

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200580035732.3

[51] Int. Cl.

C07D 239/70 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)

[43] 公开日 2007年9月26日

[11] 公开号 CN 101044123A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/10 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

[22] 申请日 2005.10.17

[21] 申请号 200580035732.3

[30] 优先权

[32] 2004.10.20 [33] JP [31] 305374/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/019000 2005.10.17

[87] 国际公布 WO2006/043490 日 2006.4.27

[85] 进入国家阶段日期 2007.4.18

[71] 申请人 安斯泰来制药株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 米德康博 根来贤二 恩田健一
早川昌彦 流石大辅 二川原充启
饭久保一彦 森友博幸 吉田茂
大石崇秀

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责任公司

代理人 刘 慧 杨 青

权利要求书4页 说明书73页

[54] 发明名称

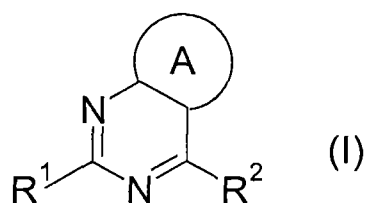
与非芳香环稠合的嘧啶衍生物

[57] 摘要

本发明提供了新的与选自二氢噻吩、二氢呋喃、环烷烃部分的非芳香环稠合的嘧啶衍生物或其可药用盐；和包括所述化合物作为活性成分的药用组合物。这些化合物表现出优异的促进胰岛素分泌活性和对抗高血糖活性。因此，根据这些作用，包括这种化合物作为活性成分的药用组合物可用于治疗和/或预防胰岛素依赖的糖尿病(1型糖尿病)、非胰岛素依赖型糖尿病(2型糖尿病)、和/或胰岛素抗性疾病、肥胖症等。

1. 由式(I)表示的稠合的嘧啶衍生物或其可药用盐:

[式 10]

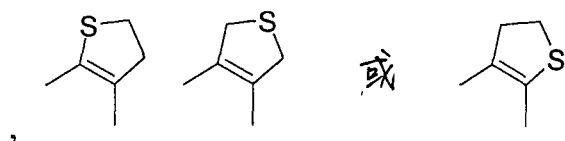


其中

A 表示选自组 X¹、组 X²、组 X³、组 X⁴ 的环, 构成所述环的碳原子任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 低级烷基、-O-(低级烷基)、卤素原子、羧基、-CO₂-(低级烷基), 和氨基甲酰基, 构成所述环的硫原子任选地被氧化,

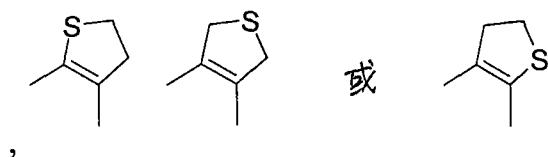
组 X¹ 由以下组成:

[式 11]



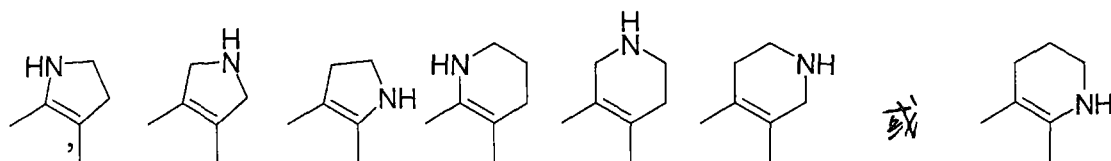
组 X² 由以下组成:

[式 12]



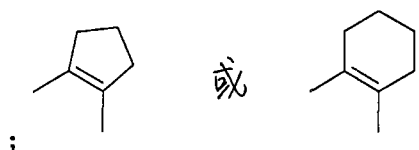
组 X³ 由以下组成:

[式 13]



组 X⁴ 由以下组成:

[式 14]



R^1 表示选自组(1)到(3)的基团:

(1)被至少 1 个卤素原子取代的苯基, 其可具有另外的取代基,

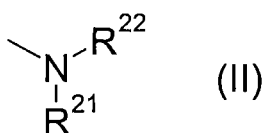
(2)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基, 其每个可任选地被取代, 和

(3)被至少一个卤素原子取代的吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、或呋喃基, 其每一个任选地被一个或多个相同或不同的卤素原子取代, 其中该环以构成所述环的碳原子结合于式(I)的嘧啶环的 2-位,

条件是, 当 A 为选自组 X^4 的环时, R^1 表示被至少三个卤素原子取代的苯基; 和

R^2 表示由式(II)表示的基团或任选地被取代的环状氨基:

[式 15]



其中 R^{21} 和 R^{22} 可相同或不同, 并且各自表示-H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、苯基、杂芳基、非芳香族的杂环基、或-O-(低级烷基), 其每个任选地被取代,

条件是当 A 为选自组 X^2 或组 X^3 的环时, R^2 表示任选地被取代的环状氨基,

条件是排除 2-(2-氟苯基)-N,N-二甲基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-胺和 2-环丙基-4-哌嗪-1-基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 A 是选自组 X^1 的环。

3. 权利要求 2 的化合物，其中 R^1 为被至少一个卤素原子取代的苯基。

4. 权利要求 3 的化合物，其中 R^1 为被至少三个卤素原子取代的苯基。

5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^2 为任选地被取代的环状氨基。

6. 权利要求 5 的化合物，其中 R^2 为任选地被取代的哌嗪基或任选地被取代的哌啶基。

7. 权利要求 2 的化合物，其中 R^1 为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基，其每个可任选地被取代。

8. 权利要求 7 的化合物，其中 R^1 为环丁基或环戊基，其每个任选地被取代。

9. 权利要求 8 的化合物，其中 R^2 为任选地被取代的环状氨基。

10. 权利要求 9 的化合物，其中 R^2 为任选地被取代的哌嗪基或任选地被取代的哌啶基。

11. 权利要求 1 的化合物，其选自：

3-{4-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酰胺、

1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-4-(3-羟基丙基)哌啶-4-醇、

N-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2-羟基乙酰胺、

3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧

啉-4-基]哌啉-4-基}丙酰胺、

3-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哌啉-4-基]哌啉-4-基}氨基)丙烷-1-醇、

3-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哌啉-4-基]哌啉-4-基}氨基)丙酸、

4-[1-(2-环戊基-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哌啉-4-基)哌啉-4-基]丁酸、

4-[1-(2-环丁基-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哌啉-4-基)哌啉-4-基]丁酸、

4-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哌啉-4-基]哌啉-4-基}丁酸，及其可药用盐。

12. 药用组合物，其包括权利要求 1 的化合物作为活性成分。

13. 权利要求 12 的药用组合物，作为用于胰岛素依赖型糖尿病(1 型糖尿病)、非胰岛素依赖型糖尿病(2 型糖尿病)、胰岛素抗性疾病、或肥胖症的治疗剂。

14. 权利要求 12 的药用组合物，作为胰岛素促分泌剂。

15. 权利要求 12 的药用组合物，作为高血糖抑制剂。

与非芳香环稠合的嘧啶衍生物

技术领域

本发明涉及可用作药物(特别是用作胰岛素促泌剂或糖尿病治疗剂)的新的与非芳香环稠合的嘧啶衍生物或其可药用盐, 和包括这些化合物作为活性成分的药物。

背景技术

糖尿病为以长期高血糖作为主要标志并且逐渐形成绝对的或相对的胰岛素活性不足的疾病。临床上, 糖尿病通过特征大致分类为胰岛素依赖型糖尿病(以下称为“1型糖尿病”)和非胰岛素依赖型糖尿病(以下称为“2型糖尿病”)。在2型糖尿病(其占糖尿病患者的大约90%)中, 胰岛素从胰腺 β -细胞分泌的减少是发作的主要原因, 特别是认识到由早期的胰岛素分泌紊乱引起的饭后高血糖。目前, 磺酰脲类药物(SU药物)是作为胰岛素促分泌剂的主流, 但是它可能导致低血糖并且已知在长期给药后由于胰腺衰竭而导致继发性的无效。此外, SU药物有效用于在饮食之间控制血糖, 但是难以用于抑制饭后的高血糖。新近的大规模临床试验证实, 矫正饭后高血糖对于控制糖尿病并发症和糖尿病进展是关键(非专利文献1)。还报道说动脉硬化只在饭后高血糖的时间段发生并且较小的饭后高血糖的持续增加由心血管疾病等引起的死亡率(非专利文献2和3)。这表明饭后高血糖, 即使在较小的水平, 也是心血管性死亡的独立的危险因素。从上述背景可知, 对抗饭后高血糖的药物的重要性和必要性已经得到注意。因此, 对胰岛素分泌有促进活性的药物被认为是具有用于矫正饭后高血糖和/或空腹血糖和用于治疗 and 预防1型和2型糖尿病的适当轮廓。

WO 00/31047(专利文献1)披露了与环戊烷稠合的嘧啶衍生物作为具有通过活化可溶性鸟苷酸环化酶而增加环磷酸鸟苷(cGMP)水平活性

的化合物，并且糖尿病被包括在其中期望增加 cGMP 水平或可使用所述化合物进行治疗和预防的疾病或病状的例子中。然而，该文献既没有给出本发明的化合物的特定公开又没有特定的数据用以表明它们对糖尿病治疗的适用性，例如促进胰岛素分泌的活性。

WO 00/46214(专利文献 2)披露了与环己烷稠合的嘧啶衍生物作为具有通过活化可溶性鸟苷酸环化酶而增加环磷酸鸟苷(cGMP)水平活性的化合物，并且糖尿病被包括在其中期望增加 cGMP 水平或可使用所述化合物进行治疗和预防的疾病或病状的例子中。然而，该文献既没有给出本发明的化合物的特定公开又没有特定的数据用以表明它们对糖尿病治疗(例如对胰岛素分泌的促进活性)的适用性。

WO 03/049739(专利文献 3)披露了作为糖原合酶激酶-3 (GSK-3)抑制剂的稠合的嘧啶衍生物，并且描述了糖尿病作为可以使用这些化合物的疾病(即，通过 GSK-3 的作用引起的疾病)的例子。然而，本发明的化合物中没有一个在其中得到公开，并且也没有公开特定的数据，用以表明所述化合物对糖尿病治疗(例如对胰岛素分泌的促进活性)的适用性。

WO 2004/065391(专利文献 4)披露了作为磷酸二酯酶 7 (PDE 7)抑制剂的被氰基取代的与噻吩稠合的嘧啶衍生物，并且描述了 1 型和 2 型糖尿病作为期望通过抑制 PDE 7 得到改善的疾病的例子。然而，其中既没有具体地披露本发明的化合物又没有特定的数据用以表明它们对糖尿病治疗(例如对胰岛素分泌的促进活性)的适用性。

日本专利公开 H4-224580 (专利文献 5)披露了与含氮环稠合的嘧啶衍生物作为具有杀菌活性的化合物，但是没有具体地披露本发明的化合物。其中既没有说明又没有暗示所述化合物对于糖尿病治疗(包括促进胰岛素分泌)的适用性。

WO 2004/087056(专利文献 6)披露了作为转化生长因子 β (TGF- β) 抑制剂的稠合的嘧啶衍生物,但是没有具体地披露本发明的化合物。该文献既没有说明又没有暗示所述化合物对于糖尿病治疗(包括促进胰岛素分泌)的适用性。

EP 0 276 057 (专利文献 7)披露了与含硫环稠合的嘧啶衍生物作为 β -肾上腺素阻断剂,但是该文献既没有具体地披露本发明的化合物,又没有给出关于所述化合物对糖尿病治疗(包括促进胰岛素分泌)的适用性的说明或暗示。

WO 2005/014558 (专利文献 8)披露了作为离子通道抑制剂的稠合的嘧啶衍生物但是没有具体地披露本发明的化合物。其中既没有描述又没有暗示所述化合物对于糖尿病治疗(包括促进胰岛素分泌)的适用性。

还已知与含硫环稠合的嘧啶衍生物为合成 C_{60} 衍生物的中间体(非专利文献 4 和 5)。

非专利文献 1: N. Engl. J. Med., 329, 977-986, 1993

非专利文献 2: Lancet, 354, 617, 1999

非专利文献 3: Brit. Med. J., 321, 405-413, 2000

非专利文献 4: Tetrahedron, 54(37), 11141-11150, 1998

非专利文献 5: Tetrahedron Letters, 38(14), 2557-2560, 1997

专利文献 1: WO 00/31047

专利文献 2: WO 00/46214

专利文献 3: WO 03/049739

专利文献 4: WO 2004/065391

专利文献 5: Japanese Patent Laid-Open Publication H4-224580

专利文献 6: WO 2004/087056

专利文献 7: EP 0 276 057

专利文献 8: WO 2005/014558

发明公开

本发明要解决的问题

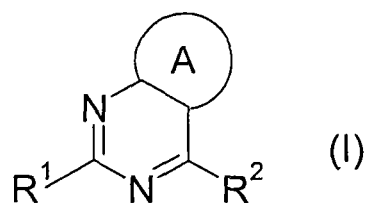
如上所述, 因为胰岛素促泌剂可用于治疗和预防 1 型糖尿病、2 型糖尿病、和胰岛素抗性疾病, 恳切地期望创造更优异的胰岛素促泌剂。

解决问题的方法

本发明人认真地研究了对胰岛素分泌具有促进活性的化合物, 发现本发明的与非芳香环稠合的嘧啶衍生物有促进胰岛素分泌的优异作用, 从而完成了本发明。

也就是说, 本发明提供由式(I)表示的稠合的嘧啶衍生物或其可药用盐, 包含这些化合物作为活性成分的药物组合物, 和用作 1 型糖尿病、2 型糖尿病、和/或胰岛素抗性疾病的治疗剂的药物组合物。

[式 1]



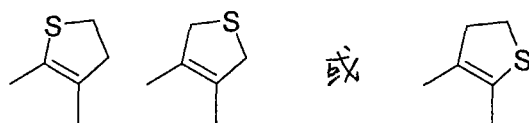
[式中的符号表示以下含义。

A:

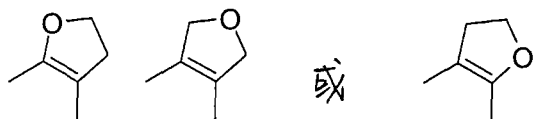
A 环选自组 X¹、组 X²、组 X³、和组 X⁴。构成该环的碳原子任选地被一个或多个取代基取代, 取代基选自低级烷基、-O-(低级烷基)、卤素原子、羧基、-CO₂-(低级烷基)、和氨基甲酰基。构成该环的硫原子可以被氧化。

组 X¹: 其由以下组成

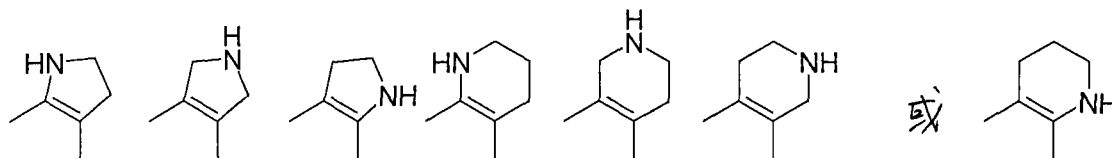
[式 2]

组 X²: 其由以下组成

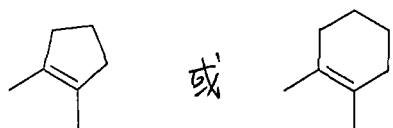
[式 3]

组 X³: 其由以下组成

[式 4]

组 X⁴: 其由以下组成

[式 5]

-R¹:

选自以下组(1)到(3)的基团:

- (1) 被至少一个卤素原子取代的苯基, 其可具有另外的取代基
- (2) 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基, 其每个可任选地被取代
- (3) 被至少一个卤素原子取代的吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、或呋喃基。这些环任选地被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。这些环通过构成所述环的碳原子结合于式(I)中嘧啶环的 2-位。

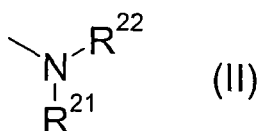
然而, 当 A 为选自组 X⁴ 的环时, -R¹ 表示被至少三个卤素原子取

代的苯基。

$-R^2$;

由式(II)所表示的基团或任选地被取代的环状氨基

[式 6]



(式中的符号表示以下含义。

$-R^{21}$ 、 $-R^{22}$;

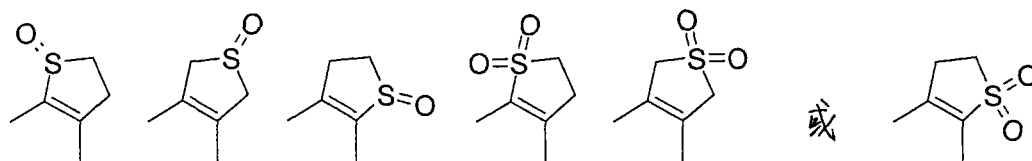
它们可相同或不同，并且各自表示-H、低级烷基、低级烯基、低级炔基、环烷基、苯基、杂芳基、非芳香的杂环基、或-O-(低级烷基)，其各自任选地被取代。)

