

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 93118201.8

C07D211/60
C07D207/16
C07D401/12 C07D487/04
A61K 31/445
//(C07D487/04,23
9: 00,235: 00)

[45]授权公告日 2002年6月19日

[11]授权公告号 CN 1086386C

[22]申请日 1993.9.28

[21]申请号 93118201.8

[30]优先权

[32]1992.9.28 [33]US [31]07/952,299

[73]专利权人 沃泰克斯药物股份有限公司

地址 美国马萨诸塞

[72]发明人 D·M·阿米斯特德

J·O·桑德斯 J·S·博格

[56]参考文献

GB2247456A 1992. 3. 4 C07D405/14

W092/00278A1 1992. 1. 9 C07D211/60

审查员 李 越

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事
务所
代理人 唐伟杰

权利要求书 5 页 说明书 100 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 多药抗性修饰剂

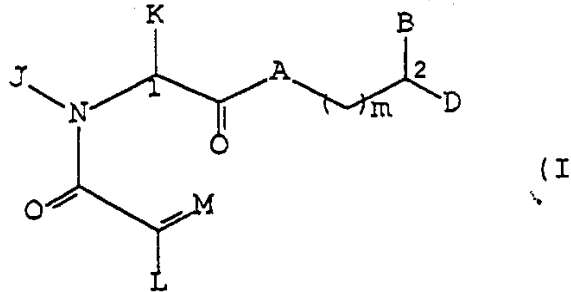
[57]摘要

本发明涉及新的保持,增加或恢复细胞对治疗或预防药敏感性的化合物。本发明还涉及含这些化合物的药物组合物,本发明的化合物和药物组合物尤其适用于治疗多药抗性细胞,预防多药抗性的发展和用于具有多药抗性的癌症治疗。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

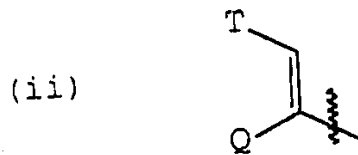
1. 通式(I)的化合物:



其中 A 为氧;

B 和 D 分别为

(i) Ar, C₁₋₁₀ 直链或支链烷基, C₂₋₁₀ 直链或支链链烯基或炔基, C₅₋₇ 环烷基取代的 C₁₋₆ 直链或支链烷基, C₂₋₆ 直链或支链链烯基或炔基, C₅₋₇ 环烯基取代的 C₁₋₆ 直链或支链烷基, C₂₋₆ 直链或支链链烯基或炔基, 或 Ar 取代的 C₁₋₆ 直链或支链烷基, C₂₋₆ 直链或支链链烯基或炔基, 其中在每种情况下, 所述烷基, 链烯基或炔基链上的任何一个 CH₂ 基团可被选自 O 的杂原子任意替代, 或



其中 Q 为氢, C₁₋₆ 直链或支链烷基或 C₂₋₆ 直链或支链链烯基或炔基;

其中 T 为 Ar 或在 3 和 4 位带有取代基的取代的 5-7 员环烷基, 取代基独自选自氧基, 氢, 羟基, $O-C_{1-4}$ 烷基和 $O-C_{2-4}$ 链烯基;

其中 Ar 选自苯基, 1-萘基, 2-萘基, 2-呋喃基, 3-呋喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 咪唑基, 苯并咪唑基, 嘌呤基;

其中 Ar 可含有一至三个取代基, 取代基独自选自氢, 卤素, 羟基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基, $O-C_{1-4}$ 直链或支链烷基, $O-C_{2-4}$ 直链或支链链烯基, O -苄基, O -苯基, 1, 2-亚甲基二氧基, 氨基, 羧基, $N-(C_{1-5}$ 直链或支链烷基或 C_{2-5} 链烯基) 羧酰胺, N,N -二- $(C_{1-5}$ 直链或支链烷基或 C_{2-5} 直链或支链链烯基) 羧酰胺, N -吗啉代羧酰胺, N -苄基羧酰胺, N -硫代吗啉代羧酰胺, N -吡啶甲酰基羧酰胺, $O-X$, $-CH_2-(CH_2)_q-X$, $O-(CH_2)_q-X$, $(CH_2)_q-O-X$, 和 $CH=CH-X$; 其中 X 为 4-甲氧苯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 3, 5-二甲基异噁唑基, 异噁唑基, 2-甲基噻唑基, 噻唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 和噻啶基, q 为 0-2;

其中 L 为 U; M 为氧;

其中 U 为氢, $O-C_{1-4}$ 直链或支链烷基或 $O-C_{2-4}$ 直链或支链链烯基, C_{1-6} 直链或支链烷基或 C_{2-6} 直链或支链链烯基, C_{1-4} 直链或支链烷基或 C_{2-4} 直链或支链链烯基取代的 C_{5-7} 环烷基或 C_{5-7} 环烯基, $(C_{1-4}$ 烷基或 C_{2-4} 链烯基) - Y 或 Y;

其中 Y 选自苯基, 1-萘基, 2-萘基, 2-呋喃基, 3-呋喃

基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 咪唑基, 嘌呤基和苯并咪唑基; 或

其中 Y 可含 1 至 3 个取代基, 取代基独自选自氢、卤素, 羟基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基, $O-C_{1-4}$ 直链或支链烷基, $O-C_{2-4}$ 直链或支链链烯基, O -苄基, O -苯基, 1, 2-亚甲基二氧基, 氨基和羧基;

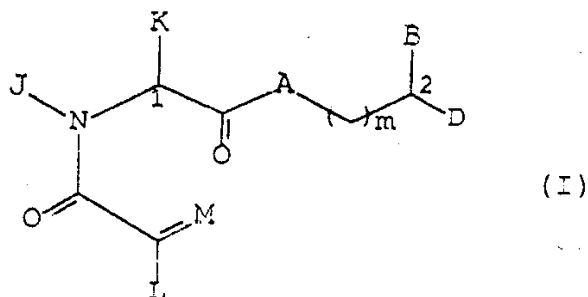
其中 J 和 K 一起形成 5-员杂环, 其中 m 为 0-3,

条件是 B 或 D 至少一个独立选自 C_{2-10} 直链或支链炔基; C_{5-7} 环烷基取代的 C_{2-6} 直链或支链炔基; C_{5-7} 环烯基取代的 C_{2-6} 直链或支链炔基; Ar 取代的 C_{2-6} 直链或支链炔基; Ar' ; Ar' 取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基; 和 Ar' 一取代的 C_{2-6} 直链或支链链烯基或炔基;

其中 Ar' 是一个取代基取代的 Ar, 取代基选自 N-(直链或支链 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 链烯基)羧酰胺, N, N-二(直链或支链 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 链烯基)羧酰胺, N-吗啉代羧酰胺, N-苄基羧酰胺, N-硫代吗啉代羧酰胺, N-吡啶甲酰基羧酰胺, $O-X$, $CH_2-(CH_2)_q-X$, $O-(CH_2)_q-X$, $(CH_2)_q-O-X$, 和 $CH=CH-X$;

其中 X 为 4-甲氧基苯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 3, 5-二甲基异噁唑基, 异噁唑基, 2-甲基噻唑基, 噻唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 和嘧啶基, 其中 q 为 0-2.

2. 权利要求 1 的化合物, 特征为通式 (I)



其中 A, B, D, J, K, L, M, Ar 和 m 如权利要求 1 中定义,
和

条件是 B 或 D 至少之一独自选自 Ar', Ar' 取代的 C₁₋₆ 直链或支链烷基, 和 Ar' 取代的 C₂₋₆ 直链或支链烯基或炔基;

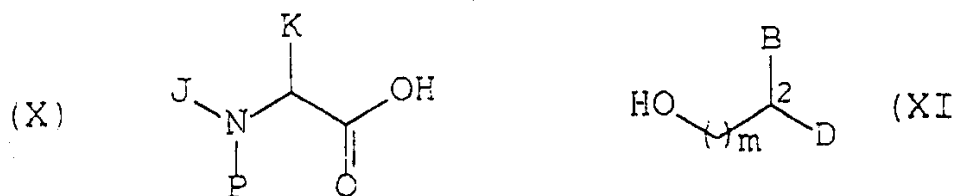
其中 Ar' 为由一个取代基取代的 Ar 基团, 取代基独自选自 N-(直链或支链 C₁₋₅ 烷基或 C₂₋₅ 链烯基) 羧酰胺, N, N-二-(直链或支链 C₁₋₅ 烷基或 C₂₋₅ 链烯基) 羧酰胺, N-吗啉代羧酰胺, N-苄基羧酰胺, N-硫代吗啉代羧酰胺, N-吡啶甲酰基羧酰胺, O-X, CH₂-(CH₂)_q-X, O-(CH₂)_q-X, (CH₂)_q-O-X 和 CH=CH-X; 其中 X 为 4-甲氧苯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡嗪基, 噻啉基, 3, 5-二甲基异噁唑基, 异噁唑基, 2-甲基噻唑基, 噻唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基和噻啶基, q 为 0-2.

3. 药物组合物, 其特征在于该组合物含有药物有效量的权利要求 1-2 中任一项所述的化合物, 药用载体, 辅剂或赋形剂.

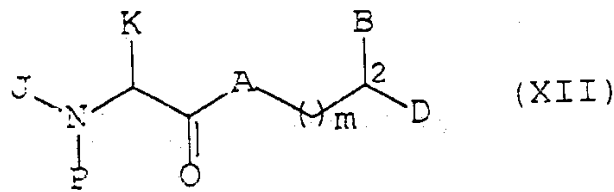
4. 一种合成权利要求 1 中化合物的方法:

该方法特征在于包括以下步骤:

(a) 用通式 (XI) 的醇酯化受保护的通式 (X) 的氨基酸,

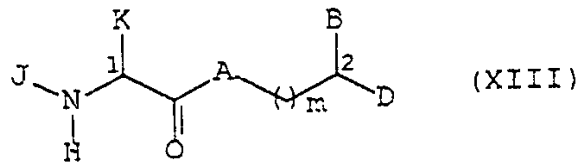


得到通式 (XII) 的中间体:



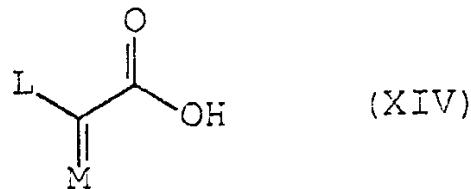
其中 B, D, K, J, m 如权利要求 1 中定义, p 为保护基, A = 0

(b) 脱去通式 (XII) 的中间体中的氨基保护基, 得到通式 (XIII) 的氨基酯,



其中 A = O; B, D, K, J, m 如权利要求 1 中定义
和

(c) 用式 (XIV) 化合物或其活性衍生物酰化式 (XIII) 化合物中的游离氨基



其中 P 为保护基, L 和 M 如权利要求 1 所定义。

5. 权利要求 4 所述的方法, 其中所述保护基是烷氧基羰基。

说 明 书

多药抗性修饰剂

本发明涉及新的保持,增加或恢复细胞对治疗或预防剂的敏感性的化合物及其制备方法。本发明还涉及含这些化合物的药物组合物。本发明的化合物和药物组合物尤其适用于治疗多药抗性细胞,预防多药抗性的发展和用于具有多药抗性的癌症治疗。

影响治疗效果的主要问题是当细胞暴露在化疗药物中时,细胞会逐渐对大量结构不相关的药物和治疗剂产生耐药性。这种多药抗性的出现通常是在过量合成的170-KDA膜P-糖蛋白(gP-170)存在下发生的。除癌细胞系外,gP-170蛋白存在于一些健康组织的血浆膜中并且类似于细菌转运蛋白(Hait等人, *Cancer Communication*, Vol. (11), 35(1989); Weit, *TIBS*, Vol. 15, 42(1990)。该蛋白起输出泵作用,其通过毒性化合物的活性溢出来参与耐药。虽然这种泵的机制还不清楚,但预计gP-170蛋白是通过排出带有一些化学和物理特征的物质(如疏水官能团,存在羰基或谷胱甘肽共轭物,见 Weit)而起作用的。

已采用了各种化学药物来抑制多药抗性并恢复药物敏感性。但当一些药物改善了MDR细胞对化疗剂的应答时,它们往往伴随有

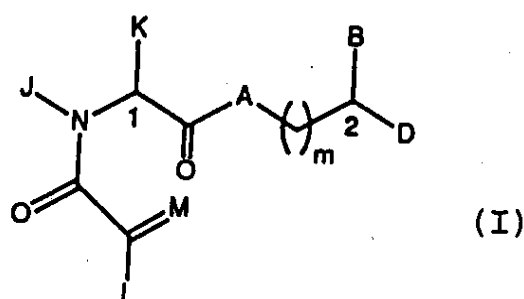
不希望的临床副作用(见 Hait 等人)。例如,虽然环孢菌素 A (“CSA”,一种广泛承认的免疫抑制剂)能使一些癌细胞对化疗剂敏感(Slater 等人, *Br. J. Cancer*, Vol. 54, 235(1986)),但达到该效果所需的浓度会对免疫系统已被化疗损害的患者产生明显的免疫抑制(见 Hait 等人)。相似的钙转运阻断剂和调钙蛋白抑制剂都可使多药抗性 (“MDR”)细胞敏感,但每一种都产生不希望的生理作用(见 Hait 等人; Twentyman 等人, *Br. J. Cancer*. Vol. 56, 55(1987))。

最近已开发了在使 MDR 细胞敏感上有潜在的更大临床价值的药物。这些药物包括不产生免疫抑制作用的 CsA 类似物,如 11-甲基-亮氨酸环孢菌素(11-met-leu CsA)(见 Hait 等人, Twentyman 等人),或可在低剂量有效的药物,如免疫抑制剂 FK-506(Epand and Epand, *Anti-Cancer Drug Design* 6, 189(1991))。尽管取得了这些进展,但仍需要可使 MDR 细胞对治疗或预防药物更加敏感或阻止多药抗性发展的有效药物。

本发明提供了用于保持,增加或恢复药物对多药抗性 (“MDR”)细胞的敏感性的化合物,含这些化合物的组合物和使用它们的方法。本发明化合物可单独使用或与其它治疗或预防剂合用以保持,增强或恢复药物对细胞,尤其是 MDR 细胞的治疗或预防效果,或来阻止 MDR 细胞的繁殖。根据本发明的一具体实施方案,这些新化合物,组合物和方法可有利地用于协助或增强治疗或预防癌症和其它疾病的化疗疗程。

本发明还提供了制备本发明化合物的方法及在这些方法中使用的中间体。

本发明涉及一类新的化合物,其特征在于:其能阻止多药抗性或保持,增加或恢复药物对多药抗性(“MDR”)细胞的敏感性。更具体讲,这些化合物是由通式(I)代表的:



其中 A 为 CH_2 , 氧, NH 或 $N-(C_{1-4} \text{ 烷基})$;

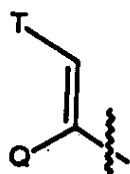
B 和 D 分别为:

(i) 氢, Ar , C_{1-10} 直链或支链烷基, C_{2-10} 直链或支链链烯基或炔基, C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基或炔基 取代的 C_{5-7} 环烷基, C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基或炔基 取代的 C_{5-7} 环烯基, 或 Ar 取代的 C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基或炔基, 其中在每种情况中, 所述烷基, 链烯基或炔基链上的任何一个 CH_2 基团可被选自 O, S, SO, SO_2, N 和 NR 的杂原子任意取代, 其中 R 选自氢, C_{1-4} 直链或支链烷基, C_{2-4} 直链或支链链烯基或炔基, 和 C_{1-4} 桥键烷基, 其中桥键是在氮原子和含该杂原

子链上的碳原子之间形成的从而形成一个环,其中,该环任意稠合到

Ar 上;或

(ii)



其中 Q 为氢, C_{1-6} 直链或支链烷基或 C_{2-6} 直链或支链链烯基或炔基;

其中 T 为 Ar 或在 3 和 4 位带有取代基的取代的 5—7 员环烷基, 取代基选自氧杂, 氮, 羟基, $O-C_{1-4}$ 烷基和 $O-C_{2-4}$ 链烯基;

其中 Ar 为碳环芳香基, 其选自苯基, 1-萘基, 2-萘基, 茚基, 茛基, 茈基, 蒽基, 单个环为 5 或 6 员的单和双杂环系统, 其中单个环或两个环总共有 1—4 独立选自氧, 氮和硫等的杂原子, 该环系统包括杂环芳香基, 其选自 2-咪喃基, 3-咪喃基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡咯基, 噁唑基, 噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 2-吡唑啉基, 吡唑啉基, 异噁唑基, 异噻唑基, 1,2,3-噁二唑基, 1,2,3-三唑基, 1,3,4-噻二唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 1,3,5-三嗪基, 1,3,5-三噻烷基, 中氮茚基, 吲哚并, 异吲哚基, 3H-吲哚基, 二氢吲哚基, 苯并[b]咪喃基, 苯并[b]噻吩基, 1H-吲唑基, 苯并咪唑基, 苯并噻唑基, 嘌呤基, 4H-喹啉基, 喹啉基, 异喹啉基, 肉啉基, 2,3-二氮杂萘基, 喹啉基, 喹喔啉基, 1,8-二

氮杂萘基, 喋啶基, 卞啉基, 吡啶基, 吩嗪基, 吩噻嗪基和吩恶嗪基。

其中 Ar 可含有一至三个取代基, 取代基独自选自氢, 卤素, 羟基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基, $O-C_{1-4}$ 直链或支链烷基, $O-C_{2-4}$ 直链或支链链烯基, O -苄基, O -苯基, 1,2-亚甲二氧基, 氨基, 羧基, $N-(C_{1-5})$ 直链或支链烷基或链烯基) 羧酰胺, N,N -二- $(C_{1-5}$ 直链或支链烷基或 C_{2-5} 直链或支链链烯基) 羧酰胺, N -吗啉代羧酰胺, N -苄基羧酰胺, N -硫代吗啉代羧酰胺, N -吡啶甲酰基 (N -Picolinyl) 羧酰胺, $O-X$, $-CH_2-(CH_2)_q-X$, $O-(CH_2)_q-X$, $(CH_2)_q-O-X$, 和 $CH=CH-X$; 其中 X 为 4-甲氧苯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 3,5-二甲基异恶唑基, 异恶唑基, 2-甲基噻唑基, 噻唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基, 和嘧啶基, q 为 0-2;

其中 L 为氢或 U ; M 为氧或 $CH-U$, 条件是如果 L 为氢, 则 M 为 $CH-O$, 或 M 为氧, 则 L 为 U ;

其中 U 为氢, $O-C_{1-4}$ 直链或支链烷基或 $O-C_{2-4}$ 直链或支链链烯基, C_{1-6} 直链或支链烷基或 C_{2-6} 直链或支链链烯基, C_{5-7} 环烷基或由 C_{1-4} 直链或支链烷基或 C_{2-4} 直链或支链链烯基取代的 C_{5-7} 环烷基, $(C_{1-4}$ 烷基或 C_{2-4} 链烯基)- Y 或 Y ;

其中 Y 选自苯基, 1-萘基, 2-萘基, 茛基, 奥基, 茛基, 葱基, 2-吡咯啉基, 3-吡咯啉基, 吡咯烷基, 1,3-间二氧杂环戊烯基 (1,3-dioxolyl), 2-咪唑啉基, 咪唑烷基, 2H-吡喃基, 4H-吡喃基, 哌

啉基,1,4-二噁烷基,吗啉基,1,4-二噻烷基,硫代吗啉基,哌嗪基,奎宁环基,和上述芳香杂环基;

其中 Y 可含 1 至 3 个取代基,取代基独自选自氢,卤素,羟基,硝基,三氟甲基,三氟甲氧基, C_{1-6} 直链或支链烷基, C_{2-6} 直链或支链链烯基, $O-C_{1-4}$ 直链或直链烷基, $O-C_{2-4}$ 直链或支链链烯基, O -苄基, O -苯基,1,2-亚甲基二氧基,氨基和羧基;

其中 J 是氢, C_{1-2} 烷基或苄基;K 为 C_{1-4} 直链或支链烷基,苄基或环己基甲基,或其中丁和 K 一起形成 5-7 员杂环,该杂环可含有选自 O,S,SO 和 SO_2 的杂原子,和其中 m 为 0-3。

1 位和 2 位(通式 I)处的立体化学可独自为 R 或 S。

优选至少一个 B 或 D 独自为由芳基封端的直链,即为以通式 $(CH_2)_r-(X)-(CH_2)_s-Ar$ 代表的基团,其中 r 为 0-4;S 为 0-1;Ar 如上定义;和

每个 X 独自选自 CH_2 ,O,S,SO, SO_2 ,N 和 NR,其中 R 选自氢, C_{1-4} 直链或支链烷基, C_{2-4} 直链或支链链烯基或炔基,和 C_{1-4} 桥键烷基,其中桥键是在氮原子和 Ar 基团之间形成的。

根据本发明一具体实施方案,芳香杂环选自:呋喃,噻吩,吡咯,吡啶,中氮茚,吲哚,异吲哚,苯并[b]呋喃,苯并[b]噻吩,4H-喹啉,喹啉,异喹啉,1,2,3,4-四氢喹啉,异恶唑,和 1,2,3,4-四氢异喹啉。

根据本发明另一具体实施方案,至少一个 B 或 D 选自 C_{2-10} 直

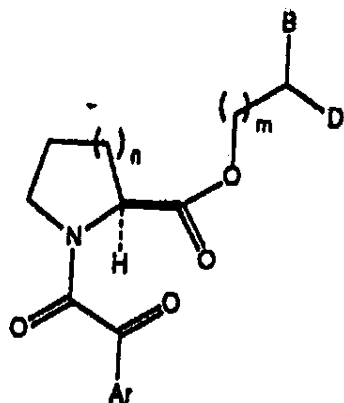
链或支链炔基, C_{2-6} 直链或支链炔基取代的 C_{5-7} 环烷基, C_{2-6} 直链或支链炔基取代的 C_{5-7} 环链烯基, 和 C_{2-6} 直链或支链炔基取代的 Ar。

