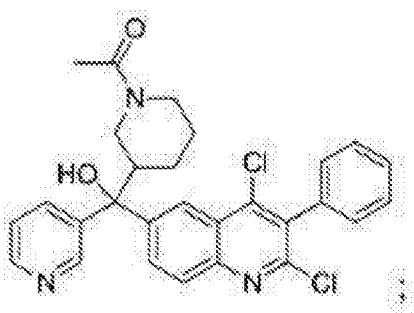
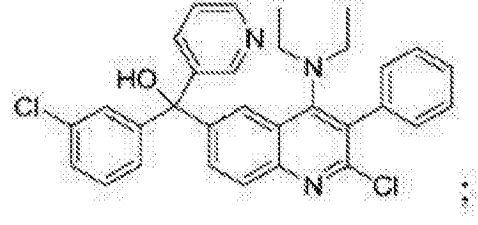
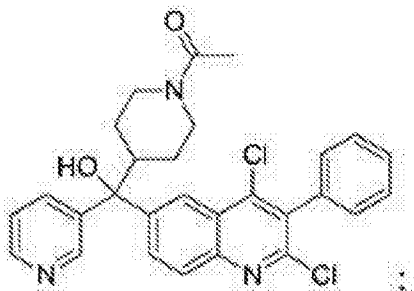
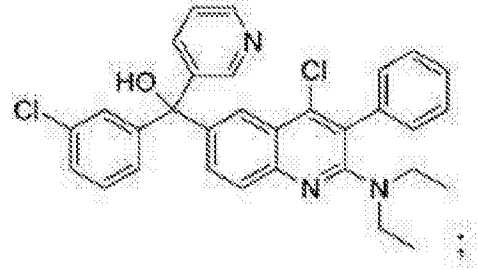
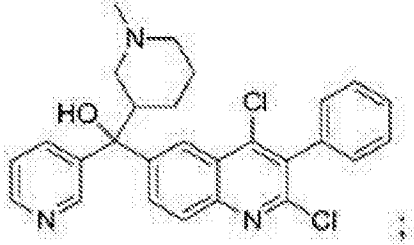
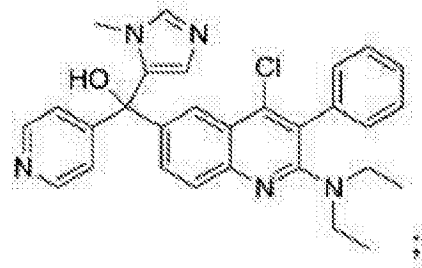
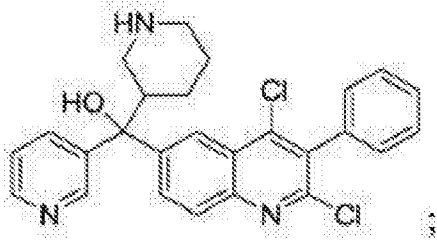


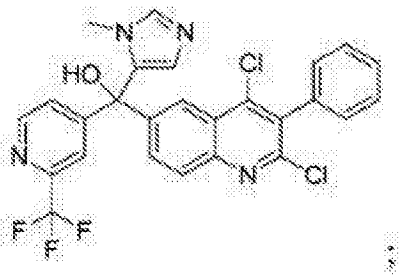
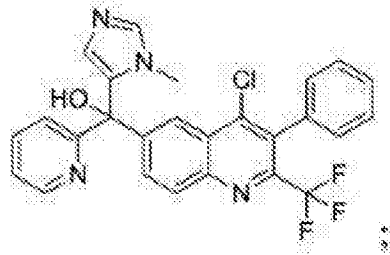
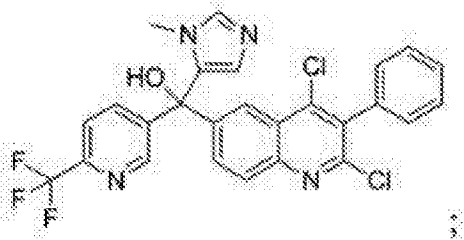
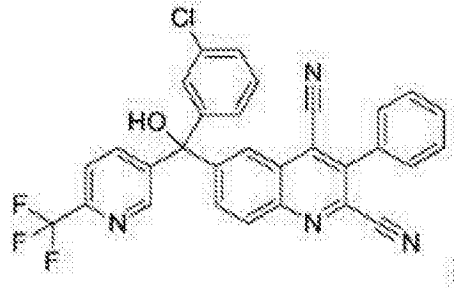
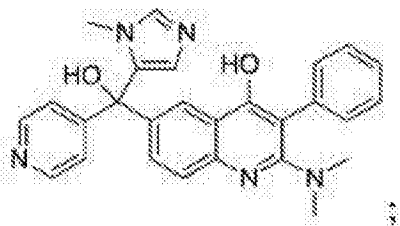
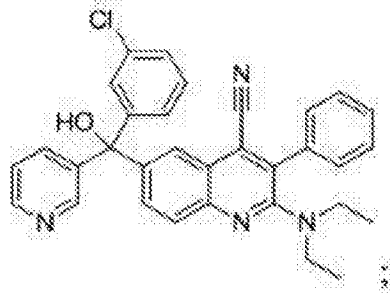
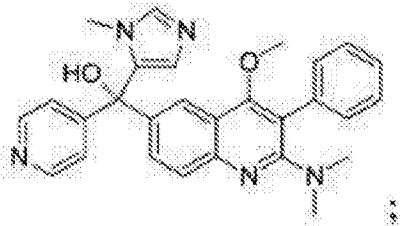
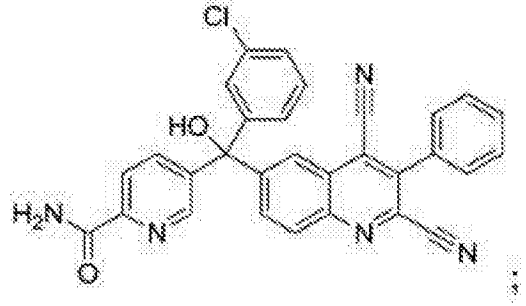
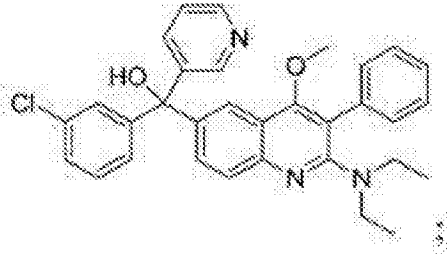
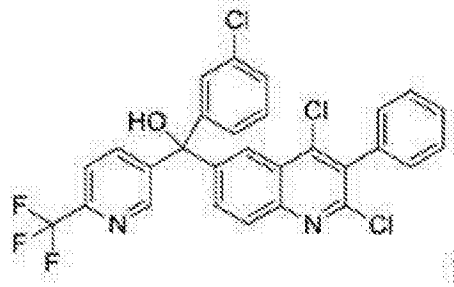
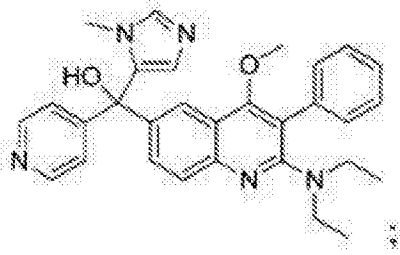


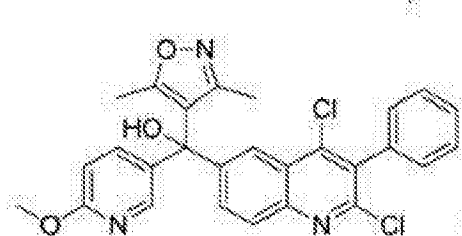
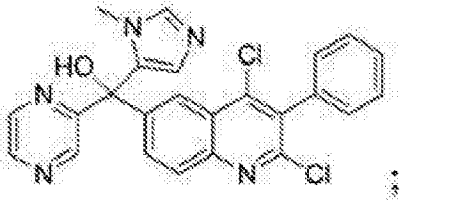
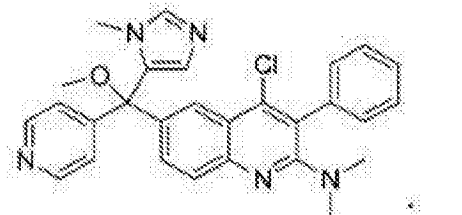
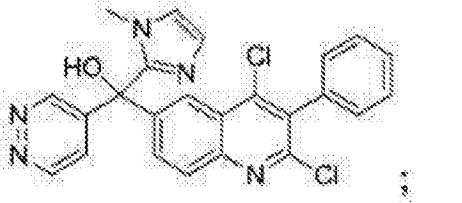
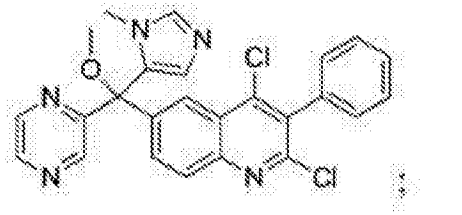
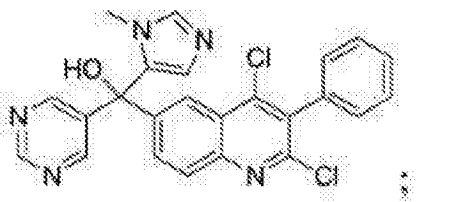
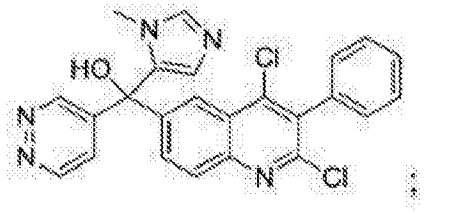
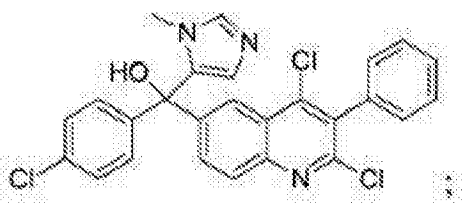
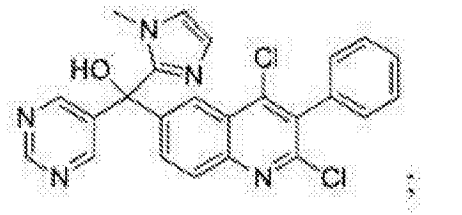
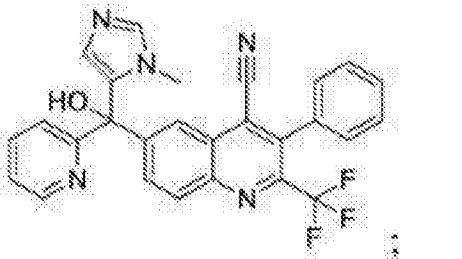
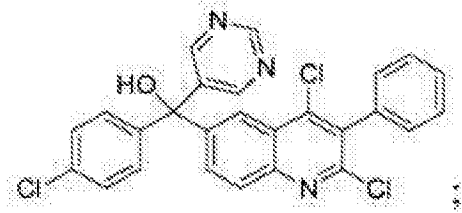
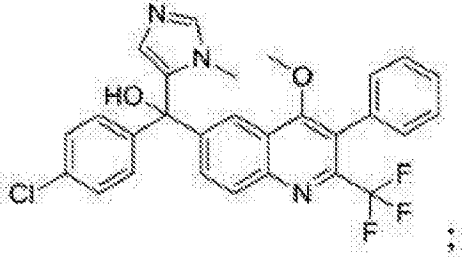
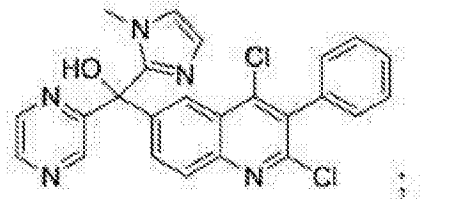
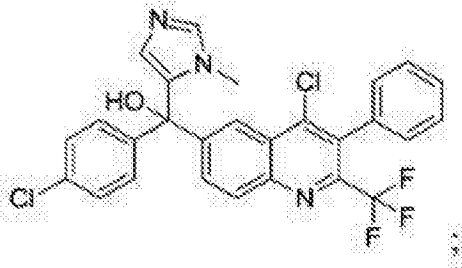


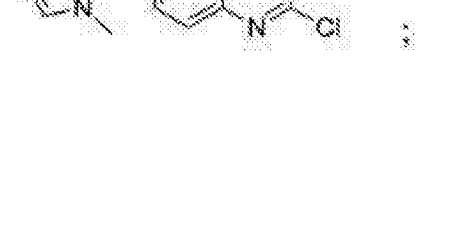
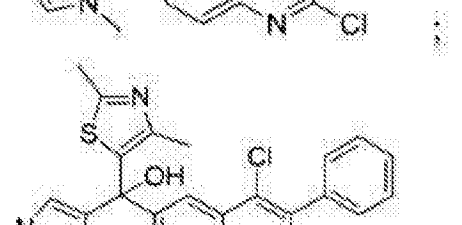
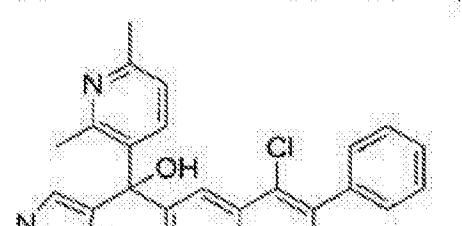
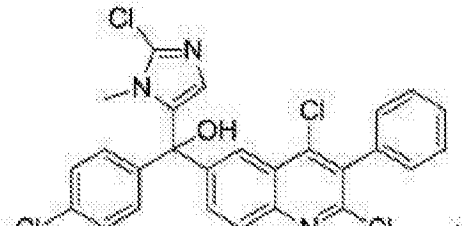
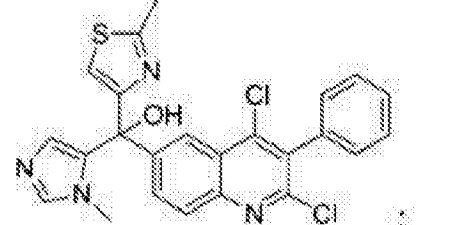
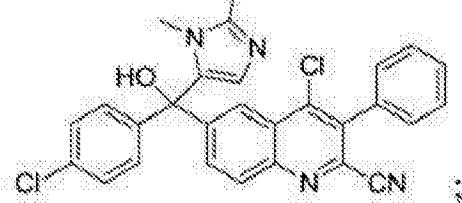
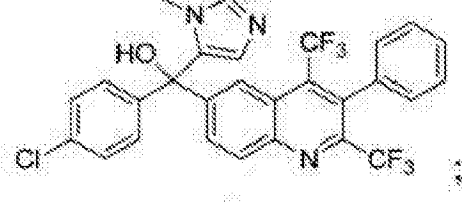
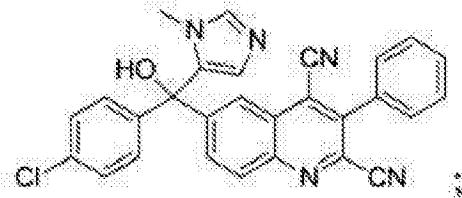
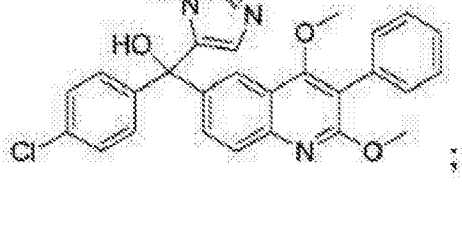
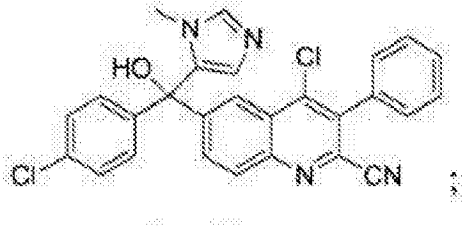
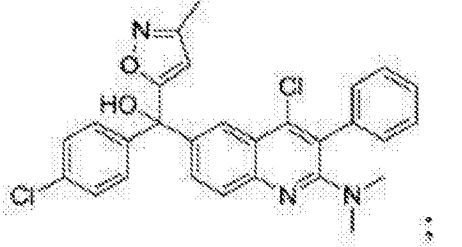
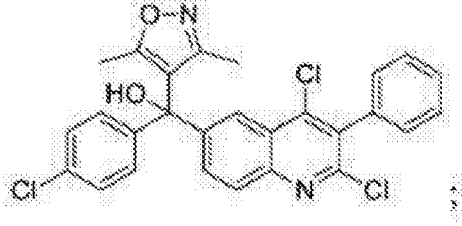
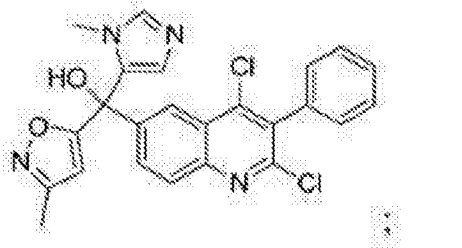
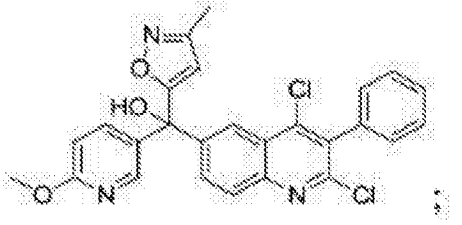
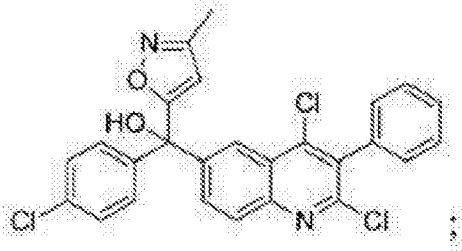


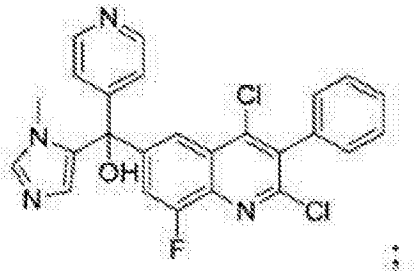
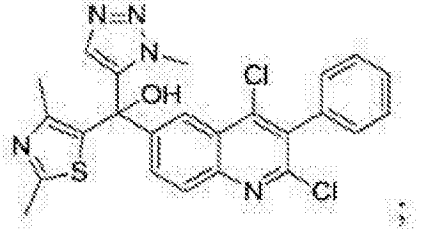
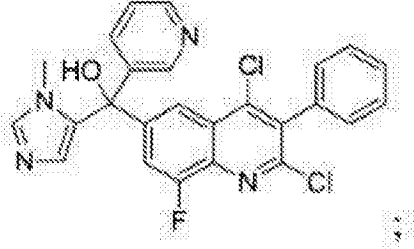
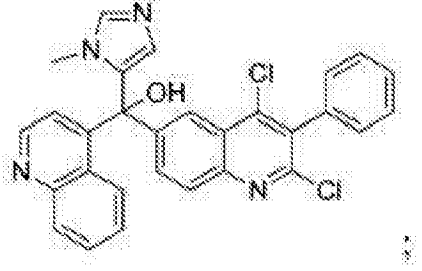
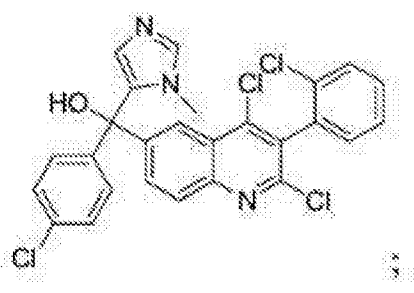
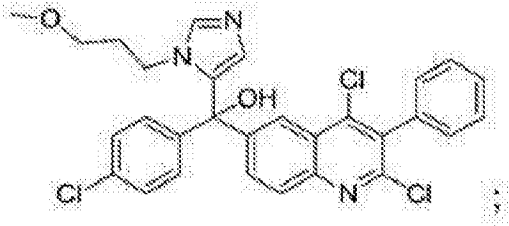
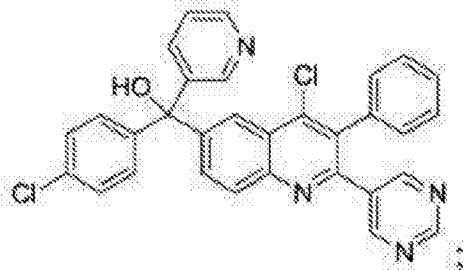
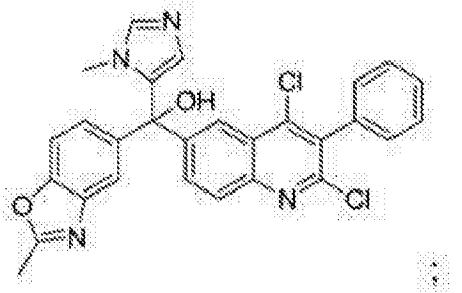
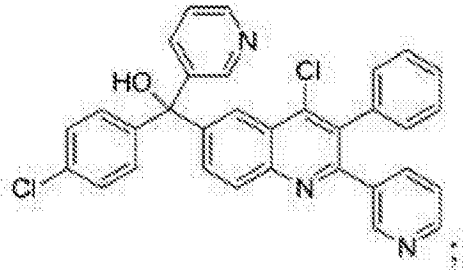
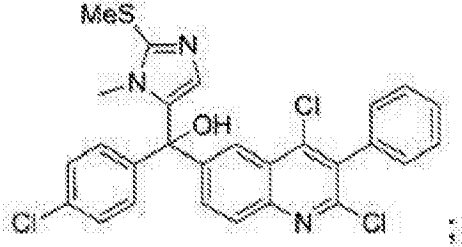
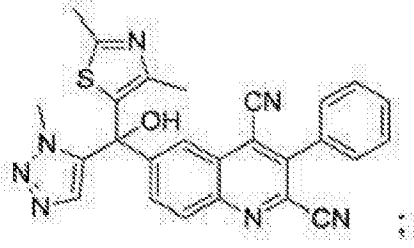
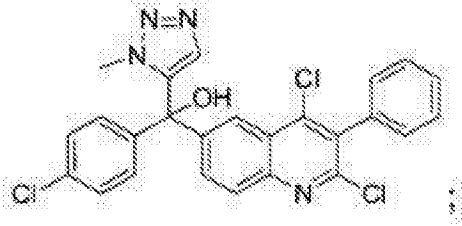


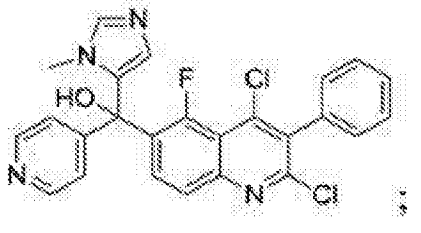
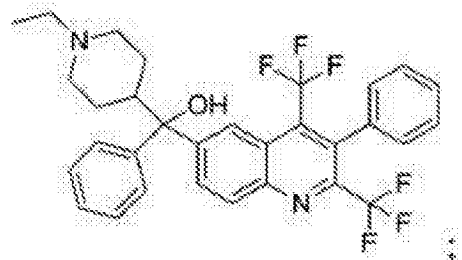
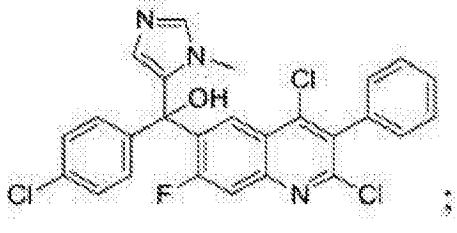
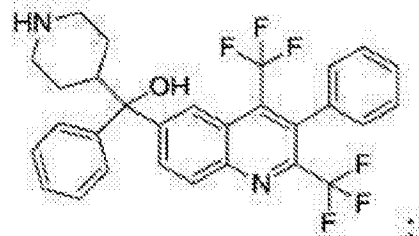
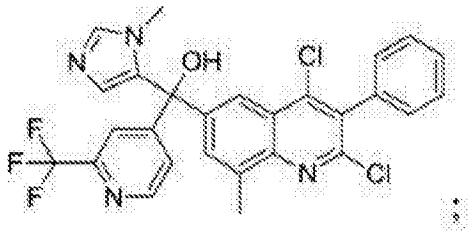
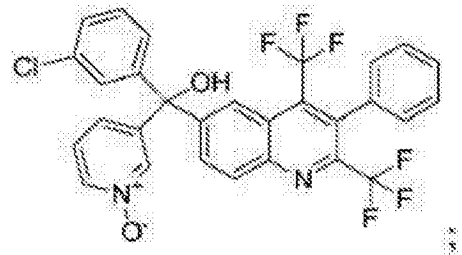
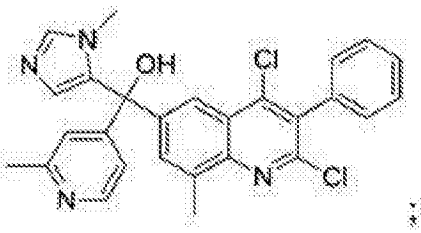
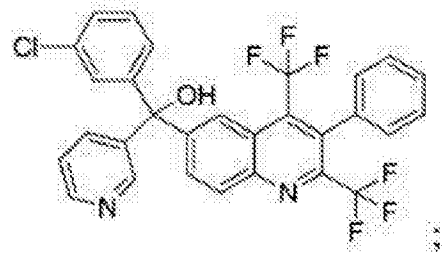
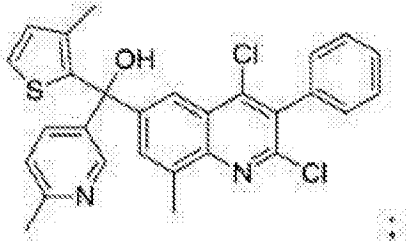
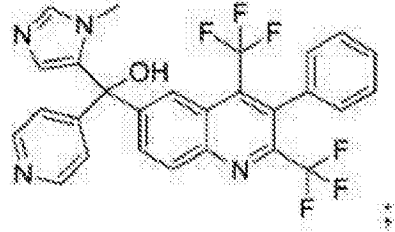
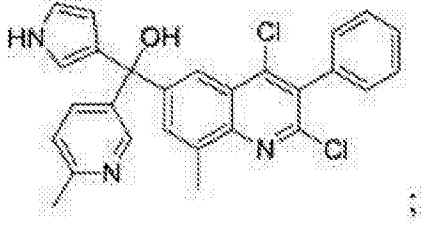
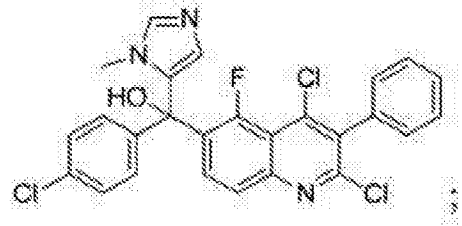
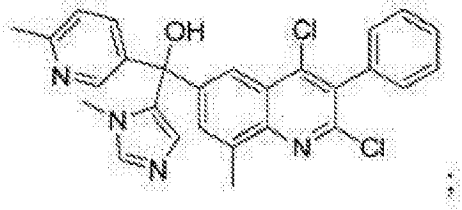


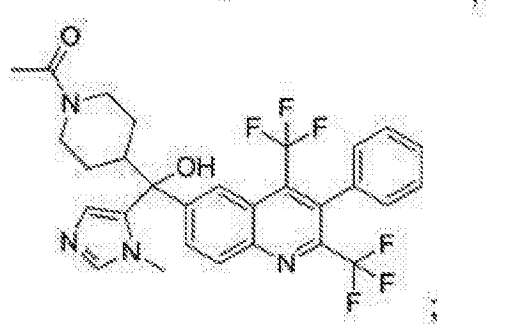
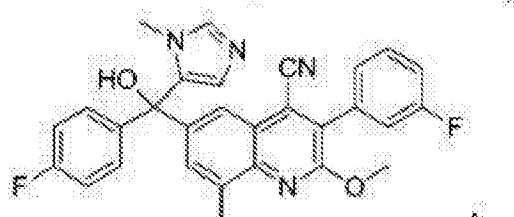
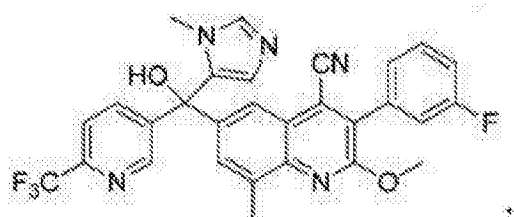
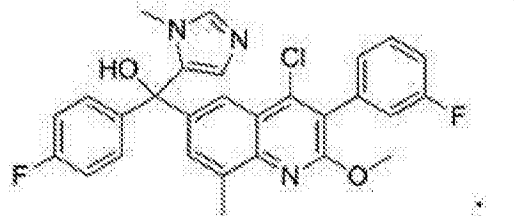
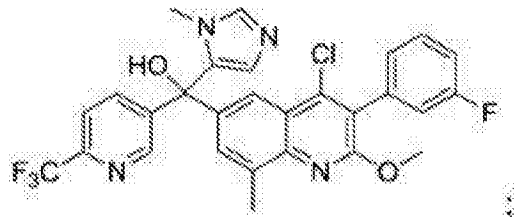
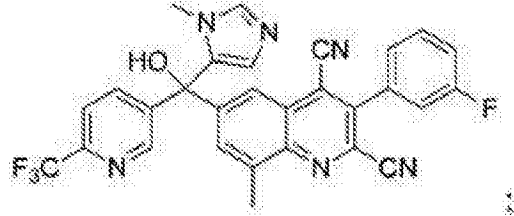
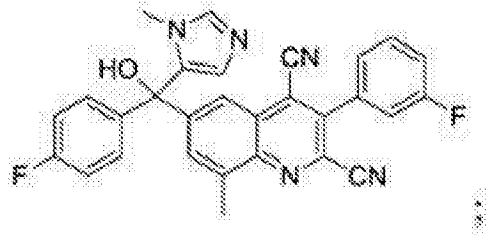
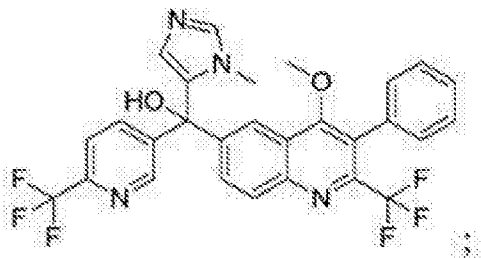
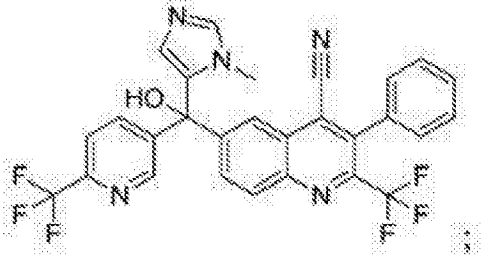
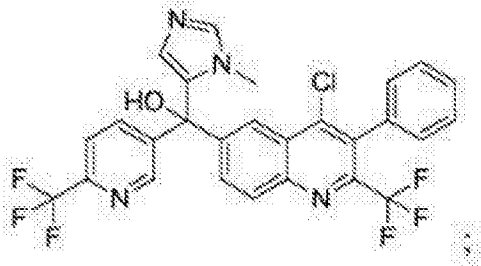
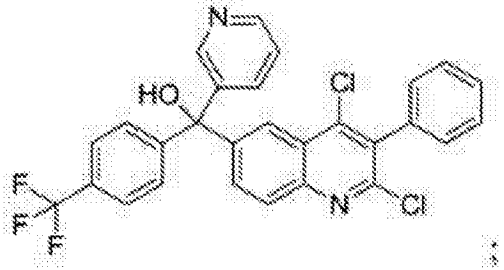
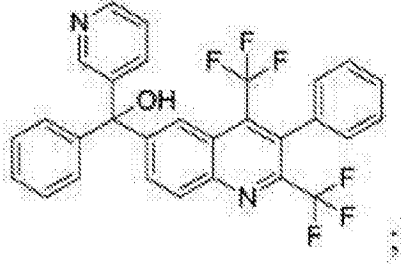
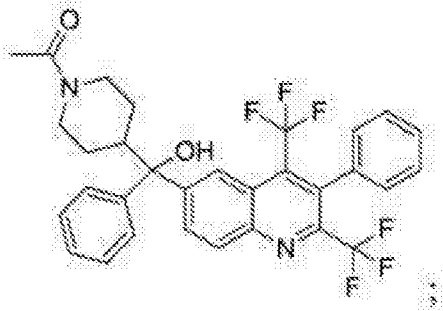


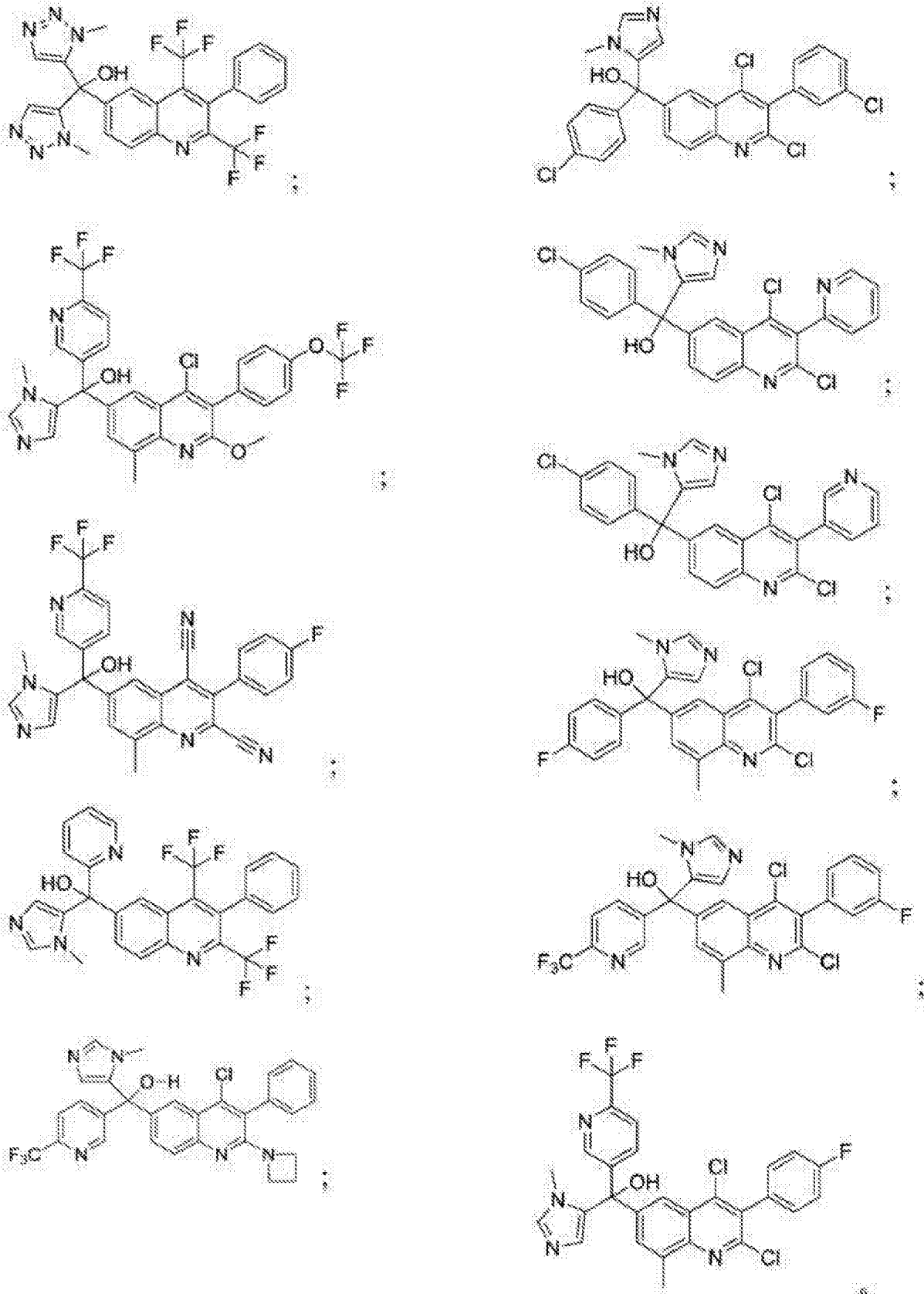












本发明的另一个实施例包括式 I 的化合物和药学上可接受的载体。

[0014] 本发明还提供了用于治疗或改善 ROR γ t 介导的炎性综合症、障碍或疾病的方法，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0015] 本发明提供了预防、治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：眼科疾病、葡萄膜炎、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、特应性皮炎、多发性硬化症、克罗恩氏疾病、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎、肾炎、器官同种异体移植排斥、纤维化肺、囊肿性纤维化、肾功能不全、糖尿病和糖尿病并发症、糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性视网膜炎、糖尿病微血管病变、肺结核、慢性阻塞性肺病、肉样瘤病、侵入性葡萄球菌病、白内障手术后炎症、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、慢性荨麻疹、系统性红斑狼疮、哮喘、过敏性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、中性粒细胞性哮喘、牙周病、牙周炎、齿龈炎、齿龈疾病、舒张性心肌疾病、心肌梗塞、心肌炎、慢性心力衰竭、血管狭窄、再狭窄、再灌注障碍、肾小球肾炎、固态肿瘤和癌症、慢性淋巴球性白血病、慢性粒细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性骨髓瘤、何杰金氏病、以及膀胱癌、乳癌、子宫颈癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌或胃癌，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0016] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎、牛皮癣、慢性阻塞性肺病、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏疾病和溃疡性结肠炎。

[0017] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎、牛皮癣、慢性阻塞性肺病、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏疾病和溃疡性结肠炎，所述方法包含向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0018] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎、牛皮癣、慢性阻塞性肺病、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、克罗恩氏疾病、中性粒细胞性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、多发性硬化症、系统性红斑狼疮和溃疡性结肠炎，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0019] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎和牛皮癣，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0020] 本发明提供了在对其有需要的受试者中治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，所述方法包括向所述受试者实施有效量的式 I 的化合物或其组合物或药物与一种或多种抗炎剂或免疫抑制剂的组合治疗，其中所述综合征、障碍或疾病选自：类风湿性关节炎和牛皮癣。

[0021] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为类风湿性关节炎，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0022] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为牛皮癣，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0023] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为慢性阻塞性肺病，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或

其形式、组合物或药物。

[0024] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为牛皮癣性关节炎，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0025] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为强直性脊柱炎，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0026] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为克罗恩氏疾病，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0027] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为溃疡性结肠炎，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0028] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为中性粒细胞性哮喘，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0029] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为类固醇抵抗型哮喘，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0030] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为多发性硬化症，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0031] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病为系统性红斑狼疮，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0032] 本发明还涉及通过施用有效量的至少一种式 I 的化合物来调节哺乳动物中 ROR γ t 活性的方法。

[0033] 本发明提供了治疗或改善综合征、障碍或疾病的方法，其中所述综合征、障碍或疾病选自：炎性肠病、类风湿性关节炎、牛皮癣、慢性阻塞性肺病、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、中性粒细胞性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、多发性硬化症和系统性红斑狼疮，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0034] 本发明提供了治疗或改善炎性肠病的方法，其中所述炎性肠病为克罗恩氏疾病，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0035] 本发明提供了治疗或改善炎性肠病的方法，其中所述炎性肠病为溃疡性结肠炎，所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0036] 定义

就本发明方法而言，术语“施用”意指通过使用式 I 的化合物或其形式、组合物或药物

来治疗性地或预防性地预防、治疗或改善本文所述的综合征、障碍或疾病的方法。此类方法包括在治疗期间以不同的次数施用有效量的所述化合物、配混物形式、组合物或药物,或者以组合形式同时施用。本发明的方法应被理解为涵盖所有已知的治疗性处理方案。

[0037] 术语“受试者”是指患者,其可为动物,通常为哺乳动物,通常为人类,其为治疗、观察或实验的对象并且有危险(或易于)患有与异常 ROR γ t 表达或 ROR γ t 过度表达有关的综合征、障碍或疾病,或具有炎性病症的患者,所述炎性病症伴有与异常 ROR γ t 表达或 ROR γ t 过度表达有关的综合征、障碍或疾病。

[0038] 术语“有效量”是指在组织系统、动物或人中引起生物学反应或药物反应的活性化合物或药剂的量,而所述生物学反应或药物反应正是研究人员、兽医、医生或其他临床医师所寻求的,包括预防、治疗或改善所治疗的综合征、障碍或疾病的症状。

[0039] 如本文所用,术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产物,以及任何由指定量的指定成分的组合直接或间接得到的产物。

[0040] 除非另外指明,否则术语“烷基”是指至多 12 个碳原子(优选至多 6 个碳原子)的直链和支链基,并且其包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、异己基、庚基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基以及十二烷基。任何烷基基团可任选地被一个 OCH₃、一个 OH 或至多两个氟原子取代。

[0041] 术语“C_(a b)”(其中 *a* 和 *b* 为表示指定数目的碳原子的整数)是指烷基、烯基、炔基、烷氧基或环烷基,或是指基中的烷基部分,其中烷基作为前缀词根出现,含有 *a* 至 *b* (包括 *a* 和 *b*) 个碳原子。例如, C_(1 4) 表示含有 1、2、3 或 4 个碳原子的基。

[0042] 术语“环烷基”是指通过从单个环碳原子中去除一个氢原子而衍生的饱和或部分饱和的单环或二环烃环原子团。典型的环烷基基团包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。其它例子包括 C_(3 6) 环烷基、C_(5 8) 环烷基、十氢萘基和 2,3,4,5,6,7-六氢-1*H*-茚基。任何环烷基基团可任选地被一个 OCH₃、一个 OH 或至多两个氟原子取代。

[0043] 如本文所用,术语“噻吩基”旨在描述从具有以下结构的分子中移除氢原子而形成的基团:



[0044] 药学上可接受的盐

药学上可接受的酸式/阴离子盐包括但不限于乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、酒石酸氢盐、溴化物、依地酸钙盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰对氨基苯磺酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、双羟萘酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐以及三乙基碘化物。有机酸或无机酸还包括但不限于氢碘酸、过氯酸、硫酸、磷酸、丙酸、乙醇酸、甲磺酸、羟基乙磺酸、草酸、2-萘磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、糖精酸或三氟乙酸。

[0045] 药用的碱式/阳离子盐包括但不限于铝、2-氨基-2-羟基甲基-丙-1,3-二醇(还

称为三(羟甲基)氨基甲烷、三羟甲基氨基甲烷或“TRIS”)、氨、苜星、叔丁胺、钙、葡萄糖酸钙、氢氧化钙、氯普鲁卡因、胆碱、胆碱碳酸氢盐、氯化胆碱、环己胺、二乙醇胺、乙二胺、锂、LiOMe、L-赖氨酸、镁、葡甲胺、 NH_3 、 NH_4OH 、N-甲基-D-葡糖胺、哌啶、钾、叔丁醇钾、氢氧化钾(含水)、普鲁卡因、奎宁、钠、碳酸钠、2-乙基己酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺或锌。

[0046] 使用方法

本发明涉及用于预防、治疗或改善预防、治疗或改善 ROR γ t 介导的炎性综合症、障碍或疾病的方法,所述方法包括向对其有需要的受试者施用有效量的式 I 的化合物或其形式、组合物或药物。

[0047] 因为 ROR γ t 为 ROR γ 的 N-末端异构物,已经认识到,为 ROR γ t 的调节剂的本发明化合物还可能为 ROR γ 的调节剂。因此,“ROR γ t 调节剂”的机制描述也旨在涵盖 ROR γ 调节剂。

[0048] 当用作 ROR γ t 调节剂时,本发明化合物可以约 0.5mg 至约 10g 的剂量范围内,优选约 0.5mg 至约 5g 之间的剂量范围内的有效量,以单次施用或分次的日剂量施用。施用的剂量将受诸如施用途径,受体的健康状态、体重和年龄,治疗频率以及同步治疗和不相关的治疗的存在等因素影响。

[0049] 对于本领域的技术人员还将显而易见的是,本发明的化合物或其药物组合物的治疗有效剂量将根据期望的效果而变化。因此,本领域的技术人员可容易地确定待施用的最佳剂量,并且最佳剂量将随所使用的具体化合物、施用方式、制剂强度和病症的进展而变化。另外,与待治疗的具体受治疗者相关联的因素(包括受治疗者年龄、体重、饮食和施用时间)将导致需要将剂量调整至适当的治疗水平。因而上述剂量是一般情况的例子。当然,可能会存在其中较高或较低剂量范围有利的个别情况,并且这类情况也在本发明的范围内。

[0050] 可将式 I 的化合物配制成包含任何已知的药学上可接受的载体的药物组合物。示例性载体包括但不限于任何合适的溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂以及等渗剂。还可作为制剂组分的示例性赋形剂包括填充剂、粘合剂、崩解剂以及润滑剂。

[0051] 式 I 的化合物的药学上可接受的盐包括由无机或有机酸或碱形成的常规无毒盐或季铵盐。此类酸加成盐的例子包括乙酸盐、己二酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、十二烷基硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐以及酒石酸盐。碱盐包括铵盐、碱金属盐诸如钠盐和钾盐、碱土金属盐诸如钙盐和镁盐、有机碱盐诸如二环己胺盐以及氨基酸诸如精氨酸的盐。还可将碱性含氮基团用例如烷基卤化物进行季铵化。

[0052] 本发明的药物组合物可通过任何能实现其指定用途的方式施用。例子包括通过肠胃外、皮下、静脉注射、肌肉注射、腹膜内注射、透皮、口腔或眼等途径施用。另选地或同时地,可通过口服途径施用。适用于非肠胃施用的制剂包括水溶性形式的活性化合物(例如,水溶性盐)的水溶液、酸性溶液、碱性溶液、右旋糖水溶液、等渗碳水化合物溶液以及环糊精包合配合物。

[0053] 本发明还包括制备药物组合物的方法,所述方法包括将药学上可接受的载体与本发明的任何化合物混合。另外,本发明包括通过将药学上可接受的载体与本发明的任何化合物混合而制备的药物组合物。

[0054] 多晶型物和溶剂化物

此外,本发明的化合物可具有一种或多种多晶型或无定形结晶形式,这些多晶型或无定形结晶形式旨在包括在本发明的范围内。此外,化合物可例如与水(即水合物)形成溶剂化物或与普通有机溶剂形成溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”意指本发明的化合物与一个或多个溶剂分子的物理结合。该物理缔合涉及不同程度的离子键合和共价键合,包括氢键合。在某些情况下,溶剂化物将能够在(例如)一种或多种溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时分离出来。术语“溶剂化物”旨在涵盖溶液相溶剂化物和可分离溶剂化物两者。合适的溶剂化物的非限制性例子包括乙醇化物、甲醇化物等。

[0055] 本发明旨在包括在其范围内的本发明化合物的多晶型物和溶剂化物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖使用本发明的化合物或其多晶型物或溶剂化物治疗、改善或预防本文所述的综合征、障碍或疾病的方法,其虽然没有被具体公开,但这将明显包括在本发明的范围内。

[0056] 在另一个实施例中,本发明涉及用作药物的如式 I 所述的化合物。

[0057] 在另一个实施例中,本发明涉及如式 I 所述的化合物在药物制备中用途,所述药物用于治疗与 ROR γ T 活性升高或异常相关的疾病。

[0058] 本发明包括在其范围内的本发明化合物的前药。一般来讲,此类前药将为化合物的官能团衍生物,其可在体内容易地转化为所需的化合物。因此,在本发明的治疗方法中,术语“施用”应涵盖用具体公开的化合物或用可能未具体公开的化合物(但该未具体公开的化合物在向患者施用后,在体内转化为具体公开的化合物)来治疗所述的多种障碍。选择和制备合适的前药衍生物的常规程序在(例如)“Design of Prodrugs”, H. Bundgaard (编辑), Elsevier, 1985 中有所描述。

[0059] 此外,预期在本发明范畴中,任何元素(尤其是相对于式(I)的化合物提及时)应包含所述元素的所有同位素和同位素的混合物,无论是天然存在的或合成产生的,无论为自然丰度或是同位素富集的形式。例如,对氢的标引在其范畴内包括 ^1H 、 ^2H (D)和 ^3H (T)。相似地,对碳和氧的标引在它们范畴内分别包括 ^{12}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,以及 ^{16}O 和 ^{18}O 。同位素可以是放射性的或非放射性的。放射性标记的式(I)的化合物可包含放射性同位素,所述放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 和 ^{82}Br 。放射性同位素优选选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。

[0060] 本发明的一些化合物可以阻转异构体形式存在。阻转异构体是围绕单键的受阻旋转产生的立体异构体,其中旋转的立体应变阻隔足够高,以允许构象异构体分离。应当理解,所有此类构象异构体以及它们的混合物均涵盖在本发明的范畴内。

[0061] 根据本发明的化合物具有至少一个立体中心时,它们可因此作为对映体或非对映体存在。应当理解,所有的此类异构体及其混合物涵盖在本发明的范围内。

[0062] 在制备根据本发明的化合物的方法产生立体异构体的混合物的情况下,这些异构体可以通过常规技术(诸如制备色谱)来分离。化合物可以外消旋形式制备,或者单独的对映体可通过对映体特异性合成或通过拆分制备。例如,可通过标准的技术,诸如通过与光学活性的酸(诸如(-)-二对甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-二对甲苯酰-L-酒石酸)成盐来形成非对映体对,然后分级结晶并再生成游离的碱而将化合物拆分成它们的组分对映体。也可通过形成非对映体酯或酰胺,然后进行色谱分离并去除手性助剂而拆分化合物。另选地,可用手性 HPLC 柱拆分化合物。

[0063] 在任何用于制备本发明化合物的过程中,可能必需和 / 或期望保护任何有关分子上的敏感或反应性基团。这可借助于常规保护基团来实现,例如在 Protective Groups in Organic Chemistry, 编辑 J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 ; 以及 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 的文献中找到。可使用本领域已知的方法在方便的后阶段去除保护基团。

[0064] 缩写

在本文与整个申请中可使用下列缩写。

A	埃
Ac	乙酰基
Ac ₂ O	乙酸酐
BHT	丁基化羟基甲苯
Boc	叔丁氧羰基
br	宽峰
Bu	丁基
n-BuLi	正丁基锂
t-BuOH	叔丁醇

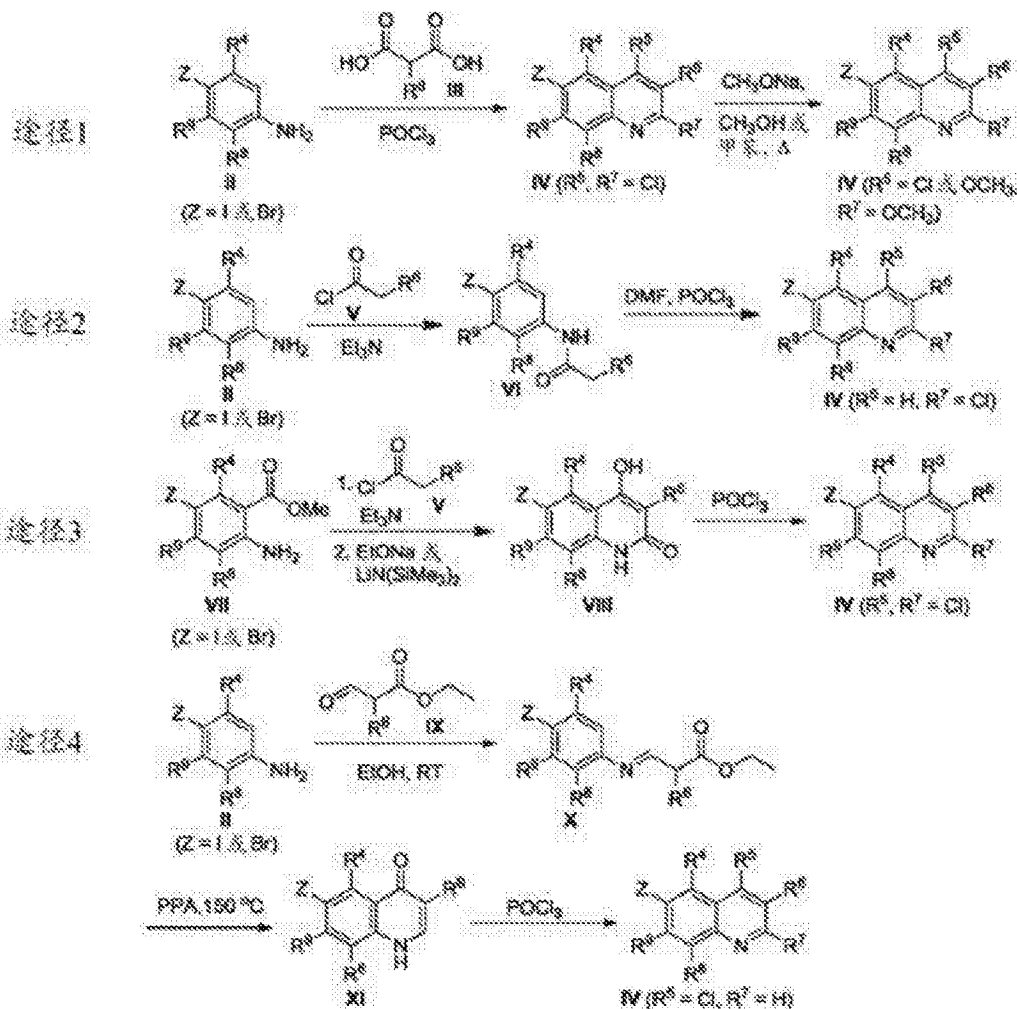
d	双峰
dba	二亚苄基丙酮
DCE	二氯乙烷
DCM	二氯甲烷
戴斯-马丁过碘烷	1,1,1-三(乙酰基氧基)-1,1-二氧-1,2-苯并碘氧杂戊环-3-(1H)-酮
DIEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMA	二甲基乙酰胺
DME	二甲基乙酰胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	(二苯基膦基)二茂铁
伊顿试剂	7.7重量%五氧化二磷的甲磺酸溶液
EDCI	<i>N</i> -(3-二甲氨基羧基丙基)- <i>N'</i> -乙基碳二亚胺盐酸盐
EtMgBr	乙基溴化镁
ESI	电喷雾电离
Et	乙基
Et ₂ O	二乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₃ SiCl	三乙基氯硅烷
HATU	<i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脒六氟磷酸盐
HPLC	高压液相色谱
Hz	赫兹
<i>i</i> -PrOH	异丙醇
LCMS	液相色谱-质谱
m	多重峰
M	摩尔浓度(摩尔/升)
mCPBA	3-氯过苯甲酸
米氏酸	2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮
MeOH	甲醇
MeONa	甲醇钠
MHz	兆赫兹
min	分钟
mL	毫升
MTBE	甲基叔丁基醚
nm	纳米
NaO <i>i</i> Pr	异丙醇钠
NBS	<i>N</i> -溴琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
Ph	苯基
ppm	份每一百万份
Pr	丙基
q	四重峰

RP-HPLC	反相高压液相色谱
s	单峰
TBAF	四丁基氟化铵
TEA	三乙胺
TEMPO	(2,2,6,6-四甲基哌啶-1-基)氧烷基
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱
UV	紫外
X-Phos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基二苯基

[0065] 一般方案：

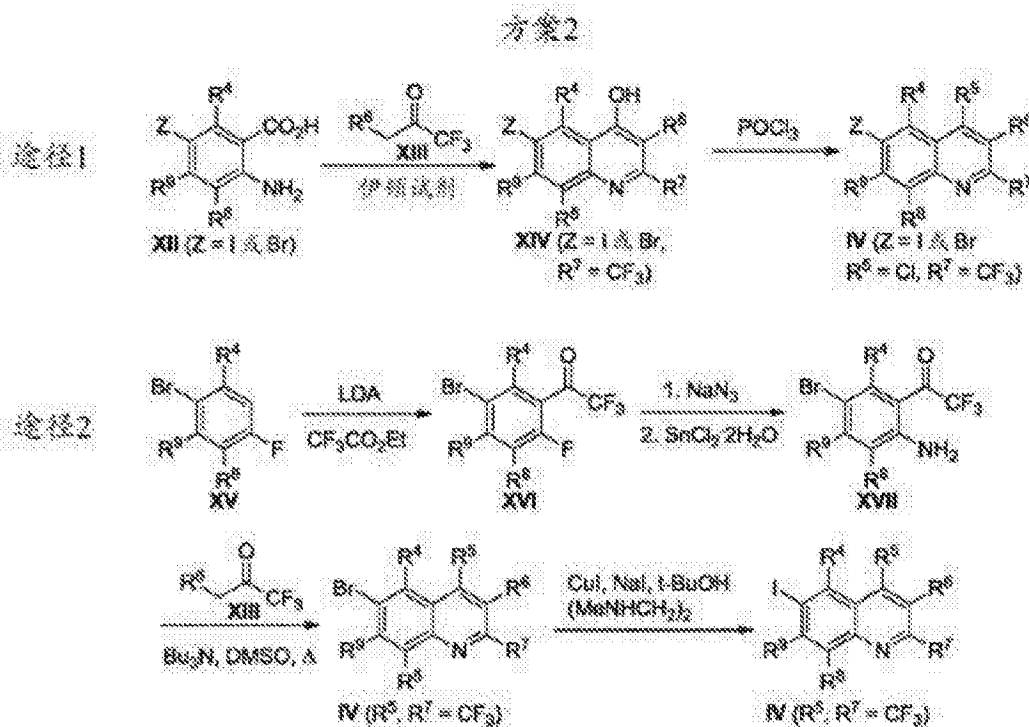
本发明的式 I 的化合物可根据本领域技术人员已知的一般合成方法来合成。以下反应方案仅意在表示本发明的实例且绝不意在限制本发明。