然而，当 A 为选自组 X^2 或组 X^3 的环时， $-R^2$ 表示任选地被取代的环状氨基。

不包括 2-(2-氟苯基)-N,N-二甲基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-胺和 2-环丙基-4-哌嗪-1-基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶。]

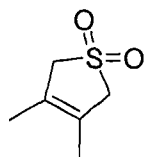
式(I)中的 A 优选为选自组 X^1 的环，更优选为选自其中构成该环的硫原子被氧化的组 X^1 的环。选自其中构成环的硫原子被氧化的组 X^1 的环具体地包括以下：

[式 7]



更优选其为如下所示的环：

[式 8]



式(I)中的 R^1 优选为被至少一个卤素原子取代的苯基, 并且更优选为被至少三个卤素原子取代的苯基。在另一个实施方案中, 式(I)中的 R^1 优选为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基, 其各自任选地被取代; 更优选为环丁基或环戊基, 其各自任选地被取代, 并且进一步优选为环丁基或环戊基。

式(I)中的 R^2 优选为任选地被取代的环状氨基; 更优选为任选地被取代的哌嗪基或任选地被取代的哌啶基; 并且进一步优选为任选地被取代的哌啶基。

由式(I)表示的稠合的嘧啶衍生物优选为其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)的化合物; 更优选其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)并且 R^1 为被至少一个卤素原子取代的苯基的化合物; 进一步优选为其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)并且 R^1 为被至少三个卤素原子取代的苯基的化合物; 特别优选为其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)、 R^1 为被至少三个卤素原子取代的苯基、并且 R^2 为任选地被取代的环状氨基的化合物; 并且最优选为其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)、 R^1 为被至少三个卤素原子取代的苯基、并且 R^2 为任选地被取代的哌嗪基或任选地被取代的哌啶基的化合物。

由式(I)表示的稠合的嘧啶衍生物的另一个实施方案优选为其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)的化合物; 更优选其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)并且 R^1 为任选地被取代的环丁基或任选地被取代的环戊基的化合物; 进一步优选为其中 A 为选自组 X^1 的环(构成该环的硫原子可被氧化)并且 R^1 为任选地被取代的环丁基或任选地被取代的环戊基的化合物; 特别优选为其中 A 为选自

组 X¹ 的环(构成该环的硫原子可被氧化)、R¹ 为任选地被取代的环丁基或任选地被取代的环戊基、并且 R² 为任选地被取代的环状氨基的化合物; 并且最优选为其中 A 为选自组 X¹ 的环(构成该环的硫原子可被氧化)、R¹ 为任选地被取代的环丁基或任选地被取代的环戊基、并且 R² 为任选地被取代的 1-哌嗪基或任选地被取代的 1-哌啶基的化合物。

作为由式(I)表示的稠合的嘧啶衍生物的特别优选的化合物包括 3-{4-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}丙酰胺、1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-4-(3-羟基丙基)哌啶-4-醇、N-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}甲基)-2-羟基乙酰胺、3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丙酰胺、3-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}氨基)丙烷-1-醇、3-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}氨基)丙酸、4-[1-(2-环戊基-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丁酸、4-[1-(2-环丁基-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]丁酸、4-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丁酸, 及其可药用盐。

发明的效果

本发明的化合物在促进胰岛素分泌和抑制血糖增加方面具有优异的活性。因此, 由式(I)表示的本发明的化合物, 根据其所述活性, 可有效用于治疗 and/或预防 1 型糖尿病、2 型糖尿病、和/或胰岛素抗性疾病。

本发明的化合物的药理作用通过以下试验例证实。

(1) 对胰岛素分泌促进活性的试验

在这个试验中，使用 MIN6B1 细胞研究了受试化合物的胰岛素分泌促进活性，所述细胞为小鼠胰腺 β 细胞的品系，并将市售的胰岛素分泌促分泌剂格列本脲用作参考化合物。分析程序如下。

将 MIN6B1 细胞以 1×10^5 细胞/孔(0.25 ml)的浓度接种在 48 孔板上，(通过向包含 25 mM 葡萄糖的 DMEM (Dulbecco's 改进的 Eagle 培养基)加入 FCS (胎牛血清)使得 FCS 浓度变为 10%而制备培养基)。在两天之后，用吸出器吸除培养基，将每个孔用温热到 37°C 的包含 2.8 mM 葡萄糖的 0.2 ml 的 KRB-HEPES 缓冲液(Krebs-Ringer-碳酸氢盐-N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸；130 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.2 mM KH_2PO_4 、1.2 mM $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 、0.25 mM $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 、2.5 mM NaHCO_3 、0.5% BSA、和 10 mM N-2-羟乙基哌嗪-N'-2-乙磺酸(pH 7.4))洗涤四次，再向每个孔加入 0.2 ml 的所述缓冲液，并将细胞在 37°C 下培养 30 到 60 分钟。在用吸出器吸除缓冲液之后，向每个孔加入在含有 16.8 mM 葡萄糖的 KRB-HEPES 中包含 10 mM 的每种受试化合物的 0.25 ml 溶液，并将细胞在 37°C 培养 22 分钟。将样品用滴管吸取并稀释 25 到 51 倍，使用胰岛素测定试剂盒(具有磁力分离的 Rat Insulin [^{125}I] Biotrak Assay System; Amersham Bioscience K.K.)分析胰岛素浓度。将受试化合物溶于 100% DMSO 中，并以 0.1%的最终浓度加入。活性表示为相对值，条件是针对单独的 DMSO 的情况，胰岛素浓度为 100%。结果表示在表 1 中。

[表 1]

受试化合物	对胰岛素分泌的促进活性, %
实施例 1	355
实施例 112	242
实施例 168	418
实施例 269	212
实施例 272	322
实施例 283	375
实施例 287	208
实施例 288	253
实施例 291	269
实施例 331	308
实施例 407	325
格列本脲	122

如上所述, 作为本发明的药物的活性成分的化合物和本发明的化合物表现出比市售的胰岛素促分泌剂格列本脲更高的胰岛素分泌促进活性。

(2) 正常小鼠的口服葡萄糖耐量试验

在这个试验中, 使用正常小鼠检验受试化合物对抗葡萄糖负荷后高血糖的预防活性, 并且使用市售的口腹抗高血糖药那格列奈作为参考化合物。分析程序如下。

将已经预先饲养一周的 ICR 小鼠(雄性, 六周龄)禁食 18 到 20 小时, 以用作试验动物。将各个受试化合物溶于 0.5%甲基纤维素溶液中并且在葡萄糖负荷之前以 3 mg/kg (那格列奈为 10 mg/kg)口服给予。对于每种受试化合物, 选择给予该受试化合物给予时机, 对于本发明的化合物来说, 为葡萄糖负荷之前 10 分钟, 或者对于作为参考化合物的那格列奈来说, 为葡萄糖负荷之前 30 分钟。在葡萄糖负荷之后的 30

分钟测量相对于对照组的低血糖比例(%)。结果表示在表 2 中。

[表 2]

受试化合物	低血糖比例, %
实施例 50	37
实施例 460	30
实施例 442	36
那格列奈	26

如上所述, 作为本发明的药物的活性成分的化合物和本发明的化合物即使在比市售的口服降血糖药那格列奈更低的剂量也能表现出更有效的对抗葡萄糖负荷后高血糖的预防作用。

实施本发明的最佳方式

进一步描述本发明的化合物如下。

在本说明书中, 除非另作说明, “低级”是指具有 1 到 6 个碳原子的直链或支链的碳链。因此, “低级烷基”是指直链或支链的 C_1-C_6 烷基, 并且具体地包括例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基、和其它。优选为 C_1-C_3 烷基, 即甲基、乙基、丙基、和异丙基。“低级烯基”是指直链或支链的 C_2-C_6 烯基, 并且具体地包括例如乙烯基、烯丙基、丁烯基、和其它。“低级炔基”是指直链或支链的 C_2-C_6 炔基, 并且具体地包括例如炔丙基和其它。“低级亚烷基”是指直链或支链的 C_1-C_6 亚烷基, 并且具体地包括例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、和其它。

“卤素原子”是指氟代、氯代、溴代、或碘代。优选氟代、氯代、或溴代。

“环状氨基”是指衍生自三到八元的非芳香环胺的单价基团, 其包

含至少一个氮原子并且任选地包含一个或多个相同或不同的另外的杂原子，杂原子选自氮、氧、和硫，其中必须存在于所述环中的氮原子为结合位置。所述环状氨基中的硫原子可被氧化。特定的例子包括衍生自氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、哌嗪、高哌嗪、吗啉、氧杂氮杂环庚烷、硫代吗啉、硫杂氮杂环庚烷、和其它含氮杂环的单价基团。这些环可在环的部分中包含不饱和键，例如二氢吡咯、四氢吡啶、四氢氮杂卓、咪唑烷、噁唑烷、二氢噁嗪、四氢噁唑、二氢噁嗪、和其它。这些环可与环烷烃部分相稠合，例如十氢喹啉、十氢异喹啉、和其它。这些环可与苯环稠合，例如二氢吲哚、1,2,3,4-四氢喹啉、1,2,3,4-四氢异喹啉、和其它。这些环可与另一种环胺部分相稠合，例如八氢咪唑并[1,5-a]吡嗪、八氢[1,2-a]吡嗪，和其它。这些环可与芳香杂环稠合，例如2,3,4,9-四氢-1H-β-咔啉、4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶、4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶，和其它。这些环可与非芳香杂环螺-稠合，例如1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸烷、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷、2,4-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷，和其它。这些环可为桥接的环状氨基，例如衍生自2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷、2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、和其它含氮杂环的单价基团。

“环烷基”是指三到八-元的碳环，其可为部分不饱和的。特定的例子包括环丙基、环戊基、环己基、环辛基、环丁烯基、环己烯基、环辛二烯基、和其它。这些环可与苯环稠合。

“杂芳基”是指衍生自五到六-元芳香杂环的单价基团，所述芳香杂环包含一个或多个选自氮、氧、和硫的相同或不同的杂原子。特定的例子包括衍生自吡咯、吡啶、吡啶、咪唑、吡嗪、嘧啶、吡嗪、三唑、三嗪、四唑、呋喃、噻吩、噁唑、噁唑、噁二唑、噁二唑、和其它杂环的单价基团。这些环可与苯环稠合，例如吲哚、吲唑、喹啉、和其它；或者可为部分氢化的，如四氢吡啶、四氢氮杂卓、二氢吡啶、二氢吲哚、和其它。

“非芳香的杂环基”是指衍生自五到六-元饱和杂环的单价基团，所述饱和杂环包含一个或多个选自氮、氧、和任选地被氧化的硫的相同或不同的杂原子。除上述环状氨基之外，特定的例子还包括其中不同于上述环状氨基中的氮原子的原子为结合位置的单价基团、和衍生自四氢呋喃、四氢吡喃、四氢噻吩、四氢噻喃、二氧杂环戊烷、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、和其它杂环的单价基团。这些环可为桥接的，例如1-氮杂双环[2.2.1]庚烷、奎宁环、和其它。

“桥接的环状氨基”是指其中构成上述环状氨基环中的两个不相邻的碳原子通过亚甲基、亚乙基或亚丙基桥接的单价基团。

在本说明书中的“任选地被取代的”或“被取代的”基团中，可在所述基团上存在有通常作为取代基的任何取代基。在每个基团上可存在有一个或多个这种取代基。

在 R^1 表示的“被至少一个卤素原子取代的苯基，其可具有另外的取代基”中、 R^1 表示的“环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或环庚基，各自为任选地被取代的”、 R^2 表示的“任选地被取代的环状氨基”、和 R^{21} 或 R^{22} 表示的“环烷基、苯基、杂芳基、或非芳香的杂环基，各自为任选地被取代的”中，可容许的取代基包括以下(a)到(h)中给出的基团。“ R^z ”表示任选地被一个或多个选自以下的基团取代的低级烷基：-OH、-O-(低级烷基)、-OCO-(低级烷基)、羧基、-CO₂-(低级烷基)、-CO-(低级烷基)、任选地被一个或两个低级烷基取代的氨基甲酰基、氰基、任选地被一个或两个低级烷基取代的氨基、苯基、杂芳基、环烷基、非芳香的杂环基、和卤素原子。

(a) 卤素原子；

(b) -OH、-O- R^z 、-O-苯基、-OCO- R^z 、-OCONH- R^z 、和氧代 (=O)；

(c) -SH、-S- R^z 、-S-苯基、-S-杂芳基、-SO- R^z 、-SO-苯基、-SO-杂

芳基、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{-R}^z$ 、任选地被低级烷基取代的 $-\text{SO}_2$ -苯基、任选地被低级烷基取代的 $-\text{SO}_2$ -杂芳基、和任选地被一个或两个 R^z 取代的氨基磺酰基；

(d) 任选地被一个或两个 R^z 取代的氨基、 $-\text{NHCO-R}^z$ 、 $-\text{NHCO-苯基}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{-R}^z$ 、 $-\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{NHCONH-R}^z$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{-R}^z$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{-苯基}$ ，其中苯基任选地被低级烷基、 $-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$ 、和硝基取代；

(e) $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO-R}^z$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{-R}^z$ 、任选地被一个或两个 R^z 取代的氨基甲酰基、任选地被 $-\text{OH}$ 或氧代取代的 $-\text{CO-}$ (环状氨基)、 $-\text{COCO-R}^z$ 、和氰基；

(f) 苯基或环烷基，其各自任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-}$ (低级烷基)、氧代、 $-\text{S-}$ (低级烷基)、任选地被一个或两个低级烷基取代的氨基、环状氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、任选地被一个或两个 R^z 取代的氨基甲酰基、卤素原子、和 R^z ；

(g) 杂芳基或非芳香杂环基，其各自任选地被一个或多个选自以下的基团取代： $-\text{OH}$ 、 $-\text{O-}$ (低级烷基)、氧代、 $-\text{S-}$ (低级烷基)、任选地被一个或两个低级烷基取代的氨基、环状氨基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、任选地被一个或两个 R^z 取代的氨基甲酰基、卤素原子、和 R^z ；和

(h) 低级烷基、低级烯基、或低级亚烷基，其各自可被一个或多个选自上述(a)到(g)中的取代基取代。

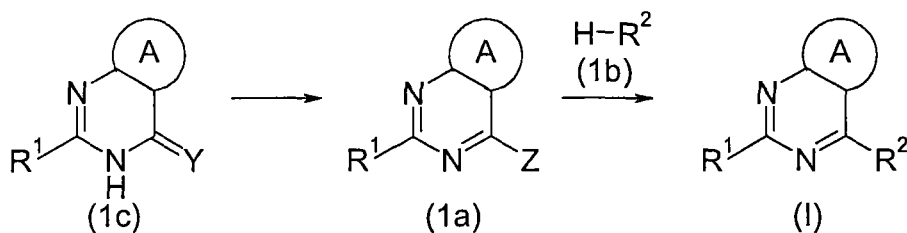
在 R^{21} 或 R^{22} 表示的“低级烷基、低级烯基、低级炔基、或 $-\text{O-}$ (低级烷基)，其各自任选地被取代”中，可容许的取代基包括在上述(a)到(g)中给出的基团。

式(I)表示的本发明的化合物可取决于取代基而具有不对称碳原子，并且，根据这个事实，可存在有光学异构体。本发明包括这些光学异构体的所有的混合物、和分离的化合物。本发明的化合物可作为互变异构体形式存在。任何单独的互变异构体及其混合物都被包括在本发明中。本发明还包括标记的物质，即，其中本发明的化合物中的一个或多个原子被放射性同位素或非放射性同位素代替。

本发明的化合物可形成盐，只要这种盐为可药用的，则被包括在本发明中。所述盐具体地包括与无机酸的盐，无机酸例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、和磷酸；与有机酸的盐，有机酸例如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、门冬氨酸、和谷氨酸；与包含金属的无机碱的盐，金属例如钠、钾、钙、和镁；与有机碱的盐，有机碱例如甲基胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、和鸟氨酸；铵盐，和其它。此外，本发明包括各种水合物、溶剂化物、和本发明的化合物的所有晶体多晶型物及其可药用盐。本发明包括所有所谓的前体药物，即，在体内代谢转化为由式(I)表示的化合物或其盐的化合物。作为用于形成本发明的前体药物的基团，可提及在 *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) 和 in "Development of Drugs," Vol. 7 "Molecular Design," pp. 163-198, Hirokawa Shoten (1990)中描述的基团。