至少一个 B 或 D 为选自 Ar' , C_{1-6} 直链或支链烷基取代的 Ar' 和 C_{2-6} 直链或支链烯基或炔基取代的 Ar' 的通式 (I) 化合物也在本发明范围内;

其中 Ar' 为由 1 至 3 个取代基取代的 Ar 基团, 取代基独自选自 N -(直链或支链 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 链烯基) 羧酰胺, N,N -二(直链或支链 C_{1-5} 烷基或 C_{2-5} 链烯基) 羧酰胺, N -吗啉代羧酰胺, N -苄基羧酰胺, N -硫代吗啉代羧酰胺, N -吡啶甲酰基 (N -Picolinoyl) 羧酰胺, $O-X$, $CH_2-(CH_2)_q-X$, $O-(CH_2)_q-X$, $(CH_2)_q-O-X$ 和 $CH=CH-X$; 其中 X 为 4-甲氧苯基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 3,5-二甲基异恶唑基, 异恶唑基, 2-甲基噻唑基, 噻唑基, 2-噻吩基, 3-噻吩基和嘧啶基, 其中 q 为 0-2。

通式 (I) 优选化合物的例子 (其中 J 和 K 一起形成 5-7 员杂环) 示于表 1 并在下面的实施例中做了进一步描述。

表 1



化合物	n	m	B	D	Ar
2	1	0	3-(吡啶-2-基)丙基	3-苯基丙基	3, 4, 5-三甲氧苯基
3	2	0	3-苯基丙基	"	"
4	2	0	3-苯氧丙基	"	"
5	2	0	苯基	2-苯氧丙基	"
6	2	0	苯基	3-苯基丙基	"
7	2	0	2-(吡啶-2-基)乙基	"	"
8	2	0	E-3-[反式-4-(羟基环己基)]-2-甲基-Z-2-烯基	"	"
9	2	0	3-(吡啶-3-基)丙基	"	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	Ar
10	2	0	苄基	3-苄基丙基	3, 4, 5-三甲氧苄基
11	2	0	苄基	3-(3-咪唑基)丙基	"
12	2	0	2-苄基乙基	3-苄基丙基	"
13	2	0	2-(4-甲氧-苄基)乙基	"	"
14	2	0	"	"	苄基
15	2	0	3-(N-苯并咪唑基)丙基	"	3, 4, 5-三甲氧苄基
16	2	1	苄基	2-苄基乙基	"
17	2	0	3-(4-甲氧苄基)丙基	3-苄基丙基	"
18	2	0	3-(吡啶-3-基)丙基	"	苄基
19	2	0	3-(吡啶-2-基)丙基	"	"
20	2	0	"	"	3, 4, 5-三甲氧苄基
21	2	0	"	"	叔丁基
22	2	0	3-(吡啶-2-基)丙基-N-氧化物	"	3, 4, 5-三甲氧苄基

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	A r
23	2	0	3-[N-(7- 氮杂吡啶基)-丙 基	3-苯基丙基	3, 4, 5-三甲 氧苯基
24	2	0	3-(吡啶-3- 基)丙基	3-(4-甲氧苯 基)丙基	"
25	2	0	3-(N-嘌呤基) 丙基	3-苯基丙基	"
26	2	0	3-(4-羟甲基 -苯基)丙基	"	"
27	2	0	3-(吡啶-3- 基)丙基	"	3-甲氧苯基
28	2	0	"	"	3-烯丙氧基苯基
29	2	0	"	"	3-异丙氧基苯基
30	2	0	3-(噻吩-2- 基)丙基	"	3, 4, 5-三甲 氧苯基
31	2	0	3-(4-羧苯基) 丙基	"	"
32	2	0	3-苯基丁基	"	"
33	2	0	2-羟甲基-苯基	"	"
34	2	0	2-烯丙氧基苯基	"	"
35	2	0	3-(3-羟甲基 苯基)丙基	"	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	A R
36	2	0	3-(3-羧苯基)丙基	3-苯基丙基	3, 4, 5-三甲氧苯基
37	2	0	3-羟甲基-苯基	"	"
38	2	0	2-羟苯基	"	"
39	2	0	吡啶-3-基	"	"
40	2	0	3-(噻吩-2-基)丙基	4-苯基丁基	"
41	2	0	6-苯基戊基	3-苯基丙基	"
42	2	0	3-烯丙氧基丙基	"	"
43	2	0	3-[4-(N, N-二甲胺羰基)-苯基]丙基	"	"
44	2	0	3-[4-(吗啉-4-羰基)苯基]丙基	"	"
45	2	0	4-烯丙氧丁基	"	"
46	2	0	3-烯丙氧丙-1-炔基	"	"
47	2	0	3-[4-(哌啶-1-羰基苯基)]丙基	"	"
48	2	0	5-烯丙氧-壬基	"	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	A R
49	2	0	甲基	3, 5-双(苄氧)苯基	3, 4, 5-三甲氧苯基
50	2	0	2-烯丙氧乙基	3-苯基丙基	"
51	2	0	3-烯丙氧-(E)-丙-1-烯基	"	"
52	2	0	3-[3-(吗啉-4-羰基)苯基]丙基	"	"
53	2	0	癸-9-烯基	"	"
54	2	0	3-[4-(N-苄胺羰基)苯基]丙基	"	"
55	2	0	3-[4-(硫代吗啉-4-羰基)苯基]丙基	"	"
56	2	0	3-(吗啉-4-羰基)苯丙基	"	"
57	2	0	3-[4-(1-甲基哌嗪-4-羰基)苯基]丙基	"	"
58	2	0	3-[4-(1-苄基哌嗪-4-羰基)苯基]丙基	"	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	Ar
59	2	0	3-[3-(N-苄胺羰基)苯基]丙基	3-苯基丙基	3, 4, 5-三甲氧苯基
60	2	0	3-[4-(N-吡啶-2-基胺羰基)苯基]丙基	"	"
61	2	0	吡啶-3-基	3-(吡啶-3-基)丙基	"
62	2	0	丙-2-烯基	3, 4-双(吡啶-4-基-甲氧基)苯基	"
63	2	0	吡啶-3-基	3-(吡啶-4-基-甲氧基)苯基	"
64	2	0	3-苯基丙基	"	"
65	2	0	"	3, 4-双(吡啶-4-基-甲氧基)苯基	"
66	2	0	甲基	"	"
67	2	0	3-苯基丙基	2, 3, 4-三(吡啶-4-基甲氧基)苯基	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	A r
68	2	0	3-苯基丙基	3-(吗啉-4- 羰基)-4-羰基) -4-(吡啶-4- -基甲氧基)苯基	3, 4, 5-三甲氧 苯基
69	2	0	甲基	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲 氧基)苯基	"
70	2	0	3-苯基丙基	"	"
71	2	0	甲基	3, 5-双-(吡 啶-4-基甲氧 基)苯基	"
72	2	0	3, 5-双(吡啶- 4-基甲氧基)苯基	甲基	"
73	2	0	甲基	3, 5-双-(吡 啶-4-基甲氧基) -4-甲基-苯基	"
74	2	0	乙基	3, 4, 5-三-(吡 啶-4-基甲氧基) 苯基	"
75	2	0	3, 4, 5-三-(吡 啶-4-基甲氧基)苯 基	乙基	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	A r
76	2	0	甲基	3, 4, 5-三- (吡啶-2-基甲氧基)苯基	3, 4, 5-三甲氧基苯基
77	2	0	甲基	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	3, 4-二甲氧基苯基
78	2	0	乙烯基	"	3, 4, 5-三甲氧基苯基
79	2	0	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	乙烯基	"
80	2	0	丙基	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	"
81	2	0	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	丙基	"
82	2	0	甲基	3, 4, 5-三- (噻吩-3-基甲氧基)苯基	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	Ar
83	2	0	3, 4, 5-三- (噻吩-3-基甲氧基)苯基	甲基	3, 4, 5-三甲氧基苯基
84	2	0	甲基	2-异丙氧-3, 4- -双-(吡啶-4-基甲氧基)苯基	"
85	2	0	2-异丙氧-3, 4- -双-(吡啶-4-基甲氧基)苯基	甲基	"
86	1	0	甲基	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	"
87	1	0	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	甲基	"
88	2	0	甲基	3, 4, 5-三- (吡啶-4-基甲氧基)苯基	"
89	2	0	苄氧甲基	苄氧苯基	"
90	2	0	甲基	3, 4, 5-三(苄氧)苯基	"

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	A T
91	2	0	3-苯基丙基	3-(吡啶-3-基 羰基)苯基	3, 4, 5-三甲氧 苯基
92	2	0	3-(吡啶-3-基 羰基)苯基	3-苯基丙基	"
93	2	0	3-苯基丙基	3-(吡啶-4- 基-甲氧基)苯基	3, 4-二甲氧苯基
94	2	0	"	"	4-苄氧-3, 5- 二甲氧苯基
95	2	0	"	"	4-烯丙氧-3, 5- 二甲氧苯基
96	2	0	"	"	3-苄氧-4-甲氧 苯基
97	2	0	"	"	3-烯丙氧-4-甲 氧苯基
98	2	0	"	"	3-[3-苯基-(E) -丙-2-烯基]- 4-甲氧苯基
99	2	0	"	4-(吡啶-4-基 -羰基)苯基	4-苄氧-3, 5- 二甲氧苯基
100	2	0	"	"	3-苄氧-4-甲氧 苯基

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	Ar
101	2	0	3-苯基丙基	3-(吡啶-4-基 羧基)苯基	3, 4, 5-三甲氧 苯基
102	2	0	"	"	3, 4-二甲氧苯基
103	2	0	"	苯基	3-苄氧-4-甲氧 苯基
104	2	0	"	"	4-苄氧-3, 5- 二甲氧苯基
105	1	0	3-(吡啶-3-基) 丙基	3-苯基丙基	叔丁基
106	2	0	"	3-(吡啶-3- 基)丙基	3, 4, 5-三甲氧 苯基
107	1	0	苄氧甲基	苄氧苯基	"
108	1	0	3-(吡啶-3-基) 丙基	3-(吡啶-3-基) 丙基	"
109	2	0	"	"	异丙基
110	2	0	"	"	噁吩-2-基
111	2	0	"	"	3, 4-亚甲二氧基 苯基
112	2	0	3-(吡啶-3-基) 丙-2-炔基	3-(吡啶-3- 基)-丙-2-炔基	"
113	2	0	"	"	3, 4, 5-三甲氧 苯基

表 1 (续)

化合物	n	m	B	D	Ar
114	2	0	3-(吡啶-2-基)丙基	3-(吡啶-2-基)丙基	3, 4, 5-三甲氧苯基
115	2	0	异丙基	3, 4, 5-三(吡啶-4-基甲氧基)苯基	"
116	2	0	3, 4, 5-三(吡啶-4-基甲氧基)苯基	异丙基	"
117	2	0	丙-2-烯基	3, 4, 5-三(吡啶-4-基甲氧基)苯基	"
118	2	0	3, 4, 5-三(吡啶-4-基甲氧基)苯基	丙-2-烯基	"

本发明最优选的化合物是(S)-1-(2-氧代-2-(3,4,5-三甲氧苯基)乙酰基)哌啶-2-羧酸-4-吡啶-3-基-1-(3-吡啶-3-基)丙基)丁酯,和(R)-1-(2-氧代-2-(3,4,5-三甲氧苯基)乙酰基)哌啶-2-羧酸-4-吡啶-3-基-1-(3-吡啶-3-基)丙基)丁酯,它们的药用衍生物和混合物。

根据这里的用途,包括通式(I)化合物的本发明化合物被定义为也包括其药用衍生物。“药用衍生物”意指当给患者用药时本发明化合物或任何其它化合物的任何药用盐,酯或该酯的盐能(直接或间接)提供本发明化合物或其代谢物或残余物,所提供的这些化合物特征是它们能保持,增加或恢复MDR细胞对治疗或预防剂的敏感,或能阻止多药抗性的发展。

通式(I)代表的本发明化合物可用任何常规技术得到。这些化合物优选从易得到的起始物如 α -氨基酸来化学合成。合成这些化合物的模型(Modular)和收敛法也是优选的。例如,在收敛法中,终

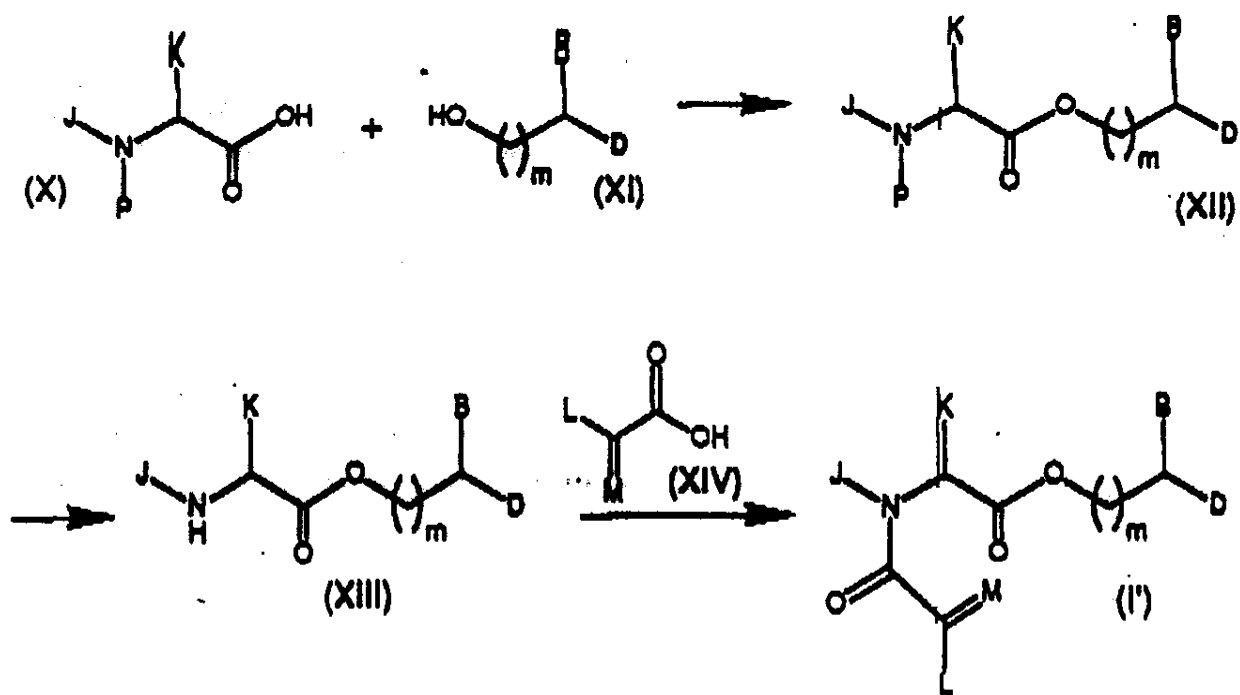
产物的几个部分是在合成的最终步骤中连结在一起，而不是将小片段逐渐加到生长的分子链上。

路线 1 描述了合成通式 (I) 化合物 (优选的通式 (I) 化合物，其中 A 为氧的收敛法的代表性实例。该方法包括用式 (XI) 醇酯化保护的式 (X) α -氨基酸 (其中 P 是保护基)。保护的 α -氨基酸在本领域是已知的且可买到。例如常规保护基和保护氨基酸的常规方法可见 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 2nd Ed., John Wiley and Sons, New York (1991)。烷氧羰基优选用于保护式 (X) 化合物中氮原子，叔丁氧羰基 (BOC)，苄氧羰基 (Cb_z)，烯丙氧羰基 (Alloc) 和三甲基硅烷基乙氧羰基 (TeO_c) 更优选。

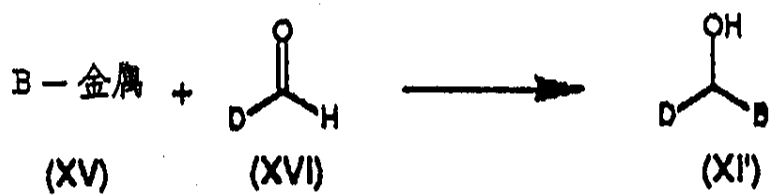
酯化后，式 (XII) 化合物在适宜脱保护条件下 (见 Greens, *Supra*) 脱保护，然后式 (XIII) 游离氨基用式 (XIV) 化合物或其活性衍生物酰化，生成式 (I') 化合物。用于活化羧酸如式 (XIV) 化合物中羧基官能基的方法是已知的并且活化剂是可买到的。

m 为 0 的式 (XI) 化合物 (XI') 也可用常规方法制备，如路线 2 和 3 描述的。式 (XV) 有机金属试剂与式 (XVI) 醛的反应生成式 (XI') 醇 (路线 2)

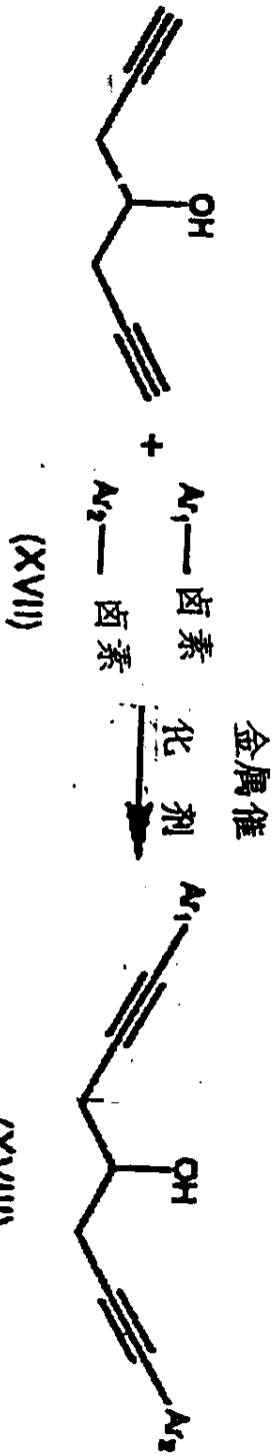
路线 1



路线 2



路线 3



Ar₁ 和 Ar₂ 分别为说明书
中定义的 Ar 基团



另一种方法(路线 3)是通过金属催化反应将 1,6-庚二炔-4-醇偶联到式(XVII)芳香卤代物上得到式(XVIII)醇。随后的氢化得到式(XI'')醇(优选的式(XI)醇)。

因此,本发明也提供了制备式(I')化合物的方法,其包括下面步骤:

- (a)用式(XI)醇酯化保护的式(X)氨基酸得到中间体式(VII);
- (b)脱去中间体式(XII)中的氨基保护基得到式(XIII)氨基酯;和
- (c)用式(XIV)化合物或其活性衍生物酰化式(XIII)化合物中的游离氨基。

本领域普通技术人员应很清楚地意识到许多通式(I)化合物可按合成路线 1,2 和 3 中所述方法很容易制备。通过改变起始原料,同样的方法可用于合成许多不同的终产物。

例如 A 为 NH 或 N-C₁₋₄ 烷基的通式(I'')化合物(未示出)可通过式(X)羧酸和式(XI'')胺(未示出)之间的肽偶联反应来合

成,生成式(XII'')酰胺。该步骤类似于路线1的第一步酯化反应。由(XII'')生成(I')的步骤也类似于路线1中由(XII)生成(I')的步骤。

式(I)的最佳活性化合物也可以用最佳活性起始原料来制备,这样就避免了合成后期的对映体拆分或非对映异构体分离的需要。

本领域的普通技术人员可以看出上述合成路线并不试图罗列出所有合成本发明化合物或中间体的方法。上述合成路线的具体方法和改进方法对本领域的普通技术人员是显而易见的。

本发明的化合物可以通过连结适当的官能团的修饰来增强选择性生物特性。这种修饰是本领域普通技术人员所知的,其包括增强对给定生物组织(如:血液、淋巴系统、中枢神经系统)的生物穿透、提高口服利用度、增强水溶性以利于注射给药、改善代谢及排泄率。

本发明的化合物特征在于:其能增加、恢复或维持MDR细胞对例如那些用于化疗的典型的细胞毒素化合物的敏感性。基于这种能力,本发明的化合物被有利地用作化学增敏剂,以增强对患有抗药性癌、肿瘤、转移瘤或疾病的病人的化疗效果。另外,本发明的化合物在非抗性细胞中可以保持该细胞对治疗或预防药剂的敏感性。因此,本发明的化合物在治疗或阻止患者的多药抗性中是有用的。这里的“患者”指包括人在内的哺乳动物。“细胞”指包括人细胞的哺乳动物细胞。这里所用的“增敏剂”、“敏化剂”、“化学增敏剂”、“化学敏化剂”及“MDR调节剂”都指具有增强或恢复MDR细胞或保持非抗性细胞对一种或多种治疗或预防药剂的敏感性能力的化合物。

“MDR 敏化作用”、“敏化作用”及“恢复敏化作用”指该化合物的保持、增强或恢复药物敏感性的作用。

按本发明的一个具体实施方案，用于增强、恢复或保持药物敏感性的本发明化合物也能与 FKBP-12 蛋白或其它有关 FK-506 结合蛋白如 FKBP-13、FKBP-26 及 FKBP-52 结合。这些化合物的体外实验(未给出数据)说明药剂与 FKBP-12 的结合。这样，本发明也包括一组非 FK-506 化学增敏剂，其特征在于它能与 FK 结合蛋白 12 或有关的 FK 结合蛋白结合；药物组合物，其包括上述化合物及一种生理可接受辅剂、载体或赋形剂；及用这些药物组合物治疗或防止患者的多药抗性。