方案 1

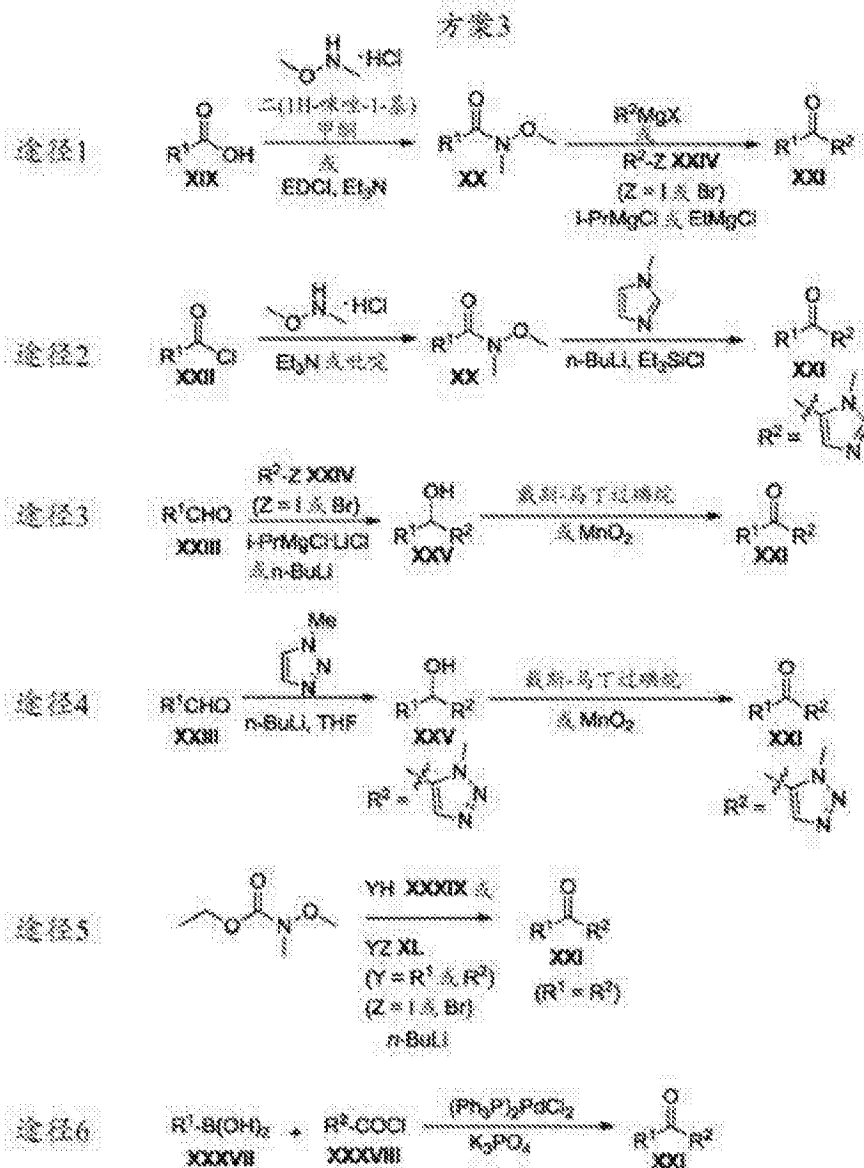


[0066] 方案 1 描述了经由各种方法(途径 1 至 4)制备式 IV 的 6-溴或 6-碘-喹啉。在途径 1 中,可在回流的三氯氧磷中实施 4- 卤代苯胺 II 与 2- 取代的丙二酸 III 的环化,获得 6- 卤代喹啉 IV,其中 R⁵和 R⁷为 Cl。在热 MeOH 或甲苯中用甲醇钠进行 2- 氯取代的亲核取代,获得 6- 卤代-2- 甲氧基喹啉 IV。途径 2 示出在热三氯氧磷中,在 DMF 存在下,由 4- 卤

代苯胺 II 酰化衍生的酰胺 VI 与取代的酰氯 V 环化,生成 6- 卤代喹啉 IV,其中 R⁵为 H 并且 R⁷为 Cl。在途径 3 中,2- 氨基苯甲酸甲酯 VII 可经历与酰氯 V 的酰化以形成酰胺中间体,这可用碱如乙醇钠或二(三甲基硅烷基)氨基锂进一步处理,以获得 6- 卤代-4- 羟基喹啉-2(1H)- 酮 VIII。可在回流的三氯氧磷中,实施羟基喹啉-2(1H)- 酮 VIII 至 2, 4- 二氯喹啉 IV 的转变。途径 4 描述了苯胺 II 和醛 IX 在乙醇中缩合形成化合物 X,其可在高温下,在多磷酸中进一步环化,获得喹啉酮 XI。可如前所述,在三氯氧磷中实现至 4- 氯喹啉 IV 的转变,其中 R⁷为 H。



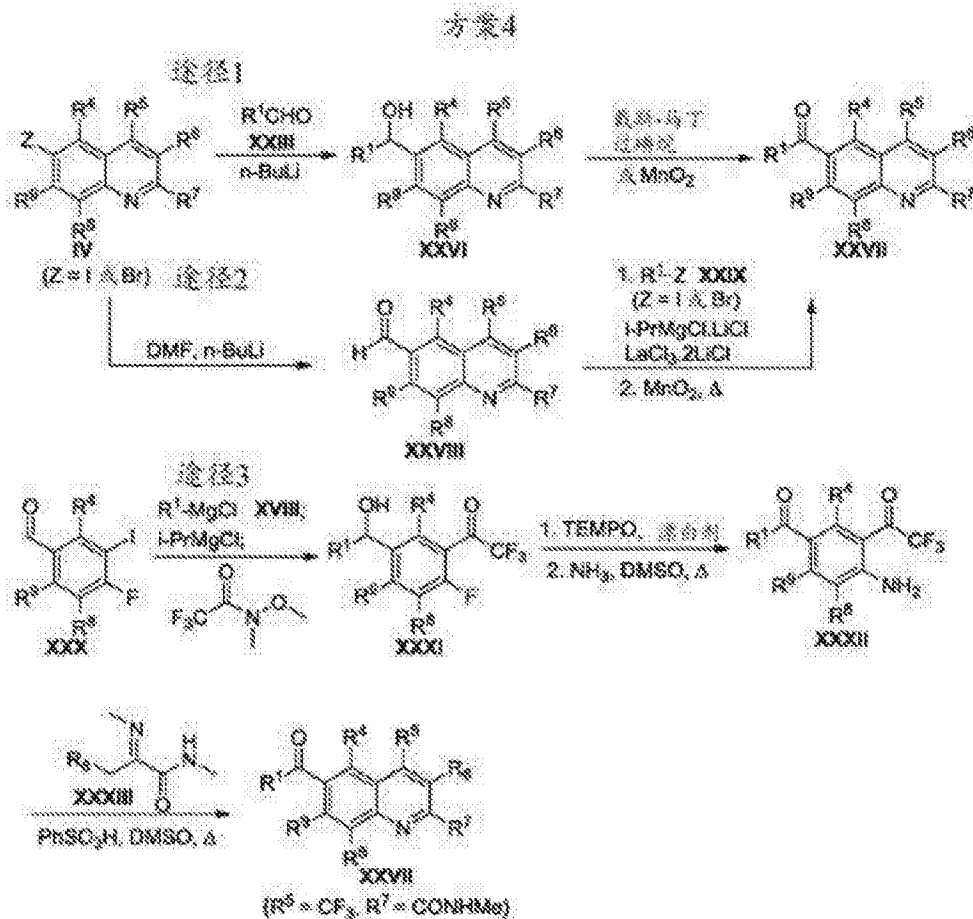
[0067] 方案 2 示出获得式 IV 的 6- 溴或 6- 碘喹啉的合成,其中 R⁵为 Cl 并且 R⁷为 CF₃(途径 1),以及式 XVIII 的 6- 碘喹啉的合成,其中 R⁵和 R⁷为 CF₃(途径 2)。在途径 1 中,在高温下 2- 氨基苯甲酸 XII 与 1, 1, 1- 三氟丙 2- 酮 XIII 在伊顿试剂中环化,获得 4- 羟基-2- 三氟甲基喹啉 XIV,其在介于 100-120°C 之间的温度下,在三氯氧磷中加热后,获得 6- 溴或 6- 碘喹啉 IV,其中 R⁵为 Cl 并且 R⁷为 CF₃。6- 碘-2, 4- 双(三氟甲基)喹啉 IV 可由途径 2 中示出的反应序列形成。在 -78°C 下用二异丙基氨基锂处理 1- 溴-4- 氟苯 XV,然后加入三氟乙酸乙酯,获得 2- 氟苯基-2, 2, 2- 三氟乙酮 XVI。可通过用叠氮化钠取代 XVI 中的 2- 氟,然后用氯化锡(II)二水合物还原,制备苯胺 XVII。在高温下,在极性溶剂如 DMF 或 DMSO 中, XVII 与 1, 1, 1- 三氟丙 2- 酮 XIII 在三丁胺存在下环化,可获得 6- 溴-2, 4- 双(三氟甲基)喹啉 IV。然后通过用 NaI、CuI 和 N,N'- 二甲基乙二胺在高温下,将 6- 溴喹啉 IV 在微波条件下转化,其中 R⁵和 R⁷为 CF₃,随后获得 6- 碘-2, 4- 双(三氟甲基)喹啉 XVIII。



[0068] 方案3示出式 XXI 酮的合成途径(途径1至6)。在途径1中, Weinreb 酰胺 XX 可由酸 XIX 通过与 N, O-二甲基羟胺盐酸盐和 1, 1-羧基二咪唑反应, 或与 N, O-二甲基羟胺盐酸盐在碱如三乙胺或 Hunig 碱以及偶联剂如 EDCI 存在下反应制得。酰胺 XX 可用格利雅试剂如 R^2MgX (X 为 Br 或 Cl) 进一步处理, 所述格利雅试剂可商业获得, 或通过在 THF 中用有机金属试剂如 $i\text{-PrMgCl}$ 或 EtMgCl 处理 R^2Z 而预形成。另选地, Weinreb 试剂 XX 可通过使用三乙胺或吡啶作为碱, 由酰氯 XXII 和 N, O-二甲基羟胺盐酸盐获得。1-甲基-1H-咪唑可用一当量 $n\text{-BuLi}$ 和一当量三乙基氯硅烷在 -78°C 下处理, 然后用又一当量 $n\text{-BuLi}$ 处理, 可向其中加入 Weinreb 酰胺 XX, 获得酮 XXI, 其中 R^2 为咪唑基(途径2)。

[0069] 在途径3中, 溴化物或碘化物 XXIV 与 $i\text{-PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 或 $n\text{-BuLi}$ 进行卤素和金属交换, 然后加入醛 XXIII, 获得醇 XXV。用戴斯-马丁过碘烷或 MnO_2 氧化 XXV, 可获得酮 XXI。在途径4中, 可通过用 $n\text{-BuLi}$ 处理 1-甲基-1H-1, 2, 3-三唑, 然后与醛 XXIII 反应获得醇 XXV, 其可经历戴斯-马丁过碘烷或 MnO_2 氧化, 制得酮 XXI, 其中 R^2 为三唑基。途径5示例了对称酮 XXI 的制备, 其中 R^1 和 R^2 相同。如所示, 包含酸性质子的芳基或杂芳基 XXXIX ($Y = R^1$ 或 R^2) 在介于 0 和 -78°C 之间的温度下溶于优选的溶剂如四氢呋喃后, 可在强碱如正

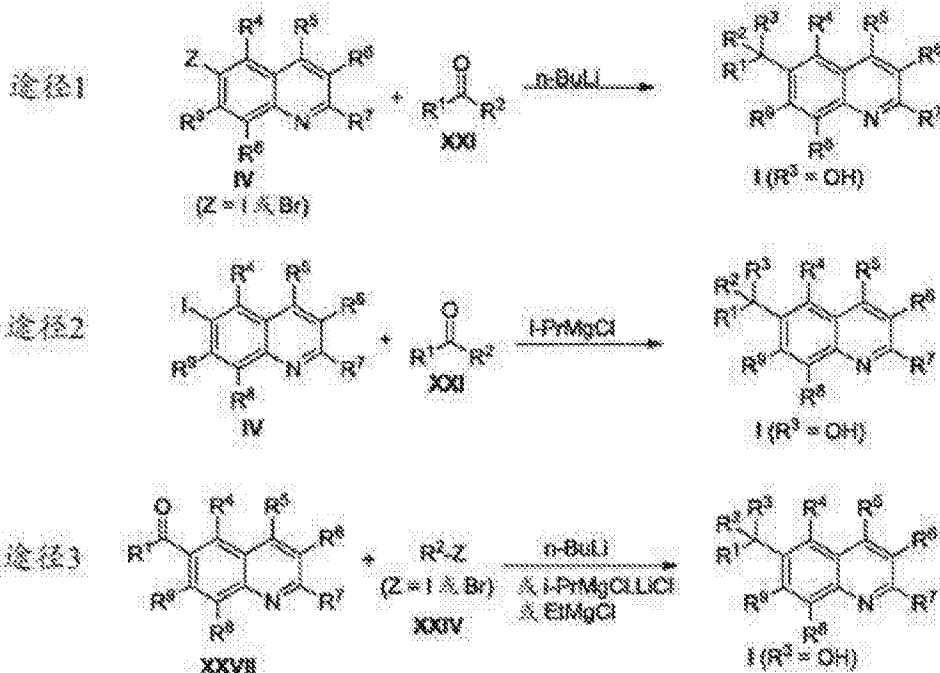
丁基锂存在下去质子化,然后以过量加入到甲氧基(甲基)氨基甲酸乙酯中,获得酮 XXI,其中 R^1 和 R^2 相同。芳基或杂芳基溴化物或碘化物 XL 也可通过与正丁基锂进行锂/卤素交换来锂化,然后如前所述以过量加入到甲氧基(甲基)氨基甲酸乙酯中,获得对称的酮 XXI。可采用途径 6 生成酮 XXI,其在高沸点非极性溶剂如甲苯中,使用 K_3PO_4 作为碱并且使用 $(Ph_3P)_2PdCl_2$ 作为催化剂,采用芳基硼酸 XXXVII 与酰氯 XXXVIII 的钯催化交叉偶联。



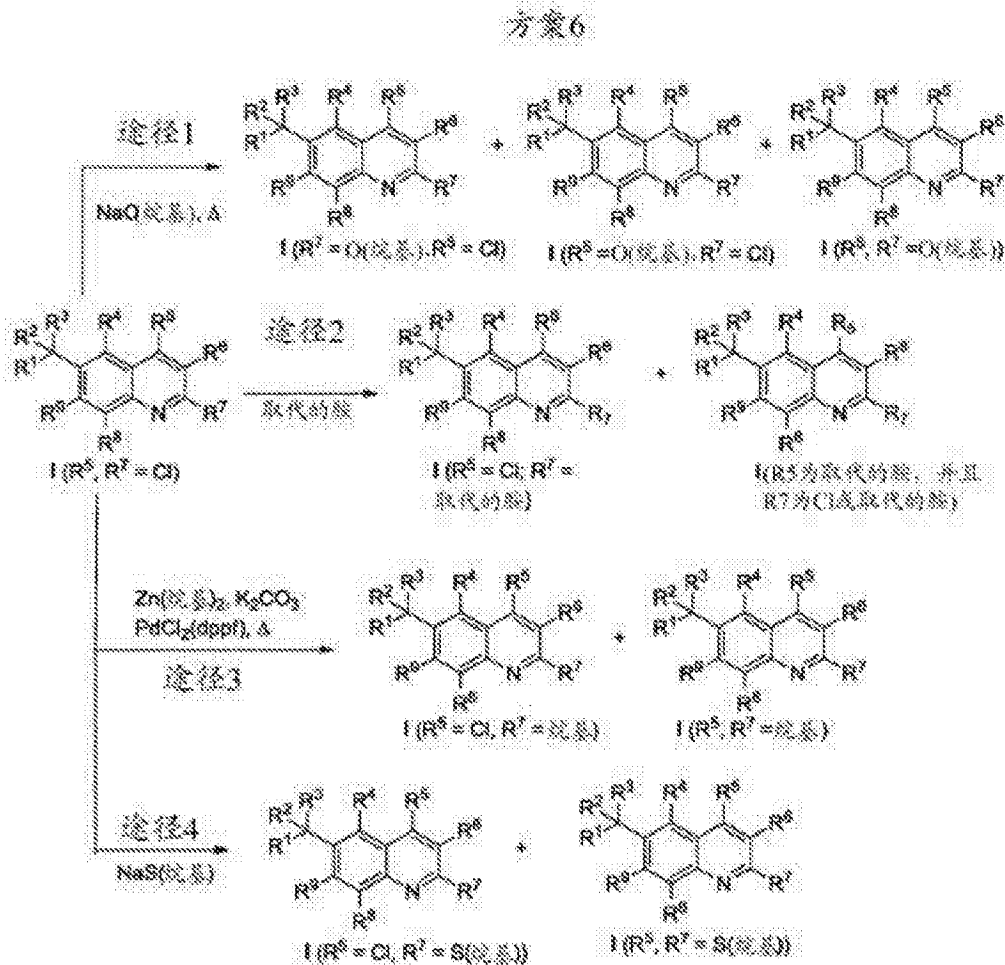
[0070] 可经由方案 4 中所示的化学途径,实现获得中间体酮 XXVII 的合成。在途径 1 中,用 n -BuLi 在 -78°C 下处理 6-溴或 6-碘喹啉 IV,然后加入醛 XXIII,获得仲醇喹啉 XXVI,其可被戴斯-马丁过碘烷或 MnO_2 氧化成酮 XXVII。另选地,酮 XXVII 也可通过用 n -BuLi 在 -78°C 下处理 6-卤代喹啉 IV,然后用 DMF 淬灭,获得醛 XXVIII 而制得。酮 XXVII 可以两步方法获得,将醛 XXVIII 加入到芳基碘化物或溴化物 XXIX 与 i -PrMgCl \cdot LiCl 的反应混合物中,然后用 MnO_2 氧化(途径 2)。

[0071] 如途径 3 中所示,醛 XXX 与格利雅试剂如 R^1 -MgCl XVIII 进行单釜反应,然后用 i -PrMgCl 处理,并且加入 2,2,2-三氟-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺,获得羟基化合物 XXXI。羟基基团可使用漂白剂和 TEMPO 氧化。然后可在热 DMSO 中用氨取代氟,获得苯胺 XXXII。在苯磺酸存在下,苯胺 XXXII 和 2-(甲基亚氨基)丁酰胺 XXXIII 在热 DMSO 中缩合,获得酮基喹啉 XXVII,其中 R^5 为 CF_3 并且 R^7 为 $CONHMe$ 。

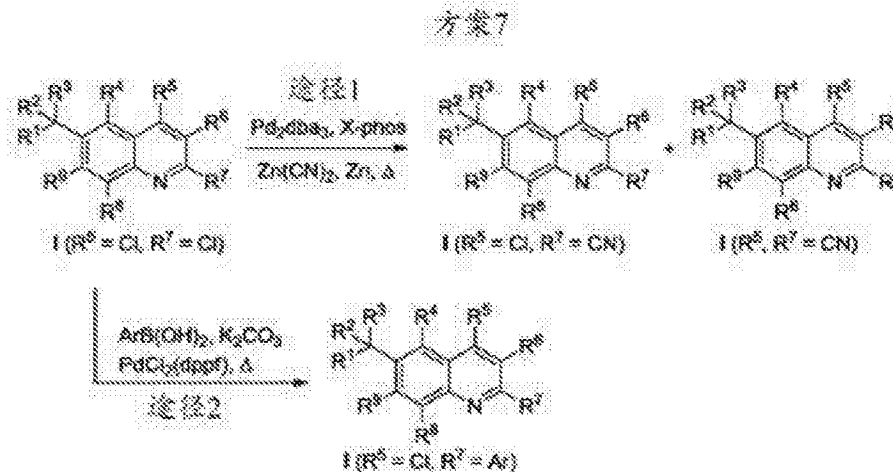
方案5



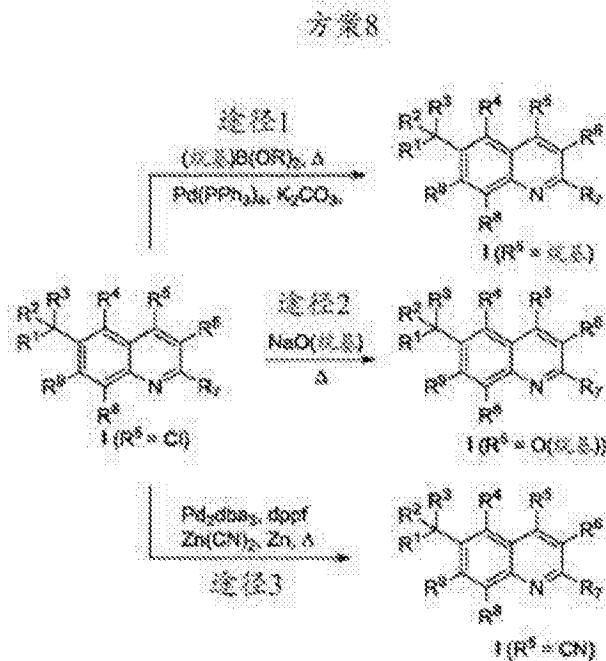
[0072] 方案5示出获得式I的化合物的合成途径(途径1至3)。如途径1中所示,适宜溶剂如THF中的6-溴或6-碘喹啉IV的混合物可在 -78°C 下与酮XXI预混,然后加入BuLi,或可在 -78°C 下用BuLi预处理,然后加入酮XXI,以获得式I叔醇,其中 R^3 为OH。在途径2中,6-碘喹啉IV可用*i*-PrMgCl处理,然后加入酮XXI,获得式I的化合物,其中 R^3 为OH。如途径3中所示,芳基卤化物(碘化物或溴化物)XXIV与有机金属试剂如*n*-BuLi、*i*-PrMgCl·LiCl或EtMgCl在适宜温度如 -78°C 或 0°C 下进行卤素-金属交换,然后与酮XXVII反应,可获得式I叔醇喹啉。



[0073] 方案6示出用于合成式I的化合物的方法,其中R⁷或R⁵和R⁷二者位点上的氯被氮、氧、硫或烷基基团取代。在途径1和4中,高温下用NaO(烷基)、NaS(烷基)如NaOMe、NaSMe、NaOEt或NaOiPr在适宜溶剂如MeOH、EtOH、i-PrOH或DMF中对2,4-二氯喹啉I(R⁵和R⁷为Cl)亲核取代,或在碱如氢氧化钠存在下,在非极性溶剂如甲苯中用取代的羟基试剂如2-甲氧基乙醇亲核取代,获得式I的化合物(其中R⁵为Cl并且R⁷为O(烷基)、O(CH₂)₂OCH₃或S(烷基))和式I的化合物(其中R⁵和R⁷为O(烷基)或S(烷基))。同样,在极性溶剂如MeOH、EtOH或Et₂NCHO或DMF中用伯或仲烷基胺、杂环胺或N,0-二甲基羟胺对2,4-二氯喹啉I(R⁵和R⁷为Cl)进行亲核取代,获得式I喹啉(途径2),其中R⁵为NH(烷基)、N(烷基)₂、N(CH₃)OCH₃或Cl,并且R⁷为NH(烷基)、N(烷基)₂、N(CH₃)OCH₃、NA¹A²、NHC₍₂₋₃₎烷基NA¹A²或N(CH₃)C₍₂₋₄₎烷基NA¹A²,其中A¹和A²如上文定义。可使用Zn(烷基)₂,在K₂CO₃和钯催化剂如PdCl₂(dppf)存在下,实施烷基基团对喹啉I(R⁵和R⁷为Cl)的2位和4位上的氯的取代,获得2-烷基和2,4-二烷基喹啉I(途径3)。



[0074] 方案7中示出式I的化合物的合成途径,其中R⁵为Cl或CN,并且R⁷为CN或芳基。在途径1中,在Zn、钯催化剂如Pd₂dba₃和配体如dppf或X-phos存在下,高温下2,4-二氯喹啉I与Zn(CN)₂的氰化反应可获得2-CN和2,4-二CN喹啉I。2,4-二氯喹啉I可经历与ArB(OH)₂或ArB(OR)₂以及钯催化剂如PdCl₂(dppf)的Suzuki反应,获得式I的化合物,其中R⁷为苯基、取代的苯基、以及五元或六元杂芳基如呋喃、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、吡咯、吡唑或咪唑(途径2)。



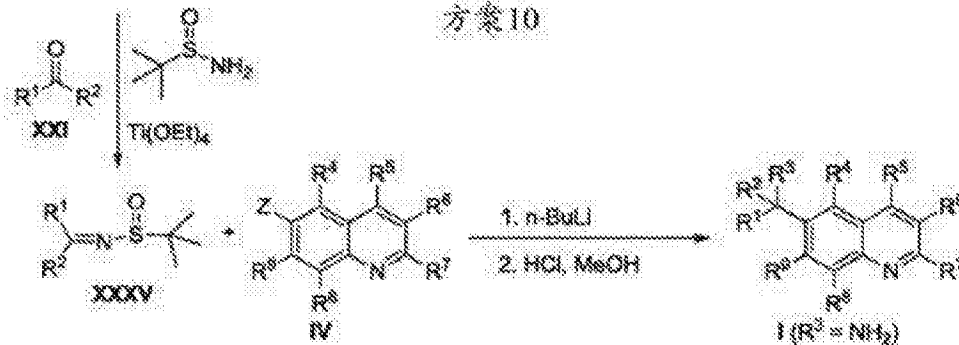
[0075] 如方案8中所示,式I的化合物(其中R⁵为氯)可通过在Suzuki反应条件下用烷基硼酸或酯处理(途径1),用醇钠处理(途径2),或采用前述条件用氰化锌处理(途径3)而进一步取代,获得式I的化合物,其中R⁵为烷基、O(烷基)或CN,并且R⁷如上所述。

方案9



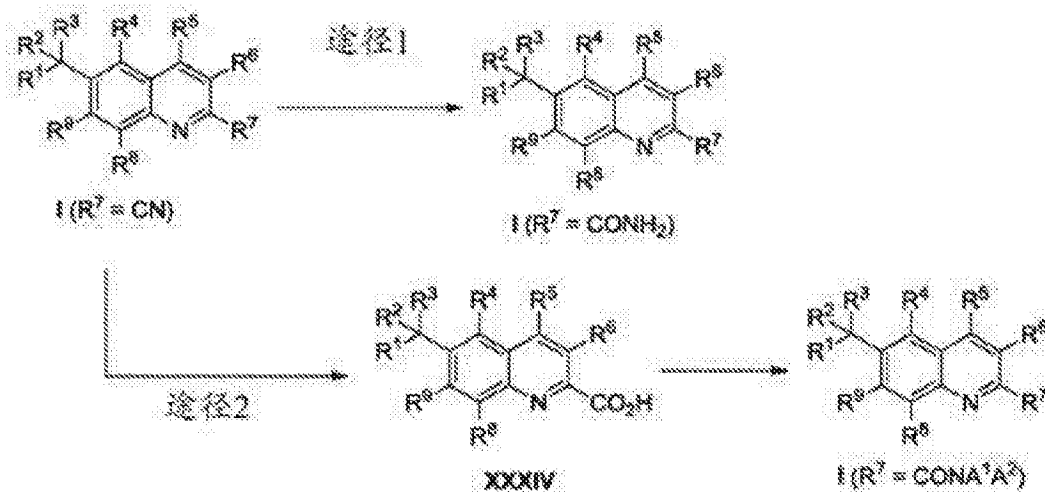
[0076] 在方案9中,叔醇 I 可用碱如 NaH 处理,并且在 DMF 中用 MeI 烷基化,获得式 I 的化合物,其中 R³为 OMe。

方案10



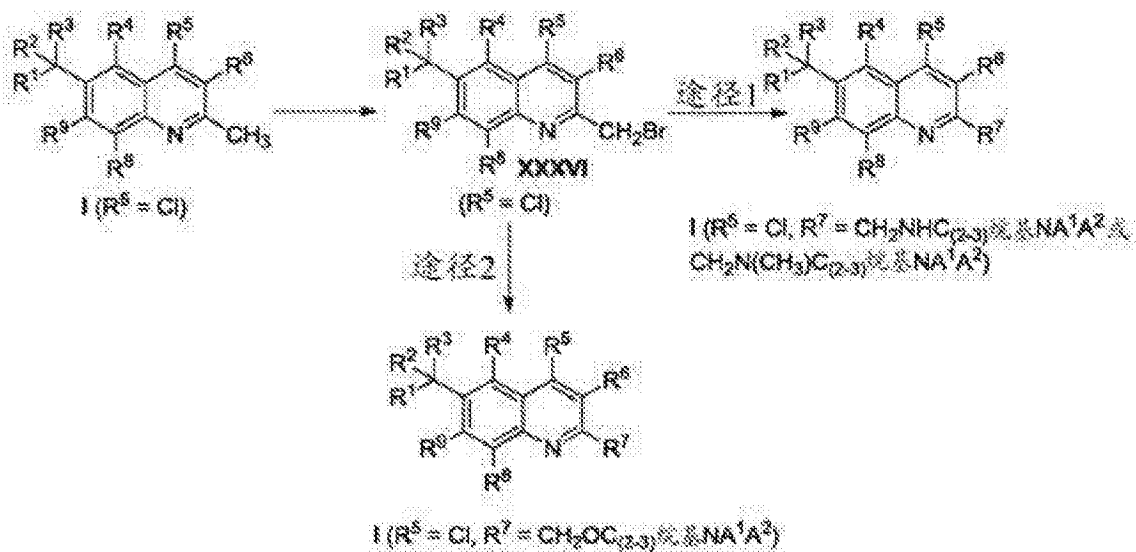
[0077] 方案10中示出式 I 的化合物的合成途径,其中 R³为 NH₂。可通过回流 THF 中由 Ti(OEt)₄ 介导的酮 XXI 与 2-甲基丙-2-亚磺酰胺的缩合,制得酮亚胺 XXXV。在 -78℃ 下将 *n*-BuLi 加入到酮亚胺 XXXV 和 6-溴或 6-碘喹啉 IV 的反应混合物中,然后在 MeOH 中用 HCl 裂解叔丁亚磺酰基,释放出胺 I。

方案11



[0078] 如方案11中所示,式 I 喹啉(其中 R⁷为 CN 可如 US20080188521 中所述,通过用碳酸钠和过氧化氢处理而水解,获得式 I 化合物(其中 R⁷为 CONH₂) (途径1),或可用强酸如 HCl 处理以将 CN 转变成羧酸 XXXIV (途径2)。形成后,所述酸可使用适宜的偶联剂如 EDCI 或 HATU,在碱如三乙胺或 Hunig 碱存在下进一步与取代的胺偶联,获得式 I 的化合物,其中 R⁷为 CONA¹A²。

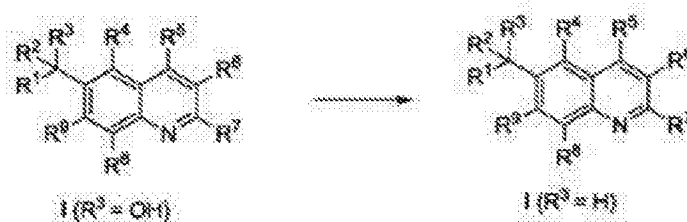
方案12



[0079] 如方案12中所示,可由2-甲基咪唑制备式I的化合物,其中 R^7 为氨基烷基氨基亚甲基或氨基烷氧基亚甲基。可如W02010151740中所述,高温下在乙酸中用N-溴琥珀酰胺实施式I的2-甲基咪唑的溴化,获得甲基溴化物中间体XXXVI。采用本领域已知的方法,在碱性条件下对所述溴化物亲核取代,可获得式I的化合物,其中 R^7 为 $-CH_2NHC_{(2,3)}$ 烷基 NA^1A^2 或 $CH_2N(CH_3)C_{(2,3)}$ 烷基 NA^1A^2 (途径1),或 $CH_2OC_{(2,3)}$ 烷基 NA^1A^2 (途径2),并且 A^1 和 A^2 如上文所定义。

[0080] 式I的化合物(其中 R^1 、 R^2 或 R^6 为吡啶基)可在环境温度至 $40^\circ C$ 下,在氯化溶剂中用间氯苯甲酸处理,形成式I吡啶基-N-氧化物。

方案13



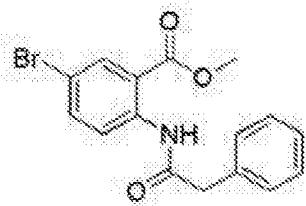
[0081] 如方案13中所示,式I的化合物(其中 R^3 为H)可在溶剂如二氯甲烷中,在室温下或在加热下(W02009091735)通过用酸如三氟乙酸处理式I的化合物(其中 R^3 为OH)而制得。

[0082] 实例

本发明的化合物可通过本领域的技术人员已知的方法制备。以下实例仅意在表示本发明的实例且绝不意在限制本发明。

[0083] 中间体1:步骤a

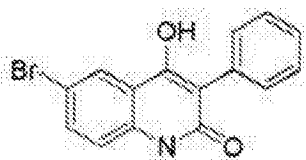
5-溴-2-(2-苯基乙酰胺基)苯甲酸甲酯



在 4℃ 下向 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(9.00g, 39.1mmol)和 Et₃N (7.6mL, 54.8mmol)的混合物的 CH₂Cl₂ (90mL)溶液中, 滴加 2-苯基乙酰氯(7.26g, 46.9mmol)。加料完成后, 移除冷却浴, 并且将混合物搅拌 27 小时。TLC 显示仍存在一些原料 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯。加入更多的 2-苯基乙酰氯(1.88g, 12.2mmol)和 Et₃N (2.2mL, 15.9mmol), 并且将混合物搅拌过夜。加入 K₂CO₃ (水溶液), 分离有机层, 并且将水层用 CH₂Cl₂萃取。合并的有机层用水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤并且真空浓缩。加入 CH₃CN(100mL), 并且将沉淀出的固体过滤, 用 Et₂O 洗涤并且干燥, 获得标题化合物。将滤液真空浓缩, 并且将固体过滤, 用 Et₂O 洗涤并且干燥, 获得更多的标题化合物。

[0084] 中间体 1 : 步骤 b

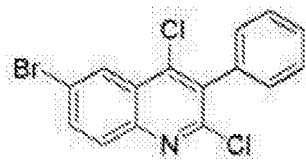
6-溴-4-羟基-3-苯基喹啉-2(1H)-酮



-78℃ 下向 5-溴-2-(2-苯基乙酰胺基)苯甲酸甲酯(7.71g, 22.1mmol, 中间体 1, 步骤 a) 的 THF (50mL) 溶液中缓慢加入 1.0M 二(三甲基甲硅烷基)氨基锂的己烷(48.7mL, 48.7mmol) 溶液, 并且颜色从澄清变至澄清的红色。在 -78℃ 至室温下将混合物搅拌 4 小时, 期间颜色变至浑浊的黄色。用水将反应淬灭, 并且用 37% HCl 酸化, 直至 pH ~ 5。将沉淀出的固体过滤, 用水和 Et₂O 洗涤, 并且风干, 获得标题化合物。静置过夜后, 从滤液中沉淀出更多的固体。通过过滤收集固体, 用水和 Et₂O 洗涤, 并且风干, 以获得更多的标题化合物。

[0085] 中间体 1 : 步骤 c

6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉



将 6-溴-4-羟基-3-苯基喹啉-2(1H)-酮(8.50g, 26.9mmol, 中间体 1, 步骤 b) 的三氯氧磷(51mL, 547mmol) 溶液在 107℃ 下加热 3.5 小时, 然后冷却至室温。真空蒸发 POCl₃ 后, 在 4℃ 下滴加浓 NH₄OH (水溶液), 直至 pH 9。将沉淀出的固体过滤, 用水洗涤, 并且在 50℃ 下真空干燥过夜, 获得标题化合物。

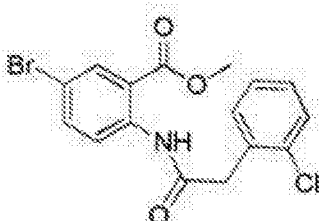
[0086] 标题化合物也可采用以下方法制备:

将 4-溴苯胺(10.0g, 58.1mmol)、2-苯基丙二酸(11.0g, 61.0mmol) 和三氯氧磷

(54.0mL, 581mmol) 的混合物在 90℃油浴中加热 20 小时。使混合物冷却至室温,并且在大烧杯(约 200mL 最终体积)中用 CH_2Cl_2 稀释。加入冰(约 100mL),并且搅拌混合物,同时监测内部温度;当内部温度达到 35℃时,使用冰浴冷却混合物。当混合物温度下降时,相分离,并且用 CH_2Cl_2 将水相萃取一次。将有机萃取物浓缩于硅胶上,并且经由快速柱层析(硅胶, 20-55% CH_2Cl_2 -庚烷)分离标题化合物。

[0087] 中间体 2:步骤 a

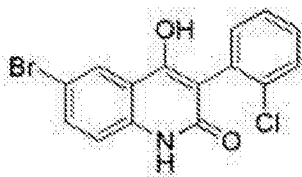
5-溴-2-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)苯甲酸甲酯



使用 2-氯苯基乙酰氯替代苯基乙酰氯,采用中间体 1 步骤 a 所述方法,制备标题化合物。

[0088] 中间体 2:步骤 b

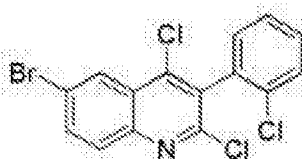
6-溴-3-(2-氯苯基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮



使用 5-溴-2-(2-(2-氯苯基)乙酰胺基)苯甲酸甲酯(中间体 2, 步骤 a) 替代 5-溴-2-(2-苯基乙酰胺基)苯甲酸酯,采用中间体 1 步骤 b 所述方法,制备标题化合物。

[0089] 中间体 2:步骤 c

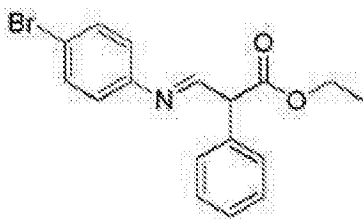
6-溴-2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉



使用 6-溴-3-(2-氯苯基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(中间体 2, 步骤 b)替代 6-溴-4-羟基-3-苯基喹啉-2(1H)-酮,采用中间体 1 步骤 c 所述方法,制备标题化合物。

[0090] 中间体 3:步骤 a

3-((4-溴苯基)亚氨基)-2-苯基丙酸乙酯

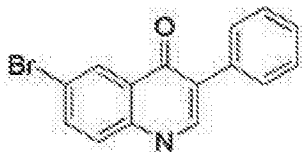


将 3-氧代-2-苯基丙酸乙酯(3.50g, 18.2mmol) 和 4-溴苯胺(2.60g, 15.1mmol) 的

EtOH (25mL) 溶液在室温下搅拌过夜并且浓缩, 获得油状标题化合物。

[0091] 中间体 3 : 步骤 b

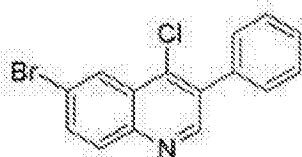
6- 溴 -3- 苯基喹啉 -4(1H) - 酮



将 3-((4- 溴苯基) 亚氨基) -2- 苯基丙酸乙酯 (6.18g, 17.8mmol, 中间体 3, 步骤 a) 和多磷酸 (8.90g) 的混合物在 150℃ 下加热 1.5 小时。冷却至室温后, 在 4℃ 下加入 3N NaOH, 直至碱性。将固体过滤, 用水洗涤, 并且真空干燥过夜, 获得标题化合物。

[0092] 中间体 3 : 步骤 c

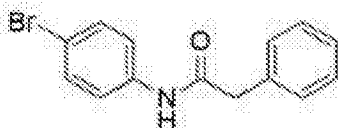
6- 溴 -4- 氯 -3- 苯基喹啉



使用 6- 溴 -3- 苯基喹啉 -4(1H) - 酮 (中间体 3, 步骤 b) 替代 6- 溴 -4- 羟基 -3- 苯基喹啉 -2(1H) - 酮, 根据中间体 1 步骤 c 中所述方法, 制备标题化合物, 不同的是快速柱层析纯化 (硅胶, 5-10% EtOAc 的庚烷溶液)。

[0093] 中间体 4 : 步骤 a

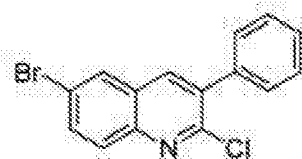
N-(4- 溴苯基) -2- 苯基乙酰胺



在 250mL 圆底烧瓶中放入 4- 溴苯胺 (6.90g, 40.1mmol)、三乙胺 (16.8g, 166mmol)、4- 二甲基氨基吡啶 (200mg, 1.64mmol) 和 2- 苯基乙酰氯 (6.50g, 42.1mmol) 的混合物的二氯甲烷 (150mL) 溶液。将所得混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。然后通过加入 50mL 水, 将反应淬灭。分离有机层, 并且将水层用 2 × 50mL 二氯甲烷萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。残余物经由快速柱层析纯化 (硅胶柱, 100:1 至 10:1 CH₂Cl₂/MeOH), 获得浅黄色固体状标题化合物。

[0094] 中间体 4 : 步骤 b

6- 溴 -2- 氯 -3- 苯基喹啉

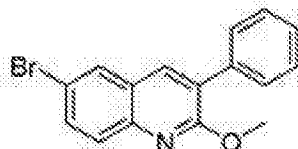


将 N, N- 二甲基甲酰胺 (2.10g, 28.7mmol) 放置于 100mL 圆底烧瓶中, 并且加入 POCl₃ (20.3g, 132mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入 N-(4- 溴苯基) -2- 苯基乙酰胺 (5.50g, 19.0mmol),

中间体 4, 步骤 a)。将所得混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。然后通过加入 50mL 水, 将反应淬灭。分离有机层, 并且将水层用 3 × 200mL 乙酸乙酯萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。残余物经由层析纯化(硅胶柱, 1:10 EtOAc/ 石油醚), 获得白色固体状标题化合物。

[0095] 中间体 4 : 步骤 c

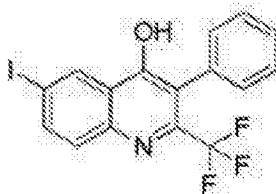
6- 溴 -2- 甲氧基 -3- 苯基喹啉



在 100mL 圆底烧瓶中放入 6- 溴 -2- 氯 -3- 苯基喹啉(550mg, 1.73mmol, 中间体 4, 步骤 b) 和 NaOCH₃ (931mg, 17.2mmol) 的混合物的甲醇(50mL) 溶液。将所得混合物回流 5 小时并且真空浓缩。残余物经由层析纯化(硅胶柱, 1:5 EtOAc/ 石油醚), 获得白色固体状标题化合物。

[0096] 中间体 5 : 步骤 a

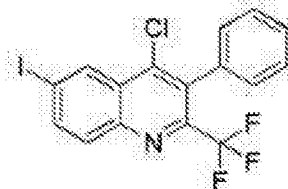
6- 碘 -3- 苯基 -2-(三氟甲基) 喹啉 -4- 醇



在密闭管中将 2- 氨基 -5- 碘苯甲酸(5.20g, 19.8mmol)、1, 1, 1- 三氟 -3- 苯基丙 -2- 酮(3.95g, 21.0mmol) 和伊顿试剂(12mL) 的混合物在 100℃ 下加热 2 小时。加入更多的 1, 1, 1- 三氟 -3- 苯基丙 -2- 酮(1.60g, 8.50mmol), 并且将混合物再加热 2 小时。然后将反应冷却至室温, 加入冰水, 并且将混合物剧烈搅拌约 20 分钟。加入 50% NaOH 和浓 NH₄OH 溶液, 直至 pH 为 9。形成一些胶粘的深褐色材料。加入 CH₂Cl₂后, 胶粘的材料变成松软的固体。将该固体过滤, 用水和 Et₂O 洗涤, 并且风干, 获得标题化合物。

[0097] 中间体 5 : 步骤 b

4- 氯 -6- 碘 -3- 苯基 -2-(三氟甲基) 喹啉

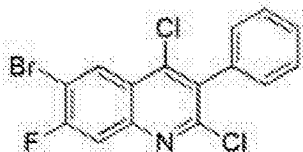


将 6- 碘 -3- 苯基 -2-(三氟甲基) 喹啉 -4- 醇(1.54g, 3.71mmol, 中间体 5, 步骤 a) 的三氯氧磷(5mL, 53.8mmol) 溶液在 110℃ 下加热 1 小时 45 分钟, 然后冷却至室温。加入冰水, 并且在 4℃ 下用 50% NaOH 和浓 NH₄OH 将混合物碱化, 直至 pH 9。将沉淀出的固体过滤, 用水和 Et₂O 洗涤, 并且干燥, 获得标题化合物。将滤液分离, 并且将水层用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 并且经由快速柱层析纯化(80g 硅胶柱, 0 - 5% EtOAc 的庚烷溶液), 获得约 8:1 比率的标题化合物与脱碘副产物的混合物, 所述混合物为稠厚的

油,过夜固化。

[0098] 中间体 6

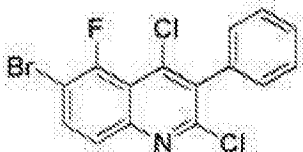
6-溴-2,4-二氯-7-氟-3-苯基喹啉



将 4-溴-3-氟苯胺(6.54g, 34.4mmol)、2-苯基丙二酸(7.44g, 41.3mmol) 和 POCl_3 (32.0mL, 344mmol) 的混合物在回流(130℃铝块温度)下搅拌 3 小时。然后使深色溶液冷却至室温,并且用 DCM (70mL) 稀释。将其用 100mL 冰处理并且在冰浴上搅拌 ~5 分钟,然后滴加 15M NH_4OH (6mL) 处理,并且从冰浴上移除。在室温下搅拌致使反应升至温和回流(42℃),并且将反应间歇在冰浴上冷冻。在室温下搅拌 ~10 分钟后,适度放热,水层用 DCM (30mL) 萃取,并且将合并的深色澄清有机层浓缩,获得褐色固体。将其干载快速层析,使用 20% DCM/庚烷至 100% DCM 梯度,以获得 ~2:1 摩尔比的标题化合物与浅黄色固体状 5-氟区域异构体。将其一部分干载快速层析,使用 20% 甲苯 / 庚烷至 100% 甲苯梯度,以 60-70% 甲苯 / 庚烷洗脱获得标题化合物。

[0099] 中间体 7

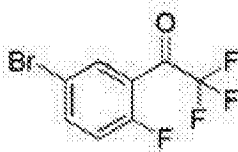
6-溴-2,4-二氯-5-氟-3-苯基喹啉



成功快速层析分离中间体 6 后,以 80-95% 甲苯 / 庚烷进一步洗脱,获得标题化合物。

[0100] 中间体 8 :步骤 a

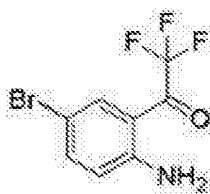
1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮



在氩气下将二异丙基胺(22.1mL, 157mmol) 的 140mL THF 溶液在 -68℃ 下搅拌,同时以细流形式在 6 分钟内分两份加入 n-BuLi (57.9mL, 2.59M 的己烷溶液, 150mmol)。将所得浅黄色均匀溶液从丙酮 / 干冰浴上移除,并且在环境条件下搅拌 9 分钟,然后冷却回至 -68℃,并且在 5 分钟内快速滴加 1-溴-4-氟苯(15.6mL, 143mmol) 的 THF (30mL) 溶液。然后将反应在冷浴中再搅拌 6 分钟,然后在 ~8 分钟内快速滴加三氟乙酸乙酯(18.7mL, 157mmol) 的 THF (30mL) 溶液来处理所述浅黄色反应(内部温度升至 -47℃)。然后将浅黄色反应搅拌过夜,同时丙酮 / 干冰浴失效(15 小时)。将所得黄色均匀溶液用 5M NH_4Cl (2× 50mL) 洗涤,并且将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩,获得澄清深黄色油状粗制标题化合物。

[0101] 中间体 8 :步骤 b

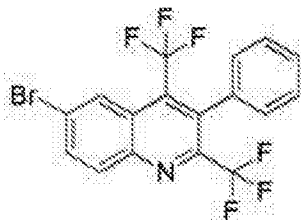
1-(2-氨基-5-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酮



将 1-(5-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酮(6.67g, 24.6mmol, 中间体 8, 步骤 a)的 DMSO (6.2mL) 溶液用 NaN_3 (1.76g, 27.0mmol) 处理, 并且在空气(略微盖封)中, 在 95°C 下搅拌 1 小时。然后在冰浴上将褐色不透明反应冷却至室温, 用 EtOAc (49mL) 稀释, 在 ~30 秒内用分成若干份的 $\text{SnCl}_2 \cdot$ 二水合物(6.66g, 29.5mmol) 处理, 然后用水(1.33mL, 73.8mmol) 处理, 并且将混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将具有重质灰白色颗粒的红色溶液用无水 Na_2SO_4 (~6g; ~40mmol; ~400mmol 水容量) 处理, 并且剧烈搅拌几分钟。然后将混合物在 Celite® 床上过滤, 并且将浑浊的橙色滤液干载快速层析(~60g 硅胶), 使用庚烷至 50% DCM/ 庚烷梯度, 获得橙色油状标题化合物, 其在静置后结晶。

[0102] 中间体 8 : 步骤 c

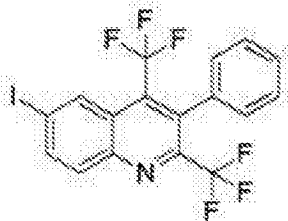
6-溴-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉



将 1-(2-氨基-5-溴苯基)-2,2,2-三氟乙酮(1.32g, 4.94mmol, 中间体 8, 步骤 b) 和 1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-酮(0.980g, 5.21mmol) 的 DMF (4.95mL) 黄色溶液用三丁胺(1.23mL, 5.19mmol) 处理, 并且在空气中(盖封), 在 130°C 下搅拌 2 小时。然后将均匀的橙色溶液冷却至室温, 并且用醚(8mL) 和 1M NaH_2PO_4 (8mL) 分配。将有机层用 1M NaH_2PO_4 (1×8mL) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 并且将残余物快速层析, 使用庚烷至 30% DCM/ 庚烷梯度, 获得几乎无色的油状标题化合物。

[0103] 中间体 8 : 步骤 d

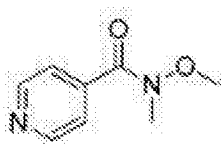
6-碘-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉



将 6-溴-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉(273mg, 0.650mmol, 中间体 8, 步骤 c)、CuI (14mg, 0.074mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(0.0158mL, 0.147mmol)、t-BuOH (0.65mL) 和 NaI (200mg, 1.33mmol) 的混合物在 150°C 下微波 30 分钟(Biotage)。将反应用 DCM (10mL) 稀释, 过滤通过 Celite® 和 0.45um 过滤器, 并且浓缩。将残余物快速层析, 使用庚烷至 20% EtOAc/ 庚烷梯度, 以获得浅黄色油状标题化合物, 其在静置后结晶。

[0104] 中间体 9 : 步骤 a

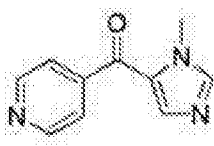
N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺



将 4-吡啶甲酸(3.00g, 24.4mmol) 和 1,1-羧基咪唑(4.74g, 29.2mmol) 的 CH_2Cl_2 (35mL) 悬浮液搅拌 ~40 分钟, 并且变成澄清的溶液。加入 N,0-二甲基羟胺盐酸盐(2.85g, 29.2mmol) 后, 将混合物在室温下搅拌 22 小时。加入水, 分离有机层, 并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机层用水洗涤一次, 并且将水层用 CH_2Cl_2 反萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 并且经由快速柱层析纯化(80g 硅胶柱, 100% EtOAc), 获得澄清油状标题化合物。

[0105] 中间体 9 : 步骤 b

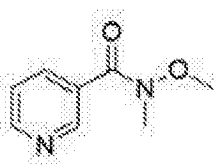
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮



在 -78°C 下向包含 1-甲基-1H-咪唑(2.2mL, 27.7mmol) 和 THF (13mL) 的热风枪干燥的烧瓶中, 加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(18.5mL, 29.6mmol)。在 -78°C 下搅拌 40 分钟后, 缓慢加入纯三乙基氯硅烷(4.9mL, 29.2mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时。加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(18mL, 28.8mmol), 并且搅拌变得非常困难。移除冷却浴, 并且在温度达到约 10°C 之前将搅动持续一会。将混合物再次冷却至 -78°C , 经由管道加入 N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺(3.82g, 23.0mmol, 中间体 9, 步骤 a) 的 THF (28mL) 溶液, 并且停止搅拌。移除冷却浴, 并且在达到室温之前将搅拌持续 40 分钟。反应用几滴 MeOH 淬灭。加入盐水, 分离有机层, 并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 并且经由快速柱层析纯化(硅胶, 50-100% EtOAc 的庚烷溶液, 然后 5-10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液), 获得灰白色固体状标题化合物。

[0106] 中间体 10 : 步骤 a

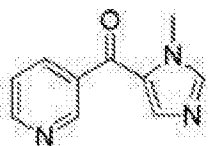
N-甲氧基-N-甲基烟酰胺



使用烟酸替代 4-吡啶甲酸, 使用中间体 9 步骤 a 所述的方法, 制备标题化合物。

[0107] 中间体 10 : 步骤 b

(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲酮

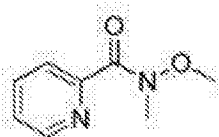


在 -78°C 下向包含 1-甲基-1H-咪唑(1.55mL, 19.5mmol) 和 THF (20mL) 的热风枪干燥的烧瓶中, 加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(12.8mL, 20.5mmol)。在 -78°C 下搅拌 30 分钟

后,缓慢加入纯三乙基氯硅烷(3.3mL,19.7mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌30分钟。加入1.6M n-BuLi的己烷溶液(12.8mL,20.5mmol),并且将混合物搅拌45分钟。经由管道加入N-甲氧基-N-甲基烟酰胺(2.70g,16.2mmol,中间体10,步骤a)的THF(20mL)溶液,并且将混合物在 -78°C 至室温下搅拌2小时。用 NH_4Cl (水溶液)淬灭反应,分离有机层,并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,并且经由快速柱层析纯化(40g硅胶柱,50-100% EtOAc的庚烷溶液,然后5-10% MeOH的 CH_2Cl_2 溶液),获得灰白色固体状标题化合物。

[0108] 中间体11:步骤a

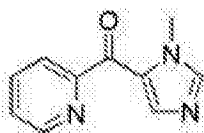
N-甲氧基-N-甲基吡啶酰胺



使用吡啶甲酸替代4-吡啶甲酸,使用中间体9步骤a所述的方法,制备标题化合物。

[0109] 中间体11:步骤b

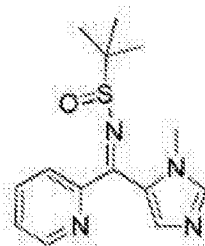
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲酮



使用N-甲氧基-N-甲基吡啶酰胺(中间体11,步骤a)替代N-甲氧基-N-甲基烟酰胺,采用中间体10步骤b所述的方法,制备标题化合物。

[0110] 中间体11:步骤c

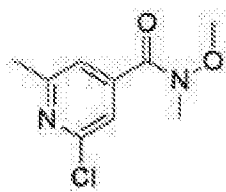
(2-甲基-N-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)亚甲基)丙-2-亚磺酰胺



