[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int.Cl⁷
C07D401/04
C07D401/14 C07D409/14
C07D413/14 C07D417/14
A61K 31/505 A61K 31/55

[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 98803899.4

[43]公开日 2000年5月3日

[11]公开号 CN 1252068A

[22]申请日 1998.12.11 [21]申请号 98803899.4

[30]优先权

[32]1997.12.12 [33]JP [31]362819/1997

[32]1998.10.12 [33]JP [31]288979/1998

[86]国际申请 PCT/JP98/05628 1998.12.11

[87]国际公布 WO99/31085 日 1999.6.24

[85]进入国家阶段日期 1999.9.30

[71]申请人 日本烟草产业株式会社

地址 日本东京都

[72]发明人 佐藤元秀 胜岛健夫 木下肇

[74]专利代理机构 柳沈知识产权律师事务所

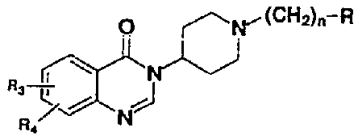
代理人 黄益芬

权利要求书6页 说明书99页 附图页数0页

[54]发明名称 3－哌啶基－4－氧基喹唑啉衍生物和含有该化合物的药物组合物

[57]摘要

式(Ⅰ)代表的3－哌啶基－4－氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中R代表可被取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基取代的氨基，或环状氨基如二苯并氮杂䓬；n是一个1至4的整数；R_3和R_4独立代表氢原子、低级烷基等等。因为本发明化合物(Ⅰ)具有优异的MTP抑制活性因此可用于抑制引起动脉硬化疾病的LDL的形成，而且能调节血液中的TG、胆固醇和脂蛋白如LDL，并且通过调节MTP活性来调节细胞脂质。由于这些作用，这些化合物可望用作新型的高脂血症或动脉硬化疾病的预防剂或治疗剂。另外，它们能用作胰腺炎、肥胖、血胆固醇过多和血甘油三酯过多的治疗剂或预防剂。



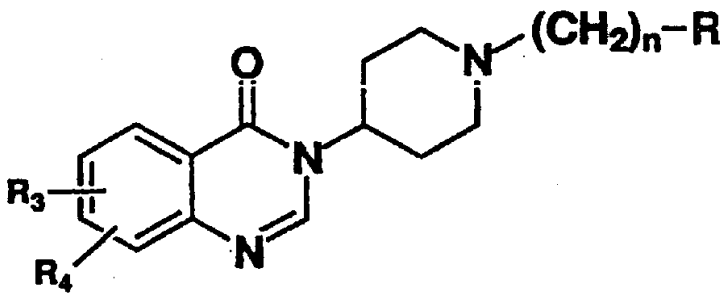
(Ⅰ)

ISSN 1008-4274

专利文献出版社出版

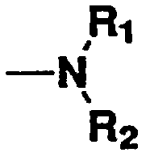
权 利 要 求 书

1. 由式(I)代表的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐:



(I)

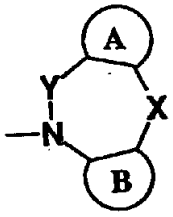
其中 R 代表式(i):



(i)

其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同，代表一个氢原子；具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基；芳烷基；苯甲酰基；具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧原子的杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以被 1 至 3 个取代基取代，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、羟基、苯氧基、和磺基)，其条件是 R_1 和 R_2 之一不是氢原子，

或者代表式(ii):



(ii)

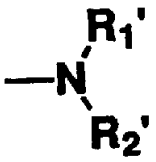
其中 A 和 B 可以相同或不同，代表一个芳族烃环；含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环；具有 3 至 7 个碳原子的环烷环；或具有 5 至 7 个碳原子的环烯环(其中的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原

子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、和磺基)，X 代表一条单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、和磺基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z-、-Z-O-、-S-Z-、-Z-S-、-NH-Z-、-NR_5-Z-、-Z-NH-、或-Z-NR_5-(其中的 Z 代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5 代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)，Y 代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、或羰基；

n 代表一个 1 至 4 的整数；

R_3 和 R_4 可以相同或不同，代表一个氢原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、羟基、氨基、或硝基。

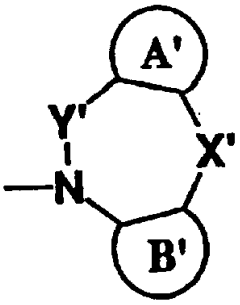
2. 权利要求 1 的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(i')：



(i')

其中 R_1'和 R_2'可以相同或不同，代表一个具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧原子的杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、羟基、和磺基)，

或者代表式(ii')：

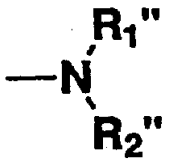


(ii')

其中 A'和 B'可以相同或不同，代表一个芳族烃环；含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧原子的杂芳族杂环；具有 3 至 7 个碳原子的环烷环；具有 5 至 7 个碳原子的环烯环(其中的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、和磺基)，X'代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、和磺基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z'-、-Z'-O-、-S-Z'-、-Z'-S-、-NH-Z'-、-NR_5'-Z'-、-Z'-NH-、或-Z-NR_5'-(其中的 Z'代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5'代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)，Y'代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、或羰基；

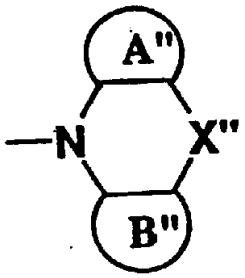
R_3 和 R_4 可以相同或不同，代表一个氢原子或具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基。

3. 权利要求 2 的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(i'')：



(i'')

其中 R_1''和 R_2''可以相同或不同，代表一个具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)，或者代表式(ii'')：

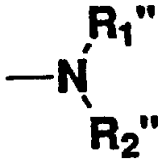


(ii'')

其中 A''和 B''可以相同或不同，代表一个芳族烃环或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环(其中的芳族烃或芳族杂环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)，X''代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、和具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z''-、-S-Z''-、-NH-Z''-、或-NR_5''-Z''-(其中的 Z''代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5''代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)，和

R_3 和 R_4 都是氢原子，

4. 权利要求 3 的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(i''):



(i'')

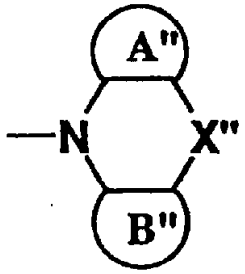
其中 R_1''和 R_2''可以相同或不同，代表一个具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

5. 权利要求 4 的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R_1''和 R_2''可以相同或不同，代表环己基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基(其中每一个上述基团可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

6. 权利要求 5 的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表二苯氨基、N-苯基-N-噻吩基氨基、N-苯基-N-吡啶

基氨基、二吡啶基氨基、N-苯基-N-嘧啶基氨基(其中每一个上述基团可以具有1至3个取代基，取代基选自卤原子、具有1至4个碳原子的低级烷基、具有1至4个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有1至4个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

7. 权利要求3的3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中R代表式(ii'')：



(ii'')

其中A''和B''可以相同或不同，代表一个芳族烃环或含有1至3个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环(其中的芳族烃或芳族杂环可以具有1至3个取代基，取代基选自卤原子、具有1至4个碳原子的低级烷基、具有1至4个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有1至4个碳原子的低级烷氧基、和羟基)，X''代表一个单键、具有1至4个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有2至4个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、和具有1至4个碳原子的低级烷氧基)、氧原子、硫原子、可以被具有1至4个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z''-、-S-Z''-、-NH-Z''-、或-NR_5''-Z''-(其中的Z''代表具有1至4个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5''代表具有1至4个碳原子的低级烷基)。

8. 权利要求7的3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中A''和B''可以相同或不同，代表苯环、吡啶环、吡嗪环、嘧啶环、或哒嗪环(其中每一个上述的环可以具有1至3个取代基，取代基选自卤原子、具有1至4个碳原子的低级烷基、具有1至4个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有1至4个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

9. 权利要求8的3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中R代表咔唑-9-基、吩噁嗪-10-基、吩噻嗪-10-基、吖啶酮-10-基、9,9-二甲基二氢吖啶-10-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、10,11-二氢-10-羟

基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基、10,11-二氢-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-5-基、11-氢-10-甲基-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-5-基。

10. 权利要求 3 的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，选自由下列化合物组成的组：3-[1-[2-[N-(2-甲基苯基)-N-苯基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、3-[1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、3-[1-[2-(10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、3-[1-[2-(10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、3-[1-[2-(5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮。

11. 药物组合物，含有权利要求 1 至 10 的任意一项 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

12. 微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂，含有权利要求 1 至 10 的任意一项 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

13. 高脂血症或动脉硬化治疗剂或预防剂，含有权利要求 1 至 10 的任意一项 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

说　明　书

3-哌啶基-4-氧基喹唑啉衍生物和含有该化合物的药物组合物

技术领域

本发明涉及新颖的3-哌啶基-4-氧基喹唑啉衍生物。更具体地说，本发明涉及含有3-哌啶基-4-氧基喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐的药物组合物，该化合物具有微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制活性。

背景技术

高脂血症、糖尿病和高血压已被称为动脉硬化疾病中的危险因素，例如缺血性心脏病。高脂血症是指血液中胆固醇等脂质成分异常升高的病症。根据诱因的不同，高脂血症分为三种类型。最主要的一种高脂血症是由涉及低密度脂蛋白(LDL)与脂蛋白受体代谢的酶和蛋白质的遗传性异常所引起的。第二种次要的高脂血症是由各种疾病引起的，或者是由服用某些药物引起的。第三种是由营养过剩引起的非遗传性高脂血症。

来自膳食的脂质在小肠中通过胆汁酸的作用被吸收，并作为乳糜微粒经由淋巴管分泌进入血液。被分泌的乳糜微粒的甘油三酯(TG)部分在毛细管壁上被脂蛋白脂酶(LPL)分解代谢为游离脂肪酸，并转化为富含胆固醇酯(CE)的乳糜微粒残余物，经由乳糜微粒残余物受体吸收进入肝脏。在肝脏中，被吸收的乳糜微粒和/或游离脂肪酸通过酶的作用进一步转化为TG，酶例如酰基辅酶A合成酶(ACS)。然后，所得产物以及在粗内质网上合成的载脂蛋白B生成极低密度脂蛋白(VLDL)。VLDL转移至高尔基体上进行改性。通过LDL的作用，改性了的VLDL以细胞外方式分泌成为中密度脂蛋白(IDL)。所得IDL被HTGL(肝脏脂酶)转化为LDL。于是脂质分布于外周组织。

已经表明，由于乳糜微粒在小肠中和VLDL在肝脏中的形成，具有TG与CE转移活性的蛋白质存在于小肠和肝脏的微粒体部分中。Wetterau等人于1985年从牛肝脏的微粒体部分中分离和纯化了该蛋白质，即微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)(Wetterau, J. R.等:《Chem. Phys.

Lipids》38, 205-222 (1985))。不过，MTP 在临床医学领域中没有引起注意，直到 1993 年，有人报道了 MTP 的缺陷在于它是无β脂蛋白血症的病因。该疾病的特征在于血清中几乎不含载脂蛋白 B，但是与载脂蛋白 B 有关的基因却没有异常。血清胆固醇低于 50mg/dl，血清甘油三酯水平是极低的。该疾病的另一个特征是血液中完全不存在含有脂蛋白的载脂蛋白 B，例如乳糜微粒、VLDL 和 LDL。这些发现说明，MTP 是载脂蛋白 B 与 TG 及 CE 共轭，即形成 VLDL 及乳糜微粒所必需的蛋白质，在这些脂蛋白的分泌中扮演重要角色。

由于脂质本来是不溶于水的，它们与血液中叫作载脂蛋白的亲水性蛋白质发生关系，以脂蛋白的形式存在。涉及高脂血症的 VLDL、IDL、LDL 和乳糜微粒都是脂蛋白。

MTP 存在于肝细胞和小肠上皮细胞的微粒体部分中，负责 TG 和 CE 的细胞内转移。伴随载脂蛋白 B(肝脏中的载脂蛋白 B100 和小肠中的载脂蛋白 B48)的合成，TG 和 CE 通过 MTP 的转移作用变得与它们所对应的载脂蛋白有关联，在肝脏和小肠中形成 VLDL 或乳糜微粒。其结果是，这些脂蛋白以 VLDL 的形式从肝脏、以乳糜微粒的形式从小肠中以细胞外方式分泌出来。MTP 对集合这些脂蛋白来说是必需的。因此，通过抑制 MTP 的活性，能够抑制脂蛋白的形成，从而防止 TG 等脂质转移至载脂蛋白。

已很明显，LDL 与大多数动脉硬化疾病的发展密切相关。LDL 穿透血管内皮，沉积在管壁的细胞间质中。在那里发生的氧化降解引发一系列由脂质过氧化物和降解了的蛋白质诱发的炎性反应，从而导致被巨噬细胞和血管平滑肌侵袭、脂质的沉积、细胞的增生和血管壁的细胞间质增加。然后形成动脉硬化侵蚀斑。因此，通过减少 LDL，能够预防或治疗动脉硬化疾病。

如上所述，通过抑制 MTP 活性来防止 VLDL 和 LDL 等脂蛋白的生成是可能的。因此，通过调节 MTP 活性能够控制血液中的 TG、胆固醇和 LDL 等脂蛋白和细胞中的脂质。具有此活性的化合物预期会成为新的药物，不仅可用于预防和治疗高脂血症或动脉硬化疾病，而且可用于预防和治疗胰腺炎、肥胖、高胆固醇症、高甘油三酯症等等。

最近，具有 MTP 抑制活性的化合物已见诸报道。

例如,《欧洲生物化学杂志》 240, 713 至 720 (1996)公开了具有抑制MTP 活性的化合物 4'-溴-3'-甲基甲喹酮。不过，该文献既没有公开也没有暗示具有本发明化合物结构的化合物。

未审公开的日本专利申请(JP-A)平 6-38761 (EP 584446)公开了具有MTP 抑制活性的化合物盐酸 2-[1-(3,3-二苯基丙基)-4-哌啶基]-2,3-二氢-3-氧-1H-异吲哚。不过，该文献既没有公开也没有暗示具有本发明化合物结构的化合物。

另外， JP-A-平 7-165712 (US 5595872)公开了具有 MTP 抑制活性的化合物 2-(4-哌啶基)-2,3-二氢-3-氧-1H-异吲哚，例如 2-[1-[2-(5H-二苯并[a,d]环庚烯-5-基)乙基]-4-哌啶基]-2,3-二氢-3-氧-1H-异吲哚， WO 96/26205 公开了异吲哚化合物，例如 9-[3-[4-(2,3-二氢-1-氧-1H-异吲哚-2-基)-1-哌啶基]-丙基]-N-丙基-9H-芴-9-甲酰胺。不过，这些文献都没有公开或暗示具有本发明化合物结构的化合物。

WO 96/40640 公开了联苯-2-羧酸四氢异喹啉-6-基酰胺衍生物，例如 4'-三氟甲基-联苯-2-羧酸[2-(1,5a,6,9,9a,9b-六氢-4H-二苯并呋喃-4a-基甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]酰胺，是一种 MTP 抑制剂。不过，该文献既没有公开也没有暗示具有本发明化合物结构的化合物。

有很多报告都是关于具有类似于本发明化合物的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉结构的化合物。

例如， JP-A-昭 53-34784 (US 4166117)公开了 N-取代的喹唑啉酮化合物，例如 1-[(2,6-二甲基苯氧基)-2-乙基]-4-[4-氧[3H]喹唑啉-3-基]哌啶，是具有抗高血压活性的化合物。不过，该文献没有公开具有本发明化合物结构的化合物。而且，该文献既没有公开也没有暗示那些化合物具有 MTP 抑制活性。

JP-A-平 8-151377 公开了喹唑啉衍生物，例如 N-(2,6-二氯-4-硝基苯基)-4-(1,2,3,4-四氢-1,6-二甲基-2,4-二氧喹唑啉-3-基)-1-哌啶乙酰胺。不过，该文献中公开的化合物显示出腺苷摄取抑制活性，既没有描述也没有暗示这些化合物具有 MTP 抑制活性。

US 4364954 公开了二苯基丙胺化合物，例如 1-[1-[3-[双(4-氟苯基)氨基]丙基]-4-哌啶基]-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮。所公开的化合物用作精神分裂症治疗剂，而不是象在本发明中用作 MTP 抑制剂。而且，该

文献既没有公开也没有暗示具有本发明化合物结构的化合物。

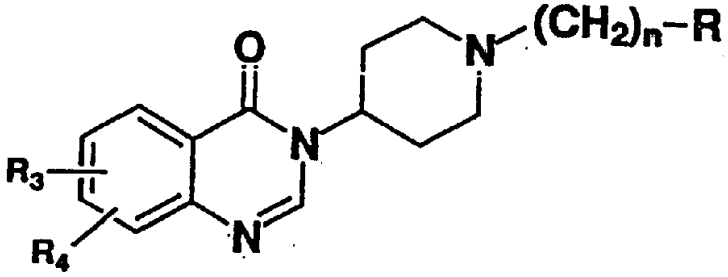
EP 802188 公开了具有一个 4-氧喹嗪酰基的杂键苯基甘氨酰胺(glycinol amide)有效抗动脉硬化疾病。不过，该文献既没有公开也没有暗示具有本发明化合物结构的化合物。

发明的公开

本发明人热心地寻找具有上述 MTP 抑制活性的化合物。结果他们相当惊奇地发现，具有 3-哌啶基-4-氧喹唑啉结构、并在哌啶基的 1 位具有一个氨基烷基的化合物表现出极好的 MTP 抑制活性。从而，完成了本发明。

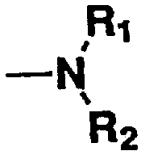
本发明涉及如下(1)至(13)所示的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，和含有它们的药物组合物。

(1)由式(I)代表的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐:



(I)

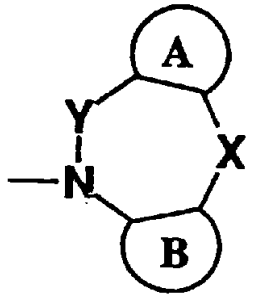
其中 R 代表式(i):



(i)

其中 R_1 和 R_2 可以相同或不同，代表一个氢原子；具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基；芳烷基；苯甲酰基；具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧原子的杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以被 1 至 3 个取代基取代，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、羟基、苯氧基、和磺基)，其条件是 R_1 和 R_2 之一不是氢原子，

或者代表式(ii):



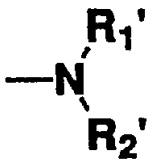
(ii)

其中 A 和 B 可以相同或不同，代表一个芳族烃环；含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环；具有 3 至 7 个碳原子的环烷环；或具有 5 至 7 个碳原子的环烯环(其中的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、和磺基)，X 代表一条单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、和磺基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z-、-Z-O-、-S-Z-、-Z-S-、-NH-Z-、-NR_5-Z-、-Z-NH-、或-Z-NR_5-(其中的 Z 代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)，Y 代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、或羰基；

n 代表一个 1 至 4 的整数；

R_3 和 R_4 可以相同或不同，代表一个氢原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、羟基、氨基、或硝基。

(2)如(1)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(i')：

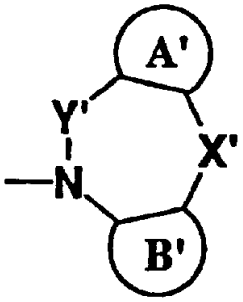


(i')

其中 R_1'和 R_2'可以相同或不同，代表一个具有 3 至 7 个碳原子的环

烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧原子的杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、羟基、和磺基)，

或者代表式(ii')：

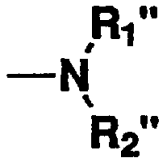


(ii')

其中 A'和 B'可以相同或不同，代表一个芳族烃环；含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环；具有 3 至 7 个碳原子的环烷环；具有 5 至 7 个碳原子的环烯环(其中的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基、和磺基)，X'代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、氨基、和磺基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z'-、-Z'-O-、-S-Z'-、-Z'-S-、-NH-Z'-、-NR_5'-Z'-、-Z'-NH-、或-Z-NR_5'-(其中的 Z'代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5'代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)，Y'代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、或羰基；

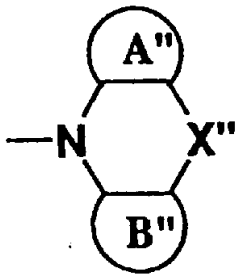
R_3 和 R_4 可以相同或不同，代表一个氢原子或具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基。

(3)如(2)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(i'')：



(i'')

其中 R_1''和 R_2''可以相同或不同，代表一个具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧原子的杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)，或者代表式(ii'')：

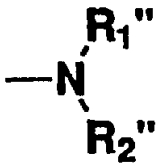


(i i'')

其中 A''和 B''可以相同或不同，代表一个芳族烃环或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环(其中的芳族烃或芳族杂环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)，X''代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、和具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z''-、-S-Z''-、-NH-Z''-、或-NR_5''-Z''-(其中的 Z''代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5''代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)，

R_3 和 R_4 都是氢原子，

(4)如(3)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(i'')：



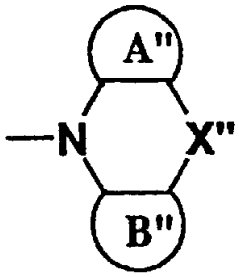
(i'')

其中 R_1''和 R_2''可以相同或不同，代表一个具有 3 至 7 个碳原子的环烷基；芳基；或具有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的杂芳基(其中的环烷基、芳基或杂芳基可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

(5)如(4)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R_1''和 R_2''可以相同或不同，代表环己基、苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、或吡咯基(其中每一个上述基团可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

(6)如(5)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表二苯氨基、 N-苯基-N-噻吩基氨基、 N-苯基-N-吡啶基氨基、二吡啶基氨基、 N-苯基-N-嘧啶基氨基(其中每一个上述基团可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

(7)如(3)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表式(ii''):



(ii'')

其中 A''和 B''可以相同或不同，代表一个芳族烃环或含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环(其中的芳族烃或芳族杂环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)， X''代表一个单键、具有 1 至 4 个碳原子的直链或

支链低级亚烷基、具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基(其中的低级亚烷基或低级亚烯基可以具有取代基，取代基选自卤原子、羟基、和具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基)、氧原子、硫原子、可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基、羰基、-O-Z''-、-S-Z''-、-NH-Z''-、或-NR_5''-Z''-(其中的 Z''代表具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基、或羰基，R_5''代表具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基)。

(8)如(7)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 A''和 B''可以相同或不同，代表苯环、吡啶环、吡嗪环、嘧啶环、或哒嗪环(其中每一个上述的环可以具有 1 至 3 个取代基，取代基选自卤原子、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基、具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基、硝基、具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基、和羟基)。

(9)如(8)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，其中 R 代表咔唑-9-基、吩噁嗪-10-基、吩噻嗪-10-基、吖啶酮-10-基、 9,9-二甲基二氢吖啶-10-基、 10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、 10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、 10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、 5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、 5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂 革-5-基、 10,11-二氢-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-5-基、 11-氢-10-甲基-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-5-基，

(10)如(3)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐，选自由下列化合物组成的组: 3-[1-[2-[N-(2-甲基苯基)-N-苯基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、 3-[1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、 3-[1-[2-(10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、 3-[1-[2-(10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮、 3-[1-[2-(5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮。

(11) 药物组合物，含有如(1)至(10)所述的 3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生

物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

(12) 微粒体甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂，含有如(1)至(10)所述的3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

(13) 高脂血症或动脉硬化治疗剂或预防剂，含有如(1)至(10)所述的3-哌啶基-4-氧喹唑啉衍生物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

这里所用的“具有1至4个碳原子的低级烷基”具体指的是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等等。

“芳烷基”指的是被下述芳基取代的具有1至4个碳原子的烷基。芳基的具体例子包括苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、乙氧苯基、3-苯基丙基、2-苯基丙基、4-苯基丁基、萘甲基、2-萘基乙基、4-联苯甲基、3-(4-联苯)丙基等等。

“具有3至7个碳原子的环烷基”具体包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

“芳基”指的是苯基、萘基、联苯基等等。

“含有1至3个选自氮、硫和氧杂原子的杂芳基”指的是含有1至3个选自氮、硫和氧的杂原子的5元或6元杂芳基。具体来说，包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基等等。

“卤原子”指的是氟、氯、溴、等等。

“具有1至4个碳原子的低级卤代烷基”指的是被卤原子取代的低级烷基。具体例子包括氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、三氟甲基、三氯甲基、氯乙基、二氟乙基、三氟乙基、五氟乙基、溴丙基、二氯丙基、三氟丁基等等。

“具有1至4个碳原子的低级烷氧基”具体包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等等。

“被具有1至4个碳原子的低级烷基取代的氨基”指的是被具有1至4个碳原子的低级烷基单取代或二取代的氨基。具体例子包括甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、仲丁氨基、叔丁氨基、二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、甲乙氨基、甲丁氨基等等。

“芳族烃环”指的是苯、萘等等。

“含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环”指的是含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的 5 元或 6 元芳族杂环。具体包括噻吩、呋喃、吡咯、咪唑、吡唑、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、三唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪等等。

“具有 3 至 7 个碳原子的环烷环”具体包括环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷等等。

“具有 5 至 7 个碳原子的环烯环”具体包括环戊烯、环己烯、环庚烯、环己二烯、环庚二烯等等。

“具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基”具体包括亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、亚丙基、乙基亚乙基、二甲基亚甲基等等。

“具有 2 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烯基”具体包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚丁二烯基、甲基亚乙烯基、乙基亚乙烯基、3-甲基亚丙烯基等等。

“可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基”指的是可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的仲氨基。具体包括亚氨基、甲亚氨基、乙亚氨基、丙亚氨基、异丙亚氨基、丁亚氨基、异丁亚氨基等等。

下面，对上述实施方式进行更为详细地描述，不过不必限制于所说明的内容。

由 R_1 或 R_2 所代表的“具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基”优选为甲基或乙基。

由 R_1 或 R_2 所代表的“芳烷基”优选为苯甲基或二苯甲基。

由 R_1 或 R_2 所代表的“具有 3 至 7 个碳原子的环烷基”优选为具有 5 至 7 个碳原子的环烷基。环己基是特别优选的。

由 R_1 或 R_2 所代表的“芳基”优选为苯基。

由 R_1 或 R_2 所代表的“含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的杂芳基”优选为噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基或哒嗪基。噻吩基、吡啶基和嘧啶基是特别优选的。

作为由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基、芳基或杂芳基的取代基的“卤原子”优选为氟或氯。

作为由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基、芳基或杂芳基的取代基的“具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基”优选为甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基。甲基是特别优选的。

作为由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基、芳基或杂芳基的取代基的“具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基”优选为三氟甲基。

作为由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基、芳基或杂芳基的取代基的“具有 1 至 4 个碳原子的低级烷氧基”优选为甲氧基。

作为由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基、芳基或杂芳基的取代基的“被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的氨基”优选为甲氨基、乙氨基、二甲氨基或二乙氨基。

有关由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基、芳基或杂芳基的表述“可以被 1 至 3 个取代基取代”优选指的是这些基团可以被 1 至 2 个取代基取代，更优选被一个取代基取代。

优选的由 R_1 或 R_2 所代表的环烷基的取代基是甲基、氟、氯或氨基。

优选的由 R_1 或 R_2 所代表的芳基的取代基是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、氟、氯、三氟甲基、硝基、甲氧基或苯氧基。甲基是特别优选的。

优选的由 R_1 或 R_2 所代表的杂芳基的取代基是甲基。

对式(i)中取代基的组合没有特别限制，只要它落在上述定义范围内。式(i)优选为二环己氨基、二苯氨基、N-苯基-N-噻吩氨基、N-苯基-N-吡啶氨基、或二吡啶氨基。二苯氨基和二吡啶氨基是特别优选的。R_1 和 R_2 的取代基是如上定义的。

由 A 或 B 代表的“芳族烃环”优选为苯环。

由 A 或 B 代表的“含有 1 至 3 个选自氮、硫和氧杂原子的芳族杂环”优选为吡啶或嘧啶，吡啶是特别优选的。

由 A 或 B 代表的“具有 3 至 7 个碳原子的环烷环”优选为环戊烷、环己烷或环庚烷。

由 A 或 B 代表的“具有 5 至 7 个碳原子的环烯环”优选为环戊烯、环己烯或环庚烯。

作为由 A 或 B 代表的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环的取代基的“卤原子”优选为氟或氯。

作为由A或B代表的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环的取代基的“具有1至4个碳原子的低级烷基”优选为甲基或乙基。

作为由A或B代表的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环的取代基的“具有1至4个碳原子的低级卤代烷基”优选为三氟甲基。

作为由A或B代表的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环的取代基的“具有1至4个碳原子的低级烷氧基”优选为甲氧基。

作为由A或B代表的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环的取代基的“被具有1至4个碳原子的低级烷基取代的氨基”优选为甲氨基、乙氨基、二甲氨基或二乙氨基。

