



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103554088 B

(45) 授权公告日 2016.02.24

(21) 申请号 201310203728.X

C07D 401/12(2006.01)

(22) 申请日 2009.02.20

C07D 409/14(2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 491/048(2006.01)

2008-041296 2008.02.22 JP

C07D 495/04(2006.01)

2008-227368 2008.09.04 JP

A61K 31/5513(2006.01)

A61P 9/06(2006.01)

(62) 分案原申请数据

200980105883.X 2009.02.20

(56) 对比文件

(73) 专利权人 大塚制药株式会社

JP 平 2-96133 A, 1990.04.06,

地址 日本东京都

WO 96/40655 A1, 1996.12.19,

审查员 龙巧云

(72) 发明人 大岛邦生 押山孝 平良伸一

校条康宏 山边北斗 松村修二

植田昌孝 古贺康雄 田井国宪

中山直 小野川利幸 辻前贤司

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 杨宏军 王大方

(51) Int. Cl.

C07D 401/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

权利要求书4页 说明书205页

序列表3页

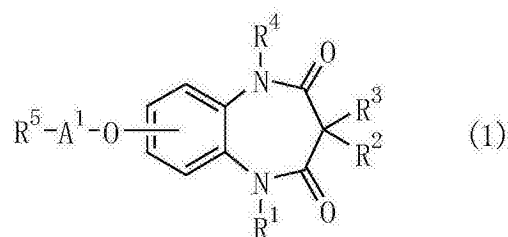
(54) 发明名称

苯并二氮杂葑化合物及药物组合物

(57) 摘要

本发明提供一种新型苯并二氮杂葑化合物,所述苯并二氮杂葑化合物能够比其他 K^+ 通道更有效且选择性更好地阻断 I_{Kur} 电流或 $Kv1.5$ 通道或 I_{KACh} 电流 (GIRK1/4 通道)。本发明的苯并二氮杂葑化合物如通式 (1) 所示: 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分别独立地表示氢或低级烷基; R^2 及 R^3 可以连接形成低级亚烷基; A^1 表示任选地被一个以上羟基取代的低级亚烷基; R^5 如下所示: 式中, R^6 及 R^7 分别独立地表示氢或有机基团; X_A 及 X_B 分别独立地表示键、低级亚烷基等。

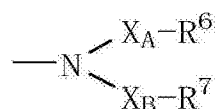
1. 一种通式 (1) 表示的苯并二氮杂 䇇 化合物或其盐,



式中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分别表示 C_{1-4} 烷基;

A^1 表示 C_{1-4} 亚烷基;

R^5 如下所示:



式中, R^6 及 R^7 分别表示下述 (4a)、(6a)、(7a)、(15a)、(30a)、(31a)、(32a)、(33a)、(40a) 和 (44a) 中之一:

(4a) 任选地被一个或更多个选自下述 (4a-1)、(4a-4)、(4a-6) 中的取代基取代的苯基:

(4a-1) 氰基,

(4a-4) 任选地被一个或更多个的氟取代的 C_{1-4} 烷基, 及

(4a-6) 吡啶基;

(6a) 呋喃基;

(7a) 噻吩基;

(15a) 任选地被一个或更多个 C_{1-4} 烷基取代的吡啶基;

(30a) 任选地被一个或更多个氧基取代的呋喃并 [2,3-c] 吡啶基;

(31a) 任选地被一个或更多个选自氧基、 C_{1-4} 烷基中的取代基取代的呋喃并 [3,2-c] 吡啶基;

(32a) 任选地被一个或更多个氧基取代的噻吩并 [2,3-c] 吡啶基;

(33a) 任选地被一个或更多个氧基取代的噻吩并 [3,2-c] 吡啶基;

(40a) 任选地被一个或更多个氧基取代的异喹啉基; 及

(44a) 任选地被一个或更多个氧基取代的喹啉基; X_A 及 X_B 分别独立地表示 C_{1-4} 亚烷基、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、或 C_{1-4} 亚烷基- $N(C_{1-4} \text{ 烷基})-CO-$ 。

2. 选自下述化合物组中的权利要求 1 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂 䇇 化合物的盐:

4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂 䇇 -7-基氧基)丙基]-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}甲基)苄腈,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]噻吩-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 䇇 -2,4-二

酮,

1-乙基-7-(3-{呋喃-2-基甲基-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

7-{3-[苄基-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

3-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]甲基}苄腈,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]-(2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基)氨基}甲基)苄腈,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基苄基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢-1-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基苄基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻吩-2-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氢-1-苯

并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基)丙氧基)-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基)丙氧基)-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

及

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺。

3. 根据权利要求1所述的通式(1)表示的苯并二氮杂萘化合物或其盐,其中由通式(1)表示的苯并二氮杂萘化合物选自由下述化合物组成的组:

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-[[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基)-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-[[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基)-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)苯甲酰胺,

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮,

1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基甲基)氨

基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,

1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萆-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺酰胺,

7-(3-{(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮,及

N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萆-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺。

4. 一种药物组合物,含有权利要求1所述的通式(1)表示的苯并二氮杂萆化合物或其盐及药学上可接受的载体。

5. 权利要求1中通式(1)表示的苯并二氮杂萆化合物或其盐在制备用于预防及/或治疗心律不齐的药物组合物中的应用。

苯并二氮杂萆化合物及药物组合物

[0001] 本申请是申请日为 2009 年 2 月 20 日、申请号为 200980105883.X(国际申请号为 PCT/JP2009/053623)、发明名称为“苯并二氮杂萆化合物及药物组合物”的申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及苯并二氮杂萆化合物及药物组合物。

背景技术

[0003] 心房纤颤(以下称作“AF”)是在临床诊断中最常被确认的一种心律不齐。虽然 AF 不是致死性的心律不齐,但是由于成为导致心源性脑栓塞的原因,所以逐渐被人们认为是对生命预后(vital prognoses)及 QOL 有重大影响的心律不齐。已知 AF 的发病随着年龄增大而增多,以及会重复发作,AF 发生慢性化(重症化)(非专利文献 1 及非专利文献 2)。

[0004] 为了防止难以恢复窦性节律的心源性脑栓塞症的风险增大的 AF 慢性化,需要早期除纤颤及预防之后的复发(维持窦性节律)。作为药物治疗,主要使用抗心律不齐药(分为 I 类及 III 类),但治疗效果不充分,促心律不齐等副作用也是较大的问题(非专利文献 3)。

[0005] AF 的发生机制在于心房内传导延迟、心房不应期缩短及不均匀性,导致心房性期外收缩而发病(非专利文献 4)。已知通过延长心房肌的不应期,可以停止 AF(除纤颤)或预防其发生。哺乳类心肌的活动电位持续时间主要由电位依赖性的 K^+ 通道决定。已知通过抑制 K^+ 通道,心肌的活动电位持续时间延长,其结果为不应期延长(非专利文献 5)。III 类的抗心律不齐药(例如多非利特)的作用机制在于抑制用 HERG 编码的 K^+ 电流(I_{Kr}),但 I_{Kr} 不仅存在于心房也存在于心室中,因此存在引起尖端扭转型室性心动过速(torsades de pointes)等心室性心律不齐的危险性(非专利文献 6)。

[0006] 作为仅特异性地表达人心房的 K^+ 通道,确定了用 Kv1.5 编码的 K^+ 电流(I_{Kur})(非专利文献 7、非专利文献 8 及非专利文献 9)。另外,作为特异性地表达人心房的 K^+ 通道,已知通过所谓 GIRK1 及 GIRK4 这两种基因编码的毒蝇碱性 K 电流(I_{KACh})(非专利文献 10)。因此,为了排除心室肌的活动电位持续时间延长导致的促心律不齐作用,认为选择性地阻断选择性作用于心房肌的 I_{Kur} 电流(Kv1.5 通道)或 I_{KACh} 电流(GIRK1/4 通道)的药物是有效的。

[0007] 非专利文献 1: The Journal of American Medical Association, 285, 2370-2375 (2001)

[0008] 非专利文献 2: Circulation, 114, 119-123 (2006)

[0009] 非专利文献 3: Am. J. Cardiol., 72, B44-B49 (1993)

[0010] 非专利文献 4: Nature Reviews DRUG DISCOVERY 4, 899-910 (2005)

[0011] 非专利文献 5: Nature Reviews DRUG DISCOVERY 5, 1034-49 (2006)

[0012] 非专利文献 6: Trends Pharmacol. soc., 22, 240-246 (2001)

- [0013] 非专利文献 7 :Cric. Res. ,73,1061-1076(1993)
 [0014] 非专利文献 8 :J. Physiol. ,491,31-50(1996)
 [0015] 非专利文献 9 :Cric. Res. ,80,572-579(1997)
 [0016] 非专利文献 10 :Nature374,135-141(1995)

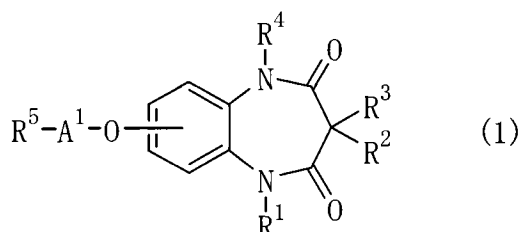
发明内容

[0017] 本发明人等经过潜心研究,发现能够比其他 K^+ 通道高效地且选择性更好地阻断 I_{Kur} 电流 ($Kv1.5$ 通道) 及 / 或 I_{KACh} 电流 (GIRK1/4 通道) 的化合物。结果,本发明人等发现以下通式 (1) 表示的新型苯并二氮杂^草化合物可以作为所期望的化合物。本发明是基于上述发现完成的。

[0018] 如下述项 1 ~ 项 13 所示,本发明提供苯并二氮杂^草化合物及含有所述苯并二氮杂^草化合物的药物组合物。

[0019] 项 1、一种通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐,

[0020]



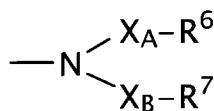
[0021] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 分别独立地表示氢或低级烷基;

[0022] R^2 及 R^3 可以连接形成低级亚烷基;

[0023] A^1 表示任选地被一个以上羟基取代的低级亚烷基;

[0024] R^5 如下所示:

[0025]



[0026] 式中, R^6 及 R^7 分别独立地表示氢或有机基团; X_A 及 X_B 分别独立地表示键、低级亚烷基、低级亚链烯基、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2-$ 低级亚烷基、 $-CO-$ 低级亚烷基、 $-CO-$ 低级亚链烯基、低级亚烷基 $-N$ (低级烷基) $-CO-$ 低级亚烷基、低级亚烷基 $-N$ (低级烷基) $-$ 、低级亚烷基 $-N$ (低级烷基) $-CO-$ 或低级亚烷基 $-O$

[0027] 项 2、如项 1 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐,其中, R^6 及 R^7 分别独立地表示氢、低级烷基、低级环烷基、芳基或杂环基。

[0028] 项 3、如项 2 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐,其中, R^6 及 R^7 分别独立地表示氢、低级烷基、低级环烷基、芳基或饱和或不饱和的单环或多环杂环基,所述杂环基含有选自氧、硫、氮中的至少一种杂原子。

[0029] 项 4、如项 3 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐,其中, R^6 及 R^7 分别独立地表示可以被任意取代的下述基团: 氢、低级烷基、低级环烷基、苯基、萘基、呋喃基、

噻吩基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基、三唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、噻吩并 [2,3-b] 吡嗪基、2,3-二氢咪唑并 [2,1-b] 噻唑基、苯并噻唑基、吡啶基、咪唑并 [1,2-a] 吡啶基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、2,3-二氢苯并 [b] 呋喃基、苯并呋喃基、吡唑基、呋喃并 [2,3-c] 吡啶基、呋喃并 [3,2-c] 吡啶基、噻吩并 [2,3-c] 吡啶基、噻吩并 [3,2-c] 吡啶基、噻吩并 [2,3-b] 吡啶基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基、苯并异噁唑基、吡唑并 [2,3-a] 吡啶基、中氮茛基、2,3-二氢吡啶基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉基、喹诺酮、3,4-二氢喹诺酮、喹啉基、苯并二氢吡喃基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、3,4-二氢-1H-异喹啉基、1,5-二氮杂萘基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、噌啉基、喹喔啉基或 2,3-二氢苯并-1,4-噁嗪基。

[0030] 项 5、如项 4 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂~~草~~化合物或其盐,其中, R^6 及 R^7 分别表示下述 (1) ~ (52) 中的任一种:

[0031] (1) 氢;

[0032] (2) 低级烷基;

[0033] (3) 低级环烷基;

[0034] (4) 任选地被选自下述 (4-1) ~ (4-25) 中的一个以上取代基取代的苯基:

[0035] (4-1) 氰基,

[0036] (4-2) 羟基,

[0037] (4-3) 卤素,

[0038] (4-4) 任选地被一个以上选自卤素、咪唑基、吗啉基中的取代基取代的低级烷基,

[0039] (4-5) 任选地被一个以上选自氨基、低级烷基氨基中的取代基取代的低级烷氧基,

[0040] (4-6) 吡啶基,

[0041] (4-7) 噻吩基,

[0042] (4-8) 任选地被一个以上低级烷基取代的哌嗪基,

[0043] (4-9) 苯基,

[0044] (4-10) 任选地被一个以上低级烷基取代的吡唑基,

[0045] (4-11) 任选地被一个以上低级烷基取代的嘧啶基,

[0046] (4-12) 任选地被一个以上低级烷基取代的哌啶基,

[0047] (4-13) 呋喃基,

[0048] (4-14) 羧基,

[0049] (4-15) 低级烷氧基羰基,

[0050] (4-16) 任选地被一个以上选自低级烷酰基、低级烷基磺酰基中的取代基取代的氨基,

[0051] (4-17) 低级硫代烷基,

[0052] (4-18) 三唑基,

[0053] (4-19) 咪唑基,

[0054] (4-20) 任选地被一个以上氧取代的吡咯烷基,

[0055] (4-21) 低级烷基磺酰基,

[0056] (4-22) 任选地被一个以上卤素取代的低级亚烷基二氧基,

[0057] (4-23) 硝基,

- [0058] (4-24) 噁唑基, 及
- [0059] (4-25) 任选地被一个以上低级烷基取代的噁唑基;
- [0060] (5) 萘基;
- [0061] (6) 任选地被一个以上选自下述基团中的取代基取代的呋喃基, 所述基团为任选地被卤素取代的低级烷基、羧基、磺酸基、吡啶基氧基、低级烷氧基羰基、苯基;
- [0062] (7) 任选地被一个以上选自低级烷基、低级亚烷基二氧基、羧基、卤素、吡啶基、低级烷氧基、低级烷氧基羰基、噁唑基、呋喃基中的取代基取代的噁吩基;
- [0063] (8) 任选地被一个以上选自苯基、低级烷基、卤素中的取代基取代的咪唑基;
- [0064] (9) 任选地被一个以上选自下述基团中的取代基取代的吡唑基, 所述基团为任选地被卤素取代的低级烷基、卤素、任选地被低级烷氧基取代的苯基、呋喃基、噁吩基;
- [0065] (10) 任选地被一个以上选自低级烷基、苯基中的取代基取代的噁唑基;
- [0066] (11) 任选地被一个以上选自苯基、低级烷基、噁吩基、呋喃基中的取代基取代的异噁唑基;
- [0067] (12) 任选地被一个以上选自下述基团中的取代基取代的噁唑基, 所述基团为任选地被低级烷氧基取代的低级烷基、苯基及低级烷酰基氨基;
- [0068] (13) 任选地被一个以上选自低级烷基、低级烷氧基羰基中的取代基取代的吡咯基;
- [0069] (14) 任选地被一个以上低级烷基取代的三唑基;
- [0070] (15) 任选地被一个以上选自下述基团中的取代基取代的吡啶基, 所述基团为任选地被卤素取代的低级烷基、氧基、羟基、低级烷氧基、卤素、吡咯烷基、吗啉基及噁吩基;
- [0071] (16) 任选地被一个以上选自低级烷基、苯基中的取代基取代的嘧啶基;
- [0072] (17) 哒嗪基;
- [0073] (18) 吡嗪基;
- [0074] (19) 任选地被一个以上卤素取代的咪唑并 [2,1-b] 噁唑基;
- [0075] (20) 噁吩并 [2,3-b] 吡嗪基;
- [0076] (21) 任选地被一个以上苯基取代的 2,3- 二氢咪唑并 [2,1-b] 噁唑基;
- [0077] (22) 任选地被一个以上低级烷基取代的苯并噁唑基;
- [0078] (23) 任选地被一个以上选自低级烷基、低级烷酰基、卤素中的取代基取代的吡啶基;
- [0079] (24) 任选地被一个以上低级烷基取代的咪唑并 [1,2-a] 吡啶基;
- [0080] (25) 任选地被一个以上低级烷基取代的苯并噁吩基;
- [0081] (26) 任选地被一个以上低级烷基取代的苯并咪唑基;
- [0082] (27) 2,3- 二氢苯并 [b] 呋喃基;
- [0083] (28) 任选地被一个以上卤素取代的苯并呋喃基;
- [0084] (29) 任选地被一个以上低级烷基取代的吡啶基;
- [0085] (30) 任选地被一个以上选自氧基、低级烷基中的取代基取代的呋喃并 [2,3-c] 吡啶基;
- [0086] (31) 任选地被一个以上选自下述基团中的取代基取代的呋喃并 [3,2-c] 吡啶基, 所述基团为氧基、任选地被卤素取代的低级烷基、卤素、呋喃基、吡啶基、任选地被一个以上

选自氨基和低级烷氧基中的取代基取代的苯基，

[0087] (32) 任选地被一个以上选自氧基、低级烷基中的取代基取代的噻吩并 [2,3-c] 吡啶基；

[0088] (33) 任选地被一个以上选自氧基、低级烷基中的取代基取代的噻吩并 [3,2-c] 吡啶基；

[0089] (34) 噻吩并 [2,3-b] 吡啶基；

[0090] (35) 任选地被一个以上卤素取代的苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基；

[0091] (36) 苯并异噻唑基；

[0092] (37) 吡唑并 [2,3-a] 吡啶基；

[0093] (38) 中氮茛基；

[0094] (39) 任选地被一个以上选自氧基、低级烷基、低级烷酰基中的取代基取代的 2,3-二氢吲哚基；

[0095] (40) 任选地被一个以上选自低级烷基、卤素、氧基中的取代基取代的异喹啉基；

[0096] (41) 任选地被一个以上氧基取代的 1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉基；

[0097] (42) 任选地被一个以上低级烷氧基取代的喹诺酮；

[0098] (43) 任选地被一个以上低级烷氧基取代的 3,4-二氢喹诺酮；

[0099] (44) 任选地被一个以上选自下述基团中的取代基取代的喹啉基，所述基团为任选地被 1 个或 2 个低级烷基取代的氨基、低级烷氧基、低级烷基、氧基；

[0100] (45) 任选地被一个以上低级烷基取代的苯并二氢吡喃基；

[0101] (46) 任选地被一个以上氧基取代的 5,6,7,8-四氢异喹啉基；

[0102] (47) 任选地被一个以上氧基取代的 3,4-二氢-1H-异喹啉基；

[0103] (48) 1,5-二氮杂萘基；

[0104] (49) 1,4-苯并二氧杂环己烷基；

[0105] (50) 噌啉基；

[0106] (51) 喹啉基；或者

[0107] (52) 任选地被一个以上选自低级烷基、氧基中的取代基取代的 2,3-二氢苯并-1,4-噁嗪基。

[0108] 项 6、如项 5 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂萘化合物或其盐，其中， R^6 及 R^7 分别表示下述 (4a)、(6a)、(7a)、(15a)、(30a)、(31a)、(32a)、(33a)、(40a)、(44a) 中的一种：

[0109] (4a) 任选地被一个以上选自下述 (4a-1)、(4a-4)、(4a-6) 中的取代基取代的苯基：

[0110] (4a-1) 氰基，

[0111] (4a-4) 任选地被一个以上卤素取代的低级烷基，及

[0112] (4a-6) 吡啶基；

[0113] (6a) 呋喃基；

[0114] (7a) 噻吩基；

[0115] (15a) 任选地被一个以上低级烷基取代的吡啶基；

[0116] (30a) 任选地被一个以上氧基取代的呋喃并 [2,3-c] 吡啶基；

[0117] (31a) 任选地被一个以上选自氧基、低级烷基中的取代基取代的呋喃并 [3,2-c]

吡啶基；

[0118] (32a) 任选地被一个以上氧基取代的噻吩并 [2,3-c] 吡啶基；

[0119] (33a) 任选地被一个以上氧基取代的噻吩并 [3,2-c] 吡啶基；

[0120] (40a) 任选地被一个以上氧基取代的异喹啉基；及

[0121] (44a) 任选地被一个以上氧基取代的喹啉基。

[0122] 项 7、如项 5 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂~~草~~化合物或其盐，所述化合物或其盐选自下述化合物：

[0123] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐，

[0124] 3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐，

[0125] 1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐，

[0126] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐，

[0127] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)

[0128] 乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐，

[0129] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐，

[0130] N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)苯甲酰胺二盐酸盐，

[0131] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐，

[0132] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐，

[0133] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐，

[0134] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐，

[0135] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐，

[0136] 4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,

4] 二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}甲基)苄腈,

[0137] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]噻吩-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0138] 1-乙基-7-(3-{呋喃-2-基甲基-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0139] 7-{3-[苄基-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0140] 3-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]甲基}苄腈,

[0141] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0142] 4-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}甲基)苄腈,

[0143] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基苄基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0144] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基苄基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0145] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻吩-2-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0146] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮二盐酸盐,

[0147] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基乙基]吡啶-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0148] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0149] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0150] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

[0151] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮,

喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] 氨基 } 丙氧基) -1,5- 二氢 - 苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -2,4- 二酮,

[0152] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{(2- 甲基吡啶 -3- 基甲基)-[2-(4- 氧代 -4H- 噻吩并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] 氨基 } 丙氧基) -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -2,4- 二酮,

[0153] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-{3-[[2-(2- 甲基 -4- 氧代 -4H- 呋喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基]-(2- 丙基吡啶 -3- 基甲基) 氨基] 丙氧基 } -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -2,4- 二酮二盐酸盐,

[0154] N-[3-(1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -2,4- 二氧代 -2,3,4,5- 四氢 -1H- 苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -7- 基氧基) 丙基]-N-(2- 吡啶 -3- 基乙基) 苯磺酰胺盐酸盐,

[0155] 7-(3-{(2,6- 二甲基吡啶 -3- 基甲基)-[2-(4- 氧代 -4H- 呋喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] 氨基 } 丙氧基) -1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -2,4- 二酮二盐酸盐,

[0156] N-[3-(1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -2,4- 二氧代 -2,3,4,5- 四氢 -1H- 苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -7- 基氧基) 丙基]-N-(2- 吡啶 -3- 基乙基) 苯甲酰胺盐酸盐,及

[0157] N-[3-(1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -2,4- 二氧代 -2,3,4,5- 四氢 -1H- 苯并 [b] [1,4] 二氮杂^草 -7- 基氧基) 丙基]-N-[2-(1- 氧代 -1H- 异喹啉 -2- 基) 乙基] 苯磺酰胺。

[0158] 项 8、一种药物组合物,含有项 1 所述的通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐及药学上可接受的载体。

[0159] 项 9、如项 8 所述的药物组合物,用于预防及 / 或治疗心律不齐。

[0160] 项 10、如项 1 中通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐,用于药物组合物。

[0161] 项 11、项 1 中通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐作为药物组合物的应用。

[0162] 项 12、项 1 中通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐在制备药物组合物中的应用。

[0163] 项 13、一种预防及 / 或治疗心律不齐的方法,该方法包括将项 1 中通式 (1) 表示的苯并二氮杂^草化合物或其盐给与患者。

[0164] 本说明书中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 A^1 、 X_A 及 X_B 表示的基团如下所述。

[0165] 作为“有机基团”,可以举出低级烷基,低级环烷基,苯基、萘基等芳基, R^6 及 R^7 中 (6) ~ (52) 等杂环基。

[0166] 作为“杂环基”,可以举出饱和或不饱和单环或多环杂环基,所述杂环基含有选自氧、硫、氮中的至少一种杂原子。较优选的杂环基可以为下述基团:

[0167] 含有 1 ~ 4 个氮原子的不饱和 3 元 ~ 8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基及其 N- 氧化物、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基 (例如 4H-1,2,4- 三唑基、1H-1,2,3- 三唑基、2H-1,2,3- 三唑基等)、四唑基 (例如 1H- 四唑基、2H- 四唑基等)、二氢三嗪基 (例如 4,5- 二氢 -1,2,4- 三嗪基、2,5- 二氢 -1,2,4- 三嗪基等) 等;

[0168] 含有 1～4 个氮原子的饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡唑烷基、哌嗪基等;

[0169] 含有 1～5 个氮原子的不饱和稠合 7 元～12 元杂环基,例如吡啶基、二氢吡啶基(例如 2,3-二氢吡啶基等)、异吡啶基、中氮茛基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基(例如 3,4-二氢-1H-异喹啉基等)、四氢异喹啉基(例如 1,2,3,4-四氢-1H-异喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基等)、喹诺酮、二氢喹诺酮(例如 3,4-二氢喹诺酮等)、吲唑基、苯并三唑基、四唑并吡啶基、四唑并哒嗪基(例如四唑并[1,5-b]哒嗪基等)、二氢三唑并哒嗪基、咪唑并吡啶基(例如咪唑并[1,2-a]吡啶基等)、1,5-二氮杂萘基、噌啉基、喹喔啉基、吡唑并吡啶基(例如吡唑并[2,3-a]吡啶基等)等;

[0170] 含有 1～2 个氧原子的不饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如呋喃基等;

[0171] 含有 1～3 个氧原子的不饱和稠合 7 元～12 元杂环基,例如苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基(例如 2,3-二氢苯并[b]呋喃基等)、苯并二氢吡喃基、苯并二氧杂环己烷基(例如 1,4-苯并二氧杂环己烷基等)、二氢苯并噁嗪基(例如 2,3-二氢苯并-1,4-噁嗪基等)、苯并间二氧杂环戊烯基(苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基等)等;

[0172] 含有 1～2 个氧原子及 1～3 个氮原子的不饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(例如 1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基等)等;

[0173] 含有 1～2 个氧原子及 1～3 个氮原子的饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如吗啉基等;

[0174] 含有 1～2 个氧原子及 1～3 个氮原子的不饱和稠合 7 元～12 元杂环基,例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并异噁唑基、呋喃并吡啶基(例如呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基等)等;

[0175] 含有 1～2 个硫原子及 1～3 个氮原子的不饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如噻唑基、1,2-噻唑基、噻唑啉基、噻二唑基(例如 1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基等)等;

[0176] 含有 1～2 个硫原子及 1～3 个氮原子的饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如噻唑烷基等;

[0177] 含有硫原子的不饱和 3 元～8 元、优选 5 元或 6 元杂单环基,例如噻吩基等;

[0178] 含有 1～3 个硫原子的不饱和稠合 7 元～12 元杂环基,例如苯并噻吩基(例如苯并[b]噻吩基等);

[0179] 含有 1～2 个硫原子及 1～3 个氮原子的不饱和稠合 7 元～12 元杂环基,例如苯并噻唑基、苯并噻二唑基、噻吩并吡啶基(例如噻吩并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基等)、咪唑并噻唑基(例如咪唑并[2,1-b]噻唑基等)、二氢咪唑并噻唑基(例如 2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑基等)、噻吩并吡嗪基(例如噻吩并[2,3-b]吡嗪基等)等。其中,所述杂环基可以被一个以上合适的取代基取代。

[0180] 作为“低级烷基”,例如可以举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、正己基、异己基、3-甲基戊基等碳原子数为 1～6 的直链或支链烷基。

[0181] 作为“低级亚烷基”，例如可以举出亚甲基、亚乙基、三亚甲基、2-甲基三亚甲基、2,2-二甲基三亚甲基、1-甲基三亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基等碳原子数为1~6的直链或支链亚烷基。

[0182] 作为“低级环烷基”，例如可以举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基等碳原子数为3~6的直链或支链环烷基。

[0183] 作为“低级烷氧基”，例如可以举出甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基、异己氧基、3-甲基戊氧基等碳原子数为1~6的直链或支链烷氧基。

[0184] 作为“卤素”，可以举出氟、氯、溴及碘。

[0185] 作为“低级亚烷基二氧基”，例如可以举出亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、三亚甲基二氧基、四亚甲基二氧基等碳原子数为1~4的直链或支链亚烷基。

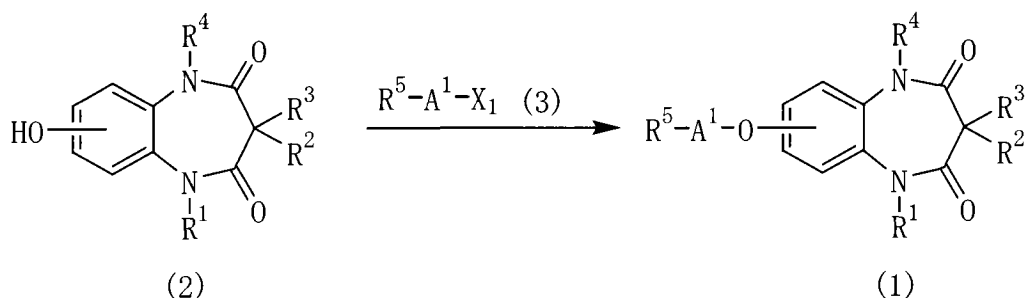
[0186] 作为“低级烷酰基”，例如可以举出甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、叔丁基羰基、己酰基等碳原子数为1~6的直链或支链烷酰基。

[0187] 所谓“一个以上”优选为1~6，较优选为1~3。

[0188] 本发明的通式(1)表示的苯并二氮杂萘化合物或其盐例如可以按照以下反应式所示的方法进行制备。

[0189] 反应式1

[0190]



[0191] 式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 A^1 与上述定义相同， X_1 表示卤素或羟基。

[0192] X_1 表示卤素时，通式(2)表示的化合物与通式(3)表示的化合物的反应可以在无溶剂或通常的惰性溶剂中、在碱性化合物存在下或不存在下进行。

[0193] 作为惰性溶剂，可以举出水；二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚、乙二醇二甲醚等醚类；苯、甲苯、二甲苯等芳烃类；二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等卤化烃类；甲醇、乙醇、异丙醇等低级醇类；丙酮、甲基乙基酮等酮类；二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、六甲基磷酰三胺、乙腈等极性溶剂；及它们的混合溶剂等。

[0194] 碱性化合物可以从各种公知的化合物中选择。作为上述化合物，例如可以举出下述无机碱：例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铯、氢氧化锂等碱金属氢氧化物；碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、碳酸锂、碳酸氢锂、碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸盐；钠、钾等碱金属；氨基钠；氢化钠；氢化钾；以及下述有机碱：例如甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾等碱金属醇化物；三乙胺、三丙胺、吡啶、喹啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)；1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)。上述碱性化合物可以单独使用或者组合两种以上进行使用。

[0195] 上述反应可以根据需要通过向反应体系中添加碘化钾、碘化钠等碱金属碘化物来

进行。

[0196] 相对于通式 (2) 表示的 1 摩尔化合物, 通式 (3) 表示的化合物通常至少以 0.5 摩尔, 优选为 0.5 ~ 10 倍摩尔的量进行使用。

[0197] 相对于通式 (2) 表示的 1 摩尔化合物, 碱性化合物通常以 0.5 ~ 10 倍摩尔, 优选为 0.5 ~ 6 倍摩尔的量进行使用。

[0198] 上述反应通常在 0℃ ~ 250℃、优选 0℃ ~ 200℃ 的温度条件下进行, 通常在 1 ~ 80 小时左右内结束。

[0199] X_1 为羟基时, 通式 (2) 表示的化合物与通式 (3) 表示的化合物的反应在合适的溶剂中、在缩合剂的存在下进行。

[0200] 作为此处使用的溶剂, 可以举出水; 氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等卤化烃类; 苯、甲苯、二甲苯等芳烃类; 乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等醚类; 乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯等酯类; 甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、乙二醇一乙醚、乙二醇一甲醚等醇类; 乙腈、吡啶、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三胺等非质子性极性溶剂; 及它们的混合溶剂。

[0201] 作为缩合剂, 可以举出偶氮二甲酸二叔丁酯、N,N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶、偶氮二甲酸二乙酯等偶氮羧酸酯; 及三苯基膦、三正丁基膦等膦化合物。

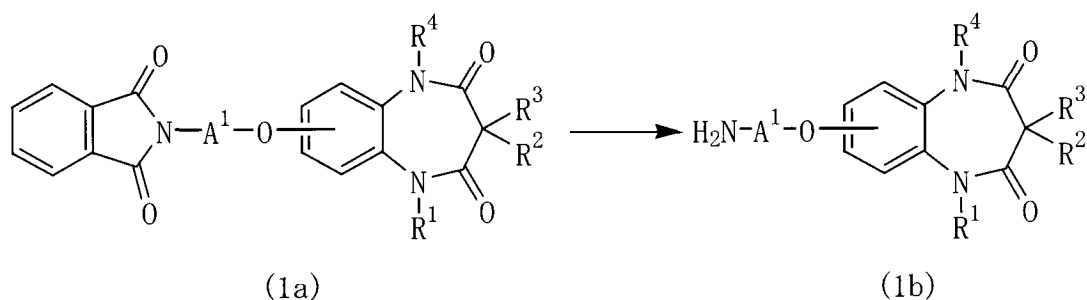
[0202] 上述反应中, 相对于 1 摩尔化合物 (2), 化合物 (3) 通常以至少 1 摩尔, 优选为 1 ~ 2 摩尔的量进行使用。

[0203] 相对于 1 摩尔化合物 (2), 缩合剂通常以至少 1 摩尔, 优选为 1 ~ 2 摩尔的量进行使用。

[0204] 该反应通常在 0 ~ 200℃、优选在 0 ~ 150℃ 左右下进行, 在 1 ~ 10 小时左右内完成反应。

[0205] 反应式 2

[0206]



[0207] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 A^1 与上述相同。

[0208] 将通式 (1a) 的化合物转化为通式 (1b) 的化合物的反应可以在适当的溶剂中通过使胍与化合物 (1a) 反应或者通过水解来进行。此处可以使用水合胍作为胍。

[0209] 作为使胍反应时使用的溶剂, 可以举出水; 氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷等卤化烃类; 苯、甲苯、二甲苯等芳烃类; 乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷等醚类; 乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类; N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三胺等非质子性极性溶剂; 及它们的混合溶剂。作为反应中使用的其他溶剂, 可以举出甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、3-甲氧基-1-丁醇、乙二醇一乙醚或乙二醇一甲醚等醇类; 乙腈、吡啶、丙酮; 及它们的混合溶剂。

[0210] 相对于 1 摩尔化合物 (1a), 肼通常以至少 1 摩尔左右, 优选为 1 ~ 5 摩尔左右的量进行使用。

[0211] 该反应通常在 0 ~ 120℃ 左右、优选在 0 ~ 100℃ 左右下进行, 通常在 0.5 ~ 5 小时左右内完成反应。

[0212] 通式 (1a) 的化合物的水解在合适的溶剂中或无溶剂中, 在酸或碱性化合物的存在下进行。

[0213] 作为此处使用的溶剂, 可以举出水; 甲醇、乙醇、异丙醇等低级醇类; 丙酮、甲基乙基酮等酮类; 二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙二醇二甲醚等醚类; 乙酸、甲酸等脂肪酸类; 及它们的混合溶剂等。

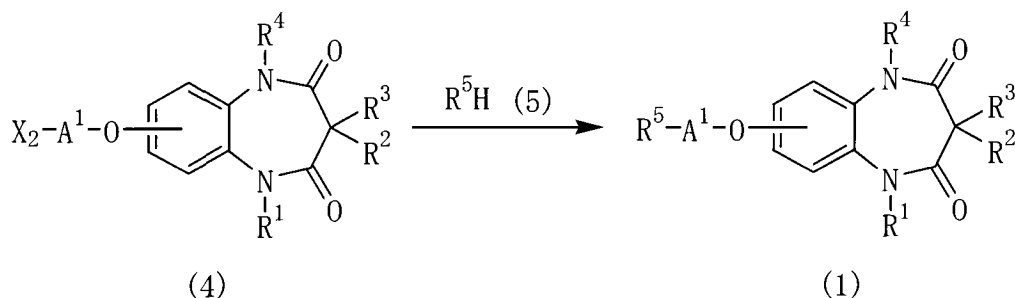
[0214] 作为酸, 可以举出盐酸、硫酸、氢溴酸等无机酸; 甲酸、乙酸等脂肪酸; 对甲苯磺酸等磺酸。

[0215] 作为碱性化合物, 可以举出碳酸钠、碳酸钾等金属碳酸盐; 氢氧化钠、氢氧化钾等金属氢氧化物。

[0216] 该反应通常在室温 ~ 200℃ 左右、优选在室温 ~ 150℃ 左右下进行, 通常在 10 分钟 ~ 25 小时左右内完成反应。

[0217] 反应式 3

[0218]

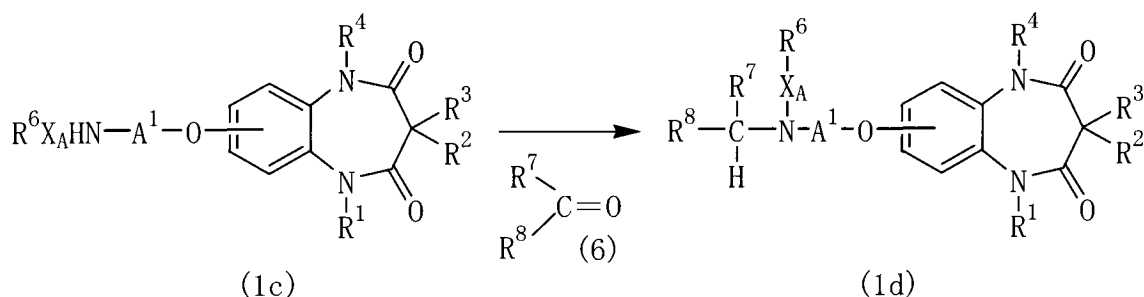


[0219] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及 A^1 与上述相同, X_2 表示卤素、烷磺酰基氧基, 或芳基磺酰基氧基。

[0220] 通式 (4) 的化合物与通式 (5) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0221] 反应式 4

[0222]



[0223] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及 A^1 与上述相同。

[0224] R^8 表示氢或低级烷基;

[0225] $-\text{CHR}^7\text{R}^8$ 的亚烷基部分的碳原子数不超过 6, $-\text{CHR}^8$ 与 X_B 中含有的亚烷基相同。

[0226] 通式 (1c) 的化合物与通式 (6) 的化合物的反应例如在无溶剂或合适的溶剂中、在

还原剂的存在下进行。

[0227] 作为此处使用的溶剂,可以举出水;甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇、乙二醇等低级醇类;乙腈;甲酸、乙酸等脂肪酸;乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等醚类;苯、甲苯、二甲苯等芳烃类;二氯甲烷、二氯乙烷、氯仿、四氯化碳等卤化烃类;及它们的混合溶剂等。

[0228] 作为还原剂,可以举出甲酸、乙酸等脂肪酸;甲酸钠、乙酸钠等脂肪酸碱金属盐;硼氢化钠、氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、氢化铝锂等氢化还原剂;上述氢化还原剂的混合物;脂肪酸或脂肪酸碱金属盐与氢化还原剂的混合物;钯黑、钯碳、氧化铂、铂黑、兰尼镍等催化氢化还原剂等。

[0229] 使用甲酸等脂肪酸,或者甲酸钠或乙酸钠等脂肪酸碱金属盐作为还原剂时,合适的反应温度通常为室温~200℃左右,优选为50~150℃左右。该反应通常在10分钟~10小时左右内完成。相对于通式(1c)的化合物,上述脂肪酸和脂肪酸碱金属盐通常使用过量的量。

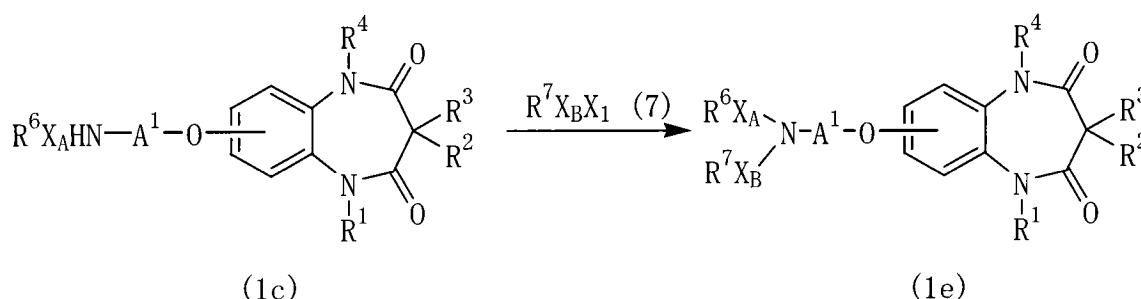
[0230] 使用氢化还原剂时,合适的反应温度通常为-80~100℃左右,优选为-80~70℃左右。该反应通常在30分钟~60小时左右内完成。相对于通式(1c)的1摩尔化合物,氢化还原剂通常以1~20摩尔左右,优选为1~10摩尔左右的量进行使用。特别是使用氢化铝锂作为氢化还原剂时,作为溶剂,优选使用乙醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等醚类;或者苯、甲苯、二甲苯等芳烃类等。可以向该反应的反应体系中添加三甲基胺、三乙胺、N-乙基二异丙基胺等胺类;或分子筛3A(MS-3A)、分子筛4A(MS-4A)等分子筛。

[0231] 使用催化氢化还原剂时,该反应通常在-30~100℃左右、优选在0~60℃左右下进行,通常在1~20个大气压左右、优选在1~10个大气压左右的氢气气氛中,或者在甲酸、甲酸铵、环己烯、水合肼等氢供体的存在下进行。该反应通常在1~12小时左右内完成。相对于通式(1c)的化合物,催化氢化还原剂通常以0.1~40重量%左右,优选为1~20重量%左右的量进行使用。

[0232] 通式(1c)的化合物与通式(6)的化合物的反应中,相对于通式(1c)的1摩尔化合物,通式(6)的化合物通常以至少1摩尔,优选为1~5摩尔的量进行使用。

[0233] 反应式5

[0234]

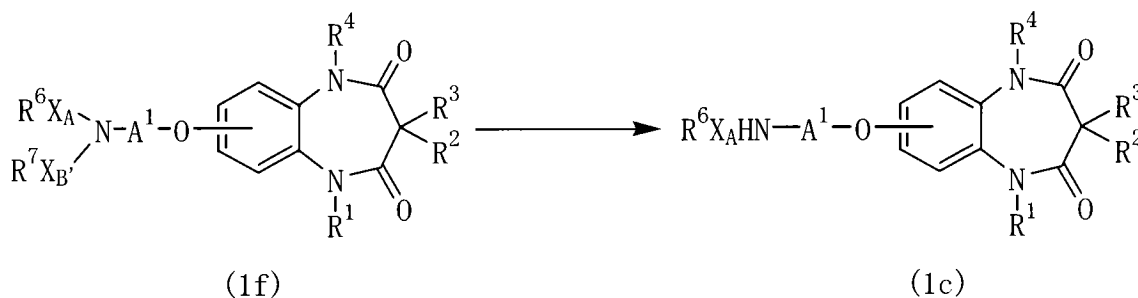


[0235] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^6 、 X_A 、 X_B 、 A^1 及 X_1 与上述相同。

[0236] 通式(1c)的化合物与通式(7)的化合物的反应在与反应式1中通式(3)的化合物与通式(2)的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0237] 反应式6

[0238]



[0239] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 X_A 及 A^1 与上述相同, X_B 表示 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ 。

[0240] 将通式 (1f) 的化合物转化为通式 (1c) 的化合物的反应可以通过水解来进行。上述水解反应可以在合适的溶剂或无溶剂中、在酸或碱性化合物的存在下进行。

[0241] 作为使用的溶剂,可以举出水;甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等低级醇类;丙酮、甲基乙基酮等酮类;乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等醚类;乙酸、甲酸等脂肪酸;乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类;氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等卤化烃类;二甲基亚砜;N,N-二甲基甲酰胺;六甲基磷酰三胺;及它们的混合溶剂。

[0242] 作为使用的酸,可以举出盐酸、硫酸、氢溴酸等无机酸;甲酸、乙酸、巯基乙酸、三氟乙酸及磺酸(例如对甲苯磺酸)等有机酸。上述酸可以单独使用或者组合使用。

[0243] 作为使用的碱性化合物,可以举出碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸盐;氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等金属氢氧化物。上述碱性化合物可以单独使用或者组合使用。

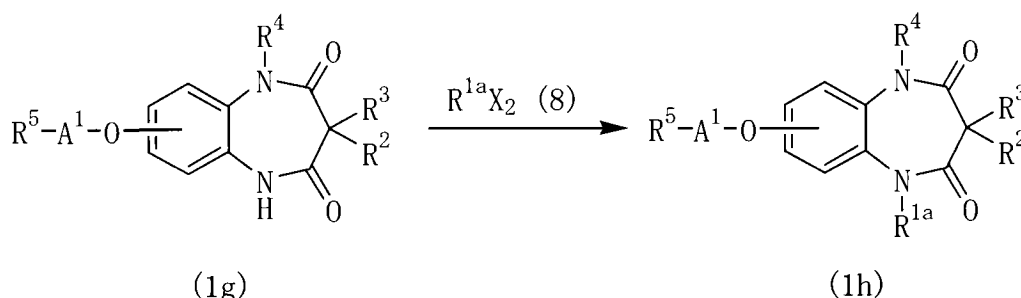
[0244] 相对于通式 (1f) 的 1 摩尔化合物,酸或碱性化合物通常以至少 1 摩尔左右,优选为 1 ~ 10 摩尔左右的量进行使用。

[0245] 该反应通常在 0 ~ 200℃ 左右、优选在 0 ~ 150℃ 左右下良好地进行,通常在 10 分钟 ~ 80 小时左右内完成反应。

[0246] 反应 6 中,通式 (1f) 的化合物中的 X_B 表示 $-SO_2-$ 时,在碱性条件下,使硫醇作用于化合物时,通式 (1c) 的化合物可以容易地由通式 (1f) 的化合物制备。碱性化合物可以使用上述水解反应中使用的任一种。作为硫醇,可以举出苯硫酚等芳香族硫醇类;巯基乙酸等低级烷基硫醇类等。相对于通式 (1f) 的 1 摩尔化合物,硫醇通常以至少 0.5 摩尔,优选以 1 ~ 3 摩尔左右的量进行使用,除此之外,该反应在与上述水解反应相同的反应条件下进行。

[0247] 反应式 7

[0248]



[0249] 式中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 A^1 及 X_2 与上述相同, R^{1a} 表示低级烷基。

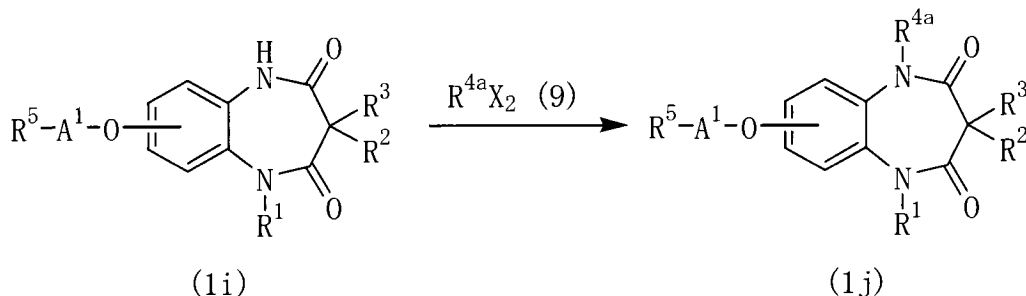
[0250] 通式 (1g) 的化合物与通式 (8) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合

物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0251] 上述反应中,在 R^4 表示氢的通式 (1g) 的化合物的情况下,有时会得到苯并二氮杂萘骨架的 1 位和 5 位被 R^{1a} 同时取代的化合物。

[0252] 反应式 8

[0253]



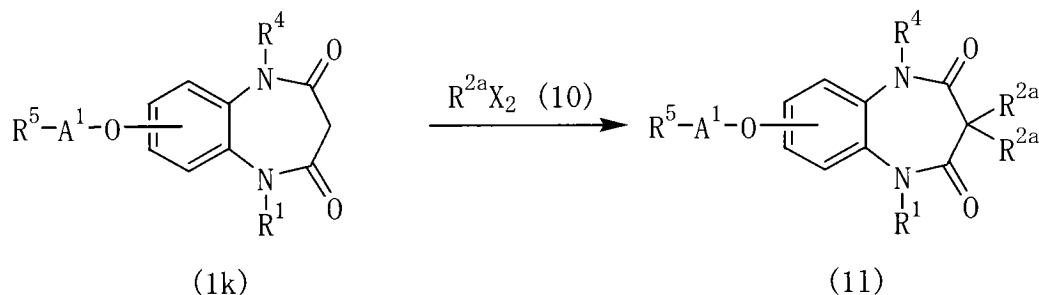
[0254] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 A^1 及 X_2 与上述相同, R^{4a} 表示低级烷基。

[0255] 通式 (1i) 的化合物与通式 (9) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0256] 上述反应中,在 R^1 表示氢的通式 (1i) 的化合物的情况下,有时会得到苯并二氮杂萘骨架的 1 位和 5 位被 R^{4a} 同时取代的化合物。

[0257] 反应式 9

[0258]



