

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[ 51 ] Int. Cl<sup>7</sup>

C07D239/90



# [12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/06 C07D471/04

C07D417/14 C07D401/14

C07D409/14 C07D403/06

A61K 31/517 A61P 25/00

[21] 申请号 01822531.4

[43] 公开日 2004 年 4 月 14 日

[11] 公开号 CN 1489581A

[22] 申请日 2001.12.5 [21] 申请号 01822531.4

[30] 优先权

[32] 2000.12.11 [33] AU [31] PR2016

[86] 国际申请 PCT/JP01/10601 2001.12.5

[87] 国际公布 WO02/48117 英 2002.6.20

[85] 进入国家阶段日期 2003.8.6

[71] 申请人 藤泽药品工业株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 松冈信也 岩下明令 山崎俊司

三宅宏 大久保充 上条一纪

仲西功 村埜贤司 服部浩二

城户义幸 石田淳也 山本博文

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

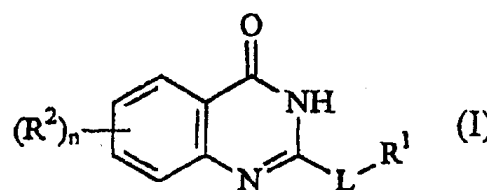
代理人 刘冬

权利要求书 5 页 说明书 90 页

[54] 发明名称 喹唑啉酮衍生物

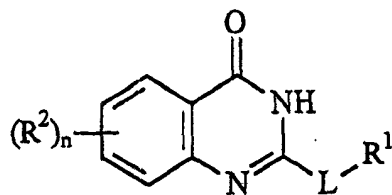
[57] 摘要

本发明涉及式(I)表示的具有聚(腺苷 5' - 二磷酸核糖)聚合酶(PARP)抑制活性的喹唑啉酮衍生物或其前药, 或它们的盐, 式中 R<sup>1</sup>为任选取代的环上氨基或者任选取代的氨基, R<sup>2</sup>为取代基, n 为 0 - 4 的整数, L 为低级亚烷基或低级亚烯基。



ISSN 1008-4274

1. 一种下式的化合物，或其前药或它们的盐：



5 式中

$R^1$  为任选取代的环状氨基或任选取代的氨基，

$R^2$  为取代基，

$n$  为 0-4 的整数，并且

$L$  为低级亚烷基或低级亚烯基。

10 2. 权利要求 1 的化合物，其中  $R^2$  为卤素、硝基、氨基、酰氨基、芳基(低级)烷基、低级烷基、低级烷基、低级炔基、低级烷氧基、酰基或者被低级烷基任选取代的环状氨基。

15 3. 权利要求 2 的化合物，其中  $R^1$  为(1) 任选被一个或多个选自以下的取代基取代的环状氨基：卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基(低级)烷基、芳基(低级)炔基、酰基、低级烷基磺酰基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基，或(2)被一个或两个选自以下的基团任选取代的氨基：低级烷基、芳基、杂芳基(低级)烷基、芳基(低级)烷氧羰基和任选被芳基或芳氧基取代的芳基(低级)烷基。

20 4. 权利要求 3 的化合物，其中  $R^1$  为任选被任选取代的杂芳基或任选取代的芳基取代的环状氨基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中  $R^1$  为具有饱和或不饱和的具有一个或多个氮原子的单环基团的环状氨基，它被任选取代的杂芳基或任选取代的芳基取代。

25 6. 权利要求 5 的化合物，其中  $R^1$  为四氢吡啶基、哌啶基或哌嗪基，其中每一种基团被任选取代的杂芳基或任选取代的芳基取代。

7. 权利要求 4、5 和 6 中任一项的化合物，其中任选取代的杂芳基的取代基为低级烷基、卤素、氰基或酰基，或者任选取代的芳基的取代基为卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、氨基、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级)烷基、低级烷氨基、酰基氨基、卤代(低级)烷氧基、芳基、芳氧基或酰基。

8. 权利要求 3 的化合物，其中  $R^1$  为具有饱和和不饱和稠合环状基团的环状氨基，它被任选取代的低级烷基所取代。

9. 权利要求 4、5、6、7 和 8 中任一项的化合物，其中 L 为三亚甲基。

10. 权利要求 9 的化合物，它选自：

(1) 5-氯-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮，

(2) 2-{3-[4-(4-羟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

15 (3) 8-甲基-2-{3-[4-(4-甲氧苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(4) 8-氯-2-{3-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

20 (5) 8-氯-2-{(1E)-3-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]-1-丙烯基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(6) 8-氯-2-{[4-(4-吡啶基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

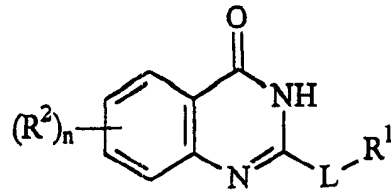
(7) 2-{3-[4-(4-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(8) 2-{3-[4-(4-吡啶基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

25 (9) 2-[3-(1,4,5,6-四氢苯并[f]异喹啉-3(2H)-基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮，和

(10) 8-甲基-2-[3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮。

11. 一种制备下式的化合物, 或其前药, 或它们的盐的方法,



式中

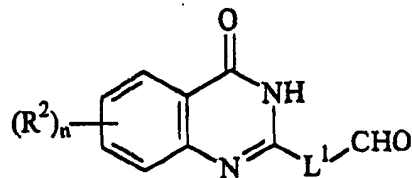
$R^1$  为任选取代的环状氨基或任选取代的氨基,

5  $R^2$  为取代基,

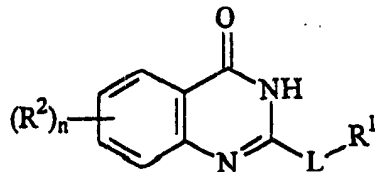
$n$  为 0-4 的整数, 并且

$L$  为低级亚烷基或低级亚烯基, 所述方法包括:

(1) 在还原剂的存在下, 使下式的化合物(II),

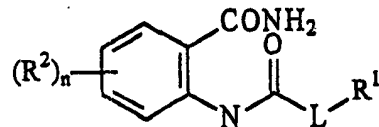


10 或其缩醛胺衍生物或它们的盐的甲酰基与下式的化合物(IV):  $R^1$ -H 或其盐的亚氨基反应, 得到下式的化合物:

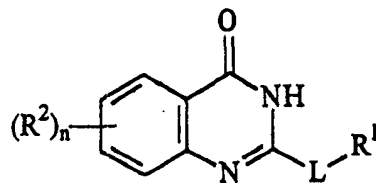


或其盐, 在上式中,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  和  $L$  各自如上定义,  $L^1$  为从  $L$  定义基团的一个末端脱去一个亚甲基的低级亚烷基或低级亚烯基, 或者

15 (2) 在碱的存在下, 使下式的化合物(III), 或其盐:

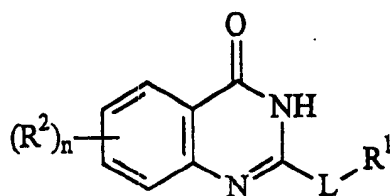


进行环化反应, 生成下式的化合物,



或其盐，在上式中， $R^1$ ,  $R^2$ ,  $n$  和  $L$  各自如上定义。

12. 一种药用组合物，它包括一种下式的化合物，或其前药、或它们药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体其中所述化合物的存在量可有效抑制 PARP 活性，



5

式中

$R^1$  为任选取代的环状氨基或任选取代的氨基，

$R^2$  为取代基，

$n$  为 0-4 的整数，并且

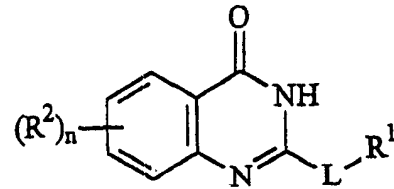
10  $L$  为低级亚烷基或低级亚烯基。

13. 用于治疗或预防由 NMDA-和 NO-介导的毒性引起的疾病的权利要求 12 的药用组合物。

14. 用于延长细胞的生命周期或延长增殖能力或者改变衰老细胞的基因表达的权利要求 12 的药用组合物。

15 15. 权利要求 13 的药用组合物，用于治疗或预防由于坏疽或编程性细胞死亡引起的细胞破损或死亡导致的组织破损；由于局部缺血和再灌注损伤引起的神经组织破坏、神经病学疾病和神经变性疾病；神经变性疾病；头部外伤；中风；阿尔茨海默氏病、帕金森氏病；癫痫病；肌萎缩性侧索硬化(ALS)；亨廷顿氏病；精神分裂症；慢性疼痛；  
20 低氧后的局部缺血和神经元损失；低血糖症；局部缺血；外伤；精神损伤；初期局部缺血的心脏或骨骼肌组织；辐射敏感的低氧肿瘤细胞；在辐射治疗后从 DNA 的潜在致死性破坏中恢复的肿瘤细胞；皮肤老化；动脉粥样硬化；骨关节炎；骨质疏松症；肌肉营养不良；涉及复制衰老的骨骼肌退化性疾病；与年龄相关的肌肉萎缩；免疫退化；AIDS  
25 以及其它免疫退化性疾病；肠炎(如结肠炎)；关节炎；糖尿病；内毒素休克；脓毒性休克及肿瘤。

16. 一种抑制 PARP 活性的方法，该方法包括给予下式的化合物，或其前药，或它们的药学上可接受的盐和药学上可接受的载体，其中所述化合物以有效抑制 PARP 活性的量存在，



- 5 式中  $R^1$  为任选取代的环状氨基或任选取代的氨基，  
 $R^2$  为取代基，  
 $n$  为 0-4 的整数，并且  
 $L$  为低级亚烷基或低级亚烯基。

## 喹唑啉酮衍生物

### 5 技术领域

本发明涉及具有药理学活性的新的喹唑啉酮衍生物，它们的制备方法以及含有它们的药用组合物。

### 背景技术

10 聚(腺苷 5'-二磷酸-核糖)聚合酶["聚(ADP-核糖)聚合酶"或"PARP", 有时也称为“PARS”，表示“聚(ADP-核糖)合成酶”]为一种位于包括肌肉、心脏和脑细胞的不同器官的细胞核中的酶。PARP在修补DNA中的链状断裂(strand breaks)起着生理学作用。一旦由破损的DNA碎片活化，PARP即可催化高达100 ADP-核糖单元连接至各种核蛋白  
15 质上，这些蛋白质包括组蛋白和PARP本身。

人们现已知道一些具有PARP抑制活性的喹唑啉酮衍生物，例如在W095/24379, W098/33802和W099/11624中描述的那些物质。

### 本发明的公开

20 本发明涉及具有如PARP抑制活性的药理学活性的新的喹唑啉酮化合物、它们的制备方法、含有它们的药用组合物及其应用。

本发明的一个目标是提供具有PARP抑制活性的新的喹唑啉酮化合物。

25 本发明的另一个目标是提供一种制备所述喹唑啉酮化合物的方法。

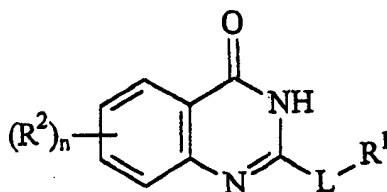
本发明的再一个目标是提供一种含有作为活性成分的所述喹唑啉酮化合物的药用组合物。

本发明的再一个目标是提供一种所述喹唑啉酮化合物在制备用于

治疗或预防各种疾病的药物上的用途，或者一种通过给予抑制 PARP 活性的有效量的所述喹唑啉酮化合物来治疗或预防各种疾病的方法。

因此，本发明提供以下内容：

5 [1] 一种具有下式的化合物，或其前药，或其盐：



式中  $R^1$  为任选取代的环状氨基或任选取代的氨基，

$R^2$  为一种取代基，

$n$  为 0-4 的整数，并且

10 L 为低级亚烷基或低级亚烯基。

[2] 根据[1]的化合物，式中  $R^2$  为卤素、硝基、氨基、酰氨基、芳基(低级)烷基、低级烷基、低级炔基、低级烷氧基、酰基或低级烷基任选取代的环状氨基。

[3] 根据[2]的化合物，式中  $R^1$  为(1)任选由一个或多个选自以下的取代基进行取代的环状氨基：卤素、氰基、羟基、氨基、氧代、低级烷基、低级链烯基、低级炔基、芳基(低级)烷基、芳基(低级)炔基、酰基、低级烷基磺酰基、任选取代的杂芳基和任选取代的芳基，或者(2)任选由一个或 2 个选自以下的基团取代的氨基：低级烷基、芳基、杂芳基(低级)烷基、芳基(低级)烷氧羰基和任选由芳基或芳氧基取代的芳基(低级)烷基。

15

20

[4] 根据[3]的化合物，其中  $R^1$  为任选被任选取代的杂芳基或任选取代的芳基取代的环状氨基。

[5] 根据[4]的化合物，其中  $R^1$  为具有一个或多个氮原子的饱和或不饱和单环状基团的环状氨基，其被任选取代的杂芳基或任选取代的芳基取代。

25

[6] 根据[5]的化合物，其中  $R^1$  为四氢吡啶基、哌啶基或哌嗪基，



其各自被任选取代的杂芳基或任选取代的芳基取代。

[7] 根据[4]、[5]和[6]中任一项的化合物，其中具有任选取代的杂芳基的取代基为低级烷基、卤素、氰基或酰基，或者具有任选取代的芳基的取代基为卤素、氰基、羟基、羧基、硝基、氨基、低级烷基、羟基(低级)烷基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤代(低级)烷基、低级烷氨基、酰基氨基、卤代(低级)烷氧基、芳基、芳氧基或酰基。

[8] 根据[3]的化合物，其中  $R^1$  为具有饱和和不饱和的稠合环状基团的环状氨基，其被任选取代的低级烷基取代。

[9] 根据[4]、[5]、[6]、[7]和[8]中任一项的化合物，其中 L 为三亚甲基。

[10] 根据[9]的化合物，其选自：

(1) 5-氯-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮，

(2) 2-{3-[4-(4-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(3) 8-甲基-2-{3-[4-(4-甲氧基苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(4) 8-氯-2-{3-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(5) 8-氯-2-{(1E)-3-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]-1-丙烯基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(6) 8-氯-2-{[4-(4-吡啶基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(7) 2-{3-[4-(4-氯苯基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

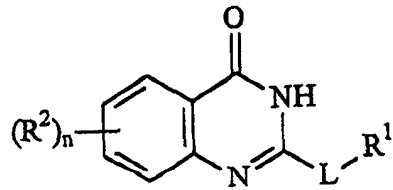
(8) 2-{3-[4-(4-吡啶基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮，

(9) 2-[3-(1,4,5,6-四氢苯并[f]异喹啉-3(2H)-基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮以及

(10) 8-甲基-2-[3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基)丙基]-

4(3H)-喹唑啉酮。

[11] 一种制备具有下式化合物，或其前药，或它们的盐的方法：



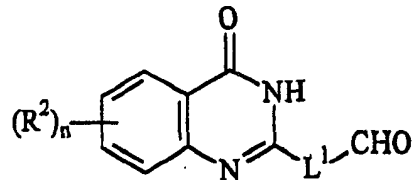
式中  $R^1$  为任选取代的环状氨基或任选取代的氨基，

5  $R^2$  为取代基，

$n$  为 0-4 的整数，并且

$L$  为低级亚烷基或低级亚烯基，该方法包括

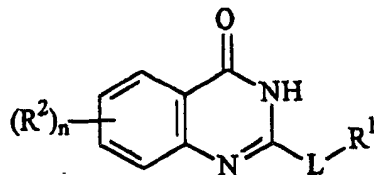
(1) 在还原剂的存在下，使下式的化合物(II)，



10 或其缩醛胺(aminal)衍生物或它们的盐中的甲酰基与下式的化合物(IV)：

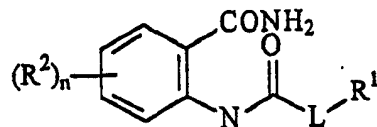
$R^1-H$

或其盐中的亚氨基反应，得到下式的化合物或其盐：

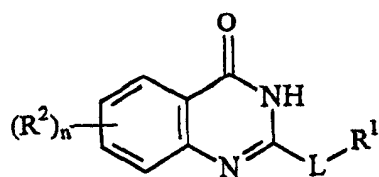


15 在上式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$  和  $L$  各自均如上所定义， $L^1$  为  $L$  定义基团的末端脱去一个亚甲基的低级亚烷基或低级亚烯基，或者

(2) 在碱的存在下，使下式的化合物(III)

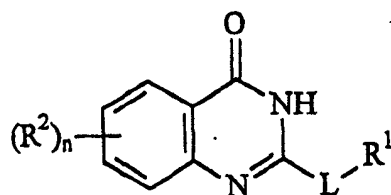


或其盐进行环化反应，得到下式的化合物，



或其盐，在上式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $n$  和  $L$  各自如上所定义。

[12] 一种药用组合物，它包括下式的化合物或其前药，或它们的药学上可接受的盐，以及一种药学上可接受载体：



5

式中  $R^1$  为任选取代的环状氨基基团或任选取代的氨基基团，

$R^2$  为取代基，

$n$  为 0-4 的整数，并且

$L$  为低级亚烷基或低级亚烯基，其中所述化合物的存在量可有效地抑制 PARP 活性。

10

[13] 用于治疗或预防由 NMDA-和 NO-介导的毒性引起的疾病的 [12] 的药用组合物。

[14] [12] 的药用组合物，它用于延长细胞的生命周期或延长细胞的增殖能力或者改变衰老细胞的基因表达。

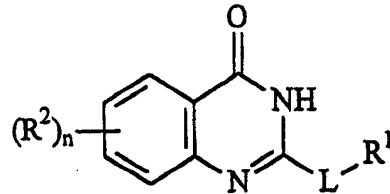
15

[15] [13] 的药用组合物，它用于治疗或预防由于坏疽或编程性细胞死亡引发的细胞破坏或死亡引起的组织破坏；由于局部缺血和再灌注损伤引起的神经组织破坏、神经病学疾病和神经变性疾病；神经变性疾病；头部外伤；中风；阿尔茨海默病；帕金森氏病；癫痫病；肌萎缩性侧索硬化(ALS)；亨廷顿(Huntington)病；精神分裂症；慢性疼痛；低氧后的局部缺血和神经元损失(ischemia and loss following hypoxia)；低血糖症；局部缺血；外伤；精神损伤；初期局部缺血的心脏或骨骼肌组织；辐射敏感的低氧肿瘤细胞；在辐射治疗后从 DNA 的潜在致死破坏中恢复的肿瘤细胞；皮肤老化；动脉粥样硬化；骨关节炎；骨质疏松症；肌肉营养不良；涉及复制衰老的

20

骨骼肌退化性疾病；与年龄相关的肌肉萎缩；免疫退化；AIDS 以及其它免疫退化性疾病；肠炎(如结肠炎)；关节炎；糖尿病；内毒素休克；脓毒性休克及肿瘤。

[16] 一种抑制 PARP 活性的方法，它包括：将具有下式的化合物，或其前药，或它们的药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体给予患者：



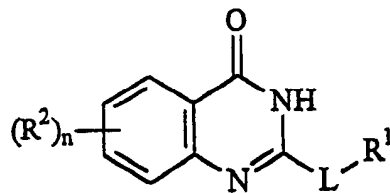
式中  $R^1$  为任选取代的环状氨基基团或任选取代的氨基基团，

$R^2$  为取代基，

$n$  为 0-4 的整数，并且

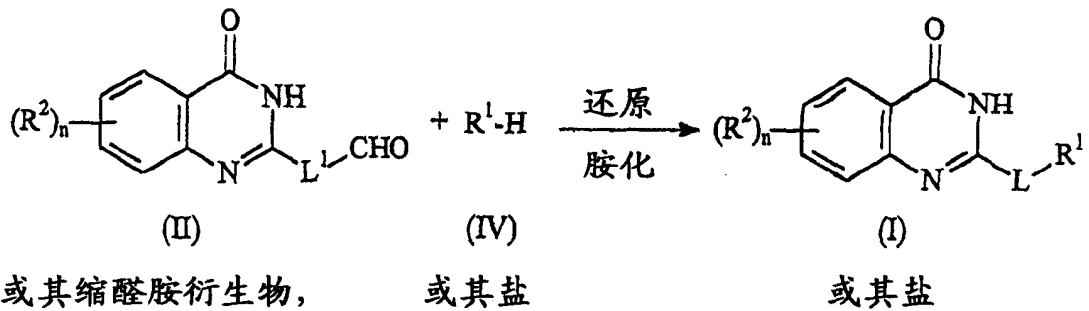
$L$  为低级亚烷基或低级亚烯基，其中所述化合物的存在量可有效抑制 PARP 活性。

本发明的喹唑啉酮化合物或其前药，或它们的盐可以由下式(I)来代表：



[式中  $R^1$  为任选取代的环状氨基基团或任选取代的氨基基团， $R^2$  为取代基， $n$  为 0-4 的整数， $L$  为低级亚烷基或低级亚烯基]。

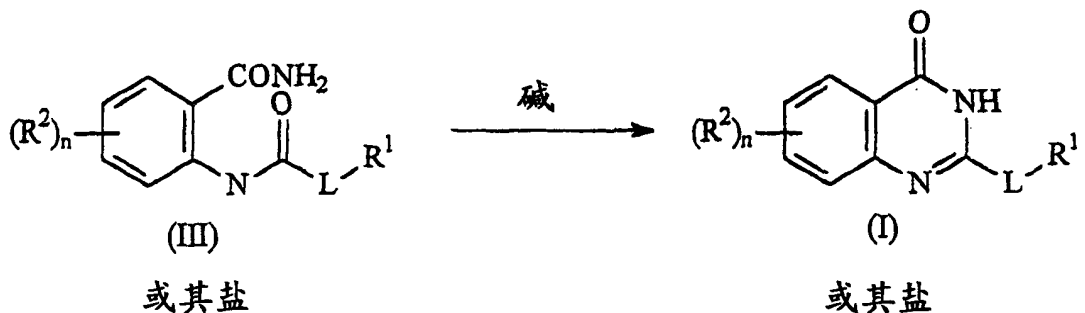
化合物(I)或其前药，或它们的盐可以由下面的方法来制备。在下式中，化合物可以为前药或它们的盐。

方法 1

5 [其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $n$  和  $\text{L}$  各自如上所定义,  $\text{L}^1$  为低级亚烷基或低级亚烯基, 它们由  $\text{L}$  中定义的低级亚烷基脱除一个亚甲基而来]。

在这种方法中, 可以在还原剂如氰基硼氢化钠、硼氢化钠、氰基硼氢化锂、硼烷、二乙基甲硅烷, Raney 镍的催化还原剂等存在下, 通过使(II)化合物的甲酰基与化合物(IV)的亚氨基或氨基反应来制备  
10 化合物(I)。该反应优选在酸性条件如酸(如乙酸、氯化氢、三氟乙酸)存在下实施。

所述反应通常在常规溶剂如水、醇(如甲醇、乙醇或异丙醇)、醚(如四氢呋喃、二氧六环、乙醚)、酰胺(如  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺、 $\text{N,N}$ -二甲基乙酰胺)、腈(如乙腈)或对该反应无不利影响的任何其它有机溶  
15 剂中实施。由于所述反应的温度不是关键, 因此所述反应通常可以在冷却至加热下实施。

方法 2

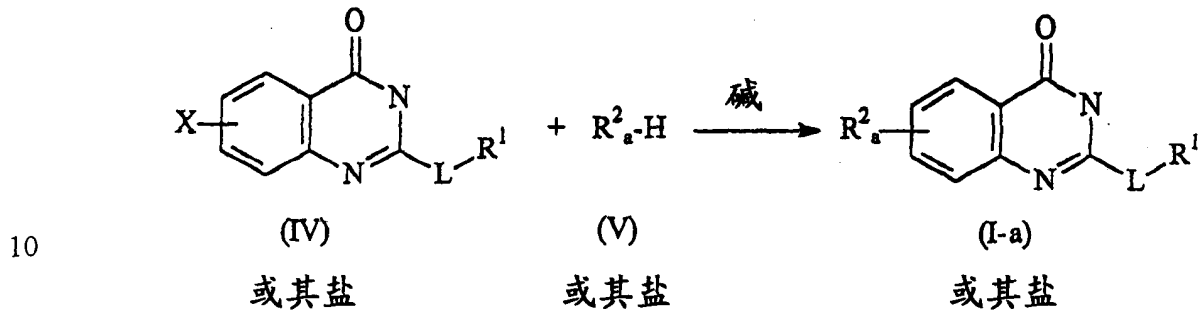
20 [其中,  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $n$  和  $\text{L}$  各自如上定义]