本发明的化合物及其可药用盐的生产可以利用基于其骨架结构或取代基类型的特征通过多种合成方法进行。典型的制备方法说明如下。它们还可以根据参考例和实施例中的描述或与其相似的方法生产。取决于官能团的性质，在起始材料或中间体的阶段，将所述官能团替换为适当的保护基(即，可容易地转变为所述官能团的基团)有时在生产工艺中是有利的。尔后根据需要除去保护基以得到期望的化合物。这种官能团包括羟基、羧基、氨基、和其它。为此使用的保护基包括例如在 Greene 和 Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis (第三版)"中描述的基团，其可以根据采用的反应条件适当使用。

[式 9]



(在图解中，环 A、 R^1 、和 R^2 表示与上述相同的含义，Y 表示 O 或 S，Z 代表离去基团。以下相同。)

本发明的制备方法为其中由式(1a)表示的具有离去基团的与芳香环稠合的嘧啶衍生物与式(1b)表示的胺衍生物反应以制备由通式(I)表示的本发明的化合物的方法。

化合物(1a)中的由 Z 表示的离去基团是指可以在反应条件下与化合物(1b)中的氨基氢原子一起以 HZ 的形式被去除的基团。其例子包括卤素原子，例如氟代、氯代、溴代、和碘代；低级烷基磺酰基氧基，例如甲烷磺酰基氧基、三卤代甲烷磺酰基氧基如三氟甲烷磺酰基氧基；芳基磺酰基氧基，例如苯磺酰基氧基和对甲苯磺酰基氧基，和其它。

化合物(1a)与化合物(1b)的反应在常压或正压下在没有溶剂或在适当的溶剂中进行。

溶剂的特定例子包括芳香族烃，例如甲苯和二甲苯；酮，例如甲基乙基酮和甲基异丁酮；醚，例如乙醚、四氢呋喃(THF)、二噁烷、和二甘醇二甲醚；醇，例如甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、和异丙醇(iPrOH)；乙腈，二甲基甲酰胺(DMF)，1,3-二甲基-2-咪唑并烷酮(DMI)，二甲亚砜(DMSO)，水，及其混合物。本发明优选在碱的存在下进行，碱具体地包括碱金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾，碱金属碳酸氢盐如碳酸氢钠、和碳酸氢钾；叔胺，例如三乙胺和二异丙基乙胺；和其它。可使用过量的化合物(1b)起到碱的作用。反应温度通常为大约 20°C 到大约 180°C ，

并且优选大约 60°C 到大约 130°C，取决于原料化合物、反应条件、和其它。

化合物(1a)可以通过例如根据常规方法将由(1c)表示的嘧啶酮或嘧啶硫酮(pyrimidinethione)衍生物卤化或磺酰化进行合成。

本发明中的卤化是通过例如使化合物(1c)与卤化剂例如三氯氧磷和三溴化磷反应进行的。磺酰化是通过例如使其中 Y 为氧原子的化合物(1c)与磺酰化试剂例如甲磺酰氯化物、对甲苯磺酰氯、三氟甲烷磺酰基氯、和三氟甲烷磺酸酐反应而进行的。

化合物(1c)可以通过已知方法合成，例如在 J. Am. Chem. Soc., 74, 842 (1952)、Chem. Ber., 95, 937 (1962), 或 J. Org. Chem., 29, 2887 (1964) 中描述的方法或与其相似的方法。化合物(1b)是市售的，或者可以通过已知方法合成。

本发明的某些化合物可以通过本领域技术人员通常使用的方法(例如烷基化、酰化、取代反应、氧化、还原、和水解，这些是公知的)从通过上述制备方法、实施例中描述的方法、对于本领域技术人员来说显而易见的方法、或其变体生产的本发明的另一个化合物生产。

将如此生产的本发明的化合物纯化，分离为游离形式或通过已知的处理转化为盐。分离和纯化使用普通的化学操作进行，例如萃取、浓缩、蒸发、结晶、过滤、重结晶、和各种色谱技术。

当本发明的化合物具有不对称碳时，有旋光异构体。这种旋光异构体可以通过普通方法拆分，例如分级结晶，其中将适当的盐重结晶，并且色谱柱分离。旋光活性化合物还可以使用适当的旋光活性起始原料生产。

本发明的药物可以通过普通方法制备，使用本发明的一种或多种化合物和药物用载体、赋形剂、或通常用于制剂的其它添加剂。给药可以为片剂、丸剂、胶囊、颗粒、粉末、液体等口服形式，或注射剂例如静脉注射和肌肉注射、或栓剂、经鼻给药、透粘膜给药、或经皮给药等形式的非肠道给药形式。

用于在本发明口服给药的固体组合物包括片剂、粉末、颗粒、和其它。在这种固体组合物中，将一种或多种活性物质与至少一种惰性稀释剂混合，惰性稀释剂例如乳糖、甘露醇、葡萄糖、羟丙基纤维素、微晶纤维素、淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、和偏硅酸镁铝。根据普通方法，这种组合物可包含不同于惰性稀释剂气体的添加剂，例如润滑剂如硬脂酸镁、崩解剂如纤维素乙二醇酸钙、稳定剂、增溶剂、和其它。片剂或丸剂可根据需要用糖衣或胃可溶解的或者肠溶的薄膜包衣，例如例如蔗糖、明胶、羟基丙基纤维素、和羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。

由于口服给药的液体组合物包括可药用的乳剂、液体、悬浮液、糖浆、酞剂、和其它。该组合物包含普通的惰性稀释剂，例如纯水或乙醇(EtOH)。这种组合物可包含，除惰性稀释剂之外的，助剂如润湿剂和悬浮剂、甜味剂、香料、香精、和防腐剂。

由于非肠道给药的注射剂包含无菌的含水或非水溶剂、悬浮介质、或乳化介质。含水的溶剂或悬浮介质包括例如注射用蒸馏水和生理盐水。非水的溶剂或悬浮介质包括例如丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油、醇如 EtOH、和吐温 85 (药典名称)、和其它。这种组合物可另外包含助剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、稳定剂、和增溶剂。这些通过例如通过无菌的滤菌器、通过与杀菌剂一起配制、或通过辐射进行灭菌。这些也可在生产无菌的固体组合物之后使用，在使用之前将其溶解于由于注射的无菌水或无菌的溶剂。

适当的口服给药每日剂量通常为约 0.0001 到 50 mg/kg 体重, 优选约 0.001 到 10 mg/kg, 更优选 0.01 到 1 mg/kg, 该剂量一次给予或分为二到四次给予。适当的静脉内给药每日剂量通常为约 0.0001 到 1 mg/kg 体重, 优选约 0.001 到 0.1 mg/kg, 该剂量每日一次给予或分为数次给予。该剂量根据各自的情况, 考虑症状、年龄、性别、和其它因素而适当地决定。

实施例

根据以下实施例具体地描述本发明, 但是本发明不以任何方式受到这些实施例的限制。用于实施例的某些原料化合物是新的物质, 用于从已知物质生产它们的方法作为参考例描述。

参考例 1

通过鼓泡用氯化氢将 4-氯-2,5-二氟苯甲腈的氯仿-EtOH 溶液饱和, 在环境温度下搅拌 16 小时, 然后浓缩, 得到亚氨酸酯, 将其与碳酸铵一起在 EtOH 中在环境温度下搅拌 3 天, 得到 4-氯-2,5-二氟苯甲酰胺。

与参考例 1 类似地制备以下表 3 中所示的化合物。表中的符号表示以下含义(以下相同)。

Rf: 参考例编号

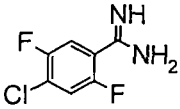
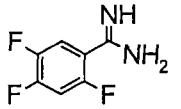

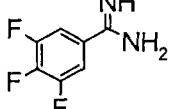
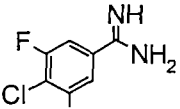
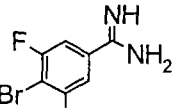
数据: 光谱数据 (MS: FAB-MS(M+H)⁺, MM: FAB-MS(M)⁺, MN: FAB-MS(M-H)⁻, ME: ES-MS(M+H)⁺, MF: ES-MS(M)⁺, MG: ES-MS(M)⁻, MH: ES-MS(M-H)⁻, MI: EI-MS(M+H)⁺, MJ: EI-MS(M)⁺, MA: APCI-MS(M+H)⁺)

结构: 化学结构式

R, R¹, R²: 通式中的取代基(Me: 甲基; Et: 乙基; cPen: 环戊基; cHex: 环己基; pyr: 吡咯烷-1-基; pipe: 哌啶-1-基; hPy: 1,2,3,6-四氢吡啶-1-基; azep: 氮杂环庚烷-1-基; pipa: 哌嗪-1-基; mor: 吗啉-4-

基; hpipa: 高哌嗪-1-基; fur: 呋喃基; Py: 吡啶基; Pyox: 1-氧代吡啶基; tmor: 硫代吗啉-4-基; Ph: 苯基; Ms: 甲烷磺酰基; Boc: 叔丁氧羰基; Ac: 乙酰基; di: 二; tri: 三。取代基符号前面的数字表示取代的位置, 因此, 例如, 4-(4-Py)-pipa 表示 4-吡啶-4-基哌嗪-1-基。)

[表 3]

Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
1		MS:191	1-1		ME:175
1-2		MJ:234,236	1-3		176 [ES-MS(M+2H) ⁺]
1-4		MS:191	1-5		MS:235

参考例 2

在搅拌下将 2-氯异烟腈、三甲基铝(1.01-M 的己烷溶液)、氯化铵、和甲苯的混合物在回流下加热 14 小时, 得到 2-氯吡啶-3-甲酰胺。

ME: 156

参考例 3

在搅拌下将 2,5-二氯噻吩-3-羧酸甲酯、三甲基铝(1.01-M 的己烷溶液)、氯化铵、和甲苯的混合物在回流下加热 3 天, 得到 2,5-二氯噻吩-3-甲酸甲酯。

MF: 196

参考例 4

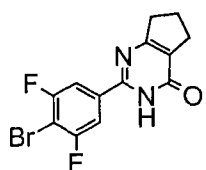
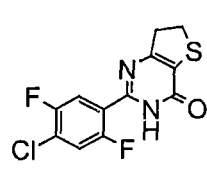
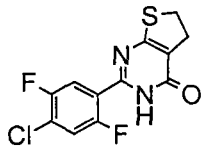
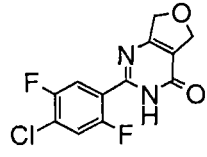
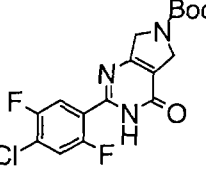
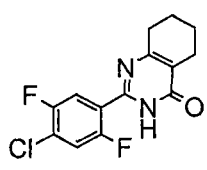
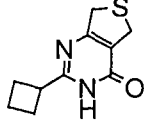
将 4-氯-2,5-二氟苯甲酰胺、4-氧代四氢噻吩-3-羧酸乙酯、NaOMe、和 MeOH 的混合物在环境温度下搅拌 19 小时, 然后在 60°C 下搅拌 5 小时, 得到 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4(1H)-酮。

与参考例 4 类似地制备以下表 4 和 5 中给出的化合物。

[表 4]

Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
4		MS:301	4-1		ME:285
4-2		MF:346	4-3		MS:285
4-4		MS:301	4-5		MN:343
4-6		ME:223	4-7		MG:304
4-8		MH:264	4-9		ME:267
4-10		ME:283	4-11		ME:327
4-12		ME:267	4-13		MS:283

[表 5]

Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
4-14		MS:327	4-15		MS:301
4-16			4-17		ME:285
4-18		MS:384	4-19		
4-20					

参考例 5

向 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-氧代-3,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-羧酸叔丁酯、氯仿、和甲醇的混合物混合物中加入 4M 的氯化氢 (HCl) 的乙酸乙酯 (EtOAc) 溶液, 将得到的混合物在环境温度下搅拌 5 小时, 得到 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-酮盐酸盐。

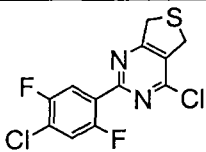
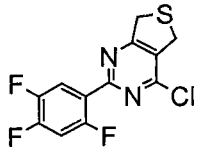
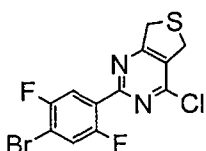
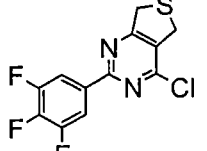
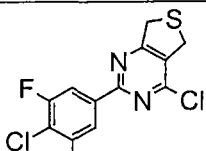
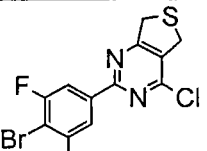
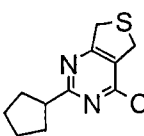
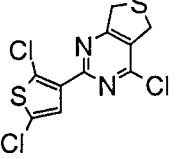
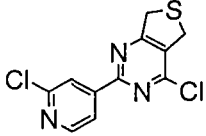
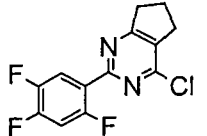
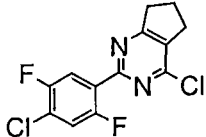
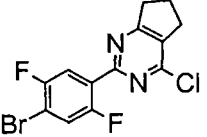
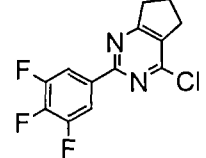
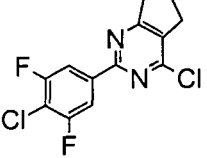
MS: 284

参考例 6

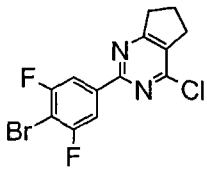
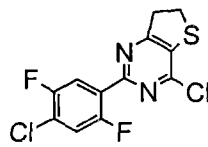
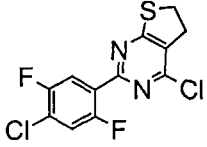
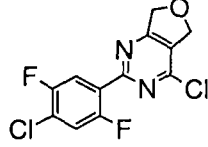
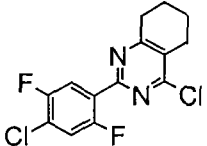
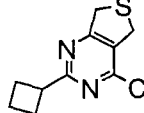
将 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4(1H)-酮和三氯氧磷的混合物在 90°C 搅拌 4 小时, 得到 4-氯-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶。

与参考例 6 类似地制备以下表 6 和 7 中给出的化合物。

[表 6]

Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
6		MS:319	6-1		MA:303
6-2		MA:364	6-3		MS:303
6-4		MS:319	6-5		MI:364
6-6		ME:241	6-7		MS:323
6-8		MS:284	6-9		ME:285
6-10		ME:301	6-11		ME:345
6-12		ME:285	6-13		MS:301

[表 7]

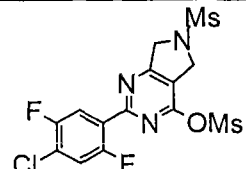
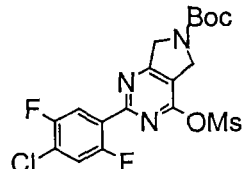
Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
6-14		MS:347	6-15		ME:319
6-16		MS:319	6-17		MS:303
6-18			6-19		

参考例 7

将 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-3,5,6,7-四氢-4H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-酮盐酸盐、三乙胺、和甲磺酰氯的二氯甲烷溶液在环境温度下搅拌 3 小时，得到 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6-(甲基磺酰基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-4-基甲磺酸酯。

与参考例 7 类似地制备以下表 8 中所示的化合物。

[表 8]

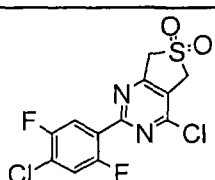
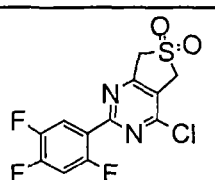
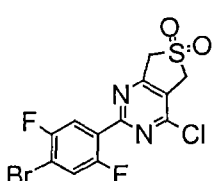
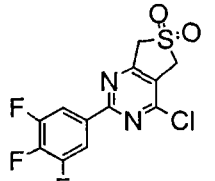
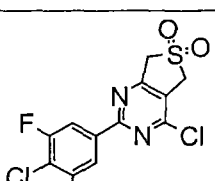
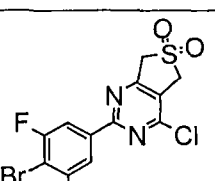
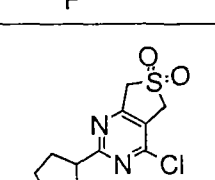
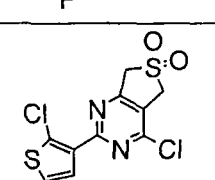
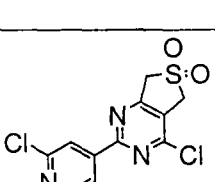
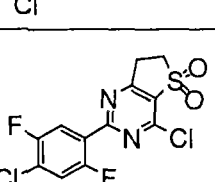
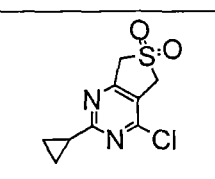
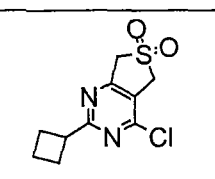
Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
7		MS:440	7-1		MS:462