有关由A或B代表的芳族烃、芳族杂环、环烷或环烯环的表达方式“可以被1至3个取代基取代”优选指的是这些基团可以被1至2个取代基取代，更优选是被一个取代基取代。

由A或B代表的环烷环的取代基优选为甲基、氟、氯或氨基。

由A或B代表的环烯环的取代基优选为甲基、氟、氯或氨基。

由A或B代表的芳族烃环的取代基优选为甲基、乙基、氟、氯、三氟甲基、硝基、羟基、磺基、或甲氧基。羟基是特别优选的。

由A或B代表的芳族杂环的取代基优选为甲基或羟基。

由X代表的“具有1至4个碳原子的直链或支链低级亚烷基”优选为亚甲基、亚乙基或二甲基亚甲基。

由X代表的“具有2至4个碳原子的直链或支链低级亚烯基”优选为亚乙烯基。

作为由X代表的低级亚烷基或低级亚烯基的取代基的“卤原子”优选为氟或氯。

作为由X代表的低级亚烷基或低级亚烯基的取代基的“具有1至4个碳原子的低级烷氧基”优选为甲氧基。

有关由X代表的低级亚烷基或低级亚烯基的术语“可以被取代”优选指的是这些基团可以被一个取代基取代。

由X代表的低级亚烷基的取代基是氟、羟基、甲氧基或磺基。羟基是特别优选的。

优选的由X代表的低级亚烯基的取代基是氟、羟基、甲氧基或磺基。

优选的由 X 代表的“可以被具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基取代的亚氨基”是亚氨基或甲亚氨基。

优选的由 Z 代表的“具有 1 至 4 个碳原子的低级亚烷基”是亚甲基。

优选的由 R_5 代表的“具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基”是甲基或乙基。甲基是特别优选的。

优选的由 Y 代表的“具有 1 至 4 个碳原子的直链或支链低级亚烷基”是亚甲基。

对式(ii)中取代基的组合没有特别限制，只要它落在上述定义范围内。式(ii)优选为咔唑-9-基、吩噁嗪-10-基、吩噻嗪-10-基、吖啶酮-10-基、9,9-二甲基二氢吖啶-10-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-革 5-基、5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基、10,11-二氢-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-5-基、或 11-氢-10-甲基-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-5-基。10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂-5-基或 5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基是特别优选的。A 和 B 的取代基是如上定义的。

n 优选为一个 2 至 4 的整数，2 是特别优选的。

优选的由 R_3 或 R_4 代表的“具有 1 至 4 个碳原子的低级烷基”是甲基。

优选的由 R_3 或 R_4 代表的“卤原子”是氟或氯。

优选的由 R_3 或 R_4 代表的“具有 1 至 4 个碳原子的低级卤代烷基”是三氟甲基。

R_3 和 R_4 都最优选为氢原子。

任意的盐可以用作“药学上可接受的盐”，只要它与式(I)化合物生成无毒的盐。盐的例子包括无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、和高氯酸盐；有机酸盐，如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、羟乙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、甲基马来酸盐、富马酸盐、己二酸盐、酒石酸盐、苹果酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、桂皮酸盐、抗坏血酸盐、水杨酸盐、2-乙酰氧基苯甲酸盐、烟酸盐、和异烟酸盐；磺酸盐，如甲磺酸盐、乙磺酸盐、羟乙基磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、和萘磺酸盐；与酸性氨基酸生成的盐，如天门冬氨酸和谷氨酸；与碱金

属生成的盐，如钠和钾；与有机碱生成的盐，如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、二环己胺、和 N,N'-二苄基乙二胺；与氨基酸生成的盐，如赖氨酸和精氨酸。

更具体地说，优选的是式(I)中 R 代表 N-苯基-N-(2-甲基苯基)氨基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基、或 5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基；n 是 2；R_3 和 R_4 代表氢原子。

本发明的化合物可以是水合物或溶剂化物。本发明的化合物包括它们的前体药物化合物和代谢物。

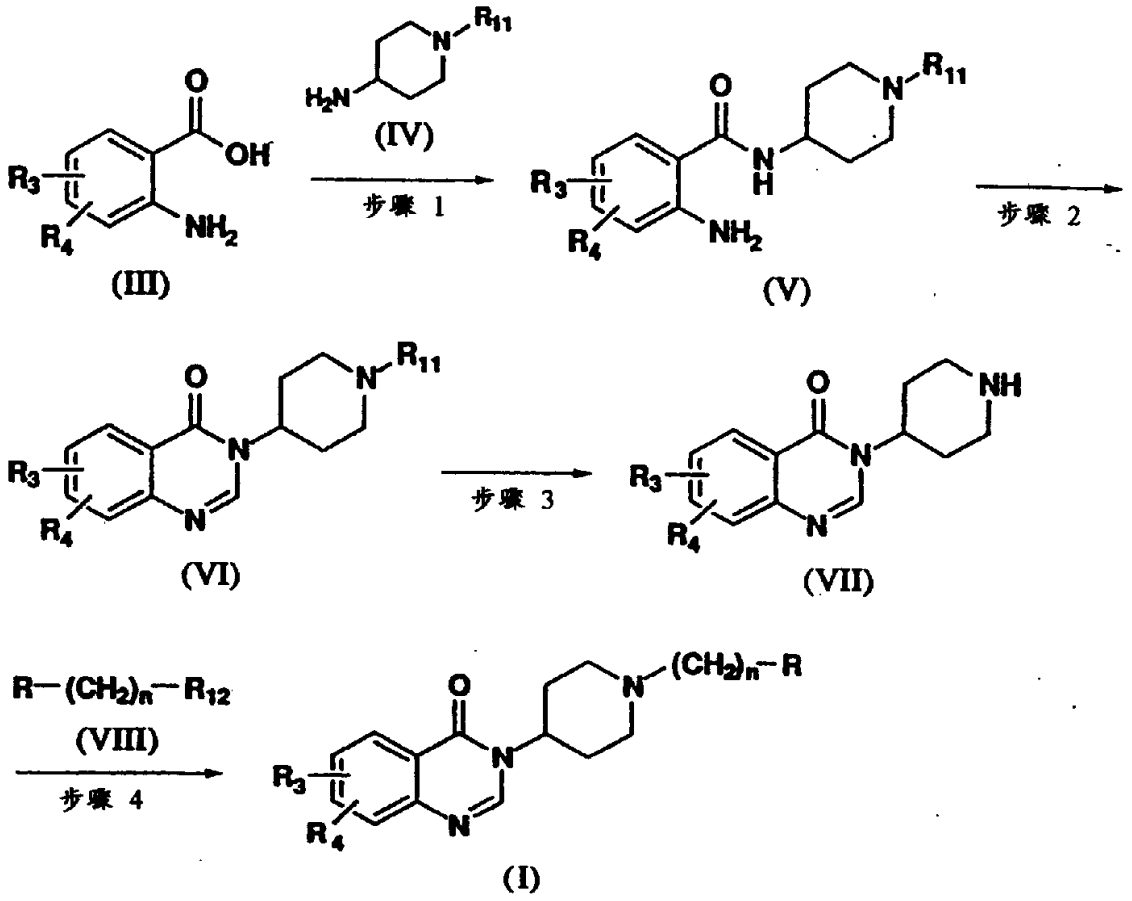
本发明的化合物具有较低毒性和极好的 MTP 抑制活性，能够增加高密度脂蛋白(HDL)。因此该化合物预期是用于治疗或预防高脂血症或动脉硬化疾病的新型药物。

当由式(I)代表的本发明化合物或其药学上可接受的盐用作药物组合物时，可以将其与已知的药学上可接受的载体、赋形剂、稀释剂、增量剂、崩解剂、稳定剂、防腐剂、缓冲剂、乳化剂、芳香剂、着色剂、甜味剂、增粘剂、矫味剂、加溶剂、或其他添加剂，如水；植物油；醇，如乙醇或苯甲醇、聚乙二醇、甘油三乙酸酯明胶、乳糖；或诸如淀粉等碳水化合物、硬脂酸镁、滑石、羊毛脂、和凡士林，一起加工制成片剂、丸剂、药粉、颗粒剂、栓剂、注射剂、液体、胶囊剂、锭剂、气雾剂、酏剂、混悬液、乳剂、和糖浆剂。组合物可以经口服、直肠或胃肠外给药。

本发明的化合物可被用作动物以及人用药物。

剂量因下列因素而异：疾病的种类和程度；所给药的化合物；给药途径；患者的年龄、性别和体重。对口服给药来说，式(I)化合物优选对成年人的每日给药剂量为 1mg 至 1000mg，更优选为 50mg 至 800mg。

本发明的化合物可以按照下列方法制备。当然在事实上，制备方法并不限于此。



步骤 1

使用一种缩合剂，如盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(WSC · HCl)、二环己基碳二亚胺(DCC)、二苯基磷酰基叠氮化物(DPPA)、或碳酰二咪唑(CDI)，使化合物(III)(式中的 R_3 和 R_4 是如上定义的)与化合物(IV)(式中的 R_{11} 代表氨基保护基团，如苄基、苄氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、或叔丁氧基羰基)反应，藉此可以合成化合物(V)(式中的 R_{11} 是如上定义的，R_3 和 R_4 是如上定义的)，如果必要的话，反应在一种活化剂的存在下进行，如 1-羟基苯并三唑(HOBT)、羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、或 N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二羧酸亚胺(HONB)，反应在一种有机溶剂中进行，如二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砜、四氯化碳、甲苯、或这些溶剂的混合物，并且反

应是在冰冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下进行。

步骤 2

在甲酸、原甲酸三乙酯等的存在下，将化合物(V)(式中的 R_3、 R_4 和 R_{11} 是如上定义的)加热反应，藉此可以合成化合物(VI)(式中的 R_3、R_4 和 R_{11} 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、乙酸、二甲基甲酰胺、或这些溶剂的混合物，或者在没有溶剂存在的条件下进行。

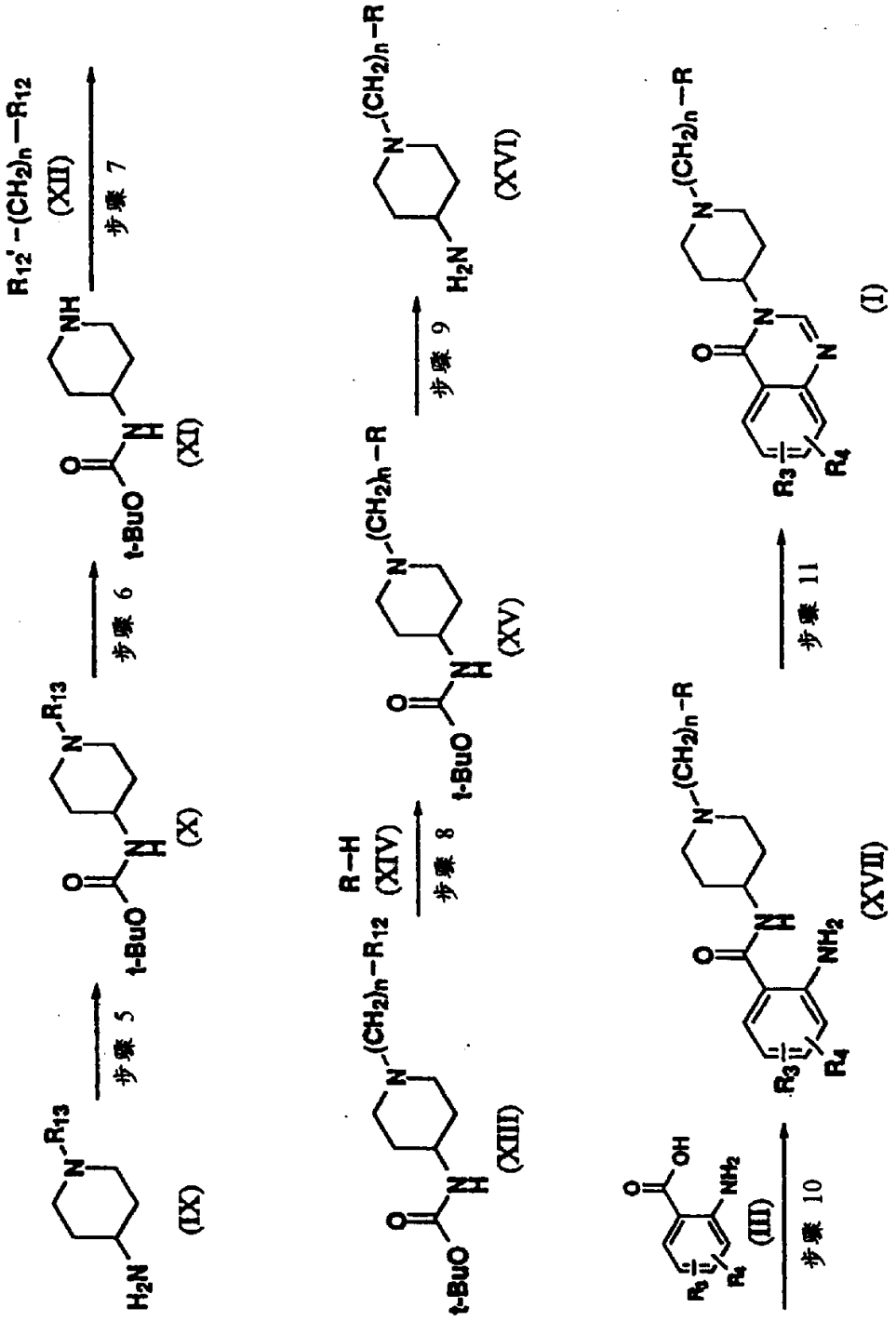
步骤 3

在酸的存在下，如盐酸、氢溴酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、甲磺酸、氯化氢－二噁烷、氯化氢－乙醚、氯化氢－乙酸、或溴化氢－乙酸，处理化合物(VI)(式中的 R_3、 R_4 和 R_{11} 是如上定义的)，藉此可以合成化合物(VII)(式中的 R_3 和 R_4 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二噁烷、乙醚、二氯甲烷、四氢呋喃、甲醇、乙醇、氯仿、苯、甲苯、乙酸乙酯、乙酸、水、或这些溶剂的混合物，或者在没有溶剂存在的条件下进行。另一种选择是，在一种金属催化剂的存在下，如钯－炭、氧化铂、阮内镍、钯黑、或氢氧化钯，用氢气催化还原化合物(VI)，可以得到化合物(VII)，反应在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙酸、乙酸乙酯、水、或这些溶剂的混合物。

步骤 4

使用一种碱，如碳酸钾、乙酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、或吡啶，使化合物(VII)(式中的 R_3 和 R_4 是如上定义的)与化合物(VIII)(式中的 R_{12} 代表离去基团，如卤原子、甲磺酰氧基、或对甲苯磺酰氧基， R 和 n 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(I)(式中的 R 、 R_3、 R_4 和 n 是如上定义的)，如果必要的话，反应在碘化钠等的存在下，在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醚、二异丙基醚、乙腈、二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、水、或这些溶剂的混合物，反应在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下进行。

化合物(I)也可以按照下列步骤合成。



步骤 5

在新戊酸酐等的存在下，使化合物(IX)(式中的 R_{13} 代表氨基保护基团，如苄基或苄氧基羰基)反应，藉此可以合成化合物(X)(式中的 R_{13} 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二氯甲烷、氯仿、二噁烷、四氢呋喃、甲苯、二甲基甲酰胺、乙醚、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 6

在一种金属催化剂的存在下，如钯－炭、氧化铂、阮内镍、钯黑、或氢氧化钯，用氢气催化还原化合物(X)(式中的 R_{13} 是如上定义的)，可以合成化合物(XI)，反应在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺、乙醚、二噁烷、四氢呋喃、乙酸、乙酸乙酯、水、或这些溶剂的混合物。

步骤 7

使用一种碱，如碳酸钾、乙酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、三乙胺、或吡啶，使化合物(XI)与化合物(XII)(式中的 R_{12}'代表离去基团，如卤原子、甲磺酰氧基、或对甲苯磺酰氧基，R_{12} 和 n 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XIII)(式中的 R_{12} 和 n 是如上定义的)，如果必要的话，反应在碘化钠等的存在下进行，反应在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷、乙醚、二异丙基醚、乙腈、二甲基甲酰胺、甲苯、乙酸乙酯、氯仿、二氯甲烷、水、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 8

在一种碱的存在下，如氢化钠、氨基钠或正丁基锂，使化合物(XIII)(式中的 R_{12} 和 n 是如上定义的)与化合物(XIV)(式中的 R 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XV)(式中的 R 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、乙醚、或这些溶剂的混合物，反应是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下进行。

步骤 9

在酸的存在下，如三氟乙酸、盐酸、氯化氢－乙醚、氯化氢－乙酸乙酯、或溴化氢－二噁烷，处理化合物(XV)(式中的 R 和 n 是如上定义的)，藉此可以合成化合物(XVI)(式中的 R 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙酸乙酯、二噁烷、乙醚、甲苯、水、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

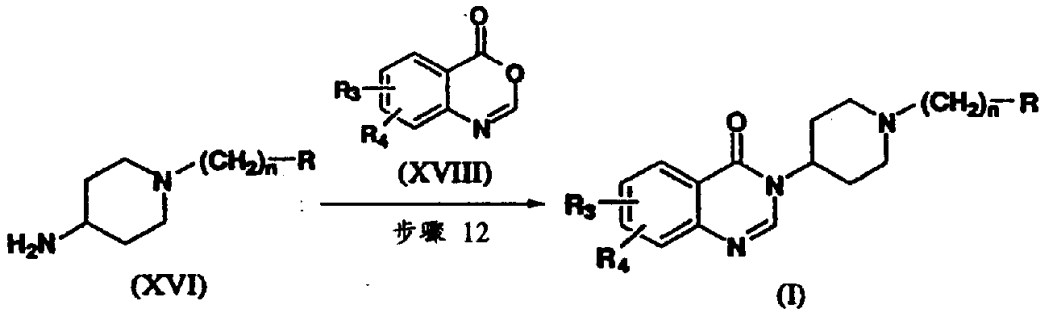
步骤 10

使用一种缩合剂，如 WSC · HCl、DCC、DPPA、或 CDI，使化合物(XVI)(式中的 R 和 n 是如上定义的)与化合物(III)(式中的 R_3 和 R_4 是如上定义的)反应，藉此可以合成式(XVII)化合物(式中的 R、R_3、R_4 和 n 是如上定义的)，如果必要的话，反应在一种活化剂的存在下，如 HOBT、HOSu、或 HONB，在一种有机溶剂中进行，如二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃、二甲基亚砜、四氯化碳、甲苯、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冰冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 11

在甲酸、原甲酸三乙酯等的存在下，加热处理化合物(XVII)(式中的 R、R_3、R_4 和 n 是如上定义的)，藉此可以合成化合物(I)(式中的 R、R_3、R_4 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、乙酸、二甲基甲酰胺、或这些溶剂的混合物，或者在没有溶剂存在的条件下进行。

化合物(I)也可以按照下列方法合成。



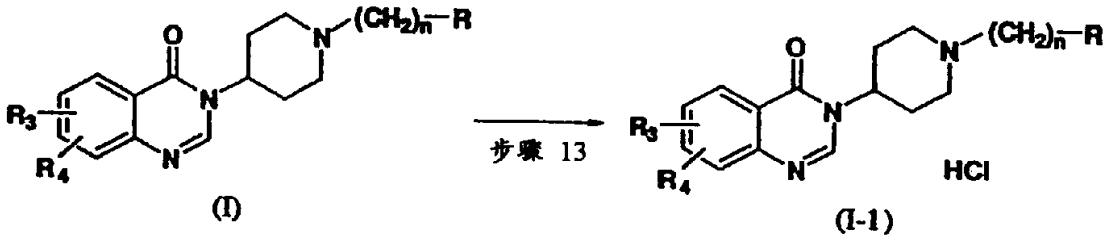
步骤 12

在原甲酸三乙酯等的存在下，使化合物(XVI)(式中的 R 和 n 是如上定义的)与化合物(XVIII)(式中的 R_3 和 R_4 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(I)(式中的 R、R_3、R_4 和 n 是如上定义的)，反应在加热条件下，在一种有机溶剂中进行，如甲苯、二甲苯、苯、或这些溶剂的混合物。

通过用上述步骤合成连接有保护基团的相应化合物，再用通常方法消去保护基团，可以制备具有羟基或氨基作为取代基的化合物(I)。

在化合物(I)的合成后，利用一种普通方法，可以将上述步骤 4、11 或 12 中得到的化合物(I)转化为盐。例如，利用下列步骤 13 可以合成盐

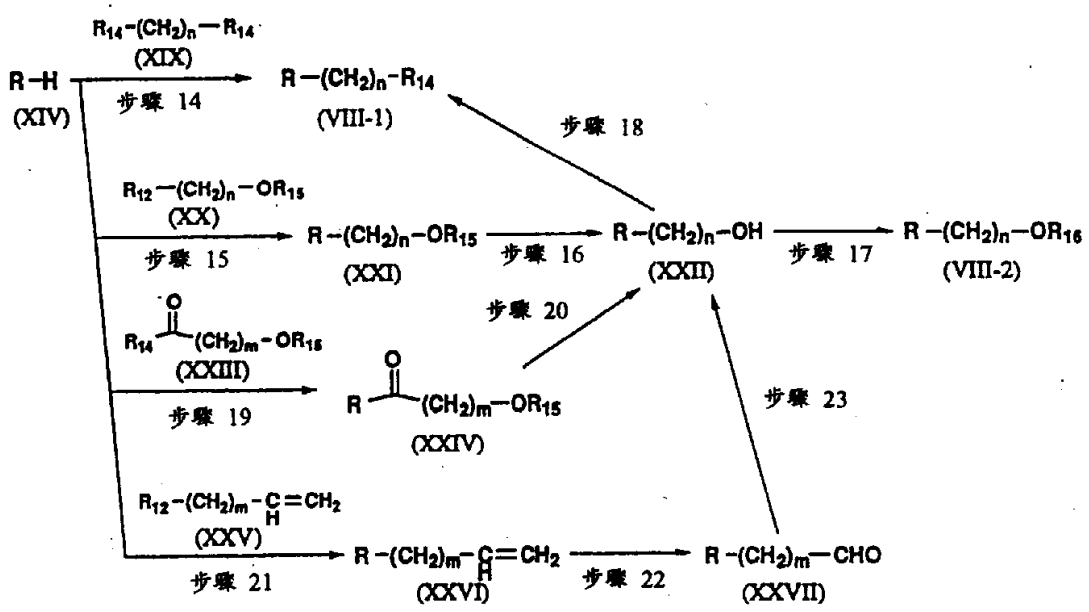
酸盐。



步骤 13

在氯化氢－乙醚、氯化氢－乙酸乙酯、氯化氢－二噁烷等的存在下，处理化合物(I)(式中的 R 、 R_3、 R_4和 n 是如上定义的)，藉此可以合成化合物(I-1)(式中的 R 、 R_3、 R_4和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、丙酮、甲苯、四氢呋喃、二噁烷、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

上述步骤 4 中使用的化合物(VIII)可以通过下列步骤合成。



步骤 14

在一种碱的存在下，如二异丙基乙胺，使化合物(XIX)(式中的 R_{14} 代表卤原子， n 是如上定义的)与化合物(XIV)(式中的 R 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(VIII-1)(式中的 R_{14} 和 n 是如上定义的)，反应在加热条件下，在一种有机溶剂中进行，如甲苯、二甲苯或这些溶剂的混合物，或者在没有溶剂存在的条件下进行。使所合成的化合物、如 N-(3-溴丙基)-5H-苯并[b,f]氮杂革进行普通的还原反应，藉此可以合成诸如 N-(3-溴丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革的化合物。

化合物(VIII)也可以利用下列步骤合成。

步骤 15

在一种碱的存在下，如氢化钠、氨基钠、或正丁基锂，使化合物(XIV)(式中的 R 是如上定义的)与化合物(XX)(式中的 R_{15} 代表羟基保护基团，如乙酰基、苄基、或叔丁基二甲基甲硅烷基， R_{12} 和 n 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXI)(式中的 R_{15}、 R 和 n 是如上定义

的)，反应在一种有机溶剂中，如二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃、或这些溶剂的混合物，在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下进行。

步骤 16

在该步骤中，利用常用的去保护反应，通过消去羟基保护基团 R_{15}，合成化合物(XXII)(式中的 R 和 n 是如上定义的)。例如，当羟基保护基团是乙酰基或苄基时，化合物(XXI)(式中的 R 、 R_{15} 和 n 是如上定义的)是在一种碱的存在下，如氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、或碳酸钠，在一种有机溶剂中，如甲醇、乙醇、四氢呋喃、二噁烷、二甲基甲酰胺、乙腈、水、或这些溶剂的混合物，在冷却或加热下或者在二者之间的适当温度下进行处理。当该保护基团是叔丁基二甲硅烷基时，化合物(XXI)是在四丁基氟化铵等的存在下， 在一种有机溶剂中，如四氢呋喃，在冷却或加热下或者在二者之间的适当温度下进行处理。

步骤 17

在一种碱的存在下，如三乙胺或吡啶，使化合物(XXII)(式中的 R 和 n 是如上定义的)与一种磺酰化剂反应，如甲磺酰氯或对甲苯磺酰氯，藉此可以合成化合物(VIII-2)(式中的 R_{16} 代表甲磺酰或对甲苯磺酰， R 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二氯甲烷、氯仿、甲苯、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下或者在二者之间的适当温度下。

化合物(VIII-1)也可以从化合物(XXII)合成。

步骤 18

在一种卤化剂的存在下，如四溴化碳、四氯化碳、或 N-溴琥珀酰亚胺，以及一种助剂的存在下，如三苯膦，处理化合物(XXII)(式中的 R 和 n 是如上定义的)，藉此可以合成化合物(VIII-1)(式中的 R 、 R_{14} 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二氯甲烷、氯仿或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。另一种选择是，在一种卤化剂的存在下，如亚硫酰氯或三溴化磷，通过反应可以制备该化合物，反应在一种有机溶剂中进行，如氯仿或一种溶剂混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。在某些情况下，该化合物可以通过与上述步骤 17 相同的反应方

法进行制备。

化合物(XXII)也可以利用下列步骤合成。

步骤 19

在一种碱的存在下，如三乙胺或吡啶，使化合物(XIV)(式中的 R 是如上定义的)与化合物(XXIII)(式中的 m 代表 0 或一个 1 至 3 的整数，且该整数比 n 小 1(例如，当最终化合物的 n 是 2 时， m 是 1)，R_{14} 和 R_{15} 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXIV)(式中的 R 、 R_{15} 和 m 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如氯仿、二氯甲烷、甲苯、四氢呋喃、乙酸乙酯、二噁烷、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 20

在一种还原剂的存在下，如氢化锂铝，使化合物(XXIV)(式中的 R 、R_{15} 和 m 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXII)(式中的 R 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如乙醚、四氢呋喃或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

化合物(XXII)也可以按照下列步骤合成。

步骤 21

在一种碱的存在下，如氢化钠，使化合物(XIV)(式中的 R 是如上定义的)与化合物(XXV)(式中的 R_{12} 和 m 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXVI)(式中的 R 和 m 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二甲基甲酰胺、二甲基亚砜或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 22

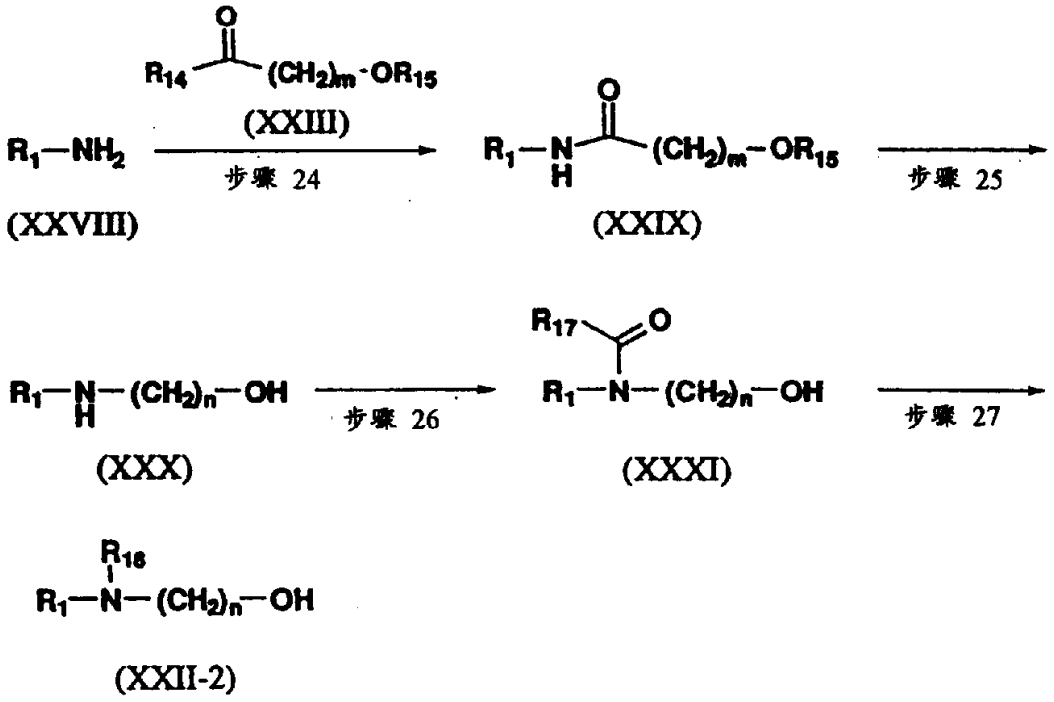
在一种氧化剂的存在下，如臭氧，使化合物(XXVI)(式中的 R 和 m 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXVII)(式中的 R 和 m 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、甲醇、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下，然后在一种还原剂的存在下进行处理，如二甲基硫醚、锌－乙酸、碘化钠、或亚磷酸三甲酯，反应在一种有机溶剂中进行，如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、