用于防止或调整多药抗生的适宜化合物优选那些在临床使用或预防或治疗的活性浓度无显著免疫抑制作用的化合物，即，化合物的免疫抑制作用(如果有的话)不超出它对病人增敏活性的值。这样的免疫抑制能力可以用美国专利申请 No. 07/547, 814(现为美国专利 5,192,773)、07/704,734,07/697,785 及 07/881,152 中建立的体外测试方法来测定，其公开内容合并在这里做为参考。

本发明的化合物可以以衍生于无机或有机的碱的生理可受盐的形式使用。这些酸加成盐包括：乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊基丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基磺酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸酯、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸

盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、Pamoate,果胶脂酸盐、过硫酸盐、苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐及十一烷酸盐。碱加成盐包括：铵盐、碱金属盐如钠盐及钾盐、碱土金属盐如钙盐及镁盐、与有机碱所成盐如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡萄糖胺盐及与氨基酸所成盐如精氨酸盐、赖氨酸盐等等。另外，碱性含氮基团可用如下试剂季铵化；低级卤代烷如氯、溴、碘代甲烷、乙烷、丙烷及丁烷；硫酸二烷酯如硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯及二戊酯；长链卤代烷如氯代、溴代及碘代癸烷、月桂烷、十四烷及十八烷、卤代芳烃如溴代苄烷及溴代苯乙烷及其它。这样就得到水溶或油溶的或可分散产品。

本发明的化合物可以通过口服给药、非肠道给药、吸入气雾给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、向颊给药、阴道给药或通过一个植入库给药、剂型中含有常规无毒药理可受载体、辅料及赋形剂。“非肠道给药”在这里包括皮下、静脉、肌内、关节内、滑液内、胸骨内、鞘内、肝内、损害部内、颅内注射或输注技术。

本发明的药物组合物包含本发明的任何化合物或其药理可受盐及任何药理可受载体、辅料或赋形剂。可用于本发明药物组合物的药理可受载体、辅料及赋形剂包括(但不限于)：离子交换剂、矾土、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白如人血清白蛋白、缓冲物质如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸部分甘油酯混合物、水、盐或

电解质如鱼精蛋白硫酸盐、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体状二氧化硅、聚三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基质物、聚乙烯乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸盐、各种蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙烯乙二醇及木脂。

根据本发明，此药物组合物可以是无菌注射制剂，如无菌可注射水溶液或油状悬浮液。这种悬浮液可按本领域公知的方法用分散剂或润湿剂及悬浮剂制成。无菌注射制剂也可以是在一种无毒非肠道可接受的稀释液或溶剂中的无菌可注射性溶液或悬浮液，例如一种在1,3-丁二醇中的溶液。可能被用的可接受赋形剂及溶剂为水、林格氏(Ringer's)溶液及氯化钠等渗溶液。另外，无菌不挥发油通常被用作溶剂或悬浮介质。因此，任何温和的不挥发油均可应用，包括合成单或二甘油酯。脂肪酸如油酸及它的甘油酯衍生物可用于注射制剂，这同在制剂中使用的天然药理可受性油如橄榄油或蓖麻油，特别是它们的聚氧乙烯化形式一样。这些油溶液或悬浮液也可含一种长链醇稀释剂或分散剂，如 *Ph. Hely* 或类似醇。

本发明药物组合物可以任何口服适用剂型口服给药，其包括(但不限于)：胶囊、片剂、水悬浮液或水溶液。对口服用片剂的情况，常用载体包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂如硬脂酸镁也是通常加入的。对胶囊形式口服投药时，所用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。水悬浮液用于口服时，活性成分与乳化剂和悬浮剂结合。适当时，可加入润湿剂、调味剂或着色剂。

另外，本发明的药物组合物可以栓剂的形式直肠投药。栓剂可以通过与适当的无刺激性赋形剂混合制成，此赋形剂在室温下为固态，但在直肠温度下呈液态，从而在直肠中融化释放出药物。这样的物质包括可可脂、蜂蜡及聚乙烯乙二醇。

本发明的药物组合物也可以局部给药，特别是当治疗的靶点为局部处理可及的表面或器官时，包括眼、皮肤或下部肠道的疾病。对每种这样的表面或器官都可制成适当的局部用药剂型。

下部肠道的局部施药可以用直肠栓剂的剂型(见上文)或适当的灌肠剂剂型来实施。也可以用局部透皮药膏的形式。

对于局部给药，此药物组合物可以制成适当的软膏，其中活性组分悬浮或溶解在一种或多种载体中。本发明化合物局部给药的载体包括(但不限于)：矿物油、液态凡士林、白色凡士林、聚乙烯乙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化石蜡和水。另外，药物组合物也可以制成适当的洗液或乳膏，其中活性组份悬浮或溶解在一种或多种药理可接受的载体中。适当的载体包括(但不限于)：无机油、脱水山梨醇单硬脂酸酯、山梨酸酯 60、十六烷基酯蜡、鲸酯(*cetearyl*)醇、2-辛基十二醇、苯甲醇及水。

用于眼部时，药物组合物可以制成微粒化的在等渗调制好 pH 的无菌等渗盐水中的悬浮液，优选在等渗、调制好 pH 的无菌等渗盐水中的溶液，可加或不加防腐剂如洁尔灭。另外，药物组合物用于眼部也可以制成软膏如凡士林。

本发明的药物组合物也可以鼻吸气雾剂或吸入剂给药。这种组合物可按药物制剂领域所熟知的技术制备，可用苯甲醇或其它适当的防腐剂、吸收促进剂(以增加生物利用度)、氟烷化合物、和/或其它常用助溶剂或扩散剂制成盐水溶液。

活性成份(与载体物质结合形成单剂型)的量根据治疗的对象及给药方式不同而不同。当然，对任何具体病人的剂量和治疗方案将随各种因素变化，包括所用具体化合物的活性、患者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、给药时间、排泄率、药物结合率、治疗医生的判断及所治疗具体疾病的严重程度。活性组分的量还要根据与之共同给药的治疗或预防药物而定。这里所说的“药物有效量”指对阻止多药抗性或保持、增强或恢复药物在MDR细胞中的敏感度的量。

每天使用0.01—100mg/kg体重，优选0.5—50mg/kg体重的活性组份化合物的剂量水平。典型制剂将含有5—95%的活性化合物(W/W)。优选含20—80%活性化合物的制剂。

当本发明的化合物与其它药物联合治疗给药时，可按顺序给药或同时给药于患者。另外，本发明的药物或预防组合物可以包含本发明的化合物和另一种治疗药物或预防剂。

例如，这些化合物可以单独给药或与一种或多种作为化疗药物的治疗剂联合给药(如，放线菌素D、阿霉素、长春新碱、长春花碱、鬼臼乙叉甙、amsacrine、mitozantrone、表鬼臼毒噻吩糖苷、红豆杉醇及秋水仙素)和/或化学增敏剂(如，环孢菌素A及其类似物、吩噻

嗪类及噻吨类),以增强病人的 MDR 细胞对药物的敏感度。

为了更深入地理解本发明,列出了下列实施例、这些实施例只是为了说明本发明,不能在任何意义上解释为对本发明范围的限制。

实施例

一般方法:

核磁共振氢谱是用 Bruker AMX500 在 500MHz 测定的。化学位移(δ)用 ppm 表示,内标 Me_4Si (δ 0.0)。高效液相色谱分析是用 Waters 600E 或 Hewlett Packard1050 液相色谱仪进行的。

实施例 1

(S)-1,7-二苯基-4-庚基 N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸酯(3)的合成

4-苯基-1-丁醛(119) 0°C 下向 3.2ml (20.8mmol) 4-苯基-1-丁醇(Aldrich 化学公司)的 20ml CH_2Cl_2 溶液中加入 3.2g 3A 的粉状分子筛,再加入 5.37g(24.9mmol)的氯铬酸吡啶翁盐(PCC)。形成的悬浮液 0°C 下搅拌 1 小时,此时再加入另外 2.16g (10.0mmol)的 PCC,将反应混合物加热至室温。室温搅拌 0.5 小时后,反应混合物用乙醚稀释并经硅藻土过滤,得到 2.5g 粗产品。闪蒸色谱(用 5%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)精制产生 700mg 的醛 119。 1H NMR 与结构相符。

溴化 3-苯基-1-丙基镁(120) 室温下向 736mg (30.3mmol) 镁粉的 50ml THF 悬浮液中加入 50 μ l 1,2-二溴乙烷,随后

滴加 5.5g(25.1mmol) 1-溴-3-苯基丙烷(Aldrich 化学公司)。室温搅拌 0.5 小时后, 上清液通过套管转移到 100ml 的储存容器中, 随后用作格氏试剂 120 的 0.5M THF 溶液。

1.7-二苯基-4-庚醇(121) 0°C 下向 700mg(4.7mmol) 4-苯基-1-丁醛(119) 的 5.0ml THF 溶液中加入 10.0ml(5.0mmol) 溴化 3-苯基-1-丙基镁(120), 形成的混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时。滴加饱和 NH_4Cl 中止反应然后用乙醚稀释。将两相分开, 有机层用水及盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。浓缩后生成 1.12g 的油状醇 121。 ^1H NMR 谱与结构相符。

(S)-Boc-L-2-哌啶酸 1,7-二苯基-4-庚酯(122) 室温下向含 164mg(0.72mmol) Boc-L-2-哌啶酸的 5.0ml CH_2Cl_2 溶液中加入 174mg(0.65mmol) 的醇 121、140mg(0.72mmol) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐(EDC) 及催化量的 N,N -二甲氨基吡啶(DMAP)。反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 然后直接上硅胶柱。用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 76.2mg 的油状酯 122。 ^1H NMR 与结构相符。

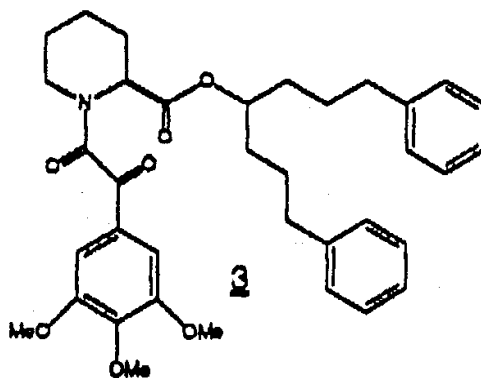
(S)-1,7-二苯基-4-庚基 2-哌啶酸酯(123)

室温下向含 47mg(0.10mmol) 酯 122 的 1.0ml CH_2Cl_2 溶液中加入 1.0ml 三氟乙酸。室温搅拌 0.5 小时后, 形成的溶液滴加饱和 K_2CO_3 中和。将两相分离, 有机相用水洗涤、用 MgSO_4 干燥并浓缩后生成 23mg 的油状胺 123。 ^1H NMR 与结构相符。

3,4,5-三甲氧苯甲酰基甲酸(124) 向含 9.2g(43.4mmol)3,4,5-三甲氧苯乙酮 (Aldrich 化学公司) 的 35ml 吡啶溶液中加入 6.3g(56.7mmol) 二氧化硒,形成的溶液加热回流过夜。反应混合物冷却至室温、经硅藻土过滤并浓缩得到暗棕色油,将此油溶在乙酸乙酯中并用 1.0N HCl 然后用饱和 NaHCO₃ 洗涤。碱性水层用乙醚稀释并用浓盐酸酸化。将两相分离,有机相用盐水洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥,得到 8.4g 的酸 124,呈浅黄色固体,¹H NMR 与结构相符。

(S)-1,7-二苯基-4-庚基 N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸酯(3) 室温下向含 23mg(0.06mmol)胺 123 的 1.0ml CH₂Cl₂ 溶液中加入 21.8mg(0.06mmol)的酸 124 再加入 17.9mg(0.09mmol)的 EDC,形成的溶液室温搅拌 0.5 小时后直接上硅胶柱。用 15%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱,得到 8.4mg 胺 3,为旋转异构体混合物。¹H NMR(500MHz CDCl₃)

δ 7.35-7.06 (m), 5.32 (br s), 5.00 (br s), 4.88 (br s), 4.58 (d), 4.31 (br s), 3.95 (s), 3.89 (s), 3.44 (d), 3.21 (t), 3.04 (t), 2.54 (br s), 2.51 (br s), 2.42 (br s), 2.30 (d), 2.15 (d), 1.83-1.21 (m).



实施例 2

(R 和 S)-1-(3-苯氧基)苯基-4-苯基-1-丁基(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基)乙醛酰基-2-哌啶酸酯(4)的合成

3-苯氧基苯甲醛(125),室温下向含 1.8ml(10.3mmol)3-苯氧基苯甲醇(Aldrich 化学公司)的 20ml CH_2Cl_2 溶液中加入 1.5g 4A 的粉状分子筛和 2.5g 的活化 MnO_2 。形成的悬浮液室温下搅拌 0.5 小时,此时再加入 2.5g MnO_2 。室温下搅拌 0.5 小时后,反应混合物经硅藻土过滤后得到 1.84g 油状醛 125。 ^1H NMR 与结构一致。

(R 和 S)-1-(3-苯氧基)苯基-4-苯基-1-丁醇 126

醇 126 用 190mg(0.96mmol)的醛 125 及 2.0ml(1.0mmol)的实施例 1 中合成醇 121 时描述的格氏试剂 120 的 2.0ml THF 溶液来合成。闪蒸色谱(用 10%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱)精制得到 108mg 外消旋醇 126。 ^1H NMR 与结构一致。

(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基)乙醛酰基-2-哌啶酸(127)

0°C 下向含 95.3mg(3.4mmol)(S)-2-哌啶酸酒石酸盐(Egbertson, M. and Danishefsky, S. J. J. Org. Chem. 1989; 54, 11)和

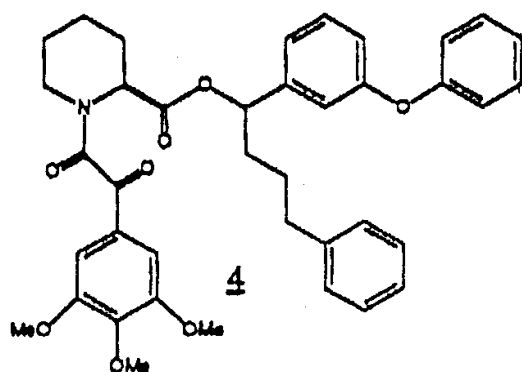
7.0ml CH_2Cl_2 的浆状液中加入 3.9ml(22.39mmol) 二异丙基乙胺及 2.4ml(18.9mmol) 三甲基氯硅烷,形成的溶液 0°C 下搅拌 0.5 小时。在另外的反应烧瓶中,将 450 μl (5.2mmol)的草酰氯及三滴 DMF 加到含 820mg(3.4mmol)酸 124 的 7.0ml CH_2Cl_2 溶液中。到不再产生气体后,将第二个烧瓶的内容物全部加到第一个反应器中,形成的混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩反应混合物,并溶解在乙醚中,再用水和饱和 NaHCO_3 洗涤。碱性水相用浓盐酸酸化,再用乙醚萃取。乙醚萃取液经用水、盐水洗涤、 MgSO_4 干燥及浓缩后,得到 490mg 的酸 127。 ^1H NMR 与结构相符。

(R 及 S)-1-(3-苯氧基)苯基-4-苯基-1-丁基(S)-N-
-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸酯(4)

室温下向含有 29.4mg(0.08mmol)酸 127 的 2.0ml CH_2Cl_2 溶液中加入 11 μl (0.13mmol)草酰氯及三滴 DMF,反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时,然后浓缩、残余物悬浮于 1.0ml 的苯中。向此悬浮液中加入 32.0mg(0.1mmol)醇 126 及 13.4mg(0.1mmol)的氯化银。形成的混合液加热回流过夜,冷却至室温、浓缩、闪蒸色谱(用 10%乙酸乙酯的环己烷溶液洗脱)精制得到 8.8mg 的酯 4,为非对映异构体混合物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3)

δ 7.34-7.19 (m), 7.18-7.03 (m) 7.02-6.84

(m), 6.83-6.72 (m), 5.73 (q), 5.69-5.55 (m), 5.38 (t), 4.55 (br d), 4.35 (dd), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.89 (s), 3.83 (s), 3.73 (s), 3.63 (s), 3.48-3.35 (m), 3.20 (t), 23.10 (t), 2.60 (q), 2.40 (dd), 1.95-1.91 (m), 1.90-1.45 (m).



实施例 3

(R 及 S)-6-苯基-1-(3-吡啶基)-3-己基(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸酯(7)的合成

3-(3-吡啶基)-1-丙醛(128)

0 °C 下向含有 2.3g (5.46mmol) 的 Dess-Martin 全碘壬烷 (Periodinane) (Dess, D. B., ; Martin, J. C. J. Org. Chem. 1983, 48, 4155) 的 10ml CH₂Cl₂ 溶液中加入 470μl (3.65mmol) 3-(3-吡啶基)-1-丙醇, 形成的混合液 1.5 小时内从 0 °C 升温至室温。向此溶液中加入 6.0g (38.22mmol) Na₂S₂O₃ 的饱和 NaHCO₃ 溶液, 反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。反应液用 CH₂Cl₂ 萃取, MgSO₄

干燥、浓缩、闪蒸色谱(己烷:丙酮3:1洗脱)精制得到油状醛128。¹H NMR与结构一致。

(R及S)-6-苯基-1-(3-吡啶基)-3-己醇129 该醇129通过125mg(0.92mmol)的醛128和2.0ml(1.0mmol)的格氏试剂120的2.0ml THF溶液(如实施例1中合成醇121时描述的)来制备,得到221mg的粗品醇129 ¹H NMR与结构一致。

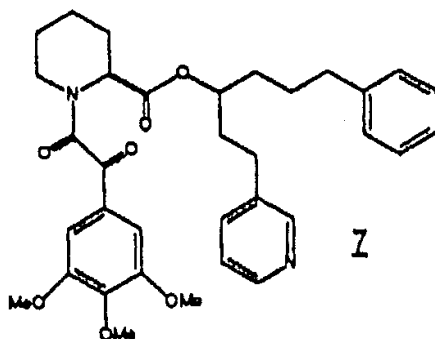
(S)-Boc-2-哌啶酸(Pipecolyl)(R及S)-6-苯基-1-(3-吡啶基)-3-己基酯(130) 酯130用125mg(0.49mmol)的醇129、93mg(0.41mmol)Boc-2-哌啶酸、94mg(0.49mmol)EDC及催化量的DMAP的1.0ml CH₂Cl₂溶液及1.0ml DMF(如实施例1中合成122时描述的)来制备。闪蒸色谱(用己烷-乙酸乙酯2:1洗脱)精制得到105mg的油状非对映异构酯130。¹H NMR与结构一致。

(R及S)-6-苯基-1-(3-吡啶基)-3-己基(S)-2-哌啶酸酯131 胺131通过用1.0ml三氟乙酸的3.0ml CH₂Cl₂溶液处理95mg(0.20mmol)的酯130来合成(如实施例1中制备胺123时所描述),生成58mg油状非对映异构的酯131。H NMR与结构一致。

(R及S)-6-苯基-1-(3-吡啶基)-3-己基(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸酯(7) 酯(7)是如实施例1中合成酯3时所述用54mg(0.15mmol)胺131、50mg(0.22mmol)

酸 124 及 42mg (0.22mmol) EDC 的 3.0ml CH_2Cl_2 溶液来制备。
 闪蒸色谱(用乙酸乙酯—己烷 1:1 洗脱)精制得到 73mg 非对映异
 构酯 7, 为旋转异构混合物。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3)

δ 8.48-8.42 (m),
 7.50-7.41 (m), 7.32 (d), 7.27-7.03 (m), 5.38 (d), 5.31
 (d), 5.06-5.01 (m), 4.97-4.93 (m), 4.60 (br d), 3.92
 (s), 3.88 (s), 3.86 (s), 3.84 (s), 3.82 (s), 3.79 (s),
 3.46 (br d), 3.27 (br t), 2.73-2.68 (m), 2.38-2.29 (m),
 1.98-1.76 (m), 1.75-1.60 (m), 1.56-1.51 (m), 1.38-
 1.20 (m).



实施例 4

(R 及 S)-(E)-1-[反-(4-羟基-环己基)]-2-甲基-6-
 -苯基-3-(己烯-1-基(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰
 基)-2-哌啶酸酯(8)

顺-及反-4-(叔丁基二甲基硅氧基)-环己-1-醇 132 和
 133 0°C 下向含 3.43g (21.7mmol) 的顺-及反-4-羟基-环己烷
 羧酸甲酯(Noyce, D. S.; Denney. D. B. J. Am. Chem. Soc. Vol. 74,
 5912(1952)) 的 45ml 二氯甲烷溶液中加入 3.0ml (26.0mmol) 的 2,
 6-二甲基吡啶, 再加入 5.5ml (23.0mmol) 的三氟甲磺酸叔丁基二
 甲基硅烷酯。去掉冰浴, 在 25°C 下搅拌 2 小时, 此时再向溶液中注入
 饱和 NaHCO_3 。分离各相, 有机层用饱和硫酸铜及水洗涤, 用 Mg-
 SO_4 干燥, 得到 5.9g 的甲酯粗品。将含 5.722g (21.0mmol) 此混
 合物的 45ml 无水 THF 溶液用 400mg (10.5mmol) 的氢化锂铝处

理。反应混合液 25℃ 下搅拌 0.5 小时,再慢慢加入饱和 Rochelle's 盐溶液中中止反应。混合物用乙醚稀释、分离各相,水层用乙酸乙酯洗涤两次。合并有机萃取物,用 $MgSO_4$ 干燥、浓缩,得到 4.9g 非对映异构醇。闪蒸色谱(用乙酸乙酯-己烷 1:5 洗脱精制得到 650mg 的 132, 1.10g 的 133 及 2.40g 的两者之混合物。132 的数据:¹H

NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.99-3.92(m), 3.46(d), 1.72-1.58(m), 1.57-1.36(m), 0.86(s), 0.08(s). Data for 133: ¹H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.47(dddd), 3.38(d), 1.86-1.67(m), 1.47-1.16(m), 1.05-0.77(m), 0.72(s), 0.02(s).

