

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发 明 专 利 说 明 书

[21] ZL 专利号 01811240.4

C07D271/06

C07D413/04

C07D413/14

C07D413/12

A61K 31/4245

A61K 31/4439

A61P 35/00

[45] 授权公告日 2005 年 5 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1199956C

[22] 申请日 2001.4.16 [21] 申请号 01811240.4

[30] 优先权

[32] 2000.4.21 [33] JP [31] 120234/2000

[86] 国际申请 PCT/JP2001/003214 2001.4.16

[87] 国际公布 WO2001/083463 日 2001.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.16

[71] 专利权人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府

[72] 发明人 吉冈贵幸 前川隆司 渡边文彦

审查员 夏凤娟

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

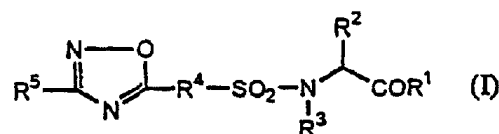
代理人 刘 冬

权利要求书 3 页 说明书 41 页

[54] 发明名称 具有抗癌作用的噁二唑衍生物

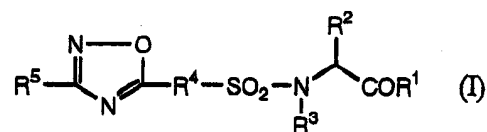
[57] 摘要

用于治疗或预防癌症的药用组合物, 该组合物包含通式(I)化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的溶剂合物作为活性成分。式(I)中 R¹是羟基等; R²是任选取代的低级烷基等; R³是氢等; R⁴是任选取代的亚芳基等; R⁵是任选取代的芳基等。



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

1. 一种治疗或预防癌的药组合物, 它包含通式(I)化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的溶剂合物作为活性成分:



5

其中 R^1 是羟基或 C_1 - C_8 烷氧基;

R^2 是氢、被 C_1 - C_8 烷基任选取代的 C_1 - C_8 烷基、被羟基任选取代的苯基、被羟基任选取代的苯基 C_1 - C_8 烷基、吲哚基或吲哚基 C_1 - C_8 烷基;

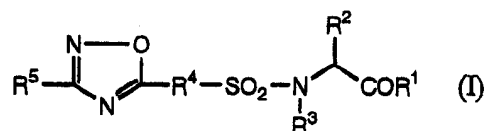
R^3 是氢;

10 R^4 是亚苯基;

R^5 是被 C_1 - C_8 烷基任选取代的苯基、羟基 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷氧基、 C_1 - C_8 烷基、卤素、硝基、羧基、卤化 C_1 - C_8 烷基、未取代的或被 C_1 - C_8 烷基取代的氨基、吡咯烷基、

15 被卤素或 C_1 - C_8 烷基任选取代的噻吩基、被卤素或 C_1 - C_8 烷基任选取代的呋喃基、或被卤素或 C_1 - C_8 烷基任选取代的吡啶基。

2. 一种化合物、其前药、其药学上可接受的盐或其溶剂合物在制备用于治疗或预防癌的药物中的用途, 其中所述化合物用以下通式(I)表示:

20 其中 R^1 是羟基或 C_1 - C_8 烷氧基;

R^2 是氢、被 C_1 - C_8 烷基任选取代的 C_1 - C_8 烷基、被羟基任选取代的苯基、被羟基任选取代的苯基 C_1 - C_8 烷基、吲哚基或吲哚基 C_1 - C_8 烷基;

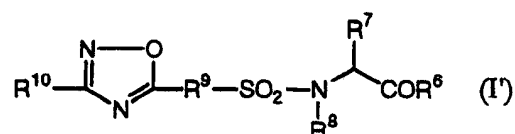
R^3 是氢;

R^4 是亚苯基;

25 R^5 是被 C_1 - C_8 烷基任选取代的苯基、羟基 C_1 - C_8 烷基、羟基、 C_1 - C_8 烷

氧基、C₁-C₈烷基硫基、卤素、硝基、羧基、卤化 C₁-C₈烷基、未取代的或被 C₁-C₈烷基取代的氨基、吡咯烷基、被卤素或 C₁-C₈烷基任选取代的噻吩基、被卤素或 C₁-C₈烷基任选取代的呋喃基、或被卤素或 C₁-C₈烷基任选取代的吡啶基。

- 5 3. 一种式(I')化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的溶剂合物:



其中 R⁶ 是羟基或 C₁-C₈烷氧基;

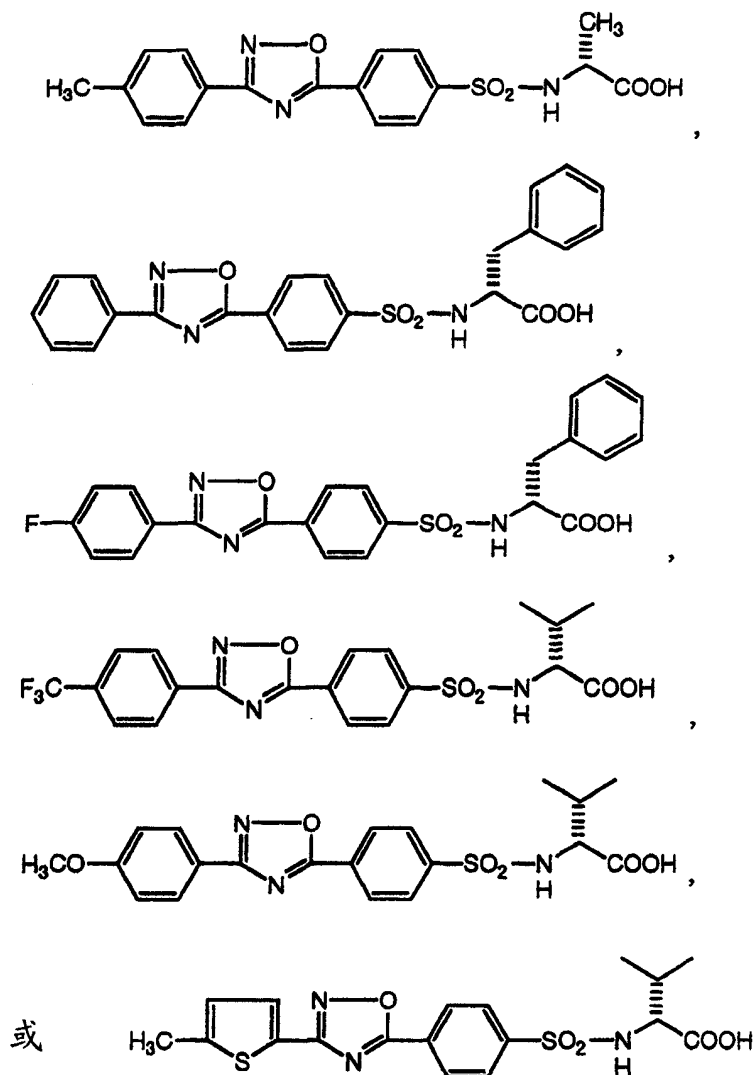
R⁷ 是氢、甲基、异丙基、异丁基、苄基或吲哚-3-基甲基;

- 10 R⁸ 是氢;

R⁹ 是亚苯基;

R¹⁰ 是被卤素或 C₁-C₈烷基任选取代的噻吩基、被卤素或 C₁-C₈烷基任选取代的呋喃基或被卤素或 C₁-C₈烷基任选取代的吡啶基。

- 15 4. 一种下式化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的溶剂合物:



5. 一种包含权利要求3或4中所述化合物作为活性成分的药用组合物。

6. 权利要求3或4中所述的化合物在制备用于治疗或预防癌的药物中的用途。

7. 权利要求3或4中所述的化合物在制备用于预防癌转移的药物中的用途。

8. 权利要求3或4中所述的化合物在用于制备治疗癌症的药物中的用途。

具有抗癌作用的噁二唑衍生物

5 技术领域

本发明涉及包含具有噁二唑环的磺酰胺衍生物作为活性组分的用于治疗或预防癌的药用组合物。

背景技术

10 细胞外基质由胶原蛋白、纤连蛋白、层粘连蛋白、蛋白聚糖等组成，具有组织支持功能，并且在细胞的繁殖、分化、粘附等中发挥作用。在活性中心含有金属离子的蛋白酶即金属蛋白酶，特别是基质金属蛋白酶(MMP)与细胞外基质的分解有关。已报道了从 MMP-1 至 MMP-23 的多种类型的 MMP。

15 如 Chem. Rev. 1999, 99, 2735-2776, Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 787-819 等中所述，目前已研制出作为抗癌剂的 MMP 抑制剂。

据 CANCER RESEARCH 53, 878-883, 1993; CANCER RESEARCH 53, 5365-5369, 1993 等中记载，癌症患者体内的 MMP-2
20 和 MMP-9 活性增大。

众所周知，MMP-9 是免疫细胞如巨噬细胞、淋巴细胞等产生的，其产量也受细胞因子的控制(参照 The Journal of Immunology 4159-4165, 1996 和 The Journal of Immunology 2327-2333, 1997)。现认为细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞)破坏细胞外基质并同时游走至炎症或肿瘤部位时有 MMP-9 参与。因此，推测强力抑制 MMP-9 可降低免疫
25 应答。

WO 99/04780 中记载了具有噁二唑环的磺酰胺衍生物呈现出 MMP 抑制活性。

另外，已经知道了多种呈现 MMP 抑制作用的磺酰胺衍生物。

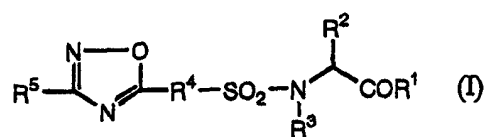
发明公开

5 如上所述，虽然目前正在研制作作为抗癌剂的呈现 MMP 抑制活性的化合物，但是仍希望研制作作为药物更安全并且高效的化合物。

基于以上情况，本发明的发明者们进行了深入的研究，结果发现某些具有噁二唑环的磺酰胺衍生物能用作安全并且高效的抗癌剂。

本发明涉及：

10 1) 一种治疗或预防癌症的药用组合物，其包含作为活性成分的通式(I)所示化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的溶剂合物：