甲醇、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。另一种选择是，在一种氧化剂混合物的存在下，如高碘酸钠与四氧化锇，使化合物(XXVI)反应，藉此可以得到所需化合物，反应在一种有机溶剂中进行，如四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、乙醚、乙酸乙酯、甲醇、水、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 23

在一种还原剂的存在下，如硼氢化钠、氰基硼氢化钠、氢化锂铝、二异丁基氢化铝、或硼氢化锂，使化合物(XXVII)(式中的 R 和 m 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXII)(式中的 R 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如甲醇、乙醚、四氢呋喃、甲苯、二氯甲烷、氯仿、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

对于其中至少 R_1 或 R_2 之一是低级烷基如甲基的化合物(XXII)来说，所需化合物可以按照下列步骤合成。作为一个例子，将对其中 R_2 是低级烷基的化合物的制备方法进行描述。



步骤 24

在一种碱的存在下，如三乙胺或吡啶，使化合物(XXVIII)(式中的 R_1 是如上定义的)与化合物(XXIII)(式中的 R_{14}、 R_{15} 和 m 是如上定义的)反

应，藉此可以合成化合物(XXIX)(式中的 R_1、 R_{15} 和 m 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二氯甲烷、氯仿、甲苯、四氢呋喃、乙酸乙酯、二噁烷、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 25

在一种还原剂的存在下，如氢化锂铝或硼烷－四氢呋喃配合物，使化合物(XXIX)(式中的 R_1、 R_{15} 和 m 是如上定义的)反应，藉此可以合成化合物(XXX)(式中的 R_1 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如四氢呋喃、乙醚、甲苯、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

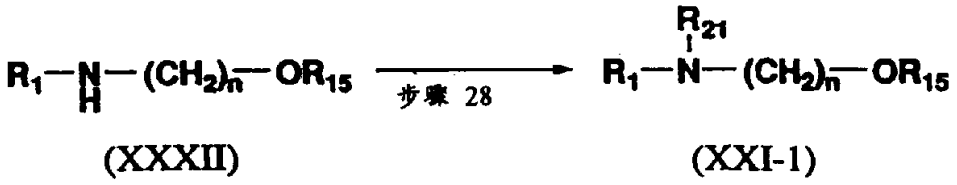
步骤 26

使化合物(XXX)(式中的 R_1 和 n 是如上定义的)和相应的羧酸乙酯反应，如甲酸乙酯或乙酸乙酯，或和相应的酸酐反应，如乙酰氯，藉此可以合成化合物(XXXI)(式中的 R_{17} 代表氢原子或低级烷基，如甲基， R_1 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二氯甲烷、氯仿或这些溶剂的混合物，或者在没有溶剂存在的条件下进行，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

步骤 27

在一种还原剂的存在下，如氢化锂铝或硼烷－四氢呋喃配合物，处理化合物(XXXI)(式中的 R_1、 R_{17} 和 n 是如上定义的)，藉此可以合成化合物(XXII-2)(式中的 R_{18} 代表低级烷基，如甲基， R_1 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如四氢呋喃，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

其中至少 R_1 或 R_2 之一为苄基或苯甲酰的化合物(XXI)可以按照下列步骤合成。作为一个例子，将对 R_2 是苄基或苯甲酰的所需化合物的制备方法进行描述。



(XXXII) (XXI-1)

步骤 28

在一种碱的存在下，如氢化钠、碳酸钾或三乙胺，使化合物(XXXII)(式中的 R_1、R_{15} 和 n 是如上定义的)与相应的卤化物反应，如苄基溴或苄基氯，藉此可以合成化合物(XXI-2)(式中的 R_{21} 代表苄基或苯甲酰，R_1、R_{15} 和 n 是如上定义的)，反应在一种有机溶剂中进行，如二甲基甲酰胺、二氯甲烷、二甲基亚砜、四氢呋喃、甲苯、乙醚、或这些溶剂的混合物，反应条件是在冷却或加热下，或者在二者之间的适当温度下。

利用已知的分离和纯化方法可以对由此得到的化合物(I)进行分离和纯化，如冷凝、减压冷凝、溶剂萃取、结晶、重结晶、和色谱法。

本发明的最佳实施方式

下面，根据制备例、实施例和试验例，将对本发明作详细描述。不过，这不解释为本发明仅限于这些例子。

制备例 1

10,11-二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂䓬-1-酮的合成

在氩气流中，将 2-氯苯甲酸(15.7g)、1,2-苯二胺(10.8g)、铜粉(6.3g)、和氯苯(300ml)的混合物加热回流 8 小时。趁热过滤后，使混合物冷却至室温。冷却后，混合物在减压下浓缩至 1/3 体积，使固体逐渐沉淀出来。过滤收集沉淀出来的固体，用氯苯和甲醇洗涤，干燥得到所需化合物(5.89g；产率 28%)，为暗黄绿色固体。

制备例 2

2-甲基-N-苯基苯胺的合成

1)将 2-甲基乙酰苯胺(4.5g)、碘苯(6.8ml)、碳酸钾(8.3g)和碘化铜(574mg)的混合物在 150 ℃下搅拌过夜。混合物冷却后，向其中加入水和乙酸乙酯，混合物进一步搅拌。混合物然后用硅藻土过滤。收集滤液，含水相用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得溶液过滤，滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2.5)，得到 2-甲基-N-苯基乙酰苯胺(4.96g；产率 73%)，为浅棕色的油。

2)将 1)中得到的化合物(4.51g)溶于四氢呋喃(80ml)，向其中加入叔丁醇钾(132.0ml)和水(0.72ml)。混合物在 80 ℃下搅拌 1.5 小时。混合物冷却后，在冰冷却下向其中加入水。蒸发除去四氢呋喃后，所得残余物

用乙酸乙酯萃取，用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得产物过滤，滤液在减压下浓缩，得到所需化合物(3.44g；产率 94%)，为一种油。

制备例 3

N-(2-噻吩基)苯胺的合成

1)将乙酰苯胺(6.0g)、2-碘噻吩(18.6g)、碘化铜(864mg)和碳酸钾(12.2g)的混合物在 150 ℃下加热 2 小时。混合物冷却后，向其中加入水和乙酸乙酯。所得混合物搅拌，然后用硅藻土过滤。含水相萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得溶液过滤，滤液在减压下浓缩。残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到 N-(2-噻吩基)乙酰苯胺(1.77g；产率 18%)，为浅棕色固体。

2)向 1)中得到的化合物(1.77g)的乙醇(16ml)溶液中加入氢氧化钾(646ml)和水(6ml)，混合物在 80 ℃下搅拌 3 小时。混合物冷却后，用乙酸乙酯萃取，用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得溶液过滤，滤液在减压下浓缩。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到所需化合物(701mg；产率 49%)，为紫色的油。

制备例 4

N-(3-吡啶基)苯胺的合成

1)乙酰苯胺(6.0g)和 3-溴吡啶(14.1g)用来进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1 至 2:1)，得到 N-(3-吡啶基)乙酰苯胺(9.52g，定量)，为淡红色固体。

2)将 1)中得到的化合物(13.4g)和 2N 盐酸(130ml)的混合物在 100 ℃下加热 4 小时。混合物冷却后，加入 4N 氢氧化钠使成碱性，用乙酸乙酯萃取，用饱和盐水洗涤。所得溶液经硫酸钠干燥，并过滤。滤液在减压下浓缩，得到所需化合物(10.3g；产率 96%)，为淡粉红色固体。

制备例 5

N-苯基-2-丙基苯胺的合成

1)向 2-丙基苯胺的甲苯(100ml)溶液中加入乙酸酐(7.5ml)，混合物在室温下搅拌 2 小时。过滤收集如此沉淀出来的晶体，用己烷洗涤。滤液在减压下浓缩。向其中加入己烷后，进行研制。过滤收集所沉积的晶体，用己烷洗涤。通过上述结晶步骤，得到 2-丙基乙酰苯胺(13.0g；产率 96%)，为白色晶体。

2)利用 1)中得到的化合物(5.3g)和碘苯(12.4ml)进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:4)，得到 N-苯基-2-丙基乙酰苯胺(3.15g；产率 41%)，为琥珀色固体。

3)利用 2)中得到的化合物(3.15g)进行反应，反应方式同制备例 4 的步骤 2)，得到所需化合物(2.63g，定量)，为棕色的油。

制备例 6

N-(3-噻吩基)苯胺的合成

1)利用乙酰苯胺(6.0g)和 3-溴噻吩(14.5g)进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:4)，得到 N-(3-噻吩基)乙酰苯胺(2.43g；产率 25%)，为淡棕色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(2.4g)进行反应，反应方式同制备例 3 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:5)，得到所需化合物(1.64g；产率 85%)，为棕色的油。

制备例 7

N-(5-嘧啶基)苯胺的合成

1)利用乙酰苯胺(8.25g)和 5-溴嘧啶进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:1 至 3:1)，得到 N-(5-嘧啶基)乙酰苯胺(7.98g；产率 61%)，为淡黄色油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.8g)进行反应，反应方式同制备例 3 的步骤 2)，得到所需化合物(4.88g；产率 89%)，为淡黄色固体。

制备例 8

3-甲氧基-N-苯基苯胺的合成

1)利用乙酰苯胺(3.7g)和 3-碘茴香醚进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:3 至 1:2)，得到 3-甲氧基-N-苯基乙酰苯胺(4.44g；产率 67%)，为淡棕色油。

2)利用 1)中得到的化合物(4.4g)进行反应，反应方式同制备例 3 的步骤 2)，得到所需化合物(3.0g；产率 83%)，为淡棕色固体。

制备例 9

2-异丙基-N-苯基苯胺的合成

1)利用 2-异丙基苯胺(10.0g)进行反应，反应方式同制备例 5 的步骤 1)，得到 2-异丙基乙酰苯胺(13.2g，定量)，为淡棕色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(5.32g)和碘苯(5.04ml)进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 2:5)，得到 2-异丙基-N-苯基乙酰苯胺(3.8g；产率 50%)，为淡粉红色固体。

3)利用 2)中得到的化合物(3.8g)进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 2)，得到所需化合物(3.15g；产率 99%)，为淡棕色油。

制备例 10

2-丁基-N-苯基苯胺的合成

1)利用 2-丁基苯胺(10.0g)进行反应，反应方式同制备例 5 的步骤 1)，得到 2-丁基乙酰苯胺(12.0g；产率 94%)，为白色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(5.7g)和碘苯(6.8ml)进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:5)，得到 2-丁基-N-苯基乙酰苯胺(3.65g；产率 46%)，为琥珀色油。

3)利用 2)中得到的化合物(3.65g)进行反应，反应方式同制备例 4 的步骤 2)，得到所需化合物(3.07g；定量)，为棕色的油。

制备例 11

2-乙基-N-苯基苯胺的合成

1)利用 2-乙基乙酰苯胺(4.9g)和碘苯(12.4ml)进行反应，反应方式同制备例 2 的步骤 1)，随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:3)，得到 2-乙基-N-苯基乙酰苯胺(4.0g；产率 56%)，为棕色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(4.0g)进行反应，反应方式同制备例 4 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:35)，得到所需化合物(3.3g；产率 95%)，为棕色的油。

制备例 12

盐酸 1,1,1'-三苯基二甲胺的合成

向二苯酮(18.2g)和苄胺(11.0ml)的甲苯(100ml)溶液中加入少量对甲苯磺酸一水合物。用迪安斯塔克设备除去水。11 小时后，反应溶液在减压下浓缩，得到油产物。在冰冷却下，向由此得到的油的甲醇(250ml)

溶液中加入硼氢化钠(3.5g)，混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物在减压下浓缩后，向其中加入水、乙酸乙酯和 2N 盐酸(100ml)，使晶体沉淀出来。过滤收集所得晶体，用乙酸乙酯和水洗涤，得到所需化合物(14.4g；产率 46%)，为白色晶体。

制备例 13

N-苄基-N-(2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙基)胺的合成

在氩气流中，将 2-苄基氨基乙醇(3g)、叔丁基二甲基甲硅烷基氯(3.6g)和咪唑(3.4g)的 N,N-二甲基甲酰胺(40ml)溶液在室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入水(300ml)，溶液用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液在减压下浓缩，所得残余物干燥，得到所需化合物(5.3g，定量)，为淡黄色油。

制备例 14

4-氯-N-吡啶-2-基苯胺的合成

1)将 4-氯乙酰苯胺(5.1g)、 2-溴吡啶(9.5g)、碳酸钾(8.3g)和碘化铜(570mg)的混合物在 150 ℃下搅拌过夜。混合物冷却后，向其中加入水和乙酸乙酯。所得溶液用硅藻土过滤，有机相分离。向含水相中加入乙酸乙酯进行萃取，萃取液与上面得到的有机相合并。合并了的萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液在减压下浓缩。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 4-氯-N-吡啶-2-基乙酰苯胺(7.3g，粗产物)，为黄色的油。

2)向 1)中得到的化合物(7.3g)加入 2N 盐酸(63ml)，溶液在搅拌下加热回流。2.5 小时后，向其中加入 4N 氢氧化钠水溶液，以中和该溶液，然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，向残余物中加入乙酸乙酯。将溶液从己烷中重结晶，得到所需化合物(4.0g；产率 65%)，为淡黄色晶体。

制备例 15

5,11-二氢二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革的合成

1)向 2-溴苄基溴(10.0g)和 2-硝基苯酚(6.7g)的乙醇(40ml)溶液中滴加氢氧化钾(3.2g)水溶液(20ml)。所得反应混合物加热回流 3 小时，然后在搅拌下冷却至室温。过滤收集由此得到的晶体，用水洗涤，在 60 ℃、减压下干燥，得到邻溴苄基邻硝基苯基醚(11.0g；产率 89%)，为淡黄色

晶体。

2)向 1)中得到的化合物(11.0g)中加入异丙醇(160ml)，在 60 ℃下溶解该化合物。向其中加入盐酸(7.1ml)，进一步分六次加入还原铁(30mg)。所得反应混合物加热回流 8 小时，然后用硅藻土过滤。滤液用异丙醇洗涤，在减压下浓缩。向由此得到的残余物中加入 2N 氢氧化钠水溶液进行中和，溶液用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液在减压下浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:6)，得到邻(邻溴苄氧基)苯胺(9.9g，定量)，为棕色的油。

3)向 2)中得到的化合物(9.9g)和甲酸钠(4.9g)中加入甲酸(60ml)溶液。所得反应混合物在搅拌下加热回流 3 小时，冷却至室温，倾入冰冷却的水(150ml)中。进一步搅拌后，过滤收集沉淀出来的晶体，并用水洗涤。所得晶体在减压、 60 ℃下干燥，得到邻(邻溴苄氧基)甲酰苯胺(9.6g；产率 88%)，为米色固体。

4)在氩气流中，将 3)中得到的化合物(9.6g)、碳酸钾(8.7g)和铜粉(710mg)的 N,N-二甲基甲酰胺(110ml)溶液在 150 ℃下搅拌。 3.5 小时后，混合物趁热过滤。滤液用乙醇洗涤，在减压下浓缩。将由此得到的残余物溶于乙醇(80ml)，用活性炭处理。过滤后，滤液浓缩，溶于乙醇(80ml)。向溶液中加入 25 % 氢氧化钠水溶液(17ml)，在搅拌下加热回流 1 小时。所得反应溶液在减压下浓缩后，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液在减压下浓缩。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:10)，并从己烷中重结晶，得到所需化合物(4.4g；产率 71%)，为白色固体。

<u>制备例 16</u>

3,5-二甲基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)在冰冷却下，向 3,4-二甲基苯胺(10g)的甲苯(100ml)溶液中加入乙酸酐(7.78ml)的甲苯(50ml)溶液。所得溶液在室温下搅拌 2 小时，在减压下浓缩，并干燥，得到 3,5-二甲基乙酰苯胺(13.3g；产率 99%)，为淡棕色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(4.9g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方

式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:1)，得到 3,5-二甲基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(7.2g)，为淡黄色油。

3)利用 2)中得到的化合物(5.7g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:3)，得到所需化合物(4.4g，产率 75%)，为淡棕色固体。

制备例 17

4-氟-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)在冰冷却下，向 4-氟苯胺(22.3g)的氯仿(100ml)溶液中按顺序滴加三乙胺(31ml)和乙酰氯(15ml)。反应混合物在室温下搅拌 2 小时，在减压下浓缩。由此得到的固体用水洗涤，过滤收集，并从乙醇－水中重结晶，得到 4-氟乙酰苯胺的无色晶体(25.5g；产率 83%)。

2)利用 1)中得到的化合物(10.7g)和 2-溴吡啶(22.2g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:2 至 1:1)，得到油状的 4-氟-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(14.2g，粗产物)。

3)利用 2)中得到的化合物(14.2g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。由此得到的产物从乙醇－水中重结晶，然后从乙酸乙酯－己烷中重结晶，得到所需化合物(8.9g，产率 77%)。

制备例 18

4-甲基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 4-甲基乙酰苯胺(4.48g)和 2-溴吡啶(9.50g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 2:3)，得到 4-甲基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.93g，粗产物)，为黄色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.91g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷:氯仿= 1:4:1)，得到所需化合物(4.69g，产率 83%)，为白色固体。

制备例 19

4-甲氧基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 4-甲氧基乙酰苯胺(5.0g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方

式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 4-甲氧基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(7.3g，粗产物)，为棕色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(7.3g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。将由此得到的残余物溶于乙酸乙酯，从己烷中重结晶，得到所需化合物(3.0g，产率 50%)，为淡黄色晶体。

制备例 20

3,4-二氯-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3,4-二氯苯胺(10.00g)进行反应，反应方式同制备例 16 的步骤 1)，得到 3,4-二氯乙酰苯胺(12.62g，定量)，为棕色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(9.50g)和 2-溴吡啶(6.12g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 2:3)，得到 3,4-二氯-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(7.90g，粗产物)，为棕色的油。

3)利用 2)中得到的化合物(7.90g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷:氯仿 = 1:7:1)，得到所需化合物(2.35g，产率 35%)，为白色固体。

制备例 21

N-(6-甲基-2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用乙酰苯胺(9.16g)和 2-氯-6-甲基吡啶(17.3g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1，乙酸乙酯)，得到 N-(6-甲基-2-吡啶基)乙酰苯胺(1.07g，产率 7%)，为淡棕色油。

2)利用 1)中得到的化合物(1.3g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)，得到所需化合物(956mg，产率 90%)，为棕色的油。

制备例 22

3-三氟甲基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3-三氟甲基乙酰苯胺(6.1g)和 2-溴吡啶进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 3-三氟甲基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(4.20g，产率 50%)，为淡棕色油。

2)利用 1)中得到的化合物(4.2g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(2.64g，产率 74%)，为白色固体。

制备例 23

3-氟-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3-氟乙酰苯胺(4.6g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 3-氟-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.9g，粗产物)，为黄色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.9g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到所需化合物(3.4g，产率 60%)，为白色固体。

制备例 24

4-三氟甲基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 4-三氟甲基乙酰苯胺(6.1g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 4-三氟甲基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(8.0g，粗产物)，为红色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(8.0g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(4.4g，产率 65%)，为白色晶体。

制备例 25

3-氯-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3-氯乙酰苯胺(5.09g)和 2-溴吡啶(9.50g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 2:3)，得到 3-氯-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(8.08g，粗产物)，为棕色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(8.00g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷:氯仿 = 1:7:2)，得到所需化合物(4.82g，产率 79%)，为白色固体。

制备例 26

2-氟-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2-氟乙酰苯胺(4.6g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1.5)，得到 2-氟-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(5.2g，粗产物)，为红色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(5.2g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到所需化合物(2.0g，产率 47%)，为白色晶体。

制备例 27

2-氯-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2-氯乙酰苯胺(5.1g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2 至 1:1)，得到 2-氯-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.9g，粗产物)，为红色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.9g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(3.45g，产率 56%)，为白色晶体。

制备例 28

3,5-二氟-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3,5-二氟苯胺(3.8g)进行反应，反应方式同制备例 16 的步骤 1)，得到 3,5-二氟乙酰苯胺(4.86g，产率 97%)，为白色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(4.8g)和 2-溴吡啶(8.85g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2 至 1:1)，得到 3,5-二氟-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.46g，粗产物)，为红色的油。

3)利用 2)中得到的化合物(6.4g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(3.54g，产率 61%)，为白色固体。

制备例 29

3-氟-N-苯基苯胺的合成

1)利用 3-氟乙酰苯胺(4.6g)和溴苯(9.4g)进行反应，反应方式同制备

例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到 3-氟-N-苯基乙酰苯胺(1.46g；产率 21%)，为紫色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(1.46g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:6)，得到所需化合物(1.15g，产率 96%)，为淡棕色油。

制备例 30

3-甲基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3-甲基乙酰苯胺(4.48g)和 2-溴吡啶(9.49g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 3-甲基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.87g，粗产物)，为淡黄色油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.8g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(4.94g，产率 89%)，为白色晶体。

制备例 31

3-甲氧基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3-甲氧基苯胺(4.93g)进行反应，反应方式同制备例 16 的步骤 1)，得到淡棕色固体化合物(6.6g，定量)。

2)利用 1)中得到的 3-甲氧基乙酰苯胺(4.96g)和 2-溴吡啶(9.49g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1 至 2:1)，得到 3-甲氧基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.6g，粗产物)，为红棕色油。

3)利用 2)中得到的化合物(6.6g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4 至 1:3)，得到所需化合物(4.77g，产率 80%)，为无色的油。

制备例 32

3-氟-N-(3-氟苯基)苯胺的合成

1)利用 3-氟乙酰苯胺(3.4g)和 1-氟-3-碘苯(10.0g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到 3-氟-N-(3-氟苯基)乙酰苯胺(3.08g；产率 56%)，为棕色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(3.08g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)，得到所需化合物，为粗产物。

制备例 33

2-甲基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2-甲基乙酰苯胺(4.5g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 2-甲基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.9g，粗产物)，为黄色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.9g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到所需化合物(4.0g，产率 72%)，为白色固体。

制备例 34

2-甲氧基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2-甲氧基乙酰苯胺(5.0g)和 2-溴吡啶(9.5g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 2-甲氧基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(4.3g，粗产物)，为黄色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(4.3g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3.5)，得到所需化合物(2.4g，产率 40%)，为白色固体。

制备例 35

3-硝基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 3-硝基乙酰苯胺(5.4g)和 2-溴吡啶(9.49g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1 至乙酸乙酯)，得到 3-硝基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(6.64g，粗产物)，为黄色的油。

2)利用 1)中得到的化合物(6.64g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1 至氯仿)，得到所需化合物(3.58g，产率 55%)，为黄色固体。

制备例 36

2,6-二氟-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2,6-二氟苯胺(10g)进行反应，反应方式同制备例 16 的步骤 1)，得到 2,6-二氟乙酰苯胺(13.6g，定量)，为白色固体。

2)利用 1)中得到化合物(5.13g)和 2-溴吡啶(9.49g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2 至 1:1)，得到 2,6-二氟-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(8.0g，粗产物)，为淡黄色油。

3)利用 2)中得到的化合物(8.0g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到所需化合物(3.68g，产率 66%)，为白色固体。

制备例 37

2,3-二氟-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2,3-二氟苯胺(10g)进行反应，反应方式同制备例 16 的步骤 1)，得到 2,3-二氟乙酰苯胺(12.6g；产率 95%)，为白色固体。

2)利用 1)中得到化合物(5.13g)和 2-溴吡啶(9.49g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 2,3-二氟-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(8.8g，粗产物)，为淡黄色油。

3)利用 2)中得到的化合物(8.8g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到所需化合物(4.80g，产率 78%)，为白色固体。

制备例 38

11-氢-10-甲基-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-11-酮的合成

将 10,11-二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]二氮杂革-11-酮(2g)和叔丁醇钾(2.35g)的 1,4-二噁烷(25ml)溶液加热回流。1 小时后，无需冷却，向溶液中加入甲基碘(1.78g)，所得溶液进一步加热回流。4 小时后，溶液冷却至室温，在减压下浓缩。将由此得到的残余物溶于氯仿，用碳酸氢钠水溶液洗涤，然后用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 100:1 至 50:1)，得到所需化合物(1.14g；产率 53%)，为淡棕白色固体。

制备例 39

2-甲基-N-(3-甲基-2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2-甲基乙酰苯胺(4.48g)和 2-溴-3-甲基吡啶(10.3g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到 2-甲基-N-(3-甲基-2-吡啶基)乙酰苯胺(7.2g，粗产物)，为淡棕色油。

2)利用 1)中得到的化合物(7.2g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到所需化合物(3.98g，产率 67%)，为白色固体。

制备例 40

2-乙基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)利用 2-乙基苯胺(10g)进行反应，反应方式同制备例 16 的步骤 1)，得到 2-乙基乙酰苯胺(13.2g；产率 98%)，为白色固体。

2)利用 1)中得到的化合物(4.9g)和 2-溴吡啶(9.49g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到 2-乙基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(8.34g，粗产物)，为淡棕色油。

3)利用 2)中得到的化合物(8.34g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到所需化合物(3.28g，产率 55%)，为白色固体。

制备例 41

2-丙基-N-(2-吡啶基)苯胺的合成

1)在冰冷却下，向 2-丙基苯胺(10.5g)的氯仿(50ml)溶液中滴加乙酰氯(5.6ml)和三乙胺(12.5ml)。反应溶液在室温下搅拌 3 小时。溶液在减压下浓缩，由此得到的固体用水洗涤，过滤收集之。所得残余物从乙醇－水中重结晶，得到 2-丙基乙酰苯胺(11.85g；产率 86%)，为白色晶体。

2)利用 1)中得到的化合物(10.6g)和 2-溴吡啶(18.9g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 1)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到 2-丙基-N-(2-吡啶基)乙酰苯胺(14.4g，粗产物)，为黄色的油。

3)利用 2)中得到的化合物(14.4g)进行反应，反应方式同制备例 14 的步骤 2)。随后，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到所需化合物(10.6g，产率 88%)，为白色晶体。

制备例 42

9,10-二氢-9,9-二甲基吖啶的合成

1)将 2-氨基苯甲酸甲酯(7g)、碘苯(3.9ml)、碳酸钾(6.4g)和铜粉(0.46g)的混合物在 180 ℃下加热 17 小时。反应溶液冷却至室温，向其中加入乙酸乙酯。所得混合物搅拌，用硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤，在减压下浓缩。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷＝ 1:30)，得到 2-苯基氨基苯甲酸甲酯(7.13g；产率 90%)，为淡黄色固体。

2)在氩气流中，在－78 ℃下，向 1)中得到的化合物(7.1g)的乙醚(35ml)溶液中滴加甲基锂(89ml)，溶液在室温下搅拌 3.5 小时。向反应溶液中放入冰，溶液在冰浴中搅拌。溶液用乙醚萃取后，萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩并干燥，得到 N-[2-(1-羟基-1-甲乙基)苯基]苯胺(6.3g，粗产物)，为淡棕色油。

3)将 2)中得到的化合物(3g)的磷酸(60ml)溶液在室温下搅拌 17 小时。加入水后，加入氢氧化钠使溶液呈碱性，用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并过滤。滤液在减压下浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷＝ 1:30)，得到所需化合物(123mg；产率 4%)，为黄白色固体。

制备例 43

4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮的合成

1)将邻氨基苯甲酸(205.5g)和甲酸(170ml)的甲苯(1100ml)溶液加热回流 4.5 小时。溶液冷却后，向沉积下来的晶体中加入己烷。过滤收集晶体，用己烷洗涤。所得晶体在 110 ℃、减压下干燥，得到 N-甲酰基邻氨基苯甲酸(244.0g，粗产物)，为白色晶体。

2)向 1)中得到的化合物(272.8g)中加入原甲酸三乙酯(550ml)，加热该混合物使其成为溶液。溶液在常压下蒸馏，以除去熔点约为 75 ℃的物质。在减压下蒸发除去未反应的原甲酸三乙酯。所得残余物在 140 ℃、减压下蒸发，使由此得到的液态冷却，得到所需化合物(148.1g；产率 61%)，为白色至淡黄色晶体。