[0259] 式中, R^1 、 R^4 、 R^5 、 A^1 及 X_2 与上述相同, R^{2a} 表示低级烷基。

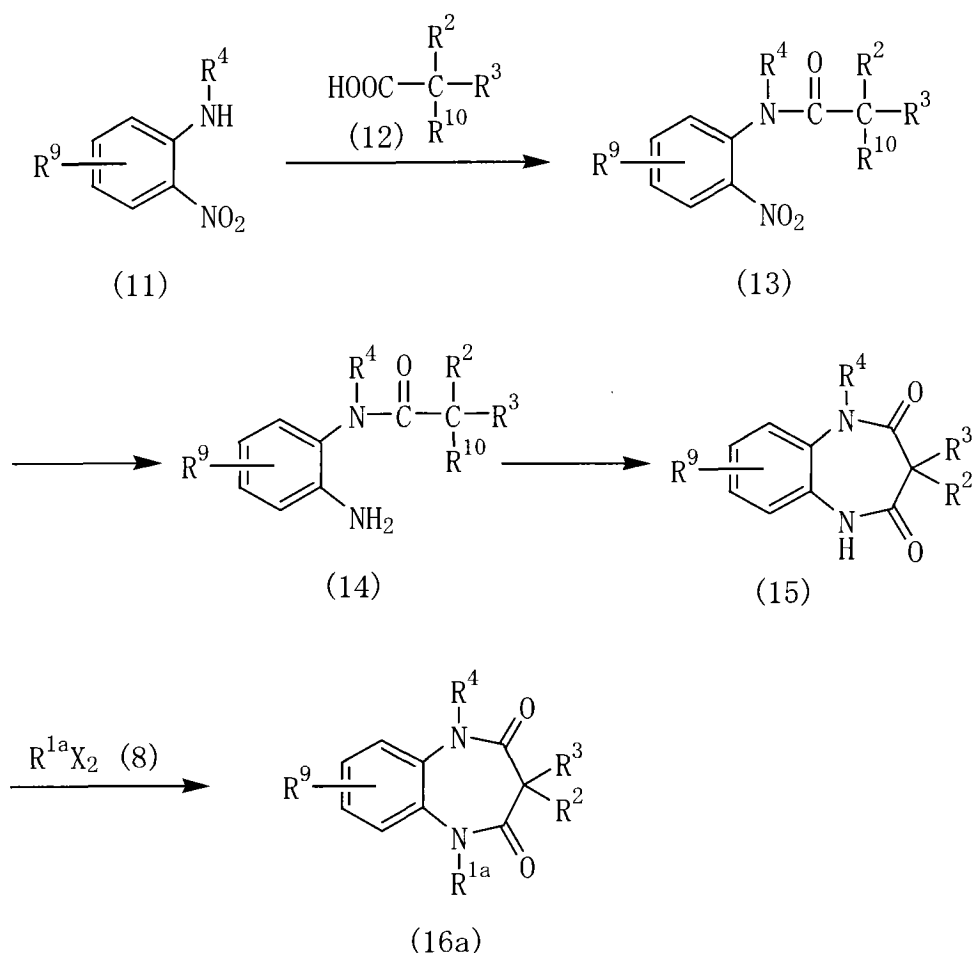
[0260] 通式 (1k) 的化合物与通式 (10) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0261] 通式 (1k) 的化合物与通式 (10) 的化合物的反应中,在 R^1 及 / 或 R^4 表示氢的通式 (1k) 的化合物的情况下,该氢可以被 R^{2a} 置换。

[0262] 上述反应式中用作起始原料的通式 (2) 的化合物可以通过以下反应式所示的方法容易地制备。

[0263] 反应式 10

[0264]



[0265] 式中, R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{1a} 及 X_2 与上述相同。 R^9 表示低级烷氧基, R^{10} 表示低级烷氧基羰基。

[0266] 通式 (11) 的化合物与通式 (12) 的化合物的反应中,通过通常的酰胺键形成反应使通式 (11) 的化合物与通式 (12) 的化合物的羧酸反应。作为上述酰胺形成反应,可以容易地采用公知的酰胺键形成反应的条件。例如可以采用下述反应方法:(A) 混合酸酐法,即,使羧酸 (12) 与卤代羧酸烷基酯反应形成混合酸酐,然后使混合酸酐与胺 (11) 反应的方法;(B) 活性酯法,即将羧酸 (12) 转化为苯基酯、对硝基苯基酯、N-羟基琥珀酰亚胺酯、1-羟基苯并三唑酯等活性酯,或与苯并噁唑啉-2-硫酮形成活性酰胺,使活性酯或活性酰胺与胺 (11) 反应的方法;(C) 碳二亚胺法,即,在二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(WSC)、羰基二咪唑等活化剂的存在下,将羧酸 (12) 与胺 (11) 进行缩合反应的方法;(D) 其他方法,例如,利用乙酸酐等脱水剂将羧酸 (12) 转化为羧酸酐,然后使羧酸酐与胺 (11) 反应的方法,在高压高温条件下使胺 (11) 与由羧酸 (12) 与低级醇形成的酯反应的方法,使羧酸 (12) 的酰基卤,即卤代羧酸与胺 (11) 反应的方法等。

[0267] 上述混合酸酐法 (A) 中使用的混合酸酐可以通过已知的 Schotten-Baumann 反应得到,通常以不分离的状态使所得混合酸酐与胺 (11) 反应,由此制备通式 (13) 的化合物。上述 Schotten-Baumann 反应在碱性化合物的存在下进行。作为使用的碱性化合物,可以举出 Schotten-Baumann 反应中常用的化合物,例如三乙胺、三甲基胺、吡啶、二甲基苯胺、N-乙基二异丙基胺、二甲基氨基吡啶、N-甲基吗啉、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

(DABCO) 及其他有机碱 ; 碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾及其他碳酸盐 ; 氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙及其他金属氢氧化物 ; 氢化钾、氢化钠、钾、钠、氨基钠 ; 甲醇钠、乙醇钠等金属醇化物及其他无机碱等。该反应通常在 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 左右, 优选在 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 左右下进行, 通常在 5 分钟 $\sim$ 10 小时左右, 优选在 5 分钟 $\sim$ 5 小时左右内完成反应。得到的混合酸酐与胺 (11) 的反应通常在 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 左右, 优选在 $10 \sim 50^{\circ}\text{C}$ 左右下进行, 通常在 5 分钟 $\sim$ 30 小时左右, 优选在 5 分钟 $\sim$ 25 小时左右内完成反应。混合酸酐法通常在溶剂中进行。作为使用的溶剂, 可以使用混合酸酐法中常用的溶剂。作为使用的溶剂, 可以举出氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳及其他卤化烃 ; 苯、甲苯、二甲苯及其他芳烃类 ; 乙醚、二异丙基醚、四氢呋喃、二甲氧基乙烷及其他醚类 ; 乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸异丙酯及其他酯类 ; N, N- 二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、六甲基磷酰三胺及其他非质子性极性溶剂 ; 及它们的混合溶剂等。作为混合酸酐法中使用的卤代羧酸烷基酯, 可以举出氯甲酸甲酯、溴甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、溴甲酸乙酯、氯甲酸异丁酯等。在上述方法中, 羧酸 (12)、卤代羧酸烷基酯与胺 (11) 通常优选使用等摩尔的量, 但是, 相对于 1 摩尔胺 (11), 卤代羧酸烷基酯及羧酸 (12) 也可以以 $1 \sim 1.5$ 摩尔左右的量进行使用。

[0268] 在活化剂的存在下进行缩合反应的方法 (C) 中, 可以在合适的溶剂中、在碱性化合物存在下或不存在下进行。作为在该方法中使用的溶剂及碱性化合物, 可以使用下述其他方法 (D) 中使卤代羧酸与胺 (11) 反应的方法中使用的溶剂及碱性化合物。相对于 1 摩尔胺 (11), 活化剂的适当量通常至少为 1 摩尔, 优选为 $1 \sim 5$ 摩尔。使用 WSC 作为活化剂时, 向反应体系中添加 1- 羟基苯并三唑有利于进行反应。该反应通常在 $-20 \sim 180^{\circ}\text{C}$ 左右、优选在 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 左右下进行, 通常在 5 分钟 $\sim$ 90 小时左右内完成反应。

[0269] 在上述其他方法 (D) 中, 采用使卤代羧酸与胺 (11) 反应的方法时, 该反应在碱性化合物存在下、在合适的溶剂中进行。作为使用的碱性化合物, 可以使用广泛使用公知的碱性化合物, 可以使用例如上述 Schotten-Baumann 反应中使用的碱性化合物。作为使用的溶剂, 除上述混合酸酐法中使用的溶剂之外, 可以举出甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、丁醇、3- 甲氧基 -1- 丁醇、乙二醇一乙醚、乙二醇一甲醚等醇类 ; 乙腈 ; 吡啶 ; 丙酮 ; 水等。胺 (11) 与卤代羧酸的比例没有特别限定, 可以在较宽的范围内适当选择。相对于 1 摩尔胺 (11), 通常使用例如至少 1 摩尔左右、优选 $1 \sim 5$ 摩尔左右的卤代羧酸。该反应通常在 $-20 \sim 180^{\circ}\text{C}$ 左右、优选在 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 左右下进行, 通常在 5 分钟 $\sim$ 30 小时左右内完成反应。

[0270] 反应式 10 所示的酰胺键形成反应还可以如下进行 : 在三苯基膦、二苯基次膦酰氯、苯基 -N- 苯基磷酰胺氯、氯磷酸二乙酯、氰基磷酸二乙酯、叠氮磷酸二苯酯、双 (2- 氧代 -3- 噁唑烷基) 次磷酰氯等磷化合物缩合剂的存在下, 使羧酸 (12) 与胺 (11) 反应。

[0271] 该反应在使卤代羧酸与胺 (11) 反应的方法中使用的溶剂及碱性化合物的存在下, 通常在 $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 左右、优选在 $0 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 左右下进行, 通常在 5 分钟 $\sim$ 30 小时左右内完成反应。相对于 1 摩尔胺 (11), 缩合剂及羧酸 (12) 通常至少使用 1 摩尔左右, 优选使用 $1 \sim 2$ 摩尔左右。

[0272] 通式 (13) 的化合物转化为通式 (14) 的化合物的反应可以如下进行 : 例如 (1) 在合适的溶剂中使用催化氢化还原剂使通式 (13) 的化合物还原 ; 或者 (2) 在合适的惰性溶剂中, 使用酸与金属或金属盐的混合物、金属或金属盐与碱金属氢氧化物、硫化物、铵盐等的混合物等作为还原剂, 将通式 (13) 的化合物还原。

[0273] 方法(1)中使用催化氢化还原剂时,作为使用的溶剂,可以举出水;乙酸;甲醇、乙醇、异丙醇等醇类;正己烷、环己烷等烃类;二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚等醚类;乙酸乙酯、乙酸甲酯等酯类;N,N-二甲基甲酰胺等非质子性极性溶剂;它们的混合溶剂等。作为使用的催化氢化还原剂,可以举出钨、钨黑、钨碳、铂碳、铂、铂黑、氧化铂、亚铬酸铜、兰尼镍等。相对于通式(13)的化合物,通常使用0.02~1倍重量左右的还原剂。反应温度通常为-20~150℃左右,优选为0~100℃左右。氢压力通常为1~10个气压左右。该反应通常在0.5~100小时左右内完成。可以向该反应的反应体系中添加盐酸等酸。

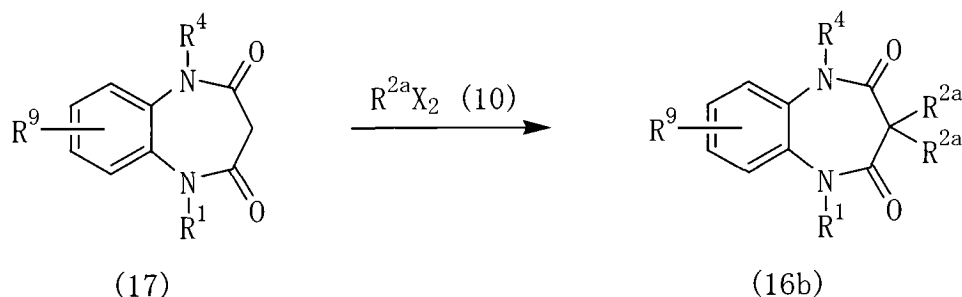
[0274] 使用上述方法(2)时,可以使用铁、锌、锡、或氯化亚锡与盐酸或硫酸等无机酸的混合物;或者铁、硫酸亚铁、锌或锡与氢氧化钠等碱金属氢氧化物、硫化铵等硫化物、氨水溶液、或氯化铵等铵盐的混合物作为还原剂。作为使用的惰性溶剂,可以举出水;乙酸;甲醇、乙醇等醇类;二氧杂环己烷等醚类;它们混合溶剂等。还原反应的条件可以根据使用的还原剂适当选择。例如,使用氯化亚锡与盐酸的混合物作为还原剂时,上述反应可以在0~150℃左右、0.5~10小时左右内顺利地进行。相对于通式(13)的1摩尔化合物,还原剂通常至少使用1摩尔,优选使用1~5摩尔。

[0275] 将通式(14)的化合物转化为通式(15)的化合物的反应在与通式(11)的化合物与通式(12)的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0276] 通式(15)的化合物与通式(8)的化合物的反应在与反应式7中通式(1g)的化合物与通式(8)的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0277] 反应式 11

[0278]



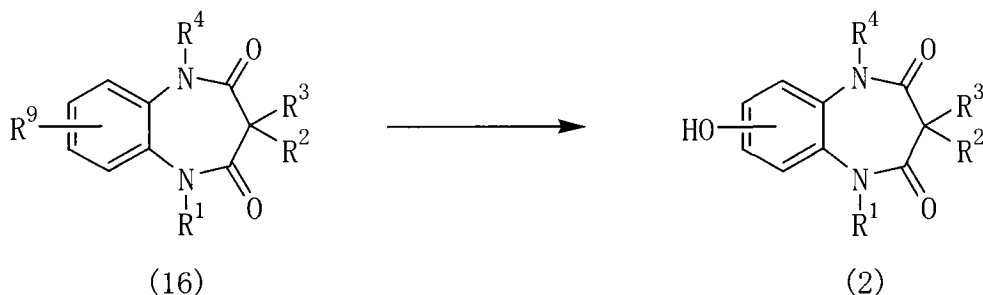
[0279] 式中, R^1 、 R^{2a} 、 R^4 、 R^9 及 X_2 与上述相同。

[0280] 通式(17)的化合物与通式(10)的化合物的反应在与反应式1中通式(2)的化合物与 X_1 表示卤素的通式(3)的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0281] 通式(17)的化合物与通式(10)的化合物的反应中, R^1 及/或 R^4 表示氢时,该氢可以被 R^{2a} 置换。

[0282] 反应式 12

[0283]



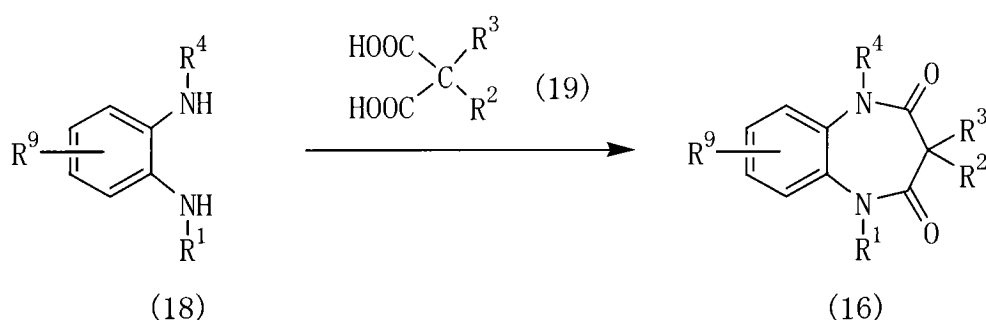
[0284] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^9 与上述相同。

[0285] 将通式 (16) 的化合物转化为通式 (2) 的化合物的反应可以在合适的溶剂中、在酸存在下进行。作为溶剂,可以举出水;甲醇、乙醇、异丙醇等低级醇类;二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙醚等醚类;二氯甲烷、氯仿、四氯化碳等卤代烃;乙腈等极性溶剂;及它们的混合溶剂。作为酸,可以举出盐酸、硫酸、氢溴酸等无机酸;甲酸、乙酸等脂肪酸;对甲苯磺酸等磺酸;氟化硼、氯化铝、三溴化硼等路易斯酸;碘化钠、碘化钾等碘化物;碘化物及路易斯酸的混合物。该反应通常在 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 左右,优选在 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 左右下进行,通常在 $0.5 \sim 25$ 小时左右内完成。相对于通式 (16) 的 1 摩尔化合物,酸通常以 $1 \sim 10$ 摩尔的量、优选以 1 摩尔 ~ 2 摩尔左右的量进行使用。

[0286] 通式 (16) 的化合物可以利用反应式 13 及 14 所示的方法制备。

[0287] 反应式 13

[0288]

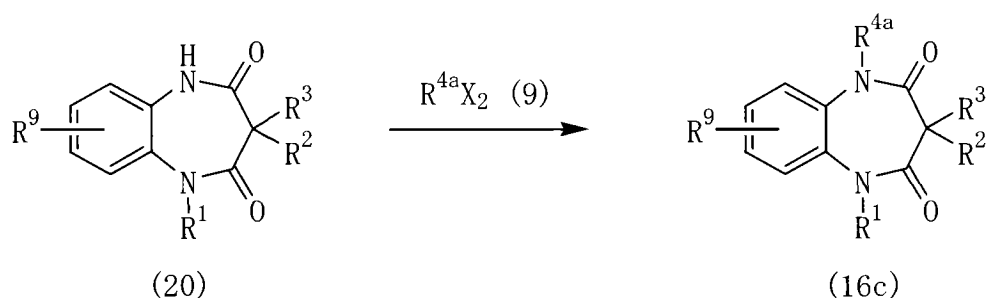


[0289] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及 R^9 与上述相同。

[0290] 通式 (18) 的化合物与通式 (19) 的化合物的反应在与反应式 10 中通式 (11) 的化合物与通式 (12) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0291] 反应式 14

[0292]



[0293] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{4a} 及 R^9 与上述相同。

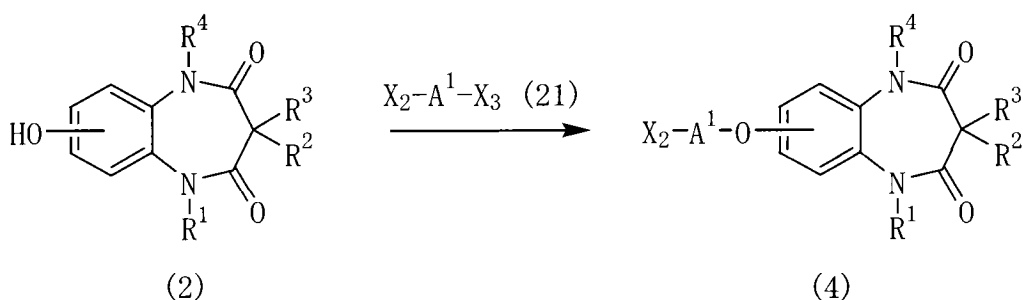
[0294] 通式 (20) 的化合物与通式 (9) 的化合物的反应在与反应式 8 中通式 (1i) 的化合物与通式 (9) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0295] 在上述反应中,在 R^1 表示氢的通式 (20) 的化合物的情况下,可以得到苯并二氮杂萘骨架的 1 位和 5 位同时被 R^{4a} 取代的化合物。

[0296] 上述反应式中用作起始原料的通式 4 的化合物可以通过以下反应式所示的方法容易地制备。

[0297] 反应式 15

[0298]



[0299] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 及 X_2 与上述相同, X_3 表示卤素。

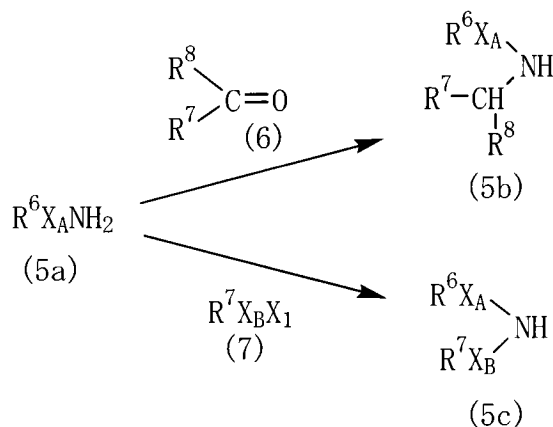
[0300] 通式 (2) 的化合物与通式 (21) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0301] 通式 (4) 的化合物中的 X_2 可以如下所述被其他卤原子取代: 将通式 (4) 的化合物与碱金属卤化物一同加入到合适的溶剂中, 加热回流。作为碱金属卤化物, 可以举出碘化钠、溴化钠、氟化钠、氯化钠、碘化钾、溴化钾、氟化钾、氯化钾等。作为进行卤素时的溶剂, 可以举出丙酮、2-丁酮等酮类; 二氧杂环己烷、四氢呋喃、乙醚、二甘醇二甲醚、乙二醇二甲醚等醚类; 乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类。上述溶剂可以单独使用或者组合两种以上进行使用。相对于通式 (4) 的 1 摩尔化合物, 碱金属卤化物通常以至少 1 摩尔的量, 优选以 1 摩尔 ~ 10 摩尔左右的量进行使用。持续进行加热回流直到反应结束。例如加热回流优选进行 1 ~ 15 小时左右。加热回流的温度根据使用的溶剂适当选择, 通常在 0 ~ 150℃ 左右, 优选在 0 ~ 100℃ 左右。

[0302] 用作起始原料的通式 (5) 的化合物可以通过以下反应式所示的方法容易地制备。

[0303] 反应式 16

[0304]



[0305] 式中, R^6 、 R^7 、 X_A 、 X_B 、 X_1 及 R^8 与上述相同。

[0306] 通式 (5a) 的化合物与通式 (6) 的化合物的反应在与反应式 4 中通式 (1c) 的化合物与通式 (6) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

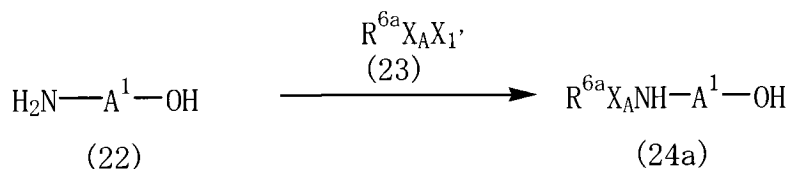
[0307] 通式 (5a) 的化合物与通式 (7) 的化合物的反应在与反应式 5 中通式 (1c) 的化合物与通式 (7) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0308] 用作起始原料的通式 (3) 的化合物可以通过以下反应式所示的方法容易地制备。

[0309] 以下反应式 18 中使用的起始原料 (24) 可以通过反应式 17 所示的方法容易地制备。

[0310] 反应式 17

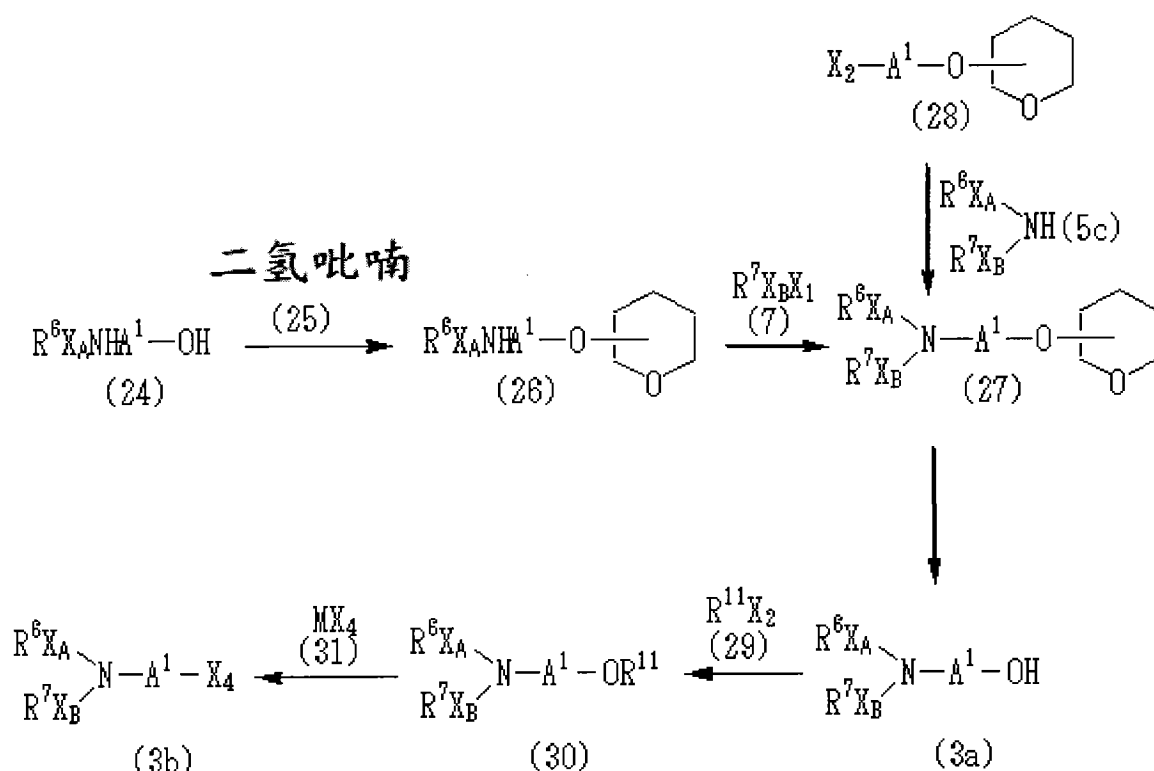
[0311]

[0312] 式中, A^1 及 X_A 与上述相同, X_1 表示卤素, R^{6a} 除氢原子之外与 R^6 定义相同。

[0313] 通式 (22) 的化合物与通式 (23) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0314] 反应式 18

[0315]

[0316] 式中, R^6 、 R^7 、 X_A 、 X_B 、 A^1 、 X_1 及 X_2 与上述相同, R^{11} 表示低级烷基磺酰基。 X_4 表示卤素, M 表示钠、钾等碱金属。[0317] 作为 R^{11} 表示的低级烷基磺酰基, 可以举出甲基磺酰基、乙基磺酰基、正丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、叔丁基磺酰基、仲丁基磺酰基、正戊基磺酰基、异戊基磺酰基、新戊基磺酰基、正己基磺酰基、异己基磺酰基、3-甲基戊基磺酰基等直链或支链碳原子数 1 ~ 6 的烷基磺酰基。

[0318] 通式 (24) 的化合物与通式 (25) 的化合物的反应在适当的溶剂中或无溶剂下、在酸的存在下进行。作为溶剂, 可以举出反应式 1 中通式 (2) 的化合物与通式 (3) 的化合物的反应中使用的溶剂。作为使用的酸, 可以举出盐酸、硫酸、氢溴酸等无机酸; 甲酸、乙酸、巯基乙酸、三氟乙酸、磺酸 (例如对甲苯磺酸) 等有机酸。上述酸可以单独使用或者组合使用。其他的反应条件可以与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与通式 (3) 的化合物的反应条件相同。

[0319] 通式 (26) 的化合物与通式 (7) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合

物与通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0320] 通式 (5c) 的化合物与通式 (28) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0321] 将通式 (27) 的化合物转化为通式 (3a) 的化合物的反应可以在适当的溶剂中或无溶剂下、在酸或碱性化合物的存在下进行。

[0322] 作为使用的溶剂,可以举出水;甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等低级醇类;丙酮、甲基乙基酮等酮类;乙醚、二氧杂环己烷、四氢呋喃、单甘醇二甲醚、二甘醇二甲醚等醚类;乙酸、甲酸等脂肪酸;乙酸甲酯、乙酸乙酯等酯类;氯仿、二氯甲烷、二氯乙烷、四氯化碳等卤代烃类;二甲基亚砷;N,N-二甲基甲酰胺;六甲基磷酰三胺;及它们的混合溶剂。

[0323] 作为酸,可以举出盐酸、硫酸、氢溴酸等无机酸;甲酸、乙酸、三氟乙酸、磺酸(例如对甲苯磺酸、对甲苯磺酸吡啶鎓)等有机酸;三溴化硼、三氯化硼等路易斯酸。上述酸可以单独使用或者组合使用。

[0324] 作为使用的碱性化合物,可以举出碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等碳酸盐;氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化锂等金属氢氧化物。上述碱性化合物可以单独使用或者组合使用。

[0325] 该反应通常在 $0 \sim 200^\circ\text{C}$ 左右、优选在 $0 \sim 150^\circ\text{C}$ 左右下有利地进行,通常在 10 分钟 $\sim$ 50 小时左右内完成反应。

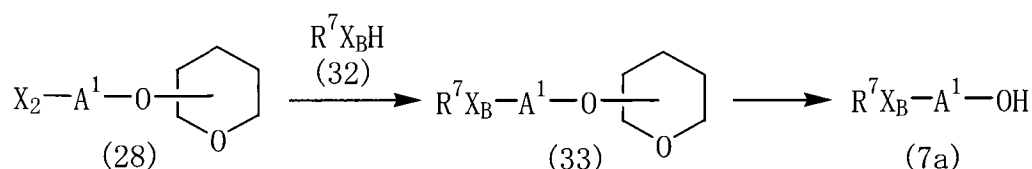
[0326] 通式 (3a) 的化合物与通式 (29) 的化合物的反应在与通式 (5c) 的化合物与通式 (28) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0327] 将通式 (30) 的化合物转化为通式 (3b) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0328] 用作起始原料的通式 (7) 的化合物可以通过以下反应式所示的方法容易地制备。

[0329] 反应式 19

[0330]



[0331] 式中, R_7 、 X_B 、 X^2 及 A^1 与上述相同。

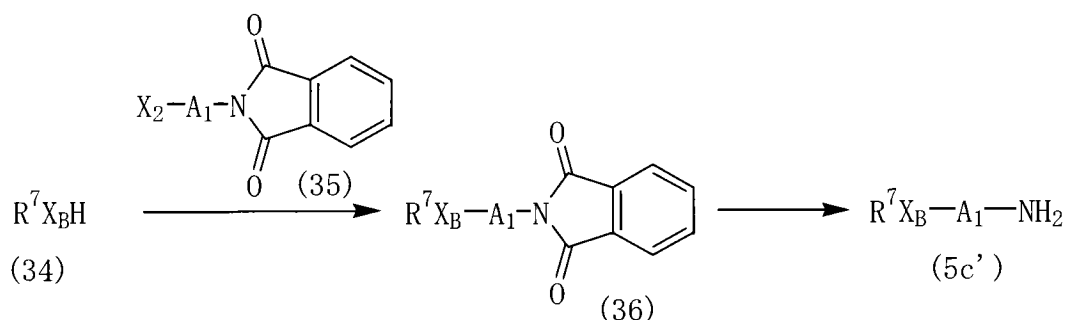
[0332] 通式 (32) 的化合物与通式 (28) 的化合物的反应在与反应式 18 中通式 (5c) 的化合物与通式 (28) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0333] 将通式 (33) 的化合物转化为通式 (7a) 的化合物的反应可以在与反应式 18 中将通式 (27) 的化合物转化为通式 (3a) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0334] 用作起始原料的通式 (5) 的化合物可以通过以下反应式所示的方法容易地制备。

[0335] 反应式 20

[0336]



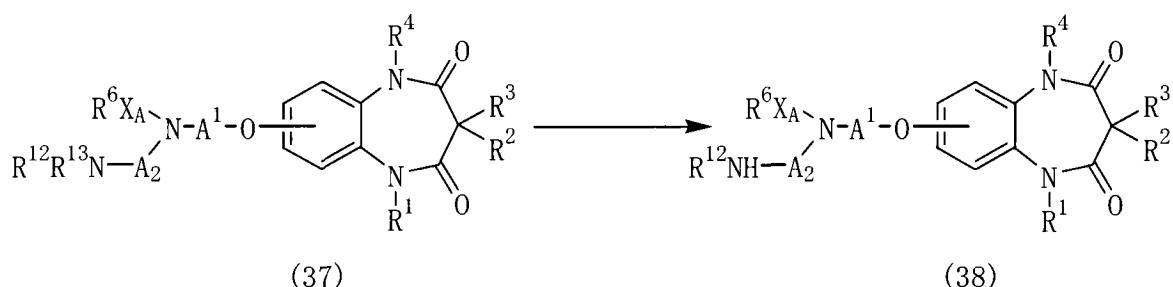
[0337] 式中, A^1 、 R^7 、 X_B 及 X_2 与上述相同。

[0338] 通式 (34) 的化合物与通式 (35) 的化合物的反应在与反应式 1 中通式 (2) 的化合物与 X_1 表示卤素的通式 (3) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0339] 将通式 (36) 的化合物转化为通式 (5c') 的化合物的反应可以在与反应式 2 中将通式 (1a) 的化合物转化为通式 (1b) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0340] 反应式 21

[0341]



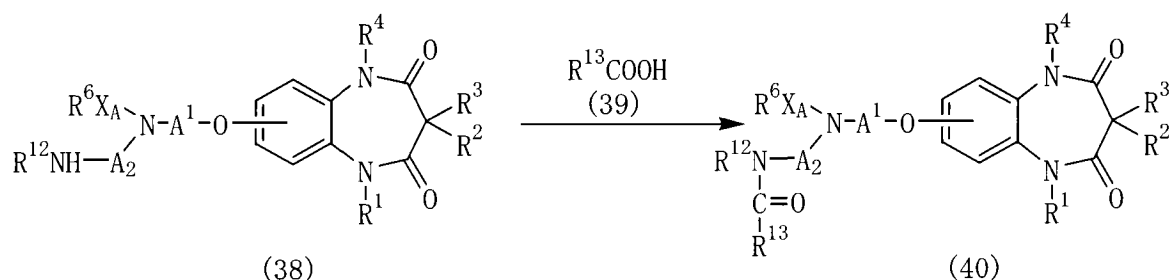
[0342] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 X_A 及 A^1 与上述相同。

[0343] R^{12} 表示氢、低级烷基、低级烷氧基羰基、2,3-二氢苯并[b]呋喃基羰基或苯甲酰基。 R^{13} 表示低级烷氧基羰基、2,3-二氢苯并[b]呋喃基羰基或苯甲酰基, A^2 表示低级亚烷基。

[0344] 将通式 (37) 的化合物转化为通式 (38) 的化合物的反应可以在与反应式 6 中将通式 (1f) 的化合物转化为通式 (1c) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0345] 反应式 22

[0346]



[0347] 式中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 X_A 、 R^{12} 、 A^1 及 A^2 与上述相同。 R^{13} 表示 2,3-二氢苯并[b]呋喃基或苯基。

[0348] 通式 (38) 的化合物与通式 (39) 的化合物的反应在与反应式 10 中通式 (11) 的化合物与通式 (12) 的化合物的反应同样的反应条件下进行。

[0349] 另外, 上述各反应式所示的起始原料化合物及目标化合物中, 附加了溶剂化合物

(例如,水合物、乙醇合物等)形态的化合物也包括在各通式中。

[0350] 根据本发明,通式(1)的化合物包括立体异构体及光学异构体。

[0351] 上述各反应式所示的起始原料化合物及目标化合物可以分别以其合适的盐的形式进行使用。

[0352] 上述所示的各反应式中得到的各目标化合物可以如下所述从粗反应产物中分离精制:例如将反应混合物冷却后,通过过滤、浓缩、提取等分离操作分离粗反应产物,然后通过柱色谱法、重结晶等通常的精制操作进行分离精制。

[0353] 本发明的化合物中具有碱性基团的化合物可以与药理学上可以接受的酸容易地形成盐。作为上述酸,可以举出盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸及其他无机酸;甲磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、柠檬酸、酒石酸、马来酸、富马酸、苹果酸、乳酸及其他有机酸等。

[0354] 本发明的化合物中具有酸性基团的化合物可以与药学上可接受的碱性化合物作用形成盐。作为上述碱性化合物,可以举出氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾等。

[0355] 接下来,说明含有本发明的化合物作为有效成分的药物制剂。

[0356] 上述药物制剂是将本发明的化合物制剂化为通常的药物制剂的形态而得到的,采用通常使用的填充剂、增量剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂,表面活性剂、润滑剂等稀释剂或赋形剂进行制备。

[0357] 上述药物制剂的形态可以根据治疗目的从各种形态中选择。作为代表性制剂,可以举出片剂、丸剂、散剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂、胶囊剂、栓剂、注射剂(液体制剂、混悬剂等)等。

[0358] 作为成型为片剂形态时使用的载体,可以广泛使用公知的载体,例如可以举出乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高龄土、晶态纤维素及其他赋形剂;水、乙醇、丙醇、单糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、凝胶溶液、羧甲基纤维素、虫胶、甲基纤维素、磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮及其他粘合剂;干燥淀粉、海藻酸钠、琼脂粉末、昆布多糖粉末、碳酸氢钠、碳酸钙、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘油酯、淀粉、乳糖等崩解剂;白糖、硬脂精、可可脂、氢化油及其他崩解抑制剂;季铵碱、十二烷基硫酸钠及其他吸收促进剂;甘油、淀粉及其他湿润剂;淀粉、乳糖、高龄土、膨润土、胶状硅酸及其他吸附剂;精制滑石、硬脂酸盐、硼酸粉末、聚乙二醇等润滑剂等。

[0359] 上述片剂可以根据需要使用通常的包衣材料制成例如糖衣剂、凝胶包衣剂、肠溶包衣剂,薄膜包衣剂,双层或多层片等。

[0360] 作为成型为丸剂形态时使用的载体,可以广泛使用公知的载体,例如可以举出葡萄糖、乳糖、淀粉、可可脂、氢化植物油、高龄土、滑石及其他赋形剂;阿拉伯胶粉末、黄蓍胶粉末、凝胶、乙醇及其他粘合剂;昆布多糖、琼脂及其他崩解剂等。

[0361] 作为成型为栓剂形态时使用的载体,可以广泛使用公知的载体,例如可以举出聚乙二醇、可可脂、高级醇、高级醇的醚类、凝胶、半合成甘油酯等。

[0362] 制备注射剂时,优选液体制剂、乳剂及混悬剂被灭菌,并且与血液等渗。用于制备上述液体制剂、乳剂及混悬剂中使用的稀释剂,可以广泛使用公知的稀释剂。作为上述稀释剂,可以举出水、乙醇、丙二醇、乙氧基化异硬脂醇、聚氧化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇酐脂肪酸酯类等。在上述情况下,为了制备等渗溶液,可以在药物制剂中含有充分量的氯化

钠、葡萄糖或甘油,另外,还可以含有通常的增溶剂、缓冲剂、镇痛剂等,还可以根据需要进一步含有着色剂、防腐剂、香料、甜味剂等及 / 或其他药物。

[0363] 药物制剂中的本发明的化合物的比例没有特别限定,可以在较宽的范围内选择。通常药物制剂以 1 重量%~70 重量%的比例含有本发明的化合物。

[0364] 本发明的药物制剂的给与方法没有特别限定,根据药物制剂形态、患者年龄、性别、疾病的状态及其他条件进行给与。例如为片剂、丸剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、颗粒剂及胶囊剂时,进行口服给与。为注射剂时,单独进行静脉内给与或与葡萄糖溶液或氨基酸溶液等通常的补液混合进行静脉内给与,或者可以根据需要单独进行肌肉内、皮内、皮下或腹腔内给与。为栓剂时,进行直肠内给与。

[0365] 上述药物制剂的剂量可以根据用法、患者年龄、性别、疾病的程度及其他条件适当选择。通常每一日相对于每 1kg 体重,通常分一次~多次给与 0.001~100mg、优选 0.001~50mg。

[0366] 由于上述给与量根据各种条件发生变化,所以有时以少于上述范围的给与量给药或者有时需要超过上述范围的给与量给药。

[0367] 将本发明的化合物作为药物给与人体时,可以与血液凝固抑制剂、抗血小板剂等抗凝血剂(例如华法林、阿司匹林等)同时或之后进行使用。另外,上述化合物可以与高血压治疗剂(ACE 抑制剂、 β 阻断剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂)、心力衰竭治疗剂(强心剂、利尿剂)、糖尿病治疗剂等慢性疾病治疗剂同时或之后进行使用。

[0368] 本发明的化合物对人 Kv1.5 及 / 或 GIRK1/4 通道具有强的阻断作用,并且对 HERG 通道具有弱的阻断作用。因此,本发明的化合物具有作为心房选择性 K^+ 通道阻断剂的特征。

[0369] 因此,本发明的化合物可以用作比公知的抗心律不齐剂更安全且具有强的心房不应期延长作用的药剂。本发明的化合物优选用作心房纤颤、心房扑动、房性心动过速的心律不齐治疗剂(心律不齐停止及 / 或心律不齐发病的预防)。本发明的化合物特别优选用作心房纤颤的治疗剂(除纤颤及维持窦性节律)。本发明的化合物还可以用作脑梗塞等血栓栓塞的预防剂和心力衰竭的治疗剂。

[0370] 对人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道两方显示强的阻断作用的化合物与单独阻碍任一个通道的化合物相比,具有更强的心房不应期延长作用和具有高的安全性,进而,上述化合物与单独阻断任一个通道的化合物相比,对心房纤颤的治疗效果(除纤颤及维持窦性节律)高。因此,对人 Kv1.5 及人 GIRK1/4 通道两方显示强的阻断作用的化合物特别作为心房纤颤、心房扑动、房性心动过速等心律不齐的治疗剂(心律不齐的停止及 / 或心律不齐发病的预防)有用。上述化合物特别是作为心房纤颤的治疗剂(除纤颤及维持窦性节律)有用。

具体实施方式

[0371] 以下给出实施例,进一步说明本发明。

[0372] 参考例 1

[0373] N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基丙酰胺酸乙酯的合成

[0374] 将氢化钠(60%油性、96mg、2.4mmol)混悬于二甲基甲酰胺(DMF)(10ml)中。于 0℃,向其中加入 N-甲基-5-甲氧基-2-硝基苯胺(364mg、2mmol),在室温下搅拌 30 分钟。于 0℃,向搅拌后的混合物中加入乙基丙二酰氯(0.38ml、3mmol),在室温下搅拌反应混合

物一夜。向其中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=2:1→1:2)精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩,得到为黄色油状物的 554mg N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基丙酰胺酸乙酯(收率:90%)。

[0375] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0376] 1.24(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.15-3.17(2H, m), 3.25(3H, s), 3.92(3H, s), 4.13(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.93(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.02(1H, dd, $J = 2.8$ and 9.2Hz), 8.15(1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$).

[0377] 参考例 2

[0378] N-乙基-N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丙酰胺酸乙酯的合成

[0379] 使用合适的起始原料,与参考例 1 同样地合成目标化合物。

[0380] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0381] 1.11(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.24(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.11-3.25(2H, m), 3.39-3.46(1H, m), 3.92(3H, s), 3.98-4.17(3H, m), 6.89(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.03(1H, dd, $J = 9.2$ and 2.8Hz), 8.13(1H, d, $J = 9.2\text{Hz}$).

[0382] 参考例 3

[0383] N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺酸乙酯的合成

[0384] 向 N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)-N-甲基丙酰胺酸乙酯(3.0g、10mmol)的乙醇溶液(150ml)中加入钨碳(10%、0.5g),在室温常压下进行催化还原。将反应混合物经过 Celite 过滤除去催化剂。在减压条件下浓缩滤液,得到为黄色油状物的 2.68g N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺酸乙酯(收率:定量)。

[0385] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0386] 1.22(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.19-3.27(5H, m), 3.52-3.68(2H, br), 3.74(3H, s), 4.11(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.79(1H, dd, $J = 2.7$ and 8.7Hz).

[0387] 参考例 4

[0388] 8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0389] 向 N-(2-氨基-5-甲氧基苯基)-N-甲基丙酰胺酸乙酯(266mg、1.0mmol)的乙醇溶液(15ml)中加入乙醇钠(204mg、3.0mmol),于 65℃ 搅拌 2.5 小时。将上述反应混合物冷却至室温,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=1:0→10:1)精制残渣。在减压条件下将该精制物浓缩至干燥,得到为白色粉末的 176.3mg 8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮(收率:80%)。

[0390] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0391] 3.36(2H, s), 3.43(3H, s), 3.84(3H, s), 6.79-6.83(1H, m), 7.06-7.09(1H, m), 8.72(1H, br-s).

[0392] 参考例 5

[0393] 1-乙基-8-甲氧基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0394] 向 N-乙基-N-(5-甲氧基-2-硝基苯基)丙酰胺酸乙酯(21.05g、67.8mmol)的乙醇溶液(250ml)中加入钨碳(10%、1.1g),在冰水浴中冷却。在室温左右进行催化还原。

进行 Celite 过滤,除去催化剂,在减压条件下浓缩滤液。将残渣溶解在四氢呋喃 (THF) (200ml) 中。向其中加入乙醇钠 (6.9g、102mmol),然后加热回流 15 分钟。将上述反应混合物冷却至室温,通过过滤收集不溶性沉淀物。在减压条件下浓缩滤液。向上述残渣及收集得到的不溶性物质中加入水,用盐酸中和上述混合物。之后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,通过无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。从乙醇中将残渣重结晶,得到为白色粉末的 7.9g 1-乙基-8-甲氧基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮 (收率:50%)。接下来,将母液浓缩,使用硅胶快速柱精制残渣 (正己烷:乙酸乙酯 = 1 : 1 → 0 : 1),得到 2.9g 目标化合物。

[0395] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0396] 1.19 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.33 (2H, s), 3.78-3.84 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.13-4.25 (1H, m), 6.82 (1H, dd, $J = 8.8\text{and}2.7\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.82 (1H, br-s).

[0397] 参考例 6

[0398] 1-乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0399] 将氢化钠 (60% 油性、44mg、1.1mmol) 混悬于二甲基甲酰胺 (DMF) (8ml) 中,在冰水浴中冷却至 0°C。在相同温度下向上述混悬液中加入 8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮 (220mg、1.0mmol),于 0°C 搅拌 1 小时。向上述混合物中加入碘乙烷 (187mg、1.2mmol),于室温下搅拌一夜。向上述反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯 = 4 : 1 → 1 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固得到 190.2mg 为黄色固体的 1-乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮 (收率:77%)。

[0400] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0401] 1.11 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.31-3.32 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.18-4.30 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0402] 参考例 7

[0403] 1,5-二乙基-7-甲氧基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0404] 使用适当的起始原料,与参考例 6 同样地合成目标化合物。

[0405] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0406] 1.04-1.14 (6H, m), 3.28 (2H, s), 3.50-3.64 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.35-4.47 (2H, m), 6.83-6.88 (2H, m), 7.25-7.27 (1H, m).

[0407] 参考例 8

[0408] 7-甲氧基-5-甲基-1-丙基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0409] 使用合适的起始原料,与参考例 6 同样地合成目标化合物。

[0410] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0411] 0.76 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.35-1.62 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.33-3.51 (1H, m), 3.49 (3H, s), 4.21-4.38 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0412] 参考例 9

[0413] 1-异丁基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[0414] 使用合适的起始原料,与参考例 6 同样地合成目标化合物。

[0415] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0416] 0.69 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.77 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.56-1.90 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 13.6\text{and}5.9\text{Hz}$), 3.33 (2H, s), 3.40 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.32 (1H, dd, $J = 13.6\text{and}9.0\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.9\text{Hz}$), 7.24 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0417] 参考例 10

[0418] 7-甲氧基-5-甲基-1-(3-甲基丁基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[0419] 使用合适的起始原料,与参考例 6 同样地合成目标化合物。

[0420] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0421] 0.80 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 0.86 (3H, d, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.22-1.53 (3H, m), 3.32 (2H, s), 3.39 (3H, s), 3.36-3.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.31-4.48 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.85 (1H, dd, $J = 8.8\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.25 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

[0422] 参考例 11

[0423] 7-甲氧基-5-甲基-1-(3-甲基丁基-2-烯基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[0424] 使用合适的起始原料,与参考例 6 同样地合成目标化合物。

[0425] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0426] 1.63 (6H, s), 3.32-3.34 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.33 (1H, dd, $J = 13.6\text{and}6.2\text{Hz}$), 4.51 (1H, dd, $J = 13.6\text{and}6.9\text{Hz}$), 5.14-5.19 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.27 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0427] 参考例 12

[0428] 1-乙基-7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[0429] 将氢化钠 (60%油性、76mg、1.9mmol) 混悬于 DMF (8ml) 中。于 0℃ 向其中加入 1-乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮 (190mg、0.76mmol), 在相同温度下搅拌 1 小时。向上述混合物中加入碘甲烷 (0.19ml、3.1mmol), 在室温下搅拌 3 日。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固,得到 169mg 为黄色粉末的 1-乙基-7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮 (收率:80%)。

[0430] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0431] 0.86(3H, s), 1.15(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 3.40(3H, s), 3.65-3.76(1H, m), 3.85(3H, s), 4.12-4.24(1H, m), 6.73(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0432] 参考例 13

[0433] 7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1-丙基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0434] 使用合适的起始原料,与参考例 12 同样地合成目标化合物。

[0435] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0436] 0.76(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 0.85(3H, s), 1.52(3H, s), 1.38-1.68(2H, m), 3.41(3H, s), 3.42-3.58(1H, m), 3.85(3H, s), 4.19-4.31(1H, m), 6.72(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0437] 参考例 14

[0438] 7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1-(3-甲基丁基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0439] 使用合适的起始原料,与参考例 12 同样地合成目标化合物。

[0440] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0441] 0.82(3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 0.85(3H, s), 0.86(3H, d, $J = 6.2\text{Hz}$), 1.30-1.49(3H, m), 1.52(3H, s), 3.40(3H, s), 3.49-3.62(1H, m), 3.85(3H, s), 4.21-4.36(1H, m), 6.71(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.80(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0442] 参考例 15

[0443] 1,5-二乙基-7-甲氧基-3,3-二甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0444] 使用合适的起始原料,与参考例 12 同样地合成目标化合物。

[0445] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0446] 0.84(3H, s), 1.06-1.18(6H, m), 1.51(3H, s), 3.56-3.83(2H, m), 3.85(3H, s), 4.29-4.42(2H, m), 6.79-6.86(2H, m), 7.21(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$).

[0447] 参考例 16

[0448] 1,3-二乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0449] 使用合适的起始原料,与参考例 12 同样地合成目标化合物。

[0450] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0451] 0.86(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.06(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.94-2.05(2H, m), 2.97(1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.40(3H, s), 3.55-3.66(1H, m), 3.86(3H, s), 4.20-4.33(1H, m), 6.79(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.84-6.88(1H, m), 7.26-7.29(1H, m).

[0452] 参考例 17

[0453] 3,3-二乙基-7-甲氧基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0454] 于 0°C , 向 4-甲氧基对苯二胺 (691mg, 5mmol) 及三乙胺 (1.7ml, 12.5mmol) 的二氯

甲烷溶液 (20ml) 中加入二乙基丙二酰二氯 (0.95ml、5.5mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 9 : 1 → 1 : 1) 精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩干固, 得到 452.3mg 作为黄色油状物的 3,3-二乙基-7-甲氧基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 34%)。

[0455] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0456] 1.10 (6H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.86 (4H, q, $J = 7.5\text{Hz}$), 3.76 (3H, s), 4.18 (2H, br), 6.30 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.35 (1H, dd, $J = 8.7\text{and } 2.7\text{Hz}$), 7.23 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0457] 参考例 18

[0458] 3,3-二乙基-7-甲氧基-1,5-二甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0459] 将氢化钠 (60% 油性、170mg、4.3mmol) 混悬于 DMF (15ml) 中。于 0℃ 向其中加入 3,3-二乙基-7-甲氧基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (452mg、1.7mmol), 在相同温度下搅拌 1 小时。向混合物中加入 0.42ml (6.8mmol) 碘甲烷, 在室温下搅拌 3 日。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1 → 1 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固, 得到 373mg 为白色粉末的 3,3-二乙基-7-甲氧基-1,5-二甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 76%)。

[0460] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0461] 0.56 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.20-1.31 (2H, m), 2.15 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.38 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0\text{and } 2.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0462] 参考例 19

[0463] 7-甲氧基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0464] 将氢化钠 (60% 油性、128mg、3.2mmol) 混悬于 DMF (10ml) 中。于 0℃ 向其中加入 8-甲氧基-1-甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (176mg、0.8mmol), 在相同温度下搅拌 1 小时。向混合物中加入碘甲烷 (0.25ml、4.0mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。将残渣从正己烷中重结晶, 得到 161.6mg 作为白色粉末的 7-甲氧基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 77%)。

[0465] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0466] 0.87 (3H, s), 1.54 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.73 (1H, s), 6.84 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$).