(E)-3-[反-(4-叔丁基二甲基硅氧基环己基)]-2-甲基丙烯-2-酸乙酯(134)向-78℃草酰氯的 10ml 二氯甲烷溶液中加入二甲亚砜(1.3ml, 18.0mmol)。形成的溶液搅拌 5 分钟,再加入 1.1g(4.5mmol)的醇 133 在 10ml 二氯甲烷中的溶液。反应混合液在-78℃下搅拌 45 分钟,此时加入 3.8ml(27.0mmol)三乙胺,溶液升温至室温。用 1.0N HCl 使反应中止,水层用三份二氯甲烷萃取。合并有机萃取液,用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发至干得到 1.0g 中间体醛。此醛(450mg, 1.86mmol)的溶液直接用 710mg(1.95mmol)的(乙酯基乙基)-三苯基磷在 5.0ml CH_2Cl_2 中的溶液处理。形成的反应混合液室温下搅拌过夜,再注入水。分层,水层用二氯甲烷萃取二次。

合并有机层,用 $MgSO_4$ 干燥、浓缩,生成烯酯 134,含有少量的 Z 型异构体。 1H NMR 与结构相符。

(E)-3-[反-(4-叔丁基二甲基硅氧基环己基)]-2-甲基-丙烯-2-醇 135 25℃下,向含有 860mg(2.6mmol)烯酯 134 的 5.0ml 无水 THF 溶液中加入 50mg(1.3mmol)的 $LiAlH_4$,形成的混合物搅拌 30 分钟。慢慢加入饱和 Rochelle's 盐中止反应,用乙酸乙酯稀释。分离两相,水层用两份乙酸乙酯萃取。合并有机萃取物,用水及盐水洗涤,再用 $MgSO_4$ 干燥。蒸发,并闪蒸色谱精制(用 15%乙酸乙酯的己烷洗脱),得到 370mg 烯丙醇 135。 1H NMR 与结构相符。

(E)-3-[反-(4-叔丁基二甲基硅氧基环己基)]-2-甲基丙-2-烯醛 136 向-78℃草酰氯(105 μ l,1.2mmol)的 1.0ml 二氯甲烷溶液中加入二甲亚砜(170 μ l,2.4mmol)。形成的溶液搅拌 5 分钟,加入 170mg(0.6mmol)醇 135 的 1.0ml 二氯甲烷溶液。反应混合物-78℃搅拌 45 分钟,此时加入 500 μ l(3.6mmol)三乙胺,使溶液升温至室温。反应用 1.0N HCl 中止,水层用二氯甲烷萃取三次。合并有机萃取物,用 $MgSO_4$ 干燥,蒸发至干,得到醛 136 粗品,此物直接用入下步反应。 1H NMR 与结构一致。

(R 及 S)-(E)-1-[反-(4-叔丁基二甲基硅氧基环己基)]-2-甲基-6-苯基-1-己烯-3-醇 137 醇 137 用醛 136 粗品及 1.5ml(0.75mmol)120 的 2.0ml THF 制备,如实施例 1 合成

醇 121 时所述,得到 220mg 非对映异构醇 137 粗品。闪蒸色谱(用 20% 乙酸乙酯的己烷洗脱)精制得到 146mg 油状醇 137。¹H NMR 与结构相符。

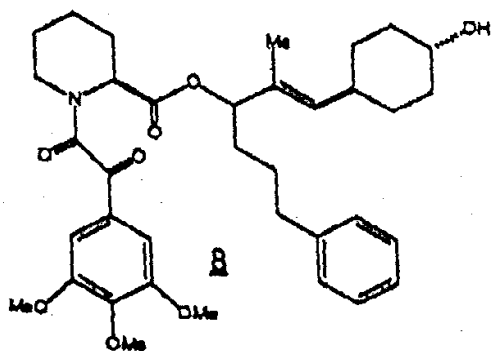
(R 及 S)-(E)-1-[反-(4-叔丁基二甲基硅氧基环己基)]-2-甲基-6-苯基-3-(1-己烯基)(S)-N-(3,4,6-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸酯 138

室温下向含有 75.7mg(0.22mmol)酸 127 的 2.5ml CH₂Cl₂ 溶液中加入 30μl(0.34mmol)草酰氯及三滴 DMF,反应物在室温下搅拌 0.5 小时,浓缩,浓缩物悬浮于 1.0ml 的苯中。向此悬浮液中加入 43.4mg(0.11mmol)醇 137 及 28.8mg(0.22mmol)的氰化银。形成的混合液加热回流过夜,冷却至室温、浓缩。闪蒸色谱(用 4% 丙酮己烷洗脱)精制得到 17.5mg 的酯 138,为非对映异构体混合物。¹H NMR 与结构相等。

(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸(R 及 S)-(E)-1-[反-(4-羟基环己基)]-2-甲基-6-苯基-1-己烯-3 酯(8)室温向含 17.5mg(0.02mmol)酯 138 的 1.0ml CH₃CN 溶液中加入 10 滴 CH₃CN : 5% HF 的 95 : 5 溶液,形成的混合液室温搅拌 0.5 小时。反应混合物用饱和 K₂CO₃ 中和并用乙醚萃取。乙醚层用水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩,得到 7.2mg 粗品。闪蒸色谱(用 15% 丙酮的己烷洗脱)精制得到 4.9mg 非对映异构醇 8,为旋转异构混合物

¹H

NMR (500MHZ, CDCl₃) δ 7.38-7.02 (m), 5.35-5.01 (m), 4.62-4.53 (m), 4.28 (t), 3.95 (s), 3.89 (s), 3.87 (s), 3.86 (s), 3.85 (s), 3.81 (s), 3.55 (m), 3.45 (m), 3.20 (m), 3.10-2.90 (m), 2.60-2.45 (m), 2.32 (t), 2.10 (t), 1.95 (d), 1.85-1.40 (m), 1.39-1.02 (m).



实施例 5

(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸(R和S)-5-(3-吲哚基)-1-苯基-2-戊酯的合成

N-甲基-N-甲氧基-4-(3-吲哚基)丁酰胺 139 室温下向含 1.75g(8.61mmol)3-吲哚丁酸(Aldrich 化学公司)的乙腈浆液中加入 7.0ml(40.2mmol)N,N-二异丙基乙胺、3.8g(21.5mmol)N,N-二甲基羟胺盐酸盐及 4.19g(9.5mmol)苯并三唑-

1-氧基-三(二甲基氨基)-磷六氟磷酸盐(BOP试剂),形成的混合物室温搅拌过夜,浓缩至干。残余物用乙酸乙酯溶液,用水、0.5NHCl、饱和NaHCO₃及盐水洗涤,MgSO₄干燥、浓缩。闪蒸色谱(用2-10%乙醚对二氯甲烷递度洗脱)精制得到2.0g酰胺139。¹H NMR与结构相符。

苄基-3-(3-吡啶基)丙基酮140 -78℃下向含147mg(0.60mmol)酰胺139的4.0ml THF溶液中加入1.31ml(1.31mmol)氯化苄基镁(1.0M在Et₂O中),反应混合物升至室温,搅拌3小时。反应用5%KHSO₄中止,用乙醚萃取。合并醚层并用盐水洗涤、MgSO₄干燥。闪蒸色谱(用25%乙醚的己烷洗脱)后得到108mg的酮140。¹H NMR与结构相符。

(R,S)-5-(3-吡啶基)-1-苄基-2-戊醇141 0℃向含105mg(0.38mmol)酮140的3.0ml MeOH浆状液中加入30mg(0.79mmol)固体NaBH₄,所得悬浮液搅拌3小时。反应混合物的反应用5%KHSO₄中止,用乙酸乙酯提取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,MgSO₄干燥。闪蒸(4%乙醚的二氯甲烷洗脱)后得到81mg白色固体醇141。¹H NMR与结构相符。

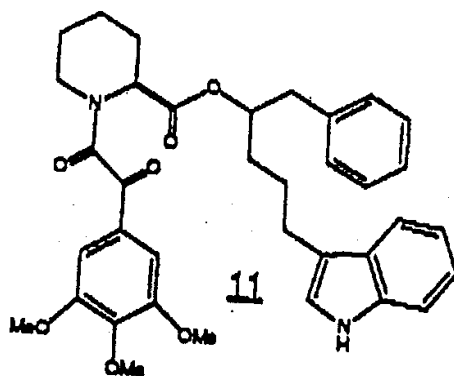
(S)-Boc-2-哌啶酸(R,S)-5-(3-吡啶基)-1-苄基-2-戊酯142 酯142用82mg(0.36mmol)(S)-Boc-2-哌啶酸、66mg(0.34mmol)EDC及催化量4-吡咯烷基吡啶的2.0ml CH₂Cl₂溶液(混合液室温搅拌过夜)来制备,如实施例1合成酯122

中所述。闪蒸后(用乙醚—二氯甲烷—己烷 4 : 10 : 26 洗脱) 得到 108mg 白色泡沫状非对映异构酯 142。¹H NMR 与结构相符。

(S)-2-哌啶酸(R,S)-5-(3-吲哚基)-1-苯基-2-戊酯
盐酸盐 143 -20℃下, 10 分钟内将无水 HCl 鼓入含 103mg(0.21mmol) 酯 121 的 10ml EtoAc 溶液中, 然后向反应混合物中吹入 N₂。浓缩后得到 108mg 胺 143 盐酸盐粗品。¹H NMR 与结构相符。

(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸(R,S)-5-(3-吲哚基)-1-苯基-2-戊酯(11) 室温下向含 108mg 胺盐酸盐 143 粗品的 CH₃CN 溶液中加入 91μl(0.52mmol) M, N-二异丙基乙胺、76mg(0.31mmol) 酸 124 及 111mg(0.25mmol) 的 BOP 试剂, 所得混合物室温搅拌两天, 然后浓缩至干。残余物再溶入 75ml 乙酸乙酯中, 再依次用水 5%KHSO₄、饱和 NaHCO₃ 及盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥、浓缩。闪蒸色谱(用 4%乙醚的二氯甲烷洗脱) 后得到 56.7mg 的非对映异构酰胺 11, 为旋转异构混合物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98(d), 7.56(t), 7.38, -6.73(m), 5.38-5.14(m), 3.90(m), 3.38(brt), 3.10(brt), 2.97-2.60(m), 2.31(d), 2.10(d), 1.98-1.17(m), 0.8(m). R_f 0.51 (10% ether in methylene chloride).



实施例 6

(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸(R,S)
-2-苄基-4-苯基-1-丁酯的合成(16)

(R,S)-2-苄基-4-苯基-1-丁酸(144) 0°C下向含 1.06g
(6.43mmol) 4-苯基丁酸的 20ml 的 THF 溶液中加入 193mg(6.
43mmol) 固体 NaH(80%的矿物油中)。0°C 搅拌 0.5 小时后,加入
3.2ml(6.43mmol) 二异丙氨基锂-THF 复合物(2.0M), 所得红色
溶液在 0°C 下搅拌 45 分钟。向此混合物中加入 765 μ l(6.43mmol) 的
溴化苄, 室温下搅拌过夜。慢慢加入饱和 NaHCO₃ 将反应混合物的
反应中止, 再用乙醚洗。用固体 KHSO₄ 酸化碱性提取物, 用乙酸乙
酯萃取。合并有机提取物, 用盐水洗涤, MgSO₄ 干燥、浓缩得到
484mg 的酸 144。¹H NMR 与结构相符。

(R,S)-2-苄基-4-苯基-1-丁醇(145) -78°C 下向含
有 469mg(1.84mmol) 酸 144 的 3.0ml THF 溶液中加入 2.03ml(
2.03mmol) 的 LiAlH₄(1.0M 在 THF 中), 所得溶液升温至室温,
搅拌过夜。慢慢加入 Rochelle's 盐中止反应混合物的反应, 用乙醚提
取。合并乙醚提取物, 用水及盐水洗涤、MgSO₄ 干燥、浓缩。闪蒸(用

2%乙醚的二氯甲烷洗脱)后得到 264mg 的醇 145。¹H NMR 与结构相符。

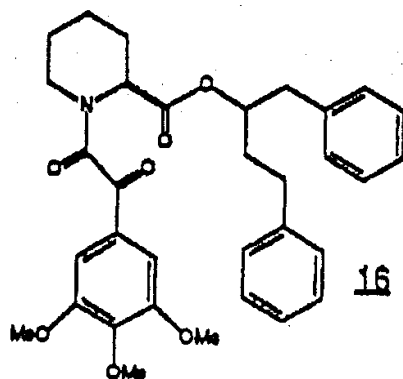
(S)-Boc-2-哌啶酸(R,S)-2-苄基-4-苯基-1-丁酯
(146) 酯 146 是用 264mg (1.10mmol) 的醇 145、302mg (1.32mmol) 的(S)-Boc-L-2-哌啶酸、253mg (1.32mmol) 的 EDC 及催化量的 4-吡咯烷基吡啶的 2.0ml CH₂Cl₂ 溶液(混合物室温搅拌 3 天),如实施例 1 合成酯 122 所述。闪蒸色谱(用乙醚-二氯甲烷-己烷 1:5:14 洗脱)精制后得到 375mg 非对映异构酯 146,¹H NMR 与结构相符。

(S)-2-哌啶酸(R,S)-2-苄基-4-苯基-1-丁酯盐酸盐
147 -20℃下,10 分钟内将无水 HCl 鼓入含 375mg (0.83mmol) 酯 146 的 10ml EtoAc 溶液中,再向反应混合物中吹入 N₂。浓缩后得到 352mg 胺 147 盐酸盐粗品。¹H NMR 与结构相符。

(S)-N-(3,4,5-三甲氧苯基乙醛酰基)-2-哌啶酸(R,S)-2-苄基-4-苯基-1-丁酯(16) 室温下向含 54mg (0.14mmol) 的胺盐酸盐 147 粗品的 2.0ml CH₃CN 浆状液中加入 60μl (0.35mmol) N,N-二异丙基乙胺、50mg (0.21mmol) 酸 124 及 73mg (0.16mmol) BOP 试剂,所得混合液室温搅拌 3 天,然后浓缩至干。残余物回收到 75ml 乙酸乙酯中,然后依次用水、5%KHSO₄、饱和 NaHCO₃ 及盐水洗涤、再用 MgSO₄ 干燥、浓缩。闪蒸后(用 2%乙醚的二氯甲烷洗脱)得到 52.7mg 非对映异构酰胺 16,为旋转

异构混合物。¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃ δ 7.21-7.01 (m), 5.41 (br s), 4.21 (dd), 4.08 (dd), 4.12 (d), 3.88 (d), 3.95 (s), 3.91 (s), 3.49 (d), 3.39 (dt), 2.80-2.62 (m), 2.38 (br t), 2.09 (br s), 1.8701.20 (m). R_f 0.9 (甲醇-乙醚-二氯甲烷 1:3:26)



实施例 7

(R 和 S)-1-苯基-7-(2-吡啶基)-4-辛基(S)-N-(叔丁基乙醛酰)-2-哌啶酸酯(21)的合成

(E 和 Z)-3-(1,3-二噁烷-2-基)-1-(2-吡啶)-1-丙烯(148 和 149)。将 6.4ml (10.2mmol) 正丁基锂(1.6M 的己烷溶液)于 0°C 加到 4.6g (10.2mmol) [2-(1,3-二噁烷-2-基)乙基]三苯基溴化磷(Aldrich Chemical Co.)在 50ml 四氢呋喃的悬浮液中,所得红色溶液在 0°C 下搅拌 0.5 小时,向此溶液中加入 880 μ L (9.3mmol) 2-吡啶甲醛(Aldrich Chemical Co.)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时,然后倒入水中,用乙醚分配萃取,合并的萃取液用 MgSO₄ 干燥、浓缩。闪式色谱分离(用 3:1 的己烷:乙酸乙酯洗脱)得到 0.43g E-3-(1,3-二噁烷-2-基)-1-(2-吡啶基)-1-丙烯(148)和 1.12g Z-3-(1,3-二噁烷-2-基)-1-(2-吡啶基)-1-丙烯(149)。¹H NMR, 与结构一致。

1-(1,3-二噁烷-2-基)-3-(2-吡啶基)丙烷(150)。将稳定的氢气流通入 800mg (4.2mmol) 烯烃 149 和 100mg 10% 钨/碳组成的悬浮液 10 分钟。反应混合物然后用硅藻土过滤,浓缩得到 805mg 呈无色油状的缩醛 150。¹H NMR 与结构一致。

4-(2-吡啶基)-1-丁醛(151)。420mg (2.2mmol) 缩醛 150 的 4.0mL 四氢呋喃溶液和 3.0mL 4NHCl 在室温下搅拌 1.5 小时,然后慢慢加入固体 NaHCO₃ 进行中和。反应混合物用乙酸乙酯萃

取，用 MgSO_4 干燥，浓缩，得到 288mg 醛 151。 $^1\text{H NMR}$ 与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-(2-吡啶基)-4-庚醇 152。醇 152 由 288mg (1.93mmol) 醛 151 和 2.3mL (2.3mmol) 120 在 3.0ml 四氢呋喃中按上述实施例 1 合成醇 121 的方法来制备，得到 520mg 粗醇 152。 $^1\text{H NMR}$ 证实其与结构一致。

(S)-BOC-2-哌啶酸-(R 和 S)-1-苯基-7-(2-吡啶基)-4-庚基酯 153。酯 153 由 520mg (1.93mmol) 醇 152、442mg (1.93mmol) (S)-Boc-L-哌啶酸、370mg (1.93mmol) EDC 和催化量的 DMAP 在 4.0ml CH_2Cl_2 和 4.0ml DMF 中按上述实施例 1 合成 122 的方法来制备。闪式色谱分离(用乙烷:乙酸乙酯=3:1 洗脱)，得到 740mg 呈油状非对映酯 153。 $^1\text{H NMR}$ 与结构一致。

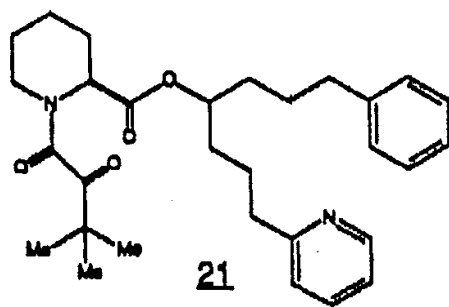
(R 和 S)-1-苯基-7-(2-吡啶基)-4-庚基(S)-2-哌啶酸酯(154)。740mg (1.54mmol) 酯 153 和 2.0ml 三氟乙酸在 5.0ml CH_2Cl_2 中按上述实施例 1 中制备 123 的方法合成胺 154，得到 580mg 呈油状的非对映胺 154。 $^1\text{H NMR}$ 证实其与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-(2-吡啶基)-4-庚醇(S)-N-甲基草酰-2-哌啶酸酯(155)。33 μl (90.19mmol) N,N-二异丙基乙基胺和 14 μl (0.15mmol) 甲基草酰氯于 0 $^\circ\text{C}$ 加到 48mg (0.13mol) 胺 154 在 1.0ml CH_2Cl_2 的溶液中，所得反应溶液温热至室温，搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用饱和 NH_4Cl 和盐水洗，用

MgSO₄ 干燥，然后浓缩。闪式色谱分离(用 25—30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)，得到 49mg 非对映酰胺 155，其为旋转异构体的混合物，¹H NMR 证实其与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-(2-吡啶基)-4-庚醇(S)-N-(叔丁基乙醛酰-2-哌啶醇酯(21))。叔丁基锂于 -78°C 滴加到酰胺 155 在 1.2ml 的四氢呋喃中的溶液中，直到薄层色谱表明起始材料消耗完为止，反应混合物用饱和 NH₄Cl 骤冷，用乙酸乙酯分配。合并的有机相萃取液用盐水洗，用 MgSO₄ 干燥，浓缩，闪式色谱分离(用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)，得到非对映的酰胺 21，其为旋光异构体的混合物。

¹H NMR (500 Mhz, CDCl₃) δ
 8.50 (s), 7.57 (s), 7.20-7.05 (m), 5.23 (d), 5.18 (d),
 4.56 (d), 4.44 (br d), 4.13 (d), 3.69 (br d), 3.37-
 3.28 (m), 3.13-3.00 (m), 2.85-2.70 (m), 2.65-2.54 (m),
 2.38-2.15 (m), 1.82-1.65 (m), 1.56-1.44 (m), 1.55-
 1.30 (m), 1.27 (s), 1.21 (s).