参考例 8

将 4-氯-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶、间氯过氧苯甲酸、和氯仿的混合物在环境温度下搅拌 1 小时，得到 4-氯-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 6,6-二氧化物。

与参考例 8 类似地制备以下表 9 中所示的化合物。

[表 9]

Rf	结构	数据	Rf	结构	数据
8		MS:351	8-1		MS:335
8-2		MM:396	8-3		MS:335
8-4		MS:351	8-5		MS:397
8-6		ME:273	8-7		MG:354
8-8		MH:314	8-9		ME:351
8-10		MS:245	8-11		MJ:258

参考例 9

将 N-甲基吗啉-N-氧化物和四氧化钨的叔丁醇溶液加入到 1-苄基-4-亚甲基氮杂环庚烷盐酸盐和 THF-水的混合物中，将得到的溶液在环境温度搅拌 24 小时，然后用 4M HCl-EtOAc 溶液处理，得到 1-苄基-4-(羟基甲基)氮杂环庚烷-4-醇盐酸盐。向得到的 1-苄基-4-(羟基甲基)氮杂环庚烷-4-醇盐酸盐中加入 10% 的活性碳载钨，并将悬浮液在氢气氛下在

环境温度下搅拌 6 小时，得到 4-(羟基甲基)氮杂环庚烷-4-醇 盐酸盐。

MS: 146

参考例 10

在冰冷却下将氢化钠和 1-苄基氮杂环庚烷-3-酮加入到二乙氧基磷酰基乙酸乙酯的 THF 溶液中，将混合物在环境温度下搅拌 2 小时，得到(1-苄基氮杂环庚烷-3-亚基)乙酸乙酯的立体异构混合物，将其用 4M HCl-EtOAc 溶液处理，随后加入 EtOH 和 10%的活性碳载钯并在氢气氛下在环境温度下搅拌 15 小时，得到氮杂环庚烷-3-基乙酸乙酯盐酸盐。

MS: 186

参考例 11

将 1-叔丁氧羰基哌啶-4-醇、氢化钠、和 DMF 的混合物在环境温度下搅拌 5 分钟，向其中加入 2-氯-N,N-二甲基乙胺，并将混合物进一步在环境温度下搅拌 30 分钟，得到 2-[(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)氧基]-N,N-二甲基乙胺，将其与 4M HCl-二噁烷一起在环境温度下搅拌 7 小时，得到 N,N-二甲基-2-(哌啶-4-基氧基)乙胺二盐酸盐。

MS: 273

参考例 12

将 1-叔丁氧羰基哌啶-4-醇、三乙胺、苯磺酰氯、和二氯甲烷的混合物在环境温度下搅拌 2 天，得到 1-叔丁氧羰基哌啶-4-基 苯磺酸酯。将得到的 1-叔丁氧羰基哌啶-4-基 苯磺酸酯、丙二酸二乙酯、20% NaOEt-EtOH、和 EtOH 的混合物在搅拌下加热回流 22 小时，得到[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]丙二酸二乙酯。将得到的[1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基]丙二酸二乙酯、硼氢化锂、甲苯、和 THF 的混合物在 60°C 搅拌 18 小时，得到 2-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)丙烷-1,3-二醇，将其与 4M HCl-二噁烷溶液一起在甲醇中在环境温度下搅拌 1 小时，得到 2-哌啶-4-基丙烷-1,3-二醇盐酸盐。

MS: 160

参考例 13

将(1-叔丁氧羰基哌啶-4,4-二基)二甲醇、4M HCl-二噁烷溶液、和 MeOH 的混合物在环境温度下搅拌 2 小时，得到(哌啶-4,4-二基)二甲醇盐酸盐。

MS: 146

参考例 14

将 1-叔丁氧羰基-4-(3-羟基丙基)哌啶-4-醇和 4M HCl-二噁烷溶液的混合物在环境温度下搅拌 3.5 小时，得到 4-(3-羟基丙基)哌啶-4-醇盐酸盐。

MS: 160

参考例 15

将 1-叔丁氧羰基哌啶-4-酮和 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛在搅拌下加热回流 6 小时，得到 1-叔丁氧羰基-3-[(二甲基氨基)亚甲基]哌啶-4-酮。将得到的 1-叔丁氧羰基-3-[(二甲基氨基)亚甲基]哌啶-4-酮、2-胍基乙醇、和 MeOH 的混合物在搅拌下加热回流 2 小时，得到 2-(5-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)乙醇和 2-(5-叔丁氧羰基-4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)乙醇的混合物。将得到的化合物混合物、4M HCl-EtOAc 溶液、和 EtOH 的混合物在环境温度下搅拌 2 小时，得到 2-(4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-2-基)乙醇二盐酸盐和 2-(4,5,6,7-四氢-1H-吡啶并[4,3-c]吡啶-1-基)乙醇二盐酸盐的混合物。

ME: 168

参考例 16

将(2E)-(1-苄基-3-甲基哌啶-4-亚基)乙酸乙酯、氯甲酸 1-氯乙酯、和 1,2-二氯乙烷的混合物在搅拌下加热回流 30 分钟，然后减压浓缩。将残余物溶解于 EtOH 并将溶液搅拌在下加热回流 10 分钟，得到

(2E)-(3-甲基哌啶-4-亚基)乙酸乙酯。

MS: 184

参考例 17

将 1-叔丁氧羰基哌嗪、3-羟基丙酸、1-羟基苯并三唑(HOBt)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、和 DMF 的混合物在环境温度下搅拌 24 小时, 得到 3-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)-3-氧代丙烷-1-醇, 将其与 4M HCl-二噁烷溶液和 MeOH 一起在环境温度下搅拌 16 小时, 得到 3-氧代-3-哌嗪-1-基丙烷-1-醇盐酸盐。

MS: 159

参考例 18

将 N-(2-硝基苯磺酰基)乙二胺、2-氯乙磺酰氯、三乙胺、和二氯甲烷的混合物在 0°C 搅拌 3 小时, 得到 N-(2-[(2-氯乙基)磺酰基]氨基)乙基)-2-硝基苯磺酰胺。将这个化合物溶解于乙腈, 向其中加入碳酸铯和碘化四丁铵, 并将混合物在 80°C 搅拌 21 小时, 得到 5-[(2-硝基苯基)磺酰基]-1,2,5-硫杂二氮杂环庚烷 1,1-二氧化物。将这个化合物溶解于乙腈, 向其中加入 4-甲基苯硫醇和碳酸钾, 并将混合物在 50°C 搅拌 21 小时, 得到 1,2,5-硫杂二氮杂环庚烷 1,1-二氧化物。

参考例 19

将 N-(2-硝基苯磺酰基)乙二胺、3-羟基-2,2-二甲基丙酸、EDCI、HOBt、二氯甲烷、和 DMF 的混合物在环境温度下搅拌 4 小时, 得到 3-羟基-2,2-二甲基-N-(2-[(2-硝基苯基)磺酰基]氨基)乙基)丙酰胺。将该化合物、三苯膦、偶氮二羧酸二乙酯、和 THF 的混合物在 0°C 下搅拌 15 小时, 得到 6,6-二甲基-1-[(2-硝基苯基)磺酰基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮。将该化合物、4-甲基苯硫醇、碳酸钾、和乙腈的混合物在环境温度下搅拌 3 小时, 得到 6,6-二甲基-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮。

实施例 1

将 410 mg 的 4-氯-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 6,6-二氧化物、323 mg 的(R)-3-甲基哌啶鎓(R)-苦杏仁酸盐、0.60 ml 的二异丙基乙基胺和 10 ml 的乙腈的混合物在 70°C 搅拌 2 小时。向反应混合物加入 20 ml 水，将混合物用 20 ml EtOAc 萃取。将得到的有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷-EtOAc)纯化，得到 0.40 g 固体。向该固体依次加入 4 ml 的 EtOH、8 ml 的 EtOAc、和 0.5 ml 的 4M HCl-EtOAc 溶液，并将混合物在环境温度下搅拌。减压馏出溶剂，并向残余物加入 4 ml EtOAc，沉淀出白色固体，通过过滤将其收集，得到 188 mg 的 (R)-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-(3-甲基哌啶-1-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 6,6-二氧化物盐酸盐。

实施例 2

将 37.04 g 的 4-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丁酸乙酯、160 ml 的 1M 氢氧化钠水溶液、和 400 ml 的 THF-EtOH (1:1)的混合物在环境温度下搅拌 4 小时。向反应混合物中加入 160 ml 的 1M 盐酸水溶液和 700 ml 的水，并将混合物用氯仿萃取两次。将得到的有机相用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。将得到的固体溶解于 300 ml 的 THF、加入 50 ml 的 4M HCl-EtOAc 溶液，将溶液减压浓缩，并将得到的固体从水-乙腈重结晶，得到 25.35 g 的 4-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]嘧啶-4yl]哌啶-4-基}丁酸盐盐酸盐。

实施例 3

将 390 mg 的 {1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化代-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-亚基}乙酸乙酯、10 ml 的 6M 盐酸水溶液、和 10 ml 的 THF 的混合物在 90°C 搅拌 5.5 小时。减压馏出溶剂，并将得到的固体从水-乙腈重结晶，得到 126 mg 的 {1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化代-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-亚基}乙酸 盐酸盐。

实施例 4

将 503 mg 的 1-叔丁氧羰基-4-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪、2 ml 的 MeOH、和 6 ml 的 4M HCl-二噁烷溶液的混合物在环境温度下搅拌 1 小时。向反应混合物加入 15 ml 的 1M 氢氧化钠水溶液和 2 ml 的乙醚，并将沉淀物过滤收集，用水洗涤，然后用乙醚洗涤，减压干燥。将得到的固体溶解于 5 ml 的 MeOH，向其中加入 2 ml 的 4M HCl-二噁烷溶液，然后减压馏出溶剂。将得到的残余物用 EtOH-EtOAc 洗涤并且减压干燥，得到 423 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-哌嗪-1-基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 二盐酸盐。

实施例 5

将 350 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-(哌嗪-1-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 二盐酸盐、72 mg 的羟基乙酸、0.22 ml 的三乙胺、128 mg 的 HOBt、182 mg 的 EDCI、和 10 ml 的 DMF 的混合物在环境温度下搅拌 17 小时。向反应混合物加入 100 ml 的水，并将沉淀物过滤收集，用水洗涤，并在 50°C 减压干燥。将得到的固体溶解于 15 ml 的 THF，向其中加入 2 ml 的 4M HCl-二噁烷溶液，将溶液减压浓缩，得到固体，将其从乙腈-乙醚重结晶，得到 315 mg 的 2-{4-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩[3,4-d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙醇盐酸盐。

实施例 6

向 364 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-(哌嗪-1-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 二盐酸盐、0.71 ml 的二异丙基乙基胺和 10 ml 的 DMF 的混合物中，加入 0.08 ml 的甲磺酰氯，并将得到的混合物在环境温度下搅拌 19 小时。向反应混合物加入 100 ml 的水，并将沉淀物过滤收集，用水洗涤，并在 50°C 减压干燥，得到 329 mg 的淡褐色固体。将这个固体溶解于 15 ml 的 THF，向其中加入 2 ml 的 4M HCl-二噁烷溶液，并在减压下馏出溶剂，得到的残余物从乙腈-水-乙醚重结晶，得到 314 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 盐酸盐。

实施例 7

将 246 mg 的 [1-(2-环戊基-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]乙酸、75 mg 的碳酸铵、0.11 g 的 HOBt、0.16 g 的 EDCI、和 6 ml 的 DMF 的混合物在环境温度下搅拌 3 天。在减压下馏出溶剂，向残余物加入水，混合物用 EtOAc 萃取。将得到的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到泡沫状产物。将这个产物溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，并将溶液在减压下浓缩，得到的残余物用乙醚洗涤，得到 184 mg 的 [1-(2-环戊基-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-基]乙酰胺盐酸盐。

实施例 8

向 500 mg 的 1-[6,6-二氧化-2-(2,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮和 5 ml DMSO 的混合物中加入 89 mg 的硫代甲醇钠，将混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后向其中加入 21 mg 的硫代甲醇钠，将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。向反应混合物加入 50 ml 的水，并将沉淀物过滤收集，用水洗涤，并减压干燥。将滤液分别地用 EtOAc 和 THF 的混合物萃取，将得到的有机相用无水硫酸镁干燥，减压馏出溶剂，并将得到的固体与前面的固体混合。混合物通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 352 mg 的 1-{2-[2,5-二氟-4-(甲基硫)苯基]-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基}-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮。

实施例 9

向 300 mg 的 1-[6,6-二氧化-2-(2,4,5-三氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮和 6 ml DMSO 的混合物中加入 95 mg 的氰化钾和 383 mg 的 18-冠醚-6，并将混合物在环境温度搅拌 1 小时，然后在 80°C 搅拌 1.5 小时。向反应产物加入 30 ml 水，将产

物用 EtOAc-THF 混合溶剂萃取。将得到的有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 49 mg 的固体，将其用乙腈-乙醚洗涤，得到 39 mg 的 4-[6,6-二氧化-4-(5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-基]-2,5-二氟苯甲腈。

实施例 10

在冰冷却下向 547 mg 的 3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丙酸乙酯、5 ml 的 THF、和 5 ml 乙醇的混合物加入 59 mg 的硼氢化锂，并将得到混合物在环境温度下搅拌 18 小时，然后在 60°C 下搅拌 3 天。在冰冷却下向这个混合物滴加 20 ml 的 1M 盐酸水溶液，将得到的混合物在环境温度下搅拌 10 分钟，然后加入 50 ml 的 1M 氢氧化钠水溶液。通过过滤收集沉淀物，用水洗涤，减压干燥，并且通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 280 mg 的固体。将这个固体溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，并将溶液在减压下浓缩，将得到的残余物从乙腈-乙醚重结晶，得到 256 mg 的 3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丙烷-1-醇盐酸盐。

实施例 11

将 400 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-酮、10 ml 二氯甲烷、65 μ l 的氨基乙醇和两滴乙酸的混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后向其中加入 617 mg 的三乙酰氧基硼氢化钠，并将混合物在环境温度下搅拌 3 小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液，并将得到的混合物用氯仿-THF 混合溶剂萃取。将得到的有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。将得到的残余物溶解于 THF-MeOH，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，将溶液减压浓缩，并将残余物从 EtOH-乙腈重结晶，得到 426 mg 的 2-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}氨基)乙醇二盐酸盐。

实施例 12

向 200 mg 的 8-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷二盐酸盐和 10 ml 乙腈的混合物加入 263 mg 的碳酸钾、6 mg 的碘化钾和 89 μ l 的(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷并将混合物在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 3 天。向混合物加入水，并将得到的混合物用 EtOAc 萃取。将得到的有机相依次用 10%柠檬酸水溶液、盐水、饱和碳酸氢钠水溶液、和盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 199 mg 的固体。向该固体加入 5 ml 的 4M HCl-二噁烷和 2 ml 的甲醇，并将混合物在环境温度下搅拌 1 小时，然后减压浓缩，将残余物从 EtOH-乙腈-乙醚重结晶，得到 169 mg 的 2-{8-[2(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-2-基}乙醇 二盐酸盐。

实施例 13

在 -10 到 -15 $^{\circ}$ C，向 200 mg 的 (2Z)-3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丙烯酸、5 ml THF、和 47 μ l 的 4-甲基吗啉的混合物中滴加 1 ml 的包含 56 μ l 氯甲酸异丁酯的 THF 溶液，将混合物在这个温度下搅拌 50 分钟，然后向其中加入 25 mg 的硼氢化钠，并将混合物在环境温度下搅拌 30 分钟。在反应混合物加入 3 ml 乙醇，并将得到的混合物在环境温度下搅拌 30 分钟，然后加入水和 1M 盐酸水溶液，并将混合物搅拌 15 分钟。通过加入 1M 氢氧化钠水溶液将反应混合物碱化，然后用 EtOAc 萃取。将得到的有机相用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 108 mg 的固体。将这个固体溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，并将溶液在减压下浓缩，将残余物从乙腈-乙醚重结晶，得到 62 mg 的(2Z)-3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}丙-2-烯-1-醇盐酸盐。