在该方法中, 可以如下制备化合物(I): 在碱如无机碱, 如碱金属

[如钠或钾]、醇盐、氢化物、其碳酸盐或碳酸氢盐，或有机碱如三烷基胺[如三甲胺或三乙胺]等存在下，使化合物(III)进行环化反应制备。

5 所述反应通常在常规溶剂如水、醇(如甲醇、乙醇或异丙醇)、醚(如四氢呋喃、二氧六环、乙醚)、酰胺(如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺)、腈(如乙腈)或对该反应无不利影响的任何其它有机溶剂中实施。由于所述反应的温度不是关键，因此所述反应通常可以在冷却至加热下实施。

### 方法3

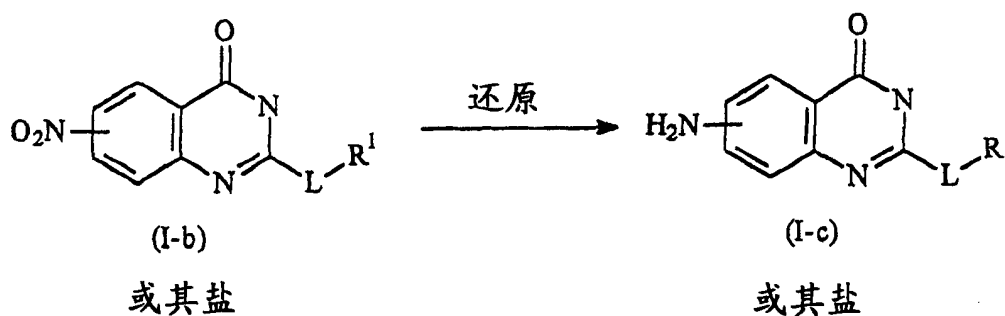


[其中，X为离去基团，R<sub>a</sub><sup>2</sup>为环状氨基，R<sup>1</sup>、n和L各自如上定义]

15 在所述方法中，可以如下制备化合物(I-a)或其盐：在碱如无机碱，例如碱金属[如钠或钾]、其醇盐、其氢化物、其碳酸盐或碳酸氢盐，或有机碱如三烷基胺[如三甲胺或三乙胺]等存在下，使化合物(IV)或其盐与化合物(V)反应制备。

20 所述反应通常在常规溶剂如水、醇(如甲醇、乙醇或异丙醇)、醚(如四氢呋喃、二氧六环、乙醚)、酰胺(如N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺)、腈(如乙腈)或对该反应无不利影响的任何其它有机溶剂中实施。由于所述反应的温度不是关键，因此所述反应通常可以在冷却至加热下实施。

## 方法 4



[其中,  $R^1$ 、 $n$  和  $L$  各自如上定义]

5            在方法 4 中, 通过将化合物(I-b)或其盐还原来制备化合物(I-c)或其盐。

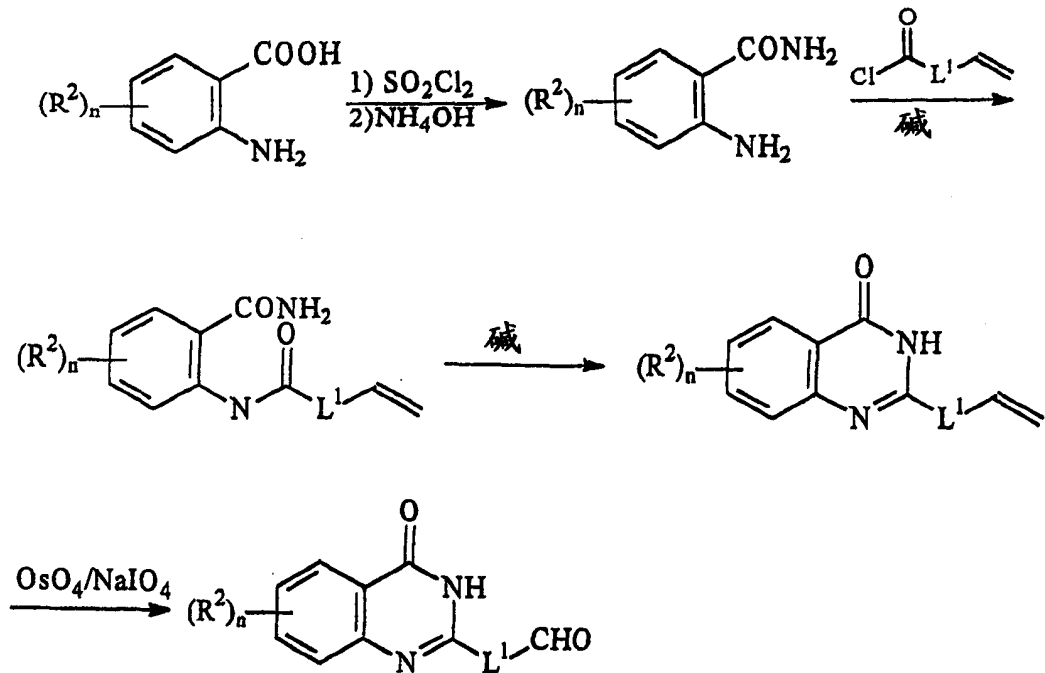
所述还原通过化学还原、催化还原等来实施。用于化学还原的合适还原剂为金属[如锡、锌、铁等]或金属化合物[如氯化铬、乙酸铬等]与有机或无机酸[如甲酸、乙酸、丙酸、三氟乙酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸等]的组合物。用于催化还原的合适催化剂为常规催化剂, 如铂催化剂[如铂、铂黑、氧化铂等]、钯催化剂[如钯黑、氧化钯、钯炭等]、镍催化剂[如还原镍、氧化镍、Raney 镍等]等。

10            该还原通常在对该反应无不利影响的常规溶剂如水、醇[如甲醇、乙醇、异丙醇等]、 $N,N$ -二甲基甲酰胺或其混合物中实施。另外, 如果用于化学还原的上述酸为液体, 也可以将它们用作溶剂。该还原的反应温度不是关键, 所述反应通常在冷却至加热下实施。

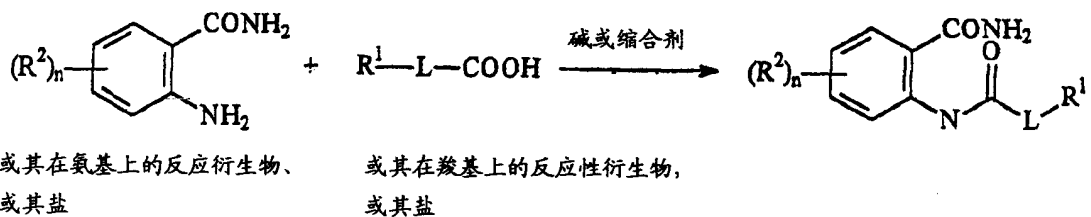
可以采用任何用于纯化有机化合物的常规纯化方法, 如重结晶、柱层析、薄层层析、高效液相色谱等来纯化本发明化合物。可以通过常规方法如 NMR 谱、质谱、IR 光谱、元素分析以及测量熔点来确定这些化合物。

20            原料化合物(II)或(III)中的一些为新型化合物, 可以通过众所周知的方法或其类似方法来制备, 例如, J. Med. Chem. 1998,41,5247-5256 和 J. Org. Chem., 21,478- (1956)中说明的方法。给出下面的方法作为例子。

25

参考方法 1

5

参考方法 210 [其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、n 和 L<sup>1</sup> 各自如上定义]。15

本发明化合物的合适盐为药学上可接受的、常规非毒性盐，可以为有机酸加成盐(如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、草酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐等)、无机酸加成盐(如氯化氢、溴化氢、硫酸盐、磷酸盐等)、氨基酸的盐(如氨基丁二酸盐、谷氨酸盐等)等。

“前药”是指具有化学或代谢可降解基团的本发明化合物的衍生物，其在生物转化后变为药学活性。

式(I)化合物可含有一个或多个不对称中心，因此它们可以对映异构体或非对映异构体的形式存在。另外，某些含有链烯基的式(I)化



合物可以以顺式或反式异构体的形式存在。在各种情况下，本发明包括各种异构体的混合物和单体。

式(I)化合物也可以互变异构体形式存在，本发明包括各种互变异构体的混合物和单体。

5 式(I)化合物及其盐可以溶剂化物的形式存在，它也在本发明的范围内。所述溶剂化物优选包括水合物和乙醇合物。

属于本发明范围内的还有适于生物学研究的式(I)化合物的放射性同位素示踪的衍生物。

10 在本发明的以上和以下的描述中，对属于本发明范围内的合适的例子和各种定义的解释说明，如下进行详细解释。

在没有另外说明的情况下，术语“低级”是指具有 1-6 个碳原子的基团。

15 合适的“低级烷基”和在术语“羟基(低级)烷基”、“低级烷基磺酰基”、“低级烷硫基”以及“杂芳基(低级)烷基”中的低级烷基部分包括具有 1-6 个，尤其是 1-2 个碳原子的直链或支链烷基。可以提及的优选例子为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。

可以提及作为“羟基(低级)烷基”的优选例子为羟甲基。可以提及的作为“低级烷基磺酰基”的优选例子有甲磺酰基和乙磺酰基。

20 可以提及作为“低级烷硫基”的优选例子甲硫基和乙硫基。

合适的“低级链烯基”包括具有 2-6 个碳原子的直链或支链链烯基。可以提及的优选例子为乙烯基、丙烯基(即烯丙基或 1-丙烯基)、丁烯基和异丁烯基。

25 合适“低级炔基”和在术语“芳基(低级)炔基”中的低级炔基部分包括具有 2-6 个碳原子的直链或支链炔基。可以提及的优选例子为乙炔基和丙炔基。

可以提及作为“芳基(低级)炔基”的优选例子为苯乙炔基。

合适的“低级亚烷基”包括具有 1-6 个，尤其 3 个碳原子的直链

或支链亚烷基。可以提及的优选例子为亚甲基、亚乙基、三亚甲基、亚丙基、甲基三亚甲基(1-或 2-甲基三亚甲基)以及亚己基, 优选三亚甲基。

5 合适的“低级亚链烯基”包括具有 1-6 个碳原子, 尤其 3 个碳原子的直链或支链亚链烯基。可以提及的优选例子为亚乙烯基、亚丙烯基、二甲基亚丙烯基(如 3,3-二甲基亚丙烯基等)以及亚己烯基。优选亚丙烯基。

10 合适的“低级烷氧基”和在术语“芳基(低级)烷氧羰基”中的低级烷氧基部分包括具有 1-6 个, 尤其 1-2 个碳原子的直链或支链烷氧基。可以提及的优选例子为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基, 优选甲氧基。合适的“低级烷氨基”和在术语“芳基(低级)烷氨基”中的低级烷氨基部分包括单(低级)烷氨基和二(低级)烷氨基。可以提及的优选例子为甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙基氨基、正丙基氨基、异丙氨基、正丁基氨基、异丁基氨基、仲丁基氨基和叔丁基氨基, 优选二甲氨基和15 和二乙氨基。

合适的“芳基”和在术语“芳氧基”、“芳基(低级)炔基”、“芳基(低级)烷氨基”和“芳基(低级)烷氧羰基”中的芳基部分可用于指20 优选具有 6-12 个碳原子的单核、二核或多核的芳族基团, 如苯基、萘基、四氢萘基、茛基、茛满基(1,2-二氢茛基)、芴基等, 优选苯基或萘基。

可以提及作为“芳氧基”的优选例子为苯氧基和萘氧基。

可以提及作为“芳基(低级)烷氧基羰基”的优选例子为苄氧基羰基。

25 合适的“芳基(低级)烷基”和在术语“芳基(低级)烷氨基”中的芳基(低级)烷基部分是指芳基部分优选具有 6 或 10 个碳原子(优选苯基或萘基, 特别是苯基)并且烷基部分优选具有 1-6 个, 尤其 1-4 个碳原子的芳烷基, 烷基部分可以是直链或支链。苄基、2-苯基乙基、

3-苯基丙基、4-苯基丁基和萘甲基是可以提及的例子，并且是优选例子。

可以提及作为“芳基(低级)烷基氨基”的优选例子为苄基氨基和苯基氨基。

- 5 合适的“酰基”和在“酰氨基”中的酰基部分可以为脂族酰基、芳族酰基、脂族酰基任选取代的芳基或杂芳族酰基，它们衍生自羧酸。

脂族酰基可以包括

- 10 (1) 任选被一个或多个以下合适取代基取代的低级烷基，如羟基、低级烷氧基、羧基、被保护的羧基、卤素、低级烷硫基、杂环硫代基、氧代、环(低级)烷基或杂环基(如乙酰基、丙酰基、丁酰基、异丁酰基、戊酰基、己酰基、3,3-二甲基丁酰基、3-羟基-3-甲基丁酰基、3-氧代-丁酰基、3-甲氧基羰基丙酰基、3-羧基丙酰基、
- 15 4-甲氧基羰基丁酰基、4-羧基丁酰基、甲硫基乙酰基、(1-甲基咪唑-2-基)硫代乙酰基、羟基乙酰基、甲氧基乙酰基、乙氧基乙酰基、3-甲氧基丁酰基、氯代乙酰基、吗啉代乙酰基、哌啶基乙酰基、4-甲基哌啶-1-基乙酰基、4-羟基哌啶基、吡咯烷乙酰基(pyrolidinylacetyl)、4-(哌啶-2-基)哌啶基乙酰基、3-羟基吡咯烷基乙酰基、氧戊环(oxolan)-4-基乙酰基等)；

- 20 (2) 环(低级)烷基羰基(如环丙基羰基、环丁基羰基、环戊基羰基、环己基羰基等)；

(3) 低级链烯酰基(如丙烯酰基、甲基丙烯酰基、丁烯酰基、3-甲基丁烯酰基等)；

- 25 芳族酰基可以包括被一个或多个合适的取代基如硝基取代的芳酰基(如苯甲酰基、萘甲酰基、硝基苯甲酰基等)等。

被芳基取代的脂族酰基包括芳族(低级)烷基，其可以具有一个或多个合适的取代基，如低级烷氧基(如苯基乙酰基、4-甲氧基苯基乙酰基等)等。

杂芳族酰基为与杂芳族相连的羰基，如呋喃基羰基(furylcarbonyl)或类似基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

5 合适的“卤代(低级)烷基”和在术语“卤代(低级)烷氧基”中的卤代(低级)烷基部分含有1-4个，尤其1或2个碳原子，并且优选具有1-9个，尤其1-5个相同或不同卤素原子，优选氟、氯和溴，尤其氟和氯。可以提及的例子为三氟甲基、三氯甲基、氯代二氟甲基、二氟氯甲基、氯甲基、溴甲基、1-氟乙基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、2,2,2-三氯乙基和五氟乙基，优选三氟甲基。

10 合适的“杂芳基”和在术语“杂芳族(低级)烷基”和“杂芳族酰基”中的杂芳基部分是指具有优选1-3个，尤其1或2个相同或不同杂原子的5元至7元环。在杂芳基中的杂原子为氧、硫或氮。可以提及的例子为呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、三唑基(如1,2,3-和1,2,4-三唑基等)、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基(如1,3,4-和1,2,5-噁二唑基等)、氮杂萘基、吡咯基、吡啶基、哌嗪基、哒嗪基、15 嘧啶基(pyrimidinyl)、吡嗪基、三嗪基(如1,3,5-、1,2,4-和1,2,3-三嗪基等)、噁嗪基(如1,2,4-和1,2,6-噁嗪基等)、oxepinyl、thiepinyl和二氮杂萘基(如1,2,4-二氮杂萘基等)，优选噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、吡啶基和哌嗪基。

20 合适的“环状氨基”为具有一个或多个氮原子作为杂原子的杂芳族或脂族环系统，其中该杂环可以为饱和或不饱和，可以为单环系统或几个稠合的环系统，并且任选含有其它的杂原子如氧、硫和硫等。环状氨基还可以指螺环或桥环系统。形成环状氨基的原子的数目不受限制，例如在单环系统中，它们含有3-8个原子，在三环系统中，25 它们含有7-11个原子。

“环状氨基”的优选例子描述如下：

(1) 可以提及的具有一个或多个作为杂原子的氮原子的饱和单环基团的环状氨基的例子为氮杂环丁二烯基(3-氮杂环丁二烯基)、吡咯

烷基(如 1-和 3-吡咯烷基等)、哌啶基(如 1-和 4-哌啶基等)、高哌啶子基(如六氢-1H-氮杂萘基-1-基)、高哌嗪基(如六氢-1H-1,4-二氮杂萘基-1-基等),咪唑烷基(如 1-咪唑烷基等)哌嗪基(如 1-哌嗪基等),全氢嘧啶基(如全氢嘧啶-1-基等)以及二氮杂环庚烷基(如 1,4-二氮杂环庚烷-1-基等);

5 (2)可以提及的具有一个或多个作为杂原子的氮原子的不饱和单环基团的环状氨基的例子有吡咯啉基(如 2-吡咯啉-1-基等)、吡咯基(如 1-吡咯基等)、四氢吡啶基(如 3,6-二氢-1(2H)-吡啶基等)、吡啶基(如 2-吡啶基等)、四氢氮杂萘基(如 2,3,6,7-四氢-1H-氮杂萘基-1-基、2,3,4,7-四氢-1H-氮杂萘基-1-基等)、咪唑基(1-咪唑基)、吡唑基、三唑基、四唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、二氢哒嗪基(如 1,2-二氢-哒嗪-1-基等)以及二氢嘧啶基(如 1,2-二氢-嘧啶-1-基等);

10 (3)可以提及的具有一个至三个氮原子和一个至两个硫原子作为杂原子的饱和和不饱和单环基团的环状氨基的例子为噻唑啉基(如 3-噻唑啉基等)、异噻唑啉基(如 2-异噻唑啉基等)以及硫代吗啉子基;

15 (4)可以提及的具有一个至三个氮原子和一个至两个氧原子作为杂原子的饱和和不饱和单环基团的环状氨基的例子为噁唑基、异噁唑基、噁二唑基(如 1,2,4-噁二唑基和 1,3,4-噁二唑基)或吗啉基;

20 (5)可以提及的具有饱和和不饱和稠环基团的环状氨基的例子为吲哚基(如 1-吲哚基等)、二氢苯并咪唑基(如 1,2-二氢苯并咪唑-1-基等)、全氢化吡咯并[1,2-a]吡嗪基(如全氢化吡咯并[1,2-a]吡嗪-2-基等)、四氢苯并[f]异喹啉基(如 1,4,5,6-四氢苯并[f]异喹啉-3(2H)-基等),六氢苯并[f]异喹啉基(如顺式和反式-1,4,4a,5,6,10b-六氢苯并[f]异喹啉-3(2H)-基等)、四氢吡啶并[3,4-b]吲哚基(如 1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吲哚-2-基等)四氢苯并氮杂萘基(如 1,2,4,5-四氢-3H-3-苯并氮杂萘基-3-基等)二氢异喹啉基(如 3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基等);

25 (6)可以提及的具有螺环状基团的环状氨基的例子为氮杂螺[4,5]癸烷基(如 2-氮杂螺[4,5]-癸-2-基等)、螺[1H-茛-1,4'-哌啶基](如螺[1H-

茛-1,4'-哌啶-1'基]等)以及二氢螺[1H-茛-1,4'-哌啶基](如2,3-二氢螺[1H-茛-1,4'-哌啶-1'-基]等);

(7)可以提及的桥连杂环基团的环状氨基的例子为氮杂双环[2,2,1]庚基(如2-氮杂双环[2,2,1]庚-7-基等)以及重氮双环[2,2,1]庚基(如2,5-重氮双环[2,2,1]庚-2-基等)。

在上述中,优选包括在R<sup>1</sup>中的“环状氨基”为上述的(1)或(2),其中最优选为哌啶基、四氢吡啶基和哌嗪基。

众所周知的是在主要的细胞张力中,PARP的活化可以通过能源贮备的消耗,快速导致细胞破损或死亡,并且PARP活化在NMDA-和NO-介导的神经中毒中扮演了重要角色(Zhang等, Science, 263: 687-89 (1994)).因此,具有PARP抑制活性的化合物,如本发明化合物(I)或其药学上可接受上的盐适用于治疗和预防各种由NMDA-和NO-介导毒性的引发的疾病。这些疾病包括如由于坏疽或细胞程序性死亡产生的细胞破损或死亡引起的组织破损;由于局部缺血和再灌注损伤、神经紊乱以及神经衰退疾病引起的神经组织破损;神经衰退疾病;头部损伤;中风;阿尔茨海默病;帕金森氏病;癫痫病;肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS);亨廷顿(Huntington)病;精神分裂症;慢性疼痛;低氧后的局部缺血和神经元损失;低血糖症;局部缺血;外伤以及神经损伤。

现已证实PARP抑制剂适用于减少梗塞的体积(Thiemermann等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 679-83 (1997)).因此,具有PARP抑制活性的化合物如本发明化合物(I)或其药学上可接受上的盐适用于治疗和预防前述的缺血性心脏或骨骼肌组织。

还知道PARP被认为在增进DNA修复上起作用。因此,具有PARP抑制活性的化合物如本发明化合物(I)或其药学上可接受上的盐有效地用于治疗和预防放射敏感的含氧量低的肿瘤细胞;由放射治疗后的DNA的潜在致命破损中恢复的肿瘤细胞。

另外,具有PARP抑制活性的化合物如本发明化合物(I)或其药学

上可接受上的盐适用于延长细胞的生命周期和延长细胞的增殖能力，并且改变衰老细胞的基因表达。它们适用于治疗和预防皮肤老化、阿尔茨海默病、动脉粥样硬化、骨关节炎、骨质疏松症、肌肉萎缩症、涉及复制老化的骨骼肌的老化病、与年龄相关的肌肉老化、免疫老化、AIDS 以及其它免疫老化疾病。

另外，具有 PARP 抑制活性的化合物如本发明化合物(I)或其药学上可接受上的盐有效地用于治疗 and 预防肠部炎症(如结肠炎)、关节炎、糖尿病、内毒素休克、脓毒性休克以及肿瘤。另外，它们用于降低肿瘤细胞的生存周期并且在与烷基化药物共同治疗肿瘤时具有协同效应。

具有 PARP 抑制活性的化合物如本发明化合物(I)或其药学上可接受上的盐有效地用于治疗 and 预防垂体中风、结膜炎、眼癌、视网膜病、急性视网膜坏疽综合症、Sjogren 综合症。

可以将化合物(1)、其前药或它们的盐单独给药或优选与药学媒介或载体结合的混合物形式进行给药。

本发明的活性成分可以药物制剂的形式使用，这些形式如固体、半固体或液体形式，其含有作为活性成分的化合物(I)，与其混合的适于外部(局部)、肠、静脉内、肌内、胃肠外或粘膜内施用的有机或无机载体或赋形剂。可以将活性成分例如与常规非毒性、药学上可接受的载体一起配制成软膏剂、霜剂、膏剂、片剂、小球、胶囊、栓剂、溶液(如盐水)、乳剂、悬浮剂(如橄榄油)、气雾剂、丸剂、粉末剂、糖浆、注射剂、药片、糊剂、芳香水剂(aromatic waters)、洗剂、颊片剂、舌下片剂、鼻滴剂和适用的其它剂型。可以使用的载体为水、蜡、葡萄糖、乳糖、阿拉伯树胶、明胶、甘露糖醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石、玉米淀粉、角蛋白、石蜡、交联硅胶、马铃薯淀粉、尿素及其它适于制备固态、半固态或液体形式制剂的载体，另外还可使用辅料、稳定剂、增稠剂和着色剂以及香料。所述活性化合物以足以对所述疾病的过程和症状产生所需作用的有效量，包