向(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲酮(202mg,1.08mmol,中间体11,步骤b)和 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0.45mL,2.2mmol)的混合物的THF(3mL)溶液中,加入2-甲基丙-2-亚磺酰胺(145mg,1.20mmol),然后在 70°C 下加热4.5天。冷却至室温后,加入 NH_4Cl (水溶液)。滤出沉淀出的固体。将滤液分离,并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,并且经由反相HPLC纯化(水/乙腈/0.1% TFA)。将收集的TFA盐在 NaHCO_3 水溶液与 CH_2Cl_2 之间分配。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且浓缩,以获得黄色油状标题化合物。

[0111] 中间体12:步骤a

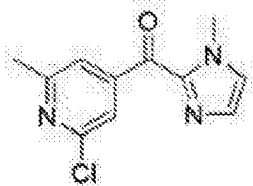
2-氯-N-甲氧基-N,6-二甲基异烟酰胺



使用 2-氯-6-甲基异烟酸替代 4-吡啶甲酸,采用中间体 9 步骤 a 所述方法,制备标题化合物。

[0112] 中间体 12:步骤 b

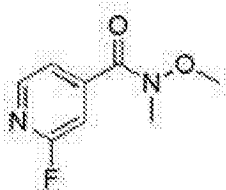
(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲酮



使用 2-氯-N-甲氧基-N,6-二甲基异烟酰胺(中间体 12,步骤 a)替代 N-甲氧基-N-甲基烟酰胺,采用中间体 10 步骤 b 所述方法,制备标题化合物。

[0113] 中间体 13:步骤 a

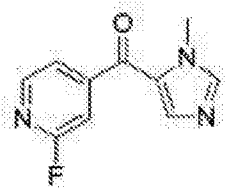
2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺



使用 2-氟异烟酸替代 4-吡啶甲酸,采用中间体 9 步骤 a 所述方法,制备标题化合物。

[0114] 中间体 13:步骤 b

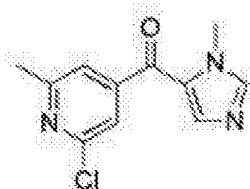
(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



在室温下向 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(0.964g, 5.99mmol)的 CH_2Cl_2 (6mL) 溶液,滴加 3.0M 乙基溴化镁的 Et_2O 溶液(2.0mL, 6.00mmol)。混合物短暂变成白色悬浮液,然后变成澄清的黄色。搅拌 15 分钟后,将混合物冷却至 4℃。将 2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺(1.05g, 5.70mmol, 中间体 13, 步骤 a)的 CH_2Cl_2 (6mL) 溶液经由管道加入,并且形成一些硬质固体。移除冷却浴,并且将混合物搅拌 2 天。加入 NH_4Cl (水溶液),分离有机层,并且将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩。残余物用少量 CH_2Cl_2 稀释。将未溶解的固体过滤,用 Et_2O 洗涤,并且真空干燥,获得白色固体状标题化合物。将滤液浓缩并且经由快速柱层析纯化(40g 硅胶柱, 100% EtOAc),获得更多标题化合物。

[0115] 中间体 14

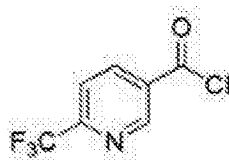
(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



使用 2-氯-N-甲氧基-N-(6-二甲基异烟酰胺(中间体 12, 步骤 a) 替代 2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺, 采用中间体 13 步骤 b 所述方法, 制备标题化合物。

[0116] 中间体 15 : 步骤 a

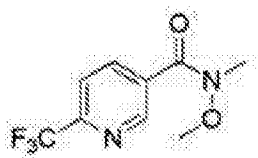
6-(三氟甲基)烟酰氯



向配备有顶置式搅拌器、Claisen 适配器、氮气鼓泡器、60mL 加料漏斗和热电偶的 1L 3 颈烧瓶中, 加入 6-(三氟甲基)烟酸(45g, 235.5mmol)、二氯甲烷(540mL), 并且经由注射器加入 DMF (0.910mL, 11.77mmol)。向该溶液中加入草酰氯(24.51mL, 282.56mmol), 并且使反应在环境温度下搅拌过夜。然后将反应过滤, 并且将澄清滤液真空浓缩, 获得褐色半固体状标题化合物。

[0117] 中间体 15 : 步骤 b

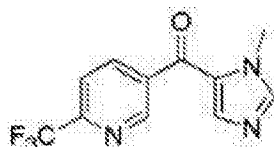
N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺



向配备有顶置式搅拌器、Claisen 适配器、氮气鼓泡器、125mL 加料漏斗和热电偶的 1L 3 颈烧瓶中, 加入 6-(三氟甲基)烟酰氯(49.3g, 235.2mmol, 中间体 15, 步骤 a)、二氯甲烷(493mL) 和 N,0-二甲基羟胺盐酸盐(25.63g, 258.8mmol)。在混合物冷却至 7°C 后, 加入二异丙基乙胺(90.263mL, 517.6mmol), 使得加料温度不超出 16°C。加料后, 使反应升至室温。然后将反应转移至分液漏斗中, 并且有机层用饱和 NaHCO₃ (2 × 100mL) 洗涤, 然后用水(100mL) 洗涤, 接着在硫酸钠上干燥, 并且过滤。移除溶剂, 获得褐色油状标题化合物。

[0118] 中间体 15 : 步骤 c

(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮

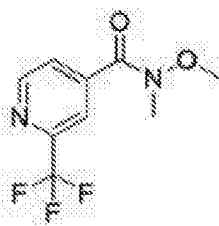


向配备有顶置式搅拌器、氮气鼓泡器和热电偶的 3L 4 颈烧瓶中, 加入 5-溴-1-甲基-1H-咪唑(47.96g, 297.9mmol), 然后加入 THF (537mL)。向该室温溶液中, 加入异丙基氯化镁/氯化锂复合物 [1.3M] (246.8mL, 320.8mmol) (加料温度保持介于 16.6 和 25°C 之

间), 获得乳状悬浮液, 并且将反应搅拌 60 分钟, 然后在冰浴中冷却至 5.3°C。向该混合物中加入 N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺(53.66g, 229.14mmol, 中间体 15, 步骤 b) 的 THF (268.3mL) 溶液(加料温度介于 5.3 和 5.6°C 之间), 获得橙色混合物。加料后, 使反应在 2 小时内升至室温。在室温下搅拌 18 小时后, 加入 THF (200mL), 并且将反应搅拌 2 小时。然后用冰浴将反应冷却至 4°C, 并且小心地用 2N HCl 淬灭至 pH =7, 淬灭温度达到 12°C。混合物用乙酸乙酯(500mL) 稀释, 相分离, 并且有机层用盐水(2 × 200mL) 洗涤, 并且在硫酸钠上干燥, 过滤, 并且移除溶剂。加入热醚, 然后过滤, 获得固体状标题化合物。

[0119] 中间体 16 : 步骤 a

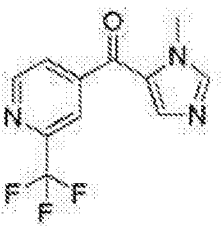
N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)异烟酰胺



向 2-(三氟甲基)异烟酸(1.03g, 5.39mmol)、N,0-二甲基羟胺盐酸盐(0.800g, 8.20mmol)、N'(乙基碳酰亚胺基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺盐酸盐(EDCI, 1.35g, 7.04mmol) 和 CH₂Cl₂ 的悬浮液中, 加入 Et₃N (1.90mL, 13.7mmol), 并且所述混合物立即变澄清。在室温下搅拌过夜后, 加入 NH₄Cl (水溶液)。将混合物剧烈搅拌一会, 并且滤除白色固体。分离有机层, 并且将水层用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机相用盐水洗涤, 并且将水层用 CH₂Cl₂ 反萃取。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 并且经由快速柱层析纯化 (40g 硅胶柱, 40-70% EtOAc 的庚烷溶液), 获得澄清油状标题化合物。

[0120] 中间体 16 : 步骤 b

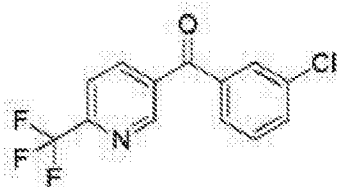
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酮



使用 N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)异烟酰胺(中间体 16, 步骤 a) 替代 2-氟-N-甲氧基-N-甲基异烟酰胺, 采用中间体 13 步骤 b 所述方法, 制备标题化合物。

[0121] 中间体 17

(3-氯苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮

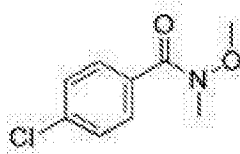


在 4°C 下向 N-甲氧基-N-甲基-6-(三氟甲基)烟酰胺(1.23g, 5.25mmol, 中间体 15, 步骤 b) 的 THF(12mL) 溶液中, 加入 0.5M (3-氯苯基) 溴化镁的 THF 溶液(12.7mL, 6.35mmol)。

将混合物在 4℃ 至室温下搅拌过夜, 并且用 NH_4Cl (水溶液) 淬灭。分离有机层, 并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 并且经由快速柱层析纯化 (40g 硅胶柱, 0-70% EtOAc 的庚烷溶液), 获得油状标题化合物, 其在静置后固化。

[0122] 中间体 18 : 步骤 a

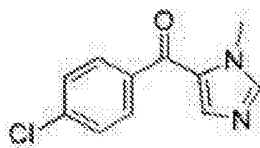
4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺



将吡啶 (27.6mL, 343mmol) 加入到 N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (16.7g, 172mmol) 的 DCM (400mL) 溶液中。然后加入 4-氯苯甲酰氯 (20mL, 156mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 3 天。通过真空过滤移除固体, 用 DCM 洗涤。滤液用 1N HCl 洗涤, 然后用水洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩, 获得无色液体状粗制标题化合物, 其无需纯化即可用于下一步。

[0123] 中间体 18 : 步骤 b

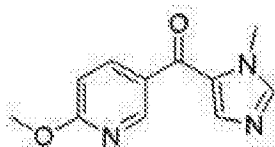
(4-氯苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲酮



在几分钟内, 在氮气氛下经由注射器将溴化乙基镁 (3.0M 的乙醚溶液, 21.5mL, 64.4mmol) 加入到冰浴内的 5-溴-1-甲基-1H-咪唑 (10.4g, 64.4mmol) 的 THF (100mL) 澄清无色溶液中。加入期间形成白色沉淀。将混合物从冰浴中取出, 并且搅拌 20 分钟, 然后再次冷却于冰浴中, 接着加入 4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (10.7g, 53.6mmol, 中间体 18, 步骤 a)。将所得白色悬浮液在室温下搅拌过夜。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应, 并且用水稀释。将混合物部分浓缩, 以移除 THF, 并且用 DCM 稀释。用 1N HCl 水溶液将混合物酸化至 pH 1, 然后用饱和 NaHCO_3 水溶液中和。相分离, 并且用 DCM 进一步萃取水相。有机萃取物用水洗涤, 然后干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩, 获得白色固体。粗产物用 EtOAc : 庚烷 (1:1, 150mL) 的混合物研磨。沉淀出的固体经由真空过滤收集, 用庚烷洗涤, 获得标题化合物。

[0124] 中间体 19

2-甲氧基-5-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)羰基]吡啶

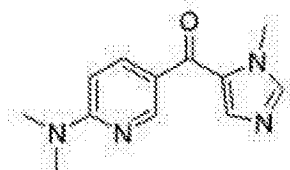


在 50mL 圆底烧瓶中放入 Na (260mg, 11.3mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液, 并且将所述溶液在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 2-氯-5-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)羰基]吡啶 (250mg, 1.13mmol, 中间体 22, 步骤 c)。将所得混合物在 75℃ 下搅拌 4 小时, 并且真空浓缩。残余物

经由快速柱层析纯化(硅胶柱, 100:0-20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), 获得浅黄色固体状标题化合物。

[0125] 中间体 20

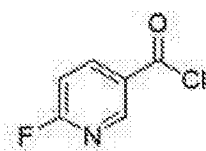
N, N- 二甲基 -5-[(1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 羰基] 吡啶 -2- 胺



在 50mL 圆底烧瓶中加入 2- 氯 -5-[(1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 羰基] 吡啶 (250mg, 1.13mmol, 中间体 22, 步骤 c)、二甲基胺盐酸盐 (96mg, 1.2mmol) 和 Et_3N (342mg, 3.39mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液。将所得混合物在 75°C 下加热过夜并且真空浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶柱, 100:0-20:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$), 获得浅黄色固体状标题化合物。

[0126] 中间体 21 : 步骤 a

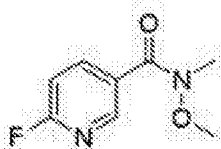
6- 氟吡啶 -3- 酰氯



在 100mL 圆底烧瓶中加入 6- 氟吡啶 -3- 羧酸 (5.0g, 35.4mmol) 的亚硫酸氯 (20mL) 溶液。将所得溶液在 80°C 下加热 2 小时, 并且真空浓缩, 获得黄色油状标题化合物。

[0127] 中间体 21 : 步骤 b

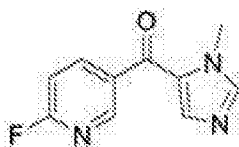
6- 氟 -N- 甲氧基 -N- 甲基吡啶 -3- 酰胺



向包含 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐 (3.5g, 35.9mmol) 和三乙胺 (15.0mL, 108mmol) 的 250mL 圆底烧瓶中, 滴加 6- 氟吡啶 -3- 酰氯 (5.70g, 35.7mmol, 中间体 21, 步骤 a) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液。将所得混合物在室温下搅拌 12 小时, 并且加入 20mL 水。分离有机层, 并且将水层用 $2 \times 100\text{mL}$ 二氯甲烷萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。残余物经由层析纯化(硅胶柱, 100:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$), 获得白色固体状标题化合物。

[0128] 中间体 21 : 步骤 c

(6- 氟吡啶 -3- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲酮

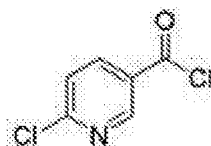


在 -78°C 和氮气下, 向包含 1- 甲基 -1*H*- 咪唑 (1.74g, 21.2mmol) 和 THF (50mL) 的 250mL 圆底烧瓶中, 滴加 n-BuLi 的己烷溶液 (2.5M, 9.8mL, 24.5mmol)。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 加入 Et_3SiCl (3.20g, 21.2mmol)。将混合物在 -78°C 下再搅拌 1 小时, 并且加

入第二份 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 8.5mL, 21.3mmol)。在 -78°C 下再搅拌 1 小时后, 加入 6-氟-N-甲氧基-N-甲基吡啶-3-酰胺(3.00g, 16.3mmol, 中间体 21, 步骤 b)。将混合物在 -78°C 下搅拌, 然后使其升至室温。在室温下持续搅拌 1 小时, 然后通过加入 20mL 水将反应淬灭。混合物用 100mL 水稀释。分离有机层, 并且将水层用 $3 \times 50\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。残余物经由层析纯化(硅胶柱, 1:4 EtOAc/石油醚), 获得白色固体状标题化合物。

[0129] 中间体 22 : 步骤 a

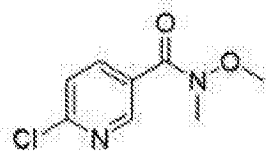
6-氯吡啶-3-酰氯



使用 6-氯吡啶-3-甲酸替代 6-氟吡啶-3-甲酸, 根据中间体 21 步骤 a 所述方法, 制备标题化合物。

[0130] 中间体 22 : 步骤 b

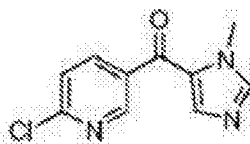
6-氯-N-甲氧基-N-甲基吡啶-3-酰胺



使用 6-氯吡啶-3-酰氯(中间体 22, 步骤 a) 替代 6-氟吡啶-3-酰氯, 根据中间体 21 步骤 b 所述的方法, 制备标题化合物。

[0131] 中间体 22 : 步骤 c

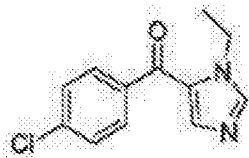
2-氯-5-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)羰基]吡啶



使用 6-氯-N-甲氧基-N-甲基吡啶-3-酰胺(中间体 22, 步骤 b) 替代 6-氟-N-甲氧基-N-甲基吡啶-3-酰胺, 根据中间体 21 步骤 c 所述的方法, 制备标题化合物。

[0132] 中间体 23

(4-氯苯基)(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲酮



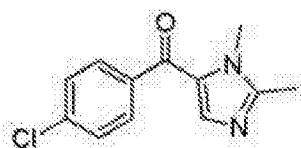
分别使用 1-乙基-1H-咪唑和 4-氯-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺(中间体 18, 步骤 a) 替代 1-甲基-1H-咪唑和 6-氟-N-甲氧基-N-甲基吡啶-3-酰胺, 根据中间体 21 步骤 c 所述的方法, 制备标题化合物。

[0133] 中间体 24 :步骤 a

5- 溴 -1, 2- 二甲基 -1*H*- 咪唑

将 1, 2- 二甲基 -1*H*- 咪唑 (2.80g, 29.1mmol) 和 NBS (5.40g, 30.3mmol) 的混合物的二氯甲烷 (100mL) 溶液在 0°C 下搅拌 2 小时, 并且用 100mL 二氯甲烷稀释。混合物用 3 × 200mL H₂O 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。残余物经由快速柱层析纯化 (硅胶柱, 10:1 CH₂Cl₂/MeOH), 获得粉红色固体状标题化合物。

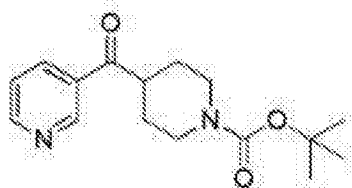
[0134] 中间体 24 :步骤 b

5-[(4- 氯苯基) 羰基]-1, 2- 二甲基 -1*H*- 咪唑

氮气下向包含 5- 溴 -1, 2- 二甲基 -1*H*- 咪唑 (440mg, 2.51mmol, 中间体 24, 步骤 a) 和 THF (20mL) 的溶液的 50mL 圆底烧瓶中, 滴加异丙基氯化镁的 THF 溶液 (2.0M, 1.2mL, 2.4mmol)。将混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 并且加入 4- 氯 -*N*- 甲氧基 -*N*- 甲基苯甲酰胺 (500mg, 2.50mmol, 中间体 18, 步骤 a) 的 THF (5mL) 溶液。在室温下搅拌 7.5 小时后, 通过加入 10mL EtOH 淬灭反应, 并且真空浓缩。残余物经由快速柱层析纯化 (硅胶, 50% EtOAc 的石油溶液, 0 - 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液), 获得白色固体状标题化合物。

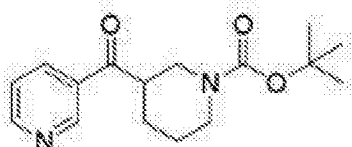
[0135] 中间体 25

4- 烟酰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯



将哌啶 -4- 基 (吡啶 -3- 基) 甲酮盐酸盐 (397mg, 1.75mmol)、二碳酸二叔丁酯 (710mg, 3.25mmol)、*N,N*- 二甲基吡啶 -4- 胺 (28mg, 0.23mmol) 和 Et₃N (1.2mL, 8.6mmol) 的混合物的 THF (15mL) 和 CH₂Cl₂ (5mL) 的溶液搅拌 3 天并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化 (40g 硅胶柱, 50-70% EtOAc 的庚烷溶液), 获得澄清油状标题化合物。

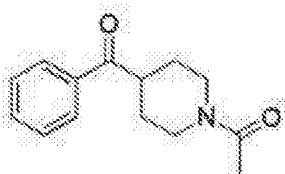
[0136] 中间体 26 3- 烟酰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯



使用哌啶 -3- 基 (吡啶 -3- 基) 甲酮盐酸盐替代哌啶 -4- 基 (吡啶 -3- 基) 甲酮盐酸盐, 采用中间体 25 所述的方法, 制备标题化合物。

[0137] 中间体 27

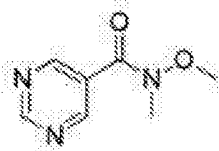
1-(4- 苯甲酰基哌啶 -1- 基) 乙酮



在氩气下,将苯基(哌啶-4-基)甲酮盐酸盐(743mg,3.29mmol,Apollo Scientific)在DCM(13.2mL)和TEA(1.10mL,7.90mmol)中的混合物于冰浴中,在1分钟内滴加Ac₂O(0.373mL,3.95mmol)进行处理,并且将所得半透明的混合物立即从冰浴中取出,并且在室温下搅拌过夜。然后将反应用1M HCl(1×8mL)和1M NaOH(1×8mL)分配溶液,并且将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,并且浓缩,获得半透明米色油状标题化合物,其在静置后结晶。

[0138] 中间体 28 :步骤 a

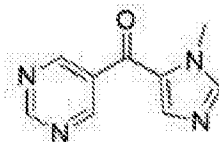
N- 甲氧基 -N- 甲基咪啶 -5- 酰胺



将1,1'-羧基二咪唑(1.23g,7.57mmol)加入到咪啶-5-甲酸(783mg,6.31mmol)的DCM(20mL)悬浮液中,并且将混合物在室温下搅拌15分钟,然后加入N,0-二甲基羟胺盐酸盐(739mg,7.57mmol)。将混合物在室温下搅拌5天,然后用饱和NH₄Cl水溶液和水稀释,并且用DCM萃取。有机相用水洗涤,并且将水相用DCM反萃取。将有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,并且浓缩,获得浅黄色油状粗制标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一反应。

[0139] 中间体 28 :步骤 b

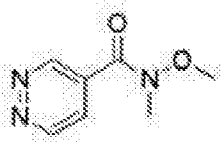
(1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基)(咪啶 -5- 基) 甲酮



在-78℃下将n-BuLi(1.6M的己烷溶液,3.71mL,5.94mmol)加入到1-甲基咪唑(0.452mL,5.7mmol)的THF(10mL)溶液中。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。缓慢加入三乙基氯硅烷(0.957mL,5.7mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。加入第二份n-BuLi(1.6M的己烷溶液,3.71mL,5.94mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。经由管道加入THF(5mL)溶液形式的粗制N-甲氧基-N-甲基咪啶-5-酰胺(794mg,4.75mmol,中间体28,步骤a)。将混合物在-78℃下搅拌5分钟,并且从冷浴中取出,并且在室温下搅拌过夜。加入饱和NH₄Cl水溶液,并且相分离。水相用DCM萃取两次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,10-100% EtOAc-庚烷梯度,然后0-10% MeOH-EtOAc梯度),以获得不纯的标题化合物,其经由快速柱层析进一步纯化(硅胶,4-5% MeOH-DCM)。

[0140] 中间体 29 :步骤 a

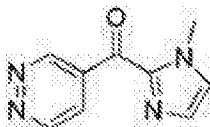
N- 甲氧基 -N- 甲基哒嗪 -4- 酰胺



使用咪嗪-4-甲酸替代咪啉-5-甲酸,采用中间体 28 步骤 a 所述的方法,制备标题化合物,不同的是使反应进行 2 天,并且将粗产物经由快速柱层析纯化(硅胶,0-3% MeOH-DCM 梯度)。

[0141] 中间体 29:步骤 b

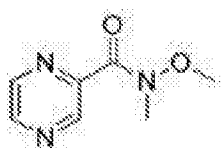
(1-甲基-1H-咪唑-2-基)(咪嗪-4-基)甲酮



在 -78°C 下将 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 的己烷溶液, 3.65mL, 5.84mmol) 加入到 1-甲基咪唑 (0.452mL, 5.7mmol) 的 THF (30mL) 溶液中。将混合物在 -78°C 下搅拌 15 分钟。缓慢加入三乙基氯硅烷 (0.955mL, 5.7mmol)。将混合物从干冰 / 丙酮浴中取出, 并且搅拌 30 分钟。将混合物再次冷却于干冰 / 丙酮浴中, 然后加入第二份 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 的己烷溶液, 3.65mL, 5.84mmol)。将混合物在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后转移至冰浴中, 并且搅拌 10 分钟。将混合物再次冷却于干冰 / 丙酮浴中, 然后经由管道加入 $N\text{-甲氧基-N-甲基咪嗪-4-酰胺}$ (793mg, 4.74mmol, 中间体 29, 步骤 a) 的 THF (15mL) 溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后转移至 CH_3CN / 干冰浆液, 并且搅拌 15 分钟。通过加入水 (50mL) 将反应淬灭, 并且将混合物用 EtOAc 萃取三次。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 第一柱 0-4% MeOH-DCM 梯度, 第二柱 75-100% EtOAc-庚烷梯度), 以获得标题化合物。

[0142] 中间体 30:步骤 a

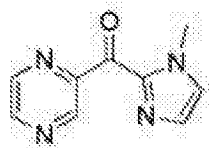
$N\text{-甲氧基-N-甲基吡嗪-2-酰胺}$



使用吡嗪-2-甲酸替代咪啉-5-甲酸,采用中间体 28 步骤 a 所述的方法,制备标题化合物,不同的是使反应进行 1 天,并且将粗产物经由快速柱层析纯化(硅胶,第一柱 0-3% MeOH-DCM 梯度,第二柱 50-70% EtOAc-庚烷梯度)。

[0143] 中间体 30:步骤 b

(1-甲基-1H-咪唑-2-基)(吡嗪-2-基)甲酮

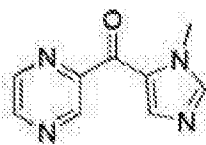


使用 $N\text{-甲氧基-N-甲基吡嗪-2-酰胺}$ (中间体 30, 步骤 a) 替代 $N\text{-甲氧基-N-甲基咪$

嗪-4-酰胺,采用中间体 29 步骤 b 所述方法,制备标题化合物,不同的是标准相层析期间所用的梯度(第一柱 75-100% EtOAc-庚烷,第二柱 25-55% 丙酮-DCM)。

[0144] 中间体 31

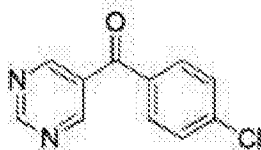
(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡嗪-2-基)甲酮



标题化合物也从形成中间体 30 步骤 b 的反应中分离出来。

[0145] 中间体 32

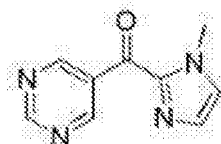
(4-氯苯基)(咪唑-5-基)甲酮



0°C 下将 4-氯苯基溴化镁(1M 的 Et₂O 溶液,4.53mL,4.53mmol)加入到粗制 N-甲氧基-N-甲基咪唑-5-酰胺(505mg,3.02mmol,中间体 28,步骤 a)的 THF 溶液中。使反应混合物升至室温并且搅拌过夜。通过加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应,用水稀释,并且用 EtOAc 萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。将残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,1-5% MeOH-DCM 梯度),获得不纯的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

[0146] 中间体 33

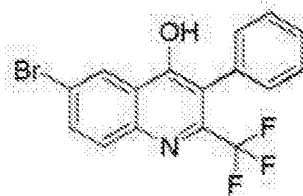
(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(咪唑-5-基)甲酮



在氮气氛下将乙基溴化镁(3M 的 Et₂O 溶液,1.05mL,3.14mmol)滴加到 2-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(505mg,3.14mmol)的 DCM (6mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后在冰浴中冷却,接着加入 N-甲氧基-N-甲基咪唑-5-酰胺(419mg,2.51mmol,中间体 28,步骤 a)的 DCM (1mL) 溶液。将所得悬浮液在室温下搅拌 24 小时。通过加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应,用水稀释,并且用 DCM 萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,0-60% CH₃CN-DCM 梯度),获得标题化合物。

[0147] 中间体 34:步骤 a

6-溴-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇

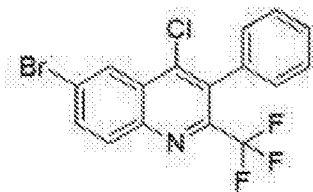


在密闭管中将 2-氨基-5-溴苯甲酸(3.01g,13.9mmol)、1,1,1-三氟-3-苯基丙-2-酮

(3.11g, 16.5mmol) 和伊顿试剂(9.3mL)的混合物在 100℃下加热 4 小时。然后使反应混合物冷却至室温,缓慢加入水,并且将混合物剧烈搅拌约 15 分钟。将沉淀出的固体过滤,用水洗涤,并且干燥,获得标题化合物。

[0148] 中间体 34:步骤 b

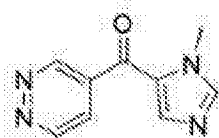
6-溴-4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉



将 6-溴-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-4-醇(8.29g, 22.5mmol, 中间体 34, 步骤 a) 的三氯氧磷(25mL, 269mmol) 溶液在 110℃下加热 2 小时,并且真空浓缩。加入二氯甲烷和冰-水,并且在 4℃下用浓 NH₄OH 将混合物碱化,直至 pH ~ 10。分离有机层,并且将水层用 CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并且经由快速柱层析纯化(120g 硅胶柱, 2 - 9% EtOAc 的庚烷溶液),获得浅黄色固体状标题化合物。

[0149] 中间体 35

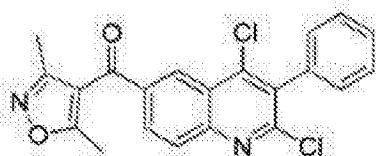
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(哒嗪-4-基)甲酮



在氮气氛下将乙基溴化镁(3M 的 Et₂O 溶液, 1.04mL, 3.11mmol) 滴加到 5-溴-1-甲基-1H-咪唑(500mg, 3.11mmol) 的 DCM (6mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 15 分钟,然后在冰浴中冷却,接着加入 N-甲氧基-N-甲基哒嗪-4-酰胺(419mg, 2.51mmol, 中间体 29, 步骤 a)。将所得悬浮液在室温下搅拌 2 小时。通过加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应,用水稀释,并且用 EtOAc 萃取三次。水相用 NaCl 饱和,并且用 DCM 反萃取(三次)。将有机相干燥(Na₂SO₄),过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 30-100% CH₃CN-DCM 梯度, 然后 5% MeOH-丙酮恒溶剂),获得被 1-甲基-1H-咪唑污染的标题化合物,其混合物无需进一步纯化即可用于下一反应。

[0150] 中间体 36

(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲酮



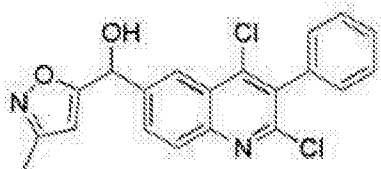
在氮气氛下将 THF (5mL) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(363mg, 1.03mmol, 中间体 1, 步骤 c) 和 3,5-二甲基异噁唑-4-甲醛(180mg, 1.44mmol) 的混合物中。将所得无色溶液在干冰/丙酮浴中冷却。滴加 *n*-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 0.771mL, 1.23mmol), 并且将混合物在 -78℃下搅拌 30 分钟,然后移至冰浴中并且搅拌 30 分钟。通过加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应,并且用水稀释。将混合物用 EtOAc 萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄),过

滤,并且浓缩,以获得粗制(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3,5-二甲基异噻唑-4-基)甲醇,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[0151] 将1,4-二噁烷(7.5mL)和二氧化锰(IV)(447mg,5.14mmol)加入到得自上一步的粗制醇中。在密闭管中,将所得黑色悬浮液在100℃油浴中加热过夜。使混合物冷却,用DCM稀释,并且过滤通过Celite®。将滤液浓缩,并且将残余物经由快速柱层析纯化-(硅胶,3-15% EtOAc-庚烷),以分离出标题化合物。

[0152] 中间体 37:步骤 a

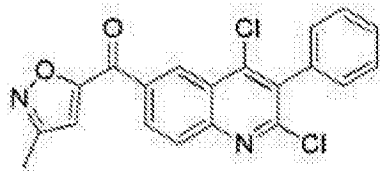
(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异噻唑-5-基)甲醇



在-78℃下向6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(363mg,1.03mmol,中间体1,步骤c)和3-甲基异噻唑-5-甲醛(149mg,1.34mmol)的混合物的THF(5mL)溶液中,滴加n-BuLi(1.6M的己烷溶液,0.707mL,1.13mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后移至冰浴中并且搅拌30分钟。通过加入饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,并且用水稀释。将混合物用EtOAc萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,并且浓缩,以获得粗制标题化合物,其无需进一步纯化即可用于下一步反应。

[0153] 中间体 37:步骤 b

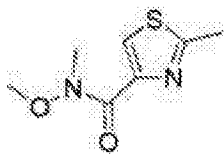
(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异噻唑-5-基)甲酮



将1,4-二噁烷(7.5mL)和二氧化锰(IV)(447mg,5.14mmol)加入到粗制(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异噻唑-5-基)甲醇(中间体37,步骤a,1.03mmol,假定上一步为理论收率)中。在密闭管中,将所得黑色悬浮液在100℃油浴中加热3小时。使混合物冷却,用DCM稀释,并且过滤通过Celite®。将滤液浓缩并且将残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,3-15% EtOAc-庚烷),以获得稍不纯的标题化合物,其无需进一步纯化即可使用。

[0154] 中间体 38:步骤 a

N-甲氧基-N,2-二甲基噻唑-4-酰胺

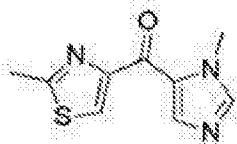


与“J. Med. Chem.”,(2005),48(6),2134-2153中所述通法类似。向包含2-甲基噻唑-4-甲酸(1.10g,7.68mmol)的烧瓶中加入DCM(30mL),并且在加入羧基二咪唑(1.30g,8.02mmol)时,在室温下搅拌均匀溶液。获得白色不透明悬浮液。将混合物在室温下搅拌

2.25 小时后,获得无色均匀溶液,然后加入 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐(820mg, 8.41mmol), 这致使再次获得不透明的溶液。将混合物在室温下搅拌 18 小时,然后用水和 1N NaOH (至 pH ~9) 稀释,并且用 DCM (4 × 50mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,在 Na₂SO₄上干燥,过滤并且浓缩,获得无色的油,将其通过硅胶塞,洗脱(20% THF-DCM),获得无色油状标题化合物。

[0155] 中间体 38 :步骤 b

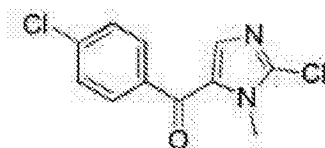
(1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基)(2- 甲基噻唑 -4- 基) 甲酮



向包含 5- 溴 -1- 甲基 -1*H*- 咪唑(345mg, 2.14mmol) 的烧瓶中加入 THF (8mL), 并且使溶液冷却至 0°C。向该澄清均匀溶液中加入异丙基氯化镁 -LiCl 复合物(1.3M, 2.0mL, 2.6mmol), 这获得白色悬浮液。将反应在 0°C 下搅拌 30 分钟,然后加入 N- 甲氧基 -N, 2- 二甲基噻唑 -4- 酰胺(250mg, 1.34mmol, 中间体 38, 步骤 a) 的 THF (2mL) 溶液, 并且混合物变得更加粘稠, 并且使其升至室温。3 小时后,用饱和 NH₄Cl 溶液将混合物淬灭, 并且用 EtOAc (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上快速层析(20-40% EtOAc-DCM, 增加梯度至 5% MeOH-DCM), 获得灰白色固体状标题化合物。

[0156] 中间体 39

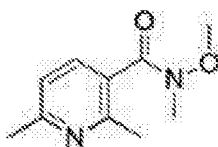
(2- 氯 -1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基)(4- 氯苯基) 甲酮



由“*J. Org. Chem.*”2004, 69 (23), 8115 中所述方法制备标题化合物。

[0157] 中间体 40 :步骤 a

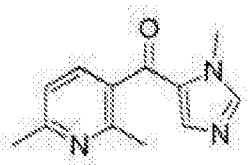
N- 甲氧基 -N, 2, 6- 三甲基烟酰胺



向包含 2, 6- 二甲基烟酸(2.80g, 18.5mmol) 的烧瓶中加入 CH₂Cl₂和 DMF (6mL)。将悬浮液在室温下搅拌,同时加入羰基二咪唑(3.50g, 21.6mmol)。悬浮液保持整天,并且使其在室温下搅拌过夜。18 小时后,加入 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐(3.00g, 30.8mmol), 并且将混合物在室温下再次搅拌 24 小时。用水和 1N NaOH 将反应混合物淬灭, 并且用 CH₂Cl₂ (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄上干燥, 过滤并且浓缩, 获得无色的油。在硅胶上快速层析(50% EtOAc- 己烷), 获得无色油状标题化合物。

[0158] 中间体 40 :步骤 b

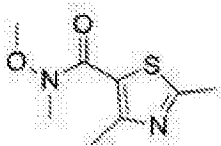
(2, 6- 二甲基吡啶 -3- 基)(1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲酮



向包含 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(360mg, 2.24mmol)的烧瓶中加入 THF, 并且将溶液冷却至 0℃。向该澄清均匀溶液中加入异丙基氯化镁-LiCl 复合物(1.3M, 2.3mL, 2.98mmol), 这获得白色悬浮液。将反应混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 并且加入 *N*-甲氧基-*N*, 2, 6-三甲基烟酰胺(522mg, 2.69mmol, 中间体 40, 步骤 a) 的 THF (2mL) 溶液, 并且使混合物升至室温 3 小时, 然后在 50℃下加热 20 小时。将内容物冷却至室温, 倒入到饱和 NH₄Cl 溶液中, 并且用 EtOAc (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上快速层析(25-50% 乙腈-DCM, 增加梯度至 5% MeOH-DCM), 获得浅黄色固体状标题化合物。

[0159] 中间体 41 : 步骤 a

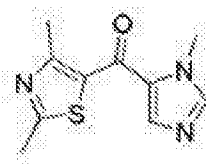
N-甲氧基-*N*, 2, 4-三甲基噻唑-5-酰胺



向包含 2, 4-二甲基噻唑-5-甲酸(2.50g, 15.9mmol)的烧瓶中加入 DCM (75mL) 和 DMF (3mL), 以获得均匀溶液。然后加入羧基二咪唑(2.84g, 17.5mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入 *N*, 0-二甲基羟胺盐酸盐(1.90g, 19.9mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后用水和 1N NaOH 稀释, 并且用 DCM (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上快速层析(10-40% EtOAc-DCM), 获得无色油状标题化合物。

[0160] 中间体 41 : 步骤 b

(2, 4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



向包含 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(390mg, 2.42mmol)的烧瓶中加入 THF (8mL), 并且将溶液冷却至 0℃。向该澄清均匀溶液中加入异丙基氯化镁-LiCl 复合物(1.3M 的 THF 溶液, 2.5mL, 3.25mmol), 这获得白色悬浮液。将混合物在 0℃下搅拌 30 分钟, 然后加入 *N*-甲氧基-*N*, 2, 4-三甲基噻唑-5-酰胺(550mg, 2.75mmol, 中间体 41, 步骤 a) 的 THF (2mL) 溶液, 并且使混合物升至室温。在室温下 3 小时后, 将混合物在 50℃下加热 18 小时, 然后用 NH₄Cl 溶液淬灭。含水部分用 DCM (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上快速层析(25-50% EtOAc-DCM, 增加梯度至 5% MeOH-DCM), 获得琥珀色固体状标题化合物。

[0161] 中间体 42 : 步骤 a

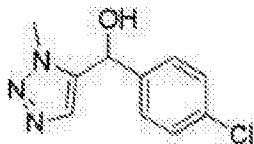
1-甲基-1*H*-1, 2, 3-三唑



由 WO2008/98104 中所述方法制备标题化合物。

[0162] 中间体 42 :步骤 b

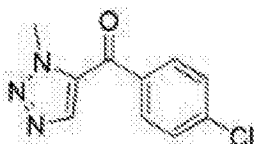
(4-氯苯基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



与“*J. Org. Chem.*”2004,69,8115 和“*Chem. Pharm. Bull.*”,1997,1145 中所述通法类似。向包含 1-甲基-1H-1,2,3-三唑(1.00g,12.0mmol,中间体 42,步骤 a)的 2 颈烧瓶中,加入 THF (75mL),并且将溶液在 -40 至 -20°C 之间冷却。向该无色均匀溶液中滴加 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液,5.0mL,11.4mmol),这获得深褐色粘稠的混合物。在 0°C 下搅拌 1 小时后,加入 4-氯苯甲醛(1.60g,11.4mmol)的 THF (10mL) 溶液,并且反应混合物开始不受限制地搅拌,并且保持褐色。3 小时后,通过倒入到饱和 NH₄Cl 溶液中将反应混合物淬灭,并且用 EtOAc (4 × 50mL) 萃取含水部分。合并的有机物用盐水洗涤,在 MgSO₄ 上干燥,过滤并且浓缩,获得褐色的油,其静置后固化。粗料用 Et₂O 研磨,获得褐色固体状标题化合物。

[0163] 中间体 42 :步骤 c

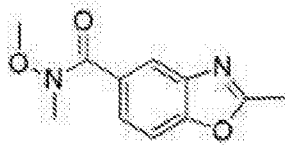
(4-氯苯基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲酮



与“*J. Am. Chem. Soc.*”1991,7277 中所述方法类似,将包含戴斯-马丁试剂(1.50g,3.54mmol)的 DCM (30mL) 溶液的烧瓶冷却至 0°C,然后加入 (4-氯苯基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇(500mg,2.24mmol,中间体 42,步骤 b)的 10mL DCM 溶液。5 分钟后,移除冰浴,并且使混合物在室温下搅拌 45 分钟,此时 TLC (20% EtOAc-DCM) 显示反应完全。混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液和 2mL 1N NaOH 淬灭,并且用 DCM (3 × 75mL) 萃取含水部分(pH ~9)。合并的有机物用盐水洗涤,在 MgSO₄ 上干燥,过滤并且浓缩,获得浅琥珀色固体。在硅胶上快速层析(10% EtOAc-DCM),获得白色固体状标题化合物。

[0164] 中间体 43 :步骤 a

N-甲氧基-N,2-二甲基苯并[d]咪唑-5-酰胺

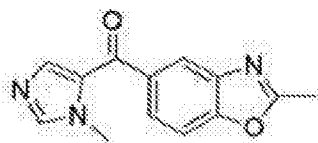


向包含 2-甲基苯并[d]咪唑-5-甲酸(1.00g,5.64mmol)的烧瓶中加入 DCM (40mL),获得悬浮液。加入羧基二咪唑(1.01g,6.21mmol),并且混合物保持均匀,并且在室温下搅拌

17 小时, 然后加入 N, O-二甲基羟胺盐酸盐 (688mg, 7.06mmol), 并且将混合物在室温下搅拌 18 小时。内容物用水和 1N NaOH 稀释, 并且用 DCM (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上快速层析 (10-40% EtOAc-DCM), 获得琥珀色油状标题化合物。

[0165] 中间体 43: 步骤 b

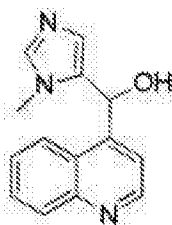
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(2-甲基苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



向包含 5-溴-1-甲基-1H-咪唑 (700mg, 4.35mmol) 的烧瓶中加入 THF (14mL), 并且使溶液冷却至 0°C。向该澄清均匀溶液中加入异丙基氯化镁-LiCl 复合物 (1.3M 的 THF 溶液, 3.4mL, 4.38mmol), 这获得白色悬浮液。将反应在 0°C 下搅拌 25 分钟, 然后加入 (N-甲氧基-N,2-二甲基苯并[d]咪唑-5-基)酰胺 (700mg, 3.20mmol, 中间体 43, 步骤 a) 的 THF 溶液 (5mL), 并且使混合物升至室温。将反应在 40°C 下加热 20 小时, 然后用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭。含水部分用 EtOAc (4 × 50mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩。粗料用 DCM-Et₂O (1:10) 研磨, 以获得琥珀色固体状标题化合物。将母液浓缩, 并且再次用 Et₂O 研磨, 获得第二批材料。最后, 将母液浓缩并且在硅胶上层析 (10-50% 丙酮-DCM, 增加梯度至 5% MeOH-DCM), 获得浅黄色固体标题化合物。

[0166] 中间体 44: 步骤 a

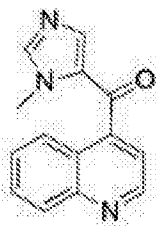
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(喹啉-4-基)甲醇



与“*J. Org. Chem.*”2004, 69, 8115 和“*Chem. Pharm. Bull*”1997, 1145 中所述通法类似。向包含 5-溴-1-甲基-1H-咪唑 (2.05g, 12.7mmol) 的 2 颈烧瓶中加入 THF (50mL), 并且将溶液冷却至 0°C。向该澄清均匀溶液中加入异丙基氯化镁-LiCl 复合物 (1.3M, 10.5mL, 13.6mmol), 这初始获得白色悬浮液, 但是在格利雅试剂加料完成后变成浅灰色。将反应在冰浴中搅拌 30 分钟, 然后加入喹啉-4-甲醛 (1.00g, 6.36mmol) 的 THF 溶液 (20mL), 并且反应混合物变为绿灰色, 随后使其升至室温。2 小时后, 反应混合物变为褐色并且仍保持异质。2 小时后用饱和 NH₄Cl 溶液淬灭反应, 并且用 EtOAc (4 × 75mL) 萃取含水部分。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得琥珀色油, 其在静置后固化为白色固体。粗料用 DCM 研磨, 然后用 MeOH 研磨, 留下白色固体状标题化合物。将母液浓缩并且在硅胶上层析 (30% EtOAc-DCM, 增加梯度至 10% MeOH-DCM), 获得更多的灰白色固体状标题化合物。

[0167] 中间体 44: 步骤 b

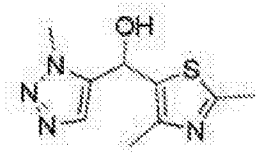
(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(喹啉-4-基)甲酮



向包含 1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(喹啉-4-基)甲醇(525mg, 2.19mmol, 中间体 44, 步骤 a)的烧瓶中加入 1,4-二噁烷(10mL), 然后加入二氧化锰(700mg, 6.84mmol)。使用铝制加热罩将深黑色混合物加热至回流。1.5 小时后, TLC (10% MeOH-DCM) 显示反应完成。将反应混合物过滤通过 Celite® 垫, 并且用 THF 和 EtOAc 淋洗。将滤液浓缩, 获得浅琥珀色泡沫状产物。通过硅胶短柱纯化(10% MeOH-DCM), 获得浅棕褐色泡沫/凝胶状标题化合物。真空 2 天后, 凝胶固化。

[0168] 中间体 45: 步骤 a

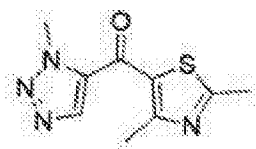
(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



向包含 1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑(1.60g, 19.3mmol, 中间体 42, 步骤 a)的烧瓶中, 加入 THF (200mL), 并且将溶液冷却至 -40°C。向该无色均匀溶液中滴加 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 7.7mL, 19.2mmol), 这立即获得深褐色粘稠的混合物。使混合物在 -10 与 -20°C 之间保持 60 分钟, 然后加入 2,4-二甲基噻唑-5-甲醛(3.03g, 21.5mmol) 的 THF (5mL) 溶液, 并且反应混合物开始更易搅拌, 但仍保持褐色。加入醛后, 将反应放置于冰浴中, 并且保持, 直至其升至室温。3 小时后, 通过在室温下倒入到饱和 NH₄Cl 溶液中, 将反应淬灭。含水部分用 EtOAc (5 × 100mL) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得褐色油-泡沫。在硅胶上快速层析(10-30% 丙酮, 增加梯度至 10% MeOH-DCM), 获得浅橙色泡沫状标题化合物。

[0169] 中间体 45: 步骤 b

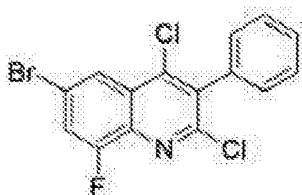
(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮



将包含戴斯-马丁试剂(7.50g, 17.7mmol)的 DCM(200mL)溶液的烧瓶冷却至 0°C, 然后加入 (2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇(3.00g, 13.4mmol, 中间体 45, 步骤 a) 的 100mL DCM 溶液。5 分钟后, 移除冰浴, 并且使反应在室温下搅拌 45 分钟, 此时 TLC (30% 丙酮-DCM) 显示反应完全。反应用饱和 NaHCO₃ 溶液和约 2mL 1N NaOH 淬灭, 并且用 DCM (3 × 75mL) 萃取含水部分 (pH ~9)。合并的有机层用盐水洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得琥珀色油。在硅胶上快速层析(10-40% EtOAc-DCM), 获得黄色固体状标题化合物。

[0170] 中间体 46 :步骤 a

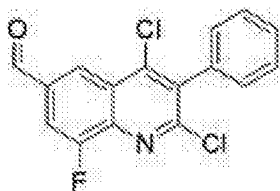
6- 溴 -2, 4- 二氯 -8- 氟 -3- 苯基喹啉



将 4- 溴 -2- 氟苯胺 (6.53g, 34.4mmol)、2- 苯基丙二酸 (7.43g, 41.2mmol) 和 POCl_3 (31.9mL, 344mmol) 的混合物在回流 (130°C 铝块温度) 下搅拌 45 分钟。将所得均匀深色溶液在冰浴上冷冻, 用 DCM (50mL) 和冰 (100mL) 稀释, 并且在冰浴上搅拌, 同时在 ~5 分钟内加入 15M NH_4OH (30mL), 间歇旋摇 (延迟放热)。水层用 DCM (1 × 25mL) 萃取, 并且将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩。将残余物快速层析, 使用 20% 至 50% DCM/ 庚烷梯度, 获得浅黄色固体状标题化合物。

[0171] 中间体 46 :步骤 b

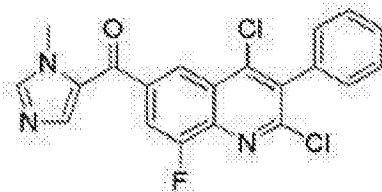
2, 4- 二氯 -8- 氟 -3- 苯基喹啉 -6- 甲醛



在 -72°C 下搅拌 6- 溴 -2, 4- 二氯 -8- 氟 -3- 苯基喹啉 (1.01g, 2.72mmol, 中间体 46, 步骤 a) 的 THF (10mL) 黄色溶液, 同时在氩气下滴加 $n\text{-BuLi}$ (1.15mL, 2.59M 的己烷溶液, 2.99mmol)。将所得均匀深色溶液在 -72°C 下搅拌 20 分钟, 然后滴加 DMF (0.273mL, 3.53mmol) 进行处理。将均匀的深色反应在 -72°C 下搅拌 25 分钟, 然后从冷浴中取出, 并且在环境条件下搅拌 30 分钟。用 5M NH_4Cl (10mL) 淬灭深色均匀溶液, 并且用 EtOAc (3 × 8mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 并且将残余物快速层析, 使用 20% DCM/ 庚烷至 100% DCM 梯度, 获得黄色粉末状标题化合物。

[0172] 中间体 46 :步骤 c

(2, 4- 二氯 -8- 氟 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*-咪唑 -5- 基) 甲酮

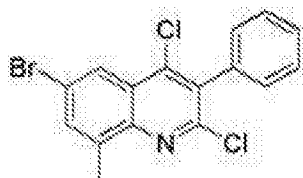


将 5- 溴 -1- 甲基 -1*H*-咪唑 (95.7mg, 0.594mmol) 的 DCM (0.6mL) 溶液在冰浴上搅拌, 同时在氩气下, 在 2.5 分钟内滴加 $i\text{PrMgCl-LiCl}$ (0.495mL, 1.2M 的 THF 溶液, 0.593mmol)。在室温下搅拌 15 分钟后, 在 2.5 分钟内将格利雅溶液滴加到冰浴上的 2, 4- 二氯 -8- 氟 -3- 苯基喹啉 -6- 甲醛 (140mg, 0.436mmol, 中间体 46, 步骤 b) 的 $\text{LaCl}_3\text{-}2\text{LiCl}$ (0.779mL, 0.56M 的 THF 溶液, 0.436mmol) 浆液中。加入格利雅后将红色反应立即从冰浴中取出, 并且在环境条件下搅拌 15 分钟后, 用 DCM (5mL) 和 1M NaHCO_3 (0.6mL) 分配反应。将混合物过滤, 并且

用 3mL DCM 洗涤滤饼。将合并的澄清黄色滤液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 并且将粗制仲醇溶于 DCM (2mL) 中, 用 MnO_2 (379mg, 4.36mmol) 处理, 并且在 40°C 下搅拌 2 小时。然后用 DCM (4mL) 稀释反应并且过滤, 并且将澄清黄色滤液浓缩并且快速层析, 使用 5% 丙酮 / 庚烷至 100% 丙酮梯度, 获得白色固体状标题化合物。

[0173] 中间体 47 : 步骤 a

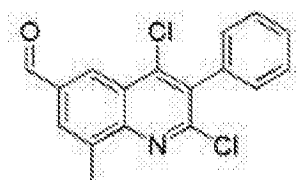
6- 溴 -2, 4- 二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉



将 2- 苯基丙二酸 (7.62g, 42.3mmol) 和 POCl_3 (32.8mL, 352mmol) 的混合物回流 (130°C 铝块温度) 搅拌 10 分钟, 并且将所得均匀黄色溶液在冰浴上冷却。一次性加入 4- 溴 -2- 甲基苯胺 (6.56g, 35.2mmol), 并且将混合物回流 2 小时。使深色溶液冷却至室温, 并且用 DCM (70mL) 和冰 (100mL) 稀释, 并且在环境条件下搅拌 ~5-10 分钟。此时开始发生放热的 POCl_3 水解 (冰浴冷却), 然后在室温下再搅拌 30 分钟。用 DCM (1 × 30mL) 萃取浅黄色水层, 并且将合并的深色均匀有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且与硅胶一起浓缩。将二氧化硅吸附的残余物进行干载快速层析, 使用 20% DCM / 庚烷至 100% DCM 梯度, 获得灰白色固体状标题化合物。

[0174] 中间体 47 : 步骤 b

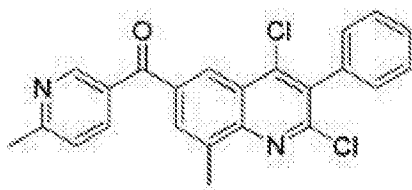
2, 4- 二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 甲醛



氩气下, 在 28 分钟内将 -71°C 的 $n\text{-BuLi}$ (6.14mL, 1.59M 的己烷溶液, 9.77mmol) 溶液用间歇细流形式的 6- 溴 -2, 4- 二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 (3.26g, 8.81mmol, 中间体 47, 步骤 a) 的 THF (27mL) 溶液处理。几分钟后, 在 2 分钟内将 DMF (1.38mL, 17.8mmol) 滴加到红褐色反应中, 并且将所得绿黑色混合物在 -72°C 下搅拌 30 分钟。将反应从冷浴上移除, 并且使其在环境条件下搅拌 10 分钟, 然后一次性用 5M NH_4Cl (7mL) 淬灭, 用 4:1 EtOAc / 庚烷 (50mL) 和 5:3 的 4M NaCl / 5M NaBr (40mL) 分配并且过滤。将滤饼溶于 9:1 的 DCM / MeOH (15mL) 中, 并且将其与澄清黄色有机层滤液合并, 并且干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩。将残余物干载快速层析, 使用 20% DCM / 庚烷至 100% DCM 梯度, 以获得白色固体状标题化合物。

[0175] 中间体 47 : 步骤 c

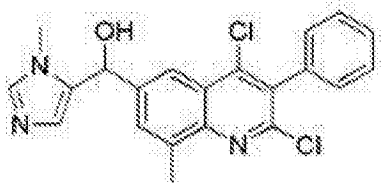
(2, 4- 二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (6- 甲基吡啶 -3- 基) 甲酮



将 5-溴-2-甲基吡啶(380mg, 2.21mmol) 的 DCM (2.2mL) 溶液在冰浴上搅拌, 同时在氩气下, 在 1-2 分钟内滴加 $iPrMgCl-LiCl$ (1.84mL, 1.2M 的 THF 溶液, 2.21mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 在氩气下, 在 1-2 分钟内将深褐色格利雅溶液滴加到冰浴上的 2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-甲醛(460mg, 1.46mmol, 中间体 47, 步骤 b) 的 $LaCl_3-2LiCl$ (2.60mL, 0.56M 的 THF 溶液, 1.46mmol) 浆液中。格利雅加料后将均匀的红-琥珀色反应立即从冰浴中取出, 并且在室温下搅拌过夜。所得均匀的褐琥珀色溶液用 9:1 DCM/MeOH (14mL) 和 5M NH_4Cl (0.72mL) 稀释, 与 Celite[®] 一起摇晃并且过滤, 并且将滤饼用 9:1 DCM/MeOH (1 × 5mL) 洗涤。将合并的澄清琥珀色滤液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且反复从 DCM 中浓缩。将残余物置于 DCM (15mL) 中, 并且使所得浆液在空气(盖封)下, 在 40°C 下与 MnO_2 (1.27g, 14.5mmol) 一起搅拌 32 小时。反应用 9:1 DCM/MeOH (10mL) 和 Celite[®] 稀释, 并且在 Celite[®] 床上过滤。将滤液浓缩并且快速层析, 使用 DCM 至 30% EtOAc/DCM 梯度, 获得无色膜状标题化合物。

