

[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 200580030353.5

[51] Int. Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

[43] 公开日 2007 年 9 月 12 日

[11] 公开号 CN 101035781A

[22] 申请日 2005.9.9

[21] 申请号 200580030353.5

[30] 优先权

[32] 2004.9.9 [33] JP [31] 296926/2004

[86] 国际申请 PCT/JP2005/017080 2005.9.9

[87] 国际公布 WO2006/028290 英 2006.3.16

[85] 进入国家阶段日期 2007.3.9

[71] 申请人 三菱制药株式会社

地址 日本大阪府

共同申请人 赛诺菲-安万特公司

[72] 发明人 渡边和俊 上原史朗 比企绅介

小原利行 福永谦二 横岛聪

[74] 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司

代理人 丁业平 张天舒

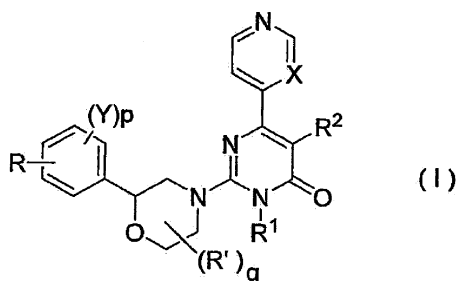
权利要求书 17 页 说明书 119 页

[54] 发明名称

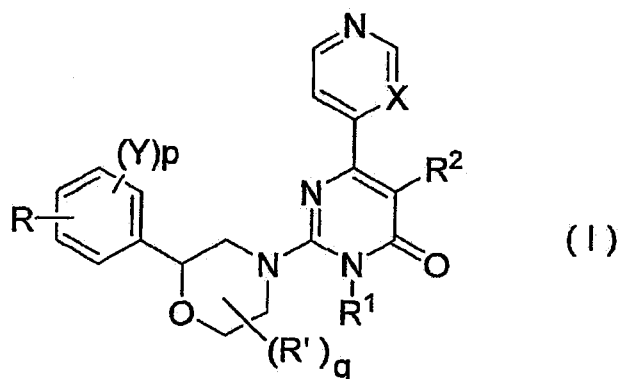
2-吗啉基-4-嘧啶酮化合物

[57] 摘要

一种由式(I)代表的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐,其中,X代表CH或N;R¹代表C₁-C₁₂烷基;R²代表氢原子等;R'代表C₁-C₆烷基等;q代表0或1到7的整数;Y代表C₁-C₆烷基等;p代表0或1到5的整数;R代表2,3-二氢吲哚基等;其可用于预防和/或治疗由于τ蛋白激酶1活性过高而引起的疾病,如神经变性疾病(例如阿尔茨海默病)。



1. 一种式 (I) 代表的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐；



其中各个符号定义如下：

X 代表 CH 或 N；

R¹ 代表可被取代的 C₁-C₁₂ 烷基；

R² 代表氢原子、卤素或可被取代的 C₁-C₆ 烷基；

R' 代表：

可被取代的 C₁-C₆ 烷基，

可被取代的 C₂-C₆ 烯基，

可被取代的 C₂-C₆ 炔基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基，

可被取代的杂环基团，

可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基，

可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基，

可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基，

羟基，

氧代，

卤素，

硝基, 或

氰基;

q 代表 0 或 1 到 3 的整数;

Y 代表:

可被取代的 C_1-C_6 烷基,

可被取代的 C_2-C_6 烯基,

可被取代的 C_2-C_6 炔基,

可被取代的 C_3-C_7 环烷基,

可被取代的 C_3-C_7 环烯基,

可被取代的 C_1-C_6 烷氧基,

可被取代的 C_3-C_6 烯氧基,

可被取代的 C_3-C_6 炔氧基,

可被取代的 C_3-C_7 环烷氧基,

可被取代的 C_3-C_7 环烯氧基,

卤素,

硝基,

氰基,

氨基,

可被取代的 C_1-C_6 烷基氨基,

可被取代的 C_3-C_6 烯基氨基,

可被取代的 C_3-C_6 炔基氨基,

可被取代的 N,N-二- C_1-C_6 烷基氨基,

可被取代的 N- C_1-C_6 烷基-N- C_3-C_6 烯基氨基,

可被取代的 N- C_1-C_6 烷基-N- C_3-C_6 炔基氨基,

可被取代的 N,N-二- C_3-C_6 烯基氨基,

可被取代的 N- C_3-C_6 烯基-N- C_3-C_6 炔基氨基, 或

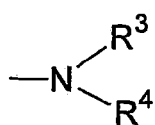
可被取代的 N,N-二- C_3-C_6 炔基氨基;

p 代表 0 或 1 到 4 的整数;

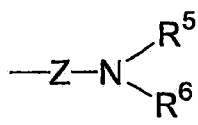
R 代表:

羧基,

2,3-二氢吲哚基,
 全氢吲哚基,
 全氢异吲哚基,
 全氢喹啉基,
 全氢异喹啉基, 或
 式 (1) 或 (2) ;



(1)



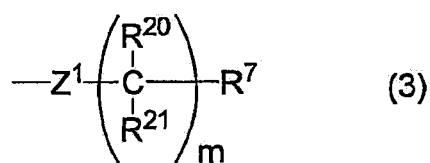
(2)

在式 (1) 中, R^3 代表:

氢原子,
 可被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{--C}_6$ 烯基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{--C}_6$ 炔基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{--C}_7$ 环烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{--C}_7$ 环烯基,
 可被取代的 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ 芳基, 或
 可被取代的杂环基团;

R^4 代表:

金刚烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{--C}_7$ 环烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{--C}_7$ 环烯基,
 可被取代的 $\text{C}_6\text{--C}_{10}$ 芳基,
 可被取代的杂环基团, 或
 式 (3) ;



其中, m 代表 0 或 1 到 4 的整数,
 Z^1 代表羰基、硫代羰基、或磺酰基,

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同，并且各自代表氢原子或 C_1-C_6 烷基；

R^7 代表：

可被取代的 C_1-C_6 烷基，
可被取代的 C_3-C_6 烯基，
可被取代的 C_3-C_6 炔基，
可被取代的 C_3-C_7 环烷基，
可被取代的 C_3-C_7 环烯基，
可被取代的 C_6-C_{10} 芳基，
可被取代的杂环基团，
可被取代的 C_1-C_6 烷氧基，
可被取代的 C_3-C_6 烯氧基，
可被取代的 C_3-C_6 炔氧基，
可被取代的 C_3-C_7 环烷氧基，
可被取代的 C_3-C_7 环烯氧基，
可被取代的 C_6-C_{10} 芳氧基，
可被取代的杂环-氧基，或
由 $-NR^a R^b$ 代表的基团；

其中 R^a 和 R^b 相同或不同，并且各自代表：

氢原子，
可被取代的 C_1-C_6 烷基，
可被取代的 C_3-C_6 烯基，
可被取代的 C_3-C_6 炔基，
可被取代的 C_3-C_7 环烯基，
可被取代的 C_3-C_7 环烷基，
可被取代的 C_6-C_{10} 芳基，
可被取代的杂环基团，
可被取代的 C_1-C_6 烷基羰基，
可被取代的 C_2-C_6 烯基羰基，
可被取代的 C_2-C_6 炔基羰基，
可被取代的 C_3-C_7 环烷基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基羰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基羰基，
可被取代的杂环-羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基羰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基磺酰基，
可被取代的 C₂-C₆ 烯基磺酰基，
可被取代的 C₂-C₆ 炔基磺酰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基磺酰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基磺酰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基，
可被取代的杂环-磺酰基，
氨基羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 炔基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，

可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₄ 二环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基, 或
可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基羰基, 或
可被取代的 N,N-二-杂环-氨基羰基;

或者 Ra 和 Rb 与相邻的氮原子一起键合而形成可含有硫原子或氧原子的含氮杂环, 或者 R⁷ 和 R³ 可键合成环, 并且 Ra 或 Rb 还可以与 R³ 以及相邻的氮原子一起键合成环, 或 R⁷ 可以与 Y 一起成环;

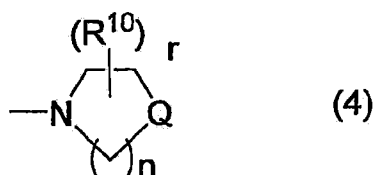
在式 (2) 中, Z 代表羰基、磺酰基、或由 -O-W- 代表的基团, 其中 W 代表可被取代的 C₁-C₆ 亚烷基;

R⁵ 和 R⁶ 相同或不同, 并且各自代表:

氢原子,

可被取代的 C_1-C_6 烷基，
 可被取代的 C_3-C_6 烯基，
 可被取代的 C_3-C_6 炔基，
 可被取代的 C_3-C_7 环烷基，
 可被取代的 C_3-C_7 环烯基，
 可被取代的 C_6-C_{10} 芳基，或
 可被取代的杂环基团；

或者 R^3 和 R^4 、或 R^5 和 R^6 可以与相邻的氮原子合并形成由式 (4) 代表的环氨基：



其中， R^{10} 代表：

可被取代的 C_1-C_6 烷基，
 可被取代的 C_3-C_6 烯基，
 可被取代的 C_3-C_6 炔基，
 可被取代的 C_3-C_7 环烷基，
 可被取代的 C_3-C_7 环烯基，
 可被取代的 C_6-C_{10} 芳基，或
 可被取代的杂环基团，
 可被取代的 C_1-C_6 烷氧基，
 可被取代的 C_3-C_6 烯氧基，
 可被取代的 C_3-C_6 炔氧基，
 可被取代的 C_3-C_7 环烷氧基，
 可被取代的 C_3-C_7 环烯氧基，
 可被取代的 C_6-C_{10} 芳氧基，
 羟基，
 氧代，
 卤素，
 硝基，或

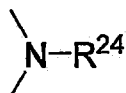
氰基；

r 代表 0 或 1 到 n+2 的整数；

n 代表 1 到 4 的整数；

条件是当 n 代表 2 时，r 不为 0；

Q 代表键、氧原子、硫原子或下式：



其中 R²⁴ 代表：

氢原子，

可被取代的 C₁-C₆ 烷基，

可被取代的 C₃-C₆ 烯基，

可被取代的 C₃-C₆ 炔基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基，

可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基，

可被取代的杂环基团，

可被取代的 C₁-C₆ 烷基羰基，

可被取代的 C₂-C₆ 烯基羰基，

可被取代的 C₂-C₆ 炔基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基羰基，

可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基羰基，

可被取代的杂环-羰基，

可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基羰基，

可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基羰基，

可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基羰基，

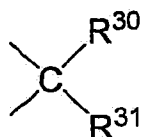
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基羰基，

可被取代的 C₁-C₆ 烷基磺酰基，

可被取代的 C₂-C₆ 烯基磺酰基,
可被取代的 C₂-C₆ 炔基磺酰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基磺酰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基磺酰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基,
氨基羰基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,

可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基羰基,
 可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基羰基,
 可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₄ 二环烯基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基羰基,
 可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基羰基, 或
 可被取代的 N,N-二-杂环-氨基羰基;

或 Q 还代表下式:



其中 R³⁰ 和 R³¹ 相同或不同, 并且各自代表:

氢原子,
 可被取代的 C₁-C₆ 烷基,
 可被取代的 C₃-C₆ 烯基,
 可被取代的 C₃-C₆ 炔基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烷基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烯基,
 可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基,
 可被取代的杂环基团,
 可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基羰基,
 可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基羰基,

可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基,
可被取代的杂环-氧基,
氨基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基,
可被取代的杂环-氨基,
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₆ 烯基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基,

可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烯基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-杂环-氨基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基羰基，
可被取代的 C₂-C₆ 烯基羰基，
可被取代的 C₂-C₆ 炔基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基羰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基羰基，
可被取代的杂环-羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基磺酰基，
可被取代的 C₂-C₆ 烯基磺酰基，
可被取代的 C₂-C₆ 炔基磺酰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基磺酰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基磺酰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基，
氨基羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的 杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 炔基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₄ 二环烯基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基羰基，
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基，

可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基羰基, 或
可被取代的 N,N-二-杂环-氨基羰基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 R² 是氢原子或卤素。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 R² 是氢原子。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 R¹ 是甲基基团。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 q 是 0。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 Y 是可被取代的 C₁-C₆ 烷基、可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基、卤素、硝基、氰基、氨基、可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基、或可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 R 代表式 (1)。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 R 代表式 (2)。

9. 根据权利要求 7 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐, 其中 R⁴ 代表式 (3)。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可

药用的盐，其中 R^1 是甲基， R^2 是氢原子，并且 p 是 0。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，所述化合物选自：

2-(2-(4-((4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-((4-哌啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-((3-吡咯烷-1-基)吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-(3-N-乙酰基-N-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-{2-[4-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)苯基]吗啉-4-基}-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

N-(4-(4-(1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基)-苯基)-乙酰胺，

N-(4-(4-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基)苯基)-乙酰胺，

2-(2-(4-(2-吡啶基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-环丙基羰基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-环丙基羰基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-四氢呋喃-3-基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-(N-四氢呋喃-3-基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,
N-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺,
N-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺,
N₂,N₂-二甲基-N1-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]苯基}甘氨酸酰胺,
{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}氨基甲酸甲酯,
{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]-苯基}氨基甲酸乙酯,
N-{4-甲氧基-3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]苯基}乙酰胺,
N-{4-甲氧基-3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺, 和
N-{3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺。

12. 一种药物, 该药物含有作为活性成分的物质, 该物质选自根据权利要求 1 所述的由式 (I) 代表的化合物及其旋光异构体、或它们的可药用的盐。

13. 一种 τ 蛋白激酶 1 抑制剂, 该抑制剂选自根据权利要求 1 所述的式 (I) 代表的化合物及其旋光异构体、或它们的可药用的盐。

14. 根据权利要求 12 所述的药物, 该药物用于预防和/或治疗由于 τ 蛋白激酶 1 活性过高而引起的疾病。

15. 根据权利要求 12 所述的药物, 该药物用于预防和/或治疗神经

变性疾病。

16. 根据权利要求 15 所述的药物, 其中所述疾病选自: 阿尔茨海默病、缺血性脑卒中综合症、唐氏综合症、脑淀粉样血管病引起的脑出血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森氏综合征、脑炎后帕金森氏综合征、拳击手脑炎、关岛帕金森氏综合征-痴呆综合征、路易小体病、皮克氏病、皮质基底核变性症、额颞叶型痴呆症、血管性痴呆、创伤性损伤、脑和脊髓创伤、周围神经病、视网膜病和青光眼。

17. 根据权利要求 12 所述的药物, 该药物用于预防和/或治疗选自非胰岛素依赖型糖尿病、肥胖症、躁狂抑郁病、精神分裂症、脱发症、乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 或 B-细胞白血病和病毒诱导的肿瘤中的疾病。

2-吗啉基-4-嘧啶酮化合物

技术领域

本发明涉及可用作药物的活性成分的化合物，所述药物用于预防和/或治疗主要由 τ 蛋白激酶 1 的异常活性引起的疾病，如神经变性疾病（例如阿尔茨海默病）。

背景技术

阿尔茨海默病即进行性老年性痴呆，其中可观察到由于神经细胞的变性和神经细胞数目的减少而引起的大脑皮质萎缩。病理学上，在脑中观察到大量老年性斑和神经纤维缠结。随着人口的老龄化，患者的数量增加了，而且这种疾病也带来了严重的社会问题。虽然已经提出了很多理论，但其致病原因还没有得到阐明。人们期望早些判定病因。

已知阿尔茨海默病的两个特征性病理变化的表现程度与智力功能障碍的程度极为相关。因此，自二十世纪八十年代早期以来，通过分子水平上的对这两个病理变化的成分的研究手段来揭示该病病因的研究就一直进行着。老年性斑在细胞外聚集，并已阐明 β 淀粉样蛋白是其主要成分（以下在本说明书中简称为“ $A\beta$ ”：Biochem. Biophys. Res. Commun., 120, 855 (1984); EMBO J., 4, 2757 (1985); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82, 4245 (1985)）。在另一病理变化、即神经纤维缠结中，被称为成对螺旋细丝（以下在本说明书中简称为“PHF”）的双螺旋细丝状物质在细胞内聚集，而且已揭示出 τ 蛋白作为一种特别针对脑部的微管相关蛋白，是它的主要成分（Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, 4506 (1988); Neuron, 1, 827 (1988)）。

此外，在遗传研究基础上，发现早老素 1 和 2 是家族性阿尔茨海默病的致病基因（Nature, 375, 754 (1995); Science, 269, 973 (1995); Nature, 376, 775 (1995)），而且也揭示出早老素 1 和 2 突变体的存在

促进了 $A\beta$ 的分泌 (Neuron, 17, 1005 (1996); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 2025 (1997))。从这些结果可以认为, 在阿尔茨海默病中, 由于某种原因使 $A\beta$ 不正常地聚集成团, 这与 PHF 的形成密切相关进而导致神经细胞的死亡。并且推测谷氨酸流出细胞外和谷氨酸受体对这一流出过程作出反应而活化可能是缺血性脑卒中综合症引起的神经细胞死亡的早期过程中的重要因素。

据报道, 刺激谷氨酸受体之一的 AMPA 受体的红藻氨酸处理, 增加了作为 $A\beta$ 前体的淀粉样前体蛋白 (以下在本说明书中简称为“APP”) 的 mRNA (Society for Neuroscience Abstracts, 17, 1445 (1991)), 并且也促进了 APP 的代谢 (The Journal of Neuroscience, 10, 2400 (1990))。因此, 强烈暗示了 $A\beta$ 的聚集与缺血性脑血管病造成的细胞死亡有关。其它观察到 $A\beta$ 异常聚集成团的疾病包括, 例如, 唐氏综合症、单一脑淀粉样血管病引起的脑出血、路易小体病等。此外, 显示出由 PHF 聚集引起的神经纤维缠结的疾病的例子包括进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森氏综合征、脑炎后帕金森氏综合征、拳击手脑炎、关岛帕金森氏综合征-痴呆综合征、路易小体病等。

τ 蛋白通常由一组相关蛋白组成, 在 SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳中形成分子量为 48-65 kDa 的几条带, 并且 τ 蛋白促进了微管的形成。已经证实, 与通常的 τ 蛋白相比, 在患阿尔茨海默病的脑中结合进入 PHF 的 τ 蛋白磷酸化异常 (J. Biochem., 99, 1807 (1986); Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 83, 4913 (1986))。催化这种异常磷酸化的酶已被分离。这种蛋白被称为 τ 蛋白激酶 1 (以下在本说明书中简称为“TPK1”), 其物理化学性质已被阐明 (J. Biol. Chem., 267, 10897 (1992))。而且, 根据 TPK1 的一部分氨基酸序列从大鼠大脑皮质 cDNA 库中克隆大鼠 TPK1 的 cDNA, 并且确定其核苷酸序列以及推出氨基酸序列。结果是, 揭示出大鼠 TPK1 的一级结构与已知为大鼠 GSK-3 β (糖原合成酶激酶 3 β , FEBS Lett., 325, 167 (1993)) 的酶的一级结构对应。

据报道, 老年性斑的主要成分 $A\beta$ 是有神经毒性的 (Science, 250, 279 (1990))。但是, 虽然对 $A\beta$ 引起细胞死亡的原因提出了各种理论,

然而还没有建立任何权威理论。Takashima 等人观察到 $A\beta$ 处理大鼠胎儿海马原代培养系统引起细胞死亡，而后发现 $A\beta$ 处理提高了 TPK1 的活性并且反义 TPK1 抑制了 $A\beta$ 所引起的细胞死亡 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90, 7789 (1993); EP616032)。

鉴于前述，抑制 TPK1 活性的化合物在阿尔茨海默病中可能遏制 $A\beta$ 的神经毒性和 PHF 的形成，并且抑制神经细胞的死亡，从而终止或延缓该病的发展。该化合物也可能用作药物，从而通过遏制 $A\beta$ 的细胞毒性来治疗缺血性脑血管病、唐氏综合症、脑淀粉样血管病、路易小体病引起的脑出血等病症。此外，该化合物也可能用作药物来治疗神经变性疾病，如：进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森氏综合征、脑炎后帕金森氏综合征、拳击手脑炎、关岛帕金森氏综合征-痴呆综合征、路易小体病、皮克氏病、皮质基底核变性症和额颞叶型痴呆症、血管性痴呆、创伤性损伤、脑和脊髓创伤、周围神经病、视网膜病和青光眼，以及治疗其它疾病如非胰岛素依赖型糖尿病、肥胖症、躁狂抑郁病、精神分裂症、脱发症、乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 或 B-细胞白血病和几种病毒诱导的肿瘤。

作为在结构上与后述式 (I) 所代表的本发明化合物类似的化合物，已知的是在国际公开号为 WO01/70729、WO03/037888 和 WO03/027080 的专利文献中公开的那些化合物。但是，这些化合物在药物动力学等方面还不足以用作药物。

发明内容

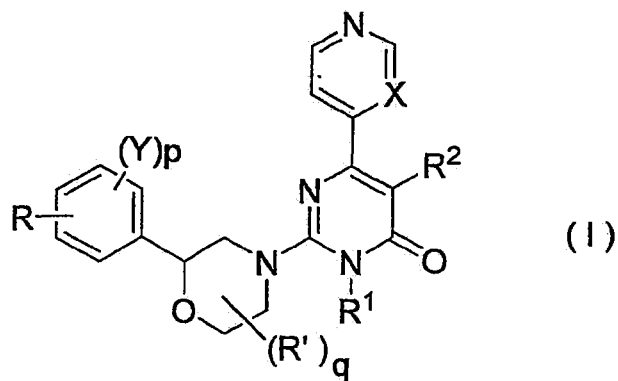
本发明的目的是提供可用作药物活性成分的化合物，其中所述药物用于预防和/或治疗如阿尔茨海默病的疾病。更明确地说，本发明的目的是提供可用作药物活性成分的新化合物，其中所述药物通过抑制 TPK1 活性而遏制 $A\beta$ 的神经毒性和 PHF 的形成、以及通过抑制神经细胞的死亡，使得从根本上预防和/或治疗神经变性疾病如阿尔茨海默病成为可能。

为了达到上述目的，本发明的发明人对具有抑制 TPK1 磷酸化的活性的各种化合物进行了筛选。结果，他们发现下述式 (I) 代表的化合

物具有所期望的活性并且可作为预防和/或治疗上述疾病的药物的活性成分使用。本发明基于这些发现而完成。

因此本发明提供如下内容：

1. 一种式 (I) 代表的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐；



其中各个符号定义如下：

X 代表 CH 或 N；

R¹ 代表可被取代的 C₁-C₁₂ 烷基；

R² 代表氢原子、卤素或可被取代的 C₁-C₆ 烷基；

R' 代表：

可被取代的 C₁-C₆ 烷基，

可被取代的 C₂-C₆ 烯基，

可被取代的 C₂-C₆ 炔基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基，

可被取代的杂环基团，

可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基，

可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基，

可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基，

羟基，

氧代，

卤素，

硝基, 或

氰基;

q 代表 0 或 1 到 3 的整数;

Y 代表:

可被取代的 C_1 - C_6 烷基,

可被取代的 C_2 - C_6 烯基,

可被取代的 C_2 - C_6 炔基,

可被取代的 C_3 - C_7 环烷基,

可被取代的 C_3 - C_7 环烯基,

可被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,

可被取代的 C_3 - C_6 烯氧基,

可被取代的 C_3 - C_6 炔氧基,

可被取代的 C_3 - C_7 环烷氧基,

可被取代的 C_3 - C_7 环烯氧基,

卤素,

硝基,

氰基,

氨基,

可被取代的 C_1 - C_6 烷基氨基,

可被取代的 C_3 - C_6 烯基氨基,

可被取代的 C_3 - C_6 炔基氨基,

可被取代的 N,N-二- C_1 - C_6 烷基氨基,

可被取代的 N- C_1 - C_6 烷基-N- C_3 - C_6 烯基氨基,

可被取代的 N- C_1 - C_6 烷基-N- C_3 - C_6 炔基氨基,

可被取代的 N,N-二- C_3 - C_6 烯基氨基,

可被取代的 N- C_3 - C_6 烯基-N- C_3 - C_6 炔基氨基, 或

可被取代的 N,N-二- C_3 - C_6 炔基氨基;

p 代表 0 或 1 到 4 的整数;

R 代表:

羧基,

2,3-二氢吲哚基,
 全氢吲哚基,
 全氢异吲哚基,
 全氢喹啉基,
 全氢异喹啉基, 或
 式 (1) 或 (2) ;

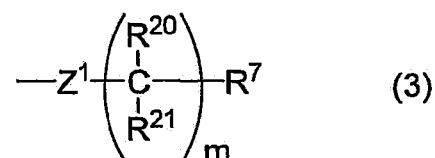


在式 (1) 中, R^3 代表:

氢原子,
 可被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基,
 可被取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基, 或
 可被取代的杂环基团;

R^4 代表:

金刚烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,
 可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基,
 可被取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基,
 可被取代的杂环基团, 或
 式 (3) ;



其中, m 代表 0 或 1 到 4 的整数,
 Z^1 代表羰基、硫代羰基、或磺酰基,

R^{20} 和 R^{21} 相同或不同, 并且各自代表氢原子或 C_1 - C_6 烷基;

R^7 代表:

可被取代的 C_1 - C_6 烷基,
可被取代的 C_3 - C_6 烯基,
可被取代的 C_3 - C_6 炔基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烷基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烯基,
可被取代的 C_6 - C_{10} 芳基,
可被取代的杂环基团,
可被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,
可被取代的 C_3 - C_6 烯氧基,
可被取代的 C_3 - C_6 炔氧基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烷氧基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烯氧基,
可被取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基,
可被取代的杂环-氧基, 或
由 -NRa Rb 代表的基团;

其中 Ra 和 Rb 相同或不同, 并且各自代表:

氢原子,
可被取代的 C_1 - C_6 烷基,
可被取代的 C_3 - C_6 烯基,
可被取代的 C_3 - C_6 炔基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烯基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烷基,
可被取代的 C_6 - C_{10} 芳基,
可被取代的杂环基团,
可被取代的 C_1 - C_6 烷基羰基,
可被取代的 C_2 - C_6 烯基羰基,
可被取代的 C_2 - C_6 炔基羰基,
可被取代的 C_3 - C_7 环烷基羰基,

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基羰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基羰基,
可被取代的杂环-羰基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基羰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基羰基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷基磺酰基,
可被取代的 C₂-C₆ 烯基磺酰基,
可被取代的 C₂-C₆ 炔基磺酰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基磺酰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基磺酰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基,
可被取代的杂环-磺酰基,
氨基羰基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,

可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₄ 二环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基, 或
可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基羰基, 或
可被取代的 N,N-二-杂环-氨基羰基;

或者 Ra 和 Rb 与相邻的氮原子一起键合而形成可含有硫原子或氧原子的含氮杂环, 或者 R⁷ 和 R³ 可键合成环, 并且 Ra 或 Rb 还可以与 R³ 以及相邻的氮原子一起键合成环, 或 R⁷ 可以与 Y 一起成环;

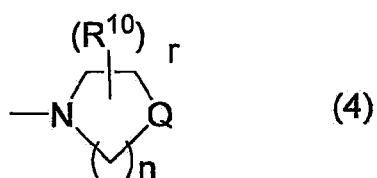
在式 (2) 中, Z 代表羰基、磺酰基、或由 -O-W- 代表的基团, 其中 W 代表可被取代的 C₁-C₆ 亚烷基;

R⁵ 和 R⁶ 相同或不同, 并且各自代表:

氢原子,

可被取代的 C_1 - C_6 烷基，
 可被取代的 C_3 - C_6 烯基，
 可被取代的 C_3 - C_6 炔基，
 可被取代的 C_3 - C_7 环烷基，
 可被取代的 C_3 - C_7 环烯基，
 可被取代的 C_6 - C_{10} 芳基，或
 可被取代的杂环基团；