含在药用组合物中。

可以将所述活性成分配制成例如口服制剂、注射制剂、外部施用制剂、吸入制剂、施用于粘膜的制剂。

5 可用本发明来治疗的哺乳动物包括畜养哺乳动物如牛、马等、家养动物如狗、猫、大鼠等以及人类，优选人类。

尽管化合物(I)的治疗有效剂量将根据各个不同患者的年龄和症状变化，但对人类患者的平均单剂量约为 0.01 mg, 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 和 1000 mg 的式 I 化合物，该量可以有效地治疗上述疾病。一般而言，每天的给药剂量为 0.01mg/人至约  
10 1,000 mg/人之间。

为了说明目标化合物(I)的效用，化合物(I)的药理学测试数据列于下面：

A. 测试化合物

5-氯-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮  
15 (化合物 A: 实施例 1 的化合物)

8-氯-2-[(1E)-3-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]-1-丙烯基]-  
4(3H)-喹唑啉酮  
(化合物 B: 实施例 33 (1) 化合物)

8-氯-2-[[4-(4-吡啶基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基]-4(3H)-喹唑啉  
20 酮  
(化合物 C: 实施例 35 (15) 化合物)

8-甲基-2-[3-(1,3,4,9-四氢-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-2-基)丙基]-  
4(3H)-喹唑啉酮  
(化合物 D: 实施例 38 (2) 化合物)

25

B. PARP 抑制活性(体外测试)

(1)测试条件:

在 100 $\mu$ l 的反应缓冲液中，将重组人类 PARP (5.3mg 蛋白质/ml)



与测试化合物进行孵育，其中所述缓冲液含有 1 mCi/ml  $^{32}\text{P}$ -NAD、50mM Tris-HCl、25mM  $\text{MgCl}_2$ 、1mM DTT (二硫苏糖醇), 0.05mM NAD (辅酶 I), 1mg/ml 活化 DNA, 其 pH 为 8.0。在室温下孵育 15 分钟, 通过加入 200 $\mu\text{l}$  冰冷的 20%三氯乙酸来终止反应, 然后快速滤过 GF/B 5 滤器。所述滤器用闪烁液进行处理, 然后测量酸不溶物的量来定量单元活性。

PARP 抑制活性(%) = [1- (对于测试化合物的酶活性)/ (对于溶媒的酶活性)] x100

10

## (2) 结果

测试化合物中的 PARP 抑制活性 ( $\text{IC}_{50}$ )。

测试化合物	$\text{IC}_{50}(\mu\text{M})$
化合物 A	< 0.5
化合物 B	< 0.5
化合物 C	< 0.5
化合物 D	< 0.5

15

C. 测试化合物对 striatal 多巴胺水平的影响及其对小鼠 MPTP(N-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶)诱导的帕金森氏症模型中代谢的影响

### (1)方法

以 2 小时的间隔, 给小鼠腹膜内注射 MPTP-HCl (20mg/kg)的盐水液 4 次, 在 MPTP 的第一次注射和第三次注射之前, 在 30 分钟内 20 接受 2 次腹膜内注射测试化合物。

在最后一次 MPTP 注射后的第四天处死小鼠, 快速摘除头部, 并且在冰冷的培养皿上按纹理(striata)解剖。在含有作为内标的异丙肾上腺素的 0.1M 高氯酸的缓冲液中, 匀化样品。采用配有电化学检测器的 HPLC 来测量 DA(多巴胺)、DOPAC (二羟基苯基乙酸)和 HVA

(高香草酸)的纹理水平。

(2) 结果:

以正常作为 100%表示 DA、DOPAC 和 HVA 水平。

	多巴胺水平
正常	100
MPTP	21
MPTP + 化合物 A (32mg/kg)	59*

	DOPAC 水平
正常	100
MPTP	25
MPTP + 化合物 A (32mg/kg)	58*

5

	HVA 水平
正常	100
MPTP	40
MPTP + 化合物 A (32mg/kg)	64*

\*  $P < 0.05$  对 MPTP (斯氏(student's) t-检验)

10 本发明涉及具有潜在 PARP 抑制活性的新型喹唑啉化合物。包括本发明涉及的新型喹唑啉化合物在内的 PARP 抑制剂有效地预防在用 MPTP 处理小鼠诱发的条纹 DA 及其代谢物的降低。因此,它表明这些化合物可能在治疗神经衰退疾病如帕金森氏症时具有保护益处。

此处所用的缩写具有下面的含义:

15

缩写	定义
Me	甲基

	Et	乙基
	tBu	叔丁基
	Bzl	苄基
	Ph	苯基
5	Ac	乙酰基
	Bz	苯甲酰基

此处所引用的任何专利、专利申请及出版物均结合到本发明中，  
作为参考。

10

### 实施本发明的最佳模式

下面给出的制备和实施例用于详细说明本发明之目的，而不是用于限制本发明的范围。

#### 15 制备 1

将 2-氨基-6-氯苯甲酸(150g, 874mmol)慢慢加入 5°C 下的亚硫酸氯(383mL, 5.25mol)中，将所述混合物回流 2 小时。真空除去亚硫酸氯。加入甲苯并真空除去。将所得的酰氯溶于二氧六环(750 mL)中。将所述溶液滴加至 5°C 的 NH<sub>4</sub>OH (27%, 835mL, 4.37mol)中。真空浓缩所述混合物。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物。将己烷加至有机层中，  
20 过滤收集沉淀物。干燥所得晶体，得到 2-氨基-6-氯苯甲酰胺 (95.8g, 577mmol, 64%)。

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 4.84 (2H, br. s), 5.97 (1H, br. s), 6.20 (1H, br. s), 6.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.73 (1H, d, J=8.0 Hz)和 7.07 (1H, t, J=8.1 Hz)。  
25

质谱 (m/z): 171 (M<sup>+</sup>+1)。

#### 制备 2

在 5°C 下，向 2-氨基-6-氯苯甲酰胺 (100g, 586mmol)和二异丙基-

乙胺 (123mL, 703mmol)的 THF(1L)混合液中, 滴加 4-戊烯酰氯 (74.4mL, 674mmol)。搅拌所述混合物 30 分钟。加入饱和的碳酸氢钠水溶液, 并过滤收集沉淀物, 水洗得到 2-氯-6-(4-戊烯酰基氨基)苯甲酰胺, 其不经进一步纯化进行使用。

5  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.47 (4H, s), 5.03 (1H, dd,  $J=10.1\text{Hz}$ ,  $<1\text{Hz}$ ), 5.13 (1H, dt,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $<1\text{Hz}$ ), 5.85 (1H, m), 6.15 (1H, br. s), 6.28 (1H, br. s), 7.34 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=9.1\text{ Hz}$ ,  $J=8.4\text{ Hz}$ )和 9.26 (1H, br. s)。

质谱 ( $m/z$ ): 253 ( $M^++1$ )。

10

### 制备 3

将 2-氯-6-(4-戊烯酰基氨基)苯甲酰胺(148g, 586mmol)溶于二氧六环(1L)中, 加入 1N 的 NaOH 水溶液(1.17L)。在室温下, 搅拌所述反应混合物 2.5 小时。真空浓缩反应混合物, 然后用 1N 的盐酸水溶液中和所得溶液。过滤收集沉淀物, 并用乙醚洗涤得到无色晶体的 2-(3-丁烯基)-5-氯-4(3H)-喹唑啉酮(96.6g, 0.41mmol, 70%, 两步)。

15

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.66 (2H, q,  $J=7.3\text{ Hz}$ ), 2.87 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 5.05 (1H, d,  $J=9.9\text{ Hz}$ ), 5.15 (1H, d,  $J=17.3\text{Hz}$ ), 5.09 (1H, m), 7.45 (1H, m)和 7.66 (2H, m)。

20

质谱 ( $m/z$ ): 235 ( $M^++1$ )。

### 制备 4

将  $\text{OsO}_4$  (2.5% 叔丁醇溶液, 23.8mL, 2.34mmol)加入 10%的 2-(3-丁烯基)-5-氯-4(3H)-喹唑啉酮 (55g, 234mmol)的二氧六环溶液中。搅拌 10 分钟后, 将  $\text{NaIO}_4$  (110g, 516mmol)加至混合物中。室温下搅拌所述混合物 4 小时。用乙酸乙酯萃取反应混合物, 用 10%的  $\text{NaS}_2\text{O}_3$  和盐水洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层, 并真空除去溶剂。采用氯仿和甲醇(100: 1-100: 2)洗脱的硅胶层析纯化残余黄色固体, 得到无色粉末的 8-氯-1-羟基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9(1H)-酮(26.5g, 110mmol,

25

48%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.22 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.35 (1H, m), 4.36 (1H, br. s), 6.28 (1H, m), 7.46 (1H, m)和 7.59 (2H, m)。

5 质谱 ( $m/z$ ): 237 ( $M^+ + 1$ )。

### 制备 5

10 将苄氯(3.25mL, 28.2mmol)加入在叔丁醇(70ml)中的 4-苄基-4-羟基哌啶和 t-BuOK (3.17g, 28.2mmol)的混合物中, 回流所述混合物 2 小时。将甲醇(30mL)加入所述混合物中, 滤除无机固体物。真空浓缩所述溶液, 并用乙酸乙酯进行萃取, 用盐水进行洗涤。真空除去溶剂, 用二异丙醚/己烷(1:10)洗涤残余的固体物, 得到无色粉末的 1-苄基-4-羟基-4-苄基哌啶(6.32g, 23.6mmol, 84%)。

15  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.74 (2H, dm,  $J=14.1\text{Hz}$ ), 2.18 (2H, td,  $J=13.0\text{ Hz}, 4.4\text{ Hz}$ ), 2.48 (2H, tm,  $J=13.0\text{ Hz}$ ), 2.80 (2H, dm,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 3.59 (2H, s), 7.23-7.30 (3H, m), 7.33-7.38 (5H, m)和 7.52 (2H, dm,  $J=7.9\text{ Hz}$ )。

质谱 ( $m/z$ ): 268 ( $M^+ + 1$ )。

### 20 制备 6

25 将硫酸(16.7mL, 314mmol)滴加至  $0^\circ\text{C}$  下的 1-苄基-4-羟基-4-苄基哌啶(6g, 22.4mmol)的乙腈(25.8mL, 494mmol)的分散液中, 室温下搅拌所述混合物 30 分钟。将反应混合物倒入冷水中。用饱和的碳酸氢钠水溶液和 1N 的 NaOH 水溶液调节溶液至 pH 9。用乙酸乙酯萃取所述混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。真空除去溶剂。用乙醚洗涤残余的无色固体, 得到无色粉末的 4-乙酰胺基(acetoamide)-1-苄基-4-苄基哌啶(5.8g, 19.0mmol, 84%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.03 (3H, m), 2.12 (2H, m), 2.30 (4H, m), 2.80 (2H, d,  $J=12.2\text{ Hz}$ ), 3.53 (2H, s), 5.53 (1H, br. s)和 7.4-7.18 (10H,

m)。

质谱 (m/z): 309 ( $M^+ + 1$ )。

### 制备 7

5 将 4-乙酰胺基-1-苄基-4-苯基哌啶(2.7g, 8.75mmol)溶于 130°C 下的 6N 盐酸水溶液(7.27mL, 43.8mmol)中。在所述溶液冷却至室温后, 加入 1N 的 NaOH 水溶液。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液进行洗涤。用  $MgSO_4$  干燥有机层, 真空除去溶剂。采用氯仿和甲醇(100:5-100:20)进行洗脱的硅胶层析, 对残余的浅黄色油状物进行纯化, 得到浅黄色油状物的 4-氨基-1-苄基-4-苯基哌啶

10 (1.7g, 6.38mmol, 73%)。

$^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.70 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.71 (2H, m), 3.57 (2H, s), 7.25 (2H, m), 7.35 (6H, tm,  $J=7.6$ Hz)和 7.52 (2H, dm,  $J=7.24$ Hz)。

15 质谱 (m/z): 267 ( $M^+ + 1$ )。

### 制备 8

将 4-氨基-1-苄基-4-苯基哌啶(500mg, 1.88mmol)和  $HCO_2NH_4$  (1.18g, 18.8mmol)和 Pd-C (10%, 500mg)分散于乙醇/ $H_2O$  (10mL/10mL)

20 中。将所述混合物回流 4 小时。滤掉不溶性产物, 真空除去溶剂。采用水洗脱的反相层析纯化所述残余物, 得到无色固体物的 4-氨基-4-苯基哌啶 (20mg, 11.3mmol, 13.7%)。

$^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 1.73 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.02 (2H, m), 7.22 (1H, tm,  $J=7.3$  Hz), 7.35 (2H, tm,  $J=8.0$  Hz)和 7.51

25 (2H, tm,  $J=7.3$  Hz)。

质谱 (m/z): 177 ( $M^+ + 1$ )。

### 制备 9

将草酰氯加入冰水浴中的 4-(1-苯基-4-哌啶基)-丁酸(200mg,

0.809mmol)的 DMF (5 mL)溶液中，然后搅拌所述混合物 1 小时。向冰水浴中的 2-氨基甲酰基苯胺(110 mg, 0.809 mmol)的 DMF (5 mL)溶液中，加入 N-乙基二异丙基胺(0.169mL, 0.97mmol)，然后滴加前述溶液。在室温下搅拌 2 小时后，将所述混合物倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取两次，用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤，用硫酸钠进行干燥。蒸发溶剂得到残余物，采用氯仿和甲醇(20: 1)进行洗脱的硅胶层析纯化，得到浅黄色粉末的 2-[4-(1-苯基-4-哌啶基)-丁酰氨基]苯甲酰胺 (100 mg, 0.26 mmol, 34%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.26-1.50 (5H, m), 1.72-1.89 (4H, m), 2.42 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.66 (2H, d,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 6.81 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.08 (1H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.24 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.42-7.56 (2H, m), 8.67 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 11.15 (1H, s)。

质谱 ( $m/z$ ): 366 ( $\text{M}^+$ )。

#### 15 制备 10-(1)

在氮气氛围下，将丁基锂(1.6M 的己烷液，10.8mL)滴加至 $-78^\circ\text{C}$ 下的 1-溴-4-甲氧基苯(3.04 g, 16.3 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中。在所述温度下搅拌该混合物 30 分钟，滴加 4-氧代-1-哌啶甲酸叔丁基酯(2.7g, 13.6mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液。在搅拌下，将所述混合物温热至 $-20^\circ\text{C}$ 下 2 小时。通过加入饱和氯化铵水溶液来淬灭所述反应，用乙酸乙酯萃取所述有机物。用水和盐水洗涤所述有机层，并用硫酸镁进行干燥。经硅胶层析纯化得到油状物的 4-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-1-哌啶甲酸叔丁基酯(3.04 g, 73.0 %)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.48 (9H, s), 1.73 (2H, br d,  $J=12.0\text{ Hz}$ ), 1.97 (2H, dt,  $J=12.5, 2.4\text{ Hz}$ ), 3.24 (2H, br t,  $J=11.6\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.02 (2H, br d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 6.89 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.9\text{ Hz}$ )。

质谱 (APCI+, 50V): 330.3 ( $\text{M}^+\text{+Na}$ )。

### 制备 10-(2)

将三氟乙酸(7.6 mL, 98.9 mmol)加入冰冷却的 4-羟基-4-(4-甲氧基苯基)-1-哌啶甲酸叔丁基酯(3.04 g, 9.89 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液中, 在 0°C 下搅拌所述混合物 1 小时。真空除去三氟乙酸和二氯甲烷, 用乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液处理所述粗制产物。分离有机层, 用硫酸钠干燥。用冰冷却的乙酸乙酯(15 mL), 将蒸发后的残余物用氯化氢(4M 在乙酸乙酯中, 5mL)的冰冷却的乙酸乙酯(15ml)溶液处理 1 小时, 得到粉末状的 4-(4-甲氧基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐(1.63 g, 73.0%)。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.66 (2H, br), 3.27 (2H, br), 3.70 (2H, br), 3.76 (3H, s), 6.08 (1H, m), 6.94 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (2H, d, J=8.8 Hz), 9.29 (2H, br)。

质谱 (API-ES<sup>+</sup>): 190.4 (M<sup>+</sup>+H)。

### 制备 11

用与制备 10-(1)相似的方法, 制备 4-羟基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶甲酸叔丁基酯, 将其用于随后的步骤(制备 12)。

### 制备 12

将甲磺酰氯(3.44 mL, 44.4 mmol)滴加至-78°C 下的 4-羟基-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1-哌啶甲酸叔丁基酯(包括 4-氧代-1-哌啶甲酸叔丁基酯, 5.11g)的三乙胺(20.6mL)和二氯甲烷(60 mL)溶液中。加入 4-二甲基氨基吡啶(90 mg, 0.74 mmol), 将所述混合物温热至 0°C, 并在 0°C 下搅拌 2 小时。用水淬灭, 用氯仿萃取所述有机物。真空除去溶剂, 将残余物溶于二氯甲烷(50mL)和三乙胺(20mL)中, 并在室温下搅拌 2 天。通过加入水进行淬灭, 产物用氯仿进行萃取。采用硅胶(己烷: 乙酸乙酯=10:1)进行纯化, 得到 3,6-四氢-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1(2H)-吡啶甲酸叔丁基酯(3.57g, 73.7%)。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.50 (9H, s), 2.53 (2H, m), 3.65 (2H, t, J=5.7 Hz), 4.10 (2H, q, J=2.8 Hz), 6.12 (1H, br), 7.46 (2H, d, J=8.4 Hz),



7.58 (2H, d, J=8.5 Hz)。

质谱 (API-ES): 350.3 ( $M^+Na$ )。

### 制备 13

5 将氯化氢溶液(4M 的乙酸乙酯液, 16.4 mL)加至 0°C 的 3,6-四氢-4-[4-(三氟甲基)苯基]-1(2H)-吡啶甲酸叔丁基酯(3.57g, 10.9mmol)的乙酸乙酯(4mL)溶液中。在所述温度下搅拌该混合物 1.5 小时。蒸发至干, 用乙酸乙酯和二异丙醚洗涤所述残余物, 得到白色粉末的 4-[4-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐(2.61 g, 90.8 %)。

10  $^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.73 (2H, br), 3.32 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.78 (2H, m), 6.37 (1H, br), 7.70 (H, d, J=8.9 Hz), 7.76 (2H, d, J=9.0 Hz), 9.38 (2H, br s)。

质谱 (API-ES): 228.3 ( $M^+H$ )。

### 15 制备 14

在氮气氛围下, 在 100°C 下, 将 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中的 4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶甲酸叔丁基酯(1.0 g, 3.02 mmol)、4-氰基苯基硼酸(532 mg, 3.62 mmol)、三乙胺(1.26 mL, 9.05 mmol)和四(三苯基磷)钨(35 mg, 0.030 mmol)的混合物搅拌 2 小时。用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取产物。真空除去溶剂(用甲苯进行共沸处理一次), 得到粗制产物。在冰冷却的乙酸乙酯(7 mL)溶液中用氯化氢(4 M 的乙酸乙酯液, 5 mL)的处理 1 小时。过滤收集沉淀物, 并用乙酸乙酯和二异丙醚洗涤, 得到白色粉末的 4-(1,2,3,6-四氢-4-吡啶基)苯甲腈盐酸盐(460 mg, 54.5 %)。

25  $^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.50 (2H, m), 2.70 (2H, br), 3.80 (2H, br), 6.42 (1H, m), 7.68 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.6 Hz), 9.05 (2H, br)。

### 制备 15

将 2-氨基-3-碘苯甲酸(1.12 g)和亚硫酸酐(3.11 ml)的混合物回流 1 小时。冷却所述混合物，浓缩，并用甲苯共蒸发两次。往 28%的氨水水溶液中，滴加所述残余物的二氯甲烷溶液，然后收集所得的粉末，用水洗涤，并真空干燥，得到 2-氨基-3-碘苯甲酰胺。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 6.37 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 6.58 (2H, brs), 7.30 (1H, brs), 7.59 (1H, dd,  $J=1.4$  Hz,  $J=7.8$  Hz), 7.90 (1H, brs)。

质谱 (ESI): 285.1 ( $M^+$ +Na)。

### 10 制备 16

用与制备 15 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-氨基-3-乙基苯甲酰胺

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.45 (2H, q,  $J=7.4$  Hz), 6.20-6.70 (3H, m), 6.80-7.20 (2H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=1.3$ , 7.9 Hz), 7.71 (1H, brs)。

质谱 (ESI): 187.2 ( $M^+$ +Na)。

(2) 2-氨基-3-溴苯甲酰胺

质谱 (ESI): 239.1 ( $M^+$ +Na)。

### 20 制备 17

在氮气氛围下，将 4-溴丁酰氯(4.9g, 26.4 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液滴加至 0°C 的 2-氨基苯甲酰胺(3.0 g, 22 mmol)的吡啶(18 mL, 220 mmol)和二氯甲烷(15 mL)的溶液中。在 0°C 下搅拌所述混合物 1.5 小时。将所述反应混合物倒入冰冷却的 1N 的盐酸中，用氯仿萃取所述产物。用 1N 盐酸和水洗涤所述有机层，并用硫酸钠干燥。采用甲苯研磨粗制产物，得到粉末状的 2-[(4-溴丁酰基)氨基]苯甲酰胺(5.11g, 81.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.29 (2H, 五重峰,  $J=6.8$  Hz), 2.61 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.52 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 5.5-6.5 (2H, br), 7.09 (1H, dt,

J=7.6,1.1 Hz), 7.51 (1H, t, J=7.6Hz), 7.53 (1H, d, J=7.6 Hz), 8.62 (1H, d, J=8.5 Hz), 11.25 (1H, s)。

质谱 (API-ES) 307.1、309.1 ( $M^+Na$ )。

## 5 制备 18

用与制备 17 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-[(4-溴丁酰基)氨基]-3-碘苯甲酰胺

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.90-2.30(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.4 Hz), 3.61(2H, t, J=6.7 Hz), 7.10(1H, t, J=7.8 Hz), 7.96 (1H, dd, J=1.3 Hz, J=7.8 Hz), 9.66 (1H, brs)。

质谱 (ESI) : 433.0 ( $M^+Na$ )。

(2) 3-溴-2-[(4-溴丁酰基)氨基]苯甲酰胺

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 1.80-2.10 (2H, m), 2.69 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.51 (2H, t, J=6.3 Hz), 7.10-9.70 (6H, m)。

15 质谱 (ESI) : 387.0 ( $M^+Na$ )。

(3) 2-[(4-溴丁酰基)氨基]-3-乙基苯甲酰胺

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.90-3.80 (11H, m), 7.00-9.70 (6H, m)。

质谱 (ESI): 335.1 ( $M^+H$ )。

(4) 2-[(4-溴丁酰基)氨基]-6-氟苯甲酰胺

20 MS (API-ES): 325.0 ( $M^+Na$ )。

(5) 2-[(3-溴丙酰基)氨基] 苯甲酰胺

MS (API-ES): 293.1 ( $M^+Na$ )。

## 制备 19

25 将 2-氨基苯甲酰胺(45 mg)、4-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)戊酸(85.7 mg)、O-(7-氟杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(628 mg)和二异丙基乙胺(0.288 ml)的混合物在室温下搅拌过夜。用水稀释所述混合物,并用二氯甲烷萃取三次。将合并的萃取物用水洗涤三次,用硫酸镁干燥并浓缩。采用 10%甲醇的二氯甲烷溶液洗

脱的制备薄板层析纯化所述残余物，得到 2-[[4-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)戊酰基]氨基}苯甲酰胺。