[0176] 中间体 48 : 步骤 a

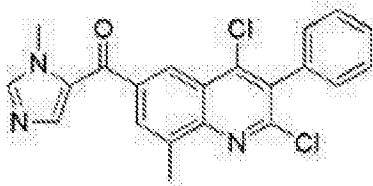
(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲醇



将 5-溴-1-甲基-1H-咪唑(342mg, 2.12mmol) 的 DCM (2.2mL) 溶液在冰浴上搅拌, 同时在氩气下, 在 1-2 分钟内滴加 $iPrMgCl-LiCl$ (1.77mL, 1.2M 的 THF 溶液, 2.1mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 在 1-2 分钟内将均匀的琥珀色反应滴加到冰浴上的 2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-甲醛(460mg, 1.46mmol, 中间体 47, 步骤 b) 的 $LaCl_3-2LiCl$ (7.60mL, 0.56M 的 THF 溶液, 1.46mmol) 浆液中。格利雅加料后将反应立即从冰浴中取出, 并且在环境温度下搅拌 45 分钟, 然后用 9:1 DCM/MeOH (14mL) 和 5M NH_4Cl (0.72mL) 分配。将其在 Celite[®] 上过滤, 并且用 9:1 DCM/MeOH (1 × 5mL) 洗涤滤饼。将合并的澄清深黄色滤液干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 获得米色泡沫。将其从 DCM (3 × 15mL) 中浓缩, 然后开始 MnO_2 氧化。

[0177] 中间体 48 : 步骤 b

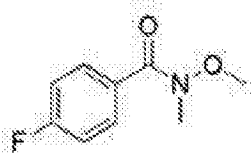
(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基) 甲酮



将粗制 (2, 4- 二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲醇 (801mg, 假定 1.46mmol, 中间体 48, 步骤 a) 的 DCE (15mL) 悬浮液在 70°C 下搅拌, 直至获得不具有可见颗粒的乳状混合物。将其冷却至室温, 并且用 MnO₂ (1.27g, 14.5mmol) 处理, 并且在空气(盖封)中, 在 70°C 下搅拌 35 小时。反应用 9:1 DCM/MeOH (10mL) 和 Celite® 稀释, 在 Celite® 床上过滤, 并且浓缩, 获得油。将其快速层析, 使用 DCM 至 100% EtOAc 梯度, 以获得白色泡沫状标题化合物。

[0178] 中间体 49 : 步骤 a

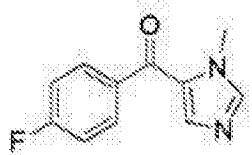
4- 氟 -N- 甲氧基 -N- 甲基苯甲酰胺



向 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐 (27.7g, 284mmol) 的 DCM (660mL) 溶液中加入吡啶 (45.8mL, 569mmol), 然后加入 4- 氟苯甲酰氯 (31.0mL, 258mmol)。将所得悬浮液在室温下搅拌 20 小时, 然后过滤以移除白色固体沉淀。固体用 DCM 洗涤, 并且将滤液用 1N HCl 水溶液洗涤 (2X), 然后用水洗涤。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并且浓缩, 获得粗制标题化合物, 其无需进一步纯化即可使用。

[0179] 中间体 49 : 步骤 b

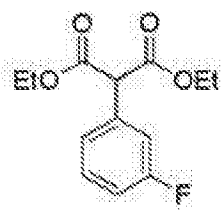
(4- 氟苯基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲酮



将 5- 溴 -N- 甲基 -咪唑 (47.7g, 296mmol) 的 THF (500mL) 澄清无色溶液放置于冰浴中, 并且经由注射器, 在 17 分钟内较快加入乙基溴化镁的乙醚溶液 (3.0M, 98.7mL, 296mmol)。将稠厚的悬浮液在室温下搅拌 20 分钟。将混合物再次冷却于冰水浴中, 然后加入纯 4- 氟 -N- 甲氧基 -N- 甲基苯甲酰胺 (45.2g, 247mmol, 中间体 49, 步骤 a)。将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入饱和 NH₄Cl (100mL) 水溶液, 然后加入水 (200mL)。通过加入 1N HCl 水溶液将 pH 调节至 7, 将混合物部分浓缩以移除 THF, 并且用 EtOAc 萃取 (3X)。将有机相干燥 (Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。粗产物用 EtOAc: 庚烷 (1:1, 150mL) 研磨, 以获得白色结晶固体状标题化合物。

[0180] 中间体 50 : 步骤 a

2-(3- 氟苯基) 丙二酸二乙酯

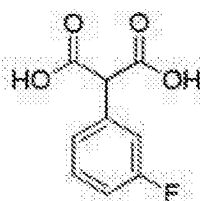


向圆底烧瓶中加入碘化铜(I) (571mg, 3.0mmol)、2- 吡啶甲酸 (739mg, 6.0mmol) 和

Cs₂CO₃ (58.6g, 180mmol)。将烧瓶抽空并且用氩气再填充(三次)。然后依序加入 1,4-二噁烷(60mL)、丙二酸二乙酯(18.2mL, 120mmol)和 3-氟碘苯(7.05mL, 60mmol)。将所得黄色悬浮液在室温下搅拌过夜。向混合物中加入饱和 NH₄Cl 水溶液,并且用 EtOAc (3X) 萃取混合物。有机相用水洗涤一次。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并且浓缩, 获得无色液体状粗制标题化合物, 其无需进一步纯化即可使用。

[0181] 中间体 50 : 步骤 b

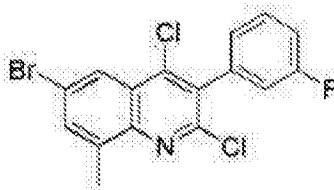
2-(3-氟苯基)丙二酸酯



将粗制 2-(3-氟苯基)丙二酸二乙酯(19.8g, 中间体 50, 步骤 a) 加入到 20 重量 % 的 NaOH (600mL) 水溶液中, 并且将混合物在 65°C 油浴中加热并且有力的搅动 10 分钟, 然后在冰水浴中冷却。将冰加入到反应混合物中, 并且通过加入 6N HCl 水溶液将其酸化至 pH 2, 按需要通过加入冰, 保持内部温度低于 30°C。将混合物用 EtOAc 萃取(3X)。将有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩, 获得白色固体状标题化合物。

[0182] 中间体 50 : 步骤 c

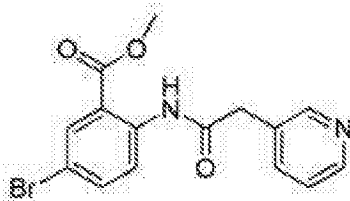
6-溴-2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基喹啉



将 2-(3-氟苯基)丙二酸酯(9.84g, 49.7mmol, 中间体 50, 步骤 b) 和 POCl₃ (44mL, 473mmol) 的混合物在 70°C 下加热 1 小时。将混合物冷却 10 分钟, 然后在 5 分钟内分批加入 2-甲基-4-溴苯胺(8.80g, 47.3mmol)。将混合物在 105°C 下搅拌 3 小时。将混合物浓缩并且加入到烧瓶内搅拌的冰水中, 所述烧瓶浸没于冰水浴中。通过加入浓 NH₄OH 水溶液将混合物碱化至 pH 9, 并且过滤收集黄色沉淀。通过从甲苯中浓缩, 然后从庚烷中浓缩, 来干燥固体, 并且进一步真空干燥, 接着经由快速柱层析纯化(硅胶, 30-60% DCM-庚烷梯度, 干载), 以获得标题化合物。

[0183] 中间体 51 : 步骤 a

5-溴-2-[2-(吡啶-3-基)乙酰胺基]苯甲酸甲酯

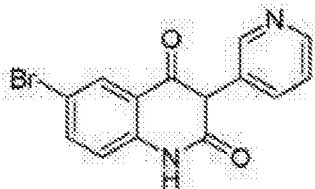


在 250mL 圆底烧瓶中放入 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(5g, 21.73mmol, 1.00 当量)、2-(吡啶-3-基)乙酰胺(4.5g, 25.92mmol, 1.20 当量)、HATU (10g, 26.30mmol, 1.20 当量)和

DIEA (8.5g, 65.77mmol, 3.00 当量) 的 N,N-二甲基甲酰胺(100mL) 溶液。20℃ 下搅拌过夜后, 用 100mL 水将反应淬灭, 并且用 3×100mL 二氯甲烷萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。将残余物施用于硅胶柱上并且用乙酸乙酯 / 石油醚(1:2-1:1) 洗脱, 获得黄色固体状标题化合物。

[0184] 中间体 51 : 步骤 b

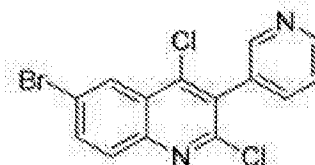
6-溴-3-(吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2,4-二酮



在 100mL 圆底烧瓶中放入 5-溴-2-[2-(吡啶-3-基)乙酰胺基]苯甲酸甲酯(3g, 7.73mmol, 1.00 当量, 纯度 90%, 中间体 51, 步骤 a) 的四氢呋喃(30mL) 溶液。然后加入 2.38M MeONa 的 MeOH 溶液(通过将 2.74g Na 溶于 50mL 无水 MeOH 溶液中而新鲜制得, 11.7mL, 27.85mmol, 4.00 当量)。将所得溶液在 20℃ 下搅拌过夜, 并且经由过滤收集沉淀, 获得白色固体状标题化合物。

[0185] 中间体 51 : 步骤 c

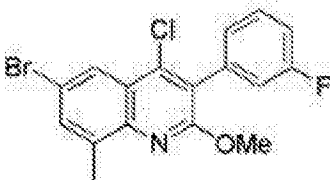
6-溴-2,4-二氯-3-(吡啶-3-基)喹啉



在 100mL 圆底烧瓶中放入 6-溴-3-(吡啶-3-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2,4-二酮(700mg, 1.99mmol, 1.00 当量, 纯度 90%, 中间体 51, 步骤 b) 的 POCl₃ (20mL) 溶液。将所得溶液在 120℃ 下搅拌 3 小时, 然后真空浓缩。然后将其用 20mL 水稀释, 并且用 3×20mL 乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且浓缩, 获得白色固体状粗制标题化合物。

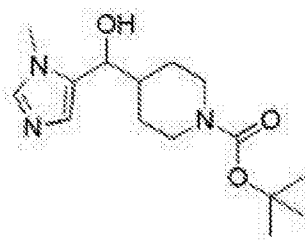
[0186] 中间体 52

6-溴-4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉



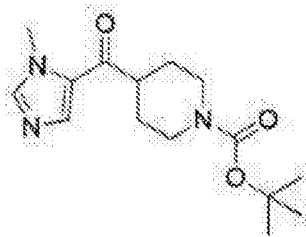
在压力管中, 将甲醇钠(4.29g, 79.5mmol) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基喹啉(3.06g, 7.95mmol, 中间体 50, 步骤 c) 的甲苯(30mL) 悬浮液中。将容器密封, 并且在 100℃ 油浴中加热 24 小时。向所述混合物中加入 10 重量 % 的 NaHCO₃ (60mL) 水溶液, 将混合物搅拌几分钟, 并且将相分离。用饱和 NaCl 水溶液将有机相洗涤一次。将有机相干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并且浓缩, 获得浅黄色固体状标题化合物。

[0187] 中间体 53 :步骤 a

4-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

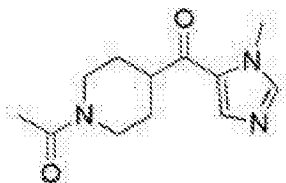
将 5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(25.0g, 155mmol ; 在 3Å MS 上干燥, 然后过滤) 的 DCM (310mL) 溶液在冰浴上搅拌, 同时在氩气下经由恒压滴液漏斗, 快速滴加 *i*PrMgCl (72mL, 2.01M 的 THF 溶液, 145mmol)。残余的 *i*PrMgCl 用 50mL THF 洗去, 并且移除冰浴, 并且使反应搅拌 25 分钟。在 ~5 分钟内经由恒压滴液漏斗, 在室温下滴加 4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(27.6g, 130mmol) (PharmaCore) 的 THF (65mL) 溶液。在室温下搅拌 1 小时后, 用 5M NH₄Cl (250mL) 一次性淬灭黄色混合物。将有机层干燥 (Na₂SO₄)、过滤并且浓缩, 获得澄清浅琥珀色油状粗制标题化合物。

[0188] 中间体 53 :步骤 b

4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

将 4-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(32.2g, 109mmol ; 中间体 53, 步骤 a) 的二氯甲烷(436mL) 均相溶液用 MnO₂ (47.6g, 547mmol) 处理, 并且在空气中, 在 100°C 下搅拌过夜(17 小时)。由于经由 NMR, 反应仅完成 ~50%, 将反应冷却至室温并且加入另外的 MnO₂(48.0g, 552mmol), 并且将反应在空气中, 在 100°C 下搅拌 6.5 小时, 然后在室温下搅拌 18 天, 接着过滤通过 Celite® 滤垫, 并且用 EtOAc 洗涤黑色滤饼。粗制滤液用第三份 MnO₂ (28.5g, 327mmol) 处理, 并且在室温下搅拌过夜。然后如上将反应过滤并且浓缩, 获得澄清深黄色油状粗制标题化合物。将其快速层析, 采用 EtOAc 至 50% 丙酮 /EtOAc 梯度, 获得澄清深黄色油状标题化合物。

[0189] 中间体 53 :步骤 c

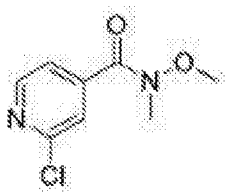
1-(4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)哌啶-1-基)乙酮

将 4-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(10.1g, 34.4mmol ; 中间体 53, 步骤 b) 的 DCM (172mL) 均相黄色溶液用 TFA (26.4mL, 344mmol) 处理, 并且在室温下搅拌

2.5 小时。将反应浓缩,加入甲苯(2 × 100mL),并且将混合物再次浓缩,并且将所得澄清浅琥珀色残余物放置于 DCM (344mL) 和 TEA (23.9mL, 172mmol) 中。滴加乙酸酐(3.91mL, 41.3mmol), 并且使反应在室温下搅拌 1 小时。将反应在高真空下浓缩,并且将残余物快速层析,采用 95:5 DCM/MeOH 以及 2% TEA 作为洗脱液。将合并的级分浓缩,溶于 DCM(200mL) 中,并且用水(2 × 200mL)洗涤以移除 TEA。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并且浓缩,并且将残余物在回流下用 MTBE (75mL) 研磨 15 分钟,然后使其冷却至室温。将混合物过滤,并且将灰白色滤饼用 MTBE (2 × 3mL)洗涤,以在 100°C 下风干后获得灰白色细粉状标题化合物。

[0190] 中间体 54 :步骤 a

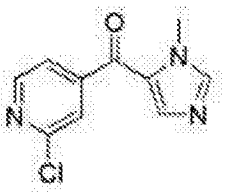
2- 氯 -N- 甲氧基 -N- 甲基异烟酰胺



使用 2- 氯异烟酸替代 4- 吡啶甲酸,采用中间体 9 步骤 a 所述方法,制备标题化合物。

[0191] 中间体 54 :步骤 b

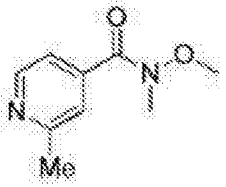
(2- 氯吡啶 -4- 基) (1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基) 甲酮



使用 2- 氯 -N- 甲氧基 -N- 甲基异烟酰胺(中间体 54, 步骤 a) 替代 N- 甲氧基 -N- 甲基烟酰胺,采用中间体 10 步骤 b 所述方法,制备标题化合物。

[0192] 中间体 55 :步骤 a

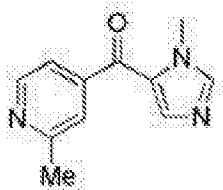
N- 甲氧基 -N, 2- 二甲基异烟酰胺



使用 2- 甲基异烟酸替代 4- 吡啶甲酸,采用中间体 9 步骤 a 所述方法,制备标题化合物。

[0193] 中间体 55 :步骤 b

(1- 甲基 -1H- 咪唑 -5- 基) (2- 甲基吡啶 -4- 基) 甲酮

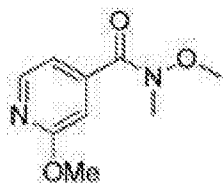


使用 N- 甲氧基 -N, 2- 二甲基异烟酰胺(中间体 55, 步骤 a) 替代 N- 甲氧基 -N- 甲基烟

酰胺,采用中间体 10 步骤 b 所述方法,制备标题化合物。

[0194] 中间体 56 :步骤 a

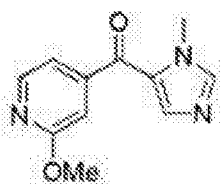
N, 2-二甲氧基 -N- 甲基异烟酰胺



使用 2-甲氧基异烟酸替代 4-吡啶甲酸,采用中间体 9 步骤 a 所述方法,制备标题化合物。

[0195] 中间体 56 :步骤 b

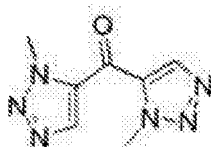
(2-甲氧基吡啶 -4-基) (1-甲基 -1*H*-咪唑 -5-基) 甲酮



使用 N, 2-二甲氧基 -N- 甲基异烟酰胺(中间体 56, 步骤 a) 替代 N-甲氧基 -N- 甲基烟酰胺,采用中间体 10 步骤 b 所述方法,制备标题化合物。

[0196] 中间体 57

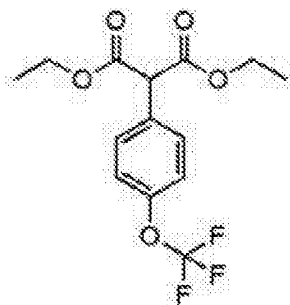
双(1-甲基 -1*H*-1, 2, 3-三唑 -5-基) 甲酮



在氩气下将 1-甲基 -1*H*-1, 2, 3-三唑(0.954g, 11.4mmol)(PCT 国际申请 2008098104 ; 还可从 Matrix Scientific 商购获得)的 THF (22mL) 溶液在 $\sim -70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌,同时在 5 分钟内滴加 n-BuLi (2.56M 的己烷溶液 ; 4.29mL, 11.0mmol)。再搅拌 5 分钟后,在 5 分钟内滴加甲氧基(甲基)氨基甲酸乙酯(0.665g, 4.99mmol)(可从 Aldrich 商购获得)的 THF (3mL) 溶液。在 $\sim -70^{\circ}\text{C}$ 下再搅拌 5 分钟后,移除冷浴,并且使浅色浆液升至室温,并且搅拌 1 小时 20 分钟。然后在室温下用 5M NH_4Cl (3mL) 淬灭反应,并且将水层用 THF (1 \times 6mL) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并且浓缩。将一部分残余物从 $\sim 30\text{mL}$ 甲苯中结晶,在用醚(1 \times 3mL) 和庚烷(1 \times 3mL) 洗涤滤饼后,获得钝针状标题化合物。

[0197] 中间体 58 :步骤 a

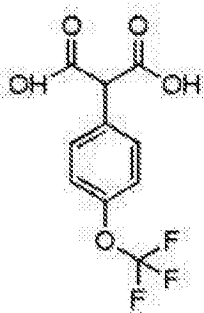
2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙二酸二乙酯



将 CuI (0.26g, 1.378mmol)、2-吡啶甲酸(0.24g, 1.969mmol) 和 碳酸铯(19.24g, 59.061mmol)混合, 抽空并且用氩气填充(3次)。然后加入 1,4-二噁烷, 接着加入丙二酸二乙酯(6mL, 39.374mmol) 和 1-碘-4-(三氟甲氧基)苯(3mL, 19.687mmol)。将所得黄色悬浮液在室温下搅拌 48 小时, 并且用饱和 NH_4Cl 淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取(2x)。合并的有机萃取物在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并且浓缩, 获得标题化合物。

[0198] 中间体 58 : 步骤 b

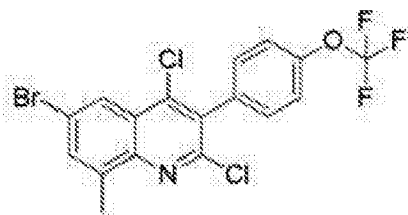
2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙二酸



将 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙二酸二乙酯(5.6g, 17.486mmol, 中间体 58, 步骤 a)和 3M NaOH 水溶液的混合物在 100°C 油浴中搅拌 1 小时, 冷却至室温, 倒入到冰水中, 并且用 6N HCl 酸化。含水混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 萃取物在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并且真空蒸发, 获得标题化合物。

[0199] 中间体 58 : 步骤 c

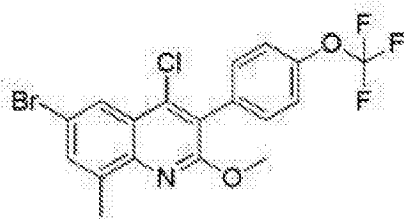
6-溴-2,4-二氯-8-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉



将 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙二酸(3.1g, 11.735mmol, 中间体 58, 步骤 b)、4-溴-2-甲基苯胺(2.18g, 11.735mmol)和 POCl_3 (10mL)的混合物在 105°C 下加热 3 小时, 冷却至室温, 减压浓缩, 然后缓慢倒入到冰水中。加入 NH_4OH 溶液至碱性 pH (pH 8 - 9)。经由过滤收集沉淀, 用 H_2O 淋洗, 并且高真空压力下干燥。将所得固体溶于 DCM 中并且层析(庚烷 /DCM), 获得标题化合物。

[0200] 中间体 58 : 步骤 d

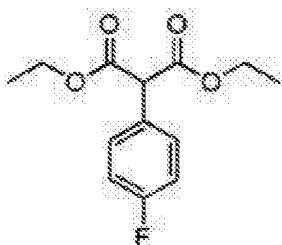
6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉



在密闭管中,将 6-溴-2,4-二氯-8-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉(1.97g, 4.367mmol, 中间体 58, 步骤 c) 和甲醇钠(1.18g, 21.837mmol) 的混合物的甲苯(20mL) 溶液在 110°C 下加热 24 小时,冷却至室温,用 DCM 稀释,在室温下搅拌 30 分钟,并且过滤通过 Celite[®],用 DCM 淋洗若干次。将溶剂减压移除,并且从 MeOH 中沉淀灰白色固体产物,过滤并且干燥,获得标题化合物。

[0201] 中间体 59 :步骤 a

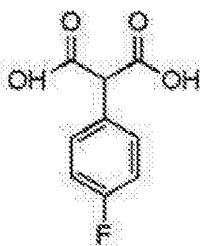
2-(4-氟苯基)丙二酸二乙酯



将 CuI (0.13g, 0.669mmol)、2-吡啶甲酸(0.16g, 1.338mmol) 和碳酸铯(13.1g, 40.135mmol) 混合,抽空并且用氩气填充(3 次)。然后加入 1,4-二噁烷(10mL),然后加入丙二酸二乙酯(2.8g, 17.392mmol)和 1-碘-4-氟苯(3g, 13.378mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 24 小时,并且用饱和 NH₄Cl 淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取(2x)。合并的有机萃取物在 Na₂SO₄上干燥,过滤,浓缩并且层析(庚烷 /EtOAc),获得标题化合物。

[0202] 中间体 59 :步骤 b

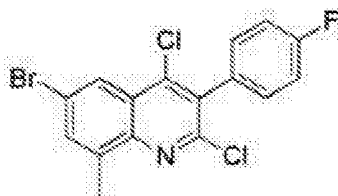
2-(4-氟苯基)丙二酸



将 2-(4-氟苯基)丙二酸二乙酯(2.98g, 8.204mmol, 中间体 59, 步骤 a) 和 3M NaOH 水溶液(5mL)的混合物在 50°C 油浴中搅拌 48 小时,冷却至室温,倒入到冰水中,并且用 6N HCl 酸化。含水混合物用 EtOAc 萃取。EtOAc 萃取物在 Na₂SO₄上干燥,过滤,并且真空蒸发,获得标题化合物。

[0203] 中间体 59 :步骤 c

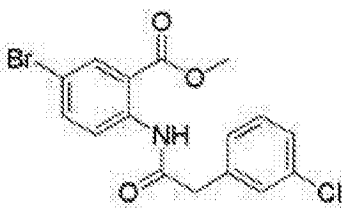
6-溴-2,4-二氯-3-(4-氟苯基)-8-甲基喹啉



将 2-(4-氟苯基)丙二酸(1g, 5.047mmol, 中间体 59, 步骤 b)、4-溴-2-甲基苯胺(0.608g, 3.27mmol)和 POCl_3 (3mL) 的混合物在 105°C 下加热 3 小时, 冷却至室温, 减压浓缩, 然后缓慢倒入到冰水中。加入 NH_4OH 溶液至碱性 pH (pH 8 - 9)。经由过滤收集沉淀, 用 H_2O 淋洗, 并且高真空压力下干燥。将所得固体溶于 DCM 中并且层析(庚烷/DCM), 获得标题化合物。

[0204] 中间体 60 : 步骤 a

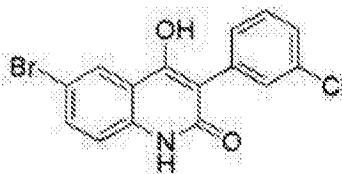
5-溴-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)苯甲酸甲酯



将三乙胺(18mL, 130mmol)加入到 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(25g, 110mmol)的 DCM (150mL) 溶液中。将混合物冷却至 0°C , 并且加入 2-(3-氯苯基)乙酰胺(24.3g, 130mmol)的 DCM (100mL) 溶液。使混合物在搅拌下升至室温过夜。加入 K_2CO_3 水溶液(10 重量%), 并且将混合物用 DCM 萃取。将有机相干燥(MgSO_4), 过滤, 并且浓缩, 获得标题化合物。

[0205] 中间体 60 : 步骤 b

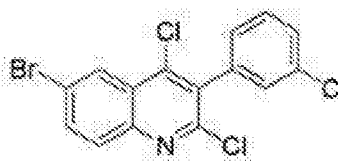
6-溴-3-(3-氯苯基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮



氮气下, 将 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 的己烷溶液, 79mL, 126mmol) 在 -78°C 下滴加到六甲基二硅氮烷(26.7mL, 126mmol)的 THF (150mL) 混合物中。将混合物搅拌 1 小时, 然后升至 -40°C 。加入 5-溴-2-(2-(3-氯苯基)乙酰胺基)苯甲酸甲酯(21.1g, 55mmol, 中间体 60, 步骤 a)的 THF (150mL) 溶液。使混合物升至室温并且加入冰。水相用 6N HCl 水溶液酸化。经由过滤收集沉淀, 用 DCM 洗涤, 并且风干, 获得标题化合物。

[0206] 中间体 60 : 步骤 c

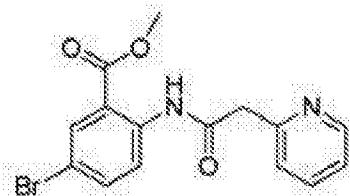
6-溴-2,4-二氯-3-(3-氯苯基)喹啉



将 6-溴-3-(3-氯苯基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(35g, 99mmol, 中间体 60, 步骤 b) 和 POCl_3 (100mL) 的混合物回流 2 小时, 然后浓缩。将残余物倒入到冰水中, 用浓 NH_4OH 水溶液碱化, 并且用 DCM 萃取。将有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并且浓缩。残余物用 CH_3CN 研磨, 并且经由过滤收集沉淀, 并且风干, 以获得标题化合物。

[0207] 中间体 61: 步骤 a

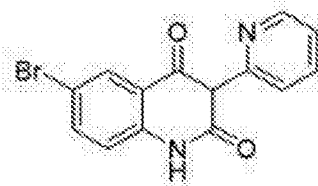
5-溴-2-[2-(吡啶-2-基)乙酰胺基]苯甲酸甲酯



在 250mL 圆底烧瓶中放入 2-氨基-5-溴苯甲酸甲酯(5g, 21.73mmol, 1.00 当量)、2-(吡啶-2-基)乙酸盐(4.5g, 25.92mmol, 1.20 当量)、HATU (10g, 26.30mmol, 1.20 当量) 和 DIEA (8.5g, 65.77mmol, 3.00 当量) 的 N,N -二甲基甲酰胺(100mL) 溶液。20°C 下搅拌过夜后, 用 100mL 水将反应淬灭, 并且用 $3 \times 100\text{mL}$ 二氯甲烷萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。将残余物施用在硅胶柱上, 采用二氯甲烷 / 甲醇(1:50) 洗脱, 获得红色固体状标题化合物。

[0208] 中间体 61: 步骤 b

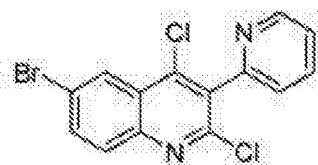
6-溴-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2,4-二酮



在 250mL 圆底烧瓶中放入 5-溴-2-[2-(吡啶-2-基)乙酰胺基]苯甲酸甲酯(3g, 7.73mmol, 1.00 当量, 90%, 中间体 61, 步骤 a) 的四氢呋喃(30mL) 溶液。然后加入 2.38M MeONa 的 MeOH 溶液(通过将 2.74g Na 溶于 50mL 无水 MeOH 溶液中而新鲜制得, 11.7mL, 27.85mmol, 4.00 当量) 将所得溶液在 20°C 下搅拌过夜, 并且经由过滤收集沉淀, 获得白色固体状标题化合物。

[0209] 中间体 61: 步骤 c

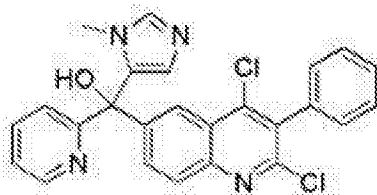
6-溴-2,4-二氯-3-(吡啶-2-基)喹啉



在 100mL 圆底烧瓶中放入 6-溴-3-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-2,4-二酮(2.54g, 7.21mmol, 1.00 当量, 纯度 90%, 中间体 61, 步骤 b) 的 POCl_3 (50mL) 溶液中。将所得溶液在 120°C 下搅拌 3 小时, 然后用 50mL 水淬灭, 并且用 $3 \times 50\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且浓缩, 获得白色固体状标题化合物。

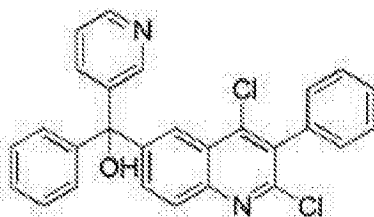
[0210] 实例 1: (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)

甲醇



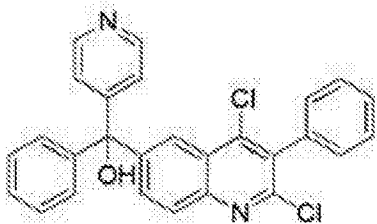
在 -78°C 下经由注射器将 $n\text{-BuLi}$ 溶液 (2.5M 的己烷溶液, 0.34mL, 0.85mmol) 滴加到 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉 (305.4mg, 0.865mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的无水 THF (4.4mL) 溶液中。1.5 分钟后, 滴加 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲酮 (0.175g, 0.936mmol, 中间体 11, 步骤 b) 的无水 THF (1.8mL) 溶液。将反应混合物在 -78°C 下搅拌 5 分钟, 然后将反应烧瓶放置于冰-水浴中。10 分钟后, 将混合物升至室温, 并且用甲醇和水淬灭反应。使混合物在水与 DCM 之间分配。分离出的水相进一步用 DCM 萃取。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。粗产物经由快速柱层析 (硅胶, 0-10% MeOH-DCM) 纯化, 获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.65 (ddd, $J = 4.9, 1.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 4H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 1.1\text{Hz}$, 1H), 3.44 (s, 3H)。MS m/e 461.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0211] 实例 2 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-3-基)甲醇



N_2 (g) 下将 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉 (353mg, 1.0mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 THF (15mL) 溶液在 -70°C 下搅拌 15 分钟, 然后加入 $n\text{-BuLi}$ (1.6M 的己烷溶液, 0.81mL, 1.3mmol)。加料后, 使反应混合物在 -70°C 下搅拌 15 分钟。加入苯基(吡啶-3-基)甲酮 (183mg, 1.00mmol) 的 THF (20mL) 溶液, 并且将所得反应混合物在低温下持续搅拌 30 分钟。移除冷浴, 并且使反应混合物升至室温并且搅拌 2 小时。混合物用水淬灭, 并且用 CH_2Cl_2 萃取。将有机相干燥, 过滤并且浓缩。粗产物经由快速柱层析纯化 (硅胶, 1:40 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 获得标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.52 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.81 (dt, $J = 7.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.38-7.31 (m, 7H)。MS m/e 457.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

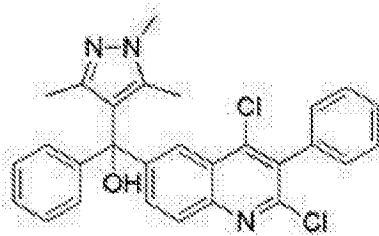
[0212] 实例 3 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-4-基)甲醇



使用苯基(吡啶-4-基)甲酮替代苯基(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 2 中所述方法,

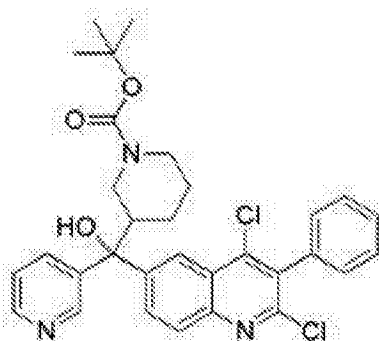
制备标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD3OD) δ 8.53-8.51 (m, 2H), 8.21 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.8, 1.9Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 5H), 7.38-7.31 (m, 7H)。MS m/e 457.1 [M+H]⁺。

[0213] 实例 4 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(苯基)(1, 3, 5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲醇



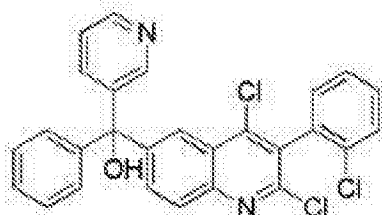
使用苯基(1, 3, 5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲酮替代苯基(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 2 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD3OD) δ 8.25 (d, J = 1.9Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 13.8, 5.3Hz, 2H), 7.56-7.44 (m, J = 7.4Hz, 3H), 7.39-7.25 (m, 7H), 3.68 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。MS m/e 488.1 [M+H]⁺。

[0214] 实例 5 : 3-((2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(羟基)(吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



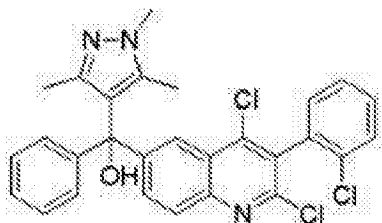
-78 °C 下向 6-溴-2, 4-二氯-3-苯基喹啉(122mg, 0.346mmol, 中间体 1, 步骤 c) 和 3-烟酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.344mmol, 中间体 26) 的 THF (4mL) 溶液中, 加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液(0.33mL, 0.53mmol)。将混合物在 -78 至 0 °C 下搅拌 3 小时, 并且用 NH₄Cl (水溶液) 淬灭。分离有机层, 并且将水层用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 浓缩, 并且经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.57 - 8.77 (m, 3H), 8.09 - 8.29 (m, 1H), 7.99 - 8.09 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 5.31, 8.34Hz, 1H), 7.44 - 7.63 (m, 3H), 7.24 - 7.43 (m, 2H), 4.00 - 4.22 (m, 1H), 3.77 - 3.96 (m, 1H), 2.85 - 3.00 (m, 1H), 2.54 - 2.86 (m, 2H), 1.69 - 1.84 (m, 1H), 1.50 - 1.69 (m, 3H), 1.30 (br. s., 9H); MS m/e 564.4 [M+H]⁺。

[0215] 实例 6 : (2, 4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(苯基)(吡啶-3-基)甲醇



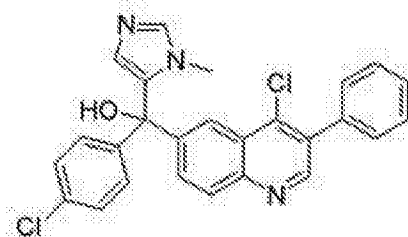
使用 6-溴-2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉(中间体 2,步骤 c) 替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉根据实例 2 中所述方法,制备标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD3OD) δ 8.55-8.45 (m, 2H), 8.21 (t, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.54-7.30 (m, 9H)。MS m/e 491.0 [M+H]⁺。

[0216] 实例 7:(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(苯基)(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲醇



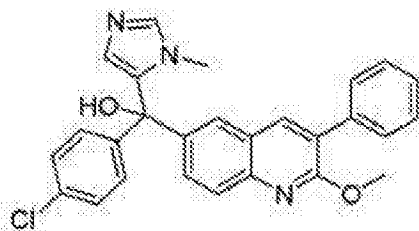
分别使用 6-溴-2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉(中间体 2,步骤 c)和苯基(1,3,5-三甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲酮替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和苯基(吡唑-3-基)甲酮,根据实例 2 中所述方法,制备标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD3OD) δ 8.25 (dd, $J = 9.5, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.37-7.28 (m, 6H), 3.67 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)。MS m/e 522.1 [M+H]⁺。

[0217] 实例 8:(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



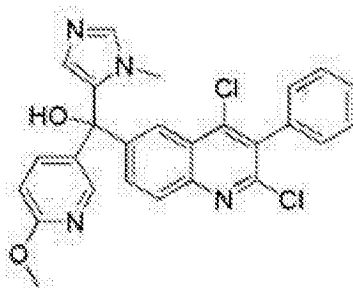
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 100mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(460mg, 1.44mmol, 中间体 3,步骤 c)、(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(266mg, 1.21mmol, 中间体 18,步骤 b)的四氢呋喃(20mL)溶液。将该溶液冷却至 -78°C ,然后滴加 *n*-BuLi (0.624mL, 1.56mmol, 2.5M 的己烷溶液)。使混合物逐渐升至室温。搅拌 4 小时后,加入 1.0M HCl,直至 pH 6~7。真空移除溶剂后,将残余物经由快速柱层析纯化(硅胶柱, 100:0~15:1 EtOAc/石油醚),获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (300MHz, MeOH- d_4) δ = 8.83 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J = 1.9, 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.46 - 7.62 (m, 5H), 7.41 (s, 4H), 6.35 (s, 1H), 3.51 (s, 3H); MS m/e 460 [M+H]⁺。

[0218] 实例 9:(3-苯基-2,4-二氯喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



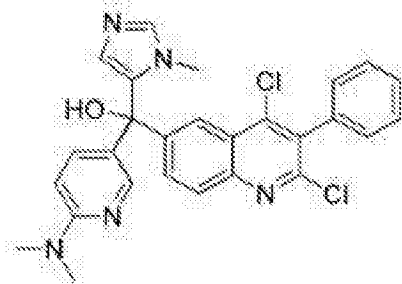
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 100mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2-甲氧基-3-苯基喹啉(440mg, 1.99mmol, 中间体 4, 步骤 c) 的四氢呋喃(10mL) 溶液, 并且在 -78°C 下加入 *n*-BuLi (0.67mL, 1.68mmol, 2.5 M 的己烷溶液)。在 -78°C 下搅拌 10 分钟后, 加入 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲酮(372mg, 1.18mmol, 中间体 18, 步骤 b)。使所得混合物升至室温, 并且再搅拌 8 小时, 然后用 20mL 水淬灭。分离有机层, 并且将水层用 $2 \times 50\text{mL EtOAc}$ 萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。残余物经由快速层析纯化(硅胶柱, 100:1 二氯甲烷 / 甲醇), 获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.25 (s, 1H), 7.73 - 7.85 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 - 7.67 (m, 3H), 7.39 - 7.51 (m, 5H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.34 (s, 3H); MS *m/e* 456 [M+H]⁺。

[0219] 实例 10 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇 • TFA



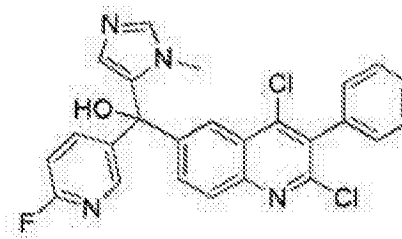
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 50mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2, 4-二氯-3-苯基喹啉(340mg, 0.96mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的四氢呋喃(10mL) 溶液, 并且在 -78°C 下加入 *n*-BuLi (0.413mL, 1.03mmol, 2.5 M 的己烷溶液)。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 加入 2-甲氧基-5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 羰基] 吡啶(140mg, 0.64mmol, 中间体 19) 的四氢呋喃(5mL) 溶液。将所得混合物升至室温, 并且再搅拌 5 小时, 然后用 1.0M HCl 淬灭, 直至 pH 6~7。真空移除溶剂后, 将残余物经由制备 HPLC 纯化(水 / 乙腈 / 0.05% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.60 (br. s., 1H), 8.30 (s, 1H), 8.02 - 8.19 (m, 2H), 7.77 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.5Hz, 2H), 6.68 - 6.89 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); MS *m/e* 491 [M+H]⁺。

[0220] 实例 11 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇 • TFA



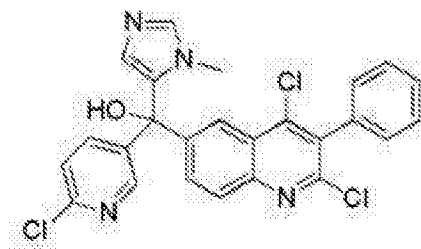
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 50mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(250mg,0.71mmol,中间体 1,步骤 c)的四氢呋喃(10mL)溶液,并且在 -78°C 下加入 $n\text{-BuLi}$ (0.304mL,0.76mmol,2.5 M 的己烷溶液)。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后,加入 N,N -二甲基-5-[(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)羰基]吡啶-2-胺(109mg,0.47mmol,中间体 20)的四氢呋喃(5mL)溶液。将所得混合物升至室温,并且搅拌 5 小时,然后用 1.0M HCl 淬灭,直至 pH 6~7。真空移除溶剂后,将残余物经由制备 HPLC 纯化(水/乙腈/0.05% TFA),获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.75 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.45 - 7.62 (m, 3H), 7.33 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.11 (br. s., 1H), 6.87 (d, J = 9.5Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 (s, 6H); MS m/e 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0221] 实例 12:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(6-氟吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



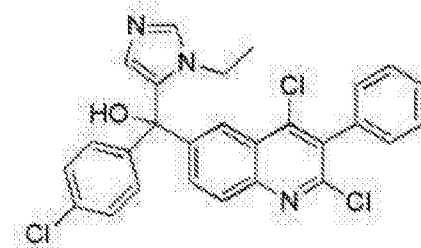
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 100mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(675mg,1.91mmol,中间体 1,步骤 c)和 THF,并且在 -78°C 下加入 $n\text{-BuLi}$ (0.80mL, 2.0mmol,2.5 M 的己烷溶液)。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟,并且加入 (6-氟吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(300mg,1.46mmol,中间体 21,步骤 c)的四氢呋喃(10mL)溶液。使混合物升至室温,并且再搅拌 8 小时,然后用 40mL 水淬灭。分离有机层,并且将水层用 $3 \times 20\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤,并且真空浓缩。将残余物经由制备 HPLC 纯化(水/乙腈/0.05% TFA),获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.04 (br. s., 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.99 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.49 - 7.63 (m, 3H), 7.41 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.55 (s, 3H); MS m/e 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0222] 实例 13:(6-氯吡啶-3-基)(6,8-二氯-7-苯基萘-2-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



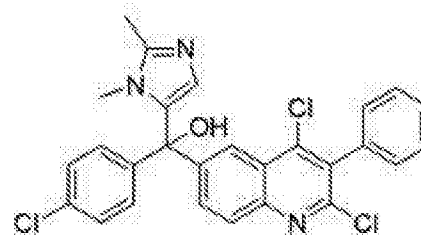
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 50mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(524mg, 1.49mmol, 中间体 1, 步骤 c)的四氢呋喃(15mL)溶液。在 -78°C 下加入 n-BuLi 溶液(0.64mL, 1.6mmol, 2.5M 的己烷溶液)。 -78°C 下搅拌 30 分钟后,加入 2-氯-5-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)羰基]吡啶(200mg, 0.90mmol, 中间体 22, 步骤 c)的四氢呋喃(5mL)溶液。将混合物升至室温,并且再搅拌 4 小时,然后用 1.0M HCl 淬灭,直至 pH 6~7。真空移除溶剂后,将残余物经由制备 HPLC 纯化(水 / 乙腈 / 0.05% TFA),获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.62 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.48 - 7.62 (m, 3H), 7.30 - 7.40 (m, 3H), 6.82 (br. s., 1H), 3.69 (s, 3H); MS m/e 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0223] 实例 14:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲醇·TFA



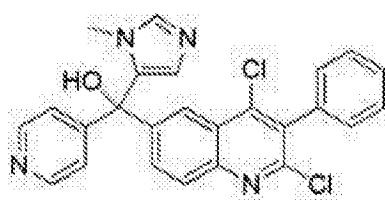
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 50mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(225mg, 0.64mmol, 中间体 1, 步骤 c)的四氢呋喃(10mL)溶液。在 -78°C 下加入 n-BuLi (0.28mL, 0.70mmol, 2.5 M 的己烷溶液)。在 -78°C 下搅拌 20 分钟后,加入 (4-氯苯基)(1-乙基-1H-咪唑-5-基)甲酮(100mg, 0.43mmol, 中间体 23)的四氢呋喃(5mL)溶液。将混合物升至室温,并且再搅拌 3 小时,然后用 1.0M HCl 淬灭,直至 pH 6~7。真空移除溶剂后,将残余物经由制备 HPLC 纯化(水 / 乙腈 / 0.05% TFA),获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.39 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 3H), 7.31 - 7.45 (m, 6H), 6.47 (s, 1H), 4.05 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.2Hz, 3H); MS m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0224] 实例 15:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇



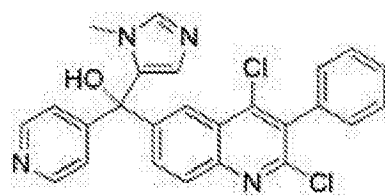
在用氮气惰性气氛吹扫并且保持的 100mL 圆底烧瓶中,放入 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(237mg,0.67mmol,中间体 1,步骤 c)的四氢呋喃(10mL)溶液。在 -78°C 下加入 $n\text{-BuLi}$ (0.54mL,0.86mmol,1.6 M 的己烷溶液)。搅拌 30 分钟后,加入 5-[(4-氯苯基)羰基]-1,2-二甲基-1*H*-咪唑(130mg,0.55mmol,中间体 24,步骤 b)。将混合物在 -78°C 下搅拌 2 小时,然后用 2mL 水淬灭。真空移除溶剂后,将残余物在乙酸乙酯与 H_2O 之间分配。将有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,并且经由快速层析纯化(硅胶,0-10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$),获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.33 (s,1H),8.02 (d, J = 8.8Hz,1H),7.75 (dd, J = 1.6,8.9Hz,1H),7.48 - 7.61 (m,3H),7.30 - 7.43 (m,6H),6.19 (s,1H),3.33 (s,3H),2.32 (s,3H);MS m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0225] 实例 16:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇



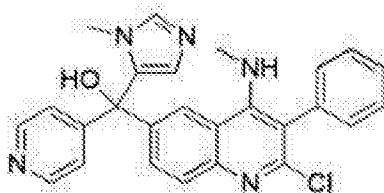
在 -78°C 下向 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(500mg,1.42mmol,中间体 1,步骤 c)和 THF (12mL) 的溶液中,加入 1.6M $n\text{-BuLi}$ 的己烷溶液(1.15mL,1.84mmol)。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后,经由管道加入 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮(292mg,1.56mmol,中间体 9,步骤 b)的 THF (13mL)溶液。将混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟,并且移除冷却浴。在混合物达到室温后,将其用 NH_4Cl (水溶液)淬灭。分离有机层,并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,并且经由快速柱层析纯化(40g 硅胶柱,100% EtOAc ,然后 5-10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液),以获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 4.65Hz,2H),8.35 (d, J = 1.96Hz,1H),8.01 (d, J = 9.05Hz,1H),7.75 (dd, J = 2.08,8.93Hz,1H),7.48 - 7.57 (m,3H),7.38 (d, J = 6.11Hz,2H),7.29 - 7.35 (m,2H),7.26 (s,1H),6.30 (s,1H),3.45 (s,1H),3.35 (s,3H);MS m/e 461.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0226] 实例 17:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇



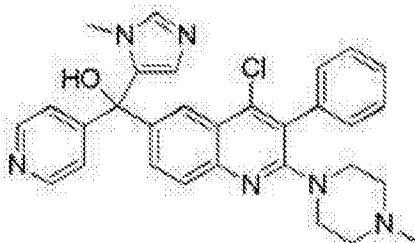
使用 (4-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮,根据实例 16 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 - 8.60 (m,2H),8.26 (d, J = 1.96Hz,1H),8.04 (d, J = 9.05Hz,1H),7.65 - 7.74 (m,2H),7.47 - 7.56 (m,4H),7.23 - 7.38 (m,6H),3.28 (br. s.,1H);MS m/e 491.0。

[0227] 实例 18:[2-氯-4-(甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



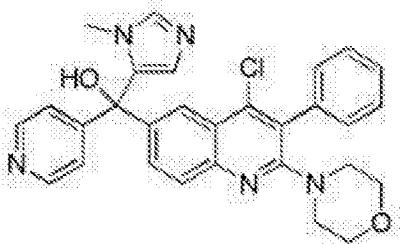
将(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇(28mg, 0.0607mmol, 实例 16)、33% MeNH₂的 EtOH (0.8mL) 溶液和三氟乙酸(0.050mL, 0.653mmol) 的混合物在 80°C 下加热 17 小时。冷却至室温后,将混合物用 DMF 稀释,并且经由反相 HPLC 纯化(水 / 乙腈 / 0.1% TFA),获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.08 (s, 1H), 8.74 - 8.83 (m, 2H), 8.49 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 7.98 (dt, *J* = 1.93, 6.91Hz, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.35 - 7.46 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.58 (s, 3H); MS *m/e* 456.1 [M+H]⁺。

[0228] 实例 19:[4-氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



将(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇(28mg, 0.0607mmol, 实例 16)和 1-甲基哌嗪(35mg, 0.35mmol)的混合物的 MeOH (1mL) 溶液在 80°C 下加热 12.5 小时。加入更多的 1-甲基哌嗪(135mg, 1.35mmol), 并且将混合物在 80°C 下加热 18 小时。反应混合物的 LCMS 显示存在 ~1:1 比率的原料和标题化合物。加入三氟乙酸(0.040mL, 0.523mmol), 并且将混合物在 80°C 下加热 22 小时。经由反相 HPLC 纯化(水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.85 (d, *J* = 5.87Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.87Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.52 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.94Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 11.98Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 13.20Hz, 2H), 2.87 - 3.00 (m, 2H), 2.85 (s, 3H); MS *m/e* 525.2 [M+H]⁺。

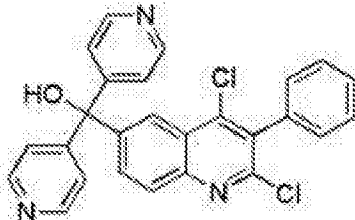
[0229] 实例 20:(4-氯-2-吗啉-4-基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



使用吗啉替代 1-甲基哌嗪, 根据实例 19 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,

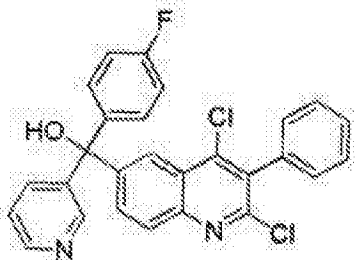
MeOH- d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 6.11\text{Hz}$, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 6.11\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 4H), 3.14 - 3.21 (m, 4H); MS m/e 512.1 [M+H]⁺.

[0230] 实例 21 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(二吡啶-4-基)甲醇·TFA



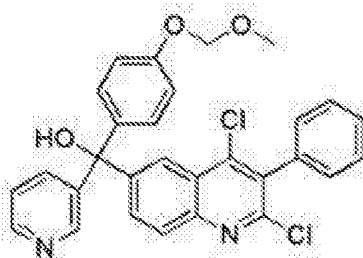
在 -78°C 下向 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉 (200mg, 0.567mmol, 中间体 1, 步骤 c) 和 THF (7mL) 的溶液中, 加入 1.6M *n*-BuLi 的己烷溶液 (0.50mL, 0.80mmol)。在 -78°C 下搅拌 20 分钟后, 加入二(吡啶-4-基)甲酮 (105mg, 0.570mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 并且移除冷却浴。在混合物达到室温后, 将其用 NH_4Cl (水溶液) 淬灭。分离有机层, 并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 并且经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.74 - 8.82 (m, 4H), 8.29 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.88 - 7.98 (m, 4H), 7.84 (dd, $J = 2.20, 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 3H), 7.28 - 7.37 (m, 2H); MS m/e 458.0 [M+H]⁺.

[0231] 实例 22 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-氟苯基)吡啶-3-基甲醇



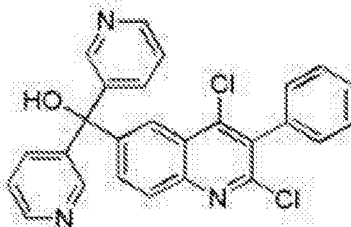
使用 (4-氟苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮, 根据实例 16 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (td, $J = 1.71, 5.01\text{Hz}$, 2H), 8.26 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.65 - 7.81 (m, 2H), 7.43 - 7.58 (m, 3H), 7.27 - 7.35 (m, 5H), 7.03 - 7.10 (m, 2H); MS m/e 475.0 [M+H]⁺.