15 其中 R¹ 是 NHOH、羟基或低级烷氧基；

R² 是氢、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或者任选取代的杂芳基烷基；

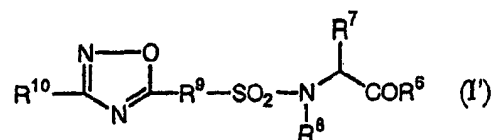
R³ 是氢、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基或者任选取代的杂芳基烷基；

20 R⁴ 是任选取代的亚芳基或任选取代的亚杂芳基；

R⁵ 是任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或者任选取代的非芳族杂环基。

更详细地讲，本发明涉及以下 2) - 6)。

25 2) 一种式(I')所示化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的溶剂合物：



其中 R⁶ 是 NHOH、羟基或低级烷氧基；

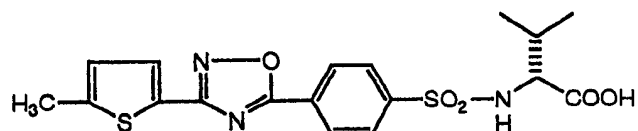
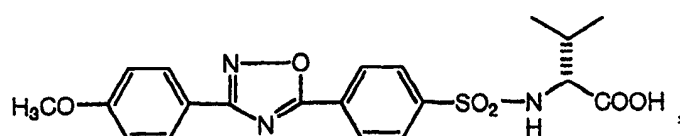
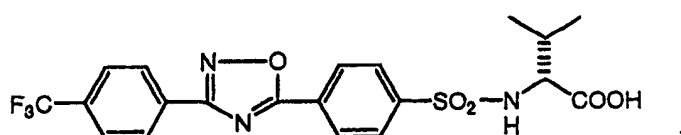
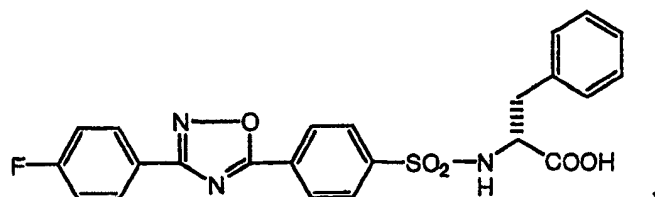
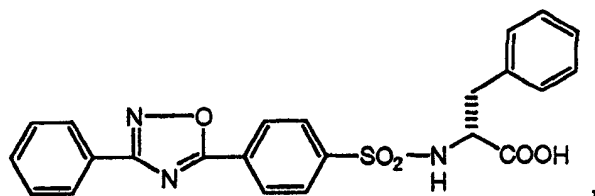
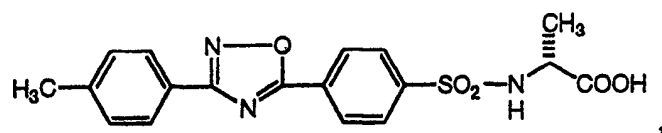
R⁷ 是氢、甲基、异丙基、异丁基、苄基或吲哚-3-基甲基；

R⁸ 是氢或任选取代的低级烷基；

5 R⁹ 是亚苯基或 2,5-噻吩-二基；

R¹⁰ 是任选取代的噻吩基、任选取代的呋喃基或任选取代的吡啶基。

3) 一种下式所示化合物、其前药、或者它们的药学上可接受的盐或它们的其溶剂合物：



或

4) 一种包含 2)或 3)中所述化合物作为活性成分的药用组合物。

5) 一种作为治疗或预防癌的药物的 4)的药用组合物。

6) 一种作为预防癌转移的药物的 4)的药用组合物。

5 7) 2)或 3)的化合物在制备用于治疗癌的药物中的用途。

8) 一种治疗哺乳动物癌症的方法，该方法包括给予包括人在内的哺乳动物治疗有效量的 2)或 3)中所述化合物。

在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“低级烷基”是指具有 1-8 个碳原子的直链或支链一价烃基。该烷基的实例包括甲

10 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、正己基、异己基、正庚基、正辛基等。

优选 C1-C6 烷基。更优选 C1-C3 烷基。

在本说明书中，术语“低级链烯基”是指具有 2-8 个碳原子并具有 1 或多个双键的直链或支链一价烃基。该链烯基的实例包括乙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基、异戊烯基、各种丁烯基异构体等。

5 优选 C2-C6 链烯基。更优选 C2-C4 链烯基。

在本说明书中，术语“低级炔基”是指具有 2-8 个碳原子并具有 1 或多个三键的直链或支链一价烃基。该炔基可包含双键。炔基的实例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、4-戊炔基、5-己炔基、6-庚炔基、7-辛炔基等。优选 C2-C6 炔基。更优选 C2-C4 炔基。

10 在本说明书中，术语“环烷基”包括具有 3-8 个碳原子的环烷基。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等。优选 C3-C6 环烷基。

在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“芳基”包括单环或稠环芳烃。实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、蒽基等。

15 在本说明书中，所用术语“芳烷基”指在任何可能位置被一或多个上述“芳基”取代的上述“低级烷基”。该芳烷基的实例是苄基、苄乙基(如 2-苄乙基等)、苄丙基(如 3-苄丙基等)、萘甲基(如 1-萘甲基、2-萘甲基等)、蒽甲基(如 9-蒽甲基等)等。优选苄基和苄乙基。

作为 R^2 或 R^3 的“芳烷基”，优选苄基。

20 在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“杂芳基”包括 5 或 6 元芳族杂环基，其可在环中含有一或多个选自氧、硫和氮的杂原子，并且可在任何可能的位置与环烷基、芳基、非芳族杂环基以及其它杂芳基稠合。杂芳基的实例为吡咯基(如 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基)、呋喃基(如 2-呋喃基、3-呋喃基)、噻吩基(如 2-噻吩基、3-噻吩基)、咪唑基(如 2-咪唑基、4-咪唑基)、吡唑基(如 1-吡唑基、3-吡唑基)、异噻唑基(如 3-异噻唑基)、异噁唑基(如 3-异噁唑基)、噁唑基(如 2-噁唑基)、噻唑基(如 2-噻唑基)、吡啶基(如 2-吡

25

啉基、3-吡啶基、4-吡啶基)、吡嗪基(如 2-吡嗪基)、嘧啶基(如 2-嘧啶基、4-嘧啶基)、哒嗪基(如 3-哒嗪基)、四唑基(如 1H-四唑基)、噁二唑基(如 1,3,4-噁二唑基)、噻二唑基(如 1,3,4-噻二唑基)、中氮茛基(如 2-中氮茛基、6-中氮茛基)、异吲哚基(如 2-异吲哚基)、吲哚基(如 1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基)、吲唑基(如 3-吲唑基)、嘌呤基(如 8-嘌呤基)、喹啉基(如 2-喹啉基)、异喹啉基(如 3-异喹啉基)、喹啉基(如 2-喹啉基、5-喹啉基)、酞嗪基(如 1-酞嗪基)、茶啉基(如 2-茶啉基)、quinolanyl (如 2-quinolanyl)、喹唑啉基(如 2-喹唑啉基)、噌啉基(如 3-噌啉基)、蝶啶基(如 2-蝶啶基)、咔唑基(如 2-咔唑基、3-咔唑基)、菲啶基(如 2-菲啶基、3-菲啶基)、吡啶基(如 1-吡啶基、2-吡啶基)、二苯并呋喃基(如 1-二苯并呋喃基、2-二苯并呋喃基)、苯并咪唑基(如 2-苯并咪唑基)、苯并异噁唑基(如 3-苯并异噁唑基)、苯并噁唑基(如 2-苯并噁唑基)、苯并噁二唑基(如 4-苯并噁二唑基)、苯并异噻唑基(如 3-苯并异噻唑基)、苯并噻唑基(如 2-苯并噻唑基)、苯并呋喃基(如 3-苯并呋喃基)、苯并噻吩基(如 2-苯并噻吩基)等。

作为 R^2 的“杂芳基”，优选吲哚基和咪唑基。

作为 R^5 的“杂芳基”，优选噻吩基、吡啶基、二苯并呋喃基、异噁唑基、四唑基和吡咯基。更优选 2-噻吩基。

在本说明书中，所用术语“杂芳基烷基”包括在任何可能位置被一或多个上述“杂芳基”取代的上述“低级烷基”。该杂芳基烷基的实例是噻唑基甲基(如 4-噻唑基甲基)、噻唑基乙基(如 5-噻唑基-2-乙基)、苯并噻唑基甲基(如(苯并噻唑-2-基)甲基)、吲哚基甲基(如吲哚-3-基甲基)、咪唑基甲基(如咪唑-5-基甲基)、苯并噻唑基甲基(如 2-苯并噻唑基甲基)、吲唑基甲基(如 1-吲唑基甲基)、苯并三唑基甲基(如 1-苯并三唑基甲基)、苯并喹啉基甲基(如 2-苯并喹啉基甲基)、苯并咪唑基甲基(如 2-苯并咪唑基甲基)、吡啶基甲基(如 4-吡啶基甲基)等。

作为 R^2 的“杂芳基烷基”，优选吲哚-3-基甲基和咪唑-5-基甲基。

在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“非芳族杂环”包括可在环中含有一或多个选自氧、硫和氮的杂原子的 5-7 元非芳族环和由 2 个或更多个该非芳族环形成的稠环。非芳族杂环基的实例为吡咯烷基(如 1-吡咯烷基、2-吡咯烷基)、吡咯啉基(如 3-吡咯啉基)、咪唑烷基(如 2-咪唑烷基)、咪唑啉基(如咪唑啉基)、吡唑烷基(如 1-吡唑烷基、2-吡唑烷基)、吡唑啉基(如吡唑啉基)、哌啶基(如哌啶子基、2-哌啶基)、哌嗪基(如 1-哌嗪基)、二氢吲哚基(如 1-二氢吲哚基)、异二氢吲哚基(如异二氢吲哚基)、吗啉基(如吗啉代、3-吗啉基)、4H-[1,2,4]噁二唑-5-酮、1,2,3,4-四氢-[1,8]萘啶等。