质谱 (ESI): 388.3 ( $M^+H$ )。

## 5 制备 20

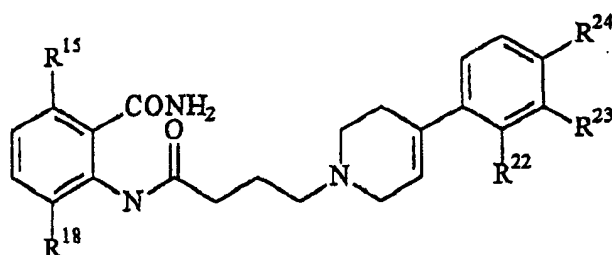
在氮气氛围下，将三乙胺(0.73 mL, 5.26 mmol)加入到 0°C 的 2-[[4-(4-溴丁酰基)氨基]苯甲酰胺(500 mg, 1.75 mmol)和 4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶盐酸盐(412 mg, 2.10 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中。将所述混合物温热至室温，并搅拌 24 小时。用水淬灭所述反应物，用氯仿萃取产物。用水洗涤有机层，并用硫酸钠干燥。硅胶层析纯化得到浅黄色粉末状物的 2-[[4-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丁酰基]氨基}苯甲酰胺(477 mg, 74.8%)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.01 (2H, 五重峰,  $J=7.3$  Hz), 2.41-2.56 (4H, m), 2.72 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.76 (2H, d,  $J=5.7$  Hz), 5.4-6.3 (2H, br), 6.05 (1H, m), 7.05 (1H, t,  $J=7.0$  Hz), 7.21-7.37 (6H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 8.64 (1H, d,  $J=8.6$  Hz)。

质谱 (APCI): 364.20 ( $M^+H$ )。

## 制备 21

20 用与制备 20 相似的方法制备下列化合物:



No.	R <sup>15</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	H	H	H	H	H	$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ , $\delta$ ): 1.82 (2H, m), 2.33 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 2.35-2.70 (4H, m), 2.65 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.1 (2H, d, $J=2.8$ Hz), 6.15 (1H, s), 6.80-7.80 (9H, m), 7.96 (H, dd, $J=1.4$ Hz, $J=7.9$ Hz), 9.62(1H, s) 质谱 (ESI): 490.2 ( $M^+Na$ )

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(2)	H	Br	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.70-2.00 (2H, m), 2.10-2.90 (8H, m), 3.22 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.16 (1H, s), 7.10-8.00 (10H, m), 9.62 (1H, brs) 质谱 (APCI): 442.13 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	Et	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.10 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.60-1.90 (2H, m), 2.20-2.80 (10H, m), 3.09 (2H, d, J=2.6 Hz), 6.16 (1H, s), 7.10-7.70 (10H, m), 9.38 (1H, s) 质谱 (APCI): 392.07 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	H	F	H	H	质谱 (APCI): 381.93 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	H	H	F	H	质谱 (APCI): 381.93 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	OMe	H	H	质谱 (APCI): 394.20 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	H	H	OMe	H	质谱 (APCI): 394.13 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	H	H	H	OEt	质谱 (API-ES): 408.3 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	H	H	H	SMe	质谱 (API-ES): 410.2 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	H	H	H	OCF <sub>3</sub>	质谱 (API-ES): 448.2 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	H	H	H	Et	质谱 (APCI) 390.07 (M <sup>+</sup> -H)
(12)	H	H	H	H	N(Me) <sub>2</sub>	质谱 (APCI): 406.93 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	H	H	H	t-Bt	质谱 (APCI): 420.13 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	H	H	H	H	Ph	质谱 (APCI): 440.13 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	H	H	H	H	OPh	质谱 (APCI): 456.13 (M <sup>+</sup> +H)
(16)	H	H	H	H	Ac	质谱 (APCI): 406.07 (M <sup>+</sup> +H)
(17)	F	H	H	H	H	质谱 (API-ES): 382.4 (M <sup>+</sup> +H)
(18)	F	H	H	H	OMe	质谱 (APCI): 411.80 (M <sup>+</sup> +H)
(19)	F	H	H	H	F	质谱 (APCI): 399.87 (M <sup>+</sup> +H)
(20)	H	Cl	H	H	CN	质谱 (API-ES): 423.3 (M <sup>+</sup> +H)
(21)	H	Cl	H	H	Ac	质谱 (APCI): 440.07 (M <sup>+</sup> +H)
(22)	Cl	H	H	H	CN	质谱 (API-ES): 423.3 (M <sup>+</sup> +H)
(23)	H	H	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.01 (2H, 五重峰, J=7.3 Hz), 2.45-2.59 (4H, m), 2.71 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.17 (2H, d, J=3.2 Hz), 5.4-6.4 (2H, br), 6.01 (1H, m), 7.02 (1H, t, J=6.5 Hz), 7.11 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.45-7.53 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.14 (1H, s) 质谱 (APCI): 378.20 (M <sup>+</sup> +H)
(24)	H	H	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.00 (2H, 五重峰, J=7.3 Hz), 2.45-2.59 (6H, m), 2.71 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.16 (2H, q, J=2.2 Hz), 5.4-6.3 (2H, br), 5.99 (1H, m), 6.97 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.05 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.31 (2H, dd, J=8.8, 5.4 Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.16 (1H, s) 质谱 (APCI): 381.93 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(25)	H	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.00 (2H, 五重峰, J=7.3 Hz), 2.45-2.58 (6H, m), 2.70 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.16 (2H, q, J=2.8 Hz), 3.80 (3H, s), 5.6-6.4 (2H, br), 5.96 (1H, m), 8.37 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 8.63 (1H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 11.15(1H, s) 质谱 (APCI): 394.13 (M <sup>+</sup> +H)
(26)	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.01 (2H, 五重峰, J=7.2 Hz), 2.46-2.60 (6H, m), 2.73 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.20 (2H, q, J=2.9 Hz), 5.5-6.4 (2H, br), 6.14 (1H, m), 7.05 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.41-7.60 (6H, m), 8.65 (1H, dd, J=8.6, 1.2 Hz), 11.17 (1H, s) 质谱 (APCI): 432.00 (M <sup>+</sup> +H)
(27)	H	H	H	H	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.01 (2H, 五重峰, J=7.2 Hz), 2.45-2.61 (6H, m), 2.73 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.63 (2H, q, J=6.1 Hz), 5.4-6.3 (2H, br), 6.28 (1H, m), 7.05 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.40-7.61 (4H, m), 7.58 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.65 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.17 (1H, s) 质谱 (APCI): 389.00 (M <sup>+</sup> +H)
(28)	H	H	H	H	CH <sub>2</sub> OH	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.75-1.95 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.07 (2H, d, J=2.7 Hz), 4.47 (2H, d, J=5.6 Hz), 5.12 (1H, t, J=5.6 Hz), 6.11 (1H, s), 7.08 (1H, dt, J=7.4, 1.1 Hz), 7.25 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, dt, J=7.4, 1.4 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.77 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.47 (1H, br s), 11.67(1H, s) 质谱: 394.1 (M <sup>+</sup> )
(29)	H	Cl	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-1.95 (2H, m), 2.3-2.75 (6H, m), 3.09 (2H, s), 3.74 (3H, s), 6.03 (1H, s), 6.88 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.25-7.65 (9H, m), 9.65 (1H, s) 质谱: 428.1 (M <sup>+</sup> +H)
(30)	H	Cl	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-1.95 (2H, m), 2.25-2.7 (6H, m), 3.08 (2H, d, J=2.5 Hz), 6.15 (1H, s), 7.2-7.7 (10H, m) 质谱: 398.3 (M <sup>+</sup> +H)
(31)	H	Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-1.9 (2H, m), 2.25-2.75 (6H, m), 3.12 (2H, m), 6.33 (1H, s), 7.25-7.70 (9H, m), 9.61 (1H, s) 质谱: 466.0 (M <sup>+</sup> )
(32)	H	Cl	H	H	CH <sub>2</sub> OH	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-1.9 (2H, m), 2.25-2.75 (6H, m), 3.08 (2H, m), 4.47 (2H, d, J=5.8 Hz), 5.12 (1H, t, J=5.8 Hz), 6.13 (1H, s), 7.2-7.6 (9H, m), 9.61 (1H, s) 质谱: 428.1 (M <sup>+</sup> +H)

### 制备 22

用与制备 20 相似的方法制备下面的化合物:

(1) 2-({4-[4-(4-甲基苯基)-1-哌啶基]丁酰基}氨基)苯甲酰胺

质谱 (APCI): 379.93 ( $M^+H$ ).

5 (2) 2-{[4-(4-苯基-1-哌嗪基)丁酰基]氨基}苯甲酰胺

质谱 (APCI): 367.07 ( $M^+H$ ).

### 制备 23-(1)

10 将碳-氢氧化钨(10%, 51.4mg, 0.0366mmol)加入到 2-({4-[4-[4-(甲  
硫基)苯基]-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丁酰基}氨基)苯甲酰胺(150 mg,  
0.366 mmol)在甲醇(2 mL)和乙酸乙酯(2 mL)混合溶剂中的溶液中。用  
氢气(1 atm)进行吹扫, 在室温下搅拌所述混合物 2 天。经硅胶层析纯  
化得到作为产物的 2-[(4-{4-[4-(甲硫基)苯基]-1-哌啶基}丁酰基)氨基]  
苯甲酰胺(44 mg, 29.2%)。

15 质谱 (APCI): 412.27 ( $M^+H$ ).

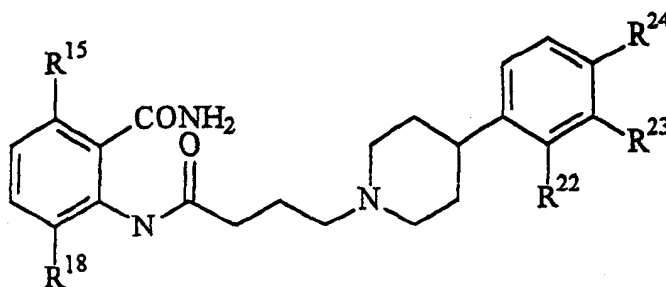
### 制备 23-(2)

20 将钨-碳(10%, 37.5 mg, 0.0352 mmol)加入到 2-{[4-(4-苯基-3,6-二  
氢-1(2H)-吡啶基)丁酰基]氨基}苯甲酰胺(128 mg, 0.352 mmol)在甲醇  
(2 mL)和乙酸乙酯(3 mL)混合溶剂中的溶液中。吹扫氢气(1 atm), 室  
温下搅拌所述混合物 10 小时。经硅胶层析纯化得到作为产物的 2-  
{[4-(4-苯基-1-哌啶基)丁酰基]氨基}苯甲酰胺(91 mg, 70.7%)。

质谱 (APCI): 366.13 ( $M^+H$ ).

## 制备 24

用与制备 23(2)相似的方法制备下列化合物。



	R <sup>15</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	H	H	H	H	OE <sub>t</sub>	质谱 (API-ES): 410.4 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	H	H	H	OCF <sub>3</sub>	质谱 (API-ES): 450.3 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	H	H	H	Et	质谱 (APCI): 393.87 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	H	H	H	N(Me) <sub>2</sub>	质谱 (APCI): 409.27 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	H	H	H	Ph	质谱 (APCI): 442.27 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	H	H	OPh	质谱 (APCI): 458.27 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	H	H	H	Ac	质谱 (APCI): 408.13 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	H	H	H	OMe	质谱 (APCI): 414.00 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	H	H	H	F	质谱 (APCI): 401.93 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	质谱 (APCI): 434.07 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	H	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.4-2.1 (8H, m), 2.25-2.6 (5H, m), 2.91 (2H, t, J=11.6 Hz), 6.95-7.20 (5H, m), 7.4-7.5 (1H, m), 7.69 (1H, br s), 7.80 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.53 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.75 (1H, s)
(12)	H	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.4-2.05 (8H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.85-3.0 (2H, m), 3.70 (3H, s), 6.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.11 (1H, dt, J=7.9, 1.1 Hz), 7.48 (1H, dt, J=7.5, 1.1 Hz), 7.69 (1H, br s), 7.81 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 8.24 (1H, br s), 8.53 (1H, dd, J=8.3, 0.9 Hz), 11.75 (1H, s)

5

## 制备 25

用与制备 20 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-[[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙酰基]氨基]苯甲酰胺  
MS (APCI): 350.00 (M<sup>+</sup>+H)

(2) 2-[[5-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)戊酰基]氨基]苯甲酰胺

<sup>1</sup>H NMR (200Mhz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.6-1.9 (4H, m), 2.4-2.6 (6H, m), 2.71 (2H, t, J=5.4Hz), 3.16 (2H, q, J=2.9 Hz), 5.4-6.5 (2H, br), 6.05 (1H, m),

10



7.07 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.2-7.5(5H, m), 7.5-7.6 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=8.6 Hz), 11.17 (1H, br s)。

(3) 2-[3-(4-苄基-1-哌啶基)丙酰基]氨基}苯甲酰胺

MS (APCI): 366.07 (M<sup>+</sup>+H)。

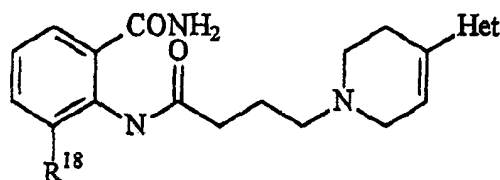
5

(4) 2-[3-(4-苄基-1-哌嗪基)丙酰基]氨基}苯甲酰胺

MS (APCI): 367.00 (M<sup>+</sup>+H)。

### 制备 26

用与制备 20 相似的方法制备下面的化合物。

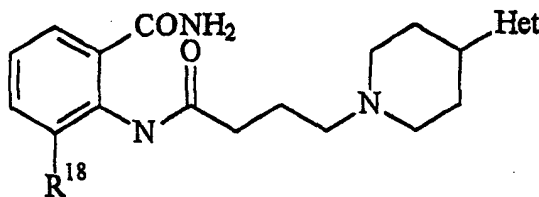


No.	R <sup>18</sup>	Het	
(1)	H	1,3-噻唑-2-基	质谱 (APCI): 370.73 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	1-甲基-1H-咪唑-2-基	质谱 (APCI): 367.93 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	1-甲基-1H-吡唑-5-基	质谱 (APCI): 368.00 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	2-噻吩基	质谱 (APCI): 369.80 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	Cl	2-噻吩基	质谱 (APCI): 403.87 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	3-噻吩基	质谱 (APCI): 369.93 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	Cl	3-噻吩基	质谱 (APCI): 403.93 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	4-甲基-2-噻吩基	质谱 (APCI): 384.00 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	5-乙酰基-2-噻吩基	质谱 (APCI): 312.07 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	5-氟-2-噻吩基	质谱 (APCI): 403.93 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	5-氨基-2-噻吩基	质谱 (APCI): 395.13 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	H	5-甲基-2-噻吩基	质谱 (APCI): 384.3 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	2-吡啶基	质谱 (APCI): 364.93 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	H	3-吡啶基	质谱 (APCI): 365.00 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	Cl	4-吡啶基	质谱 399.1 (M <sup>+</sup> +H)
(16)	H	4-吡啶基	质谱 (APCI): 364.93 (M <sup>+</sup> +H)

10

## 制备 27

用与制备 23-(2)相似的方法制备下面的化合物。



No.	R <sup>18</sup>	Het	
(1)	H	1-甲基-1H-吡唑-5-基	质谱 (API-ES): 370.4 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	2-噻吩基	质谱 (API-ES): 372.3 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	3-噻吩基	MS (APCI): 372.07 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	4-甲基-2-噻吩基	质谱 (APCI): 386.13 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	5-甲基-2-噻吩基	质谱 (APCI): 386.07 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	4-吡啶基	质谱 (APCI) 365.00 (M-H)

5

## 制备 28

用与制备 20 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-({4-[4-(4-氯苯基)-3-氧代-1-哌嗪基]丁酰基}氨基)苯甲酰胺

10

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.70-2.00 (2H, m), 2.20-2.70 (6H, m), 2.76 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.60 (2H, t, J=5.3 Hz), 6.30-8.70 (10H, m), 11.71 (1H, brs).

质谱 (ESI): 437.3 (M<sup>+</sup>+Na).

(2) 2-{{4-[3-苯基-1-吡咯烷基]丁酰基}氨基}苯甲酰胺

15

质谱 (APCI): 352.27 (M<sup>+</sup>+H).

(3) 2-{{4-[4-苯基-1H-咪唑-1-基]丁酰基}氨基}苯甲酰胺

20

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 2.25 (2H, 五重峰, J=6.8 Hz), 2.44 (2H, t, J=6.1 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.0-6.9 (2H, br), 7.05 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.1-7.7 (7H, m), 7.75 (2H, d, J=8.1 Hz), 8.62 (1H, d, J=8.4 Hz), 11.40 (1H, br s).

(4) 2-{{4-(1,4,5,6-四氢苯并[f]异喹啉-3(2H)-基)丁酰基}氨基}苯甲酰胺

质谱 (APCI): 389.73 ( $M^+H$ ).

(5) 2- $\{[4-(\text{螺}[1H\text{-}]\text{茛}-1,4'\text{-}]\text{哌啶}-1'\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺

质谱 (APCI): 390.13 ( $M^+H$ ).

5 胺  
(6) 2- $\{[4-(2,3\text{-二氢螺}[1H\text{-}]\text{茛}-1,4'\text{-}]\text{哌啶}-1'\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺

质谱 (APCI): 392.20 ( $M^+H$ ).

### 制备 29

10 用与制备 20 相似的方法, 由 2- $\{[4\text{-}(\text{溴丁酰基})\text{-}\text{氨基}]\}$ 苯甲酰胺 (427mg, 1.50mmol) 与 5-苯基-2,3,4,7-四氢-1H-氮杂草盐酸盐和 4-苯基-2,3,6,7-四氢-1H-氮杂草盐酸盐(345mg, 1.65mmol) 的混合物合成 2- $\{[4\text{-}(4\text{-}\text{苯基}-2,3,6,7\text{-四氢}-1H\text{-}\text{氮杂草}-1\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺(142mg, 25.1%) 和 2- $\{[4\text{-}(5\text{-}\text{苯基}-2,3,4,7\text{-四氢}-1H\text{-}\text{氮杂草}-1\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺(121mg, 21.4%).

15 2- $\{[4\text{-}(4\text{-}\text{苯基}-2,3,6,7\text{-四氢}-1H\text{-}\text{氮杂草}-1\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺

质谱 (APCI): 378.20 ( $M^+H$ ).

2- $\{[4\text{-}(5\text{-}\text{苯基}-2,3,4,7\text{-四氢}-1H\text{-}\text{氮杂草}-1\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺

20 质谱 (APCI): 378.20 ( $M^+H$ ).

### 制备 30

用与制备 23-(2)相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2- $\{[4\text{-}(4\text{-}\text{苯基六氢}-1H\text{-}\text{氮杂草}-1\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺

25 质谱 (APCI): 380.27 ( $M^+H$ )

(2) 2- $\{[4\text{-}(\text{顺}-1,4,4a,5,6,10b\text{-六氢苯并}[f]\text{异喹啉}-3(2H)\text{-基})\text{丁酰基}\}$ 氨基}苯甲酰胺

质谱 (API-ES): 392.4 ( $M^+H$ ).

### 制备 31

将二甲基甲酰胺(1.25 mL, 16.2 mmol)和草酰氯(1.41 mL, 16.2 mmol)加入到 5°C 的 6-[(苄氧基)羰基氨基]己酸(3.9 g, 14.7 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中。将制备的 6-[(苄氧基)羰基]氨基己酰氯加入以 5°C 的 2-氨基苯甲酰胺和二异丙基乙胺(2.8 mL, 1.1 eq)的二氯甲烷(5 mL)溶液中。室温下搅拌所述混合物 2 小时。用乙酸乙酯萃取所述混合物, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。用  $MgSO_4$  进行干燥, 真空除去溶剂, 得到黄色油状物的 2-[[5-[(苄氧基)羰基氨基]己酰基]氨基]苯甲酰胺(2.8 g, 7.3 mmol, 50%)。

10 质谱: 384 ( $M^+ + 1$ )。

### 实施例 1

将 1,2,3,6-四氢-4-苯基吡啶(54.8 g, 280 mmol)加入到 8-氯-1-羟基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9(1H)-酮 (26.5 g, 112 mmol)的 10% 含水的乙腈溶液中, 然后将氰基硼氢化钠(10.5 g, 168 mmol)和乙酸(8.9 mL, 157 mmol)加入所述反应混合物中。在室温下搅拌所述混合物过夜。将饱和的碳酸氢钠水溶液加入所述反应混合物中。过滤收集沉淀物, 并且采用氯仿和甲醇(100:1-100:2)洗脱的硅胶层析进行纯化。所得的固体在 10% 的乙腈水溶液中进行重结晶, 得到无色细针状的 5-氯-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(17 g, 44 mmol, 40%)。

20  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$ ): 2.05 (2H, 五重峰,  $J=6.2$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 2.80-2.92 (6H, m), 3.31 (2H, m), 6.118 (1H, s), 7.32-7.47 (6H, m) 和 7.55 (2H, m)。

25 质谱 ( $m/z$ ): 380 ( $M^+ + 1$ )。

### 实施例 2

将 4-苯基哌啶盐酸盐(334 mg, 1.69 mmol)加入到 8-氯-1-羟基-2,3-

二氢吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9(1H)-酮(200mg, 0.85mmol)的 10%的乙腈水溶液中, 然后将氰基硼氢化钠(133mg, 2.11mmol)和乙酸(0.1mL, 1.69mmol)加入所述反应混合物中。在室温下搅拌所述混合物过夜。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物, 并用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机层, 并真空除去溶剂。采用氯仿和甲醇(100: 5)洗脱的硅胶层析对所述残余物进行纯化, 得到无色固体物的 5-氯-2-[3-(4-苯基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮 (96.6mg, 0.25mmol, 30%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.88 (2H, m), 2.00 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.28 (5H, m), 2.60 (2H, m), 2.86 (2H, m), 3.19 (2H, m), 7.33-7.41 (6H, m)和 7.53 (2H, m)。

质谱 (m/z): 382 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

### 实施例 3

将 4-氰基-4-苯基哌啶盐酸盐(452mg, 2.03mmol)加入 8-氯-1-羟基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9(1H)-酮(160mg, 0.676mmol)的 10%乙腈水溶液中, 然后将氰基硼氢化钠(42.4mg, 0.676mmol)和乙酸(46mL)加入所述反应混合物中。在室温下搅拌所述反应混合物 4 小时。用乙酸乙酯萃取所述混合物, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并真空除去溶剂。所述残余物由制备 TLC 纯化, 并在甲醇中重结晶, 得到无色粉末的 5-氯-2-[3-(4-氰基-4-苯基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(22mg, 0.055mmol, 8%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.01 (2H, 五重峰,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 2.12 (2H, m), 2.73-2.67 (6H, m), 2.92 (2H, m), 3.22 (2H, m), 7.43-7.48 (4H, m), 7.54 (2H, m) 和 7.77 (2H, m)。

质谱 (m/z): 407 ( $\text{M}^+ + 1$ )。

### 实施例 4

将 4-羟基-4-苯基哌啶盐酸盐(592mg, 3.34mmol)加入 8-氯-1-羟基-

2,3-二氢吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9(1H)-酮(395mg, 3.34mmol)的 10%乙腈水溶液中, 然后将氰基硼氢化钠(157mg, 2.5mmol)和乙酸(0.15mL)加入所述反应混合物中。在室温下, 搅拌所述反应混合物 4 小时。用乙酸乙酯萃取所述混合物, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 并真空除去溶剂。采用氯仿和甲醇(100:5-50: 50)洗脱的硅胶层析纯化所述残余物, 并用乙醚洗涤所得的无色固体物, 得到无色粉末的 5-氯-2-[3-(4-氰基-4-苯基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(190mg, 0.48mmol, 29%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.82 (2H, d,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.01 (2H, m), 2.65-2.77 (6H, m), 2.90 (2H, m), 3.00 (2H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, dm,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.43-7.48 (3H, m), 7.53 (2H, m)和 7.71 (2H, dm,  $J=7.3\text{Hz}$ )。

质谱 ( $m/z$ ): 398 ( $\text{M}^++1$ )。

#### 实施例 5

将 4-氨基-4-苯基哌啶(150mg, 0.85mmol)加入 8-氯-1-羟基-2,3-二氢吡咯并[2,1-b]喹唑啉-9(1H)-酮(181mg, 0.77mmol)的 10%乙腈水溶液中, 然后将氰基硼氢化钠(64.1 mg, 1.02mmol)和乙酸(0.146mL, 2.55mmol)加入所述反应混合物中。在室温下搅拌所述混合物 4 小时。用乙酸乙酯萃取所述反应混合物, 用饱和碳酸氢钠水溶液进行洗涤。由制备 TLC(氯仿/甲醇 75: 25)纯化残余固体, 得到无色粉末的 2-[3-(4-氨基-4-苯基-1-哌啶基)丙基]-5-氯-4(3H)-喹唑啉酮(3.5mg, 0.008mmol, 1%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.86 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.58 (4H, m), 2.74 (4H, m), 2.86 (2H, m), 7.25 (1H, m), 7.38 (3H, m), 7.52 (2H, m)和 7.63 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )。

质谱 ( $m/z$ ): 397 ( $\text{M}^++1$ )。

#### 实施例 6

往 2-[4-(1-苯基-4-哌啶基)-丁酰基氨基]苯甲酰胺的 1,4-二氧六环(6

mL)溶液中, 加入 1N 的 NaOH 水溶液(6 mL)。在室温下搅拌所述混合物 1 小时, 然后加入水, 并用 1N 的盐酸水溶液中和。滤出白色沉淀物, 用乙醚洗涤并在 40°C 下干燥, 得到浅黄色粉末状物的 2-[3-(1-苯基-4-哌啶基) 丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(75 mg, 0.21 mmol, 79%)。

5  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.29-1.55 (5H, m), 1.84 (2H, d,  $J=10.6$  Hz), 1.89-2.04 (2H, m), 2.68 (2H, t,  $J=10.0$  Hz), 2.80 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 3.66 (2H, d, 12.8 Hz), 6.82 (1H, t,  $J=7.0$  Hz), 6.93 (2H, d,  $J=6.9$  Hz), 7.15-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, t,  $J=8.1$ Hz), 7.66-7.85 (2H, m), 8.29 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 11.36 (1H, s).