[0232] 实例 23 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)[4-(甲氧基甲氧基)苯基]吡啶-3-基甲醇



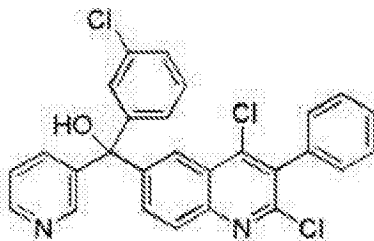
使用(4-(甲氧基甲氧基)苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮,根据实例16中所述方法,制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 2.45Hz, 1H), 8.54 - 8.58 (m, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.72 - 7.76 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 3H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.01 - 7.05 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.48 (s, 3H); MS m/e 517.0 [M+H]⁺。

[0233] 实例24:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(二吡啶-3-基)甲醇·TFA



-78℃下向6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(180mg, 0.510mmol, 中间体1, 步骤c)和二(吡啶-3-基)甲酮(94mg, 0.51mmol)的THF(7mL)溶液中,加入1.6M n-BuLi的己烷溶液(0.50mL, 0.80mmol)。将混合物在-78℃下搅拌10分钟,并且移除冷却浴。在混合物达到室温后,将其用NH₄Cl(水溶液)淬灭。分离有机层,并且将水层用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并且经由反相HPLC纯化(水/乙腈/0.1% TFA),获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.92 (br. s., 2H), 8.82 (d, *J* = 4.89Hz, 2H), 8.45 (dt, *J* = 1.59, 8.56Hz, 2H), 8.34 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.38, 8.31Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 2.08, 8.93Hz, 1H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.29 - 7.35 (m, 2H); MS m/e 458.0 [M+H]⁺。

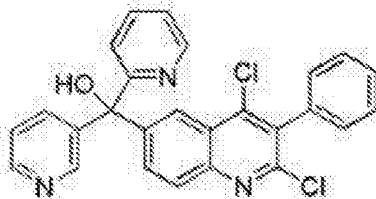
[0234] 实例25:(3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇



-78℃下向6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(130mg, 0.368mmol, 中间体1, 步骤c)和(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮(81mg, 0.372mmol)的THF(8mL)溶液中,加入1.6M n-BuLi的己烷溶液(0.35mL, 0.56mmol)。将混合物在-78℃下搅拌10分钟,并且移除冷却浴。在混合物达到室温后,将其用NH₄Cl(水溶液)淬灭。分离有机层,并且将水层用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并且经由快速柱层析纯化(24g 硅胶柱, 30 - 40%

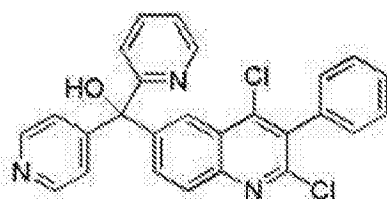
EtOAc 的庚烷溶液), 以获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.53 (br. s., 2H), 8.26 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 4H), 7.27 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (dt, $J = 1.80, 7.09\text{Hz}$, 1H); MS m/e 491.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0235] 实例 26 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



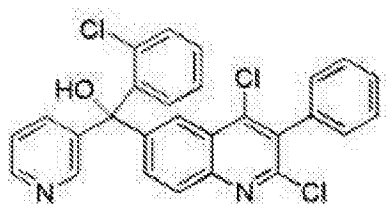
使用吡啶-2-基(吡啶-3-基)甲酮替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.93 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.75 (d, $J = 4.65\text{Hz}$, 1H), 8.64 (dt, $J = 1.77, 8.44\text{Hz}$, 1H), 8.58 - 8.62 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 2H), 7.89 - 7.93 (m, 1H), 7.86 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.41 (ddd, $J = 1.47, 4.89, 7.34\text{Hz}$, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H); MS m/e 458.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0236] 实例 27 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



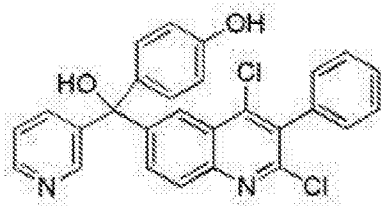
使用吡啶-2-基(吡啶-4-基)甲酮替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.80 (d, $J = 6.85\text{Hz}$, 2H), 8.60 (d, $J = 4.65\text{Hz}$, 1H), 8.25 (dd, $J = 2.32, 4.52\text{Hz}$, 3H), 8.02 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.93 - 8.00 (m, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.42 (ddd, $J = 1.22, 4.89, 7.34\text{Hz}$, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 2H); MS m/e 458.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0237] 实例 28 : (2-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



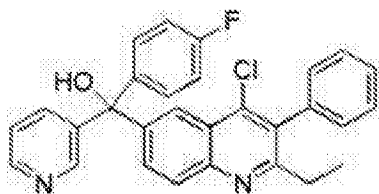
使用(2-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.62\text{Hz}$, 1H), 8.48 - 8.54 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 2.20\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J = 5.62, 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.56 (m, 4H), 7.36 - 7.48 (m, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 2H); MS m/e 491.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0238] 实例 29 : 4-[(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(羟基)吡啶-3-基甲基]苯酚·HCl



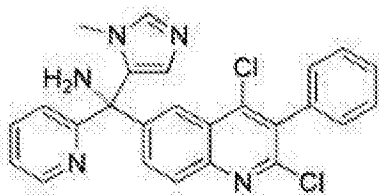
在室温下将 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)[4-(甲氧基甲氧基)苯基]吡啶-3-基甲醇(20mg,0.039mmol,实例23)的MeOH(2mL)溶液用37% HCl(1mL)处理18小时,并且浓缩。残余物经由反相HPLC纯化(水/乙腈/0.1% TFA),获得灰白色固体状标题化合物。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ 8.85(d,*J* = 2.20Hz,1H),8.75(d,*J* = 4.89Hz,1H),8.48(dt,*J* = 1.80,8.13Hz,1H),8.31(d,*J* = 1.96Hz,1H),8.02(d,*J* = 9.05Hz,1H),7.95(dd,*J* = 5.62,8.31Hz,1H),7.86(dd,*J* = 1.96,8.80Hz,1H),7.48 - 7.57(m,3H),7.33(dd,*J* = 1.47,7.83Hz,2H),7.08 - 7.16(m,2H),6.77 - 6.84(m,2H);MS *m/e* 473.0 [M+H]⁺。

[0239] 实例30:(4-氯-2-乙基-3-苯基喹啉-6-基)(4-氟苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



用N₂将包含(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-氟苯基)吡啶-3-基甲醇(30mg,0.063mmol,实例22)、PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂(6.0mg,0.0074mmol)、K₂CO₃(29mg,0.21mmol)和THF(1mL)的密闭管鼓泡3分钟,然后加入1.0M Zn(Et)₂的庚烷溶液(0.070mL,0.070mmol)。在66℃下加热16小时后,加入更多的PdCl₂(dppf)₂·CH₂Cl₂(4.6mg,0.0056mmol)和1.0M Zn(Et)₂的庚烷溶液(0.070mL,0.070mmol),并且将混合物再加热6小时。加入NH₄Cl(水溶液),分离有机层,并且将水层用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并且经由反相HPLC纯化(水/乙腈/0.1% TFA),获得白色固体状标题化合物。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ 8.83 - 8.88(m,1H),8.76(d,*J* = 5.62Hz,1H),8.43 - 8.50(m,1H),8.30(d,*J* = 1.71Hz,1H),8.12(d,*J* = 8.80Hz,1H),7.95(dd,*J* = 5.62,8.31Hz,1H),7.88(dd,*J* = 2.08,8.93Hz,1H),7.50 - 7.59(m,3H),7.36 - 7.43(m,2H),7.28 - 7.36(m,2H),7.11 - 7.20(m,2H),2.81(q,*J* = 7.58Hz,2H),1.18(t,*J* = 7.58Hz,3H);MS *m/e* 469.0 [M+H]⁺。

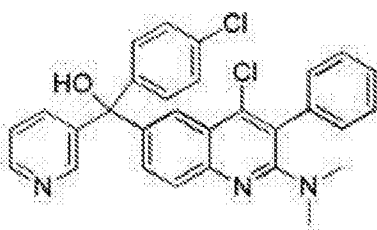
[0240] 实例31:1-(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)-1-吡啶-2-基甲胺·HCl



-78℃下向6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(112mg,0.317mmol,中间体1,步骤c)和(2-甲基-N-((1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)亚甲基)丙-2-亚磺酰胺(46mg,

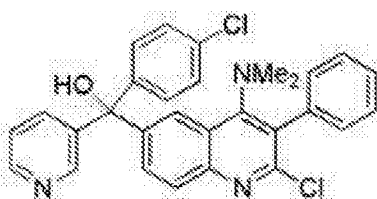
0.16mmol, 中间体 11, 步骤 c) 的 THF (5mL) 溶液中, 加入 1.6M n-BuLi 的己烷溶液 (0.40mL, 0.64mmol)。将混合物在 -78°C 至室温下搅拌过夜, 并且用 NH_4Cl (水溶液) 淬灭。分离有机层, 并且将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且浓缩。残余物用 MeOH (3mL) 稀释, 用 4M HCl 的二噁烷 (3mL) 溶液处理过夜, 并且浓缩。残余物经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.89\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 2.20\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.97 (td, $J = 1.71, 7.83\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.32, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.42 - 7.63 (m, 5H), 7.34 (dd, $J = 1.71, 7.83\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 3H); MS m/e 460.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0241] 实例 32: [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](4-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



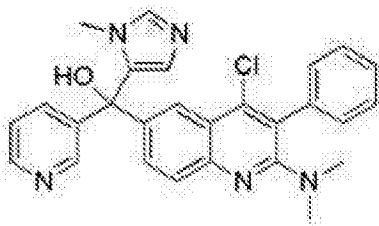
将 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇 (25mg, 0.051mmol, 实例 17) 和 2M NHMe_2 的 MeOH (0.8mL, 1.6mmol) 溶液的混合物在 80°C 下加热 4.5 天。真空蒸发溶剂后, 将残余物经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.85 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 1H), 8.47 (dt, $J = 1.77, 8.19\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 2H), 7.83 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 4H), 7.40 - 7.49 (m, 3H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 2.99 (s, 6H); MS m/e 499.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0242] 实例 33: [2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](4-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



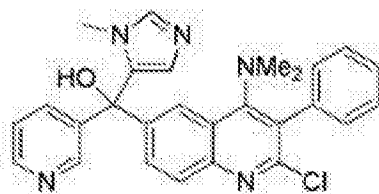
从形成实例 32 的反应中分离出标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.85 (br. s., 1H), 8.74 - 8.79 (m, 1H), 8.44 - 8.49 (m, 1H), 7.98 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 2H), 7.89 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.45 - 7.53 (m, 3H), 7.41 - 7.45 (m, 2H), 7.35 - 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 2.53 (s, 6H); MS m/e 499.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0243] 实例 34: [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



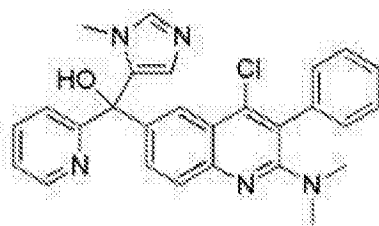
使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲醇(实例 49) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (d, *J* = 4.89Hz, 1H), 8.46 (dt, *J* = 1.59, 8.56Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.38, 8.07Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 3H), 7.40 - 7.50 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.01 (s, 6H); MS *m/e* 470.0 [M+H]⁺.

[0244] 实例 35 : [2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



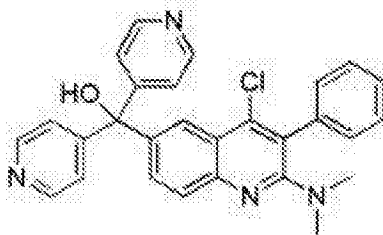
从形成实例 34 的反应中分离出标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.63 - 8.77 (m, 2H), 8.07 - 8.14 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.76 (dd, *J* = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.14, 8.07Hz, 1H), 7.41 - 7.56 (m, 3H), 7.24 - 7.34 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (s, 6H); MS *m/e* 470.0 [M+H]⁺.

[0245] 实例 36 : [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-2-基甲醇·TFA



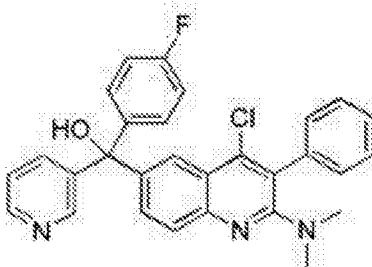
使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲醇(实例 1)替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.16Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 7.98 - 8.11 (m, 2H), 7.92 (td, *J* = 1.83, 7.76Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.83Hz, 1H), 7.50 - 7.65 (m, 3H), 7.36 - 7.50 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.99 (s, 6H); MS *m/e* 470.0 [M+H]⁺.

[0246] 实例 37 : [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](二吡啶-4-基)甲醇·TFA



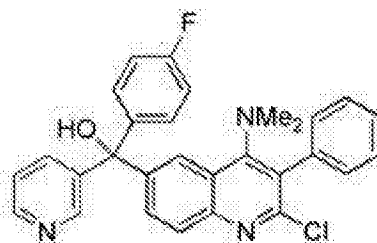
使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(二吡啶-4-基) 甲醇·TFA(实例 21) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基) 吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.85 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 4H), 8.25 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 6.60\text{Hz}$, 4H), 7.81 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 3H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 2.99 (s, 6H); MS m/e 467.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0247] 实例 38: [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](4-氟苯基) 吡啶-3-基甲醇·TFA



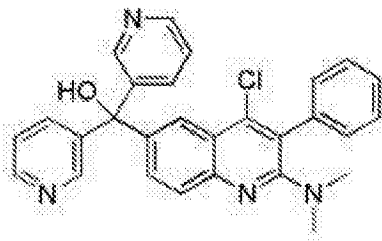
使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-氟苯基) 吡啶-3-基甲醇(实例 22) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基) 吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.85 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.84 - 8.84 (m, 1H), 8.79 (d, $J = 4.89\text{Hz}$, 1H), 8.48 (dt, $J = 1.74, 8.25\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 5.50, 8.19\text{Hz}$, 1H), 7.83 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 2.99 (s, 6H); MS m/e 483.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0248] 实例 39: [2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](4-氟苯基) 吡啶-3-基甲醇·TFA



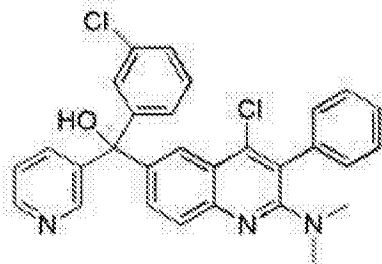
从形成实例 38 的反应中分离出标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.44 (dt, $J = 1.71, 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 5.62, 8.07\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.37 - 7.54 (m, 5H), 7.25 - 7.32 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 2H), 2.52 (s, 6H); MS m/e 483.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0249] 实例 40 : [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](二吡啶-3-基)甲醇·TFA



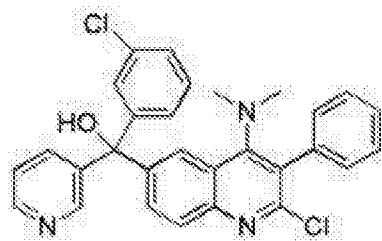
使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(二吡啶-3-基)甲醇·TFA (实例 24) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.86 - 8.95 (m, 2H), 8.82 (d, J = 3.42Hz, 2H), 8.44 (d, J = 8.31Hz, 2H), 8.28 (d, J = 1.96Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.38, 8.07Hz, 2H), 7.85 (dd, J = 2.08, 8.93Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 3H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 3.00 (s, 6H); MS m/e 467.0 [M+H] $^+$ 。

[0250] 实例 41 : [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



使用 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇(实例 25) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.84 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.14Hz, 1H), 8.46 (dt, J = 1.62, 8.50Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.96Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.05Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 5.62, 8.31Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 3H), 7.42 - 7.46 (m, 3H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 2.99 (s, 6H); MS m/e 499.8 [M+H] $^+$ 。

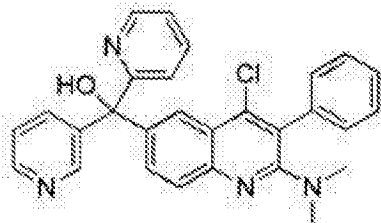
[0251] 实例 42 : [2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



从形成实例 41 的反应中分离出标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.83 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.89Hz, 1H), 8.38 - 8.44 (m, 1H), 7.95 (d, J = 1.96Hz, 1H), 7.91 - 7.94 (m, 1H), 7.89 (d, J = 9.05Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.43 - 7.53 (m,

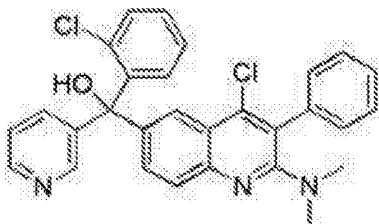
4H), 7.38 - 7.43 (m, 2H), 7.26 - 7.32 (m, 3H), 2.52 (s, 6H); MS m/e 499.9 $[M+H]^+$ 。

[0252] 实例 43: [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](吡啶-2-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



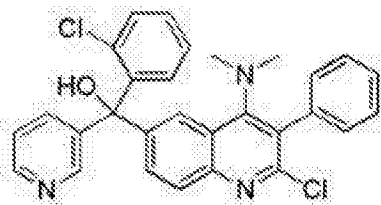
使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-2-基)吡啶-3-基甲醇·TFA(实例 26) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.94 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 1H), 8.63 - 8.70 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 4.89\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 7.97 - 8.10 (m, 2H), 7.89 - 7.97 (m, 2H), 7.86 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 3H), 7.37 - 7.48 (m, 3H), 2.99 (s, 6H); MS m/e 467.0 $[M+H]^+$ 。

[0253] 实例 44: [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](2-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



使用 (2-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇·TFA (实例 28) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.85 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.78 (d, $J = 4.89\text{Hz}$, 1H), 8.50 (dt, $J = 1.59, 8.56\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J = 5.62, 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 4H), 7.42 - 7.47 (m, 4H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 2.99 (s, 6H); MS m/e 499.8 $[M+H]^+$ 。

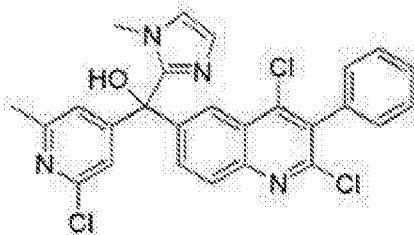
[0254] 实例 45: [2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](2-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



从形成实例 44 的反应中分离出标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.81 - 8.87 (m, 1H), 8.73 - 8.79 (m, 1H), 8.51 (d, $J = 8.31\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 7.98 (dd, $J = 5.62, 7.83\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H),

7.37 - 7.53 (m, 7H), 7.25 - 7.34 (m, 2H), 2.53 (s, 6H); MS m/e 499.9 [M+H]⁺.

[0255] 实例 46 : (2-氯-6-甲基吡啶-4-基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲醇



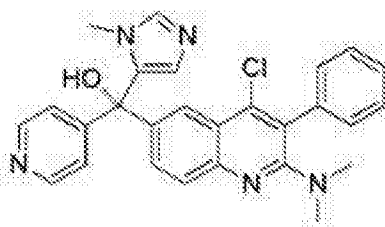
使用 (2-氯-6-甲基吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)甲酮(中间体 12, 步骤 b) 替代 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.43 - 7.58 (m, 3H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.82 - 6.97 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); MS m/e 508.8 [M+H]⁺.

[0256] 实例 47 : (2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇(实例 16) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.09 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6.60Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.85Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 3H), 7.29 (dd, *J* = 1.96, 5.62Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.61 (s, 6H); MS m/e 470.0 [M+H]⁺.

[0257] 实例 48a : (4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



从形成实例 47 的反应中分离出标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH) δ 9.07 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.36Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.86 - 7.93 (m, 2H), 7.79 - 7.85 (m, 1H), 7.48 - 7.62 (m, 3H), 7.40 - 7.46 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.93 (s, 6H); MS m/e 470.0 [M+H]⁺.

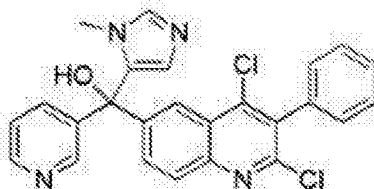
[0258] 实例 48a 经由手性 HPLC Jasco Prepara_ative SFC 体系纯化(Lux-2 纤维素,

EtOH/0.2% 异丙基胺, CO₂), 获得 2 种纯对映体实例 48b 和实例 48c (洗脱顺序: 首先实例 48b, 其次实例 48c)。

[0259] 实例 48b :MS m/e 470.0 [M+H]⁺。

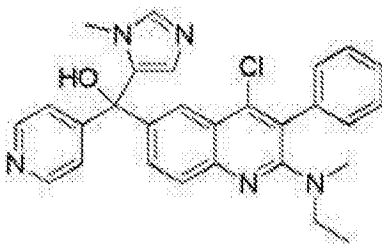
[0260] 实例 48c :MS m/e 470.0 [M+H]⁺。

[0261] 实例 49 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲醇



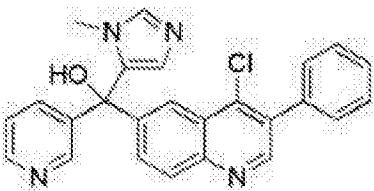
使用 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲酮(中间体 10, 步骤 b) 替代 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮, 根据实例 16 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 1.34, 4.77Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.96, 8.80Hz, 1H), 7.67 (dt, *J* = 1.96, 8.07Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 3H), 7.29 - 7.36 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.36 (s, 3H); MS m/e 460.8 [M+H]⁺。

[0262] 实例 50 : {4-氯-2-[乙基(甲基)氨基]-3-苯基喹啉-6-基}(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



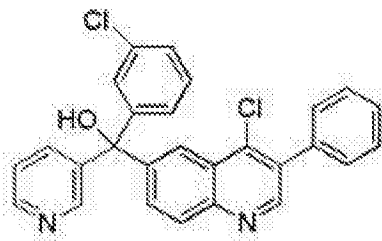
分别使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇(实例 16) 和 NHMeEt 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇和 NHMe₂, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.05 (s, 1H), 8.72 - 8.82 (m, 2H), 8.26 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.47, 5.14Hz, 2H), 7.77 (dd, *J* = 2.20, 9.05Hz, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 3H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (q, *J* = 7.09Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.09Hz, 3H); MS m/e 483.9 [M+H]⁺。

[0263] 实例 51 : (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



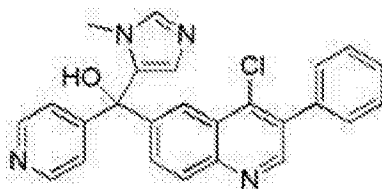
分别使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c)和 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲酮(中间体 10, 步骤 b) 替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 1.47, 5.13Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 8.10 - 8.28 (m, 2H), 7.88 (dd, *J* = 2.20, 9.05Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 5.14, 8.07Hz, 1H), 7.46 - 7.62 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); MS *m/e* 426.9 [M+H]⁺。

[0264] 实例 52 : (3-氯苯基)(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇



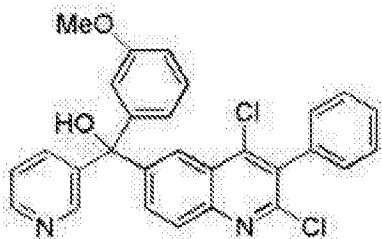
使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c) 替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 8.49 (dd, *J* = 1.47, 4.89Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.63 - 7.71 (m, 2H), 7.46 - 7.53 (m, 4H), 7.37 - 7.41 (m, 1H), 7.23 - 7.31 (m, 4H), 7.18 (dt, *J* = 1.74, 7.27Hz, 1H); MS *m/e* 456.7 [M+H]⁺。

[0265] 实例 53 : (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



分别使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c)和 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮(中间体 9, 步骤 b) 替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.78 - 8.82 (m, 2H), 8.53 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 7.93 - 7.96 (m, 2H), 7.54 - 7.60 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); MS *m/e* 426.9 [M+H]⁺。

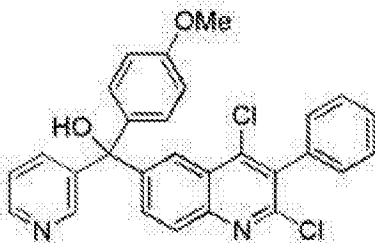
[0266] 实例 54 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基甲醇



使用 (3-甲氧基苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据

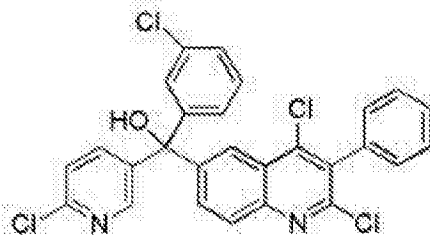
实例 25 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 2.45\text{Hz}$, 1H), 8.49 (dd, $J = 1.59, 4.77\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.67 - 7.77 (m, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 6.83 - 6.91 (m, 2H), 6.78 - 6.83 (m, 1H), 3.74 (s, 3H); MS m/e 486.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0267] 实例 55 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-甲氧基苯基)(吡啶-3-基)甲醇



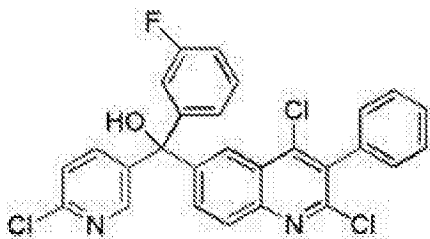
使用(4-甲氧基苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮,根据实例 25 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 2.20\text{Hz}$, 1H), 8.51 (dd, $J = 1.47, 4.89\text{Hz}$, 1H), 8.31 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 1.71, 7.58\text{Hz}$, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 2H), 6.84 - 6.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H); MS m/e 486.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0268] 实例 56 : (3-氯苯基)(6-氯吡啶-3-基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)甲醇



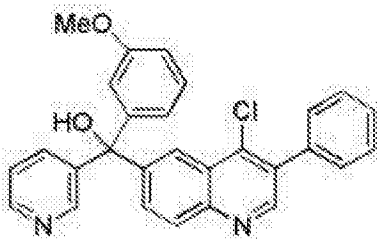
使用(3-氯苯基)(6-氯吡啶-3-基)甲酮替代(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮,根据实例 25 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.37 (d, $J = 2.69\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.30 - 7.39 (m, 6H), 7.13 - 7.19 (m, 1H); MS m/e 526.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0269] 实例 57 : (6-氯吡啶-3-基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-氟苯基)甲醇



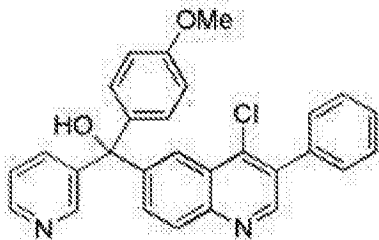
使用(3-氟苯基)(6-氯吡啶-3-基)甲酮替代(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮,根据实例 25 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 2.69\text{Hz}$, 1H), 8.25 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dt, $J = 2.26, 8.68\text{Hz}$, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 4H), 7.30 - 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 3H); MS m/e 508.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0270] 实例 58 : (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲氧基苯基)吡啶-3-基甲醇



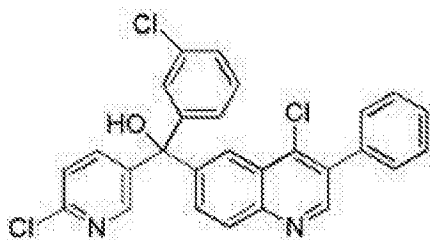
分别使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c) 和 (3-甲氧基苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.61 - 8.65 (m, 1H), 8.53 - 8.57 (m, 1H), 8.37 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.50 - 7.55 (m, 5H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 6.83 - 6.91 (m, 3H), 3.75 (s, 3H); MS *m/e* 452.9 [M+H]⁺。

[0271] 实例 59 : (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基甲醇



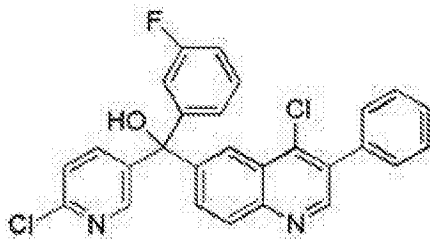
分别使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c) 和 (4-甲氧基苯基)(吡啶-3-基)甲酮替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 - 8.68 (m, 1H), 8.51 - 8.57 (m, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.67 - 7.78 (m, 2H), 7.44 - 7.57 (m, 5H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.80Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.80Hz, 2H), 3.81 (s, 3H); MS *m/e* 452.9 [M+H]⁺。

[0272] 实例 60 : (3-氯苯基)(4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(6-氯吡啶-3-基)甲醇



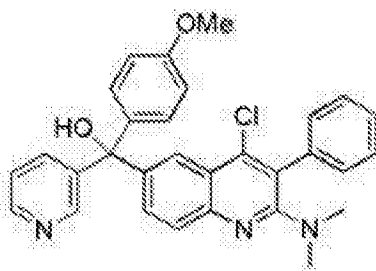
分别使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c) 和 (3-氯苯基)(6-氯吡啶-3-基)甲酮替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.69Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 2.69, 8.31Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 2.08, 8.93Hz, 1H), 7.47 - 7.54 (m, 5H), 7.37 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 3H), 7.18 (dt, *J* = 1.80, 7.15Hz, 1H); MS *m/e* 490.8 [M+H]⁺。

[0273] 实例 61 : (4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(6-氯吡啶-3-基)(3-氟苯基)甲醇



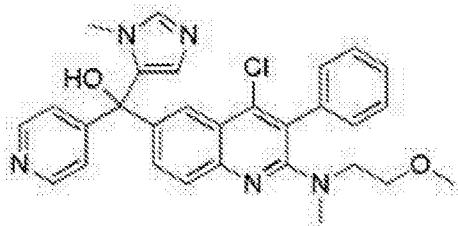
分别使用 6-溴-4-氯-3-苯基喹啉(中间体 3, 步骤 c) 和 (3-氟苯基)(6-氯吡啶-3-基)甲酮替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.69Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 2.20, 8.62, 17.55Hz, 2H), 7.46 - 7.54 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.56Hz, 2H), 7.05 - 7.11 (m, 3H); MS *m/e* 474.9 [M+H]⁺.

[0274] 实例 62 : [4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](4-甲氧基苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(4-甲氧基苯基)(吡啶-3-基)甲醇(实例 55) 替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇, 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物, 不同的是将反应混合物在 80°C 下加热 16 小时。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.91 (s, 1H), 8.77 - 8.85 (m, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.55Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.56Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 7.95 - 7.98 (m, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.50 - 7.59 (m, 1H), 7.40 - 7.47 (m, 2H), 7.22 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 6.87 - 6.92 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.96 (s, 3H); MS *m/e* 495.9 [M+H]⁺.

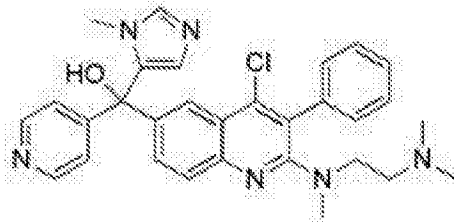
[0275] 实例 63 : {4-氯-2-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]-3-苯基喹啉-6-基}(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



分别使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 16)和 2-甲氧基-*N*-甲基乙胺替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)

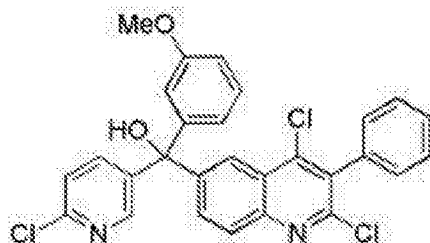
吡啶-3-基甲醇和 NMe_2 , 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物, 不同的是在不存在 MeOH 情况下, 将反应混合物在 80°C 下加热 16 小时。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.82 (br. s., 2H), 8.33 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.92 - 8.01 (m, 3H), 7.80 - 7.87 (m, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.48 - 3.57 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.87 (s, 3H); MS m/e 513.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0276] 实例 64: (4-氯-2-{[2-(二甲基氨基)乙基](甲基)氨基}-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



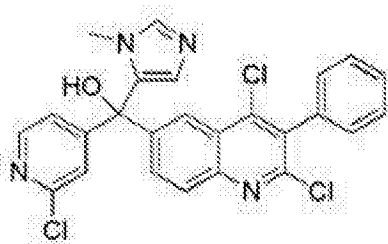
分别使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 16) 和 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2$ -三甲基乙-1,2-二胺替代 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇和 NMe_2 , 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物, 不同的是在不存在 MeOH 情况下, 将反应混合物在 80°C 下加热 16 小时。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.78 - 8.90 (m, 2H), 8.25 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.99 - 8.07 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.71 - 7.76 (m, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.80 (t, $J = 5.81\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 6.06\text{Hz}$, 2H), 3.00 (s, 6H), 2.54 (s, 3H); MS m/e 527.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0277] 实例 65: (6-氯吡啶-3-基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲氧基苯基)甲醇



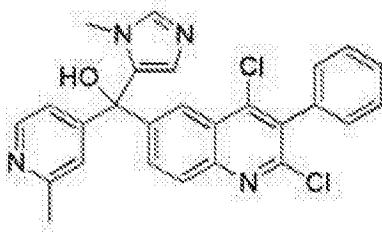
使用 (6-氯吡啶-3-基)(3-甲氧基苯基)甲酮替代 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.70 (td, $J = 2.27, 6.19\text{Hz}$, 2H), 7.49 - 7.54 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 4.29, 8.34\text{Hz}$, 4H), 6.90 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 6.78 - 6.83 (m, 2H), 3.76 (s, 3H); MS m/e 520.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0278] 实例 66: (2-氯吡啶-4-基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



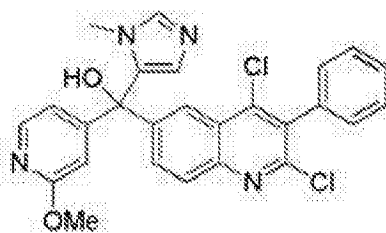
使用(2-氯吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中间体 54, 步骤 b)替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.05Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.27, 8.84Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.70 (s, 3H); MS *m/e* 494.9 [M+H]⁺。

[0279] 实例 67 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-甲基吡啶-4-基)甲醇·TFA



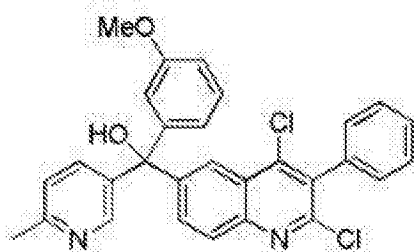
使用(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-甲基吡啶-4-基)甲酮(中间体 55, 步骤 b)替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 6.06Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 2H), 7.85 (d, *J* = 5.56Hz, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 7.34 (d, *J* = 6.06Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 3.70 (s, 3H); MS *m/e* 474.9 [M+H]⁺。

[0280] 实例 68 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



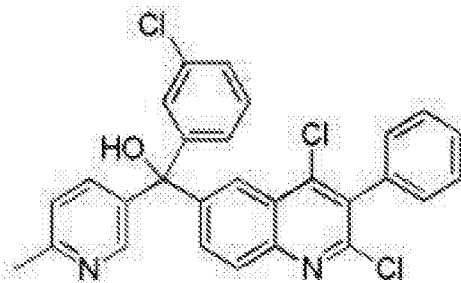
使用(2-甲氧基吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中间体 56, 步骤 b)替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.56Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.96 - 7.04 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); MS *m/e* 490.8 [M+H]⁺。

[0281] 实例 69 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲氧基苯基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇·TFA



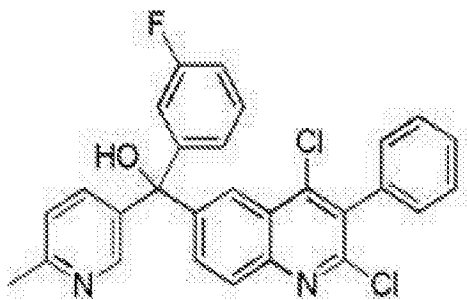
使用 (3-甲氧基苯基)(6-甲基吡啶-3-基)甲酮替代二(吡啶-3-基)甲酮,根据实例 24 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.67 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 2.27, 8.34\text{Hz}$, 1H), 8.30 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.83 - 7.89 (m, 2H), 7.48 - 7.57 (m, 3H), 7.28 - 7.38 (m, 3H), 6.92 - 6.99 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.79 (s, 3H); MS m/e 500.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0282] 实例 70 : (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇·TFA



使用 (3-氯苯基)(6-甲基吡啶-3-基)甲酮替代二(吡啶-3-基)甲酮,根据实例 24 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.70 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 8.43 (dd, $J = 2.27, 8.34\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 5.05\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.27 (dt, $J = 2.27, 4.55\text{Hz}$, 1H), 2.79 (s, 3H); MS m/e 504.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

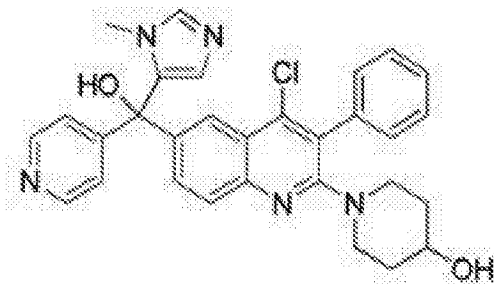
[0283] 实例 71 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-氟苯基)(6-甲基吡啶-3-基)甲醇·TFA



使用 (3-氟苯基)(6-甲基吡啶-3-基)甲酮替代二(吡啶-3-基)甲酮,根据实例 24 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.68 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.41 (dd, $J = 2.02, 8.59\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dt, $J = 2.08, 8.97\text{Hz}$, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.40 - 7.48 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.10 - 7.22 (m, 3H), 2.78 (s, 3H); MS m/e 488.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

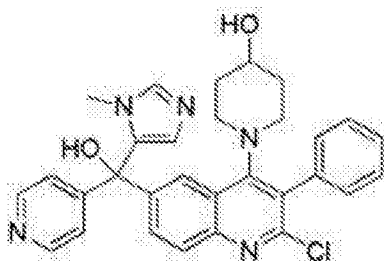
[0284] 实例 72 : 1-[4-氯-6-[羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲基]-3-苯

基喹啉-2-基}哌啶-4-醇•TFA



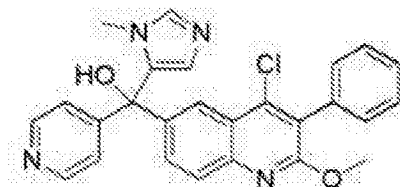
分别使用(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例16)和哌啶-4-醇替代(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇和 NHMe_2 ,根据实例32中所述方法,制备标题化合物,不同的是将反应混合物在 90°C 下加热64小时。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.30 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 3H), 7.77 (dd, $J = 2.27, 8.84\text{Hz}$, 1H), 7.51 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 7.20 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.68 - 3.70 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 4.80, 8.84\text{Hz}$, 2H), 2.96 - 3.09 (m, 2H), 1.61 - 1.72 (m, 2H), 1.24 - 1.38 (m, 2H); MS m/e 525.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0285] 实例73:1-{2-氯-6-[羟基(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲基]-3-苯基喹啉-4-基}哌啶-4-醇•TFA



从形成实例72的反应中分离出标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.03 - 9.11 (m, 1H), 8.76 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.09 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.93 - 8.02 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 7.75 - 7.88 (m, 2H), 7.40 - 7.57 (m, 3H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.09 - 7.23 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.44 - 3.57 (m, 1H), 2.97 - 3.09 (m, 2H), 2.32 - 2.54 (m, 2H), 1.57 - 1.72 (m, 2H), 1.30 (m, 2H); MS m/e 525.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

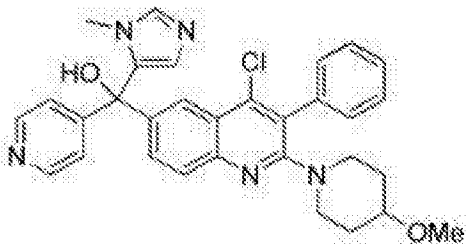
[0286] 实例74:(4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇•TFA



从形成实例72的反应中分离出标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 6.06\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.75 (dd, $J = 2.27, 8.84\text{Hz}$, 1H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.28 - 7.33

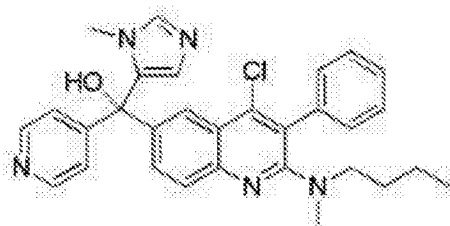
(m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); MS m/e 456.9 [M+H]⁺.

[0287] 实例 75: [4-氯-2-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



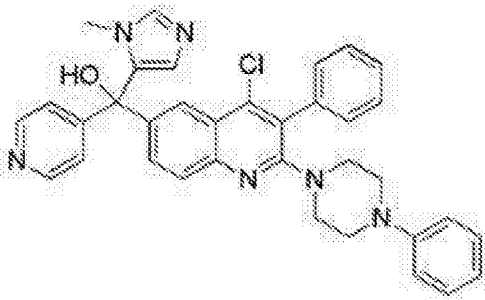
分别使用 (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 16) 和 4-甲氧基哌啶替代 (4-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇和 NHMe_2 , 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物, 不同的是将反应混合物在 90°C 下加热 66 小时。¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.27 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 3H), 7.75 (dd, $J = 2.02, 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.17 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.48 - 3.57 (m, 2H), 3.35 - 3.37 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.97 - 3.08 (m, 2H), 1.64 - 1.76 (m, 2H), 1.31 - 1.39 (m, 2H); MS m/e 539.8 [M+H]⁺.

[0288] 实例 76: {-[丁基(甲基)氨基]-4-氯-3-苯基喹啉-6-基}(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



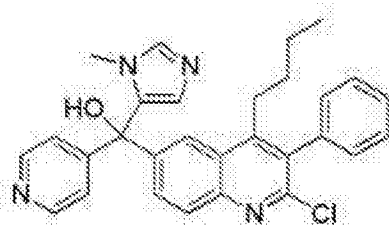
分别使用 (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 16) 和 *N*-甲基丁-1-胺替代 (4-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇和 NHMe_2 , 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.32 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.82 (dd, $J = 2.02, 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.13 - 3.21 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.23 - 1.40 (m, 2H), 0.98 - 1.08 (m, 2H), 0.74 - 0.84 (m, 3H); MS m/e 512.0 [M+H]⁺.

[0289] 实例 77: [4-氯-3-苯基-2-(4-苯基哌嗪-1-基)喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



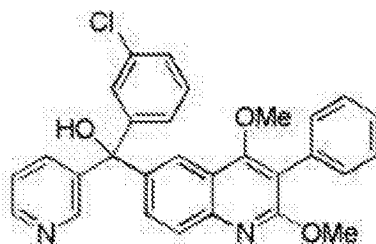
分别使用 (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基) 甲醇(实例 16)和 1-苯基哌嗪替代 (4-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基) 吡啶-3-基 甲醇和 NHMe_2 , 根据实例 32 中所述方法, 制备标题化合物, 不同的是将反应混合物在 90°C 下 加热 66 小时。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.30 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.90 - 8.06 (m, 3H), 7.75 (dd, $J = 2.27, 8.84\text{Hz}$, 1H), 7.41 - 7.62 (m, 5H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.04 - 7.22 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 4H), 3.13 - 3.22 (m, 4H); MS m/e 587.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0290] 实例 78:(4-丁基-2-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 吡啶-4-基甲醇·TFA



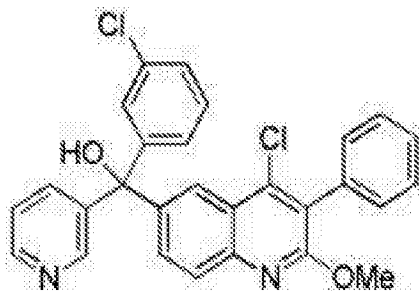
从形成实例 16 的反应中分离出标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.10 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 3H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 6.06\text{Hz}$, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.74 - 2.84 (m, 2H), 1.37 - 1.47 (m, 2H), 1.13 - 1.22 (m, 2H), 0.73 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H); MS m/e 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0291] 实例 79:(3-氯苯基)(2, 4-二甲氧基-3-苯基喹啉-6-基) 吡啶-3-基甲醇·TFA



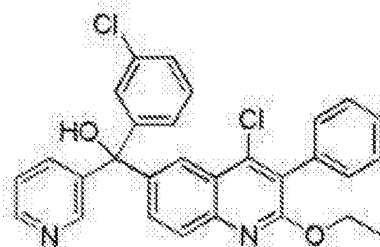
在密闭管中将 (3-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基) 甲醇(20mg, 0.041mmol, 实例 25) 和 NaOMe (50mg, 0.93mmol) 的混合物的 MeOH (1mL) 溶液在 82°C 下 加热 24 小时, 并且经由反相 HPLC 纯化(水/乙腈/0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 1H), 8.56 (d, $J = 8.31\text{Hz}$, 1H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.35 - 7.50 (m, 8H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.43 (s, 3H); MS m/e 483.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0292] 实例 80 : (4-氯-2-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



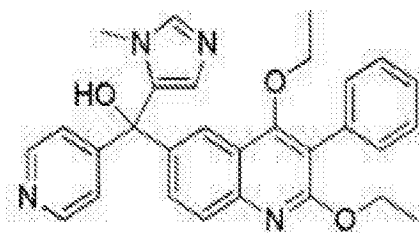
从形成实例 79 的反应中分离出标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.86 (s, 1H), 8.77 (d, J = 5.38Hz, 1H), 8.50 (d, J = 8.31Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 7.92 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.47, 8.56Hz, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 6H), 7.22 - 7.34 (m, 3H), 3.98 (s, 3H); MS m/e 487.2 [M+H] $^+$ 。

[0293] 实例 81 : (4-氯-2-乙氧基-3-苯基喹啉-6-基)(3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



使用 NaOEt 的 EtOH 溶液替代 NaOMe 的 MeOH 溶液, 根据实例 79 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.83 - 8.94 (m, 1H), 8.75 - 8.83 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 - 8.06 (m, 1H), 7.89 (d, J = 9.05Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 - 7.51 (m, 6H), 7.31 (d, J = 6.85Hz, 2H), 7.27 (d, J = 4.16Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.09Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.09Hz, 3H); MS m/e 501.1 [M+H] $^+$ 。

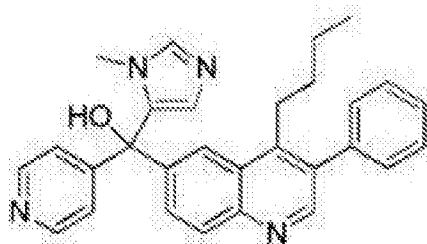
[0294] 实例 82 : (2,4-二乙氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



分别使用 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 16)和 NaOEt 的 EtOH 溶液替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇和 NaOMe 的 MeOH 溶液, 根据实例 79 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.38Hz, 2H), 8.04 (d, J = 2.20Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.71, 4.89Hz, 2H), 7.68 (dd, J = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 5H), 7.10 (d, J = 1.47Hz, 1H), 4.47 (q, J = 6.93Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (q, J = 6.93Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.09Hz, 3H), 1.01 (t, J = 6.97Hz, 3H); MS m/e 481.2 [M+H] $^+$ 。

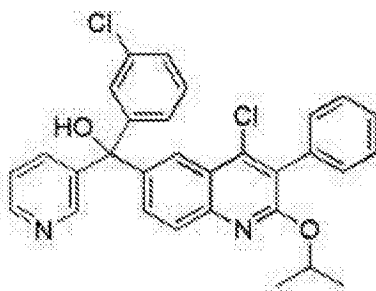
[0295] 实例 83 : (4-丁基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基

甲醇·TFA



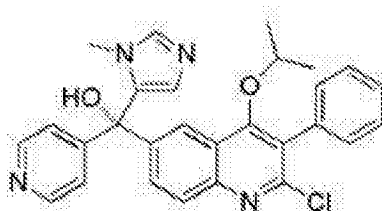
在密闭管中将 (4-丁基-2-氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA (16mg, 0.023mmol, 实例 78) 和 NaO*i*Pr (19mg, 0.23mmol) 的 *i*PrOH (0.4mL) 溶液的混合物在 80°C 下加热 17 小时, 并且加入更多的 NaO*i*Pr (7mg, 0.085mmol)。将混合物加热 64 小时, 并且经由反相 HPLC 纯化(水/乙腈/0.1% TFA), 获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 6.57Hz, 3H), 8.29 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.57Hz, 2H), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.06Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06 - 3.12 (m, 2H), 1.45 - 1.55 (m, 2H), 1.19 - 1.28 (m, 2H), 0.78 (t, *J* = 7.33Hz, 3H); MS *m/e* 449.2 [M+H]⁺。

[0296] 实例 84: [4-氯-2-(1-甲基乙氧基)-3-苯基咪唑-6-基](3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA



使用 NaO*i*Pr 的 *i*PrOH 溶液替代 NaOMe 的 MeOH 溶液, 根据实例 79 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.88 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.62Hz, 1H), 8.52 - 8.55 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 5.62, 8.31Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 2.20, 8.80Hz, 1H), 7.37 - 7.50 (m, 7H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 5.49 - 5.57 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.36Hz, 6H); MS *m/e* 515.1 [M+H]⁺。

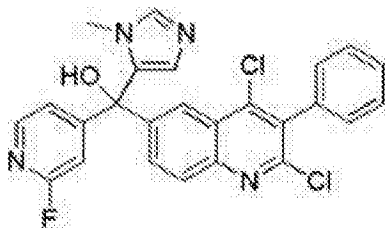
[0297] 实例 85: [2-氯-4-(1-甲基乙氧基)-3-苯基咪唑-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



分别使用 (2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 16)和 NaO*i*Pr 的 *i*PrOH 溶液替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(吡啶-3-基)甲醇和 NaOMe 的 MeOH 溶液, 根据实例 79 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR

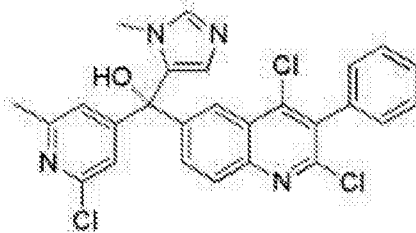
(400MHz, MeOH-d₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.11Hz, 2H), 8.13 (d, J = 2.20Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.20, 9.05Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 1.47, 4.89Hz, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.11 (d, J = 1.47Hz, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 0.90 (dd, J = 6.11, 11.74Hz, 6H); MS m/e 485.0 [M+H]⁺.

[0298] 实例 86 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇·TFA



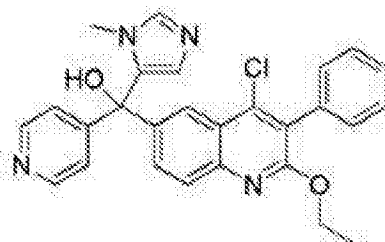
使用(2-氟吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中间体 13, 步骤 b) 替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 9.04 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.38Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.05Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 1.71, 8.80Hz, 1H), 7.45 - 7.61 (m, 3H), 7.41 (d, J = 5.14Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.60Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.70 (s, 3H); MS m/e 478.8 [M+H]⁺.

[0299] 实例 87 : (2-氯-6-甲基吡啶-4-基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇·TFA



使用(2-氯-6-甲基吡啶-4-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中间体 14)替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.71Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 1.83, 8.93Hz, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.60Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); MS m/e 509.1 [M+H]⁺.

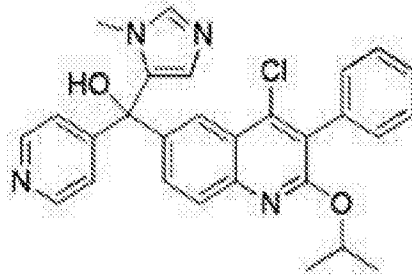
[0300] 实例 88 : (4-氯-2-乙氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



从形成实例 82 的反应中分离出标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, J = 5.38Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.80Hz, 1H), 7.77 (d, J =

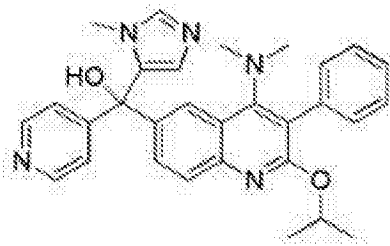
5.38Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.39 - 7.49 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 7.34\text{Hz}$, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.48 (q, $J = 7.09\text{Hz}$, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 7.09\text{Hz}$, 3H); MS m/e 471.1 $[M+H]^+$.

[0301] 实例 89 : [4-氯-2-(1-甲基乙氧基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



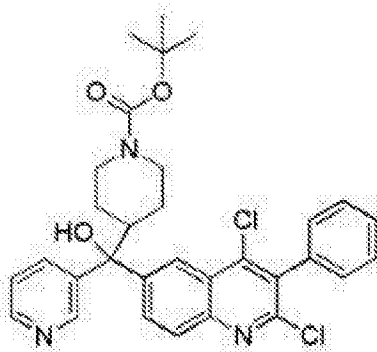
从形成实例 85 的反应中分离出标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.05(s, 1H), 8.77 (d, $J = 5.13\text{Hz}$, 2H), 8.26 (br. s., 1H), 7.83 - 7.98 (m, 3H), 7.73 (d, $J = 8.56\text{Hz}$, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 6.85\text{Hz}$, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.41 - 5.63 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.27 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 6H); MS m/e 485.2 $[M+H]^+$.

[0302] 实例 90 : [4-(二甲基氨基)-2-(1-甲基乙氧基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



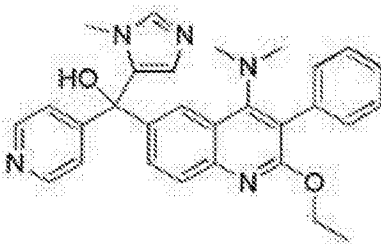
分别使用 (2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 47)和 NaO*t*Pr 的 *t*PrOH 溶液替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇和 NaOMe 的 MeOH 溶液, 根据实例 79 中所述方法, 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 6.11\text{Hz}$, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 6.11\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.33 - 7.50 (m, 3H), 7.16 - 7.27 (m, 3H), 5.32 - 5.50 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.59 (s, 6H), 1.23 (d, $J = 6.11\text{Hz}$, 6H); MS m/e 494.2 $[M+H]^+$.

[0303] 实例 91 : 4-[(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(羟基)吡啶-3-基甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



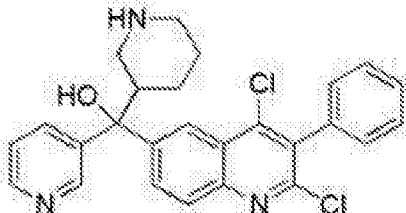
使用 4-烟酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体 25)替代(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇,根据实例 25 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.83 (s, 1H), 8.40 - 8.55 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.78 - 7.93 (m, 2H), 7.46 - 7.61 (m, 3H), 7.19 - 7.39 (m, 3H), 4.12 - 4.33 (m, 2H), 2.66 - 2.87 (m, 3H), 1.51 - 1.74 (m, 2H), 1.33 - 1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS m/e 564.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0304] 实例 92:[4-(二甲基氨基)-2-乙氧基-3-苯基咪唑-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



分别使用(2-氯-4-(二甲基氨基)-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 47)和 NaOEt 的 EtOH 溶液替代(3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(吡啶-3-基)甲醇和 NaOMe 的 MeOH 溶液,根据实例 79 中所述方法,制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.07 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 5.62\text{Hz}$, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 2H), 7.87 (d, $J = 8.56\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.96, 8.56\text{Hz}$, 1H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 7.09\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 7.82\text{Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.42 (q, $J = 7.01\text{Hz}$, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (s, 6H), 1.24 (t, $J = 6.97$, 3H); MS m/e 480.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

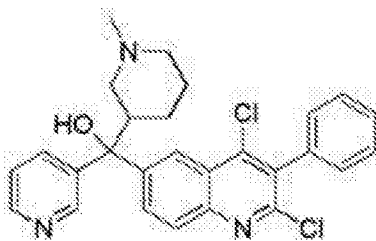
[0305] 实例 93:(2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(哌啶-3-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



将 3-((2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(羟基)(吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(88mg, 0.11mmol, 实例 5)在室温下用 TFA (0.8mL)处理 1 小时并且浓缩,获得标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.56 - 8.72 (m, 3H), 8.02 - 8.09 (m, 2H), 7.91 (dd, $J = 5.56, 8.08\text{Hz}$, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.10 -

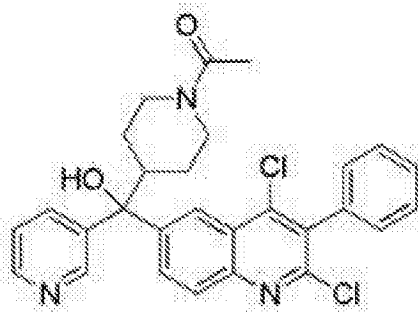
7.22 (m, 1H), 3.37 - 3.46 (m, 1H), 3.27 - 3.34 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 11.12\text{Hz}$, 1H), 3.01 (d, $J = 12.13\text{Hz}$, 1H), 2.84 - 2.98 (m, 1H), 1.96 - 2.08 (m, 1H), 1.78 - 1.96 (m, 1H), 1.64 - 1.74 (m, 2H); MS m/e 464.4 $[M+H]^+$ 。

[0306] 实例 94 : (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基哌啶-3-基)吡啶-3-基甲醇·TFA



向 (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(哌啶-3-基)吡啶-3-基甲醇·TFA (15mg, 0.022mmol, 实例 93)、37% 甲醛的水溶液 (0.010mL, 0.13mmol) 和 MeOH (1mL) 的混合物中, 加入 NaBH_3CN (4.0mg, 0.064mmol)。将混合物搅拌过夜并且浓缩。残余物经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.54 - 8.68 (m, 2H), 8.41 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H), 7.96 - 8.13 (m, 2H), 7.72 (dd, $J = 5.14, 7.58\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 7.09\text{Hz}$, 3H), 7.33 (d, $J = 6.85\text{Hz}$, 2H), 3.48 - 3.64 (m, 1H), 3.10 - 3.21 (m, 1H), 2.96 - 3.10 (m, 1H), 2.83 - 2.97 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.66 (s, 1H), 2.01 - 2.13 (m, 1H), 1.82 - 2.01 (m, 1H), 1.54 - 1.82 (m, 2H); MS m/e 478.0 $[M+H]^+$ 。

[0307] 实例 95 : (1-乙酰基哌啶-4-基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇·TFA

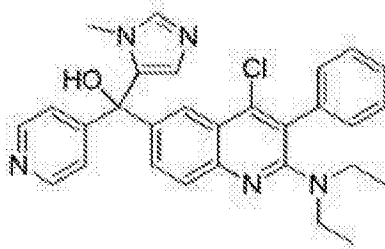


将 4-[(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(羟基)吡啶-3-基甲基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (149mg, 0.264mmol, 实例 91) 在室温下用 TFA (1mL) 处理 1 小时并且浓缩。将一部分残余物 (10mg, 0.027mmol)、乙酰氯 (10mg, 0.13mmol) 和 Et_3N (0.030mL, 0.22mmol) 的 CH_2Cl_2 (1mL) 溶液搅拌过夜并且浓缩。残余物经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.11 (s, 1H), 8.80 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 1H), 8.70 (d, $J = 5.56\text{Hz}$, 1H), 8.59 - 8.65 (m, 1H), 8.08 - 8.15 (m, 1H), 8.01 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 8.01 (m, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.33 (t, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 4.59 (d, $J = 13.14\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J = 13.14\text{Hz}$, 1H), 3.10 - 3.28 (m, 2H), 2.63 - 2.76 (m, 1H), 1.37 - 1.67 (m, 4H); MS m/e 506.1 $[M+H]^+$ 。

[0308] 实例 96 : (1-乙酰基哌啶-3-基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)吡啶-3-基甲醇·TFA

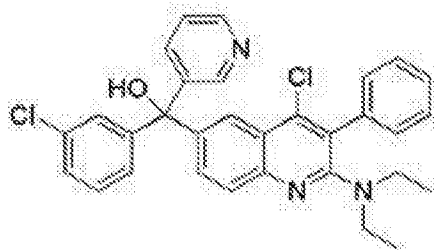
2H), 7.54 - 7.59 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 3H), 7.20 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.87 (s, 6H), 2.76 (q, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 1.16 (t, $J = 7.58\text{Hz}$, 3H); MS m/e 464.2 $[M+H]^+$.