10 作为 R^5 的“非芳族杂环基”，优选吡唑烷基、哌啶基、吡咯啉基和吗啉基。

在本说明书中，所用术语“亚芳基”是指以上所述“芳基”的二价基团。该亚芳基的实例是亚苯基、亚萘基等。更详细地讲，其实例为 1,2-亚苯基、1,3-亚苯基、1,4-亚苯基等。优选 1,4-亚苯基。

15 在本说明书中，所用术语“亚杂芳基”是指以上所述“杂芳基”的二价基团。该亚杂芳基的实例是噻吩-二基、呋喃-二基、吡啶-二基等。更详细地讲，其实例为 2,5-噻吩-二基、2,5-呋喃-二基等。优选 2,5-噻吩-二基。

20 在本说明书中，所用术语“低级烷氧基”是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。优选甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。更优选是甲氧基和乙氧基。

25 在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“酰基”包括其中烷基是以上所述的“低级烷基”的烷基羰基以及其中芳基是以上所述的“芳基”的芳基羰基。该酰基的实例包括乙酰基、丙酰基、苯甲酰基等。“低级烷基”和“芳基”分别可被以下所述的取代基取代。

在本说明书中，所用术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。优选氟、

氯和溴。

在本说明书中，所用术语“低级烷硫基”是甲硫基、乙硫基等。

在本说明书中，所用术语“低级烷氧羰基”是甲氧羰基、乙氧羰基、正丙氧羰基、异丙氧羰基等。

5 在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“卤代(低级)烷基”包括在 1-8 个位置，优选 1-5 个位置上被以上所述“卤素”取代的以上所述“低级烷基”。所述卤代(低级)烷基的实例是三氟甲基、三氟甲基、二氟乙基、三氟乙基、二氟乙基、三氟乙基等。优选三氟甲基。

10 在本说明书中，所用术语“卤代(低级)烷氧基”的实例是三氟甲氧基等。

在本说明书中，所用术语“低级烷基磺酰基”的实例是甲磺酰基、乙磺酰基等。优选甲磺酰基。

15 在本说明书中，所用术语“酰氧基”的实例是乙酰氧基、丙酰氧基、苯甲酰氧基等。

在本说明书中，单独或与其它术语结合使用的术语“取代的氨基”包括被一或两个以上所述的“低级烷基”、“芳烷基”、“杂芳基烷基”或“酰基”取代的氨基。所述取代的氨基的实例是甲氨基、二甲氨基、乙基甲基氨基、二乙氨基、苄氨基、乙酰氨基、苯甲酰氨基等。优选甲氨基、二甲氨基、乙基甲基氨基、二乙氨基和乙酰氨基。

20

在本说明书中，所用术语“取代的氨基羰基”的实例是甲氨基羰基、二甲氨基羰基、乙基甲基氨基羰基、二乙氨基羰基等。优选二甲氨基羰基。

25 在本说明书中，“任选取代的低级烷基”的取代基有环烷基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷硫基、卤素、硝基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、卤代(低级)烷基、卤代(低级)烷氧基、未取代或取代的氨基、未取代或取代的氨基羰基、酰基、酰氧基、任选取代的非

芳族杂环基、芳氧基(如苯氧基)、芳烷基(如苄氧基)、低级烷基磺酰基、胍基、偶氮基、任选取代的脲基(如脲基、N'-甲基脲基)等。这些取代基可位于一或多个任何可能的位置。

在本说明书中,所用的“任选取代的亚芳基”、“任选取代的亚杂芳基”、“任选取代的芳基”、“任选取代的杂芳基”、“任选取代的非芳族杂环基”、“任选取代的芳烷基”、“任选取代的杂芳基烷基”、“任选取代的噻吩基”、“任选取代的吡啶基”和“任选取代的呋喃基”的取代基有任选取代的低级烷基、环烷基、低级链烯基、低级炔基、羟基、低级烷氧基、巯基、低级烷硫基、卤素、硝基、氰基、羧基、低级烷氧羰基、卤代(低级)烷基、卤代(低级)烷氧基、未取代或取代的氨基、未取代或取代的氨基羰基、酰基、酰氧基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的非芳族杂环基、任选取代的芳烷基、低级烷基磺酰基、胍基、偶氮基、任选取代的脲基(如脲基、N'-甲基脲基等)等。这些取代基可位于一或多个任何可能的位置。

作为 R^4 的“任选取代的亚芳基”和“任选取代的亚杂芳基”,优选未取代的基团。这些取代基的例子有卤素、硝基、氰基、低级烷氧基等。

作为 R^5 的“任选取代的芳基”、“任选取代的杂芳基”和“任选取代的非芳族杂环基”的取代基,优选低级烷基、羟基(低级)烷基、羟基、低级烷氧基、低级烷硫基、卤素、硝基、羧基、卤代(低级)烷基、卤代(低级)烷氧基、未取代或取代的氨基、未取代或取代的氨基羰基等。更优选卤素和低级烷基。

作为 R^5 的“任选取代的芳基”,优选未取代的芳基或被卤素或低级烷基取代的芳基。

作为 R^{10} 的“任选取代的噻吩基”、“任选取代的吡啶基”和“任选取代的呋喃基”的取代基,优选低级烷基和卤素。

作为通式(I')的 R^{10} ,优选 2-噻吩基或在 5 位上被低级烷基或卤

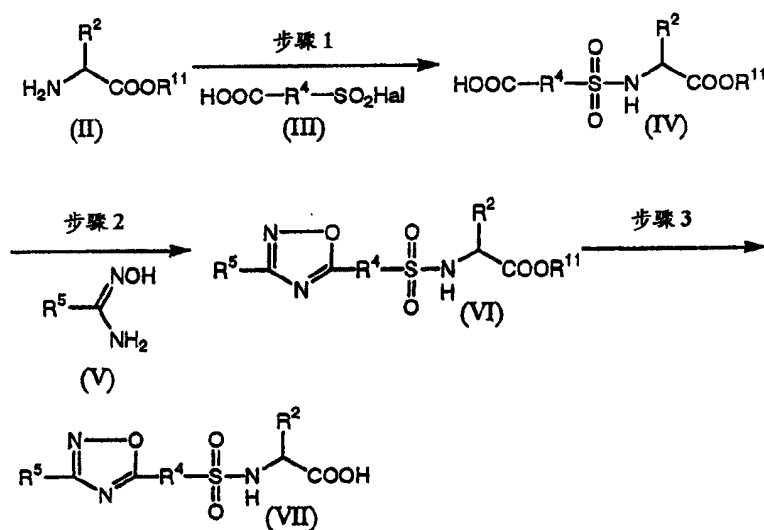
素取代的 2-噻吩基。

优选通式(I')中 R^6 是羟基, R^7 是甲基或异丙基, R^8 是氢, R^9 是 2,5-亚苯基, R^{10} 是羟基、未取代的苯基或在 4 位上被卤素或低级烷基取代的苯基的化合物。

5

实施本发明的最佳方式

根据 WO97/27174 中说明的方法或者按如下方法, 可合成本发明化合物(I)。



10 其中 R^2 、 R^4 和 R^5 定义同上, Hal 是卤素, R^{11} 是羧基的保护基。

(步骤 1)

该步骤是以化合物(II)为原料制备磺酰胺衍生物(IV)的过程。该过程可根据与 WO97/27174 中(方法 A-步骤 1)所述相同的方法进行。

15

(步骤 2)

该步骤是通过使化合物(IV)和化合物(V)反应构成噁二唑环的过程。

20

将化合物(IV)溶于二甘醇二甲醚和甲苯等溶剂中, 然后在 0-30 °C, 优选 0-20 °C 下, 向该反应混合物中加入草酰氯和 N,N-二甲基甲

酰胺,随后优选将反应混合物搅拌 60-120 分钟。在冰冷却下,向化合物(V)和吡啶在二甘醇二甲醚和甲苯中的溶液中加入以上制备的酰氯溶液,然后在 0-110℃下将该反应混合物搅拌 2-18 小时,优选 2-3 小时。通过常规后处理可获得化合物(VI)。

5

(步骤 3)

该步骤是通过除去化合物(VI)的羧基的保护基获得化合物(VII)的过程。该过程可通过“Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons)”等中说明的方法进行。

10

此处所用术语“本发明化合物”包括其药学上可接受的盐和溶剂合物。例如,与碱金属(如锂、钠和钾)、碱土金属(如镁和钙)、铵、有机碱和氨基酸形成的盐;与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸)和有机酸(如乙酸、柠檬酸、马来酸、富马酸、苯磺酸和对甲苯磺酸)形成的盐;以及与适当溶剂形成的溶剂合物。作为溶剂合物,优选水合物。这些盐和溶剂合物可通过常用的方法形成。水合物可与任意数量的水分子配位。

15

20

本发明也包括本发明化合物的前药。前药是一种具有可化学性或代谢性分解的基团的本发明化合物的衍生物,可通过溶剂分解或者置于体内生理条件下将该前药转化为具有药学活性的本发明化合物。选择适宜前药衍生物的方法及制备方法描述在如 Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985 中。当本发明化合物具有羧基时,前药的实例如通过使基础酸性化合物与适当的醇反应制备的酯衍生物以及通过使基础酸性化合物与适当的胺反应制备的酰胺衍生物。作为前药的特别优选的酯是甲酯、乙酯、正丙酯、异丙酯、正丁酯、异丁酯、叔丁酯、吗啉代乙酯、N,N-二乙基羟乙酰氨基酯等。当本发明化合物具有羟基时,前药的实例如通过使具有羟基的化合物与适当的酰卤或适当酸酐反应制备的酰氧基衍生物。作为前药的特别