实施例 14

将 264 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-(2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-1-基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-6,6-二氧化物、几滴 2.5-wt%的四氧化锇-叔丁醇溶液、75 mg 的 N-甲基吗啉-N-氧化物、6 ml 的 THF、和 3 ml 水的混合物在环境温度下搅拌 4.5 小时。向反应混合物加入硫代硫酸钠水溶液,并通过过滤收集沉淀物,用 50 ml 水和 50 ml 的 EtOAc-己烷(1:1)洗涤,在 70°C 减压干燥,得到 244 mg 的无色固体。将这个固体溶解于 THF,向其中加入 4M HCl-二噁烷溶剂,并将溶剂在减压下馏出,将残余物用 EtOH 洗涤,得到 264 mg 的(4R,5S)-1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-4,5-二醇盐酸盐。

实施例 15

将 321 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-1,4-二氮杂环庚烷-5-酮和 10 ml 的 5%硫酸的混合物在 100°C 搅拌 27 小时。在减压馏出溶剂之后,向得到的残余物依次加入 10 ml 的二噁烷、10 ml 的饱和碳酸氢钠水溶液、和 0.18 g 的 DIBOC (叔丁氧羰基酐),并将混合物在环境温度下搅拌 1 小时。将沉淀物过滤,并将滤液减压蒸发。将残余物溶解于氯仿,用 5%柠檬酸液水溶液洗涤,然后用水洗涤并用无水硫酸镁干燥。减压馏出溶剂,并向残余物加入 4M HCl-二噁烷溶液,将得到的溶液搅拌,然后减压馏出溶剂。向残余物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,将水溶液用氯仿洗涤,加入 5%柠檬酸水溶液,用氯仿萃取。将有机萃取物用水洗涤,并在减压下馏出溶剂。将残余物溶解于 THF,向其中加入 4M HCl-二噁烷溶剂,并通过过滤收集沉淀物,得到 92 mg 的 N-(2-氨基乙基)-N-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-β-丙氨酸二盐酸盐,为无色固体。

实施例 16

将 2.20 g 的 2-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩

并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}乙酰胺和 20 ml 的三氯氧磷的混合物在 100°C 搅拌 30 分钟。减压馏出过量的三氯氧磷，并且向残余物加入饱和碳酸氢钠水溶液和 EtOAc。通过过滤收集沉淀物，用水和 EtOAc 洗涤，在 70°C 减压干燥，得到 1.69 g 的淡褐色固体。将这个固体溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶剂，并将溶剂在减压下馏出，将残余物用乙腈洗涤，得到 81 mg 的 {1-[2-氯-2,5-二氟苯基]-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基}哌啶-4-基}乙酰胺盐酸盐，为无色固体。

实施例 17

将 571 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-醇、0.30 g 的氯甲酸-4-硝基苯酯、0.12 ml 的吡啶、和 10 ml 二氯甲烷的混合物在环境温度搅拌 17 小时。向反应混合物加入饱和氯化铵水溶液，并将得到的混合物用氯仿萃取两次。有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥并在减压下蒸发，得到 894 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基 4-硝基苯基碳酸酯，为浅黄色固体。

将 300 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基 4-硝基苯基碳酸酯、43 mg 的 2-(甲基氨基)乙醇、和 5 ml DMF 的混合物在环境温度下搅拌 19.5 小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液，并将得到的混合物用氯仿萃取两次。有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。将得到的黄色油状物溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，并将溶液在减压下浓缩，得到固体，将其从乙腈-乙醚重结晶，得到 120 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基 (2-羟基乙基)甲基氨基甲酸酯盐酸盐，为无色固体。

实施例 18

将 230 mg 的 1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-酮、140 mg 的 4-氨基丁酸乙酯盐酸盐、0.1 ml

乙酸、5 ml 二氯乙烷、和 5 ml DMF 的混合物在环境温度下搅拌 1 小时，向其中加入 353 mg 的三乙酰氧基硼氢化钠，并将混合物在环境温度搅拌 19 小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液，将混合物用氯仿萃取两次，有机相用盐水洗涤并用无水硫酸镁干燥，减压馏出溶剂。将得到的残余物用硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 128 mg 的 4-({1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}氨基)丁酸乙酯和 91 mg 的 1-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-酮。后者从 EtOH 重结晶，得到 65 mg 的 1-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}吡咯烷-2-酮，为无色固体。

实施例 19

将 254 mg 的 2-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}氨基)乙醇、103 mg 的 NaOMe、0.2 ml 的碳酸二乙酯和 5 ml 的 MeOH 的混合物在 70°C 搅拌 46 小时。向反应混合物加入水，并且通过过滤收集沉淀物，用水洗涤，并且在 70°C 减压干燥，得到 193 mg 的固体。将得到的固体溶解于 THF-MeOH，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，然后将溶液减压浓缩。得到的固体从 EtOH-乙腈-乙醚重结晶，得到 172 mg 的 3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]哌啶-4-基}-1,3-噁唑烷-2-酮盐酸盐，为浅黄色固体。

实施例 20

将 208 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-4-哌嗪-1-基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 6,6-二氧化物 二盐酸盐、0.19 ml 二异丙基乙基胺、0.1 ml 的异氰酸乙酯、和 5 ml DMF 的混合物在环境温度下搅拌 1 小时。向反应混合物加入水，并且通过过滤收集沉淀物，用水洗涤，并且在 70°C 减压干燥，得到 193 mg 的无色固体。将得到的固体溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，并将溶液在减压下浓缩，得到固体，将其

从 EtOH-乙腈重结晶，得到 159 mg 的 4-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-乙基哌嗪-1-羧酰胺盐酸盐，为无色固体。

实施例 21

在 5 ml 的二氯甲烷中溶解 180 mg 的反式-4- {[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]氨基} 环己醇，在 -78 °C 下向其中加入 0.11 ml 的 DAST ((二乙氨基)硫三氟化物)，并将混合物搅拌 3 小时。向反应混合物加入饱和碳酸氢钠水溶液，并将得到的混合物用氯仿萃取两次。有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下蒸发。得到的残余物通过硅胶柱色谱法(己烷-EtOAc)纯化，得到 137 mg 的无色固体。将这个固体溶解于 THF，向其中加入 4M HCl-二噁烷溶液，并将溶液在减压下浓缩，将残余物用 EtOH 洗涤，得到 83 mg 的 2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-N-环己-3-烯-1-基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-胺 6,6-二氧化物 盐酸盐，为无色固体。

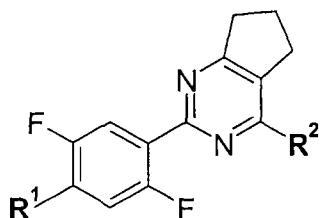
实施例 22

将 600 mg 的 4-氯-2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶 6,6-二氧化物、367 mg 的 4-(3-羟基丙基)哌嗪-4-醇盐酸盐、0.90 ml 二异丙基乙基胺和 10 ml 乙腈的混合物在 70 °C 搅拌 12 小时。向反应混合物加入 20 ml 水，将混合物用 30 ml 氯仿萃取。将得到的有机相用盐水洗涤，用无水硫酸镁干燥，并在减压下馏出溶剂。向得到的残余物依次加入 10 ml 的 EtOH 和 2 ml 的 4M HCl-二噁烷溶液，减压馏出溶剂，向残余物加入 EtOH 和 EtOAc，在搅拌下将得到的混合物加热，然后允许其冷却，并且通过过滤分离沉淀物。向滤液加入三乙胺，减压馏出溶剂，并将残余物通过硅胶柱色谱法(氯仿-MeOH)纯化，得到 120 mg 的油状物。将这个油状物依次加入 10 ml 的 THF 和 0.5 ml 的 4M HCl-二噁烷溶液，然后减压馏出溶剂。得到的残余物从 THF-乙醚重结晶，得到 64 mg 的 3-{1-[2-(4-氯-2,5-二氟苯基)-6,6-二氧化-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]嘧啶-4-基]-4-羟基哌嗪-4-基} 丙基 乙酸酯 盐酸盐。

以下表 10 到 31 中给出的化合物使用上述的方法、本领域技术人员显而易见的方法、或其改进方法制备。实施例中的这些化合物的化学结构和光谱数据在表中表示。表中的符号含义以下含义(以下相同)。

Ex: 实施例编号(其中在 Ex 列中只给出数字的行表示所述实施例编号中的该化合物为盐酸盐, 而其中数字后面有斜杠(/)和" f "的行表示所述实施例编号中的化合物为游离形式。)

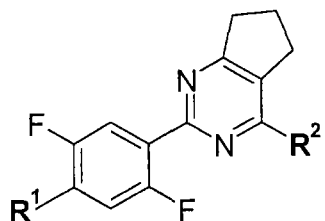
[表 10]



Ex	R ¹	R ²	数据
2	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:436
23	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
24/f	F	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
25	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
26/f	F	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
27	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:420
28/f	F	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
29	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
30/f	F	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
31	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
32/f	F	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
33	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:390
34/f	F	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	
35	Cl	4-(EtO ₂ C)-azep	MS:436
36	Cl	4-(HO ₂ C)-azep	MS:408

37	Cl	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
38/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
39	Cl	(R)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
40/f	Cl	(R)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:450
41	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	MS:409
42	Cl	4-Ms-pipa	MS:429
43	Cl	2-(HO ₂ CCH ₂)-mor	MS:410
44/f	Cl	2-(EtO ₂ CCH ₂)-mor	
45	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:409
46/f	Cl	3-(MeO ₂ CCH ₂)-pipa	
47	Cl	3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
48/f	Cl	3-(MeO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
49	Cl	mor	MS:352
50	Cl	pipe	MS:350

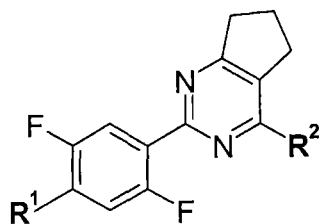
[表 11]



Ex	R ¹	R ²	数据
51	Cl	azep	MS:364
52/f	Cl	4-Me-pipe	MS:364
53/f	Cl	4-(EtO ₂ C)-pipe	MS:422
54	Cl	4-(HO ₂ C)-pipe	MS:394
55	Cl	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:380
56	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:394
57	Cl	4-Ac-pipa	MS:393
58	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:395

59	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
60	Cl	1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基	MS:408
61	Cl	pipa	MS:351
62/f	Cl	4-Boc-pipa	MS:451
63	Cl	hpipa	MS:365
64/f	Cl	4-Boc-hpipa	MS:465
65	Cl	氮杂环辛烷-1-基	MS:378
66	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
67	Cl	4-(H ₂ NCO)-pipe	MS:393
68	Cl	3-Me-pipe	MS:364
69	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
70	Cl	5-氧代-hpipa	MS:379
71	Cl	(R)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
72/f	Cl	(R)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
73	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
74/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
75	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
76/f	Cl	3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:436
77	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:406
78/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:434
79	Cl	(Z)-4-(羧基亚甲基)-pipe	MS:406

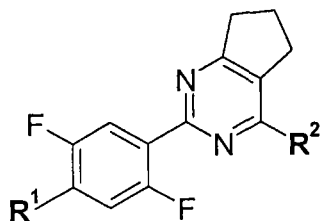
[表 12]



Ex	R ¹	R ²	数据
----	----------------	----------------	----

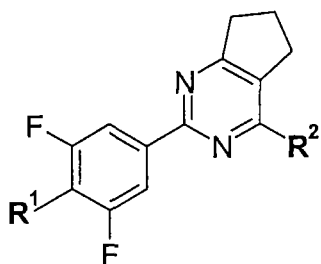
80/f	Cl	(Z)-4-(乙氧羰基亚甲基)-pipe	MS:434
81/f	Cl	4-(F ₂ HCCO)-pipa	ME:429
82/f	Cl	4-(2-fur-CO)-pipa	ME:445
83/f	Cl	4-((HO)(Et)(Me)CCO))-pipa	ME:451
84/f	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:423
85/f	Cl	4-(HOCH(Me)CH ₂ CO)-pipa	ME:437
86/f	Cl	4-(5-OHC-2-fur-CO)-pipa	ME:473
87/f	Cl	4-(HOCH ₂ C(Me) ₂ CO)-pipa	ME:451
88/f	Cl	4-(EtOCH ₂ CO)-pipa	ME:437
89/f	Cl	4-((HOCH ₂) ₂ C(Me)CO)-pipa	ME:467
90/f	Cl	4-(CH ₃ CO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:449
91/f	Cl	4-(3-氧代-cPen-CO)-pipa	ME:461
92/f	Cl	4-(四氢咪喃基-3-基-CO)-pipa	ME:449
93/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂ CO)-pipa	ME:465
94/f	Cl	4-(3-氧代-cHex-CO)-pipa	ME:475
95/f	Cl	4-((5-氧代吡咯烷-2-基)SCH ₂ CO)-pipa	ME:508
96/f	Cl	4-(环戊烯-4-基-CO)-pipa	ME:445
97/f	Cl	4-(2-fur-CONHCH ₂ CO)-pipa	ME:502
98/f	Cl	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃ CO)-pipa	ME:493
99/f	Cl	4-((2,5-二氧代咪唑烷-4-基)CH ₂ CO)-pipa	ME:491
100/f	Cl	4-(3-H ₂ N-吡嗪-2-基-CO)-pipa	ME:472
101/f	Cl	4-(2-HO ₂ C-cPen-CO)-pipa	ME:491
102/f	Cl	4-(2-HO ₂ C-cHex-CO)-pipa	ME:505
103/f	Cl	4-(5-HO ₂ C-2-fur-CH ₂ NH)-pipe	ME:489
104/f	Cl	4-(3,5-二OH-Ph-CH ₂ NH)-pipe	ME:487
105/f	Cl	4-(2-HO ₂ C-Ph-CH ₂ NH)-pipe	ME:499

[表 13]



Ex	R ¹	R ²	数据
106/f	Cl	4-(2-HO-3-MeO-Ph-CH ₂ NH)-pipe	ME:501
107/f	Cl	4-(5-O ₂ N-2-fur-CH ₂ NH)-pipe	ME:490
108/f	Cl	4-(噻唑-2-基-CH ₂ NH)-pipe	ME:462
109/f	Cl	4-(4-Pyox-CH ₂ NH)-pipe	ME:472
110/f	Cl	4-(喹啉-4-基-CH ₂ NH)-pipe	ME:506
111/f	Cl	4-(3-HO ₂ C-4,5,6,7-四氢苯并咪喃-4-基 -NH)-pipe	ME:529
112	Br	mor	MS:396
113	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
114/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
115	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
116/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
117	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:480
118/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
119	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:466
120/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	
121	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:450
122/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	
123	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:452
124/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	

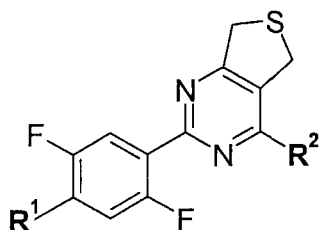
[表 14]



Ex	R ¹	R ²	数据
125	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
126	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
127	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:420
128	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:392
129	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:390
130	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:406
131	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
132	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
133	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:436
134	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:408
135	Cl	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
136	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:406
137	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:452
138/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:480
139	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	ME:466
140/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:494
141	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MF:481
142/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:508
143	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:452
144/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:480
145	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	ME:468

146/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:494
147	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:450
148/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:478

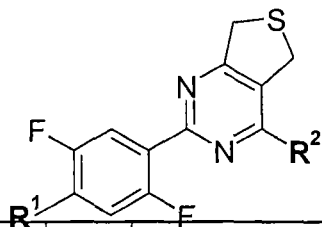
[表 15]



Ex	R ¹	R ²	数据
4	Cl	pipa	ME:369
5	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	MS:427
6	Cl	4-Ms-pipa	MS:447
149	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:408
150/f	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
151/f	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
152/f	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:438
153/f	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
154	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
155	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:440
156	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:454
157/f	Cl	4-Boc-pipa	MS:469
158	Cl	hpipa	ME:383
159/f	Cl	4-Boc-hpipa	MS:483
160	Cl	3-Me-pipe	MS:382
161	Cl	2,3,6,7-四氢-1H-氮杂卓-1-基	MS:380
162	Cl	azep	ME:382
163	Cl	4-(HO ₂ C)-pipe	MS:412

164/f	Cl	4-(EtO ₂ C)-pipe	MS:440
165	Cl	5-氧代-hpipa	MS:397
166	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
167/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:454
168	Cl	pipe	MS:368
169	Cl	mor	MS:370
170	Cl	4-HO-pipe	MS:384
171	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
172/f	Cl	3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:454
173	Cl	4-(HO ₂ C)-azep	MS:426
174/f	Cl	4-(EtO ₂ C)-azep	MS:454