或者 R^3 和 R^4 、或 R^5 和 R^6 可以与相邻的氮原子合并形成由式 (4) 代表的环氨基：



其中， R^{10} 代表：

可被取代的 C_1 - C_6 烷基，
 可被取代的 C_3 - C_6 烯基，
 可被取代的 C_3 - C_6 炔基，
 可被取代的 C_3 - C_7 环烷基，
 可被取代的 C_3 - C_7 环烯基，
 可被取代的 C_6 - C_{10} 芳基，或
 可被取代的杂环基团，
 可被取代的 C_1 - C_6 烷氧基，
 可被取代的 C_3 - C_6 烯氧基，
 可被取代的 C_3 - C_6 炔氧基，
 可被取代的 C_3 - C_7 环烷氧基，
 可被取代的 C_3 - C_7 环烯氧基，
 可被取代的 C_6 - C_{10} 芳氧基，
 羟基，
 氧代，
 卤素，
 硝基，或

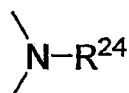
氰基;

r 代表 0 或 1 到 $n+2$ 的整数;

n 代表 1 到 4 的整数;

条件是当 n 代表 2 时, r 不为 0;

Q 代表键、氧原子、硫原子或下式:



其中 R^{24} 代表:

氢原子,

可被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基,

可被取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基,

可被取代的杂环基团,

可被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基,

可被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基羰基,

可被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基羰基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基羰基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基羰基,

可被取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基羰基,

可被取代的杂环-羰基,

可被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯氧基羰基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔氧基羰基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷氧基羰基,

可被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯氧基羰基,

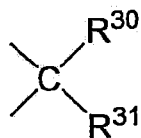
可被取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳氧基羰基,

可被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺酰基,

可被取代的 C₂-C₆ 烯基磺酰基,
可被取代的 C₂-C₆ 炔基磺酰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基磺酰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基磺酰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基,
氨基羰基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,

可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基羰基,
 可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基羰基,
 可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₄ 二环烯基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基羰基,
 可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
 可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基羰基, 或
 可被取代的 N,N-二-杂环-氨基羰基;

或 Q 还代表下式:



其中 R³⁰ 和 R³¹ 相同或不同, 并且各自代表:

氢原子,
 可被取代的 C₁-C₆ 烷基,
 可被取代的 C₃-C₆ 烯基,
 可被取代的 C₃-C₆ 炔基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烷基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烯基,
 可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基,
 可被取代的杂环基团,
 可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基羰基,
 可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基羰基,
 可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基羰基,
 可被取代的 C₁-C₆ 烷氧基,

可被取代的 C₃-C₆ 烯氧基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔氧基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷氧基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯氧基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳氧基,
可被取代的杂环-氧基,
氨基,
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基,
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基,
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基,
可被取代的杂环-氨基,
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₆ 烯基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基,

可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烯基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基，
可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基，
可被取代的 N,N-二-杂环-氨基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基羰基，
可被取代的 C₂-C₆ 烯基羰基，
可被取代的 C₂-C₆ 炔基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基羰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基羰基，
可被取代的杂环-羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基磺酰基，
可被取代的 C₂-C₆ 烯基磺酰基，
可被取代的 C₂-C₆ 炔基磺酰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基磺酰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烯基磺酰基，
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基磺酰基，
氨基羰基，
可被取代的 C₁-C₆ 烷基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 烯基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₆ 炔基氨基羰基，
可被取代的 C₃-C₇ 环烷基氨基羰基，

可被取代的 C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₁-C₆ 烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₁-C₆ 烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₆ 炔基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₆ 炔基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₃-C₇ 环烷基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₃-C₇ 环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烷基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₄ 二环烯基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₃-C₇ 环烯基-N-杂环-氨基羰基,
可被取代的 N,N-二-C₆-C₁₀ 芳基氨基羰基,
可被取代的 N-C₆-C₁₀ 芳基-N-杂环-氨基羰基, 或

可被取代的 N,N-二-杂环-氨基羰基。

2. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R^2 是氢原子或卤素。

3. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R^2 是氢原子。

4. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R^1 是甲基基团。

5. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 q 是 0。

6. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 Y 是可被取代的 C_1-C_6 烷基、可被取代的 C_1-C_6 烷氧基、卤素、硝基、氰基、氨基、可被取代的 C_1-C_6 烷基氨基、或可被取代的 N,N-二- C_1-C_6 烷基氨基。

7. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R 代表式 (1)。

8. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R 代表式 (2)。

9. 根据上述 7 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R^4 代表式 (3)。

10. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，其中 R^1 是甲基， R^2 是氢原子，并且 p 是 0。

11. 根据上述 1 所述的化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐，所述化合物选自：

2-(2-(4-((4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-((4-哌啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，

2-(2-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基

-3H-嘧啶-4-酮，
2-(2-(4-((3-吡咯烷-1-基)吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
2-(2-(4-(3-N-乙酰基-N-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
2-{2-[4-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)苯基]吗啉-4-基}-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
N-(4-(4-(1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基)-苯基)-乙酰胺，
N-(4-(4-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基)苯基)-乙酰胺，
2-(2-(4-(2-吡啶基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
2-(2-(4-环丙基羰基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
2-(2-(4-环丙基羰基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
2-(2-(4-四氢呋喃-3-基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
2-(2-(4-(N-四氢呋喃-3-基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮，
N-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺，
N-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺，
N2,N2-二甲基-N1-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]苯基}甘氨酸酯，
{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}氨基甲酸甲酯，
{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]-苯基}

氨基甲酸乙酯，

N-{4-甲氧基-3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]苯基}乙酰胺，

N-{4-甲氧基-3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺，和

N-{3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺。

12. 一种药物，该药物含有作为活性成分的物质，该物质选自根据上述 1 所述的由式 (I) 代表的化合物及其旋光异构体、或它们的可药用的盐。

13. 一种 τ 蛋白激酶 1 抑制剂，该抑制剂选自根据上述 1 所述的式 (I) 代表的化合物及其旋光异构体、或它们的可药用的盐。

14. 根据上述 12 所述的药物，该药物用于预防和/或治疗由于 τ 蛋白激酶 1 活性过高而引起的疾病。

15. 根据上述 12 所述的药物，该药物用于预防和/或治疗神经变性疾病。

16. 根据上述 15 所述的药物，其中所述疾病选自：阿尔茨海默病、缺血性脑卒中综合症、唐氏综合症、脑淀粉样血管病引起的脑出血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎帕金森氏综合征、脑炎后帕金森氏综合征、拳击手脑炎、关岛帕金森氏综合征-痴呆综合征、路易小体病、皮克氏病、皮质基底核变性症、额颞叶型痴呆症、血管性痴呆、创伤性损伤、脑和脊髓创伤、周围神经病、视网膜病和青光眼。

17. 根据上述 12 所述的药物，该药物用于预防和/或治疗选自非胰岛素依赖型糖尿病、肥胖症、躁狂抑郁病、精神分裂症、脱发症、乳腺癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 或 B-细胞白血病和病毒诱导的肿瘤中的疾病。

实施本发明的方式

除非另外指明，否则提出如下的定义来阐明和限定描述本发明所用到的各个术语的含义和范围。

术语“ C_1 - C_6 烷基”是指具有1到6个碳原子的可以为直链或支链的烷基基团，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、正己基、异己基。

术语“ C_1 - C_{12} 烷基”是指具有1到12个碳原子的可以为直链或支链的烷基基团，例如，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、正己基、异己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十一烷基或十二烷基。

术语“ C_3 - C_7 环烷基”是指具有3到7个碳原子的环烷基，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

术语“ C_6 - C_{10} 芳基”是指具有6到10个碳原子的基团，其衍生自，例如，苯、萘、茚满、茚和四氢化萘。环中的键合位置不受限制。

术语“杂环基团”和“杂环”是指这样的环状基团，其衍生自：例如，呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、吡喃、二氢吡喃、四氢吡喃、苯并呋喃、二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、色满、异色满、噻吩、苯并噻吩、吡咯、吡咯啉、吡咯烷、咪唑、咪唑啉、四氢咪唑、吡唑、吡唑啉、吡唑烷、三唑、四唑、吡啶、氧吡啶、哌啶、吡嗪、哌嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、二氢吡啶、异吡啶、异二氢吡啶、吡啶、苯并咪唑、苯并三唑、四氢异喹啉、苯并噻唑啉酮、苯并噻唑啉酮、嘌呤、喹啉、喹啉、2,3-二氮杂萘、1,5-二氮杂萘、喹啉、喹啉、噻啉、蝶啶、噻啉、噻啉烷、异噻啉、异噻啉烷、噻二唑、噻唑、苯并噻唑、噻唑烷、异噻唑、异噻唑烷、苯并间二氧杂环戊烯、二噻烷、苯并二噻烷、对二硫杂环己烷、吗啉、硫代吗啉、酞酰亚胺、高哌啶基和高哌嗪基。环中的键合位置不受限制。

术语“ C_1 - C_6 烷氧基”是指具有1到6个碳原子的可以为直链或支链的烷氧基，例如，甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、1,1-二甲基丙氧基、正己氧基和异己氧基。

术语“ C_2 - C_6 烯基”是指具有2到6个碳原子的烯基，例如，乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

术语“C₂-C₆炔基”是指具有2到6个碳原子的炔基，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

术语“C₃-C₇环烯基”是指具有3到7个碳原子的环烯基，例如，环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。

术语“由Ra和Rb与相邻的氮原子一起形成的含氮杂环”是指（例如）：可被取代的吡咯烷基，可被取代的哌啶基，可被取代的吗啉基，可被取代的硫代吗啉基，可被取代的哌嗪基，以及可被取代的高哌嗪基。

术语“可被取代的”是指可以具有一个或多个取代基的基团。本说明书中的取代基是指（例如）：C₁-C₆烷基，C₂-C₆烯基，C₂-C₆炔基，C₃-C₇环烷基，C₃-C₇环烯基，C₆-C₁₀芳基，杂环基，C₁-C₆烷氧基，C₃-C₆烯氧基，C₃-C₆炔氧基，C₃-C₇环烷氧基，C₃-C₇环烯氧基，C₆-C₁₀芳氧基，杂环-氧基，卤素（氯、溴、氟、碘），硝基，氨基，氰基，羟基，氧代，C₁-C₆烷基羰基，C₂-C₆烯基羰基，C₂-C₆炔基羰基，C₃-C₇环烷基羰基，C₃-C₇环烯基羰基，C₆-C₁₀芳基羰基，杂环-羰基，C₁-C₆烷基磺酰基，C₂-C₆烯基磺酰基，C₂-C₆炔基磺酰基，C₃-C₇环烷基磺酰基，C₃-C₇环烯基磺酰基，C₆-C₁₀芳基磺酰基，杂环-磺酰基，C₁-C₆烷氧基羰基，C₃-C₆烯氧基羰基，C₃-C₆炔氧基羰基，C₃-C₇环烷氧基羰基，C₃-C₇环烯氧基羰基，C₆-C₁₀芳氧基羰基，杂环氧基羰基，氨基，C₁-C₆烷基氨基，C₃-C₆烯基氨基，C₃-C₆炔基氨基，C₃-C₇环烷基氨基，C₃-C₇环烯基氨基，C₆-C₁₀芳基氨基，杂环-氨基，N,N-二-C₁-C₆烷基氨基，氨基羰基，C₁-C₆烷基氨基羰基，C₃-C₆烯基氨基羰基，C₃-C₆炔基氨基羰基，C₃-C₇环烷基氨基羰基，C₃-C₇环烯基氨基羰基，C₆-C₁₀芳基氨基羰基，杂环-氨基羰基，N,N-二-C₁-C₆二烷基氨基羰基。对取代基的数目及其类型以及取代的位置不作特别限制，并且当存在两个或更多的取代基时，它们可以相同或不同。在以上取代基中，由“C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₇环烷基、C₃-C₇环烯基、C₆-C₁₀芳基、杂环基、或C₁-C₆烷氧基”表达的任何术语都代表了与上文定义相同的含义。这些取代基还可以被上述取代基所取代。

R¹可优选为C₁-C₃烷基，更优选为甲基。

R^2 可优选为氢原子。

p 可优选为 0。

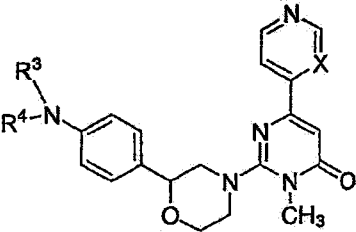
R 可优选为式 (1) 所代表的那些基团。

前述式 (I) 代表的化合物的可药用的盐可以包括与无机酸（如盐酸、氢溴酸等）形成的盐、以及与有机酸（如乙酸、丙酸、酒石酸、富马酸、马来酸、苹果酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸等）形成的盐。

除前述式 (I) 代表的化合物之外，其旋光异构体、旋光异构体的盐、它们的溶剂化物和水合物也在本发明的范围之内。前述式 (I) 代表的化合物可以具有一个或更多的不对称碳原子。就这些不对称碳原子的立体化学性质而言，它们可以独立地为 (R) 或 (S) 构型，而该嘧啶酮衍生物可以作为立体异构体（如旋光异构体或非对映异构体）而存在。任何单一形式的立体异构体、立体异构体的任何混合物、外消旋体等都在本发明的范围之内。

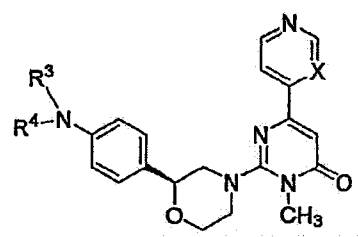
优选的本发明化合物的实例如下表所示。然而，本发明的范围不受下列化合物的限制。

表 1



化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ \diagup \\ N- \\ \diagdown \\ R^4 \end{matrix}$	X
1		N
2		CH
3		N
4		N
5		CH

表 2



化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ R^4-N- \end{matrix}$	X
6		CH
7		N
8		CH
9		N
10		CH
11		N
12		CH
13		N
14		N

表 2 续

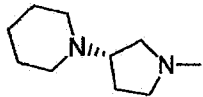
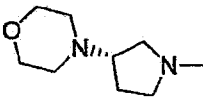
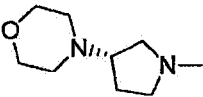
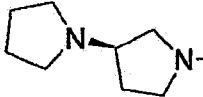
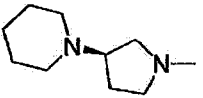
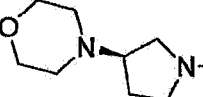
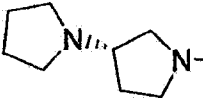
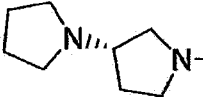
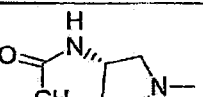
化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R^4 \end{matrix}$	X
15		CH
16		N
17		CH
18		CH
19		CH
20		CH
21		CH
22		N
23		CH

表 2 续

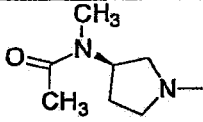
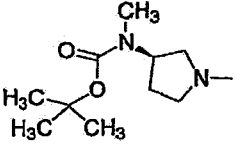
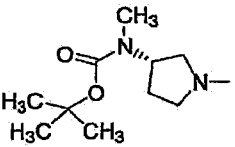
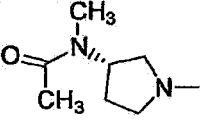
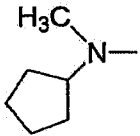
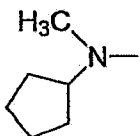
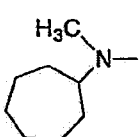
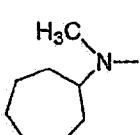
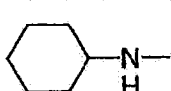
化合物编号	$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R^4 \end{array}$	X
24		CH
25		CH
26		CH
27		CH
28		CH
29		N
30		CH
31		N
32		CH

表 2 续

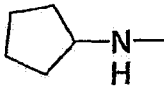
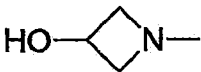
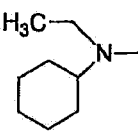
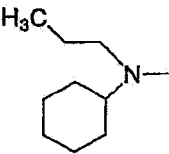
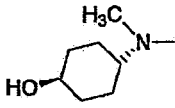
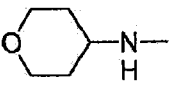
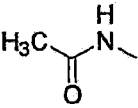
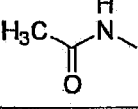
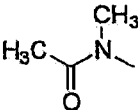
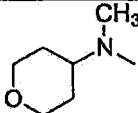
化合物编号	$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagdown \\ N- \\ \diagup \\ R^4 \end{array}$	X
33		CH
34		CH
35		CH
36		CH
37		CH
38		CH
39		CH
40		N
41		CH
42		CH

表 2 续

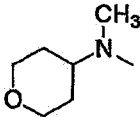
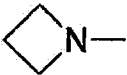
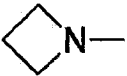
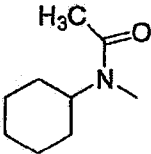
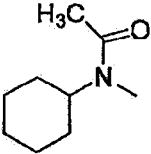
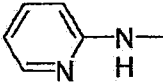
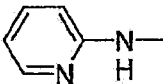
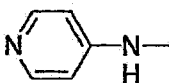
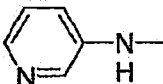
化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ R^4-N- \end{matrix}$	X
43		N
44		CH
45		N
46		CH
47		N
48		CH
49		N
50		CH
51		CH

表 2 续

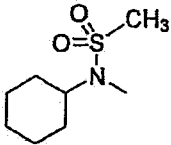
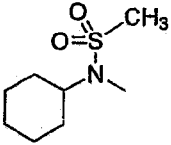
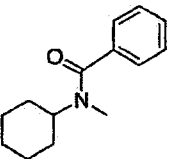
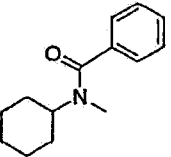
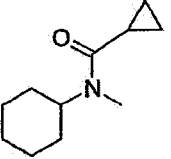
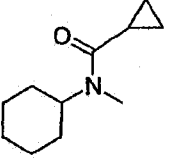
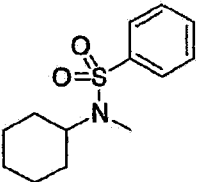
化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R^4 \end{matrix}$	X
52		CH
53		N
54		CH
55		N
56		CH
57		N
58		CH

表 2 续

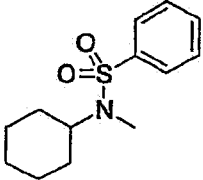
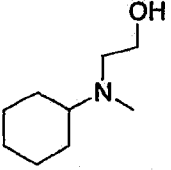
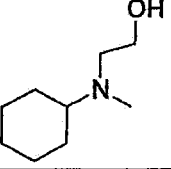
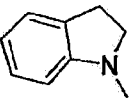
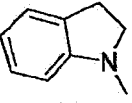
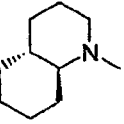
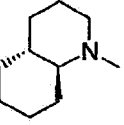
化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ R^4-N- \end{matrix}$	X
59		N
60		CH
61		N
62		CH
63		N
64		CH
65		N

表 2 续

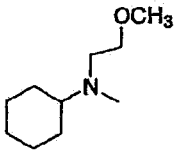
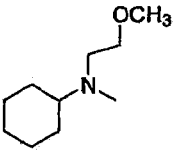
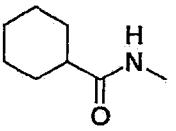
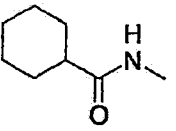
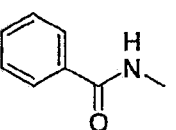
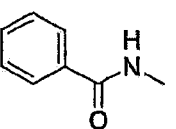
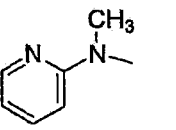
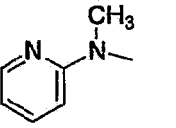
化合物编号	$\begin{array}{c} R^3 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R^4 \end{array}$	X
66		CH
67		N
68		CH
69		N
70		CH
71		N
72		CH
73		N

表 2 续

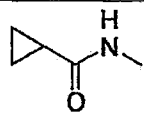
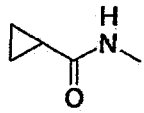
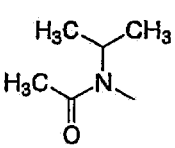
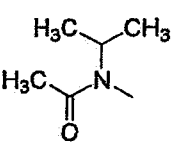
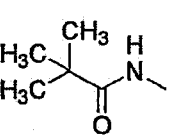
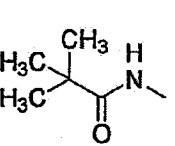
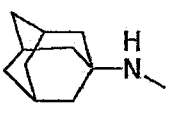
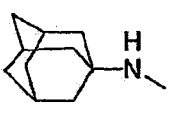
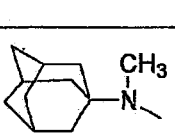
化合物编号	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagdown \\ \text{N} - \\ \diagup \\ \text{R}^4 \end{array}$	X
74		CH
75		N
76		CH
77		N
78		CH
79		N
80		CH
81		N
82		CH

表 2 续

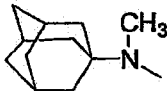
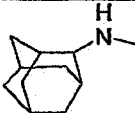
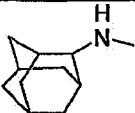
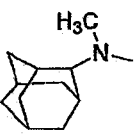
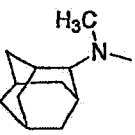
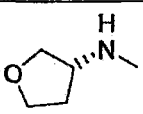
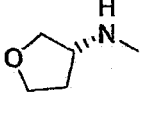
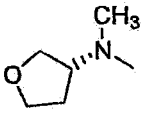
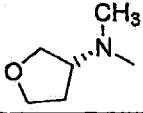
化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ \diagdown \\ R^4-N- \end{matrix}$	X
83		N
84		CH
85		N
86		CH
87		N
88		CH
89		N
90		CH
91		N

表 2 续

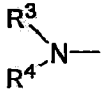
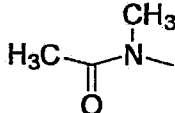
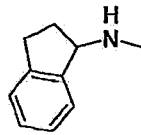
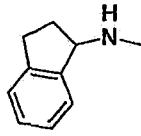
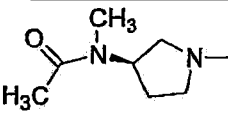
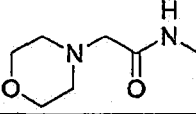
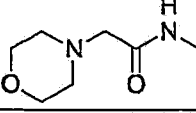
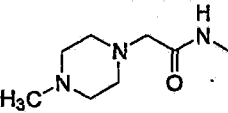
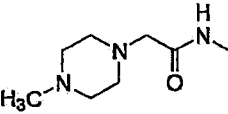
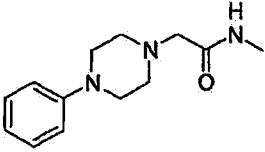
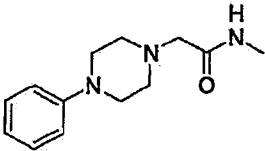
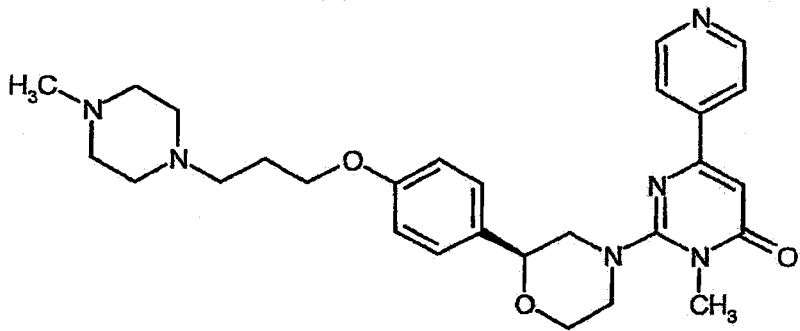
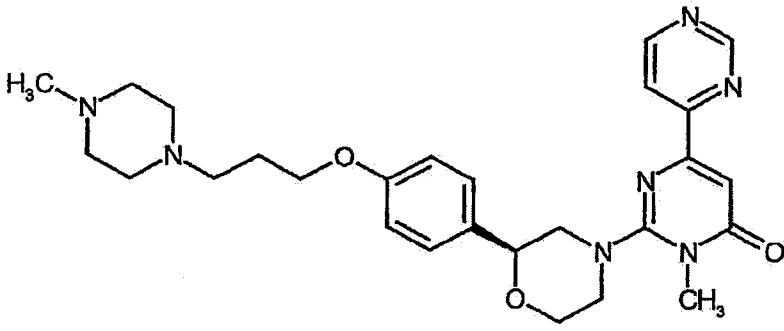
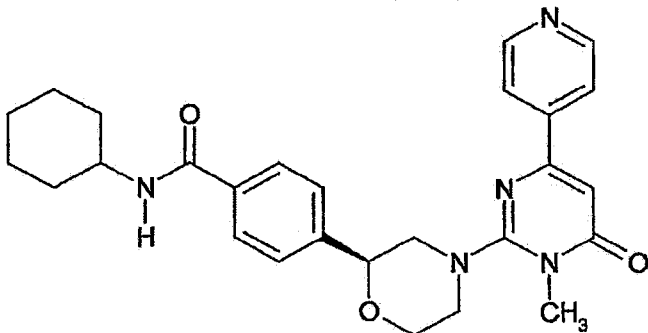
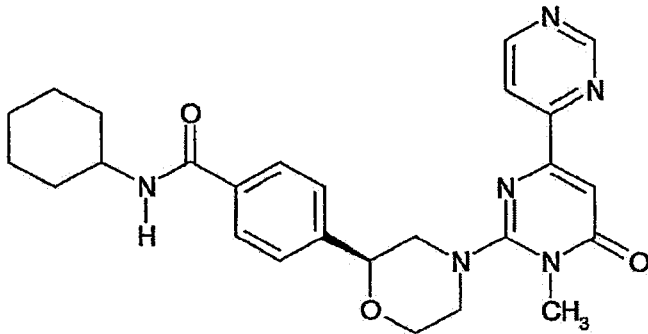
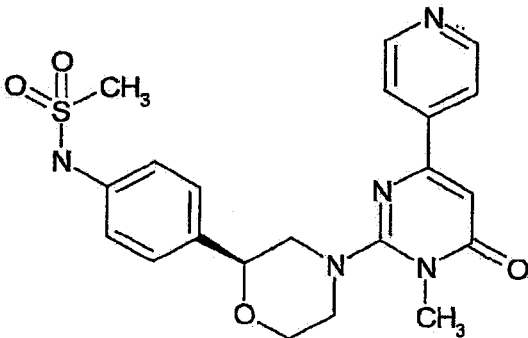
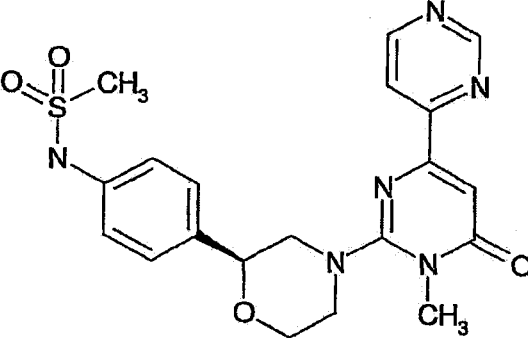
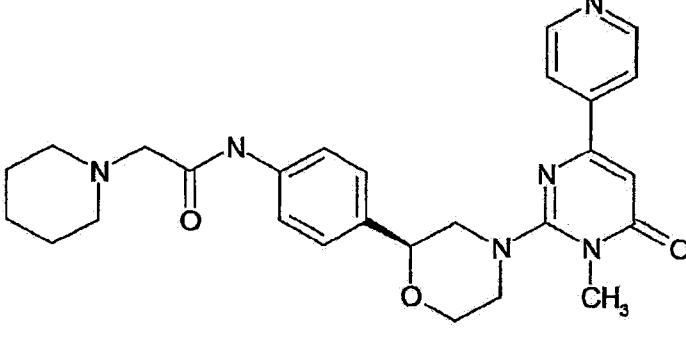
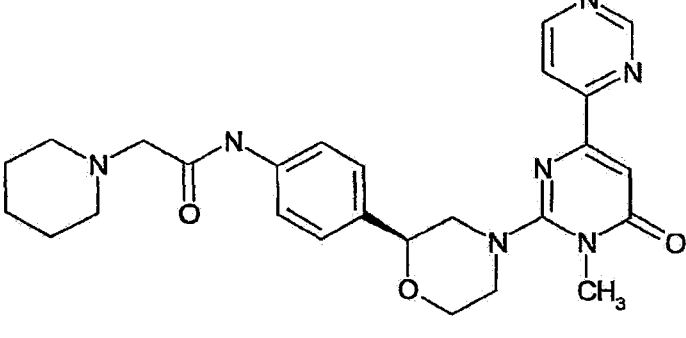
化合物编号		X
92		N
93		CH
94		N
95		N
96		CH
97		N
98		CH
99		N