25

优选的酰氧基是-OCOC₂H₅、-OCO(t-Bu)、-OCOC₁₅H₃₁、-OCO(m-

COONa-Ph)、 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COO Na}$ 、 $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 和 $-\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等。当本发明化合物具有氨基时, 前药的实例如通过使具有氨基的化合物与适当的酰基卤或适当混合酸酐反应制备的酰氨基衍生物。作为前药的特别优选的酰氨基是 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_{20}\text{CH}_3$ 和 $-\text{NHCOCH}(\text{NH})_2\text{CH}_3$ 等。

本发明化合物不限于任何具体的异构体, 所有可能的异构体和外消旋变体都包括在内。

如以下测试例中所示, 本发明化合物具有选择性 MMP-2 抑制活性及抗肿瘤活性。

另外, 本发明化合物一般具有相对较低的蛋白结合率、血中浓度较高, 并且无 P-450 酶抑制作用。因此, 它具有药用的良好性质。

当将本发明化合物给予患者以治疗癌症时, 其可通过口服, 如粉末剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、丸剂和液体制剂的形式给予, 或者通过非肠道, 如注射剂、栓剂、经皮吸收剂、吸入剂等形式给予。如果必要, 可将有效量的本发明化合物与适合其剂型的适当药物添加剂, 如赋形剂、粘合剂、湿润剂、崩解剂、润滑剂等混合制成制剂。当制备注射剂时, 要将本发明化合物和适当的载体一起进行灭菌处理。

适宜的剂量根据疾病的状态、给药途径、患者的年龄和体重而变化。对于成人口服用药, 该剂量一般在每日每 kg 体重 0.1-100 mg, 优选约 1-20mg 之间。

以下举出实施例和测试例以更详细地说明本发明, 但并不构成对本发明范围的限定。

在实施例中, 使用下列缩写。

Me: 甲基
Et: 乙基
n-Pr: 正丙基
i-Pr: 异丙基

n-Bu: 正丁基

i-Bu: 异丁基

t-Bu: 叔丁基

Ph: 苯基

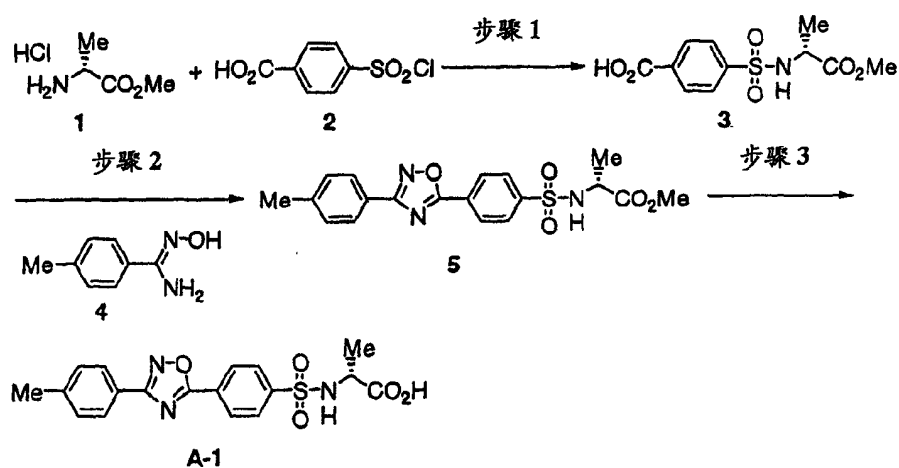
5 Bn: 苄基

Indol-3-yl methyl: 吲哚-3-基甲基

DMSO: 二甲亚砜

实施例

10 实施例 1: 化合物(A-1)的制备



(步骤 1)

在冰冷却下, 向 D-丙氨酸甲酯盐酸盐(1)(8.2g, 40.8mmol)的水 (100mL)溶液中加入碳酸钠(8.65g)和丙酮(80mL)。向该混合物中加入 15 水(50mL)和 4-氯磺酰基苯甲酸(2)(6g, 27.2mmol), 然后在冰冷却下将反应混合物搅拌 2 小时。将反应混合物倒入冰-2mol/L 盐酸中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯(丙酮)/己烷结晶, 得到化合物(3)(6.2g, 79.3%)。

20 m.p.: 197-199°C

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3500-2500, 3296, 3259, 1739, 1718, 1689, 1344, 1171.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 1.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 13.35 (br s, 1H).

$[\alpha]_D + 23.1 \pm 1.2$ ($c = 0.507$, DMSO, 23°C).

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ 分析计算值: C, 45.99; H, 4.56; N, 4.88; S, 11.16.

实测值: C, 45.57; H, 4.40; N, 4.87; S, 11.10.

(步骤 2)

在室温下向化合物(3)(23.61g, 82.2mmol)的二甘醇二甲醚(240mL)溶液中加入草酰氯(8.60ml, 98.6mmol)和 N,N-二甲基甲酰胺(0.2mL), 然后在室温下将反应混合物搅拌 80 分钟。在冰冷却下, 向化合物(4)(12.34g, 82.2mmol)和吡啶(20mL, 247mmol)的二甘醇二甲醚(130mL)溶液中加入以上制备的酰基氯溶液, 然后在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时, 在 110°C 下搅拌 1 小时。在 1 小时期间, 将该反应混合物冷却至 40°C , 将上清液倒入冰水(400mL)中, 将混合物搅拌 1 小时。过滤得到析出的晶体, 用水洗涤, 然后溶解于乙酸乙酯中。将有机层用 2mol/L 盐酸水溶液(100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)、饱和盐水(100mL)顺次洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯/己烷结晶, 得到化合物(5)(22.64g, 68.6%)。

m.p. : $148-150^\circ\text{C}$.

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3440, 3284, 1743, 1346, 1169, 1133.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H).

$[\alpha]_D + 17.8 \pm 1.2$ ($c = 0.505$, DMSO, 24°C).

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 分析计算值: C, 56.84; H, 4.77; N, 10.47; S, 7.99.

实测值: C, 57.21; H, 4.77; N, 10.61; S, 7.89.

(步骤 3)

在室温下向化合物(5)(22.64g, 56.40mmol)的二甲亚砷(230mL)溶

液中加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液(141mL), 然后将该反应混合物搅拌 18 小时。过滤得到析出的钠盐, 用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将该盐倒入冰-2mol/L 盐酸(100mL)中, 用乙酸乙酯/四氢呋喃(10:1, 300mL, 200mL)萃取。将有机层用饱和盐水(2x200mL)洗涤, 经无水硫酸镁干燥, 减压浓缩。将残留物用乙醇/水结晶, 得到化合物 (6)(17.70g, 81.0%)。

m.p. : 200-203 °C.

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3240, 1726, 1346, 1151.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 1.20 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.41 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.80 (br s, 1H).

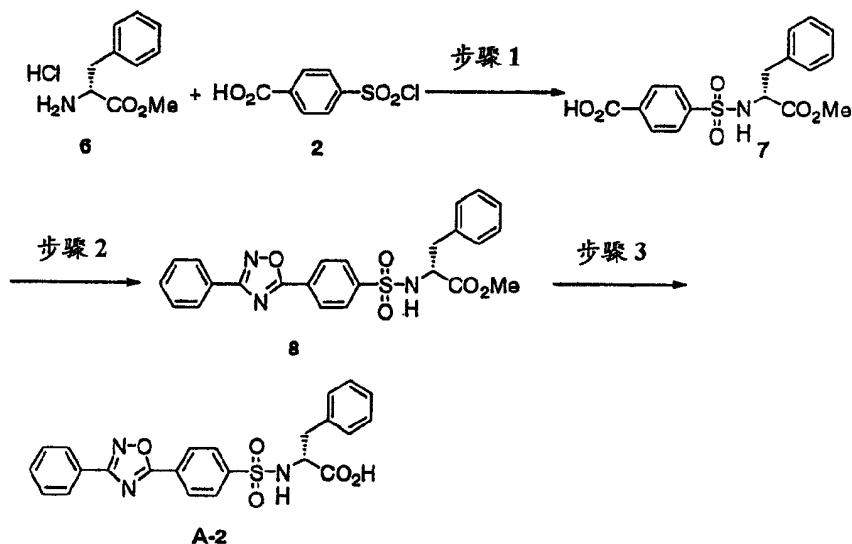
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} - 12.2 \pm 1.0$ ($c = 0.502$, DMSO, 24 °C).

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 分析计算值: C, 55.80; H, 4.42; N, 10.85; S, 8.28.

实测值: C, 55.52; H, 4.46; N, 10.81; S, 8.23.

10

实施例 2: 化合物(A-2)的制备



(步骤 1)

在冰冷却下, 向 D-苯基丙氨酸甲酯盐酸盐(6)(18.12g, 84mmol)的水 (100mL)溶液中加入 2M 碳酸钠水溶液(61.25mL)和 4-氯磺酰基苯甲酸(2)(16.09g, 70mmol), 室温下, 将反应混合物搅拌 3 小时。将反应混合物倒入冰-2mol/L 盐酸中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用丙酮/己烷结晶, 得到化合物(7)(21.56g, 84.8%)。

m.p. : 188-189 °C.

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3280, 2956, 1737, 1691, 1428, 1346, 1284, 1166, 723.

^1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 2.77(dd, $J = 9.8, 13.5$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J = 5.7, 13.5$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.01 (dt, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 5H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.69 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 13.38 (br s, 1H).

$[\alpha]_D + 3.2 \pm 0.9$ ($c = 0.505$, DMSO, 24 °C).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ 分析计算值: C, 56.19; H, 4.72; N, 3.85; S, 8.82.

实测值: C, 56.06; H, 4.57; N, 3.93; S, 8.75.