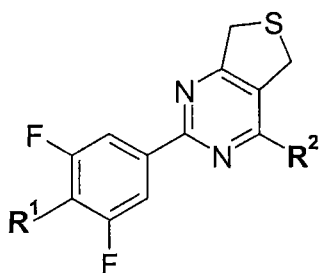
[表 16]



Ex	R ¹	R ²	数据
175	Cl	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:440
176/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:468
177	Cl	(R)-3-HO ₂ C(CH ₂) ₂ -pipe	MS:440
178/f	Cl	(R)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MN:466
179	Cl	3-(HO ₂ CCH ₂)-azep	MS:440
180/f	Cl	3-(EtO ₂ CCH ₂)-azep	MS:468
181	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:424
182/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:452
183	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
184/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:454

185	Cl	2-(HO ₂ CCH ₂)-mor	MS:428
186/f	Cl	2-(EtO ₂ CCH ₂)-mor	
187	Cl	4-Ac-pipa	MS:411
188	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:413
189	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:425
190	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:439
191	Cl	4-(Me ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:453
192	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:427
193	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:426
194	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipa	MS:440
195	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MM:469
196/f	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MM:471
197/f	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MM:485
198/f	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MM:499
199	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:471
200	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MM:485

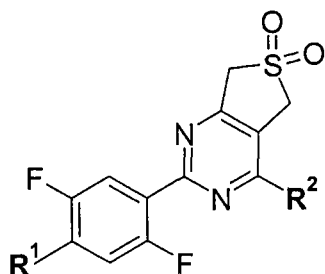
[表 17]



Ex	R ¹	R ²	数据
201	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
202	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
203	F	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:438

204	F	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:410
205	F	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:424
206	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:408
207/f	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	ME:454
208/f	Cl	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	
209	Cl	4-(羧基亚甲基)-pipe	MS:424
210/f	Cl	4-(乙氧羰基亚甲基)-pipe	MS:452
211	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	ME:498
212/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:526
213	Br	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	ME:470
214/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:498
215	Br	(S)-3-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MF:485
216/f	Br	(S)-3-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:512
217	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:468
218/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:496
219	Br	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:470
220/f	Br	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:498
221/f	Br	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	ME:486
222/f	Br	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:512

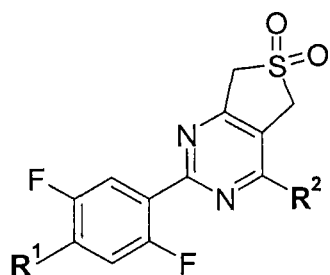
[表 18]



Ex	R ¹	R ²	数据
1	Cl	(R)-3-Me-pipe	MS:414
3	Cl	4-(羧基亚甲基)-pipe	MS:456

8/f	MeS-	5-氧代-hpipa	ME:441
9/f	氰基	5-氧代-hpipa	ME:420
10	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:458
11	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ HN)-pipe	MS:459
12	Cl	2-(HO(CH ₂) ₂)-2,8-二氮杂螺 [4.5]癸-8-基	MS:499
13	Cl	(Z)-4-(HOCH ₂ CH=CH)-pipe	MS:456
14	Cl	(4R,5S)-4,5-二 OH-azep	MI:446
15	Cl	(H ₂ N(CH ₂) ₂)(HO ₂ C(CH ₂) ₂)N-	MS:447
16	Cl	4-(氰基-CH ₂)-pipe	MS:439
17	Cl	4-((HO(CH ₂) ₂)(Me)NOCO)-pipe	MS:517
18/f	Cl	4-(2-氧代-pyrr)-pipe	MS:483
19	Cl	4-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)-pipe	MS:485
20	Cl	4-(EtHNOC)-pipa	MS:472
21	Cl	(环己烯-4-基)NH-	MS:412
22	Cl	4-OH-4-(AcO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:516
223	F	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:457
224	F	4-(HOCH ₂ CO)-hpipa	ME:457
225	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-hpipa	MS:443
226	F	4-Ac-pipa	ME:427
227	F	4-(4-Py)-pipa	ME:462
228	F	4-pipe-pipe	ME:467
229	F	4-(Me ₂ NSO ₂)-pipa	ME:492
230/f	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipa	MS:443

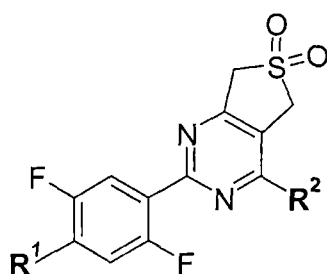
[表 19]



Ex	R ¹	R ²	数据
231	F	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	ME:443
232	F	5-氧代-hpipa	ME:413
233	F	4-HO-pipe	ME:400
234	F	4-(HOCH ₂)-pipe	ME:414
235	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:428
236	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:429
237	F	5-氧代-1,4-二氮杂环辛烷-1-基	MS:427
238	F	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
239	F	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:442
240	F	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:442
241	F	(4R,5S)-4,5-二 OH-azep	MN:428
242	F	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:441
243	F	4-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:455
244/f	F	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:442
245	Cl	(S)-3-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:458
246/f	Cl	(S)-3-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
247	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:458
248/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	
249	Cl	HOCH ₂ CH(OH)CH ₂ NH-	MS:406
250	Cl	Me ₂ CHCH ₂ NH-	MS:388
251/f	Cl	mor	MS:402

252/f	Cl	1,1-二氧化-tmor	MS:450
253	Cl	5-氧代-hpipa	MS:429
254	Cl	4-HO-pipe	MS:416
255	Cl	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
256	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:444
257	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:445

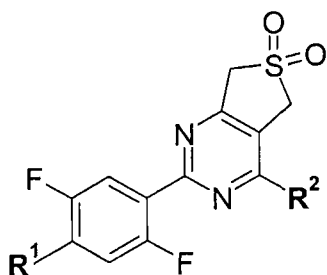
[表 20]



Ex	R ¹	R ²	数据
258	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:472
259/f	Cl	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:500
260	Cl	4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:456
261/f	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:484
262	Cl	hpipa	MS:415
263/f	Cl	4-Boc-hpipa	MS:515
264	Cl	pipa	MS:401
265/f	Cl	4-Boc-pipa	MS:501
266	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	ME:459
267	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:473
268	Cl	4-(HOCH ₂ CO)-hpipa	ME:473
269	Cl	4-(H ₂ NCO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:472
270	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂)-pipa	ME:489
271	Cl	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	ME:474

272	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃)-4-OH-pipe	ME:474
273/f	Cl	4-(乙氧羰基亚甲基)-pipe	MS:484
274	Cl	4-(3-iPr-1,2,4-噁二唑-5-基)-pipe	MS:510
275	Cl	4-(2-PyS)-pipe	MS:509
276/f	Cl	3-F ₃ C-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a] 吡嗪-7(8H)-基	MS:507
277	Cl	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:446
278	Cl	1,4,6,7-四氢-5H-咪唑并[4,5-c]吡啶 -5-基	MS:438
279	Cl	(S)-3-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:444
280	Cl	2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基	MS:455

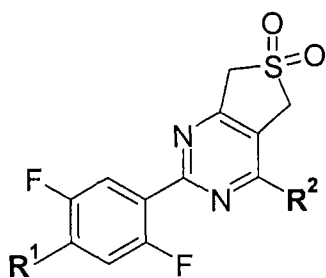
[表 21]



Ex	R ¹	R ²	数据
281	Cl	(S)-3-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:457
282	Cl	(S)-3-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:471
283	Cl	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:471
284	Cl	(E)-4-(H ₂ NOCCH=CH)-pipe	MS:469
285	Cl	(Z)-4-(H ₂ NOCCH=CH)-pipe	MS:469
286	Cl	2-(HOCH ₂ OC)-2,8-二氮杂螺 [4.5]癸-8-基	MS:513
287	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃ HN)-pipe	MS:473
288	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂ HN)-pipe	MS:487
289	Cl	(E)-4-(HO ₂ CCH=CH)-pipe	MS:470

290	Cl	2-Ac-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基	MS:497
291	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:486
292	Cl	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:472
293	Cl	(3R,4S)-3,4-二 OH-pyrr	MS:418
294	Cl	(Z)-4-(HO ₂ CCH=CH)-pipe	MS:470
295	Cl	4-(MeHNOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:485
296	Cl	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:485
297	Cl	4-(MeHNOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:499
298	Cl	(E)-4-(HOCH ₂ CH=CH)-pipe	MS:456
299	Cl	4-(iPrHNOCCH ₂)-pipa	MS:500
300	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:458
301	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipa	MS:472
302	Cl	4-(Me ₂ NOCCH ₂)-pipa	MS:486
303	Cl	(R)-4-(3-OH-pyrr)-pipe	MS:485
304	Cl	(S)-4-(3-OH-pyrr)-pipe	MS:485
305	Cl	(S)-4-(2-H ₂ NOC-pyrr)-pipe	ME:512

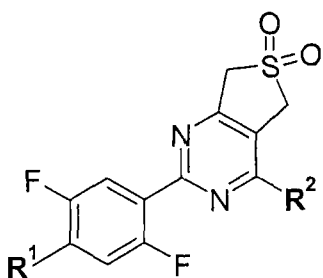
[表 22]



Ex	R ¹	R ²	数据
306	Cl	(S)-4-(3-F-pyrr)-pipe	MS:487
307	Cl	(R)-4-(3-F-pyrr)-pipe	MS:487
308/f	Cl	5-氧代-1,4-二氮杂环辛烷-1-基	MS:443
309/f	Cl	4-氧代-1,5-二氮杂环辛烷-1-基	MS:443
310/f	Cl	5-氧代-6,6-diMe-hpipa	MS:457

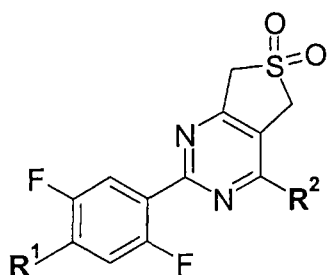
311/f	Cl	3-氧代-pipa	MI:415
312	Cl	4-HO ₂ C-pipe	MI:444
313	Cl	4-(Me ₂ NOC)-pipe	MS:471
314/f	Cl	4-(H ₂ NOC)-pipe	MS:443
315	Cl	3-氧代-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-8-基	MS:469
316/f	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-5-氧代-hpipa	MI:473
317/f	Cl	4-(MeHNOC)-pipe	MS:457
318/f	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ HNOC)-pipe	MS:487
319	Cl	4-((HO(CH ₂) ₂)(Me)NOC)-pipe	MS:501
320/f	Cl	4-Me-5-氧代-hpipa	MS:443
321	Cl	2,4,6,7-四氢-5H-吡啶并[4,3-c]吡啶 -5-基	MS:438
322/f	Cl	4-(AcHNCH ₂)-pipe	MS:471
323	Cl	4-H ₂ N-pipe	MS:415
324	Cl	7,8-二氢吡啶并[4,3-d] 嘧啶-6(5H)-基	MN:448
325/f	Cl	1,1-二氧化-1,2,5-硫杂二氮杂环庚烷 -5-基	MI:465
326	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MN:455
327	Cl	4-Me ₂ N-pipe	MS:443
328	Cl	4-(H ₂ NCH ₂)-pipe	MS:429
329	Cl	(S)-3-OH-pyrr	MS:402
330	Cl	(R)-3-OH-pyrr	MS:402

[表 23]



Ex	R ¹	R ²	数据
331	Cl	4-(HOCH ₂ OCHNCH ₂)-pipe	MS:487
332	Cl	4-(HO(CH ₂) ₃ HNOC)-pipe	MS:501
333	Cl	4-(HOCH ₂ OCHN)-pipe	MS:473
334	Cl	4-(H ₂ NOCCH ₂)-hPy	MS:455
335	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃ HNOC)-pipe	MS:529
336	Cl	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂ HNOC)-pipe	MS:515
337	Cl	4-OH-4-(HO ₂ CC≡C)-pipe	MS:484
338	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂ HNOCO)-pipe	MS:503
339	Cl	4-(MeHNOCCH ₂)-pipe	MS:471
340	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-hPy	MS:442
341	Cl	(HO(CH ₂) ₂)NH-	MI:376
342	Cl	(3-Py(CH ₂) ₂)NH-	MI:437
343	Cl	trans-(4-OH-cHex)NH-	MI:430
344	Cl	(HO(CH ₂) ₂)(Me)N-	MI:390
345	Cl	(F(CH ₂) ₂)NH-	MI:378
346	Cl	4-((HO(CH ₂) ₂)(Me)N)-pipe	MS:473
347	Cl	4-(F(CH ₂) ₂ NH)-pipe	MS:461
348	Cl	4-(F ₃ CCH ₂ NH)-pipe	MS:497
349	Cl	4-(吡啶-1-基)-pipe	MS:466
350	Cl	4-(3-F ₃ C-吡啶-1-基)-pipe	MS:534
351	Cl	4-(2H-三唑-2-基)-pipe	MS:467
352	Cl	4-pyrr-pipe	MS:469
353	Cl	4-(噻唑-2-基)-pipa	MS:484
354	Cl	cis-3,4-二 OH-pipe	MS:432
355	Cl	(3S)-4-((3-OH-pyrr)OC)-pipe	MS:513

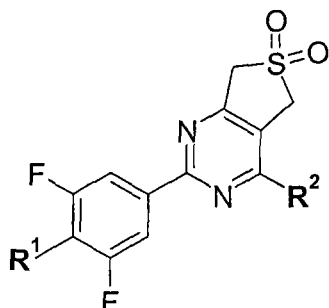
[表 24]



Ex	R ¹	R ²	数据
356	Cl	(3R)-4-((3-OH-pyrr)OC)-pipe	MS:513
357	Cl	4-(吡唑-3-基)-pipe	MS:466
358	Cl	4-OH-4-nBu-pipe	MS:472
359	Cl	(1S,4S)-5-Boc-2,5-二氮杂双环 [2.2.1]庚烷-1-基	MS:513
360	Cl	(1S,4S)-5-Ac-2,5-二氮杂双环[2.2.1] 庚烷-1-基	MS:455
361	Cl	(1S,4S)-2,5-二氮杂双环 [2.2.1]庚烷-1-基	MS:413
362/f	Cl	4-EtO ₂ C-pipa	MS:473
363	Cl	4-(EtO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:486
364	Cl	4-(EtHNOCHNCH ₂)-pipe	MS:500
365	Br	4-(HOCH ₂ CO)-pipa	ME:503,505
366	Br	4-(HO(CH ₂) ₂ CO)-pipa	ME:517,519
367	Br	4-(HOCH ₂ CO)-hpipa	ME:517,519
368	Br	5-氧代-hpipa	ME:473,475
369	Br	4-HO-pipe	ME:460,462
370	Br	4-(HOCH ₂)-pipe	ME:474,476
371	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	ME:488,490
372	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:489,491
373/f	Br	5-氧代-1,4-二氮杂环辛烷-1-基	MI:488
374	MeS(O)-	5-氧代-hpipa	ME:457

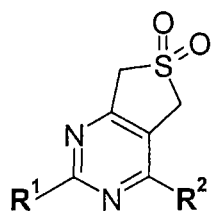
375/f	MeS(O) ₂ -	5-氧代-hpipa	ME:473
-------	--------------------------	------------	--------

[表 25]



Ex	R ¹	R ²	数据
376	F	4-HO-pipe	MS:400
377/f	F	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:414
378/f	F	5-氧代-hpipa	MS:413
379	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:429
380/f	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:420
381	F	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:428
382/f	Cl	4-HO-pipe	MS:416
383/f	Cl	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
384	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:444
385	Cl	5-氧代-hpipa	MS:429
386	Cl	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:445
387	Cl	4-(3-(HOCH ₂)-pipe)-pipe	MF:513
388	Br	4-HO-pipe	ME:460
389	Br	4-(HOCH ₂)-pipe	ME:476
390	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	ME:490
391	Br	5-氧代-hpipa	ME:473
392	Br	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	ME:491

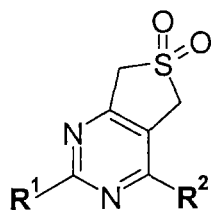
[表 26]



Ex	R ¹	R ²	数据
393	cPr	pipe	MS:294
394	cPr	mor	MS:296
395	cPr	azep	MS:308
396	cPen	pipe	MS:322
397	cPen	mor	MS:324
398	cPen	azep	MS:336
399	cPen	1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基	MS:338
400	cPen	(4R,5S)-4,5-二 OH-azep	MS:368
401	cPen	((CH ₃) ₂ CHCH ₂)NH-	MS:310
402	cPen	trans-(4-OH-cHex)NH-	MS:352
403	cPen	((CH ₃) ₂ CHCH ₂)(Me)N-	MS:324
404	cPen	cHex(Me)N-	MS:350
405	cPen	(HO(CH ₂) ₂)(Me)N-	MS:312
406	cPr	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:380
407	cPen	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:408
408	cPr	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:379
409	cPen	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:407
410/f	cPen	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:352
411	cPen	5-氧代-hpipa	MS:351
412	cPen	4-(3-iPr-1,2,4-噁二唑-5-基)-pipe	MS:432
413	cPen	4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:380
414	cPen	4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:379