[0467] 参考例 20

[0468] 5-乙基-7-甲氧基-1,3,3-三甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0469] 使用合适的起始原料, 与参考例 19 同样地合成目标化合物。

[0470] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0471] 0.86(3H, s), 1.19(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 3.38(3H, s), 3.75-3.82(1H, m), 3.84(3H, s), 4.12-4.19(1H, m), 6.80-6.85(2H, m), 7.16(1H, dd, $J = 8.6$ and 0.5Hz).

[0472] 参考例 21

[0473] 1,3,3,5-四乙基-7-甲氧基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0474] 使用合适的起始原料,与参考例 19 同样地合成目标化合物。

[0475] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0476] 0.56(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.98(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.07-1.26(6H, m), 2.10-2.17(2H, m), 3.59-3.74(2H, m), 3.85(3H, s), 4.24-4.32(2H, m), 6.78-6.85(2H, m), 7.20(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$).

[0477] 参考例 22

[0478] 1,3,3-三乙基-7-甲氧基-5-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0479] 使用合适的起始原料,与参考例 19 同样地合成目标化合物。

[0480] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0481] 0.57(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.00(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.16(3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.21-1.29(2H, m), 2.10-2.19(2H, m), 3.40(3H, s), 3.72-3.83(1H, m), 3.85(3H, s), 4.06-4.14(1H, m), 6.71(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J = 9.0$ and 2.8Hz), 7.21(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0482] 参考例 23

[0483] 1,3,5-三乙基-7-甲氧基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0484] 使用合适的起始原料,与参考例 19 同样地合成目标化合物。

[0485] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0486] 0.85(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 0.88-1.11(6H, m), 2.92-2.97(1H, m), 3.50-3.65(2H, m), 3.86(3H, s), 4.12(2H, q, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.38-4.45(2H, m), 6.84-6.89(2H, m), 7.25-7.28(1H, m).

[0487] 参考例 24

[0488] 1-乙基-7-羟基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0489] 于 0°C , 向 1-乙基-7-甲氧基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (169mg, 1.0mmol) 的二氯甲烷溶液 (3ml) 中加入 1.0M 三溴化硼 / 二氯甲烷溶液 (1.22ml), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水及甲醇, 用混合溶剂 (二氯甲烷: 甲醇 = 10 : 1) 萃取。用无水硫酸钠干燥有机层, 在减压条件下浓缩干固, 得到 156.4mg 为白色粉末的 1-乙基-7-羟基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 98%)。

[0490] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0491] 0.90(3H, s), 1.16(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.55(3H, s), 3.41(3H, s), 3.66-3.78(1H,

m), 4.12-4.23 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 8.8\text{and}2.7\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

[0492] 参考例 25

[0493] 3,3-二乙基-7-羟基-1,5-二甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0494] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0495] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0496] 0.55 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.00 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.15-1.29 (2H, m), 2.12 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J = 8.8\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

[0497] 参考例 26

[0498] 1,3,3-三乙基-7-羟基-5-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0499] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0500] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0501] 0.59 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.01 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.18 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.21-1.34 (2H, m), 2.13-2.24 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.71-3.82 (1H, m), 4.05-4.16 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J = 8.8\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.04 (1H, br-s), 7.17 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

[0502] 参考例 27

[0503] 1,3-二乙基-7-羟基-5-甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0504] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0505] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0506] 0.87 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.07 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.95-2.05 (2H, m), 3.00 (1H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.58-3.64 (1H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 5.87 (1H, br-s), 6.80-6.84 (2H, m), 7.21-7.24 (1H, m).

[0507] 参考例 28

[0508] 1,3-二乙基-7-羟基-3,5-二甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0509] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0510] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0511] 0.64 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.11-1.26 (5H, m), 1.54 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.70-3.82 (1H, m), 4.06-4.17 (1H, m), 6.39 (1H, br-s), 6.75-6.83 (2H, m), 7.17-7.24 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$).

[0512] 参考例 29

[0513] 5-乙基-7-羟基-1,3,3-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0514] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0515] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0516] 0.88(3H, s), 1.20(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 3.38(3H, s), 3.73-3.84(1H, m), 4.07-4.19(1H, m), 6.76-6.81(2H, m), 7.11(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0517] 参考例 30

[0518] 7-羟基-3,3,5-三甲基-1-丙基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0519] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0520] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm :

[0521] 0.74(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.85(3H, s), 1.43(3H, s), 1.38-1.61(2H, m), 3.36(3H, s), 3.53-3.61(1H, m), 4.21-4.29(1H, m), 6.76-6.82(2H, m), 7.26(1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$).

[0522] 参考例 31

[0523] 7-羟基-3,3,5-三甲基-1-(3-甲基丁基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0524] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0525] $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ ppm :

[0526] 0.79(3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 0.85(3H, s), 0.85(3H, d, $J = 6.1\text{Hz}$), 1.26-1.40(3H, m), 1.42(3H, s), 3.35(3H, s), 3.56-3.63(1H, m), 4.34-4.41(1H, m), 6.76-6.82(2H, m), 7.28(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$).

[0527] 参考例 32

[0528] 1,3,3,5-四乙基-7-羟基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0529] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0530] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0531] 0.58(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.98(3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.08-1.29(8H, m), 2.12-2.19(2H, m), 3.57-3.76(2H, m), 4.20-4.34(2H, m), 6.09(1H, br-s), 6.78-6.82(2H, m), 7.14-7.17(1H, m).

[0532] 参考例 33

[0533] 1,5-二乙基-7-羟基-3,3-二甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0534] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0535] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0536] 0.87(3H, s), 1.08-1.17(6H, m), 1.54(3H, s), 3.57-3.73(2H, m), 4.27-4.39(2H, m), 6.85-6.87(2H, m), 7.15-7.18(1H, m).

[0537] 参考例 34

[0538] 1,3,5-三乙基-7-羟基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0539] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0540] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0541] 0.84(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.02-1.12(6H, m), 1.95-2.19(2H, m), 3.03(1H, t, $J =$

6.9Hz), 3.51-3.70 (2H, m), 4.33-4.46 (2H, m), 6.89-6.93 (2H, m), 7.23 (1H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.57 (1H, s).

[0542] 参考例 35

[0543] 7-羟基-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0544] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0545] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0546] 0.90 (3H, s), 1.49 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.40 (3H, s), 6.73 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 8.9\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$).

[0547] 参考例 36

[0548] 7-羟基-1-异丁基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0549] 使用合适的起始原料,与参考例 24 同样地合成目标化合物。

[0550] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0551] 0.69 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.75 (3H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 0.87 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.72-1.91 (1H, m), 3.24 (1H, dd, $J = 6.3\text{and}13.5\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 4.35 (1H, dd, $J = 8.6\text{and}13.5\text{Hz}$), 6.72-6.79 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$).

[0552] 参考例 37

[0553] 7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0554] 向 50% 含水乙腈 (40ml) 中加入 1-乙基-7-羟基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (1.85g、7.1mmol) 及碳酸钾 (1.2g、8.5mmol), 加热至 70°C 使其溶解。向其中加入 1-溴-3-氯丙烷 (2.1ml、21mmol), 加热回流 6 小时。将反应混合物冷却至室温。加入水, 用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固, 得到 2.18g 为无色油状物的 7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 91%)。

[0555] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0556] 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53 (3H, s), 2.21-2.38 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.63-3.89 (4H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 6.74 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0557] 参考例 38

[0558] 7-(3-氯丙氧基)-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0559] 使用合适的起始原料,与参考例 37 同样地合成目标化合物。

[0560] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0561] 0.88 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.20-2.32 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.15 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.74 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0562] 参考例 39

[0563] 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^葎-2,4-二酮的合成

[0564] 向丙酮(50ml)中加入7-(3-氯丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂^葎-2,4-二酮(2.18g、6.4mmol)及碘化钠(4.8g、32mmol),加热回流8.5小时。将反应混合物冷却至室温,加入水,用乙酸乙酯萃取。用硫酸钠干燥有机层,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=1:1)精制残渣。在减压条件下浓缩精制物,得到2.76g为无色油状物的1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^葎-2,4-二酮(收率:100%)。

[0565] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0566] 0.87(3H, s), 1.15(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 2.26-2.34(2H, m), 3.39(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.65-3.76(1H, m), 3.41(3H, s), 4.07(2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.12-4.24(1H, m), 6.74(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.22(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)。

[0567] 参考例 40

[0568] 7-(3-碘丙氧基)-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^葎-2,4-二酮的合成

[0569] 使用合适的起始原料,与参考例 39 同样地合成目标化合物。

[0570] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0571] 0.88(3H, s), 1.54(3H, s), 2.22-2.34(2H, m), 3.39(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.40(3H, s), 3.42(3H, s), 4.07(2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 6.74(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.83(1H, dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)。

[0572] 参考例 41

[0573] (2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺的合成

[0574] 向甲醇(100ml)中加入4-吡啶甲醛(5.36g、50mmol)及3-(2-氨基乙基)吡啶(6.5ml、50mmol),在室温下搅拌7小时。将所得混合物冷却至0℃。向混合物中加入硼氢化钠(2.8g、74mmol),于0℃搅拌1小时。然后向反应混合物中加入水,在减压条件下蒸馏除去甲醇。用二氯甲烷萃取残渣。用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过碱性硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=95:5→85:5)精制残渣。在减压条件下浓缩精制物,得到10.03g为无色油状物的(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺(收率:94%)。

[0575] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0576] 2.79-2.98(4H, m), 3.82(2H, s), 7.21-7.25(3H, m), 7.51-7.55(1H, m), 8.47-8.50(2H, m), 8.52-8.54(2H, m)

[0577] 参考例 42

[0578] (2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]胺的合成

[0579] 向2-(3-溴丙氧基)四氢吡喃(0.85ml、5mmol)的DMF溶液(20ml)中加入碘化钠(1.5g、10mmol),于70℃搅拌7小时。将反应混合物冷却至室温。向反应混合物中加入

(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基胺(1.28g、6mmol)及N-乙基二异丙基胺(1.3ml、7.5mmol),在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用水、饱和氯化钠水溶液依次洗涤有机层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1→4:1)精制残渣。在减压条件下浓缩精制物,得到236mg为无色油状物的(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]胺(收率:13%)。

[0580] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0581] 1.40-1.92(8H, m), 2.52-2.83(6H, m), 3.30-3.56(2H, m), 3.62(2H, s), 3.66-3.90(2H, m), 4.51-4.53(1H, m), 7.16(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 7.42(1H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 8.41-8.49(4H, m)

[0582] 参考例 43

[0583] 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]-1-丙醇的合成

[0584] 向(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]胺(236mg、0.66mmol)的甲醇溶液(4ml)中加入2N-氯化氢甲醇溶液(1.2ml),在室温下搅拌一夜。向上述混合物中加入2N-氯化氢甲醇溶液(0.5ml),于50℃搅拌3小时。接下来,向反应混合物中加入三乙胺(0.64ml),在减压条件下浓缩。通过碱性硅胶柱色谱法(二氯甲烷)精制残渣。在减压条件下浓缩精制物,得到186.3mg为橙色油状物的3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]-1-丙醇(收率:定量)。

[0585] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0586] 1.70-1.86(2H, m), 2.67-2.78(4H, m), 2.81(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.65(2H, s), 3.72(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 7.18(2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 7.42(1H, dt, $J = 1.8\text{ and } 7.8\text{Hz}$), 8.42-8.54(2H, m), 8.54(2H, d, $J = 5.9\text{Hz}$).

[0587] 参考例 44

[0588] 6-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-6H-氟[2,3-c]吡啶-7-酮的合成

[0589] 将氢化钠(60%油性、138mg、3.5mmol)混悬于DMF(10ml)中。于0℃,向其中加入6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮(310mg、2.3mmol)的DMF溶液(5ml),在相同温度下搅拌1小时。向其中加入2-(2-碘乙氧基)四氢吡喃(1175mg、4.6mmol)的DMF溶液(5ml),在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=2:1→1:1)精制残渣。在减压条件下浓缩精制物,得到为450mg黄色油状物的6-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮(收率:74%)。

[0590] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0591] 1.46-1.81(6H, m), 3.40-3.47(1H, m), 3.63-3.79(2H, m), 4.00-4.07(1H, m), 4.16-4.24(1H, m), 4.34-4.41(1H, m), 4.54(1H, t, $J = 3.1\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.26(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.73(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0592] 参考例 45

[0593] 7-甲基-2-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-2H-异喹啉-1-酮的合成

[0594] 使用合适的起始原料,与参考例 44 同样地合成目标化合物。

[0595] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0596] 1. 39-1. 88 (6H, m), 2. 49 (3H, s), 3. 33-3. 48 (1H, m), 3. 61-3. 81 (2H, m), 4. 00-4. 21 (2H, m), 4. 28-4. 39 (1H, m), 4. 53-4. 56 (1H, m), 6. 43 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7. 15 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7. 41 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7. 45 (1H, dd, $J = 1.7\text{and}8.1\text{Hz}$), 8. 23 (1H, s).

[0597] 参考例 46

[0598] 6-(2-羟基乙基)-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮的合成

[0599] 向 6-[2-(四氢吡喃-2-基氧基)乙基]-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮 (0.45g、1.7mmol) 的甲醇溶液 (20ml) 中加入吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (0.21g、0.85mmol), 在室温下搅拌 2 日。向反应混合物中加入碳酸氢钠的水溶液, 用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层, 在减压条件下浓缩。向残渣中加入乙醚, 将其沉淀得到结晶。将所得结晶过滤、干燥, 得到 223mg 为白色粉末的 6-(2-羟基乙基)-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮 (收率:73%)。

[0600] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0601] 3. 15 (1H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 3. 96-4. 01 (2H, m), 4. 25 (2H, t, $J = 5.3\text{Hz}$), 6. 49 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6. 66 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7. 18 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7. 75 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0602] 参考例 47

[0603] 2-(2-羟基乙基)-7-甲基-2H-异喹啉-1-酮的合成

[0604] 使用合适的起始原料, 与参考例 46 同样地合成目标化合物。

[0605] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0606] 2. 48 (3H, s), 3. 29 (1H, t, $J = 5.2\text{Hz}$), 3. 96-4. 01 (2H, m), 4. 16-4. 19 (2H, m), 6. 49 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7. 05 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7. 41 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7. 46 (1H, dd, $J = 1.7\text{and}8.1\text{Hz}$), 8. 20 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$).

[0607] 参考例 48

[0608] 2-硝基-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0609] 于 0℃, 向 3-氨基丙醇 (8.2g、0.11mol) 及三乙胺 (21ml、0.15mol) 的二氯甲烷溶液 (400ml) 中加入 2-硝基苯磺酰氯 (22.1g、0.10mol), 在室温搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在减压浓缩。将残渣溶解在二氯甲烷 (400ml) 中, 向其中加入 3,4-二氢-2H-吡喃 (9.3g、0.11mol) 及对甲苯磺酸 (1.9g、0.01mol)。在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入 1N-氢氧化钠水溶液, 将其用二氯甲烷萃取。将有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷:乙酸乙酯 = 2:1 → 1:2) 精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩, 得到 27.56g 为浅褐色油状物的 2-硝基-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺 (收率:80%)。

[0610] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0611] 1. 40-1. 93 (6H, m), 3. 12-3. 38 (2H, m), 3. 38-3. 58 (2H, m), 3. 75-3. 92 (2H, m), 4. 11-4. 17 (1H, m), 4. 51-4. 54 (1H, m), 5. 85-5. 93 (1H, m), 7. 63-7. 79 (2H, m), 7. 79-7. 92 (1H, m), 8. 07-8. 20 (1H, m).

[0612] 参考例 49

[0613] 2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0614] 向 6-(2-羟基乙基)-6H-呋喃并[2,3-c]吡啶-7-酮 (179mg、1.0mmol) 及 2-硝基-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺 (413mg、1.2mmol) 的四氢呋喃 (THF) 溶

液 (10ml) 中加入三苯基膦 (393mg、1.5mmol) 及偶氮二甲酸二叔丁酯 (345mg、1.5mmol), 搅拌一夜。在减压条件下将所得反应混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 1 → 0 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固, 得到 286mg 为白色无定形固体的 2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺 (收率: 57%)。

[0615] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0616] 1.37-1.91 (8H, m), 3.25-3.59 (4H, m), 3.61-3.88 (4H, m), 4.27 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.45-4.49 (1H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.49-7.69 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.92-8.02 (1H, m).

[0617] 参考例 50

[0618] 2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0619] 使用合适的起始原料, 与参考例 49 同样地合成目标化合物。

[0620] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0621] 1.40-1.91 (8H, m), 3.21-3.61 (4H, m), 3.61-3.86 (4H, m), 4.21 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.45-4.48 (1H, m), 6.45 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.38-7.79 (6H, m), 7.91-8.01 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$).

[0622] 参考例 51

[0623] 2-硝基-N-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(四氢吡喃-2-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0624] 使用合适的起始原料, 与参考例 49 同样地合成目标化合物。

[0625] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0626] 1.44-1.98 (8H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.28-3.82 (12H, m), 4.46-4.49 (1H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.29-7.72 (5H, m), 7.98-8.07 (2H, m).

[0627] 参考例 52

[0628] N-(3-羟基丙基)-2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-氟[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0629] 使用合适的起始原料, 与参考例 46 同样地合成目标化合物。

[0630] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0631] 1.73-1.87 (2H, m), 3.51 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.63 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.71 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.27 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.46 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.50-7.69 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.92-8.01 (1H, m).

[0632] 参考例 53

[0633] N-(3-羟基丙基)-2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0634] 使用合适的起始原料, 与参考例 46 同样地合成目标化合物。

[0635] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0636] 1.72-1.89 (2H, m), 3.54 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.65 (2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 3.72 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.23 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.49 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.15 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$),

7.42-7.70 (6H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$).

[0637] 参考例 54

[0638] N-(3-羟基丙基)-2-硝基-N-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0639] 使用合适的起始原料,与参考例 46 同样地合成目标化合物。

[0640] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0641] 1.75-2.05 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.46-3.88 (10H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.39-7.42 (1H, m), 7.57-7.70 (3H, m), 7.97-8.06 (2H, m).

[0642] 参考例 55

[0643] 3-{(2-硝基苯磺酰基)-[2-(7-氧代-7H-氟[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}甲磺酸丙酯的合成

[0644] 向 N-(3-羟基丙基)-2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]苯磺酰胺 (644mg, 1.5mmol) 及三乙胺 (0.34ml, 2.3mmol) 的 THF 溶液 (30ml) 中加入甲烷磺酰氯 (0.14ml, 1.8mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0 $\rightarrow$ 10 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固, 得到 480mg 为白色无定形固体的 3-{(2-硝基苯磺酰基)-[2-(7-氧代-7H-氟[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}甲磺酸丙酯 (收率: 64%)。

[0645] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0646] 1.95-2.05 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.50 (2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.70 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 4.18 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.50-7.74 (4H, m), 7.94-8.02 (1H, m).

[0647] 参考例 56

[0648] 3-{(2-硝基苯磺酰基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}甲磺酸丙酯的合成

[0649] 使用合适的起始原料,与参考例 55 同样地合成目标化合物。

[0650] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0651] 1.98-2.09 (2H, m), 3.01 (3H, s), 3.52 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.71 (2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 4.17 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.21 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.47 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.45-7.70 (6H, m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$).

[0652] 参考例 57

[0653] 3-{(2-硝基苯磺酰基)-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}甲磺酸丙酯的合成

[0654] 使用合适的起始原料,与参考例 55 同样地合成目标化合物。

[0655] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0656] 2.04-2.19 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.02 (3H, s), 3.39-3.48 (6H, m), 3.75 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.26 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.28-7.45 (2H, m), 7.60-7.74 (3H, m), 7.96-8.04 (2H, m).

[0657] 参考例 58

[0658] N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0659] 向丙酮(20ml)中加入3-{(2-硝基苯磺酰基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}甲磺酸丙酯(480mg、0.96mmol)及碘化钠(720mg、4.8mmol),加热回流5小时。将反应混合物冷却至室温,加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩,得到474mg为黄色无定形固体的N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]苯磺酰胺(收率:93%)。

[0660] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm:

[0661] 1.89-2.02(2H, m), 3.12(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.42(2H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 3.66(2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.15(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.49(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.84(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.37(1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.69-7.81(2H, m), 7.87-7.99(2H, m), 8.09(1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$).

[0662] 参考例 59

[0663] N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0664] 使用合适的起始原料,与参考例 58 同样地合成目标化合物。

[0665] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0666] 2.02-2.18(2H, m), 3.06(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.44(2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.72(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.21(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.41-7.70(6H, m), 7.95-8.06(1H, m), 8.34(1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$).

[0667] 参考例 60

[0668] N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0669] 使用合适的起始原料,与参考例 58 同样地合成目标化合物。

[0670] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0671] 2.03-2.20(2H, m), 3.02(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.12(2H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 3.50(2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.56-3.70(4H, m), 3.76(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.28-7.45(2H, m), 7.60-7.70(3H, m), 8.00-8.11(2H, m).

[0672] 参考例 61

[0673] 甲基-[2-(2-硝基苯磺酰基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯的合成

[0674] 于0℃,向(2-氨基乙基)甲基氨基甲酸叔丁酯(3.5g、20mmol)及三乙胺(3.3ml、24mmol)的二氯甲烷溶液(100ml)中加入2-硝基苯磺酰氯(4.9g、22mmol),在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=3:2→2:3)精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩,得到5.06g为黄色油状物的甲基-[2-(2-硝基苯磺酰基氨基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(收率:70%)。

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0676] 1.45(9H, s), 2.84(3H, s), 3.26-3.41(4H, m), 7.68-7.79(2H, m), 7.79-7.90(1H, m), 8.09-8.19(1H, m).

[0677] 参考例 62

[0678] 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺酰胺的合成

[0679] 使用合适的起始原料,与参考例 61 同样地合成目标化合物。

[0680] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0681] 2.88(2H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.41(2H, q, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.44(1H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 7.18-7.22(1H, m), 7.50(1H, dt, $J = 7.8\text{and}1.8\text{Hz}$), 7.71-7.77(2H, m), 7.82-7.88(1H, m), 8.07-8.12(1H, m), 8.35(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.45(1H, dd, $J = 4.8\text{and}1.8\text{Hz}$).

[0682] 实施例 1

[0683] 7-(3-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0684] 向 1-乙基-7-羟基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (1.89g、7.2mmol) 的 DMF 溶液 (50ml) 中加入碳酸钾 (2.99g、21.6mmol) 及 N-(3-溴丙基)邻苯二甲酰亚胺 (2.32g、8.65mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用水、饱和氯化钠水溶液依次进行洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 2 : 1 $\rightarrow$ 3 : 7) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固, 得到 2.70g 为白色粉末的 7-(3-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 83%)。

[0685] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0686] 0.84(3H, s), 1.13(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 2.18-2.24(2H, m), 3.33(3H, s), 3.63-3.75(1H, m), 3.93(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.10-4.10(1H, m), 6.59(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.73(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.16(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.72-7.76(2H, m), 7.82-7.88(2H, m).

[0687] 实施例 2

[0688] 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0689] 向 7-[3-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (2.70g、6.0mmol) 的甲醇溶液 (60ml) 中加入水合肼 (1.17ml、24mmol), 一边搅拌一边加热回流 2 小时。将反应混合物在减压条件下浓缩。向残渣中加入 1N-氢氧化钠水溶液搅拌 30 分钟, 用二氯甲烷萃取。将有机层依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机层用无水硫酸镁干燥, 在减压条件下浓缩得到 1.48g 为无色油状物的 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (收率: 77%)。

[0690] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0691] 0.86(3H, s), 1.14(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 1.90-2.00(2H, m), 2.94(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.40(3H, s), 3.66-3.76(1H, m), 4.08(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.11-4.21(1H, m), 6.73(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.20(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0692] 实施例 3

[0693] 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~

-2,4-二酮盐酸盐的合成

[0694] 向 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2,4-二酮(264mg)的乙酸乙酯溶液(3ml)中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液(0.42ml),在室温下搅拌 30 分钟。将反应混合物在减压条件下浓缩干固,得到 0.22g 为白色无定形固体的 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2,4-二酮盐酸盐。

[0695] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0696] 0.77(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.33(3H, s), 1.92-2.38(4H, m), 3.33(3H, s), 3.67-4.20(6H, m), 6.95-7.00(2H, m), 7.42(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.28(1H, br-s).

[0697] 实施例 4

[0698] N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-7-基氧基)丙基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[0699] 向 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2,4-二酮(1.22g、3.8mmol)的二氯甲烷溶液(50ml)中加入三乙胺(0.8ml、5.7mmol),进行冰冷却。向所得混合物中加入邻硝基苯磺酰氯(1.03g、4.2mmol),在室温下搅拌 2 小时。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取。用水、饱和氯化钠水溶液依次洗涤有机层,接下来用无水硫酸镁干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=1:1 $\rightarrow$ 0:1)精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩,得到 1.86g 为白色无定形固体的 N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂**草**-7-基氧基)丙基)-2-硝基苯磺酰胺(收率:97%)。

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0701] 0.86(3H, s), 1.15(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 2.05-2.13(2H, m), 3.34-3.40(2H, m), 3.40(3H, s), 3.65-3.77(1H, m), 4.07-4.21(3H, m), 5.76(1H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 6.77(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.82(1H, dd, $J = 8.9\text{and } 2.8\text{Hz}$), 7.21(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.73-7.79(2H, m), 7.85-7.89(1H, m), 8.14-8.18(1H, m).

[0702] 实施例 5

[0703] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2,4-二酮的合成

[0704] 向 3-(2-氨基乙基)吡啶(3.3g、26.7mmol)的甲醇溶液(100ml)中加入 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2,4-二酮(5.3mmol),于 50℃搅拌 9 小时。将反应混合物冷却至室温,在减压条件下浓缩。向残渣中加入水,用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1 $\rightarrow$ 10:1)精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩,再通过碱性硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=1:0 $\rightarrow$ 10:1)精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩,得到 1.57g 为黄色油状物的 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂**草**-2,4-二酮(收率:70%)。

[0705] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0706] 0.86(3H, s), 1.14(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 1.93-2.00(2H, m),

2.80-2.96 (6H, m), 3.39 (3H, s), 3.66-3.73 (1H, m), 4.04 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.14-4.21 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.0\text{Hz}$), 7.17-7.24 (2H, m), 7.54 (1H, dt, $J = 7.8\text{and}1.9\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J = 4.8\text{and}1.6\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0707] 实施例 6

[0708] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0709] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮 (207mg、0.49mmol) 的乙酸乙酯溶液 (10ml) 中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.37ml), 在室温下搅拌 30 分钟。通过过滤收集沉淀的不溶物, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥得到 208mg 为淡黄色无定形固体的 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮二盐酸盐 (收率: 85%)。

[0710] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0711] 0.76 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.14-2.20 (2H, m), 3.10 (2H, br-s), 3.25-3.33 (6H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 3.99-4.18 (4H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.94-7.89 (1H, m), 8.46 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.80 (1H, dd, $J = 5.5\text{and}1.0\text{Hz}$), 8.90 (1H, d, $J = 1.0\text{Hz}$), 9.46 (2H, br-s).

[0712] 实施例 7

[0713] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮的合成

[0714] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮 (4.44g、10.5mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液 (40ml) 中加入 4-吡啶甲醛 (1.18ml、12.5mmol) 及催化量的乙酸, 搅拌 30 分钟。向所得混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (3.33g、15.7mmol), 在室温下搅拌一夜。将反应混合物用二氯甲烷稀释, 依次用水及饱和氯化钠水溶液洗涤, 然后用无水硫酸镁干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶快速色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0 $\rightarrow$ 9 : 1) 精制残渣。将精制物在减压条件下浓缩, 得到 4.73g 为淡黄色油状物的 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮 (收率: 88%)。

[0715] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0716] 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.87-1.95 (2H, m), 2.67-2.80 (6H, m), 3.40 (3H, s), 3.66-3.77 (3H, m), 3.89 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.09-4.21 (1H, m), 6.63 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.12-7.22 (4H, m), 7.42 (1H, dt, $J = 7.8\text{and}1.9\text{Hz}$), 8.42-8.46 (4H, m).

[0717] 实施例 8

[0718] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0719] 向 1-乙基-7-羟基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二

酮 (156mg、0.59mmol) 及 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]-1-丙醇 (161mg、0.59mmol) 的四氢呋喃 (THF) 溶液 (5ml) 中加入三苯基膦 (186mg、0.71mmol) 及偶氮二甲酸二叔丁酯 (163mg、0.71mmol), 搅拌一夜。在减压条件下将反应混合物浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0 → 4 : 1) 精制残渣, 在减压条件下将精制物浓缩。向残渣的乙酸乙酯溶液中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.29ml), 在室温下搅拌 30 分钟, 在减压条件下浓缩干固, 得到 206mg 为白色无定形固体的 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂^草-2,4-二酮三盐酸盐 (收率 : 56%)。

[0720] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0721] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.22-2.41 (2H, m), 3.15-3.53 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.64-3.71 (1H, m), 4.07-4.14 (3H, m), 4.62-4.86 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J = 8.0$ and 5.7Hz), 8.27-8.42 (2H, m), 8.54 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.84 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.94-9.02 (3H, m).

[0722] 实施例 9

[0723] 1-异丁基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂^草-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0724] 向 7-羟基-1-异丁基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂^草-2,4-二酮 (213mg、0.73mmol) 及 3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]-1-丙醇 (199mg、0.73mmol) 的 THF 溶液 (5ml) 中加入 N, N, N', N' - 四甲基偶氮二甲酰胺 (TMAD) (189mg、1.1mmol) 及三正丁基膦 (0.28ml、1.1mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用二氯甲烷萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 20 : 1 → 10 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩, 再通过硅胶柱色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 40 : 1 → 10 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩。向残渣的乙酸乙酯溶液中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.57ml), 在室温下搅拌 30 分钟, 在减压条件下浓缩干固, 得到为 480mg 白色无定形固体的 1-异丁基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂^草-2,4-二酮三盐酸盐 (收率 : 定量)。

[0725] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0726] 0.58 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.71 (3H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 0.75 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.51-1.78 (2H, m), 2.19-2.38 (2H, m), 3.00-3.48 (7H, m), 3.34 (3H, s), 4.02-4.28 (2H, m), 4.38-4.59 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.63-7.67 (1H, m), 7.87 (2H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.62 (1H, d, $J = 1.3\text{Hz}$), 8.66-8.78 (3H, m).

[0727] 实施例 10

[0728] 3,3,5-三甲基-1-丙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂^草-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0729] 使用合适的起始原料, 与实施例 9 同样地合成目标化合物。

[0730] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0731] 0.64 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 0.75 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.28-1.51 (2H, m),

2.18-2.41 (2H, m), 3.09-3.61 (7H, m), 3.32 (3H, s), 4.02-4.26 (3H, m), 4.47-4.82 (2H, m), 6.82-6.97 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.92-8.03 (1H, m), 8.08-8.31 (2H, m), 8.41-8.50 (1H, m), 8.82 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.83-8.98 (3H, m).

[0732] 实施例 11

[0733] 3,3,5-三甲基-1-(3-甲基丁基)-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0734] 使用合适的起始原料,与实施例 9 同样地合成目标化合物。

[0735] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm:

[0736] 0.68-1.80 (15H, m), 2.28-2.48 (2H, m), 3.19-3.40 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.40-3.64 (5H, m), 4.03-4.18 (2H, m), 4.18-4.33 (1H, m), 4.70-4.92 (2H, m), 6.87-6.99 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.00-8.09 (1H, m), 8.38-8.50 (2H, m), 8.51-8.62 (1H, m), 8.86 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.94-9.08 (3H, m).

[0737] 实施例 12

[0738] 5-乙基-1,3,3-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0739] 使用合适的起始原料,与实施例 9 同样地合成目标化合物。

[0740] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm:

[0741] 0.75 (3H, s), 1.03 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.21-2.41 (2H, m), 3.15-3.32 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.32-3.58 (4H, m), 3.64-3.82 (1H, m), 4.01-4.18 (3H, m), 4.59-4.82 (2H, m), 6.86-7.00 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 8.02 (1H, dd, $J = 5.7\text{and}8.0\text{Hz}$), 8.32 (2H, s), 8.53 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.83 (1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.90-8.99 (3H, m).

[0742] 实施例 13

[0743] 1,3,3,5-四乙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0744] 使用合适的起始原料,与实施例 9 同样地合成目标化合物。

[0745] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm:

[0746] 0.47 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 0.76-1.80 (13H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.25-2.44 (2H, m), 3.22-3.40 (2H, m), 3.40-3.58 (2H, m), 3.58-3.79 (2H, m), 4.02-4.30 (4H, m), 4.70-4.92 (2H, m), 6.93 (2H, dd, $J = 2.5\text{and}9.0\text{Hz}$), 6.99 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 7.44 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 8.06 (1H, dd, $J = 5.8\text{and}7.9\text{Hz}$), 8.49 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.86 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.96-9.09 (3H, m).

[0747] 实施例 14

[0748] 1,5-二乙基-3,3-二甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0749] 使用合适的起始原料,与实施例 9 同样地合成目标化合物。

[0750] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm:

[0751] 0.73 (3H, s), 0.79-1.01 (6H, m), 1.31 (3H, s), 2.20-2.45 (2H, m), 3.18-3.38 (2H,

m), 3.38-3.52 (2H, m), 3.52-3.79 (2H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.16-4.35 (2H, m), 4.63-4.89 (2H, m), 6.92 (1H, dd, $J = 2.6$ and 9.0 Hz), 6.99 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.43 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 5.7$ and 8.0 Hz), 8.34 (2H, s), 8.55 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.94-8.97 (3H, m).

[0752] 实施例 15

[0753] 1,3,5-三乙基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0754] 使用合适的起始原料,与实施例 9 同样地合成目标化合物。

[0755] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0756] 0.62-1.80 (11H, m), 2.22-2.41 (2H, m), 2.81-3.00 (1H, m), 3.12-3.37 (2H, m), 3.37-3.55 (4H, m), 3.55-3.85 (2H, m), 4.08-4.19 (2H, m), 4.19-4.38 (2H, m), 4.62-4.88 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 5.9$ and 7.9 Hz), 8.37 (2H, s), 8.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.84 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 8.92-9.02 (3H, m).

[0757] 实施例 16

[0758] 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0759] 向 7-(3-碘丙氧基)-1,3,3,5-四甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (2.0g、4.8mmol) 的 DMF 溶液 (30ml) 中加入 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺酰胺 (1.8g、5.8mmol) 及碳酸钾 (1.0g、7.2mmol), 在室温下搅拌一夜。向冰水中加入反应混合物, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (正己烷: 乙酸乙酯 = 1 : 2 $\rightarrow$ 乙酸乙酯 $\rightarrow$ 乙酸乙酯: 甲醇 = 20 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固, 得到 2.29g 为黄色无定形固体的 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺 (收率: 80%)。

[0760] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0761] 0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.02-2.12 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J = 8.4$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.48-7.64 (4H, m), 8.00 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.45 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

[0762] 实施例 17

[0763] 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺盐酸盐的合成

[0764] 向 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺 (236mg) 的乙酸乙酯溶液 (1ml) 中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.57ml), 在室温下搅拌 1 分钟。过滤得到析出的不溶物, 用乙酸乙酯洗涤后, 干燥, 得到 163mg 为白色粉末的 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基

乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺盐酸盐(收率:65%)的。

[0765] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm:

[0766] 0.76(3H, s), 1.33(3H, s), 1.89-2.08(2H, m), 3.10(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.30(3H, s), 3.33(3H, s), 3.55(2H, t, $J = 7.6\text{Hz}$), 3.69(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 4.00(2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.82-6.95(2H, m), 7.34(1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.76-7.96(4H, m), 8.03(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.40(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.75(1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 8.85(1H, s).

[0767] 实施例 18

[0768] 1,3,3,5-四甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮的合成

[0769] 向 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺(2.05g、3.4mmol)的 DMF 溶液(20ml)中加入氢氧化锂(0.36g、15mmol)及巯基乙酸(0.48ml、6.9mmol),在室温下搅拌 3 日。向冰水中加入反应混合物,用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1 $\rightarrow$ 二氯甲烷:甲醇=10:1 $\rightarrow$ 4:1)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩,得到 1.13g 为黄色油状物的 1,3,3,5-四甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮(收率:81%)。

[0770] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0771] 0.87(3H, s), 1.53(3H, s), 1.92-2.02(2H, m), 2.78-2.90(4H, m), 2.93(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.39(3H, s), 3.41(3H, s), 4.04(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.78(1H, dd, $J = 2.7\text{and}8.9\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.16-7.25(1H, m), 7.54(1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.46(1H, dd, $J = 1.6\text{and}4.8\text{Hz}$), 8.49(1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$).

[0772] 实施例 19

[0773] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0774] 使用合适的起始原料,与实施例 8 同样地合成目标化合物。

[0775] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm:

[0776] 0.76(3H, s), 1.33(3H, s), 2.18-2.40(2H, m), 3.10-3.64(6H, m), 3.30(3H, s), 3.33(3H, s), 3.97-4.14(2H, m), 4.40-4.72(2H, m), 6.81-6.92(2H, m), 7.36(1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.73-8.02(3H, m), 8.28(1H, d, $J = 6.4\text{Hz}$), 8.68-8.82(4H, m).

[0777] 实施例 20

[0778] 3,3-二乙基-1,5-二甲基-7-{3-[2-吡啶-3-基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0779] 使用合适的起始原料,与实施例 8 同样地合成目标化合物。

[0780] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0781] 0.54(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.01(3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.12-1.31(4H, m), 2.09-2.24(2H, m), 2.99-3.41(6H, m), 3.38(3H, s), 3.41(3H, s), 3.97-4.08(2H, m),

4.40-4.88(2H, m), 6.67(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.6\text{Hz}$), 7.14(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.51-7.62(1H, m), 7.70(2H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 7.96(1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 8.61(1H, d, $J = 4.7\text{Hz}$), 8.70(2H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 8.89(1H, s).

[0782] 实施例 21

[0783] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0784] 向 N-(3-碘丙基)-2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺(0.57g、1.05mmol)及 1-乙基-7-羟基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮(0.33g、1.26mmol)的 DMF 溶液(10ml)中加入碳酸钾(0.22g、1.6mmol),在室温下搅拌一夜。向冰水中加入反应混合物,用乙酸乙酯萃取。用 1N-氢氧化钠水溶液及水洗涤有机层,用无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(正己烷:乙酸乙酯=1:1→0:1)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固,得到 0.49g 为白色无定形固体的 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺(收率:69%)。

[0785] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0786] 0.84(3H, s), 1.14(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 2.08-2.14(2H, m), 3.39(3H, s), 3.62(2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.66-3.77(3H, m), 3.94(2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.13-4.22(1H, m), 4.24(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.46(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J = 8.9\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.12-7.19(2H, m), 7.47-7.67(6H, m), 7.95-7.98(1H, m), 8.35(1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$).

[0787] 实施例 22

[0788] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮的合成

[0789] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0790] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0791] 0.84(3H, s), 1.14(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 1.92-2.00(2H, m), 2.87(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.38(3H, s), 3.63-3.74(1H, m), 4.02(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.09-4.23(3H, m), 6.46(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.74(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.10-7.16(2H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.64(1H, t, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.41(1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$).

[0792] 实施例 23

[0793] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0794] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0795] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ δ ppm:

[0796] 0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.01-2.39 (2H, m), 2.89-3.51 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.61-3.73 (1H, m), 3.89-4.12 (5H, m), 4.19-4.77 (4H, m), 6.67 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.71-6.90 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.50-7.54 (2H, m), 7.66-7.76 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.87-8.13 (2H, m), 8.60-8.96 (2H, m).

[0797] 实施例 24

[0798] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[0799] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0800] 白色粉末(乙酸乙酯)

[0801] 熔点 119.8-121.6°C

[0802] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0803] 0.86 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.53 (3H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 2.70-2.74 (2H, m), 2.83-2.93 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.36-3.74 (3H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.12-4.21 (1H, m), 6.41 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.58-6.62 (2H, m), 6.98 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.08-7.17 (3H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, td, $J = 7.5\text{and}1.7\text{Hz}$), 8.27 (2H, dd, $J = 4.4\text{and}1.6\text{Hz}$), 8.59 (1H, dt, $J = 8.1\text{and}0.7\text{Hz}$).

[0804] 实施例 25

[0805] 2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0806] 使用合适的起始原料,与实施例 21 同样地合成目标化合物。

[0807] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0808] 0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.03-2.15 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.59 (2H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 3.73 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.94 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.29 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.69-6.75 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.56-7.66 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 7.98-8.02 (1H, m).

[0809] 实施例 26

[0810] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[0811] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0812] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[0813] 0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.90-2.02 (2H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.07 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.20 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.72 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 2.7\text{and}8.9\text{Hz}$), 7.12 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0814] 实施例 27

[0815] 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]

吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0816] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0817] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0818] 0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 1.89-2.32 (2H, m), 2.89-3.51 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.91-4.12 (2H, m), 4.22-4.61 (2H, m), 6.62 (1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 6.72-6.98 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 8.08 (2H, br-s), 8.13 (1H, s), 8.81 (2H, br-s).

[0819] 实施例 28

[0820] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0821] 使用合适的起始原料,与实施例 21 同样地合成目标化合物。

[0822] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0823] 0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 2.06-2.13 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.57-3.75 (5H, m), 3.94 (2H, t, $J = 5.8\text{Hz}$), 4.11-4.20 (1H, m), 4.29 (2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 6.45 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.70-6.76 (2H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.55-7.66 (3H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.99-8.02 (1H, m).

[0824] 实施例 29

[0825] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0826] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0827] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0828] 0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.92-2.01 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.05 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.66-3.75 (1H, m), 4.02 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.12-4.24 (3H, m), 6.43 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.73 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$).

[0829] 实施例 30

[0830] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0831] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0832] 白色粉末 (乙酸乙酯-正己烷)

[0833] 熔点 $80.7-82.8^\circ\text{C}$

[0834] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0835] 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.89-1.97 (2H, m), 2.73 (2H,

t, J = 6.8Hz), 2.87 (2H, t, J = 4.9Hz), 3.40 (3H, s), 3.66-3.77 (3H, m), 3.91 (2H, t, J = 6.1Hz), 4.09-4.22 (3H, m), 6.37 (1H, d, J = 7.0Hz), 6.64-6.72 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.0Hz), 7.09 (2H, d, J = 5.9Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0Hz), 8.33 (2H, dd, J = 4.5 and 1.5Hz).

[0836] 实施例 31

[0837] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0838] 使用合适的起始原料,与实施例 3 同样地合成目标化合物。

[0839] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm:

[0840] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.0Hz), 1.32 (3H, s), 1.98-2.20 (2H, m), 2.92-3.40 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.63-3.71 (1H, m), 3.99-4.12 (4H, m), 4.22-4.66 (3H, m), 6.62 (1H, d, J = 6.7Hz), 6.82-6.90 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 9.0Hz), 7.55 (1H, d, J = 6.8Hz), 7.89-8.19 (3H, m), 8.65-8.94 (2H, m).

[0841] 实施例 32

[0842] 2-硝基-N-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0843] 使用合适的起始原料,与实施例 21 同样地合成目标化合物。

[0844] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0845] 0.85 (3H, s), 1.53 (3H, s), 2.10-2.20 (2H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.55-3.69 (6H, m), 3.79 (2H, t, J = 6.9Hz), 3.99 (2H, t, J = 5.9Hz), 6.65-6.77 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.8Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.8Hz), 7.30-7.49 (2H, m), 7.58-7.69 (3H, m), 7.98-8.08 (2H, m).

[0846] 实施例 33

[0847] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0848] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0849] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[0850] 0.86 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.92-2.02 (2H, m), 2.87-3.02 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.62 (2H, t, J = 6.4Hz), 3.72 (2H, t, J = 6.5Hz), 4.06 (2H, t, J = 6.1Hz), 6.72 (1H, d, J = 2.7Hz), 6.79 (1H, dd, J = 2.7 and 9.0Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.9Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.4Hz), 7.29-7.43 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 7.6Hz).

[0851] 实施例 34

[0852] 1,3,3,5-四甲基-7-(3-([2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0853] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0854] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0855] 0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.20-2.41 (2H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 3.16-3.45 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.53-3.71 (2H, m), 3.82-4.01 (2H, m), 4.03-4.20 (2H, m), 4.55-4.89 (2H, m), 6.81-6.97 (2H, m), 7.28-7.40 (3H, m), 7.42-7.54 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.28 (2H, d, $J = 4.9\text{Hz}$), 8.94 (2H, d, $J = 5.6\text{Hz}$).

[0856] 实施例 35

[0857] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-硝基-N-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[0858] 使用合适的起始原料,与实施例 21 同样地合成目标化合物。

[0859] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0860] 0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 2.10-2.24 (2H, m), 3.01 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.59-3.87 (9H, m), 3.99 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.08-4.23 (1H, m), 6.69 (1H, d, $J = 2.9\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J = 2.7\text{and}8.8\text{Hz}$), 7.17 (2H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.29-7.48 (2H, m), 7.57-7.69 (3H, m), 8.00-8.05 (2H, m).

[0861] 实施例 36

[0862] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0863] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0864] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0865] 0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.91-2.06 (2H, m), 2.82-3.02 (6H, m), 3.38 (3H, s), 3.53-3.78 (5H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.09-4.25 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.28-7.48 (2H, m), 8.05 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$).

[0866] 实施例 37

[0867] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0868] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0869] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0870] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.22-2.43 (2H, m), 2.98-3.10 (2H, m), 3.20-3.49 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.57-3.75 (3H, m), 3.90-4.08 (3H, m), 4.08-4.20 (2H, m), 4.65-4.90 (2H, m), 6.80-6.97 (2H, m), 7.28-7.45 (3H, m), 7.45-7.55 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 8.38 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.99 (2H, d, $J = 6.1\text{Hz}$).

[0871] 实施例 38

[0872] 2-硝基-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]-N-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0873] 使用合适的起始原料,与实施例 21 同样地合成目标化合物。

[0874] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0875] 0.85(3H, s), 1.53(3H, s), 1.99-2.15(2H, m), 3.39(3H, s), 3.41(3H, s), 3.61(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.74(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.94(2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 4.24(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.45(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.60-6.74(2H, m), 7.02-7.18(2H, m), 7.41-7.70(6H, m), 7.88-8.00(1H, m), 8.35(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$).

[0876] 实施例 39

[0877] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0878] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0879] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0880] 0.86(3H, s), 1.53(3H, s), 1.89-2.04(2H, m), 2.87(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.07(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.38(3H, s), 3.39(3H, s), 4.03(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.08-4.21(2H, m), 6.47(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.70(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.41-7.55(2H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.41(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$).

[0881] 实施例 40

[0882] 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0883] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0884] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[0885] 0.75(3H, s), 1.33(3H, s), 2.09-2.38(2H, m), 3.01-3.56(6H, m), 3.30(3H, s), 3.32(3H, s), 3.93-4.18(2H, m), 4.30-4.54(2H, m), 6.62-6.73(1H, m), 6.73-6.96(2H, m), 7.34(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.48-7.62(2H, m), 7.62-7.81(2H, m), 8.12-8.38(3H, m), 8.76-9.05(2H, m).

[0886] 实施例 41

[0887] 甲基-(2-{(2-硝基苯磺酰基)-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0888] 使用合适的起始原料,与实施例 21 同样地合成目标化合物。

[0889] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0890] 0.86(3H, s), 1.46(9H, s), 1.53(3H, s), 2.01-2.15(2H, m), 2.87(3H, s), 3.39(3H, s), 3.41(3H, s), 3.43-3.48(4H, m), 3.58(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 3.99(2H, t, $J = 5.5\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J = 2.7\text{and}8.9\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.57-7.72(3H, m), 7.98-8.08(1H, m).

[0891] 实施例 42

[0892] 甲基-{2-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基氨基]乙基}氨基甲酸叔丁酯的合成

[0893] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[0894] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0895] 0.87(3H, s), 1.46(9H, s), 1.53(3H, s), 1.91-2.04(2H, m), 2.80(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.84(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.88(3H, s), 3.35(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.39(3H, s), 3.41(3H, s), 4.06(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 6.73(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.81(1H, dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$).

[0896] 实施例 43

[0897] 甲基-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0898] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0899] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0900] 0.87(3H, s), 1.44(9H, br), 1.53(3H, s), 1.90-2.02(2H, m), 2.63(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.67(2H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 2.79(3H, br), 3.33(2H, br), 3.40(3H, s), 3.41(3H, s), 3.65(2H, s), 4.00(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J = 2.7\text{and}8.9\text{Hz}$), 7.13(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 8.48(2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$).

[0901] 实施例 44

[0902] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基氨基乙基)-吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0903] 向甲基-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.43g、2.5mmol)的乙酸乙酯溶液(30ml)中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液(3.2ml),在室温下搅拌一夜。在减压条件下将反应混合物浓缩。将残渣溶解在二氯甲烷中,向其中加入三氟乙酸(3ml)。在室温下搅拌 1 小时。在减压条件下将反应混合物浓缩,将残渣溶解在二氯甲烷-甲醇的混合溶剂中。向其中加入聚合物键合季铵碳酸盐(PL-HcO3MP)中和混合物。将所得反应混合物过滤。在减压条件下将滤液浓缩,得到 1.44g 为淡褐色油状物的 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基氨基乙基)-吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮(收率:定量)。

[0904] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0905] 0.85(3H, s), 1.53(3H, s), 1.92-2.06(2H, m), 2.56(3H, s), 2.72(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 2.89(2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.03(2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 3.38(3H, s), 3.39(3H, s), 3.68(2H, s), 4.00(2H, t, $J = 5.6\text{Hz}$), 6.67(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J = 2.7\text{and}8.9\text{Hz}$), 7.12(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.30(2H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.51(2H, d, $J = 4.6\text{Hz}$).

[0906] 实施例 45

[0907] N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[0908] 向 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基氨基乙基)吡啶-4-基甲基氨基丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮(227mg、0.5mmol)及苯甲酸(92mg、0.75mmol)的 DMF 溶液(5ml)中加入 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(WSC)(144mg、

0.75mmol) 及 1-羟基苯并三唑 (HOBt) (115mg、0.75mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。用水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0 → 10 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩, 向残渣的乙酸乙酯溶液中加入 4N-氯化氢乙酸乙酯溶液 (0.14ml)。过滤得到析出的不溶物, 用乙酸乙酯洗涤, 得到 120.5mg 为白色粉末的 N-甲基-N-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)苯甲酰胺二盐酸盐 (收率: 40%)。

[0909] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0910] 0.76 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.08-2.31 (2H, m), 2.94 (3H, s), 2.99-3.38 (4H, m), 3.29 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.66-3.89 (2H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 4.29-4.55 (2H, m), 6.80-6.89 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.41 (5H, br-s), 8.02 (2H, br-s), 7.58-8.78 (2H, m).