(步骤 2)

向化合物(7)(20.0g, 55mmol)的二甘醇二甲醚(200mL)溶液中顺次加入草酰氯(5.76ml, 66mmol)和 N,N -二甲基甲酰胺(0.2mL), 然后在室温下将反应混合物搅拌 1 小时。在冰冷却下, 向在另一容器中的苄胺脒(7.49g, 55mmol)的二甘醇二甲醚(75mL)溶液中加入吡啶(14.1mL, 165mmol), 然后在冰冷却下加入预先制备的酰基氯溶液, 随后在相同温度下, 将反应混合物搅拌 1 小时, 在 110 °C 下搅拌 2 小时。将该反应混合物冷却至室温, 将上清液倒入冰水(400mL)中, 将混合物搅拌 20 分钟。过滤得到的沉淀, 用乙醚洗涤, 用丙酮/水结晶, 得到化合物(8)(16.5g, 64.9%)。

m.p. : 160-161 °C.

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3338, 1745, 1342, 1169.

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.99-3.14 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 5.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.23-7.26 (m, 3H), 7.51-7.56 (m, 3H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.16-8.19 (m, 2H), 8.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

$[\alpha]_D - 6.8 \pm 0.9^\circ$ ($c = 0.509$, DMSO, 24 °C).

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 分析计算值: C, 62.19; H, 4.57; N, 9.07; S, 6.92.

实测值: C, 62.02; H, 4.52; N, 8.95; S, 6.96.

5 (步骤3)

室温下, 向化合物(7)(4.41g, 9.51mmol)的二甲亚砷(85mL)溶液中加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液(28.5mL), 然后将该反应混合物搅拌 24 小时。过滤得到的钠盐, 倒入冰-2mol/L 盐酸中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用乙醇/水结晶, 得到化合物(8)(3.80g, 88.8%)。

m.p. : 221-222 °C.

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3286, 1720, 1350, 1167.

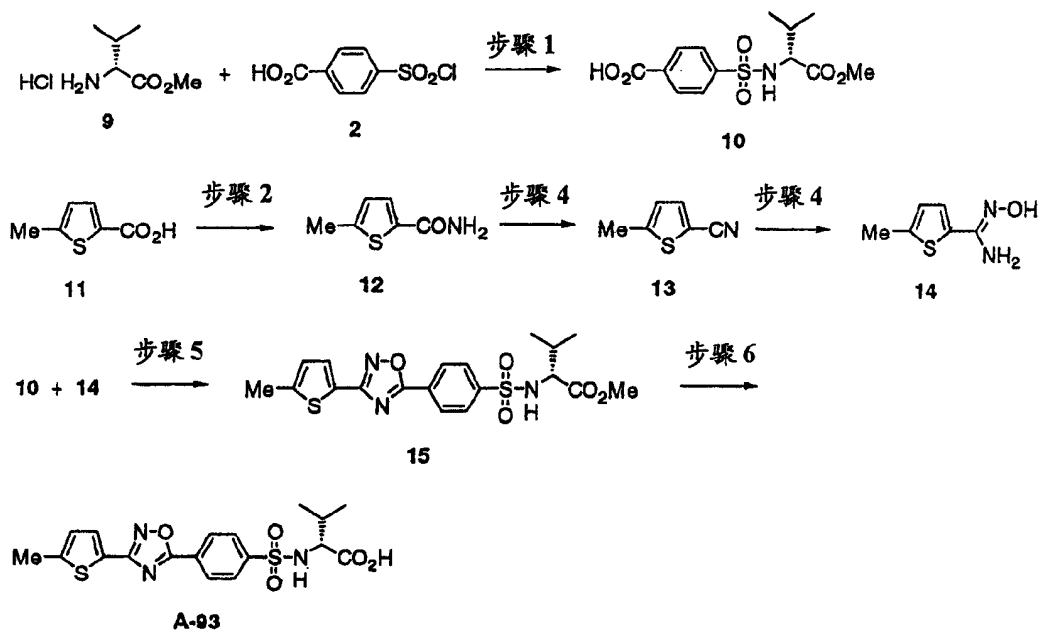
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.74 (dd, $J = 9.6, 13.6$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 5.0, 13.8$ Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.02-7.22 (m, 5H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.13 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 12.86 (br s, 1H).

$[\alpha]_D + 1.6 \pm 0.9^\circ$ ($c = 0.502$, DMSO, 24.5 °C).

$\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 分析计算值: C, 61.46; H, 4.26; N, 9.35; S, 7.13.

实测值: C, 61.40; H, 4.15; N, 9.41; S, 7.16.

实施例 93: 化合物(A-93)的制备



(步骤 1)

室温下,向碳酸钠(14.4g, 135.9mmol)的丙酮(100mL)和水(100mL)溶液中顺次加入 D-缬氨酸甲酯盐酸盐(9)(9.1g, 54.3mmol)和 4-氯磺酰基苯甲酸(2)(10.0g, 45.3mmol),然后于室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时。将反应混合物倒入冰-2mol/L 盐酸中,用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯/己烷(1/3)结晶,得到化合物(10)(9.84g, 68.8%)。

m.p. : 213-215 °C.

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3268, 2965, 1737, 1691, 1430, 1344, 1284, 1168.

¹H NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 0.80 (t, J = 6.6 Hz, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 7.2, 9.3 Hz, 1H), 7.24-7.89 (m, 2H), 8.06-8.11 (m, 2H), 8.47 (d, J = 9.3 Hz, 1H).

$$[\alpha]_D + 7.6 \pm 1.0 (c = 0.502, \text{DMSO}, 25^\circ \text{C}).$$

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$ 分析计算值: C, 49.23; H, 5.47; N, 4.42; S, 10.11.

实测值: C, 49.17; H, 5.36; N, 4.39; S, 10.30。

(步骤 2)

冰冷却下, 向 5-甲基噻吩-2-甲酸(11)(20.3g, 143mmol)的四氢呋喃(200mL)溶液中顺次加入 N,N-二甲基甲酰胺(0.1mL)和草酰氯(18.4 ml, 211mmol), 然后在室温下, 将反应混合物搅拌 4 小时。将反应混合物倒入冰-28%氨水中, 用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯/己烷(1/3)结晶, 得到化合物(12)(19.61g, 97.3%)。

m.p. : 162-163 °C.

IR (KBr, ν max cm^{-1}): 3374, 3170, 1658, 1608, 1469, 1396, 1376.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.45 (s, 3H), 6.81 (dd, $J = 1.2, 3.9$ Hz, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.84 (br s, 1H).

$\text{C}_6\text{H}_7\text{NOS}$ 分析计算值: C, 51.04; H, 5.00; N, 9.92; S, 22.71.

实测值: C, 50.93; H, 4.86; N, 9.81; S, 22.67.

(步骤 3)

在室温下向化合物(12)(19.0g, 135mmol)的甲苯(76mL)悬浮液中加入亚硫酸氯(49.0mL, 675mmol), 然后在 100°C 下将该反应混合物搅拌 7 小时。将该反应混合物倒入冰-饱和碳酸氢钠水溶液中, 用乙酸乙酯提取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。不经纯化, 将得到的油状物(13)(22g)用于下一步骤中。

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2.54 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 6.78 (m, 1H), 7.44 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H).

(步骤 4)

室温下, 向化合物(13)(22g)和盐酸羟胺(11.3g, 163mmol)的乙醇(160mL)悬浮液中加入三乙胺(22.6mL, 163mmol), 然后在 100°C 下, 将该反应混合物搅拌 2 小时。减压馏去乙醇, 然后向该残留物中加入水, 将该混合物用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯/己烷(1/3)结晶,

得到化合物(14)(11.32g, 2步收率 53.6%)。

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3390, 3072, 1643, 1585, 1492, 1390, 1371, 931, 808.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 2.39 (s, 3H), 5.82 (s, 2H), 6.45 (dt, $J = 3.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 3.3$, 1H), 9.52 (s, 1H).

$\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ 分析计算值: C, 46.13; H, 5.16; N, 17.93; S, 20.53.

实测值: C, 46.09; H, 5.05; N, 17.87; S, 20.69.

5

(步骤 5)

室温下, 向化合物(10)(9.80g, 31.1mmol)的二甘醇二甲醚(100mL)悬浮液中加入草酰氯(3.30ml, 37.8mmol)和 N,N -二甲基甲酰胺(1.0 mL), 然后将反应混合物搅拌 2 小时。在冰冷却下, 向化合物(14)(4.85 g, 31.1mmol)和吡啶(7.50mL, 92.7mmol)的二甘醇二甲醚(50mL)溶液中加入以上制备的酰基氯溶液, 随后在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 在 110°C 下搅拌 4 小时。将该反应混合物在室温下放置过夜。将上清液倒入冰水(400mL)中, 过滤得到析出的晶体, 然后溶于乙酸乙酯中。将该混合物用 2mol/L 盐酸水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和饱和盐水顺次洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用乙酸乙酯/己烷(1/3)结晶, 得到化合物(15)(9.07g, 67.0%)。

15

m.p.: $155-157^\circ\text{C}$.

IR (KBr, ν max cm^{-1}) 3459, 3280, 1737, 1511, 1365, 1346, 1205, 1170, 1139, 1120, 755

^1H NMR (CDCl_3 , δ ppm): 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.58 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.83 (dd, $J = 4.8, 9.9$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 0.9, 3.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

$[\alpha]_D + 2.8 \pm 0.9$ ($c = 0.506$, DMSO , 20°C).

$C_{19}H_{21}N_3O_5S$ 分析计算值: C, 52.40; H, 4.86; N, 9.65; S, 14.73。

实测值: C, 52.33; H, 4.73; N, 9.62; S, 14.90。

(步骤 6)

- 5 室温下, 向化合物(15)(9.0g, 20.7mmol)的二甲亚砷(186mL)溶液中加入 1mol/L 氢氧化钠水溶液(62.0mL), 然后在 50℃下将该反应混合物搅拌 24 小时。将反应混合物倒入冰-2mol/L 盐酸中, 用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将残留物用丙酮/水结晶, 得到化合物(A-93)(8.4g, 96.3%)。

m.p.: 208-210 °C.