415	cPen	5-氧代-1,4-二氮杂环辛烷-1-基	MS:365
416	cPen	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:394
417	cPen	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:380
418	cPr	4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:352
419	cPr	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:408
420	cPr	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:365

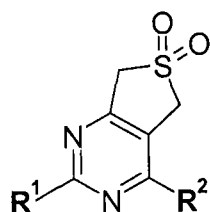
[表 27]



Ex	R ¹	R ²	数据
421	cPr	1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基	MS:310
422	cPr	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	MS:368
423	cPr	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:340
424	cPr	4-OH-4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:368
425	cPr	hPy	MS:292
426	cPr	pyrr	MS:280
427	cPr	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipa	MS:339
428	cPr	((CH ₃) ₂ CHCH ₂)NH-	MS:282
429	cPr	cHex(Me)N-	MS:322
430	cBu	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:422
431	cBu	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:379
432	cBu	1,4-氧杂氮杂环庚烷-4-基	MS:324
433	cPen	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:366
434	cPen	4-(EtO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:422
435	cPen	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₂)-pipe	MS:393

436	cPen	4-((HOCH ₂) ₂ CH)-pipe	MS:396
437	cPen	4-OH-4-(HOCH ₂)-pipe	MS:368
438	cPen	4-OH-4-(HO(CH ₂) ₃)-pipe	MS:396
439	cPr	(R)-3-Me-pipe	MS:308
440	cPr	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:366
441	cPr	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:366
442	cBu	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₃)-pipe	MS:394
443	cBu	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:380
444	cPen	4-(HO ₂ C(CH ₂) ₂)-pipe	MS:394
445	cBu	4-(HO(CH ₂) ₄)-pipe	MS:380
446	cBu	4-(H ₂ NOC(CH ₂) ₃)-pipe	MS:393
447	cPr	1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基	MS:350
448	cPr	(S)-3-Me-pipe	MS:308

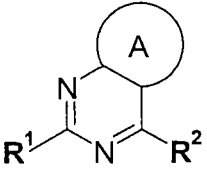
[表 28]

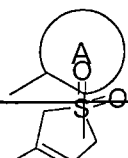


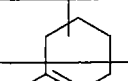
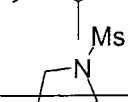
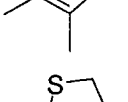
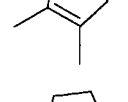
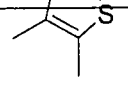
Ex	R ¹	R ²	数据
449	cPr	(S)-2-THF-CH ₂ NH-	MS:310
450	cPr	(R)-2-THF-CH ₂ NH-	MS:310
451	cBu	pipe	MS:308
452	cPr	1,3-噻唑烷-3-基	MS:298
453	cBu	5-氧代-hpipa	MS:337
454	cBu	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:338
455	cPr	5-氧代-hpipa	MS:323
456	cPr	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:324
457	cPr	4-(HO(CH ₂) ₂)-pipe	MS:338

458	2,5-diCl-3-the	4-(HOCH ₂)-pipe	MS:434
459/f	2-Cl-4-Py	4-(HOCH ₂)-pipe	MI:395

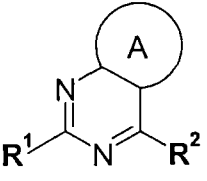
[表 29]

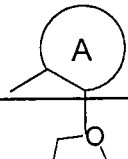


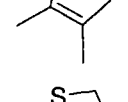
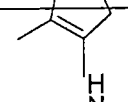
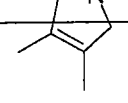


Ex	R ¹		R ²	数据
7	cPen		4-(H ₂ NOCCH ₂)-pipe	MS:379
460	2,5-二 F-4-Cl-Ph		mor	MS:366
461	2,5-二 F-4-Cl-Ph		mor	ME:431
462	2,5-二 F-4-Cl-Ph		mor	MS:370
463	2,5-二 F-4-Cl-Ph		mor	MS:370

[表 30]





Ex	R ¹		R ²	数据
464	2,5-二 F-4-Cl-Ph		mor	MS:354
465	2,5-二 F-4-Cl-Ph		4-HO-pipe	MS:384
466	2,5-二 F-4-Cl-Ph		azep	MS:365

467	2,5-二 F-4-Cl-Ph		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:426
468	2,5-二 F-4-Cl-Ph		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:458
469	2,5-二 F-4-Cl-Ph		4-(HO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:424

[表 31]

Ex	R ¹		R ²	数据
470/f	2,5-二 F-4-Cl-Ph		4-(EtO ₂ CCH ₂)-hPy	MS:452
471/f	2,5-二 F-4-Cl-Ph		4-(HOCH ₂)-pipe	MS:430
472	cPen		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:348
473/f	cPen		4-(HOCH ₂)-pipe	MS:352
474	cPen		5-氧代-hpipa	MS:351
475	cPen		3-iPr-1,2,4-噁二唑 -5-基	MS:432
476	cPen		4-(HO ₂ CCH ₂)-pipe	MS:380

在某些实施例中的化合物的 NMR 数据在以下表 32 到 37 中给出。
表中的符号表示以下含义。

NMR: NMR 数据(除非特别地说明, 为使用四甲基甲硅烷作为内标和 DMSO-d₆ 作为溶剂测量的 ¹H-NMR 的峰的 δ (ppm))。

[表 32]

Ex	数据
1	NMR:0.90(3H,d),1.14-1.26(1H,m),1.44-1.58(1H,m),1.60-1.84(3H,m),2.74(1H,dd),2.97-3.07(1H,m),4.08-4.22(2H,m),4.51(2H,s),4.69(2H,s),7.77(1H,dd),7.97(1H,dd)。
2	NMR:1.10-1.28(4H,m),1.46-1.59(2H,m),1.59-1.72(1H,m),1.76-1.88(2H,m),2.05-2.16(2H,m),2.17-2.25(2H,m),2.95-3.04(2H,m),3.07-3.25(4H,m),4.51-4.75(2H,m),7.94(1H,dd),8.06(1H,dd)。
3	NMR:2.40-2.48(2H,m),2.93-3.06(2H,m),3.68-3.82(4H,m),4.54(2H,s),4.76(2H,s),5.74(1H,s),7.77(1H,dd),8.00(1H,dd)。
6	NMR:2.90(3H,s),3.23(4H,dd),3.88(4H,dd),4.10-4.23(2H,m),4.33-4.45(2H,m),6.25-7.50(1H,br),7.77(1H,dd),8.01(1H,dd)。
11	NMR:1.55-1.75(2H,m),2.10-2.25(2H,m),2.90-3.20(4H,m),3.30-3.50(1H,m),3.71(2H,t),4.30-4.45(2H,m),4.55(2H,s),4.73(2H,s),5.50-5.90(2H,br),7.78(1H,dd),8.00(1H,dd),9.05-9.30(2H,br)。
14	NMR:1.70-1.84(2H,m),1.88-2.02(2H,m),3.54-3.82(6H,m),4.48(2H,s),4.74(2H,s),7.72-7.80(1H,dd),7.92-8.01(1H,dd)。
21	NMR:1.50-1.70(1H,m),1.90-2.02(1H,m),2.02-2.22(3H,m),2.34-2.46(1H,m),4.15-4.30(1H,m),4.39(2H,s),4.51(2H,s),5.40-5.74(2H,m),7.40-7.52(1H,d),7.70-7.80(1H,dd),7.88-7.98(1H,dd)。
31	NMR:1.26-1.34(1H,m),1.42-1.59(4H,m),1.77-1.82(2H,m),2.07-2.14(2H,m),2.28-2.32(2H,m),2.97-3.25(6H,m),4.45-4.48(2H,m),7.83(1H,ddd),8.11(1H,ddd)。
41	NMR:2.08(2H,quintet),2.95(2H,t),3.13(2H,t),3.40-3.75(4H,m),3.75-4.00(4H,m),4.14(2H,s),7.88(1H,dd),8.04(1H,dd)。
54	NMR:1.55-1.70(2H,m),1.90-2.20(4H,m),2.60-2.75(1H,m),2.90-3.03(2H,m),3.05-3.20(2H,m),3.25-3.40(2H,m),4.40-4.60(2H,m),7.93(2H,dd),8.05(2H,dd)。

79	NMR:2.02-2.16(2H,m),2.44-2.52(2H,m),2.93-3.06(4H,m),3.14-3.21(2H,m),3.88-4.02(4H,m),5.76(1H,s),7.91(1H,dd),8.06(1H,d d)。
149	NMR:2.21-2.33(2H,m),2.98-3.06(2H,m),3.83-3.92(2H,m),4.15-4.22(2H,m),4.26-4.35(2H,m),4.43-4.50(2H,m),5.58-5.65(1H,m),7.65-7.77(1H,m),8.00-8.13(1H,m)。
150	NMR:1.13-1.32(2H,m),1.70-1.82(2H,m),1.96-2.03(1H,m),2.14-2.21(2H,m),2.95-3.10(2H,m),4.08-4.16(2H,m),4.31-4.38(2H,m),4.38-4.47(2H,m),7.55-7.67(1H,m),7.91-8.05(1H,m)。
152	NMR:1.03-1.30(4H,m),1.45-1.63(3H,m),1.66-1.80(2H,m),2.20(2H,t),2.91-3.05(2H,m),4.07-4.14(2H,m),4.30-4.38(2H,m),4.38-4.50(2H,m),7.50-7.68(1H,m),7.92-8.05(1H,m)。
153	NMR:1.13-1.30(1H,m),1.36-1.60(4H,m),1.65-1.77(1H,m),1.77-1.92(1H,m),2.29(2H,t),2.71-2.83(1H,m),2.95-3.08(1H,m),4.05-4.17(2H,m),4.24-4.44(4H,m),7.55-7.68(1H,m),7.93-8.06(1H,m),12.04(1H,s)。

[表 33]

Ex	数据
154	NMR:1.24-1.40(1H,m),1.44-1.62(1H,m),1.66-1.79(1H,m),1.79-1.88(1H,m),1.89-2.04(1H,m),2.15-2.32(2H,m),2.93-3.06(1H,m),3.06-3.17(1H,m),4.15-4.22(2H,m),4.30-4.50(4H,m),7.66-7.77(1H,m),8.00-8.12(1H,m)。
166	NMR:1.18-1.30(2H,m),1.74-1.80(2H,m),1.96-2.08(1H,m),2.18(2H,d),3.02-3.11(2H,m),4.15(2H,s),4.37(2H,s),4.43-4.49(2H,m),7.77(1H,dd),7.97(1H,dd)
181	NMR:2.22-2.30(2H,m),3.01(2H,s),3.85(2H,t),4.12-4.18(2H,m),4.26-4.30(2H,m),4.44-4.48(2H,m),5.62(1H,s),7.79(1H,dd),8.01(1H,dd)。

183	NMR:1.26-1.40(1H,m),1.46-1.62(1H,m),1.68-2.02(3H,m),2.17-2.30(2H,m),2.94-3.15(2H,m),4.16-4.20(2H,m),4.30-4.50(4H,m),7.80(1H,dd),8.00(1H,dd)。
185	NMR:2.41(1H,dd),2.57(1H,dd),2.96(1H,dd),3.15(1H,dt),3.58(1H,dt),3.75-5.00(9H,m),7.75(1H,dd),8.00(1H,dd)。
192	NMR:2.90-4.00(6H,m),4.19(4H,s),4.30-4.70(3H,m),4.70-5.90(4H,m),7.78(1H,dd),8.04(1H,dd),10.50-11.50(1H,br)。
196	NMR:1.13-1.30(2H,m),1.70-1.81(2H,m),1.93-2.07(1H,m),2.17(2H,d),2.96-3.09(2H,m),4.08-4.15(2H,m),4.30-4.37(2H,m),4.38-4.48(2H,m),7.82(1H,dd),7.91(1H,dd),12.09(1H,s)。
198	NMR:1.05-1.30(4H,m),1.46-1.63(3H,m),1.67-1.79(2H,m),2.20(2H,t),2.91-3.04(2H,m),4.08-4.14(2H,m),4.30-4.38(2H,m),4.38-4.48(2H,m),7.81(1H,dd),7.91(1H,dd),11.98(1H,s)。
231	NMR:3.40-3.65(4H,m),3.65-3.85(4H,m),4.13(2H,s),4.55(2H,s),4.76(2H,s),7.67(1H,dt),8.05(1H,ddd)。
232	NMR:2.60-2.75(2H,m),3.25-3.38(2H,m),3.70-3.90(4H,m),4.55(2H,s),4.71(2H,s),7.50-7.80(2H,m),8.05(1H,ddd)。
233	NMR:1.35-1.55(2H,m),1.75-1.95(2H,m),3.28-3.43(2H,m),3.70-3.85(1H,m),3.90-4.10(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),5.90-7.00(1H,br),7.67(1H,dt),8.02(1H,ddd)。
234	NMR:1.10-1.35(2H,m),1.60-1.85(3H,m),2.95-3.14(2H,m),3.20-3.36(2H,m),4.20-4.40(2H,m),4.52(2H,s),4.69(2H,s),6.20-7.50(1H,br),7.67(1H,dt),8.02(1H,ddd)。
235	NMR:1.05-1.30(2H,m),1.30-1.45(2H,m),1.60-1.85(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.46(2H,t),4.20-4.35(2H,m),4.50(2H,s),4.67(2H,s),4.75-5.10(1H,br),7.66(1H,dt),8.01(1H,ddd)。
236	NMR:3.10-3.30(4H,m),3.50-3.70(4H,m),3.70-3.90(2H,m),4.30-4.46(2H,m),4.60(2H,s),4.79(2H,s),4.50-5.50(1H,br),7.69(1H,dt),8.10(1H,ddd),10.80-11.20(1H,br)。

238	NMR:1.38-1.52(2H,m),1.58-1.70(2H,m),3.16-3.24(2H,m),3.30-3.42(2H,m),4.00-4.16(2H,m),4.50(2H,s),4.69(2H,s),7.60-7.71(1H,m),7.95-8.07(1H,m)。
241	NMR:1.70-1.84(2H,m),1.88-2.02(2H,m),3.54-3.82(6H,m),4.49(2H,s),4.74(2H,s),7.61-7.72(1H,m),7.95-8.06(1H,m)。

[表 34]

Ex	数据
242	NMR:1.14-1.30(2H,m),1.66-1.82(2H,m),1.94-2.06(3H,m),2.98-3.12(2H,m),4.20-4.36(2H,m),4.52(2H,s),4.68(2H,s),7.50-7.80(1H,m),7.94-8.08(1H,m)。
251	NMR:3.40-3.50(4H,m),3.60-3.75(4H,m),4.54(2H,s),4.74(2H,s),7.76(1H,dd),7.99(1H,dd)。
252	NMR:3.25-3.40(4H,m),3.95-4.15(4H,m),4.60(2H,s),4.78(2H,s),7.79(1H,dd),8.04(1H,dd)。
253	NMR:2.60-2.70(2H,m),3.25-3.40(2H,m),3.70-3.95(4H,m),4.55(2H,s),4.71(2H,s),7.00-7.60(1H,br),7.60-7.72(1H,m),7.78(1H,dd),8.00(1H,dd)。
254	NMR:1.35-1.55(2H,m),1.70-1.90(2H,m),3.25-3.92(2H,m),3.70-3.85(1H,m),3.90-4.05(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),5.30-6.20(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
255	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.60-1.81(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.28(2H,d),3.20-3.34(2H,m),4.52(2H,s),4.69(2H,s),6.30-7.40(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
256	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.38(2H,q),1.60-1.85(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.46(2H,t),4.20-4.35(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),5.00-6.00(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
257	NMR:3.00-3.30(4H,m),3.45-3.75(4H,m),3.75-3.90(2H,m),4.30-4.50(2H,m),4.60(2H,s),4.80(2H,s),5.40-5.80(1H,br),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd)。