制备例 44

N-(2-溴乙基)-10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革的合成

1)在冰冷却下，向 5H-二苯并[b,f]氮杂革(25.0g)的氯仿(250ml)溶液中加入乙酰氯(11.0ml)。溶液加热回流 30 分钟，然后冷却。有机相用饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤；经硫酸钠干燥；并过滤。滤液浓缩，所得残余物从乙酸乙酯－己烷重结晶，得到 N-乙酰-5H-二苯并[b,f]氮杂革 (28.6g；产率 94%)，为白色固体。

2)向 1)中得到的化合物(7.00g)的乙腈(20ml)溶液中加入次氯酸钠(150ml)和二氧化硅(10g)。混合物加热回流 2 小时，冷却，并过滤。滤液用氯仿萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并浓缩。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到 N-乙酰-5H-二苯并[b,f]氮杂革-10,11-环氧化物(3.45g；产率 46%)，为黄色无定形物。

3)向 2)中得到的化合物(3.45g)的氯仿(35ml)溶液中加入碘化锂(1.86g)，溶液加热回流 15 分钟。溶液冷却后，溶液用 10 % 亚硫酸钠水溶液洗涤，然后用水和饱和盐水洗涤。所得溶液经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:1)，得到 N-乙酰-10,11-二氢-10-氧-5H-二苯并[b,f]氮杂革(3.04g；产率 94%)，为黄色固体。

4)向 3)中得到的化合物(1.01g)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入叔丁醇钾(3.1g)和水(153μl)，溶液在加热至 80 ℃下搅拌 1.5 小时。溶液冷却，倾入水中，然后用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到 10,11-二氢-10-氧-5H-二苯并[b,f]氮杂革(624mg；产率 69%)，为黄色固体。

5)向 4)中得到的化合物(524mg)的氯仿(10ml)溶液中加入溴乙酰溴(478μl)，溶液加热回流 30 分钟。溶液冷却，用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到白色无定形的 N-(2-溴乙酰)-10,11-二氢-10-氧-5H-二苯并[b,f]氮杂革(827mg，定量)。

6)向 5)中得到的化合物(827mg)的四氢呋喃(10ml)溶液中加入 BH_3-四氢呋喃(6.6ml)。溶液在冰冷却下搅拌 30 分钟，然后在室温下搅拌 1 小时。溶液倾入水中后，混合物用乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐

水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:5)，得到淡黄色无定形物，即所需化合物(545mg；产率 68%)。

制备例 45

N-(2-氯乙基)-10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革的合成

1)在冰冷却下，在氮气氛中，向二甲基甲酰胺脱水物(20.9ml)中滴加磷酰三氯(12.3ml)，溶液在室温下搅拌 10 分钟。在冰冷却下，向反应溶液中加入 N-(2-溴乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革(16.0g)，溶液在 100 ℃下搅拌 20 分钟。将溶液倾入冰水中，用 2N 氢氧化钠水溶液中和，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:10 至 1:5)，得到 N-(2-氯乙基)-2-甲酰基-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革 (13.3g；产率 88%)，为红黄色油。

2)在冰冷却下，向 1)中得到的化合物(12.80g)的二氯甲烷(130ml)溶液中加入三氟乙酸(12.1ml)。然后向其中缓慢滴加间氯苯甲酸(14.3g)的二氯甲烷(60ml)溶液。溶液在室温下搅拌 1.5 小时，用饱和碳酸氢钠水溶液中和以分离有机相。含水相用氯仿萃取。所得萃取液与上述有机相合并。合并了的有机相用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:7)，得到N-(2-氯乙基)-2-甲酰氧基-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革(4.88g；产率 36%)，为无色的油。

3)向 2)中得到的化合物(4.83g)的氯仿(5ml)－甲醇(50ml)溶液中加入硫酸(1ml)，溶液在室温下搅拌 2 小时。浓缩后，向其中加入乙酸乙酯，溶液用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥。过滤后，滤液浓缩，得到 N-(2-氯乙基)-10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革(4.05g)，为淡黄色粗晶体。

制备例 1 至 45 中制得的化合物列在表 1 和表 2 中。

表 1

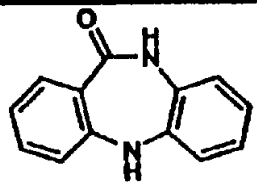
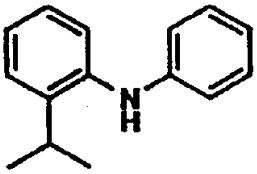
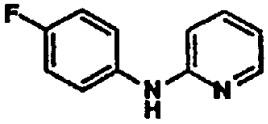
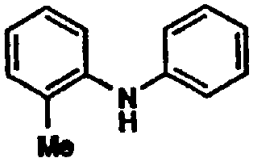
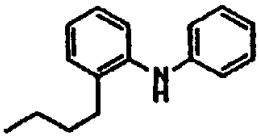
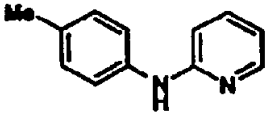
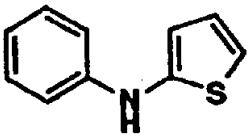
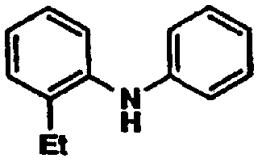
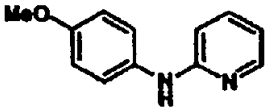
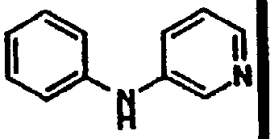
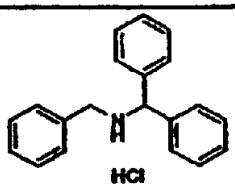
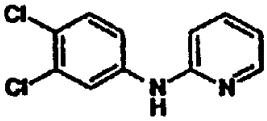
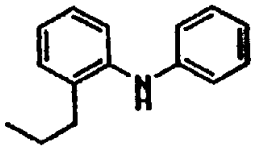
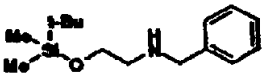
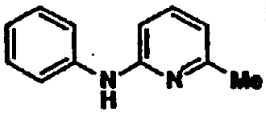
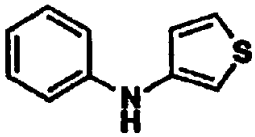
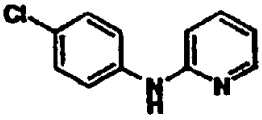
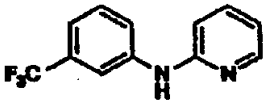
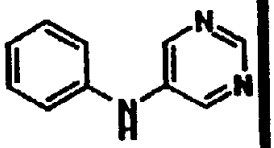
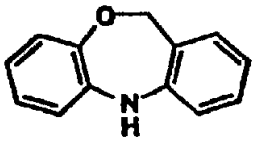
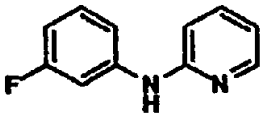
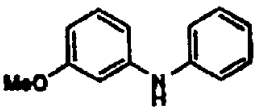
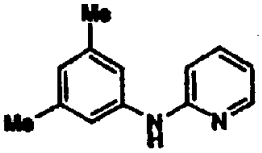
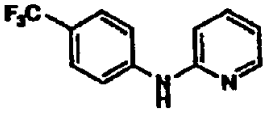
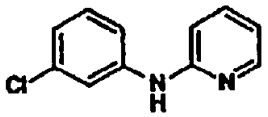
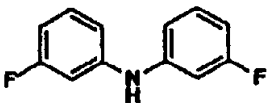
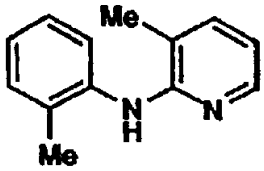
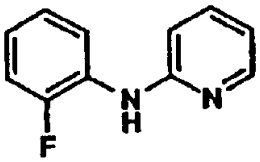
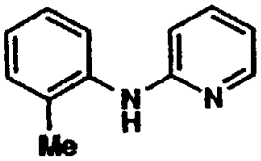
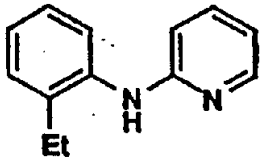
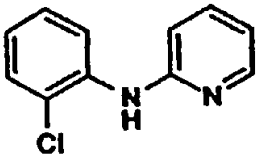
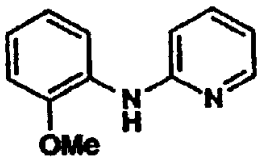
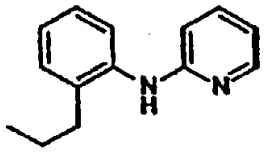
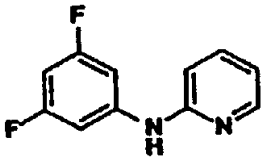
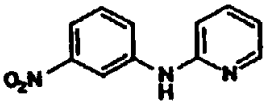
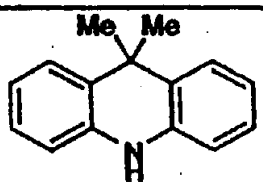
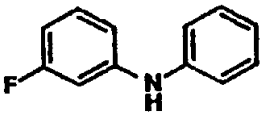
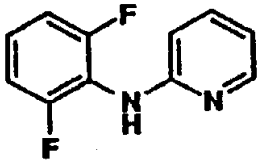
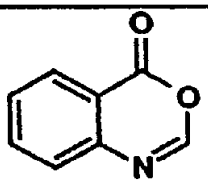
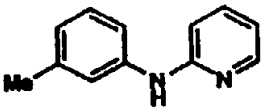
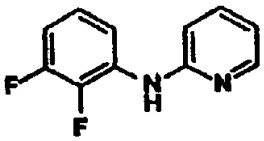
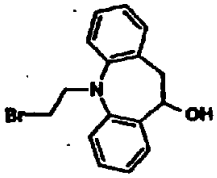
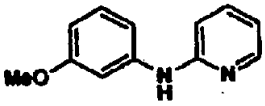
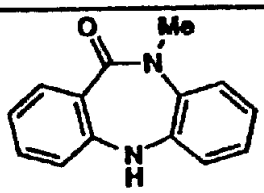
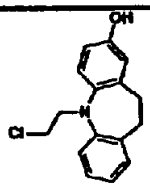
制备例	化合物	制备例	化合物	制备例	化合物
1		9		17	
2		10		18	
3		11		19	
4		12		20	
5		13		21	
6		14		22	
7		15		23	
8		16		24	

表 2

制备例	化合物	制备例	化合物	制备例	化合物
25		32		39	
26		33		40	
27		34		41	
28		35		42	
29		36		43	
30		37		44	
31		38		45	

实施例 1

二盐酸 3-[1-[2-(N,N-二苯氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 14) (2-溴乙基)二苯胺(VIII)

向二苯胺(4.7g)的二异丙基乙胺(48.6ml)溶液中加入 1,2-二溴乙烷(49ml)，溶液在 135 ℃下加热回流 14 小时。溶液冷却至室温后，将固体进行研制，过滤收集，用甲苯洗涤。滤液在减压下浓缩，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，己烷)，得到所需化合物(2.0g；产率 26%)，为淡黄色油。

步骤 1) 2-氨基-N-(1-乙氧羰基哌啶-4-基)苯甲酰胺(V)

在冰冷却下，向 2-氨基苯甲酸(42.2g)、 4-氨基哌啶羧酸乙酯(53g)和 1-羟基苯并三唑(45.7g)的二甲基甲酰胺(500ml)溶液中加入盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(64.9g)，溶液在室温下搅拌过夜。反应溶液浓缩后，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。有机相连续用 10 % 柠檬酸水溶液、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物从乙酸乙酯－己烷重结晶，得到所需化合物(64.5g；产率 72%)，为淡黄色晶体。

步骤 2) 3-(1-乙氧羰基哌啶-4-基)-3H-喹唑啉-4-酮(VI)

将上步 1)中得到的化合物(64.5g)的甲酸(350ml)溶液加热回流 16 小时。反应溶液冷却至室温，在减压下浓缩，用氯仿萃取。向萃取液中加入饱和碳酸氢钠水溶液后，用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，在减压下浓缩，得到所需化合物(60.7g；产率 91%)，为淡米色固体。

步骤 3) 3-(哌啶-4-基)-3H-喹唑啉-4-酮(VII)

向上步 2)中得到的化合物(60.7g)中加入 25 % 溴化氢－乙酸(385ml)，溶液在 60 ℃下搅拌 18 小时。反应溶液在减压下浓缩，用 4N 氢氧化钠中和，用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，在减压下浓缩，得到所需化合物(40.7g；产率 88%)，为白色粉末。

步骤 4) 3-[1-[2-(N,N-二苯氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 3)中得到的化合物(1.6g)、上步 14)中得到的化合物(1.9g)和碳酸钾(1.9g)的乙腈(14ml)溶液加热回流过夜。向其中加入水后，溶液用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残

余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:1)，得到所需化合物(1.6g；产率55%)，为白色固体。

步骤13)在冰冷却下，向上步4)中得到的化合物(1g)的氯仿(1ml)溶液中加入氯化氢－乙醚(15ml)，溶液在室温下搅拌0.5小时。过滤收集所沉积的晶体，用乙醚洗涤，并干燥，得到所需化合物(1.10g；产率94%)，为白色晶体。

实施例2

盐酸3-[1-[2-(5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤14) N-(2-溴乙基)-5H-二苯并[b,f]氮杂革(VIII)

将5H-二苯并[b,f]氮杂革(10.0g)和1,2-二溴乙烷的二异丙基乙胺(100ml)溶液在130℃下搅拌4.5小时。然后使溶液冷却至室温，过滤，用甲苯洗涤。滤液浓缩后，浓缩液用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿)，得到所需化合物(15.0g；产率97%)，为黄色固体。

步骤4) 3-[1-[2-(5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

利用上步14)中得到的化合物(500mg)和实施例1步骤3)中得到的化合物(720mg)进行反应，反应方式同实施例1的步骤4)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇= 40:1)，得到所需化合物(888mg；产率91%)，为黄色固体。

步骤13)利用上步4)中得到的化合物(888mg)进行反应，反应方式同实施例1的步骤13)，得到所需化合物(960mg，定量)，为淡黄色粉末。

实施例3

盐酸3-[1-[2-(N-苄基-N-苯氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤14) N-(2-溴乙基)-N-苄基苯胺(VIII)

利用N-苄基苯胺(916mg)和1,2-二溴乙烷(9.39g)进行反应，反应方式同实施例1的步骤14)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:40)，得到所需化合物(1.18g；产率81%)，为蓝色－黄白色油。

步骤4) 3-[1-[2-(N-苄基-N-苯氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮

(I)

利用上步 14)中得到的化合物(696mg)和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(459mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 4)。由此得到的残余物从乙酸乙酯中重结晶，得到所需化合物(678mg；产率 71%)，为淡棕色针状晶体。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(678mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)，得到所需化合物(648mg，产率 89%)，为无色针状晶体。

实施例 4

3-[1-[3-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)丙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 14) N-(3-溴丙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革(VIII)

利用 5H-二苯并[b,f]氮杂革(5.0g)和 1,3-二溴丙烷(52.2g)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 14)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，己烷至氯仿)，得到粗产物(10.0g)，为黄色的油。

向由此得到的粗产物(5.1g)的四氢呋喃(50ml)溶液中加入 7.5%钯炭(50%水合， 1.0g)，溶液在室温、常压下搅拌 5.5 小时。反应溶液用硅藻土过滤后，滤液浓缩，用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，己烷至氯仿)，得到所需化合物(4.05g；产率 99%)，为白色固体。

步骤 4)利用上步 14)中得到的化合物(759mg)和上面实施例 1 的步骤 3)中得到的化合物(500mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 4)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 40:1)。所得产物进一步从乙酸乙酯－己烷中重结晶，得到所需化合物(745mg；产率 74%)，为白色固体。

实施例 5

3-[1-[2-(10,11-二氢-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]-二氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 14) 5-(2-溴乙基)-10,11-二氢-5H-二苯并[b,e][1,4]-二氮杂革-11-酮(VIII)

利用制备例 1 中得到的化合物(1.0g)和 1,2-二溴乙烷(8.94g)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 14)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱

法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到所需化合物(146mg；产率 9.7%)，为淡黄白色无定形物。

步骤 4) 3-[1-[2-(10,11-二氢-11-氧-5H-二苯并[b,e][1,4]-二氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 14)中得到的化合物(240mg)、实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(174mg)、碳酸钾(105mg)和碘化钠(117mg)的乙腈(5ml)溶液加热回流 14 小时。溶液冷却至室温后，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 20:1)，得到所需化合物(246mg；产率 70%)，为白色固体。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(240mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)，得到所需化合物(238mg；产率 91%)，为白色固体。

实施例 6

盐酸 3-[1-[4-(N,N-二苯氨基)丁基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 15) 乙酸 4-(N,N-二苯氨基)丁基酯(XXI)

在氩气流中，将氢化钠(1.4g)的二甲基亚砜脱水物(10ml)溶液在 50 ℃下搅拌 15 分钟。在冰冷却下，向其中加入二苯胺(3.0g)的二甲基亚砜(15ml)溶液，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。向其中加入乙酸 4-溴丁基酯(10.4g)后，反应溶液在 60 ℃下再搅拌 4.5 小时。然后在冰冷却下向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:10)，得到粗产物(7.5g)，为黄色的油。

步骤 16) 4-(N,N-二苯氨基)丁醇(XXII)

向上步 15)中得到的粗产物(7.5g)的甲醇(80ml)溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(53ml)，溶液在室温下搅拌 2.5 小时。反应溶液浓缩后，向浓缩液中加入水，所得溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(3.6g；产率 84%)，为无色的油。

步骤 17) 4-(N,N-二苯氨基)丁基甲磺酸酯(VIII)

在冰冷却下，向上步 16)中得到的化合物(1.0g)的二氯甲烷(15ml)溶

液中加入三乙胺(0.69ml)和甲磺酰氯(0.39ml)，所得溶液在室温下搅拌 10 分钟。溶液用氯仿萃取后，萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到所需化合物(1.1g；产率 86%)，为无色的油。

步骤 4) 3-[1-[4-(N,N-二苯氨基)丁基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 17)中得到的化合物(769mg)、实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(460mg)和碳酸钾(276mg)的乙腈(6ml)溶液加热回流过夜。溶液冷却至室温后，向其中加入水，溶液用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯至乙酸乙酯:三乙胺 = 100:1)，得到所需化合物(772mg；产率 85%)，为白色固体。

步骤 13)向上步 4)中得到的化合物(412mg)的乙酸乙酯(8ml)溶液中加入 4N 氯化氢－乙酸乙酯(1ml)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。过滤收集所沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，从乙醇中重结晶，得到所需化合物(443mg，定量)，为白色粉末。

实施例 7

3-[1-[2-[N-(2-甲基苯基)-N-苯氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 15) 乙酸 2-[N-(2-甲基苯基)-N-苯氨基]乙基酯(XXI)

在氩气流中，向制备例 2 中得到的化合物(3.4g)的无水二甲基亚砜(3.5ml)溶液中加入氢化钠(2.2g)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。向反应溶液中加入乙酸 2-溴丁基酯(6.2g)，溶液在室温下搅拌 2 小时。在冰冷却下向其中加入水后，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物直接用在下一步反应中。

16) 2-[N-(2-甲基苯基)-N-苯氨基]乙醇(XXII)

在冰冷却下，向含有上步 15)中得到的粗产物的甲醇(4ml)－四氢呋喃(4ml)混合溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(8ml)，溶液在室温下搅拌 4 小时。反应溶液浓缩后，蒸发除去甲醇和四氢呋喃，所得残余物用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到所需化合物(1.11g；产率 22%)，为淡黄色油。

步骤 17) 2-[N-(2-甲基苯基)-N-苯氨基]乙基甲磺酸酯(VIII)

向上步 16)中得到的化合物(430mg)的二氯甲烷(12ml)溶液中加入三乙胺(316μl)和甲磺酰氯(176μl)，溶液在室温下搅拌 3 小时。向其中加入水后，溶液用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(577mg，定量)，为淡黄色油。

步骤 4)将上步 17)中得到的化合物(577mg)、实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(433mg)、碳酸钾(261mg)和碘化钠(283mg)的乙腈(10ml)溶液加热回流过夜。溶液冷却至室温后，向其中加入水，溶液用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 2:1)，得到所需化合物(540mg；产率 65%)，为白色固体。

实施例 8

盐酸 3-[1-[2-[N-(2-乙基苯基)-N-苯氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 13)向实施例 7 步骤 4)中得到的化合物(110mg)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入 4N 氯化氢－乙酸乙酯(1ml)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。过滤收集所沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，在减压下干燥，得到所需化合物(114mg；产率 96%)，为白色固体。

实施例 9

3-[1-[2-(1,2,3,4-四氢咔唑-9-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 15) 乙酸 2-(1,2,3,4-四氢咔唑-9-基)乙基酯(XXI)

在氩气流中，向 1,2,3,4-四氢咔唑(2g)的二甲基亚砜脱水物(25ml)溶液中加入氢化钠(762mg)，溶液在室温下搅拌 10 分钟。向反应溶液中加入乙酸 2-溴乙基酯(3.9g)后，溶液在室温下再搅拌 15 小时。然后向其中加入水(100ml)，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:10)，得到所需化合物(2.5g；产率 82%)，为淡黄色油。

步骤 16) 2-(1,2,3,4-四氢咔唑-9-基)乙醇(XXII)

在冰冷却下，向含有上步 15)中得到的化合物(2.4g)的甲醇(25ml)－

四氢呋喃(10ml)混合溶液中加入 1N 氢氧化钠水溶液(28ml)，溶液在室温下搅拌 6 小时。反应溶液在减压下浓缩，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:5)，得到所需化合物(1.70g；产率 85%)，为淡黄色油。

步骤 17) 2-(1,2,3,4-四氢咔唑-9-基)乙基甲磺酸酯(VIII)

利用上步 16)中得到的化合物(1.70g)进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 17)，得到所需化合物(1.8g；产率 78%)，为黄白色固体。

步骤 4)利用上步 17)中得到的化合物(600mg)和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(468mg)进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 4)，得到所需化合物(114mg；产率 13%)，为白色固体。

实施例 10

盐酸 3-[1-[3-(N,N-二苯氨基)丙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 15) 邻叔丁基二甲基甲硅烷基 3-(N,N-二苯氨基)丙醇(XXI)

在氩气流中，将二苯胺(5g)的二甲基亚砜脱水物(60ml)溶液在室温下搅拌 10 分钟。在冰冷却下，向反应溶液中加入邻叔丁基二甲基甲硅烷基 3-溴丙醇(22.4g)，溶液在室温下搅拌 15 小时。向其中加入水后，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:50)，得到粗产物(16g)，为淡黄色油。

步骤 16) 3-(N,N-二苯氨基)丙醇(XXII)

在冰冷却下，向含有上步 15)中得到的粗产物(5g)的四氢呋喃(45ml)溶液中加入四丁基氟化铵－四氢呋喃(1ml/l, 30ml)溶液，溶液在室温下搅拌 2.5 小时。加入水后，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:4)，得到粗产物(960mg)，为淡蓝色油。

步骤 17) 3-(N,N-二苯氨基)丙基甲磺酸酯(VIII)

利用上步 16)中得到的化合物(950mg)进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 17)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到粗产物(450mg)，为无色的油。

步骤 4) 3-[1-[3-(N,N-二苯氨基)丙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

利用上步 17)中得到的化合物(450mg)和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(337mg)进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 4)。随后用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:三乙胺 = 80:1)，得到所需化合物(510mg；产率 79%)，为白色固体。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(500mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)，得到所需化合物(540mg，定量)，为白色固体。

实施例 11 至 22

以和实施例 1、实施例 6、实施例 7 相同的方式，得到化合物，列在表 6 至表 10 中。

实施例 23

盐酸 3-[1-[2-[N-(3-氯苯基)-N-苯氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 15) 乙酸 2-[N-(3-氯苯基)-N-苯氨基]乙基酯(XXI)

利用 3-氯-N-苯基苯胺(2.5g)和乙酸 2-溴乙基酯(6.1g)进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 15)。由此得到的残余物直接用在下一步反应中。

16) 2-[N-(3-氯苯基)-N-苯氨基]乙醇(XXII)

利用上步 15)中得到的粗产物进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 16)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:8)，得到所需化合物(847mg；产率 28%)，为橙色的油。

步骤 18) N-(2-溴乙基)-N-苯基-3-氯苯胺(VIII)

在冰冷却下，向上步 16)中得到的化合物(847mg)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入三苯膦(1.08g)和四氯化碳(1.36g)，溶液在室温下搅拌 1 小时。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:50)，得到所需化合物(1.06g，定量)，为绿色的油。

步骤 4) 3-[1-[2-[N-(3-氯苯基)-N-苯氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 18)中得到的化合物(746mg)、实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(459mg)和碳酸钾(276mg)的乙腈(6ml)溶液加热回流过夜。浓缩反应溶液，向其中加入水，溶液用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经

硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(205mg；产率 22%)，为棕色无定形物。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(205mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)，得到所需化合物(200mg；产率 90%)，为白色粉末。

实施例 24

二盐酸 3-[1-[3-(N-苯基-N-吡啶-3-基氨基)丙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 15) N-(3-叔丁基二甲基甲硅烷氧基丙基)-N-吡啶-3-基苯胺(XXI)

在氩气流中，向 N-吡啶-3-基苯胺(2.55g)的二甲基亚砜(30ml)溶液中加入氢化钠(1.2g)，向反应溶液中滴加 3-溴丙氧基叔丁基二甲基甲硅烷(4ml)，溶液搅拌过夜。向其中加入氯仿、冰和水后，溶液用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:10 至 1:3)，得到所需化合物(4.04g；产率 79%)，为一种油。

步骤 16) 3-(N-苯基-N-吡啶-3-基氨基)丙醇(XXII)

在冰冷却下，向上步 15)中得到的化合物(4.04g)的四氢呋喃(80ml)溶液中加入四正丁基氟化铵的四氢呋喃溶液(1mol/l, 23.6ml)，溶液在室温下搅拌 3 小时。反应溶液在减压下浓缩后，向残余物中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用饱和盐水洗涤。向有机相中加入 2N 盐酸(20ml)和水。分离含水相，用乙酸乙酯洗涤。向其中加入 1N 氢氧化钠水溶液，溶液用乙酸乙酯萃取。有机相用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并浓缩，得到所需化合物(2.41g；产率 90%)，为一种油。

步骤 18) N-(3-氯丙基)-N-吡啶-3-基苯胺(VIII)

向上步 16)中得到的化合物(2.34g)的氯仿(30ml)溶液中加入亚硫酰氯(1.5ml)，溶液在氩气流中加热回流 1 小时。向反应溶液中加入冷碳酸氢钠水溶液，所得混合物用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物在减压下浓缩，得到所需化合物(2.47g；产率 98%)，为一种油。

步骤 4) 3-[1-[3-(N-苯基-N-吡啶-3-基氨基)丙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑

啉-4-酮(I)

利用上步 18)中得到的化合物(530mg)和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(500mg)进行反应，反应方式同实施例 7 的步骤 4)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 20:1)，得到所需化合物(420mg；产率 44%)。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(420mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)，得到所需化合物(591mg，定量)，为白色粉末。

实施例 25 至 26

以和实施例 1 、实施例 6 或实施例 23 相同的方式，得到化合物，列在表 11 中。

实施例 27

3-[1-[2-(N-二苯甲基-N-苄氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 19) N-二苯甲基-N-苄基乙酰氧基乙酰胺(XXIV)

在冰冷却下，向上面制备例 12 中得到的化合物(1.55g)的氯仿(30ml)溶液中加入乙酰氧基乙酰氯(0.6ml)。进一步向其中滴加三乙胺(1.6ml)。溶液在室温下搅拌 0.5 小时后，向其中加入水，反应溶液在减压下浓缩。过滤收集所沉积的晶体，用水洗涤。由此得到的残余物从乙酸乙酯－己烷中重结晶，得到所需化合物(1.59g；产率 85%)。

步骤 20) 盐酸 2-(N-二苯甲基-N-苄氨基)乙醇(XXII)

在氩气流中，向氢化锂铝(0.4g)的乙醚(20ml)溶液中加入含有上步 19)中得到的化合物(1.29g)的乙醚(20ml)－四氢呋喃(80ml)混合溶液，溶液加热回流 0.5 小时。在冰冷却下，连续向反应溶液中加入水(0.4ml)、15 % 氢氧化钠水溶液(0.4ml)和水(1.2ml)，溶液在室温下搅拌。进一步向其中加入碳酸钾，并搅拌溶液。溶液用硅藻土过滤后，滤液用乙酸乙酯洗涤，浓缩，在减压下干燥，得到黄色的油(1.21g)。向该油产物(1.21g)的乙酸乙酯溶液中加入水、浓硫酸和己烷。过滤收集所沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，得到所需化合物(893mg；产率 73%)，为晶体。