IR(KBr, ν max cm^{-1}) 3284, 2971, 1712, 1556, 1508, 1403, 1365, 1349, 1253, 1180, 1164, 1145, 1093, 755.

1H NMR (DMSO- d_6 , δ ppm): 0.82 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 6.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.5, 3.6$ Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 8.29-8.25 (m, 2H), 8.37 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)

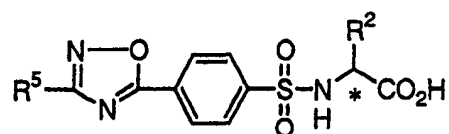
$[\alpha]_D - 13.4 \pm 1.1$ ($c = 0.509$, DMSO, 25 °C).

- 10 $C_{18}H_{19}N_3O_5S_2$ 分析计算值: C, 51.29; H, 4.54; N, 9.97; S, 15.22。

实测值: C, 51.05; H, 4.42; N, 9.92; S, 15.12。

根据以上说明的类似方法, 合成下表 1-15 中所示化合物 A-3 至 A-92 和 A-94 至 A-108。

表 1



实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
3	A-3	Bn		R	2.41 (s, 3H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H)
4	A-4	Me		R	1.21 (d, J=8.6 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H)
5	A-5	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (d, J=6.6, 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=3.6, 5.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.30-8.38 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
6	A-6	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 4H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
7	A-7	Bn		R	1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
8	A-8	Bn		S	2.41 (s, 3H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (d, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 5H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H)

表 2

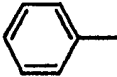
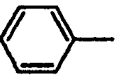
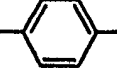
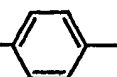
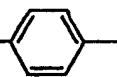
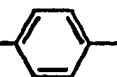
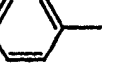
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
9	A-9	Indol-3- yl methyl		R	2.86 (dd, J=9.3, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.2, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 5H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.10-8.19 (m, 2H), 8.53 (d, J=6.3 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.80 (br s, 1H)
10	A-10	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.58-7.70 (m, 3H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.38 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.73 (br s, 1H)
11	A-11	Bn	Et- 	S	1.24 (t, J=7.8 Hz, 3H), 2.66-2.80(m, 3H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 5H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
12	A-12	i-Pr	F- 	R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.25 (m, 2H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.33 (m, 1H), 12.65 (br s, 1H)
13	A-13	i-Pr	F- 	S	0.82(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85(d, J=6.6 Hz, 3H), 1.99(m, 1H), 3.61(m, 1H), 7.47(t, J=9.0 Hz, 2H), 8.04(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.18(dd, J=5.4, 9.0 Hz, 2H), 8.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 12.65(br s, 1H)
14	A-14	i-Pr	Cl- 	R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H)
15	A-15	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 3H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.25 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.62 (br s, 1H)

表 3

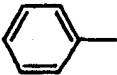
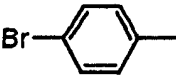
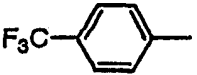
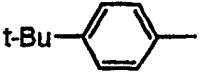
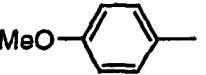
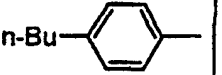
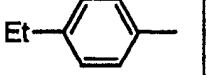
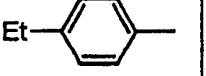
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
16	A-16	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.58-7.69 (m, 3H), 8.04 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.36 (d, J=7.8 Hz, 2H), 12.63 (br s, 1H)
17	A-17	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H)
18	A-18	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 4H), 8.30-8.50 (m, 5H), 8.40 (m, 1H), 12.66 (br s, 1H)
19	A-19	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (t, J=7.2 Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.01-8.08 (m, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 12.61 (br s, 1H)
20	A-20	i-Pr		R	0.75-0.95 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 12.45 (br s, 1H)
21	A-21	i-Pr		R	0.75-1.10 (m, 9H), 1.20-1.45 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.31 (m, 1H)
22	A-22	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.71 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, J=5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.01-8.07 (m, 4H), 8.32-8.38 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
23	A-23	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 4H), 8.33 (br s, 1H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 2H), 12.65 (br s, 1H)

表 4

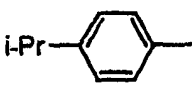
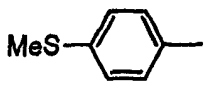
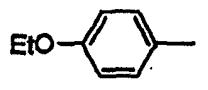
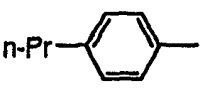
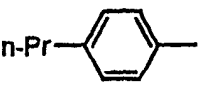
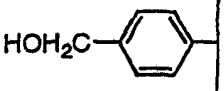
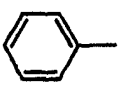
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
24	A-24	i-Pr		R	0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.86 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 1.98 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.61 (dd, J=6.6, 8.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 4H), 8.30-8.39 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
25	A-25	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.61 (dd, J=6.0, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.29-8.38 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)
26	A-26	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (dd, J=5.7, 8.4 Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 8.00-8.06 (m, 4H), 8.28-8.37 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)
27	A-27	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.0 Hz, 2H), 3.61 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.8 Hz, 2H), 12.70 (br s, 1H)
28	A-28	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.56-1.74 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 4H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 12.66 (br s, 1H)
29	A-29	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.31-8.42 (m, 3H), 12.69 (br s, 1H)
30	A-30	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)

表 5

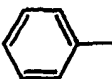
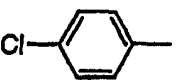
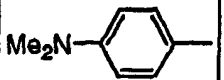
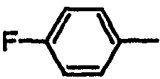
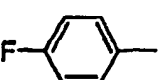
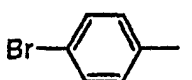
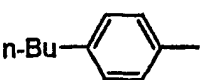
实施 例编 号	化 合 物 编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
31	A-31	Bn		S	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
32	A-32	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.71 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.58 (m, 1H), 12.77 (br s, 1H).
33	A-33	Bn		R	2.76 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.86 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.18 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H).
34	A-34	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=5.1, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 8.14-8.23 (m, 4H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
35	A-35	Bn		S	2.74 (dd, J=9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 5H), 7.47 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.14-8.25 (m, 4H), 8.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
36	A-36	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.60 (m, 1H), 12.75 (br s, 1H).
37	A-37	Bn		R	0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H), 1.25-1.45 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.60 (br s, 1H)

表 6

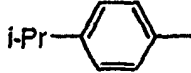
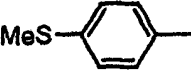
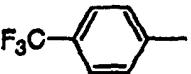
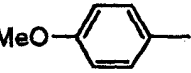
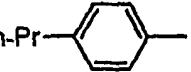
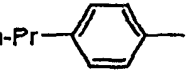
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
38	A-38	Bn		R	1.26 (d, J=6.6 Hz, 6H), 2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.98 (dt, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.12-7.22 (m, 5H), 7.50 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
39	A-39	Bn		R	2.56 (s, 3H), 2.75 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.21 (m, 5H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
40	A-40	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.34 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.63 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
41	A-41	Bn		R	2.74 (dd, J=9.8, 13.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 7H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.61 (d, J=9.2 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
42	A-42	Bn		R	0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.55-1.80 (m, 2H), 2.67 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.6 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4 Hz, 13.6 Hz, 2H), 3.97 (m, 1H), 7.05-7.30 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 13.50 (m, 1H)
43	A-43	Bn		S	0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.58-1.73 (m, 2H), 2.67 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.08-7.22 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.58 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)

表 7

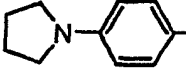
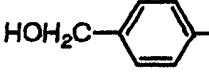
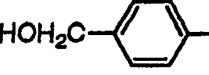
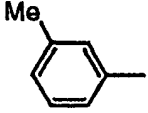
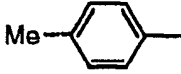
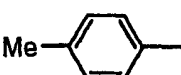
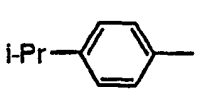
实施例编号	化合物编号	R ³	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
44	A-44	Bn		R	1.90-2.10 (m, 4H), 2.74 (dd, J=9.8, 13.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.10-3.50 (m, 4H), 3.96 (m, 1H), 6.69 (d, J=9.2 Hz, 2H), 7.05-7.25 (m, 5H), 7.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.17 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.58 (d, J=8.6 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
45	A-45	Bn		R	2.75 (dd, J=10.2, 13.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=5.4, 8.7 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.08-7.24 (m, 5H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
46	A-46	Bn		S	2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.62 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.85 (br s, 1H)
47	A-47	Bn		R	2.44 (s, 3H), 2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.98 (dt, J=4.5, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 2H), 8.18-8.24 (m, 2H), 8.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
48	A-48	Me		R	1.21 (d, J=7.0 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.70 (m, 1H)
49	A-49	Me		S	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.42 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.44 (br s, 1H), 12.73 (br s, 1H)
50	A-50	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 7.49 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)

表 8

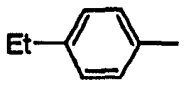
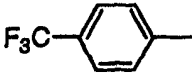
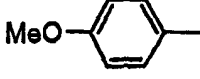
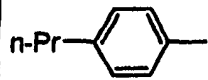
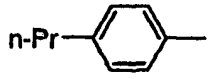
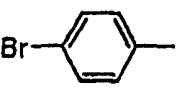
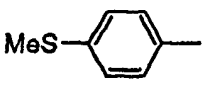
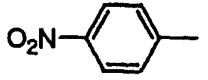
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
51	A-51	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.71 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.00-8.08 (m, 4H), 8.37 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H)
52	A-52	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.33 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.40 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.05 (m, 1H), 12.60 (m, 1H)
53	A-53	Me		R	1.21 (dd, J=7.4 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 7.16 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=9.2 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
54	A-54	Me		R	0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.88 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (m, 1H), 12.70 (br s, 1H)
55	A-55	Me		S	0.92 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.57-1.72 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.87 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.47 (m, 1H), 12.74 (br s, 1H)
56	A-56	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.13-8.21 (m, 2H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
57	A-57	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
58	A-58	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.89 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 8.34-8.42 (m, 4H), 8.43-8.54 (m, 3H), 12.71 (br s, 1H)