[0911] 实施例 46

[0912] 2,3-二氢苯并呋喃-7-羧酸甲基-(2-{吡啶-4-基甲基-[3-(1,3,3,5-四甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]氨基}乙基)酰胺二盐酸盐的合成

[0913] 使用合适的起始原料, 与实施例 45 同样地合成目标化合物。

[0914] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[0915] 0.77 (3H, s), 1.34 (3H, s), 2.08-2.34 (2H, m), 2.76-3.33 (8H, m), 3.29 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.69-3.92 (2H, m), 3.95-4.18 (3H, m), 4.39-4.63 (4H, m), 6.72-6.92 (3H, m), 6.92-7.10 (1H, m), 7.19-7.37 (2H, m), 7.80-8.18 (2H, m), 8.79 (2H, br-s).

[0916] 实施例 47

[0917] 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺的合成

[0918] 向 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺酰胺 (1.40g、4.56mmol) 及 1-乙基-7-(3-碘丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮 (2.16g、5.0mmol) 的 DMF 溶液 (50ml) 中加入碳酸钾 (1.89g、13.7mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用乙酸乙酯萃取。依次用水及饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 用无水硫酸镁干燥, 在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 1 : 0 → 10 : 1) 精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩, 得到 2.99g 为黄色油状物的 2-硝基-N-(2-吡啶-3-基乙基)-N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]苯磺酰胺 (收率: 定量)。

[0919] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0920] 0.84 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 2.04-2.12 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.40 (3H, s), 3.55-3.62 (4H, m), 3.64-3.76 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.08-4.23 (1H, m), 6.70 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.78 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.0\text{Hz}$), 7.17-7.22 (2H, m), 7.53 (1H, dt, $J = 7.9\text{and}2.1\text{Hz}$), 7.59-7.70 (2H, m), 7.99-8.02 (2H, m), 8.42 (1H, d, $J = 1.7\text{Hz}$), 8.46 (1H, dd, $J = 4.8\text{and}1.7\text{Hz}$).

[0921] 实施例 48

[0922] 1-乙基-7-{3-[(1H-咪唑-2-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0923] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0924] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0925] 0.85 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.91-1.99 (2H, m), 2.68-2.90 (6H, m), 3.39 (3H, s), 3.60-3.78 (1H, m), 3.78-4.02 (4H, m), 4.07-4.22 (1H, m), 6.67 (1H, d, $J = 2.5\text{Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J = 2.5\text{and} 9.0\text{Hz}$), 6.85-6.94 (2H, m), 7.12-7.28 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 4.5\text{Hz}$), 8.47 (1H, s).

[0926] 实施例 49

[0927] 1-乙基-7-{3-[(3H-咪唑-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0928] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0929] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0930] 0.76 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.18-2.38 (2H, m), 3.17-3.42 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.58-3.72 (1H, m), 4.00-4.19 (3H, m), 4.40-4.52 (2H, m), 6.88-6.98 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J = 5.3\text{and} 7.5\text{Hz}$), 7.87 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 8.67 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 8.78 (1H, s), 8.91 (1H, s).

[0931] 实施例 50

[0932] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基苄基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0933] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0934] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0935] 0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.20-2.42 (2H, m), 2.50 (3H, s), 3.08-3.40 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.49-3.62 (4H, m), 4.08-4.21 (2H, m), 4.37-4.61 (2H, m), 6.82-6.96 (2H, m), 7.17-7.41 (4H, m), 7.78 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J = 5.7\text{and} 7.6\text{Hz}$), 8.49 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.82 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 8.94 (1H, s).

[0936] 实施例 51

[0937] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)-(喹啉-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0938] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0939] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0940] 0.74 (3H, s), 1.32 (3H, s), 2.13-2.45 (2H, m), 3.14-3.78 (6H, m), 3.29 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.98-4.17 (4H, m), 6.73-6.89 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.90 (1H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.98-8.12 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.38-8.69 (2H, m), 8.83 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.95 (1H, s), 9.22 (1H, d, $J = 4.9\text{Hz}$).

[0941] 实施例 52

[0942] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]

丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0943] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[0944] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0945] 0.76 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.10-2.37 (2H, m), 2.69 (3H, s), 3.00-3.98 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.98-4.22 (2H, m), 4.41-4.78 (2H, m), 6.82-6.95 (3H, m), 7.37 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.88-8.26 (3H, m), 8.68-8.82 (2H, m), 8.85 (1H, s).

[0946] 实施例53

[0947] 7-{3-[(3,5-二氯吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0948] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[0949] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0950] 0.76 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 2.09-2.44 (2H, m), 2.98-3.60 (6H, m), 3.33 (3H, s), 3.60-3.77 (1H, m), 3.98-4.18 (3H, m), 4.20-4.62 (2H, m), 6.80-7.00 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.97-8.10 (1H, m), 8.49-8.78 (3H, m), 8.84 (1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.96 (1H, s).

[0951] 实施例54

[0952] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(3-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0953] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[0954] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0955] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.11-2.42 (2H, m), 2.56 (3H, s), 3.08-3.59 (8H, m), 3.59-3.77 (1H, m), 3.95-4.18 (2H, m), 4.41-4.90 (4H, m), 6.82-6.97 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 8.03 (1H, dd, $J = 5.7\text{and}7.8\text{Hz}$), 8.30-8.69 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.72-8.88 (3H, m), 8.96 (1H, s).

[0956] 实施例55

[0957] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基乙基)吡啶-3-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[0958] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[0959] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0960] 0.76 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.27-2.41 (2H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.33 (3H, s), 3.38-3.57 (4H, m), 3.67-3.76 (1H, m), 4.00-4.18 (3H, m), 4.52-4.75 (2H, m), 6.87-6.97 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.83 (1H, dd, $J = 5.3\text{and}7.9\text{Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J = 5.7\text{and}8.0\text{Hz}$), 8.51 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.65 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.78-8.87 (2H, m), 8.95 (1H, s), 9.13 (1H, s).

[0961] 实施例56

[0962] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[0963] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0964] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[0965] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.19-2.40 (2H, m), 3.20-3.57 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.61-3.72 (1H, m), 3.99-4.10 (3H, m), 4.35-4.85 (4H, m), 6.70 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.81-6.97 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.50-7.57 (2H, m), 7.66-7.92 (3H, m), 8.22 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.50-8.71 (1H, m), 8.78-8.90 (1H, m), 9.02-9.18 (1H, m).

[0966] 实施例 57

[0967] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]噻唑-2-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0968] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0969] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0970] 0.84 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J = 6.3\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.61-3.74 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.42 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.68 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.15 (m, 2H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H).

[0971] 实施例 58

[0972] 1-乙基-7-(3-{(3-氟苄基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0973] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0974] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0975] 0.85 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.70 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.08 (t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.00-4.21 (m, 1H), 6.40 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.55-6.61 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 6.88-7.00 (m, 3H), 7.05-7.18 (m, 2H), 8.41-8.50 (m, 2H), 7.64 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H).

[0976] 实施例 59

[0977] 1-乙基-7-(3-{(3-甲氧基苄基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[0978] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0979] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[0980] 0.84 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.80-1.96 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.90 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.84 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.06 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 6.38 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.55-6.60 (m, 2H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 2H), 6.95-7.30 (m, 3H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 8.40 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0981] 实施例 60

[0982] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]噻

吩-2-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0983] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样的合成目标化合物。

[0984] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0985] 0.85(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.80-1.96(m, 2H), 2.69(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.91(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.35(s, 3H), 3.65-3.78(m, 1H), 3.82(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.89(s, 2H), 4.07(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.25(m, 1H), 6.40(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.38-6.49(m, 2H), 6.87-6.89(m, 2H), 7.02-7.28(m, 3H), 7.42-7.50(m, 2H), 7.60-7.64(m, 1H), 8.40(d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H).

[0986] 实施例 61

[0987] 7-(3-{二[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0988] 向 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (329mg、1.0mmol) 及三乙酰氧基硼氢化钠 (381mg、1.8mmol) 的 1,2-二氯乙烷溶液 (4ml) 中加入 (1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙醛 (207mg、1.1mmol), 在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。依次用水、饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(二氯甲烷:甲醇=20:1)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩,得到 7-(3-{二[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮。

[0989] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0990] 0.84(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.74-1.82(m, 2H), 2.75(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 2.94(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 4H), 3.34(s, 3H), 3.62-3.75(m, 3H), 4.02(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 4H), 4.12-4.23(m, 1H), 6.16(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 6.50(dd, $J = 8.9\text{and}2.7\text{Hz}$, 1H), 6.56(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.91(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H), 7.09(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.62(m, 4H), 7.59-7.68(m, 2H), 8.41(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H).

[0991] 实施例 62

[0992] 1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0993] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[0994] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[0995] 0.84(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.51(s, 3H), 1.90-2.00(m, 4H), 2.58(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.68(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.61(s, 2H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.95-4.00(m, 4H), 4.08-4.22(m, 1H), 6.44(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.75(dd, $J = 9.0\text{and}2.7\text{Hz}$, 1H), 6.95(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.17(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.27(m, 2H), 7.45-7.52(m, 2H), 7.60-7.70(m, 1H), 8.40(d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 8.48(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 2H).

[0996] 实施例 63

[0997] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[0998] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[0999] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1000] 0.87(s, 3H), 1.17(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.54(s, 3H), 1.92-2.04(m, 2H), 2.80-2.86(m, 4H), 3.41(s, 3H), 3.76(s, 2H), 3.68-3.78(m, 1H), 4.01(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.22(m, 1H), 4.44(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 6.66-6.70(m, 2H), 6.76(dd, $J = 8.9\text{and}2.9\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.11(m, 4H), 7.38-7.46(m, 1H), 7.57(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 8.44(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

[1001] 实施例64

[1002] 1-乙基-7-{3-[(2-(6-甲氧基-2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1003] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1004] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1005] 0.85(s, 3H), 1.15(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.89-2.00(m, 2H), 2.81(m, 4H), 3.39(s, 3H), 3.74(s, 2H), 3.65-3.77(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.99(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.28(m, 1H), 4.40(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 6.64-6.70(m, 2H), 6.74(dd, $J = 8.9\text{and}2.9\text{Hz}$, 1H), 6.96-7.04(m, 3H), 7.16-7.20(m, 3H), 7.60(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 8.43(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

[1006] 实施例65

[1007] 1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1008] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1009] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1010] 0.82(s, 3H), 1.12(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.51(s, 3H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.77(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 2.97(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.34(s, 3H), 4.58-5.59(m, 1H), 3.77(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.95-4.04(m, 2H), 4.04-4.19(m, 1H), 4.50-4.63(m, 2H), 6.59-6.66(m, 2H), 6.83(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.27(m, 3H), 7.67(d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

[1011] 实施例66

[1012] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1013] 使用合适的起始原料,与实施例7同样的合成目标化合物。

[1014] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1015] 0.85(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.53-2.64(m, 2H), 2.68-2.77(m, 4H), 2.86(t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.60-3.78(m, 1H), 3.93-4.20(m, 5H), 6.67(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.84(m, 2H), 6.79(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.22(m, 5H), 8.44(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H).

[1016] 实施例67

[1017] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1018] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1019] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1020] 0.88(s, 3H), 1.17(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54(s, 3H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.74(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.95(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.68-3.74(m, 1H), 3.89(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.12(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.21(m, 1H), 6.53-6.70(m, 3H), 7.05(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 7.20(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

[1021] 实施例68

[1022] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1023] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1024] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1025] 0.88(s, 3H), 1.17(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54(s, 3H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.74(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.95(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.68-3.74(m, 1H), 3.90(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.21(m, 3H), 6.56(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.70(m, 2H), 7.03-7.10(m, 3H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.73(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

[1026] 实施例69

[1027] 1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基-2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1028] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1029] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1030] 0.87(s, 3H), 1.17(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54(s, 3H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.78(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 2.88(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.41(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.68-3.79(m, 3H), 3.98(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.21(m, 1H), 4.80(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H), 6.65-6.78(m, 3H), 6.96-7.03(m, 1H), 7.11-7.23(m, 5H), 7.62(d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H), 8.41(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H).

[1031] 实施例70

[1032] 1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1033] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1034] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1035] 0.83(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.51(s, 3H), 1.89-2.03(m, 2H), 2.76(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.00(t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 3.35(s, 3H), 3.59-3.67(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.99(s, 3H), 3.95-4.07(m, 2H), 4.10-4.19(m, 1H), 4.70(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 6.58-6.70(m, 2H), 6.89(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.11(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.38(m, 4H),

7.97 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.0Hz, 2H).

[1036] 实施例 71

[1037] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1038] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1039] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1040] 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.8Hz, 2H), 2.76-2.89 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 3.87 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.10 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.11-4.20 (m, 1H), 6.43 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 9.0 and 2.8Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.0Hz, 2H). 实施例 72

[1041] 1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1042] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1043] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1044] 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.87-2.01 (m, 2H), 2.55-2.61 (m, 2H), 2.70-2.85 (m, 6H), 3.40 (s, 3H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.98-4.21 (m, 3H), 6.48 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.2 and 2.3Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.0 and 2.7Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.18-7.23 (m, 3H), 8.44 (d, J = 6.0Hz, 2H).

[1045] 实施例 73

[1046] 1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1047] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1048] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1049] 0.85 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 2.62-2.71 (m, 4H), 2.75-2.84 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.64-3.76 (m, 1H), 3.96-4.23 (m, 5H), 6.61-6.75 (m, 5H), 7.16-7.22 (m, 3H), 8.45 (d, J = 6.0Hz, 2H).

[1050] 实施例 74

[1051] N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基)-N-(2-(7-甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基)-2-硝基苯磺酰胺的合成

[1052] 向 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-硝基苯磺酰胺 (231mg) 及 2-(2-羟基乙基)-7-甲

基-2H-异喹啉-1-酮(93mg)的THF溶液(5ml)中加入N,N',N'-四甲基偶氮二甲酰胺(TMAD)(118mg)及三正丁基膦(0.17ml),在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=20:1→10:1)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩干固,得到205mg为白色无定形固体的N-(3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基)-N-(2-(7-甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基)-2-硝基苯磺酰胺(收率:65%)。

[1053] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1054] 0.84(3H, s), 1.14(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 2.04-2.19(2H, m), 2.49(3H, s), 3.39(3H, s), 3.62(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.60-3.78(1H, m), 3.73(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.94(2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 4.10-4.26(1H, m), 4.23(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.43(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.68(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.72(1H, dd, $J = 2.7\text{and } 8.9\text{Hz}$), 7.08(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.17(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.39(1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.46-7.54(1H, m), 7.54-7.62(3H, m), 7.93-8.03(1H, m), 8.16(1H, s).

[1055] 实施例 75

[1056] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(7-甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮的合成

[1057] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[1058] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1059] 0.84(3H, s), 1.14(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52(3H, s), 1.89-2.05(2H, m), 2.48(3H, s), 2.87(2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.06(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.38(3H, s), 3.61-3.76(1H, m), 4.02(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.14(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.10-4.22(1H, m), 6.44(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.69(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.75(1H, dd, $J = 2.7\text{and } 8.9\text{Hz}$), 7.06(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.15(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.40(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.45-7.50(1H, m), 8.22(1H, s).

[1060] 实施例 76

[1061] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-甲基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1062] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1063] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-D}_6)$ δ ppm: 0.74(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.32(3H, s), 2.00-2.24(2H, m), 2.44(3H, s), 2.89-4.60(10H, m), 3.30(3H, s), 4.81(2H, s), 6.62(1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 6.78(1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 6.85(1H, s), 7.36(1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.45(1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 7.95-8.13(5H, m), 8.86(2H, d, $J = 6.0\text{Hz}$).

[1064] 实施例 77

[1065] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮的合成

[1066] 向 7-(3-氨基丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮(2.18g, 6.8mmol)的甲醇溶液(10ml)中加入 4-吡啶甲醛(0.64ml、

6.8mmol),在氮气氛中于室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物在冰水浴中冷却,于 0℃向其加入硼氢化钠 (257mg、6.8mmol)。然后,在室温下将混合物搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。依次用水及饱和氯化钠水溶液洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥,在减压条件下浓缩。通过硅胶柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=9:1→3:2)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩,得到 2.35g 为淡黄色油状物的 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮(收率:84%)。

[1067] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

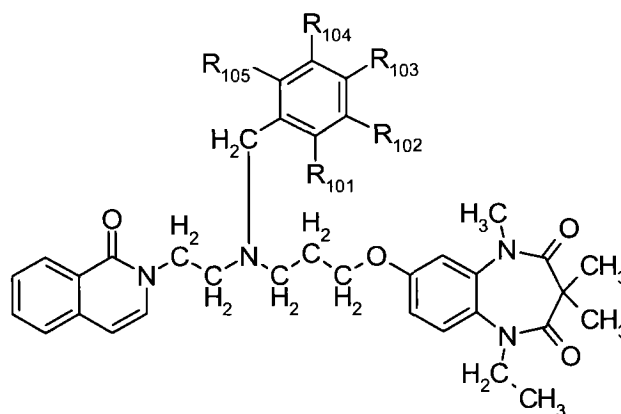
[1068] 0.86(s,3H),1.12(t, $J = 7.1\text{Hz}$,3H),1.52(s,3H),1.97-2.09(m,2H),2.84(t, $J = 6.8\text{Hz}$,2H),3.39(s,3H),3.62-3.78(m,1H),3.85(s,2H),4.09(t, $J = 6.1\text{Hz}$,2H),4.06-4.24(m,1H),6.71(d, $J = 2.8\text{Hz}$,1H),6.80(dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$,1H),7.20(d, $J = 9.0\text{Hz}$,1H),7.26-7.27(m,2H),8.53(d, $J = 6.0\text{Hz}$,2H).

[1069] 实施例 78 ~ 456

[1070] 使用合适的起始原料,与上述实施例同样地制备表 1 ~ 表 33 所示的化合物。

[1071] [表 1]

[1072]



[1073]

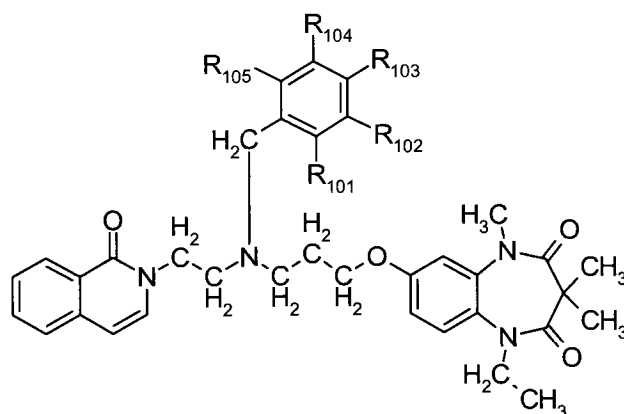
实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M+1)
78	-H	-H	-H	-H	-H	581
79	-H	-H	-CO ₂ H	-H	-H	625
80	-H	-H	-C ₆ H ₅	-H	-H	657
81	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	611
82	-H	-H	-OH	-H	-H	597
83	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	595
84	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	623
85	-H	-H	-CN	-H	-H	606
86	-H	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	625

[1074]

87	- H	- OH	- H	- H	- H	597
88	- H	- H	- NHCOCH ₃	- H	- H	638
89	- Cl	- H	- H	- H	- H	615
90	- H	- Cl	- H	- H	- H	615
91	- H	- H	- Cl	- H	- H	615
92	- F	- H	- H	- H	- H	599
93	- CN	- H	- H	- H	- H	606
94	- CF ₃	- H	- H	- H	- H	649
95	- H	- CF ₃	- H	- H	- H	649
96	- H	- CH ₃	- H	- H	- H	595
97	- H	- H	- CF ₃	- H	- H	649
98	- H	- H	- C ₂ H ₅	- H	- H	609
99	- H	- H	- F	- H	- H	599
100	- CH ₃	- H	- H	- H	- H	595
101	- H	- CN	- H	- H	- H	606
102	- OCH ₃	- H	- H	- H	- H	611
103	- H	- H	- SCH ₃	- H	- H	627
104	- H	- H	- OCH (CH ₃) ₂	- H	- H	639

[1075] [表 2]

[1076]

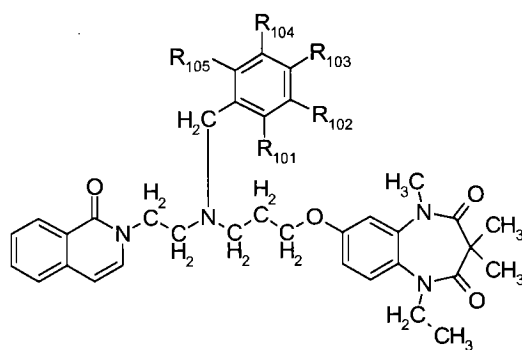


[1077]

实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
105	- H	- C ₆ H ₅	- H	- H	- H	657
106	- H	- H	- 2 - 噻吩基	- H	- H	663
107	- OH	- H	- H	- H	- H	597
108	- H	- H	- 3 - 吡啶基	- H	- H	658
109	- H	- 3 - 吡啶基	- H	- H	- H	658
110	- 3 - 吡啶基	- H	- H	- H	- H	658
111	- 2 - 噻吩基	- H	- H	- H	- H	663
112	- H	- H	- 2 - 呋喃基	- H	- H	647

[1078] [表 3]

[1079]

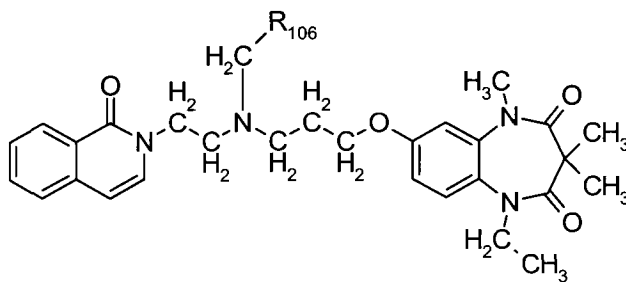


[1080]

实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
113	- H	- H		- H	- H	648
114	- H	- H		- H	- H	647
115	- H	- H		- H	- H	664
116		- H	- H	- H	- H	679
117	- H		- H	- H	- H	647
118	- H	- H		- H	- H	680
119	- H	- H		- H	- H	661
120	- H		- H	- H	- H	661
121	- H	- H		- H	- H	659
122	- H		- H	- H	- H	659

[1081] [表 4]

[1082]

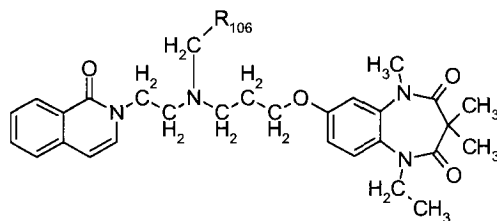


[1083]

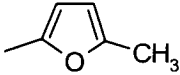
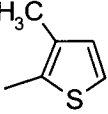
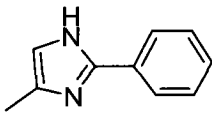
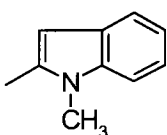
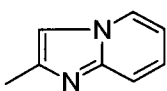
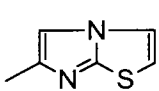
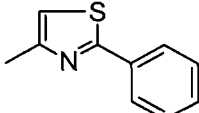
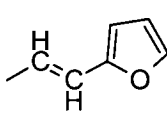
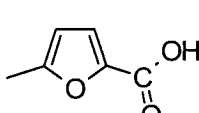
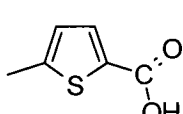
实施例	R106	MS (M + 1)
123	-2-咪唑基	571
124	-2-吡啶基	582
125	-3-噻吩基	587
126	-3-吲哚基	620
127	-2-苯并呋喃基	621
128	-4-喹啉基	632
129	-2-喹啉基	632
130	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	607
131	-4-咪唑基	571
132	-2-呋喃基	571
133	-2-萘基	631
134	-5-苯并呋喃基	621
135	-3-喹啉基	632
136	-CH ₂ C ₆ H ₅	595
137	-8-喹啉基	632
138	-CH(CH ₃)C ₆ H ₅	609
139	-(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	609

[1084] [表 5]

[1085]

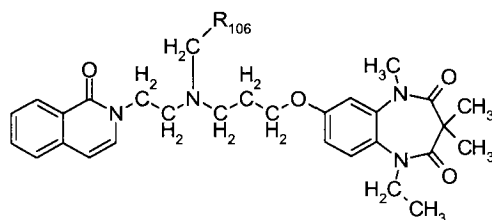


[1086]

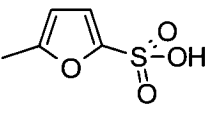
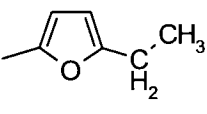
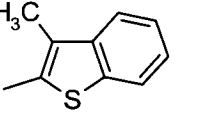
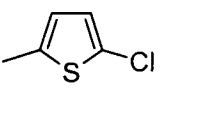
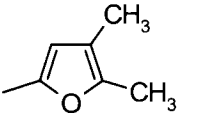
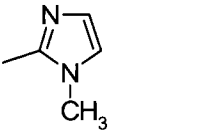
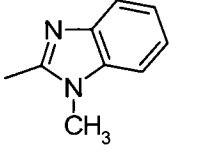
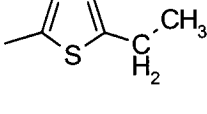
实施例	R106	MS (M + 1)
140		585
141		601
142		647
143		634
144		621
145		627
146		664
147		597
148		615
149		631

[1087] [表 6]

[1088]

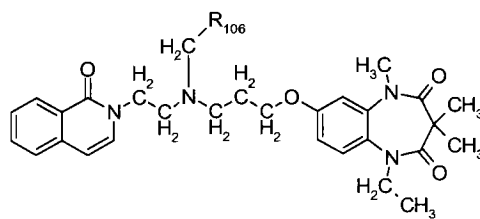


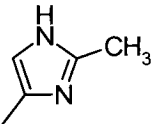
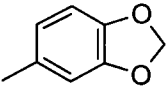
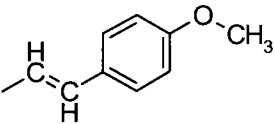
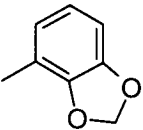
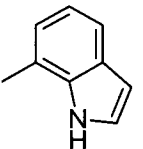
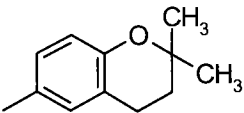
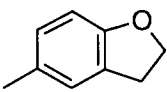
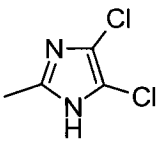
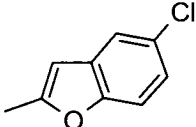
[1089]

实施例	R106	MS (M + 1)
150		651
151		599
152		651
153		621
154		599
155		585
156		662
157		635
158		615

[1090] [表 7]

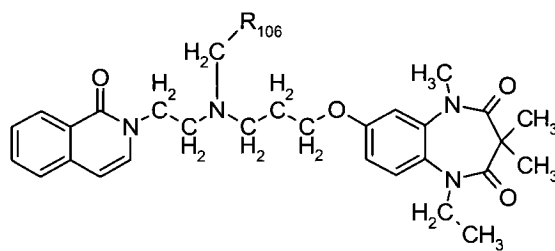
[1091]



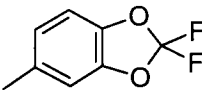
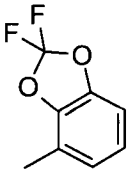
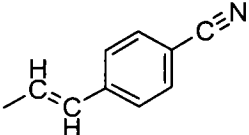
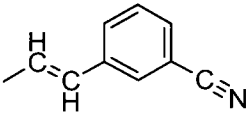
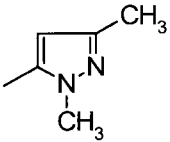
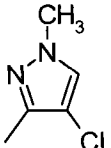
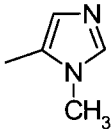
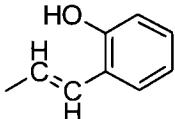
实施例	R106	MS (M + 1)
159		585
160		625
161		637
162		625
[1092] 163		620
164		665
165		623
166		639
167		655

[1093] [表 8]

[1094]

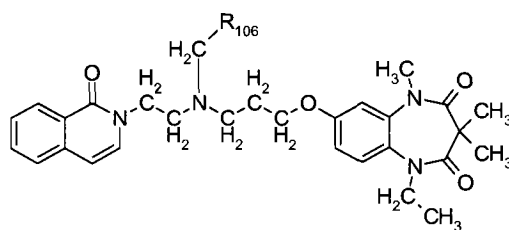


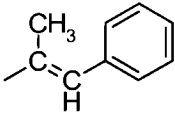
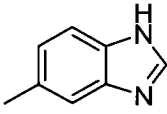
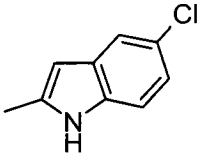
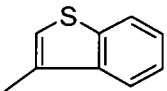
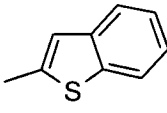
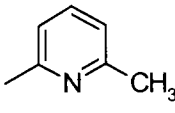
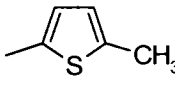
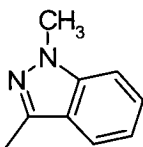
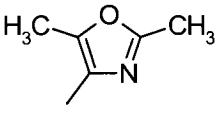
[1095]

实施例	R106	MS (M + 1)
168		661
169		661
170		632
171		632
172		599
173		619
174		585
175		623

[1096] [表 9]

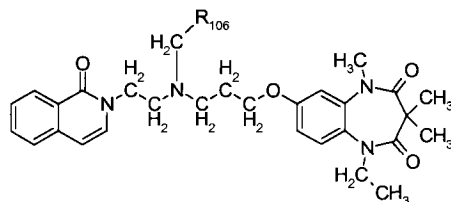
[1097]

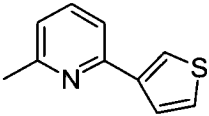
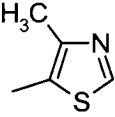
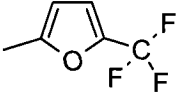
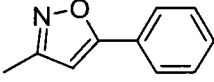
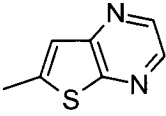
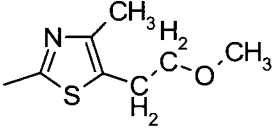
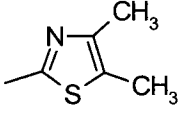
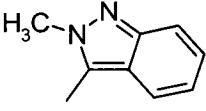
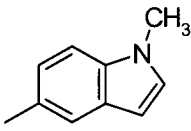
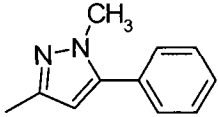


实施例	R106	MS (M + 1)
176		621
177		621
178		654
179		637
[1098]	180	637
		
	181	596
		
	182	601
		
	183	635
		
	184	600
		

[1099] [表 10]

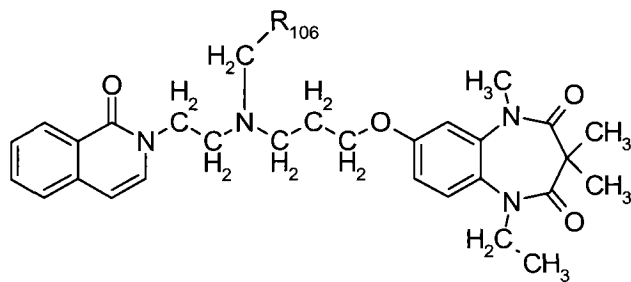
[1100]

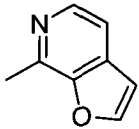
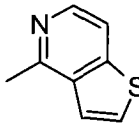
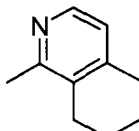
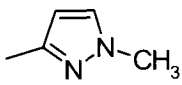
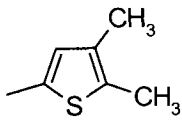


实施例	R106	MS (M + 1)
185		664
186		602
187		639
188		648
189		639
190		660
191		616
192		635
193		634
194		661

[1102] [表 11]

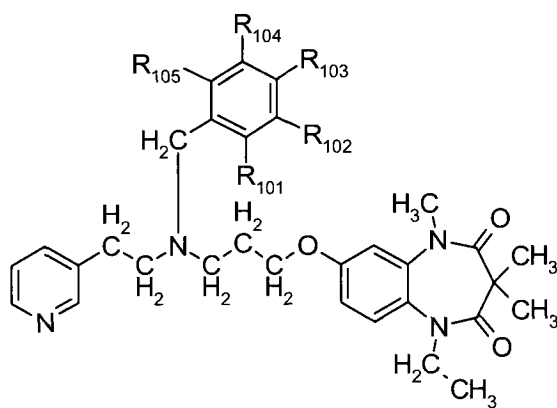
[1103]



实施例	R106	MS (M + 1)
195		622
196		638
[1104] 197		636
198		585
199		615

[1105] [表 12]

[1106]

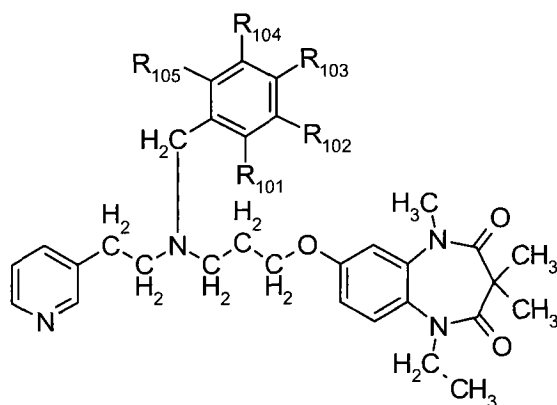


[1107]

实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M + 1)
200	- H	- H	- H	- H	- H	515
201	- H	- H	- CO ₂ H	- H	- H	559
202	- H	- H	- C ₆ H ₅	- H	- H	591
203	- H	- H	- OCH ₃	- H	- H	545
204	- H	- H	- H	- OCH ₃	- H	545
205	- H	- H	- OH	- H	- H	531
206	- H	- H	- CH ₃	- H	- H	529
207	- H	- H	- CH (CH ₃) ₂	- H	- H	557
208	- H	- H	- CN	- H	- H	540
209	- H	- H	- OC ₂ H ₅	- H	- H	559
210	- H	- H	- H	- OH	- H	531
211	- H	- H	- OH	- OH	- H	547
212	- H	- H	- H	- H	- CO ₂ H	559
213	- H	- H	- NHCOCH ₃	- H	- H	572
214	- H	- H	- O (CH ₂) ₃ N	- H	- H	616
215	- H	- H	- H	- H	- Cl	549
216	- H	- H	- H	- Cl	- H	549
217	- H	- H	- Cl	- H	- H	549
218	- H	- H	- H	- H	- F	533
219	- H	- H	- H	- H	- CN	540
220	- H	- H	- H	- H	- CF ₃	583
221	- H	- H	- H	- CF ₃	- H	583
222	- H	- H	- H	- CH ₃	- H	529
223	- H	- H	- CF ₃	- H	- H	583
224	- H	- H	- C ₂ H ₅	- H	- H	543
225	- H	- H	- F	- H	- H	533
226	- H	- H	- H	- H	- CH ₃	529
227	- H	- H	- CO ₂ CH ₃	- H	- H	573

[1108] [表 13]

[1109]

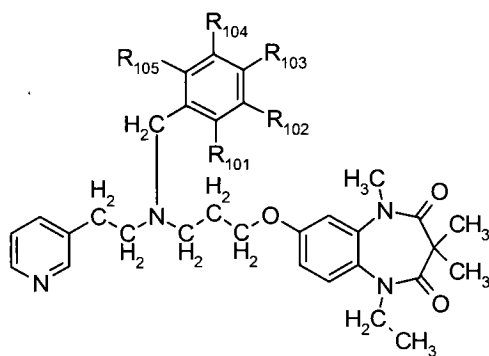


[1110]

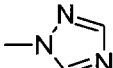
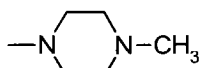
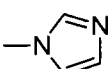
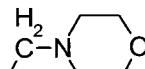
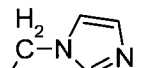
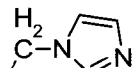
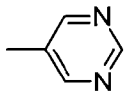
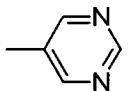
实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
228	- H	- H	- H	- F	- H	533
229	- H	- H	- H	- CN	- H	540
230	- H	- H	- H	- H	- OCH ₃	545
231	- H	- H	- SCH ₃	- H	- H	561
232	- H	- H	- H	- H	- CO ₂ CH ₃	573
233	- H	- H	- SO ₂ CH ₃	- H	- H	593
234	- H	- H	- OCH (CH ₃) ₂	- H	- H	573
235	- H	- H	- H	- C ₆ H ₅	- H	591
236	- H	- H	- H	- H	-	608
					NHSO ₂ CH ₃	
237	- H	- H	- 1 - 咪唑基	- H	- H	581
238	- H	- H	- 2 - 噻吩基	- H	- H	597
239	- H	- H	- H	- H	- OH	531
240	- H	- H	- 3 - 吡啶基	- H	- H	592
241	- H	- H	- H	- 3 - 吡啶基	- H	592
242	- H	- H	- H	- H	- 3 - 吡啶基	592
243	- H	- H	- H	- H	- 2 - 噻吩基	597
244	- H	- H	- 2 - 呋喃基	- H	- H	581

[1111] [表 14]

[1112]

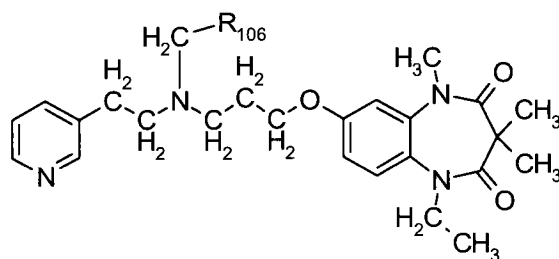


[1113]

实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
245	-H	-H		-H	-H	582
246	-H	-H	-H	-H		613
247	-H	-H	-H		-H	581
248	-H	-H		-H	-H	614
249	-H	-H		-H	-H	595
250	-H	-H	-H		-H	595
251	-H	-H		-H	-H	593
252	-H	-H	-H		-H	593
253	-H	-H		-H	-H	598

[1114] [表 15]

[1115]

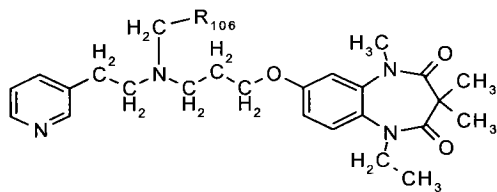


[1116]

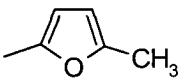
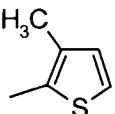
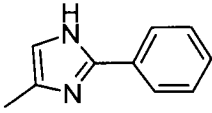
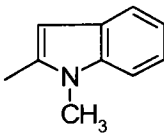
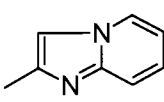
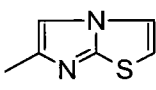
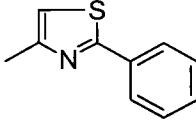
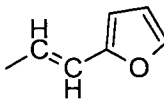
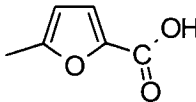
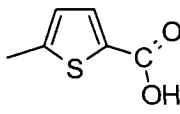
实施例	R106	MS (M + 1)
254	- 3 - 呋喃基	505
255	- 2 - 吡啶基	516
256	- 2 - 噻吩基	521
257	- 3 - 噻吩基	521
258	- 2 - 苯并呋喃基	555
259	- 4 - 喹啉基	566
260	- 2 - 喹啉基	566
261	- CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	541
262	- 2 - 噻唑基	522
263	- 1 - 萘基	565
264	- 2 - 呋喃基	505
265	- 2 - 萘基	565
266	- 5 - 苯并呋喃基	555
267	- 3 - 喹啉基	566
268	- CH ₂ C ₆ H ₅	529
269	- 8 - 喹啉基	566
270	- CH (CH ₃) C ₆ H ₅	543
271	- (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	543
272	- 6 - 喹啉基	566
273	- 2 - 苯并噻唑基	572

[1117] [表 16]

[1118]

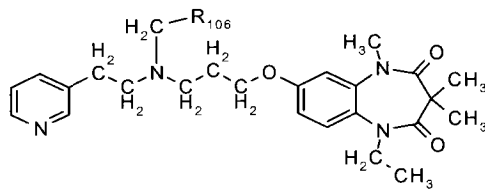


[1119]

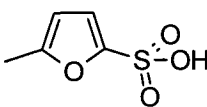
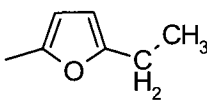
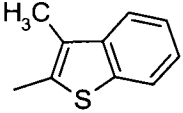
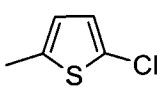
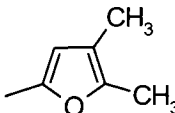
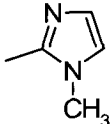
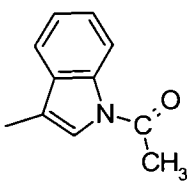
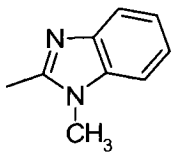
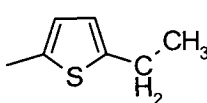
实施例	R106	MS (M + 1)
274		519
275		535
276		581
277		568
278		555
279		561
280		598
281		531
282		549
283		565

[1120] [表 17]

[1121]

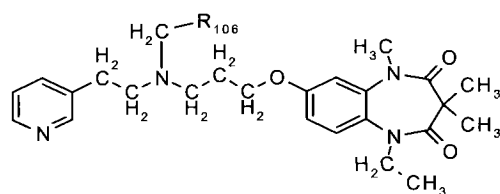


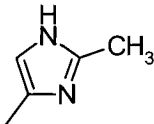
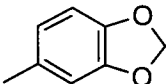
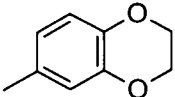
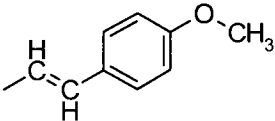
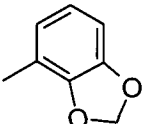
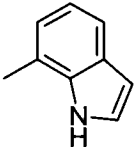
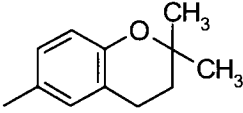
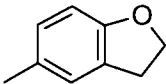
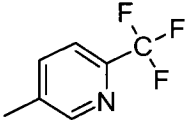
[1122]

实施例	R106	MS (M + 1)
284		585
285		533
286		585
287		555
288		533
289		519
290		596
291		569
292		549

[1123] [表 18]

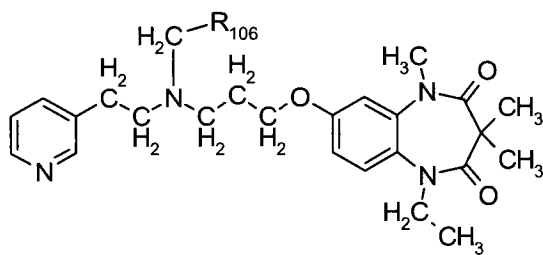
[1124]

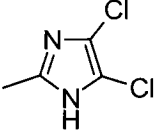
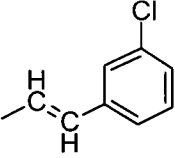
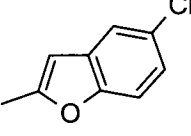
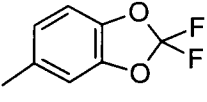
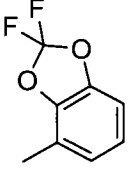
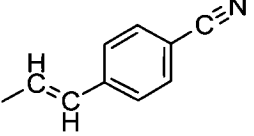
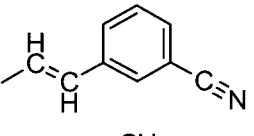
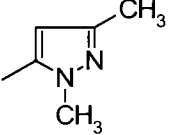


	实施例	R106	MS (M + 1)
[1125]	293		519
	294		559
	295		573
	296		571
[1126]	297		559
	298		554
	299		599
	300		557
	301		584

[1127] [表 19]

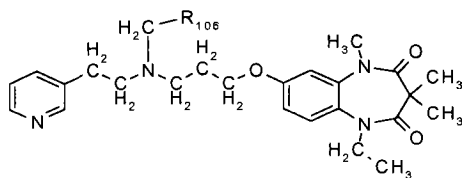
[1128]



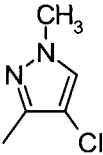
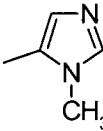
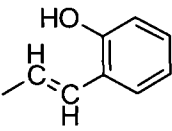
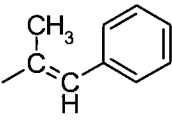
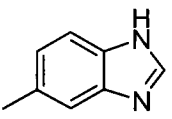
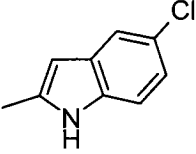
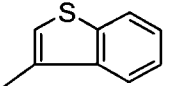
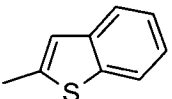
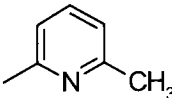
	实施例	R106	MS (M + 1)
[1129]	302		573
	303		575
	304		589
	305		595
[1130]	306		595
	307		566
	308		566
	309		533

[1131] [表 20]

[1132]

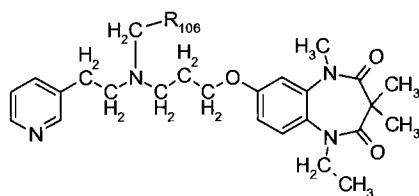


[1133]

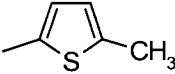
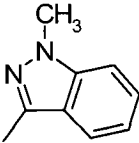
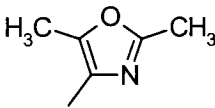
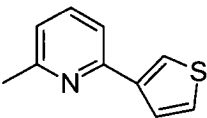
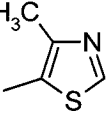
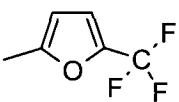
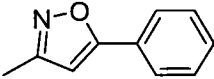
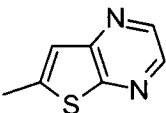
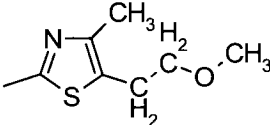
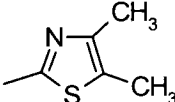
实施例	R106	MS (M + 1)
310		553
311		519
312		557
313		555
314		555
315		588
316		571
317		571
318		530

[1135] [表 21]

[1136]



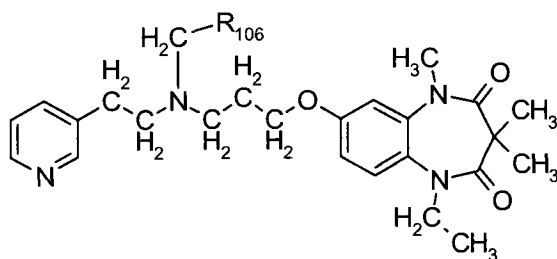
[1137]

实施例	R106	MS (M + 1)
319		535
320		569
321		534
322		598
323		536
324		573
325		582
326		573
327		594
328		550

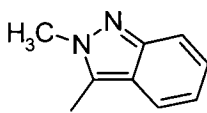
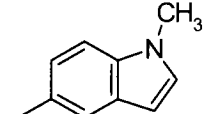
[1138]

[1139] [表 22]

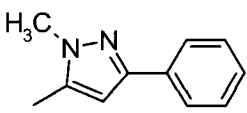
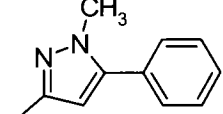
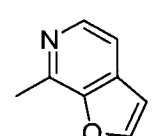
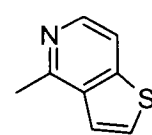
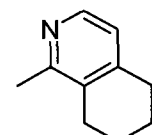
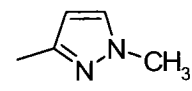
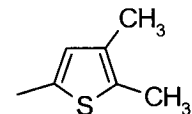
[1140]



[1141]

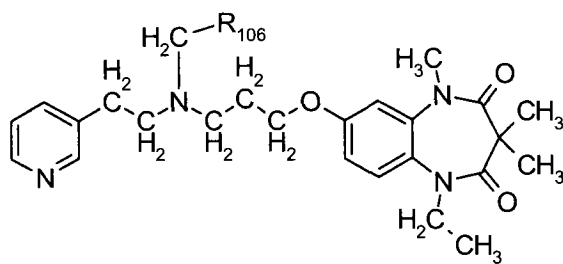
实施例	R106	MS (M + 1)
329		569
330		568

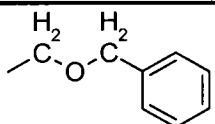
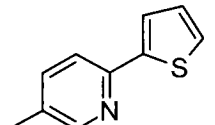
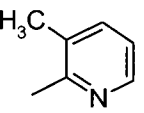
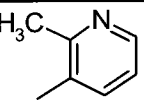
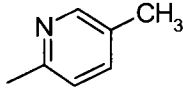
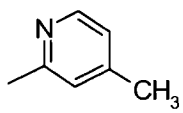
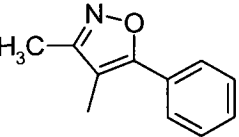
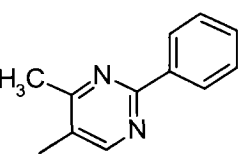
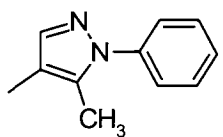
[1142]

331		595
332		595
333		556
334		572
335		570
336		519
337		549

[1143] [表 23]

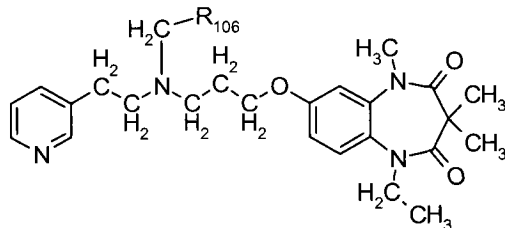
[1144]



实施例	R106	MS (M + 1)
338		559
[1145] 339		598
340		530
341		530
342		530
343		530
[1146] 344		596
345		607
346		595

[1147] [表 24]

[1148]

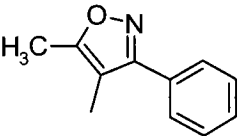
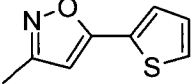
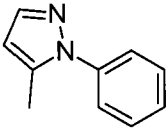
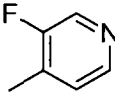
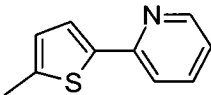
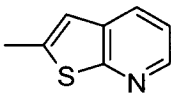
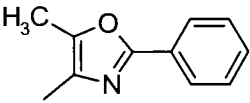
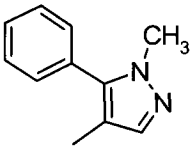
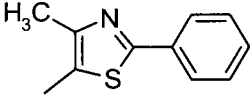


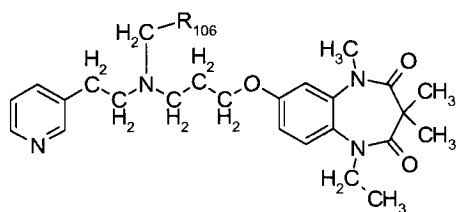
[1149]