步骤 18) N-二苯甲基-N-苄基-N-(2-氯乙基)胺(VIII)

在冰冷却下，向上步 20)中得到的化合物(842mg)和三乙胺(1.6ml)的二氯甲烷(10ml)溶液中加入甲磺酰氯(0.4ml)，溶液在室温下搅拌 8.5 小

时。反应溶液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷= 1:10)，得到所需化合物(442mg；产率55%)，为一种油。

步骤4)将上步18)中得到的化合物(442mg)、实施例1步骤3)中得到的化合物(286mg)、碳酸钾(200mg)和碘化钾(一粒)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液在85℃加热下搅拌19小时。向反应溶液中加入水后，过滤收集所沉积的固体，用水洗涤。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:2至1:1)。所得产物从乙醇－水中重结晶，得到所需化合物(245mg；产率37%)，为无色晶体。

实施例28

二盐酸3-[1-[2-(N,N-二环己基氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤19) N,N-二环己基苄氧基乙酰胺(XXIV)

向N,N-二环己胺(2.14g)的氯仿(10ml)溶液中加入苄氧基乙酰氯(3.72ml)，溶液在氩气流中加热回流4.5小时。溶液冷却至室温后，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:5)，得到所需化合物(2.09g；产率54%)，为无色透明的油。

步骤20) 2-(N,N-二环己基氨基)乙醇(XXII)

在冰冷却下，在氩气流中，向上步19)中得到的化合物(2.0g)的乙醚(30ml)溶液中加入氢化锂铝(132mg)。温度升至室温后，溶液加热回流24小时。使溶液冷却至室温，向其中加入水，加入2N盐酸使溶液呈酸性。然后加入2N氢氧化钠水溶液使溶液呈碱性，再进行萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物浓缩并干燥，得到无色透明的油(1.76g；产率92%)。向氩净化的容器中加入阮内镍(50%混悬液，1ml)，并浸在甲醇(10ml)中。向该溶液中加入上面得到的油(1.7g)的甲醇(20ml)溶液，在3大气压下进行催化还原反应15小时。反应溶液用硅藻土过滤后，由此得到的残余物浓缩并干燥，得到所需化合物(956mg；产率79%)，为淡黄色油。

步骤18) N,N-二环己基-N-(2-氯乙基)胺(VIII)

在冰冷却下，在氩气流中，向上步20)中得到的化合物(950mg)的二

氯甲烷(20ml)溶液中加入三乙胺(706μl)和甲磺酰氯(392μl)，溶液在室温下搅拌。向其中加入水后，反应溶液用碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷 = 1:10 至 1:1)，得到所需化合物(390mg；产率 38%)，为淡黄色油。

步骤 4) 3-[1-[2-(N,N-二环己基氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 18)中得到的化合物(390mg)、实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(367mg)、碳酸钾(442mg)和碘化钠(240mg)的乙腈(4ml)溶液加热回流 14 小时。使溶液冷却至室温，用水和乙酸乙酯萃取。有机相用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 10:1)，得到所需化合物(437mg；产率 63%)，为白色固体。

步骤 13)在冰冷却下，向上步 4)中得到的化合物(350mg)的氯仿(0.2ml)溶液中加入氯化氢－乙醚(1M, 2.4ml)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。过滤收集所沉积的晶体，用乙醚洗涤并干燥，得到所需化合物(290mg；产率 71%)，为白色固体。

实施例 29

3-[1-(2-咔唑-9-基乙基)哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮

步骤 21) N-(2-丙烯基)咔唑(XXVI)

在氩气流中，将咔唑(4g)溶于二甲基甲酰胺(40ml)。在冰冷却下，向其中加入氢化钠(1.05g)，溶液搅拌 10 分钟。溶液在室温下再搅拌 0.5 小时后，在冰冷却下向其中加入 3-溴-1-丙烯(2.27g)的二甲基甲酰胺(8ml)溶液，溶液在室温下搅拌 14 小时。向反应溶液中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。过滤后，滤液静置。过滤收集所沉积的固体，用己烷洗涤，得到所需化合物(5.3g，定量)，为淡黄白色固体。

步骤 22) 9H-咔唑-9-乙醛(XXVII)

在氩气流中，向含有上步 21)中得到的化合物(4.95g)的四氢呋喃(80ml)－水(40ml)混合溶液中加入高碘酸钠(6.08g)和四氧化锇(1.56ml)的 4 % 水溶液，溶液在室温下搅拌 14 小时。溶液用乙酸乙酯萃取后，萃取

液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(407mg；产率 8%)，为橙色固体。

步骤 23) N-(2-羟乙基)咔唑(XXII)

在冰冷却下，向上步 22)中得到的化合物(400mg)的甲醇(25ml)溶液中加入硼氢化钠(72mg)，溶液在室温下搅拌 2 小时。反应溶液浓缩，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:3)，得到所需化合物(368mg；产率 91%)，为淡黄色固体。

步骤 17) 2-(9H-咔唑-9-基)乙基甲磺酸酯(VIII)

在冰冷却下，向上步 23)中得到的化合物(360mg)的二氯甲烷溶液中加入三乙胺(284ml)和甲磺酰氯(158ml)，溶液搅拌 1.5 小时。向反应溶液中加入水后，按顺序用碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到所需化合物(448mg；产率 91%)，为白色固体。

在氩气流中，将上步 17)中得到的化合物(400mg)、实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(316mg)和碳酸钾(381mg)的乙腈(7ml)溶液加热回流 38 小时。使溶液冷却至室温后，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯)，得到所需化合物(200mg；产率 34%)，为白色固体。

实施例 30

二盐酸 3-[1-[2-(N-二苯甲基-N-甲氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 24) N-二苯甲基乙酰氧基乙酰胺(XXV-1)

在冰冷却下，向二苯甲胺(17.04g)和三乙胺(14.26ml)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入乙酰氧基乙酰氯(10ml)，溶液搅拌 0.5 小时。向反应溶液中加入水后，溶液用氯仿萃取。萃取液按顺序用 1N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物浓缩并在减压下干燥，得到所需化合物(26.53g，定量)，为白色固体。

步骤 25) 2-二苯甲氨基乙醇(XXIII-1)

在氩气流中，在冰冷却下，向氢化锂铝(2.0g)的四氢呋喃脱水物(100ml)溶液中加入上步 24)中得到的化合物(5.0g)，溶液加热回流 2 小时。在冰冷却下向该溶液中按顺序加入水(2ml)、15 % 氢氧化钠水溶液(2ml)和水(6ml)，溶液在室温下搅拌。向其中加入碳酸钾后，溶液进一步搅拌，然后用硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯洗涤，浓缩，并在减压下干燥，得到所需化合物(4.08g，定量)，为黄色的油。

步骤 26) 2-(N-甲酰基-N-二苯甲氨基)乙醇(XXIX)

在加热下，将上步 25)中得到的化合物(1.0g)的甲酸乙酯(1ml)溶液搅拌过夜。反应溶液浓缩，加入甲苯后进行共沸蒸馏。残余物在减压下干燥，得到所需化合物(1.13g，定量)，为黄色的油。

步骤 27) 2-(N-二苯甲基-N-甲氨基)乙醇(XXIII-2)

在氩气流中，向上步 26)中得到的化合物(528mg)的四氢呋喃脱水物(10ml)溶液中加入三次氢化锂铝(235mg)，溶液加热回流 2 小时。在冰冷却下，向反应溶液中相继加入水(0.75ml)、15 % 氢氧化钠水溶液(0.75ml)和水(2.25ml)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。向其中加入碳酸钾(3g)后，溶液搅拌，用硅藻土过滤，用氯仿洗涤。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 1:2)，得到所需化合物(405mg；产率 81%)，为无色的油。

步骤 18) N-二苯甲基-N-甲基-2-溴乙胺(VIII)

利用上步 27)中得到的化合物(780mg)进行反应，反应方式同实施例 23 的步骤 18)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷 = 1:50)，得到所需化合物(694mg；产率 71%)，为无色的油。

步骤 4) 3-[1-[2-(N-二苯甲基-N-甲氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

利用上步 18)中得到的化合物(694mg)和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(523mg)进行反应，反应方式同实施例 23 的步骤 4)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 50:1)，然后从己烷－乙酸乙酯重结晶得到所需化合物(605mg；产率 59%)，为白色固体。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(605mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)。得到所需化合物(702mg，定量)，为白色粉末。

实施例 31

3-[1-[2-(N,N-苄氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 28) N,N-二苄基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙胺(XXII-2)

在氩气流中，将制备例 13 中得到的化合物(5.3g)、苄基溴(2.36ml)和碳酸钾(4.1g)的二甲基甲酰胺(40ml)溶液在 140 ℃下搅拌 15 小时。反应溶液冷却后，向其中加入水(400ml)，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷 = 1:10)，得到所需化合物(5.1g；产率 72%)，为无色透明的油。

步骤 16) 2-(N,N-二苄氨基)乙醇(XXIII)

在 0 ℃下，向上步 28)中得到的化合物(5g)的四氢呋喃(50ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1M)的四氢呋喃(21.4ml)溶液，溶液在室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入饱和氯化铵水溶液(50ml)后，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷 = 1:3)，得到所需化合物(3.96g，定量)，为无色的油。

步骤 18) N,N-二苄基-2-溴乙胺(VIII)

向上步 16)中得到的化合物(3.96g)和四溴化碳(5.22g)的二氯甲烷(70ml)溶液中加入三苯膦(3.75g)，溶液在氩气流中在室温下搅拌 14 小时。反应溶液浓缩，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷 = 1:30)，得到所需化合物(1.95g；产率 45%)，为淡黄色油。

步骤 4)利用上步 18)中得到的化合物(332mg)进行反应，反应方式同实施例 23 的步骤 4)，得到所需化合物(410mg；产率 83%)，为白色固体。

实施例 32

盐酸 3-[1-[2-(N-苯甲酰基-N-苯氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 28) N-苯甲酰基-N-苯基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙胺(XXII-2)

在氩气流中，在冰冷却下，向 N-苯基-2-叔丁基二甲基甲硅烷氧基乙胺(1.5g)和三乙胺(832μl)的二氯甲烷(30ml)溶液中加入苯甲酰氯(693μl)，溶液在室温下搅拌 1 小时。向反应溶液中加入水后，溶液用氯

仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物浓缩并干燥，得到所需化合物(2.20g，定量)，为黄色的油。

步骤 16) 2-(N-苯甲酰基-N-苯氨基)乙醇(XXXIII)

在冰冷却下，向上步 28)中得到的化合物(2.2g)的四氢呋喃(20ml)溶液中加入四丁基氟化铵(1M)的四氢呋喃(2ml)溶液，溶液在室温下搅拌 1.5 小时。反应溶液在减压下浓缩后，向其中加入水，溶液用氯仿萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷= 1:1 至 2:1)，得到所需化合物(1.35g；产率 94%)，为淡黄色油。

步骤 18) N-苯甲酰基-N-苯基-2-氯乙胺(VIII)

利用上步 16)中得到的化合物进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 17)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:乙烷= 1:1 至 2:1)，得到所需化合物(490mg；产率 54%)，为淡黄色油。

步骤 4) 3-[1-[2-(N-苯甲酰基-N-苯氨基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

利用上步 18)中得到的化合物(490mg)和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物(433mg)进行反应，反应方式同实施例 6 的步骤 4)，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇= 10:1)，得到所需化合物(260mg；产率 30%)，为白色固体。

步骤 13)利用上步 4)中得到的化合物(255mg)进行反应，反应方式同实施例 1 的步骤 13)。所得产物从乙醇中重结晶，得到所需化合物(63mg；产率 23%)，为白色固体。

实施例 33

二盐酸 3-[1-[2-[N-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 5) 1-苄基-4-叔丁氧基羰基氨基哌啶(X)

在冰冷却下，向 1-苄基-4-氨基哌啶(50g)的二氯甲烷(450ml)溶液中加入新戊酸酐(63g)的二氯甲烷溶液，溶液在室温下搅拌过夜。然后，反应溶液浓缩，从乙醚中重结晶，得到所需化合物(69g；产率 91%)，为白色晶体。

步骤 6) 4-叔丁氧基羰基氨基哌啶(XI)

向上步 5)中得到的化合物(10g)的乙醇(80ml)溶液中加入乙酸(4ml)。在氩气下向其中加入 10 %钯炭(1g)。溶液在室温下搅拌 4 小时，同时向溶液中吹入 2.8 大气压的氢气。反应溶液用硅藻土过滤，滤液浓缩。然后，在加入甲苯后进行共沸蒸馏。将由此得到的残余物溶于氯仿，用 3N 氢氧化钾水溶液和盐水的混合溶液洗涤。含水相进一步用氯仿萃取。所得有机相经硫酸钠干燥并浓缩，得到所需化合物(6.9g，定量)，为白色固体。

步骤 7) 1-(2-溴乙基)-4-叔丁氧基羰基氨基哌啶(XIII)

向上步 6)中得到的化合物(23.4g)的四氢呋喃(400ml)混悬液中加入 1,2-二溴乙烷(219g)和碳酸钾(16.1g)，溶液在室温下搅拌 6 天。然后，反应溶液过滤，滤液浓缩。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 1:3 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(12.1g；产率 34%)，为淡米色晶体。

步骤 8) 4-叔丁氧基羰基氨基-1-[2-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌嗪(XV)

向制备例 14 中得到的 4-氯-N-吡啶-2-苯胺(800mg)的二甲基亚砜脱水物(10ml)溶液中加入氢化钠(156mg)，溶液在氩气流中、在室温下搅拌 0.5 小时。向反应溶液中加入上步 7)中得到的化合物(600mg)，溶液在氩气流中、在室温下搅拌 2 小时。然后向反应溶液中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 2:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(680mg；产率 81%)，为淡黄色无定形物。

步骤 9) 4-氨基-1-[2-[N-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶(XVI)

在冰冷却下，向上步 8)中得到的化合物(680mg)的二氯甲烷(6ml)溶液中加入三氟乙酸(6ml)，溶液在室温下搅拌 20 分钟。反应溶液浓缩，加入甲苯后进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸钾水溶液后，溶液用氯仿与四氢呋喃(10:1)的混合溶剂萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物在减压下浓缩，得到所需化合物(516mg；产率 99%)，为黄色的油。

步骤 10) 2-氨基-N-[1-[2-[N-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶

-4-基]苯甲酰胺(XVIII)

在冰冷却下，向邻氨基苯甲酸(213mg)、上步 9)中得到的化合物(513mg)和 1-羟基苯并三唑(209mg)的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(297mg)，溶液在室温下搅拌 5 小时。向反应溶液中加入 10 %碳酸钾水溶液，溶液用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯)，得到所需化合物(670mg；产率 96%)，为淡黄色无定形物。

步骤 11) 3-[1-[2-[N-(4-氯苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 10)中得到的化合物(670mg)的甲酸(10ml)溶液加热回流过夜。反应溶液浓缩，加入甲苯后进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸钾水溶液后，溶液用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物从乙酸乙酯中重结晶，得到所需化合物(498mg；产率 73%)，为白色固体。

步骤 13)向上步 11)中得到的化合物(494mg)的二氯甲烷(5ml)溶液中加入 4N 氯化氢－乙酸乙酯(1ml)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。过滤收集所沉积的晶体，用乙酸乙酯洗涤，在减压、 50 ℃下干燥，得到所需化合物(572mg，定量)，为白色粉末。

实施例 34

3-[1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 8) 4-叔丁氧基羰基氨基-1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)乙基]哌啶(XV)

在氩气流中，在室温下，向 10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(508mg)的二甲基亚砜脱水物(8ml)溶液中加入氢化钠(104mg)，溶液搅拌 0.5 小时。向反应溶液中加入实施例 33 步骤 7)中得到的化合物(400mg)，溶液在室温下搅拌 1.5 小时。然后向反应溶液中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷＝ 1:1)，得到所需化合物(75mg；产率 11%)，为淡粉红色无定形物。

步骤 9) 4-氨基-1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶(XVI)

向上步 8)中得到的化合物(75mg)的二氯甲烷(0.5ml)溶液中加入三氟乙酸(420μl)，溶液在室温下搅拌 2 小时。反应溶液浓缩后，向其中加入甲苯(0.5ml)进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸钾(2ml)，溶液用氯仿与四氢呋喃(9:1)的混合溶剂(2ml)萃取。萃取液经硫酸钠干燥。所得残余物在减压下浓缩并干燥，得到所需化合物(60mg，定量)，为淡棕色油。

步骤 10) 2-氨基-N-[1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]苯甲酰胺(XVIII)

向邻氨基苯甲酸(25mg)、上步 9)中得到的化合物(58mg)和 1-羟基苯并三唑(24mg)的二甲基甲酰胺(1ml)溶液中加入盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(35mg)，溶液在室温下搅拌 14 小时。向反应溶液中加入 10 %碳酸钠钾(5ml)后，溶液用氯仿与四氢呋喃(9:1)的混合溶剂(5ml)萃取。萃取液在减压下浓缩，加入二甲苯后进行共沸蒸馏。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 20:1)，得到所需化合物(77mg；产率 97%)，为淡红色无定形物。

步骤 11)将上步 10)中得到的化合物(77mg)的甲酸(2ml)溶液加热回流 14 小时。使溶液冷却，在减压下浓缩，加入甲苯后进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸氢钠水溶液后，溶液用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 20:1)，得到所需化合物(57mg；产率 74%)，为白色无定形物。

实施例 35

盐酸 3-[1-[2-(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 13)向实施例 34 步骤 11)中得到的化合物(57mg)的二氯甲烷(0.2ml)溶液中加入 4N 氯化氢－乙酸乙酯(0.33ml)，溶液搅拌 0.5 小时。过滤收集所沉积的固体，用乙酸乙酯洗涤并干燥，得到所需化合物(59mg；产率 94%)，为白色固体。

实施例 36

3-[1-[2-(5,11-二氢-二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 8) 4-叔丁氧基羰基氨基-1-[2-(5,11-二氢-二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基)乙基]哌啶(XV)

在氩气流中，向制备例 15 中得到的 5,11-二氢-二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革(642mg)的二甲基亚砜脱水物(10ml)溶液中加入氢化钠(130mg)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。向反应溶液中加入实施例 33 步骤 7)中得到的化合物(500mg)，溶液在室温下搅拌 1.5 小时。向反应溶液中加入水后，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 3:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(324mg；产率 47%)，为棕色固体。

步骤 9) 4-氨基-1-[2-(5,11-二氢-二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基)乙基]哌啶(XVI)

向上步 8)中得到的化合物(321mg)的二氯甲烷(3.5ml)溶液中加入三氟乙酸(3.5ml)，溶液在室温下搅拌 0.5 小时。反应溶液浓缩后，加入甲苯进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸钾水溶液，溶液用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。所得残余物在减压下浓缩，得到所需化合物(245mg，定量)，为黄色的油。

步骤 10) 2-氨基-N-[1-[2-(5,11-二氢-二苯并[b,e][1,4]氧氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]苯甲酰胺(XVIII)

在冰冷却下，向含有邻氨基苯甲酸(106mg)和上步 9)中得到的化合物(249mg) 的二甲基甲酰胺(5ml)溶液中加入 1-羟基苯并三唑(115mg)和盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺(162mg)，溶液在室温下搅拌过夜。向其中加入 10 %碳酸钾水溶液，溶液用氯仿与四氢呋喃(10:1)的混合溶剂萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷= 2:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(343mg，定量)，为棕色固体。

步骤 11)将上步 10)中得到的化合物(338mg)的甲酸(10ml)溶液加热回流过夜。然后，溶液浓缩，加入甲苯后进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸钾水溶液后，溶液用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙

酯:己烷 = 1:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(192mg；产率 55%)，为淡黄色固体。

实施例 37

二盐酸 3-[1-[2-[N-(3,5-二甲基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 8) 4-叔丁氧基羰基氨基-1-[2-[N-(3,5-二甲基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶(XV)

在氩气流中，在室温下，向制备例 16 中得到的 3,5-二甲基苯基-N-吡啶-2-基苯胺(773mg)的二甲基亚砜脱水物(8ml)溶液中加入氢化钠(78mg)，溶液搅拌 0.5 小时。向反应溶液中加入实施例 33 步骤 7)中得到的化合物(600mg)，溶液搅拌 2 小时。向其中加入水后，用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 2:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(490mg；产率 59%)，为白色无定形物。

步骤 9) 4-氨基-1-[2-[N-(3,5-二甲基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶(XVI)

向上步 8)中得到的化合物(480mg)的二氯甲烷(2.5ml)溶液中加入三氟乙酸(2.5ml)，溶液在室温下搅拌 1 小时。溶液在减压下浓缩后，向其中加入甲苯进行共沸蒸馏。向残余物中加入 10 %碳酸钾水溶液，溶液用氯仿与四氢呋喃(10:1)的混合溶剂萃取。萃取液经碳酸钾干燥并过滤。滤液在减压下浓缩并干燥，得到得到所需化合物(320mg；产率 87%)，为淡黄色油。

步骤 10) 2-氨基-N-[1-[2-[N-(3,5-二甲基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶-4-基]苯甲酰胺(XVIII)

在冰冷却下，向含有邻氨基苯甲酸(133mg)、上步 9)中得到的化合物(315mg)和 1-羟基苯并三唑水合物(131mg)的二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入盐酸 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺，溶液在室温下搅拌 15 小时。向其中加入 10 %碳酸钾水溶液，溶液用氯仿与四氢呋喃(9:1)的混合溶剂萃取。萃取液在减压下浓缩后，向其中加入二甲苯进行共沸蒸馏。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 10:1)，得到所需化合物(315mg；产率 73%)，为白色无定形物。

步骤 11) 3-[1-[2-[N-(3,5-二甲基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(I)

将上步 10)中得到的化合物(310mg)的甲酸(3ml)溶液加热回流 40 小时。使溶液冷却至室温后，加入甲苯后进行共沸蒸馏。向反应溶液中加入碳酸氢钠水溶液，用氯仿萃取。萃取液用饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，氯仿:甲醇 = 20:1)，得到所需化合物(272mg；产率 86%)，为白色无定形物。

步骤 13)利用上步 11)中得到的化合物(265mg)进行反应，反应方式同实施例 33 的步骤 13)，得到所需化合物(280mg；产率 92%)，为白色固体。

实施例 38 至 71

如实施例 33 的方法得到化合物，列在表 15 - 26 中。

实施例 72

3-[1-[2-[N-(2-丙基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 8) 4-叔丁氧基羰基氨基-1-[2-[N-(2-丙基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶(XV)

利用实施例 33 步骤 7)中得到的化合物(509mg)和制备例 41 中得到的 2-丙基-N-吡啶-2-基苯胺(691mg)进行反应，反应方式同实施例 33 的步骤 8)。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯:己烷 = 3:1 至乙酸乙酯)，得到所需化合物(453mg；产率 62%)，为淡黄色油。

步骤 9) 4-氨基-1-[2-[N-(2-丙基苯基)-N-吡啶-2-基氨基]乙基]哌啶(XVI)

利用上步 8)中得到的化合物(453mg)进行反应，反应方式同实施例 33 的步骤 9)，得到粗产物(375mg)，为淡黄色油。

步骤 12)向上步 9)中得到的粗产物(375mg)的甲苯(5ml)溶液中加入制备例 43 中得到的 4H-3,1-苯并噁嗪-4-酮(169mg)，溶液在室温下搅拌 15 分钟。向其中加入原甲酸三乙酯(1ml)后，溶液加热回流 2 小时。然后，反应溶液在减压下浓缩，用氯仿萃取。萃取液用碳酸氢钠水溶液和饱和盐水洗涤，经硫酸钠干燥。由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化

(展开剂，氯仿:甲醇 = 100:1 至 100:3)，所得产物从乙醇－水中重结晶，得到所需化合物(355mg；产率 73%)，为无色晶体。

实施例 73 和 74

如实施例 72 的方法得到化合物，列在表 27 中。

实施例 75

3-[1-[2-(10,11-二氢-10-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

步骤 4)利用制备例 44 中得到的化合物和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物进行反应，反应方式同实施例 7 的步骤 4)，得到所需化合物(产率 47 %)，为白色固体。

实施例 76

3-[1-[2-(10,11-二氢-2-羟基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮的合成

为了保护制备例 45 中合成的化合物的羟基，首先引入一种羟基保护基团。

在氮气和冰冷却下，向制备例 45 中得到的粗晶体(4.05g)的二甲基甲酰胺(40ml)溶液中加入氢化钠(710mg)。进一步向其中加入氯甲基甲基醚(1.35ml)，溶液在室温下搅拌过夜。溶液浓缩后，向其中加入水，溶液用乙酸乙酯萃取。萃取液用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩后，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，己烷:乙酸乙酯 = 5:1)，得到 N-(2-氯乙基)-10,11-二氢-2-甲氧基甲氧基-5H-二苯并[b,f]氮杂革(4.64g；产率 99%)，为黄色的油。

步骤 4)利用上步中得到的 N-(2-氯乙基)-10,11-二氢-2-甲氧基甲氧基-5H-二苯并[b,f]氮杂革和实施例 1 步骤 3)中得到的化合物进行反应，反应方式同实施例 7 的步骤 4)，得到 3-[1-[2-(10,11-二氢-2-甲氧基甲氧基-5H-二苯并[b,f]氮杂革-5-基)乙基]哌啶-4-基]-3H-喹唑啉-4-酮(产率 74 %)，为白色无定形物。

向由此得到的化合物(2.00g)的乙酸乙酯(20ml)溶液中加入 4N 盐酸－乙酸乙酯(20ml)，溶液在室温下搅拌 3 小时。溶液浓缩后，在加热下向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液和氯仿与甲醇(10:1)的混合溶剂，使残余物溶解。有机相萃取后，含水相用氯仿萃取，向上面得到的有机相中

加入萃取液。合并了的有机相用水和饱和盐水洗涤，经无水硫酸钠干燥，并过滤。滤液浓缩后，由此得到的残余物用硅胶柱色谱法纯化(展开剂，乙酸乙酯至乙酸乙酯:甲醇 = 20:1)，得到所需化合物(1.83g，定量)，为白色无定形物。

实施例 1 至 76 中制备的化合物如表 3 至 28 所示。

表 3

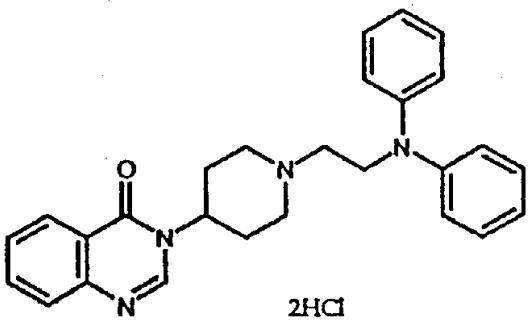
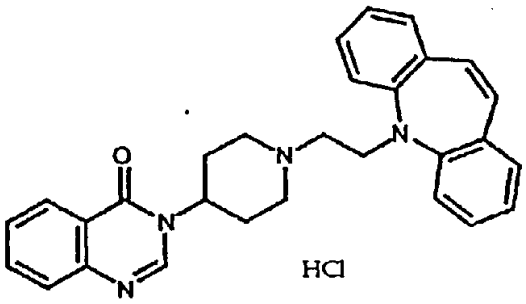
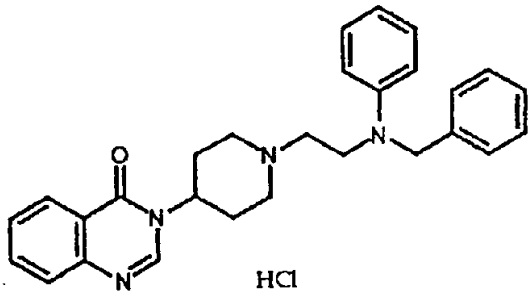
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
1	 2HCl (white crystals; 94%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.90-2.20 (2H, m) 2.45-2.72(2H, m) 3.16-3.42(4H, m) 3.65-3.80(2H, m) 4.15-4.31(2H, m) 4.76-4.95(1H, m) 7.01(2H, t, J=7.3 Hz) 7.02-7.15(4H, m) 7.26-7.38(4H, m) 7.53-7.62(1H, m) 7.69-7.76(1H, m) 7.82-7.91(1H, m) 8.18(1H, d, J=8.0Hz)	FAB$^+$ 425
2	 HCl (pale yellow powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.00-2.30(2H, m) 2.55-2.67(2H, m) 3.06-3.48(4H, m) 3.52-3.82(2H, m) 4.20-4.35(2H, m) 4.70-5.30(1H, m) 6.83(4H, s) 7.05-7.42(8H, m) 7.52-7.63(1H, m) 7.39(1H, d, J=6.8Hz) 7.80-7.90(1H, m) 8.18(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz) 8.33(1H, s)	FAB$^+$ 449
3	 HCl (colorless needle crystals; 89%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.03-2.20(2H, m) 2.42-2.57(2H, m) 3.15-3.44(4H, m) 3.64-3.80(2H, m) 3.83-3.99(2H, m) 4.63(2H, s) 4.77-4.92(1H, m) 6.66(1H, t, J=7.2Hz) 6.80(2H, d, J=8.1Hz) 7.10-7.39(7H, m) 7.58(1H, t, J=8.1Hz) 7.70(1H, d, J=7.8Hz) 7.80-7.92(1H, m) 8.18(1H, dd, J=8.1, 1.2Hz) 8.29(1H, s) 10.67(1H, brs)	FAB$^+$ 439