表 9

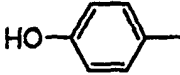
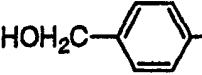
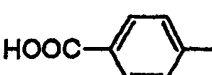
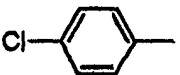
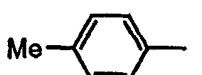
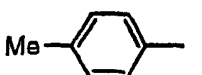
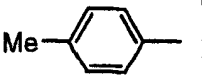
实施例编号	化合物编号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
59	A-59	Me		R	1.21 (d, J=6.9 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.91-7.98 (m, 2H), 8.04 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 10.21 (br s, 1H), 12.67 (br s, 1H)
60	A-60	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 5.40 (br s, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
61	A-61	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.89 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.17 and 8.24 (ABq, J=8.7 Hz, 4H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.70-12.30 (br s, 2H)
62	A-62	CH ₂ CH ₂ SMe		R	1.69-1.96 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.04 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.50 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H)
63	A-63	CH ₂ CH ₂ SMe		R	1.69-1.97 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.26-2.51 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.02 (t, J=7.8 Hz, 4H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.50 (m, 1H), 12.78 (br s, 1H)
64	A-64	4-OH-Ph		R	2.42 (s, 3H), 4.84 (m, 1H), 6.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.86 (m, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.88 (br s, 1H)
65	A-65	4-OH-Ph		R	1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.72 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.85 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 9.41 (s, 1H), 12.84 (m, 1H)
66	A-66	H			2.41 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.78 (br s, 1H)

表 10

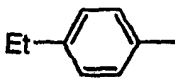
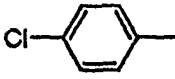
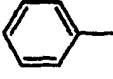
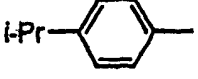
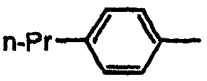
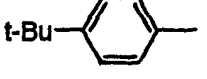
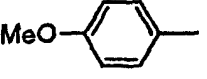
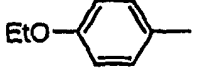
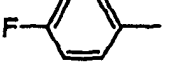
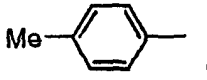
实施例编号	化合物编号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
67	A-67	H			1.24 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.72 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.62-3.72 (m, 2H), 7.46 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H)
68	A-68	H			3.77 (d, J=4.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.38 (d, J=8.4 Hz, 2H), 12.63 (br s, 1H)
69	A-69	H			3.70 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.10-8.15 (m, 4H), 8.38 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.38 (d, J=5.4 Hz, 1H), 12.74 (br s, 1H)
70	A-70	H			1.26 (d, J=6.9 Hz, 6H), 3.00 (m, 1H), 3.70 (d, J=5.1 Hz, 2H), 7.46-7.51 (m, 2H), 8.01-8.09 (m, 4H), 8.33-8.41 (m, 3H), 12.72 (br s, 1H)
71	A-71	H			0.92 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 2.66 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.60-3.75 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.40 (m, 1H), 12.70 (m, 1H)
72	A-72	H			1.34 (s, 9H), 3.70 (d, J=5.4 Hz, 2H), 7.61-7.67 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 4H), 8.34-8.41 (m, 3H), 12.73 (br s, 1H)
73	A-73	H			3.70 (d, J=5.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.13-7.19 (m, 2H), 8.02-8.08 (m, 4H), 8.33-8.41 (m, 3H), 12.70 (br s, 1H)
74	A-74	H			1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 3.71 (d, J=5.7 Hz, 2H), 4.14 (q, J=7.2 Hz, 2H), 7.11-7.18 (m, 2H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.33-8.41 (m, 3H), 12.72 (br s, 1H)
75	A-75	H			3.69 (s, 2H), 7.47 (t, J=8.7 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.18 (d, J=9.3 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.75 (br s, 1H)
76	A-76	Indol-3-yl methyl		R	2.42 (s, 3H), 2.86 (dd, J=9.3, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)

表 11

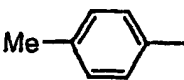
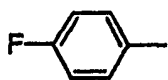
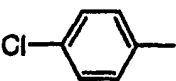
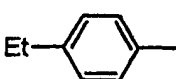
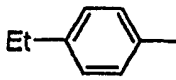
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
77	A-77	Indol-3- yl methyl	Me- 	S	2.42 (s, 3H), 2.86 (dd, J=9.3, 14.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.03-7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
78	A-78	Indol-3- yl methyl	F- 	R	2.86 (dd, J=9.6, 14.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.5, 14.7 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.62 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.16-8.23 (m, 2H), 8.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.75 (br, 1H)
79	A-79	Indol-3- yl methyl	Cl- 	R	2.86 (dd, J=9.9, 14.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J=4.2, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.02-7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.55 (m, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.80 (br s, 1H)
80	A-80	Indol-3- yl methyl	Et- 	R	1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.73 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, J=9.6, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.4, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.82-6.90 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.75 (br, 1H)
81	A-81	Indol-3- yl methyl	Et- 	S	1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.73 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.86 (dd, J=9.3, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.8, 14.1 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.48 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.06 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.53 (m, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.86 (br s, 1H)

表 12

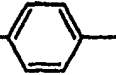
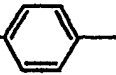
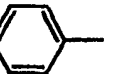
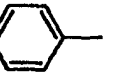
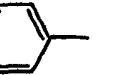
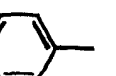
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
82	A-82	Indol-3- yl methyl	n-Pr- 	S	0.93 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.59-1.74 (m, 2H), 2.68 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.86 (dd, J=9.9, 14.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.1, 14.1 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 6.83-7.02 (m, 2H), 7.04-7.13 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.46 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=7.8 Hz, 2H), 8.51 (d, J=7.2 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H)
83	A-83	Indol-3- yl methyl	n-Bu- 	R	0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.28-1.41 (m, 2H), 1.57-1.67 (m, 2H), 2.69 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.87 (dd, J=9.0, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.1, 14.7 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 6.86-6.89 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H)
84	A-84	i-Bu	Me- 	R	0.75 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.98-8.06 (m, 4H), 8.33-8.39 (m, 2H), 8.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.64 (br s, 1H)
85	A-85	i-Bu	Me- 	S	0.74 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.01 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.45 (m, 1H), 12.60 (br, 1H)
86	A-86	i-Bu	F- 	R	0.75 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.14-8.22 (m, 2H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
87	A-87	i-Bu	Cl- 	R	0.75 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 7.67-7.73 (m, 2H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.10-8.16 (m, 2H), 8.34-8.40 (m, 2H), 8.47 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)

表 13

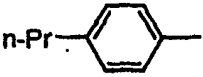
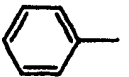
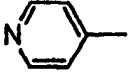
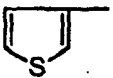
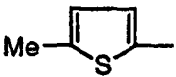
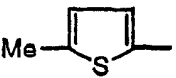
实施例编号	化合物编号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
88	A-88	i-Bu		S	0.75 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.38-1.48 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.65 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.67 (t, J=7.5 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.03 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.45 (m, 1H), 12.61 (br, 1H)
89	A-89	4-OH-Bn		R	2.62 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.87 (d, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 6.52 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.14-8.25 (m, 4H), 8.54 (d, J=8.7 Hz, 1H), 9.12 (br s, 1H), 12.76 (br s, 1H)
90	A-90	4-OH-Bn		R	2.62 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.86 (br s, 1H), 6.52 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54-7.71 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11-8.15 (m, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.53 (br s, 1H), 9.12 (s, 1H), 12.78 (br s, 1H)
91	A-91	i-Pr		R	0.75-0.85 (m, 6H), 1.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 7.99-8.00 (m, 4H), 8.38-8.50 (m, 3H), 8.82 (d, J=6.2 Hz, 2H), 12.45 (m, 1H)
92	A-92	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.61 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 7.82 (dd, J=3.0, 5.1 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 3H), 8.40 (dd, J=1.2, 3.0 Hz, 1H), 12.63 (br s, 1H)
93	A-93	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.61 (dd, J=6.6, 7.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.72 (dd, J=1.5, 3.6 Hz, 1H), 8.00-8.06 (m, 2H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
94	A-94	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.60 (dd, J=6.3, 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 12.66 (br, 1H)

表 14

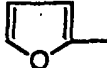
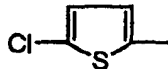
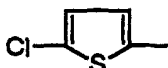
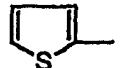
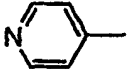
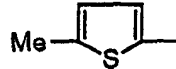
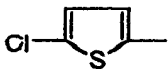
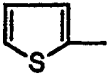
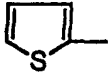
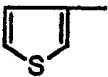
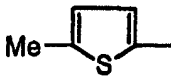
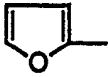
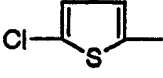
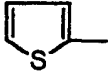
实施 例编 号	化合 物编 号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
95	A-95	i-Pr		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=5.1, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=1.8, 3.3 Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.38 (dd, J=0.6, 3.3 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 8.06 (dd, J=0.6, 1.8 Hz, 1H), 8.15-8.21 (m, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
96	A-96	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.60 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 8.29-8.39 (m, 3H), 12.63 (br s, 1H)
97	A-97	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 3.60 (dd, J=6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H)
98	A-98	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 14.1 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.4, 14.1 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.21 (m, 5H), 7.31 (dd, J=3.6, 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.93 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.84 (br s, 1H)
99	A-99	Bn		R	2.74 (dd, J=9.2, 13.6 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=5.0, 13.6 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.80 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J=5.8 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.62 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.2 Hz, 2H), 12.80 (m, 1H)
100	A-100	Bn		R	2.56 (s, 3H), 2.74 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=4.8, 9.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.08-7.21 (m, 5H), 7.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.75-7.81 (m, 2H), 8.13-8.20 (m, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.83 (br s, 1H)
101	A-101	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=4.8, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=5.1, 9.0 Hz, 1H), 7.07-7.21 (m, 5H), 7.37 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.79 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 2H), 8.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)