实施例 8

(S)-1-[2-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)乙酰基]哌啶-2-羧酸(R和S)-1-(3-苯基-丙基)-4-吡啶-3-基-丁基酯(9)的合成。

(E和Z)-3-(1,3-二恶烷-2-基)-1-(3-吡啶基)-1-丙烯(156)。把 14.0ml(22.4mmol)丁基锂(1.6M 己烷溶液)于 0°C 下加到 9.9g(22.4mmol) [2-(1,3-二恶烷-2-基)乙基]三苯基氯化磷(Aldrich Chemical Co.)在 50ml 四氢呋喃中的溶液中,所得红色溶液在 0°C 搅拌 0.5 小时,向此溶液中加入 1.8ml(18.7mmol)3-吡啶甲醛(Aldrich Chemical Co.),反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时,然后倒入水中,用乙醚分配。合并的醚相萃取液用 MgSO₄ 干燥,浓缩,闪式色谱分离(以己烷:乙酸乙酯为 2:1 的洗脱剂洗脱)得到 3.3g 烯 156,其为烯烃异构体的混合物。¹H NMR 证实其与结构一致。

1-(1,3-二恶烷-2-基)-3-(2-吡啶基)丙烷(157)。将稳定的氢气流通到 3.2g(16.7mmol)烯 156 和 300mg 10%钯/碳的溶液 10 分钟。反应混合物然后用硅藻土过滤、浓缩、得到 2.8g 呈无色油状的缩醛 157。¹H NMR 证实其与结构一致。

4-(3-吡啶基)-1-丁醛(58)。1.5g(7.8mmol)缩醛 157 的

10.0ml 四氢呋喃溶液和 10.0ml 4NHCl 于室温下搅拌过夜，然后慢慢加入固体 NaHCO₃ 中和溶液。反应混合物用乙酸乙酯萃取，用 MgSO₄ 干燥、浓缩，得到 1.1g 醛158。¹H NMR 证实其与结构一致。

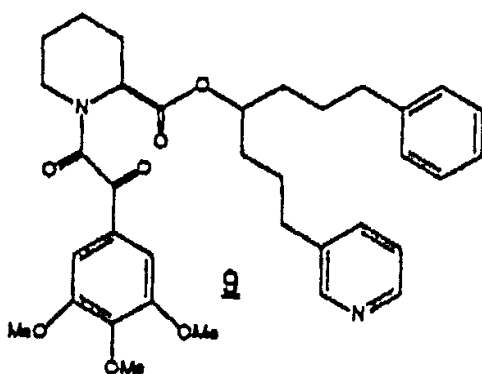
(R 和 S)-1-苯基-7-(3-吡啶基)-4-庚醇(159)。醇159 由 1.1g(7.4mmol)醛158 和 8.1ml(8.1mmol)120 在 30.0ml 四氢呋喃中按上述实施例 1 中制备121 的方法来制备，得到 1.9g 粗醇159。¹H NMR 证实其与结构一致。

(S)-Boc-2-哌啶酸-(R 和 S)-1-苯基-7-(3-吡啶基)-4-庚基酯(160)。酯160 由 1.65g(6.12mmol)醇159、1.54g(6.73mmol)(S)-Boc-2-哌啶酸、1.29g(6.73mmol)EDC 和催化剂量的 DMAP 在 8.0ml CH₂Cl₂ 和 8.0ml DMF 中按上述实施例 1 中合成122 的方法来制备。闪式色谱分离(以己烷:乙酸乙酯为 2:1 的洗脱剂洗脱)得到 1.42g 呈油状非对映的酯。¹H NMR 证实其与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-(3-吡啶基)-4-庚基(S)-2-哌啶酸酯(161)。1.42g(2.95mmol)酯160 与 2.0ml 三氟乙酸在 8.0ml CH₂Cl₂ 中按上述实施例 1 中制备123 的方法反应合成胺161，得到 1.02g 油状非对映的胺161。¹H NMR 证实其与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-(3-吡啶基)-4-庚基(S)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基乙醛酰)-2-哌啶酸酯(9)。酯9 由 995mg(2.61mmol)胺161、645mg(2.87mmol)酸124 和 551mg(2.87mmol)EDC

在 6.0ml CH₂Cl₂ 中按上述实施例 1 中合成酯 3 的方法来制备。闪式色谱分离(以丙酮:己烷比为 3:1 的洗脱剂洗脱)得到 976mg 非对映酰胺9, 其为旋转异构体的混合物。¹H NMR 证实其与结构一致。



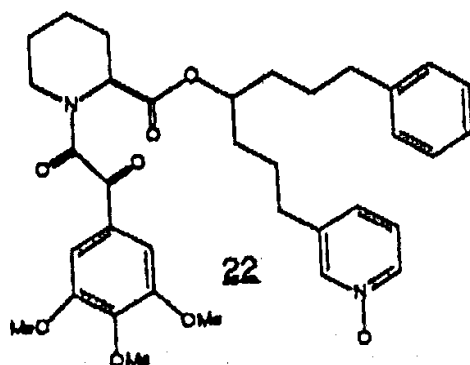
实施例 9

(R 和 S)-1-苯基-7-(3-吡啶基)-4-庚基(S)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基乙醛酰)-2-哌啶酸酯 N-氧化物(22)的合成。

(R 和 S)-1-苯基-7-(3-吡啶基)-4-庚基(S)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基乙醛酰)-2-哌啶酸酯 N-氧化物(22)。9.3μl(10.03mmol) 55%的 3-氯过氧苯甲酸在室温下加到 15mg(0.02mmol)酰胺9 在 2.0ml 的 CH₂Cl₂ 中的溶液中, 所得的溶液在室温下搅拌过夜。闪式色谱分离(用 100%丙酮洗脱), 得到 12.6mg N-

氧化物22 其为旋转异构体的混合物。

$^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3) δ
8.10 (m), 7.46-7.02 (m), 5.88 (d), 5.80 (d), 5.06-5.00
(m), 4.95-4.89 (m), 4.61 (m), 4.31 (dd), 3.87 (s), 3.84
(s), 3.83 (s), 3.81 (s), 3.78 (s), 3.50 (br d), 3.27
(ddd), 3.12 (ddd), 3.00 (ddd), 2.67-2.49 (m), 2.32 (br
d), 1.86-1.78 (m), 1.55-1.50 (m), 1.39-1.22 (m).



实施例 10

(R 和 S)-1-苯基-7-嘌呤基-4-庚基(S)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基乙醛酰)-2-哌啶酸酯(25)的合成。

4-氯丁醛(162)把 1.0g 粉状 4A 分子筛和 38.7g(0.18mmol)重铬酸吡啶鎓盐于 0°C 加到 19.1g(0.16mmol)4-氯-1-丁醇(Aldrich Chemical Co.) 在 50ml CH_2Cl_2 中的溶液中, 所得悬浮液于

0℃搅拌 45 分钟。反应混合物甲醚稀释，用硅藻土过滤浓缩，剩余成份减压蒸馏(bp 45—55℃)，产出 5.0g 呈油状的醛162。¹H NMR 数据与结构一致。

(R 和 S)—1—氯—7—苯基—4—庚醇(163)。醇163 由 182mg (1.7mmol)醛162 和 1.9ml(1.9mmol)120 在 20.0ml 四氢呋喃中按上述实施例 1 中合成121 的方法来制备，得到 128mg 醇163，(以 100%二氯甲烷为洗脱剂进行闪式色谱分离)。¹H NMR 数据证实与其结构一致。

(S)—Boc—2—哌啶酸—(R 和 S)—1—氯—7—苯基—4—庚基酯(164)。酯164 由 128mg(0.56mmol)醇163、156mg(0.68mmol) (S)—Boc—2—哌啶酸、1380mg(0.68mmol)EDC 和催化剂量的 4—吡咯烷吡啶在 2.0ml CH₂Cl₂ 中按上述实施例 1 中合成122 的方法来制备。闪式色谱分离(洗脱剂组成为醚：二氯甲烷：乙烷=1：5：4) 得到 159mg 非对映酯164。¹H NMR 数据与其结构一致。

(S)—Boc—2—哌啶酸—(R 和 S)—1—苯基—7—嘌呤基—4—庚基酯(165)。8.4mg(0.28mmol) 固体 NaH(在矿物油中浓度为 80%) 在室温下加到 34mg(0.28mmol) 嘌呤和 3.0ml DMF 的溶液中，所得溶液在室温下搅拌 10 分钟，向此反应混合物中加入 62mg(0.14mmol) 酯164 和 10mg NaCl，然后在室温下搅拌过夜，浓缩干燥。将残留物溶在乙醇乙酯中，依次用水、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗，之后用 MgSO₄ 干燥，浓缩，闪式色谱分离(以在 CH₂Cl₂ 中

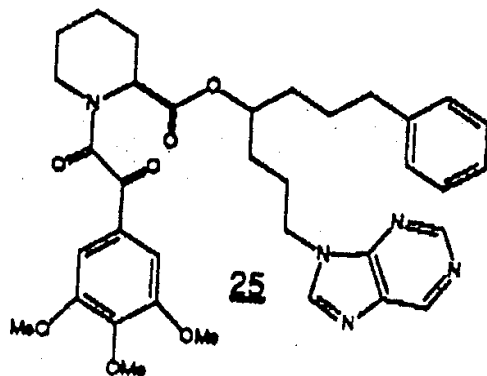
15%的 NH_4OH : CH_3OH : $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5:10:85$ 的洗脱剂洗脱)得到 56mg 油状取代嘌呤 165。 $^1\text{H NMR}$ 数据与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-嘌呤基-4-庚基(S)-2-哌啶酸酯盐酸盐(166)。将无水 HCl 气于 -20°C 鼓入 10ml 含 53.7mg(0.10mmol) 酯 165 的乙酸乙酯的溶液中, 保持 10 分钟, 然后反应混合物用 N_2 气清洗, 浓缩得到粗胺 166, 其为盐酸盐。 $^1\text{H NMR}$ 数据与结构一致。

(R 和 S)-1-苯基-7-嘌呤基-4-庚基(S)-N-(3,4,5-三甲氧基苯基乙醛酰)-2-哌啶酸酯(25)。将 45 μl (0.26mmol)N,N-二异丙基乙基胺, 37mg(0.15mmol) 酸 124 和 54mg(0.12mmol)BOP 试剂在室温下加到粗胺盐酸盐 166 在 CH_3CN 中的浆液中, 所得混合物在室温下搅拌两天, 然后浓缩至干。残留物再溶进 75ml 乙酸乙酯中, 之后依次用水、5% KHSO_4 、饱和 NaHCO_3 和盐水洗, 用 MgSO_4 干燥, 浓缩。闪式色谱分离(以甲醇: 乙醚: 二氧甲烷 = 1:4:36 洗脱剂洗脱), 得到 26.5mg 非对映胺 25, 其为旋光异构体的混合物。

¹H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s), 8.95 (m), 8.09 (m),
 7.36-7.05 (m), 5.31 (m), 4.28 (m), 3.90 (m), 3.46
 (br t), 3.20 (m), 2.58 (m), 2.28 (br d), 2.17-1.18 (m),
 R_f 0.1 (30% ether in methylene chloride).



实施例 11

(S)-1-[2-氧代-2-(3,4-5-三甲氧基苯基)乙酰]哌啶
 -2-羧酸(R和S)-4-[4-(咪啉-4-羰基)苯基]-1-(3-苯
 基丙基)丁基酯(44)的合成。

4-甲酰苯甲酸甲基酯(167)。在 0°C 下向 9.6g(63.6mmol)4-
 羧苯甲醛(Aldrich Chemical Co.)的 10ml CH₂Cl₂ 悬浮液中加入过量
 的三甲基甲硅烷基重氮乙烷,所得混合物于 0°C 搅拌 1 小时,此混
 合物倒入 NaHCO₃ 饱和水溶液中,用乙酸乙酯萃取三次,合并的有
 机相萃取液用 MgSO₄ 干燥,过滤、浓缩后得到 4.3g(油状酯167,
¹H NMR 数据与产品一致。

(E和Z)-4-[3-(1,3)二氧戊环-2-基-丙烯基-苯甲
 酸甲基酯(168)。此烯烃由 4.3g(26.2mmol)酯167、13.94g[1-(1,
 3-二恶烷-2-基)乙基]三苯基溴化磷和 12.6ml(32.0mmol)正

丁基锂在 75ml 四氢呋喃中按上述实施例 8 中合成 156 的方法来制备。闪式色谱分离(以乙酸乙酯 10% 的己烷溶液为洗脱剂)得到 3.27g 烯 168。¹H NMR 数据与产品结构一致。

4-[3-1(1,3)二氧戊环-2-基-丙基]苯甲酸甲基酯 169。按上述实施例 8 中制备化合物 157 的方法在 50ml 乙醇中将烯 169 (3.21g, 12.9mmol) 在 328mg 10% Pd/c 上进行氢化, 过滤, 蒸发, 得到 2.85g 油状 169。¹H NMR 数据与产品结构一致。

[4-(3-(1,3)-二恶烷-2-基-丙基)-苯基]-甲醇 170。在 0°C 向含 2.85g (11.4mmol) 酯 169 的 25ml 四氢呋喃溶液中加入 4.4ml (24.7mmol) 氢化二异丁基铝, 所得混合物在 0°C 下搅拌 15 分钟。用饱和的酒石酸钾钠中止反应, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并的有机相萃取液用 MgSO₄ 干燥, 过滤、浓缩后得到 2.58g 油状粗醇 170。¹H NMR 数据证实与产品的结构一致。

2-[3-(4-叔丁基二苯基甲硅烷氧甲基-苯基)丙基]-(1,3)-二氧戊环 (171)。向 2.58g (11.6mmol) 醇 170 和 1.19g (17.5mmol) 咪唑的 50ml CH₂Cl₂ 溶液中加入 3.4ml (13.1mmol) 叔丁基氯二苯基硅烷, 所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用 0.5N HCl 洗, 有机相用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。闪式色谱分离(用 5% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)得到 5.5g 171。¹H NMR 数据与产品结构一致。

4-(4-叔丁基二苯基甲硅烷氧甲基苯基)丁醛 172。室温下向

5. 5g(11.9mmol)二氧戊环171的40ml四氢呋喃溶液中加入40ml 4.0N HCl, 所得溶液搅拌1小时。用 K_2CO_3 中和反应混合物。用乙酸乙酯萃取, 浓缩。向25ml CH_2Cl_2 溶液中加入600mg(8.8mmol)咪唑和1.9ml(7.3mmol)叔丁基氯二苯基硅烷, 再把粗混合物加入其中。所得混合物在室温下搅拌过夜, 然后将其倒入0.5N HCl中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩。闪式色谱分离(用8%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)得到2.12g油状醛172。 1H NMR数据与产品的结构一致。

1-(4-叔丁基二苯基甲硅烷氧甲基苯基)-7-苯基-庚-4-醇(173)。醇173由2.12g(5.0mmol)172和9.0ml(9mmol)120在50ml四氢呋喃中按所述实施例1中合成121的方法来制备。闪式色谱分离(用10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)得到3.3g醇173。 1H NMR数据与产品的结构一致。

(S)-哌啶-1,2-二羧酸(R和S)-2-[4-(4-叔丁基二苯基甲硅烷氧甲基苯基)-1-(3-苯基丙基)丁基]酯-1-叔丁基酯(174)。酯174由3.3g(6.15mmol)醇173、1.7g(7.4mmol)(S)-Boc-2-哌啶酸、1.4g(7.3mmol)EDC和催化剂量的DAMP在35ml CH_2Cl_2 中按上述实施例1中合成122的方法来制备。闪式色谱分离(用5%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)得到2.4g酯174。 1H NMR数据与产品的结构一致。

(S)-哌啶-1,2-二羧酸1-叔丁基酯(R和S)-2-[4-(4-

—羟甲基苯基)—1—(3—苯基丙基)丁基]酯(175)。向 750mg (1.0mmol)酯 174 的 10ml 四氢呋喃溶液中加入 1.1ml(1.1mmol)氯化四丁铵(1.0M, 在四氢呋喃中)的溶液中, 得到的混合物在室温下搅拌 15 分。混合物用乙酸乙酯稀释, 用 5%KHSO₄ 洗涤, MgSO₄ 干燥, 浓缩。闪式色谱分离(用 20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱)后, 得到 308mg 醇 175。¹H NMR 数据与产品的结构一致。

(S)哌啶—1,2—二羧酸 1—叔丁酯(R 和 S)—2—(4—羧基苯基)—1—(3—苯基丙基)丁酯(176)。向 326mg(0.64mmol)醇 175 的 3.0ml 丙酮溶液中加入 0.5ml(1.27mmol) Jones 试剂, 所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后用填塞的硅藻土过滤, 浓缩。闪式色谱分离(用 2%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱)得到 155mg 酸 176。¹H NMR 数据与产品的结构一致。

(S)—哌啶—2—羧酸(R 和 S)—4—(4—羧苯基)—1—(3—苯基丙基)丁基酯三氟乙酸盐(177)。向 155mg(0.3mmol)酸 176 的 3.0ml 二氯乙烷溶液中加入 500 μ l 三氟乙酸, 所得溶液在室温下搅拌 3 小时, 同时挥发性组分通过抽真空除去。使粗残留物悬浮在 5.0ml 无水苯中, 除去挥发性组分得到无水的样品盐 177。

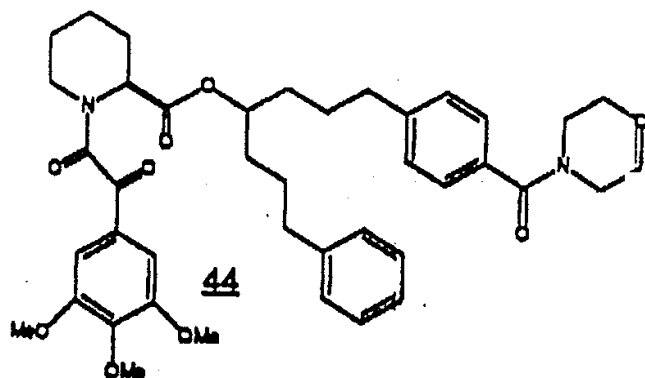
(S)—1—[2—氧代—2—(3,4,5—三甲氧苯基)—乙酰]哌啶—2—羧酸(R 和 S)—4—(4—羧苯基)—1—(3—苯基丙基)丁基酯(178)。在 0 $^{\circ}$ C 下向 159mg(0.3mmol)盐 177 的 2.5ml 二氯甲烷悬浮液中加入 110 μ l(0.63mmolN, N—二异丙基乙基胺, 然后加入 40 μ l

(0.31mmol) 氯化三甲基硅烷, 所得混合物在 0°C 下搅拌 30 分钟, 向此溶液中加入 85mg (0.44mmol) EDC 和 106mg (0.44mmol) 酸 124, 反应混合物在室温下搅拌过夜。用乙酸乙酯稀释混合物, 并用 0.5N HCl, 水, 盐水洗混合物, 用 MgSO₄ 干燥, 浓缩。闪式色谱分离 (用 30% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 得到 97mg 产品 178, 其为旋转异构体的混合物。¹H NMR 数据与产品结构一致。

(S)-1-[2-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-乙酰]哌啶-2-羧酸(R和S)-4-[4-吗啉-4-羰基)苯基]-1-(3-苯基丙基)丁基酯(44)。向 11.2mg (17μmol) 酸 178 的 1.0ml 二氯甲烷溶液中加入 4.1mg (21.4μmol) EDC 和 1.8mg (20.7μmol) 吗啉, 所得溶液在室温下搅拌过夜。闪式色谱分离 (用 20% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 得到 7.6mg 酰胺 44, 其为旋光异构体的混合物。¹H

NMR (500MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d),

7.30 (d), 7.26 (s), 7.21-7.08 (m), 5.33 (m), 5.01 (m), 4.92 (m), 3.92 (s), 3.89 (s), 3.88 (s), 3.87 (s), 3.86 (s), 3.85 (s), 3.81-3.53 (m), 3.42 (brd), 3.29-3.21 (m), 3.05 (m), 2.61 (m), 2.42 (dd), 2.31 (d), 2.12 (m), 1.83 (m), 1.73-1.42 (m), 1.42-1.20 (m).



实施例 12...NMR 数据

我们用基本与上述实施例 1—11 的方法及路线 1—3 举例相似的方法制备了式 (I) 的其它化合物, 这些化合物的 NMR 光谱数据概要如下, 化合物按表 1 的号码方案编号。

化合物 2: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.42-8.33 (m),
7.51 (d), 7.42 (d), 7.38 (s), 7.31 (d), 7.29-7.05 (m),
5.01 (s, br), 4.8 (m), 4.71 (m), 4.62 (m), 3.92-3.83 (m),
3.81 (d), 3.60-3.51 (m), 3.50-3.45 (m), 2.65-2.51 (m),
2.50-2.39 (m), 2.38-2.22 (m), 2.05 (m), 1.95 (m), 1.81-
1.68 (m), 1.67-1.49 (m), 1.48-1.31 (m), 1.22 (s).

化合物 5: ^1H NMR (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.39-6.80 (m),
6.75 (d), 5.47 (m), 4.55 (m), 4.45 (m), 3.95-3.78 (m), 3.49-
3.40 (m), 3.22-3.11 (m), 2.49-2.38 (m), 1.88-1.67 (m),
1.61-1.42 (m), 1.37-1.14 (m).

化合物 6: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.36-7.19 (m),
7.18-7.02 (m), 5.77 (t), 5.65 (m), 5.39 (m), 4.60-4.52 (m),
4.35 (m), 3.93-3.82 (m), 3.71-3.63 (m), 3.48-3.42 (m),
3.41-3.34 (m), 3.28-3.19 (m), 3.12-3.07 (m), 2.65-2.58 (m),
2.57-2.48 (m), 2.42-2.31 (m), 2.02-1.94 (m), 1.91-1.21 (m),
1.11-1.02 (m).

化合物 10: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.35-6.98 (m),
5.35 (d), 5.3-5.14 (m), 4.52 (bd), 4.24 (bs), 3.97-3.87 (m),
3.49 (t), 3.12 (q), 3.00-2.56 (m), 2.46 (t), 2.32 (d),
2.18 (d), 2.11 (d), 1.93 (d), 1.83-1.56 (m), 1.55-1.38 (m),
1.32-1.18 (m), 0.94-0.72 (m).

化合物 12: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.37 (s), 7.31-
7.06 (m), 6.98 (d), 5.39 (dd), 5.09-5.00 (m), 4.99-4.93 (m),
4.73 (d), 4.38 (m), 3.98-3.86 (m), 3.91 (s), 3.50 (d), 3.34-
3.24 (m), 3.09 (t), 2.73-2.16 (m), 2.02-1.24 (m).