10 质谱: 348 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 7

将 3-硝基靛红酸酐(0.11g)和 4-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丁亚酰胺(butanimidamide) (154 mg)的吡啶混合物回流 24 小时。用水稀释所述混合物, 并用二氯甲烷萃取三次。用硫酸镁干燥合并的萃  
15 取物, 浓缩并与甲苯共同蒸发两次。采用 10%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 经硅胶制备薄层层析纯化所述残余物, 得到黄色粉末状物的 8-硝基-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮。

20  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.80-2.10 (2H, m), 2.40-3.30 (10H, m), 6.02 (1H, s), 7.10-8.60 (8H, m).

质谱 (ESI): 391.2 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

### 实施例 8

25 在氮气氛围下, 将三乙胺(1.39 mL, 10.0 mmol)加入到 0°C 下的 2-[(4-溴代丁酰基)氨基]苯甲酰胺 (285 mg, 1.00 mmol)和 4-苯基-4-哌啶醇(266 mg, 1.50 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)溶液中。将所述混合物温热至室温并搅拌 13 小时。用水淬灭, 采用氯仿萃取所述产物。将有机层用水洗涤, 并用硫酸钠进行干燥。将粗制的 2-[[4-(4-羟

基-4-苯基-1-哌啶基)丁酰基]氨基}苯甲酰胺溶于二氧六环(3 mL)中。在室温下,将氢氧化钠水溶液(1M, 3mL)加入所述溶液中,并在此温度下搅拌所述混合物 3 小时。采用氯仿萃取有机物,用水洗涤有机层,并用硫酸钠进行干燥。在氯仿-甲醇中重结晶所述粗制产物,得到 2-[3-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮 (223 mg, 61.4%)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.7-1.9 (4H, m), 2.00 (2H, 五重峰,  $J=5.4$  Hz), 2.6-2.8 (5H, m), 2.9-3.1 (4H, m), 7.29 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 7.42 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 7.64 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J=8.1$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)。

质谱 (APCI): 364.00 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

### 实施例 9

将 2-{[4-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丁酰基]氨基}苯甲酰胺 (475 mg, 1.31 mmol)溶于二氧六环(5 mL)中。室温下向该溶液中加入氢氧化钠水溶液(1M, 3.92 mL),并在此温度下搅拌所述混合物 15 小时。采用氯仿萃取有机物,用水洗涤并用硫酸钠进行干燥。在氯仿-甲醇中重结晶粗制产物,得到 2-{3-[4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮 (329 mg, 72.9%)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 2.05 (2H, 五重峰,  $J=6.0$  Hz), 2.66 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 2.81-2.94 (4H, m), 3.31 (2H, d,  $J=3.2$  Hz), 6.12 (1H, t,  $J=2.9$  Hz), 7.21-7.49 (7H, m), 7.61-7.72 (2H, m), 8.23 (1H, d,  $J=6.6$  Hz)。

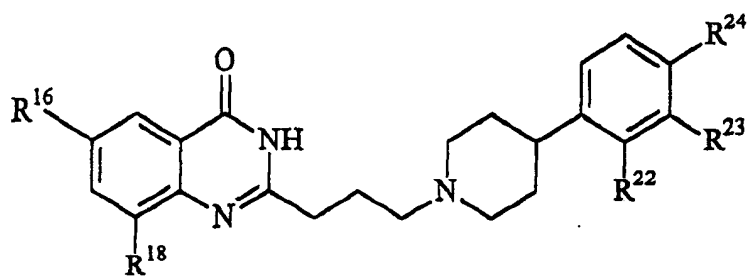
质谱 (APCI): 346.20 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

### 实施例 10

用与实施例 9 相似的方法制备下列化合物。

如果必要,用与制备 17、制备 20 和制备 23-(2)相似的方法制备它们的原料。





No.	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	H	H	H	H	OEt	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.8-2.1 (4H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.6 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.19 (2H, br d, J=7.7 Hz), 4.03 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.89 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.2-7.5 (4H, m), 7.5-7.8 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz) 质谱 (API-ES): 392.4 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	H	H	H	SMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.85 (2H, br d, J=8.7 Hz), 1.96 (2H, 五重峰, J=5.4 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.5-2.6 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.20 (2H, br d, J=6.8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.36 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.39 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.29 (1H, d, J=8.0 Hz). MS (APCI): 394.13 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	H	H	H	OCF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.86 (2H, br d, J=9.9 Hz), 1.99 (2H, 五重峰, J=5.6 Hz), 2.2-2.4 (4H, m), 2.5-2.7 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.22 (2H, br d, J=9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.68 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.29 (1H, d, J=7.9 Hz), 14.10 (1H, br) 质谱 (APCI): 432.07 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	H	H	H	Et	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.24 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.8-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (5H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (1H, t), 7.6-7.8 (2H, m), 8.2-8.4 (1H, m) 质谱 (API): 376.4 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	H	H	H	N(Me) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.7-2.1 (4H, m), 2.1-2.3 (4H, m), 2.3-2.6 (3H, m), 2.9-3.0 (8H, m), 3.18 (2H, br d, J=5.9 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.67 (1H, t), 7.6-7.7 (2H, m), 8.30 (1H, d, J=6.9 Hz) 质谱 (APCI): 391.13 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	H	H	Ph	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.4-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.3-2.5 (3H, m), 2.68 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.97 (2H, br d, J=10.9 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.3-7.7 (9H, m), 7.77 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.12 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.43 (1H, br s) 质谱 (APCI): 424.20 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	H	H	H	OPh	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.3-2.5 (3H, m), 2.67 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.95 (2H, br d, J=11.0 Hz), 6.90 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.1-7.2 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.59 (1H, d), 7.76 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.43 (1H, br s) 质谱 (API): 440.4 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(8)	H	H	H	H	Ac	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.4-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.3-2.5 (3H, m), 2.55 (3H, s), 2.67 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.96 (2H, br d, J=11.0 Hz), 7.26 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.46 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.42 (1H, br s) 质谱 (APCI): 390.07 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	H	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.88 (2H, d, J=9.5 Hz), 1.99 (2H, 五重峰, J=5.5 Hz), 2.1-2.5 (4H, m), 2.5-2.7 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.21 (2H, br d, J=7.9 Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.63 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.71 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (APCI): 348.20 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	H	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.86 (2H, br d, J=7.8 Hz), 1.94 (2H, 五重峰, J=5.9 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 2.34 (3H, s), 2.5-2.7 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.20 (2H, br d, J=6.5 Hz), 7.16 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 8.2-8.3 (1H, m) 质谱 (API): 362.4 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.87 (2H, br d, J=11.1 Hz), 1.93 (2H, 五重峰, J=5.7 Hz), 2.1-2.5 (4H, m), 2.5-2.8 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.23 (2H, br d, J=10.4 Hz), 7.43 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.5-7.8 (6H, m), 8.2-8.3 (1H, m), 14.05 (1H, br) 质谱 (APCI): 416.00 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	H	H	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 2.67 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.94 (2H, d, J=11.2 Hz), 7.0-7.2 (4H, m), 7.46 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 8.11 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz) 质谱: 365.9 (M <sup>+</sup> )
(13)	H	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (4H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.66 (2H, t, J=7.1 Hz), 2.93 (2H, d, J=11.2 Hz), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.45 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=7.9, 1.2 Hz) 质谱: 377.8 (M <sup>+</sup> )
(14)	H	Cl	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 6.9-7.2 (4H, m), 7.34 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) 质谱: 400 (M <sup>+</sup> +H)

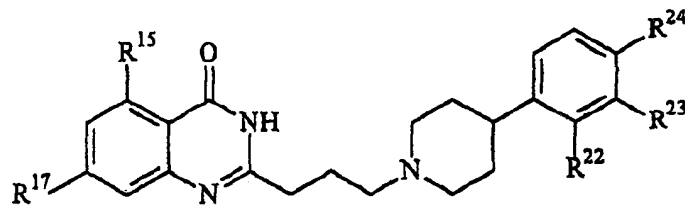
No.	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(15)	H	Cl	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.62 (3H, s), 1.8-2.0 (3H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 6.9-7.2 (4H, m), 7.31 (1H, t, J = 8.0Hz), 7.81 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 396 (M <sup>+</sup> +H)
(16)	H	Cl	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.70 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 8Hz), 6.97 (2H, d, J = 8Hz), 7.43 (1H, t, J = 8Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 412 (M <sup>+</sup> +H)
(17)	H	Cl	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (3H, m), 2.3-2.6 (4H, m), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 7.0-7.3 (5H, m), 7.42 (1H, t, J = 8Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 382 (M <sup>+</sup> +H)
(18)	H	Me	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.7-2.0 (3H, m), 2.24 (3H, s), 2.4-2.6 (2H, m), 2.67 (3H, s), 2.5-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 6.96 (2H, d, 8Hz), 7.05 (2H, d, J = 8Hz), 7.30 (1H, t, J = 8Hz), 7.60 (1H, dd, J = 7.6, 1.4Hz), 7.93 (1H, dd, J = 7.6, 1.4Hz) 质谱: 376 (M <sup>+</sup> +H)
(19)	H	Me	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (3H, m), 1.7-2.1 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.72 (3H, s), 6.80 (2H, d, 8Hz), 7.01 (2H, d, J = 8Hz), 7.32 (1H, t, J = 8Hz), 7.62 (1H, dd, J = 7.6, 1.4Hz), 7.94 (1H, dd, J = 7.6, 1.4Hz) 质谱: 392 (M <sup>+</sup> +H)
(20)	H	Me	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-1.7 (4H, m), 1.8-2.1 (3H, m), 2.3-2.5 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.1 (2H, m), 3.72 (3H, s), 7.0-7.3 (4H, m), 7.61 (1H, t, J = 8Hz), 7.93 (1H, dd, J = 7.6, 1.4Hz), 7.95 (1H, dd, J = 7.6, 1.4Hz) 质谱: 380 (M <sup>+</sup> +H)
(21)	H	OMe	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-2.1 (7H, m), 2.0-3.0 (8H, m), 2.50 (3H, s), 4.08 (3H, s), 6.9-7.8 (7H, m) 质谱: 392 (M <sup>+</sup> +H)
(22)	H	OMe	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-2.0 (7H, m), 2.2-3.0 (8H, m), 2.49 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.9-7.8 (7H, m) 质谱: 396 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(23)	H	OMe	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.3-2.0 (7H, m), 2.1-3.0 (8H, m), 3.49 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8Hz), 7.05 (2H, d, J = 8Hz), 7.2-7.8 (3H, m) 质谱: 408 (M <sup>+</sup> +H)
(24)	Cl	H	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.2-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.5 (3H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 6.9-7.3 (5H, m), 7.61 (1H, d, J = 8Hz), 7.79 (1H, d, J = 8Hz), 8.05 (1H, s) 质谱: 382 (M <sup>+</sup> +H)
(25)	Cl	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.2-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.5 (3H, m), 2.6-3.0 (4H, m), 3.70 (3H, s), 6.79 (2H, d, J = 8Hz), 6.96 (2H, d, J = 8Hz), 7.60 (1H, d, J = 8Hz), 7.79 (1H, d, J = 8Hz), 8.00 (1H, s) 质谱: 412 (M <sup>+</sup> +H)
(26)	Cl	H	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.2-1.7 (4H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.5 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.6-3.0 (4H, m), 6.95 (2H, d, J = 8Hz), 7.05 (2H, d, J = 8Hz), 7.55 (1H, d, J = 8Hz), 7.75 (1H, d, J = 8Hz), 8.00 (1H, s) 质谱: 396 (M <sup>+</sup> +H)
(27)	Cl	Cl	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.2-2.0 (8H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.5-3.0 (4H, m), 7.0-7.5 (5H, m), 8.0-8.2 (2H, m) 质谱: 417 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 11

用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。

- 5 如果必要, 用与制备 17、制备 20 和制备 23-(2)相似的方法制备它们的原料。



No.	R <sup>15</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	Cl	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.2-2.0 (8H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.5-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.70 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.0Hz), 7.3-7.8 (3H, m) 质谱: 412 (M <sup>+</sup> +H)

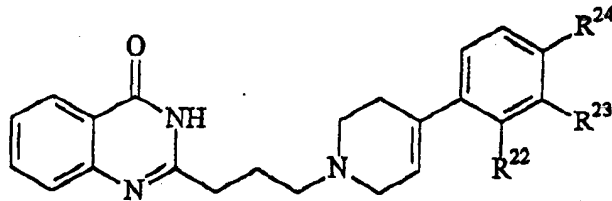
No.	R <sup>15</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(2)	Cl	H	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.2-2.0 (8H, m), 2.2-2.4 (3H, m), 2.5-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 7.0-7.7 (8H, m) 质谱: 382 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	F	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.1 (4H, m), 2.1-2.3 (4H, m), 2.4-2.6 (3H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.19 (2H, br d, J=6.2 Hz), 3.80 (3H, s), 6.89 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J=9.5, 8.4 Hz), 7.32 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.41 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.62 (1H, dt, J=8.1, 5.5 Hz) 质谱 (API): 396.3 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	F	H	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.84 (2H, br d, J=8.2 Hz), 1.97 (2H, 五重峰, J=5.7 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (3H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.21 (2H, br d, J=6.5 Hz), 6.9-7.1 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.62 (1H, dt, J=8.2, 5.5 Hz) 质谱 (API): 384.3 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 12

用与实施例 9 相似的方法制备下面的化合物。

5

如果必要, 用与制备 17 和制备 20 相似的方法制备它们的原料。



No.	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	F	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.4 Hz), 2.67 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.31 (2H, q, J=3.2 Hz), 6.02 (1H, m), 7.0-7.5 (5H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.64 (1H, br) 质谱 (API) 364.3 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	F	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=7.1 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.30 (2H, q, J=3.2 Hz), 6.13 (1H, m), 6.95 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.1-7.5 (4H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.55 (1H, br) 质谱 (API): 364.4 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(3)	OMe	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.2 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.29 (2H, q, J=2.6 Hz), 3.84 (3H, s), 5.83 (1H, m), 6.88 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.95 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.42 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=11.2 Hz) 质谱 (APCI): 376.13 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	OMe	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=7.2 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.30 (2H, q, J=1.6 Hz), 3.84 (3H, s), 6.10 (1H, m), 6.82 (1H, dd, J=8.1, 2.6 Hz), 7.00 (1H, t, J=2.3 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.26 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (APCI): 376.07 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	H	OEt	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.42 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.04 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (4H, m), 3.29 (2H, d, J=3.2 Hz), 4.05 (2H, q, J=7.0 Hz), 6.01 (1H, br s), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (API-ES): 390.3 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	SMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.49 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.30 (2H, d, J=3.3 Hz), 6.08 (1H, t, J=3.5 Hz), 7.24 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=7.9, 1.0 Hz) 质谱 (API-ES): 392.3 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	H	OCF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=5.9 Hz), 2.67 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.31 (2H, q, J=3.3 Hz), 6.08 (1H, t, J=3.5 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.42 (1H, t, J=6.6 Hz), 7.48 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, dd, J=8.0, 0.9 Hz) MS (APCI): 429.87 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	H	Et	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.24 (3H, t, J=7.6 Hz), 2.05 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.5-3.0 (10H, m), 3.29 (2H, q, J=3.3 Hz), 6.06 (1H, m), 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz) MS (APCI) 373.73 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	H	N(Me) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.3 Hz), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-2.9 (4H, m), 2.95 (6H, s), 3.61 (2H, m), 5.98 (1H, t, J=3.5 Hz), 6.72 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.3-7.5 (3H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.24 (1H, d, J=7.9 Hz) MS (API-ES): 389.4 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(10)	H	H	t-Bu	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.33 (9H, s), 2.04 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.8-3.0 (4H, m), 3.30 (2H, q, J=3.2 Hz), 6.08 (1H, br s), 7.3-7.5 (5H, m), 7.63 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.71 (1H, t, J=6.7 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.9 Hz) MS (APCI): 402.00 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	H	Ph	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.97 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.4-2.5 (4H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.12 (2H, br s), 6.20 (1H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 7.5-7.8 (6H, m), 8.06 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.49 (1H, br s) MS (APCI): 422.07 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	H	H	OPh	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.96 (2H, 五重峰, J=6.9 Hz), 2.4-2.5 (4H, m), 2.6-2.7 (4H, m), 3.08 (2H, br s), 6.07 (1H, br s), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.01 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.14 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.39 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.40 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.77 (1H, t), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.22 (1H, br s) MS (API-ES): 438.3 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	H	Ac	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.06 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.61 (3H, s), 2.68 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.8-3.0 (4H, m), 3.33 (2H, d, J=3.2 Hz), 6.24 (1H, t, J=3.6 Hz), 7.42 (1H, t), 7.54 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 7.94 (2H, d, J=8.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.4 Hz)
(14)	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.2 Hz), 2.35 (3H, s), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.78-2.93 (6H, m), 3.30 (2H, d, J=3.2 Hz), 6.06 (1H, m), 7.15 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.43 (1H, d, J=6.5 Hz), 7.65 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.71 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.24 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz) MS (APCI): 360.13 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.79-2.93 (6H, m), 3.29 (2H, d, J=3.2 Hz), 3.82 (3H, s), 6.01 (1H, m), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.63 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.8 Hz) MS (APCI): 376.07 (M <sup>+</sup> +H)
(16)	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.66 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.79-2.93 (6H, m), 3.30 (2H, d, J=3.0 Hz), 6.03 (1H, m), 7.03 (2H, t, J=8.7 Hz), 7.37-7.46 (3H, m), 7.65 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.71 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.23 (1H, d, J=6.9 Hz) MS (APCI): 364.00 (M <sup>+</sup> +H)

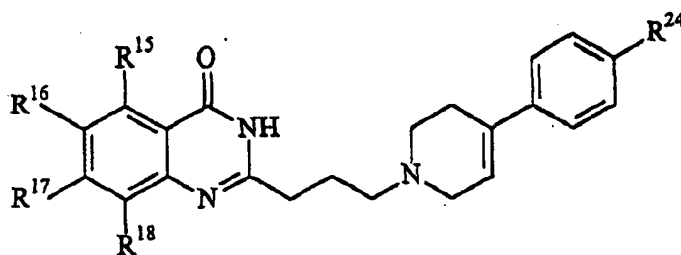


No.	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	R <sup>24</sup>	
(17)	H	H	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.06 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.68 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.83-2.94 (6H, m), 3.33 (2H, d, J=3.1 Hz), 6.18 (1H, m), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.53-7.76 (6H, m), 8.23 (1H, d, J=6.6 Hz) MS (APCI): 413.93 (M <sup>+</sup> +H)
(18)	H	H	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.03 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.68 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.78-2.94 (6H, m), 3.33 (2H, q, J=3.3 Hz), 6.21 (1H, m), 7.43 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.51-7.72 (6H, m), 8.22 (1H, dd, J=7.8, 1.1 Hz) MS (APCI): 370.93 (M <sup>+</sup> +H)
(19)	H	H	CH <sub>2</sub> OH	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.3-2.8 (10H, m), 3.07 (2H, d, J=2.8 Hz), 4.47 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.4-7.5 (1H, m), 7.59 (2H, d, J=7.5 Hz), 7.7-7.8 (1H, m), 8.0-8.1 (1H, m) 质谱: 376.0 (M <sup>+</sup> +H)
(20)	H	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.12 (1H, m), 7.0-7.8 (8H, m) 质谱: 380 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 13