表 15

实施例编号	化合物编号	R ²	R ⁵	*	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
102	A-102	Me		R	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.32 (dd, J=3.6, 4.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
103	A-103	Me		S	1.21 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.32 (dd, J=3.6, 5.1 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=1.2, 3.6 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=1.2, 5.1 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H), 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
104	A-104	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.67 (dd, J=1.2, 4.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=3.3, 4.8 Hz, 1H), 8.02-8.08 (m, 2H), 8.32-8.38 (m, 2H), 8.40 (dd, J=1.2, 3.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
105	A-105	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 2.56 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.30-8.37 (m, 2H), 8.49 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.71 (br s, 1H)
106	A-106	Me		R	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.88 (m, 1H), 6.81 (dd, J=1.5, 3.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=0.9, 3.3 Hz, 1H), 8.02-8.07 (m, 3H), 8.31-8.38 (m, 2H), 8.48 (d, J=7.2 Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H)
107	A-107	Me		R	1.20 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.36 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
108	A-108	Indol-3-yl methyl		R	2.86 (dd, J=9.6, 14.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=4.8, 14.4 Hz, 1H), 3.95 (dt, J=4.2, 9.0 Hz, 1H), 6.85-6.91 (m, 2H), 7.05 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.92-7.98 (m, 4H), 8.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H)

测试例 1: MMP 的分离与纯化

MMP-2 购自 Calbiochem-Novabiochem International, Inc.

MMP-9 购自 Calbiochem-Novabiochem International, Inc.

利用人骨髓 cDNA(市售)通过 PCR 对 MMP-8 的催化结构域
5 (⁹⁹Phe ~ ²⁶²Gly)进行扩增。将其克隆于大肠杆菌表达载体,即包含 His
标记序列和肠激酶消化位点的 pTrc99A 上,通过加入 IPTG(异丙基-
β-D-硫代吡喃半乳糖苷)诱导表达,得到不溶性成分(Thau F. Ho, M.
Walid Qoronfleh, Robert C. Wahl, Trica A. Pulvino, Karen J. Vavra, Joe
Falvo, Tracey M. Banks, Patricia G. Brake 和 Richard B. Ciccarelli: Gene
10 expression, purification and characterization of recombinant human
neutrophil collagenase, Gene 146, (1994) 297-301, 对其中所述方法稍
加改动进行制备)。通过常规技术将所述不溶性成分溶于变性剂(6M
脲)中,通过金属螯合层析分离,从其中分离出 MMP-8。接下来,通
过透析除去变性剂(6M 脲),同时进行酶的重折叠,得到活化 MMP-8。

15

测试例 2: 各种 MMP 的酶抑制活性的测定方法

MMP 的酶活性测定法根据 “C.Graham Knight, Frances
Willenbrock 和 Gillian Murphy: A novel coumarin-labelled peptide for
sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases: FEBS
20 LETT., 296, (1992), 263-266” 中所述方法进行。底物(MOCac-
Pro-Leu-Gly-Leu-A₂Pr(DNP)-Ala-Arg-NH₂)购自日本 Peptide Institute,
Inc. Osaka。对于 1 种化合物(抑制剂),进行如下 4 种分析。

- (A) 底物(合成底物)、酶(MMPs)、抑制剂
- (B) 底物(合成底物)、抑制剂
- 25 (C) 底物(合成底物)、酶(MMPs)
- (D) 底物(合成基质)

分别对其进行荧光强度测定,通过下式求出抑制%。

$$\text{抑制}\% = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC₅₀表示抑制%为 50%时的浓度。

由上述方法测定的抑制活性见表 16。

表 16

化合物编号	MMP-2 (nM)	MMP-8 (nM)	MMP-9 (nM)
A-1	30	>1000	470
A-2	53	>1000	>1000
A-3	15	775	384
A-4	26	>1000	190
A-5	30	610	>1000
A-6	50	>1000	>1000
A-7	8	>1000	78
A-8	51	>1000	479
A-9	18	>1000	566
A-10	65	>1000	>1000
A-93	6	88	47

5 测试例 3: 采用路易斯小鼠肺癌的人工肺转移进行抗肿瘤效果评估的方法

10 将路易斯肺癌细胞(4×10^5 个)移植到 BDF1 小鼠的尾静脉内, 之后将试验化合物悬浮于载体(0.5%甲基纤维素水溶液)中, 口服给予小鼠, 癌移植前后共计给予 5 次(-4、1、24、48 和 72 小时)。化合物的剂量为 20 和 200 mg/kg 或者 2 和 20 mg/kg。在癌移植后第 14 日进行解剖, 用肺内形成的集落数作为指标来评估有效性。用以下化合物(B-1)作为对照化合物。结果见表 17。

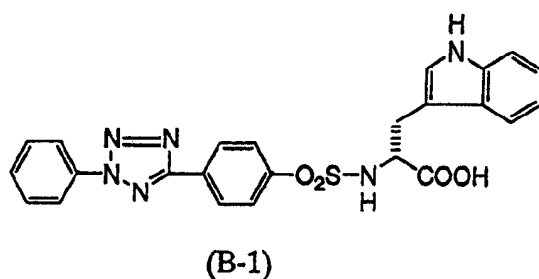


表 17

测试例 编号	化合物 编号	用量 (mg/kg)	肺集落数 (平均值 $\pm$ SD)	抑制率 (%)
3-1	对照	-	42.8 ± 12.7	0
	B-1	20	26.5 ± 19.5	38
	B-1	200	$23.0 \pm 7.6^*$	46
	A-1	20	$20.2 \pm 13.3^*$	53
	A-1	200	$13.3 \pm 11.8^{**}$	69
	A-4	20	$19.2 \pm 9.4^{**}$	55
	A-4	200	$23.3 \pm 12.8^*$	46
	A-7	20	$18.8 \pm 6.9^{**}$	56
	A-7	200	$21.7 \pm 9.6^{**}$	49
	A-8	20	$18.8 \pm 11.4^{**}$	56
	A-8	200	$15.7 \pm 5.5^{**}$	63
	A-10	20	$24.5 \pm 7.8^*$	43
	A-10	200	25.2 ± 17.0	41
3-2	对照	-	55.2 ± 13.6	0
	B-1	20	$34.8 \pm 14.5^*$	37
	B-1	200	38.3 ± 20.7	31
	A-2	20	34.8 ± 19.5	37
	A-2	200	$30.2 \pm 13.9^*$	45
	A-5	20	41.8 ± 22.5	24
	A-5	200	$34.8 \pm 12.1^*$	37
	A-6	20	40.8 ± 13.5	26
	A-6	200	$24.0 \pm 9.7^{**}$	57
	A-9	20	$38.7 \pm 5.8^*$	30
	A-9	200	$27.0 \pm 9.7^{**}$	51
3-3	对照	-	61.8 ± 7.9	0
	B-1	2	53.5 ± 18.5	14
	B-1	20	$37.5 \pm 13.0^{**}$	39
	A-93	2	$36.3 \pm 9.2^{**}$	41
	A-93	20	$30.8 \pm 10.8^{**}$	50

表 16 显示出试验化合物能选择性抑制 MMP-2。

表 17 显示出试验化合物对癌细胞的转移和增殖呈现出明显的抑制作用。

5 制剂例

制剂例 1

采用下列组分制备颗粒剂。

组分	式(I)代表的化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	玉米淀粉	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

10 将式(I)代表的化合物和乳糖过 60 目筛。将玉米淀粉过 120 目筛。通过 V 型混合机将它们混合。向该混合物中加入 HPC-L(低粘度羟丙基纤维素)水溶液, 将得到的混合物捏合、制粒(挤出制粒, 孔径 0.5-1 mm), 干燥。将得到的干燥颗粒通过旋转筛(12/60 目)筛分, 得到颗粒剂。

制剂例 2

15 采用下列组分制备充填胶囊的粉末剂。

组分	式(I)代表的化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
	玉米淀粉	10 mg
	硬脂酸镁	1 mg
		100 mg

将式(I)代表的化合物和乳糖过 60 目筛。将玉米淀粉过 120 目筛。通过 V 型混合机将这些组分与硬脂酸镁混合。将 10 倍的 100 mg 粉末装填入 5 号硬明胶胶囊中。

制剂例 3

采用下列组分制备充填胶囊的颗粒剂。

组分	式(I)代表的化合物	15 mg
	乳糖	90 mg
	玉米淀粉	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

- 5 将式(I)代表的化合物和乳糖过 60 目筛。将玉米淀粉过 120 目筛。混合后，向该混合物中加入 HPC-L 溶液，将得到的混合物捏合，制粒，干燥。将得到的干燥颗粒整粒，然后将 150 mg 装填入 4 号硬明胶胶囊中。

制剂例 4

采用下列组分制备片剂。

组分	式(I)代表的化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微晶纤维素	30mg
	CMC-Na	15mg
	硬脂酸镁	5mg
		150mg

- 10 将式(I)代表的化合物、乳糖、微晶纤维素和 CMC-Na(羧甲基纤维素钠盐)过 60 目筛，然后混合。将得到的混合物与硬脂酸镁混合，得到用于压片的混合粉末。将该混合粉末压制成 150mg 的片剂。

工业应用

- 15 本发明的具有噁二唑环的磺酰胺衍生物对金属蛋白酶，尤其是 MMP-2 具有抑制活性，可用作癌的治疗或预防剂。