[1150]

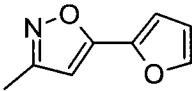
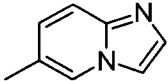
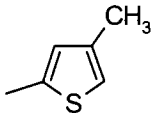
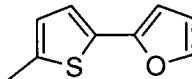
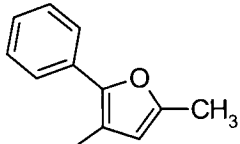
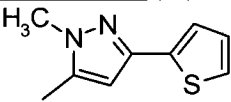
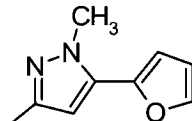
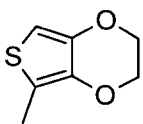
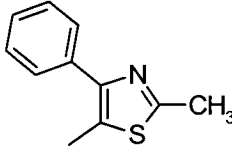
[1151] [表 25]

[1152]

实施例	R106	MS (M + 1)
347		596
348		588
349		581
350		534
351		598
352		572
353		596
354		595
355		612

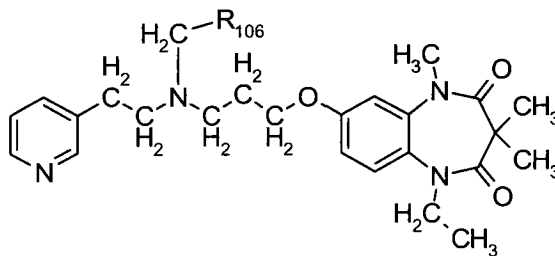


[1153]

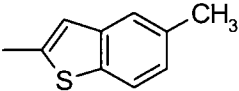
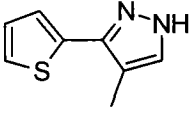
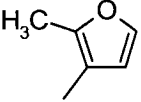
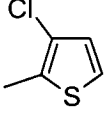
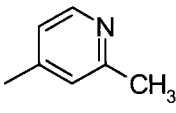
实施例	R106	MS (M + 1)
356		572
357		555
358		535
359		587
360		595
361		601
362		585
363		579
364		612

[1155] [表 26]

[1156]

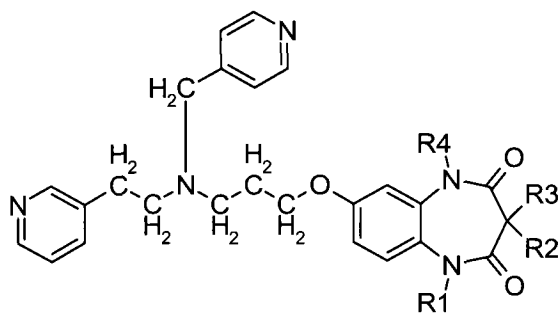


[1157]

实施例	R106	MS (M + 1)
365		585
366		587
367		519
368		555
369		530

[1158] [表 27]

[1159]

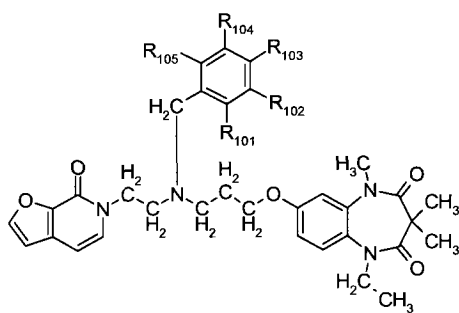


[1160]

实施例	R1	R2	R3	R4	MS (M + 1)
370	-	- H	- H	-	474
371	CH ₃	- H	- H	CH ₃	446

[1161] [表 28]

[1162]



[1163]

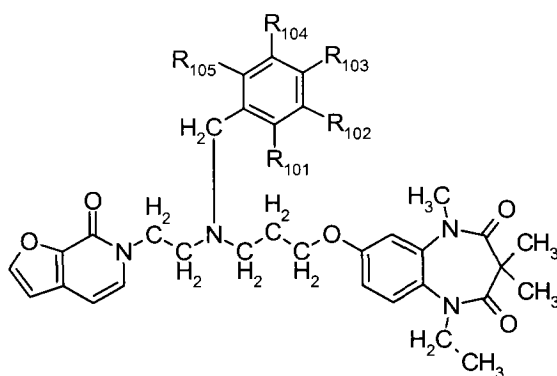
实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
372	- H	- H	- H	- H	- H	571
373	- H	- H	- CO ₂ H	- H	- H	615
374	- H	- H	- C ₆ H ₅	- H	- H	647
375	- H	- H	- OCH ₃	- H	- H	601
376	- H	- H	- H	-	- H	601
377	- H	- H	- OH	- H	- H	587
378	- H	- H	- CH ₃	- H	- H	585
379	- H	- H	- CH (CH ₃) ₂	- H	- H	613
380	- H	- H	- CN	- H	- H	596
381	- H	- H	- OC ₂ H ₅	- H	- H	615
382	- H	- H	- H	- OH	- H	587
383	- H	- H	- OH	- OH	- H	603
384	- H	- H	- H	- H	- CO ₂ H	615
385	- H	- H	- NHCOCH ₃	- H	- H	628

[1164]

386	- H	- H	- O (CH ₂) ₃ N	- H	- H	672
387	- H	- H	- H	- H	- Cl	605
388	- H	- H	- H	- Cl	- H	605
389	- H	- H	- Cl	- H	- H	605
390	- H	- H	- H	- H	- F	589
391	- H	- H	- H	- H	- CN	596
392	- H	- H	- H	- H	- CF ₃	639
393	- H	- H	- H	- CF ₃	- H	639
394	- H	- H	- H	- CH ₃	- H	585
395	- H	- H	- CF ₃	- H	- H	639
396	- H	- H	- C ₂ H ₅	- H	- H	599
397	- H	- H	- F	- H	- H	589
398	- H	- H	- H	- H	- CH ₃	585
399	- H	- H	- CO ₂ CH ₃	- H	- H	629

[1165] [表 29]

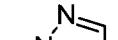
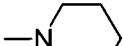
[1166]



[1167]

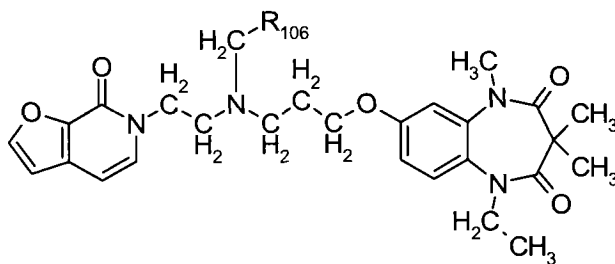
实施例	R101	R102	R103	R104	R105	MS (M + 1)
400	- H	- H	- H	- F	- H	589
401	- H	- H	- H	- CN	- H	596
402	- H	- H	- H	- H	- OCH ₃	601
403	- H	- H	- SCH ₃	- H	- H	617
404	- H	- H	- H	- H	- CO ₂ CH ₃	629
405	- H	- H	- SO ₂ CH ₃	- H	- H	649
406	- H	- H	- OCH (CH ₃) ₂	- H	- H	629
407	- H	- H	- H	-	- H	647
				C ₆ H ₅		
408	- H	- H	- H	- H	-	664
					NHSO ₂ CH ₃	

[1168]

409	- H	- H	- 1 - 咪唑基	- H	- H	637
410	- H	- H	- 2 - 噻吩基	- H	- H	653
411	- H	- H		- H	- H	638
412	- H	- H		- H	- H	654

[1169] [表 30]

[1170]

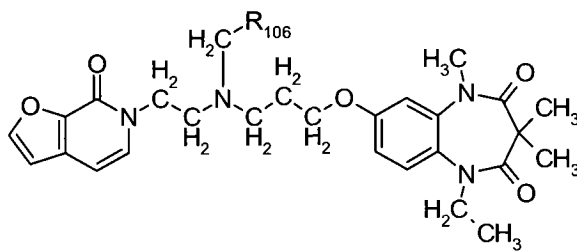


[1171]

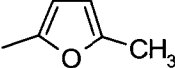
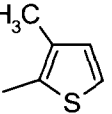
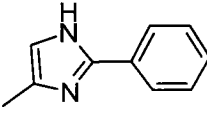
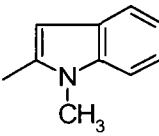
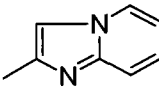
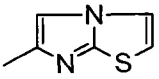
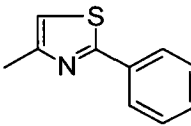
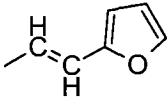
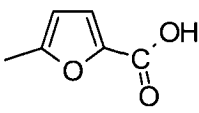
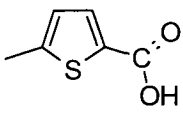
实施例	R106	MS (M + 1)
413	-3-呋喃基	561
414	-2-咪唑基	561
415	-2-吡啶基	572
416	-3-吡啶基	572
417	-2-噻吩基	577
418	-3-噻吩基	577
419	-2-苯并呋喃基	611
420	-4-喹啉基	622
421	-2-喹啉基	622
422	-CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	597
423	-2-噻唑基	578
424	-4-咪唑基	561
425	-1-萘基	621
426	-2-呋喃基	561
427	-2-萘基	621
428	-5-苯并呋喃基	611

[1172] [表 31]

[1173]

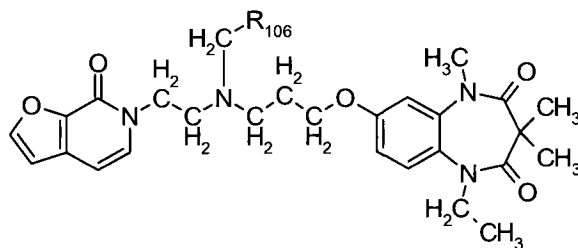


[1174]

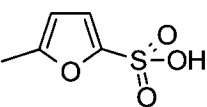
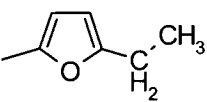
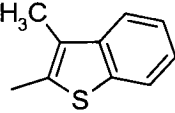
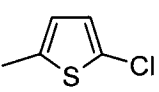
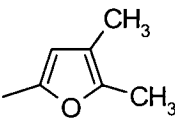
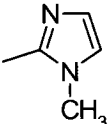
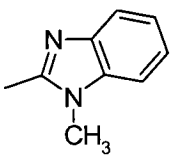
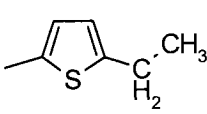
实施例	R106	MS (M + 1)
429		575
430		591
431		637
432		624
433		611
434		617
435		654
436		587
437		605
438		621

[1175] [表 32]

[1176]

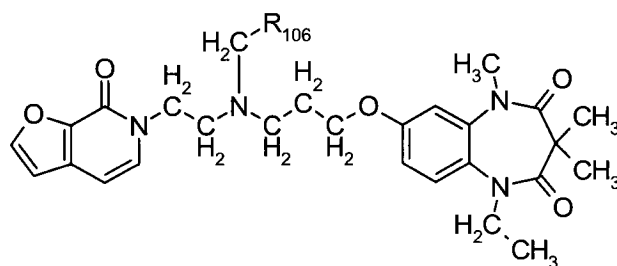


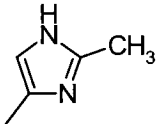
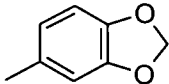
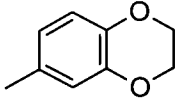
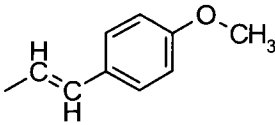
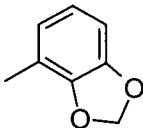
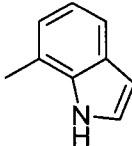
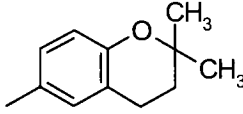
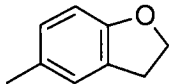
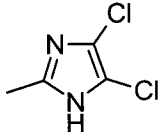
[1177]

实施例	R106	MS (M + 1)
439		641
440		589
441		641
442		611
443		589
444		575
445		652
446		625
447		605

[1178] [表 33]

[1179]



实施例	R106	MS (M + 1)
448		575
449		615
450		629
451		627
452		615
453		610
454		655
455		613
456		629

[1181] 使用合适的起始原料,与参考例 1 ~ 62 同样地合成以下目标化合物。

[1182] 参考例 63

[1183] (1-氧基-1H-异喹啉-2-基)乙醛

[1184] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1185] 4.78(s, 2H), 6.59(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.00(d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.68-7.73(m, 1H), 8.44(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 9.76(s, 1H).

[1186] 参考例 64

[1187] (2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙醛

[1188] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1189] 5.15(s, 2H), 6.76(d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 7.05(d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.29(m, 1H),

7.54-7.60(m, 1H), 7.61(dd, $J = 7.7$ and 1.5 Hz, 1H), 7.77(d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 9.70(s, 1H).

[1190] 参考例 65

[1191] 6-(2,2-二羟基乙基)-6H-噻吩并[2,3-c]吡啶-7-酮

[1192] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1193] 3.98(d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 5.11-5.16(m, 1H), 6.04(d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.66(d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.27(d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.41(d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.84(d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

[1194] 参考例 66

[1195] 5-(2,2-二羟基乙基)-5H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-酮

[1196] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1197] 3.88(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.95-5.03(m, 1H), 6.08(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.69(dd, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.94(dd, $J = 2.1$ and 0.8 Hz, 1H), 7.50(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.86(d, $J = 2.1$ Hz, 1H).

[1198] 参考例 67

[1199] 5-(2,2-二羟基乙基)-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

[1200] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1201] 3.90(d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.99-5.04(m, 1H), 6.07(d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 6.86(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 7.57-7.64(m, 1H).

[1202] 参考例 68

[1203] 2-溴-5-(2,2-二羟基乙基)-5H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-酮

[1204] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1205] 3.86(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.95-5.03(m, 1H), 6.07(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.69(dd, $J = 7.4$ and 0.8 Hz, 1H), 7.08(d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.51(d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

[1206] 参考例 69

[1207] 5-(2,2-二羟基乙基)-2-甲基-5H-呋喃并[3,2-c]吡啶-4-酮

[1208] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1209] 2.36(s, 3H), 3.86(d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.94-4.98(m, 1H), 6.04(d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.52(s, 1H), 6.59(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41(d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

[1210] 参考例 70

[1211] 5-(2,2-二羟基乙基)-2-乙基-5H-噻吩并[3,2-c]吡啶-4-酮

[1212] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1213] 1.73(t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 3.31(q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.32(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.40-5.51(m, 1H), 6.53(d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.22(d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.82(d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

[1214] 参考例 71

[1215] (7-溴-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙醛

[1216] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1217] 4.77(s, 2H), 6.52(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.76(dd, $J = 8.5$ and 2.1 Hz, 1H), 8.55(d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.73(s, 1H).

[1218] 参考例 72

[1219] 1-(1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-异喹啉-2-基)乙醛

[1220] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1221] 1.73-1.94(4H, m), 2.64-2.81(2H, m), 2.81-2.98(2H, m), 5.04-5.17(2H, m), 6.72-6.84(1H, m), 7.08(1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J = 6.5\text{Hz}$).

[1222] 参考例 73

[1223] 2-丁基吡啶-3-甲醛

[1224] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1225] 0.96(3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.41-1.48(2H, m), 1.67-1.76(2H, m), 3.21(2H, t, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.31(1H, dd, $J = 7.8\text{and}4.8\text{Hz}$), 8.13(1H, dd, $J = 7.8\text{and}1.9\text{Hz}$), 8.72(1H, dd, $J = 4.8\text{and}1.9\text{Hz}$), 10.36(1H, s).

[1226] 参考例 74

[1227] 1-(乙氧基羰基)环丁烷甲酸

[1228] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1229] 1.27(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 2.00-2.07(m, 2H), 2.60(t, $J = 8.2\text{Hz}$, 4H), 4.25(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H).

[1230] 参考例 75

[1231] 1-(2-氨基苯基氨基甲酰基)环丁烷甲酸乙酯

[1232] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1233] 1.34(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.97-2.08(m, 2H), 2.60-2.68(m, 2H), 2.71-2.82(m, 2H), 3.80(br, 2H), 4.29(q, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 6.77-6.83(m, 2H), 7.02-7.08(m, 1H), 7.95(br, 1H).

[1234] 参考例 76

[1235] 螺环[苯并[b][1,4]二氮杂萘-3,1'-环丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

[1236] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[1237] 1.59-1.70(m, 2H), 3.29-3.44(m, 4H), 7.07-7.14(m, 4H), 10.4(br, 2H).

[1238] 参考例 77

[1239] 1,5-二甲基螺环[苯并[b][1,4]二氮杂萘-3,1'-环丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

[1240] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1241] 1.26-1.68(m, 4H), 2.83-2.89(m, 2H), 3.44(s, 6H), 7.23-7.30(m, 4H).

[1242] 参考例 78

[1243] 1,5-二甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)螺环[苯并[b][1,4]二氮杂萘-3,1'-环丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

[1244] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1245] 1.26(s, 6H), 1.60(s, 6H), 1.62-1.69(m, 4H), 2.06-2.89(m, 2H), 3.45(s, 3H), 3.48(s, 3H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.65-7.70(m, 2H).

[1246] 参考例 79

[1247] 7-羟基-1,5-二甲基螺环[苯并[b][1,4]二氮杂萘-3,1'-环丁烷]-2,4(1H,5H)-二酮

[1248] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1249] 1.58-1.62(m, 4H), 2.83-2.88(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.44(s, 3H), 7.14(d, J = 8.7Hz, 1H), 7.36(dd, J = 8.7and2.1Hz, 1H), 7.41(d, J = 2.1Hz, 1H).

[1250] 实施例 457

[1251] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮硫酸盐的合成

[1252] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮(100mg、0.24mmol)的乙酸乙酯溶液(5ml)中加入硫酸(13μl),在室温下搅拌 15 分钟。将所得混合物浓缩,在减压条件下干燥,得到为白色无定形固体的 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮硫酸盐。

[1253] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[1254] 0.74(s, 3H), 0.99(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.31(s, 3H), 2.14-2.18(m, 2H), 3.14-3.18(m, 2H), 3.31(s, 3H), 3.61-3.69(m, 1H), 4.00-4.09(m, 1H), 4.10-4.14(m, 2H), 4.27(s, 2H), 6.94-6.95(m, 2H), 7.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.55-7.57(m, 2H), 8.62-8.64(m, 2H).

[1255] 实施例 458

[1256] 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三磷酸盐的合成

[1257] 向 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮(1.05g、1.84mmol)的乙醇溶液(19ml)中加入 85%磷酸水溶液(0.34ml),于 50℃搅拌 15 分钟。将反应混合物冷却至室温。过滤得到析出的不溶物,用乙醇洗涤后,干燥,得到 1.59g 为白色固体的 1,3,3,5-四甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三磷酸盐(收率:73%)。

[1258] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[1259] 0.75(3H, s), 1.32(3H, s), 1.78-1.98(2H, m), 2.55-2.77(4H, m), 2.81-2.98(2H, m), 3.28(3H, s), 3.29(3H, s), 3.51(2H, t, 6.6Hz), 3.62(2H, m), 3.68(s, 2H), 3.99(2H, t, J = 6.0Hz), 6.75(2H, dd, J = 2.6and9.0Hz), 6.82(2H, d, 2.6Hz), 7.21-7.38(5H, m), 7.41-7.51(1H, m), 8.34(2H, d, J = 5.8Hz)

[1260] 实施例 459

[1261] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)异烟酰胺的合成

[1262] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮(0.3g、0.71mmol)、异烟酸(96mg、0.78mmol)及 1-羟基苯并三唑(HOBT)(0.138g、0.85mmol)的乙腈溶液(6ml)中加入 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(WSC)(0.16g、0.85mmol),接下来在室温下搅拌 2 日。在减

压条件下将溶剂浓缩。向反应混合物中加入乙酸乙酯及碳酸氢钠水溶液,搅拌 1 小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,在减压条件下浓缩。接着通过中压液相色谱法(硅胶,二氯甲烷:甲醇=92:8)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩,从乙酸乙酯、乙醚及正己烷中将其重结晶。过滤得到析出的晶体后,干燥,得到 0.21g 为白色粉末的 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)异烟酰胺(收率:56%)。

[1263] 熔点 88.1 ~ 92.2°C

[1264] 实施例 460

[1265] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮的合成

[1266] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1267] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1268] 0.88(s, 3H), 1.17(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54(s, 3H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.74(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.95(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.69(s, 2H), 3.68-3.74(m, 1H), 3.89(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.12(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.21(m, 1H), 6.53-6.70(m, 3H), 7.05(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.10(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 7.20(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.32(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H).

[1269] 实施例 461

[1270] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮的合成

[1271] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1272] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1273] 0.88(s, 3H), 1.17(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54(s, 3H), 1.89-1.97(m, 2H), 2.74(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.95(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.68-3.74(m, 3H), 3.90(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.21(m, 3H), 6.56(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.70(m, 2H), 7.03-7.10(m, 3H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.73(d, $J = 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.31(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H). 实施例 462

[1274] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮的合成

[1275] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1276] 白色粉末

[1277] 熔点 93.8°C

[1278] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1279] 0.87(s, 3H), 1.16(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53(s, 3H), 1.82-1.95(m, 2H), 2.72(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.76-2.89(m, 2H), 3.38(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.63-3.78(m, 1H), 3.87(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.10(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.11-4.20(m, 1H), 6.43(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.60(d, J

= 2.8Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 9.0 and 2.8Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.9Hz, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.9Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.0Hz, 2H).

[1280] 实施例 463

[1281] 7-(3-{[2-(2-溴-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1282] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1283] 无定形物

[1284] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[1285] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.15 (br, 2H), 2.95-3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 3H), 4.01-4.09 (m, 3H), 4.34 (br, 4H), 6.81 (br, 2H), 6.88 (br, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.74 (br, 1H), 8.13 (br, 2H), 8.86 (br, 2H).

[1286] 实施例 464

[1287] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1288] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1289] 无定形物

[1290] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[1291] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.00-2.22 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.11-3.39 (m, 7H), 3.60-3.71 (m, 1H), 4.02-4.07 (m, 3H), 4.30-4.45 (m, 2H), 4.51-4.71 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.72 (d, J = 7.3Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.3Hz, 1H), 8.21 (br, 2H), 8.89 (br, 2H).

[1292] 实施例 465

[1293] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[1294] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1295] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[1296] 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.72 (t, J = 6.2Hz, 2H), 2.85 (t, J = 6.0Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 3.66-3.79 (m, 1H), 3.89 (t, J = 6.1Hz, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.37 (d, J = 7.3Hz, 1H), 6.49-6.54 (m, 1H), 6.63-6.69 (m, 2H), 7.01 (d, J = 7.3Hz, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.35-8.37 (m, 2H).

[1297] 实施例 466

[1298] 1-乙基-7-(3-{[2-(2-乙基-4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)-乙基]-吡啶-4-基甲基-氨基}-丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂

草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1299] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1300] 无定形物

[1301] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1302] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 2.87 (q, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.51-3.69 (m, 3H), 3.90-4.09 (m, 5H), 4.30 (br, 2H), 6.71-6.88 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.52 (br, 1H), 7.86 (br, 2H), 8.69 (br, 2H).

[1303] 实施例 467

[1304] 7-(3-{[2-(2,3-二甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1305] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1306] 淡黄色无定形物

[1307] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1308] 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 3H), 3.95-4.05 (m, 3H), 4.31 (br, 4H), 6.63 (br, 1H), 6.81-6.88 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 8.04 (br, 2H), 8.79 (br, 2H).

[1309] 实施例 468

[1310] 1-乙基-7-(3-{[2-(2-呋喃-3-基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1311] 向 7-(3-{[2-(2-溴-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮 (0.20g, 0.31mmol) 及呋喃-3-硼酸 (39.2mg, 0.035mmol) 的二甲氧基乙烷溶液 (2ml) 中加入 2N-碳酸钠水溶液 (0.3ml) 及四(三苯基膦)钯 (0) (37.2mg, 0.03mmol), 在氩气氛下于 80℃ 搅拌 6.5 小时。将反应混合物冷却至室温, 通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 100 : 0 $\rightarrow$ 93 : 7) 精制。在减压条件下将精制物浓缩, 将所得残渣溶解在 10ml 乙酸乙酯中。向溶液中加入 4N-HCl 乙酸乙酯溶液 (0.5ml), 在减压条件下浓缩干固, 得到 0.10g 为淡黄色无定形固体 1-乙基-7-(3-{[2-(2-呋喃-3-基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮二盐酸盐 (收率: 51%)。

[1312] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1313] 0.73 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 3.21-3.40 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.51-3.64 (m, 3H), 3.81-4.01 (m, 5H), 4.30 (br, 2H), 6.78 (br, 2H), 6.84 (br, 1H), 6.98 (d, $J = 0.74\text{Hz}$, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.93 (br, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.74 (br, 2H).

[1314] 实施例 469

[1315] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-2-吡啶-3-基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1316] 使用合适的起始原料,与实施例 468 同样地合成目标化合物。

[1317] 淡黄色无定形物

[1318] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1319] 0.73(s, 3H), 0.99(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31(s, 3H), 2.13(br, 2H), 3.10-3.30(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.70-3.85(m, 1H), 3.92-4.03(m, 5H), 4.38(br, 4H), 6.80-6.87(m, 3H), 7.35(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.79-7.84(m, 3H), 8.07(br, 2H), 8.55(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.72(dd, $J = 1.3, 5.2\text{Hz}$, 1H), 8.82(br, 2H), 9.23(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H).

[1320] 实施例 470

[1321] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-2-吡啶-4-基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1322] 使用合适的起始原料,与实施例 468 同样地合成目标化合物。

[1323] 黄色粉末

[1324] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1325] 0.74(s, 3H), 0.99(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31(s, 3H), 2.11(br, 2H), 3.12-3.30(m, 2H), 3.29(s, 3H), 3.55-3.69(m, 1H), 3.91-4.08(m, 5H), 4.36(br, 4H), 6.77-6.90(m, 3H), 7.35(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.93(br, 3H), 8.30(br, 3H), 8.76(br, 2H), 8.91(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H).

[1326] 实施例 471

[1327] 7-[3-({2-[2-(3-氨基-苯基)-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基]乙基}吡啶-4-基甲基氨基)-丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1328] 使用合适的起始原料,与实施例 468 同样地合成目标化合物。

[1329] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1330] 0.73(s, 3H), 0.99(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31(s, 3H), 2.10(br, 2H), 3.02-3.20(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.55-3.70(m, 1H), 3.95-4.03(m, 5H), 4.39(br, 4H), 6.78-6.88(m, 3H), 7.15-7.80(m, 2H), 7.53(br, 2H), 7.62-7.81(m, 3H), 8.06(br, 2H), 8.82(br, 2H).

[1331] 实施例 472

[1332] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1333] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1334] 白色粉末

[1335] 熔点 125°C

[1336] 实施例 473

[1337] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]喹啉-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1338] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[1339] 白色粉末

[1340] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1341] 0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.00-2.28 (2H, m), 2.70-5.31 (15H, m), 6.45-6.59 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) 7.42-7.58 (1H, m), 7.72-7.88 (1H, m), 7.95-8.19 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 8.43-8.50 (1H, m), 9.03-9.19 (1H, m)

[1342] 实施例 474

[1343] 1-乙基-7-(3-{(3-羟基苄基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮盐酸盐的合成

[1344] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[1345] 白色粉末

[1346] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1347] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.12-2.27 (2H, m), 3.20-3.44 (7H, m) 3.45-3.43 (2H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 3.99-4.09 (3H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 4.43-4.53 (1H, m) 6.68-6.71 (1H, m), 6.84-6.93 (4H, m), 6.99-7.10 (2H, m), 7.20-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.54-7.58 (1H, m), 8.17 (1H, s), 9.72-9.80 (1H, m)

[1348] 实施例 475

[1349] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]噻唑-2-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1350] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[1351] 白色粉末

[1352] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1353] 0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.05-2.28 (2H, m), 3.10-3.84 (8H, m), 3.99-4.09 (3H, m), 4.40-4.50 (2H, m), 4.72-4.88 (2H, m), 6.64-6.67 (1H, m), 6.84-6.92 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$) 7.52-7.59 (1H, m), 7.65-7.91 (2H, m), 8.14 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$)

[1354] 实施例 476

[1355] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-2-苯基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1356] 使用合适的起始原料,与实施例 468 同样地合成目标化合物。

[1357] 无定形物

[1358] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1359] 0.72 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 3.11-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.61-3.72 (m, 1H), 3.60-4.04 (m, 5H), 4.38 (br, 4H), 6.71-6.88 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.74 (br, 1H), 7.86 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H), 8.03 (br, 2H), 8.81 (br, 2H).

[1360] 实施例 477

[1361] 1-乙基-7-[3-({2-[2-(4-甲氧基苯基)-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基]乙基}吡啶-4-基甲基氨基)-丙氧基]-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1362] 使用合适的起始原料,与实施例 468 同样地合成目标化合物。

[1363] 无定形物

[1364] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1365] 0.71 (s, 3H), 0.98 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.00 (br, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.90-4.02 (m, 5H), 4.40 (br, 4H), 6.82 (br, 3H), 7.05 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.66 (br, 1H), 7.79 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.92 (br, 2H), 8.68 (br, 2H).

[1366] 实施例 478

[1367] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-2-基甲基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[1368] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1369] 无色油状物

[1370] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1371] 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91-2.08 (m, 2H), 2.66 (t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.97 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.03-4.20 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.64-7.68 (m, 1H), 8.46-8.52 (m, 3H), 8.60 (br, 1H).

[1372] 实施例 479

[1373] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-2-基甲基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1374] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1375] 白色固体

[1376] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1377] 0.76 (s, 3H), 1.05 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 2.75 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.73 (m, 1H), 4.03-4.30 (m, 5H), 4.53 (br, 2H), 6.81-6.82 (m, 2H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.94 (br, 1H), 8.15 (br, 2H), 8.64 (br, 1H), 8.80-8.87 (m, 3H), 9.01 (Br, 1H).

[1378] 实施例 480

[1379] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-3-基甲基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[1380] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1381] 无色油状物

[1382] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1383] 0.86(s, 3H), 1.15(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53(s, 3H), 1.91-2.04(m, 2H), 2.71(t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.67(s, 2H), 3.61-3.72(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.99(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.20(m, 1H), 6.61(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.19(m, 2H), 7.26-7.31(m, 2H), 7.46(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.68(m, 1H), 8.47-8.54(m, 3H).

[1384] 实施例481

[1385] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(吡啶-4-基甲基吡啶-3-基甲基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1386] 使用合适的起始原料,与实施例6同样地合成目标化合物。

[1387] 白色无定形物

[1388] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[1389] 0.76(s, 3H), 1.01(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32(s, 3H), 2.14(br, 2H), 2.96(br, 2H), 3.30(s, 3H), 3.61-3.73(m, 1H), 4.03-4.10(m, 3H), 4.27-4.32(m, 4H), 6.81-6.85(m, 2H), 7.38(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.64(br, 1H), 7.81(br, 1H), 8.07(br, 3H), 8.81(br, 3H).

[1390] 实施例482

[1391] 7-[3-(二吡啶-4-基甲基氨基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[1392] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1393] 无色油状物

[1394] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1395] 0.86(s, 3H), 1.15(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53(s, 3H), 1.91-2.02(m, 2H), 2.66(t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.62(s, 4H), 3.61-3.78(m, 1H), 3.92-3.99(m, 2H), 4.01-4.20(m, 1H), 6.61(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.70(dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.20(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.30(m, 4H), 8.50-8.53(m, 4H).

[1396] 实施例483

[1397] 7-[3-(二吡啶-4-基甲基氨基)丙氧基]-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1398] 使用合适的起始原料,与实施例6同样地合成目标化合物。

[1399] 白色无定形物

[1400] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[1401] 0.75(s, 3H), 1.02(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32(s, 3H), 2.01(br, 2H), 2.67(br, 2H), 3.30(s, 3H), 3.63-3.72(m, 1H), 4.03-4.10(m, 7H), 6.81-6.85(m, 2H), 7.37(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.10(br, 4H), 8.84(br, 4H).

[1402] 实施例 484

[1403] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮的合成

[1404] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1405] 淡黄色油状物

[1406] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1407] 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.91-2.05 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.62-3.79 (m, 1H), 4.02 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.22 (m, 1H), 5.87 (br, 1H), 6.04 (br, 1H), 6.66 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 8.46-8.50 (m, 2H).

[1408] 实施例 485

[1409] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(5-甲基呋喃-2-基甲基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1410] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1411] 淡黄色无定形物

[1412] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1413] 0.76 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.21-2.30 (m, 5H), 3.05 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.62-3.72 (m, 1H), 4.02-4.11 (m, 3H), 4.23-4.58 (m, 4H), 6.10 (br, 1H), 6.57 (br, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.20 (br, 2H), 8.90 (br, 2H).

[1414] 实施例 486

[1415] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基氨基-乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1416] 使用合适的起始原料,与实施例 44 同样地合成目标化合物。

[1417] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1418] 0.76 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.21 (br, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.10 (br, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35 (br, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 5H), 4.55 (br, 2H), 6.90 (dd, $J = 2.6, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.35 (br, 2H), 8.95 (br, 2H), 9.50 (br, 2H).

[1419] 实施例 487

[1420] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1421] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基氨基乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮 (0.39g, 0.83mmol)、苯甲酸 (0.14g, 1.1mmol) 及三乙胺 (0.15ml, 1.1mmol) 的 THF 溶液 (5ml) 中加入氰基磷酸二乙酯 (0.15g, 1.0mmol), 在室温下搅拌该混合物一夜。通过硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯: 甲醇 = 100 : 0 $\rightarrow$ 80 : 20) 精制反应混合物。在减压条件下将精制物浓缩, 得到 0.41g 为无色油

状物 N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺(收率:86%)。

[1422] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1423] 0.84(s,3H),1.15(t,J = 7.1Hz,3H),1.52(s,3H),1.86-1.98(m,2H),2.72(br,4H),2.93(br,3H),3.36(s,3H),3.40-3.69(m,5H),3.98(br,2H),4.13-4.23(m,1H),6.66(d,J = 2.8Hz,1H),6.70(dd,J = 2.8and9.0Hz,1H),7.15(d,J = 9.0Hz,1H),7.17-7.27(m,2H),7.30-7.39(m,5H),8.47-8.50(m,2H).

[1424] 实施例 488

[1425] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1426] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1427] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

[1428] 0.75(s,3H),1.01(t,J = 7.0Hz,3H),1.33(s,3H),2.38(br,2H),2.97(s,3H),3.32(br,5H),3.40-3.49(m,2H),3.61-3.70(m,1H),3.97(br,2H),4.01-4.10(m,1H),4.15(br,2H),4.87(br,2H),6.90-6.95(m,2H),7.40-7.49(m,6H),8.50(br,2H),9.05(br,2H).

[1429] 实施例 489

[1430] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-3-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1431] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1432] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[1433] 0.84(s,3H),1.13(t,J = 7.1Hz,3H),1.52(s,3H),1.92(br,2H),2.71(br,4H),2.93(br,3H),3.36(s,3H),3.40-3.80(m,5H),3.79(s,3H),3.99(br,2H),4.08-4.25(m,1H),6.67(d,J = 2.8Hz,1H),6.72(dd,J = 2.8and9.0Hz,1H),6.85-6.94(m,3H),7.16(d,J = 9.0Hz,1H),7.12-7.30(m,3H),8.47-8.50(m,2H).

[1434] 实施例 490

[1435] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-3-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1436] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1437] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm:

[1438] 0.75(br,3H),1.00(br,3H),1.32(s,3H),2.33(br,2H),2.94(s,3H),3.30(br,7H),3.61-3.70(m,1H),3.77(s,3H),4.01-4.15(m,5H),4.71(br,2H),6.91(br,2H),7.02(br,3H),7.32-7.41(m,2H),8.17(br,2H),8.89(br,2H).

[1439] 实施例 491

[1440] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-4-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1441] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1442] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1443] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.84-1.97 (m, 2H), 2.60-2.78 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 5H), 3.82 (s, 3H), 4.00 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.21 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.86 (dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.32-7.33 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 2H).

[1444] 实施例 492

[1445] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-4-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1446] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1447] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1448] 0.75 (br, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.66 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (br, 3H), 4.10 (br, 3H), 4.64 (br, 2H), 6.87-6.97 (m, 4H), 7.38-7.45 (m, 3H), 8.12 (br, 2H), 8.95 (br, 2H).

[1449] 实施例 493

[1450] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1451] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1452] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1453] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.43-2.59 (m, 2H), 2.81-2.95 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.62-3.79 (m, 5H), 4.02-4.21 (m, 3H), 6.61-6.79 (m, 3H), 7.00-7.39 (m, 6H), 8.46-8.49 (m, 2H).

[1454] 实施例 494

[1455] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1456] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1457] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1458] 0.75 (br, 3H), 1.00 (br, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.88 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.68 (br, 3H), 4.12 (br, 5H), 4.72 (br, 2H), 6.89-6.93 (m, 2H), 7.29 (br, 2H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.51 (br, 2H), 8.29 (br, 2H), 8.96 (br, 2H).

[1459] 实施例 495

[1460] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-2,N-二甲基苯甲酰胺的合成

[1461] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1462] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1463] 0.84(s,3H),1.13(t, $J = 7.1\text{Hz}$,3H),1.49(s,3H),1.95-2.04(m,2H),2.26(s,3H),2.43-2.59(m,2H),2.73(s,3H),2.72-2.81(m,2H),3.35(s,3H),3.62-3.79(m,5H),4.02-4.27(m,3H),6.60-6.79(m,2H),7.00-7.35(m,7H),8.46-8.52(m,2H).

[1464] 实施例 496

[1465] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-2,N-二甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1466] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1467] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[1468] 0.75(s,3H),1.00(br,3H),1.32(s,3H),2.18(s,3H),2.33(br,2H),2.78(s,3H),3.30(br,5H),3.60-3.75(m,3H),4.04-4.08(m,3H),4.13(br,2H),4.71(br,2H),6.87-6.93(m,2H),7.15-7.31(m,4H),7.40-7.42(m,1H),8.23(br,2H),8.92(br,2H).

[1469] 实施例 497

[1470] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-4,N-二甲基苯甲酰胺的合成

[1471] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1472] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1473] 0.84(s,3H),1.13(t, $J = 7.1\text{Hz}$,3H),1.51(s,3H),1.84-1.98(m,2H),2.35(s,3H),2.60-2.78(m,4H),2.93(s,3H),3.36(s,3H),3.53-3.78(m,5H),4.00(br,2H),4.07-4.22(m,1H),6.67(d, $J = 2.8\text{Hz}$,1H),6.70(dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$,1H),7.10-7.17(m,3H),7.20-7.27(m,4H),8.47-8.50(m,2H).

[1474] 实施例 498

[1475] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-4,N-二甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1476] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1477] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[1478] 0.74(s,3H),1.00(br,3H),1.32(s,3H),2.32(br,5H),2.95(s,3H),3.30(br,5H),3.60-3.75(m,3H),3.80-4.15(m,5H),4.68(br,2H),6.91(br,2H),7.23(br,2H),7.40-7.42(m,3H),8.23(br,2H),8.91(br,2H).

[1479] 实施例 499

[1480] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]

[1,4] 二氮杂~~革~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺的合成

[1481] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1482] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1483] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.84-1.99 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.53 (m, 2H), 3.65 (br, 2H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.93-4.00 (m, 2H), 4.06-4.21 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 6.63-6.73 (m, 2H), 6.80-6.97 (m, 4H), 7.10-7.24 (m, 3H), 8.47-8.49 (m, 2H).

[1484] 实施例 500

[1485] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基)-2-(2-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺二盐酸盐的合成

[1486] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1487] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1488] 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.25 (br, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.40-3.49 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.75 (br, 1H), 3.94-4.08 (m, 5H), 4.67 (br, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.79-6.99 (m, 6H), 7.78 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.05 (br, 2H), 8.83 (br, 2H).

[1489] 实施例 501

[1490] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺的合成

[1491] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1492] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1493] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.60-2.73 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.54 (m, 2H), 3.59-3.70 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.06-4.21 (m, 1H), 6.65-6.81 (m, 5H), 7.13-7.25 (m, 4H), 8.44-8.50 (m, 2H).

[1494] 实施例 502

[1495] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基)-2-(3-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺二盐酸盐的合成

[1496] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1497] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1498] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.24 (br, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 6H), 4.01-4.08 (m, 5H), 4.62 (br, 4H), 6.78-6.91 (m, 5H), 7.20 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.22 (br, 2H), 8.90 (br, 2H).

[1499] 实施例 503

[1500] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺的合成

[1501] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1502] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1503] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.06-4.21 (m, 1H), 6.65 (br, 1H), 6.73 (dd, $J = 8.9\text{and}2.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.05-7.21 (m, 5H), 8.44-8.50 (m, 2H).

[1504] 实施例 504

[1505] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-N-甲基乙酰胺二盐酸盐的合成

[1506] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1507] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1508] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.27 (br, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.72 (m, 6H), 4.01-4.08 (m, 5H), 4.62 (br, 4H), 6.78-6.89 (m, 4H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (br, 2H), 8.81 (br, 2H).

[1509] 实施例 505

[1510] 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺的合成

[1511] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1512] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1513] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.57-2.73 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.59-3.73 (m, 3H), 3.98 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.64-6.77 (m, 5H), 7.07-7.25 (m, 3H), 8.44-8.49 (m, 2H).

[1514] 实施例 506

[1515] 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基乙酰胺二盐酸盐的合成

[1516] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1517] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1518] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.71 (m, 3H), 4.01-4.08 (m, 5H), 4.58 (br, 2H), 4.69 (br, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 6.89-6.91 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.14 (br, 2H), 8.87 (br, 2H).

[1519] 实施例 507

[1520] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((3-甲基吡啶-4-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-咪唑并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基)-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂革-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1521] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1522] 白色粉末

[1523] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1524] 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.90-2.01 (2H, m), 2.35-2.45 (3H, m), 2.61-3.95 (8H, m), 3.96-4.32 (7H, m), 6.49-6.61 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.41-7.51 (1H, m), 7.52-8.02 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.41-8.49 (1H, m), 8.65 (1H, s)

[1525] 实施例 508

[1526] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-4-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-咪唑并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基)-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂革-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1527] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1528] 白色粉末

[1529] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1530] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.82-2.11 (2H, m), 2.61-3.81 (8H, m), 3.89-4.41 (10H, m), 6.54-6.59 (1H, m), 6.78-6.91 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.48-7.53 (1H, m), 7.52-7.99 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.52-8.68 (1H, m)

[1531] 实施例 509

[1532] 1-乙基-7-(3-((3-氟吡啶-4-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-咪唑并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基)-丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂革-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1533] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1534] 白色粉末

[1535] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1536] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.99-2.27 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-3.81 (5H, m), 3.96-4.20 (3H, m), 4.25-4.45 (4H, m), 6.60-6.64 (1H, m), 6.80-6.92 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.52-7.56 (1H, m), 7.57-8.12 (1H, m), 8.14 (1H, s), 8.15-8.57 (1H, m), 8.60-8.66 (1H, m)

[1537] 实施例 510

[1538] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-咪唑并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基)-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂革-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1539] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1540] 白色粉末

[1541] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1542] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.90-2.17 (2H, m), 2.52-3.00 (4H, m), 3.25-3.94 (9H, m), 4.01-4.35 (5H, m), 6.52-6.60 (1H, m), 6.82-6.91 (3H, m), 6.93-7.38 (1H, m), 7.40 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.47-7.94 (2H, m), 8.12 (1H, s), 8.60-8.68 (1H, m)

[1543] 实施例 511

[1544] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(4-三氟甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮的合成

[1545] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1546] 白色粉末

[1547] 熔点 $137 \sim 138^\circ\text{C}$

[1548] 实施例 512

[1549] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-(2-吡咯烷-1-基吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1550] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1551] 白色粉末

[1552] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1553] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.91-2.03 (5H, m), 3.27-3.76 (13H, m), 3.99-4.61 (7H, m), 6.58-6.62 (1H, m), 6.91-7.24 (4H, m), 7.40 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.43-8.09 (3H, m), 8.13 (1H, s)

[1554] 实施例 513

[1555] 2-({[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂草-7-基氧基)丙基]-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}甲基)-苄腈磷酸盐的合成

[1556] 使用合适的起始原料,与实施例 7 及实施例 458 同样地合成目标化合物。

[1557] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1558] 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.65 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.77 (2H, t, $J = 5.7\text{Hz}$), 3.30 (3H, s), 3.34-4.13 (8H, m), 6.46 (1H, d, $J = 6.7\text{Hz}$), 6.74 (1H, dd, $J = 2.7\text{and} 9.0\text{Hz}$), 6.81 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 7.21-7.32 (3H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, m), 8.07 (1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$)

[1559] 实施例 514

[1560] 7-(3-{(3,5-二羟基苄基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮盐酸盐的合成

[1561] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1562] 白色粉末

[1563] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1564] 0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.20-2.35 (2H, m), 3.08-3.62 (7H, m), 3.63-3.72 (1H, m), 3.99-4.17 (3H, m), 4.18-4.28 (1H, m), 4.30-4.72 (3H, m), 6.34 (1H, s), 6.45 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.86-6.96 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.56 (1H, d, $J = 7.1\text{Hz}$), 8.16 (1H, s), 9.47 (2H, brs)

[1565] 实施例 515

[1566] 1-乙基-7-(3-((5-氟吡啶-3-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-咪唑并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮盐酸盐的合成

[1567] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1568] 白色粉末

[1569] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1570] 0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.17-2.32 (2H, m), 3.22-3.73 (8H, m), 3.99-4.10 (3H, m), 4.44-4.66 (4H, m), 6.68 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 6.85-6.93 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.58 (1H, d, $J = 7.0\text{Hz}$), 8.05-8.21 (2H, m), 8.64-8.71 (2H, m)

[1571] 实施例 516

[1572] 1-乙基-7-(2-羟基-3-([2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮的合成

[1573] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1574] 无色固体

[1575] 熔点 $67 \sim 74^\circ\text{C}$

[1576] 实施例 517

[1577] 1-乙基-7-(2-羟基-3-([2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -2,4-二酮的合成

[1578] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1579] 无色固体

[1580] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[1581] 0.74 (3H, s), 1.03 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.54-3.08 (3H, m), 3.23-3.30 (3H, m), 3.49-3.92 (6H, m), 3.92-4.27 (3H, m), 4.84-4.99 (1H, m), 6.45-6.56 (1H, m), 6.56-6.79 (2H, m), 6.88-7.06 (1H, m), 7.22-7.38 (1H, m), 7.38-7.73 (5H, m), 8.16 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.23-8.35 (1H, m), 8.42 (1H, s).

[1582] 实施例 518

[1583] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂 萸 -7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基)乙基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1584] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1585] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1586] 0.84(s, 3H), 1.13(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.52(s, 3H), 2.02(br, 2H), 2.73(br, 4H), 2.92(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.41-3.73(m, 5H), 3.99(br, 2H), 4.07-4.20(m, 1H), 6.67(d, J = 2.8Hz, 1H), 6.72(dd, J = 2.8and9.0Hz, 1H), 7.03-7.40(m, 7H), 8.48-8.51(m, 2H).

[1587] 实施例 519

[1588] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^革-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-3-氟-N-甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1589] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1590] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

[1591] 0.75(s, 3H), 1.00(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 2.33(br, 2H), 2.93(s, 3H), 3.30(br, 5H), 3.61-3.71(m, 3H), 4.01-4.11(m, 5H), 4.66(br, 2H), 6.88-6.91(m, 2H), 7.28-7.33(m, 2H), 7.39-7.40(m, 2H), 7.46-7.52(m, 1H), 8.14(br, 2H), 8.91(br, 2H).

[1592] 实施例 520

[1593] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^革-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-4-氟-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1594] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1595] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

[1596] 0.84(s, 3H), 1.13(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.52(s, 3H), 1.95(br, 2H), 2.73(br, 4H), 2.94(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.42-3.77(m, 5H), 3.98(br, 2H), 4.07-4.20(m, 1H), 6.67(d, J = 2.8Hz, 1H), 6.72(dd, J = 2.8and9.0Hz, 1H), 7.05(t, J = 8.6Hz, 2H), 7.16(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.26(br, 2H), 7.32-7.38(m, 2H), 8.48-8.51(m, 2H).

[1597] 实施例 521

[1598] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^革-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-4-氟-N-甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1599] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1600] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

[1601] 0.74(s, 3H), 1.00(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 2.27(br, 2H), 2.94(s, 3H), 3.30(br, 5H), 3.61-3.91(m, 5H), 4.03-4.10(m, 3H), 4.62(br, 2H), 6.86-6.90(m, 2H), 7.24-7.26(m, 2H), 7.39(d, J = 8.9Hz, 1H), 7.56(br, 2H), 8.00(br, 2H), 8.82(br, 2H). 实施例 522

[1602] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^革-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-3,N-二甲基苯甲酰胺的合成

[1603] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1604] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

[1605] 0.84(s, 3H), 1.13(t, J = 7.1Hz, 3H), 1.52(s, 3H), 1.97(br, 2H), 2.34(s, 3H),

2.78 (br, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.43-3.81 (m, 5H), 4.04 (br, 2H), 4.07-4.20 (m, 1H), 6.67 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.8 and 9.0Hz, 1H), 7.09-7.26 (m, 5H), 7.32 (br, 2H), 8.48-8.51 (m, 2H).

[1606] 实施例 523

[1607] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-3,N-二甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1608] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1609] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

[1610] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 5H), 2.94 (s, 3H), 3.30 (br, 5H), 3.61-3.91 (m, 5H), 4.02-4.11 (m, 3H), 4.62 (br, 2H), 6.89-6.90 (m, 2H), 7.20-7.31 (m, 4H), 7.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.05 (br, 2H), 8.83 (br, 2H).

[1611] 实施例 524

[1612] 2-二甲基氨基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺的合成

[1613] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1614] ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm :

[1615] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.99 (br, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.74-2.89 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.53-3.83 (m, 5H), 3.95-4.21 (m, 3H), 6.67-6.75 (m, 2H), 6.85-6.97 (m, 2H), 7.10-7.24 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H), 8.53-8.55 (m, 2H).

[1616] 实施例 525

[1617] 2-二甲基氨基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺三盐酸盐的合成

[1618] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1619] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :

[1620] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 3.01 (br, 7H), 3.64-3.70 (m, 1H), 3.93 (br, 2H), 4.03-4.14 (m, 3H), 4.69 (br, 2H), 6.85-6.93 (m, 2H), 7.12 (br, 1H), 7.23 (br, 2H), 7.39-7.42 (m, 2H), 8.22 (br, 2H), 8.92 (br, 2H).

[1621] 实施例 526

[1622] 3-二甲基氨基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺三盐酸盐的合成

[1623] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1624] 白色粉末

[1625] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1626] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.34 (br, 2H), 2.96 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 3.31 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.58-3.69 (m, 1H), 3.94 (br, 2H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.13 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.88-6.93 (m, 2H), 7.18 (br, 1H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.47 (br, 3H), 8.47 (br, 2H), 9.03 (br, 2H).