用与实施例 9 相似的方法制备下列化合物。

5 如果必要, 用与制备 17 和制备 20 相似的方法制备它们的原料。



No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	Cl	H	H	H	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): d/ppm 1.94 (2H, 五重峰, J=6.8 Hz), 2.3-2.5 (4H, m), 2.5-2.7 (4H, m), 3.09 (2H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.39 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.5-7.7 (4H, m), 7.77 (2H, d, J=8.5 Hz), 12.23 (1H, br s) 质谱 (APCI): 405.00 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(2)	Cl	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.97 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.65 (1H, t, J=7.6 Hz) 质谱: 410 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	F	H	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.31 (2H, m), 6.10 (1H, m), 7.04 (1H, dd, J=10.5, 8.2 Hz), 7.2-7.5 (6H, m), 7.63 (1H, dt, J=8.1, 5.4 Hz) MS (APCI): 364.07 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	F	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.03 (2H, 五重峰, J=6.7 Hz), 2.65 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-2.9 (6H, m), 3.29 (2H, q, J=3.2 Hz), 6.00 (1H, t, J=3.5 Hz), 6.87 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.04 (1H, dd, J=10.5, 8.1 Hz), 7.38 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.40 (1H, t, J=6.3 Hz), 7.62 (1H, dt, J=8.2, 5.5 Hz) MS (API-ES): 394.4 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	F	H	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.66 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-2.9 (6H, m), 3.29 (2H, d, J=2.9 Hz), 6.03 (1H, m), 6.9-7.1 (3H, m), 7.3-7.5 (3H, m), 7.5-7.7 (1H, m) MS (APCI): 381.87 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	Cl	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.08 (1H, m), 7.1-7.5 (6H, m), 7.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.02 (1H, d, J=8.0 Hz) 质谱: 380 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	Cl	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 6.01 (1H, m), 7.0-7.5 (5H, m), 7.60 (1H, d, J=8 Hz), 7.70 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.93 (1H, d, 1.6Hz) 质谱: 398 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	Cl	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 5.94 (1H, m), 6.86 (2H, d, J=8 Hz), 7.28 (2H, d, J=8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8 Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 7.93 (1H, d, 1.6Hz) 质谱: 410 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	Cl	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 6.05 (1H, m), 7.1-7.5 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=8 Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.0, 1.6 Hz), 8.01 (1H, d, 1.6Hz) 质谱: 380 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	Cl	H	Cl	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 5.99 (1H, m), 7.2-7.4 (5H, m), 7.80 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.02 (1H, d, J=1.2 Hz) 质谱: 415 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(11)	H	Cl	H	Cl	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.88 (1H, m), 6.85 (2H, d, J = 8Hz), 7.22 (2H, J=8 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.11 (1h,d, J=1.5 Hz) 质谱: 445 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	H	Cl	H	Cl	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 5.95 (1H, m), 6.9-7.3 (4H,m), 7.86 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.00 (1H,d, J=1.5 Hz) 质谱: 433 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	Cl	H	Cl	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.48 (3H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 5.95 (1H, m), 7.0-7.3 (4H,m), 8.01 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.06 (1H,d, J=1.5 Hz) 质谱: 429 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	H	F	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-2.9 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.04 (1H, m), 7.1-7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.6-7.9 (3H, m) 质谱: 382 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	H	F	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.97 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8 Hz), 7.33 (2H, d, J=8 Hz), 7.6-7.9 (3H, m) 质谱: 394 (M <sup>+</sup> +H)
(16)	H	F	H	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.12 (1H, m), 7.0-7.8 (7H, m) 质谱: 398 (M <sup>+</sup> +H)
(17)	H	Me	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.8-3.8 (10H, m), 6.16 (1H, m), 7.2-7.9 (9H, m) 质谱: 360 (M <sup>+</sup> +H)
(18)	H	Me	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.8-3.8 (10H, m), 6.13 (1H, m), 7.1-7.7 (6H, m), 7.86 (1H, s) 质谱: 378 (M <sup>+</sup> +H)
(19)	H	H	H	I	H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.80 - 2.20 (2H, m), 2.30 - 2.90 (8H, m), 3.10 (2H, d, J=3.1 Hz), 6.06 (1H, s), 7.00 - 7.60 (6H, m), 8.03 (1H, dd, J=1.4 Hz, J=7.8 Hz), 8.30 (1H, dd, J=1.4 Hz, J=7.8 Hz) 质谱 (APCI): 470.20 (M <sup>+</sup> +H)
(20)	H	H	H	Br	H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.80 - 2.10 (2H, m), 2.20 - 2.90 (8H, m), 3.10 (2H, d, J=2.7 Hz), 6.07 (1H, s), 7.10 - 7.60 (6H, m), 7.90 - 8.20 (2H, m), 12.42 (1H, brs) 质谱 (APCI): 424.33 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(21)	H	H	H	Et	H	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.24 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.80 - 2.10 (2H, m), 2.20 - 2.80 (8H, m), 3.00 (2H, q, J=7.4 Hz), 6.11 (1H, s), 7.10 - 7.50 (6H, m), 7.63 (1H, dd, J=1.6, 7.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J=1.6, 7.9 Hz) 质谱 (APCI): 373.49 (M <sup>+</sup> +H)
(22)	H	H	H	Cl	OMe	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.46 (2H, s), 2.5-2.8 (6H, m), 3.05 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.95 (1H, s), 6.86 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.8 Hz) 质谱: 410.0 (M <sup>+</sup> +H)
(23)	H	H	H	Cl	H	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.29 (2H, s), 2.45-2.8 (6H, m), 3.07 (2H, d, J=3.1 Hz), 6.06 (1H, s), 7.2-7.4 (6H, m), 7.90 (1H, dd, J=7.8, 1.5 Hz), 7.99 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 12.46 (1H, br s) 质谱: 380.1 (M <sup>+</sup> +H)
(24)	H	H	H	Cl	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.5-2.8 (6H, m), 3.10 (2H, d, J=2.6 Hz), 6.24 (1H, s), 7.36 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.66 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.91 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz) 质谱: 448.1 (M <sup>+</sup> +H)
(25)	H	H	H	Cl	CH <sub>2</sub> OH	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.3-2.5 (2H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 3.07 (2H, d, J=2.9 Hz), 4.46 (2H, d, J=5.0 Hz), 5.12 (1H, t, J=5.4 Hz), 6.05 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz) 质谱: 410.0 (M <sup>+</sup> +H)
(26)	H	H	H	Cl	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.3 (2H, br.s), 6.03 (1H, m), 7.0-7.2 (2H, m), 7.3-7.6 (2H, m), 7.42 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.90 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) 质谱: 398 (M <sup>+</sup> +H)
(27)	H	H	H	Cl	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 3.1 (2H, br.s), 3.74 (3H, s), 5.98 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.28 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 1.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.8, 1.4 Hz) 质谱: 410 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(28)	H	H	H	Cl	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.2-2.8 (8H, m), 3.1 (2H, br.s), 6.03 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.8, 1.4 Hz) 质谱: 394 (M <sup>+</sup> +H)
(29)	H	H	H	Cl	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.05 (2H, br.s), 6.13 (1H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.83 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) 质谱: 415 (M <sup>+</sup> +H)
(30)	H	H	H	Cl	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.05 (2H, br.s), 6.07 (1H, m), 7.2-7.5 (5H, m), 7.86 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) 质谱: 380 (M <sup>+</sup> +H)
(31)	H	H	H	Me	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.3-2.7 (8H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 6.28 (1H, br.s), 7.29 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.5-7.8 (5H, m), 7.88 (1H, d, J=8 Hz) 质谱: 428 (M <sup>+</sup> +H)
(32)	H	H	H	Me	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.15 (1H, m), 7.2-7.6 (5H, m), 7.60 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz) 质谱: 394 (M <sup>+</sup> +H)
(33)	H	H	H	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.06 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=8 Hz), 7.24 (2H, d, J=8 Hz), 7.30 (1H, t, J=8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz) 质谱: 374 (M <sup>+</sup> +H)
(34)	H	H	H	Me	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.99 (1H, m), 6.87 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (2H, d, J=8 Hz), 7.25 (1H, t, J=8 Hz), 7.60 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.89 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz) 质谱: 389 (M <sup>+</sup> +H)
(35)	H	H	H	Me	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.05 (1H, m), 7.0-7.5 (5H, m), 7.80 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz), 7.95 (1H, dd, J=7.6, 1.4 Hz) 质谱: 378 (M <sup>+</sup> +H)

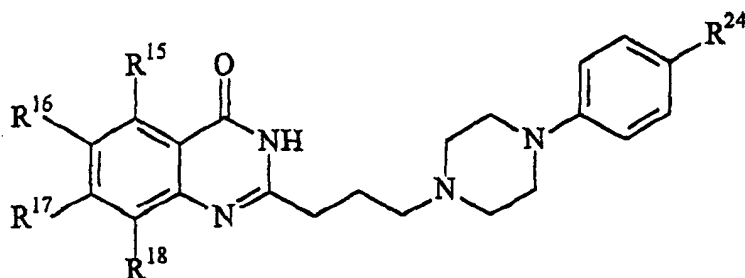
No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(36)	H	H	H	OMe	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.89 (3H, m), 6.11 (1H, m), 7.1-7.7 (7H, m) 质谱: 376 (M <sup>+</sup> +H)
(37)	H	H	H	OMe	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.6-2.9 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.88 (3H, m), 6.29 (1H, m), 7.2-7.8 (7H, m) 质谱: 444 (M <sup>+</sup> +H)
(38)	H	H	H	OMe	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.88 (3H, m), 6.15 (1H, m), 7.2-7.7 (7H, m) 质谱: 410 (M <sup>+</sup> +H)
(39)	H	H	H	OMe	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.88 (3H, m), 6.07 (1H, m), 7.1-7.7 (7H, m) 质谱: 390 (M <sup>+</sup> +H)
(40)	H	H	H	OMe	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.4-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 3.88 (3H, m), 4.09 (3H, s), 5.99 (1H, m), 6.8-7.7 (7H, m) 质谱: 406 (M <sup>+</sup> +H)
(41)	H	H	H	Cl	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): d/ppm 1.98 (2H, 五重峰, J=6.9 Hz), 2.3-2.8 (8H, m), 3.11 (2H, d, J=2.9 Hz), 6.29 (1H, br s), 7.36 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.53 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.77 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.49 (1H, br) 质谱 (APCI): 405.00 (M <sup>+</sup> +H)
(42)	H	H	H	Cl	Ac	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): d/ppm 1.99 (2H, 五重峰, J=6.9 Hz), 2.3-2.8 (8H, m), 3.11 (2H, d, J=2.8 Hz), 6.26 (1H, br s), 7.37 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.98 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.44 (1H, br) 质谱 (API-ES): 422.2 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 14

用与实施例 9 相似的方法制备下列化合物。

5

如果必要, 用与制备 17 和制备 20 相似的方法制备它们的原料。



No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	H	H	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.62 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.78 (4H, t, J=5.0 Hz), 2.8-3.0 (2H, m), 3.45 (4H, t, J=5.0 Hz), 6.87 (1H, t, J=7.2 Hz), 6.98 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.28 (2H, t, J=8.0 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 12.92 (1H, br s) 质谱 (APCI): 349.20 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	H	H	Cl	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.7-7.2 (5H, m), 7.33 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.85 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) 质谱: 383 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	H	H	Cl	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-3.0 (12H, m), 3.67 (3H, s), 6.8-7.0 (4H, m), 7.36 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 7.99 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz) 质谱: 413 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	H	H	Cl	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-2.9 (8H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 6.97 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.06 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J=8.0 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 8.02 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz) 质谱: 408 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	H	H	Cl	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.1-2.9 (8H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 6.75 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.00 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 8.01 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz) 质谱: 398 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	H	Cl	Ph	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-3.2 (12H, m), 6.9-7.7 (10H, m), 7.80 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz) 质谱: 459 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	H	H	Cl	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-3.2 (12H, m), 6.7-7.1 (4H, m), 7.35 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz), 8.00 (1H, dd, J=8.0, 1.2 Hz) 质谱: 401 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	H	H	Cl	NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-3.0 (12H, m), 6.99 (2H, d, J=9.6 Hz), 7.39 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.90 (1H, dd, J=7.9, 1.6 Hz), 8.0-8.2 (3H, m) 质谱: 428 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	H	H	Cl	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-3.0 (8H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 7.00 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.3-7.6 (3H, m), 7.91 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz), 8.02 (1H, dd, J=7.9, 1.4 Hz) 质谱: 451 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(10)	H	H	H	Me	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.8-3.0 (2H, m), 6.8-7.1 (4H, m), 7.31 (1H, t, J=8 Hz), 7.62 (1H, d, J=8 Hz), 7.90 (1H, d, J=8 Hz) 质谱: 381 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	H	H	Me	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.8-3.0 (2H, m), 6.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.22 (2H, d, J=8 Hz), 7.28 (1H, t, J=8 Hz), 7.59 (1H, d, J=8 Hz), 7.88 (1H, d, J=8 Hz) 质谱: 397 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	H	H	H	OMe	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.6-2.0 (4H, m), 2.2-2.8 (5H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.8-7.7 (7H, m) 质谱: 413 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	H	H	OMe	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.6-2.0 (4H, m), 2.2-2.8 (5H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 3.88 (3H, s), 6.8-7.7 (7H, m) 质谱: 397 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	H	H	H	OMe	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-3.0 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.8-7.0 (2H, m), 7.1-7.3 (2H, m), 7.4-7.8 (3H, m) 质谱: 401 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	H	Cl	H	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 6.88 (2H, d, J=8 Hz), 7.18 (2H, d, J=8 Hz), 7.55 (1H, d, J=8 Hz), 7.81 (1H, d, J=8 Hz), 7.99 (1H, s) 质谱: 417 (M <sup>+</sup> +H)
(16)	H	Cl	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 6.7-7.1 (4H, m), 7.59 (1H, d, J=8 Hz), 7.79 (1H, d, J=8 Hz), 8.52 (1H, s) 质谱: 401 (M <sup>+</sup> +H)
(17)	H	Cl	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 6.7-7.2 (5H, m), 7.61 (1H, d, J=8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8 Hz), 8.32 (1H, s) 质谱: 383 (M <sup>+</sup> +H)
(18)	H	Cl	H	H	NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-3.2 (10H, m), 6.8-7.1 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8 Hz), 7.80 (1H, d, J=8 Hz), 7.9-8.1 (3H, m) 质谱: 428 (M <sup>+</sup> +H)
(19)	H	Cl	H	H	Ph	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-3.2 (10H, m), 6.8-7.8 (10H, m), 7.81 (1H, d, J=8 Hz), 7.98 (1H, s) 质谱: 459 (M <sup>+</sup> +H)



No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(20)	Cl	H	H	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 2.9-3.2 (4H, m), 6.89 (2H, d, J=8 Hz), 7.26 (2H, d, J=8 Hz), 7.3-7.7 (3H, m) 质谱: 417 (M <sup>+</sup> +H)
(21)	H	H	H	H	Br	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 6.84 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.32 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.37 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.78 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 428 (M <sup>+</sup> +H)
(22)	H	H	H	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.38 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.71 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.78 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 383 (M <sup>+</sup> +H)
(23)	H	H	H	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 7.40 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.82 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 367 (M <sup>+</sup> +H)
(24)	H	H	H	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.67 (3H, m), 6.6-7.0 (4H, m), 7.40 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.70 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 379 (M <sup>+</sup> +H)
(25)	H	H	H	H	OH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 6.6-7.0 (4H, m), 7.43 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.76 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 365 (M <sup>+</sup> +H)
(26)	H	H	H	H	NO <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.2-3.5 (4H, m), 7.02 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.33 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.52 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.69 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.0 Hz) 质谱: 394 (M <sup>+</sup> +H)
(27)	H	H	H	H	NH <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 6.44 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.81 (2H, d, J=8 Hz), 7.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.75 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 364 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(28)	H	H	H	H	N(Me) <sub>2</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 6.5-7.0 (4H, m), 7.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.75 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 392 (M <sup>+</sup> +H)
(29)	H	H	H	H	NHBz	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.0-3.2 (4H, m), 6.7-8.2 (14H, m) 质谱: 467 (M <sup>+</sup> +H)
(30)	H	H	H	H	NHAc	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 1.98 (3H, s), 2.3-2.7 (8H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 6.81 (2H, d, J=8 Hz), 7.38 (2H, d, J=8 Hz), 7.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 406 (M <sup>+</sup> +H)
(31)	H	H	H	H	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.98 (2H, d, J=8 Hz), 7.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.56 (2H, d, J=8 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.80 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 374 (M <sup>+</sup> +H)
(32)	H	H	H	H	COOH	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.90 (2H, d, J=8 Hz), 7.35 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.71 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 393 (M <sup>+</sup> +H)
(33)	H	H	H	H	OPh	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 6.8-7.0 (7H, m), 7.2-7.5 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=8 Hz), 7.59 (1H, t, J=8 Hz), 8.06 (1H, d, J=8.0 Hz) 质谱: 441 (M <sup>+</sup> +H)
(34)	H	H	H	H	Ac	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.93 (2H, d, J=8Hz), 7.42 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.58 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.77 (2H, d, J=8 Hz), 7.80 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 391 (M <sup>+</sup> +H)
(35)	H	H	H	H	Ph	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.9-8.1 (13H, m) 质谱: 391 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>17</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(36)	H	H	H	H	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.1 (3H, s), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.88 (2H, d, J=8.0 Hz), 6.81 (2H, d, J=8 Hz), 7.39 (1H, t, J=9.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.75 (1H, td, J=9.0, 1.2 Hz), 8.06 (1H, dd, J=9.0, 1.2 Hz) 质谱: 363 (M <sup>+</sup> +H)
(37)	H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.5 (4H, m), 6.8-8.2 (8H, m) 质谱: 417 (M <sup>+</sup> +H)

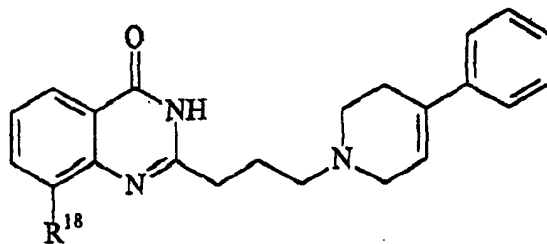
### 实施例 15

在氮气氛围下, 将甲苯(0.4 ml)和四氢呋喃(0.2 ml)中的 8-氯-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(50 mg), 1-甲基哌嗪(19.8 mg)、乙酸钨(II) (2.96 mg)、2-(二叔丁基磷基)联苯(7.86 mg)、叔丁醇钠(23 mg)的混合物在 80°C 下搅拌过夜。将所述混合物冷却, 用水稀释并用二氯甲烷萃取两次。合并的萃取物采用硫酸镁进行干燥并浓缩。采用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 经硅胶上的制备薄层层析纯化所述残余物, 得到 8-(4-甲基-1-哌嗪基)-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮。

质谱 (APCI): 444.3 (M<sup>+</sup>+H)。

### 实施例 16

用与实施例 15 相似的方法制备下面的化合物。



No.	R <sup>18</sup>	
(1)	1-哌啶基	质谱 (ESI): 429.3 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	(2R,6S)-2,6-二甲基-4-吗啉基	质谱 (ESI): 459.3 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	1-吡咯烷基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H,m), 2.3-2.8 (8H,m), 3.05 (2H, br.s), 6.20 (1H, m), 7.0-7.9 (8H, m) 质谱: 415 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>18</sup>	
(4)	1-吗啉基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H,m), 2.1-3.2 (16H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 6.10 (1H, m), 7.0-8.0 (8H, m) 质谱: 431 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 17

向 8-硝基-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(50 mg)在乙醇(10ml)和水(5ml)中的悬浮液中, 加入铁粉(57 mg)和氯化铵(5.8 mg)。在回流下搅拌 1 小时后, 过滤所述混合物, 并浓缩滤液。采用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 经硅胶上的制备薄层层析纯化所述残余物, 得到棕色粉末状物的 8-氨基-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.80-2.20 (2H, m), 2.30-3.30 (10H, m), 5.58 (2H, brs), 6.13 (1H, s), 6.80-7.70 (8H, m), 12.03 (1H, brs)。

质谱 (ESI): 361.4 (M<sup>+</sup>+H)。

### 实施例 18

将乙腈(10ml)中的 8-氨基-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(40 mg)、37% 甲醛水溶液(0.088 ml)、乙酸 (0.032 ml)和氰基硼氢化钠(70 mg)的淤浆液在室温下搅拌过夜。用碳酸氢钠水溶液淬灭所述反应物, 并用二氯甲烷萃取三次。用硫酸镁干燥合并的萃取物, 并浓缩。采用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液为洗脱液, 经硅胶上的制备薄层层析纯化所述残余物, 得到黄色固体物的 8-二甲基氨基-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(18 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.80-2.20 (2H, m), 2.30-2.90 (10H, m), 2.96 (6H, s), 6.15 (1H, s), 7.00-7.70 (8H, m), 12.15 (1H, brs)。

质谱 (ESI): 389.4 (M<sup>+</sup>+H)。

### 实施例 19

用与制备 18 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 8-苄基氨基-2-{3-[4-苄基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

5  $^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.1-3.0 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 4.47 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.09 (1H, m), 6.56 (1H, t,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 6.69 (1H, d,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 7.0-7.5 (12H, m).

质谱: 451 ( $M^+ + H$ ).

### 10 实施例 20

将 8-氨基-2-[3-(4-苄基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(30mg)和乙酸酐(17 mg)的二氯甲烷溶液在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩, 经制备薄层层析纯化(10%甲醇的二氯甲烷溶液), 得到浅黄色粉末的 N-{4-氧代-2-[(4-苄基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-3,4-二氢-8-喹唑啉基} 乙酰胺。

15  $^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.80-2.20 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30-3.00 (8H, m), 3.10 (2H, d,  $J = 3.0\text{ Hz}$ ), 6.10 (1H, s), 7.10-7.60 (6H, m), 7.70 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.0\text{ Hz}$ ), 8.57 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.0\text{ Hz}$ ), 9.51 (1H, s), 12.38 (1H, brs).

20 质谱 (ESI): 403.4 ( $M^+ + H$ ).

### 实施例 21

在氮气氛围下, 将在 N,N-二甲基甲酰胺中的 8-碘-2-[3-(4-苄基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(45 mg)、(三甲基硅烷基)乙炔(14.1 mg)、双(三苯基膦)二氯化钨(II)(6.7 mg)、碘化铜(1.82 mg)和三乙胺(0.027 ml)的混合物在室温下搅拌过夜。用水稀释所述混合物, 并用二氯甲烷萃取两次。合并的萃取物用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥并浓缩。采用 10%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 经制备薄层层析纯化所述残余物, 得到无色粉末状物的 2-[3-(4-苄基-3,6-二氢-

1(2H)-吡啶基)丙基]-8-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-4(3H)-喹唑啉酮(13 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0.33 (9H, s), 0.70-3.30 (12H, m), 6.08 (1H, s), 7.10-8.30 (8H, m)。

5 质谱 (ESI): 441.64 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

### 实施例 22

室温下, 在碳酸钾(109 mg)的存在下, 将 2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-8-[(三甲基甲硅烷基)乙炔基]-4(3H)-喹唑啉酮(202 mg)的甲醇溶液搅拌 3 小时。用水稀释所述混合物, 并用二氯甲烷萃取两次。将合并的萃取物用硫酸镁干燥并浓缩。采用 10% 甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液, 经硅胶上的制备薄层层析纯化所述残余物, 得到目标化合物 8-乙炔基-2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮, 采用 4N 的氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 将其转化为相应的盐酸盐(59 mg)。

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2.10-2.40 (2H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.00-4.20 (6H, m), 4.51 (1H, s), 6.22 (1H, s), 7.10-7.80 (6H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=1.5, 7.9$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=1.5, 7.9$  Hz), 10.32 (1H, brs), 12.44 (1H, brs)。

20 质谱 (APCI): 370.07 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

### 实施例 23

用与实施例 21 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 8-苯基-2-{3-[4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.1-3.0 (8H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.09 (1H, m), 7.0-8.2 (13H, m)。

质谱: 422 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

### 实施例 24

在氮气氛围下，将三氟化(二乙基氨基)硫(0.363 mL, 2.75 mmol)滴加到-78°C下的 2-[3-(4-羟基-4-苯基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(100 mg, 0.275 mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中。搅拌所述混合物 2 小时(至-50°C)。加入三氟化(二乙基氨基)硫(0.363 mL, 2.75 mmol)，进一步搅拌所述混合物 2 小时(至 0°C)。用饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭，有机物用乙酸乙酯进行萃取。经硅胶层析纯化得到 2-[3-(4-氟-4-苯基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮(34mg, 33.8%)。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.9-2.1 (4H, m), 2.5-2.9 (6H, m), 2.9-3.1 (4H, m), 7.31 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.44 (3H, t, J=7.9 Hz), 7.6-7.8 (4H, m), 8.29 (1H, d, J=7.9 Hz)。

MS (APCI): 365.80 (M<sup>+</sup>+H)。

### 实施例 25

将 2-{3-[4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮(110 mg, 0.310 mmol)悬浮于氯仿(1 mL)和乙酸乙酯(2 mL)的混合溶剂中。向这种悬浮液中加入氯化氢溶液(4M, 2.33 mL)，搅拌所述混合物 1 小时。过滤收集白色沉淀物，得到产物 2-{3-[4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐(124 mg, 104%)。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.29 (2H, 五重峰, J=7.6 Hz), 2.8-2.9 (4H, m), 3.30 (2H, dd, J=8.6, 6.8 Hz), 3.5-4.2 (4H, m), 6.21 (1H, br s), 7.2-7.6 (6H, m), 7.73 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.86 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.13 (1H, d, J=7.9 Hz)。

MS (APCI): 346.13 (M<sup>+</sup>+H)。

### 实施例 26

用与制备 25 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 8-氯-2-{3-[4-(4-乙酰基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.1-2.4 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.7-3.0 (4H, m), 3.2-3.5(3H, m), 3.6-4.2 (3H, m), 6.40 (1H, br s), 7.46 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.9-8.0 (3H, m), 8.06 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 10.65 (1H, br), 12.54 (1H, br).

5 质谱 (APCI): 422.07 ( $M^+H$ ).

(2) 8-氯-2-{3-[4-苯基-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

10  $^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.1-2.45 (2H, m), 2.65-3.05 (4H, m), 3.15-3.45 (3H, m), 3.55-3.9 (2H, m), 3.95-4.15 (1H, m), 6.20 (1H, s), 7.3-7.55 (6H, m), 7.95 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz).

(3) 8-氯-2-{3-[4-[4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

15  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.15-2.35 (2H, m), 2.75-2.95 (4H, m), 3.25-3.45 (2H, m), 3.45-4.20 (4H, m), 6.37 (1H, s), 7.45 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 7.73 (4H, s), 7.94 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 10.59 (1H, br s), 12.53 (1H, br s).