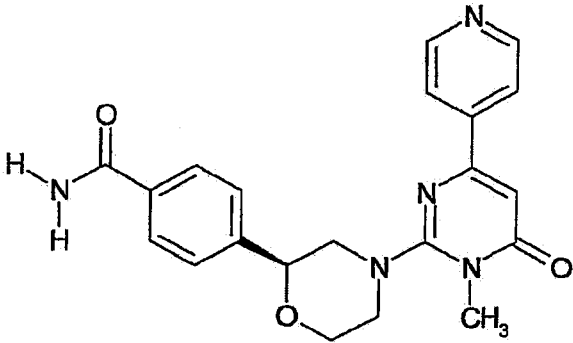
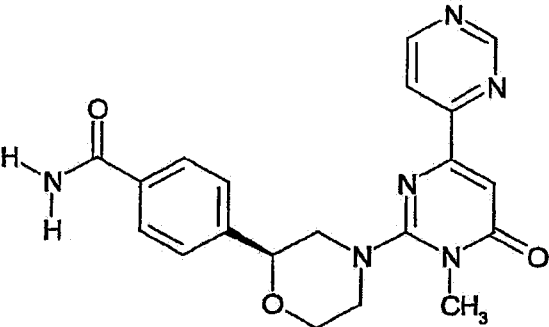
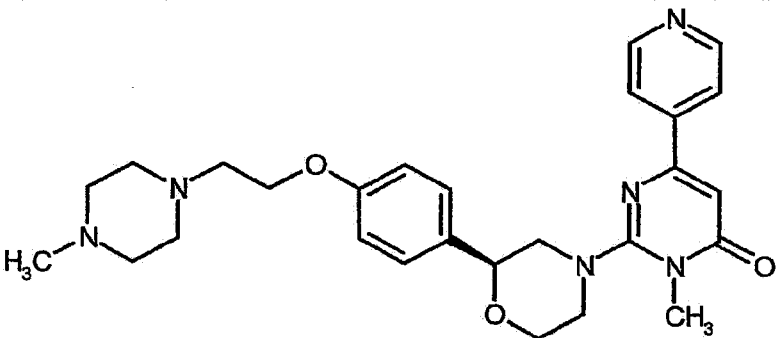
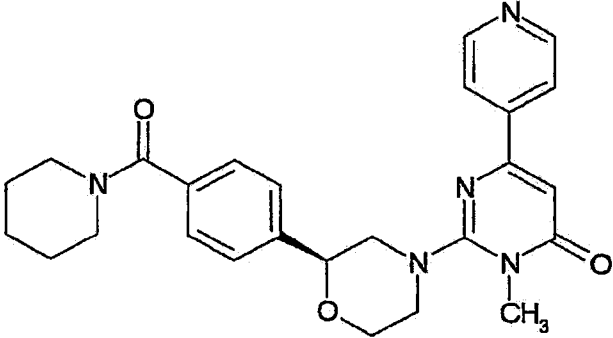
表 2 续

化合物编号	$\begin{matrix} R^3 \\ \diagdown \\ R^4-N- \end{matrix}$	X
100		CH
101		N

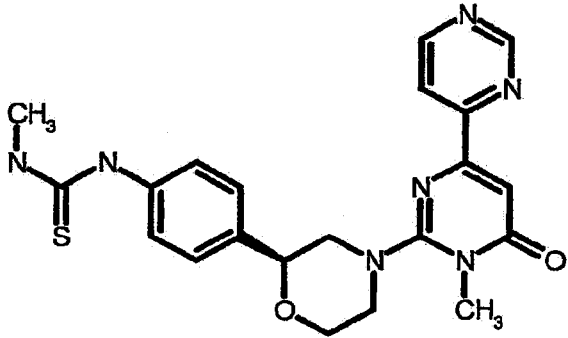
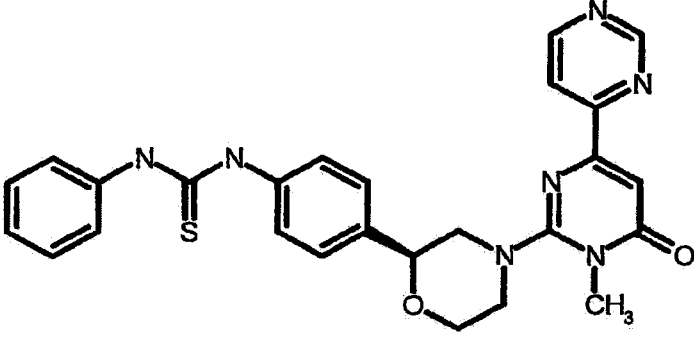
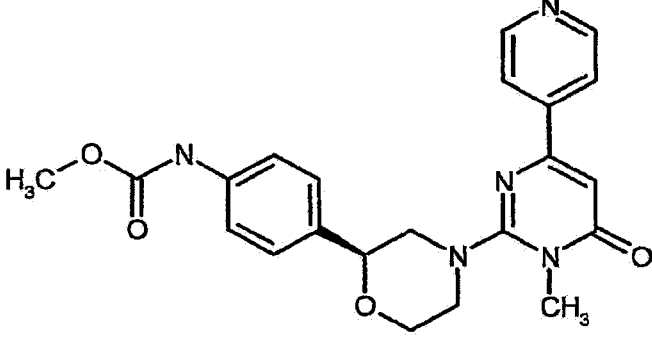
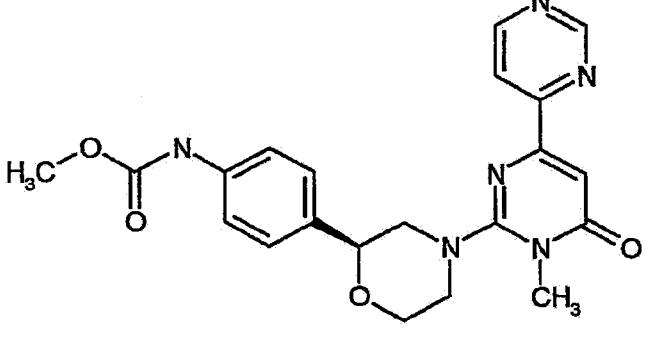
化合物 编号	结构
205	
206	
207	
208	

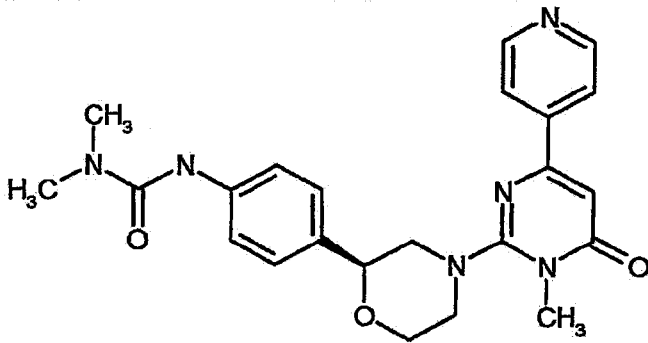
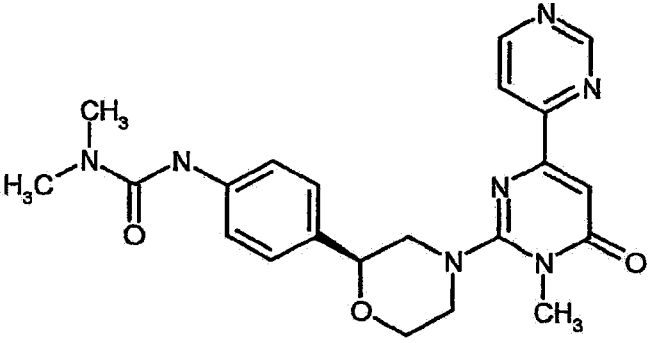
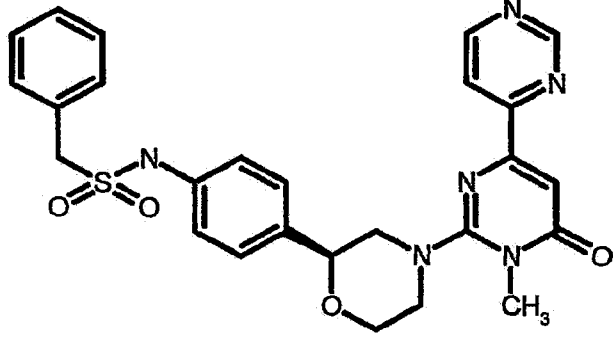
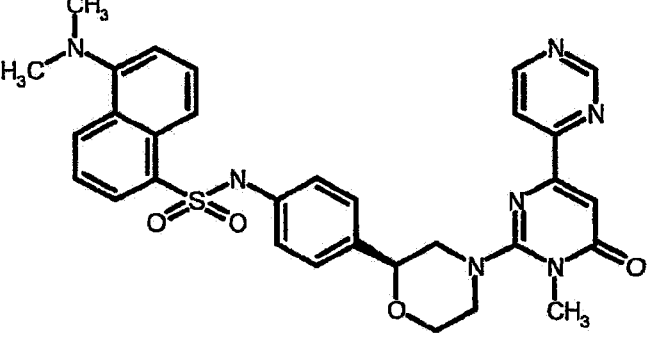
化合物 编号	结构
209	 <chem>CC1=NC(=C(C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=O)NCCO)C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>
210	 <chem>CC1=NC(=C(C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=O)NCCO)C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>
211	 <chem>CC1=NC(=C(C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C)C)C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>
212	 <chem>CC1=NC(=C(C(=O)N1C2=CC=CC=C2C(=O)N(C)C)C3=CC=CC=C3)C(=O)N4CCOCC4</chem>

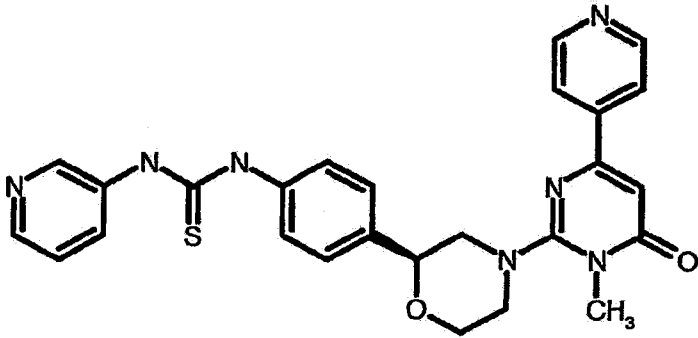
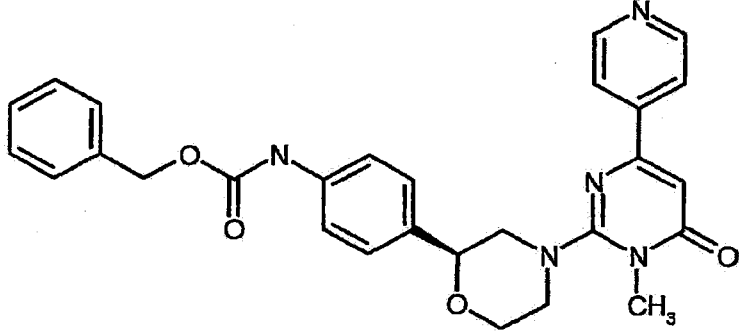
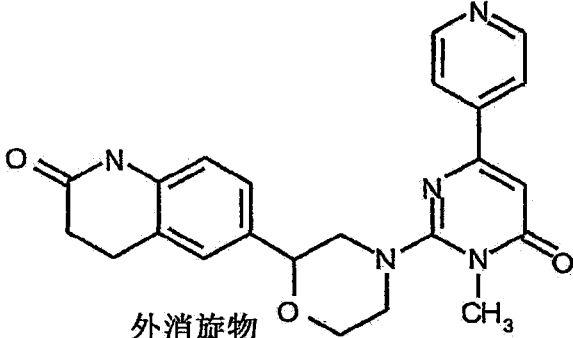
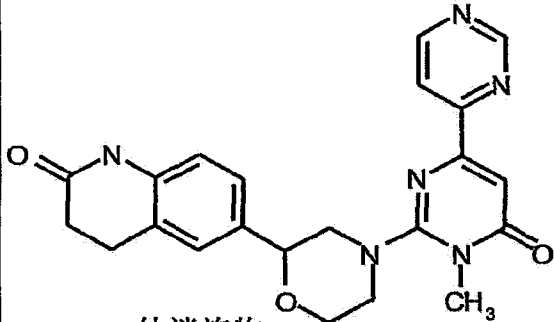
化合物 编号	结构
213	
214	
215	
216	

化合物 编号	结构
221	
222	
223	
224	

化合物 编号	结构
225	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C1)C2CCOC(C2)c3ccc(cc3)C(=O)N4CCCCC4</chem>
226	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C1)C2CCOC(C2)c3ccc(cc3)NS(=O)(=O)c4ccccc4</chem>
227	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C1)C2CCOC(C2)c3ccc(cc3)NC(=S)N(C)C</chem>
228	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C1)C2CCOC(C2)c3ccc(cc3)NN=C(N)Nc4ccccc4</chem>

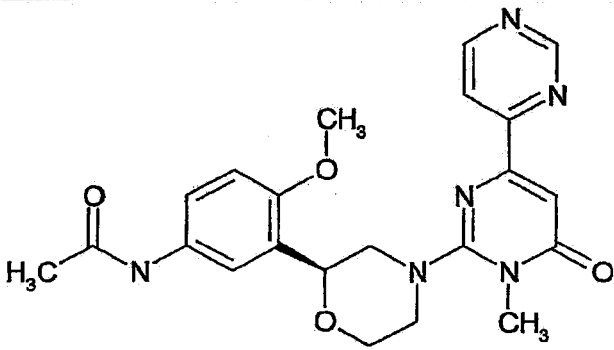
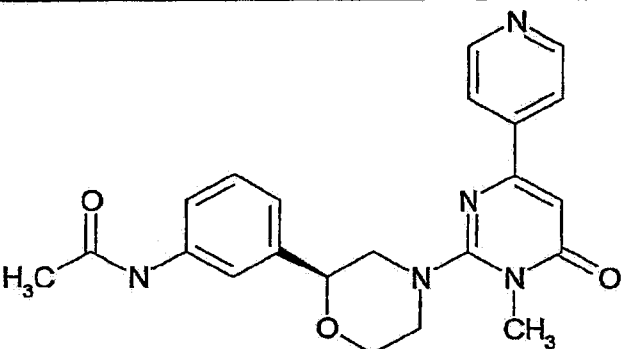
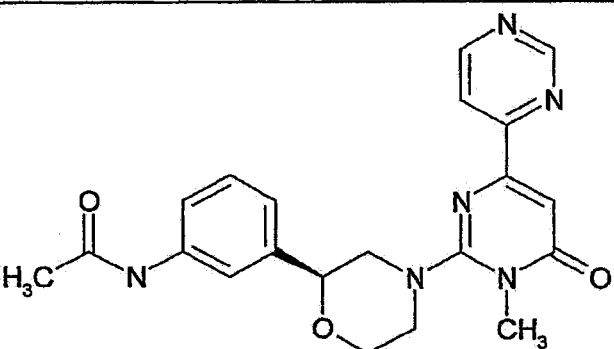
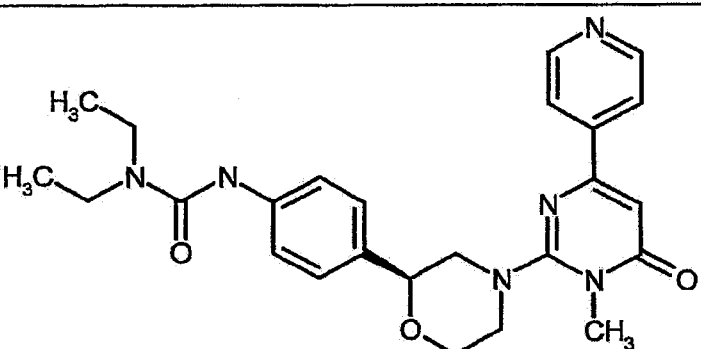
化合物 编号	结构
229	
230	
231	
232	

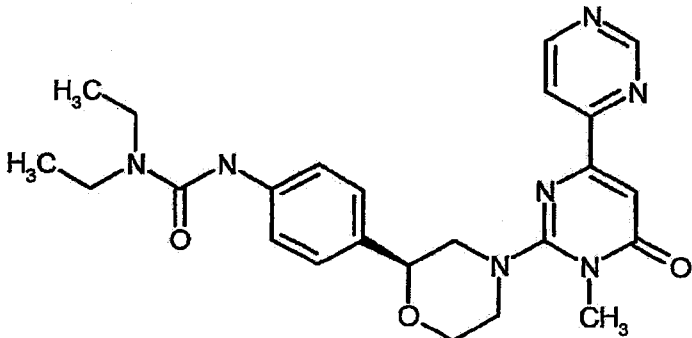
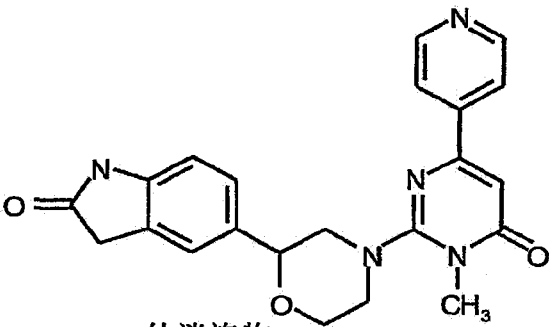
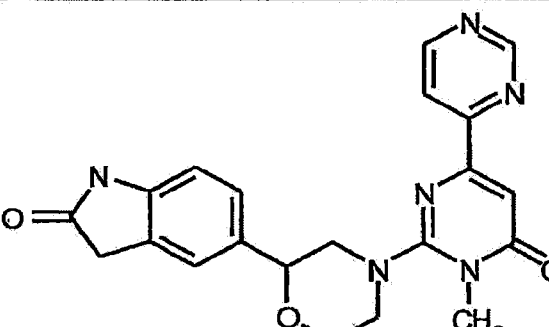
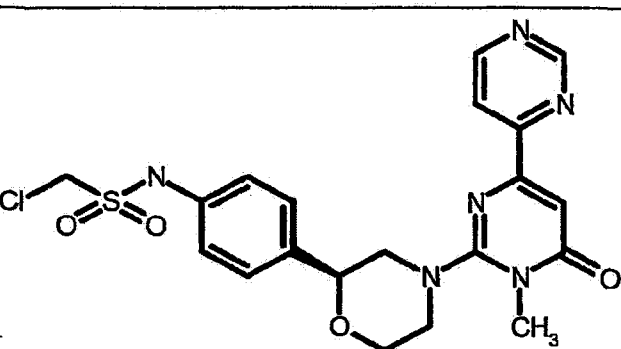
化合物 编号	结构
237	
238	
239	
240	

化合物 编号	结构
245	
246	
247	 外消旋物
248	 外消旋物

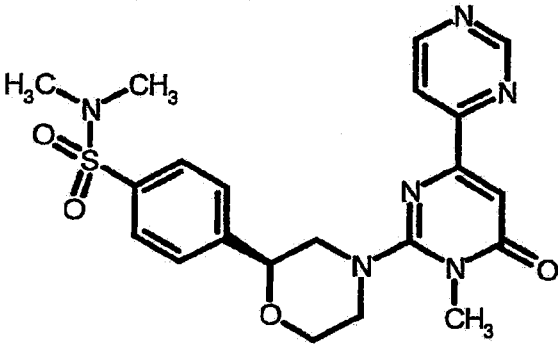
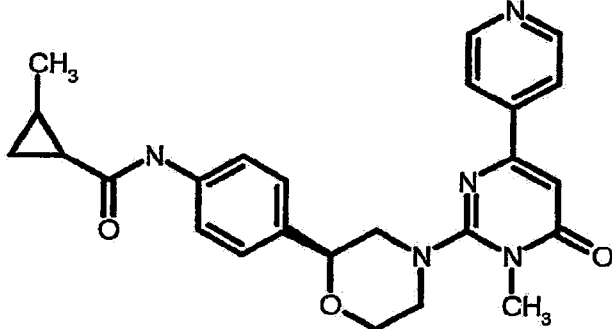
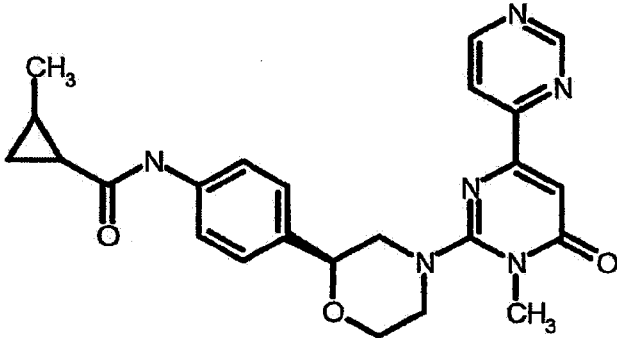
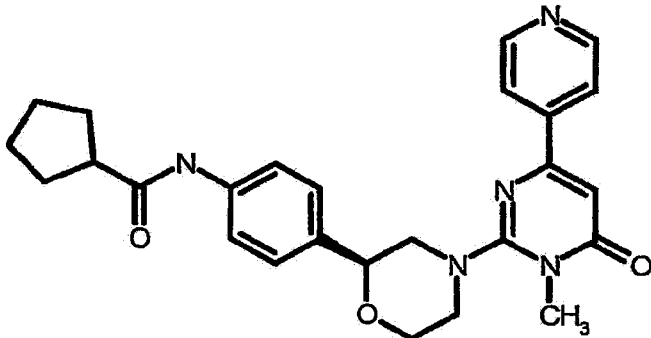
化合物 编号	结构
249	外消旋物
250	外消旋物
251	外消旋物
252	外消旋物

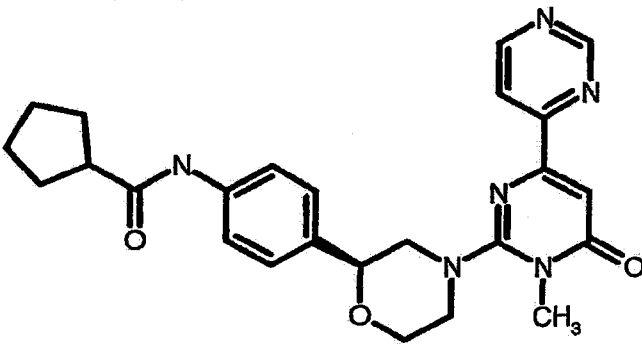
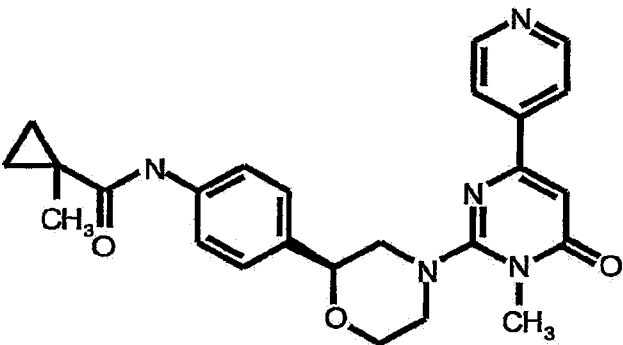
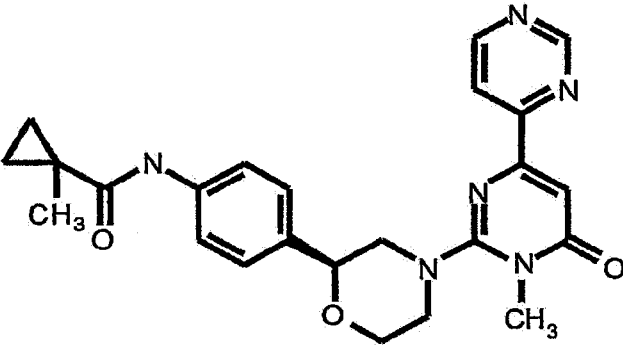
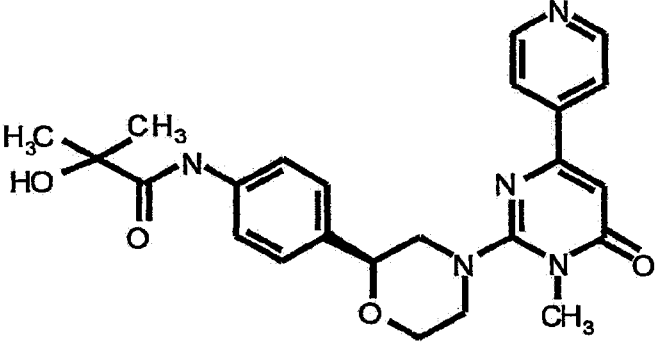
化合物 编号	结构
253	 <chem>CCOC(=O)Nc1ccc(cc1)[C@H]2OCCN(C2)c3nc(cc(=O)n3C)c4ccncc4</chem>
254	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C1)c2ccncc2[C@H]3OCCN(C3)c4ccc(cc4)C(=O)N5OCCO5</chem>
255	 <chem>CN1C=CC(=O)N(C1)c2nc(cc(=O)n2c3ccncc3)[C@H]4OCCN(C4)c5ccc(cc5)C(=O)N6OCCO6</chem>
256	 <chem>CC(=O)Nc1cc(OC)ccc1[C@H]2OCCN(C2)c3nc(cc(=O)n3C)c4ccncc4</chem>

化合物 编号	结构
257	
258	
259	
260	

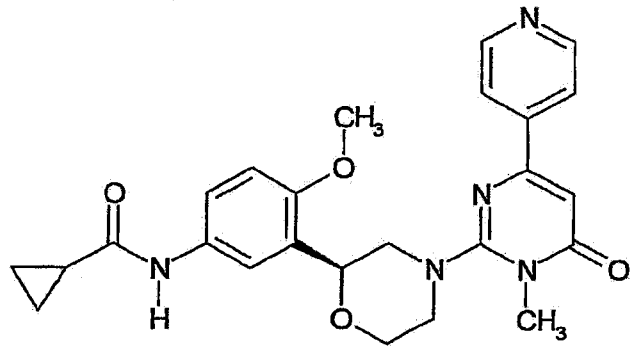
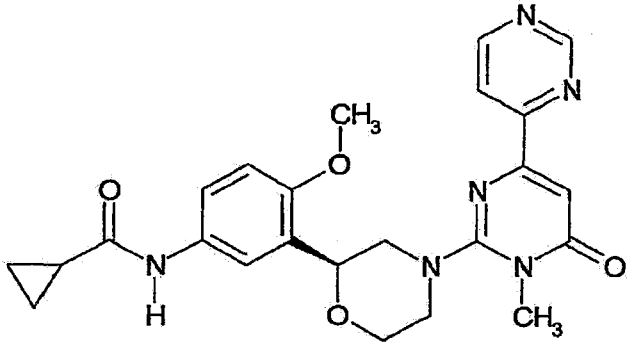
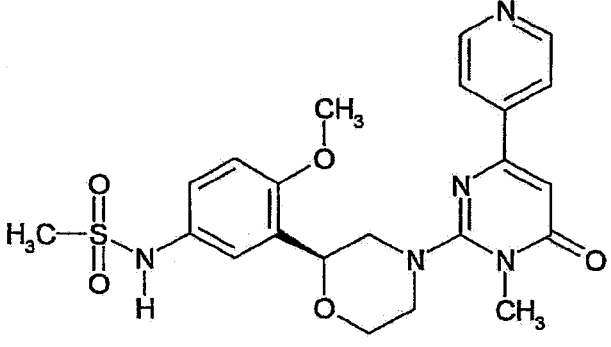
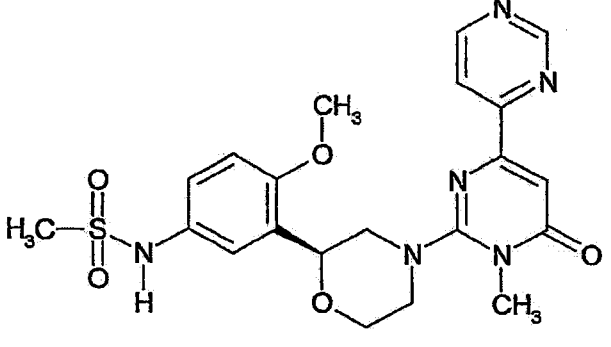
化合物 编号	结构
261	
262	 外消旋物
263	 外消旋物
264	