[1627] 实施例 527

[1628] 4-二甲基氨基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺三盐酸盐的合成

[1629] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1630] 白色固体

[1631] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1632] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 3.00 (br, 9H), 3.22-3.48 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.89 (br, 2H), 3.99-4.14 (m, 3H), 4.80 (br, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.12 (br, 2H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.48 (br, 2H), 8.46 (br, 2H), 9.03 (br, 2H).

[1633] 实施例 528

[1634] 呋喃-2-甲酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺的合成

[1635] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1636] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1637] 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.88-1.96 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.61-3.75 (m, 5H), 4.01 (t, J = 6.2Hz, 2H), 4.04-4.22 (m, 1H), 6.45-6.48 (m, 1H), 6.67-6.69 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 2.8and9.0Hz, 1H), 6.99 (d, J = 3.5Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.60 (br, 1H), 8.49-8.50 (m, 2H).

[1638] 实施例 529

[1639] 呋喃-2-甲酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1640] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1641] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1642] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 3.10-3.40 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 1H), 3.80-4.11 (m, 7H), 4.70 (br, 2H), 6.63 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.7, 9.0Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.96 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.86 (br, 1H), 8.38 (br, 2H), 8.94 (br, 2H).

[1643] 实施例 530

[1644] 噻吩-2-甲酸(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四

氢-1H- 苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基) 甲基酰胺的合成

[1645] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1646] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1647] 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.62-3.77 (m, 5H), 4.01 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.03-4.20 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.59-7.61 (m, 1H), 8.48-8.50 (m, 2H).

[1648] 实施例 531

[1649] 噻吩-2-甲酸 (2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基) 甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1650] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1651] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ ppm :

[1652] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 3H), 3.23 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 3H), 3.80-3.93 (m, 2H), 4.02-4.08 (m, 3H), 4.59 (br, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.14 (br, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.79 (br, 1H), 7.95 (br, 2H), 8.80 (br, 2H).

[1653] 实施例 532

[1654] 呋喃-3-甲酸 (2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基) 甲基酰胺的合成

[1655] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1656] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1657] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.63-2.80 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.53-3.70 (m, 5H), 3.99 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.01-4.21 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.66 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.72 (dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.39 (br, 1H), 7.66 (br, 1H), 8.47-8.50 (m, 2H).

[1658] 实施例 533

[1659] 呋喃-3-甲酸 (2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基) 甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1660] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1661] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ δ ppm :

[1662] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.14 (br, 3H), 3.31 (s, 5H), 3.62-3.70 (m, 3H), 3.87 (br, 2H), 4.03-4.09 (m, 3H), 4.61 (br, 2H), 6.74 (br, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.09 (br, 2H), 8.14 (br, 1H),

8.85(br, 2H).

[1663] 实施例 534

[1664] 噻吩-3-甲酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺的合成

[1665] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1666] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1667] 0.84(s, 3H), 1.13(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.88-1.97(m, 2H), 2.62-2.78(m, 4H), 3.00(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.51-3.73(m, 5H), 3.99(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 4.01-4.21(m, 1H), 6.66(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.26(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.43-7.44(m, 1H), 8.48-8.50(m, 2H).

[1668] 实施例 535

[1669] 噻吩-3-甲酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1670] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1671] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1672] 0.75(s, 3H), 1.00(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32(s, 3H), 2.28(br, 2H), 3.06(br, 5H), 3.31(s, 3H), 3.61-3.70(m, 3H), 3.87(br, 2H), 4.03-4.09(m, 3H), 4.61(br, 2H), 6.86-6.90(m, 2H), 7.28(br, 1H), 7.39(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.60(m, 1H), 7.91(br, 1H), 8.06(br, 2H), 8.84(br, 2H).

[1673] 实施例 536

[1674] 环己烷甲酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺的合成

[1675] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1676] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1677] 0.83(s, 3H), 1.13(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.50-1.81(m, 10H), 1.88-2.00(m, 2H), 2.39(br, 1H), 2.60-2.78(m, 4H), 2.93(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.43(br, 2H), 3.61-3.74(m, 3H), 3.91-4.21(m, 3H), 6.67(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.73(dd, $J = 2.8\text{and}9.0\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26(m, 2H), 8.48(br, 2H).

[1678] 实施例 537

[1679] 环己烷基甲酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1680] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1681] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1682] 0.75(s, 3H), 1.00(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.08-1.28(m, 6H), 1.32(s, 3H), 1.66(br,

4H), 2.26 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 3.03 (s, 3H), 3.21 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.64-3.71 (m, 3H), 4.02-4.10 (m, 5H), 4.59 (br, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.09 (br, 2H), 8.86 (br, 2H).

[1683] 实施例 538

[1684] 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-甲酸 (2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基) 甲基酰胺的合成

[1685] 使用合适的起始原料, 与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1686] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[1687] 0.84 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.88-1.94 (m, 2H), 2.62-2.75 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.51 (br, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.61-3.77 (m, 1H), 3.98 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 3.95-4.20 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 6.67 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 8.47-8.50 (m, 2H).

[1688] 实施例 539

[1689] 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯-5-甲酸 (2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基) 甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1690] 使用合适的起始原料, 与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1691] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm:

[1692] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.31 (br, 5H), 3.62-3.71 (m, 3H), 4.02-4.09 (m, 5H), 4.71 (br, 2H), 6.06 (s, 2H), 6.86-7.06 (m, 5H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.29 (br, 2H), 8.94 (br, 2H).

[1693] 实施例 540

[1694] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-2H-吡啶-1-基) 乙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 丙氧基)-1,5-二氢苯并 [b] [1,

[1695] 4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1696] 使用合适的起始原料, 与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1697] 浅褐色无定形物

[1698] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm:

[1699] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.24 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.64-3.73 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 5H), 4.37 (br, 2H), 4.70 (br, 2H), 6.28 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J = 2.5, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 8.34 (br, 2H), 8.98 (br, 2H).

[1700] 实施例 541

[1701] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-7-基氧基) 丙基] 吡啶-4-基甲基氨基} 乙基)-2-甲氧基-N-甲基苯

甲酰胺二盐酸盐的合成

[1702] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1703] 白色粉末

[1704] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1705] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 2.79 (s, 3H), 3.21-3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.53-3.64 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90-4.15 (m, 7H), 4.76 (br, 2H), 6.84-7.14 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 8.36 (br, 2H), 8.99 (br, 2H).

[1706] 实施例 542

[1707] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基-2-三氟甲基-苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1708] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1709] 浅黄色粉末

[1710] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1711] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.36 (br, 2H), 2.78 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 5H), 3.61-3.70 (m, 1H), 3.85 (br, 2H), 4.00-4.19 (m, 5H), 4.81 (br, 2H), 6.84-6.95 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.69 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 8.44 (br, 2H), 9.01 (br, 2H).

[1712] 实施例 543

[1713] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基-3-三氟甲基-苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1714] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1715] 浅黄色无定形物

[1716] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1717] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.36 (br, 2H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.37-3.45 (m, 2H), 3.61-3.73 (m, 1H), 3.97 (br, 2H), 4.00-4.13 (m, 1H), 4.13 (br, 2H), 4.82 (br, 2H), 6.89-6.94 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.69 (t, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 8.47 (br, 2H), 9.02 (br, 2H).

[1718] 实施例 544

[1719] 2-氰基-N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基-苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1720] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1721] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1722] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 2.89 (s, 3H), 3.16-3.45 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.50-3.75 (m, 3H), 3.90-4.15 (m, 5H), 4.71 (br, 2H),

6.82-6.94(m, 2H), 7.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.62-7.67(m, 1H), 7.74(br, 1H), 7.78-7.80(m, 1H), 7.95(d, J = 7.7Hz, 1H), 8.29(br, 2H), 8.94(br, 2H). 实施例 545

[1723] 4-氰基-N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^𪖇-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基-苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1724] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1725] 白色固体

[1726] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1727] 0.74(s, 3H), 1.00(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 2.31(br, 2H), 2.91(s, 3H), 3.21-3.40(m, 4H), 3.30(s, 3H), 3.50-3.75(m, 1H), 3.93(br, 2H), 4.00-4.13(m, 3H), 4.69(br, 2H), 6.87-6.92(m, 2H), 7.39(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.71(d, J = 7.8Hz, 2H), 7.92(d, J = 7.8Hz, 1H), 8.28(br, 2H), 8.94(br, 2H).

[1728] 实施例 546

[1729] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^𪖇-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基-2-噻吩-2-基乙酰胺二盐酸盐的合成

[1730] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1731] 白色固体

[1732] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1733] 0.75(s, 3H), 1.00(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 2.26(br, 2H), 3.08(s, 3H), 3.22(br, 2H), 3.31(s, 3H), 3.45-3.63(m, 3H), 3.67-3.86(m, 2H), 3.97(s, 2H), 3.98-4.10(m, 3H), 4.62(br, 2H), 6.87-6.97(m, 4H), 7.36-7.39(m, 2H), 8.20(br, 2H), 8.90(br, 2H). 实施例 547

[1734] N-(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^𪖇-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基-2-噻吩-3-基乙酰胺二盐酸盐的合成

[1735] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1736] 白色固体

[1737] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1738] 0.75(s, 3H), 1.00(t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32(s, 3H), 2.25(br, 2H), 3.05(s, 3H), 3.22(br, 2H), 3.31(s, 3H), 3.49-3.80(m, 7H), 3.95-4.10(m, 3H), 4.62(br, 2H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.99-7.01(m, 1H), 7.25(br, 1H), 7.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.44-7.46(m, 1H), 8.21(br, 2H), 8.91(br, 2H).

[1739] 实施例 548

[1740] 噻唑-4-甲酸(2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^𪖇-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺三盐酸盐的合成

[1741] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1742] 白色固体

[1743] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1744] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.23-3.40 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.80 (m, 3H), 3.95-4.11 (m, 5H), 4.66 (br, 2H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.23-8.32 (m, 3H), 8.96 (br, 2H), 9.15-9.17 (m, 1H).

[1745] 实施例 549

[1746] 异噁唑-5-甲酸 (2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺三氯化物的合成

[1747] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1748] 白色固体

[1749] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1750] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.25 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55-3.77 (m, 3H), 3.81-4.10 (m, 5H), 4.69 (br, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.30 (br, 2H), 8.75-8.76 (m, 1H), 8.95 (br, 2H).

[1751] 实施例 550

[1752] 5-甲基-异噁唑-3-甲酸 (2-([3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基-氨基}乙基)甲基酰胺三盐酸盐的合成

[1753] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1754] 白色固体

[1755] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1756] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.27 (br, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.21-3.47 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.50-3.95 (m, 5H), 4.00-4.13 (m, 3H), 4.67 (br, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 8.24 (br, 2H), 8.93 (br, 2H).

[1757] 实施例 551

[1758] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1759] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1760] 白色粉末

[1761] 熔点 $118 \sim 119^\circ\text{C}$

[1762] 实施例 552

[1763] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二

盐酸盐的合成

[1764] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1765] 白色无定形物

[1766] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1767] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.20-2.43 (2H, m), 3.08-3.40 (5H, m), 3.43-4.68 (10H, m), 6.82-6.94 (4H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.70-7.75 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J = 1.9\text{Hz}$), 8.36-8.48 (1H, m), 8.74-8.80 (1H, m), 8.94-9.02 (1H, m)

[1768] 实施例 553

[1769] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-咪唑并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基-氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[1770] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1771] 白色粉末

[1772] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[1773] 0.86 (3H, s), 1.16 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53 (3H, s), 1.88-1.93 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.86 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.68-3.75 (3H, m), 3.86 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.07 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.14-4.21 (1H, m), 6.36 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.52 (1H, s), 6.62 (1H, s), 6.67 (1H, dd, $J = 9.0, 2.8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.07 (1H, dd, $J = 7.7, 4.9\text{Hz}$), 7.17 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.50 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.42 (1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.48 (1H, s)

[1774] 实施例 554

[1775] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1776] 使用合适的起始原料,与实施例 7 和实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1777] 白色无定形物

[1778] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1779] 0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.18-2.39 (2H, m), 3.04-3.79 (7H, m), 3.99-4.28 (3H, m), 4.42-4.94 (5H, m), 6.66 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.78-6.97 (2H, m), 7.32 (1H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.63 (1H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.70-7.84 (3H, m), 8.00 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 8.39-8.52 (1H, m), 8.73-8.82 (1H, m), 8.99 (1H, s)

[1780] 实施例 555

[1781] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1782] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1783] 白色无定形物

[1784] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1785] 0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.15-2.40 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J = 8.2\text{Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 7.7\text{Hz}$), 3.08-3.96 (8H, m), 3.99-4.22 (3H, m), 4.29-4.51 (2H, m), 4.51-4.80 (2H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.00-7.06 (1H, m), 7.20-7.32 (3H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.72-7.85 (1H, m), 8.46-8.60 (1H, m), 8.79-8.84 (1H, m), 9.04 (1H, s)

[1786] 实施例 556

[1787] 7-(3-{[2-(7-溴-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[1788] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1789] 浅黄色粉末

[1790] 熔点 $146 \sim 147^{\circ}\text{C}$

[1791] 实施例 557

[1792] 1-乙基-7-(3-{(2-羟基-吡啶-4-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮的合成

[1793] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1794] 白色粉末

[1795] 熔点 $160.5 \sim 161.5^{\circ}\text{C}$

[1796] 实施例 558

[1797] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1798] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1799] 白色无定形物

[1800] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1801] 0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 1.68-2.48 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.70-4.25 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.43 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.66 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.23-4.99 (2H, bs), 6.80-7.00 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.48-8.23 (3H, m), 8.32 (1H, bs), 8.50-9.00 (1H, m), 8.74 (1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.80 (1H, s), 12.00 (1H, bs)

[1802] 实施例 559

[1803] N-(2-{[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂萘-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基氨基}乙基)-N-甲基-4-三氟甲基-苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1804] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1805] 无色无定形物

[1806] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1807] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.30 (br, 2H), 2.91 (s, 3H), 3.11-3.30 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.59-3.69 (m, 3H), 4.02 (br, 2H), 4.01-4.15 (m, 3H), 4.63 (br, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.55-8.02 (m, 6H), 8.81 (br, 2H).

[1808] 实施例 560

[1809] 3-氰基-N-(2-[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基苯甲酰胺二盐酸盐的合成

[1810] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1811] 无色无定形物

[1812] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1813] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 2.92 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 3H), 3.87 (br, 2H), 4.00-4.12 (m, 3H), 4.58 (br, 2H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.68 (m, 1H), 7.73-8.14 (m, 5H), 8.84 (br, 2H).

[1814] 实施例 561

[1815] 1H-吡啶-3-甲酸(2-[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺三盐酸盐的合成

[1816] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1817] 无色无定形物

[1818] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1819] 0.73 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 3.06 (br, 3H), 3.28 (br, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.61-3.69 (m, 3H), 4.01-4.11 (m, 5H), 4.67 (br, 2H), 6.84-6.89 (m, 2H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 8.04 (br, 3H), 8.83 (br, 2H), 13.7 (br, 1H).

[1820] 实施例 562

[1821] 1H-吡咯-3-甲酸(2-[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)甲基酰胺二盐酸盐的合成

[1822] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1823] 无色无定形物

[1824] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1825] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.10-3.25 (m, 5H), 3.31 (s, 3H), 3.57-3.69 (m, 3H), 3.87 (br, 2H), 4.02-4.08 (m, 3H), 4.60 (br, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.63 (br, 1H), 6.83-6.94 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.99 (br, 2H), 8.81 (br, 2H).

[1826] 实施例 563

[1827] N-(2-[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}乙基)-N-甲基烟酰胺三盐酸盐的合成

[1828] 使用合适的起始原料,与实施例 487 同样地合成目标化合物。

[1829] 无色无定形物

[1830] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1831] 0.75 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 2.98 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.93-4.20 (m, 5H), 4.84 (br, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.78 (br, 1H), 8.28 (br, 3H), 8.80 (br, 1H), 8.94 (br, 3H).

[1832] 实施例 564

[1833] 1-乙基-7-(3-((2-羟基吡啶-4-基甲基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1834] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1835] 白色粉末

[1836] 熔点 $155 \sim 156^\circ\text{C}$

[1837] 实施例 565

[1838] 1,3,3,5-四甲基-7-(3-([2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1839] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1840] 无色固体

[1841] 熔点 $149 \sim 153^\circ\text{C}$

[1842] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[1843] 0.76 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.73-2.42 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.80-3.50 (4H, m), 3.83-4.81 (6H, m), 6.65-6.90 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.71 (1H, d, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.95-8.35 (2H, m), 8.60-9.03 (2H, m).

[1844] 实施例 566

[1845] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]嘧啶-5-基甲基-氨基)-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1846] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1847] 白色粉末

[1848] 熔点 154°C

[1849] 实施例 567

[1850] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1851] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1852] 白色粉末

[1853] 熔点 $128 \sim 129^\circ\text{C}$

[1854] 实施例 568

[1855] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基)-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1856] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1857] 乳白色粉末

[1858] 熔点 114℃

[1859] 实施例 569

[1860] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(3-甲基吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1861] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1862] 白色无定形物

[1863] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1864] 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.78-2.08 (2H, m), 2.27-2.46 (5H, m), 2.60-3.07 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.62-3.77 (2H, m), 3.79-5.39 (8H, m), 6.39-6.58 (1H, m), 6.58-6.74 (1H, m), 6.80-6.90 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.45-7.59 (1H, m), 7.61-7.95 (1H, m), 8.30-8.61 (1H, m), 8.64-8.81 (1H, m)

[1865] 实施例 570

[1866] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1867] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1868] 白色无定形物

[1869] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1870] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 2.03-2.38 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.55-2.78 (3H, m), 3.00-3.54 (5H, m), 3.62-3.71 (1H, m), 3.89-4.18 (5H, m), 4.26-4.64 (4H, m), 6.55 (1H, s), 6.67-6.76 (1H, m), 6.77-6.93 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.58-7.64 (1H, m), 7.79-8.25 (2H, m), 8.60-8.78 (1H, m)

[1871] 实施例 571

[1872] 7-(3-{(5-氯-吡啶-2-基甲基)-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}-丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1873] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1874] 白色无定形物

[1875] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[1876] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.20-2.32 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.37-3.46 (2H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.99-4.69 (7H, m),

6.56(1H, s), 6.78(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.86–6.90(2H, m), 7.38–7.43(1H, m), 7.64(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.68–7.73(1H, m) 8.04–8.09(1H, m), 8.54(1H, s)

[1877] 实施例 572

[1878] 1-乙基-7-(3-((6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基)-丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮的合成

[1879] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1880] 白色粉末

[1881] 熔点 $114 \sim 116^{\circ}\text{C}$

[1882] 实施例 573

[1883] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(4-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮的合成

[1884] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1885] 白色粉末

[1886] 熔点 $147 \sim 148^{\circ}\text{C}$

[1887] 实施例 574

[1888] 1-乙基-7-(3-((6-甲氧基-吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮的合成

[1889] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1890] 白色粉末

[1891] 熔点 $111 \sim 113^{\circ}\text{C}$

[1892] 实施例 575

[1893] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮的合成

[1894] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1895] 白色粉末

[1896] 熔点 $111 \sim 114^{\circ}\text{C}$

[1897] 实施例 576

[1898] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-([2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-2-基甲基氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萆-2,4-二酮的合成

[1899] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1900] 白色固体

[1901] 熔点 $94.6 \sim 95.4^{\circ}\text{C}$

[1902] 实施例 577

[1903] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基-乙基)-喹啉-4-基甲基氨基]}

丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1904] 使用合适的起始原料,与实施例 7 和实施例 6 同样地合成目标化合物。

[1905] 白色粉末

[1906] 熔点 139 ~ 143°C

[1907] 实施例 578

[1908] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1909] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1910] 白色粉末

[1911] 熔点 123 ~ 124°C

[1912] 实施例 579

[1913] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1914] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1915] 白色无定形物

[1916] $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) δ ppm :

[1917] 0.64(3H, s), 0.96(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.29(3H, s), 2.21(2H, quin, $J = 2.8\text{Hz}$), 3.25(3H, s), 3.27-3.35(2H, m), 3.55(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.57-3.69(3H, m), 3.71(2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.02(1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.12(2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.38-4.53(2H, m), 6.75(1H, s), 6.81-6.93(3H, m), 7.33(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.50(1H, d, 7.5Hz), 7.58-7.65(1H, m), 7.77-7.90(1H, m), 8.30-8.40(1H, m), 8.57(1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.61(1H, s)

[1918] 实施例 580

[1919] 1-乙基-7-(3-((4-甲氧基-苄基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基)丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮盐酸盐的合成

[1920] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1921] 白色粉末

[1922] 熔点 116.3 ~ 120°C (dec.)

[1923] 实施例 581

[1924] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-((6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基)丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1925] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1926] 白色粉末

[1927] 熔点 120 ~ 122°C

[1928] 实施例 582

[1929] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(6-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1930] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1931] 白色粉末

[1932] 熔点 136 ~ 138°C

[1933] 实施例 583

[1934] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1935] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1936] 白色粉末

[1937] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1938] 0.86(3H, s), 1.15(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 1.86-1.95(2H, m), 2.48(3H, s), 2.70(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.39(3H, s), 3.63(2H, s), 3.65-3.75(1H, m), 3.86(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.14-4.22(1H, m), 6.41(1H, dd, $J = 7.4, 0.8\text{Hz}$), 6.62(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.67(1H, dd, $J = 9.0, 2.4\text{Hz}$), 6.90-6.95(2H, m), 7.07(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.35-7.42(1H, m), 7.47(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.31(1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$)

[1939] 实施例 584

[1940] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基-乙基)-喹啉-5-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[1941] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[1942] 浅黄白色无定形物

[1943] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ ppm :

[1944] 0.66(3H, s), 0.97(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.30(3H, s), 2.12-2.37(2H, m), 3.25(3H, s), 3.36-3.57(4H, m), 3.57-3.74(3H, m), 3.93-4.10(3H, m), 5.08(2H, s), 6.69(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 6.71(1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.30(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.93(1H, dd, $J = 8.0\text{and}5.8\text{Hz}$), 7.98-8.13(3H, m), 8.23(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.43(1H, d, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.63(1H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.67(1H, s), 9.04-9.13(1H, m), 9.23(1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$)

[1945] 实施例 585

[1946] 5-乙基-1,3,3-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-5,6,7,8-四氢-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1947] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[1948] 白色粉末

[1949] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-\text{D}_6)$ δ ppm :

[1950] 0.75(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32(3H, s), 1.49-1.74(4H, m),

2.03-2.40 (4H, m), 2.90-3.41 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.56-4.84 (10H, m), 6.02 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 6.79-7.00 (2H, m), 7.31-7.57 (2H, m), 7.93-8.25 (2H, m), 8.68-9.08 (2H, m).

[1951] 实施例 586

[1952] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1953] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1954] 白色粉末

[1955] 熔点 $96 \sim 99^{\circ}\text{C}$

[1956] 实施例 587

[1957] 7-{3-[苯并噻唑-2-基甲基-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,5-三甲基-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[1958] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1959] 白色无定形物

[1960] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta \text{ ppm} :$

[1961] 0.60 (3H, s), 0.95 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.28 (3H, s), 2.06-2.37 (2H, m), 3.07 (3H, s), 3.34-3.43 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.59 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 3.63-3.73 (2H, m), 3.98 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.03-4.16 (2H, m), 4.85 (1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 4.89 (1H, d, $J = 15.2\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.71 (1H, dd, $J = 9.1\text{and} 2.8\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 9.1\text{Hz}$), 7.38-7.53 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.87 (1H, dd, $J = 8.0\text{and} 5.8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.43 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.56 (1H, d, $J = 5.8\text{Hz}$), 8.66 (1H, s)

[1962] 实施例 588

[1963] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(5-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1964] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1965] 白色粉末

[1966] 熔点 $130 \sim 131^{\circ}\text{C}$

[1967] 实施例 589

[1968] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(5-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[1969] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1970] 白色粉末

[1971] 熔点 $125 \sim 127^{\circ}\text{C}$

[1972] 实施例 590

[1973] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(4-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,

4- 二酮的合成

[1974] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1975] 白色粉末

[1976] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[1977] 0.86(3H, s), 1.15(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 1.91-2.01(2H, m), 2.25(3H, s), 2.76(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.87(2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.39(3H, s), 3.65-3.74(3H, m), 3.91(2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.02(2H, t, $J = 6.4\text{Hz}$) 4.11-4.22(1H, m), 6.41(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.65(1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.70(1H, dd, $J = 8.9, 2.7\text{Hz}$), 6.91-6.97(3H, m), 7.17(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.47(1H, d, $J = 2.0\text{Hz}$), 8.32(1H, d, $J = 4.8\text{Hz}$), 8.40(1H, s)

[1978] 实施例 591

[1979] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{(2- 甲基吡啶 -3- 基甲基) -[2-(7- 氧代 -7H- 噻吩并 [2,3-c] 吡啶 -6- 基) 乙基] -氨基} 丙氧基) -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~革~~-2, 4- 二酮的合成

[1980] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1981] 白色粉末

[1982] 熔点 $115 \sim 117^\circ\text{C}$

[1983] 实施例 592

[1984] 7-{3-[(2,5- 二甲基 -2H- 吡唑 -3- 基甲基) -(2- 吡啶 -3- 基乙基) 氨基] 丙氧基} -1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~革~~-2,4- 二酮三盐酸盐的合成

[1985] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1986] 白色无定形物

[1987] $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ ppm :

[1988] 0.70(3H, s), 0.97(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.30(3H, s), 2.06(3H, s), 2.13-2.30(2H, m), 3.29(3H, s), 3.30-3.37(2H, m), 3.37-3.48(2H, m), 3.48-3.68(3H, m), 3.73(3H, s), 4.03(1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.09(2H, t, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.53(2H, s), 6.30(1H, s), 6.84(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.87(1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.36(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.95(1H, dd, $J = 8.0\text{and}5.9\text{Hz}$), 8.44(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.64(1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$), 8.66(1H, s)

[1989] 实施例 593

[1990] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-{3-[(4- 甲基 -噻唑 -5- 基甲基) -(2- 吡啶 -3- 基 - 乙基) 氨基] 丙氧基} -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~革~~-2,4- 二酮二盐酸盐的合成

[1991] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[1992] 白色粉末

[1993] 熔点 $175 \sim 185^\circ\text{C}$

[1994] 实施例 594

[1995] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{(5- 甲基吡啶 -3- 基甲基) -[2-(4- 氧代 -4H- 咪喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] -氨基} 丙氧基) -1,5- 二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~革~~-2, 4- 二酮的合成

- [1996] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。
- [1997] 白色粉末
- [1998] 熔点 128 ~ 129°C
- [1999] 实施例 595
- [2000] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂²萘-2,4-二酮的合成
- [2001] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。
- [2002] 白色粉末
- [2003] 熔点 95 ~ 98°C
- [2004] 实施例 596
- [2005] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基-2H-吡唑-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂²萘-2,4-二酮的合成
- [2006] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。
- [2007] 白色粉末
- [2008] 熔点 119 ~ 121°C
- [2009] 实施例 597
- [2010] 7-(3-{(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基甲基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂²萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成
- [2011] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。
- [2012] 白色无定形物
- [2013] ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm :
- [2014] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.32 (3H, s), 2.22-2.38 (5H, m), 3.20-3.41 (5H, m), 3.41-3.49 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.04-4.17 (4H, m), 4.26-4.38 (2H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 6.74 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.88-6.95 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.66-7.78 (2H, m), 8.24 (1H, d, J = 8.0 Hz)
- [2015] 实施例 598
- [2016] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂²萘-2,4-二酮的合成
- [2017] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。
- [2018] 白色粉末
- [2019] 熔点 140 ~ 142°C
- [2020] 实施例 599
- [2021] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(6-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂²萘-2,

4- 二酮的合成

[2022] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2023] 白色粉末

[2024] 熔点 126 ~ 129℃

[2025] 实施例 600

[2026] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{(6- 甲基吡啶 -3- 基甲基)-[2-(7- 氧代 -7H- 噻吩并 [2,3-c] 吡啶 -6- 基) 乙基]-氨基} 丙氧基)-1,5- 二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-2, 4- 二酮的合成

[2027] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2028] 白色粉末

[2029] 熔点 120 ~ 122℃

[2030] 实施例 601

[2031] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{(2- 甲基吡啶 -3- 基甲基)-[2-(1- 氧代 -1H- 异喹啉 -2- 基) 乙基] 氨基}-丙氧基)-1,5- 二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-2,4- 二酮的合成

[2032] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2033] 白色粉末

[2034] 熔点 98 ~ 102℃

[2035] 实施例 602

[2036] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{[2-(2- 甲基 -4- 氧代 -4H- 呋喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] 噻唑 -2- 基甲基 -氨基} 丙氧基)-1,5- 二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-2,4- 二酮的合成

[2037] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2038] 白色粉末

[2039] 熔点 175 ~ 176℃

[2040] 实施例 603

[2041] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{[2-(2- 甲基 -4- 氧代 -4H- 呋喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] 噻唑 -2- 基甲基 -氨基} 丙氧基)-1,5- 二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-2,4- 二酮的合成

[2042] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2043] 白色粉末

[2044] 熔点 130 ~ 131℃

[2045] 实施例 604

[2046] 1- 乙基 -3,3,5- 三甲基 -7-(3-{[2-(2- 甲基 -4- 氧代 -4H- 呋喃并 [3,2-c] 吡啶 -5- 基) 乙基] 噻唑 -5- 基甲基 -氨基} 丙氧基)-1,5- 二氢苯并 [b][1,4] 二氮杂~~草~~-2,4- 二酮的合成

[2047] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2048] 白色粉末

[2049] 熔点 181 ~ 183℃

[2050] 实施例 605

[2051] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噁唑-5-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮的合成

[2052] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2053] 白色粉末

[2054] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[2055] 0.86(3H, s), 1.15(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 1.83-1.90(2H, m), 2.40(3H, s), 2.65-2.75(2H, m), 2.83-2.92(2H, m), 3.40(3H, s), 3.65-3.72(1H, m), 3.79(2H, s), 3.82-3.88(2H, m), 4.03-4.08(2H, m), 4.10-4.22(1H, m), 6.35(1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.54(1H, s), 6.63-6.73(2H, m), 6.92(1H, s), 7.09(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.18(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.74(1H, s)

[2056] 实施例 606

[2057] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噁唑-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮的合成

[2058] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2059] 白色粉末

[2060] 熔点 136 ~ 137℃

[2061] 实施例 607

[2062] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]噁唑-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮的合成

[2063] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2064] 白色粉末

[2065] 熔点 119 ~ 120℃

[2066] 实施例 608

[2067] 1-乙基-7-(3-{(2-乙基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2068] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2069] 白色无定形物

[2070] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm :

[2071] 0.75(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.15-1.31(3H, m), 1.33(3H, s), 1.75-2.41(2H, m), 2.93-3.26(3H, m), 3.31(3H, s), 3.54-4.93(11H, m), 6.58-7.03(4H, m), 7.39(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.46-7.85(2H, m), 7.90(1H, s), 8.42-8.92(2H, m)

[2072] 实施例 609

[2073] 1-乙基-7-(3-((2-乙基吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基)-丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2074] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[2075] 白色无定形物

[2076] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2077] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.15-1.31 (3H, m), 1.32 (3H, s), 1.82-2.00 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.63-2.92 (2H, m), 2.93-3.20 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.51-4.88 (10H, m), 6.38-6.53 (2H, m), 6.54-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.40-7.77 (2H, m), 8.09-8.80 (2H, m)

[2078] 实施例610

[2079] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2080] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[2081] 白色无定形物

[2082] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[2083] 0.76 (3H, s), 0.90 (3H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 1.51-1.72 (2H, m), 1.73-2.00 (2H, m), 2.61-3.12 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-4.10 (10H, m), 6.55-7.03 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.43-7.68 (2H, m), 7.85-7.95 (1H, m), 8.10-8.78 (2H, m)

[2084] 实施例611

[2085] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-丙基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2086] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[2087] 白色无定形物

[2088] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2089] 0.75 (3H, s), 0.91 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 1.55-1.76 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.51-2.88 (2H, m), 2.90-3.19 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.55-4.81 (12H, m), 6.42-6.70 (2H, m), 6.78-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.43-7.88 (2H, m), 7.92-8.89 (2H, m)

[2090] 实施例612

[2091] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-吡啶-3-基-乙基)噻唑-5-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂萘-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2092] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[2093] 白色粉末

[2094] 熔点 $163 \sim 166^\circ\text{C}$

[2095] 实施例 613

[2096] 7-{3-[(2,5-二甲基-噁唑-4-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2097] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2098] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2099] 0.74 (3H, s), 0.99 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 2.20-2.30 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.70-3.85 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.66 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.12 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 4.33 (2H, bs), 6.92 (1H, dd, $J = 8.9\text{and} 2.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.71 (1H, bs), 8.13 (1H, bs), 8.61-8.70 (1H, m), 8.72 (1H, s), 10.60 (1H, bs)

[2100] 实施例 614

[2101] N-(2-{[[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基]甲基}苯基)甲磺酰胺二盐酸盐的合成

[2102] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2103] 白色无定形物

[2104] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2105] 0.73 (3H, s), 0.99 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.30 (3H, s), 2.2-2.35 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.05-3.95 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.65 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.04 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.04-4.20 (2H, m), 4.59 (2H, bs), 6.82-6.95 (2H, m), 7.33-7.50 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.60-7.75 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.96-8.16 (1H, m), 8.57-8.70 (1H, m), 8.68 (1H, bs), 10.37 (1H, bs)

[2106] 实施例 615

[2107] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}丁氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2108] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2109] 白色无定形物

[2110] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2111] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.62-2.14 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.50-2.53 (3H, m), 2.73-3.08 (4H, m), 3.14-4.85 (11H, m), 6.70-6.85 (1H, m), 6.86-7.02 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.67-7.99 (3H, m), 8.51-9.03 (2H, m)

[2112] 实施例 616

[2113] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丁氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2114] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2115] 白色无定形物

[2116] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2117] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.53-2.15 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.42-2.96 (7H, m), 3.26-4.88 (11H, m), 6.41-6.63 (1H, m), 6.65-6.84 (1H, m), 6.87-6.95 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.52-7.89 (2H, m), 8.46-8.88 (2H, m)

[2118] 实施例 617

[2119] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}-丁氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2120] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2121] 白色无定形物

[2122] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2123] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.60-2.14 (4H, m), 2.47-3.08 (7H, m), 3.16-4.77 (11H, m), 6.58-6.80 (1H, m), 6.83-7.00 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.43-7.62 (2H, m), 7.63-7.99 (3H, m), 8.12-8.30 (1H, m), 8.55-9.02 (2H, m)

[2124] 实施例 618

[2125] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丁氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2126] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2127] 白色无定形物

[2128] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2129] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.42-1.91 (4H, m), 3.31 (3H, s), 3.33-4.71 (12H, m), 6.63-6.98 (4H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.61-7.70 (1H, m), 7.77-7.94 (3H, m), 8.66-8.82 (2H, m)

[2130] 实施例 619

[2131] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丁氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2132] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2133] 白色无定形物

[2134] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2135] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 1.57-1.99 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.08-4.62 (15H, s), 6.53-6.58 (1H, m), 6.69-6.76 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.58-7.65 (1H, m), 7.83-8.13 (2H, m), 8.72-8.89 (2H, m)

[2136] 实施例 620

[2137] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(4-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}-丁氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合

成

[2138] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2139] 白色无定形物

[2140] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2141] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.60-1.99 (4H, m), 3.07-4.70 (15H, m), 6.69 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.83-6.98 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.48-7.55 (2H, m), 7.65-7.76 (2H, m), 7.82-8.12 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 8.70-8.93 (2H, m)

[2142] 实施例 621

[2143] 7-(3-{(2-氯-吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}-丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2144] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2145] 白色无定形物

[2146] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2147] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 2.08-2.33 (2H, m), 2.39 (3H, s), 3.17-4.85 (15H, m), 6.57 (1H, s), 6.70-6.94 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.42-7.74 (2H, m), 8.21-8.57 (2H, m)

[2148] 实施例 622

[2149] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-甲基-4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2150] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2151] 0.87 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.81-1.94 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.72 (t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.90 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.08-4.23 (m, 3H), 6.48 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.53-6.62 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.08 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.28-8.32 (m, 2H).

[2152] 实施例 623

[2153] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(3-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2154] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2155] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2156] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.08 (br, 2H), 2.22 (s, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.89-4.13 (m, 5H), 4.24 (br, 2H), 6.67 (br, 1H), 6.70-6.83 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.62 (br, 2H), 7.89 (br, 2H), 8.71 (br, 2H).

[2157] 实施例 624

[2158] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-甲基-7-氧代-7H-呋喃并[2,3-c]吡

啉-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2159] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[2160] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2161] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.10 (br, 2H), 2.17 (s, 3H), 3.20-3.39 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.61-3.72 (m, 3H), 3.83-4.11 (m, 5H), 4.16 (br, 2H), 6.77 (br, 1H), 6.85 (br, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.31 (br, 1H), 7.38 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (br, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.68 (br, 2H).

[2162] 实施例 625

[2163] 7-(3-{(2-丁基吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2164] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[2165] 白色无定形物

[2166] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[2167] 0.76 (3H, s), 0.86 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.21-1.40 (5H, m), 1.47-1.67 (2H, m), 1.83-2.06 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.60-3.01 (6H, m), 3.17 (3H, s), 3.22-4.19 (8H, m), 6.35-6.67 (2H, m), 6.69-6.92 (2H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.42-7.71 (2H, m), 8.17-8.42 (1H, m), 8.53-8.65 (1H, m)

[2168] 实施例 626

[2169] 7-{3-[(2,4-二甲基-噻唑-5-基甲基)-(2-吡啶-3-基-乙基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2170] 使用合适的起始原料,与实施例6及实施例7同样地合成目标化合物。

[2171] 白色无定形物

[2172] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2173] 0.74 (3H, s), 0.99 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.31 (3H, s), 2.26 (2H, bs), 2.39 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.11-3.61 (6H, m), 3.31 (3H, s), 3.67 (1H, t, $dq = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.05 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 4.09-4.17 (2H, m), 4.62 (2H, bs), 6.84-6.95 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.89 (1H, dd, $J = 7.8\text{and} 5.6\text{Hz}$), 8.35 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.76 (1H, d, $J = 5.6\text{Hz}$), 8.84 (1H, s), 11.2 (1H, bs)

[2174] 实施例 627

[2175] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]哒嗪-4-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2176] 使用合适的起始原料,与实施例7同样地合成目标化合物。

[2177] 白色粉末

[2178] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2179] 0.86(3H, s), 1.16(3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53(3H, s), 1.87-1.97(2H, m), 2.73(2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 2.87-2.95(2H, m), 3.39(3H, s), 3.66-3.77(3H, m), 3.85(2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.10-4.24(3H, m), 6.48(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.59(1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.65(1H, dd, $J = 2.7\text{and} 9.0\text{Hz}$), 6.95(1H, t, $J = 0.8\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.19(1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.25-7.28(1H, m), 7.51(1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.89(1H, dd, $J = 1.2\text{and} 5.2\text{Hz}$), 9.08(1H, s)

[2180] 实施例 628

[2181] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯磺酰胺盐酸盐的合成

[2182] 使用合适的起始原料,与实施例 4 及实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2183] 白色无定形物

[2184] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[2185] 0.74(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32(3H, s), 1.85-1.97(2H, m), 3.03(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.03-3.62(4H, m), 3.31(3H, s), 3.67(1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 3.98(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.06(1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 6.84-6.95(2H, m), 7.41(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.54-7.63(2H, m), 7.63-7.72(1H, m), 7.75-7.84(2H, m), 7.84-7.92(1H, m), 8.34(1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 8.74(1H, d, $J = 5.2\text{Hz}$), 8.78(1H, bs)

[2186] 实施例 629

[2187] 7-(3-{(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-咪唑并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2188] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2189] 白色无定形物

[2190] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[2191] 0.75(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32(3H, s), 1.99-3.04(12H, m), 3.05-4.82(11H, m), 6.55-7.04(4H, m), 7.41(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.44-7.82(2H, m), 7.91(1H, s), 8.38-8.92(1H, m)

[2192] 实施例 630

[2193] 7-(3-{(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-咪唑并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}-丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂⁷-2,4-二酮的合成

[2194] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2195] 白色粉末

[2196] 熔点 $114 \sim 116^\circ\text{C}$

[2197] 实施例 631

[2198] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂⁷-7-基氧基)丙基]-N-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-咪唑并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[2199] 使用合适的起始原料,与实施例 4 同样地合成目标化合物。

[2200] 白色粉末

[2201] 熔点 179.6 ~ 182.5°C

[2202] 实施例 632

[2203] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2204] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2205] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

[2206] 0.75(s,3H),1.01(t, J = 7.0Hz,3H),1.32(s,3H),2.00(br,2H),2.16(s,3H),3.21-3.35(m,2H),3.30(s,3H),3.53-3.70(m,3H),3.93(br,4H),4.00-4.19(m,3H),6.70-6.81(m,2H),6.95(s,1H),7.37(d, J = 9.0Hz,1H),7.45(br,1H),7.78(br,2H),7.93(br,1H),8.67(br,2H).

[2207] 实施例 633

[2208] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺盐酸盐的合成

[2209] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-[3-(2-吡啶-3-基乙基氨基)丙氧基]-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮(0.39g、0.71mmol)及三乙胺(0.12ml、0.86mmol)的乙腈溶液(3ml)中一边加入苯甲酰氯(0.091ml、0.78mmol)一边在冰浴中冷却,将混合物在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。在减压条件下将有机层用无水硫酸钠浓缩干固。通过中压液相色谱法(硅胶,乙酸乙酯:异丙醇=100:0→92:8)精制残渣。在减压条件下将精制物浓缩,将所得残渣溶解在乙酸乙酯(10ml)中。向溶液中加入 1N-HCl 乙醇溶液(0.65ml),在减压条件下浓缩。将残渣从乙酸乙酯中重结晶,得到 0.28g 为白色粉末的 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺盐酸盐(收率:54%)。熔点 179 ~ 191°C

[2210] 实施例 634

[2211] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]苯磺酰胺的合成

[2212] 使用合适的起始原料,与实施例 4 同样地合成目标化合物。

[2213] 白色粉末

[2214] 熔点 134 ~ 137°C

[2215] 实施例 635

[2216] 吡啶-3-磺酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]酰胺的合成

[2217] 使用合适的起始原料,与实施例 4 同样地合成目标化合物。

[2218] 白色粉末

[2219] 熔点 160 ~ 164°C

[2220] 实施例 636

[2221] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-甲基-7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基-氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2222] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2223] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2224] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.05 (br, 2H), 2.24 (s, 3H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.63-3.70 (m, 3H), 3.82 (br, 4H), 3.95-4.10 (m, 1H), 4.25 (br, 2H), 6.72 (br, 1H), 6.80 (br 1H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.85 (br, 2H), 8.07-8.11 (m, 1H), 8.66 (br, 2H).

[2225] 实施例 637

[2226] 吡啶-3-磺酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]酰胺的合成

[2227] 使用合适的起始原料,与实施例 4 同样地合成目标化合物。

[2228] 白色粉末

[2229] 熔点 $163.3 \sim 166.3^\circ\text{C}$

[2230] 实施例 638

[2231] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(2-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-氨基}乙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2232] 使用合适的起始原料,与实施例 6 及实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2233] 白色无定形物

[2234] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2235] 0.75 (3H, s), 1.02 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.33 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.77-3.05 (4H, m), 3.32 (3H, s), 3.48-3.71 (3H, m), 3.94-4.16 (5H, m), 6.63 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.83-6.91 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.55 (1H, d, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.65 (1H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 7.84 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 8.34-8.38 (1H, m), 8.51 (1H, d, $J = 5.9\text{Hz}$)

[2236] 实施例 639

[2237] 吡啶-3-磺酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺二磷酸盐的合成

[2238] 使用合适的起始原料,与实施例 4 及实施例 458 同样地合成目标化合物。

[2239] 白色无定形物

[2240] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2241] 0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.89-2.08 (2H, m), 2.80-2.98 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.31-5.00 (8H, m), 6.84-6.96 (2H, m), 7.30 (1H, dd, $J = 8.0\text{and}4.8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.54-7.74 (2H, m), 8.18-8.27 (1H, m), 8.42 (1H, dd, $J = 4.8\text{and}1.5\text{Hz}$), 8.44 (1H, d, $J = 1.8\text{Hz}$), 8.83 (1H, dd, $J = 4.8\text{Hz}$, $J = 1.5\text{Hz}$), 8.99 (1H,

d, $J = 1.8\text{Hz}$)

[2242] 实施例 640

[2243] 2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基-乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2244] 使用合适的起始原料,与实施例 4 及实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2245] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2246] 0.75(3H, s), 1.01(3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32(3H, s), 1.89-2.25(2H, m), 2.49(3H, s), 2.62(3H, s), 3.08(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.32(3H, s), 3.32-3.90(3H, m), 3.54(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.01(2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 4.01-4.20(1H, m), 6.84-6.96(2H, m), 7.41(1H, d, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.90(1H, dd, $J = 8.0\text{and}5.4\text{Hz}$), 8.37(1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$),

[2247] 8.75(1H, d, $J = 5.4\text{Hz}$), 8.82(1H, s)

[2248] 实施例 641

[2249] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2250] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2251] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2252] 0.85(s, 3H), 1.14(t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H), 1.52(s, 3H), 1.81-1.93(m, 2H), 2.72(t, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.89(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.68(s, 2H), 3.60-3.75(m, 1H), 3.86(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.05-4.21(m, 3H), 6.55(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.68(m, 2H), 6.96-7.03(m, 1H), 7.07(d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.18(m, 2H), 7.42-7.50(m, 1H), 7.66-7.70(m, 1H), 8.35-8.37(m, 1H), 8.47(s, 1H).

[2253] 实施例 642

[2254] 1-乙基-7-(3-{[2-(2-乙基-4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2255] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2256] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2257] 0.75(s, 3H), 1.01(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.28(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 1.32(s, 3H), 2.25(br, 2H), 2.87(q, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.20-3.35(m, 2H), 3.32(s, 3H), 3.51-3.69(m, 3H), 3.97-4.15(m, 5H), 4.28(br, 2H), 6.90(br, 3H), 7.22(s, 1H), 7.42(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.68(m, 2H), 8.18(br, 1H), 8.73(br, 1H), 8.80(br, 1H).

[2258] 实施例 643

[2259] 1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-3-基甲基氨基}-丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2260] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2261] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2262] 0.75 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.31 (br, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.77-2.82 (m, 2H), 3.28 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.01-4.14 (m, 3H), 4.43 (br, 2H), 4.68 (br, 2H), 6.60 (dd, $J = 2.0, 8.2\text{Hz}$, 1H), 6.79 (br, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.8, 9.0\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.90 (br, 1H), 8.67 (br, 1H), 8.87 (br, 1H), 9.12 (br, 1H).

[2263] 实施例 644

[2264] 2,4-二甲基-噻唑-5-磺酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]酰胺的合成

[2265] 使用合适的起始原料,与实施例 4 同样地合成目标化合物。

[2266] 白色粉末

[2267] 熔点 $76 \sim 84^\circ\text{C}$

[2268] 实施例 645

[2269] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-2-三氟甲基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2270] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2271] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2272] 0.75 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H), 2.45-2.60 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 3H), 3.81 (br, 4H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.13 (br, 2H), 6.63-6.80 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.61-7.87 (m, 4H), 8.65 (br, 2H).

[2273] 实施例 646

[2274] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{(2-甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-2-三氟甲基-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2275] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2276] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2277] 0.75 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.98 (br, 2H), 2.74 (br, 5H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.55-3.69 (m, 3H), 3.99-4.10 (m, 5H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (br, 3H), 8.26 (br, 1H), 8.59 (br, 1H).

[2278] 实施例 647

[2279] 7-(3-{(2,4-二甲基吡啶-3-基甲基)-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2280] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2281] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2282] 0.76 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.99 (br, 2H), 2.43 (br, 3H),

2.62 (br, 3H), 2.73 (br, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 3H), 3.90-4.10 (m, 5H), 6.59 (br, 1H), 6.82-6.92 (m, 3H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.49 (br, 2H), 7.87 (br, 1H), 8.40 (br, 1H).

[2283] 实施例 648

[2284] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-三氟甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮的合成

[2285] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2286] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

[2287] 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.85-1.94 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.89 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.87-3.93 (m, 4H), 4.03-4.22 (m, 3H), 6.41-6.44 (m, 1H), 6.61 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 9.0and2.7Hz, 1H), 6.94-6.95 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 2H), 7.19 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.50-7.51 (m, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 8.46 (d, J = 3.6Hz, 1H).

[2288] 实施例 649

[2289] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-三氟甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮的合成

[2290] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2291] ¹H-NMR(CDCl₃) δ ppm:

[2292] 0.86 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.1Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.87-1.95 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.78 (t, J = 7.2Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.2Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.92 (t, J = 6.0Hz, 2H), 4.05-4.22 (m, 3H), 6.34-6.37 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.63 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 9.0and2.7Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.4Hz, 1H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.19 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 8.45 (d, J = 3.6Hz, 1H).

[2293] 实施例 650

[2294] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[3-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)丙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2295] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2296] ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

[2297] 0.76 (s, 3H), 1.02 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.22 (br, 4H), 2.39 (s, 3H), 3.10 (br, 2H), 3.21 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.45-3.70 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 5H), 4.58 (br, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.79 (d, J = 7.4Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.4Hz, 1H), 8.08 (br, 2H), 8.82 (br, 2H).