表 4

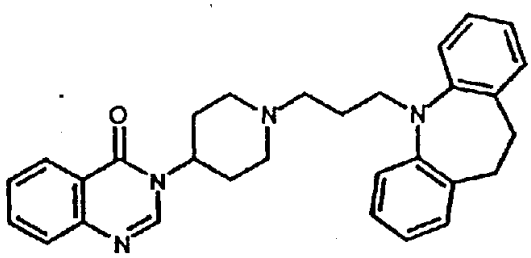
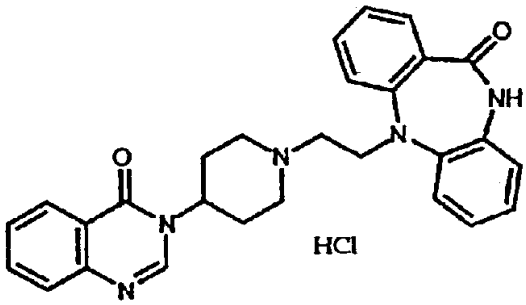
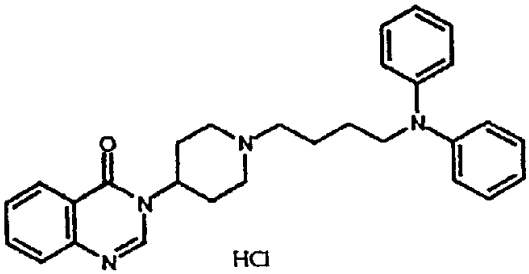
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
4	 (white solid; 74%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.62-2.00(5H, m) 2.04-2.20(2H, m) 2.46(2H, t, J=7.5Hz) 2.92-3.06(2H, m) 3.17(4H, s) 3.79(2H, t, J=6.8Hz) 4.76-4.90(1H, m) 6.88-6.95(2H, m) 7.02-7.18(6H, m) 7.44-7.54(1H, m) 7.65-7.80(2H, m) 8.11(1H, s) 8.30(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz)	FAB^+ 465
5	 (white solid; 91%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.00-2.17(2H, m) 2.48-2.64(2H, m) 3.15-3.33(4H, m) 3.64-3.80(2H, m) 4.20-4.40(2H, m) 4.76-4.97(1H, m) 7.06-7.12(4H, m) 7.28-7.45(2H, m) 7.50-7.76(4H, m) 7.80-7.89(1H, m) 8.13-8.16(1H, m) 8.31(1H, s) 10.33(1H, s) 11.19(1H, brs)	FAB^+ 466
6	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.56-2.16(6H, m) 2.52-2.69(2H, m) 3.03-3.23(3H, m) 3.35-3.43(1H, m) 3.55-3.65(2H, m) 3.68-3.80(2H, m) 6.90-7.05(6H, m) 7.25-7.33(4H, m) 7.57-7.64(1H, m) 7.71-7.80(1H, m) 7.84-7.92(1H, m) 8.19(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz) 8.37(1H, s) 10.68(1H, brs)	FAB^+ 453

表 5

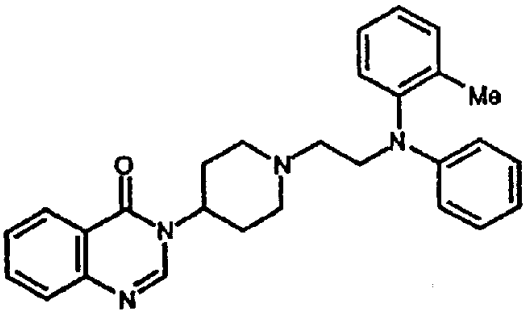
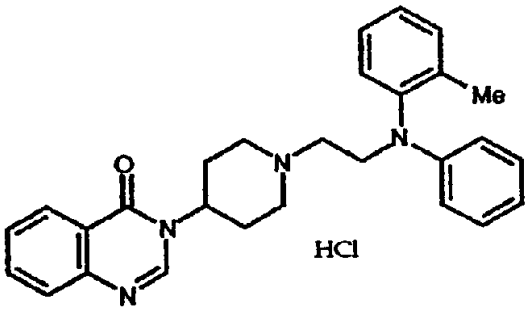
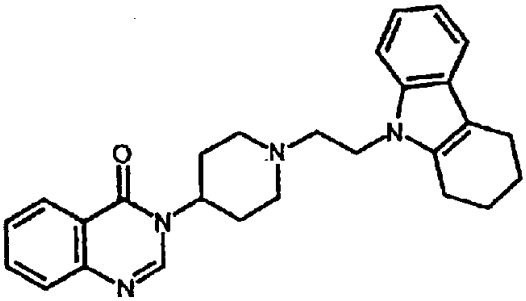
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
7	 (white solid; 65%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.80-2.02(4H, m) 2.13(3H, s) 2.20-2.37(2H, m) 2.73(2H, t, J=7.2Hz) 3.04-3.12(2H, m) 3.80(2H, t, J=7.2Hz) 4.76-4.95(1H, m) 6.51(4H, d, J=8.1Hz) 6.70(1H, t, J=7.5Hz) 7.09-7.27(6H, m) 7.46-7.56(1H, m) 7.65-7.80(2H, m) 8.13(1H, s) 8.31(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz)	FAB^+ 439
8	 (white solid; 96%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06(3H, s) 2.12(2H, brs) 2.35-2.65(2H, m) 3.15-3.75(5H, m) 3.70-3.80(2H, m) 4.00-4.15(2H, m) 4.75-4.90(1H, m) 6.56(2H, d, J=8.4Hz) 6.70(1H, t, J=7.3Hz) 7.10-7.42(6H, m) 7.57(1H, t, J=7.5Hz) 7.70(1H, d, J=8.4Hz) 7.85(1H, t, J=7.7Hz) 8.17(1H, d, J=7.0Hz) 8.29(1H, s) 10.95(1H, brs)	FAB^+ 439
9	 (white solid; 13%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.80-2.10(8H, m) 2.25-2.43(2H, m) 2.64-2.80(6H, m) 3.00-3.16(2H, m) 4.18(2H, t, J=7.2Hz) 4.80-4.94(1H, m) 7.00-7.10(2H, m) 7.20-7.32(1H, m) 7.40-7.55(2H, m) 7.63-7.80(2H, m) 8.15(1H, s) 8.31(1H, dd, J=8.1Hz, 1.2Hz)	FAB^+ 427

表 6

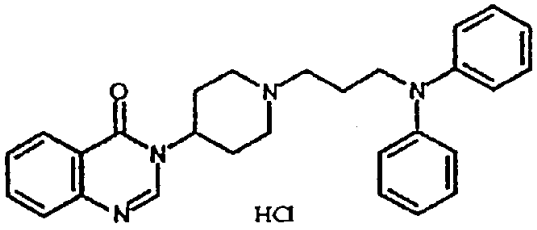
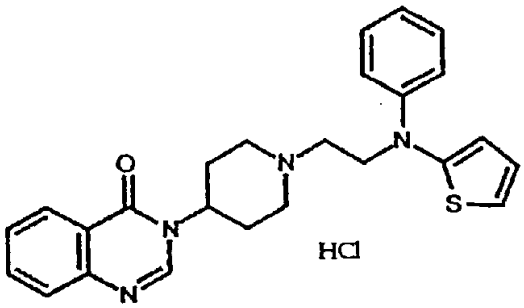
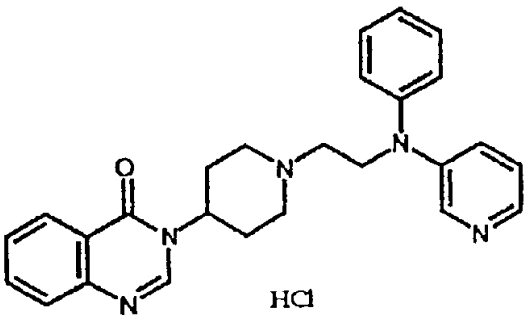
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
10	 (white solid; 100%)	DMSO-d6 300 MHz 1.92-2.15(4H, m) 2.48-2.52(2H, m) 3.06-3.27(4H, m) 3.52-3.67(2H, m) 3.78(2H, t, J=7.2Hz) 4.82-4.97(1H, m) 6.95-7.07(6H, m) 7.24-7.38(4H, m) 7.52-7.64(1H, m) 7.68-7.78(1H, m) 7.82-7.92(1H, m) 8.12-8.22(1H, m) 8.32(1H, s) 10.68(1H, brs)	FAB$^+$ 439
11	 (pale purple solid; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.90-2.22(2H, m) 2.46-2.70(2H, m) 3.20-3.45(4H, m) 3.60-3.90(2H, m) 4.08-4.25(2H, m) 4.74-5.00(1H, m) 6.87-6.96(2H, m) 6.96-7.05(3H, m) 7.21-7.32(2H, m) 7.58(1H, t, J=7.2Hz) 7.71(1H, d, J=8.1Hz) 7.81-7.91(1H, m) 8.14-8.22(1H, m) 8.30(1H, brs) 11.03(1H, brs)	FAB$^+$ 431
12	 (pale yellow solid; 88%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.94-2.25(2H, m) 2.45-2.80(2H, m) 3.15-3.60(4H, m) 3.62-3.85(2H, m) 4.25-4.50(2H, m) 4.76-5.00(1H, m) 7.38-7.52(3H, m) 7.55-7.65(3H, m) 7.72(1H, d, J=8.1Hz) 7.77-7.94(3H, m) 8.18(1H, d, J=7.8Hz) 8.25(1H, d, J=5.1Hz) 8.32(1H, s) 8.40-8.46(1H, m) 11.60(1H, brs)	FAB$^+$ 426

表 7

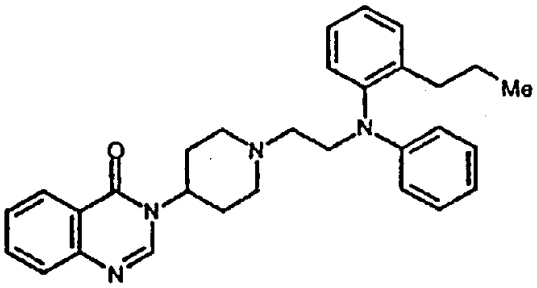
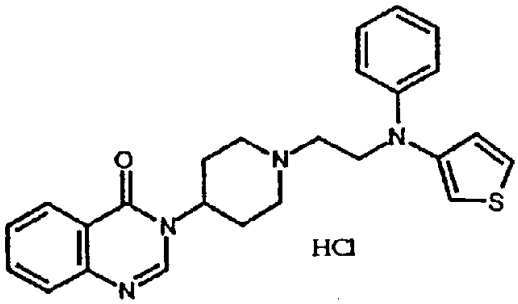
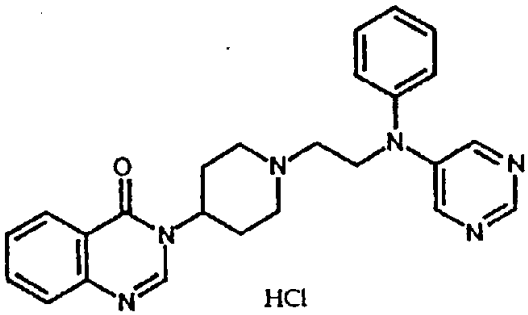
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
13	 (white solid; 42%)	$CDCl_3$ 300 MHz 0.88(3H, t, J=7.1Hz) 1.50-1.68(2H, m) 1.86-2.05(4H, m) 2.22-2.38(2H, m) 2.46(2H, t, J=7.9Hz) 2.75(2H, t, J=7.7Hz) 3.03-3.14(2H, m) 3.76(2H, t, J=7.7Hz) 4.80-4.95(1H, m) 6.51(2H, d, J=7.7Hz) 6.69(1H, t, J=7.3Hz) 7.12-7.38(6H, m) 7.47-7.53(1H, m) 7.68-7.79(2H, m) 8.14(1H, s) 8.31(1H, d, J=8.1Hz)	FAB^+ 467
14	 (white solid; 80%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.90-2.26(2H, m) 2.45-2.65(2H, m) 3.18-3.45(4H, m) 3.55-3.85(2H, m) 4.10-4.25(2H, m) 4.75-4.95(1H, m) 6.91(1H, dd, J=5.1Hz, 1.5Hz) 6.96(1H, d, J=7.5Hz) 7.05(2H, d, J=8.1Hz) 7.08-7.16(1H, m) 7.23-7.34(2H, m) 7.52-7.63(2H, m) 7.71(1H, d, J=7.8Hz) 7.82-7.90(1H, m) 8.15-8.22(1H, m) 8.30(1H, s) 10.99(1H, brs)	FAB^+ 431
15	 (yellow solid; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.20(2H, m) 2.50-2.65(2H, m) 3.10-3.48(4H, m) 3.65-3.85(2H, m) 4.20-4.40(2H, m) 4.75-4.93(1H, m) 7.22-7.38(3H, m) 7.48(2H, t, J=7.8Hz) 7.59(1H, t, J=6.9Hz) 7.72(1H, d, J=8.1Hz) 7.81-7.92(1H, m) 8.19(1H, d, J=6.3Hz) 8.34(1H, s) 8.47(2H, s) 8.72(1H, s) 11.15(1H, brs)	FAB^+ 427

表 8

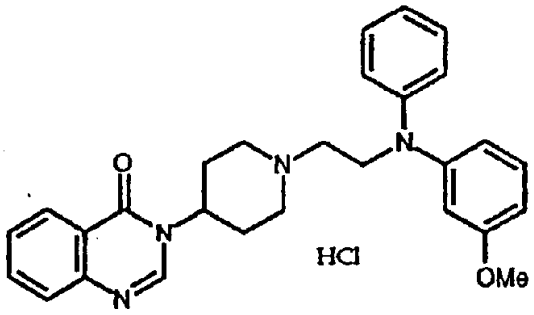
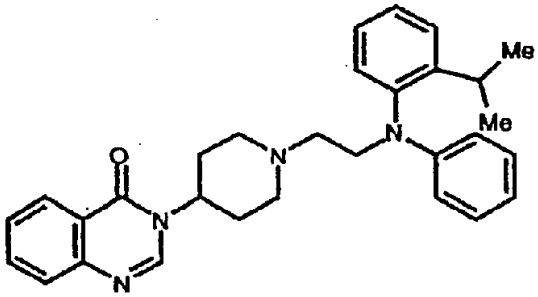
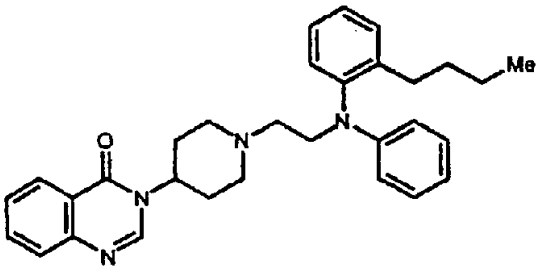
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
16	 (white solid; 67%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.90-2.22(2H, m) 2.50-2.68(2H, m) 3.20-3.42(4H, m) 3.65-3.80(2H, m) 3.74(3H, s) 4.17-4.30(2H, m) 4.78-4.96(1H, m) 6.52-6.64(3H, m) 7.04(1H, t, J=7.2Hz) 7.12(2H, d, J=7.5Hz) 7.14-7.24(1H, m) 7.34(2H, t, J=7.8Hz) 7.59(1H, t, J=8.1Hz) 7.73(1H, d, J=8.1Hz) 7.82-7.94(1H, m) 8.19(1H, d, J=6.0Hz) 8.37(1H, s) 11.30(1H, brs)	FAB$^+$ 455
17	 (white solid; 40%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.05-1.25(6H, m) 1.90-2.10(4H, m) 2.22-2.40(2H, m) 2.68-2.84(2H, m) 3.00-3.18(3H, m) 3.68-3.85(2H, m) 4.79-5.00(1H, m) 6.43-6.56(2H, m) 6.62-6.74(1H, m) 7.06-7.57(7H, m) 7.65-7.82(2H, m) 8.09-8.19(1H, m) 8.24-8.37(1H, m)	FAB$^+$ 467
18	 (white solid; 38%)	$CDCl_3$ 300 MHz 0.84(3H, t, J=7.1Hz) 1.21-1.36(2H, m) 1.48-1.60(2H, m) 1.86-2.04(4H, m) 2.22-2.38(2H, m) 2.47(2H, t, J=7.9Hz) 2.75(2H, t, J=7.7Hz) 3.04-3.16(2H, m) 3.76(2H, t, J=7.5Hz) 4.80-4.94(1H, m) 6.51(2H, d, J=7.7Hz) 6.69(1H, t, J=7.1Hz) 7.20-7.38(6H, m) 7.47-7.53(1H, m) 7.68-7.80(2H, m) 8.14(1H, s) 8.31(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz)	FAB$^+$ 481

表 9

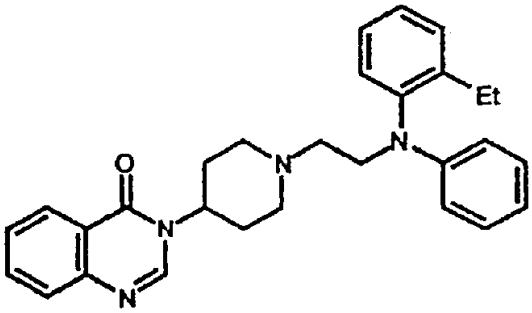
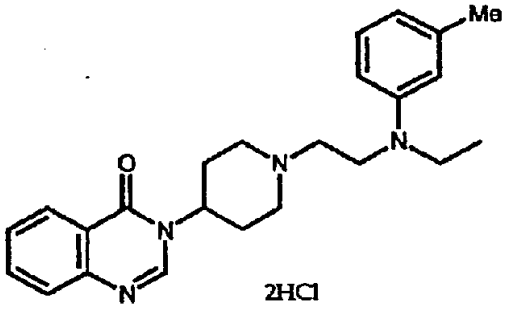
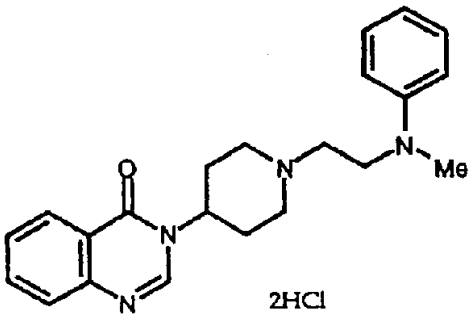
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
19	 (white solid; 46%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.15(3H, t, J=7.5Hz) 1.85-2.00(4H, m) 2.20-2.38(2H, m) 2.51(2H, q, J=7.5Hz) 2.74(2H, t, J=7.5Hz) 3.03-3.14(2H, m) 3.78(2H, t, J=7.5Hz) 4.80-4.95(1H, m) 6.50(2H, d, J=8.1Hz) 6.69(1H, t, J=7.4Hz) 7.12-7.38(6H, m) 7.47-7.53(1H, m) 7.68-7.79(2H, m) 8.14(1H, s) 8.31(1H, dd, J=8.3Hz, 1.4Hz)	FAB^+ 453
20	 (white solid; 96%)	$CDCl_3$ 400 MHz 1.09(3H, t, J=5.2Hz) 2.05-2.19(2H, m) 2.30(3H, s) 2.50-2.73(2H, m) 3.15-3.55(6H, m) 3.59-3.77(2H, m) 3.79-3.98(2H, m) 4.81-5.00(1H, m) 6.56-7.26(4H, m) 7.60(1H, t, J=5.6Hz) 7.75(1H, d, J=6.1Hz) 7.82-7.95(1H, m) 8.20(1H, d, J=5.9Hz) 8.47(1H, brs) 11.39(1H, brs)	FAB^+ 391
21	 (white solid; 100%)	DMSO-d_6 400 MHz 2.00-2.23(2H, m) 2.50-2.74(2H, m) 2.96(3H, s) 3.09-3.44(4H, m) 3.57-3.79(2H, m) 3.80-3.96(2H, m) 4.84-5.01(1H, m) 6.75(1H, t, J=5.4Hz) 6.94(2H, d, J=6.0Hz) 7.24(2H, t, J=5.8Hz) 7.62(1H, t, J=5.6Hz) 7.78(1H, d, J=6.1Hz) 7.90(1H, t, J=5.4Hz) 8.20(1H, d, J=5.9Hz) 8.52(1H, brs) 11.44(1H, brs)	FAB^+ 363

表 10

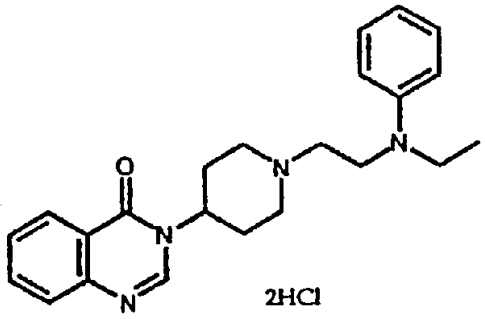
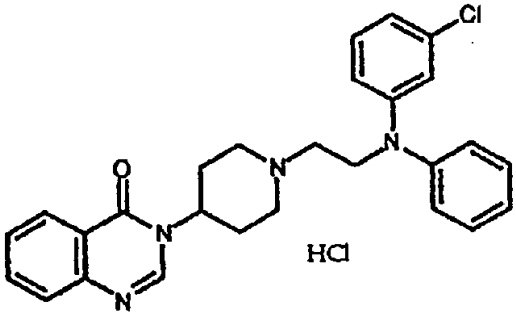
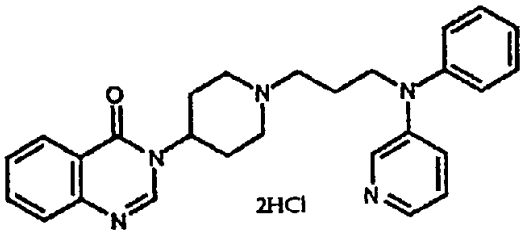
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
22	 (white solid; 91%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.10(3H, t, J=6.9Hz) 2.00-2.24(2H, m) 2.49-2.78(2H, m) 3.12-3.40(4H, m) 3.45(2H, q, J=6.9Hz) 3.54-3.98(4H, m) 4.85-5.02(1H, m) 6.62-7.10(3H, m) 7.12-7.38(2H, m) 7.60(1H, t, J=8.1Hz) 7.75(1H, d, J=8.1Hz) 7.89(1H, t, J=7.2Hz) 8.20(1H, d, J=6.9Hz) 8.46(1H, brs) 11.28(1H, brs)	FAB$^+$ 377
23	 (white powder; 90%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.20(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.20-3.40(4H, m) 3.65-3.78(2H, m) 4.20-4.34(2H, m) 4.77-4.90(1H, m) 6.84-7.00(3H, m) 7.20-7.32(4H, m) 7.43(2H, t, J=7.7Hz) 7.60(1H, t, J=7.5Hz) 7.75(1H, d, J=8.1Hz) 7.88(1H, t, J=7.7Hz) 8.19(1H, d, J=7.2Hz) 8.40(1H, s) 11.34(1H, brs)	FAB$^+$ 459
24	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.10(4H, brd, J=10.2Hz) 2.50-2.70(2H, m) 3.10-3.25(4H, m) 3.61(2H, brd, J=12.3Hz) 3.93(2H, t, J=7.5Hz) 4.88-5.04(1H, m) 7.39-7.89(10H, m) 8.17-8.80(4H, m) 11.02(1H, brs)	FAB$^+$ 440

表 11

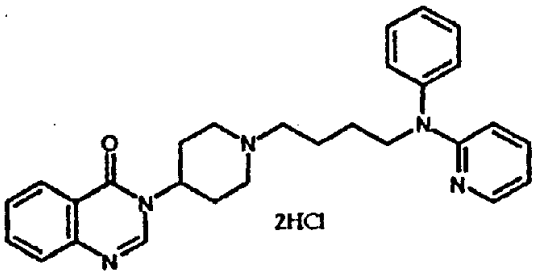
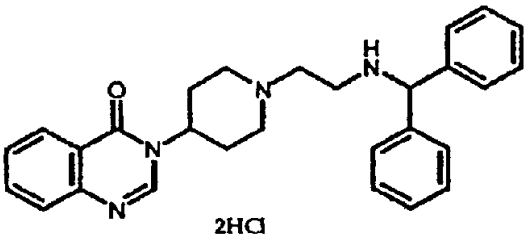
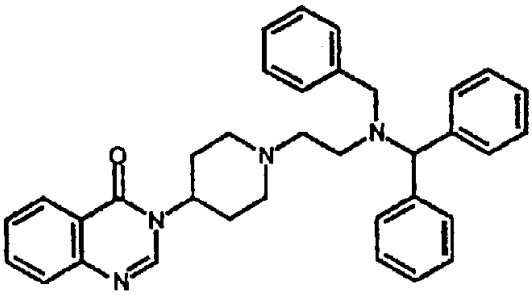
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
25	 (white powder; 91%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.56-2.18(6H, m) 2.55-2.70(2H, m) 3.00-3.70(6H, m) 3.96-4.12(2H, m) 4.85-5.05(1H, m) 6.69(1H, d, J=9.3Hz) 7.01(1H, t, J=6.6Hz) 7.42-7.78(7H, m) 7.82-7.96(2H, m) 8.08(1H, d, J=5.2Hz) 8.18(1H, dd, J=8.0Hz, 1.2Hz)	FAB$^+$ 454
26	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.02-2.20(2H, m) 2.40-2.60(2H, m) 3.10-3.75(8H, m) 4.80-5.00(1H, m) 5.69(1H, brs) 7.30-7.55(6H, m) 7.59(1H, t, J=7.5Hz) 7.65-7.80(5H, m) 7.87(1H, t, J=7.5Hz) 8.18(1H, d, J=6.3Hz) 8.29(1H, s) 10.5-11.00(2H, brs)	FAB$^+$ 439
27	 (colorless crystals; 37%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.75-1.95(4H, m) 2.02-2.11(2H, m) 2.45-2.50(2H, m) 2.65-2.71(2H, m) 2.81(2H, d, J=11.7Hz) 3.67(2H, s) 4.73-4.84(1H, m) 4.92(1H, s) 7.20-7.51(16H, m) 7.67-7.77(2H, m) 8.10(1H, s) 8.30(1H, d, J=8.1Hz)	FAB$^+$ 529

表 12

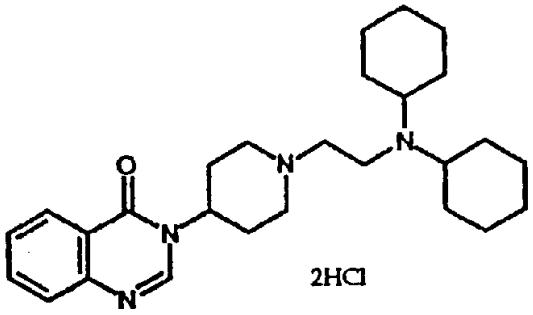
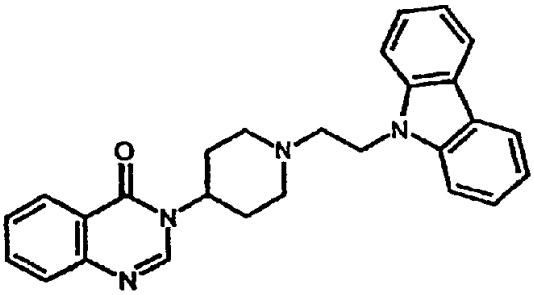
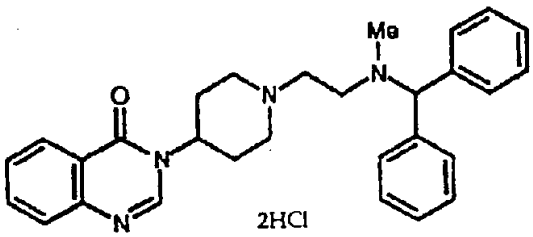
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
28	 2HCl (white solid; 71%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.10-1.50(6H, m) 1.50-1.74(6H, m) 1.76-1.80(4H, m) 2.00-2.25(6H, m) 2.48-2.65(2H, m) 3.18-3.52(4H, m) 3.55-3.85(6H, m) 4.70-4.95(1H, m) 7.55-7.64(1H, m) 7.69-7.75(1H, m) 7.83-7.90(1H, m) 8.19(1H, dd, J=8.1Hz, 0.9Hz) 8.29(1H, s) 10.46(1H, brs) 11.50(1H, brs)	FAB$^+$ 437
29	 (white solid; 34%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.84-2.08(4H, m) 2.26-2.48(2H, m) 2.86(2H, t, J=7.4Hz) 3.05-3.22(2H, m) 4.48(2H, t, J=7.4Hz) 4.78-4.96(1H, m) 7.20-7.30(2H, m) 7.40-7.55(5H, m) 7.66-7.80(2H, m) 8.05-8.12(3H, m) 8.26-8.33(1H, m)	FAB$^+$ 423
30	 2HCl (white powder; 100%)	DMSO-d_6 400 MHz 2.02-2.20(2H, m) 2.43-2.50(2H, m) 2.55-2.85(3H, m) 3.21(2H, brs) 3.52(4H, brs) 3.81(2H, brs) 4.76-4.92(1H, m) 5.74(1H, brs) 7.30-7.50(6H, m) 7.58(1H, t, J=5.6Hz) 7.72(1H, d, J=6.1Hz) 7.75-8.00(5H, m) 8.17(1H, d, J=5.5Hz) 8.30(1H, brs) 11.00(1H,brs) 12.46(1H,brs)	FAB$^+$ 453