化合物 编号	结构
265	 <chem>ClCS(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2OCCN(C2)c3nc(C)c(=O)c4ccncc34</chem>
266	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)C2OCCN(C2)c3nc(C)c(=O)c4ccncc34</chem>
267	 <chem>CS(=O)(=O)Nc1ccc(cc1)C2OCCN(C2)c3nc(C)c(=O)c4ccnnc34</chem>
268	 <chem>CN(C)S(=O)(=O)c1ccc(cc1)C2OCCN(C2)c3nc(C)c(=O)c4ccncc34</chem>

化合物 编号	结构
269	
270	
271	
272	

化合物 编号	结构
273	
274	
275	
276	

化合物 编号	结构
277	 <chem>CC(C)(O)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2CCN(CC2)c3cc(=O)n(c3)c4ccncc4</chem>
278	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)C2CCN(CC2)c3cc(=O)n(c3)c4ccncc4</chem>
279	 <chem>CC(C)(OC)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2CCN(CC2)c3cc(=O)n(c3)c4ccncc4</chem>
280	 <chem>CC(C)(OC)C(=O)Nc1ccc(cc1)C2CCN(CC2)c3cc(=O)n(c3)c4ccncc4</chem>

化合物 编号	结构
285	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2[C@H](C3CCOC3N2C4C(=O)N(C)C=C5C(=CC=CC5N)C6=CC=CC=N6)C(=O)N7C8CC8C7)C(=O)N9C10CC10C9</chem>
286	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2[C@H](C3CCOC3N2C4C(=O)N(C)C=C5C(=CC=CC5N)C6=CN=CN6)C(=O)N7C8CC8C7)C(=O)N9C10CC10C9</chem>
287	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2[C@H](C3CCOC3N2C4C(=O)N(C)C=C5C(=CC=CC5N)C6=CC=CC=N6)C(=O)NS(=O)(=O)C)C(=O)N7C8CC8C7</chem>
288	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2[C@H](C3CCOC3N2C4C(=O)N(C)C=C5C(=CC=CC5N)C6=CN=CN6)C(=O)NS(=O)(=O)C)C(=O)N7C8CC8C7</chem>

化合物 编号	结构
289	外消旋物
290	外消旋物
291	外消旋物
292	外消旋物

式(I)所代表的、本发明特别优选的化合物包括下列化合物、其旋光异构体、或它们的可药用的盐:

2-(2-(4-((4-吡咯烷-1-基)哌啶-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-((4-哌啶-1-基)哌啶-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-((3-吡咯烷-1-基)吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-(3-N-乙酰基-N-甲基氨基吡咯烷-1-基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-{2-[4-(3-羟基-氮杂环丁-1-基)苯基]吗啉-4-基}-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

N-(4-(4-(1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基)-苯基)-乙酰胺,

N-(4-(4-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基)苯基)-乙酰胺,

2-(2-(4-(2-吡啶基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-环丙基羰基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-吡啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-环丙基羰基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-四氢呋喃-3-基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

2-(2-(4-(N-四氢呋喃-3-基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-嘧啶-4-基-3H-嘧啶-4-酮,

N-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]}

苯基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺,

N-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}-2-吡咯烷-1-基乙酰胺,

N2,N2-二甲基-N1-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]苯基}甘氨酸酰胺,

{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}氨基甲酸甲酯,

{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]-苯基}氨基甲酸乙酯,

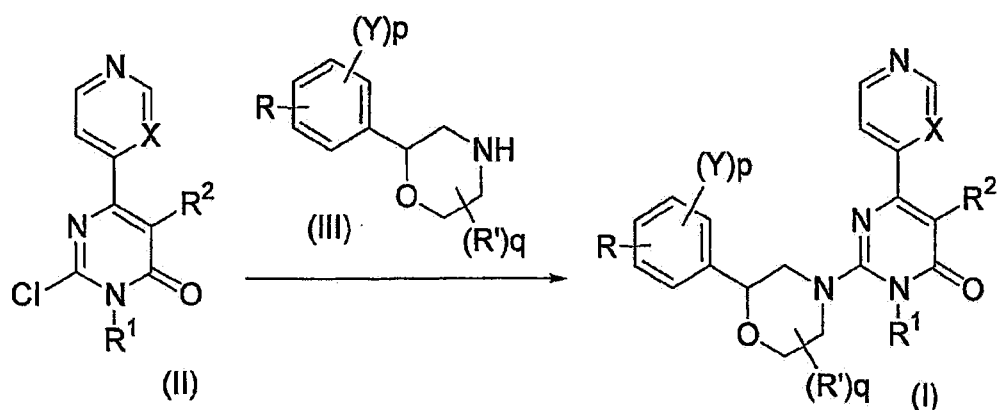
N-{4-甲氧基-3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]苯基}乙酰胺,

N-{4-甲氧基-3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺, 和

N-{3-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺。

上述优选化合物的盐、以及上述化合物及其盐的溶剂化物或水合物也为优选。

可以按照(例如)下面描述的方法来制备前述式(I)代表的化合物。



(在上述反应方案中, 各个符号的定义与已经描述过的那些定义相同。)

上式(II)所代表的2-氯嘧啶酮可容易地按照专利文献WO2003/027080和WO2003/037888的说明书中描述的方法进行制备。

然后将该氯化衍生物（II）与胺（III）或其盐在有碱（如氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、三乙胺、二异丙基乙基胺和 1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯）存在时、在 0℃到 200℃范围内的适宜温度下、在氮气或氩气环境或者普通空气中反应 1-100 小时，得到所期望的化合物（I）。

该反应的溶剂的实例包括，例如，醇溶剂如甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、叔丁醇、乙二醇、丙二醇；醚溶剂如二乙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、异丙醚；烃溶剂如苯、甲苯、二甲苯；卤代烃溶剂如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷；非质子极性溶剂如甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、二甲亚砜、环丁砜、六甲基磷酰三胺、水等。通常，可以采用单一溶剂或者由两种或两种以上的溶剂形成的混合物，以适合所采用的碱。

本发明的化合物具有抑制 TPK1 活性的作用，并且它们在神经变性疾病如阿尔茨海默病中抑制 TPK1 的活性，从而遏制 A β 的神经毒性和 PHF 的形成以及抑制神经细胞的死亡。因此，本发明的化合物可用作药物的活性成分，使之能够从根本上预防和/或治疗阿尔茨海默病。此外，本发明的化合物还可以用作药物的活性成分来预防和/或治疗缺血性脑卒中综合症、唐氏综合症、脑淀粉样血管病引起的脑出血、进行性核上性麻痹、亚急性硬化性全脑炎、脑炎后帕金森氏综合征、拳击手脑炎、关岛帕金森氏综合征-痴呆综合征、路易小体病、皮克氏病、皮质基底核变性症、额颞叶型痴呆症、血管性痴呆、创伤性损伤、脑和脊髓创伤、周围神经病、视网膜病和青光眼、非胰岛素依赖型糖尿病、肥胖症、躁狂抑郁病、精神分裂症、脱发症、乳癌、非小细胞肺癌、甲状腺癌、T 或 B-细胞白血病和几种病毒诱导的肿瘤。由于本发明的化合物具有良好的安全性和药物动力学性质，所以该化合物作为药物具有优选的特性。

作为本发明的药物活性成分，可以采用的物质选自前述式（I）代表的化合物、其可药用的盐、它们的溶剂化物及水合物。该物质本身可以作为本发明的药物给药，然而通常希望将药物以药物组合物的形式给药，其包含作为活性成分的上述物质以及一种或一种以上的药物

添加剂。作为本发明的药物活性成分，可以将两种或者两种以上的上述物质联合使用。

对药物组合物的类型没有特别限制，并且可以作为任何用于口服或胃肠外给药的制剂来提供该化合物。例如，药物组合物可以配制成（例如）：口服的药物组合物形式，如颗粒剂、精细颗粒剂、粉剂、硬胶囊、软胶囊、糖浆剂、乳剂、混悬液、溶液等；或胃肠外给药的药物组合物形式，如用于静脉内、肌肉内或皮下给药的注射剂、滴注剂、透皮制剂、透粘膜制剂、滴鼻剂、吸入剂、栓剂等。

对本发明的药物的给药剂量和频率没有特别限制，并且它们可以根据情况如预防和/或治疗的目的、疾病类型、患者的体重或年龄、疾病严重程度等而适当地选择。通常，成人口服给药每日剂量可以为 0.01 至 1,000 毫克（活性成分的重量），并且可以每天给药一次或者每天以分剂量给药数次，或者几天给药一次。当所用药物为注射剂时，对成人给药可优选按每天 0.001 至 3000 毫克（活性成分的重量）的剂量连续或者间断地进行给药。

实施例

本发明将参照实施例作更详细地说明。然而，本发明的范围不限于下列实施例。实施例中的化合物编号与上述表格中的相对应。

实施例 1:

N-(4-((2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基)苯基)乙酰胺 (化合物编号 39)

2-溴-(1S)-1-(4-溴苯基)乙醇

在 15 分钟内，将硼烷-四氢呋喃络合物（1.0M 的在四氢呋喃中的溶液，270 毫升，270 毫摩尔）在 -30℃ 下加入到 (S)-CBS（(S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷，50 毫升，1.0M 甲苯溶液）溶液中并搅拌 15 分钟。然后在保持温度为 -32 到 -28℃ 的条件下，在 70 分钟内滴加完在二氯甲烷（350 毫升）中的 4-溴苯甲酰基甲基溴（75.0 克，270 毫摩尔）。搅拌 1 小时后，将所得的溶液回温到室温，并缓慢加入甲醇（10 毫升），然

后在 10 分钟内滴加完 0.5M 盐酸（300 毫升）。搅拌 40 分钟后，将所得的溶液过滤并用二氯甲烷萃取滤液。分别用 0.5M 盐酸、0.1M 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤合并的有机层，并且用无水硫酸钠干燥。浓缩有机层，得到为淡棕色油状物的 2-溴-(1S)-1-(4-溴苯基)乙醇（77 克）。

(2S)-2-(4-溴苯基)环氧乙烷

将氢氧化钠水溶液（1M，400 毫升）加入到在二乙醚（400 毫升）中的 2-溴-(1S)-1-(4-溴苯基)乙醇（77.0 克）中，并在室温下搅拌 5 小时。分离有机层并用醚萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层，并且用无水硫酸钠干燥。除去溶剂，得到为淡棕色油状物的(2S)-2-(4-溴苯基)环氧乙烷（55.0 克）。

(1S)-1-(4-溴苯基)-2-((1R)-1-苯乙氨基)乙醇

将(2S)-2-(4-溴苯基)环氧乙烷（55.0 克）和(R)-1-苯乙胺（98.2 克，810 毫摩尔）的混合物在 80℃下加热 6 小时。将过量的苯乙胺蒸馏之后，向残余物中加入异丙醚（200 毫升），然后过滤，得到为白色晶体的(1S)-1-(4-溴苯基)-2-((1R)-1-苯乙氨基)乙醇（57.0 克）。通过真空浓缩滤液并在冰箱内冷却残余物来进行进一步结晶。用异丙醚（30 毫升）过滤晶体，得到为晶体的副标题化合物（5.60 克）（产率为 72.4%，3 步）。

(6S)-6-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-3-酮

在 30 分钟内，将氯乙酰氯（24.3 克，215 毫摩尔）的二氯甲烷（100 毫升）溶液滴加到用冰冷却的(1S)-1-(4-溴苯基)-2-((1R)-1-苯乙氨基)乙醇（62.6 克，215 毫摩尔）和三乙胺（21.8 克，215 毫摩尔）的二氯甲烷（600 毫升）溶液中，并在相同温度下搅拌 1 小时。分别用 0.5M 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤得到的溶液，并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂，并将氢氧化钾（85%，16.1 克，244 毫摩尔）加入到所得的淡棕色油状物在异丙醇的溶液中，并搅拌 16 小时。真空除去溶剂并且使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。分别用 0.5M 盐酸、饱和碳酸

氢钠溶液和盐水洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂，得到为棕色油状物的(6S)-6-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-3-酮（70.2 克）。

(2S)-2-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉

在 45 分钟内，将硼烷-四氢呋喃络合物（1.0M 的在四氢呋喃中的溶液，510 毫升，510 毫摩尔）加入到冰冷却的(6S)-6-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-3-酮（70.2 克）的四氢呋喃（500 毫升）溶液中，并将溶液在相同温度下搅拌 1 小时，然后在室温下搅拌 30 分钟。在小心地将甲醇（60 毫升）加入到冰冷却的溶液中后，减压除去溶剂，并将在甲醇（750 毫升）中的残余物和 1M 氢氧化钠水溶液（280 毫升）在 80℃下搅拌 1 小时，同时每 15 分钟加一次 1M 氢氧化钠水溶液（70 毫升）。减压除去溶剂并使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。分别用水和盐水洗涤有机层，并用无水硫酸镁干燥。除去溶剂，得到为白色晶体的(2S)-2-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（65.0 克，产率为 96.3%，2 步）

熔点：85-87℃

IR: 1487, 1449, 1117, 1098, 809, 758, 699, 550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35(3H, d), 2.10 (2H, m), 2.60 (1H, m), 3.05(1H, m), 3.35(1H, q), 3.75(1H, m), 3.89 (1H, m), 4.55(1H, m), 7.25(7H, m), 7.46 (2H, d)

(2S)-2-(4-氨基苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉

将(2S)-2-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（15.6 克，45 毫摩尔）、二苯甲酮亚胺（9 克，50 毫摩尔）、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0)-氯仿加成物（0.93 克，0.9 毫摩尔）、叔丁醇钠（6.0 克，63 毫摩尔）和 2-(二叔丁基膦)联苯（0.53 克，1.8 毫摩尔）的甲苯（135 毫升）溶液在 95℃下搅拌 4 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压除去溶剂。向所得残余物的四氢呋喃（180 毫升）溶液中加入 6N 盐酸（180 毫升），并将所得的混合物在

室温下搅拌 1 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法（己烷-AcOEt, 2:1）纯化所得到的残余物，从而得到为油状物的(2S)-2-(4-氨基苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（12.2 克，96%）。

N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)乙酰胺

向(2S)-2-(4-氨基苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（7.9 克，28 毫摩尔）和三乙胺（8.5 克，84 毫摩尔）的四氢呋喃（180 毫升）溶液中加入乙酰氯（4.4 克，56 毫摩尔）。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时并使之在水和氯仿之间分配。用盐水洗涤有机萃取物并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并通过过滤来收集析出的晶体，用异丙醚洗涤，从而得到为黄色晶体的 N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)乙酰胺（6.47 克，71%）。

N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)乙酰胺

向 N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)乙酰胺（6.47 克，20 毫摩尔）和甲酸铵（6.3 克，100 毫摩尔）在四氢呋喃（136 毫升）、甲醇（270 毫升）和水（70 毫升）的混合物中形成的溶液中加入 10% 钯炭（湿态，270 毫克），并将溶液在 95℃ 下搅拌 3 小时。过滤后，真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压蒸发溶剂，从而得到为黄色油状物的 N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)乙酰胺（5.78 克，定量）。

N-(4-((2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基)苯基)乙酰胺

将 N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)乙酰胺（2.63 克，11.9 毫摩尔）、2-氯-1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶（2.60 克，11.9 毫摩尔）和三乙胺（3.60 克，35.7 毫摩尔）的四氢呋喃（100 毫升）溶液在 95℃ 下搅拌 1 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压除去溶剂。通过硅胶柱色谱法（氯仿-

甲醇，10:1）纯化所得到的残余物，从而得到为淡黄色晶体的 N-(4-((2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶-2-基)吗啉-2-基)苯基)乙酰胺（2.8 克，58%）。

实施例 2:

N-(4-((2S)-4-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基)-苯基)乙酰胺（化合物编号 40）

将 N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)乙酰胺（5.78 克，26.2 毫摩尔）、2-氯-1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶（4.00 克，18 毫摩尔）和三乙胺（6.00 克，60 毫摩尔）的四氢呋喃（100 毫升）溶液在 95℃ 下搅拌 1 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压除去溶剂。通过硅胶柱色谱法（氯仿-甲醇，10:1）纯化所得到的残余物，从而得到为淡黄色晶体的 N-(4-((2S)-4-(1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基)-苯基)乙酰胺（5.7 克，30%）。

实施例 3:

(S)-2-(2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-嘧啶-4-酮（化合物编号 10）

(2S)-2-(4-(环己基氨基)苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉

在室温下，向 (2S)-2-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（7.62 克，22.0 毫摩尔）、乙酸钨（198 毫克，0.88 毫摩尔）、2-(二叔丁基膦)联苯（525 毫克，1.76 毫摩尔）和叔丁醇钠（2.96 克，30.8 毫摩尔）的甲苯（40 毫升）悬浮液中加入环己胺（3.78 毫升，33.0 毫摩尔）。在 90℃ 下加热 2.5 小时后，将所得悬浮液通过硅藻土柱。减压浓缩滤液，并通过硅胶色谱法（洗脱液为在己烷中的 5%-25% 乙酸乙酯）纯化残余物，从而得到为白色晶体的 (S)-2-(4-(环己基氨基)苯基)-4-((R)-1-苯乙基)吗啉（6.95 克，87%）。

(2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉

在室温下，向(S)-2-(4-(环己基氨基)苯基)-4-((R)-1-苯乙基)吗啉（6.95 克，19.1 毫摩尔）和福尔马林（35%，8.18 毫升，95.4 毫摩尔）的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠（12.1 克，57.2 毫摩尔）。搅拌 30 分钟后，使得到的悬浮液在乙酸乙酯和 1N 氢氧化钠之间分配。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层，用硫酸镁干燥，并进行真空浓缩。通过硅胶色谱法（洗脱液为在己烷中的 5%-20%乙酸乙酯）纯化残余物，从而得到为浅黄色油状物的(2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（7.27 克，定量）。

(2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉

将氢气注入一个装有(S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)-4-((R)-1-苯乙基)吗啉（7.27 克，19.07 毫摩尔）和 10%钯炭（3.0 克）的乙醇（30 毫升）溶液的 300 毫升烧瓶内。将反应混合物在 50℃ 下剧烈搅拌 10 小时。用硅藻土垫滤去催化剂，并减压浓缩滤液，从而得到为透明油状物的(2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉（4.95 克，95%）。

2-((2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-嘧啶-4-酮

向(2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉（4.47 克，16.30 毫摩尔）和三乙胺（3.1 毫升，22.2 毫摩尔）的四氢呋喃（50 毫升）溶液中分批加入 2-氯-3-甲基-6-(4-吡啶基)-3H-嘧啶-4-酮（3.28 克，14.82 毫摩尔）。在氯嘧啶耗尽之后，减压浓缩反应混合物。使残余物在 1N 氢氧化钠和二氯甲烷之间分配。用水洗涤有机层，用无水硫酸钠干燥，过滤，并减压浓缩，得到浅黄色固体，用乙醇重结晶，从而得到为白色晶体的 2-((2S)-2-(4-(N-环己基-N-甲基氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(4-吡啶基)-嘧啶-4-酮（5.15 克，75.7%）。

实施例 4:

3-甲基-2-((2S)-2-(4-((吡啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-6-(吡啶-4-基)-嘧

啉-4(3H)-酮 (化合物编号 48)

N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

将(2S)-2-(4-氨基苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉 (1.5 克, 5.31 毫摩尔)、2-氯吡啶 (1.21 克, 10.6 毫摩尔)、三(二亚苄基丙酮)合二钯(0) (52.6 毫克, 0.05 毫摩尔)、叔丁醇钾 (0.88 克, 7.8 毫摩尔) 和氯化 1,3-二(2,6-二异丙苯基)咪唑鎓 (89.6 毫克, 0.21 毫摩尔) 的二噁烷 (17 毫升) 溶液在 90℃ 下搅拌 15 小时。减压除去溶剂并使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法 (己烷-乙酸乙酯, 1:2) 纯化所得到的残余物, 从而得到为红色晶体的 N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺 (0.68 克, 36%)。

N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

向 N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺 (0.89 克, 2.5 毫摩尔) 和甲酸铵 (0.78 克, 12.5 毫摩尔) 的四氢呋喃 (15 毫升) - 甲醇 (24 毫升) - 水 (18 毫升) 溶液中加入 10% 钯炭 (湿态, 200 毫克), 并将混合物在 95℃ 下搅拌 1 小时。过滤后, 真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压浓缩溶剂, 从而得到为黄色油状物的 N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺 (0.60 克, 94%)。

3-甲基-2-((2S)-2-(4-((吡啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-6-(吡啶-4-基)-嘧啶-4(3H)-酮

将 N-{(4-[(2S)-吗啉-2-基]苯基)}吡啶-2-胺 (0.2 克, 0.78 毫摩尔)、2-氯-1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶 (0.13 克, 0.62 毫摩尔) 和三乙胺 (0.23 克, 2.3 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液在 95℃ 下搅拌 3 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压浓缩溶剂。通过硅胶柱色谱法 (氯仿-甲醇, 10:1) 纯化所得到的残余物, 从而得到为黄色油状物的 3-甲基-2-((2S)-2-(4-((吡啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-6-(吡啶-4-基)-嘧啶

-4(3H)-酮 (100 毫克, 37%)。

实施例 5:

3-甲基-2-((2S)-2-(4-(甲基(吡啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮 (化合物编号 72)

N-甲基-N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

向 N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺(0.57 克, 1.5 毫摩尔)和碘甲烷(1.6 克, 11.2 毫摩尔)的四氢呋喃(50 毫升)溶液中加入叔丁醇钾(1.6 克, 9.45 毫摩尔)。在室温下搅拌 4 小时后, 加入水并用乙酸乙酯萃取所得的混合物。用盐水洗涤有机层, 用无水硫酸钠干燥, 并蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷-乙酸乙酯, 1:1)纯化所得到的粗产物, 从而得到为黄色油状物的 N-甲基-N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺(0.57 克, 81%)。

N-甲基-N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺

向 N-甲基-N-(4-((2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基)-苯基)吡啶-2-胺(0.57 克, 1.5 毫摩尔)和甲酸铵(0.48 克, 7.6 毫摩尔)的四氢呋喃(15 毫升)-甲醇(30 毫升)-水(16 毫升)溶液中加入 10%的钯炭(湿态, 200 毫克), 并将混合物在 95℃下搅拌 1 小时。过滤后, 减压除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压浓缩溶剂, 从而得到为黄色油状物的 N-甲基-N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺(0.38 克, 94%)。

3-甲基-2-((2S)-2-(4-(甲基(吡啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4(3H)-酮

将 N-(4-((2S)-吗啉-2-基)苯基)吡啶-2-胺(0.12 克, 0.46 毫摩尔)、2-氯-1-甲基-6-氧代-4-(吡啶-4-基)-1,6-二氢嘧啶(0.08 克, 0.37 毫摩尔)和三乙胺(0.23 克, 2.3 毫摩尔)的四氢呋喃(10 毫升)溶液在 95℃下搅拌 3 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压浓缩溶剂。通过硅胶柱色谱法(氯仿-

甲醇, 10:1) 纯化所得的残余物, 从而得到为黄色油状物的 3-甲基-2-((2S)-2-(4-(甲基(吡啶-2-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-6-(吡啶-4-基)-嘧啶-4(3H)-酮 (65 毫克, 13%)。

实施例 6:

2-((2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(嘧啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮 (化合物编号 091)

4-((1R)-1-苯乙基)-(2S)-2-(4-(N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-吗啉

在室温下, 将甲苯-4-磺酸(R)-(+)-3-氨基四氢呋喃酯 (2.0 克, 7.7 毫摩尔) 加入到(2S)-2-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉 (2.4 克, 6.9 毫摩尔)、乙酸钬 (65 毫克, 0.29 毫摩尔)、2-(二叔丁基膦)联苯 (170 毫克, 0.57 毫摩尔) 和叔丁醇钠 (3.4 克, 35.4 毫摩尔) 的叔丁醇 (50 毫升) 悬浮液中。90℃下加热 6 小时后, 将得到的悬浮液通过硅藻土柱。减压浓缩滤液, 并用硅胶色谱法 (洗脱液为在氯仿中的 5%-10% 甲醇) 纯化残余物, 从而得到为白色晶体的 4-((1R)-1-苯乙基)-(2S)-2-(4-(N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-吗啉 (1.3 克, 53%)。
¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.35 (3H, d, J=6.8 Hz), 2.04-2.16 (4H, m), 2.55-2.62 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.67-3.93 (5H, m), 3.98-4.02 (1H, m), 4.46-4.58 (2H, m), 6.57 (2H, d, J=7.2 Hz), 6.83 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.21-7.33 (7H, m)

(2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉

在室温下, 将三乙酰氧基硼氢化钠 (2.4 克, 11.3 毫摩尔) 加入到 4-((1R)-1-苯乙基)-(2S)-2-(4-(N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-吗啉 (1.3 克, 3.69 毫摩尔) 和福尔马林 (35%, 1.6 克, 18.6 毫摩尔) 的二氯甲烷 (50 毫升) 溶液中。搅拌 2 小时后, 使得到的悬浮液在乙酸乙酯和 1N 氢氧化钠之间分配。用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用硫酸镁干燥, 并进行真空浓缩。用硅胶色谱法 (洗脱液为在氯仿中的 5%-10% 甲醇) 纯化残余物, 从而得到为浅黄色油状物的

(2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉 (1.35 克, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.02-2.13 (4H, m), 2.53-2.60 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.08-3.12 (1H, m), 3.30-3.34 (1H, m), 3.70-3.98 (5H, m), 4.00-4.06 (1H, m), 4.46-4.58 (2H, m), 6.60 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.28-7.37 (7H, m)

(2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)盐酸吗啉

在氢气气氛下, 将 10% 钨炭 (1.0 克) 和 ((2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉 (3.69 毫摩尔) 的甲醇 (10 毫升) 溶液在 50℃ 下剧烈搅拌 10 小时。用硅藻土垫滤去催化剂, 并减压浓缩滤液。残余物用 4N 氯化氢的乙酸乙酯溶液处理, 并减压浓缩, 得到浅黄色固体, 用乙醇重结晶, 而得到为白色晶体的 (2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)盐酸吗啉 (0.9 克, 73%)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.99 (3H, s), 3.00-3.12 (2H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.61-4.02 (9H, m), 4.51-4.53 (1H, m), 4.79 (1H, d, $J=10.1$ Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 9.63 (2H, br)

2-((2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(嘧啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮

在室温下, 将 2-氯-3-甲基-6-(4-嘧啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮 (0.24 克, 1.08 毫摩尔), (2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)盐酸吗啉 (0.4 克, 1.19 毫摩尔) 和三乙胺 (0.6 克, 5.93 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20 毫升) 溶液搅拌 15 小时。使混合物在水和氯仿之间分配, 并用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。用硅胶柱色谱法 (洗脱液为在氯仿中的 5%-10% 甲醇) 纯化残余物, 从而得到为浅黄色晶体的 2-((2S)-2-(4-(N-甲基-N-((3R)-四氢呋喃-3-基)氨基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(嘧啶-4-基)-嘧啶-4-酮 (0.23 克, 47%)。