(4) 8-氯-2-{3-[4-(4-(羟基甲基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

20  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.15-2.40 (2H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 3.6-4.2 (6H, m), 4.50 (2H, s), 5.72 (1H, s), 6.18 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.3$  Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.94 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4$  Hz), 10.59 (1H, br s), 12.53 (1H, brs).

## 25 实施例 27

在氮气氛围下, 将 1M 的三溴化硼的二氯甲烷(1.99 ml)溶液加入到 0°C 的 2-{3-[4-(4-甲氧基苯基)吡啶-1-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮(150 mg)的二氯甲烷(7.5 ml)溶液中。搅拌所述混合物 2 小时, 并蒸发溶剂。用碳酸氢钠水溶液稀释残余物, 倾析除去水相。用氯仿和甲醇混合液(10: 1)研磨粗制产物, 并过滤收集所得的沉淀物。用氯仿-甲醇洗

30



涤所述沉淀物，并在减压下干燥，得到 2-{3-[4-(4-羟基苯基)吡啶-1-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮(122 mg)。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.7-2.1 (4H, m), 2.1-2.3 (2H, m), 2.6-3.3 (9H, m), 6.72 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 6.90 (2H, d,  $J=8.5$  Hz), 7.51 (1H, dt,  $J=8.1, 1.1$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J=8.0$  Hz), 7.82 (1H, dt,  $J=8.4, 1.5$  Hz), 8.11 (1H, dd,  $J=7.9, 1.1$  Hz)。

质谱 : 361.80 ( $M^+$ )。

### 实施例 28

10 用与实施例 27相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-{3-[4-(4-羟基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.1-2.4 (2H, m), 2.65-2.95 (4H, m), 3.2-3.5 (3H, m), 3.6-4.2 (3H, m), 6.03 (1H, s), 6.77 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J=8.1$  Hz), 7.85 (1H, t,  $J=7.4$  Hz), 8.14 (1H, dd,  $J=7.8, 1.2$  Hz)。

质谱: 362.3 ( $M^+ + H$ )。

### 实施例 29

20 在氮气氛围下，将二甲基亚砷(0.093 ml)的二氯甲烷溶液加入到-78°C下的搅拌的草酰氯(0.06 ml)的二氯甲烷(10 ml)溶液中。搅拌所述混合物 1 小时。在-70°C下，向这种溶液中加入 2-{3-[4-(4-羟基甲基)苯基]-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基}丙基}-4(3H)-喹唑啉酮(130mg)的二氯甲烷(1.5 ml)和二甲基亚砷(0.5 ml)的混合物的溶液。搅拌所述混合物 30  
25 分钟，并在相同温度下，向该溶液中加入三乙胺(0.25 ml)。将全部混合物逐渐温热至-20°C，并用水淬灭该反应物。分离出水层，有机层用盐水洗涤，用硫酸镁干燥。蒸掉溶剂后，采用氯仿-甲醇洗脱的制备 TLC 纯化所述残余物，得到 2-{3-[4-(4-甲酰基苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮(47mg)。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.85-2.1 (2H, m), 2.4-2.8 (10H, m), 3.12 (2H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 6.35 (1H, s), 7.42 (1H, t,  $J=6.9\text{ Hz}$ ), 7.5-7.65 (3H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 7.86 (2H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, dd,  $J=7.9, 1.3\text{ Hz}$ ), 9.97 (1H, s), 12.21 (1H, br s).

5 质谱 : 374.0 ( $\text{M}^+$ ).

### 实施例 30

将 3-氯-2-({4-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丁酰基}氨基)苯甲酰胺(152 mg, 0.359 mmol)溶于二氧六环(2 mL)和甲醇(3 mL)的混合溶剂中。室温下, 将氢氧化钠水溶液(1M, 1.08mL)加入该溶液中, 并在此温度下搅拌所述混合物 1 小时。采用氯仿萃取有机物, 有机层用水洗涤并用硫酸钠干燥。将粗制产物悬浮于氯仿(1mL)和乙酸乙酯(2mL)的混合溶剂中。向该悬浮液中加入氯化氢溶液(4M, 2.0mL), 并搅拌该混合物 1 小时。过滤收集白色沉淀物, 得到产物 8-氯-2-({3-[4-(4-氟苯基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮(140mg, 88.3%)。

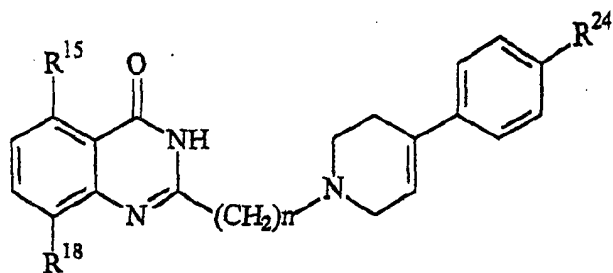
$^1\text{H}$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.1-2.3 (2H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 3.2-3.4 (3H, m), 3.7-4.0 (2H, m), 4.0-4.2 (1H, m), 6.44 (1H, br s), 7.46 (1H, t,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 7.70 (2H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ ), 7.87 (2H, d,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 10.51 (1H, br), 12.53 (1H, br).

20 质谱 (APCI): 405.07 ( $\text{M}^+\text{+H}$ ).

### 实施例 31

用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。

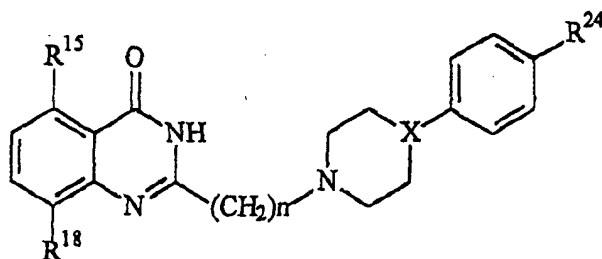
25 如果需要的话, 用与制备 17和制备 20相似的方法制备它们的原料。



No.	R <sup>15</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	n	
(1)	Cl	H	CN	1	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.66 (2H, s), 6.18 (1H, m), 7.3-7.8 (7H, m) 质谱: 377 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	Cl	H	H	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.7-3.1 (4H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 6.39 (1H, m), 7.2-7.9 (8H, m) : 366 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	Cl	H	CN	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.7-3.1 (4H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 6.39 (1H, m), 7.2-7.8 (7H, m) 质谱: 391 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	Cl	H	OMe	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.2-2.8 (8H, m), 3.2-3.4 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.03 (1H, m), 6.88 (1H, d J = 8.6Hz), 7.2-7.8 (6H, m) 质谱: 396 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	Me	OMe	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.3-2.5 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.6-2.9 (6H, m), 3.74 (3H, s), 6.04 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.62 (1H, d, J = 8Hz), 7.90 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 376 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	Me	CN	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.4-2.5 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.6-2.9 (6H, m), 6.40 (1H, m), 7.31 (1H, t, J = 8Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 7.90 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 371 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	Me	CF <sub>3</sub>	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.4-2.5 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.6-2.9 (6H, m), 6.35 (1H, m), 7.33 (1H, t, J = 8Hz), 7.6-7.8 (5H, m), 7.91 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 414 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H	H	H	2	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.72 (2H, br), 2.9-3.0 (6H, m), 3.38 (2H, q, J=3.1 Hz), 6.10 (1H, br s), 7.3-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.5 Hz). 质谱 (APCI): 331.67 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	H	H	4	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.6-1.9 (2H, m), 1.95 (2H, 五重峰, J=7.3 Hz), 2.5-2.7 (4H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 3.22 (2H, q, J=3.1 Hz), 6.06 (1H, br s), 7.2-7.5 (6H, m), 7.67 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.75 (1H, t, J=6.7 Hz), 8.26 (1H, d, J=6.6 Hz). 质谱 (APCI): 360.20 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 32

用与实施例 9 相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话, 用与制备 17、制备 20 和制备 23-(2)相似的方法制备它们的原料。

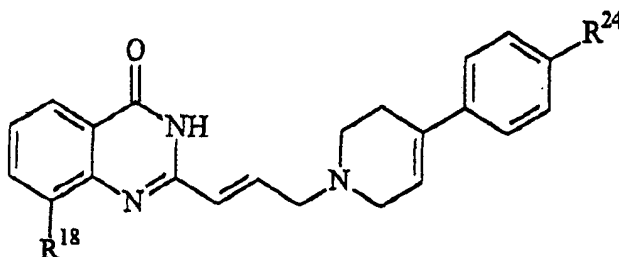


No.	R <sup>15</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	n	X	
(1)	H	Me	Cl	2	N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.51 (7H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 2.8-3.0 (4H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 6.92 (2H, d, J = 8Hz), 7.21 (2H, d, J = 8Hz), 7.31 (1H, t, J = 8Hz), 7.61 (1H, d, J = 8Hz), 7.91 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 383 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	Cl	H	Ph	2	N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.6-3.0 (8H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 7.0-7.8 (12H, m) 质谱: 445(M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	Me	CN	2	N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.4-2.7 (7H, m), 2.6-2.8 (4H, m), 3.2-3.3 (4H, m), 7.01 (2H, d, J = 8Hz), 7.33 (1H, t, J = 8Hz), 7.56 (2H, d, J = 8Hz), 7.63 (1H, d, J = 8Hz), 7.91 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 374 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	Cl	CN	2	N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.5-2.7 (4H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 3.1-3.3 (4H, m), 6.93 (2H, d, J = 8Hz), 7.22 (2H, d, J = 8Hz), 7.36 (1H, t, J = 8Hz), 7.87 (1H, d, J = 8Hz), 8.01 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 404 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H	H	Bzl	2	CH	<sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.3-1.9 (5H, m), 2.07 (2H, t, J=11.5 Hz), 2.60 (2H, d, J=6.3 Hz), 2.7-2.9 (4H, m), 3.08 (2H, d, J=11.9 Hz), 7.1-7.4 (5H, m), 7.43 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.72 (1H, t, J=6.9 Hz), 8.27 (1H, d, J=6.5 Hz). 质谱 (API-ES): 348.3 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	H	Bzl	2	N	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.65 (8H, br), 2.8-2.9 (4H, m), 3.57 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 7.43 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (API-ES): 349.4 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 33

用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。

如果需要的话，用与制备 17和制备 20相似的方法制备它们的原料。

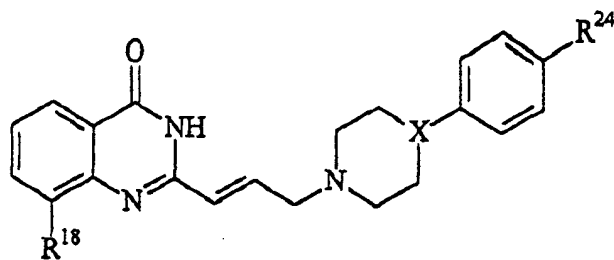


No.	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	Cl	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.01 (2H, d, J = 3.0Hz), 3.46 (2H, dd, J = 6.0, 1.2Hz), 6.02 (1H, m), 6.30 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 396(M <sup>+</sup> +H)
(2)	Cl	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.10 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 413 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	Cl	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (2H, m), 2.84 (2H, t, J = 5.6Hz), 3.30 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.10 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.83 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 445 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	Cl	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (2H, m), 2.82 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.30 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.00 (1H, m), 6.84 (1H, d, J = 11.6Hz), 6.8-7.4 (6H, m), 7.80 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 408 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	Me	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (5H, m), 2.84 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.30 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 3.81(3H, s), 6.01 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 11.6Hz), 6.8-7.4 (6H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 388(M <sup>+</sup> +H)
(6)	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.23 (3H, s), 2.5-2.7 (5H, m), 2.84 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.30 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.06(1H, m), 6.62 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.4 (6H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.10 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 372 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(7)	Me	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.2-2.4 (8H, m), 2.81 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.22 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.20 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.6 (7H, m), 8.12 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 426 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	Me	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.2-2.4 (8H, m), 2.81 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.22 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.20 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.6 (7H, m), 8.12 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 376 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	Me	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.2-2.4 (8H, m), 2.81 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.22 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.23 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.6 (7H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 392(M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.6 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.34 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.20 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.8 (8H, m), 8.26 (1H, d, J = 7.8Hz) 质谱: 412 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.6 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.32 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.03 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.8 (8H, m), 8.32 (1H, d, J = 7.8Hz) 质谱: 362 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	H	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.6 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.32 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.03 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 11.6Hz), 6.8-7.8 (8H, m), 8.29 (1H, d, J = 7.8Hz) 质谱: 374 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.6 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.32 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.05 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 11.6Hz), 6.8-7.8 (8H, m), 8.22 (1H, d, J = 7.8Hz) 质谱: 378 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.6 (2H, m), 2.86 (2H, t, J = 5.4Hz), 3.32 (2H, d, J = 3.2Hz), 3.4-3.5 (2H, m), 6.10 (1H, m), 6.58 (1H, d, J = 11.6Hz), 7.0-7.8 (9H, m), 8.27 (1H, d, J = 7.8Hz) 质谱: 344 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 34

5 用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话，用与制备 17和制备 20相似的方法制备它们的原料。

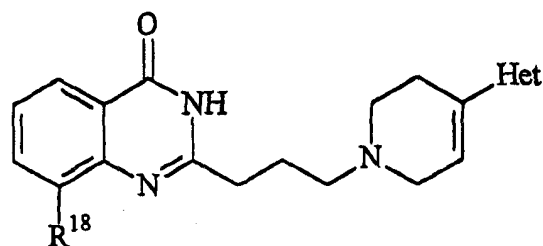


No.	X	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(1)	CH	Cl	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.6 (7H, m), 3.0-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 12Hz), 7.0-7.5 (6H, m), 7.82 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 415 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	CH	Cl	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 12Hz), 7.0-7.6 (6H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 448 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	CH	Cl	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.59 (1H, d, J = 12Hz), 6.8-7.4 (6H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 410 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	CH	Me	CF <sub>3</sub>	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 2.64 (3H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 6.54 (1H, d, J = 12Hz), 7.0-7.4 (7H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 428 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	CH	Me	OMe	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 2.64 (3H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 12Hz), 6.8-7.6 (7H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 390 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	CH	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 12Hz), 6.8-7.6 (7H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 374 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	CH	Me	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 2.64 (3H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 12Hz), 6.8-7.6 (7H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 394 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	CH	Me	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.8 (7H, m), 2.64 (3H, s), 3.1-3.3 (2H, m), 3.3-3.5 (2H, m), 6.51 (1H, d, J = 12Hz), 6.8-7.6 (7H, m), 8.20 (1H, dd, J = 8.0, 1.4Hz) 质谱: 367 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	N	Me	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.63 (3H, s), 2.7-2.9 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.58 (1H, d, J = 16.2Hz), 6.8-7.6 (6H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.0Hz), 8.15 (1H, dd, J = 7.0, 1.4Hz) 质谱: 378 (M <sup>+</sup> +H)

No.	X	R <sup>18</sup>	R <sup>24</sup>	
(10)	N	Me	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.3-2.8 (7H, m), 3.2-3.5 (6H, m), 6.45 (1H, d, J = 15Hz), 6.8-7.8 (7H, m), 7.91 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 386 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	N	Me	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.3-2.8 (7H, m), 3.2-3.5 (6H, m), 6.45 (1H, d, J = 15Hz), 6.8-7.8 (7H, m), 7.91 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 395 (M <sup>+</sup> +H)
(12)	N	Cl	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 16Hz), 6.81 (2H, d, J = 8Hz), 7.1-7.4 (4H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 416 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	N	Cl	F	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.64 (1H, d, J = 16Hz), 6.7-7.4 (6H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.21 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 399 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	N	Cl	CN	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ): d <sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 16Hz), 6.7-7.4 (6H, m), 7.84 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 8.20 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 406 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	N	H	Cl	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.5-2.7 (4H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.4-3.6 (2H, m), 6.52 (1H, d, J = 16Hz), 6.7-7.4 (8H, m), 8.28 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz) 质谱: 381 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 35

5 用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话，用与制备 17和制备 20相似的方法制备它们的原料。





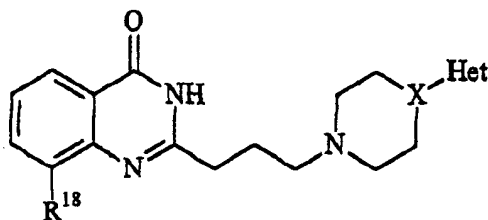
No.	R <sup>18</sup>	Het	
(1)	H	1,3-噻唑基-2-基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.06 (2H, 五重峰, J=6.4 Hz), 2.67 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 3.34 (2H, d, J=3.3 Hz), 6.62 (1H, t, J=3.7 Hz), 7.23 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.6-7.7 (2H, m), 7.77 (1H, d, J=3.3 Hz), 8.22 (1H, d, J=3.9 Hz), 12.22 (1H, br). 质谱 (APCI): 352.93 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	1-甲基-1H-咪唑-2-基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.69 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 3.32 (2H, d, J=3.2 Hz), 3.79 (3H, s), 5.97 (1H, t, J=3.4 Hz), 6.86 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.02 (1H, d, J=1.1 Hz), 7.41 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.71 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.0 Hz). 质谱 (APCI): 349.93 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	1-甲基-1H-吡唑-5-基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=5.9 Hz), 2.69 (4H, t, J=5.8 Hz), 2.8-3.0 (4H, m), 3.31 (2H, q, J=3.1 Hz), 3.97 (3H, s), 5.89 (1H, br s), 6.20 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.72 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz). 质谱 (APCI): 350.00 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.3 Hz), 2.64 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 3.28 (2H, d, J=3.2 Hz), 6.12 (1H, br s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.42 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.72 (1H, t, J=6.7 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.0 Hz) 质谱 (APCI): 351.87 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	Cl	2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.05 (2H, 五重峰, J=6.0 Hz), 2.67 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 3.31 (2H, d, J=3.4 Hz), 6.12 (1H, t, J=3.5 Hz), 6.9-7.1 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.31 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.78 (1H, d, J=7.7 Hz), 8.14 (1H, d, J=7.9 Hz). 质谱 (APCI): 385.80 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	3-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=5.1 Hz), 2.64 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.29 (2H, d, J=3.3 Hz), 6.11 (1H, br s), 7.1-7.3 (3H, m), 7.41 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=8.4 Hz), 12.47 (1H, br) 质谱 (APCI): 352.13 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	Cl	3-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.97 (2H, 五重峰, J=7.0 Hz), 2.39 (2H, br), 2.4-2.5 (2H, m), 2.61 (2H, t, J=5.3 Hz), 2.73 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.06 (2H, d, J=3.1 Hz), 6.01 (1H, br s), 6.9-7.1 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.38 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (API-ES): 386.2 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>18</sup>	Het	
(8)	H	4-甲基-2-噻唑基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.04 (2H, 五重峰, J=6.3 Hz), 2.22 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.26 (2H, d, J=3.3 Hz), 6.07 (1H, t, J=3.6 Hz), 6.71 (1H, s), 6.83 (1H, s), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.5-7.8 (2H, m), 8.23 (1H, d, J=7.8 Hz) 质谱 (APCI): 366.00 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	5-乙酰基-2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.94 (2H, 五重峰, J=7.0 Hz), 2.3-2.7 (11H, m), 3.08 (2H, br s), 6.31 (1H, br s), 7.15 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.1 Hz), 7.82 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.8 Hz), 12.19 (1H, br s) 质谱 (APCI): 394.00 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	H	5-氯-2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.93 (2H, 五重峰, J=7.3 Hz), 2.3-2.7 (8H, m), 3.04 (2H, d, J=2.9 Hz), 5.98 (1H, br s), 6.87 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.01 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.43 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.59 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.1 Hz), 8.05 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.20 (1H, br s) 质谱 (APCI): 385.87 (M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	5-氟基-2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.94 (2H, 五重峰, J=7.2 Hz), 2.3-2.8 (8H, m), 3.09 (2H, d, J=2.9 Hz), 6.31 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.42 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.58 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.86 (1H, d, J=4.0 Hz), 8.04 (1H, d, J=7.9 Hz), 12.19 (1H, br)
(12)	H	5-甲基-2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.03 (2H, 五重峰, J=6.3 Hz), 2.45 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.1 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.26 (2H, d, J=3.1 Hz), 5.97 (1H, br s), 6.62 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.79 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.71 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=7.8 Hz) 质谱 (APCI): 365.93 (M <sup>+</sup> +H)
(13)	H	2-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.06 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 3.37 (2H, d, J=3.9 Hz), 6.69 (1H, t, J=3.4 Hz), 7.16 (1H, dd, J=7.4, 4.8 Hz), 7.3-7.5 (2H, m), 7.6-7.8 (3H, m), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=3.9 Hz) 质谱 (API-ES): 347.2 (M <sup>+</sup> +H)
(14)	H	3-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.06 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.68 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.8-3.0 (6H, m), 3.32 (2H, d, J=3.2 Hz), 6.15 (1H, br s), 7.28 (1H, dd, J=7.9, 4.9 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.6-7.8 (3H, m), 8.22 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.50 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.71 (1H, d, J=2.1 Hz), 12.60 (1H, br) 质谱 (APCI): 347.13 (M <sup>+</sup> +H)
(15)	Cl	4-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.9-2.1 (2H, m), 2.37 (2H, s), 2.45-2.8 (6H, m), 3.10 (2H, d, J=2.8 Hz), 6.15 (1H, s), 7.3-7.4 (3H, m), 7.90 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J=7.8, 1.4 Hz), 8.3-8.4 (2H, m), 12.44 (1H, br s)

No.	R <sup>18</sup>	Het	
(16)	H	4-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.06 (2H, 五重峰, J=6.1 Hz), 2.68 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.7-3.0 (6H, m), 3.33 (2H, d, J=3.3 Hz), 6.33 (1H, br s), 7.33 (2H, d, J=6.2 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.64 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.72 (1H, t, J=7.5 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.57 (2H, d, J=6.2 Hz), 12.49 (1H, br) 质谱 (API-ES): 347.3 (M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 36

5 用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话，用与制备 17 和制备 20 相似的方法制备它们的原料。



No.	R <sup>18</sup>	X	Het	
(1)	H	CH	1-甲基-1H-吡唑-5-基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.0 (4H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.5-2.7 (3H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 6.32 (1H, br s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.72 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.7 Hz) 质谱 (APCI): 361.93 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	CH	2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.9-2.4 (8H, m), 2.58 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.8-3.0 (3H, m), 3.14 (2H, br d, J=5.0 Hz), 6.9-7.0 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.42 (1H, t), 7.6-7.8 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=7.8 Hz) 质谱 (APCI-ES): 354.3 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	CH	3-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.0 (4H, m), 2.2-2.4 (4H, m), 2.5-2.6 (2H, m), 2.6-2.8 (1H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.16 (2H, br d, J=5.4 Hz), 7.1-7.3 (3H, m), 7.42 (1H, t), 7.6-7.8 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (APCI): 354.13 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	CH	4-甲基-2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.9-2.3 (11H, m), 2.56 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.7-3.0 (3H, m), 3.12 (2H, br d, J=7.3 Hz), 6.71 (1H, s), 6.77 (1H, s), 7.42 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.62 (1H, d, J=7.1 Hz), 7.71 (1H, t, J=6.7 Hz), 8.26 (1H, d, J=8.0 Hz) MS (APCI): 368.20 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R <sup>18</sup>	X	Het	
(5)	H	CH	5-甲基-2-噻吩基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.9-2.3 (8H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 (2H, t, J=5.7 Hz), 2.7-3.0 (3H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=3.3 Hz), 6.73 (1H, d, J=3.3 Hz), 7.41 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.5-7.8 (2H, m), 8.27 (1H, d, J=8.0 Hz) 质谱 (APCI): 368.13 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	CH	4-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.87 (2H, br d, J=11.1 Hz), 1.99 (2H, 五重峰, J=5.5 Hz), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.7 (3H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.23 (2H, br d, J=9.4 Hz), 7.38 (2H, d, J=6.1 Hz), 7.44 (1H, t, J=8.9 Hz), 7.63 (1H, d), 7.72 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.57 (1H, d, J=6.1 Hz) 质谱 (APCI): 348.87 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H	N	2-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 7.40 (1H, t, J = 8Hz), 7.48 (1H, d, J = 8Hz), 7.7-8.2 (4H, m), 8.26 (1H, d, J=1.2Hz) 质谱: 350(M+1)
(8)	Cl	N	2-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 6.61 (1H, m), 7.2-8.0 (6H, m), 8.51 (1H, m) 质谱: 381(M <sup>+</sup> +H)
(9)	H	N	4-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 6.76 (2H, d, J = 8Hz), 7.42 (1H, t, J = 8Hz), 7.58 (1H, d, J = 8Hz), 7.72 (1H, t, J = 8Hz), 8.1-8.3 (3H, m) 质谱: 350 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	Cl	N	4-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (8H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 6.41 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8Hz), 7.91 (1H, d, J = 8Hz), 8.3-8.6 (2H, m) 质谱: 381(M <sup>+</sup> +H)
(11)	H	N	2-吡啶基	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 3.3-3.4 (4H, m), 7.40 (1H, t, J = 8Hz), 7.48 (1H, d, J = 8Hz), 7.7-8.2 (3H, m), 8.26 (1H, d, J=1.2Hz) 质谱: 351(M <sup>+</sup> +H)

### 实施例 37

用与实施例 25 相似的方法制备下面的化合物。

- 5 (1) 8-氯-2-{3-[4-(2-噻吩基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 2.1-2.4 (2H, m), 2.7-2.9 (4H, m), 3.1-3.4 (2H, m), 3.4-3.8 (3H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.10 (1H, br s), 7.07 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.20 (1H, d, J=3.6 Hz), 7.4-7.6 (2H, m), 7.95 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J=7.8 Hz), 10.20 (1H, br), 12.51 (1H, br s).