化合物 13: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.38 (s), 7.29-
7.21 (m), 7.20-7.03 (m), 6.99 (d), 6.88 (d), 6.82-6.73 (m),
5.40-5.32 (m), 5.04-4.98 (m), 4.97-4.91 (m), 4.61 (d),

4.37(d), 3.93-3.83(m), 3.81-3.74(m), 3.53-3.47(d,br),
3.32-3.22(m), 3.11-3.04(m), 2.65-2.12(m), 1.97-1.21(m).

化合物 14: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.04(d),
7.97(t), 7.59-7.48(m), 7.47-7.41(m), 7.31-7.22(m),
7.21-7.02(m), 6.98-6.91(m), 6.82-6.76(m), 5.43-5.38(m),
5.12-5.03(m), 4.93(m), 4.65-4.60(m), 4.38(m), 3.79(m),
3.53-3.48(m), 3.23(q), 3.11-2.99(m), 2.68-2.29(m),
2.19(t), 1.98-1.31(m).

化合物 15: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 8.05-7.92(m),
7.78(d), 7.47-7.03(m), 6.42(bs), 5.33(d), 5.01(m),
4.94(m), 4.59(bd), 4.32-4.14(m), 4.08-4.00(m), 3.97-
3.84(m), 3.77-3.68(m), 3.45(bd), 3.17-3.08(m), 2.97(t),
2.60(t), 2.48(t), 2.35-2.21(m), 2.11(d), 2.05-1.10(m),
0.91-0.79(m).

化合物 17: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 7.38-6.92(m),
6.82-6.71(m), 5.38-5.29(m), 5.06-4.85(m), 4.60(d),
4.31(d), 3.94-3.81(m), 3.79-3.70(m), 3.51-3.41(m),
3.23(t,br), 3.06(t), 2.62-2.22(m), 2.15(d), 1.82-
1.29(m).

化合物 18: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋
转异构体混合物) δ 8.55-8.38 (m),
8.08-8.00 (m), 7.98 (d), 7.68 (t), 7.59 (t), 7.50-7.45 (m),
7.45-7.41 (m), 7.29-7.25 (m), 7.25-7.08 (m), 5.40 (m),
5.11 (m), 4.93 (m), 4.61 (brd), 4.38 (m), 3.61 (m), 3.51-
3.46 (m), 3.26-3.15 (m), 3.08-2.96 (m), 2.70-2.61 (m),
2.58-2.49 (m), 2.38 (brd), 2.19 (brd), 1.83-1.78 (m), 1.78-
1.59 (m), 1.56-1.43 (m), 1.41-1.24 (m).

化合物 19: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$). (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物) δ 8.52-8.49 (m),
8.04 (d), 7.96 (d), 7.64 (t), 7.61-7.57 (m), 7.52 (t), 7.46-
7.41 (m), 7.26-7.22 (m), 7.17 (t), 7.12-7.08 (m), 5.41 (d),
5.12 (m), 4.93 (m), 4.61 (brd), 4.38 (d), 3.89-3.83 (m),
3.67-3.61 (m), 3.53-3.48 (m), 3.28-3.19 (m), 3.06-3.00 (m),
2.83 (brt), 2.72 (brt), 2.65 (brt), 2.52 (brt), 2.48 (brd),
2.21 (brd), 1.89-1.73 (m), 1.73-1.70 (m), 1.70-1.48 (m),
1.48-1.33 (m).

化合物 20: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物) δ 8.50 (d),
7.61 (dd), 7.28-7.25 (m), 7.21-7.16 (m), 7.12 (dd),
5.38 (brd), 5.09-5.02 (m), 4.93-4.90 (m), 4.62 (brd),
4.34 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91 (s), 3.90 (s), 3.89 (s),
3.49 (brddd), 3.28 (ddd), 3.09 (dd), 2.83 (t), 2.74 (m),

2.63 (brd), 2.49 (dd), 2.36 (brd), 2.19 (brd), 11.86-
1.70 (m), 1.70-1.62 (m), 1.59-1.52 (m), 1.48-1.23 (m).

化合物 23: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 8.30 (d),
8.28 (d), 7.79 (d), 7.34 (s), 7.31-7.00 (m), 6.43 (s),
5.33 (d), 5.06 (d), 4.94 (m), 4.59 (d), 4.42-4.10 (m),
4.04 (s), 3.96 (s), 3.94 (s), 3.91 (s), 3.81 (s), 3.77 (s),
3.48 (d), 3.27 (dt), 3.05 (dt), 2.67-2.47 (m), 2.32 (d),
2.14 (d), 2.03-1.22 (m), 0.94-0.81 (m).

化合物 26: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物,

旋光异构体混合物)

δ 7.32 (d), 7.27-
6.99 (m), 5.34-5.28 (m), 5.00 (s, br), 4.61 (d), 4.30 (d),
3.92-3.81 (m), 3.02 (t), 2.54-2.48 (m), 2.47-2.39 (m),
2.34-2.22 (m), 2.14 (d), 1.82-1.14 (m).

化合物 27: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 8.46-8.38 (m),
7.68-7.50 (m), 7.49-7.30 (m), 7.29-7.08 (m), 5.48 (m),
5.16-5.02 (m), 4.98-4.90 (m), 4.60 (d), 4.32 (d), 3.51-
3.42 (m), 3.26-3.12 (m), 3.11-2.98 (m), 2.65-2.42 (m),
2.32 (d, br), 2.14 (d, br), 1.83-1.22 (m).

化合物 28: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 8.45-8.32 (m), 7.62-7.53 (m), 7.52-7.43 (m), 7.42-7.05 (m), 6.09-5.98 (m), 5.44-5.25 (m), 5.09 (s, br), 4.92 (s, br), 4.64-4.51 (m), 4.31 (d), 3.50-3.41 (m), 3.24-3.12 (m), 3.07-2.94 (m), 2.68-2.45 (m), 2.32 (d, br), 2.14 (d, br), 1.83-1.26 (m).

化合物 29: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 8.44-8.37 (m), 7.58-7.51 (m), 7.50-7.08 (m), 5.35 (t, br), 5.10 (s, br), 4.93 (s, br), 4.68-4.54 (m), 4.32 (d), 3.51-3.42 (m), 3.25-3.12 (m), 3.00 (q), 2.69-2.45 (m), 2.38-2.29 (m), 2.14 (d, br), 1.82-1.20 (m).

化合物 30: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 7.35 (s), 7.29-7.20 (m), 7.19-7.02 (m), 6.89 (m), 6.77 (m), 5.34 (d), 5.03 (m), 4.91 (m), 4.61 (d), 4.33 (d), 3.95-3.88 (m), 3.48 (d), 3.31-3.21 (m), 3.05 (t, br), 2.87-2.43 (m), 2.32 (d, br), 2.18 (d, br), 1.87-1.21 (m).

化合物 31: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 8.00 (s, br), 7.34 (s, br), 7.31-7.02 (m), 5.34 (s, br), 5.31 (s, br), 5.03 (s, br), 4.92 (d, br), 4.61 (d, br), 4.33 (s, br), 3.96-

3.84 (m), 3.48 (d, br), 3.24 (s, br), 2.76-2.42 (m),
2.32 (d, br), 2.15 (m), 1.87-1.20 (m).

化合物 32: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 7.38 (d), 7.30-7.08 (m), 7.07-7.03 (d), 5.35-5.31 (m), 4.98 (m), 4.88 (m), 4.59 (m), 4.31 (m), 3.97-3.86 (m), 3.46 (d, br), 3.29-3.18 (m), 3.04 (m), 2.65-2.42 (m), 2.35-2.22 (m), 1.83-1.14 (m), 1.10 (m).

化合物 33: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 7.38 (d), 7.32-7.24 (m), 7.24 (d), 7.21 (d), 7.01 (s), 7.00 (s), 6.02-5.99 (m), 5.92-5.88 (m), 5.38 (d), 5.36 (d), 4.70 (ABq), 4.69 (ABq), 4.64 (ABq), 4.32 (brd), 3.91 (s), 3.89 (s), 3.88 (s), 3.74 (s), 3.73 (s), 3.48 (brddd), 3.36 (brd), 3.20 (ddd), 3.06-2.97 (m), 2.62 (t), 2.58 (t), 2.38 (brd), 2.21 (brd), 2.08-2.04 (m), 1.90-1.74 (m), 1.73-1.46 (m), 1.38-1.33 (m), 1.24 (t).

化合物 34: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物) δ 7.33 (s), 7.30 (d), 7.29 (s), 7.28-7.20 (m), 7.18-7.11 (m), 6.95-6.90 (m), 6.83 (d), 6.82 (d), 6.31-6.28 (m), 6.02-5.91 (m), 5.43-5.40 (m), 5.21 (dd), 4.53 (d), 3.91 (s), 3.89 (s), 3.86 (s), 3.85 (s), 3.84 (s), 3.76 (s), 3.71 (s),

3.45 (brddd), 3.40 (brddd), 3.28 (ddd), 3.15 (ddd),
3.02 (ddd), 2.62 (dd), 2.40 (brd), 1.94-1.89 (m), 1.87-
1.67 (m), 1.65-1.50 (m).

化合物 35: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物)

δ 7.34-7.29 (m),
7.28-7.11 (m), 7.10-6.93 (m), 5.35-5.28 (m), 5.09-4.98 (m),
4.90 (m), 4.64-4.44 (m), 4.30 (m), 3.95-3.81 (m),
3.46 (t, br), 3.31-3.19 (m), 3.03 (m), 2.66-2.38 (m), 2.34-
2.25 (m), 2.16 (m), 1.85-1.19 (m).

化合物 36: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物)

δ 7.93-7.81 (m),
7.78 (s), 7.41-7.01 (m), 5.32 (s, br), 5.02 (s, br), 4.90 (m),
4.58 (d), 4.31 (s, br), 3.95-3.80 (m), 3.45 (d), 3.22 (t),
3.05 (m), 2.72-2.48 (m), 2.47 (d), 1.83-1.43 (m), 1.42-
1.18 (m).

化合物 37: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物)

δ 7.38 (s),
7.30 (s), 7.30-7.02 (m), 7.01 (s), 5.80-5.83 (m), 5.68 (dd),
5.62 (dd), 5.38 (d), 5.36 (d), 4.66 (s), 4.65 (ABq),
4.54 (s), 4.32 (brd), 4.28 (brd), 3.90 (s), 3.88 (s),
3.86 (s), 3.85 (s), 3.84 (s), 3.78 (s), 3.76 (s),
3.43 (brddd), 3.39 (brddd), 3.24 (ddd), 3.12 (ddd),
3.06 (ddd), 2.97 (ddd), 2.62 (t), 2.57 (t), 2.48 (brd),

2.24 (brd), 2.01-1.94 (m), 1.89-1.73 (m), 1.72-1.65 (m),
1.65-1.58 (m), 1.52-1.49 (m), 1.40-1.33 (m), 1.12-1.08 (m).

化合物 40: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物) δ 7.36 (s), 7.29-
7.19 (m), 7.18-7.06 (m), 6.89 (m), 6.75 (s), 5.32 (s, br),
4.94 (t), 3.95-3.84 (m), 3.46 (d, br), 3.22 (m), 2.82 (t),
2.61 (t), 2.30 (m), 1.82-1.19 (m).

化合物 41: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物) δ 7.37 (d), 7.29-
7.08 (m), 7.04 (d), 5.34 (m), 4.97 (m), 4.61 (d), 4.33 (m),
3.96-3.88 (t), 3.86 (d), 3.48 (d), 3.25 (m), 3.09 (m), 2.65-
2.52 (m), 2.48 (m), 2.32 (d), 2.18 (d), 1.86-1.49 (m), 1.48-
1.15 (m).

化合物 42: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物) δ 7.34 (d),
7.2 (m), 7.13 (m), 7.0-7.1 (m), 5.87 (m), 5.32 (m),
5.22 (dd), 5.12 (dd), 5.0 (m), 4.89 (bm), 4.57 (bd),
4.30 (bm), 3.80-3.95 (m), 3.45 (bd), 3.40 (m), 3.32 (m),
3.22 (dt), 3.05 (bm), 2.60 (m), 2.52 (bm), 2.44 (m),
2.30 (m), 2.15 (bm), 1.75 (m), 1.60 (m), 1.54 (m), 1.20-
1.45 (bm).

化合物 43: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)
 δ 7.36-7.30 (m),
7.29-7.20 (m), 7.19-7.04 (m), 5.34 (m), 5.01 (s, br),
4.91 (m), 4.59 (d), 4.31 (s, br), 3.95-3.86 (m), 3.47 (d, br),
3.25 (t, br), 3.14-2.90 (m), 2.68-2.52 (m), 2.45 (t),
2.32 (d), 2.18 (d), 1.85-1.46 (m), 1.45-1.18 (m).

化合物 45: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)
 δ 7.35 (d),
7.25 (m), 7.15 (m), 7.10 (d), 7.05 (d), 5.87 (m), 5.38 (bd),
5.34 (m), 5.22 (dd), 5.14 (dd), 4.95 (bm), 4.88 (bm),
4.58 (bd), 4.32 (m), 3.82-3.95 (m), 3.45 (bd), 3.40 (t),
3.25 (m), 3.05 (bm), 2.60 (bm), 2.44 (m), 2.34 (bd),
2.18 (bd), 1.78 (m), 1.48-1.70 (m), 1.20-1.45 (m).

化合物 46: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)
 δ 7.32 (s),
7.25 (m), 7.16 (m), 7.10 (t), 5.85 (m), 5.50 (dt), 5.38 (dd),
5.25 (dd), 5.18 (d), 4.58 (bm), 4.35 (bm), 4.15 (s),
4.06 (d), 4.02 (d), 3.85-3.95 (m), 3.46 (bd), 3.25 (m),
3.08 (bt), 2.98 (bt), 2.65 (t), 2.58 (t), 2.53 (t),
2.35 (bt), 2.20 (bd), 1.70-1.88 (m), 1.50-1.70 (m), 1.20-1.42 (m).

化合物 47: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)
 δ 7.44 (d), 7.42-7.06 (m), 5.45-5.30 (m), 5.12-4.91 (m), 4.03-3.83 (m), 3.82-3.19 (m), 2.72-2.26 (m), 1.91-1.22 (m)

化合物 48: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)
 δ 7.34 (d), 7.25 (m), 7.20 (d), 7.15 (m), 7.10 (d), 7.05 (d), 5.88 (m), 5.32 (bt), 5.24 (dd), 5.14 (dd), 4.96 (m), 4.86 (m), 4.58 (bd), 4.30 (bm), 3.85-3.95 (m), 3.45 (bd), 3.38 (t), 3.32 (t), 3.25 (m), 3.05 (m), 2.60 (m), 2.32 (bd), 2.16 (bd), 1.78 (m), 1.48-1.72 (m), 1.20-1.45 (m).

化合物 49: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)
 δ 7.28-7.42, 6.57-6.61 (m), 6.45-6.51 (m), 5.80-5.87 (dd), 5.70-5.77 (dd), 5.37-5.41 (brd), 5.34-5.37 (brd), 4.94-5.07 (dd), 4.53-4.60 (brd), 4.35-4.38 (m), 3.80-3.95 (m), 3.74 (s), 3.38-3.50 (brdd), 3.22-3.31 (ddd), 3.15-3.22 (ddd), 2.96-3.08 (m), 2.32-2.44 (brdd), 1.73-1.85 (m), 1.48-1.75 (m), 1.54-1.56 (d), 1.15-1.48 (m).

化合物 50: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.34 (d),
7.24 (m), 7.15 (m), 7.10 (d), 7.04 (d), 5.85 (m), 5.32 (m),
5.22 (dd), 5.15 (m), 5.00 (m), 4.58 (bd), 4.30 (bs), 3.74-
3.95 (m), 3.44 (m), 3.25 (bt), 3.04 (bm), 2.62 (m), 2.45 (t),
2.30 (bd), 2.18 (bd), 1.88 (m), 1.78 (m), 1.46-1.72 (m),
1.22-1.45 (m).

化合物 51: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 7.34 (s),
7.25 (m), 7.20 (d), 7.14 (m), 7.10 (d), 7.06 (d), 5.87 (m),
5.78 (dt), 5.68 (m), 5.45-5.60 (m), 5.35 (d), 5.24 (m),
5.15 (d), 4.58 (bd), 3.85-3.96 (m), 3.45 (m), 3.24 (m),
3.04 (m), 2.62 (m), 2.56 (t), 2.49 (dt), 2.34 (dt),
2.18 (bm), 1.48-1.82 (m), 1.24-1.40 (m).

化合物 52: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 7.40-7.03 (m),
5.38-5.28 (m), 5.02 (s, br), 4.90 (m), 4.60 (d), 4.32 (s, br),
3.99-3.87 (m), 3.86-3.31 (m), 3.30-3.21 (t, br), 3.11-
3.02 (q, br), 2.69-2.50 (m), 2.47 (m), 2.32 (d), 2.14 (d),
1.89-1.48 (m), 1.47-1.21 (m).

化合物 53: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 7.40 (d),
7.35 (d), 7.30 (d), 7.28 (s), 6.60 (d), 6.55 (d), 6.52 (t),
6.49 (t), 5.86 (q), 5.78 (q), 5.42 (d), 5.08 (s), 4.64 (bd),
4.35 (m), 3.88-3.98 (m), 3.46 (bd), 3.21 (dt), 3.05 (dt),

2.36 (bd), 2.18 (bd), 1.80 (m), 1.74 (bd), 1.64 (s),
1.56 (d), 1.48-1.55 (m), 1.40 (d), 1.15-1.30 (m).

化合物 54: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 8.52 (m), 7.82-7.71 (m), 7.70-7.62 (m), 7.55-7.42 (m), 7.38-7.01 (m),
5.36-5.29 (m), 5.01 (m), 4.90 (m), 4.79-4.67 (m), 4.59 (d),
4.39-4.11 (m), 3.96-3.73 (m), 3.44 (d), 3.22 (t), 3.09-3.00 (q, br),
2.72-2.41 (m), 2.30 (d), 2.14 (d) 1.86-1.43 (m), 1.42-1.02 (m), 0.98-0.73 (m).

化合物 55: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 7.38 (d), 7.33 (d), 7.29-7.02 (m), 5.32 (m), 5.01 (m), 4.90 (m),
4.59 (m), 4.30 (m), 4.08-3.51 (m), 3.46 (d), 3.29-3.18 (m),
3.11-2.98 (q, br), 2.81-2.32 (m), 2.30 (d), 2.14 (d), 1.84-1.19 (m).

化合物 56: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光

异构体混合物)

δ 7.39-7.30 (m), 7.27-7.20 (brs), 7.20-7.15 (brt), 7.14-7.06 (brd), 5.81-5.78 (brt),
5.77-5.72 (brt), 5.34-5.30 (brd), 5.28 (s), 4.60-4.55 (brd), 5.33 (brs), 3.91 (s), 3.88 (s), 3.80 (brs),
3.79-3.48 (m), 3.47-3.30 (brd), 3.28-3.20 (brt), 3.01-2.94 (brt), 2.66-2.60 (t),
2.59-2.54 (t), 2.42-2.35 (brd), 2.25-2.19 (brd), 2.04-1.93 (m), 1.89-1.73 (m), 1.72-1.65 (m),
1.64-1.57 (m), 1.54 (brs), 1.39-1.25 (m), 1.20 (brs).

化合物 57: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.32 (d), 7.31-7.01 (m), 5.31 (m), 5.00 (m), 4.90 (m), 4.59 (m), 4.30 (m), 3.93-3.83 (m), 3.82-3.63 (m), 3.49-3.38 (m), 3.22 (t), 3.10-2.98 (t), 2.68-2.21 (m), 2.12 (m), 1.82-1.21 (m).

化合物 58: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.33-7.01 (m), 5.31 (m), 4.99 (m), 4.89 (m), 4.59 (d), 4.29 (m), 3.92-3.84 (m), 3.83-3.64 (m), 3.55-3.28 (m), 3.22 (t), 3.04 (m), 2.63-2.22 (m), 2.14 (d), 1.81-1.21 (m).

化合物 59: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 7.71-7.52 (m), 7.42 (m), 7.39-7.04 (m), 6.72-6.59 (m), 5.32 (m), 5.22 (m), 5.11 (m), 5.01 (m), 4.99-4.90 (m), 4.69-4.52 (m), 4.39-4.26 (m), 3.99-3.79 (m), 3.46 (t), 3.22 (t), 3.11-2.94 (m), 2.72-2.40 (m), 2.29 (t), 2.20-2.11 (m), 1.88-1.19 (m), 0.89 (m).

化合物 60: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (非对映体混合物, 旋

光异构体混合物)

δ 8.53 (m),
7.80 (m), 7.72-7.53 (m), 7.39-7.03 (m), 5.36-5.28 (dd),
5.12-4.98 (m), 4.92 (m), 4.79-4.52 (m), 4.31 (m), 3.98-
3.81 (m), 3.45 (m), 3.31-3.19 (q, br), 3.11-3.00 (m), 2.72-
2.43 (m), 2.31 (d), 2.20-2.11 (m), 1.88-1.22 (m).

化合物 61: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物)

δ 8.45 (s, br),
7.60-7.49 (m), 7.38-7.21 (m), 5.38-5.31 (m), 5.03-4.98 (m),
3.99-3.88 (m), 3.50 (d, br), 3.29 (q), 2.65 (m), 2.38-
2.31 (m), 1.88-1.13 (m), 0.92-0.74 (m).