实施例 7:

2-((2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(嘧啶-4-基)-嘧啶-4-酮 (化合物编号 202)

2-溴-1-(4-羟基苯基)-乙-1-酮

在室温下, 将三溴化苯基三甲基铵 (276 克, 734 毫摩尔) 加入到 4-羟基苯乙酮 (100 克, 734 毫摩尔) 的四氢呋喃 (1000 毫升) 悬浮液中。搅拌 3 小时后, 将得到的悬浮液过滤, 并减压浓缩滤液。用二异丙醚洗涤残余物, 从而得到为白色晶体的 2-溴-1-(4-羟基苯基)-乙-1-酮 (85 克, 54%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.84 (1H, br), 4.40 (2H, s), 6.98 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.91 (2H, d, $J=7.2$ Hz)

甲磺酸 4-(2-溴乙酰基)苯酯

在 0℃ 下, 将甲磺酰氯 (50 克, 436 毫摩尔) 加入到 2-溴-1-(4-羟基苯基)-乙-1-酮 (85 克, 395 毫摩尔) 和三乙胺 (48 克, 474 毫摩尔) 的四氢呋喃 (1000 毫升) 溶液中, 并将所得的混合物在室温下搅拌 30 分钟。使混合物在水和乙酸乙酯之间分配, 并用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥。减压蒸发溶剂并用二异丙醚洗涤残余物, 从而得到为白色晶体的甲磺酸 4-(2-溴乙酰基)苯酯 (96 克, 83%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.22 (3H, s), 4.41 (2H, s), 7.41 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 8.06 (2H, d, $J=7.2$ Hz)

甲磺酸 4-((2S)-2-溴-1-羟乙基)苯酯

在 15 分钟内, 将硼烷-四氢呋喃络合物 (1.0M 的在四氢呋喃中的溶液, 330 毫升) 在 -30℃ 下加入到 (S)-CBS ((S)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷, 50 毫升, 1.0M 甲苯溶液) 溶液中, 并将所得的溶液搅拌 30 分钟。然后在保持温度为 -32 到 -28℃ 的条件下, 在 70 分钟内滴加完在四氢呋喃中 (500 毫升) 的甲磺酸 4-(2-溴乙酰基)苯酯 (96 克, 328 毫摩尔)。搅拌 1 小时后, 将溶液回温到室温, 并缓慢加入甲醇 (10 毫升), 然后在 10 分钟内滴加完 0.5M 盐酸 (300 毫升)。搅拌 40 分钟后, 将所得

的溶液过滤并用乙酸乙酯萃取。分别用 0.5M 盐酸、0.1M 氢氧化钠水溶液和盐水洗涤合并的有机层，并且用无水硫酸钠干燥。浓缩有机层，得到为淡棕色油状物的甲磺酸 4-((2S)-2-溴-1-羟乙基)苯酯。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.72 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 3.10 (3H, s), 3.44-3.58 (2H, m), 4.93-4.97 (1H, m), 7.30 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=7.2$ Hz)

甲磺酸 4-((S)-环氧乙基)苯酯

在室温下，将氢氧化钠水溶液（1M，600 毫升）加入到在二乙醚（400 毫升）中的甲磺酸 4-((2S)-2-溴-1-羟乙基)苯酯（328 毫摩尔）中并搅拌 5 小时。分离有机层并用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层并用无水硫酸钠干燥。减压蒸发溶剂并用二异丙醚洗涤残余物，从而得到为白色晶体的甲磺酸 4-((S)-环氧乙基)苯酯（69 克，98%）。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.75 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 6.8 Hz), 3.14-3.16 (4H, m), 3.88 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 7.2 Hz), 7.28 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=7.2$ Hz)

甲磺酸 4-((1S)-2-苄氨基-1-羟乙基)苯酯

将甲磺酸 4-((S)-环氧乙基)苯酯（69 克，322 毫摩尔）和苄胺（104 克，971 毫摩尔）的混合物在 80℃ 下加热 3 小时。减压蒸发过量的苄胺并用二异丙醚洗涤残余物，从而得到为白色晶体的甲磺酸 4-((1S)-2-苄氨基-1-羟乙基)苯酯（71.0 克，69%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.68-2.72 (1H, m), 2.96 (1H, dd, $J=4.8$ Hz, 10.2 Hz), 3.12 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.72 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 10.2 Hz), 7.23-7.43 (9H, m)

甲磺酸 4-((2S)-4-苄基-5-氧代-吗啉-2-基)苯酯

在室温下，将氯乙酰氯（27.5 克，243 毫摩尔）滴加到甲磺酸 4-((1S)-2-苄氨基-1-羟乙基)苯酯（71 克，221 毫摩尔）在 1N 氢氧化钠水溶液（330 毫升）中的溶液中并搅拌 1 小时。用氯仿萃取所得到的溶液，并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂。将氢氧化钾（85%，17.5

克, 265 毫摩尔) 加入到所得的淡棕色油状物的 2-丙醇 (600 毫升) 溶液中, 并将混合物搅拌 10 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和氯仿之间分配。分别用 0.5M 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤有机层并用无水硫酸镁干燥。减压除去溶剂, 得到为棕色油状物的甲磺酸 4-((2S)-4-苄基-5-氧代-吗啉-2-基)苯酯 (79.8 克, 100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.13 (3H, s), 3.29-3.36 (2H, m), 4.36-4.46 (4H, m), 4.81 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 10 Hz), 7.24-7.42 (9H, m)

(2S)-4-苄基-2-(4-羟基苯基)吗啉

在室温下, 将三甲基氯硅烷 (96 克, 884 毫摩尔) 加入到硼氢化锂 (9.6 克, 441 毫摩尔) 的四氢呋喃 (500 毫升) 溶液中并搅拌 1 小时。将甲磺酸 4-((2S)-4-苄基-5-氧代-吗啉-2-基)苯酯 (79.8 克, 221 毫摩尔) 的四氢呋喃 (200 毫升) 溶液加入到上述溶液中并在室温下搅拌 1 小时。在冰冷却下, 小心地加入甲醇 (60 毫升), 然后减压除去溶剂。然后将氢氧化钾 (145 克, 2.2 摩尔) 加入到所得的残余物在乙醇 (300 毫升) 和水 (300 毫升) 中的溶液中, 并将所得的混合物在 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 2 小时。减压除去溶剂并用乙酸乙酯萃取残余物, 然后用无水硫酸镁干燥。除去溶剂, 得到为白色晶体的 (2S)-4-苄基-2-(4-羟基苯基)吗啉 (39.8 克, 67%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.05-2.31 (2H, m), 2.72-2.89 (2H, m), 3.54 (2H, s), 3.81-3.86 (1H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.50 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 10.2 Hz), 5.12 (1H, br), 6.75 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.19-7.32 (7H, m)

(2S)-2-(4-羟基苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

在氢气气氛下, 将 10% 钯炭 (1.0 克) 和 (2S)-4-苄基-2-(4-羟基苯基)吗啉 (10 克, 37.1 毫摩尔) 的甲醇 (100 毫升) 溶液在 50 $^{\circ}\text{C}$ 下剧烈搅拌 10 小时。用硅藻土垫滤去催化剂, 并减压浓缩滤液。在 0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将二碳酸二叔丁酯 (9.7 克, 44.4 毫摩尔) 加入到残余物在 1N 氢氧化钠水溶液 (200 毫升) 中的溶液中, 并将所得的混合物在室温下搅拌 1 小时。使所得的混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层,

用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。用硅胶色谱法（洗脱液为在氯仿中的5%-10%甲醇）纯化残余物，从而得到为白色晶体的(2S)-2-(4-羟基苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯（8.6 克，83%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.80-3.07 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.86-4.02 (3H, m), 4.33 (1H, dd, $J=1.2$ Hz, 10.2 Hz), 5.72 (1H, br), 6.81 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J=7.2$ Hz)

(2S)-2-(4-(3-溴丙氧基)苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

在室温下，将偶氮二羧酸二异丙酯（浓度为40%的在甲苯中的溶液，13.6 克，26.9 毫摩尔）加入到(2S)-2-(4-羟基苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯（5.0 克，17.9 毫摩尔）、三苯基磷（7.1 克，27.1 毫摩尔）和3-溴丙醇（3.75 克，27.0 毫摩尔）的四氢呋喃（100 毫升）溶液中，并将所得的溶液搅拌10小时。使所得的混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。用硅胶色谱法（洗脱液为在氯仿中的5%-10%甲醇）纯化残余物，从而得到为无色油状物的(2S)-2-(4-(3-溴丙氧基)苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯（7.16 克，100%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.29-2.35 (2H, m), 2.83-3.08 (2H, m), 3.58-3.70 (3H, m), 3.98-4.13 (5H, m), 4.36 (1H, d, $J=1.2$ Hz, 10.2 Hz), 6.90 (2H, d, $J=7.2$ Hz), 7.28 (2H, d, $J=7.2$ Hz)

(2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯

在室温下，将(2S)-2-(4-(3-溴丙氧基)苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯（2.0 克，5.0 毫摩尔）加入到氢化钠（浓度为60%的在油中的溶液，0.22 克，5.50 毫摩尔）和吡咯烷（0.43 克，6.05 毫摩尔）的四氢呋喃（40 毫升）溶液中，并将所得的混合物在80℃下搅拌5小时。使混合物在水和氯仿之间分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。用硅胶柱色谱法（洗脱液为在氯仿中的5%-10%甲醇）纯化残余物，从而得到为无色油状物的(2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯（1.13 克，58%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 1.78-1.82 (4H, m), 1.99-2.03 (2H, m),

2.53-2.67 (6H, m), 2.80-3.06 (2H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.97-4.05 (5H, m), 4.36 (1H, dd, J=1.2 Hz, 10.2 Hz), 6.88 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.26 (2H, d, J=7.2 Hz)

(2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)盐酸吗啉

将氯化氢的乙酸乙酯溶液(4N)加入到(2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)吗啉-4-羧酸叔丁酯(1.13 克, 2.89 毫摩尔)的甲醇溶液中。在室温下, 将混合物搅拌 1 小时并减压蒸发溶剂, 得到白色固体, 用乙醇重结晶, 从而得到为白色晶体的(2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)盐酸吗啉(0.9 克, 86%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.88-2.18 (6H, m), 2.96-3.02 (4H, m), 3.01-3.22 (4H, m), 3.51-3.54 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.05-4.09 (3H, m), 4.74 (1H, dd, J=1.2 Hz, 10.2 Hz), 6.94 (2H, d, J=7.2 Hz), 7.30 (2H, d, J=7.2 Hz), 9.60 (2H, br), 10.94 (1H, br)

2-((2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(嘧啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮

在室温下, 将 2-氯-3-甲基-6-(4-嘧啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮(0.15 克, 0.67 毫摩尔)、(2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)盐酸吗啉(0.25 克, 0.69 毫摩尔)和三乙胺(0.42 克, 4.15 毫摩尔)的四氢呋喃(10 毫升)溶液搅拌 15 小时。使所得的混合物在水和氯仿之间分配。用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。用硅胶柱色谱法(洗脱液为在氯仿中的 5%-10%甲醇)纯化残余物, 从而得到为白色晶体的 2-((2S)-2-(4-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(嘧啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮(90 毫克, 28%)。

实施例 8:

N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(化合物编号 209)

4-[(2S)-4-((1R)-1-苯基-乙基)-吗啉-2-基]-苯甲酸

在-78℃下，向(2S)-2-(4-溴苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉（3.46 克，10.0 毫摩尔）的四氢呋喃（80 毫升）悬浮液中加入正丁基锂（7.7 毫升，12.0 毫摩尔，浓度为 1.56M 的在己烷中的溶液）。将混合物搅拌 10 分钟后，将过量的干冰加入到混合物中，并使混合物在-78℃下保持 1.5 小时，然后使其在二乙醚和 0.2N 氢氧化钠水溶液之间分配。用二乙醚洗涤水层并用 1N 盐酸中和。用乙酸乙酯萃取得到的水层。用盐水洗涤有机层，用硫酸钠干燥并真空浓缩。过滤所得沉淀物，得到为白色晶体的 4-[(2S)-4-((1R)-1-苯基-乙基)-吗啉-2-基]-苯甲酸（3.05 克，98%）。¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.10-2.18 (2H, m), 2.63 (1H, m), 3.15 (1H, m), 3.41 (1H, q, J=6.9 Hz), 3.78 (1H, m), 3.93 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J=10.2, 2.1 Hz), 7.25-7.39 (5H, m), 7.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 8.07 (2H, d, J=8.4 Hz)

N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-((1R)-1-苯基-乙基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺

在 0℃下，将 1,1'-羰基二咪唑（540 毫克，3.30 毫摩尔）加入到 4-[(2S)-4-((1R)-1-苯基-乙基)-吗啉-2-基]-苯甲酸（944 毫克，3.03 毫摩尔）的二氯甲烷溶液中。搅拌 2 小时后，将乙醇胺（0.36 毫升，6.0 毫摩尔）加入到反应混合物中，并将所得的混合物搅拌过夜。真空浓缩所得的悬浮液，并用硅胶色谱法（乙酸乙酯-己烷）纯化残余物，从而得到为无色油状物的 N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-((1R)-1-苯基-乙基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺（789 毫克，73%）。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.10-2.15 (2H, m), 2.61 (1H, dd, J=11.7, 1.5 Hz), 3.11 (1H, m), 3.36 (1H, q, J=6.9 Hz), 3.59-3.64 (2H, m), 3.73-3.77 (1H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.63 (1H, dd, J= 10.2, 2.4 Hz), 7.26-7.39 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.65 (3H, m), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz)

N-(2-羟基-乙基)-[(2S)-4-吗啉-2-基]-苯甲酰胺

在氢气气氛下，将 N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-((1R)-1-苯基-乙基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺（789 毫克，2.20 毫摩尔）和 20%氢氧化钡炭（0.30

克)的乙醇(6.0毫升)溶液在室温下搅拌10小时。将混合物通过硅藻土过滤并减压浓缩滤液,得到为透明油状物的N-(2-羟基-乙基)-[(2S)-4-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(550毫克,100%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 2.80 (1H, dd, $J=12.6, 11.1$ Hz), 3.02-3.06 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.51 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 3.72 (2H, d, $J=5.7$ Hz), 3.80-3.97 (1H, m), 4.08-4.12 (1H, m), 4.65 (1H, dd, $J=10.8, 2.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.84 (2H, d, $J=8.4$ Hz)

N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺

将N-(2-羟基-乙基)-[(2S)-4-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(190毫克,0.76毫摩尔)、2-氯-3-甲基-6-(4-吡啶基)-嘧啶-4-酮(111毫克,0.50毫摩尔)和三乙胺(0.28毫升,2.0毫摩尔)的四氢呋喃(6.0毫升)溶液在室温下搅拌6小时。真空蒸发所得的反应混合物,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。用二氯甲烷萃取整个体系。用水洗涤有机层,干燥并真空浓缩。用二乙醚和二氯甲烷洗涤沉淀物,得到为白色晶体的N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(90.8克,42%)。

实施例9:

N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-[4,4']联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(化合物编号210)

将N-(2-羟基-乙基)-[(2S)-4-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(190毫克,0.76毫摩尔)、2-氯-3-甲基-6-(4-嘧啶基)-嘧啶-4-酮(111毫克,0.50毫摩尔)和三乙胺(0.28毫克,2.0毫摩尔)的四氢呋喃(6毫升)溶液在室温下搅拌6小时。真空蒸发所得的反应混合物,并使残余物在二氯甲烷和水之间分配。用二氯甲烷萃取整个体系。用水洗涤有机层,干燥并真空浓缩。用制备型高效液相色谱法纯化残余物,得到为白色晶体的N-(2-羟基-乙基)-4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-[4,4']联嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯甲酰胺(49.8毫克,23%)。

实施例 10:

N^2,N^2 -二甲基- N^1 -{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺 (化合物编号 220)

2-氯-N-{4-[(2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺

向(2S)-2-(4-氨基苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉(2.93 克, 10 毫摩尔)和三乙胺(3.0 克, 30 毫摩尔)的四氢呋喃(50 毫升)溶液中加入氯乙酰氯(2.26 克, 20 毫摩尔)。将混合物在室温下搅拌两小时, 并使其在水和氯仿之间分配。用盐水洗涤有机萃取物并用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂并通过过滤来收集析出的晶体, 用异丙醚洗涤, 得到为黄色晶体的 2-氯-N-{4-[(2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺(3.5 克, 97%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.02-2.17 (2H, m), 2.60 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.08 (1H, d, $J=11.1$ Hz), 3.36 (1H, q, $J=6.9$ Hz), 3.75 (1H, td, $J=11.4$ Hz, 2.4 Hz), 3.91 (1H, dd, $J=9.9$ Hz, 1.5 Hz), 4.19 (2H, s), 4.57 (1H, dd, $J=10.2$ Hz, 2.1Hz), 7.23-7.32 (5H, m), 7.36 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 8.21 (1H, br.s)

N^2,N^2 -二甲基- N^1 -{4-[(2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺

将 2-氯-N-{4-[(2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基]苯基}乙酰胺(0.9 克, 2.5 毫摩尔)、碳酸钾(1.72 克, 12.5 毫摩尔)和盐酸二甲胺(1.00 克, 12.5 毫摩尔)在四氢呋喃(40 毫升)和乙腈(80 毫升)中的溶液在 95℃下搅拌 10 小时。过滤后, 真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压蒸发溶剂, 得到为黄色油状物的 N^2,N^2 -二甲基- N^1 -{4-[(2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺(1.15 克, 定量)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.35 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.05-2.13 (2H, m), 2.38 (6H, s), 2.57 (1H, m), 3.07 (2H, s), 3.10 (1H, m), 3.35 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 3.72 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.56 (1H, dd, $J=10.2\text{Hz}$, 2.1Hz), 7.20-7.39 (7H, m), 7.56 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 9.90 (1H, br.s)

N²,N²-二甲基-N¹-{4-[(2S)-吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺

向 N²,N²-二甲基-N¹-{4-[(2S)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺 (0.91 克, 2.5 毫摩尔) 和甲酸铵 (0.79 克, 12.5 毫摩尔) 的四氢呋喃 (20 毫升) - 甲醇 (40 毫升) - 水 (7 毫升) 溶液中加入 10% 钨炭 (湿态, 300 毫克), 并将混合物在 95℃ 下搅拌 3 小时。过滤后, 真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压蒸发溶剂, 得到为无色油状物的 N²,N²-二甲基-N¹-{4-[(2S)-吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺 (0.63 克, 96%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.05-2.13 (2H, m), 2.38 (6H, s), 2.57 (1H, m), 3.07 (2H, s), 3.10 (1H, m), 3.72 (1H, m), 3.90 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J=10.2 Hz, 2.1 Hz), 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 9.90 (1H, br.s)

N²,N²-二甲基-N¹-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺

将 N²,N²-二甲基-N¹-{4-[(2S)-吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺 (0.21 克, 0.8 毫摩尔)、2-氯-1,6-二氢-1-甲基-6-氧代-4,4'-联嘧啶 (0.14 克, 0.64 毫摩尔) 和三乙胺 (0.40 克, 4 毫摩尔) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液在 95℃ 下搅拌 1 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压除去溶剂。用硅胶柱色谱法 (氯仿/甲醇=10/1) 纯化所得残余物, 从而得到为白色晶体的 N²,N²-二甲基-N¹-{4-[(2S)-4-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-4,4'-联嘧啶-2-基)吗啉-2-基]苯基}甘氨酸胺 (0.17 克, 47%)。

实施例 11:

(4-((2S)-4-(3-甲基-4-氧代-6-(吡啶-4-基)-3H-嘧啶-2-基)吗啉-2-基)-苯基)氨基甲酸甲酯 (化合物编号 231)

4-((2S)-吗啉-2-基)苯胺

向 (2S)-2-(4-氨基苯基)-4-((1R)-1-苯乙基)吗啉 (17.45 克, 61.8 毫摩尔) 和甲酸铵 (11.7 克, 185.4 毫摩尔) 在四氢呋喃 (180 毫升) 和甲

醇（180 毫升）和水（45 毫升）的混合物中形成的溶液中加入 10% 钯炭（湿态，1.8 克），并将混合物在 95℃ 下搅拌 3 小时。过滤后，真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压蒸发溶剂，得到为浅黄色晶体的 4-((2S)-吗啉-2-基)苯胺（10.45 克，95%）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.46-2.50 (2H, m), 2.68 (2H, d, $J=5.8$ Hz), 2.76 (1H, d, $J=12.2$ Hz), 3.52 (1H, m), 3.79 (1H, d, $J=10.9$ Hz), 4.13 (1H, d, $J=9.7$ Hz), 4.95(2H, br.s), 6.49 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.1$ Hz)

2-[(2S)-2-(4-氨基苯基)吗啉-4-基]-3-甲基-6-(吡啶-4-基)-嘧啶-4(3H)-酮

将 4-((2S)-吗啉-2-基)苯胺（0.17 克，0.95 毫摩尔）、2-氯-3-甲基-4-氧代-6-(吡啶-4-基)-3,4-二氢嘧啶（0.17 克，0.76 毫摩尔）和三乙胺（0.25 克，2.85 毫摩尔）的四氢呋喃（10 毫升）溶液在 95℃ 下搅拌 1 小时。真空除去溶剂并使残余物在水和二氯甲烷之间分配。用无水硫酸钠干燥有机层并减压除去溶剂。用硅胶柱色谱法（氯仿/甲醇=10/1）纯化所得残余物，从而得到为浅黄色晶体的 2-[(2S)-2-(4-氨基苯基)吗啉-4-基]-3-甲基-6-(吡啶-4-基)-嘧啶-4(3H)-酮（0.15 克，54%）。

在室温下，将氯甲酸甲酯（0.13 克，1.38 毫摩尔）加入到 2-((2S)-2-(4-氨基苯基)吗啉-4-基)-3-甲基-6-(吡啶-4-基)-3H-嘧啶-4-酮（0.45 克，1.24 毫摩尔）和三乙胺（0.25 克，2.47 毫摩尔）的四氢呋喃（20 毫升）溶液中并搅拌 1 小时。使混合物在水和氯仿之间分配。用盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后真空浓缩。用硅胶柱色谱法（洗脱液为在氯仿中的 5%-10% 甲醇）纯化残余物，从而得到为白色晶体的 4-((2S)-4-(3-甲基-4-氧代-6-(吡啶-4-基)-3H-嘧啶-2-基)吗啉-2-基)-苯基（0.35 克，67%）。

实施例 12:

1,1-二甲基-3-{4-[4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢-嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯基}-脲（化合物编号 237）

将 N,N-二甲氨基甲酰氯(0.24 克, 2.23 毫摩尔)加入到 2-[(2S)-2-(4-氨基苯基)吗啉-4-基]-3-甲基-6-(吡啶-4-基)-嘧啶-4(3H)-酮(0.40 克, 1.10 毫摩尔)和三乙胺(1.1 克, 10.9 毫摩尔)的四氢呋喃(20 毫升)溶液中, 并将溶液在 50℃下搅拌 48 小时。使混合物在水和氯仿之间分配。用盐水洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。用硅胶色谱法(洗脱液为在氯仿中的 5%-10%甲醇)纯化残余物, 从而得到为白色晶体的 1,1-二甲基-3-{4-[4-(1-甲基-6-氧代-4-吡啶-4-基-1,6-二氢嘧啶-2-基)-吗啉-2-基]-苯基}-脲(0.14 克, 30%)。

用与上述方法相同的方式制备下表中的化合物。下表中的化合物编号与前述关于优选化合物的表中的编号相对应。

表 4

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
1	1.48(9H, s), 3.09-3.17(5H, m), 3.30(1H, m), 3.57-3.62(9H, m), 3.98(1H, td, J=2.4, 10.8Hz), 4.14(1H, dd, J=1.8, 10.8Hz), 4.65(1H, dd, J=2.4, 10.8Hz), 6.94(2H, d, J=9.0Hz), 7.26-7.41(3H, m), 8.14(1H, dd, J=1.2, 4.8Hz), 8.85(1H, d, J=5.1Hz), 9.27(1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	534
2	2.19 (2H, quintet, J = 7.1 Hz), 2.64 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 11.6, 2.1 Hz), 3.55 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.58 (3H, s), 3.64 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.89 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.00 (1H, td, J = 11.6, 2.1 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 11.6, 2.1 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 10.5, 2.1 Hz), 6.71 (1H, s), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 5.1 Hz), 8.74 (2H, br s) (CDCl_3)	
3	2.19 (2H, quintet, J = 7.0 Hz), 2.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 13.0, 10.8 Hz), 3.27 (1H, td, J = 12.7, 2.3 Hz), 3.53 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.58 (3H, s), 3.63 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.88 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.00 (1H, td, J = 12.7, 2.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.72 (1H, d, J = 10.8 Hz), 7.35 (1H, s), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.66 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	
4	2.29(3H, s), 3.01-3.05(4H, m), 3.12(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.21-3.23(5H, m), 3.58(3H, s), 3.52-3.61(2H, m), 3.99(1H, m), 4.13(1H, m), 4.64(1H, d, J=9.0Hz), 5.74(1H, s), 6.92(1H, d, J=4.2Hz), 6.95(1H, s), 7.26-7.30(5H, m), 7.41(1H, dd, J=7.5, 8.1Hz), 7.80(2H, d, J=7.5Hz), 8.14(1H, d, J=5.4Hz), 8.86(1H, d, J=5.1Hz), 9.28(1H, d, J=1.25Hz) (CDCl_3)	590
5	2.29(3H, s), 3.01-3.05(4H, m), 3.12(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.21-3.23(5H, m), 3.58(3H, s), 3.52-3.61(2H, m), 3.99(1H, m), 4.13(1H, m), 4.64(1H, d, J=9.0Hz), 5.73(1H, s), 6.69(1H, s), 6.93(2H, d, J=8.8Hz), 7.26-7.32(4H, m), 7.41(1H, dd, J=7.5, 8.1Hz), 7.77-7.81(4H, m), 8.71(2H, d, J=5.9Hz) (CDCl_3)	589

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
6	1.67-2.18(9H, m), 2.62-2.83(6H, m), 3.09-3.17(1H, m), 3.26-3.33(1H, m), 3.53-3.74(7H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.13-4.17(1H, m), 4.62(1H, dd, J=1.2, 10.2Hz), 6.69(1H, s), 6.93(2H, d, J=7.3Hz), 7.26(2H, d, J=7.3Hz), 7.79(2H, d, J=4.2Hz), 8.71(2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	501
7	1.64-2.15(9H, m), 2.61-2.83(6H, m), 3.09-3.17(1H, m), 3.26-3.33(1H, m), 3.51-3.70(7H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.13-4.17(1H, m), 4.61(1H, dd, J=1.2, 10.2Hz), 6.94(2H, d, J=7.3Hz), 7.28(2H, d, J=7.3Hz), 7.34(1H, s), 8.14(1H, d, J=4.2Hz), 8.86(1H, d, J=4.2Hz), 9.27(1H, s) (CDCl_3)	502
8	1.44-1.89(10H, m), 2.30-2.38(1H, m), 2.51-2.55(4H, m), 2.70-2.76(2H, m), 3.13-3.17(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.53-3.59(5H, m), 3.75-3.79(2H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.12-4.16(1H, m), 4.62(1H, dd, J=1.2, 10.2Hz), 6.69(1H, s), 6.92(2H, d, J=7.3Hz), 7.29(2H, d, J=7.3Hz), 7.78(2H, d, J=4.2Hz), 8.71(2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	515
9	1.46-1.97(10H, m), 2.59-2.78(7H, m), 3.08-3.16(1H, m), 3.26-3.32(1H, m), 3.51-3.62(5H, m), 3.75-3.79(2H, m), 3.92-4.00(1H, m), 4.12-4.16(1H, m), 4.64(1H, dd, J=1.2, 10.2Hz), 6.93(2H, d, J=7.3Hz), 7.26-7.33(3H, m), 8.13(1H, d, J=4.2Hz), 8.86(1H, d, J=4.2Hz), 9.27(1H, s) (CDCl_3)	516
10	1.14 (1H, m), 1.40 (4H, m), 1.66 (2H, m), 1.81 (3H, m), 2.79 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J = 12.9, 10.8 Hz), 3.29 (1H, td, J = 11.4, 1.5 Hz), 3.53 (3H, s), 3.54 (3H, m), 3.95 (1H, td, J = 11.4, 1.5 Hz), 4.14 (1H, td, J = 11.4, 1.5 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.8, 2.4 Hz), 6.69 (1H, s), 6.77 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.80 (2H, J = 4.8, 1.5 Hz, 2H), 8.71 (2H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz) (CDCl_3)	460