表 13

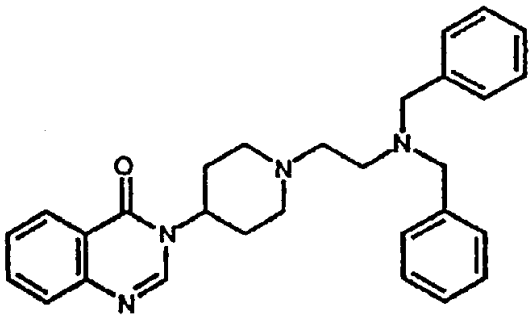
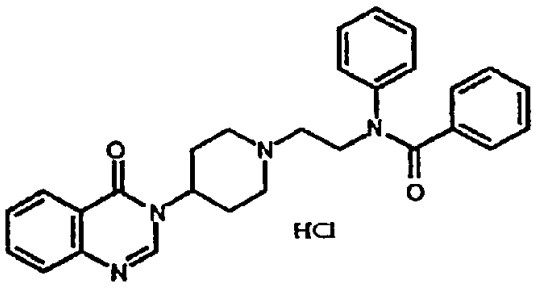
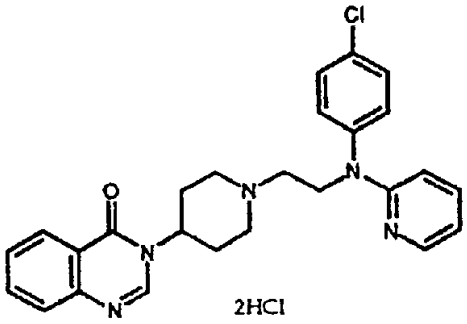
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
31	 (white solid; 83%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.80-2.05(4H, m) 2.09-2.28(2H, m) 2.50-2.71(4H, m) 2.90-3.14(2H, m) 3.62(4H, s) 4.75-4.93(1H, m) 7.12-7.43(10H, m) 7.43-7.56(1H, m) 7.62-7.82(2H, m) 8.13(1H, s) 8.24-8.33(1H, m)	FAB$^+$ 453
32	 (white solid; 23%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.00-2.08(2H, m) 2.48-2.70(2H, m) 3.18-3.42(4H, m) 3.70-3.85(2H, m) 4.14-4.35(2H, m) 4.85-5.00(1H, m) 7.10-7.45(10H, m) 7.59(1H, t, J=6.9Hz) 7.72(1H, d, J=8.1Hz) 7.85-7.95(1H, m) 8.10-8.24(1H, m) 8.34(1H, s) 10.68(1H, brs)	FAB$^+$ 453
33	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.04-2.20(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.22-3.56(4H, m) 3.63-3.80(2H, m) 4.38-4.50(2H, m) 4.82-5.00(1H, m) 6.80(1H, d, J=8.7Hz) 6.97(1H, t, J=6.3Hz) 7.46-7.94(8H, m) 8.16-8.22(2H, m) 8.47(1H, brs)	FAB$^+$ 460

表 14

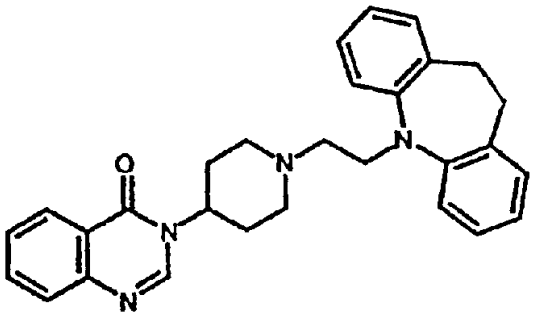
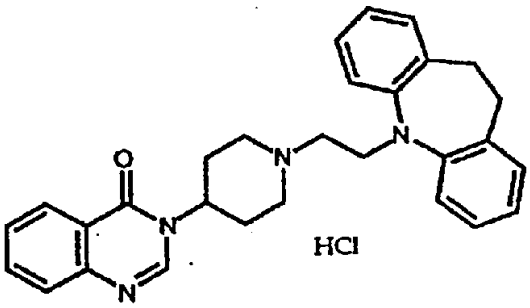
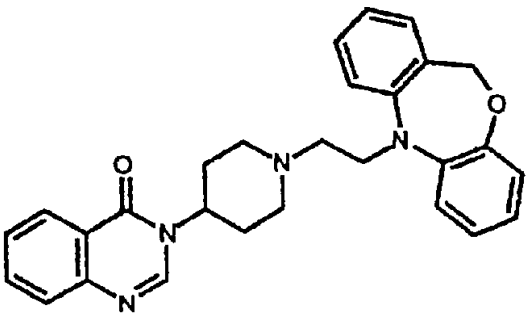
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
34	 (white amorphous; 74%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.82-2.04(4H, m) 2.15-2.30(2H, m) 2.60(2H, t, J=7.1Hz) 2.92-3.06(2H, m) 3.18(4H, s) 3.94(2H, t, J=7.2Hz) 4.74-4.90(1H, m) 6.88-6.98(2H, m) 7.08-7.20(6H, m) 7.46-7.56(1H, m) 7.68-7.82(2H, m) 8.29(1H, s) 8.30(1H, dd, J=8.1Hz, 0.9Hz)	FAB$^+$ 451
35	 (white solid; 94%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.15(2H, m) 2.45-2.70(2H, m) 3.10-3.40(4H, m) 3.60-3.82(2H, m) 4.10-4.47(6H, m) 4.80-4.95(1H, m) 6.90-7.10(2H, m) 7.10-7.40(6H, m) 7.59(1H, t, J=7.8Hz) 7.72(1H, d, J=7.5Hz) 7.85(1H, t, J=1.2Hz) 8.18(1H, d, J=8.1Hz) 8.33(1H, s) 11.11(1H, brs)	FAB$^+$ 451
36	 (pale yellow solid; 55%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.80-1.98(4H, m) 2.18-2.30(2H, m) 2.67(2H, t, J=6.8Hz) 2.98-3.06(2H, m) 3.95(2H, t, J=6.8Hz) 4.78-4.90(1H, m) 5.34(2H, s) 6.76-6.88(3H, m) 7.00-7.20(3H, m) 7.24-7.36(2H, m) 7.46-7.54(1H, m) 7.66-7.80(2H, m) 8.12(1H, s) 8.30(1H, dd, J=8.0Hz, 1.4Hz)	FAB$^+$

表 15

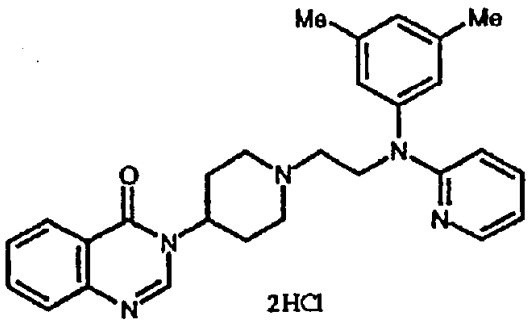
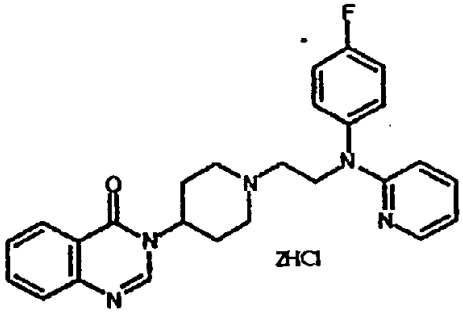
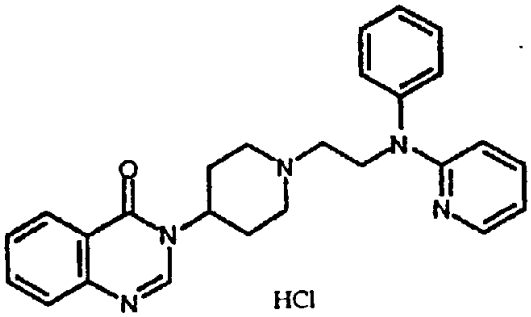
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
37	 2HCl (white solid; 92%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.04-2.22(2H, m) 2.34(6H, s) 2.50-2.72(2H, m) 3.17-3.58(4H, m) 3.61-3.82(2H, m) 4.32-4.50(2H, m) 4.76-5.00(1H, m) 6.70-6.88(1H, m) 6.98(1H, t, J=6.2Hz) 7.11(3H, s) 7.58(1H, t, J=10.5Hz) 7.73-7.95(2H, m) 7.74(1H, d, J=7.8Hz) 8.08-8.27(2H, m) 8.44(1H, brs)	FAB$^+$ 454
38	 2HCl (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.12(2H, d, J=12.0Hz) 2.50-2.62(2H, m) 3.20-3.40(2H, m) 3.44(2H, brs) 3.73(2H, d, J=11.7Hz) 4.35-4.41(2H, m) 4.80-4.96(1H, m) 6.61(1H, brs) 6.86-6.96(1H, m) 7.41(2H, t, J=8.7Hz) 7.50-7.74(5H, m) 7.87(1H, t, J=6.6Hz) 8.19(2H, d, J=6.6Hz) 8.40(1H, brs)	FAB$^+$ 444
39	 HCl (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.20(2H, m) 2.44-2.67(2H, m) 3.25-3.54(4H, m) 3.66-3.78(2H, m) 4.32-4.53(2H, m) 4.80-4.96(1H, m) 6.68(1H, d, J=8.7Hz) 6.95(1H, t, J=6.3Hz) 7.41-7.64(6H, m) 7.69-7.81(2H, m) 7.83-7.92(1H, m) 8.19(1H, d, J=6.9Hz) 8.19(1H, d, J=7.2Hz) 8.43(1H, s)	FAB$^+$ 426

表 16

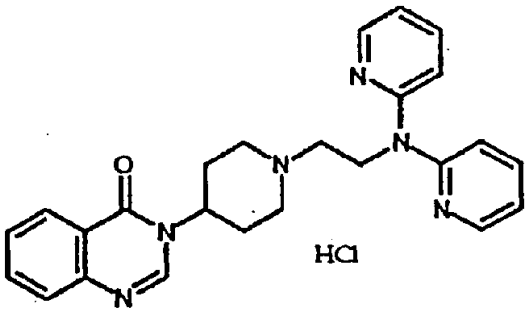
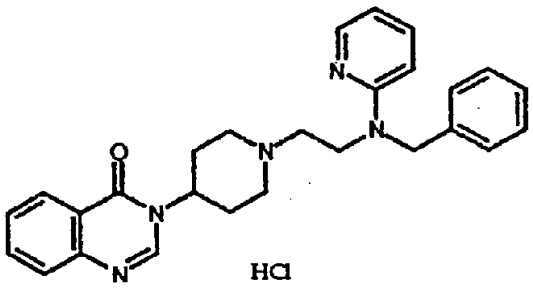
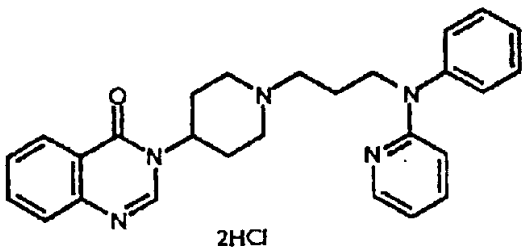
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
40	 HCl (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.07-2.22(2H, m) 2.48-2.69(2H, m) 3.24-3.50(4H, m) 3.72-3.86(2H, m) 4.48-4.68(2H, m) 4.80-4.98(1H, m) 7.14(2H, dd, J=7.2Hz, 5.1Hz) 7.33(2H, d, J=8.7Hz) 7.60(1H, t, J=7.2Hz) 7.74(1H, d, J=8.1Hz) 7.76-7.92(3H, m) 8.20(1H, d, J=8.1Hz) 8.38-8.52(3H, m) 10.83(1H, brs)	FAB$^+$ 427
41	 HCl (white powder; 93%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.18(2H, m) 2.48-2.67(2H, m) 3.22-3.58(4H, m) 3.63-3.87(2H, m) 4.04-4.30(2H, m) 4.89(2H, s) 4.86-4.98(1H, m) 6.82-6.95(1H, m) 6.97-7.17(1H, m) 7.22-7.42(5H, m) 7.58(1H, t, J=7.5Hz) 7.72(1H, d, J=7.5Hz) 7.73-7.91(2H, m) 8.10-8.23(2H, m) 8.36(1H, s)	FAB$^+$ 440
42	 2HCl (white solid; 72%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.95-2.26(4H, m) 2.50-2.72(2H, m) 3.08-3.32(4H, m) 3.45-3.73(2H, m) 4.05-4.15(2H, m) 4.85-5.08(1H, m) 6.60-6.72(1H, m) 6.95-7.08(1H, m) 7.48-7.68(6H, m) 7.72(1H, d, J=7.9Hz) 7.80-7.94(2H, m) 8.08-8.16(1H, m) 8.18(1H, dd, J=8.0Hz, 1.1Hz) 8.30(1H, brs)	FAB$^+$ 440

表 17

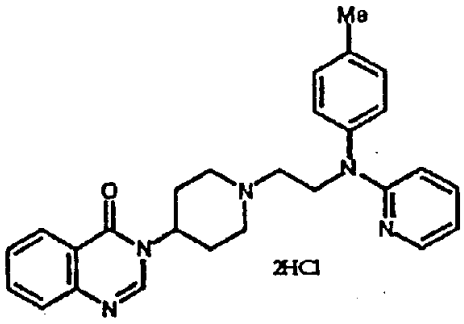
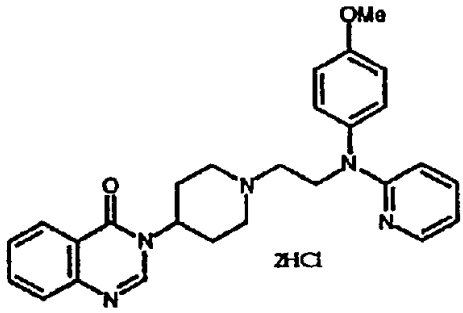
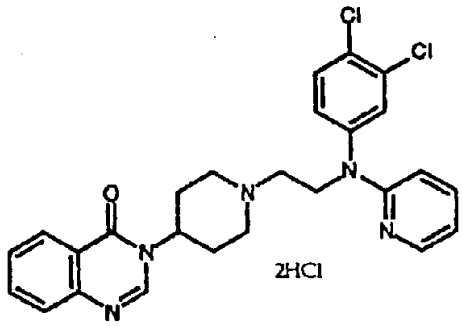
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
43	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.09-2.14(2H, m) 2.39(3H, s) 2.52-2.64(2H, m) 3.28-3.50(4H, m) 3.69-3.73(2H, m) 4.42-4.47(2H, m) 4.85-4.94(1H, m) 6.75-6.81(1H, m) 6.98(1H, t, J=6.3Hz) 7.37-7.43(4H, m) 7.58(1H, t, J=6.9Hz) 7.75(1H, d, J=8.1Hz) 7.80-7.91(2H, m) 8.12-8.21(2H, m) 8.46(1H, brs) 11.18(1H, brs)	FAB$^+$ 440
44	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.02-2.18(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.25-3.52(4H, m) 3.65-3.75(2H, m) 3.84(3H, s) 4.32-4.50(2H, m) 4.80-4.98(1H, m) 6.76-6.88(1H, m) 6.98(1H, t, J=6.6Hz) 7.12-7.20(2H, m) 7.45(2H, d, J=8.7Hz) 7.56-7.68(1H, m) 7.74(1H, d, J=7.2Hz) 7.78-7.96(2H, m) 8.09-8.13(1H, m) 8.19(1H, dd, J=8.0Hz, 1.4Hz) 8.75(1H, brs)	FAB$^+$ 456
45	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.08-2.18(2H, m) 2.50-2.67(2H, m) 3.23-3.50(4H, m) 3.70-3.80(2H, m) 4.38-4.48(2H, m) 4.83-4.98(1H, m) 6.87(1H, d, J=8.7Hz) 6.98(1H, t, J=6.3Hz) 7.47-7.53(1H, m) 7.60(1H, t, J=7.5Hz) 7.71-7.92(5H, m) 8.18-8.25(2H, m) 8.46(1H, brs) 11.07(1H, brs)	FAB$^+$ 494

表 18

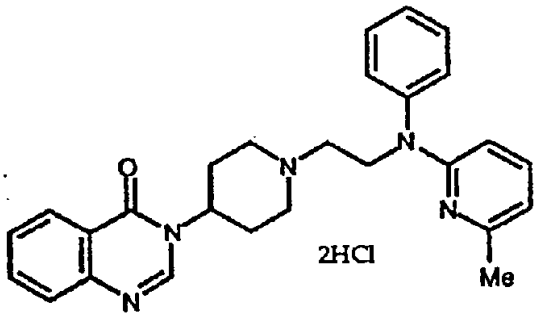
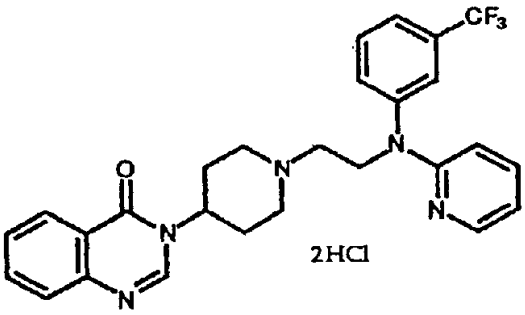
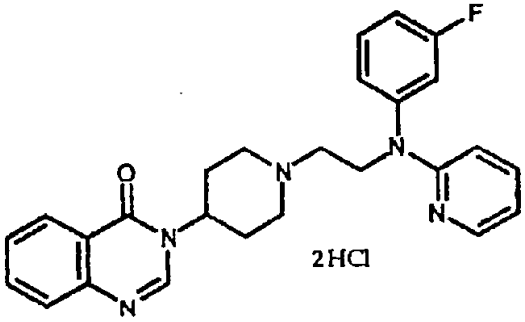
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
46	 (white solid: 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.20(2H, m) 2.50(3H, s) 2.50-2.72(2H, m) 3.20-3.57(4H, m) 3.64-3.85(2H, m) 4.36-4.55(2H, m) 4.80-5.00(1H, m) 6.32(1H,d, J=8.4Hz) 6.74(1H, d, J=7.2Hz) 7.35-7.70(7H, m) 7.75(1H, d, J=7.8Hz) 7.80-7.95(1H, m) 8.19(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz) 8.46(1H, brs)	FAB$^+$ 440
47	 (white solid; 92%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.14(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.12-3.60(3H, m) 3.62-3.82(2H, m) 4.49(2H, t, J=6.9Hz) 4.80-5.00(1H, m) 6.81(1H, d, J=8.4Hz) 7.00(1H, t, J=6.6Hz) 7.61(1H, t, J=7.2Hz) 7.68-7.95(8H, m) 816-8.30(2H, m) 8.53(1H, brs)	FAB$^+$ 494
48	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.02-2.18(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.22-3.52(4H, m) 3.65-3.80(2H, m) 4.40-4.50(2H, m) 4.80-4.98(1H, m) 6.81(1H, d, J=8.7Hz) 6.97(1H, t, J=6.2Hz) 7.21-7.46(3H, m) 7.56-7.64(2H, m) 7.70-7.80(2H, m) 7.83-7.92(1H, m) 8.16-8.26(2H, m) 8.47(1H, brs)	FAB$^+$ 444

表 19

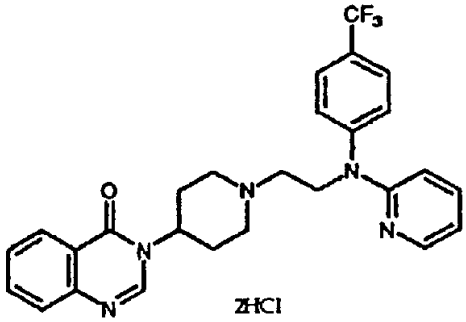
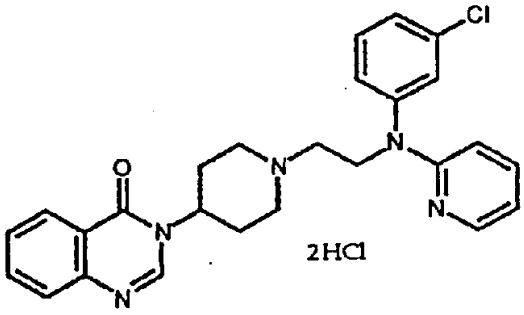
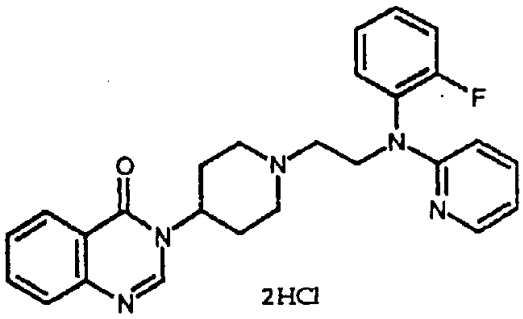
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
49	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.02-2.20(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.20-3.50(4H, m) 3.67-3.82(2H, m) 4.40-4.58(2H, m) 4.80-4.98(1H, m) 6.89(1H, d, J=8.4Hz) 7.00(1H, t, J=6.3Hz) 7.56-7.94(8H, m) 8.19(1H, d, J=6.6Hz) 8.26-8.36(1H, m) 8.47(1H, brs)	FAB$^+$ 494
50	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.07-2.18(2H, m) 2.50-2.68(2H, m) 3.25-3.50(4H, m) 3.68-3.80(2H, m) 4.38-4.48(2H, m) 4.82-4.98(1H, m) 6.78(1H, d, J=9.3Hz) 6.97(1H, t, J=6.3Hz) 7.44-7.50(2H, m) 7.55-7.65(3H, m) 7.70-7.80(2H, m) 7.88(1H, t, J=7.5Hz) 8.17-8.25(2H, m) 8.47(1H, brs) 11.06(1H, brs)	FAB$^+$ 460
51	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.20(2H, m) 2.50-2.68(2H, m) 3.22-3.58(4H, m) 3.70-3.80(2H, m) 4.30-4.46(2H, m) 4.80-5.00(1H, m) 6.46-6.58(1H, m) 6.87-6.96(1H, m) 7.36-7.80(7H, m) 7.84-7.93(1H, m) 8.17-8.27(2H, m) 8.45(1H, brs) 11.09(1H, brs)	FAB$^+$ 444

表 20

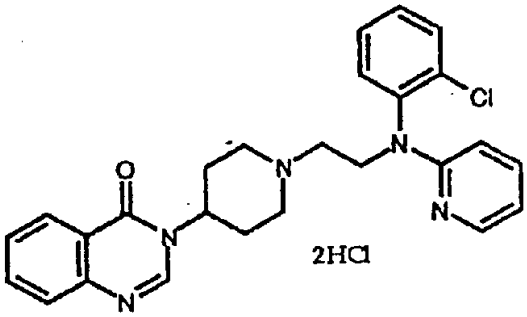
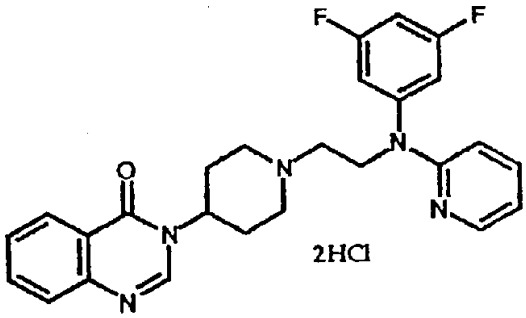
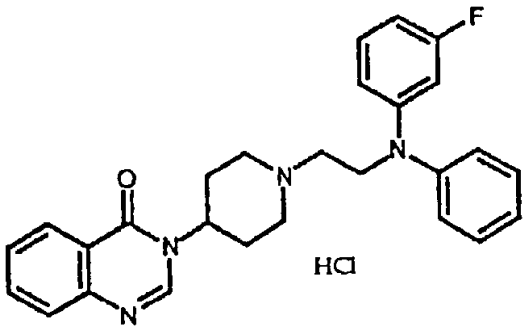
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
52	 (white solid; 99%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.09-2.23(2H, m) 2.52-2.71(2H, m) 3.18-3.59(4H, m) 3.66-3.85(2H, m) 4.20-4.45(2H, m) 4.77-5.00(1H, m) 6.31(1H, brs) 6.89(1H, t, J=6.0Hz) 7.45-7.82(7H, m) 7.84-7.95(1H, m) 8.14-8.30(2H, m) 8.46(1H, brs)	FAB$^+$ 460
53	 (white solid; 96%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.15(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.20-3.55(4H, m) 3.60-3.92(2H, m) 4.40-4.52(2H, m) 4.80-4.95(1H, m) 6.93(1H, d, J=8.4Hz) 7.00(1H, t, J=6.6Hz) 7.10-7.35(3H, m) 7.60(1H, t, J=6.9Hz) 7.64-7.80(2H, m) 7.86-7.94(1H, m) 8.19(1H, d, J=7.5Hz) 8.23-8.33(1H, m) 8.40(1H, brs) 11.03(1H, brs)	FAB$^+$ 462
54	 (white powder; 97%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.20(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.20-3.40(4H, m) 3.65-3.78(2H, m) 4.20-4.34(2H, m) 4.78-4.95(1H, m) 6.64-6.80(3H, m) 7.16-7.26(4H, m) 7.41(2H, t, J=7.7Hz) 7.58(1H, t, J=7.5Hz) 7.72(1H, d, J=8.1Hz) 7.87(1H, t, J=6.8Hz) 8.17(1H, dd, J=7.8Hz, 0.9Hz) 8.39(1H, s) 11.28(1H, brs)	FAB$^+$ 443

表 21

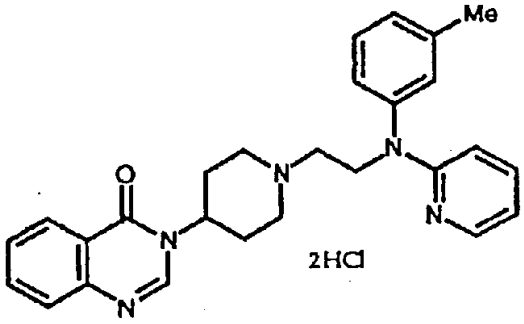
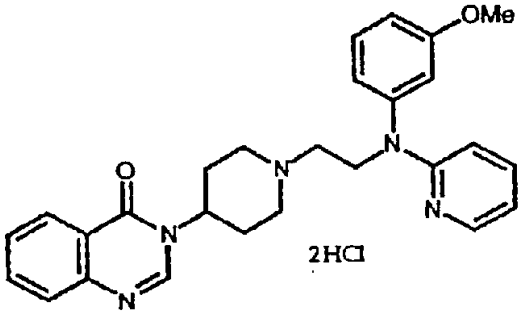
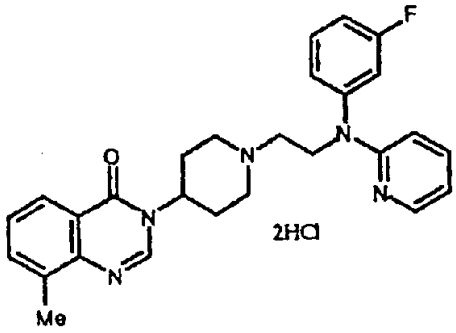
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
55	 (white solid; 90%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.02-2.20(2H, m) 2.37(3H, s) 2.50-2.68(2H, m) 3.24-3.52(4H, m) 3.64-3.82(2H, m) 4.32-4.44(2H, m) 4.75-4.94(1H, m) 6.62-6.71(1H, m) 6.92(1H, t, J=6.6Hz) 7.20-7.31(3H, m) 7.46(1H, t, J=7.5Hz) 7.59(1H, t, J=6.9Hz) 7.68-7.80(2H, m) 7.82-7.92(1H, m) 8.12-8.22(2H, m) 8.40(1H, brs)	FAB$^+$ 440
56	 (white solid; 90%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.20(2H, m) 2.50-2.71(2H, m) 3.24-3.54(4H, m) 3.63-3.80(2H, m) 3.81(3H, s) 4.32-4.52(2H, m) 4.78-4.94(1H, m) 6.69-6.82(1H, m) 6.95(1H, t, J=6.3Hz) 6.98-7.13(3H, m) 7.48(1H, t, J=8.1Hz) 7.59(1H, t, J=7.8Hz) 7.68-7.81(2H, m) 7.88(1H, t, J=6.6Hz) 8.11-8.24(2H, m) 8.41(1H, brs)	FAB$^+$ 456
57	 (white solid; 89%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.20(2H, m) 2.50-2.72(2H, m) 2.55(3H, s) 3.20-3.57(4H, m) 3.62-3.86(2H, m) 4.35-4.52(2H, m) 4.80-4.98(1H, m) 6.72-6.90(1H, m) 6.98(1H, t, J=5.9Hz) 7.20-7.38(2H, m) 7.40-7.51(2H, m) 7.59(1H, q, J=8.0Hz) 7.72(1H, d, J=3.7Hz) 7.68-7.81(1H, m) 8.02(1H, d, J=7.0Hz) 8.23(1H, d, J=5.5Hz) 8.38(1H, brs)	FAB$^+$ 458