[0311] 实例 99 : (4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



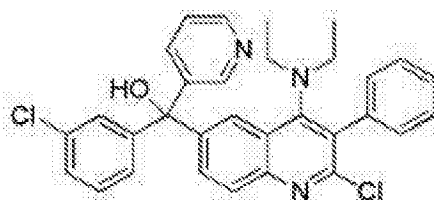
将 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇 (114mg, 0.165mmol, 实例 16) 和 NHET_2 (0.50mL, 4.8mmol) 的混合物的 N,N-二乙基甲酰胺 (0.5mL) 溶液在 130°C 下加热 64 小时, 并且经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.03 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 8.21 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 7.71 (dd, $J = 2.27, 8.84\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 7.45 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 (q, $J = 7.07\text{Hz}$, 4H), 0.93 (t, $J = 7.07\text{Hz}$, 6H); MS m/e 498.1 $[M+H]^+$.

[0312] 实例 100 : (4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA

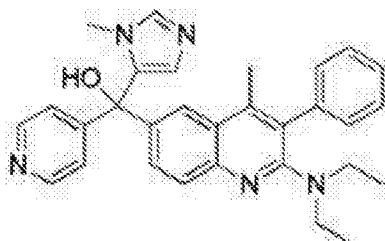


使用 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇 (实例 25) 替代 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇, 根据实例 99 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.76 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 4.04\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J = 5.56, 8.08\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dd, $J = 2.02, 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.49 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 - 7.42 (m, 4H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 3.28 - 3.33 (m, 4H), 0.95 (t, $J = 7.07\text{Hz}$, 6H); MS m/e 527.8 $[M+H]^+$.

[0313] 实例 101 : [2-氯-4-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA

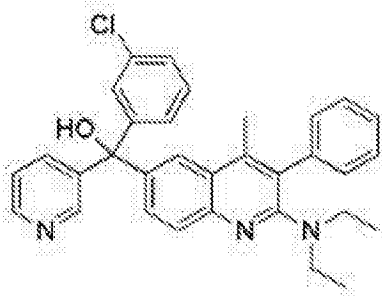


从形成实例 100 的反应中分离出标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.80 (d, J = 5.05Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.08Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 5.56, 8.08Hz, 1H), 7.90 - 7.97 (m, 2H), 7.71 - 7.78 (m, 1H), 7.37 - 7.55 (m, 6H), 7.27 - 7.36 (m, 3H), 2.73 - 2.84 (q, J = 7.07Hz, 4H), 0.83 (t, J = 7.07Hz, 6H); MS m/e 527.8 [M+H] $^+$ 。
[0314] 实例 102: [2-(二乙基氨基)-4-甲基-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



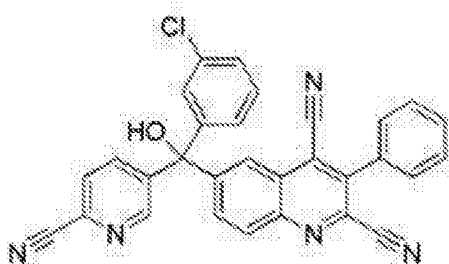
用 N2 将包含 [4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA (21mg, 0.029mmol, 实例 99)、Pd(PPh₃)₄ (5.0mg, 0.0043mmol)、2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼烷(0.010mL, 0.072mmol)、2.0M K₂CO₃的水溶液(0.050mL, 0.10mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(1.2mL)的溶液的密闭管鼓泡 3 分钟。在 90℃ 下加热 17 小时后,加入更多的 Pd(PPh₃)₄(5.0mg, 0.0043mmol)、2.0M K₂CO₃的水溶液(0.040mL, 0.080mmol)和 1,4-二噁烷(1mL)。将混合物在 130℃ 下加热 16 小时。加入 NH₄Cl(水溶液),分离有机层,并且将水层用 CH₂Cl₂萃取。将合并的有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,并且经由反相 HPLC 纯化(水/乙腈/0.1% TFA),获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6.57Hz, 2H), 8.25 (d, J = 2.02Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.09Hz, 1H), 7.94 (d, J = 6.57Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.51 - 7.64 (m, 3H), 7.40 (d, J = 6.57Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.46 (q, J = 7.07Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.07Hz, 6H); MS m/e 478.0 [M+H] $^+$ 。

[0315] 实例 103: (3-氯苯基)[2-(二乙基氨基)-4-甲基-3-苯基喹啉-6-基]吡啶-3-基甲醇·TFA



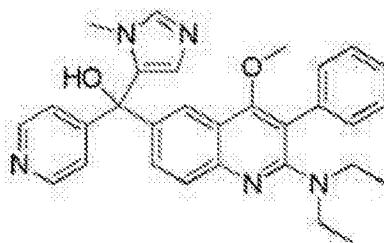
使用 [4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇·TFA (实例 100) 替代 [4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA, 根据实例 102 中所述方法, 制备标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, MeOH- d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.69 (d, J = 5.56Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.08Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.02Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.59Hz, 1H), 7.75 - 7.82 (m, 3H), 7.51 - 7.63 (m, 3H), 7.40 (t, J = 4.80Hz, 4H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 3.44 (q, J = 7.07Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.58Hz, 6H); MS m/e 508.2 [M+H] $^+$ 。

[0316] 实例 104 :6-[(3-氯苯基)(6-氰基吡啶-3-基)羟基甲基]-3-苯基喹啉-2,4-二甲腈·TFA



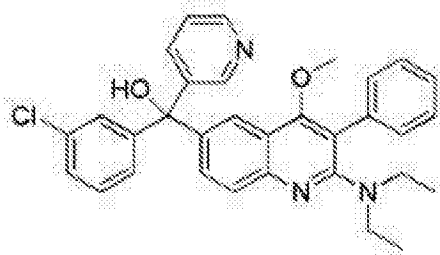
用氮气将包含 (3-氯苯基)(6-氯吡啶-3-基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)甲醇(70mg, 0.13mmol, 实例 56)、Pd₂dba₃ (8.0mg, 0.0087mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf, 10mg, 0.018mmol)、氰化锌(32mg, 0.27mmol)和锌纳米粉末(3.5mg, 0.054mmol)的 N,N-二甲基乙酰胺(1mL)溶液的压力管吹扫 5 分钟,然后在 120℃下加热 5 小时。使混合物冷却至室温,并且过滤通过注射器过滤器。将滤液真空浓缩,加入 EtOAc 和 NH₄OH(水溶液)。分离有机层,并且用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(12g 硅胶柱,30-70% EtOAc 的庚烷溶液),然后经由反相 HPLC 纯化(水/乙腈/0.1% TFA),获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.74 - 8.75 (m, 1H), 8.27 - 8.31 (m, 2H), 7.99 (ddd, *J* = 2.27, 6.32, 8.59Hz, 2H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.62 - 7.67 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 5.05Hz, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H); MS *m/e* 498.1 [M+H]⁺。

[0317] 实例 105 : [2-(二乙基氨基)-4-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



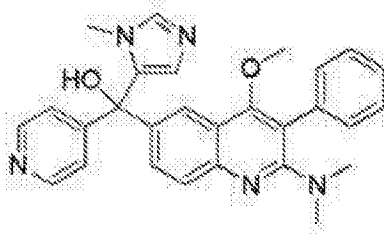
使用 (4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 99)替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇,根据实例 79 中所述方法,制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 6.06Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.27, 8.84Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 6.57Hz, 2H), 7.52 - 7.61 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 7.07Hz, 4H), 1.07 (t, *J* = 7.07Hz, 6H); MS *m/e* 494.2 [M+H]⁺。

[0318] 实例 106 : (3-氯苯基)[2-(二乙基氨基)-4-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基]吡啶-3-基甲醇·TFA



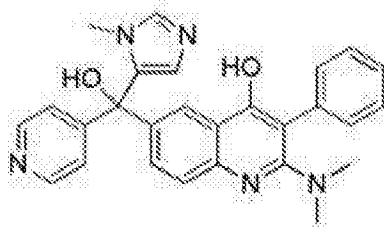
使用 [4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基](3-氯苯基)吡啶-3-基甲醇(实例 100)替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇,根据实例 79 中所述方法,制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.63 - 8.70 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 5.31, 8.34Hz, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 5H), 7.37 - 7.43 (m, 3H), 7.21 - 7.27 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.44 (q, *J* = 7.07Hz, 4H), 1.08 (t, *J* = 7.07Hz, 6H); MS *m/e* 524.3 [M+H]⁺。

[0319] 实例 107 : [2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-3-苯基喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲醇·TFA



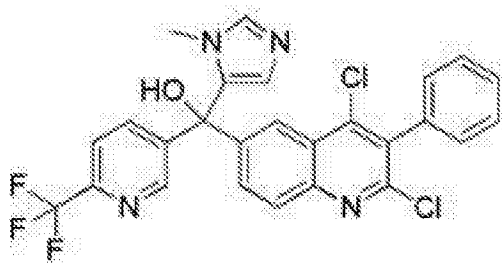
使用 (4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇(实例 48a)替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇,根据实例 79 中所述方法,制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 4.55Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.84 - 7.92 (m, 3H), 7.45 - 7.60 (m, 5H), 7.18 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.02 (s, 6H); MS *m/e* 466.2 [M+H]⁺。

[0320] 实例 108 : 2-(二甲基氨基)-6-[羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-4-基甲基]-3-苯基喹啉-4-醇·TFA



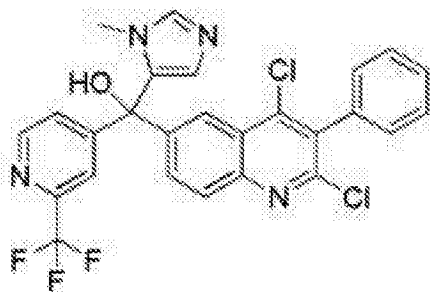
从形成实例 107 的反应中分离出标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.55Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 7.86 - 7.95 (m, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 3H), 7.46 - 7.54 (m, 2H), 7.34 - 7.46 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.87 (s, 6H); MS *m/e* 452.2 [M+H]⁺。

[0321] 实例 109 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇·TFA



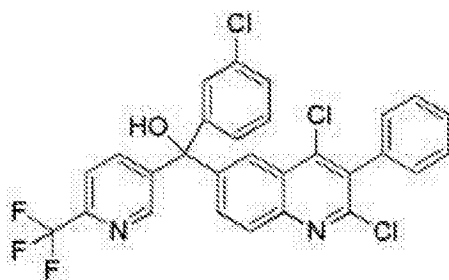
使用(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(中间体 15, 步骤 c) 替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.53Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.06 - 8.15 (m, 2H), 7.84 - 7.94 (m, 2H), 7.46 - 7.59 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 8.08Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); MS *m/e* 529.0 [M+H]⁺.

[0322] 实例 110 : (2, 4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]甲醇·TFA



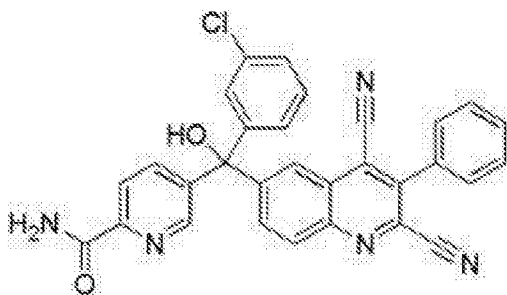
使用(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲酮(中间体 16, 步骤 b) 替代二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 5.05Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.05Hz, 1H), 7.48 - 7.58 (m, 3H), 7.32 - 7.37 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.69 (s, 3H); MS *m/e* 529.0 [M+H]⁺.

[0323] 实例 111 : (3-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



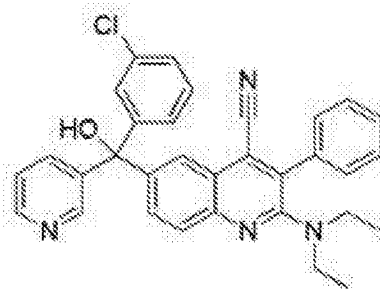
使用(3-氯苯基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(中间体 17) 替代(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 25 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 2.27, 8.34Hz, 1H), 7.66 - 7.73 (m, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.29 - 7.40 (m, 5H), 7.14 - 7.16 (m, 1H); MS *m/e* 559.0 [M+H]⁺.

[0324] 实例 112 :5-[(3-氯苯基)(2,4-二氰基-3-苯基喹啉-6-基)羟基甲基]吡啶-2-酰胺·TFA



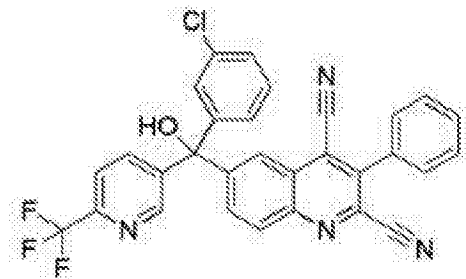
从形成实例 104 的反应中分离出标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.64 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 2.27, 8.34Hz, 1H), 7.68 - 7.73 (m, 2H), 7.63 - 7.67 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.23 - 7.28 (m, 1H); MS *m/e* 516.2 [M+H]⁺.

[0325] 实例 113 :6-[(3-氯苯基)(羟基)吡啶-3-基甲基]-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-4-甲腈·TFA



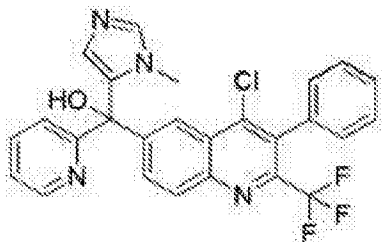
用氮气将包含 (4-氯-2-(二乙基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲醇 (30mg, 0.040mmol, 实例 100)、Pd₂dba₃ (3.0mg, 0.0033mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (dppf, 3.6mg, 0.0065mmol)、氰化锌 (15mg, 0.13mmol) 和锌纳米粉末 (1.0mg, 0.015mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (0.5mL) 溶液的压力管吹扫 5 分钟, 并且在 120°C 下加热 1 小时, 然后在 100°C 下加热 3 小时。加入更多的 Pd₂dba₃ (3.0mg, 0.0033mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁 (dppf, 3.4mg, 0.0061mmol), 并且将混合物在 120°C 下加热 5 小时。使混合物冷却至室温, 并且过滤通过注射器过滤器。将滤液真空浓缩, 加入 EtOAc 和 NH₄OH (水溶液)。分离有机层, 并且用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。残余物经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得黄色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 5.05Hz, 1H), 8.24 - 8.34 (m, 1H), 7.81 - 7.88 (m, 3H), 7.64 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.49 - 7.56 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 5.05Hz, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 7.07Hz, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.57Hz, 6H); MS *m/e* 519.2 [M+H]⁺.

[0326] 实例 114 :6-[(3-氯苯基)(羟基)[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲基]-3-苯基喹啉-2,4-二甲腈



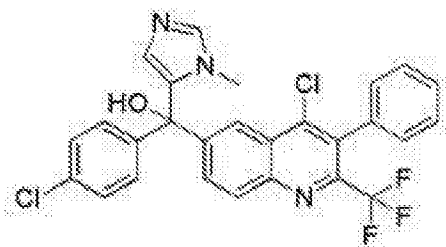
使用 (3-氯苯基) (2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基) (6-(三氟甲基)吡啶-3-基) 甲醇 (实例 111) 替代 (3-氯苯基) (6-氯吡啶-3-基) (2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基) 甲醇, 根据实例 104 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 7.60 - 7.68 (m, 5H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.58Hz, 1H); MS *m/e* 541.0 [M+H]⁺.

[0327] 实例 115: [4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)咪唑-6-基] (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 吡啶-2-基甲醇 • TFA



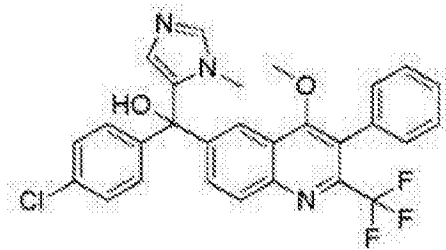
-78°C 下向 4-氯-6-碘-3-苯基-2-(三氟甲基)咪唑 (265mg, 0.611mmol, 中间体 5, 步骤 b) 的 1mL THF 溶液中, 加入 2.0M *i*-PrMgCl 的 THF 溶液 (0.306mL, 0.612mmol), 澄清的混合物逐渐变成奶绿色。在 -78°C 下搅拌 8 分钟后, 移除冷却浴。搅拌 15 分钟后, 混合物变成灰黑色浆液。将混合物冷却至 4°C, 加入纯的 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) (吡啶-2-基) 甲酮 (114mg, 0.609mmol, 中间体 11, 步骤 b), 然后加入 1.3mL THF。将混合物在室温下剧烈搅拌过夜, 在 50°C 下加热 40 分钟, 并且用 NH₄Cl (水溶液) 淬灭。分离有机层, 并且用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化 (40g 硅胶柱, 50-100% EtOAc 的庚烷溶液, 5-10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液), 然后经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.58 - 8.65 (m, 2H), 8.28 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 2.02, 9.09Hz, 1H), 7.88 - 7.97 (m, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.58Hz, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 3H), 7.38 - 7.46 (m, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.63 (s, 3H); MS *m/e* 495.3 [M+H]⁺.

[0328] 实例 116: (4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)咪唑-6-基) (4-氯苯基) (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇 • TFA



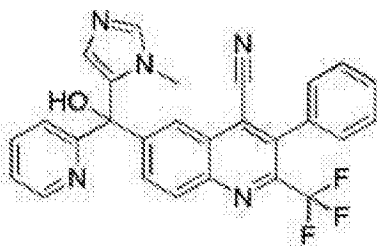
分别使用 4-氯-6-碘-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉(中间体 5, 步骤 b) 和 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中间体 18, 步骤 b) 替代 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉和二(吡啶-3-基)甲酮, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.27, 8.84$ Hz, 1H), 7.42 - 7.53 (m, 7H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); MS m/e 528.0 [M+H]⁺。

[0329] 实例 117: (4-氯苯基)(4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



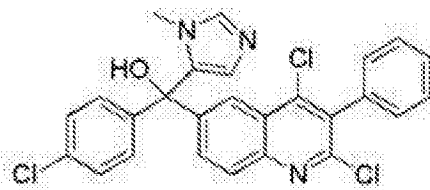
使用 (4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA (实例 116) 替代 (3-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇, 根据实例 79 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.21 - 8.27 (m, 2H), 7.87 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.37 - 7.54 (m, 9H), 6.96 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H); MS m/e 524.0 [M+H]⁺。

[0330] 实例 118: 6-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基)甲基)-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-4-甲腈·TFA



使用 [4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)吡啶-2-基甲醇·TFA (实例 115) 替代 (3-氯苯基)(6-氯吡啶-3-基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)甲醇, 根据实例 104 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.56$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.91 - 7.96 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.54 - 7.62 (m, 3H), 7.41 - 7.49 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 3.63 (s, 3H); MS m/e 486.0 [M+H]⁺。

[0331] 实例 119a : (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



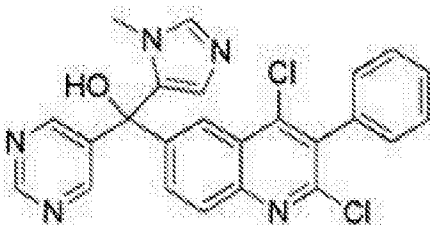
氮气氛下向 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(830mg, 3.76mmol, 中间体 18, 步骤 b)中加入 THF (30mL), 并且将混合物加热, 直至获得溶液。氮气氛下向 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪唑(1.21g, 3.42mmol, 中间体 1, 步骤 c)中加入 THF (25mL)。将所得无色溶液在干冰/丙酮浴中冷却。滴加 *n*-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 2.35mL, 3.76mmol)。将混合物搅拌 5 分钟, 然后经由管道加入 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮的 THF 溶液。将反应混合物在干冰/丙酮浴中搅拌 30 分钟, 然后在冰浴中搅拌 50 分钟, 并且在室温下搅拌 15 分钟, 然后加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。将混合物用水稀释, 并且用 EtOAc 萃取三次。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 并且将残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 0-4% MeOH-DCM), 以获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.72 (dd, $J = 2.20, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.56 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 7H), 6.40 (d, $J = 1.22\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 494.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0332] 实例 119a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak AD, 100% EtOH), 获得 2 种纯对映体实例 119b 和实例 119c (洗脱顺序: 首先实例 119b, 其次实例 119c)。如下将分离出的对映体各自转变成 HCl 盐。将每一种在 DCM 和 THF 的混合物中的溶液用 1N HCl 的 Et_2O (3 当量) 溶液处理, 并且将混合物浓缩。

[0333] 实例 119b·HCl: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 2H), 7.47 - 7.60 (m, 5H), 7.38 - 7.45 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H); MS m/e 494.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0334] 实例 119c·HCl: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.20 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.80 - 7.88 (m, 2H), 7.46 - 7.60 (m, 5H), 7.37 - 7.45 (m, 4H), 6.98 (d, $J = 1.22\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H); MS m/e 494.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

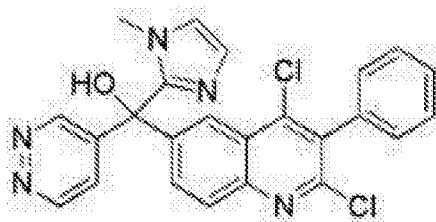
[0335] 实例 120 : (2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(咪唑-5-基)甲醇



氮气氛下将 THF (4.5mL) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪唑(117mg, 0.333mmol, 中间体 1, 步骤 c)和 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(咪唑-5-基)甲酮(62.6mg, 0.333mmol, 中间体 28, 步骤 b)的混合物中。将所得悬浮液温和加热以形成稍浑浊的溶液。将混合物在干冰/丙酮浴中冷却。滴加 *n*-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 0.312mL, 0.499mmol), 并且使混合物

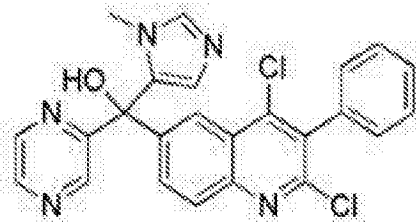
仍在冷浴中缓慢升至室温。1.5 小时后,通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应,并且用水稀释。混合物用 EtOAc 萃取一次,然后用 DCM 萃取两次。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,3-6% MeOH-DCM),以获得稍不纯的标题化合物。该材料的二氯甲烷溶液在静置时获得晶体。这些用 DCM 研磨,获得标题化合物样品。通过将得自研磨的滤液与得自硅胶柱的混合级分中的材料混合,并且经由 RP-HPLC 纯化(10-90% $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$,0.1% TFA),然后用饱和 NaHCO_3 水溶液中中和级分,并且用 DCM 萃取,获得另外的材料。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.36 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.37 (s, 3H); MS m/e 461.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0336] 实例 121:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(吡嗪-4-基)甲醇



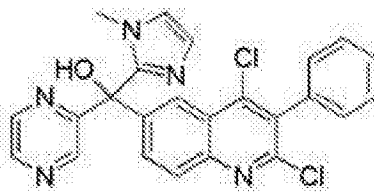
氮气氛围下将 THF (9mL) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(228mg, 0.645mmol, 中间体 1, 步骤 c) 和 (1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(吡嗪-4-基)甲酮(121mg, 0.645mmol, 中间体 29, 步骤 b) 的混合物中。将所得悬浮液温和加热以形成稍浑浊的溶液。将混合物在干冰/丙酮浴中冷却。滴加 *n*- BuLi (1.6M 的己烷溶液, 0.504mL, 0.806mmol) 并且将混合物在 -78°C 下搅拌 45 分钟, 然后移至冰浴中并且搅拌 15 分钟。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应, 并且用水稀释。将混合物用 EtOAc 萃取三次。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 2-6% MeOH-DCM), 以获得标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.19 (br. s., 1H), 8.97 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 1H), 8.24 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.96, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 4H), 7.22 - 7.39 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 3.43 (s, 3H); MS m/e 461.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0337] 实例 122:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡嗪-2-基)甲醇



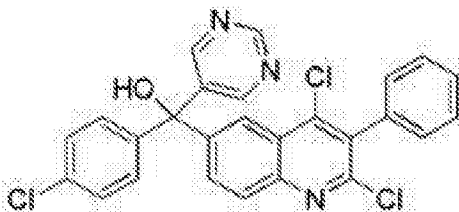
使用 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡嗪-2-基)甲酮(中间体 31) 替代 (1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(吡嗪-4-基)甲酮, 采用实例 121 所述方法(标准相层析所用梯度为 2-4% MeOH-DCM), 制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.42 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J = 1.96, 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 4H), 7.42 (dd, $J = 7.34, 11.74\text{Hz}$, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.27 (s, 3H); MS m/e 461.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0338] 实例 123 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(吡嗪-2-基)甲醇



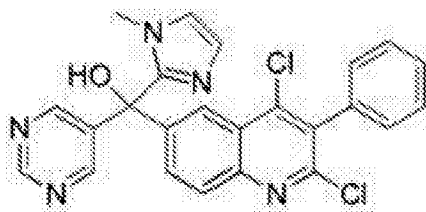
使用(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(吡嗪-2-基)甲酮(中间体 30, 步骤 b) 替代(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(哒嗪-4-基)甲酮, 采用实例 121 所述方法, 制备标题化合物。标准相层析所用梯度为 1-3% MeOH-DCM, 并且需要另外的 RP-HPLC 纯化(10-90% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA)。通过用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和级分, 并且用 DCM 萃取, 将得自 RP-HPLC 的 TFA 盐转变成游离碱。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 - 8.98 (m, 1H), 8.54 - 8.58 (m, 1H), 8.53 (dd, *J* = 1.47, 2.45Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.08, 8.93Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 - 7.58 (m, 3H), 7.38 - 7.46 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 3.34 (s, 3H); MS *m/e* 461.9 [M+H]⁺。

[0339] 实例 124 : (4-氯苯基)(咪啉-5-基)甲醇



使用(4-氯苯基)(咪啉-5-基)甲酮(中间体 32) 替代(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(哒嗪-4-基)甲酮, 采用实例 121 所述方法, 制备标题化合物, 具有以下不同。首先使用 RP-HPLC(10-90% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA), 通过用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和级分转变成游离碱, 并且用 DCM 萃取, 并且经由快速柱层析进一步纯化(硅胶, 40-65% EtOAc-Hept), 实现产物分离, 以获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 8.23 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 1.83, 8.93Hz, 1H), 7.44 - 7.59 (m, 5H), 7.38 - 7.44 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.56Hz, 2H); MS *m/e* 492/493.8 [M+H]⁺。

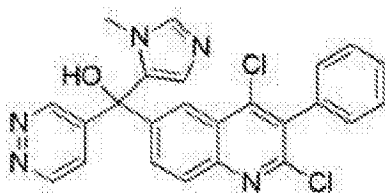
[0340] 实例 125 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(咪啉-5-基)甲醇



使用(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(咪啉-5-基)甲酮(中间体 33) 替代(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(哒嗪-4-基)甲酮, 采用实例 121 所述方法, 制备标题化合物, 具有以下不同。首先使用 RP-HPLC(10-90% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA), 通过用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和级分转变成游离碱, 并且用 DCM 萃取, 并且经由快速柱层析进一步纯化(硅胶, 25-50% THF-EtOAc), 实现产物分离, 以获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.77 (m, 2H),

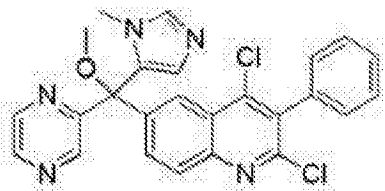
8.21 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.56\text{Hz}$, 1H), 7.46 - 7.58 (m, 3H), 7.30 - 7.35 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 3.40 (s, 3H); MS m/e 461.9 $[M+H]^+$.

[0341] 实例 126: (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(哒嗪-4-基)甲醇



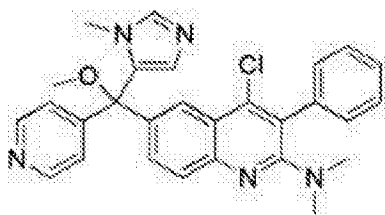
使用(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(哒嗪-4-基)甲酮(中间体 35)替代(1-甲基-1*H*-咪唑-2-基)(哒嗪-4-基)甲酮,采用实例 121 所述方法,制备标题化合物,具有以下不同。-78℃下的反应时间为 2 小时。首先使用 RP-HPLC (10-90% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0.1% TFA),通过用饱和 NaHCO_3 水溶液中和级分转变成游离碱,并且用 DCM 萃取,并且经由快速柱层析进一步纯化(硅胶, 1-10% $\text{MeOH}-\text{DCM}$),实现产物分离,以获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (dd, $J = 1.22, 2.45\text{Hz}$, 1H), 9.24 (dd, $J = 1.22, 5.38\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 4H), 7.36 - 7.46 (m, 2H), 6.30 (d, $J = 1.22\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H); MS m/e 462.1 $[M+H]^+$.

[0342] 实例 127: 2, 4-二氯-6-(甲氧基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡嗪-2-基)甲基)-3-苯基喹啉·TFA



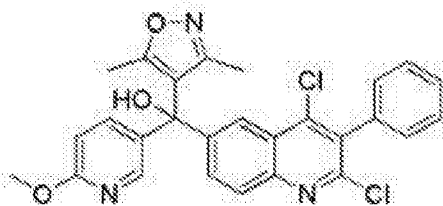
氮气氛下将氢化钠(60%的矿物油分散体, 17.8mg, 0.446mmol)加入到(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡嗪-2-基)甲醇(103mg, 0.223mmol, 实例 122)的 DMF (3mL) 溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。加入碘甲烷(0.0556mL, 0.891mmol), 并且将混合物搅拌 75 分钟。将混合物在冰浴中冷却, 并且通过加入水淬灭, 然后用 EtOAc 萃取(三次)。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由 RP-HPLC 纯化(10-90% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0.1% TFA), 以获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.17 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 8.70 - 8.75 (m, 1H), 8.68 (d, $J = 2.45\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 1.22\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dd, $J = 1.96, 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.60 (m, 3H), 7.34 - 7.44 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 3H); MS m/e 476.1 $[M+H]^+$.

[0343] 实例 128: 4-氯-6-(甲氧基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲基)-*N,N*-二甲基-3-苯基喹啉-2-胺·TFA



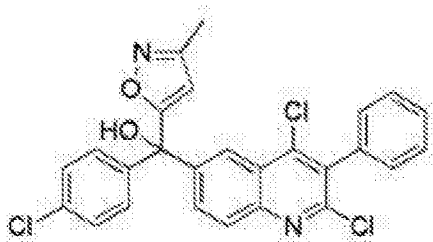
通过用饱和 NaHCO_3 水溶液处理, 将 (4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基咪啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇·HCl (31mg, 0.057mmol, 实例 48a·HCl) 转变成游离碱, 并且用 EtOAc 萃取(三次)。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。将所得游离碱样品(19.8mg, 0.042mmol)溶于 DMF (2mL) 中, 并且加入氢化钠(60% 的矿物油分散体, 约 2mg)。将所得混合物搅拌 15 分钟。加入碘甲烷(0.0033mL, 0.053mmol), 并且将混合物搅拌 2 小时。将混合物在冰浴中冷却, 并且通过加入水淬灭, 然后用 EtOAc 萃取(三次)。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由 RP-HPLC 纯化(10-90% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0.1% TFA), 以获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.89\text{Hz}$, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.77 (m, 4H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, $J = 6.85\text{Hz}$, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.65 (s, 6H); MS m/e 484.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0344] 实例 129 : (2, 4-二氯-3-苯基咪啉-6-基)(3, 5-二甲基异咪唑-4-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)甲醇·TFA



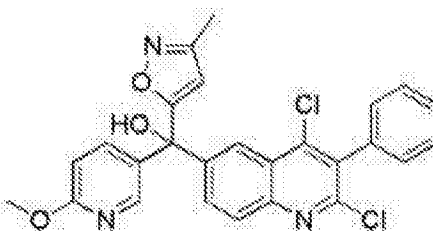
氮气氛下将 5-溴-2-甲氧基吡啶(0.0201mL, 0.155mmol)加入到 (2, 4-二氯-3-苯基咪啉-6-基)(3, 5-二甲基异咪唑-4-基)甲酮(47.5mg, 0.12mmol, 中间体 36)的 THF(2mL) 溶液中。将混合物冷却至 -78°C , 然后滴加 *n*-BuLi(1.6M 的己烷溶液, 0.0972mL, 0.155mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 然后在 0°C 下搅拌 30 分钟。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应, 并且用水稀释。将混合物用 EtOAc 萃取三次。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。标题化合物经由 RP-HPLC 分离(10-90% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, 0.1% TFA)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.25 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 2.45\text{Hz}$, 1H), 7.88 (dd, $J = 2.08, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J = 2.57, 8.68\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.59 (m, 3H), 7.39 - 7.47 (m, 2H), 7.03 (br. s., 1H), 6.85 (d, $J = 8.56\text{Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.70 (s, 3H); MS m/e 506.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0345] 实例 130 : (4-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基咪啉-6-基)(3-甲基异咪唑-4-基)甲醇·TFA



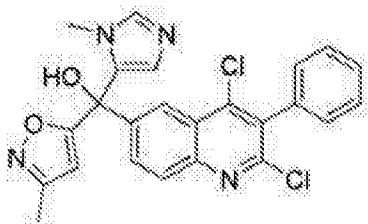
将(4-氯苯基)溴化镁(1.0M的THF溶液,0.222mL,0.222mmol)滴加到冰冷的(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异噁唑-5-基)甲酮(42.6mg,0.111mmol,中间体37,步骤b)的THF(1mL)溶液中,并且将混合物在室温下搅拌2小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,并且用水稀释。将混合物用EtOAc萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。残余物经由RP-HPLC纯化(10-90% CH₃CN-H₂O,0.1% TFA),以获得标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.26(s,1H),8.08(d,*J* = 8.80Hz,1H),7.78(d,*J* = 8.80Hz,1H),7.37 - 7.65(m,8H),7.31(d,*J* = 8.56Hz,2H),6.24(s,1H),2.24(s,3H);MS m/e 495.0 [M+H]⁺。

[0346] 实例131:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(6-甲氧基吡啶-3-基)(3-甲基异噁唑-5-基)甲醇·TFA



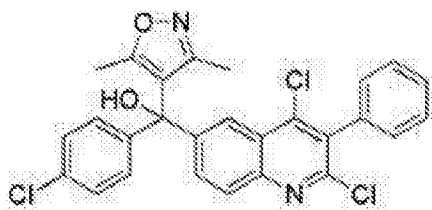
氮气氛下将5-溴-2-甲氧基吡啶(0.0194mL,0.15mmol)加入到(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异噁唑-5-基)甲酮(44.1mg,0.115mmol,中间体37,步骤b)的THF(1mL)溶液中。将混合物冷却至-78℃,并且滴加*n*-BuLi(1.6M的己烷溶液,0.0935mL,0.150mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后移至冰浴中并且搅拌30分钟。通过加入饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,并且用水稀释。将混合物用EtOAc萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。粗产物经由RP-HPLC纯化(10-90% CH₃CN-H₂O,0.1% TFA),以获得标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.29(s,1H),8.09(d,*J* = 8.80Hz,1H),8.01(d,*J* = 2.20Hz,1H),7.81(d,*J* = 8.80Hz,1H),7.46 - 7.64(m,5H),7.42(d,*J* = 6.85Hz,2H),6.84(d,*J* = 8.80Hz,1H),6.27(s,1H),3.85(s,3H),2.24(s,3H);MS m/e 492.1 [M+H]⁺。

[0347] 实例132:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-甲基异噁唑-5-基)甲醇·TFA



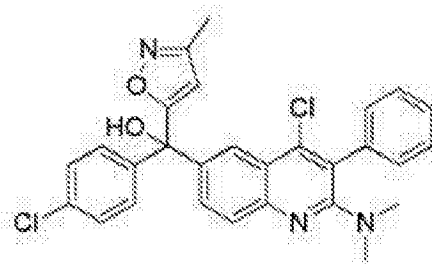
在氮气氛下将乙基溴化镁(3M的Et₂O溶液,0.0642mL,0.193mmol)滴加到5-溴-1-甲基-1*H*-咪唑(31.0mg,0.193mmol)的DCM(1mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌15分钟,然后冷却至0℃。经由管道加入(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异咪唑-5-基)甲酮(49.2mg,0.128mmol,中间体37,步骤b)的DCM(2mL)溶液。将混合物在室温下搅拌2小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,并且用水稀释。将混合物用EtOAc萃取三次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。粗产物经由RP-HPLC纯化(10-90%CH₃CN-H₂O,0.1%TFA),以获得标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.99(br. s.,1H),8.39(s,1H),8.10-8.25(m,2H),7.83(d, *J* = 9.05Hz,1H),7.47-7.63(m,3H),7.36-7.47(m,2H),7.27(br. s.,1H),6.38(s,1H),3.52(s,3H),2.24(s,3H);MS m/e 465.1 [M+H]⁺。

[0348] 实例133:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3,5-二甲基异咪唑-4-基)甲醇·TFA



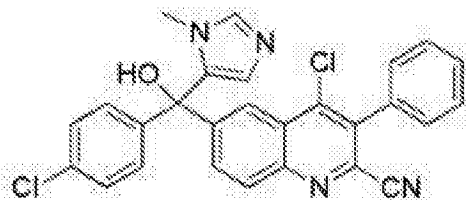
使用(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3,5-二甲基异咪唑-4-基)甲酮(中间体36)替代(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异咪唑-5-基)甲酮,采用实例130所述方法,制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.24(s,1H),8.08(d, *J* = 8.80Hz,1H),7.86(d, *J* = 8.80Hz,1H),7.48-7.60(m,3H),7.33-7.49(m,6H),7.06(br. s.,1H),1.79(s,3H),1.63(s,3H);MS m/e 509.3 [M+H]⁺。

[0349] 实例134:(4-氯-2-(二甲基氨基)-3-苯基喹啉-6-基)(4-氯苯基)(3-甲基异咪唑-5-基)甲醇·TFA



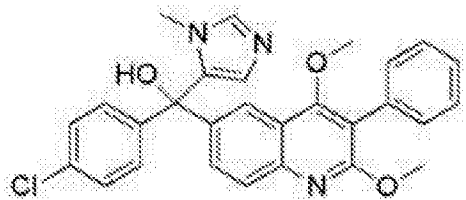
将二甲基胺(2M的MeOH溶液,1mL,2mmol)加入到(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(3-甲基异咪唑-4-基)甲醇·TFA(15.5mg,0.0254mmol,实例130)中,并且将密闭管内的混合物在80℃油浴中加热1天。将混合物冷却至室温,并且经由RP-HPLC直接纯化(10-90%CH₃CN-H₂O,0.1%TFA),以获得标题化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.04(s,1H),7.75(d, *J* = 8.80Hz,1H),7.48-7.58(m,3H),7.34-7.48(m,6H),7.28(d, *J* = 8.56Hz,2H),6.19(s,1H),2.67(s,6H),2.23(s,3H);MS m/e 504.1 [M+H]⁺。

[0350] 实例135:4-氯-6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈



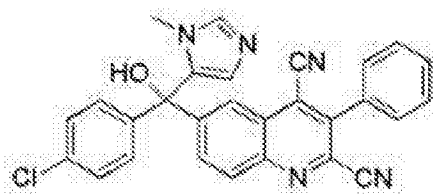
将 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇 (116mg, 0.235mmol, 实例 119a)、Pd₂dba₃ (8.6mg, 0.0094mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf, 10.4mg, 0.0188mmol)、氰化锌(33.1mg, 0.282mmol)和锌纳米粉末(3.7mg, 0.0565mmol)混合于压力管中,然后将其抽空并且用氮气回填(三次)。加入 N,N-二甲基乙酰胺(1mL),并且将混合物在 120°C 油浴中加热 4 小时。使混合物冷却至室温,并且用 EtOAc 稀释。混合物用饱和氢氧化铵水溶液洗涤,然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析部分纯化(Biotage KP-NH 胺官能化的二氧化硅柱,梯度:40-100% EtOAc-庚烷,然后 10% MeOH-DCM),随后经由 RP-HPLC 进一步纯化(10-90% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA)。将包含产物的级分部分浓缩以移除 CH₃CN,用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和,并且用 DCM 萃取,并且将有机相用水洗涤,在 Na₂SO₄上干燥,过滤,并且浓缩,以获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 1.96, 8.80Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 - 7.64 (m, 5H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.56Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.21 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 3.35 (s, 3H); MS *m/e* 485.1 [M+H]⁺。

[0351] 实例 136:(4-氯苯基)(2,4-二甲氧基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



将甲醇钠的 MeOH 溶液(25 重量%, 0.0924mL, 0.404mmol)加入到 (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(100mg, 0.202mmol, 实例 119a)的 MeOH (0.5mL) 悬浮液中。将混合物在 80°C 油浴中加热 2.5 小时。加入另外部分的甲醇钠的 MeOH 溶液(25 重量%, 0.0924mL, 0.404mmol)和 MeOH (0.5mL),并且持续加热过夜。将反应混合物用水稀释,并且用 DCM 萃取(三次)。将有机相用水洗涤,然后干燥(Na₂SO₄),过滤,并且浓缩。残余物经由 RP-HPLC 纯化两次(10-90% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA),以获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.20Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.32 - 7.60 (m, 11H), 6.96 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.45 (s, 3H); MS *m/e* 486.1 [M+H]⁺。

[0352] 实例 137a:6-((4-氯苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-3-苯基喹啉-2,4-二甲腈



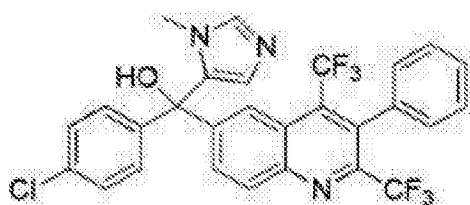
将(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(864mg, 1.75mmol, 实例 119a)、Pd₂dba₃ (64.0mg, 0.0698mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(dppf, 77.4mg, 0.140mmol)、氰化锌(246mg, 2.10mmol)和锌纳米粉末(27.4mg, 0.419mmol)混合于压力管中, 然后将其抽空并且用氮气回填(两次)。加入 N,N-二甲基乙酰胺(3.5mL), 并且将混合物在 120°C 油浴中加热 22 小时。使混合物冷却至室温, 并且用 EtOAc 和 2N 氢氧化铵水溶液稀释。使混合物过滤通过 Celite®。使滤液相分离, 并且将有机相用饱和 NaCl 水溶液洗涤。含水萃取物用 EtOAc 反萃取一次。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析部分纯化(硅胶, 0-3.5% MeOH-DCM 梯度)。产物用 CH₃CN 研磨。经由快速柱层析实现进一步纯化(硅胶, 20%-25% 丙酮-DCM), 以获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.49 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 1.96, 9.05Hz, 1H), 7.57 - 7.69 (m, 5H), 7.29 - 7.39 (m, 5H), 6.37 (s, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 3.40 (s, 3H); MS m/e 476.0 [M+H]⁺。

[0353] 实例 137a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak AD, 100% EtOH), 获得 2 种纯对映体(洗脱顺序: 首先实例 137c, 其次实例 137b)。如下将分离出的对映体各自转变成 HCl 盐。将每一种在 DCM 中的溶液用 1N HCl 的 Et₂O (3 当量)溶液处理, 并且将混合物浓缩, 获得实例 137b 和 137c。

[0354] 实例 137b: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.96Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.96, 9.05Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 - 7.83 (m, 2H), 7.63 - 7.73 (m, 3H), 7.48 - 7.59 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 1.22Hz, 1H), 3.56 (s, 3H); MS m/e 476.1 [M+H]⁺。

[0355] 实例 137c: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 2.08, 8.93Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 - 7.82 (m, 2H), 7.63 - 7.72 (m, 3H), 7.48 - 7.57 (m, 2H), 7.39 - 7.48 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 1.22Hz, 1H), 3.56 (s, 3H); MS m/e 476.1 [M+H]⁺。

[0356] 实例 138a: (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)咪唑-6-基)甲醇



-78°C 和氩气氛下, 将异丙基氯化镁(2.0M 的 THF 溶液, 0.532mL, 1.06mmol) 滴加到 6-碘-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)咪唑(474mg, 1.01mmol, 中间体 8, 步骤 d)的 THF(1mL) 溶液中。将混合物在 -78°C 下搅拌 5 分钟, 然后从冷浴中取出, 并且搅拌 15 分钟。加入纯

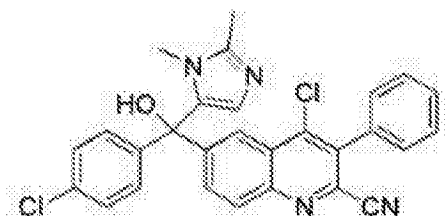
(4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(246mg, 1.12mmol, 中间体 18, 步骤 b), 然后加入 1mL THF, 以有助于稠厚混合物的搅拌。将混合物在室温下搅拌过夜。通过加入饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭反应, 并且用 EtOAc 萃取(三次)。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 0-3% MeOH-DCM 梯度), 以获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.59, 8.93Hz, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.32 - 7.37 (m, 4H), 7.28 - 7.31 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 3.40 (s, 3H); MS *m/e* 562.0 [M+H]⁺。

[0357] 实例 138a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak AD, 95% 庚烷 /5% EtOH), 获得 2 种对映体(洗脱顺序: 首先实例 138c, 其次实例 138b)。如下将分离出的对映体各自转变成 HCl 盐。将每一种在 DCM 中的溶液用 1N HCl 的 Et₂O (3 当量)溶液处理, 并且将混合物浓缩。HCl 盐中的一种需要进一步纯化; 将它重新转变成游离碱(饱和 NaHCO₃水溶液 /DCM 萃取), 并且经由快速柱层析纯化(硅胶, 0-3% MeOH-DCM 梯度), 以获得实例 138b。

[0358] 实例 138b: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.32 - 8.39 (m, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 1.96, 8.80Hz, 1H), 7.40 - 7.51 (m, 3H), 7.31 - 7.37 (m, 5H), 7.27 - 7.31 (m, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.39 (s, 3H); MS *m/e* 562.0 [M+H]⁺。

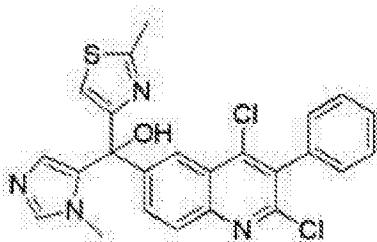
[0359] 实例 138c (HCl 盐): ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.05Hz, 1H), 8.23 (br. s., 1H), 8.01 (dd, *J* = 1.83, 8.93Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 - 7.57 (m, 5H), 7.35 - 7.44 (m, 4H), 7.05 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 3.57 (s, 3H); MS *m/e* 562.0 [M+H]⁺。

[0360] 实例 139: 4-氯-6-((4-氯苯基)(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)(羟基)甲基)-3-苯基喹啉-2-甲腈·TFA



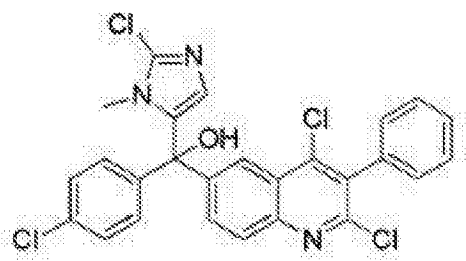
使用(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1,2-二甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(实例 15)替代(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇, 采用实例 137a 所述方法, 制备标题化合物, 具有以下不同。加热过夜后, LCMS 分析示出主要为一腈而不是二腈。在试图转变成二腈中, 加入第二份 Pd₂dba₃、dppf 和氰化锌(量等于初始载量), 并且将混合物抽空并且用氩气回填, 并且再次在 120°C 油浴中加热过夜。如实例 137a 所述将反应后处理, 但是标题化合物经由 RP-HPLC 分离(10-90% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA, 第一次实施; 50-80% CH₃CN-H₂O, 0.1% TFA, 第二次实施)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.80Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 1.96, 9.05Hz, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 3H), 7.41 - 7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 4H), 6.50 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); MS *m/e* 499.0 [M+H]⁺。

[0361] 实例 140: (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-甲基噻唑-4-基)甲醇



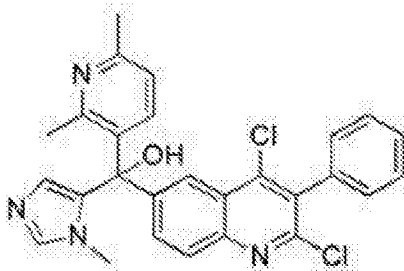
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪啉(200mg, 0.57mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (15mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.20mL, 0.50mmol), 这获得瞬间变褐色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-甲基噻唑-4-基) 甲酮(110mg, 0.53mmol, 中间体 38, 步骤 b) 的 2mL THF 溶液, 并且褐色变淡至浅绿褐色。使混合物在 -75°C 下保持 10 分钟, 然后替换成冰浴。升至 0°C 后, 呈现深紫色。25 分钟后用 MeOH (2mL) 和饱和 NH_4Cl 溶液将混合物淬灭, 并且用 EtOAc ($4 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得琥珀色油。在硅胶上层析 (20-50% 丙酮-DCM, 增加梯度至 5% MeOH-DCM), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.46 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 3H), 2.71 (s, 3H)。MS m/e 481.0/483.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0362] 实例 141 : (2-氯-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基咪啉-6-基) 甲醇



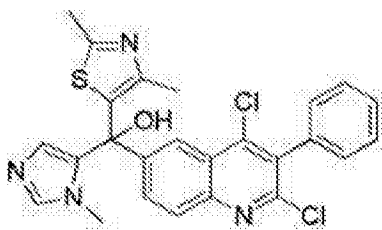
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪啉(500mg, 1.42mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (25mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -78°C , 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.50mL, 1.25mmol), 这获得瞬间变褐色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 (2-氯-1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(4-氯苯基) 甲酮(400mg, 1.57mmol, 中间体 39) 的 10mL THF 溶液, 并且褐色变淡至浅黄色。使反应混合物在 -75°C 下保持 10 分钟, 然后替换成 0°C 冰浴。25 分钟后用 MeOH (2mL) 和 NH_4Cl 溶液将反应淬灭。含水部分用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得白色固体。在硅胶上层析 (20-30% EtOAc-DCM), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.31 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 1.62 (s, 3H)。MS m/e 528.0/529.0/ 529.9/532.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0363] 实例 142 : (2,4-二氯-3-苯基咪啉-6-基)(2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲醇



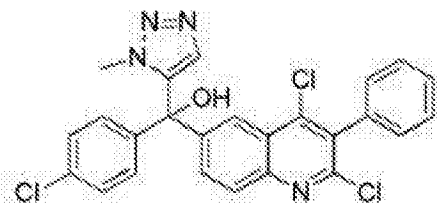
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(450mg, 1.27mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (15mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.45mL, 1.1mmol), 这获得瞬间变褐色的溶液。2 分钟后, 加入 (2,6-二甲基吡啶-3-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(270mg, 1.26mmol, 中间体 40, 步骤 b) 的 2mL THF 溶液, 并且褐色变淡至浅绿褐色。使混合物在 -75°C 下保持 5 分钟, 然后替换成 0°C 冰浴。25 分钟后用饱和 NH_4Cl 溶液将混合物淬灭, 并且用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上快速层析(20-50% 丙酮-DCM, 增加梯度至 5% MeOH-DCM), 获得浅黄色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 4H), 7.36 (m 3H), 7.06 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 12.5\text{Hz}$, 3H), 2.42 (s, 3H)。MS m/e 489.1/491.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0364] 实例 143 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



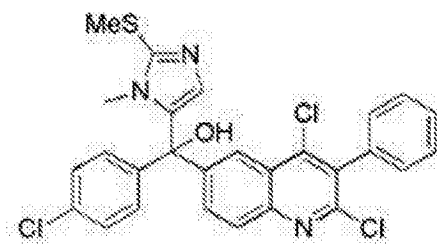
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(450mg, 1.27mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (15mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.45mL, 1.13mmol), 这获得瞬间变褐色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 (2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(350mg, 1.58mmol, 中间体 41, 步骤 b) 的 4mL THF 溶液, 并且褐色变淡至浅绿褐色。使反应在 -75°C 下保持 5 分钟, 然后替换成 0°C 冰浴。25 分钟后用 NH_4Cl 溶液将混合物淬灭。含水部分用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得琥珀色油。在硅胶上快速层析(20-50% 丙酮-DCM, 增加梯度至 5% MeOH), 获得浅黄色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 3H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)。MS m/e 495.0/497.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0365] 实例 144 : (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



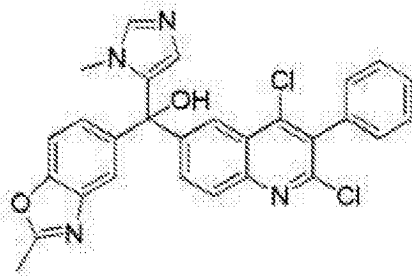
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪唑(250mg, 0.71mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (10mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -78°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.25mL, 0.63mmol), 这获得瞬间变褐色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 (4-氯苯基)(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲酮(180mg, 0.811mmol, 中间体 42, 步骤 c) 的 3mL THF 溶液, 并且褐色立即变淡至浅黄色。使混合物在 -75°C 下保持 5 分钟, 然后替换成 0°C 冰浴。35 分钟后用饱和 NH_4Cl 溶液将混合物淬灭, 并且用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得白色固体。在硅胶上层析 (5-30% EtOAc-DCM), 获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_2Cl_2) δ 8.26 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.41 - 7.23 (m, 7H), 6.98 (s, 1H), 3.82 (s, 3H)。MS m/e 495.0/497.0/496.0/498.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0366] 实例 145: (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基)甲酮



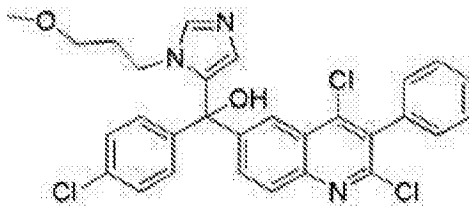
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪唑(255mg, 0.72mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (10mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.28mL, 0.69mmol), 这获得瞬间变褐色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 (4-氯苯基)(1-甲基-2-(甲硫基)-1H-咪唑-5-基)甲酮(美国专利申请 20050250948) (210mg, 0.787mmol) 的 4mL THF 溶液, 并且褐色立即变淡至浅绿黄色。使反应混合物在 -75°C 下保持 5 分钟, 然后替换成 0°C 冰浴。35 分钟后用饱和 NH_4Cl 溶液将反应混合物淬灭, 并且用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩, 获得白色固体。粗料用 DCM 和 MeOH ($\sim 5:1$) 研磨, 以获得白色固体状标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 - 7.42 (m, 3H), 7.42 - 7.27 (m, 6H), 6.30 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。MS m/e 540.0/541.0/544.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0367] 实例 146: (2,4-二氯-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(2-甲基苯并[d]咪唑-5-基)甲酮



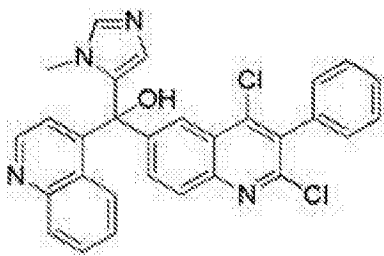
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(255mg,0.720mmol,中间体 1,步骤 c)的 2 颈烧瓶中,加入 THF (10mL),获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液,0.28mL,0.69mmol),这获得瞬间变褐色的均匀溶液。2 分钟后,加入 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-甲基苯并[d]咪唑-5-基)甲酮(175mg,0.781mmol,中间体 43,步骤 b)的 5mL THF 溶液,并且褐色立即变为深褐色悬浮液。使反应在 -75°C 下保持 5 分钟,然后替换成 0°C 冰浴。随着反应升温,深褐色悬浮液颜色变浅并且更均匀。10 分钟后,反应混合物变为橙色均匀溶液。3 小时后,用饱和 NH_4Cl 溶液将混合物淬灭,并且用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥,过滤并且浓缩。在硅胶上层析(3-5% MeOH-DCM,增加梯度至 2M NH_3 -MeOH-DCM),获得灰白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.9$, 2.0Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。MS m/e 515.0/517.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0368] 实例 147:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-(3-甲氧基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲酮



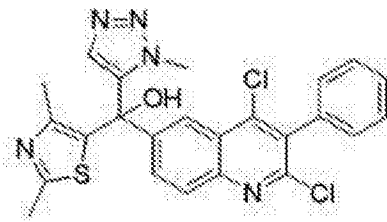
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(255mg,0.72mmol,中间体 1,步骤 c)的 2 颈烧瓶中,加入 THF (10mL),获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液,0.26mL,0.65mmol),这获得瞬间变橙褐色的均匀溶液。2 分钟后,加入 (4-氯苯基)(1-(3-甲氧基丙基)-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(230mg,0.825mmol)的 4mL THF 溶液,并且橙褐色立即变淡成浅绿黄色溶液,然后变成浅橙色溶液。使反应在 -75°C 下保持 5 分钟,然后替换成 0°C 冰浴。30 分钟后移除冰浴,并且将反应在 22°C 下搅拌。1 小时后用饱和 NH_4Cl 溶液将反应混合物淬灭,并且用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤,在 MgSO_4 上干燥,过滤并且浓缩。在硅胶上层析(10-25% 丙酮-DCM),获得白色无定形固体状标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 8.28 (d, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.8$, 2.0Hz, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.23 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.36 - 5.22 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.31 - 3.12 (m, 5H), 1.97 - 1.74 (m, 2H)。MS m/e 552.1/554.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0369] 实例 148:(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(喹啉-4-基)甲酮



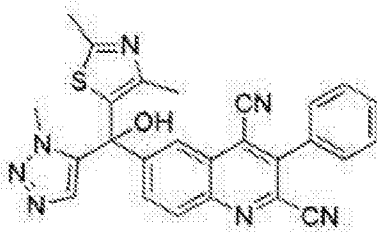
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪啉(250mg, 0.71mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (8mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.26mL, 0.65mmol), 这获得瞬间变橙色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(咪啉-4-基)甲酮(190mg, 0.800mmol, 中间体 44, 步骤 b) 的 3mL THF 溶液, 并且获得颜色立即变成绿褐色混合物。使反应在 -75°C 下保持 5 分钟, 然后替换成 0°C 冰浴。45 分钟后用饱和 NH_4Cl 溶液将反应淬灭, 并且用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上层析(30% 丙酮-DCM, 增加梯度至 10% MeOH-DCM), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 4.6\text{Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 7.43 - 7.30 (m, 4H), 6.99 (d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.51 (s, 3H)。MS m/e 511.0/512.0/513.0/514.0/515.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0370] 实例 149: (2,4-二氯-3-苯基咪啉-6-基)(2,4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲醇



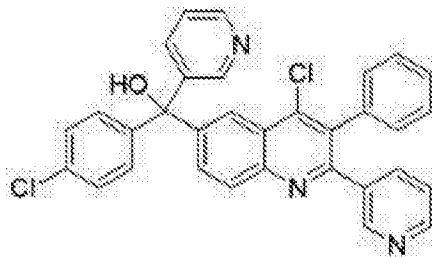
向包含 6-溴-2,4-二氯-3-苯基咪啉(250mg, 0.710mmol, 中间体 1, 步骤 c) 的 2 颈烧瓶中, 加入 THF (10mL), 获得均匀的澄清溶液。将溶液冷却至 -75°C 并且加入 *n*-BuLi (2.5M 的己烷溶液, 0.28mL, 0.70mmol), 这获得瞬间变橙色的均匀溶液。2 分钟后, 加入 2,4-二甲基噻唑-5-基(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮(200mg, 0.897mmol, 中间体 45, 步骤 b) 的 7mL THF 溶液。5 分钟后, 将干冰浴替换为 0°C 冰浴。45 分钟后用 NH_4Cl 溶液将反应淬灭, 用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 在 MgSO_4 上干燥, 过滤并且浓缩。在硅胶上层析(10% EtOAc-DCM, 5% MeOH-DCM), 获得浅棕褐色固体状标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.9, 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。MS m/e 496.0 / 498.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0371] 实例 150: 6-((2,4-二甲基噻唑-5-基)(羟基)(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲基)-3-苯基咪啉-2,4-二甲腈



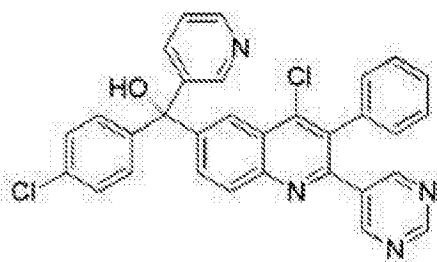
与“Eur. J. Org. Chem.” (2008), 563 中所述方法类似。向大号微波小瓶中加入 (2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(2, 4-二甲基噻唑-5-基)(1-甲基-1*H*-1, 2, 3-三唑-5-基) 甲醇 (100mg, 0.200mmol, 实例 149)、氰化锌 (75mg, 0.64mmol)、2-二环己基磷基-2', 4', 6'-三异丙基联苯 (X-Phos, 25mg, 0.52mmol)、锌粉 (2mg, 0.031mmol)、Pd₂(dba)₃ (60mg, 0.66mmol), 然后加入 N,N-二甲基乙酰胺 (3mL, 用 N₂ 脱气 10 分钟)。将小瓶密封并且抽空。将混合物在油浴中加热至 120℃。1.5 小时后, 将混合物在仍热时过滤通过 Celite[®], 并且用 EtOAc 淋洗。将浅黄色流出物浓缩, 并且高真空下部分移除 N,N-二甲基乙酰胺。粗料在硅胶上层析 (3-8% MeOH-DCM), 获得产物与残余的 DMA, 用 Et₂O 和己烷研磨后, 获得浅黄色泡沫状标题化合物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.9Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.58 (d, *J* = 18.6Hz, 3H), 2.14 (s, 3H)。MS m/e 478.1/479.1 [M+H]⁺。

[0372] 实例 151: (4-氯-3-苯基-2-(吡啶-3-基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基) 甲醇



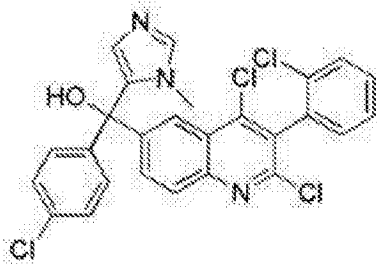
将 (4-氯苯基)(2, 4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基) 甲醇 (75mg, 0.15mmol, 实例 17)、3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂戊硼烷-2-基) 吡啶 (37mg, 0.18mmol)、PdCl₂(dppf) (11mg, 0.015mmol) 和 K₂CO₃ (42mg, 0.30mmol) 的混合物的 10mL 二噁烷溶液与 2mL 水混合, 并且加热至 70℃。3 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并且用水洗涤。有机相在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤并且浓缩。残余物在 ISCO 上纯化, 使用 0-10% 甲醇的乙酸乙酯溶液, 并且冻干, 获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 3.5Hz, 1H), 8.27 - 8.34 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.6Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.6, 2.0Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 8H), 7.08 - 7.16 (m, 3H); MS m/e 534.8 [M+H]⁺。

[0373] 实例 152: (4-氯-3-苯基-2-(吡啶-5-基)喹啉-6-基)(4-氯苯基)(吡啶-3-基) 甲醇



将(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇(75mg, 0.15mmol, 实例 17)、嘧啶-5-基硼酸(23mg, 0.18mmol)、PdCl₂(dppf)(11mg, 0.015mmol)和 K₂CO₃(42mg, 0.30mmol)的混合物的 10mL 二噁烷溶液与 2mL 水混合, 并且加热至 70℃。3 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 并且用水洗涤。有机相在 Na₂SO₄上干燥, 过滤并且浓缩。残余物在 ISCO 上纯化, 使用 0-10% 甲醇的乙酸乙酯溶液, 并且冻干, 获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9.06 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.60 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.57 (d, *J*=3.0Hz, 1H), 8.35 (d, *J*=2.0Hz, 1H), 8.17 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 7.69 - 7.78 (m, 2H), 7.27 - 7.42 (m, 8H), 7.19 (dd, *J*=6.3, 2.8Hz, 2H); MS *m/e* 535.8 [M+H]⁺。

[0374] 实例 153a:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



-70℃下将 *n*-BuLi (2.5*M*) (1.8mL, 4.47mmol) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-(2-氯苯基)喹啉(1.6g, 4.2mmol, 中间体 2, 步骤 c) 的 THF (10mL) 溶液中, 并且在 -60℃ ~ -50℃ 下搅拌 1 小时。然后加入 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(0.75g, 3.4mmol, 中间体 18, 步骤 b) 的 THF (50mL) 溶液, 并且在 -60℃ ~ -50℃ 下再搅拌 30 分钟, 然后使混合物升至 40℃ 并且搅拌 12 小时。通过在室温下加入水将反应淬灭, 并且搅拌 15 分钟, 浓缩并且用 EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机相浓缩并且经由硅胶柱层析纯化(由 MeOH/DCM = 1/200 至 1/40 洗脱), 并且从 EtOAc 中重结晶, 获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ 8.29-8.27 (m, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 5H), 3.48 (s, 3H); MS *m/e* [M+H]⁺ = 528。

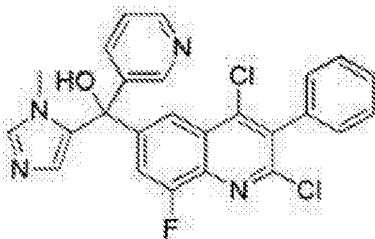
[0375] 实例 153a 经由手性 HPLC 纯化 [Chiralcel OJ, 95% CO₂/5% (MeOH + 0.2% 异丙基胺) → 60% CO₂/40% (MeOH + 0.2% 异丙基胺)], 获得 4 种非对映体(洗脱顺序: 首先实例 153b, 第三为实例 153c, 第四为实例 153d), 其各自经由 C18 HPLC 进一步纯化(20% 至 100% CH₃CN, 全程具有 0.1% TFA), 在冻干后获得 TFA 盐, 为实例 153b、153c 和 153d。

[0376] 实例 153b: ¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 2.27, 8.84Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.58Hz, 1H), 7.34 - 7.56 (m, 8H), 6.96 (s, 1H), 3.70 (s, 3H); MS *m/e* 527.7 [M+H]⁺。

[0377] 实例 153c: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 9.00 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J = 8.80\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.83, 8.93\text{Hz}$, 1H), 7.58 - 7.65 (m, 1H), 7.40 - 7.57 (m, 6H), 7.37 (dd, $J = 1.83, 7.21\text{Hz}$, 1H), 6.94 - 7.02 (m, 1H), 3.71 (s, 3H); MS m/e 527.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

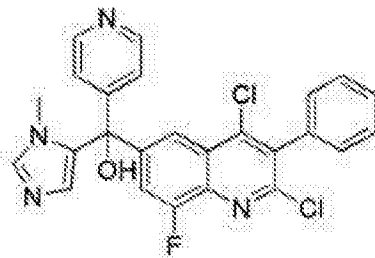
[0378] 实例 153d: ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.89 (dd, $J = 2.02, 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H), 7.34 - 7.58 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); MS m/e 528.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0379] 实例 154: (2, 4-二氯-8-氟-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-3-基)甲醇·TFA



将 3-碘吡啶(24.6mg, 0.12mmol) 的 DCM (0.25mL) 溶液在室温下搅拌, 同时在氩气下, 在 ~30 秒内滴加 $i\text{PrMgCl-LiCl}$ (0.1mL, 1.2M 的 THF 溶液, 0.12mmol)。室温下 ~10 分钟后, 在室温下, 在 ~30 秒内将黄色溶液滴加到 (2, 4-二氯-8-氟-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲酮(25.7mg, 0.0642mmol, 中间体 46, 步骤 c) 的混合物的 $\text{LaCl}_3\text{-}2\text{LiCl}$ (0.126mL, 0.56M 的 THF 溶液, 0.0706mmol) 溶液中。然后将反应在 40°C 下搅拌 45 分钟, 用 1M NaHCO_3 (2mL) 淬灭, 并且用 EtOAc (2 \times 4mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化 (20% 至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA), 冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.02 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.55\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J = 2.02, 11.12\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.63 (m, 4H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); MS m/e 479.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

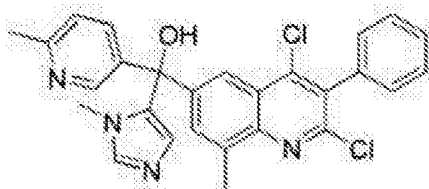
[0380] 实例 155: (2, 4-二氯-8-氟-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇·TFA



将 (2, 4-二氯-8-氟-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基) 甲酮(33.2mg, 0.083mmol, 中间体 46, 步骤 c) 和 4-碘吡啶(33.3mg, 0.162mmol) 的 THF (0.5mL) 浆液在 ~-70°C 下搅拌, 同时在氩气下, 在 1 分钟内滴加 $n\text{-BuLi}$ (0.0627mL, 2.59M 的己烷溶液, 0.162mmol)。将所得桃色浆液立即从 -70°C 浴中取出, 并且在环境条件下搅拌。15 分钟后, 用 1M NaHCO_3 (1mL) 将深色均匀溶液淬灭, 并且用 EtOAc (1 \times 6mL) 萃取。将有机层干燥

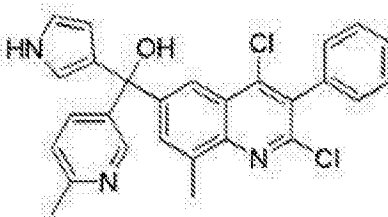
(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化 (30% 至 90% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA), 冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.56\text{Hz}$, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 11.12\text{Hz}$, 1H), 7.47 - 7.64 (m, 5H), 7.35 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H); MS m/e 479.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0381] 实例 156 : (2, 4-二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) (6- 甲基吡啶 -3- 基) 甲醇 \cdot TFA



将 5- 溴 -2- 甲基吡啶 (20.7mg, 0.12mmol) 的 THF (0.25mL) 溶液在冰浴上搅拌, 同时在氩气下, 在 ~15 秒内滴加 $i\text{PrMgCl-LiCl}$ (0.1mL, 1.2M 的 THF 溶液, 0.12mmol)。在室温下搅拌 1-2 分钟后, 将深黄色溶液在 55 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 15 分钟。然后将深红琥珀色反应冷却至室温, 并且在室温下, 在 ~5 秒内一次性加入到 (2, 4-二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) 甲酮 (32.1mg, 0.081mmol, 中间体 48, 步骤 b) 的 THF (0.16mL) 浆液中。在室温下搅拌 1-2 分钟后, 将浅琥珀色反应在 55 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 22 分钟, 然后冷却至室温, 用 5M NH_4Cl (1mL) 淬灭, 并且用 EtOAc (2 \times 3mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化 (20% 至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA), 冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.00 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J = 2.27, 8.34\text{Hz}$, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 - 7.62 (m, 4H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS m/e 489.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

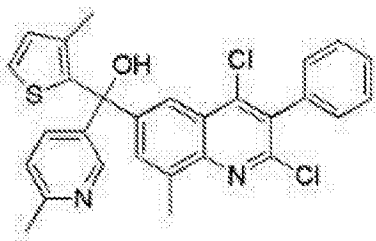
[0382] 实例 157 : (2, 4-二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (6- 甲基吡啶 -3- 基) (1*H*- 吡咯 -3- 基) 甲醇 \cdot TFA



在氩气下将 (2, 4-二氯 -8- 甲基 -3- 苯基喹啉 -6- 基) (6- 甲基吡啶 -3- 基) 甲酮 (31.5mg, 0.0773mmol, 中间体 47 : 步骤 c) 和 3- 溴 -1-(三异丙基甲硅烷基)-1*H*- 吡咯 (30.6mg, 0.101mmol) 的浅黄色混合物的 THF (0.36mL) 溶液在 -70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌, 同时在 ~30 秒内滴加 $n\text{-BuLi}$ (0.0589mL, 1.59M 的己烷溶液, 0.0936mmol)。反应立即变成深褐色, 并且在 -70 $^\circ\text{C}$ 下再搅拌 5 分钟, 然后将其转移到冰浴中。将所得深色溶液在 0 $^\circ\text{C}$ 下搅拌 6 分钟, 从冰浴中取出并且在环境温度下搅拌 5 分钟, 然后用 5M NH_4Cl (1mL) 将均匀的琥珀红色溶液淬灭, 并且用 EtOAc (2 \times 3mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤并且浓缩。将残余物溶于 THF (0.6mL) 中, 并且在室温下一次性用 TBAF (0.116mL, 1M 的 THF 溶液, 0.116mmol) 处理, 并且在室温和空气下搅拌 30 分钟。然后反应用 1M NaHCO_3 (3mL) 和

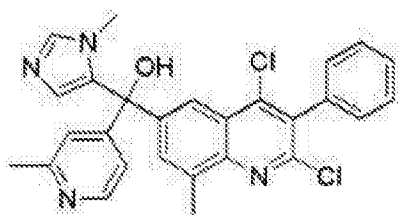
EtOAc (3mL)分配,并且用 EtOAc (1 × 3mL)萃取水层。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化(20%至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA),冻干后获得黄色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 7.45 - 7.59 (m, 3H), 7.31 - 7.45 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 6.74 (br. s., 1H), 6.36 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); MS m/e 474.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0383] 实例 158:(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(6-甲基吡啶-3-基)(3-甲基噻吩-2-基)甲醇



在氩气下将(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(6-甲基吡啶-3-基)甲酮(35mg, 0.0859mmol, 中间体 47, 步骤 c)和 2-溴-3-甲基噻吩(25.2mg, 0.142mmol)的黄色混合物的 THF (0.52mL)溶液在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下搅拌,同时在 1.5 分钟内滴加 *n*-BuLi (0.0811mL, 1.59M 的己烷溶液, 0.129mmol)。在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下将红琥珀色反应再搅拌 15 分钟,然后将其转移至冰浴。将所得溶液在 0°C 下搅拌 5 分钟,然后用 5M NH_4Cl (1mL)淬灭,并且用 EtOAc (2 × 3mL)萃取。将合并的黄色有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化(20%至 100% CH_3CN , 全程具有 0.1% TFA),然后在中和后,采用快速层析进一步纯化,使用 2% EtOAc/庚烷至 100% EtOAc 梯度,获得白色粉末状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 8.38 - 8.46 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 2.08, 8.19\text{Hz}$, 1H), 7.43 - 7.57 (m, 3H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 5.13\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 5.13\text{Hz}$, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.97 (s, 3H); MS m/e 505.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

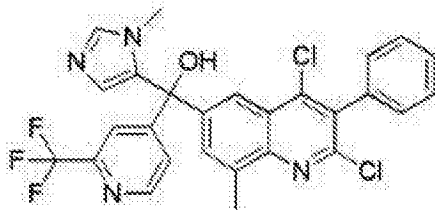
[0384] 实例 159:(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-甲基吡啶-4-基)甲醇·TFA



在氩气下将(2,4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(35mg, 0.0883mmol, 中间体 48, 步骤 b)和 4-溴-2-甲基吡啶(27.2mg, 0.158mmol)的黄色混合物的 THF (0.52mL)溶液在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下搅拌,同时在 1.5 分钟内滴加 *n*-BuLi (0.0833mL, 1.59M 的己烷溶液, 0.132mmol)。在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下将红琥珀色反应再搅拌 15 分钟,然后将其转移至冰浴。将所得深色溶液在 0°C 下搅拌 5 分钟,然后用 1mL 5M NH_4Cl 淬灭,并且用 EtOAc (2 × 3mL)萃取。将合并的黄色有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化(20%至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA),冻干后获得浅桃色固体状标题化合物。

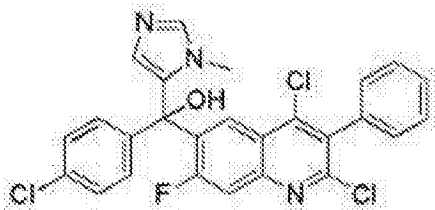
^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.87\text{Hz}$, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (br. s., 2H), 7.44 - 7.58 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 6.60\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H); MS m/e 489.1 [M+H] $^+$ 。

[0385] 实例 160 : (2, 4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)甲醇·TFA



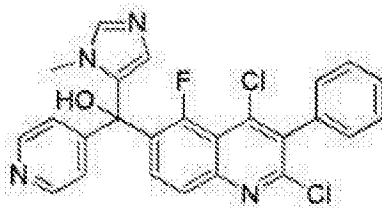
基本上如实例 159 所述处理 (2, 4-二氯-8-甲基-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(35mg, 0.0883mmol, 中间体 48, 步骤 b) 和 4-溴-2-(三氟甲基)吡啶(29.9mg, 0.132mmol) 的黄色混合物的 THF (0.52mL) 溶液, 以在 HPLC 纯化后提供白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 9.02 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.13\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 4.65\text{Hz}$, 1H), 7.45 - 7.57 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 6.36\text{Hz}$, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.66 - 3.73 (m, 3H), 2.78 (s, 3H); MS m/e 543.2 [M+H] $^+$ 。

[0386] 实例 161 : (4-氯苯基)(2, 4-二氯-7-氟-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



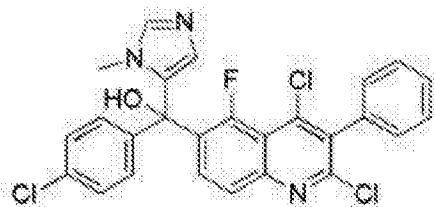
在氩气下将 6-溴-2, 4-二氯-7-氟-3-苯基喹啉(35.3mg, 0.0951mmol, 中间体 6) 和 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(31.2mg, 0.141mmol, 中间体 18, 步骤 b) 的混合物的 THF (0.38mL) 溶液在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下搅拌, 同时在 1.5 分钟内滴加 *n*-BuLi (0.0838mL, 1.59M 的己烷溶液, 0.133mmol)。将红琥珀色反应在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下再搅拌 2 小时, 然后从冷浴中取出, 并且在环境条件下搅拌 40 分钟。然后用 5M NH_4Cl (1mL) 将反应淬灭, 并且用 EtOAc (2 \times 3mL) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化(20% 至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA), 冻干后获得标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 12.13\text{Hz}$, 1H), 7.39 - 7.59 (m, 7H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.76 (s, 3H); MS m/e 512.1 [M+H] $^+$ 。

[0387] 实例 162 : (2, 4-二氯-5-氟-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲醇·TFA



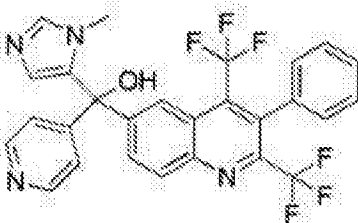
基本上如实例 161 所述处理 6-溴-2,4-二氯-5-氟-3-苯基咪唑(35.8mg, 0.0965mmol, 中间体 7) 和 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮(26.9mg, 0.144mmol, 中间体 9, 步骤 b) 的混合物的 THF (0.38mL) 溶液, 以在 HPLC 纯化后提供标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 6.06Hz, 2H), 8.06 - 8.15 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.60Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.05Hz, 2H), 7.44 - 7.57 (m, 3H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.78 (s, 3H); MS *m/e* 479.1 [M+H]⁺。

[0388] 实例 163: (4-氯苯基)(2,4-二氯-5-氟-3-苯基咪唑-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇·TFA



基本上如实例 159 所述处理 6-溴-2,4-二氯-5-氟-3-苯基咪唑(36.1mg, 0.0973mmol, 中间体 7) 和 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(32.2mg, 0.146mmol, 中间体 18, 步骤 b) 的混合物的 THF (0.38mL) 溶液, 不同的是将反应在 $\sim -70^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时, 然后使其在 40 分钟内升至室温。如实例 159 中所述的 HPLC 纯化获得标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.00 - 8.09 (m, 1H), 7.92 - 8.00 (m, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.45 (s, 4H), 7.27 - 7.35 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 3.76 (s, 3H); MS *m/e* 512.1 [M+H]⁺。

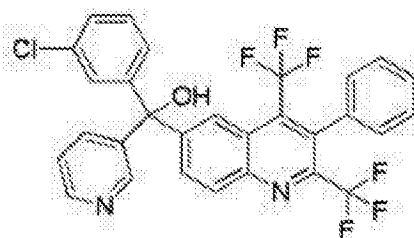
[0389] 实例 164: (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)咪唑-6-基)(吡啶-4-基)甲醇·TFA



在氩气下, 在 1 分钟期间内, 经由注射器滴加 *n*-BuLi (0.125mL, 1.59M 的己烷溶液, 0.199mmol), 处理 -71°C 的 6-溴-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)咪唑(69.8mg, 0.166mmol, 中间体 8, 步骤 c) 的 THF (0.6mL) 溶液。10 分钟后, 在 1 分钟内滴加 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-4-基)甲酮(26.9mg, 0.144mmol, 中间体 9, 步骤 b) 的 THF (1.2mL) 溶液, 获得锈色不透明混合物。将其在 -70°C 下搅拌并且升至室温过夜(15 小时), 同时冷浴失效。然后一次性用 5M NH_4Cl (0.5mL) 在 0°C 下将均匀的琥珀色反应淬灭, 并且用 4mL EtOAc

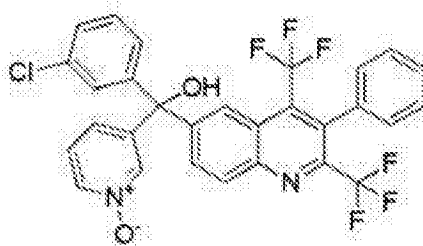
和 1mL 5M NaCl 分配。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 并且将残余物经由 C18 HPLC 纯化(20% 至 100% CH_3CN , 全程具有 0.1% TFA), 在冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 2H), 8.43 (d, $J = 8.31\text{Hz}$, 2H), 8.07 (d, $J = 9.05\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J = 5.14\text{Hz}$, 2H), 7.42 - 7.54 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.09\text{Hz}$, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); MS m/e 529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0390] 实例 165 : (3-氯苯基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇·TFA



在氩气下, 在 1 分钟期间内, 经由注射器滴加 $n\text{-BuLi}$ (0.126mL, 1.59M 的己烷溶液, 0.2mmol), 处理 -71°C 的 6-溴-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉(70.1mg, 0.167mmol, 中间体 8, 步骤 c) 和 (3-氯苯基)(吡啶-3-基)甲酮(41.2mg, 0.189mmol) 的 THF (1.8mL) 溶液, 并且将浅琥珀色均匀溶液在 -71°C 下搅拌, 同时使冷浴失效。一次性用 5M NH_4Cl (0.5mL) 在 0°C 下将所得均匀的浅琥珀色溶液淬灭, 并且用 EtOAc (4mL) 和 5M NaCl (1mL) 分配。将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩, 并且将残余物经由 C18 HPLC 纯化(20% 至 100% CH_3CN , 全程具有 0.1% TFA), 在冻干后获得灰白色粉末状标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 8.88 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.56\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.94 - 8.03 (m, 2H), 7.38 - 7.53 (m, 6H), 7.33 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 7.28 (dd, $J = 2.53, 6.57\text{Hz}$, 1H); MS m/e 558.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

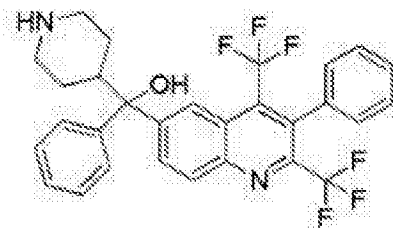
[0391] 实例 166 : 3-((3-氯苯基)(羟基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)甲基)吡啶 1-氧化物·TFA



将 (3-氯苯基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)甲醇 (99.7mg, 0.157mmol, 粗制实例 165) 溶于 DCM (0.75mL) 中, 用 mCPBA (37.9mg, 71.4% w/w, 0.157mmol) 处理, 并且在空气(盖封)和 40°C 下搅拌 1 小时。将反应浓缩, 并且使残余物经由 C18 HPLC 纯化(20% 至 100% CH_3CN , 全程具有 0.1% TFA), 在冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.31 - 8.39 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 2.02, 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J = 3.54\text{Hz}$, 2H), 7.38 - 7.53 (m, 6H), 7.33 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 7.26 (dt, $J = 2.40, 4.29\text{Hz}$, 1H); MS m/e 575.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0392] 实例 167 : 苯基(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)(哌啶-4-基)甲

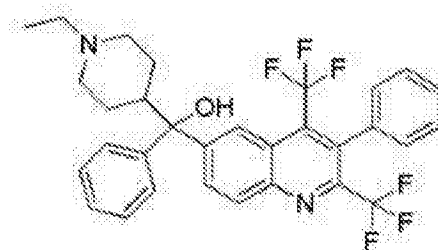
醇·TFA



基本上如实例 164 所述,使用 4- 苯甲酰基哌啶 -1- 甲酸叔丁酯(市售;例如 Matrix Scientific)替代 (1- 甲基 -1*H*- 咪唑 -5- 基) (吡啶 -4- 基) 甲酮,以在庚烷 / 丙酮快速层析后,获得澄清黄色油状 4-(羟基 (苯基) (3- 苯基 -2, 4- 双 (三氟甲基) 喹啉 -6- 基) 甲基) 哌啶 -1- 甲酸叔丁酯,制得标题化合物前体。

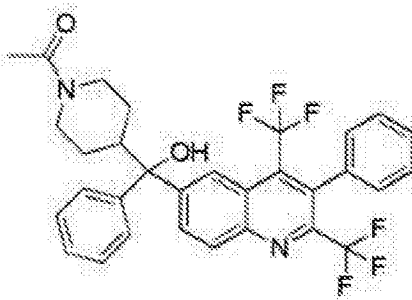
[0393] 将上文产物(90mg, 0.143mmol)的 DCM (1mL)黄色溶液用 TFA (0.218mL, 2.85mmol) 处理,并且在室温下搅拌 45 分钟。然后将反应用 DCM (10mL) 稀释,并且旋摇下滴加 10M NaOH (0.285mL, 2.85mmol) 来中和(水层 pH>10)。水层用 DCM (1 × 4mL) 萃取,并且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且浓缩,获得 71.4mg 粗制标题化合物。23.3mg 该化合物经由 C18 HPLC 纯化(20% 至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA),冻干后获得白色粉末状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.64 (br. s., 1H), 8.23 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 3H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 3.34 - 3.50 (m, 2H), 2.98 - 3.22 (m, 3H), 1.92 (d, $J = 11.62\text{Hz}$, 1H), 1.71 - 1.87 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 14.65\text{Hz}$, 1H); MS m/e 531.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0394] 实例 168:(1- 乙基哌啶 -4- 基) (苯基) (3- 苯基 -2, 4- 双 (三氟甲基) 喹啉 -6- 基) 甲醇·TFA



在室温下将苯基 (3- 苯基 -2, 4- 双 (三氟甲基) 喹啉 -6- 基) (哌啶 -4- 基) 甲醇 (24.3mg, 0.0458mmol, 实例 167 游离碱) 的 DCM (0.5mL) 和 HOAc (5.2uL, 0.092mmol) 溶液用乙醛(0.010mL, 0.18mmol)处理,然后用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 处理,并且在室温下搅拌 40 分钟。然后将反应用 2M K_2CO_3 (2mL) 分配,并且将水层用 DCM (1 × 5mL) 萃取。将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化(20% 至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA),冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.63 (br. s., 1H), 8.24 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 8.03 - 8.10 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 2H), 7.41 - 7.53 (m, 3H), 7.37 (t, $J = 7.83\text{Hz}$, 2H), 7.28 - 7.34 (m, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.93 - 3.20 (m, 5H), 1.79 - 2.02 (m, 3H), 1.59 (d, $J = 15.16\text{Hz}$, 1H), 1.32 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 3H); MS m/e 559.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0395] 实例 169a:1-(4-(羟基 (苯基) (3- 苯基 -2, 4- 双 (三氟甲基) 喹啉 -6- 基) 甲基) 哌啶 -1- 基) 乙酮



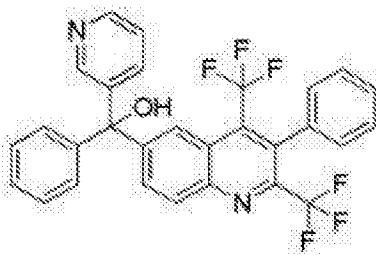
在氩气下,在3分钟期间内,经由注射器滴加 $i\text{PrMgCl}$ (0.784mL, 2.06M 的 THF 溶液, 1.61mmol), 处理 $\sim 70^\circ\text{C}$ 的 6-碘-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉(754mg, 1.61mmol, 中间体 8, 步骤 d) 的 THF (1.4mL) 溶液, 获得浅琥珀色溶液。9 分钟后, 将不透明黄色浆液从冷浴中取出, 并且在环境条件下搅拌 4 分钟。将 1-(4-苯甲酰基哌啶-1-基)乙酮(442mg, 1.91mmol, 中间体 27) 的 THF (0.3mL) 溶液在 ~ 15 秒内快速滴加到草绿色浆液中, 并且将均匀的褐色溶液在室温下搅拌过夜。然后用 5M NH_4Cl (1mL) 将浅琥珀色溶液淬灭, 并且用 2-甲氧基-2-甲基丙烷($1 \times 10\text{mL}$, $1 \times 2\text{mL}$) 萃取, 并且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩。将残余物快速层析, 使用 50% 丙酮/庚烷(恒溶剂洗脱), 并且将不纯的级分再快速层析, 使用 90% EtOAc/庚烷(恒溶剂洗脱), 以获得灰白色泡沫状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 10.11\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J = 5.56, 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.94 (t, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H), 7.54 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 7.33 - 7.41 (m, 2H), 7.28 (br. s., 3H), 4.71 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H), 3.86 (br. s., 1H), 3.00 - 3.21 (m, 1H), 2.74 - 2.89 (m, 1H), 2.52 - 2.69 (m, 1H), 2.44 - 2.52 (m, 1H; D₂O-exch), 2.05 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 3H), 1.69 - 1.84 (m, 1H), 1.31 - 1.55 (m, 3H); MS m/e 573.0 [M+H]⁺。

[0396] 实例 169a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak AD, 90% 庚烷/10% EtOH), 获得 2 种对映体(洗脱顺序: 首先实例 169b, 其次实例 169c), 其各自用二氧化硅滤塞进一步纯化(DCM \rightarrow CH_3CN , 以移除非易失性脂肪化物), 在冻干后获得实例 169b 和 169c。

[0397] 实例 169b: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 10.10\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J = 5.31, 8.84\text{Hz}$, 1H), 7.89 - 7.98 (m, 1H), 7.54 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 2H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 7.37 (td, $J = 4.29, 7.71\text{Hz}$, 2H), 7.28 (br. s., 3H), 4.72 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 1H), 3.78 - 3.93 (m, 1H), 3.01 - 3.20 (m, 1H), 2.81 (tt, $J = 3.16, 11.75\text{Hz}$, 1H), 2.50 - 2.68 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 2.53\text{Hz}$, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.70 - 1.82 (m, 1H), 1.29 - 1.54 (m, 3H); MS m/e 573.3 [M+H]⁺。

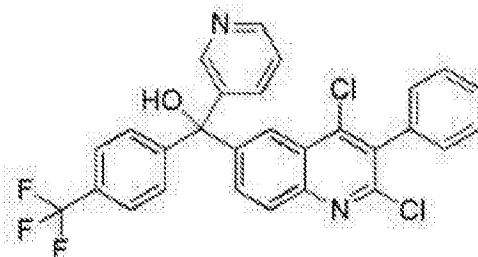
[0398] 实例 169c: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 9.60\text{Hz}$, 1H), 8.24 (dd, $J = 5.05, 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.88 - 7.99 (m, 1H), 7.54 (t, $J = 7.33\text{Hz}$, 2H), 7.41 - 7.50 (m, 3H), 7.37 (td, $J = 4.29, 7.71\text{Hz}$, 2H), 7.28 (br. s., 3H), 4.74 (d, $J = 12.63\text{Hz}$, 1H), 3.83 (d, $J = 15.16\text{Hz}$, 1H), 3.01 - 3.22 (m, 1H), 2.81 (tt, $J = 3.35, 11.81\text{Hz}$, 1H), 2.56 - 2.70 (m, 1H), 2.35 (d, $J = 3.03\text{Hz}$, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.76 (br. s., 1H), 1.28 - 1.53 (m, 3H); MS m/e 573.2 [M+H]⁺。

[0399] 实例 170: 苯基(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)(吡啶-3-基)



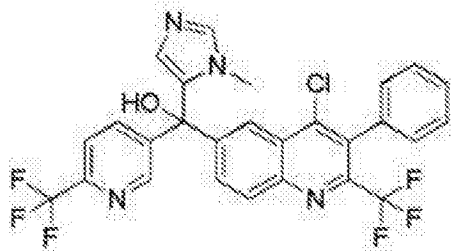
甲醇在氩气下,在1分钟期间内,经由注射器滴加 $n\text{-BuLi}$ (0.12mL, 1.59M, 0.191mmol), 处理 $\sim -70^\circ\text{C}$ 的 6-溴-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉(66.8mg, 0.159mmol, 中间体 8, 步骤 c) 的 THF (0.9mL) 溶液。搅拌小于 1 分钟后, 在 2 分钟内用苯基(吡啶-3-基)甲酮(32.0mg, 0.175mmol, Aldrich) 的 THF (0.6mL) 溶液处理深色均匀溶液, 并且将所得深琥珀色溶液在 $\sim -70^\circ\text{C}$ 下搅拌, 同时使冷浴在 4 小时内失效。然后将琥珀色溶液用 5M NH_4Cl (2mL) 和 EtOAc (5mL) 分配, 并且将有机层干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩。残余物经由 C18 HPLC 纯化 (20% 至 100% CH_3CN 全程具有 0.1% TFA), 冻干后获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 5.38\text{Hz}$, 1H), 8.47 (d, $J = 8.07\text{Hz}$, 1H), 8.27 - 8.39 (m, 2H), 7.92 - 8.05 (m, 2H), 7.26 - 7.54 (m, 10H); MS m/e 568.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0400] 实例 171 : (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(吡啶-3-基)(4-(三氟甲基)苯基)甲醇·TFA



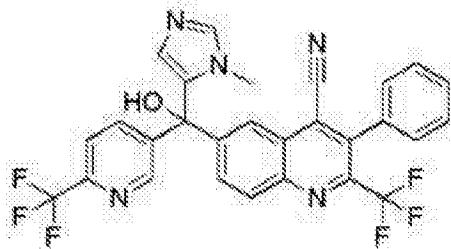
将 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉(0.051g, 0.144mmol, 中间体 1, 步骤 c) 和可商购获得的吡啶-3-基(4-(三氟甲基)苯基)甲酮(Rieke) (0.036g, 0.144mmol) 的混合物的 THF (5mL) 溶液在 -78°C 下搅拌。滴加叔丁基锂 [1.6M 的庚烷溶液] (0.181mL)。20 分钟后, 将反应升至室温。加入水并且用乙酸乙酯萃取产物, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空蒸发。粗料经由反相 HPLC 纯化, 用梯度洗脱 ($\text{H}_2\text{O}/$ 乙腈 / 0.1% TFA), 获得标题化合物。 ^1H NMR, 400MHz (MeOH-d_4) δ : 8.78 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 8.64 - 8.74 (m, 1H), 8.24 - 8.33 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.78 - 7.83 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.30 - 7.37 (m, 2H); MS m/e 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0401] 实例 172 : (4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇·TFA



分别使用 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(中间体 15, 步骤 c) 和 6-溴-4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉(中间体 34, 步骤 b) 替代二(吡啶-3-基)甲酮和 6-溴-2,4-二氯-3-苯基喹啉, 根据实例 24 中所述方法, 制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOH-*d*₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 2.53$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.59$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J = 2.02, 8.08$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.46 - 7.57 (m, 3H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); MS *m/e* 563.1 [M+H]⁺。

[0402] 实例 173a: 6-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-4-甲腈·TFA



将包含 (4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇·TFA (101mg, 0.128mmol, 实例 172)、Pd₂dba₃ (12mg, 0.013mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(X-Phos, 6.3mg, 0.013mmol)、氰化锌(10mg, 0.085mmol) 和 锌纳米粉末(2.5mg, 0.038mmol) 的 N,N-二甲基乙酰胺(1mL) 溶液的压力管用氮气吹扫 5 分钟, 然后在 120°C 下加热 2.5 小时。使混合物冷却至室温, 并且过滤通过注射器过滤器。将滤液真空浓缩, 并且加入 EtOAc 和 NH₄OH (水溶液)。分离有机层, 并且用 EtOAc 萃取水层。将合并的有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤并且浓缩。残余物经由反相 HPLC 纯化(水/乙腈/0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOD-*d*₄) δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 2.02$ Hz, 1H), 8.38 - 8.47 (m, 2H), 8.14 (dd, $J = 2.27, 8.34$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 6.06$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.72 (s, 3H); MS *m/e* 554.1 [M+H]⁺。

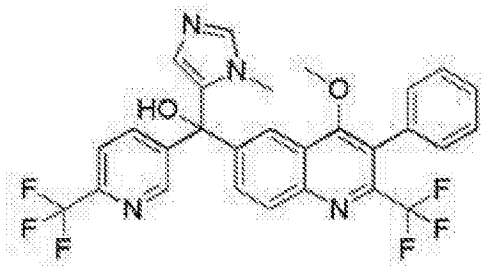
[0403] 通过在 NaHCO₃ (水溶液) 和 DCM 之间分配, 将实例 173a 中和。将有机层干燥, 过滤, 浓缩, 并且经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak AD, 80% 庚烷/20% EtOH), 获得两种纯对映体(洗脱顺序: 首先实例 173b, 其次实例 173c)。

[0404] 实例 173b: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 9.09$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 2.02, 9.09$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.08$ Hz, 1H), 7.50 - 7.62 (m, 3H), 7.34 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 6.28 (br.

s., 1H), 3.37 (s, 3H); MS m/e 554.2 [M+H]⁺。

[0405] 实例 173c: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.51 - 7.61 (m, 3H), 7.39 (t, *J* = 5.81Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.21 - 6.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H); MS m/e 554.2 [M+H]⁺。

[0406] 实例 174a: (4-甲氧基-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇·TFA



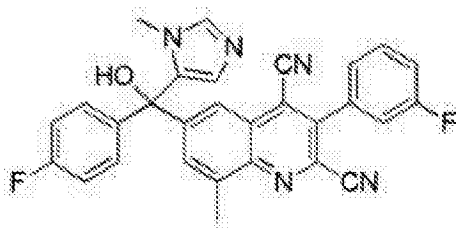
在密闭管中将 (4-氯-3-苯基-2-(三氟甲基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇·TFA (78mg, 0.099mmol, 实例 172) 和 0.5M NaOMe 的 MeOH 溶液 (0.46mL, 0.23mmol) 的混合物在 70°C 下加热 7 小时。加入更多的 0.5M NaOMe 的 MeOH 溶液 (0.33mL, 0.17mmol), 并且将混合物在相同温度下再加热一小时。蒸发溶剂并且加入 DMSO。过滤通过注射器过滤器后, 将滤液经由反相 HPLC 纯化 (水 / 乙腈 / 0.1% TFA), 获得白色固体状标题化合物。¹H NMR (400MHz, MeOD-d₄) δ 9.07 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.02Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.53Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.59Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 2.02, 8.08Hz, 1H), 7.84 - 7.95 (m, 2H), 7.46 - 7.56 (m, 3H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.55 (s, 3H); MS m/e 559.2 [M+H]⁺。

[0407] 通过在 NaHCO₃ (水溶液) 和 DCM 之间分配, 将实例 174a 中和。将有机层干燥, 过滤, 浓缩, 并且经由手性 HPLC 纯化 (Chiralpak AD, 80% 庚烷 / 20% EtOH), 获得两种纯对映体 (洗脱顺序: 首先实例 174b, 其次实例 174c)。

[0408] 实例 174b: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.14 - 8.28 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 7.58Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 4.04Hz, 3H), 6.31 (br. s., 1H), 3.48 (s, 3H), 3.36 (s, 3H); MS m/e 559.2 [M+H]⁺。

[0409] 实例 174c: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.15 - 8.28 (m, 2H), 7.93 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.09Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.08Hz, 1H), 7.41 - 7.53 (m, 3H), 7.32 - 7.40 (m, 3H), 6.30 - 6.45 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (s, 3H); MS m/e 559.2 [M+H]⁺。

[0410] 实例 175a: 3-(3-氟苯基)-6-((4-氟苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-8-甲基喹啉-2, 4-二甲腈



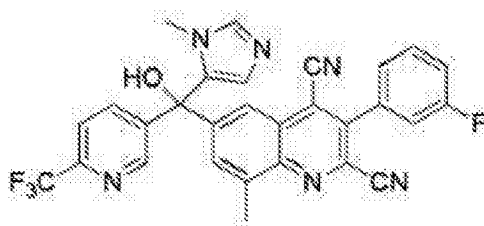
向圆底烧瓶中加入 (2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基咪啉-6-基)(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(646mg, 1.27mmol, 实例 190)、ZnCN₂ (193mg, 1.65mmol)、Pd₂dba₃ (116mg, 0.127mmol)、锌纳米粉末(16.6mg, 0.254mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(X-Phos, 62.3mg, 0.127mmol)。将烧瓶抽空并且用氩气再填充(三次循环)。然后加入二甲基乙酰胺(6.5mL, 氩气鼓泡通过 30 分钟来脱气),并且将混合物在 120℃下加热 1.5 小时。将混合物冷却至室温并且过滤通过 Celite[®],用 EtOAc 洗涤。滤液依序用 2M NH₄OH 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄)、过滤并且浓缩。LCMS 分析示出转化不完全,因此使粗产物在如上反应条件下再重新经历 2 小时,然后如上进行后处理。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶,10-40% CH₃CN 于 [2% 浓 NH₄OH 水溶液的 DCM 溶液中,移除水相],进行两次柱层析),以获得黄色泡沫状标题化合物。

[0411] 实例 175a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralcel OD, 80% 庚烷 /20% EtOH),获得 2 种对映体(洗脱顺序:首先实例 175b,其次实例 175c)。然后将对映体在滤塞硅胶柱上进一步纯化(0-5% MeOH-DCM)。

[0412] 实例 175b: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.29 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 - 7.67 (m, 1H), 7.30 - 7.45 (m, 6H), 7.04 - 7.12 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 4.47 (br. s., 1H), 3.42 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。MS *m/e* 492.1 [M+H]⁺。

[0413] 实例 175c: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.28 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 5.62, 7.95Hz, 1H), 7.29 - 7.46 (m, 6H), 7.01 - 7.15 (m, 2H), 6.40 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 4.69 (br. s., 1H), 3.41 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。MS *m/e* 492.1 [M+H]⁺。

[0414] 实例 176a :3-(3-氟苯基)-6-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-甲基咪啉-2,4-二甲腈



向圆底烧瓶中加入 (2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基咪啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(586mg, 1.04mmol, 实例 191)、ZnCN₂(306mg, 2.61mmol)、Pd₂dba₃ (143mg, 0.157mmol)、锌纳米粉末(20.5mg, 0.313mmol)和二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯基]-2-基)膦(X-Phos, 102.6mg, 0.209mmol)。将烧瓶抽空并且用氩气再填充(三次循环)。然后加入二甲基乙酰胺(5.4mL, 氩气鼓泡通过 30 分钟来脱气),并且将混合物在 120℃下加热 4.5 小时。将混合物冷却至室温并且过滤通过 Celite[®],

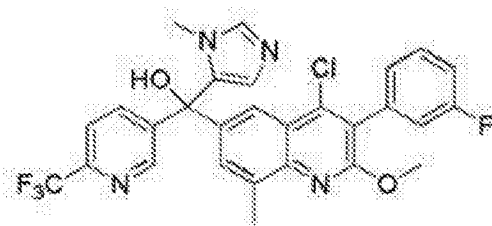
用 EtOAc 洗涤。滤液依序用 2M NH_4OH 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 45-60% CH_3CN 于 [2% 浓 NH_4OH 水溶液的 DCM 溶液中, 移除水相]), 以获得黄色泡沫状标题化合物。

[0415] 实例 176a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralcel OD, 90% 庚烷 /10% EtOH, 全程 0.2% 异丙基胺), 获得 2 种对映体(洗脱顺序: 首先实例 176b, 其次实例 176c)。然后将对映体在滤塞硅胶柱上进一步纯化(0-5% MeOH-DCM)。

[0416] 实例 176b: ^1H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ 8.78 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.96, 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.58 - 7.75 (m, 3H), 7.29 - 7.44 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 0.98\text{Hz}$, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。MS m/e 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0417] 实例 176c: ^1H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ 8.78 (d, $J = 2.20\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 1.47\text{Hz}$, 1H), 7.96 (dd, $J = 1.96, 8.07\text{Hz}$, 1H), 7.59 - 7.74 (m, 3H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 6.29 (d, $J = 0.98\text{Hz}$, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.79 (s, 3H)。MS m/e 543.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0418] 实例 177a: (4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



在氩气和 -78°C 下, 在约 1 分钟内将 *n*-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 2.19mL, 3.50mmol) 加入到 6-溴-4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉 (1.40g, 3.68mmol, 中间体 52) 的 THF (5mL) 溶液中。1 分钟后, 在氩气下经由管道加入 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮 (939mg, 3.68mmol, 中间体 15, 步骤 c) 的 5mL THF 溶液。将所得混合物在 -78°C 搅拌 10 分钟, 然后转移至冰水浴中, 并且搅拌 30 分钟。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应, 用水稀释, 并且用 EtOAc (3X) 萃取。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 45-60% CH_3CN 于 [2% 浓 NH_4OH 水溶液的 DCM 溶液中, 移除水相]), 以获得白色泡沫状标题化合物。

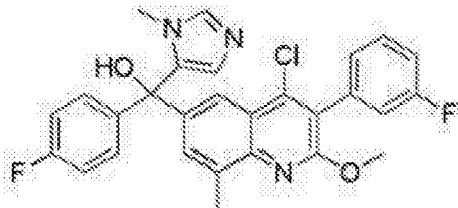
[0419] 实例 177a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralcel OD, 90% 庚烷 /10% EtOH, 全程 0.2% 异丙基胺), 获得 2 种对映体(洗脱顺序: 首先实例 177b, 其次实例 177c)。然后将对映体在滤塞硅胶柱上进一步纯化(0-5% MeOH-DCM)。

[0420] 实例 177b: ^1H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ 8.83 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 1.71\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.96, 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (dt, $J = 1.96, 9.54\text{Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 0.98\text{Hz}$, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。MS m/e 557.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0421] 实例 177c: ^1H NMR (400MHz, 氯仿 -d) δ 8.83 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J = 1.96\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J = 1.96, 8.07\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.07\text{Hz}$, 1H), 7.39 - 7.51 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 2H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 1.22\text{Hz}$, 1H),

5.11 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。MS m/e 557.2 $[M+H]^+$ 。

[0422] 实例 178a : (4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



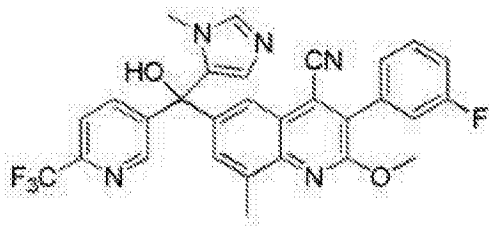
使用 (4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(中间体 49, 步骤 b) 替代 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮, 采用实例 177a 所述方法, 不同的是需要多达两倍的 THF (10mL) 溶解起始的酮。

[0423] 实例 178a 经由手性 HPLC 纯化 (Chiralpak AD, 80% CO_2 /20% *i*PrOH + 0.2% 异丙基胺), 获得 2 种对映体 (洗脱顺序: 首先实例 178b, 其次实例 178c)。然后将对映体经由反相 HPLC 纯化 (40-100% CH_3CN-H_2O , 0.2% 碳酸氢铵)。

[0424] 实例 178b: 1H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (d, $J = 1.96Hz$, 1H), 7.48 (d, $J = 1.22Hz$, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.32 - 7.39 (m, 2H), 7.10 - 7.18 (m, 2H), 7.01 - 7.10 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。MS m/e 506.1 $[M+H]^+$ 。

[0425] 实例 178c: 1H NMR (400MHz, 氯仿-*d*) δ 7.99 (d, $J = 1.96Hz$, 1H), 7.41 - 7.51 (m, 3H), 7.33 - 7.40 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 2H), 7.00 - 7.10 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.69 (s, 3H)。MS m/e 506.1 $[M+H]^+$ 。

[0426] 实例 179a : 3-(3-氟苯基)-6-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-4-甲腈



向圆底烧瓶中加入 (4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇 (701mg, 1.26mmol, 实例 177a)、 $ZnCN_2$ (266mg, 2.27mmol)、 Pd_2dba_3 (173mg, 0.189mmol)、锌纳米粉末 (25mg, 0.378mmol) 和二环己基 (2', 4', 6'-三异丙基-[1, 1'-联苯基]-2-基)膦 (X-Phos, 124mg, 0.252mmol)。将烧瓶抽空并且用氩气再填充 (三次循环)。然后加入二甲基乙酰胺 (6.5mL, 氩气鼓泡通过 30 分钟来脱气), 并且将混合物在 $120^\circ C$ 下加热 4 小时。将混合物冷却至室温并且过滤通过 Celite[®], 用 EtOAc 洗涤。滤液依序用 2M NH_4OH 水溶液、水和饱和 NaCl 水溶液洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化 (硅胶, 45-60% CH_3CN 于 [2% 浓 NH_4OH 水溶液的 DCM 溶液中, 移除水相]), 以获得黄色泡沫状标题化合物。

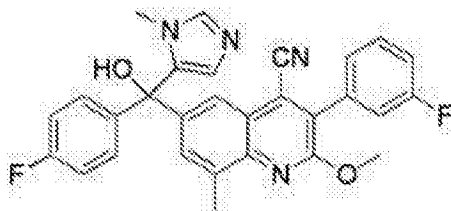
[0427] 实例 179a 经由手性 HPLC 纯化 (Chiralpak IC, 80% CO_2 /20% *i*PrOH + 0.2% 异丙基

胺),获得 2 种对映体(洗脱顺序:首先实例 179b,其次实例 179c)。然后将对映体经由反相 HPLC 纯化(35-100% CH₃CN-H₂O, 0.25% 碳酸氢铵)。为将对映体转变成它们的琥珀酸盐,将它们溶于 EtOH 中,加入 1.05 当量琥珀酸的 EtOH 溶液,并且将混合物浓缩。

[0428] 实例 179b·琥珀酸: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (br. s., 2H), 8.79 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 7.95 - 8.03 (m, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 6.11, 7.95Hz, 1H), 7.42 - 7.55 (m, 3H), 7.38 (td, *J* = 2.32, 8.86Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (s, 4H)。MS m/e 548.3 [M+H]⁺。

[0429] 实例 179c·琥珀酸: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.23 (br. s., 2H), 8.79 (s, 1H), 7.95 - 8.02 (m, 1H), 7.89 - 7.95 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 - 7.65 (m, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.58Hz, 1H), 7.38 (td, *J* = 2.57, 8.62Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.41 (s, 4H)。MS m/e 548.3 [M+H]⁺。

[0430] 实例 180a :3-(3-氟苯基)-6-((4-氟苯基)(羟基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-4-甲腈



使用(4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(实例 178a)替代(4-氯-3-(3-氟苯基)-2-甲氧基-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇,采用实例 179a 所述方法,制备标题化合物。

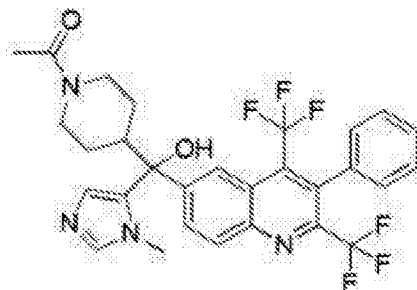
[0431] 实例 180a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak IC, 75% CO₂/25% *i*PrOH + 0.2% 异丙基胺),获得 2 种对映体(洗脱顺序:首先实例 180b,其次实例 180c)。然后将对映体经由反相 HPLC 纯化(35-100% CH₃CN-H₂O, 0.25% 碳酸氢铵)。为将对映体转变成它们的琥珀酸盐,将它们溶于 EtOH 中,加入 1.05 当量琥珀酸的 EtOH 溶液,并且将混合物浓缩。