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
11	1.10-1.18(1H, m), 1.35-1.49(4H, m), 1.62-1.80(5H, m), 2.71(3H, s), 2.98-3.06(2H, m), 3.46(3H, s), 3.59-3.76(3H, m), 3.83-3.89(1H, m), 4.01-4.04(1H, m), 4.60(1H, d, 10.2Hz), 6.75(2H, d, J=7.2Hz), 6.88(1H, s), 7.23(2H, d, J=7.3Hz), 8.19(1H, d, J=4.2Hz), 9.00(1H, d, J=4.2Hz), 9.29(1H, s) (CDCl_3)	461
12	1.62(1H, br. s), 2.62(1H, t, J=5.3Hz), 2.68(4H, t, J=4.9Hz), 3.14(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.23(4H, t, J=4.7Hz), 3.31(1H, m), 3.53-3.69(5H, m), 3.57(3H, s), 3.98(1H, m), 4.14(1H, m), 4.64(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.70(1H, s), 6.95(2H, d, J=8.7Hz), 7.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	477
13	1.61(1H, br. s), 2.61(1H, t, J=5.3Hz), 2.68(4H, t, J=4.9Hz), 3.13(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.24(4H, t, J=4.7Hz), 3.31(1H, m), 3.53-3.69(5H, m), 3.57(3H, s), 3.98(1H, m), 4.16(1H, m), 4.63(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.30(1H, s), 8.14(2H, d, J=5.4Hz), 8.86(2H, d, J=5.1Hz), 9.28(1H, s) (CDCl_3)	478
14	1.50(8H, m), 2.20(1H, m), 2.55(3H, m), 3.00(1H, m), 3.15(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.28-3.31(3H, m), 3.45-3.60(4H, m), 3.57(3H, s), 3.98(1H, m), 4.16(1H, m), 4.60(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.97(2H, d, J=8.7Hz), 7.30(1H, s), 8.14(2H, d, J=5.4Hz), 8.86(2H, d, J=5.1Hz), 9.28(1H, s) (CDCl_3)	502
15	1.47-1.65(8H, m), 2.20(1H, m), 2.55(3H, m), 3.00(1H, m), 3.15(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.28-3.31(3H, m), 3.45-3.60(4H, m), 3.57(3H, s), 3.98(1H, m), 4.16(1H, m), 4.60(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.55(2H, d, J=8.7Hz), 6.68(1H, s), 7.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	501
16	1.94(1H, m), 2.20(1H, m), 2.54(4H, m), 3.00(1H, m), 3.16-3.62(8H, m), 3.56(3H, s), 3.74(4H, t, J=4.6Hz), 3.97(1H, m), 4.16(1H, m), 4.61(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.27(2H, d, J=8.7Hz), 7.35(1H, s), 8.15(1H, d, J=5.4Hz), 8.85(1H, d, J=5.1Hz), 9.27(1H, s) (CDCl_3)	504
17	1.90(1H, m), 2.20(1H, m), 2.54(4H, m), 3.00(1H, m), 3.14-3.60(8H, m), 3.57(3H, s), 3.76(4H, t, J=4.6Hz), 3.97(1H, m), 4.17(1H, m), 4.61(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.55(2H, d, J=8.7Hz), 6.69(1H, s), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(2H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	503

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
18	1.83-2.05(5H, m), 2.20(1H, m), 2.55(4H, m), 3.00(1H, m), 3.15-3.63(8H, m), 3.56(3H, s), 3.97(1H, m), 4.16(1H, m), 4.61(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.56(2H, d, J=8.7Hz), 6.69(1H, s), 7.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.80(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	486
19	1.47-1.94(7H, m), 2.20(1H, m), 2.55(4H, m), 3.00(1H, m), 3.15-3.63(8H, m), 3.56(3H, s), 3.97(1H, m), 4.16(1H, m), 4.61(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.55(2H, d, J=8.7Hz), 6.69(1H, s), 7.31(2H, d, J=8.6Hz), 7.80(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	500
20	1.94(1H, m), 2.20(1H, m), 2.54(4H, m), 3.00(1H, m), 3.16-3.62(8H, m), 3.56(3H, s), 3.74(4H, t, J=4.6Hz), 3.97(1H, m), 4.16(1H, m), 4.61(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.55(2H, d, J=8.7Hz), 6.69(1H, s), 7.27(2H, d, J=8.6Hz), 7.79(2H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	502
21	1.68-1.73(4H, m), 1.80-1.86(1H, m), 2.12-2.18(1H, m), 2.81-3.26(10H, m), 3.44(3H, s), 3.63-3.66(3H, m), 3.84-4.00(2H, m), 4.58(1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.51(2H, d, J=7.2Hz), 6.82(1H, s), 7.21(2H, d, J=7.2Hz), 7.96(2H, d, J=4.2Hz), 8.68(2H, d, J=4.2Hz) (DMSO-d_6)	487
22	1.68-1.72(4H, m), 1.87-1.91(1H, m), 2.07-2.11(1H, m), 2.98-3.18(10H, m), 3.42(3H, s), 3.45-3.60(3H, m), 3.86-4.02(2H, m), 4.57(1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.51(2H, d, J=7.2Hz), 7.00(1H, s), 7.23(2H, d, J=7.2Hz), 8.19(1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 9.00(1H, d, J=4.2Hz), 9.29(1H, d, J=1.2Hz) (DMSO-d_6)	488
23	1.97-2.20(2H, m), 1.98(3H, s), 3.13-3.62(9H, m), 3.58(3H, s), 3.97(1H, m), 4.60-4.64(2H, m), 6.58(2H, d, J=8.7 Hz), 6.69(1H, s), 7.32(2H, d, J=9.0 Hz), 7.79(2H, d, J=6.0 Hz), 8.71(2H, d, J=6.0 Hz) (CDCl_3)	475
24	2.04-2.23(2H, m), 2.12(3H, s), 2.94(3H, s), 3.15(1H, dd, J=10.8, 12.8Hz), 3.25-3.35(3H, m), 3.47-3.63(4H, m), 3.56(3H, s), 3.98(1H, t, J=4.6Hz), 4.12(1H, m), 4.16(1H, m), 4.62(1H, d, J=10.5Hz), 5.40(1H, m), 6.59(2H, d, J=8.7Hz), 6.69(1H, s), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.80(2H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	488

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
25	1.48(9H, s), 2.04-2.23(2H, m), 2.80(3H, s), 3.15(1H, dd, J=10.8, 12.8Hz), 3.25-3.35(3H, m), 3.47-3.63(4H, m), 3.56(3H, s), 3.98(1H, t, J=4.6Hz), 4.13(1H, m), 4.62(1H, dd, J=1.7, 10.3Hz), 4.91(1H, m), 6.59(2H, d, J=8.7Hz), 6.68(1H, s), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.80(2H, d, J=6.0Hz), 8.70(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	546
26	1.48(9H, s), 2.10-2.20(2H, m), 2.81(3H, s), 3.14-4.62(9H, m), 3.98(1H, m), 6.58(2H, d, J=8.7 Hz), 6.69(1H, s), 7.28(2H, d, J=8.7 Hz), 7.79(2H, dd, J=4.8, 1.5 Hz), 8.71(2H, dd, J=4.5, 1.2 Hz) (CDCl_3)	547
27	2.04-2.21(2H, m), 2.07(3H, s), 2.94(3H, s), 3.15-3.58(7H, m), 3.56(3H, s), 3.98-4.15(2H, m), 4.61-4.64(2H, m), 5.44(1H, m), 6.59(2H, m), 6.70(1H, s), 7.30(2H, m), 7.80(2H, d, J=5.4 Hz), 8.71(2H, d, J=5.4 Hz) (CDCl_3)	489
28	1.60 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.86 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J = 12.8, 10.8 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.56 (3H, s), 3.57 (2H, m), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.56 (3H, s), 3.57 (2H, m), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.18 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J = 10.4, 2.2 Hz), 6.68 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.71 (2H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz) (CDCl_3)	446
29	1.59 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.88 (2H, m), 2.80 (3H, s), 3.15 (1H, dd, J = 12.7, 10.5 Hz), 3.30 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.56 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.17 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J = 10.6, 2.1 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	447
30	1.51 (4H, m), 1.62 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.82 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 3.13 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.56 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.68 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.71 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz) (CDCl_3)	474

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
31	1.52 (4H, m), 1.64 (4H, m), 1.72 (2H, m), 1.83 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.16 (1H, dd, J = 13.2, 10.8 Hz), 3.29 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.56 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.8, 2.0 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.27 (1H, d, J = 1.2 Hz) (CDCl_3)	475
32	1.17 (3H, m), 1.36 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.75 (2H, m), 2.03 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J = 12.9, 10.8 Hz), 3.29 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.57 (3H, m), 3.97 (1H, t, J = 11.7 Hz), 4.14 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.5, 1.8 Hz), 6.59 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.69 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz), 8.71 (2H, dd, J = 4.5, 1.8 Hz) (CDCl_3)	446
33	1.44 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.74 (2H, m), 2.02 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J = 12.8, 10.8 Hz), 3.30 (1H, td, J = 11.4, 2.8 Hz), 3.56 (3H, s), 3.58 (2H, m), 3.71 (br s, 1H), 3.79 (1H, m), 3.96 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.13 (1H, td, 11.4, 2.0 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 6.68 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 6.0, 1.2 Hz), 8.71 (2H, dd, J = 6.0, 1.2 Hz) (CDCl_3)	432
34	3.13 (1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.30 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.50-3.72 (4H, m), 3.97-4.22 (5H, m), 4.60 (1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 4.80 (1H, m), 6.49 (2H, d, J=8.7Hz), 6.69 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz), 7.79 (2H, d, J=6.0Hz), 8.71 (2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	420
35	1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.16 (1H, m), 1.39 (4H, m), 1.69 (1H, m), 1.85 (4H, m), 3.18 (1H, dd, J = 12.9, 10.8 Hz), 3.30 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.57 (3H, m), 3.97 (1H, t, J = 12.9 Hz), 4.15 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 10.8, 2.1 Hz), 6.69 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz), 8.72 (2H, dd, J = 6.4, 2.0 Hz) (CDCl_3)	474

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
36	0.92 (3H, t, $J = 8.0$ Hz), 1.17 (1H, m), 1.38 (4H, m), 1.54 (2H, m), 1.70 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 1.83 (4H, m), 3.11 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 12.8, 10.8$ Hz), 3.30 (1H, td, $J = 11.4, 2.0$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.61 (2H, m), 3.96 (1H, td, $J = 11.4, 1.2$ Hz), 4.16 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 19.4, 2.0$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.70 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz) (CDCl_3)	488
37	1.43 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.79 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J = 13.2, 11.2$ Hz), 3.30 (1H, td, $J = 11.4, 2.0$ Hz), 3.59 (4H, m), 3.97 (1H, td, $J = 11.4, 1.2$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.61 (1H, dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz), 6.68 (1H, s), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.71 (2H, d, $J = 4.8$ Hz) (CDCl_3)	476
38	1.45 (2H, m), 2.03 (2H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.13 (1H, dd, $J = 13.2, 10.8$ Hz), 3.30 (1H, t, $J = 11.4$ Hz), 3.54 (6H, m), 4.00 (3H, m), 4.12 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 4.59 (1H, d, $J = 11.4$ Hz), 6.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.68 (1H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (2H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz), 8.71 (2H, dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz) (CDCl_3)	448
39	2.20 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J = 10.8, 12.9$ Hz), 3.29 (1H, m), 3.525-3.65 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.70 (1H, dd, $J = 1.9, 10.4$ Hz), 6.70 (1H, s), 6.91 (1H, s), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz) (CDCl_3)	406
40	2.20 (3H, s), 3.15 (1H, dd, $J = 10.8, 12.9$ Hz), 3.29 (1H, m), 3.52-3.65 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.98 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.70 (1H, dd, $J = 1.9, 10.4$ Hz), 7.26 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	407

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
41	1.88(3H, s), 3.15(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.28(3H, s), 3.34(1H, m), 3.55-3.71(2H, m), 3.59(3H, s), 4.01(1H, m), 4.16(1H, m), 4.77(1H, dd, J=1.9, 10.4Hz), 6.71(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.4Hz), 7.79(2H, d, J=6.0Hz), 8.72(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	420
42	1.68 (2H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 1.84 (2H, qd, J = 11.2, 4.4 Hz), 2.81 (3H, s), 3.15 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 3.29 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.51 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.83 (1H, m), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.07 (2H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.8, 2.4 Hz), 6.68 (1H, s), 6.82 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.0 Hz) (CDCl_3)	462
43	1.68 (2H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 1.85 (2H, qd, J = 11.2, 4.4 Hz), 3.14 (1H, dd, J = 12.8, 10.8 Hz), 3.28 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 3.45 (2H, t, J = 11.8 Hz), 3.57 (3H, s), 3.58 (2H, m), 3.82 (1H, m), 3.98 (1H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.07 (2H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 11.2, 4.4 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.82 (2H, d, J = 11.6 Hz), 7.27 (2H, d, J = 11.6 Hz), 7.34 (1H, s), 8.14 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.85 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.27 (1H, d, J = 1.2 Hz) (CDCl_3)	463
44	2.38(2H, t, J=7.3Hz), 3.13(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.30(1H, m), 3.56(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 3.88(4H, t, J=7.3Hz), 3.96(1H, td, J=2.2, 11.6Hz), 4.14(1H, d, J=11.8Hz), 4.61(1H, dd, J=2.1, 10.4Hz), 6.45(2H, d, J=8.6Hz), 6.68(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.6Hz), 7.96(2H, d, J=6.0Hz), 8.71(2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	404
45	2.38(2H, t, J=7.3Hz), 3.13(1H, dd, J=10.8, 12.9Hz), 3.30(1H, m), 3.56(3H, s), 3.50-3.59(2H, m), 3.88(4H, t, J=7.3Hz), 3.96(1H, td, J=2.2, 11.6Hz), 4.14(1H, d, J=11.8Hz), 4.61(1H, dd, J=2.1, 10.4Hz), 6.47(2H, d, J=8.7Hz), 7.26(2H, d, J=8.7Hz), 7.34(1H, s), 8.14(1H, d, J=5.4Hz), 8.87(1H, d, J=5.1Hz), 9.27(1H, s) (CDCl_3)	405

化合物 编号	¹ H-NMR δ :	LC-MS (M+1)
46	0.82 (1H, m), 1.00 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.81 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J = 13.1, 10.6 Hz), 3.36 (1H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 11.4 Hz), 3.60 (3H, s), 3.72 (1H, d, J = 13.1 Hz), 4.01 (1H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.20 (1H, dd, J = 11.4, 1.8 Hz), 4.59 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 10.6, 1.8 Hz), 6.70 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (2H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz), 8.72 (2H, dd, J = 4.8, 1.4 Hz) (CDCl ₃)	488
47	0.88 (1H, m), 1.01 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.73 (3H, s), 1.81 (2H, m), 3.14 (1H, dd, J = 12.8, 10.6 Hz), 3.33 (1H, td, J = 12.0, 2.4 Hz), 3.56 (1H, d, J = 12.0), 3.61 (3H, s), 3.69 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.03 (1H, td, J = 12.0, 2.4 Hz), 4.21 (1H, td, J = 12.0, 2.4 Hz), 4.60 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 10.6, 1.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz), 8.88 (1H, d, J = 4.8 Hz), 9.28 (1H, d, J = 1.2 Hz) (CDCl ₃)	489
48	3.14 (1H, dd, J = 10.8, 12.9 Hz), 3.31 (1H, m), 3.52-3.65 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.69 (1H, dd, J = 1.9, 10.4 Hz), 6.58 (1H, br. s), 6.69-6.77 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19 (1H, m), 7.38 (4H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 7.80 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.2 Hz) (CDCl ₃)	441
49	3.14 (1H, dd, J = 10.8, 12.9 Hz), 3.31 (1H, m), 3.52-3.65 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.99 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.69 (1H, dd, J = 1.9, 10.4 Hz), 6.58 (1H, br. s), 6.69-6.77 (1H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (4H, m), 7.49-7.51 (1H, m), 8.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.28 (1H, d, J = 1.2 Hz) (CDCl ₃)	442
50	3.14 (1H, dd, J = 10.8, 12.9 Hz), 3.30 (1H, m), 3.58-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.70 (1H, dd, J = 1.9, 10.4 Hz), 6.70 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.80 (4H, m), 8.72 (4H, m) (CDCl ₃)	441

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
51	3.15 (1H, dd, $J = 10.8, 13.2$ Hz), 3.32 (1H, m), 3.54-3.67 (2H, m), 3.58 (3H, m), 4.00-4.16 (3H, m), 4.68 (1H, dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 5.78 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20-7.22 (1H, m), 7.35 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (1H, m), 7.80 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 1.5, 4.5$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.72 (2H, d, $J = 6.0$ Hz) (CDCl_3)	441
52	0.85 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 13.2, 10.8$ Hz), 3.32 (1H, td, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 3.56 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.71 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.01 (1H, td, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 4.08 (1H, m), 4.19 (1H, dd, $J = 11.2, 2.0$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (2H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 8.73 (2H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz) (CDCl_3)	524
53	0.87 (1H, m), 1.18 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.98 (3H, m), 3.28 (1H, td, $J = 11.2, 2.2$ Hz), 3.55 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.69 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.00 (1H, td, $J = 11.2, 2.2$ Hz), 4.07 (1H, m), 4.20 (1H, dd, $J = 11.2, 2.2$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 4.8, 1.2$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 9.28 (1H, d, $J = 1.2$ Hz) (CDCl_3)	525
54	0.97 (1H, m), 1.22 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.76 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.01 (1H, dd, $J = 12.8, 10.8$ Hz), 3.30 (1H, td, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 3.52 (1H, d, $J = 11.2$ Hz), 3.56 (3H, s), 3.57 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 3.95 (1H, td, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz), 4.66 (1H, m), 4.67 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 6.69 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.78 (2H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 8.72 (2H, dd, $J = 5.2, 1.2$ Hz) (CDCl_3)	550

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
55	0.96 (1H, m), 1.20 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.60 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.95 (2H, m), 3.01 (1H, t, J = 11.7 Hz), 3.29 (1H, td, J = 11.6, 2.4 Hz), 3.51 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.96 (1H, t, J = 11.6 Hz), 4.16 (1H, d, J = 11.6 Hz), 4.66 (1H, m), 4.67 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.26 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.35 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	551
56	0.57 (2H, m), 0.90 (1H, m), 0.99 (2H, m), 1.07 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.59 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.83 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 3.38 (1H, td, J = 13.2, 2.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.71 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.02 (1H, td, J = 13.2, 2.4 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 4.60 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.70 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 8.73 (2H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz) (CDCl_3)	514
57	0.50 (2H, m), 0.90 (1H, m), 0.99 (2H, m), 1.08 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.57 (1H, m), 1.73 (2H, m), 1.82 (2H, m), 3.15 (1H, dd, J = 12.8, 10.8 Hz), 3.37 (1H, td, J = 13.2, 2.4 Hz), 3.57 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.61 (3H, s), 3.70 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.03 (1H, td, J = 13.2, 2.4 Hz), 4.21 (1H, dd, J = 13.2, 2.4 Hz), 4.60 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.88 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.29 (1H, s) (CDCl_3)	515
58	0.82 (1H, m), 1.05 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.65 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.82 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 13.2, 10.6 Hz), 3.33 (1H, td, J = 13.6, 2.4 Hz), 3.55 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.59 (3H, s), 3.70 (1H, d, J = 13.2 Hz), 4.00 (1H, td, J = 13.6, 2.4 Hz), 4.17 (2H, m), 4.75 (1H, dd, J = 10.6, 2.0 Hz), 6.71 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.76 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.81 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.74 (2H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz) (CDCl_3)	586

化合物 编号	¹ H-NMR δ :	LC-MS (M+1)
59	0.81 (1H, m), 1.05 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.63 (1H, m), 1.70 (2H, m), 1.81 (2H, m), 3.13 (1H, dd, J = 12.2, 10.8 Hz), 3.30 (1H, td, J = 13.2, 2.4 Hz), 3.54 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.68 (1H, d, J = 12.2 Hz), 4.01 (1H, td, J = 13.2, 2.4 Hz), 4.15 (2H, m), 4.75 (1H, dd, J = 10.8, 2.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.37 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.48 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 5.2, 1.2 Hz), 8.90 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.29 (1H, d, J = 1.2 Hz) (CDCl ₃)	587
60	1.13 (1H, m), 1.39 (4H, m), 1.67 (1H, m), 1.82 (4H, m), 3.15 (1H, dd, J = 13.2, 10.8 Hz), 3.30 (1H, m), 3.39 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.52 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.69 (2H, br s), 3.97 (1H, td, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.15 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.8, 2.4 Hz), 6.69 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (2H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz), 8.71 (2H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz) (CDCl ₃)	490
61	1.12 (1H, m), 1.38 (4H, m), 1.71 (1H, m), 1.83 (4H, m), 3.15 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 3.30 (1H, m), 3.39 (1H, t, J = 6.2 Hz), 3.51 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.62 (1H, m), 3.69 (1H, q, J = 6.2 Hz), 3.74 (1H, m), 3.98 (1H, td, J = 11.4, 2.0 Hz), 4.16 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 5.2, 0.8 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.27 (1H, d, J = 0.8 Hz) (CDCl ₃)	491
62	3.07-3.12 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.62-3.63 (1H, m), 3.76-3.80 (2H, m), 3.90-4.09 (5H, m), 4.38 (2H, br), 4.70 (1H, dd, J = 1.2 Hz, 4.2 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 7.2 Hz, 7.3 Hz), 7.05-7.44 (4H, m), 8.31 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.48 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.90-8.96 (4H, m) (DMSO-d ₆).	466

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
63	3.02-3.12(4H, m), 3.51(3H, s), 3.69-3.76(2H, m), 3.90-4.07 (4H, m), 4.70(1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.73(1H, dd, J=7.2Hz, 7.3Hz), 7.01-7.26(6H, m), 7.43(2H, d, J=7.2Hz), 8.21(1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 9.00(1H, d, J=4.2Hz), 9.30(1H, d, J=1.2Hz) (DMSO-d ₆).	467
64	0.86-1.24(6H, m), 1.52-1.63(7H, m), 2.33-2.36(1H, m), 2.62-2.72(1H, m), 2.96-3.04(2H, m), 3.12-3.20(1H, m), 3.46(3H, s), 3.65-3.74(2H, m), 3.83-3.86(1H, m), 4.03-4.06(1H, m), 4.69(1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.83(1H, s), 7.10(2H, d, J=7.2Hz), 7.35(2H, d, J=7.2Hz), 7.96(2H, d, J=4.2Hz), 8.70(2H, d, J=4.2Hz) (DMSO-d ₆).	486
65	0.82-1.35(7H, m), 1.59-1.66(7H, m), 2.33-2.36(1H, m), 2.60-2.66(1H, m), 2.98-3.00(2H, m), 3.04-3.18(1H, m), 3.47(3H, s), 3.67-4.03(4H, m), 4.68(1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.87(1H, s), 7.10(2H, d, J=7.2Hz), 7.38(2H, d, J=7.2Hz), 8.20(1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 9.02(1H, d, J=4.2Hz), 9.29(1H, d, J=1.2Hz) (DMSO-d ₆).	487
66	1.05-1.95 (10H, m), 3.16 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 3.31 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.45 (4H, m), 3.54 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.57 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.97 (1H, td, J = 13.3, 2.4 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 13.3, 2.4 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 2.0 Hz), 6.69 (1H, s), 6.78 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.80 (2H, d, J = 4.8 Hz), 8.71 (2H, d, J = 4.8 Hz) (CDCl ₃)	504

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
67	1.18 (1H, m), 1.40 (4H, m), 1.70 (1H, m), 1.83 (4H, m), 3.16 (1H, dd, $J = 13.2, 10.8$ Hz), 3.31 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.45 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.97 (1H, m), 4.13 (1H, m), 4.60 (1H, dd, $J = 10.8, 2.4$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (1H, s), 8.15 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	505
68	1.27-1.98 (10H, m), 2.24 (1H, m), 3.09 (1H, dd, $J = 10.8, 12.9$ Hz), 3.30 (1H, m), 3.53-3.65 (2H, m), 3.57 (3H, m), 3.99 (1H, td, $J = 2.1, 13.5$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 2.1, 11.8$ Hz), 4.69 (1H, dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.25 (1H, br. s), 7.37 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 8.71 (2H, d, $J = 6.3$ Hz) (CDCl_3)	474
69	1.27-1.99 (10H, m), 2.20 (1H, t), 3.09 (1H, dd, $J = 10.8, 12.9$ Hz), 3.30 (1H, m), 3.51-3.67 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, $J = 2.1, 13.5$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 2.1, 11.8$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz), 7.20 (1H, br. s), 7.35 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	475
70	3.12 (1H, dd, $J = 10.5, 12.9$ Hz), 3.31 (1H, td, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 3.54-3.68 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.01 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 1.8, 11.7$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.42-7.57 (5H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (1H, br. s), 8.71 (2H, d, $J = 6.3$ Hz) (CDCl_3)	468
71	3.12 (1H, dd, $J = 10.4, 12.9$ Hz), 3.29 (1H, td, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 3.52-3.66 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.01 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 1.2, 11.1$ Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz), 7.36 (1H, s), 7.43-7.55 (5H, m), 7.70 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (1H, br. s), 8.14 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.27 (1H, d, $J = 1.2$ Hz) (CDCl_3)	469

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
72	3.17 (1H, dd, $J = 10.4, 12.9$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 11.4$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.58-3.72 (2H, m), 4.01-4.20 (2H, m), 4.74 (1H, d, $J = 10.5$ Hz), 6.60-6.67 (2H, m), 6.71 (1H, s), 7.25-7.37 (1H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 8.72 (2H, d, $J = 6.0$ Hz) (CDCl_3)	455
73	3.17 (1H, dd, $J = 10.8, 12.9$ Hz), 3.32 (1H, td, $J = 2.8, 11.4$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.54-3.71 (2H, m), 4.02 (1H, td, $J = 2.4, 11.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.74 (1H, dd, $J = 2.3, 10.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.26-7.36 (4H, m), 7.45 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 6.5$ Hz), 8.24 (1H, d, $J = 3.5$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.28 (1H, d, $J = 1.1$ Hz) (CDCl_3)	456
74	0.84-0.89 (2H, m), 1.08-1.13 (2H, m), 1.51 (1H, m), 3.09 (1H, dd, $J = 10.6, 13.0$ Hz), 3.30 (1H, td, $J = 2.9, 13.0$ Hz), 3.52-3.65 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.98 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 1.9, 10.3$ Hz), 6.69 (1H, s), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.50 (1H, br. s), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.71 (2H, d, $J = 6.0$ Hz) (CDCl_3)	432
75	0.86-0.90 (2H, m), 1.09-1.13 (2H, m), 1.51 (1H, m), 3.19 (1H, dd, $J = 10.6, 13.0$ Hz), 3.28 (1H, t, $J = 9.9$ Hz), 3.52-3.65 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.98 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 1.9, 10.3$ Hz), 7.24-7.44 (3H, m), 7.43 (1H, br. s), 7.56 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	433
76	1.05 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.74 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 10.8, 13.2$ Hz), 3.40 (1H, td, $J = 2.9, 13.0$ Hz), 3.55-3.74 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.02 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz), 5.02 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.73 (2H, d, $J = 6.0$ Hz) (CDCl_3)	448