化合物 62: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物)

δ 8.55-8.65 (m),
7.32-7.40 (m), 6.80-7.00 (m), 5.74-5.78 (m), 5.62-5.71 (m),
5.85-5.89 (brd), 5.80-5.84 (brd), 5.13-5.21 (m), 5.03-
5.10 (m), 4.77-4.81 (dd), 3.87-3.94 (m), 3.80 (s), 3.79 (s),
3.72 (s), 3.38-3.46 (brdd), 3.14-3.28 (m), 2.66-2.83 (m),
2.48-2.58 (m), 2.28-2.48 (m), 1.32-1.18 (m).

化合物 63: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋
光异构体混合物)

δ 8.62 (d), 8.61-
8.58 (m), 7.64 (dd), 7.59 (dd), 7.32-7.24 (m), 7.12 (d),
6.92 (dd), 6.89-6.83 (m), 6.82 (d), 6.79 (d), 6.74 (d),
5.48 (d), 5.07 (d), 4.60 (m), 4.44 (brdd), 3.91 (s),
3.90 (s), 3.86 (s), 3.84 (s), 3.83 (s), 3.78 (s), 3.44 (brd),
3.18 (ddd), 2.92 (ddd), 2.40 (brt), 2.32 (brt), 1.89-
1.70 (m), 1.62-1.48 (m).

化合物 64: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.59 (d),
8.58 (d), 7.32-7.04 (m), 6.99-6.80 (m), 5.62 (dd),
5.61 (dd), 5.38 (dd), 5.06 (s), 5.02 (d), 4.99 (d), 4.53 (m),
4.36 (m), 3.91 (s), 3.90 (s), 3.89 (s), 3.88 (s), 3.84 (s),
3.69 (s), 3.61 (s), 3.46 (brd), 3.41 (brd), 3.24 (dd),
3.12 (dd), 2.62 (t), 2.58 (t), 2.34 (brt), 1.99-1.92 (m),
1.86-1.42 (m).

化合物 66: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.56-8.51 (m),
7.35-7.28 (m), 7.27-7.22 (m), 7.14 (s), 7.07 (s), 6.93-
6.88 (m), 6.87-6.80 (m), 6.79-6.71 (m), 6.65-6.62 (m),
5.81 (q), 5.71 (q), 5.32-5.27 (m), 5.20-4.98 (m), 4.57-
4.47 (m), 4.28-4.23 (m), 3.92-3.70 (m), 3.40 (brd),
3.20 (brd), 3.11 (ddd), 3.00-2.89 (m), 2.33 (d), 2.26 (d),
2.20 (d), 2.07 (d), 1.80-1.57 (m), 1.56-1.25 (m), 1.24-
1.17 (m), 1.13-1.00 (m).

化合物 67: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.63-8.54 (m),
8.53-8.44 (m), 7.38-7.11 (m), 7.10-6.99 (m), 6.78 (d),
6.72 (dd), 6.63 (dd), 6.53 (d), 6.44 (d), 6.14 (dd),
6.08 (dd), 6.00 (dd), 5.88 (dd), 5.39 (d), 5.31 (d), 5.23-
4.95 (m), 4.61-4.50 (m), 4.32-4.29 (m), 3.91 (s), 3.90 (s),
3.88-3.74 (m), 3.71 (s), 3.64-3.58 (m), 3.47-3.38 (m),
3.37-3.32 (m), 3.24 (ddd), 3.13 (ddd), 3.07 (ddd),
2.94 (ddd), 2.62-2.45 (m), 2.38-2.29 (m), 2.20-2.11 (m),
2.00-1.88 (m), 1.87-1.40 (m), 1.39-1.08 (m).

化合物 68: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单非对映体, 旋光异构体混合物)

δ 8.61 (d), 7.38 (d),
7.31 (s), 7.28-7.22 (m), 7.14 (dd), 7.10 (d), 7.04 (d),
6.83 (d), 5.23 (dd), 5.14 (dd), 5.36 (d), 5.11 (brs),
4.58 (m), 4.31 (m), 3.91 (s), 3.90 (s), 3.89 (s), 3.88 (s),
3.82-3.79 (m), 3.78-3.64 (m), 3.51-3.44 (m), 3.40 (brd),
3.26-3.10 (m), 2.63 (dd), 2.32 (brd), 2.00-1.92 (m), 1.88-
1.40 (m), 1.08-1.00 (m).

化合物 69: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.60-8.57(m),
8.56-8.53(m), 7.38-7.35(m), 7.32-7.17(m), 6.53(s),
6.52(s), 5.83(q), 5.76(q), 5.38-5.32(m), 5.17-5.05(m),
4.67-4.60(m), 4.30-4.28(m), 4.13-4.08(m), 3.96-3.82(m),
3.80(s), 3.45(brd), 3.28(ddd), 2.97(ddd), 2.77-2.72(m),
2.53-2.43(m), 2.36-2.22(m), 2.15-1.92(m), 1.86-0.79(m).

化合物 70: $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.59-8.43(m),
7.38-6.98(m), 6.65(s), 6.57(s), 6.53(m), 6.43(m), 5.88-
5.84(m), 5.68-5.64(m), 5.63-5.59(m), 5.58-5.54(m),
5.35-5.28(m), 5.15-5.00(m), 4.99(d), 4.92(d), 4.58(d),
4.51(d), 4.33(d), 4.26(d), 3.89(s), 3.87(s), 3.83(s),
3.79(s), 3.72(s), 3.65(s), 3.45-3.37(m), 3.21(ddd),
3.10(ddd), 2.95-2.83(m), 2.62-2.42(m), 2.28(d),
2.21(d), 1.92-1.26(m), 1.17-1.12(m), 1.11-1.01(m).

化合物 71: $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, (单独的非对映体, 旋光异构体混合物)

δ 8.64(d), 7.35(d),
7.28(s), 6.60(d), 6.55(d), 6.52(t), 6.49(t), 5.86(q),
5.78(q), 5.42(d), 5.08(s), 4.64(bd), 4.35(m), 3.88-
3.98(m), 3.46(bd), 3.21(dt), 3.05(dt), 2.36(bd),
2.18(bd), 1.80(m), 1.74(bd), 1.64(s), 1.56(d), 1.48-
1.55(m), 1.40(d), 1.15-1.30(m).

化合物 72: $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, (单个非对映体, 旋光异构体混合物)

δ 8.62(d), 7.35(d),
7.28(s), 6.60(d), 6.50(d), 6.45(t), 6.42(t), 5.85(q),
5.73(q), 5.40(d), 5.10(d), 5.04(d), 4.58(bd), 4.38(m),
3.92(s), 3.88(s), 3.82(s), 3.72(s), 3.50(bd), 3.30(dt),
3.01(dt), 2.40(bd), 2.30(bd), 1.85(m), 1.64(bs),
1.56(d), 1.48(d), 1.35-1.45(m).

化合物 73: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映的混合物, 旋光异构体的混合物)

δ 8.55-
8.65(brd), 7.32-7.42(brdd), 7.28(s), 7.20(s), 6.50-
6.55(m), 5.72-5.87(m), 5.32-5.39(m), 5.05-5.17(m),
4.58-4.64(brd), 4.53-4.58(brd), 4.34-4.36(brd), 4.25-
4.29(brd), 3.71-3.96(ms), 3.40-3.48(m), 3.23-3.30(ddd),
3.13-3.22(ddd), 2.17-2.37(m), 1.10-1.86(m), 1.48-
1.52(d).

化合物 74: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体混合物)

δ 8.62-8.58(d),
8.57-8.51(d), 7.38-7.35(d), 7.33-7.28(m), 7.27(s),
7.18(s), 6.61(s), 6.59(s), 5.65-5.60(t), 5.55-5.50(t),
5.40-5.36(d), 5.18-5.05(m), 4.67-4.63(brd), 4.33-
4.30(d), 3.96(s), 3.93(s), 3.92(s), 3.87(s), 3.50-
3.43(brd), 3.25-3.16(dt), 3.05-2.97(dt), 2.32-
2.28(brd), 2.14-2.08(brd), 1.95-1.85(m), 1.84-1.64(m),
1.63-1.56(brd), 1.55-1.42(m), 1.35-1.23(m), 1.22-
1.12(m), 0.92-0.83(t), 0.73-0.68(t).

化合物 75: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体混合物)

δ 8.62-8.58 (m),
8.57-8.53 (d), 7.41-7.39 (d), 7.38-7.35 (d), 7.27 (s),
7.23 (s), 7.13 (s), 6.61 (s), 6.51 (s), 5.60-5.55 (t), 5.54-5.50 (t), 5.39-5.35 (d), 5.15 (s), 5.14-5.10 (m), 5.09 (s), 5.07 (s), 5.01 (s), 5.00 (s), 4.60-4.55 (brd), 4.51-4.49 (t), 4.40-4.38 (brd), 3.90 (s), 3.85 (s), 3.80 (s), 3.73 (s), 3.48-3.43 (brd), 3.30-3.22 (dt), 2.95-2.88 (dt), 2.38-2.32 (brd), 2.27-2.22 (brd), 1.90-1.70 (m), 1.69-1.62 (brd), 1.59-1.50 (m), 1.46-1.35 (m), 1.26 (s), 0.90-0.85 (t), 0.82-0.78 (t).

化合物 76: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.95 (s),
8.80 (d), 8.55 (m), 8.50 (m), 7.34 (s), 7.30 (s), 7.28 (s),
6.76 (s), 6.73 (s), 5.85 (q), 5.77 (q), 5.40 (m), 5.20-5.35 (m), 4.60 (m), 4.35 (m), 3.85-3.98 (m), 3.80 (s), 3.48 (bt), 3.18-3.30 (m), 3.00 (m), 2.40 (bd), 2.32 (bd), 2.26 (bd), 1.65-1.90 (m), 1.60 (s), 1.55 (dd), 1.48 (d), 1.40 (m), 1.12 (m).

化合物 77: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体混合物, 旋光异构体混合物)

δ 8.43-8.53 (m),
7.20-7.56 (m), 7.04 (s), 7.01 (s), 6.75-6.92 (m),
6.62 (brs), 5.78-5.85 (m), 5.68-5.77 (m), 5.80-5.84 (brd),
5.02-5.12 (m), 3.76-4.00 (m), 3.64-3.76 (m), 3.49-3.60 (m),
3.38-3.49 (m), 3.32-3.34 (d), 3.21-3.27 (m), 3.02-3.18 (m),
2.73-2.82 (m), 2.37-2.53 (m), 2.24-2.32 (m), 2.20 (s),
2.15 (s), 1.27-1.72 (m), 1.07-1.22 (m), 0.92 0.97 (dd),
0.82-0.86 (dd).

化合物 78: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光
异构体的混合物)

δ 8.65-8.56 (d),
8.55-8.51 (d), 7.40-7.35 (d), 7.34-7.20 (m), 7.16 (s),
6.70-6.60 (m), 6.21-6.18 (d), 6.15-6.11 (d), 5.97-5.88 (m),
5.83-5.75 (m), 5.45-5.40 (d), 5.32 (s), 5.28 (s), 5.27 (s).
5.21-5.18 (m), 5.13 (s), 5.11 (s), 4.67-4.61 (brd), 4.51-
4.49 (d), 4.35-4.33 (d), 4.05-4.00 (m), 3.95 (s), 3.94 (s),
3.90 (s), 3.84-3.82 (d), 3.81 (s), 3.66-3.60 (q), 3.50-
3.45 (brd), 3.40 (s), 3.30 (s), 3.23-3.17 (dt), 3.03-
2.97 (brt), 3.86-3.80 (brt), 2.60-2.55 (brt), 2.50-
2.40 (m), 2.30-2.25 (brd), 2.20 (s), 2.15-2.10 (brd), 1.90-
1.65 (m), 1.64-1.60 (brd), 1.56-1.43 (m), 1.36-1.27 (m),
1.26-1.11 (m).

化合物 79: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光

异构体的混合物)

δ 8.65-8.59(d),
8.58-8.52(d), 7.40-7.35(d), 7.32-7.28(d), 7.25-7.24(d),
7.13(s), 6.65(s), 6.60(s), 6.20-6.18(d), 6.12-6.10(d),
5.97-5.90(m), 5.89-5.75(m), 5.43-5.38(d), 5.33-5.20(m),
5.16(s), 5.15(s), 5.10(s), 4.60-4.58(brd), 4.51-
4.49(d), 4.40-4.38(d), 4.05-4.00(m), 3.93-3.85(m),
3.83(s), 3.82(s), 3.79(s), 3.65-3.60(q), 3.50-
3.45(brd), 3.39(s), 3.30-3.18(m), 2.95-2.80(m), 2.61-
2.55(m), 2.39-2.32(brd), 2.20(s), 1.90-1.75(m), 1.74-
1.66(m), 1.65-1.60(m), 1.59-1.48(m), 1.47-1.31(m),
1.27-1.22(m), 1.20-1.18(d).

化合物 80: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光

异构体的混合物)

δ 8.62-8.58(d),
8.56-8.52(d), 7.40-7.35(d), 7.30(brs), 7.26(s),
7.18(s), 6.62(s), 6.60(s), 5.72-5.68(t), 5.62-5.58(t),
5.40-5.36(d), 5.30(s), 5.18(s), 5.17-5.13(d), 5.10(s),
4.66-4.61(br d), 4.60-4.58(m), 4.31-4.29(br d),
3.96(s), 3.95(s), 3.92(s), 3.87(s), 3.49-3.43(br d),
3.24-3.16(dt), 3.04-2.96(brt), 2.32-2.28(br d),
2.17(s), 2.13-2.06(m), 2.91-2.85(m), 2.81-1.64(m),
1.63-1.55(m), 1.54-1.40(m), 1.36-1.00(m), 0.93-0.87(t),
0.83-0.77(t).

化合物 81: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.62-8.58 (d),
8.56-8.52 (d), 7.41-7.39 (d), 7.38-7.35 (d), 7.33-7.28 (d),
7.27 (s), 7.23 (s), 7.11 (s), 6.60 (s), 6.50 (s), 5.65-
5.61 (t), 5.60-5.97 (t), 5.38-5.35 (d), 5.30 (s), 5.15 (s),
5.13-5.10 (d), 5.08 (s), 5.06 (s), 5.01 (s), 4.59-
4.54 (brd), 4.40-4.38 (brd), 3.91 (s), 3.85 (s), 3.80 (s),
3.74 (s), 3.48-3.42 (brd), 3.30-3.23 (dt), 2.95-2.90 (brt),
2.38-2.32 (brd), 2.18 (s), 1.90-1.75 (m), 1.74-1.46 (m),
1.44-1.10 (m), 0.94-0.88 (t), 0.87-0.82 (t).

化合物 82: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 7.28-7.35 (m),
7.26 (s), 7.24 (m), 7.14 (d), 7.10 (d), 6.65 (s), 6.57 (s),
5.85 (q), 5.78 (q), 5.40 (d), 5.13 (s), 5.07 (q), 5.04 (s),
4.60 (bd), 4.38 (d), 3.92 (s), 3.88 (s), 3.80 (s), 3.48 (bd),
3.26 (dt), 2.95 (dt), 2.40 (bd), 2.25 (bd), 1.82 (m),
1.64 (bd), 1.56 (s), 1.54 (d), 1.46 (d), 1.38 (m).

化合物 83: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 7.36 (s), 7.34 (m),
7.27 (m), 7.22 (d), 7.13 (dd), 7.08 (dd), 6.65 (s), 5.85 (q),
5.75 (q), 5.40 (d), 5.10 (d), 5.04 (s), 4.63 (bd), 4.34 (d),
3.95 (s), 3.92 (s), 3.88 (s), 3.46 (bd), 3.22 (dt),
3.04 (dt), 2.33 (bd), 2.15 (bd), 1.80 (m), 1.70 (dt),
1.55 (d), 1.46-1.58 (m), 1.36 (d), 1.14 (m).

化合物 84: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.53 (d), 8.52 (d),
7.42 (d), 7.31 (s), 7.27 (d), 7.17 (s), 6.52 (ABq), 5.81 (q),
5.74 (q), 5.10 (d), 5.04 (s), 5.03 (s), 4.58-4.50 (m),
4.31 (m), 3.91 (s), 3.88 (s), 3.87 (s), 3.85 (s), 3.41 (brd),
3.18 (ddd), 3.00 (ddd), 2.29 (brd), 2.12 (brd), 1.78-
1.72 (m), 1.68 (brd), 1.52 (d), 1.36 (d), 1.32 (d), 1.31 (d),
1.11 (m).

化合物 85: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.51 (d), 7.42 (d),
7.31 (s), 7.28 (d), 7.25 (s), 7.13 (s), 6.58 (s), 5.80 (q),
5.76 (q), 5.33 (d), 5.10 (s), 5.02 (s), 4.56-4.50 (m),
4.31 (brd), 3.90 (s), 3.88 (s), 3.81 (s), 3.79 (s),
3.46 (brd), 3.24 (ddd), 2.90 (ddd), 2.33 (brd), 2.21 (brd),
1.85-1.74 (m), 1.62 (m), 1.51 (d), 1.47 (d), 1.31 (d),
1.29 (d).

化合物 86: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.61-8.45 (m),
7.38-7.28 (m), 6.68 (s), 6.49 (s), 5.79 (q), 5.61 (q), 5.19-

5.01 (m), 4.72-4.63 (m), 3.89-3.67 (m), 3.65 3.45 (m),
2.85 (t), 2.58 (t), 2.39-2.23 (m), 2.11-1.92 (m), 1.72-
1.45 (m), 1.39-1.16 (m), 0.89 (m).

化合物 87: $^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3), (单个非对映体, 旋光
异构体的混合物)

δ 8.60-8.46 (m),
7.38-7.15 (m), 6.74-6.63 (m), 6.62 (s), 6.52-6.47 (m),
5.75 (q), 5.61 (m), 5.32-5.25 (m), 5.15-5.01 (m), 4.72-
4.59 (m), 3.93-3.80 (m), 3.75 (m), 3.62-3.43 (m), 2.39-
1.55 (m), 1.50 (dd), 1.36-1.21 (m).

化合物 88: $^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 9.16 (d),
8.74 (d), 8.70 (d) 7.85 (d), 7.50 (t), 7.27 (d), 6.68 (s),
5.80 (m), 5.70 (m), 5.38 (bd), 5.31 (bd), 5.24 (s), 5.20 (d),
4.60 (m), 4.34 (dd), 3.88-3.95 (m), 3.84 (s), 3.75 (s),
3.45 (bd), 3.24 (dt), 3.19 (dt), 2.98 (bt), 2.34 (bd),
2.30 (bd), 2.22 (bd), 1.10-1.90 (m), 1.52 (d), 1.45 (d).

化合物 89: $^1\text{H NMR}$ (500MHz CDCl_3), (单个的非对映体, 旋
光异构体的混合物)

δ 7.36-7.22 (m),
5.43 (d), 5.36 (quintet), 5.25 (quintet), 4.60-4.35 (m),
3.95 (s), 3.91 (s), 3.88 (s), 3.03 (d), 3.67 (d), 3.47-
3.40 (brd), 3.24 (dt), 3.07 (dt), 2.38 (br d), 2.22 (br d),
1.85-1.60 (m), 1.58-1.25 (m).

化合物 91: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个的非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 9.01-8.93 (m),
8.78 (m), 8.06 (m), 7.75 (s), 7.68 (t), 7.61 (m), 7.57 (d),
7.51-7.41 (m), 7.28-7.19 (m), 7.15 (t), 7.12-7.05 (m),
7.03 (s), 5.82 (q), 5.73 (t), 5.33 (d), 4.55 (d), 4.33 (d),
3.93-3.78 (m), 3.73 (s), 3.43 (d, br), 3.21 (dt), 3.01 (t),
2.63 (t), 2.58 (t), 2.39 (d, br), 2.22 (d), 2.09-1.94 (m),
1.92-1.43 (m), 1.41-1.14 (m).

化合物 92: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个的非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.94 (d), 8.81 (m),
8.08 (m), 7.75 (s), 7.69 (t), 7.55 (d), 7.48 (t), 7.42 (m),
7.31 (s), 7.29-7.07 (m), 7.02 (d), 5.81 (t), 5.71 (t),
5.40 (d), 4.56 (d), 4.34 (d), 3.92-3.79 (m), 3.40 (d, br),
3.11 (dt), 2.96 (t), 2.61 (t), 2.50 (m), 2.22-1.91 (m),
1.90-1.35 (m), 1.20 (s), 1.02 (m), 0.83 (t).

化合物 93: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物, 旋光异构体的混合物)

δ 8.62-8.55 (m),
7.66-7.58 (m), 7.57-7.56 (m), 7.52-7.46 (m), 7.40-7.30 (m),
7.29-7.20 (m), 7.19-7.04 (m), 6.96-6.79 (m), 6.77-6.69 (m),
5.85-5.77 (m), 5.70-5.62 (m), 5.43-5.38 (m), 5.10-4.98 (m),
4.64-4.52 (m), 4.39-4.35 (m), 4.08-4.06 (m), 4.02-3.99 (m),
3.98-3.90 (m), 3.89-3.84 (m), 3.83-3.68 (m), 3.48-3.40 (m),
3.18 (ddd), 3.14 (ddd), 2.96 (ddd), 2.92 (ddd), 2.68-
2.58 (m), 2.57-2.51 (m), 2.37 (dd), 2.24-2.11 (m), 2.05-
1.94 (m), 1.89-1.41 (m), 1.40-1.23 (m), 1.22-1.10 (m).

化合物 94: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物, 旋光异构体的混合物)

δ 8.61-8.55 (m),
7.47-7.40 (m), 7.38-7.02 (m), 6.92-6.88 (m), 6.87-6.82 (m),
6.81-6.71 (m), 6.68-6.64 (m), 5.77-5.72 (me), 5.65-
5.59 (m), 5.40-5.36 (m), 5.11-5.04 (m), 5.02 (s), 4.97 (s),
4.58-4.52 (m), 4.36-4.33 (m), 3.87 (s), 3.83 (s), 3.77 (s),
3.70 (s), 3.57-3.52 (m), 3.48-3.36 (m), 3.24 (ddd),
3.12 (ddd), 2.99 (ddd), 2.81 (ddd), 2.66-2.53 (m), 2.41-
2.31 (m), 2.28-2.22 (m), 2.02-1.92 (m), 1.88-1.45 (m),
1.44-1.21 (m).