[2298] 实施例 651

[2299] 吡嗪-2-甲酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2300] 使用合适的起始原料,与实施例 45 同样地合成目标化合物。

[2301] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ ppm :

[2302] 0.75 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.89-2.25 (2H, m), 3.00-3.23 (2H, m), 3.29 and 3.32 (3H, s), 3.32-3.78 (4H, m), 3.78-3.95 (2H, m), 3.95-4.29 (2H, m), 6.67-6.80 (1H, m), 6.92-7.07 (1H, m), 7.36 and 7.42 (1H, d, $J = 9.5\text{Hz}$), 7.80 and 7.95 (1H, dd, $J = 7.7$ and 5.6Hz), 8.14 and 8.48 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$), 8.52-9.02 (5H, m)

[2303] 实施例 652

[2304] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2,4,6-三甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂^草-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2305] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2306] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2307] 0.76 (s, 3H), 1.02 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.00 (br, 2H), 2.36 (br, 3H), 2.43-2.62 (m, 6H), 2.76 (br, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.55-3.68 (m, 3H), 3.95 (br, 2H), 4.03-4.11 (m, 3H), 6.59 (br, 1H), 6.80-6.94 (m, 3H), 7.27 (br, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.89 (s, 1H). 实施例 653

[2308] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-N-(2-吡啶-3-基乙基)烟酰胺的合成

[2309] 使用合适的起始原料,与实施例 459 同样地合成目标化合物。

[2310] 白色粉末

[2311] 熔点 $135.5 \sim 138.1^\circ\text{C}$

[2312] 实施例 654

[2313] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-N-吡啶-4-基甲基烟酰胺 2.5 磷酸盐的合成

[2314] 使用合适的起始原料,与实施例 458 及实施例 633 同样地合成目标化合物。

[2315] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2316] 0.75 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.82-2.27 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.36-3.52 (2H, m), 3.52-4.25 (4H, m), 4.57 and 4.78 (2H, s), 6.53-7.09 (2H, m), 7.09-7.56 (4H, m), 7.69-8.05 (1H, m), 8.37-8.88 (4H, m)

[2317] 实施例 655

[2318] 噻唑-4-甲酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂^草-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2319] 使用合适的起始原料,与实施例 45 同样地合成目标化合物。

[2320] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2321] 0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.89-2.25 (2H, m), 2.87-3.21 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.31-4.27 (8H, m), 6.74-6.94 (1H, m), 6.95-7.05 (1H, m), 7.28-7.47 (1H, m), 7.65-7.94 (1H, m), 8.01 (1H, bs), 8.06-8.50 (1H, m), 8.50-8.94 (2H, m), 9.05-9.22 (1H, m)

[2322] 实施例 656

[2323] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-吡啶-3-基-N-吡啶-4-基甲基乙酰胺 1.5 甲磺酸盐的合成

[2324] 向 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮 (0.39g, 0.73mmol)、3-吡啶基乙酸盐 (0.14g, 0.8mmol) 及三乙胺 (0.31ml, 2.2mmol) 的二氯甲烷溶液 (6ml) 中一边加入苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐 (BOP) (0.3g, 0.68mmol) 一边在冰浴中冷却, 将混合物在室温下搅拌一夜。向反应混合物中加入水, 用二氯甲烷萃取。在减压条件下将有机层用无水硫酸钠浓缩干固。通过中压液相色谱法 (NH-硅胶, 乙酸乙酯: 异丙醇 = 100 : 0 → 91 : 9) 精制所得残渣。在减压条件下将精制物浓缩, 将所得残渣溶解在乙醇 (10ml) 中。向溶液中加入甲磺酸 (0.047ml, 0.72mmol), 在减压条件下浓缩。通过倾析将所得残渣用乙醚洗涤, 得到 0.17g 为淡黄白色无定形固体的 N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-吡啶-3-基-N-吡啶-4-基甲基乙酰胺 1.5 甲磺酸盐 (收率: 35%)。

[2325] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[2326] 0.73 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.85-2.25 (2H, m), 2.35 (4.5H, s), 3.29 and 3.30 (3H, s), 3.30-3.97 (2H, m), 3.97-4.27 (6H, m), 4.79 and 4.99 (2H, s), 6.82-7.04 (2H, m), 7.33-7.48 (1H, m), 7.54-7.95 (3H, m), 8.10-8.23 (1H, m), 8.57-8.90 (4H, m)

[2327] 实施例 657

[2328] 噁唑-4-甲酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2329] 使用合适的起始原料, 与实施例 45 同样地合成目标化合物。

[2330] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[2331] 0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.98-2.25 (2H, m), 3.03-3.21 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.40-4.22 (8H, m), 6.74-7.05 (2H, m), 7.31-7.47 (1H, m), 7.75-8.03 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 8.37-8.60 (2H, m), 8.60-8.97 (2H, m)

[2332] 实施例 658

[2333] 噻吩-3-甲酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2334] 使用合适的起始原料, 与实施例 633 同样地合成目标化合物。

[2335] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ ppm :

[2336] 0.74 (3H, s), 1.00 (3H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.88-2.25 (2H, m), 3.09 (2H, bs), 3.31 (3H, s), 3.32-4.30 (8H, m), 6.64-7.18 (3H, m), 7.39 (1H, d, $J = 9.3\text{Hz}$), 7.55 (1H, dd, $J = 4.9$ and 2.9Hz), 7.62 (1H, bs), 7.67-8.22 (1H, m), 8.22-.18 (3H, m)

[2337] 实施例 659

[2338] 呋喃-2-甲酸 [3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧化-2,3,4,5-四氢-1H-苯

并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-7-(基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2339] 使用合适的起始原料,与实施例 633 同样地合成目标化合物。

[2340] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2341] 0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H, s), 1.92-2.12 (2H, m), 3.01-3.21 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.30-3.90 (5H, m), 4.00-4.15 (3H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.85-7.00 (3H, m), 7.36-7.45 (1H, m), 7.78 (1H, s), 7.85-8.00 (1H, m), 8.38 (1H, bs), 8.74 (1H, d, $J = 5.3\text{Hz}$), 8.82 (1H, bs)

[2342] 实施例 660

[2343] 1,3,3,5-四甲基-7-{3-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2344] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2345] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2346] 0.87 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.92-2.10 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.85 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J = 6.2$), 6.71 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 9.0$), 7.20-7.34 (2H, m), 8.45-8.65 (2H, m).

[2347] 实施例 661

[2348] 1-乙基-7-{2-羟基-3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2349] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2350] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2351] 0.84 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 2.75-3.04 (2H, m), 3.11 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.59-3.79 (1H, m), 3.89-4.29 (6H, m), 6.52 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.68-6.86 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.18 (1H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.43-7.57 (2H, m), 7.57-7.74 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 8.2\text{Hz}$).

[2352] 实施例 662

[2353] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2354] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2355] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2356] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.96-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.65-3.74 (1H, m), 3.85 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.1\text{Hz}$), 4.10-4.21 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.22-7.29 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J = 1.6\text{Hz}$), 8.58-8.61 (1H, m)

[2357] 实施例 663

[2358] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并 [3,2-c] 吡啶-5-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并 [b] [1,4] 二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2359] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[2360] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2361] 0.85(3H, s), 1.14(3H, t, J = 7.1Hz), 1.52(3H, s), 1.92-2.00(2H, m), 2.41(3H, s), 2.88(2H, t, J = 6.8Hz), 3.03(2H, t, J = 6.2Hz), 3.39(3H, s), 3.62-3.74(1H, m), 4.02(2H, t, J = 6.1Hz), 4.14(2H, t, J = 6.2Hz), 4.16-4.22(1H, m), 6.42(1H, d, J = 9.0Hz), 6.54(1H, s), 6.70(1H, d, J = 2.7Hz), 6.72-6.82(1H, m), 7.13-7.20(2H, m)

[2362] 实施例 664

[2363] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(吡啶-2-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2364] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2365] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2366] 0.86(3H, s), 1.14(3H, t, J = 7.1Hz), 1.52(3H, s), 2.03-2.09(2H, m), 2.91(2H, t, J = 6.7Hz), 3.48(3H, s), 3.64-3.76(1H, m), 3.97(2H, s), 4.10(2H, t, J = 6.2Hz), 4.14-4.23(1H, m), 6.73(1H, d, J = 2.7Hz), 6.82(1H, dd, J = 9.0 and 2.7Hz), 7.16-7.21(2H, m), 7.27-7.32(1H, m), 7.85(1H, td, J = 7.7, 1.8Hz), 8.58-8.56(1H, m)

[2367] 实施例 665

[2368] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2369] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。

[2370] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2371] 0.86(3H, s), 1.14(3H, t, J = 7.1Hz), 1.52(3H, s), 1.91-2.00(2H, m), 2.85(2H, t, J = 6.7Hz), 3.03(2H, t, J = 6.2Hz), 3.39(3H, s), 3.66-3.76(1H, m), 4.02(2H, t, J = 6.1Hz), 4.09-4.24(3H, m), 6.48(1H, d, J = 7.4Hz), 6.69(1H, d, J = 2.8Hz), 6.76(1H, dd, J = 9.0, 2.8Hz), 6.97(1H, d, J = 2.0Hz), 7.16-7.24(2H, m), 7.48(1H, d, J = 2.1Hz)

[2372] 实施例 666

[2373] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2374] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2375] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2376] 0.86(3H, s), 1.14(3H, t, J = 7.0Hz), 1.53(3H, s), 1.98-2.07(2H, m), 2.57(3H, s), 2.89(2H, t, J = 6.8Hz), 3.39(3H, s), 3.62-3.73(1H, m), 3.82(2H, s), 4.07-4.21(3H, m), 6.71(1H, d, J = 2.8Hz), 6.80(1H, dd, J = 9.0 and 2.8Hz), 7.10(1H, dd, J = 7.7 and 4.9Hz), 7.20(1H, d, J = 9.0Hz), 7.59-7.62(1H, m), 8.38-8.41(1H, m)

[2377] 实施例 667

[2378] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(6-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2379] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2380] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2381] 0.86(3H, s), 1.14(3H, t, J = 7.1Hz), 1.52(3H, s), 1.95-2.07(2H, m), 2.54(3H, s), 2.84(2H, t, J = 6.8Hz), 3.39(3H, s), 3.64-3.76(1H, m), 3.80(2H, s), 4.04-4.20(3H, m)

m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.56 (1H, dd, $J = 7.9\text{and}2.3\text{Hz}$), 8.44–8.45 (1H, m)

[2382] 实施例 668

[2383] 1-乙基-7-[3-(4-甲氧基苄基氨基)丙氧基]-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2384] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2385] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2386] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 2.00 (2H, quin, $J = 6.5\text{Hz}$), 2.83 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.70 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 3.76 (2H, s), 3.80 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.5\text{Hz}$), 4.18 (1H, dq, $J = 7.0, 7.0\text{Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 2.7\text{and}9.0\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8.5\text{Hz}$)

[2387] 实施例 669

[2388] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(5-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2389] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2390] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2391] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.50 (3H, s), 1.98–2.05 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.85 (2H, t, $J = 6.8\text{Hz}$), 3.39 (3H, s), 3.62–3.72 (1H, m), 3.81 (2H, s), 4.05–4.17 (3H, m), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.19 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.48 (1H, s), 8.34–8.38 (2H, m)

[2392] 实施例 670

[2393] 1-乙基-7-{3-[(2-乙基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2394] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2395] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2396] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.29 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.99–2.05 (2H, m), 2.82–2.91 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.62–3.75 (1H, m), 3.84 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.10–4.23 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6\text{and}4.9\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.63 (1H, d, $J = 7.7\text{Hz}$), 8.43–8.46 (1H, m)

[2397] 实施例 671

[2398] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-丙基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2399] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2400] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2401] 0.86 (3H, s), 0.99 (3H, t, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.69–1.81 (2H, m), 1.99–2.07 (2H, m), 2.77–2.90 (4H, m), 3.39 (3H, s), 3.60–3.73 (1H,

m), 3.84 (2H, s), 4.06-4.23 (3H, m), 6.72 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.8 Hz), 7.06-7.09 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.42-8.45 (1H, m)

[2402] 实施例 672

[2403] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丁氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2404] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2405] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[2406] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.54 (3H, s), 1.67-1.75 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.58 (3H, s), 2.76 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.60-3.77 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.11-4.22 (1H, m), 6.74 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 8.9$ and 2.8 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 7.6$ and 4.9 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 8.38-8.41 (1H, m)

[2407] 实施例 673

[2408] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{4-[(吡啶-4-基甲基)氨基]丁氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2409] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2410] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[2411] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.64-1.78 (2H, m), 1.83-1.95 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.63-3.73 (1H, m), 3.84 (2H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.09-4.21 (1H, m), 6.71 (1H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.8 Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 8.55 (2H, dd, $J = 4.4$ and 1.6 Hz)

[2412] 实施例 674

[2413] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(哒嗪-4-基甲基)氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2414] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2415] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[2416] 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.97-2.06 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.40 (3H, s), 3.65-3.75 (1H, m), 3.90 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.10-4.22 (1H, m), 6.71 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.8 Hz), 7.21 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 9.11 (1H, dd, $J = 5.2$ and 1.2 Hz), 9.21 (1H, s)

[2417] 实施例 675

[2418] 7-{3-[(2,6-二甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2419] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2420] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[2421] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.52 (3H, s), 1.97-2.05 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.60-3.77 (1H, m), 3.78 (2H, s), 4.06-4.24 (3H, m), 6.71 (1H, s), 6.80 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.8 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 7.3$ Hz),

7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.7 Hz),

[2422] 实施例 676

[2423] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{2-[(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]乙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2424] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2425] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[2426] 0.85 (3H, s), 1.14 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.02-3.10 (2H, m), 3.39 (3H, s), 3.65-3.76 (1H, m), 3.89 (2H, s), 4.09-4.21 (3H, m), 6.73-6.75 (1H, m), 6.80-6.85 (1H, m), 7.10-7.14 (1H, m), 7.19-7.23 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J = 7.7 and 1.5 Hz), 8.40-8.42 (1H, m)

[2427] 实施例 677

[2428] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-N-[2-(1-氧基-1H-异喹啉-2-基)乙基]烟酰胺的合成

[2429] 使用合适的起始原料,与实施例 459 同样地合成目标化合物。

[2430] 白色无定形物

[2431] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm:

[2432] 0.82 (3H, s), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, s), 1.88-2.45 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.42-3.60 (2H, m), 3.60-3.90 (3H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.01-4.27 (1H, m), 4.40 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.40-6.67 (2H, m), 6.67-7.43 (4H, m), 7.43-7.61 (2H, m), 7.61-7.76 (2H, m), 8.13-8.78 (3H, m)

[2433] 实施例 678

[2434] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-甲基-N-(2-吡啶-3-基乙基)苯甲酰胺盐酸盐的合成

[2435] 使用合适的起始原料,与实施例 633 同样地合成目标化合物。

[2436] 白色粉末

[2437] 熔点 155.3 ~ 159.3°C (dec.)

[2438] 实施例 679

[2439] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-2-甲氧基-N-(2-吡啶-3-基乙基)异烟酰胺的合成

[2440] 使用合适的起始原料,与实施例 459 同样地合成目标化合物。

[2441] 白色粉末

[2442] 熔点 112.8 ~ 113.9°C

[2443] 实施例 680

[2444] 环己烷甲酸[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)丙基]-(2-吡啶-3-基乙基)酰胺盐酸盐的合成

[2445] 使用合适的起始原料,与实施例 633 同样地合成目标化合物。

[2446] 白色粉末

[2447] 熔点 153.4 ~ 157.5°C (dec.)

[2448] 实施例 681

[2449] N-[3-(1-乙基-3,3,5-三甲基-2,4-二氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-7-基氧基)-丙基]-N-(2-吡啶-3-基-乙基)-乙酰胺盐酸盐的合成

[2450] 使用合适的起始原料,与实施例 633 同样地合成目标化合物。

[2451] 白色无定形物

[2452] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2453] 0.73and0.74 (3H, s), 1.01 (3H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 1.32 (3H,

[2454] s), 1.85-2.12 (2H, m), 1.93and1.95 (3H, s), 2.92-3.11 (2H, m), 3.12-3.95 (5H, m), 3.32 (3H, s), 3.95-4.16 (3H, m), 6.88-7.00 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.8\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.89 (1H, dt, $J = 8.1\text{and}5.5\text{Hz}$), 8.36 (1H, d, $J = 8.1\text{Hz}$), 8.74 (1H, d, $J = 5.5\text{Hz}$), 8.77-8.86 (1H, m)

[2455] 实施例 682

[2456] 7-(4-氨基-丁氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2457] 使用合适的起始原料,与实施例 2 同样地合成目标化合物。

[2458] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2459] 0.86 (3H, s), 1.14 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.52 (3H, s), 1.60-1.70 (2H, m), 1.82-1.90 (2H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.0\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.64-3.76 (1H, m), 4.00 (2H, t, $J = 6.3\text{Hz}$), 4.12-4.24 (1H, m), 6.72 (1H, d, $J = 2.7\text{Hz}$), 6.81 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.7\text{Hz}$), 7.20 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)

[2460] 实施例 683

[2461] 7-(2-氨基-乙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2462] 使用合适的起始原料,与实施例 2 同样地合成目标化合物。

[2463] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm :

[2464] 0.86 (3H, s), 1.15 (3H, t, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.53 (3H, s), 3.13 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.47-3.76 (1H, m), 4.01 (2H, t, $J = 5.1\text{Hz}$), 4.11-4.24 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J = 2.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$), 7.21 (1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$)

[2465] 实施例 684

[2466] 1,5-二甲基-7-{3-[[2-(2-甲基-4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]-(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}螺[苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-3,1'-环丁烷]-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2467] 使用合适的起始原料,与实施例 7 同样地合成目标化合物。

[2468] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2469] 1.64 (br, 4H), 2.28 (br, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.75 (br, 2H), 2.84-2.88 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.64 (br, 2H), 3.89 (br, 2H), 4.00 (br, 2H), 6.33-6.35 (m, 1H), 6.51 (br, 1H), 6.56-6.69 (m, 2H), 6.89-6.92 (m, 2H), 7.47 (br, 1H), 8.32 (br, 2H).

[2470] 实施例 685

[2471] 7-[3-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基)丙氧基]-1,5-二甲基螺[苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-3,1'-环丁烷]-2,4-二酮的合成

[2472] 使用合适的起始原料,与实施例 1 同样地合成目标化合物。

[2473] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2474] 1.57-1.67(m, 4H), 2.11-2.23(m, 2H), 2.78-2.90(m, 2H), 3.35(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.93(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 4.05(t, $J = 5.9\text{Hz}$, 2H), 6.61(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.71(dd, $J = 9.0\text{and}2.8\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.75(m, 2H), 7.83-7.86(m, 2H).

[2475] 实施例 686

[2476] 7-(3-氨基丙氧基)-1,5-二甲基螺[苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-3,1'-环丁烷]-2,4-二酮的合成

[2477] 使用合适的起始原料,与实施例 2 同样地合成目标化合物。

[2478] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2479] 1.63-1.68(m, 4H), 1.96-2.01(m, 2H), 2.78-2.83(m, 2H), 2.93(t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 3.38(s, 3H), 3.42(s, 3H), 4.07(t, $J = 6.2\text{Hz}$, 2H), 6.74(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80(dd, $J = 8.9\text{and}2.7\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H).

[2480] 实施例 687

[2481] 1,5-二甲基-7-{3-[2-(2-甲基吡啶-3-基甲基)氨基]丙氧基}螺[苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-3,1'-环丁烷]-2,4-二酮的合成

[2482] 使用合适的起始原料,与实施例 77 同样地合成目标化合物。

[2483] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm:

[2484] 1.62-1.68(m, 4H), 2.00-2.05(m, 2H), 2.57(s, 3H), 2.82-2.91(m, 4H), 3.39(s, 3H), 3.41(s, 3H), 3.82(s, 2H), 4.08(t, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 6.73(d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.79(dd, $J = 8.9\text{and}2.7\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J = 7.6\text{and}4.9\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.62(dd, $J = 7.6\text{and}1.4\text{Hz}$, 1H), 8.40(dd, $J = 4.9\text{and}1.4\text{Hz}$, 1H).

[2485] 实施例 688

[2486] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]噻唑-2-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2487] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2488] $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ ppm: 0.75(s, 3H), 1.01(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32(s, 3H), 2.20(br, 2H), 3.30(s, 3H), 3.21-3.58(m, 4H), 3.61-3.71(m, 1H), 4.00-4.11(m, 3H), 4.42(br, 2H), 4.81(br, 2H), 6.69(d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.89(m, 2H), 7.38(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.54(m, 2H), 7.66-7.75(m, 2H), 7.89(br, 2H), 8.21(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H).

[2489] 实施例 689

[2490] 1-乙基-7-(3-{(3-氟苄基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~革~~-2,4-二酮盐酸盐的合成

[2491] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2492] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2493] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.50 (br, 4H), 3.61-3.68 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 3H), 4.48-4.60 (m, 4H), 6.72 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.90 (m, 2H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.46-7.81 (m, 7H), 8.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H).

[2494] 实施例 690

[2495] 1-乙基-7-(3-{(3-甲氧基苄基)-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮盐酸盐的合成

[2496] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2497] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2498] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.27 (br, 2H), 3.21-3.30 (m, 5H), 3.42 (s, 3H), 3.51 (br, 2H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.02-4.18 (m, 3H), 4.38-4.61 (m, 4H), 6.73 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.90 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H).

[2499] 实施例 691

[2500] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]噻吩-2-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮盐酸盐的合成

[2501] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2502] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2503] 0.75 (s, 3H), 1.01 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.29 (br, 2H), 3.21-3.29 (m, 5H), 3.49 (br, 4H), 3.62-3.70 (m, 1H), 4.01-4.29 (m, 3H), 4.48 (br, 2H), 6.72 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.93 (m, 2H), 7.15 (br, 1H), 7.40 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.67-7.74 (m, 3H), 8.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H).

[2504] 实施例 692

[2505] 7-(3-{二[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]氨基}丙氧基)-1-乙基-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮盐酸盐的合成

[2506] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2507] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2508] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.28 (br, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.61 (br, 2H), 3.61-3.71 (m, 5H), 3.95-4.09 (m, 1H), 4.17 (br, 2H), 4.45 (br, 4H), 6.71-6.74 (m, 2H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.57 (m, 4H), 7.67-7.74 (m, 4H), 8.15 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H).

[2509] 实施例 693

[2510] 1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2511] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2512] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm :

[2513] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.25 (br, 4H), 3.01-3.31 (m,

4H), 3.31 (s, 3H), 3.61-3.70 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 5H), 4.61 (br, 2H), 6.65 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.86-6.91 (m, 2H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.65-7.74 (m, 2H), 8.08 (br, 2H), 8.21 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.80 (br, 2H).

[2514] 实施例 694

[2515] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2516] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2517] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2518] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.28 (br, 2H), 3.21-3.49 (m, 5H), 3.60-3.70 (m, 3H), 4.01-4.19 (m, 3H), 4.78 (br, 4H), 6.64 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (br, 2H), 7.30 (br, 1H), 7.39 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.55-8.20 (m, 6H), 8.82 (br, 2H).

[2519] 实施例 695

[2520] 1-乙基-7-{3-[(2-(6-甲氧基-2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2521] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2522] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2523] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.17 (br, 2H), 3.01-3.35 (m, 5H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.01-4.12 (m, 3H), 4.67 (br, 4H), 6.63 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.91 (d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.82 (br, 2H).

[2524] 实施例 696

[2525] 1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[2526] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2527] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2528] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.09 (br, 2H), 3.01 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.70-3.90 (m, 4H), 3.98-4.18 (m, 5H), 4.33 (br, 2H), 4.80 (br, 2H), 6.50 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.79-6.90 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 9.6\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 8.21 (br, 2H), 8.88 (br, 2H).

[2529] 实施例 697

[2530] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~萘~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2531] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2532] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2533] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.10 (br, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.85 (br, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.10-3.35 (m, 2H), 3.52-3.70 (m, 3H), 4.01-4.11 (m, 3H),

4.22 (br, 2H), 6.85–6.89 (m, 2H), 7.00–7.02 (m, 1H), 7.13 (br, 1H), 7.19–7.24 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.82 (br, 2H), 8.73 (br, 2H).

[2534] 实施例 698

[2535] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-{3-[(2-(4-氧代-4H-噻吩并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基)吡啶-4-基甲基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2536] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2537] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[2538] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.08 (br, 2H), 3.05 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.53–3.70 (m, 1H), 3.95–4.09 (m, 5H), 4.31 (br, 4H), 6.71–6.83 (m, 2H), 6.95 (br, 1H), 7.39 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.45–7.47 (m, 1H), 7.57–7.64 (m, 2H), 7.88 (br, 2H), 8.72 (br, 2H).

[2539] 实施例 699

[2540] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(7-氧代-7H-噻吩并[2,3-c]吡啶-6-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2541] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2542] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[2543] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (br, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26–3.37 (m, 2H), 3.43 (br, 2H), 3.62–3.70 (m, 1H), 4.00–4.13 (m, 3H), 4.53 (br, 2H), 4.82 (br, 2H), 6.82–6.89 (m, 2H), 6.92–6.93 (m, 1H), 7.38–7.42 (m, 2H), 7.69 (d, J = 7.2Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.44 (br, 2H), 9.00 (br, 2H).

[2544] 实施例 700

[2545] 1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基-2-氧代-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2546] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2547] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[2548] 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.33 (br, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25–3.38 (m, 2H), 3.53–3.69 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03–4.10 (m, 1H), 4.14 (br, 2H), 4.65 (br, 2H), 4.81 (br, 2H), 6.64 (d, J = 9.4Hz, 1H), 6.89–6.95 (m, 2H), 7.21–7.33 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.9Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9.4Hz, 1H), 8.14 (br, 2H), 8.68 (br, 2H).

[2549] 实施例 701

[2550] 1-乙基-7-(3-{[2-(8-甲氧基喹啉-2-基氧基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮三盐酸盐的合成

[2551] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2552] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm :

[2553] 0.74 (s, 3H), 1.00 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.26 (br, 2H), 3.15–3.21 (m,

2H), 3.31 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.98-4.12 (m, 5H), 4.51-4.80 (m, 4H), 6.52 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.83-6.89 (m, 2H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 7.32-7.48 (m, 2H), 7.89 (d, J = 9.6Hz, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.80 (br, 2H).

[2554] 实施例 702

[2555] 1-乙基-3,3,5-三甲基-7-(3-{[2-(4-氧代-4H-呋喃并[3,2-c]吡啶-5-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2556] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2557] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2558] 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.16 (br, 2H), 3.09 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.60-3.75 (m, 3H), 3.91-4.08 (m, 3H), 4.38 (br, 4H), 6.77-6.87 (m, 3H), 6.94 (br, 1H), 7.39 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.90 (br, 1H), 8.11 (br, 2H), 8.84 (br, 2H).

[2559] 实施例 703

[2560] 1-乙基-7-(3-{[2-(6-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2561] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2562] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2563] 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.16 (br, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 2.77 (br, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.53-3.69 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.98-4.10 (m, 3H), 4.33 (br, 2H), 4.74 (br, 2H), 6.60 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.74 (br, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.98 (br, 2H), 8.80 (br, 2H).

[2564] 实施例 704

[2565] 1-乙基-7-(3-{[2-(7-甲氧基-2-氧代-3,4-二氢-2H-喹啉-1-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-3,3,5-三甲基-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮二盐酸盐的合成

[2566] 使用合适的起始原料,与实施例 6 同样地合成目标化合物。

[2567] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm:

[2568] 0.74 (s, 3H), 1.01 (t, J = 7.0Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.22 (br, 2H), 2.48-2.53 (m, 2H), 2.83 (br, 2H), 3.10-3.25 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.53-3.63 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.00-4.10 (m, 3H), 4.32 (br, 2H), 4.61 (br, 2H), 6.74-6.77 (m, 1H), 6.84-6.91 (m, 3H), 7.16 (br, 1H), 7.40 (d, J = 8.9Hz, 1H), 8.00 (br, 2H), 8.83 (br, 2H).

[2569] 实施例 704A

[2570] 1,3,3-三甲基-8-(3-{[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基]吡啶-4-基甲基氨基}丙氧基)-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

[2571] 使用合适的起始原料,与实施例 8 同样地合成目标化合物。

[2572] $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[2573] 1.05 (3H, br), 1.52 (3H, br), 1.88-1.93 (2H, m), 2.71 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 2.88 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 3.41 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.84 (2H, t, $J = 5.9\text{Hz}$), 4.10 (2H, t, $J = 6.0\text{Hz}$), 6.41 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 6.52 (1H, dd, $J = 8.8$ and 2.6Hz), 6.61 (1H, d, $J = 2.6\text{Hz}$), 6.87 (1H, d, $J = 8.8\text{Hz}$), 6.97 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.08 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 7.49-7.53 (2H, m), 7.64-7.69 (1H, m), 7.78 (1H, br), 8.26 (2H, d, $J = 5.7\text{Hz}$), 8.38 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$).

[2574] 实施例 704B

[2575] 1,3,3-三甲基-8-{3-[2-(1-氧代-1H-异喹啉-2-基)乙基氨基]丙氧基}-1,5-二氢苯并[b][1,4]二氮杂~~草~~-2,4-二酮的合成

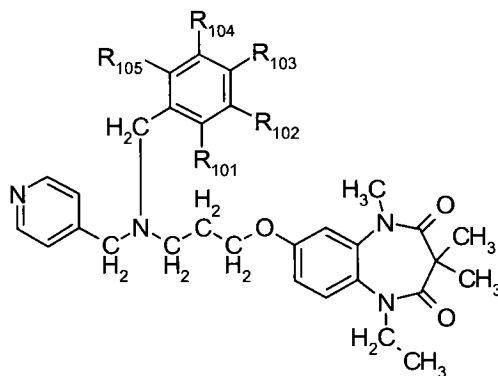
[2576] 使用合适的起始原料,与实施例 18 同样地合成目标化合物。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ ppm :

[2577] 1.05 (3H, br), 1.55 (3H, br), 1.93-1.99 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J = 6.7\text{Hz}$), 3.06 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 3.43 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J = 6.2\text{Hz}$), 4.09-4.15 (3H, m), 6.46 (1H, d, $J = 7.4\text{Hz}$), 6.66-6.72 (2H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.6\text{Hz}$), 7.11 (1H, d, $J = 7.3\text{Hz}$), 7.46-7.51 (2H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 7.87 (1H, br), 8.41 (1H, d, $J = 8.0\text{Hz}$).

[2578] 使用合适的起始原料,与以上实施例同样地制备表 34 ~ 表 76 所示的化合物。

[2579] [表 34]

[2580]



[2581]

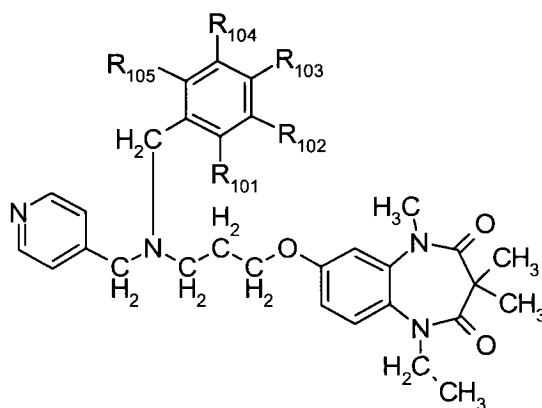
实施例 No.	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M + 1)
实施例 705	- H	- H	- H	- H	- H	501
实施例 706	- H	- H	- C ₆ H ₅	- H	- H	577
实施例 707	- H	- H	- OCH ₃	- H	- H	531
实施例 708	- H	- OCH ₃	- H	- H	- H	531
实施例 709	- H	- H	-	- H	- H	558
						NHCOCH ₃

[2582]

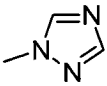
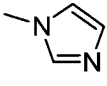
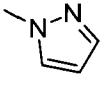
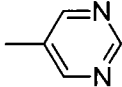
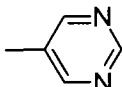
实施例 710	- Cl	- H	- H	- H	- H	535
实施例 711	- H	- Cl	- H	- H	- H	535
实施例 712	- H	- H	- Cl	- H	- H	535
实施例 713	- OCH ₃	- H	- H	- H	- H	531
实施例 714	- H	- C ₆ H ₅	- H	- H	- H	577
实施例 715	- H	- H	- 2 - 噻吩 基	- H	- H	583
实施例 716	- H	- H	- 3 - 吡啶 基	- H	- H	578
实施例 717	- H	- 3 - 吡啶 基	- H	- H	- H	578
实施例 718	- 3 - 吡啶 基	- H	- H	- H	- H	578

[2583] [表 35]

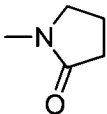
[2584]



[2585]

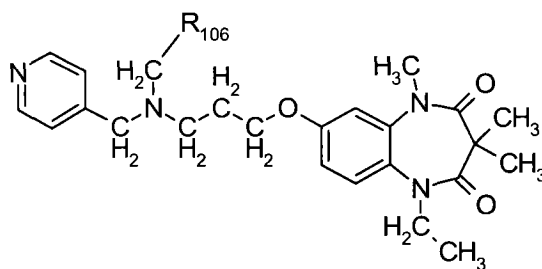
实施例 No.	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M + 1)
实施例 719	- H	- H		- H	- H	568
实施例 720	- H	- H		- H	- H	567
实施例 712	- H		- H	- H	- H	567
实施例 722	- H	- H		- H	- H	579
实施例 723	- H		- H	- H	- H	579

[2586]

实施例 724	- H	- H		- H	- H	584
---------	-----	-----	---	-----	-----	-----

[2587] [表 36]

[2588]

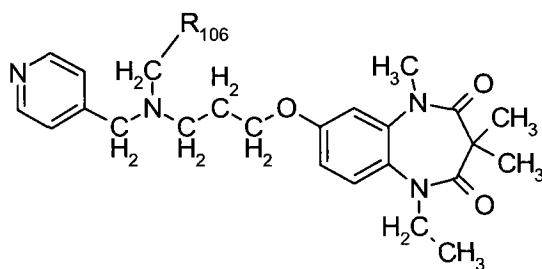


[2589]

实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 725	- 3 - 呋喃基	491
实施例 726	- 2 - 吡啶基	502
实施例 727	- 3 - 吡啶基	502
实施例 728	- 4 - 吡啶基	502
实施例 729	- 2 - 噻吩基	507
实施例 730	- 3 - 噻吩基	507
实施例 731	- CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	527
实施例 732	- 2 - 呋喃基	491
实施例 733	- CH ₂ C ₆ H ₅	515
实施例 734	- CH (CH ₃) C ₆ H ₅	529
实施例 735	- (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	529
实施例 736	- 2 - 苯并噻唑基	558

[2590] [表 37]

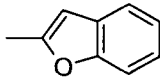
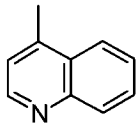
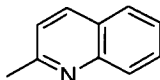
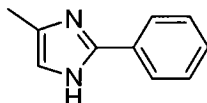
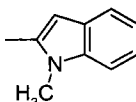
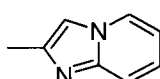
[2591]



[2592]

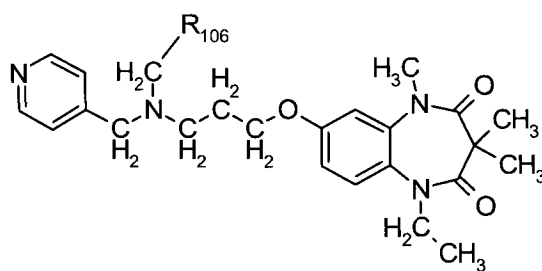
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 737		491
实施例 738		505

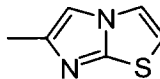
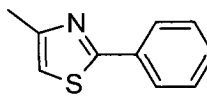
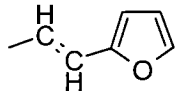
[2593]

实施例 739		521
实施例 740		541
实施例 741		552
实施例 742		552
实施例 743		567
实施例 744		554
实施例 745		541

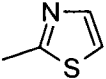
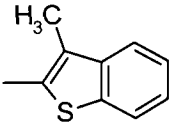
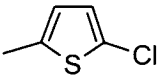
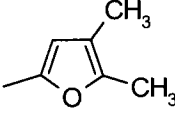
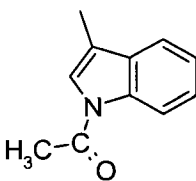
[2594] [表 38]

[2595]



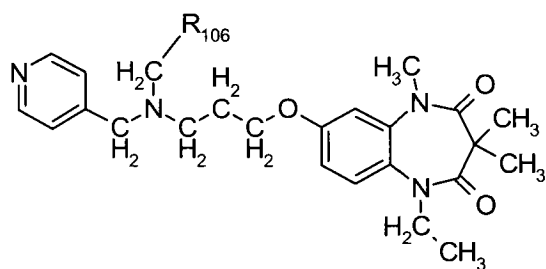
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 746		547
实施例 747		584
实施例 748		517

[2596]

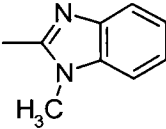
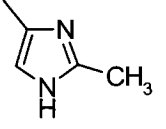
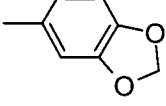
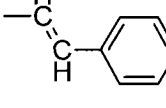
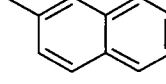
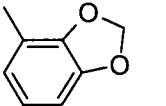
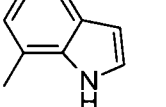
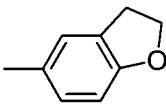
[2597]	实施例 749		508
	实施例 750		571
	实施例 751		541
	实施例 753		519
	实施例 753		582

[2598] [表 39]

[2599]

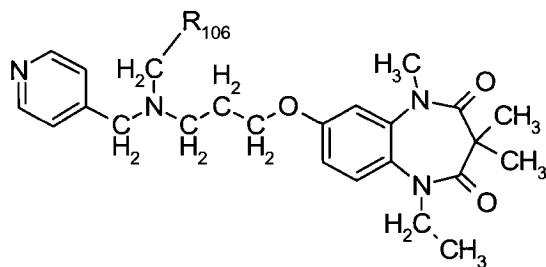


[2600]

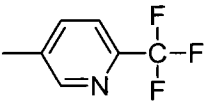
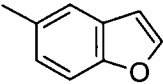
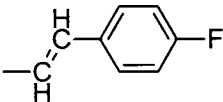
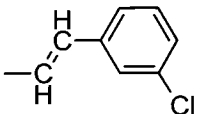
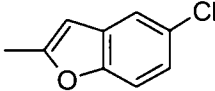
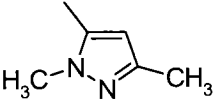
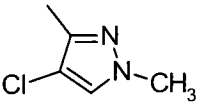
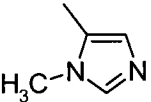
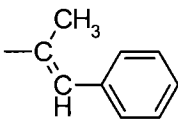
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 754		555
实施例 755		505
实施例 756		545
实施例 757		557
实施例 758		551
实施例 759		545
实施例 760		540
实施例 761		543

[2602] [表 40]

[2603]

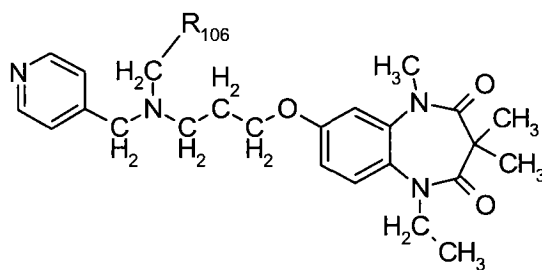


[2604]

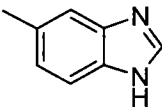
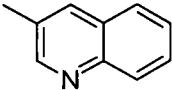
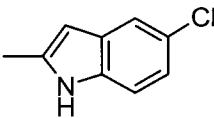
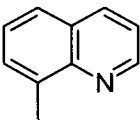
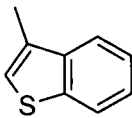
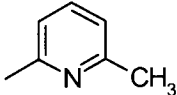
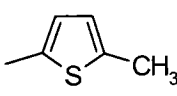
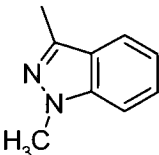
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 762		570
实施例 763		541
实施例 764		545
实施例 765		561
实施例 766		575
实施例 767		519
实施例 768		539
实施例 769		505
实施例 770		541

[2606] [表 41]

[2607]

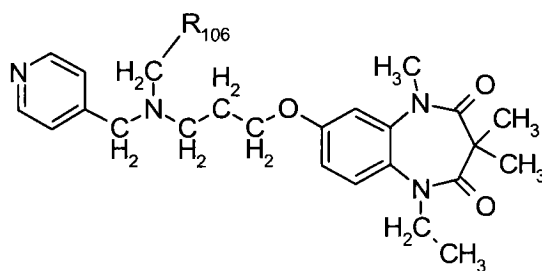


[2608]

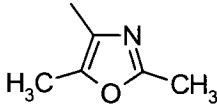
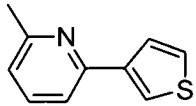
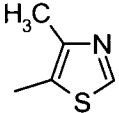
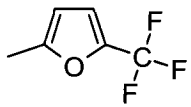
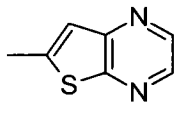
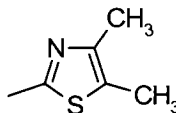
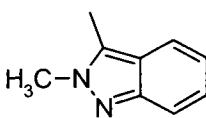
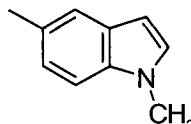
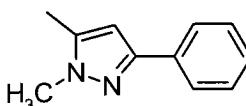
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 771		541
实施例 772		552
实施例 773		574
实施例 774		552
实施例 775		557
实施例 776		516
实施例 777		521
实施例 778		555

[2609] [表 42]

[2610]

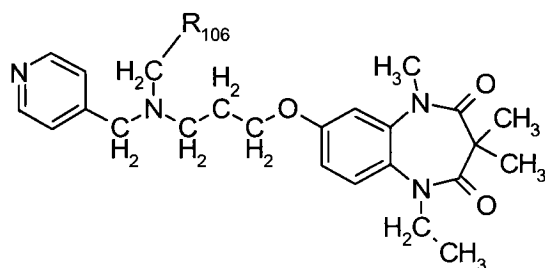


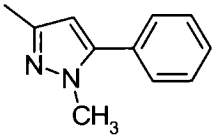
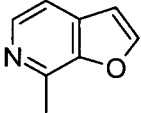
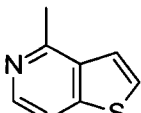
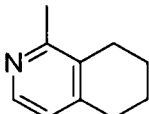
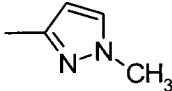
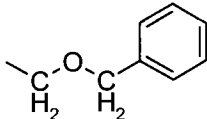
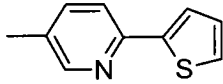
[2611]

实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 779		520
实施例 780		584
实施例 781		522
实施例 782		559
实施例 783		559
实施例 784		536
实施例 785		555
实施例 786		554
实施例 787		581

[2612] [表 43]

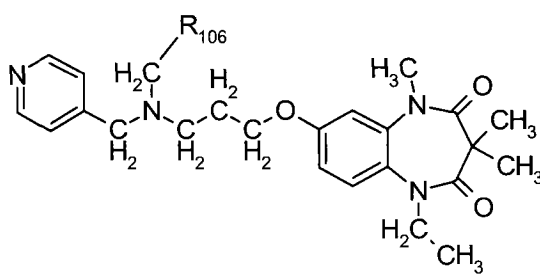
[2613]



实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 788		581
实施例 789		542
实施例 790		558
[2614] 实施例 791		556
实施例 792		505
实施例 793		545
实施例 794		584

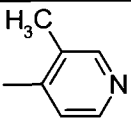
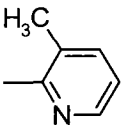
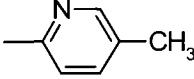
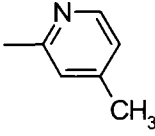
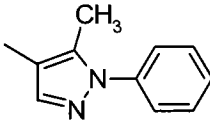
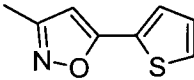
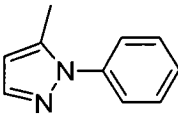
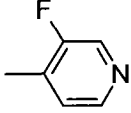
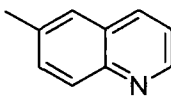
[2615] [表 44]

[2616]



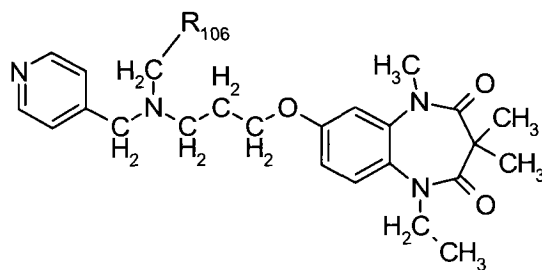
[2617]

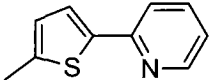
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
---------	------	------------

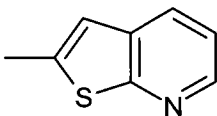
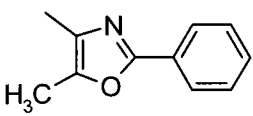
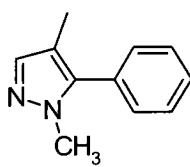
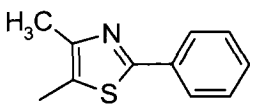
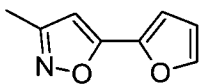
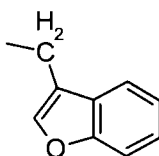
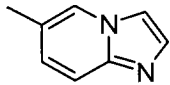
[2618]	实施例 795		516
	实施例 796		516
	实施例 797		516
	实施例 798		516
	实施例 799		581
	实施例 800		574
	实施例 801		567
	实施例 802		520
	实施例 803		552

[2619] [表 45]

[2620]

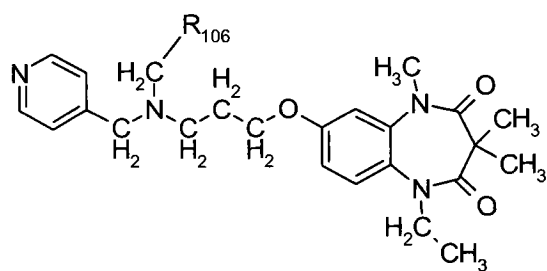


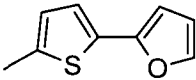
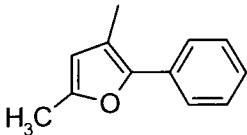
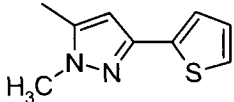
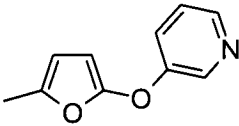
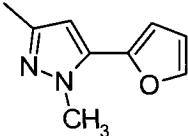
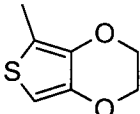
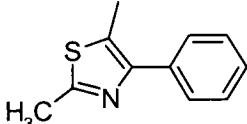
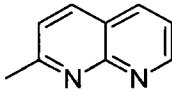
[2621]	实施例 No.	R106	MS (M + 1)
	实施例 804		584

实施例 805		558
实施例 806		582
实施例 807		581
实施例 808		598
实施例 809		558
实施例 810		555
实施例 811		541

[2623] [表 46]

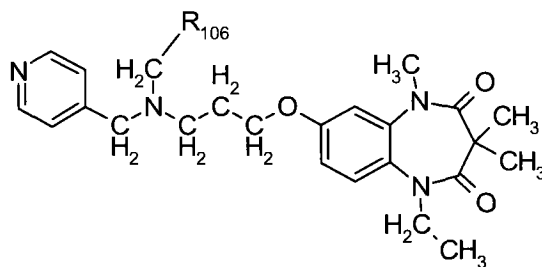
[2624]



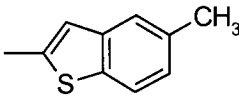
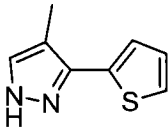
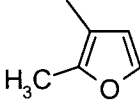
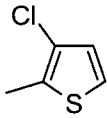
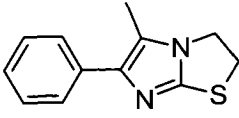
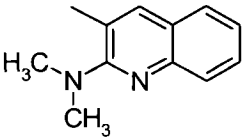
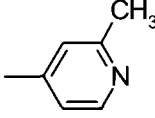
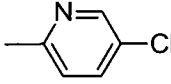
实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 812		573
[2625] 实施例 813		581
实施例 814		587
实施例 815		584
实施例 816		571
[2626] 实施例 817		565
实施例 818		598
实施例 819		553

[2627] [表 47]

[2628]

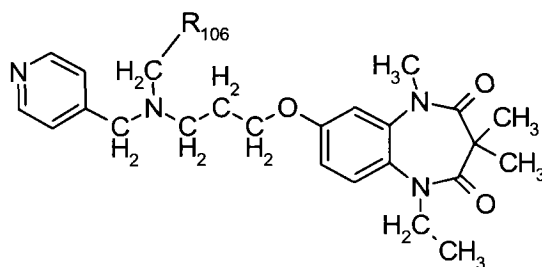


[2629]

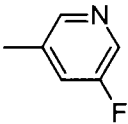
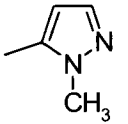
实施例 No	R106	MS (M + 1)
实施例 820		571
实施例 821		573
实施例 822		505
实施例 823		541
实施例 824		625
实施例 825		595
实施例 826		516
实施例 827		536

[2631] [表 48]

[2632]

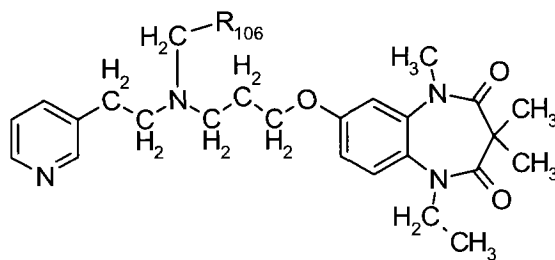


[2633]

实施例 No	R106	MS (M + 1)
实施例 828		520
实施例 829		505

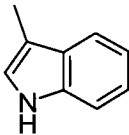
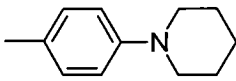
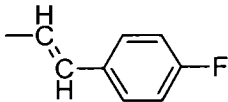
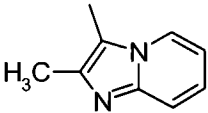
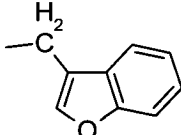
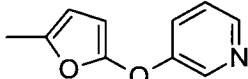
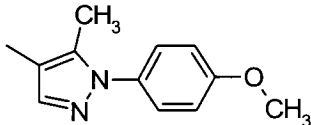
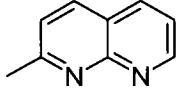
[2634] [表 49]

[2635]



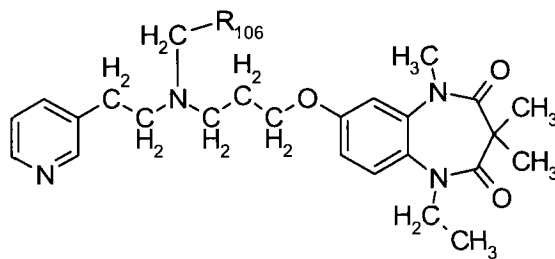
[2636]

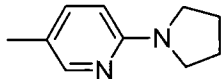
实施例 No	R106	MS(M + 1)
--------	------	-----------

[2637]	实施例 830		554
	实施例 831		598
	实施例 832		559
	实施例 833		569
	实施例 834		569
	实施例 835		598
	实施例 836		625
	实施例 837		567

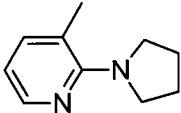
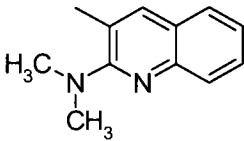
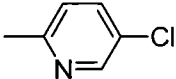
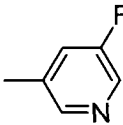
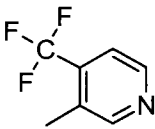
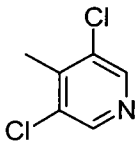
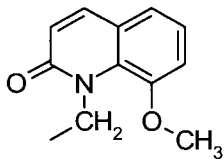
[2638] [表 50]

[2639]