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
77	1.05 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.74 (3H, s), 3.14 (1H, dd, $J = 10.6, 12.8$ Hz), 3.35 (1H, td, $J = 2.9, 11.4$ Hz), 3.54-3.71 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.03 (1H, td, $J = 2.4, 11.6$ Hz), 4.20 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.80 (1H, dd, $J = 2.1, 10.6$ Hz), 5.03 (1H, q, $J = 6.8$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.48 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.15 (1H, dd, $J = 1.1, 5.2$ Hz), 8.88 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.28 (1H, d, $J = 1.2$ Hz) (CDCl_3)	449
78	1.23 (9H, s), 3.09 (1H, dd, $J = 10.5, 12.9$ Hz), 3.27 (1H, td, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 3.51-3.64 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz), 6.70 (1H, s), 7.33 (1H, br. s), 7.38 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 8.70 (2H, d, $J = 5.7$ Hz) (CDCl_3)	448
79	1.23 (9H, s), 3.09 (1H, dd, $J = 10.5, 12.9$ Hz), 3.27 (1H, td, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 3.51-3.64 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, $J = 2.1, 11.4$ Hz), 4.18 (1H, dd, $J = 11.7, 18.0$ Hz), 4.70 (1H, dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz), 7.34 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J = 12.3$ Hz), 7.43 (1H, br. s), 7.59 (2H, d, $J = 12.3$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.27 (1H, d, $J = 1.5$ Hz) (CDCl_3)	449
80	1.62-1.68 (5H, m), 1.89 (6H, m), 2.04-2.11 (3H, m), 3.10-3.73 (6H, m), 3.56 (3H, s), 3.96 (1H, t, $J = 12.6$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 11.7$ Hz), 4.60 (1H, d, $J = 9.9$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.80 (2H, br. d), 8.71 (2H, br. d) (CDCl_3)	498
81	1.63-1.67 (5H, m), 1.84-1.90 (6H, m), 2.12 (3H, m), 3.14 (1H, dd, $J = 10.5, 12.9$ Hz), 3.29 (1H, td, $J = 3.0, 12.0$ Hz), 3.40 (1H, br. s), 3.51-3.62 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.74 (1H, m), 3.97 (1H, td, $J = 2.4, 11.8$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 2.4, 11.7$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 10.8$ Hz), 7.35 (1H, s), 8.16 (1H, dd, $J = 1.2, 5.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	499

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
82	1.35-1.67 (12H, m), 2.07 (3H, m), 2.79 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.29 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.54-3.69 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.54-3.69 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, J = 2.4, 11.8 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 2.4, 11.7 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.70 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 6.3 Hz), 8.72 (1H, d, J = 6.3 Hz) (CDCl_3)	512
83	1.52-1.73 (12H, m), 2.06 (3H, m), 2.78 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.29 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.53-3.68 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.99 (1H, td, J = 2.4, 11.7 Hz), 4.17 (1H, dd, J = 2.4, 11.7 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.35 (1H, s), 8.16 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.88 (1H, d, J = 5.2 Hz), 9.28 (1H, d, J = 1.1 Hz) (CDCl_3)	513
84	1.58-2.05 (14H, m), 3.15 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 3.3, 12.0 Hz), 3.53-3.62 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.97 (1H, td, J = 2.1, 11.8 Hz), 4.00 (1H, m), 4.14 (1H, td, J = 2.1, 4.4 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.3 Hz) (CDCl_3)	498
85	1.58-2.04 (14H, m), 3.14 (1H, dd, J = 10.8, 12.9 Hz), 3.28 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.57-3.61 (3H, m), 3.57 (3H, s), 4.00 (1H, td, J = 2.1, 11.7 Hz), 4.07 (1H, m), 4.14 (1H, td, J = 2.1, 11.4 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 1.8, 10.5 Hz), 6.60 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, s), 8.15 (2H, dd, J = 0.9, 3.1 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	499
86	1.40-1.85 (10H, m), 2.06-2.11 (4H, m), 2.78 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 3.3, 12.0 Hz), 3.53-3.62 (3H, m), 3.56 (3H, s), 3.97 (1H, td, J = 2.1, 11.8 Hz), 4.00 (1H, m), 4.14 (1H, td, J = 2.1, 4.4 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.59 (2H, d, J = 8.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.80 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.3 Hz) (CDCl_3)	512

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
87	1.26-1.86 (10H, m), 2.06-2.11 (4H, m), 2.78 (3H, s), 3.14 (1H, dd, J = 10.8, 13.2 Hz), 3.20 (1H, s), 3.30 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.51-3.65 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, J = 2.7, 11.4 Hz), 4.14 (1H, td, J = 11.7, 18.0 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.29 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.35 (1H, s), 8.16 (1H, dd, J = 1.5, 5.4 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	513
88	1.90 (1H, s), 2.24-2.28 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.53-3.58 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.84-4.13 (8H, m), 4.60 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.60 (2H, J = 8.7 Hz), 6.69 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.70 (2H, d, J = 6.3 Hz) (CDCl_3)	434
89	1.90 (1H, s), 2.24-2.28 (1H, m), 3.14 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.53-3.58 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.84-4.13 (8H, m), 4.60 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.62 (2H, J = 8.7 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	435
90	1.90-1.96 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.15 (1H, dd, J = 10.8, 12.9 Hz), 3.30 (1H, td, J = 3.0, 12.0 Hz), 3.53-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.75-4.13 (6H, m), 4.48 (1H, m), 4.63 (1H, dd, J = 1.8, 10.5 Hz), 6.89 (1H, s), 6.83 (2H, J = 8.7 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.3 Hz) (CDCl_3)	448
91	1.90-1.97 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.15 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.75-4.13 (7H, m), 4.44 (1H, m), 4.62 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.83 (2H, J = 8.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.34 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.27 (1H, d, J = 1.2 Hz) (CDCl_3)	449

化合物 编号	$^1\text{H-NMR}$ δ :	LC-MS (M+1)
92	1.89 (3H, s), 3.12 (1H, dd, J = 10.8, 13.2 Hz), 3.28 (3H, s), 3.30 (1H, td, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.54-3.74 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.02 (1H, td, J = 2.7, 11.4 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 11.7, 18.0 Hz), 4.76 (1H, dd, J = 1.8, 10.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	421
93	1.90 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.90-2.93 (2H, m), 3.16 (1H, dd, J = 10.8, 12.9 Hz), 3.54-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.00 (2H, td, J = 2.1, 11.8 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 5.00 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.37 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.72 (2H, d, J = 6.0 Hz) (CDCl_3)	480
94	1.92 (1H, m), 2.59 (1H, m), 2.88-3.03 (2H, m), 3.12-3.29 (2H, m), 3.34-3.63 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.01 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.16 (1H, d, J = 12.7 Hz), 4.61 (1H, d, J = 10.5 Hz), 5.03 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.24-7.37 (6H, m), 8.16 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	481
95	2.04-2.31 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.10-3.61 (7H, m), 3.57 (3H, s), 3.94-4.18 (2H, m), 4.62 (1H, m), 5.43 (1H, m), 6.58 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.34 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.85 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	490
96	2.64 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.16 (2H, s), 3.30 (1H, td, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.53-3.66 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.79 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.99 (1H, t, J = 11.7 Hz), 4.18 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.72 (1H, d, J = 10.5 Hz), 6.71 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.0 Hz), 9.11 (1H, br. s) (CDCl_3)	491

化合物 编号	¹ H-NMR δ :	LC-MS (M+1)
97	2.66 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 10.0, 12.7 Hz), 3.15 (2H, s), 3.32 (1H, td, J = 10.5, 12.9 Hz), 3.50-3.66 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.79 (4H, t, J = 4.5 Hz), 3.99 (1H, t, J = 11.7 Hz), 4.18 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.72 (1H, d, J = 10.5 Hz), 6.71 (1H, s), 7.32 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.13 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.87 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl ₃)	492
98	2.36 (3H, s), 2.53-2.67 (8H, s), 3.11 (1H, dd, J = 10.0, 12.7 Hz), 3.16 (2H, s), 3.34 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.47-3.61 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.99 (1H, t, J = 11.8 Hz), 4.17 (1H, d, J = 11.8 Hz), 4.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.70 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.80 (2H, d, J = 6.2 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.2 Hz), 9.18 (1H, br. s) (CDCl ₃)	504
99	2.34 (3H, s), 2.52-2.67 (8H, s), 3.12 (1H, dd, J = 10.0, 12.7 Hz), 3.16 (2H, s), 3.29 (1H, td, J = 12.3, 2.7 Hz), 3.52-3.71 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, t, J = 9.6 Hz), 4.18 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.72 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.32 (1H, s), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.19 (1H, br. s), 9.28 (1H, s) (CDCl ₃)	505
100	2.81 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 10.8, 13.2 Hz), 3.23 (2H, s), 3.28 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.40 (1H, m), 3.52-3.66 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.99 (1H, td, J = 2.1, 11.8 Hz), 4.15 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.70 (1H, s), 6.90-6.98 (4H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.71 (2H, d, J = 6.3 Hz), 9.19 (1H, br. s) (CDCl ₃)	566
101	2.81 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 10.2, 12.8 Hz), 3.23 (2H, s), 3.28 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.30 (1H, m), 3.51-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.99 (1H, td, J = 2.1, 11.8 Hz), 4.15 (1H, d, J = 11.4 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 6.91-6.98 (4H, m), 7.26-7.41 (4H, m), 7.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 6.2 Hz), 8.86 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.20 (1H, br. s), 9.27 (1H, br. s) (CDCl ₃)	567

化合物 编号	¹ H-NMR δ	MS(M+1)
201	1.90-2.14 (6H, m), 2.95-3.18 (8H, m), 3.46 (3H, s), 3.65-3.69 (2H, m), 3.87-3.91 (1H, m), 4.03-4.07 (3H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.84 (1H, s), 6.96 (2H, d, J=7.2Hz), 7.38 (2H, d, J=7.2Hz), 7.96 (2H, d, J=4.2Hz), 8.68 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl ₃)	476
202	1.94-2.17 (6H, m), 2.97-3.18 (8H, m), 3.50 (3H, s), 3.67-3.72 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 4.03-4.09 (3H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.96 (2H, d, J=7.2Hz), 7.00 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=7.2Hz), 8.19 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.99 (1H, d, J=4.2Hz), 9.30 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃)	477
203	1.41-1.44 (2H, m), 1.48-1.58 (4H, m), 1.82-1.87 (2H, m), 2.32-2.39 (6H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.64-3.69 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 3.97-4.01 (3H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.84 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=7.2Hz), 7.35 (2H, d, J=7.2Hz), 7.96 (2H, d, J=4.2Hz), 8.69 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl ₃)	490
204	1.41-1.44 (2H, m), 1.52-1.60 (4H, m), 1.92-1.96 (2H, m), 2.52-2.83 (6H, m), 2.97-3.05 (1H, m), 3.17-3.20 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.67-3.72 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 3.97-4.07 (3H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.93 (2H, d, J=7.2Hz), 7.00 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=7.2Hz), 8.20 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.99 (1H, d, J=4.2Hz), 9.29 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃)	491
205	1.83-1.88 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.31-2.45 (9H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 3.86-3.88 (1H, m), 3.97-4.02 (3H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.84 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=7.2Hz), 7.35 (2H, d, J=7.2Hz), 7.96 (2H, d, J=4.2Hz), 8.68 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl ₃)	505
206	1.83-1.88 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.31-2.45 (9H, m), 2.98-3.05 (1H, m), 3.14-3.20 (1H, m), 3.26-3.30 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.67-3.72 (2H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 3.97-4.02 (3H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.93 (2H, d, J=7.2Hz), 7.00 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=7.2Hz), 8.20 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.99 (1H, d, J=4.2Hz), 9.29 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃)	506
207	1.19-1.50 (5H, m), 1.57-1.79 (3H, m), 2.03-2.06 (2H, m), 3.08 (1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.16 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.65-3.69 (1H, m), 3.97-4.04 (2H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 4.80 (1H, d, J=10.5Hz), 5.95 (1H, d, J=8.4Hz), 6.71 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.1Hz), 7.77-7.80 (4H, m), 8.71 (2H, d, J=6.0Hz) (CDCl ₃)	474

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
208	1.22-1.47 (5H, m), 1.63-1.79 (3H, m), 2.03-2.06 (2H, m), 3.07 (1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.16 (1H, m), 3.52-3.59(1H, m), 3.59 (3H, s), 3.61-3.67 (1H, m), 3.96-4.01 (2H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J=10.5, 2.1Hz), 5.95 (1H, d, J=7.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.48 (2H, d, J=8.4Hz), 7.79 (2H, d, J=8.4Hz), 8.11 (1H, dd, J=5.1, 1.2Hz), 8.86 (1H, d, J=5.4Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	475
209	3.09 (1H, dd, J=12.9, 10.8Hz), 3.31 (1H, m), 3.46-3.53 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.65-3.70 (3H, m), 3.84-3.87 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 4.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.61 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=6.0Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 8.71 (2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	436
210	3.08 (1H, dd, J=12.9, 10.8Hz), 3.29 (1H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.63-3.68 (3H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 4.01 (1H, m), 4.18-4.21 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J=12.9, 2.4Hz), 6.65 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.51 (2H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 8.10 (1H, dd, J=5.7, 1.5Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	437
211	2.99-3.14 (7H, m), 3.31 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.64-3.69 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.17-4.22 (1H, m), 4.81 (1H, d, J=10.5, 2.1Hz), 6.71 (1H, s), 7.46 (4H, s), 7.79 (2H, dd, J=4.8Hz, 1.5Hz), 8.71 (2H, dd, J=4.8Hz, 1.5Hz) (CDCl_3)	420
212	2.99-3.14 (7H, m), 3.28 (1H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.61-3.66 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.17-4.22 (1H, m), 4.77 (1H, d, J=10.5Hz, 2.4Hz), 7.37 (1H, s), 7.47 (4H, s), 8.14 (1H, dd, J=5.4Hz, 1.5Hz), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz), 9.28(1H, s). (CDCl_3)	421
213	2.99 (3H, s), 3.09 (1H, t, J=11.9Hz), 3.38 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.67 (1H, d, J=11.7Hz), 4.01 (1H, t, J=11.6Hz), 4.19 (1H, d, J=11.7Hz), 4.73 (1H, d, J=10.2Hz), 5.32 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz), 7.40 (2H, d, J=8.4Hz), 7.86 (2H, d, J=4.8Hz), 8.66 (2H, d, J=4.8Hz) (CDCl_3)	442
214	3.04 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.8Hz), 3.29 (1H, td, J=3.0Hz, 12.0Hz), 3.52-3.65 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=2.4Hz, 11.0Hz), 4.18 (1H, dd, J=1.8Hz, 11.4Hz), 4.73 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz), 6.67 (1H, br.s), 7.26-7.29 (3H, m), 7.42 (2H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.2Hz, 5.1Hz), 8.87 (1H, d, J=5.1Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	443

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
215	1.50 (2H, m), 1.67 (4H, t, J=5.7Hz), 2.54 (4H, m), 3.08 (2H, s), 3.11 (1H, dd, J=2.4Hz, 13.2Hz), 3.30 (1H, td, J=3.0Hz, 11.9Hz), 3.53-3.66 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, t, J=2.4Hz, 11.6Hz), 4.16 (1H, dd, J=1.5Hz, 11.7Hz), 4.71 (1H, dd, J=1.8Hz, 10.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.7Hz), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 7.79 (2H, d, J=6.0Hz), 8.71 (2H, d, J=6.3Hz), 9.33 (1H, br.s) (CDCl_3)	489
216	1.51 (2H, m), 1.60-1.67 (4H, m), 2.55 (4H, m), 3.04 (2H, s), 3.11 (1H, dd, J=2.4Hz, 13.2Hz), 3.29 (1H, td, J=3.0Hz, 11.9Hz), 3.51-3.63 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, t, J=2.4Hz, 11.6Hz), 4.17 (1H, dd, J=1.5Hz, 11.7Hz), 4.71 (1H, dd, J=1.8Hz, 10.2Hz), 6.89 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=8.7Hz), 7.61 (2H, d, J=8.7Hz), 7.95 (1H, d, J=5.1Hz), 8.51 (1H, d, J=4.8Hz), 8.55 (1H, d, J=3.0Hz), 9.34 (1H, br.s) (CDCl_3)	490
217	1.85 (4H, m), 2.27 (4H, m), 3.10 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.9Hz), 3.29 (2H, s), 3.33 (1H, m), 3.53-3.66 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.99 (1H, td, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.18 (1H, dd, J=2.4Hz, 12.0Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz), 6.70 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=8.4Hz), 7.62 (2H, d, J=6.0Hz), 7.79 (2H, d, J=3.0Hz), 8.71 (2H, d, J=6.3Hz), 9.16 (1H, br.s) (CDCl_3)	475
218	1.87 (4H, m), 2.70 (4H, m), 3.09 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.9Hz), 3.28 (1H, m), 3.30 (2H, s), 3.58-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.16 (1H, dd, J=2.4Hz, 12.0Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz), 7.26 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.7Hz), 7.62 (2H, d, J=8.7Hz), 8.13 (1H, d, J=6.3Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.16 (1H, br.s), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	476
219	2.39 (6H, s), 3.06-3.14 (1H, m), 3.09 (2H, s), 3.31 (1H, td, J=3.0Hz, 12.0Hz), 3.53-3.66 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.96 (1H, td, J=2.0Hz, 11.3Hz), 4.17 (1H, d, J=9.7Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.6Hz, 10.5Hz), 6.70 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.79 (2H, d, J=6.1Hz), 8.71 (2H, d, J=6.0Hz), 9.16 (1H, br.s) (CDCl_3)	449
220	2.39 (6H, s), 3.07-3.14 (1H, m), 3.09 (2H, s), 3.28 (1H, td, J=3Hz, 12Hz), 3.52-3.64 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=3.2Hz, 11.3Hz), 4.17 (1H, d, J=9.7Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz), 7.26 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.4Hz, 5.4Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.17 (1H, br.s), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	450
221	3.09 (1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.31 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.67-3.71 (1H, m), 4.01 (1H, ddd, J=11.7Hz, 11.7Hz, 2.4Hz), 4.18-4.22 (1H, m), 4.82 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 6.71 (1H, s), 7.52 (2H, d, J=8.1Hz), 7.79 (2H, dd, J=4.5Hz, 1.5Hz), 7.86 (2H, d, J=8.1Hz), 8.72 (2H, d, J=4.5, 1.5Hz) (CDCl_3)	392

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
222	3.09(1H, dd, J=12.8Hz, 10.7Hz), 3.29(1H, ddd, J=12.3Hz, 12.3Hz, 3.1Hz), 3.53-3.57(1H, m), 3.60(3H, s), 3.64-3.69(1H, m), 4.02(1H, ddd, J=11.7Hz, 11.7Hz, 2.3Hz), 4.21(1H, dd, J=12.6Hz, 2.0Hz), 4.81(1H, dd, J=10.4Hz, 1.9Hz), 7.36(1H, s), 7.52(2H, d, J=8.1Hz), 7.87(2H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, d, J=5.3Hz), 8.86(1H, d, J=5.1Hz), 9.28(1H, s) (CDCl_3)	393
223	2.30 (3H, s) , 2.64-2.80 (8H, m) , 2.82 (2H, t, J=7.2Hz) , 3.11-3.15 (1H, m) , 3.26-3.32 (1H, m) , 3.53-3.63 (2H, m) , 3.59 (3H, s) , 3.98-4.02 (1H, m) , 4.10-4.18 (3H, m) , 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz) , 6.93 (1H, s) , 6.94 (2H, d, J=7.2Hz) , 7.31 (2H, d, J=7.2Hz) , 7.78 (2H, d, J=4.2Hz) , 8.71 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	491
224	1.52-1.93 (6H, m), 3.11 (1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.30-3.37 (3H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.65-3.74 (3H, m), 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=11.7, 2.1Hz), 4.78 (1H, dd, J=10.5, 2.1Hz), 6.71 (1H, s), 7.38-7.45 (4H, m), 7.79 (2H, d, J=5.4Hz), 8.72 (2H, m) (CDCl_3)	460
225	1.60-1.69 (6H, m), 3.10 (1H, dd, J=12.9, 10.5Hz), 3.27-3.35 (3H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.61-3.67 (3H, m), 4.01 (1H, m), 4.17-4.19 (1H, m), 4.78 (1H, dd, J=10.5, 2.4Hz), 7.36 (1H, s), 7.41-7.48 (4H, m), 8.13 (1H, dd, J=5.1, 1.2Hz), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	461
226	3.04 (1H, dd, J=10.5Hz, 12.6Hz), 3.27 (1H, td, J=11.7Hz, 2.4Hz), 3.48-3.58 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.97 (1H, td, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.18 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 4.67 (1H, d, J=10.5Hz), 7.11 (1H, br.s), 7.13 (2H, d, J=8.4Hz), 7.27-7.55 (6H, m), 7.80 (2H, d, J=7.2Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.2Hz, 5.1Hz), 8.87 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=0.9Hz) (CDCl_3)	505
227	3.07 (1H, m), 3.14 (3H, d, J=4.4Hz), 3.30 (1H, t, J=11.8Hz), 3.48-3.58 (2H, m), 3.50 (3H, s), 4.00 (1H, t, J=11.6Hz), 4.18 (1H, d, J=11.6Hz), 4.75 (1H, d, J=10.4Hz), 6.09 (1H, br.s), 6.71 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=7.5Hz), 7.49 (2H, d, J=8.1Hz), 7.78 (2H, d, J=5.5Hz), 7.93 (1H, br.s), 8.71 (2H, d, J=5.7Hz) (CDCl_3).	437
228	3.11 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.8Hz), 3.32 (1H, td, J=3.0Hz, 12.0Hz), 3.52-3.67 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.17 (1H, d, J=11.7Hz), 4.73 (1H, dd, J=1.5Hz, 9.9Hz), 6.71 (1H, s), 7.25-7.47 (8H, m), 7.72 (1H, br.s), 7.78 (2H, d, J=6.0Hz), 8.70 (2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3).	499

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
229	3.11 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.5Hz), 3.14 (3H, d, J=4.5Hz), 3.30 (1H, td, J=12.0Hz, 3.0Hz), 3.53-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.01 (1H, td, J=2.4Hz, 12.0Hz), 4.18 (1H, dd, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.75 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz), 6.11 (1H, br.s), 7.28 (2H, d, J=8.4Hz), 7.35 (1H, s), 7.50 (2H, d, J=8.4Hz), 8.00 (1H, d, J=6.6Hz), 8.12 (1H, d, J=5.4Hz), 8.87 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3).	438
230	3.11 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.5Hz), 3.30 (1H, td, J=12.0Hz, 3.0Hz), 3.33-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=2.4Hz, 12.0Hz), 4.18 (1H, dd, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.75 (1H, dd, J=2.1Hz, 10.5Hz), 7.26-7.48 (10H, m), 8.15 (1H, d, J=5.4Hz), 8.87 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	500
231	3.07-3.14 (1H, m), 3.30-3.34 (1H, m), 3.53-3.65 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.96-4.02 (1H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 4.71 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.70 (1H, s), 6.73 (1H, br.s), 7.26-7.38 (4H, m), 7.79 (2H, d, J=4.2Hz), 8.71 (2H, d, J=4.2Hz) (DMSO-d_6)	422
232	3.06-3.10 (1H, m), 3.25-3.31 (1H, m), 3.51-3.63 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.96-4.00 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 4.69 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.68 (1H, br), 7.33-7.44 (5H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.86 (1H, d, J=4.2Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (DMSO-d_6)	423
233	1.84-1.88 (4H, m), 2.49-2.55 (3H, m), 2.69-2.71 (2H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 3.08-3.15 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.99-4.14 (5H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.95 (1H, s), 6.95 (2H, d, J=6.8Hz), 7.33 (2H, d, J=6.8Hz), 7.78 (2H, d, J=4.2Hz), 8.71 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	492
234	1.78-1.85 (4H, m), 2.50-2.55 (3H, m), 2.70-2.72 (2H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.08-3.12 (1H, m), 3.23-3.28 (1H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.00-4.15 (5H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.97 (2H, d, J=6.8Hz), 7.32 (2H, d, J=6.8Hz), 8.13 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.86 (1H, d, J=4.2Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	493
235	3.06-3.10 (1H, m), 3.24-3.32 (1H, m), 3.48-3.65 (9H, m), 3.73-3.77 (4H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.12-4.18 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.40 (1H, br), 6.97 (1H, s), 7.34-7.41 (4H, m), 7.78 (2H, d, J=4.2Hz), 8.71 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	477

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
236	3.06-3.10 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.48-3.62 (9H, m), 3.74-3.77 (4H, m), 3.92-4.00 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.43 (1H, br.s), 7.34-7.41 (5H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.86 (1H, d, J=4.2Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	478
237	3.04 (6H, s), 3.14-3.18 (1H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.52-3.64 (5H, m), 3.95-4.01 (1H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.38 (1H, br.s), 6.97 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=7.2Hz), 7.42 (2H, d, J=7.2Hz), 7.80 (2H, d, J=4.2Hz), 8.71 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	435
238	3.05 (6H, s), 3.10-3.14 (1H, m), 3.27-3.34 (1H, m), 3.51-3.62 (5H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.37 (1H, br.s), 7.28-7.43 (5H, m), 8.15 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.87 (1H, d, J=4.2Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	436
239	3.11 (1H, dd, J=10.8Hz, 13.2Hz), 3.31 (1H, td, J=12.1Hz, 3.0Hz), 3.54-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.7Hz, 1.8Hz), 4.20 (1H, d, J=11.7Hz), 4.34 (2H, s), 4.73 (1H, dd, J=1.8Hz, 10.5Hz), 6.72 (1H, br.s), 7.19-7.42 (10H, m), 8.14 (1H, dd, J=0.9Hz, 5.1Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.26 (1H, s) (CDCl_3)	519
240	2.87 (6H, s), 2.99 (1H, dd, J=10.6Hz, 13.3Hz), 3.21 (1H, td, J=12.1Hz, 3.0Hz), 3.47-3.50 (3H, m), 3.55 (3H, s), 3.92 (1H, td, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.11-4.16 (1H, m), 4.59 (1H, dd, J=1.9Hz, 10.4Hz), 7.02 (2H, m), 7.19-7.42 (10H, m), 8.14 (1H, dd, J=0.9Hz, 5.1Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.26 (1H, s) (CDCl_3)	598
241	3.09 (1H, dd, J=10.6Hz, 12.8Hz), 3.28 (1H, td, J=12.1Hz, 3.0Hz), 3.52-3.67 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.92 (1H, td, J=2.1Hz, 11.7Hz), 4.17 (1H, m), 4.75 (1H, dd, J=2.4Hz, 10.8Hz), 7.34 (2H, m), 7.43 (2H, d, J=8.7Hz), 7.51 (1H, d, J=8.7Hz), 8.05 (1H, m), 8.10 (1H, br.s), 8.13 (1H, dd, J=1.2Hz, 5.1Hz), 8.43-8.45 (2H, m), 8.51 (2H, dd), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	501
242	3.05 (1H, dd, J=10.7Hz, 12.9Hz), 3.30 (1H, td, J=12.2Hz, 3.0Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 3.56 (3H, s), 3.96 (1H, td, J=11.4Hz, 2.0Hz), 4.00-4.17 (1H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.9Hz, 10.4Hz), 6.71 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=8.6Hz), 7.27 (2H, d, J=8.6Hz), 7.41-7.46 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7.4Hz), 7.78-7.80 (4H, m), 8.71 (2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	504