表 22

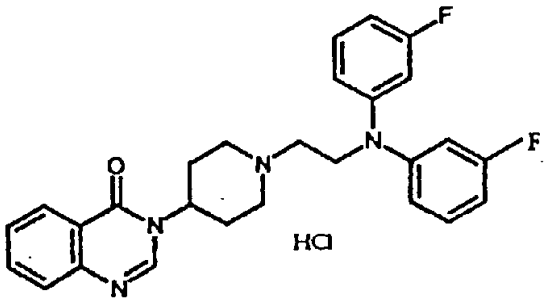
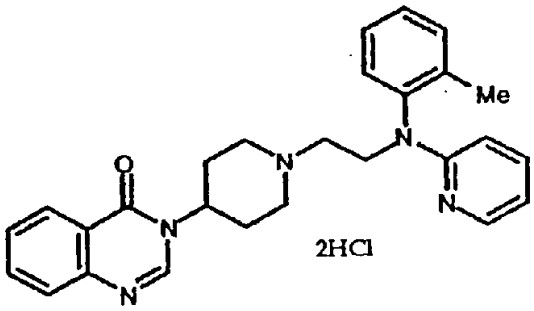
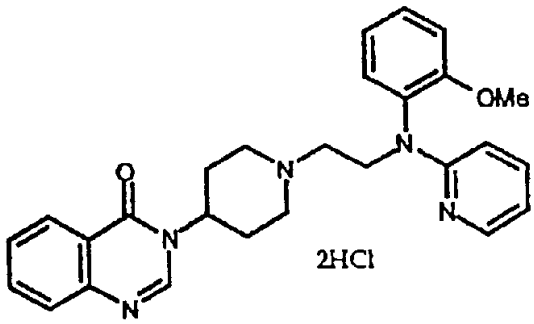
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
58	 (white powder; 95%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.07-2.17(2H, m) 2.52-2.65(2H, m) 3.27-3.36(4H, m) 3.69(2H, brs) 4.20-4.32(2H, m) 4.77-4.90(1H, m) 6.82-7.04(6H, m) 7.34(2H, q, J=7.8Hz) 7.58(1H, t, J=7.5Hz) 7.69-7.76(1H, m) 7.82-7.91(1H, m) 8.16-8.72(1H, m) 8.36(1H, s) 11.26(1H, brs)	FAB$^+$ 461
59	 (white powder; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.00-2.46(2H, m) 2.49(3H, s) 2.50-2.66(2H, m) 3.20-3.38(2H, m) 3.42-3.56(2H, m) 3.64-3.80(2H, m) 4.80-4.96(1H, m) 6.90-7.00(1H, m) 7.32-7.92(8H, m) 8.08-8.22(2H, m) 8.44(1H, brs)	FAB$^+$ 440
60	 (white powder; 92%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.18(2H, m) 2.50-2.68(2H, m) 3.22-3.52(4H, m) 3.66-3.78(2H, m) 3.84(3H, s) 4.26-4.42(2H, m) 4.82-4.96(1H, s) 6.90-7.00(1H, m) 7.15(1H, t, J=7.5Hz) 7.30(1H, d, J=8.1Hz) 7.44-7.64(3H, m) 7.72-7.92(3H, m) 8.12-8.22(2H, m) 8.42(1H, brs) 11.12(1H, brs)	FAB$^+$ 456

表 23

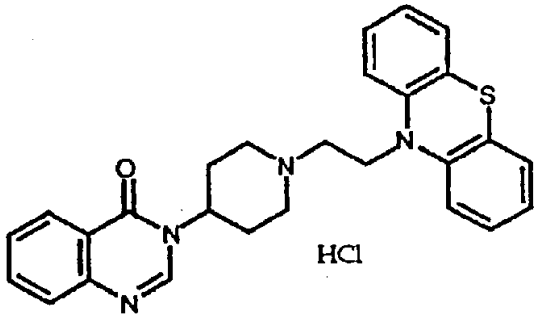
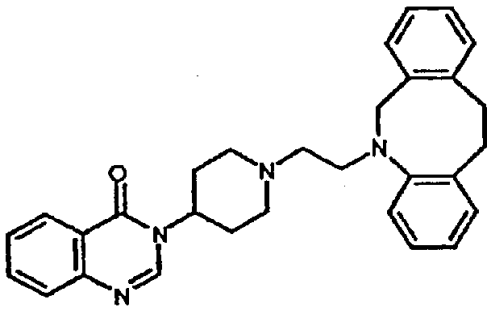
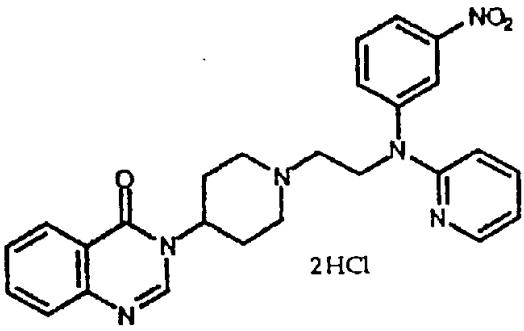
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
61	 HCl (pale purple solid; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.02-2.10(2H, m) 2.20-2.36(2H, m) 3.18-3.64(4H, m) 3.70-3.84(2H, m) 4.47(2H, t, J=7.0Hz) 4.70-5.00(1H, m) 7.04(2H, t, J=7.1Hz) 7.20-7.40(6H, m) 7.58(1H, t, J=7.5Hz) 7.72(1H, d, J=8.4Hz) 7.86(1H, t, J=7.3Hz) 8.18(1H, d, J=7.7Hz) 8.33(1H, s) 11.27(1H, brs)	FAB$^+$ 455
62	 (white amorphous; 40%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.65-1.94(4H, m) 2.02-2.20(2H, m) 2.49(2H, t, J=6.7Hz) 2.80-2.98(2H, m) 3.05-3.18(2H, m) 3.22-3.35(2H, m) 3.41(2H, t, J=6.7Hz) 4.24(2H, s) 4.70-4.88(1H, m) 6.80-6.92(1H, m) 7.00-7.22(6H, m) 7.45-7.56(1H, m) 7.65-7.80(2H, m) 8.10(1H, s) 8.29(1H, dd, J=8.0Hz, 1.0Hz)	FAB$^+$ 465
63	 2HCl (yellow solid; 92%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.08-2.20(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.23-3.52(4H, m) 3.62-3.86(2H, m) 4.47(2H, t, J=6.6Hz) 4.81-4.96(1H, m) 6.82(1H, d, J=8.4Hz) 6.97(1H, t, J=6.9Hz) 7.63(1H, t, J=7.2Hz) 7.67-8.00(5H, m) 8.12-8.24(2H, m) 8.26-8.32(2H, m) 8.43(1H, brs)	FAB$^+$ 471

表 24

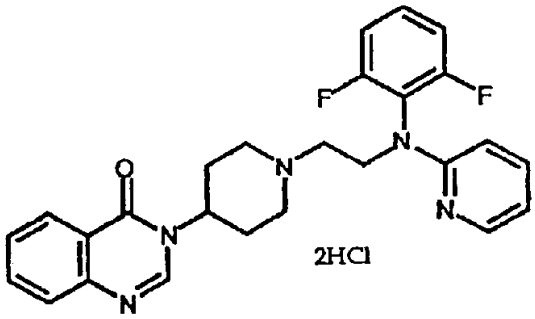
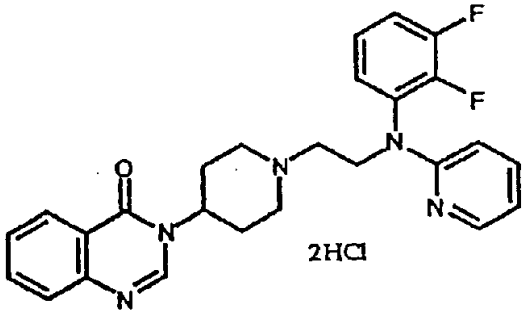
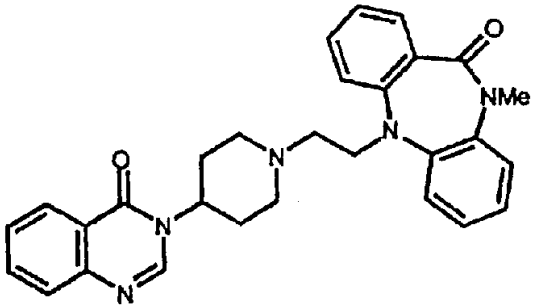
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
64	 (white solid; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.06-2.19(2H, m) 2.33-2.60(2H, m) 3.10-3.50(4H, m) 3.60-3.85(2H, m) 4.29(2H, t, J=8.1Hz) 4.80-4.98(1H, m) 6.51(1H, d, J=8.4Hz) 6.80-6.92(1H, m) 7.34(2H, t, J=8.4Hz) 7.45-7.70(3H, m) 7.75(1H, d, J=9.0Hz) 7.80-7.92(1H, m) 8.10-8.20(2H, m) 8.43(1H, brs) 11.10(1H, brs)	FAB$^+$ 462
65	 (white solid; 94%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.04-2.22(2H, m) 2.49-2.68(2H, m) 3.22-3.53(4H, m) 3.64-3.84(2H, m) 4.36(2H, t, J=7.5Hz) 4.80-4.93(1H, m) 6.57(1H, d, J=8.4Hz) 6.89(1H, t, J=5.1Hz) 7.30-7.68(5H, m) 7.74(1H, d, J=7.8Hz) 7.81-7.92(1H, m) 8.14-8.30(2H, m) 8.42(1H, brs)	FAB$^+$ 462
66	 (white amorphous; 80%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.88-2.02(4H, m) 2.22-2.38(2H, m) 2.70(2H, t, J=7.2Hz) 3.02-3.14(2H, m) 3.57(3H, s) 3.80-4.00(2H, m) 4.74-4.91(1H, m) 7.02-7.24(6H, m) 7.32-7.42(1H, m) 7.44-7.58(1H, m) 7.68-7.80(3H, m) 8.15(1H, s) 8.27-8.32(1H, m)	FAB$^+$ 480

表 25

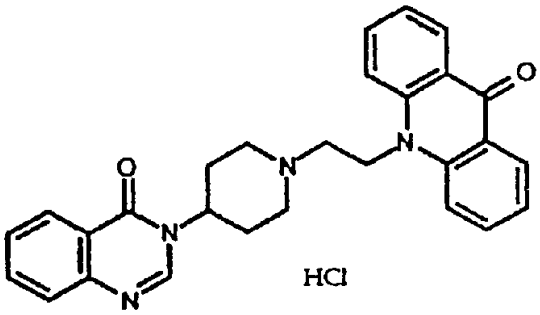
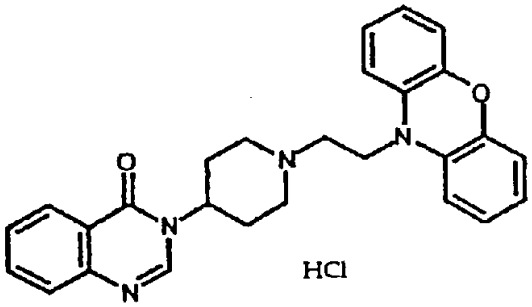
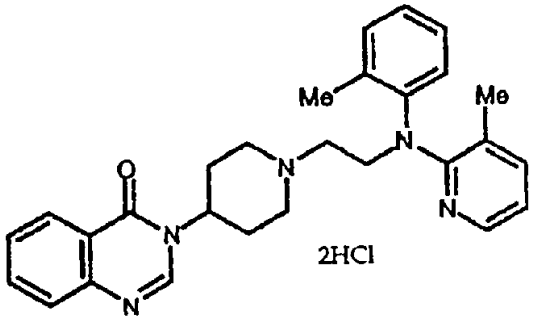
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
67	 (yellow solid; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.05-2.38(2H, m) 2.42-2.78(2H, m) 3.30-3.98(6H, m) 4.50-5.50(3H, m) 7.41(2H, t, J=5.6Hz) 7.56-8.50(10H, m) 12.08(1H, brs)	FAB$^+$ 451
68	 (pale yellowish white solid; 83%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.08-2.26(2H, m) 2.50-2.70(2H, m) 3.14-3.46(4H, m) 3.70-3.89(2H, m) 4.10-4.22(2H, m) 4.75-4.92(1H, m) 6.55-6.80(4H, m) 6.80-7.02(4H, m) 7.59(1H, t, J=8.1Hz) 7.73(1H, d, J=8.1Hz) 7.84-7.92(1H, m) 8.20(1H, d, J=8.1Hz) 8.35(1H, s) 11.40(1H, brs)	FAB$^+$ 439
69	 (white solid; 80%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.50(3H, s) 2.04-2.23(2H, m) 2.29(3H, s) 2.50-2.70(2H, m) 3.20-3.48(4H, m) 3.64-3.82(2H, m) 4.06-4.19(2H, m) 4.76-5.00(1H, m) 6.85-6.96(1H, m) 7.00-7.09(1H, m) 7.11-7.26(2H, m) 7.28-7.39(1H, m) 7.50-7.76(2H, m) 7.74(1H, d, J=8.1Hz) 7.82-7.95(1H, m) 8.20(1H, d, J=8.0Hz) 8.25-8.34(1H, m) 8.43(1H, brs)	FAB$^+$ 454

表 26

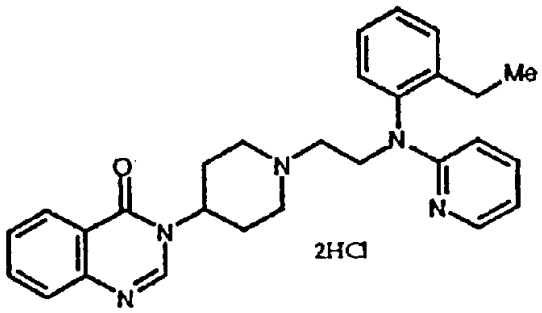
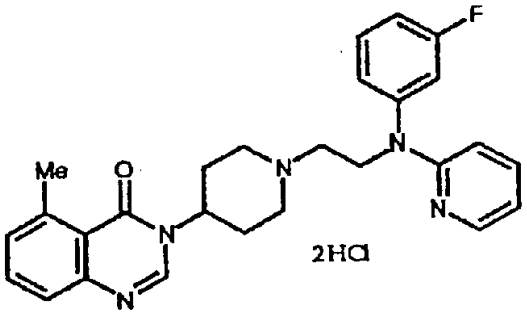
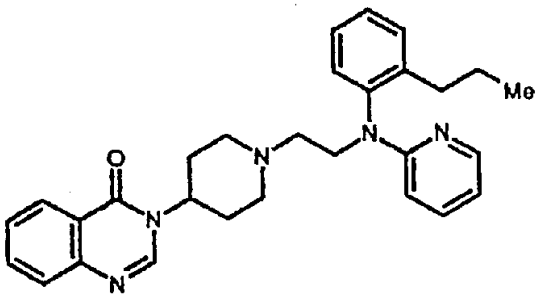
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
70	 (white solid; 95%)	DMSO-d_6 300 MHz 1.18(3H, t, J=7.2Hz) 2.04-2.20(2H, m) 2.40-2.68(4H, m) 3.22-3.62(4H, m) 3.68-3.82(2H, m) 3.85-4.80(2H, m) 4.80-4.94(1H, m) 6.86-7.00(1H, m) 7.32-7.68(6H, m) 7.73(2H, d, J=7.8Hz) 7.82-7.91(1H, m) 8.11-8.24(2H, m) 8.42(1H, brs)	FAB$^+$ 454
71	 (white solid; 100%)	DMSO-d_6 300 MHz 2.04-2.19(2H, m) 2.48-2.65(2H, m) 2.80(3H, s) 3.20-3.54(4H, m) 3.65-3.80(2H, m) 4.36-4.50(2H, m) 4.75-4.94(1H, m) 6.76(1H, d, J=8.7Hz) 6.94(1H, t, J=6.0Hz) 7.12-7.45(4H, m) 7.52-7.62(2H, m) 7.66-7.78(2H, m) 8.22-8.29(1H, m) 8.49(1H, brs)	FAB$^+$ 458
72	 (colorless crystals; 73%)	$CDCl_3$ 300 MHz 0.89(3H, t, J=7.5Hz) 1.52-1.64(2H, m) 1.85-2.00(4H, m) 2.20-2.35(2H, m) 2.47(2H, t, J=7.8Hz) 2.75(2H, t, J=7.2Hz) 3.14(2H, d, J=11.7Hz) 3.70(1H, brs) 4.40(1H, brs) 4.80-4.95(1H, m) 5.94(1H, d, J=9.0Hz) 6.54(1H, dd, J=6.3, 5.1Hz) 7.18-7.39(5H, m) 7.45-7.52(1H, m) 7.68-7.78(2H, m) 8.12(1H, s) 8.18(1H, d, J=5.1Hz) 8.31(1H, d, J=7.8Hz)	FAB$^+$ 468

表 27

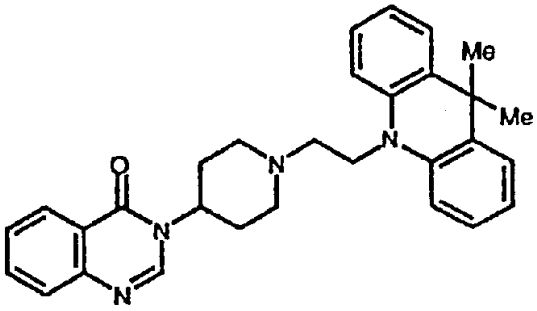
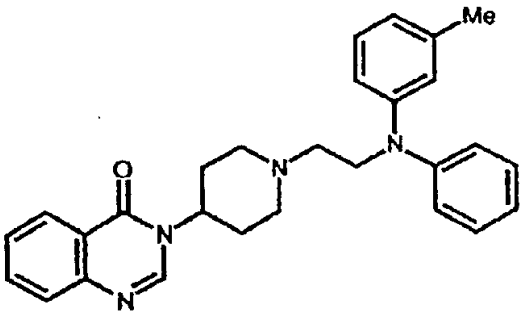
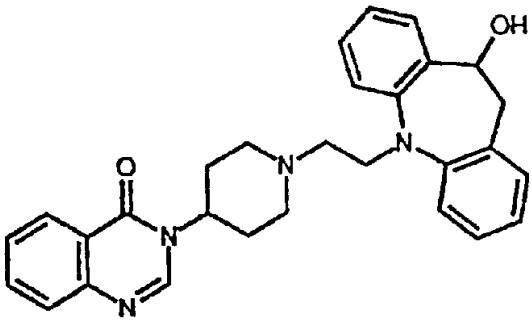
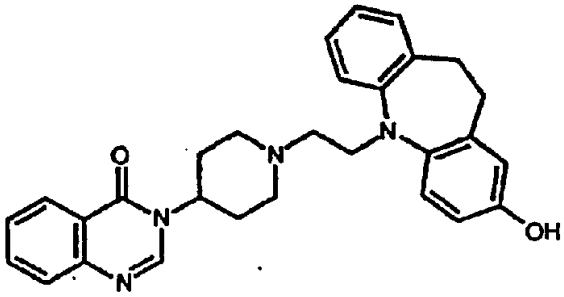
实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
73	 (white solid; 60%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.55(3H, s) 1.57(3H, s) 1.96-2.12(4H, m) 2.31-2.45(2H, m) 2.86(2H, t, J=7.7Hz) 3.16-3.27(2H, m) 4.17(2H, t, J=7.0Hz) 4.82-5.00(1H, m) 6.98(1H, t, J=7.7Hz) 7.03(1H, d, J=8.1Hz) 7.18-7.27(1H, m) 7.42(1H, dd, J=7.7Hz, 1.5Hz) 7.48-7.56(1H, m) 7.67-7.81(1H, m) 8.17(1H, s) 8.30-8.38(1H, brs)	FAB$^+$ 465
74	 (white amorphous; 61%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.86-2.02(4H, m) 2.23-2.38(2H, m) 2.30(3H, s) 2.71(2H, t, J=7.8Hz) 3.04-3.15(2H, m) 3.89(2H, t, J=7.8Hz) 4.78-4.94(1H, m) 6.75-6.85(3H, m) 6.94(1H, t, J=7.5Hz) 7.00(2H, d, J=7.5Hz) 7.17(1H, t, J=7.5Hz) 7.20-7.32(2H, m) 7.40-7.58(1H, m) 7.65-7.82(2H, m) 8.14(1H, s) 8.31(1H, dd, J=8.1Hz, 1.5Hz)	FAB$^+$ 439
75	 (white crystals; 47%)	$CDCl_3$ 300 MHz 1.70-1.88(2H, m) 1.96-2.24(4H, m) 2.50-2.68(2H, m) 2.70-2.96(2H, m) 3.34(1H, dd, J=17.3Hz, 3.8Hz) 3.51(1H, dd, J=17.4Hz, 3.8Hz) 3.76-3.88(1H, m) 3.92-4.06(1H, m) 4.76-4.96(2H, m) 6.22(1H, brs) 6.85-6.96(1H, m) 7.00-7.32(7H, m) 7.43-7.54(1H, m) 7.65-7.78(2H, m) 8.24-8.36(2H, m)	FAB$^+$ 467

表 28

实施例	化合物(性能; 最后一步的产率)	^{1}H NMR (δ) ppm	MS
76	 (white amorphous; 96%)	$CDCl_3$ 400 MHz 1.87-2.03(4H, m) 2.15-2.29(2H, m) 2.60(2H, t, J=5.3Hz) 2.98-3.18(6H, m) 3.89(2H, t, J=5.4Hz) 4.80-4.92(1H, m) 6.52(1H, dd, J=6.4Hz, 2.2Hz) 6.64(1H, d, J=2.2Hz) 6.71(1H, brs) 6.84-6.90(1H, m) 6.93(1H, d, J=6.5Hz) 7.02-7.14(3H, m) 7.46-7.53(1H, m) 7.67-7.78(2H, m) 8.14(1H, s) 8.56(1H, dd, J=6.0Hz, 1.0Hz)	FAB^+ 467

以下为本发明化合物的 MTP 抑制活性的试验结果。下列试验例是参考《脂质的化学和物理学》38, 205-222 (1985)进行的。

试验例

试验例 1：对人肝癌细胞(HepG2 细胞)分泌载脂蛋白 B (Apo B)的作用(体外)

将 HepG2 细胞接种到 48 池或 96 池盘上，培养数天。培养基用加入了 1.5%牛血清白蛋白的 DMEM 培养基代替。24 小时后，培养基用加入了 1.5%牛血清白蛋白和 0.8mM 油酸钠的 DMEM 培养基代替，作为化验培养基。将每份供试化合物溶于二甲基亚砜，加入到化验培养基中，使最终的二甲基亚砜浓度为 1%。5 小时后，将培养基收集起来，用夹层酶联免疫吸附测定(sandwich ELISA)法测量培养基中的 Apo B。结果如表 29 和表 30 所示。

试验例 2：对甘油三酯(TG)在小单层囊(SUV)的脂质体之间转移的作用(体外)

准备用作供体的 SUV 脂质体由甘油三油酸酯、[^{14}C]三油酰甘油酯、

磷脂酰胆碱(PC)和心磷脂组成，准备用作受体的 SUV 脂质体由三油酰甘油酯、 PC 和[^{3}H]PC 组成。将供体和受体以 1:5 的比例混合。向化验缓冲液中加入最终二甲基亚砜浓度已调至 1%的供试化合物的二甲基亚砜溶液、来自牛肝脏微粒体部分的经 FPLC 纯化的粗 MTP 、和如上准备的供体与受体的混合物。化验缓冲液在 37 ℃下培养 1 小时后，向其中加入二乙氨基乙基纤维素(DEAE 纤维素)。缓冲液振摇 4 分钟，离心，收集上清液。用液体闪烁计数器测量上清液中残留的[^{14}C]三油酰甘油酯。以该[^{14}C]三油酰甘油酯数作为 MTP 的 TG 转移活性，计算供试化合物的抑制活性。结果如表 29 和表 30 所示。

试验例 3： 对口服橄榄油后增加 TG 的作用(体内)

将橄榄油对 10 至 11 周龄叙利亚仓鼠口服给药，剂量为 2ml/kg， 4 小时后采集血液。在乙醚的轻微麻醉下，利用肝素处理过的玻璃毛细管，从眼眶静脉丛采集血液，一次采集 100μl/头。将供试化合物溶解或悬浮在 0.5%甲基纤维素中，并在橄榄油给药前 30 分钟口服给药。采集的血液立即用冰冷却，以 12000rpm 离心 5 分钟收集血浆。利用测量试剂盒和自动血液分析仪测量血浆 TG 值。

结果如表 29 和表 30 所示。

试验例 4： 对曲通(Triton)WR-1339 给药后的肝 TG 输出率(TGOR)的作用(体内)

使用禁食 24 小时后的 10 至 11 周龄叙利亚仓鼠。(水随意供应。)在乙醚的轻微麻醉下，通过阴茎静脉给予曲通 WR-1339 ，剂量为 400mg/kg，在给药后 0(给药前)、 1 、 2 和 3 小时采集血液。在乙醚的轻微麻醉下，利用肝素处理过的玻璃毛细管，从眼眶静脉丛采集血液，一次采集 100-250μl/头。将供试化合物悬浮在 0.5%甲基纤维素中，在曲通 WR-1339 给药后 30 分钟口服。采集的血液立即用冰冷却，以 12000rpm 离心 5 分钟收集血浆。利用测量试剂盒和自动血液分析仪测量血浆 TG 值。从每份供试化合物的血浆 TG 值的时间－过程变化计算 TGOR 。

结果如表 29 和表 30 所示。

表 29：试验例

实施例	体外；IC_{50} (μM)		体内；(mg/kg)	
	Apo B 分泌的抑制作用	TG 转移的抑制作用	TG 增加的抑制作用	肝 TGOR 的抑制作用
1	0.1	0.6	10	
3	0.7	0.6		
4	0.7	0.8		
5	0.7	0.1		
7	0.03	0.1	10	
8	0.03	0.1	3	
10	0.2	0.2		
11	0.2	0.6		
12	0.08	0.07		
13	0.03	0.06	10	
14	0.2	0.2		
16	0.3	0.5		
17	0.05	0.06	10	
18	0.09	0.2	10	
19	0.04	0.1	10	
22	0.3	0.6		
23	0.3	0.5	10	
24	0.1	0.2		
25	0.6	0.2		
30	0.4	0.9		
34	0.1	0.02	3	10
35	0.2	0.02	10	

表 30： 试验例

实施例	体外； IC_{50} (μM)		体内； (mg/kg)	
	Apo B 分泌的抑制作用	TG 转移的抑制作用	TG 增加的抑制作用	肝 TGOR 的抑制作用
36	0.07	0.02	3	30
39	0.2	0.2	30	
40	0.2	0.8		
42	0.03	0.04		
48	0.04	0.2	10	30
50	0.07	0.3	30	
51	0.03	0.3		
52	0.03	0.1	10	
53	0.3	0.6		
54	0.2	0.3	30	
55	0.3	0.2	30	
56	0.2	0.1	30	
59	0.03	0.07		
60	0.2	0.2		
64	0.03	0.2	30	
65	0.03	0.1	30	
66	0.3			
69	0.5	0.5		
70	0.03	0.06		
72	0.02	0.03	10	
73	0.4	0.2		
75	0.3			

工业实用性

上述试验结果说明，本发明化合物(I)具有优异的 MTP 抑制活性。化合物也增加了 HDL 。因此，这些化合物不仅抑制了引起动脉硬化疾病的 LDL 形成，而且调节了血液中的 TG、胆固醇和脂蛋白，如 LDL，

并且通过调节 MTP 活性来调节细胞脂质。它们也能用作高脂血症或动脉硬化疾病的新型的预防剂或治疗剂。另外，它们能用作胰腺炎、肥胖、血胆固醇过多和血甘油三酯过多的治疗剂或预防剂。