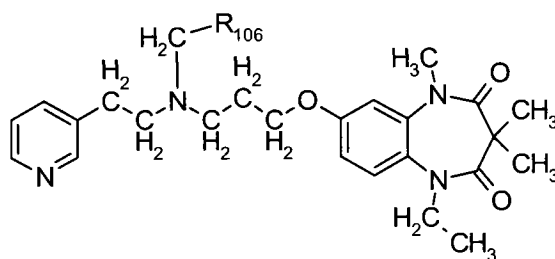
[2640]	实施例 No	R106	MS (M + 1)
	实施例 838		585

[2641]

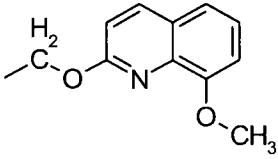
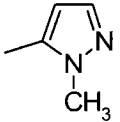
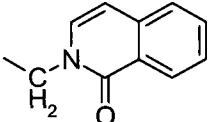
实施例 839		585
实施例 840		609
实施例 841		550
实施例 842		534
实施例 843		584
实施例 844		584
实施例 845		626

[2642] [表 51]

[2643]



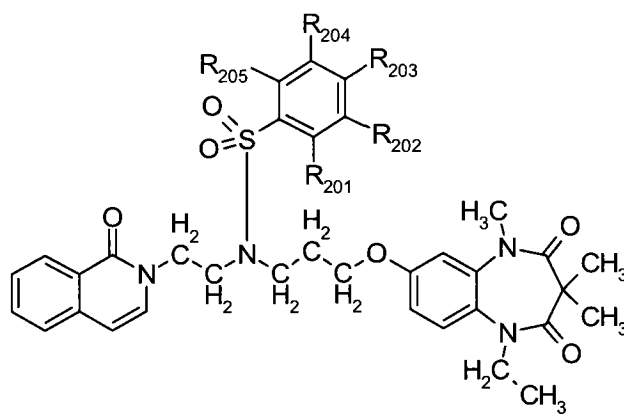
[2644]

实施例 No.	R106	MS (M + 1)
实施例 846		626
实施例 847		519
实施例 848		596

[2645]

[2646] [表 52]

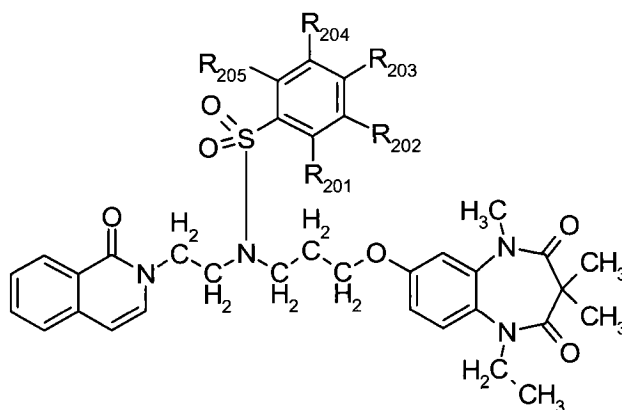
[2647]



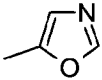
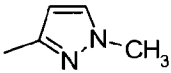
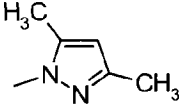
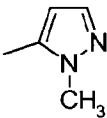
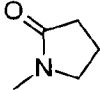
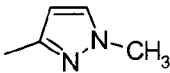
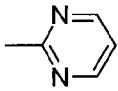
实施例 No.	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M + 1)
实施例 849	- H	- H	- OCH ₃	- H	- H	661
实施例 850	- H	- H	- Cl	- H	- H	665
实施例 851	- H	- H	- H	- H	- CH ₃	645
实施例 852	- H	- H	- F	- H	- H	649
实施例 853	- H	- H	- H	- H	- Cl	665
实施例 854	- H	- H	- H	- H	-	
					CO ₂ CH ₃	689
					³	
实施例 855	-	- H	- H	- H	- H	656
	CN					
[2648] 实施例 856	- H	-	- H	- H	- H	661
		OCH ₃				
实施例 857	- H	- F	- H	- H	- H	649
实施例 858	- H	- H	- H	- H	- F	649
实施例 859	- H	-	- H	- H	- H	645
		CH ₃				
实施例 860	- H	- Cl	- H	- H	- H	665
实施例 861	- H	- H	- H	- H	- H	631
实施例 862	- H	- H	-	- H	- H	688
			NHCOCH ₃			
实施例 863	- H	- H	- CH ₃	- H	- H	645
实施例 864	- H	-	- H	- H	- H	675
					CO ₂ H	
[2649] 实施例 865	- H	- CN	- H	- H	- H	656
实施例 866	- H	- H	- CN	- H	- H	656

[2650] [表 53]

[2651]

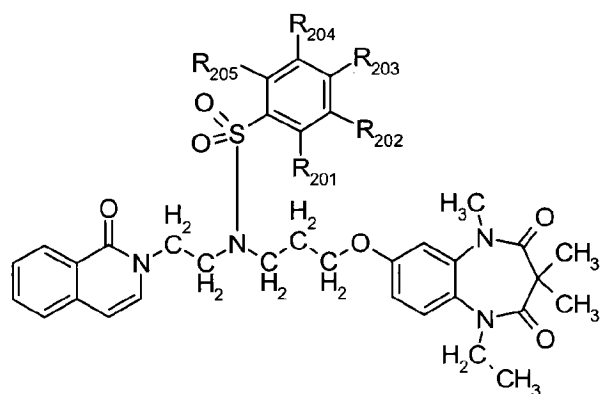


[2652]

实施例 No.	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M + 1)
实施例 867	- H	- H		- H	- H	698
实施例 868	- H	- H		- H	- H	711
实施例 869	- H	- H		- H	- H	725
实施例 870	- H		- H	- H	- H	711
实施例 871	- H	- H		- H	- H	714
实施例 872	- H		- H	- H	- H	711
实施例 873	- H		- H	- H	- H	709

[2653] [表 54]

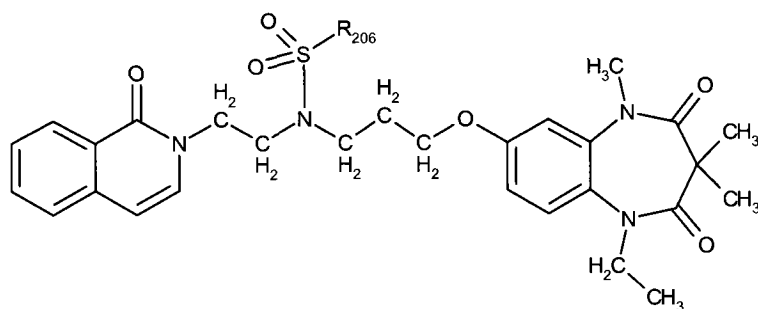
[2654]



实施例 No.	R201	R202	R203	R204	R205	MS (M + 1)
实施例 874	- H		- H	- H	- H	728
实施例 875	- H	- H		- H	- H	709
实施例 876	- H	- H		- H	- H	728
实施例 877	- H		- H	- H	- H	723

[2655] [表 55]

[2656]

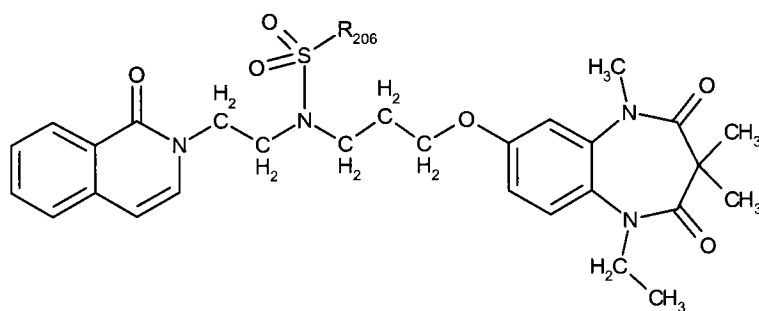


实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 878	- 2 - 噻吩基	637
实施例 879	- CH ₂ C ₆ H ₅	645
实施例 880	- 3 - 噻吩基	637
实施例 881	- 2 - 呋喃基	621

[2657] [表 56]

[2658]

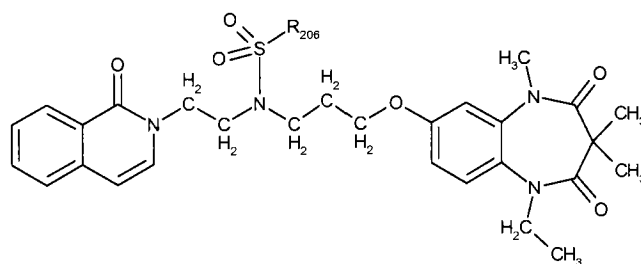
[2659]



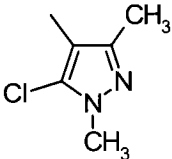
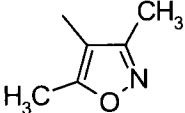
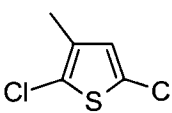
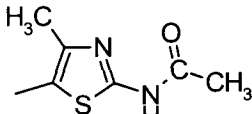
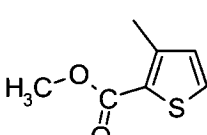
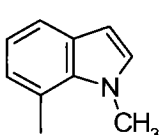
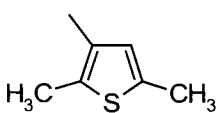
实施例 No.	R ₂₀₆	MS (M + 1)
实施例 882		682
实施例 883		635
实施例 884		689
[2660] 实施例 885		671
实施例 886		702
实施例 887		696
实施例 888		682

[2661] [表 57]

[2662]

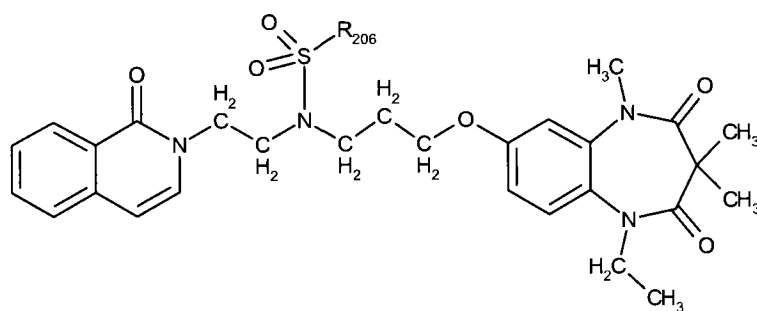


[2663]

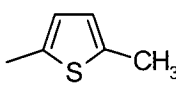
实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 889		683
实施例 890		650
实施例 891		705
实施例 892		709
实施例 893		695
实施例 894		684
实施例 895		665

[2664] [表 58]

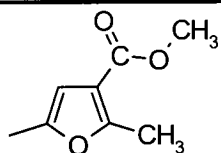
[2665]



[2666]

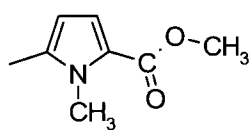
实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 896		651

实施例 897



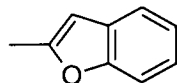
693

实施例 898



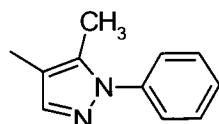
692

实施例 899



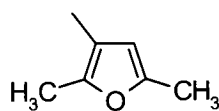
671

实施例 900



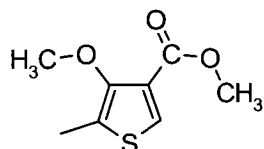
711

实施例 901



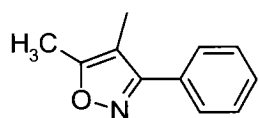
649

实施例 902



725

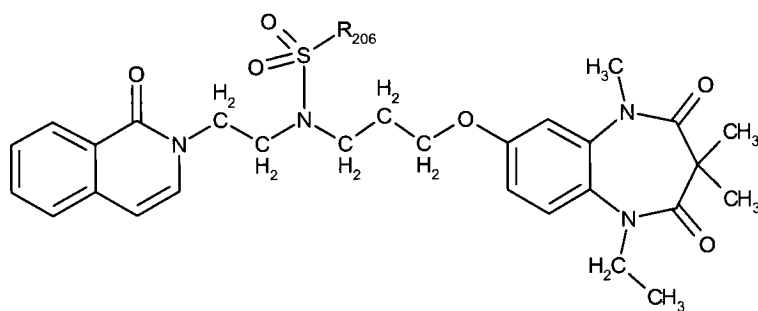
实施例 903



712

[2668] [表 59]

[2669]

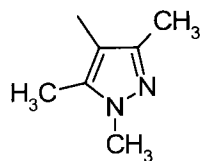


实施例 No.

R206

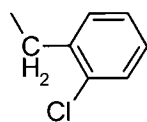
MS (M + 1)

实施例 904



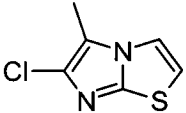
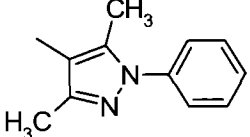
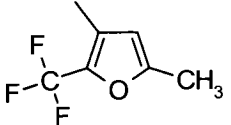
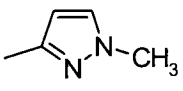
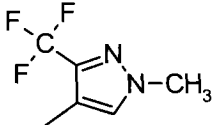
663

实施例 905



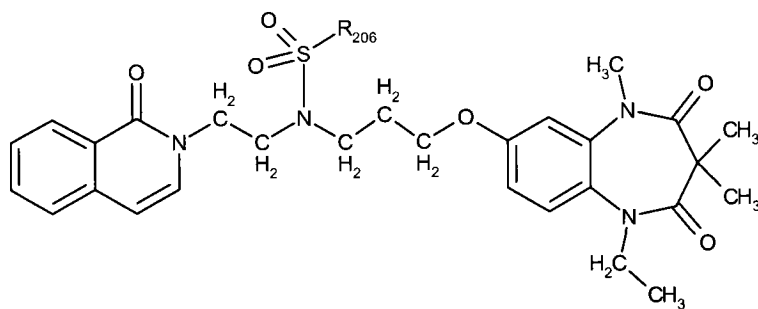
679

[2671]

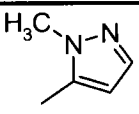
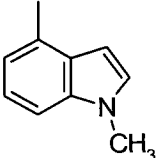
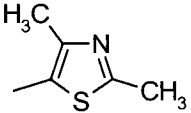
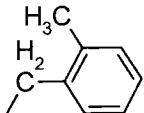
实施例 906		711
实施例 907		725
实施例 908		703
实施例 909		635
实施例 910		703

[2672] [表 60]

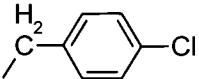
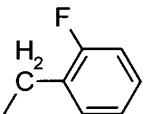
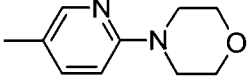
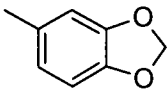
[2673]



[2674]

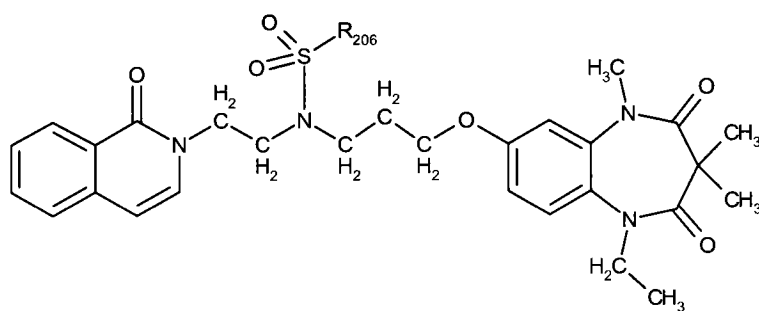
实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 911		635
实施例 912		684
实施例 913		666
实施例 914		659

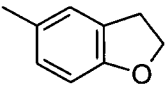
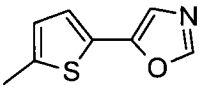
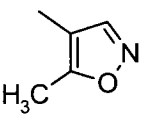
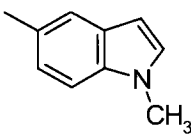
[2675]

实施例 915		679
实施例 916		663
实施例 917		717
实施例 918		675

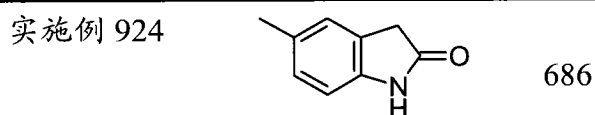
[2676] [表 61]

[2677]

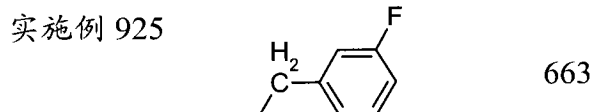


实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 919		673
实施例 920		704
实施例 921		636
实施例 922		684
实施例 923		703

[2678]

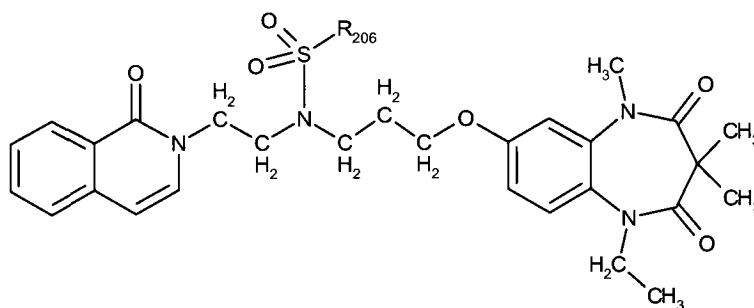


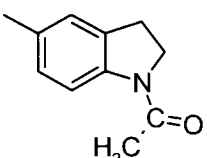
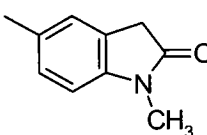
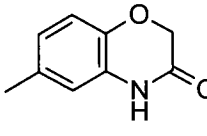
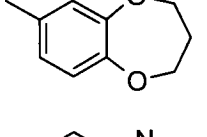
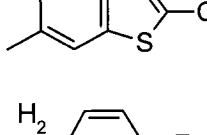
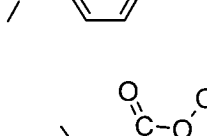
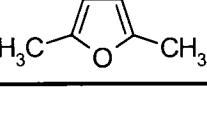
[2679]



[2680] [表 62]

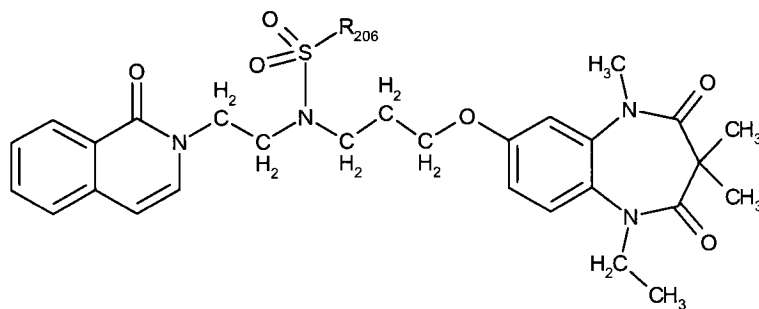
[2681]



实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 926		714
实施例 927		700
实施例 928		702
[2682] 实施例 929		703
实施例 930		702
实施例 931		663
实施例 932		707

[2683] [表 63]

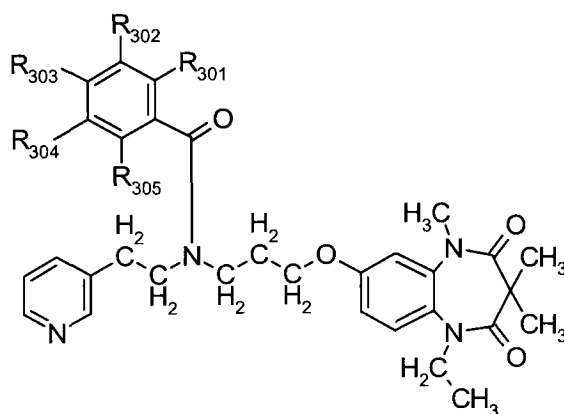
[2684]



实施例 No.	R206	MS (M + 1)
实施例 933		702
实施例 934		709
实施例 935		679
实施例 936		649
实施例 937		688
实施例 938		670
实施例 939		670
实施例 940		673

[2686] [表 64]

[2687]

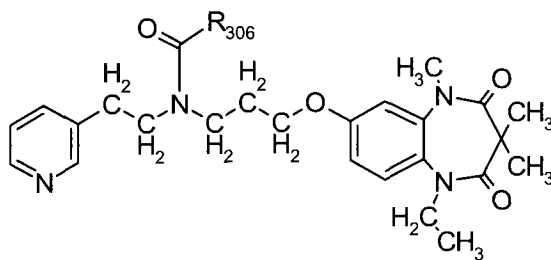


[2688]

实施例 No.	R301	R302	R303	R304	R305	MS (M + 1)
实施例 941	- H	- H	- H	- H	- H	529
实施例 942	- H	- H	-	- H	- H	543
			CH ₃			
实施例 943	- H	- H	- Cl	- H	- H	563
实施例 944	- H	- H	- F	- H	- H	547
实施例 945	- H	- H	-	- H	- H	559
			OCH ₃			
实施例 946	-	- H	- H	- H	- H	559
	OCH ₃					
实施例 947	- Cl	- H	- H	- H	- H	563
实施例 948	-	- H	- H	- H	- H	543
	CH ₃					
实施例 949	- F	- H	- H	- H	- H	547
实施例 950	- H	-	- H	- H	- H	559
		OCH ₃				
实施例 951	- H	- Cl	- H	- H	- H	563
实施例 952	- H	-	- H	- H	- H	543
		CH ₃				
实施例 953	- H	- F	- H	- H	- H	547

[2689] [表 65]

[2690]

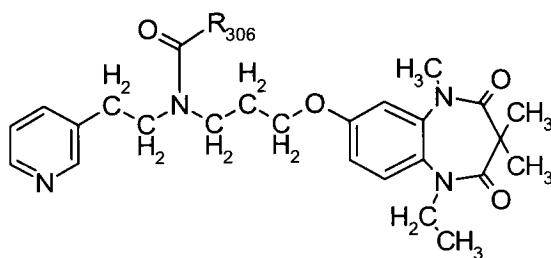


[2691]

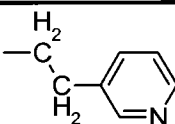
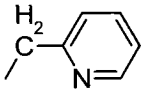
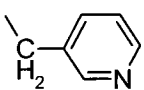
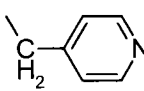
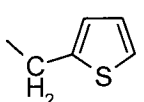
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 954	- CH ₂ OC ₆ H ₅	559
实施例 955	- (CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	557
实施例 956	- CH=CHC ₆ H ₅ (反式)	555
实施例 957	- 2-吡啶基	530
实施例 958	- 3-吡啶基	530
实施例 959	- 4-吡啶基	530
实施例 960	- 2-呋喃基	519
实施例 961	- 2-噻吩基	535
实施例 962	- 3-呋喃基	519
实施例 963	- 3-噻吩基	535
实施例 964	- 2-苯并噻唑基	586

[2692] [表 66]

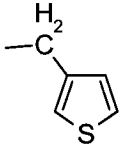
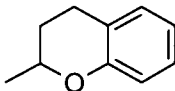
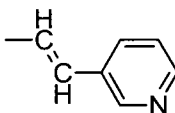
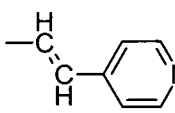
[2693]



[2694]

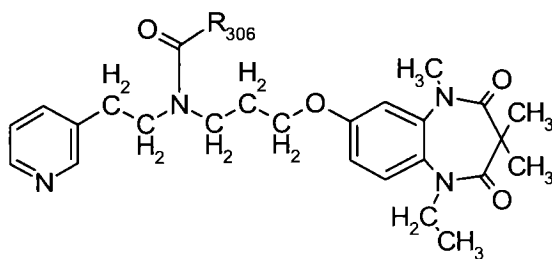
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 965		558
实施例 966		544
实施例 967		544
实施例 968		544
实施例 969		549

[2695]

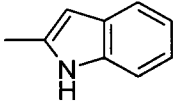
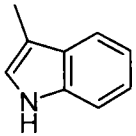
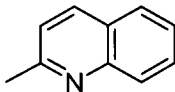
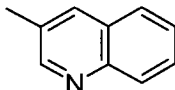
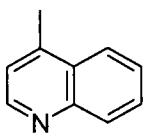
实施例 970		549
实施例 971		585
实施例 972		556
实施例 973		556

[2696] [表 67]

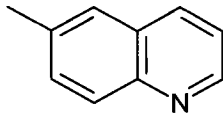
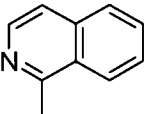
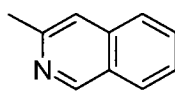
[2697]



[2698]

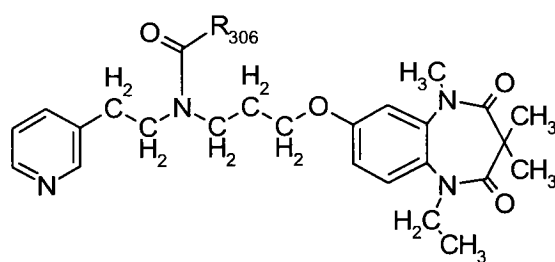
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 974		568
实施例 975		568
实施例 976		580
实施例 977		580
实施例 978		580

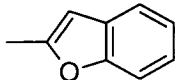
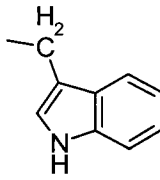
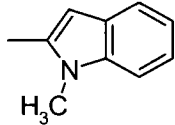
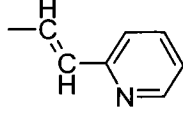
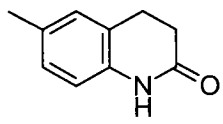
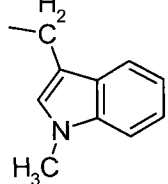
[2699]

实施例 979		580
实施例 980		580
实施例 981		580

[2700] [表 68]

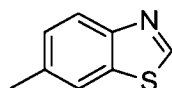
[2701]



实施例 No.	R306	MS(M+1)
实施例 982		569
实施例 983		582
实施例 984		582
实施例 985		556
实施例 986		598
实施例 987		596

[2702]

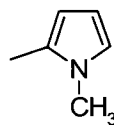
实施例 988



586

[2703]

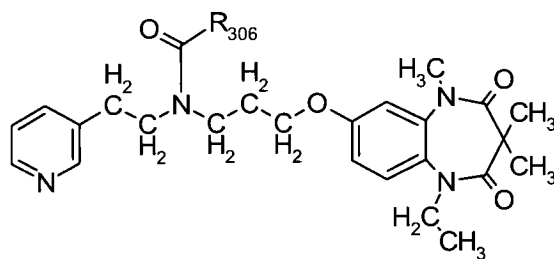
实施例 989



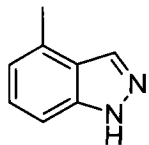
532

[2704] [表 69]

[2705]

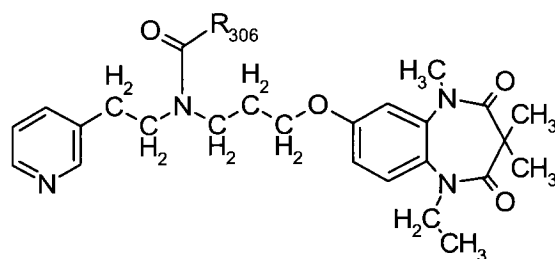


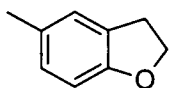
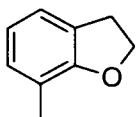
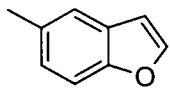
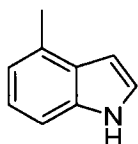
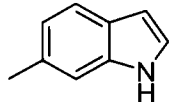
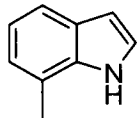
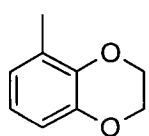
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 990		531
实施例 991		581
实施例 992		569
实施例 993		536
实施例 994		569
实施例 995		545
实施例 996		569

[2707]	实施例 997  569
--------	---

[2708] [表 70]

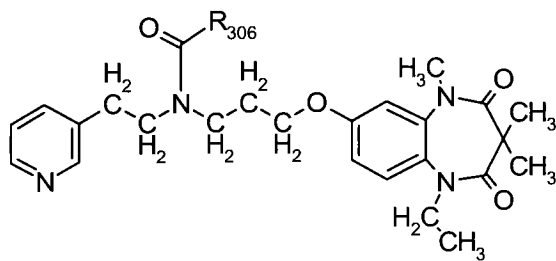
[2709]



实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 998		571
实施例 999		571
实施例 1000		569
[2710] 实施例 1001		568
实施例 1002		568
实施例 1003		568
实施例 1004		587

[2711] [表 71]

[2712]

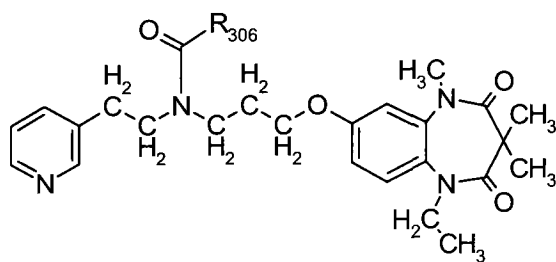


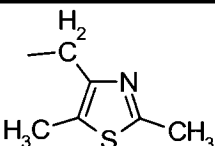
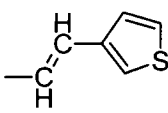
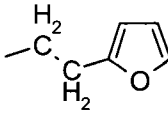
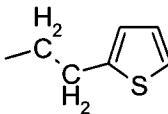
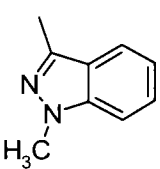
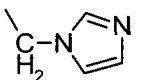
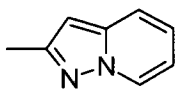
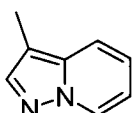
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 1005		581
实施例 1006		581
实施例 1007		587
实施例 1008		600
实施例 1009		533
实施例 1010		533
实施例 1011		584
实施例 1012		533

[2713]

[2714] [表 72]

[2715]

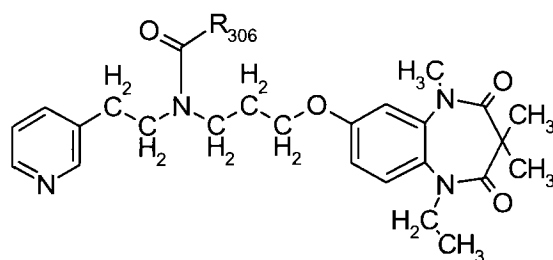


实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 1013		578
实施例 1014		561
实施例 1015		547
实施例 1016		563
实施例 1017		583
实施例 1018		533
实施例 1019		569
实施例 1020		569

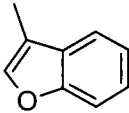
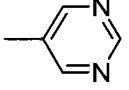
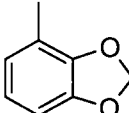
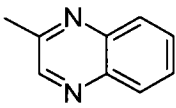
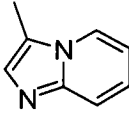
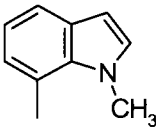
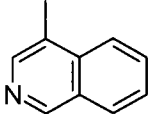
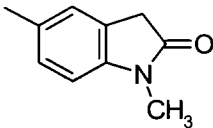
[2716]

[2717] [表 73]

[2718]

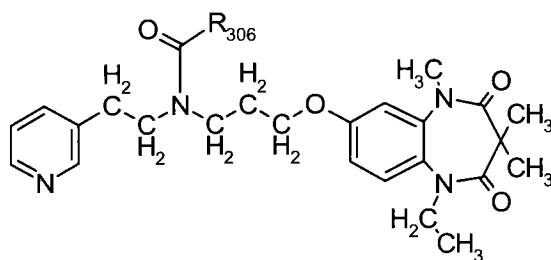


[2719]

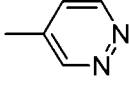
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 1021		569
实施例 1022		531
实施例 1023		573
实施例 1024		581
实施例 1025		569
实施例 1026		582
实施例 1027		580
实施例 1028		598

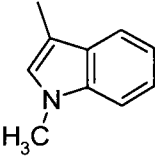
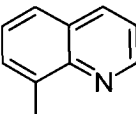
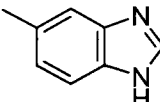
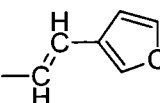
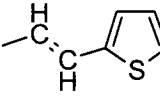
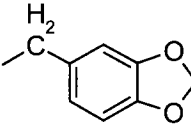
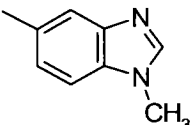
[2720] [表 74]

[2721]



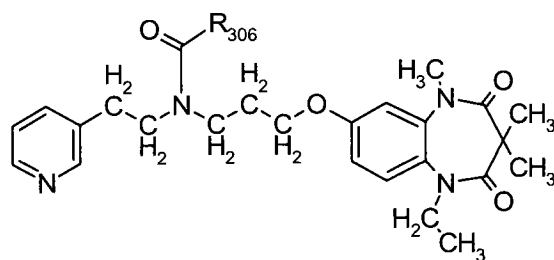
[2722]

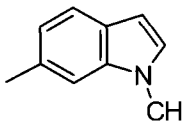
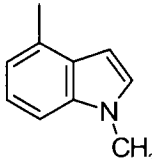
实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 1029		531

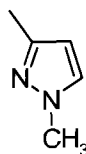
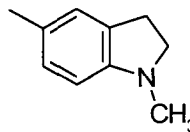
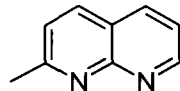
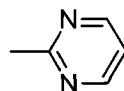
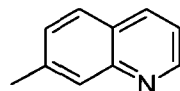
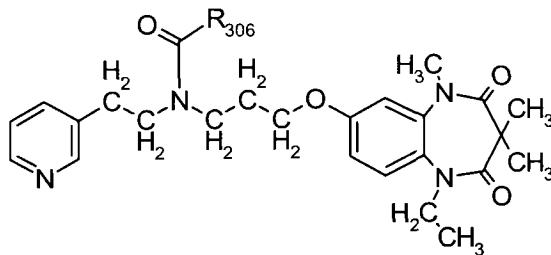
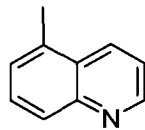
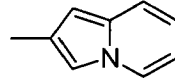
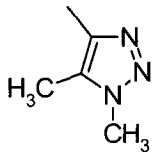
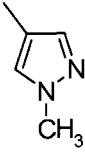
[2723]	实施例 1030		582
	实施例 1031		580
	实施例 1032		569
	实施例 1033		545
	实施例 1034		561
	实施例 1035		587
	实施例 1036		583

[2724] [表 75]

[2725]



实施例 No.	R306	MS (M + 1)
实施例 1037		582
实施例 1038		582

	实施例 1039		533
	实施例 1040		584
[2727]	实施例 1041		581
	实施例 1042		531
	实施例 1043		580
[2728]	[表 76]		
[2729]			
	实施例 No.	R306	MS (M + 1)
	实施例 1044		580
	实施例 1045		568
[2730]	实施例 1046		548
	实施例 1047		533

[2731] 药理试验 1

[2732] (1) 人 Kv1.5 表达 CHO-K1 细胞系的制作

[2733] 如下所述地制作稳定地表达人 Kv1.5 通道的 CHO-K1 细胞系。

[2734] 全长人 Kv1.5cDNA 由人心脏 cDNA 文库 (Stratagene 公司制) 克隆得到。所得人 Kv1.5 序列与记载在 FASEB J. 5, 331-337 (1991) 中的序列一致。

[2735] 将所得人 Kv1.5cDNA 插入编码 CMV 启动子及 G418 耐性标记物的质粒中, 制作 Kv1.5 表达载体。使用脂质体转染法 (lipofectamine method), 将人 Kv1.5 表达载体转染到 CHO-K1 细胞中。将上述细胞在添加了 10% FBS (Invitrogen 公司制) 的 F-12 培养基 (Invitrogen 公司制) 中培养 3~4 日后, 将培养基替换为含有 1,000 μ g/ml G418 (Invitrogen 公司制) 的添加有 FBS 的 F-12 培养基, 分离单一菌落。单一菌落中的 Kv1.5 通道表达量通过 RT-PCR 确认了 mRNA 水平上的表达量后, 通过蛋白质印记法确认蛋白质水平上的表达量, 最后, 通过如下所述的膜片钳法 (patch clamp method) 进行表达电流解析。选择每一个细胞表达 200pA 以上电流的细胞系作为利用膜片钳法的活性测定用通道表达细胞株。

[2736] (2) 表达人 GIRK1/4 的 CHO 细胞系的制作

[2737] 如下所述地制作稳定地表达人 GIRK1/4 通道的 CHO 细胞系。

[2738] 全长人 GIRK1cDNA 通过来自于 HuH 细胞及 HeLa 细胞的 cDNA 文库克隆得到。全长 GIRK4cDNA 由人心脏 cDNA 文库 (Clontech 公司制) 使用表 77 所示的合成引物用 PCR 法扩增, 克隆到 pCR-Blunt (Invitrogen 公司制) 的 Eco-RI 限制性内切酶位点或 pUC118 (Takara Bio 公司制) 的 HincII 位点。

[2739] [表 77]

	引物	序列	
	hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	序列号 1
	hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	序列号 2
	hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	序列号 3
[2740]	hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	序列号 4
	hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	序列号 5
	hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	序列号 6
	hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	序列号 7
	hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	序列号 8
	hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	序列号 9

[2741] 所得人 GIRK1 及 GIRK4 的 cDNA 序列分别与公开的序列 (NCBI 数据库: GIRK1 (NM_002239) 和 GIRK4 (NM_000890)) 一致。将所得 GIRK1 及 GIRK4 的 cDNA 序列克隆到 pCR-Blunt (Invitrogen 公司制) 的 Eco-RI 限制性内切酶位点或 pUC118 (Takara Bio 公司制) 的 HincII 位点。通过插入 pcDNA5/FRT 的 BamHI-XhoI 位点之间构筑 GIRK4 表达载体。通过插入 pcDNA3.1(+) 或 pCAG_neo 的 KpnI-XhoI 位点之间构筑 GIRK1 表达载体。通过使用 Lipofectamine2000 (Invitrogen 公司制) 按照试剂附带的手册或者使用电导入法 (Amaya 公司, "Nucleofector Kit-T"), 用人 GIRK1 及 GIRK4 表达载体对 FLP-IN-CHO 细胞 (Invitrogen 公司制) 进行转染。首先, 使用 37°C、5% 二氧化碳培养箱, 将用 GIRK4 表达载

体转染的细胞在加入了 600 $\mu\text{g/ml}$ 潮霉素的含有 10% 血清的 F12 培养基 (Sigma 公司制) 中进行培养。然后, 用 GIRK1 表达载体对表达 GIRK4 的细胞进行转染, 并使用 37°C、5% 二氧化碳培养箱在加入了 350 $\mu\text{g/ml}$ G418 及 600 $\mu\text{g/ml}$ 潮霉素的含有 10% 血清的 F12 培养基中培养上述细胞, 来选择表达 GIRK1/4 的细胞系。使用克隆环将约 2 周后确认有增殖的细胞群体分离, 将所得单一菌落进行增殖培养。从单一菌落中提取 RNA, 通过 cDNA 合成试剂盒 (Invitrogen 公司制) 合成单链 cDNA 后, 用实时 PCR (Biosystems 公司制) 确认其表达量为 mRNA 水平。最后, 通过以下所述的膜片钳法进行表达电流解析。选择每 1 个细胞表达 500pA 以上的电流的细胞系作为利用膜片钳法的活性测定用通道表达细胞系。

[2742] (3) 根据膜片钳法的离子通道电流的测定 (表达人 Kv1.5 的 CHO-K1 细胞系)

[2743] 使用膜片钳在室温 (20 ~ 26°C) 下进行实验。将直径 20mm 的灌注室 (流速: 约 5ml/ 分钟) 安装在放置于防振台上的倒置相差显微镜 (Nikon 公司制) 的载物台上。将用 poly-L-lysine (Sigma 公司制) 被覆表面的盖玻片 (直径: 15mm, 松浪硝子工业公司制) 置于灌注室中, 在所述盖玻片上培养人 Kv1.5 表达细胞。

[2744] 在去极化脉冲刺激的使用及离子电流的记录中, 使用膜片钳放大器 (EPC-7 或 EPC-7PLUS, HEKA 公司制) 及安装有离子通道电流数据获得及解析软件 (PULSE8.77, HEKA 公司制) 的个人电脑 (IBM 公司制)。在电流测定中, 采用膜片钳法的全细胞模式 (whole-cell configuration)。使用三维机械式显微操作器 (Shoshin EM 公司制), 将硼硅玻璃制吸管 (Sutter 公司制) 的前端 (阻力: 2 ~ 4M Ω) 轻轻地放置在细胞膜上。弱的吸力结果导致吉咖封口 (giga seal) 的形成 (吸管电阻增大, 大于 1G Ω)。接下来, 使用更强的吸力使细胞膜破裂。使用膜片钳放大器, 对来自于细胞膜的容量性电流进行修正。然后, 测定吸管与细胞内部之间的串联电阻 (series resistance (R_s)) 并进行修正。

[2745] 所使用的细胞外液的组成如下所述。除非特别说明, 这些成分购自和光纯药。

[2746] NaCl 140mM、

[2747] KCl 40mM、

[2748] CaCl_2 1.8mM、

[2749] MgCl_2 1mM、

[2750] NaH_2PO_4 0.33mM、

[2751] HEPES 5mM、

[2752] 葡萄糖 5.5mM (pH = 7.4)。

[2753] 制备各供试化合物作为浓缩 1000 倍的储备液, 所述供试化合物溶解在 DMSO 中, 之后在细胞外液中稀释。

[2754] 所使用的电极内液的组成如下所述。除非特别说明, 这些成分购自和光纯药。

[2755] KOH 100mM、

[2756] KCl 40mM、

[2757] 天门冬氨酸 70mM、

[2758] MgCl_2 1mM、

[2759] MgATP 5mM、

[2760] K_2 磷酸肌酸 5mM、

[2761] HEPES 5mM、

[2762] EGTA 5mM(pH = 7.2)。

[2763] (4) 利用膜片钳法的离子通道电流的测定(人 GIRK1/4 表达 CHO-K1 细胞系)

[2764] 使用膜片钳在室温(20 ~ 26℃)下进行实验。将直径 20mm 的灌注室(流速:约 5ml/分钟)安装在放置于防振台上的倒置相差显微镜(Nikon 公司制)的载物台上。将用 poly-L-lysine(Sigma 公司制)被覆表面的盖玻片(直径:15mm,松浪硝子工业公司制)置于灌注室中,在所述盖玻片上培养人 GIRK1/4 表达细胞。

[2765] 在去极化脉冲刺激的使用及离子电流的记录中,使用膜片钳放大器(EPC-7 或 EPC-7PLUS,HEKA 公司制)及安装有离子通道电流数据获得及解析软件(PULSE8.77,HEKA 公司制)的个人电脑(IBM 公司制)。在电流测定中,采用膜片钳法的全细胞模式(whole-cell configuration)。使用三维机械式显微操作器(Shoshin EM 公司制),将硼硅玻璃制吸管(Sutter 公司制)的前端(阻力:2 ~ 4MΩ)轻轻地放置在细胞膜上。弱的吸力结果导致吉咖封口的形成(吸管电阻增大,大于 1GΩ)。接下来,使用更强的吸力使细胞膜破裂。使用膜片钳放大器,对来自于细胞膜的容量性电流进行修正。然后,测定吸管与细胞内部之间的串联电阻(Rs)并进行修正。

[2766] 细胞外液的组成如下所述。除非特别说明,这些成分购自和光纯药工业(株)。

[2767] NaCl 140mM、

[2768] KCl 4mM、

[2769] CaCl₂ 1..8mM、

[2770] MgCl₂ 1mM、

[2771] NaH₂PO₄ 0.33mM、

[2772] HEPES 5mM、

[2773] 葡萄糖 5.5mM(pH = 7.4)。

[2774] 所使用的制备各受试化合物作为浓缩 1000 倍的储备液,所述受试化合物溶解在 DMSO 中,之后在细胞外液中稀释。

[2775] 所使用的电极内液的组成如下所述。除非特别说明,这些成分购自和光纯药工业(株)。

[2776] KOH 100mM、

[2777] KCl 40mM、

[2778] 天门冬氨酸 70mM、

[2779] MgCl₂ 1mM、

[2780] MgATP 5mM、

[2781] K₂磷酸肌酸 5mM、

[2782] HEPES 5mM、

[2783] EGTA 5mM(pH = 7.2)。

[2784] (5) 人 Kv1.5 电流的测定

[2785] 在将膜电位保持为 -80mV 的状态下,以 1Hz 的刺激频率施加去极化脉冲(-80mV、持续时间 0.05 秒→+40 mV、持续时间 0.2 秒→-40 mV、持续时间 0.2 秒→-80 mV、持续时间 0.05 秒)测定 Kv1.5 通道电流。更具体而言,首先,一边将含有 0.1% DMSO 的细胞外液灌流,一边在将膜电位保持为 -80mV 的状态下,施加去极化脉冲。记

录此时的电流作为不存在供试化合物下的电流。接下来,将含有 $0.1 \mu\text{M}$ 供试化合物的细胞外液灌流,在将膜电位保持为 -80mV 的状态,施加去极化脉冲。记录供试化合物的抑制效果稳定后的电流。进一步按照 $1 \mu\text{M} \rightarrow 10 \mu\text{M}$ 溶液的顺序重复相同的操作,分别记录供试化合物各浓度下的电流。

[2786] 数据解析使用 $+40\text{mV}$ 去极化刺激中记录的步骤端电流 (step end current)。需要说明的是,所谓“步骤端电流”,是指 $+40\text{mV}$ 去极化脉冲刺激开始后 $195 \sim 199$ 毫秒内的电流的平均值。

[2787] 由存在供试化合物时的步骤端电流与不存在供试化合物时的步骤端电流,按照下式求出供试化合物各浓度下的相对电流。

[2788] 相对电流 =

[2789] $(\text{存在供试化合物时的步骤端电流}) / (\text{不存在供试化合物时的步骤端电流})$

[2790] (6) 人 GIRK1/4 电流的测定

[2791] 在将膜电位保持为 -80mV 的状态下,以 1Hz 的刺激频率施加超极化脉冲 (-80mV 、持续时间 0.05 秒 $\rightarrow -120 \text{ mV}$ 、持续时间 0.2 秒 $\rightarrow -80 \text{ mV}$ 、持续时间 0.05 秒) 进行 GIRK1/4 通道电流的测定。更具体而言,首先,一边将含有 0.1% DMSO 的细胞外液灌流,一边在将膜电位保持为 -80mV 的状态下,施加超极化脉冲。记录此时的电流作为不存在药物下的电流。接下来,将含有 $0.1 \mu\text{M}$ 供试化合物的细胞外液灌流,在将膜电位保持为 -80mV 的状态下,施加超极化脉冲。记录供试化合物的抑制效果稳定后的电流。进一步按照 $1 \mu\text{M} \rightarrow 10 \mu\text{M}$ 溶液的顺序重复相同的操作,分别记录各药物浓度下的电流。

[2792] 数据解析使用 -120mV 超极化刺激中的步骤端电流 (step end current)。需要说明的是,所谓“步骤端电流”,是指 -120mV 超极化脉冲刺激开始后 $195 \sim 199$ 毫秒内的电流的平均值。

[2793] 由存在供试化合物时的步骤端电流与不存在供试化合物时的步骤端电流,按照以下式子求出供试化合物各浓度下的相对电流。

[2794] 相对电流 =

[2795] $(\text{存在供试化合物时的步骤端电流}) / (\text{不存在供试化合物下的步骤端电流})$

[2796] (7) 对 Kv1.5 通道离子电流及 GIRK1/4 通道电流的抑制活性的计算

[2797] 抑制 50% Kv1.5 通道电流或 GIRK1/4 通道电流 (IC_{50} 值) 的浓度按照下述非线性回归式计算得到。

[2798] 相对电流 = $1 / (1 + [\text{化合物浓度}] / \text{IC}_{50})^{\text{nH}}$

[2799] 上述式中, nH 为希尔系数。

[2800] 结果示于表 78。

[2801] [表 78]

	供试化合物	KV1.5IC ₅₀	GIRK1/4 IC ₅₀ (μM)
		(μM)	
[2802]	实施例 8 的化合物	0.40	0.93
	实施例 10 的化合物	0.58	3.6
	实施例 14 的化合物	0.58	0.72
	实施例 19 的化合物	0.54	1.4
	实施例 23 的化合物	0.18	0.25
	实施例 31 的化合物	1.30	2.90
	实施例 45 的化合物	0.69	2.15
	实施例 50 的化合物	0.25	0.46
	实施例 51 的化合物	0.21	1.5
	实施例 54 的化合物	0.28	0.97
	实施例 63 的化合物	0.24	0.92
	实施例 68 的化合物	0.38	5.1
	实施例 85 的化合物	0.15	0.15
	实施例 125 的化合物	0.19	0.091
	实施例 132 的化合物	0.27	0.27
	实施例 200 的化合物	0.29	0.59
	实施例 229 的化合物	0.16	0.69
	实施例 242 的化合物	0.18	0.22
	实施例 380 的化合物	0.16	0.49
	实施例 395 的化合物	0.19	0.33
	实施例 398 的化合物	0.22	0.49
	实施例 417 的化合物	0.18	0.98
	实施例 464 的化合物	0.44	3.20
	实施例 551 的化合物	0.39	5.20
	实施例 568 的化合物	0.42	0.05
	实施例 573 的化合物	0.33	1.50
[2803]	实施例 575 的化合物	0.44	0.50
	实施例 590 的化合物	0.46	2.40
	实施例 595 的化合物	0.50	0.79
	实施例 611 的化合物	0.31	0.37
	实施例 628 的化合物	0.98	2.50
	实施例 629 的化合物	0.76	0.17
	实施例 633 的化合物	1.10	8.40
	实施例 634 的化合物	0.36	0.49

[0001]

序列表

<110> 大塚制药株式会社

<120> 苯并二氮杂卓化合物及药物组合物

<130> P09-01

<150> JP 2008-041296

<151> 2008-2-22

<150> JP 2008-227368

<151> 2008-9-4

<160> 9

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1

<211> 25

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 1

atgtctgcac tccgaaggaa atttg

25

<210> 2

<211> 22

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 引物

<400> 2

ttatgtgaag cgatcagagt tc

22

<210> 3

<211> 33

[0002]

<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	3	
gcagggtacc ccitcgtatt atgtctgeac tcc		33
<210>	4	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	4	
ggtgtctgcc gagatttga		19
<210>	5	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	5	
ccgagtgtag gcgateaccc		20
<210>	6	
<211>	24	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	6	
atggetggcg attctaggaa tgcc		24

[0003]

<210>	7	
<211>	23	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	7	
tctcaccgag cccctggcct ccc		23
<210>	8	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	8	
aaccaggaca tggagattgg		20
<210>	9	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	引物	
<400>	9	
gagaacagga aagcggacac		20