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
243	3.11 (1H, dd, J=10.8Hz, 13.2Hz), 3.31 (1H, td, J=12.1Hz, 3.0Hz), 3.54-3.67 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.7Hz, 7.8Hz), 4.20 (1H, d, J=11.7Hz), 4.34 (2H, s), 4.73 (1H, dd, J=9.8Hz, 10.5Hz), 6.68 (1H, s), 6.94 (1H, br.s), 7.19-7.41 (9H, m), 7.83 (2H, dd, J=1.5Hz, 4.5Hz), 8.69 (2H, dd, J=1.2Hz, 4.5Hz) (CDCl_3)	518
244	2.87 (6H, s), 2.97 (1H, dd, J=10.6Hz, 13.3Hz), 3.14 (1H, td, J=12.1Hz, 3.0Hz), 3.46-3.60 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.90 (1H, m), 4.08-4.16 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J=1.9Hz, 10.4Hz), 6.70 (1H, s), 7.01 (2H, d, J=8.7Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.45 (1H, t, J=8.1Hz), 7.57 (1H, d), 7.76 (2H, dd, J=1.5Hz, 4.5Hz), 8.21 (1H, d, J=7.8Hz), 8.33 (1H, d, J=8.6Hz), 8.48 (1H, d, J=7.8Hz), 8.71 (1H, dd, J=1.5Hz, 4.5Hz) (CDCl_3)	597
245	3.09 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.8Hz), 3.28 (1H, td, J=7.0Hz, 12.0Hz), 3.52-3.67 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=12.0Hz, 3.1Hz), 4.18 (1H, d, J=12.0Hz), 4.75 (1H, dd, J=2.4Hz, 10.8Hz), 6.71 (1H, s), 7.36-7.54 (5H, m), 7.78 (2H, d, J=4.8Hz), 7.90 (1H, br.s), 8.10 (1H, d), 8.20 (1H, br.s), 8.47 (1H, d, J=5.1Hz), 8.61 (1H, d, J=2.7Hz), 8.70 (2H, d, J=4.8Hz) (CDCl_3)	500
246	3.06-3.11 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.53-3.65 (5H, m), 3.95-3.99 (1H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 5.21 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, br), 7.35-7.45 (9H, m), 7.80 (2H, d, J=7.2Hz), 8.71 (2H, d, J=7.2Hz) (CDCl_3)	498
247	2.63-2.68 (2H, m), 2.97-3.12 (3H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.54-3.64 (5H, m), 3.98-4.04 (1H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 4.68 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=7.2Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.79 (2H, d, J=4.2Hz), 7.97 (1H, br.s), 8.72 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	418
248	2.63-2.68 (2H, m), 2.98-3.15 (3H, m), 3.21-3.32 (1H, m), 3.53-3.63 (5H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.66 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.78 (1H, d, J=7.2Hz), 7.21-7.26 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.59 (1H, br.s), 8.13 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.57 (1H, d, J=4.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	419
249	1.36 (6H, s), 2.50 (2H, s), 3.09-3.16 (1H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.55-3.67 (5H, m), 3.99-4.05 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 4.70 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.71 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=7.2Hz), 7.21 (1H, dd, J=1.2Hz, 7.2Hz), 7.34 (1H, d, J=1.2Hz), 7.73 (1H, br), 7.78 (2H, d, J=4.2Hz), 8.72 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	446

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
250	1.36 (6H, s), 2.50 (2H, s), 3.08-3.16 (1H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.51-3.62 (5H, m), 3.97-4.05 (1H, m), 4.17-4.21 (1H, m), 4.71 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.78 (1H, d, J=7.2Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.83 (1H, br.s), 8.13 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.87 (1H, d, J=4.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	447
251	3.06-3.11 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.51-3.62 (5H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 4.67 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 5.22 (2H, s), 6.74 (1H, br), 7.26 (1H, s), 7.36-7.45 (9H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.87 (1H, d, J=4.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	499
252	1.31 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.11 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.53-3.65 (5H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.15-4.26 (3H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.70 (1H, s), 6.72 (1H, br.s), 7.36 (2H, d, J=7.2Hz), 7.40 (2H, d, J=7.2Hz), 7.78 (2H, d, J=4.2Hz), 8.72 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl_3)	436
253	1.32 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.10 (1H, m), 3.27-3.31 (1H, m), 3.52-3.63 (5H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.16-4.27 (3H, m), 4.69 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.65 (1H, br.s), 7.33-7.44 (5H, m), 8.14 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.87 (1H, d, J=4.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	437
254	3.11 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.5Hz), 3.30-3.43 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.64 (3H, s), 3.64-3.75 (9H, m), 4.01 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.78 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 6.71 (1H, s), 7.44-7.50 (4H, m), 7.79 (2H, dd, J=5.1Hz, 1.5Hz), 8.71 (2H, dd, J=4.8Hz, 1.5Hz) (CDCl_3)	461
255	3.09 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.5Hz), 3.28 (1H, m), 3.56-3.58 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.61-3.75 (9H, m), 4.02 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.78 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 7.36 (1H, s), 7.43-7.51 (4H, m), 8.13 (1H, dd, J=5.1Hz, 1.2Hz), 8.87 (1H, dd, J=5.1Hz, 2.1Hz), 9.28 (1H, d, J=0.9Hz) (CDCl_3)	462
256	2.16 (3H, s), 2.79 (1H, dd, J=12.6Hz, 9.9Hz), 3.28-3.36 (1H, m), 3.54-3.61 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.81-3.84 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.18-4.22 (1H, m), 5.02 (1H, dd, J=9.6Hz, 1.8Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=9.0Hz), 7.09 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 7.82 (2H, dd, J=4.5Hz, 1.5Hz), 8.71 (2H, dd, J=4.8Hz, 1.5Hz) (CDCl_3)	436

化合物 编号	¹ H-NMR δ	MS(M+1)
257	2.17 (3H, s), 2.80 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.2Hz), 3.29-3.34 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.79-3.83 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.00 (1H, ddd, J=12.0Hz, 12.0Hz, 2.4Hz), 4.18 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.4Hz), 5.02 (1H, d, J=14.1Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz), 7.15 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, dd, J=8.7Hz, 2.7Hz), 8.20 (1H, dd, J=5.1, 1.2Hz), 8.87 (1H, d, J=5.4Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃)	437
258	2.19 (3H, s), 3.07-3.14 (1H, m), 3.27-3.46 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 3.94-4.02 (1H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 4.74 (1H, d, J=9.6Hz), 6.70 (1H, s), 7.16 (1H, m), 7.31-7.40 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.80 (2H, d, J=3.9Hz), 8.72 (2H, d, J=3.9Hz) (CDCl ₃)	406
259	2.20 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=13.2Hz, 10.5Hz), 3.29-3.34 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.72-3.79 (1H, m), 3.98 (1H, ddd, J=11.7Hz, 11.7Hz, 2.4Hz), 4.11 (1H, m), 4.76 (1H, dd, J=10.5, 2.1Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.35-7.38 (3H, m), 7.76 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=5.4Hz), 8.91 (1H, d, J=5.4Hz), 9.28 (1H, d, J=0.9Hz) (CDCl ₃)	407
260	1.23 (6H, t, J=7.2Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.28-3.42 (5H, m), 3.52-3.63 (5H, m), 3.94-4.00 (1H, m), 4.14-4.18 (1H, m), 4.70 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.38 (1H, br.s), 6.70 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=7.2Hz), 7.41 (2H, d, J=7.2Hz), 7.79 (2H, d, J=4.2Hz), 8.71 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl ₃)	463
261	1.24 (6H, t, J=7.3Hz), 3.06-3.13 (1H, m), 3.26-3.42 (5H, m), 3.51-3.62 (5H, m), 3.96-4.00 (1H, m), 4.14-4.17 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.31 (1H, br.s), 7.32-7.38 (3H, m), 7.43 (2H, d, J=7.2Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.87 (1H, d, J=4.2Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃)	464
262	3.08-3.13 (1H, m), 3.28-3.33 (1H, m), 3.54-3.64 (7H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.71 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=7.2Hz), 7.26 (1H, dd, J=1.2Hz, 7.2Hz), 7.33 (1H, d, J=1.2Hz), 7.78 (2H, d, J=4.2Hz), 8.00 (1H, br.s), 8.72 (2H, d, J=4.2Hz) (CDCl ₃)	404
263	3.08-3.13 (1H, m), 3.28-3.32 (1H, m), 3.52-3.62 (7H, m), 3.96-4.02 (1H, m), 4.16-4.20 (1H, m), 4.69 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.89 (1H, d, J=7.2Hz), 7.25-7.35 (3H, m), 7.84 (1H, br), 8.12 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.86 (1H, d, J=4.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃)	405

化合物 编号	¹ H-NMR δ	MS(M+1)
264	3.10 (1H, dd, J=10.6Hz, 12.8Hz), 3.29 (1H, td, J=12.1Hz, 2.5Hz), 3.52-3.66 (2H, m), 3.60 (3H, s), 4.03 (1H, td, J=11.7Hz, 7.2Hz), 4.20 (1H, d, J=11.6Hz), 4.48 (2H, s), 4.73 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 7.34 (2H, d, J=6.4Hz), 7.36 (1H, br.s), 7.45 (2H, d, J=5.6Hz), 8.13 (1H, d, J=5.6Hz), 8.88 (1H, d, J=5.2Hz), 9.28 (1H, d, J=1.3Hz) (CDCl ₃).	477
265	3.12 (1H, dd, J=10.5Hz, 12.9Hz), 3.33 (1H, m), 3.57-3.69 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.7Hz, 2.4Hz), 4.19 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 4.48 (2H, s), 4.73 (1H, dd, J=10.8Hz, 2.4Hz), 6.72 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=6.3Hz), 7.42 (2H, d, J=6.3Hz), 7.85 (2H, d, J=6.0Hz), 8.66 (2H, d, J=6.3Hz) (CDCl ₃).	476
266	3.03 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=13.2Hz, 10.5Hz), 3.24 (1H, m), 3.53-3.57 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.15-4.19 (1H, m), 4.75 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 6.71 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.20-7.42 (4H, m), 7.80 (2H, dd, J=4.5Hz, 1.5Hz), 8.72 (2H, dd, J=4.8Hz, 1.5Hz). (CDCl ₃)	442
267	3.04 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.8Hz), 3.23 (1H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.68-3.72 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.15-4.20 (1H, m), 4.77 (1H, dd, J=10.2Hz, 1.6Hz), 7.03 (1H, s), 7.21-7.43 (5H, m), 8.15 (1H, d, J=5.1Hz), 8.89 (1H, d, J=5.4Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl ₃)	443
268	2.73 (6H, s), 3.11 (1H, dd, J=10.6Hz, 12.9Hz), 3.35 (1H, td, J=12.6Hz, 3.3Hz), 3.55-3.41 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.03 (1H, td, J=11.7Hz, 2.1Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.4Hz, 2.1Hz), 4.83 (1H, dd, J=10.5Hz, 1.8Hz), 6.72 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.4Hz), 7.81-7.84 (4H, m), 8.81 (2H, m) (CDCl ₃)	456
269	2.73 (6H, s), 3.11 (1H, dd, J=10.6Hz, 12.9Hz), 3.35 (1H, td, J=12.6Hz, 3.3Hz), 3.55-3.41 (2H, m), 3.61 (3H, s), 4.03 (1H, td, J=11.7Hz, 2.1Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.4Hz, 2.1Hz), 4.83 (1H, dd, J=10.5Hz, 1.8Hz), 7.36 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.4Hz), 7.83 (2H, d, J=8.4Hz), 8.12 (1H, d, J=1.2Hz), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz), 9.29 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl ₃).	457
270	0.68 (1H, m), 1.15 (3H, d, J=3.4Hz), 1.25 (2H, m), 1.44 (1H, m), 3.09 (1H, t, J=11.7Hz), 3.29 (1H, t, J=11.1Hz), 3.52-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.98 (1H, dd, J=10.4Hz, 11.0Hz), 4.16 (1H, d, J=11.3Hz), 4.69 (1H, d, J=9.9Hz), 6.70 (1H, s), 7.35 (2H, d, J=8.1Hz), 7.55 (2H, d, J=7.4Hz), 7.63 (1H, br.s), 7.79 (2H, d, J=4.9Hz), 8.71 (2H, d, J=4.9Hz) (CDCl ₃).	446

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
271	0.69 (1H, m), 1.14 (3H, d, J=3.4Hz), 1.25 (2H, m), 1.44 (1H, m), 3.09 (1H, t, J=11.7Hz), 3.29 (1H, t, J=11.1Hz), 3.52-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.98 (1H, dd, J=10.4Hz, 11.0Hz), 4.16 (1H, d, J=11.3Hz), 4.69 (1H, d, J=9.9Hz), 7.27 (1H, s), 7.36 (2H, d, J=7.5Hz), 7.55 (1H, br.s), 7.56 (2H, d, J=7.5Hz), 8.14 (1H, d, J=4.7Hz), 8.86 (1H, d, J=5.0Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3).	447
272	1.61-1.94 (8H, m), 2.69 (1H, t, J=8.1Hz), 3.09 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.8Hz), 3.25 (1H, td, J=3.0Hz, 12.0Hz), 3.52-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.98 (1H, td, J=12.0Hz, 2.1Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.0Hz, 1.5Hz), 4.70 (1H, dd, J=10.8Hz, 2.1Hz), 6.70 (1H, s), 7.32 (1H, br.s), 7.35 (2H, d, J=8.4Hz), 7.56 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (2H, d, J=4.8Hz), 8.71 (2H, d, J=4.8Hz) (CDCl_3)	460
273	1.61-1.95 (8H, m), 2.69 (1H, t, J=8.1Hz), 3.09 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.8Hz), 3.25 (1H, td, J=3.0Hz, 12.0Hz), 3.51-3.63 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.99 (1H, td, J=12.0Hz, 2.1Hz), 4.16 (1H, dd, J=12.0Hz, 1.5Hz), 4.70 (1H, dd, J=10.8Hz, 2.1Hz), 7.27 (1H, s), 7.31 (1H, br.s), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (2H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, dd, J=5.4Hz, 1.5Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	461
274	0.69 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.72 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J=10.8Hz, 13.4Hz), 3.30 (1H, td, J=7.0Hz, 12.0Hz), 3.52-3.64 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.01 (1H, td, J=11.4Hz, 2.1Hz), 4.15 (1H, d, J=12.0Hz), 4.69 (1H, d, J=9.48Hz), 6.70 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=8.4Hz), 7.53 (1H, br.s), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.79 (2H, d, J=4.5Hz), 8.71 (2H, dd, J=4.5Hz, 1.5Hz) (CDCl_3)	446
275	0.69 (2H, m), 1.32 (2H, m), 1.49 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J=10.8Hz, 12.8Hz), 3.27 (1H, td, J=7.0Hz, 12.0Hz), 3.51-3.62 (2H, m), 3.55 (3H, s), 4.02 (1H, td, J=12.5Hz, 2.3Hz), 4.17 (1H, dd, J=12.0Hz, 1.9Hz), 4.70 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 7.35 (1H, s), 7.37 (2H, d, J=6.7Hz), 7.51 (1H, br.s), 7.54 (2H, d, J=6.7Hz), 8.14 (1H, dd, J=5.4Hz, 1.5Hz), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.1Hz) (CDCl_3)	447
276	1.56 (6H, s), 3.03 (1H, br.s), 3.10 (1H, dd, J=10.7Hz, 13.0Hz), 3.30 (1H, td, J=2.9Hz, 12.2Hz), 3.53-3.65 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.99 (1H, td, J=11.4Hz, 1.9Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.5Hz, 1.8Hz), 4.71 (1H, dd, J=10.4Hz, 2.0Hz), 6.70 (1H, s), 7.38 (2H, d, J=8.5Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.80 (2H, d, J=5.9Hz), 8.70 (2H, d, J=6.2Hz), 8.80 (1H, br.s) (CDCl_3)	450
277	1.57 (6H, s), 2.16 (1H, br.s), 3.10 (1H, dd, J=10.7Hz, 13.0Hz), 3.30 (1H, td, J=2.9Hz, 12.2Hz), 3.52-3.64 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.4Hz, 1.9Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.5Hz, 1.8Hz), 4.71 (1H, dd, J=10.4Hz, 2.0Hz), 7.25 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.4Hz), 7.63 (2H, d, J=8.4Hz), 8.14 (1H, d, J=5.4Hz), 8.75 (1H, br.s), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	451

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
278	2.97-3.04 (1H, m), 3.20-3.25 (1H, m), 3.33 (1H, br.s), 3.48 (3H, s), 3.70-3.82 (2H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 4.07-4.11 (1H, m), 4.86 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 7.02 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=6.8Hz), 7.97 (2H, d, J=6.8Hz), 8.20 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 8.99 (1H, d, J=4.2Hz), 9.29 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	394
279	1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 3.08-3.37 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.58-3.67 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.5Hz, 1.8Hz), 4.76 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 6.70 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=8.3Hz), 7.43 (2H, d, J=8.3Hz), 7.80 (2H, d, J=6.1Hz), 8.72 (2H, d, J=6.1Hz) (CDCl_3)	478
280	1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 3.08-3.37 (4H, m), 3.20 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.01 (1H, t, J=11.5Hz), 4.20 (1H, d, J=11.8Hz), 4.75 (1H, d, J=10.6Hz), 7.25 (2H, d, J=7.9Hz), 7.36 (1H, s), 7.44 (2H, d, J=7.8Hz), 8.15 (1H, d, J=5.1Hz), 8.88 (1H, d, J=4.8Hz), 9.27 (1H, s) (CDCl_3)	479
281	1.20 (6H, s), 3.11 (1H, dd, J=10.5Hz, 12.9Hz), 3.30-3.37 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.54 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=12.9Hz), 4.01 (1H, td, J=11.7Hz, 2.1Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 4.37 (1H, br.s), 4.80 (1H, dd, J=10.2Hz, 1.8Hz), 6.71 (1H, s), 7.29 (2H, d, J=8.4Hz), 7.49 (2H, d, J=8.4Hz), 7.79 (2H, d, J=6.0Hz), 8.73 (2H, d, J=6.0Hz) (CDCl_3)	464
282	1.21 (6H, s), 3.11 (1H, dd, J=10.5Hz, 12.9Hz), 3.30-3.37 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.50 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.71 (1H, d, J=12.9Hz), 4.01 (1H, td, J=11.7Hz, 2.4Hz), 4.20 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.1Hz), 4.37 (1H, br.s), 4.80 (1H, dd, J=10.2Hz, 1.8Hz), 7.25 (2H, d, J=8.1Hz), 7.31 (1H, s), 7.49 (2H, d, J=8.1Hz), 8.13 (1H, d, J=5.0Hz), 8.88 (1H, d, J=5.1Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	465
283	0.84-0.88 (2H, m), 1.09-1.12 (2H, m), 1.52 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.5Hz), 3.27-3.46 (1H, m), 3.52-3.56 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.69 (1H, dd, J=12.9Hz, 1.8Hz), 3.97 (1H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 4.74 (1H, dd, J=10.5Hz, 2.1Hz), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.80 (2H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 7.81 (1H, s), 8.72 (2H, dd, J=4.5Hz, 1.5Hz) (CDCl_3)	432
284	0.86-0.91 (2H, m), 1.08-1.12 (2H, m), 1.50 (1H, m), 3.11 (1H, dd, J=13.2Hz, 10.8Hz), 3.31 (1H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.58 (3H, s), 3.70 (1H, m), 3.96 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.4Hz), 4.76 (1H, dd, J=10.5, 2.1Hz), 7.15 (1H, m), 7.31-7.40 (4H, m), 7.85 (1H, s), 8.17 (1H, dd, J=6.0Hz, 1.2Hz), 8.90 (1H, d, J=5.4Hz), 9.28 (1H, s) (CDCl_3)	433

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
285	0.82-0.86 (2H, m), 1.07-1.10 (2H, m), 1.52 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J=12.3Hz, 10.2Hz), 3.31 (1H, m), 3.54-3.58 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.80-3.83 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=8.1Hz), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.7Hz), 7.32 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.82 (2H, dd, J=4.5, 1.5Hz), 8.72 (2H, dd, J=4.5, 1.5Hz) (CDCl_3)	462
286	0.83-0.86 (2H, m), 1.07-1.10 (2H, m), 1.52 (1H, m), 2.81 (1H, dd, J=12.6Hz, 10.2Hz), 3.31 (1H, m), 3.52-3.57 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.78-3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (1H, m), 4.19 (1H, m), 5.05 (1H, d, J=8.4Hz), 6.85 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.47-7.59 (2H, m), 8.20 (1H, d, J=5.4Hz), 8.87 (1H, d, J=5.4Hz), 9.28 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	463
287	2.77 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.36 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.62 (3H, s), 3.83-3.86 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, m), 5.04 (1H, d, J=9.3Hz), 6.44 (1H, s), 6.70 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30-7.39 (1H, m), 7.32 (1H, m), 7.82 (2H, d, J=5.1Hz), 8.71 (2H, d, J=5.1Hz) (CDCl_3)	472
288	2.76 (1H, dd, J=12.9Hz, 10.5Hz), 2.98 (3H, s), 3.34 (1H, ddd, J=12.6Hz, 12.6Hz, 3.0Hz), 3.53-3.57 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.81-3.85 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.00 (1H, ddd, J=11.7Hz, 11.7Hz, 2.4Hz), 4.22 (1H, dd, J=11.7Hz, 2.1Hz), 5.04 (1H, dd, J=10.2Hz, 1.8Hz), 6.32 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.40 (1H, d, J=2.7Hz), 8.19 (1H, d, J=2.7Hz), 8.87 (1H, d, J=2.4Hz), 9.28 (1H, d, J=0.9Hz) (CDCl_3)	473
289	2.90-3.00 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.65-3.71 (2H, m), 3.84-3.91 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.57 (2H, s), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.84 (1H, s), 6.93-7.01 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=4.2Hz), 8.70 (2H, d, J=4.2Hz), 10.75 (1H, br.s) (CDCl_3)	420
290	2.92-3.00 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.67-3.74 (2H, m), 3.85-3.92 (1H, m), 4.03-4.07 (1H, m), 4.56 (2H, s), 4.68 (1H, dd, J=1.2Hz, 10.2Hz), 6.94-7.02 (4H, m), 8.20 (1H, dd, J=1.2Hz, 4.2Hz), 9.00 (1H, d, J=4.2Hz), 9.30 (1H, d, J=1.2Hz), 10.75 (1H, br.s) (CDCl_3)	421
291	1.22-1.62 (2H, m), 1.44-1.46 (2H, m), 3.10 (1H, dd, J=10.7Hz, 13.0Hz), 3.30 (1H, td, J=2.9Hz, 12.2Hz), 3.51-3.63 (2H, m), 3.58 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.4Hz, 1.9Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.5Hz, 1.8Hz), 4.27 (1H, br.s), 4.71 (1H, dd, J=10.4Hz, 2.0Hz), 7.27 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 8.14 (1H, d, J=5.4Hz), 8.84 (1H, br.s), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	449

化合物 编号	$^1\text{H-NMR } \delta$	MS(M+1)
292	1.15-1.17 (2H, m), 1.37-1.42 (2H, m), 3.10 (1H, dd, J=10.7Hz, 13.0Hz), 3.30 (1H, td, J=2.9Hz, 12.2Hz), 3.49 (3H, s), 3.52-3.64 (2H, m), 3.59 (3H, s), 4.00 (1H, td, J=11.4Hz, 1.9Hz), 4.16 (1H, dd, J=11.5Hz, 1.8Hz), 4.71 (1H, dd, J=10.4Hz, 2.0Hz), 7.27 (1H, s), 7.39 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, d, J=8.5Hz), 8.14 (1H, d, J=5.4Hz), 8.51 (1H, br.s), 8.86 (1H, d, J=5.1Hz), 9.27 (1H, d, J=1.2Hz) (CDCl_3)	463

试验 1：本发明药物对经牛脑 TPK1 的 P-GS1 磷酸化的抑制活性

将含有 100 毫摩尔/升的 MES-氢氧化钠 (pH 6.5)、1 毫摩尔/升的乙酸镁、0.5 毫摩尔/升的 EGTA、5 毫摩尔/升的 β -巯基乙醇、0.02% 的吐温 20、10% 的甘油、12 微克/毫升的 P-GS1、41.7 微摩尔/升的 $[\gamma\text{-}^{32}\text{P}]\text{ATP}$ (68 千贝可/毫升)、牛脑 TPK1 和如表中所示化合物的混合物 (由于制备试验化合物的溶液时存在 10% 的 DMSO, 所以最终混合物含有 1.7% 的 DMSO) 作为反应体系。通过加入 ATP 启动磷酸化反应, 并且使该反应在 25℃ 下进行 2 小时, 然后通过冰冷却下加入 21% 高氯酸来终止反应。将反应混合物在 12,000 转/分钟下离心 5 分钟并吸附于 P81 纸 (Whatmann) 上, 然后将该纸用 75 毫摩尔/升的磷酸洗涤 4 次、水洗涤 3 次和丙酮洗涤 1 次。将该纸干燥, 并用液体闪烁计数器测定残余的放射活性。结果如下表所示。试验化合物显著抑制了经 TPK1 的 P-GS1 磷酸化。该结果强烈暗示着本发明的药物抑制了 TPK1 的活性, 进而遏制了 A β 的神经毒性和 PHF 的形成, 以及本发明的药物能够有效预防和/或治疗阿尔茨海默病和上文提及的疾病。

表 5

化合物编号	IC ₅₀ (纳摩尔/升)
6	3.4
24	6.4
50	4.8
70	5.1
100	5.2
091	6.1
202	0.43
210	5.4
220	0.48
231	5.8
237	9.7

试验 2：对体内 τ 磷酸化的抑制活性

分别将试验化合物以 1 毫克/千克、3 毫克/千克、10 毫克/千克、30 毫克/千克（0.5%的吐温/水悬浮液）的剂量给 5-6 周龄的重 25-35 克的雄性 CD-1 大鼠（得自日本 Charles River 公司）口服，并在 1 小时后，将鼠头切下，迅速除下鼠皮，然后在液氮中冷冻。直接用 2.3%的 SDS 匀化缓冲液（其组成为：62.5 毫摩尔/升 Tris-HCl，2.3%的 SDS，分别为 1 毫摩尔/升的 EDTA、EGTA 和 DTT，含有 0.2 微摩尔/升 4-(2-氨基乙基)苯磺酰氟（AEBSF）、13 微摩尔/升苯丁抑制素，1.4 微摩尔/升 E-64、0.1 毫摩尔/升亮抑酶肽、30 纳摩尔/升抑肽酶的蛋白酶抑制剂混合物（P2714，得自 Sigma 公司）；pH 值为 6.8）将鼠皮匀浆，并在 4℃和 15000×g 的条件下离心 15 分钟。用 DC 蛋白浓度试剂盒（得自 BIO-RAD 公司）测定蛋白质浓度。上清液用上样缓冲液（其组成为：62.5 毫摩尔/升 Tris-HCl，25%甘油，2%的 SDS，0.01%溴酚蓝；pH 值为 6.8）稀释调节到蛋白质浓度为 0.5-2 毫克/毫克左右，然后煮沸 5 分钟。将 10 微克样品加样到 10% SDS-PAGE 微型板凝胶上，并使之转移到 PVDF 膜上。将该膜用含有 5%脱脂奶的 PBS 在室温下温育 1 小时，然后用 pS396 抗体（得自 BIOSOURCE 公司）作为探针在 4℃下过夜。将 HRP 偶联的抗兔 IgG 抗体（得自 Promega 公司）用作第二抗体。将该膜用 ECL 试剂盒（得自 Amerasham Bioscience 公司）显像并用 LAS1000（得自 Fuji Photo Film 公司）进行检测。

制剂实施例

（1）片剂

以常规方法混合下列成分并用常规设备压片。

实施例 1 的化合物	30 毫克
结晶纤维素	60 毫克
玉米淀粉	100 毫克
乳糖	200 毫克
硬脂酸镁	4 毫克

（2）软胶囊

以常规方法混合下列成分并填充软胶囊。

实施例 1 的化合物	30 毫克
橄榄油	300 毫克
卵磷脂	20 毫克

工业实用性

本发明的化合物具有抑制 TPK1 活性的作用、并且可用作药物活性成分以预防和/或治疗由于 TPK1 活性异常升高而导致的疾病如神经变性疾病（例如阿尔茨海默病）和上面提及的疾病。