化合物 95: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物, 旋光异构体的混合物)

δ 8.91-8.75 (m),
7.38-7.29 (m), 7.28-7.02 (m), 6.92-6.80 (m), 6.79-6.76 (m),
6.74-6.71 (m), 6.69-6.64 (m), 6.09-5.98 (m), 5.78-5.70 (m),
5.65-5.60 (m), 5.40-5.34 (m), 5.32-5.26 (m), 5.19-5.13 (m),
5.09-5.00 (m), 4.63-4.52 (m), 4.36-4.32 (m), 3.95-3.63 (m),
3.46 (brd), 3.41 (brd), 3.24 (ddd), 3.12 (ddd), 3.02-
2.92 (m), 2.67-2.45 (m), 2.41-2.30 (m), 2.27-2.21 (m),
2.20-2.12 (m), 2.01-1.90 (m), 1.89-1.04 (m).

化合物 96: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.59-8.54 (m),
7.67-7.57 (m), 7.55-7.49 (m), 7.47-7.38 (m), 7.37-7.05 (m),
6.95-6.71 (m), 5.83 (t), 5.78 (t), 5.68 (t), 5.65 (t), 5.42-
5.37 (m), 5.28 (s), 5.23-4.95 (m), 4.62-4.52 (m), 4.38-
4.32 (m), 3.93 (s), 3.92 (s), 3.88 (s), 3.87 (s), 3.47-
3.38 (m), 3.18-3.07 (m), 2.98-2.87 (m), 2.67-2.58 (m),
2.57-2.50 (m), 2.41-2.30 (m), 2.22-2.17 (m), 2.16-2.11 (m),
2.03-1.92 (m), 1.89-1.21 (m), 1.20-1.09 (m).

化合物 97: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.62-8.52 (m),
7.64-7.54 (m), 7.52-7.46 (m), 7.42-7.04 (m), 6.97-6.78 (m),
6.77-6.70 (m), 6.12-5.97 (m), 5.85-5.76 (m), 5.69-5.61 (m),
5.46-5.35 (m), 5.33-5.24 (m), 5.10-5.01 (m), 4.70-4.52 (m),
4.39-4.33 (m), 3.92 (s), 3.91 (s), 3.88 (s), 3.87 (s), 3.48-
3.41 (m), 3.18-3.10 (m), 2.97-2.90 (m), 2.67-2.57 (m),
2.56-2.50 (m), 2.42-2.31 (m), 2.23-2.10 (m), 2.04-1.93 (m),
1.89-1.10 (m).

化合物 98: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.59-8.53 (m),
7.67-7.44 (m), 7.39-7.03 (m), 6.94-6.78 (m), 6.77-6.66 (m),
6.46-6.33 (m), 6.03-5.93 (m), 5.83 (t), 5.78 (t), 5.68 (t),
5.64 (t), 5.42-5.37 (m), 5.08-4.97 (m), 4.92-4.66 (m),
4.64-4.52 (m), 4.40-4.3 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.90 (s),
3.88 (s), 3.87-3.84 (m), 3.48-3.40 (m), 3.20-3.08 (m),
2.98-2.88 (m), 2.64-2.57 (m), 2.56-2.50 (m), 2.41-2.31 (m),
2.23-2.17 (m), 2.16-2.10 (m), 2.03-1.92 (m), 1.88-1.08 (m).

化合物 99: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.67-8.58 (m),
8.54-8.48 (m), 7.49-7.03 (m), 6.95-6.87 (m), 6.86-6.82 (m),
6.72-6.68 (m), 5.78-5.68 (m), 5.63-5.57 (m), 5.40-5.31 (m),
5.14-4.93 (m), 4.59-4.51 (m), 4.35-4.30 (m), 3.90-3.78 (m),
3.73 (s), 3.71 (s), 3.45 (brd), 3.38 (brd), 3.22 (ddd),
3.11 (ddd), 2.99-2.91 (m), 2.67-2.48 (m), 2.42-2.39 (m),
2.26-2.18 (m), 2.17-2.11 (m), 2.05-1.92 (m), 1.89-1.18 (m),
1.09-0.98 (m).

化合物 100: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.63-8.56 (m),
7.68-7.59 (m), 7.57-7.40 (m), 7.39-7.20 (m), 7.19-7.04 (m),
7.03-6.98 (m), 6.97-6.81 (m), 6.78-6.71 (m), 5.80 (s),
5.77 (s), 5.67 (t), 5.62 (t), 5.40-5.34 (m), 5.27-4.94 (m),
4.62-4.52 (m), 4.38-4.32 (m), 3.94 (s), 3.92 (s), 3.91 (s),
3.88 (s), 3.87 (s), 3.82 (s), 3.81 (s), 3.47-3.37 (m), 3.18-
3.05 (m), 3.00-2.90 (m), 2.68-2.50 (m), 2.43-2.29 (m),
2.22-2.09 (m), 2.07-1.95 (m), 1.90-1.63 (m), 1.62-1.20 (m),
1.14-1.02 (m).

化合物 101: $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.64-8.58 (m),
7.43-7.30 (m), 7.29-7.19 (m), 7.18-7.02 (m), 6.98-6.94 (m),
6.93-6.87 (m), 6.86-6.83 (m), 6.77-6.73 (m), 5.73 (t),
5.71 (t), 5.62 (t), 5.60 (t), 5.41-5.32 (m), 5.10-5.05 (m),
4.58-4.52 (m), 4.35-4.30 (m), 3.94 (s), 3.93 (s), 3.91 (s),
3.90 (s), 3.88 (s), 3.84 (s), 3.83 (s), 3.78 (s), 3.76 (s),
3.45 (brd), 3.38 (brd), 3.22 (ddd), 3.10 (ddd), 3.06-
2.92 (m), 2.67-2.53 (m), 2.52-2.48 (m), 2.42-2.29 (m),
2.28-2.11 (m), 2.04-1.94 (m), 1.88-1.20 (m), 1.08-0.98 (m).

化合物 102: $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 8.63-8.57 (m),
7.66-7.60 (m), 7.58-7.54 (m), 7.53-7.47 (m), 7.41-7.31 (m),
7.27-7.20 (m), 7.19-7.03 (m), 6.92-6.70 (m), 5.80 (t),
5.77 (t), 5.67 (t), 5.61 (t), 5.40-5.36 (m), 5.09-5.02 (m),
4.70-4.52 (m), 4.37-4.33 (m), 3.92 (s), 3.91 (s), 3.89 (s),
3.88 (s), 3.87 (s), 3.86 (s), 3.85 (s), 3.82-3.77 (m), 3.48-
3.40 (m), 3.18-3.09 (m), 2.98-2.88 (m), 2.66-2.42 (m),
2.40-2.10 (m), 2.04-1.94 (m), 1.89-1.62 (m), 1.61-1.18 (m),
1.14-1.13 (m).

化合物 103: $^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$, (非对映体的混合物,

旋光异构体的混合物)

δ 7.76-7.59 (m),
7.50-7.40 (m), 7.38-7.18 (m), 7.17-7.05 (m), 6.93-6.87 (m),
6.77-6.73 (m), 6.18-6.15 (m), 5.85 (t), 5.79 (t), 5.20 (t),
5.16 (t), 5.41-5.38 (m), 5.21-5.08 (m), 4.60-4.52 (m),
4.37-4.32 (m), 3.92 (s), 3.91 (s), 3.88 (s), 3.87 (s), 3.47-
3.37 (m), 3.17-3.03 (m), 2.97-2.91 (m), 2.64-2.58 (m),
2.57-2.50 (m), 2.42-2.33 (m), 2.05-1.95 (m), 1.90-1.80 (m),
1.79-1.62 (m), 1.61-1.31 (m), 1.13-1.08 (m).

化合物 104: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (非对映体的混合物,
旋光异构体的混合物)

δ 7.47-7.41 (m),
7.37-7.02 (m), 5.78-5.72 (m), 5.18 (t), 5.12 (t), 5.40-
5.37 (m), 5.10 (s), 5.08 (s), 5.07 (s), 5.05 (s), 4.59-
4.51 (m), 4.37-4.31 (m), 3.87 (s), 3.85 (s), 3.77 (s),
3.73 (s), 3.45 (brd), 3.37 (brd), 3.24 (ddd), 3.10 (ddd),
3.02-2.94 (m), 2.65-2.59 (m), 2.58-2.53 (m), 2.52-2.46 (m),
2.43-2.35 (m), 2.27-2.22 (m), 2.21-2.15 (m), 2.05-1.94 (m),
1.89-1.30 (m), 1.10-1.01 (m).

化合物 105: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋
光异构体的混合物)

δ 8.39 (d),
7.64 (q), 7.52 (q), 7.43 (m), 7.29-7.03 (m), 5.02-4.88 (m),
4.60 (q), 4.46 (q), 3.62 (m), 3.52-3.38 (m), 2.68-2.49 (m),
2.31-2.13 (m), 2.09-1.75 (m), 1.74-1.44 (m), 1.29-1.16 (m).

化合物 106: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.43-8.34 (m),
7.46 (ddt), 7.39 (ddt), 7.32 (s), 7.19-7.15 (m), 5.32 (br d),
5.28 (s), 5.04-4.98 (m), 4.92-4.88 (m), 4.85 (br d),
3.92 (s), 3.90 (s), 3.88 (s), 3.87 (s), 3.45 (br d),
3.23 (dt), 3.05 (dt), 2.64-2.02 (m), 2.29 (br d), 2.13 (br d),
1.82-1.48 (m).

化合物 107: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 7.34-7.23 (m),
5.31 (quintet), 5.12 (quintet), 4.74 (dd), 4.69 (dd),
4.52 (dq), 4.41 (dq), 3.93 (s), 3.90 (s), 3.82 (s), 3.70 (m),
3.56-3.43 (m), 2.34-1.88 (m).

化合物 108: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.50-8.31 (m),
7.62 (d), 7.57 (d), 7.46 (d), 7.44-7.31 (m), 7.30 (s),
7.19 (q), 7.10 (q), 5.00 (m), 4.80 (m), 4.69 (m), 4.56 (m),
3.97-3.71 (m), 3.61-3.43 (m), 2.68-2.41 (m), 2.34-2.12 (m),
2.08-1.84 (m), 1.83-1.72 (m), 1.71-1.42 (m), 1.29-1.13 (m).

化合物 109: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.48-8.32 (m),
7.53 (dd), 7.47 (m), 7.25-7.14 (m), 5.02-4.89 (m), 4.79 (m),
4.49 (m), 3.73-3.55 (m), 3.48 (quintet), 3.30 (quintet),
2.69-2.44 (m), 2.32-1.41 (m), 1.32-1.04 (m), 1.01 (m).

化合物 110: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.63-8.51 (m),
8.50-8.31 (m), 8.06 (m), 7.93-7.85 (m), 7.84-7.76 (m),
7.69 (d), 7.51-7.40 (m), 7.23-7.11 (m), 7.09 (t), 5.32 (d),
5.20 (m), 5.08 (m), 4.95 (m), 4.61-4.52 (m), 3.80 (m),
3.61 (m), 3.39 (t), 3.21 (dt), 2.94 (dt), 2.74-2.44 (m),
2.40 (d), 2.31 (m), 2.22-2.14 (m), 2.13-1.91 (m), 1.90-
1.13 (m).

化合物 111: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.46-8.36 (m),
7.61 (dd), 7.52 (dd), 7.50-7.40 (m), 7.22-7.15 (m),
6.87 (dd), 6.83 (dd), 6.07 (s), 6.04 (dd), 5.35 (d), 5.10-
5.06 (m), 4.98-4.92 (m), 4.6 (br d), 4.34 (d), 3.4 (br d),
3.15 (dt), 2.98 (dt), 2.68-2.50 (m), 2.24 (br d), 1.8-
1.46 (m), 1.37-1.24 (m).

化合物 112: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.7 (d), 8.6 (d),
7.7.-7.6 (dd), 7.45 (s), 7.3-7.2 (m), 6.9 (d), 6.1 (d),
5.3 (m), 4.6 (d), 4.4 (d), 3.45 (dd), 3.4-3.3 (m), 3.1-
2.9 (m), 2.85-2.8 (m), 2.4 (dd), 1.97-1.7 (m), 1.6-1.35 (m).

化合物 113: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.7 (d), 8.6 (d),
8.5 (m), 7.7-7.6 (dd), 7.3 (s), 7.2 (m), 5.4 (d), 5.3 (m),
4.6 (brd), 4.4 (brd), 3.95 (s), 3.90 (s), 3.85 (s),
3.45 (dd), 3.3-3.2 (dd), 3.1-2.9 (m), 2.4 (dd), 1.95 (s),
1.9-1.7 (m), 1.6-1.35 (m).

化合物 114: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物) δ 8.49 (d), 7.52 (q), 7.31 (s), 7.18 (s), 7.12-6.99 (m), 5.31 (d), 4.99 (m), 4.54 (d), 3.92-3.79 (m), 3.42 (d, br), 3.22 (dt), 3.02 (dt), 2.81-2.62 (m), 2.60 (t), 2.30 (d, br), 2.13 (d), 1.82-1.19 (m).

化合物 115: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物) δ 8.63-8.53 (m), 7.43-7.37 (d), 7.35-7.23 (m), 7.17 (s), 6.56 (s), 6.54 (s), 5.48-5.42 (d), 5.41-5.38 (d), 5.32-5.29 (d), 5.20-5.10 (m), 4.68-4.62 (brd), 4.32-4.30 (d), 4.00-3.90 (m), 3.86 (s), 3.53-3.47 (brd), 3.25-3.20 (dt), 3.05-3.00 (dt), 2.37-2.21 (brd), 2.10-2.00 (m), 1.92-1.87 (m), 1.80-1.70 (m), 1.69-1.59 (m), 1.57-1.43 (m), 1.34-1.15 (m), 0.97-0.92 (d), 0.85-0.78 (d), 0.77-0.75 (d), 0.66-0.64 (d).

化合物 116: $^1\text{H NMR}$ ($500\text{MHz}, \text{CDCl}_3$), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物) δ 8.65-8.55 (m), 7.42-7.40 (d), 7.39-7.37 (d), 7.33-7.30 (d), 7.26 (s), 7.22 (s), 7.10 (s), 6.60 (s), 6.42 (s), 5.42-5.40 (d), 5.39-5.37 (d), 5.34-5.32 (d), 5.16 (s), 5.15-5.11 (m), 5.10 (s), 5.07-4.94 (q), 4.60-4.55 (brd), 4.41-4.39 (brd), 3.93 (s), 3.84 (s), 3.80 (s), 3.70 (s), 3.48-3.43 (brd), 3.30-3.22 (dt), 2.96-2.90 (dt), 2.39-2.35 (brd), 2.29-2.25 (brd), 2.05-2.00 (m), 1.90-1.75 (m), 1.65-1.60 (m), 1.59-1.48 (m), 1.47-1.33 (m), 0.95-0.87 (d), 0.86-0.83 (d), 0.82-0.78 (d), 0.73-0.69 (d).

化合物 117: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物)

δ 8.65-8.60 (d),
8.59-8.52 (d), 7.45-7.39 (d), 7.38-7.23 (m), 7.21 (s),
6.67 (s), 6.66 (s), 5.83-5.79 (t), 5.78-5.75 (t), 5.74-
5.63 (m), 5.53-5.48 (m), 5.45-5.41 (brd), 5.20-5.05 (m),
5.04 (s), 5.01 (s), 4.99 (s), 4.72-4.68 (brd), 4.35-
4.32 (brd), 3.98 (s), 3.97 (s), 3.93 (s), 3.90 (s), 3.85 (s),
3.55-3.48 (brd), 3.32-3.24 (dt), 3.10-3.03 (dt), 2.70-
2.62 (m), 2.61-2.56 (m), 2.55-2.45 (m), 2.39-2.32 (brd),
2.20-2.15 (brd), 1.97-1.70 (m), 1.69-1.60 (m), 1.59-
1.47 (m), 1.40-1.20 (m), 0.93-0.90 (m).

化合物 118: $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3), (单个非对映体, 旋光异构体的混合物) δ 8.66-8.62 (d),

8.61-8.59 (d), 7.46-7.44 (d), 7.43-7.40 (d), 7.39-7.33 (d),
7.31 (s), 7.28 (s), 7.16 (s), 6.68 (s), 6.57 (s), 5.80-
5.75 (t), 5.74-5.67 (m), 5.43-5.40 (d), 5.20-5.05 (m),
4.64-4.60 (brd), 4.43-4.41 (brd), 3.96 (s), 3.90 (s),
3.85 (s), 3.78 (s), 3.53-3.49 (brd), 3.35-3.28 (dt), 3.02-
2.96 (brt), 2.70-2.50 (m), 2.42-2.36 (brd), 2.32-
2.29 (brd), 1.91-1.78 (m), 1.73-1.68 (brd), 1.63-1.55 (m),
1.50-1.40 (m).

实施例 13——MDR 致敏测定

为了测定发明的化合物增加药物的抗增生活性的能力，可采用已知对特殊药物有抗性的细胞系。这些细胞包括(但不限于) L1210, P388D, CHO 和 MCF7 细胞系，另外，可开发抗性细胞系，将细胞系置于对其产生抗性的药物中，或试验化合物中；然后测量细胞存活性，与在试验化合物存在下置于药物中的细胞的存活性的比较。

如 Pastan 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., Vol. 85, 4486—4490、(1988)所述，我们已采用用 pHaMDR1/携带 MDR1, CDNA 的后病毒转形变异的 L1210 小鼠白血病细胞进行了测试，从 National Cancer Institute 的 M. M. Gotterman 博士获得抗性系，标记 L1210VMD。通过在 0.06mg/ml 秋水仙素中培养细胞已选出这些抗药性转感染体。

如 Ford 等人, Cancer Res., Vol. 50, 1748—1756(1990)所述，将细胞(2×10^3 , 1×10^4 , 或 5×10^4 细胞/孔)置于 96 孔微滴板上，在有或无本发明的多药抗性改进化合物(MDR 抑制剂)(1, 2, 5 或 $10 \mu\text{m}$)存在下将细胞暴露在浓阿霉素(50nM — $10 \mu\text{m}$)中，从而进行多药抗性测定。培养 3 天后，用 MTT(Mossman)或 XTT 染料测定细胞存活数量，以测定线粒体的功能，所有的测量要重复 4 或 8 次。还可参见 Mossman T., J. Immunol, Methods, Vol. 65, 55—63 (1983)。

将仅用阿霉素获得的 IC_{50} 与用阿霉素加 MDR 抑制剂获得的 IC_{50} 比较, 测定结果, 计算 MDR 比率 (ID_{50} 阿霉素 (Dox) / IC_{50} Dox + 抑制剂, 系数值用于化合物效力的比较)。

在所有的测定中, 测试本发明化合物的体内抗增生或细胞病毒活性。结果概括在下面的表 2 中。如表 2 所示, 在 $10\mu\text{m}$ 或更高的浓度下, 化合物通常产生小于 10% 的细胞毒性。

通式(I)的化合物还与其它 MDR 细胞系(包括整个人体细胞系(例如骨髓瘤细胞(8226/DOX6, 8226(DOX40, MDR10V MR20), 黑素瘤细胞(VCR 4.5, VBL3.0, COL-1), GM3639T 细胞, MCF-7 乳癌, A549 支气管原腺癌, LOX 黑素瘤, P388/ADR 和 P388 VMDRC. 04), 和不同的化学治疗药物(例如阿霉素, 长春新碱, 长春花碱, 红豆杉醇, 水杨酸秋水仙碱和鬼臼乙叉甙)一起测定 MDR 致敏活性, 在这些测定中获得与表 2 所示的那些结果相类似的结果(未标出数据), 进一步显示了本发明的化合物在多药抗致敏性方面的效果。

表 2

化合物逆转多药抗性的评估

化合物	IC ₅₀ ^{Dox} 单独	IC ₅₀	IC ₅₀ ^{Dox}	IC ₅₀ ^{Dox}	MDR	MDR	MDR
		+ 1 μM	+ 2.5 μM	+ 10 μM	率 1 μM	率 2.5 μM	率 10 μM
2	900nM	400		<60	2.25		>15
4	800	400		<60	2		2.7
6	900	300		<60	3		>15
8	800	500		100	1.6		8
10	6500		625			10.4	
11	700	200		<60	3.5		>12
12	6500		350			18.6	
15	800	400		<60	2		>13
21	1000	700		90	1.4		11.1
27	1200	900		200	1.3		6
31	1300	900		500	1.4		2.6
43	6500		600			10.8	
44	400	200		<60	2		>6
47	900	800		100	1.1		9
48	1400	800		100	1.75		14
49	5000		700			7.1	
52	900	300		<60	1.8		>15
53	1600	700		200	2.3		8
54	6500		510			12.7	
55	900	400		<60	2.25		>15
56	400	300		<60	1.3		>7
64	1500	700		400	2.1		3.75
66	1600	1300		400	1.3		4
69	800	400		<60	2		>13
84	6000		350			17.1	
98	6000		2000			3	
105	9000	2800		500	3.2		18
CsA	1800	80			22.5		
PK506	400	400		100	1		4

我们已叙述了本发明的具体实验方案，显然，通过利用本发明的产物，生产方法和治疗方法，可修改我们的基础做法，从而提供其它具体实施方案。因此，本发明的范围应由所附的权利要求书来确定，而不是由作为例子出现的具体实施方案来确定。