258	NMR:1.05-1.30(2H,m),1.47(2H,q),1.50-1.65(1H,m),1.65-1.82(2H,m),2.25(2H,t),2.90-3.10(2H,m),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
262	NMR:2.00-2.20(2H,m),3.00-3.22(2H,m),3.22-3.35(2H,m),3.74-3.84(2H,m),3.95-4.08(2H,m),4.55(2H,s),4.60-5.60(3H,m),7.78(1H,dd),8.01(1H,dd),9.20-9.50(2H,br)。
264	NMR:3.05-3.30(4H,m),3.75-4.00(4H,m),4.59(2H,s),4.78(2H,s),5.00-6.00(1H,br),7.79(1H,dd),8.04(1H,dd),9.50-9.75(2H,br)。
266	NMR:3.40-3.65(4H,m),3.65-3.85(4H,m),4.13(2H,s),4.56(2H,s),4.76(2H,s),7.78(1H,dd),8.01(1H,dd)。
267	NMR:2.52(2H,t),3.50-4.20(11H,m),4.55(2H,s),4.76(2H,s),7.77(1H,dd),8.01(1H,dd)。
268	NMR:1.70-1.94(2H,m),3.35-3.50(2H,m),3.52-3.65(1H,m),3.65-3.80(3H,m),3.80-3.87(1H,m),3.87-3.95(1H,m),4.00(1H,s),4.08(1H,s),4.51(2H,d),4.73(2H,s),5.00-6.50(1H,br),7.70-7.84(1H,m),7.99(1H,dd)。
269	NMR:2.70(2H,t),3.00-3.22(2H,m),3.26-3.38(2H,m),3.44-3.54(2H,m),3.54-3.70(2H,m),4.30-4.50(2H,m),4.61(2H,s),4.80(2H,s),4.80-5.10(1H,br),7.00-7.20(1H,br),7.54-7.74(1H,br),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd),11.30-11.70(1H,br)。
270	NMR:3.10-3.28(2H,m),3.28-3.40(2H,m),3.44-3.76(8H,m),3.80-3.92(2H,m),4.28-4.50(2H,m),4.61(2H,s),4.80(2H,s),5.80-6.30(1H,br),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd),11.30-11.70(1H,br)。
271	NMR:1.25-1.44(3H,m),1.65-1.85(3H,m),2.97(2H,t),3.32-3.55(4H,m),4.25-4.42(2H,m),4.51(2H,s),4.70(2H,s),4.80-5.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.96(1H,dd)。
272	NMR:1.30-1.62(8H,m),3.30-3.45(4H,m),3.95-4.20(2H,m),4.51(2H,s),4.70(2H,s),4.72-5.10(1H,br),7.76(1H,dd),7.96(1H,dd)。

[表 35]

Ex	数据
277	NMR:1.35-1.52(2H,m),1.55-1.75(2H,m),3.28-3.45(2H,m),4.00-4.20(2H,m),4.50(2H,s),4.69(2H,s),4.80-5.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
279	NMR:1.15-1.60(4H,m),1.60-1.90(3H,m),2.81(1H,dd),3.04(1H,d t),3.42-3.55(2H,m),4.21(2H,dd),4.35-4.80(6H,m),7.76(1H,dd),7.98(1H,dd)。
281	NMR:1.20-1.35(1H,m),1.45-1.60(1H,m),1.65-2.15(4H,m),2.86(1H,dd),3.04(1H,dd),3.80-4.40(3H,m),4.49(1H,d),4.54(1H,d),4.68(2H,s),6.86(1H,s),7.34(1H,s),7.76(1H,dd),7.98(1H,dd)。
283	NMR:1.00-1.25(2H,m),1.30-1.65(3H,m),1.65-1.85(2H,m),2.00-2.15(2H,m),3.01(2H,t),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),4.90-6.00(1H,br),6.50-7.00(1H,br),7.00-7.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
284	NMR:1.25-1.50(2H,m),1.70-1.88(2H,m),2.20-2.40(1H,m),3.11(2H,t),4.20-4.40(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),4.80-5.30(1H,br),5.87(1H,d),6.59(1H,dd),6.80-7.10(1H,br),7.20-7.50(1H,br),7.77(1H,dd),7.98(1H,dd)。
285	NMR:1.25-1.45(2H,m),1.65-1.78(2H,m),3.08(2H,t),3.65-3.80(1H,m),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.69(2H,s),4.60-5.30(1H,br),5.70-5.85(2H,m),6.80-7.20(1H,br),7.25-7.50(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
287	NMR:1.50-1.72(2H,m),1.72-1.88(2H,m),2.05-2.22(2H,m),2.90-3.03(2H,m),3.03-3.18(2H,m),3.30-3.45(1H,m),3.49(2H,t),4.18-4.50(4H,m),4.55(2H,s),4.73(2H,s),7.78(1H,dd),7.99(1H,dd),8.80-9.20(2H,br)。
288	NMR:1.50-1.75(2H,m),2.09-2.22(2H,m),2.76(2H,t),3.00-3.22(4H,m),3.28-3.50(1H,m),4.28-4.44(2H,m),4.55(2H,s),4.74(2H,s),7.78(1H,dd),8.00(1H,dd),9.10-9.35(2H,br)。

293	NMR:3.45-3.66(2H,m),3.66-4.00(2H,m),4.00-4.20(2H,m),4.48(2H,s),4.87(2H,s),5.80-6.50(3H,br),7.75(1H,dd),7.97(1H,dd)。
296	NMR:1.10-1.30(4H,m),1.40-1.64(3H,m),1.65-1.83(2H,m),2.03(2H,t),3.01(2H,t),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),5.15-5.90(1H,br),6.50-6.85(1H,br),7.00-7.45(1H,br),7.76(1H,dd),7.97(1H,dd)。
300	NMR:3.20-3.80(6H,m),3.99(2H,s),4.20-4.55(2H,m),4.61(2H,s),4.79(2H,s),5.80-7.00(1H,br),7.71(1H,s),7.79(1H,dd),8.05(1H,dd),8.13(1H,s),10.40-11.20(1H,br)。
311	NMR:3.32(2H,s),3.80-3.90(2H,m),4.25(2H,s),4.55(2H,s),4.83(2H,s),7.74-7.82(1H,dd),7.97-8.06(1H,dd),8.19(1H,br)。
317	NMR:1.50-1.70(2H,m),1.70-1.82(2H,m),2.40-2.48(1H,m),2.57(3H,d),3.02-3.14(2H,m),4.20-4.35(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),7.70-7.81(2H,m),7.92-8.02(1H,dd)。
318	NMR:1.52-1.68(2H,m),1.68-1.82(2H,m),2.95-3.15(5H,m),3.35-3.45(2H,m),4.21-4.35(2H,m),4.52(2H,s),4.62-4.68(1H,t),4.68-4.72(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.80-7.88(1H,t),7.92-8.02(1H,dd)。

[表 36]

Ex	数据
319	NMR:1.50-1.80(4H,m),2.81(2H,s),2.90-3.20(5H,m),3.30-3.35(1H,t),3.40-3.50(2H,m),3.50-3.60(1H,m),4.20-4.40(2H,m),4.52(2H,s),4.71(2H,s),7.70-7.81(1H,dd),7.90-8.03(1H,dd)。
322	NMR:1.09-1.25(2H,m),1.66-1.78(3H,m),1.81(3H,s),2.88-3.10(4H,m),4.21-4.35(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.80-7.91(1H,t),7.92-8.01(1H,dd)。
323	NMR:1.46-1.68(2H,m),1.92-2.10(2H,m),3.06-3.22(2H,m),3.26-3.44(1H,m),4.23-4.37(2H,m),4.55(2H,s),4.72(2H,s),7.72-7.83(1H,dd),7.93-8.05(1H,dd),8.25(2H,br)。

326	NMR:1.12-1.32(2H,m),1.66-1.82(2H,m),1.92-2.06(3H,m),2.95-3.15(2H,m),4.20-4.36(2H,m),4.52(2H,s),4.69(2H,s),7.70-7.82(1H,dd),7.90-8.02(1H,dd)。
330	NMR:1.83-2.02(2H,m),3.54-3.90(4H,m),4.32-4.39(1H,m),4.39-4.47(1H,d),4.49-4.56(1H,d),4.89(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.92-8.01(1H,dd)。
331	NMR:0.95-1.20(2H,m),1.65-1.80(2H,m),1.80-1.97(1H,m),2.52-2.64(1H,m),2.82-3.00(1H,m),3.36(2H,t),3.55-3.70(2H,m),4.00-4.12(2H,m),4.28-4.39(3H,m),4.51(2H,s),7.66(1H,t),7.70-7.80(1H,dd),7.90-8.00(1H,dd)。
333	NMR:1.40-1.63(2H,m),1.70-1.87(2H,m),3.10-3.26(2H,m),3.90-4.00(1H,m),4.05-4.15(1H,m),4.15-4.30(2H,m),4.53(2H,s),4.95-4.934.69(4H,m),7.65(1H,d),7.73-7.81(1H,dd),7.93-8.03(1H,dd)。
334	NMR:2.18-2.26(2H,m),2.80-2.85(2H,m),3.58-3.62(1H,m),3.72-3.80(2H,m),4.12-4.20(2H,m),4.52(2H,s),4.77(2H,s),6.84(1H,br),7.32(1H,br),7.72-7.80(1H,dd),7.95-8.03(1H,dd)。
341	NMR:2.08(1H,s),3.45-3.65(4H,m),4.40(2H,s),4.53(2H,s),7.70-7.80(1H,dd),7.80-8.00(2H,m)。
343	NMR:1.18-1.45(4H,m),1.80-2.00(4H,m),3.36-3.50(1H,m),3.89-4.02(1H,m),4.37(2H,s),4.50(2H,s),7.02(1H,br),7.35-7.50(1H,d),7.72-7.81(1H,dd),7.90-8.00(1H,dd)。
348	NMR:1.66-1.84(2H,m),2.16-2.30(2H,m),3.00-3.16(2H,m),3.42-3.60(1H,m),4.02-4.18(2H,m),4.32-4.46(2H,m),4.56(2H,s),4.74(2H,s),6.86(1H,br),7.72-7.84(1H,dd),7.94-8.06(1H,dd)。
365	NMR:3.40-4.00(8H,m),4.14(2H,s),4.56(2H,s),4.76(2H,s),7.85(1H,dd),7.96(1H,dd)。
366	NMR:2.52(2H,t),3.45-4.00(10H,m),4.55(2H,s),4.76(2H,s),7.86(1H,dd),7.96(1H,dd)。

367	NMR:1.70-1.94(2H,m),3.35-3.52(2H,m),3.52-3.65(1H,m),3.65-3.80(3H,m),3.80-3.87(1H,m),3.87-3.95(1H,m),4.00(1H,s),4.08(1H,s),4.51(2H,d),4.73(2H,s),4.70-5.30(1H,br),7.80-7.90(1H,m),7.94(1H,dd)。
368	NMR:2.58-2.70(2H,m),3.20-3.36(2H,m),3.65-3.90(4H,m),4.00-4.50(1H,br),4.55(2H,s),4.70(2H,s),7.86(2H,dd),7.95(1H,dd)。
369	NMR:1.35-1.55(2H,m),1.75-1.90(2H,m),3.30-3.43(2H,m),3.70-3.85(1H,m),3.90-4.10(2H,m),4.52(2H,s),4.70(2H,s),6.50-7.50(1H,br),7.85(1H,dd),7.93(1H,dd)。
370	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.60-1.82(3H,m),2.90-3.12(2H,m),3.20-3.34(2H,m),4.20-4.40(2H,m),4.51(2H,s),4.68(2H,s),6.10-7.50(1H,br),7.85(1H,dd),7.92(1H,dd)。

[表 37]

Ex	数据
371	NMR:1.10-1.30(2H,m),1.30-1.46(2H,m),1.60-1.85(3H,m),2.90-3.10(2H,m),3.46(2H,t),4.20-4.35(2H,m),4.52(2H,s),4.68(2H,s),6.50-7.50(1H,br),7.84(1H,dd),7.92(1H,dd)。
372	NMR:3.10-3.30(4H,m),3.50-3.70(4H,m),3.75-3.90(2H,m),4.30-4.46(2H,m),4.61(2H,s),4.80(2H,s),5.50-6.50(1H,br),7.87(1H,dd),8.00(1H,dd),11.00-11.40(1H,br)。
399	NMR:1.50-2.10(12H,m),3.22(1H,quintet),3.65(2H,t),3.76(2H,t),3.80-4.00(2H,m),4.59(2H,s),4.77(2H,s)。
407	NMR:1.05-1.30(4H,m),1.40-1.90(11H,m),1.90-2.10(2H,m),2.20(2H,t),3.00-3.26(3H,m),3.50-4.50(3H,m),4.59(2H,s),4.71(2H,s)。
421	NMR:1.04-1.22(4H,m),1.80-1.90(2H,m),2.10-2.21(1H,m),3.60-3.68(2H,m),3.70-3.76(2H,m),3.78-3.90(4H,m),4.59(2H,s),4.75(2H,s)。

422	NMR:1.00-1.20(6H,m),1.25-1.40(3H,m),1.70-1.85(4H,m),2.05-2.15(1H,m),2.90-3.10(2H,m),3.32-3.52(4H,m),4.25-4.40(1H,m),4.56(2H,s),4.68(2H,s)。
432	NMR:1.80-2.10(4H,m),2.20-2.45(4H,m),3.62-3.72(3H,m),3.76-3.84(2H,m),3.90-4.02(4H,m),4.61(2H,s),4.79(2H,s)。
436	NMR:1.25-1.45(3H,m),1.55-1.90(9H,m),1.95-2.10(2H,m),3.00-3.17(2H,m),3.18-3.30(1H,m),3.30-3.50(4H,m),4.30-4.80(4H,m),4.62(2H,s),4.73(2H,s)。
437	NMR:1.40-1.56(2H,m),1.56-1.90(9H,m),1.90-2.08(2H,m),3.14-3.26(3H,m),3.32-3.50(2H,m),3.90-4.55(3H,m),4.59(2H,s),4.73(2H,s)。
442	NMR:1.10-1.30(4H,m),2.45-1.70(4H,m),1.75-1.95(4H,m),1.95-2.10(1H,m),2.15-2.40(6H,m),3.06-3.22(2H,m),3.58-3.72(1H,m),4.43(1H,br),4.59(2H,s),4.72(2H,s)。
457	NMR:1.05-1.25(6H,m),1.31-1.40(2H,m),1.71-1.82(3H,m),2.10-2.20(1H,m),3.05-3.12(2H,t),3.40-3.50(2H,t),4.28-4.31(2H,m),4.58(2H,s),4.68(2H,s)。
469	NMR:2.26(2H,brs),3.00(2H,brs),3.27-3.40(4H,m),3.81-3.83(2H,m),4.25(2H,brs),5.64(1H,s),7.75(1H,dd),7.98(1H,dd)。
471	NMR:1.02-1.04(2H,m)1.79-1.82(3H,m)3.16-3.41(6H,m),3.69(2H,dd),4.53(1H,dd),4.72(2H,m),7.79(1H,dd),8.03(1H,dd)。

本发明的其它化合物的化学结构在以下表 38 和 39 中给出。这些化合物容易地使用上述的制备方法、实施例中描述的方法、本领域技术人员显而易见的方法、或其改进方法制备。表中的符号表示以下含义。

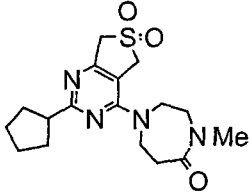
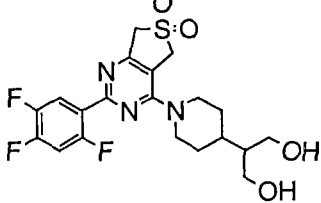
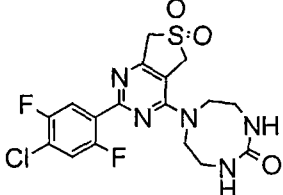
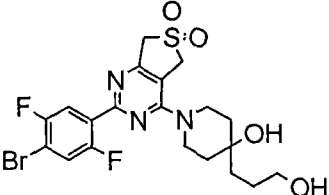
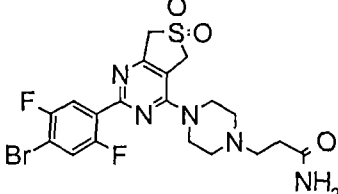
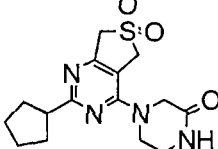
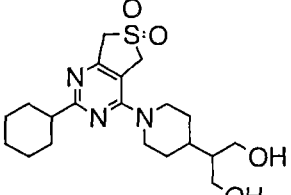
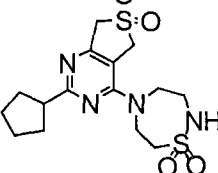
No: 化合物编号

[表 38]

No	结构	No	结构
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	

[表 39]

No	结构	No	结构
A13		A14	

A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	

工业实用性

本发明的化合物表现出优异的促进胰岛素分泌活性和对抗高血糖的预防活性。因此，根据这些作用，本发明的化合物可用于治疗和/或预防胰岛素依赖的糖尿病(1型糖尿病)、非胰岛素依赖型糖尿病(2型糖尿病)、和/或胰岛素抗性疾病、肥胖症等。