[0432] 实例 180b·琥珀酸: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.21 (br. s., 2H), 7.80 (d, *J* = 1.47Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 6.11, 8.07Hz, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.07Hz, 1H), 7.29 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 8.93Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 4H)。MS m/e 497.2 [M+H]⁺。

[0433] 实例 180c·琥珀酸: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.20 (br. s., 2H), 7.80 (d, *J* = 1.71Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (td, *J* = 6.11, 7.95Hz, 1H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.83Hz, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 3H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 0.98Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.42 (s, 4H)。MS m/e 497.2 [M+H]⁺。

[0434] 实例 181a :1-(4-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲

基) 喹啉-6-基) 甲基) 哌啶-1-基) 乙酮



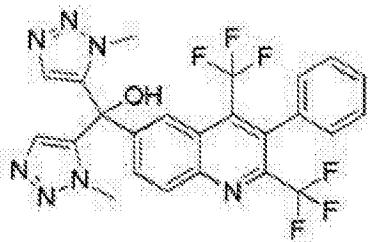
在氩气下, 在 30 秒期间内, 经由注射器滴加 $i\text{PrMgCl}$ (2.06M 的 THF 溶液, 0.156mL, 0.322mmol), 处理 $\sim -70^\circ\text{C}$ 的 6-碘-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉(150mg, 0.322mmol; 中间体 8, 步骤 d) 的 THF (0.322mL) 溶液, 获得浅琥珀色溶液, 其在 2 分钟内变成黄色不透明浆液。又 8 分钟后, 将反应从冷浴中取出, 并且在室温水浴中搅拌 10 分钟, 此时将固体 1-(4-(1-甲基-1H-咪唑-5-羰基)哌啶-1-基)乙酮(90.9mg, 0.386mmol; 中间体 53, 步骤 c) 一次性加入, 并且将反应快速抽空并且用氩气吹扫, 进行四次。5 分钟后, 加入另外的 THF (2.6mL) 以有助于酮溶解, 并且反应在 30 分钟内变成易于搅拌的不透明棕褐色浆液。110 分钟后, 用 D2O (0.2mL) 将反应淬灭, 并且用 5M NH_4Cl (1mL) 和庚烷(1mL) 分配, 并且将有机层干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并且浓缩。残余物快速层析, 使用 DCM 至 9:1 DCM/MeOH 梯度, 获得白色粉末状标题化合物。

[0435] 实例 181a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak OD, 100% EtOH), 获得 2 种对映体(洗脱顺序: 首先实例 181b, 其次实例 181c)。为将对映体转变成它们的琥珀酸盐, 将它们溶于 CH_3CN 中, 用 1.0 当量的 0.1M 琥珀酸的 95:5 体积/体积 CH_3CN /水溶液处理, 获得均匀的溶液, 冷冻(按需要加入水, 以确保完全冷冻) 并且冻干。

[0436] 实例 181b•琥珀酸: ^1H NMR (400MHz, MeOH), (两种构象异构体) δ 8.50 (m, 1H), 8.27(d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.62(s, 1H), 7.42 - 7.53(m, 3H), 7.39(s, 1H), 7.34(d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 4.64(d, $J = 13.64\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 4.44(d, $J = 12.63\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 4.03(d, $J = 13.3\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 3.83(d, $J = 13.3\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 3.36(s, $\sim 1.5\text{H}$), 3.35(s, $\sim 1.5\text{H}$), 3.29(m, $\sim 0.5\text{H}$; 被 CD30D 部分覆盖), 3.05(td, $J = 2.53, 13.14\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 2.63 - 2.84(m, $\sim 1.5\text{H}$), 2.56(s, 4H), 2.54(m, $\sim 0.5\text{H}$, 被琥珀酸部分覆盖), 2.29(m, 1H), 2.07(s, $\sim 1.5\text{H}$), 2.02(s, $\sim 1.5\text{H}$), 1.06 - 1.57(m, 3H)。MS m/e 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

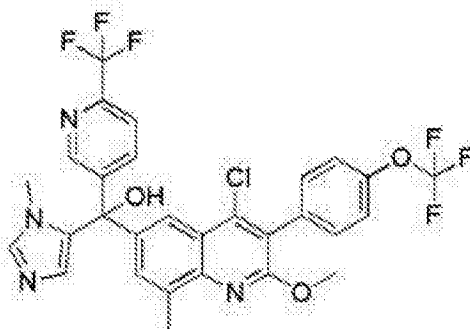
[0437] 实例 181c•琥珀酸: ^1H NMR (400MHz, MeOH), (两种构象异构体) δ 8.50 (m, 1H), 8.27(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.82(d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 7.62(s, 1H), 7.41 - 7.54(m, 3H), 7.38(s, 1H), 7.33(d, $J = 6.57\text{Hz}$, 2H), 4.64(d, $J = 13.14\text{Hz}$, 1H), 4.44(d, $J = 13.64\text{Hz}$, 1H), 4.03(d, $J = 13.3\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 3.83(d, $J = 13.3\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 3.36(s, $\sim 1.5\text{H}$), 3.35(s, $\sim 1.5\text{H}$), 3.28(m, $\sim 0.5\text{H}$; 被 CD30D 部分覆盖), 3.05(td, $J = 2.53, 13.14\text{Hz}$, $\sim 0.5\text{H}$), 2.63 - 2.84(m, $\sim 1.5\text{H}$), 2.56(s, 4H), 2.53(m, $\sim 0.5\text{H}$, 被琥珀酸部分覆盖), 2.29(m, 1H), 2.07(s, $\sim 1.5\text{H}$), 2.02(s, $\sim 1.5\text{H}$), 1.06-1.57(m, 3H)。MS m/e 577.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0438] 实例 182: 双(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)甲醇



在氩气下,在 30 秒期间内,经由注射器滴加 $i\text{PrMgCl}$ (2.06M 的 THF 溶液,0.158mL,0.326mmol),处理 -70°C 的 6-碘-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉(152mg,0.326mmol; 中间体 8,步骤 d)的 THF(0.322mL)溶液,获得琥珀色溶液,其在 2 分钟内变成黄色不透明浆液。又 21 分钟后,将深黄色不透明浆液从冷浴中取出,并且在 45 秒内立即滴加预形成的双(1-甲基-1*H*-1,2,3-三唑-5-基)甲酮(74.2mg,0.386mmol; 中间体 57)的 THF (2.6mL)溶液来快速处理。将反应在室温下搅拌 3 小时,然后用 5M NH_4Cl (1mL)淬灭。水层用 MTBE (1 \times 3mL)萃取,并且将合并的有机层干燥(Na_2SO_4),过滤,并且浓缩。将残余物干燥快速层析,使用庚烷至 80% EtOAc/庚烷梯度,获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 9.09\text{Hz}$, 1H), 7.40 - 7.56 (m, 5H), 7.29 (s, 2H), 3.87 (s, 6H)。MS m/e 534.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0439] 实例 183a : (4-氯-2-甲氧基-8-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇·TFA



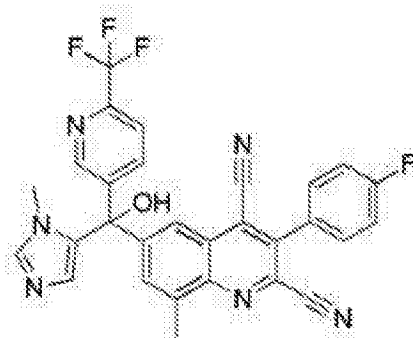
在 2 分钟期间内将正丁基锂(2.0mL, 3.202mmol)加入到 -78°C 的 6-溴-4-氯-2-甲氧基-8-甲基-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)喹啉(1.1g, 2.463mmol, 中间体 58, 步骤 d)和(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(0.691g, 2.709mmol, 中间体 15, 步骤 c)的混合物的无水 THF (25mL)溶液中。加料完成后,在 -78°C 下持续搅拌 10 分钟,然后将反应升至 0°C 并且搅拌 1 小时。加入饱和 NH_4Cl 并且使反应混合物缓慢升至室温。加入水并且分层。水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,真空蒸发并且层析(DCM/10% MeOH 的 EtOAc 溶液),获得产物。采用反相 HPLC 进一步纯化,获得标题化合物的 TFA 盐。MS (ESI) 623.1

实例 183a 经由手性 HPLC 纯化(Diacel OD 柱,洗脱液 A: 2% 异丙基胺的 2-丙醇溶液/洗脱液 B: 乙腈, 80mL/min, 240nm 波长),获得两种纯对映体(洗脱顺序: 首先实例 183b, 其次实例 183c)。

[0440] 实例 183b: ^1H NMR(氯仿- d) δ : 8.83 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27 - 7.54 (m, 6H), 6.46 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。C₂₉H₂₁ClF₆N₄O₃ 质量计算值 622.95; m/z 实验值 623.2。

[0441] 实例 183c: ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.82 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 - 7.44 (m, 5H), 6.42 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。C₂₉H₂₁ClF₆N₄O₃ 质量计算值 622.95; m/z 实验值 623.2。

[0442] 实例 184a: 3-(4-氟苯基)-6-(羟基(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基)-8-甲基喹啉-2,4-二甲腈



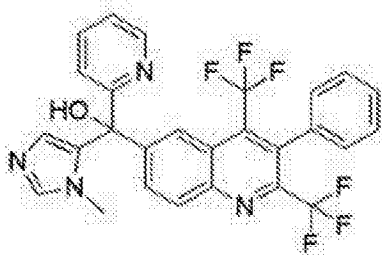
在微波管中将氰化锌(172mg, 1.463mmol)、Zn 纳米粉末(4.6mg, 0.070mmol)、Pd₂(dba)₃ (137mg, 0.15mmol)和 X-Phos (57mg, 0.12mmol)混合, 密封, 抽空并且用氮气填充(3x)。然后将(2,4-二氯-3-(4-氟苯基)-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(259mg, 0.461mmol, 实例 192)的无水 DMA 溶液加入到管中, 并且再次将所得混合物抽空并且用氮气填充(3x)。然后将管在 120°C 油浴中放置 2.5 小时, 冷却至室温过夜, 用 EtOAc 稀释, 搅拌 20 分钟, 然后过滤通过 Celite® 滤塞。粗产物混合物用饱和 NH₄Cl 稀释, 并且分层。将 EtOAc 萃取物在 Na₂SO₄ 上干燥, 过滤, 真空蒸发并且层析(DCM/10% MeOH, 梯度)。产物经由反相 HPLC 进一步纯化, 获得白色固体状标题化合物。MS (ESI) 614.2

实例 184a 经由手性 HPLC 纯化(Chiralpak OD-H 柱, 洗脱液 80:20 庚烷/EtOH, 80mL/min, 263nm 波长), 获得两种纯对映体(洗脱顺序: 首先实例 184b, 其次实例 184c)。

[0443] 实例 184b: ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.79 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 - 8.04 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.55 - 7.67 (m, 3H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.59 (br. s., 1H), 3.40 (s, 3H), 2.80 (s, 3H) C₂₉H₁₈F₄N₆O 质量计算值 542.49; m/z 实验值 543.1。

[0444] 实例 184c: ^1H NMR (氯仿-d) δ : 8.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.53 - 7.67 (m, 3H), 7.30 - 7.43 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.46 (br. s., 1H), 3.40 (s, 3H), 2.80 (s, 3H) mass calc'd for C₂₉H₁₈F₄N₆O 质量计算值 542.49; m/z 实验值 543.1。

[0445] 实例 185a: (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉-6-基)(吡啶-2-基)甲醇



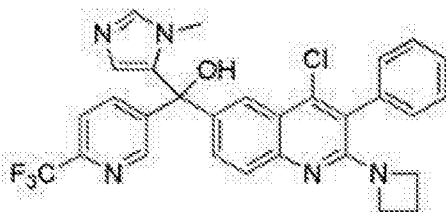
将 *n*-BuLi 溶液 (2.5M 的己烷溶液, 0.10mL, 0.25mmol) 经由注射器滴加到干冰 - 丙酮浴内的 6-碘-3-苯基-2,4-双(三氟甲基)喹啉 (122mg, 0.261mmol, 中间体 8, 步骤 d) 的无水 THF (4.5mL) 溶液中。2 分钟后, 滴加 (1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)(吡啶-2-基) 甲醇 (0.0540g, 0.288mmol, 中间体 11, 步骤 b) 的无水 THF (0.25mL) 溶液。将反应混合物在干冰 - 丙酮浴中搅拌 5 分钟, 然后将反应烧瓶放置于冰 - 水浴中。5 分钟后, 将混合物升至室温, 并且用甲醇和水淬灭反应。混合物在水与乙酸乙酯之间分配。分离出的水相进一步用乙酸乙酯萃取。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。粗产物经由反相层析纯化 (乙腈 w/0.05% TFA 的水溶液)。使用饱和碳酸氢钠形成游离碱产物, 其用 DCM 萃取并且浓缩, 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.9, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (td, $J = 7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.44 (s, 3H)。MS m/e 529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0446] 实例 185a 经由手性 HPLC 纯化 (ChiralPak OD, 80:20 庚烷 / 乙醇), 获得两种纯对映体, 实例 185b 和实例 185c (洗脱顺序: 首先实例 185b, 其次实例 185c)。

[0447] 实例 185b: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.46 (dd, $J = 14.7, 7.3\text{Hz}$, 3H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.33 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 6.57 (s, 1H), 3.47 (s, 3H)。MS m/e 529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0448] 实例 185c: ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.60 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 3H), 7.39 (dd, $J = 6.9, 5.1\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.47 (s, 3H)。MS m/e 529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0449] 实例 186a: (2-吡啶-1-基-4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)[6-(三氟甲基)吡啶-3-基] 甲醇



向 5mL 密闭管中加入 (2,4-二氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)[6-(三氟甲基)吡啶-3-基] 甲醇 (200mg, 0.38mmol, 1 当量, 实例 109)、吡啶 (108mg, 1.89mmol, 5 当量) 和二甲基甲酰胺 (2mL)。将反应容器密封并且在 100°C 油浴中加热。两天后, 将容器冷却, 并且将内容物转移到分液漏斗中, 用乙酸乙酯稀释。有机相用饱和氯化

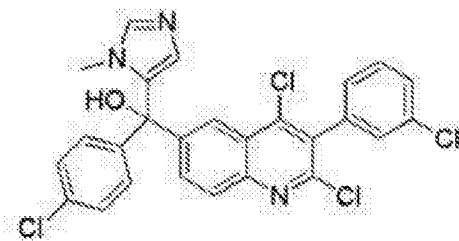
铵水溶液和去离子水萃取。将有机相分离,在硫酸镁上干燥,过滤并且减压蒸发至干。粗料经由反相层析纯化,使用具有氢氧化铵水溶液的乙腈作为洗脱液,获得外消旋的(2-吡啶-1-基-4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇。MS (ESI): $C_{29}H_{23}ClF_3N_5O$ 质量计算值 549.15 ; m/z 实验值 550.3 [M+H]⁺。¹H NMR (600MHz, MeOD) δ 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 2H)。

[0450] 外消旋的(2-吡啶-1-基-4-氯-3-苯基喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]甲醇在手性 OD 柱(20um, Diacel)上,使用甲醇纯化,获得两种对映体(洗脱顺序:首先实例 186b,其次实例 186c)。

[0451] 实例 186b: MS(ESI): $C_{29}H_{23}ClF_3N_5O$ 质量计算值 549.15 ; m/z 实验值 550.3 [M+H]⁺。¹H NMR (600MHz, MeOD) δ 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)。

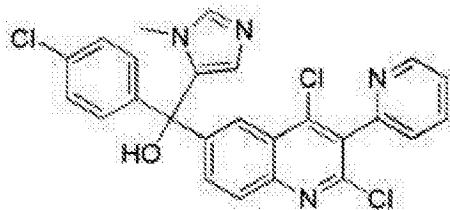
[0452] 实例 186c: MS(ESI): $C_{29}H_{23}ClF_3N_5O$ 质量计算值 549.15 ; m/z 实验值 550.3 [M+H]⁺。¹H NMR (600MHz, MeOD) δ 8.76 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 5.8, 1.9$ Hz, 2H), 6.33 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 2.09 - 2.00 (m, 2H)。

[0453] 实例 187:(4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(3-氯苯基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



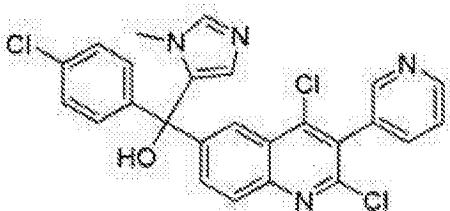
-70 °C 和氮气下将 *n*-BuLi 溶液(1.6M 的己烷溶液, 2.41mL, 3.9mmol) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-(3-氯苯基)喹啉(1.0g, 2.6mmol, 中间体 60, 步骤 c)的 THF(10mL)溶液中。将混合物在 -70 °C 下搅拌 45 分钟,然后加入 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇(0.85g, 3.9mmol, 中间体 18, 步骤 b)。将混合物在 -70 °C 下搅拌 1 小时,然后达到 -50 °C,并且通过加入水淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取。将有机相干燥(Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, DCM/MeOH/ NH_4OH , 97/3/0.1),以获得标题化合物。MS m/e 530.2 [M+H]⁺。

[0454] 实例 188:(4-氯苯基)[2,4-二氯-3-(吡啶-2-基)喹啉-6-基](1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲醇



氮气下向 100mL 圆底烧瓶中加入 6-溴-2,4-二氯-3-(吡啶-2-基)喹啉(380mg, 1.07mmol, 1.20 当量, 中间体 61, 步骤 c) 的四氢呋喃(10mL) 溶液。其后在 -78°C 下滴加 *n*-BuLi(3M 的己烷溶液, 0.43mL, 1.28mmol, 1.40 当量), 并且搅拌。在 30 分钟内, 滴加 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(199mg, 0.90mmol, 1.00 当量, 中间体 18, 步骤 b) 的四氢呋喃(10mL) 溶液。将所得溶液升至室温, 并且再搅拌 2 小时。然后用 10mL NH_4Cl 将反应淬灭, 然后真空浓缩。粗产物(200mg) 经由制备 HPLC 纯化(45-65% MeOH 的水溶液, 0.05% TFA), 获得白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (300MHz, 氯仿-*d* + D_2O , 旋转异构体混合物, 比率 1.0:1, 单一旋转异构体峰在分开的情况下以 * 标记) δ 8.75 (br. s., 2H), 8.50 (br. s., 2H), 8.33 - 8.44 (m, 1H)*, 8.18 - 8.33 (m, 1H)*, 8.03 - 8.15 (m, 2H), 7.90 - 8.02 (m, 2H), 7.70 - 7.86 (m, 2H), 7.44 - 7.59 (m, 4H), 7.31 - 7.44 (m, 6H), 6.58 - 6.79 (m, 2H), 3.59 (br. s., 6H); MS *m/e* 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

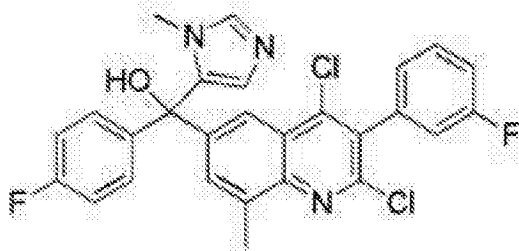
[0455] 实例 189: (4-氯苯基)(2,4-二氯-3-(吡啶-3-基)喹啉-6-基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



氮气下向 100mL 圆底烧瓶中加入 6-溴-2,4-二氯-3-(吡啶-3-基)喹啉(160mg, 0.45mmol, 1.00 当量, 中间体 51, 步骤 c) 的四氢呋喃(10mL) 溶液。其后在 -78°C 下滴加 *t*-BuLi(0.85mL, 3.00 当量, 1.6M 的己烷溶液), 并且搅拌。在 30 分钟内, 滴加 (4-氯苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲酮(121mg, 0.55mmol, 1.20 当量, 中间体 18, 步骤 b) 的四氢呋喃(10mL) 溶液。将所得溶液在又 30 分钟内升至 -40°C , 然后在室温下搅拌过夜。然后用 10mL NH_4Cl 将反应淬灭, 并且用 $3 \times 10\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。合并的有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤, 并且真空浓缩。粗产物(400mg) 经由制备 HPLC 纯化(22-44% 乙腈的水溶液, 0.05% TFA), 获得灰白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, MeOD, 旋转异构体混合物, 比率 1:0.8, 次要旋转异构体以 * 标记) δ 9.03 (s, 2H), 8.73 - 8.82 (m, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.59 - 8.67 (m, 1H)*, 8.31 - 8.44 (m, 2H), 8.04 - 8.17 (m, 4H), 7.89 - 8.02 (m, 2H), 7.69 - 7.83 (m, 2H), 7.37 - 7.58 (m, 8H), 6.95 - 7.04 (m, 2H), 3.75 (s, 3H)*, 3.73 (s, 3H); MS *m/e* 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0456] 实例 190

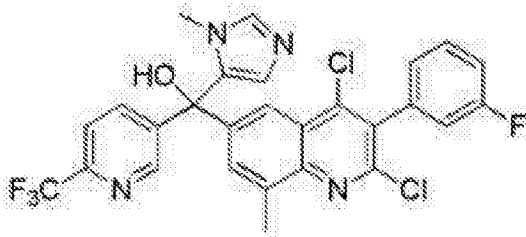
(2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基喹啉-6-基)(4-氟苯基)(1-甲基-1*H*-咪唑-5-基)甲醇



向圆底烧瓶中加入 6-溴-2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基喹啉(1.00g, 2.60mmol, 中间体 50, 步骤 c) 和 (4-氟苯基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲酮(583mg, 2.86mmol, 中间体 49, 步骤 b), 并且抽空并且用氩气回填(三次)。加入 THF (20mL), 并且将溶液在干冰丙酮浴中冷却 2 分钟。此时混合物开始变浑浊, 并且在约 1 分钟内加入 n-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 2.11mL, 3.38mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 然后在冰水浴中搅拌 1 小时。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应, 用水稀释, 并且用 EtOAc (3X) 萃取。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 30-60% 丙酮-DCM), 以获得稍不纯的灰白色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.09 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.55 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 3H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 7.01 - 7.12 (m, 4H), 6.40 (s, 1H), 4.00 (br. s., 1H), 3.40 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。MS m/e 510.1 [M+H]⁺。

[0457] 实例 191

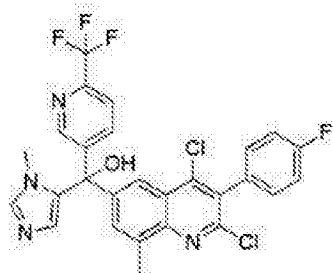
(2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



在氩气和 -78°C 下, 在约 1 分钟内将 n-BuLi (1.6M 的己烷溶液, 1.91mL, 3.05mmol) 加入到 6-溴-2,4-二氯-3-(3-氟苯基)-8-甲基喹啉(1.23g, 3.20mmol, 中间体 50, 步骤 c) 的 THF (10mL) 溶液中。1 分钟后, 在氩气下经由管道加入 (1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(817mg, 3.20mmol, 中间体 15, 步骤 c) 的 10mL THF 溶液。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 10 分钟, 然后转移至冰水浴中, 并且搅拌 1 小时。通过加入饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应, 用水稀释, 并且用 EtOAc (3X) 萃取。将有机相干燥 (Na_2SO_4)、过滤并且浓缩。残余物经由快速柱层析纯化(硅胶, 45-60% CH_3CN 于 [2% 浓 NH_4OH 水溶液的 DCM 溶液中, 移除水相]), 以获得乳脂有色固体状标题化合物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (s, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.83, 7.46\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J = 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 7.44 - 7.53 (m, 1H), 7.20 (td, $J = 2.20, 8.31\text{Hz}$, 1H), 7.09 (t, $J = 6.60\text{Hz}$, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.29 (d, $J = 0.98\text{Hz}$, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 3.37 (s, 3H), 2.74 (s, 3H)。MS m/e 561.2 [M+H]⁺。

[0458] 实例 192

(2,4-二氯-3-(4-氟苯基)-8-甲基喹啉-6-基)(1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇



在 2 分钟期间内将正丁基锂(0.78mL, 1.249mmol) 加入到 -78°C 的 6-溴-2,4-二氯-3-(4-氟苯基)-8-甲基喹啉(0.37g, 0.961mmol, 中间体 59, 步骤 c)和 (1-甲基-1H-咪唑-5-基)(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲酮(0.27g, 1.057mmol, 中间体 15, 步骤 c)的混合物的无水 THF (10mL) 溶液中。加料完成后, 在 -78°C 下持续搅拌 10 分钟, 然后将反应升至 0°C 并且搅拌 1 小时。加入饱和 NH_4Cl 并且使反应混合物缓慢升至室温。加入水并且分层。水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机萃取物在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 真空蒸发并且层析 (EtOAc/DCM 梯度), 获得标题化合物。 ^1H NMR (氯仿- d) δ : 8.84 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.14 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.92 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 3H), 7.16 - 7.25 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.75 (s, 3H); MS (ESI) 561.1。

[0459] 体外生物学数据

ThermoFluor[®]分析

ThermoFluor[®]是基于萤光的分析方法, 其通过测定配体对蛋白质热稳定性的效果来估计配体的结合亲和力(Pantoliano, M. W., Petrella, E. C., Kwasnoski, J. D., Lobanov, V. S., Myslik, J., GraF, E., Carver, T., Asel, E., Springer, B. A., Lane, P., 和 Salemme, F. R. (2001) "High-density miniaturized thermal shift assays as a general strategy for drug discovery.", *J Biomol Screen* 6, 429-40, 以及 Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R. 和 Todd, M. J. (2005) "Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor.", *Biochemistry* 44, 5258-66)。该方法适于多种体系, 并且通过定量平衡结合常数(K_D)而在理论阐释上是严密的。

[0460] 在其中随着温度稳步升高而监测蛋白质稳定性的 ThermoFluor[®]实验中, 平衡结合配体造成展开过渡态的中点(T_m) 在较高的温度下出现。描述为 ΔT_m 的熔点偏移与配体浓度和亲和力成比例。可以 ΔT_m 值在单一化合物浓度的排名顺序或由浓度响应曲线估计出的 K_D 值的排名顺序, 来比较化合物的效能。

[0461] ROR γ t ThermoFluor[®]分析构造

对于用于 ThermoFluor[®]分析中的 ROR γ t 构造而言, 核苷酸序列的编号基于人体 ROR γ t 转录变体 2 的参考序列, NCBI Accession: NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1)。将野生型人体 ROR γ t 配体结合域(ROR γ t LBD)的核苷酸 850-1635 (SEQ ID NO:2) 编码克隆到 pHIS1 载体中, 所述载体为改性 pET 大肠杆菌表达载体 (Accelagen, San Diego), 包含框内 N-末端 His- 标记以及在所克隆插入序列上游的 TurboTEV 蛋白酶裂解位点 (ENLYFQG, SEQ ID NO:3)。ThermoFluor 分析中所用的 ROR γ t 构造的氨基酸序列示为 SEQ ID NO:4。

[0462] 使用 Janssen Research and Discovery, L.L.C. 通过其对 3-Dimensional

Pharmaceuticals, Inc. 的收购而拥有的仪器进行 ThermoFluor[®]实验。使用 1,8-ANS (Invitrogen)作为荧光染料。将蛋白质和化合物溶液分配到黑色 384 孔聚丙烯 PCR 微孔板 (Abgene) 中,并且用硅油(1 μ L, Fluka, DC 200 型)覆盖以防止蒸发。

[0463] 对于所有的实验,用自动机将编上条码的分析板载入到恒温控制的 PCR- 型热块上,然后以 1 $^{\circ}$ C /min 的典型阶升速率加热。通过用紫外光(Hamamatsu LC6)连续照射而测量荧光,其中紫外光由光纤提供并且通过带通滤光片(380-400nm ;>6 OD 截断)过滤。通过使用过滤检测 500 \pm 25nm 的 CCD 相机(Sensys, Roper Scientific)测量光强度,产生同时和独立的所有 384 孔的读数,来检测整个 384- 孔板的荧光发射。在每个温度收集图像,并且随着温度记录分析板给定区域内的像素强度总和。基准孔包含 ROR γ t 而不含化合物,并且分析条件如下:

- 0.065mg/mL ROR γ t
- 60 μ M 1,8-ANS
- 100mM Hepes, pH 7.0
- 10mM NaCl
- 2.5mM GSH
- 0.002% Tween-20

将项目化合物布置于预先给药的母板(Greiner Bio- 酮)中,其中化合物在 100% DMSO 中以 1:2 连续稀释,从 10mM 的高浓度起,一列 12 栏(栏 12 为参考孔,包含 DMSO,但不含化合物)。使用 Hummingbird 毛细管液相处理仪器(Digilab),将化合物自动化直接分配到分析板(1x = 46nL)中。化合物分散后,添加缓冲液中的蛋白质和染料以获得 3 μ L 的最终分析体积,接着添加 1 μ L 硅油。

[0464] 如上文所述估计结合亲和力(Matulis, D., Kranz, J. K., Salemme, F. R. 和 Todd, M. J. (2005) "Thermodynamic stability of carbonic anhydrase: measurements of binding affinity and stoichiometry using ThermoFluor[®].", *Biochemistry* 44, 5258-66),使用以下蛋白质展开的热力学参数:

基准 ROR γ t T_m : 47.8 $^{\circ}$ C

$\Delta H_{(T_m)} = 115\text{kcal/mol}$

$\Delta C_{p(T_m)} = 3\text{kcal/mol}$

细胞基生物数据

ROR γ t 报告基因分析

使用报告基因分析测定 ROR γ t 调节化合物对 ROR γ t LBD 驱动的转录活性的功能活性。用两种构造将分析中所用的细胞共转染。第一构造 pBIND-ROR γ t LBD 包含融合至 GAL4 蛋白质的 DNA 结合域的野生型人体 ROR γ t LBD。第二构造 pGL4.31 (Promega 目录号 C935A) 包含多个位于萤火虫荧光素酶上游的 GAL4 反应 DNA 元件。为了产生背景控制,类似地用两种构造将细胞共转染,但是在第一构造中,将 ROR γ t LBD 中的 AF2 氨基酸基序从 LYKELF (SEQ ID NO:5) 变为 LFKELF (SEQ ID NO:6)。已示出,AF2 突变阻止共激活因子结合至 ROR γ t LBD,从而阻止萤火虫荧光素酶转录。所述突变构造称为 pBIND-ROR γ t-AF2。

[0465] 对用于报告基因分析中的 ROR γ t 构造而言,核苷酸序列的编号基于人体 ROR γ t 转录变异体 2 的参考序列,NCBI Accession: NM_001001523.1 (SEQ ID NO:1)。对于野生

型人体 ROR γ t LBD 构造而言,将 pBIND-ROR γ t LBD (野生型人体 ROR γ t LBD 的核苷酸 850-1635(SEQ ID NO:2)编码)克隆到 pBIND 载体(Promega 目录号 E245A)的 EcoRI 和 NotI 位点。pBIND 载体包含 GAL4 DNA 结合域(GAL4 DBD)以及 SV40 促进剂控制下的肾海鳃荧光素酶基因。肾海鳃荧光素酶表达用作转染效率和细胞存活率的对照。对于背景对照构造而言,使用 Quik Change II 定点诱变体系(Stratagene 目录号 200519),使 pBIND-ROR γ t-AF2 (ROR γ t LBD 的 AF2 域)突变。具有突变 AF2 域的 ROR γ t LBD 序列的核苷酸序列编码示为 SEQ ID NO:7。野生型 ROR γ t LBD 以及具有突变 AF2 域的 ROR γ t LBD 的氨基酸序列分别示为 SEQ ID NO:8 和 SEQ ID NO:9。

[0466] 在 T-75 烧瓶中使用 Fugene 6 (Invitrogen 目录号 E2691),以 1:6 的 DNA:Fugene 6 比率将具有 5 μ g pBIND-ROR γ t LBD 或 pBIND-ROR γ t LBD-AF2 以及 5 μ g pGL4. 31(Promega 目录号 C935A)的 HEK293T 细胞瞬时转染,进行报告基因分析,其中细胞为至少 80% 铺满。批量转染二十四小时后,在包含 5% 类脂减少的 FCS 和 Pen/Strep 的无酚红 DMEM 中,将细胞以 50,000 细胞 / 孔板涂于 96 孔板中。涂板六小时后,用化合物将细胞处理 24 小时。移除培养基,并且用 50 μ L 1x Glo 裂解缓冲液(Promega)裂解细胞。然后加入 Dual Glo 荧光素酶试剂(50 μ L/ 孔),并且在培养十分钟后,在 Envision 上读取萤火虫荧光素酶的发光。最后加入 Stop and Glo 试剂(50 μ L/ 孔),并且在培养十分钟后,在 Envision 上读取肾海鳃荧光素酶发光。为计算化合物对 ROR γ t 活性的影响,测定萤火虫与肾海鳃荧光素酶的比率,并且相对于化合物浓度绘图。激动剂化合物提高 ROR γ t 驱动的荧光素酶表达,而拮抗剂或反向激动剂化合物降低荧光素酶表达。

[0467] 人体 Th17 分析

人体 Th17 分析测定 ROR γ t 调节化合物在有利于 Th17 分化的条件下对由 CD4⁺ T 细胞产生 IL-17 的影响。

[0468] 使用 CD4⁺T 细胞分离药盒 II,依照制造商的指导(Miltenyi Biotec),由健康供体的周边血液单核细胞(PBMC)分离所有 CD4⁺T 细胞。将细胞重新悬浮于补充 10% 胎牛血清、青霉素、链霉素、谷氨酸盐和 β -巯基乙醇的 RPMI-1640 培养基中,并且以 1.5×10^5 每 100 μ L 每孔加入到 96 孔板中。将 DMSO 中滴定浓度的 50 μ L 化合物加入到每个孔中,最终 DMSO 浓度为 0.2%。将细胞培养 1 小时,然后将 50 μ L Th17 细胞分化培养基加入到每个孔中。分化培养基中抗体和细胞因子(R&D Systems)的最终浓度为: 3×10^6 /mL 抗-CD3/CD28 珠(使用人体 T 细胞活化 / 扩展药盒制得,Miltenyi Biotec), 10 μ g/mL 抗-IL4, 10 μ g/mL 抗-IFN γ , 10ng/mL IL1 β , 10ng/mL IL23, 50ng/mL IL6, 3ng/mL TGF β , 和 20U/mL IL2。将细胞在 37 $^{\circ}$ C 和 5% CO₂下培养 3 天。收集上清液,使用 MULTI-SPOT[®]细胞因子板,依照制造商的指导(Meso Scale Discovery),测定培养基中积聚的 IL-17。使用 Sector Imager 6000 读板,并且从标准曲线外推 IL-17 浓度。由 GraphPad 测定 IC₅₀。

[0469] 表 1

实例号	ThermoFluor [®] 分析, Kd (μ M)	ROR γ t 报告基因分析, IC ₅₀ (μ M)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6 μ M	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μ M)
1	0.96	1	93	ND
2	0.076	0.13	100	0.62, ~0.7
3	1.5	2.1	84	ND
4	3.3	3.2	97	ND

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
5	21	0.38	79	ND
6	0.074	0.24	90	~6
7	5.3	1.2	83	ND
8	4.3	2.7	78	ND
9	7.1	6.1	70	ND
10	0.029	0.15	98	0.59
11	1.1	4.2	75	ND
12	0.022	~0.1	103	0.33
13	0.015	0.085	106	0.53
14	0.45	0.82	101	ND
15	0.19	0.6	106	ND
16	0.013	0.05	105	0.13
17	0.21	0.27	102	0.94
18	9.5	>6	17	ND
19	9.1	>6	13	ND
20	0.13	0.33	104	0.52
21	0.12	0.86	91	~0.9
22	0.075	0.22	104	0.44
23	0.23	0.8	89	ND
24	0.024	0.079	104	0.32, ~0.2
25	0.065	0.094, ~0.09	99	0.34
26	1.3	0.7	100	2.8

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
27	8.3	4.2	75	ND
28	0.23	~0.2	99	4, ~1
29	0.18	0.26	95	2.8
30	0.033	~0.3	93	~1
31	5.6	2.1	67	ND
32	0.33	0.094	97	0.86
33	3.3	2	78	ND
34	0.033	0.047, <0.05	100	0.14
35	0.33	0.34	97	0.77
36	2	0.29	98	1.6
37	0.2	0.19	91	~1
38	0.037	0.11, <0.05	98	0.27
39	2.5	1.6	86	ND
40	0.018	0.047, <0.05	100	0.056
41	0.023	0.11, ~0.1	98	0.2
42	1.4	~2	91	ND
43	1.6	1.1	99	ND
44	0.33	0.17	97	0.55
45	2.9	1.6	75	ND
46	4	2	94	ND
47	0.023	0.11	101	0.32
48a	0.004	0.0075, <0.05, ~0.009	105	0.019

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
48b	0.29	0.62	101	ND
48c	0.0019	0.01	105	ND
49	0.038	0.14	103	0.41
50	0.005	0.007, ~0.009, <0.05	105	0.036
51	1.8	~4	75	ND
52	1.3	~3	80	ND
53	0.95	~2	61	ND
54	0.039	0.15	97	0.36
55	0.33	0.82	92	ND
56	0.04	0.17	91	0.24

57	0.055	0.16	90	0.28
58	2.2	~6	40	ND
59	4.4	~6	37	ND
60	1.3	~1	86	ND
61	1.8	2	80	ND
62	0.42	0.25	98	0.7
63	0.015	0.0086	106	0.063
64	0.5	~4	87	ND
65	0.2	0.16	103	0.19
66	0.0017	0.01	105	0.059
67	0.00063	0.013	104	0.027
68	0.0039	0.0058	103	0.048

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC50 (μM)
69	0.3	0.15	99	0.61
70	0.77	0.047	95	0.63
71	0.31	0.082	94	0.69
72	8.5	~2	83	ND
73	0.018	0.36	88	1.2
74	0.005	0.025	92	0.11
75	0.42	~2	88	ND
76	0.0023	0.0049	100	0.04
77	1.1	~4	75	ND
78	0.27	~2	92	ND
79	0.51	1.2	73	ND
80	0.055	0.025	89	0.12
81	0.17	0.32	93	ND
82	0.56	~4	71	ND
83	4.2	>6	-3	ND
84	1.4	0.89	73	1.3
85	0.13	0.64	92	ND
86	0.0053	0.021	103	0.037
87	0.00011	0.0053	105	~0.002
88	0.0096	0.037	100	0.068
89	0.034	0.16	99	0.3
90	0.091	0.3	96	0.8
91	0.22	0.2	97	ND

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC50 (μM)
92	0.044	0.12	100	0.15
93	1.2	>6	49	ND
94	2.4	>6	43	ND
95	0.023	0.5	98	>6
96	0.029	0.37	98	>6
97	0.053	0.58	100	ND
98	0.036	0.35	98	0.3
99	0.002	0.011, <0.05	100	0.026
100	0.35	0.16	95	0.15
101	2.5	0.64	94	ND
102	0.041	0.14	104	0.15
103	1.4	2.2	85	ND
104	0.03	0.039	100	0.043
105	0.039	0.15	101	0.19
106	1.3	2.3	75	ND
107	0.065	0.059	101	0.039
108	0.33	1.1	90	ND
109	0.031	0.18	100	ND
110	0.0064	0.082	101	ND
111	0.64	1.0, ~2	77	ND
112	0.12	0.38	100	0.48

113	1.8	0.086	101	0.25
114	0.61	0.74	104	ND

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
115	0.45	0.13	105	0.48
116	0.057	0.12	110	0.1
117	0.16	0.65	98	ND
118	0.36	0.37	94	ND
119a	0.16	0.26	101	1.8
119b	5.7	~6, >6	58	15, ~6
119c	0.032	0.22	100	0.7
120	0.13	0.17	98	0.4
121	1.7	~2	72	ND
122	0.25	0.47	91	0.5
123	2.2	~6	70	ND
124	0.12	0.22	100	0.92
125	0.65	1	66	ND
126	0.021	0.22	97	ND
127	0.99	1.6	88	ND
128	0.097	0.14	98	0.24
129	0.0062	0.16	100	0.08
130	0.17	0.58	97	ND
131	0.026	0.091	100	0.21
132	0.016	0.048	103	0.13
133	1.5	>6	41	ND
134	0.29	0.52	96	1.1

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
135	0.051	0.11	101	0.13
136	0.57	~2	97	ND
137a	0.055	0.24	105	0.3
137b	0.02	0.053	103	0.069
137c	1.8	~2	81	ND
138a	0.0095	0.11	97	0.23
138b	0.0087	0.082	102	0.057
138c	0.7	0.42	92	0.79
139	0.061	0.31	102	0.35
140	0.56	0.32	105	1.8
141	0.62	0.21	99	1.2
142	0.0076	0.092	105	0.14
143	0.0011	0.01	104	0.02
144	0.26	0.52	102	ND
145	2.1	0.25	93	1.2
146	0.077	0.13	112	ND
147	1.1	1.3	97	ND
148	0.00049	0.0055	101	ND
149	0.0035	0.02	106	ND
150	0.0083	0.04	98	ND
151	5	2.2	85	ND
152	0.77	0.35	97	1.2

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
153a	0.071	0.23, ~0.4	96	0.48, ~0.7
153b	0.27	0.69	93	1.6
153c	0.019	0.14	96	0.25
153d	3.5	1.5	75	ND
154	0.12	0.97	90	1.9
155	0.068	0.11	96	ND

156	0.057	0.32	98	ND
157	2.8	ND	ND	ND
158	2	0.49	79	>6
159	0.0012	0.017	93	0.075
160	0.0061	0.12	97	0.69
161	0.078	0.17	104	0.36
162	0.2	0.91	92	ND
163	1.2	1.4	87	ND
164	0.0012	0.018	98	0.026
165	0.0024	0.048	98	0.097
166	0.036	0.18	103	0.15
167	0.4	>6	62	ND
168	3.3	~6	71	ND
169a	0.0081	0.072	96	0.066
169b	0.003	0.0038	94	0.027

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC50 (μM)
169c	0.052	0.1	96	0.11
170	0.0042	0.035	98	0.096
171	0.14	0.32	85	0.3
172	0.0046	0.14	96	ND
173a	0.017	0.049	103	ND
173b	0.26	0.56	100	ND
173c	0.0047	0.085	95	0.13
174a	ND	ND	ND	ND
174b	0.014	0.19	93	0.57
174c	0.87	1.8	99	ND
175a	ND	ND	ND	ND
175b	8.2	2.1	76	ND
175c	0.064	0.14	95	0.11
176a	ND	ND	ND	ND
176b	3.4	1.5	94	ND
176c	0.068	0.32	95	0.31
177a	ND	ND	ND	ND
177b	0.022	0.4	83	0.2
177c	1.3	0.36	98	2.5
178a	ND	ND	ND	ND
178b	21	0.61	72	ND
178c	0.029	0.035	96	0.045
179a	ND	ND	ND	ND

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC50 (μM)
179b	6.6	1.3	98	ND
179c	0.063	0.48	96	~1
180a	ND	ND	ND	ND
180b	67	1.9, ~3	80	~5
180c	0.093	0.17	99	0.097
181a	0.016	0.14	101	ND
181b	0.027	0.062	99	0.12
181c	0.023	0.053	105	0.16
182	0.0015	0.015, ~0.0006	94	0.007
183a	0.0093	>6	26	ND
183b	0.0037	>6	34	1.2
183c	0.19	0.36	73	0.87
184a	ND	ND	ND	ND
184b	2.5	3	99	ND
184c	0.041	0.26	97	0.7
185a	0.074	0.2	100	ND
185b	0.029	0.13	103	0.096
185c	0.76	0.81	91	ND

186a	0.032	0.1	106	ND
186b	0.18	0.35	103	0.57
186c	0.006	~0.05	103	0.017
187	0.1	0.58, ~6	73	>6
188	0.62	1.7	87	ND

表 1, 续

实例号	ThermoFluor® 分析, Kd (μM)	ROR γ t 报告基因分析, IC50 (μM)	ROR γ t 报告基因分析, 抑制 %, 6μM	Human Th17 分析, IC ₅₀ (μM)
189	0.94	1.9	92	ND
190	ND	ND	ND	ND
191	ND	ND	ND	ND
192	ND	ND	ND	ND

表 1 中示出的所有数据为一个数据点的值或多于一个数据点的平均值。在表单元格中显示多于一个值的情况下, 显示于表单元格右侧的具有修饰符如 ~, > 或 < 的值不可包括在显示于表单元格左侧的值的均值计算中。

ND - 无数据

[0470] 尽管上述说明书提出了本发明的原理, 以示例为目的提供了实例, 但应该理解本发明的实施涵盖落入以下权利要求书及它们的等同形式的范围内的所有通常的变型、改变和 / 或修改。

[0471] 将本文引用的所有文献以引用方式并入本文。

[0001]

序列表

<110>	Janssen Pharmaceutica NV	
<120>	ROR γ t 的苯基连接的喹啉基调节剂	
<130>	PRD3277	
<140>	申请号	
<141>	2013-10-15	
<160>	9	
<170>	PatentIn 版本 3.5	
<210>	1	
<211>	3054	
<212>	DNA	
<213>	智人 (Homo sapiens)	
<400>	1	
	agagagctag gtgcagagct tcagctgag gcctctgca gaggccctcg cccgcctct	60
	gcccagct gcacccact cctggaccac cccctctga gaaggacagg gagccaagc	120
	cggcagagcc aagctcagt catgagaaca caaatgaag tgatccctg caaaatctgt	180
	ggggacaagt cgtctgggat ccactacggg gttatcacct gtgaggggtg caaggcttc	240
	tccgcgga gccagcctg taacgggccc tactctgca cccctcagca gaactgccc	300
	atgcaccgca ccagccgaaa ccgatcccag cactgcgcc tgcagaaatg cctggcctg	360
	ggcatgtccc gagatctgt caagtggc cgcattcca agaagcagag ggacagcctg	420
	catgcagaag tgcagaaaca gctgcagcag cggcaacagc agcaacagga accagtgtc	480
	aagaccctc cagcaggggc ccaaggagca gataccctca cctacacctt gggctccca	540
	gacgggcagc tccccctggc ctctcctt gacctgctg agcttctgc ctgtccccct	600
	ggctctctga aagctcagg ctctggccc tcataacca acaactggc caaggcagg	660
	ctcaatgggg cctcatgcca ccttgaatac agccctgagc gggcaagge tgagggcaga	720

[0002]

gagagcttct atagcacagg cagccagctg acccctgacc gatgtggact fcgttttgag	780
gaacacaggc atcctggget tggggaactg ggacagggcc cagacageta cggcagcccc	840
agtttcega gcaaceegga ggcacctat gectcectga cagagataga gcacctggig	900
cagagegtct gcaagtecta caggagaca tgccagctgc ggctggagga cctgctcgg	960
cagegetcca acatcttctc cggggaggaa gtgactggct accagaggaa gtccatgtgg	1020
gagatgtggg aacgggtgce ccaccacctc accagagcca ttcagtacgt ggtggagtte	1080
gccaagagge tctcaggett tatggagctc tgccagaatg accagattgt gcttctcaaa	1140
gcaggagcaa tggaaagtgt gettggttagg atgtgceggg cctacaatgc tgacaaccgc	1200
acggtctttt ttgaaggcaa atacggtggc atggagctgt tccagacctt gggctgcagc	1260
gagctcatca gctccatctt tgacttctcc cactccetaa gtgccttgca cttttcagag	1320
gatgagattg ccctctacac agcccttggt ctcactaatg cccatcggcc agggctccaa	1380
gagaaaagga aagtagaaca gctgcagtae aatctggagc tggccttcca tcatcatctc	1440
tgcaagactc atcgccaaag catcctggca aagctgccac ccaaggggaa gcttcggagc	1500
ctgtgtagcc agcatgtgga aaggctgcag atcttcagc acctccacce catcgtggtc	1560
caagccgctt tccctcact ctacaaggag ctcttcagea ctgaaaccga gtcacctgtg	1620
gggetgtcca agtgacctgg aagagggact cettgcctct cctatggcc tgettgccca	1680
ctccctgga ccccgttcca cctcaccct tttctttcc catgaacct ggagggtggt	1740
ccccaccagc tctttggaag tgagcagatg ctgcgctgg cttctgtca gcagccggc	1800
ctggcagtgg gacaatgcc agagggtggg gctggcagaa caccatctc agcctcagct	1860
ttgacctgtc tcatttccca tattcttca caccagctt ctggaaggea tggggtggct	1920
gggatitaa gacttctggg ggaccaagac atcctcaaga aaacaggggc atccaggct	1980
ccctggatga atagaatgca attcattcag aagctcagaa gctaagaata agcctttgaa	2040

[0003]

atacctcatt gcatttcct ttgggttcg gcttggggag atggatcaag ctcagagact	2100
ggcagtgaga gcccagaagg acctgtataa aatgaatctg gagctttaca tttctgcct	2160
ctgccttcct cccagctcag caaggaagta tttgggeacc ctacccttta cctggggtct	2220
aaccaaaaat ggatgggatg aggatgagag gctggagata attgtttat gggatttggg	2280
tgtgggacta ggttacaatg aaggccaaga gcatctcaga catagagtta aaactcaaac	2340
ctcttatgtg cactttaaag atagacttta ggggctggca caaatctgat cagagacaca	2400
tatccataca cagtgtaaac acatacagac tcaacagcaa tcatgcagtt ccagagacac	2460
atgaacctga cacaatctct ctatctctg aggccacage ttggaggagc etagaggcct	2520
caggggaaag tcccaatcct gagggaccct cccaaacatt tccatgggac tccagtcac	2580
tgatcttggg tctggggtga tccaaatacc accccagctc cagctgtctt ctaccactag	2640
aagaccaag agaagcagaa gtgctcgca ctggtcagtc ggaaggcaag atcagatcct	2700
ggaggacttt cctggcctgc ccgccagccc tgctcttgtt gtgagaagg aagcagatgt	2760
gateacatca cccctcatt gggcaaccgt gactccagca tggaggacac cagggagcag	2820
ggcctgggcc tgtttccca gotgtgatct igcccagaac ctctcttggc ttcataaaca	2880
gctgtgaacc ctcccctgag ggattaacag caatgatggg cagtcgtgga gttggggggg	2940
ttgggggtgg gatgtgtcc tctaagggga cgggttcate tgagtaaaca taaacccaa	3000
cttgtgceat ttttataaa atgattttaa aggcaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3054

<210> 2

<211> 786

<212> DNA

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 2

agcacaccgg aggcacccta igcctcctg acagagatag agcacctggt gcagagcgtc 60

[0004]

tgc aagt cct ac aggg agac at gcc ag ctg cgg ctg gagg acct gct gcg gc agc gct cc 120
 aac at ctt ct ccc ggg agga ag tga ctggc tacc ag agga ag tcc atgtg gg ag atgtgg 180
 ga acggtgtg ccc acc acet cacc agggcc attc ag tacg tgg tgg agtt cg cca agagg 240
 ct ct cag get tt at gg ag ct ct gcc aga at gacc ag attg tg ct tct eaa agc ag gagg ca 300
 at gga agtgg tgc tgg tt ag gatgt gccgg gcc taca atg ct gaca accg cac ggt cttt 360
 tt tga ag gca aat ac ggtgg cat gg ag ctg tcc gag cct tgg get gc ag cg ag ct eate 420
 ag ct cca tet tt ga ct tct cca ct ccta ag tgc ct tgc act ttt cc ga gg at ga gatt 480
 gcc ct cta ca cag cct tgt tct cta at gcc at cggc cag ggt cca ag ag aaaa agg 540
 aa ag tagaac ag ct gc ag ta ca at ct gg ag ct gg ccttc at ca tca ct ct gc aag act 600
 cat cgc caaa gc at cct ggc aa ag ct gcc a cca ag ggg a ag ct tcc gag cct g t gtag e 660
 cag catgtgg aa ag gct gca gat ct tcc ag cac ct cca cc cca ct g tgg t cca ag cc gct 720
 ttc ct cca c tct aca ag ga gct ct tca gc act gaa accg ag tca cctgt ggg gct g tcc 780
 aagtga 786

<210> 3

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> TurboTEV 蛋白酶裂解位点

<400> 3

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly

1 5

<210> 4

<211> 283

<212> PRT

[0005]

145	150	155	160
Leu Ile Ser Ser Ile Phe Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His	165	170	175
Phe Ser Glu Asp Glu Ile Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn	180	185	190
Ala His Arg Pro Gly Leu Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln	195	200	205
Tyr Asn Leu Glu Leu Ala Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg	210	215	220
Gln Ser Ile Leu Ala Lys Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu	225	230	235
Cys Ser Gln His Val Glu Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro	245	250	255
Ile Val Val Gln Ala Ala Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser	260	265	270
Thr Glu Thr Glu Ser Pro Val Gly Leu Ser Lys	275	280	
<210> 5			
<211> 6			
<212> PRT			
<213> 智人 (Homo sapiens)			
<400> 5			
Leu Tyr Lys Glu Leu Phe			
1	5		

[0007]

catgcctaaa gcacccctggc aaagctgccca cccaagggga agcttcggag cctgtgtage 660
 cagcatgtgg aaaggetgca gatcttcag cacctecacc ccacgtggt ccaagccgct 720
 ttccctccac tcttcaagga getcttcage acigaaaccg agtcacctgt ggggctgtcc 780
 aagtga 786

<210> 8
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 8

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
 1 5 10 15

Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
 20 25 30

Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
 35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
 50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
 65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
 85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
 100 105 110

[0009]

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
 115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
 130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile
 145 150 155 160

Ala Leu Tyr Thr Ala Leu Val Leu Ile Asn Ala His Arg Pro Gly Leu
 165 170 175

Gln Glu Lys Arg Lys Val Glu Gln Leu Gln Tyr Asn Leu Glu Leu Ala
 180 185 190

Phe His His His Leu Cys Lys Thr His Arg Gln Ser Ile Leu Ala Lys
 195 200 205

Leu Pro Pro Lys Gly Lys Leu Arg Ser Leu Cys Ser Gln His Val Glu
 210 215 220

Arg Leu Gln Ile Phe Gln His Leu His Pro Ile Val Val Gln Ala Ala
 225 230 235 240

Phe Pro Pro Leu Tyr Lys Glu Leu Phe Ser Thr Glu Thr Glu Ser Pro
 245 250 255

Val Gly Leu Ser Lys
 260

<210> 9
 <211> 261
 <212> PRT

[0010]

<213> 人工序列

<220>

<223> 具有突变 AF2 域的 LBD

<400> 9

Ser Thr Pro Glu Ala Pro Tyr Ala Ser Leu Thr Glu Ile Glu His Leu
1 5 10 15

Val Gln Ser Val Cys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Cys Gln Leu Arg Leu
 20 25 30

Glu Asp Leu Leu Arg Gln Arg Ser Asn Ile Phe Ser Arg Glu Glu Val
 35 40 45

Thr Gly Tyr Gln Arg Lys Ser Met Trp Glu Met Trp Glu Arg Cys Ala
 50 55 60

His His Leu Thr Glu Ala Ile Gln Tyr Val Val Glu Phe Ala Lys Arg
65 70 75 80

Leu Ser Gly Phe Met Glu Leu Cys Gln Asn Asp Gln Ile Val Leu Leu
 85 90 95

Lys Ala Gly Ala Met Glu Val Val Leu Val Arg Met Cys Arg Ala Tyr
 100 105 110

Asn Ala Asp Asn Arg Thr Val Phe Phe Glu Gly Lys Tyr Gly Gly Met
 115 120 125

Glu Leu Phe Arg Ala Leu Gly Cys Ser Glu Leu Ile Ser Ser Ile Phe
 130 135 140

Asp Phe Ser His Ser Leu Ser Ala Leu His Phe Ser Glu Asp Glu Ile

[0011]

145	150	155	160
Ala Leu Tyr Thr	Ala Leu Val Leu Ile	Asn Ala His Arg	Pro Gly Leu
	165	170	175
Gln Glu Lys Arg	Lys Val Glu Gln	Leu Gln Tyr Asn	Leu Glu Leu Ala
	180	185	190
Phe His His His	Leu Cys Lys Thr	His Arg Gln Ser	Ile Leu Ala Lys
	195	200	205
Leu Pro Pro Lys	Gly Lys Leu Arg	Ser Leu Cys Ser	Gln His Val Glu
	210	215	220
Arg Leu Gln Ile	Phe Gln His Leu	His Pro Ile Val	Val Gln Ala Ala
	225	230	235
Phe Pro Pro Leu	Phe Lys Glu Leu	Phe Ser Thr Glu	Thr Glu Ser Pro
	245	250	255
Val Gly Leu Ser	Lys		
	260		