10

质谱 (APCI): 385.80 ( $M^+ + H$ )。

(2) 8-氯-2-{3-[4-(3-噻吩基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-  
喹唑啉酮盐酸盐

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.21 (2H, 五重峰,  $J=8.2$  Hz), 2.79  
5 (4H, t,  $J=6.8$ Hz), 3.1-3.4 (3H, m), 3.7-3.9 (2H, m), 3.9-4.1 (1H, m), 6.09  
(1H, br s), 7.07 (1H, dd,  $J=7.0, 3.6$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J=3.0$  Hz), 7.4-7.6  
(2H, m), 7.95 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.06 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 10.53 (1H, br),  
12.52 (1H, br s)。

质谱 (APCI) : 385.80 ( $M^+ + H$ )。

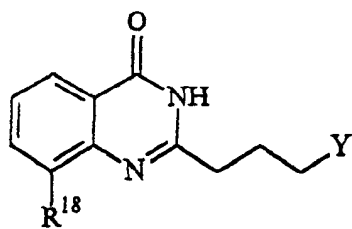
10 (3) 8-氯-2-{3-[4-(4-吡啶基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-  
喹唑啉酮二盐酸盐

$^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.79 (1H, s), 7.45 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 7.87  
(2H, d,  $J=6.6$ Hz), 7.94 (1H, dd,  $J=7.9, 1.4$  Hz), 8.06 (1 H, dd,  $J=7.9, 1.4$   
Hz), 8.77 (2H, d,  $J=6.6$ Hz), 12.52 (1H, br s)。

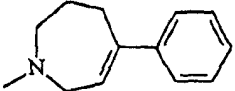
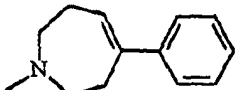
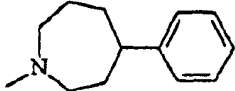
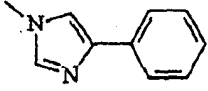
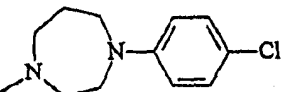
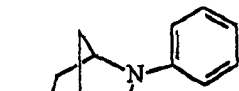
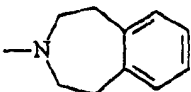
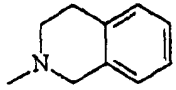
15

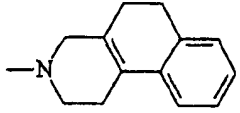
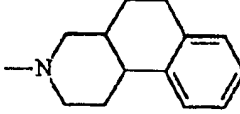
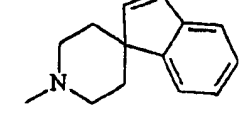
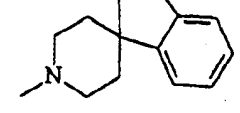
### 实施例 38

用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话, 用  
与制备 17和制备 20相似的方法制备它们的原料。



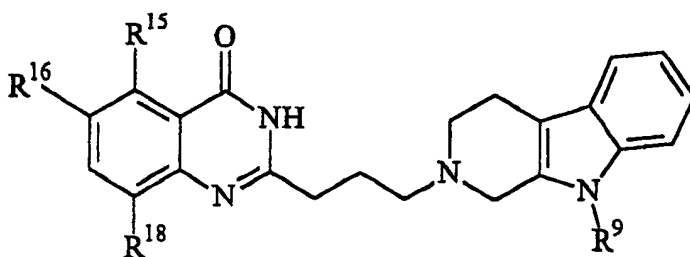
No.	R <sup>18</sup>	Y	
(1)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.1 (2H, m), 2.4-3.0 (6H, m), 3.17 (2H, s), 3.55 (2H, t, J=5.3 Hz), 7.2-8.0 (8H, m), 12.21 (1H, brs) 质谱 (APCI): 419.2 (M <sup>+</sup> +Na)
(2)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 2.0-2.2 (3H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 2.79 (1H, t, J=9.8 Hz), 2.8-3.0 (5H, m), 3.27 (1H, q, J=9.7 Hz), 3.48 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.72 (1H, 五重峰, J=8.7 Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.70 (1H, t, J=6.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=7.9 Hz) 质谱 (APCI): 334.20 (M <sup>+</sup> +H)

No.	R18	Y	
(3)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.8-2.1 (4H, m), 2.73 (2H, t, J=5.9 Hz), 2.8-2.9 (4H, m), 3.15 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.52 (2H, d, J=6.2 Hz), 6.01 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.1-7.5 (6H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=7.8 Hz) 质谱 (APCI): 360.07 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.99 (2H, 五重峰, J=5.3 Hz), 2.6-2.8 (2H, m), 2.8-3.1 (10H, m), 6.15 (1H, t, J=6.1 Hz), 7.2-7.5 (6H, m), 7.6-7.8 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=7.4 Hz) 质谱 (APCI): 360.07 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, CDCl <sub>3</sub> , δ): 1.4-2.3 (10H, m), 2.8-3.1 (7H, m), 7.1-7.4 (5H, m), 7.42 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.6-7.8 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=7.8 Hz) 质谱 (APCI): 362.20 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.24 (2H, 五重峰, J=7.2 Hz), 2.62 (2H, t, J=7.4 Hz), 4.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.18 (1H, t), 7.34 (2H, t, J=7.4 Hz), 7.46 (1H, t), 7.68 (1H, d), 7.7-7.9 (5H, m), 8.08 (1H, d, J=6.7 Hz), 12.19 (1H, br s) 质谱 (APCI): 331.07 (M <sup>+</sup> +H)
(7)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (4H, m), 2.3-2.7 (10H, m), 6.65 (2H, d, J = 8Hz), 7.02 (2H, d, J = 8Hz), 7.41 (1H, t, J = 8Hz), 7.61 (1H, d, J = 8Hz), 7.72 (1H, t, J = 8Hz), 8.08 (1H, d, J = 8Hz) 质谱 : 397 (M <sup>+</sup> +H)
(8)	H		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-3.2 (12H, m), 6.6-6.8 (2H, m), 6.8-7.0 (2H, m), 7.3-7.8 (3H, m), 8.06 (1H, m) 质谱 : 379 (M <sup>+</sup> +H)
(9)	Cl		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (12H, m), 7.06 (4H, m), 7.39 (1H, t, J = 8Hz), 7.91 (1H, d, J = 8Hz), 8.02 (1H, d, J = 8Hz) 质谱 : 368 (M <sup>+</sup> +H)
(10)	Me		<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.52 (3h, s), 2.4-2.8 (10H, m), 7.1-7.3 (4H, m), 7.31 (1H, t, J = 8Hz), 7.62 (1H, d, J = 8Hz), 7.91 (1H, d, J = 8Hz) 质谱 : 334 (M <sup>+</sup> +H)

No	R18	Y	
(11)	H		 $^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ): 2.06 (2H, 五重峰, $J=6.4$ Hz), 2.20 (2H, t, $J=7.9$ Hz), 2.65 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 2.7-3.0 (8H, m), 3.20 (2H, br s), 7.1-7.3 (4H, m), 7.41 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 7.72 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz) 质谱 (API-ES): 372.3 ( $\text{M}^++\text{H}$ )
(12)	H		 $^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ): 1.8-2.1 (4H, m), 2.1-2.4 (4H, m), 2.4-2.6 (3H, m), 2.8-2.9 (7H, m), 7.13 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 7.42 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.72 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz) 质谱 (APCI): 373.87 ( $\text{M}^++\text{H}$ )
(13)	H		 $^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ): 1.45 (2H, br d, $J=14.7$ Hz), 2.03 (2H, 五重峰, $J=5.5$ Hz), 2.4-2.8 (6H, m), 2.9-3.1 (2H, m), 3.20 (2H, br d, $J=11.5$ Hz), 6.79 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 6.91 (1H, d, $J=5.7$ Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.45 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 7.65 (1H, t, $J=6.9$ Hz), 7.73 (1H, t, $J=6.8$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 14.18 (1H, br) 质谱 (APCI): 372.07 ( $\text{M}^++\text{H}$ )
(14)	H		 $^1\text{H NMR}$ (200MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ): 1.65 (2H, br s), 1.97 (2H, 五重峰, $J=5.4$ Hz), 2.06 (2H, t, $J=7.4$ Hz), 2.2-2.6 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 2.8-3.1 (6H, m), 7.1-7.4 (3H, m), 7.43 (1H, t, $J=8.1$ Hz), 7.6-7.8 (3H, m), 8.31 (1H, d, $J=7.9$ Hz) 质谱 (APCI): 374.13 ( $\text{M}^++\text{H}$ )

### 实施例 39

5 用与实施例 9相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话, 用与制备17和制备20相似的方法制备它们的原料。





No.	R <sup>15</sup>	R <sup>16</sup>	R <sup>18</sup>	R <sup>29</sup>	
(1)	H	H	Cl	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H,m), 2.5-2.8 (6H,m), 6.95 (1H, t, J = 8Hz), 7.2-7.4 (4H, m), 7.79 (1H, d, J = 8Hz), 7.95 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 393 (M <sup>+</sup> +H)
(2)	H	H	Me	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H,m), 2.5-2.8 (8H,m), 3.62 (2H, m), 6.8-7.4 (5H, m), 7.62 (1H, d, J = 8Hz), 7.90 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 373 (M <sup>+</sup> +H)
(3)	H	H	Me	Me	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H,m), 2.5-2.8 (8H,m), 2.52 (3H,s), 3.58 (3H, s), 6.8-7.4 (5H, m), 7.60 (1H, d, J = 8Hz), 7.88 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 387 (M <sup>+</sup> +H)
(4)	H	H	OMe	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H,m), 2.5-2.8 (8H,m), 3.89 (3H, s), 6.8-7.5 (6H, m), 7.62 (1H, d, J = 8Hz) 质谱: 389 (M <sup>+</sup> +H)
(5)	Cl	H	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H,m), 2.5-2.8 (6H,m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.8-7.7 (7H, m) 质谱: 393 (M <sup>+</sup> +H)
(6)	H	Cl	H	H	<sup>1</sup> H NMR (200MHz, DMSO-d <sub>6</sub> , δ): 2.0-2.2 (2H,m), 2.5-2.8 (6H,m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.8-7.3 (4H, m), 7.62 (1H, d, J = 8Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8, 1.2Hz), 7.96 (1H,d, J = 1.2Hz) 质谱: 393 (M <sup>+</sup> +H)

#### 实施例 40

用与实施例 9 相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话，用  
5 与制备 17 和制备 20 相似的方法制备它们的原料。

(1) 2-[(1-乙基-3-氮杂环丁烷基)甲基]-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 1.04 (3H, t, J = 7Hz), 2.5-3.3 (9H, m),  
7.4-8.2 (4H, m)。

质谱: 244 (M<sup>+</sup>+H)。

10 (2) 2-[(1-乙基-3-吡咯烷基)甲基]-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.06 (3H, t, J = 8Hz), 2.2-2.8 (7H,  
m), 7.4-8.2 (4H, m)。

质谱: 258 (M<sup>+</sup>+H)。

(3) 2-{[1-(3-苯基丙基)-3-吡咯烷基]甲基}-4(3H)-喹唑啉酮

15 <sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.6-1.9 (2H, m), 2.1-2.8 (10H, m),  
7.0-7.3 (5H, m), 7.48 (1H, t, J=8Hz), 7.59 (1H, d, J = 8Hz), 7.75 (1H, t, J

= 8Hz), 8.11 (1H, d, J = 8Hz)。

质谱: 348 (M<sup>+</sup>+H)。

(4) 2-[(1-乙基-4-吡啶基)甲基]-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 0.95 (3H, t, J=7Hz), 1.5-2.2 (4H, m), 2.32 (2H, q, J=7Hz), 7.41 (1H, t, J = 8Hz), 7.52 (1H, d, J = 8Hz), 7.80 (1H, t, J = 8Hz), 8.08 (1H, d, J = 8Hz)。

质谱: 272 (M<sup>++</sup>+H)。

(5) 2-{3-[4-乙炔基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.7-2.2 (4H, m), 2.5-2.7 (2H, m), 2.7-2.9 (2H, m), 6.04 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 8Hz), 7.57 (1H, d, J = 8Hz), 7.75 (1H, t, J = 8Hz), 8.06 (1H, d, J = 8Hz)。

质谱: 294 (M<sup>+</sup>+H)。

(6) 2-{3-[4-苯基乙炔基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.6-2.8 (4h, m), 3.78 (2H, s), 7.2-8.2(11H, m)。

质谱: 413 (M<sup>+</sup>+H)。

(7) 2-{3-[4-(1-萘甲基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.7-2.0 (2H, m), 2.2-2.4 (2H, m), 2.5-2.8 (6H, m), 3.0-3.2 (2H, m), 6.12 (1H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 7.59 (1H, d, J=8Hz), 7.77 (1H, t, J=8Hz), 8.06 (1H, d, J=8Hz)。

质谱: 370 (M<sup>+</sup>+H)。

(8) 2-{3-[4-(乙基磺酰基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ): 1.14 (3H, t, J = 7.5Hz), 1.8-2.0 (2H, m), 2.5-2.8 (4H, m), 2.99 (2H, q, J = 7.5Hz), 3.0-3.3 (4H, m), 7.40 (1H, t, J = 8Hz), 7.52 (1H, d, J = 8Hz), 7.75 (1H, t, J = 8Hz), 8.09 (1H, d, J=8Hz)。

质谱: 365 (M<sup>+</sup>+H)。

(9) 2-{3-[4-(2-呋喃甲酰基)-1-哌嗪基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.48 (1H, t,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ), 7.7-7.9 (2H, m), 8.09 (1H, m)。

5 质谱: 367 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

(10) 2-[3-(4-苯甲酰基-1-哌啶基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.4-3.0 (15H, m), 7.4-7.9 (6H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

质谱: 376 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

10 (11) 2-[3-(4-苯基-3,6-二氢-1(2H)-吡啶基)丁基]-4(3H)-喹唑啉酮

质谱 (ESI): 360.3 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

#### 实施例 41

15 用与实施例 25相似的方法制备下面的化合物。如果需要的话, 用与制备 17、制备 20、制备 23-(2)和实施例 9相似的方法制备它们的原料。

(1) 2-(3-氮杂环丁烷基甲基)-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.8-3.8 (5H, m), 7.4-8.2 (4H, m)。

20 质谱: 202 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

(2) 2-(3-吡咯烷基甲基)-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.6-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.3-3.3 (5H, m), 7.5-8.3 (4H, m)。

质谱: 230 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

25 (3) 2-(4-哌啶基甲基)-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.5-2.3 (5H, m), 2.6-3.2 (6H, m), 7.5-8.0 (3H, m), 8.15 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ )。

质谱: 244 ( $\text{M}^+\text{+H}$ )。

### 实施例 42

将 2- $\{5-[(\text{苄氧基})\text{羰基氨基}]己酰基\}$ 苯甲酰胺(2.8 g, 7.3 mmol)溶于 1N NaOH (36.5 mL) 和二氧六环中。在室温下搅拌所述反应混合物 2 小时。用 6N 的盐酸水溶液酸化所述混合物, 并用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤。有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 并真空除去溶剂。所得的粉末用乙醚洗涤, 得到无色粉末的 2- $\{5-[(\text{苄氧基})\text{羰基氨基}]戊基\}$ -4(3H)-喹唑啉酮(1.99g, 5.4 mmol, 75%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.48 (2H, t,  $J=7.9$  Hz), 1.60 (2H, m), 1.89 (2H, 五重峰,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.74 (2H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.25 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.86 (1H, br. s), 5.09 (2H, s), 7.39 (5H, m), 7.45 (1H, t,  $J=7.3$  Hz), 7.69 (2H, m)和 8.26 (1 H, d,  $J=6.9$  Hz)。

质谱 ( $m/z$ ): 366 ( $\text{M}^+1$ )。

### 实施例 43

将 2- $\{5-[(\text{苄氧基})\text{羰基氨基}]戊基\}$ -4(3H)-喹唑啉酮(500 mg, 1.37mmol)和 10% Pd-C(50mg)悬浮于 THF/MeOH (1:1, 20 mL)中。在 3 atm 的氢气下, 氢化所述混合物 8 小时。滤去 Pd-C 后, 真空除去溶剂。用甲醇和乙醚洗涤所述残余物, 得到无色粉末状的 2-(5-氨基戊基)-4(3H)-喹唑啉酮(136 mg, 0.59 mmol, 43 %)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.36 (4H, s), 1.71 (2H, s), 2.51 (4H, s), 7.44(1H, d,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.76(1H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ )和 8.07(1H, d,  $J=7.7$  Hz)。

### 实施例 44

往 2-(5-氨基戊基)-4(3H)-喹唑啉酮(100mg, 0.432mmol)的乙醇 (5mL)溶液中, 加入苯甲酰胺(45.9mg, 0.432mmol)。在室温下搅拌 30 分钟后, 将硼氢化钠加入所述混合物中, 在室温下搅拌所述混合物 4 小时。所述反应混合物用乙酸乙酯萃取, 并用饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。有机层用  $\text{MgSO}_4$  干燥, 真空除去溶剂。采用制

备 TLC 纯化残余的无色粉末, 得到无色粉末状的 2-(N-苄基-5-氨基戊基)-4(3H)-喹唑啉酮(24 mg, 0.075 mmol, 17%)。

$^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1.50 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.88 (2H, 五重峰,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.66 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 2.75 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.79 (2H, s), 7.25-7.32 (5H, m), 7.45 (1H, t,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, t,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.76 (1H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ )和 8.27 (1H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )。

质谱 ( $m/z$ ): 322 ( $M^++1$ )。

#### 实施例 45

10 用与制备 31、实施例 42 和 实施例 43 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-(3-氨基丙基)-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-3.3 (4H, m), 7.2-8.2 (4H, m)。

15 质谱: 204 ( $M^++H$ )。

(2) 2-(3-氨基乙基)-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 2.4-2.9 (4H, m), 7.2-8.2 (4H, m)。

质谱: 190 ( $M^++H$ )。

20 (3) 2-(3-氨基甲基)-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 7.2-8.2 (4H, m)。

质谱: 176 ( $M^++H$ )。

#### 实施例 46

25 用与制备 31、实施例 42、实施例 43 和 实施例 25 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-[(1E)-3-氨基-3-甲基-1-丁烯基]-4(3H)-喹唑啉酮盐酸盐

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $\delta$ ): 1.41 (3H, s), 1.64 (3H, s), 6.50 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, d,  $J=16\text{Hz}$ ), 7.3-8.3 (4H, m)。

质谱: 230 ( $M^+H$ ).

#### 实施例 47

5 用与制备 31、实施例 42、实施例 43 和 实施例 44 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-{3-[甲基(3-苯基丙基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.6-2.0 (4H, m), 2.20 (3H, m), 2.2-2.8 (8H, m), 7.0-8.0 (8H, m).

质谱: 336 ( $M^+H$ ).

10 (2) 2-{3-[(4-苯基丁基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.2-1.8 (8H, m), 2.3-2.6 (6H, m), 7.0-7.8 (9H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8Hz$ ).

质谱: 336 ( $M^+H$ ).

(3) 2-{3-[(3-苯基丙基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

15  $^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.6-2.0 (4H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 7.0-7.8 (8H, m), 8.07 (1H, d,  $J=8Hz$ ).

质谱: 322 ( $M^+H$ ).

(4) 2-{3-[(2-苯基乙基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

20  $^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.6-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 7.0-7.8 (8H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8Hz$ ).

质谱: 308 ( $M^+H$ ).

(5) 8-甲基-2-{3-[(3-苯基丙基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.6-2.0(4H, m), 2.45(3H, s), 2.4-2.7(8H, m), 7.0-7.4(6H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8Hz$ ), 7.89 (1H, d,  $J=8Hz$ ).

25 质谱: 336 ( $M^+H$ ).

(6) 2-{3-[(4-苯氧基苄基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.8 (4H, m), 3.66 (2H, s), 6.8-7.8 (13H, m), 8.08 (1H, d,  $J=8Hz$ ).

质谱: 386 ( $M^+H$ ).

(7) 2-{3-[(1,1'-联苯-3-基-甲基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$ (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.8 (4H, m), 3.72 (2H, s), 7.2-7.8 (12H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

质谱: 370 ( $M^+ + H$ ).

5 (8) 2-{3-[(1,1'-联苯-2-基甲基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.8 (4H, m), 3.72 (2H, s), 7.2-7.8 (12H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

质谱: 370 ( $M^+ + H$ ).

(9) 2-{3-[(1,1'-联苯-4-基甲基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

10  $^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-2.9 (4H, m), 3.76 (2H, s), 7.2-7.8 (12H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 8\text{Hz}$ ).

质谱 : 370 ( $M^+ + H$ ).

#### 实施例 48

15 用与制备 31、实施例 42、实施例 43、实施例 44 和 实施例 25 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-{3-[(1H-苯并咪唑-2-基甲基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮二盐酸盐

20  $^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.2-2.9 (4H, m), 4.72 (2H, s), 7.2-7.8 (6H, m), 8.0-8.2 (2H, m), 8.2-8.3 (1H, m).

质谱 : 334 ( $M^+ + H$ ).

#### 实施例 49

25 用与制备 31、实施例 42、实施例 43 和 实施例 44 相似的方法制备下面的化合物。

(1) 2-[3-(二乙基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮

$^1\text{H NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 0.94 (6H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ), 1.8-2.0 (2H, m), 2.3-2.7 (8H, m), 7.44 (1H, t,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J = 8.2\text{Hz}$ ).

质谱: 260 ( $M^+H$ ).

(2) 2-[3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基氨基)丙基]-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.4-3.0 (9H, m),  
6.8-8.0 (8H, m)

5 (3) 2-[3-(2,3-二氢-1H-茛-2-基氨基)丙基]-8-甲基-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.6-  
2.8 (4H, m), 7.1-7.3 (4H, m), 7.29 (1H, t,  $J = 8Hz$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 8Hz$ ),  
7.91 (1H, d,  $J = 8Hz$ ).

质谱: 334 ( $M^+H$ ).

10 (4) 2-{3-[2,3-二氢-1H-茛-2-基(甲基)氨基]丙基}-4(3H)-喹唑啉酮

$^1H$  NMR (200MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 1.8-2.0 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.2-  
3.3 (9H, m), 7.0-7.2 (4H, m), 7.38 (1H, t,  $J = 8Hz$ ), 7.58 (1H, d,  $J = 8Hz$ ),  
7.78 (1H, t,  $J = 8Hz$ ), 8.05 (1H, d,  $J = 8 Hz$ ).